

Rare *Actinobacteria* and Their Potential Biotechnological Applications

Hamid Abedinlou¹, Yadollah Bahrami², Shiva Mohammadi³, Elham Kakaei⁴

1. MSc in Medical Biotechnology, Department of Medical Biotechnology, Faculty of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran. ORCID ID: 0000-0003-3384-7307

2. Assistant Professor in Medical Biotechnology, Medical Biology Research Center, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran., (Corresponding Author), Tel: +98-83-34276475, Email: bahramiyadollah@yahoo.com, ORCID ID: 0000-0002-8063-0357.

2. Department of Medical Biotechnology, School of Medicine, College of Medicine and Public Health, Flinders University, Adelaide, Australia. ORCID ID: 0000-0002-8063-0357

3. PhD in Medical Biotechnology, Department of Medical Biotechnology, Faculty of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran. ORCID ID: 0000-0002-7071-3992

4. BSc in Nursing, Department of Medical Biotechnology, Faculty of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran. ORCID ID: 0000-0002-1313-7925

ABSTRACT

Background and Aim: Increasing prevalence of nosocomial infections, due to arbitrary use of antibiotics, has caused serious health problems. Natural compounds have been used for many years for the treatment of many infections. Rare *actinobacteria* are one of the main sources used for discovery and isolation of natural compounds with pharmaceutical properties. The main purpose of this review article was to study new metabolites derived from rare *actinobacteria*, and evaluate their medicinal and pharmaceutical applications.

Materials and Methods: This study included over 183 peer-reviewed papers from the databases of Scopus, PubMed, Web of Science and ScienceDirect from 2015 to 2021.

Results: In this study chemical structure and biological activity of 113 new compounds isolated from rare *actinobacteria* were evaluated. This study also showed that rare *actinobacteria* have the capability to produce a variety of compounds such as alkaloids, flavonoids, terpenes and polyketides with a diverse range of biological activities including antibacterial, antifungal, antiviral and anticancer properties.

Conclusion: The results of this study revealed that rare *actinobacteria* can be considered as an excellent source for the production of natural active compounds with high potentials for therapeutic and applied medical, pharmaceutical and agricultural biotechnology. It also showed the key role of these compounds in the development of necessary drugs for humans in the near future.

Keywords: *Actinobacteria*, Chemical composition, Chemical properties, Anti-bacterial, Anti-cancer, Anti-fungal, Bioactive compounds

Received: Nov 17, 2020

Accepted: June 16, 2021

How to cite the article: Hamid Abedinlou, Yadollah Bahrami, Shiva Mohammadi, Elham Kakaei. Rare *Actinobacteria* and Their Potential Biotechnological Applications. SJKU 2022;26(7):108-131.

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

اکتینوباکتری‌های نادر و کاربردهای بیوتکنولوژی احتمالی آن‌ها

حمید عابدین لوی^۱، بداله بهرامی^۲، شیوا محمدی^۳، الهام کاکایی^۴

۱. کارشناس ارشد بیوتکنولوژی، گروه بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۳-۳۳۸۴-۷۳۰۷
۲. استادیار بیوتکنولوژی پزشکی، مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران (نویسنده مسئول)، تلفن: ۰۸۳۳۴۲۷۶۴۷۵، پست الکترونیک: bahramiyadollah@yahoo.com، کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۸۰۶۳-۰۳۵۷
۳. دکترای بیوتکنولوژی پزشکی، گروه بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۷۰۷۱-۳۹۹۲
۴. کارشناس پرستاری، گروه بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۱۳۱۳-۷۹۲۵

چکیده

زمینه و هدف: افزایش شیوع عفونت‌های بیمارستانی، بدلیل مصرف خودسرانه آنتی‌بیوتیک‌ها، مشکلات جدی در حوزه سلامت و بهداشت به وجود آورده‌است. ترکیبات طبیعی برای سالیان طولانی جهت بهبود و درمان بسیاری از عفونت‌ها به کار گرفته شده‌اند. اکتینوباکتری‌های کمیاب یکی از منابع اصلی برای کشف و جداسازی ترکیبات طبیعی با خواص دارویی می‌باشند. هدف اصلی این مقاله مروری، مطالعه متابولیت‌های جدید بدست آمده از اکتینوباکتری‌های کمیاب و بررسی کاربردهای دارویی و پزشکی آن‌ها می‌باشد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه منابع موجود (بیش از ۱۸۳ مقاله) در پایگاه‌های اطلاعاتی اسکوپوس (Scopus)، پابمد (PubMed)، وب اف ساینس (Web of Science) و ساینس دایرکت (ScienceDirect) را طی سال‌های ۲۰۱۵ تا ۲۰۲۰ دربر می‌گیرد.

یافته‌ها: در این تحقیق ساختار شیمیایی ۱۱۳ ترکیب جدید جدا شده از اکتینوباکتری‌های کمیاب و فعالیت بیولوژیکی آن‌ها مورد بررسی قرار گرفت. این مطالعه نشان می‌دهد که اکتینوباکتری‌های کمیاب توانایی تولید ترکیبات متنوع فعال‌زیستی همچون آلکالوئیدها، فلاونوئیدها، ترپنها و پلی‌کتیدها را دارند که دارای فعالیت بیولوژیکی متنوعی شامل خواص ضدباکتریایی، ضدقارچی، ضدویروسی و ضدسرطانی می‌باشند.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد اکتینوباکتری‌های کمیاب منبع بسیار ارزشمندی برای تولید ترکیبات فعال طبیعی با پتانسیل‌های درمانی و کاربردی بالایی در بیوتکنولوژی پزشکی، دارویی و کشاورزی می‌باشند. همچنین نشان دهنده نقش اصلی این ترکیبات برای توسعه داروهای مورد نیاز بشر در آینده نزدیک می‌باشند.

کلمات کلیدی: اکتینوباکتری‌ها، ساختار شیمیایی، خواص شیمیایی، ضدباکتریایی، ضدقارچی، ضدسرطان، ترکیبات زیست‌فعال

وصول مقاله: ۹۹/۹/۲۷ اصلاحیه نهایی: ۱۴۰۰/۳/۱۳ پذیرش: ۱۴۰۰/۳/۲۶

مقدمه

امروزه مطالعه بر روی داروهای جدید، بخصوص آنتی بیوتیک ها که بتوانند از انتشار باکتری های بیماری زا جلوگیری نمایند، دارای اهمیت ویژه ای می باشند. با وجود دستیابی به تکنیک های جدید و روش های مدرن در تولید ترکیبات ضد میکروبی، هنوز طبیعت منبع اصلی و غنی برای کشف آنتی بیوتیک های جدید محسوب می شود (۱). افزایش شیوع عفونت های بیمارستانی، بدلیل مصرف خودسرانه آنتی بیوتیک ها، مشکلات جدی در حوزه سلامت و بهداشت به وجود آورده است (۲). تا سال ۲۰۱۹، هر ساله بیش از ۷۰۰۰۰۰ نفر در دنیا به دلیل عفونت های باکتریایی که در برابر آنتی بیوتیک ها مقاوم شده اند، جان خود را از دست داده اند (۳). بنابراین کشف آنتی بیوتیک های جدید موجب درمان بیماری های مقاوم به آنتی بیوتیک ها می گردد (۴). با این وجود توسعه تکنیک های تشخیصی به منظور شناسایی ژن های موثر در ایجاد مقاومت در پاتوژن ها می تواند استراتژی های کنترل کنونی را بهبود بخشد و علاوه بر استفاده بهینه از واکسن های موجود، می توان پپتیدهای ضد میکروبی و باکتریوفاژها را جایگزین آنتی بیوتیک های موجود نمود (۵). در طول چند دهه اخیر در میان میکروارگانیسم ها، گونه های زیادی بررسی شده اند که اکتینوباکتری ها یکی از اصلی ترین منابع برای کشف و جداسازی ترکیبات دارویی با خواص ضد میکروبی بوده اند و اخیراً اکتینوباکتری ها توجه بیشتر پژوهشگران را به خود جلب کرده اند (۶). اکتینوباکتری ها میکروارگانیسم های گرم مثبت هوازی و ساکن بوده و محتوای بازهای (G+C) در DNA آنها بیش از ۵۰ درصد بوده و از نظر ریخت شناسی تمایل به تشکیل زنجیر یا فیلامنت دارند و تنوع فنوتیپی بالایی را نشان می دهند (۷). اندازه ژنوم اکتینومیست ها بین ۵ تا ۱۰ مگاباز بوده و کلنی هایی به رنگ های مختلف با ظاهر کدر و مخملی ایجاد می کنند و اندازه ژنوم استرپتومایسس ها بیش از ۷ مگاباز است. اکتینوباکتری ها از محیط های مختلفی جدا شده اند و اغلب در شرایط کمبود غذا با تولید اسپور به

صورت نیمه فعال زنده مانده و در اکوسیستم های آبی و خاکی یافت می شوند (۸-۱۰). استفاده از روش های شیمیوتا کسونومیک و تاکسونومی چندفازی (ترکیب شیمیایی دیواره سلول، اسیدهای چرب، آنزیم ها، تیپ بندی فازی، توالی 16srRNA، هیبریداسیون DNA، آنالیز کل ژنوم، توالی یابی نسل آینده و تکنیک های Pulsed-Field gel Electrophoresis PFGE)، Multilocus Sequence Typing (MLST) و Random Amplified Polymorphism Deoxyribonucleic Acid (RAPDA) موجب جداسازی گونه های جدید بر اساس خصوصیات آنها می گردد (۱۱-۱۳). روش هایی مانند بیوسنتز خوشه ژنی، روش کشت همزمان دوسویه و کشت یک سویه دارای چند ترکیب مختلف و همچنین استفاده از محیط های کشت نوین برای کشف گونه های کمیاب جدید کاربرد داشته و می تواند موثر واقع گردد (۸). از آنجایی که راسته اکتینوباکتری ها از ظرفیت منحصر بفردی در در صنایع دارویی و سنتز داروهای جدید برخوردار می باشند پس اهمیت زیادی در کشف آنتی بیوتیک های جدید دارند (۱۴). امروزه اثبات شده که جنس اکتینومیست مسئول تولید بیش از ۶۰ درصد آنتی بیوتیک ها است که بیشتر از ۱۵ درصد از آنها بوسیله گونه های اکتینومادورا، میکرومونوسپورا و ترمو اکتینومیست ها تولید می شوند (۱۵، ۱۶). تا سال ۲۰۱۲ بیش از ۲۲۰۰۰ متابولیت فعال زیستی توسط میکروارگانیسم ها تولید شده که ۷۰ درصد آنها مربوط به اکتینومیست ها می باشد (۹). این باکتری ها همچنین مولد ترکیباتی با خصوصیات مهارکنندگی آنزیم ها، تقویت کننده سیستم ایمنی، تقویت رشد گیاه و بسیاری از ترکیبات مفید دیگر هستند (۱۷). آنتی بیوتیک های مهمی مانند ماکرولیدها، بتالاکتام ها، آمینو گلیکوزیدها، گلیکوپپتیدها، لیوپپتیدها، آنتراسایکلین ها، نوکلئوزیدها، پپتیدها، پلی سایکلین ها و تراسایکلین ها توسط اکتینومیست ها سنتز می شوند (۱۸، ۱۹). پلی کتیدها، فلاونوئیدها، آلکالوئیدها، ترپنوئیدها و پپتیدهای بدست آمده از اکتینومیست ها ترکیبات مهمی هستند که در فرآیند تولید آنتی بیوتیک، ترکیبات

پابمد (PubMed)، وب اوساینس (Web of Science) و ساینس دایرکت (ScienceDirect) را در پنج سال اخیر (۲۰۱۵-۲۰۲۰) در بر می گیرد.

اکتینوباکتری های کمیاب:

این باکتری ها توانایی تولید متابولیت های ثانویه متعدد در مقابل میکروارگانیسم ها را دارا می باشند. اکتینوباکتری های کمیاب به عنوان سویه های اکتینومیست که میزان جداسازی آن ها بسیار کمتر از گونه های استرپتومایسس جدا شده با روش های مرسوم است، در نظر گرفته می شوند.

