

# 海洋来源放线菌中新生物碱成分研究进展

郭娜燕<sup>1\*</sup>, 吕国荣<sup>1,2</sup>, 邱丹缨<sup>1</sup>

<sup>1</sup>泉州医学高等专科学校; <sup>2</sup>福建医科大学附属第二医院, 泉州 362000

**摘要:**因其独特的生活环境,海洋来源的放线菌具有新颖的代谢途径。近年来从海洋来源的放线菌分离出大量的生物碱,具有独特的化学结构与多种生物活性,有些已进入临床前研究。这些活性生物碱为药物研发提供了丰富的先导化合物。本文介绍了2010年以来国内外报道的海洋来源放线菌中新生物碱的化学结构、来源与生物活性,旨在对海洋来源放线菌生物碱的研究奠定基础。

**关键词:**海洋;放线菌;生物碱;进展

中图分类号: Q629.3

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2017.1.030

## Review on Alkaloids from Marine-derived Actinomycetes

GUO Na-yan<sup>1\*</sup>, LV Guo-rong<sup>1,2</sup>, QIU Dan-ying<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Quanzhou Medical College; <sup>2</sup>Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou 362000, China

**Abstract:** Due to the unique living environment, marine-derived actinomycetes have novel metabolic pathways. In recent years, many alkaloids with remarkable activity and novel structure have been found from marine-derived actinomycetes, some of which have entered into the pre-clinical research. These active alkaloids provide tremendous lead compounds for drug discovery and development. In order to lay the foundation for the research of marine derived actinomycetes alkaloids, the chemical structure, source and biological activity of the new alkaloids from marine-derived actinomycetes since 2010 were introduced.

**Key words:** marine; actinomycetes; alkaloids; review

放线菌是天然产物的主要来源之一,产生了超过15 000种活性天然产物,包括市场上半以上的抗生素和许多抗癌药物,如四环素、庆大霉素、道诺霉素、阿霉素、博来霉素、放线菌素D等<sup>[1,2]</sup>。据报道,海洋物种多样性远超陆地,并且具有独特的环境特点(高压、高盐、缺氧、pH与温度变化大等),生活其中的放线菌已进化出一套适应机制,与陆栖放线菌相比可产生独特的次级代谢产物<sup>[3,4]</sup>。海洋放线菌的研究起始于上世纪80年代<sup>[5]</sup>,90年代进入上升期,在2003年~2013年间海洋放线菌次级代谢产物迎来了两次发现高峰<sup>[6]</sup>。

生物碱是一大类结构多样化的次级代谢物,氮的存在赋予了其强大的生物活性<sup>[7]</sup>,近年来各国科学家从海洋放线菌发现了许多结构独特、高活性的生物碱,比如salinosporamide A<sup>[8]</sup>、diazepinomicin<sup>[9]</sup>等。Salinosporamide A是20S蛋白酶不可逆抑制

剂,发现三年即进入多发性骨髓瘤的临床试验<sup>[10]</sup>。本文按化学结构分类,对2010年以来从海洋来源放线菌中发现的新生物碱进行了综述,旨在对海洋放线菌生物碱的开发提供思路和启示。

## 1 海洋放线菌新生物碱

### 1.1 吡咯类生物碱

2010年,Hughes CC等<sup>[11]</sup>从链霉菌*Streptomyces* sp. CNQ-418(美国加利福尼亚州拉荷亚,深海沉积物)分离到6个新的双吡咯生物碱marinopyrroles A-F(1-6);这是首次从天然产物中发现1,3'-双吡咯类化合物,marinopyrroles C与marinopyrroles F对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌MRSA(最小抑制浓度MIC: 0.16和3.1 μg/mL)和人结肠癌细胞HCT-116(半抑制浓度IC<sub>50</sub>: 0.21和2.9 μg/mL)具有抑制活性。

2010年,Raju R等<sup>[12]</sup>从链霉菌*Streptomyces* sp. CMB-M0423(澳大利亚昆士兰州鹭岛,1 m深沉积物)分离到3个新的硝基吡咯类生物碱heronapyrroles A-C(7-9),对金黄色葡萄球菌*Staphylococcus*

*aureus* ATCC 9144 ( $IC_{50}$ : 0.6、0.8 和 0.8  $\mu\text{M}$ ) 和枯草芽胞杆菌 *Bacillus subtilis* ATCC 6633 ( $IC_{50}$ : 3.5、4.2 和 0.8  $\mu\text{M}$ ) 具有抑制活性。

2010年, Kwon HC 等<sup>[13]</sup>从链霉菌 *Streptomyces saculeolatus* CNQ-509 (美国加利福尼亚州拉荷亚, 44.2 m 深沉积物) 分离到 5 个新的吡咯类生物碱 nitropyrrolins A-E (10-14); nitropyrrolins A、C 和 D 对 HCT-116 具有细胞毒活性 ( $IC_{50}$ : 31.1、31.0 和 5.7  $\mu\text{M}$ ); 合成的 3-法尼基吡咯对 MRSA 的 MIC 为 2.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

2011年, Eustaquio AS 等<sup>[14]</sup>在对 *Salinispora pacifica* CNT-133 (斐济, 沉积物) 进行基因组和化学分析时得到 1 个吡咯烷类新化合物 salinosporamide K (15), 具有 20S 蛋白酶体抑制作用,  $IC_{50}$  为 (4.6  $\pm$  0.4) nM, 对 HCT-116 具有较强的细胞毒活性,  $IC_{50}$  为 (988  $\pm$  155) nM。

2013年, Yang A 等<sup>[15]</sup>从链霉菌 *Streptomyces nitrosporeus* (北冰洋楚科奇海, 沉积物) 分离到 2 个生物碱新化合物 nitrosporeusines A 和 B (16 ~ 17), 具有新颖的化学骨架, 可以抑制犬肾细胞 MDCK 中的 H1N1 病毒。

2014年, Salem SM 等<sup>[16]</sup>在研究链霉菌 *Streptomyces* sp. CNQ-617 (美国加利福尼亚州拉荷亚海岸, 沉积物) 合成 marineosins 时, 发现 1 个新的吡咯类化合物 premarineosin A (18), 对氯喹抗性的恶性疟原虫 *Plasmodium falciparum* Dd2、7G8 和对氯喹敏感的恶性疟原虫 D6 具有强烈抑制作用 ( $IC_{50}$ : 12、1.5 和 2.3 nM), 对人肝癌细胞 HepG2 的  $IC_{50}$  为 4169 nM。

2015年, Fu P 等<sup>[17]</sup>从链霉菌 *Streptomyces spinoverrucosus* SNB-048 (巴哈马群岛, 潮汐带沉积物) 分离到 2 个新的吡咯里西啉衍生物 spithioneines A 和 B (19-20), 含有麦角硫因氨基酸, 在天然产物中吡咯里西啉与麦角硫因的结合很罕见, 麦角硫因本身具有抗氧化、促进神经元细胞分化、螯合金属离子等作用, spithioneines A 和 B 的生物学作用有待进一步研究; 2016年, Fu P 等<sup>[18]</sup>对该菌株的进一步研究分离到了 2 个新的 1,3-恶嗪-6 酮 (21 ~ 22) 和 6 个新的吡咯里西啉衍生物 (23 ~ 28)。

2016年, Wang C 等<sup>[19]</sup>从链霉菌 *Streptomyces* sp. OUCMDZ-4112 (中国南海, 2206 m 深沉积物) 分离到 2 个互为对映体的新的吡咯类生物碱 (29 ~ 30)。

