

·综 述·

海洋微生物活性物质的研究概况

Progress of the studies on bioactive metabolites of marine microorganisms

刘志鸿

(中国水产科学研究院黄海水产研究所, 青岛 266071)

Liu Zhihong

(Yellow Sea Fisheries Research Institute, Chinese Academy of Fishery Sciences, Qingdao 266071)

程 力

(青岛市卫生防疫站, 青岛 266003)

Cheng Li

(Qingdao Sanitation and Epidemic Prevention Station, Qingdao 266003)

牟海洋

(青岛海洋大学水产学院, 青岛 266003)

Mou Haijin

(Fisheries College, Ocean University of Qingdao, Qingdao 266003)

关键词 海洋微生物, 活性物质

Key words marine microorganism, bioactive metabolite

海洋微生物种类繁多, 据统计有 100 万~2 亿种, 在正常海水中的数量一般为 10^6 ml^{-1} 以下。海洋动植物体表共生、附生的细菌数量为 $1.0 \times 10^5 \sim 2.1 \times 10^5 \text{ CFU/g}$, 放线菌为 $7.7 \times 10^3 \sim 5.2 \times 10^4 \text{ CFU/g}$, 真菌为 $5.4 \times 10^4 \sim 3.1 \times 10^5 \text{ CFU/g}$; 海洋动物肠道细菌数量为 $1.12 \times 10^5 \sim 1.45 \times 10^5 \text{ CFU/g}$, 放线菌为 $1.0 \times 10^3 \sim 8.2 \times 10^3 \text{ CFU/g}$, 真菌为 $1.0 \times 10^3 \sim 2.1 \times 10^4 \text{ CFU/g}$ 。尽管海洋中的许多微生物推测是由陆地环境经河水、污水、雨水或尘埃等途径而来, 但特殊的海洋环境赋予海洋微生物以新的活性。海洋生态环境复杂, 高盐度、高压、低温及特殊的光照可能使海洋微生物产生不同于陆地来源的特殊产物。海洋微生物作为活性物质的新来源, 正日益为国内外海洋研究工作者所重视。目前, 国外已经从海洋细菌、放线菌、真菌等微生物体内分离到多种具有较强生物活性的物质, 并着手于这些物质的工业化生产。

1 毒素

目前, 许多海洋毒素已得到分离纯化。由于海洋毒素毒性较大, 真正应用到临床医药上的尚不多。但实验证明, 海

洋毒素具有广阔的应用前景和开发价值。过去人们从海绵、海藻、海洋动物体内提取的毒素, 已发现有相当一部分的真正来源是海洋微生物, 如河豚毒素、海葵毒素、石房蛤毒素、neosurugatoxin 及 discodermide 等。

1.1 河豚毒素(tetrodotoxin, TTX)

河豚毒素是一种毒性很强的海洋生物活性物质, 为典型的神经 Na^+ 通道阻断剂^[1,2]。临床药用价值很高, 可用作镇痛剂、镇痉剂、搔痒镇静剂、呼吸镇静剂等, 并具有充血功能、尿意镇静作用及抗心律失常等作用^[3]。近年来, 人们从含有河豚毒素的叉珊瑚藻、毒蟹、河豚、毛颚动物等的体内或体表分离出的一些细菌、放线菌中, 检测出河豚毒素及其类似物, 推测其最初产生于含毒物体内的共生微生物, 并可能与食物链有关, 目前这一观点已为大多数学者所接受^[4,5]。陈永豪^[6]发现在淡水中长大的暗纹东方豚体内无毒, 从而推测认为, 淡水环境不利于河豚体内的产 TTX 微生物, 如弧菌的繁殖, 另外淡水中也缺乏含有 TTX 的生物饵料, 使得河豚体内的 TTX 含量很低。目前已报道的能够产生河豚毒素的细菌有假单胞菌属(*Pseudomonas*)、弧菌属(*Vibrio*)、发光杆菌属(*Photobacterium*)、气单胞菌属(*Aeromonas*)、邻单胞菌属(*Plesiomonas*)、别单胞菌属(*Alteromonas*)、不动杆菌属(*Acinetobacter*)、芽孢杆菌属(*Bacillus*)等, 放线菌主要是链

