

海洋放线菌 *Streptomyces* sp. 11695 次生代谢产物的研究

颜祯阳, 李 晓, 王远强*, 罗明和*

重庆理工大学 药学与生物工程学院, 重庆 400054

摘 要: 利用抑菌活性为向导, 研究海洋放线菌 *Streptomyces* sp. 11695 的抑菌活性成分, 并根据各个产物的理化性质鉴定其化学结构。采用色谱层析技术和抑菌活性为导向的分离方法, 对从海洋放线菌 *Streptomyces* sp. 11695 在 AM3 培养基的发酵产物进行分离, 从中分离获得 6 个次级代谢产物, 质谱 (MS) 和核磁共振波谱 (NMR) 数据分析, 鉴定其分别为 mucidone (1)、dixiamycin B (2)、xiamycin A (3)、xiamycin B (4)、nocapyrone A (5)、lobophorin CR1 (6)。化合物 1~6 首次从菌株 *Streptomyces* sp. 11695 中同时分离获得。抗菌活性结果显示, 化合物 2、3、4、6 抗菌活性良好, 其中化合物 2 对测试致病菌的最低抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 为 1.1~4.5 $\mu\text{g/mL}$ 。本文通过改变培养条件的策略, 成功从安莎菌素产生菌 *Streptomyces* sp. 11695 中再次同时分离鉴定 3 种不同结构类型的次级代谢产物, 进一步证实了菌株有合成多种次级代谢产物的能力。

关键词: xiamycin; nocapyrone; lobophorin; 海洋放线菌; 次级代谢产物

中图分类号: O629.3

文献标识码: A

Secondary metabolisms of marine-derived *Streptomyces* sp. 11695

YANG Zhen-yan, LI Xiao, WANG Yuan-qiang*, LUO Ming-he*

School of Pharmacy and Bioengineering, Chongqing University of Technology, Chongqing 400054, China

Abstract: This study aims to investigate the antibacterial components of marine-derived actinomycete *Streptomyces* sp. 11695 guided by antibacterial activity, and identify their structures on the basis of their physicochemical properties. Six compounds were isolated from the extracts of marine-derived *Streptomyces* sp. 11695 by bioactivity guided isolation method, which is fermented in AM3 medium. These compounds are identified as mucidone (1), dixiamycin B (2), xiamycin A (3), xiamycin B (4), nocapyrone A (5), and lobophorin CR1 (6), respectively, on the basis of their MS and NMR spectroscopic data. Compounds 1-6 was isolated from the strain of *Streptomyces* sp. 11695 for the first time. Antibacterial activities results showed that compounds 2, 3, 4, 6 showed good antimicrobial bioactivity, among them compound 2 showed the minimum inhibitory concentration (MIC) value of 1.1-4.5 $\mu\text{g/mL}$. Compounds of three types were simultaneously isolated and

identified from *Streptomyces* sp. 11695 by changing fermentation medium, which further confirmed that the strain has the ability to synthesize multiple secondary metabolites.

Key words: xiamycin; nocapyrone; lobophorin; marine actinomycetes; secondary metabolisms

放线菌是开发抗生素的重要资源,大量临床药物如红霉素,万古霉素,庆大霉素等都来源于放线菌^[1]。但是随着陆生放线菌资源的持续开发,目前从陆生放线菌中获得新抗生素的概率大幅降低^[2]。海洋由于其高压、低温、高盐等独特生境,迅速成为抗生素的新来源,例如 platensimycin^[3]和 platencin^[4],它们分别从海洋放线菌 *Streptomyces platensis* MA7327 和 *Streptomyces platensis* 中分离获得,其对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 和耐万古霉素肠球菌 (vancomycin-resistant *Enterococcus*, VRE) 均表现出良好的抗菌活性,其最低抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 值为 0.06~2 $\mu\text{g}/\text{mL}$,且与市售抗生素无交叉耐药性;又如从海洋放线菌获得的 thiazomycin,它可选择性抑制与核糖体和 L11 蛋白结合的蛋白质合成,对 MRSA 的 MIC 值为 0.008 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^[5]。随着技术的进步,越来越多的海洋放线菌资源被开发,显示出重大的开发前景。

