

# TTX 的微生物合成及微生物转化和降解的可能性

舒 静, 李柏林, 欧 杰\*  
(上海海洋大学食品学院, 上海 201306)

**摘 要:** TTX 是一种氨基全氢化喹唑啉化合物, 是豚毒鱼类及其他生物体内含有的一种生物碱, 也是一种强烈的神经毒素, 较低的浓度就能选择性地抑制钠离子通过神经细胞膜。本文简要介绍 TTX 的化学特性及其微生物来源, 由于目前国内外尚无微生物来源的 TTX 合成方面的详细报道, 而与 TTX 有类似结构和类似性质的石房蛤毒素和膝沟藻毒素的微生物合成均与精氨酸和乙酸的代谢有关, 这些为 TTX 的微生物合成提供了参考。综述微生物降解 TTX 的类似结构化合物的研究成果, 以此为基础探讨微生物转化降解 TTX 使之由剧毒变为毒性减弱乃至无毒的可能性, 并展望微生物转化降解 TTX 的发展趋势。

**关键词:** 微生物合成; TTX; 转化; 降解

## Microbial Synthesis, Transformation and Degradation of Tetrodotoxin

SHU Jing, LI Bai-lin, OU Jie\*  
(College of Food Science and Technology, Shanghai Ocean University, Shanghai 201306, China)

**Abstract:** Tetrodotoxin (TTX) is a kind of amino-perhydrogenated quinazoline compound, which is an alkaloid in dolphin and other organisms. TTX is a strong neurotoxin and can selectively inhibit sodium ion transportation across nerve cell membrane at a low concentration. In this paper, chemical properties and microbial resource of TTX are reviewed. Currently, detailed investigations related to microbial synthesis of TTX have been less reported. However, microorganism synthesis of highly toxic substances such as saxitoxin and gonyautoxin with similar structures and properties as TTX has been reported to implement through arginine and acetate metabolisms. These previous investigations will also provide references for microorganism synthesis of TTX. Similarly, summarizing these achievements relative to microorganism degradation, a possibility or developing trend to degrade tetrodotoxin from high toxicity to low or no toxicity through microorganism transformation is proposed.

**Key words:** microbial synthesis; tetrodotoxin; transformation; degradation

中图分类号: TS201.6

文献标识码: A

文章编号: 1002-6630(2009)19-0341-05

自 1909 年 TTX 被 Tahara 命名为 tetrodotoxin(TTX)以来<sup>[1]</sup>, 人们对它的研究就从未间断过。TTX 的分子结构如图 1 所示, 其结构特征为具有多羟基氢化 5,6 苯吡啶母核, 含有 1 个碳环, 1 个胍基, 6 个羟基, 在 C<sub>5</sub> 和 C<sub>10</sub> 位有一个与半醛糖内酯相连的分开环<sup>[2]</sup>。构效关系表明, 1、2、3 位的胍氨基和附近的 C<sub>4</sub>、C<sub>9</sub>、C<sub>10</sub> 位的羟基是 TTX 主要的活性基团, 胍基在生理 pH 值下能够发生质子化, 形成正电活性区域与钠离子通道受体蛋白的负电性羧基相互作用, 从而阻碍离子进入通道。

TTX 有其重要的生物学功能, 它的麻醉作用比常用麻醉药可卡因强 16 万倍, 在临床上可用作镇痛药。而且, TTX 可取代化学药物和中草药戒毒<sup>[3]</sup>。关于 TTX 的来源众说纷纭, 如今越来越多的人倾向于微生物起源假说。现已经过微生物学和生物化学的鉴定证明, 产 TTX 的微生物类群有弧菌属(*Vibrio*)、假单胞菌属(*Pseudomonas*)、希瓦氏菌属的腐败希瓦菌(*Shewanella putrefaciens*)、放线菌属等。但其中产毒力较高的主要是溶藻弧菌和 TTX 互生单胞菌(*Alteromonas tetrodonis*)<sup>[4]</sup>。

收稿日期: 2009-07-09

基金项目: 上海市科委部分地方院校计划项目(08390513900); “十一五”国家科技支撑计划项目(2008BAD94B09)

