

## 海洋放线菌盐孢菌属研究进展

房耀维\* 刘姝 王淑军 吕明生 焦豫良  
(淮海工学院 海洋学院 江苏 连云港 222005)

**摘要:** 1991年, Jensen等从热带及亚热带海洋样品中分离获得了放线菌目专性海洋放线菌类群 MAR1。根据形态学特征、生理生化特征及 16S rRNA 基因分析, 提议该类群为新属——盐孢菌属(*Salinospora*)。2005年, 盐孢菌属被正式报道, 并将 *Salinospora* 更正为 *Salinispora*。盐孢菌属是放线菌目第一个被报道的专性海洋微生物属, 可以产生丰富的活性次级代谢产物, 使盐孢菌属成为海洋微生物研究的热点。短短几年内, 相继报道了许多研究成果。本文从盐孢菌属的建立过程、属及所含种的分类特征、生理生态学研究、次级代谢产物和分子生物学研究等方面对盐孢菌属的研究进展进行综述。

**关键词:** 海洋放线菌, *Salinispora*, 分类, 次级代谢产物

## Recent advance in the marine genus *Salinispora*

FANG Yao-Wei\* LIU Shu WANG Shu-Jun LÜ Ming-Sheng JIAO Yu-Liang

(School of Marine Science and Technology, Huaihai Institute of Technology, Lianyungang, Jiangsu 222005, China)

**Abstract:** A major group of obligate marine bacteria (designated MAR 1) within the order Actinomycetales has been discovered from tropical and sub-tropical ocean sediments, and was proposed to establish a novel genus *Salinospora* based on morphological, physiological, biochemical characteristics and 16S rRNA gene sequence analysis. The genus was validly published in 2005 and the name proposed for this novel taxon was corrected as *Salinispora*, which is the first obligate marine genus within the order Actinomycetales. Moreover, *Salinispora* is a rich source of novel biologically active secondary metabolites. In recent years, lots of research achievements on the genus *Salinispora* were reported. The objective of this review is to summarize the research advance, such as establish process of the genus, the taxonomic characteristics, physiological and ecological research, as well as recent studies in molecular biology and secondary metabolites in the genus *Salinispora*.

**Keywords:** Marine actinobacteria, *Salinispora*, Taxonomy, Second metabolites

盐孢菌属 (*Salinispora*) 隶属于细菌域 放线菌目 (Actinomycetales), 小单孢菌亚目 (Bacteria), 放线菌门 (Actinobacteria), 放线菌纲 (Micromonosporineae), 小单孢菌科 (Actinobacteria), 放线菌亚纲 (Actinobacteridae), (Micromonosporaceae)。因为大部分海洋放线菌可

基金项目: 中央财政支持地方高校发展专项资金资助项目(No. CXTD13); 江苏省高校自然科学基金项目(No. 13KJB550003)

\*通讯作者: Tel: 86-518-85895430; ✉: furoei@gmail.com

收稿日期: 2013-07-18; 接受日期: 2013-09-10; 优先数字出版日期(www.cnki.net): 2013-10-12

以在除海水以外的多种生境下分离得到,所以海洋放线菌的定义一直存在争议,许多研究者认为海洋放线菌应该定义为“海洋来源的放线菌”<sup>[1]</sup>。盐孢菌属的报道使研究者重新审视海洋放线菌的概念,因为盐孢菌属是典型的海洋“土著放线菌”,必需依赖海水或者是盐才能生长的专性海洋放线菌属(Obligate marine genus)<sup>[2-3]</sup>。当然,研究者也认识到没有必要拘泥于海洋放线菌的定义,关键是更好的开发和利用海洋放线菌资源。

