

小单胞菌属次级代谢产物及其生物活性研究进展

杨星鹏¹, 张志斌^{1*}, 朱 璐^{1,2*}

¹江西师范大学生命科学学院, 江西省亚热带植物资源保护与利用重点实验室, 南昌 330022;

²江西科技师范大学生命科学学院, 江西省生物加工过程重点实验室, 南昌 330013

摘要:小单胞菌属(*Micromonospora*)为稀有放线菌, 广泛分布在土壤、海洋和动植物中, 其所产代谢产物不仅具有抗菌、抗肿瘤、抗 HIV 等多种生物活性, 而且化学结构新颖多样。本文从化学结构分类、生物活性等方面对近几年已报道的小单胞菌属来源的重要天然产物做了简要综述, 以期为小单胞菌天然产物的开发和应用奠定基础。

关键词:稀有放线菌; 小单胞菌属; 次级代谢产物; 生物活性; 化学结构

中图分类号: R917; Q936

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2019)5-0908-09

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2019.5.026

Review on secondary metabolites and its biological activities from genus *Micromonospora*

YANG Xing-peng¹, ZHANG Zhi-bin^{1*}, ZHU Du^{1,2*}

¹Key Laboratory of Protection and Utilization of Subtropic Plant Resources of Jiangxi Province, Jiangxi Normal University, Nanchang 330022, China;

²Key Lab of Bioprocess Engineering of Jiangxi Province,

College of life sciences, Jiangxi Science and Technology Normal University, Nanchang 330013, China

Abstract: *Micromonospora* was a rare actinomycete and widely distributed in the soil, sea, animals and plants. Its metabolites not only had anti-microbial, anti-tumor, anti-HIV and other biological activities, but also had novel and diverse chemical structures. Herein, we briefly reviewed the chemical structure and biological activity of natural products from the genus *Micromonospora* within the recent years, by which to lay a foundation for future development and application of natural products from *Micromonospora*.

Key words: rare actinomycetes; micromonospora; secondary metabolite; bioactivity; chemical structure

放线菌所产抗生素是天然活性产物的主要来源, 在已报道的 10 000 多个天然活性化合物中有 75% 产自链霉菌属, 其余大约 25% 来自稀有放线菌^[1], 从小单胞菌属发现天然活性物质占 38.1%, 位居稀有放线菌的首位^[2]。小单孢菌是革兰氏阳性稀有放线菌^[3], 截至 2016 年已报道了 61 个种和 7 个亚种^[4], 其所产次级代谢产物种类多样, 不仅能产生如链霉菌产生的氨基糖苷类、大环内酯类等化学结构类型的抗生素, 还能产生抗肿瘤等高细胞毒活性的烯二炔类独特化学结构的生物活性物质^[5-8]。

收稿日期: 2018-07-04 接受日期: 2019-03-01

基金项目: 国家自然科学基金(31760160); 江西省教育厅科技项目(GJJ14250); 江西师范大学研究生创新项目(YJS2018080)

*通信作者 Tel: 86-791-88121934; E-mail: zzbbio@163.com, zhudu12@163.com

已从小单胞菌中分离到的许多著名抗生素如庆大霉素(Gentamicins)^[9]、西索米星(Sisomicin)^[10]和罗沙米星(Rosamicin)^[11]等已被作为药物广泛使用。因此, 利用小单孢菌并从中寻找和发现新的抗生素和其他生物活性资源对于拓宽我国天然化合物药源问题具有重要意义。

近年来随着产物分离技术和药物筛选技术的不断提高, 一些结构新颖且活性良好的化合物相继从小单胞菌代谢产物中分离得到, 它们表现出抑菌、抗肿瘤、免疫抑制剂等方面的生物活性^[12,13]。虽然已有对小单孢菌在新型抗菌药物及抗肿瘤抗生素方面的研究, 但有关小单孢菌活性代谢产物研究综述报导不多^[14]。为了更全面的了解小单胞菌属代谢产物研究概况, 更好地开发和利用小单胞菌天然产物资源, 本文对 2015 年以来从小单胞菌中分离得到的

次级代谢产物结构特征及其生物活性进行了综述。

1 化合物结构类型

1.1 大环内酯类

大环内酯类化合物是一类具有大内酯环的化合物, 该类化合物具有很好的抑菌、抗肿瘤和抗寄生虫等生物活性, 在抗生素药物方面有重要应用^[15,16]。近几年从小单胞菌中分离到 22 个大环内酯类化合物, 其中 14 个新化合物, 从小单孢菌中发现新大环内酯类化合物比例较高。

Chun 等^[17]从海洋 *Micromonospora harpali* SC-SIO GJ089 代谢产物中分离到大环内酯类化合物 22-dehydroxymethyl-kijanolide (**1**)、8-hydroxy-22-dehydroxymethyl-kijanolide (**2**)、Microsporanates A-F (**3-8**)、Tetrocarkin P (**9**)、Tetrocarkin A (**10**), B (**11**) 和 AC6H (**12**), 并通过核磁共振(NMR)和质谱(MS)技术鉴定了它们的结构, 其中 **1-9** 为新化合物。Gong 等^[18]从另一株海洋 *Micromonospora carbonacea* LS276 的代谢产物中也分离到化合物 **10, 12**, 以及 5 个新的大环内酯类化合物 Tetrocarkin Q (**13**)、Tetrocarkin N (**14**)、Tetrocarkin H (**15**)、Arisostatin A (**16**) 和 Tetrocarkin F1 (**17**)。上述研究结果表明, 从海洋来源的小单孢菌中分离代谢产物具有出新率高的特点。

