

Endophytic Actinobacteria: Emerging Sources of Bioactive Metabolites with Therapeutic Potential

Mahdi Morshedi Yekta^{1,2},
Yadollah Bahrami^{3,4,5},
Fatemeh Maleki⁶,
Elham Kakaie⁷

¹Student Research Committee, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran.

²MSc in Medical Biotechnology, Department of Medical Biotechnology, Faculty of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

³Associate Professor, Department of Medical Biotechnology, Faculty of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

⁴Department of Medical Biotechnology, School of Medicine, College of Medicine and Public Health, Flinders University, Adelaide, Australia

⁵Molecular Biology Research Centre, Faculty of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

⁶Doctor in Pharmacy, Department of Pharmacognosy and pharmaceutical Biotechnology, Faculty of pharmacy, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

⁷BSc in Nursing, Department of Medical Biotechnology, Faculty of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

(Received September 21, 2025; Accepted January 7, 2026)

Abstract

Endophytic actinobacteria, which establish symbiotic relationships within plant tissues, are now recognized as prolific producers of structurally diverse secondary metabolites, including polyketides, terpenoids, alkaloids, and peptides, with activities ranging from potent antimicrobial and anticancer effects to plant growth promotion. In this comprehensive review, we present an integrative synthesis of over two decades of research, describing the taxonomic diversity, ecological significance, and biosynthetic capabilities of these microorganisms.

Our findings consolidate reports of 111 distinct metabolites isolated from endophytic actinobacteria, many of which exhibit strong activity against multidrug-resistant (MDR) pathogens or modulate critical disease pathways or display potent antibacterial, antifungal, anticancer, antimalarial, anti-inflammatory, and plant growth-promoting activities. Among these substances, polyketides emerged as the predominant class, reflecting the versatility and complexity of biosynthetic gene cluster (BGC) networks associated with the production of these compounds in endophytic actinobacteria, shaped by intimate host–microbe interactions and ecological adaptations, which indicates the high capability of these bacteria in the production of compounds with sophisticated chemical structures.

We also discuss recent advances in isolation strategies, cultivation approaches, genome mining, and co-cultivation techniques, and pathway engineering that have enabled the activation of silent biosynthetic gene clusters and the expansion of chemical space accessible from these microorganisms. Finally, this study not only addresses key challenges, including low culturability of many strains, host specificity, silent biosynthetic gene clusters, and scalability issues, but also explores a cutting-edge roadmap that integrates multi-omics, synthetic biology, ecological perspectives, and metabolic engineering for pathway activation and yield optimization to accelerate the translation of these natural products into next-generation therapeutics.

Keywords: Endophytic actinobacteria, secondary metabolites, polyketides, terpenoids, genome mining, antimicrobial resistance, drug discovery

J Mazandaran Univ Med Sci 2026; 35 (253): 146-169 (Persian).

Corresponding Author: Yadollah Bahrami - Faculty of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran. (E-mail: yadollah.bahrami@kums.ac.ir)

اکتینوباکترهای اندوفیت: منابع نوظهور متابولیت‌های زیست فعال با پتانسیل درمانی

مهدی مرشدی یکتا^{۱،۱}

یداله بهرامی^{۳،۴،۵}

فاطمه ملکی^۶

الهام کاکایی^۷

چکیده

اکتینوباکتریای اندوفیت که به صورت همزیستی در بافت‌های داخلی گیاهان زندگی می‌کنند، امروزه به‌عنوان تولیدکنندگان ارزشمند متابولیت‌های ثانویه با ساختار متنوع، از جمله پلی‌کتیدها، ترپنوئیدها، آلکالوئیدها و پپتیدها شناخته می‌شوند که دارای فعالیت‌هایی از اثرات ضد میکروبی و ضد سرطانی قوی تا افزایش رشد گیاه می‌باشند. در این مطالعه مروری جامع، یافته‌های بیش از دو دهه پژوهش در زمینه تنوع گونه‌ای، نقش‌های بوم‌شناختی و ظرفیت‌های بیوسنتزی این میکروارگانیسم‌ها را شرح داده شد.

یافته‌های مطالعه حاضر ساختار ۱۱۱ متابولیت متمایز جدا شده از اکتینوباکترهای اندوفیت را گزارش می‌دهد که بسیاری از این ترکیبات علیه پاتوژن‌های مقاوم به چند دارو یا مسیرهای کلیدی بیماری، مؤثر بوده و یا دارای فعالیت‌های قوی ضدباکتری، ضدقارچ، ضدسرطان، ضد مالاریا، ضد التهاب و محرک رشد گیاه هستند. در میان این ترکیبات، پلی‌کتیدها به‌عنوان کلاس غالب ظاهر شدند که نشان‌دهنده فراوانی و انعطاف‌پذیری خوشه‌های ژنی سنتزکننده پلی‌کتیدها و مسیرهای بیوسنتزی پیچیده شکل گرفته در اثر تعاملات نزدیک میزبان با میکروب و سازگاری‌های بوم‌شناختی و توان بالای این باکتری‌ها در تولید مواد پیچیده شیمیایی هستند.

در این مطالعه، پیشرفت‌های اخیر در روش‌های جداسازی و کشت، تحلیل ژنومی خوشه‌های ژنی بیوسنتزی و مهندسی مسیرهای بیوسنتزی امکان کشف ترکیبات جدید و فعال‌سازی ژن‌های خاموش این میکروارگانیسم‌ها را مورد بررسی قرار گرفت. در نهایت، این مقاله ضمن اشاره به چالش‌ها همچون قابلیت کشت پایین بسیاری از سویه‌ها، اختصاصیت میزبان، مکانیزم‌های تنظیمی بیوسنتز و قابلیت مقیاس‌پذیری ترکیبات، نقش‌راهی برای بهره‌برداری هدفمند از این میکروارگانیسم‌ها ارائه می‌کند که بر پایه ادغام فناوری‌های آمیک، زیست‌شناسی سنتزی و دانش بوم‌شناسی، می‌تواند به کشف و تولید نسل جدید داروها منجر شود.

واژه‌های کلیدی: اکتینوباکترهای اندوفیت، متابولیت‌های ثانویه، پلی‌کتیدها، ترپنوئیدها، معدن‌کاوی ژنوم، مقاومت ضد میکروبی، کشف دارو

E-mail: yadollah.bahrami@kums.ac.ir

مؤلف مسئول: یداله بهرامی - کرمانشاه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

۱. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
 ۲. کارشناس ارشد بیوتکنولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
 ۳. دانشیار، گروه بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
 ۴. گروه بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، کالج پزشکی و بهداشت عمومی، دانشگاه فلیندرز، آدلاید، استرالیا
 ۵. مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
 ۶. دکترای داروسازی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
 ۷. کارشناس پرستاری، گروه بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
- تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۶/۳۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۴/۷/۶ تاریخ تصویب: ۱۴۰۴/۱۰/۱۷

مقدمه

مقاومت میکروبی یکی از چالش‌های اساسی سلامت عمومی در قرن ۲۱ به‌شمار می‌آید (۱). طبق گزارش سازمان جهانی بهداشت (WHO)، در صورت ادامه روند کنونی، مقاومت دارویی می‌تواند تا سال ۲۰۵۰، جان بیش از ۱۰ میلیون نفر را سالانه در سراسر جهان بگیرد (۲). استفاده بی‌رویه از آنتی‌بیوتیک‌ها، کاهش کشف داروهای جدید و کاهش سرمایه‌گذاری شرکت‌های دارویی در توسعه داروهای ضد میکروبی جدید از عوامل اصلی تشدید این بحران به‌شمار می‌روند (۳، ۴). از زمان کشف پنی‌سیلین، میکروارگانیزم‌ها، به‌ویژه اکتینوباکترها نقش مهمی در تولید آنتی‌بیوتیک‌ها ایفا کرده‌اند (۵). اکتینوباکترها گروهی از باکتری‌های گرم مثبت، رشته‌ای و اسپورزا هستند که اولین بار در سال ۱۸۷۵ توصیف و در سال ۱۹۱۶ رسماً معرفی شدند (۶). طبقه‌بندی این گروه شامل ۶ کلاس، ۲۰ راسته و ۶۶ خانواده است (۷). در این میان، راسته Actinomycetales، به دلیل توانایی بالا در تولید متابولیت‌های ثانویه، به‌ویژه آنتی‌بیوتیک‌ها، اهمیت زیادی دارد (۸، ۹). بیش از ۷۰ درصد آنتی‌بیوتیک‌های مورد استفاده بالینی تاکنون از این گروه مشتق شده‌اند (۱۰). در سال‌های اخیر، اکتینوباکترهای اندوفیت که به‌صورت همزیست با بافت‌های گیاهی زندگی می‌کنند، به دلیل توانایی تولید ترکیبات زیستی منحصر به فرد، مورد توجه قرار گرفته‌اند (۱۱، ۱۲). تاکنون صدها سویه از این باکتری‌ها از گیاهان دارویی در زیست‌بوم‌های متنوع مانند جنگل‌ها، بیابان‌ها، مناطق شور و اکوسیستم‌های دریایی جداسازی شده‌اند. ویژگی‌های اکولوژیکی خاص این زیستگاه‌ها، تنوع ژنتیکی و متابولیکی بالایی در این سویه‌ها ایجاد کرده و پتانسیل چشمگیری برای کشف داروهای جدید فراهم می‌سازند (۱۳، ۱۴). برای مثال اکتینومیست *Okibacterium endophyticum* که به‌صورت همزیست با ریشه‌ی گیاه *Salsola affinis* شناسایی شد، خواص ضد میکروبی گسترده‌ای از خود نشان داد (۱۵). علی‌رغم شناسایی تعداد قابل توجهی از

اکتینوباکترها، تخمین زده می‌شود که این تعداد کم‌تر از یک درصد کل تنوع جامعه اندوفیتی باشد که در سال‌های اخیر به عنوان منبعی دست‌نخورده در کشف ترکیبات دارویی به‌شمار می‌روند (۱۶، ۱۷). با توجه به بحران فزاینده مقاومت دارویی و کاهش منابع دارویی نوین، کشف و شناسایی ترکیبات زیستی که توسط اکتینوباکترهای اندوفیت تولید می‌شوند، به‌عنوان راهبردی امیدبخش در کشف داروهای جدید مورد توجه قرار گرفته است. هدف این مقاله مروری، بررسی ترکیبات زیست‌فعال جدید استخراج شده از اکتینوباکترهای اندوفیت، بررسی ساختار شیمیایی آن‌ها و کاربردهای بالقوه این ترکیبات در حوزه‌های پزشکی و دارویی است.

این مطالعه مروری با رویکردی سیستماتیک و جستجوی جامع در پایگاه‌های داده‌های علمی معتبر بین‌المللی شامل PubMed، Scopus و Web of Science انجام شد. در مرحله نخست، جستجو با کلید واژه‌های کلی نظیر "Actinobacteria"، "Actinomycetes" و "Streptomyces" آغاز شد. سپس نتایج با افزودن واژگان تخصصی‌تر شامل "Endophytic"، "Natural Products"، "Secondary Metabolites" غربالگری شدند. جهت افزایش دقت و تمرکز بر کاربردهای درمانی، جستجو با کلیدواژه‌های اختصاصی مرتبط با فعالیت زیستی شامل "Antibiotics"، "Anti-fungal"، "Anti-cancer"، "Anti-parasitic" و "Anti-inflammatory" محدودتر شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل مقالات اصیل پژوهشی و مروری می‌باشند که به‌طور اختصاصی بر جداسازی، شناسایی ساختار شیمیایی و ارزیابی فعالیت زیستی متابولیت‌های مشتق شده از اکتینوباکترهای اندوفیت تمرکز داشتند. بازه زمانی جستجو بدون محدودیت اولیه در نظر گرفته شد، اما تأکید ویژه بر مطالعات منتشر شده در دو دهه اخیر (۲۰۰۰ تا ۲۰۲۵) بود تا جدیدترین دستاوردها پوشش داده شود.

