REVIEW ARTICLE

A Review on Isolation and Identification of Endophytic Actinobacteria, Their Chemical Structure, Bioactive Compounds, and Potential Medical-Pharmaceutical Applications

Yaser Delbari[1],
Yaser Mohassel[2],
Yadollah Bahrami[3,4,5],
Elham Kakaie[6],
Ali Mostafaie[7]

[1] MSc in Medical Biotechnology, Faculty of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran
[2] MSc in Medical Biochemistry, Faculty of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran
[3] Assistant Professor, Department of Medical Biotechnology, Faculty of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran
[4] Department of Medical Biotechnology, School of Medicine, College of Medicine and Public Health, Flinders University, Adelaide, Australia
[5] Pharmaceutical Sciences Research Center, Faculty of Pharmacy, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran
[6] BSc in Nursing, Faculty of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran
[7] Professor, Medical Biology Research Center, Faculty of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

(Received October 22, 2019 Accepted June 2, 2020)

Abstract

Over recent years, nosocomial infections, and the morbidity and mortality associated with pathogenic bacteria have dramatically increased due to antibiotic resistance and imposed significant burdens on the global health system. Critical shortage of effective therapeutics against multidrug-resistant bacteria highlights the need for development of novel antibiotics. Actinobacteria are well-known sources of natural bioactive compounds, especially antibiotics. Nearly two-thirds of the antibiotics on the market have actinobacterial origins. Endophytic actinobacteria residing within plants contribute to the plant growth and survival by producing plethora of secondary metabolites. Therefore, isolation, cultivation, and identification of new strains, as well as their potential to produce antimicrobial compounds, are of great importance. Lack of published research in this field highlights the importance of this review in Iran. The aim of this review was to present the latest methods for the isolation and identification of endophytic actinobacteria and introducing relevant databases. We also studied the most recent isolated strains, chemical structure of 51 newly identified secondary metabolites, and their potential medical-pharmaceutical applications. This study revealed that endophytic actinobacteria are prolific sources of bioactive secondary metabolites with high levels of structural diversity and potent pharmaceutical and medicinal applications.

Keywords: actinobacteria, endophytes, bioactive compounds, drug resistance, nosocomial infections, hospital infections

J Mazandaran Univ Med Sci 2020; 30 (186): 195-217 (Persian).

* **Corresponding Author: Yadollah Bahrami -** Faculty of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran (E-mail: bahramiyadollah@yahoo.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-11-13]

مـــروری

مجلـــه دانـشـــگاه عـلـــوم پـزشـکـــی مـازنـــدران
دوره سی ام شماره 186 تیر سال 1399 (217-195)

مروری بر جداسازی و شناسایی اکتینوباکتری های اندوفیت؛ بررسی ساختار شیمیایی و فعالیت های بیولوژیکی ترکیبات و کاربردهای پزشکی- دارویی آن‌ها

یاسر دلبری[1]
یاسر محصل[2]
یداله بهرامی[3و4و5]
الهام کاکائی[6]
علی مصطفایی[7]

چکیده

در سال‌های اخیر به دلیل افزایش مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی، عفونت‌های بیمارستانی و مرگ ومیر ناشی از آن‌ها افزایش چشمگیری داشته و هزینه‌های هنگفتی را بر سیستم بهداشت جهانی تحمیل کرده است. کمبود داروی موثر علیه باکتری‌های مقاوم، توسعه آنتی‌بیوتیک‌های جدید را ضروری ساخته است. اکتینوباکتری‌ها یکی از اصلی‌ترین منابع ترکیبات زیست فعال طبیعی به ویژه آنتی‌بیوتیک‌ها می‌باشند. نزدیک به دو سوم آنتی‌بیوتیک‌های موجود در بازار منشاء اکتینوباکتریایی دارند. اکتینوباکتری‌های اندوفیت که به صورت همزیست درون گیاه زندگی می کنند با تولید طیف گسترده‌ای از متابولیت‌های ثانویه به رشد وبقاء میزبان خود کمک می کنند. از این‌رو، شناخت و نحوه جداسازی، کشت و شناسایی سویه‌های جدید و همچنین بررسی پتانسیل آن‌ها در تولید ترکیبات ضدمیکروبی از اهمیت قابل‌توجهی برخوردار است. عدم پژوهش منتشر شده در این زمینه در ایران، اهمیت این مطالعه مروری را دو چندان می کند. هدف از این مطالعه ارائه جدیدترین شیوه‌های جداسازی اکتینوباکتری‌های اندوفیت، شناسایی سویه‌های جدید و معرفی پایگاهای اطلاعاتی مربوطه می‌باشد. هم‌چنین جدیدترین سویه‌های جداشده، ساختار شیمیای 51 ترکیب جدید و متابولیت‌های ثانویه و کاربردهای پزشکی- دارویی آن‌ها نیز مورد بررسی قرار گرفته است. این مطالعه نشان داد که اکتینوباکتری‌های اندوفیت منبع غنی از ترکیبات ثانویه فعال بیولوژیکی با ساختمان شیمیایی متنوع می‌باشند که پتانسیل قابل توجهی در تولید محصولات و فراورده‌های بیوتکنولوژی، دارویی و پزشکی دارند.

واژه های کلیدی: اکتینوباکتری، متابولیت های ثانویه، ترکیبات زیست فعال، باکتری های اندوفیت، مقاومت آنتی بیوتیکی

مقدمه

آنتی‌بیوتیک‌ها یکی از مؤثرترین ترکیبات دارویی هستند که طی چند دهه اخیر علیه طیف وسیعی از پاتوژن‌های میکروبی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. با این حال اثرات درمانی شگرف آنتی‌بیوتیک‌ها در برابر بیماری‌های عفونی و ریشه کن کردن تعدادی از آن‌ها نباید ما را از این مهم که باکتری‌ها توانایی بسیار بالایی

مولف مسئول: یداله بهرامی - کرمانشاه: دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه E-mail: bahramiyadollah@yahoo.com
1. کارشناس ارشد بیوتکنولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
2. کارشناس ارشد بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
3. استادیار، گروه بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
4. گروه بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، کالج پزشکی و بهداشت عمومی، دانشگاه فلیندرز، آدلاید، استرالیا
5. مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
6. کارشناس پرستاری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
7. استاد، مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
تاریخ دریافت : 1398/7/30 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : 1398/9/5 تاریخ تصویب : 1399/3/13

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-11-13]

جهت سازگاری با شرایط جدید را دارند، غافل کنـد(1). در سـال‌های اخیـر، افـزایش عفونت‌هـای بیمارسـتانی و مرگ و میرهای ناشـی از مقاومـت باکتریـایی(2). سـبب توجه بیش تر محققان و دولت‌ها به این حوزه شده است. پمپ کردن آنتی بیوتیک‌ها به خـارج از سـلول، کـاهش تولید پورین‌ها و تخریب و غیرفعال شدن آنتی‌بیوتیک‌ها توسـط آنزیم‌هـا (ازجملـه بتالاکتامـاز) از اصـلی تـرین استراتژی‌های باکتری‌هـای مقـاوم بـه آنتـی بیوتیـک هـا می‌باشد(3). از این رو به منظور جا نماندن از باکتری‌هـا و پیشگیری از عود بیماری‌هـای عفـونی فراگیـر، محققـین باید استراتژی‌های جدیدی را برای مقابله با این تهدیدها در پیش بگیرند(4). جستجو در میان میکروارگانیسـم‌ها و بررسی ترکیبات زیست فعال آن‌ها، یکی از این استراتژی‌ها می‌باشد. میکروارگانیسم‌ها از چندین دهه قبـل و بعـد از کشف پنی‌سیلین،مهم‌ترین منبع برای ترکیبات ضدمیکروبی بوده‌اند. با این وجود در سال‌های اخیر میـزان اکتشـافات دارویی از آن‌ها کـاهش چشـمگیری داشـته اسـت(5). از این رو محققان، جستجو در منابع و محیط‌هـای جدیـد و کـم‌تـر شـناخته شـده از جملـه دریاهـا، کوهسـتان‌ها، جنگل‌ها، آتش‌فشان‌ها، بیابان‌ها و اندوفیت‌ها را به منظور یـــافتن میکروارگانیســـم‌های جدیـــد، بـــه ویـــژه استرپتومایسس‌ها، انتخاب کرده‌اند تا بتواننـد بـرای رفـع مشـکل مقاومت‌هـای آنتـی بیـوتیکی راه حـل مناسـبی بیابند(6). در میان میکروارگانیسم‌ها، اکتینوباکتری ها، به ویژه جنس استرپتومایسس(7)، با تولید بـیش از دو سـوم آنتـی بیوتیـک‌هـای طبیعـی مـورد اسـتفاده در درمـان، همچون بتالاکتام‌ها و تتراسـایکلین‌هـا(8)، در طـول چنـد دهه اخیر یکی از اصلی‌ترین منابع برای کشف و جداسازی ترکیبات دارویی با خواص ضدمیکروبی بوده‌انـد. یکـی از محیط‌هایی که اخیراً توجه محققان را بـه خـود جلـب کـرده اسـت، محیط‌هـای انـدوفیتی گیاهـان اسـت کـه مطالعات نشان داده است مـی‌تواننـد میزبان‌هـای جـذابی برای میکروارگانیسم‌ها و علی‌الخصوص اکتینوباکتری‌ها باشند(9). اکتینوباکتری‌هـای انـدوفیت، یکـی ازمحـدود گروه‌های باکتریایی هستند کـه بـه صـورت انـدوفیت بـا گیاهان زندگی می‌کنند و نه تنها هیچگونه اثر سوء برای میزبان خود ندارنـد بلکـه بـا تولیـد بسـیاری از ترکیبـات زیست فعال علیـه میکروارگانیسـم‌های پـاتوژن گیـاه بـه تحریک و بهبود رشد گیاه نیز کمـک مـی‌کننـد(10). از این رو جستجو در میان گیاهان مختلف و در محیط‌هـای گونـاگون بـرای جـداکردن ایـن بـاکتری‌هـا، بـه منظـور کشـف منـابع جدیـد دارویـی، در سـال‌های اخیـر مـورد توجه قرار گرفته است(11). این تلاش‌ها با موفقیت‌هـایی نیزهمراه بوده است تا آن‌جا که امروزه خود را به عنـوان منبع امیدوار کننده‌ای برای تولید ترکیبات زیسـت فعـال معرفی کرده‌اند(12). به‌همین دلیل طراحی مناسب و بهینه از مراحل جداسازی، کشت و شناسایی گونه‌های جدید، می‌تواند ما را در رسیدن به هـدف اصـلی، یعنـی کشـف آنتی‌بیوتیک‌های شناخته نشـده و مـؤثر، کمـک شـایانی نماید. هدف از ایـن مطالعـه، مـروری بـر متابولیـت‌هـای ثانویه جدید، ساختار شیمیایی، بررسی فعالیت بیولوژیکی و مکانیسم اثـر و رابطـه سـاختار و عملکـرد آن‌هـا (SAR: Structure–Activity Relationship) در اکتینوباکتری‌های اندوفیت است. همچنـین معرفـی جدیـدترین روش‌هـای استریلیزاسیون سطحی، جداسازی، شناسایی و تقسیم‌بندی گونه‌های اندوفیت اکتینوباکتری‌ها و میزبان‌های گیـاهی آن‌ها از اهـداف دیگـر ایـن مطالعـه مـی‌باشـد. بـه‌عـلاوه پایگاه‌های بیوانفورماتیک و نرم‌افزارهای مـورد اسـتفاده برای شناسایی گونه‌ها و ترکیبات جدیـد را موردبررسـی قرار می‌دهـد. ایـن مطالعـه منـابع موجـود در سـامانه‌ها و پایگاه‌هـای اطلاعـاتی و اسـتنادی پابمـد (PubMed)، اسکوپوس (Scopus)، ساینس دایرکت (ScienceDirect) و وب اف نالج (Web of Knowledge) را در پـنج سـال اخیر دربر می‌گیرد.

