

## 嗜盐放线菌资源及次生代谢产物研究进展

田守征<sup>1,2</sup> 刘凯<sup>2</sup> 徐丽华<sup>2</sup> 唐蜀昆<sup>2</sup> 赵立兴<sup>2\*</sup>

(1. 云南中医学院 云南 昆明 650500)

(2. 云南大学 省微生物研究所 教育部微生物多样性可持续利用重点实验室 云南 昆明 650091)

**摘要：**嗜盐放线菌是重要的极端微生物资源，因其独特的生长环境、生理机制而备受关注。本文对嗜盐放线菌的定义、生物多样性及次生代谢产物的研究进展进行综述。结合我国嗜盐放线菌的研究现状，分析尚存在的问题及其发展前景。

**关键词：**嗜盐放线菌，物种资源，次生代谢产物

## Advances in bioresources and secondary metabolites of halophilic actinobacteria

TIAN Shou-Zheng<sup>1,2</sup> LIU Kai<sup>2</sup> XU Li-Hua<sup>2</sup> TANG Shu-Kun<sup>2</sup> ZHAO Li-Xing<sup>2\*</sup>

(1. Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming, Yunnan 650500, China)

(2. Key Laboratory of Microbial Diversity in Southwest China, Ministry of Education and Laboratory for Conservation and Utilization of Bio-Resources, Yunnan Institute of Microbiology, Yunnan University, Kunming, Yunnan 650091, China)

**Abstract:** Halophilic actinobacteria are a group of important extremophiles and have been attracting more and more research interests because of their unique habitats and physiological mechanisms. The conception of halophilic actinobacteria, biodiversity, and their secondary metabolites were reviewed in this paper. Furthermore, the existing questions and development prospects were analyzed based on the current status of halophilic actinobacteria in China.

**Keywords:** Halophilic actinomycetes, Bioresources, Secondary metabolites

新物种作为发现新药先导化合物一个非常好的来源，近年来吸引越来越多的研究者投入到极端环境新物种资源的开发和利用上。嗜盐放线菌是一类重要的极端微生物资源，海洋和盐碱土等特殊生境是其主要生境。从理论上讲，嗜盐放线菌应该具

有特殊的生理机制以适应其极端生境，并可能产生新颖的化合物。因此，近年来嗜盐放线菌成为放线菌研究领域的热点之一。本文从新物种资源发掘、新化合物发现的角度，对近年来的嗜盐放线菌研究进展做一综述和展望。

基金项目：国家自然科学基金项目(No. U0932601, 21062028)；教育部留学回国人员科研启动基金项目(第 39 批)

\*通讯作者：Tel：86-871-65033539；✉：zlx70@163.com

收稿日期：2013-11-05；接受日期：2014-01-16；优先数字出版日期(www.cnki.net)：2014-02-20

## 1 嗜盐放线菌的定义

嗜盐放线菌是一类最适生长需要一定的盐浓度环境,主要栖居于海洋、盐碱地、晒盐场、咸水湖、人工盐场、腌渍食品等高盐环境的微生物。嗜盐放线菌按照其分离样品的来源,主要分为海洋源嗜盐放线菌和陆源嗜盐放线菌。嗜盐放线菌类型的划分方法多样,大都是以放线菌最适生长所需的 NaCl 浓度进行划分,目前被广泛接受的是 Kushner<sup>[1]</sup>提出的划分标准,张永光等<sup>[2]</sup>2002 年综述嗜盐放线菌研究进展时,也引用了此标准。

然而,自然条件下的盐碱土、盐湖、海水等高盐生境中,所含盐类成分复杂,浓度各异,NaCl 仅是其中的一种。对中国新疆和内蒙古两地的 478 个盐湖卤水分析结果表明,含量较高的阳离子顺序为  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ <sup>[3]</sup>。因此,仅以 NaCl 的耐受性来进行类型的划分,对嗜盐放线菌的认识是不全面的,我们建议对  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Ca}^{2+}$  等离子的专嗜性或兼嗜性研究同步进行,以期提出更为合理的划分方法。

## 2 嗜盐放线菌生物多样性的研究概况

本文利用 SciFinder、Pubmed 和 LPSN (List of prokaryotic names with standing in nomenclature) 检索工具,检索到截止 2013 年 7 月共有的 2 792 条相关结果中,已正式发表嗜盐放线菌新物种 150 株(表 1),以是否在 International Journal of Systematic And Evolutionary Microbiology (IJSEM) 杂志发表或二次有效出版为标准,其中 8 株为未有效发表的物种。

尽管人们很早就认识到微生物可以在高浓度的盐环境下生存,但直到 1975 年才发现第一株嗜盐放线菌,此后很长一段时间,由于分离技术落后和人们对嗜盐放线菌的认识不足等原因,嗜盐放线菌资源研究几乎处于停滞状态,直到 2002 年,嗜盐放线菌的研究成为了新热点,物种资源得以快速积累(图 1)。已描述的 150 株嗜盐放线菌分属于 49

