

红树林放线菌及其天然产物研究进展

洪葵

武汉大学药学院, 组合生物合成与新药发现教育部重点实验室, 武汉 430071

摘要: 红树林是热带亚热带潮间带的木本植物群落。为从海洋环境寻找新的天然产物, 红树林已经成为放线菌资源收集、天然产物分离鉴定及其生物合成机制研究的热点。从巴哈马红树林分离的盐孢菌所产生的盐孢菌素(Salinosporamide A)已经进入临床研究。从红树林分离的放线菌类群已经达到8个亚目11科24属, 并发现新属3个, 新种31个。从红树林放线菌分离的新天然产物包括生物碱、喹啉等芳香类、阿扎霉素等大环类脂及吡啶衍生物等, 大多数天然产物来源于红树林链霉菌。新型吡啶唑啉、吡啶倍半萜及厦霉素等以新颖的结构备受关注, 相关生物合成途径已被揭示。

关键词: 红树林, 放线菌, 天然产物, 生物活性, 生物合成

中图分类号: X172 **文献标识码:** A **文章编号:** 0001-6209 (2013) 11-1131-11

红树林是热带亚热带海岸潮间带的木本植物群落, 具有抗台风和净化海岸污水的作用。由于地处陆海过渡环境和高生产力, 生物多样性极其丰富。世界红树林主要分布在地处美洲、非洲和东南亚的热带和亚热带经济不发达地区, 以印度尼西亚和巴西面积最大, 覆盖世界60% - 70%的海岸^[1]。我国红树林主要分布区是海南、广东、广西, 约占全国红树林总面积的95%^[2]。红树林周期性受海水浸泡, 不同红树林区土壤的环境参数如盐度、pH值、有机质及氮、磷、钾含量的差异很大。近年来, 红树林微生物成为海洋药物研究的热点, 中山大学林永成和余志刚组从红树林真菌中发现了大量有药用前景的天然产物, 是这个领域研究的代表性工作^[3]。而红树植物本身也是重要的药用植物资源, 大量的红树植物天然产物也被发现并进入药学评价^[4]。

1 红树林放线菌资源研究概况

红树林被认为是分离放线菌的理想环境, 与其它近海环境相比较, 红树林环境的放线菌更丰富。对红树林放线菌资源的收集和评价, 文献记载最早是由我国厦门大学郑志成等1989年^[5]报道的福建九龙江口红树林根际土壤放线菌的分离与抗菌和酶抑制活性评价的工作, 后续文献可见美国、日本、泰国、澳大利亚等关于红树林及其它海洋环境放线菌的分离和评价研究。近几年, 印度、巴西、孟加拉国、马来西亚、伊朗和尼日利亚等也有报道。这些报道充分说明红树林放线菌已经成为研究热点, 尤其在日本和印度(表1, 3, 4)。Jensen等^[6]对Bahamas近海75个不同来源的样品进行放线菌的分离, 从红树林泥样中分离到放线菌的机率及总数均高于海

基金项目: 国家自然科学基金(31170467); 国家“973项目”(2012CB721001); 欧盟第七框架项目(312184)

作者简介: 洪葵(1966-), 女, 湖北潜江人, 教授, 博士, 从事微生物新药发现研究。Tel/Fax: +86-27-68752442; E-mail: kuihong31@whu.edu.cn

收稿日期: 2013-04-05; **修回日期:** 2013-06-08

沙、海草等样品,虽然部分海底硬质样品有更高的出菌率,但所有红树林样品都有高出菌率。黄英组等对 8 种不同环境的放线菌聚醚化合物合成基因的筛

选也表明红树林海洋环境比深海有更多的阳性菌株^[7]。

表 1. 国内外主要的红树林放线菌资源收集与评价研究

Table 1. Collection and evaluation of mangrove actinomycete resources in the world

Time/Corresponding author	Institute (U: university)	Sampling place/ Sample type	Isolated taxa	Number of isolates	Bioactivity tested
1989, Zheng ZC; 2008, Xu J; 2009, Hong K; 2010, Jiang XL; 2010, Yu LY; 2012, Li WJ;	China Xiamen U; Huazhong Agri U; Institute of Tropical Bioscience; China Ocean U; Chinese Academy of Medical Sciences; Yunnan U	福建九龙江口 (Jiulong Jiang and Zhangzhou in Fujian); 海南文昌、海口、三亚、儋州 (Wenchang, Haikou, Sanyan, Danzhou in Hainan); 广东深圳和湛江 (Shenzhen and Zhanjiang in Guangdong); 广西北海和山口 (Beihai and Shankou in Guangxi), Indian Ocean /soil and plant materials	24 genera, Major group: <i>Streptomyces</i> , <i>Micromonospora</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Streptosporangium</i> , <i>Actinoplanes</i> , <i>Actinomadura</i> , <i>Saccharomonospora</i> <i>Nocardioopsis</i>	95 – 2041	Antibacteria; Anticancer; Enzyme inhibition
2004, Chopade BA; 2007, Raghavendrudu 2007, Vijayakumar R; 2010, Kannabiran K; 2012, Usha R 2012, Ragnathan R 2012, Raghava Rao KV	India Vidyapeeth Deemed U; Andhra U; Bharathidasan U; VIT U; Karpagam U;	Maharashtra & Gao; Palk Strait; Bay of Bengal; Puducherry; Tamil Nadu; Pichavaram; Visakhapatnam / Soil and sediment	12 genera, rare group including <i>Actinopolyspora</i> , <i>Catellatospora</i> , <i>Saccharopolyspora</i> , <i>Saccharopolyspora</i>	12 – 80	Antibacteria; Enzyme prduction
1991, Jensen PR	US, Scripps Institute	Bahama mangrove /Soil	<i>Streptomyces</i> , <i>Micromonospora</i>	289 with other sources	Unknown
2008, Kurtboke DI	Australia, Sunshine Coast U	Sunshine Coast/ Sediment	<i>Micromonospora</i> , <i>Polymorphaspora</i> , <i>Actinomorpha</i> , <i>Streptomyces</i>	75	Antibacteria
2006, Kengpipat N	Thailand Chulalongkorn U	Ranong, Petburi, Prajuabkirikun, Chantaburi/Soil	Unknown	Unknown	Antibacteria; Anticancer
2012, Abdullah MFF	Malaysia, Teknologi Mara U	8 mangrove locations/Soil	Unkown	53	Antibacteria; Antifungi
2010, Khatun MR	Bangladesh KhulnaU	Sundarbans/Soil	<i>Actinomyces</i> , <i>Streptomyces</i> <i>Micromonospora</i>	55	Antibacteria
2012, Sosovele ME	Tanzania, Dares Salaam U	Mbweni, Dares Salaam/Sediment	<i>Streptomyces</i>	3	Antibacteria; Antifungi
2012, Kafilzadeh F	Iran, Islamic Azad U	South Iran/Sediment	<i>Streptomyces</i>	Unknown	Enzyme
2012, Okpokwasili GC	Nigeria, Port HarcourtU	Eagle Island/Sediment	<i>Actinomyces</i> , <i>Nocardia</i> <i>Streptomyces</i> <i>Thermoactinomyces</i>	Unknown	Unknown

