

含有3-酰基特特拉姆酸结构单元的天然产物作为抗菌先导物的潜力

马彩云, 刘站柱*, 潘璇*

(中国医学科学院、北京协和医学院药物研究所, 天然药物活性物质与功能国家重点实验室, 北京 100050)

摘要: 含有3-酰基特特拉姆酸结构单元的天然产物数量巨大, 结构复杂多样, 表现出了抗菌、抗病毒、抗肿瘤等多种生物活性, 尤以抗菌活性最为突出, 被看作是新型抗生素的潜在储库。本文按照化合物的结构特征分类, 综述了各类含有3-酰基特特拉姆酸结构单元的天然产物的抗菌活性, 以及含有3-酰基特特拉姆酸结构单元的天然产物的研究新热点、新方向。

关键词: 耐药菌; 3-酰基特特拉姆酸; 天然产物; 抗菌活性; 金属螯合

中图分类号: R914 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2023)12-3572-11

Potential of natural products containing 3-acyl tetramic acid as antibacterial precursors

MA Cai-yun, LIU Zhan-zhu*, PAN Xuan*

(State Key Laboratory of Bioactive Substance and Function of Nature Medicines, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

Abstract: The natural products containing 3-acyl tetramic acid units have a large number of complex and diverse structures, showing a variety of biological activities such as antibacterial, antiviral, anti-tumor and so on, especially antibacterial activity which are regarded as a potential reservoir of new antibiotics. In this paper, the antibacterial activities of various natural products containing 3-acyl tetramic acids and the new research hotspots and directions are reviewed.

Key words: drug-resistant bacteria; 3-acyl-tetramic acid; natural product; antibacterial activity; metal-chelating

1884年, 细菌学家Hans Christian Gram发明了革兰氏染色法来鉴别区分细菌^[1], 根据着色情况不同将细菌分成了两大类: 革兰阳性菌 (gram-positive bacteria) 和革兰阴性菌 (gram-negative bacteria)。两类细菌生理结构上的主要区别在于细胞壁中肽聚糖层的厚度以及外部是否存在脂质膜。革兰阳性菌的细胞壁含有肽聚糖、脂质、磷糖醛酸和磷壁酸, 肽聚糖层较厚, 在革兰氏染色实验中呈紫色/蓝色; 革兰阴性菌的细胞壁由薄

的肽聚糖层和外膜 (含有脂质、蛋白质和脂多糖) 组成, 没有磷壁酸, 在革兰氏染色实验中呈红色至粉红色。尽管革兰阳性菌具有较厚的肽聚糖层, 但因其缺乏外膜, 比革兰阴性菌更易受到靶向细胞壁抗生素的影响; 对于革兰阴性菌来说, 大多数抗生素必须要通过外膜进入其内部才能发挥作用, 革兰阴性菌可以通过改变外膜阻止抗生素进入, 而且当其细胞壁受到干扰时还会释放内毒素, 抑制抗生素发挥作用^[2,3]。

目前全球抗菌药物滥用严重, 增加了耐药菌出现的几率, 使得感染性疾病治愈难度愈发增大^[4], 超级细菌 (superbug) 的出现更为全球卫生安全带来了巨大挑战。所谓超级细菌, 又称多药耐药菌 (multidrug-resistant bacteria), 是指携带多种抗生素耐药基因的细菌, 常见的超级细菌有粪肠球菌 (*Enterococcus faecium*)、金葡

收稿日期: 2023-03-09; 修回日期: 2023-04-07.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81903522); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (2022-I2M-JB-011).

*通讯作者 Tel: 86-10-63165253,

E-mail: liuzhanzhu@imm.ac.cn; panxuan@imm.ac.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2023-0285

菌 (*Staphylococcus aureus*)、肺炎克雷伯菌 (*Klebsiella pneumoniae*)、鲍曼不动杆菌 (*Acinetobacter baumannii*)、铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 和肠杆菌属 (*Enterobacter* spp.), 它们又被称为“ESKAPE”病原体^[5]。虽然可以通过现有抗菌药物的结构修饰或联合应用来治疗部分耐药菌导致的感染, 但是治疗范围和治疗效果仍不能满足临床需求, 目前在临床开发中的抗生素很少显示出新的作用机制, 新型抗菌药物亟待研发^[6]。

COVID-19 的大流行更是警告要始终做好应对全球性微生物药物耐药事件的发生, 在2021年世界卫生组织报告中, 抗微生物药物耐药性全球协调主任 Haileyesus Getahun 强调, 必须抓住 COVID-19 大流行带来的机遇, 将对新型有效抗生素研发的可持续投资需求放在首位。抗生素是全民健康覆盖和全球卫生安全的薄弱环节, 需要全球持续努力, 包括资金统筹机制和新的投资, 以应对微生物药物耐药性的问题。

细菌耐药性的机制可以分为两大类: 固有耐药 (intrinsic resistance) 和获得性耐药 (acquired resistance)。固有耐药, 是指特定种类的细菌因其自身结构或功能特征而对某一种或某一类抗生素产生抵抗, 例如达托霉素 (daptomycin) 对革兰阳性菌有效, 但对革兰阴性菌无效, 这是由于革兰阴性菌细胞质膜中缺乏磷脂酸, 阻断了达托霉素插入细胞质膜^[7]; 获得性耐药指的是细菌与抗菌药物接触后, 由质粒介导, 通过改变自身代谢途径, 使其不被抗菌药物杀灭。获得性耐药可由质粒将耐药基因转移给染色体而遗传给后代, 成为固有耐药, 也可因不再接触抗菌药物而消失。获得性耐药主要由3种机制介导: ① 改变细胞外膜通透性或影响主动流出系统使得胞内抗生素浓度降低; ② 通过基因突变或翻译后修饰改变抗生素作用靶点; ③ 通过水解或修饰使抗生素失活^[8]。

特特拉姆酸 (tetramic acid, TA), 即2,4-吡咯烷二酮, 存在两种互变异构体 **1a** 和 **1b** (图1), 其3-位氢原子具有酸性, 环内酰胺键性质稳定, 不易被强酸或强碱破坏^[9]。含有特特拉姆酸结构单元的天然产物来源丰富, 广泛分布于细菌、蓝藻、真菌和海绵等陆地或海洋生物中, 因其结构复杂多样表现出了丰富的生物活性, 如抗菌、抗病毒、抗肿瘤等^[10]。

特特拉姆酸的C-3位常被酰基取代基, 形成3-酰基特特拉姆酸 (3-acyl-tetramic acids, 3-ATAs)。3-酰基特特拉姆酸具有如下性质: ① 其在溶液中主要存在4种

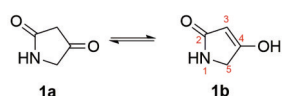


Figure 1 Tautomeric isomers of tetramic acid

互变异构体 (图2), 分别是 **2a**~**2d**。其中 **2a** 和 **2b**、**2c** 和 **2d** 之间的相互转化非常快速, 但是环外双键的顺反构型之间转化相对缓慢, 主要是因为在这个转化过程中存在C-C单键的旋转^[11]。对于不同的3-酰基特特拉姆酸, 各种互变异构体存在的比例并不相同, C-5位和N-1位取代基的种类、溶剂都会影响互变异构体的比例, 例如, 大多数3-酰基特特拉姆酸在溶液中主要的存在形式是 **2d**, 但N-酰基化的3-酰基特特拉姆酸更倾向于以 **2a** 的形式存在, 这种差异归因于酰基化后N原子的孤对电子无法增强2-位羰基的质子受体能力, 使得4-位羰基形成氢键的倾向增强^[12]; ② 特特拉姆酸是一种弱酸 ($pK_a = 6.4$), C-3位酰基的存在使其酸性增强 ($pK_a = 3 \sim 3.5$)^[10]; ③ 3-酰基特特拉姆酸是良好的金属螯合剂, β, β' -二羰基部分为金属络合提供了可用的位点^[13], 每个互变异构体都可以作为金属的强双齿螯合物, 形成稳定的六元环螯合物, 现已发现3-酰基特特拉姆酸能够与碱土金属 Mg^{2+} 和 Ca^{2+} , 过渡金属 Zn^{2+} 、 Fe^{3+} 、 Cu^{2+} 和 Ni^{2+} 等形成天然的或合成的金属螯合物^[14], 例如 Petroliaqi 等^[13] 发现 5-benzylidene-3-hexanoyl tetramic acid (BHTA) 能够与 Mg^{2+} 、 Ba^{2+} 或 Zn^{2+} 螯合 (图3)。

