

地衣放线菌活性次级代谢产物研究进展

马晓莉^{*1,2}, 田晶晶¹, 丁范范¹, 江志波¹

1 北方民族大学 化学与化学工程学院, 宁夏 银川 750021

2 北京大学 药学院, 北京 100191

马晓莉, 田晶晶, 丁范范, 江志波. 地衣放线菌活性次级代谢产物研究进展[J]. 微生物学通报, 2025, 52(3): 931-947.

MA Xiaoli, TIAN Jingjing, DING Fanfan, JIANG Zhibo. Research advances in the bioactive secondary metabolites from lichen-derived actinomycetes[J]. Microbiology China, 2025, 52(3): 931-947.

摘要: 放线菌是许多具有生物活性特点新结构次级代谢物的重要来源。地衣是一种独特的菌藻共生体, 其生态系统组成中除了形成地衣的真菌和藻类等外, 还存在大量内生真菌和放线菌, 这些内生菌因其独特的微生物次级代谢产物产生能力而引起了广泛的关注。研究地衣来源放线菌次级代谢产物对于新型活性先导化合物发现及药用微生物资源的开发利用等方面具有重要的意义。本文对近 30 年来从地衣来源内生放线菌中发现的次级代谢产物及其活性研究进行综述。

关键词: 地衣放线菌; 次级代谢产物; 生物活性

Research advances in the bioactive secondary metabolites from lichen-derived actinomycetes

MA Xiaoli^{*1,2}, TIAN Jingjing¹, DING Fanfan¹, JIANG Zhibo¹

1 School of Chemistry and Chemical Engineering, North Minzu University, Yinchuan 750021, Ningxia, China

2 School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China

Abstract: Actinomycetes are essential sources of secondary metabolites with diverse chemical structures and bioactivities. Lichen is a unique system of fungi and algae. In addition to lichenized fungi and algae, there are also a large number of endophytic fungi and actinomycetes in the lichen ecosystem, which have garnered increasing attention due to their unique ability to produce secondary metabolites. It is of great significance to study the secondary metabolites of

资助项目: 宁夏自然科学基金(2023AAC03319); 教育部中西部高等学校青年骨干教师国内访问学者项目(2023)

This work was supported by the Natural Science Foundation of Ningxia Hui Autonomous Region (2023AAC03319), and the National Visiting Scholar Program for Young Backbone Teachers of Higher Education Institutions in Central and Western China by the Ministry of Education (2023).

*Corresponding author. E-mail: 2016030@nmu.edu.cn

Received: 2024-05-23; Accepted: 2024-06-07; Published online: 2024-06-28

lichen-derived actinomycetes for the discovery of active lead compounds and the development and utilization of medicinal microbial resources. This article reviews the research progress in the secondary metabolites and activities of lichen-derived actinomycetes in recent 30 years.

Keywords: lichen-derived actinomycetes; secondary metabolites; bioactivity

地衣是一种异养真菌生物和自养光合生物的菌藻共生体,能够在荒漠、深海、高山、冻土等多种极端条件下生存,具有特殊的生理结构和独特的生存环境^[1-3]。至少在 4.15 亿年前,地衣就已经形成了它们共生体特有的生长方式。因此,地衣常作为研究共生生命形式最好的物质载体。人们已发现并鉴别的地衣超过 20 000 种,大多数是由绿藻作为光合生物,仅有约 10% 的地衣是与蓝藻共生的^[4]。地衣的生物学特性主要是菌藻共生体中真菌的体现,所以又称为地衣型真菌,而存在于地衣体的非地衣型真菌也是一个数量庞大的类群,被称为地衣内生真菌。迄今为止,地衣中存在的天然活性物质绝大多数由地衣内生真菌产生^[5]。然而,除内生真菌外,地衣中还存在包括假单胞菌(*Pseudomonads* sp.)、放线菌(*Actinobacteria* sp.)、黏细菌(*Myxobacteria* sp.)、芽孢杆菌(*Bacillus* sp.)等不同种属的细菌^[6]。真菌与藻类经过漫长的生物演化,与环境相互作用而形成稳定的共生体系,为包括放线菌在内的各种细菌群落提供了特定的栖息微环境^[7]。内生放线菌作为一类独特的微生物,能产生结构新颖、药理活性独特的分子,作为多种生物活性次级代谢物的重要来源引起了越来越多的关注^[8]。研究表明地衣来源放线菌能产生多种结构新颖的化合物,结构类型包括聚酮类、肽类、核苷类、生物碱类和苯丙素类等,并且生物活性研究显示大部分结构具有显著抗炎、抗菌、抗癌、细胞毒性和酶抑制作用。因此,地衣放线菌在发现新结构候选先导化合物方面具有较大的潜力,有深入研究的价值。

1 地衣放线菌次级代谢产物及活性研究

1.1 地衣内生放线菌来源的代谢产物及其抗菌活性

近年来,抗生素多药耐药及泛耐药菌的出现,导致全球每年有数百万人死于细菌感染,专家预测到 2050 年全球将可能有 1 000 万人死于耐药菌感染^[9]。可见,人类正逐渐步入“后抗生素”时代,健康问题面临着前所未有的挑战,因此,发现新结构新作用机制的抗耐药抗生素迫在眉睫。已有研究发现地衣及其内生菌具有广泛的抗菌活性,所以对其次级代谢产物的抗菌活性进行测试和评价显得尤为重要。1995 年日本学者 Kojiri 等^[10]从静冈采集的地衣中得到一株紫黑链霉菌(*Streptomyces violaceusniger*) A24566,并从中分离得到一个独特结构的芳香聚酮类化合物 BE-24566B(1) (图 1),这是关于地衣内生放线菌次级代谢产物研究的首次报道;体外活性研究表明该化合物对枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*)、蜡状芽孢杆菌(*Bacillus cereus*)、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、藤黄微球菌(*Micrococcus luteus*)、粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*)和嗜热链球菌(*Streptococcus thermophilus*)等均有很强的抑制活性,最小抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)值在 1.56–3.13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之间。2005 年 Davies 等^[11]从石蕊属地衣来源一株新的钩状链霉菌(*Streptomyces uncialis*)中分离得到新烯二炔类抗生素 uncialamycin (2),体外活性表明对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌(*Escherichia coli*)

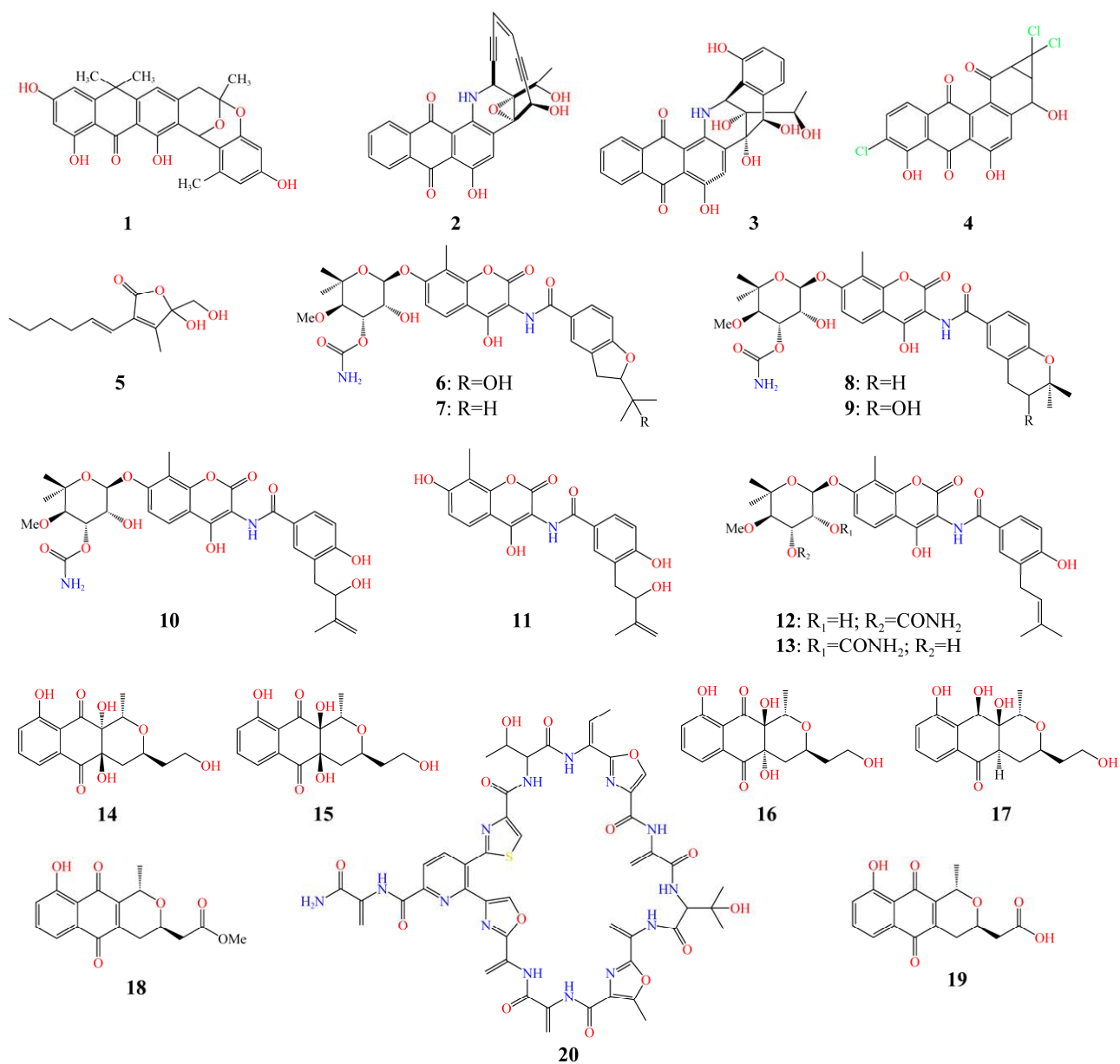


图 1 化合物 1–20 的化学结构

Figure 1 Chemical structures of compounds 1–20.

