

深海链霉菌 NA13 产环八肽 surugamides 的靶向分离及其植物促生活性发掘

张文坤^{1,2}, 白岩², 倪现朴¹, 胡江春^{1,2}, 潘华奇^{1,2*}

1 沈阳药科大学, 辽宁 沈阳

2 中国科学院沈阳应用生态研究所, 辽宁 沈阳

张文坤, 白岩, 倪现朴, 胡江春, 潘华奇. 深海链霉菌 NA13 产环八肽 surugamides 的靶向分离及其植物促生活性发掘[J]. 微生物学报, 2026, 66(7): 3597-3609.

ZHANG Wenkun, BAI Yan, NI Xianpu, HU Jiangchun, PAN Huaqi. Targeted isolation of cyclic octapeptide surugamides produced by deep-sea-derived *Streptomyces* sp. NA13 and exploration of their plant growth-promoting activities[J]. *Acta Microbiologica Sinica*, 2026, 66(7): 3597-3609.

摘要:【目的】靶向挖掘深海链霉菌(*Streptomyces* sp.) NA13 中环八肽类化合物 surugamides 并筛选其生物活性。【方法】结合基因组挖掘与 LC-MS/MS 分子网络分析, 从深海链霉菌 NA13 中识别环肽类化合物, 用天然产物化学手段分离与鉴定 surugamides, 并测定其抗菌活性及对水稻和玉米的促生长作用。【结果】分离和鉴定 4 个环八肽化合物(surugamides A、B、D、E), 生物活性筛选结果表明, 它们均能显著促进玉米和水稻幼苗根或茎的生长, 其中 surugamide A 在 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下对玉米的促生根效果尤为突出。【结论】本研究发现 surugamides 类化合物促进植物生长的新功能, 为开发新型海洋微生物源植物生长调节剂提供了候选活性成分。

关键词: 环肽类化合物; 链霉菌; 基因组挖掘; 分子网络技术; 植物促生活性; 植物生长调节剂

资助项目: 国家重点研发计划(2023YFD1501200); 国家自然科学基金(U23A20107); 中国科学院青年创新促进会项目(Y2022063)

This work was supported by the National Key Research and Development Program of China (2023YFD1501200), the National Natural Science Foundation of China (U23A20107), and the Youth Innovation Promotion Association of Chinese Academy of Sciences (Y2022063).

*Corresponding author. E-mail: panhq@iae.ac.cn

Received: 2026-01-12; Accepted: 2026-02-10; Published online: 2026-03-03

Targeted isolation of cyclic octapeptide surugamides produced by deep-sea-derived *Streptomyces* sp. NA13 and exploration of their plant growth-promoting activities

ZHANG Wenkun^{1,2}, BAI Yan², NI Xianpu¹, HU Jiangchun^{1,2}, PAN Huaqi^{1,2*}

1 Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang, Liaoning, China

2 Institute of Applied Ecology, Chinese Academy of Sciences, Shenyang, Liaoning, China

Abstract: [Objective] To achieve the targeted isolation of the cyclooctapeptides, surugamides, from the deep-sea-derived *Streptomyces* sp. NA13 and explore their biological activities. [Methods] An approach integrating genome mining and LC-MS/MS molecular networking was employed to discover cyclopeptides from *Streptomyces* sp. NA13. Through systematic natural product isolation and characterization, these compounds were identified as surugamides. Their growth-promoting effects on *Oryza sativa* and *Zea mays* were assessed. [Results] Four cyclooctapeptides (surugamides A, B, D, and E) were isolated and identified. They had significant effects of promoting root growth in *Z. mays* and *O. sativa* seedlings. Notably, surugamide A at a concentration of 0.1 $\mu\text{mol/L}$ demonstrated particularly outstanding growth-promoting effects on *Z. mays* roots. [Conclusion] This study uncovers the novel plant growth-promoting activity of surugamides, offering lead compounds for the development of innovative marine microbial-derived plant growth regulators.

Keywords: cyclopeptide; *Streptomyces*; genome mining; molecular networking; plant growth-promoting activity; plant growth regulator

深海(水深 1 000 m 以下)约占整个海洋面积的 90%，涵盖了地球上大部分生物圈，蕴藏着丰富的微生物资源^[1]。深海环境具有高压、寡营养、低光照等特点，这些独特的环境条件促使深海微生物进化出特殊的生理特征及代谢机制，使其能够产生数量庞大、结构新颖、生物活性显著的次级代谢产物，是挖掘优良药用先导化合物的巨大宝库^[2]。链霉菌作为深海微生物的主要类群，也是深海来源新天然产物的重要贡献者，已成为当前创新药物先导化合物的研究热点。

环肽(cyclic peptides)是一类在结构上呈闭环状的重要肽类化合物，具有稳定且明确的二级结构构象，为多肽中兼具独特理化性质与生物活性的特殊组分^[3]。其环状结构可通过酰胺

键、内酯键、醚键、硫醚键及二硫键等多种共价键连接方式环合形成^[4]。20 世纪 40 年代，第一个环肽化合物 gramicidin S 的发现开启了环肽药物研究的大门^[5]。在过去几十年里，已有 40 多种环肽药物获批上市，平均每年约有一种新的环肽药物获批，其中绝大多数来源于天然产物^[6]。环肽类药物在临床治疗方面取得了巨大成功，经典代表包括奥曲肽、抗利尿激素、万古霉素和达托霉素等。环肽在新药研发领域取得成功主要归因于其良好的结合亲和力、高靶向选择性及低毒性等优点^[7]。尤其是天然环肽大都具有复杂的化学结构，更多的手性中心提供了独特的化学空间，具有更高的成药性^[8]。天然来源的环肽具有多种潜在的生物学活性，包括子宫收缩、溶血、抗菌、抗肿瘤活性等^[9]。由此可见，

环肽化合物具有广阔的应用前景。

本研究团队前期从深海沉积物中筛选到一株链霉菌 NA13, 其基因组蕴含丰富的新型次级代谢产物合成基因簇, 并从中发现了一系列聚酮类抗虫化合物, 能够干扰棉铃虫幼虫的取食行为, 导致取食量大幅减少, 进而抑制其生长发育^[10]。然而, 深入分析其基因组发现, 该菌株具备合成非核糖体肽(non-ribosomal peptides, NRPs) 和非核糖体肽-聚酮(non-ribosomal peptides-polyketides, NRPs-PKs)杂合型肽类化合物的潜力, 进一步的 LC-MS/MS 分子网络分析显示, 除抗毒素类化合物外, 该菌株还能产生丰富且结构新颖的环八肽类化合物^[10]。因此, 本研究对链霉菌 NA13 中的环八肽类化合物进行了靶向分离与结构鉴定, 并开展了系统的生物活性筛选与评价, 以期为其在生物医药和绿色农药创制中的应用提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 生物材料

深海链霉菌 NA13 为本研究团队前期从南中国海(13°58.498'N, 113°2.353'E) 2 460 m 深处的沉积物中分离获得的一株放线菌, 保藏于中国典型培养物保藏中心, 保藏号为 CCTCC M 20221343^[10]; 水稻种子采用籼稻品种, 玉米种子采用河北拖车头农业科技有限公司的黄糯玉米品种。

1.1.2 主要试剂和仪器

Sephadex LH-20 凝胶, GE Healthcare 公司; 氘代 DMSO 试剂, 上海皓鸿生物医药科技有限公司; 分析纯试剂, 天津市大茂化学试剂厂; LC-DAD-MS/MS (TSQ Quantum Access MAX)、超高效液相色谱-四极杆-静电场轨道阱高分辨质谱(UPLC-Q Exactive MS)、UltiMate 3000 高效液相色谱仪试剂, ThermoFisher Scientific 公司。

