

海洋放线菌抗肿瘤活性物质的研究进展

丁 衍, 苏雨欣, 庞启华*

广东省药食生物资源加工及综合利用工程技术研究中心 华南师范大学生命科学学院, 广州 510631

摘要:放线菌是一种重要的微生物资源,海洋放线菌代谢产物的开发利用在微生物新药研究领域占据了重要的地位。本文根据所查阅的2015年以来的研究论文,对不同来源的产生抗肿瘤活性物质的海洋放线菌的种属、活性化学物质种类和结构特征、以及抗肿瘤作用进行综述。文中涉及链霉菌属及其他稀有放线菌共42种,报道了海洋放线菌产生的76个不同种类的活性化合物,它们分别具有多种抗肿瘤作用。本文对海洋放线菌抗肿瘤活性物质的研究中存在的问题提出了解决办法和建议。

关键词:海洋;放线菌;活性物质;抗肿瘤

中图分类号:R284

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2019)2-0323-12

DOI:10.16333/j.1001-6880.2019.2.017

Research progress on the bioactive substances of marine actinomycetes and their antitumor activities

DING Yan, SU Yu-xin, PANG Qi-hua*

Guangdong Provincial Engineering Technology Research Center for Drug and Food Biological Resources Processing and Comprehensive Utilization, School of Life Sciences, South China Normal University, Guangzhou 510631, China

Abstract: Actinomycetes are an important microbial resource. Actinomycetes and their bioactive substances have become the focus of drug research and development. Based on the papers we researched since 2015, we reviews the species, origin, classification of bioactive substances, chemical structure and antitumor effects of marine actinomycetes producing antitumor bioactive substances. In this paper, 42 species of *Streptomyces* and other rare actinomycetes are involved. 76 different kinds of bioactive compounds are reported which have various antitumor effects. This paper points out the problems in the research and development of antitumor bioactive substances derived from actinomycetes, and proposes solutions to the problems.

Key words: marine; actinomycetes; bioactive substances; anti-tumor

放线菌(actinomycete)是一类革兰氏阳性菌,隶属放线菌门。放线菌与人类关系密切,据统计,在已知的超过33500种的微生物次生代谢产物中,40%以上由放线菌产生^[1],已发现的天然抗生素中,70%以上来源于放线菌^[2],如庆大霉素、红霉素、头孢菌素和利福霉素等。此外,一些放线菌的次级代谢产物还在临床上作为抗肿瘤药物,如蒽环类(阿霉素)、肽类(博来霉素和放线菌素D)等^[3]。主要的药用放线菌包括链霉菌(*Streptomyces*)、小单孢菌(*Micromonospora*)、红球菌(*Rhodococcus*)等。研究表

明,大部分药用放线菌来源于链霉菌属,大约7600种化合物是由链霉菌产生的,这使得链霉菌成为制药工业的主要生产微生物^[4]。随着抗生素的过度使用和病原体耐药性的出现,寻找新的抗生素成为药物研究的重要目标之一。20世纪60年代以来,人们将药物研发的关注点转向海洋^[5]。由于海洋独特的生存环境,如高压、低温、缺乏光照以及不同的盐度和氧浓度^[6],使海洋放线菌产生了特有的活性代谢产物,为药物开发提供了新资源^[7]。本文以种属为主线对2015年以来报道的具有抗肿瘤活性代谢物的海洋放线菌进行综述(表1)。

1 链霉菌属

链霉菌属种类丰富、分布广泛,据2011年统计,该属包含560多个生效发表种、38个亚种^[8],利用

收稿日期:2019-06-24

接受日期:2020-01-09

基金项目:广东省自然科学基金博士启动项目(S2011040005772)

*通信作者 Tel:86-20-85211372; E-mail: pangqh_xin@aliyun.com

链霉菌生产了大量的抗生素,如红霉素、链霉素和四环素等,链霉菌在海洋放线菌中占据了重要的地位。

链霉菌属放线菌大部分来源于海洋沉积物。角环素类(angucyclinone)化合物是众多链霉菌活性物质中的一种,角环素糖苷是由糖与一个含苯并蒽醌的四环骨架组成,糖基与四环以碳碳键连接^[9]。结构-活性关系(SAR)研究表明,角环素糖苷类(angucycline glycosides)化合物的二糖部分中酮基和C-2''-O-C-3'的连接对肿瘤细胞的抑制起决定性作用^[10]。Song等^[10]、Zhu等^[11]和Lai等^[12]均从链霉菌中分离出角环素糖苷类化合物,分别命名为marangucycline B(**1**)、grincamycin H(**2**)、grincamycin J(**3**) (图1)。化合物**1**对肺癌细胞(A594)、鼻咽癌细胞(CNE2)、肝癌细胞(HepG2)和乳腺癌细胞(MCF-7)均有抑制作用,IC₅₀在0.24~0.56 μmol/L之间;化合物**2**对人外周血白血病T细胞(Jurkat)增殖有抑制作用,IC₅₀为3.0 μmol/L;化合物**3**对乳腺癌细胞(MDA-MB-435、MDA-MB-231)、肺癌细胞(NCI-H460)、结肠癌细胞(HCT116)和HepG2以及人正常乳腺上皮细胞(MCF10A)显示出细胞毒性,IC₅₀在0.4~6.9 μmol/L之间。另外,从中国胶州湾沉积物分离的菌株*S. griseus* M268中获得角环素类化合物grisemycin(**4**),该化合物是第一次发现具有醚桥且含硫的角环素类化合物,对早幼粒白血病细胞(HL-60)的IC₅₀为31.54 μmol/L^[13]。

肽类化合物(peptides)由氨基酸通过肽键相连而成,可通过破坏肿瘤细胞膜脂肪酸、阳离子载体或离子通道的形成等方式,导致肿瘤细胞膜渗漏孔道的形成,诱导肿瘤细胞凋亡^[14]。有研究报道从海洋沉积物的链霉菌中分离出肽类活性物质,它们对肿瘤细胞的IC₅₀普遍较低,显示出较强的抑制作用。Aftab等^[14]从菌株SSA 13发酵液中获得环状脂肽iturin A₆(**5**),这是首次从链霉菌中得到有抗肿瘤活性的iturin家族成员,它对宫颈癌细胞(HeLa)、MCF-7和HepG2显示出抗肿瘤活性,IC₅₀分别为1.73±0.9、6.44±0.6和8.9±1.09 μg/mL;Wang等^[15]从菌株*S. heliomycini*中分离出放线菌素X₂(**6**),对MCF-7、人慢性粒细胞白血病细胞(K562)和肺癌细胞(A549)的IC₅₀在0.8~1.8 nmol/L之间,但对人正常肝细胞(L02)的毒性较低。从印度钦纳穆塔姆海岸(Chinnamuttam)海洋沉积物的菌株ICN19中分离出肽类化合物ala-geninthiocin(**7**),对A549的IC₅₀为6 nmol/L^[16]。除了海洋沉积物之外,研究者还从海绵*Gelliodes carnosus*来源的链霉菌LS298中发现了肽类抗肿瘤活性物质,1个新的棘霉素quinomycin G(**8**),对Jurkat细胞的IC₅₀为0.414 μmol/L^[17]。从中国三亚海岸采集的海绵来源菌株*S. spongiicola* HNM0071^T的发酵液中分离出肽类化合物棘霉素,该研究还首次报道了来自海绵的放线菌的全基因组序列^[18]。

