

## 微生物黄色素的研究进展

周波<sup>1\*</sup> 吴吉林<sup>2</sup> 朱明军<sup>3</sup> 梁世中<sup>3</sup> 钟海雁<sup>1</sup> 林亲录<sup>1</sup>

(1. 中南林业科技大学食品科学与工程学院 湖南 长沙 410004)

(2. 吉首大学城乡资源与规划学院 湖南 张家界 427000)

(3. 华南理工大学生物科学与工程学院 广东 广州 510006)

**摘要:** 对来源于微生物的天然黄色素的研究进行了详细概述, 尤其对红曲黄色素的生产、安全性以及黄色素的合成代谢机理研究进行了详细论述, 最后对红曲黄色素的应用前景及其未来研究重点进行了展望, 并对研究中存在的问题进行了分析。

**关键词:** 微生物, 天然黄色素, 红曲黄色素, 合成代谢机理

## Advances on Yellow Pigments from Microorganism

ZHOU Bo<sup>1\*</sup> WU Ji-Lin<sup>2</sup> ZHU Ming-Jun<sup>3</sup> LIANG Shi-Zhong<sup>3</sup>  
ZHONG Hai-Yan<sup>1</sup> LIN Qin-Lu<sup>1</sup>

(1. School of Food Science and Engineering, Central South University of Forestry and Technology, Changsha, Hunan 410004, China)

(2. College of Resources and Planning Sciences, Jishou University, Zhangjiajie, Hunan 427000, China)

(3. School of Bioscience and Bioengineering, South China University of Technology, Guangzhou, Guangdong 510006, China)

**Abstract:** The research of natural yellow pigments from microorganism has been reviewed in this paper, such as the safety and the metabolic mechanism of *Monascus* yellow pigments, the process controlling for *Monascus* yellow pigments production and so on. The application prospects and research emphases of *Monascus* yellow pigment have been discussed; the question in researching of *Monascus* yellow pigments also has been analyzed.

**Keywords:** Microorganism, Natural yellow pigments, *Monascus* yellow pigments, Metabolic mechanism

食品的质量除营养价值和卫生安全性外, 还包括颜色、风味和质地。其中食品的颜色是鉴别食品质量优劣的一项重要感官指标。因此, 食品着色剂的种类、特性及其在加工和贮藏过程中如何保持食品的天然颜色, 防止颜色变化, 是食品化学中值得重视的问题。

食用色素按其来源可分为天然色素和合成色素两部分。近年来, 由于毒性问题, 某些合成色素的应

用受到了限制, 尤其是在苏丹红事件发生后, 世界各国对食品安全的管理体系和法规进一步完善, 通过立法制定严格的强制性技术法规<sup>[1]</sup>。如日本于2006年正式实行《食品中残留农业化学品肯定列表制度》, 大幅提高了进口农产品的规格要求, 大部分有毒的化学合成色素被淘汰<sup>[2]</sup>。与合成色素相比, 天然色素最大的优点是安全性相对较高, 具有天然和健康效应, 并且能赋予食品许多新功能。世界天然

色素市场正在以两倍于人工合成色素的速度快速增长, 将具有广阔的市场前景。在食品着色剂方面, 黄色素是一类主要的食用色素, 国内天然黄色素市场需求量每年占色素总需求量的 60%以上, 加之国外市场的大量需求, 天然黄色素呈现出供不应求的势头, 故食用黄色素的开发研究具有广阔的前景及经济潜力<sup>[3]</sup>。

现今生产天然黄色素的方法主要有抽提法和微生物发酵法, 通过抽提法生产的黄色素主要有栀子黄色素<sup>[4]</sup>、红花黄色素<sup>[5-6]</sup>、姜黄色素<sup>[7-9]</sup>、玉米黄色素<sup>[10-11]</sup>、桔皮黄色素<sup>[12]</sup>和南瓜黄色素等<sup>[13]</sup>。这种生产方法主要是从植物里抽提, 受季节影响很大, 且抽提过程中引入了有机试剂, 成本较高。微生物发酵方法生产天然黄色素不受季节影响, 成本较低, 转化率高, 且基本安全无毒, 发展前景十分广阔。但由于菌种资源缺乏, 到目前为止, 通过微生物发酵生产黄色素的相关研究报道较少<sup>[14-17]</sup>。红曲霉菌本身安全性较高, 而且红曲霉菌不仅产红色素, 也产黄色素, 红曲黄色素的蛋白着色能力很强, 热稳定性好, 因此受到科研工作者的关注<sup>[14-17]</sup>。本文就来源于微生物的天然黄色素的研究进行详细论述。