作者简介: 舒静(1985—), 女, 硕士研究生, 研究方向为食品生物技术。E-mail: M080202298@126.com

\* 通讯作者: 欧杰(1964—), 男, 副教授, 硕士, 研究方向为食品生物技术。E-mail: jou@shou.edu.cn

从 TTX 产生菌的多样性, 含 TTX 的生物多样性及其在海洋环境中分布的广泛性可以看出, 海洋生态环境中 TTX 的产生、转化、转移和累积是一个复杂的过程。海洋微生物是自然界中产 TTX 的生产者, 或由环境中微生物产生少量 TTX, 经多级食物链逐渐浓缩, 累积而来。目前普遍认为, TTX 是含毒动物体内共生菌产生的次级代谢产物。TTX 不仅存在于河豚等各种豚科鱼体内, 在其他多种生物, 包括毛颚类、腹足类、软体动物、棘皮类、两栖类、纽虫、海藻等体内也发现了 TTX 或 TTX 类似物<sup>[5]</sup>。近年来随着人们对上述生物的加工利用, TTX 对环境的污染也不容忽视。如河豚鱼加工过程中产生的下脚料(如血液、内脏等不可食部分), 因含高浓度的 TTX 而有剧毒(尤以卵巢和肝脏最高), 如果将其不加处理而弃之于环境中, 势必会造成 TTX 的二次污染, 因此对这些器官的弃前处理显得尤为重要。

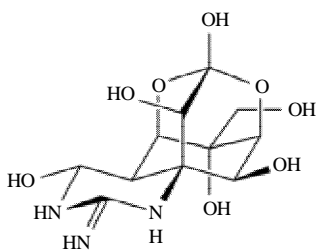


图1 TTX 分子结构图

Fig.1 Molecular structure of TTX

关于微生物对转化和降解有机污染物, 国内外已经作了很多相关的研究, 但是对于微生物转化 TTX 这方面的研究却甚少关注。目前, 国内外尚未见利用微生物来转化和降解 TTX 的研究报导。本文将探讨利用微生物改变与 TTX 有类似结构的化合物的特性, 以探索出能改变 TTX 结构的微生物, 从而达到降低 TTX 毒性的作用。

## 1 TTX 的微生物合成

TTX 是最早发现的海洋生物毒素之一, 是由鱼类分离提取的非蛋白类神经毒性物质。国内外每年都有不少因食河豚鱼中毒而死亡者。自 TTX 的结构被阐明之后, 因为其在临床医学上特殊的作用, 人们一直尝试着用化学方法来合成 TTX。而且独特复杂的不对称的化学结构, 一直被有机合成化学家认为是一个极富挑战性和吸引力的合成目标。日本名古屋大学的 Kishi 于 1972 年最早报道了 TTX 消旋体的全合成<sup>[6]</sup>。近年来随着不对称合成有机化学的迅速发展, 2003 年名古屋大学的 Ohyabu 教授首先完成了对 TTX 的不对称全合成<sup>[7]</sup>。2006 年,

Yokoshima 等<sup>[8]</sup>报道了从异香兰素合成 TTX 的方法, 这些不对称全合成采用了逆合成的思路, 合成的难点是构建季碳的不对称中心。

利用化学方法合成 TTX, 由于所需条件复杂, 步骤繁琐而无实际应用价值。而直接从河豚鱼中提取 TTX 得到的量极其有限, 还会破坏生态平衡。因此, 微生物通过自身的酶进行 TTX 合成受到人们的关注, 由于微生物合成 TTX 来源广泛且简便易得, 使得微生物合成 TTX 成为现今 TTX 的研究热点。现代研究证实, 不仅 TTX 可以由微生物产生, 其他的海洋天然活性物质也可由其寄生或共生的细菌产生, 这为其他海洋药物的研究开辟了一条新路。

微生物对 TTX 的合成机理目前尚无详细报道。TTX 的生物合成机制还不清楚, 对 TTX 生物起源及其合成机制的研究, 将有助于利用微生物技术来生产 TTX。但是目前这方面的研究还没有明确的结论。有关 TTX 细菌合成代谢的机理研究很少, 一般认为同它所寄生的动物与食物有关。

