



# 海洋放线菌 *Streptomyces* sp. SCSIO 1934 中 次生代谢产物的分离和鉴定

牛四文<sup>1,2</sup>, 李苏梅<sup>2</sup>, 田新朋<sup>2</sup>, 胡涛<sup>1,2</sup>, 鞠建华<sup>2</sup>, 杨晓红<sup>1\*</sup>, 张猷<sup>2</sup>, 张长生<sup>2\*</sup>

(1. 西南大学 园艺园林学院, 重庆 400715; 2. 中国科学院 南海海洋研究所 海洋生物资源可持续利用  
重点实验室 海洋微生物研究中心 广东省海洋药物重点实验室, 广东 广州 510301)

**[摘要]** 目的:从1株来源于中国南海沉积环境的海洋链霉菌 SCSIO 1934 的发酵产物中分离鉴定次生代谢产物。方法:对海洋链霉菌 SCSIO 1934 的发酵液进行有机溶剂萃取,利用硅胶、凝胶柱色谱等方法分离次生代谢产物,通过核磁数据和理化性质对各单体化合物进行结构鉴定。结果:从菌株 *Streptomyces* sp. SCSIO 1934 中分离纯化得到17-脱甲基格尔德霉素(17-*O*-demethylgeldanamycin, **1**), lebstatin(**2**), 17-*O*-demethyllebstatin(**3**), 尼日利亚菌素(nigericin, **4**), 尼日利亚菌素钠盐(nigericin sodium salt, **5**), abierixin(**6**)。结论:本研究发现了1株能够产生多种抗生素的海洋放线菌 *Streptomyces* sp. SCSIO 1934。

**[关键词]** 海洋放线菌;链霉菌;次生代谢产物;抗生素;南海

国际海洋生物普查计划表明,中国海域尤其是南海是世界上海洋生物多样性最丰富的区域之一<sup>[1]</sup>。中国科学院南海海洋研究所最近几年来围绕南海海洋放线菌的多样性开展研究,发现了大量的南海海洋底栖放线菌<sup>[2]</sup>,并分离鉴定了一批海洋放线菌的新种属<sup>[3-4]</sup>,同时,从这些海洋放线菌中发现了一些具有抗菌和抗肿瘤活性的化合物<sup>[2,5]</sup>,预示着南海海洋放线菌具有潜力成为我国药物研发的新资源<sup>[2]</sup>。本研究组通过对一些南海海洋放线菌进行活性筛选,发现菌株 SCSIO 1934 的发酵提取物具有很好的抗菌、杀虫致死和抗肿瘤等生物活性。在此基础上,本文对该菌株进行了初步的菌种鉴定和发酵研究,详细阐述从该菌株的发酵液中分离和鉴定次级代谢产物的情况。

## 1 材料

Bruker AV-500 型核磁共振波谱仪,四甲基硅烷(TMS)作为内标;API 2000 质谱仪 LC-MS/MS;薄层色谱硅胶板分析型(5 cm × 10 cm, T 0.1 mm ~ 0.2 mm)和制备型(20 cm × 20 cm, T 0.3 mm ~ 0.4 mm),以及柱色谱硅胶(100 ~ 200 目, 300 ~ 400 目)均为山东烟台江友硅胶开发有限公司产品;凝胶 Sephadex LH-20 (40 ~ 70 μm)为 Amersham Pharmacia 公司产品;5810R 型 Eppendorf 台式大容量多功能冷冻离心机, Heidolf 旋转蒸发仪。

菌株 SCSIO 1934 分离自南海海底沉积物样品(2008 年 9 月采自南海北部, E 111° 26. 118', N 18° 34. 363', 采样深度 200 m), 保存在中国科学院南海海洋研究所海洋微生物研究中心海洋微生物资源库。

## 2 菌株鉴定

菌株 SCSIO 1934 的基因组 DNA 的提取, 16S rDNA 的聚合酶链反应(PCR)扩增, 序列比对和系统树的建立方法均参考文献[3]。该菌的 16S rDNA 序列提交到 GenBank, 获得序列号 HQ403650。通过 NCBI Blast 搜索, 并与基因库中的已知菌株的 16S rDNA 进行比对, 结果显示该菌与 *Streptomyces* sp. M4032, *Streptomyces* sp. M4033 和 *Streptomyces malaysiensis* 的相似度达到 100%, 说明菌株 SCSIO 1934 为链霉菌属, 命名为 *Streptomyces* sp. SCSIO 1934。

