

海洋放线菌的研究现状及未来展望

徐迦南¹, 王文广¹, 江辉^{*1}, 高启燕^{*2}

1 浙江大学生命科学院, 浙江 杭州 310012

2 台州海关综合技术服务中心, 浙江 台州 318001

徐迦南, 王文广, 江辉, 高启燕. 海洋放线菌的研究现状及未来展望[J]. 微生物学通报, 2023, 50(10): 4729-4744.

XU Jia'nan, WANG Wenguang, JIANG Hui, GAO Qiyang. Research status and prospects of marine actinomycetes[J]. Microbiology China, 2023, 50(10): 4729-4744.

摘要: 【背景】放线菌具有丰富的遗传和功能多样性, 其次级代谢产物活性广泛, 在临床医疗、农业生产和污染防治等领域都发挥着重要的作用。海洋放线菌由于其特殊的代谢途径, 能产生独特的活性天然产物而受到广泛关注。【目的】探究国内外海洋放线菌领域研究的热点和趋势, 为后续研究提供参考。【方法】以“marine actinomycetes or marine actinobacteria”为关键词, 在 Web of Science 中检索海洋放线菌领域的文章进行计量分析, 使用 VOSviewer 软件对其关键词、国家、机构、作者、发表时间进行可视化分析。【结果】海洋放线菌领域的文章发表数量总体呈逐年上升趋势, 主要集中在微生物学及药学领域, 中美两国在论文数量和引用频次上远超其他国家, 海洋放线菌领域的研究集中在菌株的分离鉴定、活性天然产物挖掘以及生物信息学等方面。【结论】海洋放线菌在全球范围内愈发受到重视, 国内外机构应当加强合作, 运用生物信息学技术进一步挖掘活性次级代谢产物, 推动海洋放线菌领域进一步发展。

关键词: 海洋放线菌; 文献计量学; 天然产物; 生物活性

Research status and prospects of marine actinomycetes

XU Jia'nan¹, WANG Wenguang¹, JIANG Hui^{*1}, GAO Qiyang^{*2}

1 College of Life Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310012, Zhejiang, China

2 Comprehensive Technical Service Center of Taizhou Customs, Taizhou 318001, Zhejiang, China

Abstract: [Background] Actinomycetes exhibit rich genetic and functional diversity and produce a wide range of secondary metabolites, which play a role in clinical medicine, agricultural production, and pollution control. Marine actinomycetes have attracted much

资助项目: 国家自然科学基金(31870005)

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (31870005).

*Corresponding authors. E-mail: JIANG Hui, jianghuisioc@zju.edu.cn; GAO Qiyang, gaoqiyang@126.com

Received: 2023-02-09; Accepted: 2023-04-14; Published online: 2023-05-18

attention due to their special metabolic pathways and their ability to produce unique active natural products. **[Objective]** To investigate the research hotspots and future trends of marine actinomycetes and provide reference for subsequent research. **[Methods]** The articles about marine actinomycetes were retrieved from Web of Science with marine actinomycetes or marine actinobacteria as the keyword for quantitative analysis. VOSviewer was used for the visual analysis of the keywords, countries, institutions, authors, and publishing dates. **[Results]** The total number of articles about marine actinomycetes was increasing year by year. China and the United States far exceeded other countries in the number of articles and the frequency of citations. The relevant studies focused on the isolation and identification of strains, the mining of active natural products, and bioinformatics. **[Conclusion]** Marine actinomycetes have attracted increasing attention worldwide. Domestic and overseas institutions should strengthen cooperation and employ bioinformatics to further mine the active secondary metabolites and facilitate the development of marine actinomycetes.

Keywords: marine actinomycetes; bibliometrics; natural products; bioactivity

放线菌门(*Actinobacteria*)是自然界中种类最丰富、分布最广泛的细菌之一,其次级代谢产物结构新颖、活性多样,是抗生素、抗真菌药、抗肿瘤药的重要来源,在众多领域发挥重要作用。例如,临床医疗上 salinosporamide A^[1]、洛伐他汀^[2]、雷帕霉素^[3]等药品就是从放线菌中得到的;在农业上放线菌来源的多氧菌素、春雷霉素等^[4]可以有效抑制土壤中的病原菌;在污染防治上,放线菌分泌的木质素酶、几丁质酶等^[5]可以分解水体中的有机物。据文献统计,目前发现的微生物天然产物中约有三分之二来自于放线菌门^[6]。然而海洋放线菌由于其生存在高压、缺氧、缺乏营养、低温的环境中,形成了独特的生理结构和代谢途径,加之其菌种属众多,包括链霉菌、诺卡氏球菌、红球菌和小单孢菌等,被认为是具有生物活性天然产物的高效生产者,因而受到研究人员的关注^[7]。根据相关统计,海洋微生物来源的天然产物中有约 28%来自海洋放线菌,截至 2019 年文献报道的海洋放线菌生产的具有抗菌活性的天然产物共 313 个^[8]。例如,第一个能抑制对氨基苯甲酸的生物合成的天然产物 abyssomicin C^[9],它可以有效地作用于耐万

古霉素的金黄色葡萄球菌; Salinosporamide A^[1]是一种 20S 蛋白酶体抑制剂,它于 2015 年被 FDA 授权为治疗多发性骨髓瘤的孤儿药。此外还有 marinomycins A、pseudonocardians A 和 litoralimycins A 等^[6]众多具有良好生物活性的天然产物,它们都是临床药物的先导化合物。随着日益严峻的细菌耐药性问题的出现,人们对于新型具有生物活性天然产物的需求在不断地提高,这将使得对海洋放线菌活性次级代谢产物的挖掘成为研究的热点。

文献计量学是一门基于出版文献包含的作者、被引频次、关键词等信息,通过数学统计等计量方法进行分析的一门学科^[10-11]。本文以文献计量学的方法和视角,对 Web of Science 核心合集中收录的有关海洋放线菌的文献进行分析和统计,探究海洋放线菌领域的发展趋势以及当前热点,以期为进一步研究提供参考。

1 资料来源与方法

1.1 数据来源

文章以 Web of Science 核心合集作为数据统计来源,考虑到许多文献用的是广义放线菌

actinobacteria 一词, 因此分别以“marine actinomycetes”和“marine actinobacteria”为主题词进行预检索, 检索发现二者结果有部分重叠的现象, 因此本文选取“marine actinomycetes or marine actinobacteria”为主题词进行检索, 检索方式为普通检索。同时使用数据库自带的“refine by document types (文献类型精练)”功能对检索结果进行精练, 去除所有“article”和“review”类型之外的文献, 然后将检索结果以“full record and cited references (全记录与引用的参考文献)”的“tab delimited file (制表符分隔文件)”格式导出进行后续结果分析。

1.2 研究方法

VOSviewer 是一个广泛用于可视化文献计量分析的工具, 可以提供关键词、作者、国家、机构等的共现分析, 直观展现某领域的研究现状和发展态势。本文运用 VOSviewer 软件对文献的关键词、作者、机构等分析, 形成共现网络图。同时, 运用 Web of Science 数据库自身提供的检索结果分析功能, 统计所检索文献的发

表期刊分布及发表时间等信息。

2 结果与讨论

2.1 一般结果

在 Web of Science 核心合集中以“marine actinomycetes or marine actinobacteria”为主题词进行检索并筛除“article”和“review”类型之外的文献后, 共得到 3 477 篇文献, 如图 1 所示。海洋放线菌有关的文章首次发表于 1966 年, 随后发展一直非常缓慢, 直到进入 21 世纪, 随着科学技术的日益发展, 人们对于海洋尤其是深海的勘探能力不断提高, 细菌样品采集和提取分离技术的进步使海洋放线菌的研究得到了快速的发展, 有关论文数量显著增加, 其中 2021 年共发表文章 326 篇, 为历年之最。这表明海洋放线菌愈发受到人们重视, 是研究的一大热点。

2.2 期刊分布

Web of Science 核心合集上收录的关于海洋放线菌的文章, 主要集中在微生物学、生物化学、药学等领域, 包含了如 *Frontiers in Microbiology*、

