

极地放线菌次级代谢产物及药理活性研究进展

代影¹, 杨帆², 林厚文^{2*}

¹上海海洋大学食品学院, 上海 201306;

²上海交通大学医学院附属仁济医院药学部, 上海 200127

摘要: 极地微生物处在南北极严峻、极端的自然环境下, 体内的一些“沉默基因”可能会被激活, 形成了独特的生存机制和生物合成途径, 能够产生化学结构多样、活性显著的次级代谢产物。近年来, 从极地放线菌中分离鉴定出一系列结构新颖、活性突出的次级代谢产物。本文综述了 1999 至 2021 年间的极地放线菌次级代谢产物及药理活性的研究进展, 将极地放线菌来源的 104 个次级代谢产物按肽类、生物碱类、萜类、大环内酯类、聚酮类、大环内酰胺类等化学类别, 着重介绍结构新颖和活性突出的次级代谢产物, 为进一步开发利用极地放线菌、研发创新药物提供参考。

关键词: 极地; 放线菌; 次级代谢产物; 生物活性

中图分类号: R931

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2023)5-0901-13

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2023.5.018

Research progress on secondary metabolites and pharmacological activities of polar actinomycetes

DAI Ying¹, YANG Fan², LIN Hou-wen^{2*}

¹College of Food Science and Technology, Shanghai Ocean University, Shanghai 201306, China;

²Department of Pharmacy, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China

Abstract: Polar microorganisms inhabit a harsh and extreme natural environment in the polar region. Some “silent genes” inherited by polar microorganisms might be activated by the extreme environment to form unique survival metabolism and biosynthetic pathways. In this context, a series of secondary metabolites with novel structures and prominent bioactivities have been found from polar actinomycetes. Here, we present a research progress on secondary metabolites and related pharmacological activities of polar actinomycetes from 1999 to 2021. A total of 104 secondary metabolites from polar actinomycetes were classified into peptides, alkaloids, terpenoids, macrolides, polyketides, macrolactams, and miscellaneous according to their chemical structures. The secondary metabolites with novel structures and attractive bioactivities were emphasized to provide reference for future development and utilization of polar actinomycetes.

Key words: polar regions; actinomycetes; secondary metabolites; bioactivities

放线菌(actinomycete) 隶属于放线菌门, 为革兰氏阳性菌^[1]。放线菌来源的次级代谢产物约占微生物来源次级代谢产物的 45%^[2], 同时表现出一系列生物活性, 包括抗肿瘤、抗菌、抗炎、抗病毒、抗血管生成等^[3]。放线菌来源的抗生素占已报道的天然抗生素的 70%^[4], 已有一些广泛应用于临床, 如万古霉素、阿奇霉素等^[5]。放线菌一直被认为是微生物来源新活性次级代谢产物的良好来源^[6]。

极地地区一般包括南北极和其亚区, 具有低温、极昼、强紫外线辐射等特点^[7,8]。极地微生物为了适应极地极端条件, 进化出独特的基因调控和新陈代谢功能, 因而具有产生结构新颖的次级代谢产物的潜力^[9,10]。近年来, 研究人员从极地放线菌中发现了许多结构独特、活性显著的次级代谢产物。本文综述了 1999 至 2021 年间的极地放线菌次级代谢产物及药理活性的研究进展, 按化学结构类型可将其分为肽类、生物碱类、萜类、大环内酯类、聚酮类、大环内酰胺类及其他类。本文总结了近年来新发现的极地放线菌来源的次级代谢产物(见表 1), 可以为更好地开发和利用极地放线菌资源提供依据。

收稿日期: 2022-06-21 接受日期: 2022-09-23

基金项目: 国家自然科学基金联合基金(U2106227)

* 通信作者 E-mail: hmlin@sjtu.edu.cn

表1 极地放线菌新次级代谢产物汇总

Table 1 Summary of new secondary metabolites of polar actinomycetes

菌种 Species	来源 Origin	新次级代谢产物种类 Types of new secondary metabolites	生物活性 Bioactivity	参考文献 Ref.
<i>Streptomyces</i> sp. ZS22-3	南极土壤	肽类(2~4)	-	13
<i>Nocardiopsis</i> sp. 03N67	北极海藻 <i>Undaria pinnatifida</i>	肽类(13)	抗血管生成	14
<i>Microbispora aerata</i> IMBAS-11A	南极利文斯顿岛企鹅排泄物	肽类(14)和生物碱类(22)	细胞毒性	15, 16
放线菌 BM-17	北冰洋海洋沉积物	生物碱类(25)	显著的抗真菌和细胞毒性	22
<i>Streptomyces nitrosporeus</i> CQT14-24	北极楚科奇海洋沉积物	生物碱(28~29)	抗病毒, 化合物 29 能抑制病毒斑块形成	23
<i>Streptomyces</i> sp. NPS008187	北极海洋沉积物	萜类(31~33)	化合物 31 具有抑制癌细胞活性	25
<i>Streptomyces nitrosporeus</i> YBH10-5	北极海洋	萜类(34~36)、其他类(89~92)	-	26
<i>Streptomyces</i> sp. SCO736	南极海洋沉积物	萜类(41)	细胞毒性	27
<i>Streptomyces</i> sp. R-527F	北极楚科奇海陆坡沉积物	大环内酯类(46)	-	31
<i>Streptomyces</i> sp. SCO-736	南极海洋沉积物	大环内酯类(56)	抑制黑色素合成等	36
<i>Streptomyces griseus</i> NTK 97	南极特拉诺瓦湾陆地样品	聚酮类(57)	抗菌活性	39
<i>Streptomyces griseus</i> NTK 14	南极特拉诺瓦湾土壤	聚酮类(60)	对神经细胞具有谷氨酰胺能活性	41
链霉菌 623F	北极沉积物	聚酮类(63~65)	-	17
<i>Nocardiopsis</i> sp. SIO KS107	南极海洋沉积物	聚酮类(66,67)	-	42
<i>Nocardiopsis dassonvillei</i> sub-sp. <i>dassonvillei</i> DSM43111 (T)	北冰洋深海沉积物	聚酮类(69)	-	18
<i>Nocardiopsis aegyptia</i> HDN19252	南极海洋未鉴定动物	聚酮类(72~75)	化合物 72 和 73 具有显著的抗菌活性	44
<i>Streptomyces</i> sp. OUCMDZ-4348	南极沙子样本	大环内酰胺类(76~78, 80, 81)	化合物 76, 80 具有抑制癌细胞作用	46, 47
<i>Streptomyces</i> sp. 1010	南极利文斯顿岛浅海沉积物	其他类(82)	抗菌活性	48
<i>Streptomyces cavourensis</i> YY01-17	南极地衣	其他类(86, 87)	-	50
<i>Streptomyces</i> <i>sundarbansensis</i> ART5	北极海洋沉积物	其他类(96, 97)	抑制白色念珠菌异柠檬酸裂解酶活性, 化合物 97 具有显著的细胞毒性	40

1 极地放线菌次级代谢产物的化学结构类型

1.1 肽类

肽类(peptides)化合物是以2个或多个氨基酸经酰胺键连接形成的化合物^[11]。近年来,从极地放线菌中发现了21个肽类化合物(结构见图1),均为环肽类,其中新化合物有5个。

Wang等^[12]从南极乔治王岛土壤来源的 *Nocardioideis albus* var. *antarcticus* C3905 中发现了 C3905 A(1),即抗肿瘤抗生素 sandramycin,结构为含3-羟基喹啉-2-羧酸发色团的环状对称结构。Zhu^[13]从南极土壤样品分离得到12株发酵产物抗肿瘤活性

较好且次级代谢产物丰富的放线菌,其中链霉菌 *Streptomyces* sp. ZS22-3 含有非核糖体多肽合成酶(nonribosomal peptide synthetase, NRPS)基因,链霉菌 *Streptomyces* sp. GW25-5 可能是链霉菌新种,故对它们分别进行次级代谢产物研究。从 *Streptomyces* sp. ZS22-3 中发现2个新的放线菌素类化合物 9,11-dimethyl-5H-oxazole [4, 5-b]-phenoxazine-4, 6-bis [carbonyl-L-threonyl-D-valyl-L-prolyl-sarcosyl-L-N-methylvaline-(threonine hydroxyl)] lactone(2)、2-benzyl-9, 11-dimethyl-5H-oxazole [4, 5-b]-phenoxazine-4, 6-bis [carbonyl-L-threonyl-D-valyl-L-prolyl-sarcosyl-L-N-