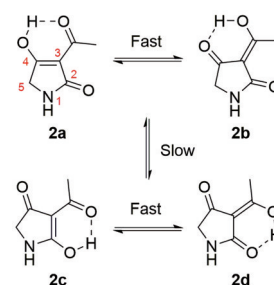


Figure 2 Tautomeric isomers of 3-acyl-tetramic acid

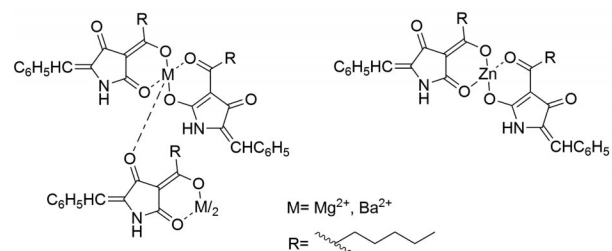


Figure 3 Metal chelates of 5-benzylidene-3-hexanoyl tetramic acid (BHTA) with Mg^{2+} , Ba^{2+} or Zn^{2+}

含有特特拉姆酸结构单元的天然产物数量庞大, 有关该类化合物的综述最早发表于1993年^[9], 此后, 陆续有一些综述发表^[10-12,15-21]。本文将该类天然产物中具有抗菌活性的化合物挑选出来进行综述, 以期对抗菌药物的研发提供借鉴。

含有特特拉姆酸结构单元的化合物按照结构通常

可以分为9大类:简单3-酰基特特拉姆酸 (simple 3-acyl-tetramic acids)、多环特特拉姆酸大环内酰胺 (polycyclic tetramate macrolactams)、二烯基特特拉姆酸 (dienoyltetramic acids)、3-烯酰十氢萘特特拉姆酸 (3-decalinoyltetramic acids)、*N*-酰基特特拉姆酸 (*N*-acylated tetramic acids)、多烯基特特拉姆酸 (polyenoyltetramic acids)、3-螺特特拉姆酸 (3-spirotetramic acids)、CPA型特特拉姆酸 (cyclopiazonic acid-type tetramic acids) 及其他类型特特拉姆酸 (other tetramic acids)。

1 3-酰基特特拉姆酸类天然产物的抗菌活性

1.1 简单3-酰基特特拉姆酸 简单3-酰基特特拉姆酸中表现出初步抗菌活性的天然产物有15个,分别是magnesidin A, penicillenols A₁、A₂、B₁、B₂、G₁和H, melophlins A、G、H和I, epicoccarines A、B, vancocresmycin和reutericyclin。其中, reutericyclin为膜活性抗生素(图4)。

Magnesidin A (**1**)是由两个同系物以约1:1的比例与金属镁螯合形成的天然产物,也是最早发现的含有镁离子的抗菌活性天然产物,其性质稳定,可耐受高温和强酸强碱环境,最早从*Pseudomonas magnesorubra* nov. sp. (ATCC No 21856)中分离得到^[22]。Magnesidin A只对革兰阳性菌有效,尤其是孢子携带者,对*Bacillus subtilis* (ATCC6633)、*Bacillus megatherium*和*Bacillus anthracis*等革兰阳性菌的最小抑制浓度 (minimum

inhibitory concentration, MIC)为2~7 μg·mL⁻¹,但它对小鼠正常细胞表现出了一定的细胞毒性,半数致死剂量为50 mg·kg⁻¹ i.p.^[22,23]。

Penicillenols A₁~C₂最早在2008年分离自*Penicillium* sp. GQ-7,其中penicillenol A₁ (**2**)对金葡菌和结核分枝杆菌具有抑制作用,在10 μmol·L⁻¹时对结核分枝杆菌抑制率达到了96.1%^[24]。Penicillenol A₂ (**3**)对耐甲氧西林的金葡菌具有良好的抗菌作用,与β-内酰胺类抗生素联合使用可显著降低耐甲氧西林金葡菌(MRSA)的存活率,两者联合使用为治疗MRSA引起的感染提供了新方法^[25]。Penicillenols B₁ (**4**)和B₂ (**5**)可以抑制金葡菌的生长, MIC值分别为2.2和19.4 μg·mL⁻¹^[26]。Penicillenol G₁ (**6**)和penicillenol H (**7**)是2021年从*Penicillium* sp. SCSIO06868中分离得到的新型特特拉姆酸类天然产物,其对金葡菌和耐甲氧西林金葡菌均表现出抑制作用,其中, penicillenol H对金葡菌和耐甲氧西林金葡菌表现出选择性抑制活性, MIC值均为2.5 μg·mL⁻¹^[27]。

Melophlins A (**8**)、G (**9**)、H (**10**)和I (**11**)自*Melophlins* sp.中分离得到,在丙酸盐琼脂培养基中对耻垢分枝杆菌的MIC值为0.4~0.8 μg·mL⁻¹,其中melophlin A选择性最好^[28]。

Epicoccarines A (**12**)和B (**13**)自*Epicoccum* sp.中分离得到, epicoccarine A对母牛分枝杆菌有选择性抑制作用, MIC为6.25 μg·mL⁻¹,而epicoccarine B对革兰

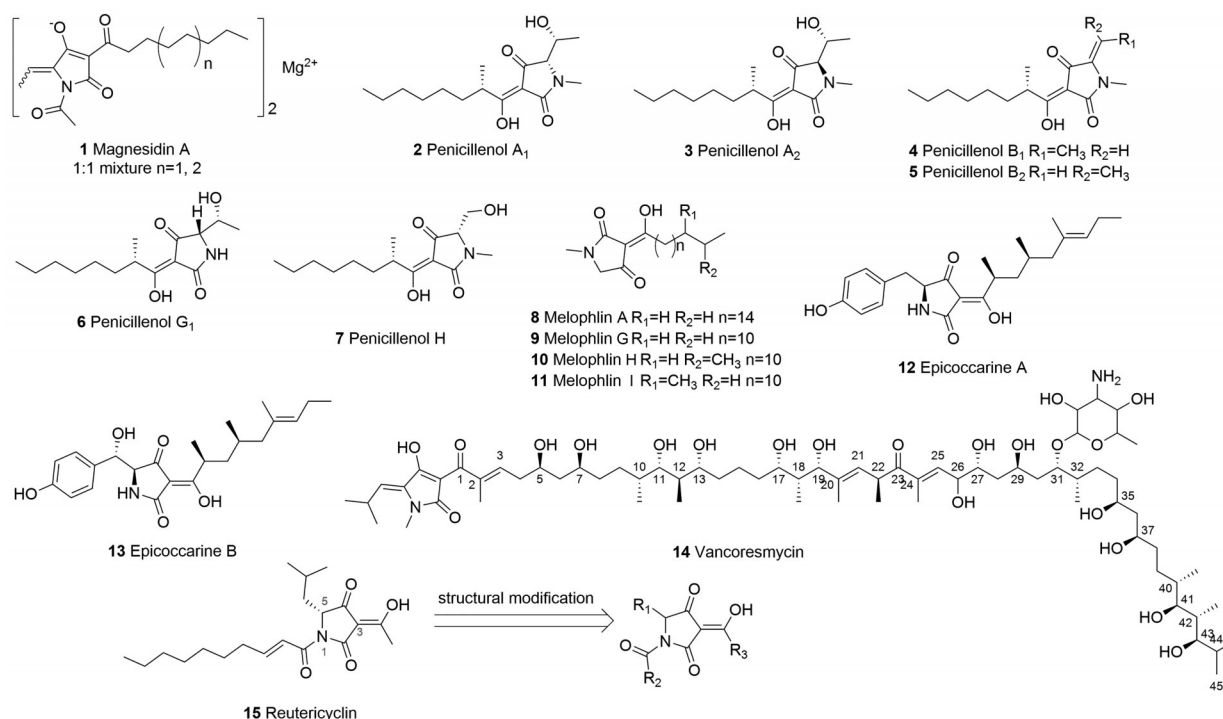


Figure 4 Chemical structures of simple 3-acyl-tetramic acids

阳性菌活性较弱^[29]。

Vancoresmycin (14) 是从放线菌 *Amycolatopsis* sp. ST 101170 发酵液中分离得到的新型具有3-酰基特特拉姆酸结构的天然产物, 对多种致病性革兰阳性菌具有抑制作用, 对屎肠球菌 (*E. faecium* O2D3HT12、*E. faecium* O2D3IP2、*E. faecium* O2D3HM3)、粪肠球菌 (*E. faecalis* O2D2HM9) 的抗菌活性约是万古霉素的100倍^[30], 对多种耐药菌有效, MIC 值在0.25~1 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内^[31]。其作用机制是通过非孔隙形成、浓度依赖的去极化机制靶向革兰阳性菌的细胞质膜^[32]。