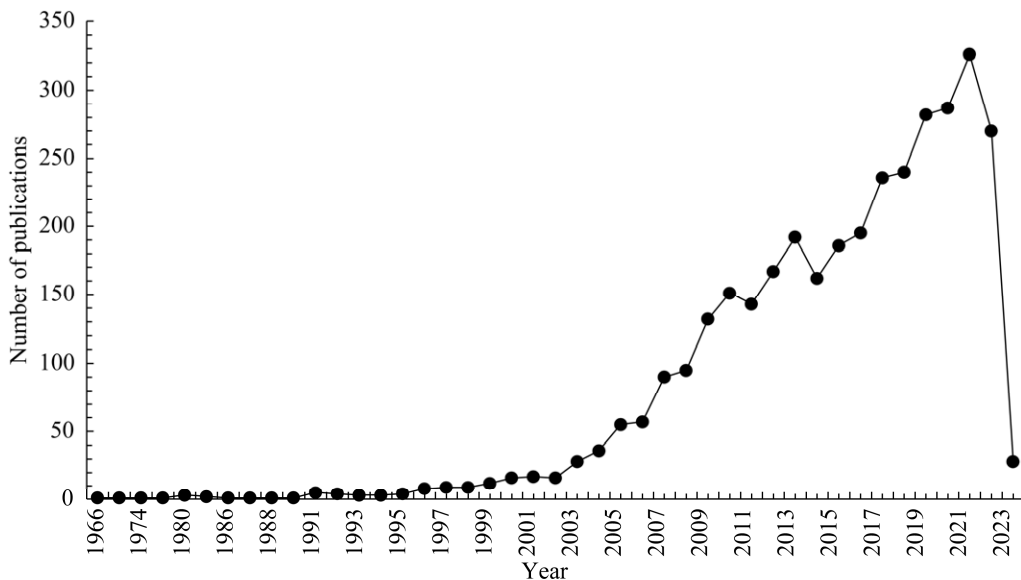


图 1 海洋放线菌研究领域文献发表量统计结果

Figure 1 Statistics of publications in the field of marine actinomycetes research.

Natural Product Reports、*Marine Drugs*、*ISME Journal* 和 *Organic Letter* 等国际权威期刊。本文选取了发表论文数量 38 篇以上的期刊绘制了表 1, 从表 1 中可以看到发表论文数目最多的期刊是 *Marine Drugs*, 一共 193 篇, 占论文总量的 5.55%。

2.3 国家/机构共现

将所选文献数据导入 VOSviewer, 通过全计数(full counting)方式, 发现 105 个国家的科研人员对海洋放线菌进行了研究。选取发表文章数量排名前 10 的国家绘制表 2, 同时从 105 个国家中筛选发表文章数量在 30 篇之上的国家共计 29 个绘制国家叠加可视化(overlay visualization)共现网络图(图 2)。图 2 中的每一个节点代表一个国家, 节点的大小则代表该国家发表论文的数量, 节点之间有连线表示国家之间有合作, 节点颜色展示了该国家发表论文的平均时间。从图 2 和表 2 可以发现, 美国、英国和日本等海洋

资源丰富的发达国家对于海洋放线菌的研究起步最早, 其中美国在这一领域具有很大的影响力, 发表论文总数第二, 平均单篇论文被引频次远高于其他国家; 而中国在该领域起步稍晚但发展迅速, 发表论文总数世界第一, 但是我国平均单篇论文的被引频次不高, 与欧美国家仍存在差距。

目前我国研究人员对于海洋放线菌的研究主要集中在海洋放线菌的分离鉴定以及活性次级产物的挖掘方面。例如, 上海交通大学的李志勇团队曾从我国南海采集到的海绵中分离并培养了 20 种放线菌属的细菌, 其中一株链霉菌属的菌株可以生产 angucycline 类化合物^[12]; 中国科学院微生物研究所的黄英团队从采集自我国南海和黄海的海绵中分离鉴定了 13 种放线菌属的菌株, 通过基因组测序, 在它们的基因组中发现了大量聚酮合酶和非核糖体肽合成酶的基因簇, 预示着这些放线菌具有很高的生物合成潜力^[13]; 中

表 1 海洋放线菌领域论文期刊分布

Table 1 Distribution of journals and papers in the field of marine actinomycetes

| 排名 Rank | 期刊 Journal | 论文数量 Number of papers | 占比 Percentage (%) |
|------------|---|--------------------------|----------------------|
| 1 | <i>Marine Drugs</i> | 193 | 5.55 |
| 2 | <i>Frontiers in Microbiology</i> | 158 | 4.54 |
| 3 | <i>International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology</i> | 145 | 4.17 |
| 4 | <i>Journal of Natural Products</i> | 96 | 2.76 |
| 5 | <i>Applied And Environmental Microbiology</i> | 89 | 2.56 |
| 6 | <i>Antonie van Leeuwenhoek, International Journal of General and Molecular Microbiology</i> | 81 | 2.33 |
| 7 | <i>Journal of Antibiotics</i> | 73 | 2.10 |
| 8 | <i>PLoS One</i> | 73 | 2.10 |
| 9 | <i>Environmental Microbiology</i> | 67 | 1.93 |
| 10 | <i>FEMS Microbiology Ecology</i> | 63 | 1.81 |
| 11 | <i>Microbial Ecology</i> | 58 | 1.67 |
| 12 | <i>Applied Microbiology and Biotechnology</i> | 51 | 1.47 |
| 13 | <i>Scientific Reports</i> | 45 | 1.29 |
| 14 | <i>Microorganisms</i> | 39 | 1.12 |
| 15 | <i>ISME Journal</i> | 38 | 1.09 |
| 16 | <i>Natural Product Research</i> | 38 | 1.09 |

表 2 海洋放线菌领域论文国家分布

Table 2 Distribution of country in the field of marine actinomycetes

| 排名 | 国家 | 论文数量 | 被引频次 |
|------|-----------|------------------|--------------------|
| Rank | Country | Number of papers | Citation frequency |
| 1 | China | 1 020 | 20 165 |
| 2 | America | 690 | 40 032 |
| 3 | India | 458 | 8 863 |
| 4 | Germany | 304 | 14 824 |
| 5 | Japan | 226 | 6 971 |
| 6 | Korea | 212 | 6 069 |
| 7 | Spain | 145 | 4 678 |
| 8 | England | 123 | 6 471 |
| 9 | Egypt | 115 | 2 867 |
| 10 | Australia | 114 | 4 226 |

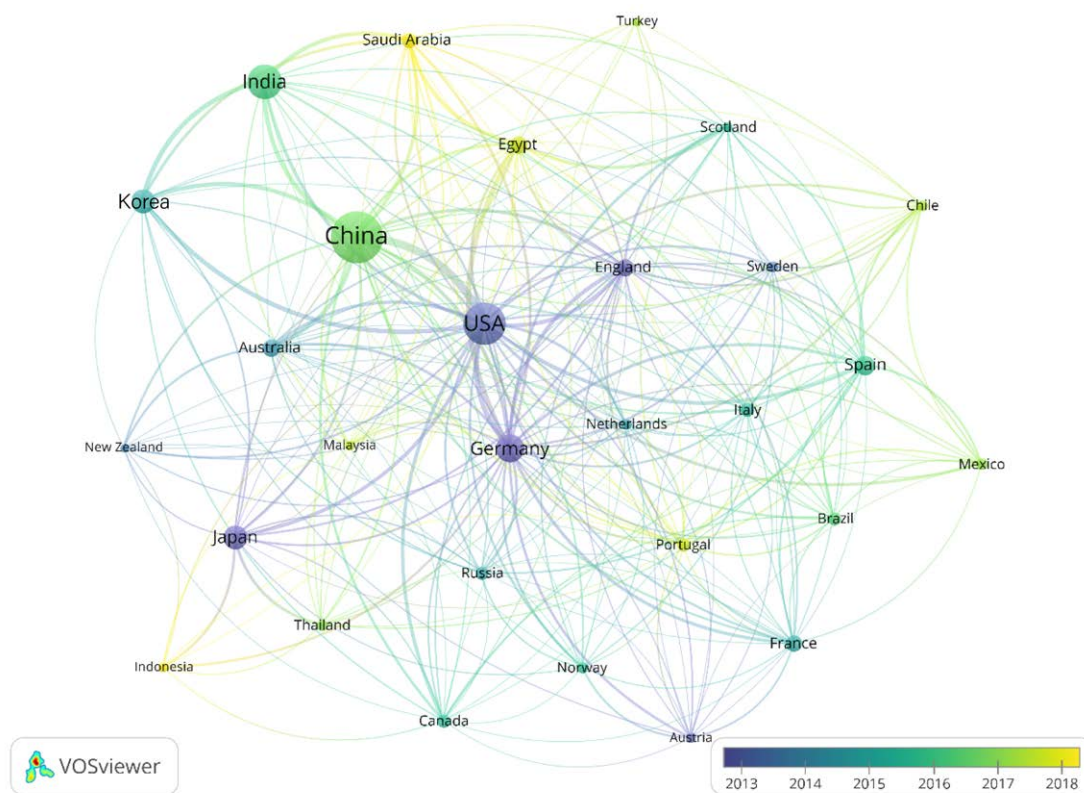


图 2 海洋放线菌研究的国家共现网络

Figure 2 Co-occurrence network of country of marine actinomycetes research.

