

## 微生物药物筛选

## 次黄嘌呤核苷酸脱氢酶抑制剂产生菌的筛选及 aquayamycin 的结构鉴定

徐冬梅<sup>1</sup> 穆云龙<sup>2</sup> 郭会灿<sup>1,\*</sup> 张丽媛<sup>1</sup> 亢希然<sup>3</sup> 郭英<sup>1</sup>

(1 石家庄职业技术学院, 石家庄 050081; 2 国家微生物药物工程研究中心, 华北制药集团新药研究开发有限责任公司, 石家庄 050015; 3 石家庄市果树站, 石家庄 050000)

**摘要:** 筛选次黄嘌呤核苷酸脱氢酶 (IMPDH) 抑制剂及其产生菌, 为新的抗癌药物和免疫抑制药物的研发提供先导化合物。对菌株进行发酵培养, 通过以 IMPDH 为靶点的高通量筛选模型获得微生物活性代谢产物及其阳性菌种, 采用 16S rDNA 序列构建阳性菌株的系统发育进化树, 综合波谱解析确定化合物结构, 并利用相关细胞对化合物进行活性评价。结果鉴定 N05WA-1324A 产生菌菌株为链霉菌属菌株,  $m/z$  486, 分子式为  $C_{25}H_{26}O_{10}$ , 为 aquayamycin。该化合物具有较强的 IMPDH 抑制活性,  $IC_{50}$  为  $18.1\mu\text{mol/L}$ ; 对 T 淋巴细胞有很强的抑制活性, 在  $2.5\mu\text{mol/L}$  浓度下能抑制 99.8% 的细胞增殖; 同时对人结肠癌细胞株 SW-620 和人乳腺癌细胞株 MDA-MB-231 具有较强的增殖抑制活性,  $IC_{50}$  分别为 8.6 和  $23.3\mu\text{mol/L}$ 。N05WA-1324A 具有很强的 IMPDH 和免疫抑制活性为国内外首次报道, 在细胞水平上的活性评价显示其具有抗癌药物和免疫抑制药物的开发潜力。

**关键词:** IMPDH 抑制剂; 抗肿瘤; 结构; Aquayamycin

**中图分类号:** R979.1<sup>+</sup>4 **文献标志码:** A

## Screening of inosine 5'-monophosphate dehydrogenase inhibitors and structural identification of aquayamycin

Xu Dong-mei<sup>1</sup>, Mu Yun-long<sup>2</sup>, Guo Hui-can<sup>1</sup>, Zhang Li-yuan<sup>1</sup>, Kang Xi-ran<sup>3</sup>, and Guo Ying<sup>1</sup>

(1 Shijiazhuang University of Applied Technology, Shijiazhuang 050081; 2 National Microbial Medicine Engineering &amp; Research Center, New Drugs Research &amp; Development Limited Liability Company of North China Pharmaceutical Group Corporation, Shijiazhuang 050015; 3 Fruit Tree Station of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050000)

**Abstract** Inosine 5'-monophosphate dehydrogenase (IMPDH) inhibitors were screened from the cultures collection for new anticancer and immunosuppressive drugs to provide lead compounds, and microbial strains. The strains from culture collection were fermented, microbial active metabolites and their positive strains were obtained by high-throughput screening model targeting IMPDH. The 16S rDNA sequence was used to construct the phylogenetic tree of the positive strain, the extract of the fermentation broth from the positive strain was purified to get active compounds, and the chemical structure was elucidated on the basis of comprehensive spectral data analysis. Furthermore, the antiproliferative effects of the compound on related cells were evaluated. The strain producing N05WA-1324A was identified as *Streptomyces*,  $m/z$  was 486, the molecular formula was  $C_{25}H_{26}O_{10}$ , and it was aquayamycin. This compound has a stronger inhibiting activity of IMPDH, and  $IC_{50}$  is  $18.1\mu\text{mol/L}$ . It has a strong inhibitory activity on T lymphocytes, and can inhibit the proliferation of 99.8% cells at a concentration of  $20.5\mu\text{mol/L}$ . At the same time, it showed the stronger proliferation inhibition activity on human colon cancer cell lines SW-620

