

· 论著 ·

极地海绵共附生放线菌 *Streptomyces* sp. LHW11-07 次生代谢产物研究

卢静容¹, 刘雅葳², 代影³, 林厚文¹, 杨帆¹ (1. 上海交通大学医学院附属仁济医院药学部, 上海 200127; 2. 沈阳药科大学中药学院, 辽宁 沈阳 110016; 3. 上海海洋大学食品学院, 上海 201306)

[摘要] 目的 对极地海绵共附生放线菌 *Streptomyces* sp. LHW11-07 进行次生代谢产物的研究, 以期得到结构新颖且具有良好生物活性的小分子化合物。方法 综合运用凝胶柱色谱、硅胶柱色谱、反相中压柱色谱和高效液相色谱等分离手段对 *Streptomyces* sp. LHW11-07 发酵产物进行分离和纯化, 采用质谱、一维、二维核磁共振等现代波谱方法并结合相关文献调研鉴定它们的结构。结果 从该菌的发酵产物中共分离得到 9 个单体化合物, 分别为 *cyclo*-(L-Tyr-L-Trp) (1)、*cyclo*-(L-Trp-L-Ser) (2)、*cyclo*-(D-Tyr-D-Pro) (3)、*cyclo*-(L-Tyr-L-Phe) (4)、*cyclo*-(L-Tyr-L-Leu) (5)、albaflavenol B (6)、 β -adenosine (7)、N-formylantimycin acid methyl ester (8) 和 conglobatin A (9)。结论 化合物 1 和 2 是首次分离于 *Streptomyces* 属放线菌。

[关键词] 极地; 海绵; 放线菌; 次生代谢产物

[中图分类号] R284

[文献标志码] A

[文章编号] 2097-2024(2022)06-0499-06

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202206081

Study on the secondary metabolites from a polar marine sponge associated actinomycetes *Streptomyces* sp. LHW11-07

LU Jingrong¹, LIU Yawei², DAI Ying³, LIN Houwen¹, YANG Fan¹ (1. Department of Pharmacy, Renji Hospital Affiliated to School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China; 2. School of Traditional Chinese Materia Medica, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 3. College of Food Science and Technology, Shanghai Ocean University, Shanghai 201306, China)

[Abstract] **Objective** In order to obtain small molecule compounds with novel structure and good biological activity, the secondary metabolites of polar sponge-symbiotic *Streptomyces* sp. LHW11-07 were studied. **Methods** The fermentation product of *Streptomyces* sp. LHW11-07 was isolated and purified by gel column chromatography, silica gel column chromatography, reversed-phase medium pressure column chromatography and high performance liquid chromatography. The structures of the monomeric compound were identified by modern spectroscopic methods such as mass spectrometry, nuclear magnetic resonance and related literature reports. **Results** A total of nine compounds were isolated from the fermentation of this strain, which were *cyclo*-(L-Tyr-L-Trp) (1), *cyclo*-(L-Trp-L-Ser) (2), *cyclo*-(D-Tyr-D-Pro) (3), *cyclo*-(L-Tyr-L-Phe) (4), *cyclo*-(L-Tyr-L-Leu) (5), albaflavenol B (6), β -adenosine (7), N-formylantimycin acid methyl ester (8) and conglobatin A (9). **Conclusion** Compounds 1 and 2 were isolated from *Streptomyces* sp. for the first time.

[Key words] polar region; sponge; actinomycetes; secondary metabolite

放线菌以其能产生结构新颖且有良好生物活性的先导化合物而备受关注^[1], 一直被认为是天然药物的重要生产者, 其主要结构类型包括聚酮、生物碱、多肽和萜烯类化合物等, 同时涵盖了多种多样的生物活性如抗菌、抗寄生虫、免疫调节、抗炎、抗癌等^[2-4], 这突显了放线菌具有不可预估的药

物开发潜力。

随着研究的深入, 陆地和普通环境中的资源日趋枯竭, 很多微生物及其次生代谢产物被重复开发和提取分离, 发现新活性分子的几率愈来愈低, 开发创新药物的难度越来越大^[5-6]; 而极地极端的生态环境造就的微生物具有产生更为特别的化学骨架和活性次生代谢产物的能力, 是新型药源分子的重要来源。本文以采自北极楚克奇海域海绵共附生放线菌 *Streptomyces* sp. LHW11-07 为研究对象, 从其发酵浸膏中分离鉴定了 9 个单体化合物 1~9 (图 1), 其中化合物 1 和 2 为该属内首次分离得到。

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82073758)