和洋葱伯克霍尔德菌(*Burkholderia cepacia*)均具有较好的抗菌活性, MIC 值分别为 6.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、2 ng/mL 和 1 ng/mL 。后续又从该菌株中分离得到 2 的伯格曼环化产物——新的聚酮化合物 unciaphenol (3), 3 显示了潜在抗 HIV 病毒的活性^[12]。2010 年 Motohashi 等^[13]从地衣来源链霉菌(*Streptomyces* sp.) RI104-LiC106 和 RI104-LiB101 中分离得到

新的具有 3 个氯原子的独特亚结构聚酮类化合物(1,1-dichlorocyclopropane-containing angucycline, JBIR-88) (4)和丁烯内酯衍生物 JBIR-89 (5), 化合物 4 对藤黄微球菌表现出抗菌活性。2010 年 Cheenpracha 等^[14]从地衣链霉菌(*Streptomyces* sp.) L-4-4 的正丁醇提取部位分离得到 6 个新的氨基香豆素类化合物 coumabiocins A–F (6–11), 以及

2 个已知化合物 novobiocin (**12**)和 isonovobiocin (**13**); 采用纸片法评价 8 个化合物抑菌活性, 其中新结构 **6-10** 表现出显著抑制链霉菌 (*Streptomyces* sp.) 85E 的活性; novobiocin (**12**) 表现出强大的抑制活性, 在 20 $\mu\text{g}/\text{disk}$ 浓度时产生 20 mm 清晰透明的抑制区。2017 年 Liu 等^[15] 从地衣来源河北链霉菌 (*Streptomyces hebeiensis*) 中分离得到 4 个新的芳香聚酮类化合物 nanaomycins (**14-17**) 和 2 个已知化合物 nanaomycin α A (**18**)和 nanaomycin β A (**19**); 经微量肉汤稀释法测定化合物 **18** 对枯草芽孢杆菌和金黄色葡萄球菌的 MIC 值分别为 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和 3.13 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 而化合物 **19** 对上述 2 种细菌的 MIC 值分别为 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和 6.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$; 化合物 **19** 在 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度下还表现出弱的抗真菌活性。2018 年 Schneider 等^[16] 通过基因组挖掘结合活性引导的手段, 从地衣来源链霉菌 (*Streptomyces* sp.) YIM 130001 中鉴定出一个新的具枯草芽孢杆菌抑制活性的硫肽抗生素 thiopeptide antibiotic geninthiocin B (**20**)。

2019 年 Jiang 等^[17] 从来源于云南地衣链霉菌 *Streptomyces* strains YIM 130597 和 YIM 130932 中分离得到 10 个化合物, 包括聚酮类结构 7-O-methylkoninginin D (**21**) (图 2) 和 koningin E (**22**), 环肽类 cyclo-(Gly-Phe) (**23**), cyclo-(Phe-Tyr) (**24**), cyclo-(Leu-Tyr) (**25**), cyclo-(Ala-Leu) (**26**), turnagainolide B (**27**), 生物碱类 4-methoxy-5-(methylthio)-[2,2'-bipyridine]-6-carbonitrile (**28**) 和 7-methoxy-5-(pyridin-2-yl)isothiazolo[4,5-b]pyridine (**29**), 以及 1 个萜类 campesterol (**30**); 其中 **21**、**22** 和 **28** 为首次从放线菌属中分离得到; 活性测定表明化合物 **27** 对鼠伤寒沙门氏菌 (*Salmonella typhimurium*) 仅表现出较弱的抗菌活性, MIC 值为 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$; 化合物 **29** 对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、鼠伤寒沙门氏菌和耐

甲氧西林葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 表现出中等的抑制活性, MIC 值分别为 64、32、64 和 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。2019 年 Zheng 等^[18] 从来源于地衣的拟无枝酸菌 (*Amycolatopsis* sp.) YIM 130642 中分离得到新结构化合物 amycophthalazinone A (**31**) 和新的类黄酮苷 7-omethyl-5-O- α -L-rhamnopyranosylgenestein (**32**), 以及一种首次从天然来源中发现的异黄酮糖苷 7-O- α -D-阿拉伯呋喃糖基大豆黄酮 (**33**) 和已知化合物 (**34-39**)。所有化合物进行了抗菌活性评价, 显示化合物 **31** 对金黄色葡萄球菌、鼠伤寒沙门氏菌和白色念珠菌 (*Candida albicans*) 的 MIC 值分别为 32、32 和 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$; 化合物 **32** 对金黄色葡萄球菌具有中等程度活性, MIC 值为 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$; 化合物 **33** 对鼠伤寒沙门氏菌的 MIC 值为 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$; 化合物 **34** 具有抑制大肠杆菌生长的活性, 其 MIC 值为 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$; 化合物 **37** 对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌均显示一定的抑制活性, 其 MIC 值分别为 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^[18]。2020 年 Liu 等^[19] 对地衣来源拟无枝酸菌 (*Amycolatopsis* sp.) YIM 130687 进行发酵培养, 从 3 种不同培养基中共分离得到一系列化合物 (**40-57**); 其中聚酮类化合物 **40** 是首次从放线菌属中被分离, 化合物 **43**、**48** 和 **57** 为首次从微生物来源获得; 化合物 **47** 对禾谷镰孢菌 (*Fusarium graminearum*) 和金黄色葡萄球菌显示出明显的抑制活性, 其 MIC 值分别为 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$; 化合物 **48** 对灰葡萄孢菌 (*Botrytis cinerea*)、禾谷镰孢菌、金黄色葡萄球菌和 MRSA 均具有显著的抑制活性, MIC 值分别为 1、1、2 和 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$; 化合物 **40** 和 **48** 对鼠伤寒沙门氏菌均具有一定的抑制活性, MIC 值为 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$; 化合物 **48** 对白色念珠菌具有中等的抗真菌作用, MIC 值为 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。**40** 被报道具有抗真菌白色念珠菌的活性^[20]。

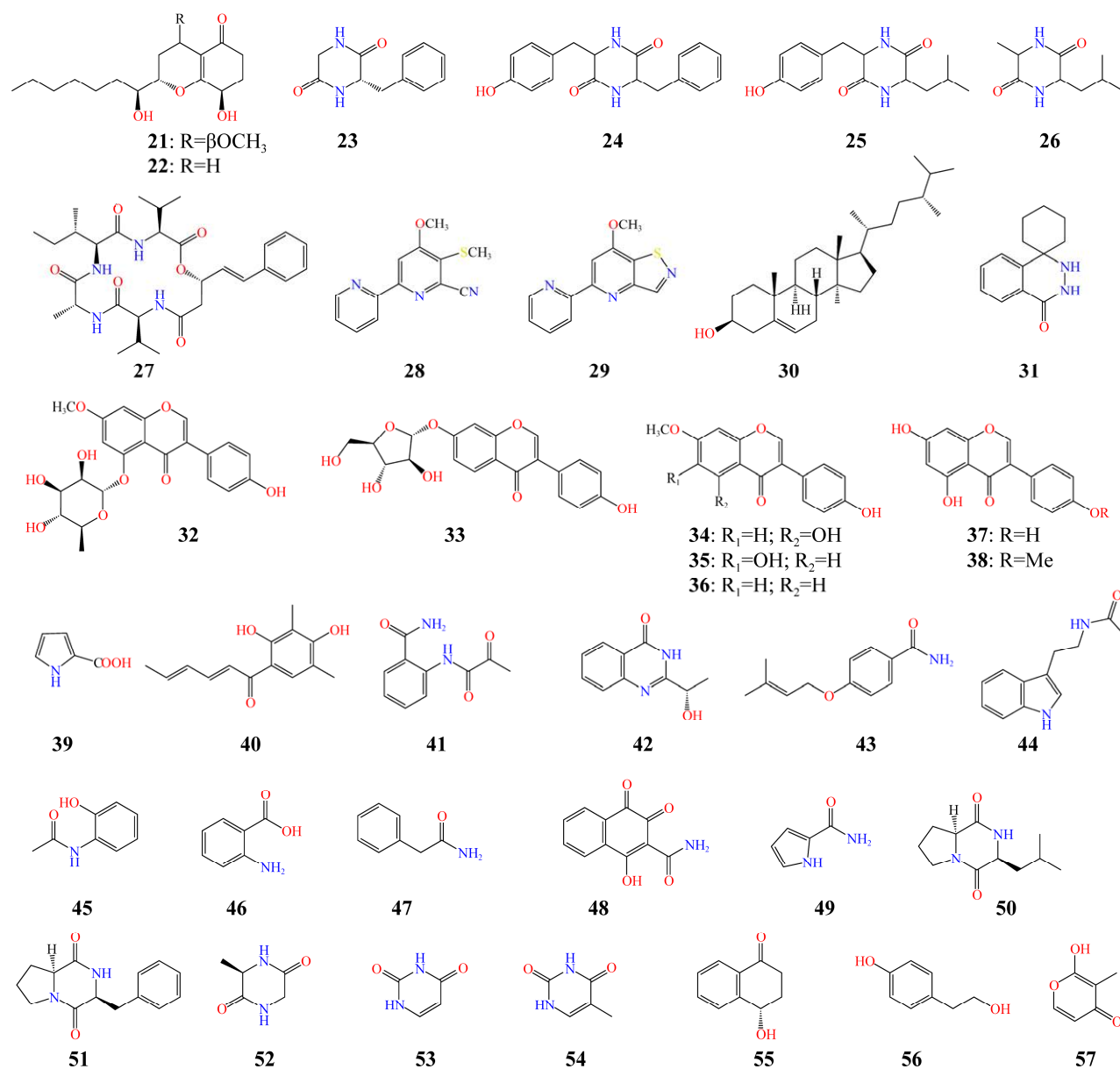


图 2 化合物 21–57 的化学结构

Figure 2 Chemical structures of compounds 21–57.