تقسیم بندی اکتینوباکتری ها و میزبان‌های آن‌ها

اکتینوباکتری‌ها با وجود شباهت‌های مورفولوژیکی با قارچ‌ها به دلیل داشتن برخی ویژگـی‌هـای اختصاصـی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-11-13]

باکتری‌ها از جمله ساختار دیواره سلولی، وجود پپتیدوگلیکان و محتوای ژنومی تک کروموزومی با درصد C+G بالا، جزء Domain باکتری‌ها محسوب می‌شوند(13). به عنوان یکی از بزرگ‌ترین راسته‌های باکتریایی در جدیدترین تقسیم بندی‌های فیلوژنتیکی در 6 کلاس *Acidimicrobiia*، *Actinobacteria*، *Coriobacteriia*، *Nitriliruptoria*، *Rubrobacteria*، *Thermoleophilia* و 20 راسته شامل *Acidimicrobiales*، *Acidothermales*، *Actinomycetales*، *Bifidobacteriales*، *Frankiales*، *Geodermatophilales*، *Kineosporiales*، *Micrococcales*، *Nakamurellales*، *Nitriliruptorales*، *unassigned*، *Coriobacteriales*، *Eggerthellales*، *Egibacterales*، *Egicoccales*، *Euzebyales*، *Gaiellales*، *Rubrobacterales*، *Solirubrobacterales* و *Thermoleophilales* به همراه 66 خانواده قرار گرفته‌اند (http://www.bacterio.net/-aboveclass.html#actinobacteria). مهم‌ترین و شناخته شده‌ترین جنس‌های اکتینوباکتری‌ها شامل *Corynebacterium*، *Mycobacterium*، *Nocardia*، *Rhodococcus* و *Streptomyces* هستند که بعضاً به دلیل کاربردهای دارویی(14)، پزشکی، بیوتکنولوژی و صنعتی(۱۶،۱۵) و در موارد کم‌تر به دلیل بیماری زایی مورد توجه قرار گرفته‌اند(17). اکتینوباکتری‌ها و مخصوصاً جنس استرپتومایسس از سالیان دور به دلیل پتانسیل‌های بالای آن‌ها در تولید آنتی‌بیوتیک‌ها مورد توجه بوده‌اند. با توجه به توانایی بالای اکتینوباکتری‌ها در سازگاری و زندگی در محیط‌های مختلف و همچنین پیدایش مقاومت‌های آنتی‌بیوتیکی در باکتری‌ها و کاهش روزافزون منابع جدید برای جداسازی ترکیبات دارویی، منابع و میزبان‌های ناشناخته‌ای که در گذشته اهمیت کم‌تری داشته‌اند توجه محققان را به خود جلب نموده‌اند تا بتوانند خلاء ایجاد شده را پر کنند(18). شناسایی جوامع میکروبی در محیط‌های مختلف و درک چگونگی سازگاری این میکروارگانیسم‌ها که بیانگر غنای ژنتیکی بالا و در نتیجه توانایی تولید متابولیت‌های ثانویه منحصر به فرد است، می‌تواند دریچه‌های جدیدی را در حوزه‌های مختلف بیوتکنولوژی به روی ما باز کند. از این رو تلاش‌های زیادی برای جداسازی و شناسایی جوامع اکتینوباکتری‌های موجود در محیط‌های مختلف از جمله چشمه‌های آب گرم(۲۰،۱۹)، دریا و رسوبات آن‌ها (۲۲،۲۱)، گیاهان و رسوبات محیط‌های مانگرو(۲۴،۲۳)، غارها(25)، بیابان‌ها(26) و گیاهان دارویی(27) انجام شده است. گیاهان به عنوان یکی از کاندیدها جهت جداسازی گونه‌های ناشناخته و جدید اکتینوباکتری‌ها دارای پتانسیل دارویی، صنعتی و کشاورزی، از جذاب‌ترین محیط‌ها برای محققان می‌باشند، چرا که نشان داده شده است گیاهان، به دلیل توانایی و به کارگیری این باکتری‌ها در تولید ترکیبات مورد نیاز خود، با آن‌ها وارد یک رابطه همزیستی شده‌اند(28).

اکتینوباکتری های اندوفیت

"اندوفیت" به میکروارگانیسم‌هایی گفته می‌شود که درون سلول‌ها یا فضای بین سلولی بافت‌های گیاهی زندگی می‌کنند بدون آنکه تأثیر مخربی را بر میزبان خود تحمیل کنند(۳۰،۲۹). در دو دهه اخیر جنس‌های متنوعی از باکتری‌ها و قارچ‌ها که تمامی یا بخشی از زندگی خود را به عنوان اندوفیت درون گیاه سپری می‌کنند از طیف وسیعی از گیاهان جداشده است(۳۲،۳۱). عمده‌ترین راه ورود باکتری‌های اندوفیت را ریزوسفر خاک عنوان کرده‌اند هرچند که این امکان نیز وجود دارد تا از طریق پراکنده شدن اسپور ها در هوا و سپس روزنه‌های هوایی وارد بافت‌های گیاهی شوند(33). بیش‌ترین اندوفیت‌های گزارش شده، باسیلوس‌ها و اکتینوباکتری ها می‌باشند(34). حضور اندوفیت‌های همزیست در گیاه، علاوه بر اینکه بستر مناسب و مواد غذایی را برای رشد میکروارگانیسم فراهم می‌آورد با امتیازاتی برای گیاه همراه بوده و برخی نیازهای گیاه را نیز برطرف می‌سازد(33). باکتری‌های اندوفیت با تولید

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-11-13]

طیـف وسـیعی از فیتوهورمـون‌هـا و ترکیبـات مفیـدی همچـون سـیدروفورها، تثبیـت نیتـروژن و جـذب مـواد معدنی را برای گیاه تسهیل می کنند و از طرفی با تولیـد آنتی‌بیوتیـک‌هـا و برخـی آنزیم‌هـای هیـدرولیز کننـده، دیواره قارچ‌ها و باکتری‌های بیماریزا را تخریب می‌کنند که منجـر بـه رشـد، حفاظـت و افـزایش محصـول گیـاه می‌شوند(35). جدیدترین جنس‌هـای اکتینوبـاکتری هـای اندوفیت جداشـده از گیاهـان بـه همـراه میزبـان و محـل مطالعه آن‌ها، طـی پـنج سـال اخیـر، در جـدول شـماره1 خلاصه شده است.

جدول شماره 1: جدیدترین جنس‌های اکتینوباکتری های اندوفیت جداشده از گیاهان در طی پنج سال اخیر

گونه	خانواده	جزء گیاهی	گیاه میزبان	کشور	منابع
Plantactinospora sonchi	*Micromonosporaceae*	برگ	*Sonchus oleraceus L.*	چین	[39]
Plantactinospora veratri	*Micromonosporaceae*	ریشه	*Veratrum nigrum L.*	چین	[40]
Stackebrandtia endophytica	*Glycomycetaceae*	ساقه	*Tripterygium wilfordii*	چین	[41]
Phytoactinopolyspora endophytica	*Jiangellaceae*	ریشه	*Glycyrrhiza uralensis F.*	چین	[42]
Micromonospora costi	*Micromonosporaceae*	برگ	*Costus speciosus*	تایلند	[43]
Actinotalea suaedae	*Cellulomonadaceae*	ساقه/ریشه	*halophyte*	چین	[44]
Microbacterium proteolyticum	*Microbacteriaceae*	ریشه	*Halimione portulacoides*	پرتغال	[45]
Sphaerisporangium dianthi	*Streptosporangiaceae*	ریشه	*Dianthus chinensis L*	چین	[46]
Nonomuraea syzygii	*Streptosporangiaceae*	ریشه	*Jambolan plum*	تایلند	[47]
Actinomadura syzygii	*Thermomonosporaceae*	ریشه	*Jambolan plum*	تایلند	[48]
Okibacterium endophyticum	*Microbacteriaceae*	ریشه	*Salsola affinis C.*	چین	[49]
Labedella endophytica	*Microbacteriaceae*	ساقه	*Anabasis elatior*	چین	[50]
Marinactinospora endophytica	*Nocardiopsaceae*	ساقه	*Salsola ferganica Drob*	چین	[51]
Prauserella endophytica	*Pseudonocardiaceae*	ساقه	*Tamarix taklamakanensis*	چین	[52]
Streptomyces oryzae	*Streptomycetaceae*	ساقه	*Oryza sativa L.*	تایلند	[53]
Actinoallomurus bryophytorum	*Thermomonosporaceae*	-	*Bryophyta*	چین	[54]
Micromonospora endophytica	*Micromonosporaceae*	برگ	*Oryza sativa*	تایلند	[55]
Streptomyces bryophytorum	*Streptomycetaceae*	-	*Bryophyta*	چین	(56)
Plantactinospora soyae	*Micromonosporaceae*	ریشه	*Glycine max*	چین	[57]
Streptomyces phyllanthi	*Streptomycetaceae*	ساقه	*Phyllanthus amarus*	تایلند	(58)
Streptomyces polygonati	*Streptomycetaceae*	ریشه	*Polygonatum odoratum*	چین	(59)
Kribbella pittospori	*Nocardioidaceae*	ساقه	*Pittosporum angustifolium*	استرالیا	(60)
Kocuria arsenatis	*Micrococcaceae*	ریشه	*Prosopis laegivata*	مکزیک	[61]
Mariniluteicoccus endophyticus	*Propionibacteriaceae*	ریشه	*Ocimum basilicum*	چین	[62]
Nakamurella endophytica	*Nakamurellaceae*	پوست	*Kandelia candel*	چین	[63]
Asanoa endophytica	*Micromonosporaceae*	ریزوم	*Boesenbergia rotunda*	تایلند	[64]
Phycicoccus endophyticus	*Intrasporangiaceae*	پوست	*Bruguiera gymnorhiza*	چین	[65]
Nocardioides ginkgobilobae	*Nocardioidaceae*	ریشه	*Ginkgo biloba L.*	چین	[66]
Flexivirga endophytica	*Dermacoccaceae*	برگ	*Sweet Basil*	چین	[67]
Yimella radicis	*Dermacoccaceae*	ریشه	*Paris polyphylla*	چین	[68]
Jatrophihabitans huperziae	*Frankiaceae*	بافت	*Huperzia serrata*	چین	[69]
Microbacterium diaminobutyricum	*Microbacteriaceae*	ریشه	*Halimione portulacoides*	پرتغال	[70]
Verrucosispora sonchi	*Micromonosporaceae*	برگ	*Sonchus oleraceus*	چین	[71]
Nocardioides sonneratiae	*Nocardioidaceae*	شاخه	*Sonneratia apetala*	چین	[72]
Nonomuraea stahlianthi	*Streptosporangiaceae*	ساقه	*Stahlianthus campanulatus*	تایلند	[73]
Micromonospora terminaliae	*Micromonosporaceae*	ساقه	*Terminalia mucronata*	تایلند	(74)
Streptomyces roietensis	*Streptomycetaceae*	ساقه	*Oryza sativa*	تایلند	(75)
Streptomyces capparidis	*Streptomycetaceae*	میوه	*Capparis spinosa L.*	چین	(76)
Allostreptomyces psammosilenae	*Streptomycetaceae*	ریشه	*Psammosilene tunicoides*	چین	[77]
Micromonospora parathelypteridis	*Micromonosporaceae*	ریشه	*Parathelypteris beddomei*	چین	[78]
Microbacterium zeae	*Microbacteriaceae*	ساقه	*Zea mays*	چین	[79]
Naumannella huperziae	*Propionibacteriaceae*	-	*Huperzia serrata*	چین	[80]
Marmoricola endophyticus	*Nocardioidaceae*	شاخه	*Thespesia populnea*	چین	[81]
Amnibacterium endophyticum	*Microbacteriaceae*	شاخه	*Aegiceras corniculatum*	چین	[82]
Glycomyces anabasis	*Glycomycetaceae*	ریشه	*Anabasis aphylla L.*	چین	[83]
Kribbella podocarpi	*Nocardioidaceae*	برگ	*Podocarpus latifolius*	آفریقای جنوبی	[84]
Nesterenkonia endophytica	*Micrococcaceae*	ریشه	*Glycyrrhiza uralensis F.*	چین	[85]
Actinomycetospora endophytica	*Pseudonocardiaceae*	ریشه	*Podochilus microphyllus Lindl.*	تایلند	[86]
Actinocorallia populi	*Thermomonosporaceae*	ریشه	*Populus adenopoda*	چین	(87)
Streptomyces populi	*Streptomycetaceae*	ساقه	*Populus adenopoda*	چین	(88)
Streptomyces dioscori	*Streptomycetaceae*	پیاز	*Dioscorea bulbifera L.*	چین	(89)
Streptomyces carminius	*Streptomycetaceae*	ریشه	*Sophora alopecuroides*	چین	[90]
Microbacterium halophytorum	*Microbacteriaceae*	-	*halophytes*	چین	(91)
Plantactinospora solaniradicis	*Micromonosporaceae*	ریشه	*Solanum lycopersicum*	چین	[92]
Streptomyces geranii	*Streptomycetaceae*	ریشه	*Geranium carolinianum L*	چین	(93)
Brachybacterium endophyticum	*Dermabacteraceae*	پوست	*Scutellaria baicalensis*	چین	[94]
Amnibacterium flavum	*Microbacteriaceae*	پوست	*Nerium indicum Mill*	چین	[95]
Microbacterium suaedae	*Microbacteriaceae*	-	*Suaeda aralocaspica*	چین	[96]
Quadrisphaera oryzae	*Kineosporiaceae*	برگ	*Oryza sativa L.*	تایلند	[97]
Jiangella endophytica	*Jiangellaceae*	ریزوم	*Kaempferia elegans*	تایلند	[98]
Nocardioides ferulae	*Nocardioidaceae*	ریشه	*Ferula songorica*	چین	[99]
Marmoricola mangrovicus	*Nocardioidaceae*	پوست	*Kandelia candel*	چین	[100]
Microbispora tritici	*Streptosporangiaceae*	ریشه	*Triticum aestivum*	چین	[101]
Sphaerimonospora triticiradicis	*Streptosporangiaceae*	ریشه	*Triticum aestivum*	چین	[102]
Actinomycetospora callitridis	*Pseudonocardiaceae*	ریشه	*Callitris preissii*	استرالیا	(103)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-11-13]

تاکنون جنس‌های مهمی که دارای پتانسیل‌های متنوعی در تولید ترکیبات زیست فعال طبیعی بوده اند شناسایی و به صنایع مختلف از جمله کشاورزی، پزشکی و داروسازی معرفی شده اند(۳۷،۳۶).

