

三烯霉素 J——来自深海细菌 *Ochrobactrum* sp. 的新安莎霉素

王 聪^{1,2}, 崔同旭², 王冬阳², 朱伟明^{2,3*}

1. 广西林产化学与工程重点实验室, 广西高校食品安全与药物分析化学重点实验室, 广西民族大学化学化工学院, 广西 南宁 530006
2. 海洋药物教育部重点实验室, 中国海洋大学医药学院, 山东 青岛 266003
3. 青岛海洋科学与技术试点国家实验室, 山东 青岛 266003

摘要: 目的 探究深海来源细菌 *Ochrobactrum* sp. OUCMDZ-2164 中的细胞毒性代谢产物。方法 利用硅胶柱色谱、凝胶柱色谱和高效液相色谱等手段对发酵产物进行分离纯化, 运用紫外、红外、质谱、核磁共振及圆二色谱等方法鉴定化合物的结构, 采用 MTT 和细胞计数试剂盒-8 (CKK-8) 法分别评价化合物对乳腺癌 MCF-7 细胞和肺癌 A549 细胞及慢性髓性白血病 K562 细胞的增殖抑制活性。结果 从细菌 *Ochrobactrum* sp. OUCMDZ-2164 的发酵产物中分离获得了 4 个化合物, 分别鉴定为 3-*O*-去甲基三烯霉醇 (1)、flazin (2)、flazin-3-carboxylic acid (3) 和胸腺嘧啶 (4)。化合物 1 在 10 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下对 MCF-7 细胞的增殖抑制率为 61.5%。结论 化合物 1 为新的安莎霉素类化合物, 命名为三烯霉素 J, 其具有一定的乳腺癌细胞毒性。

关键词: 深海细菌; 苍白杆菌; 安莎霉素类化合物; 乳腺癌细胞毒性; 三烯霉素 J

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)23-5661-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.23.003

Trienomycin J, a new ansamycin from deep-sea derived bacterium *Ochrobactrum* sp.

WANG Cong^{1,2}, CUI Tong-xu², WANG Dong-yang², ZHU Wei-ming^{2,3}

1. Guangxi Key Laboratory of Chemistry and Engineering of Forest Products, Key Laboratory of Guangxi Colleges and Universities for Food Safety and Pharmaceutical Analytical Chemistry, School of Chemistry and Chemical Engineering, Guangxi University for Nationalities, Nanning 530006, China
2. Key Laboratory of Marine Drugs, Ministry Education of China, School of Pharmacy, Ocean University of China, Qingdao 266003, China
3. Pilot National Laboratory for Marine Science and Technology (Qingdao), Qingdao 266003, China

Abstract: Objective To identify the cytotoxic natural products from the deep-sea derived *Ochrobactrum* sp. OUCMDZ-2164. **Methods** The isolations and purifications of compounds were performed by means of column chromatography over silica gel and Sephadex LH-20 as well as HPLC. Their structures were elucidated through the analysis of UV, IR, MS, NMR and ECD spectra. The cytotoxicities against MCF-7, A549 and K562 cells were evaluated by MTT and CKK-8 methods. **Results** From the fermentation broth of *Ochrobactrum* sp. OUCMDZ-2164, we isolated and identified four compounds (1—4). Compound 1 was identified as a new ansamycin and named trienomycin J, and the structures of 1—4 were identified as 3-*O*-demethyltrienomycinol, flazin, flazin-3-carboxylic acid and thymine, respectively. Compound 1 showed cytotoxic effect on the MCF-7 cells with 61.5% inhibition rate at 10 $\mu\text{mol/L}$. **Conclusion** Compound 1 was a new ansamycin named trienomycin J, with cytotoxic activity against human breast cancer cells (MCF-7).

