

海洋微生物是开发海洋药物的重要资源

MARINE MICROORGANISMS AS IMPORTANT RESOURCES OF NEW DRUGS

韩妍妍 张亚娟 王维娜 王安利

(河北大学生命科学学院 保定 071002)

具有新结构或新作用机制的天然化合物不但是化学合成药物的重要依据,同时也是新药开发的重要内容。丰富的海洋生物资源无疑是天然药物筛选的重要来源^[1]。世界上的海洋药物研究起始于 50 年

第一作者:韩妍妍,出生于 1978 年,在读硕士研究生。在研课题为水生生物的饵料与免疫。通信地址:河北省保定市河北大学生命科学学院水生生物学。Email: hanyy@fm365.com

收稿日期:2001-09-25;修回日期:2002-07-03

代末 60 年代初。美国是最早开展海洋生物活性物质研究的国家,随后各国学者相继开展了海洋生物抗肿瘤、抗病毒、抗真菌、抗心脑血管病、抗艾滋病等活性成分的研究。在过去的几十年间,大约 6 000 多种海洋天然产物被发现^[24]。而海洋微生物则由于可通过发酵培养的方式“生产”生物活性海洋天然产物,而且属于可再生性利用生物资源,因而倍受重视。预计今后几十年里,海洋微生物将成为新的海洋天然产物的主要来源^[2]。其生物活性代谢物的研究尽管兴起不久,但迅速增长^[1]。大量事实表明,海洋微生物将成为下个世纪开发新型药物的重要资源^[3]。由于海洋微生物所处的海洋环境是一个十分独特的所谓“极端”环境,海洋微生物是产生新的生物活性物质的极好来源之一^[4],本文将根据近年来国内外有关文献资料综述海洋微生物是开发海洋药物的重要资源,并展望了海洋微生物的开发前景。

1 海洋微生物的生物多样性

1.1 海洋微生物独特的生存环境

由于海洋环境十分独特,包罗了高压、低营养、低温(特别是深海)、无光照以及局部的高温、高盐的所谓生命极限环境。海底特别是深海海底是一个特殊的世界,这里有极高的静压力(每增加 10 m 深度,静压力约增加 1 个大气压),多数地方极冷(1~3℃),少数有热涌泉处则极热(200~400℃),还有高盐、高 pH 值和高浓度重金属离子区域存在。因此来自海洋的微生物大部分都是适应了极端环境的微生物,也叫做极限环境微生物,是指那些一般生物不能生存条件下(如极酸、极碱、极热、极冷、高盐、高压等)能够生存的微生物。它们很可能具有一些不相同的代谢途径和遗传背景。显然这些将是新型医药品的一个潜在的微生物来源,而且这些微生物所产生的生物活性化合物又往往有别于来自陆栖微生物的产物。因而,海洋微生物资源的研究开发和应用越来越受到世界各国特别是沿海国家的重视^[4,23]。

1.2 海洋微生物的生物多样性

种类繁多、生境复杂的微生物是生物多样性的主要组成。海洋微生物相对于陆地微生物而言,能够耐受海洋特有的如高盐、高压、低养、低光照等极端条件。生活环境的特异性导致海洋微生物在物种、基因组成和生态功能上的多样性^[5]。海洋微生物依据分离菌的生境来源可分为海水、沉积物、共栖、共生和深海