收稿日期: 1998-07-23

霉菌属(*Streptomyces*)^[1]。前苏联学者报道,至少有 15 属以上的海洋细菌可产生河豚毒素。Juntongjin K^[7]在海洋生物、海水和底质中发现了多株能够产生 Na⁺ 通道阻断性毒素的细菌,这些毒素主要是 TTX 及其衍生物。Do H K 等^[8]从海洋底泥中分离到能够产生 TTX 的链霉菌,且 TTX 的产量远远高于其它海洋细菌的产量,因此,放线菌在 TTX 的生产中具有重要的作用。目前所用的河豚毒素大多是从河豚的卵巢或肝脏中提取,这就存在原料不足,提取不便缺点。根据 TTX 的微生物起源学说,如果从自然界或通过基因工程技术筛选一些 TTX 高产菌株,直接从细菌或放线菌发酵液中提取 TTX,则可大大提高产量,简化提取工艺。日本新建成的海洋生物工程研究公司已经开始利用海洋细菌进行 TTX 的生产。

1.2 石房蛤毒素(saxitoxin, STX)

从产生石房蛤毒素的有毒藻类如甲藻等已经分离出 20 多种 STX 类毒素,而有毒藻类中的一些共生细菌,如莫拉氏菌(*Moraxella* sp.)及芽孢杆菌(*Bacillus* sp.)也能够产生 STX,但 STX 的细菌生源学说尚未最后确证。

1.3 皮群海葵毒素(palytoxin, PTX)

皮群海葵毒素是由海葵(*Radianthus macrodactylus*)产生的一种具有多种生物活性的物质,是一种很强的冠状动脉收缩剂,并具有强烈的抗肿瘤活性。有人认为,PTX 为海葵体内的共生弧菌(*Vibrio* sp.)所产生。

此外,日本东风螺(*Babylonia japonica*)消化管中的棒形菌(*Coryneform*)也是毒素 neosurugatoxin 的产生根源^[6]。

2 抗生素及抗病毒、抗肿瘤物质

2.1 抗生素

许多海洋微生物可产生抗生素,其中包括链霉菌属、单胞菌属、假单胞菌属、黄杆菌属(*Flavobacterium*)、微球菌属(*Micrococcus*)、着色菌属(*Chromatium*)、钦氏菌属(*Chainia*)、*Maduramycetes* 等菌及许多未定菌^[9~16]。已报道的抗生素有 brominated pyrroles、 α -n-pentylquinolind、magnesiids、istamycins、aplasomomycins、altermicidin、macrolactins、diketopiperazines、3- amino-3-deoxy-D-glucose、oncorhyncholide、maduralide、salinamides、isatin、tyrosol、quinone、thiomarinds B C、trisindoline、pyrolnitrim 等,分属吡咯、酯类、糖苷、醌类和小肽类,有些种类从未在陆生菌中见过。在日本发现约 27% 种属的海洋微生物具有抗菌活性^[13],还检测了海洋微生物对 *S. aureus*、*E. coli*、*Candida albicans* 等 8 种细菌和真菌的拮抗作用,结果发现,海洋微生物中 14.1% 的细菌、44.0% 放线菌、11.5% 的真菌都具有不同程度的拮抗性。土霉素原是一种由陆地微生物——龟裂链霉菌(*S. rimosus*)分泌产生的抗生素,如今从海洋底泥的微生物区系中也可分离到^[14]。氨基糖苷类抗生素——天神霉素(is-tamycins)是由海泥中分离的链霉菌(*S. tenjimariensis*)所产生的,该抗生素具有强烈抑制革兰氏阳性细菌和阴性细菌的