اهمیت باکتری‌های اندوفیت برای گیاهان

باکتری‌های اندوفیت به صورت همزیست با بافت گیاهان، از جمله ریشه‌ها، ساقه‌ها، برگ‌ها و حتی دانه‌ها، زندگی می‌کنند (۱۸). تاکنون مطالعات متعددی به شناسایی گونه‌های مختلف این باکتری‌ها در گیاهان پرداخته‌اند. به عنوان نمونه، *Streptomyces zhaozhouensis* از برگ گیاه *Candelabra*، *Streptomyces ginkgonis* از دانه گیاه *Ginkgo*، *Glycomyces anabasis biloba* از ریشه گیاه *Anabasis aphylla*، جدا و شناسایی شده‌اند (۲۱-۱۹). یکی از نقش‌های برجسته باکتری‌های اندوفیت، تقویت رشد گیاه است (۲۲). بسیاری از این باکتری‌ها توانایی تولید فیتوهورمون‌هایی مانند ایندول-۳-استیک اسید، جیبرلین‌ها و سیتوکینین‌ها را دارند که فرآیند رشد و نمو گیاه را تحریک می‌کنند (۲۳، ۲۴). هم‌چنین، برخی از باکتری‌های اندوفیت، مانند گونه‌های *Rhizobium* و *Azospirillum*، دارای توانایی تثبیت نیتروژن اتمسفری هستند و آن را به شکلی قابل جذب برای گیاهان تبدیل می‌کنند که در بهبود تغذیه گیاه و افزایش کیفیت محصول موثر است. برخی از باکتری‌های اندوفیت نیز با توانایی در حلال‌سازی فسفات‌های نامحلول موجود در خاک، می‌توانند دسترسی گیاه به این ماده مغذی را افزایش دهند (۲۵). نقش باکتری‌های اندوفیت در افزایش مقاومت گیاهان به تنش‌های زیستی و غیرزیستی نیز از اهمیت بسزایی برخوردار است. این باکتری‌ها می‌توانند با تولید آنتی‌بیوتیک‌ها، آنزیم‌های تجزیه‌کننده دیواره سلولی پاتوژن‌ها و القای مقاومت سیستمیک در گیاهان، به عنوان عوامل کنترل زیستی علیه پاتوژن‌های گیاهی عمل کنند (۲۶). در مطالعه‌ای توسط Meyer و همکاران، نشان داده شد که سویه‌های از *Pseudomonas fluorescens* با تولید ترکیباتی مانند ۲/۴-دی‌استیل‌فلوروگلوکوسینول، رشد قارچ‌های بیماری‌زا در گیاهان زراعی را مهار می‌کنند (۲۷). از سوی دیگر، باکتری‌های اندوفیت در شرایط تنش‌های غیرزیستی نظیر خشکی، شوری و دما بالا، با تولید

آنتی‌اکسیدان‌ها و پروتئین‌های محافظتی به افزایش بقا گیاه کمک می‌کنند (۲۸). مطالعه‌ای توسط Liang Sun و همکاران در سال ۲۰۱۹ نشان داد که تلقیح گیاه برنج با باکتری‌های اندوفیت مقاوم به شوری، مانند *Pantoea agglomerans*، به‌طور معنی‌داری توانایی گیاه در تحمل تنش شوری را افزایش می‌دهد (۲۹).

جداسازی و شناسایی اکتینوباکتری‌های اندوفیت و چالش‌های مرتبط

اکتینوباکتری‌ها گروهی از میکروارگانیسم‌های منحصربه‌فردی هستند که به‌عنوان تولیدکنندگان متابولیت‌های ثانویه با فعالیت‌های زیستی متنوع از جمله خواص ضد میکروبی و ضدسرطانی شناخته می‌شوند. از این رو، جداسازی اکتینوباکتری‌ها به‌ویژه گونه‌های اندوفیت آن‌ها، گامی کلیدی در مطالعه تنوع زیستی و پتانسیل زیست‌فناورانه این میکروارگانیسم‌ها به‌شمار می‌رود (۳۰).

فرآیند جداسازی اکتینوباکتری‌ها از بافت‌های گیاهی معمولاً شامل ضدعفونی سطحی، کشت، خالص‌سازی و شناسایی مولکولی است. در مرحله نخست، برای حذف میکروارگانیسم‌های سطحی (اپی‌فیت‌ها)، نمونه‌های گیاهی ابتدا با آب مقطر استریل شسته می‌شوند و سپس به‌صورت متوالی در محلول‌های ضدعفونی‌کننده نظیر اتانول ۷۰ درصد، هیپوکلریت سدیم ۲ درصد و محلول‌های ضدقارچ مانند آمفوتریسین B غوطه‌ور می‌شوند (۹). در پایان، شست‌وشوی نهایی با آب مقطر استریل جهت حذف باقیمانده مواد شیمیایی انجام می‌شود. برای ارزیابی نهایی، نمونه‌ای از آخرین محلول شست‌وشو در محیطی مانند ISP-2 یا Nutrient Agar کشت داده می‌شود تا عدم رشد، نشان‌دهنده موفقیت مرحله ضدعفونی باشد (۱۲، ۳۱).

در مرحله دوم، اندام‌های ضدعفونی شده گیاه، با ابزار استریل به قطعات کوچک (۵، ۰ تا ۱ سانتی‌متر) تقسیم می‌شوند و در محیط‌های کشت انتخابی نظیر YECD، TWYE و SCA کشت داده می‌شوند (۱۲، ۳۱). این محیط‌ها اغلب با آنتی‌بیوتیک‌هایی مانند نالیدیکسیک اسید (برای

مهار باکتری‌های گرم منفی) و نیستاتین یا سیکلوهورگزامید (برای مهار قارچ‌ها) غنی می‌شوند (۱۲). پلیت‌ها در دمای ۲۵ تا ۳۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴ تا ۱۶ هفته انکوبه و به‌طور منظم از نظر ظهور کلنی بررسی می‌شوند. کلنی‌هایی با مرفولوژی خشک، پودری یا گچی که معرف اکتینوباکترها هستند، انتخاب و پس از بررسی میکروسکوپی برای خالص‌سازی به محیط‌های تازه منتقل می‌شوند (۹، ۳۲، ۳۳).

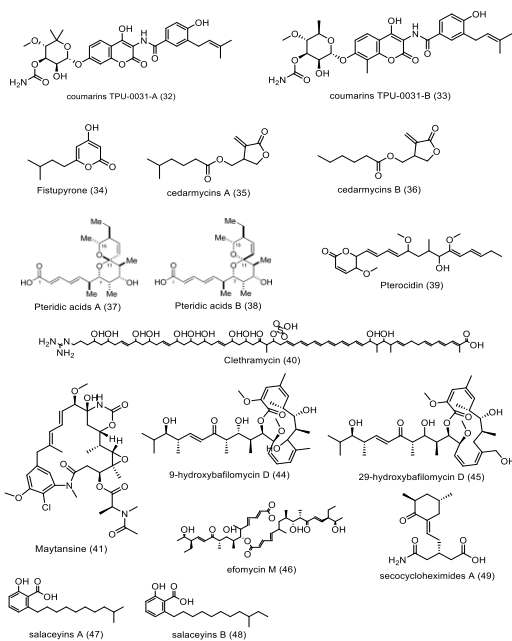
در مرحله بعد، DNA ژنومی سویه‌های خالص شده، استخراج و شناسایی مولکولی از طریق PCR و تعیین توالی ژن 16S rRNA انجام می‌شود. این ژن به‌عنوان مارکر ژنتیکی استاندارد برای شناسایی باکتری‌ها در سطح جنس و در بسیاری موارد در سطح گونه کاربرد دارد. توالی‌های به‌دست آمده با پایگاه‌های اطلاعاتی نظیر NCBI، Silva و EZBioCloud مقایسه و درخت‌های فیلوژنتیکی برای تعیین نزدیک‌ترین گونه‌های شناخته‌شده ترسیم می‌شود (۳۴). برای افزایش دقت شناسایی، می‌توان از ژن‌های خانه‌دار (Housekeeping genes) نظیر *rpoB*، *gyrB* یا *recA* و روش‌های پروتئومیکس استفاده کرد (۳۵).

با وجود پیشرفت‌های چشمگیر در زمینه کشت و جداسازی اکتینوباکترها، هم‌چنان چالش‌هایی جدی در این زمینه وجود دارد. یکی از دلایل اصلی عدم موفقیت در کشت بسیاری از سویه‌ها، ناتوانی در بازسازی شرایط میکرومحیطی طبیعی آن‌ها در آزمایشگاه است (۳۶، ۳۷). اکتینوباکترهای اندوفیت در تعاملات پیچیده‌ای با گیاه میزبان خود قرار دارند که به‌شدت تحت تأثیر سیگنال‌های شیمیایی، ترکیبات آلی، pH، اکسیژن و میزان رطوبت هستند. هر سویه ممکن است به ترکیب خاصی از این عوامل برای رشد و تولید متابولیت‌های ثانویه نیاز داشته باشد (۳۸). مطالعات نشان داده‌اند که استفاده از محیط‌های کشت حاوی عصاره گیاه میزبان می‌تواند احتمال جداسازی اکتینوباکترهای جدید و کشف متابولیت‌های نوین را افزایش دهد (۱۸).

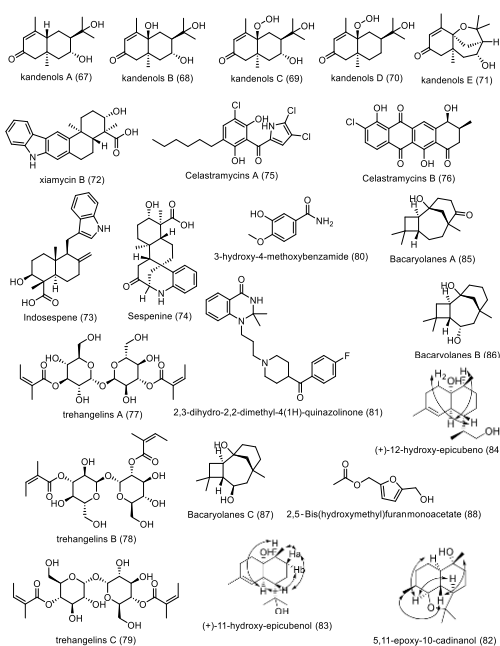
بیوسنتز متابولیت‌های ثانویه در اکتینوباکترها

متابولیت‌های ثانویه‌ای که اکتینوباکترها سنتز می‌کنند معمولاً از طریق مسیرهای بیوسنتزی پیچیده‌ای هدایت شده توسط خوشه‌های ژنی بیوسنتزی (BGCs) (Biosynthetic Gene Clusters) تولید می‌شوند. این خوشه‌ها معمولاً شامل ژن‌هایی هستند که آنزیم‌ها، پروتئین‌های تنظیمی و ترنسپورت‌رها را کد می‌کنند (۳۹). با وجود این ظرفیت بالا، بسیاری از BGCها در شرایط آزمایشگاهی خاموش یا کم بیان می‌شوند که این موضوع چالش اساسی در بهره‌برداری از پتانسیل زیستی اکتینوباکترها محسوب می‌شود (۳۷، ۴۰). برای فعال‌سازی این مسیرهای خاموش، روش‌هایی نظیر رویکرد OSMAC (One Strain-Many Compounds) توسعه یافته‌اند که با تغییر پارامترهایی، مانند منابع کربن و نیتروژن، دما و pH به فعال‌سازی این مسیرهای خاموش منجر می‌شوند (۴۱، ۴۲). تنظیم بیان BGCها تحت کنترل شبکه‌ای پیچیده از تنظیم‌کننده‌ها و سیگنال‌های محیطی است. از جمله مهم‌ترین آن‌ها می‌توان به خانواده‌های Streptomyces Antibiotic Regulatory Proteins (SARP) و Large ATP-binding regulators of LAL (Proteins TetR family) (the LuxR family) به‌عنوان فعال‌کننده و خانواده به‌عنوان مهارکننده، اشاره کرد (۴۳). لیگاند‌هایی مانند گاما-بوتیرولاکتون، بوتانولیدها و فوران‌ها می‌توانند این مسیرها را فعال یا غیرفعال کنند. هم‌چنین، محصولات نهایی مسیرهای بیوسنتزی نیز می‌توانند مسیرهای متابولیکی را تنظیم کنند. به‌عنوان مثال، پروتئین DasR با سرکوب ژن‌های مرتبط با بیوسنتز متابولیت‌های ثانویه، تولید این ترکیبات را مهار می‌کند (۴۴). شرایط تغذیه‌ای و عوامل محیطی نیز نقش کلیدی در القای بیوسنتز متابولیت‌های ثانویه دارند. به‌عنوان مثال، مولکول‌های هشدار دهنده مانند گوانوزین پنتافسفات یا تترافسفات که توسط آنزیم‌های SpoT و RelA تولید می‌شوند، در پاسخ به کمبود منابع غذایی می‌توانند بیان BGCها را تنظیم کنند. آنزیم RelA در شرایط کمبود نیتروژن و آمینواسیدها فعال می‌شود، در حالی که آنزیم SpoT در غیاب کربن، فسفات، آهن و

با ریشه‌های هوایی گیاه *Ficus benjamina* جدا شدند (۴۷). سه آلکالوئید دی هیدرواکسازول با نام‌های (۵-۷) spoxazomicins A-C، از اندوفیت *Streptosporangium oxazolinicum* K07-0460T استخراج شده‌اند. از میان آن‌ها، Spoxazomicin A فعالیت ضد تریانوزومی قوی ($IC_{50} = 0.11 \mu\text{g}/\text{cm}^3$) و فعالیت سایتونکسیکی ضعیفی در برابر رده سلولی MRC-5 ($IC_{50} = 27.8 \mu\text{g}/\text{cm}^3$) از خود نشان داد (۴۸).



