

DOI:10.12405/j.issn.2097-1486.2025.01.003

放线菌天然产物农药生物合成研究进展

李晓瑾¹, 潘明慧^{1,2}, 马子涵³, 杜国忠¹, 张艳艳¹, 向文胜^{1,2*}, 李珊珊^{1*}

1. 中国农业科学院 植物保护研究所, 北京 100193

2. 东北农业大学 生命科学学院, 黑龙江 哈尔滨 150030

3. 山西新源华康生物科技股份有限公司, 山西 太原 041000

摘要:放线菌因出色的活性天然产物生物合成能力闻名遐迩,由其产生的天然产物结构和功能多样,一直是天然产物新药创制的重要源头。当前农药市场中,天然产物农药大品种主要由放线菌产生。然而,放线菌来源的天然产物在农药研发及产业化进程中面临产量低、成本高等困境。近年来,随着多组学技术、人工智能和合成生物学的快速发展,研究者对放线菌天然产物复杂生物合成过程的认知逐渐深入,建立了多样化的菌株生物合成优化策略,推动了放线菌天然产物农药生物制造能力的提升。本文从天然产物装配线、前体供给平衡、调控网络、辅因子供给与生物合成系统物质交换五个层面,阐述了放线菌天然产物农药高效生物合成研究进展,为天然产物农药的绿色高效生物制造提供了重要指导。

关键词:天然产物农药;合成生物学;放线菌;系统代谢工程

中图分类号:Q939.97

文献标志码:A

文章编号:2097-1486(2025)01-0021-15

Advancements in biosynthesis of natural product pesticides from actinomycetes

LI Xiaojin¹, PAN Minghui^{1,2}, MA Zihan³, DU Guozhong¹, ZHANG Yanyan¹,
XIANG Wensheng^{1,2*}, LI Shanshan^{1*}

1. Institute of Plant Protection, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100193, China

2. School of Life Science, Northeast Agricultural University, Harbin 150030, China

3. Shanxi Xinyuan Huakang Biotechnology Co., LTD, Taiyuan 041000, China

Abstract: Actinomycetes are renowned for their exceptional biosynthetic capabilities in producing bioactive natural products. The structurally diverse and functionally versatile compounds derived from these microorganisms have consistently served as a vital source for innovative drug discovery in the pharmaceutical industry. In the current pesticide market, major varieties of natural product pesticides are mainly produced by actinomycetes. Nevertheless, actinomycetes natural products still face such challenges as low yields and high production costs during industrialization. In recent years, with the rapid development of multi-omics technologies, artificial intelligence, and synthetic biology, researchers have gained deeper insights into the complex biosynthetic processes of actinomycetes natural products. These advancements have enabled the establishment of diversified strategies for optimizing strain biosynthesis, significantly enhancing the bio-manufacturing capabilities of natural product pesticides from actinomycetes. This article summarizes the advances on efficient biosynthesis of natural product pesticides from actinomycetes from five aspects, including natural product assembly lines, precursor enhancement, regulatory network, cofactor supply and balance, and material exchange system. It provides guidance for green and efficient bio-manufacturing of natural product pesticides.

Key words: natural product pesticides; synthetic biology; actinomycetes; system metabolic engineering

*通信作者

基金项目:国家自然科学基金(32172502);国家重点研发计划(2023YFD1700700)

收稿日期:2025-02-19;修回日期:2025-03-02

粮食安全是关系我国国民经济发展、社会稳定和国家自立的全局性重大战略问题,而农作物病虫害是影响农作物稳产增产的重要因素。联合国粮食及农业组织(FAO)数据显示,每年由病虫草害造成的全球粮食作物损失高达20%至40%,经济损失达700亿美元^[1]。农药是现代农业中保障粮食安全的重要“武器”,其中,生物源农药由于具有生物活性高、靶向性强、环境友好、生态安全等特点^[2],已经成为农作物病虫害绿色防控体系的重要支撑。我国早在2015年就启动了“到2020年实现农药使用量零增长行动方案”^[3],2021年12月以及2022年1月分别出台的《“十四五”全国种植业发展规划》^[4]和《“十四五”全国农药产业发展规划》^[5]中明确提出了优先发展生物源农药的要求。《2024年版生物农药产业规划专项研究报告》显示,全球生物源农药市场规模预计到2027年将达到167.5亿美元,2022—2027年的年均复合增长率预计达到12%^[6]。放线菌源天然产物农药约占生物源农药市场量的70%,如广泛使用的阿维菌素、多杀菌素、井冈霉素等均为放线菌源天然产物农药。“十三五”期间,在化学农药使用量减少13%的大背景下,放线菌源天然产物农药使用量连年增长。放线菌源天然产物新农药研发已成为世界各国竞相抢占的战略制高点。

放线菌天然产物作为次级代谢产物,是放线菌在特定生长阶段合成的一类结构复杂、功能多样的化合物。这些化合物并不直接参与菌体基本代谢,在野生菌株中的产量往往很低,并且通常伴有同分异构体或其他衍生物,有效活性少,分离难度大,难以满足产业化与农业应用的需求。此外,放线菌GC含量高且遗传背景复杂,令天然产物工业菌种优化与稳定遗传面临若干挑战,严重阻碍了天然产物新农药创制与应用。合成生物学的发展推动了研究者对放线菌复杂天然产物生物合成体系的认知与理性改造,推动了放线菌天然产物药物研究从“格物致知”到“造物致用”再到“产业转化”的发展。本研究聚焦放线菌天然产物农药,从天然产物装配线、前体供给平衡、调控网络、辅因子供给与生物合成系统物质交换五个层面出发,阐述了放线菌天然产物农药高效生物合成研究进展,为天然产物农药绿色高效生物制造提供了指导。

1 放线菌天然产物农药概述

放线菌是自然界中物种多样性最高的微生物类群之一,广泛分布于陆地、水体生态系统以及高等真

核生物等宿主相关生境中^[7]。放线菌因其强大的活性天然产物生物合成能力受到研究者的长期追捧。在当今临床使用的抗生素药物中,三分之二来源于放线菌天然产物^[8]。20世纪中期是微生物天然产物挖掘的黄金时代,许多放线菌天然产物如阿维菌素、井冈霉素被发现、分离并被开发成高效的绿色农药^[9]。基因组测序技术、多组学等技术不断进步^[10],加速了放线菌基因组数据的不断积累。AntiSMASH^[11]、SMURF^[12]等生物信息学工具的研发与应用,推动了新型天然产物农药活性分子的精准靶向挖掘,如新型四环素类物质^[13]、可用做除草剂的膦酸盐类化合物^[14]等。近年来,如深海勘探等生物样品获取技术的突破,促进了稀有放线菌资源的深度发现、挖掘与应用。这些稀有放线菌能够产生大量结构多样且具有不寻常生物活性的天然产物,已成为新型生物活性化合物的重要来源^[15]。例如,具有抗菌活性的Arenimycin^[16]、Maklamicin^[17]等都是稀有放线菌来源的天然产物。

放线菌源天然产物具有丰富的结构类型,如聚酮、氨基糖苷、多肽和核苷等。天然产物丰富的结构类型赋予其多样化的生物学活性。天然产物除抗生素外,还包括大量的抗肿瘤化合物、免疫抑制剂、杀虫剂、除草剂和抗病毒化合物等,是极具开发价值的微生物资源^[7,18]。我国天然产物农药研究迄今有70多年的发展历程,期间成功研发了多种广泛应用的天然产物农药品种,如井冈霉素、农抗120、宁南霉素、武夷菌素等,广泛用于防治不同农作物的病虫害^[19],放线菌天然产物农药如表1所示。

聚酮是放线菌天然产物中成药率最高的一类化合物,其结构多样性丰富、生物活性广,是医药、农药等药物研发的重要先导化合物。聚酮合酶(Polyketide synthase, PKS)催化聚酮化合物的碳链延伸,该生物合成过程与脂肪酸生物合成类似。根据PKS的不同,聚酮化合物可以分为三类,Ⅰ型、Ⅱ型和Ⅲ型聚酮,其中,Ⅰ型聚酮以大环内酯、多烯类为主,Ⅱ型聚酮包括萜环类、萜烯类、萜醌类和四环素类化合物等,Ⅲ型聚酮以查尔酮类为主^[44-46]。大环内酯类聚酮是天然产物杀虫剂的重要来源,如杀虫剂明星分子阿维菌素和多杀菌素都是该类型聚酮化合物。其中,阿维菌素不仅是世界上生产量和使用量最大的生物源农药,亦是治疗由线虫引起的河盲症和淋巴丝虫病的有效药物,其发现者大村智和威廉·坎贝尔于2015年获得诺贝尔生理学或医学奖;多杀菌素因其高杀虫活性与高安全性,是目前唯一一个两次获

