

## 链霉菌来源生物碱及药理活性研究进展

张 权<sup>1</sup>, 钱声艳<sup>2,3\*</sup><sup>1</sup>遵义医科大学贵州省普通高等学校脑科学特色重点实验室;<sup>2</sup>遵义医科大学医学与生物学研究中心 贵州省普通高等学校口腔疾病研究特色重点实验室;<sup>3</sup>遵义医科大学医学与生物学研究中心 贵州省普通高等学校微生物资源及药物开发特色重点实验室, 遵义 563000

**摘要:**不同来源的链霉菌所产生的次级代谢产物具有结构新颖、复杂多样且生物活性良好,是具有研究潜力的药物资源;生物碱类化合物是链霉菌代谢产物中重要活性成分之一。近十年从链霉菌中已经报道了许多生物碱的成分,本文按菌株来源综述了2007~2017年间报道的链霉菌来源的生物碱及其生物活性,为其他研究生物碱及其活性研究提供指导。

**关键词:**链霉菌;次级代谢产物;生物碱;生物活性

中图分类号:R91

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2019)8-1461-13

DOI:10.16333/j.1001-6880.2019.8.023

Progress in research on alkaloids and pharmacological activities from *Streptomyces*ZHANG Quan<sup>1</sup>, QIAN Sheng-yan<sup>2,3\*</sup><sup>1</sup>Guizhou key laboratory of brain science, Higher Education Institution in Guizhou Province, Zunyi Medical University;<sup>2</sup>Special Key Laboratory of Oral Disease Research, Higher Education Institution in Guizhou Province, Zunyi Medical University;<sup>3</sup>Guizhou Key Laboratory of Characteristic Microbial Research & Drug Development, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China

**Abstract:** The secondary metabolites produced by *Streptomyces* from different sources have a novel and complex structure and biological activity, which is a drug resource with research potential. Alkaloids are one of important active ingredients in *Streptomyces* metabolites. The article reviewed alkaloids and its bioactivities by sources of *Streptomyces* strains sources, provided guidance for other research.

**Key words:** *Streptomyces*; secondary metabolites; alkaloids; bioactivities

链霉菌(*Streptomyces*)属于放线菌目的一科,是很重要微生物资源菌,其发酵产物具有复杂的结构多样性和广泛的生物活性,近几年从各种来源的链霉菌发酵产物中发现许多种类不同结构新颖的活性天然产物,包括生物碱、大环内酯、萜类、环肽类、聚酮类等类型<sup>[1]</sup>。

生物碱(alkaloids)一般指存在于生物体内的碱性含氮化合物,多数具有复杂的含氮杂环,有光学活性和显著的生理效应<sup>[2]</sup>。它是微生物次级代谢产物中的主要化学成分之一,目前已经从链霉菌中分离得到大量生物碱,如有机胺类、吡咯烷类、吡啶类、吲哚类、喹啉类、莨菪烷类、咪唑类、嘌呤类、甾体类、

二萜类、大环类生物碱等。生物碱大多具有广泛的生物活性,如具有抗肿瘤,抗菌,抗炎等生物活性而备受关注<sup>[3-5]</sup>。为了更好地研究和开发链霉菌中的生物碱,文中按链霉菌来源分类,对2007年至今从链霉菌中分离得到的具有新颖结构或生物活性良好的生物碱研究进展进行综述。

## 1 链霉菌来源生物碱成分

## 1.1 土壤来源链霉菌生物碱

韩晓宁等<sup>[6]</sup>从广东省红树林保护区土壤中得到一株菌株命名为 *Streptomyces* sp. CHQ-64, 其发酵产物发现了两个结构新颖的生物碱,一个结构为吡咯生物碱 gerangylpyrrol A(**1**),另一个为吡啶生物碱 piericidin F(**2**),此外还发现一个已知吡啶生物碱 Mer-A2026B(**3**); Nakashima T等<sup>[7]</sup>从链霉菌 *Streptomyces griseus* OS-3601 次级代谢产物中得到活性物质 iminimycin B(**4**); 张绣梅等<sup>[8]</sup>从土壤链霉菌

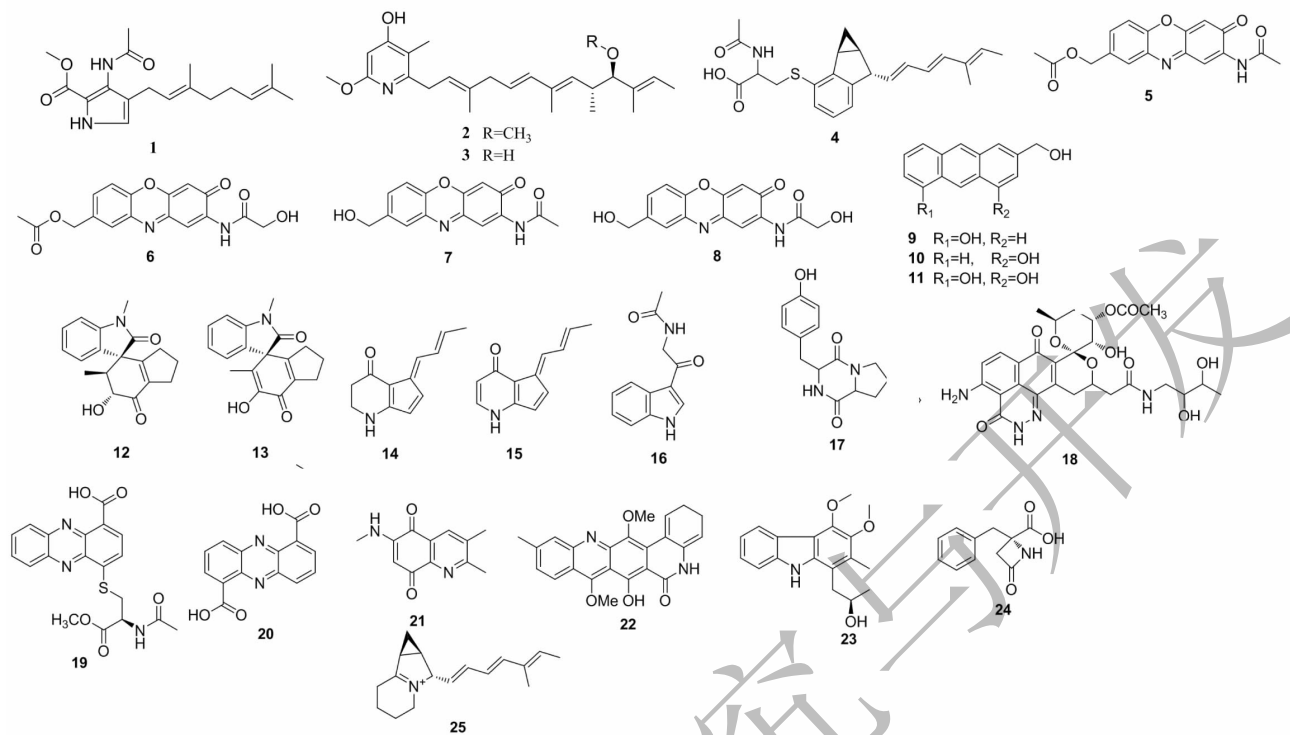


图1 土壤来源链霉菌中生物碱结构

Fig. 1 Alkaloid structures in soil-derived *Streptomyces*

*Streptomyces* sp. A1302 中发现两个结构新颖生物碱 viridobrunniene A (5) 和 viridobrunniene B (6), 此外还包括了 exfoliazone (7) 和 chandrananimycin D (8) 两个已知生物碱; Arai MA 等<sup>[9]</sup>从链霉菌 *Streptomyces* sp. IFM 11440 次级代谢产物中发现 inubosin A (9)、inubosin B (10)、inubosin C (11) 三个吡啶生物碱; 郭凯等<sup>[10]</sup>从土壤中分离一株链霉菌 *Streptomyces* sp. xzqh-9, 从发酵产物中发现两个具有螺环结构生物碱 spindomycin A (12) 和 spindomycin B (13); 刘前锋等<sup>[11]</sup>从链霉菌菌株发酵产物中发现两个新生物碱物质 streptazone E (14) 和 streptazone F (15); Smaoui S 等<sup>[12]</sup>从突尼斯撒哈拉土壤中分离得到一株新菌株, 且从它的发酵产物中发现生物碱 N-[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-ethyl] acetamide (16)、Cyclo(L-Pro-L-Tyr) (17); Abdelfattah MS 等<sup>[13]</sup>从链霉菌 *Streptomyces* sp. IFM 11307 发酵产物分离得到结构新颖生物碱 yoropyrazone (18); Abdelfattah MS 等<sup>[14]</sup>从链霉菌 *Streptomyces* sp. IFM 11307 的发酵产物中发现新的吩嗪衍生物的生物碱 (19) 及 phenazine-1, 6-dicarboxylic acid (20) 的生物碱; 李一清等<sup>[15]</sup>从云南大理土壤分离得到链霉菌 *Streptomyces sannanensis* 发酵产物中纯化生物碱 sannanine (21); Shaaban M

等<sup>[16]</sup>从链霉菌菌株发酵产物纯化得到 benhamycin (22) 生物碱; 冯娜等<sup>[17]</sup>从链霉菌 *S. morookaense* strain SC1169 次级代谢产物分离得到两个结构新颖生物碱 streptovercillin (23)、streptovercillinone (24); Nakashima T 等<sup>[18]</sup>从 *Streptomyces griseus* OS-3601 中发现吡啶里西啶生物碱 iminimycin A (25)。结构如图 1。