个属,*Nocardiopsis* 菌属最多,占到了 13%,其次是 *Actinopolyspora*、*Nesterenkonia*、*Arthrobacter* 等菌属(图 2)。这些菌株主要来源于盐碱土及盐场,海洋、盐湖作为地球上主要的盐环境,从中分离的嗜盐放线菌占据了一定的比例(图 3)。沙漠土壤、盐生植物、热泉、动物粪便和大气中也发现了嗜盐放线菌,从南极低温环境中发现并报道了 4 株嗜盐放线菌,有 3 株属于 *Arthrobacter*; 还有 2 株嗜盐放线菌(*Actinopolyspora halophila* 和 *Yimella lutea*) 最初是被作为实验室污染物而发现的。嗜盐放线菌新物种的描述主要发表在 IJSEM (79%), Antonie Van Leeuwenhoek 次之,Extremophiles、Systematic and Applied Microbiology、African Journal of Microbiology Research 等也有少量报道。全球涉及嗜盐放线菌物种资源研究的单位有 58 家,33% 的嗜盐放线菌资源为云南大学微生物研究所教育部微生物多样性可持续利用重点实验室(YIM)所发现,其后依次是 Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology (KRIBB)、中国科学院南海海洋研究所中国科学院海洋生物资源可持续利用重点实验室、吉首大学(武陵山区)植物资源保护与利用湖南省高校重点实验室、塔里木大学和 Laboratoire de Biologie des Systèmes Microbiens (LBSM)五所科研单位占据了前六位。值得注意的是,嗜盐放线菌生物多样性的研究成果中中国占 56% (图 4)。

近年来,嗜盐放线菌资源的研究虽然取得了一定的进展,但很多问题仍然存在。在分离方面仍然主要以添加 NaCl 的培养基作为选择性培养基,忽视了专嗜  $\text{K}^+$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Ca}^{2+}$  等离子的情况,这就意味着自然环境中可能存在着更多的嗜盐放线菌不为我们所认识,嗜盐放线菌巨大的资源库还有待我们去发掘。另一方面,许多研究者在利用免培养的方法对海洋和高盐陆地环境中放线菌进行研究时,探测到大量的类群存在,但用纯培养的方法所能得到的类群却很少,这无疑给我们目前的放线菌分离方法提出了巨大的挑战。

表 1 已发表的嗜盐放线菌  
Table 1 Halophilic actinobacteria published in literatures

Isolates assigned to halophilic actinomycetes			
<i>Actibacterium mucosum</i>	<i>Haloactinospora alba</i>	<i>Nocardiopsis gilva</i>	<i>Saccharomonospora paurometabolica</i>
<i>Actinopolyspora alba</i>	<i>Haloglycomyces albus</i>	<i>Nocardiopsis rosea</i>	<i>Saccharomonospora saliphila</i>
<i>Actinopolyspora gyptensis</i>	<i>Haloacinobacterium album</i>	<i>Nocardiopsis rhodophaea</i>	<i>Salinactinospora qingdaonensis</i>
<i>Actinopolyspora erythraea</i>	<i>Isoptericola halotolerans</i>	<i>Nocardiopsis chromatogenes</i>	<i>Salinisphaera halophila</i>
<i>Actinopolyspora algeriensis</i>	<i>Kocuria halotolerans</i>	<i>Nocardiopsis baichengensis</i>	<i>Salinisphaera japonica</i>
<i>Actinopolyspora halophila</i>	<i>Kocuria aegyptia</i>	<i>Nocardiopsis compostus</i>	<i>Salinisphaera shabanensis</i>
<i>Actinopolyspora iraqiensis</i>	<i>Kocuria marina</i>	<i>Nocardiopsis halophila</i>	<i>Salinispora arenicola</i>
<i>Actinopolyspora lacussalsi</i>	<i>Leucobacter chromiireducens</i>	<i>Nocardiopsis halotolerans</i>	<i>Salinispora tropica</i>
<i>Actinopolyspora mzabensis</i>	<i>Leucobacter aridicollis</i>	<i>Nocardiopsis kunsanensis</i>	<i>Serinicoccus profundus</i>
<i>Actinopolyspora mortivallis</i>	<i>Marinobacter hydrocarbonoclasticus</i>	<i>Nocardiopsis litoralis</i>	<i>Serinicoccus marinus</i>
<i>Actinopolyspora xinjiangensis</i>	<i>Marinobacter maritimus</i>	<i>Nocardiopsis quinghaiensis</i>	<i>Spinactinospora alkalitolerans</i>
<i>Actinopolyspora righensis</i>	<i>Marinobacter guineae</i>	<i>Nocardiopsis salina</i>	<i>Streptomyces avermectinus</i>
<i>Actinopolyspora saharensis</i>	<i>Marinobacter antarcticus</i>	<i>Nocardiopsis terrae</i>	<i>Streptomyces oceani</i>
<i>Amycolatopsis cihanbeyliensis</i>	<i>Marinactinospora thermotolerans</i>	<i>Nocardiopsis xinjiangensis</i>	<i>Streptomyces pharmamarensis</i>