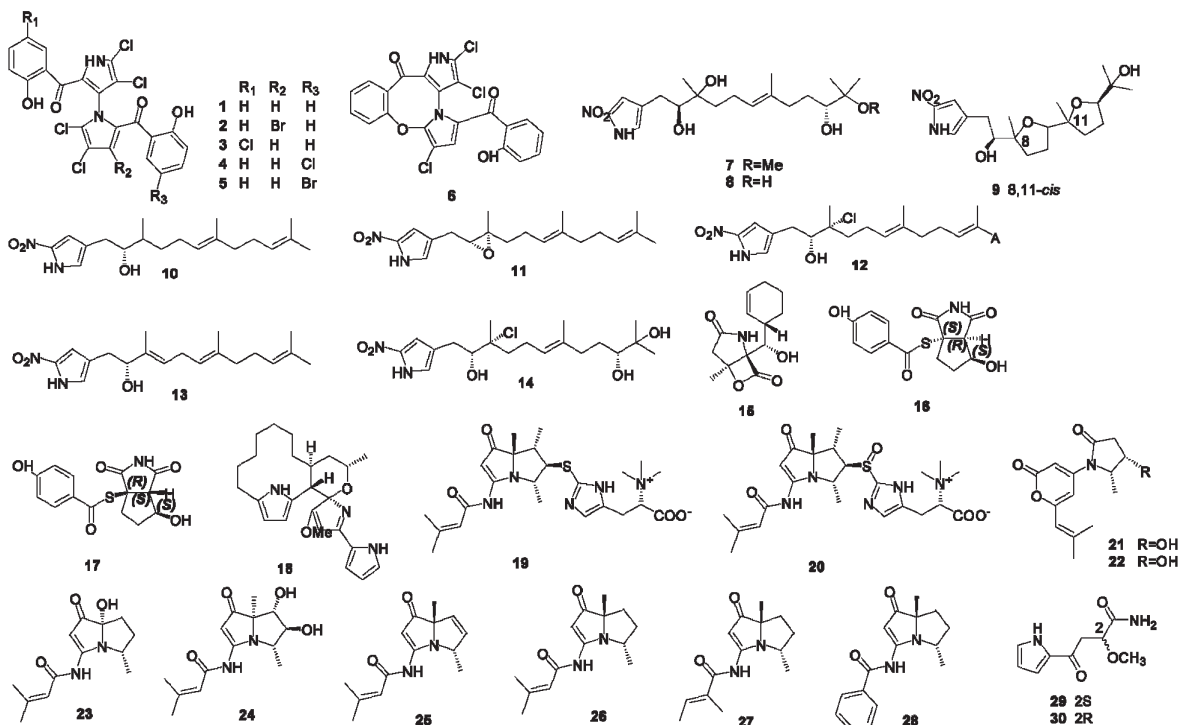


图 1 吡咯类生物碱

Fig. 1 Pyrrolidine alkaloids

## 1.2 吡啶类生物碱

2011年, Fu P等<sup>[20]</sup>从异壁放线菌 *Actinoalloteichus cyanogriseus* WH1-2216-6(中国威海近海区域, 沉积物)分离到4个新的双吡啶环糖苷化合物 cyanogrisides A-D(31~34), cyanogrisides A与D是同分异构体; cyanogrisides A对人慢性骨髓性白血病细胞 K562、人口腔表皮样癌细胞 KB 和人乳腺癌细胞 MCF-7 具有中等细胞毒活性( $IC_{50}$ : 1.2、4.7 和 9.8  $\mu\text{M}$ ); cyanogrisides C对 K562 和 KB 细胞具有中等细胞毒活性( $IC_{50}$ : 0.73 和 4.7  $\mu\text{M}$ ); cyanogriside B(171)与长春新碱和阿霉素联合用药时,可逆转多药耐药细胞株 MCF-7/Adr(耐阿霉素)、K562/A02(耐阿霉素)和 KB/VCR(耐长春新碱)的耐药性,其浓度为 10  $\mu\text{M}$  时的逆转倍数分别为 1.7、1.2 和 3.6。2011年, Fu P等<sup>[21]</sup>还从该菌株分离到5个新的双吡啶生物碱 caerulomycins F-J(35~39)、1个新的苯并吡啶生物碱 caerulomycins K(40); caerulomycins F-K 对人早幼粒白血病细胞 HL-60、K562、KB 和人非小细胞肺癌细胞 A549 具有细胞毒活性( $IC_{50}$ : 0.26~15.7  $\mu\text{M}$ ); 进一步研究发现 caerulomycin A 的糖基被甲基取代时其细胞毒活性增加。2012年, Zhu Y等<sup>[22]</sup>在研究该菌株合成 caerulomycin A 时,从其突变株中分离出1个类似的新化合物 caerulomycin L(41),在 caerulomycin A 的7位碳上增加了一个 L-亮氨酸。2014年, Fu P等<sup>[23]</sup>将该菌株的甲基转移酶基因 *crmM* 失活时,从此突变株分离到3个双吡啶糖苷化合物 cyanogrisides E-G(42~44); cyanogrisides E对 K562 细胞的  $IC_{50}$  为 6.0 nM。cyanogrisides F 对 K562、HCT116 和 HL-60 细胞的

$IC_{50}$  为 13.6、0.8 和 3.1 nM, 在 10 nM 时能将 A549 细胞阻断在 S 期; cyanogrisides G 对 HCT116 和 HL-60 细胞的  $IC_{50}$  为 3.6 和 2.0 nM。

2011年, Shaaban KA等<sup>[24]</sup>从灰橙链霉菌 *Streptomyces griseoaurantiacus* B8112(墨西哥湾, 沉积物)中分离到1个新多烯类吡啶糖苷 glucopiericidin C(45), 属于杀粉蝶霉素类抗生素, 对枯草芽孢杆菌、金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、小球藻等具有抑制活性, 此外对 36 种人类肿瘤细胞具有细胞毒活性( $IC_{50}$  均值: 2.0 nM,  $IC_{70}$  均值: 4.2 nM), 尤其是对前列腺癌、肺癌、乳腺癌等。

2011年, Fukuda T等<sup>[25]</sup>从链霉菌 *Streptomyces* sp. CNQ-301(美国加利福尼亚州拉荷亚, 沉积物)分离到3个吡啶多烯吡喃酮类新化合物 pyridinopyrones A-C(46~48), 以烟酸为合成起始单元, 甲基来自醋酸盐和蛋氨酸。

2012年, Dasari VR等<sup>[26]</sup>从拟无枝酸菌 *Amycolatopsis albar* nov. DVRD4(印度孟加拉湾, 沉积物)分离到1个新的吡啶类生物碱(49), 对 HeLa、MCF-7、恶性胶质瘤细胞 U87MG 具有显著的细胞毒活性, 活性强于阳性对照阿莫西, 同时对多种  $G^+$  和  $G^-$  细菌具有抑制活性(MIC: 70-160  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )。

2014年, Chen Y等<sup>[27]</sup>在研究 *Streptomyces* sp. SCSIO 03032(印度洋孟加拉湾, 3412 m 深沉积物)合成 piericidin A1 的基因簇时发现其后修饰需要 PieE(4'-羟化酶)和 PieB2(4'-O-甲基转移酶); 在缺失了 PieE 编码基因的  $\Delta pieE$  突变株研究中发现了1个新的化合物 piericidin E1(50)。

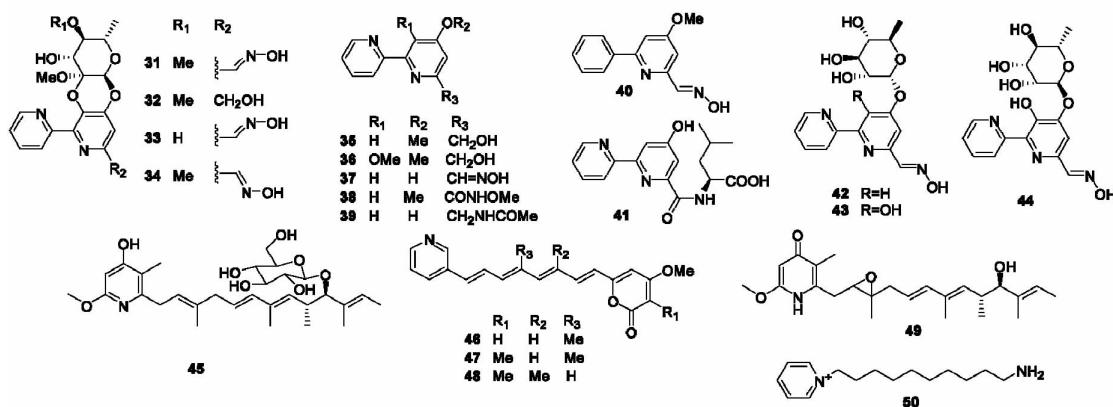


图2 吡啶类生物碱

Fig. 2 Pyridine alkaloids

### 1.3 吩嗪类生物碱

放线菌可经甲羟戊酸(MVA)途径合成类异戊二烯,该途径中3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶(HMGR)基因起关键作用。在筛选具有HMGR基因时,2010年,Izumikawa M等<sup>[28]</sup>从链霉菌 *Streptomyces* sp. SpC080624SC-11(日本冲绳县石垣岛名藏湾海岸,海绵 *Cinachyra* sp.)中分离到3个吩嗪类异戊二烯化合物JBIR-46-48(**51**~**53**)。

2010年,Abdel-Mageed WM等<sup>[29]</sup>从两株皮生球菌新种 *Dermacoccus abyssi* sp. nov. MT1.1和MT1.2(太平洋马里亚纳海沟,10 898 m深沉积物)分别采用ISP2和410培养基发酵,从发酵物中获得了7个新的吩嗪类生物碱 dermacozines A-G(**54**~**60**); dermacozines F和G对K562细胞具有中等细胞毒活性( $IC_{50}$ :9和7  $\mu$ M); dermacozine C对1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(DPPH)自由基的清除率最高( $IC_{50}$ :8.4  $\mu$ M,阳性对照维生素C:12.1  $\mu$ M),C-3位的甲酰基

被羧基取代可提高其自由基的清除率。

2012年,Ohlendorf B等<sup>[30]</sup>从链霉菌 *Streptomyces* sp. LB173(德国波罗的海基尔峡湾,沉积物)分离到1个新的吩嗪类生物碱 geranylphenazinediol(**61**),对胆碱酯酶具有抑制作用( $IC_{50}$ :2.62 nM),与治疗老年痴呆的抗胆碱能新药 Galantamine 在同一水平(1 nM)。

2012年,Kondratyuk TP等<sup>[31]</sup>从链霉菌 *Streptomyces* sp. CNS284(来源未知)中分离出2个吩嗪类新化合物(**62**~**63**),抑制肿瘤坏死因子- $\alpha$ 介导的核转录因子 $\kappa$ B( $IC_{50}$ :4.1和24.2  $\mu$ M)、脂多糖介导的一氧化氮产生( $IC_{50}$ :48.6和15.1  $\mu$ M)和前列腺素E2的产生( $IC_{50}$ :7.5和0.89 nM)。