菌群^[1],其中还包括一些能生存繁衍于独特生态系统的极端环境微生物,如嗜压微生物、嗜冷微生物、嗜热微生物、嗜碱微生物等^[3]。

自 1985 年 Pace 等利用核酸序列的测序来研究微生物的进化问题以来,对微生物多样性的研究进入了一个崭新的阶段。采用 PCR 和 16S RNA 与 16S rDNA 序列同源性比较在海洋微生物多样性研究中取得了较大进展。Wose 认为微生物的 rRNA 序列在亚种、种、属、群和界的水平上有不同的信号序列。Taka mi 从 10 000 m 的海底淤泥中分离出嗜碱、嗜酸、嗜冷细菌等各种极端环境细菌,还有放线菌、真菌等^[6]。PdZ 等从线虫的体表分离出的海洋微生物大致分为嗜细胞类细菌、硫酸盐还原细菌和柄细菌等^[25]。Raven-schlag 等从永冻的海底沉积物中分离得到了 353 种微生物,通过 16S rDNA 斑点杂交发现它们大部分是与硫循环有关的细菌(主要是 *Desulphalea* sp.)^[26]。日本学者 Lizuka 等 1998 年首次报道了从海洋生境中分离到的最适盐浓度为 2%~3% 的革兰氏阴性细菌,根据 16S RNA 分析认为是粘细菌^[27]。

有试验表明,在一个试验体系中,当增加物种的丰富程度,这个系统就能更好的发展,因为丰富的物种可以彻底有效地利用有限的空间和资源;而当减少物种则会对此系统造成损害^[28]。Jose 等对从海水和海底沉积物中分离的 *Roseobacter* 进行了研究,发现它们可以转化组织体内和组织体外的硫化物^[29]。Nold 等研究表明 *Beta-proteobacterial* 类氨基氧化菌是海底沉积物菌系的主要成员^[30]。Taske 等对海底沉积物和热水流火山口的 *Thiosulfateoxidizing* 细菌的多样性进行了描述^[31]。总之,环境的多样性造就了海洋微生物的多样性,海洋微生物的多样性又与其具有多种条件的代谢作用有关^[23,32]。

2 海洋微生物是开发海洋药物的重要资源

海洋占陆地表面面积的 70%,海洋微生物无论从数量上或是多样性方面都是很大的。海洋微生物生活在特殊环境之中,在这些所谓生命的极限环境中,海洋微生物已发展出独特的代谢方式,这不仅确保其在极端环境中生存,也提供了在陆地微生物中未遇到过的代谢产品的生产潜力^[7]。现已报道的海洋微生物所产生的生物活性物质种类包括新型抗生素、抗癌药物、不饱和脂肪酸、多糖、酶、酶抑制剂、维生素、氨基

酸、毒素等,还有不少代谢物结构新颖,但功能还有待开发^[8]。科技界相信:海洋微生物将成为 21 世纪开发新型医药品的资源^[7]。

2.1 海洋细菌等菌类原核微生物产生的生物活性物质

海洋细菌是所有海洋微生物中生物活性物质研究报道最多的。Custafson 等从海洋细菌中分离得到的大环内酯类化合物 Macrolactins, Trichoharzin, 具有抗病毒、抗肿瘤及细胞毒性^[9]。Chondramides AD 是从粘球菌 *Chondromyces* 中发现的一类新型缩酚酸肽,对体外多种人癌细胞有极强的细胞毒性,是一种强效抗癌剂。日本从海洋细菌中提取出广谱低毒抗生素-伊他霉素^[21]。从海洋藻青菌(*Lyngbya majuscula*)中提取的化合物 curacin A 也已证明可作用于纺锤体微管蛋白,抑制癌细胞分裂^[33]。Osawa R 等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^[34]。而一种新型的几丁质酶抑制剂在海洋假单胞菌中也被发现^[35]。此外,海藻解壁酶、葡萄糖降解酶、盐藻多糖降解酶、碱性蛋白酶、超氧化物歧化酶、碱性磷酸酶、过氧化物酶、溶菌酶等各种酶类在海洋细菌中均有发现。EPA 和 DHA 是两种具有重要应用价值的饱和和脂肪酸。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、鱼类的中性脂质 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^[10]。

