

## 海洋细菌中活性次生代谢产物研究进展\*

# Research Progress of the Activated Secondary Metabolites of Marine Bacterium

高程海<sup>1</sup>, 龙彬<sup>1,2</sup>, 孙海燕<sup>3</sup>, 林琳<sup>1,2</sup>, 方燕<sup>1,2</sup>, 何碧娟<sup>1\*\*</sup>, 文良娟<sup>2</sup>

GAO Cheng-hai<sup>1</sup>, LONG Bin<sup>1,2</sup>, SUN Hai-yan<sup>3</sup>, LIN Lin<sup>1,2</sup>, FANG Yan<sup>1,2</sup>, HE Bijuan<sup>1</sup>, WEN Liang-juan<sup>2</sup>

(1. 广西科学院 广西近海海洋环境科学重点实验室, 广西南宁 530007; 2. 广西大学轻工与食品工程学院, 广西南宁 530004; 3. 中国科学院三亚深海科学与工程研究所, 海南三亚 572000)

(1. Guangxi Key Laboratory of Marine Environmental Science, Guangxi Academy of Sciences, Nanning, Guangxi, 530007, China; 2. College of Light Industry and Food Engineering, Guangxi University, Nanning, Guangxi, 530004, China; 3. Sanya Institute of Deep-sea Science and Engineering, Chinese Academy of Sciences, Sanya, Hainan, 572000, China)

**摘要:** 基于文献检索, 概述了海洋细菌中活性次生代谢产物研究进展。通过对比, 发现广西目前仅处于海洋微生物菌株分离层面, 在海洋细菌次生代谢产物研究层面报道很少, 并提出加强海洋细菌中活性次生代谢产物研究为今后主要的方向。

**关键词:** 海洋细菌 次生代谢产物 生物活性 研究进展

**中图分类号:** R284 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-7378(2014)02-0069-05

**Abstract:** Based on literature research, the progress on bioactivity of secondary metabolites produced by marine bacterium, mainly about the antimicrobial activity and the apoptotic effect on cancer cells, was reviewed. It was found that in Guangxi the researches mainly focused on marine bacterium isolation and rarely on secondary metabolite of the marine bacterium. In addition, the future research directions for secondary metabolites of marine bacterium in Guangxi are proposed.

**Key words:** marine bacterium, secondary metabolites, compound, bioactivity

海洋微生物是生活在水、海底沉积物与海洋动植物共附生的微生物总称。海洋细菌在海洋中数量多、分布广, 是产生活性代谢产物的主要海洋微生物类群之一。海洋细菌次生代谢产物的研究在国

际上始于 20 世纪 80 年代, 90 年代后期进入快速发展阶段, 国内则在 90 年代后期才起步。海洋细菌次生代谢产物的研究, 已成为国际上的一个研究热点。现已报道的海洋细菌次生代谢产物可分为生物碱、黄酮类、苯丙素类、甾醇类、多糖类、多肽类, 活性研究主要涉及到抑菌和抗肿瘤活性。本文按照海洋细菌次生代谢产物的活性进行分类, 综述了在海洋细菌中发现的活性次生代谢产物, 以期为相关研究工作提供参考。

### 1 海洋细菌中抑菌活性代谢产物研究

Burkholder 等<sup>[1]</sup>从菌株 *P. bromoutilis* 中分离到抗生素 pyrolnitrin (1), Desjardine 等<sup>[2]</sup>从巴布亚

