

# 沙漠微生物源活性天然产物研究进展

牛小敏<sup>1,3</sup>, 吴玉洁<sup>1</sup>, 于雪<sup>1,2</sup>, 章高森<sup>1</sup>, 张威<sup>\*1</sup>

1 中国科学院西北生态环境资源研究院 甘肃省极端环境微生物重点实验室, 甘肃 兰州 730000

2 中国科学院西北生态环境资源研究院 寒旱区水土资源研究室, 甘肃 兰州 730000

3 中国科学院大学, 北京 100049

牛小敏, 吴玉洁, 于雪, 章高森, 张威. 沙漠微生物源活性天然产物研究进展[J]. 微生物学通报, 2024, 51(9): 3303-3316.

NIU Xiaomin, WU Yujie, YU Xue, ZHANG Gaosen, ZHANG Wei. Advances in bioactive natural products from desert microorganisms[J]. Microbiology China, 2024, 51(9): 3303-3316.

**摘要:** 微生物来源的活性天然产物由于其多种多样的生物活性已被广泛应用于农业、医疗保健等多个领域, 是天然药物前体的主要来源。21 世纪以来, 新活性天然产物的挖掘速度急剧放缓, 而对于活性天然产物的需求却在不断增多, 因此迫切需要开发出新型的活性天然产物。沙漠是地球上最大的陆地生态系统, 并且由于其昼夜温差大、低水活性、养分匮乏、高强的紫外线辐射等非生物因子胁迫条件下, 生存其中的微生物由于其特殊的生态适应性可能进化出特殊的生理生化途径, 产生结构新颖的活性天然产物。本文主要综述了近年来沙漠微生物来源的抗菌活性、抗辐射抗氧化活性和抗肿瘤抗癌活性天然产物研究现状, 为微生物活性天然产物的开发应用提供指引和参考。

**关键词:** 沙漠微生物; 活性天然产物; 抗菌活性; 抗辐射抗氧化活性; 抗肿瘤抗癌活性

资助项目: 中国科学院“西部之光”计划(xbzs-zdsys-202105); 国家自然科学基金(U22A20451); 第三次新疆综合科学考察项目(2022xjkk1200); 甘肃省科技计划(23JRRA582)

This work was supported by the “Light of the West” Program of Chinese Academy of Sciences (xbzs-zdsys-202105), the National Natural Science Foundation of China (U22A20451), the Third Xinjiang Comprehensive Scientific Expedition (2022xjkk1200), and the Science and Technology Program of Gansu Province (23JRRA582).

\*Corresponding author. E-mail: zhangwei@nieer.ac.cn

Received: 2023-12-18; Accepted: 2024-03-09; Published online: 2024-04-22

# Advances in bioactive natural products from desert microorganisms

NIU Xiaomin<sup>1,3</sup>, WU Yujie<sup>1</sup>, YU Xue<sup>1,2</sup>, ZHANG Gaosen<sup>1</sup>, ZHANG Wei<sup>\*1</sup>

1 Key Laboratory of Extreme Environmental Microbial Resources and Engineering, Northwest Institute of Eco-environment and Resources, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, Gansu, China

2 Laboratory of Soil and Water Resources in Cold and Arid Zones, Northwest Institute of Eco-Environment and Resources, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, Gansu, China

3 University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

**Abstract:** Natural products with biological activity derived from microbes have been widely used in agriculture, health care, and other fields due to their diverse biological activities, being the main source of natural drug precursors. The discovery of novel active natural products has slowed down sharply since the 21st century, while the demand for active natural products is increasing. Therefore, it is urgent to develop new active natural products. The desert is the largest terrestrial ecosystem on Earth, with diurnal temperature variation, low water activity, nutrient scarcity, and high intensity of ultraviolet radiation and other abiotic factors. Accordingly, the microorganisms living in such environment have evolved special physiological and biochemical pathways to adapt to the environment, producing structurally novel active natural products. This paper reviews the research progress in the natural products with antimicrobial, anti-radiation, antioxidant, anti-tumor and anti-cancer activities from desert microorganisms in recent years, aiming to provide guidance for the development and application of such natural products.

**Keywords:** desert microorganism; active natural products; antimicrobial activity; anti-radiation and antioxidant activities; anti-tumor and anti-cancer activities

天然产物(natural product, NP)是从生物资源中特别是微生物中提取的具有生物活性的化合物, NP 骨架的复杂性和丰富的官能团赋予了 NP 独有的生物学活性<sup>[1]</sup>, 并广泛应用于农业、环境、医疗保健和工业等多个领域<sup>[2]</sup>。从1981年到2019年, 在全世界批准的65.71%的小分子药物来自 NP 或含有 NP 药效团的化合物<sup>[3]</sup>。微生物是活性 NP 的主要来源, 一个微生物可以产生高达50种次级代谢产物<sup>[4]</sup>。这些次级代谢产物对于微生物的生长、发育和繁殖并不是必需的, 可能行使防御、调节和信号分子的作用。由于微生物活性 NP 代谢的特异性、结构的多样性, 以及能够穿过真核细胞外膜阻止细

胞大分子和靶酶产生等特性, 使其在药物开发方面展现出了巨大的潜力<sup>[5]</sup>。据统计, 目前已发现或被应用的活性 NP 大多来源于土壤微生物<sup>[6]</sup>, 而在沙漠环境中仍然存在大量未被开发利用的微生物资源, 其中可能蕴含更多新型的活性 NP。因此沙漠来源的微生物 NP 具有药物开发潜力。

## 1 活性天然产物类型及挖掘方法

### 1.1 微生物源活性天然产物类型

据统计, 目前已知的 NP 类型超过了16万种, 其中超过半数来自微生物<sup>[6]</sup>。根据化合物结构的不同, 将微生物活性 NP 分为聚酮、生物碱、

萜类、多肽和核苷类等不同类型, 这些 NP 大多表现出良好的生物活性。在微生物源 NP 中, 已知的聚酮类化合物约有 1 万个, 生物碱超过 16 000 个, 包括萜类和类胡萝卜素的异戊二烯类化合物总数约为 5 万个, 多肽则更多<sup>[6]</sup>。大多数聚酮由细菌和真菌产生, 是天然产物中的一大类, 来源广泛、种类繁多, 可作为临床药物被应用。聚酮类化合物具有广泛的生物活性, 如抗菌活性、抗寄生虫活性和免疫抑制活性等。聚酮类化合物是由短链的酰基单元通过连续的缩合反应合成的, 参与此过程的酶称为聚酮合成酶(polyketide synthase, PKS)。最早发现的聚酮类抗生素——红霉素和四环素类化合物迄今为止仍在医药领域中被广泛应用<sup>[7]</sup>。生物碱大多具有复杂的环状结构, 其生物合成主要受微生物(如细菌、放线菌和真菌)的调控, 目前已鉴定出 18 000 多种不同类型, 是中草药重要的有效成分之一, 在药理学上具有显著的生物活性和药用潜力<sup>[8]</sup>。生物碱具有多种生物活性, 例如吗啡有强效镇痛活性, 咖啡碱有解热镇痛作用, 小檗碱可降血脂治疗糖尿病, 此外还具有抗菌、抗炎和细胞毒等生物学活性<sup>[9]</sup>。萜类化合物主要包括二萜、倍半萜、聚酮杂萜和呟呟二萜等, 表现出抗菌、抗炎、细胞毒和酶抑制等多种活性, 如 Bugni 等<sup>[10]</sup>从黑曲霉(*Aspergillus niger*)中分离得到了 8 个新的聚酮杂萜, 它们对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)和耐万古霉素金黄色葡萄球菌(vancomycin resistant *Staphylococcus aureus*, VRSA)有弱的抑制活性。多肽结构复杂多样, 主要来源于真菌、放线菌和细菌, 在抗肿瘤、镇痛、免疫调节、抗菌等方面发挥显著作用, 相较于其他药物具有高效、低毒和特异性显著优势, 小分子多肽类化合物具有靶向性强、安全性高和来源广泛等特点<sup>[11]</sup>。核苷类化