**[稿件编号]** 20101102013

**[基金项目]** 中国科学院知识创新工程方向项目(KZCX2-EW-G-12, KZCX2-YW-G-065, KZCX2-YW-G-073); 中国科学院百人计划项目(08SL111002); 中国科学院南海海洋研究所青年基金项目(SQ200903)和领域方向性项目(LYQY200805); 海洋生物资源可持续利用重点实验室开放基金项目(LMB091013); 国家自然科学基金项目(41006089); 广东省科技计划项目(20101303060010)

**[通信作者]** \* 张长生, 博士生导师, 主要从事海洋微生物代谢工程和组合生物合成研究, Tel/Fax: (020) 89023038, E-mail: czhang2006@gmail.com; \* 杨晓红, 教授, 主要从事应用微生物研究, Tel/Fax: (023) 68251274, E-mail: yangxh2@swu.edu.cn

### 3 菌株发酵和代谢产物分离

**3.1 配制培养基** 淀粉  $10 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 葡萄糖  $20 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 玉米浆  $3 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 牛肉膏  $3 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 酵母浸膏  $10 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $\text{K}_2\text{HPO}_4$   $0.5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$   $0.5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,  $\text{CaCO}_3$   $2 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 3% 海水或陈海水, pH 7.0,  $115 \text{ }^\circ\text{C}$ , 灭菌 30 min。

**3.2 发酵** 将培养皿上活化的海洋链霉菌 *Streptomyces* sp. SCSIO 1934 的单菌落接入到 50 mL 种子培养基(置于 250 mL 的锥形培养瓶)中,共 16 瓶,  $28 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $200 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ , 培养 45 ~ 55 h, 制得种子液 800 mL; 将种子培养液以 10% 的接种量(体积百分比)接入到 500 mL 发酵培养基(置于 2 L 的锥形培养瓶)中,共 16 瓶,  $28 \text{ }^\circ\text{C}$ ,  $200 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ , 振荡培养 170 ~ 200 h, 得到 8 L 发酵液。

**3.3 代谢产物分离** 发酵液先进行离心( $3500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ , 8 min), 上清液用 2 倍体积的乙酸乙酯萃取 4 次, 乙酸乙酯层减压蒸馏得上清液提取物 A; 菌丝体用丙酮浸提, 提取液减压回收丙酮后剩余水混合液用乙酸乙酯萃取, 乙酸乙酯层减压蒸馏得菌丝体提取物 B。上清液提取物 A(10.5 g) 经硅胶柱(100 ~ 200 目)梯度洗脱(氯仿-甲醇, 100:0 ~ 0:100), 得到 4 个馏分(馏分 A1 ~ 4)。其中馏分 A2 过 LH-20 凝胶柱, 用氯仿-甲醇(1:1)洗脱, 再经过重结晶得到化合物 **1**(14.2 mg)。馏分 A3 过 LH-20 凝胶柱, 用氯仿-甲醇(1:1)洗脱, 后经制备薄层色谱, 展开剂为乙酸乙酯-甲醇(50:1), 得到化合物 **2**(12.3 mg)。馏分 A4 过 LH-20 凝胶柱, 用氯仿-甲醇(1:1)洗脱, 再过一次 LH-20 凝胶柱, 用甲醇洗脱, 后经重结晶得到化合物 **3**(9.3 mg)。

菌丝体提取物 B(5.3 g) 经硅胶柱(100 ~ 200 目)梯度洗脱(氯仿-甲醇, 100:0 ~ 0:100), 后与馏分 A1 合并得馏分 AB1。馏分 AB1 经硅胶柱(300 ~ 400 目)梯度洗脱(氯仿-甲醇, 100:0 ~ 20:1), 得到 4 个馏分(馏分 AB1-1 到 AB1-4)。馏分 AB1-1 过 2 次 LH-20 凝胶柱, 先后用氯仿-甲醇(1:1)和甲醇洗脱, 再经制备薄层色谱, 展开剂为石油醚-乙酸乙酯(1:1), 得到化合物 **5**(9.0 mg)。馏分 AB1-2 过 2 次 LH-20 凝胶柱, 先后用氯仿-甲醇(1:1)和甲醇洗脱, 再过 2 次硅胶柱(300 ~ 400 目), 流动相先后为石油醚-乙酸乙酯(2:1)和氯仿-甲醇(10:1)恒梯度洗脱, 得到化合物 **6**(8.2 mg)。馏分 AB1-3 过 LH-20 凝胶柱, 用氯仿-甲醇(1:1)洗脱, 再经硅胶柱(300 ~ 400