红树林土壤放线菌的优势菌群一般表现为链霉菌或小单胞菌(表 1)。郑志成等从红树林根际土壤中分离到链霉菌、小单胞菌、链孢囊菌、小多胞菌、诺卡氏菌和游动放线菌 6 个属,链霉菌占 75.7%。Eccleston 等^[8]对澳大利亚阳光海岸红树林的研究表明其放线菌主要为小单胞菌。自 2002 年始 10 年间,本组对我国不同地点红树林生境的土壤、根际土壤、植物内生等样品的放线菌进行了分离,获得数

千株放线菌,可归于 25 属,11 科,8 亚目(表 2)。印度放线菌的研究在 Pichavaram、Tamil Nadu 地区、南部 Porto Novo、东南部的 Vellar 河口、西南部的 Manakkudi 等红树林地区都有报道,所分离的菌株除在我国红树林发现的主要类群外,还包括了放线多孢菌属 (*Actinopolyspora*),链孢菌属 (*Catellatospora*),糖多孢菌属 (*Saccharopolyspora*) 和糖单孢菌属 (*Saccharomonospora*) 等类群。李文均

组^[9]从印度红树林样品中用 24 种不同碳源的培养基分离到了 7 亚目 10 科 16 属,除上述提到的放线菌属外,还获得了多态放线菌属 (*Actinopolymorpha*)、迪茨氏菌属 (*Dietziamaris*)、微球菌属 (*Micrococcus*)、小双孢菌属 (*Microbispora*)、野野村氏菌属 (*Nonomurae*)、奈瑟氏菌属 (*Neisseria*)、假诺卡氏菌属 (*Pseudonocardis*) 和链单孢菌属

(*Streptomonospora*) 等属。Dias 等^[10]从巴西红树林还分离了短杆菌属 (*Brevibacterium*)、皮杆菌属 (*Dermabacter*)、库克菌属 (*Kocuria*)、不动盖球菌属 (*Kytococcus*)、微杆菌属 (*Microbacterium*)、涅斯捷连科菌属 (*Nesterenkonia*) 和罗氏菌属 (*Rothia*) 等放线菌属。

表 2. 本课题组自 2002 - 2012 从我国红树林环境分离的放线菌类群

Table 2. Actinomycete taxa isolated from China mangrove by Kui Hong's group during 2002 - 2012

Suborders	Families	Genera	Major sources
Corynebacterineae	Nocardiaceae	<i>Nocardia</i>	Composite soil
		<i>Rhodococcus</i>	Composite soil
Glycomycineae	Glycomycetaceae	<i>Glycomyces</i>	Rhizosphere soil
Micrococcineae	Micrococcaceae	<i>Arthrobacter</i>	Composite soil
		<i>Isoptericola</i>	Composite soil
		<i>Micrococcus</i>	Composite soil
		<i>Microbacterium</i>	Composite soil
		<i>Cellulosimicrobium</i>	Rhizosphere soil
Micromonosporineae	Micromonosporaceae	<i>Actinaurispora</i>	Rhizosphere soil
		<i>Actinoplanes</i>	Composite soil
		<i>Micromonospora</i>	Composite soil and plant materials
		<i>Jishengella</i>	Rhizosphere soil and root
		<i>Plantactinospora</i>	Rhizosphere soil
		<i>Polymorphospora</i>	Rhizosphere soil
		<i>Rugosimonospora</i>	Composite soil
		<i>Verrucosispora</i>	Composite soil
		<i>Actinopolymorpha</i>	Rhizosphere soil
		<i>Actinomycetospora</i>	Rhizosphere soil
Propionibacterineae	Nocardioidaceae	<i>Streptomyces</i>	Composite soil
Pseudonocardineae	Pseudonocardiaceae	<i>Actinomadura</i>	Composite soil
Streptomycineae	Streptomycetaceae	<i>Actinoallomurus</i>	Rhizosphere soil
		<i>Microbispora</i>	Rhizosphere soil
Streptosporangineae	Thermomonosporaceae	<i>Nonomuraea</i>	Composite soil
		<i>Sphaerisorangium</i>	Rhizosphere soil
	Streptosporangiaceae		

红树植物内生放线菌的类群和数量都要低于土壤样品,优势类群仍为链霉菌和小单孢菌,以根来源的种类和数量居多。本组对文昌红树林 18 种红树林植物和 3 种半红树林植物的根内生放线菌进行分离,获得共 138 株内生放线菌,归为上述两种优势属,及一个新的继生菌属^[11-12];对一种红树植物老鼠簕在 5 个不同地点(广东深圳、湛江,广西北海,海南东寨港、清澜港)的全株植物各部位样品进行分离,获得共 52 株内生放线菌,仍归到上述 3 个属,并增加一株疣孢菌属。本组对同一地点不同植物及同种植物不同地点的红树植物内生放线菌进行的研究,未发现这些内生放线菌与寄主植物间有必然的联系。余利岩组^[13]从广西山口红树林采集的 41 份

红树植物样品中分离得 118 株放线菌,活性菌株中的 44 株属于链霉菌属,25 株为小单孢属,3 株糖丝菌属,3 株诺卡氏菌属,1 株拟诺卡氏菌属,1 株伦茨氏菌属,显示出更多的类群。

采样季节对获得的放线菌类群和数量会有影响。郑志成等对福建九龙江口红树林根际土壤在 3、5、10 月连续 3 年采样,分离的放线菌数量逐渐增加,10 月数量最多。Ravikumar 等^[14],采集 1 年 12 个月中印度 Manakkudi 红树林区 8 种红树和伴红树植物不同深度(0 cm - 10 cm, 10 cm - 20 cm, 20 cm - 30 cm)的根际土壤样品,利用淀粉酪素培养基分离放线菌,其菌落计数范围为 10^3 至 10^5 。虽然不同季节、采样深度和树种的放线菌种群差异很大,