methylvaline-(threonine hydroxyl)] lactone (**3**) 和 1 个新的五环酯肽 [4-hydroxybenzoyl-*L*-threonyl-*D*-valyl-*L*-prolyl-sarcosyl-*L*-*N*-methylvaline-(threonine hydroxyl)] lactone (**4**) 及 1 个已知化合物放线菌素 D (**5**)、2-methyl-9, 11-dimethyl-5*H*-oxazole [4, 5-*b*]-phenoxazine-4, 6-bis [carbonyl-*L*-threonyl-*D*-valyl-*L*-prolyl-sarcosyl-*L*-*N*-methylvaline-(threonine hydroxyl)] lactone (**6**)。从 *Streptomyces* sp. GW25-5 中发现 6 个环二肽 cyclo-(Pro-Ala) (**7**)、cyclo-(*L*-Pro-Phe) (**8**)、cyclo-(*D*-Pro-Phe) (**9**)、cyclo-(Tyr-Pro) (**10**)、cyclo-(*L*-Pro-Leu) (**11**) 和 cyclo-(*D*-Pro-Leu) (**12**)。Shin 等^[14] 从北极海藻 (*Undaria pinnatifida*) 分离得到一株共附生放线菌 *Nocardopsis* sp. 03N67, 从其改良 Bennett 培养基发酵产物的乙酸乙酯提取物中分离获得稀有二酮哌嗪 cyclo-(*L*-Pro-*L*-Met) (**13**), 利用 Marfey 法确定其绝对构型。Ivanova 等^[15] 从南极利文斯顿岛企鹅排泄物中分离获得嗜热小双孢菌属 *Microbispora aerata* IMBAS-11A 菌株, 最佳生长温度为 50 °C。Ivanova 等^[16] 从该菌中分离得到 1 个新的二酮哌嗪 *trans*-cyclo-(*D*-tryptophanyl-*L*-tyrosyl) (**14**), 该化合物首次作为天然产物被分离出来。Mei^[17] 从南极大磷虾肠道来源 *Streptomyces* sp. NJ94

的发酵提取物中分离得到环(4-羟脯氨酸-苯丙氨酸) (**15**)。Zou 等^[18] 从分离自北冰洋深海沉积物的 *Nocardopsis dassonvillei* subsp. *Dassonvillei* DSM43111 (T) 中分离得到 3 个环二肽 cyclo-(*L*-Pro-*L*-Val) (**16**)、cyclo-(*L*-Pro-*L*-Leu) (**17**) 和 cyclo-(*L*-Pro-*L*-Ile) (**18**)。Tian 等^[19] 从南极菲尔德斯半岛海洋沉积物中分离获得菌株 *Streptomyces* sp. SCSIO 40061 和 *Nocardopsis* sp. SCSIO KS1072, 它们的 AM6 培养基发酵产物均具有抗菌、抗卤虫活性, 分别从中得到已知化合物 (3*Z*, 6*E*)-1-*N*-甲基-3-苯亚甲基-6-(2-甲基-3-羟基丙烷)-2, 5-二酮哌嗪 (**19**) 和 (3*Z*, 6*Z*)-3-(4-对甲基苯亚甲基)-6-(2-甲基丙烷)-2, 5-二酮哌嗪 (**20**)。Silva 等^[20] 研究了南极发草 (*Deschampsia antarctica*) 相关的放线菌多样性, 分离得到 72 株耐冷放线菌, 抗肿瘤活性筛选显示 17 株具有抗肿瘤作用, 其中菌株 *Streptomyces* sp. CMAA 1527 和 *Streptomyces* sp. CMAA 1653 的粗提取物对乳腺癌 MCF-7、胶质母细胞瘤 U251、肺癌/非小细胞癌 NCI-H460 和肾癌 786-0 细胞系具有显著的抑制活性。从 *Streptomyces* sp. CMAA 1653 的粗提取物中分离鉴定得到 actinomycin V (**21**)。

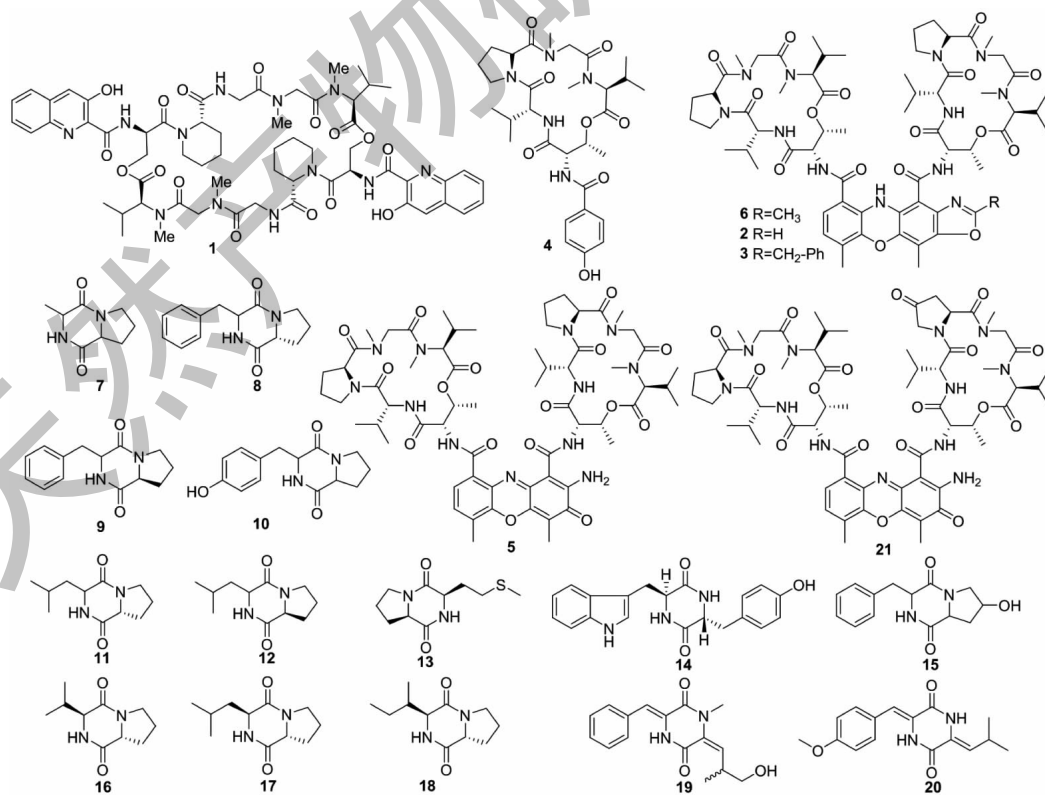


图 1 肽类化合物 1~21 的化学结构式

Fig. 1 Chemical structures of peptides 1-21

1.2 生物碱类

生物碱类(alkaloids)化合物为含氮的碱性有机化合物^[21]。近年来,从极地放线菌中发现 9 个生物碱类化合物(结构见图 2),其中新化合物有 4 个,结构新颖复杂。

Ivanova 等^[15]从南极 *Microbispora aerata* IMBAS-11A 菌株的蛋白胨/玉米浆/淀粉液体发酵液中分离获得 1 个新的含硫生物碱 *microbiaeratin* (**22**)及 1 个已知化合物 *microbiaeratinin* (**23**)。Zhu^[13]从南极 *Streptomyces* sp. GW25-5 中分离得到 1 个吲哚类生物碱 *kahakamide A* (**24**),该化合物属于 *neosidomycin*

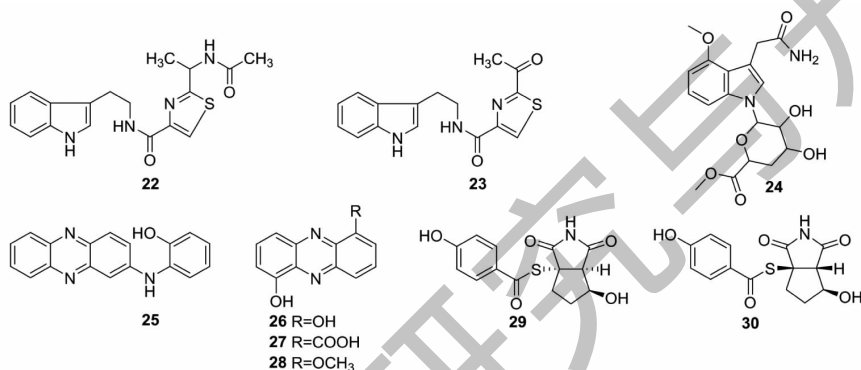


图 2 生物碱类化合物 22~30 的化学结构式

Fig. 2 Chemical structures of alkaloids 22-30

1.3 萜类

萜类(terpenoids)化合物被认为是异戊二烯类化合物经衍生或修饰形成的化合物,有时与“萜烯”互换使用,但萜类一般为多环结构,通常含有额外的含氧官能团^[24]。近年来,从极地放线菌中发现 11 个萜类化合物(结构见图 3),大多为新化合物,有 7 个为新的萜类化合物。