目前还未见关于 TTX 的生物合成途径机制的报道, 但是其他一些与 TTX 类似的生物毒素的生物合成研究已经取得了一定的成果, 包括膝沟藻毒素(gonyautoxin, GTX)、短裸甲藻毒素(brevetoxin, BTX)、石房蛤毒素(saxitoxin, STX)等。TTX 与 STX 在结构上有很多相似之处, STX 也属于一种生物碱, 其基本骨架单元是全氢化嘌呤, 也是典型的以胍基为其活性中心的一类毒素, 提供电子的主要部位都是相应的氧原子。STX 的生物合成途径是目前阐述得比较清楚的极少数合成途径之一。STX 的代谢途径是一条与精氨酸、s-腺苷甲硫氨酸、乙酸及其他不甚明确的胞内代谢物的代谢有关<sup>[9]</sup>。该毒素是由精氨酸和乙酸通过一种特殊的途径合成的。在 STX 合成过程中, 乙酸分子通过一个不常见的氨基酸 Claisen 缩合方式加成到精氨酸的  $\alpha$ -碳上, 然后, 其氨基上又由另外一个精氨酸分子转移上一个亚胺基团形成胍基。STX 侧链上的碳是由蛋氨酸上的甲基提供的。然后通过环氧化及精氨酸的脱氨酸加成形成完整的 STX。所以, 3 个精氨酸、1 个乙酸和 1 个蛋氨酸组成 1 个 STX 分子。采用同位素标记技术进行的研究表明: GTX 中的氮甲基和两个胍基来源于精氨酸的胍基, 其多氢嘌呤结构是由乙酸盐结合到精氨酸的  $\alpha$ -碳上经过一系列酰胺化和环化形成的。其他含胍基的生物毒素, 比如鱼腥藻毒素、筒孢毒素、微囊藻毒素等也有相似生物合成途径, 都来源于由精氨酸和乙酸在体内的代谢合成。

TTX 也是含胍基的毒素, 并且分子中的胍基还是其主要的活性中心。这表明 TTX 很可能也是由精氨酸等化合物开始生物合成的, 其他胍基类毒素的研究成果可以为探讨 TTX 的生物合成提供参考。

## 2 微生物的转化和降解特性

微生物对自然环境的变化有极强的适应能力,含酶量丰富,同时也具有产生一些新型酶和特异性酶的巨大潜力,作为生物转化体系具有独特的优势。随着生长环境的改变,部分微生物具有物种发生改变和进化的作用,其中人类最感兴趣和有可能加以利用的新特性,正是微生物对生物外源性物质的转化和降解作用。

TTX 有多种衍生物,如脱水 TTX、脱氧 TTX、河豚酸等。但毒性最强的还是 TTX。有资料显示,TTX 分子结构中, C<sub>12</sub> 带有大量的正电荷,以 C<sub>12</sub> 为中心的胍基是 TTX 产生毒性的结构基础。胍基对 TTX 毒性的强弱有非常重要的影响。C<sub>2</sub> 与它周围的三个氧原子形成的半缩醛内酯环结构是 TTX 的另一活性部位,失去这一内酯环结构将使 TTX 毒性明显降低<sup>[10]</sup>。O(19)区域的羟基被取代后,可以改变它附近的电荷分布,进而影响 TTX 生物活性的强弱<sup>[11]</sup>。因此可设法利用微生物的转化降解特性使 TTX 的分子结构发生变化以降低其毒性。

### 2.1 能转化降解含氮杂环化合物的微生物及其转化降解机理

含氮杂环化合物是工业废水中常见的有机污染物,主要有吡啶、喹啉、喹啉及其衍生物等。这类污染物易在生物体内富集,也容易成为水体的潜在污染源。含氮杂环化合物由于分子结构复杂,不易被生物降解。TTX 也属于一种复杂的含氮杂环化合物,而且胍基还是其主要的活性中心,利用微生物对其他含氮杂环化合物的降解可以对 TTX 的微生物降解提供很重要的参考。