但没有表现出明显的变化规律。

2 红树林放线菌的新类群

近年来,中国、日本、泰国等东南亚国家报道了红树林放线菌新类群共 3 个新属和 31 个新种(表 3)。其中小单孢菌科新属两个,新种 14 个。日本自琉球群岛的红树林分离报道了壤霉菌属(*Agromyces*)、阿萨诺氏菌属(*Asanoa*)、甲基萘醌菌属(*Demequina*)和戈登氏菌(*Gordonia*)属以及从孟加拉红树林分离的马杜拉放线菌属,野野村菌属等 6 属 9 个新种及多型孢属(*Polymorphospora*)和

Lysinimicrobium 属等 2 个新属;泰国学者分离鉴定了红树林球孢囊菌属(*Sphaerisporangium*)属的 1 个新种和小单孢菌属的 2 个新种。国内徐俊组发表了 2 个红树林链霉菌新种;鲍时翔组发表了 1 个小单孢菌新种;李文均和黄英组分别发表了 1 个疣孢菌新种,李文均组还与印度合作从印度红树林分离鉴定了马杜拉放线菌属和链霉菌属的各 1 个新种;本组分离鉴定了放线异壁酸菌属(*Actinoallomurus*)、阿萨诺氏菌属、野野村菌属、小单孢菌属($n = 5$)、小双孢菌属、链霉菌属($n = 3$)和疣孢菌属等 7 属 13 个新种和 *Jishengella* 新属 1 个。

表 3. 红树林环境分离到的一些放线菌新种属

Table 3. New genera and specieses isolated from mangrove environment

Name	Location/sample	Author, Time
<i>Actinomadura maheshkhaliensis</i>	Bangladesh/ Rhizosphere soil	Ara, et al., 2008
<i>Actinomadura sediminis</i>	India/ Rhizosphere soil	He, et al., 2012
<i>Agromyces brachium</i>	Japan /Rhizosphere soil	Takeuchi et al., 2001
<i>Agromyces luteolus</i>	Japan/ Rhizosphere soil	Takeuchi et al., 2001
<i>Agromyces indicus</i>	India/soil	Dastager et al., 2012
<i>Agromyces rhizosphaerae</i>	Japan /Rhizosphere soil	Takeuchi et al., 2001
<i>Demequina salsinensis</i>	Japan /Rhizosphere soil	Matsumoto et al., 2010
<i>Gordonia rhizosphaera</i>	Japan /Rhizosphere soil	Mariko et al., 2008
<i>Lysinimicrobium mangrovi</i>	Japan /Rhizosphere soil	Hamada et al., 2012
<i>Nonomuraea maheshkhaliensis</i>	Bangladesh/ Rhizosphere soil	Ara, et al., 2007
* <i>Nonomuraea wenchangensis</i>	Wenchang/Composite soil	Wang, et al., 2011
<i>Sphaerisporangium krabiense</i>	Thailand/Soil	Suriyachadkun, et al., 2011
<i>Streptomyces avicenniae</i>	Fujian/Rhizosphere soil	Xiao et al., 2009
* <i>Streptomyces sanyensis</i>	Sanya/Composite soil	Sui et al., 2011
<i>Streptomyces xiamenensis</i>	Xiamen/Soil	Xu et al., 2009
* <i>Streptomyces qinglanensis</i>	Wenchang/Composite soil	Hu et al., 2011
* <i>Streptomyces shenzhenensis</i>	Shengzheng/Composite soil	Hu et al., 2011
<i>Streptomyces sundarbansensis</i>	India/soil	Arumugam et al., 2011
Micromonosporaceae		
<i>Asanoa iriomotensis</i>	Japan/Soil	Tomohiko et al., 2005
* <i>Asanoa hainanensis</i>	Wenchang/Rhizosphere soil	Xu et al., 2010
* <i>Actinoallomurus acanthiterra</i>	Wenchang/Rhizosphere soil	Tang et al., 2012
* <i>Microbispora hainanensis</i>	Wenchang/Rhizosphere soil	Xu et al., 2012
<i>Micromonospora rifamycinica</i>	South China/Soil	Huang et al., 2008
<i>Micromonospora pattaloongensis</i>	Thailand/Soil	Thawai et al., 2008
* <i>Micromonospora rhizosphaerae</i>	Wenchang/Rhizosphere soil	Wang et al., 2011
* <i>Micromonospora haikouensis</i>	Haikou/Composite soil	Xie et al., 2012
* <i>Micromonospora avicenniae</i>	Wenchang/Root	Li et al., 2013
* <i>Micromonospora sonnerati</i>	Sanya/Root	Li et al., 2012
* <i>Micromonospora wenchangensis</i>	Wenchang/Composite soil	Ren et al., 2012
<i>Micromonospora maritima</i>	Thailand/Soil	Songsumanus et al., 2013
* <i>Jishengella endophytica</i>	Wenchang/Root	Xie et al., 2011
<i>Polymorphospora rubra</i>	Japan/Rhizosphere soil	Tamura et al., 2006
<i>Verrucosipora lutea</i>	Shenzhen/Soil	Liao et al., 2009
<i>Verrucosipora qiuia</i>	Sanya/Soil	Xi et al., 2011
* <i>Verrucosipora wenchangensis</i>	Composite soil	Xie et al., 2012

* published by the author's group

3 红树林放线菌发酵产物的药用生物活性

红树林放线菌被分离培养后,其发酵产物通常都会被用于进行各种病原微生物的拮抗活性检测。除抗菌活性外,从红树林放线菌发酵产物中还检测到了抗肿瘤细胞活性、以及糖尿病和神经系统退行性疾病筛选模型阳性的菌株^[15]。郑志成等还检测了对淀粉酶、胰蛋白酶及胃蛋白酶抑制活性,分别达到 12.1%、13.9% 和 6.3%。从红树植物根际土分离的放线菌对病原菌的拮抗活性,要高于同时分离的菜园土中放线菌的活性比例^[5]。当筛选靶标菌数多时,有一种以上拮抗活性的比率可达 20% - 70%^[13, 15 - 16]。

具有各种拮抗活性或其它药物筛选模型活性的红树林放线菌主要类群为链霉菌属,其次是小单胞菌属,其它类群包括疣孢菌属、诺卡氏菌属,马杜拉菌属等,在小双孢菌属、红球菌属、游动放线菌属、野野村菌属、节杆菌属、栖白蚁菌属、微球菌和微杆菌属有个别检出^[5, 15],可以归到前述 5 个亚目。Mitra 等^[16]的研究表明红树林(及其它海岸带样品)的放线菌的拮抗活性与样品总氮含量有关联($r = 0.50$, $P \leq 0.01$)。并且周期性被海水浸泡的样品中分离的放线菌具有更高的拮抗性,模拟这种周期性浸泡方式培养红树林链霉菌,其抗菌活性化合物峰值出现的时间比常规生物反应器更早。