在沉积物细菌中最重要的微生物资源是海洋放线菌。如链霉菌属主要发现在浅泊区域,小孢囊菌属和诺卡氏菌类群在深海占优势。氨基糖苷类抗生素-天神霉素 (istamycins) 是由海泥中分离的链霉菌 (*Streptomyces tenjmaniensis*) 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^[22]。在海洋中有一些新的放线菌种存在着独特的代谢产物^[7]: 从 *S. tenjmaniensis* SS-939 的发酵液分离的 Istamycins A 和 B, 在结构与陆地放线菌产生的氨基糖苷类抗生素链霉素和糖多孢菌素较为相近,但对氨基糖苷类耐药的菌株有效^[11]; 从放线菌中 *S. sioyanensis* SA1758 分离到结构非常新颖、含硫和氮的生物碱 atemicidin, 这个化合物显示强的体外抗 L1210 鼠性淋巴白血病和 IMC 癌细胞^[36]。此外,从海洋沉积物分离

的链霉菌培养物中发现的新代谢物还包括 anthranilamides、抑制人结肠癌细胞 HCT116 的 lagunapyrones AC 和广谱抗生素的吩嗪的生物碱酯化物等等^[1]。福建沿海海泥中鲁特格斯链霉菌鼓浪屿亚种 *S. nutgensis* subsp. *Gulangyuensis* 含有 Mnobiosamin 糖苷和由三个氨基酸残基组成的小肽,属春日霉素类,尤其对绿脓杆菌和一些耐药性革兰氏阴性细菌具有强的活性^[12]。

除了从海洋微生物直接分离到很多有意义的代谢产物外,一个重要的成果是发现过去从其他海洋生物分离得到的有强生物活性的珍奇的化合物,例如河豚毒素、海葵毒素、壳鱼毒素和石房蛤毒素等都是由与其共生或附生的海洋微生物产生的^[7]。由海藻表面生活菌 *Flavobacterium ugliginoinactan* MP55 产生的,主要由葡萄糖、甘露糖和素角藻糖组成的中性杂多糖 marinactan 能抑制小昆虫肉瘤-180 细胞的生长^[37]。从柳珊瑚 *Pacificorgia* sp. 表面分离的一株链霉菌能产生寡霉素-A 的 20-羟衍生物、肠菌素的 5-脱氧衍生物,以及两种全新的细菌化合物 octalactins A 和 B。又从软珊瑚上生长的一株小孢囊菌属新种的培养物中发现抗肿瘤的新缩肽物质 thiocoraline^[38]。Takahashi 等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^[39]。研究证明海洋动植物个体表面或肠道存在着大量的共生或附生微生物,其中相当部分具有细胞毒性,如海洋放线菌发酵液(1/320)对体外培养肿瘤细胞 P388 和 KB 毒性作用^[40]。Weis 等发现,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^[41]。

2.2 海洋微藻产生的生物活性物质

藻类同原生动物一样都是真核原生物,属微生物范畴。微藻中的许多种都能产生生物活性物质。甲藻是温带和热带海域的“赤潮”和其他鱼类毒素的制造者。最近的研究表明某些甲藻能形成不寻常结构类型的多醚类抗生素。甲藻中还分离出一种丙二烯去甲萜类化合物 Ap09'-fucoxanthinone 具有细胞毒性。从褐藻 *Dilophus ligulatus* 中分离到一种 Xenican 型二萜 Dilophide, 经检测对多种肿瘤细胞株有细胞毒作用。从加勒比褐藻棕叶藻 *Stylopodium zonale* 中分离出一种磷-醌二萜棕叶藻酮 Stypoldione, 可能具有内抗肿瘤活性^[13]。褐藻含有硫酸酯多糖。来自鹿角菜