国科学院大学张长生团队从 *Streptomyces* sp. SCSIO 10428 的发酵液中分离得到一系列萘啶霉素的类似物, 它们对革兰氏阳性菌和芽孢杆菌显示出抑制活性^[14]。虽然我国科研人员已经发

现了诸多具有活性的海洋放线菌次级代谢产物, 但是对于其生物合成机制的探究较少, 在基因组学结合代谢组学探究天然产物合成途径上的工作也较少。

国外科研人员近些年常借助代谢组学、基因组学等方法对海洋放线菌进行研究,如 Tenebro 等^[15]先通过基因组学对 *Streptomyces tubbatahanensis* sp. DSD3025 的生物合成基因簇进行预测,并通过代谢组学发现了 6 种罕见的卤代咪唑生物碱,最终提出了其中一种主要的卤代咪唑生物碱 chlocarbazomycin A 的生物合成途径。目前,借助生物信息学工具识别和挖掘海洋放线菌的生物合成基因簇逐渐成为研究热点,但是我国的研究人员对于识别算法的研究和优化与国外存在较大差距。

我们将所选文献数据导入 VOSviewer,采用全计数方式统计出共有 2 778 个机构在海洋放线菌领域发表过文章,从中筛选出现次数 25 次

以上的机构,共计 31 个,绘制机构网络共现图(图 3)。图 3 中每个节点对应一个机构,节点越大表示对应机构发表的论文数量越多。节点颜色相同或者节点间有连线则表示机构之间有合作。如图 3 所示,中国科学院和美国加州大学圣地亚哥分校(University of California San Diego, UCSD)是该领域最具影响力的两个机构。中国科学院与浙江大学、上海交通大学、加州大学圣地亚哥分校、沙特国王学院等国内外高校/机构都有密切的合作,但是国内其他高校与国外高校的合作较为匮乏。机构共现图展示了在该领域具有影响力的机构信息,可以为国内机构后续寻找合作机构提供参考信息。

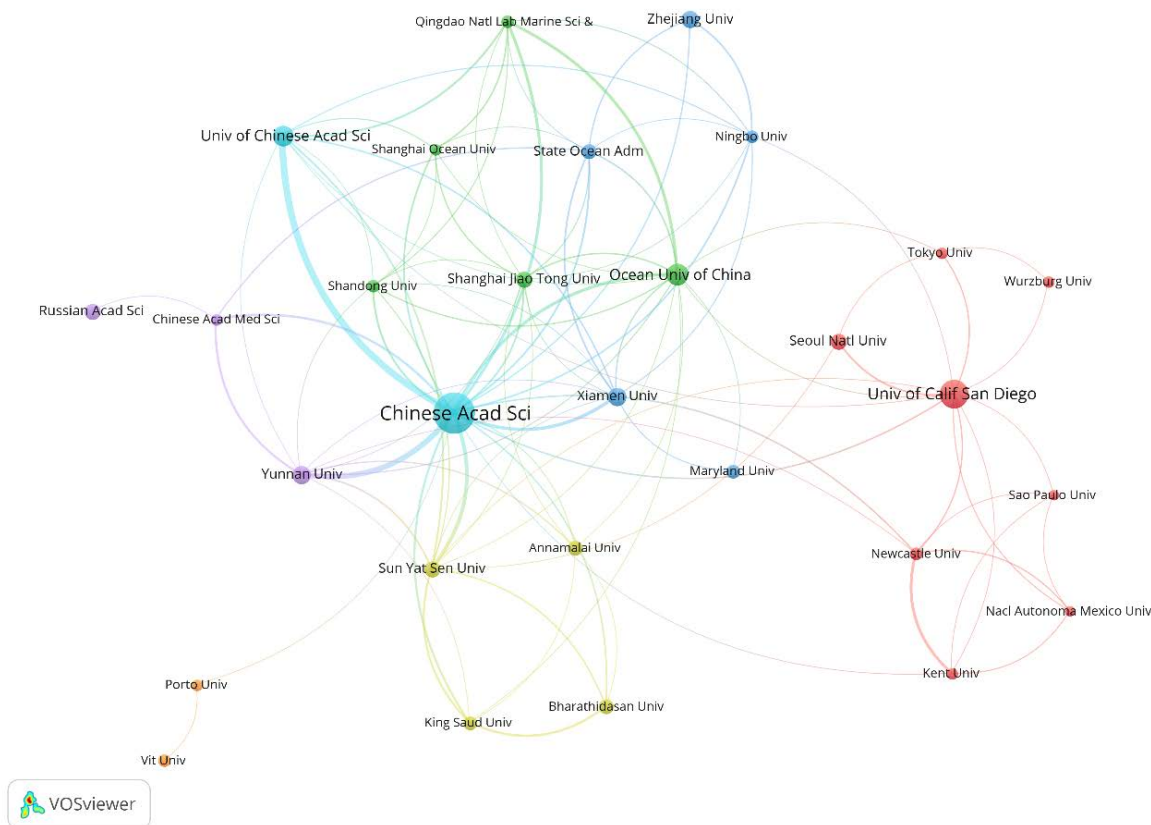


图 3 海洋放线菌研究的机构共现网络

Figure 3 Co-occurrence network of institution of marine actinomycetes research.

2.4 作者共现

将所选的文献数据导入 VOSviewer, 采用全计数方式统计到共有 12 170 名作者发表了海洋放线菌的研究报道, 并从中筛选出发表文章数在 15 篇以上的作者, 共计 41 位进行作者标签视图(图 4)的绘制。标签视图中的每个节点代表一位作者, 节点越大表示该作者发表论文数量越多; 节点与节点之间有连线则表示两位作者之间有合作; 节点颜色则代表该作者发表论文的平均时间。此外, 还统计了发表文章数量排名前十的作者(表 3)。

来自 UCSD 的 Paul Robert Jensen 和 William Fenical 是海洋放线菌领域中最具影响力的研究人员, 他们合作发表了大量的文章并且有很高的引用率。他们的工作内容包括: 从海洋沉积物中分离、鉴定海洋放线菌新菌种并探索其培养条件, 如他们曾从关岛附近海洋的海底沉积物中分

离出 6 425 个放线菌菌落, 并成功对其中 983 个菌落进行培养, 从中发现了放线菌的新类群——热单胞菌科(*Thermomonas*)^[16-17]; 他们还根据次级代谢产物的结构和系统发育树的数据, 证明了细菌的生理特征与环境细菌群落间的系统发育相关, 建立了基因获得后发生的选择驱动途径模型^[18]。; 他们还在海洋放线菌中发现了许多有良好生物活性的化合物, 如从海洋放线菌 *Salinispora tropica* 发酵液中得到的具有抗菌活性的新结构的大环内酯化合物 sporolides A 和 B^[19], 从海洋链霉菌 *Streptomyces* CNQ-617 中分离得到的新型螺胺类物质 marineosins A^[20], 其对人类结肠癌细胞 HCT-116 具有非常显著的抑制作用($IC_{50}=0.5 \mu\text{mol/L}$)。

我国学者李文均、张思等人合作密切, 主要从事原核微生物的系统分类、资源利用与生态学研究, 建立了针对多种极端生境原核微生物的分

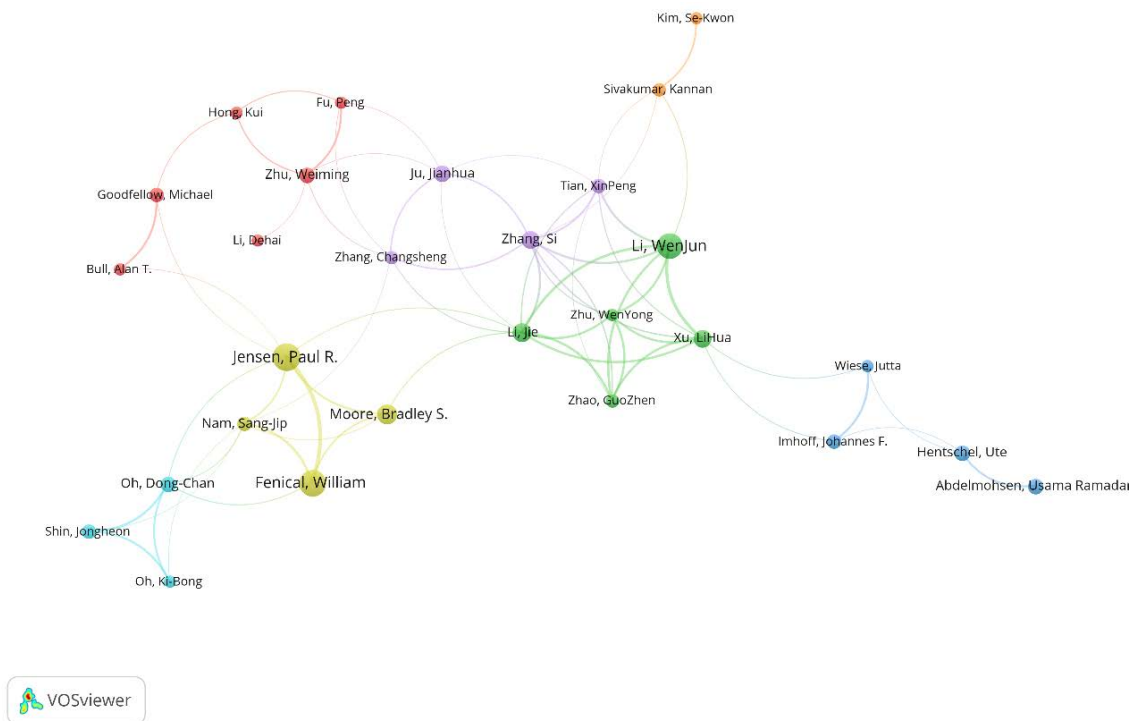


图 4 海洋放线菌研究的作者共现网络

Figure 4 Co-occurrence network of authors of marine actinomycetes research.

