

Advances in the Bio-Active Products from Marine Bacteria—A Review

Bailiang Xu, Lianyun Wang*

State Key Laboratory of Microbial Metabolism and School of Life Sciences & Biotechnology, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai
Email: {xbliang, *wanglianyun}@sjtu.edu.cn

Received: Oct. 15th, 2011; revised: Nov. 6th, 2011; accepted: Nov. 21st, 2011

Abstract: Ever-changing ocean environment has bred the extreme diversity of marine microorganisms. Recent researches showed that marine bacteria, the majority of the marine microorganism, generate abundant bio-active materials, indicating a foreseeable and great potential of the search for novel bio-active products from marine bacteria. This progress has attracted attentions of both academia and business. Marine bacteria could become a new resource in drug screening and show a promising development prospect. Based on the recent works of bio-active material from marine bacteria, we reviewed their main features and active roles in the study of antibiotics, anti-tumor agents, enzyme and enzyme inhibitors, anti-inflammatory medicine and so on, revealing the current status of marine bacteria bio-active material in drug development. We summed up the problems encountered at this stage and made a prediction of probable hot spot in the future development.

Keywords: Marine Bacteria; Bio-Active Products; Marine Drug

海洋细菌活性物质研究进展

徐佰亮, 王莲芸*

上海交通大学生命科学与技术学院, 微生物代谢国家重点实验室, 上海
Email: {xbliang, *wanglianyun}@sjtu.edu.cn

收稿日期: 2011年10月15日; 修回日期: 2011年11月6日; 录用日期: 2011年11月21日

摘要: 海洋多变复杂的环境导致了海洋微生物的多样性。近几年的研究报道显示, 占海洋微生物主导地位的海洋细菌产生的活性物质种类最为丰富, 因此从海洋细菌中寻找新颖独特的具有药用价值的活性物质具有巨大潜力, 海洋细菌也将成为新药筛选的重要资源, 在药品开发中具有良好的发展前景。本文通过对近几年在海洋细菌活性物质研究这一领域研究论文的检索和归纳, 对海洋细菌活性物质的主要特点和其在抑菌、抗肿瘤和酶及酶抑制剂、抗炎等多个方面的活性进行综述, 揭示了海洋细菌活性物质在药物开发中的应用现状, 总结了在这一领域现阶段所存在的问题, 并对其未来的发展给予了展望。

关键词: 海洋细菌; 活性物质; 海洋药物

1. 引言

海洋约占地球表面的 71%, 海洋生物量约占地球生物总量的 80%, 生物种类 20 万种以上, 其中蕴藏着丰富的微生物资源及药用资源。但是目前仅有 1%

左右的海洋微生物被分离鉴定, 我们对海洋微生物的了解相对很少。同时海洋亦是一个有巨大时空尺度的开放型的复杂体系, 从海洋中出现最原始的生命开始到现在已有 40 多亿年的历史。海洋生物的生活环境与陆生生物相比有很大的不同, 高盐、高压、寡营养、低温但相对恒温以及有限的光照和缺氧等特殊的环境

*通讯作者。

境使起源于海洋的微生物具有特异的遗传和代谢特性,往往能产生新型生物活性物质^[1]。从海洋微生物中分离的活性物质常常具有新颖的化学结构和特异的生理功能,在抗菌、抗病毒、抗肿瘤、抗炎症等方面具有独特效应,已成为开发新药、特药的主要研究方向之一。另外与海洋动植物共生存的微生物提高了宿主在海洋中的环境适应性和生存能力,可产生抑制宿主竞争对手的次生物质,这类菌的产抗率远高于非附生海洋微生物和陆地微生物。除此,与海洋动植物相比,海洋微生物的开发不至于导致海洋物种与海洋生态环境失衡,更具有自然资源的可持续利用性,因此海洋微生物产生的生物活性物质目前正成为国内外研究的热点领域。海洋细菌是海洋微生物中的优势类群,同时具有产生生物活性物质的巨大潜力,无疑成为药物筛选的重要来源,是目前国际研究的热点。本文简要从海洋细菌活性物质的主要特点和主要生物活性两个方面评述了国内外具有药物应用前景的海洋细菌活性物质的开发和应用现状,并针对存在问题展望了今后研究发展的方向。