目), 流动相石油醚-乙酸乙酯(2:1)恒梯度洗脱, 得到化合物 **4**(148.6 mg) 结构见图 1。

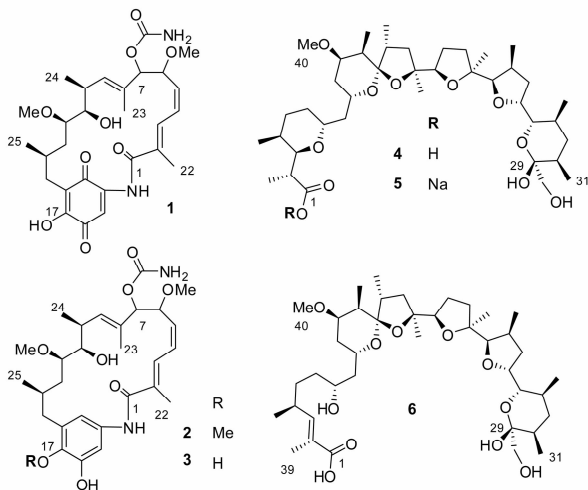


图 1 化合物 1~6 的化学结构

### 4 结构鉴定

化合物 **1** 黄色针晶(甲醇) ESI-MS  $m/z$  545  $[\text{M} - \text{H}]^-$ 。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$ : 6.97 (1H, d,  $J = 11.8 \text{ Hz}$ , H-3), 6.57 (1H, t,  $J = 11.8 \text{ Hz}$ , H-4), 5.90 (1H, t,  $J = 11.8 \text{ Hz}$ , H-5), 4.32 (1H, d,  $J = 9.0 \text{ Hz}$ , H-6), 5.17 (1H, s, H-7), 5.81 (1H, d,  $J = 9.0 \text{ Hz}$ , H-9), 2.79 (1H, t,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ , H-10), 3.53 (1H, overlap, H-11), 3.51 (1H, overlap, H-12), 1.76 (2H, br s, H-13), 1.76 (1H, overlap, H-14), 2.45 (2H, m, H-15), 7.41 (1H, s, H-19), 0.97 (3H, d,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ , H-22), 2.03 (3H, s, H-23), 1.00 (3H, d,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ , H-24), 1.79 (3H, s, H-25), 3.36 (3H, s, 6-OCH<sub>3</sub>), 3.30 (3H, s, 12-OCH<sub>3</sub>), 8.96 (1H, s, NH)。 $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$ : 168.2 (C-1), 134.6 (C-2), 129.1 (C-3), 126.2 (C-4), 137.0 (C-5), 81.4 (C-6), 56.8 (6-OCH<sub>3</sub>), 81.8 (C-7), 156.0 (7-OCONH<sub>2</sub>), 133.4 (C-8), 133.1 (C-9), 32.2 (C-10), 72.7 (C-11), 81.0 (C-12), 57.4 (12-OCH<sub>3</sub>), 34.4 (C-13), 28.1 (C-14), 32.7 (C-15), 117.4 (C-16), 153.1 (C-17), 183.2 (C-18), 108.2 (C-19), 140.5 (C-20), 184.4 (C-21), 12.3 (C-22), 12.5 (C-23), 23.2 (C-24), 12.9 (C-25)。以上数据与文献[6]报道一致, 确定化合物 **1** 为 17-脱甲基格尔德霉素(17-O-demethylgeldanamycin)。