盐孢菌属 2005 年正式建立,目前仅发现盐孢菌属具有 3 个种,分别为热带盐孢菌(*Salinispora tropica*)<sup>[4]</sup>、海沙盐孢菌(*Salinispora arenicola*)<sup>[4]</sup>和太平洋盐孢菌(*Salinispora pacifica*)<sup>[5]</sup>。关于本属的研究成果主要由 Scripps 海洋研究所生物技术与生物医药研究中心(Center for Marine Biotechnology and Biomedicine, CMBB)报道;澳大利亚昆士兰大学也进行了研究<sup>[6]</sup>。令人鼓舞的是,我国研究者近年来也开始进行了盐孢菌属海洋放线菌的研究。Sun 等从中国南海海绵样品分离获得了 *Salinispora arenicola* 菌株<sup>[7]</sup>;马艳玲等构建了 *Salinispora arenicola* 大片段 DNA 基因组文库<sup>[8]</sup>;Xia 等对 *Salinispora arenicola* CNS205 Sare0718 基因进行了功能鉴定<sup>[9]</sup>。但是对于 *Salinispora* 属的中文翻译有盐孢菌属、嗜盐产孢菌和盐生孢菌属等。*Salinispora* 属微生物的生长需要海水或盐,但不等同于需要在较高的盐浓度下生长,而嗜盐通常表示生长依赖于较高的盐浓度,因此翻译为“盐孢菌属”较为准确<sup>[10]</sup>。虽然盐孢菌属放线菌的发现较晚,但是关于本属微生物的研究成果较多。鉴于 *Salinispora* 属微生物可以产生结构和生物活性丰富新颖的次级代谢产物,是海洋微生物研究热点的明星类群;以其为模式菌进行了生理生态学研究;并且我国越来越多的研究者开始关注和研究本属微生物,本文对 *Salinispora* 属的发现、属的建立、生理生态学研究、次级代谢产物和分子生物学研究等方面进行了综述。

## 1 盐孢菌属的建立

1991 年 Jensen 等从拉丁美洲巴哈马群岛的 15 个岛屿取不同深度的海水及海洋沉积物样品,从中分离得到 283 株放线菌,其中,63 株放线菌在添加海水的情况下才能更好地生长<sup>[11]</sup>。2002 年,进一步扩大海洋沉积物样品采集范围,除了拉丁美洲巴哈马群岛,还采集了包括非洲埃及红海、北美洲墨西哥科特斯海在内的海洋沉积物样品 112 个<sup>[12]</sup>。通过影印法和热激稀释法在 5 种培养基上筛选。影印法是将 10 mL 的湿海泥无菌放入灭菌的铝合金盘子内,放置于超净台中 24 h 使泥样干燥,用研磨棒轻轻地将泥样压成粉末。将直径为 14 mm 的泡沫棒,作为影印工具。用泡沫棒轻压泥样粉末作为印章,在固体培养基上依次影印 8-9 次,起到稀释作用,便于分离到单菌落。稀释热激法首先将 1 mL 泥样用灭菌海水稀释 5 倍,55 °C 加热 6 min,再用灭菌海水稀释不同倍数后涂布分离。影印或涂布的平板在 25-28 °C 培养 2-6 周。分离获得 212 株 MAR1 类群菌株。

对 212 株 MAR1 类群菌株进行生理生化鉴定,发现有 210 株依赖海水才能生长。对其中代表性的 7 株菌的 16S rRNA 基因进行比对,构建进化树。发现 7 株菌隶属于小单孢菌科(Micromonosporaceae),并形成独立分支。这 7 株菌与亲缘关系最近的菌的 16S rRNA 基因序列相似性小于 95%,因此建议建立新属(*Salinospora*)。2005 年, Jensen 等正式报道盐孢菌属并将 *Salinospora* 拉丁名更正为 *Salinispora*<sup>[4]</sup>。可见,若想分离得到新的海洋放线菌菌株,扩大取样范围,增加取样点至关重要。另外,适宜的海洋放线菌分离方案是发现新海洋微生物的保障。

## 2 盐孢菌属的多相分类特征

### 2.1 形态和生理生化特征

盐孢菌属放线菌为好氧、革兰氏阳性,非耐酸细菌;生长较缓慢,在 28 °C 不同的培养基上培养 3-6 周才能形成菌落;菌株在 M1 培养基培养过程

中, 菌落颜色差异较大, 有白色、粉红色、褐色和黑色(图 1)。在 M1 培养基上, 28 °C 培养 4 周后, 生成直径 0.25–0.50 μm 有大量分枝的基内菌丝, 但是不生成气生菌丝; 基内菌丝顶端载有大量直径为 0.8–3.8 μm 的单个或簇状的光滑的圆形孢子(图 2); 所有菌株生长都需要海水或钠离子; 在温度为 10–30 °C, pH 为 7–12 的培养基上生长较好<sup>[4]</sup>。

2.2 细胞化学分类特征

盐孢菌属菌株的胞壁肽聚糖的二氨基酸为内消旋二氨基庚二酸;全细胞水解物主要成分为阿拉伯糖、半乳糖、木糖;特征极性脂质包括双磷脂酰甘油、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰甘油、磷脂酰肌醇;主要的甲基萘醌异戊二烯单位是 MK-9(H<sub>4</sub>);既含有饱和脂肪酸也含有不饱和脂肪酸,但不含有枝菌酸。脂肪酸组成分别为 iso-C15:0、iso-C6:0、iso-C18:0、C17:0 和 C18:0<sup>[4]</sup>。