合物是由碱基和核糖通过糖苷键连接而成的小分子<sup>[12]</sup>, 大多数来源于微生物, 它们在结构上具有核苷基团, 其他基团结构的多样使得核苷类抗生素参与多种细胞基础代谢过程, 展现出重要的生物学功能<sup>[13]</sup>。核苷作为生物细胞的基本组成元素, 参与 DNA 代谢过程, 具备多种生物活性, 包括抗肿瘤、抗病毒和基因治疗等功能, 广泛应用于医药领域, 已研发出多种产品, 如碘苷、利巴韦林、阿昔洛韦等药物<sup>[12]</sup>。

## 1.2 天然产物发掘新策略

传统的 NP 发掘策略是将自然界中的微生物资源在实验室进行纯培养, 通过改变发酵的温度、pH 和营养物质等条件来使微生物产生不同的次级代谢产物, 之后对其发酵粗提物进行一系列化学方法分离, 最后对分离得到的产物进行结构解析, 从而达到发掘新型活性 NP 的目的。这样的发掘策略在 NP 研究初期确实得到了大量的新型结构化合物分子, 但随着 NP 挖掘数量的积累, 则开始出现化合物分子重复发现的问题, 从而大大减缓了新型 NP 的发掘速度。随着人们对自然环境中微生物多样性研究的不断加深, 研究者把目光投向了开发新的极端环境, 尤其是沙漠环境, 高温、高辐射和低水分等生长匮乏的条件下, 存在的竞争微生物种类数量有限, 沙漠微生物可能会合成具有生物活性的代谢物<sup>[14]</sup>, 为寻找新的化合物分子提供了新的思路。

沙漠虽然提供了可能存在大量新 NP 的环境, 但是受限于可培养技术的发展, 可培养微生物只占有所有微生物种类的极小部分, 导致仍有大量的微生物及可能的生物活性 NP 研究受限。然而, 能够在实验室环境下可培养的那部分微生物中, 仍然有很多 NP 的合成基因簇处于沉默状态, 或在实验室培养过程中可能致使菌种退化, 从而导致基因簇不表达。另外, 还

可能存在生物活性 NP 基因表达量较低等问题,为了获取足够的 NP 产物用以结构鉴定和生物活性检测,通常需要对菌株进行大量发酵,这一过程费时费力,也给 NP 的发现增加了巨大障碍。

但随着基因组测序技术和分子生物学操作手段的发展,研究者们将生物学和化学等技术手段相结合形成 NP 发掘新策略,应用到沙漠微生物源活性 NP 的开发中,使得 NP 挖掘过程中遇到的问题得以改善。据统计,微生物来源 NP 的基因组信息大于 20 万条,其具有丰富的生物合成基因簇(biosynthesis gene cluster, BGC),其中在最具 NP 研究潜力的单个放线菌基因组中,可能存在多达 30 个 BGC,并且绝大多数的基因簇产物尚未被鉴定<sup>[15]</sup>。测序水平的不断提高和测序成本的降低,使基因组分析方法挖掘隐藏在沙漠环境中未培养微生物的生物合成途径和可培养的微生物 NP 的靶向高效发现成为可能。沙漠来源的大多数微生物 BGC 在实验室条件下是沉默的,诱导沉默基因簇的表达除了基因水平的调控外,还发展了多种多样的方法,如共培养、化学及物理诱变、启动子替换和多组学联合等方法<sup>[16]</sup>。Traxler 等<sup>[17]</sup>将天蓝色链霉素(*Streptomyces coelicolor*) M145 与其他放线菌菌株[拟无枝酸菌(*Amycolatopsis*) sp. AA4、链霉菌(*Streptomyces* sp.) E14、*Streptomyces* sp. SPB74 和绿色长链链霉菌(*Streptomyces viridochromogenes*) DSM 40736]分别共培养产生了至少 12 种不同的去铁胺类化合物(desferrioxamine)。化学因子诱导法主要是通过通过对次级代谢过程的调控以达到激活或诱导沉默基因簇表达的目的。研究发现, $\gamma$ -丁内酯等化学因子能够调节不同链霉菌中不同抗生素的产生,例如维吉尼亚链霉菌(*Streptomyces virginiae*)中维吉尼亚霉素(virginiamycins)和薰衣草链霉菌

(*Streptomyces lavendulae*)中秀多霉素(showdomycin)的合成<sup>[18]</sup>。物理因子诱导主要是通过应用紫外线、激光辐照、微波和重离子等物理因子来诱发链霉菌的变异,其中重离子诱变突变率高、突变谱广、遗传相对稳定,因此在微生物诱变育种中得到越来越广泛的应用<sup>[19]</sup>。Wang 等<sup>[20]</sup>使用重离子束对阿维链霉菌(*Streptomyces avermitilis*)进行了诱变育种,得到的突变株中阿维菌素链霉菌(*Streptomyces avermectin*) B1a 的产量是原始菌株的 2 倍。此外,随着分子操作技术和组学研究技术的发展,对菌株进行遗传改造以期定向激活链霉菌沉默基因簇成为可能。其中,CRISPR-Cas9 被广泛认为是一种迅速高效的链霉菌基因组编辑工具,尤其是在激活沉默生物合成基因簇方面,其采用的启动子替换策略被证实是非常有效的。Olano 等<sup>[21]</sup>通过将组成型启动子 *ermE*\*插入白色链霉菌(*Streptomyces albus*) J1074 中的非核糖体肽合成酶(nonribosomal peptide synthetase, NRPS)基因簇和聚酮合酶-非核糖体肽合成酶(polyketide synthase-nonribosomal peptide synthetase, PKS-NRPS)杂合基因簇的核心基因上游区域,从而激活了蓝色化合物(indigoidine)和多环四酸酯大环内酰胺家族 6-epi-alteramides A 和 B 的表达。

### 1.3 沙漠微生物天然产物的优势

沙漠占地球陆地面积的三分之一,是地球上最大的陆地生态系统。由于沙漠地区昼夜温差大、低水活性、寡营养、强辐射、金属离子含量高及其他非生物因子胁迫,沙漠微生物在长期进化过程中形成了独特的生物活性物质合成途径、新的调控机制以及与此些生理生化特性有关的新基因,因此可能产生大量未被探索的新型活性 NP<sup>[22]</sup>。目前对沙漠可培养微生物多样性的研究主要集中在智利北部的阿塔卡马沙漠<sup>[23]</sup>,其中研究最多的是放线菌。从 2000 年