<i>Amycolatopsis halophila</i>	<i>Microbacterium halotolerans</i>	<i>Nocardiopsis sinuspersici</i>	<i>Streptomyces albiacialis</i>
<i>Amycolatopsis salitolerans</i>	<i>Microbacterium mitrae</i>	<i>Nocardiopsis arvandica</i>	<i>Streptomyces chilikensis</i>
<i>Amycolatopsis marina</i>	<i>Microbacterium sediminis</i>	<i>Nocardiopsis flavescens</i>	<i>Streptomyces radiopugnans</i>
<i>Alcanivorax diesllei</i>	<i>Melghirimyces algeriensis</i>	<i>Nocardiopsis coralliicola</i>	<i>Streptomyces tritolerans</i>
<i>Arthrobacter cryotolerans</i>	<i>Meghirimyces thermohalophilus</i>	<i>Prauserella marina</i>	<i>Streptomonospora alba</i>
<i>Arthrobacter livingstonensis</i>	<i>Myceligeners halotolerans</i>	<i>Prauserella salsuginis</i>	<i>Streptomonospora amylolytica</i>
<i>Arthrobacter psychrochitiniphilus</i>	<i>Myceligeners salitolerans</i>	<i>Prauserella flava</i>	<i>Streptomonospora flavalba</i>
<i>Arthrobacter halodurans</i>	<i>Nesterenkonia aethiopica</i>	<i>Prauserella aidingensis</i>	<i>Streptomonospora halophila</i>
<i>Arthrobacter stackebrandtii</i>	<i>Nesterenkonia alba</i>	<i>Prauserella sediminis</i>	<i>Streptomonospora salina</i>
<i>Arthrobacter psycrophenicus</i>	<i>Nesterenkonia halobia</i>	<i>Prauserella halophila</i>	<i>Sciscionella marina</i>
<i>Arthrobacter alpinus</i>	<i>Nesterenkonia halophila</i>	<i>Prauserella alba</i>	<i>Verrucosipora maris</i>
<i>Arthrobacter gangotriensis</i>	<i>Nesterenkonia halotolerans</i>	<i>Pseudomonas pohangensis</i>	<i>Verrucosipora fiedleri</i>
<i>Bogoriella caseilytica</i>	<i>Nesterenkonia xinjiangensis</i>	<i>Pseudomonas halophila</i>	<i>Verrucosipora lutea</i>
<i>Brachybacterium saurashtrense</i>	<i>Nesterenkonia jeotgali</i>	<i>Pseudonocardia ammonioxydans</i>	<i>Verrucosipora sediminis</i>
<i>Cellulomonas bogoriensis</i>	<i>Nesterenkonia lacusekhoensis</i>	<i>Pseudonocardia antitumoralis</i>	<i>Yania halotolerans</i>
<i>Corynebacterium humireducens</i>	<i>Nesterenkonia lutea</i>	<i>Pseudonocardia endophytica</i>	<i>Yimella lutea</i>
<i>Corynebacterium maris</i>	<i>Nesterenkonia sandarakina</i>	<i>Pseudonocardia kongjuensis</i>	<i>Yaniella soli</i>
<i>Corynebacterium halotolerans</i>	<i>Nesterenkonia suensis</i>	<i>Rubrobacter xylanophilus</i>	<i>Yuhushiella deserti</i>
<i>Demequina aestuarii</i>	<i>Nocardioides daedukensis</i>	<i>Rubrobacter taiwanensis</i>	<i>Zhihengliuella halotolerans</i>
<i>Geodermatophilus africanus</i>	<i>Nocardioides salarius</i>	<i>Saccharopolyspora dendranthema</i>	<i>Zhihengliuella aestuarii</i>
<i>Georgenia halotolerans</i>	<i>Nocardioides halotolerans</i>	<i>Saccharopolyspora halophila</i>	<i>Zhihengliuella alba</i>
<i>Glycomyces halotolerans</i>	<i>Nocardioides marinus</i>	<i>Saccharopolyspora lacisalsi</i>	<i>Zhihengliuella salsuginis</i>
<i>Haloactinopolyspora alba</i>	<i>Nocardiopsis alba</i>	<i>Saccharopolyspora qijiaojiangensis</i>	
<i>Haloethinotrix alba</i>	<i>Nocardiopsis arabia</i>	<i>Saccharomonospora halophila</i>	