作用^[15]。Burgess 等^[16]发现能够产生抗生素的海洋光合细菌——*Chromatium purpuratum*。Burkholder^[17]从海洋含溴假单胞菌(*P. bromotilis*)中分离到硝吡咯菌素(pyrolnitrim)。福建海洋研究所黄维真等^[18,19]从福建沿海底泥中分离到一株海洋放线菌——鲁特格斯链霉菌鼓浪屿亚种(*S. Rutgersensis* subsp. *gulangyunensis*),能够产生抗菌谱广毒性低的抗菌物质 minobiosamine 和肌醇胺毒素等,对绿脓杆菌和一些耐药性革兰氏阴性菌具有较强的活性,另一株嗜碱性放线菌 2B 能够产生一种典型的氨基糖苷类抗生素。红树林植物是一类生长在海岸潮间带的高等植物,在已发现的 500 种海洋真菌中,有 1/3 是从红树林分离到的^[20]。Kala R R^[21]从红树林底泥的放线菌中获得抗生素,对鱼类病原菌有一定的抗菌作用。厦门大学生物系在研究红树林根际微生物时,从中分离到多株产生新型抗生素的放线菌。

海洋动植物体内含有多以共生或互生方式生活的微生物。前苏联学者发现,20%~50% 的海鞘、海参体内的微生物可产生具有细菌毒性和杀菌活性的化合物。据估计,海绵中的共生微生物约占海绵体积的 40%^[22],可从中获取多种生物活性物质。Kobayashi M 等^[22]从海绵体内分离出一株弧菌,能够产生一种新型的吡啶三聚体抗生素 trisindoline。从海绵(*Stylotella agminata*)分离的水溶性六环二胍抗生素 palauamine 对链球菌、杆菌的作用明显。Ayer S W 等^[23]从贻贝组织匀浆液中分离到木霉属真菌,能产生有抗菌活性的多肽类物质 peptaibols。

2.2 抗病毒与抗肿瘤物质

海洋微生物产生的抗病毒、抗肿瘤物质也得到了广泛深入的研究。Custafson K 等从海洋细菌中分离出 1 种大球内酯类化合物——madolactin,具有抗菌、抗病毒及抗癌作用。日本从海藻上分离到一株湿润黄杆菌(*Flavobacterium uliginosum*)^[15],能产生对小鼠肉瘤 180 有明显抑制作用的胞外多糖——marinactam(MACT),其作用机制主要是激活巨噬细胞。自日本海下 3 千多米深底泥分离的 *Alteromonas haloplanktis* 在含有沙丁鱼和鲑鱼粉的海水培养基中产生活性物质——1 种离子载体类产物(bisucaberin),该产物在很小剂量(10 μ g/ml)下,与巨噬细胞、纤维肉瘤 1023 等肿瘤细胞一起培养时,溶瘤细胞作用明显^[24]。盐屋链霉菌(*S. sioyaensis*)可产生抗肿瘤抗生素 altermidin。另外,美国马里兰大学发现,海绵中存在复杂的微生物群落,海绵中的抗癌物质是由其中共生或共栖的细菌所产生,从这些细菌中可以分离出抗白血病、鼻咽癌的活性成分。Takahashi 等^[25]从海鱼胃内容物中分离的吸水链霉菌(*S. hygrosopicus*)中,提取到抗癌成分——halichomycin;从海藻中分离的小球腔菌(*Leptosphaeria* sp.)中得到 6 种抗肿瘤成分。除此之外,alteramide, octalactins, cuprolactams, macrolactin, quinazlines, o-bionin 等都是从海洋细菌或真菌体内分离得到的具有抗病毒或抗肿瘤活性的物质^[20]。

3 酶类

3.1 几丁质酶

由于几丁质及其衍生物在医药、食品、工业、化妆品等方面的重要作用,几丁质酶已成为人们广泛研究的课题之一。Osawa R 等^[26]利用几丁质作为唯一碳源进行试验时,发现 6 种海洋细菌 *Vibrio fluvialis*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio mimicus*, *Vibrio alginolyticus*, *Listonella anguillarum* 及 *Aeromonas hydrophila* 均可产生几丁质酶或几丁二糖酶。Hayashi K 等^[27]从 *Alteromonas* sp. 中获得胞外几丁质酶。Grant W D 等^[28]从海洋子囊菌 *Corollospora maritima* 中分离到几丁二糖酶。郑志成^[29]也从海洋链霉菌中获得几丁质酶。厦门大学生物系从红树林根际微生物中,分离到多株产几丁质酶的放线菌。