جداسازی اکتینوباکتری های اندوفیت

جدا سازی و شناسایی اکتینوباکتری‌ها و مخصوصاً جنس استرپتومایسس از سالیان دور به دلیل پتانسیل‌های بالای آن‌ها در تولید آنتی بیوتیک‌ها مورد توجه بوده‌اند. اولین مرحله در جداسازی اندوفیت های میکروبی، حذف تمام آلودگی‌های سطحی نمونه‌های گیاهی، اعم از گرد و خاک، شن و ماسه‌ها، بافت‌های خراب شده و در مرحله بعد حذف میکروارگانیسم‌های اپی فیت و ریزوسفر خاک است که همراه نمونه‌ها به آزمایشگاه آورده شده‌اند و به این فرایند، استریلیزاسیون سطحی (Surface sterilization) گفته می‌شود. بنابرین پس از انتقال نمونه ها به آزمایشگاه، اولین مرحله، شستشوی آن‌ها با جریان آب جهت حذف آلودگی‌های فیزیکی است. در مرحله استریلیزاسیون سطحی که به منظور حذف آلودگی‌های میکروبی غیر اندوفیت می‌باشد روش‌های متعددی در سال‌های اخیر به‌کار برده شده است که شستشوی نمونه‌ها با الکل و هیپوکلریت سدیم یکی از مراحل اصلی و ثابت آن است. در مطالعه‌ای که اخیرا انجام شده است، نمونه‌ها پس از شستشو با آب مقطر، ابتدا برای 30 ثانیه در توین 0/1 درصد شسته شده و سپس برای 5 دقیقه در اتانول 75 درصد و بعد از آن 5 دقیقه در سدیم هیپوکلرات 2 درصد غوطه‌ور شدند. در مرحله بعد به منظور مهار رشد قارچ‌ها به مدت 10 دقیقه در سدیم هیدروژن کربنات 10 درصد شسته شدند. در بین تمامی مراحل ذکر شده، نمونه ها را سه بار با آب مقطر استریل شستشو می‌دادند(38). Mondal و همکاران از روش مشابهی استفاده کردند بجز این‌که در بین مراحل ذکر شده، نمونه‌ها را دوبار با آب مقطر استریل شستشو می‌دادند(104). در مطالعه دیگری نمونه‌های گیاهی جمع‌آوری شده ابتدا برای 10 ثانیه در اتانول 96 درصد و سپس به مدت 3 دقیقه در محلول سدیم هیپوکلرات 2 درصد غوطه‌ور شده و در انتها 3 بار و هر بار به مدت یک دقیقه با آب‌مقطر استریل شسته، تا استریل گردند(105). در حالی که Wei و همکارانش، ابتدا نمونه را توسط امواج اولتراسونیک به مدت 15 دقیقه شستشوداده و خشک کردند. سپس نمونه را در NaOCl 5درصد به مدت 6 دقیقه غوطه ور کردند. در ادامه به مدت 10 دقیقه در $Na_2S_2O_3$ 2,5 درصد و 5 دقیقه در اتانول 70 درصد به‌ترتیب شستشو دادند. بعد از آن، نمونه را 5 دقیقه در آب مقطر استریل شستشوداده و در نهایت به مدت 10 دقیقه در $NaHCO_3$ 10 درصد قرار دادند تا استریل گردد(106). جهت اطمینان از استریل شدن سطوح نمونه‌ها و تأیید مراحل انجام شده (استریلیزاسیون)، آخرین آب مقطر استفاده شده برای شستشو را کشت داد و رشد هرگونه باکتری را ردیابی کرد(38). عدم رشد هرگونه باکتری نشان‌دهنده آن است که مراحل استریلیزاسیون سطحی به درستی انجام گرفته و می‌توان اطمینان حاصل کرد باکتری‌هایی که در مراحل بعدی از نمونه جدا می‌شوند فقط اندوفیت می‌باشند. برای کشت نمونه‌های گیاهی روش‌های آماده سازی متفاوتی انجام می‌شود. نمونه‌ها به قطعات کوچک 1 تا 2 سانتی‌متری برش داده شده و مستقیماً برروی محیط‌های کشت اضافه می‌شوند تا به مرور زمان و با رشد باکتری‌های اندوفیت، آن‌ها بتوانند وارد محیط کشت شده و تشکیل کلونی دهند(107). در این روش فقط تعداد محدودی از سویه‌های اندوفیت می‌توانند خود را به محیط کشت رسانده و رشد کنند. علاوه بر این احتمال رشد اسپورهای اکتینوباکتریایی که درون بافت گیاهی و دور از محیط کشت قرار دارند نیز کاهش یافته و به جداسازی و شناسایی تعداد محدودی از جنس‌ها منجر می‌شود. خرد کردن، له کردن نمونه‌ها در هاون و حل کردن آن‌ها در بافر (مانند فسفات) و تهیه رقت‌های مختلف روش دیگری است که برای رشد بهتر

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-11-13]

اسپورها و سویه‌هایی که مقادیر اندکی از آن‌ها در گیاه وجود دارد، استفاده می‌شود(۱۰۸،109). در این روش یک میلی لیتر از هر یک از سوسپانسیون‌ها را به محیط‌های کشت اختصاصی انتقال می‌دهند تا شانس جداسازی اکتینوباکتری‌ها افزایش یابد. انتخاب و آماده‌سازی محیط کشت مناسب یکی از مهم‌ترین بخش‌های جداسازی اندوفیت‌ها است. تاکنون محیط کشت‌های متنوعی توسط محققان برای جداسازی اکتینوباکتری‌های اندوفیت به کار گرفته شده است (جدول شماره 2).

در تهیه محیط‌های کشت معمولا از آنتی‌بیوتیک‌های ضدقارچی و ضدباکتریایی که برعلیه میکروارگانیسم‌های دیگر بجز اکتینوباکتری‌ها فعال هستند، استفاده می‌کنند تا مانع رشد آن‌ها شوند. به این منظور معمولاً از نیستاتین (10-100 µg/mL)، آمفوتریسین B (25-75 µg/mL) و سیکلوهگزامید (50-100 µg/mL) بر علیه قارچ‌ها و از نالیدیکسیک اسید (25-50 µg/mL) بر علیه باکتری‌های غیر اکتینوباکتر استفاده می‌شود(110). همچنین در برخی مطالعات از بنومیل (Benomyl 50 µg/mL) جهت جلوگیری از رشد قارچ‌ها استفاده شده است(111). رشد اکتینوباکتری‌ها در محیط‌های کشت و تشکیل کلونی فرایندی زمانبر است و معمولاً از 2 تا 4 هفته و گاهی تا 16 هفته در دمای 28 تا 30 درجه سانتی‌گراد به طول می‌انجامد(30).

جدول شماره 2: اجزای تشکیل دهنده و نام محیط کشت‌های استفاده شده برای جداسازی اکتینوباکتری های اندوفیت

محیط کشت	اجزاء محیط کشت(یک لیتر)	منابع
پوتیتو دکستروز آگار (PDA)	پوتیتو اکسترکت 4 گرم، دکستروز 20 گرم، آگار 20 گرم	(112)
تاپ واتر یست اکسترکت (TWYE)	یست اکسترکت 0,25 گرم، دی پتاسیم هیدروژن فسفات 0,5 گرم، آگار 18گرم	(113)
محیط S - آگار	دکستروز 10 گرم، کازئین هیدرولیز شده 4 گرم، دی پتاسیم هیدروژن فسفات 0,5 گرم، منیزیم سولفات هفت آبه 0,2 گرم، کلسیم کلرید دو آبه 0,1 گرم، فریک سیترات 10 میلی گرم، کبالت( ) سولفات هفت آبه 0,01 میلی گرم، مس سولفات پنج آبه 0,1 میلی گرم، بوریک اسید 1,5 میلی گرم، منیزیم سولفات یک آبه 0,8 میلی گرم، آمونیوم مولیبدات چهار آبه 0,2 میلی گرم، روی سولفات هفت آبه 0,6 میلی گرم	(114)
Gause's synthetic agar	نشاسته محلول 20 گرم، سدیم کلرید 0,5 گرم، پتاسیم نیترات 1 گرم، دی -پتاسیم هیدروژن فسفات سه آبه 0,5 گرم، منیزیم سولفات هفت آبه 0,5 گرم، فروس سولفات هفت آبه 0,01 گرم، آگار 15-20 گرم	(115)
YMG آگار	گلوکز 10 گرم، مالت اکسترکت 4 گرم، یست اکسترکت 4 گرم، آگار 15-20گرم	(115)
Low-Nutrient Mineral Salts-agar (LNMS)	یست اکسترکت 0,1 گرم، دی -پتاسیم هیدروژن فسفات 2 گرم، سدیم کلرید 0,2 گرم، منیزیم سولفات هفت آبه 0,005 گرم، کلسیم کربنات 0,05 گرم، فروس سولفات هفت آبه 0,01 گرم، نشاسته محلول 0,1 گرم، آگار 20 گرم	(116)
هیومیک ویتامین آگار (HVA)	هیومیک اسید 1 گرم، سدیم هیدروژن فسفات 0,5 گرم، پتاسیم کلرید 1,71 گرم، منیزیم سولفات هفت آبه 0,05 گرم، فروس سولفات هفت آبه 0,01 گرم، کلسیم کربنات 0,02 گرم، کمپلکس ویتامین B، سیکلوهگزامید 50 نانوگرم، آگار 18 گرم	(۱۱۶،۱۱۷)
کیتین آگار	سدیم هیدروژن فسفات 6 گرم، دی پتاسیم هیدروژن فسفات 1 گرم، آمونیوم کلرید 1 گرم، سدیم کلرید 1 گرم، یست اکسترکت 0,05 گرم، کیتین کلوئیدی 1% آگار 15 گرم	(116)
Reasoner's 2A	یست اکسترکت 5 گرم، پپتون 0,5 گرم، کازامینو اسید 0,5 گرم، گلوکز 0,5 گرم، نشاسته 0,5 گرم، سدیم پیروات 0,3 گرم، دی پتاسیم هیدروژن فسفات 0,3 گرم، منیزیم سولفات 0,05 گرم، آگار 15 گرم	(19)
T5 اصلاح شده	گلوکز 1 گرم، یست اکسترکت 2 گرم، تریپتون 0,5 گرم، کلسیم کلرید 1 گرم، نشاسته 1 گرم، پودر نیلوفر آبی 1 گرم، آگار 15 گرم	(19)
R3A آگار	یست اکسترکت 1 گرم، پروتئاز پپتون 1 گرم، کازامینو اسید 1 گرم، گلوکز 1 گرم، نشاسته 1 گرم، سدیم پیروات 0,5 گرم، دی پتاسیم هیدروژن فسفات 0,6 گرم، منیزیم سولفات هفت آبه 1 گرم، آگار 18 گرم	(118)
واتر پرولین آگار (WPA)	پرولین 10 گرم، آگار 15 گرم	(111)
CMC آگار	کربوکسی متیل سلولز سدیم 10 گرم، L -آسپارژیناز 1 گرم، دی پتاسیم هیدروژن فسفات 1 گرم، فروس سولفات هفت آبه 0,001 گرم، منگنز( ) کلرید چهار آبه 0,001 گرم، روی سولفات هفت آبه 0,001 گرم، آگار 15 گرم	(111)
مالت یست اکسترکت گلوکز (MYG)	مالت 10 گرم، یست اکسترکت 4 گرم، گلوکز 10 گرم	(119)
محیط ATCC 172 آگار	گلوکز 10 گرم، نشاسته محلول 20 گرم، یست اکسترکت 5 گرم، N-Z Amine نوع یک 5 گرم، کلسیم کربنات 1 گرم، آگار 15 گرم	(119)
استارچ - گلیسرول - نیترات آگار (SGN)	نشاسته محلول 10 گرم، گلیسرول 5 گرم، یست اکسترکت 5 گرم، پتاسیم نیترات 2 گرم، دی پتاسیم هیدروژن سولفات 1 گرم، منیزیم سولفات 0,05 گرم، کلسیم کربنات 3 گرم، فرو سولفات 0,01 گرم، آگار 22 گرم	(119)
سوکسینات - آرژنین آگار (SAA)	-	(119)
نوتریت آگار (NA)	پپتون 5 گرم، عصاره گوشت 3 گرم، سدیم کلرید 5 گرم، آگار 20 گرم	(106)
تریپتیک سوی آگار (TSA)	کازئین 17 گرم، کنجاله سویا هضم شده 3 گرم، سدیم کلرید 5 گرم، دکستروز 2,5 گرم، پتاسیم هیدروژن فسفات 2,5 گرم، آگار 15 گرم	(106)
استارچ کازئین نیترات آگار (SGN)	نشاسته محلول 10 گرم، کازئین 0,3 گرم، پتاسیم هیدروژن فسفات 2 گرم، پتاسیم نیترات 2 گرم، سدیم کلرید 2 گرم، منیزیم سولفات هفت آبه 0,05 گرم، کلسیم کربنات 0,02 گرم، فروس سولفات هفت آبه 0,01 گرم، آگار 17 گرم	(120)
رافینوز هیستیدین آگار (RH)	رافینوز 10 گرم، L هیستیدین 1 گرم، پتاسیم هیدروژن فسفات 1 گرم، منیزیم سولفات هفت آبه 0,5 گرم، فروس سولفات هفت آبه 0,01 گرم، آگار 17 گرم	(120)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-11-13]

شناسایی مورفولوژیکی و مولکولی اکتینوباکتری‌های اندوفیت

شناسایی اولیه و تأیید باکتری‌های جداشده به عنوان جنس‌های اکتینوباکتری ابتدا توسط ویژگی‌های مورفولوژیکی و سپس توسط روش‌های مولکولی انجام و تأیید می‌گردند. از آن‌جایی‌که کشت‌های اولیه بدست آمده از اکتینوباکتریس‌های اندوفیت ممکن است حاوی چندین کلونی از جنس‌های مختلف اکتینوباکتری‌ها، با ویژگی‌های مورفولوژیکی متفاوت باشند، ابتدا باید از آن‌ها کشت‌های خالص تهیه کرد. در این مرحله معمولاً برای رشد سریع‌تر کلونی‌ها از محیط‌های اختصاصی اکتینوباکتری‌ها استفاده می‌شود(121) که در جدول شماره 3 مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

