

## 蓝色化合物榴菌素及其类似物的研究现状

郑胜蓝<sup>1</sup>, 李宗显<sup>2</sup>, 朱运平<sup>1,2\*</sup>

(<sup>1</sup>北京工商大学 北京市食品添加剂工程技术研究中心 北京 100048

<sup>2</sup>北京工商大学食品与健康学院 北京 100048)

**摘要** 化合物榴菌素作为苯并异色烷醌类化合物(BIQ)中的一员,具有抑菌、抗肿瘤、抗生物膜形成等生物活性。该化合物在碱性条件下呈现亮蓝色,在功能性色素领域有潜在应用价值。因榴菌素及其类似物的生物活性及药用价值不断被挖掘,故研究者持续保持对榴菌素及其类似物的研究热度。本文从榴菌素的基本特性、榴菌素的来源、榴菌素的生物合成、榴菌素及其类似物的生物活性等方面进行综述,为榴菌素及其类似物的研究及应用提供支撑。

**关键词** 榴菌素; 榴菌素类似物; 生物合成; 生物活性; 研究现状

**文章编号** 1009-7848(2022)05-0399-13 **DOI:** 10.16429/j.1009-7848.2022.05.041

榴菌素(Granaticin, GRA),属于苯并异色烷醌类化合物(Benzoisochromanequinones, BIQ)。BIQ类化合物是研究聚酮合酶、抗生素生产、次级代谢以及调控的模式化合物,生物合成研究的代表性化合物放线紫红素(Actinorhodin, ACT)以及美达霉素(Medermycin, MED)<sup>[1]</sup>等都是其家族成员,因这类化合物通常具有抗菌、抗肿瘤等生理活性,故具有非常高的研究价值。作为BIQ家族的一员,榴菌素及其类似物亦具有优异的抗菌、抗肿瘤、抗病原微生物的功能,且该类化合物在碱性条件下呈现亮蓝色,在功能性色素的领域亦有潜在应用价值。这些独特的功能使榴菌素受到研究者的关注。

### 1 榴菌素的基本特性

榴菌素的分子式为C<sub>22</sub>H<sub>10</sub>O<sub>10</sub>,分子质量为444.42 u,标准大气压下,其沸点为748.3℃,闪点为266.8℃,熔点为223~225℃,结晶时为深红色晶体;榴菌素在极性溶剂(如水、甲醇、乙醇、乙腈、乙酸乙酯、DMSO等)中溶解性较好,在水中的溶解度会随着pH值的增大而增大,不溶于石油醚、氯仿等非极性溶剂。在酸性条件下呈红色,在碱性条件下呈紫蓝色<sup>[2]</sup>。

榴菌素的化学结构于1968年确定,属于芳香聚酮中的苯并异色烷醌类化合物<sup>[3-4]</sup>,具BIQ的母核结构,由BIQ碳骨架和一个糖基附着组成,BIQ碳骨架含有并联的两个芳香环和一个带有手性中心的吡喃环,在吡喃环的立体化学结构与放线紫红素正好相反,其糖基的附着方式也十分特殊。以榴菌素为基础,有多种榴菌素类似物,如榴菌素B(Graticin B),二氢榴菌素(Didhydrogranaticin),二氢榴菌素B(Dihydrogranaticin B)等(图1)。

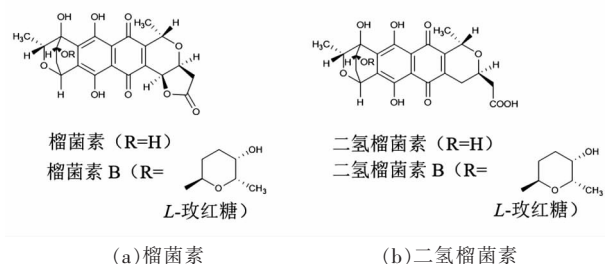


图1 榴菌素及其类似物结构

Fig.1 Structure of granaticin and its analogs

BIQ类抗生素中的典型化合物除了放线紫红素<sup>[5]</sup>和美达霉素<sup>[6]</sup>,还包括富伦菌素(Frenolicin)<sup>[7]</sup>,灰色菌素(Griseusin)<sup>[8]</sup>,卡拉芬净(Kalafungin)<sup>[9]</sup>和七尾霉素(Nanaomycin)<sup>[10]</sup>等。该类化合物具有共同的三环母核结构,即萘并[2,3-c]吡喃-5,10-二酮的三环系统,也是BIQ的发色基团。在二氢吡喃基团上γ-内酯环的融合与打开,顺反手性以及萘环

收稿日期: 2021-05-05

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(31771960)

作者简介: 郑胜蓝(1995—),女,硕士生

通信作者: 朱运平 E-mail: zhuyunp@th.btbu.edu.cn

上侧链基团的连接附着造就了 BIQ 化合物的结构特异性。而榴菌素在 C-9 和 C-10 上附着的糖基以及附着方式引起了许多人的研究兴趣(图 2)。

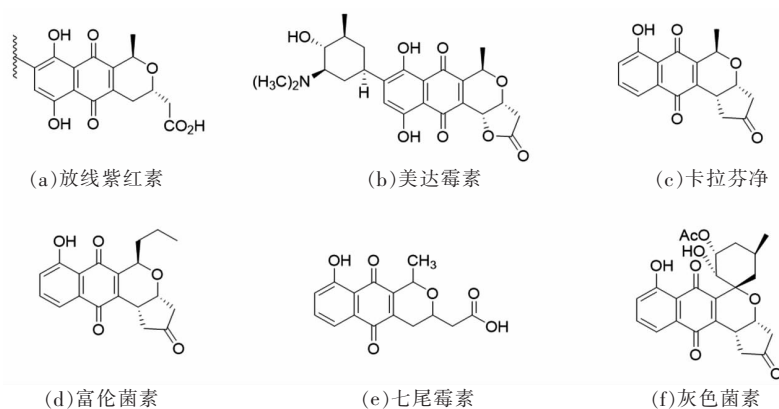


图 2 几个代表性的 BIQ 家族化合物结构

Fig.2 Structures of several representative BIQ antibiotics

## 2 榴菌素的来源

榴菌素的来源主要有化学合成及生物合成两种途径。化学合成主要是依据化学降解和 X 射线晶体衍生物学解析的结构进行设计合成。目前有两种完整的合成路线:一种是 1983 年 Yoshii 所建立的以四氢萘酮为原料的合成路线<sup>[11]</sup>。四氢萘酮作为底物,经 20 步的连续反应合成得到榴菌素。在这一路线中,主要通过先合成氰基邻苯二甲酸酯和迈克尔受体两种前体物质,再合成榴菌素,其关键步骤是 Kraus 在合成卡拉芬净过程中曾采用烯丙基醇的分子内钨催化的烷氧基羰基化。另一合成路线是由 Ruben 于 2012 年建立<sup>[12-13]</sup>的以溴四氢萘酮为原料,先合成 CD 环形成的溴化物和包含 AB 环的酸酐,再实现榴菌素的合成。这一路线中,其关键步骤为 Masquelin 在合成富伦菌素 B (Frenolicin B) 的过程中曾采用的氧杂-Pictet-Spengler 反应。由于化学合成的条件复杂,衍生物较多,产量低,致使其在榴菌素的制备中鲜有关注。

相比化学合成法,生物合成具有环境友好、合成效率高、成本较低等优势。生物合成主要是在产榴菌素及其类似物的微生物次级代谢产物中分离得到。1957 年 Corbaz 等<sup>[14]</sup>在橄榄色链霉菌中首次分离发现了榴菌素及其类似物榴菌素 B,随后人们分别在紫红链霉菌(*S. violaceoruber*)<sup>[15]</sup>、嗜热的紫链霉菌(*S. thermoviolaceus* subsp. *pingens*)<sup>[16]</sup>、