冷冻干燥机, 博医康(北京)实验仪器有限公

司; 超级洁净工作台和 HDL 恒温振荡器, 北京东联哈尔仪器制造有限公司; 全温振荡器, 常州金坛精达仪器制造有限公司; 生化培养箱, 上海一恒科技有限公司; 分析天平, Sigma-Aldrich 公司; 循环水式多用真空泵, 郑州长城科工贸有限公司; 大容量高速冷冻离心机, 湖南湘仪实验室仪器开发有限公司; 旋转蒸发器, 上海亚荣生化仪器厂; 数控超声波清洗器, 昆山市超声仪器有限公司; 通风系统控制器, 荣翰气流控制技术(苏州)有限公司; 超纯水系统, 重庆颐洋企业发展有限公司; 薄层层析硅胶, 青岛海洋化工厂。

1.2 链霉菌 NA13 中 NRPs 生物合成基因簇分析

基于本课题组 Bai 等^[10]已完成的链霉菌 NA13 基因组测序数据 (GenBank 登录号为 CP113103 和 CP113104), 采用 antiSMASH 8.0 和 FramePlot 8.0 beta 等在线工具对其 NRPs 类次级代谢产物生物合成基因簇进行预测与分析。

1.3 链霉菌 NA13 提取物的分子网络分析

利用 HPLC-Q Exactive MS/MS 对活性粗提取物进行进一步分析。首先采集二级质谱数据, 然后使用 MSConvert 软件将原始 LC-MS/MS 质谱数据文件转换为 .mzXML 格式, 上传至 GNPS 数据库, 并运用 Cytoscape 软件进行可视化。借助 GNPS 数据平台构建分子网络, 识别具有氨基酸裂解规律的“环肽家族”分子簇。对“环肽家族”分子簇的节点进行分析, 比较相关节点间 MS/MS 质谱数据的差异, 以确定环肽化合物的多样性和新颖性, 从而锁定目标分子簇。

1.4 菌株发酵及次级代谢产物的提取分离

参照文献[10]的方法完成链霉菌 NA13 的发酵培养及粗提物 A 的制备。根据化合物极性差异对粗提物 A 采用快速硅胶柱色谱进行二氯甲烷-甲醇(100:0→0:100, 体积比)梯度洗脱初步分离,

收集 100:20 洗脱流分 f6; 经 Sephadex LH-20 凝胶除杂后, 进一步根据环肽类化合物 HPLC-DAD 特征进行半制备反相 HPLC 分离, 流动相为 70% 甲醇水溶液, 流速 2.5 mL/min, 获得化合物 **1** (t_R 22.1 min)、**2** (t_R 16.5 min)、**3** (t_R 18.3 min) 和 **4** (t_R 19.4 min)。其分离流程数据已上传至 ScienceDB 数据库(<http://www.scidb.cn>), CSTR 编号为 31253.11.scidb.j00231.00060)。

1.5 植物促生活性测试

将制备获得的单体化合物 **1-4** 及阳性对照赤霉素、反式玉米素分别溶于甲醇, 配制成浓度为 5 mmol/L 的母液, 再用无菌水稀释为 0.1、0.01、0.001 $\mu\text{mol/L}$ 的供试品溶液(甲醇体积分数小于 1%)。将水稻和玉米种子用 75% 乙醇消毒 5 min, 蒸馏水冲洗 3 次。随后将处理后的种子置于铺有 9 cm 纤维素滤纸的玻璃培养皿中, 于 24 $^{\circ}\text{C}$ 黑暗条件下孵育 48 h 使其萌发。待种子萌发 2 d 后, 挑选大小均一的种子($n=30$)置于铺有 9 cm 纤维素滤纸的玻璃培养皿中, 试验组加入供试品溶液 4 mL, 空白对照组加入等体积蒸馏水 4 mL。最后, 在无土条件下于光照 16 h/黑暗 8 h 的光周期下培养 2 d, 测量主根长度和茎长。

2 结果与分析

2.1 环肽化合物合成潜能分析

采用 antiSMASH 8.0 对链霉菌 NA13 的次级代谢产物生物合成基因簇(SMBGCs)进行预测分析。结果显示, 链霉菌 NA13 基因组中包含 25 个 SMBGCs, 可划分为 12 种类型, 涵盖 NRPs 类、PKs 类、萜类、铁载体类和硫肽抗生素类等。值得注意的是, NRPs 类基因簇有 8 个(32%), NRPs-like 类基因簇有 1 个(4%), 能够产生肽类化合物的 SMBGCs 共 9 个, 占比高达 36%。其中, 6 个 SMBGCs 可合成已知骨架的肽类化合物, 分别为 indigoidine、dudomycin A、surugamide A、surugamide A、cyclofaulknamycin、SGR PTMs 和 diisonitrile antibiotic SF2768 (图 1, CSTR 编号为 31253.11.scidb.j00231.00060)。其余 3 个 SMBGCs 可合成未知骨架的肽类化合物。综上, 链霉菌 NA13 的 SMBGCs 极为丰富, 具备产生多种环肽骨架化合物的潜力。

2.2 分子网络分析发现环八肽 surugamide 类化合物

以链霉菌 NA13 发酵提取物的 LC-MS/MS 质谱数据构建代谢产物的分子网络(图 2A)。分

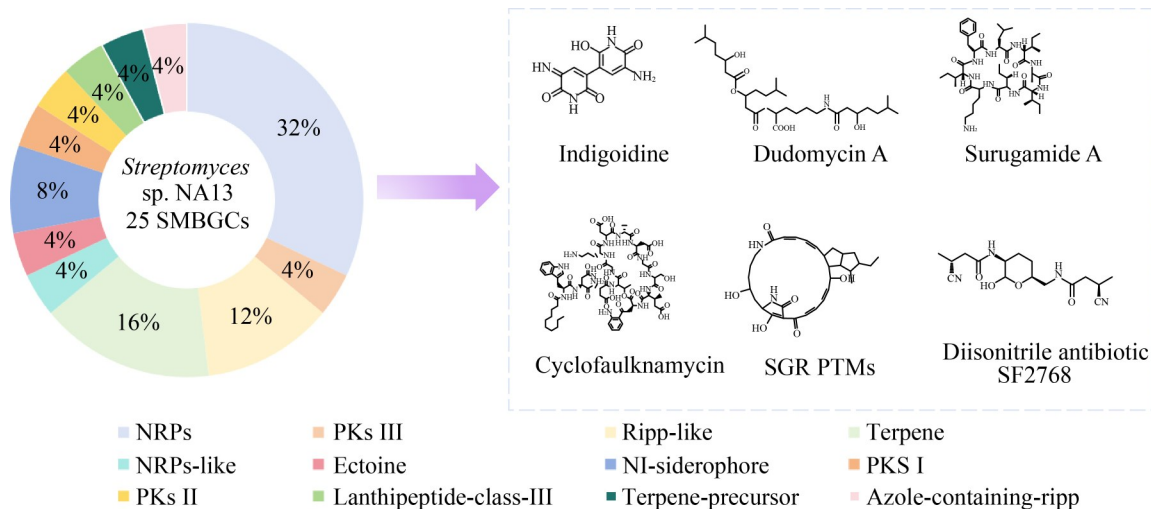


图1 链霉菌NA13次级代谢产物生物合成基因簇分析

Figure 1 Analysis of biosynthetic gene clusters of secondary metabolites in *Streptomyces* sp. NA13.