3.2 海藻解壁酶

微生物产生的海藻解壁酶种类复杂,主要有琼胶酶、褐藻酸酶、卡拉胶酶、甘露聚糖酶、木聚糖酶、紫菜聚糖酶等^[30]。1982 年, Bellion C^[31]等用海洋细菌发酵获得卡拉胶酶。Hatake H 等^[32]从对红藻细胞壁有降解作用的海洋细菌中制备出 β -1,4-甘露聚糖酶、木聚糖酶和紫菜聚糖酶,并将其用于紫菜原生质体分离的研究工作。戴继勋等^[30]从海带、裙带菜的病烂部位分离筛选出埃氏别单胞菌(*A. espejiana*)和麦氏别单胞菌(*A. macleodii*),经发酵培养后制备出褐藻酸酶。Araki T 等^[33]从自然海区中分离到 117 株能够产生 β -甘露聚糖酶的海洋细菌,分别属于 *Pseudomonas*, *Alcaligenes*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Vibrio*, *Aeromonas*, *Moraxella*, *Bacillus* 等属,可见 β -甘露聚糖酶产生菌在自然海域中是广泛存在的。Sugano Y 等^[34]则从海洋弧菌 JT0107 菌株中分离到 β -琼脂糖酶。

3.3 葡聚糖降解酶

日本从东京湾海泥中分离到一株环状芽孢杆菌(*B. circulans*)^[16],在常规培养基中不生长,将培养基进行适当稀释后(如 1/3 浓度的心浸汤培养基),菌株方可生长并产生一种新的葡聚糖降解酶,该酶作用于葡聚糖的 α -1,3 键和 α -1,6 键,在溶解牙齿上链球菌产生的不溶性葡聚糖方面具有一定的潜在用途。

3.4 岩藻多糖降解酶

Furukawa S I 等^[35]从海洋弧菌中检测到岩藻多糖降解酶——岩藻多糖酶和岩藻多糖硫酸酯酶。岩藻多糖酶的产生较为迅速,而岩藻多糖硫酸酯酶的产生较晚,二者对 pH、温度的稳定性较为相似。

3.5 碱性蛋白酶

海洋船蛆的 *Deshayes* 腺体内的共生细菌可以产生碱性蛋白酶,该酶具有较强的去污活性,在 50℃ 可以加倍提高磷酸盐洗涤剂的去污效果,在工业清洗方面有一定的应用价值^[36]。

3.6 超氧化物歧化酶(SOD)

海洋蓝细菌可能是最早拥有超氧化物歧化酶的生物,Fe-SOD 首先从 2 种蓝细菌(*Plactonem barganum* 和 *Spirulina platensis*)和 2 种发光杆菌属海洋细菌(*Photobacterium sepia* 和 *P. eiognathi*)中提取获得。

3.7 碱性磷酸酶

碱性磷酸酶在别单胞菌等多种海洋细菌中被检测到,并获得了分离和纯化。Ivanova E P 等^[37]从贻贝 *Crenomytilus grayanus* 体液中分离到一株革兰氏阴性海洋细菌,能产生高活性的胞内碱性磷酸酶,其活力达到 15 000 U/mg 蛋白。

3.8 过氧化物酶

Weis V M 等^[38]发现,乌贼体内共生的发光细菌 *Vibrio fischeri* 能够产生过氧化物酶,该酶同哺乳动物嗜中性粒细胞产生的具有抗菌活性的髓过氧化物酶(MPO)具有相似的生化特性。

此外,噬细胞菌属海洋细菌 *Cytophaga murinoflora* 可产生葡萄糖脱氢酶,在高盐度下能参与反应^[39]。海洋耐冷细菌 *Alteromonas* sp. 可产生专一性强、活性高的色氨酸合成酶^[40]。在海洋嗜冷细菌中,热不稳定性尿嘧啶-DNA 糖基化酶被提取并纯化^[41]。从马尾藻(*Sargassum* sp.)中分离的芽孢杆菌 *Bacillus* sp. 能产生天冬酰胺酶^[11]。海洋共生弧菌 *V. fischeri* 可产生环苷酸磷酸二酯酶^[42]。溶菌酶、古洛糖醛酸降解酶、 β -N-乙酰氨基葡萄糖苷酶等各种酶类在海洋细菌中均有所发现^[43,44]。