表 3 海洋放线菌领域论文作者排名

Table 3 Ranking of authors in the field of marine actinomycetes

| 排名 Rank | 作者 Author | 论文数量 Number of papers | 被引频次 Citation frequency |
|------------|---------------------------|--------------------------|----------------------------|
| 1 | Jensen Paul Robert | 96 | 7 790 |
| 2 | Fenical William | 90 | 7 334 |
| 3 | Li Wenjun | 76 | 1 656 |
| 4 | Moore Bradley S | 47 | 3 176 |
| 5 | Li Jie | 35 | 826 |
| 6 | Xu Lihua | 31 | 796 |
| 7 | Zhang Si | 31 | 1 018 |
| 8 | Ju Jianhua | 30 | 868 |
| 9 | Oh Dong-Chan | 25 | 908 |
| 10 | Abdelmohsen Usama Ramadan | 25 | 950 |

离方法以及特殊生境微生物资源的活性筛选和次生代谢产物、酶学等研究^[21]。例如,他们从我国南海海葵中分离出一株放线菌门的新菌种,命名为 *Nocardiopsis litoralis* sp. JSM 073097 (T), 并成功对其进行了培养^[22];他们还从南海深海沉积物中分离得到放线菌新种 *Marinactinospora thermotolerans* sp. nov. SCSIO 00652 (T)^[23]等;此外,李文均团队基于全部放线菌标准菌株的 16S rRNA 基因序列以及部分全基因组序列对放线菌高级分类单元进行了更新和修订^[24],为放线菌系统分类学研究奠定了基础。

Bradley S. Moore 在海洋放线菌领域同样进行了大量工作,他主要从事海洋药物生物合成和基因组学研究。他曾通过对 *Streptomyces maritimus* 的 II 型聚酮合酶的基因进行编辑,使该酶识辨苯甲酰-CoA 的起始位点发生突变,突变体菌株成功产生了一系列 enterocin 和 wailupemycin 的类似物^[25]。此外,他还通过对 *Salinispora* 属的海洋放线菌基因组进行测序以及生物信息学分析,证明了基因组分析在天然产物挖掘分离研究中的强大作用^[26]。

2.5 关键词共现

将所选文献导入 VOSviewer 软件中,统计

题目和摘要中出现的所有关键词并筛选出现 15 次以上的词汇,共计 349 个关键词,在去除掉一些无实际意义并对相同含义的词汇进行合并后,最终剩余 62 个关键词,对这 62 个关键词进行共现网络分析(图 5)。图 5 中每一个节点代表一个关键词,节点越大表示该关键词出现次数越多;节点颜色则表示该关键词的平均出现时间,在一定程度上揭示了该领域的发展趋势。分析图 5 可以发现, polyketide 与几个黄色节点的词汇,如 antibacterial、antioxidant 和 anticancer 等均有关联,并且与 natural-products 和 drug discovery 等处于同一个聚类中,这表明海洋放线菌的次级代谢产物活性多样,对其进行挖掘仍是目前研究的热点;而 mangrove、sediments 和 marine sponge 等词汇则与海洋放线菌的生存环境有关,揭示了其在海洋中的分布情况。此外, genome mining、genomic analysis、gene-cluster 和 biosynthesis 等词汇相互关联, Udway 等也曾将生物信息学运用于放线菌天然产物的挖掘中^[26],这表明生物信息学是海洋放线菌研究中的一个重要工具。因此,本文选择活性天然产物、海洋放线菌分布和生物信息学这 3 个关键词展开论述。

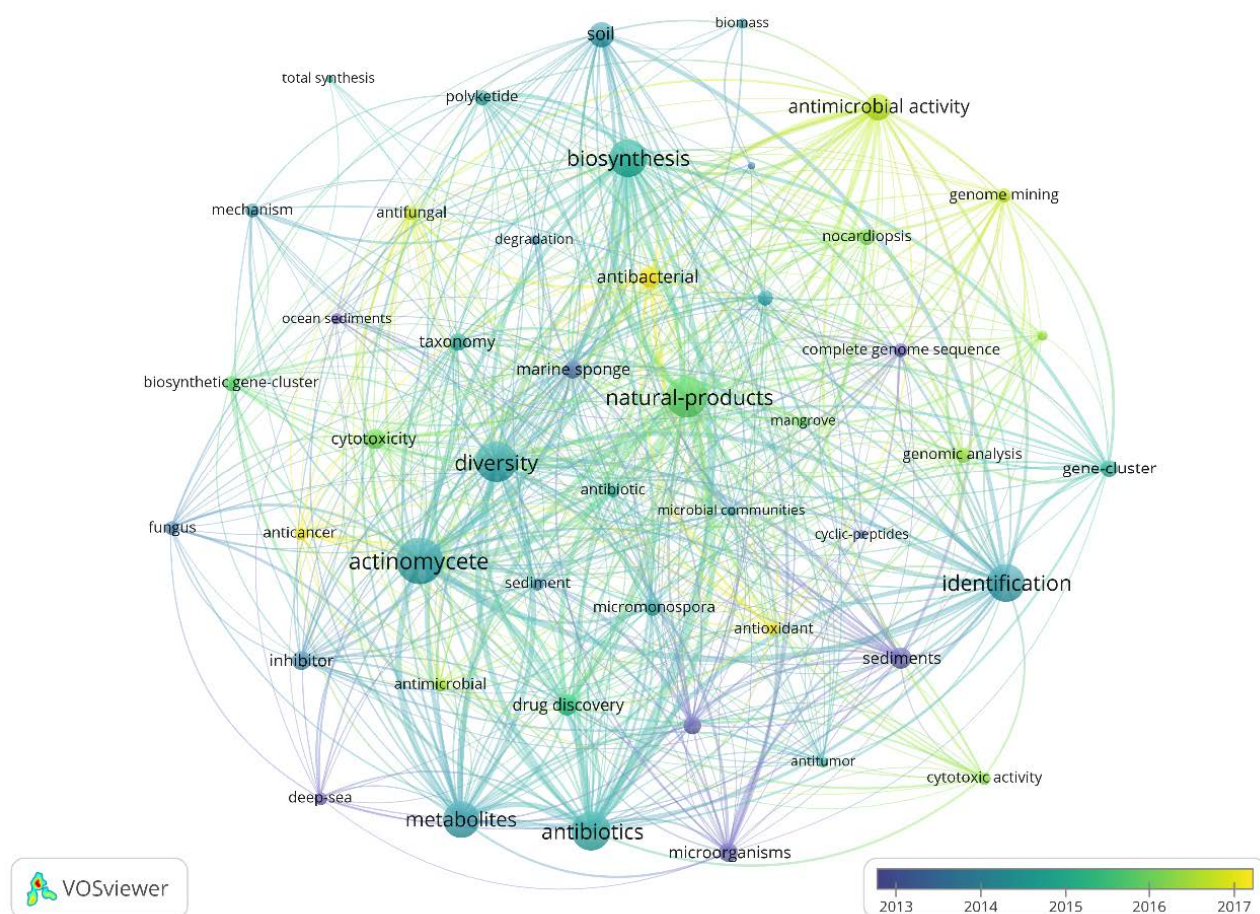


图 5 海洋放线菌研究的关键词共现网络

Figure 5 Co-occurrence network of the key words of marine actinomycetes research.