玫瑰球孢链霉菌(*S. globispororoseus* var. *granaticus*)<sup>[17]</sup>、砖红色链霉菌(*S. lateritius*)<sup>[18]</sup>、石蕊链霉菌(*S. litmogenes*)<sup>[19]</sup>、粤蓝链霉菌(*S. vietnamensis*)<sup>[20]</sup>和小链霉菌(*S. parvus*)<sup>[21]</sup>中相继发现和分离榴菌素及其类似物。由于榴菌素这样的天然产物,代谢途径复杂,产物种类及产量难以控制,目前尚未有采用生物法工业化制备榴菌素及其类似物的方法。因此,为了提高生物合成的效率,降低合成成本,探明榴菌素生物合成的途径和机制是研究者们关注的重点。

## 3 榴菌素的生物合成研究进展

### 3.1 榴菌素生物合成基因簇的研究

榴菌素是通过二型聚酮合酶途径(Polyketide synthase II, PKS II)合成的。为了更加清楚地了解榴菌素生物合成的机制,人们对榴菌素合成的基因簇开展了研究。Sherman 等<sup>[22]</sup>于 1989 年首先对榴菌素生物合成基因簇上的一段 6.5 kb 的片段进行了克隆测序,其中包含 II 型 PKS 途径中的 6 个核心合成基因,即 *orf1~orf6*。Bechthold 等<sup>[23]</sup>于 1995 年用黏粒载体构建了紫红链霉菌 Tü22 的基因组文库,筛选获得一个包含榴菌素生物合成基因簇在内的 50 kb 大小的片段,对距离核心合成基因较远的 7.3 kb 左右的片段进行了测序,鉴定了包括 dTDP-葡萄糖-4,6-脱水酶基因在内的 5 个与糖基合成的相关基因。在此研究基础上,1998

年, Ichinose 等<sup>[24]</sup>测序并异源表达了榴菌素的完整基因簇, 获得了榴菌素, 最终确定了榴菌素生物合成基因簇的完整序列。2010 年 Deng 等<sup>[25]</sup>首次在榴菌素产生菌(粤蓝链霉菌)上建立有效的遗传转化体系。

榴菌素的生物合成基因簇(*gra*)包含了 37 个开放阅读框(Open reading frame, ORF), 其中 33 个 ORF(*orf8~orf33*)构成了榴菌素的完整基因簇, 而其侧翼基因(*orf7, orf35, orf6*)在不同菌株中会有不同程度的插入、缺失或者编码移位<sup>[2]</sup>。榴菌素基因簇中有 15 个基因与放线紫红素生物合成基因

同源, 有 17 个基因与美达霉素生物合成基因同源, 相较于放线紫红素, 榴菌素和美达霉素的基因簇中还多了与糖基合成相关的基因(图 3)。榴菌素的基因簇中包含最小 PKS(minimal PKS)基因, 酮基合成酶基因(KS)、链长合成因子基因(CLF)、酰基载体蛋白基因(ACP), 还有芳香化酶基因(ARO)、酮基还原酶基因(KR)、环化酶基因(CYC), 10 个左右相关的糖基合成基因和修饰的基因, 如 dTDP-1-葡萄糖合成酶, dTDP-葡萄糖-4, 6-脱水酶、3-酮还原酶、糖基转移酶基因等, 以及一些尚未探明功能的未知基因(表 1)。

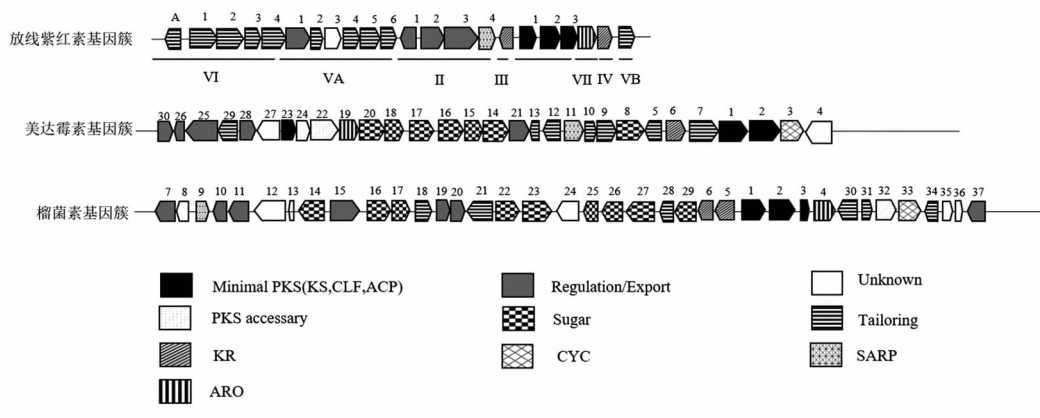


图 3 放线紫红素、美达霉素和榴菌素的生物合成基因簇

Fig.3 The biosynthesis gene cluster of actinorhodin, medermycin and granaticin

表 1 榴菌素生物合成基因及其推定功能

Table 1 Biosynthesis genes of granaticin and its deduced functions

基因	基因名称	功能类别	推定的功能
<i>orf7</i>		调节子(Regulator)	与蛋白激酶 A(Protein kinase A, PKA)基因同源, 丝氨酸苏氨酸蛋白激酶(Serine-threonine protein kinase)
<i>orf8</i>		未知	
<i>orf9</i>	<i>actII-4</i>	调节子	转录调节因子(SARP 家族)
<i>orf10</i>	<i>degU</i>	调节子	DNA 结合反应调节因子(DNA-binding response regulator)
<i>orf11</i>	<i>degS</i>	调节子	组氨酸激酶(Histidine kinase)
<i>orf12</i>		未知	
<i>orf13</i>		未知	
<i>orf14</i>	<i>dnrS</i>	糖基合成(Sugar)	糖基转移酶(Glycosyl transferase, GT)
<i>orf15</i>	<i>actII-2</i>	转运(Export)	MFS 转运蛋白(MFS transporter)
<i>orf16</i>	<i>strD</i>	糖基合成	dTDP-葡萄糖合酶(dTDP-Glucose-synthase)
<i>orf17</i>	<i>strE</i>	糖基合成	dTDP-葡萄糖 4, 6-脱水酶(dTDP-Glucose 4, 6-dehydratase)
<i>orf18</i>	<i>act VI-3</i>	修饰(Tailoring)	
<i>orf19</i>		调节子?	二硫键形成蛋白?(Putative disulphide bond-forming protein)
<i>orf20</i>	<i>soxR</i>	调节子	转录激活因子(Putative transcriptional activator)

(续表 1)