[作者简介] 卢静容, 硕士研究生, Tel: 13538873160, Email: 2440660826@qq.com

[通信作者] 杨帆, 博士, 副研究员, 研究方向: 海洋药物化学, Tel: 13916079834, Email: yang-fan@sjtu.edu.cn

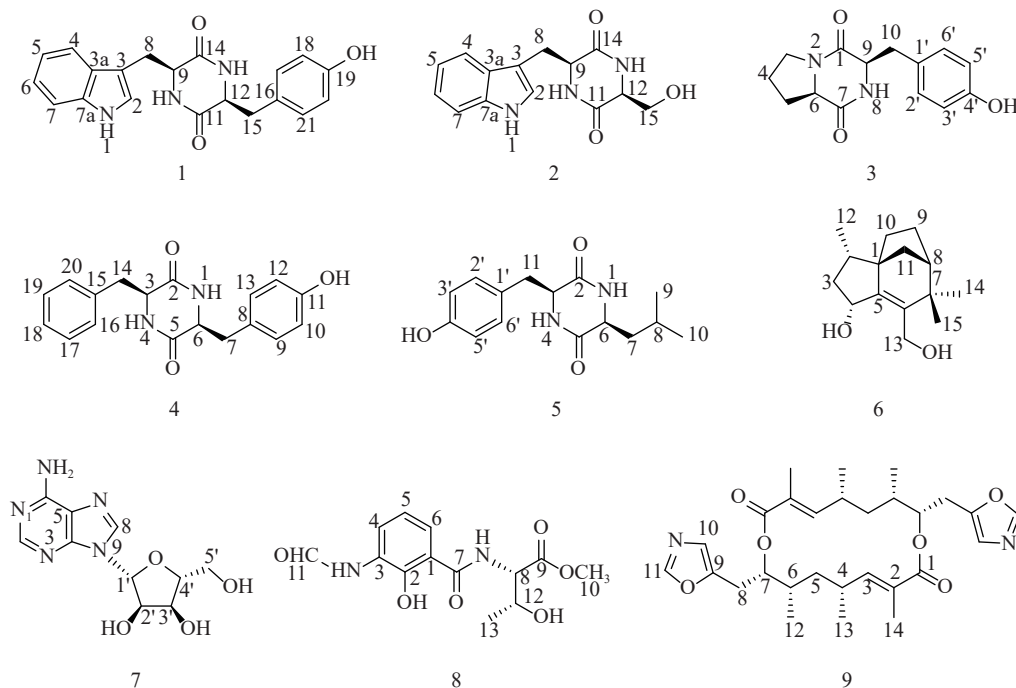


图 1 化合物 1~9 的化学结构

1 材料和方法

1.1 实验仪器与试剂

AMX-600 型核磁共振仪(德国 Bruker 公司); Xevo G2-XS Q-TOF 液质联用仪、1525/2996, 2998 型高效液相色谱仪(美国 Waters 公司); 半制备型 HPLC 色谱柱(Atlantis Prep T3, 美国 Waters 公司); YMC C₁₈, 日本 YMC 公司; 中压柱色谱仪(法国 Interchim 公司); 恒温振荡培养箱(上海一恒科学仪器有限公司); N-1000 型旋转蒸发器(上海爱郎仪器有限公司); 反相 ODS 硅胶和 Sephadex LH-20 柱色谱填料(Pharmacia 公司); 正相硅胶(200-300 目)和 TLC 薄层板(烟台江友硅胶开发有限公司); 分析级试剂(上海化学试剂公司); 色谱级试剂(德国 Merck 公司); 氘代试剂(美国剑桥同位素实验室公司)。

1.2 菌株的来源及鉴定

菌株分离于北极海域来源的海绵样本, 经 16S rRNA 基因序列鉴定为 *Streptomyces* sp., 编号为 LHW11-07, 菌种保存于上海交通大学医学院附属仁济医院药学部海洋药物研究中心。

1.3 菌株的大发酵

培养基为 ISP₂: 葡萄糖(4 g/L)、酵母提取物(4 g/L)、麦芽糖提取物(10 g/L)以及海盐(25 g/L), 加水溶解后调节 pH 为 7.2~7.4, 分装后高压灭菌 20 min (121 °C), 冷却备用。

挑取 *Streptomyces* sp. LHW11-07 单菌落至

1 级种子培养基(100 ml ISP₂ 培养基至 250 ml 三角瓶), 置于 30 °C, 220 r/min 的恒温摇床培养 3 d, 得 1 级种子液; 将 1 级种子液按 5% 接种量接到 2 级种子培养基(150 ml ISP₂ 培养基至 500 ml 三角瓶), 置于 30 °C, 220 r/min 的恒温摇床培养 3 d, 得 2 级种子液; 将 2 级种子液按 5% 接种量接到大发酵培养基(700 ml ISP₂ 培养基至 2 L 三角瓶), 置于 30 °C, 220 r/min 的恒温摇床培养 7 d, 共得到发酵液 50 L。

1.4 发酵产物的提取与分离

菌株培养 7 d 后, 用等体积的乙酸乙酯萃取 3 次, 合并乙酸乙酯提取液, 减压浓缩得粗浸膏 9.8 g。粗浸膏先经凝胶柱分离, 二氯甲烷: 甲醇(1:1)的混合溶剂进行洗脱, 得到组份 Fr.1~Fr.7。