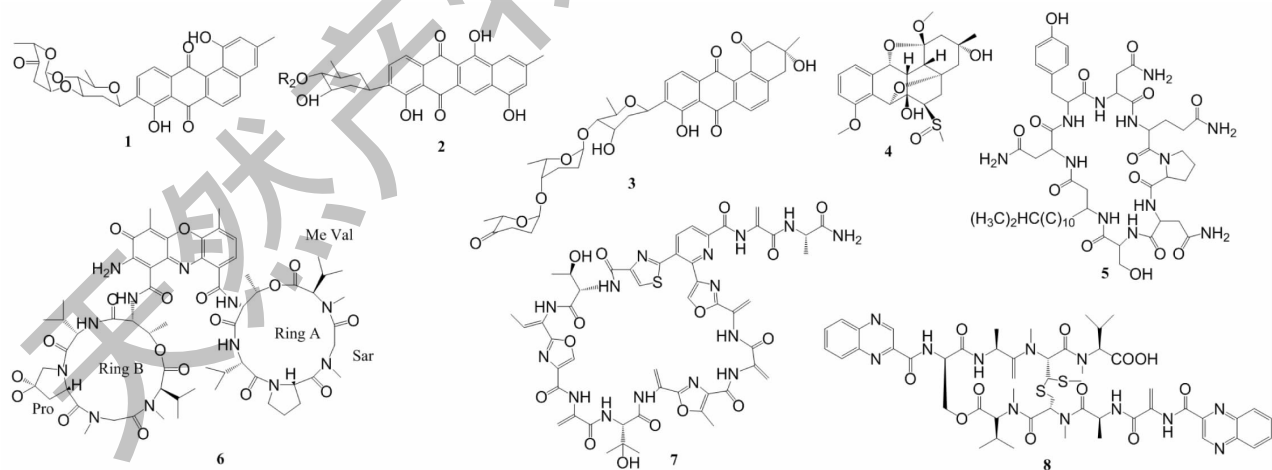


图1 化合物1~8的结构

Fig. 1 Structures of compounds 1-8

吡啶并咪唑(indolocarbazole)是咪唑的衍生物,此类化合物含有吡啶环与咪唑环稠合的基本骨架,因其可变的化学结构和优异的生物活性在化学和生

物领域引起了广泛的关注^[19]。从浙江省洞头县海洋沉积物里的链霉菌菌株A68,以及其利福平抗性突变株R-M1的发酵液中分离纯化出3个新型吡啶

并咪唑类似物(indolocarbazole analogues) (**9** ~ **11**) (图2),它们对 PKC α 、ROCK II 和 BTK 均表现出较强的激酶抑制活性,IC₅₀ 在 0.17 ~ 3.24 $\mu\text{mol/L}$ 之间,此外,它们均对前列腺癌细胞(PC-3)有抑制作用,IC₅₀ 分别为 0.80、6.2 和 1.5 $\mu\text{mol/L}$ [20]。

生物碱(alkaloids)大多为复杂的环状结构,且含氮,星形孢菌素是一种具有吡啶并咪唑结构的生物碱[21]。从浙江省宁波市海洋沉积物中获得的菌株 NB-A13 里分离出 5 个新的(**12** ~ **16**)和 8 个已知的(**17** ~ **24**)星形孢菌素衍生物,其中化合物 **12** ~ **16**,**18** ~ **24** 对 PC-3 和人结肠癌细胞(SW620)表现出细胞毒性,IC₅₀ 的范围是 0.02 ~ 16.60 $\mu\text{mol/L}$,除此之外,化合物 **12** ~ **17** 还表现出对蛋白激酶 PKC- θ 有抑制作用,IC₅₀ 在 0.06 ~ 9.43 $\mu\text{mol/L}$ 之间[22]。Davies-Bolorunduro 等[23] 从拉各斯泻湖(Lagos Lagoon)沉积物来源的菌株 *S. bingchenggensis* ULS14 中获得了 2 个抗肿瘤化合物,命名为 ULDF4(**25**)和

ULDF5(**26**),它们的化学结构均与星形孢菌素相似,对 HeLa、胃癌细胞(AGS)、MCF-7、K562、HL-60 表现出抗癌活性,IC₅₀ 范围为 0.030 ~ 4.4 mg/mL。

抗霉素是一种天然的生物碱类抗生素,红树林来源的链霉菌菌株 THS-55 含有 4 个新抗霉素 anti-mycin E-H(**27** ~ **30**),均由一个与 3-甲酰胺基水杨酸单元相连的大环组成,它们对 HPV 感染的 HeLa 的 IC₅₀ 的范围为 0.8 ~ 13.8 $\mu\text{mol/L}$ [24]。红树林的链霉菌菌株 CHQ-64 产生杀粉蝶素 F(piercidin F, **31**),对 HeLa 的 IC₅₀ 为 0.003 $\mu\text{mol/L}$,此外,它还对急性早幼粒细胞白血病细胞(NB4)、A549 和肺癌细胞(H1975)显示出抑制作用,IC₅₀ 分别为 0.037、0.56 和 0.49 $\mu\text{mol/L}$ [25]。Che 等[26] 从中国西沙海域的海绵来源的菌株 CHQ-64 中分离出化合物 drimentine I(**32**),1 个新型杂合异戊二烯生物碱,分子结构里具有通过两个桥联形成的罕见的七环骨架,其对 HeLa 的 IC₅₀ 为 16.73 $\mu\text{mol/L}$ 。

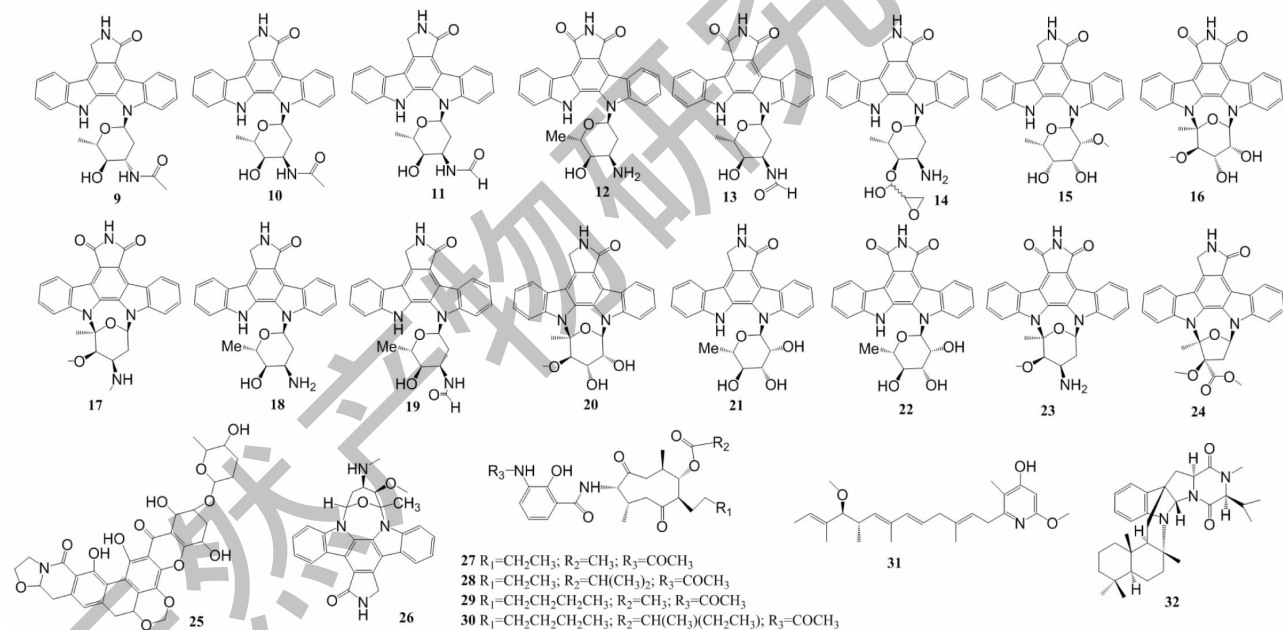


图2 化合物 9 ~ 32 的结构

Fig. 2 Structures of compounds 9-32

大环内酯类(macrolides)化合物的分子结构由 12 ~ 16 碳内酯环以及配糖体组成[21],通过竞争性结合肿瘤细胞耐药基因的代谢产物 P-糖蛋白,抑制肿瘤细胞粘附能力,增加细胞因子的抗癌活性等机制,产生抗癌活性[27]。从红树林来源链霉菌中分离出 1 个新橄榄叶素衍生物 halichoblelide D(**33**) (图3),对 HeLa 和 MCF-7 的 IC₅₀ 分别为 0.30 $\mu\text{mol/L}$