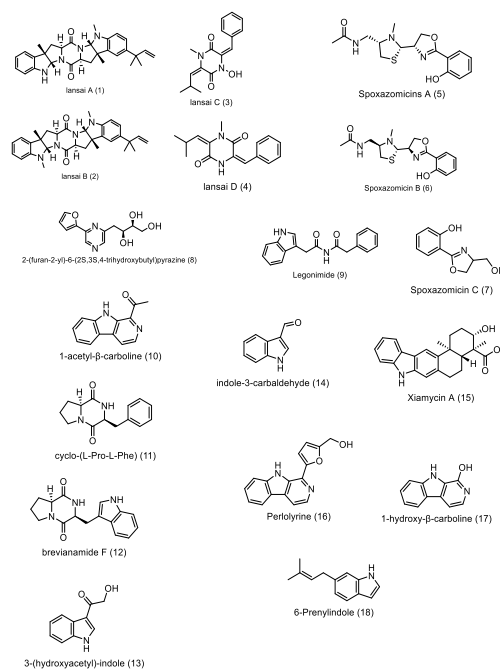
تصویر شماره ۲: ساختار شیمیایی پلی کیتیدا



تصویر شماره ۳: ساختار شیمیایی تریونیدها

اسیدهای چرب فعال می‌گردد. این مکانیسم‌ها نشان دهنده پیچیدگی تنظیم متابولیسم ثانویه در اکتینوباکتیرها هستند و توضیح می‌دهند که چرا بسیاری از فعالیت‌های غربالگری برای کشف متابولیت‌های جدید با موفقیت محدودی همراه بوده‌اند (۴۶، ۴۵).

متابولیت‌های ثانویه مشتق شده از اکتینوباکتیرهای اندوفیت اکتینوباکتیرهای اندوفیت منابعی ارزشمند و بی‌نظیر برای تولید متابولیت‌های ثانویه با فعالیت‌های زیستی متنوع محسوب می‌شوند. مطالعات اخیر در زمینه متابولیسم ثانویه این باکتری‌ها، منجر به جداسازی بیش از ۱۱۱ ترکیب جدید با پتانسیل دارویی شده‌است. ادامه، مهم‌ترین این ترکیبات بر اساس خانواده شیمیایی مورد بررسی قرار می‌گیرند و برای نمایش تنوع ساختاری، ساختار شیمیایی نمونه‌های منتخب از هر خانواده در تصاویر شماره ۱ و ۲ و ۳ و ۴ ارائه شده‌است.



تصویر شماره ۱: ساختار شیمیایی آلکالوئیدها

خانواده آلکالوئیدها

چهار ترکیب آلکالوئیدی جدید با نام‌های lansai A-D (۴)

۱-، از سویه‌ی اندوفیت *Streptomyces* sp. SUC1 همزیست

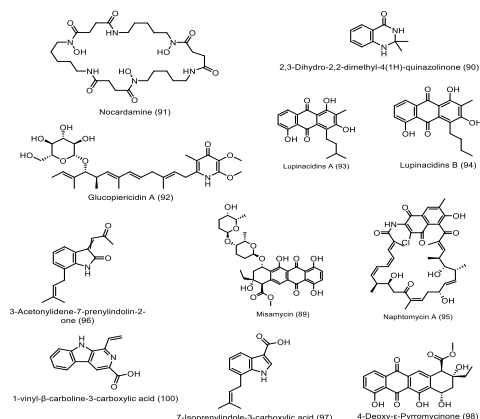
آلکالوئیدها از اکتینوباکترهای اندوفیت، نه تنها گواهی بر پتانسیل بالای این میکروارگانیسم‌ها به عنوان منابع نوظهور ترکیبات دارویی است، بلکه افق‌های جدیدی برای مطالعات دقیق‌تر در زمینه مسیریهای بیوسنتزی، اصلاح ژنتیکی، و توسعه کاربردهای درمانی آن‌ها می‌گشاید (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: متابولیت‌های ثانویه آلکالوئیدی

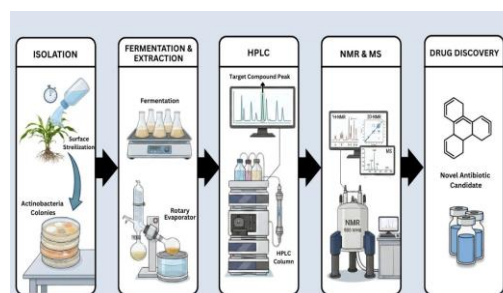
نوع	فعالیت	گیاه میزبان	سویه اندوفیت	نام ترکیب
				(۱) lansai A
(۴۷)	سیتوتوکسیکی و ضدقارچی	<i>Ficus benjamina</i>	<i>Streptomyces</i> sp. SUC1	(۲) lansai B (۳) lansai C (۴) lansai D
				(۵) spoxazomicins A
(۴۸)	ضدتیرازومی و سیتوتوکسیکی و ضدتیرازومی و ضدتیرازومی	ارکیده	<i>Streptosporangium oxazolonicum</i> K07-0460T	(۶) spoxazomicins B (۷) spoxazomicins C
(۷۰)	نامشخص	<i>Xylocarpus granatum</i>	<i>Jishengella endophytica</i> 161111	2-(furan-2-yl)-6-(2S,3S,4-trihydroxybutyl) (Apyrazine)
(۴۹)	ضدقارچی	Caesalpinioideae	<i>Streptomyces</i> sp. CT37	(۹) Legonimide
				1-acetyl-β-carboline (cyclo-(L-Pro-L-Phe) (۱۱)
(۵۰)	ضدباکتریایی	<i>Vochysia divergens</i>	<i>Aeromicrobium pontii</i> LGMB491	(۱۲) brevianamide F 3-(hydroxyacetyl)-indole-3-carbaldehyde (۱۴)
(۶۰)	ضدباکتریایی	<i>Kandelia candel</i>	<i>Streptomyces</i> sp. HKI0595	(۱۵) Xiamycin A
(۷۰)	ضدویروس	<i>Xylocarpus granatum</i>	<i>Jishengella endophytica</i> 161111	(۱۶) Perlyryne 1-hydroxy-β-carboline (۱۷)
(۱۰۴)	ضدقارچی	<i>Allium tuberosum</i>	<i>Streptomyces</i> sp. TP-A0595	(۱۸) Prenylindole (۱۹)

خانواده پپتیدها

اکتینوباکتری‌های اندوفیت، اغلب پپتیدهای زیست فعال خود را از طریق مسیریهای غیرریبوزومی و با استفاده از آنزیم‌های پپتید سنتتاز غیرریبوزومی سنتز می‌کنند. این آنزیم‌ها قادرند از اسیدهای آمینه غیرپروتئینی و ایزومرهای نوع D بهره بگیرند و تغییرات ساختاری متنوعی از جمله حلقوی‌سازی، گلیکوزیلاسیون و اسیلاسیون در پپتید ایجاد کنند. این انعطاف‌پذیری در بیوسنتز موجب به تولید پپتیدهایی با پایداری بالا و فعالیت زیستی متنوعی مانند خواص ضد میکروبی و ضدسرطانی می‌شود که آن‌ها را به گزینه‌هایی جذاب برای توسعه داروهای جدید تبدیل کرده است (۵۱). یکی از این ترکیبات، Actinomycin



تصویر شماره ۳: ساختار شیمیایی ترکیبات ضدسرطانی



تصویر شماره ۴: اکتشاف و توسعه آنتی‌بیوتیک‌های جدید از منابع میکروبی اندوفیت، ۱: استریلیزاسیون سطحی بافت گیاه و جداسازی اولیه کلونی‌های اکتینوباکتر، ۲: کشت انبوه و تهیه‌ی عصاره خام با استفاده از روتاری اوپراتور، ۳: خلص سازی عصاره و جداسازی پیک ترکیب هدف با استفاده از HPLC، ۴: تعیین ساختار شیمیایی دقیق مولکول خلص شده با بهره‌گیری از تکنیک‌های طیف‌سنجی رزونانس مغناطیسی هسته (NMR) و طیف‌سنجی جرمی (MS)، ۵: معرفی نهایی کاندیدی دارویی جدید (مانند یک آنالوگ آنتی‌بیوتیک)

در مطالعه‌ای توسط Qing Fang و همکاران در سال ۲۰۲۰ انجام شد یک آلکالوئید جدید با ساختار ایمیدی خطی نادر به نام (۹) Legonimide استخراج و شناسایی شد (۴۹). در مطالعه‌ای دیگر، از سویه اندوفیت LGMB491، همزیست با گیاه دارویی در برزیل، پنج آلکالوئید (۱۴ - ۱۰) استخراج گردید. در میان آن‌ها، ترکیب (۱۰) فعالیت ضدباکتریایی قابل توجهی در برابر *Staphylococcus aureus* مقاوم به متی‌سیلین نشان داد (۵۰). استخراج و شناسایی این گروه متنوع از

خانواده پلی‌کتیدها

پلی‌کتیدها عمدتاً توسط آنزیم‌های پلی‌کتید سنتتاز در اکتینوباکترهای اندوفیت تولید می‌شوند. وجود واحدهای کتونی و الکی در ساختار پلیمری این ترکیبات، تنوع شیمیایی بالایی ایجاد می‌کند و این ترکیبات را منبع غنی برای کشف مولکول‌های زیست فعال از جمله آنتی‌بیوتیک‌ها، ضدقارچ‌ها و ضد مالاریا تبدیل کرده‌است (۵۴). برای مثال، ترکیبات (۳۲ و ۳۳) coumarins TPU-0031-A و coumarins TPU-0031-B از اندوفیت *Streptomyces* sp. TP-A0556 در ژاپن جداسازی شدند. این ترکیبات فعالیت آنتی‌بیوتیکی وسیعی علیه باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی نشان دادند (۵۵). برخی از پلی‌کتیدها توانایی محافظت از گیاه در برابر قارچ‌های بیماری‌زا را دارند. در مطالعه‌ای توسط Kováčsová و همکاران (۲۰۲۰)، ترکیب (۳۴) از سویه اندوفیت TP-*Streptomyces* sp. A0569 استخراج شد که قادر است رشد *Alternaria brassicicola* را مهار کند (۵۶). ترکیب کلترامایسین (۴۰) تولید شده توسط اندوفیت *Streptomyces hygroscopicus* sp. TP-A0623 ضدقارچی علیه کاندیدا، کریپتوکوک و آسپرژیلوس است (۵۷). در مطالعه‌ای دیگر، ترکیب (۴۱) از اندوفیت *Streptomyces* sp. strain Is9131 جداسازی شد که فعالیت سیتوتوکسیک در برابر سلول‌های سرطانی SGC7901 (معده)، HL60 (لوسمی)، BEL7402 (کبد) و A-549 (ریه) نشان داد (۵۸). ترکیب Efomycin M (۴۶) از سویه BCC72023 *Streptomyces* sp. همزیست با *Oryza sativa* L، جداسازی شد که فعالیت ضد مالاریایی قابل توجهی علیه *Plasmodium falciparum* K-1 با IC_{50} معادل $5/23 \mu\text{g}/\text{cm}^3$ از خود نشان داد (۵۹). با توجه به تنوع بالای این گروه، لیست کاملی از ترکیبات پلی‌کتیدی مورد بحث در جدول شماره ۳ ارائه گردیده است.

D (۱۹) است که یک سیکلوپتید با طیف وسیع از فعالیت‌های ضدقارچی و ضدباکتریایی که از سویه اندوفیت *Streptomyces parvulus* استخراج شده‌است. این ترکیب در برابر میکروارگانیزم‌های مختلفی از جمله *Bacillus subtilis*، *Bacillus cereus*، *Pseudomonas aeruginosa* و *Candida albicans* فعالیت قابل توجهی نشان داده است. حداقل غلظت‌های مهاری (MIC) این ترکیب در برابر میکروارگانیزم‌های فوق به ترتیب برابر $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ ، $0.25 \mu\text{g}/\text{mL}$ ، $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ ، $1.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ و $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ گزارش شده‌است (۵۲). در مطالعه‌ای بر روی سویه اندوفیت *Streptomyces* NRRL 30562 مجموعه‌ای از ترکیبات پتیدی Munumbicins A-D (۲۴-۲۱) شناسایی شدند. مونومبیسین‌های A-D فعالیت ضدقارچی قابل توجهی علیه *Pythium ultimum* داشته‌اند. مونومبیسین‌های A و B دارای فعالیت ضدباکتریایی مؤثر علیه *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی‌سیلین بودند (۵۳). مجموعه‌ای از این پتیدهای زیست فعال در جدول شماره ۲، فهرست شده است.