4 酶类抑制剂

专一性蛋白酶抑制剂在临床治疗中有重要作用。Yu C M 等^[45]发现小囊菌属海洋真菌 *Microascus longirostris* 产生的次级代谢产物能够有效抑制半胱氨酸蛋白酶。Cathes-tatins 是海洋细菌产生的一种热稳定性的组织蛋白酶抑制剂,在治疗骨病方面具有一定的应用前景。Diocetatin 是一种分离自放线菌的新型物质,对二肽酰氨基肽酶有抑制作用,可望用于治疗关节炎等疾病^[24]。在海洋假单胞菌中,一种新型的几丁质酶抑制剂也被发现^[46]。

5 不饱和脂肪酸 EPA 和 DHA

EPA(二十碳五烯酸)和 DHA(二十二碳六烯酸)是两种具有重要应用价值的饱和和脂肪酸。从海鱼中提取的 DHA 和 EPA 有特殊的臭味,提取成本高。许多细菌可产生 DHA、EPA,而且海洋细菌中的 EPA 是磷脂型的,和真菌、鱼类中性脂质 EPA 不同,因此从海洋细菌中获取 EPA 和 DHA 具有广泛的应用前景。日本三得利公司和京都大学筛选到海洋细菌 SCRC-2738 菌株,其 EPA 产量为 3.4 mg/L,纯度达到 97%。Yazawa 等^[47]从太平洋鲑鱼中分离到的一株海洋细菌中,EPA 含量占总脂的 24%~40%,占细胞干重的 2%。荚膜红假单胞菌可产生 EPA 和 DHA,真菌中也可获得 EPA 和 DHA。长袍被孢霉(*Mortierella delongata*)、终极腐霉(*Pythium ultimum*)、肉桂疫霉(*Phytophthora cin-*

namomi)、畸雄腐霉 (*Pythium irregulare*)、高山被孢霉 (*Mortierella dpina*)、水霉 (*Saprolegnia*) 等均可获得 EPA, 在破囊壶菌中也获得了 DHA。

6 其它

类胡萝卜素在医药、化妆品、食品添加剂和着色剂等方面具有广阔的应用前景。Miki W 等^[48]从海绵 *Reniera japonica* 中分离出产生类胡萝卜素的海洋细菌 *Flexibacter* sp.。方金瑞^[49]于闽南海泥中分离到嗜盐杆菌属细菌, 并从中提取到 β -胡萝卜素。