表1 放线菌农用天然产物的产生菌、成分结构和功能

Table 1 The producing strain, constituent structure and function, of agricultural natural products from actinomycetes

化合物种类 Type	化合物 Compound	产生菌 Producing strain	主要有效成分结构 Active component	功能 Function	参考文献 Reference
聚酮类 Polyketide	四霉素(梧宁霉素) (Tetramycin, Wuningmycin)	不吸水链霉菌梧州亚种 <i>Streptomyces ahysgroscopicus</i> var. <i>wuzhouensis</i>	大环内酯类	杀菌剂	[20]
	UK-2A [#]	链霉菌 sp. 51702 <i>Streptomyces</i> sp. 51702	吡啶酰胺类	杀菌剂	[21]
	纳他霉素 (Natamycin)	恰塔努链霉菌 L10 <i>Streptomyces chattanoogensis</i> L10	大环内酯类	杀菌剂	[22]
	长川霉素 (Ascomycin)	生黑孢链霉菌 SPRI-2098 <i>Streptomyces melanosporofaciens</i> var. <i>Guanxicus</i> SPRI-2098	大环内酯类	杀菌剂	[23]
	诺沃霉素 (Novonestmycin)	植物栖链霉菌 HBERC-20821 <i>Streptomyces phytohabitans</i> HBERC-20821	大环内酯类	杀菌剂	[24]
	南昌霉素 (Nanchangmycin)	南昌链霉菌 <i>Streptomyces nanchangensis</i> n. sp.	聚醚	杀虫剂	[25-26]
	阿维菌素 (Avermectin)	阿维链霉菌 <i>Streptomyces avermitilis</i>	大环内酯类	杀虫剂	[27-28]
	多杀菌素 (Spinosad)	刺糖多胞菌 <i>Saccharopolyspora spinosa</i>	大环内酯类	杀虫剂	[20,29]
	米尔贝霉素 (Milbemycin)	冰城链霉菌 <i>Streptomyces bingchenggensis</i>	大环内酯类	杀虫剂	[30-31]
	浏阳霉素 (Polynactin)	灰色链霉菌浏阳变种 <i>Streptomyces griseus</i> var. <i>liuyangensis</i>	大环内酯类	杀虫剂	[32]
	杀粉蝶菌素 [#] (Piercidin)	茂原链霉菌 <i>Streptomyces mobaraensis</i>	α -吡啶酮杂环类	杀虫剂	[33]
	除草霉素 (Herbimycin)	吸水链霉菌 AM-3672 <i>Streptomyces hygroscopicus</i> AM-3672	苯醌安莎类	除草剂	[34-35]
氨基糖苷类 Aminoglycoside	链霉素 (Streptomycin)	灰色链霉菌 <i>Streptomyces griseus</i>	氨基糖苷类	杀菌剂	[20]
	井冈霉素 (Jinggangmycin)	吸水链霉菌井冈变种 <i>Streptomyces hygroscopicus</i> var. <i>jinggangensis</i>	氨基糖苷类	杀菌剂	[36]
	瑞拉菌素 (Zuelaemycin)	委内瑞拉链霉菌秦岭变种 <i>Streptomyces venezuelae</i> var. <i>qinlingensis</i> var.	氨基糖苷类	杀菌剂	[37]
	春雷/春日霉素 (Kasugamycin)	小金色链霉菌 <i>Actinomycetes microaurous</i>	氨基糖苷类	杀菌剂	[20]
	中生霉素 (Zhongshengmycin)	淡紫灰链霉菌海南变种 <i>Streptomyces lavendulae</i> var. <i>hainanensis</i>	N-糖苷类	杀菌剂	[20]
	有效霉素 (Validmycin)	吸水链霉菌柠檬变种 <i>Streptomyces hygroscopicus</i> var. <i>limoneus</i>	氨基糖苷类	杀菌剂	[38]
多肽类 Peptide	莎斯托明 (Thaxtomins)	微白黄链霉菌 <i>Streptomyces albidoflavus</i> J1074	二酮哌嗪类多肽	除草剂	[39]

续表 1 放线菌农用天然产物的产生菌、成分结构和功能

Continued Table 1 The producing strain, constituent structure and function, of agricultural natural products from actinomycetes

化合物种类 Type	化合物 Compound	产生菌 Producing strain	主要有效成分结构 Active component	功能 Function	参考文献 Reference
多肽类 Peptide	万隆霉素 (Wanlongmycin)	灰色变异链霉菌万隆亚种 <i>Streptomyces griseovariabilis</i> subsp. <i>bandungensis</i> subsp. nov	喹喔啉环类多肽	杀菌剂	[40]
	宁南霉素 (Ningnanmycin)	诺尔斯链霉菌西昌变种 <i>Streptomyces noursei</i> var. <i>xichangensis</i>	胞嘧啶核苷肽	杀虫剂	[20]
	华光霉素/尼柯霉素 (Huaguangmycin/ Nikkomycin)	糖德轮枝链霉菌 S-9 <i>Streptomyces tendae</i> S-9	咪唑啉核苷肽	杀虫剂	[20]
	天柱霉素 (Tianzhumycin)	不吸水链霉菌天柱山变种 <i>Streptomyces ahysgroscopicus</i> var. <i>tianzhushanensis</i>	嘧啶核苷肽类	杀菌剂	[38]
核苷类 Nucleoside	多抗/多氧/多效霉素 (Polyoxin)	金色产色链霉菌 <i>Streptomyces aureus</i>	嘧啶核苷类	杀虫剂	[20]
	米多/灭粉霉素 (Mildiomycin)	龟裂链轮丝菌 <i>Streptoverticillium rimofaciens</i>	嘧啶核苷类	杀菌剂	[20]
	农抗 120 (Agro-antibiotic 120)	刺孢吸水链霉菌北京变种 <i>Streptomyces hygrospinosus</i> var. <i>beijingensis</i>	嘧啶核苷类	杀菌剂	[20]
	灭瘟素-S(农抗 90827) (Blasticidin-S)	灰色产色链霉菌 <i>Streptomyces griseochromogenes</i>	肽基核苷类	杀菌剂	[20,30]
	金核霉素 (Jinhemycin)	金链霉菌苏州变种 <i>Streptomyces aureus</i> var. <i>suzhouensis</i>	嘌呤核苷类	杀菌剂	[41]
	庆丰霉素 (Qingfengmycin)	庆丰链霉菌 <i>Streptomyces qingfengmyceticus</i>	嘧啶核苷类	杀菌剂	[42]
	谷维菌素 (Guvermectin)	生暗灰链霉菌 <i>Streptomyces caniferus</i>	嘌呤核苷类	植物生长 调节剂	[43]
	武夷菌素 (Wuyiencin)	小白链霉菌武夷变种 <i>Streptomyces albulus</i> var. <i>wuyiensis</i>	嘧啶核苷类	杀菌剂	[20]
	公主岭霉素(农 抗 109) (Gongzhulinmycin)	不吸水链霉菌公主岭变种 <i>Streptomyces ahysgroscopicus</i> var. <i>gongzhulingensis</i>	环己酰亚胺	杀菌剂	[20]
其他 Other	放线菌酮(农抗 101) (Cycloheximide)	灰色链霉菌 <i>Streptomyces griseus</i>	环己酰亚胺	杀菌剂	[20]

‡表示聚酮衍生物,由聚酮合酶和非核糖体肽合酶杂合合成。

得美国“总统绿色化学挑战奖”的农药分子。此外,米尔贝霉素也是大环内酯类化合物,是一种广谱、高效、环境友好、人畜安全的绿色生物杀虫剂,可用于防治对有机磷农药和阿维菌素产生抗性的螨、粉虱和蚜虫等多种农业害虫,展现出巨大的市场价值^[47-48]。

氨基糖苷类化合物由氨基取代的糖分子和含氨基的环状糖醇通过糖苷键连接而成^[49],通常具有相似的化学结构和抑菌机制,抗菌能力强,抗菌谱广,在农业和畜牧业有着广泛的应用^[50]。根据结构不