اکتینوباکتری های کمیاب با داشتن پتانسیل منحصر بفرد خود برای تولید متابولیت های جدید، مورد ارزیابی قرار می گیرند (۲۸، ۲۷). تعداد جنس ها و گونه های جدا شده اخیرا با استفاده از روش های جداسازی انتخابی تاکسونومیکی، روش های کشت و تکنیک های ژنتیکی به سرعت در حال افزایش است (۲۹). اکتینومیست های کمیاب شامل

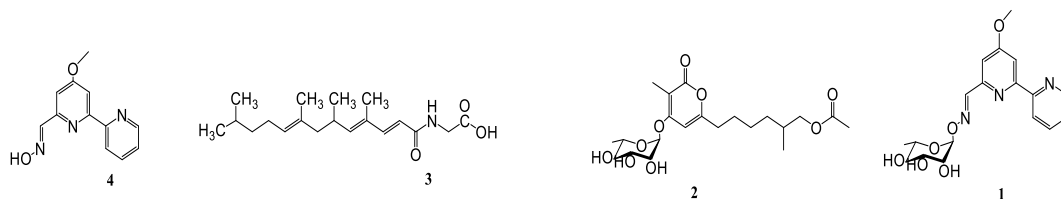
Actinomadura, *Actinoplanes*, *Amycolatopsis*, *Actinokineospora*, *Acrocarpospora*, *Actinosynnema*, *Catenuloplanes*, *Cryptosporangium*, *Dactylosporangium*, *Kibdelosporangium*, *Kineosporia*, *Kutzneria*, *Microbiospora*, *Microtetraspora*, *Nocardia*, *Nonomuraea*, *Planomonospora*, *Planobispora*, *Pseudonocardia*, *Saccharomonospora*, *Saccharopolyspora*, *Saccharothrix*, *Streptosporangium*, *Spirilliplanes*, *Thermomonospora*, *Thermobifida* و *Virgosporangium* می باشند (۳۰). بیشترین ترکیبات

طبیعی توسط گونه های *Nocardiosis*, *Micromonospora*, *Salinispora* و *Pseudonocardia* تولید شده و اعضای جنس *Micromonospora* غنی ترین منبع ترکیبات فعال زیستی منحصر بفرد و متنوع شیمیایی می باشند (۳۱). جنس *Micromonospora* ترکیبات جدیدی مانند anthraquinones و lupinacidins که دارای خاصیت ضد توموری هستند را تولید می کنند. Tanvir و همکارانش (۲۰۱۶) دریافتند که *Pseudonocardia*

زیست فعال و داروهای ضد سرطان کاربرد دارند (۲۱، ۲۰). اکتینوباکتری ها به دو گروه استرپتومایسی و غیر استرپتومایسی تقسیم می شوند. اکتینوباکتری های غیر استرپتومایسی، اکتینوباکتری های کمیاب نامیده می شوند. اکتینوباکتری های کمیاب به عنوان منابع جدید و در دسترس جهت کشف و تولید داروهای گوناگون از اهمیت زیادی برخوردار می باشند. تولید ترکیبات متنوع طبیعی موجب توجه بیشتر به اکتینوباکتری ها شده و ارزش آن ها را در کشف آنتی بیوتیک های نوین آشکار می کند. اکتینومیست های کمیاب در محیط های با شرایط خاص (شرایط اسیدی یا قلیایی، دمای بسیار پایین یا بسیار بالا و تابش نور زیاد یا کم) از جمله رسوبات جنگل های گرمسیری حرا در هند (۲۲)، خاک های بیش از حد خشک بیابان های آتاکاما (۲۳)، در اکوسیستم غار (۲۴)، جنگل های کوهی در هیمالیا (۲۵)، و حتی چشمه های آب گرم و رسوبات مناطق عمیق دریا یافت می شوند، از این رو چنین ویژگی هایی باعث تولید متابولیت های ثانویه شیمیایی متنوع و فعال زیستی گوناگون شده که با افزایش بقای آن ها در محیط های مختلف مرتبط می باشد. تنوع اکتینوباکتری های کمیاب با منشا دریایی که ترکیبات ضد میکروبی مختلفی را تولید می کنند، و پتانسیل بالقوه این ترکیبات فعال زیستی در روش های درمانی نوین در آینده ای نزدیک مورد توجه قرار خواهد گرفت (۲۶). هدف اصلی این مقاله مروری، مطالعه متابولیت های جدید بدست آمده از اکتینوباکتری های کمیاب و کاربرد آن ها در بیوتکنولوژی پزشکی، دارویی و کشاورزی و ضرورت بررسی پتانسیل های آن ها به عنوان دارو در درمان بیماری های نوظهور و علیه سویه های مقاوم به آنتی بیوتیک های رایج می باشد. همچنین طبقه بندی ساختار شیمیایی و اثرات بیولوژیکی متابولیت های جدید جدا شده از اکتینومیست های کمیاب جدید از اهداف دیگر این مطالعه می باشد. عدم پژوهش منتشر شده در این زمینه در ایران، اهمیت این مطالعه مروری را دو چندان می کند. این مطالعه منابع موجود در پایگاه های اطلاعاتی اسکوپوس (Scopus)،

carboxydivorans دارای فعالیت ضدتوموری می باشد (۳۲). همچنین Kojo Sekyi Acquah و همکارانش (۲۰۱۶) با بررسی گروه آلکیل و اتر موجود در ساختار ترکیب *kribelloside* جدا شده از اکتینومیست *Kribbella speibonae* سویه SK5 در آفریقای جنوبی، دریافتند که ترکیب ذکر شده دارای خاصیت *Antimycobacterial* علیه *Mycobacterium aurum* می باشد (۳۳). جدیدترین گونه *Actinomadura harenae* از سواحل شنی در جزیره سانیا توسط Jiangmeihui Hu و همکارانش (۲۰۲۰) جدا گردیده است (۳۴). در حال حاضر بسیاری از عوامل ضد میکروبی توسط گونه های نادر اکتینومیست از جمله *Amycolatopsis mediterranei* و *Actinoplanes teichomyceticus* تولید شده و به ترتیب با نام های Rifamycins, Teicoplanin و Gentamicin به عنوان آنتی بیوتیک در بازار عرضه می گردند (۱۶). تلاش هایی برای تعیین پتانسیل تولید متابولیت های دارای خاصیت آنتی اکسیدانی در گونه های نادر اکتینومیست ها که چندین مکانیسم عملکردی دارند، صورت گرفته است (۳۵). اکتینومیست های کمیاب، لزوماً آن هایی نیستند که از نظر فراوانی در طبیعت کمیاب می باشند، بلکه سویه هایی می باشند که فراوانی جداسازی آن ها بسیار کمتر از سویه های استرپتومایسیسی است که با روش های متداول جدا شده اند. این سویه های اکتینوباکتری با روش های معمول قابل جداسازی نبوده و در محیط آزمایشگاه با فراهم نمودن شرایط رشد، قابل کشت و جداسازی می باشند (۹). بنابراین تمرکز روی محیط هایی که مورد بررسی قرار نگرفته اند، با استفاده از روش های جداسازی انتخابی جدید، احتمال

کشف اکتینومیست های کمیاب جدید و به دنبال آن، ترکیبات ضد میکروبی جدید افزایش می دهد. Nakaew و همکارانش (۲۰۱۹) موفق شدند، گونه های *Spirillospora* و *Nonomuraea* را از خاک غار در شمال تایلند به همراه دیگر گونه های کمیاب، مانند *Spirillospora* و *Catellatospora* را جداسازی کنند (۳۶). با این وجود نتایج حاصل از Nakaew و همکارانش (۲۰۱۷) موجب گسترش دامنه اکتینومیست های قابل کشت از غارهای تایلندی شد، بدین ترتیب موجب کشف ۱۴ جنس از جمله گونه هایی مانند *Nonomuraea* و *Saccharopolyspora* از زیستگاه های غار گردید (۳۷). اعضای جدا شده از غار، گونه *Actinomadura* و *Saccharopolyspora* به همراه دیگر گونه های کمیاب *Actinoplanes*, *Gordonia* و *Microbispora* بودند و مطالعات انجام گرفته تایید می کنند که این غارها منابع غنی از اکتینومیست های کمیاب بوده و ترکیبات جدیدی تولید می کنند (۳۸). *Saccharothriolide B* عامل ضد تومور از زیرگونه *Saccharothrix* جدا شد و در روند کشف متابولیت های فعال زیستی جدید مورد بررسی قرار گرفت (۳۹). شکل ۱ ساختار شیمیایی چهار ترکیب *caerolumyci M* (۱) (۴۰)، *saccharopyrone* (۲) (۴۰)، *saccharonoic acid* (۳) (۴۰) و *caerolumycin* (۴) (۴۰) از گونه *Act24Zk* در سواحل دریای خزر جدا شده است را نشان می دهد. ترکیب شماره ۲ اثر سیتوتوکسیک علیه رده KB3.1 کارسینومای سلول های رحم انسان داشت (۴۰).



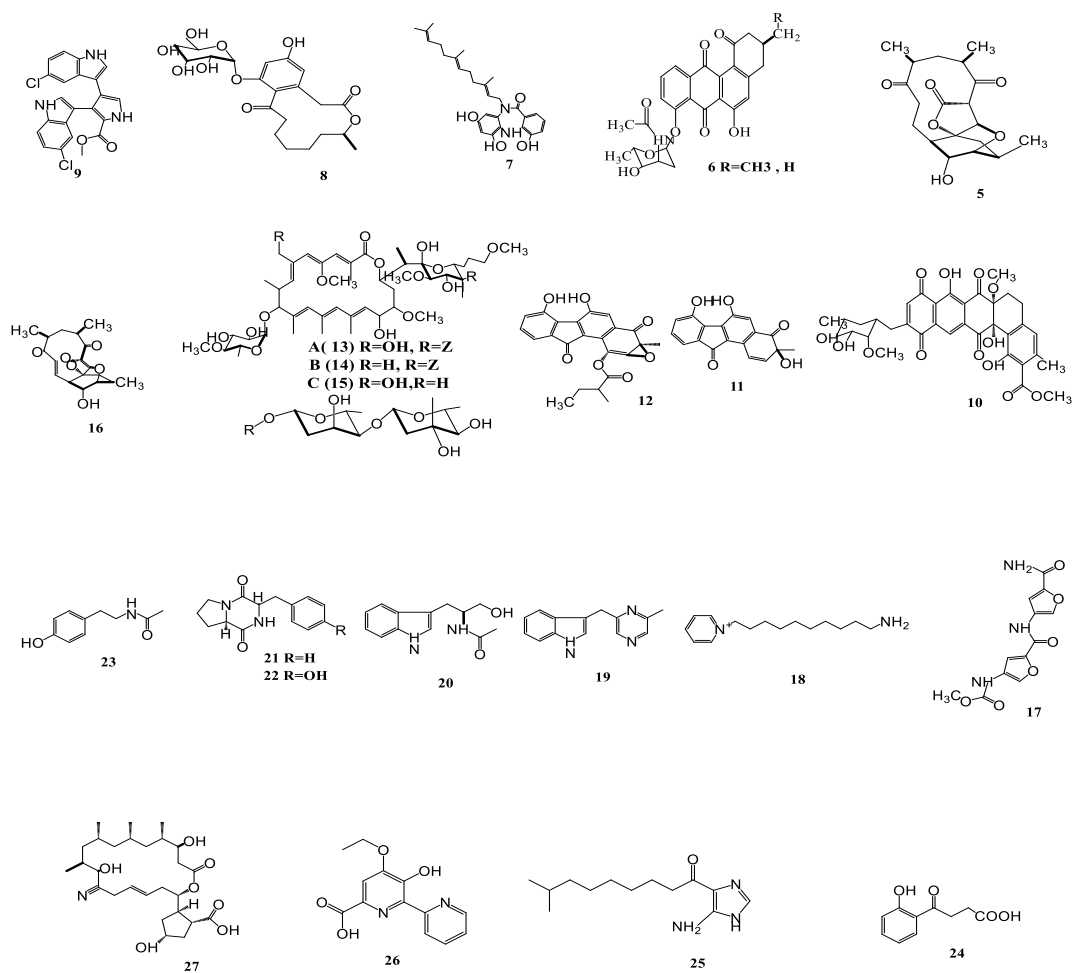
شکل ۱. ساختار شیمیایی چهار ترکیب جدا شده از گونه *Act24Zk*