Key words: deep-sea derived bacterium; *Ochrobactrum* sp.; ansamycins; breast cancer cells cytotoxicity; trienomycin J

收稿日期: 2019-06-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (U1501221); 国家自然科学基金资助项目 (41876172); 广西自然科学基金青年科学基金项目 (2018JJB150106)

作者简介: 王 聪 (1988—), 男, 讲师, 主要研究方向为海洋微生物次级代谢产物的研究。E-mail: wangcong123206@163.com

*通信作者 朱伟明 (1965—), 男, 教授, 博士生导师, 主要研究方向为海洋微生物药物化学。E-mail: weimingzhu@ouc.edu.cn

海洋环境与陆地环境有较大的差异,具有高压、低温、高盐、寡营养等特点。海洋环境的生物多样性复杂,与陆地微生物相比,海洋微生物代谢途径独特^[1]。因此,海洋微生物代谢产生多种不同结构类型的生物活性物质,是发现药物先导化合物的重要资源宝库^[2-3]。研究海洋细菌的次级代谢产物,可以获得结构新颖和活性强的化合物^[4-8]。本研究采用结构与活性相结合的集成筛选模式,发现来源于南海 2 000 m 深的海水细菌 *Ochrobactrum* sp. OUCMDZ-2164 的发酵产物在高效液相色谱 (HPLC) 和薄层色谱 (TLC) 中分别显示系列紫外吸收和生物碱显色,且其发酵产物在 0.1 mg/mL 质量浓度下,对乳腺癌 MCF-7 细胞的抑制率为 61.2% (阿霉素 adriamycin 对 MCF-7 的抑制率为 48%)。前期本课题组已从菌株 *Ochrobactrum* sp. OUCMDZ-2164 的次级代谢产物中分离鉴定了 2 个新的安莎霉素类化合物——trienomycin H 和 I 以及已知的 trienomycinol^[9]。本研究对其深入研究,又分离获得了 1 个安莎霉素类新化合物 3-*O*-去甲基三烯霉醇 (3-*O*-demethyl-trienomycinol, **1**) 和 3 个已知化合物: flazin (**2**)、flazin-3-carboxylic acid (**3**) 和胸腺嘧啶 (thymine, **4**), 见图 1。其中,化合物 **1** 命名为三烯霉素 J, 其在 10 μ mol/L 下对 MCF-7 细胞的抑制率为 61.5%。

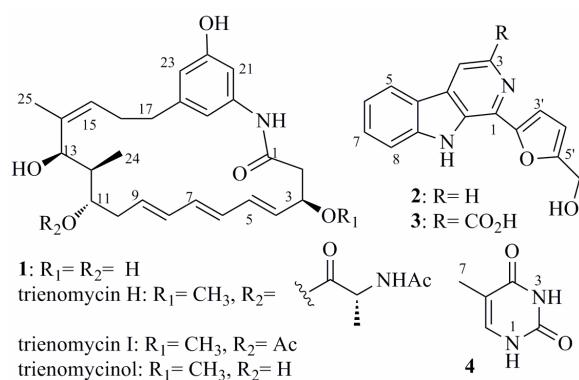


图 1 化合物 1~4 的结构

Fig. 1 Structures of compounds 1—4

1 仪器与试剂

Bruker Avance 600 型核磁共振仪、Q-TOF ULTIMA GLOBAL GAA076 LC 高分辨 ESI-MS、Mariner API-TOP 型质谱仪、Nicolet NEXUS 470 型红外光谱仪、JASCO P-1020 型旋光仪、海尔 HCB-1300V 洁净工作台、LDZX-75KBS 立式压力蒸汽灭菌器、MIR-253 型恒温培养箱、SephadexTM LH-20 (Pharmacia 公司)、Waters 分析用高效液相

色谱仪、制备高效液相色谱仪 (Waters 1525 泵, Waters 2487 二极管阵列检测器, Breeze 工作站)、Beckman DUR640 型紫外光谱仪、SANYO 二氧化碳培养箱、SpectraMax plus 型酶标仪、柱色谱及薄层色谱用硅胶 H (青岛海洋化工集团公司)。

提取分离用溶剂醋酸乙酯、甲醇、二氯甲烷、石油醚等均为工业用化学纯, HPLC 用甲醇为色谱纯, 三氟乙酸 (TFA) 为分析纯。

2 方法

2.1 菌株分离及培养^[9]