Pekelia fastigiata 及墨角藻 *Fucus disticus* 的硫酸酯多糖可以在体外与乙肝病毒(HBV)作用。蓝藻中含有多种小肽和环肽具有细胞毒性、抗真菌活性和抗病毒活性,如六肽 *Westiellamide* 具有细胞毒性,*Laxaphycins* 是一类具有抗真菌活性和细胞毒性的环肽。由蓝藻铜锈微囊菌 *Microcystis aeruginosa* 分离得到的多肽 *Aeruginosin 98-A, B, C*, 可抑制血液蛋白酶活性,同时表现出轻度的细胞毒作用^[14]。在蓝藻和红藻中普遍存在的藻胆蛋白,是藻胆体的主要成分,在藻类的光形态建成中可能起光敏色素的作用。*Annalisa* 等认为它们在肽链的折叠方式上与球蛋白有相似之处。其亚基很可能具有类似 EPO 的作用^[15]。1996 年, *Ojala* 和 *Gerwick* 从海洋蓝绿藻 *Lyngbya majuscula* 的脂提物中分离获得一个新型脂肽 *barbamide*, 它对软体动物 *Biomphalaria glaberrima* 表现毒性。*Phaeocystis pouchetii* 产生的对细菌具有广泛毒性的丙烯酸,产量可占藻体干重的 7%, 并通过海洋食物链转移^[142]。夏威夷大学在几百种蓝绿藻中发现了大量的细胞毒素,其中以伪枝藻科和真枝藻科产生的细胞毒素最多,如伪枝藻毒素,对 KB 细胞、植入大鼠腹膜内的 P388 白血病和路易士肺癌细胞具强烈的抑制作用^[4]。

螺旋藻属蓝藻门颤藻科螺旋藻属 (*Spirulina*), 是一种无分支、螺旋形丝状蓝藻(或蓝细菌 *Cyanophyta*)。螺旋藻富含蛋白质、维生素 B₂、β-胡萝卜素、钾、铁、碘、磷、硒等矿物质,必需氨基酸和必需脂肪酸(例如 α-亚麻酸)的含量也很丰富,堪称最佳绿色保健食品,具有非常好的营养价值^[16]。螺旋藻多糖是螺旋藻中具有抗肿瘤、抗辐射和免疫调节作用的生物活性物质^[43]。

海藻中含有丰富的 EPA 和 DHA^[17]。研究证实,在金藻类、小球藻、甲藻类、硅藻类、红藻类、褐藻类、绿藻类及隐藻类中均含有丰富的 DHA 和 EPA^[18]。

2.3 海洋真菌产生的生物活性物质

海洋真菌药物开发的潜力较小,海洋真菌生物活性物质报道较多来自于子囊菌,首次报道是在 *Leptosphaeria omericiana* 中发现小内酯化合物 *Leptosphaerin*。70 年代后期,从一株海洋曲霉菌中分离了常见的菌毒素胶霉毒素。从盐沼草表面的耐盐子囊菌 *Leptosphaeria obiones* 中分离到一种新物质 *obioninA*, 对中央神经系统有抑制活性。对海洋真菌代谢物的深入研究是由意大利 *Tiento* 小组报道的,海洋菌株 *Dendry*

phiella salina 的发酵导致主要代谢物 *dendryphiellinA* 的产生,进一步的分析发现了一系列相关化合物 *dendryphiellinB-D*, 最终分离得到酯 *dendryphiellinE*, 并阐明了这些代谢物的合成过程。1998 年 *Albaugh* 等报道在我国深圳近海沉积的红树木上分离获得一株海洋真菌 *Hypoxylon oceanicum* LL15G256, 在其代谢物中发现一种新的作用于真菌细胞壁合成新靶位的脂肽类抗真菌物质 15G256v, 在温室实验中抑制真菌类植物病害的发生,并能抑制人的真菌菌^[44]。*Yu* 等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^[45]。

另外,海洋真菌枝顶孢 *Atromium chrysogenum* 可产生一种抗生素头孢霉素 C, 已经用于医疗^[19]。

2.4 其他

从闽南海域的海泥里分离收集到了数十株的海洋嗜盐微生物,从中筛选到多株能产生类胡萝卜素的菌株和多株能产生 β-胡萝卜素的菌株。

日本学者报道从海洋微生物 *Flavobacterium uliginosum* 的代谢产物中得到一种杂多糖,称为 *marinactan*, 有增强免疫活性,促进体液免疫和细胞免疫,能抑制多种动物移植肿瘤,与化疗药物在抗肿瘤方面有协同作用,已用于临床^[3]。