اکتینوباکتری‌ها به واسطه میسلیوم‌های رویشی و زایشی، ساختار، تعداد و موقعیت اسپورها از دیگر باکتری‌ها به راحتی متمایز می‌شوند(122). در مرحله بعد برای شناسایی مولکولی سویه‌های جداشده ابتدا باید DNA سویه‌ها را استخراج و سپس از آن برای شناسایی سویه‌ها استفاده کرد(123). روش‌های متعددی برای شناسایی باکتری‌ها برپایه تکثیر DNA استفاده می‌شود که متداول‌ترین آن‌ها، شناسایی براساس توالی‌یابی ژن 16S rRNA می‌باشد(122). توالی‌های آغازگر (پرایمر) استاندارد برای ژن 16S rRNA باکتری‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد. پس از تکثیر ژن 16S rRNA، قطعه‌ای به طول حدود 1/5 Kb توسط روش الکتروفورز شناسایی و برای توالی‌یابی مورد استفاده قرار می‌گیرد. داده‌های حاصل از توالی‌یابی توسط پایگاه‌ها و نرم‌افزارهایی که برای بررسی روابط فیلوژنتیکی و شناسایی سویه‌های جدید توسعه یافته‌اند، آنالیز شده و نتایج معمولاً به صورت درخت فیلوژنتیک ارائه می‌گردد. بیش‌ترین پایگاه‌های مورد استفاده در مطالعات تاکسونومی بر پایه توالی‌یابی ژن 16S rRNA، EzBioCloud و Silva هستند(۱۲۵،۱۲۴). باید به این نکته نیز توجه داشت که بسته به این‌که از کدام الگوریتم استفاده شود، نحوه سنجش شباهت بین توالی‌ها در هر پایگاه می‌تواند متفاوت باشد که متعاقباً منجر به حصول نتایج مختلفی می‌شود. MEGA7 نیز جدیدترین سری از مجموعه نرم افزارهای MEGA است که برای بررسی و شناسایی سویه‌های جدید و رسم درخت فیلوژنتیک برپایه توالی‌های 16S rRNA مورد استفاده قرار می‌گیرد. بیش از 10000 توالی تأیید شده rRNA ریبوزومی در این پایگاه موجود است(126). با وجود تمام مزیت‌ها، یکی از چالش‌های استفاده از توالی‌های ژنومی برای تعیین مرز بین گونه‌ها و تاکسون‌ها این است که چند درصد مشابهت توالی برای مرز بین دوگونه در نظر گرفته شود. چالش دیگر این است که در بین تعدادی از گونه‌های متفاوت درصد مشابهت توالی‌های 16S rRNA به بیش از 99 درصد می‌رسد، از این رو آیا صرفاً بررسی این ژن برای تعیین حد و مرز بین گونه‌های پروکاریوتی کافی است؟ به منظور غلبه بر این مشکلات روش‌هایی چون DNA–DNA hybridization (DDH) و

جدول شماره 3: محیط کشت‌های اختصاصی اکتینوباکتری ها جهت تولید محصول (Production)

نام محیط کشت	اجزاء محیط کشت(یک لیتر)
تریپتون یست اکسترکت آگار(International Streptomyces Project 1)	کازئین هیدرولیز شده 5 گرم، یست اکسترکت 3 گرم
یست اکسترکت مالت اکسترکت دکستروز آگار(ISP2)	یست اکسترکت 3 گرم، مالت اکسترکت 10 گرم، دکستروز 4 گرم، آگار 20 گرم
اوت میل آگار(ISP3)	اوت میل 20 گرم، آگار 18 گرم
محیط حاوی نشاسته و مواد معدنی آگار(ISP4)	پتاسیم هیدروژن فسفات 1 گرم، منیزیم سولفات هفت آبه 1 گرم، سدیم کلرید 1 گرم، آمونیوم سولفات 2 گرم، کلسیم کربنات 2 گرم، محلول نمک های کمیاب 1میلی لیتر، آگار 20گرم
گلیسرول -آسپارژین سالت آگار(ISP5)	L-آسپارژیناز 1 گرم، گلیسرول 10 گرم، پتاسیم هیدروژن فسفات1 گرم، محلول نمک های کمیاب 1میلی لیتر، آگار 20 گرم
پپتون یست اکسترکت آهن آگار(ISP7)	پپتون 15 گرم، پروتئوز 5 گرم، فریک آمونیوم سیترات 0,5 گرم، دی پتاسیم فسفات 1 گرم، سدیم تیوسولفات 0,08 گرم، یست اکسترکت 1 گرم، آگار 15گرم
تیروزین آگار(ISP7)	گلیسرول 15 گرم، L-تیروزین 0,5 گرم، L-آسپارژیناز 1 گرم، پتاسیم هیدروژن فسفات 0,5 گرم، منیزیم سولفات هفت آبه 0,5 گرم، سدیم کلرید 0,5 گرم، فرو سولفات هفت آبه 0,01 گرم، محلول نمک های کمیاب 1میلی لیتر، آگار 20گرم
محیط مصرفی حاوی کربن(ISP9)	آمونیوم سولفات 2,64 گرم، پتاسیم هیدروژن فسفات 2,38 گرم، پتاسیم هیدروژن فسفات سه آبه 5,65 گرم، منیزیم سولفات هفت آبه 1 گرم، نمک های کمیاب Pridham و Cottlieb، منبع کربن 1٪، آگار 15 گرم

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-11-13]

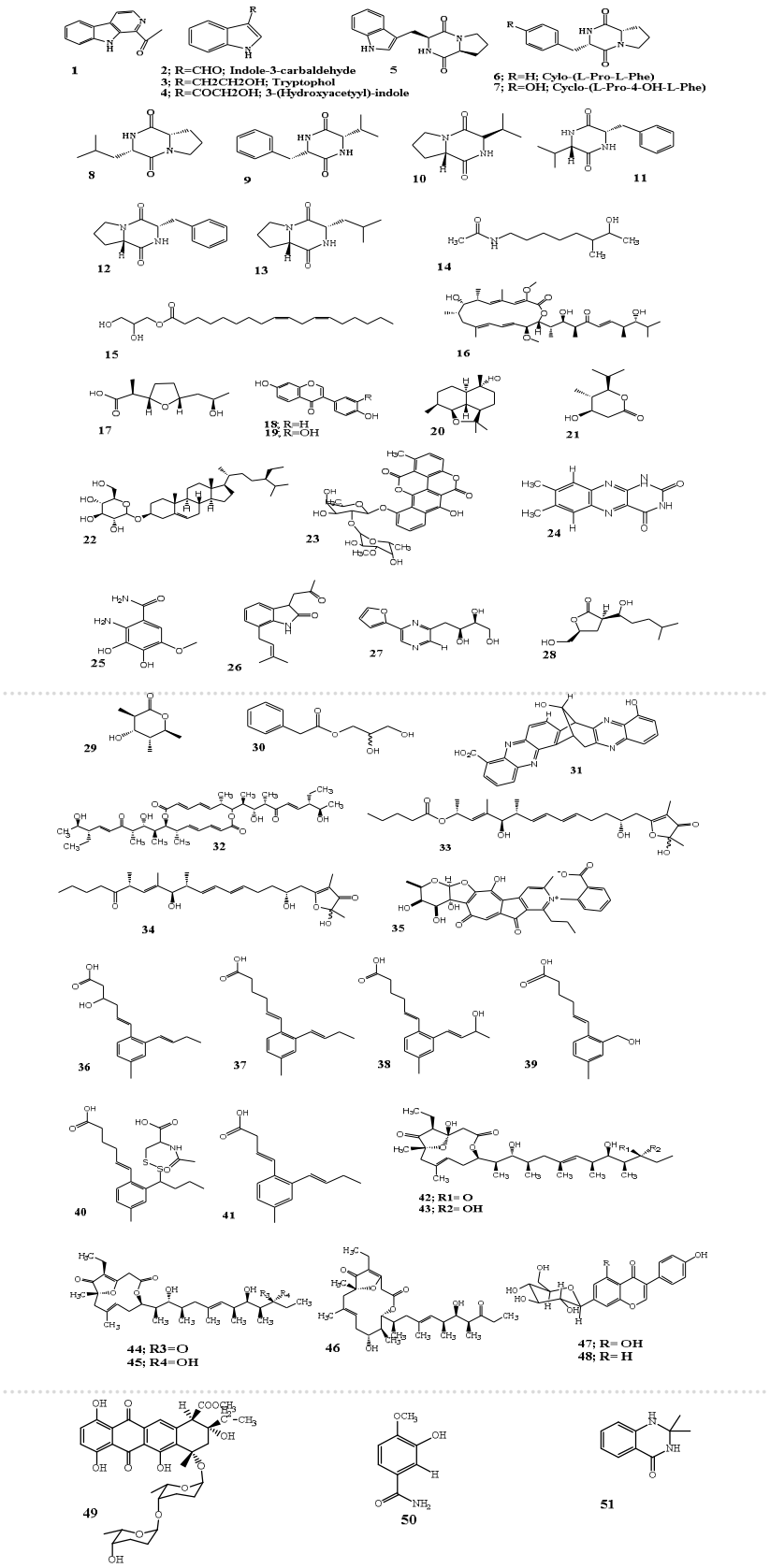
Average Nucleotide Identity (ANI) کـه براسـاس تـوالی‌یـابی کـل ژنـوم صـورت مـی‌گیـرد، بـرای بررسی مطالعات فیلوژنی مورد استفاده قـرار مـی‌گیرنـد. Kim و همکـاران(127) پیشـنهاد مـی‌کننـد کـه 96-95 درصـد شـباهت براسـاس ANI و 98/65درصـد شـباهت براساس 16S rRNA مـی‌توانـد مـرز مناسـبی بـرای بـین گونـه‌های پروکـاریوتی باشـد. بـر همـین اسـاس پایگـاه Microbial Genomes Atlas (MiGA) بـر پایـه ANI و Amino Acid Identity (AAI) بـه کلاسـه‌بنـدی تاکسون‌های باکتریایی مـی‌پـردازد(128). یکـی دیگـر از مشکلات مهم در مورد شناسـایی جمعیـت بـاکتری‌هـای یک محیط از جمله اندوفیت‌ها، احتمـال از دسـت رفـتن گونه‌هایی است که به دلیل عدم توانایی رشـد در محـیط کشت و یا به دلیل تعداد اندک جمعیت اولیه و تهیه کشـت خالص از آن‌ها، قابل شناسایی نیستند. از این‌رو در سـال‌های اخیر جداسـازی و شناسـایی جمعیت‌هـای باکتریـایی بـر اساس روش‌های مستقل از کشـت توسـعه یافته‌انـد(129). Denaturing Gradient Gel Electrophoresis(DGGE) یکـی از پرکـاربردترین روش‌هـای برپایـه PCR اسـت کـه بـرای شناسـایی پلـی مورفیسـم ژن‌هـا، مخصوصـاً 16S rRNA در جمعیت‌هـــای باکتریـــایی، اســـتفاده می‌شـود(130). در مـورد جداسـازی اکتینوبـاکتری‌هـای انـدوفیت، DNA مـورد اسـتفاده بـرای ایـن تکنیـک به‌طور مسـتقیم از بافـت گیـاهی اسـتریل شـده بـه‌دسـت می‌آیـد و در ادامـه ژن 16S rRNA توسـط پرایمرهـای مخصـوص تکثیـر مـی‌شـود. سـپس محصـولات PCR توسط ژل الکتروفورز که حاوی شیبی از ماده احیا کننده است، از هم جدا می‌شوند(27). این جداسـازی براسـاس تفـاوت در میـزان بازهـای G+C و حـذف بانـدهای هیدروژنی میان آن‌ها در غلظت‌هـای متفـاوتی از شـیب، که باعـث ایجـاد تفـاوت سـرعت حرکـت آن‌هـا در ژل می‌شود، انجـام می‌گیـرد. بـرای اطلاعـات بـیش‌تـر می‌توانیـد بـه مطالعـات آقایـان Strathdee و Muyzer رجوع کنید(۱۳۲،۱۳۱).

پتانسیل تولید ترکیبات زیست فعال و متابولیت های ثانویه

در سال‌های اخیـر تحقیقـات بسـیار چشـمگیری در رابطـه بـا جداسـازی، شناسـایی و بررسـی پتانسـیل‌های مختلف اکتینوباکتری هـای انـدوفیت، بـه‌منظور کشـف منابع دارویی جدید صورت گرفته است. ایـن تحقیقـات عمدتاً با شناسایی جنس‌هـا و گونـه‌های جدیـدی همـراه بوده که دارای ترکیبات متعدد با خواصی متنوع همچون خـواص ضـد سـرطانی، ضـدمیکروبی، ضدویروسـی و ضدالتهابی بوده‌اند. ساختمان شـیمیایی ترکیبـات جدیـد جدا شده از اکتینوبـاکتری هـای انـدوفیت در پـنج سـال اخیر در (تصویر شماره 1) نشان داده شده است.