菌株 *Ochrobactrum* sp. OUCMDZ-2164 分离自南海 2 000 m 深的海水样品。

发酵培养: 在无菌条件下, 将平板培养 3 d 的菌株 *Ochrobactrum* sp. OUCMDZ-2164 接种于装有 150 mL 放线菌 2 号培养液 (牛肉膏 3 g、酵母浸膏 10 g、葡萄糖 20 g、蛋白胨 10 g、可溶性淀粉 10 g、 $CaCO_3$ 2 g、 KH_2PO_4 0.5 g、 $MgSO_4$ 0.5 g、陈海水 1 000 mL) 的锥形瓶 (500 mL) 中, 28 $^{\circ}C$ 摇床培养 9 d, 180 r/min, 共发酵 81 L。

2.2 活性产物的提取分离

2.2.1 菌株 *Ochrobactrum* sp. OUCMDZ-2164 提取物的制备 采用醋酸乙酯对发酵液萃取 3 次, 减压浓缩得 100 g 粗提物。

2.2.2 活性产物的分离 将粗提物进行减压硅胶柱色谱, 分别采用极性逐渐递增的石油醚、二氯甲烷与甲醇梯度洗脱, 通过 TLC、HPLC 检测得到 11 个流分 (Fr. 1~11)。Fr. 7 (268 mg) 通过凝胶 Sephadex LH-20 柱色谱以二氯甲烷-甲醇 (1:1) 梯度洗脱得到流分 Fr. 7.1~7.2。Fr. 7.2 (122 mg) 通过半制备 HPLC 采用 C_{18} 柱以甲醇-水 (60:40, 体积流量 4 mL/min) 进行洗脱得到化合物 **1** ($t_R = 7.9$ min, 1.0 mg)。Fr. 10 (925 mg) 经凝胶 Sephadex LH-20 柱色谱以二氯甲烷-甲醇 (1:1) 等度洗脱得到流分 Fr. 10.1~10.3。Fr. 10.3 (567 mg) 通过凝胶 Sephadex LH-20 柱色谱, 采用二氯甲烷-甲醇 (1:1) 洗脱得到流分 Fr. 10.3.1~10.3.3。Fr. 10.3.2 (136 mg) 通过半制备 HPLC, 采用 C_{18} 柱以甲醇-水 (70:30+0.15% TFA 洗脱, 体积流量 4 mL/min) 得到化合物 **3** ($t_R = 7.9$ min; 4.0 mg)。Fr. 10.3.3 (209 mg) 通过半制备 HPLC 分离 (以 C_{18} 柱, 乙腈-水 40:60 洗脱, 体积流量 4 mL/min) 得到化合物 **2** ($t_R = 12.3$ min, 14.0 mg)。Fr. 5 (563 mg) 经凝胶 Sephadex LH-20 柱色谱以二氯甲烷-甲醇 (1:1) 洗脱得到流分 Fr. 5.1~5.4,

Fr. 5.4 (267 mg) 通过半制备 HPLC, 采用 π NAP 柱 (以甲醇-水 60:40+0.15% TFA 洗脱, 体积流量 4 mL/min) 得到化合物 **4** (t_R = 3.8 min, 2.5 mg)。

2.3 化合物活性测试

以乳腺癌 MCF-7 细胞、肺癌 A549 细胞和慢性髓性白血病 K562 细胞为模型, 以阿霉素为阳性对照药。采用 MTT 和 CCK-8 法对化合物进行细胞毒活性测试。

2.3.1 MTT 法^[10] 分别取对数生长期的 MCF-7 和 A549 细胞, 将细胞悬液配制成密度为 3×10^4 个/mL, 96 孔板中每孔接种 100 μ L, 在 37 $^{\circ}$ C 下培养 12 h, 加入 100 μ L 稀释的待测样品混匀, 培养箱中培养, 72 h 后, 每孔加 20 μ L MTT 染色剂, 培养 4 h, 去掉培养液, 每孔加入 150 μ L DMSO, 振荡 15 min, 在 570 nm 处检测吸光度 (A) 值, 并按照公式计算细胞增殖抑制率 (IR)。

$$IR = (A_{\text{空白对照}} - A_{\text{样品}}) / A_{\text{空白对照}}$$

化合物在 10 μ mol/L 浓度时, 如果抑制率大于 50%, 则说明该化合物对肿瘤细胞有较好的抑制活性, 可以对化合物进行半数抑制浓度 (IC_{50}) 的测定。在实验过程中, 每个测量浓度均设置 3 个平行。