2020 年 Jin 等^[21]从赛马场拟无枝酸菌 (*Amycolatopsis hippodromi*) 发酵液中分离得到 11 种代谢产物, 6 种棘孢菌素类 echinosporins (58–63) (图 3)、4 种二苯甲酰基 dibenzoyls (64–67) 和 1 种苯并二氢咪喃化合物(68); 其中 (58–62, 64–67) 为新结构化合物; 活性研究表明

58–60 对枯草芽孢杆菌、金黄色葡萄球菌和大肠杆菌具有抗菌活性, MIC 值分别为 100、100 和 25 μg/mL。2021 年 Bracegirdle 等^[22]借助分子网络化分析指导从新西兰地衣环圈链霉菌 (*Streptomyces anulatus*) VUW1 中分离得到 5 个独特的非核糖体环状多肽类化合物, 其中 3 个已

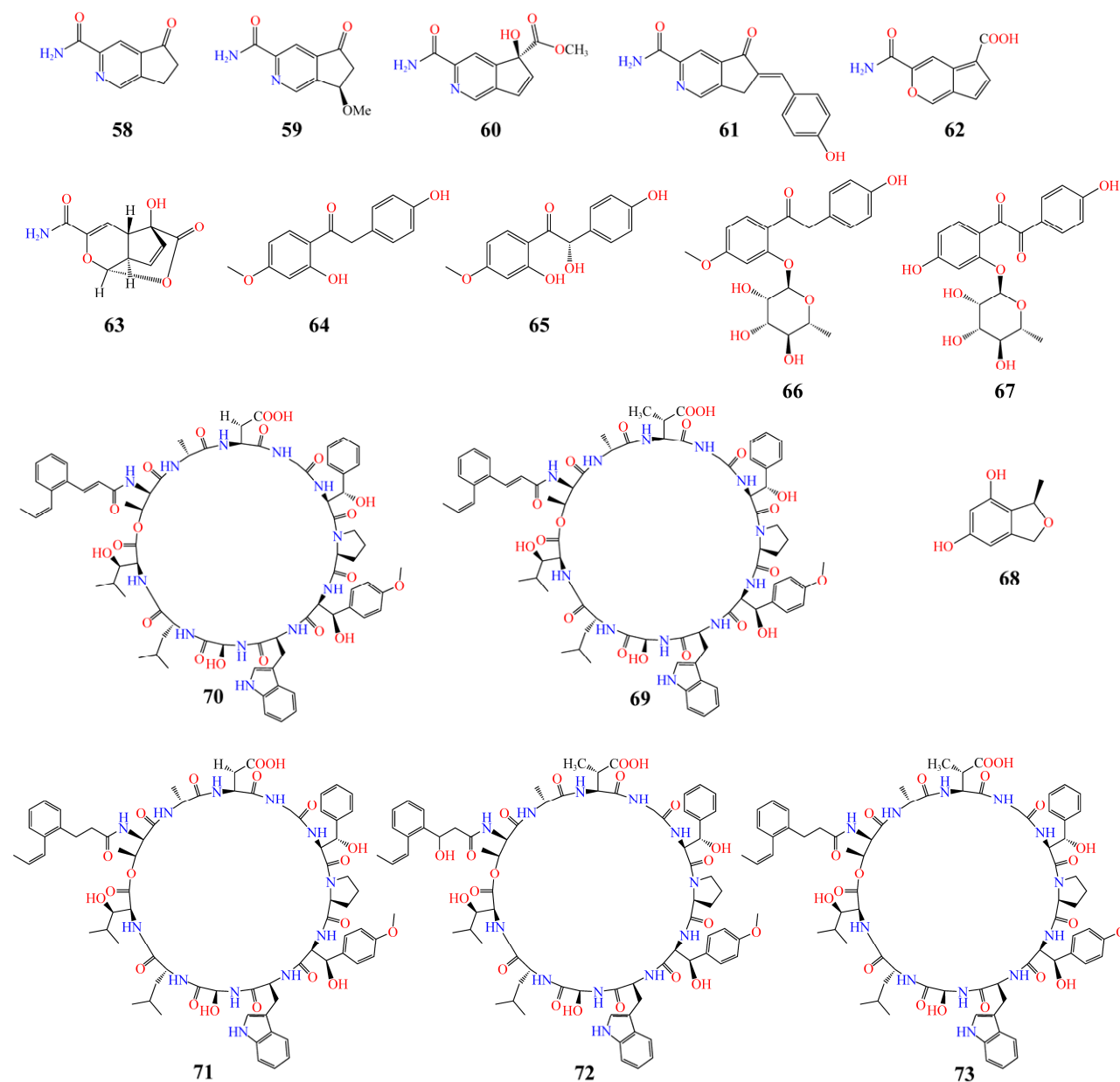


图3 化合物 58-73 的化学结构

Figure 3 Chemical structures of compounds 58-73.

知化合物 skyllamycins A-C (69-71)和 2 个新结构化合物 skyllamycins D (72)、E (73); 其中 72 对枯草芽孢杆菌 E168 具有较强的抑菌活性, MIC 值为 8 $\mu\text{g/mL}$ 。

2021 年 Liu 等^[23]从地衣来源链霉菌 (*Streptomyces* sp.) 0630c 中分离得到 1 个新的聚

酮类化合物 steffimycin F (74) (图 4)和 2 个已知结构聚酮类化合物 steffimycin (75)、steffimycin D (76), 活性显示化合物 75 和 76 显著抑制金黄色葡萄球菌的生长, MIC 均为 2 $\mu\text{g/mL}$ 。2023 年 Hou 等^[24]利用生物活性引导结合基因组挖掘的方法从新西兰地衣来源链霉菌(*Streptomyces*

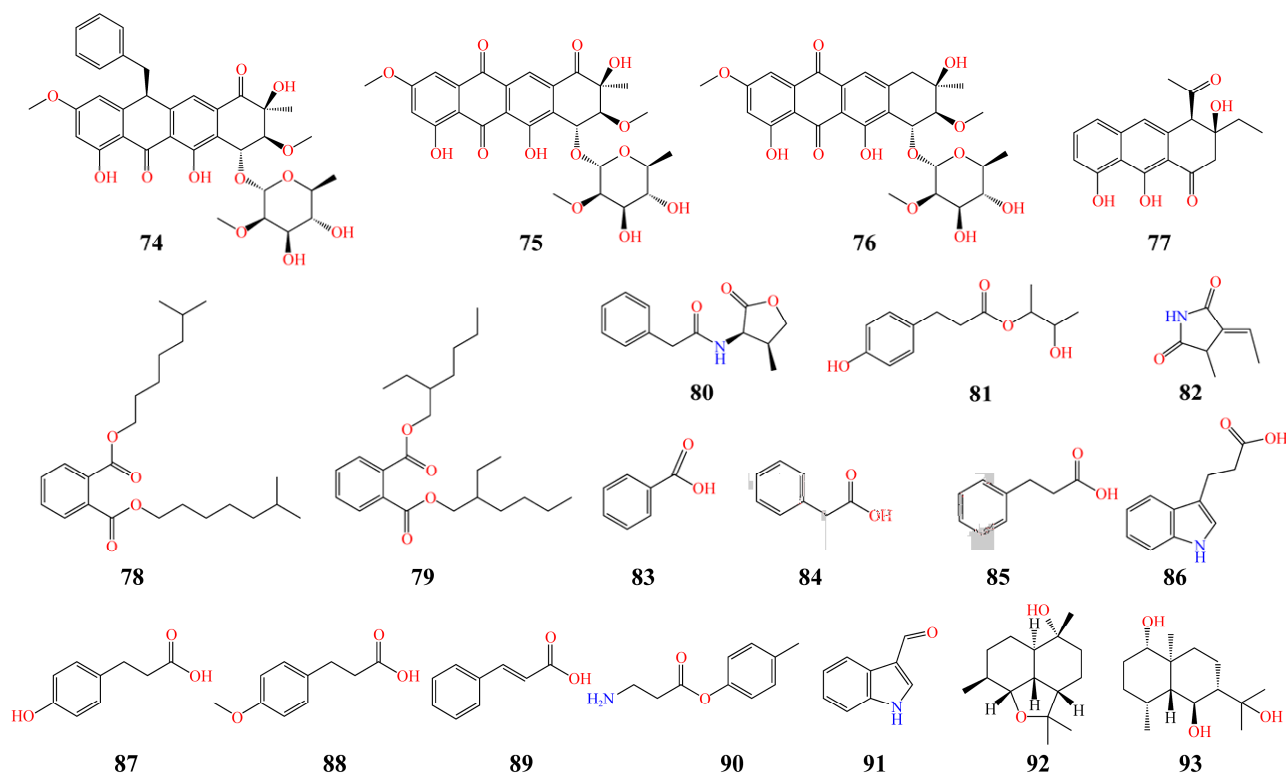


图 4 化合物 74–93 的化学结构

Figure 4 Chemical structures of compounds 74–93.

sp.) 438-3 中分离得到 1 个新的芳香聚酮类抗生素 stictamycin (77)，体外活性表明对枯草芽孢杆菌、大肠杆菌和金黄色葡萄球菌均具有抑制作用，其 MIC 值分别为 32、32 和 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。2022 年 David 等^[25]从海岸地衣中分离出内生链霉菌 (*Streptomyces* sp.) DARP-7，研究表明链霉菌 DARP-7 提取物对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌的 MIC 值分别为 41.34 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和 46.44 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ；利用响应面法研究了其抗菌活性代谢产物，并从中鉴定出主要的活性成分 1,2-benzenedicarboxylic acid (78) 和 bis-2-ethylhexyl phthalate (79)。2023 年 Yang 等^[26]从一株地衣内生拟无枝酸菌 (*Amycolatopsis* sp.) YIM 130923 中分离得到 2 个新化合物 amycolatolides A 和 B (80, 81) 以及 12 种已知化合物 (82–93)；其中化合物 82 是首次从微生物资源中获得，92 和 93 是首次从拟无枝