معمولاً ترکیباتی که برای نخستین بار از محیط‌های زنده جداسـازی مـی‌شـوند جهـت آزمون‌هـای مختلفـی همچون سمیت سلولی، خـواص ضـد سـرطانی، خـواص ضد باکتریایی، ضد قارچی، ضدویروسـی و غیـره مـورد بررسی قرار می‌گیرند. به‌طور مثال Gos و همکارانش در مطالعه‌ای بر روی جمعیـت اکتینومایسـت‌هـای انـدوفیت گیـاه *Vochysia divergens* در سـال 2017 در برزیـل توانسـتند 10 سـویه انـدوفیت را بـر اسـاس مشخصـات مورفولوژیکی و توالی‌یابی ژن 16S rRNA جدا کنند(133). ارزیابی‌های ضدمیکروبی متابولیت‌های ثانویه آن‌ها منجر به معرفی سویه LGMB491 شـد کـه متابولیـت‌هـای آن دارای Minimum Inhibitory Concentration برابـر بـا 04mg/mL علیه Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (*MRSA*) بودنـد. ایـن متابولیـت‌هـا شـامل: 1-acetyl-b-carboline ، Indole-3-carbaldehyde، Tryptophol، 3-(hydroxyacetyl)-indole، Brevianamide F ، Cyclo-(L-Pro-L-Phe) ، Cyclo-(L-Pro-L-Tyr)، Cyclo-(L-Pro-L-Leu) و Cyclo-(L-Val-L-Phe) بودنـــــــد. Alshaibani و همکـارانش نیـز بـا ارزیـابی اثـرات ضـدمیکروبی *Streptomyces SUK 25*، توانسـتند چهـار ترکیـب Diketopiperazine (DKP) و یک ترکیـب از مشـتقات استامید با خواص ضدمیکروبی شناسایی کنند.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-11-13]



تصویر شماره 1: ساختار شیمیایی ترکیبات جدید جدا شده از اکتینوباکتری های اندوفیت

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-11-13]

ترکیبات زیست فعالی هستند کـه معمـولاً از ترکیـب دو اسیدآمینه با پیوندهای آمیـدی بـه وجـود آمـده و دارای پتانسـیل‌های دارویـی قابـل‌توجهی مـی‌باشـند. ترکیبـات جداشـــده عبـــارت بودنـــد از: Cyclo-(L-Val-L-Pro)، Cyclo-(L-Leu-L-Pro)، Cyclo-(L-Phe-L-Pro)، Cyclo-(L-Val-L-Phe) و N-(7-hydroxy-6-methyl-octyl) (134). Chandrakar و همکاران در سال 2018 توانسـتند از *Streptomyces sp. Av-R5* جداشـده از گیـاه آلوئـه ورا، اکتینومایسین‌های D و X0β را جدا و با تکنیک‌های اسپکتوفتومتری، HPLC و NMR خالص‌سازی و ساختار آن‌هـا را شناسـایی کننـد. آن‌هـا همچنـین بـا بهینه‌سـازی شرایط تخمیر و تولید انبـوه ایـن سـویه توانسـتند محـیط مناسب با بـازدهی و رانـدمان بـالا جهـت تولیـد ایـن دو آنتی‌بیوتیک در مقیاس صنعتی فراهم نمایند. این گـروه آنتی‌بیوتیک‌ها را علیه طیف گسترده‌ای از بـاکتری‌هـای گـــرم مثبـــت و منفـــی ازجملـــه *Escherichia coli*، *Staphylococcus epidermidis*، *Bacillus cereus*، *Staphylococcus aureus*، *Pseudomonas aeruginosa*، *Proteus vulgaris*، *Klebsiella pneumoniae* و همین‌طور قارچ‌هـای *Candida albicans* و *Aspergillus niger* آزمایش کرده و فعالیت مناسب و قابـل‌توجهی از آن‌هـا گزارش کردند(12). خلاصه‌ای از جدیـدترین ترکیبـات شناسایی شده از منابع اندوفیتی گیاهان دارویی در طی 5 سال اخیر به همراه فعالیت‌های مختلف آن‌هـا در جـدول شماره 4 آوره شده است.

روش های نوین تولید متابولیت های ثانویه

عـــلاوه بـــر روش جداسـازی سـویه‌هـــای جـدیـــد از منـابعی کـه کـم‌تـر مـورد بررسـی قـرار گرفتـه‌انـد، استراتژی‌های دیگری نیز برای شناسایی سویه‌ها و تولیـد متابولیت‌های ثانویه جدید به کار برده می شـوند. از ایـن میان می‌توان به روش کشت همزمـان (Co-culture)، یـک سویه چند ترکیـب (One strain many compounds) و کشـت در محـل (in situ cultivation) اشـاره کـرد. در کشت همزمان دو سویه (که می‌توانند قـارچ یـا بـاکتری باشند)، به دلیـــل رقابتـــی که بیـن آن‌ها شکـل می‌گیـرد

جدول شماره 4: جدیدترین ترکیبات شناسایی شده از اکتینوباکتری های اندوفیت در طی پنج سال اخیر

نام ترکیب	سویه اندوفیت	گیاه میزبان	فعالیت	منابع
1-monolinolein**(15)** Bafilomycin D**(16)** Nonactic acid**(17)** Daidzein**(18)** 3′-hydroxydaidzein**(19)** 5,11-epoxy-10-cadinanol**(20)** Prelactone B**(21)** Daucosterol**(22)**	*Streptomyces cavourensis YBQ59*	*Cinnamomum cassia*	فعالیت ضد میکروبی	(135)
Chartreusin**(23)** Lumichrome**(24)**	*Streptomyces pseudovenezuelae SKH1-2*	*Musa*	فعالیت ضد میکروبی	(136)
2-amino-3, 4- dihydroxy-5-methoxybenzamide**(25)**	*Streptomyces sp. YIM 67086*	*Dysophylla stellate*	فعالیت ضد میکروبی، ضد قارچی و آنتی اکسیدانت	(137)
3-acetonylidene-7-prenylindolin-2-one**(26)**	*Streptomyces sp. Neau-D50*	*Soybean*	فعالیت سایتوتوکسیک و ضد قارچی	(138)
2-(furan-2-yl)-6-(2S,3S,4-trihydroxybutyl)pyrazine**(27)**	*Jishengella endophytica 161111*	*Xylocarpus granatum*	فعالیت ضد ویروسی	(139)
(2R*,4S*)-2-((1′S*)-hydroxy-4′- methylpentyl)-4-(hydroxymethyl)butanolide**(28)** (3R*,4S*,5R*,6S*)- tetrahydro-4-hydroxy-3,5,6-trimethyl-2-pyranone**(29)** 1-O-(phenylacetyl)glycerol**(30)**	*Streptomyces albospinus RLe7*	*Lychnophora ericoides*		(140)
Diastaphenazine**(31)**	*Streptomyces diastaticus*	*Artemisia annua*	فعالیت ضد میکروبی و سایتوتوکسیک	(141)
Efomycins M**(32)**	*Streptomyces sp. BCC72023*	*Oryza sativa*	فعالیت ضد میکروبی، ضد قارچی و سایتوتوکسیک	[142]
Linfuranone B**(33)** Linfuranone C**(34)**	*Sphaerimonospora mesophila*	*Clinacanthus siamensis Bremek*	فعالیت تمایززایی	(143)
Rubrolone B**(35)**	*Streptomyces sp. KIB-H033*	*Camellia sinensis*	فعالیت سایتوتوکسیک	[144]
Lorneic acid E-J**(36-41)**	*Streptomyces KIB-H1289*	*Betula mandshuric*	مهار کننده تیروزیناز	[145]
Actinoallolide A-E**(42-46)**	*Actinoallomurus fulvus MK10-036*	*Capsicum frutescens*	فعالیت ضد انگلی	[146]
7-O-β-Dglucosyl- genistein**(47)** 7-O-β-D-glucosyl-daidzein**(48)**	*Microbacterium sp. LGMB471*	*Vochysia divergens*	فعالیت ضد قارچی	[147]
Misamycin**(49)**	*Streptomyces sp. YIM66403*	*Isodon eriocalyx*	فعالیت ضد میکروبی و سایتوتوکسیک	[148]
3-hydroxy-4- methoxybenzamide**(50)** 2,3-dihydro-2,2-dimethyl-4(1H)-quinazolinone**(51)**	*Streptomyces sp.*	*Lychnophora ericoides*	فعالیت ضد میکروبی، سایتوتوکسیک و ضد انگلی	[149]

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-11-13]

می‌توان انتظار داشت که سویه‌ها شروع به تولید ترکیبات و آنتی‌بیوتیک‌هایی جدید کنند که در شرایط معمول آزمایشگاهی رخ نمی‌دهد. به‌عبارتی شرایط به وجود آمده سبب می‌شود تا میکروارگانیسم ژن‌های بیوسنتتیک خود را که تاکنون خاموش بودند را فعال کرده و شروع به تولید متابولیت‌های ثانویه برای ایجاد برتری بر رقیب خود کند. به عنوان مثال در مطالعه‌ای که به منظور بررسی تنوع متابولیتی قارچ *Aspergillus versicolor KU258497* انجام شد، از روش کشت همزمان با باکتری *Bacillus subtilis 168* استفاده شد که منجر به شناسایی ترکیبات متعدد با خصوصیات سایتوتوکسیک شدند(۱۵۱،۱۵۰). به‌علاوه، این موضوع نیز به اثبات رسیده است که روش‌های معمول مانند محیط کشت‌های سنتی نمی‌توانند تمام ظرفیت میکروارگانیسم‌ها را فعال کرده و از این‌رو بسیاری ترکیبات آن‌ها ناشناخته می‌مانند. روش جدیدی که در این خصوص به‌کارگرفته می‌شود، تکنیک یک سویه چند ترکیب است که در آن سعی می‌شود با بهینه کردن متغیرهای موثر در رشد سویه‌های مختلف و تولید متابولیت‌های ثانویه، تنوع ترکیبات شیمیایی استخراج شده از میکروارگانیسم را افزایش دهد(152). این روش که مختصراً با عنوان One Strain Many Compounds (OSMAC) شناخته می‌شود شامل استراتژی‌هایی مانند تغییر ترکیب محیط کشت، دما، pH، منبع کربن و نیتروژن و یا استفاده از آنزیم‌های مختلف است(154). یکی دیگر از راه حل‌هایی که برای رشد محدود میکروارگانیسم‌ها با استفاده از روش‌های سنتی ارائه شده، کشت در محل (in situ cultivation) می‌باشد(154). یکی از شیوه‌های انجام این روش، این است که میکروارگانیسم را درون سوسپانسیونی مشابه با محیط طبیعی خود قرار داده و با استفاده از محفظه‌های حاوی منافذ بسیار ریز که تنها یک سلول را در برمی‌گیرند، گیر انداخته ومیکروارگانیسم اجازه می‌یابد که به درون غشاءهای نفوذپذیری ازجنس آگار که در اطراف محفظه‌ها تعبیه می‌شوند بدون رقابت با دیگر میکروارگانیسم‌ها رشد کند. این سویه‌ها سپس با روش‌های مختلف توالی‌یابی شده وشناسایی می‌شوند(155). به کمک روش کشت در محل تنوع گسترده‌تری از ترکیبات شیمیایی و سویه‌های مختلف قابل شناسایی شده‌اند به‌طوری‌که می‌توان امیدوار بود سویه‌هایی که تاکنون شناسایی نشده‌اند، این قابلیت را پیدا کنند تا بتوان آن‌ها را در آزمایشگاه‌ها کشت داد(156).

بحث

افزایش عفونت‌های بیمارستانی و مرگ و میرهای ناشی از مقاومت باکتریایی یکی از معضلات بزرگ کشورهای جهان در سال‌های اخیر می‌باشد. به منظور غلبه بر این مشکل و تهیه آنتی‌بیوتیک‌های مؤثر و کارا، منابع متعددی مور بررسی قرار گرفته‌اند. اکتینو باکتری‌ها و به طبع سویه‌های اندوفیت یکی از مهم ترین، متنوع‌ترین و جذاب‌ترین محیط‌هایی است که به منظور کشف و شناسایی آنتی بیو تیک های ناشناخته توجه محققین را به خود جلب کرده است. با توجه به تنوع زیاد ساختار ترکیبات جداشده از اکتینو باکتری‌ها و فعالیت های بیولوژیکی متنوع و فراوان آن‌ها، در این مطالعه استریلیزاسیون سطحی نمونه‌ها، محیط‌های کشت اختصاصی جداسازی (Isolation) و تولید ترکیبات ثانویه (Production) اکتینوباکتری‌ها را به صورت گسترده مورد بررسی قرار دادیم. در تمامی مقالات بررسی شده، الکل یکی از مواد اصلی استریلیزاسیون سطحی نمونه‌ها بود. همچنین به منظور جلوگیری از رشد قارچ‌ها در تهیه محیط کشت برای جداسازی اکتینو باکتری‌ها عموماً از ترکیبات ضد قارچی استفاده می‌شود. به‌علاوه روش‌های مورفولوژیکی و مولکولی پیشرفته شناسایی اکتینوها مورد بحث قرار گرفت که می‌توان جهت شناسایی اکتینوهای قابل کشت (Culturable) و غیرقابل کشت (Non-Culturable Bacteria) استفاده شوند. علاوه بر موارد ذکر شده در این مطالعه، عوامل متعددی در جداسازی اندوفیت‌ها از گیاهان از جمله: نوع

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-11-13]

میزبـان، فصـل نمونـه‌گیـری و منطقـه جغرافیـایی دخیـل هستند(110) که نیاز به تحقیق بیش‌تری دارند. جداسازی، شناسایی و بررسی پتانسیل تولید ترکیبـات زیسـت فعـال اکتینوباکتری‌های اندوفیت با گیاهـان دارویـی فراینـدی مهـم درمطالعـات دارویـی مـی‌باشـد. بررسـی مولکـولی مسیرهای متابولیسمی این باکتری‌هـا و شناسـایی گروه‌هـای ژنی بیوسنتتیک (Biosynthetic Gene Clusters) مؤثر در تولید متابولیت‌های ثانویه به همراه ترکیبات مهارکننده یـا تحریک کننـده آن‌هـا نیـز از دیگـر حوزه‌هـای جـذاب اکتینوبـاکتری‌هـای انـدوفیت اسـت کـه نیازمنـد مطالعـه گســترده‌ای مــی‌باشــد(157). جداســازی و شناســایی اندوفیت‌های جدید و به‌کار گیـری روش‌هـای نـوین در تولید متابولیت‌های ثانویه و فعال‌سازی ژن‌هـای خـاموش آن‌ها، احتمال کشف و توسعه آنتی‌بیوتیـک‌هـای جدیـد برای درمان عفونت‌های مقاوم بیمارستانی، بیمـاری هـای نوظهور و سرطان را افزایش دهد. محیط‌هـای انـدوفیت، محیط‌هایی کم‌تر شناخته شده هستند که هر یک از مراحل جمع‌آوری تا تولید تجاری متابولیت‌های ثانویه ارزشـمند آن نیازمنــد تحقیــق و بهبــود فراینــدها بــرای بهبــود عملکردهای مربوطه هستند. فراوانـی و تنـوع سـویه‌هـای اکتینوبــاکتری‌هــای انــدوفیت کــه منجــر بــه تولیــد متابولیت‌های ثانویـه متنـوعی بـا سـاختارهای شـیمیایی و فعالیت‌های بیولـوژیکی و عملکـرد متفـاوت مـی‌شـوند، یکـی از مهـم‌تـرین منـابع قابـل دسـترس بـرای توسـعه محصولات بیوتکنولوژی می‌باشد کـه دریچـه‌ای جدیـد در توسعه، کشف و تولید فراوردهای پزشکی - دارویـی و بهبود سلامتی جامعه بشری باز نموده است.