到 2021 年, 在全球 11 个地区的 35 个沙漠中共分离出了 129 个放线菌<sup>[24]</sup>, 数量最多的是链霉菌属(*Streptomyces*)和地肤菌属(*Kochia*)这 2 个属, 其次是其他功能性极端细菌, 如嗜碱菌、耐盐种、嗜热菌和耐冷菌。在这些报道了放线菌新种的沙漠中, 智利的阿塔卡马沙漠是放线菌新种的主要来源, 约占所有新种的 20% (23 个), 其次分出新种较多是中国的塔克拉玛干沙漠 (14 个)、土库曼斯坦的卡拉库姆沙漠 (11 个) 和撒哈拉沙漠 (6 个)<sup>[25]</sup>。截至 2021 年, 已经从沙漠放线菌中分离了 50 多种具有生物活性的新型化合物<sup>[2]</sup>, 这些化合物种类多样, 包括含氮化合物 (N-containing compounds)、大环内酯类 (macrolides)、糖苷类 (glycosides) 和萜类 (terpenes) 等。然而, 由于对沙漠微生物的研究还不成熟, 目前对于沙漠来源 NP 的开发尚且处于起步阶段。因此, 沙漠微生物 NP 具有很大的研究潜力。

## 2 沙漠微生物天然产物研究现状

在过去的 20 年里, 从世界各地的沙漠微生物中分离和鉴定了 47 种新的天然产物, 其生物活性、化合物类型和分离源等如表 1 所示, 它们具有潜在的抗菌、抗辐射、抗氧化、抗癌和抗

肿瘤等生物活性, 并且结构类型多样 (图 1)。

### 2.1 抗菌活性化合物

自从 1928 年亚历山大·弗莱明发现了青霉素以来, 绝大多数已鉴定的 23 000 多种 NP 由放线菌产生<sup>[43]</sup>。目前已发现的 1 000 多种微生物活性天然产物中, 约有 2/3 的抑菌活性物质来源于链霉菌属微生物产生的次生代谢产物<sup>[44]</sup>, 因此链霉菌属微生物已成为发现抗生素类化合物的重要源泉。众所周知, 沙漠作为一个尚未被开发的极端生态系统, 具有各种具有生物技术潜力的放线菌。从 2000 年到 2021 年, 全球 35 个沙漠不断报告出 129 个新物种, 数量最多的 2 个属是链霉菌属和地肤菌属 (*Geotrichum*)<sup>[2]</sup>。微生物长期在沙漠的非生物因子胁迫下, 其产生的代谢产物可能会包括一些有用的活性 NP。许多学者相继在沙漠微生物中发现了抗菌活性的化合物, 根据其化学结构, 抗菌化合物可以分为聚酮、生物碱、萜类、多肽和其他结构类型。从沙漠微生物中分离的抗菌化合物共有 43 个, 其中智利的阿塔卡马沙漠 (21 个) 和撒哈拉沙漠 (10 个) 研究最多, 其次是我国的新疆地区 1 个、甘肃荒漠 7 个、塔克拉玛干沙漠 1 个, 另外还有分离自沙特阿拉伯沙漠和塔尔沙漠的 5 个化合物 (表 1)。

表 1 沙漠微生物来源的活性天然产物

Table 1 Active natural products from desert microbial sources

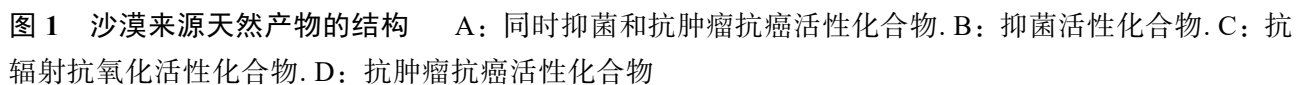
Bioactivity	Compound	Organisms	Structure class	Location
Antimicrobial activity	Chaxamycins A–D <sup>[26]</sup> 1–4	<i>Streptomyces leeuwenhoekii</i> C34	New ansamycin-type polyketides	Atacama Desert
	Totomycin <sup>[27]</sup> 5	<i>Streptomyces hygroscopicus</i>	Aminoglycoside antibiotic	Atacama Desert
	Abenquines A <sup>[28]</sup> 6	<i>Streptomyces</i> sp. DB634	Aminoquinone derivatives	Atacama Desert
			Aminoquinone derivatives	
	Abenquines B1 <sup>[28]</sup> 7	<i>Streptomyces</i> sp. DB634	Aminoquinone derivatives	Atacama Desert
	Abenquines B2 <sup>[28]</sup> 8	<i>Streptomyces</i> sp. DB634	Aminoquinone derivatives	Atacama Desert
	Abenquines C <sup>[28]</sup> 9	<i>Streptomyces</i> sp. DB634	Aminoquinone derivatives	Atacama Desert
	Abenquines D <sup>[28]</sup> 10	<i>Streptomyces</i> sp. DB634	Aminoquinone derivatives	Atacama Desert
	Asenjonamides A–C <sup>[29]</sup> 11–13	<i>Streptomyces asenjonii</i> KNN 42.f	$\beta$ -diketones	Atacama Desert

(待续)

(续表 1)

Bioactivity	Compound	Organisms	Structure class	Location
	Chaxalactins A–C <sup>[30]</sup> <b>14–16</b>	<i>Streptomyces</i> sp. C34	New 22-membered	Atacama Desert
	Atacamycins A–C <sup>[31]</sup> <b>17–19</b>	<i>Streptomyces</i> sp. C38.	New family of 22-membered antitumor macrolactones	Atacama Desert
	Brasiliquinone E <sup>[32]</sup> <b>20</b>	<i>Nocardia</i> sp. XJ31	Benz[ $\alpha$ ]anthraquinones	Xinjiang Desert
	Butanoyl-pyrrothine (BUP) <sup>[33]</sup> <b>21</b>	<i>Saccharothrix algeriensis</i> SA 233	Dithiolopyrrolone antibiotics	Sahara Desert
	Senecioid-pyrrothine (SEP) <sup>[33]</sup> <b>22</b>	<i>Saccharothrix algeriensis</i> SA 233	Dithiolopyrrolone antibiotics	Sahara Desert
	Tigloyl-pyrrothine (TIP) <sup>[33]</sup> <b>23</b>	<i>Saccharothrix algeriensis</i> SA 233	Dithiolopyrrolone antibiotics	Sahara Desert
	Antibiotic A4 <sup>[34]</sup> <b>24</b>	<i>Saccharothrix</i> sp. SA198	C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> O <sub>8</sub>	Sahara Desert
	Antibiotic A5 <sup>[34]</sup> <b>25</b>	<i>Saccharothrix</i> sp. SA198	C <sub>30</sub> H <sub>32</sub> O <sub>8</sub>	Sahara Desert
	Dithiolopyrrolone PR2 <sup>[35]</sup> <b>26</b>	<i>Saccharothrix algeriensis</i> NRRL B-24137	Crotonyl-pyrrothine	Sahara Desert
	Dithiolopyrrolone PR8 <sup>[35]</sup> <b>27</b>	<i>Saccharothrix algeriensis</i> NRRL B-24137	Sorbyl-pyrrothine	Sahara Desert
	Dithiolopyrrolone PR9 <sup>[35]</sup> <b>28</b>	<i>Saccharothrix algeriensis</i> NRRL B-24137	2-hexonyl-pyrrothine	Sahara Desert
	Dithiolopyrrolone PR10 <sup>[35]</sup> <b>29</b>	<i>Saccharothrix algeriensis</i> NRRL B-24137	2-methyl-3-pentenyl- pyrrothine	Sahara Desert
	Dithiolopyrrolone PR11 <sup>[35]</sup> <b>30</b>	<i>Saccharothrix algeriensis</i> NRRL B-24137	Iso-hexanoyl-pyrrothine	Sahara Desert
	Jiangrines A–E <sup>[36]</sup> <b>31–35</b>	<i>Jiangella gansuensis</i> YIM 002	Pyrrol-2-aldehyde derivatives	Desert soil of Gansu
	Jiangolide <sup>[36]</sup> <b>36</b>	<i>Jiangella gansuensis</i> YIM 002	Glycolipid	Desert soil of Gansu
	Pyrrolezanthine <sup>[36]</sup> <b>37</b>	<i>Jiangella gansuensis</i> YIM 002	Pyrrolezanthine	Desert soil of Gansu
	Desulfurizing griseoviridin <sup>[37]</sup> <b>38</b>	<i>Streptomyces</i> sp. 8P21H-1 T	New streptogramin-type antibiotics	Taklamakan Desert
	Pyridine-2,5- diacetamide <sup>[38]</sup> <b>39</b>	<i>Streptomyces</i> sp. DA3-7	New pyridine alkaloid	Saudi Arabian Desert
	Non-named <sup>[39]</sup>	<i>Streptomyces</i> sp. SAS09	New macrolide	Thar Desert
	Non-named <sup>[39]</sup>	<i>Streptomyces</i> sp. SAS13	New anthracycline glycoside	Thar Desert
	Non-named <sup>[39]</sup>	<i>Streptomyces</i> sp. SAS13	New macrolide	Thar Desert
	Non-named <sup>[39]</sup>	<i>Streptomyces</i> sp. SAS15	New macrolide	Thar Desert
Anti-radiation and antioxidant activities	Scytonemin <sup>[40]</sup> (SCY) <b>40</b> – Mycosporine-like amino acid (MAA) <b>41</b>	– –	– –	Atacama Desert –
	Extracellular polysaccharide (EPS) <sup>[41]</sup>	<i>Bacillus</i> sp. LBP32	Polysaccharide	LUOBOPO Desert
Anti-tumor and anti-cancer activities	Chaxamycins A–D <sup>[26]</sup> <b>1–4</b>	<i>Streptomyces leeuwenhoekii</i> C34	New ansamycin-type polyketides	Atacama Desert
	Chaxapeptin <sup>[42]</sup> <b>42</b>	<i>Streptomyces leeuwenhoekii</i> C58	New lasso peptide	Atacama Desert
	Atacamycins A–C <sup>[31]</sup> <b>17–19</b>	<i>Streptomyces leeuwenhoekii</i> C38	New family of 22-membered Antitumor macrolactones	Atacama Desert