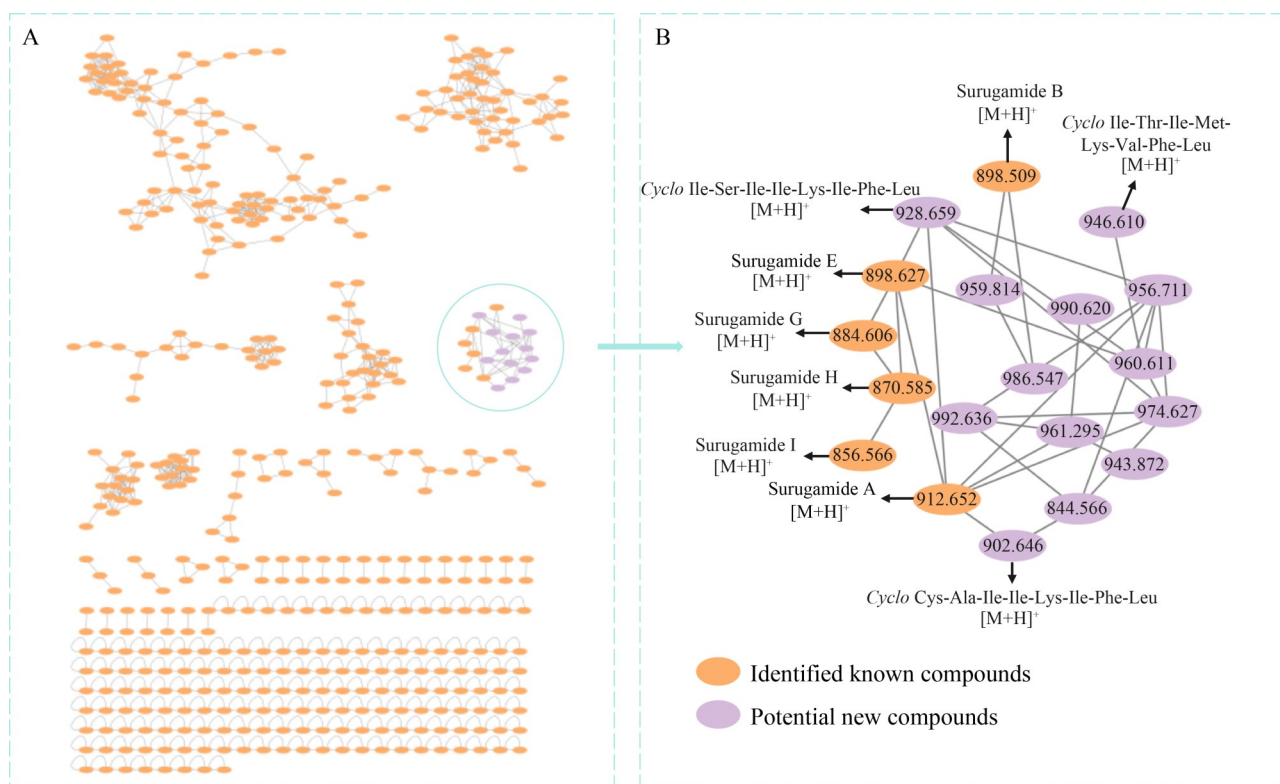


图2 ISP3液体培养链霉菌NA13代谢产物的分子网络图

Figure 2 Molecular network of metabolites from *Streptomyces* sp. NA13 cultured in ISP3 liquid medium.

子网络分析显示, 其中一类主要代谢产物聚集形成的分子簇, 其二级质谱呈现规律性的氨基酸片段裂解特征, 推测该分子簇可能为肽类化合物。将分子网络数据与 GNPS 数据库进行匹配, 该分子簇被识别为“surugamide”环八肽家族, 共有 19 个相互连接的节点, 代表至少 19 个肽类化合物(图 2B)。其中可识别出 surugamide A、surugamide B、surugamide E、surugamide G、surugamide H 和 surugamide I (图 2B)。截至目前, surugamides 类化合物已报道 21 个^[11-16], 排除上述已报道的 6 个节点, 其余 13 个节点均为未知化合物。根据二级质谱裂解规律推测出 3 个新化合物(*cyclo* Cys-Ala-Ile-Ile-Lys-Ile-Phe-Leu、*cyclo* Ile-Ser-Ile-Ile-Lys-Ile-Phe-Leu 和 *cyclo* Ile-Thr-Ile-Met-Lys-Val-Phe-Leu)的平面结构, 其余 10 个新化合物结构未知(CSTR 编号为 31253.11.sciencedb.j00231.00060; 图 2、图 3)。

2.3 化合物结构鉴定及解析

采用结构导向的分离策略, 从链霉菌 NA13 粗提物中分离得到 4 个单体化合物 1–4, 质量分别为 52.3、2.5、3.8、3.6 mg。通过核磁共振波谱技术对其结构进行鉴定, 具体解析过程如下。

化合物 1 的氢谱(DMSO- d_6)显示 8 个酰胺质子信号: δ_H 8.45 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 8.27 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 8.01 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.83 (1H, s), 7.77 (1H, d, $J=6.2$ Hz), 7.70 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.52 (1H, s) 和 8 个 α -氢质子信号: δ_H 4.37 (1H, m), 4.30 (1H, m), 4.27 (1H, t, $J=6.7$ Hz), 4.23 (1H, m), 4.18 (1H, m), 4.16 (1H, m), 4.07 (1H, t, $J=7.1$ Hz), 3.86 (1H, t, $J=6.4$ Hz), 提示具有 8 个氨基酸残基。化合物 1 的碳谱(DMSO- d_6)显示 8 个羰基信号(δ_C 172.5、172.4、172.4、172.3、171.2、170.9、170.9、168.9)和 8 个 α -碳信号(δ_C 57.8、57.5、57.4、56.6、54.6、52.2、