2.5.1 海洋放线菌分布

海洋放线菌的分布范围十分广泛,在海底沉积物、海水、红树林等环境中均有分布,有些放线菌还与其他海洋生物形成了附生关系,每年世界各国的研究人员分离并用 16S rRNA 基因测序比对等方法鉴定、命名的菌株众多,本文根据海洋放线菌生活方式的不同,将其主要分为自由放线菌和共附生放线菌,其中一些菌属只存在于海洋环境中(表 4)。

自由放线菌独立生存在海洋环境中,目前发现的海洋放线菌大多属于这一类,如考克氏菌属(*Kocuria*)、小杆菌属(*Microbacterium*)、海洋放

线孢菌属(*Marinactinospora*)、短状杆菌属(*Brevibacterium*)、盐孢菌属(*Salinispora*)、链孢囊菌属(*Streptosporangium*)和红球菌属(*Rhodococcus*)等^[27]。而且海底沉积物和红树林的腐殖质丰富,是海洋自由放线菌的主要分布地。海洋附生放线菌则需要附生在海绵、海鞘、珊瑚、海参和海草等海洋动植物上才能生存,其中海绵由于其特殊的多孔结构成为海洋放线菌主要的附生动物^[28]。海洋共附生放线菌主要包括珊瑚状放线菌属(*Actinocorallia*)、放线孢菌属(*Actinomycetospora*)、小双孢菌属(*Microbispora*)和海藻菌属(*Phycicola*)等。

表 4 海洋环境分离的放线菌

Table 4 Actinomycetes isolated from marine habitats

| 放线菌类别 Classification of actinomycetes | 菌属 Genus |
|---|--|
| 自由放线菌 Independent actinomycetes | 考克氏菌属、小杆菌属、海洋放线孢菌属、迪茨氏菌属、盐孢菌属、盐杆菌属、疣孢菌属、拟无枝菌酸菌属、气微菌属、糖多孢菌属、分枝杆菌属、红球菌属、南海海洋梭菌属、短状杆菌属、棒状杆菌属、类诺卡氏菌属和马杜拉菌属 <i>Kocuria, Microbacterium, Marinactinospora, Dietzia, Salinispora, Salinibacterium, Verrucospora, Amycolatopsis, Aeromicrobium, Saccharopolyspora, Mycobacterium, Rhodococcus, Sciscionella, Brevibacterium, Corynebacterium, Nocardioides and Actinomadura</i> |
| 共附生放线菌 Epiphytic actinomycetes | 赖氏菌属、珊瑚状放线菌属、放线孢菌属、微丝菌属、橘橙孢放线菌属、原小单孢菌属、酸微菌属、小双孢菌属、微球菌属和土壤球菌属 <i>Leifsonia, Actinocorallia, Actinomycetospora, Microthrix, Actinoaurantispora, Promicromonospora, Acidimicrobium, Microbispora, Micrococcus and Agrococcus</i> |
| 海洋专性放线菌 Marine obligate actinomycetes | 盐孢菌属、海孢菌属、阿穆斯基湾盐地杆菌、迪茨氏菌属、海洋分枝杆菌属和气微菌属 <i>Salinispora, Marinospira, Salinibacterium, Dietzia, Mycobacterium marinum and Aeromicrobium</i> |

2.5.2 活性天然产物

海洋放线菌由于其独特的生存环境,形成了不同于其他环境来源微生物的代谢途径,其次级代谢产物结构新颖、类型丰富,主要包括聚酮类、生物碱类、萜类、多肽类和黄酮类等,并且具有抗菌、抗肿瘤和抗病毒等生物活性。从海洋放线菌中挖掘活性天然产物一直都是研究的重点。截至 2019 年,共有 313 个来自海洋放线菌且具有良好抗菌活性的天然产物被报道,约占报道的海洋放线菌天然产物总数的 87%^[8]。本文通过对 Web of Science 核心合集上收录的关于海洋放线菌的文章进行统计,2020 年至今报道的新发现的活性天然产物分子共有 300 余个[2020 年 97 个,2021 年 99 个,2022 年 119 个,2023 年(截至 3 月份) 21 个],其中聚酮类、生物碱类、多肽类是最多的几个天然产物类型。

从海洋放线菌中发现的聚酮化合物有:从 *Nocardioopsis* sp. strain HB-J378 中获得的化合物 nocardiopestin B (**1**),该化合物对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)具有明显的抑制作用, MIC 值为

3.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^[29];来自 *Micromonospora* sp. strain TP-A0468 的一种 16 号位去甲基的利福霉素(16-demethylrifamycin, **2**)对鲍曼不动杆菌、金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌、大肠杆菌和铜绿假单胞菌等都展现出了良好的抑制作用^[30];艰难梭状芽胞杆菌可以通过分泌毒素在胃肠道引起假膜性结肠炎,严重时可致人死亡,通常与使用抗生素有关,phocoenamycin (**3**)是一种糖基化的聚酮化合物,其对艰难梭状芽胞杆菌具有强效抑制活性(MIC=2.6 $\mu\text{mol}/\text{L}$)^[31]。从海洋放线菌中发现的生物碱类化合物有: nivelactam B (**4**)是一种从海洋放线菌中得到的 macrolactam 类似物,其具有细胞毒性和抗真菌活性^[32];从 *Streptomyces* sp. C011 中得到的 tryptoline (**5**)和 norharman (**6**)对金黄色葡萄球菌有一定的抑制作用^[33]。从海洋放线菌中发现的多肽类化合物有:从海绵共附生放线菌 *Streptomyces* sp. SCSIO 40064 发酵液中分离得到的 TXS-2 (**7**),该化合物是由 7 个氨基酸缩合形成的环肽,对 α -葡萄糖苷酶有强烈的抑制作用^[34];从 *Streptomyces* sp. MS110128 中得到的一种环肽化合物(**8**),其对 MRSA 有较好

的抑制作用(MIC 值为 $12.5 \mu\text{g/mL}$)^[35]; 从海洋链霉菌属放线菌中分离得到的 cyclomarins A (9) 具有显著的抗炎活性, 有望用作消炎剂, 并且该化合物对人癌细胞 HCT-116 具有很好的细胞毒性 (IC_{50} 为 $2.6 \mu\text{mol/L}$)^[36](图 6)。

虽然海洋环境中分离得到的化合物在大类上与其他环境分离的化合物大致相同, 但存在一些特殊的结构。例如, 从海洋放线菌 *Streptomyces* sp. PKU-MA00045 中发现的新型芳香族聚酮化合物 fluostatins M-Q, 它们具有独特的 6-5-6-6