同主要可以分为四类:第一类结构中含有肌醇,如链霉素、春雷霉素;第二类结构中含有 2-脱氧链霉素核苷元,如卡那霉素;第三类结构中含有 C₇N 氨基环醇,如井冈霉素;第四类结构中含有环戊糖醇,如密旋霉素。链霉素是第一个被发现的氨基糖苷类化合物,因其高效抗结核杆菌活性,成为结核病治疗的特效药,其发现者赛尔曼·瓦克斯曼于 1952 年获得诺贝尔生理学或医学奖。链霉素抗菌谱广,在农业中对多种细菌性病害和部分真菌都具有较好的防治效

果,但由于防治病害抗性严重且影响人身健康,目前链霉素已退出农药市场。而春雷霉素、井冈霉素、中生菌素等氨基糖苷类农药,在替代效应下使用量逐年增长。其中,春雷霉素在我国于1970年研制成功并登记上市,常用作农用杀菌剂,对水稻稻瘟病有优异防效和治疗作用,对防治西瓜细菌性角斑病、桃树流胶病、疮痂病、穿孔病等病害有特效,2021年我国春雷霉素使用量达到350吨^[51];井冈霉素是我国具有自主知识产权的安全、高效、低价的抗真菌农药,也是目前最成功的生物源杀菌剂之一,能够有效防治水稻纹枯病^[52]。

多肽类化合物是由多个氨基酸通过肽键连接而形成的一类化合物,根据生物合成的方式不同,可将其分为核糖体多肽和非核糖体多肽两大类。由于其广泛的原料来源、优异的活性和理想的环境相容性^[53-54],多肽类化合物近年来广泛作为抗菌和免疫诱导剂、植物生长调节剂、杀虫剂和除草剂^[55-56]。宁南霉素是首次发现的胞嘧啶核苷肽类抗生素,具有高效、低毒、无“三致”(致癌、致突变和致畸效应)且具有广谱杀菌的特性,目前广泛用于烟草、蔬菜、瓜果的病毒病害、真菌病害的防治^[57]。糖德轮枝链霉菌S-9产生的核苷肽类化合物华光霉素具有抗真菌的活性,对人、动物及环境无害,质量百分比2.5%的可湿性华光霉素粉剂可用于防治苹果山楂叶螨和柑橘全爪螨,并对多种真菌有效^[20]。

核苷类化合物是核苷或者核苷酸经过修饰形成的具有复杂结构的一类天然产物,具有抗菌、杀虫及促生抗病等生物学活性。多氧霉素是目前适用范围最广、开发最成功的重要农用抗生素之一,对稻瘟病、烟草赤星病、人参黑斑病以及苹果斑点落叶病等具有良好防治效果^[58]。谷维菌素是植物内生放线菌生暗灰链霉菌NEAU6发酵产生的核苷类化合物,具有显著的促进植物生长和抗病活性,且与现有商业化植物生长调节剂作用靶标不同,是一种新型植物生长调节剂,可显著促进水稻等农作物以及多种蔬菜增产^[43,59-60],为农作物丰产增收提供了新的解决方案。谷维菌素在2021年获得国家农业农村部新农药登记证,目前已经商业化。

2 放线菌天然产物高效合成生物制造策略

天然产物作为放线菌的次级代谢产物,通常为生长非必要的代谢产物。菌株对这些次级代谢产物的生物合成能力与效率通常难以满足工业生产与需求。基因测序技术的普及和多组学分析揭示

了放线菌次级代谢产物的合成机制及其复杂的代谢调控网络,为探索天然产物合成的通用规律和开发相关改造工具提供了重要思路。与此同时,合成生物学的快速发展推动了使能技术的不断创新,这些技术从天然产物合成通路、调控网络、碳代谢途径以及辅因子等多个层面出发,加速了高效且具竞争力的工业菌株开发,推动了天然产物农药的创制和产业化进程,如图1所示。

2.1 天然产物装配线改造

放线菌天然产物生物合成的编码基因在基因组中紧密排列,成簇存在,形成生物合成基因簇(Bio-synthesis gene cluster, BGC)^[61]。BGC通常包含合成酶、修饰酶以及调控蛋白,类似装配线“流水”有序地进行天然产物的合成。利用合成生物学技术,通过控制BGC中相关酶的编码基因或BGC整体的表达水平,对天然产物生物合成装配线进行改造,是提高天然产物产量的有效策略。此外,生物信息学和结构生物学的发展推动了对天然产物生物合成关键酶催化机理的认知,为装配线的理性设计和定向改造提供了深层理论指导。

BGC中与生物合成相关的酶能够直接控制天然产物的合成,通过启动子工程控制限速酶模块的基因表达水平,或者利用蛋白质工程对合成酶进行改造进而提高其催化效率是提高天然产物产量的有效策略。例如,Wang等人通过将格尔德霉素合成途径中PKS的原生启动子更换为强内源性启动子,使吸水链霉菌XM201的格尔德霉素的合成产量从773 mg/L提高到1 074 mg/L^[62];Song等人利用强组成型启动子控制包含7个人工操纵子、长达79 kb的人工改造的多杀菌素BGC,使菌株产量比出发菌提升了328倍^[63]。目前,研究者已经研发了一系列用于调节放线菌基因表达合成的启动子元件以满足改造需求,如组成型启动子*kasOp**^[64]、时序启动子库^[65-66]等。在蛋白质工程中,定向进化是提高酶催化效率常用的手段。Li等人通过定向进化,获得活性提高32.6倍的转氨酶WecE突变体,显著提高了井冈霉素酰胺的产量^[67];Jenne等人通过对AveC的定向进化,获得了一个含有10个氨基酸突变的AveC变体,显著提升了阿维链霉菌多拉菌素的产量^[68]。此外,基于PKS模块化的催化机制,Wang等人通过将埃博霉素PKS中第四个合成模块替换为第九个合成模块,提高了PKS对丙二酰辅酶A的识别和结合能力,获得了仅产生埃博霉素C的菌株并使产量提高了1.8倍^[69]。Wang等人通过在6-脱氧赤藓糖醇

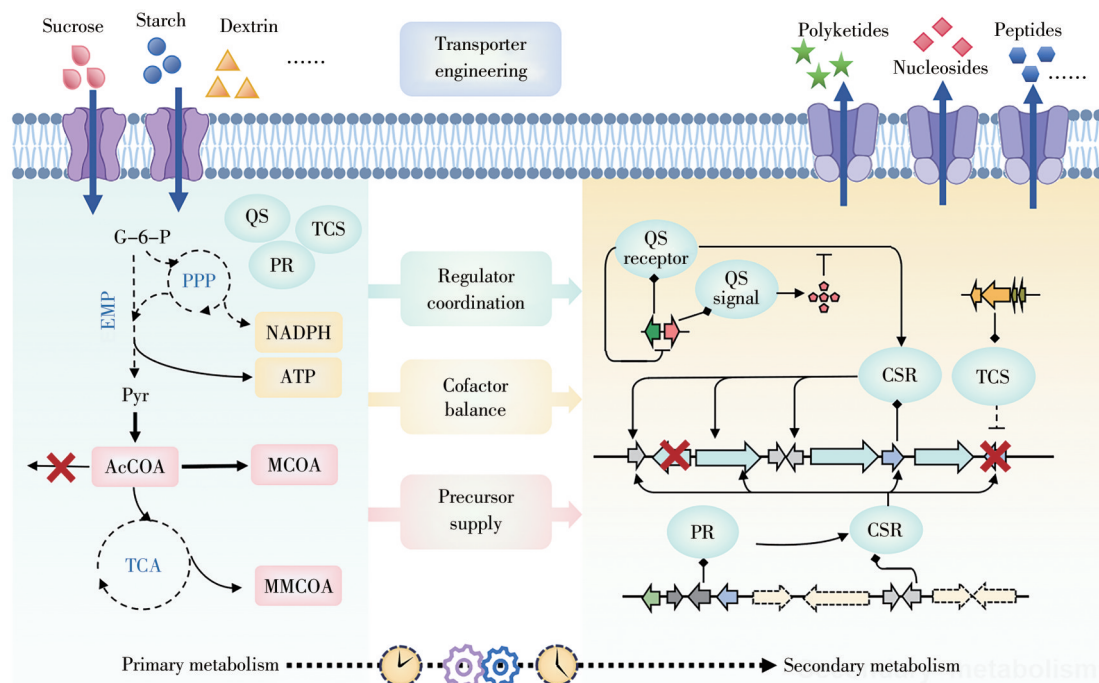


图1 合成生物学指导下的天然产物农药产量提升策略

缩写: PR: 多效调控因子; TCS: 双组分调控系统; QS: 群体感应信号系统; CSR: 途径特异性调控因子; AcCoA: 乙酰辅酶 A; MCoA: 丙二酸单酰辅酶 A; MMCoA: 甲基丙二酰辅酶 A