基因	基因名称	功能类别	推定的功能
<i>orf21</i>	<i>actVA-5</i>	修饰	羟化酶(Hydroxylase)
<i>orf22</i>	<i>dnmV</i>	糖基合成	未知
<i>orf23</i>	<i>rfbH</i>	糖基合成	脂多糖生物合成蛋白质(Lipopolysaccharide biosynthesis protein, RfbH)
<i>orf24</i>		未知	
<i>orf25</i>	<i>tylCV II</i>	糖基合成	dTDP-4-脱氢鼠李糖 3,5-异构酶 (dTDP-4-Dehydrorhamnose 3,5-epimerase)
<i>orf26</i>	<i>spnN</i>	糖基合成	氧化还原酶(Oxidoreductase)
<i>orf27</i>	<i>evaA</i>	糖基合成	NDP-己糖 2,3-脱水酶 (NDP-Hexose 2,3-dehydratase)
<i>orf28</i>	<i>actVA-3</i>	修饰?	
<i>orf29</i>	<i>Imby</i>	糖基合成	FMN 依赖单氧酶(Putative FMN-dependent monooxygenase)
<i>orf6</i>	<i>act III</i>	PKS	酮还原酶(Ketoreductase)
<i>orf5</i>	<i>act III</i>	PKS	酮酰还原酶(ketoacyl reductase)
<i>orf1</i>	<i>act I -1</i>	PKS	链长合成因子(Chain length factor)
<i>orf2</i>	<i>act I 2-2</i>	PKS	$\beta$ -酮乙酰合酶(beta-Ketoacyl synthase)
<i>orf3</i>	<i>act I 3-3</i>	PKS	酰基载体蛋白(Acyl carrier protein, ACP)
<i>orf4</i>	<i>act VII</i>	PKS	芳香化酶(First ring aromatization, ARO)
<i>orf30</i>	<i>actVA-3</i>	修饰	
<i>orf31</i>	<i>act VI-A</i>	修饰	<i>gra-orf31</i>
<i>orf32</i>	<i>Med-24</i>	转运	磷酸泛酰巯基乙胺基转移酶(Phosphopantetheinyl transferase)
<i>orf33</i>	<i>actIV</i>	修饰	环化酶(Cyclase)
<i>orf34</i>	<i>actVB</i>	修饰	NADH 氧化还原酶(FMN:NADH oxidoreductase)
<i>orf35</i>		转运?	MFS 转运蛋白(MFS transporter)
<i>orf36</i>		未知	
<i>orf37</i>	<i>nshA</i>	调节子	

注：“?”表示基因功能尚未完全确定。

随着基因克隆表达、敲除技术的发展, 榴菌素中许多未知基因的功能逐渐被探明。Ichinose 等<sup>[26]</sup>在美达霉素基因簇进行研究时, 发现 *med-orf24* 负责转录和翻译一种磷酸泛酰巯基乙胺基转移酶, 而 *med-orf24* 与 *gra-orf32* 具有一定的同源性, 其产生的蛋白与 *med-orf24* 转录翻译的产物具有 38% 的相似性, 因此认为 *gra-orf32* 的蛋白酶产物属于该家族; 邓名荣<sup>[2]</sup>对 *orf20* 基因进行体内敲除与体外重组表达, 发现 *orf20* 虽具备过氧化物应答(SoxR)的作用, 但在榴菌素生产过程中并不参与抗氧化胁迫, 而是对 *orf15* 的转录表达进行调控, 从而控制榴菌素的产量, 对榴菌素的产生具有负调控作用; Taguchi 等<sup>[27]</sup>发现负责编码一种双组份的单加氧酶系统 FMOs 的同源基因 *actVA-orf5* 和 *gra-orf21* 是双功能的, 既负责中心环的 C-6 处形成对醌, 也负责在侧环处形成 C-8 羟基。邓名荣等<sup>[28]</sup>

还发现 *orf10/orf11* 与枯草芽孢杆菌中的多效性双组份系统 (TCS) *degU/degS* 具有较高的同源性, 进一步研究发现 *orf10/orf11* 可能通过接收上游信号而激活途径特异性转录激活基因 *orf9* 的转录, 进一步激活榴菌素生活合成基因的表达。Liu 等<sup>[29]</sup>发现与 *gra-orf31*、*ActVI-ORF* 同源的 *med-orf10* 在合成美达霉素时进行蛋白表达, 虽然前期研究已知 *ActVI-ORF* 的敲除会导致放线紫红素的产量的降低, 但其具体作用机制以及是否参与生物合成尚不明确, 因此 *med-orf10* 的表达证实了该基因在美达霉素合成时起到了调控作用。

生物科技的发展为基因组的解析提供了技术手段和高效方法。人们开始通过基因组学的解析对榴菌素进行研究, 除紫红链霉菌(AJ011500)外, 粤蓝链霉菌(GU233672)、玫瑰球孢链霉菌<sup>[30]</sup>(LZRD00000000)以及本实验室先前所发现的黄



草乌链霉菌(CP040244)的全基因组序列都陆续被测序以及解析。通过对不同菌株的榴菌素生物合成基因簇进行分析对比,发现 3 株菌株的榴菌素基因簇序列高度相似,生物合成基因(*orf8-orf33*)排序一致,相邻基因的重叠编码方式高度保守。与紫红链霉菌相比,粤蓝链霉菌和黄草乌链霉菌均

存在侧翼基因缺失或者插入,粤蓝链霉菌在 *orf35* 处存在大片段基因的缺失,且出现基因移位<sup>[31]</sup>,而黄草乌链霉菌在 *orf7*、*orf8* 存在基因缺失,在 *orf35* 处有大片段插入,正是这些基因片段的插入与缺失使得基因簇同源性存在差异。

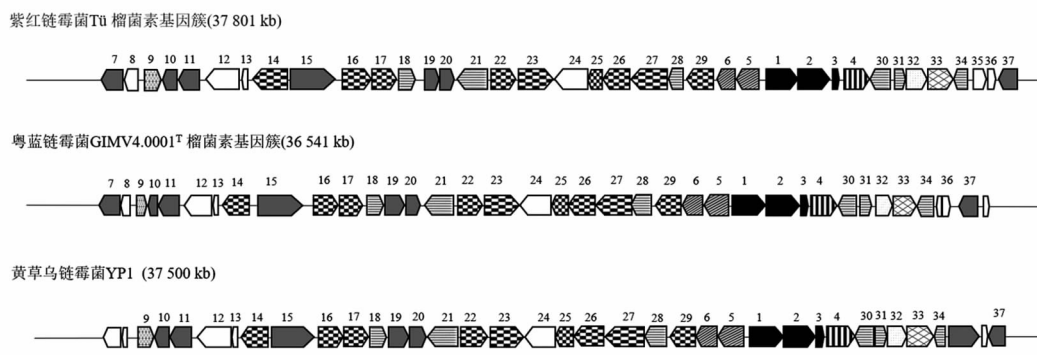


图 4 已测序的榴菌素基因簇对比

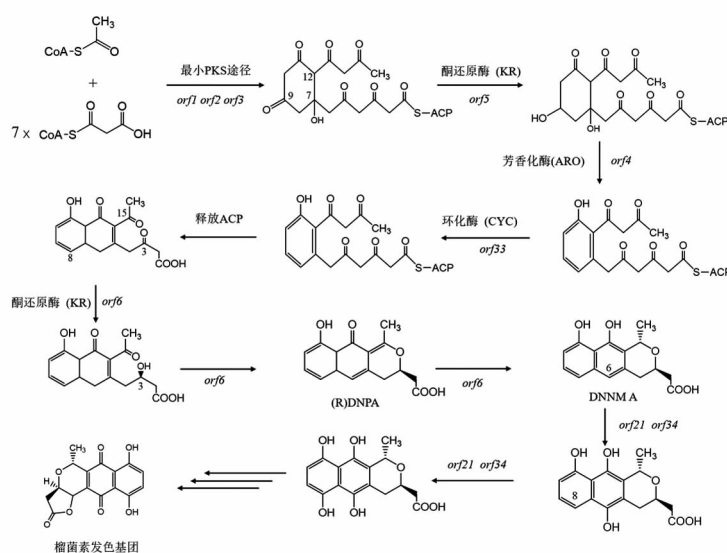
Fig.4 The comparison of sequenced granaticin gene clusters