2.3 分子分类特征

盐孢菌属菌株的 DNA 中 G+C 摩尔百分含量范

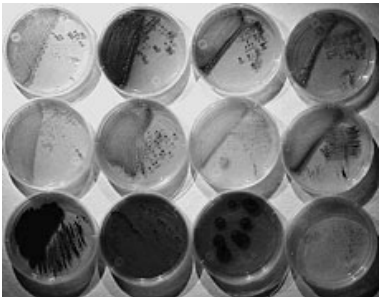


图 1 盐孢菌属海洋放线菌菌落形态<sup>[13]</sup>  
Figure 1 Colonial morphology of members of the genus *Salinispora*<sup>[13]</sup>

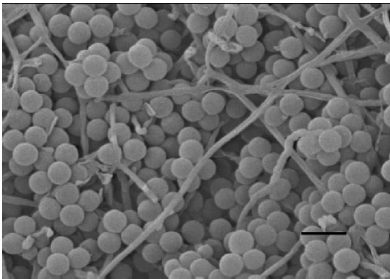


图 2 *Salinispora tropica* CNB-440<sup>T</sup> 扫描电镜观察<sup>[5]</sup>  
Figure 2 Scanning electron micrograph of *Salinispora tropica* CNB-440<sup>T</sup><sup>[5]</sup>  
注: 菌株在 3.5% NaCl 的 ISP 培养上, 28 °C 培养 4 周; 放大 68 000 倍; 图中标尺: 1 μm.  
Note: Growing on ISP medium supplemented with NaCl (3.5%, W/V), after incubation at 28 °C for 4 weeks; Magnification 68 000; Bar: 1 μm.

围是 70%–73%。菌株 16S rRNA 基因特征性核苷位点包括 207 (A), 366 (C), 467 (U)和 1 456 (G)<sup>[4]</sup>。

3 *S. arenicola*、*S. tropica* 和 *S. pacific* 分类特征

盐孢菌属放线菌广泛分布于热带和亚热带海洋沉积物中, 模式种为 *S. arenicola*。2005 年发现 *S. arenicola*、*S. tropica* 两个种。2013 年, Ahmed 等通过对盐孢菌属微生物菌株 16S rRNA 和 *gyrB* 比对分析, 发现了第 3 个种 *S. pacific*。盐孢菌属 3 个种除具有属所描述的特征外, 还各具有各自分类特征(表 1)。另外, 在分布上也各有特点。*S. arenicola* 数量大, 分布广泛; *S. pacific* 数量及分布上少于 *S. arenicola*; *S. tropica* 数量最少, 只从巴哈马群岛分离到了本种菌株<sup>[3]</sup>。

表 1 <i>S. arenicola</i> 、 <i>S. tropica</i> 和 <i>S. pacific</i> 的分类特征 <sup>[4]</sup> Table 1 Taxonomic characteristics of <i>S. arenicola</i> , <i>S. tropica</i> and <i>S. pacific</i> <sup>[4]</sup>			
Characterization	<i>S. arenicola</i>	<i>S. tropica</i>	<i>S. pacific</i>
Type strain	CNH-643 <sup>T</sup>	CNB-440 <sup>T</sup>	CNS-143 <sup>T</sup>
Growth temperature (°C)	10–30	10–30	10–30
The optimal growth temperature (°C)	25–28	15–28	15–28
Growth on sole nitrogen source (0.1%, W/V)	Arbutin, L-Proline, (+)-D-Salicin, L-Threonine, L-Tyrosine	(+)-D-Galactose, Anulin	ND
Grows in the presence of rifampicin (25 g/L)	+	–	ND

注: +: 生长; –: 不生长; ND: 没有检测。  
Note: +: Growth; –: No growth; ND: Not defined.