## 1.2 动物来源链霉菌生物碱

Um S 等<sup>[19]</sup>从甲虫 (*Copris tripartitus*) 的粪中得到一株链霉菌, 通过对其发酵产物的研究, 发现了两个结构新颖, 活性良好的生物碱 coprisidin A (1) 和 coprisidin B (2); Shaala LA 等<sup>[20]</sup>从一种被囊类动物中得到链霉菌 *Streptomyces* sp. Did-27, 从该链霉菌中发现三个新的吡啶酮类生物碱, 分别是 (S)-6-(sec-butyl)-3-isopropylpyrazin-2(1H)-one (3)、(S)-3-(sec-butyl)-6-isopropylpyrazin-2(1H)-one (4) 以及新生物碱 (S)-6-(sec-butyl)-3-isopeopylpyrazin-2(1H)-one (5), 此外还发现了 7 个已知的化合物, deoxymutaaspergillie acid (6)、bacillusamide B (7)、3,6-di-sec-butyl-2(1H)-pyrazinone (8)、3,6-di-sec-butyl-2(1H)-pyrazinone (9)、cyclo(6-OH-D-Pro-L-Phe) (10)、cyclo(L-Pro-L-Leu) (11) 和 cyclo(L-Pro-L-Ile) (12); 毕树峰等<sup>[21]</sup>从黑翅土白蚁中分离得到链霉菌 *Streptomyces koyangensis*, 对其发酵产物分离纯化, 得

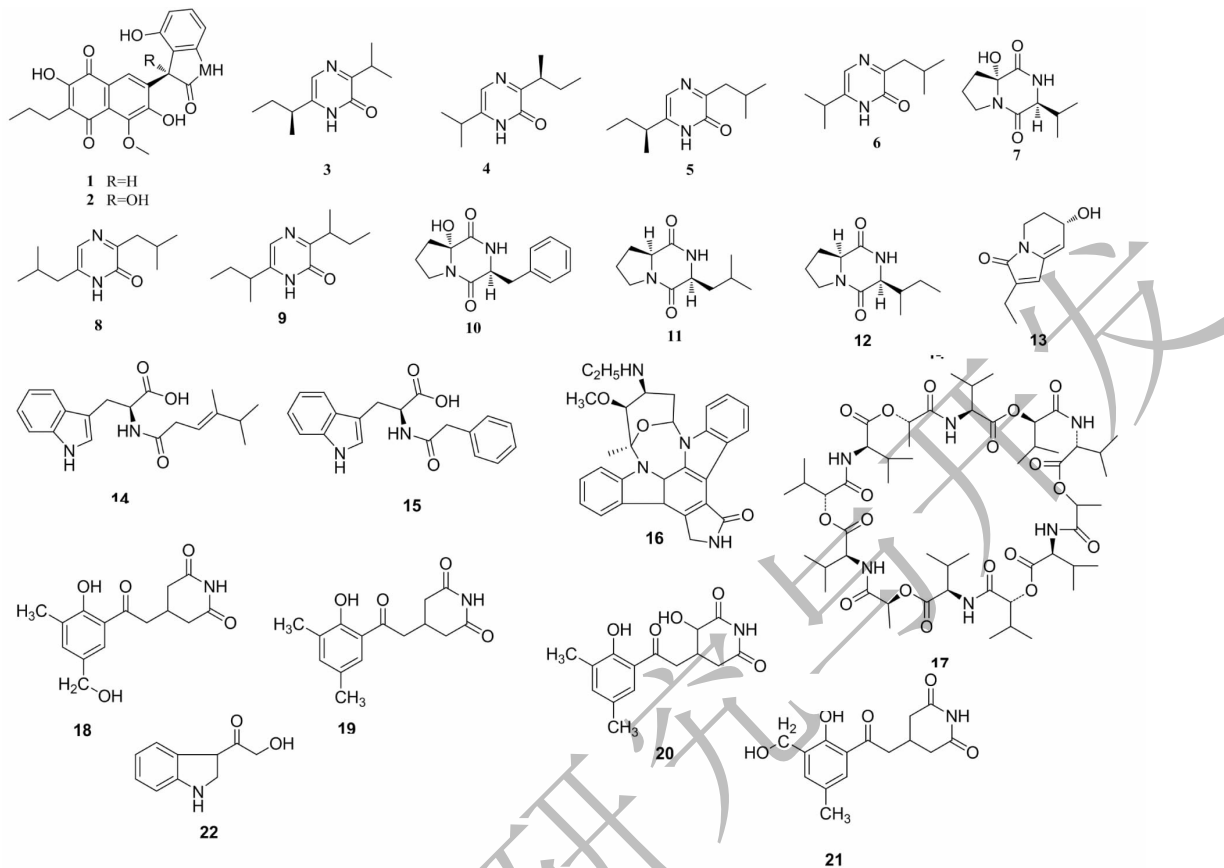


图2 动物来源链霉菌中生物碱结构

Fig. 2 Alkaloid structures in animal *Streptomyces*

到一个新生物碱物质(13);黄晓丽等<sup>[22]</sup>从中国海绵中分离得到链霉菌 *Streptomyces* sp. DA22,对其发酵产物纯化分离及鉴定,得到吡啶生物碱 streptomycin-dole (14) 和已知生物碱 N-phenylacetyl-L-tryptophan (15);Pimentel-Elardo, Sheila M 等<sup>[23]</sup>从地中海海绵中得到链霉菌菌株,对其次级代谢产物进行分离纯化,得到活性物质 staurosporine (16)、valinomycin (17);孙丹丹等<sup>[24]</sup>在链霉菌 *Streptomyces anulatus* S71 分离得到生物碱 3-[2-[2-hydroxy-3-methylphenyl-5-(hydroxymethyl)]-2-oxoethyl] glutarimide (18)、actiphenol (19)、3-hydroxy-3-[2-(2-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-2-oxoethyl] glutarimide (20)、3-[2-[2-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-5-methylphenyl]-2-oxoethyl] glutarimide (21)、3-(hydroxyacetyl) indole (22)。结构如图2。

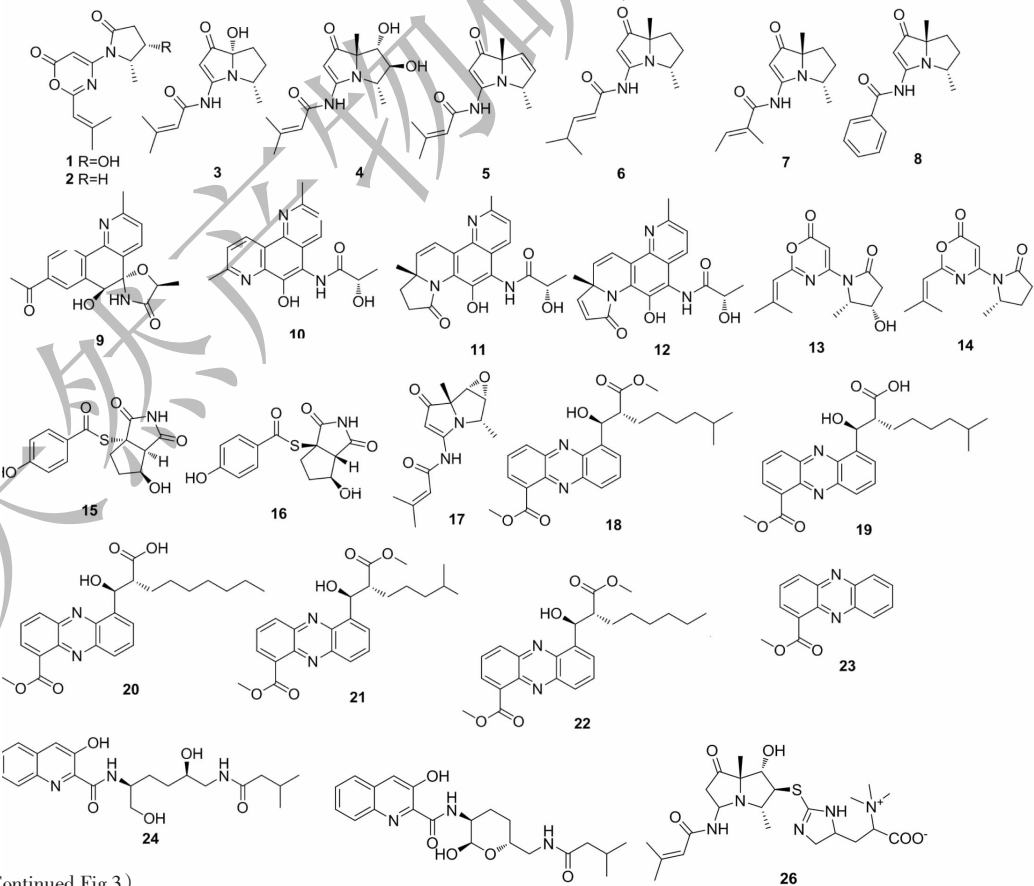
### 1.3 海洋来源链霉菌生物碱

付鹏等<sup>[25]</sup>从海洋来源链霉菌中发现了 spinoxazine A(1) 和 spinoxazine B(2) 两个新生物碱,此外还发现了 bohemamine D(3)、bohemamine E(4)、bo-