Figure 1 Strategy for enhancing the yield of natural product guided by synthetic biology

Abbreviations: PR: Pleiotropic transcriptional regulator; TCS: Two-component system; QS: Quorum Sensing System; CSR: Pathway-specific regulators; AcCoA: Acetyl-CoA; MCoA: Malonyl-CoA; MMCoA: Methylmalonyl-CoA

内酯 B 合酶 (6-deoxyerythronolide B synthase, DBES) 中人工插入两个串联的酰基载体蛋白结构域,使其体外催化产生的聚酮总量增加了 2.5 倍^[70]。

BGC 多拷贝扩增是提高天然产物产量的一种有效策略。Li 等人利用放线菌基因组天然存在的多个 *attB* 位点与一系列正交的位点特异性重组系统,基于“多个整合酶-多个 *attB* 位点”的理念,设计了高效、普适的基因簇扩增方法 aMSGE,使冰城链霉菌中 5-酮基米尔贝霉素的产量提高了 1.9 倍^[71]; Liu 等人利用 ZouA 系统高频倍增体系获得了含有 6 个拷贝的博莱霉素基因簇的重组菌株,使其产量提高 9.59 倍^[72]。除此之外,研究者也提出了同源重介导的多拷贝策略、RsA/RsB 介导的基因倍增系统等策略方法用来实现 BGC 的多拷贝扩增^[73-74]。大片段基因簇高效抓取和克隆是限制 BGC 多拷贝策略发展和应用的难点,除构建基因组文库、Red/ET^[75]、TAR^[76]等技术外,基于 CRISPR 的基因簇克隆技术,如 CATCH^[77]、ExoCET^[78]、CAPTURE^[79]等,为微生物天然产物生物合成基因簇的抓取和克隆提供了更多可能性。例如 Liang 等利用 CRISPR-Cas12a 的精准靶向切割特性和琼脂糖凝胶包埋制备高质量

基因组 DNA 的技术,成功开发了一种高效克隆/编辑大片段 DNA 的方法,简称为 CAT-FISHING,该方法可获得长度高达 145 kb 的 DNA 大片段^[80]。

在天然产物装配线的研究中,Ⅰ型模块化 PKS 被认为是研究最充分的生物合成系统之一。Ⅰ型 PKS 含有多个模块,每个模块通常由一个酮基合成酶 (Ketosynthase, KS)、一个酰基转移酶 (Acyltransferase, AT) 以及一个酰基载体蛋白 (Acyl carrier protein, ACP) 组成。有些还包含酮基还原酶 (Ketoreductase, KR)、脱水酶 (Dehydratase, DH) 和烯酰还原酶 (Enoyl reductase, ER) 等结构域,硫酯酶 (Thioesterase, TE) 最终负责从 ACP 结构域的共价结构中释放全长的酰基碳链^[81]。Dillo 等人解析了典型的模块化聚酮合酶 DBES 的冷冻电镜结构,为聚酮分子链的不断组装增长提供了理论支持^[82]。Zhou 等人解析了多烯聚酮 TE 结构域与 26 元大环内酯的复合物结构,解析了 TE 结构域催化多烯内酯化的机制。在此基础上,对匹马霉素 TE 进行了定点突变,提升了脱羧甲基匹马霉素衍生物的产量^[83]。Zhai 等人通过结构域体内置换的方法,发现了阿扎霉素 PKS 中 ER_{1/2} 的特异性,揭示了跨模块烯酰还原至关重要同

源模块的重组及趋异性进化是模块化聚酮合酶可能的进化过程,并提出了模拟模块间的同源重组的装配线改造新策略^[84]。Mai等人通过体内、体外的重构,阐明了 *trans*-AT PKS 在 lankacidin 类天然产物生物合成中的特殊迭代作用,揭示了此类天然产物的聚酮组装过程,为之后 *trans*-AT PKS 的合理设计和工程化改造提供了新的思路^[85]。

2.2 碳代谢途径改造

提高菌株对目标产物的生物合成能力,需要提高目标生物合成途径的碳通量分布。增强前体供应途径、重构高效异源人工代谢途径、适配代谢途径与宿主底盘等方式,都是优化碳通量分布、提高菌株生物合成能力的有效策略。

次级代谢产物生物合成前体均来自初级代谢途径的各种中间代谢物^[86-87],优化菌株初级代谢能够有效增加前体,提高菌株产物产量。例如,Mandakh等人通过过表达波塞链霉菌中泛酸激酶,提高了前体乙酰辅酶A(Acetyl-CoA, AcCoA)的水平,使波塞链霉菌阿霉素的产量提高了1.4倍^[88]。丙二酰辅酶A(Malonyl-CoA, MCoA)是合成聚酮类、黄酮类等次级代谢产物及脂肪酸等初次级代谢产物的共同前体,Yu等人通过过表达AcCoA羧化酶和内源性巴豆酰CoA羧化酶,提高了细胞内MCoA和乙基丙二酰CoA的含量,显著提高了子囊霉素的产量^[89];Zabala等人通过过表达AcCoA羧化酶和磷酸葡萄糖变位酶,敲除旁侧竞争途径基因,提高了黏土链霉菌胞内MCoA的含量,使光神霉素的产量提高了4倍^[90];通过引入高效异源AcCoA羧化酶提高AcCoA到MCoA的通量,可提升多种不同聚酮类化合物的产量,如放线菌素、纳他霉素、8-去甲基-四曲霉素C、四曲霉素C和柯利霉素等^[91-92]。

由于天然产物生物合成的各种必要前体均来自初级代谢的中间代谢物,因此,静态调控介导的初级代谢抑制策略通常会导致细胞生长受阻,进而严重阻碍天然产物高效生物合成。为了解决这一问题,研究者建立了初级代谢途径动态调控策略,在不影响细胞生长的情况下提高天然产物的生物合成效率。例如,Tian等基于链霉菌内源的群体感应系统的解析和利用,结合CRISPRi技术对三羧酸循环、脂肪酸合成、氨基酸合成途径进行动态调整,构建了一种新型的动态调控系统EQCi,拉动碳代谢流在发酵后期转向雷帕霉素的生物合成,使菌株产量显著提高了660%^[93]。Wang等人通过控制细胞内三酰甘油降解途径,不仅显著增强了胞内前体供给,还

提高了碳代谢流在AcCoA节点流向聚酮类天然产物生物合成途径的通量,显著提高了不同链霉菌中聚酮类药物的产量^[94]。

重构高效异源人工代谢途径可以解除天然产物合成过程受到的反馈抑制、途径竞争等多方面限制,有效提高天然产物产量。例如,Li等人设计了“丙酮酸(C3)-3-氧代丙酸(C3)-MCoA”全新MCoA合成途径,避免了天然MCoA合成途径催化速率慢、能量消耗大、受到严格调控等一系列弊端,实现了非AcCoA依赖的MCoA生物合成,显著提升了MCoA及以MCoA为前体的一系列天然产物的生物合成效率^[95]。此外,Tan等人开发了一条新的依赖聚酮酰辅酶A硫醚酶的代谢途径来催化聚酮类主链的形成,显著提高了对ATP的利用效率,避免与初级代谢途径的竞争,实现了内酯、烷基间苯二酚、烷基间苯二酚、羟基苯甲酸和烷基酚聚酮的碳骨架的合成,为进一步提高聚酮类化合物产量提供了新的策略^[96]。

2.3 调控网络改造

细菌的调控主要发生在转录水平上,转录因子是细菌调控网络的重要组成部分^[97]。以链霉菌为例,其胞内转录因子的数量约占全部蛋白数量的12%,形成多层级、时序性的复杂调控系统^[98]。在如此复杂的调控网络制约下,要想有效提升菌株的天然产物的生物合成能力,亟待挖掘影响天然产物高效生物合成的转录因子,解析其作用机理进而重塑菌株调控网络。