#### 4 盐孢菌属放线菌的生理生态学研究

盐孢菌属是放线菌目第一个被报道的专性海洋微生物属,对该属放线菌进行生态学研究,有助于对海洋放线菌乃至微生物的进化提供更多的研究基础。2006年,基于16S rRNA基因序列和 $gyrB$ 序列分析对6个采样点的152株盐孢菌属放线菌菌株进行分类,进而研究其分布,表明本属放线菌广泛分布在热带及亚热带的海洋沉积物中。其中*S. arenicola* 134株,在6个采样点均有较多分布;*S. pacific*只分离到10株,分布于关岛(3株)、帕劳群岛(7株)和红海(1株);*S. tropica*仅有7株,都分布于巴哈马群岛<sup>[14]</sup>。2013年,*S. pacific*被正式报道,Freel等将采样点增加至11个,菌株数量增加至750株,通过分析抗生素敏感性、限制性片段长度多态性(Restriction fragment length polymorphism, RFLP)、16S rRNA基因序列和基因间隔序列(Internal transcribed spacer, ITS)对盐孢菌属菌株的分类及生态分布进行研究。发现了3种新的*S. pacific* 16S rRNA基因类型。*S. arenicola*数量大,11个采样点均有分布,*S. pacific*分布于6个采样点,而*S. tropica*仍然仅分布于巴哈马群岛<sup>[3]</sup>。

代谢组岛水平基因转移(Horizontal gene transfer, HGT)有助于微生物适应特定的生态环境。比较*S. tropica*和*S. arenicola*基因组,发现种特异基因分布于21个代谢组岛,这些代谢组岛含有丰富的次级代谢基因,*S. arenicola*的次级代谢基因占其基因组的10.9%,而*S. tropica*为8.8%,次级代谢与微生物适应生态环境显著相关,这可能是导致*S. arenicola*分布广泛、而*S. tropica*分布狭窄的原因之一。另外,*S. arenicola*基因组具有较多的回文重复序列,从而含有较多的多态性膜蛋白,可防止细胞低渗条件下裂解,利于适应低营养环境<sup>[15]</sup>。为进一步揭示盐孢菌属适应海洋环境的机制,Penn和Jensen通过比较*S. arenicola*和*S. tropica*基因组寻找海洋适应基因(Marine adaptation genes, MAGs),发现盐孢菌属海洋适应基因和电子传递、

钠输以及ABC转运蛋白有密切联系。其中,大传导性机械敏感性离子通道基因( $mscL$ )在盐孢菌属放线菌耐受低渗冲击中起关键作用<sup>[16-17]</sup>。

#### 5 盐孢菌属放线菌代谢产物

放线菌可以产生丰富的活性次级代谢产物,约40%的抗生素由放线菌产生<sup>[18]</sup>。与陆源放线菌相比,海洋放线菌产生的代谢产物的结构与活性更加丰富多样,为药物的开发提供了丰富的先导化合物资源<sup>[19]</sup>。因此,对海洋放线菌代谢产物的研究成为全球热点。2002年,Jensen等对105株MAR1菌株发酵液的有机溶剂粗提物的生物活性进行测定,发现86%的粗提物对癌细胞有显著毒性,大部分粗提物具有显著的抑制真菌和细菌的活性<sup>[11]</sup>。经过对多株盐孢菌属海洋放线菌发酵、代谢产物粗提、HPLC分级制备,NMR和LC-MS等测定步骤,阐明了部分次级代谢产物结构<sup>[20-21]</sup>。

目前,已经阐明结构的盐孢菌属海洋放线菌次级代谢产物有10种,部分种类是一系列的变构体(表2)<sup>[22]</sup>。10种产物中Salinosporamide<sup>[23]</sup>、Sporolide<sup>[24]</sup>、Saliniketal<sup>[25]</sup>、Arenicolide<sup>[26]</sup>、Arenimycin<sup>[27]</sup>、Cyanosporaside<sup>[28]</sup>和Salinispyrone<sup>[29]</sup>等7种代谢产物是盐孢菌属特有的。Salinosporamide和Saliniketal的生物活性、作用机制和分子靶点都已经阐明。Saliniketal通过鸟氨酸脱羧酶而具有抑制肿瘤细胞的活性<sup>[16]</sup>。Salinosporamide通过抑制蛋白酶体20S亚基蛋白酶活性抑制肿瘤细胞生长<sup>[27,30]</sup>。Arenimycin对革兰氏阳性菌特别是耐药金黄色葡萄球菌(MRSA)有较好的抑制效果<sup>[31]</sup>。虽然Sporolide、Cyanosporaside、Salinispyrone的生物活性尚不明确,但是其新颖的结构值得关注,为通过化学修饰获得新的活性产物奠定了基础<sup>[20]</sup>。