在对海洋放线菌的持续挖掘过程中,我们获得了抗 MRSA 活性产物 equisetin^[6],抗病毒的环六肽金属离子螯合剂^[7]等。近期课题组在对一株海洋放线菌 *Streptomyces* sp. 11695 的研究过程中,获得了安莎类系列代谢产物^[8],在对其进一步研究过程中,通过改变培养基的策略,激活了一些次生代谢产物基因簇的表达。本文报道 *Streptomyces* sp. 11695 在 AM3 培养中的次级代谢产物的分离鉴定及其抗菌活性。

1 材料与方法

1.1 菌种

海洋放线菌 11695^[8]是从海洋沉积物中分离纯化得到的,菌种保存于重庆理工大学。

藤黄微球菌 (ATCC 10240)、枯草芽孢杆菌 (ATCC 13952)、金黄色葡萄球菌 (ATCC 29213)、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (ATCC 43300) 和耐万古霉素肠球菌 (ATCC 51299) 由江西师范大学谢运昌老师赠予。

1.2 仪器与试剂

Bruker III·HD-400 MHz 核磁共振谱仪 (瑞士 Bruker 公司); UltiMate 3000 型半制备高效液相色谱仪 (美国赛默飞公司); Agilent 1120-6140 质谱仪 (美国安捷伦公司); GL-21M 高速冷冻离心机 (中国湖南湘仪实验室仪器开发有限公司); BSD-WX2350 卧式智能精密摇床 (中国上海博迅医疗生物仪器股份有限公司); XWE-5MM-7-50 核磁管 (中国欣维尔玻璃仪器有限公司)。

乙腈、甲醇（色谱纯，Adamas）；其他试剂均为国产分析纯。

1.3 方法

1.3.1 培养基的配置

菌株的培养基的配置方法如下：

ABB13 固体培养基按如下配方配置：可溶性淀粉（5 g/L），碳酸钙（3 g/L），3-（*N*-吗啉）丙磺酸（2.1 g/L），盐酸硫酸（0.01 g/L），七水合硫酸亚铁（0.012 g/L），琼脂（20 g/L），配置好后，121 °C高压灭菌 30 min，冷却备用；

TSBY 培养基按如下配方配置：蔗糖（103 g/L），胰豚豆肉汤（30 g/L），酵母提取物（5 g/L），配置好后，121 °C高压灭菌 30 min，冷却备用；

AM3 液体培养基按如下配方配置：可溶性淀粉（15 g/L）、甘油（15 g/L）、细菌学蛋白胨（15 g/L）、大豆粉（5 g/L）、碳酸钙（5 g/L）、粗海盐（3 g/L）、PH=9.0，配置好后，121 °C灭菌 30 min，冷却后备用。

1.3.2 菌株的发酵培养

从平板上接入约 1 cm²海洋放线菌 11695 的菌块入含 TSBY 培养基的三角瓶中，于 28 °C、200 r/min 摇床上培养 2 d 后，获得种子液；再以 2% 的接种量分别转接入含 AM3 发酵培养基的 2 L 锥形瓶中，于相同条件下培养发酵 7 d，共发酵 7.2 L。

1.3.3 发酵产物的提取和分离

发酵产物经高速冷冻离心机将发酵液分离，得到菌液和菌丝体，分别采用等体积的乙酸乙酯萃取 3 次，经减压浓缩后得到粗提物总浸膏。粗提物使用正向硅胶柱层析，二氯甲烷-甲醇体系梯度（1：0、99：1、98：2、97：3、96：4、95：5、93：7、9：1、8：2，V/V）洗脱，得到 Fr.1-Fr.9。组分 Fr.8 和 Fr.9 合并，用半制备高效液相色谱制备（乙腈-水，62%→85%，梯度洗脱 20 min，流速 3 mL/min），并制备获得化合物 **2**（ $t_R=22.0$ min，8.3 mg）。Fr.3 和 Fr.4 合并经第二次正向硅胶柱层析，石油醚-乙酸乙酯体系梯度（1：0、9：1、8：2、7：3、6：4、5：5、3：7、1：9、0：1），得到 Fr.A1~Fr.A9。洗脱后的组分 Fr.A5、Fr.A6 用半制备高效液相色谱（甲醇-水，60%→90%梯度洗脱 20 min，流速 3 mL/min）得到化合物 **4**（ $t_R=12.0$ min，16.5 mg）和 **3**（ $t_R=12.6$ min，15.0 mg）。Fr.A7 经第二次正向硅胶柱层析，石油醚-乙酸乙酯体系梯度洗脱（1：0、9：1、8：2、7：3、6：4、5：5、3：7、1：9、0：1），得到 Fr.B1~Fr.B9。洗脱后的组分 Fr.B3、Fr.B4 合并后，用半制备高效液相色谱（甲醇-水，56%→88%梯度洗脱 20 min，流速 3 mL/min）分别得到化合物 **5**（ $t_R=12.0$ min，4.5 mg）、**6**（ $t_R=15.0$ min，12.0 mg）和 **1**（ $t_R=18.5$ min，9.0 mg）。