组份 Fr.4 经正相中压柱色谱分离(二氯甲烷: 甲醇 100:0~0:100), 得到组份 Fr.4a~Fr.4j。组份 Fr.4d 再经反相中压柱色谱分离(10%~100% 乙腈水), 得到组份 Fr.4d1~Fr.4d8, Fr.4d2 和 Fr.4d3 用反相半制备 HPLC 纯化(35% 甲醇水, YMC C₁₈), 分别得到化合物 1 (12 mg, *t_R*=26 min) 和 2 (47.6 mg, *t_R*=30 min); Fr.4d6 用反相半制备 HPLC 纯化(49% 甲醇水, YMC C₁₈), 得到化合物 3 (8.4 mg, *t_R*=23 min) 和 4 (2.0 mg, *t_R*=30 min); 组份 Fr.4g 再经凝胶柱纯化, 洗脱剂为正己烷: 二氯甲烷: 甲醇(4:5:1), 得到组份 Fr.4g1~Fr.4g11, 其中 Fr.4g3 用反相半制备 HPLC 纯化(25% 乙腈水, YMC C₁₈), 得到化合

物 **5** (1.2 mg, t_R =18 min)。

组份 Fr.7 经反相中压柱色谱分离 (10%~100% 乙腈水), 得到组份 Fr.7A~Fr.7D。组份 Fr.7A 用反相半制备 HPLC 纯化 (20% 乙腈水, YMC C₁₈), 得到化合物 **6** (18 mg, t_R =19 min) 和 **7** (3.4 mg, t_R =25 min); 组份 Fr.7B 经正相中压柱分离 (石油醚: 丙酮 100:0~0:100), 得到组份 Fr.7B1~Fr.7B9, Fr.7B4 用反相半制备 HPLC 纯化 (88% 乙腈水, Atlantis Prep T3), 得到化合物 **8** (12 mg, t_R =23 min) 和 **9** (8.4 mg, t_R =26 min)。

2 结构鉴定

化合物 **1**: 淡黄色固体, ESI-MS 显示准分子离子峰 m/z 372 $[M+Na]^+$ 。¹H-NMR (600 MHz, DMSO) 显示在低场区有吡啶环的特征信号 δ_H 7.00 (1H, s, H-2), 7.49 (1H, d, J =8.0 Hz, H-4), 7.02 (1H, t, J =7.6 Hz, H-5), 7.05 (1H, t, J =7.6 Hz, H-6), 7.32 (1H, d, J =8.0 Hz, H-7); 4 个活泼氢质子信号 δ_H 10.89 (1H, d, J =2.6 Hz, NH-1), 7.83 (1H, d, J =3.0 Hz, NH-10), 7.62 (1H, d, J =3.0 Hz, NH-13), 9.20 (1H, s, OH-19); 4 个芳香质子信号 δ_H 6.53 (2H, d, J =8.4 Hz, H-17, H-21), 6.59 (2H, d, J =8.4 Hz, H-18, H-20), 提示分子中有 1 个对位二取代的苯环; 在高场区有两组亚甲基质子信号 δ_H 2.80 (1H, dd, J =14.5, 4.5 Hz, H-8), 2.43 (1H, ov, H-8), δ_H 1.83 (1H, dd, J =13.4, 6.9 Hz, H-15), 2.47 (1H, ov, H-15), 两个次甲基质子信号 δ_H 4.01 (1H, m, H-9), 3.95 (1H, m, H-12)。¹³C-NMR (150 MHz, DMSO) 结合 DEPT 谱表明其有 20 个碳信号, 2 个酮羰基碳 δ_C 166.7, 166.2, 14 个芳香碳, 2 个亚甲基碳 δ_C 30.0, 40.0 和 2 个次甲基碳 δ_C 55.9, 55.2。对其碳信号进行归属: δ_C 118.7 (C-2)、108.9 (C-3)、127.5 (C-3a)、118.4 (C-4)、120.8 (C-5)、124.3 (C-6)、111.3 (C-7)、136.0 (C-7a)、30.0 (C-8)、55.9 (C-9)、166.7 (C-11)、55.2 (C-12)、166.2 (C-14)、40.1 (C-15)、126.4 (C-16)、130.7 (C-17, C-21)、114.9 (C-18, C-20)、156.0 (C-19)。以上数据与文献 [7] 对比基本一致, 故确定为 *cyclo*-(L-Tyr-L-Trp)。

化合物 **2**: 淡黄色固体, ESI-MS 显示准分子离子峰 m/z 274 $[M+H]^+$ 。¹H-NMR (600 MHz, DMSO) 发现其与化合物 **1** 一样有吡啶环的特征信号 δ_H 7.09 (1H, s, H-2), 7.52 (1H, d, J =7.9 Hz, H-4), 6.99 (1H, t, J =7.8 Hz, H-5), 7.02 (1H, t, J =7.8 Hz, H-6), 7.30 (1H, d, J =7.8 Hz, H-7); 3 个活泼氨基质子信号 δ_H 10.87 (1H, s, NH-1), δ_H 8.30 (1H, m, NH-10), 7.85 (1H, d, J =2.9 Hz, NH-13); 两组亚甲基质