在7种新的代谢产物中,最值得关注的是Salinosporamide。Salinosporamide A可显著引起多种肿瘤细胞系凋亡(表3)<sup>[32]</sup>。Salinosporamide A较强的生物活性和新颖的化学结构引起了生物学、化

学及医学研究者极大的重视。2003 年报道发现 Salinosporamide A 后，2004 年 Reddy 等完成了对 Salinosporamide A 的全化学合成<sup>[33]</sup>；2005 年获得了对 Salinosporamide A 进行化学修饰后活性更高的结构类似物<sup>[34]</sup>；2007 年，Beer 等通过同位素标记阐明了 *Salinispora tropica* 合成 Salinosporamide A 的代谢途径<sup>[35]</sup>；同年，*Salinispora tropica* CNB-440 全基因组测序完成<sup>[36]</sup>；2012 年就作为治疗肿瘤药物进入二期临床实验研究。在近十年内进行如此之多的研究，几乎是前所未有的。一方面说明抗肿瘤药物开发的急迫性；另一方面说明研究手段越来越先进和快速。

6 盐孢菌属放线菌代谢产物的分子生物学研究

盐孢菌属放线菌研究的热点集中在两个方面，一方面是如何挖掘更多的具开发价值的代谢产物；另一方面是如何提高极具开发价值的代谢产物的生产效率。化学修饰有提高活性的潜力，但要以知道代谢产物的结构为前提；全化学合成代谢产物可以提高生产效率，但是合成过程复杂，且造成环境污染<sup>[17]</sup>。发酵条件优化可以提高代谢产物产量，但不能解决根本问题。分子生物学技术是解决这两个方面问题的首选<sup>[37]</sup>。随着大规模基因序列测定技术的发展，测序速度增加，费用减少，原核生物

表 2 盐孢菌属放线菌次生代谢产物及生物活性 <sup>[21]</sup>				
Table 2 Secondary metabolites isolated from <i>Salinispora</i> spp. and their major biological activities <sup>[21]</sup>				
Compound No.	Compound name	Source	Biological activity	Molecular target
1	Salinosporamide A to G	<i>S. tropica</i>	Anticancer	Proteasome
2	Sporolide A, B	<i>S. tropica</i>	Unknown	Unknown
3	Rifamycin	<i>S. arenicola</i>	Antibiotic	RNA polymerase
4	Staurospoine	<i>S. arenicola</i>	Anticancer	Protein kinase
5	Saliniketal A, B	<i>S. arenicola</i>	Cancer chemoprevention	Ornithine decarboxylase
6	Arenicolide A to C	<i>S. arenicola</i>	Unknown	Unknown
7	Cyclomarin A	<i>S. arenicola</i>	Anti-inflammatory, antiviral	Unknown
8	Arenimycin	<i>S. arenicola</i>	Antibiotic	Unknown
9	Cyanosporaside A	<i>S. pacifica</i>	Unknown	Unknown
10	Salinispyrone A	<i>S. pacifica</i>	Unknown	Unknown

表 3 Salinosporamide A 对不同肿瘤细胞系的 LC <sub>50</sub>		
Table 3 LC <sub>50</sub> of salinosporamide A against selected cancer cell lines		
Cancer cell line type	Cell line	LC <sub>50</sub> (μmol/L)
Non-small cell lung cancer	NCI-H226	<0.011
	NCI-H522	0.043
Colon cancer	HCC-2998	0.018
CNS cancer	SNB-75	<0.011
Melanoma	SK-MEL-28	<0.011
	SNB-75	0.032
Renal cancer	A498	0.011
	RXF393	0.023
Breast cancer	MDA-MB-435	<0.011
Leukemia	CCRF-CEM	>100
Prostate cancer	DU-145	>100

全基因组序列测定已经较为普遍。目前,完成基因组序列测定并公开的放线菌菌株就有 185 株 (<http://www.genomesonline.org>)。获得全基因组序列后,通过基因组发掘(Genome mining)技术可以较准确地发掘新的活性物质基因簇,从而发现新的活性物质<sup>[38]</sup>。新基因簇既为异源表达提高活性物质生产效率奠定基础,也为阐明活性物质代谢途径,从而通过代谢工程提高生产效率奠定基础;同时,又为通过合成生物学手段改造活性物质提供了基因序列信息<sup>[39-40]</sup>。