和 0.33 $\mu\text{mol/L}$ [28]。不少来源于海洋动植物的链霉菌中也分离出大环内酯类化合物,Braña 等[29] 在坎塔布连海藻 *Ulva* sp. 来源的菌株 *S. althoticus* MSM3 中分离出了 1 个新型沙漠霉素(desertomycin):沙漠霉素 G(**34**),对 MCF-7、A549 以及结肠癌细胞(DLD-1)的 IC₅₀ 范围在 3.8 ~ 8.7 $\mu\text{mol/L}$ 。研究者从海藻来源菌株 HZP-2216E 的浸提物中获得 2

个巴弗洛霉素(bafilomycins),分别命名为21,22-en-bafilomycin D(**35**)和21,22-en-9-hydroxybafilomycin D(**36**),它们对胶质瘤细胞U251和C6的 IC_{50} 在0.12~1.08 $\mu\text{mol/L}$ 之间^[30]。

Pérez等^[31]从太平洋瓜达鲁普岛的多毛动物中获得菌株GUA-06-05-006A,从其培养液中分离出2个新的大环内酯类化合物PM100117(**37**)和PM100118(**38**),这2个化合物侧链含有3种脱氧糖

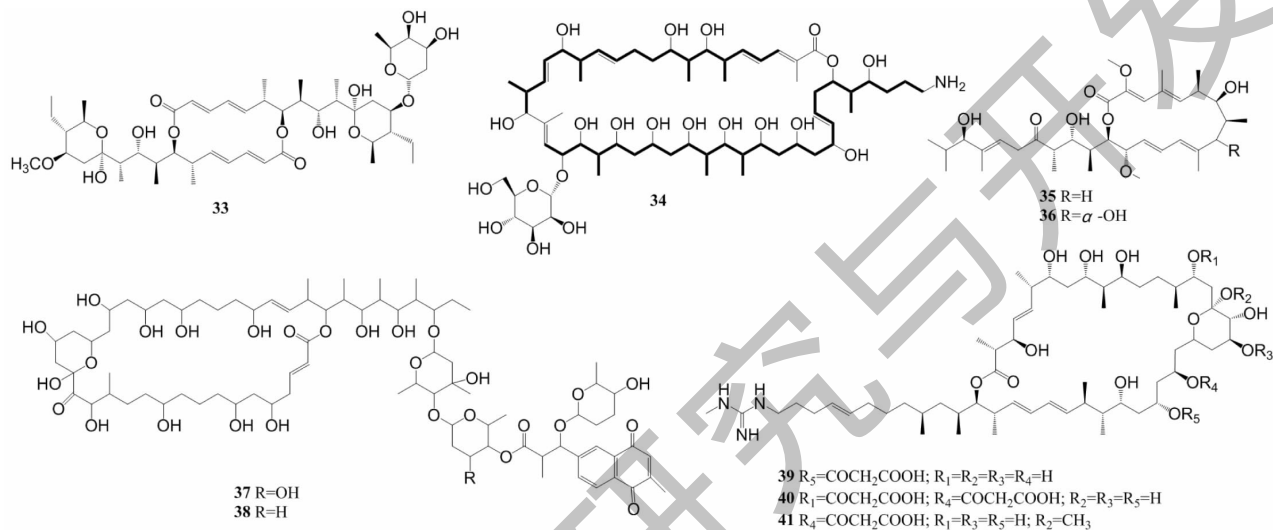


图3 化合物33~41的结构

Fig. 3 Structures of compounds 33-41

除了大环内酯之外,研究者从红树林来源的菌株 *S. antibioticus* sp. H12-15 中分离出2个新的苯甲酰胺类九元环双内酯类(benzamido nine-membered dilactones)化合物 neoantimycins A(**42**)和 neoantimycins B(**43**) (图4),它们是首次发现经修饰的天然来源抗毒素A(ANTs),对人神经癌细胞(SF-268)的 IC_{50} 分别为33.6和41.6 $\mu\text{g/mL}$ ^[33]。Chen等^[34]获得红树林来源链霉菌的苯酚酯类化合物(phenol ester) bagremycin B(**44**)和新化合物 bagremycin C(**45**),化合物**44**具有N-乙酰基-(S)-半胱氨酸结构,化合物**45**对胶质瘤细胞(U87MG)有丝分裂的 G_0/G_1 周期有抑制作用。它们对U87MG、U251、SHG44和C6四种胶质瘤细胞的 IC_{50} 分别在7.3~13.3 $\mu\text{mol/L}$ 和2.2~6.4 $\mu\text{mol/L}$ 范围内。

二酮哌嗪类(diketopiperazines)化合物为环二肽结构,即两个氨基酸缩合而成的最小的环肽,且具有稳定的六元环骨架^[35],该类化合物可通过抑制肿瘤细胞有丝分裂M周期^[36]、抑制DNA拓扑异构化酶II活性^[37]、诱导细胞凋亡等机制来抑制肿瘤^[38]。

和1,4-萘醌生色团,对肿瘤细胞的不同抑制作用可归因于侧链上存在的不同糖单位,它们对A549、MDA-MB-231和结肠癌细胞(HT29)的 IC_{50} 范围在0.7~9.2 $\mu\text{mol/L}$ 。Hu等^[32]分离出3个新型尼菲霉素(niphimycin),分别命名为niphimycin C(**39**)、niphimycin E(**40**)和17-O-methylniphimycin(**41**),它们对HeLa细胞的 IC_{50} 范围是3.0~9.0 $\mu\text{mol/L}$ 。

Qu等^[39]从烟台逛荡河入海口沉积物来源的菌株223中分离到1个新型二酮哌嗪类化合物,鉴定为(3S)-(1,4)-二甲基-3-异丙基-(2,5)二酮哌嗪(**46**),对HeLa细胞的 IC_{50} 为18.7 $\mu\text{mol/L}$ 。

萜类(terpenoids)化合物由异戊二烯或异戊烷单元组成^[21],在致癌的起始阶段可防止致癌物与DNA的相互作用,在促进阶段可抑制癌细胞的发育和迁移^[40]。Martucci等^[41]在美国旧金山湾潮滩沉积物中分离得到的菌株CNQ509中获得2个新的萜类化合物naphthablins B(**47**)和C(**48**),在浓度为33 $\mu\text{mol/L}$ 时,对HeLa细胞的抑制率分别为25%和32%。

醌类(quinones)化合物是具有不饱和的环二酮结构或容易转变成该结构的天然有机成分^[21],该类化合物可作用于肿瘤细胞DNA,如产生自由基导致肿瘤细胞DNA损伤、DNA烷基化、DNA交联或抑制拓扑异构酶II的活性^[42]。从海洋沉积物来源链霉菌分离的并四苯醌类化合物sharkquinone(**49**),在10 $\mu\text{mol/L}$ 时能减少AGS对肿瘤坏死因子诱导的凋

亡配体 (TRAIL) 的抗性, 对 AGS 的 IC_{50} 为 $7.3 \mu\text{mol/L}$ ^[43]。除此之外, 研究者从中国西沙海域的海绵分离的菌株 HDN-10-293 中分离出醌类化合物 nauihexcins A (**50**), 化合物 **50** 结构中具有不饱和己糖醛酸, 可抑制对阿霉素具耐药性的人乳腺癌细胞 (MCF-7 ADM) 的增殖, IC_{50} 为 $16.1 \mu\text{mol/L}$ ^[44]。