سپاسگزاری

از معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه برای فـراهم آوردن امکانـات انجـام و تأمین هزینه‌های این پژوهش، تشکر و قدردانی می‌شود.

References

1. Bérdy J. Thoughts and facts about antibiotics: where we are now and where we are heading. J Antibiot Res 2012; 65(8): 385.
2. Islam S, Aldstadt J, Aga D. Global antimicrobial resistance: A complex and dire threat with few definite answers. Tropi Med Int Health 2019; 24(6): 658-662.
3. Docquier JD, Mangani S. An update on β-lactamase inhibitor discovery and development. Drug Resist Updat 2018; 36:13-29.
4. Rigali S Anderssen S, Naômé A, van Wezel GP. Cracking the regulatory code of biosynthetic gene clusters as a strategy for natural product discovery. Biochem Pharmacol 2018; 153: 24-34.
5. Radlinski L, Conlon B. Antibiotic efficacy in the complex infection environment. Curr Opin Microbiol 2018; 42: 19-24.
6. Kemung HM, Tan LTH, Khan TM, Chan KG, Pusparajah P, et al. Streptomyces as a prominent resource of future anti-MRSA drugs. Folia Microbiol 2018; 9: 2221
7. Genilloud O. Actinomycetes: still a source of novel antibiotics. Natural Product Reports 2017; 34(10): 1203-1232.
8. Rateb ME, Ebel R, Jaspars M. Natural product diversity of actinobacteria in the Atacama Desert. Antonie Van Leeuwenhoek 2018; 111(8):1467-1477.
9. Masand M, Jose PA, Menghani E, Jebakumar SRD. Continuing hunt for endophytic actinomycetes as a source of novel biologically active metabolites. World J Microbiol Biotechnol 2015; 31(12): 1863-1875.
10. Vurukonda SSK, Giovanardi D, Stefani E. Plant growth promoting and biocontrol

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-11-13]

activity of Streptomyces spp. as endophytes. Int J Mol Sci 2018; 19(4): 952.

11. Nalini M, Prakash H. Diversity and bioprospecting of actinomycete endophytes from the medicinal plants. Lett Appl Microbiol 2017; 64(4): 261-270.
12. Chandrakar S, Gupta AK. Actinomycin-Producing Endophytic Streptomyces parvulus Associated with Root of Aloe vera and Optimization of Conditions for Antibiotic Production. Probiotics Antimicro 2018; 11(3): 1055-1069
13. 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.
14. Fernández-Cabezón L, Galán B, García JL. New insights on steroid biotechnology. Folia Microbiol 2018; 9: 958.
15. Viana Marques D, Machado S, Ebinuma V, Duarte C, Converti A,Porto A. Production of β-lactamase inhibitors by Streptomyces species. Antibiotics 2018; 7(3):61.
16. Anteneh YS, Franco CM M. Whole Cell Actinobacteria as Biocatalysts. Front Microbiol 2019; 10: 77.
17. Vázquez Boland JA, Meijer WG. The pathogenic actinobacterium Rhodococcus equi: What's in a name? Mol Microbiol 2019; 112(1): 1-15.
18. Dhakal D, Pokhrel AR, Shrestha B, Sohng JK. Marine rare actinobacteria: Isolation, characterization, and strategies for harnessing bioactive compounds. Front Microbiol 2017; 8: 1106.
19. Liu L, Salam N, Jiao JY, Jiang HC, Zhou EM, Yin YR, et al. Diversity of culturable thermophilic Actinobacteria in hot springs in Tengchong, China and studies of their biosynthetic gene profiles. Microb Ecol 2016; 72(1): 150-162.
20. Panda AK, Bisht SS, Rana M, De Mandal S, Kumar NS. Biotechnological Potential of Thermophilic Actinobacteria Associated With Hot Springs. In New and Future Developments in Microbial Biotechnology and Bioengineering (pp. 155-164): Elsevier; 2018.
21. Meena B, Anburajan L, Vinithkumar NV, Kirubagaran R, Dharani G. Biodiversity and antibacterial potential of cultivable halophilic actinobacteria from the deep sea sediments of active volcanic Barren Island. Microb Pathog 2019; 132: 129-136.
22. Dholakiya RN, Kumar R, Mishra A, Mody KH, Jha B. Antibacterial and Antioxidant Activities of Novel Actinobacteria Strain Isolated from Gulf of Khambhat, Gujarat. Front Microbiol 2017; 8: 2420.
23. Jiang Z, Tuo L, Huang D, Il'yaA PO, Tyurin A, Liu S, et al. Diversity, Novelty and Antimicrobial Activity of Endophytic Actinobacteria from Mangrove Plants in Beilun Estuary National Nature Reserve of Guangxi, China. Front Microbiol 2018; 9: 868.
24. Law JWF, Ser HL, Ab Mutalib NS, Saokaew S, Duangjai A, Khan TM, et al. Streptomyces monashensis sp. nov., a novel mangrove soil actinobacterium from East Malaysia with antioxidative potential. Sci Rep 2019; 9(1): 3056.
25. Demain AL, Gómez-Ortiz B, Ruiz-Villafán B, Rodríguez-Sanoja R, Sánchez S. Recent findings of molecules with anti-infective activity: screening of non-conventional sources. Curr Opin Pharmacol 2019; 48: 40-47.
26. Goodfellow M, Nouioui I, Sanderson R, Xie F, Bull AT. Rare taxa and dark microbial

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-11-13]

matter: novel bioactive actinobacteria abound in Atacama Desert soils. Anton Van Leeuw JG 2018; 111(8): 1315-1332.

27. Purushotham N, Jones E, Monk J, Ridgway H. Community Structure of Endophytic Actinobacteria in a New Zealand Native Medicinal Plant Pseudowintera colorata (Horopito) and Their Influence on Plant Growth. Microb Ecol 2018; 76(3): 729-740.
28. Vijayabharathi R, Gopalakrishnan S, Sathya A, Srinivas V, Sharma M. Deciphering the tri-dimensional effect of endophytic Streptomyces sp. on chickpea for plant growth promotion, helper effect with Mesorhizobium ciceri and host-plant resistance induction against Botrytis cinerea. Microb pathog 2018; 122: 98-107.
29. Schulz B, Boyle C. What are endophytes? Microbial root endophytes. New York: Springer, 2006.
30. Golinska P, Wypij M, Agarkar G, Rathod D, Dahm H, Rai M. Endophytic actinobacteria of medicinal plants: diversity and bioactivity. Anton Van Leeuw JG 2015; 108(2): 267-289.
31. Monggoot S, Pichaitam T, Tanapichatsakul C, Pripdeevech P. Antibacterial potential of secondary metabolites produced by Aspergillus sp., an endophyte of Mitrephora wangii. Arch Microbiol 2018; 200(6): 951-959.
32. de Medeiros AG, Savi D C, Mitra P, Shaaban KA, Jha AK, Thorson JS, Glienke C. Bioprospecting of Diaporthe terebinthifolii LGMF907 for antimicrobial compounds. Folia Microbiol 2018; 63(4): 499-505.
33. Hardoim PR, van Overbeek LS, van Elsas JD. Properties of bacterial endophytes and their proposed role in plant growth. Trends Microbiol 2008; 16(10): 463-471.
34. Ek-Ramos MJ, Gomez-Flores R, Orozco-Flores AA, Rodriguez-Padilla C, Gonzalez-Ochoa G, Tamez-Guerra P. Bioactive Products From Plant-Endophytic Gram-Positive Bacteria. Folia Microbiol 2019; 10: 463.
35. Passari AK, MishraVK, Gupta VK, Yadav MK, Saikia R, Singh BP. In vitro and in vivo plant growth promoting activities and DNA fingerprinting of antagonistic endophytic actinomycetes associates with medicinal plants. PLoS one 2015; 10(9): e0139468.
36. Sahur A, Ala A, Patandjengi B, Syam'un E. Effect of Seed Inoculation with Actinomycetes and Rhizobium Isolated from Indigenous Soybean and Rhizosphere on Nitrogen Fixation, Growth, and Yield of Soybean. Int J Agronomy 2018; 8: 1-7.
37. Zhao K, Li J, Zhang X, Chen Q, Liu M, Ao X, et al. Actinobacteria associated with Glycyrrhiza inflata Bat. are diverse and have plant growth promoting and antimicrobial activity. Sci Rep 2018; 8(1):13661.
38. Zhao H, Yang A, Zhang N, Li S, Yuan T, Ding N, et al. Insecticidal endostemonines A-J produced by endophytic streptomyces from Stemona sessilifolia. J Agric Food Chem 2020; 68(6): 1588-1595.
39. Ma Z, Liu C, Fan J, He H, Li C, Li J, et al. Plantactinospora sonchi sp. nov., an actinobacterium isolated from the leaves of common sowthistle (Sonchus oleraceus L.). Int J Syst Evol Microbiol 2015; 65(12): 4895-4901.
40. Xing H, Liu C, Zhang Y, Zhao J, Li C, Liu H., et al. Plantactinospora veratri sp. nov., an actinomycete isolated from black false hellebore root (Veratrum nigrum L.). Int J Syst Evol Microbiol 2015; 65(6): 1799-1804.
41. Xiong ZJ,Miao CP, Zheng YK, Liu K, Li WJ, Liu WH, et al. Stackebrandtia endophytica sp nov., an actinobacterium isolated from Tripterygium wilfordii. Int J Syst Evol

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-11-13]

Microbiol 2015; 65(Pt 6): 1709-1713.

42. Li L, Ma JB, Mohamad OA, Li SH, Osman G, Li YQ, et al. Phytoactinopolyspora endophytica gen. nov., sp. nov., a halotolerant filamentous actinomycete isolated from the roots of Glycyrrhiza uralensis F. Int J Syst Evol Microbiol 2015; 65(8): 2671-2677.
43. Thawai C. Micromonospora costi sp. nov., isolated from a leaf of Costus speciosus. Int J Syst Evol Microbiol 2015; 65(5): 1456-1461.
44. Zhao S, Li L, Li SH, Wang HF, Hozzein WN, Zhang YG, et al. Actinotalea suaedae sp. nov., isolated from the halophyte Suaeda physophora in Xinjiang, Northwest China. Antonie Van Leeuwenhoek 2015; 107(1):1-7.
45. Alves A, Riesco R, Correia A, Trujillo M E. Microbacterium proteolyticum sp. nov. isolated from roots of Halimione portulacoides. Int J Syst Evol Microbiol 2015; 65(6): 1794-1798.
46. Xing J, Liu C, Zhang Y, He H, Zhou Y, Li L, et al. Sphaerisporangium dianthi sp .nov., an endophytic actinomycete isolated from a root of Dianthuschinensis L. Antonie Van Leeuwenhoek 2015; 107(1): 9-14.
47. Rachniyom H, Matsumoto A, Indananda C, Duangmal K, Takahashi Y, Thamchaipenet A. Nonomuraea syzygii sp. nov., an endophytic actinomycete isolated from the roots of a jambolan plum tree (Syzygium cumini L. Skeels). Int J Syst Evol Microbiol 2015; 65(4): 1234-1240.
48. Rachniyom H, Matsumoto A, Indananda C, Duangmal K, Takahashi Y, Thamchaipenet A. Actinomadura syzygii sp. nov., an endophytic actinomycete isolated from the roots of a jambolan plum tree (Syzygium cumini L. Skeels). Int J Syst Evol Microbiol 2015; 65(6): 1946-1949.
49. 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 CA Mey. Antonie Van Leeuwenhoek 2015; 107(3): 835-843.
50. Wang HF, Zhang YG, Cheng J, Hozzein WN, Liu WH, Li L, et al. Labedella endophytica sp. nov ,.a novel endophytic actinobacterium isolated from stem of Anabasis elatior (C.A. Mey.) Schischk. Antonie Van Leeuwenhoek 2014; 107(1): 95-102.
51. Liu MJ, Khieu TN, Gao R, Hozzein WN, Wang HF, Yang W, et al. Marinactinospora endophytica sp. nov., isolated from a medicinal plant. Antonie Van Leeuwenhoek 2015; 107(6): 1577-1582.
52. Liu JM, Habden X, Guo L, Tuo L, Jiang ZK, Liu SW, et al. Prauserellaendophytica sp. nov., an endophytic actinobacterium isolated from Tamarix taklamakanensis. Anton Van Leeuw JG 2015; 107(6): 1401-1409.
53. Mingma R, Duangmal K, Thamchaipenet A, Trakulnaleamsai S, Matsumoto A, Takahashi Y. Streptomyces oryzae sp. nov., an endophytic actinomycete isolated from stems of rice plant. J Antibiot Res 2015; 68(6): 368.
54. Li C, Wang H, Jin P, Zheng W, Chu L, Liu C, et al. Actinoallomurusbryophytorum sp. nov., an endophytic actinomycete isolated from moss (Bryophyta). Anton Van Leeuw JG 2015; 108(2): 453-459.
55. Thanaboripat D, Thawai C, Kittiwongwattana C, Laosinwattana C, Koohakan P, Parinthawong N. Micromonospora endophytica sp. nov., an endophytic actinobacteria of Thai upland rice (Oryza sativa). J Antibiot 2015; 68(11): 680-684.
56. Li C, Jin P, Liu C, Ma Z, Zhao J, Li J, et al. Streptomyces bryophytorum sp. nov., an endophytic actinomycete isolated from moss (Bryophyta). Anton Van Leeuw JG 2016; 109(9): 1209-1215.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-11-13]