酸菌属中发现；活性表明，化合物 93 对禾谷镰孢菌和黑曲霉 (*Aspergillus niger*) 具有中等的抑菌活性，MIC 值分别为 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。2023 年周乐瑞等^[27]从贺兰山岩石地衣中分离得到一株拟无枝酸菌 (*Amycolatopsis* sp.) QT-25，提取物活性测试表明菌株对金黄色葡萄球菌和普通变形杆菌具有明显的抑制作用，提示该菌株具有代谢抗菌活性次级代谢产物的能力。地衣放线菌来源次级代谢产物抗菌活性总结见表 1。

1.2 地衣内生放线菌来源的代谢产物及其肿瘤细胞毒活性

从地衣及内生菌中能得到许多结构独特且具有较好抗肿瘤活性的次级代谢物，其中有些结构单元是潜在的抗肿瘤先导化合物，值得广泛关注^[28-29]。国外学者对于地衣真菌抗肿瘤活性的研究较早，但是对地衣放线菌及次级代谢物

表 1 地衣放线菌来源次级代谢产物抗菌活性

Table 1 Antimicrobial activity of secondary metabolites from lichen-derived actinomycetes

化合物 Compound	抗菌活性 Antibacterial activity	活性值 Activity value/MIC ($\mu\text{g/mL}$)	参考文献 Reference
BE-24566B (1)	枯草芽孢杆菌 <i>Bacillus subtilis</i>	1.56	[10]
	蜡状芽孢杆菌 <i>Bacillus cereus</i>	1.56	
	金黄色葡萄球菌 FDA209P	1.56	
	<i>Staphylococcus aureus</i> FDA209P		
	金黄色葡萄球菌 Smith <i>Staphylococcus aureus</i> Smith	3.13	
	金黄色葡萄球菌 BB 6152	3.13	
	<i>Staphylococcus aureus</i> BB 6152		
	藤黄微球菌 <i>Micrococcus luteus</i>	1.56	
	粪肠球菌 <i>Enterococcus faecalis</i>	3.13	
Uncialamycin (2)	嗜热链球菌 <i>Streptococcus thermophilus</i>	3.13	[11]
	金黄色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i>	6.4×10^{-6}	
	大肠杆菌 <i>Escherichia coli</i>	2×10^{-3}	
Nanaomycin α A (18)	洋葱伯克霍尔德 <i>Burkholderia cepacia</i>	1×10^{-3}	[15]
	枯草芽孢杆菌 <i>Bacillus subtilis</i>	100	
	金黄色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i>	3.13	
Nanaomycin β A (19)	枯草芽孢杆菌 <i>Bacillus subtilis</i>	25	[15]
	金黄色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i>	6.25	
	白色念珠菌 <i>Candida albicans</i>	100	
Turnagainolide B (27)	鼠伤寒沙门氏菌 <i>Salmonella typhimurium</i>	64	[17]
	大肠杆菌 <i>Escherichia coli</i>	64	[18]
	金黄色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i>	8	[19]
	MRSA	8	[19]
7-methoxy-5-(pyridin-2-yl)isothiazolo[4,5-b]pyridine (29)	金黄色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i>	64	[17]
	大肠杆菌 <i>Escherichia coli</i>	32	
	鼠伤寒沙门氏菌 <i>Salmonella typhimurium</i>	64	
	MRSA	32	
Amycophthalazinone A (31)	金黄色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i>	32	[18]
	鼠伤寒沙门氏菌 <i>Salmonella typhimurium</i>	32	
	白色念珠菌 <i>Candida albicans</i>	64	
7-omethyl-5-O- α -L-rhamnopyranosylgenestein (32)	金黄色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i>	64	[18]
7-O- α -D-arabinofuranosyl daidzein (33)	鼠伤寒沙门氏菌 <i>Salmonella typhimurium</i>	64	[18]
Compound 34	大肠杆菌 <i>Escherichia coli</i>	32	[18]
Compound 37	金黄色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i>	64	[18]
	大肠杆菌 <i>Escherichia coli</i>	32	
Compound 40	金黄色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i>	32	[19]
	禾谷镰孢菌 <i>Fusarium graminearum</i>	16	
	灰葡萄孢菌 <i>Botrytis cinerea</i>	16	
	鼠伤寒沙门氏菌 <i>Salmonella typhimurium</i>	16	

(待续)

(续表 1)

化合物 Compound	抗菌活性 Antibacterial activity	活性值 Activity value/MIC ($\mu\text{g/mL}$)	参考文献 Reference
	MRSA	32	
	金黄色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i>	32	
	大肠杆菌 <i>Escherichia coli</i>	32	
Compound 42	MRSA	16	[19]
	金黄色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i>	32	
Compound 44	MRSA	32	[19]
Compound 46	MRSA	32	[19]
	禾谷镰孢菌 <i>Fusarium graminearum</i>	32	
Compound 47	禾谷镰孢菌 <i>Fusarium graminearum</i>	2	[19]
	金黄色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i>	8	
	灰葡萄孢菌 <i>Botrytis cinerea</i>	32	
Compound 48	灰葡萄孢菌 <i>Botrytis cinerea</i>	1	[19]
	禾谷镰孢菌 <i>Fusarium graminearum</i>	1	
	金黄色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i>	2	
	MRSA	2	
	鼠伤寒沙门氏菌 <i>Salmonella typhimurium</i>	16	
	白色念珠菌 <i>Candida albicans</i>	16	
Compound 49	MRSA	32	[19]
	灰葡萄孢菌 <i>Botrytis cinerea</i>	16	
Compound 55	MRSA	16	[19]
Amycolasporin A (58)	枯草芽孢杆菌 <i>Bacillus subtilis</i>	100	[21]
	金黄色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i>	100	
	大肠杆菌 <i>Escherichia coli</i>	100	
Amycolasporin B (59)	枯草芽孢杆菌 <i>Bacillus subtilis</i>	100	[21]
	金黄色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i>	100	
	大肠杆菌 <i>Escherichia coli</i>	100	
Amycolasporin C (60)	枯草芽孢杆菌 <i>Bacillus subtilis</i>	25	[21]
	金黄色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i>	25	
	大肠杆菌 <i>Escherichia coli</i>	25	
Skyllamycins D (72)	枯草芽孢杆菌 E168 <i>Bacillus subtilis</i> E168	8	[22]
Steffimycin 75	金黄色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i>	2	[23]
Steffimycin D (76)	金黄色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i>	2	[23]
Stictamycin 77	枯草芽孢杆菌 <i>Bacillus subtilis</i>	33	[24]
	大肠杆菌 <i>Escherichia coli</i>	32	
	金黄色葡萄球菌 <i>Staphylococcus aureus</i>	2	
Compound 88	大肠杆菌 <i>Escherichia coli</i>	64	[26]
	黑曲霉 <i>Aspergillus niger</i>	64	
Compound 92	黑曲霉 <i>Aspergillus niger</i>	64	[26]
Compound 93	禾谷镰孢菌 <i>Fusarium graminearum</i>	16	[26]
	黑曲霉 <i>Aspergillus niger</i>	32	
	鼠伤寒沙门氏菌 <i>Salmonella typhimurium</i>	64	
	大肠杆菌 <i>Escherichia coli</i>	64	

的研究起步较晚。地衣链霉菌 *Streptomyces* sp. 中分离得到的 JBIR-88 (4) 对人宫颈癌细胞 HeLa 和人类恶性胸膜间皮瘤细胞 ACC-MESO-1 表现出细胞毒性活性, IC_{50} 值分别为 36 $\mu\text{mol/L}$ 和

52 $\mu\text{mol/L}$ ^[13]。继烯二炔类骨架之后, 2008 年 Williams 等^[30]又从地衣内生链霉菌 *Streptomyces uncialis* 中发现了具有新骨架的双吡啶生物碱 cladoniamide A-G (94–100) (图 5), 其中 100 在

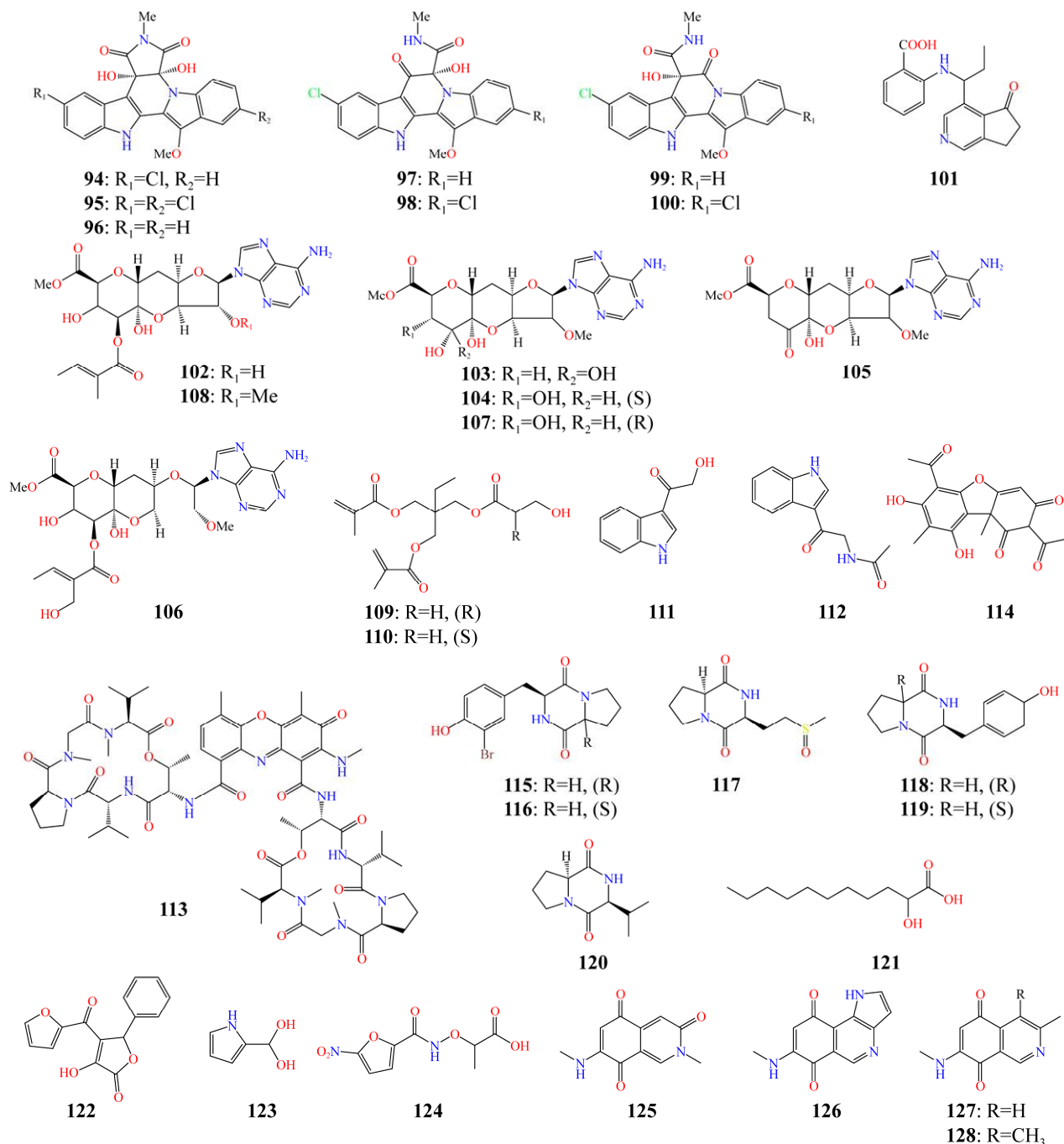


图5 化合物94–128的化学结构

Figure 5 Chemical structures of compounds 94–128.