子信号 δ_H 3.21 (1H, m, H-8), 3.13 (1H, m, H-8), δ_H 3.65 (1H, m, H-15), 3.05 (1H, m, H-15), 两个次甲基质子信号 δ_H 4.87 (1H, m, H-9), 4.00 (1H, m, H-12)。¹³C-NMR (150 MHz, DMSO) 结合 DEPT 谱表明其有 14 个碳信号, 2 个酮羰基碳 δ_C 167.2, 165.7, 8 个芳香碳, 2 个亚甲基碳 δ_C 63.0, 30.3 和 2 个次甲基碳 δ_C 57.3, 55.5。对其碳信号进行归属: δ_C 127.6 (C-2)、111.2 (C-3)、136.0 (C-3a)、118.6 (C-4)、120.8 (C-5)、124.0 (C-6)、118.3 (C-7)、109.0 (C-7a)、30.3 (C-8)、57.3 (C-9)、167.2 (C-11)、55.5 (C-12)、165.7 (C-14)、63.0 (C-15)。以上数据与文献 [8] 对比基本一致, 故确定为 *cyclo*-(L-Trp-L-Ser)。

化合物 **3**: 白色固体, ESI-MS 显示准分子离子峰 m/z 261 $[M+H]^+$ 。¹H-NMR (600 MHz, DMSO) 提示有 2 个活泼氢质子信号 δ_H 7.87 (1H, s, NH-8), 9.22 (1H, s, OH-4'); 1 组对位二取代的苯环芳香质子信号 δ_H 7.04 (2H, d, J =8.2 Hz, H-2', H-6'), 6.63 (2H, d, J =8.2 Hz, H-3', H-5'); 2 个次甲基质子信号 δ_H 4.24 (1H, t, J =8.2 Hz, H-6), 4.03 (1H, dd, J =9.9, 2.9 Hz, H-9); 4 组亚甲基质子信号 δ_H 3.42 (1H, m, H-3), 3.24 (1H, m, H-3), 1.73 (2H, m, H₂-4), 2.00 (1H, m, H-5), 1.41 (1H, m, H-5), 2.93 (2H, m, H₂-10)。¹³C-NMR (150 MHz, DMSO) 结合 DEPT 谱表明其有 14 个碳信号, 2 个酮羰基碳 δ_C 168.9, 165.1, 6 个芳香碳, 2 个次甲基碳 δ_C 58.4, 56.0 以及 4 个亚甲基碳 δ_C 44.6, 34.7, 27.8, 21.9。对其碳信号进行归属: δ_C 165.1 (C-1)、44.6 (C-3)、21.9 (C-4)、27.8 (C-5)、58.4 (C-6)、168.9 (C-7)、56.0 (C-9)、34.7 (C-10)、127.0 (C-1'), 130.8 (C-2', C-6'), 114.8 (C-3', C-5'), 155.9 (C-4')。以上数据与文献 [9] 对比基本一致, 故确定为 *cyclo*-(D-Tyr-D-Pro)。

化合物 **4**: 白色固体, ESI-MS 显示准分子离子峰 m/z 311 $[M+H]^+$ 。¹H-NMR (600 MHz, DMSO) 显示 3 个活泼氢质子信号 δ_H 9.30 (1H, s, OH-11), 7.84 (2H, t, J =2.9 Hz, NH-1, NH-4); 9 个芳香区质子信号: 4 个归为 1 组对位二取代苯环 δ_H 6.85 (2H, d, J =8.5 Hz, H-9, H-13), 6.65 (2H, t, J =8.5 Hz, H-10, H-12), 5 个归为 1 组单取代苯环 δ_H 7.20 (1H, t, J =7.6 Hz, H-18), 7.04 (2H, d, J =6.9 Hz, H-16, H-20), 7.28 (2H, t, J =7.6 Hz, H-17, H-19); 2 组亚甲基质子信号 δ_H 2.58 (1H, dd, J =13.6, 5.0 Hz, H-7), 2.20 (1H, d, J =6.5 Hz, H-7), 2.19 (2H, dd, J =13.6, 6.5 Hz, H₂-14), 2 个次甲基质子信号 δ_H 3.95 (1H, m, H-3), 3.90 (1H, m, H-6)。¹³C-NMR (150 MHz, DMSO) 结合 DEPT 谱显示其有 18 个碳信号, 2 个酮羰基

碳 δ_C 166.2, 166.2, 12 个芳香碳, 2 个亚甲基碳 δ_C 40.1, 38.5 和 2 个次甲基碳 δ_C 55.7, 55.4。对其碳信号进行归属: δ_C 166.2 (C-2)、55.7 (C-3)、166.3 (C-5)、55.4 (C-6)、40.1 (C-7)、126.5 (C-8)、130.8 (C-9, C-13)、115.0 (C-10, C-12)、156.1 (C-11)、38.5 (C-14)、136.7 (C-15)、129.7 (C-16, C-20)、128.2 (C-17, C-19)、126.4 (C-18)。以上数据与文献 [10] 对比基本一致, 故确定为 *cyclo*-(L-Tyr-L-Phe)。