2013年,Abdelfattah MS<sup>[32]</sup>从链霉菌 *Streptomyces* sp. Eg25(埃及马特鲁港,海砂)分离到1个吩嗪酮类新化合物 maroxazinone(**64**),对MCF7、HEPG2和HCT116细胞具有细胞毒活性( $IC_{50}$ :4.32、2.9和

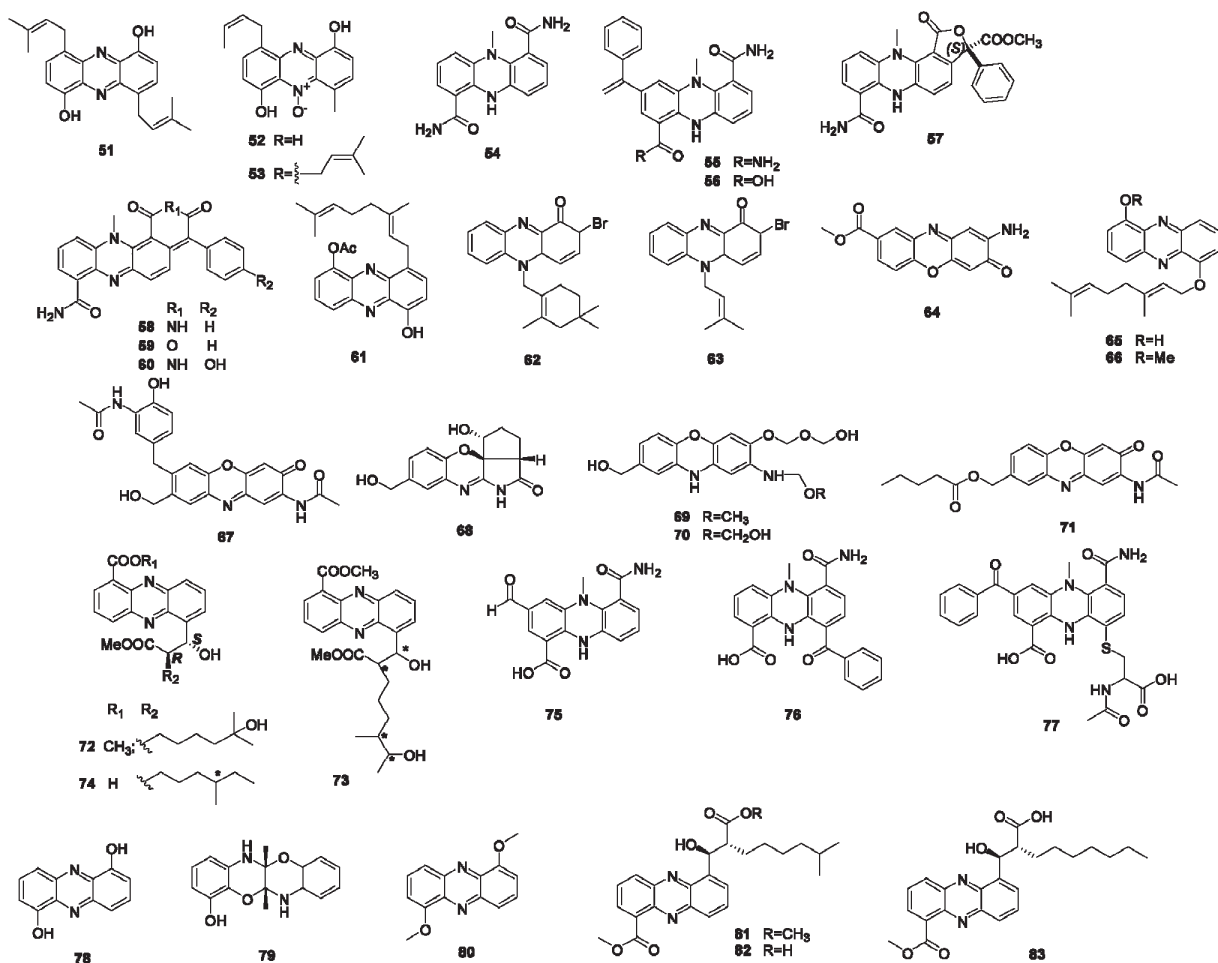


图3 吩嗪类生物碱

Fig. 3 Phenazine alkaloids

8.51  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )。

2013年, Song Y 等<sup>[33]</sup>从雪白链霉菌 *Streptomyces niveus* SCSIO 3406(中国南海, 3635 m 深沉积物) 获得 2 个香叶基吩嗪类新化合物 phenaziterpenes A 和 B(65 ~ 66)。

2013年, Ren J 等<sup>[34]</sup>从链霉菌 *Streptomyces venezuelae* KHG20-22(太平洋关岛, 沉积物) 分离到 5 个新的吩恶嗪类生物碱 venezuelines A-E(67 ~ 71), venezueline B 对人结肠癌细胞 HCT-8、人胃癌细胞 BGC-823、A549、人卵巢癌细胞 A2780 和人肺癌细胞 NIH-H460 具有细胞毒活性 ( $\text{IC}_{50}$ : 5.74、6.78、7.52、6.57 和 9.67 nM), venezueline B 的细胞毒活性与核受体 Nur77 基因表达上调有关, 这也是许多化疗药物的作用机制。

2014年, Kunz AL 等<sup>[35]</sup>从链霉菌 *Streptomyces* sp. HB202(波罗的海, 海绵 *Halichondria panicea*) 分离到 3 个新的吩嗪生物碱 streptophenazines I-K(72 ~ 73), streptophenazines K 对表皮葡萄球菌 *Staphylococcus epidermidis* 和枯草芽孢杆菌有中等抑制活性 ( $\text{IC}_{50}$ : 21.6 和 14.5 nM); streptophenazines I-K 对磷酸二酯酶 PDE 4B 具有中等抑制活性 ( $\text{IC}_{50}$ : 11.6、12.0 和 12.2 nM), PDE 4 抑制剂可用于呼吸道炎症的治疗, 这是首次发现吩嗪类化合物具有 PDE4 抑制活性。

2014年, Wagner M 等<sup>[36]</sup>在对皮生球菌新种 *Dermacoccus abyssi* sp. nov. MT1.2(马利亚纳海沟, 10 898 m 沉积物) 进行发酵优化时, 创造性地采用静态发酵与动态发酵结合的方式使次级代谢产物产量显著提高, 其主要产物 dermacozine C 增加了 2 倍, 同时还获得了 3 个新的吩嗪化合物 dermacozines H-J(74-77); *Dermacocci* 是专性需氧菌, 由于在静态发酵时缺少氧气, 而 dermacozine C 具有很强的自由基清除率, 可做呼吸链的电子受体, 因此采用这种复合发酵使其产量极大地提高 dermacozines 的产量; dermacozines H-J 对 DPPH 自由基的清除率  $\text{IC}_{50}$  分别为 18.8、34.6 和 19.6 nM。

2014年, Dashti Y 等<sup>[37]</sup>从动孢放线菌 *Actinokineospora* sp. EG49(红海, 海绵 *Sphaciospongia vagabunda*) 和拟诺卡氏菌 *Nocardiosis* sp. RV163(地中海, 海绵 *Dysidea avara*) 共培养发酵物中分离到 2 个新的生物碱 1,6-二羟基吩嗪(78) 和恶嗪衍生物(79), 这些化合物在两种菌株单独培养时并未发现。1,6-二羟基吩嗪可以抑制 *Bacillus* sp. (抑菌圈直径: 11

mm) 和布氏冈比亚锥虫 *Trypanosoma brucei* ( $\text{IC}_{50}$ : 19 nM), 有趣的是对 *Actinokineospora* sp. EG49(抑菌圈直径: 15 mm) 也有抑制活性。

2015年, Karuppiah V 等<sup>[38]</sup>采用基因筛选与化学分析的方法研究海绵放线菌中吩嗪化合物, 从拟诺卡氏菌 *Nocardiosis* sp. 13-33-15(中国南海, 海绵 *Haliclona simulans*) 和 13-12-13(中国南海, 海绵 *Smenospongia aurea*) 分离到 1,6-二羟基吩嗪(78), 从 *Nocardiosis* sp. 13-33-15 分离到 1,6-二甲氧基吩嗪(80), 对蕈状芽孢杆菌 SJ14、金黄色葡萄球菌 SJ51、大肠杆菌 SJ42 和藤黄微球菌 J47 有较强的抑制作用。

2016年, Liang Y 等<sup>[39]</sup> *Streptomyces* sp. 182SMY (中国东海, 沉积物) 3 个新的吩嗪类生物碱 streptophenazines M-O(81 ~ 83)。

#### 1.4 吡嗪类生物碱

2011年, Motohashi K 等<sup>[40]</sup>从链霉菌新种 *Streptomyces* sp. SpD081030SC-03(日本冲绳县石垣, 寻常海绵纲 *Demospongiae*) 获得 2 个吡嗪酮的新化合物 JBIR-56 和 57(84 ~ 85)。

