

微生物学报 *Acta Microbiologica Sinica*  
49 (12) :1555 - 1563 ; 4 December 2009  
ISSN 0001 - 6209 ; CN 11 - 1995/Q  
<http://journals.im.ac.cn/actamicrocn>

## 链霉菌聚酮类次生代谢产物及其生物合成基因簇

陈敏捷<sup>1,2</sup>, 王广华<sup>1,2</sup>

(中国科学院南海海洋研究所

(中国科学院研究生院, 北京

**摘要** 聚酮类抗生素在工业上已超过 40 个。随着分子生物学、形成天然产物化学与聚酮类抗生素的药物应用、具  
**关键词** :链霉菌,聚酮类扩  
**中图分类号** :Q935 文i

链霉菌属是革兰氏阳性菌,其基因组 G + C 含量与碱地、湖泊、河流、海洋甚至已发现的链霉菌超过了 50%。深入研究主要归功于它产生的活性产物<sup>[1]</sup>。这些活性产物从功能上划分为核苷类、多肽类、糖类化合物等等<sup>[2-3]</sup>,其中主要成分包括大环内酯类、安替环类及四环素类等。

在链霉菌新陈代谢过程中,是由聚酮合成酶 (PKS) 及成这些相关酶的编码基因通常以基因簇的方式存在于细菌、真菌和植物染色体上。从起源的角度分析,PKS 与脂肪合成酶 (FAS) 作用非常相似,在催化反应中蛋白质的多个域或亚基参与了链的起始、延伸、终止和修饰。根据这些不同功能域或亚基在反应过程中的相互作用模式的差异,将 PKS 分为 3 种

目 FDA 认证的聚酮类药物比为基础发展了组合生物对象,对链霉菌产生的聚作了相关介绍。

种类型<sup>[4]</sup>。I 型 PKS 亦称酮基载体蛋白 (ketosynthase, KS) 酰基载体蛋白 (AT) 酰基载体蛋白酮基还原酶 (ketoreductase),力能域组成一个庞大的基因簇酮类化合物合成的每一芳香类 PKS,除了 KS、KR 存在外,还有芳香化酶 (ase) 等修饰基因。与 I 型能基因以游离蛋白的方式相应的步骤上发挥功能<sup>[6]</sup>。上述两种,它通常以 80% 在,在结构与功能上与植物体内的查耳酮合酶 (CHS) 相似<sup>[7]</sup>,主要存在于一些真核生物中,本文不作详细的介绍。

聚酮类化合物具有较强的生物活性,目前,市场上的药用或农用抗生素中,聚酮类化合物位居六大类天然产物之首<sup>[8]</sup>。然而,随着 SARS 等新型疾病的发生以及多重耐药性、高耐药性病原菌的出现,如

基金项目:中国科学院创新项目 (07YZ075001, 07YZ073001);广东省科技计划项目 (2008A030203004);中国科学院引进国外杰出人才计划 (06YB011001)