4 红树林放线菌产生的天然产物

红树林放线菌化合物最早的报道来自德国 Laatsch^[17]从夏威夷红树林链霉菌分离的具有抗菌活性的铜霉素(Chalcomycin B)。此后 10 年中,特别是近 3 年从红树林放线菌分离的化合物增加很快,主要由链霉菌属产生,从拟诺卡氏菌、糖多胞菌和小单胞菌属的菌株中也有报道(表 4)。海洋放线菌天然产物最引人注目的研究是美国加州大学 Scripps 海洋研究所发现的盐孢菌属(*Salinispora*),他们认为这个属只能在有盐的条件下生长。对其中一株菌 CNB-392 的发酵液进行化合物分离,从中分离鉴定出了一系列的结构新颖的化合物,命名为盐孢菌素(Salinosporamides)。已经进入了 I 期临床研

究^[18]。而菌株 CNB-392 就是分离自巴哈马的红树林环境^[19]。

德国 Hertweck 组发表了一系列具有新颖结构的分离自中国红树植物内生链霉菌的化合物,包括首次从原核生物分离的吡啶倍半萜类厦霉素(Xiamycin)^[20]。特殊结构的安莎霉素类(Divergolides A-D)^[21],多环吡啶倍半萜类(Multicyclic indolosesquiterpenes)^[22]以及桉叶萜烯型倍半萜烯(Kandenols A-E)^[23]。其中厦霉素具有抗 HIV 活性,其它化合物具有抗菌活性。

日本研究人员从不同环境(红树林土壤、陆地土壤、地衣和海绵等)样品中分离的 347 株放线菌中,分离鉴定了 35 种新化合物,其中红树林来源产生新化合物的菌株与陆地来源菌株数相同,但菌种类型更多样化,除链霉菌外,还有原小单孢菌属(*Promicromonospora*)和糖多孢菌属。

我国自 2005 年以来,报道了来自红树林放线菌的包括大环类脂、芳香类等 10 多种化合物,数量最多(表 4)。本组自 2002 年以来,在收集放线菌资源的同时,与国内多位天然产物专家合作,从 7 株链霉菌和 2 株小单孢菌中分离鉴定了一系列化合物,例如姚新生院士等从本组分离的红树林链霉菌 061316 中分离到了具有 Caspase-3 酶抑制活性的苯甲酰胺和喹唑啉类化合物,Caspase-3 酶是与神经退行性疾病相关的药物筛选靶标^[24]。朱伟明组从三亚红树林土壤链霉菌新种 FMA 菌株的发酵产物中获得了具有抗肿瘤活性的新颖碳-氮结合模式的吡啶唑啉类化合物^[25]。本组还从文昌红树林根际土分离的链霉菌产物中获得了系列具有广谱抗菌和抗肿瘤,及杀线虫活性的阿扎霉素类化合物^[26 - 27]。

5 红树林放线菌天然产物的生物合成基因

通过同位素标记的喂养实验,揭示了 Salinosporamide A 的生物合成是由一种不常见的聚酮-非核糖体肽杂合途径合成。以乙酸、 β -羟基环己烯丙氨酸和四糖的氯衍生物等三种物质为结构单元^[28]。氯乙基丙二酰辅酶 A 作为聚酮酶的结构单元对提供氯原子起到至关重要的作用。S 腺苷甲硫氨酸依赖的氯合成酶催化了 5-氯-5-脱氧腺苷的合成,并经 7 步反应合成氯乙基丙二酰辅酶 A。由于

表 4. 红树林放线菌合成的天然产物

Table 4. Natural Products synthesized by mangrove actinomycetes

Compounds	Source	Strain	Bioactivity	Corresponding author
Alkaloids and Quinine	India, Manakkudi, sediment	Actinomycete isolates ACT01, 02	Anticancer	Ravikumar S, 2012
2-allyloxyphenol	India, Sundarbans, sediment	<i>Streptomyces</i> sp. MS1/7	Antimicrobe	Mukherjee, 2010
* Aminoacetophenoic acids	Xiamen, endophyte of <i>Kandelia candel</i>	<i>Streptomyces griseus</i> subsp	Unkown	Guo D, 2005
* Aminoacetophenoic acids	Xiamen, endophyte of <i>Aegiceras corniculatum</i>	strain HK10552	No acivity	Xu M, 2010
* Antimycin A	Fujian, Rhizosphere soil of <i>Avicennia marina</i>	<i>Streptomyces</i> strain XM52	Antimicrobe	Qian P, 2012
* Antimycin A18	Guangxi, endophyte of <i>Bruguiear gymnorrhiza</i> leaf	<i>Streptomyces albidoflavus</i>	Antimicrobe	Sun C, 2010
* Azalomycin	Wenchang, Rhizosphere soil	<i>Streptomyces</i> sp. 211726	Antimicrobe, Anticancer	Hong K, 2011
* Benzamides and * Quinazolines	Wenchang, soil	<i>Streptomyces</i> sp. 061316	Caspas-3 inhibition	Yao X, 2011
* Benzophenanthridine	Fujian, soil	<i>S. albogriseolus</i> MGR072	Unkown	Xu J, 2010
Propanamide JBIR-94	Japan, soil	<i>Streptomyces</i> sp. RL23 & RL66	Unkown	Shin-ya K, 2011
* Carbolines	Wenchang, soil	<i>Micromonospora</i> sp. M2DG17	Anticancer	Yao X, 2011
Chalcomycin B	Hawaii, sediment	<i>Streptomyces</i>	Antimicrobe	Laatsch, 2002
Cyclizidine	Japan, Okinawa-jima soil	<i>Saccharopolyspora</i> sp. RL78	Anticancer	Shin-ya K, 2011
* Cyclopentenone	Xiamen, endophyte of <i>Aegiceras corniculatum</i>	<i>Streptomyces</i> sp. GT-20026114	Anticancer Antimicrobe	Lin W, 2005
Divergolides A - D	Endophyte of <i>Bruguiear gymnorrhiza</i>	<i>Streptomyces</i> sp. HKI0576	Antimicrobe, Anticancer	Hertweck C, 2011
* Di-O-prenylated flavone	Endophyte of <i>Myoporum bontioides</i>	<i>Streptomyces</i> sp. MA-12	Antimicrobe	Li C, 2013
Hygrolidin derivative JBIR-72	Japan, soil	<i>Streptomyces</i> sp. RF31	Unkown	Shin-ya K, 2011
Indole derivative; JBIR-112	Japan, soil	<i>Streptomyces</i> sp. RM23	Unkown	Shin-ya K, 2011
Kandenols A - E	Endophyte of <i>Kandelia candel</i>	<i>Streptomyces</i> sp. HKI0595	Antimicrobe	Hertweck C, 2012
Macrocyclic dilactone JBIR-101	Japan, soil	<i>Promicromonospora</i> sp. RL26	Unkown	Shin-ya K, 2011
* Methyl indole-3-carboxylate	Wenchang, soil	<i>Streptomyces</i> sp. 060524	Anticancer	Hong K, 2005
Multicyclic indolosesquiterpenes	Endophyte of <i>Kandelia candel</i>	<i>Streptomyces</i> sp. HKI0595	Antimicrobe,	Hertweck C, 2011
* Norcardiatones A, B and C	Fujian, endophyte of <i>Aegiceras corniculatum</i>	<i>Nocardopsis</i> sp. A 00203	Antimicrobe, Anticancer	Shen Y, 2010
* Rifamycin	Hainan, soil	<i>Micromonospora rifamycinica</i> AM 105	Antimicrobe	Huang H, 2009
Salinasporamide A、B、C	Bahamas, soil	<i>Salinispora tropica</i> CNB-392	Anticancer, inhibite 20S proteasome	Fenical w, 2003
* Sesquiterpene alcohols	Xiamen, endophyte of <i>Kandelia candel</i>	<i>Streptomyces griseus</i> subsp	Unkown	Guo D, 2005
* Staurosporine	Xiamen, soil	<i>Streptomyces</i> sp. 172614	Anticancer	Yao X, 2011
* Streptocarbazoles A and B	Sanya, soil	<i>Streptomyces sanyensis</i> FMA	Anticancer	Zhu W & Hong K, 2012
Xiamycin	Endophyte of <i>Bruguiear gymnorrhiza</i>	<i>Streptomyces</i> sp. GT 2002 / 1503	Anti-HIV	Hertweck C, 2010