### 3.2 榴菌素的生物合成机理研究

3.2.1 榴菌素发色基团的合成 榴菌素发色基团,即 BIQ 发色基团的合成途径是 II 型聚酮合酶途径,参与该途径主要的催化酶为 KS(*orf1*)、CLF(*orf2*)、ACP(*orf3*),即最小迭代酶(Minimal PKS),他们以乙酰 CoA 为起始单元,丙酰 CoA 为延伸单元,经过 7 轮脱羧反应,形成聚酮长链,(CLF 虽与 KS 同源,但是在活性位点缺少保守的半胱氨酸);在原先的假定途径中,C-9 在酮基还原酶(*orf5*)的作用下,先行还原成羟基,而后 C-7 与 C-12 环化,形成第一个芳香环<sup>[32]</sup>;最近生物化学研究表明,C-9 酮基还原酶是 NAD(P)H 依赖性酶属于短链脱氢酶(Dehydrogenase/reductase SDR family)<sup>[33-34]</sup>,该类酶更倾向结合双环底物,这说明了在 C-9 酮基还原成羟基前,C-7 和 C-12 已经发生环化,而后在 C-9 还原后,在芳香化酶(*orf4*)的催化下,脱去两分子水,形成第一个芳香环<sup>[35-36]</sup>。随后 C-5 与 C-14 闭合在环化酶(*orf33*)的作用下闭合,生成二环中间体。二环中间体的不稳定性是聚酮折叠中的一大挑战,ACP-聚酮复合物具有使聚酮链稳定的作用<sup>[37]</sup>,因此 ACP 的释放问题一直是研究的热点,在原先的假定合成途径中,从二环中间体到 DNPA 的过程中,ACP 一直锚定在聚酮链

上,直到 DNPA 的形成,ACP 才从聚酮链上释放;后期研究表明<sup>[38]</sup>,ACP 在形成二环中间体之后,C3 还原之前就释放了。*orf6* 编码一个立体专一性酮还原酶,属于 SDR 家族蛋白的第二组,使 C-3 的酮基还原成羟基,并负责 C-3 的立体选择性,C-3 的羟基而在放线紫红素和美达霉素中 *act VI-orf1* 和 *med-orf12* 编码的脱氢酶催化 C-3 形成 (S)-DNPA 中间体<sup>[39]</sup>。*orf21/orf34* 与 *actVA-orf5/actVB* 同源,其编码产物组成了一个双组份的单加氧酶系统 FMOs,既负责中心环的 C-6 处形成对醌,也负责在形成侧环处 C-8 的羟基。而美达霉素基因簇中的同源基因 *med-7* 转录翻译一个单功能酶,只负责在 C6 形成羟基<sup>[27]</sup>(图 5)。

3.2.2 榴菌素糖基的合成与附着 榴菌素上的糖基由葡萄糖转化而来。在基础代谢的过程中,葡萄糖经己糖激酶催化后生成葡萄糖-6-磷酸(Glucose-6-P),后经  $\alpha$ -磷酸葡萄糖变位酶催化生成葡萄糖-1-磷酸(D-Glucose-1-phosphate),作为榴菌素次级代谢中糖基合成的前体<sup>[2]</sup>。在随后的推测合成过程中,葡萄糖-1-磷酸被腺苷二磷酸葡萄糖合酶(*orf16*)催化,生成腺苷二磷酸葡萄糖(dTDP-D-Glucose),在 dTDP 葡萄糖 4,6 脱水酶(*orf17*)的作用下转化为 dTDP-4-酮-6-脱氧-D-葡萄糖<sup>[40]</sup>。该



注: (R)DNPA. 4-二氢-9-羟基-1-甲基-10-氧-3-H-萘并[2,3-c]吡喃-3-(R)-乙酸; DNNM A. 6-脱氧-七尾霉素。

图5 榴菌素发色基团合成途径

Fig.5 The synthesis pathway of granaticin chromophore

催化步骤包含了一系列复杂的质子转移、C-6 羟基的消除以及氢化物的转移, 虽然尚未有充足的试验证明 *orf16* 和 *orf17* 参与了该催化反应, 但是由于基因簇中只有这一组酶能够参与这一催化步骤, 因此研究人员还是假定了该条合成途径。为了移除 C-2 的羟基, dTDP-4-酮-6-脱氧-D-葡萄糖在 2,3-脱水酶 (*orf27*) 催化下生成一个不稳定的二酮中间体<sup>[41-42]</sup>, 随后在 3-酮还原酶 (*orf26*) 的作用下转化成 dTDP-4-酮-2,6-双脱氧-D-苏式-葡萄糖, 即榴菌素的糖基——dTDP-4-酮-D-苏式-己酮糖 (dTDP-4-keto-D-threo-hexulose)<sup>[43]</sup>。

榴菌素 B 是在榴菌素含有一个糖基的基础上, 添加一个 L-玫红糖 (L-Rhodinose)。该糖基前期合成步骤与第一个糖基相同, 在 dTDP-4-酮-D-苏式-己酮糖形成后, 脱氧酶 (*orf23*) 与辅酶磷酸吡哆胺 (PMP) 催化其形成一个中间产物, *orf24* 可能编码一个还原酶辅助 *orf23* 催化 C-3 的脱氧反应, 从而形成第二个中间体, 然后再由 *orf23* 催化形成 dTDP-4-酮-2,3,6-三脱氧-D-苏式-己酮糖 (dTDP-4-keto-2,3,6-trideoxy-D-threo-hexulose)。 *orf24* 的作用机理尚未完全阐明, 根据研究推测其也可能作为一个调控基因负责榴菌素 B 或者二氢榴菌素 B 糖基分支的合成。脱氧反应后得

到的 dTDP-4-酮-2,3,6-三脱氧-D-苏式-己酮糖经表异构化酶 (*orf25*) 催化后, 形成 dTDP-2,3,6-三脱氧-4-酮-赤式-己酮糖, 但这个过程的顺序也并未明确, dTDP-2,6-二脱氧-D-苏式-己酮糖 (dTDP-2,6-dideoxy-D-threo-hexulose) 和 dTDP-2,3,6-三脱氧-D-赤式-己酮糖 (dTDP-2,3,6-trideoxy-D-glycero-hexulose) 都可作为表异构酶的催化底物, 因此该步骤也可能是 C-5 上的甲基先异构化生成 dTDP-4-酮-赤式-橄榄糖 (dTDP-4-keto-glycerol-olivose) 后, 再进行 C-3 的脱氧。最终 dTDP-2,3,6-三脱氧-4-酮-赤式-己酮糖在还原酶 (*orf22*) 作用下形成 dTDP-L-玫红糖 (dTDP-L-rhodinose)<sup>[44]</sup> (图 6)。

在后期糖基化修饰时, dTDP-4-酮-D-苏式-橄榄糖通过两个碳碳单键附着在 BIQ 发色基团上, 人们对于其附着方式有两种猜想: 一是糖基配体 BIQ 发色基团的 C-8 先进行羟基化, 生成 8-羟基-BIQ, 在糖基转移酶 (*orf14*) 的作用下, dTDP-4-酮-D-苏式-橄榄糖的 C-1' 与 BIQ 的 C-9 之间生成第一个碳碳单键, 随后通过分子内的羟醛缩合使得糖基配体环化, 而后与 BIQ 的 C-10 与糖基的 C-4' 连接生成第二个碳碳单键; 二是 BIQ 发色基团先与 dTDP-4-酮-D-苏式-橄榄糖发生分子