Reutericyclin (15) 是从 *Lactobacillus reuteri* LTH2584 中分离得到的一种高度疏水、带负电荷的小分子抗生素, 对乳酸菌、枯草芽孢杆菌、蜡样芽孢杆菌、粪肠球菌、金葡菌等多种革兰阳性菌有抑制作用, 对旧金山乳杆菌、金葡菌和枯草芽孢杆菌具有杀菌作用, 并以剂量依赖的方式触发旧金山乳杆菌的细胞裂解^[33]。*Lactobacillus reuteri* 是已报道的几乎天然存在于所有脊椎动物和哺乳动物肠道内的乳酸菌, 可改善肠道菌群分布, 拮抗有害菌定植, 我国国家卫生健康委员会于2003年批准了 *Lactobacillus reuteri* 作为人类保健品, 该菌株已是国际上公认的新型益生乳酸菌, 具有很高的理论研究和生产应用价值。*Lactobacillus reuteri* 的多功能性预示着与其相关的活性物质 reutericyclin 可能具有极大的研究价值。Reutericyclin 被证明是一种具有抑制细菌生物膜活性的抗生素, 可能有助于治疗金葡菌介导的皮肤感染^[34]。膜活性抗生素 (membrane-active antibiotic) 是靶向细菌细胞质膜的抗菌药的总称, 通常对革兰阳性菌具有有效的抑制活性。一般来说, 这些膜活性抗生素表现出复杂的作用模式, 具有多种细胞效应, 推测其作用机制为破坏细胞膜完整性、消散质子动力成分 (跨膜 pH 梯度和膜电位) 或者通过抑制呼吸链而减少三磷酸腺苷 (ATP) 合成^[35]。Reutericyclin 及其衍生物的结构关系研究结果如下^[36]: ① N-1 位的酰基对该类化合物的活性具有决定性作用; ② 疏水链 R_2 在与细菌细胞膜相互作用方面发挥着重要作用, R_2 疏水性越强, 抗菌活性越好; ③ R_3 为亲脂性基团能够提高化合物活性, R_3 为极性取代基时由于与膜相互作用导致活性丧失, 若 R_3 为降低特特拉姆酸结构单元酸性的可电离胺或给电子基团时也会导致抗菌活性丧失; ④ R_1 异丁基可以被其他亲脂基团 (异丙基和苄基) 取代而不影响活性; ⑤ 与外消旋化合物、reutericyclin 相比, (5*S*)-reutericyclin 抗菌活性降低^[37]。此外, reutericyclin 还是治疗艰难梭菌感染的优秀先导化合物^[38]。艰难梭菌被认为是导致腹泻的主要病原体, 也是住院患者出现并发症及死亡的重要原因, 主要通过口服甲硝唑或万

古霉素治疗, 但是万古霉素很难杀伤静止期细胞。与万古霉素和甲硝唑不同, 在低浓度 (0.09~2 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 时, reutericyclin 及其衍生物表现出浓度依赖性的杀伤作用, 可快速消灭对数期和固定期细胞。未修饰的 reutericyclin 肠道吸收较差, 可以通过结构修饰或者剂型辅助提高其吸收。

1.2 多环特特拉姆酸大环内酰胺 多环特特拉姆酸大环内酰胺由多环体系与嵌入特特拉姆酸结构单元的大环内酰胺稠合而成, 该类化合物具有抗菌、抗真菌、抗原生动物、抗肿瘤等多种生物活性^[39]。多环特特拉姆酸大环内酰胺的多种生物活性主要源于两方面原因: ① 多环体系的结构多样性^[40]。多环体系的环稠合方式多样且存在多个手性中心, 增强了其结构的复杂性和多样性^[39,40]; ② 大环内酰胺的构象多样性^[41]。大环化合物因构象不受限而具有多功能性和立体化学复杂性, 当关键官能团与生物靶标相互作用时, 具有高效性和选择性^[1,39]。具有抗菌活性的多环特特拉姆酸大环内酰胺有 ikarugamycin、butremycin、isoikarugamycin、28-*N*-methylkaguramycin、30-oxo-28-*N*-methylkaguramycin、capsimycin、capsimycin B 和 capsimycin C (图5)。其中, 关于 ikarugamycin 应用于治疗人类疾病、解决畜牧业问题等方面的研究一直在持续进行。

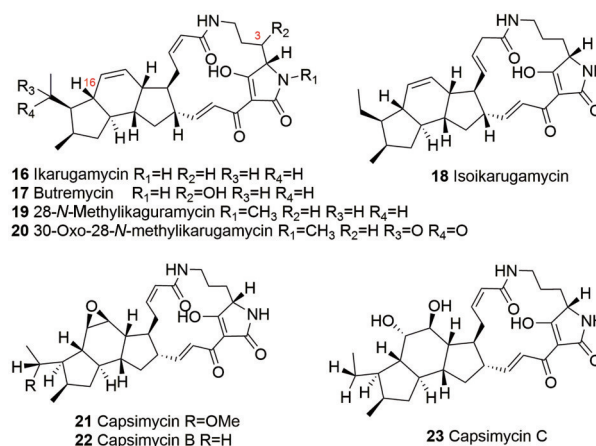


Figure 5 Chemical structures of polycyclic tetramate macrolactams

最早发现的多环特特拉姆酸大环内酰胺是从 *Streptomyces* sp. (No 8603) 中分离得到的天然抗生素斑鸠霉素 (ikarugamycin, 16)^[42]。斑鸠霉素对多种革兰阳性菌具有抑制作用, 有研究发现, 斑鸠霉素可能成为治疗金葡菌感染的乳腺炎的新型抗菌药物^[43]。金葡菌是导致奶牛乳腺炎的病原体之一, 现有的大多数抗生素对金葡菌的宿主细胞渗透性差, 对牛乳腺炎的治愈率仅有10%~30%, 严重影响了乳制品行业的发展。Saeed等^[43]利用金葡菌感染的牛乳腺上皮细胞作为体

外模型,发现金葡菌对斑鸠霉素敏感, MIC 值可达到 $0.6 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 最小杀菌浓度 (minimum bactericidal concentration, MBC) 为 $5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 而对牛乳腺上皮细胞的半数抑制浓度 (half maximal inhibitory concentration, IC_{50}) 为 $9.2 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 表明斑鸠霉素对金葡菌具有抑制作用, 且对牛乳腺上皮细胞具有较小的细胞毒性。

斑鸠霉素的抗菌机制推测如下: ① 特特拉姆酸基团干扰细菌质子梯度和膜电位。细菌质子梯度和膜电位在 ATP 合成和溶质跨细胞转运中起着关键作用, 斑鸠霉素可以使细胞膜去极化并耗尽跨膜质子梯度消除细胞质子动力 (proton motive force, PMF) 导致细胞死亡^[44]; ② 大环内酰胺与细胞壁前体的 *D*-丙氨酰-*D*-丙氨酸 (*D*-alanyl-*D*-alanine) 部分紧密结合, 抑制细菌细胞壁肽聚糖的生物合成, 破坏细胞壁完整性^[45]。

Butremycin (17) 最早是 2013 年从 *Micromonospora* sp. K310 中分离得到的, 对金葡菌 (ATCC 25923)、大肠杆菌 (ATCC 25922) 和 MRSA 的一组临床分离株表现出微弱的抗菌活性, MIC 值均 $\geq 50 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[46]。