Maklamicin (**18**)是由 *Micromonospora* sp. NBRC 110955 产生的一个抗生素, 其生物合成和聚酮合酶有关, Daduang 等^[19]在研究聚酮合酶作用相关的基因 makC2 时发现一个新化合物 29-Deoxymaklamicin (**19**)。后续实验证明化合物 **19** 是 **18** 生物合成途径中的中间体, 两者结构的区别是化合物 **19** 的 29 号位上的 CH_2OH 变成了甲基。

2017 年, Ochoa 等^[20]从鼠海豚(*Harbor porpoise*)肠道附生菌 *Micromonospora auratinigra* RLF1036F 的代谢产物中分离到大环内酯类化合物 phocoenamycin (**20**)。2018 年, Perez-Bonilla 等^[21]从加那利群岛海洋沉积物来源的 *Micromonospora* sp. CA-214671 中也分离到化合物 **20**, 以及两个新大环内酯类化合物 Phocoenamycin B (**21**) 和 C (**22**)。

1.2 大环酰胺类

大环酰胺化合物结构上都具有酰胺键, 而且结构与多肽相似, 因其有很好的生物活性, 在生物医药领域受到关注和重视。大环内酰胺类化合物在真菌、链霉菌次级代谢产物中分布广泛, 而从小单孢菌中分离报道不多, 本文总结了近几年从小单胞菌中

分离的大环内酰胺类化合物, 在已报道的 9 个化合物中经鉴定有 8 个为新化合物。

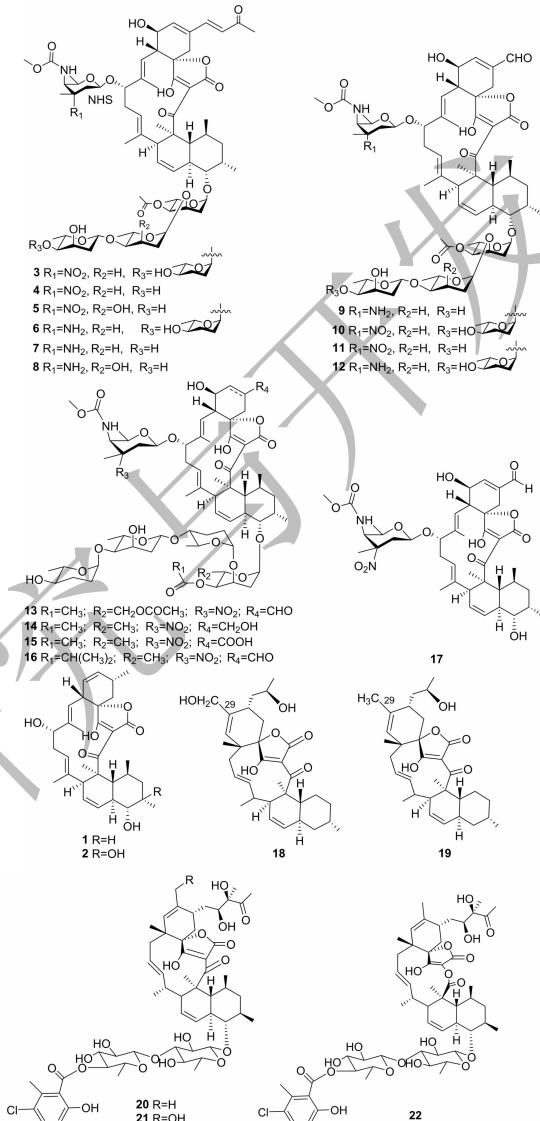


图 1 化合物 1~22 的化学结构

Fig. 1 The chemical structures of compounds **1-22**

2015 年, Christopher 等^[22]从海洋 *Micromonospora* sp. RL09-050-HVF-A 中分离得到 3 个新的大环酰胺类化合物 Lobosamides A-C (**23~25**)。Hoshino 等^[23]将 *Micromonospora wenchangensis* HEK-797 和细菌 *Tsukamurella pulmonis* TPB0596 共培养, 从中分离得到 1 个新的大环酰胺类化合物 Dracolactams B (**26**)。Nie 等^[24]通过 Sephadex LH-20 和 HR-TOF-MS 等方法从 *Micromonospora* sp. FIM05328 代谢产物中分离到新大环酰胺类化合物 FW05328-1 (**27**), 并确定了其结构。Williams 等^[25]将海洋 *Micromonospora* sp. RJA4480 进行固态培养, 并用乙酸乙酯萃取

附有菌体的固体琼脂培养基,从中分离得到4个新化合物 Sporalactam B (28)、Sporalactam A (29)、Rifamycin 1 (30)和 Rifamycin 2 (31)。通过改变培养策略来拓宽次级代谢产物种类并提高产量是微生物培养的重要手段,上述利用共培养、固态发酵培养小单孢菌的方法也能为后期从发酵产物中分离新化合物提供好的思路。

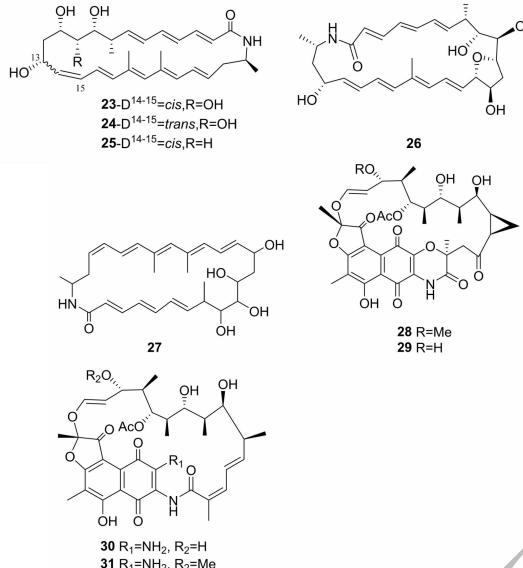


图2 化合物 23~31 的化学结构

Fig. 2 The chemical structures of compounds 23-31

1.3 酮类

酮类化合物是天然产物中一类比较重要的活性成分,随着人们对微生物次级代谢产物研究的深入,从海洋小单孢菌代谢产物中分离得到一些结构新颖的酮类化合物主要为蒽醌类及其衍生物,它们表现出较好的抑菌、抗氧化、抗肿瘤、细胞毒性等生物活性。