收稿日期: 2013-12-17

修回日期: 2014-01-20

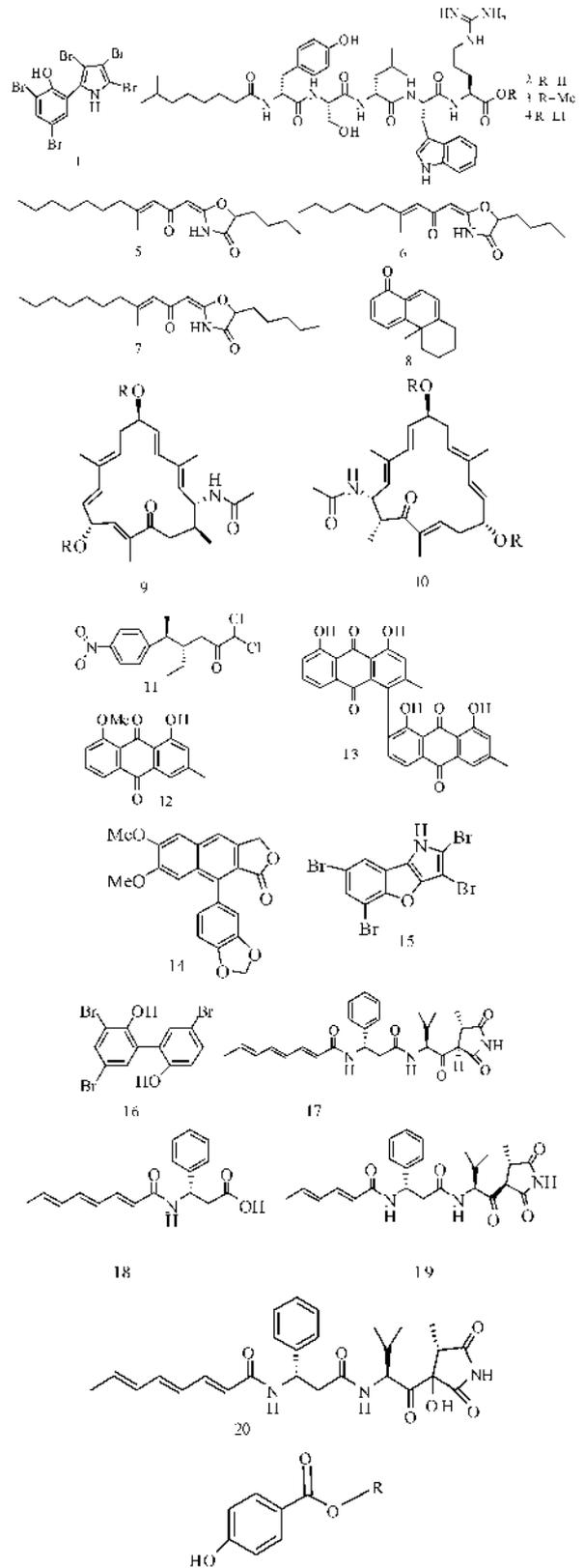
**作者简介:** 高程海(1979-), 男, 副研究员, 主要从事海洋动植物和微生物次生代谢产物及其活性研究。

\* 国家自然科学基金项目(No. 81260480), 广西自然科学基金项目(2011GXNSFB018035, 2012GXNSFAA053160), 三亚市院地科技合作项目(2013YD73)资助。

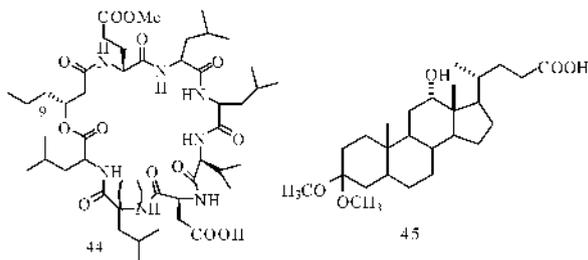
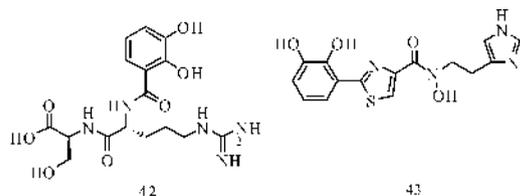
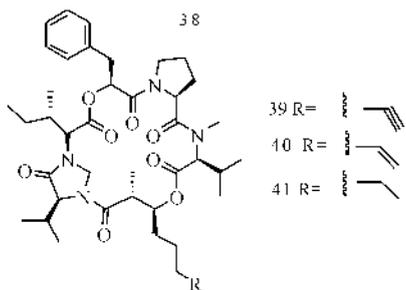
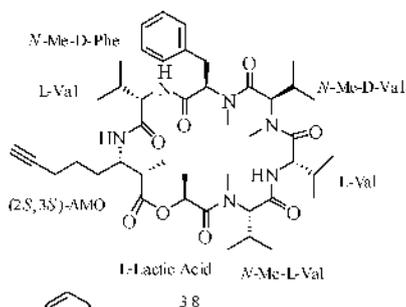
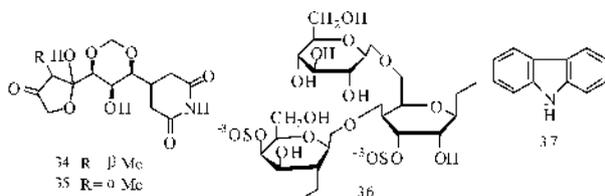
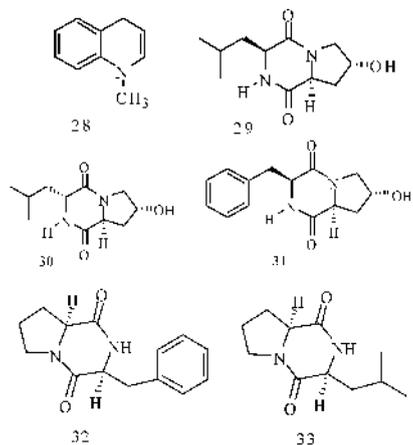
\*\* 通讯作者: 何碧娟(1979-), 女, 副研究员, 主要从事海洋生物资源研究与开发。