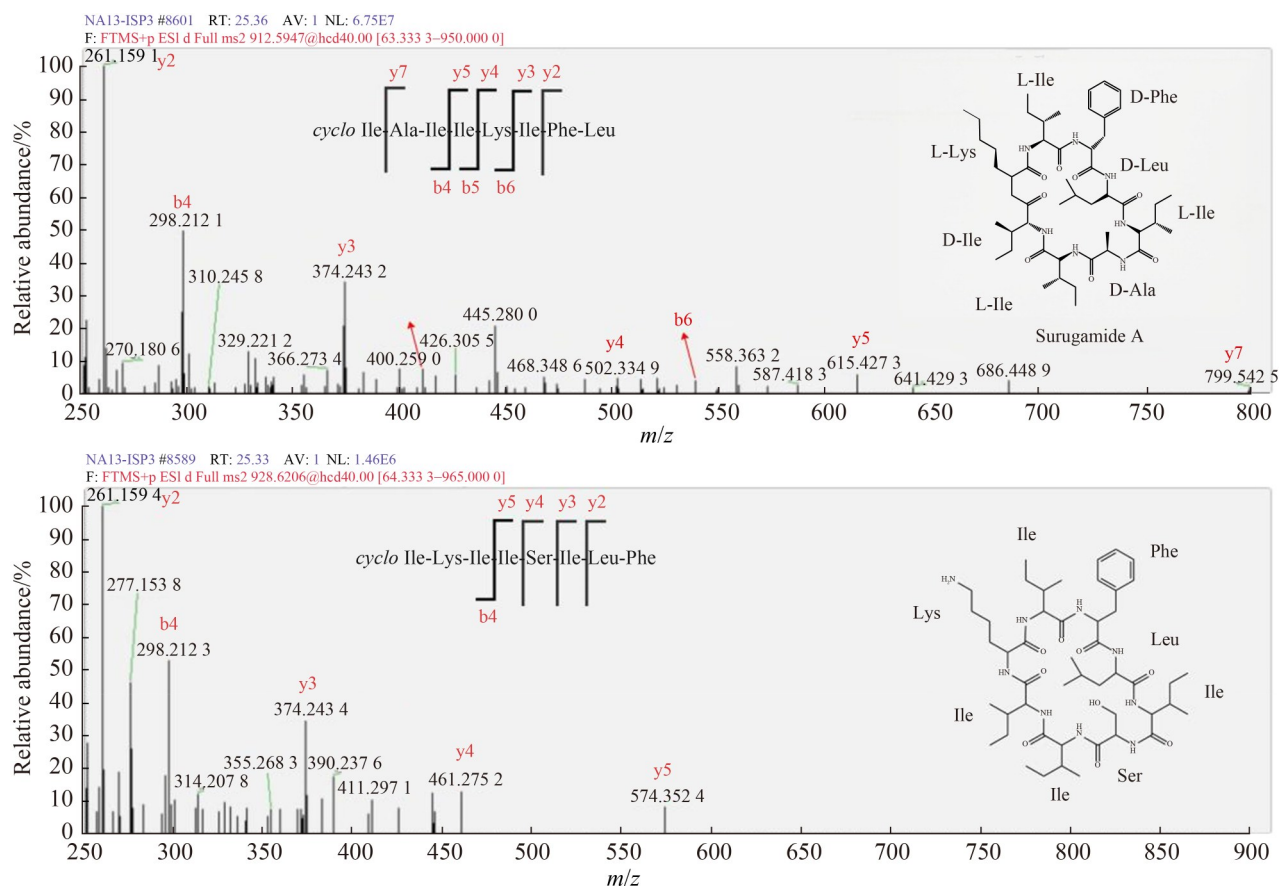


图3 化合物surugamide A (节点912)和cyclo Ile-Ser-Ile-Ile-Lys-Ile-Phe-Leu (节点928) MS/MS裂解规律

Figure 3 MS/MS fragmentation patterns of compounds surugamide A (node 912) and *cyclo* Ile-Ser-Ile-Ile-Lys-Ile-Phe-Leu (node 928).

51.7、47.9)。上述核磁数据表明, 化合物 **1** 为八肽类化合物。综合 HSQC、HMBC 和 ^1H - ^1H COSY 谱图分析, 8 个氨基酸残基分别为 4 个异亮氨酸、1 个丙氨酸、1 个赖氨酸、1 个苯丙氨酸和 1 个亮氨酸。通过 HMBC 和 ROESY 谱确定氨基酸连接顺序: δ_{H} 7.52 (Ile¹-NH)/4.23 (Leu⁸- α -H), 7.77 (Ala²-NH)/4.07 (Ile¹- α -H), 8.27 (Ile³-NH)/4.27 (Ala²- α -H), 8.01 (Ile⁴-NH)/4.18 (Ile³- α -H), 7.67 (Lys⁵-NH)/4.16 (Ile⁴- α -H), 7.83 (Ile⁶-NH)/4.30 (Lys⁵- α -H), 8.45 (Phe⁷-NH)/3.86 (Ile⁶- α -H), 7.70 (Leu⁸-NH)/4.37 (Phe⁷- α -H)。因此, 化合物 **1** 的氨基酸连列为 *N*-Ile-Ala-Ile-Ile-Lys-Ile-Phe-Leu-C。将核磁数据与文献[14]比对, 鉴定化合物 **1** 为 surugamide A (图 4)。

化合物 **2** 的氢谱(DMSO- d_6)显示 8 个酰胺质子信号: δ_{H} 8.40 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 8.15 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.01 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 7.76 (2H, s), 7.68 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.64 (1H, s) 和 8 个 α -氢质子信号 δ_{H} 4.41 (1H, t, $J=3.5$ Hz), 4.29 (2H, m), 4.26 (1H, m), 4.18 (1H, t, $J=8.2$ Hz), 4.11 (1H, t, $J=7.2$ Hz), 4.05 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 3.88 (1H, t, $J=6.3$ Hz), 提示具有 8 个氨基酸残基。化合物 **2** 的碳谱(DMSO- d_6)显示 8 个羰基信号(δ_{C} 172.4、172.3、172.1、171.6、170.8、170.8、170.5、170.4) 和 8 个 α 碳信号(δ_{C} 58.9、57.7、57.4、57.1、54.3、52.0、51.7、48.1)。核磁数据表明, 化合物 **2** 与化合物 **1** 结构类似, 同属环八肽类化合物。经核磁数据比对, 化合物 **1** 中 Ile⁴ 被

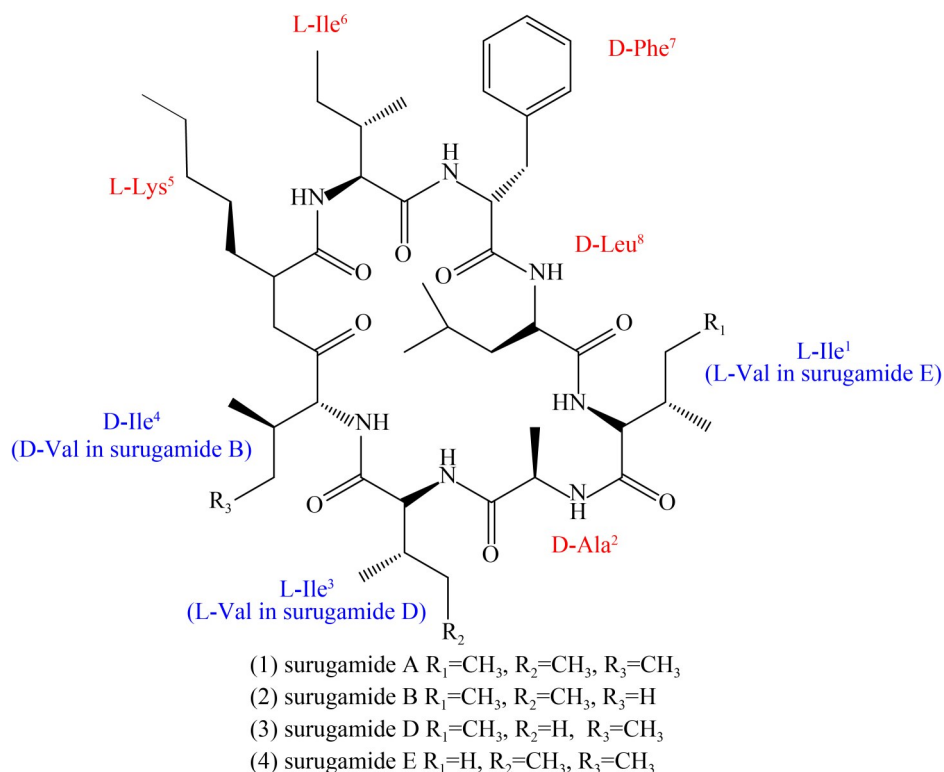


图4 环八肽surugamides (1-4)的化学结构

Figure 4 Chemical structures of cyclic octapeptide surugamides (1-4).