收稿日期: 2018-11-02

基金项目: 石家庄职业技术学院 (石家庄广播电视大学) 博士、教授科研课题 (No. 17YB1001)

作者简介: 徐冬梅, 女, 生于 1980 年, 博士, 高级工程师, 主要从事微生物制药研究, E-mail: 2277976324@qq.com

\* 通讯作者, 郭会灿, E-mail: guohuican@126.com

and human breast cancer cell lines MDA-MB-231 with the  $IC_{50}$  of 8.6 and 23.3  $\mu\text{mol/L}$ . N05WA-1324A are reported as a specific IMPDH and immunosuppressive activities for the first time, and results indicated that the compound has a potential to be developed as anticancer agent and immunosuppressant.

**Key words** IMPDH inhibitor; Antitumor; Structure; Aquayamycin

次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶 (inosine 5'-monophosphate dehydrogenase, IMPDH) 是鸟嘌呤从头合成途径的重要限速酶<sup>[1]</sup>, 其依赖 NAD 发挥活性, 催化次黄嘌呤核苷酸 (IMP) 转化为黄嘌呤核苷酸 (XMP), 如其胞内活性受阻, 将导致鸟苷酸合成受阻, 从而影响 DNA 合成, 细胞增殖受到抑制。在活化增殖的肿瘤<sup>[2-3]</sup> 和外周血淋巴细胞中, IMPDH 编码基因处于正调节高表达状态<sup>[4]</sup>, 研究发现该基因的表达与肿瘤转移和细胞的分化紧密相关<sup>[5-7]</sup>, 这使得 IMPDH 成为重要的抗肿瘤和免疫抑制剂筛选靶点。

目前, 已成功上市的 IMPDH 抑制剂包括麦考酚酸 (mycophenolic acid, MPA)、利巴韦林、咪唑立宾、 $\text{NAD}^+$  和 6- 巯基鸟嘌呤 (6-MP) 等, 用于抗免疫排斥、抗肿瘤、抗病毒或抗寄生虫等领域<sup>[8]</sup>。临床应用的 IMPDH 抑制剂中, MPA 制剂是目前使用最为广泛且研究最为系统的一类药物, 但是 MPA 治疗范围窄, 药动学个体间差异大, 合并用药有相互作用等, 这使得其使用严重受限<sup>[9]</sup>。6- 巯基嘌呤 (6-HP) 是 IMPDH 抑制剂, 其作为治疗白血病的一线药物, 主要通过干扰腺嘌呤和鸟嘌呤核苷酸的合成抑制细胞增值达到抑制肿瘤生长的治疗效果。然而, 由于水溶性差、易于与血清蛋白结合, 循环时间短、生物利用率低、易引起严重的副反应等原因, 在临床上的应用受到了极大的限制<sup>[10]</sup>。因此, 特异、高效、低毒的微生物来源的 IMPDH 抑制剂具有重要临床应用价值, 课题拟通过 IMPDH 抑制剂模型的筛选获得先导活性化合物及其产生菌株, 为后期开发新产品提供必要的物质材料。

## 1 材料与方法

### 1.1 菌株、培养基、酶和主要试剂

筛选用菌株分离来自云南、四川和广西等地, 采集自植物生长茂盛的自然生态地区土层下面 10cm 左右土壤样品, 分离并保存于  $-80^\circ\text{C}$ 。斜面 / 平板培养基: 葡萄糖 0.4%、酵母粉 0.4%、麦芽膏 0.5%、琼脂粉 2.0%、复合  $\text{V}_B$  0.035%、微量盐 1.0mL/100mL ( $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{MnCl}_2 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CuSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CoCl}_2 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , 各 1.0g/L)、pH7.0。种子培养基: 淀粉 2.4%、葡萄糖 0.1%、