化合物 5: 白色固体, ESI-MS 显示准分子离子峰 m/z 277 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (600 MHz, DMSO) 显示 3 个活泼氢质子信号 δ_H 9.22 (1H, s, OH-4'), 8.02 (2H, dd, J = 5.6, 2.5 Hz, NH-1, NH-4); 4 个芳香质子信号 δ_H 6.90 (2H, d, J = 8.2 Hz, H-2', H-6'), 6.64 (2H, d, J = 8.2 Hz, H-3', H-5'), 提示分子中有 1 个对位二取代苯环; 3 个次甲基质子信号 δ_H 4.06 (1H, q, J = 3.3 Hz, H-3), 3.44 (1H, m, H-6), 1.43 (1H, ov, H-8), 2 个亚甲基质子信号 δ_H 1.43 (1H, m, H-7), 1.23 (1H, m, H-7), 2.69 (1H, q, J = 13.6, 4.8 Hz, H-11), 3.01 (1H, q, J = 13.7, 3.7 Hz, H-11) 以及 2 个末端甲基质子信号 δ_H 0.63 (6H, ov, H₃-9, H₃-10)。 ^{13}C -NMR (150 MHz, DMSO) 结合 DEPT 谱显示其有 15 个碳信号, 2 个酮羰基碳 δ_C 166.2, 167.4, 6 个芳香碳, 2 个亚甲基碳 δ_C 43.7, 37.7, 3 个次甲基碳 δ_C 55.7, 52.3, 21.4 以及 2 个甲基碳 δ_C 22.9, 22.8。对其碳信号进行归属: δ_C 166.2 (C-2)、55.7 (C-3)、167.4 (C-5)、52.3 (C-6)、43.7 (C-7)、21.4 (C-8)、22.9 (C-9)、22.8 (C-10)、37.7 (C-11)、125.8 (C-1'), 131.2 (C-2', C-6'), 114.8 (C-3', C-5'), 156.4 (C-4')。以上数据与文献 [11] 对比基本一致, 故确定为 *cyclo*-(L-Tyr-L-Leu)。

化合物 6: 白色固体, ESI-MS 显示准分子离子峰 m/z 259 $[M+Na]^+$ 。 1H -NMR (600 MHz, DMSO) 显示有 2 个活泼氢质子信号 δ_H 5.05 (1H, d, J = 4.5 Hz, OH-4) 和 4.39 (1H, q, J = 4.0 Hz, OH-13), 3 个甲基质子信号 δ_H 0.88 (3H, d, J = 6.8 Hz, H₃-12), 0.98 (3H, s, H₃-14) 和 δ_H 1.05 (3H, s, H₃-15), 5 对亚甲基质子信号 δ_H 2.14 (1H, m, H-3), 1.23 (1H, m, H-3), 1.74 (1H, m, H-9), 1.60 (1H, m, H-9), 1.44 (3H, m, H₂-10, H-11), 1.32 (1H, d, J = 10.4 Hz, H-11), 3.95 (2H, m, H₂-13), 3 个次甲基质子信号 δ_H 1.68 (1H, m, H-2), 4.57 (1H, m, H-4), 1.77 (1H, m, H-8)。 ^{13}C -NMR (150 MHz, DMSO) 结合 DEPT 谱共显示有 15 个碳信号, 包括 4 个季碳 δ_C 52.1, 150.1, 136.7, 39.8; 3 个次甲基碳 δ_C 35.2, 69.8, 46.4; 5 个亚甲基碳 δ_C 42.4, 23.8, 28.7, 36.4, 57.1 以及 3 个甲基碳 δ_C

13.7, 29.1, 24.4。对其碳信号进行归属: δ_C 52.1 (C-1)、35.2 (C-2)、42.4 (C-3)、68.9 (C-4)、150.1 (C-5)、136.7 (C-6)、39.8 (C-7)、46.4 (C-8)、23.8 (C-9)、28.7 (C-10)、36.4 (C-11)、13.7 (C-12)、57.1 (C-13)、29.1 (C-14)、24.4 (C-15)。以上数据与文献 [12] 对比基本一致, 故确定为 albaflavenol B。

化合物 7: 白色结晶固体, ESI-MS 显示准分子离子峰 m/z 268 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (600 MHz, DMSO) 可看出其有 13 个氢信号, 包括 5 个活泼氢质子信号 δ_H 3.56 (2H, m, NH₂), 5.49 (1H, s, OH-5'), 5.36 (1H, t, J = 4.9 Hz, OH-2') 和 5.23 (1H, s, OH-3'), 4 个连氧次甲基质子信号 δ_H 4.56 (1H, s, H-2'), 4.14 (1H, s, H-3'), 3.96 (1H, m, H-4') 和 5.90 (1H, d, J = 5.8 Hz, H-1'), 1 组亚甲基信号 δ_H 3.66 (2H, m, H₂-5') 以及 2 个低场区的烯氢质子信号 δ_H 8.37 (1H, s, H-8) 和 8.21 (1H, s, H-2)。 ^{13}C -NMR (150 MHz, DMSO) 显示其共有 10 个碳信号, 结合 DEPT 谱可推测有 3 个芳香季碳 δ_C 149.9, 119.8, 154.3, 2 个连氮的芳香次甲基碳 δ_C 151.7, 138.6, 4 个次甲基碳 δ_C 87.8, 73.5, 70.5, 85.7, 1 个亚甲基碳 δ_C 61.5。对其碳信号进行归属: δ_C 151.7 (C-2)、149.9 (C-4)、119.8 (C-5)、154.3 (C-6)、138.6 (C-8)、87.8 (C-1'), 73.5 (C-2'), 70.5 (C-3'), 85.7 (C-4'), 61.5 (C-5')。以上数据与文献 [13] 对比基本吻合, 故确定为 β -adenosine。

