

放线菌次级代谢产物的抑癌作用研究进展

秦 晨,贺梦凡,焦 娜,吴怡然,陈士恩^{指导老师}
(西北民族大学生命科学与工程学院,甘肃 兰州 730106)

摘 要:放线菌通常以裂殖代谢方式,繁殖出带有天然生物活性的特殊次生代谢产物。例如:抗生素、生物碱和有机酸等。这些次生代谢产物类型多样,结构特殊,对细菌、真菌、病毒、肿瘤等具有一定的抑制作用,在开发新药的中有着巨大潜力,极具有应用前景的原核微生物。近年来,耐药菌株的出现加速了对放线菌次级代谢产物的研究,成为微生物医学研究的热点。本文分析了不同(植物、动物、土壤、海洋)来源的放线菌的次生代谢产物的抑癌作用,以期对放线菌的进一步开发利用提供参考,也为癌症的治疗研究提供药物支持。

关键词:放线菌;次级代谢产物;抑癌作用

【DOI】10.12231/j.issn.1000-8772.2020.33.316

1 引言

天然次生代谢产物是研发新药或者先导化合物一种重要来源。例如,目前市场上抗癌药物中63%抗癌药物都是直接或者间接从天然产物中获得,特别是抗感染药物,约占70%。放线菌次生代谢微生物作为天然产物的重要来源,是目前研究的热点之一。从1946年链霉素被发现后,据估计,在迄今发现的一万多种抗生素中,放线菌产生了80%^[1]。此外,在种类繁多的抗生素中,有70%的次生代谢物产于放线菌,20%产于真菌,10%产于其他微生物。

放线菌是一群革兰氏呈阳性的杆菌,其中(G+C)有较高的含量,菌落边缘呈放射状,形态大多介于细菌和丝状真菌之间。大多数菌丝呈分枝状,菌丝较薄,宽约0.5~1 μm 。放线菌作为自然界天然产物中的一部分,在自然界分布极为广泛。次生代谢产物的复杂性、多样性和特殊性使得产生新的结构骨架化合物成为可能,天然产物在开发药物研究和发展中起到了十分重要的作用,也对农药、医药的研发具有重要意义^[2]。但是,在上个世纪经过几十年快速发展,很难有新突破,寻找新可利用资源便是当务之急。近年以来,有更多研究可表明,放线菌是在微生物的药物开发中具有最大潜力开发的微生物资源,具有良好的应用前景。

2 植物内生放线菌

植物内生菌(Endophyte)是一定阶段或全阶段在健康植物组织和器官内部生活的真菌或者细菌,包括细菌、真菌、放线菌等。在高等植物中内生菌生活较为普遍,如:木本植物、草本植物以及单、双子叶植物体内均生活有内生菌。植物内生放线菌具有丰富多样性的次级代谢产物,根据化学结构可分为 β -内酰胺类、多肽类、糖肽类、核苷类以及聚酮类等,在抗肿瘤、抗真菌或细菌,对免疫抑制与激活以及杀虫等方面具有多样活性,医药、农业、食品等领域得到了广泛应用。^[3-4]

最早从红豆杉里分离出来抗癌药物紫杉醇是医学临床上目前最常使用的癌症化疗药物,能使微管聚合和稳定已聚合微管在细胞内促使大量微管形成积聚,进而对细胞分裂过程实现有效干扰。研究结果表明紫杉醇在卵巢癌、乳腺癌、肺癌、大肠癌、黑色素瘤、头颈部癌、淋巴瘤和脑瘤等肿瘤治疗上有着较好的疗效^[5]。张盼盼等^[6]发现药用植物红豆杉及根系土壤放线菌资源丰富,且具有良好的生物活性,菌株KLBMP 2170具有显著的抑菌以及抗肿瘤活性。Vu等^[7]人共同研究了越南北部和滨省药用植物肉桂内生放线菌的分布以及抗菌活性等。研究后发现在38株放线菌中26株产生了萜环类抗