1.3.4 化合物抑菌活性实验

以江西师范大学谢运昌老师赠予的藤黄微球菌、枯草芽孢杆菌、金黄色葡萄球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和耐万古霉素肠球菌为指示菌，参考前期抑菌活性的测试方法^[6]，通过 96 孔板二倍稀释法，测定单体化合物的抑菌活性。其中亚胺培南为阳性对照药物，DMSO 为阴性对照。

2 结果与讨论

2.1 结构鉴定

化合物 1 白色粉末；ESI-HR-MS: m/z 181.122 9[M + H]⁺ (计算值 C₁₁H₁₇O₂, 181.122 3)，化学式为 C₁₁H₁₆O₂。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 6.93 (1H, dd, J = 6.6, 1.0 Hz, H-4), 5.83 (1H, dt, J = 6.6, 1.0 Hz, H-5), 2.54 (1H, s, H-8), 2.40 (2H, q, J = 7.5 Hz, H-9), 2.21~2.15 (2H, m, H-8), 1.86 (1H, dt, J = 13.6, 6.8 Hz, H-10), 1.11 (3H, t, J = 7.5 Hz, H-11), 0.79 (3H, s, H-12); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ : 165.0 (C-2), 125.4 (C-3), 140.4 (C-4), 101.8 (C-5), 164.0 (C-6), 39.8 (C-7), 26.9 (C-8), 40.8 (C-9), 26.7 (C-10), 11.2 (C-11), 22.3 (C-12)。通过与文献中报道的核磁数据比对^[9]，鉴定该化合物为 mucidone。

化合物 2 白色粉末状固体；ESI-MS: m/z 725.8 [M + H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.15 (2H, d, J = 6.1 Hz, H-5, 10), 7.24 (2H, m, J = 7.3, 5.6 Hz, H-6, 7), 6.74~6.68 (1H, m, H-8), 6.44 (1H, s, H-21), 4.09 (1H, dd, J = 9.1, 6.9 Hz, H-15), 2.85~2.78 (2H, m, H-19), 2.68 (1H, dt, J = 12.6, 3.1 Hz, H-13), 2.12 (1H, dd, J = 12.4, 2.1 Hz, H-17), 1.92 (3H, q, J = 7.4 Hz, H-14, 18), 1.81~1.75 (1H, m, H-13), 1.45~1.41 (1H, m, H-18), 1.32 (3H, s, H-22), 1.22 (3H, s, H-23); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ : 139.7 (C-2), 121.82 (C-3), 123.6 (C-4), 121.4 (C-5), 122.1 (C-6), 127.2 (C-7), 109.7 (C-8), 141.6 (C-9), 117.6 (C-10), 144.5 (C-11), 38.5 (C-12), 38.9 (C-13), 28.6 (C-14), 76.3 (C-15), 54.9 (C-16), 47.6 (C-17), 22.3 (C-18), 31.8 (C-19), 135.8 (C-20), 109.1 (C-21), 26.3 (C-22), 11.5 (C-23)。通过与文献^[10]中报道的核磁数据比对，确定该化合物为 dixiamycin B。

化合物 3 黄色粉末状固体；ESI-MS: m/z 364.6 [M + H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 7.97 (1H, d, J = 7.7 Hz, H-5), 7.94 (1H, s, H-10), 7.35 (1H, d, J = 8.0 Hz, H-8), 7.32~7.26 (1H, m, H-7), 7.11~7.03 (2H, m, H-6, 21), 4.10 (1H, t, J = 8.2 Hz, H-15), 3.14~2.98 (2H, m, H-19), 2.67~2.58 (1H, m, H-13), 2.21~2.12 (1H, m, H-17),