## 1 微生物来源的黄色素

现在发现能合成代谢黄色素的微生物资源比较少, 且只有日本实现了一种微生物黄色素(红曲黄色素)的商品化生产<sup>[18]</sup>。泰国在红曲黄色素方面的研究较多, 已经达到中试研究阶段, 但据证实还没实现工业化生产<sup>[14-17]</sup>, 而其他的都处于实验室研究阶段<sup>[19-20]</sup>。

Shinichi Takaichi 等从专性的化能无机自养性硫氧化的嗜碱性细菌的产物中分离出 2 种新的膜被黄色素 Natronochrome 和 Chloronatronochrome<sup>[21]</sup>, 这 2 种黄色素都是含有苯基团的不饱和和脂肪酸, 其化学结构见图 1。

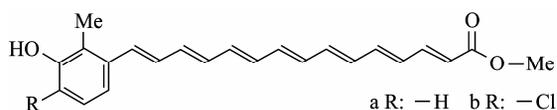


图 1 Natronochrome 和 Chloronatronochrome (R=Cl) 的化学结构

Fig. 1 Chemical structure of natronochrome (R=H) and chloronatronochrome (R=Cl)

W. Thomas Shier 等研究证明, *Aspergillus xavus* 能合成代谢一种具有葱醌结构的黄色素(可以作为纺织染料), 其合成代谢途径与黄曲霉毒素相关, 从而可以通过此黄色素的产量关系来经验性的监测黄曲霉毒素的代谢情况<sup>[22]</sup>。

Sophie Eisenbarth 等从泥土中分离到一株黏菌 *Physarum polycephalum*, 它能以亮氨酸作为前体物质, 合成代谢一种对光敏感的黄色素 Chrysophysarin, 其化学结构见图 2<sup>[23]</sup>。

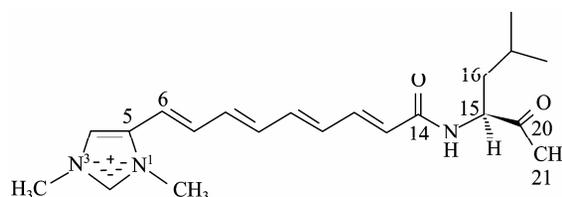


图 2 Chrysophysarin 的化学结构

Fig. 2 Chemical structure of chrysophysarin

Yuka Misono 等从黏菌 *Physarum rigidum* 的代谢产物中分离出 3 种黄色素<sup>[24]</sup>, 其化学结构见图 3。另外, 中国学者郑晓冬从土壤中分离出一株产水溶性黄色素的霉菌<sup>[25]</sup>。

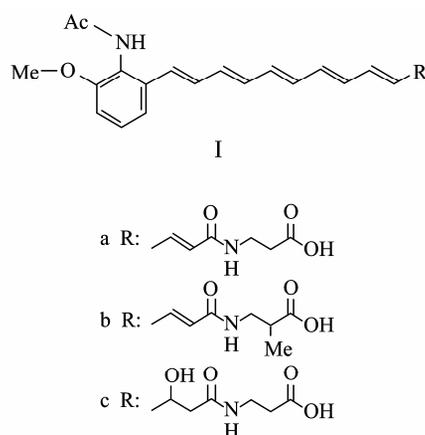


图 3 来源于 *Physarum rigidum* 黄色素的化学结构

Fig. 3 Chemical structure of yellow pigments from *Physarum rigidum*

## 2 红曲霉菌合成代谢的黄色素

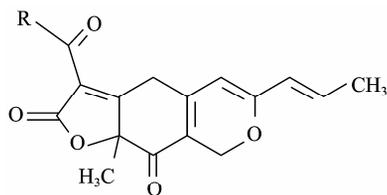
红曲霉菌合成代谢的黄色素在日本已经实现工业化生产, 可能基于商业原因, 相关的研究报道非常少<sup>[26]</sup>。由于菌种的原因, 国内的相关研究报道就更少, 华南理工大学对此进行了一定的研究<sup>[27-31]</sup>。

## 2.1 红曲黄色素的发酵控制

红曲发酵历史悠久, 发酵过程非常复杂, 对其过程控制研究得非常多, 不同的发酵方式得到的发酵产物种类及其生理代谢活性完全不一样<sup>[32-34]</sup>。但关于红曲黄色素发酵控制研究的相关报道较少<sup>[14,16-17]</sup>。目前对红曲的研究主要集中在红曲中的生物活性代谢成分种类如莫纳可林 K<sup>[33-36]</sup>和二氢莫纳可林<sup>[37]</sup>的研究、红曲色素的功能性作用研究<sup>[39-40]</sup>、如何控制有毒物质桔霉素的合成代谢以及无或低桔霉素合成代谢能力且高产量目标代谢产物的红曲菌种的选育<sup>[30]</sup>。