Mullowney 等^[26]从越南东海 Cát bà 半岛的海洋沉积物中分离得到 *Micromonospora* sp. G039, 从其代谢物中获得3个醌类化合物 lagumycin B (32), dehydrorabelomycin (33) 和 WS-5995 A (34), 其中化合物 32 的结构首次得到表征。Jiang 等^[27]从海洋 *Micromonospora. echinospora* SCSIO 04089 中分离到含苯并芴结构的新化合物 Nenestatin A (35), 该化合物具有和非典型角环素单体 lomaiviticins 相似的碳骨架,在体外验证表达该化合物的生物合成基因簇时分离到其生物合成中间体 homo-dehydrorabelomycin E (36)。

Yan 等^[28]从公共放线杆菌基因组数据库中挖

掘二炔类生物合成基因簇时,从 *Micromonospora yangpuensis* DSM 45577 中分离得到一个带烯二炔结构的蒽醌类化合物 yangpumicin A (YPM A, 37) 和蒽醌类化合物 YPM B-E (38~41)。Adnani 等^[29]将来自两种不同的海洋生物的 *Micromonospora* sp. WM-MB-235 和 *Rhodococcus* sp. WMMA-185 共培养,从其代谢产物中分离到复杂结构的新的醌类化合物 keyicin (42)。烯二炔类抗生素具有很强的抗肿瘤活性,而且作用机制新颖,能发展成新型高效的抗肿瘤药物^[30~32],天然来源的烯二炔类化合物至今发现不多,从小单孢菌中发现的尤为稀少。

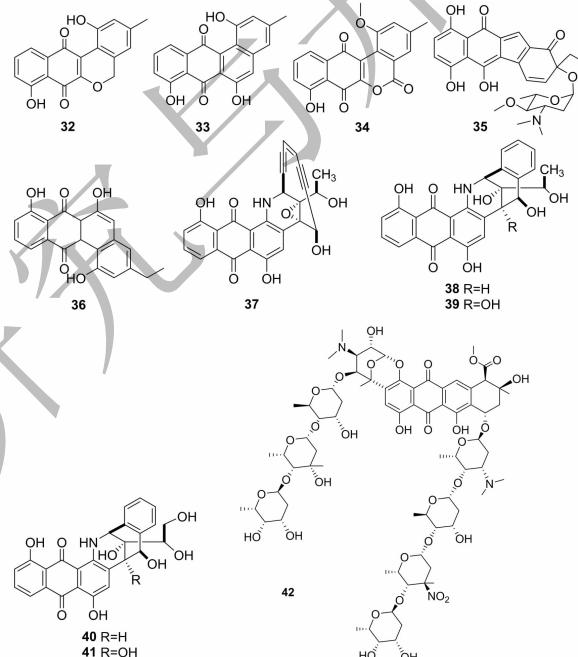


图3 化合物 32~42 的化学结构

Fig. 3 The chemical structures of compounds 32-42

1.4 肽类

多肽化合物具有多种多样的生理活性和药用价值,是抗生素研究中的一个相对较新的领域,在小单孢菌中发现较多的是杂环肽类化合物。Yasushi 等^[33]将 *Micromonospora* sp. ATCC 39149 进行液态发酵,直接对整个发酵液进行 HPLC 和 LC-ESI-MS 分析,从中分离得到新的多肽 ketomemicin A (43)。2016 年 Xu 等^[34]从中国云南的土壤样品中分离得到 *Micromonospora* sp. CPCC 202787,并在菌体的乙酸乙酯萃取相中发现 10 个多肽化合物 44~53,其中化合物 44 和 45 为新化合物。

1.5 生物碱类

生物碱是一类重要的含氮杂环化合物,具有复

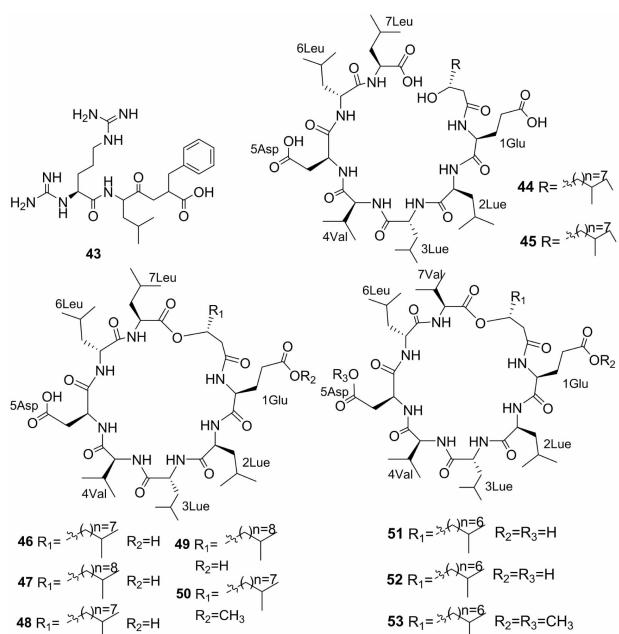


图 4 化合物 44~53 的化学结构

Fig. 4 The chemical structures of compounds 44~53

杂多样的化学结构和非常广泛的生物活性,如抗菌、抗寄生虫、抗肿瘤或细胞毒性^[35]。自然界中生物碱主要来源于植物,在微生物中也有大量产生,目前从不同来源的放线菌中分离到越来越多具有独特化学结构和生物学活性的生物碱。Hoshino 等^[23]将分离自湖泊沉积物的 *M. wenchangensis* HEK-797 和细菌 *T. pulmonis* TPB0596 共培养,获得一个新的生物碱类化合物 Dracolactams A (54),证明共培养条件下一些沉默基因被激活可能产生新的代谢产物。Boonsnongcheep 等^[36]从葛根根瘤内生 *Micromonospora* sp. PC1052 分离到生物碱类化合物 S-adenosyl-N-acetylhomocysteine (55),化合物 55 首次从小单胞菌中分离得到,此前该化合物作为化学合成的产物已有报道。