Macherla 等^[25]发现北极海洋放线菌 *Streptomy-*

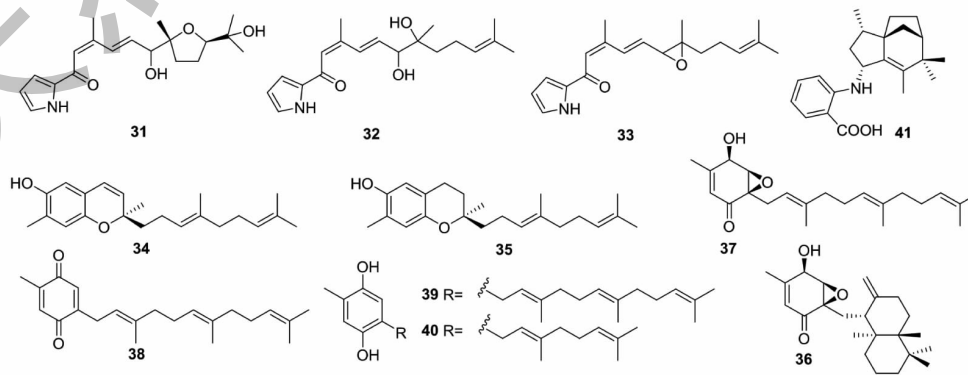


图 3 萜类化合物 31~41 的化学结构式

Fig. 3 Chemical structures of terpenoids 31-41

(赛吲哚霉素)类抗生素。Gao 等^[22]从北冰洋海洋沉积物中分离出一株放线菌 BM-17,从其大豆培养基发酵液中分离鉴定出 1 个新的吩嗪衍生物 *N*-(2-hydroxyphenyl)-2-phenazinamine (NHP) (**25**),以及 3 个已知的吩嗪类抗生素(**26**~**28**)。Yang 等^[23]发现北极海洋沉积物来源的 *Streptomyces nitrosporeus* CQT14-24 发酵液具有很强的杀虫活性,从中发现 2 个新生物碱 *nitrosporeusines A* (**29**)和 *B* (**30**),通过 X 射线单晶衍射法确定它们的绝对构型,结构中具有罕见的含苯甲酰硫基的环戊[c]吡咯-1,3-二酮骨架。

ces sp. NPS008187 能够产生 3 个新的含吡咯环的倍半萜类天然产物 *glyciapyrroles A*~*C* (**31**~**33**)。Dong 等^[26]从北极海洋来源 *Streptomyces nitrosporeus* YBH10-5 中分离鉴定出 3 个新的萜类化合物 *nitrosporeunols E*~*G* (**34**~**36**)及其 4 个已知类似物(**37**~**40**)。Kim 等^[27]从分离自南极海洋沉积物的 *Streptomyces* sp. SCO736 的乙酸乙酯提取物中分离得到 1 个罕见的含苯环的三环 *zizaane* 型倍半萜 *antartins* (**41**)。

1.4 大环内酯类

大环内酯类 (macrolides) 化合物通常是由 14、15 或 16 元碳内酯环组成的含双键及不同糖类、氨基糖官能团的化合物^[28]。近年来, 从极地放线菌中发现 15 个大环内酯类化合物 (结构见图 4), 大多为已知化合物。

Wang 等^[29] 发现北极楚科奇海陆坡沉积物来源的 *Streptomyces* sp. R-527F 的发酵产物具有良好的抗细菌活性, 抑菌圈直径达 18.2 mm, 且含有 I 型聚酮合酶 (polyketide synthase, PKS) 和 NRPS 基因, 故探索了其发酵条件, Zhou^[30] 进行了发酵优化。Zhou^[31] 对北极高纬度海域沉积物来源的 *Streptomyces* sp. R-527F 发酵液进行活性筛选, 发现其能较强抑制金黄色葡萄球菌 *S. aureus* 和枯草芽孢杆菌 *B.*

subtilis 等多种病原菌。以抗枯草芽孢杆菌进行活性追踪, 分离 *Streptomyces* sp. R-527F 的化学成分, 从中分离鉴定出 7 个大环内酯类化合物 (42 ~ 48), 其中 4 个同系物分别是 nonactin (42)、monactin (43)、dinactin (44)、trinactin (45), 新化合物 46 与已知化合物 47、48 属于开环类型。Chen 等^[32] 研究发现北极海洋沉积物来源的放线菌 *Streptomyces* sp. 604F 具有抗白色念珠菌作用, 其基因组可编码 I 型、II 型 PKS 及 NRPS, 预测其可产生聚酮类、肽类等次级代谢产物, 对分离鉴定目标产物具有指导意义。Jiang 等^[33] 从该菌的发酵液中分离得到 7 个大环内酯类抗生素抗霉素 (49 ~ 53) 及伏尔加霉素 (54) 和 8-脱氧伏尔加霉素 (55), 均为首次从北极海洋微生物中获得, 另外, 该菌株可同时产抗霉素 A 和伏尔加霉素。Liao

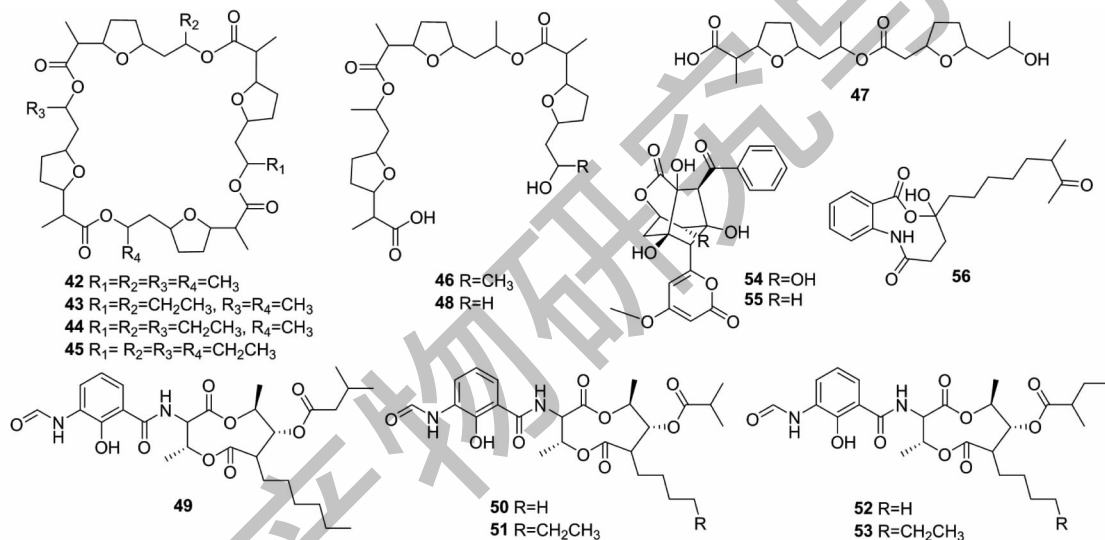


图 4 大环内酯类化合物 42 ~ 56 的化学结构式

Fig. 4 Chemical structures of macrolides 42-56

等^[34] 基于 PCR 技术, 在 60 个北极海洋放线菌中鉴定了 9 个卤化酶基因。预测由此产生的卤化酶参与吡啶基团、抗肿瘤抗生素 ansamitocin 底物和新型肽类化合物的卤化, 有利于从北极放线菌中发现含卤素的代谢产物。此外, Liao 等^[35] 还对东南极潮间带沉积物来源的放线菌新属 *Marisediminicola* ZS314 菌株进行了全基因组测序, 发现了 5 个生物合成基因簇 (biosynthetic gene clusters, BGCs), 主要负责合成 C50 类胡萝卜素、萜烯、烷基间苯二酚、salinixanthin、寡糖或氨基酸衍生物, 为进一步研究 *Marisediminicola* ZS314 的天然产物和适应南极极端环境提供了依据。Ryu 等^[36] 从南极海洋沉积物来源的 *Streptomy-*

ces sp. SCO-736 的乙酸乙酯提取物中分离鉴定出 1 个新的九元大环内酯 antaroide (56)。

1.5 聚酮类

聚酮类 (polyketides) 化合物是由 PKS 催化形成的一类化合物, 由短链的酰基单元经连续的 Claisen 缩合反应合成, 过程类似于脂肪酸的生物合成^[37], 具有独特的分子骨架、生物合成与 PKS 催化机制^[38]。近年来, 从极地放线菌中发现 19 个聚酮类化合物 (结构见图 5), 其中新化合物有 12 个。

Bruntner 等^[39] 从南极埃德蒙森特拉诺瓦湾陆地来源 *Streptomyces griseus* NTK 97 菌株的代谢产物中鉴定出 1 个新的 angucyclinone 类抗生素 frigocy