放线菌调控系统包括转录调控蛋白和sigma因子,其中转录调控蛋白包括全局调控蛋白和簇内调控蛋白。簇内调节因子通常对基因簇内DNA序列存在直接识别并结合,从而影响BGC的转录水平与菌株产量^[99]。例如,转录因子RedD和Act II ORF4分别负责控制天蓝色链霉菌中十一烷基灵菌红素和放线紫红素的合成。Yin等人证明使用强启动子SF14过表达SARP(*Streptomyces* antibiotic regulatory protein)家族调控蛋白OtcR,能够使土霉素产量提高了6.49倍^[100];Yuan等人发现TetR(Tetracycline repressor family)家族调节因子DepR1直接与达托霉素合成基因簇的启动子相互作用,正向调节达托霉素的产生,使用强组成型启动子*ermEp**过表达DepR1使达托霉素的产量提高到474 mg/L^[101];Zhang等人发现LAL(Large ATP-binding regulator of the LuxR family)家族MilR的过表达能够使米尔贝霉素产量提高38%^[48]。

全局性转录调控因子对细胞内的多种代谢途径

都有影响,可以通过直接或者间接的方式影响胞内代谢网络和碳代谢流在目标生物合成途径的代谢通量,从而影响菌株产量。BldD、WblA、DeoR、GlnR、PhoR等都是常见的多效全局调控因子。BldD参与链霉菌中乙酰化修饰调控机制,Fu等人通过控制K11残基的乙酰化,增加了BldD对DNA的结合能力,提高了红霉素的产量^[102];WblA参与调控链霉菌的形态分化和次级代谢,具有多效性,Yu等人在恰塔努加链霉菌中过表达关键多效调控因子WblA_{CH},使纳他霉素产量提高了30%^[103];DeoR广泛参与调节核苷酸代谢、糖代谢和细胞毒力,Zhou等人发现敲除DeoR使林可霉素产量提高约3.4倍^[104]。全局性调控因子通常在筛选上有一定难度,多组学方法可以有效给予指导。如Ye等人通过比较基因组学从冰城链霉菌发现全局调控因子SbrH1-R,该调控因子能够正调控冰城链霉菌发育分化和细胞生长,负调控米尔贝霉素生物合成,通过敲除SbrH1-R使米尔贝霉素产量提高2.1倍^[105]。

2.4 辅因子供给系统改造

辅因子是一类可以和蛋白质结合并使其蛋白质行使正常催化作用的非蛋白质类物质^[106],通常包括ATP/ADP、NADH/NAD⁺、NADPH/NADP⁺、维生素等。在放线菌中次级代谢产物的合成通常依赖多步酶促反应,需要大量的辅因子参与,并且与细胞的初级代谢共享辅因子资源。因此,辅因子如ATP、NADPH等往往成为天然产物合成过程中的限制性资源。通过操纵内源性辅因子供给、引入异源辅因子再生系统、修改辅因子偏好和构建合成辅因子途径,可以优先保障次级代谢路径的需求,减少初级代谢对资源的竞争,进一步提高天然产物产量^[107]。

NADPH是多种次级代谢反应中不可缺少的辅因子。在阿维菌素等次级代谢产物的合成过程中,NADPH的供给不足会限制关键酶的催化效率,从而限制产物的合成量。Dang等人通过敲除磷酸果糖激酶的编码基因*pfk*,调整了碳流在糖酵解和戊糖磷酸途径的分布,该方法能够增强戊糖磷酸途径的通量及NADPH的供给,将吸水链霉菌雷帕霉素产量提高了30.8%^[108-109]。ATP是细胞中的直接能量来源,Li等人通过过表达红色糖多孢菌中的F1F0-ATP复合酶,提高了胞内ATP的含量,使红霉素在红色糖多孢菌中的产量增加了28%^[110]。此外,Bai等人通过敲除非必需基因组区域的方式,获得了ATP和NADPH供给能够显著提升的恰塔努加链霉菌底盘,使放线菌素的产生增加了2倍^[111]。

辅因子工程策略在其他生物如大肠杆菌、酵母、芽孢杆菌等有着广泛应用并证明了其可行性。例如,Chen等人通过提高NADPH供应、胞浆FAD(H₂)供应和提高甲基供体辅因子SAM水平和SAM周转,实现了酚酸化合物阿魏酸在酿酒酵母中的高效合成^[112]。放线菌中天然产物生物合成过程复杂程度高,前体合成涉及的初级代谢与产物合成涉及的次级代谢过程均需要多种辅因子的参与,不同生物合成阶段辅因子的供需水平是影响天然产物高效合成的重要因素。单一地使用现有策略通常难以满足天然产物合成对辅因子的需求,甚至会引起辅因子失衡或代谢紊乱。然而,目前放线菌中系统辅因子工程策略仍鲜有研究,建立放线菌胞内辅因子的动态供需平衡策略,将对进一步提高目标天然产物产量具有重要价值。

2.5 放线菌物质交换系统改造

放线菌的物质交换系统主要涉及两方面,营养物质吸收和代谢产物外排。葡萄糖、淀粉等碳源是细胞内各种代谢产物的碳骨架以及能量的来源,对放线菌生长与天然产物生物合成具有重要作用^[113]。转运蛋白是细胞与外界环境进行物质交换的重要渠道,过表达底物转运蛋白是有效提高菌株产量的一种重要方式^[114-115]。放线菌的基因组测序表明,链霉菌基因组中转运蛋白约为800-1300种,其中注释为糖转运蛋白的占比超过了20%,这些数据意味着,链霉菌中有大量的碳源转运蛋白值得被挖掘利用^[116]。Jin等人在冰城链霉菌中,通过基因组学和转录组学分析发现了TP2和TP5两个糖转运系统,能够有效细胞对葡萄糖和果糖的摄取以及次级代谢产物的产生,进一步通过微调两个转运蛋白的表达,提高了细胞对碳源的利用率,使米尔贝霉素、阿维菌素和尼莫克丁的产量分别增加了36.9%、34.1%和52.6%^[115];Dong等人基于Tn5的转座子诱变,在阿维链霉菌中发现了新的具有广泛的底物特异性的糖转运蛋白TP6568,过表达该蛋白增加了对碳源的吸收利用,并使阿维菌素、米尔贝霉素以及谷维菌素的产量提高^[30]。Li等人在阿维链霉菌中过表达麦芽糖转运蛋白,提高了淀粉的利用率,分别使阿维菌素和伊维菌素的产量提高了260%和330%^[117]。

代谢产物在细胞内的过量积累一方面会导致对生物合成途径的负反馈,另一方面可能会对细胞本身造成毒性,导致细胞死亡^[118]。利用代谢物外排系统将代谢产物或其中间体及时运输出细胞,既能够解除对生物合成途径的反馈抑制,又能够有效降低

代谢负荷或细胞毒性,从而拉动生化反应合成更多的目标产物^[119-121]。ABC、MFS、RND、SMR等转运蛋白家族通常参与链霉菌中代谢产物的运输,过表达外排蛋白可以有效减少天然产物的细胞内积累,提高菌株产量。Zong等人在褐黄孢链霉菌中解析了ABC转运蛋白SgnA/B转运纳他霉素的机制,通过过表达SgnA/B提高了纳他霉素的胞外转运速率,有效提高了其产量^[122];Wang等人基于生产和抗性的转录组组合分析,发现了参与安丝霉素外排的6个转运蛋白,其中APASM_2704被鉴定为安丝菌素外排泵,过表达该外排泵使安丝菌素产量提高14.3%^[123];Chu等人基于多组学数据分析系统挖掘和表征了冰城链霉菌中药物外排相关的转运系统,发现了三组与米尔贝霉素外排相关的转运蛋白MiltAB1、MiltAB2和MiltAB6,可以有效提高米尔贝霉素的外排和产量。进一步设计了启动子和核糖体可替换的TuPPE模块用于微调外排蛋白的表达,缓解了过表达外排蛋白造成的生长负担,使阿维链霉菌、冰城链霉菌、蓝灰链霉菌的相应目标产物的产量提高了53.0%、24.2%和41.0%^[124]。

3 总结和展望

农药是防治农作物病虫害,保障国家粮食安全和农产品质量安全的坚盾利器。在全球农业可持续发展的背景下,放线菌源天然产物农药生物活性高、靶向性强、环境友好的特点,使之成为农作物病虫害绿色防控体系中不可或缺的产品支撑。然而,放线菌及其天然产物生物合成复杂性高,菌株发酵效价低、菌种优化难度大,这些问题已经成为放线菌天然产物农药生产与应用的重要挑战。研发高效菌种,实现链霉菌天然产物农药高效合成生物制造,支撑农作物病虫害绿色防控,既是国家重大需求,也是新质生产力的重要体现。