57. Guo X, Guan X, Liu C, Jia F, Li J, Jin P, et al. Plantactinosporasoyae sp. nov., an endophytic actinomycete isolated from soybean root [Glycine max (L.) Merr]. Int J Syst Evol Microbiol 2016; 66(7): 2578-2584.
58. Klykleung N, Phongsopitanun W, Pittayakhajonwut P, Ohkuma M, Kudo T, Tanasupawat S. Streptomyces phyllanthi sp. nov., isolated from the stem of Phyllanthus amarus. Int J Syst Evol Microbiol 2016; 66(10): 3923-3928.
59. Guo S, Liu C, Liu S, Guan X, Guo L, Jia F, et al. Streptomyces polygonati sp. nov ,.an endophytic actinomycete isolated from a root of Polygonatum odoratum (Mill.). Int J Syst Evol Microbiol 2016; 66(3): 1488-1493.
60. Kaewkla O, Franco CMM. Kribbella pittospori sp. nov., an endophytic actinobacterium isolated from the surface-sterilized stem of an Australian native apricot tree, Pittosporum angustifolium. Int J Syst Evol Microbiol 2016; 66(6): 2284-2290.
61. Roman-Ponce B, Wang D, Vásquez-Murrieta MS, Chen WF, Estrada-de los Santos P, Sui XH, Wang ET. Kocuria arsenatis sp. nov., an arsenic-resistant endophytic actinobacterium associated with Prosopis laegivata grown on high-arsenic-polluted mine tailing. Int J Syst Evol Microbiol 2016; 66(2): 1027-1033.
62. Liu BB, Chen W, Chu X, Yang Y, Salam N, Hu WY, et al. Mariniluteicoccus endophyticus sp. nov., an endophytic actinobacterium isolated from root of Ocimum basilicum. Int J Syst Evol Microbiol 2016; 66(3): 1306-1310.
63. Tuo L, Li FN, Pan Z, Lou I, Guo M, Lee S MY, et al. Nakamurella endophytica sp. nov., a novel endophytic actinobacterium isolated from the bark of Kandelia candel. Int J Syst Evol Microbiol 2016; 66(3):1577-1582.
64. Niemhom N, Chutrakul C, Suriyachadkun C, Thawai C. Asanoa endophytica sp. nov., an endophytic actinomycete isolated from the rhizome of Boesenbergia rotunda. Int J System Evol Microbiol 2016; 66(3): 1377-1382.
65. Liu SW, Xu M, Tuo L, Li XJ, Hu L, Chen L, et al. Phycicoccus endophyticus sp. nov., an endophytic actinobacterium isolated from Bruguiera gymnorhiza. Int J Syst Evol Microbiol 2016; 66(3): 1105-1111.
66. Xu H, Zhang S, Cheng J, Asem MD, Zhang MY, Manikprabhu D, et al. Nocardioides ginkgobilobae sp. nov., an endophytic actinobacterium isolated from the root of the living fossil Ginkgo biloba L. Int J Syst Evol Microbiol 2015; 66(5): 2013-2018.
67. Gao R, Liu B-B, Yang W, Song P-F, Chen W, Salam N, Li W-J. Flexivirga endophytica sp. nov., an endophytic actinobacterium isolated from a leaf of Sweet Basil. Int J Syst Evol Micr 2016; 66(9): 3388-3392.
68. Yang LL, Jiang Z, Tang SK, Chu X, Xu LH, Zhi XY. Yimella radicis sp. nov., an endophytic actinobacterium isolated from the root of Paris polyphylla Smith var. yunnanensis. Int J Syst Evol Microbiol 2016; 66(10): 4191-4196.
69. Gong ZL, Ai MJ, Sun HM, Liu HY, Yu LY, Zhang YQ. Jatrophihabitans huperziae sp. Nov., an endophytic actinobacterium isolated from surface-sterilized tissue of the medicinal plant Huperzia serrata (Thunb.). Int J Syst Evol Microbiol 2016; 66(10): 3972-3977.
70. Fidalgo C, Riesco R, Henriques I, Trujillo ME, Alves A. Microbacterium diaminobutyricum sp. nov., isolated from Halimione portulacoides, which contains diaminobutyric acid in its cell wall, and emended description

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-11-13]

of the genus Microbacterium. Int J Syst Evol Micr 2016; 66(11): 4492-4500.

71. Ma Z, Zhao S, Cao T, Liu C, Huang Y, Gao Y, et al. Verrucosispora sonchi sp. nov., a novel endophytic actinobacterium isolated from the leaves of common sowthistle (Sonchus oleraceus L.). Int J Syst Evol Microbiol 2016; 66(12): 5430-5436.
72. Li F, Tuo L, Su ZW, Wei XQ, Zhang XY, Gao CH, et al. Nocardioides sonneratiae sp. nov., an endophytic actinomycete isolated from a branch of Sonneratia apetala. Int J Syst Evol Microbiol 2017; 67(8): 2592-2597.
73. Niemhom N, Chutrakul C, Suriyachadkun C,Thawai C. Nonomuraea stahlianthi sp. nov., an endophytic actinomycete isolated from the stem of Stahlianthus campanulatus. Int J System Evol Microbiol 2017; 67(8): 2879-2884.
74. Kaewkla O, Thamchaipinet A, Franco CMM. Micromonospora terminaliae sp. nov., an endophytic actinobacterium isolated from the surface-sterilized stem of the medicinal plant Terminalia mucronata. Int J Syst Evol Microbiol 2017; 67(2): 225-230.
75. Kaewkla O, Franco CMM. Streptomyces roietensis sp. nov., an endophytic actinobacterium isolated from the surface-sterilized stem of jasmine rice, Oryza sativa KDML 105. Int J Syst Evol Microbiol 2017; 67(11): 4868-4872.
76. Wang HF, Li QL, Xiao M, Zhang YG, Zhou XK, Rao MPN, et al. Streptomyces capparidis sp. nov., a novel endophytic actinobacterium isolated from fruits of Capparis spinosa L. Int J Syst Evol Microbiol 2017; 67(1): 133-137.
77. Huang MJ, Rao MPN, Salam N, Xiao M, Huang HQ, Li WJ. Allostreptomyces psammosilenae gen. nov., sp. nov., an endophytic actinobacterium isolated from the roots of Psammosilene tunicoides and emended description of the family Streptomycetaceae [Waksman and Henrici (1943) AL] emend. Rainey et al. 1997, emend. Kim et al. 2003, emend. Zhi et al. 2009. Int J Syst Evol Microbiol 2017; 67(2): 288-293.
78. Zhao S, Liu C, Zheng W, Ma Z, Cao T, Zhao J, et al. Micromonospora parathelypteridis sp. nov., an endophytic actinomycete with antifungal activity isolated from the root of Parathelypteris beddomei (Bak.) Ching. Int J Syst Evol Microbiol 2017; 67(2): 268-274.
79. Gao J, Sun P, Wang XM, Lv FY, Sun JG. Microbacterium zeae sp. nov., an endophytic bacterium isolated from maize stem. Anton Van Leeuw JG 2017; 110(5): 697-704.
80. Sun Y, Chen HH, Sun HM, Ai MJ, Su J, Yu LY, Zhang YQ. Naumannella huperziae sp. nov., an endophytic actinobacterium isolated from Huperzia serrata (Thunb.)Int J Syst Evol Microbiol 2017; 67(6):1867-1872.
81. Jiang ZK, Pan Z, Li FN, Li XJ, Liu SW, Tuo L, et al. Marmoricola endophyticus sp. nov., an endophytic actinobacterium isolated from Thespesia populnea. Int J Syst Evol Microbiol 2017; 67(11): 4379-4384.
82. Walitang DI, Kim CG, Kim K, Kang Y, Kim YK, Sa T. The influence of host genotype and salt stress on the seed endophytic community of salt-sensitive and salt-tolerant rice cultivars. BMC Plant Biol 2018; 18(1): 51.
83. 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.
84. Curtis SM, Norton I, Everest GJ, Meyers PR. Kribbella podocarpi sp. nov., isolated from the leaves of a yellowwood tree (Podocarpus

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-11-13]

latifolius). Anton Van Leeuw JG 2018; 111 (6): 875-882.

85. Li L, Li YQ, Fu YS, Zhang H, Alkhalifah D HM, Salam N, et al. Nesterenkonia endophytica sp. nov., isolated from roots of Glycyrrhiza uralensis. Int J Syst Evol Microbiol 2018; 68(8): 2659-2663.
86. Sakdapetsiri C, Ngaemthao W, Suriyachadkun C, Duangmal K, Kitpreechavanich V. Actinomycetospora endophytica sp. nov., isolated from wild orchid (Podochilus microphyllus Lindl.) in Thailand. Int J Syst Evol Microbiol 2018; 68(9): 3017-3021.
87. Li X, Wang Z, Lu F, Zhang H, Tian J, He L, Tian Y. Actinocorallia populi sp. nov., an endophytic actinomycete isolated from a root of Populus adenopoda (Maxim.). Int J Syst Evol Microbiol 2018; 68(7): 2325-2330.
88. Wang Z, Jiang B, Li X, Gan L, Long X, Zhang Y, Tian Y. Streptomyces populi sp. nov., a novel endophytic actinobacterium isolated from stem of Populus adenopoda Maxim. Int J Syst Evol Microbiol 2018; 68(8): 2568-2573.
89. Wang Z, Tian J, Li X, Gan L, He L, Chu Y,Tian Y. Streptomyces dioscori sp. nov., a Novel Endophytic Actinobacterium Isolated from Bulbil of Dioscorea bulbifera L. Curr Microbiol 2018;75(10):1384-1390.
90. Wang Y, Xia Z, Liu Z, Wan C, Luo X, Zhang L. Streptomyces carminius sp. nov., a novel actinomycete isolated from Sophora alopecuroides in Xinjiang, China. Antonie Van Leeuwenhoek 2018; 111(10): 1807-1814.
91. Li YR, Zhu ZN, Li Y Q, Xiao M, Han MX, Wadaan MA, et al. Microbacterium halophytorum sp. nov., a novel endophytic actinobacterium isolated from halophytes. Int J Syst Evol Microbiol 2018; 68(12): 3928-3934.
92. Li W, Guo X, Shi L, Zhao J, Yan L, Zhong X, et al. Plantactinospora solaniradicis sp. nov., a novel actinomycete isolated from the root of a tomato plant (Solanum lycopersicum L.). Anton Van Leeuw JG 2018; 111(2): 227-235.
93. Li X, Lai X, Gan L, Long X, Hou Y, Zhang Y, et al. Streptomyces geranii sp. nov., a novel endophytic actinobacterium isolated from root of Geranium carolinianum L. Int J Syst Evol Microbiol 2018; 68(8):2562-2567.
94. Tuo L, Yan XR, Li FN, Bao YX, Shi HC, Li HY, Sun CH. Brachybacterium endophyticum sp. nov., a novel endophytic actinobacterium isolated from bark of Scutellaria baicalensis Georgi. Int J Syst Evol Microbiol 2018; 68(11): 3563-3568.
95. Tuo L, Yan XR, Li FN, Yang C, An MB, Sun CH. Amnibacterium flavum sp. nov., a novel endophytic actinobacterium isolated from bark of Nerium indicum Mill. Int J Syst Evol Microbiol 2018; 69(1): 285-290.
96. Zhu ZN, Li YR, Li YQ, Xiao M, Han MX, Wadaan MA, et al. Microbacterium suaedae sp. nov., isolated from Suaeda aralocaspica. Int J Syst Evol Microbiol 2018; 69(2): 411-416.
97. Muangham S, Lipun K, Matsumoto A, Inahashi Y, Duangmal K. Quadrisphaera oryzae sp. nov., an endophytic actinomycete isolated from leaves of rice plant (Oryza sativa L.). J Antibiot 2019; 72(2): 93-98.
98. Niemhom N, Chutrakul C, Suriyachadkun C, Tadtong S, Thawai C. Jiangella endophytica sp. nov., an endophytic actinomycete isolated from the rhizome of Kaempferia elegans. Int J System Evol Microbiol 2018; 69(2): 454-459.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-11-13]