蛋白胨 0.3%、酵母粉 0.5%、牛肉膏 0.3%、 $\text{CaCO}_3$  0.4%、pH7.0。发酵培养基: 可溶性淀粉 4.1%、蛋白胨 0.4%、热榨黄豆饼粉 2.1%、 $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  0.05%、 $\text{K}_2\text{HPO}_4$  0.05%、pH6.0。

重组人类 IMPDH 蛋白由大肠埃希菌异源表达并分离纯化获取。人结肠癌细胞 SW-620、人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 均购自 ATCC(American Type Culture Collection), T 淋巴细胞采自 BALB/C 小鼠的脾脏。NAD、IMP 和 MTT(3-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide) 均购自 Sigma-Aldrich 公司。

### 1.2 主要仪器

96 孔板 (丹麦 Nunc 公司), 1420 Victor2 多标计数仪 (美国 PE 公司), Alpha 2-4 型旋转冷冻干燥机 (德国 Christ 公司), BS-100A, 中压层析系统 (瑞士 Buchi 公司), 高压液相系统 (美国 Waters 公司), 分析柱 (Phenomenex ODS column, 4.6mm $\times$ 250mm, 10mm), 制备柱 (Phenomenex ODS column, 21.2mm $\times$ 250mm, 10mm), ZMD Micromass 质谱仪 (美国 Waters 公司), INOVA-500MHz 核磁共振仪 (Varian 公司 inova 500)。

### 1.3 主要方法

#### 1.3.1 菌株培养

将斜面孢子用 15% 甘油冲洗收集, 以 5% 的接种量接于种子培养基中,  $27^\circ\text{C}$ , 220r/min 振动培养 3d, 长好的种子培养物以 5% 的接种量接种于发酵培养基中,  $27^\circ\text{C}$ , 220r/min 摇瓶培养 6d, 待用。

#### 1.3.2 目标菌株的筛选和活性化合物的分离鉴定

对菌株发酵液进行 IMPDH 抑制活性测定, 选取阳性菌株进行扩大发酵培养, 将其发酵代谢产物用等体积的乙酸乙酯提取、硅胶柱色谱分离、ODS HPLC 纯化, 制备获得单体活性化合物 N05WA-1324A(化合物精制步骤见附图 1), 最后经理化性质及综合波谱分析, 鉴定其化学结构。

#### 1.3.3 活性测定

IMPDH 活性测定采用 96 孔板法<sup>[11]</sup>, 样品孔每孔含: 2 $\mu\text{L}$  待测样品 (DMSO 溶解), 100nmol/L IMPDH, 2.5mmol/L IMP 和缓冲液; 对照孔以 2 $\mu\text{L}$

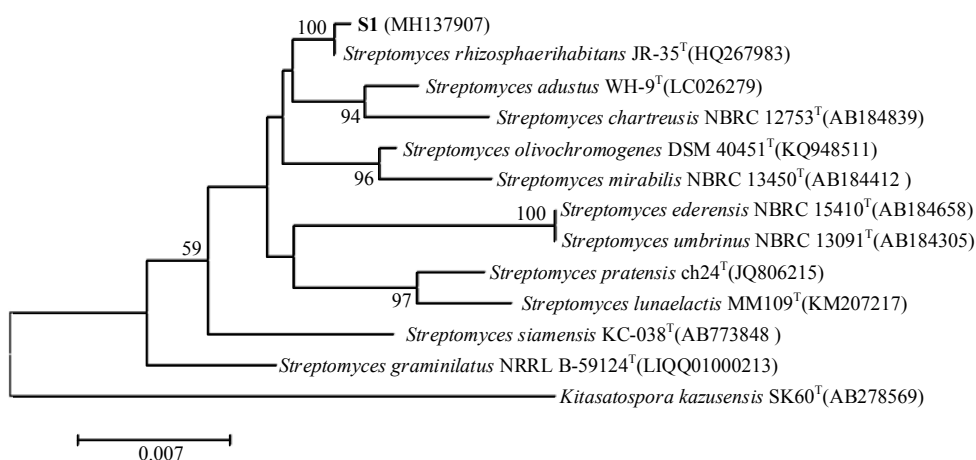


图 1 菌株 N05WA-1324(S1) 的系统发育分析  
Fig. 1 Phylogenetic analysis of strain N05WA-1324(S1)