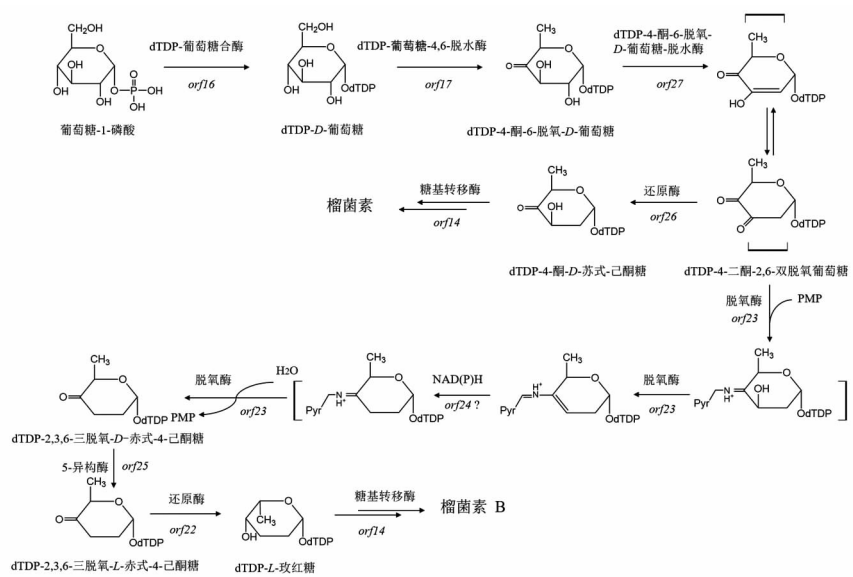


图 6 榴菌素糖基以及榴菌素 B 糖基的合成途径

Fig.6 The biosynthesis of the sugar moieties of granaticin and granaticin B

间的羟醛缩合,糖基的 C-4'与 BIQ 的 C-10 之间生成第一个碳碳单键,随后 BIQ 的 C-8 发生羟基化,最后在糖基的 C-1'与 BIQ 的 C-9 之间发生分子内环化,形成第二个碳碳单键<sup>[24]</sup>。目前糖基的附着方式尚未完全明确,虽然根据研究推测第一种附着方式的可能性更大,但是该机制需要 C-糖基转移酶识别糖苷配体也就是 BIQ 发色基团的总体特征,否则将无法解释如何识别 C-9 作为糖基附着位点。在第二种连接途径中,虽然参与连接反应的酶可能在 BIQ 家族中没有同源物,但也不排除

可能由榴菌素基因簇中未探明的基因所负责。因此,无论是双键连接的先后顺序还是第二个碳碳键的形成是否为自发性连接都还是榴菌素糖基化修饰的未解之谜,这些问题使得人们对榴菌素产生了强烈的研究兴趣<sup>[37]</sup>。邓名荣等<sup>[45]</sup>纯化了糖基转移酶,确认了其负责催化榴菌素 B 糖基附着中碳碳键连接,通过对酶的催化活性位点、酶的结构的解析、基因敲除或过表达等手段来探索其对次级代谢合成的影响。

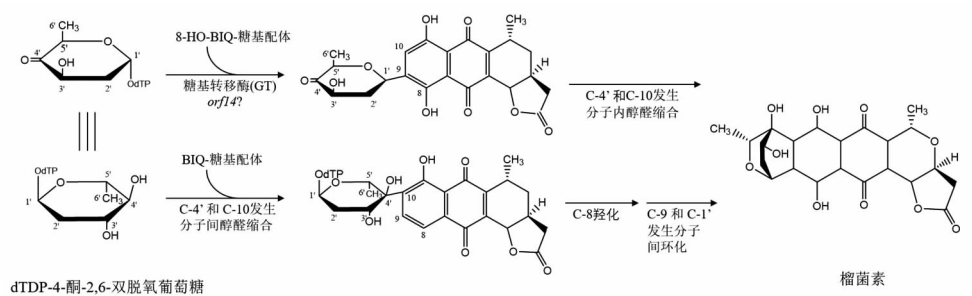


图 7 榴菌素糖基推测的两种附着途径

Fig.7 The two possible pattern of sugar attachment of granaticin

### 3.3 榴菌素及其类似物生物合成调控

研究生物合成基因簇及生物合成机制的根本目的是为了能够通过生物调控的方式提高榴菌素及其类似物的产量,为生物法工业化制备榴菌素

及其类似物奠定基础。Deng 等<sup>[46]</sup>通过过表达环化酶基因,提高中间二环体的生产效率,从而提高榴菌素以及榴菌素 B 的产量;Wang 等<sup>[47]</sup>通过转录组学和代谢组学分析聚酮化合物的初级代谢与次级



代谢的关系,从而建立诱导表达质粒,大幅度提高聚酮化合物的产量。Sung等<sup>[30]</sup>将榴菌素产生菌玫瑰球孢链霉菌与4种人类病原体共培养,发现其可以诱导榴菌素、榴菌素B等次级代谢产物的产生,提高其产量。目前,关于榴菌素及其类似物产量的提高和高效合成的关注度较低,以研究较为成熟的聚酮类化合物作为参考,借鉴其生物调控的研究方法及思路,来开展榴菌素及其类似物生物合成调控的研究,有效提高榴菌素及其类似物的产量,对该类化合物的工业化生产和合成机理的探索具有一定的意义和参考价值。

## 4 榴菌素及其类似物的生物活性研究进展

### 4.1 榴菌素及其类似物的生物活性

榴菌素及其类似物具有抗菌、抗肿瘤和抗病原微生物等多种生物活性。对革兰氏阳性菌,如枯草芽孢杆菌、金黄色葡萄球菌具有较强的抗菌活性(MIC 0.25~1.75  $\mu\text{g}/\text{mL}$ );对小鼠淋巴瘤细胞P-388细胞(T/C 166% 1.5 mg/kg)<sup>[49]</sup>、人口腔表皮样癌细胞株KB(ED<sub>50</sub> 3.2 g/mL)<sup>[48]</sup>、人类宫颈癌细胞海拉细胞(LC<sub>50</sub> 0.83  $\mu\text{mol}/\text{L}$ )等肿瘤细胞具有较强的抗肿瘤活性<sup>[49]</sup>;对禽瘟病毒、病原微生物等也具有一定的抑制作用;此外榴菌素还具有抑制许多致病菌的生物膜形成的潜力,由一组致病菌形成的生物膜及其对可用的抗生素的抵抗力是导致一些慢性和持续性感染的主要原因,榴菌素B对抑制生物膜和浮游细胞也具有较强的抑制活性<sup>[49]</sup>。

榴菌素的生物活性引起人们对其作用机理进行深入的探讨,在抑菌活性的研究中,Kersten等<sup>[50]</sup>和Kersten等<sup>[51]</sup>通过榴菌素抑制尿嘧啶与RNA的结合以及影响DNA的体外试验,推断其能够抑制枯草芽孢杆菌DNA和RNA的合成;随后Ogilvie等<sup>[52-53]</sup>发现榴菌素主要通过抑制亮氨酸tRNA合成酶,干扰tRNA<sup>Leu</sup>氨酰化,使细胞蛋白质和RNA合成受阻,从而间接抑制RNA的合成抑制了枯草芽孢杆菌生长;随后Weiser等<sup>[54]</sup>确定榴菌素B与放线紫红素D和链霉素(Streptolydigin)一样可以在体外抑制枯草芽孢杆菌DNA依赖的RNA合成,该抑制作用与Mg<sup>2+</sup>浓度成反比,与DNA模板浓度成正比,同时他们认为在体内作用中,该抑制

途径并不是榴菌素B的唯一作用位点。Heinstein<sup>[48]</sup>在研究榴菌素对核糖体RNA成熟的抑制性和细胞周期特异性时也认为虽然榴菌素能抑制KB细胞的rRNA,但这并不是致死细胞的主要作用机制。在抗肿瘤活性的研究中,1981年Lopez等<sup>[55]</sup>发现榴菌素可以抑制次黄嘌呤核苷酸形成黄嘌呤核苷酸;2007年日本的Iwasaki等<sup>[56]</sup>报道榴菌素可以抑制修饰Ras蛋白的法尼基转移酶,阻碍癌细胞信号转导通路。2008年任晓等<sup>[57]</sup>发现榴菌素抑制次黄嘌呤核苷酸的作用位点是抑制次黄嘌呤脱氢酶基因,该酶在癌细胞恶性增殖中发挥着重要作用,也是抗癌药物开发的靶标位点。