* Published by Chineses researchers

卤素在提高化合物的药效方面有着重要的作用, 该途径的揭示对于通过组合生物合成途径合成含卤素的化合物有着重要作用^[29]。

鉴于 Xiamycin 可以分别从两种红树植物 *Bruguiera gymnorrhiza* 和 *Kandelia candel* 的内生链霉菌中分离获得, 并且这种吡啶倍半萜类化合物以前只在植物和真菌等真核生物中分离到, 其生物合成机制引起了关注。发现化合物的同一个研究组已经发现了一个吡啶氧化酶基因在吡啶萜类的合成中起着重要的作用^[30]。而中科院南海所的张长生组从另一株分离自南海深海沉积物的链霉菌中也发现了该类化合物及新的衍生物, 他们分离鉴定了与厦霉素合成相关的基因簇^[31]。并发现在厦霉素 A 合成过程中, 一个 P450 酶 XiaM 通过 3 次羟基化作用使甲基形成羧基^[32]。

盐霉素是一类在畜牧业中使用了近 30 年的聚醚类抗生素, 上海交通大学白林泉组解析了一株分离自厦门红树林的白色链霉菌 XM211 的盐霉素合成机制。通过设计针对聚醚类环氧化酶合成基因的简并性引物设计, 克隆到了该关键酶, 并通过对 13 个基因的替换和敲出, 认为其中的 7 个是盐霉素合成的必须基因^[33]。

本组合作者中国海洋大学李文利组对菌株 FMA 产生的吡啶咪唑生物合成机制进行了研究, 以催化吡啶咪唑成环的依赖 FAD 的单氧酶片段作为探针, 发现了一个 34.6 kb 的基因簇, 阐明了与吡啶咪唑成环、糖基形成、糖苷化和甲基化以及调控相关的基因^[34]。

6 红树林放线菌及其天然产物研究的相关技术发展

6.1 放线菌的分离及培养方法

红树林及其它海洋放线菌的分离培养方法基本沿用陆地土壤放线菌的分离培养基, 添加 50% 的陈海水, 或 15 - 18 g/L 海盐。添加海水的培养基能分离更多的放线菌。李文均组^[9]以非糖、多糖和单糖等为碳源的 24 种分离培养基, 从印度红树林土壤样品中分离获得了多样性丰富的 (7 亚目 10 科 16 属) 放线菌, 并且有 35 株潜在新种。余利岩组^[13]分别以几丁质、腐殖酸、木聚糖等作为主要营养及能量来源设计培养基分离红树植物内生菌, 获得的多样

性较高。本组采用十一种培养基用于红树林放线菌的分离, 燕麦培养基和棉籽糖组氨酸培养基分离的放线菌数量和类群比较多^[15]。

随着分子生态学技术的发展, 在不同的分类水平上设计目标类群的保守引物探针, 对环境样品先进行放线菌物种的分子探测, 然后有针对性地设计培养条件进行分离, 可以提高放线菌分离的效率。放线菌门^[35]及链霉菌、小单孢菌、链孢囊菌和热单孢菌等科及属水平的 PCR 引物被用于探测样品中的目标放线菌类群, 从而指导菌种的分离^[36]。本组谢晴宜等^[37]设计了疣孢菌的引物, 对包括 8 份红树林样品在内的 20 份来自英国、智利、挪威等不同深度 (15m - 3270 m) 的海洋沉积物样品进行了探测, 发现除 3 个 2000 m 以上深度的样品外, 所有红树林样品及其它海洋沉积物样品都有疣孢菌分布, 探明了这一被多次从中分离到新活性化合物的类群在红树林及其它海洋环境中的分布。同时还设计了从红树林土壤分离疣孢菌属的培养基, 该培养上长出的 1/3 菌落为疣孢菌。但针对红树林特色的分离培养基还未见报道。

6.2 红树林放线菌天然产物的分离鉴定

早期的去重复对于提高新化合物发现的效率非常重要。业内目前采用的方法包括选择①分离自特殊环境的菌株; ②新的分类类群的菌株; ③有生物活性的, 新模型活性的以及④新次级代谢合成基因的菌株等, 但并不都有正面的结果, 比如特殊环境的菌株是已知菌株, 新分类类群分离到已知的化合物, 新模型活性分离到已知化合物, 新的基因不能表达等。