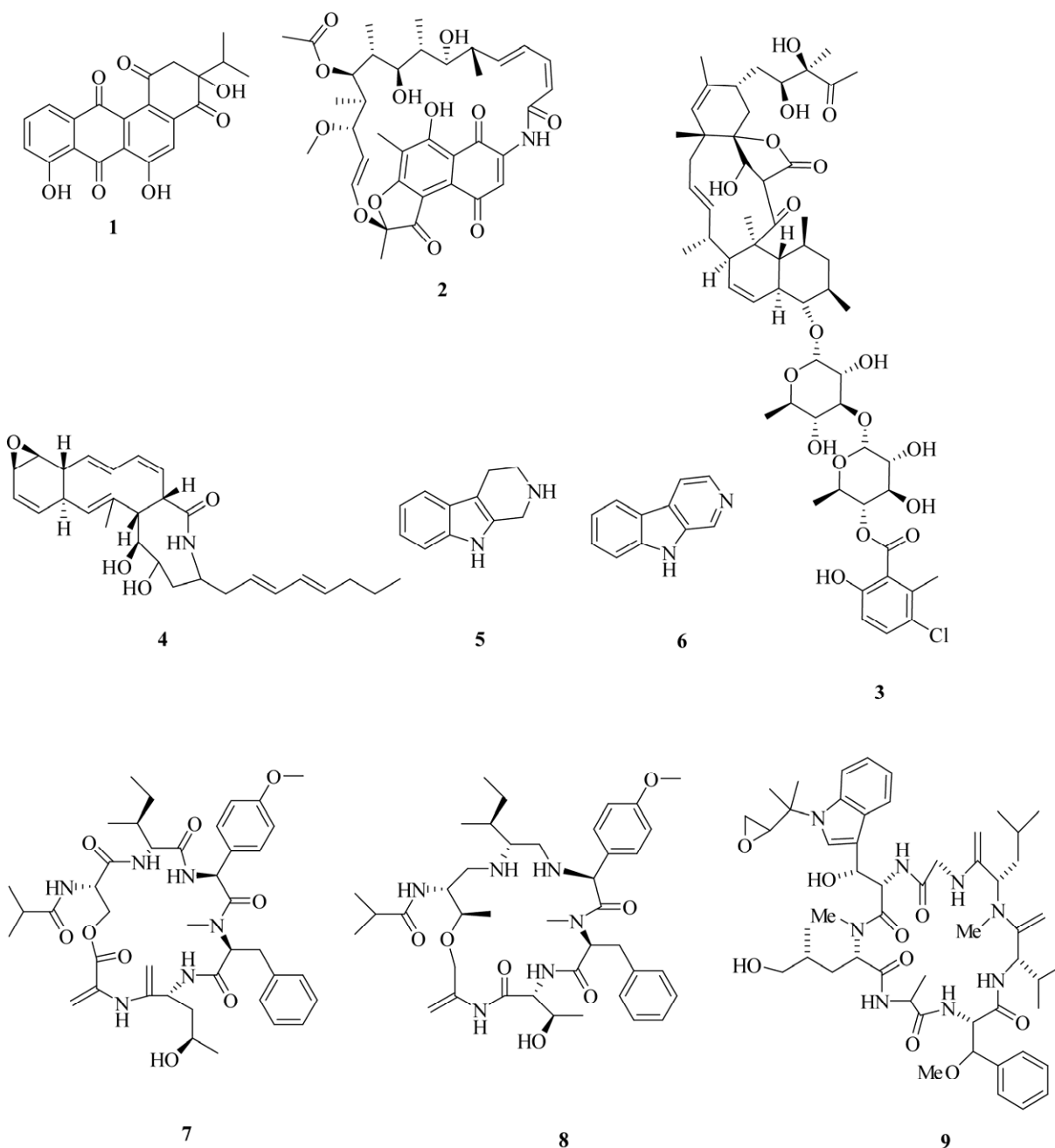


图 6 海洋放线菌来源的化合物

Figure 6 Bioactive compounds derived from marine actinomycetes.

环状骨架以及高度氧化的 A 环^[37]；从海洋放线菌 *Micromonospora carbonacea* LS276 中发现的 tetrocarcin Q, 其分子中含有一个特殊的糖基化修饰并表现出良好的抑菌活性^[38]；从海洋放线菌 *Pseudonocardia* sp. SCSIO 01299 中得到的 deoxyxyboquinone (**10**), 该化合物首次从天然来源中获取, 并对人癌细胞 SF-268、MCF-7 和 NCI-H460 表现出极高的抑制作用(IC_{50} 为 0.01–0.21 $\mu\text{mol/L}$)^[39]；从海洋放线菌 *Streptomyces* sp. ZZ446 中得到的一种二酮哌嗪糖苷化合物 maculosin-O- α -L-rhamnopyranoside (**11**), 该化合物的类似结构此前从未被报道过, 同时它对 MRSA、大肠杆菌(*Escherichia coli*)和白色念珠菌(*Candida albicans*)均具有较好的抑制作用^[40](图 7)。

从图 5 可以看到, 聚酮化合物是海洋放线菌天然产物中研究较多的类型, 因此本文对其进行展开叙述。聚酮化合物是天然产物的一个重要类型, 来源十分广泛, 分子结构多样, 许多聚酮化

合物具有显著的生物活性, 是临床药物的重要来源之一, 例如四环素、雷帕霉素、两性霉素 B、洛伐他汀、阿霉素等都在疾病治疗上发挥了重要作用^[6,41]。聚酮化合物由聚酮合酶(polyketide synthases, PKS)催化合成, PKS 是一类分子量巨大且由诸多模块(module)组成的多功能酶。其基本结构域包含用于底物选择的酰基转移酶结构域, 发挥中间体转移作用的酰基载体蛋白结构域, 催化底物进行克莱森缩合反应的酮合酶结构域, 以及进行产物脱离的硫酯酶结构域。此外, 有些 PKS 的模块中还包含 β -羟基的酮还原酶、 α,β -烯炔的脱水酶等功能域, 总得来说, 聚酮合酶通过催化多个短链的羧酸衍生单元发生连续的缩合反应从而合成 PKS, 整个过程与脂肪酸的生物合成较为类似^[42]。

根据聚酮合酶的结构和碳-碳(C-C)键合成方式的不同, 可将聚酮合酶分为 3 种类型^[42]。其中, I 型聚酮合酶是由多个线性排列的结构域

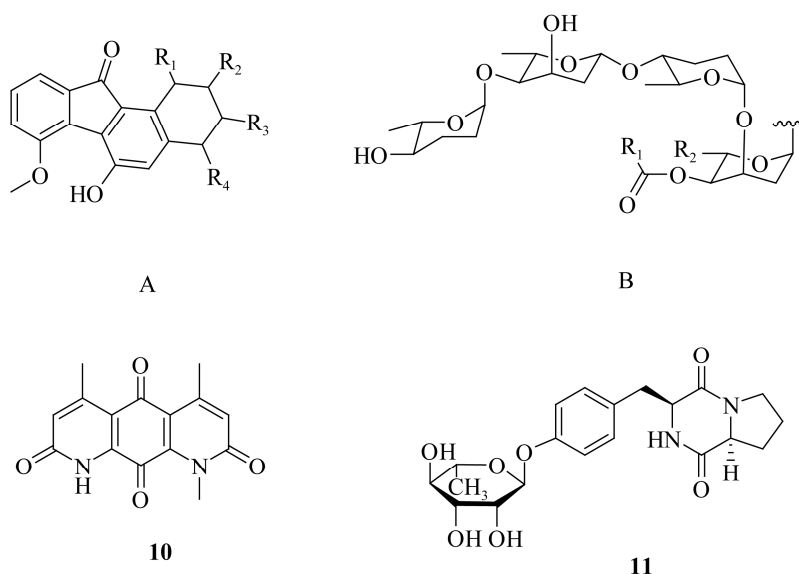


图 7 海洋放线菌来源的特殊结构化合物。 A: Fluostatins 的骨架结构。 B: Tetrocarcin Q 的糖基化修饰基团

Figure 7 Unique compounds derived from marine actinomycetes. A: Unique 6-5-6-6 ring skeleton of fluostatins. B: Unique glycosylation group of tetrocarcin Q.

所组成的大分子量酶, 主要存在于细菌和真菌中, 其 C-C 键由酮合成酶结构域(KS domain)以线性方式催化合成, 根据结构域是否被重复利用 I 型聚酮合酶可进一步分成迭代化 PKSs (iterative PKSs) 和模块化 PKSs (module PKSs)^[43-44]。阿维霉素^[45]和杀念霉素^[46]等均是 I 型聚酮合酶所合成。II 型聚酮合酶是由多个离散的单功能酶所组成的多酶复合物^[47], 通常存在于细菌中, 其 C-C 键的形成由特殊的酮基合成酶异源二聚体(KS α -KS β)通过迭代缩合方式合成, 主要负责芳香族聚酮化合物的合成, 表达产物有阿霉素^[48]、色霉素 A3^[49]等。III 型聚酮合酶主要存在植物和细菌中, 由一个同源二聚的酮基合成酶 KS 构成, 以迭代缩合方式合成简单的黄酮类化合物, 与其他聚酮合酶不同的是, 它是直接催化泛酰辅酶 A 发生克莱森缩合反应, 不需要利用 ACP^[50]。

2.5.3 生物信息学

随着人们对天然产物挖掘的深入, 传统的微生物天然产物挖掘策略已经无法满足需求。常规的微生物天然产物挖掘策略主要是依靠高效液相色谱、质谱等仪器对发酵液中的活性成分进行分离鉴定^[51]。但是这个策略有着很大的局限性: (1) 随着发现的活性天然产物种类的增加, 很容易分离出重复的已知化合物; (2) 很多微生物菌株目前尚不能在实验室条件下进行培养, 或者在常规培养条件下这些次级代谢产物合成基因簇处于沉默状态, 无法进行表达。

生物信息学是应用数学、信息学、统计学和计算机科学的方法研究生物学问题的学科^[52]。随着高通量测序技术的发展, 生物数据库积累了丰富的数据, 加之人们对于天然产物合成酶的结构、功能与基因间关系的研究越来越深入, 许多预测次级代谢物合成基因簇的平台被开发。例如, antiSMASH 可以分析微生物次级代谢物合

成基因簇并预测产物; PRISM 常用于天然产物基因组挖掘; NP.searcher 则是专门用于在基因组数据中预测 PKS、NRPS 和混合的 PKS/NRPS。通过这一方法, 人们可以基于某一放线菌基因组的测序数据或者环境宏基因组数据, 结合生物信息学分析软件, 快速挖掘放线菌中特殊代谢物生物合成基因簇, 然后结合化学合成的方法得到该化合物, 这样能极大地增加海洋放线菌天然化合物的挖掘速度^[53]。