2.5 海洋微生物及其代谢产物的分离培养

所有用于分离陆地微生物的方法几乎都可用于海洋微生物的分离。但是有些海洋微生物的分离需要特殊条件,如需含有海水的培养基和调节水压;深海微生物需在高的静水压下从深海中分离出来等。

用于其它生物代谢产物提取分离的现代方法,都可用于海洋微生物的研究。例如溶剂萃取,重结晶和各种色谱方法,包括 HPLC 和 GC 等。然而,海洋微生物代谢产物的提取分离最大特点是处理非常稀的水溶液。大部分有意义的代谢产物都是微生物的分泌物,其浓度都很稀。有些代谢产物在每升培养液中含有不到 0.2 mg, 迄今从细菌培养液中提取代谢产物一般有三种方法。其一是溶剂萃取,通常用乙酸乙酯萃取脂溶性代谢物。其二是使用吸附剂,首先用 *Hyflo Supercel* 过滤,然后用活性炭柱吸附,用水洗活性炭柱后,用盐酸丙酮洗脱活性成分,再进一步用色谱分离纯化。这两种方法都可避免处理大量的水。其三是浓缩水溶液,或者使用真空冷冻干燥除水,真空蒸发或薄膜蒸发除水,再提取分离,这一方法工作量颇大,耗时较多^[7]。

海洋微生物的培养基一般含有酵母膏、蛋白胨、NaCl 及微量元素。培养放线菌或真菌时常常增加糖类物质。对于以产生代谢物为目的的发酵培养基,需随菌种及产物类型而变化,如以制取 bisucaberin 为目的时, *Alternanthera* 的发酵培养基需添加沙丁鱼和乌贼粉,且用麦芽糖做主要碳源;又如放线菌 *Chainia purpurigena* 产生 benzantraquinone 的培养基需加一种称 KobuCha 的海草粉^[19]。海洋微生物生物活性物质的产生与培养条件紧密相关^[8]。在培养许多海洋细菌时,若把所有的常规培养基稀释,并适当地增加 NaCl 浓度,往往可能使其产生新的抗生素^[46]。因此,海洋微生物生物活性物质产生菌的筛选工作中,一定要注意培养基及培养条件的选择^[8]。

3 海洋微生物的开发前景

海洋里生存繁衍着许许多多新种属的微生物和特殊生态系统的微生物,这些海洋微生物有产生多种新颖独特的生物活性物质的巨大潜力,在药品开发研究中具有良好的发展前景。

海洋药物的开发尚处于初级阶段,从海洋微生物中寻找特效海洋药物起步较晚,注意力转向海洋微生物发酵技术极其代谢产物的研究上是近几年的事情,目前已有许多技术应用于实际生产,如利用海洋微藻生物技术(发酵法)生产 n3 脂肪酸,可使藻体中的 n3 脂肪酸的含量提高 2~3 个数量级;还有利用海洋微藻生产高纯褐藻蛋白及各种环肽化合物等等^[20]。海洋微生物也和陆栖微生物一样成为象抗生素酶抑制剂等生物活性物质的资源,从国外的研究中海洋微生物也能发掘治疗各种疑难疾病,如恶性肿瘤、爱滋病、心脑血管病、早老性痴呆症、肝炎等的高效安全的药物和酶制剂,虽然这方面的开发研究刚刚起步,但已取得了许多引人注目的成果^[4]。

今后一段时期内有关海洋微生物的生物活性物质的研究重点将主要集中在以下几个方面:(1)扩大筛选范围,寻找新的具有药用价值的微生物资源。(2)继续深入开展对海洋微生物的分离和培养方法的研究。(3)结合现代发酵工程技术,研究适合于海洋微生物的发酵工艺条件和修饰方法,加快利用海洋微生物生产海洋药物的工业化进程。(4)结合现代生物工程技术,提高海洋生物产物的质和量,重视可再生资源的研究与开发,保证海洋生物资源持续有效的被利用。