\* 通信作者。Tel: +86-20-89023013; E-mail: lixiang@sesio.ac.cn

作者简介:陈敏捷 (1982-) 男,广东新兴人,硕士研究生,研究方向为海洋天然产物。E-mail: cmj-v@163.com

收稿日期:2009-05-15;修回日期:2009-06-01

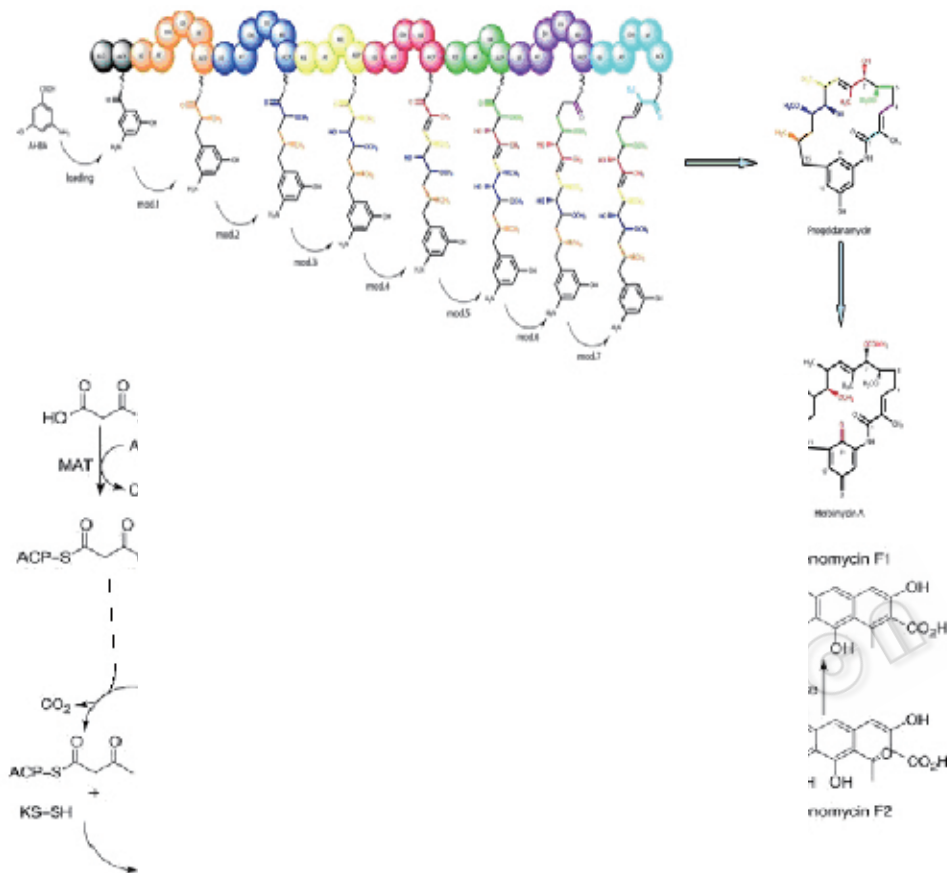


Fig.1 O

enomycin.

何开发出新型、广谱、高效挑战。

本文通过收集聚酮类临床医药的聚酮类药物,以簇的遗传信息 结合我们从聚酮类化合物的药物应成基因簇的研究进展,以及与前景等角度介绍链霉菌生物合成基因簇。

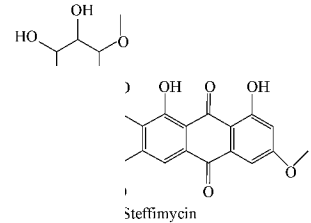
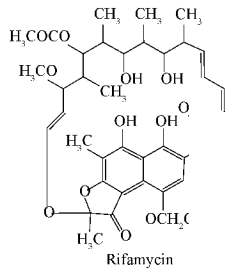
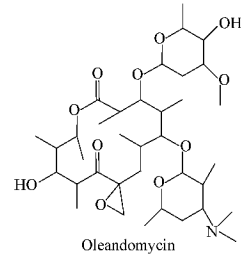
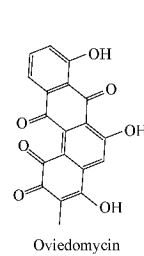
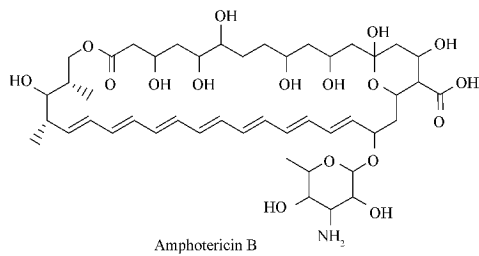
### 1 聚酮类化合物的药物应用

聚酮类化合物是聚酮合成酶参与生物合成的化合物的总称 结构上具有特异性。然而在这些化合物的生物合成途径中,除了核心的聚酮合成酶外还有各自不同的后修饰酶参与,因而最终表现出化合物结构的多样性,如多烯类的两性霉素 B (Amphotericin B) 大环内酯类的竹桃霉素 (Oleandomycin) 安莎类的利福霉素 (Rifamycin) 四环素类的土霉素 (Oxytetracycline) 萘环类的司替霉素

殴菲杜霉素 (Oviedomycin) 的多样性为其生物活性的包括了抗细菌、抗真菌、抗免疫抑制等独特的功能。为成为重要的临床药物,如 cycline) 抗癌药物埃博霉 剂依维莫司 (Everolimus) (tin) 及抗结核药利福平