DMSO 代替同等体积待测样品的 DMSO 溶液；空白孔以 2 $\mu$ L DMSO 代替缓冲液取代酶的待测样品溶液 DMSO 溶液，37 $^{\circ}$ C 保温 15min，测定每孔  $A_{340nm}$  ( $A_1$ )。然后，各孔中加入 50 $\mu$ L NAD(5mmol/L)，37 $^{\circ}$ C 保温 50min，测定每孔  $A_{340nm}$  ( $A_2$ )，样品对 IMPDH 抑制率的计算公式为：抑制率(%)=[对照 ( $A_2-A_1$ )-样品 ( $A_2-A_1$ )]/[对照 ( $A_2-A_1$ )-空白 ( $A_2-A_1$ )] $\times$ 100%。细胞增殖抑制率的检测采用 MTT 法，对对数期生长的相关细胞进行增值抑制活性测定 [12]。

## 2 实验结果

### 2.1 活性菌株的 16S rDNA 进化树分析

本研究对若干菌株的样品进行发酵培养，通过“1.3.3”项所述方法检测发酵粗提物在 100mg/mL 浓度下对 IMPDH 的抑制活性，筛选获得放线菌活性菌株 N05WA-1324。对其进行 16S rDNA 序列分析，经过基因组提取、PCR 扩增、测序，将该序列提交 GenBank 并获得登录号 MH137907。通过 Clustal X 进行序列同源性比对，选取同源性高的典型菌株 16S rDNA 序列作为参比对象，并用 MEGA 5 的邻接法和最大似然法分析构建 16S rDNA 系统发育树 (图 1)。

从图示结果看，N05WA-1324(S1) 与菌株 *Streptomyces rhizosphaerihabitans* 聚为一支，证明二者系统进化关系最近，且与该菌的系列相似性最高，达到 100%，鉴定其属于链霉菌属 (*Streptomyces*) 菌株。

### 2.2 活性化合物 N05WA-1324A 的分离、提取及结构鉴定

采用转速 3000r/min，20min 离心分离 N05WA-1324 菌株发酵液，分别收集菌体与上清进行有机溶剂萃取，HPLC 制备并收集活性峰流分，得到纯化化合物 N05WA-1324A 为黄色粉状物，ESI-

MS 显示  $[M+Na]^+$  508.87  $m/z$ ， $[M-H]^-$  484.96  $m/z$ ，推测化合物的分子量约为 486  $m/z$  (图 2)。

综合  $^{13}C$ -NMR (图 2) 和  $^1H$ -NMR (图 3)，推测其分子式为  $C_{25}H_{26}O_{10}$ 。再根据  $^1H$ - $^1H$  COSY、DEPT、HMBC 综合波谱分析 (表 1)，经 Scifinder 数据库检索并参考文献 [13-14]，确定该化合物与 aquayamycin 结构相同 (图 4)。