–: No data.



Tel: 010-64807511; E-mail: tongbao@im.ac.cn; <http://journals.im.ac.cn/wswxtbcn>

其中有 24 个抗菌化合物属于聚酮类, 它们对不同菌表现出了不同程度的抗菌活性。查克霉素(chaxamycins) A-D (1-4)具有抗金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)和大肠杆菌(*Escherichia coli*)的活性, 其中 4 对 *S. aureus* ATCC 25923 和 *E. coli* ATCC 25922 的最小抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)分别为 0.05  $\mu\text{g/mL}$  和 1.21  $\mu\text{g/mL}$ <sup>[26]</sup>。查克沙内酯(chaxalactins) A-C (14-16)具有抗革兰氏阳性菌[(金黄色葡萄球菌、单核细胞增生李斯特菌(*Listeria monocytogenes*)和枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*)], 以及较弱抗革兰氏阴性菌[(大肠杆菌和副溶血性弧菌(*Vibrio parahaemolyticus*)]活性, 尤其 14-16 对金黄色葡萄球菌的 MIC 分别为 0.4、0.2 和 0.8  $\mu\text{g/mL}$ <sup>[30]</sup>。Asenjonamides A-C (11-13)对革兰氏阳性菌有显著的抗菌作用, 13 的活性与四环素相当, 尤其对金黄色葡萄球菌(MIC=1.8  $\mu\text{g/mL}$ )和枯草芽孢杆菌(MIC=1.7  $\mu\text{g/mL}$ )活性较强, 此外, 13 对革兰氏阴性菌也表现出较强的活性, 其中对大肠杆菌和粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*) MIC 分别为 5.4  $\mu\text{g/mL}$  和 3.9  $\mu\text{g/mL}$ <sup>[29]</sup>。然而, 分离自撒哈拉沙漠阿尔及利亚链霉菌(*Streptomyces algeriensis*) SA 233 中的 3 种二硫代吡咯酮类抗生素——丁酰基吡咯烷(butanoyl-pyrrothine, BUP, 21)、异戊烯酰基吡咯烷(seneciyl-pyrrothine, SEP, 22)和三叶草基吡咯氨酸(tigloyl-pyrrothine, TIP, 23), 它们不仅对革兰氏阳性细菌[凝结芽孢杆菌(*Bacillus coagulans*)、枯草芽孢杆菌、藤黄微球菌(*Micrococcus luteus*)]、革兰氏阴性细菌[肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*)]有抑制作用, 而且 SEP 和 TIP 还对酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)、雷曼毛霉(*Mucor ramannianus*)和其他植物病原真菌[黄色镰孢(*Fusarium culmorum*)、镰刀菌(*Fusarium*

*oxysporum* f. sp. *Albedinis* 和 *F. oxysporum* f. sp. *Lini*)表现出较强的抑制活性<sup>[35]</sup>。其中 BUP (21)、SEP (22)和 TIP (23)对凝结芽孢杆菌的 MIC 分别为 1  $\mu\text{g/mL}$ 、小于 0.2  $\mu\text{g/mL}$  和 0.5  $\mu\text{g/mL}$ <sup>[33]</sup>。从中国新疆地区来源的 *Nocardia* sp. XJ31 菌株中分离的蒽醌类化合物巴西立克酮 E (brasiliquinone E, 20), 它表现出了中度的抗卡介苗活性(MIC=25  $\mu\text{g/mL}$ )<sup>[32]</sup>。从塔尔沙漠同一样品分离的 3 株链霉菌 *Streptomyces* sp. SAS09、*Streptomyces* sp. SAS13 和 *Streptomyces* sp. SAS15 中合成的 4 种未命名的化合物, 其中 1 种为新的蒽环素糖苷, 3 种为新型大环内酯类, 它们都对多药耐药病原体表现出了一定的抗菌活性, 如白色念珠菌(*Candida albicans*)、大肠杆菌 ATCC 3739、铜绿假单胞菌(*Pseudomonas adaceae*) ATCC 10145、MRSA 和抗万古霉素肠球菌(vancomycin-resistant *Enterococcus*, VRE)<sup>[39]</sup>。

生物碱类化合物有吡啶-2,5-二乙酰胺(pyridine-2,5-diacetamide, 39), 它由 Nithya 等<sup>[38]</sup>从沙特阿拉伯沙漠来源的 *Streptomyces* sp. DA3-7 菌株中分离得到, 对大肠杆菌和新生隐球菌(*Cryptococcus neoformans*)均有最低抑菌浓度(MIC=31.25  $\mu\text{g/mL}$ )。氨基糖苷类化合物有糖苷潮霉素 A 又称托托霉素(totomycin, 5), 首次由 Mann 等<sup>[27]</sup>在阿塔卡马沙漠来源的吸水链霉菌(*Streptomyces hygroscopicus*)中发现, 它通过抑制细菌核糖体肽转移酶而具有抗菌活性。

还有一些具有广泛抗菌活性的其他结构类型化合物, 例如由来自阿塔卡马沙漠的 *Streptomyces* sp. DB634 分离出来新型氨基苯二酚衍生物 abenquines A-D (6-10), 这些化合物具有弱的抗菌和抗真菌活性, 并对 4 型磷酸酯酶具有中等的选择性抑制活性, 致使该类化合物可能是研究炎症性疾病的有希望的靶标<sup>[28]</sup>。由来自撒哈拉沙漠的糖丝菌(*Saccharothrix* sp.)