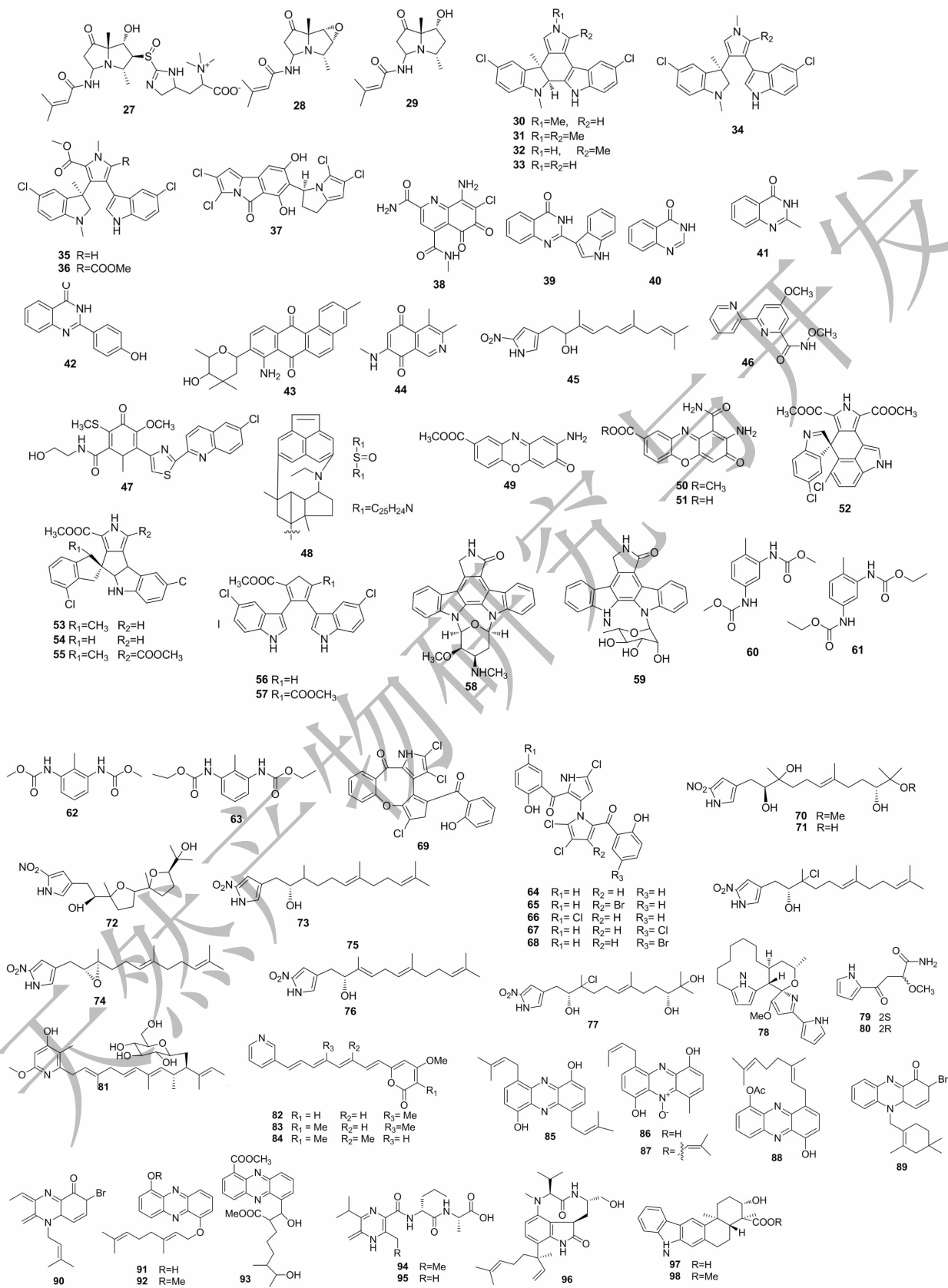
hemamine F(5)、bohemamine G(6)、bohemamine H(7)、bohemamine I(8) 六个已知生物碱;Nam SJ 等<sup>[26]</sup>从链霉菌 *Streptomyces* sp. CNQ-149 中发现了 actinobenzoquinoline (9)、actinophenanthroline A(10)、actinophenanthroline B(11)、actinophenanthroline C(12) 四个结构新颖的生物碱;Kim MC 等<sup>[27]</sup>从链霉菌 *Streptomyces* sp. KMF-004 发酵产物中分离到两个结构新颖生物碱 salinazinones A(13) 和 salinazinones B(14);杨爱刚等<sup>[28]</sup>从链霉菌中发现两个结构新颖的生物碱 nitrosporeusines A(15) 和 nitrosporeusines B(16);Mahyudin NA 等<sup>[29]</sup>从新西兰海洋中得到一株链霉菌菌株,研究其发酵产物,发现一个生物碱物质(17);梁颖等<sup>[30]</sup>从海洋来源链霉菌 *Streptomyces* sp. 182SMLY 次级代谢产物中分离得到 streptophenazine M-O(18~20),及已知生物碱 streptophenazine A(21)、streptophenazine B(22)、1-carbomethoxyphenazine (23);Hassan HM 等<sup>[31]</sup>从链霉菌 *Streptomyces* sp. strain CNP975 次级代谢产物分离得到具有抗炎作用 actinoquinoline A(24) 和 actinoquin-

oline B (**25**) 生物碱;付鹏等<sup>[32]</sup>从海洋来源链霉菌中发现了 spithioneine A (**26**)、spithioneine B (**27**)、bohemamine (**28**)、bohemamine C (**29**);张文君等<sup>[33]</sup>在链霉菌 *Streptomyces* sp. SCSIO 03032 分离得到生物碱 indimicins A-E (**30** ~ **34**)、lynamicin F (**35**)、lynamicin G (**36**); Alvarez-Mico X 等<sup>[34]</sup>在海洋来源链霉菌 *Streptomyces* sp. 发酵产物分离鉴定得到具有抗肿瘤 HCT-11 细胞生物碱 chlorizidine (**37**); Pan E 等<sup>[35]</sup>在海洋来源链霉菌 *Streptomyces variabilis* 发酵产物得到生物碱 ammosamide D (**38**); Kornsakulkarn J 等<sup>[36]</sup>从链霉菌 *Streptomyces* sp. BCC 21795 发现了喹唑啉酮生物碱 2-(1*H*-indol-3-yl) quinazolin-4-(3*H*)-one (**39**)、quinazolin-4(3*H*)-one (**40**)、2-methylquinazolin-4(3*H*)-one (**41**)、2-(4-hydroxyphenyl) quinazolin-4(3*H*)-one (**42**); Zotchev SB<sup>[37]</sup>在来源于海洋细菌生物碱综述中, 所述了生物碱 marmycin A (**43**)、mansouramycin A (**44**)、nitropyrrolin D (**45**)、caerulomycin I (**46**)、Iodopyridone (**47**); Jiao W 等<sup>[38]</sup>从海洋链霉菌 *Streptomyces xinghaiensis* 中分离鉴定了生物碱 xinghaiamine A (**48**); Abdelfattah MS 等<sup>[39]</sup>从海洋链霉菌 *Streptomyces* sp. Eg25 次级代谢产物分离得到

生物碱 maroxazinone (**49**)、elloxazinone A (**50**)、elloxazinone B (**51**); Zhang WJ 等<sup>[40]</sup>从链霉菌 *Streptomyces* sp. SCSIO 03032 发酵产物中纯化分离得到结构新颖双吲哚生物碱 spiroindimicins A-D (**52** ~ **55**), 同时还发现两个已知生物碱 lynamicin A (**56**) 和 lynamicin D (**57**); 周俊勇等<sup>[41]</sup>对南海海洋链霉菌 *Streptomyces* sp. SCSIO 1667 的代谢产物中分离得到两个 indolocarbazole 生物碱类化合物, 鉴别为星形孢菌素 staurosporine (**58**) 和 K-252d (**59**); 任香梅等<sup>[42]</sup>从海南海洋链霉菌 *Streptomyces lusitanus* SCSIO LR32 中芳酰胺类代谢产物中纯化分离得到四个酰胺类化合物, 分别是二甲基甲苯 2,4-二氨基甲酸甲酯 (**60**), 甲苯 2,4-二氨基甲酸乙酯 (**61**), 甲苯 2,6-二氨基甲酸甲酯 (**62**) 和甲苯 2,6-二氨基甲酸乙酯 (**63**), 其中化合物 **61** 和 **63** 是首次从自然界中分离得到; Hughes CC 等<sup>[43]</sup>从美国加利福尼亚州拉荷亚深海沉积物的链霉菌 *Streptomyces* sp. CNQ-418 中分离到 6 个新的双吡咯生物碱 marinopyrroles A-F (**64** ~ **69**), 这是首次从天然产物中发现 1,3'-双吡咯类化合物; Raju R 等<sup>[44]</sup>从澳大利亚昆士兰州鹭岛, 1 m 深沉积物链霉菌 *Streptomyces* sp. CMB-M0423 中



续图 3 (Continued Fig.3)



续图 3 (Continued Fig.3)