2.3.2 CCK-8 法^[11] 活性测试时, 分别取对数生长期的 K562 细胞, 将细胞悬液配制成密度为 3×10^4 个/mL, 96 孔板中每孔接种 100 μ L, 在 37 $^{\circ}$ C 下培养 12 h, 加入 100 μ L 稀释的待测样品混匀, 培养箱中培养, 72 h 后, 每孔加 10 μ L CCK-8 溶液, 培养 6 h, 在 450 nm 处检测 A 值, 计算 IR。化合物在 10 μ mol/L 浓度时, 如果抑制率大于 50%, 则说明该化合物对肿瘤细胞有较好抑制活性, 可以对化合物进行 IC_{50} 的测定。在实验过程中, 每个测量浓度均设置 3 个平行。

3 结果与分析

3.1 结构鉴定

化合物 **1**: 淡黄色油状物, $[\alpha]_D^{25} +53.3^{\circ}$ (c 0.1, MeOH)。UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ (nm): 212 (1.79)、256 (1.32)、272 (1.42)、284 (1.22)、298 (0.81), ECD (0.011 7 M, MeOH) λ_{max} ($\Delta\epsilon$): 228 (−2.1), 269 (+2.8) nm。阳离子高分辨质谱 HR-ESI-MS 在 m/z 428.243 1 给出准分子离子峰 $[M+H]^+$, 提示分子式为 $C_{25}H_{33}NO_5$ 。红外光谱给出羟基 (3 470 cm^{-1})、羰基 (1 659 cm^{-1}) 等官能团的特征吸收峰。该化合物与三烯霉醇 (trienomycinol) 有相似的紫外吸收, 初步判断为安沙霉素类化合物。 $^1\text{H-NMR}$ (表 1) 给出以下信号:

表 1 化合物 **1** 的 NMR 数据 (600/150 MHz, DMSO- d_6)
Table 1 NMR data of compound **1** (600/150 MHz, DMSO- d_6)

碳位	δ_H	δ_C
1		168.3, C
2	2.59 (1H, m), 2.35 (1H, m)	42.9, CH ₂
3	4.06 (1H, m)	80.1, CH
4	5.54 (1H, overlapped)	131.7, CH
5	6.28 (1H, overlapped)	133.1, CH
6	6.03 (1H, overlapped)	134.6, CH
7	6.27 (1H, overlapped)	131.5, CH
8	5.99 (1H, overlapped)	131.1, CH
9	5.67 (1H, m)	132.2, CH
10	2.38 (1H, overlapped), 2.32 (1H, overlapped)	35.9, CH ₂
11	3.46 (1H, m)	70.7, CH
12	1.67 (1H, overlapped)	41.2, CH
13	4.34 (1H, brs)	67.8, CH
14		139.4, C
15	5.08 (1H, m)	123.8, CH
16	1.83 (1H, overlapped), 2.18 (1H, overlapped)	28.9, CH ₂
17	2.18 (1H, overlapped), 2.05 (1H, overlapped)	35.9, CH ₂
18		143.6, CH
19	6.30 (1H, s)	111.0, CH
20		139.6, CH
21	6.90 (1H, s)	105.3, CH
22		157.3, C
23	6.40 (1H, s)	111.0, CH
24	0.75 (3H, d, J = 6.0 Hz)	10.2, CH ₃
25	1.66 (3H, s)	20.4, CH ₃
20-NH	9.44 (1H, s)	