在人们对榴菌素的探索中,还发现了许多榴菌素类似物,这些类似物也具有和榴菌素一样的生物活性。除了常见的榴菌素B、二氢榴菌素等,2015年Jiang等<sup>[58]</sup>从紫红链霉菌(*Streptomyces* sp. CCPC200532)中分离出6-脱氧-13-羟基-8,11-二酮-二氢榴菌素B(1)和A(2)(6-deoxy-13-hydroxy-8,11-dione-dihydrogrnsnsticins B and A),其中化合物1可以生物转化成榴菌素B,且对一些癌症细胞菌株具有毒活性。2019年Lü等<sup>[59]</sup>从链霉菌166#的发酵液分离出一种带有7环结构的杂化聚酮络合物sekgranaticin,并阐明了其相关的合成机制。

### 4.2 榴菌素及其类似物的应用前景

早期由于榴菌素类化合物具有较大的细胞毒活性,所以对其药用价值并没有进行深入评估。随着研究的发现,榴菌素以及类似物的生物活性不断被挖掘,其可作为氨酰tRNA合酶、法尼基转移酶、黄嘌呤核苷酸脱氢酶等多个药物靶标酶抑制剂,以其作为先导化合物,开发改造获得低毒的衍生物具有良好的前景<sup>[2]</sup>,而且随着不断有新的榴菌素类似物的发现,成药选择更为全面,成药性也逐步被挖掘。2016年Kunnari<sup>[60]</sup>将榴菌素B与甲醇和丙醇混合形成结晶型A,经临床试验证明新的结晶形式榴菌素B可以作为一种制药成分治疗增生性疾病如急性髓性白血病、慢性淋巴细胞白血病、甲状腺癌等。2017年Ramachandran等<sup>[61]</sup>在研究沙眼衣原体的致病因子巨噬细胞感染性增强因子(Macrophage infectivity potentiator, Mip)时,利用药效团模型和分子对接模拟来发现Mip抑制剂,



发现榴菌素是先导化合物的首选。2017 年郑智慧等<sup>[6]</sup>发现榴菌素及其同分异构形式和结构类似物可以抑制吲哚胺 2,3 双加氧酶(IDO)和色氨酸 2,3-双加氧酶(TDO)。将榴菌素化合物与一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂混合,可用于预防或治疗由 IDO 和/或 TDO 引起的色氨酸代谢相关的病理学特征的疾病,如肿瘤免疫逃逸、神经系病症和心血管疾病等。榴菌素以及类似物成药性的开发说明了其作为一种高生物活性的化合物具有深远的研究价值和广泛的应用前景。

## 5 展望

榴菌素作为 BIQ 家族中的一员,在抑菌、抗肿瘤方面具有良好的功效。随着对榴菌素研究的深入,其应用潜力和药用价值逐渐被挖掘。榴菌素能抑制并攻击发挥肿瘤细胞活性的靶标酶,阻断肿瘤细胞的信号传导,抑制病原微生物以及生物膜的形成。从已知已测序的榴菌素合成基因簇片段分析,其片段大小在 36~40 kb 左右,相对于大环内酯类抗生素基因簇,小片段的榴菌素的遗传操作更为简便,更有利于进行代谢工程的改造。对于抗生素的改造和大批量生产上具有一定的意义。

榴菌素研究至今,其基因簇上还存着一些功能未知的基因,代谢途径中二环中间体的后期修饰并未完全阐明,特别是特殊的糖基附着方式和作用也尚未清晰。糖基化修饰在天然产物中具有重要作用,可能赋予或抑制了天然产物的生理活性。糖基附着机制以及后期修饰机制的探索是榴菌素研究与改造的重点和难点。本文通过概述榴菌素结构、活性、合成机制和应用,阐明了榴菌素研究的现状和价值,为榴菌素的深入探讨、改造和利用提供理论基础和指导方向,为 BIQ 化合物代谢工程的研究和开发提供思路和见解。

## 参 考 文 献

- [1] 王蔚,王慧利,李爱英. 链霉菌来源的苯并异色烷醌家族抗生素的生物合成[J]. 微生物学报, 2012, 52(5): 541-549.  
WANG W, WANG H L, LI A Y. Biosynthesis of benzoisochromanquinones antibiotics from *Streptomyces* - A review[J]. Acta Microbiologica Sinica, 2012, 52(5): 541-549.
- [2] 邓名荣. 粤蓝链霉菌主要次级代谢产物分析及其生物合成基因簇的克隆与功能研究[D]. 广州: 华南理工大学, 2011.  
DENG M R. Analysis of the secondary metabolites, cloning and functional study of their biosynthetic gene cluster from *Streptomyces vietnamensis* [D]. Guangzhou: South China University of Technology, 2011.
- [3] BRUFANI M, DOBLER M. Stoffwechselprodukte von mikroorganismen. 67. mitteilung [1]. Die struktur des granaticins und des granaticins B. 2. teil: Die kristallstruktur des tri-O-acetyl-O-jodacetyl-granaticins[J]. Helv Chim Acta, 1968, 51(6): 1269-1275.  
BRUFANI M, DOBLER M. 微生物代谢产物. 67. 报告 [1]. 榴菌素和榴菌素 B 的结构. 第 2 部分: 三氧-乙酰基-氧-碘乙酰-榴菌素的结晶结构[J]. Helv Chim Acta, 1968, 51(6): 1269-1275.
- [4] KELLER-SCHIERLEIN W, BRUFANI M, BARCZA S. Stoffwechselprodukte von mikroorganismen. 66. mitteilung [1]. Die struktur des granaticins und des granaticins B. 1. teil: Spektroskopische eigenschaften und chemischer abbau[J]. Helv Chim Acta, 1968, 51(6): 1257-1268.  
KELLER-SCHIERLEIN W, BRUFANI M, BARCZA S. 微生物代谢产物. 66. 报告[1]. 榴菌素和榴菌素 B 的结构. 第 1 部分: 光谱特征和化学降解 [J]. Helv Chim Acta, 1968, 51(6): 1257-1268.
- [5] BROCKMANN H, PINI H, V PLOTHO O. Über Actinomycetenfarbstoffe, I. Mitteil.: Actinorhodin, ein roter, antibiotisch wirksamer Farbstoff aus Actinomyceten[J]. Chemische Berichte, 1950, 83(2): 161-167.  
BROCKMANN H, PINI H, V PLOTHO O. 放线菌色素, 第一部分, 一种来自放线菌的红色抗生素色素[J]. Chemische Berichte, 1950, 83(2): 161-167.
- [6] TAKANO S, HASUDA K, ITO A, et al. A new antibiotic, medermycin [J]. The Journal of Antibiotics, 1976, 29(7): 765-768.
- [7] GRAY P, TABENKIN B, BRADLEY. S G, et al. Antimicrobial agents annual 1960[C]. Washington, D. C.: Biology, 1961.
- [8] TSUJI N, KOBAYASHI M, WAKISAKA Y, et al.