Isoikarugamycin (18)、28-*N*-methylkarugamycin (19) 和 30-oxo-28-*N*-methylkarugamycin (20) 与斑鸠霉素的结构相似, 最早于 *Streptomyces zhaozhouensis* CA-185989 中分离得到。前两者表现出显著的抗 MRSA 活性, MIC 值在 $1\sim 4 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内; 而后者对 MRSA 的抗菌活性很低, MIC 值为 $32\sim 64 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[47]。

Capsimycin (21) 对 MRSA 有抗菌活性, MIC 值为 $16 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。Epoxykarugamycin (又称 capsimycin B, 22) 对金葡菌 (ATCC 43300)、金葡菌 (ATCC 29213)、大肠杆菌 (ATCC 25922) 和苏云金芽孢杆菌 (SCSIO BT01) 表现出中等的抑制作用, MIC 值为 $8 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。Capsimycin C (23) 对苏云金芽孢杆菌 (SCSIO BT01) 表现出中等抗菌活性, MIC 值为 $8 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[48]。

多环特特拉姆酸大环内酰胺的已知构效关系研究结果如下: ① 特特拉姆酸结构单元中氮原子的甲基取代与否几乎不影响化合物的抗菌活性^[47]; ② C-16 位乙基侧链对其生物活性起关键作用^[47]。

1.3 二烯基特特拉姆酸 二烯基特特拉姆酸是在特特拉姆酸结构单元的 C-3 位上连有 1-氧代戊二烯基侧链, 化合物数量较多, 表现出潜在抗菌活性的天然产物有 tirandamycins A~D、isotirandamycin B、tirandalydigin、nocamycin I 和 streptolydigin (图 6)。最具代表性的化合物是 tirandamycin 亚族和 streptolydigin^[10,18,49]。

Tirandamycins 是二烯基特特拉姆酸中一个非常重要的亚族, 包括多个化合物, 其中, tirandamycins A~D (24~27) 最早是从 *Streptomyces* sp. 307-9 中分离得到的^[18], 推测该类化合物的主要抗菌机制是抑制细菌 RNA 聚合酶^[50,51]。Tirandamycin A 对粪肠球菌具有较强的抗菌活性, MIC 值为 $2.25 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 而 tirandamycins B、C、D 对粪肠球菌具有较低的抑制活性^[50]。Isotirandamycin B (28)、tirandamycins A 和 B 对无乳链球菌具有较强的抑制作用, MIC 值分别为 $11.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[52]、 $2.52 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 $5.7 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[53]。Tirandamycins C 和 D 对耐万古霉素粪肠球菌具有抗菌活性^[54]。构效关系研究发现, C-10 位酮羰基、C-11/C-12 环氧化可以增强 tirandamycins 的抗菌活性, 当 C-18 位有羟基时活性降低^[50]。

Tirandalydigin (29) 是从 *Streptomyces tirandis* subsp. *Umidus* 中分离得到的, 对许多致病性厌氧菌、链球菌、肠球菌和军团菌具有抗菌活性, MIC 范围为 $0.5\sim 32 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[55]。

诺卡霉素 I (nocamycin I, 30) 又称“Bu-2313B”, 对革兰阳性菌和革兰阴性菌显示出广泛的抑制作用。诺卡霉素对脆弱拟杆菌、梭状芽孢杆菌、梭杆菌属和产球菌属

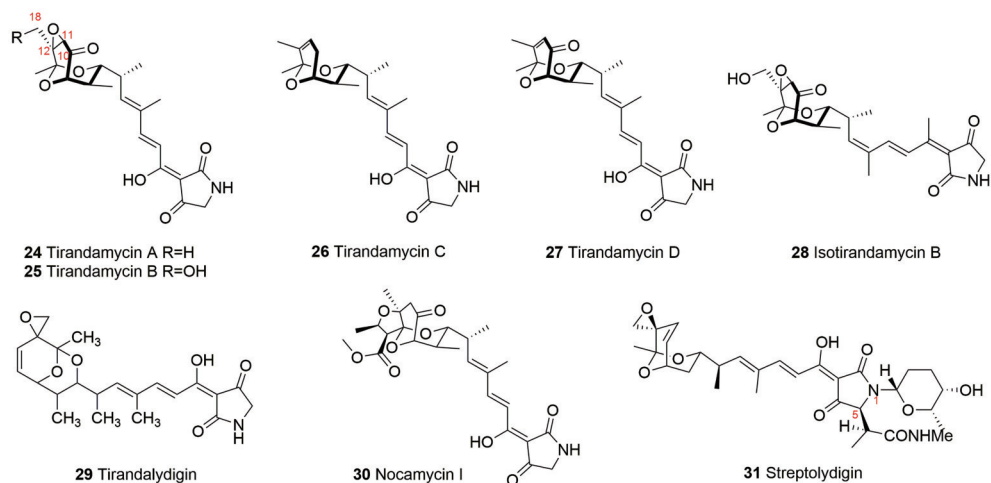


Figure 6 Chemical structures of dienoyletramycin acids

的抑制作用特别强, MIC 值在 $0.1 \sim 0.4 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内^[56]。

Streptolydigin (31) 是第一个被分离出来的二烯基特特拉姆酸, 从放线菌 *Streptomyces lydicus* 的培养液中分离得到^[10]。据报道, streptolydigin 是末端 DNA 转移酶和细菌 RNA 聚合酶的有效抑制剂, 能选择性抑制细菌 RNA 聚合酶而不抑制真核细胞 RNA 聚合酶^[57]。因其对结核分枝杆菌具有活性, 且与抗结核分枝杆菌的关键一线药物利福平相比具有不同的结合位点和作用机制, 曾被认为是利福平的替代品。但是, streptolydigin 对结核分枝杆菌的 MIC 值 $\geq 100 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 远高于 NIH (National Institutes of Health) 规定的 MIC 值 $< 10 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 因此未能成为治疗结核分枝杆菌的先导化合物^[58]。此外, streptolydigin 对多种革兰阳性菌具有显著活性, 对几种典型的梭状芽孢杆菌和链球菌的抑制作用特别强, 最小抑制浓度低至 $0.04 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[59]。构效关系研究表明, streptolydigin 中的二烯基单元对抗菌活性至关重要, N-1 位和 C-5 位取代基的存在能提高活性, 这也是 streptolydigin 比 tirandamycin A 抗菌活性高得多的原因^[51]。

1.4 3-酰基十氢萘特特拉姆酸 3-酰基十氢萘特特拉姆酸的结构特征是在特特拉姆酸结构单元中的 N-1 位存在一个活泼氢或者甲基, C-3 位为连有多个手性中心十氢萘的烯醇基^[18,60]。3-酰基十氢萘特特拉姆酸由于其结构复杂、含有多个手性中心且表现出了多种生物活性, 已成为近期该领域的研究热点^[60]。该类化合物中表现出潜在抗菌活性的天然产物有 CJ-17572、altersetin 和 conioisetin 等 33 个化合物 (图 7), 其中 equisetin、kibdlomycin 和 signermycin B 表现出新型抗菌机制, 为治疗耐药菌感染尤其是多药耐药菌感染提供了新思路。

CJ-17572 (32) 是从 *Pezizula* sp. 中分离得到的 3-酰基十氢萘特特拉姆酸, 对多药耐药的金葡菌和粪肠球菌的 MIC 值分别为 10 和 $20 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[61]。Altersetin (33) 最早从 *Endophytic Alternaria* sp. 中分离得到, 对多种金葡菌有抗菌作用, MIC 值为 $0.12 \sim 0.50 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[62]。Conioisetin (34) 是 2002 年首次分离于 *Coniochaeta ellipsoidea* DSM 13856, 对多药耐药金葡菌的 MIC 值达到了 $0.3 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[63]。Pyrrolocin A (35) 首次分离于 *Fusarium heterosporum*, 对粪肠球菌和金葡菌表现出抗菌活性, MIC 值分别为 5 和 $4 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[64]。Ophiocetins (36) 分离自真菌 *Elaphocordyceps ophioglossoides*, 对粪肠球菌有微弱的抗菌活性, MIC 值为 $128 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。Paecilosetin (37) 是从真菌 *Paecilomyces farinosus* 中分离得到的, 对金葡菌的 MIC 值为 $4 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 对粪肠球菌的 MIC 值为 $2 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 对大肠杆菌的 MIC 值为