جدول شماره ۲: متابولیت‌های ثانویه پتیدی

نام ترکیب	سویه اندوفیت	گیاه میزبان	فعالیت	منبع
(۱۹) Actinomycin D	<i>Streptomyces parvulus</i>	Aloe vera	ضدباکتریایی و ضدقارچی	(۵۲)
(۲۰) Coronamycin	<i>Streptomyces</i> sp. MSU-2110	Monstera sp.	ضد مالاریایی و ضدباکتریایی	(۱۰۵)
(۲۱) Munumbicin A			ضدباکتریایی و ضدقارچی	
(۲۲) Munumbicin B			ضدباکتریایی و ضدقارچی	
(۲۳) Munumbicin C	<i>Streptomyces</i> NRRL 30562	<i>Kentia nigricans</i>	ضدباکتریایی و ضدقارچی	(۵۳)
(۲۴) Munumbicin D			ضد مالاریایی و ضدقارچی	
(۲۵) Munumbicins E-4	<i>Streptomyces</i> NRRL 30562	<i>Kentia nigricans</i>	ضدباکتریایی و ضد مالاریایی	(۸۱)
(۲۶) Munumbicins E-5			ضد مالاریایی و ضدباکتریایی	
(۲۷) Kakadumycin A	<i>Streptomyces</i> sp. NRRL 30566	<i>Grevillea pteridifolia</i>	ضد باکتریایی و ضد مالاریایی	(۸۲)
L-Leu-L-Glu-L-Leu-(۲۸)-L-Glu	<i>Streptomyces</i> sp. 447	Pani Plateau	ضد تری‌توزومی قوی	(۱۰۶)
L-Ile-L-Glu-L-Ile-L-(۲۹)-Glu				
L-Val-L-Glu-L-Val-L-(۳۰)-Glu				
(۳۱) Gancidin W	<i>Streptomyces</i> SUK10	<i>Shorea ovalis</i>	ضد مالاریایی	(۷۹)

خانواده ترپنوئیدها

ترپنوئیدها در اکتینوباکترهای اندوفیت، دسته‌ای از متابولیت‌های ثانویه با تنوع ساختاری چشمگیر هستند که عمدتاً توسط آنزیم‌های ترپنوئید سنتاز و در تعامل با میزبان تولید می‌شوند. به عنوان نمونه، در مطالعه‌ای که توسط Ding و همکاران انجام شد، سه ترکیب جدید از خانواده ایندولوسسکویی‌ترین‌ها شامل Xiamycin B، Indospenine و Sespenine (۷۲-۷۴) از کشت مایع سویه اندوفیت HKI0595 جداسازی شدند. این ترکیبات فعالیت ضد میکروبی قابل توجهی علیه استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی‌سیلین و انتروکوک فکالیس مقاوم در برابر ونکومايسین نشان دادند (۶۰). Celastramycins A-B (۷۵) و (۷۶) از محیط کشت استرپتومایسس سویه MaB-QuH-8، همزیست با گیاه *Maytenus aquifolia* استخراج شده‌اند.

ترکیب A Celastramycin علیه استافیلوکوکوس اورئوس، انتروکوکوس فکالیس، *Mycobacterium smegmatis*، مایکوباکتریوم اوروم، مایکوباکتریوم وکای، مایکوباکتریوم فورئویوم و باسیلوس سوبتیلیس فعالیت ضد میکروبی دارد (۶۱).

سه استر گلیکوزیده به نام‌های A-C Trehangelins (۷۷-۷۹)، از محیط کشت یک اکتینومایست اندوفیت شناسایی شدند. دو ترکیب A Trehangelins و C Trehangelins توانستند به‌طور مؤثر از هم‌ولیز گلبول‌های قرمز ناشی از فوفوربید a فعال شده با نور جلوگیری کنند (۶۲). هم‌چنین، سه ترکیب ترپنوئیدی از نوع کادینان (۸۴-۸۲)، از یک اکتینوباکتر اندوفیت همزیست با گیاه *Bruguiera gymnorrhiza* شناسایی شدند.

جدول شماره ۳: متابولیت‌های ثانویه پلی‌کتیدی

منبع	فعالیت	گیاه میزبان	سویه اندوفیت	نام ترکیب
(۵۵)	ضدباکتریایی	<i>Aucuba japonica</i>	<i>Streptomyces</i> sp. TP-A0556	(۳۲)coumarins TPU-0031-A (۳۳)coumarins TPU-0031-B
(۵۶)	ضدقارچی	<i>Allium fistulosum</i>	<i>Streptomyces</i> sp. TP-A0569	(۳۴)Fistupyron
(۱۰۷)	سیتو توکسیکی، ضدباکتری و ضدقارچی	<i>Cryptomeria japonica</i>	<i>Streptomyces</i> sp. TP-A045	(۳۵)cedarmycins A (۳۶)cedarmycins B
(۱۰۸)	محرك رشد گیاه محرك رشد گیاه سیتو توکسیکی	<i>Pteridium aquilinum</i>	<i>Streptomyces hygroscopicus</i> sp. TP-A0451	(۳۷)Pteridic acids A (۳۸)Pteridic acids B (۳۹)Pterocidin
(۵۷)	ضدقارچی	<i>Clethra barbinervis</i>	<i>Streptomyces hygroscopicus</i> sp. TP-A0623	(۴۰)Clethramycin
(۵۸)	سیتو توکسیکی	<i>Maytenus hookeri</i>	<i>Streptomyces</i> sp. strain Is9131	(۴۱)Maytansine
(۳۷)	سیتو توکسیکی	<i>Maytenus hookeri</i>	<i>Streptomyces</i> sp. CS	(۴۲)24-demethylbafilomycin A2 (۴۳) ۴۲dehydrated form of ۴۴)9-hydroxybafilomycin D (
(۱۰۹)	سیتو توکسیکی	<i>Drymaria cordata</i>	<i>Streptomyces</i> sp. YIM56209	۴۵)29-hydroxybafilomycin D (
(۵۹)	ضد مالاریایی	<i>Oryza sativa</i> L.	<i>Streptomyces</i> sp. BCC72023	(۴۶)efomycin M
(۱۱۰)	سیتو توکسیکی	<i>Ricinus communis</i>	<i>Streptomyces laceyi</i> MS53	(۴۷)salaceyins A (۴۸)salaceyins B
(۱۱۱)	نامشخص	<i>Carex baccaus</i>	<i>Streptomyces</i> sp. YIM56132	(۴۹)secocycloheximides A
(۱۱۲)	ضدباکتریایی	<i>Fagopyrum cumosum</i>	<i>Streptomyces</i> sp. YIM56141	(۵۰)secocycloheximides B
(۱۱۳)	نامشخص	<i>Abrus pulchellus</i> subsp. pulchellus	<i>Micromonospora</i> sp. GMKU326	(۵۱)Maklamicin
(۱۱۴)	سیتو توکسیکی	<i>Clinacanthus siamensis</i>	<i>Sphaerimonospora mesophila</i> GMKU 363	(۵۲)Linfuranones A (۵۳)Linfuranones B (۵۴)Linfuranones C (۵۵)Linfuranones D
(۱۱۵)	سیتو توکسیکی	<i>Lupinus angustifolius</i>	<i>Micromonospora lupini</i> Lupac 08	(۵۶)Lupinacidins A (۵۷)Lupinacidins B
(۱۱۶)	سیتو توکسیکی	<i>Lupinus angustifolius</i>	<i>Micromonospora lupini</i> Lupac 08	(۵۸)Lupinacidins C
(۱۱۷)	سیتو توکسیکی	<i>Maytenus hookeri</i>	<i>Streptomyces</i> sp. CS	(۵۹)Naphthomycin K
(۱۱۸)	نامشخص	<i>Maytenus hookeri</i>	<i>Streptomyces</i> sp. CS	(۶۰)Naphthomycin L
(۱۱۹)	آنتی‌بیوتیکی	<i>Heracleum souliei</i>	<i>Streptomyces</i> sp. strain Y3111	(۶۱)heraclemycins A (۶۲)heraclemycins B (۶۳)heraclemycins C (۶۴)heraclemycins D
(۸۷)	سیتو توکسیکی ضد BCG	<i>Azadirachta indica</i> <i>clinacanthus siamensis</i>	<i>Streptomyces</i> sp. R6 <i>Microbispora</i> sp. GMKU 363	(۶۵)lobophorin H8 (۶۶)Linfuranone A

Misamycin (۸۹) از کشت منابع اندوفیت *Streptomyces* sp. YIM66403 این ترکیب در رده سلولی سرطانی SW4801 اثر سیتوتوکسیک متوسطی نشان داد (۶۷). ترکیب (۹۰) از اندوفیت *Streptomyces* sp. RLe8 استخراج شده که اثر سیتوتوکسیکی قابل توجهی علیه رده سلولی HCT-8 دارد. ساختار شیمیایی این ترکیب پتانسیل بالایی برای بهینه‌سازی و افزایش اثربخشی دارویی از خود نشان می‌دهد. ترکیب (۹۱) تولید شده توسط اندوفیت *Streptomyces cattleya* RLe4 دارای فعالیت سیتوتوکسیک علیه رده‌های سلولی سرطان روده بزرگ (HCT-8) و سلول‌های گلیوبلاستوما (SF-295) می‌باشد (۶۸، ۶۹). مجموعه‌ای از مهم‌ترین ترکیبات ضدسرطانی به همراه مقادیر IC₅₀ و رده‌های سلولی هدف در جدول شماره ۵، گردآوری شده است.

ترکیبات ضدویروسی

با توجه به افزایش جهانی بار بیماری‌های ویروسی و چالش کمبود داروهای ضدویروسی، اکتشاف اکتینوباکترهای اندوفیتیک به عنوان منابعی برای عوامل ضدویروسی نوین، از اهمیت فزاینده‌ای برخوردار است. یافته‌ها در این حیطه بر اهمیت اکتینوباکتری‌های اندوفیت به عنوان منبعی غنی از ترکیبات ضدویروسی بالقوه تأکید دارند و نیاز به تحقیقات بیش‌تر برای شناسایی و توسعه داروهای جدید از این منابع را برجسته می‌سازند. برای مثال در مطالعه‌ای توسط وانگ و همکاران متابولیت‌های ثانویه تولید شده توسط *Jishengella endophytica* 161111، یک اکتینوباکتر اندوفیت جدا شده از گیاه *Xylocarpus granatum* بررسی شد. محققان چهار ترکیب perlolyrin (۱۶)، 1-hydroxy- β -carboline (۱۷)، lumichrome (۱۰۱) و 1H-indole-3-carboxaldehyde (۱۰۲) را شناسایی کردند. این ترکیبات فعالیت ضدویروسی متوسطی در برابر ویروس آنفلوآنزا نوع A زیرگونه H1N1 از خود نشان دادند.

این گیاه خوراکی، میوه آن به‌عنوان غذا مصرف می‌شود و پوست آن به‌عنوان دارو برای درمان اسهال و مالاریا استفاده می‌گردد (۶۳). Bacaryolanes A-C (۸۷) - ۸۵ از اندوفیت *Streptomyces* sp JMRC:ST027706 جداسازی شدند. مطالعات استریوشیمیایی نشان داد که بین کاربولان‌های مشتق شده از گیاه و باکتری، نوعی تقارن آینه‌ای وجود دارد که احتمالاً ناشی از حلقه‌زایی کاتیون هامولیل به کایروفیلیل است (۶۴). لیست کاملی از ترکیبات ترپنوئیدی مورد بحث در جدول شماره ۴ ارائه گردیده است.