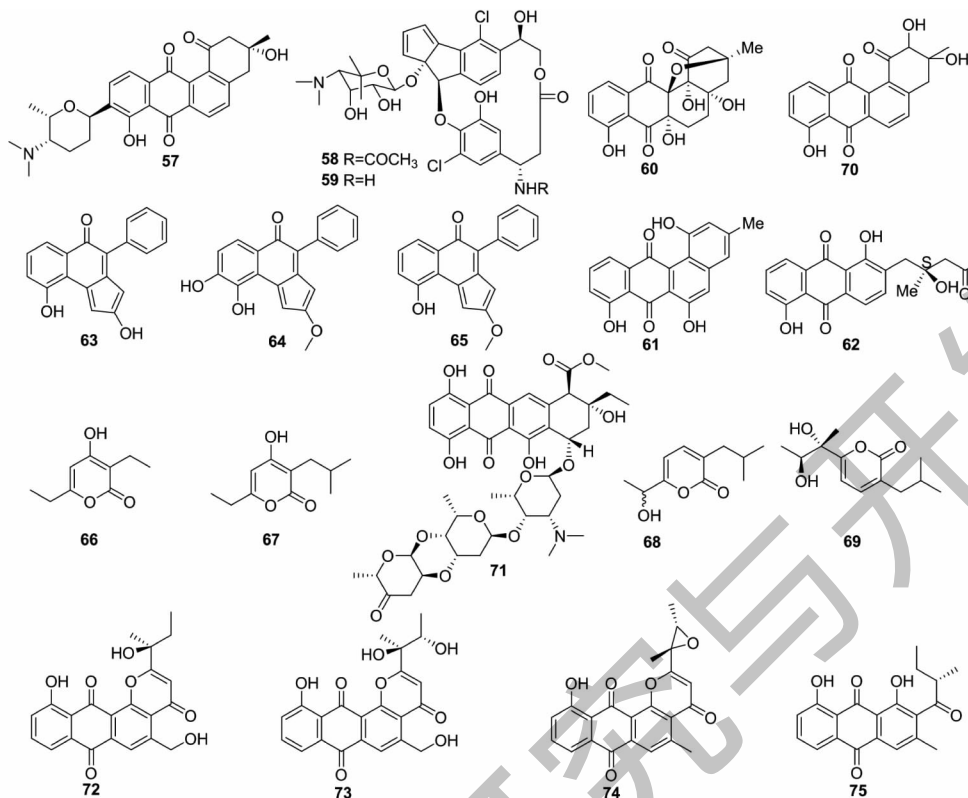


图5 聚酮类化合物 57~75 的化学结构式

Fig. 5 Chemical structures of polyketides 57-75

clinone (**57**), 含有 C-氨基糖。Kyuhō 等^[40]从北极海洋沉积物中分离得到 *Streptomyces sundarbansensis* ART5, 从其 YEME 培养基发酵产物中发现 2 个已知化合物 fijiolides A (**58**) 和 B (**59**), 它们与烯二炔类化合物 C-1027 发色团的芳香化降解产物类似。Bringmann 等^[41]发现南极特拉诺瓦湾土壤来源的灰色链霉菌 *Streptomyces griseus* NTK 14 能够产生新的芳香聚酮类化合物 gephyromycin (**60**) 及 2 个已知的蒽醌类化合物 fridamycin E (**61**)、dehydrabelomycin (**62**)。阐明了新化合物中罕见的醚桥部分。Mei^[17]从北极沉积物来源链霉菌 623F 发酵液的甲醇提取物中分离鉴定出 3 个新的芳香酮类化合物 2,9 二羟基-4-苯基-5H-环戊[*a*]萘-5-酮 (**63**)、8,9 二羟基-2-甲氧基-4-苯基-5H-环戊[*a*]萘-5-酮 (**64**)、9-羟基-2-甲氧基-4-苯基-5H-环戊[*a*]萘-5-酮 (**65**) 和已知化合物伏尔加霉素 (**54**)。Zhang 等^[42]从南极中国长城站附近海岸沉积物中分离得到放线菌 *Nocardopsis* sp. SCSIO KS107, 从其 AM6 培养基的乙酸乙酯提取物中分离出 2 个新的 α -吡喃酮类化合物 germicidin H (**66**)、4-hydroxymucidone (**67**) 和已知对映体混合物 7-hydroxymucidone (**68**)。Zou 等^[18]从北冰洋 *No-*

cardiopsis dassonvillei subsp. *Dassonvillei* DSM43111 (T) 中分离得到 1 个新的 α -吡喃酮 nocapyrone S (**69**)。Gao 等^[43]从南极帝企鹅粪便中分离得到一株 *Dermatophilaceae* 科的新放线菌 NJES-13, 用 R2A 培养基发酵, 可代谢产生 gephyromycin (**60**) 及其类似物 2-hydroxytetrangomycin (**70**)。全基因组测序和基因组挖掘显示菌株 NJES-13 存在五种 BGCs, 包括负责合成 gephyromycins 核心的 III 型 PKS 及一系列编码 EPS 生物合成的基因。该菌还含有生物絮凝剂胞外多糖 EPS 生物合成相关的几种基因 (*wzx*, *exo* 和 *muc*), 另外, 经透射电镜观察到菌株细胞内存在聚羟基链烷酸酯 (PHA) 颗粒, 提示该菌具有合成生物絮凝剂的巨大潜力。因此, 新放线菌 NJES-13 在药物、环境和生物技术方面具有潜在的研究意义。Silva 等^[20]从 *Streptomyces* sp. CMAA 1527 粗提取物中分离鉴定得到天然产物蒽醌类抗生素 cinerubin B (**71**)。Zhou 等^[44]在 GNPS 分子网络平台的指导下, 从南极海洋未鉴定动物共附生放线菌 *Nocardopsis aegyptia* HDN19252 的大米培养基乙酸乙酯提取物中分离鉴定出 4 个新的蒽醌衍生物 saliniquinones G~I (**72~74**) 和 heraclemycin E (**75**)。化合物 **72~**

74 是一类在 C-15 处具有罕见的 *S* 构型的 saliniquinones, 表明菌株 *Nocardiopsis aegyptia* HDN19252 具有立体特异性酮基还原酶。

1.6 大环内酰胺类

大环内酰胺类 (macrolactams) 化合物是一类含有内酰胺键的 12 元环以上的大环化合物, 环内可含有氮、氧、硫等杂原子^[45]。近年来, 从极地放线菌中发现 6 个大环内酰胺类化合物 (结构见图 6), 新化

合物有 5 个。

Shen 等^[46] 从南极 *Streptomyces* sp. OUCMDZ-4348 中发现 4 个大环内酰胺类化合物, 包括 3 个新的多环大环内酰胺 cyclamenols B ~ D (**76** ~ **78**) 和 1 个已知化合物 cyclamenol A (**79**), 它们涉及分子内生物合成途径 Diels-Alder 反应。Shen 等^[47] 又从该菌中分离鉴定出 2 个新的具有环戊烷部分的双环大环内酰胺 cyclamenols E (**80**) 和 F (**81**)。

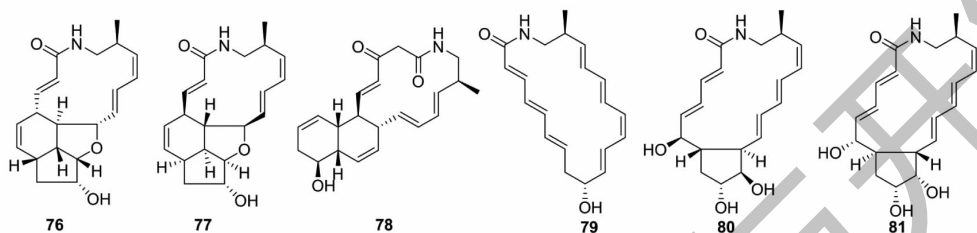


图 6 大环内酰胺类化合物 76 ~ 81 的化学结构式

Fig. 6 Chemical structures of macrolactams 76-81

1.7 其他类

近年来, 从极地放线菌中发现 23 个其他类型化合物 (结构见图 7), 其中新化合物有 9 个。

Ivanova 等^[48] 从分离自南极利文斯顿岛浅海沉积物的 *Streptomyces* sp. 1010 中得到 1 个新化合物 2-amino-9,13-dimethyl heptadecanoic acid (**82**)。Ivanova 等^[49] 从北冰洋斯匹次卑尔根冻土样品中分离得到耐冷链霉菌 *Streptomyces* sp. SB9, 生长温度范围是 4 ~ 28 °C。对其进行代谢产物研究, 从菌丝体部分

分离得到大量的 α, α -trehalose (**83**)。研究了 α, α -trehalose 在菌株冷适应机制中可能发挥的作用, 发现菌株在 4 °C 培养时 trehalose 的产量是 28 °C 培养时的 5 倍, 对照菌株 *Streptomyces spectabilis* NRRL 2494 和 *Streptomyces lividans* TK64 积累的 trehalose 比 *Streptomyces* sp. SB9 少 100 倍, 提示细胞中大量的 trehalose 可能是适应北极低温条件的原因之一。Zhu^[13] 从南极 *Streptomyces* sp. ZS22-3 中分离得到对羟基苯乙醇 (**84**), 从 *Streptomyces* sp. GW25-5 中分离