$8 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[65]。

Paecilosetin C (38) 最早分离自 *Isaria farinosa*, 对 MRSA 具有良好的抑制作用, MIC 值达到了 $1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[66]。Methiosetin (39) 最早从 *Capnodium* sp. 中分离得到, methiosetin 对流感嗜血杆菌 (MIC = $32 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 比金葡菌 EP167 (MIC = $256 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) 具有更强的抗菌活性^[67]。Colposetin B (40) 可从 *Colpoma quercinum* CCTU A372 中分离得到, 对 *Bacillus subtilis* DSM 10 和 *Mucor hiemalis* DSM 2656 表现出较弱的抗菌活性, MIC 值均为 $67 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[68]。

Zopfiellamides A (41) 和 B (42) 从海洋真菌 *Zopfiella latipes* 中分离得到, 能够抑制多种革兰阳性菌和革兰阴性菌的生长 (MIC = $2 \sim 10 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), 其中, 在所测菌株中 zopfiellamide A 的活性约为 zopfiellamide B 的 5 倍^[69]。Lindgomycin (43) 和 ascosetin (44) 均可从海洋真菌 *Lindgomycetaceae* 中分离得到, 对多种革兰阳性菌表现出抗菌活性, 对耐甲氧西林金葡菌 (DSM 18827) 的 IC_{50} 值分别为 (5.1 ± 0.2) 和 $(3.2 \pm 0.4) \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[70]。此外, ascosetin 对肺炎链球菌有抑制作用, MIC 值为 $2 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 对枯草芽孢杆菌的 MIC 值为 $8 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 对粪肠球菌的活性较低, MIC 值为 $16 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[71]。Hymenosetin (45) 最早分离自 *Hymenoscyphus pseudoalbidus*, 对包括耐甲氧西林金葡菌在内的多种革兰阳性菌表现出良好的抗菌活性, MIC 值为 $0.52 \sim 4.2 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 对所测试革兰阴性菌无效^[72]。

Lydicamycin (46) 和 TPU-0037s A~D (47~50) 5 个化合物均分离自 *Streptomyces platensis*, 对 MRSA 等 5 种革兰阳性菌表现出显著的抗菌活性, MIC 值在 $0.39 \sim 12.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内, 其中, 在所测试菌株中, 化合物 TPU-0037 B 抗菌活性最低, TPU-0037 C 抗菌活性最高^[73]。(±)-Conipyridoins C、D (51~54), conipyridoins E (55) 和 F (56) 对金葡菌和耐甲氧西林金葡菌表现出抗菌活性, MIC 范围为 $0.97 \sim 15.6 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。其中, conipyridoin E 对金葡菌和耐甲氧西林金葡菌的抗菌活性最强, MIC 值为 $0.97 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[74]。

Pyrrolocins A (57)、B (58) 和 C (59) 是从野生型真菌 NRRL 50135 中分离得到的 3-酰基十氢萘特特拉姆酸, 均对结核分枝杆菌有抗菌活性, IC_{50} 分别为 26.3、112.9、 $56.4 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。数据表明, pyrrolocins A 和 C 的抗菌活性优于 pyrrolocin B, 推测反式构型和 N-甲基化能够增强该类化合物的抗菌活性^[75]。Vermisporin (60) 是真菌 *Ophiobolus vermisporis* 的代谢产物, 在体外实验中表现出良好的抗菌活性, 对脆弱类杆菌和其他类杆菌的 MIC 值范围为 $0.25 \sim 1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 对产气荚膜梭菌的 MIC 值范围为 $0.25 \sim 2 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 对金葡菌和耐甲

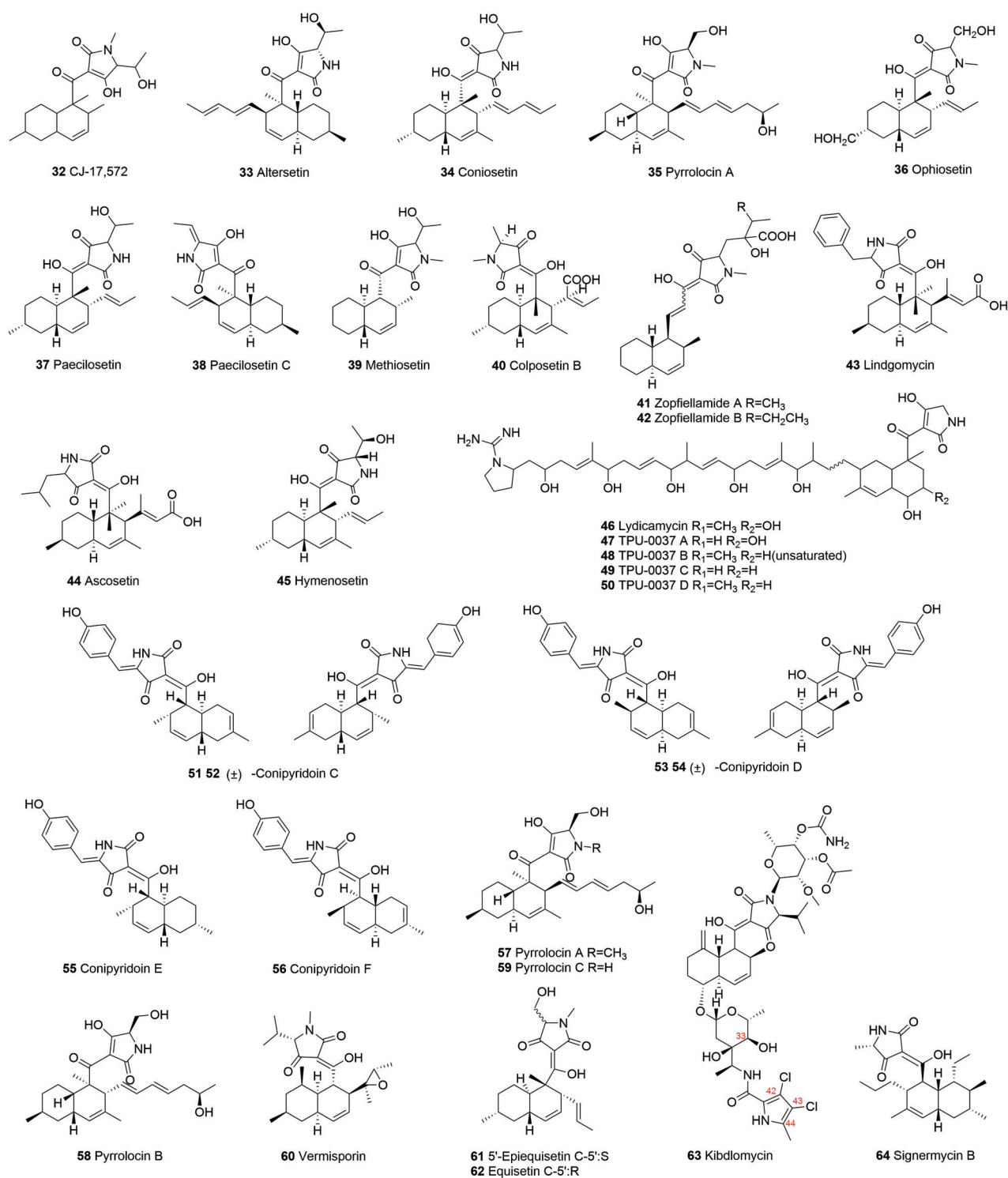


Figure 7 Chemical structures of 3-decalinoyltetramic acids

氧西林金葡菌的 MIC 值范围为 0.12~0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ [76]。此外,该化合物对多种厌氧菌有很好的抑制作用,但有关该化合物进一步研究的文献数量较少。

5'-Epiequisetin (61) 和 equisetin (62) 可从真菌 *Fusarium equiseti* BBG10 中分离得到,对 6 种弧菌 (*V. algalnalyticus*、*V. coralliilyticus*、*V. harveyi*、*V. paraha-*

molyticus、*V. owensii* 和 *V. shilonii*) 均表现出抑制作用, MIC 值为 86~132 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ [77]。其中, equisetin 是 3-酰基十氢萘特特拉姆酸中非常具有代表性的化合物,对多种革兰阳性菌表现出了良好的抗菌活性 [33],对耐甲氧西林金葡菌的抗菌活性与万古霉素相当, MIC 值为 1 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$,可开发为治疗由 MRSA 引起的皮肤和软组