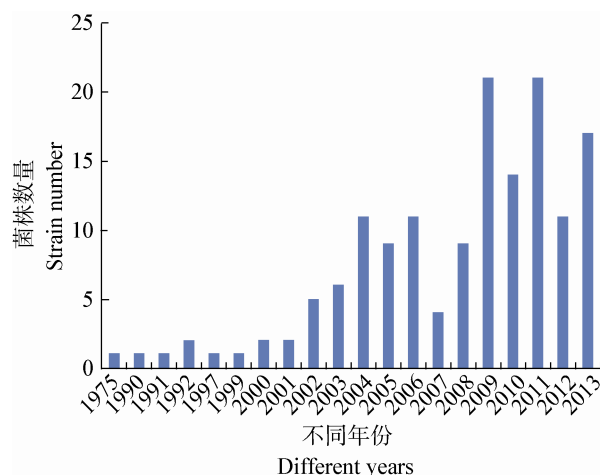


图1 每年发表嗜盐放线菌数量

Figure 1 Actinobacteria published annually

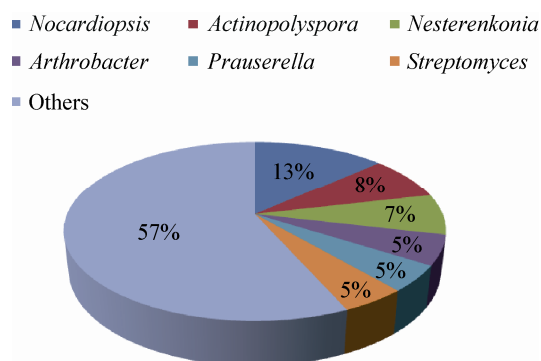


图2 嗜盐放线菌多样性

Figure 2 Diversity of halophilic actinobacteria

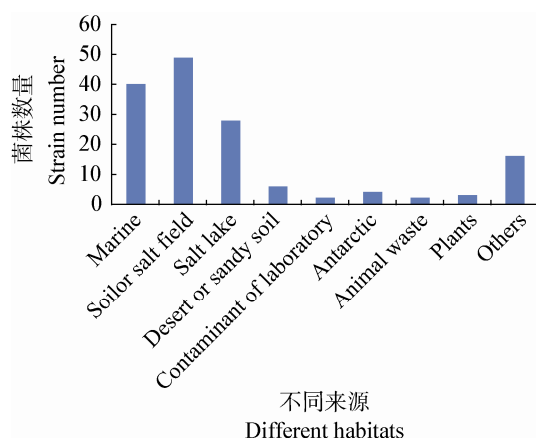


图3 生境与嗜盐放线菌

Figure 3 Bioniches and halophilic actinobacteria

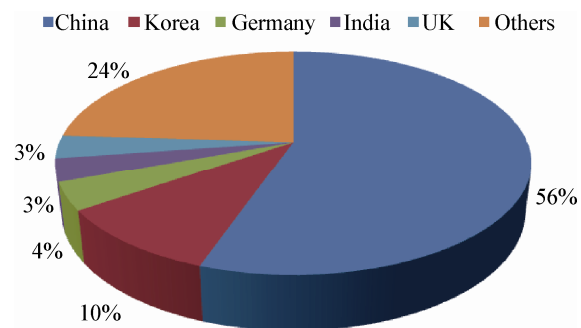


图4 嗜盐放线菌研究的主要国家

Figure 4 Research contributors for halophilic actinobacteria

### 3 嗜盐放线菌次生代谢产物

统计表明<sup>[4]</sup>,相当数量的天然产物药物或先导物质是由微生物或者微生物作用产生的。放线菌作为具有重要经济和生物技术开发价值的原核微生物<sup>[5]</sup>,能够产生很多结构新颖、活性多样的次生代谢产物<sup>[6]</sup>。作为一种特殊生境微生物,嗜盐放线菌活性次生代谢产物的开发虽少,但研究结果已显示出了足够大的潜力<sup>[7]</sup>;另外,普通环境微生物产生的已知化合物被重复发现,迫使许多科学家把嗜盐放线菌作为新的研究领域<sup>[8]</sup>。嗜盐放线菌的活性多样、结构新颖次生代谢产物,成为了新药开发研究的新资源。

#### 3.1 海洋源嗜盐放线菌次生代谢产物

目前药物开发仍然离不开结构新颖多样的天然产物,新的物种资源是新天然产物的一个重要来源;丰富的海洋环境孕育着大量放线菌资源,其产生的结构新颖、活性多样的新化合物为新药开发带来了新的希望<sup>[9]</sup>。

1972年 Okazaki 等<sup>[10]</sup>从海洋分离到一株产生抗生素的放线菌,揭开了海洋放线菌抗生素研究的序幕。随后,众多抗生素从海洋放线菌中分离得到<sup>[11-16]</sup>。Hamed 等<sup>[7]</sup>2013年对此进行了较为全面的综述。

海洋作为一个高盐环境,海洋放线菌产生众多的活性次生代谢产物,但海洋放线菌并不都是嗜盐的。已发表的海洋嗜盐放线菌不到40个物种,且

对其活性次生代谢产物研究工作较少(图 5)。Wang 等<sup>[17]</sup>从一株深海放线菌新属 *Marinactinospora thermotolerans* 中分离得到 3 个  $\gamma$ -吡喃酮类化合物 Marinactinones A-C, 分别对 SW1990、HepG2 和 SMCC-7721 细胞展现出中等细胞毒活性, 此后又从该菌产物中得到 4 个新  $\beta$ -咔啉生物碱 Marinacarbolines A-D、2 个吡啶生物碱 13-*N*-demethyl-methylpendolmycin 和 Methylpendolmycin-14-O- $\alpha$ -glucoside<sup>[18]</sup>、一个已知核酸抗生素 A201A<sup>[19]</sup>、一个聚噻唑环肽 Marthiapeptide A<sup>[20]</sup>和其它多类已知化合物, 其中 Marinacarbolines A-D、13-*N*-demethyl-methylpendolmycin 和 Methylpendolmycin-14-O- $\alpha$ -glucoside 具有杀疟原虫 *Plasmodium falciparum* 3D7 和 Dd2 活性, 核酸抗生素 A201A 和

Marthiapeptide A 对革兰氏阳性细菌具有好的抗性, 除此之外, Marthiapeptide A 对多种人肿瘤细胞显示抑制活性。从不同海域分离到的嗜盐放线菌 *Salinispora arenicola* 活性代谢产物丰富, 先后分离到鸟氨酸脱氢酶抑制剂 Saliniketals A 和 B<sup>[21]</sup>、26 元环内酯 Arenicolides A-C<sup>[22]</sup>、NFKB 抑制因子 Arenamides A-C<sup>[23]</sup>、抗肺癌细胞 A549 细胞毒 Salinisporamycin<sup>[24]</sup>以及具有抗耐利福平和甲氧西林金黄色葡萄球菌物质 Arenimycin<sup>[25]</sup>。从海洋放线菌 *Salinispora tropica* 产物中发现了 20S 蛋白酶抑制剂 Salinosporamide A-J<sup>[26-27]</sup>。Liu 等<sup>[28]</sup>从嗜盐放线菌新属菌种 *Streptimonospora salina* 中发现了 3 个 phenoxazinone 类抗生素 2-Amino-3H-phenoxazin-3-one、2-Methylamino-3H-phenoxazin-3-one、