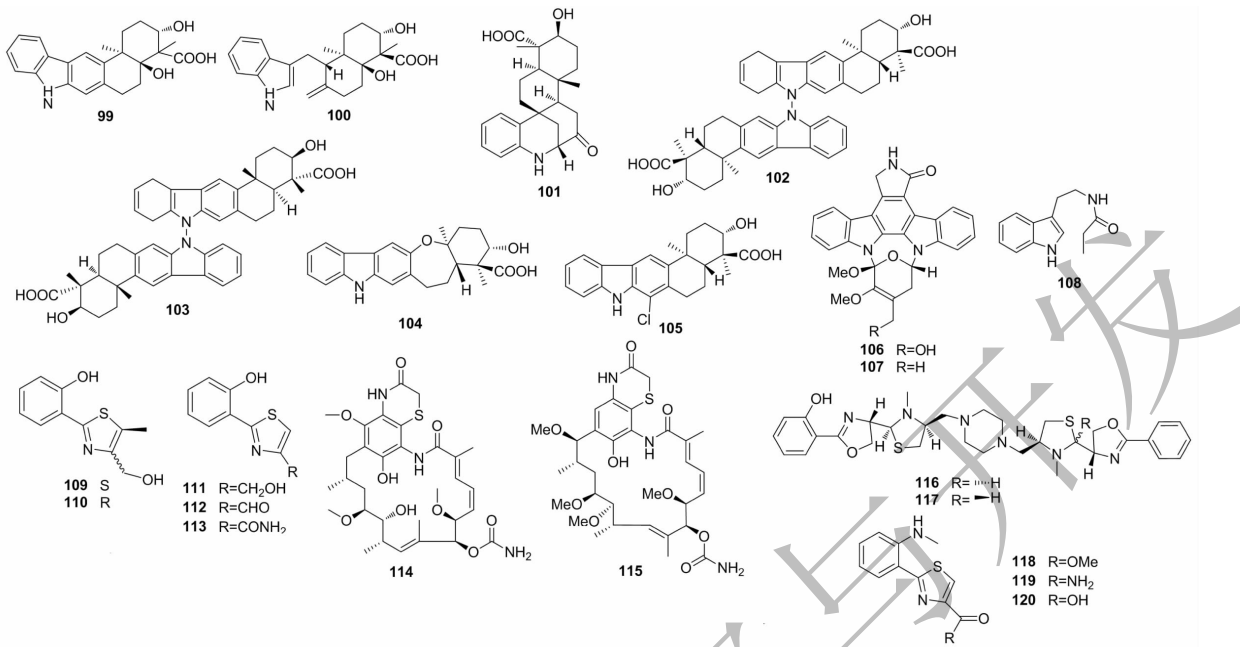


图3 海洋来源链霉菌中生物碱结构

Fig. 3 Alkaloid structures in marine source *Streptomyces*

分离到3个新的硝基吡咯类生物碱 heronapyrroles A-C (**70** ~ **72**), Kwon HC 等<sup>[45]</sup> 从美国加利福尼亚州拉荷亚 44.2 m 深沉积物链霉菌 *Streptomyces saculeolatus* CNQ-509 中分离到5个新的吡咯类生物碱 nitropyrrolins A-E (**73** ~ **77**); Salem SM 等<sup>[46]</sup> 在研究美国加利福尼亚州拉荷亚海岸沉积物中链霉菌 *Streptomyces* sp. CNQ-617 合成 marineosin 时,发现1个新的吡咯类化合物 premarineosin A (**78**); Wang C 等<sup>[47]</sup> 从南海 2206 m 深沉积物的链霉菌 *Streptomyces* sp. OUCMDZ-4112 中分离到2个互为对映体的新的吡咯类生物碱 (**79** 和 **80**); Shaaban KA 等<sup>[48]</sup> 从墨西哥湾海洋沉积物灰橙链霉菌 *Streptomyces griseoaurantiacus* B8112 中分离到1个新多烯类吡啶糖苷 glucopiericidin C (**81**); Fukuda T 等<sup>[49]</sup> 从美国加利福尼亚州拉荷亚海洋沉积物链霉菌 *Streptomyces* sp. CNQ-301 中分离到3个吡啶多烯吡喃酮类新化合物 pyridinopyrones A-C (**82** ~ **84**); Izumikawa M 等<sup>[50]</sup> 从日本冲绳县石垣岛名藏湾海岸链霉菌 *Streptomyces* sp. SpC080624SC-11 中分离到3个吩嗪类异戊二烯化合物 JBIR-46-48 (**85** ~ **87**); Ohlendorf B 等<sup>[51]</sup> 从德国波罗的海基尔峡湾沉积物链霉菌 *Streptomyces* sp. LB173 中分离到1个新的吩嗪类生物碱 geranylphenazinediol (**88**); Kondratyuk TP 等<sup>[52]</sup> 从链霉菌 *Streptomyces* sp. CNS284 中分离出2个吩嗪类新化合

物 (**89** 和 **90**); Song Y 等<sup>[53]</sup> 从中国南海 3635 m 深沉积物的雪白链霉菌 *Streptomyces niveus* SCSIO 3406 中获得2个香叶基吩嗪类新化合物 phenaziterpenes A 和 B (**91** 和 **92**); Kunz AL 等<sup>[54]</sup> 从波罗的海链霉菌 *Streptomyces* sp. HB202 中分离到吩嗪生物碱 streptophenazines K (**93**); Motohashi K 等<sup>[55]</sup> 从日本冲绳县石垣海洋链霉菌新种 *Streptomyces* sp. SpD081030SC-03 中获得2个吡嗪酮的新化合物 JBIR-56 和 JBIR-57 (**94** 和 **95**); Izumikawa M 等<sup>[56]</sup> 从日本千叶县立山町海岸链霉菌 *Streptomyces* sp. NBRC105896 中分离到1个吡嗪内酰胺类新化合物 JBIR-31 (**96**); Ding L 等<sup>[57]</sup> 从链霉菌 *Streptomyces* sp. GT2002/1503 分离到2个新的五环吡嗪倍半萜 xiamycin 及其甲酯 (**97** 和 **98**); Ding L 等<sup>[58]</sup> 从链霉菌 *Streptomyces* sp. HKI0595 中分离到3个新的吡嗪倍半萜 xiamycin B (**99**)、indosespene (**100**) 和 sespenine (**101**); Zhang Q 等<sup>[59]</sup> 从南海 880 m 深海洋沉积物链霉菌 *Streptomyces* sp. SCSIO 02999 中获得了4个新的吡嗪倍半萜化合物 dixiamycin A (**102**)、dixiamycin B (**103**)、oxiamycin (**104**) 和 chloroxiamycin (**105**); Fu P 等<sup>[60]</sup> 从链霉菌 *Streptomyces* sp. FMA 中纯化分离到2个吡嗪咔唑新化合物 streptocarbazoles A 和 B (**106** 和 **107**); Nong XH 等<sup>[61]</sup> 从海南三亚柳珊瑚 *Muricella flexuosa* 链霉菌 *Streptomyces* sp. SCSGAA0009 中分离到1个新的

吡啶类生物碱(**108**);Lin Z 等<sup>[62]</sup>从菲律宾宿雾岛链霉菌 *Streptomyces* sp. CP32 中分离出 5 个新的噻唑类化合物 pulcatis A-E(**109 ~ 113**);Ni S 等<sup>[63]</sup>从链霉菌 *Streptomyces hygroscopicus* 17997 离到 1 个含有噻唑基团的格尔德霉素(GDM)类新化合物 thiazinogeldanamycin(**114**);Raju R 等<sup>[64]</sup>从澳大利亚昆士兰州鹭岛沉积物链霉菌 *Streptomyces* sp. CMB-M0392 中获得 1 个苯并噻唑安沙霉素类新化合物 heronamycin A(**115**);Liu N 等<sup>[65]</sup>从印度洋深海海水链霉菌 *Streptomyces olivaceus* FXJ8.012 中分离到 2 个恶唑/噻唑类新化合物 tetraazolemycins A 和 B(**116 和 117**);Kim H 等<sup>[66]</sup>从朝鲜半岛海岸,滩涂沉积物链霉菌 *Streptomyces* sp. 10A085 中分离到 3 个新的噻唑类生物碱 anithiactins A-C(**118 ~ 120**),是首次报道的 2-苯胺噻唑类天然产物。结构见图 3。

#### 1.4 内生菌来源链霉菌生物碱

Rusman Y 等<sup>[67]</sup>从土豆表面分离链霉菌 *Streptomyces scabies* 得到 solphenazine A(**1**)、solphenazine B(**2**)、solphenazine C(**3**)、izuminoside C(**4**)、solphenazine D(**5**)、solphenazine E(**6**)、izuminoside A(**7**)、solphenazine F(**8**)生物碱;Vollmar D 等<sup>[68]</sup>从传统中药蚊子草(*Filipendula palmata*)叶子中分离的链霉菌发酵产物中得到生物碱 4-methyl-2-quinazolinamine(**9**);Williams DE 等<sup>[69]</sup>从 *Cladonia uncialis* 中分离链霉菌 *Streptomyces uncialis*,其发酵产物中发现结构新颖生物碱 cladoniamides A-G(**10 ~ 16**);晏河等<sup>[70]</sup>在链霉菌 *Streptomyces blastomycetica* strain F4-20 次级代谢产物中分离得到生物碱 teleocidin B2(**17**)、N-methyl-L-valyl-L-tryptophanol(**18**);Hoshino S 等<sup>[71]</sup>从金鸡纳树分离鉴定链霉菌 *Streptomyces cinnamoneus* NBRC 13823,通过对发酵产物分离鉴定,得到一个结构新颖生物碱 arcyriflavin E(**19**),此外同时还发现了 BE-13793C(**20**)、arcyriflavin A(**21**)两个生物碱;Li XL 等<sup>[72]</sup>红树林沉积物从链霉菌 *Streptomyces albogriseolus* 中分离到 1 个新的苯并萘啶生物碱(**22**),这是首次从红树林内生菌中发现该类化合物。结构见图 4。