体外浓度为 10 $\mu\text{g/mL}$ 时对人乳腺癌 MCF-7 细胞具有细胞毒性。2012 年 Kawahara 等^[31]从新的链霉菌菌株 RI104-LiC104 的培养液中提取一种新化合物——JBIR-120 (**101**), 活性测试表明该化合物对前列腺癌细胞 22Rv1 具有弱的细胞毒性, IC_{50} 值为 150 $\mu\text{mol/L}$, 但 **101** 有效地抑制了由二氢睾酮激活的细胞生长。2014 年 Chai 等^[32]从链霉菌(*Streptomyces* sp.) L-9-10 提取物的乙酸乙酯部分分离得到 4 个新的核苷类化合物 2'-odemethylherbicidin F (**102**)、9'-deoxy-8',8'-dihydroxyherbicidin B (**103**)、9'-deoxy-8'-oxoherbicidin B (**104**)、8'-epimer of herbicidin B (**105**), 以及 3 个已知化合物 herbicidins A (**106**)、herbicidins B (**107**)、herbicidins F (**108**); 新化合物 **102**–**105** 对 HEK293 细胞系的细胞毒性 IC_{50} 值分别为(2.2 \pm 0.7)、(13.7 \pm 3.3)、(43.7 \pm 3.9)和(2.7 \pm 1.3) $\mu\text{mol/L}$; 所有 7 个化合物均具有中等程度抑制 TNF- α 介导的 NF- κ B 肿瘤因子的活性, 其 IC_{50} 值在 0.5–4.9 $\mu\text{mol/L}$ 范围。2016 年 Parrot 等^[33]从来源于海洋地衣蓝微褐链霉菌(*Streptomyces cyaneofuscatus*)的发酵提取物中分离鉴定了 2 个含有稀有丙烯酸甲酯基团的新化合物 cyaneodimycin (**109**)和 cyaneomycin (**110**), 以及 5 个已知化合物(**51**–**52**, **111**–**113**); **109** 表现显著抗增殖活性, 对小鼠黑色素瘤 B16、人类永生表皮细胞 HaCaT 和白血病 T 细胞 Jurkat 细胞株的 IC_{50} 分别为(27 \pm 4)、(47 \pm 11)和(18.5 \pm 0.5) $\mu\text{mol/L}$; 并第一次从放线菌中分离得到了细胞毒性代谢产物地衣酸 usnic acid (**114**)。2017 年 Noël 等^[34]从来源于陆生地衣的未知诺卡氏菌(*Nocardia ignorata*)发酵产物中分离得到 2 个新溴化二酮哌嗪衍生物 cyclo (D-Pro-L-Br-Tyr) (**115**)和 cyclo (L-Pro-L-Br-Tyr) (**116**), 以及 6 个已知化合物 cyclo (L-Pro-L-OMet) (**117**)、cyclo (L-Pro-L-Tyr) (**118**)、cyclo (D-Pro-L-Tyr) (**119**)、cyclo (L-Pro-L-Val) (**120**)、

cyclo (L-Pro-L-Leu) (**50**)和 indole-carboxaldehyde (**90**); 细胞毒活性评价表明 2 个新化合物对人类角质细胞 HaCaT 和鼠黑色素瘤 B16 的 IC_{50} 值大于 200 $\mu\text{g/mL}$; **90** 对 HaCaT 和 B16 细胞株具有弱的细胞毒活性, 其 IC_{50} 分别为(79 \pm 6) $\mu\text{g/mL}$ 和(72 \pm 6) $\mu\text{g/mL}$ 。5 个已知环二肽类化合物对上述 2 种细胞株的 IC_{50} 值均大于 200 $\mu\text{g/mL}$, 其细胞毒活性研究在先前的文章中已被报道^[35]。其中化合物 **90**、**117**、**118** 和 **119** 在南极地衣来源的稀有菌碳弯曲嗜酸菌 (*Streptacidiphilus carbonis*)中也被首次发现^[36]。2020 年 Liu 等^[19]从地衣拟无枝酸菌中得到的聚酮类化合物 **43** 被报道对肝癌细胞 QGY-7703 具有显著的细胞毒活性, 化合物 **47** 对乳腺癌细胞 MCF-7 具有较强的生长抑制活性^[37]。2021 年 Cao 等^[38]从地衣来源放线菌苍葱农霉菌(*Agromyces allii*) 130935 乙酸乙酯部分分离得到 4 个化合物(**121**–**124**), 所有化合物在浓度为 200 $\mu\text{g/mL}$ 时显示细胞毒活性。2021 年 Liu 等^[23]利用细胞毒活性引导的方法, 从地衣来源放线菌中分离得到的化合物 **77** 对乳腺癌细胞 MCF-7、肝癌细胞 HEPG-2 和人卵巢癌细胞 A2780 具有显著抑制活性, IC_{50} 分别为 5.05, 5.57 和 1.91 $\mu\text{mol/L}$ 。2023 年 Jin 等^[39]从链霉菌发酵液中分离得到 4 个异喹啉化合物 **125**–**128**, 其中 **126** 和 **127** 对癌细胞 A-549、BGC-823、HCT-116、HepG2、Ishikawa、MBA-MB-231 均表现出一定的细胞毒活性, 而新结构化合物 **125** 未表现出活性, 但是其哌嗪衍生物对 MBA-MB-231 具显著的细胞毒活性, 其 IC_{50} 值为(5.12 \pm 0.11) $\mu\text{mol/L}$ 。地衣放线菌来源次级代谢产物的肿瘤细胞毒活性总结见表 2。

1.3 其他活性及新结构次级代谢产物

2018 年 Ma 等^[40]从地衣来源放线菌竹根际链霉菌(*Streptomyces gramineus*)中分离得到 6 个新的呋喃酮类 D-I (**129**–**134**) (图 6), 以及 3 种已

表 2 地衣放线菌来源次级代谢产物细胞毒活性

Table 2 Cytotoxic activity of secondary metabolites from lichen-derived actinomycetes

化合物 Compound	细胞毒性 Cytotoxic activity	IC ₅₀	参考文献 Reference
JBIR-88 (4)	Human cervical carcinoma HeLa	36 μmol/L	[13]
	Human malignant pleural mesothelioma ACC-MESO-1	52 μmol/L	
JBIR-120 (101)	Human prostate cancer cell 22Rv1	150 μmol/L	[31]
Undecose nucleosides	Human embryonic kidney cells HEK293	(2.2±0.7) μmol/L	[32]
2'-odemethylherbicidin F (102)	Human embryonic kidney cells HEK293	(13.7±3.3) μmol/L	
9'-deoxy-8',8'-dihydroxyherbicidin B (103)			
Compound 104	Human embryonic kidney cells HEK293	(43.7±3.9) μmol/L	
8'-epimer of herbicidin B (105)	Human embryonic kidney cells HEK293	(2.7±1.3) μmol/L	
Cyaneodimycin (109)	Murine melanoma cells B16	(27±4) μmol/L	[33]
	Human immortalized keratinocytes HaCaT	(47±11) μmol/L	
	Human T-cell acute lymphoblastic leukemia Jurkat	(18.5±0.5) μmol/L	
Indole-carboxaldehyde (90)	Human keratinocyte HaCaT	(79±6) μg/mL	[34]
	Murine melanoma cells B16	(72±6) μg/mL	
Compound 77	Human breast adenocarcinoma cells MCF-7	5.05 μmol/L	[24]
	Human liver hepatoma cell HepG2	5.57 μmol/L	
	Human ovarian cancer cells A2780	1.91 μmol/L	
Compound 126	Lung cancer cells A-549	(24.15±1.63) μmol/L	[39]
	Human gastric carcinoma cell BGC-823	(29.90±2.17) μmol/L	
	Colorectal cancer cells HCT-116	(17.80±3.05) μmol/L	
	Human liver hepatoma cell HepG2	(18.70±1.22) μmol/L	
	Human endometrial cancer Ishikawa cells Ishikawa	(27.62±3.34) μmol/L	
	Human breast adenocarcinoma cells MBA-MB-231	(14.41±0.86) μmol/L	
Compound 127	Lung cancer cells A-549	(35.82±1.88) μmol/L	[39]
	Human gastric carcinoma cell BGC-823	(23.01±1.23) μmol/L	
	Colorectal cancer cells HCT-116	(16.62±0.11) μmol/L	
	Human liver hepatoma cell HepG2	(19.54±0.82) μmol/L	
	Human endometrial cancer Ishikawa cells	(51.37±3.00) μmol/L	
	Human breast adenocarcinoma cells MBA-MB-231	(22.82±0.74) μmol/L	