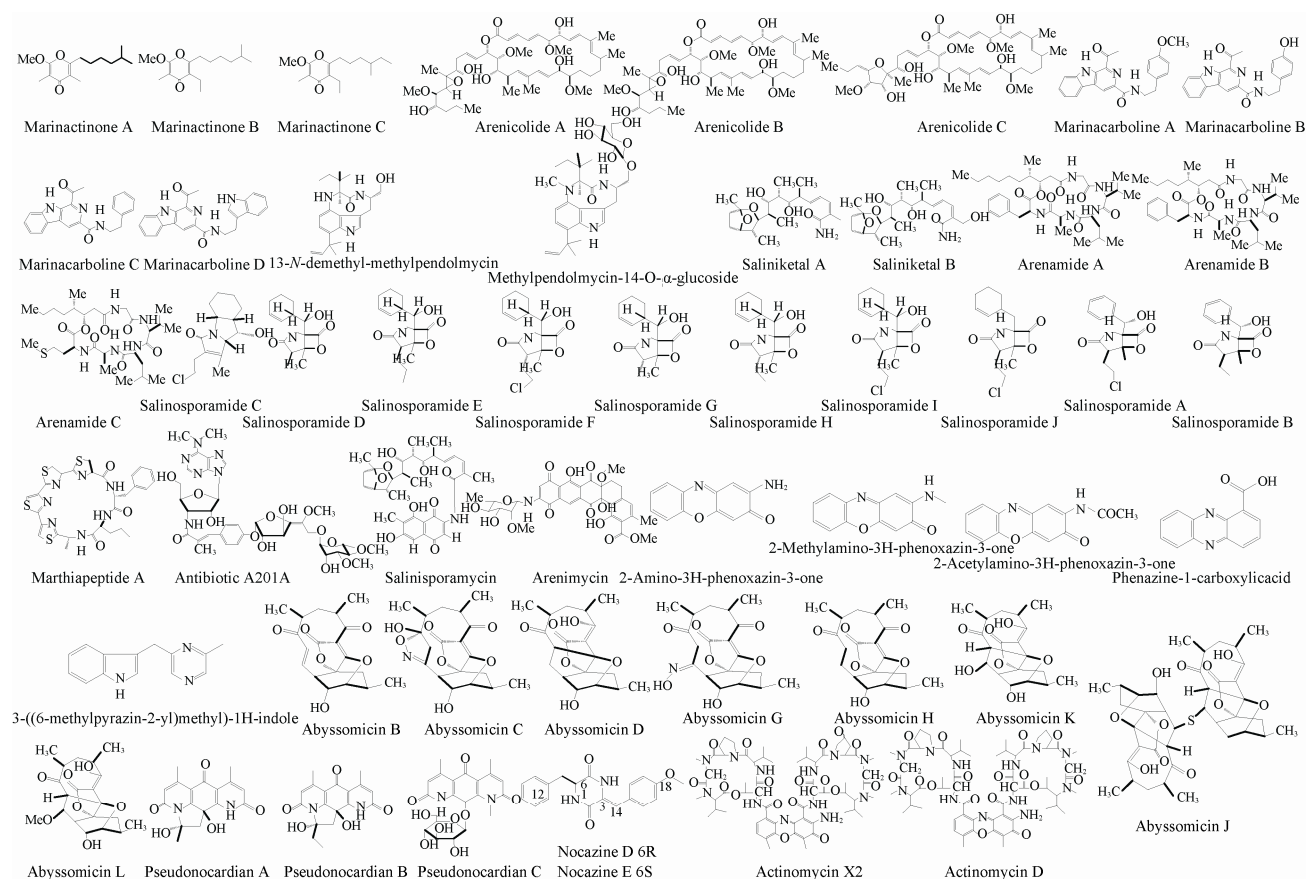


图 5 海洋源嗜盐放线菌部分活性代谢产物

Figure 5 Bioactive metabolites (part) from marine halophilic actinobacteria

2-Acetylamino-3H-phenoxazin-3-one 和一个新的吩嗪类抗生素 Phenazine-1-carboxylic acid, 肾癌细胞株 ACHN 的  $IC_{50}$  分别为 35.4、12.4、65.4 和 82.9  $\mu\text{mol/L}$ 。分离自深海的放线菌 *Serinicoccus profundus* 产生一个新的吡啶生物碱, 对 *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 有弱抗性<sup>[29]</sup>。从 *Verrucospora maris* 的发酵产物中发现一系列活性多样化合物 abyssomicins<sup>[30-32]</sup>; Wang 等<sup>[33]</sup>发现海洋疣孢菌 *Verrucospora maris* MS100128 的发酵提取物具有抗牛型结核分支杆菌 *Mycobacterium bovis* 减毒株 Bacillus Calmette-Guérin (BGG) 活性, 获得了 3 个新化合物 Abyssomicin J、K、L, 其中 Abyssomicin J 为首次发现的含硫原子二聚体结构, 并显示出良好的抗 BCG 活性, MIC 值为 3.125 mg/L。Zhang 等<sup>[34]</sup>在对 *Nocardiosis alba* SCSIO 03039 进行发酵研究, 得到 Nocazine D 和 Nocazine E 的内消旋混合物, 具有弱的抗肿瘤 SF-268、MCF-7 和 NCIH460 活性。从深海沉积物中分离的 *Pseudonocardia antitumoralis* 产生化合物 Pseudonocardians A-C, 具有较强的体外抗 SF-268、MCF-7 和 NCI-H460 活性及多种抑菌活性<sup>[35]</sup>。Chen 等<sup>[36]</sup>对 *Streptomyces*

*avermectinus* MS449 进行深入发酵研究, 获得了 2 个具有较强抗结核活性的化合物 Actinomycin X2 和 Actinomycin D。除此之外, 多种活性酶被从海洋嗜盐放线菌中分离得到<sup>[37-41]</sup>。

### 3.2 陆源嗜盐放线菌次生代谢产物

相对于海洋嗜盐放线菌而言, 陆源嗜盐线菌的研究开展较少。我们课题组及合作者基于本实验室嗜盐放线菌资源开展了一些研究工作, 并取得了一些进展。

Erythronolides H 与 I<sup>[42]</sup>和 Actinopolysporins A-C<sup>[43]</sup>是盐湖土嗜盐放线菌 *Actinopolyspora erythraea* 产生的新颖结构物质。Erythronolides H 的 C-14 有羟基及 C-6/C-18 的环氧化结构, Erythronolide I 是一螺酮缩醇, 这些结构增加了红霉素类物质的结构多样性; Actinopolysporins A-C 则是 3 个新发现的链状聚酮物质。从同一株菌中发现的已知抗生素 Tubercidin 对程序性细胞凋亡蛋白 4 (Pcd4) 具有显著抑制作用<sup>[43]</sup>(图 6)。

本研究组在对盐湖土中获得的嗜盐放线菌 *Nocardiosis gilva* 进行研究时发现了 2 个新的三联苯类物质(6'-Hydroxy-4,2',3',4''-tetramethoxy-p-