## 2.2 红曲霉菌合成代谢黄色素的种类

红曲霉菌在生长过程中产生的红曲色素是次级代谢产物, 属于聚酮类色素, 其中有 6 种成分, 各成分结构相近, 略有差异<sup>[40]</sup>, 一般包括 3 种颜色(红色、橙色和黄色), 其中黄色素结构如图 4 所示。



安卡红曲黄素 Ankaflavin: R = C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>  
红曲素 Monascin: R = C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>

图 4 安卡红曲黄素和红曲素的化学结构图

Fig. 4 Chemical structure of ankaflavin and monascin

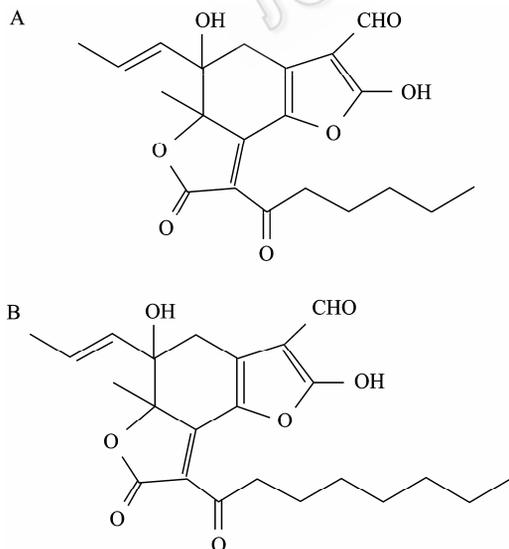


图 5 Xanthomonasin A 和 Xanthomonasin B 的化学结构图

Fig. 5 Chemical structure of xanthomonasin A and xanthomonasin B

Note: A: Xanthomonasin A; B: Xanthomonasin B.

日本 Yaegaki Bio-industry 公司生产的红曲黄色素产品是 Xanthomonasin A 和 Xanthomonasin B 的混合物, 其化学结构见图 5<sup>[26]</sup>。

泰国学者通过红外光和核磁共振分析, 对红曲霉 *Monascus kaoliang* KB20M10.2 合成代谢的两种黄色素 Monascusone A 和 Monascusone B 进行结构推导, 推导的结构式见图 6<sup>[41]</sup>。

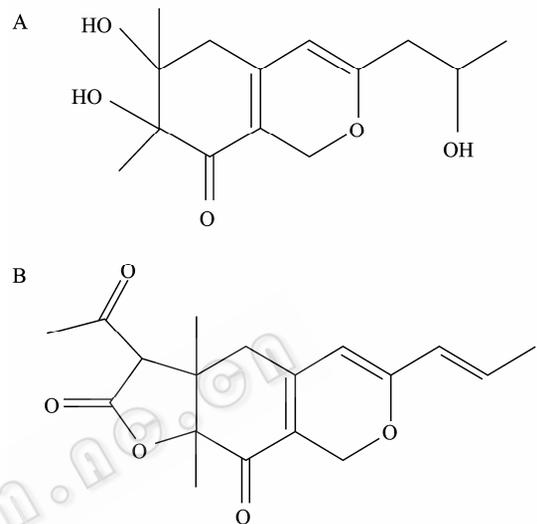


图 6 Monascusone A 和 Monascusone B 的化学结构图

Fig. 6 Chemical structure of monascusone A and monascusone B

Note: A: Monascusone A; B: Monascusone B.

由上可知, 同样的红曲霉菌株经过菌种选育后可以得到不同的红曲黄色素, 这也说明红曲霉菌色素合成代谢途径是非常复杂的。

## 2.3 红曲黄色素的代谢形成机理

关于红曲色素的合成代谢机理, 学者提出了各种假设, 至今还没有公认的理论。Carels 和 Shepherp 认为这几种色素都是由红曲橙色素经化学反应转化得来的<sup>[42]</sup>, 从红曲色素的结构式可以看出红曲黄色素是由红曲橙色素还原而来, 通过红曲橙色素的吡喃酮中的 -O- 转变成 -NH- 从而得到红曲红色素, 红曲色素的合成代谢途径如图 7 所示。因为红斑玉红胺与红曲玉红素的质谱行为差异可以由基峰离子来确定, 如果能够将红曲色素中的橙色素与其他色素分离开, 对其理化性质加以研究, 不仅有助于验证红曲红、黄色素合成的假设, 而且有助于人们对红曲各色素有进一步的认识。