Mullowney 等^[26]从海洋 *Micromonospora* sp. G039 除了发现三个醌类化合物 lagumycin B (32), dehydrorabelomycin (33) 和 WS-5995 A (34) 外,还发现了一个具有非特异性的细胞毒性生物碱 phenanthroviridone (56)。Talukdar 等^[37]利用氯仿萃取从土壤中分离的 *Micromonospora auratinigra* HK-10 的发酵液,并从油性粗提物中分离获得一个新的醌类化合物 2-methylheptylisonicotinate (57)。Nie 等^[24]使用 1D, 2D NMR 和 HR-TOF-MS 对海洋 *Micromonospora* sp. FIM05328 的主要代谢产物进行了鉴定,发现了一个生物碱类化合物 aurodox (58)。Dashti

等^[38]从来源于地中海海绵的 *Micromonospora* sp. RV43 经 GlcNAc 诱导后分离到一个新的生物碱类化合物 3-formylindole (59)。Vizcaíno 等^[39]从来自 2000 米深的海洋沉积物的 *Micromonospora matsumotoense* M-412 中分离到一个生物碱类化合物,经 HRMS(高分辨质谱)和 1D、2D NMR 确定结构鉴定后发现是保洛霉素家族化合物,并命名为 paulomycin G (60)。Zhang 等^[40]从中国南海分离得到 *Micromonospora rosaria* SCSIO N160,通过对发酵液丙酮萃取,树脂吸附等几个分离纯化步骤之后,获得 3 个新的生物碱类化合物 Pyrazolofluostatins A-C (61~63)。

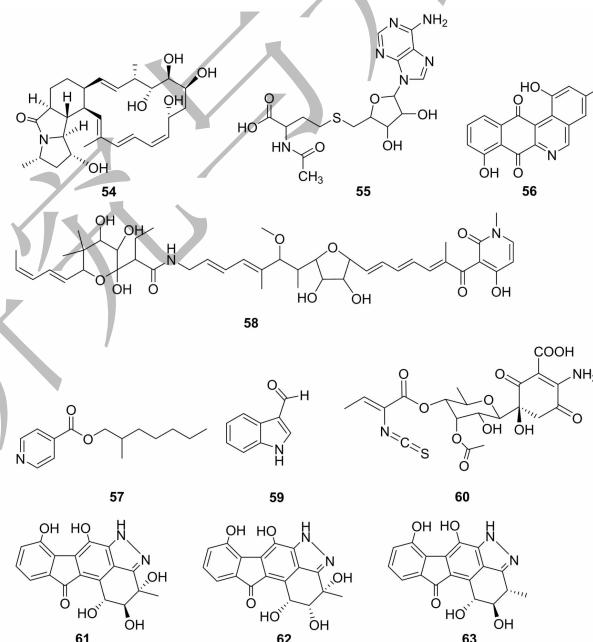


图 5 化合物 54~63 的化学结构

Fig. 5 The chemical structures of compounds 54~63

1.6 莨类

萜类化合物通常是指由异戊二烯单位组成的分子式为 $(\text{C}_5\text{H}_8)_n$ 的碳氢化合物,种类丰富,是天然产物中最大的家族^[41]。萜类化合物广泛分布在植物中,从小单胞菌中发现的萜类化合物相对较少。Mullowney 等^[26]在筛选抑制人肿瘤细胞系 NCI-60 SKOV3 的放线菌时,筛选到高活性菌株 *Micromonospora* sp. G039 并从其发酵液中分离到 1 个新的化合物 isopimara-2-one-3-ol-8, 15-diene (64)。Zhang 等^[42]从来自于海洋海鞘 *Symplegma brakenhielmi* 的 *Micromonospora* sp. WMMC-218 中分离到 2 个新的双萜类化合物 *Micromonohalimane* A (65) 和 B (66)。

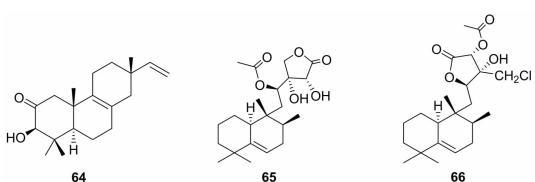


图 6 化合物 64~66 的化学结构

Fig. 6 The chemical structures of compounds 64-66

1.7 其它类型化合物

近几年,国内外对小单孢菌活性产物的研究报道日益增多,除以上报道的化合物结构类型外,还包括脂肪酸类、酚酸类等,它们也具有一定的生物活性。Gao 等^[43]从海洋来源的 *Micromonospora* sp. HS-HM-036 中分离得到一种萘丙酸类似物(67)。来源于海绵的 *Micromonospora* sp. RV43 在不添加 GlcNAc 的情况下分离得到 glutaric acid(68)、4-hydroxyphenyl acetic acid(69)、4-hydroxybenzoic acid(70)、4-hydroxybenzaldehyde(71)、3-hydroxybutyrate 的不同类似物(72~77),添加 GlcNAc 后产生了新化合物 guaymasol(78)^[38]。

Appadurai 等^[44]从来自海洋沉积物中的 *Micromonospora* sp. ICN36 中分离出一种具有高效抗 MRSA 活性的化合物,其结构暂未见报道。Diogo 等^[45]对 *Micromonospora echinospora* DSMZ 43816 培养物中的挥发性成分进行 GC/MS 分析,发现了一类新的长链脂肪腈族化合物。