- New antibiotics, griseusins A and B. Isolation and characterization[J]. The Journal of Antibiotics, 1976, 29(1): 7-9.
- [9] BERGY M E. Kalafungin, a new broad spectrum antibiotic. Isolation and characterization [J]. J Antibiot, 1968, 21(7): 454.
- [10] OMURA S, TANAKA H, KOYAMA Y, et al. Nanaomycins A and B, new antibiotics produced by a strain of *Streptomyces*[J]. J Antibiot, 1974, 27(5): 363-365.
- [11] NOMURA K, OKAZAKI K, HORI K, et al. Total synthesis of (.+-.)-granaticin [J]. Journal of the American Chemical Society, 1987, 109(11): 3402-3408.
- [12] BACHMANN J, MANG C, HAUSTEDT L O, et al. Synthesis of the BCD-ring substructure of granaticin A[J]. Eur J Org Chem, 2012, 2012(33): 6562-6569.
- [13] BARTHOLOMAUS R, BACHMANN J, MANG C, et al. Synthesis of the AB-ring pyranolactone substructure of granaticin A[J]. Eur J Org Chem, 2013, 2013(1): 180-190.
- [14] CORBAZ R, ETTLINGER L, GAUMANN E, et al. Stoffwechselprodukte von actinomyceten .9. mitteilung - granaticin [J]. Helv Chim Acta, 1957, 40(5): 1262-1269.
- CORBAZ R, ETTLINGER L, GAUMANN E, 等. 微生物代谢产物. 9. 报告-榴菌素 [J]. Helv Chim Acta, 1957, 40(5): 1262-1269.
- [15] BARCZA S, BRUFANI M, KELLERSC W, et al. Stoffwechselprodukte von mikroorganismen-granaticin B[J]. Helv Chim Acta, 1966, 49(6): 1736-1740.
- BARCZA S, BRUFANI M, KELLERSC W, 等. 微生物代谢产物——榴菌素 B[J]. Helv Chim Acta, 1966, 49(6): 1736-1740.
- [16] PYREK J S, MORDARSKI M, ZAMOJSKI A. Identification of antibiotic WR 141[J]. Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis, 1969, 17(6): 827-832.
- [17] BARASHKOVA N P, OMELCHENKO V N, SHENIN Y D. *Actinomyces globisporoseus* var *granaticus* var *nov.*, new granaticin-producing organism[J]. Antibiotiki, 1976, 21(7): 582-586.
- [18] FLECK W F, STRAUSS D G, PRAUSER H. Naphthoquinone-antibiotics from *Streptomyces-lateritius*. 1. Fermentation, isolation and characteristics of the granatomeycins-A, granatomeycins-C and granatomeycins-D[J]. Zeitschrift Fur Allgemeine Mikrobiologie, 1980, 20(9): 543-551.
- [19] CHANG C, FLOSS H G, SOONG P, et al. Identity of antitumor antibiotic litmomycin with granaticin-A [J]. J Antibiot, 1975, 28(2): 156.
- [20] DENG M R, GUO J, ZHU H H. *Streptomyces vietnamensis* GIMV4.0001: A granaticin-producing strain that can be readily genetically manipulated[J]. J Antibiot, 2011, 64(4): 345-347.
- [21] GONZALEZ-PIMENTEL J L, JURADO V, LAIZ L, et al. Draft genome sequence of a granaticin-producing strain of *Streptomyces parvus* isolated from a roman tomb in the necropolis of Carmona, Spain[J]. Microbiology Resource Announcements, 2019, 8(43): 1-2.
- [22] SHERMAN D H, MALPARTIDA F, BIBB M J, et al. Structure and deduced function of the granaticin-producing polyketide synthase gene cluster of *Streptomyces violaceoruber* Tu22[J]. Embo Journal, 1989, 8(9): 2717-2725.
- [23] BECHTHOLD A, SOHNG J K, SMITH T M, et al. Identification of *Streptomyces violaceoruber* Tu22 genes involved in the biosynthesis of granaticin[J]. Molecular & General Genetics Mgg, 1995, 248(5): 610-620.
- [24] ICHINOSE K, BEDFORD D J, BIBB M J, et al. The granaticin biosynthetic gene cluster of *Streptomyces violaceoruber* Tu22: Sequence analysis and expression in a heterologous host [J]. Chem Biol, 1998, 5(11): 647-659.
- [25] DENG M R, GUO J, MA L Y, et al. Complete genome sequence of *Streptomyces vietnamensis* GIMV4.0001T, a genetically manipulable producer of the benzoisochromanquinone antibiotic granaticin[J]. J Biotechnol, 2015, 200: 6-7.
- [26] ICHINOSE K, OZAWA M, ITOU K, et al. Cloning, sequencing and heterologous expression of the medermycin biosynthetic gene cluster of *Streptomyces* sp. AM-7161: Towards comparative analysis of the benzoisochromanquinone gene clusters[J]. Microbiology-(UK), 2003, 149: 1633-1645.
- [27] TAGUCHI T, YABE M, ODAKI H, et al. Biosynthetic conclusions from the functional dissection of oxygenases for biosynthesis of actinorhodin and related *Streptomyces antibiotics*[J]. Chem Biol, 2013,

- 20(4): 510–520.
- [28] 邓名荣, 郭俊, 朱红惠. 粤蓝链霉菌榴菌素生物合成基因簇中一个双组分系统的功能初探: 第五届全国微生物资源学术暨国家微生物资源平台运行服务研讨会论文摘要集[C]. 广州: 广东省科学技术协会科技交流部, 2013.
- DENG M R, GUO J, ZHU H H. Studies on the function of a two-component system in granaticin gene cluster from *Streptomyces vietnamensis*: Abstract collection of the 5th National Microbial Resources Academic and National Science & Technology Infrastructure operation Service seminar [C]. Guangzhou: Guangdong Provincial Association for Science and Technology, 2013.
- [29] LIU Y L, LIU S S, YANG T T, et al. Expression, crystallization and preliminary X-ray diffraction analyses of Med-ORF10 in the biosynthetic pathway of an antitumor antibiotic medermycin[J]. The Protein Journal, 2015, 34(6): 404–410.
- [30] SUNG A A, GROMEK S M, BALUNAS M J. Up-regulation and identification of antibiotic activity of a marine-derived *Streptomyces* sp. via co-cultures with human pathogens[J]. Mar Drugs, 2017, 15(8): 12.
- [31] DENG M R, GUO J, LI X, et al. Granaticins and their biosynthetic gene cluster from *Streptomyces vietnamensis*: Evidence of horizontal gene transfer[J]. Antonie Van Leeuwenhoek, 2011, 100(4): 607–617.
- [32] TAGUCHI T, ITOU K, EBIZUKA Y, et al. Chemical characterisation of disruptants of the *Streptomyces coelicolor* A3 (2) *actVI* genes involved in actinorhodin biosynthesis[J]. J Antibiot, 2000, 53(2): 144–152.
- [33] KORMAN, HILL T P, VU J A, et al. Structural analysis of actinorhodin polyketide ketoreductase: Cofactor binding and substrate specificity[J]. Biochemistry, 2004, 43(46): 14529–14538.
- [34] HADFIELD A T, LIMPKIN C, TEARTASIN W, et al. The crystal structure of the actIII actinorhodin polyketide reductase: Proposed mechanism for ACP and polyketide binding[J]. Structure, 2004, 12(10): 1865–1875.
- [35] KORMAN T P, TAN Y H, WONG J, et al. Inhibition kinetics and emodin cocrystal structure of a type II polyketide ketoreductase[J]. Biochemistry, 2008, 47(7): 1837–1847.
- [36] POUYA JAVIDPOUR T P K, GAURAV S, TSAI S C. Structural and biochemical analyses of regio- and stereospecificities observed in a type II polyketide ketoreductase [J]. Biochemistry, 2011, 50(21): 4638.
- [37] METSA-KETELA M, OJA T, TAGUCHI T, et al. Biosynthesis of pyranonaphthoquinone polyketides reveals diverse strategies for enzymatic carbon-carbon bond formation[J]. Curr Opin Chem Biol, 2013, 17(4): 562–570.
- [38] TAGUCHI T, KUNI EDA K, TAKEDA S M, et al. Remarkably different structures and reaction mechanisms of ketoreductases for the opposite stereochemical control in the biosynthesis of BIQ antibiotics[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2004, 12(22): 5917–5927.
- [39] TAKAYUKI I, TAKAOKI T, MERIEL R K, et al. Actinorhodin biosynthesis: Structural requirements for post-PKS tailoring intermediates revealed by functional analysis of ActVI-ORF1 reductase[J]. Biochemistry, 2007, 46(27): 8181–8188.
- [40] ALLARD S T M, CLELAND W W, HOLDEN H M. High resolution X-ray structure of dTDP-glucose 4,6-dehydratase from *Streptomyces venezuelae* [J]. Journal of Biological Chemistry, 2004, 279(3): 2211–2220.
- [41] DRAEGER G, PARK S H, FLOSS H G. Mechanism of the 2-deoxygenation step in the biosynthesis of the deoxyhexose moieties of the antibiotics granaticin and oleandomycin[J]. J Am Chem Soc, 1999, 121(11): 2611–2612.
- [42] CHEN H, AGNIHOTRI G, GUO Z, et al. Biosynthesis of mycarose: Isolation and characterization of enzymes involved in the C-2 deoxygenation[J]. Journal of the American Chemical Society, 1999, 121(35): 8124–8125.
- [43] HOLDEN K H M. Combined structural and functional investigation of a C-3'-ketoreductase involved in the biosynthesis of dTDP-L-digitoxose [J]. Biochemistry, 2011, 50(26): 5905–5917.
- [44] TORNUS D, FLOSS H G. Identification of four genes from the granaticin biosynthetic gene cluster of *Streptomyces violaceoruber* Tü22 involved in the biosynthesis of L-rhodinose[J]. J Antibiot, 2001, 54(1): 91.
- [45] 邓名荣, 朱红惠. 一种糖基转移酶及其应用: CN201811493804.4[P]. 2019-04-09[2021-01-05].