有研究表明, 辛酸通过酯化作用结合在生色团

上合成红曲玉红素, 己酸和生色团酯化合成红斑红曲素<sup>[43]</sup>。这两种红曲橙色素通过异构转化生成相应的两种红曲黄色素(安卡红曲黄色素和红曲素)。而红曲红色素(红斑玉红胺和红斑红曲胺)可以通过红曲橙色素与  $\text{NH}_3$  单位的氨基化作用合成<sup>[44]</sup>。所有的这些红曲色素都是醇溶性的胞内色素, 当它们和氨基酸一个  $-\text{NH}_2$  单位结合后合成的复合色素 Glutarylmonascorubrine 和 Glutarylrubropunctatine 则是水溶性的, 最终分泌到培养基中<sup>[45-46]</sup>。

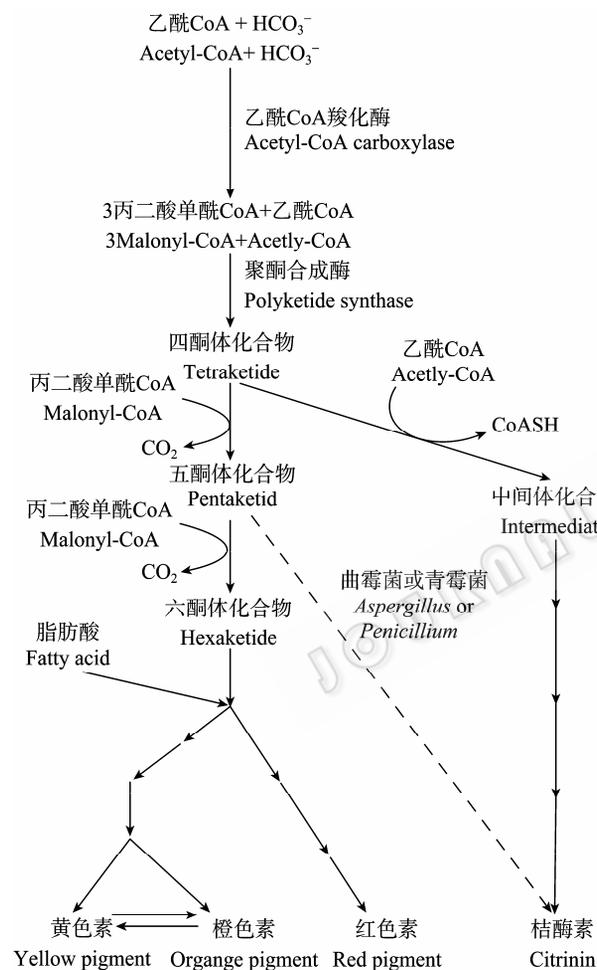


图7 红曲色素的合成代谢途径

Fig. 7 Metabolic pathway of *Monascus* pigments

泰国学者 Yongsmit 通过对 *Monascus kaoliang* KB20M10.2 合成代谢的黄色素 Monascusone A 和 Monascusone B 的结构式进行研究, 发现 Monascusone A 与红曲素的 6 位 H 和 7 位 H 在旋光性上具有相似性, 根据此特性推导出 Monascusone A 与 Monascusone B 的合成代谢途径, 从而得知红曲色素的发色基团是由醋酸盐和丙二酸通过生化酶

缩聚合成, 而侧链基团是通过中链脂肪酸合成途径合成<sup>[41]</sup>。进而可以推测, Monascusone A 通过脱水、酯化反应可以合成红曲素。对黄色素 Monascusone B 通过光谱分析得知它除了侧链的脂肪烃基团不同外, 与红曲素在结构与旋光性上十分相似, 这就意味着 Monascusone B 与红曲素有相同的立体光化学结构, 由此推导出 Monascusone B 的合成代谢途径是由 Monascusone A 脱水后与两分子的醋酸盐缩聚物发生酯化反应合成。