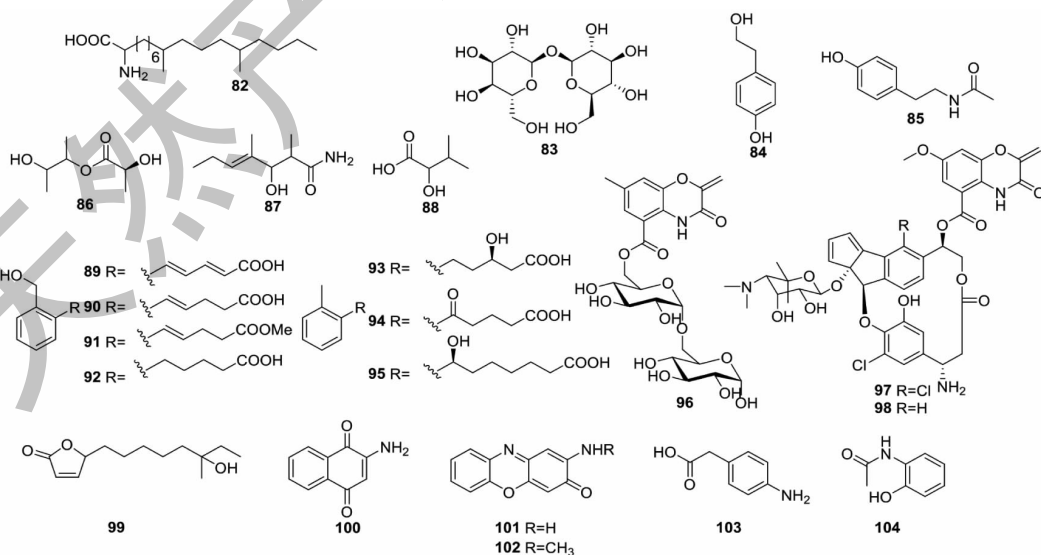


图 7 其他类化合物 82 ~ 104 的化学结构式

Fig. 7 Chemical structures of compounds 82-104

得到 1 个苯的衍生物(**85**)。Su 等^[50]从南极地衣来源 *Streptomyces cavourensis* YY01-17 的发酵液乙酸乙酯提取物中分离鉴定出 2 个新化合物 2-(S)-3'-hydroxybutan-2'-yl 2-hydroxypropanoate (**86**)、(E)-3-hydroxy-2,4-dimethylhept-4-enamide(**87**)和 1 个已知化合物 2-hydroxy-3-methylbutanoic acid(**88**), 化合物 **86** 含有 L-乳酸结构。Dong 等^[26]从北极海洋来源 *Streptomyces nitrosporeus* YBH10-5 中分离鉴定出 4 个新化合物 nitrosporeunols A ~ D(**89** ~ **92**)及其 3 个已知类似物(**93** ~ **95**)。Kyuhō 等^[40]从北极放线菌 *Streptomyces sundarbansensis* ART5 中发现 2 个新的次级代谢产物 arcticoside (**96**)和 C-1027 chromophore-V(**97**)及已知 C-1027 chromophore-III(**98**)。它们均具有苯并噁嗪环结构, 化合物 **96** 中的己糖部分通过酸水解、衍生化和气相色谱分析组合确定为 D-葡萄糖。Mei^[17]从南极链霉菌 *Streptomyces* sp. NJ94 的高氏一号发酵提取物中分离得到已知的 gephyromycin(**60**)及 4,10 二羟基-2-甲基-1-十二-1,4-内酯(**99**)。Gao 等^[22]从北冰洋放线菌 BM-17 中得到 3 个已知化合物(**100** ~ **102**)。Zou 等^[18]从北冰洋 *Nocardiopsis dassonvillei* subsp. *Dassonvillei* DSM43111(T)中分离得到已知化合物(4-aminophenyl) acetic acid (**103**)和 N-(2-hydroxyphenyl)-acetamide(**104**)。

2 极地放线菌次级代谢产物的生物活性研究

2.1 抗菌活性

Wang 等^[12]发现分离自 *Nocardioides albus* var. *antarcticus* C3905 的 C3905 A(**1**)对多种革兰氏阳性菌表现出抑制活性。Gao 等^[22]发现分离自放线菌 BM-17 的新吩嗪衍生物 N-(2-hydroxyphenyl)-2-phenazinamine(NHP) (**25**)具有显著的抗白色念珠菌作用, 最小抑制浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)为 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。Ramalingam 等^[51]发现 NHP 在浓度为 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时对大肠杆菌、铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌的生长抑制率分别为 100%、98% 和 100%, 显示出良好的生物膜抑制活性。Zhou^[31]发现分离自 *Streptomyces* sp. R-527F 的大环内酯类化合物 **44** 表现出显著的抗真菌、抗细菌活性, 对 *Candida parapsilosis*、*Bacillus pumilus* 的 MIC 均为 3.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。Bruntner 等^[39]发现分离自 *Streptomyces griseus* NTK 97 的 frigocyclinone (**57**)对枯草芽孢杆菌 DSM 10、金黄色葡萄球菌 DSM 20231 抑制作用较好, MIC 分别为 10、33 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 。Zhang

等^[42]发现分离自 *Nocardiopsis* sp. SCSIO KS107 的已知对映体混合物 7-hydroxymucidone (**68**)对藤黄微球菌具有抗菌活性, MIC 为 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。Zhou 等^[44]在对六种受试菌株(耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌 MRCNS、枯草芽孢杆菌 *B. subtilis*、变形杆菌 *Proteus* sp.、蜡状芽孢杆菌 *B. cereus*、大肠杆菌 *Escherichia coli* 和草分枝杆菌 *Mycobacterium phlei*)的活性测试中, 发现分离自 *Nocardiopsis aegyptia* HDN19252 的新蒽醌衍生物 saliniquinones G ~ H(**72** ~ **73**)具有显著的抗菌活性, MIC 范围为 3.1 ~ 12.5 $\mu\text{mol}/\text{L}$, 而新蒽醌衍生物 saliniquinone I(**74**)的 MIC 大于 50 $\mu\text{mol}/\text{L}$, 构效关系表明游离羟基是影响抗菌活性的重要结构。Ivanova 等^[48]发现分离自 *Streptomyces* sp. 1010 的新化合物 2-amino-9,13-dimethyl heptadecanoic acid(**82**)对藤黄微球菌、枯草芽孢杆菌具有活性, MIC 分别为 15、50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。Kyuhō 等^[40]发现分离自 *Streptomyces sundarbansensis* ART5 的 2 个新次级代谢产物 arcticoside (**96**)和 C-1027 chromophore-V(**97**)及已知化合物 C-1027 chromophore-III(**98**)能够抑制白色念珠菌异柠檬酸裂解酶(ICL)活性, 半数抑制浓度(50% inhibitory concentration, IC_{50})分别为 30.4、37.9 和 25.6 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 。初步研究其与不含苯并噁嗪环的化合物 **58**、**59** 的构效关系, 得知苯并噁嗪环对于异柠檬酸裂解酶的活性可能发挥重要作用。

2.2 抗肿瘤活性

Wang 等^[12]发现分离自 *Nocardioides albus* var. *antarcticus* C3905 的 C3905 A(**1**)在剂量为 0.1 mg/kg 时对小鼠实体瘤 180 具有抑制活性。化合物 **1** 据报道^[52]是一种缩酚酸肽, 能中度抑制可移植小鼠白血病细胞 P388 活性, 且 2 个对称的发色团能与特定 DNA 序列结合并形成双插入, 影响 DNA 的复制过程, 因此具有抗肿瘤、抗菌作用^[53]。Katayama 等^[54]对化合物 **1** 进行了全合成, 同时发现其能较强抑制人结肠癌细胞 HCT-118、RKO, 人表皮癌细胞 A431, 人骨髓瘤细胞 RPMI8226 及人弥漫性大 B 细胞淋巴瘤细胞 SU-DHL6、SU-DHL10 的活性, IC_{50} 范围为 0.8 ~ 5.9 nmol/L。Ivanova 等^[16]发现分离自 *Microbispora aerata* IMBAS-11A 的新二酮哌嗪 trans-cyclo-(D-tryptophanyl-L-tyrosyl) (**14**)对小鼠成纤维细胞 L-929、人白血病细胞 K-562 [半数生长抑制浓度(50% growth inhibition, GI_{50})为 50.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$] 和人宫颈癌细胞 HeLa [半数毒性浓度(50% cytotoxic