2.07~2.00 (1H, m, H-18), 1.90 (2H, td, $J = 8.8, 2.8$ Hz, H-14), 1.75 (1H, dd, $J = 13.1, 8.0$ Hz, H-13), 1.60 (1H, d, $J = 6.5$ Hz, H-18), 1.30 (3H, s, H-22), 1.24 (3H, s, H-23); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ : 140.1 (C-2), 123.1 (C-3), 124.7 (C-4), 120.6 (C-5), 119.3 (C-6), 126.0 (C-7), 110.8 (C-8), 141.9 (C-9), 116.3 (C-10), 142.0 (C-11), 38.3 (C-12), 39.0 (C-13), 28.6 (C-14), 76.46 (C-15), 47.89 (C-17), 22.6 (C-18), 32.1 (C-19), 134.2 (C-20), 111.4 (C-21), 26.4 (C-22), 11.6 (C-23)。通过与文献中报道的核磁数据比对, 确定该化合物为 xiamycin A^[11,12]。

化合物 4 淡黄色粉末状固体; ESI-MS: m/z 380.6 $[\text{M} + \text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.93 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-5), 7.49 (1H, s, H-10), 7.38 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, H-8), 7.34~7.26 (1H, m, H-7), 7.15 (1H, s, H-21), 7.13~7.05 (1H, m, H-6), 4.15 (1H, dd, $J = 11.9, 4.4$ Hz, H-15), 2.88 (2H, dd, $J = 7.6, 4.1$ Hz, H-19), 2.01 (2H, dt, $J = 8.8, 4.4$ Hz, H-13), 1.85 (1H, m, $J = 12.2, 3.8$ Hz, H-14), 1.68 (3H, m, $J = 11.8, 5.8$ Hz, H-14, 18), 1.06 (6H, d, $J = 10.6$ Hz, H-22, 23); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ : 138.3 (C-2), 120.71 (C-3), 124.3 (C-4), 119.4 (C-5), 122.9 (C-6), 126.1 (C-7), 111.6 (C-8), 142.0 (C-9), 115.2 (C-10), 148.9 (C-11), 40.7 (C-13), 29.6 (C-14), 76.0 (C-15), 55.5 (C-16), 81.2 (C-17), 26.5 (C-18), 135.8 (C-20), 111.5 (C-21), 21.4 (C-22), 11.1 (C-23)。通过与文献中报道的核磁数据比对^[13], 确定化合物 4 为 xiamycin B。

化合物 5 白色粉末; ESI-MS: m/z 269.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 4.03 (3H, s, H-15), 2.74 (1H, s, H-6), 2.71 (1H, s, H-6), 1.93 (3H, d, $J = 3.0$ Hz, H-13), 1.81 (3H, s, H-14), 1.71 (2H, t, $J = 7.1$ Hz, H-7), 1.57~1.28 (6H, m, H-8, 9), 1.17 (6H, s, H-11, 12); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ : 164.8 (C-1), 100.2 (C-2), 183.3 (C-3), 119.2 (C-4), 161.4 (C-5), 31.7 (C-6), 28.8 (C-7), 25.0 (C-8), 44.5 (C-9), 71.4 (C-10), 29.4 (C-11, 12), 10.3 (C-13), 7.2 (C-14), 56.5 (C-15)。通过与文献中报道的核磁数据比对^[14], 最终确定化合物 5 为 nocapyrone A。

化合物 6 黄色粉末; ESI-MS: m/z 1 159.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.72 (1H, d, $J = 10.3$ Hz, H-11), 5.44 (1H, s, H-21), 5.30 (1H, s, H-12), 5.19 (2H, t, $J = 10.6$ Hz, H-15), 5.15~5.09 (2H, m, H-1", H-19), 4.91 (1H, dd, $J = 9.6, 2.1$ Hz, H-C1), 4.78 (1H, d, $J = 4.4$ Hz, H-1'), 4.70 (1H, d, $J = 9.8$ Hz, H-1'''), 4.24~4.15 (5H, m, H-17, H-32, H-5', H-3'', H-5'''), 4.00 (3H, m, $J = 6.5, 4.2$ Hz, H-32, H-5'',