جدول شماره ۴: متابولیت‌های ثانویه ترپنوئیدی

نام ترکیب	سویه اندوفیت	گیاه میزبان	فعالیت	منبع
(۶۷)kandenols A	<i>Streptomyces</i> sp. HKI0595	<i>Kandelia candel</i>	ضدباکتریایی	(۱۱۹)
(۶۸)kandenols B				
(۶۹)kandenols C				
(۷۰)kandenols D				
(۷۱)kandenols E	<i>Streptomyces</i> sp. HKI0595	<i>Kandelia candel</i>	ضدباکتریایی	(۶۰)
(۷۲)xiamycin B				
(۷۳)Indosospene				
(۷۴)Sespenine	<i>Streptomyces</i> MaB-QuiH-8	<i>Maytenus aquifolia</i>	ضدباکتریایی ضدباکتریایی مهار همولیز گلیول‌های قرمز	(۶۱)
(۷۵)Celastramycins A				
(۷۶)Celastramycins B				
(۷۷)trehangelins A	Polymorphospora rubra K07-0510	Orchid	نامشخص مهار همولیز گلیول‌های قرمز سیتوتوکسیکی	(۶۲)
(۷۸)trehangelins B				
(۷۹)trehangelins C				
3-hydroxy-4-methoxybenzamide A(X)	<i>Streptomyces</i> sp. RLe8	<i>L. ericoides</i>	سیتوتوکسیکی	(۶۹)
2,3-dihydro-2,2-dimethyl-4-(1H)-quinazolinone (A)				
(۸۷)5,11-epoxy-10-cadinanol	<i>Streptomyces</i> sp. JMRC:ST027706	<i>Buguiera gymnorhiza</i>	نامشخص	(۶۳)
(۸۳)(+)-11-hydroxy-epicubanol				
(۸۴)(+)-12-hydroxy-epicubeno				
(۸۵)Bacaryolanes A	<i>Streptomyces</i> sp. JMRC:ST027706	<i>Buguiera gymnorhiza</i>	ضدالارایی ضدسرطان	(۶۴)
(۸۶)Bacaryolanes B				
(۸۷)Bacaryolanes C				
2,5-Bis(hydroxymethyl)furan (A)monoacetate	<i>Streptomyces</i> sp. CEN26	<i>Centella asiatica</i> (L.)	ضدقارچی	(۱۲۰)

ترکیبات ضدسرطان

سرطان دومین عامل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان محسوب می‌شود و آمار ابتلا به آن هر ساله به‌طور نگران‌کننده‌ای در حال افزایش است (۶۵، ۶۶). در این راستا، اکتینومیست‌های اندوفیت به‌عنوان منابع ارزشمندی برای تولید ترکیبات ضدسرطانی با پتانسیل بالا شناخته می‌شوند (۱۰۳). در مطالعه‌ای توسط Li و همکاران، ترکیبی از گروه آنتراسایکلین‌ها با نام

می‌کند (۸۵). اکتینوباکترهای اندوفیت جدا شده از گیاه دارویی *Tinospora crispa* که در اندونزی برای درمان دیابت استفاده می‌شود، مهارکننده‌های α -گلوکوزیداز تولید کرده اند که اثر آن‌ها حتی از عصاره گیاه قوی‌تر بوده است (۸۶). سویه اندوفیتی *Microbispora* sp. GMKU 363 جدا شده از *Clinacanthus siamensis* ترکیب Linfuranone A (۶۶) را تولید می‌کند که فعالیت ضد دیابتی و ضد آندروژنیک آن به‌طور تجربی به اثبات رسیده است (۸۷). جالب توجه است که برخی از این ترکیبات، عملکردی مشابه داروی رایج ضد دیابت آکاربوز دارند (۸۸، ۸۹). نمونه‌هایی از این ترکیبات مهارکننده، به همراه مکانیسم اثر آن‌ها، در جدول شماره ۶ گردآوری شده است که این یافته‌ها نویدبخش توسعه درمان‌های نوین دیابت را فراهم می‌کنند، هر چند این حوزه هنوز در مراحل اولیه تحقیق قرار دارد و برای تأیید کارایی و ایمنی این ترکیبات، به مطالعات گسترده‌تر نیاز است.

جدول شماره ۶: ترکیبات ضد دیابت

منبع	مکانیسم اثر	گیاه میزبان	سویه اندوفیت	نام ترکیب
(۱۲۷)	مهارکننده آنزیم α -گلوکوزیداز	Mangrove	<i>Streptomyces</i> sp. WHU.A03267	Autolytymicin
(۱۲۸)	مهارکننده آنزیم α -گلوکوزیداز	<i>Kadsura coccinea</i>	<i>Streptomyces</i> sp. PH9030	Naphthgeranine G
(۱۲۹)	مهارکننده آنزیم α -گلوکوزیداز \approx IC_{50} (66.8 μ g/mL)	Mangrove	<i>Saccharomonas</i> sp. VJDS-3	Ethyl(E)-3-(4-methoxyphenyl)acrylate
(۱۳۰)	مهار آنزیم‌های هضم کربوهیدرات (α -گلوکوزیداز \approx ۳۸.۵ μ g/mL و α -آمیلاز \approx ۳.۴ mg/mL)	<i>Helianthus annuus</i>	<i>Amycolatopsis thermoflava</i> SFMA-103	O-methyl- γ -chrysophanol
(۸۷)	القای نماز آدیوسیت‌ها و جذب گلوکز	<i>Clinacanthus siamensis</i>	<i>Microbispora</i> sp. GMKU 363	Linfuranone A

بحث

افزایش روزافزون عفونت‌های بیمارستانی و مرگ‌ومیر ناشی از عفونت‌های مقاوم به دارو، به یکی از بزرگ‌ترین چالش‌های بهداشت عمومی قرن ۲۱ تبدیل شده است. بر اساس گزارش‌های سازمان جهانی بهداشت (WHO)، مقاومت ضد میکروبی (AMR) نه تنها روند درمان عفونت‌های شایع را مختل کرده، بلکه خطر بازگشت به «عصر پیشا آنتی‌بیوتیک» را

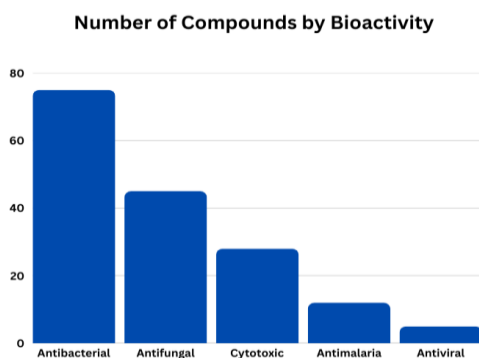
برجسته کرده است. اکتینوباکترهای اندوفیت به عنوان منبعی نویدبخش و ارزشمند برای کشف این ترکیبات شناخته می‌شوند (۷۸). به عنوان نمونه، عصاره اتیل استاتی سویه اندوفیت *Streptomyces* SUK10 حاوی ترکیب Gancidin W (۳۱) می‌باشد که توانسته رشد *Plasmodium berghei* PZZ1/100 را در موش‌ها به‌طور مؤثر مهار کنند (۷۹، ۸۰). هم‌چنین، ترکیبات munumbicins که از اکتینوباکتر اندوفیت گیاه *Kennedia nigricans* استخراج شده‌اند، فعالیت مهارتی قابل توجهی علیه *Plasmodium falciparum* نشان داده‌اند. ویژگی مهم این ترکیبات، عدم سمیت برای گلبول‌های قرمز انسانی حتی در غلظت‌های بالا است، که آن‌ها را به گزینه‌ای ارزشمند برای توسعه داروهای ایمن تبدیل می‌کند (۸۱). علاوه بر این، kakadumycin A (۲۷) جداسازی شده از استرپتومایسس موجود در گیاه *Grevillea pteridifolia*، خاصیت ضد مالاریایی قوی از خود بروز داده است (۸۲). در مطالعه‌ای دیگر، پتانسیل ضد مالاریایی اندوفیت *Streptomyces* sp. BJS4 جدا شده از ساقه گیاه دارویی *Kalanchoe pinnata* Pers (Lam.) مورد بررسی قرار گرفت که منجر به شناسایی ترکیب (۱۱۱) یک مشتق چالکون (Chalcone) با فرمول مولکولی $C_{43}H_{48}O_4$ شد. این ترکیب اثر مهارتی قوی علیه *Plasmodium falciparum* با مقدار IC_{50} معادل ۴/۴۷ nM از خود نشان داد (۸۳).

ترکیبات ضد دیابت

مطالعات متعددی نشان داده‌اند که اکتینوباکترهای اندوفیت قادر به تولید ترکیباتی هستند که می‌توانند آنزیم‌های کلیدی در متابولیسم کربوهیدرات مانند α -آمیلاز و α -گلوکوزیداز را مهار کنند که در هیدرولیز کربوهیدرات‌ها به قندهای ساده نقش اساسی دارند (۸۴). به عنوان نمونه، سویه اندوفیت *Streptomyces longisporoflavus* جدا شده از ساقه *Rauwolfia densiflora* ترکیباتی با قابلیت مهار α -آمیلاز تولید

فارماکولوژیک قوی، بیش تر در این آزمون‌ها شناسایی شده‌اند (۹۷). علاوه بر پلی‌کتیدها، آلكالوئیدها و ترپنوئیدهای تولید شده توسط این باکتری‌ها نیز از اهمیت بالایی برخوردارند. آلكالوئیدها با ساختارهای نیتروژنه خود، به‌طور گسترده به‌عنوان عوامل ضد میکروبی و ضد سرطان شناخته می‌شوند. ترپنوئیدها نیز، به‌واسطه تنوع ایزوپرنوئیدی و مسیرهای بیوسنتزی خاص، قادر به ایجاد فعالیت‌های زیستی منحصر به فرد هستند (۹۸، ۹۹).

از نظر فعالیت‌های زیستی، بیش از ۷۰ درصد ترکیبات بررسی شده در این مطالعه دارای اثرات ضد میکروبی هستند، که طیف گسترده‌ای از پاتوژن‌ها، از جمله باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی، قارچ‌ها و حتی انگل‌هایی مانند *Plasmodium falciparum* را هدف قرار می‌دهند (تصویر شماره ۶).



تصویر شماره ۵: توزیع تعداد ترکیبات شناسایی شده بر اساس نوع فعالیت زیستی

این نتایج با یافته‌های Castillo و همکاران، که گستره وسیعی از ترکیبات ضد میکروبی را از اکتینوباکترهای اندوفیت گزارش کردند، همخوانی دارد (۵۳). همچنین، حدود ۲۵ درصد از ترکیبات دارای فعالیت ضدسرطانی بوده‌اند، مانند لوپیناسیدین C که فعالیت مهاری قابل توجهی علیه رده سلولی L5-۲۶ از خود نشان داده‌اند (۱۰۰). این داده‌ها نشان می‌دهد که اکتینوباکترهای اندوفیت می‌توانند منبعی ارزشمند برای

افزایش داده‌است (۹۲ - ۹۰). در چنین شرایطی، شناسایی ترکیبات ضد میکروبی نوین از اولویت‌های تحقیقات زیستی و دارویی به‌شمار می‌آید.

اکتینوباکترهای اندوفیت به دلیل توانایی منحصر به فردشان در تولید متابولیت‌های ثانویه با فعالیت‌های زیست فعال گسترده، پتانسیل بالایی در کشف و توسعه داروهای جدید نشان داده‌اند (تصویر شماره ۵) (۹۳). نتایج حاصل از این بررسی مروری، که به گردآوری و تحلیل ۱۱۱ ترکیب جدید شامل آلكالوئیدها، پلی‌کتیدها، پپتیدها و ترپنوئیدها از این باکتری‌ها منجر شد، اهمیت این میکروارگانیسم‌ها را در تحقیقات دارویی نمایان می‌سازد. پلی‌کتیدها به‌عنوان یکی از متنوع‌ترین گروه‌های متابولیت‌های ثانویه در اکتینوباکترها شناخته می‌شوند که به دلیل پیچیدگی ساختاری و مسیرهای بیوسنتزی چندگانه، قادرند فعالیت‌های زیستی متنوعی مانند اثرات ضد میکروبی، ضدسرطانی، ضدقارچی و ضد ویروسی را از خود نشان دهند (۹۴). این یافته با نتایج پژوهش‌های دیگر، مانند مطالعه Li و همکاران (۲۰۲۱)، هم‌راستا است که نقش برجسته پلی‌کتیدها را در متابولیت‌های زیست فعال اکتینوباکترها تایید می‌کند (۵۴). غالب بودن پلی‌کتیدها یک پدیده تک‌عاملی نیست و به‌صورت هم‌زمان از عوامل زیستی-تکاملی و روش‌های غربالگری در کشف متابولیت‌ها ناشی می‌شود. از نظر زیستی، آنزیم‌های پلی‌کتید سنتز به‌دلیل معماری مدولار، ظرفیت بالای ایجاد تنوع ساختاری را فراهم می‌کنند که برای باکتری‌های اندوفیت در محیط‌های رقابتی یا در تعامل نزدیک با میزبان گیاهی یک مزیت محسوب می‌شود (۹۵). هم‌چنین ژنوم اکتینوباکترها غنی از خوشه‌های ژنی متابولیت‌های ثانویه، به‌ویژه PKS می‌باشد که احتمال سنتز و ظهور پلی‌کتید را افزایش می‌دهد (۹۶). در کنار این عوامل، روش‌های غربالگری عمدتاً بر پایه فعالیت‌های ضدباکتری یا ضدقارچ طراحی شده‌اند و پلی‌کتیدها به‌واسطه ی فعالیت‌های

مسیر کلیدی چون، انجام مطالعات *in vivo* گسترده تر برای ارزیابی دقیق تر، بهره گیری از مهندسی متابولیک و ژنتیک جهت انتقال خوشه های ژنی به میزبان های هترولوگ با رشد سریع، مانند *Streptomyces* Multi-) یا *E. coli*، استفاده از رویکردهای (omics) برای درک بهتر سازوکارهای مولکولی تعامل اندوفیت و گیاه و نیز فعال سازی خوشه های ژنی خاموش، هدایت شوند (۱۰۱-۱۰۳).