织感染的候选药物^[78]。

Equisetin 对铜绿假单胞菌群体感应 (quorum sensing, QS) 系统有抑制作用, 可作为铜绿假单胞菌群体感应抑制剂^[79]。铜绿假单胞菌是“ESKAPE”病原体中的四大革兰阴性菌之一, 在健康个体中很少致病, 但极易对恶性肿瘤患者、烧伤患者等造成严重感染^[80]。其引起的感染由于生物膜的产生而难以根除, 且铜绿假单胞菌很容易对大多数传统抗生素产生耐药性^[81]。群体感应是细菌细胞间的通信机制, 在调节毒力基因的表达和生物膜的形成中起着关键作用^[82]。群体感应抑制剂可以在不影响细菌生长的情况下抑制或减弱其致病性, 是一种新型的细菌感染治疗药物。但是, 大多数群体感应抑制剂由于其毒性、高反应性和不稳定性并不适合在人类中使用。Equisetin 作为一种群体感应抑制剂, 可以在不影响铜绿假单胞菌生长的情况下减弱群体感应调节的毒力表型, 以此作为治疗铜绿假单胞菌感染的主要机制, 通过优化 equisetin 的结构可以进一步提高其抗群体感应活性^[79]。此外, equisetin 能够恢复黏菌素 (colistin) 对多重耐药革兰阴性菌的敏感性。黏菌素被称作是抗生素界的“最后一道防线”, 几乎能杀灭所有的革兰阴性菌, 不幸的是 2015 年我国首次报道在牲畜和人身上发现了黏菌素的耐受基因 *mcr-1*。研究发现, 虽然单独的 equisetin 对革兰阴性菌无效, 但是 $4 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ equisetin 与 $1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 黏菌素联用对 23 株临床 *mcr-1* 阳性革兰阴性菌株有协同作用, 对其抑制率达到 100%^[83]。其作用机制为黏菌素破坏了革兰阴性菌的疏水屏障, 促使 equisetin 进入细胞发挥作用, 同时, 在实验中发现, equisetin 恢复了 10 种 *mcr-1* 阳性革兰阴性菌对黏菌素的敏感性。

Kibdlomycin (63) 最早分离自 *Kibdelosporangium*, 对革兰阳性菌具有广谱抗菌活性, 是一类结构新颖的细菌 II 型拓扑异构酶抑制剂, 优先抑制 DNA 回旋酶和拓扑异构酶 IV 的 ATP 酶活性^[84]。Kibdlomycin 对野生型金葡菌、耐甲氧西林金葡菌、肺炎链球菌、粪肠球菌和流感嗜血杆菌表现出抗菌活性, MIC 值分别为 2、0.5、1.2 和 $2 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 但是其对大肠杆菌和白色念珠菌没有明显作用。此外, kibdlomycin 对艰难梭菌具有选择性抗菌活性, MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 分别为 0.125 和 $0.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 为治疗艰难梭菌感染提供了新的可能^[85]。Singh 等^[86]对 kibdlomycin 进行结构改造合成了系列衍生物, 并对其构效关系进行了初步总结: ① C-44 位甲基和 C-33 位羟基均对 kibdlomycin 抗菌活性具有影响; ② 十氢萘环上环内双键和 C-42、43 位氯对抗菌活性具有决定性作用。Signermycin B (64) 最早分离自 *Streptomyces* sp. strain MK851-mF8, 是靶向组氨酸激酶 WalK 二聚结构

域的新型抗生素。WalK/WalR 双组分信号转导系统是低 G+C 革兰阳性细菌 (枯草芽孢杆菌、金葡菌、粪肠球菌和变形链球菌等) 特有的调节系统, 主要作用是调节细胞壁的代谢和生长, 也是抗菌药对抗多药耐药细菌 (耐甲氧西林金葡菌和耐万古霉素粪肠球菌等) 的新靶点。Signermycin B 对具有 WalK/WalR 双组分信号转导系统的细菌 (枯草芽孢杆菌 168、金葡菌 FDA 209P、粪肠球菌 JCM5803、变形链球菌 UA159、金葡菌 MS16526、粪链球菌 NCTC12201) 表现出抗菌活性, MIC 值范围为 $3.13\sim 6.25 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ^[87]。

2 总结与展望

本文综述了含有 3-酰基特特拉姆酸结构单元的天然产物及其衍生物在抗菌药物研发中的潜力, 该类天然产物对多种革兰阳性菌表现出显著的抗菌活性, 但是单独使用时对革兰阴性菌抑制作用较低。为实现该类天然产物在革兰阴性菌治疗中的应用, 本综述提供 3 点改造思路: ① 通过对其降低细菌毒力、破坏细菌生物膜潜力进行监测, 筛选确定化合物是否可以作为某个或某类革兰阴性菌的群体感应抑制剂, 并通过基因改造、结构改造等方法降低该类化合物对人体的毒性, 提高体内代谢稳定性; ② 与已知具有破坏革兰阴性菌外膜功能的抗生素联用, 利用已知抗生素破坏革兰阴性菌外膜, 而该类化合物进入细菌内部发挥抗菌作用。由于该类化合物多具有新的抗菌机制, 不易出现耐药性, 能够有效治疗耐药菌造成的细菌感染; ③ 与已知抗生素进行片段连接, 也许能够发现有效的抗革兰阴性菌活性物质。总之, 利用基因重组、生物合成和化学合成等方法对 3-酰基特特拉姆酸天然产物进行结构修饰是新型抗菌药物研发的重要方向。

作者贡献: 马彩云负责文章的资料收集、撰写以及修改工作; 刘站柱和潘璇对文章结构和具体内容进行审阅和指导以及获取研究经费。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

References

- [1] Popescu A, Doyle RJ. The gram stain after more than a century [J]. *Biotech Histochem*, 1996, 71: 145-151.
- [2] Krishnamoorthy G, Leus IV, Weeks JW, et al. Synergy between active efflux and outer membrane diffusion defines rules of antibiotic permeation into gram-negative bacterium [J]. *mBio*, 2017, 8: e01172-17.
- [3] Hart EM, Mitchell AM, Konovalova A, et al. A small-molecule inhibitor of BamA impervious to efflux and the outer membrane permeability barrier [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116: 21748-21757.