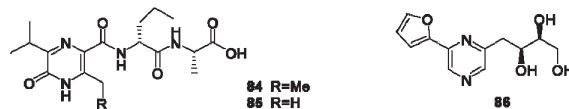


图 4 吡嗪类生物碱

Fig. 4 Pyrazine alkaloids

2014年, Wang P 等<sup>[41]</sup>从继生菌内生菌 *Jishengella endophytica* 161111(中国海南, 红树木果楝 *Xylocarpus granatum* 根) 分离到 1 个新的吡嗪生物碱(86)。

#### 1.5 吡啶类生物碱

2010年, Izumikawa M 等<sup>[42]</sup>从链霉菌 *Streptomyces* sp. NBRC105896(日本千叶县立山町海岸, 海绵 *Haliclona* sp.) 分离到 1 个吡啶内酰胺类新化合物 JBIR-31(87), 属于杀鱼菌素 A1 的 2-O 衍生物, 对人恶性胸膜间皮瘤 ACC-MESO-1 和人宫颈癌细胞 HeLa 具有细胞毒活性 ( $\text{IC}_{50}$ : 88 和 49  $\mu\text{M}$ ), 杀鱼菌素类化合物对恶性胸膜间皮瘤的细胞毒活性值得进一步研究。

2010年, Ding L 等<sup>[43]</sup>从链霉菌 *Streptomyces* sp. GT2002/1503(中国厦门, 红树木榄 *Bruguiera gymnorhiza*) 分离到 2 个新的五环吡啶倍半萜 xiamycin 及其甲酯(88 ~ 89), 这是首次从原核生物中分离到

吡啶倍半萜; xiamycin 可特异性阻断 CCR5 (R5) 受体而具有抗 HIV 病毒活性, 因为该受体是 HIV 病毒入侵人体细胞的主要辅助受体之一; xiamycin 甲酯对胃癌细胞 GXF251L、结肠癌细胞 HT-29、肺癌细胞 LXFA629L 等 12 种人癌细胞的  $IC_{50}$  均值为  $10.13 \mu\text{M}$ , 而 xiamycin 的  $IC_{50}$  均值  $>30 \mu\text{M}$ 。

2011 年, Ding L 等<sup>[44]</sup> 从链霉菌 *Streptomyces* sp. HKI0595 (中国厦门, 红树秋茄 *Kandelia candel*) 分离到 3 个新的吡啶倍半萜 xiamycinB (90)、indospene (91) 和 sespenine (92)。对 MRSA 和万古霉素耐药粪肠球菌 (VREF) 等多种细菌有抑制活性。

2011 年, Huang X-L 等<sup>[45]</sup> 从链霉菌 *Streptomyces*

sp. DA22 (中国南海, 海绵 *Craniella australiensis*) 中获得 1 个吡啶类新生物碱 streptomycindole (93)。

2011 年, Huang H 等<sup>[46]</sup> 从一株深海放线菌新属 *Marinactinospora thermotolerans* SCSIO00652 (中国南海, 3865m 深的沉积物) 获得 4 个吡啶咪唑类生物碱 marinacarboline A-D (94~97) 和 2 个吡啶内酰胺生物碱 (98~99)。这 6 个新化合物对恶性疟原虫 *Plasmodium falciparum* 3D7 和 Dd2 的  $IC_{50}$  为  $1.92 \sim 36.03 \mu\text{M}$ ; 其中 marinacarboline A 和化合物 95 对 *P. falciparum* Dd2 的  $IC_{50}$  为  $1.92$  和  $5.03 \mu\text{M}$ ; marinacarboline C 和 D 对 *P. falciparum* 3D7 和 Dd2 的  $IC_{50}$  为  $3.09 \sim 5.39 \mu\text{M}$ 。

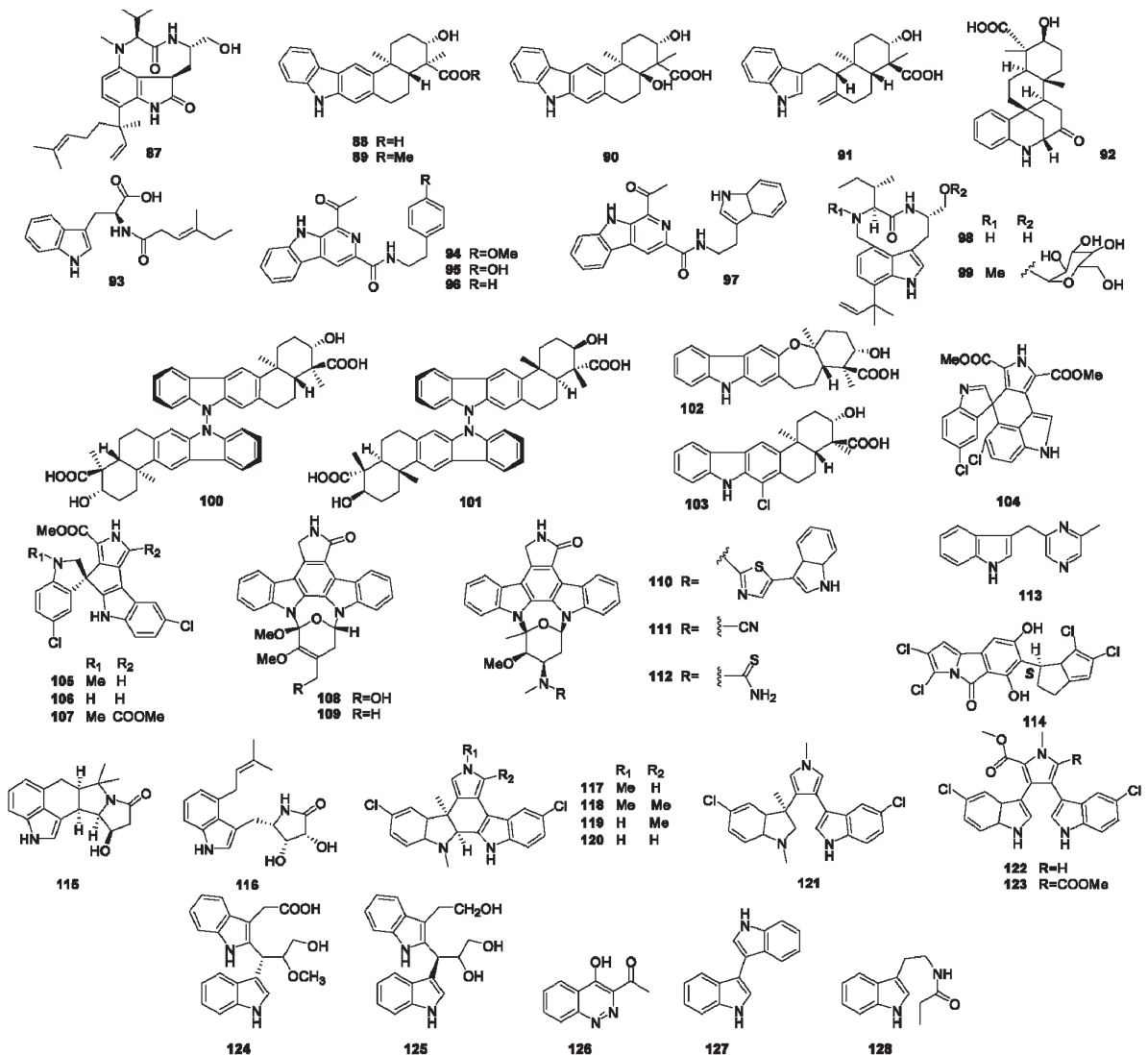


图 5 吡啶类生物碱

Fig. 5 Indole alkaloids

2012 年, Zhang Q 等<sup>[47]</sup> 从链霉菌 *Streptomyces* sp. SCSIO 02999 (中国南海, 880 m 深海洋沉积物)

获得了 4 个新的吡啶倍半萜化合物 dixiamycin A (100)、dixiamycin B (101)、oxiamycin (102) 和 chlo-

roxiamycin (**103**); oxiamycin 含有一个罕见的七元氧环(2,3,4,5-四氢噁庚英环); dixiamycin A 和 B 则是从自然界中首次发现的 N-N 偶联的位阻异构二聚体,它们由两个吡啶倍半萜结构单体(XMA)通过两个  $sp^3$  杂化的 N 原子之间的立体异构轴相连形成,其中二聚体的抗菌活性优于单体。

2012 年, Zhang W 等<sup>[48]</sup> 从链霉菌 *Streptomyces* sp. SCSIO 03032 (印度洋孟加拉湾, 3412 m 深沉积物) 分离到 4 个双吡啶新生物碱 spiroindimicins A-D (**104 ~ 105**), 具有 [5, 5] 或 [5, 6] 螺环新骨架; spiroindimicin B 对人急性淋巴细胞白血病 CCRF-CEM、小鼠黑色素瘤细胞 B16 和人肺癌细胞 H460 细胞具有细胞毒活性 ( $IC_{50}$ : 4.5 和 12  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ); spiroindimicin C 对 HepG2 和 H460 细胞的  $IC_{50}$  为 6 和 15  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; spiroindimicin D 对 HepG2、B16 和 H460 细胞的  $IC_{50}$  分别为 22、20 和 18  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