Val 取代, 因此鉴定化合物 **2** 为 surugamide B (图 4), 该结果与文献[17]报道的 surugamide B 核磁数据一致。

化合物 **3** 的氢谱(DMSO- d_6)显示 8 个酰胺质子信号: δ_H 8.42 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.26 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.98 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.81 (2H, d, $J=5.9$ Hz), 7.70 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.65 (1H, s), 7.56 (1H, d, $J=6.1$ Hz) 和 8 个 α -氢质子信号: δ_H 4.38 (1H, t, $J=3.5$ Hz), 4.30 (1H, m), 4.27 (1H, t, $J=6.7$ Hz), 4.23 (1H, m), 4.17 (1H, m), 4.14 (1H, m), 4.09 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 3.88 (1H, t, $J=6.3$ Hz), 提示具有 8 个氨基酸残基。化合物 **3** 的碳谱(DMSO- d_6)显示 8 个羰基信号(δ_C 172.4、172.4、172.3、172.1、171.1、170.9、170.9、169.8)和 8 个 α 碳信号(δ_C 58.7、57.7、57.2、56.5、54.6、52.2、51.7、47.9)。核磁数据表明, 化合物 **3** 也是一个环八肽类化合物。与化合物 **1**

核磁数据比对, 化合物 **1** 中 Ile³ 被 Val 取代, 进一步与文献[18]数据比对, 鉴定化合物 **3** 为 surugamide D (图 4)。

化合物 **4** 的氢谱(DMSO- d_6)显示 8 个酰胺质子信号: δ_H 8.49 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 8.30 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 8.02 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.90 (1H, s), 7.72 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 7.63 (1H, s), 7.39 (1H, s) 和 8 个 α -氢质子信号: δ_H 4.37 (1H, t, $J=3.4$ Hz), 4.32 (1H, m), 4.25 (1H, t, $J=6.7$ Hz), 4.19 (2H, m), 4.13 (1H, m), 4.06 (1H, t, $J=7.1$ Hz), 3.83 (1H, t, $J=6.3$ Hz), 提示具有 8 个氨基酸残基。化合物 **4** 的碳谱(DMSO- d_6)显示 8 个羰基信号(δ_C 172.7、172.6、172.5、172.4、171.3、170.9、170.9、169.8)和 8 个 α -碳信号(δ_C 58.0、57.9、57.5、56.7、54.7、52.4、51.4、47.9)。核磁数据表明, 化合物 **4** 具有 surugamide 环八肽的典型结构特征。与化合物 **1** 核磁数据比对, 化合物 **1**

中 Ile¹ 被 Val 取代, 进一步与文献[18-19]数据比对, 鉴定化合物 **4** 为 surugamide E (图 4)。

2.4 环八肽 surugamide 类化合物的生物合成途径

通过 antiSMASH 预测, 链霉菌 NA13 基因组中含有 surugamide 类化合物的生物合成基因簇(图 5)。分析该类环八肽的生物合成基因簇, 发现其由典型的非核糖体多肽合成酶(NRPSs)催化合成。根据文献[11,20-21], 负责合成环八肽的 2 个基因 *surA* 与 *surD* 之间插入了另外 2 个 NRPSs 基因 *surB* 与 *surC*, 其编码产物 SurB 与 SurC 因缺乏典型的硫酯酶结构域(TE), 负责合成结构完全不同的十肽 cyclosurugamide F 及其

衍生物 surugamide F, 这体现了该基因簇独特的生物合成体系。

据报道, surugamides 生物合成基因簇最早从海洋链霉菌 *Streptomyces* sp. JAMM992 中被发现, 随后 Xu 等^[22]对 *surA* 和 *surB* 基因进行敲除, 发现 *surA* 是 surugamide A 生物合成所必需的, 并推测 NRPSs 基因 *surA* 和 *surD* 负责 surugamide A 的合成。2019 年, Xu 等^[20]进一步证明, *surB* 与 *surC* 基因簇的缺失不影响环状 surugamide A 的合成, 而在 *surD* 基因编码框前引入强启动子可显著提高 surugamide A 的产量, 从而确认了 *surA* 和 *surD* 基因负责 surugamide A 生物合成的推论。总之, surugamide 类化合物由非核糖体多肽合成酶 SurA 与 SurD 催化合成,

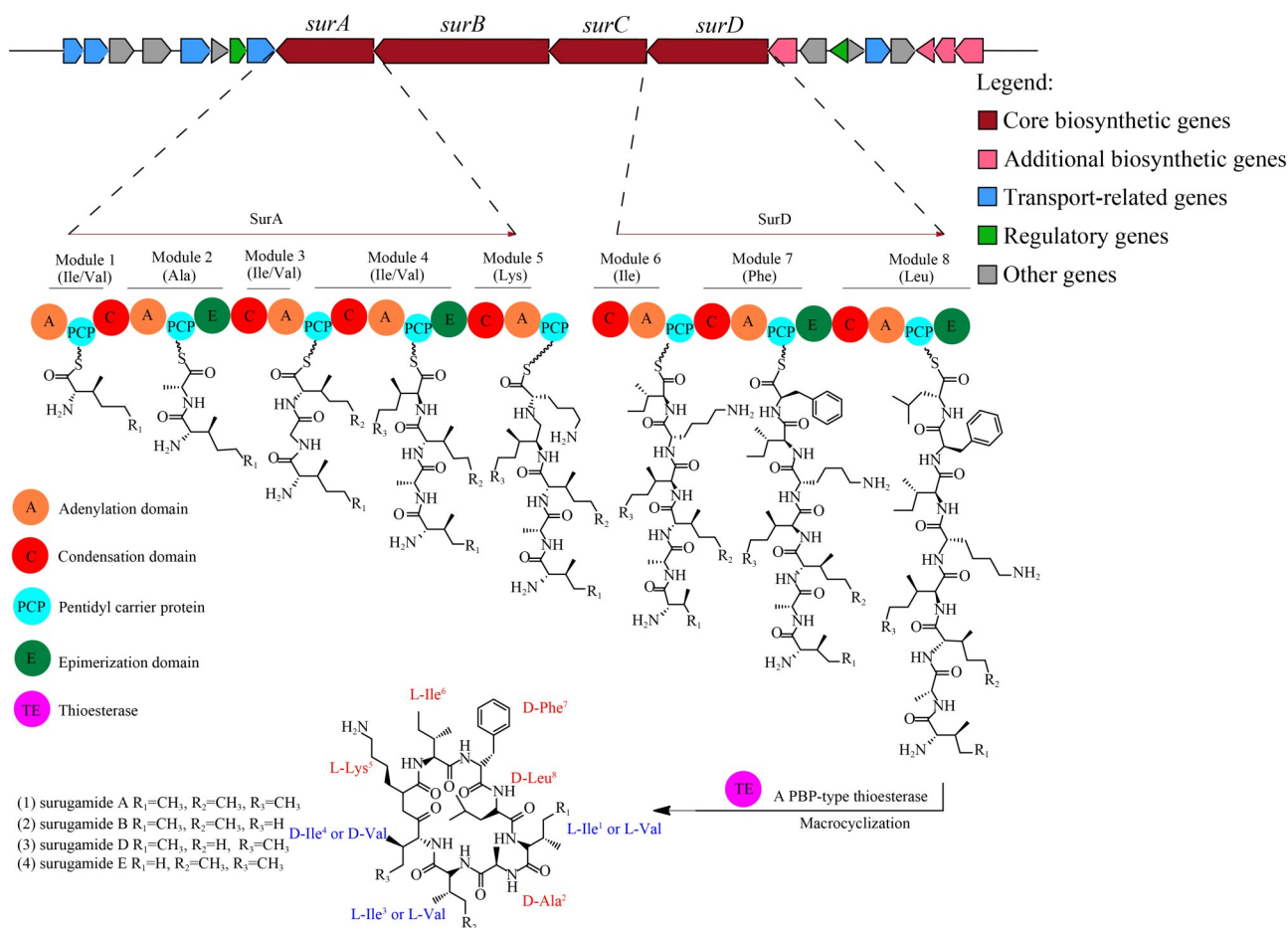


图5 Surugamides的生物合成途径

Figure 5 Biosynthetic pathway of surugamides.