- [4] Folgori L, Ellis SJ, Bielicki JA, et al. Tackling antimicrobial resistance in neonatal sepsis [J]. *Lancet Glob Health*, 2017, 5: e1066-e1068.
- [5] Mulani MS, Kamble EE, Kumkar SN, et al. Emerging strategies to combat ESKAPE pathogens in the era of antimicrobial resistance: a review [J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 539-562.
- [6] Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance [J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2010, 74: 417-433.
- [7] Randall CP, Mariner KR, Chopra I, et al. The target of daptomycin is absent from *Escherichia coli* and other gram-negative pathogens [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2013, 57: 637-639.
- [8] Blair JM, Webber MA, Baylay AJ, et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2015, 13: 42-51.
- [9] Henning HG, Gelbin A. Advances in tetramic acid chemistry [J]. *Adv Heterocycl Chem*, 1993, 57: 139-185.
- [10] Royles BJL. Naturally occurring tetramic acids: structure, isolation, and synthesis [J]. *Chem Rev*, 1995, 95: 1981-2001.
- [11] Matiadis D. Metal-catalyzed and metal-mediated approaches to the synthesis and functionalization of tetramic acids [J]. *Catalysts*, 2019, 9: 50-76.
- [12] Schobert R, Schlenk A. Tetramic and tetronic acids: an update on new derivatives and biological aspects [J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16: 4203-4221.
- [13] Petroliaigi M, Igglessi-Markopoulou O, Markopoulos J, et al. Complexation and spectroscopic studies of 5-benzylidene-3-hexanoyl tetramic acid (BHTA) with magnesium (II), zinc (II) and barium (II) ions [J]. *Heterocycles*, 2000, 6: 157-164.
- [14] Zaghoulani M, Nay B. 3-Acylated tetramic and tetronic acids as natural metal binders: myth or reality? [J] *Nat Prod Rep*, 2016, 33: 540-548.
- [15] Ghisalberti EL. Bioactive tetramic acid metabolites [J]. *Nat Prod Chem*, 2003, 28: 109-163.
- [16] Athanasellis G, Igglessi-Markopoulou O, Markopoulos J. Tetramic and tetronic acids as scaffolds in bioinorganic and bioorganic chemistry [J]. *Bioinorg Chem Appl*, 2010, 2010: 315056-315066.
- [17] Mo X, Li Q, Ju J. Naturally occurring tetramic acid products: isolation, structure elucidation and biological activity [J]. *RSC Adv*, 2014, 4: 50566-50593.
- [18] Jiang M, Chen S, Li J, et al. The biological and chemical diversity of tetramic acid compounds from marine-derived microorganisms [J]. *Mar Drugs*, 2020, 18: 114-156.
- [19] Teli-Kokaları E, Stefanou V, Matiadis D, et al. Synthesis of six membered fused and five membered heterocycles, possessing the β, β' -tricarboxyl functionality: coordination mode against selected environmental ions [J]. *Fresenius Environ Bull*, 2012, 21: 3215-3223.
- [20] Mo X, Gulder TAM. Biosynthetic strategies for tetramic acid formation [J]. *Nat Prod Rep*, 2021, 38: 1555-1566.
- [21] Schobert R. Domino syntheses of bioactive tetronic and tetramic acids [J]. *Sci Nat*, 2007, 94: 1-11.
- [22] Gandhi NM, Nazareth J, Divekar PV, et al. Magnesidin, a novel magnesium-containing antibiotic [J]. *J Antibiot*, 1973, 26: 797-798.
- [23] Imamura N, Adachi K, Sano H. Magnesidin A, a component of marine antibiotic magnesidin, produced by *Vibrio gazogenes* ATCC29988 [J]. *J Antibiot*, 1993, 47: 257-261.
- [24] Wang JF, Qin X, Xu FQ, et al. Tetramic acid derivatives and polyphenols from sponge-derived fungus and their biological evaluation [J]. *Nat Prod Rep*, 2015, 29: 1761-1765.
- [25] Li S, Mou Q, Xu X, et al. Synergistic antibacterial activity between penicillins and antibiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *Royal Soc Open Sci*, 2018, 5: 172466-172474.
- [26] Wang J, Yao QF, Amin M, et al. Penicillins from a deep-sea fungus *Aspergillus restrictus* inhibit *Candida albicans* biofilm formation and hyphal growth [J]. *J Antibiot*, 2017, 70: 763-770.
- [27] Pang X, Chen W, Wang X, et al. New tetramic acid derivatives from the deep-sea-derived fungus *Penicillium* sp. SCSIO06868 with SARS-CoV-2 M^{pro} inhibitory activity evaluation [J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 730807-730814.
- [28] Arai M, Yamano Y, Kamiya K, et al. Anti-dormant mycobacterial activity and target molecule of melophlins, tetramic acid derivatives isolated from a marine sponge of *Melophlus* sp. [J]. *J Nat Med*, 2016, 70: 467-475.
- [29] Kemami Wangun HV, Hertweck C. Epicoccarines A, B and epi-pyridone: tetramic acids and pyridone alkaloids from an *Epicoccum* sp. associated with the tree fungus *Pholiota squarrosa* [J]. *Org Biomol Chem*, 2007, 5: 1702-1705.
- [30] Hopmann C, Kurz M, Brönstrup M, et al. Isolation and structure elucidation of vancoresmycin-a new antibiotic from *Amycolatopsis* sp. ST 101170 [J]. *Tetrahedron Lett*, 2002, 43: 435-438.
- [31] Kepplinger B, Morton-Laing S, Seistrup KH, et al. Mode of action and heterologous expression of the natural product antibiotic vancoresmycin [J]. *ACS Chem Biol*, 2018, 13: 207-214.
- [32] Spindler S, Wingen LM, Schonenbroicher M, et al. Modular fragment synthesis and bioinformatic analysis propose a revised vancoresmycin stereoconfiguration [J]. *Org Lett*, 2021, 23: 1175-1180.
- [33] Jeong YC, Moloney MG. Equisetin, reutericyclin and streptolodygin as natural product lead structures for novel antibiotic libraries [J]. *Future Med Chem*, 2015, 7: 1861-1877.
- [34] Hurdle JG, Yendapally R, Sun D, et al. Evaluation of analogs of reutericyclin as prospective candidates for treatment of staphylococcal skin infections antimicrob [J]. *Agents Chemother*, 2009, 53: 4028-4031.
- [35] Hurdle JG, O'Neill AJ, Chopra I, et al. Targeting bacterial membrane function: an underexploited mechanism for treating persistent infections [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2011, 9: 62-75.
- [36] Cherian PT, Wu X, Maddox MM, et al. Chemical modulation

- of the biological activity of reutericyclin: a membrane-active antibiotic from *Lactobacillus reuteri* [J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 4721-4729.
- [37] Kienesberger B, Obermuller B, Singer G, et al. (S)-Reutericyclin: susceptibility testing and *in vivo* effect on murine fecal microbiome and volatile organic compounds [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 6424-6435.
- [38] Hurdle JG, Heathcott AE, Yang L, et al. Reutericyclin and related analogues kill stationary phase *Clostridium difficile* at achievable colonic concentrations [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2011, 66: 1773-1776.
- [39] Zhang G, Zhang W, Saha S, et al. Recent advances in discovery, biosynthesis and genome mining of medicinally relevant polycyclic tetramate macrolactams [J]. *Curr Top Med Chem*, 2016, 16: 1727-1739.
- [40] Ding W, Tu J, Zhang H, et al. Genome mining and metabolic profiling uncover polycyclic tetramate macrolactams from *Streptomyces koyangensis* SCSIO 5802 [J]. *Mar Drugs*, 2021, 19: 440-453.
- [41] Yu X, Sun D. Macrocyclic drugs and synthetic methodologies toward macrocycles [J]. *Molecules*, 2013, 18: 6230-6068.
- [42] Jomon K, Kuroda Y, Ajisaka M, et al. New antibiotic, ikarugamycin [J]. *J Antibiot*, 1972, 25: 271-280.
- [43] Saeed SI, Aklilu E, Mohammedsalih KM, et al. Antibacterial activity of ikarugamycin against intracellular *Staphylococcus aureus* in bovine mammary epithelial cells *in vitro* infection model [J]. *Biology*, 2021, 10: 958-966.
- [44] Lowery CA, Park J, Gloeckner C, et al. Defining the mode of action of tetramic acid antibacterials derived from *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing signals [J]. *J Am Chem Soc*, 2009, 131: 14473-14479.
- [45] Higgins DL, Chang R, Debabov DV, et al. Telavancin, a multifunctional lipoglycopeptide, disrupts both cell wall synthesis and cell membrane integrity in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49: 1127-1134.
- [46] Kyeremeh K, Acquah KS, Sazak A, et al. Butremycin, the 3-hydroxyl derivative of ikarugamycin and a protonated aromatic tautomer of 5'-methylthioinosine from a Ghanaian *Micromonospora* sp. K310 [J]. *Mar Drugs*, 2014, 12: 999-1012.
- [47] Lacret R, Oves-Costales D, Gomez C, et al. New ikarugamycin derivatives with antifungal and antibacterial properties from *Streptomyces zhaozhouensis* [J]. *Mar Drugs*, 2015, 13: 128-140.
- [48] Zhang W, Zhang G, Zhang L, et al. New polycyclic tetramate macrolactams from marine-derived *Streptomyces* sp. SCSIO 40060 [J]. *Tetrahedron*, 2018, 74: 6839-6845.
- [49] Pronin SV, Kozmin SA. Synthesis of streptolydigin, a potent bacterial RNA polymerase inhibitor [J]. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 14394-14396.
- [50] Carlson JC, Li S, Burr DA, et al. Isolation and characterization of tirandamycins from a marine-derived *Streptomyces* sp. [J]. *J Nat Prod*, 2009, 72: 2076-2079.
- [51] Reusser F. Tirandamycin, an inhibitor of bacterial ribonucleic acid polymerase [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1976, 10: 618-622.
- [52] Cong Z, Huang X, Liu Y, et al. Cytotoxic anthracycline and antibacterial tirandamycin analogues from a marine-derived *Streptomyces* sp. SCSIO 41399 [J]. *J Antibiot*, 2019, 72: 45-49.
- [53] Huang X, Kong F, Zhou S, et al. *Streptomyces tirandamycinicus* sp. nov., a novel marine sponge-derived actinobacterium with antibacterial potential against *Streptococcus agalactiae* [J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 482-492.
- [54] Carlson JC, Li S, Burr DA, et al. Isolation and characterization of tirandamycins from a marine-derived *Streptomyces* sp. [J]. *J Nat Prod*, 2009, 72: 2076-2079.
- [55] Karwowski JP, Jackson M, Theriault RJ, et al. Tirandalydigin, a novel tetramic acid of the tirandamycin-streptolydigin type [J]. *Front Microbiol*, 1992, 45: 1125-1132.
- [56] Mo X, Shi C, Gui C, et al. Identification of nocamycin biosynthetic gene cluster from *Saccharothrix syringae* NRRL B-16468 and generation of new nocamycin derivatives by manipulating gene cluster [J]. *Microb Cell Fact*, 2017, 16: 100-112.
- [57] Zorov S, Yuzenkova Y, Nikiforov V, et al. Antibiotic streptolydigin requires noncatalytic Mg²⁺ for binding to RNA polymerase [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58: 1420-1424.
- [58] Speer A, Rowland JL, Niederweis M. *Mycobacterium tuberculosis* is resistant to streptolydigin [J]. *Tuberculosis*, 2013, 93: 401-404.
- [59] Pronin SV, Martinez A, Kuznedelov K, et al. Chemical synthesis enables biochemical and antibacterial evaluation of streptolydigin antibiotics [J]. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 12172-12184.
- [60] Yi XW, He J, Sun LT, et al. 3-Decalinoyltetramic acids from kiwi-associated fungus *Zopfella* sp. and their antibacterial activity against *Pseudomonas syringae* [J]. *RSC Adv*, 2021, 11: 18827-18831.
- [61] Sugie Y, Dekker KA, Inagaki T, et al. A novel antibiotic CJ-17,572 from a fungus, *Pezizula* sp. [J]. *J Antibiot*, 2002, 55: 19-24.
- [62] Hellwig V, Grothe T, Mayer-Bartschmid A, et al. Altersetin, a new antibiotic from cultures of endophytic *Alternaria* spp. taxonomy, fermentation, isolation, structure elucidation and biological activities [J]. *J Antibiot*, 2002, 55: 881-892.
- [63] Segeth MP, Bonnefoy A, Bronstrup M, et al. Conioisetin, a novel tetramic acid antibiotic from *Coniochaeta ellipsoidea* DSM 13856 [J]. *J Antibiot*, 2003, 56: 114-122.
- [64] Patridge EV, Darnell A, Kucera K, et al. Pyrrolocin A, a 3-decalinoyltetramic acid with selective biological activity, isolated from amazonian cultures of the novel endophyte *Diaportheles* sp. E6927E [J]. *Nat Prod Commun*, 2015, 10: 1649-1654.
- [65] Putri SP, Kinoshita H, Ihara F, et al. Ophiosetin, a new tetramic acid derivative from the mycopathogenic fungus *Elaphocordyceps*