concentration, CC_{50}) 为 $47.0 \mu\text{g}/\text{mL}$] 具有弱的抗增殖和细胞毒作用。Silva 等^[20] 从 *Streptomyces* sp. CMAA 1653 中分离得到 actinomycin V (**21**)。该天然抗生素据报道^[55] 对乳腺癌细胞 MDA-MB-231 毒性显著, IC_{50} 为 $0.83 \text{ nmol}/\text{L}$ 。Ivanova 等^[15] 发现分离自 *Microbispora aerata* IMBAS-11A 的新含硫生物碱 microbiaeratin (**22**) 对小鼠成纤维细胞 L-929、人白血病细胞 K-562 (GI_{50} 大于 $50 \mu\text{g}/\text{mL}$) 和人宫颈癌细胞 HeLa (CC_{50} 大于 $50 \mu\text{g}/\text{mL}$) 具有较低的抗增殖和细胞毒作用。Gao 等^[22] 发现 *N*-(2-hydroxyphenyl)-2-phenazinamine (NHP) (**25**) 对肝癌细胞 HepG2、非小细胞肺癌 A549 细胞、结肠癌细胞 HCT116 和卵巢癌细胞 COC1 具有强细胞毒性, IC_{50} 分别为 40.3 、 38.5 、 27.8 和 $28.1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 。Gao 等^[56] 合成了化合物 **25** 及其 4 个新的具有抗癌潜力的衍生物。4 个新衍生物在体外对五种癌细胞系 (慢性髓性白血病细胞 K562、肝癌细胞 HepG2、胃癌细胞 MGC803、结肠癌细胞 HCT116、乳腺癌细胞 MCF7) 表现出良好的抗肿瘤活性。其中化合物 2-chloro-*N*-(phenazin-2-yl) benzamide 对慢性髓性白血病细胞 K562 和肝癌细胞 HepG2 的抗癌活性与顺铂相当, 并且对正常细胞人胚肾细胞 293T 没有影响。Ramalingam 等^[51] 在对化合物 **25** 进行体外细胞毒性测试中发现对乳腺癌细胞 MCF7 的体外细胞毒性显著, 以剂量依赖方式抑制癌细胞增殖, 而对正常细胞人乳腺细胞 HBL100 没有毒性。Macherla 等^[25] 发现 *Streptomyces* sp. NPS008187 产生的 glyciapyrrole A 经体外细胞毒性测定显示其对结肠腺癌细胞 HT-29 和黑色素瘤细胞 B16-F10 具有较弱的抑制作用。Kim 等^[27] 发现分离自 *Streptomyces* sp. SC0736 的罕见的含苯环的三环 zizaane 型倍半萜 antartian (**41**) 可能通过下调细胞周期蛋白诱导 G1 期停滞而显示出对三种癌细胞 (胶质母细胞瘤细胞 U87、人非小细胞肺癌细胞 A549 和 H1299) 的细胞毒性, 在 $20 \mu\text{g}/\text{mL}$ ($59 \mu\text{mol}/\text{L}$) 浓度下对癌细胞具有强细胞毒性。Zhou^[31] 发现分离自 *Streptomyces* sp. R-527F 的 3 个大环内酯类化合物 (**42** ~ **44**) 对小鼠 T 细胞均具有免疫抑制活性且非特异性细胞毒性较弱, 化合物 **44** 表现出显著的抗肿瘤作用, 对慢性髓性白血病细胞 K562 的 IC_{50} 约为 $2.441 \mu\text{g}/\text{mL}$ 。但化合物 **44** 产量低, He^[57] 采用 pH-营养调控来促进北极链霉菌 *Streptomyces* sp. R-527F 提高了其产量, 以解决药源不足的瓶颈。Shen 等^[46,47] 发现分离自 *Streptomyces*

sp. OUCMDZ-4348 的新大环内酰胺类化合物 cyclamenol B (**76**) 和 cyclamenol E (**80**) 对胃癌细胞系 N87 具有选择性抑制作用, IC_{50} 分别为 10.8 、 $9.8 \mu\text{mol}/\text{L}$ 。Kyuhou 等^[40] 发现 C-1027 chromophore-V (**97**) 对乳腺癌细胞 MDA-MB231、结肠癌细胞 HCT116 表现出显著的细胞毒性, IC_{50} 分别为 0.9 、 $2.7 \mu\text{mol}/\text{L}$ 。C-1027 chromophore-III (**98**) 对所有测试细胞 (结肠癌细胞 HCT116、人非小细胞肺癌 A549 细胞、胃癌细胞 SNU638、肝癌细胞 SK-HEP1、慢性髓性白血病细胞 K562 和乳腺癌细胞 MDA-MB231 细胞系) 均具有细胞毒性, IC_{50} 分别为 0.6 、 2.2 、 1.1 、 0.9 、 4.8 和 $44.0 \mu\text{mol}/\text{L}$ 。Gephyromycin (**60**) 最初是从南极链霉菌 *Streptomyces griseus* NTK 14 中被分离鉴定出^[41], 对人前列腺癌细胞 PC3 也具有明显的抗肿瘤作用, IC_{50} 为 $1.79 \pm 0.28 \mu\text{mol}/\text{L}$ ^[58]。

2.3 其他活性

Shin 等^[14] 发现分离自 *Nocardiosis* sp. 03N67 的稀有二酮哌嗪 cyclo-(*L*-Pro-*L*-Met) (**13**) 对人脐静脉内皮细胞 HUVEC 具有抗血管生成作用。分离自 *Microbispora aerata* IMBAS-11A 的已知化合物 microbiaeratinin (**23**) 据报道^[59] 对多环旋沟藻 (*Cochlodinium polykrikoides*) 具有抑制活性, 半数致死浓度 (50% lethal concentration, LC_{50}) 为 $3.2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 。Ramalingam 等^[51] 发现 *N*-(2-hydroxyphenyl)-2-phenazinamine (NHP) (**25**) 能够清除氧化应激产生的分子, 其抗氧化活性与抗氧化药物 BHT 相当。Yang 等^[23] 发现分离自 *Streptomyces nitrosporeus* CQT14-24 的 2 个新生物碱 nitrosporeusines A (**29**) 和 B (**30**) 均表现出对 MDCK 犬肾细胞中 H1N1 病毒的抑制作用, 在 $50 \mu\text{mol}/\text{L}$ 剂量下, 病毒抑制率分别为 18.6% 、 30.9% , 在体外噬斑减少测定中, 化合物 **30** 抑制病毒斑块形成的半数有效浓度 (50% effective concentration, EC_{50}) 为 $112.7 \pm 4.4 \mu\text{mol}/\text{L}$ 。Philkhana 等^[60] 对这两个化合物进行了全合成。随后 Philkhana 等^[61] 又合成了 nitrosporeusines A (**29**) 和 B (**30**) 的外消旋体和对映体及其类似物, 评估所有化合物对 LPS 介导的 RAW 264.7 细胞中 NO 的抑制作用, 发现几乎所有化合物均能显著降低 NO 水平, 结合低细胞毒性筛选发现其中三个化合物值得进一步研究。此外, Zhao 等^[62] 发现 nitrosporeusine A 可下调 IL-6/sIL-6R 轴的活化, 激活 PGC-1 α 降低氧化应激反应, 从而能够减轻脓毒症导致的急性肾损伤。Dong 等^[26] 发现分离自 *Streptomyces nitrosporeus*

YBH10-5 的已知化合物 **38** 和 **95** 能显著降低肝癌细胞 HepG2 中的脂质水平,包括总胆固醇(TC)和甘油三酸酯(TG),进一步机制研究发现化合物 **38** 是通过上调 PPAR α 途径来降低脂质水平。Bringmann 等^[41]发现新芳香聚酮类化合物 gephyromycin (**60**) 对神经细胞具有谷氨酰胺能活性。Gephyromycin (**60**) 及其类似物具有与最有效的谷氨酸受体激动剂 DCG-IV 相当的有效剂量^[63]。另外,gephyromycin (**60**) 也是热休克蛋白 90 的新型抑制剂^[58]。大环内酯类化合物 nonactin(**42**) 据报道为最简单的单价阳离子载体类天然抗生素,包括 K⁺ 和 NH₄⁺^[64],能够解偶联线粒体的氧化磷酸化(OXPHOS),选择性诱导含突变 β -catenin 的细胞系凋亡^[65],抑制内源性 HSP60 的表达^[66]。Ryu 等^[36]发现分离自 *Streptomyces* sp. SCO-736 的 antaroides(**56**) 不仅能抑制黑色素合成,也能抑制 α -MSH 诱导的树突形成及 TRP-1 等黑色素生成酶的 mRNA 表达。Kyuhō 等^[40]从 *Streptomyces sundarbansensis* ART5 中发现已知化合物 fijiolides A(**58**)。该化合物据报道^[67]能够抑制酮还原酶活性及 TNF- α 诱导的转录因子 NF- κ B 的激活,IC₅₀ 为 0.57 μ mol/L。

3 总结与展望

1999 至 2021 年间国内外报道了 104 个极地放线菌来源的次级代谢产物,其中新化合物有 44 个(42.3%),新次级代谢产物汇总表见表 1。极地放线菌大部分次级代谢产物分离自链霉菌属(74.5%),少部分分离自拟诺卡氏菌属(14.2%)、嗜热小双孢菌属(2.8%)、类诺卡氏菌属(0.9%)及其他属(7.7%)(图 8,左)。按化学结构类型进行

