

· 研究简报 ·

深海链霉菌 *Streptomyces* sp. OUCT16-23 中放线菌素类次级代谢产物的研究

徐璐瑶¹, 董玉静¹, 鲍依蕾¹, 金恩敬¹, 李文利^{1,2}, 李花月^{1,2*}

(1. 中国海洋大学海洋药物教育部重点实验室, 医药学院, 山东青岛 266003;

2. 青岛海洋科学与技术试点国家实验室, 海洋药物与生物制品功能实验室, 山东青岛 266237)

摘要:目的 对 1 株深海链霉菌 *Streptomyces* sp. OUCT16-23 的次级代谢产物进行研究, 发现具有新颖化学结构和良好生物活性的化合物。方法 采用 V6 培养基对 *Streptomyces* sp. OUCT16-23 进行发酵培养, 经高效液相色谱 (HPLC) 纯化得到化合物 **1** 和 **2**, 并综合运用质谱 (MS)、核磁共振 (NMR) 等波谱学方法进行结构鉴定。结果 从深海链霉菌 *Streptomyces* sp. OUCT16-23 中分离得到 2 个放线菌素类化合物 actinomycin D (**1**) 和 actinomycin V (**2**), 并发现其对多重耐药菌 *Staphylococcus aureus* CCARM 3090, *Enterococcus faecalis* CCARM 5172, *Enterococcus faecium* CCARM 5203 和 *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883 具有显著的抑制活性。结论 从 *Streptomyces* sp. OUCT16-23 中分离鉴定了具有优良抗多重耐药菌活性的 2 个放线菌素类化合物, 为筛选放线菌素类抗生素高产菌株奠定了基础。

关键词: 深海链霉菌; 多重耐药; 放线菌素

中图分类号: R915

文献标志码: A

文章编号: 1002-3461(2021)04-040-05

Study on the actinomycin-type secondary metabolites from *Streptomyces* sp. OUCT16-23

XU Lu-yao¹, DONG Yu-jing¹, BAO Yi-lei¹, JIN En-jing¹, LI Wen-li^{1,2}, LI Hua-yue^{1,2*}

(1. Key Laboratory of Marine Drugs, Ministry of Education, School of Medicine and Pharmacy, Ocean University of China, Qingdao 266003, China;

2. Laboratory for Marine Drugs and Bioproducts of Qingdao Pilot National Laboratory for Marine Science and Technology, Qingdao 266237, China)

Abstract: Objective To obtain secondary metabolites with novel structures and significant bioactivity from *Streptomyces* sp. OUCT16-23. **Methods** *Streptomyces* sp. OUCT16-23 was cultured with V6 medium, and compounds **1** and **2** were obtained with HPLC purification. The structures of compounds **1** and **2** were identified using the spectroscopic methods including MS and NMR. **Results** Two actinomycin-type compounds were obtained from *Streptomyces* sp. OUCT16-23, which were identified as actinomycin D (**1**) and actinomycin V (**2**), respectively. Compounds **1** and **2** exhibited significant inhibitory activities against multi-drug resistant bacteria (MDRB): *Staphylococcus aureus* CCARM 3090, *Enterococcus faecalis* CCARM 5172, *Enterococcus faecium* CCARM 5203 and *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883. **Conclusion** Two actinomycin-type compounds with significant anti-MDRB activities were isolated and identified from *Streptomyces* sp.

基金项目: 国家重点研发项目 (2019YFC0312501); 国家自然科学基金 - 山东省联合海洋科学研究基金项目 (U1706206); 中国科学院广东省海洋药物重点实验室联合资助开放基金项目 (LMM2020-3) 资助

作者简介: 徐璐瑶 (1995-), 女, 硕士研究生。

* **通讯作者:** 李花月, 女, 副教授, 硕士生导师。Tel: 0532-82031813; E-mail: lihuayue@ouc.edu.cn

收稿日期: 2020-06-24

ouct16-23, which laid a foundation for screening high-yield actinomycin producing strains.