2012 年, Fu P 等<sup>[49]</sup> 从链霉菌 *Streptomyces* sp. FMA (中国海南三亚, 红树林土壤) 2 个吡啶唑新化合物 streptocarbazoles A-B (**108 ~ 109**), 在糖的 1, 3 位碳与两个吡啶的氮形成一个环氮苷键; streptocarbazoles A 对 HL-60、A549、小鼠白血病细胞 P388 和 HeLa 具有细胞毒活性 ( $IC_{50}$ : 1.4、5.0、18.9 和 34.5  $\mu\text{M}$ ), 且在 10  $\mu\text{M}$  能将 HeLa 细胞阻滞在 G2/M 期; streptocarbazoles B 对 P388 和 HeLa 细胞的  $IC_{50}$  分别为 12.5 和 22.5  $\mu\text{M}$ ; 此外这两个化合物还被评为热点化合物。

2012 年, Fu P 等<sup>[50]</sup> 弗氏链霉菌 *Streptomyces fradiae* 007 (中国山东胶州湾, 沉积物) 通过亚硝基胍、紫外照射诱变得到突变株 *S. fradiae* 007M135, 从中分离到 3 个新的吡啶唑类生物碱; fradcarbazoles A-C (**110 ~ 112**); fradcarbazoles A 具有吡啶、噻唑、十字孢碱连接而成的独特的新骨架; fradcarbazoles A-C 对 HL-60/K562/A-549/BEL-7402 细胞的  $IC_{50}$  为 1.30/4.58/1.41/3.26、1.60/1.47/0.001/1.74 和 0.13/0.43/0.02/0.68  $\mu\text{M}$  (阳性对照阿霉素 0.65/0.64/0.08/0.37  $\mu\text{M}$ ); fradcarbazoles A-C 和十字孢碱对蛋白激酶 CPKC- $\alpha$  的  $IC_{50}$  为 4.27、0.85、1.03 和 0.16  $\mu\text{M}$ 。

2013 年, Yang XW 等<sup>[51]</sup> 从丝氨酸球菌新种 *Serinicoccus profundus* sp. nov. (印度洋, 5368 m 深沉积物) 分离到 1 个吡啶吡嗪生物碱新化合物 (**113**), 这是这个属次级代谢产物的首次报道, 对金黄色葡萄球菌具有抑制活性 (MIC: 96  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )。

2013 年, Alvarez-Mico X 等<sup>[52]</sup> 从链霉菌 *Streptomyces* sp. CNH-287 (美国, 海洋沉积物) 分离到 1 个新的吡咯吡啶氯代生物碱 chlorizidine A (**114**), 以吡咯里嗪和吡咯异吡啶为新骨架, 是首个含有 5H-吡咯并 [2, 1-a] 异吡啶-5-酮的天然产物, 对 HCT116 细胞具有细胞毒活性 ( $IC_{50}$  为 3.2 ~ 4.9 nM)。

2014 年, Kwon Y 等<sup>[53]</sup> 从拟无枝菌酸菌 *Amycolatopsis* sp. Cra33g (西太平洋岛群密克罗尼西亚, 海绵) 分离到 2 个新的吡啶生物碱 amyrocyclopiiazonic acid (**115**) 和 amycolactam (**116**)。Amycolactam 对胃癌细胞 SNU638 和 HCT116 细胞具有强烈的细胞毒性,  $IC_{50}$  分别为 0.8 和 2.0 nM; 对 A549、K562 和肝癌细胞 SK-HEP1 具有中等细胞毒性 ( $IC_{50}$ : 13.7、9.6 和 8.3 nM)。

2014 年, Zhang W 等<sup>[54]</sup> *Streptomyces* sp. SC-SIO03032 (印度洋孟加拉湾, 3412 m 深沉积物) 7 个新的氯代双吡啶生物碱 indimicins A-E (**117 ~ 121**)、lynamicins F 和 G (**122 ~ 123**), indimicins A-E 具有独特的 1', 3'-二甲基-2'-氢-吡啶基团; indimicins B 对 MCF-7 细胞具有中等细胞毒性 ( $IC_{50}$ : 10  $\mu\text{M}$ )。

2015 年, Li JL 等<sup>[55]</sup> 从红色杆菌 *Rubrobacter radiotolerans* 05039 (海绵 *Petrosia* sp.) 分离到 2 个罕见的双吡啶类生物碱 (**124 ~ 125**), 对乙酰胆碱酯酶具有中等抑制活性 ( $IC_{50}$ : 11.8、13.5 nM)。

2016 年, Thi QV 等<sup>[56]</sup> 从拟诺卡菌 *Nocardopsis* sp. G057 (越南东海, 14 m 深沉积物) 分离到 2 个新化合物 (**126 ~ 127**), 对多种  $G^+$ 、 $G^-$  菌及白色念珠菌具有抑制活性, 化合物 **3** 对 KB 和肺腺癌细胞 LU-1 具有细胞毒活性 ( $IC_{50}$ : 12.5 和 25.6  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )。

2013 年, Nong XH 等<sup>[57]</sup> 从链霉菌 *Streptomyces* sp. SCSGAA0009 (海南三亚, 柳珊瑚 *Muricella flexuosa*) 分离到 1 个新的吡啶类生物碱 (**128**)。

## 1.6 喹啉类生物碱

2012 年, Pan E 等<sup>[58]</sup> 从链霉菌 *Streptomyces variabilis* SNA-020 (巴哈马群岛情人湾, 沉积物) 获得 1 个喹啉类新化合物 ammosamide D (**129**), 是第一个氧化的吡咯并喹啉生物碱, 对胰腺癌 MIA PaCa-2 的  $IC_{50}$  为 3.2 nM。

2015 年, Nam SJ 等<sup>[59]</sup> 从链霉菌 *Streptomyces* sp. CNQ-149 (加利福尼亚, 35 m 深沉积物) 分离到 4 个新的喹啉类化合物 actinobenzoquinoline (**130**) 和 actinophenanthrolines A-C (**131 ~ 133**), 这 4 个化合物

具有新骨架; actinobenzoquinoline 以 5-甲基唑烷-4-酮和二氢苯并[*h*]喹啉为骨架, actinophenanthrolines A-C 以羟基丙酰胺取代的 1,7-邻二氮杂菲为骨架。

2016 年, Hassan HM 等<sup>[60]</sup>从链霉菌 *Streptomyces* sp. CNP975(美国加利福尼亚州拉荷亚, 沉积物) 分离到 2 个新的喹啉生物碱 actinoquinolines A 和 B (**134** ~ **135**), 对前列腺素合成关键酶环氧酶 COX-1、COX-2 具有强烈的抑制作用, IC<sub>50</sub> 分别为 7.6、2.1

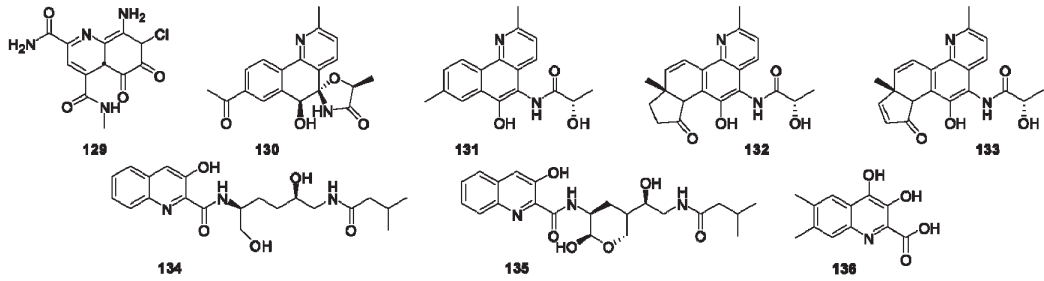


图 6 喹啉类生物碱

Fig. 6 Quinoline alkaloids

### 1.7 噻唑、恶唑、咪唑类生物碱

2010 年, Lin Z 等<sup>[62]</sup>从链霉菌 *Streptomyces* sp. CP32(菲律宾宿雾岛, 鸡心螺 *Conus pulicarius*) 中分离出 5 个新的噻唑类化合物 pulicatins A-E (**137** ~ **141**), 神经学活性显示 pulicatins A 和 D 可选择性地与 5-羟色胺受体 (5-HT<sub>2B</sub>) 结合 ( $K_i$ : 0.5 和 1.54  $\mu$ M)。5-HT<sub>2B</sub> 是一种 G 蛋白偶联受体, 研究表明其与疼痛的发生相关。

2011 年, Fu P 等<sup>[63]</sup>从拟诺卡氏菌 *Nocardopsis dassonvillei* HR10-5(中国东营黄河入海口, 沉积物) 1 个新的恶唑化合物 nocazoline A (**142**)。

2011 年, Ni S 等<sup>[64]</sup>从链霉菌 *Streptomyces hygrosopicus* 17997(来源未知) 分离到 1 个含有噻唑基团的格尔德霉素 (GDM) 类新化合物 thiazinogeldanamycin (**143**)。GDM 是 Hsp90 抑制剂, 具有强烈的细胞毒活性, 但是其水溶性、光敏性及严重的肝细胞毒性限制了应用, 而 thiazinogeldanamycin 水溶性跟耐光性强于 GDM, 是首个以 GDM 为前体物质合成的 GDM 天然衍生物, 说明发酵终点的选择是获得 GDM 最大产量的关键。