有学者相信新的菌种会产生新的化合物^[38]。Takagi 等^[39]根据从包括红树林土壤、陆地土壤、地衣和海绵等样品中分离的菌株的新种和已知种产新化合物的能力进行比较得出结论说新种产生新化合物的几率不一定高。但作者所做的新种分析对链霉菌以 98.5% 16S rRNA 基因序列相似性为界是有待商榷的, 因为对链霉菌而言 99% 的相似性也有可能不是同种。而且在小单孢菌科中, 新近有大量活性天然产物报道的疣孢菌属^[35]和盐孢菌属^[40], 不同种的 16S rRNA 基因序列差异都小于 1%, 也即相似性大于 99%。

结合基因水平 (聚酮酶基因、非核糖体肽合成酶基因) 的检测和序列分析, 在没有全基因组序列

信息的情况下,可以对含有新次级代谢合成基因的菌株进行优选,用于发酵和化学分析,提高新化合物发现的几率^[41]。Qu 等^[42]提出了在转录水平检测 RNA,并进行次级代谢产物合成基因检测的方法,认为相比于基因水平,效率更高。Wong 等^[43],通过对临床使用的抗生素的抗菌谱和结构的聚类分析,发现了抗菌谱与抗生素结构之间有相关性,并根据抗菌谱的相似性从海洋天然产物库中发现了一种萘醌类的抗生素。这一研究结果是化合物结构与药效之间存在相关性的一个证明。

以化合物结构特征为指导的波谱学特征是更直接的去重复方法,通常可以通过简单的薄层层析和针对各种化合物结构特征的颜色反应对发酵产物进行初步的分类,再进一步结合 HPLC-DAD,或 HPLC-MS-NMR 等进行判断,许多实验室有自己的数据库,用于排重。英国皇家化学会的“ChemSpider”网站提供免费数据库。

6.3 放线菌基因组扫描与沉默基因的激活

从放线菌基因组测序获得的序列信息中,发现存在有大量未获得产物的“沉默”或“孤儿”次级代谢产物生物合成基因。对这些基因的激活,可以最大限度的发掘少数具有特色的菌株产新化合物的潜力。策略上可以通过优化发酵条件、采用添加假设底物、增强启动子、异源生物合成等方式,最终促使“沉默”的基因簇得到表达,从而获得新的天然产物^[44-45]。*Salinispora tropica* CNB-440 的基因组序列经生物信息学分析,找到了 17 个次级代谢生物合成基因簇,除已经分离鉴定的 Salinosporamides, sporolides, lymphostin 和 salinilactam 外,还发现了与 desferrioxamine, yersiniabactin 和 coelibactin 相似性较高的化合物合成的基因簇。基因组测序和化合物结构解析互相结合,促进了大环聚烯化合物 salinilactam 的发现^[46]。目前关于红树林放线菌天然产物生物合成机制的研究仍然是以新颖结构的化合物被发现为前提,但研究趋势将是基于基因组的信息和沉默基因的激活可以同时发现新化合物及其生物合成基因。

发酵条件试验在沉默基因激活中起着重要的作用,“OSMAC”(one strain many compounds)策略于 2002 年由 Bode 等提出^[47],对少数特色菌株的发酵条件的各个方面:培养基成分、发酵方式、温度、时间等进行试验,可以激活沉默基因的表达,发掘其不同

类型化合物的合成潜力。前 Merck 公司基础研究中心的 Genilloud^[48]等,介绍了大规模小型化发酵技术在高通量筛选中的应用,通过对 400 株链霉菌和 480 株非链霉菌以多种培养条件用 96 深孔板发酵从而增加化合物多样性的方式,认为 8 种不同的培养条件下获得化合物的类型可以达到饱和。

7 结束语

海洋微生物药物是当前微生物资源和新药研究领域的热点。红树林生物多样性和资源高度浓缩,是热带亚热带海岸潮间带的生态关键区,已经成为中、日、印等国生物资源的研究热点,而不具有红树林资源的德国也从我国红树林资源中陆续发现了新化合物。新的技术和策略如分子生态学技术、高通量筛选技术基因组测序技术、生物信息技术等在这个领域的应用也方兴未艾。新天然产物的发现是药用放线菌资源得以应用的关键,也是目前研究中的瓶颈,虽然从红树林放线菌发现了许多有生物活性的天然产物,但化合物的重复发现仍然是困扰的问题。如何选择确定某个菌株,在何种条件下进行大量的发酵和化合物的分离纯化鉴定是研究的关键。由于化合物与药效作用的相关性、化合物合成与培养条件的相关性、化合物的合成能力与菌种分类地位的相关性、以及菌种类群与地理分布的相关性目前都没有明确的规律,使新化合物的发现仍然处在偶然性主导的状态,对这些问题的回答将提高红树林放线菌新化合物发现的效率。

参考文献

- [1] Holguin G, Vazquez P, Bashan Y. The role of sediment microorganisms in the productivity, conservation, and rehabilitation of mangrove ecosystems: an overview. *Biology and Fertility of Soils*, 2001, 33 (4): 265-278.
- [2] 范航清. 红树林. 南宁: 广西科学技术出版社, 2000: 18-23.
- [3] 林永成, 周世宁. 海洋微生物及其代谢产物. 北京: 化学工业出版社, 2002: 399-435.
- [4] Wu J, Xiao Q, Xu J, Li MY, Pan JY, Yang MH. Natural products from true mangrove flora: source, chemistry and bioactivities. *Natural Product Report*, 2008, 25: 955-981.
- [5] Zhen Z, Zhou M, Yao B. Composition and biological