#### 1.5 其他来源链霉菌生物碱

付鹏等<sup>[73]</sup>从链霉菌次级代谢产物中发现三个氯代吡啶生物碱 inducamide A(**1**)、inducamide B(**2**)、inducamide C(**3**);杨学琼等<sup>[74]</sup>在链霉菌 *Streptomyces* sp. YIM 63342 发酵产物分离得到 cyclo(L-Pro-LOMet)(**4**)、(R)-(E,E)-2-(1,3-pentadienyl)

piperidine(**5**)、lycoperodine-1(**6**)、cyclo(L-Pro-L-Tyr)(**7**)生物碱;任金伟等<sup>[75]</sup>从链霉菌 *Streptomyces venezuelae* 次级代谢产物中分离鉴定得到生物碱 venezueline A(**8**)、venezueline B(**9**)、venezueline C(**10**)、venezueline D(**11**)、venezueline E(**12**)、carboxyexfoliazone(**13**)、venezueline F(**14**)、venezueline G(**15**);Abdelfattah MS 等<sup>[76]</sup>从链霉菌中分离得到一个结构新颖的生物碱 katorazone(**16**)及另一个已知生物碱 utahmycin(**17**);Solecka J 等<sup>[77]</sup>从链霉菌 *Streptomyces* sp. 8812 中分离得到异喹啉生物碱 JS-1(**18**);Lee JG 等<sup>[78]</sup>从链霉菌 *Streptomyces nitrosporeus* 发酵产物分离得到具有抗 HSV-2、HSV-2 及 VSV 病毒生物碱 benzastatin C(**19**),此外也分离得到 Benzastatin C 类似物 benzastatin A(**20**)、benzastatin D(**21**)及 virantomycin(**22**);Ohno S 等<sup>[79]</sup>从链霉菌 *Streptomyces* sp. MSC090213JE08 发现生物碱 streptazone A(**23**)、streptazolol(**24**)及 streptazone E(**25**);Huang W 等<sup>[80]</sup>从链霉菌 *Streptomyces* NCIB 11649 发现吡啶里西啶生物碱 castanospermine(**26**)、swainsonine(**27**)、slafamine(**28**)、cyclizidine(**29**)、JBIR-102(**30**)、indolizomycin(**31**);Mullowney MW 等<sup>[81]</sup>从印尼四王群岛礁石链霉菌 *Streptomyces* sp. F001 中分离到 3 个新的氮杂蒽醌类化合物 DAQ E-G(**32 ~ 34**)。结构见图 5。

## 2 活性研究

### 2.1 抗菌活性

Nakashima T 等<sup>[7]</sup>发现 iminimycin B 具有抗野油菜黄单胞菌活性;张绣梅等<sup>[8]</sup>从土壤链霉菌 *Streptomyces* sp. A1302 中发现结构新颖生物碱 Viridobrunnienes B 具有抗枯草芽孢杆菌活性;Smaoui S 等<sup>[12]</sup>从链霉菌发现生物碱 N-[2-(1H-indol-3-yl)-2-oxo-ethyl] acetamide 和 cyclo(L-Pro-L-Tyr)具有抗藤黄微球菌、金黄色葡萄球菌、肠道沙门菌及大肠杆菌活性;冯娜等<sup>[17]</sup>从链霉菌 *S. morookaense* strain SC1169f 生物碱 streptovercillin 和 streptovercillinone 具有抗荔枝酸疫霉病。Nakashima T 等<sup>[18]</sup>从 *Streptomyces griseus* OS-3601 中发现吡啶里西啶生物碱 iminimycin A 具有抗枯草芽孢杆菌、藤黄微球菌、野油菜黄单胞菌以及抗人宫颈癌细胞活性;梁颖等<sup>[30]</sup>从海洋来源链霉菌 *Streptomyces* sp. 182SMLY 次级代谢产物 streptophenazine B 具有抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌活性;Jiao W 等<sup>[38]</sup>从海洋链霉菌 *Streptomyces xinghaiensis* 中发现 xinghaiamine A 具有



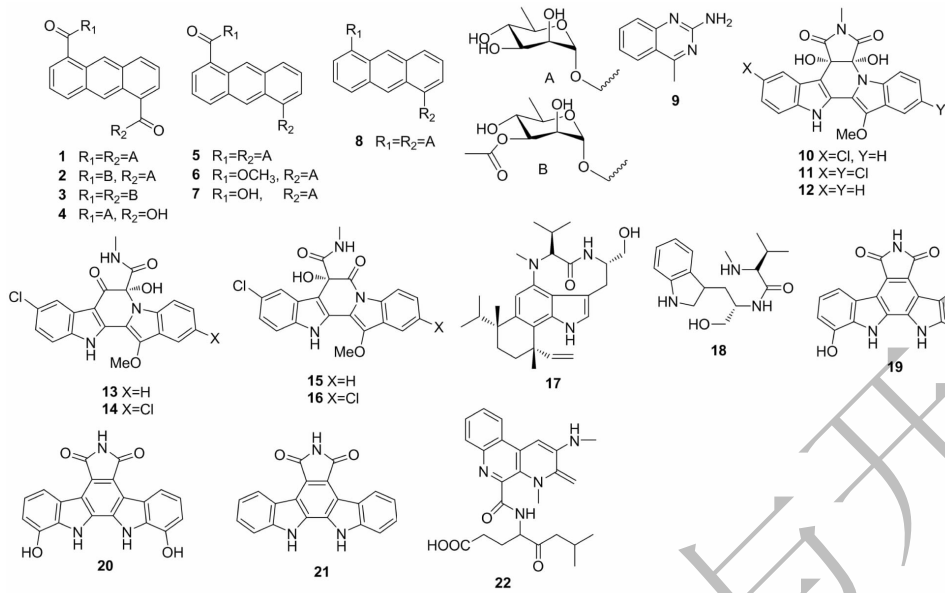


图4 内生菌来源链霉菌中生物碱结构

Fig. 4 Alkaloid structures in endophytic source *Streptomyces*

广谱抗菌活性,具有抗革兰氏阴性菌如鲍氏不动杆菌、绿脓假单胞菌、大肠杆菌活性,其 MIC 值分别为 2.76、11.04、0.17  $\mu\text{M}$ ;抗革兰氏阳性菌如金黄色葡萄球菌和枯草芽孢杆菌活性,其 MIC 值 0.69 和 0.35  $\mu\text{M}$ ;Hughes CC 等<sup>[43]</sup>从链霉菌 *Streptomyces* sp. CNQ-418 生物碱发现 1,3'-双吡咯类化合物, marinopyrrole C 与 marinopyrrole 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  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 和人结肠癌细胞 HCT-116 (半致死浓度  $\text{IC}_{50}$ : 0.21 和 2.9  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 具有抑制活性;Raju R 等<sup>[44]</sup>从链霉菌 *Streptomyces* sp. CMB-M0423 分离到 3 个新的硝基吡咯类生物碱 heronapyrroles A-C, 对金黄色葡萄球菌 *Staphylococcus aureus* ATCC 9144 ( $\text{IC}_{50}$ : 0.6、0.8、0.8  $\mu\text{M}$ ) 和枯草芽孢杆菌 *Bacillus subtilis* ATCC 6633 ( $\text{IC}_{50}$ : 3.5、4.2、0.8  $\mu\text{M}$ ) 具有抑制活性;Kunz AL 等<sup>[54]</sup>从链霉菌 *Streptomyces* sp. HB202 分离到 streptophenazine 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、14.5 nM); streptophenazine K 对磷酸二酯酶 PDE 4B 具有中等抑制活性 ( $\text{IC}_{50}$ : 11.6、12.0、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;Ding L 等<sup>[58]</sup>从链霉菌 *Streptomyces* sp. HKI0595 分离到 3 个新的吡啶倍半萜 xiamycin B、indosespene 和 sespenine,对 MRSA 和万古霉素耐药

粪肠球菌 (VREF) 等多种细菌有抑制活性。

## 2.2 抗肿瘤活性

韩晓宁等<sup>[6]</sup>从 *Streptomyces* sp. CHQ-64 在发酵产物中发现吡啶生物碱 piericidin F 具有抗 HeLa、NB4、A549 和 H1975 肿瘤细胞活性;李一清等<sup>[15]</sup>从链霉菌 *Streptomyces sannanensis* 发酵产物中发现生物碱 sannanine 具有抗肿瘤细胞 BGC823、PANC1、HepG2 和 H460 的活性;Shaala LA 等<sup>[20]</sup>从一种被囊类动物中得到链霉菌 *Streptomyces* sp. Did-27 中得到 10 个单体化合物,这些化合物具有抗结肠癌、肝癌及乳腺癌细胞活性;张文君等<sup>[33]</sup>在链霉菌 *Streptomyces* sp. SCSIO 03032 分离得到生物碱 indimicins 具有抗乳腺癌活性;Alvarez-mico X 等<sup>[34]</sup>从海洋来源链霉菌 *Streptomyces* sp. 代谢产物中发现生物碱 chlorizidine A 具有抗肿瘤 HCT-11 细胞活性;Rusman Y 等<sup>[35]</sup>发现 solphenazine A、solphenazine B 和 solphenazine F 具有抗 HCT-116 肿瘤细胞活性;Vollmar D 等<sup>[36]</sup>从链霉菌发酵产物中得到生物碱 4-Methyl-2-quinazolinamine 具有抑制 AGS、HM02、HepG2 和 MCF 活性;Jiao W 等<sup>[38]</sup>从海洋链霉菌 *Streptomyces xinghaiensis* 中发现 xinghaiamine A 具有抗乳腺癌细胞以及肿瘤细胞 U-937,其  $\text{IC}_{50}$  值为 0.6 和 0.5  $\mu\text{M}$ ;Abdelfattah MS 等<sup>[39]</sup>从海洋链霉菌 *Streptomyces* sp. Eg25 中发现生物碱 maroxazinone 具有抗乳腺癌细胞、肝癌细胞以及结肠癌细胞活性,其