در نهایت، این مطالعه نشان می دهد که اکتینوباکترهای اندوفیت منبعی غنی برای کشف ترکیبات زیست فعال جدید هستند. تنوع ساختاری گسترده و فعالیت های زیست فعال این ترکیبات، همراه با پتانسیل دارویی، اهمیت تحقیقات در این زمینه را دوچندان می کند. پژوهش های آینده می توانند با تمرکز بر شناسایی سویه های جدید، بهینه سازی کشت و بهره برداری از فناوری های پیشرفته، به توسعه درمان های مؤثرتر برای بیماری های مختلف و ارتقای سلامت انسان منجر شوند.

سپاسگزاری

از معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه برای فراهم آوردن امکانات انجام و تأمین هزینه های این پژوهش، تشکر و قدردانی می شود.

توسعه داروهای چند منظوره باشند که قابلیت هدف گیری طیف وسیعی از بیماری ها را دارا هستند. مقایسه این مطالعه با تحقیقات پیشین نیز نشان دهنده پیشرفت قابل توجهی است. برای مثال، مطالعه دلبری و همکاران (۲۰۲۰) تنها ۵۱ ترکیب جدید از اکتینوباکترهای اندوفیت گزارش کرده بودند در حالی که مطالعه حاضر با شناسایی ۱۱۱ ترکیب جدید، پتانسیل بسیار بالای سویه های مورد بررسی را به نمایش گذاشته است (۷).

با وجود پتانسیل چشمگیر این ترکیبات، مسیر تبدیل آن ها به داروهای بالینی با موانع قابل توجهی همراه است که نیازمند توجه ویژه پژوهشگران است. مهم ترین چالش تولید و مقیاس پذیری است. بسیاری از اندوفیت ها رشد کندی دارند و بیان خوشه های ژنی مسئول تولید این متابولیت ها پایین است که این مسئله تولید انبوه و پایدار را دشوار می کند (۹۶). چالش مهم دیگر، جنبه های فارماکوکینتیک و توکسیکولوژی است. بسیاری از متابولیت های استخراج شده اگر چه در شرایط آزمایشگاهی (*in vitro*) فعالیت چشمگیری نشان می دهند، اما ممکن است در مدل های زنده (*in vivo*) به دلیل خواص نامناسب جذب، توزیع، متابولیسم و دفع (ADME) یا داشتن سمیت سلولی غیراختصاصی برای سلول های میزبان، کارایی لازم را نداشته باشند. برای غلبه بر این موانع، لازم است پژوهش ها به سمت چند

References

1. Aijaz M, Ahmad M, Ansari MA, Ahmad S. Antimicrobial resistance in a globalized world: current challenges and future perspectives. *Int J Pharm Drug Des* 2023;1(1):7-22.
2. Naghavi M, Vollset SE, Ikuta KS, Swetschinski LR, Gray AP, Wool EE, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet* 2024; 404(10459): 1199-1226. PMID: 38782342.
3. Nithya K, Muthukumar C, Dharumadurai D, Chinnathambi A, Alharbi SA, Alharbi NS, et al. Desert Actinobacteria: new promising source for natural product search and discovery. In: Kim SK, editor. *Encyclopedia of marine biotechnology*. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2020. p. 2039-2059.

4. Salam MA, Al-Amin MY, Salam MT, Pawar JS, Akhter N, Rabaan AA, et al. Antimicrobial Resistance: a growing serious threat for global public health. *Healthcare (Basel)* 2023; 11(13):1946. PMID: 37444744.
5. Wang T, Li F, Lu Q, Wu G, Jiang Z, Liu S, et al. Studies on diversity, novelty, antimicrobial activity, and new antibiotics of cultivable endophytic actinobacteria isolated from psammophytes collected in Taklamakan Desert. *J Pharm Anal* 2021; 11(2): 176-191. PMID: 34012693.
6. Salam N, Jiao JY, Zhang XT, Li WJ. Update on the classification of higher ranks in the phylum Actinobacteria. *Int J Syst Evol Microbiol* 2020; 70(2):1331-1355. PMID: 31958057.
7. 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 Mazandaran Univ Med Sci* 2020; 30(186): 195-217.
8. Bernardi DI, das Chagas FO, Monteiro AF, dos Santos GF, de Souza Berlinck RG. Secondary metabolites of endophytic actinomycetes: isolation, synthesis, biosynthesis, and biological activities. In: Kinghorn AD, Falk H, Gibbons S, Kobayashi J, editors. *Progress in the chemistry of organic natural products vol 108*. Cham: Springer; 2019. p. 207-296.
9. Delbari Y, Mohassel Y, Kakaie E, Bahrami Y. Identification and antibacterial property of endophytic actinobacteria from *Thymes kotschyanus*, *Allium hooshidaryae*, and *Cerasus microcarpa*. *Sci Rep* 2023; 13(1):13145. PMID: 37563149.
10. Nair S, Abraham J. Natural products from actinobacteria for drug discovery. In: Patra JK, editor. *Advances in pharmaceutical biotechnology: recent progress and future applications*. Singapore: Springer; 2020. p. 333-363.
11. Selim MSM, Abdelhamid SA, Mohamed SS. Secondary metabolites and biodiversity of actinomycetes. *J Genet Eng Biotechnol* 2021; 19(1):72. PMID: 33856674.
12. Ali AR, Bahrami Y, Kakaie E, Mohammadzadeh S, Bouk S, Jalilian N. Isolation and identification of endophytic actinobacteria from *Citrullus colocynthis* (L.) Schrad and their antibacterial properties. *Microb Cell Fact* 2022; 21(1): 206. PMID: 36309773.
13. Rajivgandhi G, Ramachandran G, Maruthupandy M, Saravanakumar S, Manoharan N, Viji R. Antibacterial effect of endophytic actinomycetes from marine algae against multi drug resistant gram negative bacteria. *Exam Mar Biol Oceanogr* 2018;1(4).
14. Bahrami Y, Delbari Y, Buzhani KR, Kakaie E, Mohassel Y, Bouk S, et al. Endophytic actinobacteria in biosynthesis of bioactive metabolites and their application in improving crop yield and sustainable agriculture. In: Rai RV, Bai JA, editors. *Natural products from actinomycetes: diversity, ecology and drug discovery*. Singapore: Springer; 2022. p. 119-150.
15. Wang HF, Zhang YG, Li L, Liu WH, Hozzein WN, Chen JY, et al. *Okibacterium endophyticum* sp. nov., a

- novel endophytic actinobacterium isolated from roots of *Salsola affinis* C. A. Mey. Antonie Van Leeuwenhoek 2015; 107(3):835-843. PMID: 25575842.
16. Boukhatem ZF, Merabet C, Tsaki H. Plant growth promoting actinobacteria, the most promising candidates as bioinoculants? Front Agron 2022;4:849911.
 17. Abedinlou H, Bahrami Y, Mohammadi S, Kakaie E. Rare actinobacteria and their potential biotechnological applications. 2022.
 18. Kaewkla O, Franco CMM. Rational approaches to improving the isolation of endophytic actinobacteria from Australian native trees. Microb Ecol 2013;65(2):384-393. PMID: 23184127.
 19. Zhang YG, Wang HF, Alkhalifah DHM, Xiao M, Zhou XK, Liu YH, et al. *Glycomyces anabasis* sp. nov., a novel endophytic actinobacterium isolated from roots of *Anabasis aphylla* L. Int J Syst Evol Microbiol 2018; 68(4):1285-1290. PMID: 29458466.
 20. Yan X, Li Y, Wang N, Chen Y, Huang L. *Streptomyces ginkgonis* sp. nov., an endophyte from *Ginkgo biloba*. Antonie Van Leeuwenhoek 2018; 111(6):891-896. PMID: 29209948.
 21. He H, Liu C, Zhao J, Li W, Pan T, Yang L, et al. *Streptomyces zhaozhouensis* sp. nov., an actinomycete isolated from candelabra aloe (*Aloe arborescens* Mill). Int J Syst Evol Microbiol 2014; 64(Pt 4):1096-1101. PMID: 24368698.
 22. Santos ML, Berlitz DL, Wiest SL, Schünemann R, Knaak N, Fiuza LM. Benefits associated with the interaction of endophytic bacteria and plants. Braz Arch Biol Technol 2018;61:e18160431.
 23. Khan M, Asaf S, Khan A, Adhikari A, Jan R, Ali S, et al. Plant growth-promoting endophytic bacteria augment growth and salinity tolerance in rice plants. Plant Biol (Stuttg) 2020; 22(5): 850-862. PMID: 32270533.
 24. Swarnalakshmi K, Senthilkumar M, Ramakrishnan B. Endophytic actinobacteria: nitrogen fixation, phytohormone production, and antibiosis. In: Subramaniam G, Arumugam S, Rajendran V, editors. Plant growth promoting actinobacteria: a new avenue for enhancing the productivity and soil fertility of grain legumes. Singapore: Springer; 2016. p. 123-145.
 25. Rana KL, Kour D, Kaur T, Negi R, Devi R, Yadav N, et al. Endophytic nitrogen-fixing bacteria: untapped treasurer for agricultural sustainability. J Appl Biol Biotechnol 2023; 11(2):75-93.
 26. Nath A, Sharma A, Singh SK, Sundaram S. Bio prospecting of endophytes and PGPRs in artemisinin production for the socio-economic advancement. Curr Microbiol 2023; 81(1):4. PMID: 36342504.
 27. Meyer SLF, Everts KL, Gardener BMB, Masler EP, Abdelnabby HME, Skantar AM. Assessment of DAPG-producing *Pseudomonas fluorescens* for management of *Meloidogyne incognita* and *Fusarium oxysporum* on watermelon. J Nematol 2016; 48(1):43-53. PMID: 27168653.
 28. Ali B, Hafeez A, Javed MA, Afridi MS, Abbasi HA, Qayyum A, et al. Role of endophytic bacteria in salinity stress amelioration by physiological and molecular mechanisms of defense: a

- comprehensive review. *S Afr J Bot* 2022;151:33-46.
29. Sun L, Lei P, Wang Q, Ma J, Zhan Y, Jiang K, et al. The endophyte *Pantoea alhagi* NX-11 alleviates salt stress damage to rice seedlings by secreting exopolysaccharides. *Front Microbiol* 2019;10:3112. PMID: 32038527.
30. Anavadiya B, Chouhan S, Saraf M, Goswami D. Exploring endophytic actinomycetes: a rich reservoir of diverse antimicrobial compounds for combatting global antimicrobial resistance. *Microbe* 2024;3:100110.
31. Mahdi RA, Bahrami Y, Kakaei E. Identification and antibacterial evaluation of endophytic actinobacteria from *Luffa cylindrica*. *Sci Rep* 2022; 12(1): 18236. PMID: 36307446.
32. ALKahtani MDF, Fouda A, Attia KA, Al-Otaibi F, Eid AM, Ewais EED, et al. Isolation and characterization of plant growth promoting endophytic bacteria from desert plants and their application as bioinoculants for sustainable agriculture. *Agronomy* 2020;10(9):1325.
33. Bernardi DI, das Chagas FO, Monteiro AF, dos Santos GF, de Souza Berlinck RG. Secondary metabolites of endophytic actinomycetes: isolation, synthesis, biosynthesis, and biological activities. In: Kinghorn AD, Falk H, Gibbons S, Kobayashi JI, editors. *Progress in the chemistry of organic natural products vol 108*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 207-296.
34. Matsumoto A, Takahashi Y. Endophytic actinomycetes: promising source of novel bioactive compounds. *J Antibiot (Tokyo)* 2017;70(5):514-519. PMID: 28074076 .
35. Saha J, Saha BK, Sarkar MP, Roy V, Mandal P, Pal A. Comparative genomic analysis of soil dwelling bacteria utilizing a combinational codon usage and molecular phylogenetic approach accentuating on key housekeeping genes. *Front Microbiol* 2019; 10:2896. PMID: 31998284.
36. Wang M, Carver JJ, Phelan VV, Sanchez LM, Garg N, Peng Y, et al. Sharing and community curation of mass spectrometry data with Global Natural Products Social Molecular Networking. *Nat Biotechnol* 2016; 34(8):828-837. PMID: 27504778.
37. Pan R, Bai X, Chen J, Zhang H, Wang H. Exploring structural diversity of microbe secondary metabolites using OSMAC strategy: a literature review. *Front Microbiol* 2019;10:294. PMID: 30837970.
38. Golinska P, Wypij M, Agarkar G, Rathod D, Dahm H, Rai M. Endophytic actinobacteria of medicinal plants: diversity and bioactivity. *Antonie Van Leeuwenhoek* 2015; 108(2):267-289. PMID: 26099363.
39. Seyedsayamdost MR, Traxler MF, Clardy J, Kolter R. Old meets new: using interspecies interactions to detect secondary metabolite production in actinomycetes. *Methods Enzymol* 2012; 517:89-109. PMID: 23084935.
40. Pinedo-Rivilla C, Aleu J, Durán-Patrón R. Cryptic metabolites from marine-derived microorganisms using OSMAC and epigenetic approaches. *Mar Drugs* 2022; 20(2):84. PMID: 35200613.
41. Arulprakasam KR, Dharumadurai D. Genome mining of biosynthetic gene clusters intended for secondary metabolites conservation in actinobacteria. *Microb*