### 2.3 N05WA1324A 的活性检测

#### 2.3.1 对 IMPDH 的抑制活性

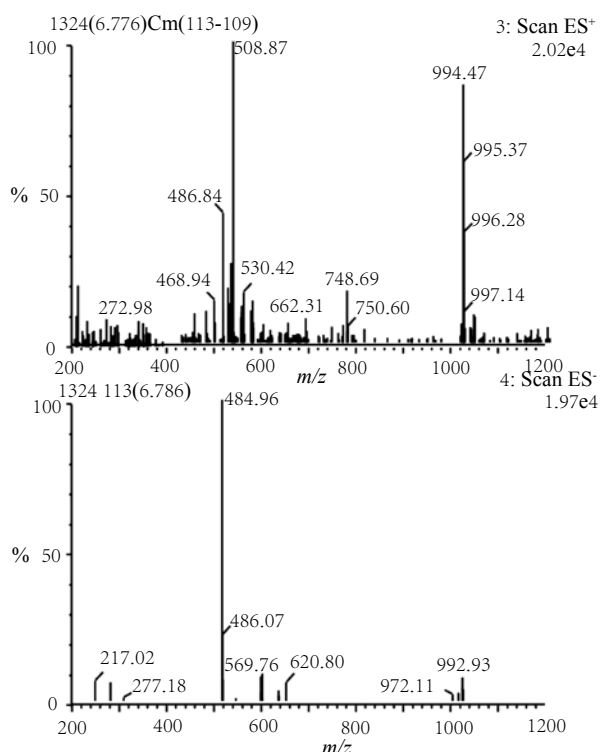


图 2 N05WA-1324A 质谱分析  
Fig. 2 MS analysis of N05WA-1324A

表 1 N05WA-1324A 的 NMR 波谱数据 (CDCl<sub>3</sub>)  
Tab. 1 NMR spectral data of N05WA-1324A(CDCl<sub>3</sub>)

位置	N05WA-1324A	
	$\delta_c$	$\delta_H$ J/Hz
	205.2	
2	52.0	2.62(1H, d; J=13) 2.95(1H, dd; J=13,3.0)
3	76.3	
4	43.3	1.84(1H, d; J=15) 2.28(1H, d; J=15,3.0)
4a	80.6	
5	144.4	6.40(1H, d; J=9.6)
6	117.5	6.91(1H, d; J=9.6)
6a	138.7	
7	187.9	
7a	113.8	
8	158.0	
8-OH		12.29(1H, s)
9	138.5	
10	133.7	7.90(1H, d; J=7.7)
11	119.8	7.62(1H, d; J=7.7)
11a	130.2	
12	182.0	
12a	138.2	
12b	76.2	
13	30.1	1.30(3H, s)
14	71.2	4.91(1H, d; J=11) 1.42(1H, q; J=11)
15	39.2	2.50(1H, m)
16	72.3	3.84(1H, m)
17	77.8	3.20(1H, t; J=8.8)
18	75.8	3.51(1H, m)
19	17.1	1.30(3H, d; J=6.0)

同前述实验条件, 浓度为 1.4~205.8 $\mu$ mol/L 的范围时, 检测阳性对照霉酚酸 (mycophenolic acid, MPA) 和化合物 N05WA-1324A 对 IMPDH 的抑制率 (图 3), 重复结果显示化合物 N05WA-1324A 具有一定的 IMPDH 抑制活性, N05WA1324A 和霉酚酸的 IC<sub>50</sub> 分别为 18.1 和 20.6 $\mu$ mol/L。

2.3.2 化合物 N05WA-1324A 对 T 淋巴细胞、人结肠癌细胞和人乳腺癌细胞增殖抑制活性的检测

为了进一步验证化合物 N05WA-1324A 对脾淋巴细胞的增殖抑制作用, 对其进行了活性检测, 3 次

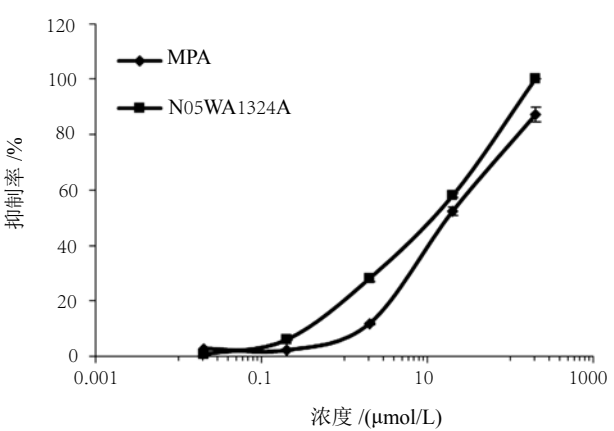


图 3 N05WA-1324A 和霉酚酸对 IMPDH 的抑制活性曲线  
Fig. 3 Inhibitory activity curve of N05WA-1324A and MPA to IMPDH