化合物**2** 黄色针晶(甲醇),ESI-MS  $m/z$  571  $[M + Na]^+$  和  $m/z$  547  $[M - H]^-$ , 583  $[M + Cl]^-$ 。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$ : 5.89 (1H, brs, H-3), 3.30 (1H, m, H-6), 4.95 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz, H-7), 5.31 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz, H-9), 2.49 (1H, d,  $J = 6.5$  Hz, H-10), 3.55 (1H, d,  $J = 5.5$  Hz, H-11), 3.13 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz, H-12), 1.15 (1H, m, H-13), 1.72 (1H, m, H-13), 1.95 (1H, m, H-14), 2.54 (1H, dd,  $J = 5.5, 13.5$  Hz, H-15), 2.74 (1H, dd,  $J = 5.5, 13.5$  Hz, H-15), 6.75 (1H, br s, H-19), 6.35 (1H, s, H-21), 1.79 (3H, s, H-22), 1.51 (3H, s, H-23), 1.03 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz, H-24), 0.83 (3H, d,  $J = 4.5$  Hz, H-25), 3.46 (3H, s, 6-OCH<sub>3</sub>), 3.33 (3H, s, 12-OCH<sub>3</sub>), 3.73 (3H, s, 17-OCH<sub>3</sub>)。<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$ : 174.6 (C-1), 135.8 (C-2), 136.6 (C-3), 24.8 (C-4), 31.4 (C-5), 81.4 (C-6), 59.8 (6-OCH<sub>3</sub>), 83.7 (C-7), 159.2 (7-OCONH<sub>2</sub>), 131.6 (C-8), 134.8 (C-9), 35.9 (C-10), 75.5 (C-11), 83.0 (C-12), 57.3 (12-OCH<sub>3</sub>), 35.0 (C-13), 32.8 (C-14), 37.2 (C-15), 135.4 (C-16), 145.4 (C-17), 60.9 (17-OCH<sub>3</sub>), 133.2 (C-18), 109.6 (C-19), 151.7 (C-20), 118.3 (C-21), 13.7 (C-22), 12.2 (C-23), 17.2 (C-24), 19.8 (C-25)。以上数据与文献[7]报道一致,确定化合物**2**为 lebstatin。

化合物**3** 无色片状晶(甲醇),ESI-MS  $m/z$  557  $[M + Na]^+$  和  $m/z$  533  $[M - H]^-$ 。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$ : 5.71 (1H, brs, H-3), 2.04 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz, H-4), 2.16 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz, H-4), 1.17 (1H, m, H-5), 1.27 (1H, m, H-5), 3.17 (1H, d,  $J = 6.0$  Hz, H-6), 4.84 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz, H-7), 5.23 (1H, br s, H-9), 2.36 (1H, m, H-10), 3.36 (1H, br s, H-11), 2.98 (1H, m, H-12), 1.60 (1H, m, H-13), 1.80 (1H, d,  $J = 5.5$  Hz, H-14), 2.65 (1H, dd,  $J = 5.8, 13.0$  Hz, H-15), 2.29 (1H, dd,  $J = 5.8, 13.0$  Hz, H-15), 6.67 (1H, br s, H-19), 6.16 (1H, s, H-21), 1.66 (3H, s, H-22), 1.39 (3H, s, H-25), 0.90 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, H-26), 0.75 (3H, s, H-28), 3.31 (3H, s, 12-OCH<sub>3</sub>), 3.21 (3H, s, 17-OCH<sub>3</sub>), 7.81 (1H, s, Ar-OH), 9.16 (1H, s, Ar-OH), 9.10 (1H, s, NH), 6.41 (2H, s, NH<sub>2</sub>)。<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$ : 170.5 (C-1), 130.0 (C-

2), 133.8 (C-3), 23.1 (C-4), 29.6 (C-5), 79.2 (C-6), 58.2 (6-OCH<sub>3</sub>), 80.8 (C-7), 156.0 (7-OCONH<sub>2</sub>), 129.6 (C-8), 133.2 (C-9), 33.7 (C-10), 73.5 (C-11), 80.8 (C-12), 56.2 (12-OCH<sub>3</sub>), 35.7 (C-13, 15), 30.5 (C-14), 126.6 (C-16), 140.2 (C-17), 144.7 (C-18), 106.5 (C-19), 129.6 (C-20), 116.0 (C-21), 13.2 (C-22), 11.4 (C-23), 16.2 (C-24), 19.2 (C-25)。以上数据与文献[8]报道一致,确定化合物**3**为 17-O-demethyllebstatin。