- activity of actinomycetes in mangrove rhizosphere. *Journal of Xiamen University (Natural Science)*, 1989, 28 (3): 306-310. (in Chinese)
- 郑志成, 周美英, 姚炳新. 红树林根际放线菌的组成及生物活性. 厦门大学学报(自然科学版), 1989, 28 (3): 306-310.
- [6] Jensen PR, Dwight R, Fenical W. Distribution of actinomycetes in near-shore tropical marine sediments. *Applied and Environmental Microbiology*, 1991, 57 (4): 1102-1108.
- [7] Wang H, Liu N, Xi LJ, Rong XY, Ruan JS, Huang Y. Genetic screening strategy for rapid access to polyether ionophore producers and products in actinomycetes. *Applied and Environmental Microbiology*, 2011, 77 (10): 3433-3442.
- [8] Eccleston GP, Brooks PR, Kurtböke DI. The occurrence of bioactive micromonosporae in aquatic habitats of the Sunshine Coast in Australia. *Marine Drugs*, 2008, 6: 243-261.
- [9] He J, Zhang D, Yu Y, Tang S, Xu L, Li W. Diversity and bioactivities of culturable marine actinobacteria isolated from mangrove sediment in Indian Ocean. *Acta Microbiologica Sinica*, 2012, 52 (10): 1195-1202. (in Chinese)
- 何洁, 张道锋, 徐盈, 唐蜀昆, 徐丽华, 李文均. 印度洋红树林沉积物可培养海洋放线菌多样性及其活性. 微生物学报, 2012, 52(10): 1195-1202.
- [10] Dias ACF, Andreote FD, Dini-Andreote F, Lacava PT, Sá ALB, Melo IS, Azevedo JL, Araújo WL. Diversity and biotechnological potential of culturable bacteria from Brazilian mangrove sediment. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 2009, 25 (7): 1305-1311.
- [11] Tang Y, Wang R, Hong K. Isolation and environmental adaptation of endophytic actinomycetes in *Acanthus ilicifolius* of different mangrove. *Microbiology China*, 2012, 39(1): 25-32. (in Chinese)
- 唐依莉, 王蓉, 洪葵. 不同红树林地区老鼠簕内生放线菌的分离及其环境适应性. 微生物学通报, 2012, 39 (1): 25-32.
- [12] Xie QY, Wang C, Wang R, Qu Z, Lin HP, Goodfellow M, and Hong K. *Jishengella endophytica* gen. nov., sp. nov., a new member of the family Micromonosporaceae. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 2011, 61 (5): 1153-1159.
- [13] Wei Y, Zhang Y, Zhao L, Li Q, Su J, Liu H, Sun C, Yu L. Isolation, screening and preliminary identification of endophytic actinobacteria from mangroves at Shankou of Guangxi province. *Microbiology China*, 2010, 37 (6): 823-828. (in Chinese)
- 魏玉珍, 张玉琴, 赵莉莉, 李秋萍, 苏静, 刘红宇, 孙承航, 余利岩. 广西山口红树林内生放线菌的分离、筛选及初步鉴定. 微生物学通报, 2010, 37(6): 823-828.
- [14] Ravikumar S, Fredimoses M, Gokulakrishnan R. Biodiversity of actinomycetes in Manakkudi mangrove ecosystem, south west coast of India. *Annals of Biological Research*, 2011, 2: 76-82.
- [15] Hong K, Gao AH, Xie QY, Gao H, Zhuang L, Lin HP, Yu HP, Li J, Yao XS, Goodfellow M, Ruan JS. Actinomycetes for marine drug discovery isolated from mangrove soils and plants in China. *Marine Drugs*, 2009, 7: 24-44.
- [16] Mitra A, Santra SC, Mukherjee J. Distribution of actinomycetes, their antagonistic behavior and the physico-chemical characteristics of the world's largest tidal mangrove forest. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2008, 80 (4): 685-695.
- [17] Asolkar RN, Maskey RP, Helmke E, Laatsch H. Marine bacteria. XVI. Chalcomycin B, a new macrolide antibiotic from the marine isolate *Streptomyces* sp. B7064. *The Journal of Antibiotics (Tokyo)*, 2002, 55: 893-898.
- [18] Mayer AMS, Glaser KB, Cuevas C, Jacobs RS, Kem W, Little RD, McIntosh JM, Newman DJ, Potts BC, Shuster DE. The Odyssey of marine pharmaceuticals: a current pipeline perspective. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2010, 31 (6): 255-265.
- [19] Felting RH, Buchanan GO, Mincer TJ, Kauffman CA, Jensen PR, Fenical W. Salinosporamide A: a highly cytotoxic proteasome inhibitor from a novel microbial source, a marine bacterium of the new genus *Salinospora*. *Angewandte Chemie International Edition*, 2003, 42 (3): 355-357.
- [20] Ding L, Münch J, Goerls H, Maier A, Fiebig H H, Lin WH, Hertweck C. Xiamycin, a pentacyclic indolosesquiterpene with selective anti-HIV activity from a bacterial mangrove endophyte. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2010, 20 (22): 6685-6687.
- [21] Ding L, Maier A, Fiebig HH, Görls H, Lin WH, Peschel G, Hertweck C. Divergolides A - D from a mangrove endophyte reveal an unparalleled plasticity in ansa-macrolide biosynthesis. *Angewandte Chemie International Edition*, 2011, 50 (7): 1630-1634.