SA198 分离的抗生素 A4 (24)和 A5 (25), 具有抗菌和抗真菌活性, 其中对大肠杆菌、肺炎克雷伯菌和铜绿假单胞菌等革兰氏阴性菌和枯草芽孢杆菌、粪肠杆菌(*Enterococcus faecalis*)和单核细胞增生李斯特菌(*Listeria monocytogenes*)等革兰氏阳性菌的 MIC 值范围为 10–40  $\mu\text{g/mL}$ , 并且对一些真菌的活性要高于细菌, 如拉曼氏杆菌(*Mucor ramannianus*) (MIC=1–5  $\mu\text{g/mL}$ )、炭黑曲霉(*Aspergillus carbonarius*) (MIC=2–10  $\mu\text{g/mL}$ )和膨胀假单胞菌(*Penicillium expansum*) (MIC=2  $\mu\text{g/mL}$ )<sup>[34]</sup>。由来自撒哈拉沙漠的阿尔及利亚酵母(*Saccharothrix algeriensis*) NRRL B-24137 菌株中分离的 5 种化合物 dithiolopyrrolone PR2 (26)、PR8 (27)、PR9 (28)、PR10 (29)和 PR11 (30), 都表现出对革兰氏阳性菌、丝状真菌和酵母菌有一定的抗菌活性<sup>[35,45]</sup>。在甘肃省肃南县采集的荒漠土壤样品分离得到的甘肃江氏菌(*Jiangella gansuensis*) YIM 002 中, Han 等<sup>[36]</sup>分离出了 jiangrines A–E (31–35)、jiangolide (36)和吡咯黄嘌呤(pyrroleanthine, 37)共 7 种化合物, 它们通过抑制 LPStreated RAW 264.7 巨噬细胞中 NO 的产生而表现出显著的抗菌抗炎活性, 其中化合物 31、32、33/34、35、36 和 37 的半抑制浓度(half maximal inhibitory concentration,  $IC_{50}$ )值分别为 97.8、60.7、30.1、54.9、58.8 和 61.4  $\mu\text{mol/L}$ 。具有抗菌活性的还有从来自塔克拉玛干沙漠的 *Streptomyces* sp. 8P21H-1 T 中分离的新型链球菌素类抗生素脱硫灰绿绿苷(desulfurizing griseoviridin, 38)<sup>[37]</sup>。

## 2.2 抗辐射抗氧化活性化合物

抗辐射性是指有机体在受到电磁辐射、核辐射或其他有害辐射影响时, 表现出的一种对辐射的耐受性或抵抗力。最近, 探索新的类群以寻找新的高效天然抗氧化剂已经成为有效的策略之一<sup>[46]</sup>。在高辐射强度的沙漠环境中, 这

些微生物具备抗辐射能力, 并拥有稳定的辐射保护和自我修复机制, 使它们能够在遭受辐射的情况下生存。通常, 其代谢产物(初级代谢产物和次级代谢产物)可通过抵抗辐射、阻止细胞周期缩短、避免或修复 DNA 损伤, 从而达到辐射防护的功能<sup>[47]</sup>。在沙漠中, 这些抗辐射能力强的微生物也同时具有较强的抗氧化性能, 辐射引起胞内氧化胁迫, 导致细胞内的氧化应激, 即产生大量自由基和其他氧化剂, 对细胞膜、酶、DNA 等分子造成氧化损伤<sup>[48]</sup>。因此, 抗辐射与抗氧化性能在一定程度上具有协同作用<sup>[49]</sup>, 据 Singh 等<sup>[50]</sup>研究指出, 抗辐射微生物的抗氧化胁迫修复机制与辐射胁迫修复机制相似。

伪枝藻素(Scytonemin, SCY, 40)是一种亲脂性的黄棕色色素, 具有独特的高度共轭的杂环骨架<sup>[51]</sup>, 常见于一些生物体中, 尤其是一些生活在高辐射环境中的微生物, 比如一些细菌和藻类。它是一种具有保护作用的化合物, 具有很强的吸收紫外线的的能力, 可以作为一种屏障, 保护生物体内部的细胞免受过量紫外线辐射的伤害。研究表明, 在沙漠地区的一种优势蓝藻鸢尾(*Littorina aestuarii*)产生的 SCY (40)<sup>[52]</sup>, 它能够积聚在细胞外鞘或黏液中, 形成一个稳定的保护层, 可吸收多达 90% 的入射辐射<sup>[51]</sup>, 另外, 在蓝细菌褐藻(*Nostoc flagelliforme*)中也分离到了 SCY 化合物<sup>[53]</sup>; 并且, 在阿塔卡马沙漠内岩生蓝藻 *Halotheca* sp. 的实验中, 发现了紫外线辐射能够调节 *scyB* (负责 SCY 生物合成的主要基因)转录和 SCY 的生物合成<sup>[53]</sup>。尤其, 在低湿度和 UV-A 辐射下, SCY 与叶绿素 A 的比率和 *scyB* 基因的转录均增加到 1.7 倍, 达到最大值<sup>[53]</sup>, 可推测 SCY 色素在干旱、高辐射的沙漠中可能会积累更多。

同样具有抗辐射功能的还有霉孢素样氨基

酸(mycosporine-like amino acid, MAA, **41**), 它们是一类霉菌素类似的化合物, 具有保护细胞免受紫外线辐射损害的能力。MAA (**41**) 在生物体中的主要功能之一是作为光保护物质, 能够吸收波长范围为 310–365 nm 的紫外线辐射, 从而降低对生物体细胞和 DNA 的损害<sup>[54]</sup>。并且 MAA (**41**) 还可能是清除有毒氧自由基的抗氧化分子, 它们可能是由某些生物在缺水或高温的胁迫因子下诱导产生的<sup>[54]</sup>。这类化合物不仅能够蓝细菌 *N. flagelliforme* 中合成, 还能够多种微生物、原核细菌(蓝藻)、真核生物(微藻、酵母和真菌), 以及各种海洋大型藻类、珊瑚和其他海洋生物形式积累, 这也为该化合物的工业生产应用提供了更多种的原料来源, 是极具开发潜力的抗辐射 NP。

现代研究表明, 大多数抗氧化 NP 能够清除多种自由基, 降低氧化酶活性, 抑制细胞过氧化物的产生, 从而达到抗氧化的作用<sup>[47]</sup>。例如, 从拉贾斯坦邦塔尔沙漠分离的 *Streptomyces* sp. D25 在 DPPH 和 NO 分析的自由基清除活性实验中表现出了抗氧化的潜力<sup>[55]</sup>。从罗布泊沙漠分离的 *Bacillus* sp. LBP32 中分离到了一种由 N-乙酰氨基葡萄糖、木糖和甘露糖组成的胞外多糖(extracellular polysaccharide, EPS), 其表现出较高的抗氧化活性, 并且呈浓度依赖性, 对羟基自由基(OH<sup>·</sup>)和超氧阴离子自由基(O<sub>2</sub><sup>·-</sup>)的半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>)分别为 0.042 mg/mL 和 0.165 mg/mL<sup>[41]</sup>。此外, EPS 对脂质过氧化和紫外线、离子束照射等辐射也有很强的保护作用, 这些结果表明, EPS 具有清除自由基而抗氧化的能力<sup>[41]</sup>。