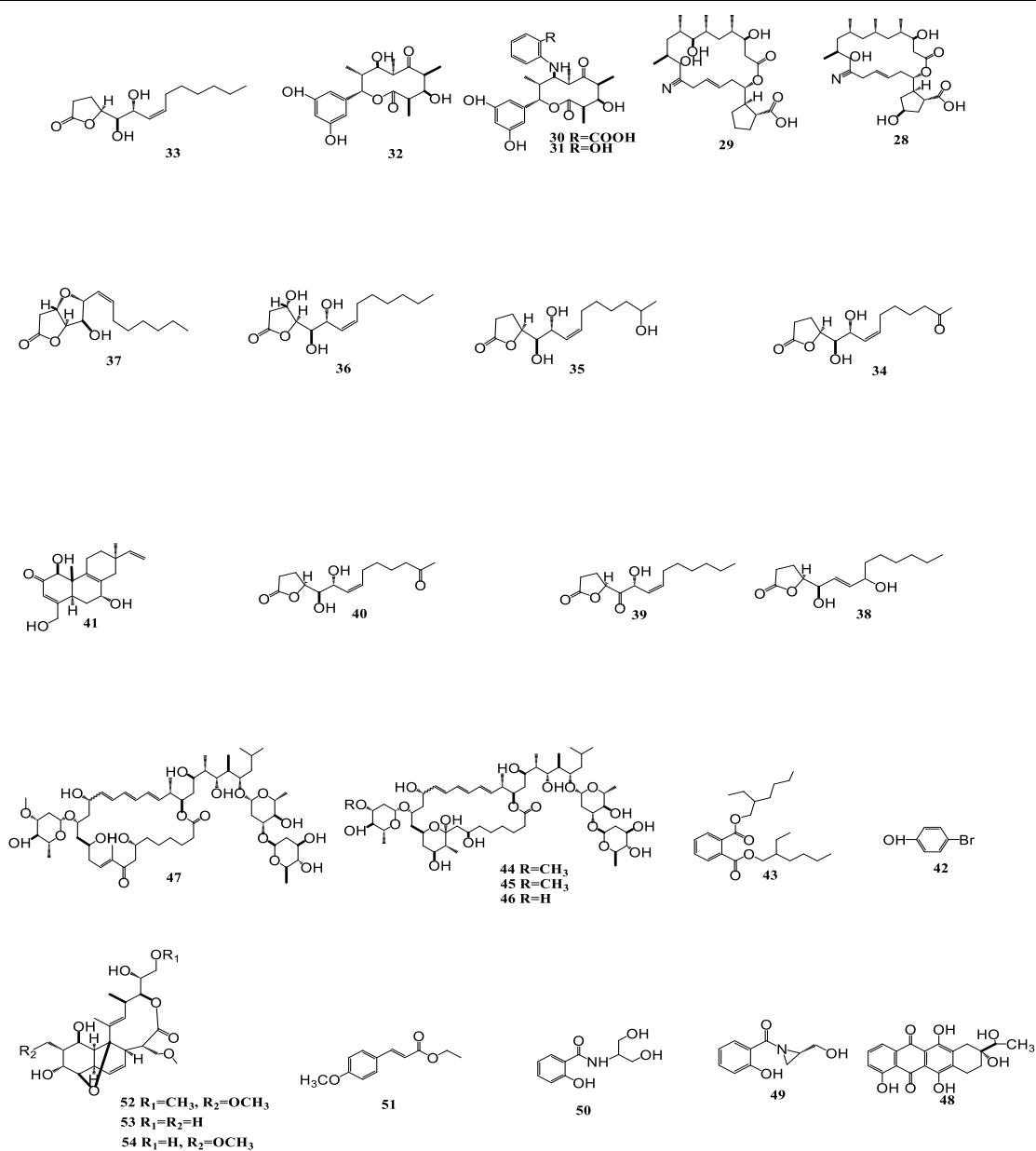
مراحل اولیه سنتز اسید فولیک را متوقف نماید. آیسومایسین اثر بالقوه بر باکتری‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک مانند استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به ونکومایسین دارد (۴۴). ترکیب *Brasiliquinones* (۶) (۴۵) از گونه نادر *Nocardia sp. XJ31* در منطقه Xinjiang با فعالیت ضد BCG جدا گردید که می‌تواند در آینده برای تولید داروهای ضدسل مورد استفاده واقع شود (۴۵). ترکیب دیازپینومایسین (*Diazepinomycin*) (۷) یک دیازپینون فارنسیله است که بوسیله سویه میکرومونوسپورا (*Micromonospora*) تولید می‌شود. این ترکیب دارای خاصیت ضدباکتریایی، ضدالتهابی و ضدتوموری می‌باشد و همچنین دارای فعالیت سیتوتوکسیک بوده و در مدل‌های موشی دارای فعالیت علیه تومورهای مغزی، سرطان پروستات و سرطان سینه می‌باشد (۸). *Curvularin-7-* (۸) *O-a-D- glucopyranoside* یک ماکرولید جدید جدا شده از اکتینومیسیت زیر گونه *Pseudonocardia* که علاوه بر خاصیت ضد میکروبی علیه *Escherichia coli* مانع تکثیر رده سلول‌های سرطانی می‌گردد (۴۶). لینامایسین (*Lynamycin*) (۹) ترکیب جداسازی شده از سویه مارینوسپورا بوده اثر ضد میکروبی آن در مقابل عوامل بیماری‌زا از جمله باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت به اثبات رسیده است. مشخص شده که این ترکیب توانایی تأثیر بر عوامل مقاوم به دارو مانند انتروکوکوس فاسیوم مقاوم به ونکومایسین را دارا می‌باشد (۴۷). شکل ۲ ساختار شیمیایی ترکیبات جدید ضدباکتریایی جدا شده از اکتینوباکتری‌های نادر در پنج سال اخیر را نشان می‌دهد. جدیدترین ترکیبات ضدباکتریایی شناسایی شده از اکتینوباکتری‌های کمیاب، ساختار

ترکیبات و کاربردهای پزشکی و بیوتکنولوژی اکتینوباکتری‌های کمیاب: برخی از اعضای اکتینوباکتری‌های کمیاب توانایی تولید ترکیبات فعال زیستی با ارزشی را دارند. بیشتر این ترکیبات فعال زیستی می‌توانند دارای پتانسیل بالایی در پزشکی و کشاورزی باشند. برخی از این ترکیبات بصورت صنعتی و تجاری تولید می‌شوند، در حالی که برخی از آنها در مسیرهای بالینی ارزیابی می‌شوند. بر اساس تنوع عملکردی اکتینوباکتری‌های کمیاب، گرایش به کشف خواص دارویی آنها در حال افزایش است. از این رو، در زیر برخی از کاربردهای پزشکی و بیوتکنولوژی اکتینوباکتری‌های کمیاب مرور خواهد شد. فعالیت ضدباکتریایی ترکیبات جدا شده از اکتینوباکتری‌های کمیاب:

یکی از متابولیت‌های تولید شده توسط اکتینومیسیت‌ها، ترکیبات ضدباکتریایی هستند. اکتینومیسیت‌ها اغلب به عنوان گروه تولیدکننده ترکیبات فعال ضد میکروبی طبیعی منحصربفرد می‌باشند (۴۱). به این ترتیب اکتینومیسیت‌های کمیاب منبع متابولیت‌های فعال زیستی شناخته شده و باعث پیشرفت در کشف ترکیبات دارای خاصیت ضد میکروبی می‌شوند (۴۲). *Saccharothrix. xinjiangensis* A-B. طیف وسیعی از ترکیبات فعال زیستی مانند *Tianchimycins* را تولید می‌کند که اثر ضدباکتریایی دارد (۴۳). آیسومایسین (*Abyssomycin*) (۵) (۴۴) یک آنتی‌بیوتیک چندحلقه‌ای پلی‌کتید که بوسیله سویه وروکوسیسپورا (*Verrucosisspora*) تولید می‌گردد. این آنتی‌بیوتیک با مهار سنتز پارا آمینوبنزوئیک اسید، قادر است

شیمیایی و گونه های تولید کننده آن ها، طی پنج سال اخیر، در جدول ۱ خلاصه شده است.





شکل ۲. ساختار شیمیایی برخی از ترکیبات ضدباکتریایی اکتینوباکتری کمیاب

جدول ۱. ترکیبات ضد باکتریایی جدا شده از اکتینوباکتری های کمیاب

نام گونه	ساختار شیمیایی	نام ترکیب	منابع
<i>Salinispora arenicola</i>	Polyketide	Arenimycin(10)	(48)
<i>Micromonospora</i>	Angucycline	Fluostatins(11-12)	(49)
<i>Amycolatopsis</i> sp. MST-108494	Glycosylated Polyketide Macrolides	Amycolatopsins A-C (13-15)	(50)
<i>Verrucospora maris</i>	Polycyclic Polyketide, Aminofuran	atrop-abyssomicin C and proximicin A (16,17)	(51)
<i>Amycolatopsis alba</i>	Pyridine ring	Pyridinium (18)	(52)
<i>Serinicoccus profundi</i>	Alkaloid	3-((6-Methylpyrazin-2-yl)methyl)-1H-indole (19-24)	(53)
<i>Nocardiopsis</i> sp. CNQ115	Alkaloids	Nocarimidazoles(25)	(54)
<i>Amycolatopsis</i> sp. K16-0194	Bipyridine	dipyrimicin B (26)	(52)
<i>halophilic actinomycete</i> <i>Nocardiopsis</i> sp. HYJ128	Macrolides	Borrelidins C-E (27-29)	(55)
<i>Saccharothrix</i> sp. A1506	Macrolides	saccharothriolides A-C (30-32)	(39)
<i>Pseudonocardia</i> sp. YIM M13669	γ -butyrolactone	pseudonocardides A - G (34-40)	(56)
<i>Actinomadura</i> sp. KC 191	Norditerpenoid	Actinomadurol(41)	(57)
<i>Nocardiopsis</i> sp. SCA21	Not Available	4-bromophenol, Bis-(2-ethylhexyl) phthalate (42,43)	(58)
<i>Actinomycete Catenulispora</i> Species	Glycosylated Triene Macrolides	Catenulisporolides(44-47)	(59)
<i>Nonomuraea rhodomycinica</i> NR4-ASC07	Not Available	7-deoxy-13-dihydrocarminomycinone (48)	(60)
<i>Nocardiopsis</i> sp. LS150010	Aziridine	Madurastatin B3 and N-salicyloyl-2-aminopropan-1,3-diol (49,50)	(61)
<i>Saccharomonospora oceani</i> VJDS-3	Not Available	methoxy ethyl cinnamate (ethyl(E)-3-(4-methoxyphenyl) acrylate) (51)	(62)
<i>Pseudonocardia carboxydivorans</i> M-227	Macrolide	Branimycins B and C (52-54)	(63)