知化合物 JBIR-108 (135)、E-975 (136)和 E-492 (137); 抗炎活性评价显示化合物 132、133、136 和 137 在不同浓度下以剂量依赖性方式显著抑制 LPS 诱导的 NO 的产生, 浓度梯度为 0、15、30 和 60 μmol/L; 此外, 上述 4 个化合物还抑制脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的促炎细胞因子 IL-6 和 TNF-α 的释放。2020 年 Jin 等^[21]从地衣拟无枝酸菌中分离得到新结构吡啶衍生物(62)和已知的二苯甲酰基(66)以剂量依赖

的方式抑制 LPS 诱导的 RAW 264.7 细胞中诱导型一氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的表达, 从而减弱 NO 的产生。Aguda 等^[41]利用亲和结晶学方法, 从地衣来源链霉菌中提取分离到一个新的高亲和性组织蛋白酶 cysteine protease cathepsin K (CatK)抑制剂 lichostatinal (138)和传统分离方法得到的已知抑制剂 antipain (139)及其脱水产物(140); 其中 139 的抑制常数 K_i 为(11±1) nmol/L。Su 等^[42]从

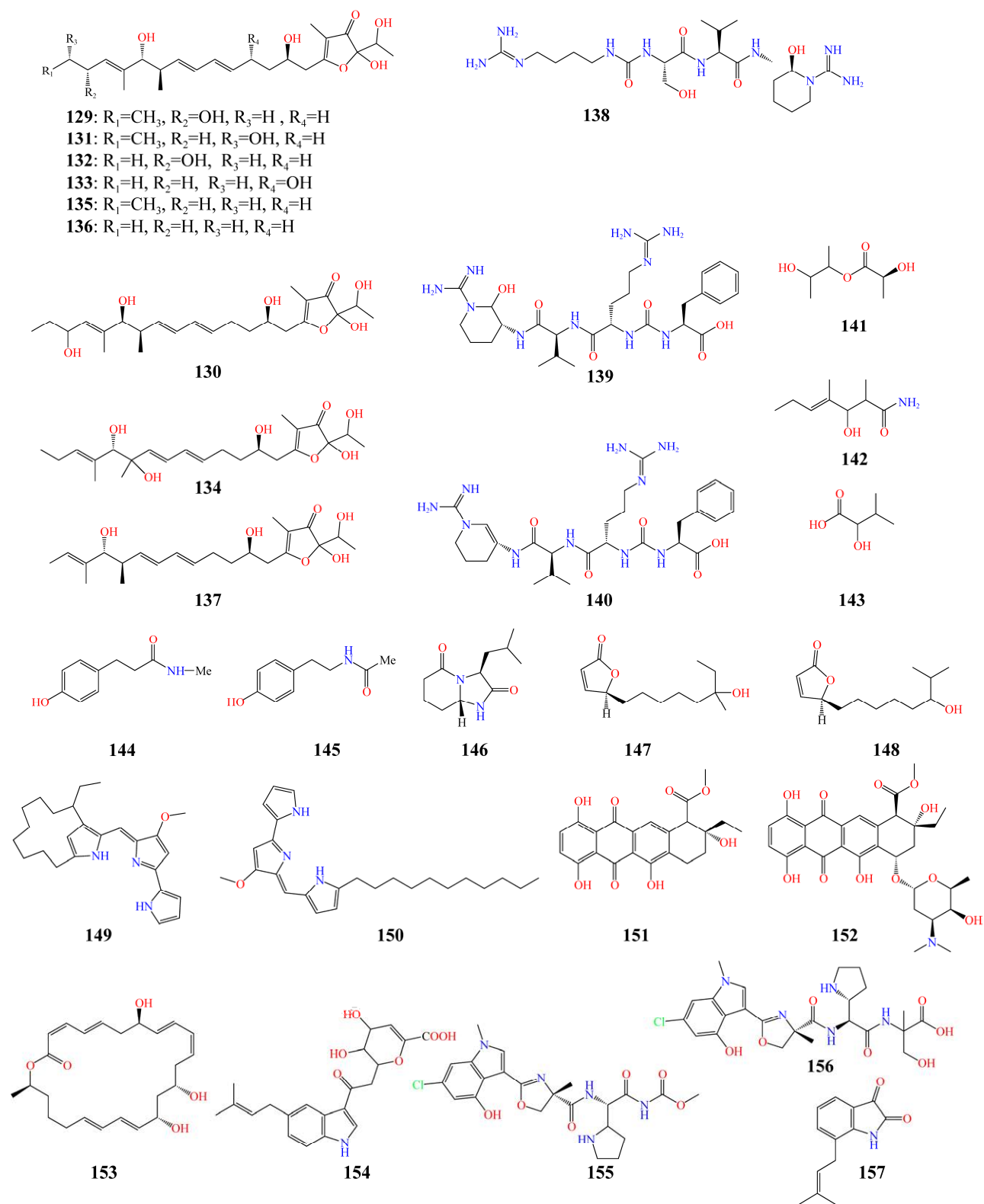


图 6 化合物 129–157 的化学结构

Figure 6 Chemical structures of compounds 129–157.

海洋来源的放线菌卡伍尔氏链霉菌(*Streptomyces cavourensis*) YY01-17 的乙酸乙酯部位中分离得到 2 个新化合物 2(*S*)-30-hydroxybutan-20-yl 2-hydroxypropanoate (**141**)、(*E*)-3-hydroxy-2,4-dimethylhept-4-enamide (**142**), 以及 1 个已知的化合物 2-hydroxy-3-methylbutanoic acid (**143**)。Hei 等^[43]对青藏高原地衣内生放线菌活性及生物合成潜力进行研究, 发现地衣中具有大量可培养的内生放线菌, 其中包括 13 株新菌种; 利用核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)和液相高分辨度质谱(liquid chromatograph high-resolution mass spectrometry, LC-HRMS)方法从 3 株活性放线菌中鉴定了 18 个化合物(**52**, **55**, **118**, **141**, **144–157**), 化合物类型主要有酯类、生物碱类及萜环, 其中 5 个化合物为高分辨质谱鉴定的新结构(**153–157**); 化合物 **147** 对 HIV-1 逆转录酶具有良好的抑制活性, 化合物 **146**、**147** 和 **154** 鉴定出碳酸酐酶抑制活性。

2 结论及展望

微生物一直以来是活性次级代谢物的重要来源, 然而经过几十年的研究, 常见环境如土壤、海洋和植物资源中普通微生物已经不再满足对新药先导化合物日益迫切的需求, 从普通来源微生物中发现新结构和生物活性代谢物变得越来越困难。因此, 研究人员必须从独特的环境中探索强大的微生物资源。地衣作为已知最古老的生物之一, 在维护地球生态系统平衡与演化过程中发挥重要作用, 它能够在极地冰川、火山口、高山、盐碱地等多种极端条件下生存, 这种特殊的生存环境使得地衣及其内生菌有产生特殊结构生物活性代谢物的潜力。目前已有报道从地衣内生菌中得到许多结构独特的活性骨架, 例如 thleplnol 和 thlenol 类型色原酮、芳香聚酮类和烯二炔类, 这些骨架为药物

先导化合物的筛选提供了更多选择^[11,44]。过去的研究中, 人们对地衣资源探测和物种鉴定做了大量的工作, 形成了重要的成果, 如 *The Enumeration of Lichenized Fungi* (中国地衣型真菌综览)等^[45]。对地衣内生菌的研究, 也大多数集中在内生真菌方面, 而对其中放线菌鉴定、功能和次级代谢情况关注较少。栖息在地衣共生体中的放线菌被认为是一种有前景但以前未被充分开发的新型微生物药物来源。调研文献发现, 地衣来源的放线菌中有不少为稀有新菌种, 在这些菌株资源中发现新结构的概率更大, 甚至有的菌株含有多个独特结构单元^[12,30]。这与地衣及内生菌特殊的生长环境和共生体系密切相关。特殊的生长进化条件使其具有独特的生物合成基因片段, 通过后期对培养条件优化等手段激活这些沉默基因从而得到新结构次级代谢产物。地衣在中国各省均有广泛的分布, 其中不少为中国特有种属, 这些丰富的地衣资源为开展地衣相关研究提供了良好的平台。宁夏贺兰山以东地区(称为贺兰山东麓)蕴藏多种生物资源, 其中荒漠地衣已记录的有 149 种, 含中国新纪录物种 42 个, 宁夏新纪录 11 属^[46]。除荒漠地衣外, 贺兰山山体岩石上分布许多地衣群落, 为进一步深入开发该地区地衣资源奠定了良好的基础。然而, 由于地衣生长非常缓慢, 人们期望能够通过人工培养手段尽快获得足够生物量的地衣内生菌及其代谢产物, 为研究其活性及化学特性提供丰富的原材料。对地衣资源及次级代谢产物的挖掘, 结合文献调研及前期研究基础, 我们可以关注以下方面^[47-50]: (1) 开创新分离和培养技术如岩石原位培养、解剖镜下剥离等方法, 对内生菌进行详细的分析, 利用单菌多次级代谢产物(one strain-many compounds, OSMAC)方法, 通过共培养、改变培养基条件及添加营养液等手段以期获得多样

性的地衣微生物及新菌株资源;(2) 利用生物信息学分析,通过宏基因组测序全面揭示研究样本中微生物组成及关联;(3) 通过基因组挖掘策略寻找具有生物合成潜力的新基因资源;(4) 基于液质数据的网络化聚类分析和代谢组分析,结合基因簇预测靶向指导发掘新结构次级代谢产物;(5) 利用活性引导结合发酵液液质分析的定向活性化合物挖掘;(6) 针对放线菌发酵液中活性代谢产物成分复杂且微量,开发如切向流膜分离等新技术将有望提高活性化合物的富集效率(图 7)。