Key words: deep-sea *Streptomyces*; multi-drug resistance; actinomycin

自 20 世纪 30 年代中期以来, 抗生素革命经历了 2 个截然不同的阶段: 在 20 世纪 30 至 60 年代期间, 新抗生素的发现或制备几乎是连续不断的, 细菌似乎得到了控制; 然而, 传染病仍然是发病和死亡的主要原因。即使在发达国家, 它也是导致死亡的第三大原因^[1]。自 1965 年以来, 只有 1 种新型抗菌药恶唑烷酮类药物进入临床使用, 细菌耐药性已成为 1 个严重的问题^[2]。天然产物在抗生素药物的发现中发挥了关键作用, 大多数抗菌药物都来自天然产物或天然产物衍生物^[3]。

大多数已成为商业产品的药物是由细菌、真菌和放线菌产生的次生代谢产物或其衍生物。放线菌 (和其他微生物) 产生的抗生素已经进化了 10 亿年^[4], 它们的适应度已经通过其穿透其他微

生物和抑制靶酶、大分子或大分子结构的能力得到验证^[5]。在这些次级代谢物的生产者中, 放线菌被证明是最丰富的来源。在过去的几十年里, 从放线菌中提取的代谢物是几种重要药物的来源, 如抗肿瘤药物、抗生素、酶抑制剂和免疫调节剂等^[6]。与陆生放线菌相比, 海洋放线菌由于其特殊的生存环境, 如高盐度和温度的变化, 形成了特有的次级代谢途径^[7], 从而使其次级代谢产物成为生物活性化合物的重要来源。

本研究在基因组信息指导下, 从深海来源的 *Streptomyces* sp. OUCT16-23 中分离出 2 个放线菌素类化合物, 采用 MS 及 NMR 手段确定了这些化合物的结构, 并检测了其抗菌活性。化合物 1 和 2 的结构见图 1。

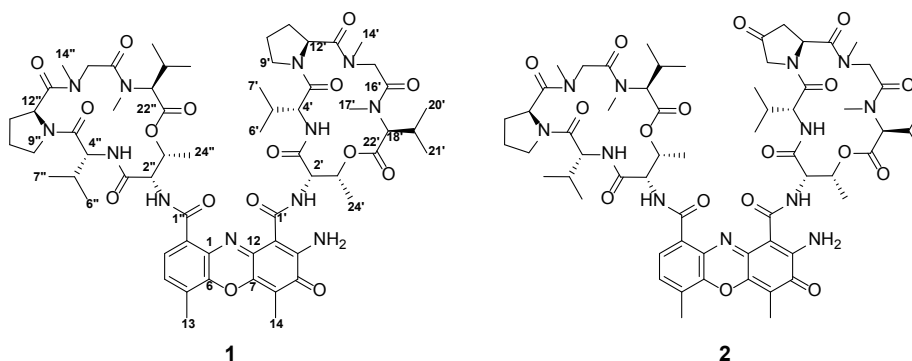


图 1 化合物 1 和 2 的结构

Fig.1 Structures of compounds 1 and 2

1 材料与方法

1.1 实验仪器与试剂

Agilent 1260 分析型高效液相色谱仪 (美国安捷伦公司); Chromaster 制备型高效液相色谱仪 (日本日立公司); 冷冻干燥机 (北京博医康实验仪器有限公司); HGC-24A 氮吹仪 (天津市恒奥科技发展有限公司); 恒温摇床 KYC-100 (上海福马医疗器械有限公司); 超净工作台 (苏净集团苏州安泰技术); EYELA 旋转蒸发仪 (东京理化器械株式会社); IKA 旋转蒸发仪 (泰亚赛福有限公司); 核磁共振波谱仪 (日本 Jeol 公司); 质谱仪 (美国 Waters 公司); 电子分析天平 (赛多利斯集团); 分析天平 (赛多利斯集团); 台式高速冷冻离心机 (美国 Thermo 公司); 移液器 (梅特勒托利多公司);

pH 计 (瑞士 METTLER TOLEDO 公司); HPLC 用甲醇为色谱纯 (天津市科密欧化学试剂有限责任公司); 四环素 (批号 A100422-0025), 卡那霉素 (批号 A600286-0025) (上海生工生物工程公司); 常用有机试剂乙酸乙酯、甲醇均为国产分析纯。