从链霉菌中还获得了其它化合物, 如从地中海海绵来源菌株 SBT345 中分离出 1 个新的吩恶嗪类化合物 (phenoxazin) strepoxazine A (**51**), 它对 HL-60

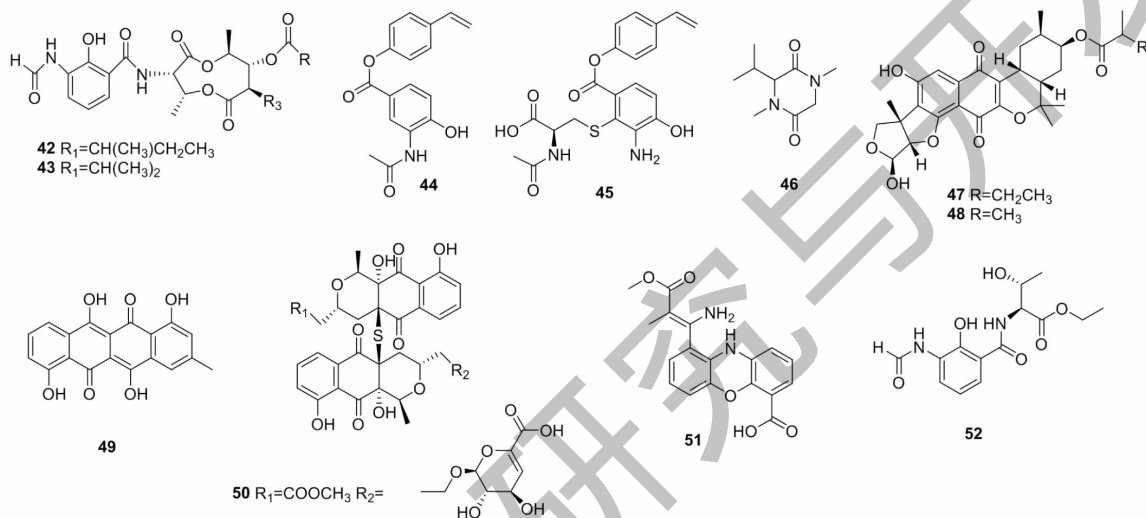


图4 化合物 42~52 的结构

Fig. 4 Structures of compounds 42-52

2 稀有放线菌

稀有放线菌是链霉菌属以外种类较少的放线菌类群。其中, 小单孢菌属的分离频率仅次于链霉菌属, 是一类好氧、不抗酸的革兰氏阳性菌, 能产生庆大霉素等抗生素。据 2017 年统计, 该属共有 72 个种和 7 个亚种^[48]。Gong 等^[49]从小单孢菌株 *Micromonospora carbonacea* LS276 的发酵液中分离出 2 个 spirotetronate 糖苷类化合物 tetrocarcin A (**53**) 和 arisostatin A (**54**) (图 5), spirotetronate 类化合物是由一个螺原子相连的两个环状结构组成^[50], 化合物 **53**、**54** 对 HepG2、HCT116、A549 和人胃癌细胞 (BGC823) 的 IC_{50} 范围为 $5.33 \sim 19.7 \mu\text{mol/L}$, 此外它们对 U87MG 的 IC_{50} 分别为 0.50 和 $2.42 \mu\text{mol/L}$ 。Sarmiento-Vizcaíno 等^[51]从坎塔布里亚海阿维峡谷 2000 米深海沉积物来源的小单孢菌株 *M. matsumotoense* M-412 中分离出保洛霉素 G (**55**), 这是首次从小单孢菌属菌种中分离出保洛霉素 (paulomycin) 的家族成员。化合物 **55** 对 HepG2、MCF-7 和人胰腺癌

的 IC_{50} 为 $8.3 \mu\text{mol/L}$ ^[45]。从菌株 H74-21 获得的化合物 streptomycamide C (**52**), 对 MCF-7 的 IC_{50} 为 $27.0 \mu\text{mol/L}$ ^[46]。有报道显示, 一些链霉菌含有的活性物质, 比现有的抗癌药物具有更佳的抗癌效果。El-Naggar 等^[47]从埃及亚历山大港西部分离了菌株 AMS11, 其培养上清液对 HepG2 的 IC_{50} 为 $1.24 \pm 0.56 \mu\text{mol/L}$, 比治疗肝癌的常用药物 5-氟尿嘧啶显示更强的抗癌效果。

细胞 (MIAPaCa-2) 均具有细胞毒性, IC_{50} 在 $1.46 \sim 4.72 \mu\text{mol/L}$ 之间。

从中国东海岸土壤来源的小单孢菌菌株 FIM05328 中分离出 1 个新的大环内酰胺 (macrolactams) 化合物 FW05328-1 (**56**), 大环内酰胺类化合物是十二元环及以上且含有一个或多个酰胺键的化合物^[52], 化合物 **56** 对人食道癌细胞 (EC109) 具有很强的抑制作用, IC_{50} 为 $0.00020 \mu\text{mol/L}$ ^[53]。梅显贵等^[54]从山东威海的海泥中得到异壁放线菌菌株 *Actinoalloteichus cyanogriseus* WH1-2216-6, 从其浸提物中获得 1 个新的多环稠合大环内酰胺类化合物 (polycyclic tetramate macrolactams, PTMs) 16-hydroxymaltophilin (**57**), PTMs 结构由大环内酰胺环 (macrolactam ring) 和多环稠合的三环结构 (carbocyclic ring) 组成^[55], 化合物 **57** 对 HCT116、MCF-7、Jurkat 细胞、人胰腺癌细胞 (BXPC-3、PANC-1) 以及 L02 的 IC_{50} 在 $24.3 \sim 29.9 \mu\text{mol/L}$ 范围内。

聚酮类 (polyketides) 化合物是一类由低级羧酸

通过脱羧反应形成的聚酮链骨架,经过环化,芳香化或与脱氧糖等结构单位连接而形成的化合物^[56]。Yang 等^[57]从日本 Sagami 海湾 800 m 深海水来源的野野村氏菌菌株 AKA32 中分离出 1 个新的聚酮类化合物 akazamicin (**58**) 和 2 个已知化合物 actinofuranone C (**59**)、*N*-formylanthranilic acid (**60**), 它们对小鼠黑色素瘤细胞株 (B16) 的 IC_{50} 分别为 1.7、1.2 和 25 $\mu\text{mol/L}$ 。从中国大连黑石礁海湾沉积物里的糖丝菌属菌株 10-10 中提取出新的聚酮类化合物 saccharothrixone D (**61**), 对 HepG2 的 IC_{50} 为 7.5 $\mu\text{mol/L}$ ^[58]。