2. 海洋细菌资源

海洋中常见的细菌主要属于以下几个系统类群:变形细菌(*Proteobacteria*)类群、革兰氏阳性细菌类群(包括高 G + C 和低 G + C)、噬纤维菌属-黄杆菌(*Cytophaga-Flavobacterium*)类群、浮霉状菌(*Planctomycetales*)/衣原体类群、疣微菌(*Verrucomicrobiales*)类群及一些人工尚未培养成功的系统类群等。其他一些细菌类群也存在于海洋生态环境中,但研究报道较少^[2]。

3. 海洋细菌活性物质的主要特点

3.1. 含有卤元素

海洋微生物特殊的生存环境——海洋富含卤素,因而导致海洋细菌的代谢产物中含有很多共价结合的含卤有机物,其中最常见的是含溴化合物。这种含有多卤素的天然产物是海洋天然产物中所特有的,而且有机溴化物迄今尚未见于陆源生物的代谢产物中。Burkholder 等^[3]在 1966 年首次从加勒比海草(*Thalassia*)表面分离出细菌 *Pseudomonas bromoutilis*, 从其代谢产物中获得五溴化合物 pentabromopseudilin, 其溴含量高达 70%。Faulkner 小组^[4]也从具有自体毒性的紫

红色细菌 *Chromobacterium* sp. 中获得两个含溴化合物 tetrabromopyrrole 和 hexabromo-2,2'-bipyrrrole。另外,2000 年,Hardt 等^[5]从采自美国圣地亚哥附近沉积物中的一种海洋细菌培养液中(菌株 CNH-099)亦分离得到两种溴酚化合物,它们对结肠癌细胞 HCT-116 具有一定的细胞毒活性(IC₅₀ 8 μg·mL⁻¹)。

3.2. 生物活性超强

海洋毒素(Marine toxins)作为海洋生物的防御物质,由于释放后很快被海水稀释,为了达到防御的作用,其活性往往超强。早在 1986 年,日本科学家 Noguchuchi 等^[6]首次从毒蟹(*Atergatis floridus*)的内脏中分离到的一株弧菌,并从其代谢产物中获得了河豚毒素(Tetrodotoxin, TTX)。其结构新颖、性质独特,如:仅溶于醋酸等酸性溶剂,并且在碱性和强酸性溶剂中不稳定,在溶液中以两种平衡体的形式存在等。河豚毒素毒性极大,其 LD₅₀ 为 8.7 μg/kg,是氰化物的 1250 倍,1 g 足以致 500 人死亡。TTX 虽剧毒无比,但药用价值异常珍贵,具有降血压、抗心率失常、抑制癌症剧痛、局麻、戒毒等多种功能。另外,在生理学研究上,TTX 是神经细胞膜研究所必不可少的工具性药物。随后,国内亦有研究团队陆续发现能够产此毒素的其他种类海洋细菌^[7]。

3.3. 结构中含有特殊基团

海洋生物次生代谢产物不仅含有结构独特的骨架,有的还含有一些特殊的取代基团。如第一个从自然界得到的环状多硫化物 2-methylpropane-1,2-dithio 就是来自于一株海洋噬纤维菌(*Cytophaga*)的培养液,并通过合成证明了其结构^[8]。另外,河豚毒素(Tetrodotoxin)是一种含胍基的天然产物^[6]。这些罕见基团在海洋天然产物中的发现使科学家大开眼界,也扩大了天然成分中存在多种多样基的范围。

4. 海洋细菌活性物质主要生物活性

4.1. 抗菌活性物质

抗菌活性物质主要包括抗细菌、抗真菌、抗病毒物质三类,其中主要以抗细菌活性物质为主。王书锦等^[9]对分离得到的 5608 株海洋细菌研究表明,约有 25%左右的海洋细菌具有不同程度的抗病原真菌、病

原细菌的能力。李志勇等^[10]从采自中国南海的贪婪偕海绵分离出了一株萎缩芽孢杆菌(*Bacillus atrophaeus* C89), 对黑曲霉宛氏拟青霉等指标菌有抑制作用。Jaruchoktaweetchai 等^[11]从海泥里分离出一株芽孢杆菌(*Bacillus* sp.sc026), 并从其培养液中分离得到三个大环内酯化合物, 对枯草杆菌和金黄色葡萄球菌均有抑制活性。Raveh 和 Cameli^[12]等人在一株海洋侧生藻属的蓝细菌中分离生物碱类化合物 ambiguine H and I, 对 *S.albus* 和 *B.subtilis* 有抑制作用, 其 IC₅₀ 为 0.08~1.25 μg/mL。Fudou 等^[13]从海藻中分离出一种新属黏细菌(*Halisngium luteum*), 并从其培养液的丙酮浸膏中分离出一个新的抗真菌抗生素 Haliangicin。另外, 一些海洋细菌产生的活性物质对海洋微生物具有专一性抑制作用, 如, Yoshikawa 等^[14]从绿藻中分离到的一株交替假单胞菌, 在 75%人工海水培养基中可产生一种抗菌物质, 该物质能抑制海洋细菌的生长而对陆地微生物不起作用。