新几内亚获得的菌株 *B. laterosporus* 中分离得到脂肽 tauramamide(2), 以及其甲酯化合物 (3) 和乙酯化合物 (4)。化合物 2 对革兰氏阳性菌 *Enterococcus* sp. 显示了较强抑制活性。Macherla 等<sup>[3]</sup> 从菌株 *Marinispora* sp. 中得到化合物 lipoxazolidinone A~C (5~7)。化合物 5 对革兰氏阳性菌的 MIC 范围为 1.56~15.57  $\mu$ M, 对流感嗜血杆菌的 MIC 为 37.38  $\mu$ M, 构效关系表明该类化合物中的噁唑烷酮环有无对抑菌活性有影响。Uzair 等<sup>[4]</sup> 从菌株 *P. stutzeri* 中分离得到一个具有抑菌活性的化合物 zafrin (8), 其对革兰氏阳性菌的 MIC 范围为 50~75  $\mu$ M, 革兰氏阴性菌的 MIC 范围为 75~125  $\mu$ M, 作用机制为破坏致病菌胞浆膜。Choi 等<sup>[5]</sup> 从韩国济州岛潮间带的海泥中分离到一株细菌 *H. chejuensis*, 从中获得了 2 个大环五烯类化合物 chejuenolide A~B(9~10)。活性实验表明, 化合物 9 和 10 对枯草芽孢杆菌、白色念珠菌、金黄色葡萄球菌均表现出较强的抑制活性。EI-Gendy 等<sup>[6]</sup> 从埃及海洋红藻 *L. spectabilis* 中分离获得一株共生菌株 *Nocardia* sp., 从中获得了 ayamycin (11), chrysophanol 8-methyl ether (12), asphodelin (13) 和 justicidin B (14)。化合物 11 对革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌及抗真菌(白色念珠菌, 黑曲霉和灰霉病原真菌)的 MIC 范围为 0.31~1.57  $\mu$ M。Feher 等<sup>[7]</sup> 从软体动物表面分离到菌株 *Pseudoalteromonas* sp., 从该菌株发酵液中分离得到 2 个高度溴化的化合物 2,3,5,7-tetrabromobenzofuro [3,2- $\beta$ ]pyrrole (15), 4,4',6-tribromo-2,2'-biphenol (16)。化合物 15 和 16 对耐甲氧苯青霉素金黄色葡萄球菌(MRSA)均有明显抑制作用。Andrimid (17) 和 moiramides A~C (18~20) 从海洋细菌 *P. fluorescens* 的固体培养基中分离得到<sup>[8]</sup>。化合物 17 和 19 具有强体外抑制抗甲氧西林金黄色葡萄球菌的能力。Quévrain 等<sup>[9]</sup> 从海绵共生菌 *L. nivea* 中分离得到 7 个(21~27)对金黄色酿脓葡萄球菌具有强体外抑菌活性的化合物。Uzair<sup>[10,11]</sup> 等从菌株 *P. aeruginosa* 中发现一种杀菌抗生素 1-methyl-1,4 dihydroquinoline(28), 其对多种菌株均有抑制活性; 从扇贝幼虫中分离到 2 株海洋细菌, 从这 2 株细菌中获得了 DD-diketopiperazines cyclo(D)-Pro-(D)-Phe (29), cyclo(D)-Pro-(D)-Leu (30), cyclo(D)-Pro-(D)-Val (31), cyclo(D)-Pro-(D)-Ile (32), 和 cyclo-trans-4-OH-(D)-Pro-(D)-Phe (33), 这 5 个化合物对鳗弧菌具有强抑制活性