H-3') , 3.67 (4H, s, H-13, H-9''''), 3.47 (2H, d, $J=4.8$ Hz, H-9, H-20) , 3.41 (3H, s, H-7''') , 3.24 (3H, dd, $J=9.5, 3.2$ Hz, H-4', H-4'', H-4''''), 2.60 (1H, s, H-23) , 2.40~2.25 (4H, m, H-16, H-24, H-2') , 2.14 (1H, d, $J=2.9$ Hz, H-8) , 2.05 (2H, d, $J=3.2$ Hz, H-5, H-10) , 1.83 (1H, s, H-24) , 1.74~1.64 (3H, m, H-27) , 1.58 (5H, s, H-6, H-7, H-2''''), 1.40 (3H, s, H-31) , 1.32 (3H, s, H-30) , 1.25 (9H, t, $J=6.1$ Hz, H-33, H-6''', H-6') , 1.20 (6H, d, $J=5.8$ Hz, H-7''''', H-6'',) , 1.10 (6H, dd, $J=10.1, 6.4$ Hz, H-29, H-6''''), 0.63 (3H, d, $J=5.0$ Hz, H-28) ; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 167.3 (C-1) , 101.8 (C-2) , 206.5 (C-3) , 51.0 (C-4) , 42.9 (C-5) , 31.4 (C-6) , 41.3 (C-7) , 34.5 (C-8) , 84.3 (C-9) , 38.6 (C-10) , 126.0 (C-11) , 126.9 (C-12) , 53.2 (C-13) , 135.4 (C-14) , 124.0 (C-15) , 30.2 (C-16) , 78.7 (C-17) , 139.1 (C-18) , 118.2 (C-19) , 40.2 (C-20) , 120.7 (C-21) , 140.9 (C-22) , 28.3 (C-23) , 35.5 (C-24) , 83.4 (C-25) , 201.9 (C-26) , 15.3 (C-27) , 21.9 (C-28) , 14.3 (C-29) , 13.9 (C-30) , 15.2 (C-31) , 65.2 (C-32) , 20.5 (C-33) , 98.2 (C-1') , 29.4 (C-2') , 67.2 (C-3') , 71.5 (C-4') , 65.5 (C-5') , 18.1 (C-6') , 91.1 (C-1'') , 34.0 (C-2'') , 64.6 (C-3'') , 82.3 (C-4'') , 61.8 (C-5'') , 17.4 (C-6'') , 98.4 (C-1''') , 36.8 (C-2''') , 64.1 (C-3''') , 82.3 (C-4''') , 68.5 (C-5''') , 18.4 (C-6''') , 58.0 (C-7''') , 97.4 (C-1''''), 40.2 (C-2''''), 71.5 (C-3''''), 53.3 (C-4''''), 68.2 (C-5''''), 17.9 (C-6''''), 26.0 (C-7''''), 157.7 (C-8''''), 52.5 (C-9''''). 通过与文献中报道的核磁数据比对^[15], 确定其为 lobophorin 类螺环类化合物, 最后鉴定该化合物 lobophorin CR1。