3 个芳香氢信号 δ_H 6.30 (1H, s, H-19), 6.40 (1H, s, H-21), 6.90 (1H, s, H-21), 表明结构中含有 1 个 1,3,5-三取代苯基团。共轭三烯信号 δ_H 5.54 (1H, overlapped, H-4), 6.28 (1H, overlapped, H-5), 6.03 (1H, overlapped, H-6), 6.27 (1H, overlapped, H-7), 5.99 (1H, overlapped, H-8), 5.67 (1H, overlapped, H-9)。 $^{13}\text{C-NMR}$ 和 DEPTQ 谱给出以下信号: 2 个甲基、4 个亚甲基、4 个 sp^3 杂化次甲基、10 个 sp^2 杂化次甲基、4 个季碳和 1 个羰基碳信号。以上数据与三烯霉醇非常相似^[12-13], 只是比三烯霉醇少了 1 个 C-3 位的甲氧基信号, 提示化合物 **1** 为 3-*O*-demethyltrienomycinol。化合物 **1** 的结构进一步通过 $^1\text{H-}^1\text{H}$ COSY 和 HMBC 二维相关信号确证 (图 2)。通过 H-2 (δ_H 2.35) 至 H-13 (δ_H 4.34) 和 H-15 (δ_H

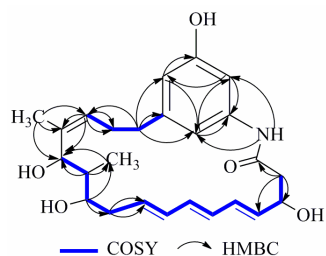


图 2 化合物 1 的主要 ^1H - ^1H COSY、HMBC 相关
Fig. 2 Key ^1H - ^1H COSY and HMBC correlations of compound 1

5.08) 至 H-17 (δ_{H} 2.05) 的 COSY 相关, 确证了 C-15 (δ_{C} 123.8)—C-17 (δ_{C} 35.9) 以及 C-2 (δ_{C} 42.9)—C-13 (δ_{C} 67.8) 片段的结构。这 2 个片段之间的连接是通过 H-25 (δ_{H} 1.66) 与 C-13 (δ_{C} 67.8), C-14 (δ_{C} 139.4) 和 C-15 (δ_{C} 123.8) 之间的 HMBC 信号确定的。分析剩余的碳氢信号包括二维相关信号确证含有 1 个 1,3,5-三取代的苯环片段和 1 个酰胺羰基。它们和蓝色片段之间的连接是通过 H-17 (δ_{H} 2.05) 与 C-18 (δ_{C} 143.6), C-19 (δ_{C} 111.0); H-2 (δ_{H} 2.35) 与 C-1 (δ_{C} 168.3) 以及酰胺 NH (δ_{H} 9.44) 与 C-21 (δ_{C} 105.3) 和 C-19 (δ_{C} 111.0) 之间的 HMBC 相关确定的。因此, 化合物 1 的平面结构确定如图 2 所示。化合物 1 的旋光数据 ($[\alpha]_{\text{D}}^{25} +53.3^\circ$) 和 ECD 数据和三烯霉醇的旋光数据 ($[\alpha]_{\text{D}}^{25} +62.8^\circ$) 和 ECD 数据非常相似 (图 3) [9], 证明化合物 1 和三烯霉醇具有相同的绝对构型, 鉴定为 3-O-去甲基三烯霉醇, 为 1 个新化合物, 命名为三烯霉素 J。

化合物 2: 淡黄色粉末, ESI-MS m/z : 265.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 分子式 $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$; ^1H -NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.29 (1H, s, NH-9), 8.36 (1H, d, $J = 5.1$