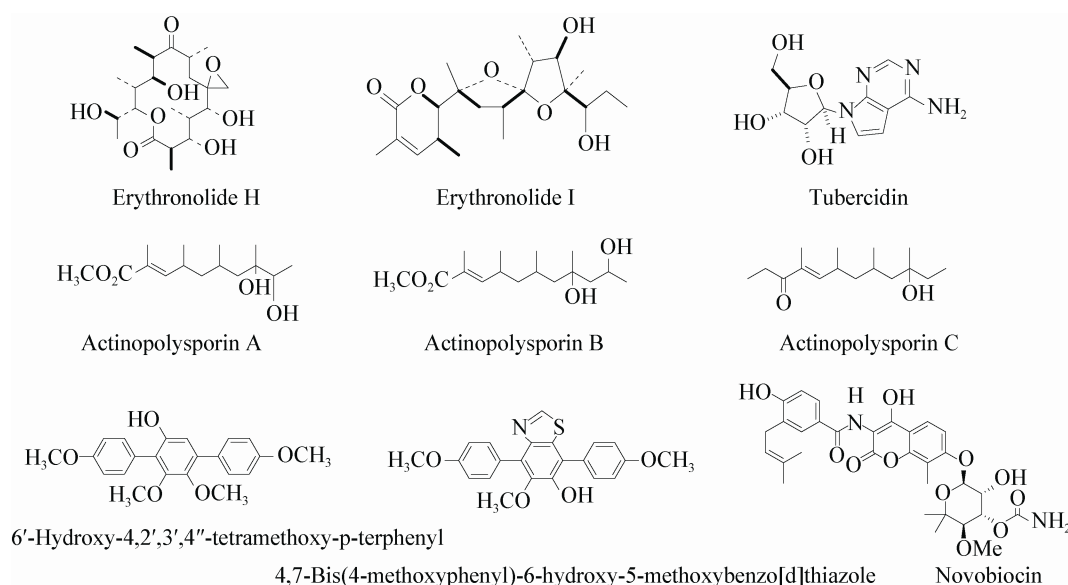


图 6 陆源嗜盐放线菌部分活性代谢产物

Figure 6 Bioactive metabolites (part) from terrestrial halophilic actinobacteria

terphenyl 和 4,7-Bis(4-methoxyphenyl)-6-hydroxy-5-methoxybenzo[d]thiazole)和 13 个已知化合物,其中包括抗生素新生霉素<sup>[44]</sup>。两个三联苯化合物对粮谷类作物赤霉病的主要致病菌 *Fusarium avenaceum*、*Fusarium graminearum* 和 *Fusarium culmorum* 显示出不同的抗菌活性。1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(DPPH)自由基清除试验发现了抗生素新生霉素具有显著地抗氧化活性,第一次从 *Streptomyces* 属外的放线菌中发现新生霉素<sup>[44]</sup>。

#### 4 嗜盐放线菌研究进展

嗜盐放线菌的研究进展呈现出 2 个明显的特点:海洋源的放线菌多样性与活性代谢产物研究比较深入,研究单位也比较多;陆源嗜盐放线菌研究目前还多集中于物种的多样性,而代谢产物,尤其是次生代谢产物研究进展比较缓慢,成果报道也较少。

我国对嗜盐放线菌的研究自 1983 年周培瑾等<sup>[45]</sup>发现亚嗜盐链霉菌开始,经过 30 余年的努力,已达到了国际领先水平。海洋放线菌的研究主要集中在近海或潮间带等沉积物、水生生物的共生放线菌,深海环境则报道较少。我国盐碱土分布广泛,而陆生嗜盐放线菌的研究大多集中在西北部地区盐碱环境,东北、内蒙等盐碱环境嗜盐放线菌资源还缺少全面系统的研究。云南大学云南省微生物研究所在对我国青海、新疆、云南等地的嗜盐放线菌研究时,实现了分离方法的突破<sup>[46-47]</sup>,发现嗜盐放线菌新属 6 个。中国科学院南海海洋研究所通过对经典放线菌培养基的改良与设计,分离出大量的放线菌类群,通过初步鉴定至少发现了 7 亚目、13 科、28 属的放线菌,共 123 种,包括 2 个新属,显示出我国南海热带海域放线菌资源丰富,值得深入开发研究<sup>[48]</sup>。除此之外,中国科学院微生物研究所陈彩霞、王倩等在海洋源嗜盐放线菌研究领域也取得了一定的成就<sup>[33,36]</sup>。海洋放线菌活性代谢产物研究开展得比较深入,研究团队也比较多,而陆源嗜盐放线菌活性产物的研究较少,除上文提到的红霉素类似物、三联苯衍生物等新物质外,嗜盐放

线菌还能产生杀结核菌素、新生霉素等抗生素物质,也是发现微生物药物的一个途径,需要进一步投入力量进行深入研究。

#### 5 存在的问题与展望

目前我国嗜盐放线菌研究虽然取得了一定的成绩,但仍然存在很多问题,主要有 3 点:(1) 海洋样品采集难度大,限制了科研单位的参与程度。(2) 对嗜盐放线菌的生理学特性研究滞后,因此严重制约着资源的发掘与后期的应用开发研究。(3) 代谢产物研究薄弱,未建立有效的菌株发酵方法,发酵产物不稳定,重复性差。国家科技重大专项“重大新药创制”和 2011 年科技部《“十二五”生物技术的发展规划》均将生物医药作为重点,显示了国家对新药开发的重大战略需求。可以预见,随着国家研究经费投入的增加、科研工作者的不断努力,嗜盐放线菌新资源、新颖活性次生代谢产物将会不断被发现和利用,为生物医药的发展提供丰富的生物资源和更多结构新颖、活性多样的先导化合物。