化合物 8: 绿色无定型固体, ESI-MS 显示准分子离子峰 m/z 297 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (600 MHz, MeOD) 显示有 12 个氢信号, 包括 1 个活泼氢质子信号 δ_H 8.37 (1H, s, H-11), 1 个甲氧基质子信号 δ_H 3.79 (3H, s), 1 个甲基质子信号 δ_H 1.25 (3H, d, J = 6.4 Hz, H₃-13), 3 个低场区的芳香氢质子信号 δ_H 8.31 (1H, d, J = 7.8 Hz, H-4), 6.92 (1H, t, J = 8.0 Hz, H-5) 和 7.65 (1H, d, J = 8.0 Hz, H-6), 以及 2 个次甲基质子信号 δ_H 4.74 (1H, d, J = 3.2 Hz, H-8) 和 4.40 (1H, m, H-12), 后与文献 [14] 对比发现其有 4 个活泼氢质子信号没有显示出来, 而根据相关化学位移可确定其是同一个已知化合物。 ^{13}C -NMR (150 MHz, MeOD) 显示有 13 个碳信号, 结合 DEPT 谱可推测有 6 个芳香碳 δ_C 123.4, 119.4, 126.2, 128.2, 152.5, 115.6, 2 个羰基碳 δ_C 171.8, 172.4, 而 δ_C 162.1 为醛基碳, 2 个次甲基碳 δ_C 59.4, 68.4, 1 个甲基碳 δ_C 20.5, 以及 1 个甲氧基碳 δ_C 52.9。对其碳信号进行归属: δ_C 115.6 (C-1)、152.5 (C-2)、128.2 (C-3)、126.2 (C-4)、119.4 (C-5)、123.4 (C-6)、171.8 (C-7)、59.4 (C-8)、172.4 (C-9)、52.9 (C-10)、162.1

(C-11)、68.4 (C-12)、20.5 (C-13)。以上数据与文献[14]对比基本吻合,故确定为 N-formylantimycin acid methyl ester。

化合物 9: 白色粉末状固体, ESI-MS 显示准分子离子峰 m/z 499 $[M+H]^+$ 。 1H -NMR (600 MHz, DMSO) 显示有 19 个氢信号: δ_H 8.20 (1H, s, H-11), 6.82 (1H, s, H-10), 6.32 (1H, dd, $J = 10.5, 1.3$ Hz, H-3), 5.01 (1H, m, H-7), 2.99 (1H, dd, $J = 2.5, 15.8$ Hz, H-8), 2.80 (1H, dd, $J = 10.3, 15.6$ Hz, H-8), 2.58 (1H, m, H-4), 1.66 (1H, m, H-5), 1.65 (3H, s, 2-Me), 1.27 (1H, m, H-6), 1.25 (1H, m, H-5), 1.06 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, 4-Me) 和 0.95 (3H, d, $J = 5.9$ Hz, 6-Me)。而 ^{13}C -NMR (150 MHz, DMSO) 结合 DEPT 谱显示只有 14 个碳信号: δ_C 166.0 (C-1), 126.8 (C-2), 147.4 (C-3), 30.7 (C-4), 37.6 (C-5), 35.1 (C-6), 74.5 (C-7), 24.0 (C-8), 149.4 (C-9), 122.9 (C-10), 151.3 (C-11), 12.7 (2-Me), 21.1 (4-Me) 和 16.2 (6-Me), 说明这个化合物可能是一个具有对称结构的二聚体, 通过与文献[15]中化合物 conglobatin A 对比后发现两者波谱数据完全吻合, 故最终确定为 conglobatin A。

3 讨论

自上世纪发现青霉素以来, 微生物中活性次生代谢产物一直是药物先导化合物的重要来源之一, 据统计 1940 年—2019 年间, 科学家从微生物中开发出 293 种治疗不同疾病的临床药物[16]。但随着研究的深入, 很多微生物及其次生代谢产物存在被重复开发和提取分离的问题, 加之多重耐药性的产生, 迫使人们需要开拓新的制造药物的微生物来源[5-6], 而其中极地微生物资源是珍贵而特殊的。来自极地海洋等特殊生态环境的生物往往具有比陆地生物更为丰富的代谢途径和功能基因簇, 增加了产生结构新颖且功能独特的次生代谢物的可能性。极地生物以微生物和一些能适应极端条件的海洋生物为主, 然而与已报道的大量极地微生物相比, 鲜有微生物活性天然产物相关研究报道, 因此, 极地微生物极具研究价值[17-18]。