参考文献

- 1 李越中 陈琦. 海洋微生物资源极其产生生物活性代谢物的研究, 生物工程进展杂志, 2000, 20(5): 28~31
- 2 郭跃伟. 欧洲海洋药物的研究现状及对我国海洋药物研究的启示, 中国新药杂志, 2001, 10(2): 81~84
- 3 方金瑞. 海洋微生物: 开发海洋药物的重要资源, 中国海洋药物杂志, 1998, 3: 53~56
- 4 韦成礼 李玲 游丽云. 国内外从海洋微生物开发新型药物的研究概况, 生物技术通报杂志, 1998, 2: 1~4
- 5 李越中 陈琦. 海洋微生物资源多样性, 生物工程进展杂志, 1998, 18(4): 34~39
- 6 孙昌魁 冯静 马桂英. 海洋微生物多样性的研究进展, 生命科学, 2001, 13(3): 97~99
- 7 林永成 周世宁 乐长高. 海洋微生物活性代谢产物化学, 大学化学, 1996, 11(6): 1~7
- 8 李利君 蔡慧农 苏文金. 海洋微生物生物活性物质的研究, 集美大学学报(自然科学版), 2000, 5(2): 80~86
- 9 董志峰 李新萍等. 基因工程与海洋药物研究, 海洋科学, 1998, 1: 16~20
- 10 刘志鸿 程力 牟海津. 海洋微生物活性物质的研究概况, 中国水产科学, 1999, 6(4): 99~103
- 11 徐怀恕 张晓华. 海洋微生物技术, 青岛海洋大学学报, 1998, 28(4): 574~581
- 12 中国海洋年鉴编纂委员会. 中国海洋年鉴(1991~1993). 北京: 海洋出版社, 1993. 227
- 13 许实波等. 几种不饱和内酯二萜类海洋天然产物的抗肿瘤作用, 中国海洋药物, 1994, 1(49): 1~5
- 14 陈菊娣等. 花刺参粘多糖的分离研究, 中国海洋药物, 1994, 1(49): 24~26
- 15 汤国枝 张鹤云等. 一种具有刺激红细胞集落生成的螺旋藻蛋白, 南京大学学报, 1994, 30(2): 337~380
- 16 杨巧绒 陈庶来. 螺旋藻营养饮料的研制, 食品工业科技, 1999, 20(5): 49~50
- 17 胡爱军 丘泰球 梁汉华. 利用海藻生产 EPA 和 DHA, 中国油脂, 2001, 26(4): 66~69
- 18 王唯玮. 海产油脂中心血管活性物质-高度不饱和脂肪酸的提取分离技术和应用, 中国海洋药物, 1989, 3: 30~43
- 19 周世宁 林永成 姜广策. 海洋微生物的生物活性物质研究, 海洋科学, 1997, 3: 27~29
- 20 管华诗 耿美云 王长云. 21 世纪, 中国的海洋药物, 中国海洋药物, 2000, 4: 44~47
- 21 Che C. . 海洋产物作为抗病毒导向药物的来源, 国外医学药学分册, 1992, 19(3): 133~135