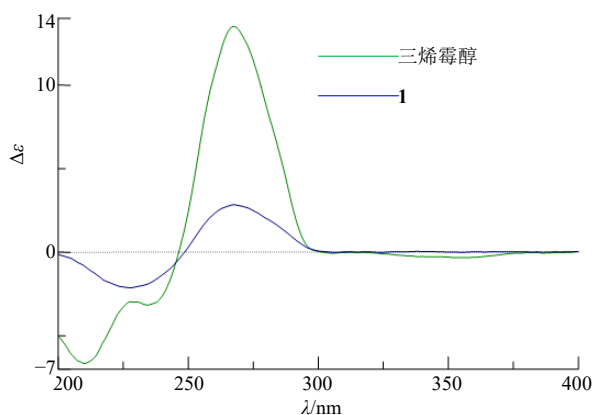


图 3 化合物 1 与三烯霉醇的 ECD
Fig. 3 ECD curves of compound 1 and trienomycol

Hz, H-3), 8.25 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-5), 8.06 (1H, d, $J = 5.1$ Hz, H-4), 7.77 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, H-8), 7.59 (1H, t, $J = 7.2$ Hz, H-7), 7.27 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, H-6), 7.20 (1H, d, $J = 3.3$ Hz, H-3'), 6.58 (1H, d, $J = 3.3$ Hz, H-4'), 4.65 (2H, s, H-6'), 5.55 (1H, s, 7'-OH); ^{13}C -NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 156.8 (C, C-5'), 152.2 (C, C-2'), 141.0 (C, C-8a), 138.2 (CH, C-3), 133.2 (C, C-1), 130.5 (C, C-9a), 129.5 (C, C-4a), 128.4 (CH, C-7), 121.6 (CH, C-5), 120.6 (C, C-4b), 119.7 (CH, C-6), 113.7 (CH, C-4), 112.5 (CH, C-8), 109.6 (CH, C-3'), 109.1 (CH, C-4'), 55.9 (CH_2 , C-6'). 以上数据与文献报道一致[14], 故鉴定化合物 2 为 flazin。

化合物 3: 淡黄色粉末, ESI-MS m/z : 639.4 $[2\text{M} + \text{Na}]^+$, 分子式 $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$; ^1H -NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.60 (1H, s, NH-9), 8.84 (1H, s, H-4), 8.41 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, H-5), 7.83 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-8), 7.65 (1H, t, $J = 7.7$ Hz, H-7), 7.42 (1H, d, $J = 3.2$ Hz, H-3'), 7.35 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, H-6), 6.62 (1H, d, $J = 3.1$ Hz, H-4'), 5.51 (1H, s, 7'-OH), 4.68 (1H, s, H-6'); ^{13}C -NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 166.8 (C, C-10), 157.5 (C, C-5'), 151.5 (C, C-2'), 141.6 (C, C-8a), 137.5 (C, C-3), 132.7 (C, C-1), 132.1 (C, C-9a), 131.0 (C, C-4a), 129.1 (CH, C-7), 122.2 (CH, C-5), 121.6 (C, C-4b), 121.2 (CH, C-6), 115.9 (CH, C-4), 113.1 (CH, C-8), 111.3 (CH, C-3'), 109.5 (CH, C-4'), 56.2 (CH_2 , C-6'). 以上数据与文献报道一致[15], 故鉴定化合物 3 为 flazin-3-carboxylic acid。

化合物 4: 白色粉末, ESI-MS m/z : 253.21 $[2\text{M} + \text{H}]^+$, 分子式 $\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$; ^1H -NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11.00 (2H, s, NH-1, 3), 7.26 (1H, s, H-6), 1.73 (3H, s, H-7); ^{13}C -NMR (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 165.4 (C, C-4), 151.9 (C, C-2), 138.2 (CH, C-6), 108.1 (C, C-5), 12.3 (CH_3 , C-7)。以上数据与文献报道一致[16], 故鉴定化合物 4 为胸腺嘧啶。

3.2 细胞毒活性测试结果

测试了化合物 1~4 在 10 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下对 A549、MCF-7 和 K562 细胞的细胞毒活性。结果表明 (表 2), 只有化合物 1 表现出肿瘤细胞毒活性, 且仅对 MCF-7 有选择性抑制活性, IR (61.5%) 与阳性药阿霉素 (69%) 相当。

4 讨论

从深海海水来源的细菌 *Ochrobactrum* sp. OUCMDZ-2164 的代谢产物中分离鉴定了 4 个生物

表 2 化合物 1~4 对 A549、MCF-7 和 K562 细胞株的细胞毒活性

Table 2 Cytotoxicities of compounds 1—4 against A549, MCF-7, and K562 cell lines

化合物	IR/%		
	A549	MCF-7	K562
1	-7.2	61.5	-331.0
2	-2.0	5.0	-6.0
3	-7.0	6.6	6.0
4	3.9	23.2	-0.9
阿霉素	73.0	69.0	55.0