### 2.3 抗肿瘤抗癌活性化合物

抗肿瘤活性化合物是一类具有抑制或杀死活细胞能力的化合物。这些化合物通过多种机制对肿瘤细胞的生成和生长产生抑制作用, 如

抑制活细胞的增殖、诱导活细胞抑制或阻止活细胞的血管生成。在传统化疗药物无效或产生耐药性时, 这些化合物在癌症治疗中体现出重要的应用价值。

在沙漠分离的微生物中产生了一系列具有抗肿瘤活性的化合物, 这些化合物的结构和生物活性表明它们在肿瘤治疗中具有巨大的潜力。从 *Streptomyces leeuwenhoekii* C34 中提取的查克霉素 chaxamycins A–D (**1–4**) 化合物, 它们能够抑制热休克蛋白 90 (heat shock protein 90, Hsp90) 的固有 ATPase 活性, 可以作为潜在的抗癌药物<sup>[26]</sup>。从链霉菌(*Streptomyces leeuwenhoekii*) C58 中提取到了 chaxapeptin (**42**), 它是一种新的套索肽, 根据细胞侵袭分析, 它对人类肺癌细胞系 A549 具有实质性的抑制作用<sup>[42]</sup>。然而, 从链霉菌 *Streptomyces leeuwenhoekii* C38 提取的阿卡霉素(atacamycins) A–C (**17–19**) 是抗肿瘤化合物, 它们能够抑制磷酸二酯酶, 并且 atacamycins A (**17**) 和 B (**18**) 对 42 种不同的人类肿瘤细胞株均显示出明显的细胞毒活性, 其中 atacamycins A–C (**17–19**) 在结肠癌(CXF DiFi)、乳腺癌(MAXF 401NL)和子宫癌(UXF 1138L)细胞系中活性最高, atacamycins B (**18**) 对结肠 RKO 细胞显示出显著的抗增殖活性<sup>[31]</sup>。

## 3 沙漠微生物天然产物发展与展望

在所有的极端环境中沙漠占地球陆地面积的 20%, 每 30 克土壤中含有 2 万种常见细菌和 50 万种稀有细菌<sup>[56]</sup>。然而, 自然界中仍存在 95%–99.9% 的不可培养微生物, 因此, 迄今为止细菌和真菌中已挖掘的次级代谢产物也只占一小部分, 沙漠微生物无疑是活性 NP 的潜在资源。另外, 放线菌在沙漠环境胁迫下的生存

机制为探索具有独特生物合成途径的新型生物活性化合物提供了巨大的可能性。然而,世界对于沙漠微生物源活性天然产物的挖掘尚且不足,究其原因主要为以下几点:(1) 大多数沙漠微生物不能培养,例如只有 1% 的沙漠微生物是可培养的<sup>[57]</sup>; (2) 对沙漠微生物研究较少,对于沙漠微生物的生理结构特点、适应机制及其活性天然产物的稳定机制等研究尚未达到成熟阶段; (3) 在实验室环境中,很多微生物 NP 的合成基因簇都处于沉默状态,或在实验室培养过程中可能致使菌种退化,从而导致基因簇不表达; (4) 传统的天然产物发掘方法导致后续分离过程中已知化合物重复发现概率较高; (5) 天然产物发掘新策略在沙漠环境应用不足或待开发出适应沙漠环境的技术策略。

因此,在极端干旱高辐射的沙漠环境中应大力挖掘沙漠微生物资源,开发更多的新兴技术手段,解决沙漠大部分微生物不可培养的问题,发掘更多更有效的 NP,为生物医药、农业生产和工业发展提供化合物基础,以缓解来自多重耐药病原体、农业、工业和环境等领域的压力。

## REFERENCES

- [1] 杨震. 活性天然产物和结构多样性类天然产物的合成[J]. 化学进展, 2009, 21(1): 47-54.  
YANG Z. Syntheses of biological active natural products and natural product-like molecules[J]. Progress in Chemistry, 2009, 21(1): 47-54 (in Chinese).
- [2] XIE FY, PATHOM-AREE W. Actinobacteria from desert: diversity and biotechnological applications[J]. Frontiers in Microbiology, 2021, 12: 765531.
- [3] NEWMAN DJ, CRAGG GM. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019[J]. Journal of Natural Products, 2020, 83(3): 770-803.
- [4] DR HBB, DR BB, DR RH, DR AZP. Big effects from small changes: possible ways to explore nature's chemical diversity[J]. ChemBioChem, 2002, 3(7): 619-627.
- [5] BALTZ RH. Renaissance in antibacterial discovery from actinomycetes[J]. Current Opinion in Pharmacology, 2008, 8(5): 557-563.
- [6] DEMAINE AL. Importance of microbial natural products and the need to revitalize their discovery[J]. Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology, 2014, 41(2): 185-201.
- [7] 庞子萱, 吴季恒, 严豪, 王志远, 李业, 白仲虎. 聚酮类化合物研究进展[J]. 食品与发酵工业, 2022, 48(6): 316-326.  
PANG ZX, WU JH, YAN H, WANG ZY, LI Y, BAI ZH. Research progress of polyketides[J]. Food and Fermentation Industries, 2022, 48(6): 316-326 (in Chinese).
- [8] 陈梦涵, 于立辉, 李丽爽, 曲成虎, 王凯笛, 张泽辉, 田春莲, 刘明春. 生物碱类化合物抗菌及逆转细菌耐药性研究进展[J]. 动物医学进展, 2023, 44(4): 109-113.  
CHEN MH, YU LH, LI LS, QU CH, WANG KD, ZHANG ZH, TIAN CL, LIU MC. Advances in research on antibacterial activity and reversal of bacterial resistance of alkaloid compounds in academic language[J]. Progress in Veterinary Medicine, 2023, 44(4): 109-113.
- [9] LI DD, YU P, XIAO W, WANG ZZ, ZHAO LG. Berberine: a promising natural isoquinoline alkaloid for the development of hypolipidemic drugs[J]. Current Topics in Medicinal Chemistry, 2020, 20(28): 2634-2647.
- [10] BUGNI TS, ABBANAT D, BERNAN VS, MAIESE WM, GREENSTEIN M, van WAGONER RM, IRELAND CM. Yanuthones: novel metabolites from a marine isolate of *Aspergillus niger*[J]. The Journal of Organic Chemistry, 2000, 65(21): 7195-7200.
- [11] 伊鹏, 李英新, 张萌萌, 王颖, 叶波平. 海洋多肽类化合物研究进展[J]. 药物生物技术, 2014, 21(3): 264-269.  
YI P, LI YX, ZHANG MM, WANG Y, YE BP. Progress in the studies on marine peptide compounds[J]. Pharmaceutical Biotechnology, 2014, 21(3): 264-269 (in Chinese).
- [12] 丁兴杰, 熊亮, 周勤梅, 叶强, 郭力, 刘菲. 天然核苷类成分的化学结构和药理活性研究进展[J]. 成都中医药大学学报, 2018, 41(2): 102-108.  
DING XJ, XIONG L, ZHOU QM, YE Q, GUO L, LIU F. Advances in studies on chemical structure and pharmacological activities of natural nucleosides[J]. Journal of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2018, 41(2): 102-108 (in Chinese).