从以上得知, 不同的红曲黄色素其合成代谢途径是不一样的, 但因为红曲黄色素都属于聚酮化合物, 其共有的合成代谢途径为聚酮合成途径。

## 2.4 红曲黄色素安全性

随着红曲的应用范围越来越广, 人们对其安全性的研究也逐渐深入。对于红曲黄色素的安全性, 有研究者进行了一系列的研究。

在小鼠模型中, 红曲素能减少因过氧化硝酸或紫外诱变导致皮肤癌的出现几率<sup>[47]</sup>。有研究者发现红曲素及其衍生物对小鼠 T 细胞有免疫抑制作用<sup>[48]</sup>, 并且红曲素是一种肿瘤化学抑制剂<sup>[47]</sup>, 红曲素结构类似物对试验中所用的所有细胞株(如 HepG2)没有任何细胞毒性<sup>[48]</sup>。安卡红曲黄色素对人类肿瘤细胞株 HepG2 和 A549 的半致死率基本一样(IC<sub>50</sub> 为 15 mg/L), 其原因主要是引起细胞凋亡, 然而试验表明同样浓度的安卡红曲黄色素对正常细胞 MRC-5 和 WI-38 没有毒性<sup>[48]</sup>。在对 *Monascus kaoliang* KB20M10.2 合成代谢的黄色素 Monascusone A 的生物活性研究中发现, 该黄色素对疟原虫、肺结核杆菌和白色假丝酵母不表现出抑菌性, 对 BC 细胞和 KB 细胞不表现出细胞毒性<sup>[48-49]</sup>。这些研究结果表明红曲黄色素及其衍生物不具有生物毒性, 这也是几千年来红曲色素能够广泛应用于食品加工行业的原因之一。

红曲色素作为天然色素, 一直以来被认为安全性较高, 已被证明不含黄曲霉毒素, 而且经过急性毒性试验、安全性毒性试验和慢性毒性试验都证明其无毒, 也无致突变作用<sup>[50]</sup>。但红曲霉菌能合成代谢真菌有毒物质桔霉素是已经被证实的, 几乎所有的红曲霉菌株都能合成代谢桔霉素, 只是合成代谢能力的高低不同而已<sup>[34,51-52]</sup>。桔霉素是一种对肝和肾有毒性的化学物质<sup>[53-56]</sup>, 能使肝细胞转型从而影

响 NIH-3T3 细胞,也能引起鸡胚胎畸形<sup>[58-59]</sup>。红曲黄色素尽管本身安全性高,但红曲黄色素混合的桔霉素量的多少也是一个必须引起重视的问题。所以降低红曲产品中的桔霉素是科研工作者一个研究的热点<sup>[51,59]</sup>。国外微生物学家已从菌种选育、发酵工艺条件的优化及利用基因工程技术改造红曲霉菌种等方面进行了大量的工作<sup>[34,60-63]</sup>。

所以为了保证红曲黄色素作为食品色素的绝对安全,还得选育出高产黄色素且合成代谢桔霉素能力尚失或非常低的优良红曲霉菌株,或者在发酵工艺控制和黄色素提取工艺上进一步优化,降低或消除桔霉素。

### 3 红曲黄色素未来研究的展望

目前国内对于利用微生物发酵生产黄色素的相关文献报道较少<sup>[14-17,64]</sup>。国外生产红曲黄色素的公司主要是在日本,国内一些厂家有红曲黄色素商品出售,但其是通过化学催化把红曲红色素转变成黄色素,产品质量和产量不高,且在生产过程中引入了有机物质<sup>[65-68]</sup>。

所以未来红曲黄色素的研究开发应该主要集中在以下方面:(1) 不断开发,筛选出不产或低产桔霉素且高产黄色素的红曲菌种;(2) 进一步研究红曲黄色素提取与精制的方法,提高红曲黄色素的稳定性;(3) 深入研究红曲黄色素的合成代谢途径,了解其代谢机制,通过中间代谢产物来对红曲黄色素的合成代谢进行调控。

### 参 考 文 献

[1] 李晓双,王福海.谁来为我们的食品安全买单-对现行食品安全监管机制的思考与探索.中国动物保健,2007(8):52-54.  
 [2] 安洁,杨锐.日本食品安全技术法规和标准现状研究.中国标准化,2007(12):23-26.  
 [3] 林新华,李清禄.天然食用黄色素的制备与应用研究.福建医科大学学报,1997,31(1):37-39.  
 [4] 车双辉.栀子成分的开发研究进展.天然产物研究与开发,2002,14(5):57-59.  
 [5] 王会玲.红花黄色素的现代研究概述.中国中医药科技,1998,5(5):333-335.  
 [6] 许钢.天然红花黄色素稳定性研究.食品工业科技,