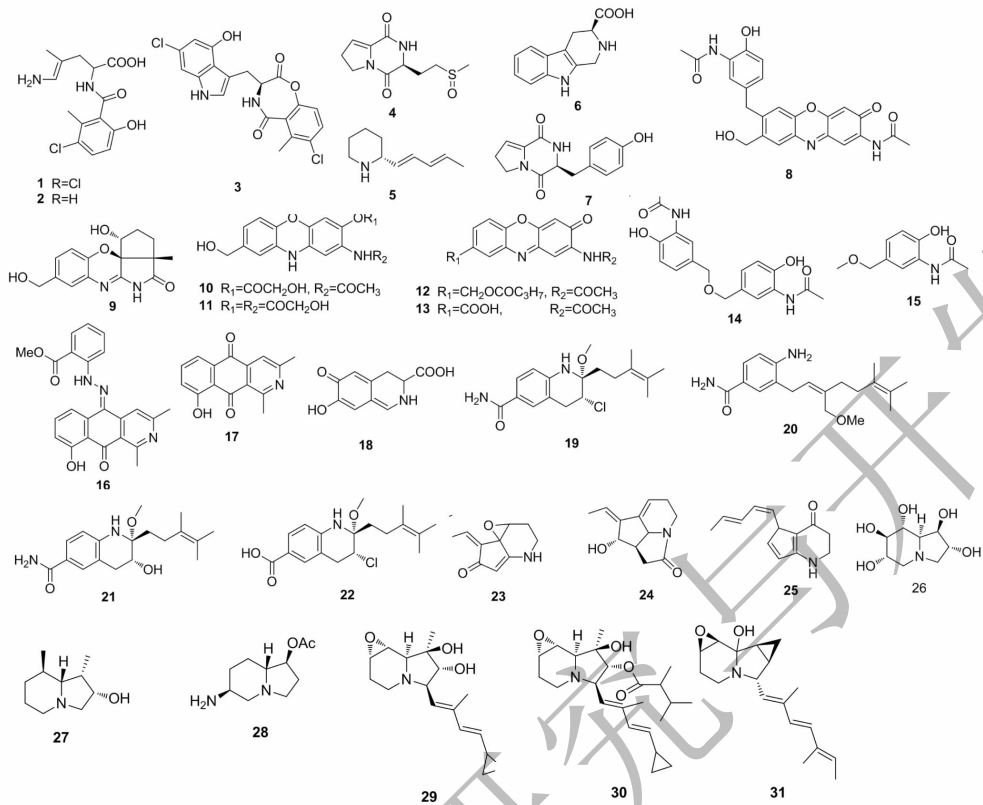


图5 其他来源链霉菌中生物碱结构

Fig. 5 Alkaloid structures in other sources of *Streptomyces*

IC<sub>50</sub>值分别为 4.32、2.90、8.51 μg/mL; Zhang W 等<sup>[40]</sup>从链霉菌 *Streptomyces* sp. SCSIO 03032 发现生物碱 spiroindimicins B 具有抗肿瘤细胞 CCRF-CEM、B16 和 H460 活性,其 IC<sub>50</sub> 分别为 4、5 和 12 μg/mL; spiroindimicin C 具有抑制肿瘤细胞 HepG2 和 H460 生长,其 IC<sub>50</sub> 分别为 6 和 12 μg/mL; spiroindimicin D 则可以抑制肿瘤细胞 HepG2、B16 和 H460 生长; Shaaban KA 等<sup>[48]</sup>从灰橙链霉菌 *Streptomyces griseo-aurantiacus* B8112 中分离到 1 个新多烯类吡啶糖苷 glucopiericidin C,属于杀粉蝶毒素类抗生素,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<sub>50</sub>均值:2.0 nM,IC<sub>70</sub>均值:4.2 nM),尤其是对前列腺癌、肺癌、乳腺癌等; Izumikawa M 等<sup>[56]</sup>从链霉菌 *Streptomyces* sp. NBRC105896 分离到 1 个吡啶内酰胺类新化合物 JBIR-31,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(IC<sub>50</sub>:88 和 49 μM);任金伟等<sup>[75]</sup>从链霉菌 *Streptomyces venezuelae* 次级代谢产物中发现生物碱 venezueline B 具有抗人

肠道癌细胞 HCT-8、胃癌细胞 BGC-823、肺癌细胞 A-549 活性; venezueline B 和 venezueline D 具有抗肺癌细胞 NIH-H460 的活性。

### 2.3 抗病毒活性

杨爱刚等<sup>[28]</sup>从链霉菌中发现两生物碱 nitrosporeusine A 和 nitrosporeusine B 具有抑制 H1N1 病毒作用; Ding L 等<sup>[57]</sup>从链霉菌 *Streptomyces* sp. GT2002 /1503 分离到 2 个新的五环吡啶倍半萜 xiamycin 及其甲酯,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; Lee JG 等<sup>[78]</sup>从链霉菌 *Streptomyces nitrosporeus* 发酵产物中发现生物碱 benzastatin C 具有抗 HSV-2、HSV-2 及 VSV 病毒活性,其 EC<sub>50</sub> 分别为 1.92、0.53、1.99 μg/mL; Gao K 等<sup>[82]</sup>报道 1-deoxynojirimycin 化合物具有抗病毒作用。

### 2.4 其他活性

Arai MA 等<sup>[9]</sup>从链霉菌 *Streptomyces* sp. IFM 11440 次级代谢产物中发现 inubosin B 除了能够增

强 Ngn2 启动子活性外,还能增强神经干细胞分化基因 mRNA 表达。郭凯等<sup>[10]</sup>从土壤中分离一株链霉菌 *Streptomyces* sp. xzqh-9 中发现 spindomycin B 具有弱的抑制酪氨酸激酶作用;Um S 等<sup>[18]</sup>发现 coprisidin A 具有抑制  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP 酶的活性,而 coprisidin B 具有诱导 NADH(P) 酶活性;Pimentel-Elardo SM 等<sup>[23]</sup>从链霉菌中发现具有抗寄生虫活性物质 staurosporine 和 valinomycin,这是首次从海绵中分离得到的活性物质;Hassan HM 等<sup>[31]</sup>发现 actinoquinoline A 和 actinoquinoline B 生物碱具有抗炎作用;Kwon HC 等<sup>[45]</sup>从链霉菌 *Streptomyces aculeolatus* CNQ-509 分离到 5 个新的吡咯类生物碱 nitropyrrolins A-E;nitropyrrolins A、C 和 D 对 HCT-116 具有细胞毒活性 ( $\text{IC}_{50}$ :31.1、31.0、5.7  $\mu\text{M}$ );合成的 3-法尼基吡咯对 MRSA 的 MIC 为 2.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ;Salem SM 等<sup>[46]</sup>在研究链霉菌 *Streptomyces* sp. CNQ-617 合成 marineosin 时,发现 1 个新的吡咯类化合物 premarineosin A,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 ( $\text{IC}_{50}$ :12、1.5、2.3 nM);Ohlendorf B 等<sup>[51]</sup>从链霉菌 *Streptomyces* sp. LB173 分离到 1 个新的吩嗪类生物碱 geranylphenazinediol,对胆碱酯酶具有抑制作用 ( $\text{IC}_{50}$ :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);Konratyuk TP 等<sup>[52]</sup>从链霉菌 *Streptomyces* sp. CNS284 中分离出 2 个吩嗪类新化合物,抑制肿瘤坏死因子- $\alpha$  介导的核转录因子  $\kappa\text{B}$  ( $\text{IC}_{50}$ :4.1 和 24.2  $\mu\text{M}$ )、脂多糖介导的一氧化氮产生 ( $\text{IC}_{50}$ :48.6 和 15.1  $\mu\text{M}$ ) 和前列腺素 E2 的产生 ( $\text{IC}_{50}$ :7.5 和 0.89 nM);Lin Z 等<sup>[62]</sup>从链霉菌 *Streptomyces* sp. CP32 中分离出 5 个新的噻唑类化合物 pulicatin A-E,神经学活性显示 pulicatin 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  $\mu\text{M}$ ),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;Kim H 等<sup>[66]</sup>从链霉菌 *Streptomyces* sp. 10A085 分离到 3 个新的噻唑类生物碱 anithiactins A-C,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 ( $\text{IC}_{50}$ :66、53、58 nM);Hoshino S 等<sup>[71]</sup>从链霉菌 *Streptomyces cinnamoneus* NBRC 13823 发现生物碱 arcyriaflavin E 和 BE-13793C 对小鼠白血病细胞具有细胞毒活性;Mullowney MW 等<sup>[81]</sup>从链霉菌 *Streptomyces* sp. F001 中分离到 3 个新的氮杂蒽醌类化合物 DAQ E-G,DAQ

E 对 OVCAR5 细胞半数致死浓度  $\text{IC}_{50}$  为 9.0  $\mu\text{M}$ ,其机制为通过增加 cleaved-PARP 而诱导细胞凋亡和增强 DNA 损伤。