化合物**4** 白色粉末,ESI-MS  $m/z$  747  $[M + Na]^+$  和  $m/z$  723  $[M - H]^-$ 。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$ : 2.45 (1H, dt,  $J = 4.5, 13.5$  Hz, H-2), 3.45 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz, H-3), 1.75 (1H, m, H-4), 1.41 (1H, m, H-5), 1.97 (1H, m, H-5), 1.09 (1H, m, H-6), 1.95 (1H, m, H-6), 4.03 (1H, m, H-7), 0.92 (1H, m, H-8), 2.11 (1H, dd,  $J = 3.0, 11.5$  Hz, H-8), 4.32 (1H, m, H-9), 1.39 (1H, m, H-10), 2.23 (1H, m, H-10), 3.32 (1H, m, H-11), 1.44 (1H, m, H-12), 2.29 (1H, dd,  $J = 7.0, 10.0$  Hz, H-14), 1.56 (1H, t,  $J = 12.0$  Hz, H-15), 1.70 (1H, m, H-15), 3.73 (1H, dd,  $J = 2.0, 10.3$  Hz, H-16), 1.79 (1H, m, H-18), 1.25 (1H, m, H-19), 2.17 (1H, m, H-19), 3.48 (1H, m, H-21), 2.20 (1H, m, H-22), 1.09 (1H, m, H-23), 2.32 (1H, m, H-23), 3.92 (1H, dd,  $J = 2.3, 10.3$  Hz, H-24), 1.32 (1H, m, H-26), 1.36 (1H, m, H-27), 1.76 (1H, m, H-28), 4.11 (1H, dt,  $J = 4.0, 11.0$  Hz, H-30), 0.84 (1H, d,  $J = 6.5$  Hz, H-31), 0.81 (1H, d,  $J = 6.5$  Hz, H-32), 0.85 (1H, d,  $J = 6.0$  Hz, H-33), 1.08 (3H, s, H-34), 1.37 (3H, s, H-35), 0.88 (1H, d,  $J = 7.0$  Hz, H-36), 1.01 (1H, d,  $J = 7.0$  Hz, H-37), 0.89 (1H, d,  $J = 6.5$  Hz, H-38), 0.98 (1H, d,  $J = 7.0$  Hz, H-39), 3.31 (3H, s, H-40)。<sup>13</sup>C-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$ : 177.3 (C-1), 44.1 (C-2), 72.8 (C-3), 27.7 (C-4), 26.0 (C-5), 23.3 (C-6), 68.9 (C-7), 35.3 (C-8), 60.2 (C-9), 32.5 (C-10), 78.0 (C-11), 35.7 (C-12), 108.1 (C-13), 38.9 (C-14), 42.3 (C-15), 81.5 (C-16), 82.3 (C-17), 25.7 (C-18), 30.7 (C-19), 83.4 (C-20), 85.8 (C-21), 35.1 (C-22), 32.3 (C-23), 74.4 (C-24), 77.0 (C-25), 31.8 (C-26), 37.4 (C-27), 37.1 (C-28), 96.9 (C-29), 68.2 (C-30), 16.2 (C-31), 17.3 (C-32), 15.5 (C-33), 22.6 (C-34), 27.4



(C-35), 13.0 (C-36), 12.9 (C-37), 10.7 (C-38), 13.1 (C-39), 57.4 (C-40)。以上数据与文献[9]报道一致,确定化合物**4**为尼日利亚菌素(nigericin)。

化合物**5** 无色针晶(甲醇),ESI-MS  $m/z$  769  $[M + Na]^+$  和  $m/z$  723  $[M - Na]^-$ 。质谱表明该化合物含有1个Na原子。该化合物 $^1H$ 和 $^{13}C$ -NMR数据与尼日利亚菌素(nigericin)的核磁数据基本一致,C-1位移值( $\delta$  183.8)向低场位移了6.5,且H-21,H-35和H-40的位移值分别为4.33,1.58和3.63,与文献[10]报道的尼日利亚菌素钠盐特征一致,说明该化合物为尼日利亚菌素钠盐(nigericin sodium salt)。其核磁数据如下: $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz)  $\delta$ : 2.36 (1H, m, H-2), 3.68 (1H, m, H-3), 1.74 (1H, m, H-4), 1.44 (1H, m, H-5), 1.99 (1H, m, H-5), 1.06 (1H, m, H-6), 1.99 (1H, m, H-6), 4.04 (1H, d,  $J = 13.5$  Hz, H-7), 2.58 (1H, dt,  $J = 4.0, 13.5$  Hz, H-8), 0.90 (1H, m, H-8), 4.26 (1H, m, H-9), 1.01 (1H, overlap, H-10), 2.32 (1H, m, H-10), 3.36 (1H, overlap, H-11), 1.78 (1H, m, H-12), 2.19 (1H, m, H-14), 1.63 (1H, t,  $J = 12.0$  Hz, H-15), 1.79 (1H, m, H-15), 3.66 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz, H-17), 1.82 (2H, m, H-18), 2.17 (1H, m, H-19), 1.25 (1H, m, H-19), 4.33 (1H, d,  $J = 3.5$  Hz, H-21), 2.28 (1H, m, H-22), 2.38 (1H, m, H-23), 1.42 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz, H-23), 4.36 (1H, dd,  $J = 2.3, 8.3$  Hz, H-24), 3.71 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz, H-25), 1.32 (1H, m, H-26), 1.36 (2H, m, H-27), 1.52 (1H, m, H-28), 3.92 (1H, d,  $J = 11.8$  Hz, H-30), 3.31 (1H, d,  $J = 11.8$  Hz, H-30), 0.87 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz, H-31), 0.81 (3H, d,  $J = 4.0$  Hz, H-32), 0.88 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz, H-33), 1.14 (3H, s, H-34), 1.58 (3H, s, H-35), 0.91 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, H-36), 1.01 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, H-37), 0.94 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, H-38), 0.95 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, H-39), 3.63 (3H, s, H-40)。 $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 125 MHz)  $\delta$ : 183.8 (C-1), 45.8 (C-2), 73.2 (C-3), 27.7 (C-4), 26.3 (C-5), 23.6 (C-6), 68.4 (C-7), 35.8 (C-8), 60.4 (C-9), 32.1 (C-10), 79.5 (C-11), 36.5 (C-12), 107.6 (C-13), 39.6 (C-14), 41.8 (C-15), 82.3 (C-16), 81.5 (C-17), 25.9 (C-18), 29.6 (C-19), 84.8 (C-20), 85.3 (C-21), 35.1 (C-22), 32.4 (C-23), 76.5 (C-24), 76.9 (C-25),