(Rifampin) 等<sup>[1]</sup>。

目前已知的 22500 种抗生素中,大约 250 种直接用于医用或农药 (Li. X. Per. Comm.)。迄今为止,通过美国食品与药物管理局 (US-FDA) 认证而进入市场的聚酮类药物超过 40 个,12 个直接利用微生物活性代谢产物,其中 9 个是直接来源于链霉菌 (表 1) 的发酵产物<sup>[1]</sup>,除此以外,半合成的药物,人们针对其特点进行结构修饰以达到临床应用要求,因此基本上也归类为天然产物,如:免疫抑制剂依维莫司 (Everolimus) 是雷帕霉素 (Rapamycin) 的衍生物,而 Rapamycin 来源于 *Streptomyces hygroscopicus*; 抗菌



药物克拉霉素 (Clarithromycin) 是红霉素的衍生物,常用于治疗革兰氏阳性菌感染。从利福霉素众多衍生物中可以看出,直接来自代谢产物类的 (Candicidin、Natamycin、Tetracyclines 类 (Tetracyclines 类 (Tetracyclines 类 (Daunorubicin、FK506),这些抗真菌药中有些化学合成难以完成的方法对其进行化学改

## 2 PKS 合成基因簇

在天然产物开发过程中,对聚酮类抗生素的合成机理,揭示其特殊途径,人们对部分抗生素进行了克隆表达研究。放线菌中第一个被克隆的<sup>[12]</sup>,随后是超过 80 个来自链霉菌的 PKS 基因簇被克隆,其中大部分得到了完整或部分的表达,目前这些已被克隆的 PKS 基因簇主要集中在 I 型和 II 型聚酮类抗生素 (表 2.3)。

### 2.1 I 型 PKS 合成的抗生素 (图 3)

I 型聚酮类化合物,其 PKS 基因簇结构得以解析的大约有 45 个,其中包括 FKBP-12-binding 类、大环内酯类、多烯类、聚醚类等 (表 2)。大环内酯类抗生素是聚酮类抗生素临床使用最多的一类抗生素,具有抗菌、抗真菌、抗肿瘤及免疫调节<sup>[14]</sup>等生物活性。

内酯类抗生素主要用作抗生素与核糖核蛋白体的 30S 亚基结合,影响核糖核蛋白体生长,抑制细菌蛋白质的合成。目前已完成克隆的大环内酯类抗生素有 Tylosin、Anglomycin、Oleandomycin 等 (表 2)。这些抗生素具有与 Erythromycin 相同的化学改造合成了如 Oviedomycin 等一些活性良好,一些其他的生物活性也

有 20-40 个碳原子的大环内酯双键及内酯结构。目前已克隆的 PKS 基因簇有 Candicidin、Pimaricin 和具有较好的抗真菌活性,

其机制是与真菌细胞膜上的麦角固醇结合,在膜上形成特定的离子通道使  $K^+$  和  $Mg^{2+}$  外溢,从而杀灭真菌<sup>[15]</sup>。

FKBP-12-binding 类抗生素主要有 Rapamycin、FK506/tacrolimus、Meridamycin 等,它们因在结构上都具有 FKBP12 结合部位而被归类。尽管具有相同的特征结构,但前两种是免疫抑制剂,而 Meridamycin 是非免疫抑制剂,主要原因是 Rapamycin 和 FK506/tacrolimus 通过抑制 T-细胞增殖而阻断信号传导途径来达到抑制免疫反应,而 Meridamycin 却不能通过此途径达到相同的临床效果<sup>[16]</sup>。

表 1 通过美国 FDA 认证的聚酮类药物 (更新到 2008.11)

Table 1 US FDA-approved polyketide drugs (up to November 2008)