化合物 1~6 的化学结构见图 1。

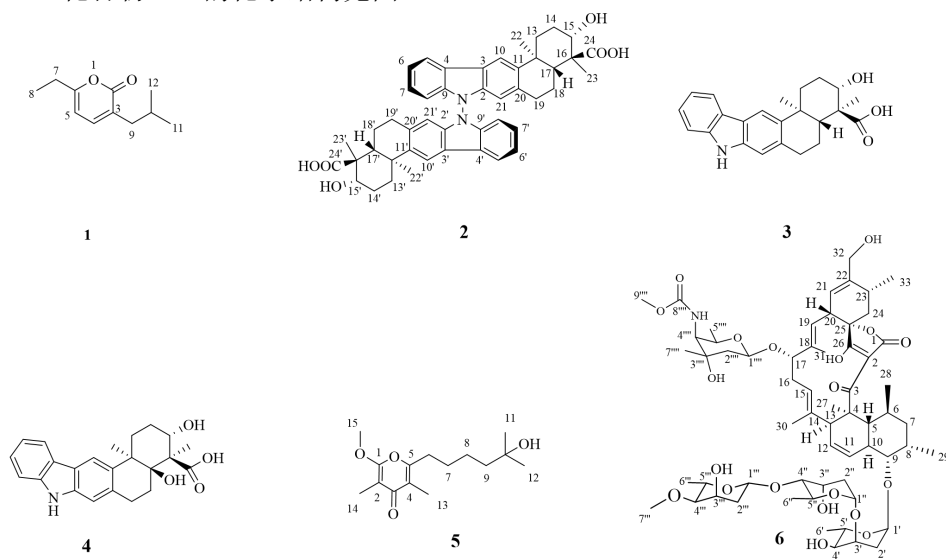


图 1 化合物 1~6 的化学结构

Fig.1 The chemical structures of compounds 1-6

2.2 化合物活性评价

通过抑菌活性测试发现,化合物 1 和 6 主要对藤黄微球菌和枯草芽孢杆菌有一定抑制活性,而化合物 2、3、4 对所有测试菌株都有一定抑菌活性。其中化合物 2 表现出较强的抑菌活性,其 MIC 值为 1.1~4.5 $\mu\text{g/mL}$ 。

表 1 化合物 1-6 对致病菌的抑制活性

Table 1 Antibacterial activities of compounds 1-6 against pathogenic bacteria

化合物 Compound	MIC ($\mu\text{g/mL}$)				
	藤黄微球菌 <i>Micrococcus luteus</i>	枯草芽孢杆菌 <i>Bacillus thuringiensis</i>	耐万古霉素 肠球菌 VRE	金黄色葡萄 球菌 <i>S. aureus</i>	耐甲氧西林金 黄色葡萄球菌 MRSA
1	26.7 \pm 9.2	26.7 \pm 9.2	>128	>128	>128
2	1.7 \pm 0.6	1.7 \pm 0.6	3.3 \pm 1.2	1.7 \pm 0.6	3.3 \pm 1.2
3	6.7 \pm 2.3	6.7 \pm 2.3	13.3 \pm 4.6	13.3 \pm 4.6	13.3 \pm 4.6
4	13.3 \pm 4.6	13.3 \pm 4.6	26.7 \pm 9.2	26.7 \pm 9.2	26.7 \pm 9.2
5	>128	>128	>128	>128	>128
6	3.3 \pm 1.2	3.3 \pm 1.2	>128	26.7 \pm 9.2	>128
亚胺培南 Imipenem	0.8 \pm 0.3	0.8 \pm 0.3	1.7 \pm 0.6	0.8 \pm 0.3	1.7 \pm 0.6

3 讨论与结论

在前期能发酵合成安莎类次生代谢产物的菌株 11695 中^[8],通过改变培养基,又从其 AM3 培养物的提取物中分离获得了 xiamycin、nocapyrone 和 lobophorin 类化合物。这进一步证实此菌株的潜能,也说明不同的培养条件对菌株次级代谢产物合成的巨大影响。Xiamycin 类化合物,具有多种生物活性,包括抗菌、抗癌和抗病毒活性等^[16],例如 xiamycin A 体外抗单纯疱疹病毒-1 (HSV-1) 的有效药物^[17],另外一些 xiamycin 类化合物还具有选择性抗 HIV 活性^[18]。Nocapyrone 类化合物则具有诱导小鼠 ST13 前脂肪细胞分化和脂联素生成的能力^[19]。本文分离得到的 nocapyrone A 是由异丁酸酯起始单元、两个醋酸酯和两个丙酸酯组成的聚酮,具有 γ -吡喃酮结构。Lobophorin 类生物碱则具有抗炎,抗菌等生物活性,例如 lobophorin CR1 具有抑制口腔癌细胞生长和诱导 Atf4 和 Chop 依赖的细胞死亡的活性^[15]。结合前期我们从这株菌中获得的安莎类次级代谢产物,表明海洋放线菌 11695 具有较大的潜

能。本文首次报道海洋放线菌 *Streptomyces* sp 11695 在 AM3 培养基中同时发酵生成 xiamycin, nocapyrone 和 lobophorin 类次级代谢产物。同时对其抑菌活性进行了考察,证实此菌株 AM3 培养发酵粗提物的活性主要来自于 xiamycin 类化合物,尤其是 xiamycin 的二聚体类化合物,其抑菌活性广泛且优良。