1.2 实验菌株与培养基

Streptomyces sp. OUCT16-23 从收集自印度洋 4 495 m 深的深海沉积物中分离得到, 使用 V6 培养基发酵 (20 g 葡萄糖, 5 g 蛋白胨, 5 g 酵母提取物, 5 g 牛肉膏, 3 g 水解酪蛋白, 1.5 g 氯化钠, 1 L 海水, pH 7.5), 在 30 °C, 220 r/min 的恒温培养箱中培养。多药耐药 (MDR) 菌株常规培养于 Luria-Bertani (LB) 液体培养基中, 37 °C, 220 r/min, 或者培养于 LB 或 BHI (Brain Heart Infusion) 琼脂平板上。

1.3 实验方法

1.3.1 时间点发酵与化合物的分离纯化

MS 固体培养基活化 *Streptomyces* sp. OUCT16-23 菌株, 孢子长好之后用 V6 培养基进行不同时间点发酵, 发酵 1~10 d 后, 分离菌丝体和发酵液, 发酵液用乙酸乙酯萃取, 菌体加丙酮超声后离心, 旋转蒸发仪上抽干上清液中丙酮, 剩余的液体和乙酸乙酯层混合后用旋转蒸发仪蒸干, 得粗浸膏。甲醇溶解进行 HPLC 分析和琼脂扩散法抗 MDR 菌活性检测。OUCT16-23 经 V6 培养基 10 d 小规模发酵 (每瓶 50 mL), 得到单一类型产物, 积攒产物 512 mg, 经半制备型 HPLC, 使用 YMC-Pack ODS-A C₁₈ 色谱柱 (10 mm × 250 mm, 5 μm), 以 85% 甲醇等梯度 (流速: 3 mL/min; 检测波长: 260 nm) 分离纯化获得了化合物 1 (7.3 mg) 和 2 (5.8 mg)。

1.3.2 发酵产物粗浸膏的抗 MDR 菌活性检测 (琼脂扩散法)

MDR 菌 (*Staphylococcus aureus* CCARM 3090、*Escherichia coli* CCARM 1009、*Enterococcus faecalis* CCARM 5172、*Enterococcus faecium* CCARM 5203、*Salmonella typhimurium* CCARM 8250、*Acinetobacter baumannii* ATCC 19606、*Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883) 在 LB 固体平板上活化, 37 °C 培养箱过夜培养, 长出的单菌落接种到 LB 液体培养基中; 菌液用液体 LB 稀释, 吹吸均匀, 将稀释好的菌液加入固体 LB (稀释 1 000 倍, 终浓度约为 1.5×10^8 CFU/mL), 轻轻摇匀之后倒平板, 平板吹干打孔, 将待测样品、阳性对照 (沙门氏菌 *Salmonella typhimurium* CCARM 8250 的阳性对照为卡那霉素 Kanamycin, 其他菌株的阳性对照为四环素 Tetracycline, TET) 和阴性对照甲醇加入到孔中, 平板 37 °C 培养 18 h, 测量抑菌圈的大小并记录。

1.3.3 化合物抗 MDR 菌活性检测 (最小抑制浓度测试法)

对化合物 1 和 2 进行抗 MDR 菌最小抑制浓度 (minimum inhibitory concentration, MIC) 测定。MDR 菌接种到 5 mL LB 液体培养基, 37 °C 摇床 220 r/min 培养 10 h; 用液体 LB 将菌液稀释至 OD₆₅₀=0.8, 将菌液按 10 倍梯度稀释得到 10⁻⁷ 稀释菌液, 吹吸均匀。96 孔板中每孔加入 190 μL

上述稀释至 10⁻⁷ 的菌液, 取 10 μL 待测样品加入到含有菌液的孔中, 卡那霉素或四环素、甲醇和 LB 分别作为阳性对照、阴性对照和空白对照加入对应孔中, 将 96 孔板放入 37 °C 摇床, 150 r/min 培养 10 h, 检测阴性对照光密度 OD₆₅₀ 处于 0.4~0.6 即可。