分类,104 个次级代谢产物中肽类化合物为 21 个(20.2%),生物碱类化合物为 9 个(8.7%),萜类化合物为 11 个(10.6%),大环内酯类化合物为 15 个(14.4%),聚酮类化合物为 19 个(18.3%),大环内酰胺类为 6 个(5.8%),其他类化合物为 23 个(22.1%),主要结构类型为肽类、聚酮类、大环内酯类等(图 8,右),其中结构非常罕见的次级代谢产物有 nitrosporeusines A(**29**) 和 B(**30**)、antartarin(**41**)、gephyromycin(**60**)、saliniquinones G ~ I(**72 ~ 74**) 等。104 个次级代谢产物中大多具有较好的抗菌、抗真菌、抗病毒活性及细胞毒性等多种药理活性。主要表现为抗肿瘤活性,对白血病、结肠癌、表皮癌、骨髓瘤、宫颈癌细胞、乳腺癌、黑色素瘤和胃癌细胞等多种肿瘤细胞具有抑制活性,一些化合物活性显著,如 C-1027 chromophore-V 具有显著的细胞毒性^[40],saliniquinones G ~ H 具有显著的抗菌活性^[44],N-(2-hydroxyphenyl)-2-phenazinamine (NHP) 具有显著的抗真菌和细胞毒性^[22],此外,有些化合物还具有选择性抑制作用。其次为抗菌活性,包括抗细菌和抗真菌活性,对白色念珠菌、大肠杆菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌、变形杆菌、蜡状芽孢杆菌、草分枝杆菌和藤黄微球菌等具有抑制作用。少数具有抗血管生成、抗氧化、降低细胞脂质水平、抑制黑色素合成及谷氨酰胺能活性等作用。对于结构新颖甚至具有罕见骨架且活性显著的次级代谢产物如 nitrosporeusines A(**29**) 和 B(**30**)、antartarin(**41**)、gephyromycin(**60**)、saliniquinones G ~ I(**72 ~ 74**) 等值得进行进一步研究与开发。

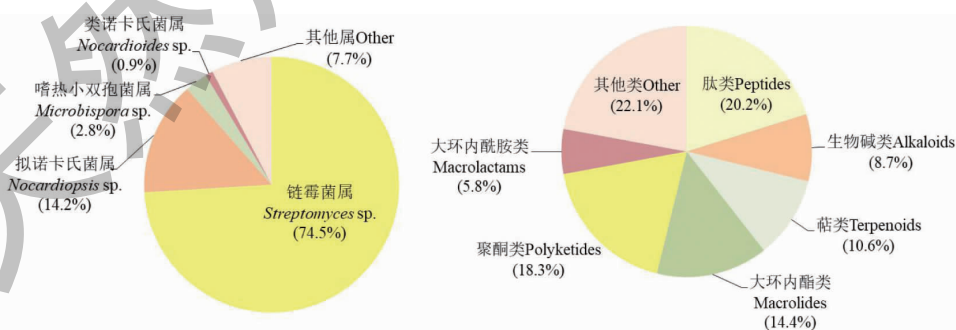


图 8 1999 ~ 2021 年极地放线菌次级代谢产物的来源(左)和种类(右)

Fig. 8 Sources (left) and types (right) of secondary metabolites of polar actinomycetes from 1999 to 2021

综上所述,极地放线菌资源丰富,目前研究的主要为链霉菌,其他稀有种属具有广阔的开发前景。

极地放线菌次级代谢产物化学结构类型多样,且多具有较好的生物活性,尤其是抗肿瘤活性,具有较大

的药物开发价值。然而代谢产物的生物合成途径、活性作用机制及临床等方面的研究并未广泛开展,且目前从极地放线菌中分离得到的次级代谢产物多为已知化合物。随着生物信息学技术的发展,通过测序获得了更多极地放线菌的基因组序列,越来越多的极地放线菌 BGCs 被发现、报道,比如 PKS、NRPS 基因、卤化酶基因、萜烯及寡糖衍生物相关基因等,由此可见极地放线菌具有强大的活性次级代谢产物合成潜力及适应极地环境的能力,将会为新药研发提供更丰富多样的新化合物来源,同时新次级代谢产物的生物合成途径将会更易被解析,值得进一步研究与开发。尽管目前从极地放线菌中分离得到的化合物多为已知的,负责新化合物生物合成的“沉默基因”在发酵时可能并未表达,因此可通过优化发酵条件、微生物共培养等方式刺激菌株中“沉默基因”的表达,结合基因挖掘、活性筛选等方法指导化合物分离,从而从极地放线菌资源中分离得到更多具有新型结构的活性次级代谢产物,通过进一步研究相关作用机制,加大临床研究力度,为研发创新药物提供依据。

参考文献

- 1 Prudence SMM, et al. Advances in actinomycete research: an actinobase review of 2019 [J]. *Microbiology (Reading)*, 2020, 166: 683-694.
- 2 Bérty J. Bioactive microbial metabolites [J]. *J Antibiot*, 2005, 58: 1-26.
- 3 Manivasagan P, et al. Pharmaceutically active secondary metabolites of marine actinobacteria [J]. *Microbiol Res*, 2014, 169: 262-278.
- 4 Zhao TT, et al. Research progress on the secondary metabolites of marine actinomycetes and their antibacterial, antiviral and antitumor activities [J]. *Chin J Mar Drugs (中国海洋药物)*, 2018, 37: 57-72.
- 5 Ding Y, et al. Research progress on bioactive substances of marine actinomycetes and their antitumor activities [J]. *Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发)*, 2020, 32: 323-333.
- 6 Genilloud O. Actinomycetes: still a source of novel antibiotics [J]. *Nat Prod Rep*, 2017, 34: 1203-1232.
- 7 Yu HB, et al. Research progress on bioactive secondary metabolites from polar organisms [J]. *Chin J Mar Drugs (中国海洋药物)*, 2022, 41: 70-85.
- 8 Liu JT, et al. Bioactive natural products from the Antarctic and Arctic organisms [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2013, 13: 617-626.

- 9 Yukimura K, et al. Spore-forming halophilic bacteria isolated from Arctic terrains: Implications for long-range transportation of microorganisms [J]. *Polar Sci*, 2010, 3: 163-169.
- 10 Tian Y, et al. Secondary metabolites from polar organisms [J]. *Mar Drugs*, 2017, 15: 28.
- 11 Ly HGT, et al. Amide bond hydrolysis in peptides and cyclic peptides catalyzed by a dimeric Zr(IV)-substituted Keggin type polyoxometalate [J]. *Dalton Trans*, 2013, 42: 10929-10938.
- 12 Wang ZJ, et al. C3905A, an antitumor antibiotics from rare actinomycete in Antarctica, isolation, properties and identification [J]. *Chin J Antibiot (中国抗生素杂志)*, 1999, 24: 388-391.
- 13 Zhu TJ. Investigation of bioactive metabolites resources in Antarctic actinomycetes and study of secondary metabolites produced by two Antarctic actinomycetes strains [D]. Qingdao: Ocean University of China (中国海洋大学), 2009.
- 14 Shin HJ, et al. An angiogenesis inhibitor isolated from a marine-derived actinomycete, *Nocardiopsis* sp. 03N67 [J]. *Phytochem Lett*, 2010, 3: 194-197.
- 15 Ivanova V, et al. Microbiaeratin, a new natural indole alkaloid from a *Microbispora aerata* strain, isolated from Livingston Island, Antarctica [J]. *Prep Biochem Biotechnol*, 2007, 37: 161-168.
- 16 Ivanova V, et al. Structure elucidation of a new natural diketopiperazine from a *Microbispora aerata* strain isolated from Livingston Island, Antarctica [J]. *Nat Prod Res*, 2013, 27: 164-170.
- 17 Mei DH. Study on bioactive secondary metabolites from three strains of polar microbes and the influence factors of their diversities [D]. Shanghai: Shanghai Ocean University (上海海洋大学), 2015.
- 18 Zou G, et al. A new α -pyrone from the deep-sea actinomycete *Nocardiopsis dassonvillei* subsp. *dassonvillei* DSM 43111 (T) [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2017, 19: 1232-1238.
- 19 Tian XX, et al. Investigation on the diketopiperazines produced by two strains of Antarctic-derived actinomycetes [J]. *Chin J Mar Drugs (中国海洋药物)*, 2017, 36: 67-72.
- 20 Silva LJ, et al. Actinobacteria from Antarctica as a source for anticancer discovery [J]. *Sci Rep*, 2020, 10: 13870.
- 21 Gul W, et al. Indole alkaloid marine natural products: an established source of cancer drug leads with considerable promise for the control of parasitic, neurological and other diseases [J]. *Life Sci*, 2005, 78: 442-453.
- 22 Gao XC, et al. A novel anticancer and antifungus phenazine derivative from a marine actinomycete BM-17 [J]. *Microbiol Res*, 2012, 167: 616-622.