据报道,从中国广东汕尾海参 *Holothuria moebii* 泄殖腔中获得的假诺卡氏菌菌株 HS7 的浸提物中

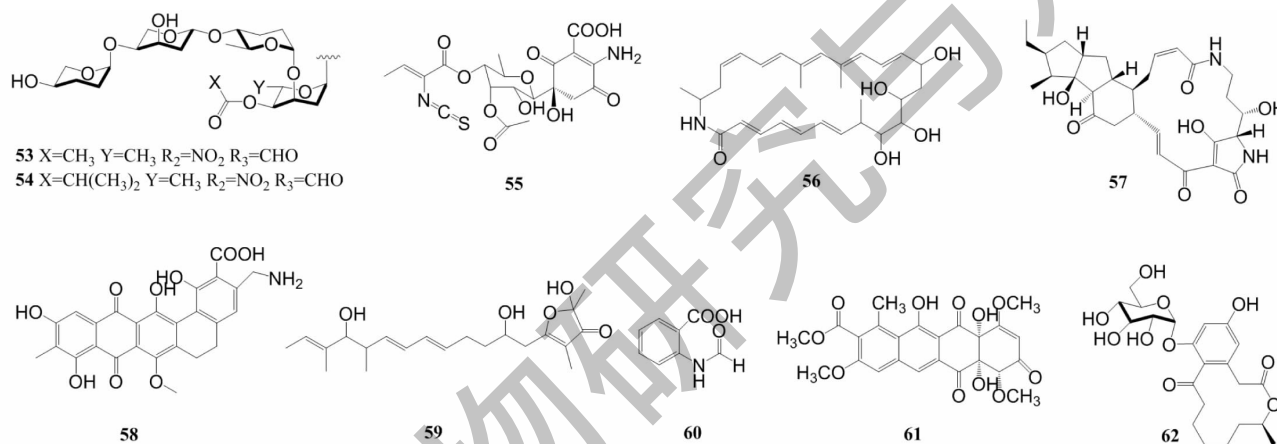


图 5 化合物 53~62 的结构

Fig. 5 Structures of compounds 53-62

在巴西圣彼得和圣保罗群岛沉积物来源的马杜拉放线菌菌株 BRA 177 的乙酸乙酯粗提物中分离出 3 个红色素类 (red pigments) 化合物 nonylprodigiosin (**69**)、cyclononylprodigiosin (**70**) 和 methylecyclooctylprodigiosin (**71**), 它们对 HCT116、MCF-7、黑色素瘤细胞 (SK-Mel-147)、人胚肺成纤维细胞 (MRC-5) 等的 IC_{50} 范围为 0.26~4.25 $\mu\text{mol/L}$ ^[60]。

Sun 等^[61]从深海沉积物来源的拟诺卡氏菌菌株 YIM M13066 中分离出 2 个新的二酮哌嗪类化合物 nocazine F (**72**) 和 nocazine G (**73**), 它们对 U251、MCF-7、肺癌细胞 (H1299)、HeLa、PC-3 和人肝正常细胞 (HL7702) 均有抑制作用, 除了 nocazine G 对 U251 的 IC_{50} 大于 40 $\mu\text{mol/L}$ 之外, nocazine F 和 nocazine G 对其它肿瘤细胞均有较强的抑制作用, IC_{50} 值在 2.60~22.5 $\mu\text{mol/L}$ 范围内。El-Naggar 等^[47]分离出 2 株新的拟诺卡氏菌菌株 AMS10A 和

分离出一个新的大环内酯类化合物 curvularin-7-*O*- α -D-glucopyranside (**62**), 具有 α -D-吡喃葡萄糖取代基。该化合物对 U251、结肠癌细胞 (SW620、HCT-15) 都表现出细胞毒性, IC_{50} 在 20.8~32.2 $\mu\text{mol/L}$ 之间, 另外还分离出 2 个已知化合物 (11*S*, 15*R*)-11-hydroxycurvularin (**63**)、(11*R*, 15)-11-hydroxycurvularin (**64**)、trans-dehydrocurvularin (**65**)、curvularin (**66**), 以及 2 个化合物 curvularin 的酰基产物 (**67** 和 **68**) (图 6), 化合物 **62**~**65**、**67**、**68** 对 SW620、HCT-15 以及胶质瘤细胞 C6、U87MG、SHG-44、U251 均表现出抑制作用, 其中化合物 **65** 表现出较强的细胞毒性, IC_{50} 值在 0.59~3.39 $\mu\text{mol/L}$ 之间^[59]。

AMS10B, 它们的上清液对 HCT116 或 HepG2 的作用与阳性对照药物 5-氟尿嘧啶相比, 显示出更好的抗癌效果, 其中菌株 AMS10A 的上清液对 HepG2 的 IC_{50} 为 $0.74 \pm 0.47 \mu\text{mol/L}$, 菌株 AMS10B 的上清液对 HCT116 的 IC_{50} 为 $2.53 \pm 2.49 \mu\text{mol/L}$ 。

3 具有选择性抗肿瘤活性化合物的放线菌

一些放线菌的活性化合物对肿瘤细胞有抑制作用, 但对正常的组织细胞没有明显毒性, 对抗肿瘤表现出选择性。从糖丝菌属菌株 *Saccharothrix* sp. 中分离出芳香族聚酮类化合物 tetracenomycin X (**74**), 该化合物通过下调细胞周期蛋白 D1 引起的细胞周期停滞, 发挥抗肿瘤活性, 该化合物对 H157、H1975、HCC827、H460 和 A549 五种肺癌细胞有抑制作用, 但几乎不影响肺成纤维细胞的增殖, 表现出选择性抗肿瘤作用, 其中对 A549 和 H460 细胞的 IC_{50} 分别为 7.58 ± 2.21 和 $0.60 \pm 0.26 \mu\text{mol/L}$ ^[62]。

从海葵 (*Haliplanella lineata*) 来源的链霉菌菌株 ZZ406 中分离出 1 个新的蒽醌类衍生物 (anthraquinone derivative) 化合物 (**75**), 对神经胶质瘤细胞 U87MG、U251 和 SHG44 的 IC_{50} 在 4.7 ~ 8.1 $\mu\text{mol/L}$ 之间, 选择性指数高 ($> 12.3 \sim 21.3$), 具有成为抗神经胶质瘤新药的潜力, 有较高的研究价值^[63]。另外, 从泰国安达曼海海绵获得的链霉菌菌株 GKU 220 中分离出新的肽类化合物 rakicidin F (**76**) 对鼠结肠癌细胞 (26-L5) 有选择性抑制作用, IC_{50} 为 17

$\mu\text{mol/L}$ ^[64]。从鹿角珊瑚 (*Acropora formosa*) 分离的小单孢菌菌株 *M. marina* KJ816786 中得到高效生物表面活性素 (surfactin), 经鉴定, 表面活性素含有脂肪酸 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、棕榈油酸、脂肽单酯和芳香族质子和碳, 它通过切割线粒体膜电位诱导肿瘤细胞凋亡, 对 MCF-7 的 IC_{50} 为 50 $\mu\text{g/mL}$, 而对正常细胞系不产生明显毒性^[65]。放线菌抗肿瘤化学物质汇总表见表 1。