31.9 (C-26), 37.2 (C-27), 36.8 (C-28), 97.2 (C-29), 67.1 (C-30), 16.4 (C-31), 17.0 (C-32), 16.2 (C-33), 22.8 (C-34), 29.0 (C-35), 13.4 (C-36), 13.0 (C-37), 11.5 (C-38), 14.4 (C-39), 59.5 (C-40)。

化合物**6** 白色粉末,ESI-MS  $m/z$  747  $[M + Na]^+$  和  $m/z$  723  $[M - H]^-$ 。 $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz)  $\delta$ : 6.64 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz, H-3), 2.52 (1H, m, H-4), 1.76 (1H, m, H-5), 1.42 (1H, m, H-5), 1.59 (2H, m, H-6), 3.86 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz, H-7), 1.40 (1H, m, H-8), 1.47 (1H, m, H-8), 4.24 (1H, t,  $J = 10.8$  Hz, H-9), 1.87 (2H, br d,  $J = 14.0$  Hz, H-10), 3.29 (1H, d,  $J = 2.5$  Hz, H-11), 1.77 (1H, m, H-12), 2.24 (1H, m, H-14), 1.95 (1H, m, H-15), 1.45 (1H, m, H-15), 3.46 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz, H-17), 1.40 (1H, m, H-18), 1.77 (1H, m, H-18), 2.13 (2H, m, H-19), 3.94 (1H, d,  $J = 3.5$  Hz, H-21), 2.27 (1H, m, H-22), 1.47 (1H, m, H-23), 2.20 (1H, m, H-23), 4.33 (1H, dt,  $J = 2.8, 9.3$  Hz, H-24), 3.84 (1H, br s, H-25), 1.41 (1H, m, H-26), 1.43 (2H, m, H-27), 1.66 (1H, m, H-28), 3.53 (1H, d,  $J = 10.8$  Hz, H-30), 3.61 (1H, d,  $J = 10.8$  Hz, H-30), 0.87 (3H, s, H-31), 0.86 (3H, d,  $J = 6.0$  Hz, H-32), 0.91 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz, H-33), 1.12 (3H, s, H-34), 1.35 (3H, s, H-35), 0.89 (3H, s, H-36), 1.02 (3H, d,  $J = 2.0$  Hz, H-37), 1.01 (3H, s, H-38), 1.82 (3H, s, H-39), 3.35 (3H, s, 11-OCH<sub>3</sub>)。 $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 125 MHz)  $\delta$ : 171.4 (C-1), 125.9 (C-2), 149.7 (C-3), 33.8 (C-4), 32.5 (C-5), 42.2 (C-6), 71.2 (C-7), 35.5 (C-8), 65.7 (C-9), 35.1 (C-10), 78.1 (C-11), 37.0 (C-12), 108.6 (C-13), 39.4 (C-14), 41.4 (C-15), 83.5 (C-16), 81.9 (C-17), 26.6 (C-18), 31.8 (C-19), 83.9 (C-20), 86.1 (C-21), 35.4 (C-22), 33.1 (C-23), 76.9 (C-24), 75.8 (C-25), 32.8 (C-26), 37.0 (C-27), 34.8 (C-28), 97.2 (C-29), 67.9 (C-30), 13.3 (C-31), 17.3 (C-32), 15.5 (C-33), 22.7 (C-34), 26.0 (C-35), 16.1 (C-36), 13.4 (C-37), 20.3 (C-38), 12.3 (C-39), 57.9 (11-OCH<sub>3</sub>)。以上数据与文献[11]报道一致,确定化合物**6**为abierixin。