7 个肽链延伸模块均含有腺苷化域(A)、缩合域(C)和肽基载体蛋白域(PCP), 部分模块还携带差向异构域(E)以调控氨基酸的立体构型, 通过各结构域的序贯催化实现线性八肽前体的逐步延伸^[21,23]。最终, 依赖 SurE 型青霉素结合蛋白家族硫酯酶(TE)介导大环化反应, 将线性多肽前体环合为 surugamides。

以 surugamide A 为例, 其生物合成由 SurA 和 SurD 这 2 个 NRPSs 依次装配 8 个氨基酸, 并通过 E 结构域将肽链中第 2、4、7、8 位的 4 个 L-氨基酸异构化为 D 型^[20]。A 结构域是 NRPSs 中的核心元件, 负责底物识别与腺苷化活化, 其底物宽泛性是天然产物结构多样化的关键基础^[24]。通过 antiSMASH 8.0 分析基因组中 A 结构域的底物特异性(CSTR 编号为 31253.11.sciencedb.j00231.00060), 结果表明其具有较宽的底物识别范围, 可识别亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸等, 因此 surugamide B、surugamide D 和 surugamide E 的合成分别是通过 A 结构域将 surugamide A 第 4 模块、第 3 模块和第 1 模块中底物异亮氨酸识别为缬氨酸, 而 D-氨基酸的数目与位置保持不变^[17]。

2.5 植物促生活性结果

测定 surugamides A、B、D 和 E 对水稻和玉米幼苗的促生长活性, 促根生长结果如表 1 和图 6 所示。Surugamides A 和 B 在 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下表现出与阳性对照赤霉素和反式玉米素相当的促进水稻根生长活性; surugamides A、B、D 和 E 在 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 和 0.01 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下均表现出显著的促进玉米根生长活性, 其中 surugamides A 在 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下的促生根效果优于阳性对照赤霉素。

促茎生长结果如表 1 所示, surugamides B、D 和 E 在 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下均表现出与阳性对照反式玉米素相当的促进水稻茎生长活性; surugamides A、D 和 E 在 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下表现出与阳性对照赤霉素相当的促进玉米茎生长活性。

本研究探讨了深海链霉菌 NA13 中 4 个环八肽类化合物对玉米和水稻生长的影响。植物促生长结果表明, surugamides A、B、D 和 E 对玉米和水稻均具有显著的促生作用。其中, surugamide A 的促生根效果优于其他 3 个化合物, 这可能与其 CH_3 取代基数量多于其他 3 个

表1 环八肽surugamides促进植物生长的主根长度和茎长

Table 1 Primary root length (cm) and stem length (cm) of plants promoted by the cyclooctapeptide surugamides

Seed	Position	Concentration/ ($\mu\text{mol/L}$)	Surugamide				Gibberellin	<i>trans</i> -zeaxanthin	Blank control
			A	B	D	E			
<i>Oryza sativa</i>	Primary root length/cm	0.1	3.8 $\pm$ 0.5****	3.5 $\pm$ 0.4***	3.4 $\pm$ 0.4	3.3 $\pm$ 0.3	3.4 $\pm$ 0.5*	3.8 $\pm$ 0.6****	3.2 $\pm$ 0.3
		0.01	3.4 $\pm$ 0.6	3.3 $\pm$ 0.6	3.2 $\pm$ 0.4	3.2 $\pm$ 0.8	3.6 $\pm$ 0.4***	3.4 $\pm$ 0.6	
		0.001	2.5 $\pm$ 0.5	2.2 $\pm$ 0.4	2.4 $\pm$ 0.4	2.3 $\pm$ 0.6	3.1 $\pm$ 0.6	2.7 $\pm$ 0.7	
	Stem length/cm	0.1	1.3 $\pm$ 0.2	1.5 $\pm$ 0.1****	1.4 $\pm$ 0.2**	1.5 $\pm$ 0.2****	1.3 $\pm$ 0.2	1.3 $\pm$ 0.2	1.3 $\pm$ 0.1
		0.01	1.2 $\pm$ 0.1	1.4 $\pm$ 0.1**	1.2 $\pm$ 0.1	1.3 $\pm$ 0.2	1.4 $\pm$ 0.2***	1.4 $\pm$ 0.1***	
		0.001	0.9 $\pm$ 0.2	0.9 $\pm$ 0.1	0.9 $\pm$ 0.1	0.9 $\pm$ 0.1	1.0 $\pm$ 0.1	1.0 $\pm$ 0.2	
<i>Zea mays</i>	Primary root length/cm	0.1	4.7 $\pm$ 0.6****	4.3 $\pm$ 0.6****	4.4 $\pm$ 0.7****	4.4 $\pm$ 0.6****	4.0 $\pm$ 0.5****	4.8 $\pm$ 0.6****	3.3 $\pm$ 0.4
		0.01	4.0 $\pm$ 0.6***	4.1 $\pm$ 0.5****	4.2 $\pm$ 0.3****	3.8 $\pm$ 0.6**	4.6 $\pm$ 0.7****	4.6 $\pm$ 0.4****	
		0.001	3.2 $\pm$ 0.7	3.2 $\pm$ 0.5	3.7 $\pm$ 0.2**	3.4 $\pm$ 0.5	4.1 $\pm$ 0.6****	4.1 $\pm$ 0.5****	
	Stem length/cm	0.1	1.1 $\pm$ 0.1***	1.0 $\pm$ 0.2	1.0 $\pm$ 0.1*	1.1 $\pm$ 0.2**	1.0 $\pm$ 0.2*	1.0 $\pm$ 0.2	0.9 $\pm$ 0.2
		0.01	1.2 $\pm$ 0.2****	0.9 $\pm$ 0.2	1.0 $\pm$ 0.2	0.9 $\pm$ 0.2	1.1 $\pm$ 0.2**	0.9 $\pm$ 0.2	
		0.001	0.8 $\pm$ 0.2	0.8 $\pm$ 0.1	0.8 $\pm$ 0.2	0.8 $\pm$ 0.1	1.1 $\pm$ 0.3**	0.9 $\pm$ 0.1	

**** $P < 0.0001$, *** $P < 0.001$, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$, compared with the blank control (seeds cultured in sterile water).