(MIC: 0.03~0.07  $\mu$ g/mL)<sup>[12]</sup>。



- 21 R = -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>  
 22 R = -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>  
 23 R = -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)(OH)-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-CH<sub>3</sub>  
 24 R = -(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-C(CH<sub>3</sub>)(OH)  
 25 R = -(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-C(CH<sub>3</sub>)(OH)-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
 26 R = -(CH<sub>2</sub>)<sub>11</sub>-CH<sub>3</sub>  
 27 R = -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>5</sub>-CH<sub>3</sub>

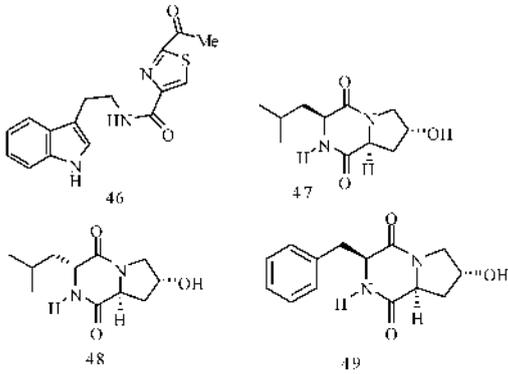


## 2 海洋细菌代谢产物抗肿瘤活性研究

Gerwick 等<sup>[13]</sup> 从杆菌发酵液的脂溶性部位分离到 2 个生物碱类化合物 sesbanimide A(34)、sesbanimide C(35), 化合物 34 和 35 对小鼠淋巴细胞白血病 L1210 细胞的  $IC_{50}$  为 0.8mg/L。Matsuda 等<sup>[14]</sup> 从海洋假单胞菌 (*Pseudomonas* sp.) 中分离得到 1 个硫酸多聚糖 Polysaccharide B-1 (36), 发现化合物 36 对 39 株肿瘤细胞系均有抗肿瘤活性, 平均  $IC_{50}$  为 63.2mg/L, 作用机制为通过诱导细胞凋亡发挥抗肿瘤作用。Williams 等<sup>[15]</sup> 报道了从蓝细菌 *Lyngbya* sp. 中分离得到细胞毒化合物 ulongapeptin (37), 其对 KB 细胞系的  $IC_{50}$  为 0.63 $\mu$ M。Zheng 等<sup>[16]</sup> 从海绵 *Hymeniacidon perleve* 中分离鉴定一株共生细菌, 从菌株中得到  $\beta$ -咔啉生物碱 norharman (38), 其对人胃癌细胞系 BGC-823 和宫颈癌细胞系 HeLa 有显著的细胞毒活性,  $IC_{50}$  均为 5 $\mu$ g/mL。Tripathi 等<sup>[17,18]</sup> 从海洋蓝细菌 *L. majuscula* 中分离得到 3 个环状缩酚肽 hantupeptin A~C (39~41), 研究表明这 3 个化合物对白血病细胞系 MOLT-4 和乳腺癌细胞系 MCF-7 有细胞毒作用, 其  $IC_{50}$  范围为 0.2~3.0 $\mu$ M<sup>[12,13]</sup>。Sandy 等<sup>[19]</sup> 从一株细菌 *Vibrio* sp. 的发酵液中发现 2 个铁载体 vanchrobactin (42) 和 anguibactin (43), 其中化合物 43 对小鼠白血病细胞系 P388 的  $IC_{50}$  为 15 $\mu$ M。Zhuravleva 等<sup>[20]</sup> 从六放珊瑚 *Palythoa* sp. 共生细菌 *B. pumilus* 中分到化合物 44, 该化合物对结肠癌细胞 HCT-116 和乳腺癌细胞 MDA-MB-231 有中等强度的细胞毒活性。Li 等<sup>[21]</sup> 从海绵共生细菌 *Psychrobacter* sp. 中得到 3-Dimethoxy-12 $\alpha$ -hydroxycholanic acid (45), 该化合物在浓度为 200 $\mu$ M 时对 NO 和细胞白介素-6 显示出适度的抑制作用。