- Pathog 2021; 161:105252. PMID: 34601045.
42. Singh L, Mazumder S, Bora T. Optimisation of process parameters for growth and bioactive metabolite produced by a salt-tolerant and alkaliphilic actinomycete, *Streptomyces tanashiensis* strain A2D. J Mycol Med 2009; 19(4):225-233. PMID: 20005478.
43. Yan Y, Xia H. The roles of SARP family regulators involved in secondary metabolism in *Streptomyces*. Front Microbiol 2024; 15:1368809. PMID: 38633699.
44. Yan X, Dong Y, Gu Y, Cui H. Effect of precursors and their regulators on the biosynthesis of antibiotics in actinomycetes. Molecules 2024; 9(5):1132. PMID: 38474565.
45. Oyedoh OP, Yang W, Dhanasekaran D, Santoyo G, Glick BR, Babalola OO. Rare rhizo-Actinomycetes: a new source of agroactive metabolites. Biotechnol Adv 2023; 67: 108205. PMID: 37479141.
46. Karimian S, Farahmandzad N, Mohammadipanah F. Manipulation and epigenetic control of silent biosynthetic pathways in actinobacteria. World J Microbiol Biotechnol 2024; 40(2):65. PMID: 38191885.
47. Tuntiwachwuttikul P, Taechowisan T, Wanbanjob A, Thadaniti S, Taylor WC. Lansai A–D, secondary metabolites from *Streptomyces* sp. SUC1. Tetrahedron 2008;64(32):7583-7586.
48. Inahashi Y, Iwatsuki M, Ishiyama A, Namatame M, Nishihara-Tsukashima A, Matsumoto A, et al. Spoxazomicins A–C, novel antitrypanosomal alkaloids produced by an endophytic actinomycete, *Streptosporangium oxazolinicum* K07-0460T. J Antibiot (Tokyo) 2011; 64(4): 303-307. PMID: 21304543.
49. Fang Q, Maglangit F, Mugat M, Urwald C, Kyeremeh K, Deng H. Targeted isolation of indole alkaloids from *Streptomyces* sp. CT37. Molecules 2020; 25(5):1040. PMID: 32111062.
50. Gos FMWR, Savi DC, Shaaban KA, Thorson JS, Aluizio R, Possiede YM, et al. Antibacterial activity of endophytic actinomycetes isolated from the medicinal plant *Vochysia divergens* (Pantanal, Brazil). Front Microbiol 2017; 8:1642. PMID: 28912758.
51. Duban M, Cociancich S, Leclère V. Nonribosomal peptide synthesis definitely working out of the rules. Microorganisms 2022; 10(3):577. PMID: 35336156.
52. Chandrakar S, Gupta AK. Actinomycin-producing endophytic *Streptomyces parvulus* associated with root of aloe vera and optimization of conditions for antibiotic production. Probiotics Antimicrob Proteins 2019; 11(4):1055-1069. PMID: 30456619.
53. Castillo UF, Strobel GA, Ford EJ, Hess WM, Porter H, Jensen JB, et al. Munumbicins, wide-spectrum antibiotics produced by *Streptomyces* NRRL 30562, endophytic on *Kennedia nigricans*. Microbiology (Reading) 2002; 148(Pt 9): 2675-2685. PMID: 12213914.
54. Li S, Yang B, Tan GY, Ouyang LM, Qiu S, Wang W, et al. Polyketide pesticides from actinomycetes. Curr Opin Biotechnol 2021;69:299-307. PMID: 33611087.
55. Sasaki T, Igarashi Y, Saito N, Furumai T. TPU-0031-A and B, new antibiotics of the novobiocin group produced by

- Streptomyces* sp. TP-A0556. J Antibiot (Tokyo) 2001; 54(5): 441-447. PMID: 11506419.
56. Kováčsová S, Javoreková S, Medo J, Charousová I, Elbl J, Plošek L. Characteristic of *Streptomyces* species with antimicrobial activity against selected phytopathogenic bacteria and fungi. J Microbiol Biotechnol Food Sci 2020; 9(6):55-59.
57. Friedrich RM, Friestad GK. Inspirations from tetrafabricin and related polyketides: new methods and strategies for 1, 5-polyol synthesis. Nat Prod Rep 2021;38(2):319-341. PMID: 32618312.
58. Zhao PJ, Fan LM, Li GH, Zhu N, Shen YM. Antibacterial and antitumor macrolides from *Streptomyces* sp. Is9131. Arch Pharm Res 2005;28(11):1228-1232. PMID: 16350846.
59. Spong K, Thawai C, Choowong W, Kittiwongwattana C, Thanaboripat D, Laosinwattana C, et al. Antimicrobial compounds from endophytic *Streptomyces* sp. BCC72023 isolated from rice (*Oryza sativa* L.). Res Microbiol 2016;167(4): 290-298. PMID: 26900014.
60. Ding L, Maier A, Fiebig HH, Lin WH, Hertweck C. A family of multicyclic indolosesquiterpenes from a bacterial endophyte. Org Biomol Chem 2011; 9(11):4029-4031. PMID: 21499623.
61. Pullen C, Schmitz P, Meurer K, von Bamberg D, Lohmann S, De Castro França S, et al. New and bioactive compounds from *Streptomyces* strains residing in the wood of Celastraceae. Planta 2002;216(1):162-167. PMID: 12430025.
62. Nakashima T, Okuyama R, Kamiya Y, Matsumoto A, Iwatsuki M, Inahashi Y, et al. Trehangelins A, B and C, novel photo-oxidative hemolysis inhibitors produced by an endophytic actinomycete, *Polymorphospora rubra* K07-0510. J Antibiot (Tokyo) 2013;66(6):311-317. PMID: 23325174.
63. Ding L, Görls H, Hertweck C. Plant-like cadinane sesquiterpenes from an actinobacterial mangrove endophyte. Magn Reson Chem 2021;59(1):34-42. PMID: 32526835.
64. Ding L, Goerls H, Dornblut K, Lin W, Maier A, Fiebig HH, et al. Bacaryolanes A–C, rare bacterial caryolanes from a mangrove endophyte. J Nat Prod 2015; 78(12): 2963-2967. PMID: 26651571.
65. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2024; 74(3):229-263. PMID: 38572751.
66. Lortet-Tieulent J, Georges D, Bray F, Vaccarella S. Profiling global cancer incidence and mortality by socioeconomic development. Int J Cancer 2020; 147(11): 3029-3036. PMID: 32449140.
67. Li W, Yang X, Yang Y, Zhao L, Xu L, Ding Z. A new anthracycline from endophytic *Streptomyces* sp. YIM66403. J Antibiot (Tokyo) 2015; 68(3):216-219. PMID: 25227651.
68. Bahrami Y, Bouk S, Kakaei E, Taheri M. Natural products from Actinobacteria as a potential source of new therapies against colorectal cancer: a review. Front Pharmacol 2022;13:929161. PMID: 36034826.

69. Conti R, Chagas FO, Caraballo-Rodriguez AM, Melo WG, do Nascimento AM, Cavalcanti BC, et al. Endophytic actinobacteria from the Brazilian medicinal plant *Lychnophora ericoides* Mart. and the biological potential of their secondary metabolites. *Chem Biodivers* 2016; 13(6): 727-736. PMID: 27227559.
70. Wang P, Kong F, Wei J, Wang Y, Wang W, Hong K, et al. Alkaloids from the mangrove-derived actinomycete *Jishengella endophytica* 161111. *Mar Drugs* 2014; 12(1): 477-490. PMID: 24445310.
71. Ding L, Münch J, Goerls H, Maier A, Fiebig HH, Lin WH, et al. Xiamycin, a pentacyclic indolosesquiterpene with selective anti-HIV activity from a bacterial mangrove endophyte. *Bioorg Med Chem Lett* 2010; 20(22):6685-6687. PMID: 20880722.
72. Singh R, Dubey AK. Diversity and applications of endophytic actinobacteria of plants in special and other ecological niches. *Front Microbiol* 2018;9:1767. PMID: 30154767.
73. Passari AK, Mishra VK, Singh G, Singh P, Kumar B, Gupta VK, et al. Insights into the functionality of endophytic actinobacteria with a focus on their biosynthetic potential and secondary metabolites production. *Sci Rep* 2017; 7(1): 11809. PMID: 28928414.
74. Arumugam M, Mitra A, Pramanik A, Saha M, Gachhui R, Mukherjee J. *Streptomyces sundarbansensis* sp. nov., an actinomycete that produces 2-allyloxyphenol. *Int J Syst Evol Microbiol* 2011;61(Pt 11):2664-2669. PMID: 21296920.
75. Taechowisan T, Chaisaeng S, Ruensamran W, Phutdhawong WS. Antibacterial activity of new flavonoids from *Streptomyces* sp. BT01; an endophyte in *Boesenbergia rotunda* (L.) Mansf. *J Chem Pharm Res* 2014;6(4):8-13.
76. Zhou H, Yang Y, Peng T, Li W, Zhao L, Xu L, et al. Metabolites of *Streptomyces* sp., an endophytic actinomycete from *Alpinia oxyphylla*. *Nat Prod Res* 2014; 28(4):265-267. PMID: 24279337.
77. Boonsnongcheep P, Nakashima T, Takahashi Y, Prathanturug S. Diversity of endophytic actinomycetes isolated from roots and root nodules of *Pueraria candollei* Grah. ex Benth. and the analyses of their secondary metabolites. *Chiang Mai J Sci* 2017;44(1):1-14.
78. Rosenthal PJ, Asua V, Conrad MD. Emergence, transmission dynamics and mechanisms of artemisinin partial resistance in malaria parasites in Africa. *Nat Rev Microbiol* 2024;22(6):373-384. PMID: 38228830.
79. Zin NM, Baba MS, Hassan ZAA, Latip J, Pethick F, Hunter IS, et al. Gancidin W, a potential low-toxicity antimalarial agent isolated from an endophytic *Streptomyces* SUK10. *Drug Des Devel Ther* 2017; 11:351-363. PMID: 28203067.
80. Baba MS, Zin NM, Hassan ZAA, Latip J, Pethick F, Hunter IS, et al. In vivo antimalarial activity of the endophytic actinobacteria, *Streptomyces* SUK 10. *J Microbiol* 2015; 53(12):847-855. PMID: 26626356.
81. Castillo UF, Strobel GA, Mullenberg K, Condrón MM, Teplow DB, Folgiano V, et al. Munumbicins E-4 and E-5: novel broad-spectrum antibiotics from