## 5 结论和讨论

从菌株 *Streptomyces* sp. SCSIO 1934 中分离得



到的次生代谢产物属于两类抗生素类化合物,均具有较好的生物活性。化合物**1**~**3**属于安沙类抗生素(Ansamycins),该类抗生素主要为抗菌、抗病毒和抗肿瘤活性。例如,化合物**1**(17-脱甲基格尔德霉素)和**2**(lebstatin)对单纯疱疹病毒I型具有抗性<sup>[7]</sup>,化合物**2**还对肺癌细胞有抑制活性<sup>[12]</sup>。化合物**4**~**6**均属于聚醚类抗生素(Polyethers)。大多数聚醚类抗生素都能通过形成亲脂混合物携带1价阳离子穿过生物膜,并作为抗球虫剂和牲畜生长促进剂应用于农业生产中<sup>[9]</sup>。其中化合物**4**(nigericin)和化合物**6**(abierixin)都能够改善家畜对蛋白质的利用率<sup>[13]</sup>,并具有较好的抗球虫活性。另外,化合物**4**对多种细菌具有抗性,如酸热芽孢杆菌,蜡状芽孢杆菌,金黄色葡萄球菌等<sup>[9,12,14]</sup>。本研究发现了1株南海海洋链霉菌 *Streptomyces* sp. SCSIO 1934,能够产生6个结构不同的抗生素类化合物,说明南海海洋放线菌具有产生活性次生代谢产物的潜力,值得进一步开发利用。

#### [参考文献]

- [1] Tittensor D P, Mora C, Jetz W, et al. Global patterns and predictors of marine biodiversity across taxa [J]. *Nature*, 2010, 466 (7310): 1098.
- [2] 张长生, 鞠建华, 龙丽娟, 等. 海洋微生物资源的开发和工业应用 [M]. 北京: 科学出版社; 2010: 79.
- [3] Tian X P, Zhi X Y, Qiu Y Q, et al. *Sciscionella marina* gen. nov., sp. nov., a marine actinomycete isolated from a sediment in the northern South China Sea [J]. *Int J Syst Evol Microbiol*, 2009, 59: 222.
- [4] Tian X P, Tang S K, Dong J D, et al. *Marinaactinospora thermotolerans* gen. nov., sp. nov., a marine actinomycete isolated from a sediment in the northern South China Sea [J]. *Int J Syst Evol Microbiol*, 2009, 59: 948.
- [5] Gao C H, Tian X P, Qi S H, et al. Antibacterial and antilarval compounds from marine gorgonian-associated bacterium *Bacillus amyloliquefaciens* SCSIO 00856 [J]. *J Antibiot*, 2010, 63 (4): 191.
- [6] Anansiriwattana W, Tanasupawat S, Amnuoypol S, et al. Identification and antimicrobial activities of actinomycetes from soils in Samed Island, and geldanamycin from strain PC4-3 [J]. *Thai J Pharm Sci*, 2006, 30: 49.
- [7] Li M G, Wu S H, Zhao L X, et al. Isolation and structure elucidation of autolytmycin, a new compound produced by *Streptomyces autolyticus* JX-47 [J]. *Chin Chem Lett*, 2001, 12(10): 903.
- [8] Stead P, Latif S, Blackaby A P, et al. Discovery of novel ansamycins possessing potent inhibitory activity in a cell-based oncostatin M signalling assay [J]. *J Antibiot*, 2000, 53 (7): 657.
- [9] Berrada R, Dauphin G, David L. Epinigericin, a new polyether carboxylic antibiotic. Structural determination by 2D NMR methods [J]. *J Org Chem*, 1987, 52 (12): 2388.
- [10] Alva R, Lugo R J A, Arzt E, et al. Nigericin forms highly stable complexes with lithium and cesium [J]. *J Bioenerg Biomembr*, 1992, 24 (1): 125.
- [11] David L, Leal Ayala H, Tabet J C. Abierixin, a new polyether antibiotic. Production, structural determination and biological activities [J]. *J Antibiot*, 1985, 38 (12): 1655.
- [12] Takatsu T, Ohtsuki M, Muramatsu A, et al. Reblastatin, a novel benzenoid ansamycin-type cell cycle inhibitor [J]. *J Antibiot*, 2000, 53 (11): 1310.
- [13] Gomez L, Hillaire M C, Jouany J P. *In vitro* study (Rusitec) of the action of abierixin, a new ionophore antibiotic, on the end products of fermentation and the degradation of nitrogen in the rumen [J]. *Arch Tierernahr*, 1990, 40 (3): 229.
- [14] Guffanti A A, Davidson L F, Mann T M, et al. Nigericin-induced death of an acidophilic bacterium [J]. *J Gen Microbiol*, 1979, 114 (1): 201.