综上,本文关注了地衣内生放线菌中次级代

谢及其生物活性的相关研究。总结了近 30 年来从地衣内生放线菌中分离和鉴定的 157 个化合物,其中新结构 59 个。大部分新化合物显示良好的抗菌和细胞毒活性。通过研究表明,地衣内生放线菌有望成为新抗生素发掘的重要源泉。但由于地衣内生菌以及地衣生存环境的特殊性,目前对于地衣内生菌特别是内生放线菌次级代谢产物的发掘依然存在研究不足。因此,系统地开展地衣内生放线菌次级代谢产物的挖掘必将为全新结构和作用机制的活性先导化合物开发提供坚实的理论支撑和物质基础,也将为开发新型微生物药物提供新结构和新资源。

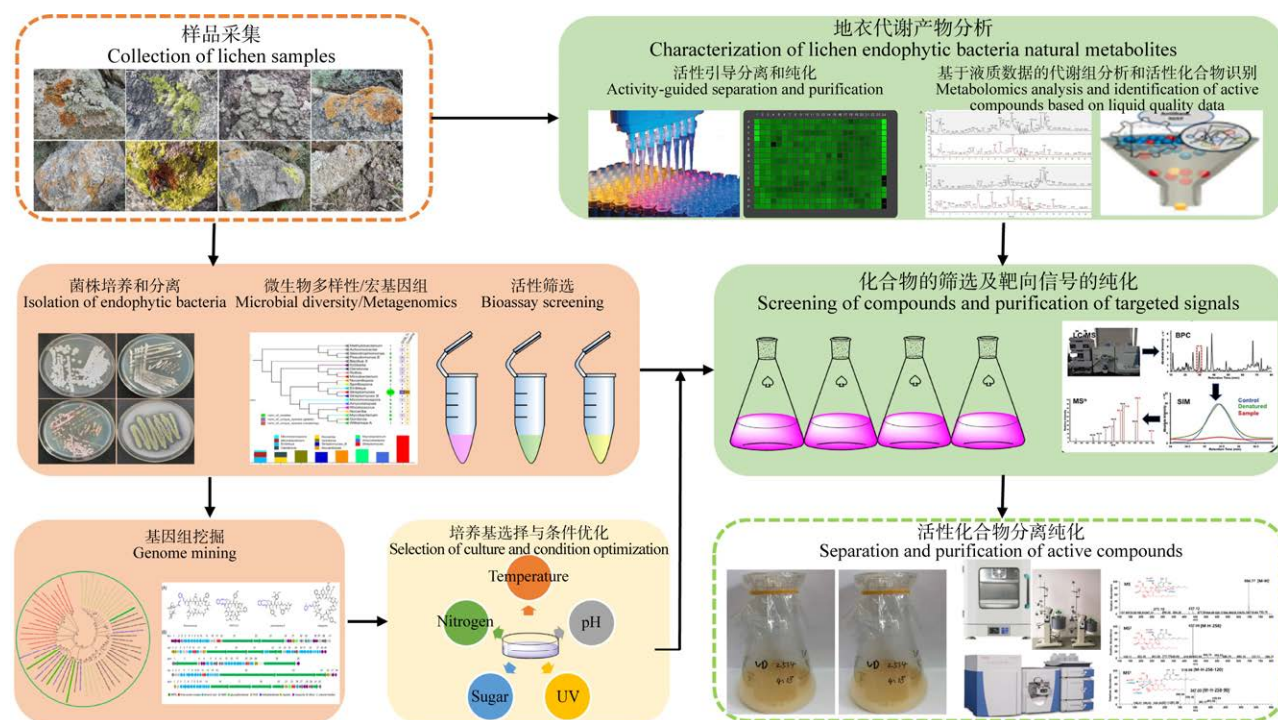


图 7 地衣放线菌次级代谢产物的挖掘策略

Figure 7 Multiple strategies for the discovery of secondary metabolites form lichen-derived actinomycetes.

REFERENCES

- [1] GRIMM M, GRUBE M, SCHIEFELBEIN U, ZÜHLKE D, BERNHARDT J, RIEDEL K. The lichens' microbiota, still a mystery?[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2021, 12: 623839.
- [2] YANG QX, WANG YY, LÜCKING R, LUMBSCH HT, DU ZY, CHEN YK, BAI M, REN D, WEI JC, LI H, WANG YJ, WEI XL. The Jurassic epiphytic macrolichen *Daohugouthallus* reveals the oldest lichen-plant interaction in a Mesozoic forest ecosystem[J]. *iScience*, 2023, 26(1): 105770.
- [3] 魏江春. 中国地衣学现状综述[J]. *菌物学报*, 2018, 37(7): 812-818.
WEI JC. A review on the present situation of lichenology in China[J]. *Mycosystema*, 2018, 37(7):

- 812-818 (in Chinese).
- [4] KELLOGG JJ, RAJA HA. Endolichenic fungi: a new source of rich bioactive secondary metabolites on the horizon[J]. *Phytochemistry Reviews*, 2017, 16(2): 271-293.
- [5] PADHI S, MASI M, CIMMINO A, TUZI A, JENA S, TAYUNG K, EVIDENTE A. Funiculosone, a substituted dihydroxanthene-1,9-dione with two of its analogues produced by an endolichenic fungus *Talaromyces funiculosus* and their antimicrobial activity[J]. *Phytochemistry*, 2019, 157: 175-183.
- [6] BATES ST, CROSEY GWG, CAPORASO JG, KNIGHT R, FIERER N. Bacterial communities associated with the lichen symbiosis[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2011, 77(4): 1309-1314.
- [7] SUZUKI MT, PARROT D, BERG G, GRUBE M, TOMASI S. Lichens as natural sources of biotechnologically relevant bacteria[J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2016, 100(2): 583-595.
- [8] SELIM MSM, ABDELHAMID SA, MOHAMED SS. Secondary metabolites and biodiversity of actinomycetes[J]. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, 2021, 19(1): 72.
- [9] GIONO-CEREZO S, SANTOS-PRECIADO JI, DEL RAYO MORFÍN-OTERO M, TORRES-LÓPEZ FJ, ALCÁNTAR-CURIEL MD. Antimicrobial resistance. Its importance and efforts to control it[J]. *Gaceta Medica De Mexico*, 2020, 156(2): 171-178.
- [10] KOJIRI K, NAKAJIMA S, FUSE A, SUZUKI H, SUDA H. BE-24566B, a new antibiotic produced by *Streptomyces violaceusniger*[J]. *The Journal of Antibiotics*, 1995, 48(12): 1506-1508.
- [11] DAVIES J, WANG H, TAYLOR T, WARABI K, HUANG XH, ANDERSEN RJ. Uncialamycin, a new enediyne antibiotic[J]. *Organic Letters*, 2005, 7(23): 5233-5236.
- [12] WILLIAMS DE, BOTTRIELL H, DAVIES J, TIETJEN I, BROCKMAN MA, ANDERSEN RJ. Unciaphenol, an oxygenated analogue of the Bergman cyclization product of uncialamycin exhibits anti-HIV activity[J]. *Organic Letters*, 2015, 17(21): 5304-5307.
- [13] MOTOHASHI K, TAKAGI M, YAMAMURA H, HAYAKAWA M, SHIN-YA K. A new angucycline and a new butenolide isolated from lichen-derived *Streptomyces* spp.[J]. *The Journal of Antibiotics*, 2010, 63(9): 545-548.
- [14] CHEENPRACHA S, VIDOR NB, YOSHIDA WY, DAVIES J, CHANG LC. Coumabiocins A-F, aminocoumarins from an organic extract of *Streptomyces* sp. L-4-4[J]. *Journal of Natural Products*, 2010, 73(5): 880-884.
- [15] LIU CB, JIANG Y, LEI H, CHEN X, MA QJ, HAN L, HUANG XS. Four new nanaomycins produced by *Streptomyces hebeiensis* derived from lichen[J]. *Chemistry & Biodiversity*, 2017, 14(7): e1700057.
- [16] SCHNEIDER O, SIMIC N, AACHMANN FL, RÜCKERT C, KRISTIANSEN KA, KALINOWSKI J, JIANG Y, WANG LS, JIANG CL, LALE R, ZOTCHEV SB. Genome mining of *Streptomyces* sp. YIM 130001 isolated from lichen affords new thiopeptide antibiotic[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2018, 9: 3139.
- [17] JIANG BG, WEI HX, WANG YT, ZHENG KX, LIU SS, ZHANG SP, JIANG Y, WU SH. Secondary metabolites of two lichen-derived *Streptomyces*[J]. *Chemistry of Natural Compounds*, 2019, 55(4): 783-786.
- [18] ZHENG KX, JIANG Y, JIANG JX, HUANG R, HE J, WU SH. A new phthalazinone derivative and a new isoflavonoid glycoside from lichen-associated *Amycolatopsis* sp[J]. *Fitoterapia*, 2019, 135: 85-89.
- [19] LIU CS, JIANG Y, HUANG R, JIANG BG, ZHENG KX, WU SH. Diverse secondary metabolites from a lichen-derived *Amycolatopsis* strain[J]. *Current Microbiology*, 2020, 77(9): 2104-2110.
- [20] LIN S, WU YZ, CHEN KY, YE J, YANG XW, ZHANG WD. Polyketides from the fungus *Penicillium decumbens*[J]. *Journal of Asian Natural Products Research*, 2018, 20(5): 445-450.
- [21] JIN Y, AOBULIKASIMU N, ZHANG ZG, LIU CB, CAO BX, LIN B, GUAN PP, MU Y, JIANG Y, HAN L, HUANG XS. Amycolasporins and dibenzoyls from lichen-associated *Amycolatopsis hippodromi* and their antibacterial and anti-inflammatory activities[J]. *Journal of Natural Products*, 2020, 83(12): 3545-3553.
- [22] BRACEGIRDLE J, HOU P, NOWAK VV, ACKERLEY DF, KEYZERS RA, OWEN JG. Skyllamycins D and E, non-ribosomal cyclic depsipeptides from lichen-sourced *Streptomyces anulatus*[J]. *Journal of Natural Products*, 2021, 84(9): 2536-2543.
- [23] LIU CY, LI YL, LU JH, QIAN LL, XU K, WANG NN, CHANG WQ, LOU HX. Steffimycin F, a new steffimycin-type derivative from the lichen-derived actinomycetes *Streptomyces* sp.[J]. *Journal of Molecular Structure*, 2021, 1227: 129352.
- [24] HOU P, WOOLNER VH, BRACEGIRDLE J, HUNT P, KEYZERS RA, OWEN JG. Stictamycin, an aromatic polyketide antibiotic isolated from a New Zealand lichen-sourced *Streptomyces* species[J]. *Journal of Natural Products*, 2023, 86(3): 526-532.
- [25] DAVID MLR, INNASIMUTHU GM, RAJARAM SK, NOORUDDIN T. An endophytic *Streptomyces* sp. DARP-7 isolated from coastal lichen and enhancement of its antibacterial metabolite production using response surface methodology[J]. *South African Journal of Botany*, 2022, 151: 636-648.
- [26] YANG QR, JIANG Y, LIU CS, XU TC, HUANG R, WU SH. Amycolatolides A and B: two new secondary metabolites from the lichen-derived actinomycete *Amycolatopsis* sp. YIM 130923[J]. *Phytochemistry Letters*, 2023, 54: 125-128.
- [27] 周乐瑞, 马晓莉, 丁范范, 南泽东, 郭鑫, 李春龙, 沈晓华, 许建韧, 江志波. 贺兰山拟无枝酸菌 QT-25 的测序和分析[J]. *基因组学与应用生物学*, 2023, 42(6): 629-643.
- [28] ZHOU LR, MA XL, DING FF, NAN ZD, GUO X, LI CL, SHEN XH, XU JR, JIANG ZB. Sequencing and analysis of *Amycolatopsis* sp. QT-25 from Helan Mountain[J]. *Genomics and Applied Biology*, 2023, 42(6): 629-643 (in Chinese).
- [28] SANTHIRASEGARAM S, WICKRAMARACHCHI SR, ATTANAYAKE RN, WEERAKOON G, SAMARAKOON S, WIJERATNE K, PARANAGAMA PA. A novel cytotoxic compound from the endolichenic fungus, *Xylaria psidii* inhabiting the lichen, *Amandinea medusulina*[J]. *Natural Product Communications*, 2020, 15(7): 1-8.