#### 2.1.1 喹啉的降解

TTX 是一种氨基全氢化喹啉化合物,是一种含氮杂环化合物。喹啉及其衍生物一类典型的含氮杂环化合物能被微生物降解,研究人员已经分离鉴定了大量喹啉及其衍生物的降解菌。国内外学者已经分离、驯化和筛选出了一些可降解喹啉及其衍生物的微生物菌株,其中以假单胞菌属(*Pseudomonas* sp.)最多(表 1)。

表 1 降解喹啉及其衍生物的微生物菌株

Table 1 Microbial strains for the degradation of quinoline and its derivatives

降解菌属	降解底物
布克氏菌属( <i>Burkholderia pickettii</i> ) <sup>[12]</sup> 、丛毛单胞菌属( <i>Comamonas</i> sp.) <sup>[13]</sup> 、假单胞菌属( <i>Pseudomonas</i> sp.) <sup>[14]</sup> 、红球菌属( <i>Rhodococcus</i> sp.) <sup>[15]</sup>	喹啉
假单胞菌属( <i>Pseudomonas</i> sp.) <sup>[16]</sup>	2-甲基喹啉
黄单胞菌属( <i>Xanthomonas</i> ) <sup>[17]</sup>	4-甲基喹啉
芽孢杆菌属( <i>Bacillus</i> ) <sup>[14]</sup>	6-羟基喹啉
假单胞菌属[恶臭假单胞菌( <i>Pseudomonas putida</i> ) <sup>[16]</sup> 、绿脓杆菌( <i>P.aeruginosa</i> ) <sup>[16]</sup> ]	8-甲基喹啉

喹啉的好氧降解途径有 4 种,分别称为 5,6-二羟基-

2(1H)喹啉酮途径、7,8-二羟基-2(1H)喹啉酮途径、邻氨基苯甲酸盐途径和 8-羟基香豆素途径<sup>[18]</sup>。在 5,6-和 7,8-二羟基-2(1H)喹啉酮途径中,邻近于氮原子的羟基化反应后,喹啉的苯环部分转化为二羟基衍生物,然后环开裂。二羟基化合物的形成和二羟基键的开裂是好氧微生物降解芳香类化合物的一般途径。但是在邻氨基苯甲酸盐途径和 8-羟基香豆素途径中,吡啶环优先于苯环降解<sup>[19]</sup>。

#### 2.1.2 吡啶环的降解

TTX 也是一种含有苯吡啶结构的化合物。吡啶也是典型的含氮杂环化合物,它具有毒性大、致畸性、致癌性强和难生物降解等特点。研究者已经分离鉴定了大量吡啶及其衍生物的降解菌,但大部分微生物降解菌为细菌。白腐菌作为一种广谱降解菌,能降解众多单基质和混合基质的芳香类化合物<sup>[20]</sup>。

微生物在好氧和厌氧条件下都可以利用吡啶及其衍生物<sup>[21]</sup>,目前已经筛选出了一些可利用吡啶及其衍生物的微生物菌株(表 2)。从表 2 可以看出,许多微生物都能参与环境中吡啶类化合物的代谢。

表 2 降解吡啶及其衍生物的微生物菌株

Table 2 Microbial strains for the degradation of pyridine and its derivatives

降解菌属	降解底物
变形杆菌属( <i>Proteus</i> ) <sup>[22]</sup> 、黄杆菌属( <i>Flavobacterium</i> ) <sup>[23]</sup> 、节杆菌属( <i>Arthrobacter</i> ) <sup>[24]</sup> 、固氮弧菌属( <i>Azoarcus</i> ) <sup>[25]</sup> 、诺卡氏菌属( <i>Nocardioide</i> sp.) <sup>[26]</sup> 、芽孢杆菌属( <i>Bacillus</i> sp.) <sup>[22]</sup> 、红球菌属( <i>Rhodococcus</i> ) <sup>[26]</sup> 、产碱杆菌属( <i>Alcaligenes</i> sp.) <sup>[27]</sup> 、假单胞菌属( <i>Pseudomonas putida</i> ) <sup>[28]</sup> 、 <i>Pseudomonas</i> sp. <sup>[29]</sup>	吡啶
节杆菌属( <i>Arthrobacter</i> sp.) <sup>[30]</sup>	2-甲基吡啶
戈登菌属( <i>Gordona</i> sp.) <sup>[31]</sup>	3-甲基吡啶、3-乙基吡啶
诺卡氏菌属( <i>Nocardia</i> ) <sup>[26]</sup>	2-羟基吡啶