2 结果与讨论

2.1 不同发酵周期代谢产物差异分析

为了探索不同发酵周期对 *Streptomyces* sp. OUCT16-23 发酵产物的影响, 将 OUCT16-23 用 V6 培养基分别培养 1~10 d, 经过 HPLC 检测分析其代谢产物的变化, 发现在第 6 天开始, 有 2 个显著的主峰出现 (化合物 1 和 2) (见图 2), 2 个化合物的紫外吸收曲线类似 (见图 3), 可能属于同一类型化合物。活性检测中, 抗 MDR 菌活性随发酵周期延长而增强, 与化合物 1 和 2 随发酵周期延长而产量提高呈现了相似的变化趋势 (见图 4), 因此推测化合物 1 和 2 可能为抗 MDR 菌活性化合物。

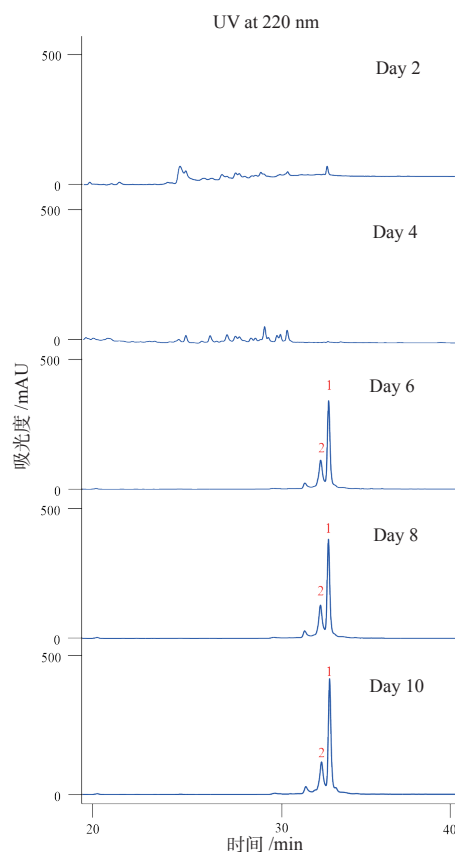


图 2 不同周期 (1~10 d) 发酵产物的 HPLC 分析
Fig.2 HPLC spectra of the crude extract of the time-course (1~10 days) cultures