Yokoyama A 等^[50]从海绵中分离到一株黄杆菌属细菌, 能够产生一种橙色素 *myxol*。

曾春民^[51]从假单胞菌的发酵产物中提取到红色素——灵菌红素。

Ravishankar J P^[52]从海洋真菌 *Cirrenalia pygmaea* 中分离到黑色素 *melanin*。

生物塑料是目前的热话题之一, 在多种陆生细菌和海洋细菌体内均有产生, 它具有防水、无毒、易降解及生物相容性等优点, 在环保、医药等方面具有广泛的应用前景。

嗜盐细菌产生的细菌视紫红质能把光信号转为电信号, 可用于制作新型计算机的生物芯片及生物传感器等。

利用海洋细菌产生超高密度的磁性记录材料的研究也得到开展。Sparks N H C 等^[53]从海洋细菌中发现有胞内或胞外磁晶体。

此外, 还有从海洋微生物中分离提取各种多糖、维生素等活性物质的研究报道。

综上所述, 海洋微生物能够产生多种生物活性物质, 并在生产、加工、产品性质等方面有着其它生物不可比拟的优越性, 具有极为广阔的开发前景。

参 考 文 献

- 李秋芬. 河豚毒素及其微生物起源. 海洋通报, 1994, 13(4): 86~91
- 孙玉善. 海洋天然有机物资源化学. 海洋药物, 1987, 21(1): 45
- 潘心富, 黄致强. 河豚药用研究概况. 药学通报, 1984, 4: 40~43
- 陈永豪. 河豚毒素起源的新学说. 海洋药物, 1987, 22(2): 53
- Yasumoto T, et al. Chemical and etiological studies on tetrodotoxin and its analogs. J Toxicol, 1996, 15(2): 81~90
- 陈永豪. 河豚毒素与环境影响. 中国海洋药物, 1990, 9(3): 8~9
- Juntongjin K. Sodium channel blocker - producing bacteria isolated from the gulf of Thailand. J Mar Biotechnol, 1993, 1(2): 93~96
- Do H K, et al. Tetrodotoxin production of actinomycetes isolated from marine sediment. J Appl Bacteriol, 1991, 70: 464~468
- 郑志成. 海洋链霉菌产生的抗生素 S-111-9 的研究. 厦门大学学报, 1993, 32(5): 647~652
- Ballester M, et al. Isolation and characterization of a high molecular weight antibiotic produced by a marine bacterium. Microbiol Ecology, 1977, 3: 289~303
- Mohapatra B R, et al. Characterization of L-asparaginase from *Bacillus* sp. isolated from an intertidal marine alga (*Sargassum* sp.). Lett Appl Microbiol, 1995, 21(6): 380~383
- Zheng T L, et al. Studies on the antibiotic - producing bacteria in the upwelling region of the bank of Fujian - Taiwan fishing ground. Mar Sci, 1994, 5: 67~71
- 刘雪莉, 钱伯初. 日本海洋天然活性物质研究简况. 中国海洋药物, 1997, 16(1): 45~49
- Pursell L, et al. The biological significance of breakpoint concentrations of oxytetracycline in media for the examination of marine sediment microflora. Aquaculture, 1996, 145: 21~30
- Okami Y. 海洋微生物产生的生物活性产物. 应用微生物学, 1988, 6: 44~46
- Burgess J G, et al. Gene transfer in *Chromatium purpuratum*, a marine photosynthetic bacterium producing antibiotics. J Mar Biotechnol, 1993, 1(2): 101~104
- Burkholder P R, et al. Production of a pyrrole antibiotic by a marine bacterium. Appl Microbiol, 1966, 14: 649~653
- 方金瑞, 黄维真. 海洋生物产生的溴代吡咯类抗菌物质. 中国海洋药物, 1991, 10(4): 21~22
- 黄维真, 等. 福建沿海栖放线菌及其产生的抗菌物质. 中国海洋药物, 1991, 10(3): 1~6
- 周世宁, 等. 海洋微生物的生物活性物质研究. 海洋药物, 1997, 32(3): 27~29
- Kala R R. Microbial production of antibiotics from mangrove ecosystem. CMFRI Special Publication: Cochin, 1995, 61: 117~122
- Kobayashi M, et al. Marine natural products. 34. Trisindoline, a new antibiotic indole trimer, produced by a bacterium of *Vibrio* sp. separated from the marine sponge *Hyrtias altum*. Chem Pharm Bull Tokyo, 1994, 42(12): 2449~2451
- Ayer S W, et al. Two novel 19-residue peptaibols isolated from cultures of a mussel associated fungus. J Toxicol, 1995, 14(2): 194
- 方金瑞, 黄维真. 日本从海洋微生物开发新型生物活性物质研究的新进展. 中国海洋药物, 1995, 14(4): 21~25
- Takahashi C, et al. Halichomycin, a new class of potent cytotoxic macrolide produced by an actinomycete from a marine fish. Tetrahedron Lett, 1994, 35(28): 5013~5014
- Osawa R, et al. An investigation of aquatic bacteria capable of utilizing chitin as the sole source of nutrients. Lett Appl Microbiol, 1995, 21(5): 288~291
- Hayashi K, et al. Identification of the positions of disulfide bonds of chitinase from a marine bacterium *Alteromonas* sp. strain 0-7. Biosci Biotechnol Biochem, 1995, 59(10): 1981~1982
- Grant W D, et al. Chitinolysis by the marine ascomycete *Coriolospora maritima* Werdemann: purification and properties of a chitinobiosidase. Bot Mar, 1996, 39(2): 177~186
- 郑志成. 海洋链霉菌产生几丁质酶的研究. 厦门大学学报, 1992, 31(5): 543~547
- 韩宝芹, 等. 海藻解壁酶研究. 海洋科学, 1997, 3: 47~49
- Bellion C, et al. The degradation of *Eucheuma spinosum* and *Eucheuma cottonii* carrageenans by α -carrageenases and K-carrageenases.