3 结论

海洋放线菌生存环境特殊, 形成了独特的代谢系统, 其次级代谢产物的新颖性和多样性使其成为临床药物、污染物降解等领域重要的资源。虽然进入 21 世纪后对于海洋放线菌的研究得到了快速的发展, 但是受限于自然地理、科技等因素, 目前只有少数沿海国家对其展开了研究, 相较于其他领域的研究还存在很大差距。另外, 之前的研究大多集中于海洋放线菌新种的挖掘鉴定, 加上传统天然产物挖掘策略的局限, 使得海洋放线菌的利用度不高, 该领域仍有广阔的前景。未来对海洋放线菌的研究可以集中在以下几个方面: (1) 深入探索次级代谢产物生物合成基因簇与合成途径的机制, 探究其活性天然产物的分子结构、作用机制以及核心结构, 为药物开发和通过组合生物学等手段合成新结构的化合物提供支撑; (2) 加强国际合作, 进一步挖掘新菌种, 完善海洋放线菌基因组数据库; (3) 加强高通量测序、生物信息学等技术在海洋放线菌资源开发上的运用, 基于生物信息学的天然产物挖掘已经成为潮流, 建议我国研究人员在生物合成基因簇识别算法上投入更多的精力, 缩小与欧美等国的差距, 从而更加全面、高效地挖掘活性天然产物, 提升海洋放线菌的开发利用能力。

REFERENCES

- [1] LEE HS, JEONG GS. Salinosporamide A, a marine-derived proteasome inhibitor, inhibits T cell activation through regulating proliferation and the cell cycle[J]. *Molecules* (Basel, Switzerland), 2020, 25(21): 5031.
- [2] XIONG ZX, CAO XH, WEN QY, CHEN ZT, CHENG ZX, HUANG XY, ZHANG YX, LONG CN, ZHANG Y, HUANG ZW. An overview of the bioactivity of monacolin K/lovastatin[J]. *Food and Chemical Toxicology: an International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 2019, 131: 110585.
- [3] ARRIOLA APELO SI, LAMMING DW. Rapamycin: an InhibiTOR of aging emerges from the soil of Easter Island[J]. *The Journals of Gerontology: Series A*, 2016, 71(7): 841-849.
- [4] 崔佳佳, 张雪洪. 微生物源农用抗生素的研发与高产策略[J]. *生物工程学报*, 2021, 37(3): 1032-1041.
- CUI JJ, ZHANG XH. Development and high yield strategies of microbial-derived antibiotics in agriculture[J]. *Chinese Journal of Biotechnology*, 2021, 37(3): 1032-1041 (in Chinese).
- [5] HAMDAN AM, ABD-EL-MAGEED H, GHANEM N. Biological treatment of hazardous heavy metals by *Streptomyces rochei* ANH for sustainable water management in agriculture[J]. *Scientific Reports*, 2021, 11: 9314.
- [6] LI JWH, VEDERAS JC. Drug discovery and natural products: end of an era or an endless frontier?[J]. *Science*, 2009, 325(5937): 161-165.
- [7] NATHAN J, KANNAN RR. Antiangiogenic molecules from marine actinomycetes and the importance of using zebrafish model in cancer research[J]. *Heliyon*, 2020, 6(12): e05662.
- [8] WANG C, LU YY, CAO SG. Antimicrobial compounds from marine actinomycetes[J]. *Archives of Pharmacal Research*, 2020, 43(7): 677-704.
- [9] BISTER B, BISCHOFF D, STRÖBELE M, RIEDLINGER J, REICKE A, WOLTER F, BULL AT, ZÄHNER H, FIEDLER HP, SÜSSMUTH RD. Abyssomicin C-A polycyclic antibiotic from a marine *Verrucosipora* strain as an inhibitor of the p-aminobenzoic acid/tetrahydrofolate biosynthesis pathway[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2004, 43(19): 2574-2576.
- [10] 邱均平, 段宇锋, 陈敬全, 宋恩梅, 嵇丽. 我国文献计量学发展的回顾与展望[J]. *科学学研究*, 2003, 21(2): 143-148.
- QIU JP, DUAN YF, CHEN JQ, SONG EM, JI L. The retrospect and prospect on bibliometrics in China[J]. *Studies in Science of Science*, 2003, 21(2): 143-148 (in Chinese).
- [11] KE LX, LU CC, SHEN R, LU TT, MA B, HUA YP. Knowledge mapping of drug-induced liver injury: a scientometric investigation (2010–2019)[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2020, 11: 842.
- [12] SUN W, ZHANG FL, HE LM, KARTHIK L, LI ZY. Actinomycetes from the South China Sea sponges: isolation, diversity, and potential for aromatic polyketides discovery[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2015, 6: 1048.
- [13] XI LJ, RUAN JS, HUANG Y. Diversity and biosynthetic potential of culturable actinomycetes associated with marine sponges in the China Seas[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2012, 13(5): 5917-5932.
- [14] WU ZC, LI SM, LI J, CHEN YC, SAURAV K, ZHANG QB, ZHANG HB, ZHANG WJ, ZHANG WM, ZHANG S, ZHANG CS. Antibacterial and cytotoxic new napyradiomycins from the marine-derived *Streptomyces* sp. SCSIO 10428[J]. *Marine Drugs*, 2013, 11(6): 2113-2125.
- [15] TENEBRO CP, TRONO DJVL, ALIKO P BALIDA L, BAYOG LKA, BRUNA JR, SABIDO EM, CASPE DPC, de LOS SANTOS ELC, SALUDES JP, DALISAY DS. Synergy between genome mining, metabolomics, and bioinformatics uncovers antibacterial chlorinated carbazole alkaloids and their biosynthetic gene cluster from *Streptomyces tubbatahanensis* sp. nov., a novel actinomycete isolated from Sulu sea, Philippines[J]. *Microbiology Spectrum*, 2023, 11(2): e0366122.
- [16] PRIETO-DAVÓ A, FENICAL W, JENSEN PR. Comparative actinomycete diversity in marine sediments[J]. *Aquatic Microbial Ecology*, 2008, 52: 1-11.
- [17] JENSEN PR, GONTANG E, MAFNAS C, MINCER TJ, FENICAL W. Culturable marine actinomycete diversity from tropical Pacific Ocean sediments[J]. *Environmental Microbiology*, 2005, 7(7): 1039-1048.
- [18] JENSEN PR, WILLIAMS PG, OH DC, ZEIGLER L, FENICAL W. Species-specific secondary metabolite production in marine actinomycetes of the genus *Salinispora*[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2007, 73(4): 1146-1152.
- [19] BUCHANAN GO, WILLIAMS PG, FELING RH, KAUFFMAN CA, JENSEN PR, FENICAL W.