2007 年, Udworthy 等公开了菌株 *Salinispora tropica* CNB440 (<http://genome.ornl.gov/microbial/stro/>) 和菌株 *Salinispora arenicola* CNS-205 (<http://genome.ornl.gov/microbial/sare/>) 的基因组序列,是第一株全基因组测序的专性海洋放线菌,打开了海洋放线菌基因组发掘之门,通过基因组发掘,发现包括 PKS、NPRS、Siderophore、Melanin、Terpenoid 和 Aminocyclitol 等 17 个次生代谢产物基因(Orphan gene cluster);其中, Sporolide、Salinilactam、Salinosporamide 和 Lymphostin 是已经发现的代谢产物,另外 13 个基因簇都尚未有对应的代谢产物发现。*Salinispora arenicola* CNS-205 基因组含有次级代谢产物基因簇 30 个,其中 25 个基因簇产物未知<sup>[41-42]</sup>。另据 Scripps 海洋研究所生物技术与生物医药研究中心 Jensen 教授介绍,目前已经完成了超过 100 株盐孢菌属放线菌的基因组测序。本文第一作者到 Jensen 研究组后,通过基因组发掘技术对其中部分菌株基因组进行新 PKS 基因簇的挖掘,获得 98 个新 PKS 基因簇,对这些基因簇功能的鉴定正在进行中。*Salinispora tropica* CNB440 基因组序列测定后,Bradley 等通过分析 Salinosporamide 基因簇阐明 Salinosporamide 由 8 步催化合成,前体为 Chloroethylmalonyl-CoA。于是,在 *SalR2* 基因后再加入一个 *SalR2* 基因,提高 Chloroethylmalonyl-CoA 的合成量,从而使 Salinosporamide 产量提高 1.32 倍<sup>[43]</sup>。该研究组还成功地用 *Streptomyces cattleya* 的氟化酶基因 *flA* 替

换 *S. tropica* 中合成 salinosporamide A 的氯化酶基因 *salL*,使 Salinosporamide A 的氯被氟替代,获得了 Fluorosalinoparamide<sup>[44]</sup>。

## 7 展望

盐孢菌属放线菌虽然建立和研究较晚,但是研究成果较多,涉及到次级代谢产物、生理生态学、基因组学、合成生物学、代谢工程等多方面的研究,并且有应用潜力巨大的抗肿瘤活性产物 Salinosporamide A 进入二期临床研究。盐孢菌属放线菌的研究可以看作目前研究水平下海洋放线菌研究的一个较为成功的例子,给予我国海洋放线菌研究一些启示。

(1) 筛选包括盐孢菌属放线菌在内更多的产丰富代谢产物的新菌株,并实现菌株共享。明星菌群是研究的基石,至关重要,也是世界各国研究者的抢占对象。通过扩大取样范围,增加采样深度及密度,开发和使用更好的产活性代谢产物海洋放线菌的高通量筛选方法,可以筛选到更多的新海洋放线菌菌株。另外,不同的研究组及研究单位各有专长,菌株共享能在短时间内最大程度地多方位、多角度开发和应用新菌群。

(2) 进行基因组测序。海洋放线菌重要应用之一是其产生的次级代谢产物,基因组发掘技术是目前筛选新次级代谢产物的最快速手段之一,而基因组发掘技术的前提就是要基因组测序。生理生态学研究也需要基因组信息,并且基因组序列是代谢工程、合成生物学的基石,最终都要从基因水平去开展研究。基因信息已经成为可以创造出巨大财富的重要资源,各国都在积极进行这一领域的研究开发,竞争一天比一天激烈。因此,对于海洋放线菌新菌群要争取尽早进行基因组序列测定。

(3) 加强海洋放线菌生物信息学研究。随着基因序列信息的飞速增加,通过生物信息学方法分析基因信息越来越重要。发展更有效的基因序列分析手段、预测软件,以及信息管理平台,会提高海洋放线菌次生代谢产物的筛选及开发效率。