笔者以一株采自北极海域海绵共附生放线菌 *Streptomyces* sp. LHW11-07 为研究对象, 从其发酵浸膏中分离得到 9 个单体化合物 1~9, 包括环二肽化合物 1~5, 倍半萜化合物 6, 核苷类化合物 7, 以及两个其他结构类型化合物 8 和 9, 其中化合物 1 和 2 是首次分离于 *Streptomyces* 放线菌, 而这些化合物的生物活性还有待进一步探究; 本研究进一步丰富了该属放线菌的化学多样性, 同时, 为高值

化开发利用极地微生物这一国家战略资源提供了物质基础和理论依据。

据文献报道, 化合物 1 对所测试的病原性细菌和真菌均具有一定的对抗作用[19], 化合物 2 测试了 4 种肿瘤细胞均无明显的细胞毒性[20], 化合物 3 对海胆 *Strongylocentrotus intermedius* 胚胎具有细胞毒活性[9], 化合物 5 具有抗炎活性并对 H1N1 和 RSV 病毒有一定的杀伤作用[21], 化合物 7 作为一种内源性嘌呤核苷, 具有降低血压、抑制血小板聚焦、舒张血管、减慢心律等生理活性[22], 而化合物 9 可抑制癌细胞株的增殖, 在体外对 *Trypanosoma brucei brucei* GUTat 3.1 表现出抗锥虫体活性等[23]。

【参考文献】

- [1] ABDELMOHSEN U R, BAYER K, HENTSCHEL U. Diversity, abundance and natural products of marine sponge-associated actinomycetes[J]. *Nat Prod Rep*, 2014, 31(3): 381-399.
- [2] PIMENTEL-ELARDO S M, KOZYTSKA S, BUGNI T S, et al. Anti-parasitic compounds from *Streptomyces* sp. strains isolated from Mediterranean sponges[J]. *Mar Drugs*, 2010, 8(2): 373-380.
- [3] MAYER A M, HAMANN M T. Marine pharmacology in 2001: 2002: marine compounds with anthelmintic, antibacterial, anticoagulant, antidiabetic, antifungal, anti-inflammatory, antimalarial, antiplatelet, antiprotozoal, antituberculosis, and antiviral activities; affecting the cardiovascular, immune and nervous systems and other miscellaneous mechanisms of action[J]. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 2005, 140(3-4): 265-286.
- [4] ABDELMOHSEN U R, SZESNY M, OTHMAN E M, et al. Antioxidant and anti-protease activities of diazepamycin from the sponge-associated *Micromonospora* strain RV115[J]. *Mar Drugs*, 2012, 10(10): 2208-2221.
- [5] ROTHCHILD L J, MANCINELLI R L. Life in extreme environments[J]. *Nature*, 2001, 409(6823): 1092-1101.
- [6] WILSON Z E, BRIMBLE M A. Molecules derived from the extremes of life[J]. *Nat Prod Rep*, 2009, 26(1): 44-71.
- [7] LIU J, YU H L, LI S M. Expanding tryptophan-containing cyclodipeptide synthase spectrum by identification of nine members from *Streptomyces* strains[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2018, 102(10): 4435-4444.
- [8] HAN W R, CAI J, ZHONG W M, et al. Protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) inhibitors from the deep-sea fungus *Penicillium chrysogenum* SCSIO 07007[J]. *Bioorg Chem*, 2020, 96: 103646.
- [9] SOBOLEVSKAYA M P, DENISENKO V A, FOTSO S, et al. Biologically active metabolites of the actinobacterium *Streptomyces* sp. GW 33/1593[J]. *Russ Chem Bull*, 2008, 57(3): 665-668.
- [10] WEI H X, FANG X W, XIE X S, et al. Secondary metabolites