- 23 Yang AG, et al. Nitrosporeusines A and B, unprecedented thioester-bearing alkaloids from the Arctic *Streptomyces nitrosporeus* [J]. *Org Lett*, 2013, 15: 5366-5369.
- 24 Núñez-Pons L, et al. Marine terpenoids from polar latitudes and their potential applications in biotechnology [J]. *Mar Drugs*, 2020, 18: 401.
- 25 Macherla VR, et al. Glaciapyrroles A, B, and C, pyrrolisquiterpenes from a *Streptomyces* sp. isolated from an Alaskan marine sediment [J]. *J Nat Prod*, 2005, 68: 780-783.
- 26 Dong L, et al. Lipid-lowering effects of farnesylquinone and related analogues from the marine-derived *Streptomyces nitrosporeus* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24: 5288-5293.
- 27 Kim D, et al. Antartin, a cytotoxic zizaane-type sesquiterpenoid from a *Streptomyces* sp. isolated from an Antarctic marine sediment [J]. *Mar Drugs*, 2018, 16: 130.
- 28 Zhang HR, et al. Marine-derived macrolides 1990-2020: an overview of chemical and biological diversity [J]. *Mar Drugs*, 2021, 19: 180.
- 29 Wang YS, et al. Studies on the anti-bacteria activity, identification and fermentation condition of antibiotic substances of *Streptomyces* sp. R-527F isolated from Arctic marine sediment [J]. *Chin J Polar Res (极地研究)*, 2012, 24: 11-17.
- 30 Zhou J. Medium and process optimization for production enhancement of antimicrobial macrotetrolides from Arctic actinomycete R-527F [D]. Shanghai: East China University of Science and Technology (华东理工大学), 2015.
- 31 Zhou QH. Preliminary study on the secondary metabolites of *Streptomyces* sp. R-527F and *Penicillium* sp. C-5 from high latitude Arctic region [D]. Shanghai: East China University of Science and Technology (华东理工大学), 2013.
- 32 Chen RQ, et al. Cloning and analysis of a halogenase gene of *Streptomyces* sp. 604F from the Arctic ocean [J]. *Acta Microbiol Sin (微生物学报)*, 2014, 54: 703-712.
- 33 Jiang SP, et al. Antimycin A and vulgamycin derivatives from the Arctic marine actinomycete *Streptomyces* sp. 604F [J]. *Chin J Polar Res (极地研究)*, 2016, 28: 331-335.
- 34 Liao L, et al. Bioprospecting potential of halogenases from Arctic marine actinomycetes [J]. *BMC Microbiol*, 2016, 16: 34.
- 35 Liao L, et al. Biosynthetic potential of a novel Antarctic actinobacterium *Marisediminicola antarctica* ZS314^T revealed by genomic data mining and pigment characterization [J]. *Mar Drugs*, 2019, 17: 388.
- 36 Ryu MJ, et al. Antaroide, a novel natural nine-membered macrolide, inhibits melanin biosynthesis in B16F10 murine melanoma cells [J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2021, 29: 98-103.
- 37 Pang ZX, et al. Research progress of polyketides [J]. *Food Ferment Ind (食品与发酵工业)*, 2022, 48: 316-326.
- 38 Shen B. Polyketide biosynthesis beyond the type I, II and III polyketide synthase paradigms [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2003, 7: 285-295.
- 39 Bruntner C, et al. Frigocyclinone, a novel angucyclinone antibiotic produced by a *Streptomyces griseus* strain from Antarctica [J]. *J Antibiot*, 2005, 58: 346-349.
- 40 Kyuho M, et al. New benzoxazine secondary metabolites from an Arctic actinomycete [J]. *Mar Drugs*, 2014, 12: 2526-2538.
- 41 Bringmann G, et al. Gephyromycin, the first bridged angucyclinone, from *Streptomyces griseus* strain NTK 14 [J]. *Phytochemistry*, 2005, 66: 1366-1373.
- 42 Zhang HB, et al. α -Pyrone with diverse hydroxy substitutions from three marine-derived *Nocardioopsis* strains [J]. *J Nat Prod*, 2016, 79: 1610-1618.
- 43 Gao HM, et al. Isolation, phylogenetic and gephyromycin metabolites characterization of new exopolysaccharides-bearing Antarctic actinobacterium from feces of emperor penguin [J]. *Mar Drugs*, 2021, 19: 458.
- 44 Zhou LN, et al. Saliniquinone derivatives, saliniquinones G-I and heraclemycin E, from the marine animal-derived *Nocardioopsis aegyptia* HDN19-252 [J]. *Mar Drugs*, 2021, 19: 575.
- 45 Bai DL, et al. Recent progress in the formation of macrolactams [J]. *Org Chem (有机化学)*, 1991, 11: 132-142.
- 46 Shen JJ, et al. Polycyclic macrolactams generated via intramolecular Diels-Alder reactions from an Antarctic *Streptomyces* species [J]. *Org Lett*, 2019, 21: 4816-4820.
- 47 Shen JJ, et al. Cyclamenols E and F, two diastereoisomeric bicyclic macrolactams with a cyclopentane moiety from an Antarctic *Streptomyces* species [J]. *Org Chem Front*, 2020, 7: 310-317.
- 48 Ivanova V, et al. Secondary metabolites from a *Streptomyces* strain isolated from Livingston Island, Antarctica [J]. *Z Naturforsch C J Biosci*, 2001, 56: 1-5.
- 49 Ivanova V, et al. Isolation and identification of alpha, alpha-trehalose and glycerol from an arctic psychrotolerant *Streptomyces* sp. SB9 and their possible role in the strain's survival [J]. *Prep Biochem Biotechnol*, 2009, 39: 46-56.
- 50 Su SS, et al. Two new compounds from the metabolites of a marine-derived actinomycete *Streptomyces cavourensis* YY01-17 [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2013, 15: 265-269.
- 51 Ramalingam V, et al. Structural characterization, antimicrobial, antibiofilm, antioxidant, anticancer and acute toxicity properties of N-(2-hydroxyphenyl)-2-phenazinamine from *Nocardioopsis exhalans* (KP149558) [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 794338.

- 52 Matson JA, et al. Sandramycin, a novel antitumor antibiotic produced by a *Nocardioides* sp. Production, isolation, characterization and biological properties [J]. *J Antibiot*, 1989, 42: 1763-1767.
- 53 Boger DL, et al. (-)-Sandramycin: total synthesis and preliminary DNA binding properties [J]. *ChemInform*, 1993, 115: 11624-11625.
- 54 Katayama K, et al. Total synthesis of sandramycin and its analogues via a multicomponent assemblage [J]. *Org Lett*, 2014, 16: 428-431.
- 55 Lu DD, et al. *p*-Terphenyls and actinomycins from a *Streptomyces* sp. associated with the larva of mud dauber wasp [J]. *Nat Prod Res*, 2021, 35: 1869-1873.
- 56 Gao XC, et al. Synthesis and anticancer activity of some novel 2-phenazinamine derivatives [J]. *Eur J Med Chem*, 2013, 69: 1-9.
- 57 He H. Synchronized regulation strategy of pH and nutrition for dinactin production enhancement by Arctic actinomycete *Streptomyces* sp. [D]. Shanghai: East China University of Science and Technology (华东理工大学), 2016.
- 58 Ding WJ, et al. Gephyromycin C, a novel small-molecule inhibitor of heat shock protein Hsp90, induces G2/M cell cycle arrest and apoptosis in PC3 cells *in vitro* [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 531: 377-382.
- 59 Jeong S-Y, et al. Bacillamide, a novel algicide from the marine bacterium, *Bacillus* sp. SY-1, against the harmful dinoflagellate, *Cochlodinium polykrikoides* [J]. *Tetrahedron Lett*, 2003, 44: 8005-8007.
- 60 Philkhana SC, et al. First synthesis of nitrosporeusines, alkaloids with multiple biological activities [J]. *Tetrahedron Lett*, 2015, 56: 1252-1254.
- 61 Philkhana SC, et al. Identification of new anti-inflammatory agents based on nitrosporeusine natural products of marine origin [J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 135: 89-109.
- 62 Zhao Y, et al. Nitrosporeusine A attenuates sepsis-associated acute kidney injury through the downregulation of IL-6/sIL-6R axis activation-mediated PGC-1 α suppression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 515: 474-480.
- 63 Kern DL, et al. PD 116, 779, a new antitumor antibiotic of the benz[*a*]anthraquinone class [J]. *J Antibiot (Tokyo)*, 1986, 39: 469-470.
- 64 Martnez-Haya B, et al. On the ionophoric selectivity of non-actin and related macrotetrolide derivatives [J]. *Phys Chem Chem Phys*, 2017, 19: 1288-1297.
- 65 Shikata Y, et al. Mitochondrial uncoupler exerts a synthetic lethal effect against β -catenin mutant tumor cells [J]. *Cancer Sci*, 2017, 108: 772-784.
- 66 Barazi HO, et al. Identification of heat shock protein 60 as a molecular mediator of $\alpha 3\beta 1$ integrin activation [J]. *Cancer Res*, 2002, 62: 1541-1548.
- 67 Nam SJ, et al. Fijiolides A and B, inhibitors of TNF- α -induced NF κ B activation, from a marine-derived sediment bacterium of the genus *Nocardioopsis* [J]. *J Nat Prod*, 2010, 73: 1080-1086.