

海洋微生物在成长到一定阶段后产生的次级代谢产物为寻找结构新颖、功能特异的化合物提供了一条新的道路^[7-8]。目前从海洋微生物中分离出来的化合物主要包括生物碱、多糖类、聚醚类、大环内酯类、萜类、脂质、环肽、甾醇、苷类、不饱和脂肪酸等,而其中许多化合物展现出了良好的生物活性,主要包括抗菌、抗病毒、抗肿瘤、抗心血管疾病以及免疫调节活性^[12-13]。

海洋放线菌作为海洋微生物的一大种群,目前已经从其次级代谢产物中分离出许多结构新颖且具有不同生物活性的化合物,其中有许多展现了良好的抗肿瘤活性^[14]。Kwon等^[15]从放线菌新属 *Marinispora* 中分离出的一系列聚酮化合物 *Marinispora* A-D, Schneider等^[16]从海洋放线菌 *Verrucosipora* 中分离出的一系列呋喃类似物 Proximicin A-C。Gorajana等^[17]从海洋链霉菌 *S. chibaensis* AUBN1/7 中分离到的醌环类化合物 Resistoflavine 均显示出良好的抗肿瘤活性。

放线菌 SCSIO11594 是从中国南海(115°27.751 E, 19°28.581 N)水深 2 403 m 处的深海沉积物中分离出的,并在 28℃ 中孵化 4 周,菌株保存在中国南海海洋研究所中国科学院 RNAM 海洋微生物中心。经种系发生研究分析提示其属于链霉菌属。经过中国南海海洋研究所鉴定,化合物 1、2、3、5 属于角环素类化合物,化合物 4 属于灵菌红素类。

对上述 5 个化合物作用于 5 种不同肿瘤细胞的细胞毒性实验结果显示,由放线菌 SCSIO11594 分离出的化合物 2 和 4 对于各系肿瘤细胞均显示出比顺铂更强的抗肿瘤活性,而化合物 2 比化合物 4 具有对多种肿瘤细胞更强的细胞毒活性。为了筛选出毒副作用弱的化合物,我们引入了正常肝细胞株 7702,并对这 5 个化合物对肿瘤细胞和正常细胞的细胞毒活性进行比较,结果证实化合物 2 和 4 对肿瘤细胞的细胞毒活性是正常肝细胞 HL7702 的十倍以上,表明化合物 2 和 4 具有特异的抗肿瘤活性。这些结果对进一步研究化合物 2 和 4 的功能和机制,以及动物实验奠定了基础,并为化合物 2 和 4 用于新的抗肿瘤化疗药物的研发提供了潜在的可能性。

参考文献

[1] Xiong ZQ, Wang JF, Hao YY, et al. Recent advances in the discovery and development of marine microbial natural products [J]. Mar Drugs, 2013, 11(3): 700-717.

- [2] Eom SH, Kim YM, Kim SK. Marine bacteria: Potential sources for compounds to overcome antibiotic resistance [J]. Appl Microbiol, Biotechnol, 2013, 97(11): 4763-4773.
- [3] Cheng RC, Wong JH, Pan WL, et al. Antifungal and antiviral products of marine organisms [J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2014, 98(8): 3475-3494.
- [4] 曾艳霞, 刘玮炜. 抗肿瘤海洋药物研究新进展[J]. 化工时刊, 2006, 20(8): 68-74.
- [5] 王长云, 邵长伦, 傅秀梅. 中国海洋药物资源及其药用研究调查[J]. 中国海洋大学学报, 2009, 39(4): 669-675.
- [6] Petit K, Biard JF. Marine natural products and related compounds as anticancer agents: an overview of their clinical status [J]. Anticancer Agents Med Chem, 2013, 13(4): 603-631.
- [7] Newman DJ, Cragg GM. Marine natural products and related compounds in clinical and advanced preclinical trials [J]. J Nat Prod, 2004, 67(8): 1216-1238.
- [8] Newman DJ, Cragg GM. Advanced preclinical and clinical trials of natural products and related compounds from marine sources [J]. Current Medicinal Chemistry, 2004, 11(13): 1693-1713.
- [9] Molinski TF, Dalisay DS, Lievens SL, et al. Drug development from marine natural products [J]. Nat Rev Drug Discov, 2009, 8(1): 69-85.
- [10] Edler MC, Fernande AM, Lassota P, et al. Inhibition of tubulin polymerization by vitilevuamide, a bicyclic marine peptide, at a site distinct from colchicines, the vinca alkaloids, and dolastatin 10 [J]. Biochemical Pharmacology, 2002, 63(4): 707-715.
- [11] Yamada T, Minoura K, Numata A. Halichoblelide, a potent cytotoxic macrolide from a streptomyces species separated from a marine fish [J]. Tetrahedron Letters, 2002, 43(9): 1721-1724.
- [12] Blunt JW, Coop BR, Munro MHG, et al. Marine natural products [J]. Nat Prod Rep, 2013, 30(2): 237-323.
- [13] Molinski TF, Dalisay DS, Lievens SL, et al. Drug development from marine natural products [J]. Nat Rev Drug Discov, 2009, 8(1): 69-85.
- [14] Olano C, Mendez C, Salas JA. Antitumor compounds from marine actinomycetes [J]. Mar Drugs, 2009, 7(2): 210-248.
- [15] Kwon HC, Kauffman CA, Jensen PR, et al. Marinomycins A-D, anti-tumor-antibiotics of a new structure class from a marine actinomycete of the recently discovered genus "marinispora" [J]. J Am Chem Soc, 2006, 128(5): 1622-1632.
- [16] Schneider K, Keller S, Wolter FE, et al. Proximicins A, B, and C-antitumor furan analogues of netropsin from the marine actinomycete *Verrucosipora* induce upregulation of p53 and the cyclin kinase inhibitor p21 [J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2008, 47(17): 3258-3261.
- [17] Gorajana A, Venkatesan M, Vinjamuri S, et al. Resistoflavine, cytotoxic compound from a marine actinomycete, *Streptomyces chibaensis* AUBN1/7 [J]. Microbiol Res, 2007, 162(4): 322-327.

(收稿日期:2016-01-06)