2012 年, Raju R 等<sup>[65]</sup>从链霉菌 *Streptomyces* sp. CMB-M0392(澳大利亚昆士兰州鹭岛, 沉积物) 获得 1 个苯并噻唑安沙霉素类新化合物 heronamycin A (**144**), 对枯草芽孢杆菌 ATCC 6051 和 6633 具有中等抑制活性 (IC<sub>50</sub>: 18 和 14 nM)。苯并噻唑安沙霉

和 4.9、1.42 nM(阳性对照-吡啶美辛 IC<sub>50</sub>: 1.7、0.41 nM, 阳性对照-塞来昔布 IC<sub>50</sub>: 7.6、1.54 nM)。

2016 年, Thi QV 等<sup>[61]</sup>从小单孢 *Micromonospora* sp. G019(越南东海, 25 m 深沉积物) 分离到 1 个新的喹啉类生物碱 (**136**), 对大肠杆菌 (MIC: 48  $\mu$ g/mL)、肠道沙门氏菌 (MIC: 96  $\mu$ g/mL) 和粪肠球菌 (MIC: 128  $\mu$ g/mL) 具有抑制活性。

素类是一类非常稀有的微生物代谢物, 包括 thiazinotrienomycins A-E (*Streptomyces* sp., 1995)、TMB-135A 和 B (*Streptomyces* sp., 2000) 和 thiazinogeldanamycin (**143**)。

2013 年, Liu N 等<sup>[66]</sup>从链霉菌 *Streptomyces olivaceus* FXJ8.012(印度洋, 深海海水) 分离到 2 个恶唑/噻唑类新化合物 tetraazolemycins A 和 B (**145** ~ **146**), 是绿脓杆菌螯铁蛋白类抗生素中首次发现的具有同源/异源二聚体铁载体, 可与重金属离子 Fe<sup>3+</sup>、Cu<sup>2+</sup> 和 Zn<sup>2+</sup> 结合, 此外结合了 Zn<sup>2+</sup> 的复合物对克雷伯氏肺炎菌致病菌具有抑制活性。

2014 年, Kim H 等<sup>[67]</sup>从链霉菌 *Streptomyces* sp. 10A085(朝鲜半岛海岸, 滩涂沉积物) 分离到 3 个新的噻唑类生物碱 anithiactins A-C (**147** ~ **149**), 是首次报道的 2-苯胺噻唑类天然产物。Anithiactins A-C 具有中等的乙酰胆碱酯酶抑制活性 (IC<sub>50</sub>: 66、53 和 58 nM)。

P-糖蛋白能将药物逆向转运出细胞, 是肿瘤细胞多药耐药性的主要原因, 在阿霉素耐药性 K562/A02 细胞中 P-糖蛋白高度表达。通过对 K562/A02 耐药性逆转的活性追踪, 2014 年, Fu P 等<sup>[68]</sup>从异壁放线菌 *Actinoalloteichus cyanogriseus* WH1-2216-6(中国威海近海区域, 沉积物) 分离到 1 个新的生物碱 cyanogramide (**150**), 具有螺环吡咯 [1,2-*c*] 咪唑新骨架; cyanogramides 在 5  $\mu$ M 浓度下可有效逆转 K562/



A02、MCF-7/Adr 和 KB/VCR 细胞耐药性,逆转倍数分别为 15.5、41.5 和 9.7。

2015 年,Leutou AS 等<sup>[69]</sup>从拟诺卡氏菌 *Nocardiosis* sp. CNQ115 (加利福尼亚,沉积物)分离到 2 个新的 4-氨基咪唑类生物碱 nocarimidazoles A 和 B

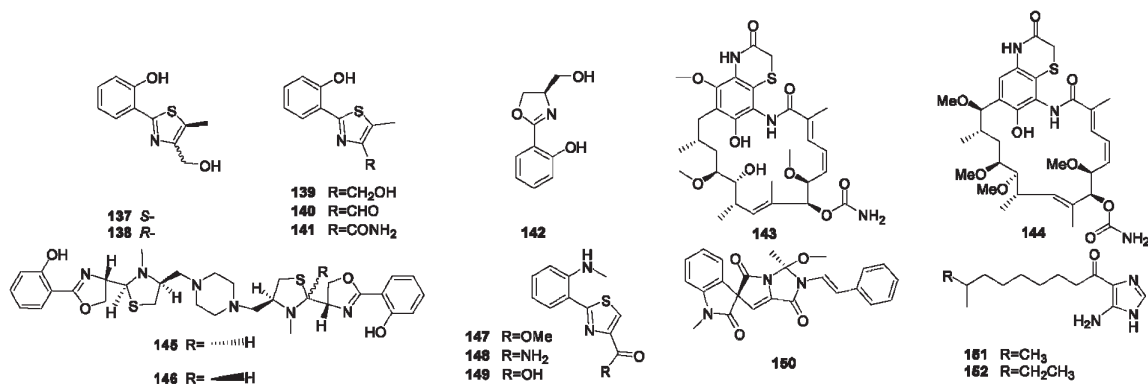


图 7 噻唑、恶唑、咪唑类生物碱

Fig. 7 Thiazole, oxazole and imidazole alkaloids

## 1.8 其它

2010 年, Li XL 等<sup>[70]</sup>从链霉菌 *Streptomycesalbo-griseolus* (中国福建,红树林沉积物)分离到 1 个新的苯并萘啶生物碱(153),这是首次从红树林内生菌中发现该类化合物。

2011 年, Li S 等<sup>[71]</sup>从假诺卡氏菌 *Pseudonocardia* sp. SCSIO 01299 (中国南海, 3258 m 深沉积物)分离到 3 个新的氮杂蒽醌类化合物 pseudonocardians A-C (154 ~ 156); pseudonocardians A 和 B 对人神经癌细胞 SF-268、MCF-7 和人大细胞肺癌细胞 NCI-H460 具有强烈的细胞毒性 ( $IC_{50}$ : 0.02 ~ 0.21  $\mu$ M, 阳性对照顺铂  $IC_{50}$ : 1.53 ~ 9.24  $\mu$ M), 对金黄色葡萄球菌 ATCC 29213、粪肠球菌 ATCC 29212 和苏云金芽孢杆菌 SCSIO BT01 具有抑制活性 (MIC: 2 ~ 4  $\mu$ g/mL); pseudonocardians C 可能由于 C-10 的糖基化使其没有明显的细胞毒性。

2014 年, Mallowney MW 等<sup>[72]</sup>在筛选逆转顺铂耐药性卵巢癌细胞 OVCAR5 的活性物质时,从链霉菌 *Streptomyces* sp. F001 (印尼四王群岛,礁石)中分离到 3 个新的氮杂蒽醌类化合物 DAQ E-G (157 ~ 159), DAQ E 对 OVCAR5 细胞半数致死浓度  $LC_{50}$  为 9.0  $\mu$ M, 其机制为通过增加 cleaved-PARP 而诱导细胞凋亡和增强 DNA 损伤。

2013 年, Jiao W 等<sup>[73]</sup>从链霉菌新种 *Streptomyces xinghaiensis* NRRLB 24674<sup>T</sup> (中国大连星海湾,沉

(151 ~ 152), 这类带有羧基侧链的 4-氨基咪唑的化合物在微生物天然产物中很少见, nocarimidazoles A 对枯草芽孢杆菌和表皮葡萄球菌具有抑制活性, MIC 都为 64  $\mu$ g/mL。

积物)分离到 1 个新化合物 xinghiamine A (160), 在亚砷基团的基础上具有对称结构, 这是首个从微生物中发现的具有亚砷基团的化合物; 对金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌、大肠杆菌、鲍氏不动杆菌和绿浓杆菌具有较强的抑制活性 (MIC: 0.62、0.35、0.17、2.76 和 11.04 nM, 阳性对照四环素 MIC: 4.5、2.25、1.13、9.0 和 4.5 nM); 对 MCF-7、人肝癌细胞 SMMC-7721、人淋巴瘤细胞 U-937 和人经典小细胞肺癌细胞 NCI-H1688 具有显著的细胞毒活性 ( $IC_{50}$ : 0.6、6.3、0.5 和 2.2 nM, 阳性对照顺铂  $IC_{50}$ : 4.2、8.5、13.5 和 14.6 nM)。

## 2 结论与展望

综上所述, 从 2011 年至 2016 年 7 月, 从海洋来源的放线菌中获得 160 个新的生物碱, 结构与活性多样化, 有些具有高选择性、高活性的生物碱可作为药物先导化合物进一步研究。160 个新生物碱主要结构类型为吡啶类 (27.5%)、吩嗪类 (19.3%)、吡咯类 (17.5%) 和吡啶类 (12.5%), 其中有 24 个 (15.0%) 为卤代化合物, 此外还发现了多个新骨架, 包括化合物 16 ~ 17、102 ~ 105、108 ~ 110、112、131 ~ 133 和 150; 主要来源于链霉菌 (68.1%) (图 9, 左); 其产生菌的主要栖息地为沉积物 (71.3%) 和海绵 (10.6%), 这两个环境中营养相对丰富 (图 9, 右); 具有生物学活性的新生物碱为 89 个 (55.6%),