## 3 海洋细菌代谢产物其他活性研究

Bacillamide (46) 从海洋细菌 *Bacillus* sp. 中分离得到, 可杀死有害的甲藻 *Cochlodinium polykrikoides*。化合物 46 对 *C. polykrikoides* 的  $LC_{50}$  为 3.2 $\mu$ g/mL<sup>[22]</sup>。从海葵 *Palyrhoa* sp. 获得的细菌菌株 A108 中分离获得 3 个植物生长促进剂, cyclo[L-(4-hydroxyprolinyl)-L-leucine] (47), cyclo[L-(4-hydroxylprolinyl)-D-leucine] (48), cyclo[L-(4-hydroxyprolinyl)-L-phenylalanin-e] (49)<sup>[23]</sup>。



#### 4 结论与展望

文献研究表明海洋动植物共生菌株产生的活性次生代谢产物所占比例较海洋沉积物及海水高,可能是因为共生微生物是海洋动植物代谢的积极参与者,共生环境比自然的水生环境或沉积物环境更容易产生生理活性物质。北部湾位于我国南海海域的西北部,面积约  $12.8 \times 10^4 \text{ km}^2$ 。北部湾海域地处亚热带,蕴含着非常丰富的微生物资源,但对北部湾广西海域海洋微生物的文献调查鲜见报道。据文献调研,梁静娟等<sup>[24,25]</sup>报道了广西北海市红树林和海蜃上分离到几百株细菌和真菌,且仅进行了微生物的分离纯化,并没有对分离到的微生物次生代谢产物进行研究。方燕等<sup>[26]</sup>报道了广西柳珊瑚 *A. caerulea* 中分离到近百株细菌,并发现部分菌株具有抑菌和抗污损生物附着活性。龙彬等<sup>[27]</sup>和高程海等<sup>[28]</sup>分别报道了海洋细菌 *B. methylotrophicus* 和 *B. Subtilis* 中环二肽类化合物分离纯化,但是未做活性测试。因此,广西北部湾海域细菌的活性次生代谢产物研究几乎处于空白,系统深入的研究广西北部湾海域海洋细菌的化学成分对促进广西海洋微生物资源开发利用具有重要意义。

#### 参考文献:

[1] Burkholder P R, Pfister R M, Leitz F H. Production of a pyrrole antibiotic by a marine bacterium[J]. Appl Microbiol, 1966, 14(4): 649-653.

[2] Desjardine K, Pereira A, Wright H, et al. Tauramamide, a lipopeptide antibiotic produced in culture by *Brevibacillus laterosporus* isolated from a marine habitat: structure elucidation and synthesis[J]. J Nat Prod, 2007, 70(12): 1850-1853.

[3] Macherla V R, Liu J, Sunga M, et al. Lipoxazolidinones A, B, and C: antibacterial 4-oxazolidinones from a marine actinomycete isolated from a Guam marine sediment[J]. J Nat Prod, 2007, 70(9): 1454-1457.

[4] Uzair B, Ahmed N, Ahmad V U, et al. The isolation, purification and biological activity of a novel antibacterial compound produced by *Pseudomonas stutzeri* [J]. FEMS Microbiol Lett, 2008, 279(2): 243-245.

[5] Choi Y H, Sohn J H, Lee D, et al. Chejuenolides A and B, new macrocyclic tetraenes from the marine bacterium *Hahella chejuensis* [J]. Tetrahedron Lett, 2008, 49(50): 7128-7131.

[6] El-Gendy M M A, Hawas U W, Jaspars M. Novel bioactive metabolites from a marine derived bacterium *Nocardia* sp. ALAA 2000[J]. J Antibiot, 2008, 61(2): 379-386.

[7] Feher D, Barlow R, McAtee J, et al. Highly brominated antimicrobial metabolites from a marine *Pseudoalteromonas* sp. [J]. J Nat Prod, 2010, 73(11): 1963-1966.

[8] Needham J, Kelly M T, Ishige M, et al. Andrimid and moiramides AC, metabolites produced in culture by a marine isolate of the bacterium *Pseudomonas fluorescens*: structure elucidation and biosynthesis[J]. J Org Chem, 1994, 59(8): 2058-2063.

[9] Quévrain E, Domart-Coulon I, Pernice M, et al. Novel natural parabens produced by a *Microbulbifer* bacterium in its calcareous sponge host *Leuconia nivea* [J]. Environ Microbiol, 2009, 11(6): 1527-1539.

[10] Uzair B, Ahmed N, Ahmad V U, et al. The isolation, purification and biological activity of a novel antibacterial compound produced by *Pseudomonas stutzeri* [J]. FEMS Microbiology Letters, 2008, 279(2): 243-250.