- DENG M R, ZHU H H. A kind of glycosyltransferase and its application: CN201811493804.4 [P]. 2019-04-09[2021-01-05].
- [46] DENG M, ZHU H. Increasing yield of granaticin and granaticin B, by increasing efficiency of bicyclic intermediate formation in biosynthesis of granaticin and granaticin B, by e.g.increasing copy number of gene of cyclase in genome of producing strain: CN110484576-A, CN110484576-B[P]. 2019-11-22[2020-01-17].
- [47] WANG W, LI S, LI Z, et al. Publisher correction: Harnessing the intracellular triacylglycerols for titer improvement of polyketides in *Streptomyces*[J]. Nat Biotechnol, 2020, 38(1): 1.
- [48] HEINSTEIN P. Mechanism of action of granaticin: Inhibition of ribosomal RNA maturation and cell cycle specificity[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2010, 71(2): 197-200.
- [49] OJA T, PAOLA S M G, TAGUCHI T, et al. Effective antibiofilm polyketides against *Staphylococcus aureus* from the pyranonaphthoquinone biosynthetic pathways of *Streptomyces* species[J]. Antimicrobial Agents & Chemotherapy, 2015, 59(10): 6046-6052.
- [50] KERSTEN W. Inhibition of RNA synthesis by quinone antibiotics[M]. Berlin: Springer, 1971: 48-57.
- [51] KERSTEN H, KERSTEN W. Inhibitors acting on DNA and their use to study DNA replication and repair [J]. Springer Berlin Heidelberg, 1969, 20: 11-38.
- [52] OGILVIE A, WIEBAUER K, KERSTEN W. Stringent control of ribonucleic acid synthesis in *Bacillus subtilis* treated with granaticin[J]. Biochemical Journal, 1975, 152(3): 517-522.
- [53] OGILVIE A, WIEBAUER K, KERSTEN W. Inhibition of leucyl-transfer ribonucleic acid synthetase in *Bacillus subtilis* by granaticin[J]. Biochemical Journal, 1975, 152(3): 511-515.
- [54] WEISER J, JANDA I, MIKULÍK K, et al. Interaction of granaticin B with the transcription system of *Bacillus subtilis*[J]. Folia Microbiologica, 1977, 22(5): 329-338.
- [55] LOPEZ J M, DROMERICK A, FREESE E, et al. Response of guanosine 5'-triphosphate concentration to nutritional changes and its significance for *Bacillus subtilis* sporulation [J]. J Bacteriol, 1981, 146(2): 605-613.
- [56] IWASAKI S, OMURA S. Search for protein farnesyltransferase inhibitors of microbial origin: Our strategy and results as well as the results obtained by other groups[J]. The Journal of Antibiotics, 2007, 60(1): 1-12.
- [57] 任晓, 路新华, 郑智慧, 等. 次黄嘌呤核苷酸脱氢酶抑制剂 N01WB-352A、B 的研究[J]. 中国抗生素杂志, 2012, 37(5): 362-365.
- REN X, LU X H, ZHENG Z H, et al. Studies on N01WB-352A, B, the novel inosine 5'-monophosphate dehydrogenase inhibitors[J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2012, 37(5): 362-365.
- [58] JIANG B Y, LI S F, ZHAO W, et al. 6-Deoxy-13-hydroxy-8,11-dione-dihydrogranaticin B, an intermediate in granaticin biosynthesis, from *Streptomyces* sp. cpc 200532[J]. J Nat Prod, 2014, 77(9): 2130-2133.
- [59] LÜ Q Q, FAN Y Q, TAO G Z, et al. Sekgranaticin, a SEK34b-granaticin hybrid polyketide from *Streptomyces* sp. 166# [J]. J Org Chem, 2019, 84(14): 9087-9092.
- [60] KUNNARI T. New crystalline form A of granaticin B used in pharmaceutical composition and excipient for e.g. treating proliferate disease and inhibiting cell growth: WO2016106326 -A1; AU2015369707 -A1; KR2017097165 -A; CN107206256 -A; EP3237066 -A1; CA2972266 -A1; US2017360746 -A1; JP2018500355-W; EP3237066-A4; US10314815-B2 [P]. 2017-06-22[2021-01-05].
- [61] RAMACHANDRAN V, PADMANABAN E, PONNUSAMY K, et al. Pharmacophore based virtual screening for identification of marine bioactive compounds as inhibitors against macrophage infectivity potentiator (Mip) protein of *Chlamydia trachomatis*[J]. Rsc Advances, 2016, 6(23): 18946-18957.
- [62] 郑智慧, 任晓, 张雪莲, 等. 榴菌素类化合物的医药用途: CN107349199 A[P]. 2017-07-18[2021-01-05].
- ZHENG Z H, REN X, ZHANG X L, et al. The medical application of granaticin derivatives: CN107349199 A[P]. 2017-07-18[2021-01-05].



## Research Status of Blue Pigment Granaticin and Its Analogs

Zheng Shenglan<sup>1</sup>, Li Zongxian<sup>2</sup>, Zhu Yunping<sup>1,2\*</sup>

(<sup>1</sup>Beijing Engineering and Technology Research Center of Food Additives, Beijing Technology and Business University (BTBU), Beijing 100048

<sup>2</sup>School of Food and Health, Beijing Technology and Business University, Beijing 100048)

**Abstract** Granaticin, as a member of benzoisochromanequinones (BIQ), has the bioactivities of antibacterial, antitumor and antibiofilm. Granaticin shows the light blue color under the alkaline condition and has potential application in functional pigment. Due to the continuous exploration of the bioactivities and medicinal value of granaticin and its analogs, many researchers are interested in studying it. This review concluded the basic characteristics, sources, biosynthesis and bioactivities of granaticin and its analogues, and provided support for the study and application of granaticin A and its analogues.

**Keywords** granaticin; analogs of granaticin; biosynthesis; bioactivity; research status