生素,萜环类抗生素是临床最常用的抗癌药物之一,主要用于治疗乳腺癌,如柔红霉素。

3 动物来源放线菌

宿主动物与微生物之间互惠作用可形成共生复合体,其微生物的多样性有可能是宿主与相关微生物之间共同选择和进化得到的结果。在动物来源放线菌的次级代谢产物中含有多种吩嗪类、生物碱类、内酯类以及环肽类的化合物,研究发现,这些化合物的抗肿瘤活性较明显。

海绵是世界上公认为最原始、最简单的水里生活的多细胞动物,Motohashi等^[8]从海绵中分离出放线菌Streptomyces sp.Sp080513GE-26中得到3个具有抗人体宫颈癌HeLa细胞以及急性骨髓性白血病HL-60细胞活性的化合物,各命名为tetracenoquinocin、5-iminoaranciamycin和aranciamycin。Guo等^[9]从中华稻蝗消化道分离出来的放线菌Amycolatopsis sp.中纯化得到10个化合物,经肿瘤活性检测表明,其中4个化合物对人宫颈癌HeLa细胞具有一定的抑制作用。Kim等^[10]从蛭螂育雏球分离出来的放线菌中纯化得到的化合物,因其结构的特殊而具有一定的抗肿瘤作用。

4 土壤放线菌

土壤中放线菌资源十分丰富,并赋予土壤特有的气味。其主要包括链霉菌属、诺卡菌属及小单孢菌属,多存在略偏碱性土壤中,是抗生素和抗肿瘤药物等生物活性化合物的主要来源^[11-12]。

尉飞飞^[13]在AHBA介酶基因阳性菌株突变菌株Streptomyces sp.S035-SL的固体燕麦基发酵产物中分离出14个化合物,其中包含7个结构独特的五酮安莎毒素(SL31、SL27、SL14、SL6、SL8、SL12和SL13、16-22)。选取HeLa、SW480、PC3和HCT116这四株癌细胞对化合物16-22的细胞毒性测定,发现化合物SL6、SL27和SL14均有细胞毒作用,SL8和SL12在不同细胞株中具有选择性的抑制作用。杨丽^[14]从南京土壤样品中分得一株放线菌NA1586,在其液体发酵产物中分离得到4个已知四环素类化合物,具有很好的抗菌、抗癌活性。李翰祥等^[15]从鼎湖山林下土壤真菌产紫青霉SC0070的固体发酵产物分离出1个具有稀有四环碳架重排的甾醇,研究发现其对肿瘤细胞株A549、HepG2和MCF-7具有强的生长抑制活性。

5 海洋放线菌

海洋中放线菌资源丰富,在海洋生物表面和海底沉积物以及海水中有较分布,对海洋有较大的适应性和依赖性。海洋放线菌次

级代谢产物主要为生物碱类、聚酮类、甾体类、大环内酯类、萜类以及糖苷类和脂肪类等。受高压、高盐、低温和寡营养特殊海洋环境的影响,其次级代谢产物有不同与陆地放线菌的特点^[16]。

黄耀坚等^[17]在厦门海域潮间带江的藻植物中提取到一株链霉菌,它的发酵液通过体外 MTT 法和 BIA 法(生化诱导法)的测定,结果表明该发酵液有很高的抑制肿瘤活性成分。海星属于海洋里有代表性的肉食性棘皮动物,在海洋碳循环中能起到很重要的作用。Shin 等^[18]从棘冠海星 *Acanthaster planci* 中所获取放线菌次级代谢产物中成功分离出 4 个化合物,这些化合物在 10 株所测试不同肿瘤细胞均具有一定的抑制作用。