4.2. 抗肿瘤活性物质

海洋细菌广泛分布于海水、海洋沉积物、海洋藻类和无脊椎动物体表或组织内, 是海洋微生物抗肿瘤活性物质的一个重要来源。此类细菌主要集中在假单胞菌属(*Pseudomonas*)、弧菌属(*Vibrio*)、微球菌属(*Micrococcus*)、芽孢杆菌属(*Bacillus*)、肠杆菌属(*Enterubacterium*)和互生单胞菌属(*Alteromonas*)。如表 1 所示: 自 1966 年 Burkholder 从海洋假单胞菌中分离到具有抗癌作用的硝吡咯菌素 Pyrolintrin 开始, 从海洋微生物代谢产物中寻找新型抗肿瘤药物就成为药物研究开发的热点。Fernandez-Chimenot^[15]发现大环

内酯化合物 Macrolactins A 是深海底泥中一株革兰氏阳性细菌 C-237 发酵产生的活性化合物, 对小鼠黑色素瘤细胞 B16-F10 的 IC₅₀ 为 3.5 μg/mL。顾谦群等^[16]在一株海洋来源细菌 CB101 发酵物中分离得到 3 个新的吡啶衍生物类化合物 4-[bis-(3-indolyl)methyl]-quino-line, 2,2-bis(3-indolyl)ethyl-butyrates, 4-(3-indolyl)hexan-2-one, 并利用四氮唑盐(MTT)还原法和磺酰罗丹明 B(SRB)蛋白染色法分别测试化合物对白血病细胞 HL-60 和人肺腺癌细胞 A-549 的细胞增殖抑制活性, 结果表明新化合物 1、2、3 在 10⁻⁴ 浓度下对 HL-60 细胞的抑制率分别为 81.2%、81.7%、0, 对 A-549 细胞的抑制率分别为 97.0%、98.5%、47.0%。Matsuda 等^[17]从海洋假单胞菌(*Pseudomonas* sp. WAK-1)中分离纯化得到一个硫酸多聚糖 B-1。采用人癌细胞系对 B-1 进行药物筛选, 结果发现其对 39 株细胞系有显著的抗肿瘤活性, 平均 IC₅₀ 为 63.2 μg/mL, 其中对 B-1 高度敏感的细胞株主要集中在中枢神经系统肿瘤细胞和肺癌细胞。细胞形态学观察和 DNA ladder 电泳分析表明, B-1 通过诱导细胞凋亡发挥抗肿瘤作用。Williams 等^[18]报道了来自帕劳群岛海域的藻青菌(*Lyngbya* sp.)中的一种缩酚肽类细胞毒性物质 Ulongapeptin, 其对 KB 细胞的 IC₅₀ 为 0.163 mmol/L。Zheng 等^[19]从海绵 *Hymeniacidon perleve* 中分离出 29 种海洋细菌, 其中 NJ6-3-1 发酵物经色谱分析、结构鉴定, 得到 1 个 β-咪唑生物碱 Norharman。Norharman 在体外对人宫颈癌细胞 HeLa 和胃癌细胞 BGC-823 具有显著的细胞毒性。吕家森等^[20]对海洋细菌 B2817 产生的胞内外的活性产物进行了提取、纯化和测试, 认为该菌产生多种活性物质, 通过抑菌、抗肿瘤活性实验发现, 有 3

Table 1. Selected marine natural products with anti-tumor activity
表 1. 抗肿瘤活性的海洋细菌活性物质