#### 参 考 文 献

- [1] Kushner DJ. Microbial life in extreme environments[M]. London: Academic Press, 1978: 317-368.
- [2] 张永光,李文均,姜成林,等. 嗜盐放线菌的研究进展[J]. 微生物学杂志, 2002, 22(4): 45-48.
- [3] 唐蜀昆,李文均,张永光,等. 嗜盐放线菌生物学特性初步研究[J]. 微生物学通报, 2003, 30(4): 15-18.
- [4] Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010[J]. Journal of Natural Products, 2012, 75(3): 311-335.
- [5] Lam KS. Discovery of novel metabolites from marine actinomycetes[J]. Current Opinion in Microbiology, 2006, 9(3): 245-251.
- [6] Demain AL, Sanchez S. Microbial drug discovery: 80 years of progress[J]. The Journal of Antibiotics, 2009, 62(1): 5-16.
- [7] Hamed J, Mohammadipanah F, Ventosa A. Systematic and biotechnological aspects of halophilic and halotolerant actinomycetes[J]. Extremophiles, 2013, 17(1): 1-13.
- [8] Bull AT, Ward AC, Goodfellow M. Search and discovery strategies for biotechnology: the paradigm shift[J]. Microbiology and Molecular Biology Reviews, 2000, 64(3): 573-606.



- [9] Goodfellow M, Fiedler HP. A guide to successful bioprospecting: informed by actinobacterial systematic[J]. *Antonie van Leeuwenhoek*, 2010, 98(2): 119-142.
- [10] Okazaki T, Okami Y. Studies on marine microorganisms. II. actinomycetes in sagami bay and their antibiotic substances[J]. *The Journal of Antibiotics*, 1972, 25(8): 461-466.
- [11] Maskey RP, Li FC, Qin S, et al. Chandrananimycins A-C: production of novel anticancer antibiotics from a marine *Actinomadura* sp. isolate M048 by variation of medium composition and growth conditions[J]. *The Journal of Antibiotics*, 2003, 56(7): 622-629.
- [12] Charan RD, Schlingmann G, Janso J, et al. Diazepinomycin, a new antimicrobial alkaloid from a marine *Micromonospora* sp.[J]. *Journal of Natural Products*, 2004, 67(8): 1431-1433.
- [13] Li FC, Maskey RP, Qin S, et al. Chinikomycins A and B: isolation, structure elucidation, and biological activity of novel antibiotics from a marine *Streptomyces* sp. Isolate M045[J]. *Journal of Natural Products*, 2005, 68(3): 349-353.
- [14] Lombo F, Velasco A, Castro A, et al. Deciphering the biosynthesis of the antitumor thiocoraline from a marine actinomycete and its expression in two *Streptomyces* species[J]. *ChemBioChem*, 2006, 7(2): 366-376.
- [15] Murphy BT, Narender T, Kauffman CA, et al. Saliniquinones A-F, new members of the highly cytotoxic anthraquinone- $\gamma$ -pyrones from the marine actinomycete *Salinispora arenicola*[J]. *Australian Journal of Chemistry*, 2010, 63(6): 929-934.
- [16] Mahyudin NA, Blunt JW, Cole ALJ, et al. The isolation of a new S-methyl benzothioate compound from a marine-derived *Streptomyces* sp.[J]. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2012, article ID 894708. DOI: 10.1155/2012/894708.
- [17] Wang FZ, Tian XP, Huang CG, et al. Marinactinones A-C, new  $\gamma$ -pyrones from marine actinomycete *Marinactinospora thermotolerans* SCSIO 00606[J]. *The Journal of Antibiotics*, 2011, 64(2): 189-192.
- [18] Huang HB, Yao YL, He ZX, et al. Antimalarial  $\beta$ -Carboline and Indolactam Alkaloids from *Marinactinospora thermotolerans*, a Deep Sea Isolate[J]. *Journal of Natural Products*, 2011, 74(10): 2122-2127.
- [19] Zhu QH, Li J, Ma JY, et al. Discovery and engineered overproduction of antimicrobial nucleoside antibiotic A201A from the deep-sea marine actinomycete *Marinactinospora thermotolerans* SCSIO 00652[J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2012, 56(1): 110-114.
- [20] Zhou X, Huang HB, Chen YC, et al. Marthiapeptide A, an anti-infective and cytotoxic polythiazole cyclopeptide from a 60 L scale fermentation of the deep sea-derived *Marinactinospora thermotolerans* SCSIO 00652[J]. *Journal of Natural Products*, 2012, 75(12): 2251-2255.
- [21] Williams PG, Asolkar RN, Kondratyuk T, et al. Saliniketals A and B, bicyclic polyketides from the marine actinomycete *Salinispora arenicola*[J]. *Journal of Natural Products*, 2007a, 70(1): 83-88.
- [22] Williams PG, Miller ED, Asolkar RN, et al. Arenicolides A-C, 26-membered ring macrolides from the marine actinomycete *Salinispora arenicola*[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2007b, 72(14): 5025-5034.
- [23] Asolkar RN, Freel KC, Jensen PR, et al. Arenamides A-C, cytotoxic NF $\kappa$ B inhibitors from the marine actinomycete *Salinispora arenicola*[J]. *Journal of Natural Products*, 2009, 72(3): 396-402.
- [24] Matsuda S, Adachi K, Matsuo Y, et al. Salinisporamycin, a novel metabolite from *Salinispora arenicola*[J]. *The Journal of Antibiotics*, 2009, 62(9): 519-526.
- [25] Asolkar RN, Kirkland TN, Jensen PR, et al. Arenimycin, an antibiotic effective against rifampin- and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from the marine actinomycete *Salinispora arenicola*[J]. *The Journal of Antibiotics*, 2010, 63(1): 37-39.
- [26] Williams PG, Buchanan GO, Feling RH, et al. New cytotoxic Salinosporamides from the marine actinomycete *Salinispora tropica*[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2005, 70(16): 6196-6203.
- [27] Reed KA, Manam RR, Mitchell SS, et al. Salinosporamides D-J from the marine actinomycete *Salinispora tropica*, Bromosalinosporamide, and Thioester derivatives are potent inhibitors of the 20S proteasome[J]. *Journal of Natural Products*, 2007, 70(2): 269-276.
- [28] Liu WH, Li MG, Li YQ, et al. Cytotoxic metabolites of *Streptimonospora salina*[J]. *Chemistry of Natural Compounds*, 2008, 44(4): 503-505.
- [29] Yang XW, Zhang GY, Ying JX, et al. Isolation, characterization, and bioactivity evaluation of 3-((6-methylpyrazin-2-yl)methyl)-1H-indole, a new alkaloid from a deep-sea-derived actinomycete *Serinicoccus profundus* sp. nov.[J]. *Marine Drugs*, 2013, 11(1): 33-39.
- [30] Riedlinger J, Reicke A, Zahner H, et al. Abyssomicins, inhibitors of the para-aminobenzoic acid pathway produced by the marine *Verrucospora* strain AB-18-032[J]. *The Journal of Antibiotics*, 2004, 57(4): 110-114.