合成生物学以多学科交叉汇聚的特性,在推动天然产物高效合成生物制造中发挥了重要作用。一方面,大数据挖掘与深度学习技术为活性天然产物精准靶向发现提供了有效指导,多组学和高通量等技术已经成为解析生物体内的代谢途径和基因调控网络的重要支撑;另一方面,合成生物学“设计-建造-测试-学习”(DBTL)平台不断优化升级,例如,人工智能辅助设计合成生物学元件与高效代谢通路、CRISPR基因编辑技术实现对菌株的高效精准编辑,为链霉菌高产工程菌构建与天然产物高效合成生物制造提供了坚实理论基础和技术支撑。

合成生物学极大地推动了放线菌天然产物农药高效合成生物制造,然而放线菌天然产物农药高效、安全、清洁化生产等产业技术问题仍需进一步优化解决。未来,随着放线菌天然产物细胞工厂生物合成能力的不断提升,以及绿色清洁生产工艺的不断升级,放线菌天然产物农药的应用将更加多元化,为全球农业生产的绿色转型提供新的动力。

参考文献:

- [1] SECRETARIAT I. Scientific review of the impact of climate change on plant pests [M]. Rome, Italy: FAO on behalf of the IPPC Secretariat, 2021.
- [2] LI Z, SHAO X, LEE P W, *et al.* Green Pesticide R&D in China [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2023, 71(14): 5417-5418. DOI: 10.1021/acs.jafc.2c07671.
- [3] 中华人民共和国农业农村部.《到2020年农药使用量零增长行动方案》(农农发〔2015〕2号)[EB/OL]. (2015-02-17). https://www.zzys.moa.gov.cn/gzdt/201503/t20150318_6309945.htm.
- [4] 中华人民共和国农业农村部. 农业农村部关于印发《“十四五”全国种植业发展规划》的通知(农农发〔2021〕3号)[EB/OL]. (2021-12-31). https://www.moa.gov.cn/govpublic/ZZYGLS/202201/t20220113_6386808.htm.
- [5] 农业农村部等. 农业农村部等八部门关于印发《“十四五”全国农药产业发展规划》的通知(农农发〔2022〕1号)[EB/OL]. (2022-01-29). https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2022-01/30/content_5671305.htm.
- [6] 中研普华. 2024年版生物农药产业规划专项研究报告 [M/OL]. 北京: 中研普华研究院, 2024. <https://www.chinairn.com/report/20240304/154210635.html>.
- [7] VAN DER MEIJ A, WORSLEY S F, HUTCHINGS M I, *et al.* Chemical ecology of antibiotic production by actinomycetes [J]. *FEMS Microbiology Reviews*, 2017, 41(3): 392-416. DOI: 10.1093/femsre/fux005.
- [8] CANTRELL C L, DAYAN F E, DUKE S O. Natural Products As Sources for New Pesticides [J]. *Journal of Natural Products*, 2012, 75(6): 1231-1242. DOI: 10.1021/np300024u.
- [9] LI S, LI Z, PANG S, *et al.* Coordinating precursor supply for pharmaceutical polyketide production in *Streptomyces* [J]. *Current Opinion in Biotechnology*, 2021, 69: 26-34. DOI: 10.1016/j.copbio.2020.11.006.
- [10] 赵国屏. 合成生物学: 从“造物致用”到产业转化 [J]. *生物工程学报*, 2022, 38(11): 4001-4011. DOI: 10.13345/j.cjb.220837.
- [11] BLIN K, SHAW S, MEDEMA M H, *et al.* The anti-

- SMASH database version 4: additional genomes and BGCs, new sequence-based searches and more [J]. *Nucleic Acids Research*, 2024, 52(D1): D586-D589. DOI:10.1093/nar/gkad984.
- [12] KHALDI N, SEIFUDDIN F T, TURNER G, *et al.* SMURF: Genomic mapping of fungal secondary metabolite clusters[J]. *Fungal Genetics and Biology*, 2010, 47(9): 736-741. DOI:10.1016/j.fgb.2010.06.003.
- [13] LI L Y, HU Y L, SUN J L, *et al.* Resistance and phylogeny guided discovery reveals structural novelty of tetracycline antibiotics[J]. *Chemical Science*, 2022, 13(43): 12892-12898. DOI:10.1039/D2SC03965F.
- [14] JU K S, GAO J, DOROGHAZI J R, *et al.* Discovery of phosphonic acid natural products by mining the genomes of 10,000 actinomycetes[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2015, 112(39): 12175-12180. DOI:10.1073/pnas.1500873112.
- [15] EZEIOBIORA C E, IGBOKWE N H, AMIN D H, *et al.* Uncovering the biodiversity and biosynthetic potentials of rare actinomycetes [J]. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2022, 8(1): 23. DOI: 10.1186/s43094-022-00410-y.
- [16] ASOLKAR R N, KIRKLAND T N, JENSEN P R, *et al.* Arenimycin, an antibiotic effective against rifampin- and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from the marine actinomycete *Salinispora arenicola*[J]. *The Journal of Antibiotics*, 2010, 63(1): 37-39. DOI:10.1038/ja.2009.114.
- [17] IGARASHI Y, OGURA H, FURIHATA K, *et al.* Maklamicin, an Antibacterial Polyketide from an Endophytic *Micromonospora* sp. [J]. *Journal of Natural Products*, 2011, 74(4): 670-674. DOI: 10.1021/np100727h.
- [18] BARKA ESSAID A, VATSA P, SANCHEZ L, *et al.* Taxonomy, Physiology, and Natural Products of Actinobacteria [J]. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2015, 80(1): 1-43. DOI: 10.1128/mmbr.00019-15.
- [19] 潘明慧, 杨雪, 杜国忠, 等. 合成生物学助力链霉菌天然产物农药创制与产业化[J]. *植物保护*, 2023, 49(05): 371-389. DOI:10.16688/j.zwbh.2023328.
- [20] 何亚文, 李广悦, 谭红, 等. 我国生防微生物代谢产物研发应用进展与展望[J]. *中国生物防治学报*, 2022, 38(03): 537-548. DOI:10.16409/j.cnki.2095-039x.2022.02.028
- [21] TAN H, YANG X, DAI Q, *et al.* Unravelling the Biosynthetic Flexibility of UK-2A Enables Enzymatic Synthesis of Its Structural Variants[J]. *ACS Synthetic Biology*, 2019, 8(12): 2659-2665. DOI:10.1021/acssynbio.9b00387
- [22] JIANG H, WANG Y Y, RAN X X, *et al.* Improvement of Natamycin Production by Engineering of Phosphopantetheinyl Transferases in *Streptomyces chatto-noogensis* L10[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2013, 79(11): 3346-3354. DOI: 10.1128/AEM.00099-13
- [23] 王莹. 长川霉素产生菌的选育和生防菌株 A I 的特性研究及鉴定[D]. 上海: 华东理工大学, 2011.
- [24] WAN Z, FANG W, SHI L, *et al.* Novonestmycins A and B, two new 32-membered bioactive macrolides from *Streptomyces phytohabitans* HBERC-20821 [J]. *The Journal of Antibiotics*, 2015, 68(3): 185-190. DOI:10.1038/ja.2014.123.
- [25] 纪明山. 生物农药手册[M]. 北京: 化学工业出版社, 2011.
- [26] 于晴. 南昌霉素和寡霉素次级代谢合成的调控研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2012.
- [27] 刘乐诗, 谭高翼, 王为善, 等. 微生物, 高智商, 大产业: 合成生物学助力阿维菌素的高效智能制造[J]. *生命科学*, 2019, 31(05): 516-525. DOI:10.13376/j.cbls/2019200.
- [28] DONG L, ZHANG J. Research progress of avermectin: A minireview based on the structural derivatization of avermectin [J]. *Advanced Agrochem*, 2022, 1(2): 100-112. DOI:10.1016/j.aac.2022.11.001.
- [29] SPARKS T C, CROUSE G D, BENKO Z, *et al.* The spinosyns, spinosad, spinetoram, and synthetic spinosyn mimics - discovery, exploration, and evolution of a natural product chemistry and the impact of computational tools [J]. *Pest Management Science*, 2021, 77(8): 3637-3649. DOI:10.1002/ps.6073.
- [30] YE L, ZHANG Y, LI S, *et al.* Transcriptome-guided identification of a four-component system, SbrH1-R, that modulates milbemycin biosynthesis by influencing gene cluster expression, precursor supply, and antibiotic efflux[J]. *Synthetic and Systems Biotechnology*, 2022, 7(2): 705-717. DOI: 10.1016/j.synbio.2022.02.003.
- [31] ZHANG J, AN J, WANG J J, *et al.* Genetic engineering of *Streptomyces bingchenggensis* to produce milbemycins A3/A4 as main components and eliminate the biosynthesis of nanchangmycin [J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2013, 97(23): 10091-10101. DOI:10.1007/s00253-013-5255-5.
- [32] 申圭良. 浏阳霉素毒性及防螨效果研究[D]. 长沙: 湖南农业大学, 2010.