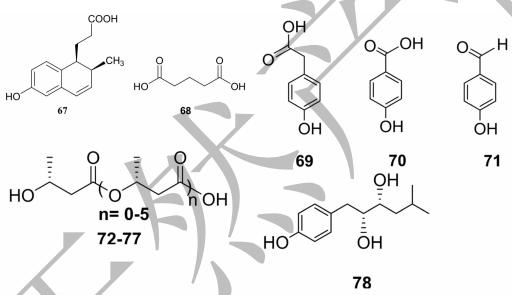


图 7 化合物 67~78 的化学结构

Fig. 7 The chemical structures of compounds 67-78

2 生物活性

2.1 抗菌活性

近几年来,诸多学者对小单孢菌所产次级代谢产物的抑菌活性进行了研究,发现许多化合物对大肠杆菌(*Escherichia coli*)、枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*)、白色念珠菌(*Candida albicans*)等常规指示菌有较好的抑制活性,同时还发现一些能作用于结

核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)和金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)的化合物。

Gui 等^[17]从 *M. harpali* SCSIOGJ089 分离得到 9 个大环内酯类活性化合物(3~12),它们对苏云金杆菌 BT01 和枯草芽孢杆菌 BS01 具有较好的抗菌活性,其 MIC 值为 0.016~8.0 μg/mL,其中化合物 3 和 10 活性最强,对 BT01 和 BS01 的 MIC 值分别为 0.016 μg/mL 和 0.03 μg/mL。Gong 等^[18]从 *M. carbonacea* LS276 中分离到 6 个活性化合物(10, 12~16),化合物 10、12~16 对枯草芽孢杆菌的 MICs 值分别为 <0.048 μM、0.5 μM、12.5 μM、1.562 μM、50 μM 和 0.048 μM。Mercedes 等^[21]报道 3 个大环内酯类活性化合物(20~22),化合物 20、21 和 22 质量分别为 4、2、4 μg 时抑制枯草芽孢杆菌的抑菌圈达 7 mm,同时发现化合物 20 对结核分枝杆菌(*Mycobacterium. tuberculosis*)和耐万古霉素的屎肠球菌(*Enterococci faecium* MB5571)也有抑制作用,其 MIC 值范围在 16~32 μg/mL 和 32~64 μg/mL 之间。此外,大环酰胺类化合物 28 能很好地抑制结核分枝杆菌,其 MIC₉₀ 值为 0.06 μM,有开发成新的抗结核药物的潜能^[25]。

Zhang 等^[40]发现生物碱类化合物 61~63 对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、苏云金芽孢杆菌、枯草芽孢杆菌和白色念珠菌都有不同程度的抑制活性。Diogo 等^[45]对 *M. echinospora* DSMZ 43816 培养物中的挥发性成分进行 GC/MS 分析,发现了一类新的长链脂肪腈族化合物并研究了其生物合成途径,生物活性检测表明其中某些化合物对 *Bacillus subtilis*, *Micrococcus luteus* 和 multiresistant *Staphylococcus aureus*(MIC = 2.0~4.0 mg/mL)有一定的抑制活性。

随着新的抗菌药物的不断出现和临床应用,细菌的耐药性已成为抗感染治疗面临的一个严重问题。从小单孢菌中分离到一些新的大环酰胺类化合物、醌类化合物和萜类化合物,它们对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSS)具有一定的抑制活性。化合物 18 是 *Micromonospora* sp. NBRC 110955 产的一个抗生素,能有效抑制金黄色葡萄球菌生长, MIC 值为 13 μg/mL,Daduang 等在研究化合物 18 的合成过程发现一个合成途径中的中间体化合物 19,但是化合物 19 对金黄色葡萄球菌的 MIC 值为 1.6 μg/mL,远低于化合物 18,化合物 18 对藤黄微球菌、枯草芽孢杆菌、蜡样芽孢杆菌和粪肠球菌同样有很强的抑制作

用, MIC 值在 $0.2 \sim 13 \mu\text{g}/\text{mL}$ 之间^[19,46]。化合物 **20** ~ **22** 对 MRSA 都有抑制作用, 其中化合物 **20** 抑制作用最强, MIC 值为 $1.0 \mu\text{M}$, 化合物 **21** 和 **22** 分别为 $4 \sim 8 \mu\text{g}/\text{mL}$ 和 $32 \sim 64 \mu\text{g}/\text{mL}$ ^[21,22]。化合物 **28** ~ **31** 对多种不同病原菌(包括 MRSA)都有很强的抑制作用。化合物 **28** 和 **29** 对 MRSA 的 MIC_{90} 分别为 7.0 和 $1.8 \mu\text{M}$, 化合物 **30** 和 **31** 中的 3-氨基取代基(R_1)显著增强了利福霉素支架的体外抗菌活性, 对 MRSA 的 MIC_{90} 值为 $0.000\ 8$ 和 $0.000\ 9 \mu\text{M}$, 对 *E. coli*、*M. tuberculosis* 的 MIC_{90} 值在 $0.0001 \sim 1.8 \mu\text{M}$ 之间^[25]。该类化合物具有很好抗菌活性, 有望成为新药开发的前体化合物。化合物 **42**^[29] 能抑制 MSSA, MIC_S 值为 $2.5 \mu\text{M}$, 对枯草芽孢杆菌的 MIC_S 值为 $9.9 \mu\text{M}$, 化合物 **42** 同时具有抑制分枝杆菌和红球菌的活性。Talukdar 等^[37] 发现具有广谱抑制活性的化合物 2-methylheptylisonicotinate (**57**), 该化合物对金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌、普通变形杆菌 (*Proteus vulgaris*)、大肠杆菌、铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 和脓肿分枝杆菌 (*Mycobacterium abscessus*) 的 MIC 值分别为 70 、 40 、 80 、 60 、 60 和 $50 \mu\text{g}/\text{mL}$ 。化合物 **66**^[42] 对 MRSA 有抑制作用, 其 MIC 为 $40 \mu\text{g}/\text{mL}$, 化合物 **65** 对 MRSA 的 MIC > $200 \mu\text{g}/\text{mL}$ 。化合物 **67**^[43] 对枯草杆菌和铜绿假单胞菌的最小抑菌浓度分别为 $0.016 \text{ mg}/\text{mL}$ 和 $8 \text{ mg}/\text{mL}$ 。