Compound	Chemotype	Source	Bioactivity	Drug card No.
Lovastatin	Statin	<i>Aspergillus terreus</i>	Anti-Neoplastic Anti-cholesteremic	DB00227
Mupirocin	Oxynonanoic acid	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	Anti-Bacterial	DB00410
Tacrolimus/FK-506 or Fujimycin	FKBP-12-binding	<i>Streptomyces sp. MA6548</i>	Immunosuppressive Anti-proliferative	DB00864
Tetracycline	Tetracyclines	<i>S. bacterium</i>	Anti-Bacterial Antiprotozoals	DB00759
Candicidin	Polyene	<i>S. griseus</i>	Anti-Bacterial Anti-Fungal	DB01152
Natamycin	Polyene	<i>S. natalensis</i> or <i>S. chattanoogaensis</i>	Anti-Fungal	DB00826
Nystatin	Polyene			DB00646
Daunorubicin	Anthracyc			DB00694
Doxorubicin	Anthracyc			DB00997
Oxytetracycline	Tetracycli			DB00595
Amphotericin B	Polyene			DB00681
Erythromycin	Macrolide			DB00199
Azithromycin	Macrolide			DB00207
Clarithromycin	Macrolide			DB01211
Clomocycline	Tetracycli			DB00453
Dalfopristin	Statin			DB01764
Demeclocycline	Tetracycli			DB00618
Dirithromycin	Macrolide		ial	DB00954
Docetaxel	Polyene		stic	DB01248
Doxycycline	Tetracycli		al	DB00254
Epirubicin	Anthracyc			DB00445
Everolimus	Derivative			DB01590
Idarubicin	Anthracyc			DB01177
Ivermectin	Derivative			DB00602
Josamycin	Macrolide			DB01321
Methacycline	Tetracycli			DB00931
Minocycline	Tetracycli			DB01017
Paclitaxel	Cyclodeca			DB01229
Pimecrolimus	FKBP-12-			DB00337
Pravastatin	Statin			DB00175
Quinupristin	Combinati			DB01369
Rifabutin	Ansa-mac		ar	DB00615
Rifampin	Ansa-mac			DB01045
Rifapentine	Ansa-mac			DB01201
Rifaximin	Ansa-mac			DB01220
Rolitetracycline	Pyrrolidin			DB01301
Roxithromycin	Macrolide			DB00778
Simvastatin	Statin	Semi-synthetic	Anticholesteremic	DB00641
Sirolimus	Macrolide	Semi-synthetic	Immunosuppressive Anti-Neoplastic Anti-Fungal	DB00877
Telithromycin	Erythromycin derivative	Semi-synthetic	Anti-Bacterial	DB00976
Temsirolium	FKBP-12-binding	Semi-synthetic	Immunosuppressive	DB06287
Troleandomycin	Macrolide	Semi-synthetic	Anti-Bacterial	DB01361
Valrubicin	Anthracycline	Semi-synthetic	Anti-Neoplastic	DB00385
Verteporfin	Benzoporphyrin derivative	Semi-synthetic	Anti-Neoplastic Anti-Neovascularisation	DB00460
Vindesine	Vindesine	Semi-synthetic	Anti-Neoplastic	DB00309

含苯醌结构的安莎类抗生素 Geldanamycin、Herbimycin 来自同种的链霉菌,其化学结构及 PKS 基因簇也极相似<sup>[8]</sup>。Geldanamycin 作为抗癌药物,是第一个通过抑制热休克蛋白 90 (Hsp90) 生成而达到

抗癌药效的小分子化合物,而且还具有纳摩尔效能和作用特异性。针对该化合物肝毒性较大的特点,人们合成、分离了一系列的 Geldanamycin 衍生物,其中 17-Allylamino-17-demethoxygeldanamycin (17-AAG 和