相信随着国家和研究者对海洋放线菌关注度

的加强,我国海洋放线菌的研究会从质量和数量上进一步提高。

## 参 考 文 献

- [1] 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): 161-170.
- [2] Jensen PR, Mafnas C. Biogeography of the marine actinomycete *Salinispora*[J]. Environmental Microbiology, 2006, 8(11): 1881-1888.
- [3] Freel KC, Edlund A, Jensen PR. Microdiversity and evidence for high dispersal rates in the marine actinomycete '*Salinispora pacifica*'[J]. Environmental Microbiology, 2012, 14(2): 480-493.
- [4] Maldonado LA, Fenical W, Jensen PR, et al. *Salinispora arenicola* gen. nov., sp. nov. and *Salinispora tropica* sp. nov., obligate marine actinomycetes belonging to the family *Micromonosporaceae*[J]. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology, 2005, 55(5): 1759-1766.
- [5] Ahmed L, Jensen PR, Freel KC, et al. *Salinispora pacifica* sp. nov., an actinomycete from marine sediments[J]. Antonie Van Leeuwenhoek, 2013, 103(5): 1069-1078.
- [6] Vidgen ME, Hooper JN, Fuerst JA. Diversity and distribution of the bioactive actinobacterial genus *Salinispora* from sponges along the Great Barrier Reef[J]. Antonie Van Leeuwenhoek, 2012, 101(3): 603-618.
- [7] Sun W, Shikun D, Shumei J, et al. Culture-dependent and culture-independent diversity of Actinobacteria associated with the marine sponge *Hymeniacidon perleve* from the South China Sea[J]. Antonie van Leeuwenhoek, 2010, 98(1): 65-75.
- [8] 马艳玲, 邓海, 刘中来, 等. 稀有海洋放线菌 *Salinispora arenicola* 大片段 DNA 基因组文库的构建[J]. 生物技术, 2010, 20(3): 1-3.
- [9] Xia S, Ma Y, Zhang W, et al. Identification of Sare0718 as an alanine-activating adenylation domain in marine actinomycete *Salinispora arenicola* CNS-205[J]. PLoS One, 2012, 7(5): e37487.
- [10] 杨瑞馥, 陶天申, 方呈祥, 等. 细菌名称双解及分类词典[M]. 北京: 化学工业出版社, 2011.
- [11] Jensen PR, Dwight R, Fenical W. Distribution of actinomycetes in near-shore tropical marine sediments[J]. Applied and Environmental Microbiology, 1991, 57(4): 1102-1109.
- [12] Mincer TJ, Jensen PR, Kauffman CA, et al. Widespread and persistent populations of a major new marine Actinomycete taxon in ocean sediments[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2002, 68(10): 5005-5011.
- [13] Wilson EK, C & EN west coast news bureau. Plumbing the ocean depths for drugs[J]. Chemical & Engineering, 2003, 81: 37-38.
- [14] Jensen PR, Mafnas C. Biogeography of the marine actinomycete *Salinispora*[J]. Environmental Microbiology, 2006, 8(11): 1881-1888.
- [15] Penn K, Jenkins C, Nett M, et al. Genomic islands link secondary metabolism to functional adaptation in marine actinobacteria[J]. International Society for Microbial Ecology, 2009, 3(10): 1193-1203.
- [16] Penn K, Jensen PR. Comparative genomics reveals evidence of marine adaptation in *Salinispora* species[J]. BMC Genomics, 2012, 13(1): 86-97.
- [17] Bucarey SA, Penn K, Paul L, et al. Genetic complementation of the obligate marine actinobacterium *Salinispora tropica* with the large mechanosensitive channel gene *mscL* rescues cells from osmotic downshock[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2012, 78(12): 4175-4182.
- [18] 王淑霞, 朱天骄, 卢圳域, 等. 海洋新放线菌及其次级代谢产物研究进展[J]. 中国抗生素杂志, 2007, 32(9): 513-519.
- [19] 姜怡, 徐丽华, Wiese J, 等. 海洋放线菌新活性代谢物的重要来源[J]. 中国抗生素杂志, 2007, 32(12): 705-712.
- [20] Jensen PR, Williams PG, Oh DC, et al. Species-specific secondary metabolite production in marine actinomycetes of the genus *Salinispora*[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2007, 73(4): 1146-1152.
- [21] Roberts AA, Schultz AW, Kersten RD, et al. Iron acquisition in the marine actinomycete genus *Salinispora* is controlled by the desferrioxamine family of siderophores[J]. FEMS Microbiology Letters, 2012, 335(2): 95-103.
- [22] Kersten RD, Lane AL, Nett M, et al. Bioactivity-guided genome mining reveals the lomaiviticin biosynthetic gene cluster in *Salinispora tropica*[J]. ChemBioChem, 2013, 14(8): 955-962.
- [23] Feling RH, Buchanan GO, Mincer TJ, et al. Salinosporamide A: a highly cytotoxic proteasome inhibitor from a novel microbial source, a marine bacterium of the new genus *Salinospora*[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2003, 42(3): 355-357.
- [24] Buchanan GO, Williams PG, Feling RH, et al. Sporolides A and B structurally unprecedented halogenated macrolides from the marine actinomycete *Salinispora tropica*[J]. Organic Letters, 2005, 7(13): 2731-2734.
- [25] 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, 2007, 70(1): 83-88.
- [26] Williams PG, Miller ED, Asolkar RN, et al. Arenicolides A-C, 26-membered ring macrolides from the marine actinomycete *Salinispora arenicola*[J]. Journal of Organic Chemistry, 2007, 72(14): 5025-5034.
- [27] 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]. Journal of Antibiotics (Tokyo), 2010, 63(1): 37-45.
- [28] Oh DC, Williams PG, Kauffman CA, et al. Cyanosporasides A and B, chloro- and cyano-cyclopenta[a]indene glycosides from the marine actinomycete '*Salinispora pacifica*'[J]. Organic Letters, 2006, 8(6): 1021-1024.
- [29] Tsueng G, Teisan S, Lam KS. Defined salt formulations for the growth of *Salinispora tropica* strain NPS21184 and the