2000,21(1):16-18.  
 [7] 赵革平,沃兴德.姜黄素及其衍生物的抗氧化作用研究概况.浙江中医学院学报,1998,22(6):10-12.  
 [8] 罗红霞.姜黄素的提取及其含量测定研究进展.中国药业,2004,13(6):75-76.  
 [9] 唐课文.微波萃取吸附分离法提取姜黄素的研究.化工进展,2005,24(6):647-650.  
 [10] 段纯明.中心组合设计法优化玉米黄色素提取工艺.粮食与食品工业,2007,14(3):22-25.  
 [11] 黄新辉,李跟深,马淑惠,等.玉米黄色素的稳定性研究.化学与生物工程,2006,23(6):38-60.  
 [12] 李佑程,宋智娟,田宏现.橘皮黄色素提取工艺研究.食品与发酵工业,2002,21(11):28-32.  
 [13] 刘峥.天然南瓜黄色素的性能研究.广西科学,2004,11(1):58-60.  
 [14] Yongsmith B, Krairak S, Bavavoda R. Production of yellow pigments in submerged culture of a mutant of *Monascus* spp.. *J Ferment Bioeng*, 1994(78): 223-228.  
 [15] Yongsmith B, Kitprechavanich V, Chitradon L, et al. Color mutants of *Monascus* sp. Kb9 and their comparative glucoamylase on rice solid culture. *J Mol Catal B: Enzymatic*, 2000(10): 263-272.  
 [16] Somchai Krairak, Kouji Yamamura, Ryoichi Irie, et al. Maximizing yellow pigment production in fed-batch culture of *Monascus* sp.. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 2000, 90(4): 363-367.  
 [17] Yongsmith B, Tabloka T, Yongmanitchai W, et al. Culture conditions for yellow pigment formation by *Monascus* sp. KBIO grown in cassava medium. *World J Microbial Biotechnol*, 1993(9): 85-90.  
 [18] Martinkova L, Patakova Juzlova P, Kren V, et al. Biological activities of oligoketide pigments of *Monascus purpureus*. *Food Additive Contaminant*, 1999(16): 15-24.  
 [19] 唐秋琳,赵海,王忠彦,等.一株产黄色素红曲霉 *Monascus* HB-5 的生物学特性研究.食品科技,2006(7):47-51.  
 [20] 马美荣,方慧英,王正祥,等.红曲霉单产黄色素突变株的选育.微生物学通报,2001,28(4):66-69.  
 [21] Shinichi Takaichi, Takashi Maoka, Naoshige Akimoto, et al. Two novel yellow pigments natronochrome and chloronatronochrome from the natrono (alkali) philic sulfur-oxidizing bacterium *Thialkalivibrio versutus* strain ALJ 15. *Tetrahedron Letters*, 2004(45): 8303-8305.  
 [22] W Thomas Shier, Yanbin Lao, Terry WJ Steele, et al. Yellow pigments used in rapid identification of axatoin producing *Aspergillus* strains are anthraquinones associated with the axatoin biosynthetic pathway. *Bioorganic Chemistry*, 2005(33): 426-438.