- Sporolides A and B: structurally unprecedented halogenated macrolides from the marine actinomycete *Salinispora tropica*[J]. *Organic Letters*, 2005, 7(13): 2731-2734.
- [20] BOONLARPPRADAB C, KAUFFMAN CA, JENSEN PR, FENICAL W. Marineosins A and B, cytotoxic spiroaminals from a marine-derived actinomycete[J]. *Organic Letters*, 2008, 10(24): 5505-5508.
- [21] HUA ZS, WANG YL, EVANS PN, QU YN, GOH KM, RAO YZ, QI YL, LI YX, HUANG MJ, JIAO JY, CHEN YT, MAO YP, SHU WS, HOZZEIN W, HEDLUND BP, TYSON GW, ZHANG T, LI WJ. Insights into the ecological roles and evolution of methyl-coenzyme M reductase-containing hot spring Archaea[J]. *Nature Communications*, 2019, 10: 4574.
- [22] CHEN YG, WANG YX, ZHANG YQ, TANG SK, LIU ZX, XIAO HD, XU LH, CUI XL, LI WJ. *Nocardiopsis litoralis* sp. nov., a halophilic marine actinomycete isolated from a sea anemone[J]. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 2009, 59(11): 2708-2713.
- [23] TIAN XP, TANG SK, DONG JD, ZHANG YQ, XU LH, ZHANG S, LI WJ. *Marinactinospora thermotolerans* Gen. nov., sp. nov., a marine actinomycete isolated from a sediment in the northern South China Sea[J]. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 2009, 59(5): 948-952.
- [24] SALAM N, JIAO JY, ZHANG XT, LI WJ. Update on the classification of higher ranks in the phylum *Actinobacteria*[J]. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 2020, 70(2): 1331-1355.
- [25] MOORE BS, KALAITZIS JA, XIANG LK. Exploiting marine actinomycete biosynthetic pathways for drug discovery[J]. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 2005, 87(1): 49-57.
- [26] UDWARY DW, ZEIGLER L, ASOLKAR RN, SINGAN V, LAPIDUS A, FENICAL W, JENSEN PR, MOORE BS. Genome sequencing reveals complex secondary metabolome in the marine actinomycete *Salinispora tropica*[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2007, 104(25): 10376-10381.
- [27] RAJA SSS, YOUNIS EM, FREDIMOSSES M. Isolation and molecular characterization of novel *Streptomyces* sp. ACT2 from marine mangrove sediments with antidermatophytic potentials[J]. *Journal of King Saud University - Science*, 2020, 32(3): 1902-1909.
- [28] 肖珂, 周双清, 许云, 吴文嫿, 夏薇, 张荣萍, 黄东益, 黄小龙. 海绵共附生放线菌的分离鉴定与抑菌活性分析[J]. *热带生物学报*, 2020, 11(2): 156-162.
- XIAO K, ZHOU SQ, XU Y, WU WQ, XIA W, ZHANG RP, HUANG DY, HUANG XL. Isolation, identification and antibacterial activity of actinomycetes associated with marine sponge[J]. *Journal of Tropical Biology*, 2020, 11(2): 156-162 (in Chinese).
- [29] XU DB, NEPAL KK, CHEN J, HARMODY D, ZHU HN, MCCARTHY PJ, WRIGHT AE, WANG GJ. Nocardiopeptidins A-C: New angucyclines with anti-MRSA activity isolated from a marine sponge-derived *Nocardiopsis* sp. HB-J378[J]. *Synthetic and Systems Biotechnology*, 2018, 3(4): 246-251.
- [30] ZHOU Q, LUO GC, ZHANG HZ, TANG GL. Discovery of 16-demethylrifamycins by removing the predominant polyketide biosynthesis pathway in *Micromonospora* sp. strain TP-A0468[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2019, 85(4): e02597-18.
- [31] OCHOA JL, SANCHEZ LM, KOO BM, DOHERTY JS, RAJENDRAM M, HUANG KC, GROSS CA, LININGTON RG. Marine mammal microbiota yields novel antibiotic with potent activity against *Clostridium difficile*[J]. *ACS Infectious Diseases*, 2018, 4(1): 59-67.
- [32] CHEN H, CAI KZ, YAO RS. A new macrolactam derivative from the marine actinomycete HF-11225[J]. *The Journal of Antibiotics*, 2018, 71(4): 477-479.
- [33] HOA TTT, van NAM V, HUONG DTM, DAO PT, PHUONG NN, MINH LTH, QUYEN VT, ANH NM, MURPHY BT, LY HTM, van CUONG P. Flavonoids and alkaloids from marine-derived actinomycete *Streptomyces* sp. C011[J]. *Vietnam Journal of Chemistry*, 2020, 58(5): 610-614.
- [34] CHEN SQ, ZHANG QB, ZHANG XY, JIANG XD, ZHANG HB, ZHU YG, ZHANG CS, ZHANG LP. A new xanthostatin analogue from the marine sponge-associated actinomycete *Streptomyces* sp. SCSIO 40064[J]. *Natural Product Research*, 2022, 36(14): 3529-3537.
- [35] JIANG L, HUANG P, REN B, SONG ZJ, ZHU GL, HE WN, ZHANG JY, OYELEYE A, DAI HQ, ZHANG LX, LIU XT. Antibacterial polyene-polyol macrolides and cyclic peptides from the marine-derived *Streptomyces* sp. MS110128[J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2021, 105(12): 4975-4986.
- [36] RENNER MK, SHEN YC, CHENG XC, JENSEN PR, FRANKMOELLE W, KAUFFMAN CA, FENICAL W, LOBKOVSKY E, CLARDY J. Cyclomarins A-C, new anti-inflammatory cyclic peptides produced by a marine

- bacterium (*Streptomyces* sp.)[J]. Journal of the American Chemical Society, 1999, 121(49): 11273-11276.
- [37] JIN J, YANG XY, LIU T, XIAO H, WANG GY, ZHOU MJ, LIU FW, ZHANG YT, LIU D, CHEN MH, CHENG W, YANG DH, MA M. Fluostatins M-Q featuring a 6-5-6-6 ring skeleton and high oxidized A-rings from marine *Streptomyces* sp. PKU-MA00045[J]. Marine Drugs, 2018, 16(3): 87.
- [38] GONG T, ZHEN X, LI XL, CHEN JJ, CHEN TJ, YANG JL, ZHU P. Tetrocarcin Q, a new spirotetronate with a unique glycosyl group from a marine-derived actinomycete *Micromonospora carbonacea* LS276[J]. Marine Drugs, 2018, 16(2): 74.
- [39] LI SM, TIAN XP, NIU SW, ZHANG WJ, CHEN YC, ZHANG HB, YANG XW, ZHANG WM, LI WJ, ZHANG S, JU JH, ZHANG CS. Pseudonocardians A-C, new diazaanthraquinone derivatives from a deep-sea actinomycete *Pseudonocardia* sp. SCSIO 01299[J]. Marine Drugs, 2011, 9(8): 1428-1439.
- [40] CHEN SL, ZHANG D, CHEN MX, ZHANG ZZ, LIAN XY. A rare diketopiperazine glycoside from marine-sourced *Streptomyces* sp. ZZ446[J]. Natural Product Research, 2020, 34(7): 1046-1050.
- [41] HERTWECK C. The biosynthetic logic of polyketide diversity[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2009, 48(26): 4688-4716.
- [42] ZHANG LH, HASHIMOTO T, QIN B, HASHIMOTO J, KOZONE I, KAWAHARA T, OKADA M, AWAKAWA T, ITO T, ASAKAWA Y, UEKI M, TAKAHASHI S, OSADA H, WAKIMOTO T, IKEDA H, SHIN-YA K, ABE I. Characterization of giant modular PKSs provides insight into genetic mechanism for structural diversification of aminopolyol polyketides[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2017, 56(7): 1740-1745.
- [43] SHELEST E, HEIMERL N, FICHTNER M, SASSO S. Multimodular type I polyketide synthases in algae evolve by module duplications and displacement of AT domains in trans[J]. BMC Genomics, 2015, 16(1): 1-15.
- [44] RUAN XA, STASSI D, LAX SA, KATZ L. A second type-I PKS gene cluster isolated from *Streptomyces hygroscopicus* ATCC 29253, a rapamycin-producing strain[J]. Gene, 1997, 203(1): 1-9.
- [45] IKEDA H, OMURA S. Control of avermectin biosynthesis in *Streptomyces avermitilis* for the selective production of a useful component[J]. The Journal of Antibiotics (Tokyo), 1995, 48(7): 549-562.
- [46] GIL JA, CAMPELO-DIEZ AB. Candicidin biosynthesis in *Streptomyces griseus*[J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 2003, 60(6): 633-642.
- [47] CHEN A, RE RN, BURKART MD. Type II fatty acid and polyketide synthases: deciphering protein-protein and protein-substrate interactions[J]. Natural Product Reports, 2018, 35(10): 1029-1045.
- [48] LOMOVSKAYA N, OTTEN SL, DOI-KATAYAMA Y, FONSTEIN L, LIU XC, TAKATSU T, INVENTI-SOLARI A, FILIPPINI S, TORTI F, COLOMBO AL, HUTCHINSON CR. Doxorubicin overproduction in *Streptomyces peuceitius*: cloning and characterization of the *dnrU* ketoreductase and *dnrV* genes and the *doxA* cytochrome P-450 hydroxylase gene[J]. Journal of Bacteriology, 1999, 181(1): 305-318.
- [49] MENÉNDEZ N, NUR-E-ALAM M, BRAÑA AF, ROHR J, SALAS JA, MÉNDEZ C. Biosynthesis of the antitumor chromomycin A3 in *Streptomyces griseus*: analysis of the gene cluster and rational design of novel chromomycin analogs[J]. Chemistry & Biology, 2004, 11(1): 21-32.
- [50] SHIMIZU Y, OGATA H, GOTO S. Type III polyketide synthases: functional classification and phylogenomics[J]. ChemBioChem, 2017, 18(1): 50-65.
- [51] SHAALA LA, YOUSSEF DTA, ALZUGHAI BI TA, ELHADY SS. Antimicrobial chlorinated 3-phenylpropanoic acid derivatives from the red sea marine actinomycete *Streptomyces coelicolor* LY001[J]. Marine Drugs, 2020, 18(9): 450.
- [52] 陈铭. 大数据时代的整合生物信息学[J]. 生物信息学, 2022, 20(2): 75-83.
- CHEN M. Integrative bioinformatics in the big data era[J]. Chinese Journal of Bioinformatics, 2022, 20(2): 75-83 (in Chinese).
- [53] MAHAPATRA GP, RAMAN S, NAYAK S, GOUDA S, DAS G, PATRA JK. Metagenomics approaches in discovery and development of new bioactive compounds from marine actinomycetes[J]. Current Microbiology, 2020, 77(4): 645-656.