碱类化合物 (1~4), 其中三烯霉素 J (1) 为新化合物, 其对 MCF-7 细胞具有选择性细胞增殖抑制活性, 10 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下的抑制率为 61.5%, 与阳性药阿霉素相当。表明深海细菌作为生物活性物质的来源具有进一步研究和开发的价值。

参考文献

- [1] 朱伟明, 王俊峰. 海洋真菌生物活性物质研究之管见 [J]. 菌物学报, 2011, 30(2): 218-228.
- [2] Wang L, Han X, Zhu G, *et al.* Polyketides from the endophytic fungus *Cladosporium* sp. isolated from the mangrove plant *Excoecaria agallocha* [J]. *Front Chem*, 2018, 6: 344.
- [3] Fan Y, Wang Y, Fu P, *et al.* Secopaxilline A, an indole-diterpenoid derivative from an aciduric *Penicillium* fungus, its identification and semisynthesis [J]. *Org Chem Front*, 2018, 5(19): 2835-2839.
- [4] Bruns H, Herrmann J, Müller R, *et al.* Oxygenated *N*-acyl alanine methyl esters (NAMEs) from the marine bacterium *Roseovarius tolerans* EL-164 [J]. *J Nat Prod*, 2017, 81(1): 131-139.
- [5] Robertson A W, McCarville N G, MacIntyre L W, *et al.* Isolation of imaobactin, an amphiphilic siderophore from the arctic marine bacterium *Variovorax* species RKJM285 [J]. *J Nat Prod*, 2018, 81(4): 858-865.
- [6] Asker D. Isolation and characterization of a novel, highly

selective astaxanthin-producing marine bacterium [J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65(41): 9101-9109.

- [7] Nicacio K J, Ióca L P, Fróes A M, *et al.* Cultures of the marine bacterium *Pseudovibrio denitrificans* Ab134 produce bromotyrosine-derived alkaloids previously only isolated from marine sponges [J]. *J Nat Prod*, 2017, 80(2): 235-240.
- [8] Le T C, Lee E J, Lee J, *et al.* Saccharoquinoline, a cytotoxic alkaloidal meroterpenoid from marine-derived bacterium *Saccharomonospora* sp. [J]. *Mar Drugs*, 2019, 17(2): 98.
- [9] Fan Y, Wang C, Wang L, *et al.* New ansamycins from the deep-sea-derived bacterium *Ochrobactrum* sp. OUCMDZ-2164 [J]. *Mar Drugs*, 2018, 16(8): 282.
- [10] 陈玲玲, 朱统汉, 朱国良, 等. 海洋来源真菌 *Penicillium brevicompactum* OUCMDZ-4920 的活性产物研究 [J]. 有机化学, 2017, 37(10): 2752-2762.
- [11] 王 聪, 王立平, 范 杰, 等. 深海链霉菌 *Streptomyces malaysiensis* OUCMDZ-2167 来源的细胞毒产物 [J]. 有机化学, 2017, 37(3): 658-666.
- [12] Funayama S, Anraku Y, Mita A, *et al.* Structure-activity relationship of a novel antitumor ansamycin antibiotic trienomycin A and related compounds [J]. *J Antibiot*, 1988, 41(9): 1223-1230.
- [13] Smith A B, Wood J L, Wong W, *et al.* (+)-Trienomycins A, B, and C: Relative and absolute stereochemistry [J]. *J Am Chem Soc*, 1990, 112(20): 7425-7426.
- [14] Tang J G, Wang Y H, Wang R R, *et al.* Synthesis of analogues of flazin, in particular, flazinamide, as promising anti-HIVA agents [J]. *Chem Biodivers*, 2008, 5(3): 447-460.
- [15] Dassonneville B, Witulski B, Detert H. [2+2+2] Cycloadditions of alkynylamines-A total synthesis of perlolyrine and the first total synthesis of "isoperlolyrine" [J]. *Eur J Org Chem*, 2011(15): 2836-2844.
- [16] 罗雄明, 漆淑华, 田新朋, 等. 海洋放线菌 *Salinispora pacifica* 发酵液的化学成分研究 [J]. 中草药, 2009, 40(11): 1710-1712.