表 2 N05WA-1324A 对脾 T 淋巴细胞增殖抑制活  
Tab. 2 Inhibitory activity of N05WA-1324A on proliferation of T-lymphocyte

N05WA-1324A/( $\mu$ mol/L)	脾 T 淋巴细胞 /%
205.8	99.1 $\pm$ 0.2
68.6	97.9 $\pm$ 0.6
22.9	98.7 $\pm$ 0.9
7.7	99.2 $\pm$ 0.3
2.5	99.5 $\pm$ 0.2
0.8	94.3 $\pm$ 0.9
0.1	75.6 $\pm$ 0.5

重复结果均值显示 (表 2), N05WA-1324A 表现出很强的免疫抑制活性, 在 2.5 $\mu$ mol/L 的浓度下几乎可完全抑制 ConA 活化的脾 T 淋巴细胞增殖 (抑制率为 99.5%)。

由于 IMPDH 与肿瘤细胞增殖的密切联系, 在浓度为 1.4~205.8 $\mu$ mol/L 时测定了 N05WA-1324A 对人结肠癌细胞株 SW-620 和人乳腺癌细胞株 MDA-MB-231 的增殖抑制活性。重复结果如表 3 所示, 化合物对人结肠癌细胞和乳腺癌细胞都有较强的增殖抑制活性, IC<sub>50</sub> 分别为 8.6 和 23.3 $\mu$ mol/L。

3 讨论

近年来, 小分子 IMPDH 抑制剂类作为抗肿瘤药物和免疫抑制药物的研发已经取得了很大的进展, 如在抗癌药物方面噻唑呋林已经用于肿瘤的临床治疗 [14], 在免疫抑制剂方面霉酚酸和咪唑立宾选择性的用于抑制 T、B 淋巴细胞的增殖 [15]。尽管有多种抗癌药物用于临床, 但癌症的频发和多样性, 以及药物的高毒性、低选择性使现有药物远不能满足用药需求, 新抗癌药物的开发仍是研发人员的重要课

表 3 N05WA-1324A 对人结肠癌细胞 (SW-620) 和人乳腺癌细胞株 MDA-MB-231 增殖抑制活性

Tab. 3 Inhibitory activity of N05WA-1324A on proliferation of human colon cancer cell SW-620 and human breast cancer cell lines MDA-MB-231

N05WA-1324A/( $\mu\text{mol/L}$ )	人结肠癌细胞 /%	人乳腺癌细胞 /%
205.8	96.6 $\pm$ 0.7	100.6 $\pm$ 1.0
102.9	98.5 $\pm$ 0.5	100.5 $\pm$ 0.6
51.5	93.9 $\pm$ 0.5	87.6 $\pm$ 0.9
25.8	69.8 $\pm$ 1.0	58.9 $\pm$ 0.7
12.8	1.3 $\pm$ 0.1	-3.6 $\pm$ 0.5
6.4	4.2 $\pm$ 0.4	-3.7 $\pm$ 0.2
3.1	-3.6 $\pm$ 0.2	-6.5 $\pm$ 0
1.4	0.7 $\pm$ 0.2	-13.1 $\pm$ 0
8.6	IC <sub>50</sub>	-
23.3	-	IC <sub>50</sub>

“-”：表示没有数据

题。因此，对现有抗癌药物进行结构修饰，以得到副作用低、抗癌效果更好的药物，或利用计算机技术和拼接原理引入其他药效基团，改造成为新型结构的抗癌化合物，都需要较好的活性先导化合物及其产生菌作为物质基础。