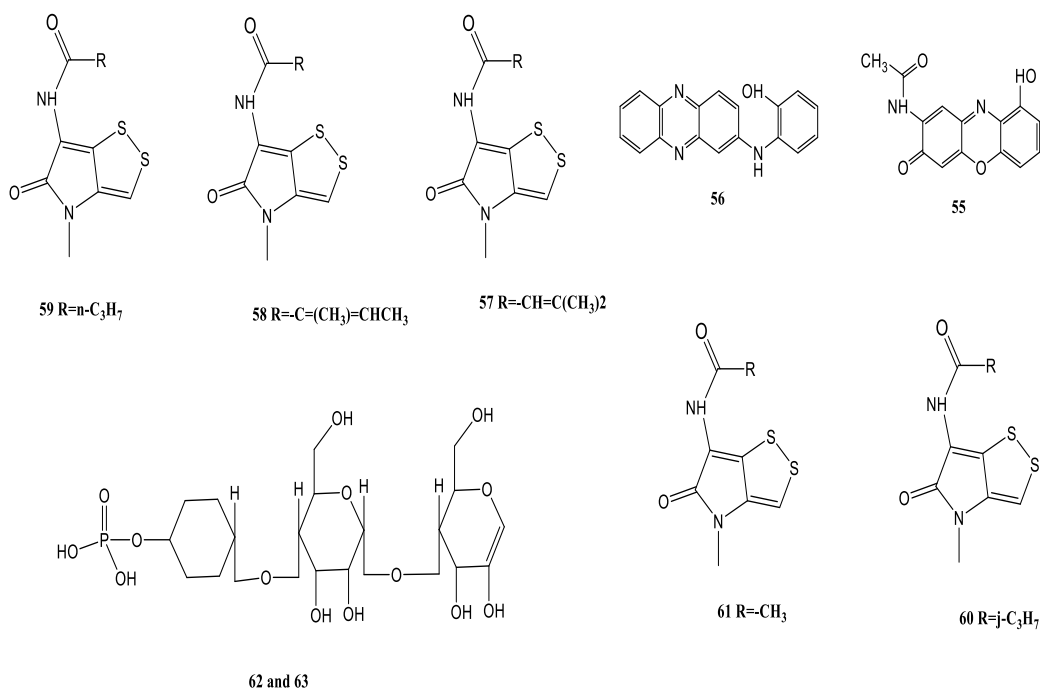
فعالیت ضدقارچی ترکیبات جدا شده از اکتینوباکتری های کمیاب:

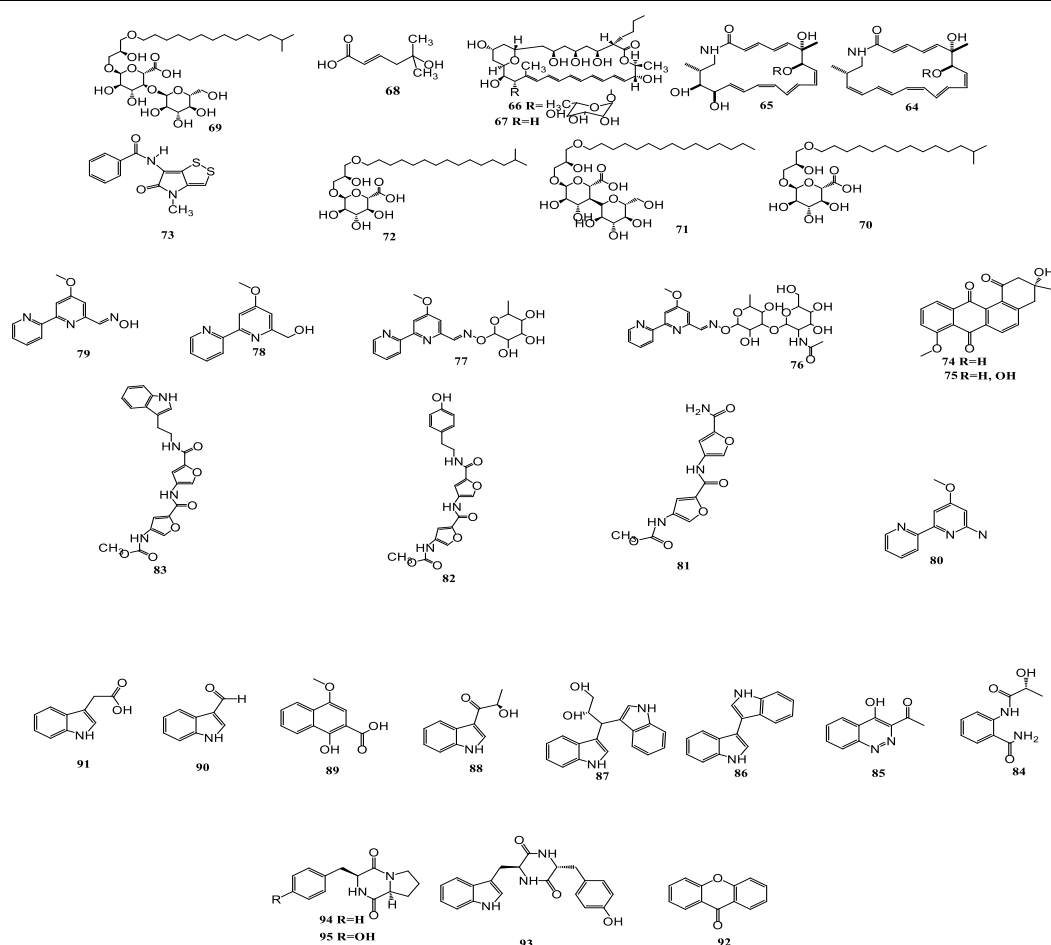
در دهه های گذشته عفونت های قارچی بطور بارز در افراد دارای نقص ایمنی مانند بیماران مبتلا به ایدز، گیرندگان پیوند و بدخیمی های خونی افزایش یافته و بنابراین به داروهای ضدقارچی جدیدی نیاز می باشد (۶۴). عفونت قارچی علت اصلی مرگ و میر در افراد درمان شده مبتلا به

بیماری های بدخیم می باشد (۶۵). قارچ ها باعث بدخیم شدن و عامل اصلی بیماری های تهدید کننده زندگی هستند و مقاومت در برابر آنها یک مشکل اساسی است (۶۶). اخیرا استفاده از مواد قارچ کش به دلیل تنوع کمتر نسبت به مواد ضد میکروبی و اثرات نامطلوب روی سیستم بیولوژیکی محدود شده است (۶۷).
(Chandrananimaycin) (55) یک آنتی بیوتیک جدا

sp. در منطقه Saharian palm grove جداسازی شدند و اثر ضدقارچی آنها به اثبات رسید (۶۹). همچنین در Saharan regions دو ترکیب ZA01 و ZA02 (62- 63) از گونه *Nocardiosis* SA 103 جداسازی گردید که دارای خاصیت ضد قارچی بودند (۶۹). شکل ۳ ساختار شیمیایی ترکیبات جدید ضدقارچی جدا شده از اکتینوباکتری‌های کمیاب را نشان می‌دهد. جدیدترین ترکیبات ضدقارچی جدا شده از اکتینوباکتری کمیاب، ساختار شیمیایی، مکانیسم عمل و گونه‌های تولید کننده آنها، طی پنج سال اخیر، در جدول شماره ۲ خلاصه شده است.

شده از اکتینومادورا می‌باشد که دارای فعالیت ضدقارچی علیه *Mucor miehei* می‌باشد (۴۷). ترکیب N-۲ هیدروکسی فنیل ۲- فنازینامین (56) که از اکتینومیست کمیاب *Nocardi dassonvillei* سویه BM-17 از نمونه رسوبات جمع آوری شده در اقیانوس قطب شمال جداسازی شده بود و دارای فعالیت ضدقارچی در برابر *Candida albicans* و خاصیت ضدسرطانی علیه رده سلولی HepG2, A549, HCT-116 و سلول‌های COC1 می‌باشد (۶۸). ترکیبات 3- Butenoylpyrrothine، Tigloylpyrrothine، Methyl-2-، n-Butyropyrrrothine، iso-Butyropyrrrothine و Saccharothrix S 233 از گونه (57-61) Thiolutin





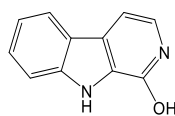
شکل ۳. ساختار شیمیایی ترکیبات ضدقارچی جدا شده از اکتینوباکتری های کمیاب

جدول ۲. ترکیبات ضدقارچی جدید جدا شده از اکتینوباکتری های کمیاب، نوع ترکیب به همراه گونه تولید کننده آنها

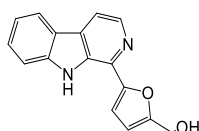
نام گونه	ساختار شیمیایی	نام ترکیب	منابع
<i>Amycolatopsis</i> sp. M39	Glycosylated Polyketide Macrolactams	Macrotermycins A and C (64,65)	(70)
<i>Actinokineospora bangkokensis</i> strain 44EHW	Polyene macrolactone	Thailandin A and B (66,67)	(52)
<i>Actinoplanes</i> sp. HBDN08	Hexenoic	5-hydroxyl-5-methyl-2-hexenoic acid (68)	(52)
<i>Kribbella</i> sp. MI481-42F6	Alkyl glyceryl ethers	kribelloside A-D (69-72)	(52)
<i>Saccharothrix algeriensis</i> NRRL B-24137	Not Available	Benzoyl-pyrrothine dithiolopyrrolone (73)	(71)
<i>Nocardiopsis</i> sp. HR-4	Angucyclinone	7-Deoxy-8-O-methyltetrangomycin, 8-Methyltetrangomycin (74,75)	(72)

(73)	Cyanogriside I, Cyanogriside J, Caerulomycin A, Caerulomycin F, Caerulomycinonitrile(76- 80)	Not Available	<i>Saccharothrix xinjiangensis</i> ABH26
(74)	Proximicin A-C (81-83)	Aminofuran	<i>Verrucospora maris</i> AB-18-032
(75)	compounds, (84-95)	Benzamides, Indoles	<i>Nocardiopsis</i> sp G057

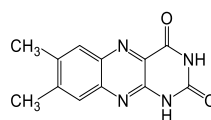
ترکیب polycyclic macrolide sporolide B (96) جدا شده از گونه *Salinispora tropica*، دارای اثر بازدارنده بر ویروس HIV بوده و می تواند به عنوان دارو برای درمان این بیماری مورد استفاده قرار گیرد (۷۷). در پژوهشی دیگر اثر سه ترکیب Lumichrome، Perlolyrin و 1-hydroxy- β -carboline (97-99) جدا شده از گونه *Jishengella endophytica* 161111 بر ویروس H1N1 آنفلوآنزا به اثبات رسیده است (۳۰). شکل ۴ ساختار ترکیبات ضدویروسی جدا شده از اکتینوباکتری های نادر را نشان می دهد.



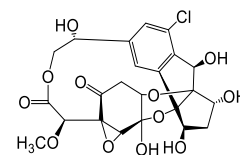
99



98



97



96

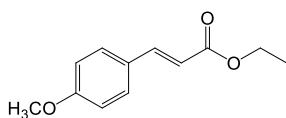
شکل ۴. ساختار شیمیایی برخی از ترکیبات ضد ویروسی حاصل از اکتینوباکتری ها

می باشند. با توجه به افزایش میزان مرگ و میر افراد و ظهور انگل های مقاوم به آنتی بیوتیک ها، کشف داروهای جدید برای درمان این افراد امری ضروری می باشد. ساختار شیمیایی ترکیب Actinosporin A (100) و 4-Methoxy ethyl cinnamate (101) که به ترتیب از گونه *Saccharomonospora* و *Actinokineospora* جدا شده اند، در شکل ۵ آورده شده است و خاصیت ضد انگلی آن ها اثبات شده است (۳۱، ۶۲).

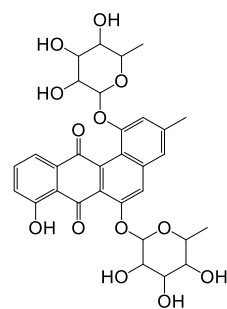
فعالیت ضدویروسی ترکیبات جدا شده از اکتینوباکتری های کمیاب: ویروس ها گروهی از ارگانیسم ها هستند که عامل ایجاد بیماری های عفونی مختلف می باشند. افزایش درک مکانیسم های مولکولی عفونت های ویروسی، امکان کشف داروهای ضدویروسی جدید که پروتئین های ویروسی یا فاکتور میزبان را مورد هدف قرار می دهند، فراهم کرده است (۷۶). شیوع جهانی ویروس های عامل بیماری های مزمن عفونی از جمله ویروس عامل نقص ایمنی اکتسابی، هپاتیت ویروسی و ...، کشف داروهای جدید با بیشترین اثر درمانی و کمترین عوارض جانبی را ضروری می سازد.