99. Liu YH, Fang BZ, Mohamad OAA, Zhang YG, Jiao JY, Dong ZY, et al. Nocardioides ferulae sp. nov., isolated from root of an endangered medicinal plant Ferula songorica Pall. ex Spreng. Int J Syst Evol Microbiol ۲۰۱۹; 69(5): 1253-1258.
100. Li FN, Jiang ZK, Liu SW, Tuo L, Lee SMY, Sun CH. Marmoricola mangrovicus sp. nov., an endophytic actinobacterium isolated from Kandelia candel. Int J Syst Evol Microbiol 2019; 69(5): 1343-1345.
101. Han C, Zhao J, Yu B, Shi H, Zhang C, Guo X, Wang X. Microbispora tritici sp. nov., a novel actinomycete isolated from a root of wheat (Triticum aestivum L.). Anton Van Leeuw JG 2019; 112(8): 1137-1145.
102. Han C, Hu J, Zhao J, Tian Y, Jiang S, Guo X, Wang X. Sphaerimonospora triticiradicis sp. nov., a novel actinomycete isolated from a root of wheat (Triticum aestivum L.). Anton Van Leeuw JG 2019; 112(3): 401-407.
103. Kaewkla O, Franco CMM. Actinomycetospora callitridis sp. nov., an endophytic actinobacterium isolated from the surface-sterilised root of an Australian native pine tree. Anton Van Leeuw JG 2019; 112(3): 331-337.
104. Mondal S, Rai RV. Molecular Profiling of Endophytic Streptomyces Cavourensis MH16 Inhabiting Millingtonia Hortensis Linn. And Influence of Different Culture Media on Biosynthesis of Antimicrobial Metabolites. Naturwissenschaften 2019; 106(9-10): 51.
105. Wicaksono WA, Jones EE, Monk J, Ridgway HJ. The bacterial signature of Leptospermum scoparium (Manuka) reveals core and accessory communities with bioactive properties. PLoS ONE 2016; 11(9): e0163717.
106. Wei W, Zhou Y, Chen F, Yan X, Lai Y, Wei C, et al. Isolation, Diversity, and Antimicrobial and Immunomodulatory Activities of Endophytic Actinobacteria From Tea Cultivars Zijuan and Yunkang-10 (Camellia sinensis var. assamica). Front Microbiol 2018; 9: 1304.
107. Qin S, Li J, Chen HH, Zhao GZ, Zhu WY, Jiang CL, et al. Isolation, diversity, and antimicrobial activity of rare actinobacteria from medicinal plants of tropical rain forests in Xishuangbanna, China. Appl Environ Microbiol 2009; 75(19):6176-6186.
108. Hallmann J, Quadt-Hallmann A, Mahaffee W, Kloepper J. Bacterial endophytes in agricultural crops. Can J Microbiol 1997; 43(10): 895-914.
109. Gohain A, Gogoi A, Debnath R, Yadav A, Singh BP, Gupta VK, et al. Antimicrobial biosynthetic potential and genetic diversity of endophytic actinomycetes associated with medicinal plants. FEMS Microbiol Lett 2015; 362(19): 158.
110. Passari A K, Mishra VK, Gupta V K, Singh BP. Methods Used for the Recovery of Culturable Endophytic Actinobacteria: An Overview. In New and Future Developments in Microbial Biotechnology and Bioengineering (pp. 1-11): Elsevier; 2018.
111. Matsumoto A, Takahashi Y. Endophytic actinomycetes: promising source of novel bioactive compounds. J Antibiot 2017; 70(5): 514.
112. Castillo UF, Strobel GA, Ford EJ, Hess WM, Porter H, Jensen JB, Teplow DB. Munumbicins, wide-spectrum antibiotics produced by Streptomyces NRRL 30562, endophytic on Kennedia nigriscansa. Microbiology 2002; 148(9): 2675-2685.
113. Coombs JT, Franco CM. Isolation and identification of actinobacteria from surface-sterilized wheat roots. Appl Environ Microbiol 2003; 69(9): 5603-5608.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-11-13]

114. Verma VC, Gond SK, Kumar A, Mishra A, Kharwar RN, Gange AC. Endophytic actinomycetes from Azadirachta indica A. Juss.: isolation, diversity, and anti-microbial activity. Microbial Ecology 2008; 57(4): 749-756.
115. Wu Y, Lu C, Qian X, Huang Y, Shen Y. Diversities within genotypes, bioactivity and biosynthetic genes of endophytic actinomycetes isolated from three pharmaceutical plants. Curr Microbiol 2009; 59(4): 475-482.
116. Zhao K, Penttinen P, Guan T, Xiao J, Chen Q, Xu J, et al. The diversity and anti-microbial activity of endophytic actinomycetes isolated from medicinal plants in Panxi plateau, China. Curr Microbiol 2011; 62(1): 182-190.
117. Hayakawa M, Nonomura H. Humic acid-vitamin agar, a new medium for the selective isolation of soil actinomycetes. J Ferment Technol 1987; 65(5): 501-509.
118. Beiranvand M, Amin M, Hashemi-Shahraki A, Romani B, Yaghoubi S, Sadeghi P. Antimicrobial activity of endophytic bacterial populations isolated from medical plants of Iran. Iran J Microbiol 2017; 9(1): 11-18.
119. Shan W, Zhou Y, Liu H, Yu X. Endophytic Actinomycetes from Tea Plants (Camellia sinensis): Isolation, Abundance, Antimicrobial, and Plant-Growth-Promoting Activities. Biomed Res Int 2018.
120. Girão M, Ribeiro I, Ribeiro T, Azevedo IC, Pereira F, Urbatzka R, Carvalho MF. compounds. Folia Microbiol 2019; 10: 683.
121. Shirling E T, Gottlieb D. Methods for characterization of Streptomyces species. Int J Syst Bacteriol 1966;6(3):313-340.
122. Passari AK, Mishra VK, Singh BP. Molecular Markers Used for Identification and Genomic Profiling of Plant Associated Endophytic Actinobacteria. In New and Future Developments in Microbial Biotechnology and Bioengineering. Elsevier; 2018. p:43-65.
123. Arasu MV, Duraipandiyan V, Ignacimuthu S. Antibacterial and antifungal activities of polyketide metabolite from marine Streptomyces sp. AP-123 and its cytotoxic effect. Chemosphere 2013; 90(2): 479-487.
124. Park SC, Won S. Evaluation of 16S rRNA Databases for Taxonomic Assignments Using Mock Community .Genomics Inform 2018; 16(4): e24.
125. Quast C, Pruesse E, Yilmaz P, Gerken J, Schweer T, Yarza P et al. The SILVA ribosomal RNA gene database project: improved data processing and web-based tools. Nucleic Acids Res 2013; 41(D1): D590-D596.
126. Kumar S, Stecher G, Tamura K. MEGA7: molecular evolutionary genetics analysis version 7.0 for bigger datasets. Mol Biol Evol 2016; 33(7): 1870-1874.
127. Kim M, Oh HS, Park SC, Chun J. Towards a taxonomic coherence between average nucleotide identity and 16S rRNA gene sequence similarity for species demarcation of prokaryotes. Int J Syst Evol Microbiol 2014; 64(2): 346-351.
128. Rodriguez RL M, Gunturu S, Harvey WT, Rosselló-Mora R, Tiedje JM, Cole JR. The Microbial Genomes Atlas (MiGA) webserver: taxonomic and gene diversity analysis of Archaea and Bacteria at the whole genome level. Nucleic Acids Res 2018; 46(W1): W282-W288.
129. Murdini L A, Solihin DD, Lestari Y. The Existence of Endophytic Actinobacteria from Rhododendron zoelerri Revealed by Culture-

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-11-13]

Dependent and Culture-Independent Approaches. HAYATI J Biosci 2018; 25(2): 54-62.

130. Janatiningrum I, Solihin DD, Meryandini A, Lestari Y. Comparative study on the diversity of endophytic actinobacteria communities from Ficus deltoidea using metagenomic and culture dependent approaches .Biodiversitas Journal of Biological Diversity 2018; 19(4): 1514-1520.
131. Strathdee F, Free A. Denaturing gradient gel electrophoresis (DGGE). DNA Electrophoresis 2013; 1054: 145-147.
132. Muyzer G, Smalla K. Application of denaturing gradient gel electrophoresis (DGGE) and temperature gradient gel electrophoresis (TGGE) in microbial ecology. Antonie Van Leeuwenhoek 1998; 73(1): 127-141.
133. Gos FM, 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). Folia Microbiol 2017; 8: 1642.
134. Alshaibani M, Zin MN, Jalil J, Sidik NM, Ahmad SJ, Kamal N, et al. Isolation, purification, and characterization of five active diketopiperazine derivatives from endophytic Streptomyces SUK 25 with antimicrobial and cytotoxic activities. J Microbiol Biotechnol 2017; 27(7): 1249-1256.
135. Vu HNT, Nguyen DT, Nguyen HQ, Chu HH, Chu SK,Van Chau M,Phi QT. Antimicrobial and Cytotoxic Properties of Bioactive Metabolites Produced by Streptomyces cavourensis YBQ59 Isolated from Cinnamomum cassia Prels in Yen Bai Province of Vietnam. Curr Microbiol 2018; 75(10): 1247-1255.
136. Kuncharoen N, Fukasawa W, Iwatsuki M, Mori M, Shiomi K, Tanasupawat S. 2019. Characterisation of Two Polyketides from Streptomyces sp. SKH1-2 Isolated from Roots of Musa (ABB) cv.‘ Kluai Sao Kratuep Ho’. Int Microbiol 2019; 22(4): 451-459.
137. Yang X, Peng T, Yang Y, Li W, Xiong J, Zhao L, et al. Antimicrobial and antioxidant activities of a new benzamide from endophytic Streptomyces sp. YIM 67086. J Nat Prod 2015; 29(4): 331-335.
138. Jin H, Yang XY, Yan ZQ, Liu Q, Li XZ, Chen JX, et al. Characterization of rhizosphere and endophytic bacterial communities from leaves, stems and roots of medicinal Stellera chamaejasme L. Syst Appl Microbiol 2014; 37(5): 376-385.
139. Wang P, Kong F, Wei J, Wang Y, Wang W, Hong K, Zhu W. Alkaloids from the Mangrove-Derived Actinomycete Jishengella endophytica 161111. Mar Drugs 2014; 12(1): 477-490.
140. Chagas FO, Caraballo-Rodríguez AM, Dorrestein PC, Pupo MT. Expanding the Chemical Repertoire of the Endophyte Streptomyces albospinus RLe7 Reveals Amphotericin B as an Inducer of a Fungal Phenotype. J Nat Prod 2017; 80(5): 1302-1309.
141. Li Y, Han L, Rong H, Li L, Zhao L, Wu L, et al. Diastaphenazine, a new dimeric phenazine from an endophytic Streptomyces diastaticus subsp. ardesiacus. J Antibiot 2015; 68(3): 210-212.
142. Supong 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.
143. Akiyama H, Indananda C, Thamchaipenet A, Motojima A, Oikawa T, Komaki H, et al. Linfuranones B and C, furanone-containing polyketides from a plant-

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-11-13]

associated Sphaerimonospora mesophila. J Nat Prod 2018; 81(7): 1561-1569.

144. Yan Y, Ma YT, Yang J, Horsman GP, Luo D, Ji X, et al. Tropolone ring construction in the biosynthesis of rubrolone B, a cationic tropolone alkaloid from endophytic Streptomyces. Org Lett 2016; 18(6): 1254-1257.
145. Yang R, Yang J, Wang L, Huang JP, Xiong Z, Luo J, et al. Lorneic acid analogues from an endophytic actinomycete. J Nat Prod 2016; 80(10): 2615-2619.
146. Inahashi Y, Iwatsuki M, Ishiyama A, Matsumoto A, Hirose T, Oshita J, et al. Actinoallolides A–E, new anti-trypanosomal macrolides, produced by an endophytic actinomycete, Actinoallomurus fulvus MK10-036. Org Lett 2015; 17(4): 864-867.
147. Savi DC, Shaaban KA, Gos FM, Thorson JS, Glienke C, Rohr J. Secondary metabolites produced by Microbacterium sp. LGMB471 with antifungal activity against the phytopathogen Phyllosticta citricarpa. Folia Microbiol 2019; 64(3): 453-460.
148. Li W, Yang X, Yang Y, Zhao L, Xu L, Ding Z. A new anthracycline from endophytic Streptomyces sp. YIM66403. J Antibiot 2015; 68(3): 216.
149. Conti R, Chagas FO, Caraballo Rodriguez AM, Melo WGdP, do Nascimento AM, Cavalcanti B C, 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.
150. Abde wahab MF, Kurtán T, Mándi A, Müller W E, Fouad M A, et al. Induced secondary metabolites from the endophytic fungus Aspergillus versicolor through bacterial co-culture and OSMAC approaches. Tetrahedron Lett 2018; 59(27): 2647-2652.
151. Ebada SS, El-Neketi M, Ebrahim W, Mándi A, Kurtán T, Kalscheuer R, et al. Cytotoxic secondary metabolites from the endophytic fungus Aspergillus versicolor KU258497. Phytochemistry Lett 2018; 24: 88-93.
152. Bode HB, Walker M, Zeeck A. Structure and biosynthesis of mutolide, a novel macrolide from a UV mutant of the fungus F-24'707. Eur J Org Chem 2000; (8):1451-1456.
153. Wei H, Lin Z, Li D, Gu Q, Zhu T. OSMAC (one strain many compounds) approach in the research of microbial metabolites--a review. Wei Sheng Wu Xue Bao 2010; 50(6): 701-709.
154. Nichols D, Cahoon N, Trakhtenberg EM, Pham L, Mehta A, Belanger A, et al. Use of ichip for high-throughput in situ cultivation of “uncultivable” microbial species. Appl Environ Microbial 2010; 76(8): 2445-2450.
155. Gavrish E, Bollmann A, Epstein S, Lewis K. A trap for in situ cultivation of filamentous actinobacteria. J Microbiol Methods 2008; 72(3): 257-262.
156. Acuña JJ, Marileo LG, Araya MA, Rilling JI, Larama GA, Mora ML, et al. In Situ Cultivation Approach to Increase the Culturable Bacterial Diversity in the Rhizobiome of Plants. J Soil Sci Plant Nutr 2020:1-16.
157. Tyurin A, Alferova V, Korshun V. Chemical Elicitors of Antibiotic Biosynthesis in Actinomycetes. Microorganisms 2018; 8(2): 52.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-11-13]