2.2 抗肿瘤活性

天然化合物及其衍生物是抗肿瘤化合物的重要来源之一。具有细胞毒性的化合物能作用于细胞的基本结构或者生理过程, 从而影响细胞的生存, 在癌症和肿瘤治疗方面有重要的意义。细胞毒性实验结果表明, 小单胞菌的次级代谢产物具有比较明显的抗肿瘤活性。Nie 等^[24] 分离的新大环酰胺类化合物 **27** 显示较好的细胞毒活性, 对人肿瘤细胞系 KYSE30、KYSE180 和 EC109 有较好的抗增殖效果, 其 IC_{50} 值分别为 15.92 、 30.77 、 $0.000\ 20 \mu\text{M}$ 。Mullowney 等^[26] 以小鼠卵巢表面上皮(MOSE)和小鼠输卵管上皮(MOE)为代表的卵巢癌前体细胞系, 对化合物 **32**、**33**、**34** 和 **56** 进行了选择性细胞毒性评价, 化合物 **32** 对两种细胞系的 LC_{50} 分别为 $9.80 \mu\text{M}$ (MOSE)和 $10.8 \mu\text{M}$ (MOE), 化合物 **33** 和 **56** 为非特异性的细胞毒性, 对多种癌细胞都有较强的抑制作用, 化合物 **34** 对 Kuramochi 卵巢癌细胞的 LC_{50} 为 $18.6 \mu\text{M}$ 。Pang 等^[34] 对化合物 **44** ~ **53** 进行了细胞

毒性检测, 结果表明化合物 **44** ~ **53** 对 Sup T1 细胞具有相对较低的细胞毒性。化合物 **37**^[28] 是 1 个带烯二炔结构的蒽醌类化合物, 其对黑色素瘤(SK-MEL-5)、乳腺癌(MDA-MB-231 和 SKBR-3)、中枢神经系统(SF-295) 和非小细胞肺癌(NCI-H226) 均表现出很高的抑制活性(IC_{50} s = $0.26 \sim 2.9 \mu\text{M}$), 该研究结果与报道的烯二炔类化合物具有高细胞毒性和抗肿瘤活性是一致的。

Nie 等^[24] 从海洋 *Micromonospora* sp. FIM05328 代谢产物中分离到有抑制肿瘤细胞增殖效果的化合物 **58**, 该化合物对人肿瘤细胞系 KYSE30, KYSE180 和 EC109 的 IC_{50} 值为 $22.52 \mu\text{M}$ 、 $83.76 \mu\text{M}$ 和 $20.56 \mu\text{M}$, 对细菌和真菌没有抑菌活性。化合物 **60**^[39] 对人胰腺癌(MiaPaca-2)、乳腺癌(MCF-7) 和肝细胞癌(HepG2) 具有较强的细胞毒活性, IC_{50} 值分别为 $2.70 \pm 0.25 \mu\text{M}$ 、 $1.58 \pm 0.12 \mu\text{M}$ 和 $4.30 \pm 0.42 \mu\text{M}$ 。化合物 **67**^[43] 对人肺腺癌细胞株 A549 具有细胞毒性, IC_{50} 值为 $46.54 \mu\text{g}/\text{mL}$ 。化合物 **79**^[44] 在体外试验中对 HCT 15 结肠癌细胞具有一定的杀伤活性, IC_{50} 值为 $8.28 \mu\text{g}/\text{mL}$ 。

2.3 抗 HIV 活性

艾滋病(HIV)是一种免疫缺陷病, 到目前为止仍然无法治愈, 能对 HIV 病毒起到抑制作用的天然产物为数不多, 仅包括多糖、萜类、生物碱、多肽等化合物中的少数几种, 和已报道的成千上万种天然活性化合物相比是少之又少。最近有研究人员从小单胞菌中就发现一些能抑制 HIV 病毒的多肽类化合物, 如化合物 **44** 和 **45** 对 HIV-1 的抑制作用较弱, IC_{50} 分别为 $58.0 \mu\text{M}$ 和 $57.3 \mu\text{M}$, 而化合物 **46** ~ **53** 相对较强, IC_{50} 为 $5.3 \sim 22.3 \mu\text{M}$ ^[34]。以上研究表明多肽类化合物在抗 HIV 方面显示较好的应用前景。

2.4 其他生物活性

小单胞菌次级代谢产物除了具有抗菌活性、抗肿瘤活性和抗 HIV 活性外, 还具有抗寄生虫活性和抗氧化活性等。研究人员发现化合物 **23** 和 **24** 对布氏锥虫(*Trypanosoma brucei*)有明显的抑制作用, 其 IC_{50} 分别为 $0.8 \mu\text{M}$ 和 $6.1 \mu\text{M}$ ^[22]。化合物 **61**^[40] 具有一定的抗氧化活性($\text{EC}_{50} = 48.6 \mu\text{M}$)。本研究未报道其它代谢产物的抗寄生虫和抗氧化等活性, 在后续的研究工作中可以利用发酵调控的手段来提高代谢产物的产量, 从而发掘其新的生物学功能。