- production of salinosporamide A (NPI-0052) and related analogs[J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2008, 78(5): 827-832.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] Gulder TA, Moore BS. Salinosporamide natural products: Potent 20 S proteasome inhibitors as promising cancer chemotherapeutics[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2010, 49(49): 9346-9367.
- [33] Reddy LR, Saravanan P, Corey EJ. A simple stereocontrolled synthesis of salinosporamide A[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2004, 126(20): 6230-6231.
- [34] Williams PG, Buchanan GO, Feling RH, et al. New cytotoxic salinosporamides from the marine Actinomycete *Salinispora tropica*[J]. *Journal of Organic Chemistry*, 2005, 70(16): 6196-6203.
- [35] Beer LL, Moore BS. Biosynthetic convergence of Salinosporamides A and B in the marine actinomycete *Salinispora tropica*[J]. *Organic Letters*, 2007, 9(5): 845-848.
- [36] Udworthy DW, Zeigler L, Asolkar RN, et al. Genome sequencing reveals complex secondary metabolome in the marine actinomycete *Salinispora tropica*[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, 104(25): 10376-10381.
- [37] Xu Y, Kersten RD, Nam SJ, et al. Bacterial biosynthesis and maturation of the didemnin anti-cancer agents[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2012, 134(20): 8625-8632.
- [38] 刘志恒, 王剑, 张立新. 基因组时代的放线菌系统分类学及其研究进展[J]. *微生物学报*, 2011, 51(2): 141-154.
- [39] Lane AL, Moore BS. A sea of biosynthesis: marine natural products meet the molecular age[J]. *Natural Product Reports*, 2011, 28(2): 411-428.
- [40] McGlinchey RP, Nett M, Eustaquio AS, et al. Engineered biosynthesis of antiprotealide and other unnatural salinosporamide proteasome inhibitors[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2008, 130(25): 7822-7824.
- [41] Eustáquio AS, Nam SJ, Penn K, et al. The discovery of salinosporamide K from the marine bacterium "*Salinispora pacifica*" by genome mining gives insight into pathway evolution[J]. *ChemBioChem*, 2011, 12(1): 61-65.
- [42] Nett M, Ikeda H, Moore BS. Genomic basis for natural product biosynthetic diversity in the actinomycetes[J]. *Natural Product Reports*, 2009, 26(11): 1362-1384.
- [43] Lechner A, Eustáquio AS, Gulder TA, et al. Selective overproduction of the proteasome inhibitor salinosporamide A via precursor pathway regulation[J]. *Chemistry & Biology*, 2011, 18(12): 1527-1536.
- [44] Eustaquio AS, OHagan D, Moore BS. Engineering fluorometabolite production: fluorinase expression in *Salinispora tropica* Yields Fluorosalinoposporamide[J]. *Journal of Natural Products*, 2010, 73(3): 378-382.

## 稿件书写规范

### 论文中有关正、斜体的约定

物种的学名：菌株的属名、种名（包括亚种、变种）用拉丁文斜体。属的首字母大写，其余小写，属以上用拉丁文正体。病毒一律用正体，首字母大写。

限制性内切酶：前3个字母用斜体，后面的字母和编码正体平排，例如：*Bam*H、*Hind*、*Sau*3A等。

氨基酸和碱基的缩写：氨基酸缩写用3个字母表示时，仅第一个字母大写，其余小写，正体。碱基缩写为大写正体。

基因符号用小写斜体，蛋白质符号首字母大写，用正体。