- rageenases from marine bacteria. Can J Microbiol, 1982, 28(7): 874~880
- 32 Hatate H, et al. Preparation of bacterial enzymes capable of degrading the cell wall of red alga *Porphyra yezoensis*. Bull Jap Soc Sci Fish, 1986, 52(3):545~548
- 33 Araki T, et al. β -mannanase of bacteria isolated from natural habitats. Bull Jap Soc Sci Fish, 1981, 47(6):753~760
- 34 Sugano Y, et al. Production and characteristics of some new β -agarases from a marine bacterium, *Vibrio* sp. strain JT0107. J Ferment Bioeng, 1995, 79(6):549~554
- 35 Furukawa S L, et al. Production of fucoidan-degrading enzymes, fucoidanase and fucoidan sulfatase by *Vibrio* sp. N-5. Bull Jap Soc Sci Fish, 1992, 58(8):1499~1503
- 36 Greene R V, et al. Utility of alkaline protease from marine shipworm bacterium in industrial cleansing applications. Biotechnol Lett, 1996, 18(7):759~764
- 37 Ivanova E P, et al. Characteristics of the strain of marine bacterium *Deleya marina* associated with the mussel *Crenomythus grayanus* producing highly active alkaline phosphatase. Biol Mar, 1994, 20(5):340~345
- 38 Weis V M, et al. A peroxidase related to the mammalian antimicrobial protein myeloperoxidase in the Euprymna-Vibrio mutualism. Proc Natl Acad Sci USA, 1996, 93(24):13683~13688
- 39 Tsugawa W, et al. Purification of a marine bacterial glucose dehydrogenase from *Cytophaga marinoflova* and its application for measurement of 1,5-anhydro-D-glucitol. Appl Biochem Biotechnol, 1996, 56(3):301~310
- 40 Ishida M, et al. Low-temperature high specific activity of tryptophan synthase from a marine psychrotolerant bacterium, *Alteromonas* sp. K14-2. J Mar Biotechnol, 1996, 3(4):262~267
- 41 Sobek H, et al. Heat-labile uracil-DNA glycosylase: purification and characterization. FEBS Lett, 1996, 388(1):1~4
- 42 Callahan S M. Purification and properties of periplasmic 3', 5'-cyclic nucleotide phosphodiesterase. A novel zinc-containing enzyme from the marine symbiotic bacterium *V. fischeri*. J Biol Chem, 1995, 270(29):17627~17632
- 43 Takamoto S, et al. Isolation and characterization of bacteriolytic enzyme from a marine bacterium *Alteromonas* sp. No. 8-R. Bull Fac Fish, 1995, 46(1):1~9
- 44 Takeshita S, et al. Spectroscopic studies on denaturants and gulonate lyase from a marine bacterium. Biosci Biotechnol Biochem, 1995, 59(5):881~885
- 45 Yu C M, et al. Potent inhibitors of cysteine proteases from the marine fungus *Microascus longirostris*. J Antibio, 1996, 49(4):395~397
- 46 Izumida H, et al. A novel chitinase inhibitor from a marine bacterium, *Pseudomonas* sp. J Antibiot, 1996, 49(1):76~80
- 47 Yazawa K. Production of eicosapentaenoic acid from marine bacteria. Lipids, 1996, 31(1):297~300
- 48 Miki W, et al. Possible origin of zeaxanthin in the marine sponge, *Reniera japonica*. Experientia, 1996, 52(1):93~96
- 49 方金瑞, 黄维真. 海洋嗜盐微生物的研究开发. 中国海洋药物, 1996, 15(2):1
- 50 Yokoyama A, et al. Isolation of myxol from a marine bacterium *Flavobacterium* sp. associated with a marine sponge. Fish Sci, 1995, 61(4):683~686
- 51 曾春民. 大亚湾细菌 *Pseudomonas* sp. 发酵产物化学成分研究. 中国海洋药物, 1996, 15(2):5
- 52 Ravishankar J P, et al. Isolation and characterization of melanin from a marine fungus. Bot Mar, 1995, 38(5):413~416
- 53 Sparks N H C, et al. Structure and morphology of magnetite anaerobically-produced by a marine magnetotactic bacterium and a dissimilatory iron-reducing bacterium. Earth Planet Sci Lett, 1990, 98(1):14~22