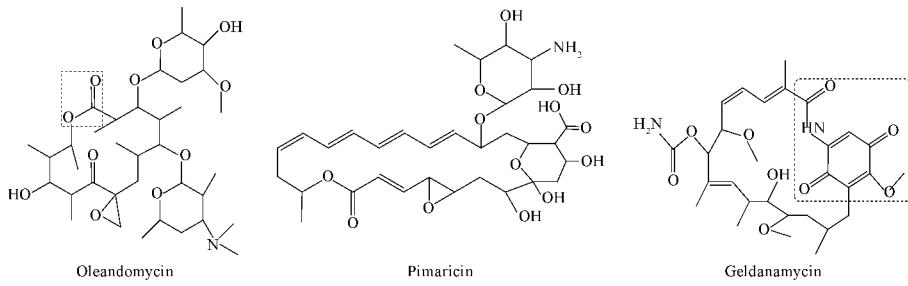


图 3 部分 I 型 PKS 合成的大环内酯类抗生素

17-(2'-dimethylamino) geldanamycin (17-DMAG) 目中 [7-18]。一旦这类药物能够

助。  
基因簇除了上述的大环内酯类 (C-1027) Polyether

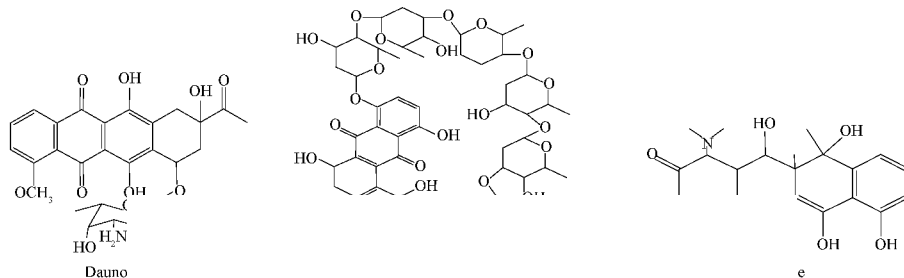
Natural product	Class	Source	Activity	GenBank accession No.
Rubradirin	Ans			AJ871581
Geldanamycin	Ans			DQ914285
Herbimycin	Ans			AY947889
Naphthomycin	Ans			AF131877
Avilamycin	Diol			AF333038
C-1027	Ene			AY048670
Neocarzinostatin	Ene			AY117439
Rapamycin	FKE		Antiproliferative	X86780
FK506/tacrolimus	FKE		Antiproliferative	Y10438
Meridamycin	FKE		ssant	DQ885223
Vicenistatin	Mac			AB086653
Oligomycin	Mac		acterial	AB070940
Anglomycin	Mac			EU220288
Ansatrienin	Mac			AF131877
Avermectin	Mac			AB032367
Borrelidin	Mac		itor	AJ580915
Concanamycin	Mac		ozoal	DQ149987
Dihydrochalconomycin	Mac			AY118081
FK520	Mac			AF235504
Lankacidin	Mac			AB088224
Oleandomycin	Mac			AF237894
Tylosin	Macrolide	<i>S. fradiae</i>	Antibacterial	AF055922
Pikromycin	Macrolide	<i>S. venezuelae</i>	Antimicrobial	BD217171
Aureothin	Polyene	<i>S. thioluteus</i>	Cytotoxicity Antibacterial	AJ575648
Pimaricin / (natamycin)	Polyene Macrolide	<i>S. natalensis</i>	Antifungal	AJ278573
Candididin	Polyene Macrolide	<i>S. griseus</i>	Antifungal	AJ300302
Nystatin	Polyene Macrolide	<i>S. noursei</i>	Antifungal	AF263912
Rimocidin	Polyene Macrolide	<i>S. rimosus</i>	anti-fungal	AY701054
Amphotericin B	Polyene Macrolide	<i>Streptomyces nodosus</i>	Antifungal	AF357202
Meilingmycin/nanchangmycin	Polyether	<i>S. nanchangensis</i>	Antiparasitic	AF521085
Salinomycin	Polyether	<i>S. albus</i>	Antibacterial Anticoccidial	DQ630728
Nigericin	Polyether ionophores	<i>S. violaceusniger</i>	Veterinary medicine	DQ354110
Monensin	Polyether ionophore	<i>S. cinnamomensis</i>	Antimalarial	AF440781
Tautomycetin	Polyketide	<i>Streptomyces sp. CK4412</i>	Antitumor	DQ983361
Spiramycin	Polyketide lactone	<i>S. ambofaciens</i>	Treat toxoplasmosis	AM709784
Pyrralomycin	Pyrralomycin	<i>S. vitaminophilus</i>	Antibacterial	EF140901

(Salinomycin)及其他一些结构特异的抗生素基因簇 (表 2)。

因簇中主要有四环素类、蒽环类、角蒽环类、Benzoisochromanequinones (BIQ)及金霉素 (Aureolic acid) 等 (表 3)。Angucycline (角蒽环类) 抗生素主要包括 Jadomycin、Landomycin、Oviedomycin、Simocyclinone