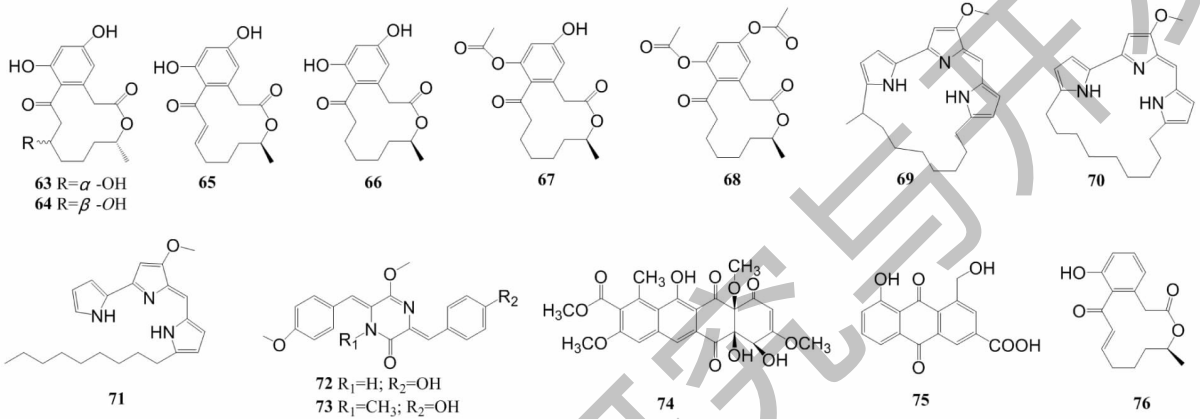


图 6 化合物 63 ~ 76 的结构

Fig. 6 Structures of compounds 63-76

表 1 放线菌抗肿瘤化学物质汇总表

Table 1 Summary of antitumor chemicals of actinomycetes

种属 Genus	菌种 Species	菌的来源 Origin	化学物质种类 Chemical	作用的肿瘤细胞 Sensitive cell line	IC_{50} ($\mu\text{mol/L}$)	参考文献 Ref.
<i>Streptomyces</i>	<i>Streptomyces</i> sp. SCSIO 11594	Sediment	Angucycline glycosides (1)	A594, CNE2, HepG2, MCF-7	0.24 ~ 0.56	10
	<i>S. lusitanus</i> SCSIO LR32	Sediment	Angucycline glycosides (2)	Jurkat, MDA-MB-435, MDA-MB-231, NCI-H460, HCT116, HepG2	3.0	11
	<i>S. lusitanus</i> SCSIO LR32	Sediment	Angucycline glycosides (3)	HL-60	0.4 ~ 6.9	12
	<i>S. griseus</i> M268	Sediment	Angucyclinone (4)		31.54	13
	<i>Streptomyces</i> sp. SSA 13	Sediment	Peptides (5)	HeLa, MCF-7, HepG2	$1.73 \pm 0.9, 6.44 \pm 0.6, 8.9 \pm 1.09$ $\mu\text{g/mL}$	14
	<i>S. heliomycini</i>	Sediment	Peptides (6)	MCF-7, K562, A549	$8 \times 10^{-4} \sim 1.8 \times 10^{-3}$	15
	<i>Streptomyces</i> sp. ICN19	Sediment	Peptides (7)	A549	6×10^{-3}	16
	<i>Streptomyces</i> sp. LS298	Sponge	Peptides (8)	Jurkat	0.414	17
	<i>Streptomyces</i> sp. A68	Sediment	Indolocarbazole analogues (9 ~ 11)	PC-3	0.80, 6.2, 1.5	20
	<i>Streptomyces</i> sp. NB-A13	Sediment	Alkaloids (12 ~ 24)	PC-3, SW620	0.02 ~ 16.60	22

续表 1 (Continued Tab. 1)

种属 Genus	菌种 Species	菌的来源 Origin	化学物质种类 Chemical	作用的肿瘤细胞 Sensitive cell line	IC ₅₀ (μmol/L)	参考文献 Ref.
	<i>Streptomyces</i> sp. THS-55	Mangrove	Alkaloids (27 ~ 30)	HeLa	0.8 ~ 13.8	24
	<i>Streptomyces</i> sp. CHQ-64	Mangrove	Alkaloids(31)	HeLa, NB4, A549, H1975	0.003, 0.037, 0.56, 0.49	25
	<i>Streptomyces</i> sp. CHQ-64	Sponge	Alkaloids(32)	HeLa	16.73	26
	<i>Streptomyces</i> sp. 219807	Mangrove	Macrolides(33)	Hela, MCF-7	0.30, 0.33	28
	<i>S. althioticus</i> MSM3	Seaweed	Macrolides(34)	MCF-7, DLD-1, A549	3.8 ~ 8.7	29
	<i>Streptomyces</i> sp. HZP-2216E	Seaweed	Macrolides (3 和 36)	U251, C6	0.12 ~ 1.08	30
	<i>S. caniferus</i> sp. GUA-06-05-006A	Polychaetes	Macrolides (37 和 38)	A549, MDA-MB-231, HT29	0.7 ~ 9.2	31
	<i>Streptomyces</i> sp. IMB7-145	Sediment	Macrolides (39 ~ 41)	HeLa	3.0 ~ 9.0	32
	<i>S. antibioticus</i> sp. H12-15	Mangrove	Benzamido nine-membered dilactones(42 和 43)	SF-268	33.6, 41.6 μg/mL	33
	<i>Streptomyces</i> sp. Q22	Mangrove	Phenol ester(44 和 45)	U87MG, U251, SHG44, C6	7.3 ~ 13.3, 2.2 ~ 6.4	34
	<i>Streptomyces</i> sp. 223	Sediment	Diketopiperazines (46)	HeLa	18.7	39
	<i>Streptomyces</i> sp. CNQ509	Sediment	Terpenoids (47 和 48)	HeLa	Not given	41
	<i>Streptomyces</i> sp. EGY1	Sediment	Quinones(49)	AGS	7.3	43
	<i>Streptomyces</i> sp. HDN-10-293	Sponge	Quinones(50)	MCF-7 ADM	16.1	44
	<i>Streptomyces</i> sp. SBT345	Sponge	Phenoxazin(51)	HL-60	8.3	45
	<i>S. bingchenggensis</i> ULS14	Sediment	Unidentified(25 和 26)	HeLa, AGS, MCF-7, K562, HL-60	0.030 ~ 4.4 mg/mL	23
	<i>Streptomyces</i> sp. H74-21	Mangrove	Unidentified(52)	MCF-7	27.0	46
	<i>Streptomyces</i> sp. AMS11	Sediment	Unidentified	HepG2	1.24 ± 0.56	47
	<i>Streptomyces</i> sp. ZZ406	Anemone	Anthraquinone derivative(75)	U87MG, U251, SHG44	4.7 ~ 8.1	63
	<i>Streptomyces</i> sp. GKU 220	Sponge	Peptides(76)	26-L5	17	64
<i>Micromonospora</i>	<i>Micromonospora carbonacea</i> LS276	Sponge	Spirotronate glycosides(53 和 54)	U87MG A549, BGC823, HCT116, HepG2	0.50, 2.42 5.3 ~ 19.7	49
	<i>M. matsumotoense</i> M-412	Sediment	Paulomycin(55)	MIAPaCa-2, MCF-7, HepG2	1.46 ~ 4.72	51
	<i>M. sp. FIM05328</i>	Sediment	Macrolactams(56)	EC109	0.00020	53
	<i>M. marina</i> KJ816786	Coral	Surfactin	MCF-7	50 μg/mL	65
<i>Actinoalloteichus</i>	<i>Actinoalloteichus cyanogriseus</i> WH1-2216-6	Sediment	Polycyclic tetramate macrolactams (57)	HCT116, MCF-7, Jurkat, BXPC-3, PANC-1	24.3 ~ 29.9	54
<i>Nonomuraea</i>	<i>Nonomuraea</i> sp. AKA32	Seawater	Polyketides(58)	B16	1.7	57

续表 1 (Continued Tab. 1)

种属 Genus	菌种 Species	菌的来源 Origin	化学物质种类 Chemical	作用的肿瘤细胞 Sensitive cell line	IC ₅₀ (μmol/L)	参考文献 Ref.
<i>Saccharothrix</i>	<i>Saccharothrix</i> sp. 10-10	Sediment	Polyketides (61)	HepG2	7.5	58
	<i>Saccharothrix</i> sp.	Not given	Polyketides (74)	A549, H460	7.58 ± 2.21, 0.60 ± 0.26	62
<i>Pseudonocardia</i>	<i>Pseudonocardia</i> sp. HS7	Sea cucumber	Macrolides (62)	SW620, HCT-15, U251	20.8 ~ 32.2	59
<i>Actinomadura</i>	<i>Actinomadura</i> sp. BRA 177	Sediment	Red pigments (69 ~ 71)	HCT116, MCF-7, SK-Mel-147	0.26 ~ 4.25	60
<i>Nocardioopsis</i>	<i>Nocardioopsis</i> sp. YIM M13066	Sediment	Diketopiperazines (72 和 73)	H1299, HeLa, MCF-7, PC-3	3.87 ~ 8.17, 2.6 ~ 8.73	61
	<i>N. halotolerans</i> AMS10B	Sediment	Unidentified	HCT116	2.53 ± 2.49	47
	<i>N. halotolerans</i> AMS10A	Sediment	Unidentified	HepG2	0.74 ± 0.47	