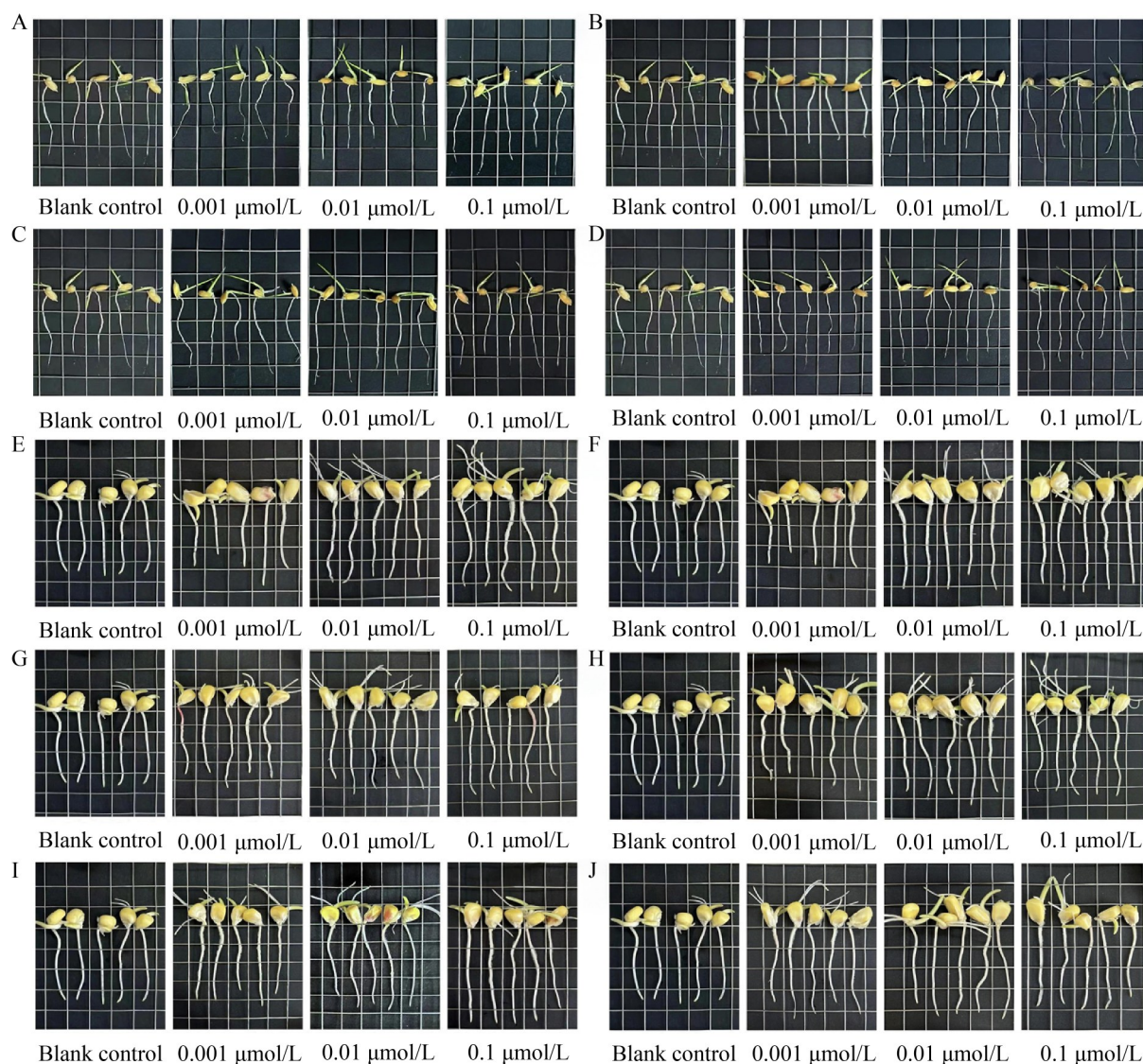


图6 环八肽surugamides和阳性对照赤霉素及反式玉米素对水稻和玉米根系生长的影响

Figure 6 Physiological effects of surugamides, and the positive controls gibberellin and *trans*-zeaxanthin on root growth of *Oryza sativa* and *Zea mays*. A–D show the results for promoting *Oryza sativa* root length; E–J show the results for promoting *Zea mays* root length. A and E compare surugamide A with the blank control; B and F compare surugamide B with the blank control; C and I compare *trans*-zeaxanthin with the blank control; D and J compare gibberellin with the blank control; G compare surugamide D with the blank control; H compare surugamide E with the blank control.

化合物有关。当 surugamide A 浓度为 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 时, 水稻种子萌发后培养 2 d, 其根长可达 3.8 cm, 较空白对照增加 0.6 cm; 玉米种子萌发后培养 2 d, 其根长可达 4.7 cm, 较空白对照组增加 1.4 cm (表 1)。

3 讨论与结论

尽管海洋天然产物因其显著的结构多样性与生物活性备受关注, 但目前将其作为植物生长调节剂(PGRs)的研究仍十分有限, 已有报道

中仅去铁胺衍生物等极少数物质被证实具有促进根系生长的作用^[25]。因此,从海洋微生物资源中发掘具有促生活性的新颖结构仍是当前值得深入探索的方向。为此,本研究采用基于潜力菌株优选和多组学挖掘的高效发现微生物天然产物先导结构研究体系(systematic pipeline for efficient lead structure discovery from microbial natural products by promising strain selection and multi-omics mining, SPLSD)^[26],以具有独特和新颖 SMBGCs 的潜力菌株链霉菌 NA13 为研究对象,通过培养激活结合基于液相色谱-串联质谱的分子网络技术,在复杂代谢组分中快速锁定结构独特的目标次级代谢产物,使目标化合物结构更具预测性、分离更具靶向性。遗憾的是,本研究通过分子网络技术识别的一系列潜在新化合物因含量低、组分复杂,最终未能获得新颖的 surugamides 单体化合物。

液相色谱-串联质谱技术凭借其高分辨率与高灵敏度,在微量成分分析中展现出显著优势。分子网络是一种用于组织和分析质谱数据的计算策略,根据谱图相似性对质谱数据进行分组,使具有相似裂解规律的分子相互连接形成网络^[27-28]。此外,谱图相似性可外推至分子间的结构相似性,从而将分子间的结构关系可视化^[28]。将分子网络与谱库匹配及其他网络注释工具相结合,已使其成为基于质谱的代谢组挖掘与代谢物鉴定中的有力工具^[27,29]。这类方法通过整合谱库匹配与计算注释工具(如 MS2LDA、NAP 等),可实现对复杂代谢产物混合物的快速分类与靶向筛选^[26]。

环八肽 surugamides 及其衍生物是一类具有广泛生物活性的先导化合物,不仅对多种人类癌细胞显示出细胞毒性^[15],还能有效抑制组织蛋白酶 B 活性^[18],并对重要动物寄生虫(如犬恶丝虫和捻转血矛线虫)具有强效的抑制发育和运动作用^[14]。本研究通过广泛筛选其抗真菌、抗细菌和植物生长促进活性,结果表明,尽管

surugamides 未能显示出显著的抗真菌(白色念珠菌)和抗细菌(金黄色葡萄球菌)活性,但对两大粮食作物水稻和玉米表现出明显的促进生根和生长活性。这也符合 SPLSD 策略所倡导的天然产物挖掘与广泛生物活性筛选相结合的理念,充分发挥了天然产物的潜在应用价值^[26]。

植物促生活性,特别是促进根系生长,在当前农业研究中日益受到重视。尽管已有多种植物生长调节剂应用于农业生产,但专门针对根系生长的产品仍较为有限。根系是水分与养分吸收的关键器官,其发育状况直接影响作物抗逆性与产量^[30]。近年来,随着可持续农业需求的增长,开发结构新颖、活性高效且环境友好的促生根活性物质已成为该领域重要且迫切的研究方向。本研究表明,surugamides A、B、D 和 E 在不同作物中表现出明显的生长调节活性,且效果具有显著的浓度依赖性和物种特异性。其中,水稻对 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 较高浓度响应最为敏感,surugamides A 和 B 均能显著促进其根与茎的伸长,效果与阳性对照相当;surugamides A、B、D 和 E 在 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下均表现出对玉米根的促生效果。整体而言,surugamides A、B、D 和 E 对水稻和玉米均表现出良好的促根生长潜力,尤以 surugamide A 的活性最为突出。尽管其选择性促进植物生长的作用机制尚不明确,有待进一步深入研究,但这些发现有望为保障国家粮食安全、开发新型植物生长调节剂提供新思路 and 关键活性成分。

综上所述,本研究利用基因组挖掘和分子网络技术高效靶向分离和鉴定了环八肽 surugamides 类化合物,报道了环八肽类化合物具有促进植物生长的生物活性,发现了 surugamides 促进植物生长的新功能。同时,这种多功能活性展现出 surugamides 潜在的多靶点作用特点,将为 surugamides 在多功能医药和绿色农药研发中的应用提供重要参考。

作者贡献声明

张文坤：数据收集和处理、论文撰写和修改；白岩：数据收集和处理、论文修改；倪现朴：论文修改；胡江春：提供资源、论文修改；潘华奇：获取基金、研究构思和设计、提供资源、论文修改。