Aquayamycin 属于 angucycline/angucyclinone 类抗生素<sup>[16]</sup>，这是 20 世纪 60 年代发现的一类具有广泛生物活性的抗生素，此类抗生素主要具有抗肿瘤、抗菌、抗病毒、酶抑制以及免疫调节等生物活性。如 landomycin 具有 60 多种抗肿瘤的活性<sup>[17]</sup>，saquayamycin 具有显著的抑制白色念珠菌的活性<sup>[18]</sup>，waldiomyacin 具有组氨酸激酶抑制活性，能够抑制金黄色葡萄球菌和枯草芽孢杆菌，aquayamycin 具有 tryptophan 2,3-dioxygenase 酶抑制活性<sup>[19]</sup>等，本研究首次发现了 aquayamycin 还具有 IMPDH 抑制活性。结构的微小差别可导致其生理活性的多样性，此类抗生素在结构方面都具有角四环糖苷配基的母核<sup>[20]</sup>，通常在母核结构上连接一个或多个脱氧己糖，这些糖基不仅能增加化合物的溶解性，而且对识别作用靶点有重要的作用<sup>[21]</sup>。

近年来生物合成技术发展迅速，通过对次级代谢产物的生物合成基因簇进行遗传改造，可以将其结构进行定向修饰，获得新型的药物，这有重要的研究意义。基于 angucycline/angucyclinone 类化合物显著的抗肿瘤等活性，独特的化合物结构，众多研究机构陆续研究报道了产此类化合物的新菌株，如链霉菌 waldiomyacin<sup>[22]</sup>、来自根际土壤中产

langkocyclines<sup>[23]</sup>的链霉菌、采自肯塔基州的阿巴拉契亚山麓，产 moromycin 的链霉菌，同时可以产生新结构的 saquayamycins<sup>[18]</sup>等。本文通过高通量活性筛选获得一个具有较高 IMPDH、脾淋巴细胞、人结肠癌细胞和人乳腺癌细胞抑制活性的 aquamycin 产生菌菌株 N05W-1324，这为将来对菌株进行遗传改造，对化合物进行结构修饰，开发新型的抗癌、免疫抑制等的药物提供了必要的物质材料。

### 参考文献

- [1] Antonino L C, Wu J C. Human IMP dehydrogenase catalyzes the dehalogenation of 2-fluoro- and 2-chloroinosine 5'-monophosphate in the absence of NAD[J]. *Biochemistry*, 1994, 33(7): 1753-1759.
- [2] Eugui E M, Almquist S J, Muller C D, *et al.* Lymphocyte-selective cytostatic and immunosuppressive effects of mycophenolic acid *in vitro*: Role of deoxyguanosine nucleotide depletion[J]. *Scand J Immunol*, 1991, 33(2): 161-173.
- [3] Franklin T J, Morris W P. Pharmacodynamics of the inhibition of GTP synthesis *in vivo* by mycophenolic acid[J]. *Adv Enzyme Regul*, 1994, 34: 107-117.
- [4] Jackson R C, Weber G, Morris H P. IMP dehydrogenase, an enzyme linked with proliferation and malignancy[J]. *Nature*, 1975, 256(5515): 331-333.
- [5] Senda M, Natsumeda Y. Tissue-differential expression of two distinct genes for human IMP dehydrogenase (E.C.1.1.1.205)[J]. *Life Sci*, 1994, 54(24): 1917-1926.
- [6] Nagai M, Natsumeda Y, Konno Y, *et al.* Selective up-regulation of type II inosine 5'-monophosphate dehydrogenase messenger RNA expression in human leukemias[J]. *Cancer Res*, 1991, 51(15): 3886-3890.
- [7] Nagai M, Natsumeda Y, Weber G. Proliferation-linked regulation of type II IMP dehydrogenase gene in human normal lymphocytes and HL-60 leukemic cells[J]. *Cancer Res*, 1992, 52(2): 258-261.
- [8] Cao S, Aboge G O, Terkawi M A, *et al.* Mycophenolic acid, mycophenolate, mizoribine, ribavirin, and 7-nitroindole inhibit propagation of babesia parasites by targeting inosine 5'-monophosphate dehydrogenase[J]. *J Parasitol*, 2014, 100: 522-526.
- [9] Raggi M C, Siebert S B, Steimer W, *et al.* Customized mycophenolate dosing based on measuring inosine-monophosphate dehydrogenase activity significantly improve patients' outcomes after renal transplantation[J]. *Transplantation*, 2010, 90: 1536-1541.
- [10] Vethe N T, Bremer S, Bergan S. IMP dehydrogenase basal activity in MOLT-4 human leukaemia cells is altered by mycophenolic acid and 6-thioguanosine[J]. *Scand J Clin*