细菌	产物	活性	文献
假单胞菌	硝吡咯菌素 Pyrolintrin	抗肿瘤	Burkholder 等
革兰氏阳性细菌 C-237	大环内酯化合物 Macrolactins A	小鼠黑色素瘤细胞 B16-F10 的 IC ₅₀ 为 3.5 μg/mL	Fernandez-Chimenot ^[15]
海洋细菌 CB101	4-[bis-(3-indolyl)methyl]-quinoline 2,2-bis(3-indolyl)ethyl-butyrates 4-(3-indolyl)hexan-2-one	新化合物 1、2、3 在 10 ⁻⁴ 浓度下对 HL-60 细胞的抑制率分别为 81.2%、81.7%、0, 对 A-549 细胞的抑制率分别为 97.0%、98.5%、47.0%	顾谦群等 ^[16]
<i>Pseudomonas</i> sp. WAK-1	硫酸多聚糖 B-1	人癌细胞系对 B-1 平均 IC ₅₀ 为 63.2 μg/mL	Matsuda 等 ^[17]
藻青菌(<i>Lyngbya</i> sp.)	Ulongapeptin	KB 细胞的 IC ₅₀ 为 0.163 mmol/L	Matsuda 等 ^[17]
海洋细菌	Norharman, Norharman	人宫颈癌细胞 HeLa 和胃癌细胞 BGC-823 具有显著的细胞毒性	Zheng 等 ^[19]

个组分既具有抗肿瘤又有抗菌活性,有 1 个组分仅有抗肿瘤活性。近年来,从海洋细菌中发现了许多结构新颖又具有细胞毒活性的天然产物,有的已经进入了临床试验阶段。这对天然产物中抗肿瘤活性物质的开发利用提供了更为广阔的资源。

4.3. 酶和酶抑制剂

在海洋生态环境下,极端微生物的发现和研 究,促进了新酶源的开发应用。海洋细菌产生的酶常常具有特殊的理化性质,特别是在极端环境下仍具有高活性和稳定性。国内研究发现,深圳海域的多食鞘氨醇杆菌高产琼胶酶^[21],青岛近海的菌株 QM11 产碱性纤维素酶^[22],连云港海域的海洋细菌 L1-9 产蛋白酶、纤维素酶等细胞壁降解酶,且能抑制植物病原真菌^[23]。上海近海的多株海洋细菌,具有胞外淀粉酶、蛋白酶及脂肪酶活性^[24]。此外,新型碱性金属内肽酶、碱性磷酸酶、海藻解壁酶、葡萄糖降解酶、甘露聚糖酶、过氧化物酶、褐藻胶裂解酶等各种酶类在海洋细菌中均有发现^[25]。林洪等^[26]从韩国东海岸的蝶螺 (*Turbinidae batillus cornutus*) 肠道中筛选出的菌株海洋细菌 (*Agarivorans albus* YKW-34) 产生的褐藻胶裂解酶及琼胶酶能够有效降解一些褐藻和红藻的细胞壁多糖。日本科学家 Sugano 等^[27]较为系统地研究了海洋弧菌 (*Vibrio* sp. J10107) 的琼脂糖酶。另外印度海岸海水耐卤芽孢杆菌 VITP4 在广盐度培养基中生长,并分泌新型胞外蛋白酶^[28]。Agrebi 等^[29]从非洲突尼斯海水中的枯草芽孢杆菌 A26 纯化出新型纤维蛋白溶解酶(枯草杆菌蛋白酶 BSF1),并实现对其基因的分离与测序。此外来自海洋芽孢杆菌 A-53 的纤维素酶^[30]也表现出生物酶活性。

国外在海洋细菌产酶抑制剂方面的研究工作进展较快,有着较为突出的成绩,其中有着最为突出贡献的是日本梅泽宾夫的工作,他们筛选了 50 多种酶抑制剂,已应用于临床的有 tation。Cathostatins 是海洋细菌产生的一种热稳定性的组织蛋白酶抑制剂,在治疗骨病等方面具有一定的应用前景^[31]。Aiya Sato 等^[32]从一株新的海洋芽生杆菌属细菌 (*Blastobacter* sp. SANK71894) 的发酵液中分离得到一个新的内皮素转换酶抑制剂 B-90063,及其 3 个衍生物。这 4 个化合物对内皮素转换酶的 IC₅₀ 值分别为 1.0 μg/mL、5.6 μg/mL、5.6 μg/mL、5.3 μg/mL。因此海洋细菌成为新