作者利益冲突公开声明

作者声明不存在任何可能会影响本文所报告工作的已知经济利益或个人关系。

参考文献

- [1] Zeng RY, Chan ZH. Progress in research and development techniques on deep sea microorganism resource[J]. *Chinese Bulletin of Life Sciences*, 2012, 24(9): 991-996 (in Chinese).
- [2] Yue LG, Zhao Y, Shan J, Deng FY, Li HY. Discovery of polycyclic tetramate macrolactams from deep-sea cold-seep derived *Streptomyces* sp. OUCQ20-1[J]. *Chinese Journal of Marine Drugs*, 2025, 44(1): 57-64 (in Chinese).
- [3] Bo TY, Wang JW, Liang RT, Wu MQ, Shen SG, Huo SY. Regioselective and efficient synthesis of nonsymmetric cyclic peptides *via* a stapling reaction of 2-acetylthiophene-3-carboxaldehyde with primary amine and thiol[J]. *Chemistry*, 2025, 20(14): e202500534.
- [4] Hu L, Li M, Sang YQ, Zhao CX, Huang JW, Huang W, Xue YQ, Liu L, Gu YC, Ma PC, Xue XS, Pan LF, Liu W. Pseudokinases can catalyse peptide cyclization through thioether crosslinking[J]. *Nature Chemistry*, 2026, 18(1): 152-163.
- [5] Gause GF, Brazhnikova MG. Gramicidin S and its use in the treatment of infected wounds[J]. *Nature*, 1944, 154(3918): 703.
- [6] Jing XS, Jin K. A gold mine for drug discovery: strategies to develop cyclic peptides into therapies[J]. *Medicinal Research Reviews*, 2020, 40(2): 753-810.
- [7] Zorzi A, Deyle K, Heinis C. Cyclic peptide therapeutics: past, present and future[J]. *Current Opinion in Chemical Biology*, 2017, 38: 24-29.
- [8] Buchanan D, Mori S, Chadli A, Panda SS. Natural cyclic peptides: synthetic strategies and biomedical applications[J]. *Biomedicines*, 2025, 13(1): 240.
- [9] 张赫, 刘雨琛, 张明赫. 生物活性环肽及其药理学研究进展[J]. *福建茶叶*, 2020, 42(2): 19.
- [10] Bai Y, Ren D, Li FL, Hu JC, Pan HQ. Genome mining and molecular networking guided isolation of antimycin analogs with antifeedant activities from the deep-sea-derived *Streptomyces* sp. NA13[J]. *Chemistry & Biodiversity*, 2023, 20(8): e202300715.
- [11] Matsuda K, Kuranaga T, Sano A, Ninomiya A, Takada K, Wakimoto T. The revised structure of the cyclic octapeptide surugamide A[J]. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 2019, 67(5): 476-480.
- [12] Kuranaga T, Fukuba A, Ninomiya A, Takada K, Matsunaga S, Wakimoto T. Diastereoselective total synthesis and structural confirmation of surugamide F[J]. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 2018, 66(6): 637-641.
- [13] Maw ZA, Haltli B, Guo JJ, Baldisseri DM, Cartmell C, Kerr RG. Discovery of acyl-surugamide A2 from marine *Streptomyces albidoflavus* RKJM-0023: a new cyclic nonribosomal peptide containing an N- ϵ -acetyl-L-lysine residue[J]. *Molecules*, 2024, 29(7): 1482.
- [14] Wu TZ, Hussein W, Samarasekera K, Zhu YX, Khalil Z, Jin SB, Bruhn D, Moreno Y, Salim A, Capon R. Australian marine and terrestrial *Streptomyces*-derived surugamides, and synthetic analogs, and their ability to inhibit *Dirofilaria immitis* (heartworm) motility[J]. *Marine Drugs*, 2024, 22(7): 312.
- [15] Matsuda K, Niikura S, Ichihara R, Fujita K, Strasser AM, Yoshikawa R, Yasuda J, Hiramatsu Y, Hayashi H, Kodama EN, Wakimoto T. Synthesis and cytotoxicity of cyclic octapeptide surugamides with varied N-acyl moieties[J]. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 2024, 72(9): 826-830.
- [16] Fazal A, Webb ME, Seipke RF. The desotamide family of antibiotics[J]. *Antibiotics*, 2020, 9(8): 452.
- [17] Kuranaga T, Matsuda K, Sano A, Kobayashi M, Ninomiya A, Takada K, Matsunaga S, Wakimoto T. Total synthesis of the nonribosomal peptide surugamide B and identification of a new offloading cyclase family[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2018, 57(30): 9447-9451.
- [18] Takada K, Ninomiya A, Naruse M, Sun Y, Miyazaki M, Nogi Y, Okada S, Matsunaga S. Surugamides A-E, cyclic octapeptides with four D-amino acid residues, from a marine *Streptomyces* sp. LC-MS-aided inspection of partial hydrolysates for the distinction of D- and L-amino acid residues in the sequence[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2013, 78(13): 6746-6750.
- [19] Kuranaga T. Total syntheses of surugamides and thioamylcolamides toward understanding their biosynthesis[J]. *Journal of Natural Medicines*, 2023, 77(1): 1662.
- [20] Xu CM, Lin X, Li L, Wang SP, Yang F, Xu SH, Deng H, Zhou YJ, Lin HW. Elucidation of an intercalation structure of the gene cluster for nonribosomal peptide surugamides biosynthesis[J]. *Acta Microbiologica Sinica*, 2019, 59(1): 25-36 (in Chinese).
- [21] Attia MA, Thibodeaux CJ. Cycling back to biocatalysis[J]. *Nature Catalysis*, 2020, 3(6): 476-477.
- [22] Xu F, Nazari B, Moon K, Bushin LB, Seyedsayamdost MR. Discovery of a cryptic antifungal compound from *Streptomyces albus* J1074 using high-throughput elicitor screens[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2017, 139(27): 9203-9212.
- [23] Zhai CX, Lü Y, Wang SJ, Fan B, Wang ZJ, Wu JQ, Liang JG. Research progress in bioactive products of myxobacteria and their applications[J]. *Microbiology China*, 2023, 50(9): 4237-4259 (in Chinese).
- [24] Zhang ML, Peng ZJ, Huang ZK, Fang JQ, Li XH, Qiu XT. Functional diversity and engineering of the adenylation domains in nonribosomal peptide

- synthetases[J]. *Marine Drugs*, 2024, 22(8): 349.
- [25] Bai Y, Gao WX, Zhao WD, Arishi AA, Shang Z, Hu JC, Pan HQ. Genome mining and molecular networking-targeted discovery of siderophores with plant growth-promoting activities from the marine-derived *Streptomonospora nanhaiensis* 12A09^T[J]. *Marine Drugs*, 2026, 24(1): 7.
- [26] Pan HQ. Design and prospects of an efficient mining pipeline for microbial natural products in the post-genome era[J]. *Journal of Microbiology*, 2022, 42(3): 1-14 (in Chinese).
- [27] Beniddir MA, Bin Kang K, Genta-Jouve G, Huber F, Rogers S, van der Hooft JJJ. Advances in decomposing complex metabolite mixtures using substructure- and network-based computational metabolomics approaches[J]. *Natural Product Reports*, 2021, 38(11): 1967-1993.
- [28] Nguyen DD, Wu CH, Moree WJ, Lamsa A, Medema MH, Zhao XL, Gavilan RG, Aparicio M, Atencio L, Jackson C, Ballesteros J, Sanchez J, Watrous JD, Phelan VV, van de Wiel C, Kersten RD, Mehnaz S, De Mot R, Shank EA, Charusanti P, et al. MS/MS networking guided analysis of molecule and gene cluster families[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2013, 110(28): E2611-E2620.
- [29] Fox Ramos AE, Evanno L, Poupon E, Champy P, Beniddir MA. Natural products targeting strategies involving molecular networking: different manners, one goal[J]. *Natural Product Reports*, 2019, 36(7): 960-980.
- [30] Liu CX, Zhang MM, Li L, Wang XJ, Li SS, Xiang WS. Development and application of the novel plant growth regulator guvermectin: a perspective[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2024, 72(15): 8365-8371.