- [29] BASNET BB, LIU HW, LIU L, SULEIMEN YM. Diversity of anticancer and antimicrobial compounds from lichens and lichen-derived fungi: a systematic review (1985–2017)[J]. *Current Organic Chemistry*, 2018, 22(25): 2487-2500.
- [30] WILLIAMS DE, DAVIES J, PATRICK BO, BOTTRIELL H, TARLING T, ROBERGE M, ANDERSEN RJ. Cladoniamides A–G, tryptophan-derived alkaloids produced in culture by *Streptomyces uncialis*[J]. *Organic Letters*, 2008, 10(16): 3501-3504.
- [31] KAWAHARA T, HOSOYA T, TSUKAMOTO M, OKABE S, YAMAMURA H, HAYAKAWA M, SEIMIYA H, TAKAGI M, SHIN-YA K. JBIR-120: a new growth inhibitor of hormone-refractory prostate cancer cells[J]. *The Journal of Antibiotics*, 2012, 65(7): 373-375.
- [32] CHAI XY, YOUN UJ, SUN DQ, DAI JQ, WILLIAMS P, KONDRATYUK TP, BORRIS RP, DAVIES J, VILLANUEVA IG, PEZZUTO JM, CHANG LC. Herbicidin congeners, undecose nucleosides from an organic extract of *Streptomyces* sp. L-9-10[J]. *Journal of Natural Products*, 2014, 77(2): 227-233.
- [33] PARROT D, LEGRAND N, INTERTAGLIA L, ROUAUD I, LEGEMBRE P, GRUBE M, SUZUKI MT, TOMASI S. Cyaneodimycin, a bioactive compound isolated from the culture of *Streptomyces cyaneofuscatus* associated with *Lichina confinis*[J]. *European Journal of Organic Chemistry*, 2016, 2016(23): 3977-3982.
- [34] NOËL A, FERRON S, ROUAUD I, GOUAULT N, HURVOIS JP, TOMASI S. Isolation and structure identification of novel brominated diketopiperazines from *Nocardia ignorata*: a lichen-associated actinobacterium[J]. *Molecules*, 2017, 22(3): 371.
- [35] VÁZQUEZ-RIVERA D, GONZÁLEZ O, GUZMÁN-RODRÍGUEZ J, DÍAZ-PÉREZ AL, OCHOA-ZARZOSA A, LÓPEZ-BUCIO J, MEZA-CARMEN V, CAMPOS-GARCÍA J. Cytotoxicity of cyclodipeptides from *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 leads to apoptosis in human cancer cell lines[J]. *BioMed Research International*, 2015, 2015(1): 197608.
- [36] KOO MH, KIM EJ, LEE JH, HAN SJ, LEE YM, LEE S, YOUN UJ. Cyclic dipeptides and alkaloids from the rare *Actinobacteria Streptacidiphilus carbonis* isolated from *Sphaerophorus globosus* (Huds.) Vain[J]. *Biochemical Systematics and Ecology*, 2023, 110: 104709.
- [37] AZIZ A, HANIF F, MAJEED S, IFTIKHAR K, SIMJEE SU. N-(2-hydroxyphenyl) acetamide (NA-2) elicits potent antitumor effect against human breast cancer cell line (MCF-7)[J]. *Toxicology in Vitro: an International Journal Published in Association with BIBRA*, 2019, 60: 296-304.
- [38] CAO XM, ZHANG RP, MENG S, REN QN, MO MH, LIU YJ. Biocontrol potential of *Agromyces allii* 130935 and its metabolites against root-knot nematode *Meloidogyne incognita*[J]. *Rhizosphere*, 2021, 19: 100378.
- [39] JIN Y, WANG ZX, AOBULIKASIMU N, HU YX, ZHANG ZG, LV H, MU Y, JIANG Y, HAN L, HUANG XS. Discovery, synthesis, and cytotoxic evaluation of isoquinolinequinones produced by *Streptomyces albidoflavus* derived from lichen[J]. *RSC Advances*, 2023, 13(49): 34670-34680.
- [40] MA J, CAO BX, LIU CB, GUAN PP, MU Y, JIANG Y, HAN L, HUANG XS. Actinofuranones D–I from a lichen-associated actinomycetes, *Streptomyces gramineus*, and their anti-inflammatory effects[J]. *Molecules*, 2018, 23(9): 2393.
- [41] AGUDA AH, LAVALLEE V, CHENG P, BOTT TM, MEIMETIS LG, LAW S, NGUYEN NT, WILLIAMS DE, KALETA J, VILLANUEVA I, DAVIES J, ANDERSEN RJ, BRAYER GD, BRÖMME D. Affinity crystallography: a new approach to extracting high-affinity enzyme inhibitors from natural extracts[J]. *Journal of Natural Products*, 2016, 79(8): 1962-1970.
- [42] SU SS, TIAN L, CHEN G, LI ZQ, XU WF, PEI YH. Two new compounds from the metabolites of a marine-derived actinomycete *Streptomyces cavourensis* YY01-17[J]. *Journal of Asian Natural Products Research*, 2013, 15(3): 265-269.
- [43] HEI YY, ZHANG HL, TAN NN, ZHOU YH, WEI X, HU CH, LIU YD, WANG L, QI JZ, GAO JM. Antimicrobial activity and biosynthetic potential of cultivable actinomycetes associated with Lichen symbiosis from Qinghai-Xizang Plateau[J]. *Microbiological Research*, 2021, 244: 126652.
- [44] WANG YC, NIU SB, LIU SC, GUO LD, CHE YS. The first naturally occurring thiepinols and thienol from an endolichenic fungus *Coniochaeta* sp.[J]. *Organic Letters*, 2010, 12(21): 5081-5083.
- [45] WEI JC. The Enumeration of Lichenized Fungi[M]. Beijing: China Forestry Publishing House, 2020.
- [46] 牛东玲, 田晓燕, 马茜, 石晶, 白明生. 宁夏贺兰山东麓荒漠草原区地衣的物种多样性研究[J]. *西北植物学报*, 2020, 40(11): 1972-1977.
- [47] NIU DL, TIAN XY, MA Q, SHI J, BAI MS. Species diversity of lichens in the desert steppe at the eastern foot of Helan Mountain, Ningxia[J]. *Acta Botanica Boreali-Occidentalia Sinica*, 2020, 40(11): 1972-1977 (in Chinese).
- [48] HOU P, NOWAK VV, TAYLOR CJ, CALCOTT MJ, KNIGHT A, OWEN JG. A genomic survey of the natural product biosynthetic potential of actinomycetes isolated from New Zealand lichens[J]. *mSystems*, 2023, 8(2): e0103022.
- [49] TENEBRO CP, TRONO DJVL, BALIDA LAP, BAYOG LKA, BRUNA JR, SABIDO EM, CASPE DPC, de LOS SANTOS ELC, SALUDES JP, DALISAY DS. Synergy between genome mining, metabolomics, and bioinformatics uncovers antibacterial chlorinated carbazole alkaloids and their biosynthetic gene cluster from *Streptomyces tubbatahanensis* sp. nov., a novel actinomycete isolated from Sulu sea, Philippines[J]. *Microbiology Spectrum*, 2023, 11(2): e0366122.
- [50] XU Y, ZHANG Y, ZHANG Q, LI JC, ZHOU ZH, YANG ZM, XIU JL, CHEN XL, HUANG J, GE HM, SHI J. Genome mining of cinnamoyl-containing nonribosomal peptide gene clusters directs the production of malacinnamycin[J]. *Organic Letters*, 2024, 26(4): 971-976.
- [51] MA XL, CHEN JZ, LU X, ZHE YT, JIANG ZB. HPLC coupled with quadrupole time of flight tandem mass spectrometry for analysis of glycosylated components from the fresh flowers of two congeneric species: *Robinia hispida* L. and *Robinia pseudoacacia* L.[J]. *Journal of Separation Science*, 2021, 44(7): 1537-1551.