- [23] Sophie Eisenbarth, Bert Steffan. Structure and biosynthesis of chrysophysarin A, a plasmodial pigment from the slime mould *Physarum polycephalum* (myxomycetes). *Tetrahedron*, 2000(56): 363–365.
- [24] Yuka Misono, Akira Ito, Jun Matsumoto, *et al.* Physarigins A-C, three new yellow pigments from a cultured myxomycete *Physarum rigidum*. *Tetrahedron Letters*, 2003(44): 4479–4481.
- [25] 郑晓冬, 王友永, 何国庆, 等. 用霉菌生产黄色色素的研究. *浙江农业大学学报*, 1994, **20**(12): 116.
- [26] Yii-Lih Lin, Teng-Hsu Wang, Min-Hsiung Lee, *et al.* Biologically active components and nutraceuticals in the *Monascus*-fermented rice: a review. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2008(77): 965–973.
- [27] Zhou Bo, Wang Ju-fang, Pu Yue-wu, *et al.* Optimization of culture medium for yellow pigments production with *Monascus anka* mutant using response surface methodology. *European Food Research and Technology*, 2009, **228**(6): 895–901.
- [28] 周波, 朱明军, 王菊芳, 等. 铵盐对红曲黄色素、红色素和橘霉素代谢生成的影响. *重庆工学院学报: 自然科学版*, 2009, **23**(1): 46–53.
- [29] 周波, 王菊芳, 吴振强, 等. 响应面法提高红曲黄色色素调. *华南理工大学学报: 自然科学版*, 2008, **36**(11): 91–95.
- [30] 周波, 杨玲, 崔思颖, 等. 高产红曲黄色素菌株的选育. *微生物学通报*, 2008, **35**(12): 1909–1914.
- [31] 周波, 浦跃武, 朱明军, 等. 氮源对红曲霉突变菌株产黄色素的影响. *现代食品科技*, 2008, **24**(2): 123–127.
- [32] Juzlova P, Martinkova L, Kren V. Secondary metabolites of the fungus *Monascus*: a review. *J Ind Microbiol*, 1996(16): 163–170.
- [33] Wong HC, Bau YS. Pigmentation and antibacterial activity of fast neutron-ray and X-ray-induced strains of *Monascus purpureus* Went. *Plant Physiol*, 1977(60): 578–581.
- [34] Blanc PJ, Laussac JP, Lebars J, *et al.* Characterization of monascidin A from *Monascus* as citrinin. *Int J Food Microbiol*, 1995(27): 201–213.
- [35] Endo A. Monacolin-K, a new hypocholesterolemic agent produced by a *Monascus* species. *J Antibiot*, 1979(32): 852–854.
- [36] Endo A. Monacolin-K, a new hypocholesterolemic agent that specifically inhibits 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase. *J Antibiot*, 1980(33): 334–336.
- [37] Akihisa T, Tokuda H, Yasukawa K, *et al.* Azaphilones, furanoisophthalides, and amino acids from the extracts of *Monascus pilosus*-fermented rice (red-mold rice) and their chemopreventive effects. *J Agric Food Chem*, 2005b(53): 562–565.
- [38] Yasukawa K, Akihisa T, Oinuma H, *et al.* Inhibitory effect of taraxastane-type triterpenes on tumor promotion by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate in two stage carcinogenesis in mouse skin. *Oncology*, 1996(53): 341–344.
- [39] Fabre CE, Santerre AL, Loret MO, *et al.* Production and food applications of the red pigments of *Monascus ruber*. *J Food Sci*, 1993(58): 1099–1110.
- [40] 李钟庆, 郭芳. 红曲菌的形态与分类学. 北京: 中国轻工业出版社, 2003: 2.
- [41] Jongrungruangchok, Kittakoop SP, Yongsmith B. Azaphilone pigments from a yellow mutant of the fungus *Monascus kaoliang*. *J Phytochemistry*, 2004(65): 2569–2575.
- [42] Carels M, Shepherd D. The effect of pH and amino acid on conidiation and pigment production of *Monascus major* ATCC 16362 and *Monascus rubiginosus* ATCC 16367 in submerged shaken culture. *Canadian Journal of Microbiology*, 1978(24): 1346–1357.
- [43] Hadfield JR, Holker SE. The biosynthesis of fungal metabolites, Part II, the  $\beta$ -oxo-lactone equivalents in rubropunctatin and monascorubrin. *J Chem Soc (C)*, 1967(5): 751–755.
- [44] Kurono M, Nakanishi K. Biosynthesis of monascorubrin and monascoflavin. *Chem Pharm Bull*, 1963(11): 359–362.
- [45] Wong H, PE Koehler. Production of red water-soluble monascus pigments. *J Food Sci*, 1998(48): 1200–1203.
- [46] Hajjaj H, Klæbe A, Blanc PJ, *et al.* Production and identification of N-glucosylrubropunctamine and N-glucosylmonascorubramine from *Monascus ruber* and the occurrence of electron donor-acceptor complexes in these red pigments. *Appl Environ Microbiol*, 1997(63): 2671–2678.
- [47] Akihisa T, Tokuda H, Ukiya M, *et al.* Anti-tumor initiating effects of monascin, an azaphilonoid pigment from the extract of *Monascus pilosus* fermented rice (red-mold rice). *Chem Biodivers*, 2005(2): 1305–1309.
- [48] Nan-Wei Su, Yii-Lih Lin, Min-Hsiung Lee, *et al.* Ankaflavin from *Monascus*-fermented red rice exhibits selective cytotoxic effect and induces cell death on Hep G2 cells. *J Agric Food Chem*, 2005(53): 1949–1954.
- [49] Martinkova L, Juzlova P, Vesely D. Biological-activity of polyketide pigments produced by the fungus *Monascus*. *J Appl Bacteriol*, 1995(79): 609–616.
- [50] 毛宁, 陈松生. 红曲霉有效生理活性物质及其应用. 中国调味品, 1995(4): 8–11.
- [51] You-Zhi Wang, Xiu-Lian Ju, Yu-Guang Zhou. The variability of citrinin production in *Monascus* type cultures. *Food Microbiology*, 2005(22): 145–148.
- [52] Blanc PJ, Loret MO, Gomam G. Production of citrinin by various species of *Monascus*. *Biotechnology Letters*, 1995, **17**(3): 291–294.
- [53] Krejci ME, Bretz NS, Koehler DA. Citrinin produces acute adverse changes in renal function and ultrastructure