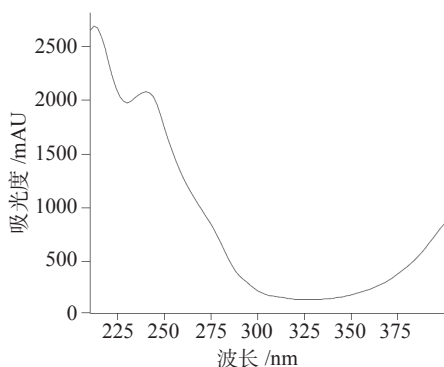


图3 化合物 1 和 2 的紫外吸收图

Fig.3 UV spectra of compounds 1 and 2

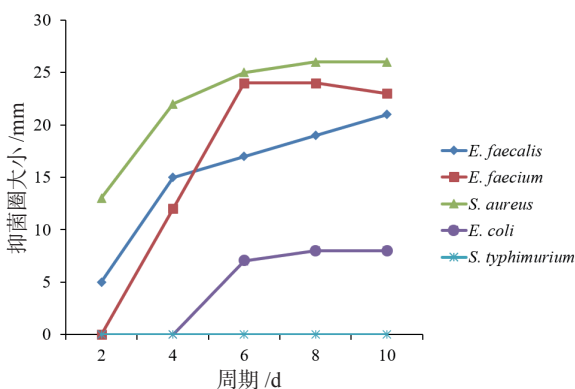


图4 不同时间点发酵产物的抗菌活性变化

Fig.4 Antibacterial activity of the crude extract of the time-course cultures

2.2 化合物的结构鉴定

化合物 **1**: 红色粉末。MS 给出 m/z 1 255.644 8 $[M+H]^+$ 峰, 提示其相对分子质量为 1 254, 再结合 1H NMR 和 ^{13}C NMR 确定分子式为 $C_{62}H_{86}N_{12}O_{16}$ 。在 ^{13}C NMR 谱上共显示 62 个碳信号, 其中 14 个信号由 actinocin 发色团组成, 24 个信号由 2 个相同的环肽组成。 1H NMR 谱显示了 4 个活性氢, 化学位移值分别为 δ_H 8.08, 8.26, 7.76, 7.21, 表明化合物可能含有肽结构。结合 1H NMR 谱和 HMBC 谱, 可以看出肽段没有末端的羧酸氢和氨基, 所以肽段的结构可能是环状肽。从 1H NMR 和 ^{13}C NMR 谱的低场位移数据来看, 化合物具有共轭双键体系。推测该化合物的结构分为两部分: 一部分是肽结构, 另一部分是共轭双键体系, 肽结构可能连接在共轭双键体系上。化合物肽片段的 2 组数据很接近, 推测不对称基团上可能有 2 个对称的肽结构。 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ , J /Hz): 8.26 (1H, d, $J=6.2$, NH-4'),

8.08 (1H, d, $J=6.0$, NH-4''), 7.76 (1H, d, $J=6.6$, NH-2''), 7.64 (1H, m, H-3), 7.35 (1H, s, H-4), 7.21 (1H, d, $J=7.1$, NH-2'), 6.05 (1H, d, $J=9.1$, H-12'), 5.99 (1H, d, $J=9.1$, H-12''), 5.25 (1H, dd, $J=6.3$, 2.3, H-23''), 5.21 (1H, dd, $J=6.3$, 2.3, H-23'), 4.82 (1H, d, $J=17.3$, H-15'), 4.75 (1H, d, $J=17.3$, H-15''), 4.66 (1H, dd, $J=6.5$, 2.4, H-2'), 4.56 (1H, dd, $J=6.8$, 2.4, H-2''), 3.99 (1H, m, H-9'), 3.86 (1H, m, H-9''), 3.75 (1H, m, H-9', 9''), 3.66 (1H, d, $J=13.7$, H-15''), 3.64 (1H, d, $J=13.7$, H-15'), 3.60 (1H, dd, $J=10.2$, 5.8, H-4', 4''), 2.95 (3H, s, H-17', 17''), 2.91 (3H, s, H-14', 14''), 2.71 (1H, d, $J=7.9$, H-18''), 2.69 (1H, m, H-19', 19''), 2.63 (1H, d, $J=7.9$, H-18'), 2.57 (3H, m, H-13), 2.29 (1H, m, H-10', 10''), 2.26 (3H, m, H-14), 2.20 (1H, m, H-5', 5''), 2.08 (1H, m, H-10', 10''), 1.87 (1H, m, H-11', 11''), 1.28 (3H, s, H-24', 24''), 1.15 (3H, d, $J=5.5$, H-7', 7''), 0.99 (3H, d, $J=6.4$, H-20', 20''), 0.91 (3H, d, $J=6.9$, H-6', 6''), 0.76 (3H, d, $J=6.4$, H-21', 21'')。 ^{13}C NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ): 179.1 (C-9), 173.7 (C-13''), 173.3 (C-8', 8''), 173.2 (C-13'), 169.0 (C-3'), 168.8 (C-3''), 167.7 (C-22', 22''), 166.5 (C-1'), 166.4 (C-1''), 166.3 (C-16', 16''), 145.8 (C-12), 147.5 (C-10), 145.1 (C-7), 140.5 (C-6), 132.7 (C-2), 130.3 (C-4), 129.2 (C-1), 127.6 (C-5), 125.8 (C-3), 113.5 (C-8), 101.9 (C-11), 75.1 (C-23', 23''), 71.6 (C-18'), 71.2 (C-18''), 58.8 (C-4', 4''), 56.4 (C-12''), 56.2 (C-12'), 55.2 (C-2''), 54.8 (C-2'), 51.4 (C-15''), 51.3 (C-15'), 47.5 (C-9', 9''), 39.2 (C-17', 17''), 34.9 (C-14', 14''), 31.6 (C-5', 5''), 31.2 (C-11''), 30.9 (C-11'), 26.8 (C-19', 19''), 22.9 (C-10', 10''), 21.6 (C-20', 20''), 19.2 (C-6', 6''), 19.0 (C-7', 7''), 19.0 (C-21', 21''), 17.6 (C-24''), 17.5 (C-24'), 15.1 (C-13), 7.8 (C-14)。化合物 **1** 的 ^{13}C NMR 和 1H NMR 谱信号与文献 [8] 报道一致, 从而证实化合物 **1** 为 Actinomycin D。