## Isolation and structural elucidation of secondary metabolites from marine *Streptomyces* sp. SCSIO 1934

NIU Siwen<sup>1,2</sup>, LI Sumei<sup>2</sup>, TIAN Xinpeng<sup>2</sup>, HU Tao<sup>1,2</sup>, JU Jianhua<sup>2</sup>, YNAG Xiaohong<sup>1\*</sup>, ZHANG Si<sup>2</sup>, ZHANG Changsheng<sup>2\*</sup>

(1. College of Horticulture and Landscape Architecture, Southwest University, Chongqing 400715, China;

2. CAS Key Laboratory of Marine Bio-resources Sustainable Utilization, RNAM Center for Marine Microbiology, Guangdong Key Laboratory of Marine Materia Medica, South China Sea Institute of Oceanology, Chinese Academy of Sciences, Guangzhou 510301, China)

**[Abstract]** Marine Actinobacteria are emerging as new resources for bioactive natural products with promise in novel drug discovery. In recent years, the richness and diversity of marine Actinobacteria from the South China Sea and their ability in producing bioactive products have been investigated. The objective of this work is to isolate and identify bioactive secondary metabolites from a marine actinobacterium SCSIO 1934 derived from sediments of South China Sea. The strain was identified as a *Streptomyces* species by analyzing its 16S rDNA sequence. *Streptomyces* sp. SCSIO 1934 was fermented under optimized conditions and seven bioactive secondary metabolites were isolated and purified by chromatographic methods including column chromatography over silica gel and Sephadex LH-20. Their structures were elucidated as 17-*O*-demethylgeldanamycin (**1**), lebstatin (**2**), 17-*O*-demethyllebstatin (**3**), nigericin (**4**), nigericin sodium salt (**5**), abierixin (**6**), respectively, by detailed NMR spectroscopic data (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, COSY, HSQC and HMBC). This work provided a new marine actinobacterium *Streptomyces* sp. SCSIO 1934, capable of producing diverse bioactive natural products.

**[Key words]** marine actinomycetes; *Streptomyces*; secondary metabolites; antibiotics; South China Sea

doi:10.4268/cjmm20111315

[责任编辑 丁广治]

### 书 讯

由张铁军、杨秀伟教授主编的《中药质量控制-方法、技术与示范》于2011年4月在科学出版社出版发行,本书是一部关于中药质量评价思路、方法和实验研究的专著,是作者承担的国家科技支撑计划项目“中药质量控制技术研究”研究成果的总结。该书介绍了药材的品种及产地的确定,研究样品的野外及田间取样,有效部位药效筛选及药效物质基础研究质量,有效成分体内过程研究,质量评价及质量控制指标的确定,样品处理方法,分析测试方法,数据处理方法,质量评价方法等质量分析的全过程,构建符合中药复杂体系特点的、科学、规范、适合推广应用的中药质理研究技术方法和系统的评价体系,并将构建的技术方法应用于7种中药材、2种饮片、6种配方颗粒、5种复方中药质量的示范性研究。本书既是研究工作的具体总结,又为中药质量评价和质量控制提供新的思路和方法,适合从事中药研究、教学、生产的人员,以及临床药员研究人员使用。

定价148元。各地新华书店及医学书店有售;邮购电话:010-64034601,6401516;地址:北京市东黄城根北街16号科学出版社医学中心(100717);联系人温晓萍;请在汇款附言注明所购图书的书名、册数、联系电话、是否要发票等。