فعالیت ضد انگلی اکتینوباکتری های نادر:

Trypanosomatids باعث ایجاد تعدادی از بیماری های مهم از جمله لیشمانیوزیس و بیماری Chagas شده که هر ساله موجب ابتلای میلیون ها نفر در سراسر جهان و مرگ و میر گسترده می شود. بیماری چاگاس یک بیماری بالقوه تهدید کننده زندگی است که عامل ایجاد آن تک یاخته تاژکدار *Trypanosoma cruzi* است (۷۸). با این حال تاکنون درمان مناسبی برای این بیماری وجود نداشته و داروهای مورد استفاده دارای عوارض جانبی زیادی



101



100

شکل ۵. ساختار شیمیایی ترکیبات ضدانگلی اکتینوباکتری های کمیاب

در درمان میلوهای چندگانه و گلیوبلاستوما کاربرد داشته و در فاز سوم کارآزمایی بالینی قرار دارد (۸۱). آنتی بیوتیک سیتوتوکسیک Becatecarin که توسط *Saccharothrix aerocolonigene* تولید می شود با جلوگیری از عملکرد توپوایزومراز در DNA و شلاته کردن آن در درمان سرطان کیسه صفرا مورد استفاده قرار گرفته است. این دارو در فاز سوم کارآزمایی بالینی قرار دارد (۸۲). فاکتور رشد اندوتلیال عروقی Vascular (VEGF) endothelial growth factor، فاکتور اصلی تعیین کننده آنژیوژنز یا رگ زایی است. مسدود نمودن آبشار سیگنالینگ VEGF، در تولید داروهای ضدسرطان بطور قابل توجهی مورد استفاده قرار گرفته است. Cyclo-(L-Pro-L-Met) ترکیب جدا شده از گونه *Nocardiosis sp. 03N67* دارای اثر ضد آنژیوژنز علیه سلول های اندوتلیال ورید ناف human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) می باشد که در درمان سرطان کاربرد دارد (۲۸). Thiocoraline A (102) یک تیوپتید جدا شده از زیرگونه *Micromonospora* است که با فعالیت ضدتکثیری علیه سلول های سرطانی موجب القای آسیب به DNA می شود (۸۳). Proudhomme و همکارانش (۲۰۱۷) سالینوسپورامید (103) را به عنوان داروی ضد مالاریا و ضدسرطان مورد بررسی قرار دادند. نکته جالب توجه این بود که حتی بر روی سویه های مقاوم به کلروکین

فعالیت ضدسرطانی ترکیبات جدا شده از اکتینوباکتری های کمیاب: سرطان یکی از مسائل جدی و مهم است که انسان با آن درگیر می باشد، سرطان بعد از بیماری های قلبی و عروقی دومین علت مرگ و میر در جهان است. جراحی، رادیوتراپی، ایمونوتراپی و شیمی درمانی روش های رایج درمان سرطان می باشند (۷۹). در سال های اخیر ترکیبات دارویی فراوانی که خاصیت ضدتوموری دارند از اکتینوباکتری ها گزارش شده اند (۳۰). آنتی بیوتیک های جدا شده از اکتینوباکتری ها به همراه داروهای ضدسرطان در درمان انواع سرطان ها استفاده می شود. این ترکیبات شامل ترپن ها، ساکاریدها، ساپونین ها، ماکروسیکل ها، گزانتون ها، پپتیدها، آلکالوئیدها و پیرون ها بوده که به دلیل ساختار منحصر بفرد و تنوع شیمیایی، موجب کاهش رگ زایی می شوند (۷۴). *Streptomyces barkulensis* گونه کمیاب جدا شده از آب دریا که به روش خاصی در منطقه غرب عربستان جداسازی شده است. این مطالعه نشان داد که آنزیم L-glutaminase تولید شده توسط این باکتری دارای اثر ضدتوموری می باشد که می تواند در پزشکی کاربرد داشته باشد (۸۰). داروی ضدتومور Marizomib جدا شده از گونه *Actinomycete Salinispora tropica* دارای خاصیت Antineoplastics بوده که با مکانیسم تحریک آپوپتوز و جلوگیری از تشکیل پروتئازوم

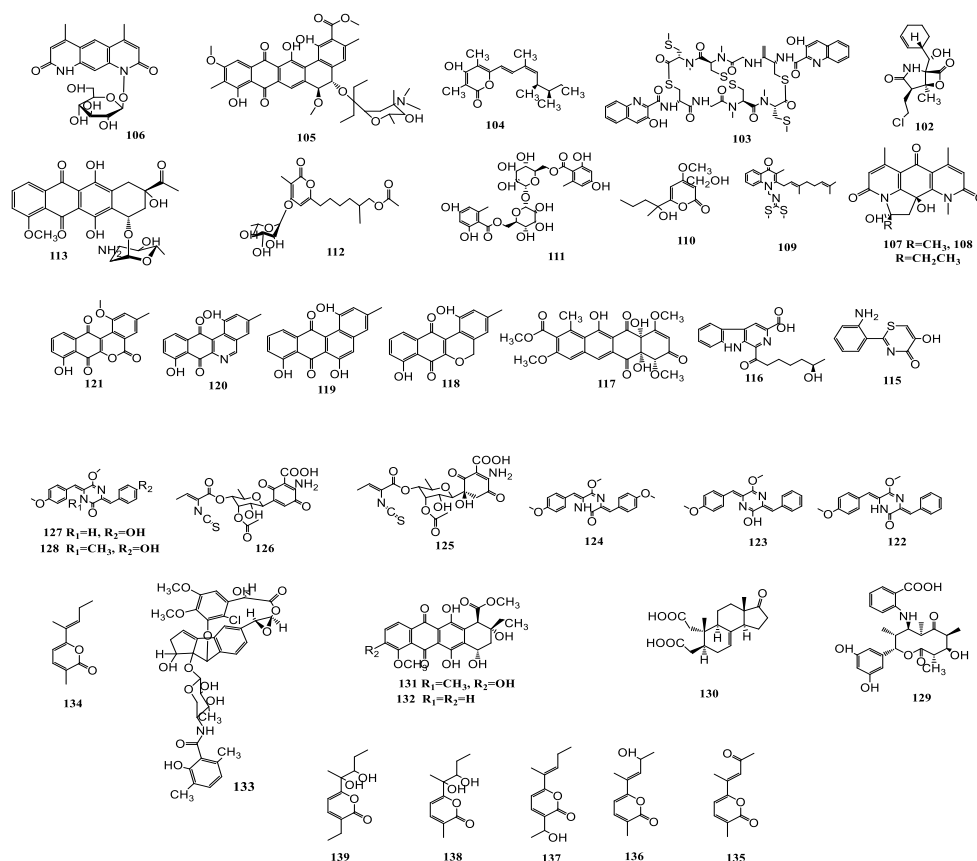
تولید می‌شود، اخیراً به اثبات رسیده‌است (۵۲). (109) *Intervenolin* از گونه جدید *Nocardia* sp. ML96-86F2 از یک نمونه خاک در توکیو جدا شده است، که اثر ضدتوموری قوی علیه سلول‌های استرومائی و سرطانی داشت (۵۲). دو ترکیب *Miaolienone* (110) و *Brartemicin* (111) که به تازگی کشف شده‌اند، اثر بالقوه ضدتوموری بروز دادند. علاوه بر این *Brartemicin* تولید شده توسط گونه *Nonomuraea* strain TP- A0870 که از برگ گیاه *Artemisia vulgaris* L. جداسازی گردید، خاصیت مهارکنندگی موثری روی رده سلولی 26-L5 کارسینومای کولون موشی داشته است (۸۵). خاصیت ضدسرطانی ترکیب *Saccachropyron* (112) علیه سلول‌های سرطانی دهانه رحم در انسان به اثبات رسیده‌است (۴۰). *Daunomycin* (113) یک آنتی‌بیوتیک با فعالیت ضدسرطانی می‌باشد که توسط گونه *N. roseola* strain Ao108 تولید می‌شود (۸۶). شکل ۶ ساختار ترکیبات ضدسرطان و ضدتومور/اکتینوباکتری‌های کمیاب را نشان می‌دهد. همچنین جدیدترین ترکیبات ضدتوموری و ضدسرطان جدا شده از اکتینوباکتری کمیاب، نوع ترکیب، مکانیسم عمل و گونه‌های تولیدکننده آن‌ها، طی پنج سال اخیر، در جدول شماره ۳ خلاصه شده‌است.

نیز موثر بود. این ویژگی باعث شده که این دارو جایگزین مناسبی برای داروهای با خاصیت ضدباکتریایی، ضدانگلی و ضدقارچی در نظر گرفته شود (۸۴). پلی‌کتید *salinipyrone* A (104) که از اکتینوباکتری *Salinispora pacifica* CNS-237 از رسوبات جزیره ایسلند در غرب اقیانوس آرام جداسازی گردید، خاصیت سیتوتوکسیکی آن روی رده HCT-116 انسانی سلول‌های سرطانی کولون گزارش شده‌است (۸۴). *Pradimicin-IRD* (105) یک آنتی‌بیوتیک جدید چندحلقه‌ای است که توسط گونه *Amycolatopsis* sp. IRD-009 جدا شده از خاک جنگل‌های بارانی برزیل، تولید شده که خاصیت سیتوتوکسیک قوی این ترکیب علیه سلول HCT-116 کارسینومای کولون و همچنین رده سلولی MM 200 ملانوما گزارش شده‌است. همچنین به عنوان دارو (NCT02018250) برای درمان اثرات کشنده عامل مسمومیت عصبی و تومورهای بدخیم در فاز یک کارآزمایی بالینی قرار دارد. کاربرد دیگر آن درمان نوروپاتی محیطی ناشی از دیابت می‌باشد که در فاز یک کارآزمایی بالینی دارونما (Placebo) در فاز دوم کارآزمایی بالینی می‌باشند (۵۲). در پژوهش صورت گرفته اثر ضدسرطانی ترکیبات جدید *pseudonocardians* A-C (106-108) که توسط *Pseudonocardia* SCSIO 01299

جدول ۳. برخی از ترکیبات ضدتوموری و ضد سرطان اکتینوباکتری‌ها کمیاب به همراه گونه تولیدکننده آن‌ها

نام گونه	ساختار شیمیایی	نام ترکیب	منابع
<i>Actinomycetospora chlora</i> SNC-032	Thiazole	Thiasporines A (115)	(87)
<i>Actinobacterium, Nonomuraea</i> sp. 1808210CR	β -Carboline	Nonocarbolines D (116)	(88)
<i>Saccharothrix</i> sp. 10-10	Polyketide	Saccharothrixone D (117)	(89)
<i>Micromonospora</i> sp.	Pimarane Diterpene and Angucyclines	Lagumycin B, Dehydrorabelomycin, Phenanthroviridone, WS-5995 A (118-121)	(90)

(91)	Isomethoxyneihumicin (122-124)	Lactam-lactim tautomers	<i>Nocardiosis alba</i> KM6-1
(92)	Paulomycin G (125,126)	Not Available	<i>Micromonospora matsumotoense</i> M-412
(93)	Nocazine F, G (127,128)	Diketopiperazine	<i>Nocardiosis</i> sp. YIM M13066
(94)	Saccharothriolides D (129)	Macrolides	<i>Actinomycete</i> , <i>Saccharothrix</i> sp. A1506
(60)	nonomuric acid, 3- hydroxy deoxydaunorubicinol aglycone, [ε- rhodomycinone (130- 132)	Not Available	<i>Actinomycete</i> <i>Nonomuraea</i> <i>rhodomycinica</i> NR4- ASC07T
(95)	Amycolamycins A (133)	Enediyne polyketide	<i>Actinomycete</i> <i>Amycolatopsis</i> sp. HCa4
(96)	Nocapyrones (134-139)	α-Pyrone	<i>Nocardiosis</i> sp. YIM M13066