型酶抑制剂筛选的一个重要来源。我们也应该把握住机会,众平台多合作,为新型酶抑制剂的筛选做出更多的贡献。

4.4. 抗炎活性物质

Matthew K. 等^[33]从圣地亚哥附近海域采集的细菌中分离得到 3 个新的具有生物活性的代谢物 cyclomarin A, B, C, 均为环七肽类化合物。体内体外实验显示, cyclomarin A 具有显著的抗炎活性,在佛波脂(PMA)诱导的大鼠耳部水肿测定实验中,以标准测试剂量 50 ms/ear, cyclomarins A 对水肿有 92% 的抑制性,相同的方法下, cyclomarin A 显示有较强的体内活性(以 30 mg/kg 为给药剂量,腹腔内注射,对水肿有 45% 的抑制性),显示 cyclomafins 具有潜在的抗炎药物应用前景。Jiang 等^[34]从加勒比海棕藻 *Lobophora variegata* 表面采集的细菌发酵液中提取得到两个新的大环内脂类化合物 lobophorin A and B, 药理实验表明其具有广泛的抗炎作用。目前,科学家已经从海洋细菌中分离得到许多具有抗炎活性的化合物,其中一些具有较高活性的化合物已进入临床研究,这些化合物为抗炎活性药物的设计提供了宝贵的分子模型,为海洋抗炎药物的研究开发提供了重要的先导化合物。此外,许多研究团队在海洋细菌的代谢产物中也分离出一些抗炎和对免疫系统存在作用的化合物^[35,36]。

4.5. 其他活性物质

基于“以菌治藻”理念,近几年关于海洋细菌在赤潮防治中的作用已有大量文献报道。细菌可通过直接或间接方式杀藻^[37]。国外, Lee 等^[38]从来自日本有明海的假交替单胞菌 A28 培养液中纯化获得能溶解骨条藻的丝氨酸蛋白酶。国内,郑天凌等^[39]多年来从事海洋赤潮微生物调控研究,立足于藻际微生物群落多样性分析,探索获取胞外抑藻活性物质的有效途径,同时关注赤潮生物对细菌所产化感物质的响应,并逐步展开耦合“微生物环-赤潮-关键微生物菌群”的研究。另外来源于海洋细菌的一些活性物质在生物抗污方面也起到了巨大的作用,其中 Xiangcui L 小组^[40]从 5000 米深的太平洋海底的沉积物中分离得到了一株深海细菌。在其发酵产物的乙酸乙酯萃取层分离得到了五个环二肽 cyclo-(L-Leu-LPro), cyclo-(L-Phe-L-Pro), cyclo-(L-Val-L-Pro), cyclo-(L-Trp-L-Pro)

和 cyclo-(L-Leu-L-Val)。它们是第一次从深海细菌中分离得到,其对附着幼虫的半效抑制浓度为 0.10~0.27 mmol/L。海洋独特的环境下,从海洋细菌中寻找新颖独特的具有药用价值的活性物质有着巨大潜力,海洋细菌也将成为新药筛选的重要资源,在药品开发中具有良好的发展前景。

5. 展望

海洋细菌有产生多种新颖独特的生物活性物质的巨大潜力,在药物开发研究中具有良好的应用前景,吸引了国内外研究机构进行了大量的研究和开发,但是海洋微生物难培养。活性物质含量少等特点。极大地限制了对其活性代谢产物的获取和大规模生产。为了有效地解决这些难题,今后海洋微生物杀菌活性物质研究与开发的重点应包括海洋微生物的分离、鉴定与保存、新型杀菌活性物质产生菌的筛选、海洋微生物育种与发酵技术、海洋微生物杀菌活性物质纯化技术等。并且我们相信随着现代生物技术、生化技术、医学等多学科的介入和联合重点攻关,海洋细菌天然活性物质的研究、开发和应用将取得更快的发展。我国是海洋大国,海域地理条件差异大,南北温度相差悬殊,海洋微生物资源丰富,应该发挥多方团队合作精神,构建研究平台并实现技术与资源的交流共享,从而加快海洋活性物质研究与开发步伐。

6. 致谢

本实验由国家 863 计划:海洋共生微生物资源的开发与利用项目大力资助。特此感谢。

参考文献 (References)