除了细菌以外,一些真菌能够羟基化烷基吡啶衍生物。最近任大军等<sup>[32]</sup>研究了白腐菌对吡啶的降解情况,研究发现白腐菌在固体培养下也能对吡啶进行生物降解。

吡啶易于发生还原反应并接受亲核试剂的攻击。吡啶的生物降解一般有两条途径:一是先发生羟基化反应,然后还原;另一种是好氧还原途径,不发生羟基化直接被还原。但是吡啶环的裂解机制尚不清楚<sup>[18]</sup>。

关于含氮杂环化合物的生物降解途径的研究目前还集中在好氧降解方面。大多数情况下,好氧降解包括几个羟基化步骤,然后是杂环或芳香环的双氧裂解。但是有的降解途径中在环裂解前也包括还原反应<sup>[18]</sup>。

对于杂环化合物来说,在好氧条件下,环的裂解是其整个生化反应的限速步骤。厌氧微生物与好氧微生物在生理方面有很大的差异,前者比后者的酶系统复杂

得多。厌氧微生物对于环的裂解不同于好氧菌的代谢过程,可分为还原性裂解(环加氢还原使之裂解)和非还原性裂解(通过环加水而羟基化,引入羟基打开双键使之裂解)。而且研究表明<sup>[33]</sup>:厌氧微生物体内具有易于诱导、较为多样化的键全开环酶体系,这就为多环芳烃和杂环化合物的厌氧酸化降解提供了客观保证,使它们易于开环裂解,顺利通过生物化学反应的限速步骤而得到有效的降解。

大部分含氮杂环化合物属于难降解有机物,且多环比单环难降解,这是因为空间位阻效应增加、成环原子电子云密度减小和疏水性增大造成的。但只要反应时间足够长,是可以生物降解的。

## 2.2 能转化降解环氧化合物的微生物

表3 降解环氧化合物的微生物菌株

Table 3 Microbial strains for the degradation of epoxides

种类	降解菌属	降解底物
细菌	土壤杆菌属( <i>Agrobacterium</i> ) <sup>[34]</sup>	环氧氯丙烷、环氧溴丙烷、环氧辛烷、苯乙烯环氧化物
	假单胞菌属( <i>Pseudomonas</i> ) <sup>[34]</sup>	表氯醇、表溴醇、环氧辛烷及苯乙烯环氧化物
	红球菌属( <i>Rhodococcus</i> sp.) <sup>[35]</sup>	顺-2,3-环氧琥珀酸盐、柠檬烯-1,2-环氧化物、1-甲基-1,2-环己烯环氧化物、环己烯环氧化物、茛环氧化物
	诺卡氏菌属( <i>Nocardia</i> ) <sup>[36]</sup>	2-甲基-1,2-烷基环氧化物
	华丽单胞菌属( <i>Chryseomonas</i> ) <sup>[37]</sup>	末端1,2-环氧化物
	曲霉属( <i>Aspergillus</i> ) <sup>[38]</sup>	(R)-型苯乙二醇
丝状真菌	白僵菌属( <i>Beauveria</i> ) <sup>[38]</sup>	(S)-型苯乙二醇
酵母	红酵母属( <i>Rhodotorula</i> ) <sup>[39]</sup>	苯乙烯氧化物和反-1-苯基-1,2-环氧丙烷
	红冬孢酵母属( <i>Rhodospiridium</i> ) <sup>[39]</sup>	(R)-环氧化物
	丝孢酵母属( <i>Trichosporon</i> ) <sup>[39]</sup>	

TTX同时是一种多元的环氧杂环化合物。在生物催化环氧化物脱毒的领域,有两种酶最具代表性,谷胱甘肽转移酶与环氧化物水解酶。环氧化物水解酶在环氧化物的水解脱毒中起主要作用。环氧化物水解酶是一组功能相似的酶系,其水解机理大致如下:首先,环氧化物可被环氧化物水解酶水解为相应的1,2-二醇,其次,1,2-二醇进一步被氧化降解,或被二醇脱水酶催化发生脱水消除反应生成醛。环氧化物水解酶可以降解对生物细胞具有毒性的代谢产物,根据其来源可以分为哺乳动物环氧化物水解酶和微生物环氧化物水解酶两大类,由于前者来源有限,后者已成为当今的研究重点,已发现在酵母、丝状真菌、细菌中都存在大量的环氧化物水解酶,见表3。