شکل ۶: ساختار ترکیبات ضدسرطان و ضدتوموری اکتینوباکتری های کیمیا

رابطه ساختار و عملکرد (SAR) ترکیبات فعال‌زیستی :

شناخت ارتباط بین ساختار و عملکرد ترکیبات فعال‌زیستی در طراحی و توسعه داروها نقش موثری ایفا می‌کند. به عبارت دیگر وجود گروه‌های عاملی مختلف از جمله گروه هیدروکسیل، زنجیره‌های آلکیل سولفور، بنزن، نیتروژن و حتی اکسیژن حاوی بخش‌های هتروسیکلیک و فنل در ساختار یک ترکیب موجب ایجاد خاصیت بیولوژیکی متفاوتی در آن می‌شود. برای مثال ترکیبات فنلی به عنوان عوامل فعال آنتی‌اکسیدانی شناخته می‌شوند و به دلیل داشتن گروه‌های هیدروکسیل نقش موثری در عملکرد آنتی‌اکسیدانی دارند. همچنین ترکیبات پلی‌فنلی اثر مهارى در جهش‌زایی و سرطان در انسان دارند (۹۷). وجود گروه‌های عاملی فعال از جمله حلقه پیرول در ترکیبات دارویی فعال موجب ایجاد خاصیت ضدقارچی، ضد میکروبی، ضد التهابی و ضد سرطانی می‌گردد (۹۷). Chengqian Pan و همکارانش (۲۰۲۰) ترکیب جدید Thioamycolamides از اکتنیومیسیت کمیاب *Amycolatopsis sp* جداسازی و با بررسی ارتباط بین ساختار و عملکرد مشاهده کرده‌اند، وجود حلقه تiazولین و تیواتر موجود در ساختار این ترکیب، که یک لیپوپپتید حلقوی شامل سولفور می‌باشد، موجب خاصیت مهارى علیه سلول‌های توموری در انسان می‌باشد (۹۸). کشف گونه‌هایی که کمتر مورد بررسی قرار گرفته‌اند به دلیل شرایط خاص رشد و اقلیم منحصر بفرد موجب ایجاد متابولیت‌های خاصی شده که دارای اثرات بیولوژیکی ویژه می‌باشند، از این جهت قابلیت‌های زیادی در تولید ترکیبات فعال‌زیستی داشته و می‌توانند در درمان سرطان‌ها مورد استفاده قرار گیرند.

بحث

این مطالعه زمینه را برای ادامه شناسایی روش‌های درمانی کارآمد و کشف داروهای جدید فراهم ساخته است. اکتنیومیسیت‌ها اخیراً به دلیل فعالیت‌های مختلف بیولوژیکی و توانایی تولید ترکیبات جدید و مفید دارویی از جمله عوامل ضد میکروبی، عوامل ضد تومور و عوامل سرکوب کننده سیستم ایمنی مورد توجه قرار گرفته‌اند. رویکردهای جدیدی به منظور کشف و جداسازی متابولیت‌های ثانویه میکروبی وجود دارد که شامل ساخت دقیق کتابخانه‌زنی برای شناسایی گونه‌های جدید و همچنین بهره‌گیری از کشت‌های غیرمعمول، زمینه رشد بعضی از سویه‌هایی که قابل کشت نمی‌باشند را فراهم کرده‌است (۹۹). بررسی‌های زیست محیطی در مکان‌های ناشناخته، بکر و غیر معمول به نظر می‌رسد نه تنها به افراد در یافتن سویه‌های جدید کمک می‌کند بلکه موجب تنوع تاکسونومیکی گونه‌ها نیز می‌گردد (۱۰۰). دامنه فوق العاده‌ای برای تحقیق در مورد تنوع اکتنیوباکتری‌های قابل کشت و غیرقابل کشت در اکوسیستم‌های گوناگون به دلیل در دسترس بودن پروتکل‌های جداسازی انتخابی و همچنین پیشرفت در ابزارهای مولکولی و بیوانفورماتیک وجود دارد (۱۰۱). بی‌شک کشف گونه‌های جدید توسط تکنیک‌های پیشرفته، فرصت فوق العاده‌ای را برای شناسایی محصولات طبیعی جدید فراهم می‌کند. اکتنیوباکتری‌های کمیاب منبع بسیار خوب برای تولید آنتی‌بیوتیک علیه پاتوژن‌های مقاوم به چند دارو می‌باشند. روش‌های مولکولی برای شناسایی اکتنیوباکتری‌های کمیاب در تشخیص پتانسیل ضد میکروبی آن‌ها بوسیله مسیرهای بیوشیمیایی غیرمعمول مفید خواهد بود و این روند به توسعه متابولیت‌های نوین‌زیستی کمک شایانی خواهد نمود (۱۰۲). پیشرفت‌های اخیر در تعیین توالی ژنومیک و توسعه روش‌ها و ابزارهای بیوانفورماتیک و همچنین بهره‌گیری از بیوسنتز خوشه‌های ژنی biosynthetic gene clusters (BGC) (ژن‌های درگیر در تولید متابولیت‌های ثانویه بوده که معمولاً درون ژنوم گروه‌بندی می‌شوند) در گونه‌های غیرقابل کشت می‌تواند به

کشف سویه های جدید با متابولیت های نوین منجر شود. پلی کتید سنتاز PKS Polyketide Synthases و پپتید سنتاز غیر ریبوزومی NRPS Non-ribosomal Peptide Synthetase حاصل از بیوسنتز خوشه ژنی، ترکیبات فعال ضد میکروبی، ضد قارچی، ضد انگلی، ضد تومور و سرکوب کننده سیستم ایمنی را تولید می کنند. برای مثال آنتی بیوتیک fasamycins که پیش ساز بیوسنتز فرمیکامایسین ها نیز می باشند از یک سویه از اکتینومایست ها جدا شده و اثر ضد باکتری از خود نشان می دهد (۱۰۳). همچنین BGC شامل ژن های بیوسنتزی هستند که پیش ساز آنزیم های بیوسنتز هسته ای را رمز گذاری کرده و با قابلیت تنظیم نمودن ژن ها، بیان آن ها را کنترل می کند (۱۰۵، ۱۰۴). کشت همزمان رویکرد امیدوار کننده ای است که با تحریک تولید متابولیت های جدید از طریق BGC رمز گذاری شده، باعث تعاملات بین گونه ها در محیط آزمایشگاهی می گردد (۱۰۷، ۱۰۶). اگرچه گونه های استرپتومایسس انواع مختلفی از ترکیبات طبیعی را تولید می کنند، اما اکتینوباکتری های کمیاب جدا شده از جنگل های حرا و کویر آتاکاما، توانایی تولید متابولیت های مختلف با فعالیت بیولوژیکی متفاوت را در طیف گسترده تری دارند. بیش از ۸۰۰۰ ترکیب ضد میکروبی وجود داشته است که ۴۵/۶٪ از آن ها به استرپتومایسس ها و حدود ۱۶٪ به اکتینوباکتری های نادر تعلق دارد (۱۰۹، ۱۰۸). با این وجود کشف گونه های کمیاب و استفاده از اکتینوباکتری ها و محصولات طبیعی مشتق شده از آن ها روزنه امیدبخشی در درمان بالقوه انواع سرطان ها فراهم آورده است. با استفاده از روش های طیف سنجی تحلیلی، ژنتیک محاسباتی و استخراج ژن، می توان محصولات طبیعی مشتق شده جدیدی از اکتینوباکتری ها را اکتشاف نمود (۱۱۰). به علت تنوع زیاد

اکتینوباکتری ها و پتانسیل ذاتی آن ها در سنتز مواد بیولوژیکی، می توان با انجام مطالعات بیشتر برای سنتز نانوذرات از آن ها استفاده کرد. در حال حاضر اکتینوباکتری های کمیاب به عنوان منبع بالقوه از ترکیبات فعال زیستی، نقش مهمی را در تولید و توسعه داروهای جدید برای نسل آینده بشر در حیطه پزشکی و بیوتکنولوژی ایفا می کنند (۱۱۱). ظهور تجزیه و تحلیل های متابولیک و ژنومی یکپارچه و استفاده از داده های بیوانفورماتیک و متازنومیک باعث فراهم نمودن زمینه برای محققان گردید، گرچه انجام این کار آسان بنظر می رسد اما با چالش هایی همراه است. با بهره گیری از سیستم های قابل اطمینان می توان آنتی بیوتیک های جدید و موثرتری از اکتینوباکتری ها در مقابله با مقاومت های کشنده میکروبی که در سراسر جهان در حال ظهور است، کشف کرد (۱۱۲). استراتژی one-strain-many-compounds (OSMAC) (یک سویه با ترکیبات متعدد) به همراه اسکن ژن، احتمال کشف ترکیبات جدید را افزایش داده و می تواند به منظور یافتن خوشه های ژنی جدید برای تولید متابولیت های ثانویه میکروبی مورد استفاده قرار گیرد (۵۲). با این حال موفقیت در تولید داروهای جدید نیاز به کشف بیوم های افراطی، به عنوان منبع میکروارگانیسم های کمیاب به ویژه اکتینوباکتری ها دارد.

تشکر و قدردانی

این طرح به شماره ۱۳۹۸،۷۲۱ در معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه به تصویب رسید و اجرا شد.

منابع

- 1.Sharma S, Fulke AB, Chaubey A. Bioprospection of marine *actinomycetes*: recent advances, challenges and future perspectives. *Acta Sinica*. 2019;38(6):1-17.
- 2.Sundqvist M. Reversibility of antibiotic resistance. *Ups J Med Sci*. 2014;119(2):142-8.
- 3.Dadgostar P. Antimicrobial resistance: implications and costs. *Infect and drug resis*. 2019;12:3903.
- 4.Deak D, Outtersen K, Powers JH, Kesselheim AS. Progress in the fight against multidrug-resistant bacteria? A review of US Food and Drug Administration–approved antibiotics, 2010–2015. *Ann Intern Med*. 2016;165(5):363-72.
- 5.Lee C-R, Cho IH, Jeong BC, Lee SH. Strategies to minimize antibiotic resistance. *Int J Env Res Public Health*. 2013;10(9):4274-305.
- 6.Delbari Y, Mohassel Y, Bahrami Y, Kakaie E, Mostafaie A. A Review on Isolation and Identification of Endophytic *Actinobacteria*, Their Chemical Structure, Bioactive Compounds, and Potential Medical-Pharmaceutical Applications. *J of Mazan Med Sci*. 2020;30(186):195-217.
- 7.Rashad FM, Fathy HM, El-Zayat AS, Elghonaimy AM. Isolation and characterization of multifunctional *Streptomyces* species with antimicrobial, nematocidal and phytohormone activities from marine environments in Egypt. *Microb Res*. 2015;175:34-47.
- 8.Manivasagan P, Venkatesan J, Sivakumar K, Kim S-K. Pharmaceutically active secondary metabolites of marine *actinobacteria*. *Microb Res*. 2014;169(4):262-78.
- 9.Barka EA, Vatsa P, Sanchez L, Gaveau-Vaillant N, Jacquard C, Klenk H-P, et al. Taxonomy, physiology, and natural products of *Actinobacteria*. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2016;80(1):1-43.
- 10.Goodfellow M, Nouioui I, Sanderson R, Xie F, Bull AT. Rare taxa and dark microbial matter: novel bioactive *actinobacteria* abound in Atacama Desert soils. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2018;111(8):1315-32.
- 11.Cornell CR, Marasini D, Fakhr MK. Molecular characterization of plasmids harbored by *actinomycetes* isolated from the great salt plains of oklahoma using PFGE and next generation whole genome sequencing. *Front in microbiol*. 2018;9:2282.
- 12.Kurtböke D. Ecology and habitat distribution of *actinobacteria*. *Biology and biotechnology of Actinobacteria*: Springer; 2017. p. 123-49.
- 13.Salwan R, Sharma V. Molecular and biotechnological aspects of secondary metabolites in *actinobacteria*. *Microbiol Res*. 2020;231:126374.
- 14.Genilloud O. *Actinomycetes*: still a source of novel antibiotics. *Natural prod repo*. 2017;34(10):1203-32.
- 15.Lee L-H, Chan K-G, Stach J, Wellington EM, Goh B-H. The search for biological active agent (s) from *actinobacteria*. *Front in microbiol*. 2018;9:824.
- 16.Alam M, Jha D. Reviewing Antagonistic *Actinomycetes* In The Era Of Drug Resistance. *J Of Crit Rev*. 2020;7(15):3120-35.
- 17.de Jesus Sousa JA, Olivares FL. Plant growth promotion by *streptomyces*: ecophysiology, mechanisms and applications. *Chemical and Biological Tech in Agri*. 2016;3(1):1-12.
- 18.Takahashi Y, Nakashima T. *Actinomycetes*, an inexhaustible source of naturally occurring antibiotics. *Antibiotics*. 2018;7(2):45.
- 19.Amin DH, Abdallah NA, Abolmaaty A, Tolba S, Wellington EM. Microbiological and molecular insights on rare *Actinobacteria* harboring bioactive prospective. *Bulle of Nat Res Cent*. 2020;44(1):1-12.