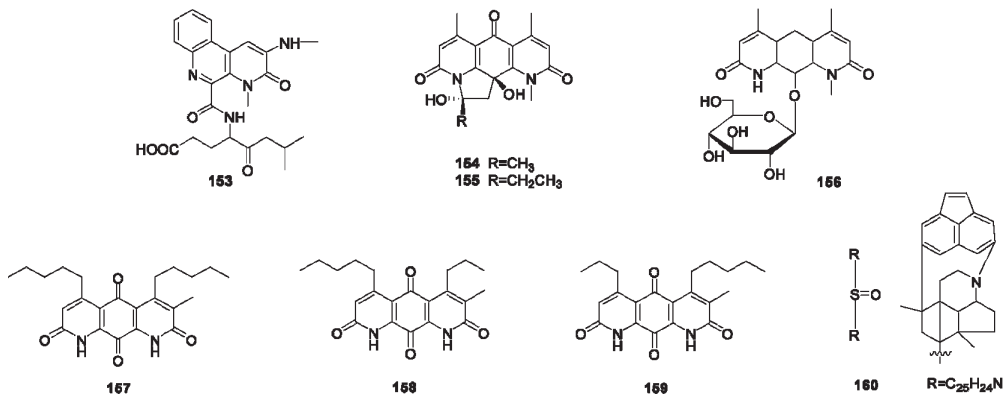


图8 其它生物碱

Fig. 8 Other alkaloids

主要活性为细胞毒(29.3%)、抗菌(12.5%)、抗疟原虫(4.4%)和抗胆碱酯酶(3.8%),有些生物碱具有多种活性。114个来源于沉积物的化合物主要类

型为吲哚类(22.8%)、吩嗪类(18.4%)、吡咯类(18.4%)和吡啶类(15.8%),17个来源于海绵的化合物主要为吩嗪类(58.8%)和吲哚类(41.2%)。

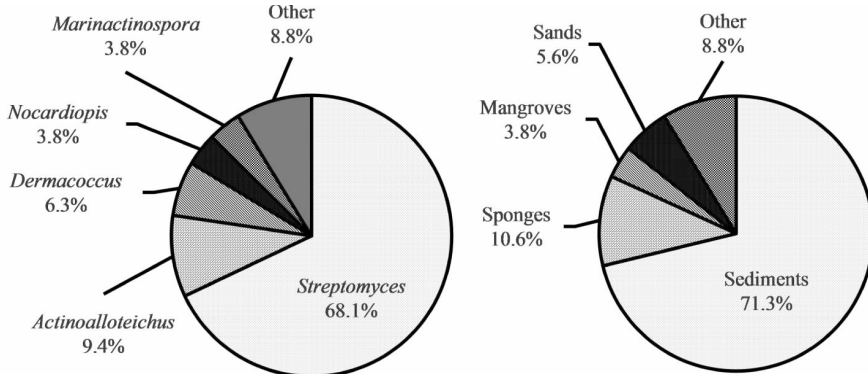


图9 生物碱的来源(左:微生物来源,右:环境来源)

Fig. 9 Source categories of alkaloids (left: microbial origin, right: environmental samples)

对某些海洋放线菌的基因组进行研究,发现具有产生多种类型次级代谢产物的能力,但是在常规的发酵条件下,很多基因不表达或表达的量很少,各国科学家对此做了很多努力,比如采用共培养、单菌多化合物策略、基因组挖掘技术等,但是还有很多感兴趣的基因无法表达。新的种属是结构新颖的天然产物的重要来源之一,而对环境中16S RNA基因分析表明近99%的种属有待发现,因此突破现有的分离培养方法以获得更多的新种属是海洋放线菌天然产物开发面临的巨大挑战。

#### 参考文献

1 Newman DJ, et al. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. *J Nat Prod*, 2012, 75: 311-335.

2 Berdy J. Bioactive microbial metabolites. *J Antibiot (Tokyo)*, 2005, 58: 1-26.

3 Fenical W, et al. Developing a new resource for drug discovery: marine actinomycete bacteria. *Nat Chem Biol*, 2006, 2: 666-673.

4 Lam KS. Discovery of novel metabolites from marine actinomycetes. *Curr Opin Microbiol*, 2006, 9: 245-251.

5 Helmke E, et al. *Rhodococcus marinonascens* sp. nov., an actinomycete from the sea. *Int J Syst Bacteriol*, 1984, 34: 127-138.

6 Blunt JW, et al. Marine natural products. *Nat Prod Rep*, 2015, 32: 116-211.

7 Netz N, et al. Marine indole alkaloids. *Mar Drugs*, 2015, 13: 4814-4914.

8 Feling RH, et al. Salinosporamide A: a highly cytotoxic proteasome inhibitor from a novel microbial source, a marine

- bacterium of the new genus *salinospira*. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2003, 42:355-357.
- 9 Charan RD, *et al.* Diazepinomicin, a new antimicrobial alkaloid from a marine *Micromonospora* sp. *J Nat Prod*, 2004, 67: 1431-1433.
- 10 Fencal W, *et al.* Discovery and development of the anticancer agent salinosporamide A (NPI-0052). *Bioorg Med Chem*, 2009, 17:2175-2180.
- 11 Hughes CC, *et al.* Structures, reactivities, and antibiotic properties of the marinopyrroles A-F. *J Org Chem*, 2010, 75: 3240-3250.
- 12 Raju R, *et al.* Heronapyrroles A-C; farnesylated 2-nitropyrroles from an Australian marine-derived *Streptomyces* sp. *Org Lett*, 2010, 12:5158-5161.
- 13 Kwon HC, *et al.* Nitropyrrolins A-E, cytotoxic farnesyl-alpha-nitropyrroles from a marine-derived bacterium within the actinomycete family *Streptomycetaceae*. *J Nat Prod*, 2010, 73: 2047-2052.
- 14 Eustaquio AS, *et al.* The discovery of salinosporamide K from the marine bacterium "*Salinispora pacifica*" by genome mining gives insight into pathway evolution. *Chembiochem*, 2011, 12:61-64.
- 15 Yang A, *et al.* Nitrosporeusines A and B, unprecedented thioester-bearing alkaloids from the Arctic *Streptomyces nitrosporeus*. *Organ Lett*, 2013, 15:5366-5369.
- 16 Salem SM, *et al.* Elucidation of final steps of the marine-oxins biosynthetic pathway through identification and characterization of the corresponding gene cluster. *J Am Chem Soc*, 2014, 136:4565-4574.
- 17 Fu P, *et al.* Spithioneines A and B, two new bohemamine derivatives possessing ergothioneine moiety from a marine-derived *Streptomyces spinoverrucosus*. *Organ Lett*, 2015, 17: 3046-3049.
- 18 Fu P, *et al.* 1,3-Oxazin-6-one derivatives and bohemamine-type pyrrolizidine alkaloids from a marine-derived *Streptomyces spinoverrucosus*. *J Nat Prod*, 2016, 79:455-462.
- 19 Wang C(王衬), *et al.* Pyrrole alkaloids from the deep-sea sediment-derived *Streptomyces* sp. OUCMDZ-4112. *Chin J Mar Drugs*(中国海洋药物), 2016, 35:1-9.
- 20 Fu P, *et al.* Cyclic bipyridine glycosides from the marine-derived actinomycete *Actinoalloteichus cyanogriseus* WHI-2216-6. *Organ Lett*, 2011, 13:5948-5951.
- 21 Fu P, *et al.* Cytotoxic bipyridines from the marine-derived actinomycete *Actinoalloteichus cyanogriseus* WHI-2216-6. *J Nat Prod*, 2011, 74:1751-1756.
- 22 Zhu Y, *et al.* Identification of caerulomycin A gene cluster implicates a tailoring amidohydrolase. *Organ Lett*, 2012, 14: 2666-2669.
- 23 Fu P, *et al.* Acyclic congeners from *Actinoalloteichus cyanogriseus* provide insights into cyclic bipyridine glycoside formation. *Organ Lett*, 2014, 16:4264-4267.
- 24 Shaaban KA, *et al.* Glucopiericidin C: a cytotoxic piericidin glucoside antibiotic produced by a marine *Streptomyces* isolate. *J Antibiot (Tokyo)*, 2011, 64:205-209.
- 25 Fukuda T, *et al.* Structures and biosynthesis of the pyridinopyrones, polyenepyrone from a marine-derived *Streptomyces* species. *J Nat Prod*, 2011, 74:1773-1778.
- 26 Dasari VR, *et al.* Novel pyridinium compound from marine actinomycete, *Amycolatopsis alba* var. nov. DVR D4 showing antimicrobial and cytotoxic activities *in vitro*. *Microbiol Res*, 2012, 167:346-351.
- 27 Chen Y, *et al.* Elucidating hydroxylation and methylation steps tailoring piericidin A1 biosynthesis. *Organ Lett*, 2014, 16:736-739.
- 28 Izumikawa M, *et al.* Sponge-derived *Streptomyces* producing isoprenoids via the mevalonate pathway. *J Nat Prod*, 2010, 73:208-212.
- 29 Abdel-Mageed WM, *et al.* Dermacoazines, a new phenazine family from deep-sea dermacocci isolated from a Mariana Trench sediment. *Org Biomol Chem*, 2010, 8:2352-2362.
- 30 Ohlendorf B, *et al.* Geranylphenazinediol, an acetylcholinesterase inhibitor produced by a *Streptomyces* species. *J Nat Prod*, 2012, 75:1400-1404.
- 31 Kondratyuk TP, *et al.* Novel marine phenazines as potential cancer chemopreventive and anti-inflammatory agents. *Mar Drugs*, 2012, 10:451-464.
- 32 Abdelfattah MS. A new bioactive aminophenoxazinone alkaloid from a marine-derived actinomycete. *Nat Prod Res*, 2013, 27:2126-2131.
- 33 Song Y, *et al.* Cytotoxic and antibacterial marfuraquinocins from the deep South China Sea-derived *Streptomyces niveus* SCSIO 3406. *J Nat Prod*, 2013, 76:2263-2268.
- 34 Ren J, *et al.* Venezuelines A-G, new phenoxazine-based alkaloids and aminophenols from *Streptomyces venezuelae* and the regulation of gene target Nur77. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23:301-304.
- 35 Kunz AL, *et al.* Nature's lab for derivatization: new and revised structures of a variety of streptophenazines produced by a sponge-derived *Streptomyces* strain. *Mar Drugs*, 2014, 12: 1699-1714.
- 36 Wagner M, *et al.* Dermacoazines H-J isolated from a deep-sea strain of *Dermacoccus abyssi* from Mariana Trench sediments. *J Nat Prod*, 2014, 77:416-420.
- 37 Dashti Y, *et al.* Production of induced secondary metabolites