4 总结与展望

根据所查阅的 2015 年以来的文献表明, 研究报道涉及的海洋放线菌有 42 种, 其中链霉菌属 29 种, 小单孢菌属 4 种、拟诺卡氏菌属 3 种、糖丝菌属 2 种、野野村氏菌属、假诺卡氏菌属、马杜拉放线菌属和异壁放线菌属各 1 种, 链霉菌属超过一半。在来源方面, 21 种放线菌来源于海洋沉积物, 13 种来源于海洋动植物, 6 种来自红树林, 1 种来自海水, 1 种来源未知, 可见海洋沉积物来源的放线菌占了很大部分。

海洋放线菌在适应特殊生存环境的过程中产生了丰富的代谢产物。文献报道的 76 个抗肿瘤活性物质主要可归纳为多类不同的化合物。其中报道最多的是生物碱(19 个), 后面依次是大环内酯(10 个)、肽类(6 个)、角环素类(4 个)、二酮哌嗪(3 个)、红色素类(3 个)、萜(2 个)和大环内酰胺(2 个)等。这些活性物质多数为链霉菌所产生, 有一些为稀有放线菌的产物。从稀有放线菌中发现了聚酮类, 还有一些尚未鉴定的新化合物。

活性研究表明, 海洋放线菌次生代谢物对多种癌细胞具有抑制作用。包括: 宫颈癌、乳腺癌、结肠癌、肝癌、胃癌、胰腺癌、食道癌、肺癌、前列腺癌、胶质瘤、黑色素瘤和白血病细胞等。一些海洋放线菌的活性物质对癌细胞具有很强的抑制作用, IC₅₀ 很低, 如大环内酰胺类化合物 FW05328-1 对食道癌细胞的 IC₅₀ 低至 0.20 nmol/L, 肽类化合物 ala-geninthiocin 对肺癌细胞的 IC₅₀ 为 6 nmol/L。此外, 有些活性化合物具择性抗肿瘤作用。这些高效和选择性抗肿瘤的化合物有很高的潜在应用价值, 值得进一步研究和开发。

已研究的海洋放线菌大多数来源于沿海地区, 只占全部海洋的大约 7% ~ 8%, 远深海放线菌活性化合物的研究仍然具有广阔的前景。目前已发掘的药用放线菌多数为链霉菌, 而其它稀有或未知种属放线菌仍然具有很大的挖掘空间。然而, 虽然海洋放线菌抗肿瘤活性物质的筛选、分离纯化和药理研究取得了一定的进展, 但是最终进入市场的活性化合物却较少, 产出效率低^[66]。主要原因在于, 活性化合物筛选有一定的盲目性, 而且天然活性物质产量较低, 难以满足生产需求。此外, 一些天然活性物质对正常细胞有毒副作用, 限制了海洋放线菌抗肿瘤活性物质的进一步开发利用。针对存在问题, 首先, 可通过基因分析和勘探技术, 选择性定向分离海洋放线菌, 减少筛选工作的盲目性。再者, 深入解析活性产物的合成代谢途径, 利用基因工程技术激活和调控活性化合物关键合成酶基因的表达, 结合育种、发酵及分离纯化工艺优化, 促进活性化合物的扩大生产。最后, 深入研究海洋放线菌活性化合物抗肿瘤机制, 探明主要作用靶点, 研究靶向抗肿瘤药物, 提高药效, 减少毒副作用。

总而言之, 我国幅员广大, 拥有黄海、渤海、东海、南海等辽阔海域, 随着科技的不断进步和发展, 我国在海洋放线菌活性产物的研究和应用上还有巨大潜力和广阔前景。

参考文献

- Zhang CQ, et al. Status of and prospects for research on actinomycetes [J]. Chin J Pathog Biol (中国病原生物学杂志), 2019, 14: 110-113.
- Zhao TT, et al. Research progress on the secondary metabo-

- lites of marine actinomycetes and their antimicrobial, antiviral and antitumor activities[J]. *Mar Drugs China* (中国海洋药物), 2018, 37(4):57-72.
- 3 Olano C, et al. Antitumor compounds from marine actinomycetes[J]. *Mar Drugs*, 2009, 7:210-248.
- 4 Berdy J. Bioactive microbial metabolites [J]. *J Antibiot*, 2005, 58(1):1-26.
- 5 David J, et al. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014[J]. *J Nat Prod*, 2016, 79:629-661.
- 6 Bull AT, et al. Search and discovery strategies for biotechnology: the paradigm shift[J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2000, 6:573-606.
- 7 Wang C, et al. Isolation and screening of actinomycetes to produce antibiotic metabolites from Beibu Gulf nearby Guangxi[J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2019, 31:1170-1176.
- 8 Ruan JS, et al. Rapid identification and taxonomy of actinomycetes[M]. Beijing: Science Press, 2011:192-340.
- 9 Qiu SF. Study on the stereoselective synthesis of 2,6-dideoxyglycoside and 5-aza angucycline analogues [D]. Shanghai: East China Normal University (华东师范大学), 2017.
- 10 Song Y, et al. Cytotoxic and antibacterial angucycline-and prodigiosin-analogues from the deep-sea derived *S. sp.* SCSIO 11594[J]. *Mar Drugs*, 2015, 13:1304-1316.
- 11 Zhu X, et al. Cytotoxic rearranged angucycline glycosides from deep sea-derived *Streptomyces lusitanus* SCSIO LR32 [J]. *J Antibiot*, 2017, 70:819-822.
- 12 Lai Z, et al. Grincamycins I-K, cytotoxic angucycline glycosides derived from marine-derived actinomycete *Streptomyces lusitanus* SCSIO LR32[J]. *Planta Med*, 2018, 84:201-207.
- 13 Xie Z, et al. Grisemycin, a bridged angucyclinone with a methylsulfinyl moiety from a marine-derived *Streptomyces sp.* [J]. *Org Lett*, 2016, 18:1402-1405.
- 14 Aftab U, et al. Antitumor peptides from *Streptomyces sp.* SSA 13, isolated from Arabian Sea [J]. *Int J Pept Res Ther*, 2017, 23:199-211.
- 15 Wang D, et al. Identification, bioactivity, and productivity of actinomycins from the marine-derived *Streptomyces heliomycini*[J]. *Front Microbiol*, 2017, 8:1147-1158.
- 16 Iniyam AM, et al. Ala-geninthiocin, a new broad spectrum thiopeptide antibiotic, produced by a marine *Streptomyces sp.* ICN19[J]. *J Antibiot*, 2019, 72:99-105.
- 17 Zhen X, et al. A new analogue of echinomycin and a new cyclic dipeptide from a marine-derived *Streptomyces sp.* LS298 [J]. *Mar Drugs*, 2015, 13:6947-6961.
- 18 Zhou S, et al. Complete genome sequence of *Streptomyces spongiicola* HNM0071^T, a marine sponge-associated actinomy-
cete producing staurosporine and echinomycin [J]. *Mar Genom*, 2019, 43:61-64.
- 19 Gao C. Construction and application of indolecarbazole-based covalent organic frameworks [D]. Lanzhou: Lanzhou University (兰州大学), 2017.
- 20 Qin LL, et al. Bioactive metabolites from marine-derived *Streptomyces sp.* A68 and its rifampicin resistant mutant strain R-M1 [J]. *Phytochem Lett*, 2018, 23:46-51.
- 21 Li QL, et al. Research progress on secondary metabolites and their activities of marine actinomycetes [J]. *Chin Mar Drugs* (中国海洋药物), 2010, 5:57-65.
- 22 Zhou B, et al. Bioactive staurosporine derivatives from the *Streptomyces sp.* NB-A13 [J]. *Bioorg Chem*, 2019, 82:33-40.
- 23 Davies-Bolorunduro OF, et al. Anticancer potential of metabolic compounds from marine actinomycetes isolated from Lagos Lagoon sediment [J]. *J Pharm Anal*, 2019, 9:201-208.
- 24 Zhang W, et al. Marine *Streptomyces sp.* derived antimycin analogues suppress HeLa cells via depletion HPV E6/E7 mediated by ROS-dependent ubiquitin-proteasome system [J]. *Sci Rep*, 2017, 7:42180-42193.
- 25 Han X, et al. Geranylpyrrol A and piericidin F from *Streptomyces sp.* CHQ-64 ΔrdmF [J]. *J Nat Prod*, 2017, 80:1684-1687.
- 26 Che Q, et al. Structure and absolute configuration of drimentine I, an alkaloid from *Streptomyces sp.* CHQ-64 [J]. *J Antibiot*, 2016, 69:467-469.
- 27 Cheng SQ, et al. Advances in the study of anticancer effects of macrolides [J]. *Int J Oncol* (国际肿瘤学杂志), 2005, 32:519-522.
- 28 Han Y, et al. Halichoblelide D, a new elaiophylin derivative with potent cytotoxic activity from mangrove-derived *Streptomyces sp.* 219807 [J]. *Molecules*, 2016, 21:970-976.
- 29 Braña, AF, et al. Desertomycin G, a new antibiotic with activity against mycobacterium tuberculosis and human breast tumor cell lines produced by *Streptomyces althioticus* MSM3, isolated from the cantabrian sea intertidal macroalgae *Ulva sp.* [J]. *Mar Drugs*, 2019, 17:114-123.
- 30 Zhang X, et al. A unique indolizinium alkaloid streptopertusacin A and bioactive bafilomycins from marine-derived *Streptomyces sp.* HZP-2216E [J]. *Phytochemistry*, 2017, 144:119-126.
- 31 Pérez M, et al. PM100117 and PM100118, new antitumor macrolides produced by a marine *Streptomyces caniferus* GUA-06-05-006A [J]. *J Antibiot*, 2016, 69:388-394.
- 32 Hu Y, et al. Identification and proposed relative and absolute configurations of niphimycins C-E from the marine-derived *Streptomyces sp.* IMB7-145 by genomic analysis [J]. *J Nat*