[11] Uzair B, Ahmed N, Ahmad V U, et al. A new antibacterial compound produced by an indigenous marine bacteria-fermentation, isolation, and biological activity [J]. J Nat Prod, 2006, 20(14): 1326-1331.

[12] Fdhila F, Vázquez V, Sánchez J L, et al. dd-Diketopiperazines: Antibiotics active against *Vibrio anguillarum* isolated from marine bacteria associated with cultures of *Pecten maximus* [J]. J Nat Prod, 2003, 66(10): 1299-1301.

[13] Gerwick W H, Sitachitta N. Nitrogen-containing metabolites from marine bacteria [J]. Alkaloids, 1999, 53: 239-285.

[14] Matsuda M, Yamori T, Naitoh M, et al. Structural revision of sulfated polysaccharide B-1 isolated from a marine *Pseudomonas* species and its cytotoxic activity against human cancer cell lines [J]. Mar Biotechnol, 2003, 5(1): 13-19.

[15] Williams P G, Yoshida W Y, Quon M K, et al. Ulongapeptin, a cytotoxic cyclic depsipeptide from a Pa-

- lauan marine cyanobacterium *Lyngbya* sp. [J]. J Nat Prod, 2003, 66(5): 651-654.
- [16] Zheng L, Yan X, Han X, et al. Identification of norharman as the cytotoxic compound produced by the sponge (*Hymeniacidon perleve*)-associated marine bacterium *Pseudoalteromonas piscicida* and its apoptotic effect on cancer cells [J]. Biotechnol Appl Biochem, 2006, 44(3): 135-142.
- [17] Tripathi A, Puddick J, Prinsep M R, et al. Hantupeptin A, a cytotoxic cyclic depsipeptide from a Singapore collection of *Lyngbya majuscula* [J]. J Nat Prod, 2009, 72(1): 29-32.
- [18] Tripathi A, Puddick J, Prinsep M R, et al. Hantupeptins B and C, cytotoxic cyclodepsipeptides from the marine cyanobacterium *Lyngbya majuscula* [J]. Phytochemistry, 2009, 71(2~3): 307-311.
- [19] Sandy M, Han A, Blunt J, et al. Vanchrobactin and anguibactin siderophores produced by *Vibrio* sp. DS40M4 [J]. J Nat Prod, 2010, 73(6): 1038-1043.
- [20] Zhuravleva O I, Afiyatulloev S S, Ermakova S P, et al. New C<sub>14</sub>-surfactin methyl ester from the marine bacterium *Bacillus pumilus* KMM 456 [J]. Russ Chem Bull, 2010, 59(11): 2137-2142.
- [21] Li H, Shinde P B, Lee H J, et al. Bile acid derivatives from a sponge-associated bacterium *Psychrobacter* sp. [J]. Arch Pharm Res, 2009, 32(6): 857-862.
- [22] Jeong S Y, Ishida K, Ito Y, et al. Bacillamide, a novel algicide from the marine bacterium, *Bacillus* sp. SY-1, against the harmful dinoflagellate, *Cochlodinium polykrikoides* [J]. Tetrahedron Lett, 2003, 44(43): 8005-8007.
- [23] Cronan J M, Davidson T R, Singleton F L, et al. Plant growth promoters isolated from a marine bacterium associated with *Palythoa* sp. [J]. Nat Prod Lett, 1998, 11(4): 271-278.
- [24] 梁静娟, 庞宗文, 詹萍. 红树林海洋细菌的分离鉴定及其活性物质初步分析 [J]. 热带海洋学报, 2006, 25(6): 97-100.
- [25] 梁静娟, 詹萍, 庞宗文. 从海蜇中筛选抗真菌活性的海洋细菌菌株 [J]. 现代食品科技, 2006, 16(2): 21-23.
- [26] 方燕, 潘丽霞, 易湘茜, 等. 柳珊瑚 *Anthogorgia caerulea* 相关可培养细菌抗污活性筛选 [J]. 广西科学, 2012, 19(3): 21-23.
- [27] 龙彬, 高程海, 胡丽琴, 等. 柳珊瑚共生菌 *Bacillus methylotrophicus* 发酵液化学成分研究 [J]. 广西科学, 2014, 21(1): 89-92.
- [28] 高程海, 易湘茜, 方燕, 等. 柳珊瑚共生细菌 *Bacillus subtilis* 发酵液化学成分研究 [J]. 广西科学, 2011, 18(3): 222-225.

(责任编辑: 陆雁)