2.2 II 型 PKS 合成的抗生素 (图 4)

在已测序的约 35 个 II 型聚酮类化合物 PKS 基



Natural product	Ch		GenBank Accession No.	
Jadomycin	Ani		AF126429	
Landomycin	Ani		AF080235	
Oviedomycin	Ani		AJ632203	
Simocyclinone	Ani	G <sup>+</sup>	AF324838	
Urdamycin A	Ani	Antitumor	X87093	
Auricin	Ani		AY956334	
Aclacinomycin	Ani		AF257324	
Daunorubicin	Ani		L35560	
Nogalamycin	Ani		AJ224512	
Steffimycin	Ani	trum antibiotic	AM156932	
Rhodomycin	Ani	G <sup>+</sup>	U10405	
R1128	Ani	G <sup>+</sup>	AF293442	
Chromomycin	Au		AJ578458	
Mithramycin	Au		X89899	
Granaticin	Ber		AJ011500	
Medermycin	BIQ	(G + )	AB103463	
Griseusin	BIQ		X77865	
Chartreusin	Chi		AJ786382	
Enterocin	Ent		AF254925	
Fredericamycin	Fre		AF525490	
Gilvocarcin	Gilvocarcin	<i>S. griseoflavus</i>	Antitumor	AY233211
Actinorhodin	Isochromanequinone	<i>S. coelicolor</i>	Anti-Neoplastic Anticancer	X63449
Frenolicin, nanaomycin	Isochromanequinone	<i>S. roseofulvus</i>	Antimicrobial	AF058302
Naphthocyclinone	Isochromanequinone	<i>S. arenae</i>	Antibacterial	AF098965
Lactonamycin (Z)	lactonamycinone	<i>S. rishiriensis</i> <i>S. sanglieri</i>	Antitumor	EU147298
Nonactin	macrotetrolides	<i>S. griseus</i>	Antitumor	AF074603
Hedamycin	Pluramycin	<i>S. griseoruber</i>	Antitumor	AY196994
Resistomycin	Resistomycin	<i>S. resistomycificus</i>	Antituberculosis	AJ585192
Griseorhodin	Spiroketal	<i>Streptomyces sp. JP95</i>	Antitumor	AF509565
Rubrinomycin/Rubromycin	Spiroketal	<i>S. collinus DSM2012</i>	Antitumor	AF293355
Cur pigment	Spore pigment	<i>S. cyaneus</i>	—	X62518
Tetracenomycin	Tetracycline	<i>S. glaucescens</i>	Antibacterial	M80674
Oxytetracycline	Tetracycline	<i>S. rimosus</i>	Antibacterial	DQ143963

和 Urdamycin A。Angucycline 类群并没有专一的生物活性,具有抗肿瘤、抗菌、抗病毒、酶抑制剂和免疫调节等生物活性多样性<sup>[9]</sup>,其中 Landomycin 具有良好的抗肿瘤活性,特别是抑制前列腺癌细胞,机理是通过抑制 DNA 合成底物胸腺嘧啶进入 DNA 合成途径从而阻止细胞周期进程<sup>[20-21]</sup>。

Anthracycline (蒽环类) 抗生素被认为是最有效的抗肿瘤药物<sup>[22]</sup>。该类化合物包括: Aclacinomycin、Daunorubicin、Nogalamycin、Steffimycin 和 Rhodomycin 等,其中第一个被发现是 Daunorubicin 等被陆续发现化疗药物,主要治疗急性髓细胞白血病。其作用机理是 daunorubicin-RNA-polymerase 瘤细胞的核酸合成<sup>[25]</sup>。

四环素类抗生素是人工合成,其作用机制为药物能与 30S 亚基 A 位置特异性结合,抑制肽链的合成。到 2001 年,在 16S 不同的四环素结合位点被

另外 BIQ 类型主要有 Griseusin 等,金霉素类型有等 (表 3)。

### 3 聚酮类药物的开

尽管聚酮类药物已广泛使用,但由于副作用或耐药性的存在,许多治疗药效的药物渐渐被取代。Doxorubicin 是一种具有独特活性,特别在肺癌、儿童实体瘤和转移性肿瘤中,这种抗生素却会引起严重的心脏毒性,心力衰竭 (Congestive Heart Failure) 是其主要副作用。功能新颖的活性聚酮类化合物的发现是聚酮类药物开发过程中的长期目标。目前聚酮类药物的开发策略主要有:(1) 扩大聚酮类抗生素的来源;(2) 现有聚酮类化合物的再利用;(3) 利用分子生物学方法开发新药物及其基因资源。

开发结构、功能新颖的聚酮类化合物,扩大来源是最直接的方法,如对海洋、盐碱地、地球两极的极端微生物的筛选,其中海洋更是成为药物开发的主要研究对象之一。目前,已有一定数量的海洋药物进入了临床试验阶段,例如 Bryostatin、Ecteinascidin-743、Didemnin B、Cryptophycins、Kahalalide F、Aplidine、Discodermolide 及 Dolastatin 10 等,其中 Didemnin B、