- [33] 刘倩. 杀粉蝶菌素 A1 的生物合成研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2012.
- [34] 赵薇. 链霉菌产生的除草毒素新组分发现及其他活性次级代谢产物研究[D]. 北京: 北京协和医院, 2016.
- [35] ZHAO W, JIANG B, WU L, *et al.* Two herbimycin analogs, 4, 5-dihydro- (4S) -4-hydroxyherbimycin B and (15S) -15-hydroxyherbimycin B, from *Streptomyces* sp. CPCC 200291[J]. *The Journal of Antibiotics*, 2015, 68(7): 476-480. DOI:10.1038/ja.2015.12.
- [36] TAN G Y, PENG Y, LU C, *et al.* Engineering validamycin production by tandem deletion of γ -butyrolactone receptor genes in *Streptomyces hygroscopicus* 5008 [J]. *Metabolic Engineering*, 2015, 28: 74-81. DOI: 10.1016/j.ymben.2014.12.003.
- [37] 赵文彬. 瑞拉菌素对 10 种作物种苗生长的影响[D]. 咸阳: 西北农业大学, 2010.
- [38] 张宁波. 农用抗生素研究进展[J]. 湖北农业科学, 2006, 45(6): 830-833. DOI: 10.3969/j. issn. 0439-8114.2006.06.052.
- [39] LI Z, HUANG P, WANG M, *et al.* Stepwise increase of thaxtomins production in *Streptomyces albidoflavus* J1074 through combinatorial metabolic engineering [J]. *Metabolic Engineering*, 2021, 68: 187-198. DOI:10.1016/j.ymben.2021.10.008.
- [40] 高向阳. 新抗生素万隆霉素对黄瓜疫病的作用机理研究[D]. 广州: 华南理工大学, 2005.
- [41] 王飞, 金文兵, 侯现锋, 等. 金核霉素生物合成途径的体内研究和关键代谢物鉴定[J]. 有机化学, 2023, 43(07): 2561-2566. DOI:10.6023/cjoc202301012.
- [42] 赵人俊. 多用途的农用抗生素: 庆丰霉素[J]. 上海农业科技, 1987(5): 10-11.
- [43] LIU C, BAI L, CAO P, *et al.* Novel Plant Growth Regulator Guvermectin from Plant Growth-Promoting Rhizobacteria Boosts Biomass and Grain Yield in Rice [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2022, 70(51): 16229-16240. DOI: 10.1021/acs.jafc.2c07072.
- [44] NING X, WANG X, WU Y, *et al.* Identification and Engineering of Post-PKS Modification Bottlenecks for Ansamitocin P-3 Titer Improvement in *Actinosynnema pretiosum* subsp. *pretiosum* ATCC 31280[J]. *Biotechnology Journal*, 2017, 12(11): 1700484. DOI: 10.1002/biot.201700484.
- [45] RISDIAN C, MOZEF T, WINK J. Biosynthesis of Polyketides in *Streptomyces* [J]. 2019, 7(5): 124. DOI:10.3390/microorganisms7050124.
- [46] LIM Y P, GO M K, YEW W S. Exploiting the Biosynthetic Potential of Type III Polyketide Synthases [J]. *MOLECULES*, 2016, 21(6): 806. DOI:10.3390/molecules21060806.
- [47] RINALDI L, PENNACCHIO S, MUSELLA V, *et al.* Helminth control in kennels: is the combination of milbemycin oxime and praziquantel a right choice? [J]. *Parasites & Vectors*, 2015, 8(1): 30. DOI:10.1186/s13071-015-0647-2.
- [48] ZHANG Y, HE H, LIU H, *et al.* Characterization of a pathway-specific activator of milbemycin biosynthesis and improved milbemycin production by its overexpression in *Streptomyces bingchenggensis* [J]. *Microbial Cell Factories*, 2016, 15(1): 152. DOI:10.1186/s12934-016-0552-1.
- [49] GARNEAU-TSODIKOVA S, LABBY K J. Mechanisms of resistance to aminoglycoside antibiotics: overview and perspectives [J]. *MedChemComm*, 2016, 7(1): 11-27. DOI:10.1039/c5md00344j.
- [50] MARTÍN J F, LIRAS P. Engineering of regulatory cascades and networks controlling antibiotic biosynthesis in *Streptomyces* [J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2010, 13(3): 263-273. DOI: 10.1016/j. mib. 2010. 02.008.
- [51] 朱琛琛. 春雷霉素生物合成调控及高产菌株改造[D]. 上海: 上海交通大学, 2016.
- [52] 刘士文, 潘广平. 井冈霉素防治水稻纹枯病田间试验总结[J]. 现代化农业, 2018, (10): 11-12.
- [53] WANG M, JIN X, ZHOU Y, *et al.* Research progress of insect neuropeptide allatostatins and their analogues [J]. *Chinese Journal of Pesticide Science*, 2019, 21(3): 255-272. DOI: 10.16801/j. issn. 1008-7303. 2019.0052.
- [54] BOMGARDNER M M. Spider venom: An insecticide whose time has come? [J]. *C&EN Global Enterprise*, 2017, 95(11): 30-31. DOI:10.1021/cen-09511-bus3.
- [55] ZHANG Y M, YE D X, LIU Y, *et al.* Peptides, new tools for plant protection in eco-agriculture [J]. *Advanced Agrochem*, 2023, 2(1): 58-78. DOI: 10.1016/j.aac.2023.01.003.
- [56] ZHOU Y L, LI X L, ZHANG Y M, *et al.* A novel bee-friendly peptidomimetic insecticide: Synthesis, aphicidal activity and 3D-QSAR study of insect kinin analogs at Phe2 modification [J]. *Pest Management Science*, 2022, 78(7): 2952-2963. DOI:10.1002/ps.6920.
- [57] 于清, 黄宏坤, 黄文坤, 等. 天然产物防治农作物病害的作用机理及应用[J/OL]. 天然产物研究与开发, (2024-11-08). <http://kns. cnki. net/kcms/detail/51.1335.Q.20241108.1121.004.html>.
- [58] 王季季, 邓子新, 陈文青. 多氧霉素及其生物合成的