20. Bundale S, Singh J, Begde D, Nashikkar N, Upadhyay A. Rare *actinobacteria*: a potential source of bioactive polyketides and peptides. J of Microb and Biotech. 2019;35(6):92.
21. Singh R, Dubey AK. Diversity and applications of endophytic *actinobacteria* of plants in special and other ecological niches. Front in microbiol. 2018;9:1767.
22. Kalyani BS, Krishna P, Sreenivasulu K. Screening and identification of novel isolate *Streptomyces* sp., NLKPB45 from Nellore costal region for its biomedical applications. Saudi J Biol Sci. 2019;26(7):1655-60.
23. Carro L, Castro JF, Razmilic V, Nouioui I, Pan C, Igual JM, et al. Uncovering the potential of novel micromonosporae isolated from an extreme hyper-arid Atacama Desert soil. Sci rep. 2019;9(1):1-16.
24. Long Y, Jiang J, Hu X, Zhou J, Hu J, Zhou S. *Actinobacterial* community in Shuanghe Cave using culture-dependent and-independent approaches. J of Microb and Biotech. 2019;35(10):153.
25. Srivastava N, Nandi I, Ibeyaima A, Gupta S, Sarethy IP. Microbial diversity of a Himalayan forest and characterization of rare *actinomycetes* for antimicrobial compounds. Biotech. 2019;9(1):27.
26. Stincone P, Brandelli A. Marine bacteria as source of antimicrobial compounds. Crit Rev Biotechnol. 2020;40(3):306-19.
27. Ibeyaima A, Dwivedi AK, Saini N, Gupta S, Sarethy IP. *Saccharothrix* sp. TD-093 from the Thar Desert, India: metabolite fingerprinting of antimicrobial compounds and in silico analysis. Curr Microbiol. 2017;74(3):334-43.
28. Soldatou S, Eldjárn GH, Ramsay A, Van Der Hooft JJ, Hughes AH, Rogers S, et al. Comparative metabologenomics analysis of polar *actinomycetes*. Mar Drugs. 2021;19(2):103.
29. Dhakal D, Pokhrel AR, Shrestha B, Sohng JK. Marine rare *actinobacteria*: isolation, characterization, and strategies for harnessing bioactive compounds. Front in microbiol. 2017;8:1106.
30. Azman A-S, Othman I, S Velu S, Chan K-G, Lee L-H. Mangrove rare *actinobacteria*: taxonomy, natural compound, and discovery of bioactivity. Front in microbiol. 2015;6:856.
31. Subramani R, Sipkema D. Marine rare *actinomycetes*: a promising source of structurally diverse and unique novel natural products. Mar Drugs. 2019;17(5):249.
32. Tanvir R, Sajid I, Hasnain S, Kulik A, Grond S. Rare *actinomycetes* *Nocardia caishijiensis* and *Pseudonocardia carboxydivorans* as endophytes, their bioactivity and metabolites evaluation. Microbiol Res. 2016;185:22-35.
33. Acquah KS, Beukes DR, Warner DF, Meyers PR, Sunassee SN, Maglangit F, et al. Novel South African Rare *Actinomycete* *Kribbella* *speibonae* Strain SK5: A Prolific Producer of Hydroxamate Siderophores Including New Dehydroxylated Congeners. Molecules. 2020;25(13):2979.
34. Hu J, Han C, Yu B, Zhao J, Guo X, Shen Y, et al. *Actinomadura harenae* sp. nov., a novel *actinomycete* isolated from sea sand in Sanya. Int J Syst Evol Microbiol. 2020;70(2):766-72.
35. Mohammadipanah F, Momenilandi M. Potential of rare *actinomycetes* in the production of metabolites against multiple oxidant agents. Pharm Biol. 2018;56(1):51-9.
36. Rangseekaew P, Pathom-Aree W. Cave actinobacteria as producers of bioactive metabolites. Front in microbiol. 2019;10:387.
37. Ghosh S, Kuisiene N, Cheeptham N. The cave microbiome as a source for drug discovery: reality or pipe dream? Biochem Pharma. 2017;134:18-34.
38. Niyomvong N, Pathom-Aree W, Thamchaipenet A, Duangmal K. *Actinomycetes* from tropical limestone caves. Chiang Mai J Sci. 2012;39(3):373-88.

39. Lu S, Nishimura S, Hirai G, Ito M, Kawahara T, Izumikawa M, et al. Saccharothriolides A–C, novel phenyl-substituted 10-membered macrolides isolated from a rare *actinomycete* *Saccharothrix* sp. Chem Comm. 2015;51(38):8074-7.
40. Babadi ZK, Sudarman E, Ebrahimipour GH, Primahana G, Stadler M, Wink J. Structurally diverse metabolites from the rare *actinobacterium* *Saccharothrix xinjiangensis*. The J of antibio. 2020;73(1):48-55.
41. Shivlata L, Tulasi S. Thermophilic and alkaliphilic *Actinobacteria*: biology and potential applications. Front in microbiol. 2015;6:1014.
42. Nimaichand S, Devi AM, Tamreihao K, Ningthoujam DS, Li W-J. *Actinobacterial* diversity in limestone deposit sites in Hundung, Manipur (India) and their antimicrobial activities. Front in Microbiol. 2015;6:413.
43. Yamini V, Ghosh S. Stereoselective synthesis of fully functionalized acyclic core of Tianchimycin A. Organic Chem. 2017(pa v):301-13.
44. Sadaka C, Ellsworth E, Hansen PR, Ewin R, Damborg P, Watts JL. Review on abyssomicins: Inhibitors of the chorismate pathway and folate biosynthesis. Molecules. 2018;23(6):1371.
45. Zhang L, Zhang J, Ren B, Lu W, Hou C, Wang J, et al. Characterization of anti-BCG benz [α] anthraquinones and new siderophores from a Xinjiang desert–isolated rare *actinomycete* *Nocardia* sp. XJ31. Appl Microbiol Biotechnol. 2020;104(19):8267-78.
46. Ye X, Anjum K, Song T, Wang W, Yu S, Huang H, et al. A new curvularin glycoside and its cytotoxic and antibacterial analogues from marine *actinomycete* *Pseudonocardia* sp. HS7. Nat Prod Res. 2016;30(10):1156-61.
47. Awolusi OO, Ademakinwa AN, Ojo A, Erasmus M, Bux F, Agunbiade MO. Marine *Actinobacteria* Biofloculant: A Storehouse of Unique Biotechnological Resources for Wastewater Treatment and Other Applications. Appl Sci. 2020;10(21):7671.
48. Jensen PR, Moore BS, Fenical W. The marine *actinomycete* genus *Salinispora*: a model organism for secondary metabolite discovery. Natural pro rep. 2015;32(5):738-51.
49. Yang C, Huang C, Zhang W, Zhu Y, Zhang C. Heterologous expression of fluostatin gene cluster leads to a bioactive heterodimer. Organic letters. 2015;17(21):5324-7.
50. Khalil ZG, Salim AA, Vuong D, Crombie A, Lacey E, Blumenthal A, et al. Amycolatopsins A–C: Antimycobacterial glycosylated polyketide macrolides from the Australian soil *Amycolatopsis* sp. MST-108494. The J of antibio. 2017;70(12):1097-103.
51. Xie Q-y, Bao X-d, Ma Q-y, Kong F-d, Zhou M-l, Yan B, et al. *Verrucosispora rhizosphaerae* sp. nov., isolated from mangrove rhizosphere soil. Antonie Van Leeuwenhoek. 2018;111(1):125-33.
52. Ding T, Yang L-J, Zhang W-D, Shen Y-H. The secondary metabolites of rare *actinomycetes*: chemistry and bioactivity. RSC advances. 2019;9(38):21964-88.
53. Choi J-H, Cha J-H, Bae J-W, Cho J-C, Chun J, Im W-T, et al. Report on 31 unrecorded bacterial species in Korea that belong to the phylum *Actinobacteria*. J of Spec Res. 2016;5(1):1-13.
54. Leutou AS, Yang I, Kang H, Seo EK, Nam S-J, Fenical W. Nocarimidazoles A and B from a marine-derived *actinomycete* of the genus *Nocardiopsis*. J Nat Prod. 2015;78(11):2846-9.
55. Kim J, Shin D, Kim S-H, Park W, Shin Y, Kim WK, et al. Borrelidins C–E: New Antibacterial Macrolides from a Saltern-Derived Halophilic *Nocardiopsis* sp. Mar Drugs. 2017;15(6):166.