化合物 **2**: 红色粉末。根据 MS 数据确定其分子式为 $C_{62}H_{84}N_{12}O_{17}$ (m/z 1 269.626 0 $[M+H]^+$)。通过比较化合物 **1** 和 **2** 的 NMR 数据, 发现化合物 **2** 在 10' 位显示了酮羰基信号 (δ_C 208.9), 确认化合物 **2** 是 Actinomycin V。 1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$, δ , J /Hz): 8.21 (1H, d, $J=6.0$, NH-4''), 7.72 (1H, d, $J=5.9$, NH-2''), 7.68 (1H, d, $J=6.0$, NH-4'), 7.65 (1H, m, H-3), 7.39 (1H, s, H-4), 7.21 (1H, d, $J=7.2$, NH-

2'), 6.60 (1H, d, $J=10.7$, H-12'), 5.99 (1H, d, $J=9.3$, H-12''), 5.27 (1H, m, H-23'), 5.17 (1H, m, H-23''), 4.74 (1H, d, $J=19.3$, H-15', H-15''), 4.58 (1H, dd, $J=6.3$, 2.5, H-9'), 4.56 (1H, dd, $J=5.5$, 2.3, H-2''), 4.55 (1H, dd, $J=5.5$, 2.3, H-2'), 4.00 (1H, dd, $J=6.3$, 2.5, H-9'), 3.92 (1H, m, H-9''), 3.88 (1H, d, $J=17.7$, H-11'), 3.76 (1H, m, H-9''), 3.72 (1H, dd, $J=9.9$, 6.0, H-4''), 3.67 (1H, d, $J=17.3$, H-15', H-15''), 3.59 (1H, dd, $J=9.9$, 6.0, H-4'), 2.95 (3H, s, H-17', 17''), 2.91 (3H, s, H-14', 14''), 2.78 (1H, m, H-11'), 2.71 (1H, d, $J=6.4$, H-18''), 2.68 (1H, m, H-19', 19''), 2.63 (1H, d, $J=7.9$, H-18'), 2.58 (3H, m, H-13), 2.36 (1H, d, $J=17.7$, H-11''), 2.29 (1H, m, H-10''), 2.27 (3H, m, H-14), 2.26 (1H, m, 5''), 2.16 (1H, m, H-5'), 2.08 (1H, m, H-10''), 1.87 (1H, m, H-11''), 1.15 (3H, d, $J=6.5$, H-24''), 1.29 (3H, d, $J=6.3$, H-24'), 1.16 (3H, d, $J=6.6$, H-7'), 1.14 (3H, d, $J=6.6$, H-7''), 1.01 (3H, d, $J=6.0$, H-20''), 0.98 (3H, d, $J=6.0$, H-20'), 0.94 (3H, d, $J=7.4$, H-6''), 0.92 (3H, d, $J=7.2$, H-6'), 0.77 (3H, d, $J=6.0$, H-21', 21''). ^{13}C NMR (600 MHz, CDCl_3 , δ): 208.9 (C-10'), 174.2 (C-8'), 173.7 (C-8''), 173.2 (C-13''), 172.8 (C-13''), 168.7 (C-3', 3''), 167.1 (C-22', 22''), 166.5 (C-1'), 166.4 (C-16', 16''), 166.0 (C-1''), 146.8 (C-7), 140.6 (C-6), 132.2 (C-2), 130.4 (C-4), 129.2 (C-5), 128.0 (C-1), 126.3 (C-3), 115.4 (C-8), 74.7 (C-23''), 74.6 (C-23'), 71.3 (C-18', 18''), 58.5 (C-4''), 57.1 (C-4'), 56.3 (C-12''), 54.1 (C-12'), 54.9 (C-2'), 54.8 (C-2''), 52.8 (C-9'), 51.3 (C-15', 15''), 47.4 (C-9''), 41.8 (C-11'), 39.2 (C-17', 17''), 34.7 (C-14', 14''), 31.7 (C-5'), 31.6 (C-5), 30.8 (C-11''), 26.8 (C-19', 19''), 22.8 (C-10''), 21.6 (C-20', 20''), 19.1 (C-6', 6''), 19.0 (C-21', 21''), 18.8 (C-7', 7''), 18.8 (C-24), 17.6 (C-24'), 15.1 (C-13), 7.6 (C-14)。以上波谱数据与文献 [8] 比对, 确认化合物 2 是 Actinomycin V。