Dolastatin 10 等属于聚酮类化合物<sup>[28]</sup>。

现有聚酮类化合物的再利用,主要包括化学修饰和生物修饰(生物转化)等。在美国 FDA 认证的聚酮类药物当中,超过三分之一是通过化学修饰改造成功的,如: Telithromycin、Everolimus、Ivermectin 分别为 erythromycin、Rapamycin 和 Avermectin 的衍生物 (表 1)。在生物转化方面,我们实验室利用海洋真菌 *Eupenicillium* sp. SD017 对水难溶性聚酮类药物 Herbimycin A 进行生物转化,成功得到转化产物

7-(6-demethoxy)-herbimycin 衍生物。该新化合物对多种肿瘤细胞株的 IC<sub>50</sub> 值大大低于 Herbimycin A,显示出药物开发前景的抗肿瘤活性。提出的是这个新化合物的合成是化学方法难以完成,主要由脱甲基酶或甲基转移酶生物转化及其酶学研究方

的开发相比其他天然产物更具优势——目前已有大量的生物利用这些基因簇开发药物,基因簇再分析、组合生物进一步分析聚酮类抗生素于基因组研究而构建的新的抗生素理论上超过 10<sup>5</sup>, 确定的化合物的数量仅达数千。如 1 型 PKS 合成的抗真菌化合物分析双环霉素产生菌 *Streptomyces* B-11277 的生物合成基因簇除了负责双环霉素的合成外,还包含 11 种天然产物。目前,通过异源表达的聚酮类抗生素超过 20 个,其中以 *S. lividans* 为异源宿主表达的聚酮类抗生素超过 5 中,其中包括 Oleandomycin 等<sup>[22]</sup>。此外,针对难培养微生物而发展的宏基因组学在聚酮类药物开发中也逐渐得到应用,Courtois S 等从土壤宏基因组文库中筛选出了 11 个新的聚酮合成酶基因簇<sup>[25]</sup>。

### 4 研究展望

我国海洋面积辽阔,微生物资源丰富,特别是中国南海,作为世界上最大的内海,是热带、亚热带生物资源和药物资源最丰富的地区之一。本课题组以

中国南海为研究对象,通过传统和改进的微生物分离技术从海洋微生物中筛选具有生物活性或具有某些聚酮类抗生素生物转化能力的菌株,此外通过宏基因组技术平台对南海 Angucycline 的基因资源进行了观察,从中发现多个新的环化酶基因,为后面利用组合生物学开发新的活性天然产物提供了很好的基因资源<sup>[33-34]</sup>。这些研究方法和成果将在我国海洋药物资源开发中发挥积极的作用。

## 参考文献

- [1] Kim SB, Lonsdale J, Sec gen. nov., acidophilic act and emendation of the fan and Henrici (1943) AL) *Antonie Van Leeuwenhoek*,
- [2] Park CN, Lee JM, Lee valinomycin, a peptide ant sp. Strain M10 antagonisti *Microbiology and Biotechno*
- [3] Wang L, Yun BS, Ge antitumor antibiotic zc flavoviridis ATCC 21892 : elucidation. *Journal of N* 402 - 406.
- [4] Watanabe K, Praseuth Al and engaging overview of synthases. *Current Opinion* (6): 279 - 286.
- [5] Staunton J, Weissman K millennium review. *Natura* 380 - 416.
- [6] Hertweck C, Luzhetskyy polyketide synthases : gaini teamwork. *Natural Produc* 190.
- [7] Gokhale RS, Sankaranarayanan R, Mohanty D. Versatility of polyketide synthases in generating metabolic diversity. *Current Opinion Structural Biology*, 2007, 17 (6): 736 - 743.
- [8] Rascher A, Hu Z, Buchanan GO, et al. Insights into the biosynthesis of the benzoquinone ansamycins geldanamycin and herbimycin, obtained by gene sequencing and disruption. *Applied Environmental Microbiology*, 2005, 71 (8): 4862 - 4871.
- [9] 徐平李, 高慧英, 徐丽华, 等. 聚酮类化合物生物合成途径基因阳性菌株生物多样性研究. *微生物学报 (Acta Microbiologica Sinica)*, 2005, 45 (6): 821 - 827.
- [10] Bollag DM, McQueney PA, Zhu J, et al. Epothilones, a new class of microtubule-stabilizing agents with a taxol-like mechanism of action. *Cancer Research*, 1995, 55 (11): 2325 - 2333.
- [11] Wishart DS, Knox C, Guo AC, et al. DrugBank: a knowledgebase for drugs, drug actions and drug targets. *Nucleic Acids Research*, 2008, 36 (Database issue): D901 - 906.
- [12] Malpartida F, Hopwood DA. Molecular cloning of the whole biosynthetic pathway of a Streptomyces antibiotic and its ous host. *Nature*, 1984, 309 Diez B, et al. The tylosin Streptomyces fradiae: genetic on. *Microbiology*, 1999, 145 (Pt bin BK. Macrolides as tions for the therapy of chronic pinion *Pharmacology*, 2008, 8 macrolide antibiotics and their therapy. *Current Medicinal* 211 - 223. , Dahlb A, Nielsenb J, et al. A novel nonimmunosuppressive streptomyces hygroscopicus. , 36 (7): 977 - 1000. Clinical trials referral resource. 7-AG and 17-DMAG. *Oncology* 8 (5): 610, 615, 619 - 620. Gallaschun RJ, et al. Inhibition 85erbB-2 in vitro and in vivo by eldanamycin derivatives. *Journal* 95, 38 (19): 3806 - 3812. cycline group antibiotics. *Natural Product Reports*, 1992, (2): 103 - 137.
- [20] Crow RT, Rosenbaum B, Smith R, et al. Landomycin A inhibits DNA synthesis and G1/S cell cycle progression. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 1999, 9 (12): 1663 - 1666.
- [21] Westrich L, Domann S, Faust B, et al. Cloning and characterization of a gene cluster from Streptomyces cyanogenus S136 probably involved in landomycin biosynthesis. *FEMS Microbiology Letters*, 1999, 170 (2): 381 - 387.
- [22] Weiss RB. The anthracyclines: will we ever find a better doxorubicin? *Seminars in Oncology*, 1992, 19 (6): 670 - 686.