- Streptomyces NRRL 3052. FEMS Microbiol Lett 2006; 255(2):296-300. PMID: 16448516.
82. Castillo U, Harper JK, Strobel GA, Sears J, Alesi K, Ford E, et al. Kakadumycins, novel antibiotics from *Streptomyces* sp. NRRL 30566, an endophyte of *Grevillea pteridifolia*. FEMS Microbiol Lett 2003; 224(2): 183-190. PMID: 12892880.
83. Sankarganesh P, Joseph B. Determining the anti-malarial potential of an unknown endophytic *Streptomyces* species BJS4 isolated from *Kalanchoe pinnata* (Lam.) Pers. Res J Pharm Technol 2019; 12(9):4344-4348.
84. Golinska P, Wypij M, Agarkar G, Rathod D, Dahm H, Rai M. Endophytic actinobacteria of medicinal plants: diversity and bioactivity. Antonie Van Leeuwenhoek 2015 ;108(2):267-289. PMID: 26099363.
85. Egamberdieva D, Jabborova D. Plant microbiome: source for biologically active compounds. In: Ozturk M, Egamberdieva D, Pešić M, editors. Biodiversity and biomedicine. London: Academic Press; 2020. p. 1-9.
86. Pujiyanto S, Lestari Y, Suwanto A, Budiarti S, Darusman LK. Alpha-glucosidase inhibitor activity and characterization of endophytic actinomycetes isolated from some Indonesian diabetic medicinal plants. Int J Pharm Pharm Sci 2012;4(Suppl 1):327-333.
87. Indananda C, Igarashi Y, Ikeda M, Oikawa T, Thamchaipenet A. Linfuranone A, a new polyketide from plant-derived *Microbispora* sp. GMKU 363. J Antibiot (Tokyo) 2013;66(11):675-677. PMID: 24008315.
88. Akshatha JV, Santoshkumar HS, Prakash HS, Nalini MS. In silico docking studies of α -amylase inhibitors from the anti-diabetic plant *Leucas ciliata* Benth. and an endophyte, *Streptomyces longisporoflavus*. 3 Biotech 2021; 11(2):51. PMID: 33489681.
89. Nalini MS, Prakash HS. Diversity and bioprospecting of actinomycete endophytes from the medicinal plants. Lett Appl Microbiol 2017; 64(4):261-270. PMID: 28019665.
90. Prudence SMM, Addington E, Castaño-Espriu L, Mark DR, Pintor-Escobar L, Russell AH, et al. Advances in actinomycete research: an ActinoBase review of 2019. Microbiology (Reading) 2020;166(8):683-694. PMID: 32697601.
91. Tang KWK, Millar BC, Moore JE. Antimicrobial resistance (AMR). Br J Biomed Sci 2023; 80:11387. PMID: 37017169.
92. Hatami H, Bahrami Y, Kakaei E. Endophytic actinobacteria from *Mentha longifolia* and *Lonicera nummulariifolia*: a novel source against antibiotic resistance. BMC Microbiol 2025; 25(1):365. PMID: 39793260.
93. Siro G, Pipite A. Mini-review on the antimicrobial potential of actinobacteria associated with seagrasses. Explor Drug Sci 2024;2(1):117-125.
94. Sivalingam P, Easwaran M, Ganapathy D, Basha SF, Poté J. Endophytic *Streptomyces*: an underexplored source with potential for novel natural drug discovery and development. Arch Microbiol 2024; 206(11):442. PMID: 39587991.

95. Nivina A, Yuet KP, Hsu J, Khosla C. Evolution and diversity of assembly-line polyketide synthases. *Chem Rev* 2019; 119(24): 12524-12547. PMID: 31593423.
96. van Bergeijk DA, Terlouw BR, Medema MH, van Wezel GP. Ecology and genomics of Actinobacteria: new concepts for natural product discovery. *Nat Rev Microbiol* 2020;18(10):546-558. PMID: 32533142.
97. Jenke-Kodama H, Dittmann E. Evolution of metabolic diversity: insights from microbial polyketide synthases. *Phytochemistry* 2009; 70(15):1858-1866. PMID: 19577761.
98. Yan Y, Li X, Zhang C, Lv L, Gao B, Li M. Research progress on antibacterial activities and mechanisms of natural alkaloids: a review. *Antibiotics (Basel)* 2021; 10(3): 318. PMID: 33808847.
99. Rui S, Fengrui G, Yining Z, Hong S, Xuewen Y, Changping W, et al. Biological activity of secondary metabolites of actinomycetes and their potential sources as antineoplastic drugs: a review. *Front Microbiol* 2025; 16:1550516. PMID: 40319832.
100. Igarashi Y, Trujillo ME, Martínez-Molina E, Yanase S, Miyanaga S, Obata T, et al. Antitumor anthraquinones from an endophytic actinomycete *Micromonospora lupini* sp. nov. *Bioorg Med Chem Lett* 2007; 17(13): 3702-3705. PMID: 17498949.
101. Atanasov AG, Zotchev SB, Dirsch VM, Supuran CT. Natural products in drug discovery: advances and opportunities. *Nat Rev Drug Discov* 2021;20(3):200-216. PMID: 33510482.
102. Baltz RH. Genetic manipulation of secondary metabolite biosynthesis for improved production in *Streptomyces* and other actinomycetes. *J Ind Microbiol Biotechnol* 2016; 43(2-3):343-370. PMID: 26563133.
103. Yang D, Eun H, Prabowo CPS. Metabolic engineering and synthetic biology approaches for the heterologous production of aromatic polyketides. *Int J Mol Sci* 2023; 24(10): 8923. PMID: 37240387.
104. Sasaki T, Igarashi Y, Ogawa M, Furumai T. Identification of 6-prenylindole as an antifungal metabolite of *Streptomyces* sp. TP-A0595 and synthesis and bioactivity of 6-substituted indoles. *J Antibiot (Tokyo)* 2002;55(11):1009-1012. PMID: 12546426.
105. Ezra D, Castillo UF, Strobel GA, Hess WM, Porter H, Jensen JB, et al. Coronamycins, peptide antibiotics produced by a verticillate *Streptomyces* sp. (MSU-2110) endophytic on *Monstera* sp. *Microbiology (Reading)* 2004;150(Pt 4):785-793. PMID: 15073293.
106. Abdalla MA. Three new cyclotrapeptides isolated from *Streptomyces* sp. 447. *Nat Prod Res* 2017; 31(9):1014-1021. PMID: 27781440.
107. Sasaki T, Igarashi Y, Saito N, Furumai T. Cedarmycins A and B, new antimicrobial antibiotics from *Streptomyces* sp. TP-A0456. *J Antibiot (Tokyo)* 2001; 54(7): 567-572. PMID: 11560363.
108. Igarashi Y, Iida T, Yoshida R, Furumai T. Pteridic acids A and B, novel plant growth promoters with auxin-like activity from *Streptomyces hygrosopicus* TP-A0451. *J Antibiot (Tokyo)* 2002; 55(8): 764-767. PMID: 12425574.

109. Yu Z, Zhao LX, Jiang CL, Duan Y, Wong L, Carver KC, et al. Bafilomycins produced by an endophytic actinomycete *Streptomyces* sp. YIM56209. *J Antibiot (Tokyo)* 2011; 64(1): 159-162. PMID: 21179121.
110. Kim N, Shin JC, Kim W, Hwang BY, Kim BS, Hong YS, et al. Cytotoxic 6-alkylsalicylic acids from the endophytic *Streptomyces laceyi*. *J Antibiot (Tokyo)* 2006; 59(12): 797-800. PMID: 17323656.
111. Huang SX, Yu Z, Robert F, Zhao LX, Jiang Y, Duan Y, et al. Cycloheximide and congeners as inhibitors of eukaryotic protein synthesis from endophytic actinomycetes *Streptomyces* sps. YIM56132 and YIM56141. *J Antibiot (Tokyo)* 2011; 64(1): 163-166. PMID: 21179122.
112. Igarashi Y, Ogura H, Furihata K, Oku N, Indananda C, Thamchaipenet A. Maklamicin, an antibacterial polyketide from an endophytic *Micromonospora* sp. *J Nat Prod* 2011; 74(4): 670-674. PMID: 21341752.
113. Akiyama H, Indananda C, Thamchaipenet A, Motojima A, Oikawa T, Komaki H, et al. Linfuranones B and C, furanone-containing polyketides from a plant-associated *Sphaerimonospora mesophila*. *J Nat Prod* 2018; 81(7):1561-1569. PMID: 29939733.
114. Igarashi Y, Yanase S, Sugimoto K, Enomoto M, Miyanaga S, Trujillo ME, et al. Lupinacidin C, an inhibitor of tumor cell invasion from *Micromonospora lupini*. *J Nat Prod* 2011;74(4):862-865. PMID: 21438592.
115. Trujillo ME, Kroppenstedt RM, Fernandez-Molinero C, Schumann P, Martínez-Molina E. *Micromonospora lupini* sp. nov. and *Micromonospora saelicesensis* sp. nov., isolated from root nodules of *Lupinus angustifolius*. *Int J Syst Evol Microbiol* 2007;57(Pt 12): 2799-2804. PMID: 18048724.
116. Lu C, Shen Y. A novel ansamycin, naphthomycin K from *Streptomyces* sp. *J Antibiot (Tokyo)* 2007;60(10):649-
117. Yang YH, Fu XL, Li LQ, Zeng Y, Li CY, He YN, et al. Naphthomycins L–N, ansamycin antibiotics from *Streptomyces* sp. CS. *J Nat Prod* 2012;75(7):1409-1413. PMID: 22746151.
118. Liu M, Abdel-Mageed WM, Ren B, He W, Huang P, Li X, et al. Endophytic *Streptomyces* sp. Y3111 from traditional Chinese medicine produced antitubercular pluramycins. *Appl Microbiol Biotechnol* 2014; 98(3):1077-1085. PMID: 23974309.
119. Ding L, Maier A, Fiebig HH, Lin WH, Peschel G, Hertweck C. Kandenols A–E, eudesmenes from an endophytic *Streptomyces* sp. of the mangrove tree *Kandelia candel*. *J Nat Prod* 2012; 75(12): 2223-2227. PMID: 23215430.
120. Phuakjaiphaeo C, Chang CI, Ruangwong O, Kunasakdakul K. Isolation and identification of an antifungal compound from endophytic *Streptomyces* sp. CEN26 active against *Alternaria brassicicola*. *Lett Appl Microbiol* 2016;63(1):38-44. PMID: 27122446.
121. Shang NN, Zhang Z, Huang JP, Wang L, Luo J, Yang J, et al. Glycosylated piericidins from an endophytic *streptomyces* with cytotoxicity and antimicrobial activity. *J Antibiot (Tokyo)* 2018; 71(7):672-676. PMID: 29515261.

122. Igarashi Y, Miura SS, Fujita T, Furumai T. Pterocidin, a cytotoxic compound from the endophytic *Streptomyces hygrosopicus*. *J Antibiot (Tokyo)* 2006; 59(3):193-195. PMID: 16722031.
123. Zhang J, Wang JD, Liu CX, Yuan JH, Wang XJ, Xiang WS. A new prenylated indole derivative from endophytic actinobacteria *Streptomyces sp. neau-D50*. *Nat Prod Res* 2014; 28(7):431-437. PMID: 24417330.
124. Ma A, Jiang K, Chen B, Chen S, Qi X, Lu H, et al. Evaluation of the anticarcinogenic potential of the endophyte, *Streptomyces sp. LRE541* isolated from *Lilium davidii* var. *unicolor* (Hoog) Cotton. *Microb Cell Fact* 2021; 20(1):217. PMID: 34798819.
125. Igarashi Y, Ootsu K, Onaka H, Fujita T, Uehara Y, Furumai T. Anicemycin, a new inhibitor of anchorage-independent growth of tumor cells from *Streptomyces sp. TP-A0648*. *J Antibiot (Tokyo)* 2005; 58(5):322-326. PMID: 16060391.
126. Savi DC, Shaaban KA, Vargas N, Ponomareva LV, Possiede YM, Thorson JS, et al. *Microbispora sp. LGMB259* endophytic actinomycete isolated from *Vochysia divergens* (Pantanal, Brazil) producing β -carboline and indoles with biological activity. *Curr Microbiol* 2015; 70(3): 345-354. PMID: 25487177.
127. Lu X, Zhang M, Qiu Y, Liu X, Wang C, Chen J, et al. α -Glucosidase inhibitors from two mangrove-derived actinomycetes. *Molecules* 2023; 28(9):3822. PMID: 37175258.
128. Ma Q, Zhong Y, Huang P, Li A, Jiang T, Jiang L, et al. Bioactive naphthoquinone and phenazine analogs from the endophytic *Streptomyces sp. PH9030* as α -glucosidase inhibitors. *Molecules* 2024; 29(15):3450. PMID: 38998806.
129. 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. PMID: 29430357.
130. Chandrasekhar C, Rajpurohit H, Javaji K, Kuncha M, Setti A, Ali AZ, et al. Anti-hyperglycemic and genotoxic studies of 1-O-methyl chrysophanol, a new anthraquinone isolated from *Amycolatopsis thermoflava* strain SFMA-103. *Drug Chem Toxicol* 2021;44(2):148-160. PMID: 31215266.