6 展望

通过上文所述,放线菌是次生代谢产物的重要生产菌,在开发新型抗菌药以及抗肿瘤药物中是十分重要的资源。目前,多种放线菌素衍生药物已在感染性疾病和肿瘤临床治疗中应用,其应用前景良好。但也存在许多不足:主要是偏向研究开发陆地放线菌,而研究开发极端环境、海洋和空间的放线菌资源投入不足,放线菌的分离培养方法有待进一步完善,以寻找更好的种源。放线菌含有大量次生代谢产物,目前鉴定出的次生代谢物很少。部分次生代谢产物其结构较复杂,具有毒副性大,抗菌抗肿瘤机制尚不清楚。由于国内化学研究团队的缺乏以及相关部门在该领域的投入不足,对次生代谢产物研究以及相关临床应用受到限制。因此,只有加快这些方面的推广,才能帮助发现更多用来抗菌和抗肿瘤作用次生代谢产物,促进现代医学事业和人类健康方面发挥出积极作用。

参考文献

- [1]Jensen PR, Mincer TJ, Williams PG, et al. Marine actinomyces diversity and natural product discovery [J]. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 2005, 87(1):43-8.
- [2]杨勇,李昆太.放线菌资源及其活性物质研究概述[J]. *生物灾害科学*, 2019, 42(01):7-14.
- [3]张超群,戴建荣.放线菌的研究现况与展望[J]. *中国病原生物学杂志*, 2019, 14(01):110-113+122.
- [4]谢海伟,冯嘉琪,付晓晴,江坤生,陈佳茹.药用植物内生真菌的研究进展[J]. *江苏农业科学*, 2020, 48(14):1-6.
- [5]Wertz I E, Kusam S, Lam C, et al. Sensitivity to antitubulin chemotherapeutics is regulated by MCL1 and FBW7 [J]. *Nature*, 2011, 471(7336): 110-114.
- [6]张盼盼,秦盛,袁博,等.南方红豆杉内生及根际放线菌多样性及其生物活性[J]. *微生物学报*, 2016, 56(02):241-252.
- [7]Vu Thi Hanh Nguyen, Nguyen Quang Huy, Dinh Thi My Linh, et al. Endophytic actinomyces associated with *Cinnamomum cassia* Presl in Hoa Binh province, Vietnam: Distribution, antimicrobial activity and, genetic features.. 2020, 66(1):24-31.
- [8]Motohashi Keiichiro, Takagi Motoki, Shin-Ya Kazuo. Tetracenoquinocin and 5-iminoaranciamycin from a sponge-derived *Streptomyces* sp. Sp080513GE-26. 2010, 73(4):755-8.
- [9]Guo ZK, Wang T, Guo Y, et al. Cytotoxic angucyclines from *Amycolatopsis* sp. HCa1, a rare actinobacteria derived from *Oxya chinensis* [J]. *Planta Med*, 2011, 77: 2057-2060.
- [10]Kim SH, Ko H, Bang HS, et al. Coprismycins A and B,

neuroprotective phenylpyridines from the dung beetle-associated-bacterium, *Streptomyces* sp [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21: 5715-5718.

- [11]王雪啸.土壤放线菌 SPRIC-1 次级代谢产物农用活性化合物的分离提取和结构鉴定[D].华东理工大学, 2016.
- [12]朱宏建.土壤放线菌次生代谢产物生防活性的初步研究[D].湖南农业大学, 2005.
- [13]尉飞飞.三株土壤放线菌次级代谢产物的研究[D].山东大学, 2018.
- [14]杨丽.三株放线菌次级代谢产物的研究[D].南京大学, 2018.
- [15]李翰祥,魏孝义.鼎湖山自然保护区林下土壤微生物新结构生物活性代谢产物的研究进展 [J]. *热带亚热带植物学报*, 2019, 27(05):601-610.
- [16]刘妍,李志勇.海洋放线菌研究的新进展[J]. *生物技术通报*, 2005(6):34-9.
- [17]黄耀坚,郑忠辉,曾伟,等.一株具有体外细胞毒抑制作用的海洋放线菌[J]. *海洋学报(中文版)*, 2001(06):128-132.
- [18]Shin Hee Jae, Lee Hwa-Sun, Lee Jong Seok, et al. Violapyrones H and I, new cytotoxic compounds isolated from *Streptomyces* sp. associated with the marine starfish *Acanthaster planci*. 2014, 12(6):3283-91.

作者简介:秦晨(1998,02-),女,山西人,本科,在校学生,研究方向:微生物。