2.3 化合物的最小抑菌浓度检测 (MIC)

对 2 个化合物进行了 9 种 MDR 菌的最小抑菌浓度检测, 发现 2 个化合物对 *S. aureus* CCARM 3090、*E. faecalis* CCARM 5172、*E. faecium* CCARM 5203 和 *K. pneumoniae* ATCC 13883 有较好的抑制活性 ($\text{MIC} \leq 1.56 \mu\text{g/mL}$), 而在 $50 \mu\text{g/mL}$ 浓度下对 *E. coli* CCARM 1009、*S. typhimurium* CCARM 8250 和 *A. baumannii* ATCC 19606 没有明显的抑制活性 (见表 1)。

表 1 化合物 1 和 2 抗 MDR 菌 MIC 值

Table 1 MIC values of compounds 1 and 2 against MDR strains

Strain	浓度 / $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$		
	1	2	TET
<i>Staphylococcus aureus</i> CCARM 3090	0.78	1.56	6.25
<i>Escherichia coli</i> CCARM 1009	>50	>50	0.39
<i>Enterococcus faecalis</i> CCARM 5172	0.39	0.39	50
<i>Enterococcus faecium</i> CCARM 5203	1.56	1.56	0.02
<i>Salmonella typhimurium</i> CCARM 8250	>50	>50	>50
<i>Acinetobacter baumannii</i> ATCC 19606	>50	>50	>50
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883	0.78	0.78	6.25

3 讨论

本研究从深海链霉菌 *Streptomyces* sp. OUCT16-23 菌株中分离得到了 2 个放线菌素类的化合物 Actinomycin D (1) 和 Actinomycin V (2)。在针对 MDR 菌株的抗菌活性的测试中, 化合物 1 和 2 显示出对 *S. aureus* CCARM 3090、*E. faecalis* CCARM 5172、*E. faecium* CCARM 5203 和 *K. pneumoniae* ATCC 13883 的显著抑制活性 ($\text{MIC} \leq 1.56 \mu\text{g/mL}$)。本研究发现了新的放线菌素生产菌株, 为筛选放线菌素类抗生素高产菌株奠定了基础。

参考文献

- [1] MANN J. Antibiotics: actions, origins, resistance[M]. Washington DC: ASM Press, 2003.
- [2] PROJAN S J. Infectious diseases in the 21st century: increasing threats, fewer new treatments and a premium on prevention[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2003, 3(5): 457-458.
- [3] BUTLER M S, BUSS A D. Natural products — the future scaffolds for novel antibiotics[J]. *Biochem Pharmacol*, 2006, 71(7): 919-929.
- [4] VANESSA M D, KING C E, KALAN L, et al. Antibiotic resistance is ancient[J]. *Nature*, 2011, 477(7365): 457-461.
- [5] RICHARD H B. Renaissance in antibacterial discovery from actinomycetes[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2008, 8(5): 557-563.
- [6] SHIVLATA L, TULASI S. Thermophilic and alkaliphilic actinobacteria: biology and potential applications[J]. *Front Microbiol*, 2015, 6: 1014.
- [7] ANAND B G, THOMAS C K N, PRAKASH S. *In vitro* cytotoxicity and antimicrobial activity of *Talaromyces flavus* SP5 inhabited in the marine sediment of southern coast of India[J]. *Chin J Nat Med*, 2016, 14(12): 913-921.
- [8] ZHANG X F, YE X W, CHAI W Y, et al. New metabolites and bioactive actinomycins from marine-derived *Streptomyces* sp. ZZ338[J]. *Mar Drugs*, 2016, 14(10):181.