其中一株红酵母 *Rhodotorula glutinis* 的环氧化物水解酶可以水解各种芳基、脂肪基、脂环基取代的环氧化物,而且还能水解内消旋的环氧化物,尤其

在水解甲基取代的环氧化物时,其对映体选择性特别高<sup>[40]</sup>。

## 3 结 论

TTX 由于其剧毒性和中毒的高风险性,在全球范围内引起了高度的关注。但是由于其在临床上的特殊作用,人们未曾停止过对它的研究。对于其分子结构、致病机理等的研究也层出不穷,已取得了突破性的进展。

TTX 主要由一些微生物合成,主要是溶藻弧菌和 TTX 互生单胞菌。由于目前利用化学法合成 TTX 的方法较为繁杂,利用微生物发酵法将成为人们获得 TTX 制品的主要途径,相信随着人们研究的深入,微生物来源的 TTX 产生规律、影响因素及其代谢机制将会逐渐明了。

大量研究表明,利用微生物可以达到降解天然有机物的目的,并且反应温和,无残留,不会对环境造成二次污染。当前的研究显示了在微生物降解 TTX 上的不足。但是已有资料显示,微生物可以降解喹啉、吡啶等含氮杂环类化合物和一些复杂的环氧化物,通过总结发现假单胞菌属、诺卡氏菌属和红球菌属的降解效果较好。这给降解含有类似基团的 TTX 提供了可鉴之处。理论上,微生物具有降解自然界产生的有机化合物的代谢机制,但是由于 TTX 结构复杂,目前尚未见微生物对 TTX 的降解机制的报道。因此,从特定环境中分离纯化得到某些具有特定降解 TTX 能力的微生物及其对 TTX 的降解机制的研究很有价值,可以减少由于丢弃含 TTX 的加工产品的废料所造成的环境污染。

## 4 展 望

鉴于微生物在化合物降解方面的特殊优势,利用微生物对 TTX 降解将成为日后研究的重点。对 TTX 的转化降解研究方向可以通过以下几种途径:(1)由于有机化合物经过微生物作用后变有毒为无毒,通常与矿化作用有关,但有的化合物即使没有矿化,只是部分降解,甚至仅经共代谢作用除去个别基团,也可变有毒为无毒。(2)通过复合或加成作用,使微生物的代谢产物与 TTX 结合,形成更复杂的物质,如羟基、芳香基、甲基或其他基团加在作用底物上,也可能使 TTX 毒性降低。(3)单个微生物可能对 TTX 无降解能力,但混合后则能够降解该物质。混合菌株的降解率通常要比单个菌株的降解率高。(4)在混合基质下,有机物对微生物会表现出协同作用或拮抗作用。一些易降解物质的加入也可以促进杂环化合物的降解。鉴于此,找出能转化降解 TTX 的微生物,希望发现并阐明其降解机理及降解产物在微生物体内进行何种生物循环途径等,为 TTX 的去毒提供依据将成为将来研究的热点。但是 TTX 被微生物转化降解之后形成何种物质,该物质会不会对环境造成二次污染也是有待探讨研究的方向。