3 结论与展望

小单胞菌分布广泛, 从陆地到海洋、从土壤到动

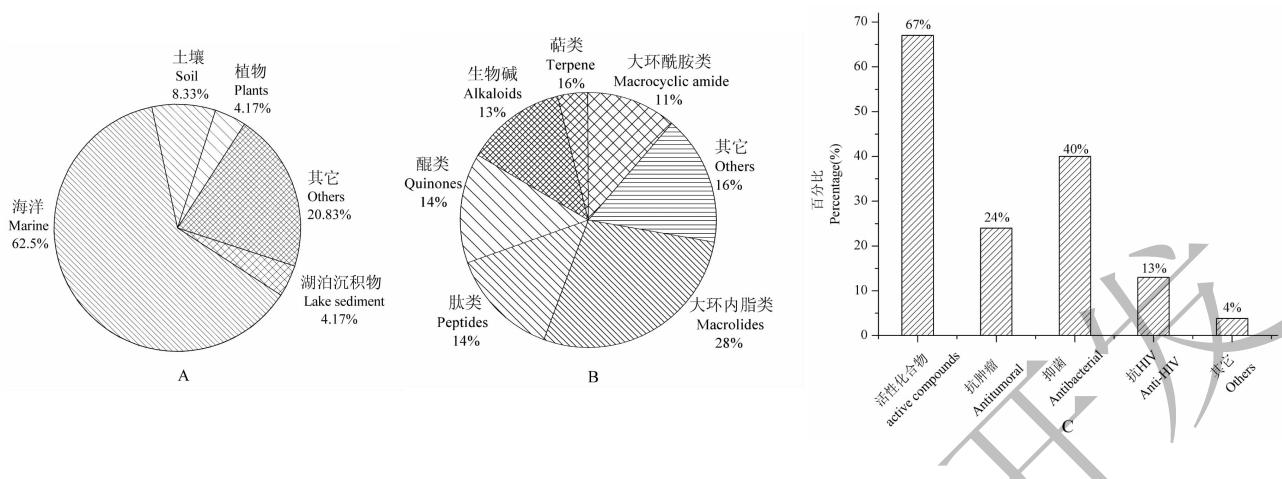


图 8 小单胞菌来源(A)、产物结构分类(B)和产物活性分类(C)

Fig. 8 Origin categories(A) of *Micromonospora*, Structure types(B) and Bioactive categories(C) of *Micromonospora* natural products

植物,都有分离到小单孢菌的报道,通过本文统计,小单孢菌主要来源海洋(15个)、其次为土壤(2个),分别占63%和8%(图8A)。小单孢菌属也是产新型抗生素和其他活性化合物的重要来源,本论文从小单孢菌属中分离到79个次级代谢产物,新化合物(48个)占化合物总数的61%。从化学物结构类型看,大环内酯类相对较多(22个),占化合物总数的28%,其后依次为醌类(11个)、肽类(11个)、生物碱(10个)和大环酰胺(9个),分别占化合物总数的14%、14%、13%和11%(图8B)。已报道的化合物中有52个具有生物活性,具有抑菌活性的最多(31个),其次是抗肿瘤活性(19个)、抗HIV(10个)等,所占比率依次为67%、24%和13%(图8C)。以上数据分析结果表明,小单孢菌是挖掘活性天然产物的重要菌源,所产次级代谢产物化学结构新颖、出新率高,生物活性研究具有其独特的优势,为寻找新的药用先导化合物提供了宝贵的资源。

因此在充分利用现有小单孢菌资源的同时,我们可以从以下3个方面对小单孢菌及其次级代谢产物进行更全面的研究:(1)加大对研究相对较少的特殊生境小单孢菌的分离筛选,如海洋沉积物、动植物内生环境、极热极冷环境,以获得更为丰富的小单孢菌资源,为天然产物的分离和开发奠定基础;(2)小单孢菌具有很强的产天然活性产物的潜力,但是在实验室的培养条件下,很多天然产物的基因合成簇表达率低,甚至沉默。随着生物信息学和分子生物学的深入研究,我们可以对菌株的基因进行深度地挖掘并研究其代谢通路,充分发挥小单孢菌代谢产物的合成潜力,以尽可能地获得更多的天然代谢

产物;(3)从小单孢菌中分离出来的天然产物,有许多都是结构十分相似的同类物质,但活性却各有不同。因此,可以结合化学合成和结构修饰的方法,对现有天然化合物进行结构改造,开展构效关系研究,以从中发现药物先导物或者药物,为人类健康与医药的发展做出贡献。

参考文献

- Berdy J. Bioactive microbial metabolites-A personal view [J]. *J Antibiot*, 2005, 58(1):1-26.
- Tiwari K, et al. Rare actinomycetes: A potential storehouse for novel antibiotics[J]. *Crit Rev Biotechnol*, 2012, 32: 108-132.
- Zhang XW, et al. Taxonomy and application of *Micromonospora*[J]. *Microbiology China (微生物学通报)*, 2006, 33: 117-121.
- Gaertner A, et al. Diversity of *Micromonospora* strains from the deep mediterranean sea and their potential to produce bioactive compounds[J]. *Aims Microbiology*, 2016, 2: 205-221.
- Peng F, et al. A new 20-membered macrolide produced by a marine-derived *Micromonospora* strain [J]. *Nat Prod Res*, 2013, 27: 1366-1371.
- Ni X, et al. Assembly of a novel biosynthetic pathway for gentamicin B production in *Micromonospora echinospora*[J]. *Microb Cell Fact*, 2016, 15(1):1-9.
- Gao Q, et al. The biosynthetic genes encoding for the production of the dynemicin enediyne core in *Micromonospora chersina* ATCC53710 [J]. *Fems Microbiol Lett*, 2008, 282: 105-114.
- Maretina I A, et al. Enediyne antibiotics and their models:

- new prospects of acetylene chemistry [J]. Uspekhi Khimii, 2006, 75 : 913-935.
- 9 Guo J, et al. Specificity and promiscuity at the branch point in Gentamicin biosynthesis [J]. Chemistry & Biology, 2014, 21 : 608-618.
- 10 Krezel A, et al. Acid-base versus structural properties of an aminoglycoside antibiotic-sisomicin: NMR and potentiometric approach [J]. Bioorgan Med Chem, 2004, 12 : 4075-4080.
- 11 Wagman GH, et al. A new *Micromonospora*-produced macrolide of antibiotic, rosamicin [J]. J Antibiot, 1972, 25 : 641-646.
- 12 Cheng YR, et al. *Micromonospora* spp. and their secondary bioactive metabolites [J]. Chinese Journal of Antibiotics (中国抗生素杂志), 2006, 31 : 321-327.
- 13 Zhang XM, et al. Research progress on the *Micromonosporaceae* family [J]. J Northwest A & F Univ: Nat Sci (西北农林科技大学学报: 自科版), 2013, 41 : 175-185.
- 14 Boumehira AZ, et al. Recent progress on the development of antibiotics from the genus *Micromonospora* [J]. Biotechnol Bioproc E, 2016, 21 : 199-223.
- 15 Jiang HL, et al. Gene screening of macrolide-producing strain and its metabolites [J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发), 2017, 29 : 1895-1899.
- 16 Li ZY, et al. Progress in studies of macrolide antibiotics [J]. World Notes on Antibiotics, 2013, 1 : 6-15.
- 17 Gui C, et al. Antimicrobial spirotetrone metabolites from marine-derived *Micromonospora harpali* SCSIO GJ089 [J]. J Nat Prod, 2017, 80 : 1594-1603.
- 18 Gong T, et al. Tetrocarcin Q, a new spirotetrone with a unique glycosyl group from a marine-derived actinomycete *Micromonospora carbonacea* LS276 [J]. Mar Drugs, 2018, 16 (2) : 74.
- 19 Daduang R, et al. 29-Deoxymaklamicin, a new maklamicin analogue produced by a genetically engineered strain of *Micromonospora* sp. NBRC 110955 [J]. J Biosci Bioeng, 2015, 120 : 608-613.
- 20 Ochoa JL, et al. Marine mammal microbiota yields novel antibiotic with potent activity against *Clostridium difficile* [J]. ACS Infect Dis, 2018, 4 (1) : 59-67.
- 21 Perez-Bonilla M, et al. Phocoenamicins B and C, new antibacterial spirotetroneates isolated from a marine *Micromonospora* sp. [J]. Mar Drugs, 2018, 16 (3) : 95.
- 22 Schulze CJ, et al. Genome-directed lead discovery: biosynthesis, structure elucidation, and biological evaluation of two families of polyene macrolactams against *Trypanosoma brucei* [J]. ACS Chem Biol, 2015, 10 : 2373-2381.
- 23 Hoshino S, et al. Mycolic Acid containing bacterium stimulates tandem cyclization of Polyene macrolactam in a lake sediment derived rare actinomycete [J]. Org Lett, 2017, 19 : 4992-4995.
- 24 Nie Y, et al. Structure elucidation and antitumour activity of a new macrolactam produced by marine-derived actinomycete *Micromonospora* sp. FIM05328. [J]. Nat Prod Res, 2017 : 32 : 2133-2138.
- 25 Williams DE, et al. Aminorifannycins and Sporalactams produced in culture by a *Micromonospora* sp. isolated from a Northeastern-Pacific marine sediment are potent antibiotics [J]. Org Lett, 2017, 19 : 766-769.
- 26 Mullowney MW, et al. A pimarane diterpene and cytotoxic angucyclines from a marine-derived *Micromonospora* sp. in Vietnam's East Sea [J]. Mar Drugs, 2015, 13 : 5815-5827.
- 27 Jiang X, et al. Isolation, structure elucidation and biosynthesis of benzo[α]fluorene nepenstatin A from deep-sea derived *Micromonospora echinospora* SCSIO 04089 [J]. Tetrahedron, 2017, 73 : 3585-3590.
- 28 Yan X, et al. Genome mining of *Micromonospora yangpuensis* DSM 45577 as a producer of an anthraquinone-fused enediyne [J]. Org Lett, 2017, 19 : 6192-6195.
- 29 Adnani N, et al. Coculture of marine invertebrate-associated bacteria and interdisciplinary technologies enable biosynthesis and discovery of a new antibiotic, Keyicin [J]. ACS Chem Biol, 2017, 12 : 3093-3102.
- 30 Chen L, et al. Purification and identification of anti-tumor antibiotic from *Micromonospora* FIM060152 [J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发), 2017, 29 : 400-403.
- 31 Yang ZZ, et al. Research status of enediyne antitumor antibiotics and their targeted drugs [J]. Progress in Pharmaceutical Sciences (药学进展), 2014, 38 : 747-753.
- 32 Miao YH, et al. Review on the syntheses and biological activity of 1,3-diyne natural products [J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发), 2017, 29 : 1608-1616.
- 33 Ogasawara Y, et al. Exploring peptide ligase orthologs in actinobacteria-discovery of pseudopeptide natural products, ketomemicins [J]. ACS Chem Biol, 2016, 11 : 1686-1692.
- 34 Pang X, et al. Surfactin derivatives from *Micromonospora* sp. CPCC 202787 and their anti-HIV activities [J]. J Antibiot, 2017, 70 : 105-108.
- 35 Guo NY, et al. Review on alkaloids from marine-derived actinomycetes [J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发), 2017, 29 : 159-171.
- 36 Boonsnongcheep P, et al. Diversity of endophytic actinomycetes isolated from roots and root nodules of *Pueraria candolleana* Grah. ex Benth. and the analyses of their secondary metabolites [J]. Chiang Mai J Sci, 2017, 44 (1) : 1-14.