- Lab Invest*, 2008, 68: 277-285.
- [11] 林洁, 可爱兵, 张学莲, 等. 微生物来源的次黄嘌呤一磷酸盐脱氢酶抑制剂 2264 A 和 B 的研究 [J]. 中国抗生素杂志, 2008, 33(8): 463-466.
- [12] 栗若兰, 郑智慧, 路新华, 等. 霉酚酸对人结肠癌 SW620 细胞凋亡的诱导作用及其机制 [J]. 河北师范大学学报(自然科学版), 2013, 37(5): 519-523.
- [13] Pal S, Bera B, Nair V. Inhibition of inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) by the antiviral compound, 2-vinylinosine monophosphate[J]. *Bioorg Med Chem*, 2002, 10(11): 3615-3618.
- [14] Chen L, pankiewicz K W, Recent development of IMP dehydrogenase inhibitor for the treatment of cancer[J]. *Curr Opin Drug Discov Devel*, 2007, 10(4): 403-412.
- [15] 茅华荣, 陈皓. 霉酚酸酯对器官移植受者次黄嘌呤核苷酸脱氢酶活性的影响 [J]. 诊断学理论与实践, 2009, 8(6): 662-664.
- [16] Sezaki M, Hara T, Ayukawa S, *et al.* Studies on a new antibiotic pigment, aquayamycin[J]. *J Antibiot (Tokyo)*, 1968, 21(2): 91-97.
- [17] Zhu L, Luzhetskyy A, Luzhetska M, *et al.* Generation of new landomycins with altered saccharide patterns through over-expression of the glycosyltransferase gene lanGT3 in the biosynthetic gene cluster of landomycin A in *Streptomyces cyanogenus* S-136[J]. *Chem Bio Chem*, 2007, 8(1): 83-88.
- [18] Aouiche A, Bijani C, Zitouni A, *et al.* Antimicrobial activity of saquayamycins produced by *Streptomyces* spp. PAL114 isolated from a Saharan soil[J]. *J Mycol Med*, 2014, 24(2): e17-23.
- [19] Nozaki M, Okuno S, Fujisawa H. The mechanism of inhibition of tryptophan 2,3-dioxygenase by aquayamycin[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1971, 44(5): 1109-1116.
- [20] Rohr J, Thiericke R. Angucycline group antibiotics[J]. *Nat Prod Rep*, 1992, 9(2): 103-137.
- [21] Thibodeaux C J, Melancon C E, Liu H W. Natural-product sugar biosynthesis and enzymatic glycodiversification[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2008, 47(51): 9814-9859.
- [22] Igarashi M, Watanabe T, Hashida T, *et al.* Waldiomycin, a novel WalK-histidine kinase inhibitor from *Streptomyces* sp. MK844-mF10[J]. *J Antibiot (Tokyo)*, 2013, 66(8): 459-464.
- [23] Kalyon B, Tan G Y, Pinto J M, *et al.* Langkocyclines: Novel angucycline antibiotics from *Streptomyces* sp. Acta 3034(\*)[J]. *J Antibiot (Tokyo)*, 2013, 66(10): 609-616.