- [13] 吴玉洁, 姜侃, 张威, 于雪, 汶瑛, 刘光琇, 陈拓. 柴达木沙漠链霉菌 S10<sup>T</sup> 阿糖腺苷的大孔树脂分离工艺优化与结构鉴定[J]. 微生物学杂志, 2022, 42(4): 41-47.
- WU YJ, JIANG K, ZHANG W, YU X, WEN Y, LIU GX, CHEN T. Optimisation of the macroporous resin separation technology and structure identification of vidarabine from *Streptomyces qaidemensis* S10<sup>T</sup>[J]. Journal of Microbiology, 2022, 42(4): 41-47 (in Chinese).
- [14] PETTIT RK. Culturability and secondary metabolite diversity of extreme microbes: expanding contribution of deep sea and deep-sea vent microbes to natural product discovery[J]. Marine Biotechnology, 2011, 13(1): 1-11.
- [15] VĚTROVSKÝ T, BALDRIAN P. The variability of the 16S rRNA gene in bacterial genomes and its consequences for bacterial community analyses[J]. PLoS One, 2013, 8(2): e57923.
- [16] NGUYEN CT, DHAKAL D, PHAM VTT, NGUYEN HT, SOHNG JK. Recent advances in strategies for activation and discovery/characterization of cryptic biosynthetic gene clusters in *Streptomyces*[J]. Microorganisms, 2020, 8(4): 616.
- [17] TRAXLER MF, WATROUS JD, ALEXANDROV T, DORRESTEIN PC, KOLTER R. Interspecies interactions stimulate diversification of the *Streptomyces coelicolor* secreted metabolome[J]. mBio, 2013, 4(4): e00459-13.
- [18] AHMED S, CRANEY A, PIMENTEL-ELARDO SM, NODWELL JR. A synthetic, species-specific activator of secondary metabolism and sporulation in *Streptomyces coelicolor*[J]. Chembiochem: a European Journal of Chemical Biology, 2013, 14(1): 83-91.
- [19] 汶瑛, 于雪, 吴玉洁, 张威, 陈拓, 刘光琇. 重离子诱变微生物育种的研究进展[J]. 微生物学杂志, 2021, 41(6): 66-74.
- WEN Y, YU X, WU YJ, ZHANG W, CHEN T, LIU GX. Advanced in microbial breeding by heavy ion mutation[J]. Journal of Microbiology, 2021, 41(6): 66-74 (in Chinese).
- [20] WANG SY, BO YH, CHEN JH, ZHOU X, LI WJ, LIANG JP, DONG MY. Effects of heavy-ion beam irradiation on avermectin B1a and its analogues production by *Streptomyces avermitilis*[J]. Engineering in Life Sciences, 2018, 18(10): 711-720.
- [21] OLANO C, GARCÍA I, GONZÁLEZ A, RODRIGUEZ M, ROZAS D, RUBIO J, SÁNCHEZ-HIDALGO M, BRAÑA AF, MÉNDEZ C, SALAS JA. Activation and identification of five clusters for secondary metabolites in *Streptomyces albus* J1074[J]. Microbial Biotechnology, 2014, 7(3): 242-256.
- [22] 黎唯, 李一青, 李铭刚, 赵江源, 崔晓龙, 彭谦, 文孟良. 极端环境微生物源活性物质的研究进展[J]. 国外医药(抗生素分册), 2007, 28(1): 1-5, 18.
- LI W, LI YQ, LI MG, ZHAO JY, CUI XL, PENG Q, WEN ML. Progress on bioactive substances produced by extremophiles[J]. World Notes on Antibiotics, 2007, 28(1): 1-5, 18 (in Chinese).
- [23] BULL AT, ASENJO JA, GOODFELLOW M, GÓMEZ-SILVA B. The Atacama desert: technical resources and the growing importance of novel microbial diversity[J]. Annual Review of Microbiology, 2016, 70: 215-234.
- [24] GOHAIN A, MANPOONG C, SAIKIA R, de MANDAL S. Actinobacteria: diversity and biotechnological applications[M]//Recent Advancements in Microbial Diversity. Amsterdam: Elsevier, 2020: 217-231.
- [25] SAYED AM, HASSAN MHA, ALHADRAMI HA, HASSAN HM, GOODFELLOW M, RATEB ME. Extreme environments: microbiology leading to specialized metabolites[J]. Journal of Applied Microbiology, 2020, 128(3): 630-657.
- [26] RATEB ME, HOUSSEN WE, ARNOLD M, ABDELRAHMAN MH, DENG H, HARRISON WTA, OKORO CK, ASENJO JA, ANDREWS BA, FERGUSON G, BULL AT, GOODFELLOW M, EBEL R, JASPARS M. Chaxamycins A–D, bioactive ansamycins from a hyper-arid desert *Streptomyces* sp.[J]. Journal of Natural Products, 2011, 74(6): 1491-1499.
- [27] MANN RL, GALE RM, van ABEELE FR. Hygromycin. II. Isolation and properties[J]. Antibiot Chemother, 1953, 3(12): 1279-1282.
- [28] SCHULZ D, BEESE P, OHLENDORF B, ERHARD A, ZINECKER H, DORADOR C, IMHOFF JF. Abenquines A–D: aminoquinone derivatives produced by *Streptomyces* sp. strain DB634[J]. The Journal of Antibiotics, 2011, 64(12): 763-768.
- [29] ABDELKADER MSA, PHILIPPON T, ASENJO JA, BULL AT, GOODFELLOW M, EBEL R, JASPARS M, RATEB ME. Asenjonamides A–C, antibacterial metabolites isolated from *Streptomyces asenjonii* strain KNN 42.f from an extreme-hyper arid Atacama Desert soil[J]. The Journal of Antibiotics, 2018, 71(4): 425-431.
- [30] RATEB ME, HOUSSEN WE, HARRISON WTA,