- 271-279.
- [31] Bister B, Bischoff D, Strobele M, et al. Abyssomicin C—a polycyclic antibiotic from a marine *Verrucosisspora* strain as an inhibitor of the p-aminobenzoic acid/tetrahydrofolate biosynthesis pathway[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2004, 43(19): 2574-2576.
- [32] Keller S, Nicholson G, Drahl C, et al. Abyssomicins G and H and atrop-abyssomicin C from the marine *Verrucosisspora* strain AB-18-032†[J]. *The Journal of Antibiotics*, 2007, 60(6): 391-394.
- [33] Wang Q, Song FH, Xiao X, et al. Abyssomicins from the south China sea deep-sea sediment *Verrucosisspora* sp.: natural thioether michael addition adducts as antitubercular prodrugs[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2013, 52(4): 1231-1234.
- [34] Zhang QB, Li SM, Chen YC, et al. New diketopiperazine derivatives from a deep-sea-derived *Nocardiopsis alba* SCSIO 03039[J]. *The Journal of Antibiotics*, 2013, 66(1): 31-36.
- [35] Li SM, Tian XP, Niu SW, et al. Pseudonocardians A–C, New diazaanthraquinone derivatives from a deep-sea actinomycete *Pseudonocardia* sp. SCSIO 01299[J]. *Marine Drugs*, 2011, 9(8): 1428-1439.
- [36] Chen CX, Song FH, Wang Q, et al. A marine-derived *Streptomyces* sp. MS449 produces high yield of actinomycin X2 and actinomycin D with potent anti-tuberculosis activity[J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2012, 95(4): 919-927.
- [37] Shaw A, Saldajeno ML, Kolkman MAB, et al. Structure determination and analysis of a bacterial chymotrypsin from *Cellulomonas bogoriensis*[J]. *Acta Crystallogr F*, 2007, 63(4): 266-269.
- [38] Liu CL, Wang WP, Wu YH, et al. Multiple alkane hydroxylase systems in a marine alkane degrader, *Alcanivorax dieselolei* B-5[J]. *Environmental Microbiology*, 2011, 13(5): 1168-1178.
- [39] Qiao N, Shao Z. Isolation and characterization of a novel biosurfactant produced by hydrocarbon-degrading bacterium *Alcanivorax dieselolei* B-5[J]. *Journal of Applied Microbiology*, 2010, 108(4): 1207-1216.
- [40] Caputi L, Tullio AD, Leandro LD, et al. A new microperoxidase from *Marinobacter hydrocarbonoclasticus*[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2005, 1725(1): 71-80.
- [41] Thuana NH, Yamaguchi T, Leea JH, et al. Characterization of sterol glucosyltransferase from *Salinispora tropica* CNB-440: potential enzyme for the biosynthesis of sitosteryl glucoside[J]. *Enzyme and Microbial Technology*, 2013, 52(4): 234-240.
- [42] Huang SX, Zhao LX, Tang SK, et al. Erythronolides H and I, new erythromycin congeners from a new halophilic actinomycete *Actinopolyspora* sp. YIM 90600[J]. *Organic Letters*, 2009, 11(6): 1353-1356.
- [43] Zhao LX, Huang SX, Tang SK, et al. Actinopolysporins A–C and tubercidin as a Pdc4 stabilizer from the halophilic actinomycete *Actinopolyspora erythraea* YIM 90600[J]. *Journal of Natural Products*, 2011, 74(9): 1990-1995.
- [44] Tian SZ, Pu X, Luo GY, et al. Isolation and characterization of new p-terphenyls with antifungal, antibacterial, and antioxidant activities from halophilic actinomycete *Nocardiopsis gilva* YIM 90087[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2013, 61(12): 3006-3012.
- [45] 周培瑾, 王大珍. 亚嗜盐链霉菌新种的鉴定[J]. *微生物学报*, 1983, 23(3): 216-219.
- [46] 唐蜀昆, 姜怡, 职晓阳, 等. 嗜盐放线菌分离方法[J]. *微生物学通报*, 2007, 34(2): 390-392.
- [47] 王栋, 唐蜀昆, 李文均, 等. 中度嗜盐或耐盐放线菌生长对阴离子选择性研究[J]. *微生物学通报*, 2005, 32(1): 1-4.
- [48] 田新朋, 张偲, 李文均. 海洋放线菌研究进展[J]. *微生物学报*, 2011, 51(2): 161-169.