参考文献

- 1 Dai Y, Yang F, Lin HW. Research progress on secondary metabolites and pharmacological activities of polar actinomycetes[J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发), 2023, 35: 901-913.
- 2 Katz L, Baltz RH. Natural product discovery: past, present, and future[J]. J Ind Microbiol Biotechnol, 2016, 43: 155-176.
- 3 Wang J, Soisson SM, Young K, et al. Platensimycin is a selective FabF inhibitor with potent antibiotic properties[J]. Nature, 2006, 441: 358-361.
- 4 Wang J, Kodali S, Lee SH, et al. Discovery of platencin, a dual FabF and FabH inhibitor with *in vivo* antibiotic properties[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104: 7612-7616.
- 5 Singh SB, Occi J, Jayasuriya H, et al. Antibacterial evaluations of thiazomycin- a potent thiazolyl peptide antibiotic from *Amycolatopsis fastidiosa*[J]. J Antibiot, 2007, 60: 565-571.
- 6 Luo M, Ming Y, Wang L, et al. Local delivery of deep marine fungus-derived equisetin from polyvinylpyrrolidone (PVP) nanofibers for anti-MRSA activity[J]. Chem Eng J, 2018, 350: 157-163.
- 7 Luo M, Zang R, Wang X, et al. Natural hydroxamate-containing siderophore acremonpeptides A-D and an aluminum complex of acremonpeptide D from the marine-derived *Acremonium persicinum* SCSIO 115[J]. J Nat Prod, 2019, 82: 2594-2600.
- 8 Tu L, Shen S, Yan Z, et al. Discovery of olimycin E from *Streptomyces* sp. 11695[J]. Nat Prod Res, 2024. DOI: 10.1080/14786419.2024.2337131.
- 9 Zhang H, Saurav K, Yu Z, et al. α -Pyrone with diverse hydroxy substitutions from three marine-derived *Nocardiopsis* strains[J]. J Nat Prod, 2016, 79: 1610-1618.
- 10 Jin E, Li H, Liu Z, et al. Antibiotic dixiamycins from a cold-seep-derived *Streptomyces olivaceus*[J]. J Nat Prod, 2021, 84: 2606-2611.
- 11 Takada K, Kajiwara H, Imamura N. Oridamycins A and B, anti-saprolegnia parasitica indolosesquiterpenes isolated from *Streptomyces* sp. KS84[J]. J Nat Prod, 2010, 73: 698-701.
- 12 Zhang Q, Li H, Yu L, et al. Characterization of the flavoenzyme XiaK as an *N*-hydroxylase and implications in indolosesquiterpene diversification[J]. Chem Sci, 2017, 8: 5067-5077.

- 13 Ding L, Maier A, Fiebig HH, et al. A family of multicyclic indolosesquiterpenes from a bacterial endophyte[J]. *Org Biomol Chem*, 2011, 9:4029-4031.
- 14 Schneemann I, Ohlendorf B, Zinecker H, et al. Nocapyrones A-D, gamma-pyrones from a *Nocardiopsis* strain isolated from the marine sponge *Halichondria panicea*[J]. *J Nat Prod*, 2010, 73:1444-1447.
- 15 Cruz PG, Fribley AM, Miller JR, et al. Novel lobophorins inhibit oral cancer cell growth and induce *Atf4*- and *chop*-dependent cell death in murine fibroblasts[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2015, 6:877-881.
- 16 Chen LY, Wang XQ, Wang YM, et al. Genome mining of *Streptomyces xinghaiensis* NRRL B-24674(T) for the discovery of the gene cluster involved in anticomplement activities and detection of novel xiamycin analogs[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2018, 102:9549-9562.
- 17 Meng Z, Yu H, Li L, et al. Total synthesis and antiviral activity of indolosesquiterpenoids from the xiamycin and oridamycin families[J]. *Nat Commun*, 2015, 6:6096.
- 18 Ding L, Münch J, Goerls H, et al. Xiamycin, a pentacyclic indolosesquiterpene with selective anti-HIV activity from a bacterial mangrove endophyte[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20:6685-6687.
- 19 Kim Y, Ogura H, Akasaka K, et al. Nocapyrones: α - and γ -pyrones from a marine-derived *Nocardiopsis* sp.[J]. *Mar Drugs*, 2014, 12:4110-4125.

收稿日期: 2024-08-09 接受日期: xxxx-xx-xx

基金项目: 重庆市科委面上项目 (CSTB2022NSCQ-MSX0995); 国家自然科学基金面上项目 (32370083); 重庆市教委项目 (KJQN202301118)

*通信作者 E-mail: wangyqnn@cqut.edu.cn, lmh353083@126.com