## 参考文献:

- [1] TAHARA M. On the periodical liberation of the oospheres in sargassum [J]. Bot Mag Tokyo, 1909, 23: 151-153.
- [2] 刘亚萍. 河豚毒素的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2002, 13(11): 691-692.
- [3] 黄军, 严美娇, 陈国宏. 河豚毒素的起源及其研究进展[J]. 生物技术通讯, 2006, 17(6): 998-1000.
- [4] SIMIDU U, KITA-TSUKAMOTO K, YASUMOTO T, et al. Taxonomy of four marine bacterial strains that produce tetrodotoxin [J]. Intern J System Bacteriol, 1990, 40(4): 331-336.
- [5] MIYAZAWA K, NOGUCHI T. Distribution and origin of tetrodotoxin [J]. Toxicol Toxicol Rev, 2001, 20(1): 11-33.
- [6] KISHI Y, ARATANI M, FUKUYAMA T, et al. Synthetic studies on tetrodotoxin and related compounds. IV: stereospecific total synthesis of DL-tetrodotoxin[J]. J Am Chem Soc, 1972, 94(26): 9219-9221.
- [7] OHYABU N, NISHIKAWA T, ISOBE M. First asymmetric total synthesis of tetrodotoxin[J]. J Am Chem Soc, 2003, 125(29): 8798-8805.
- [8] YOKOSHIMA S, ISOMURA M, FURUYA T, et al. Synthetic studies toward (-)-tetrodotoxin[C/OL]/International Symposium on the Chemistry of Natural Products[2006-07-23]. [http://ci.nii.ac.jp/vol\\_issue/nels/AA12289888/ISS0000423348\\_en.html](http://ci.nii.ac.jp/vol_issue/nels/AA12289888/ISS0000423348_en.html).
- [9] PLUMLEY F G. Marine algal toxins: biochemistry, genetics, and molecular biology[J]. Limnol Oceanogr, 1997, 42(5): 1252-1264.
- [10] 连洪寿, 丁晓琴, 陈常英, 等. 某些海生毒素(TTX、STX)对钠离子通道的作用研究[J]. 物理化学学报, 1994, 10(2): 141-144.
- [11] 陈常英, 丁晓琴, 潘心富, 等. 河豚毒素(TTX)及其衍生物的电子结构和构效关系及与石房蛤毒素(STX)的比较研究[J]. 化学学报, 1998, 56: 109-116.
- [12] WANG J L, WU W Z, ZHAO X. Microbial degradation of quinoline: Kinetics study with *Burkholderia pickettii*[J]. Biomedical and Environmental Sciences, 2004, 17(1): 21-26.
- [13] 崔明超, 李丽, 陈繁忠, 等. 鞣酐从毛单胞菌对喹啉的微生物降解途径的研究[J]. 环境科学学报, 2004, 24(1): 171-173.
- [14] KILBANE J J, RANGANATHAN R, CLEVELAND L, et al. Selective removal of nitrogen from quinoline and petroleum by *Pseudomonas ayucida* IGTV9m[J]. Appl Environ Microbiol, 2000, 66(2): 688-693.
- [15] 朱顺妮, 刘冬启, 樊丽, 等. 喹啉降解菌 *Rhodococcus* sp. QL2 的分离鉴定及降解特性[J]. 环境科学, 2008, 29(2): 488-493.
- [16] AISLABIE J, BEJ A K, HURST H, et al. Microbial degradation of quinoline and methylquinolines[J]. Appl Environ Microbiol, 1990, 56: 345-351.
- [17] SUTTON S D, PFALLER S L, SHANN J R, et al. Aerobic biodegradation of 4-methylquinoline by a soil bacterium[J]. Applied and Environmental Microbiology, 1996, 62(8): 2910-2914.
- [18] 崔明超, 李丽, 陈繁忠. 喹啉及其衍生物微生物降解研究进展[J]. 上海环境科学, 2003, 22(1): 52-56.
- [19] FETZNER S. Bacterial degradation of pyridine, indole, quinoline, and their derivatives under different redox conditions[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 1998, 49: 237-250.
- [20] 周贤涛, 吴娟, 林鹿. 白腐菌对芳香族化合物的降解途径[J]. 环境污染治理技术与设备, 2002, 3(12): 1-8.
- [21] YONGMEI L I. Anoxic degradation of nitrogenous heterocyclic compounds by acclimated activated sludge[J]. Process Biochemistry, 2001, 37: 81-86.
- [22] 白晓平. 一组优势菌对焦化废水中吡啶、吡啶的降解条件的实验研究[J]. 微生物学杂志, 2004, 24(3): 36-39.
- [23] 雷萍, 聂麦茜, 张志杰, 等. 一株多环芳烃降解菌在焦化废水降解中的应用研究[J]. 西安交通大学学报, 2001, 35(10): 1055-1058.