- [23] Frommer W. Variation range and culture constancy of a rhodomycin-forming strain of *Actinomyces*. *Arch Mikrobiol*, 1955, 23 (2): 105 – 122.
- [24] Dimarco A, Gaetani M, Orezzi P, et al. 'Daunomycin', a New Antibiotic of the Rhodomycin Group. *Nature*, 1964, 201: 706 – 707.
- [25] Barthelemy-Clavey V, Molinier C, Aubel-Sadron G, et al. Daunorubicin inhibition of DNA-dependent RNA polymerases from Ehrlich ascites tumor cells. *Formerly European Journal of Biochemistry*, 1976, 69 (1): 23 – 33.
- [26] Pioletti M, Schlunzen F, et al. Cloning, characterization and functional analysis of complexes of the polyketide synthase and P-450 of tetracycline, edeine and I. *Conference Journal*, 2001, 1: 1 – 10.
- [27] Minotti G, Menna P, Salvetti G, et al. Molecular advances and antitumor activity and mechanism of action of topoisomerase II inhibitors. *Reviews*, 2004, 56 (2): 18 – 24.
- [28] Blunt JW, Copp BR, et al. Natural products. *Natural Product Reviews*, 2004, 27 (2): 109 – 244.
- [29] Xie Lianwu WG, Zhang Y, et al. Transformation of Herbin A to demethoxy herbinomycin C by fungus *Eupenicillium* sp. SD017. 2009, *Tetrahedron Letters*. (in Press)
- [30] Watve MG, Tickoo R, Jog MM, et al. How many antibiotics are produced by the genus *Streptomyces*? *Archives of Microbiology*, 2001, 176 (5): 386 – 390.
- [31] McAlpine JB, Bachmann BO, Pirae M, et al. Microbial genomics as a guide to drug discovery and structural elucidation: ECO-02301, a novel antifungal agent, as an example. *Journal of Natural Products*, 2005, 68 (4): 493 – 496.

## Polyketide antibiotic

Minjie Chen<sup>1,2</sup>, Guanghua  
(<sup>1</sup>South China Sea Institute of  
(<sup>2</sup>Graduate University of China

**Abstract** Polyketides have played an important role as a natural product or natural product. They have been intensively studied over the past few decades. This general view in the antibiotics produced by polyketide synthase in streptomycetes.

**Keywords** : streptomycetes ; polyketide antibiotics ; polyketide synthase

## Streptomyces-A review

(China)

terial drugs being derived from natural products. Numerous bioactive polyketides have been discovered by US-FDA and takes a

(本文责编：王晋芳)