- by a co-culture of sponge-associated actinomycetes, *Actinokineospora* sp. EG49 and *Nocardiopsis* sp. RV163. *Mar Drugs*, 2014, 12:3046-3059.
- 38 Karuppiyah V, et al. Functional gene-based discovery of phenazines from the actinobacteria associated with marine sponges in the South China Sea. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2015, 99:5939-5950.
- 39 Liang Y, et al. New streptophenazines from marine *Streptomyces* sp. 182SMY. *Nat Prod Res*, 2016, 1-7.
- 40 Motohashi K, et al. JBIR-56 and JBIR-57, 2(1H)-pyrazinones from a marine sponge-derived *Streptomyces* sp. SpD081030SC-03. *J Nat Prod*, 2011, 74:1630-1635.
- 41 Wang P, et al. Alkaloids from the mangrove-derived actinomycete *Jishengella endophytica* 161111. *Mar Drugs*, 2014, 12:477-490.
- 42 Izumikawa M, et al. JBIR-31, a new teleocidin analog, produced by salt-requiring *Streptomyces* sp. NBRC 105896 isolated from a marine sponge. *J Antibiot (Tokyo)*, 2010, 63:33-36.
- 43 Ding L, et al. Xiamycin, a pentacyclic indolosesquiterpene with selective anti-HIV activity from a bacterial mangrove endophyte. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20:6685-6687.
- 44 Ding L, et al. A family of multicyclic indolosesquiterpenes from a bacterial endophyte. *Org Biomol Chem*, 2011, 9:4029-4031.
- 45 Huang XL, et al. Streptomycindole, an indole alkaloid from a marine *Streptomyces* sp. DA22 associated with South China Sea sponge *Craniella australiensis*. *Helv Chim Acta*, 2011, 94:1838-1842.
- 46 Huang H, et al. Antimalarial beta-carboline and indolactam alkaloids from *Marinactinospora thermotolerans*, a deep sea isolate. *J Nat Prod*, 2011, 74:2122-2127.
- 47 Zhang Q, et al. N-N-Coupled indolo-sesquiterpene atropodiastereomers from a marine-derived actinomycete. *Eur J Org Chem*, 2012, 2012:5256-5262.
- 48 Zhang W, et al. Spiroindimicins A-D; new bisindole alkaloids from a deep-sea-derived actinomycete. *Org Lett*, 2012, 14:3364-3367.
- 49 Fu P, et al. Streptocarbazoles A and B, two novel indolocarbazoles from the marine-derived actinomycete strain *Streptomyces* sp. FMA. *Org Lett*, 2012, 14:2422-2425.
- 50 Fu P, et al. New indolocarbazoles from a mutant strain of the marine-derived actinomycete *Streptomyces fradiae* 007M135. *Org Lett*, 2012, 14:6194-6197.
- 51 Yang XW, et al. Isolation, characterization, and bioactivity evaluation of 3-((6-methylpyrazin-2-yl)methyl)-1H-indole, a new alkaloid from a deep-sea-derived actinomycete *Serinicoccus profundus* sp. nov. *Mar Drugs*, 2013, 11:33-39.
- 52 Alvarez-Mico X, et al. Chlorizidine, a cytotoxic 5H-pyrrolo [2, 1-a] isoindol-5-one-containing alkaloid from a marine *Streptomyces* sp. *Org Lett*, 2013, 15:988-991.
- 53 Kwon Y, et al. A new benzofuran glycoside and indole alkaloids from a sponge-associated rare actinomycete, *Amycolatopsis* sp. *Mar Drugs*, 2014, 12:2326-2340.
- 54 Zhang W, et al. Indimicins A-E, bisindole alkaloids from the deep-sea-derived *Streptomyces* sp. SCSIO 03032. *J Nat Prod*, 2014, 77:1887-1892.
- 55 Li JL, et al. Acetylcholinesterase inhibitory dimeric indole derivatives from the marine actinomycetes *Rubrobacter radiotolerans*. *Fitoterapia*, 2015, 102:203-207.
- 56 Thi QV, et al. Secondary metabolites from an actinomycete from Vietnam's East Sea. *Nat Prod Commun*, 2016, 11:401-404.
- 57 Nong XH(农旭华), et al. Alkaloids from gorgonian-derived *Streptomyces* sp. SCGAA0009 and their antibacterial and antilarval activities. *Acta Microbiol Sin(微生物学报)*, 2013, 53:995-1000.
- 58 Pan E, et al. Ammosamide D, an oxidatively ring opened ammosamide analog from a marine-derived *Streptomyces variabilis*. *Org Lett*, 2012, 14:2390-2393.
- 59 Nam SJ, et al. Actinobenzoquinoline and actinophenanthrolines A-C, unprecedented alkaloids from a marine actinobacterium. *Org Lett*, 2015, 17:3240-3243.
- 60 Hassan HM, et al. Actinoquinolines A and B, anti-inflammatory quinoline alkaloids from a marine-derived *Streptomyces* sp., strain CNP975. *J Antibiot(Tokyo)*, 2016, 69:511-514.
- 61 Thi QV, et al. Antimicrobial metabolites from a marine-derived actinomycete in Vietnam's East Sea. *Nat Prod Commun*, 2016, 11:49-51.
- 62 Lin Z, et al. Pulicatins A-E, neuroactive thiazoline metabolites from cone snail-associated bacteria. *J Nat Prod*, 2010, 73:1922-1926.
- 63 Fu P, et al. Alpha-pyrone and diketopiperazine derivatives from the marine-derived actinomycete *Nocardiopsis dassonvillei* HR10-5. *J Nat Prod*, 2011, 74:2219-2223.
- 64 Ni S, et al. Thiazinogeldanamycin, a new geldanamycin derivative produced by *Streptomyces hygroscopicus* 17997. *J Microbiol Biotechnol*, 2011, 21:599-603.
- 65 Raju R, et al. Heronamycin A: a new benzothiazine ansamycin from an Australian marine-derived *Streptomyces* sp. *Tetrahedron Lett*, 2012, 53:1063-1065.
- 66 Liu N, et al. Tetroazolemycins A and B, two new oxazole-thiazole siderophores from deep-sea *Streptomyces olivaceus* FXJ8.012. *Mar Drugs*, 2013, 11:1524-1533.

- 67 Kim H, *et al.* Anithiactins A-C, modified 2-phenylthiazoles from a mudflat-derived *Streptomyces* sp. *J Nat Prod*, 2014, 77:2716-2719.
- 68 Fu P, *et al.* Cyanogramide with a new spiro[indolinone-pyrroloimidazole] skeleton from *Actinoalloteichus cyanogriseus*. *Org Lett*, 2014, 16:3708-3711.
- 69 Leutou AS, *et al.* Nocarimidazoles A and B from a marine-derived actinomycete of the genus *Nocardiopsis*. *J Nat Prod*, 2015, 78:2846-2849.
- 70 Li XL, *et al.* A novel benzo[f][1,7]naphthyridine produced by *Streptomyces albogriseolus* from mangrove sediments. *Molecules*, 2010, 15:9298-9307.
- 71 Li S, *et al.* Pseudonocardians A-C, new diazaanthraquinone derivatives from a deep-sea actinomycete *Pseudonocardia* sp. SCSIO 01299. *Mar Drugs*, 2011, 9:1428-1439.
- 72 Mullooney MW, *et al.* Diazaquinomycins E-G, novel diazaanthracene analogs from a marine-derived *Streptomyces* sp. *Mar Drugs*, 2014, 12:3574-3586.
- 73 Jiao W, *et al.* A novel alkaloid from marine-derived actinomycete *Streptomyces xinghaiensis* with broad-spectrum antibacterial and cytotoxic activities. *PLoS One*, 2013, 8:e75994.

---

致谢:对以下合作单位参与本刊的学术建设表示由衷的感谢!

广西壮族自治区药用植物园

广西科学院

重庆市药物种植研究所

中国科学院广西植物研究所