- in pentobarbital anesthetized dogs without concomitant reductions in plasma. *Toxicology*, 1996(106): 167-177.
- [54] Chagas GM, Oliveira MBM, Campello AP, *et al.* Mechanism of citrinin-induced dysfunction of mitochondria. 2. Effect on respiration, enzyme-activities, and membrane-potential of liver-mitochondria. *Cell Biochem Funct*, 1992(10): 209-216.
- [55] Chagas GM, Oliveira MBM, Campello AP, *et al.* Mechanism of citrinin-induced dysfunction of mitochondria. 4. Effect on  $Ca^{2+}$  transport. *Cell Biochem Funct*, 1995(13): 53-59.
- [56] Ribeiro SMR, Chagas GM, Campello AP, *et al.* Mechanism of citrinin-induced dysfunction of mitochondria. V. Effect on the homeostasis of the reactive oxygen species. *Cell Biochem Funct*, 1997(15): 203-209.
- [57] Sabater-Vilar M, Maas RFM, Fink-Gremmels J. Mutagenicity of commercial *Monascus* fermentation products and the role of citrinin contamination. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*, 1999(444): 7-16.
- [58] Ciegler A, Vesonder RF, Jackson LK. Production and biological activity of patulin and citrinin from *Penicillium expansum*. *Appl Environ Microbiol*, 1977(33): 1004-1006.
- [59] Pisareva E, Savov V, Kujumdzieva A. Pigments and citrinin biosynthesis by fungi belonging to genus *Monascus*. *Zeitschrift Fur Naturforschung Ca J Biosci*, 2005(60): 116-120.
- [60] Blaine A, Pfeifer, Chaitan Khosla. Biosynthesis of polyketide in heterologous hosts. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2001, **65**(1): 106-118.
- [61] David A, Hopwood. Genetic contributions to understanding polyketide synthesis. *Chemical Reviews*, 1997, **97**(7): 2470-2497.
- [62] Ranganathan Anand, Timoney Mire, Bycroft Matthew, *et al.* Knowledge-based design of biomodular and trimodular polyketide synthases based on domain and module swaps: a route to simple statin analogues. *Chemistry & Biology*, 1999(6): 731-741.
- [63] Hendrickson L, Davis C, Ray Roach, *et al.* Lovastatin biosynthesis in *Aspergillus terreus*: characterization of blocked mutants, enzyme activities and a multifunctional polyketide synthase gene. *Chemistry & Biology*, 1999, **6**(7): 346-352.
- [64] Chen Yen-Lin, Hwang Ing-Er, Lin Ming-Chih, *et al.* *Monascus purpureus* mutant and its use in preparing yellow pigment. UPT. No. 6635467.
- [65] 代春华, 邓思珊, 甘纯玢. 红曲黄色素的分离、纯化及光稳定性探讨. *中国食品学报*, 2004, **4**(3): 63-67.
- [66] 谢晓琼, 吴祖建, 代春华, 等. 憎水性红曲黄色素的制备与表征. *湖南农业大学学报: 自然科学版*, 2004, **30**(5): 474-477.
- [67] 苏金为, 周碧青. 水溶性红曲黄色素的表征及其稳定性. *天然产物研究与开发*, 1998, **11**(4): 57-61.
- [68] 苏金为, 甘纯玢, 吕日新. 水溶性红曲黄色素的制备. *中国食品学报*, 2002, **2**(1): 8-11.

## 征订启事

### 2011 年中科院微生物所期刊联合编辑部联合征订

	《微生物学报》月刊(每月 4 日出版), 单价 55.00 元, 全年定价 660 元。刊号: ISSN 0001-6209; CODEN WSHPA8。国内邮发代号: 2-504; 国外邮发代号: BM67。
	《生物工程学报》月刊(每月 25 日出版), 单价 65.00 元, 全年定价 780 元。刊号: ISSN 1000-3061; CODEN SGXUED。国内邮发代号: 82-13; 国外邮发代号: BM5608。
	《微生物学通报》月刊(每月 20 日出版), 单价 48.00 元, 年价 576 元。刊号: ISSN 0253-2654; CODEN WSWPDI。国内邮发代号: 2-817; 国外邮发代号: BM413。
	《菌物学报》双月刊(单月 15 日出版), 单价 80 元, 全年定价 480 元。刊号: ISSN 1672-6472; CODEN JXUUAЕ。国内邮发代号: 2-499; 国外邮发代号: Q723。
订阅	欢迎广大读者直接与本刊发行部联系订购, 我们将按期免费为您邮寄。
	汇款地址: (100101)北京市朝阳区北辰西路 1 号院 3 号中科院微生物所 B401
	收信人: 《 》编辑部; 电话: 010-64807521; E-mail: bjb@im.ac.cn
	请在附言处注明“订刊费”及所订期刊名称、年代、卷、期和数量。