- 22 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
- 23 大岛泰朗. 极限环境微生物ハンドブック, *Science Forum*,1991,149~171
- 24 Faulkner D.J. . Marine Natural Products, *Nat. Prod. Rep.*, 1998, **15**(2) :113~189
- 25 Polz M. F., Harbison C., Cavanaugh C. M., *et al.* . Diversity and heterogeneity of epibiotic bacterial communities on the marine nematode *Eubostriechus diana*, *Appl. Environ. Microbiol.*,1999, **65**(9) :4 271~4 275
- 26 Ravenschlag K., Sahm K., Penzthaler J. *et al.* . High bacterial diversity in permanently cold marine sediments, *Appl. Environ. Microbiol.*,1999, **65**(9) :3 982~3 989
- 27 Iizuka T., Jojima Y., Fudou R. *et al.* . Isolation of myxobacteria from the marine environment, *FEMS. Microbiol. Lett.*,1998, **169**(2) :317~322
- 28 Stachowicz J.J., Whitlatch R.B., Osman R.M. . Species diversity and invasion resistance in a marine ecosystem, *Science*,1999, **286**(5 444) :1 577~1 579
- 29 Jose M.G., Ronala P.K., Mary A.M. . Transformation of sulfur compounds by an abundant lineage of marine bacterial in the subclass of the class Proteobacteria, *Appl. Environ. Microbiol.*,1999, **65**(9) :3 810~3 819
- 30 Nold S.C., Zhou J., Devol A.H. *et al.* . Pacific northerest marine sediments contain a monia-oxidizing bacteria in the β subdivision of the Proteobacteria, *Appl. Environ. Microbiol.*,2000, **66**(10) :4 532~4 535
- 31 Taske A., Brinkhoff T., Mlyzer G. *et al.* . Diversity of thiosulfate-oxidizing bacteria from marine sediments and hydrothermal vents, *Appl. Environ. Microbiol.*,2000, **66**(8) :3 125~3 133
- 32 Scheur P.J. . Some marine ecological phenomena:Chemical basis and biomedical potential, *Science*,1990,248:173
- 33 Crews P., Farias J.J., Emrich R. *et al.* . Mlnamide A, an unusual cytotoxic tripeptide from the marine sponge *Auleta of constricta*, *J. Org. Chem.*,1994, **59**:2 932~2 934
- 34 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
- 35 Lzumiida H. *et al.* . A novel chitinase inhibitor from a marine bacterium, *Pseudomonas sp.*, *J. Antibiot.*,1996, **49**(1) :76~80
- 36 Takahashi A., Kuroswa S., Ikeda D. *et al.* . Altemicidin, a new acaricidal and antitumor substance. I. Taxonomy, fermentation, isolation and physicochemical and biological properties, *J. Antibiot.*,1989, **42**:1 556
- 37 Umezawa H. *et al.* . Marinactin, antitumor polysaccharide produced by marine bacteria, *J. Antibiot.*,1983, **36**:471~477
- 38 Romero F. *et al.* . Thiocortine, a new depsipeptide with antitumor activity produced by a marine Micromonospora. I. Taxonomy, fermentation, isolation and biological activities, *J. Antibiot.*,1997, **50**:734~737
- 39 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) :5 013~5 014
- 40 Su W.J., Zheng Z.H., Huang Y.J. *et al.* . Screening of marine actinomycetes having an antitumor activity and isolated from Taiwan Strait. Beijing:China Ocean Press, 1999,341~345
- 41 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) :13 683~13 688
- 42 Ojala J., Gerwick W.H. . Barbamide, a chlorinated metabolite with molluscicidal activity from the Caribbean cyanobacterium *Lyngbya majuscula*, *J. Nat. Prod.*,1996, **59**(4) :427~430
- 43 Hayashi K., Hayashi T., Kojima I. . A natural sulfated polysaccharide, calcium spirulan, isolated from *Spirulina platensis*:in vitro and ex vivo evaluation of antiherpes simplex virus and anti-human immunodeficiency virus activities, *Retroviruses*,1996, **12**(15) :1 463~1 471
- 44 Albaugh D. . Cell wall active antifungal compounds produced by the marine fungus *Hypoxylon oceanicum* LL-15G256, *J. Antibiot.*,1998, **51**:317~322
- 45 Yu C.M. *et al.* . Potent inhibitors of cysteine proteases from the marine fungus *Microascus longirostris*, *J. Antibiot.*,1996, **49**(4) :395~397
- 46 Hotta K. . New aminoglycoside antibiotics, istamycins A and B, *J. Antibiot.*,1979, **32**:964~966

(本文编辑:刘珊珊)