- [22] Ding L, Maier A, Fiebig HH, Lin WH, Hertweck C. A family of multicyclic indolosesquiterpenes from a bacterial endophyte. *Organic and Biomolecular Chemistry*, 2011, 9 (11) : 4029-4031.
- [23] Ding L, Maier A, Fiebig HH, Lin WH, Peschel G, Hertweck C, Kandenols AE. Eudesmenes from an endophytic *Streptomyces* sp. of the mangrove tree *Kandelia candel*. *Journal of Natural Products*, 2012, 75 : 2223-2227.
- [24] Chen G, Gao H, Tang J, Huang Y, Chen Y, Wang Y, Zhao H, Lin H, Xie Q, Hong K, Li J, Yao X. Benzamides and quinazolines from a mangrove actinomycetes *Streptomyces* sp. (No. 061316) and their inhibiting caspase-3 catalytic activity in vitro. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin (Tokyo)*, 2011, 59 (4) : 447-451.
- [25] Fu P, Yang CL, Wang Y, Liu PP, Ma YM, Xu L, Su MB, Hong K, Zhu WM. Streptocarbazoles A and B, two novel indolocarbazoles from the marine-derived actinomycete strain *Streptomyces* sp. FMA. *Organic Letters*, 2012, 14 (9) : 2422-2425.
- [26] Yuan GJ, Lin HP, Wang C, Hong K, Liu Y, Li J. The 1H and 13C resonance of two new macrocyclic lactones isolated from *Streptomyces* sp. 211726 and revised assignments of Azalomycins F3a, F4a and F5a. *Magnetic Resonance in Chemistry*, 2011, 49 (1) : 30-37.
- [27] Yuan GJ, Hong K, Lin HP, She ZG, Li J. New azalomycin F analogs from mangrove *Streptomyces* sp. 211726 with activity against microbes and cancer cells. *Marine Drugs*, 2013, 11 : 817-829.
- [28] Beer LL, Moore BS. Biosynthetic Convergence of Salinosporamides A and B in the Marine Actinomycete *Salinispora tropica*. *Organic Letters*, 2007, 9 (5) : 845-848.
- [29] Eustáquio AS, McGlinchey RP, Liu Y, Hazzard C, Beer LL, Florova G, Alhamadsheh MM, Lechner A, Kale AJ, Kobayashi Y, Reynolds KA, Moore BS. Biosynthesis of the salinosporamide A polyketide synthase substrate chloroethylmalonyl-coenzyme A from S-adenosyl-L-methionine. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2009, 106 (30) : 12295-12300.
- [30] Xu ZL, Baunach M, Ding L, Hertweck C. Bacterial synthesis of diverse indole terpene alkaloids by an unparalleled cyclization sequence. *Angewandte Chemie International Edition*, 2012, 51 (41) : 10293-10297.
- [31] Li HX, Zhang QB, Li SM, Zhu YG, Zhang GT, Zhang HB, Tian XP, Zhang S, Ju JH, Zhang CS. Identification and characterization of Xiamycin A and Oxiamycin gene cluster reveals an oxidative cyclization strategy tailoring indolosesquiterpene biosynthesis. *Journal of the American Chemical Society*, 2012, 134 (21) : 8996-9005.
- [32] Zhang QB, Li HX, Li SM, Zhu YG, Zhang GT, Zhang HB, Zhang WJ, Shi R, Zhang CS. Carboxyl formation from methyl via triple hydroxylations by XiaM in xiamycin A biosynthesis. *Organic Letters*, 2012, 14 (24) : 6142-6145.
- [33] Jiang C, Wang H, Kang Q, Liu J, Bai L. Cloning and characterization of the polyether salinomycin biosynthesis gene cluster of *Streptomyces albus* XM211. *Applied and Environmental Microbiology*, 2012, 78 (4) : 994-1003
- [34] Li T, Du YY, Cui Q, Zhang J, Zhu WM, Hong K, Li WL. Cloning, characterization and heterologous expression of the indolocarbazole biosynthetic gene cluster from marine-derived *Streptomyces sanyensis* FMA. *Marine Drugs*, 2013, 11 : 466-488.
- [35] Stach JE, Maldonado LA, Ward AC, Goodfellow M, Bull AT. New primers for the class Actinobacteria: application to marine and terrestrial environments. *Environmental Microbiology*, 2003, 5 (10) : 828-841.
- [36] Monciardini P, Sosio M, Cavaletti L, Chiochini C, Donadio S. New PCR primers for the selective amplification of 16S rDNA from different groups of actinomycetes. *FEMS Microbiology Ecology*, 2002, 42 (3) : 419-429.
- [37] Xie QY, Hong K, Goodfellow M. Genus-specific primers targeting the 16S rRNA gene for PCR detection of members of the genus *Verrucosipora*. *Antonie van Leeuwenhoek*, 2011, 100 (1) : 117-128.
- [38] Takagi M, Shin-ya K. New species of actinomycetes do not always produce new compounds with high frequency. *The Journal of Antibiotics*, 2011, 64 : 1-3.
- [39] Jensen PR, Mafnas C. Biogeography of the marine actinomycete *Salinispora*. *Environmental Microbiology*, 2006, 8 (11) : 1881-1888.
- [40] Goodfellow M, Fiedler HP. A guide to successful bioprospecting: informed by actinobacterial systematic. *Antonie van Leeuwenhoek*, 2010, 98 (2) : 119-142.
- [41] Gontang EA, Gaudêncio SP, Fenical W, Jensen PR. Sequence-based analysis of secondary-metabolite biosynthesis in marine actinobacteria. *Applied and Environmental Microbiology*, 2010, 79 (13) : 2487-2499.
- [42] Qu X, Lei C, Liu W. Transcriptome mining of active

- biosynthetic pathways and their associated products in *Streptomyces flaveolus*. *Angewandte Chemie International Edition*, 2011, 50 (41) : 9651-9654.
- [43] Wong WR, Oliver AG, Lington RG. Development of antibiotic activity profile screening for the classification and discovery of natural product antibiotics. *Chemistry and Biology*, 2012, 19 (11) : 1483-1495.
- [44] Challis GL. Mining microbial genomes for new natural products and biosynthetic pathways. *Microbiology*, 2008, 154 (6) : 1555-1569.
- [45] Zerikly M, Challis GL. Strategies for the discovery of new natural products by genome mining. *ChemBioChem: A European Journal of Chemical Biology*, 2009, 10 (4) : 625-633.
- [46] Udway DW, Zeigler L, Asolkar R, Singan V, Lapidus A, Fenical W, Jensen PR, Moore BS. Genome sequencing reveals complex secondary metabolome in the marine actinomycete *Salinispora tropica*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2007, 104 (25) : 10376-10381.
- [47] Bode HB, Bethe B, Höfs R, Zeeck A. Big effects from small changes: possible ways to explore nature's chemical diversity. *ChemBioChem: A European Journal of Chemical Biology*, 2002, 3 (7) : 619-627.
- [48] Genilloud O, González I, Salazar O, Martín J, Tormo JR, Vicente F. Current approaches to exploit actinomycetes as a source of novel natural products. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 2011, 38 (3) : 375-389.

Actinomycetes from mangrove and their secondary metabolites

Kui Hong*

Key Laboratory of Combinatorial Biosynthesis and Drug Discovery (Ministry of Education), School of Pharmaceutical Sciences, Wuhan University, Wuhan 430071, China

Abstract: Mangroves are woody plants located in tropical and subtropical intertidal coastal regions. Driven by the discovery of novel natural products from marine environment, mangrove is becoming a hot spot for actinomycetes resources collection and secondary metabolites (natural products) identification as well as their biosynthesis mechanism investigation. *Salinispora A* produced by a *Salinispora* strain isolated from Bahamas mangrove environment, is in the first clinical trial. Till the time of writing this paper, 24 genera of 11 families and 8 suborders under the actinomycetale have been reported from mangrove, among which 3 are new genera, and 31 are new species. At the same time, secondary metabolites were identified from the mangrove actinomycetes culture, including alkanoids and quinines, azalomycins, antimycins, bezamides and quinazolines, divergolides, indole derivatives, kandenols, macrocyclic dilactones, and the attractive structures, such as the Streptocarbazoles, the multicyclic indolsesquiterpenes, and xiamycin presented unique structures. Their biosynthetic mechanism has also been investigated. Most of the metabolites were isolated from streptomycetes, with a few from *Micromonospora* and *Saccharopolyspora*.

Keywords: mangrove, actinomycetes, natural products, bioactivity, biosynthesis

(本文责编:王晋芳)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (31170467), by the Key Project of China National Programs for Fundamental Research and Development (2012CB721001) and by the EU FP7 Project (312184)

* Corresponding author. Tel/Fax: +86-27-68752442; E-mail: kuihong31@whu.edu.cn

Received: 5 April 2013/Revised: 8 June 2013