- of a soil-derived *Streptomyces kunmingensis*[J]. *Chem Nat Compd*, 2017, 53(4): 794-796.
- [11] SONG M M, XIE Y H, CHEN W H, et al. Diketopiperazine and enterotoxin analogues from the mangrove derived-soil *Streptomyces* sp. SCSIO 41400 and their biological evaluation[J]. *Nat Prod Res*, 2022, 36(5): 1197-1204.
- [12] RAJU R, GROMYKO O, FEDORENKO V, et al. Albalflavenol B, a new sesquiterpene isolated from the terrestrial actinomycete, *Streptomyces* sp.[J]. *J Antibiot (Tokyo)*, 2015, 68(4): 286-288.
- [13] MOHAMED N M, AHMED M A M, KHAN S I, et al. Anti-inflammatory and cytotoxic specialised metabolites from the leaves of *Glandularia × hybrida*[J]. *Phytochemistry*, 2022, 195: 113054.
- [14] ISHIBASHI M, TAMAI Y, TOUME K, et al. Griseoviridin and cyclic hydroxamates found in a screening program for Wnt signal inhibitor[J]. *HETEROCYCLES*, 2012, 86(2): 1517.
- [15] WESTLEY J W, LIU C M, EVANS R H, et al. Conglobatin, a novel macrolide dilactone from *Streptomyces conglobatus* ATCC 31005[J]. *J Antibiot (Tokyo)*, 1979, 32(9): 874-877.
- [16] 鞠建华, 杨镇业, 李青连, 等. 微生物药物研究开发现状与思考[J]. 山东大学学报(医学版), 2021, 59(9): 43-50,63.
- [17] LIU J T, LU X L, LIU X Y, et al. Bioactive natural products from the Antarctic and Arctic organisms[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2013, 13(4): 617-626.
- [18] FRIEDMANN E I. Extreme environments and exobiology[J]. *Plant Biosyst*, 1993, 127(3): 369-376.
- [19] KUMAR S N, MOHANDAS C, NAMBISAN B. Purification, structural elucidation and bioactivity of tryptophan containing diketopiperazines, from *Comamonas testosteroni* associated with a rhabditid entomopathogenic nematode against major human-pathogenic bacteria[J]. *Peptides*, 2014, 53: 48-58.
- [20] WANG F Z, HUANG Z, SHI X F, et al. Cytotoxic indole diketopiperazines from the deep sea-derived fungus *Acrostalagus luteoalbus* SCSIO F₄₅₇[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(23): 7265-7267.
- [21] ZHAO L, LI W, DAI S J, et al. Alkaloids bearing rare skeletons from *Forsythia suspensa* with anti-inflammatory and anti-viral activities *in vitro*[J]. *Phytochemistry*, 2021, 186: 112739.
- [22] 赵京林, 杨跃进. 腺苷与心脏保护的研究进展[J]. 中国心血管病研究杂志, 2004(8): 658-661.
- [23] LACEY H J, BOOTH T J, VUONG D, et al. Conglobatins B-E: cytotoxic analogues of the C₂-symmetric macrodiolide conglobatin[J]. *J Antibiot (Tokyo)*, 2020, 73(11): 756-765.
- [收稿日期] 2022-06-18 [修回日期] 2022-07-16
[本文编辑] 陈盛新

(上接第 498 页)

腹腔情况, 能否在临床病人身上得出同样的结论, 还需要做进一步的研究。

【参考文献】

- [1] CUETO J, DÍAZ O, GARTEIZ D, et al. The efficacy of laparoscopic surgery in the diagnosis and treatment of peritonitis. Experience with 107 cases in Mexico City[J]. *Surg Endosc*, 1997, 11(4): 366-370.
- [2] 邹东寰, 肖琳, 李涛, 等. 妇科腹腔镜术后切口感染病原菌调查分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(8): 1851-1853.
- [3] MATSUKUMA S, TOKUMITSU Y, NAKAGAMI Y, et al. Laparoscopic resection reduces superficial surgical site infection in liver surgery[J]. *Surg Endosc*, 2021, 35(12): 7131-7141.
- [4] 魏明, 王园园, 张兴, 等. 胃肠外科腹腔镜切口感染病原菌及感染原因分析[J]. 河北医科大学学报, 2020, 41(2): 142-144,153.
- [5] 王淑媛, 郑祺, 陈云杰, 等. 胃癌腹腔镜术后医院感染相关因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(10): 1526-1528,1551.
- [6] ZARLASHT F, KHAN M. A case of recurrent *Pasteurella* bacteremia in an immunocompetent patient with no animal bite[J]. *Am J Case Rep*, 2018, 19: 95-98.
- [7] CHATELIER E, MAHIEU R, HAMEL J F, et al. *Pasteurella* bacteraemia: impact of comorbidities on outcome, based on a case series and literature review[J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 92: 89-96.
- [8] FAN X, CHEN Y J, LIU Y Q, et al. First case of bloodstream infection caused by *Ruminococcus gnavus* in an 85 year old man in China[J]. *Lab Med*, 2022, 53(2): e36-e39.
- [9] HALL A B, YASSOUR M, SAUK J, et al. A novel *Ruminococcus gnavus* clade enriched in inflammatory bowel disease patients[J]. *Genome Med*, 2017, 9(1): 103.
- [10] NASIR N, SAYEED M A, JAMIL B. *Ralstonia pickettii* bacteremia: an emerging infection in a tertiary care hospital setting[J]. *Cureus*, 2019, 11(7): e5084.
- [11] KECHKER P, SENDEROVICH Y, KEN-DROR S, et al. *Tsukamurella pulmonis* conjunctivitis in patients with an underlying nasolacrimal duct obstruction - report of two cases[J]. *Access Microbiol*, 2021, 3(2): 000185.
- [12] TONGTOYAI J, TATAKHAM N, CHERDTRAKULKIAT T, et al. *Neisseria meningitidis* urethritis in a Thai male[J]. *J Health Sci Med Res JHSMR*, 2021, 39(3): 251-255.
- [收稿日期] 2022-01-07 [修回日期] 2022-07-05
[本文编辑] 陈盛新