- [24] ZEFIROV NS, AGAPOVA S R, TERENTIEV P B, et al. Degradation of pyridine by *Arthrobacter crystallopoietes* and *Rhodococcus opacus* strains[J]. FEMS Microbiol Lett, 1994, 118: 71-74.
- [25] RHEE S K, LEE G M, YOON J H, et al. Anaerobic and aerobic degradation of pyridine by a newly isolated denitrifying bacterium[J]. Appl Environ Microbiol, 1997, 63(7): 2578-2585.
- [26] SHUKLA O P, KAUL S M. Microbiological transformation of pyridine N-oxide and pyridine by *Nocardia* sp.[J]. Can J Microbiol, 1986, 32: 330-341.
- [27] TIAN S, QIAN C, YANG X S. Biodegradation of biomass gasification wastewater by two species of *Pseudomonas* using immobilized cell reactor[J]. Applied Biochemistry and Biotechnology, 2006, 128(2): 141-147.
- [28] KIM M K, SINGLETON I, YIN C R, et al. Influence of phenol on the biodegradation of pyridine by freely suspended and immobilized *Pseudomonas putida* MK1[J]. Lett Appl Microbiol, 2006, 42(5): 495-500.
- [29] MOHAN S V, SISTLA S, GURU R K, et al. Microbial degradation of pyridine using *Pseudomonas* sp. and isolation of plasmid responsible for degradation[J]. Waste Manag, 2003, 23(2): 167-217.
- [30] O'LOUGHLIN E J, SIMS G K, TRAINA S J. Biodegradation of 2-methyl, 2-ethyl, and 2-hydroxypyridine by an *Arthrobacter* sp. isolated from subsurface sediment [J]. Biodegradation, 1999, 10(2): 93-104.
- [31] LEE J J, RHEE S K, LEE S T. Degradation of 3-methylpyridine and 3-ethylpyridine by *Gordonia nitida* LE31 [J]. Applied and Environmental Microbiology, 2001, 67(9): 4342-4345.
- [32] 任大军, 颜克亮, 刘延杰, 等. 白腐菌在固体培养基下对吡啶和吡啶的降解[J]. 环境污染与防治, 2006, 28(9): 658-661.
- [33] 何苗, 张晓健. 杂环化合物及多环芳烃厌氧氧化降解性能的研究[J]. 中国给水排水, 1997, 13(3): 13-16.
- [34] van den WIJINGAARD A J, JANSSEN D B, WITHOLT B J. Degradation of epichlorohydrin and halohydrins by bacterial cultures isolated from freshwater sediment[J]. Gen Microbiol, 1989, 135(8): 2199-2208.
- [35] van der WERF M J, SWARTS H J, de BONT J A M. *Rhodococcus erythropolis* DCL14 contains a novel degradation pathway for limonene [J]. Appl Environ Microbiol, 1999, 65(5): 2092-2102.
- [36] OSPRIAN I, KROUTIL W, MISCHITZ M, et al. Biocatalytic resolution of 2-methyl-2-(aryl)alkyloxiranes using novel bacterial epoxide hydrolases[J]. Tetrahedron: Asymmetry, 1997, 8(1): 65-71.
- [37] BOTES A L, STEENKAMP J A, LETLOENYANE M Z, et al. Epoxide hydrolase activity of *Chryseomonas luteola* for the asymmetric hydrolysis of aliphatic mono-substituted epoxides[J]. Biotechnol Lett, 1998, 20(4): 427-430.
- [38] PEDRAGOSA-MOREAU S, ARCHELAS A, FURSTOSS R. Microbiological transformations. 28. Enantioselective epoxide hydrolyses as a preparative access to both enantiomers of styrene oxide[J]. J Org Chem, 1993, 58(20): 5533-5536.
- [39] BOTES A L, WEIJERS C A G M, van DYK M S. Biocatalytic resolution of 1,2-epoxyoctane using resting cells of different yeast strains with novel epoxide hydrolase activities[J]. Biotechnol Lett, 1998, 20(4): 421-426.
- [40] WEIJERS C A G M. Enantioselective hydrolysis of aryl, alicyclic and aliphatic epoxides by *Rhodotorula glutinis*[J]. Tetrahedron Asymmetry, 1997, 8(4): 639-647.