- [1] R. V. Greene, H. L. Griffin and M. A. Cotta. Utility of alkaline protease from marine shipworm bacterium in industrial cleaning applications. *Biotechnology Letters*, 1996, 18(7): 759-764.
- [2] 林永成,周世宁. 海洋微生物及其代谢产物[M]. 北京: 化学工业出版社, 2002.
- [3] P. R. Burkholder, R. M. Pfister and F. M. Leitz. Production of a pyrrole antibiotic by a marine bacterium. *Applied Microbiology*, 1966, 14(4): 649-653.
- [4] R. J. Amderson, M. S. Wolfe and D. Faulkner. Autotoxic antibiotic production by a marine Chromobacterium. *Marine Biology*, 1974, 27: 281-285.
- [5] I. H. Hardt, P. R. Jensen and W. Fenical. Nomarinone and new cytotoxic marinone derivatives. Produced by a marine filamentous bacterium. *Tetrahedron Letters*, 2000, 41(13): 2073-2076.
- [6] U. Simidu, T. Noguchi, D. F. Hwang, Y. Shida, et al. Marine bacteria which produce tetrodotoxin. *Applied and Environmental Microbiology*, 1987, 53(7): 1714-1715.
- [7] 池珍,郑莺,毛宁. 产河豚毒素(TTX)菌株 ZY-23 的分离与鉴定[J]. *微生物学通报*, 2010, 37(2): 217-221.
- [8] P. Sobik, J. Grunenber, K. Böröczky, et al. Identification, synthesis, and conformation of tri- and tetrathiacycloalkanes from marine bacteria. *Journal of Organic Chemistry*, 2007, 72(10): 3776-3782.
- [9] 王书锦,胡江春,薛德林. 中国黄、渤海、辽宁近海地区海洋微生物资源的研究[J]. *锦州师范学院学报*, 2001, 22(1): 1-5.
- [10] Z. Y. Li, Y. Hu, Y. Q. Huang, et al. Isolation and phylogenetic analysis of the biologically active bacteria associated with three South China Sea sponges. *Microbiology*, 2007, 76(4): 494-499.
- [11] C. Jaruchoktawechai, K. Suwanborirur and S. Tanasupawatt. New macrolactins from a marine *Bacillus* sp. Sc026. *Nature Production Research*, 2000, 63(7): 984-986.
- [12] A. Raveh, S. Carmeli. Antimicrobial ambigines from the cyanobacterium *Fischerella* sp. collected in Israel. *Nature Production Research*, 2007, 70(2): 196-201.
- [13] F. Fudou, T. Lizuka and S. Yamanaka. Haliangicin, a novel antifungal metabolite produced by a marine myxobacterium. *The Journal of antibiotics*, 2001, 54(2): 149-153.
- [14] K. Yoshikawa, T. Takadera and K. Adachi. Korormicin, a novel antibiotic specifically active against marine Gram-negative bacteria, produced by a marine bacterium. *The Journal of Antibiotics*, 1997, 50(11): 949-953.
- [15] L. M. Cañedo, J. L. Fernández-Puentes and J. P. Baz. IB-96212, a novel cytotoxic macrolide produced by a marine Micromonospora. II. Physicochemical properties and structure determination. *The Journal of Antibiotics*, 2000, 53(5): 479-483.
- [16] 王凤平,肖湘,顾谦群等. 海洋来源细菌 CB101 抗肿瘤活性次级代谢产物的初步研究[A]. 2008 年中国药学会学术年会暨第八届中国药师周论文集[C], 2008.
- [17] M. Matsuda, T. Yamori and M. Naitoh. Structural revision of sulfated polysaccharide B-1 isolated from a marine *Pseudomonas* species and its cytotoxic activity against human cancer cell lines. *MarBiotechnology*, 2003, 5(1): 13-19.
- [18] P. G. Williams, W. Y. Yoshida, M. K. Quon, et al. Ulongapeptin, a cytotoxic cyclic depsipeptide from a Palauan marine cyanobacterium *Lyngbya* sp. *Journal of Natural Products*, 2003, 66(5): 651-654.
- [19] L. Zheng, X. Yan and X. Han. Identification of norharman as the cytotoxic compound produced by the sponge (*Hymeniacidon perleve*)-associated marine bacterium *Pseudoalteromonas piscicida* and its apoptotic effect on cancer cells. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 2006, 44(3): 135-142.
- [20] 吕家森,黄惠琴,丛明. 一株海洋细菌的鉴定及其活性物质的初步研究[J]. *海洋学报*, 2006, 28(5): 173.
- [21] 陈惠源,蔡俊鹏,刘江涛. 海洋细菌产琼胶酶的条件优化[J]. *现代食品科技*, 2005, 21(3): 48-50.
- [22] 徐庆强,张志明,王延明等. 产碱性纤维素酶海洋细菌的筛选、鉴定及酶学性质研究[J]. *海洋科学*, 2009, 33(7): 1-5.
- [23] 夏振强,暴增海,王增池等. 海洋细菌 L1-9 菌株产蛋白酶发酵条件的优化[J]. *湖北农业科学*, 2009, 48(5): 1129-1131.
- [24] 张慧,宁喜斌. 我国东海近海海域产胞外酶的海洋细菌的筛选[J]. *食品工业科技*, 2008, 29(1): 121-123.
- [25] 孙溢,洪义国,李勃. 海洋微生物低温酶特性及其在工业中的潜在用途[J]. *海洋水产研究*, 2002, 23(3): 44-49.
- [26] X. T. Fu, H. Lin and S. M. Kim. Purification and characterization of a novel β -agarase, AgaA34, from *Agarivorans albus* YKW-34. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2008, 11: 265-273.
- [27] Y. Sugano, H. Nagae and K. Inagaki. Production and characteristics of some new β -agarases from a marine bacterium *Vibrio* sp. strain JT0107. *Journal of Fermentation and Bioengineering*, 1995, 79(6): 91-94.
- [28] P. Shivanand, G. Jayaraman. Production of extracellular protease from halotolerant bacterium, *Bacillus aquimaris* strain VITP4 isolated from Kumta coast. *Process Biochemistry*, 2009, 44(10): 1088-1094.