56. Zhanga X-M, Zhanga D-F, Li W-J, Lu C-H. Pseudonocardides A-G, New c-Butyrolactones from Marine-derived *Pseudonocardia* sp. YIM M13669. *Helv Chim Acta*. 2016;99:191-6.
57. Shin B, Kim B-Y, Cho E, Oh K-B, Shin J, Goodfellow M, et al. Actinomadurol, an antibacterial norditerpenoid from a rare *actinomycete*, *Actinomadura* sp. KC 191. *J Nat Prod*. 2016;79(7):1886-90.
58. Siddharth S. Isolation and characterization of bioactive compounds with antibacterial, antioxidant and enzyme inhibitory activities from marine-derived rare *actinobacteria*, *Nocardiopsis* sp. SCA21. *Microb Pathog*. 2019;137:103775.
59. Son S, Hong Y-S, Futamura Y, Jang M, Lee JK, Heo KT, et al. Catenulisporolides, glycosylated triene macrolides from the chemically underexploited *actinomycete* *Catenulispora* species. *Organic letters*. 2018;20(22):7234-8.
60. Supong K, Sriprechasak P, Phongsopitanun W, Tanasupawat S, Danwisetkanjana K, Bunbamrung N, et al. Antimicrobial substances from the rare *actinomycete* *Nonomuraea rhodomycinica* NR4-ASC07T. *Nat Prod Res*. 2019;33(16):2285-91.
61. Zhang X, He H, Ma R, Ji Z, Wei Q, Dai H, et al. Madurastatin B3, a rare aziridine derivative from *actinomycete* *Nocardiopsis* sp. LS150010 with potent anti-tuberculosis activity. *J Ind Microbiol Biotechnol*. 2017;44(4-5):589-94.
62. Indupalli M, Muvva V, Mangamuri U, Munaganti RK, Naragani K. Bioactive compounds from mangrove derived rare *actinobacterium* *Saccharomonospora oceani* VJDS-3. *3 Biotech*. 2018;8(2):103.
63. Braña AF, Sarmiento-Vizcaíno A, Pérez-Victoria I, Otero L, Fernández J, Palacios JJ, et al. Branimycins B and C, antibiotics produced by the abyssal actinobacterium *Pseudonocardia carboxydivorans* M-227. *J Nat Prod*. 2017;80(2):569-73.
64. Anjum K, Abbas SQ, Shah SA, Akhter N, Batool S, ul Hassan SS. Erratum to “Marine Sponges as a Drug Treasure” [Biomol. Ther. 24 (2016) 347–362]. *Biomol Ther (Seoul)*. 2016;24(5):559.
65. Nami S, Mohammadi R, Vakili M, Khezripour K, Mirzaei H, Morovati H. Fungal vaccines, mechanism of actions and immunology: a comprehensive review. *Bio Pharmac*. 2019;109:333-44.
66. Lacret R, Oves-Costales D, Gómez C, Díaz C, de la Cruz M, Pérez-Victoria I, et al. New ikarugamycin derivatives with antifungal and antibacterial properties from *Streptomyces zhaozhouensis*. *Mar Drugs*. 2015;13(1):128-40.
67. Chen Z-F, Ying G-G. Occurrence, fate and ecological risk of five typical azole fungicides as therapeutic and personal care products in the environment: A review. *Environ Int*. 2015;84:142-53.
68. ul Hassan SS, Anjum K, Abbas SQ, Akhter N, Shagufta BI, Shah SAA, et al. Emerging biopharmaceuticals from marine *actinobacteria*. *Enviro Toxi Pharmacol*. 2017;49:34-47.
69. Djinni I, Defant A, Kecha M, Mancini I. *Actinobacteria* derived from Algerian ecosystems as a prominent source of antimicrobial molecules. *Antibiotics*. 2019;8(4):172.
70. Beemelmans C, Ramadhar TR, Kim KH, Klassen JL, Cao S, Wyche TP, et al. Macrotermycins A–D, glycosylated macrolactams from a termite-associated *Amycolatopsis* sp. M39. *Organic letters*. 2017;19(5):1000-3.
71. Merrouche R, Yekkour A, Coppel Y, Bouras N, Lamari L, Zitouni A, et al. Effective biosynthesis of benzoyl-pyrrothine dithiolopyrrolone antibiotic by cinnamic acid-precursor addition in culture of *Saccharothrix algeriensis* NRRL B-24137. *Lett Appl Microbiol*. 2019;68(2):165-72.

72. Rabia-Boukhalfa YH, Eveno Y, Karama S, Selama O, Lauga B, Duran R, et al. Isolation, purification and chemical characterization of a new angucyclinone compound produced by a new halotolerant *Nocardiopsis* sp. HR-4 strain. J of Microbiol and Biotech. 2017;33(6):126.
73. Lahoum A, Sabaou N, Bijani C, Bouras N, Pont F, Snini SP, et al. Antimicrobial activities of novel bipyridine compounds produced by a new strain of *Saccharothrix* isolated from Saharan soil. Saudi pharmaceu j. 2019;27(1):56-65.
74. Nathan J, Kannan RR. Antiangiogenic molecules from marine *actinomycetes* and the importance of using zebrafish model in cancer research. Heliyon. 2020;6(12):e05662.
75. Thi QV, Tran VH, Mai HDT, Le CV, Hong MLT, Murphy BT, et al. Secondary metabolites from an actinomycete from Vietnam's East Sea. Nat Prod Commun. 2016;11(3):1934578X1601100320.
76. Lou Z, Sun Y, Rao Z. Current progress in antiviral strategies. Trends Pharmacol Sci. 2014;35(2):86-102.
77. Kim H, Kim S, Kim M, Lee C, Yang I, Nam S-J. Bioactive natural products from the genus *Salinospora*: a review. Arch Pharm Res. 2020:1-29.
78. Tovar Acero C, Negrete Peñata J, González C, León C, Ortiz M, Chacón Pacheco J, et al. New scenarios of Chagas disease transmission in northern Colombia. J of parasitol res. 2017;2017.
79. Chua LK, Lim CL, Ling APK, Chye SM, Koh RY. Anticancer potential of *Syzygium* species: a review. Plant Foods Hum Nutr. 2019;74(1):18-27.
80. M M, Madeha A, Alsiny1 N, M M, AbuRas1, D S, et al. Antitumor L-Glutaminase Production by Rare *Actinomycetes* Obtained from Marine Water Using Submerged Fermentation. 2020;Vol 13 (3).
81. Pereira RB, Evdokimov NM, Lefranc F, Valentão P, Kornienko A, Pereira DM, et al. Marine-derived anticancer agents: Clinical benefits, innovative mechanisms, and new targets. Mar Drugs. 2019;17(6):329.
82. Newman DJ, Cragg GM. Drugs and drug candidates from marine sources: An assessment of the current “state of play”. Planta Med. 2016;82(09/10):775-89.
83. Vippila MR, Ly PK, Cuny GD. Synthesis and antiproliferative activity evaluation of the disulfide-containing cyclic peptide thiochondrilline C and derivatives. J Nat Prod. 2015;78(10):2398-404.
84. ul Hassan SS, Shaikh AL. Marine actinobacteria as a drug treasure house. Biomed Pharmacol. 2017;87:46-57.
85. Jiang Y-L, Miyanaga S, Han X-Z, Tang L-Q, Igarashi Y, Saiki I, et al. Synthesis and structure–activity relationships studies of brartermicin analogs as anti-invasive agents. The J of antibio. 2013;66(9):531-7.
86. Sungthong R, Nakaew N. The genus *Nonomuraea*: a review of a rare *actinomycete* taxon for novel metabolites. J Basic Microbiol. 2015;55(5):554-65.
87. Fu P, MacMillan JB. Thiasporines A–C, thiazine and thiazole derivatives from a marine-derived *Actinomycetospira chlora*. J Nat Prod. 2015;78(3):548-51.
88. Primahana G, Risdian C, Mozef T, Sudarman E, Köck M, Wink J, et al. Nonocarbolines A–E, β -Carboline Antibiotics Produced by the Rare *Actinobacterium Nonomuraea* sp. from Indonesia. Antibiotic. 2020;9(3):126.
89. Gan M, Liu B, Tan Y, Wang Q, Zhou H, He H, et al. Saccharothrixones A–D, tetracenomycin-type polyketides from the marine-derived *actinomycete* *Saccharothrix* sp. 10-10. J Nat Prod. 2015;78(9):2260-5.

90. Mallowney MW, Ó hAinmhire E, Tanouye U, Burdette JE, Pham VC, Murphy BT. A Pimarane Diterpene and Cytotoxic Angucyclines from a Marine-Derived *Micromonospora* sp. in Vietnam's East Sea. *Mar Drugs*. 2015;13(9):5815-27.
91. Fukuda T, Takahashi M, Nagai K, Harunari E, Imada C, Tomoda H. Isomethoxyneihumicin, a new cytotoxic agent produced by marine *Nocardiopsis alba* KM6-1. *The J antibiotic*. 2017;70(5):590-4.
92. Sarmiento-Vizcaíno A, Braña AF, Pérez-Victoria I, Martín J, De Pedro N, Cruz MDI, et al. Paulomycin G, a new natural product with cytotoxic activity against tumor cell lines produced by deep-sea sediment derived *Micromonospora matsumotoense* M-412 from the Avilés Canyon in the Cantabrian Sea. *Mar Drugs*. 2017;15(9):271.
93. Sun M, Chen X, Li W, Lu C, Shen Y. New diketopiperazine derivatives with cytotoxicity from *Nocardiopsis* sp. YIM M13066. *The J of antibiotic*. 2017;70(6):795-7.
94. Lu S, Nishimura S, Ito M, Tsuchida T, Kakeya H. Isolation and structure elucidation of cytotoxic saccharothriolides D to F from a rare *actinomycete* *Saccharothrix* sp. and their structure-activity relationship. *J Nat Prod*. 2016;79(7):1891-5.
95. Ma SY, Xiao YS, Zhang B, Shao FL, Guo ZK, Zhang JJ, et al. Amycolamycins A and B, two enediyne-derived compounds from a locust-associated *actinomycete*. *Organic letters*. 2017;19(22):6208-11.
96. Zhang X-M, Sun M-W, Shi H, Lu C-H. α -pyrone derivatives from a marine *actinomycete* *Nocardiopsis* sp. YIM M13066. *Nat Prod Res*. 2017;31(19):2245-9.
97. Akhtar J, Khan AA, Ali Z, Haider R, Yar MS. Structure-activity relationship (SAR) study and design strategies of nitrogen-containing heterocyclic moieties for their anticancer activities. *Eur J Med Chem*. 2017;125:143-89.
98. Pan C, Kuranaga T, Liu C, Lu S, Shinzato N, Kakeya H. Thioamylcolamides A-E, Sulfur-Containing Cycliclipopeptides Produced by the Rare *Actinomycete* *Amycolatopsis* sp. *Organic Letters*. 2020;22(8):3014-7.
99. Naman CB, Leber CA, Gerwick WH. Modern natural products drug discovery and its relevance to biodiversity conservation. *Microbial resour: Elsevier*; 2017. p. 103-20.
100. Buedenbender L, Carroll AR, Ekins M, Kurtböke DI. Taxonomic and metabolite diversity of actinomycetes associated with three Australian ascidians. *Diversity*. 2017;9(4):53.
101. Niu G. Genomics-driven natural product discovery in *actinomycetes*. *Trends Biotechnol*. 2018;36(3):238-41.
102. Law JW-F, Pusparajah P, Ab Mutalib N-S, Wong SH, Goh B-H, Lee L-H. A review on mangrove actinobacterial diversity: The roles of *streptomyces* and novel species discovery. *Progress In Microb & Molecul Biolo*. 2019;2(1).
103. Huo C, Zheng Z, Xu Y, Ding Y, Zheng H, Mu Y, et al. Naphthacemycins from a *Streptomyces* sp. as protein-tyrosine phosphatase inhibitors. *J Nat Prod*. 2020;83(5):1394-9.
104. Lee N, Hwang S, Kim J, Cho S, Palsson B, Cho B-K. Mini review: genome mining approaches for the identification of secondary metabolite biosynthetic gene clusters in *Streptomyces*. *Struc Biotech J*. 2020.
105. Li L, Liu X, Jiang W, Lu Y. Recent advances in synthetic biology approaches to optimize production of bioactive natural products in *actinobacteria*. *Front in microbiol*. 2019;10:2467.
106. Hoshino S, Onaka H, Abe I. Activation of silent biosynthetic pathways and discovery of novel secondary metabolites in *actinomycetes* by co-culture with mycolic acid-containing bacteria. *J Ind Microbiol Biotechnol*. 2019;46(3-4):363-74.
107. Liu C, Kakeya H. Cryptic Chemical Communication: Secondary Metabolic Responses Revealed by Microbial Co-culture. *Chemist-An Asian J*. 2020;15(3):327-37.

- 108.Omran R, Kadhemi MF. Production, purification, and characterization of bioactive metabolites produced from rare *actinobacteria Pseudonocardia alni*. Asian J Pharm Clin Res. 2016;9(3):1.
- 109.Tiwari K, Gupta RK. Rare *actinomycetes*: a potential storehouse for novel antibiotics. Crit Rev Biotechnol. 2012;32(2):108-32.
- 110.Saeed AF, Su J, Ouyang S. Marine-derived drugs: Recent advances in cancer therapy and immune signaling. Biomed Pharmacother. 2021;134:111091.
- 111.Azman A-S, Othman I, Fang C-M, Chan K-G, Goh B-H, Lee L-H. Antibacterial, anticancer and neuroprotective activities of rare *Actinobacteria* from mangrove forest soils. Indian J Microbiol. 2017;57(2):177-87.
- 112.Jose PA, Maharshi A, Jha B. *Actinobacteria* in natural products research: progress and prospects. Microbiol Res. 2021:126708.