### 3 结语

链霉菌作为一种普遍存在于陆地土壤、动物消化道、海洋、植物内生菌等环境中的微生物资源,因其能产生药用生物碱等一些天然活性物质,具有新药开发商业价值。从近十年的研究进展可以看出,链霉菌能够产生许多结构新颖活性良好的生物碱。主要从抗菌活性、抗肿瘤活性、抗炎活性、抗寄生虫活性、抗病毒活性以及酶抑制剂等方面具有很大的研究开发价值。大量研究报道链霉菌属所产生的不同生物碱在抗菌方面具有抗金黄色葡萄球菌、野油菜黄单胞菌、枯草芽孢杆菌、藤黄微球菌、肠道沙门菌、大肠杆菌、绿脓假单胞菌等活性;在抗肿瘤方面具有抗不同肿瘤细胞活性,抗结肠癌、肝癌、肺癌、胃癌及乳腺癌等细胞活性;此外还具有抑制病毒、酶活性,抗寄生虫,抗炎等生物活性。在被发现的链霉菌来源新化合物中生物碱比重最大,新生物碱类化合物在逐年增加,该类化合物大多具有复杂的环状结构,它们具有多种多样的生物活性,备受天然产物学家及药物学家关注。由于从链霉菌中分离得到生物碱通过发酵方式作为途径获得,对环境及资源可以不造成任何破坏,此外还可通过诱导、基因调控手段等分子生物学技术、生物信息学技术调控菌株常规代谢通路,促进链霉菌次级代谢产物进行生物合成手段得到更多结构复杂多样的生物碱。文献报道链霉菌中发现了许多具有活性的新生物碱,它们中的一部分因为具有高效、高选择性的活性可作为药物先导化合物进行深入研究,并有望开发出新的抗肿瘤、抗生素及抗病毒药物。此外,随着新技术、新方法的普及,还有许多丰富链霉菌资源需要我们去进一步开发,相信在多学科发展的推动下对不同采样环境来源链霉菌研究的继续深入,我们将从中发现更多具有新颖结构的活性生物碱同时,还可以避免生物碱的重复发现,为临床药物的开发奠定基础,具有重要的研究意义。

### 参考文献

- Cheng J, et al. Recent progress of study on secondary metabolites of *Streptomyces* [J]. Chin J Antibio (中国抗生素杂志), 2015, 40: 791-800.
- Department of Organic Chemistry, Department of Chemistry,

- Nanjing University. Organic Chemistry: Vol 2 [M]. Beijing: HEP, 1988; 329.
- 3 Rathbone DA, et al. Microbial transformation of alkaloids [J]. Curr Opin Microbiol, 2002, 5: 274-281.
  - 4 Li JZ. Prospect and research progress on alkaloids from microorganism [J]. J Microbiol China (微生物学通报), 1981, 1: 30-36.
  - 5 Ge HM, et al. Symbionts, an important source of new bioactive natural products [J]. Prog Chem (化学进展), 2009, 21 (1): 30-46.
  - 6 Han XN, et al. Geranylpyrrol A and Piericidin F from *Streptomyces* sp. CHQ-64  $\Delta$ rdmF [J]. J Nat Prod, 2015, 80: 1684-1687.
  - 7 Nakashima T, et al. Absolute configuration of iminimycin B, a new indolizidine alkaloid, from *Streptomyces griseus* OS-3601 [J]. Tetrahedron Lett, 2016, 57: 3284-3286.
  - 8 Zhang XM, et al. Viridobrunnines A and B, antimicrobial phenoxazinone alkaloids from a soil associated *Streptomyces* sp. [J]. Heterocycles, 2015, 91: 1809-1814.
  - 9 Arai MA, et al. Inubosins A, B, and C are acridine alkaloids isolated from a culture of *Streptomyces* sp. IFM 11440 with Ngn2 promoter activity [J]. J Nat Prod, 2015, 78: 311-314.
  - 10 Guo K, et al. Two new spirooxindole alkaloids from rhizosphere strain *Streptomyces* sp. xzqh-9 [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2014, 24: 4995-4998.
  - 11 Liu QF, et al. Two new piperidine alkaloids from *Streptomyces* sp. NEAU-Z4 [J]. J Asian Nat Prod Res, 2013, 15: 221-224.
  - 12 Smaoui S, et al. Taxonomy, purification and chemical characterization of four bioactive compounds from new *Streptomyces* sp. TN256 strain [J]. World J Microb Biot, 2012, 28: 793-804.
  - 13 Abdelfattah MS, et al. Yoropyrazone, a new naphthopyridazone alkaloid isolated from *Streptomyces* sp. IFM 11307 and evaluation of its TRAIL resistance-overcoming activity [J]. J Antibiot, 2012, 65: 245-248.
  - 14 Abdelfattah MS, et al. New pyranonaphthoquinones and a phenazine alkaloid isolated from *Streptomyces* sp. IFM 11307 with TRAIL resistance-overcoming activity [J]. J Antibiot, 2011, 64: 729-734.
  - 15 Li YQ, et al. Sannanine, a new cytotoxic alkaloid from *Streptomyces sannanensis* [J]. J Antibiot, 2009, 62: 647-648.
  - 16 Shaaban M, et al. Benhamycin, novel alkaloid from terrestrial *Streptomyces* sp [J]. Nat Prod Res, 2007, 21: 1205-1211.
  - 17 Feng N, et al. Two new antifungal alkaloids produced by *Streptoverticillium morookaense* [J]. J Antibiot, 2007, 60: 179-183.
  - 18 Nakashima T, et al. Iminimycin A, the new iminium metabolite produced by *Streptomyces griseus* OS-3601 [J]. J Antibiot, 2016, 69: 611-615.
  - 19 Um S, et al. Naphthoquinone-oxindole alkaloids, coprisidins A and B, from a gut-associated bacterium in the dung beetle, *Copris tripartitus* [J]. Org Lett, 2016, 18: 5792-5795.
  - 20 Shaala LA, et al. Bioactive 2 (1H)-pyrazinones and diketopiperazine alkaloids from a tunicate-derived actinomycete *Streptomyces* sp. [J]. Molecules, 2016, 21 (9): 1-9.
  - 21 Bi SF, et al. New alkaloid from *Streptomyces koyangensis* residing in *Odontotermes formosanus* [J]. J Asian Nat Prod Res, 2013, 15: 422-425.
  - 22 Huang XL, et al. Streptomycindole, an indole alkaloid from a marine *Streptomyces* sp. DA22 associated with South China Sea sponge *Craniella australiensis* [J]. Helv Chim Acta, 2011, 94: 1838-1842.
  - 23 Pimentel-Elardo SM, et al. Anti-parasitic compounds from *Streptomyces* sp. strains isolated from Mediterranean sponges [J]. Mar Drugs, 2010, 8: 373-380.
  - 24 Sun DD, et al. A new glutarimide derivative from marine sponge-derived *Streptomyces anulatus* S71 [J]. Nat Prod Res, 2014, 28: 1602-1606.
  - 25 Fu P, et al. 1,3-Oxazin-6-one derivatives and bohemamine-type pyrrolizidine alkaloids from a marine-derived *Streptomyces spinoverrucosus* [J]. J Nat Prod, 2016, 79: 455-462.
  - 26 Nam SJ, et al. Actinobenzoquinoline and actinophenanthrolines A-C, unprecedented alkaloids from a marine *Actinobacterium* [J]. Org Lett, 2015, 17: 3240-3243.
  - 27 Kim MC, et al. Salinazinones A and B: Pyrrolidinyl-oxazinones from solar saltern-derived *Streptomyces* sp. KMF-004 [J]. Org Lett, 2015, 17: 5024-5027.
  - 28 Yang AG, et al. Nitrosporeusines A and B, unprecedented thioester-bearing alkaloids from the Arctic *Streptomyces nitrosporeus* [J]. Org Lett, 2013, 15: 5366-5369.
  - 29 Mahyudin NA, et al. The isolation of a new S-methyl benzothioate compound from a marine-derived *Streptomyces* sp. [J]. J Biomed Biotechnol, 2012.
  - 30 Liang Y, et al. New streptophenazines from marine *Streptomyces* sp. 182 SMLY [J]. Nat Prod Res, 2017, 31: 411-417.
  - 31 Hassan HM, et al. Actinoquinolines A and B, anti-inflammatory quinoline alkaloids from a marine-derived *Streptomyces* sp., strain CNP975 [J]. J Antibiot, 2016, 69: 511-514.
  - 32 Fu P, et al. Spithioneines A and B, two new bohemamine derivatives possessing ergothioneine moiety from a marine-derived *Streptomyces spinoverrucosus* [J]. Org Lett, 2015, 17: 3046-3049.
  - 33 Zhang WJ, et al. Indimicins A-E, bisindole alkaloids from the deep-sea-derived *Streptomyces* sp. SCSIO 03032 [J]. J Nat