- ophioglossoides* [J]. J Antibiot, 2010, 63: 195-198.
- [66] Brel O, Toure S, Levasseur M, et al. Paecilosetin derivatives as potent antimicrobial agents from *Isaria farinosa* [J]. J Nat Prod, 2020, 83: 2915-2922.
- [67] Herath K, Jayasuriya H, Zink DL, et al. Isolation, structure elucidation, and antibacterial activity of methiosetin, a tetramic acid from a tropical sooty mold (*Capnodium* sp.) [J]. J Nat Prod, 2012, 75: 420-424.
- [68] Primahana G, Narmani A, Surup F, et al. Five tetramic acid derivatives isolated from the iranian fungus *Colpoma quercinum* CCTU A372 [J]. Biomolecules, 2021, 11: 783-796.
- [69] Daferner M, Anke T, Sterner O, Zopfiamides A and B, antimicrobial pyrrolidinone derivatives from the marine fungus *Zopfiella latipes* [J]. Tetrahedron, 2002, 58: 7781-7784.
- [70] Wu B, Wiese J, Labes A, et al. Lindgomycin, an unusual antibiotic polyketide from a marine fungus of the lindgomycetaceae [J]. Mar Drugs, 2015, 13: 4617-4632.
- [71] Ondeyka JG, Smith SK, Zink DL, et al. Isolation, structure elucidation and antibacterial activity of a new tetramic acid, ascocetin [J]. J Antibiot, 2014, 67: 527-531.
- [72] Halecker S, Surup F, Kuhnert E, et al. Hymenosetin, a 3-decalinoyltetramic acid antibiotic from cultures of the ash dieback pathogen, *Hymenoscyphus pseudoalbidus* [J]. Phytochemistry, 2014, 100: 86-91.
- [73] Furumai T, Eto K, Sasaki T, et al. TPU-0037-A, B, C and D, novel lydicamycin congeners with anti-MRSA activity from *Streptomyces platensis* TP-A0598 [J]. J Antibiot, 2002, 55: 873-880.
- [74] Han J, Liu C, Li L, et al. Decalin-containing tetramic acids and 4-hydroxy-2-pyridones with antimicrobial and cytotoxic activity from the fungus *Coniochaeta cephalothecoides* collected in tibetan plateau (medog) [J]. J Org Chem, 2017, 82: 11474-11486.
- [75] Jadulco RC, Koch M, Kakule TB, et al. Isolation of pyrrolocins A-C: *cis*- and *trans*-decalin tetramic acid antibiotics from an endophytic fungal-derived pathway [J]. J Nat Prod, 2014, 77: 2537-2544.
- [76] Chin NX, Neu HC. *In vitro* antimicrobial activity of the new antibiotic vermispurin [J]. Clin Microbiol Infect, 1992, 11: 755-757.
- [77] Huang B, Peng S, Liu S, et al. Isolation, screening, and active metabolites identification of anti-*Vibrio* fungal strains derived from the beibu gulf coral [J]. Front Microbiol, 2022, 13: 930981-930988.
- [78] Luo M, Ming Y, Wang L, et al. Local delivery of deep marine fungus-derived equisetin from polyvinylpyrrolidone (PVP) nanofibers for anti-MRSA activity [J]. Chem Eng J, 2018, 350: 157-163.
- [79] Zhang M, Wang M, Zhu X, et al. Equisetin as potential quorum sensing inhibitor of *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Biotechnol Lett, 2018, 40: 865-870.
- [80] Lund-Palau H, Turnbull AR, Bush A, et al. *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis: pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches [J]. Expert Rev Respir Med, 2016, 10: 685-697.
- [81] Shao X, Xie Y, Zhang Y, et al. Novel therapeutic strategies for treating *Pseudomonas aeruginosa* infection [J]. Expert Opin Drug Discov, 2020, 15: 1403-1423.
- [82] Dow L. How do quorum-sensing signals mediate algae-bacteria interactions? [J] Microorganisms, 2021, 9: 1391-1405.
- [83] Zhang Q, Chen S, Liu X, et al. Equisetin restores colistin sensitivity against multi-drug resistant gram-negative bacteria [J]. Antibiotics, 2021, 10: 1263-1274.
- [84] Phillips JW, Goetz MA, Smith SK, et al. Discovery of kibdelomycin, a potent new class of bacterial type II topoisomerase inhibitor by chemical-genetic profiling in *Staphylococcus aureus* [J]. Chem Biol, 2011, 18: 955-965.
- [85] Miesel L, Hecht DW, Osmolski JR, et al. Kibdelomycin is a potent and selective agent against toxigenic *clostridium difficile* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58: 2387-2392.
- [86] Singh SB, Goetz MA, Smith SK, et al. Kibdelomycin A, a congener of kibdelomycin, derivatives and their antibacterial activities [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2012, 22: 7127-7130.
- [87] Watanabe T, Igarashi M, Okajima T, et al. Isolation and characterization of signermycin B, an antibiotic that targets the dimerization domain of histidine kinase WalK [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56: 3657-3663.