- [29] R. Agrebi, A. Haddar, N. Hmidet, et al. BSF1 fibrinolytic enzyme from a marine bacterium *Bacillus subtilis* A26: Purification, biochemical and molecular characterization. *Process Biochemistry*, 2009, 44(11): 1252-1259.
- [30] B. K. Kim, B. H. Lee, Y. J. Lee, et al. Purification and characterization of carboxymethylcellulase isolated from a marine bacterium, *Bacillus subtilis* sub sp. *Sbutilis* A-53. *Enzyme and Microbial Technology*, 2009, 44(6): 411-416.
- [31] J. T. Woo, H. Ono and T. Tsuji. Cathestatsins, new cysteine protease inhibitors produced by *Penicillium citrinum*. *Bioscience Biotechnology and Agrochemistry*, 1995, 59(2): 350-352.
- [32] S. Takaishi, N. Tuchiya, A. Sato, et al. B-90063, a Novel endothelin converting enzyme inhibitor isolated from a new marine bacterium, *Blastobacter* sp. SANK 71894. *Journal of antibiotics*, 1998, 51(9): 805-815.
- [33] M. K. Renner, Y.-C. Shen, X.-C. Cheng, et al. Cyclomarins A-C, new antiinflammatory cyclic peptides produced by a marine bacterium (*Streptomyces* sp.). *Journal of the American Chemical Society*, 1999, 121(49): 11273-11276.
- [34] Z. D. Jiang, R. Paul. Lobophorins A and B, new anti-inflammatory macrolides produced by a tropical marine bacterium. *Organic and Medicinal Chemistry Letters*, 1999, 9(14): 2003.
- [35] L. T. Tan. Bioactive natural products from marine cyanobacteria for drug discovery. *Phytochemistry*, 2007, 68: 954-979.
- [36] D. C. Oh, E. A. Gontang, C. A. Kauffman, et al. Salinipyrones and pacificanones, mixed-precursor polyketides from the marine actinomycete *Salinispora pacifica*. *Journal of Natural Products*, 2008, 71(4): 570-575.
- [37] T. Nakashima, Y. Miyazaki, Y. Matsuyama, et al. Producing mechanism of an algicidal compound against red tide phytoplankton in a marine bacterium γ -proteobacterium. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2006, 73(3): 684-690.
- [38] S. O. Lee, J. Kato, N. Takiguchi, et al. Involvement of an extracellular protease in algicidal activity of the marine bacterium *Pseudoalteromonas* sp. strain A28. *Applied and Environmental Microbiology*, 2000, 66(10): 4334-4339.
- [39] T. L. Zheng, J. Q. Su, K. Maskaoui, et al. Microbial modulation in the growth and toxin production of a red tide causing alga. *Marine Pollution Bulletin*, 2005, 51(8-12): 1018-1025.
- [40] D. Sergey, X. Ying, et al. Antifouling diketopiperazines produced by a deep sea bacterium. *Streptomyces fungicidicus*. *Biofouling*, 2006, 22(3): 201-208.