- Prod, 2014, 77:1887-1892.
- 34 Alvarez-mico X, et al. Chlorizidine, a cytotoxic 5H-Pyrrolo [2, 1-a] isoindol-5-one-containing alkaloid from a marine *Streptomyces* sp. [J]. *Org Lett*, 2013, 15:988-991.
- 35 Pan E, et al. Ammosamide D, an oxidatively ring opened ammosamide analog from a marine-derived *Streptomyces variabilis* [J]. *Org Lett*, 2012, 14:2390-2393.
- 36 Kornsakulkarn J, et al. Quinazolinone alkaloids from actinomycete *Streptomyces* sp. BCC 21795 [J]. *Phytochem Lett*, 2015, 12:6-8.
- 37 Zotchev SB. Alkaloids from marine bacteria [J]. *Adv Bot Res*, 2013, 68:301-333.
- 38 Jiao WC, et al. A novel alkaloid from marine-derived actinomycete *Streptomyces xinghaiensis* with broad-spectrum antibacterial and cytotoxic activities [J]. *PLoS One*, 2013, 8: e75944.
- 39 Abdelfattah MS. A new bioactive aminophenoxazinone alkaloid from a marine-derived actinomycete [J]. *Nat Prod Res*, 2013, 27:2126-2131.
- 40 Zhang WJ, et al. Spiroindimicins A-D: New bisindole alkaloids from a deep-sea-derived actinomycete [J]. *Org Lett*, 2012, 14:3364-3367.
- 41 Zhou JY, et al. The metabolites of indolocarbazole alkaloids from the marine-derived *Streptomyces* sp. SCSIO 1667 [J]. *Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发)*, 2011, 23:415-419.
- 42 Ren XM, et al. Aromatic amide metabolites from the marine-derived *Streptomyces lusitanus* SCSIO LR32 [J]. *Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发)*, 2011, 23:591-595.
- 43 Hughes CC, et al. Structures, reactivities, and antibiotic properties of the marinopyrroles A-F [J]. *J Org Chem*, 2010, 75: 3240-3250.
- 44 Raju R, et al. Heronapyrroles A-C: Farnesylated 2-nitropyrroles from an Australian marine-derived *Streptomyces* sp. [J]. *Org Lett*, 2010, 12:5158-5161.
- 45 Kwon HC, et al. Nitropyrrolins A-E, cytotoxic farnesyl-alpha-nitropyrroles from a marine-derived bacterium within the actinomycete family *Streptomycetaceae* [J]. *J Nat Prod*, 2010, 73:2047-2052.
- 46 Salem SM, et al. Elucidation of final steps of the marineosins biosynthetic pathway through identification and characterization of the corresponding gene cluster [J]. *J Am Chem Soc*, 2014, 136:4565-4574.
- 47 Wang C, et al. Pyrrole alkaloids from the deep-sea sediment-derived *Streptomyces* sp. OUCMDZ-4112 [J]. *Chin J Mar Drugs (中国海洋药物)*, 2016, 35:1-9.
- 48 Shaaban KA, et al. Glucopiericidin C: A cytotoxic piericidin glucoside antibiotic produced by a marine *Streptomyces* isolate [J]. *J Antibiot (Tokyo)*, 2011, 64:205-209.
- 49 Fukuda T, et al. Structures and biosynthesis of the pyridinopyrones, polyenepyrone from a marine-derived *Streptomyces* species [J]. *J Nat Prod*, 2011, 74:1773-1778.
- 50 Izumikawa M, et al. Sponge-derived *Streptomyces* producing isoprenoids via the mevalonate pathway [J]. *J Nat Prod*, 2010, 73:208-212.
- 51 Ohlendorf B, et al. Geranylphenazinediol, an acetylcholinesterase inhibitor produced by a *Streptomyces* species [J]. *J Nat Prod*, 2012, 75:1400-1404.
- 52 Kondratyuk TP, et al. Novel marine phenazines as potential cancer chemopreventive and anti-inflammatory agents [J]. *Mar Drugs*, 2012, 10:451-464.
- 53 Song Y, et al. Cytotoxic and antibacterial marfuraquinocins from the deep South China Sea-derived *Streptomyces niveus* SCSIO 3406 [J]. *J Nat Prod*, 2013, 76:2263-2268.
- 54 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 [J]. *Mar Drugs*, 2014, 12:1699-1714.
- 55 Motohashi K, et al. JBIR-56 and JBIR-57, 2 (1H)-pyrazinones from a marine sponge-derived *Streptomyces* sp. SpD081030SC-03 [J]. *J Nat Prod*, 2011, 74:1630-1635.
- 56 Izumikawa M, et al. JBIR-31, a new teleocidin analog, produced by salt-requiring *Streptomyces* sp. NBRC 105896 isolated from a marine sponge [J]. *J Antibiot (Tokyo)*, 2010, 63: 33-36.
- 57 Ding L, et al. Xiamycin, a pentacyclic indolosesquiterpene with selective anti-HIV activity from a bacterial mangrove endophyte [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20:6685-6687.
- 58 Ding L, et al. A family of multicyclic indolosesquiterpenes from a bacterial endophyte [J]. *Org Biomol Chem*, 2011, 9: 4029-4031.
- 59 Zhang Q, et al. N-N-Coupled indolo-sesquiterpene atropodiastereomers from a marine-derived actinomycete [J]. *Eur J Org Chem*, 2012, 2012:5256-5262.
- 60 Fu P, et al. Streptocarbazoles A and B, two novel indolocarbazoles from the marine-derived actinomycete strain *Streptomyces* sp. FMA [J]. *Org Lett*, 2012, 14:2422-2425.
- 61 Nong XH, et al. Alkaloids from gorgonian-derived *Streptomyces* sp. SCSGAA0009 and their antibacterial and antilarval activities [J]. *Acta Microbiol Sin (微生物学报)*, 2013, 53: 995-1000.
- 62 Lin Z, et al. Pulicatins A-E, neuroactive thiazoline metabolites from cone snail-associated bacteria [J]. *J Nat Prod*, 2010, 73:1922-1926.

- 63 Ni S, et al. Thiazinogeldanamycin, a new geldanamycin derivative produced by *Streptomyces hygrosopicus* 17997 [J]. J Microbiol Biotechnol, 2011, 21:599-603.
- 64 Raju R, et al. Heronamycin A: a new benzothiazine ansamycin from an Australian marine-derived *Streptomyces* sp. [J]. Tetrahedr Lett, 2012, 53:1063-1065.
- 65 Liu N, et al. Tetroazolemycins A and B two new oxazole-thiazole siderophores from deep-sea *Streptomyces olivaceus* FXJ8. 012 [J]. Mar Drugs, 2013, 11:1524-1533.
- 66 Kim H, et al. Anithiactins A-C, modified 2-phenylthiazoles from a mudflat-derived *Streptomyces* sp. [J]. J Nat Prod, 2014, 77:2716-2719.
- 67 Rusman Y, et al. Solphenazines A-F, glycosylated phenazines from *Streptomyces* sp. Strain DL-93 [J]. J Nat Prod, 2013, 76(1):91-96.
- 68 Vollmar D, et al. A comprehensive view on 4-methyl-2-quinazolinamine, a new microbial alkaloid from *Streptomyces* of TCM plant origin [J]. J Antibiot, 2009, 62:439-444.
- 69 Willams DE, et al. Cladoniamides A-G, tryptophan-derived alkaloids produced in culture by *Streptomyces uncialis* [J]. Org Lett, 2008, 10:3501-3504.
- 70 Yan H, et al. A new cytotoxic and anti-fungal C-glycosylated benz[ $\alpha$ ]anthraquinone from the broth of endophytic *Streptomyces blastomycetica* strain F4-20 [J]. J Antibiot, 2017, 70:301-303.
- 71 Hoshino S, et al. Arcyriaflavin E, a new cytotoxic indolocarbazole alkaloid isolated by combined-culture of mycolic acid-containing bacteria and *Streptomyces cinnamomeus* NBRC 13823 [J]. J Antibiot, 2015, 68:342-344.
- 72 Li XL, et al. A novel benzo[*f*][1,7] naphthyridine produced by *Streptomyces albogriseolus* from mangrove sediments [J]. Molecules, 2010, 15:9298-9307.
- 73 Fu P, et al. Inducamides A-C, chlorinated alkaloids from an RNA polymerase mutant strain of *Streptomyces* sp. [J]. Org Lett, 2014, 16:5656-5659.
- 74 Yang XQ, et al. New megastigmane glycoside and alkaloids from *Streptomyces* sp. YIM 63342 [J]. Nat Prod Res, 2013, 27:1191-1196.
- 75 Ren JW, et al. Venezuelines A-G, new phenoxazine-based alkaloids and aminophenols from *Streptomyces venezuelae* and the regulation of gene target Nur77 [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2013, 23:301-304.
- 76 Abdelfattah MS, et al. Katorazone, a new yellow pigment with a 2-azaquinone-phenylhydrazone structure produced by *Streptomyces* sp. IFM 11299 [J]. Tetrahedron Lett, 2012, 53:3346-3348.
- 77 Solecka J, et al. A novel isoquinoline alkaloid, DD-carboxypeptidase inhibitor, with antibacterial activity isolated from *Streptomyces* sp. 8812. Part II: Physicochemical properties and structure elucidation [J]. J Antibiot, 2009, 62:581-585.
- 78 Lee JG, et al. Differential antiviral activity of benzastatin C and its dechlorinated derivative from *Streptomyces nitroporeus* [J]. Biol Pharm Bull, 2007, 30:795-797.
- 79 Ohno S, et al. Identification and characterization of the streptazone E biosynthetic gene cluster in *Streptomyces* sp. MSC090213JE08 [J]. Chem Bio Chem, 2015, 16:2385-2391.
- 80 Huang W, et al. Identification of the polyketide biosynthetic machinery for the indolizidine alkaloid cyclizidine [J]. Org Lett, 2015, 17:5344-5347.
- 81 Mallowney MW, et al. Diazaquinomycins E-G, novel diazaanthracene analogs from a marine-derived *Streptomyces* sp. [J]. Mar Drugs, 2014, 12:3574-3586.
- 82 Gao K, et al. 1-Deoxynojirimycin: Occurrence, extraction, chemistry, oral pharmacokinetics, biological activities and in silico target fishing [J]. Molecules, 2016, 21:1420-3049.