- Prod,2018,81:178-187.
- 33 Hu C, et al. Neoantimycins A and B, two unusual benzamido nine-membered dilactones from marine-derived *Streptomyces antibioticus* H12-15 [J]. *Molecules*, 2017, 22:557-566.
- 34 Chen L, et al. Cytotoxic bagremycins from mangrove-derived *Streptomyces* sp. Q22 [J]. *J Nat Prod*, 2017, 80:1450-1456.
- 35 Li WL, et al. Recent advances in diketopiperazines biosynthesis [J]. *Microbiol China* (微生物学通报), 2014, 41:111-121.
- 36 Hayashi Y, et al. Phenylahistin and the phenylahistin analogs, a new class of anti-tumor compounds: US20040102454A1 [P]. 2006-4-11.
- 37 Li Q, et al. Studies on 2,6-piperazinediones as antineoplastic drugs [J]. *Chin J Pharm Chem* (中国药物化学杂志), 1998, 1:76-82.
- 38 Kim YJ, et al. Glionitrin A, a new diketopiperazine disulfide, activates ATM-ATR-Chk1/2 via 53BP1 phosphorylation in DU145 cells and shows antitumor effect in xenograft model [J]. *Biol Pharm Bull*, 2014, 37:378-386.
- 39 Qu CL, et al. Study of diketopiperazines from the marine-derived *Streptomyces* sp. 223 [J]. *China Mar Drugs* (中国海洋药物), 2015, 34(3):23-28.
- 40 Paduch R, et al. Terpenes: substances useful in human healthcare [J]. *Arch Immunol Ther Ex*, 2007, 55:315-327.
- 41 Martucci H, et al. Naphthablins B and C, meroterpenoids identified from the marine sediment-derived *Streptomyces* sp. CP26-58 using HeLa cell-based cytological profiling [J]. *J Nat Prod*, 2017, 80:684-691.
- 42 Duan JT. The anti-tumor activity and mechanism of the marine microorganisms secondary metabolic products 1403-B [D]. Guangzhou: Sun Yat-sen University (中山大学), 2010.
- 43 Abdelfattah MS, et al. Sharkquinone, a new ana-quinonoid tetracene derivative from marine-derived *Streptomyces* sp. EGY1 with TRAIL resistance-overcoming activity [J]. *J Nat Med*, 2017, 71:564-569.
- 44 Che Q, et al. Naquihexcin A, a s-bridged pyranonaphthoquinone dimer bearing an unsaturated hexuronic acid moiety from a sponge-derived *Streptomyces* sp. HDN-10-293 [J]. *Org Lett*, 2016, 18:3358-3361.
- 45 Cheng C, et al. Strepoxazine A, a new cytotoxic phenoxazin from the marine sponge-derived bacterium *Streptomyces* sp. SBT345 [J]. *Tetrahedron Lett*, 2016, 57:4196-4199.
- 46 Fu S, et al. Secondary metabolites from marine-derived *Streptomyces antibioticus* strain H74-21 [J]. *Nat Prod Res*, 2016, 30:2460-2467.
- 47 El Naggar MM, et al. Production of antitumor agents from novel marine actinomycetes isolated from Alexandria, Egypt [J]. *Single Cell Biol*, 2015, 4:145-154.
- 48 Parte AC. LPSN-list of prokaryotic names with standing in nomenclature [J]. *Nucleic Acids Res*, 2013, 42:D613-D616.
- 49 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):74-82.
- 50 Ma YN. Study on the bioactive metabolites of salt-tolerant actinomycete OUCMDZ-2399 from yellow river delta [D]. Qingdao: China Ocean University (中国海洋大学), 2015.
- 51 Sarmiento-Vizcaino A, et al. Paulomycin G, a new natural product with cytotoxic activity against tumor cell lines produced by deep-sea sediment derived *Micromonospora matsumotoense* M-412 from the Avilés canyon in the Cantabrian sea [J]. *Mar Drugs*, 2017, 15:271-279.
- 52 Li J, et al. Synthesis and biological activity of avermectin B_{2a} macrolactam [J]. *Chem Biol Eng* (化学与生物工程), 2018, 35(8):36-40.
- 53 Nie YL, et al. Structure elucidation and antitumor activity of a new macrolactam produced by marine-derived actinomycete *Micromonospora* sp. FIM05328 [J]. *Nat Prod Res*, 2018, 32:2133-2138.
- 54 Mei XG, et al. Polycyclic tetramate macrolactams from the marine-derived *Actinoalloteichus cyanogriseus* WH1-2216-6 [J]. *Org Chem* (有机化学), 2017, 37:2352-2360.
- 55 Weng JY, et al. Analysis of polycyclic tetramate macrolactams metabolites from mangrove-derived streptomyces avicenniae [J/OL]. *J Microbiol* (微生物学报):1-12 [2019-12-06]. <https://doi.org/10.13343/j.cnki.wsxb.20190102>.
- 56 Sun YH, et al. Polyketides and combinatorial biosynthetic approaches [J]. *Chin J Antibiot* (中国抗生素杂志), 2006, 1:6-14.
- 57 Yang T, et al. Akazamicin, a cytotoxic aromatic polyketide from marine-derived *Nonomuraea* sp. [J]. *J Antibiot*, 2019, 72:202-209.
- 58 Gan M, et al. Saccharothrixones A-D, tetracenomycin-type polyketides from the marine-derived actinomycete *Saccharothrix* sp. 10-10 [J]. *J Nat Prod*, 2015, 78:2260-2265.
- 59 Ye X, et al. A new curvularin glycoside and its cytotoxic and antibacterial analogues from marine actinomycete *Pseudonocardia* sp. HS7 [J]. *Nat Prod Res*, 2016, 30:1156-1161.
- 60 Silva AET, et al. Bioprospecting anticancer compounds from the marine-derived actinobacteria *Actinomadura* sp. collected at the Saint Peter and Saint Paul archipelago (Brazil) [J]. *J Brazil Chem Soc*, 2017, 28:465-474.