- DENG H, OKORO CK, ASENJO JA, ANDREWS BA, BULL AT, GOODFELLOW M, EBEL R, JASPARS M. Diverse metabolic profiles of a *Streptomyces* strain isolated from a hyper-arid environment[J]. Journal of Natural Products, 2011, 74(9): 1965-1971.
- [31] NACHTIGALL J, KULIK A, HELALY S, BULL AT, GOODFELLOW M, ASENJO JA, MAIER A, WIESE J, IMHOFF JF, SÜSSMUTH RD, FIEDLER HP. Atacamycins A–C, 22-membered antitumor macrolactones produced by *Streptomyces* sp. C38[J]. The Journal of Antibiotics, 2011, 64(12): 775-780.
- [32] ZHANG L, ZHANG JY, REN B, LU WY, HOU CJ, WANG J, MA XL, MA R, LIU M, LIU ZH, LI JP, DING K, DAI HQ, ZHANG LX, LIU XT. Characterization of anti-BCG benz[ $\alpha$ ]anthraquinones and new siderophores from a Xinjiang desert-isolated rare actinomycete *Nocardia* sp. XJ31[J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 2020, 104(19): 8267-8278.
- [33] LAMARI L, ZITOUNI A, BOUDJELLA H, BADJI B, SABAOU N, LEBRIHI A, LEFEBVRE G, SEGUIN E, TILLEQUIN F. New dithiolopyrrolone antibiotics from *Saccharothrix* sp. SA 233. I. Taxonomy, fermentation, isolation and biological activities[J]. The Journal of Antibiotics, 2002, 55(8): 696-701.
- [34] BOUBETRA D, SABAOU N, ZITOUNI A, BIJANI C, LEBRIHI A, MATHIEU F. Taxonomy and chemical characterization of new antibiotics produced by *Saccharothrix* SA198 isolated from a Saharan soil[J]. Microbiological Research, 2013, 168(4): 223-230.
- [35] MERROUCHE R, BOURAS N, COPPEL Y, MATHIEU F, SABAOU N, LEBRIHI A. New dithiolopyrrolone antibiotics induced by adding sorbic acid to the culture medium of *Saccharothrix algeriensis* NRRL B-24137[J]. FEMS Microbiology Letters, 2011, 318(1): 41-46.
- [36] HAN L, GAO C, JIANG Y, GUAN PP, LIU J, LI LY, XU LH, HUANG XS. Jiangrines A-F and jiangolide from an actinobacterium, *Jiangella gansuensis*[J]. Journal of Natural Products, 2014, 77(12): 2605-2610.
- [37] WANG T, LI FN, LU QP, WU G, JIANG ZK, LIU SW, HABDEN X, RAZUMOVA EA, OSTERMAN IA, SERGIEV PV, DONTSOVA OA, HU XX, YOU XF, SUN CH. Diversity, novelty, antimicrobial activity, and new antibiotics of cultivable endophytic Actinobacteria isolated from psammophytes collected from Taklamakan Desert[J]. Journal of Pharmaceutical Analysis, 2021, 11(2): 241-250.
- [38] NITHYA K, MUTHUKUMAR C, BISWAS B, ALHARBI NS, KADAIKUNNAN S, KHALED JM, DHANASEKARAN D. Desert Actinobacteria as a source of bioactive compounds production with a special emphases on pyridine-2,5-diacetamide a new pyridine alkaloid produced by *Streptomyces* sp. DA3-7[J]. Microbiological Research, 2018, 207: 116-133.
- [39] MASAND M, SIVAKALA KK, MENGHANI E, THINESH T, ANANDHAM R, SHARMA G, SIVAKUMAR N, JEBAKUMAR SRD, JOSE PA. Biosynthetic potential of bioactive streptomycetes isolated from arid region of the thar desert, Rajasthan (India)[J]. Frontiers in Microbiology, 2018, 9: 687.
- [40] VÍTEK P, JEHLÍČKA J, ASCASO C, MAŠEK V, GÓMEZ-SILVA B, OLIVARES H, WIERZCHOS J. Distribution of scytonemin in endolithic microbial communities from halite crusts in the hyperarid zone of the Atacama Desert, Chile[J]. FEMS Microbiology Ecology, 2014, 90(2): 351-366.
- [41] WAN HG, YUAN JF, SHAN XY, WU QY, SHI N. Structure and bio-properties of extracellular polysaccharide from *Bacillus* sp. strain LBP32 isolated from LUOBOPO desert[J]. Biotechnology and Bioprocess Engineering, 2011, 16(4): 761-768.
- [42] ELSAYED SS, TRUSCH F, DENG H, RAAB A, PROKES I, BUSARAKAM K, ASENJO JA, ANDREWS BA, van WEST P, BULL AT, GOODFELLOW M, YI Y, EBEL R, JASPARS M, RATEB ME. Chaxapeptin, a lasso peptide from extremotolerant *Streptomyces leeuwenhoekii* strain C58 from the hyperarid Atacama desert[J]. The Journal of Organic Chemistry, 2015, 80(20): 10252-10260.
- [43] BÉRDY J. Thoughts and facts about antibiotics: where we are now and where we are heading[J]. The Journal of Antibiotics, 2012, 65(8): 385-395.
- [44] BI YH, YU ZG. Diterpenoids from *Streptomyces* sp. SN194 and their antifungal activity against *Botrytis cinerea*[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2016, 64(45): 8525-8529.
- [45] MERROUCHE R, YEKKOUR A, COPPEL Y, BOURAS N, ZITOUNI A, LEBRIHI A, MATHIEU F, SABAOU N. A new dithiolopyrrolone antibiotic triggered by a long fermentation of *Saccharothrix algeriensis* NRRL B-24137 in sorbic acid-amended medium[J]. Letters in Applied Microbiology, 2019, 69(4): 294-301.
- [46] ZHANG BL, YANG RQ, ZHANG GS, LIU Y, ZHANG

- DM, ZHANG W, CHEN T, LIU GX. Characteristics of *Planococcus antioxidans* sp. nov., an antioxidant-producing strain isolated from the desert soil in the Qinghai-Tibetan Plateau[J]. MicrobiologyOpen, 2020, 9(6): 1183-1196.
- [47] 姚一青, 方家豪, 马荟琳, 王璇, 吕狄亚. 抗辐射天然产物研究进展[J]. 药学实践与服务, 2022, 40(5): 427-432.
- YAO YQ, FANG JH, MA HL, WANG X, LYU DY. Research progress of anti-radiation natural products[J]. Journal of Pharmaceutical Practice and Service, 2022, 40(5): 427-432 (in Chinese).
- [48] GEORGIU CD, SUN HJ, MCKAY CP, GRINTZALI K, PAPAPOSTOLO I, ZISIMOPOULO D, PANAGIOTIDIS K, ZHANG GS, KOUTSOPOULO E, CHRISTIDI GE, MARGIOLAK I. Evidence for photochemical production of reactive oxygen species in desert soils[J]. Nature Communications, 2015, 6(1): 7100.
- [49] WEBB KM, YU J, ROBINSON CK, NOBORU T, LEE YC, DiRUGGIERO J. Effects of intracellular Mn on the radiation resistance of the halophilic archaeon *Halobacterium salinarum*[J]. Extremophiles, 2013, 17(3): 485-497.
- [50] SINGH OV, GABANI P. Extremophiles: radiation resistance microbial reserves and therapeutic implications[J]. Journal of Applied Microbiology, 2011, 110(4): 851-861.
- [51] GARCIA-PICHEL F, CASTENHOLZ RW. Characterization and biological implications of scytonemin, a cyanobacterial sheath pigment[J]. Journal of Phycology, 1991, 27(3): 395-409.
- [52] CARRETO JI, CARIGNAN MO, DALEO G, de MARCO SG. Occurrence of mycosporine-like amino acids in the red-tide dinoflagellate *Alexandrium excavatum*: UV-photoprotective compounds?[J]. Journal of Plankton Research, 1990, 12(5): 909-921.
- [53] ORELLANA G, GÓMEZ-SILVA B, URRUTIA M, GALETOVIĆ A. UV-a irradiation increases scytonemin biosynthesis in cyanobacteria inhabiting halites at salar grande, Atacama desert[J]. Microorganisms, 2020, 8(11): 1690.
- [54] OREN A, GUNDE-CIMERMAN N. Mycosporines and mycosporine-like amino acids: UV protectants or multipurpose secondary metabolites?[J]. FEMS Microbiology Letters, 2007, 269(1): 1-10.
- [55] MANIKKAM R, VENUGOPAL G, RAMASAMY B, KUMAR V. Effect of critical medium components and culture conditions on antitubercular pigment production from novel *Streptomyces* sp. D25 isolated from Thar Desert, Rajasthan[J]. Journal of Applied Pharmaceutical Science, 2015: 15-19.
- [56] DEMAINE AL. Antibiotics: natural products essential to human health[J]. Medicinal Research Reviews, 2009, 29(6): 821-842.
- [57] MARTINY AC. High proportions of bacteria are culturable across major biomes[J]. The ISME Journal, 2019, 13(8): 2125-2128.