- 研究进展[J]. 微生物学通报, 2016, 43(1): 205-210. DOI:10.13344/j.microbiol.china.150275.
- [59] ZHANG B, GAO H, WANG G, *et al.* Guvermectin, a novel plant growth regulator, can promote the growth and high temperature tolerance of maize[J]. *Front Plant Sci*, 2022, 13: 1025634. DOI: 10.3389/fpls.2022.1025634.
- [60] YANG C, LIU C, LI S, *et al.* The Transcription Factors WRKY41 and WRKY53 Mediate Early Flowering Induced by the Novel Plant Growth Regulator Guvermectin in *Arabidopsis thaliana* [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9): 8424. DOI:10.3390/ijms24098424.
- [61] HANNIGAN G D, PRIHODA D, PALICKA A, *et al.* A deep learning genome-mining strategy for biosynthetic gene cluster prediction [J]. *Nucleic Acids Research*, 2019, 47(18): e110. DOI:10.1093/nar/gkz654.
- [62] WANG X, NING X, ZHAO Q, *et al.* Improved PKS Gene Expression With Strong Endogenous Promoter Resulted in Geldanamycin Yield Increase[J]. *Biotechnology Journal*, 2017, 12(1): 1700268. DOI: 10.1002/biot.201700321.
- [63] SONG C, LUAN J, CUI Q, *et al.* Enhanced Heterologous Spinosad Production from a 79-kb Synthetic Multioperon Assembly [J]. *ACS Synthetic Biology*, 2019, 8(1): 137-147. DOI:10.1021/acssynbio.8b00402.
- [64] WANG W, LI X, WANG J, *et al.* An engineered strong promoter for *streptomyces* [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2013, 79(14): 4484-4492. DOI:10.1128/AEM.00985-13.
- [65] LI S, WANG J, LI X, *et al.* Genome-wide identification and evaluation of constitutive promoters in streptomycetes[J]. *Microbial Cell Factories*, 2015, 14(1): 172. DOI:10.1186/s12934-015-0351-0.
- [66] LUO Y, ZHANG L, BARTON K W, *et al.* Systematic Identification of a Panel of Strong Constitutive Promoters from *Streptomyces albus* [J]. *ACS Synthetic Biology*, 2015, 4(9): 1001-1010. DOI: 10.1021/acssynbio.5b00016.
- [67] CUI L, CUI A, LI Q, *et al.* Molecular Evolution of an Aminotransferase Based on Substrate-Enzyme Binding Energy Analysis for Efficient Valienamine Synthesis[J]. *ACS Catalysis*, 2022, 12(21): 13703-13714. DOI: 10.1021/acscatal.2c03784.
- [68] STUTZMAN-ENGWALL K, CONLON S, FEDECHKO R, *et al.* Semi-synthetic DNA shuffling of aveC leads to improved industrial scale production of doramectin by *Streptomyces avermitilis* [J]. *Metabolic Engineering*, 2005, 7(1): 27-37. DOI: 10.1016/j.ymben.2004.07.003.
- [69] WANG H, LIANG J, YUE Q, *et al.* Engineering the acyltransferase domain of epothilone polyketide synthase to alter the substrate specificity [J]. *Microbial Cell Factories*, 2021, 20(1): 86. DOI:10.1186/s12934-021-01578-3.
- [70] WANG Z, BAGDE S R, ZAVALA G, *et al.* De Novo Design and Implementation of a Tandem Acyl Carrier Protein Domain in a Type I Modular Polyketide Synthase[J]. *ACS Chemical Biology*, 2018, 13(11): 3072-3077. DOI:10.1021/acscchembio.8b00896.
- [71] LI L, ZHENG G, CHEN J, *et al.* Multiplexed site-specific genome engineering for overproducing bioactive secondary metabolites in actinomycetes[J]. *Metabolic Engineering*, 2017, 40: 80-92. DOI:10.1016/j.ymben.2017.01.004.
- [72] LI H, GAO W, CUI Y, *et al.* Remarkable enhancement of bleomycin production through precise amplification of its biosynthetic gene cluster in *Streptomyces verticillus* [J]. *Science China Life Sciences*, 2022, 65(6): 1248-1256. DOI:10.1007/s11427-021-1998-8.
- [73] MURAKAMI T, BURIAN J, YANAI K, *et al.* A system for the targeted amplification of bacterial gene clusters multiplies antibiotic yield in *Streptomyces coelicolor* [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2011, 108(38): 16020-16025. DOI:10.1073/pnas.1108124108.
- [74] NAH H J, WOO M W, CHOI S S, *et al.* Precise cloning and tandem integration of large polyketide biosynthetic gene cluster using *Streptomyces* artificial chromosome system [J]. *Microbial Cell Factories*, 2015, 14(1): 140. DOI:10.1186/s12934-015-0325-2.
- [75] WANG X, ZHENG W, ZHOU H, *et al.* Improved dsDNA recombineering enables versatile multiplex genome engineering of kilobase-scale sequences in diverse bacteria[J]. *Nucleic Acids Research*, 2022, 50(3): e15. DOI:10.1093/nar/gkab1076.
- [76] KOUPRINA N, KIM J H, LARIONOV V. Highly Selective, CRISPR/Cas9-Mediated Isolation of Genes and Genomic Loci from Complex Genomes by TAR Cloning in Yeast[J]. *Current Protocols*, 2021, 1(8): e207. DOI:10.1002/cpz1.207.
- [77] JIANG W, ZHAO X, GABRIELI T, *et al.* Cas9-Assisted Targeting of CHromosome segments CATCH enables one-step targeted cloning of large gene clusters[J]. *Nature Communications*, 2015, 6(1): 8101. DOI:10.1038/ncomms9101.
- [78] WANG H, LI Z, JIA R, *et al.* ExoCET: exonuclease

- in vitro assembly combined with RecET recombination for highly efficient direct DNA cloning from complex genomes[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(5): 2697. DOI:10.1093/nar/gkx1296.
- [79] ENGHIA D B, HUANG C, GUO F, *et al.* Cas12a-assisted precise targeted cloning using in vivo Cre-lox recombination[J]. *Nature Communications*, 2021, 12(1): 1171. DOI:10.1038/s41467-021-21275-4.
- [80] LIANG M, LIU L, XU F, *et al.* Activating cryptic biosynthetic gene cluster through a CRISPR-Cas12a-mediated direct cloning approach[J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(6): 3581-3592. DOI:10.1093/nar/gkac181.
- [81] KEATINGE-CLAY A T. Stereocontrol within polyketide assembly lines[J]. *Natural Product Reports*, 2016, 33(2): 141-149. DOI:10.1039/c5np00092k.
- [82] COGAN D P, ZHANG K, LI X, *et al.* Mapping the catalytic conformations of an assembly-line polyketide synthase module[J]. *Science*, 2021, 374(6568): 729-734. DOI:10.1126/science.abi8358.
- [83] ZHOU Y, TAO W, QI Z, *et al.* Structural and Mechanistic Insights into Chain Release of the Polyene PKS Thioesterase Domain[J]. *ACS Catalysis*, 2022, 12(1): 762-776. DOI:10.1021/acscatal.1c04991.
- [84] ZHAI G, ZHU Y, SUN G, *et al.* Insights into azalomycin F assembly-line contribute to evolution-guided polyketide synthase engineering and identification of intermodular recognition[J]. *Nature Communications*, 2023, 14(1): 612. DOI:10.1038/s41467-023-36213-9.
- [85] MAI Z P, ZHANG B, PANG Z X, *et al.* Insight into the role of a trans-AT polyketide synthase in the biosynthesis of lankacidin-type natural products[J]. *Nature Synthesis*, 2024, 3(10): 1255-1265. DOI: 10.1038/s44160-024-00599-1.
- [86] HETRICK K J, VAN DER DONK W A. Ribosomally synthesized and post-translationally modified peptide natural product discovery in the genomic era[J]. *Current Opinion in Chemical Biology*, 2017, 38: 36-44. DOI:10.1016/j.cbpa.2017.02.005.
- [87] PAYNE J A E, SCHOPPET M, HANSEN M H, *et al.* Diversity of nature's assembly lines - recent discoveries in non-ribosomal peptide synthesis[J]. *Molecular BioSystems*, 2017, 13(1): 9-22. DOI:10.1039/c6mb00675b.
- [88] MANDAKH A, NIRAULA N P, KIM E P, *et al.* Identification and characterization of a pantothenate kinase (PanK-sp) from *streptomyces peucetius* ATCC 27952[J]. *JOURNAL OF MICROBIOLOGY AND BIOTECHNOLOGY*, 2010, 20(12): 1689-1695. DOI:10.4014/jmb.1007.07058.
- [89] YU Z, LV H, WU Y, *et al.* Enhancement of FK520 production in *Streptomyces hygroscopicus* by combining traditional mutagenesis with metabolic engineering[J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2019, 103(23): 9593-9606. DOI:10.1007/s00253-019-10192-8.
- [90] ZABALA D, BRAÑA A F, FLÓREZ A B, *et al.* Engineering precursor metabolite pools for increasing production of antitumor mithramycins in *Streptomyces argillaceus*[J]. *Metabolic Engineering*, 2013, 20: 187-197. DOI:10.1016/j.ymben.2013.10.002.
- [91] TAO H, ZHANG Y, DENG Z, *et al.* Strategies for Enhancing the Yield of the Potent Insecticide Spinosad in Actinomycetes[J]. *Biotechnology Journal*, 2019, 14(1): 1700769. DOI:10.1002/biot.201700769.
- [92] ZABALA D, BRAÑA A F, SALAS J A, *et al.* Increasing antibiotic production yields by favoring the biosynthesis of precursor metabolites glucose-1-phosphate and/or malonyl-CoA in *Streptomyces* producer strains[J]. *The Journal of Antibiotics*, 2016, 69(3): 179-182. DOI:10.1038/ja.2015.104.
- [93] TIAN J, YANG G, GU Y, *et al.* Developing an endogenous quorum-sensing based CRISPRi circuit for autonomous and tunable dynamic regulation of multiple targets in *Streptomyces*[J]. *Nucleic Acids Research*, 2020, 48(14): 8188-8202. DOI:10.1093/nar/gkaa602.
- [94] WANG W, LI S, LI Z, *et al.* Harnessing the intracellular triacylglycerols for titer improvement of polyketides in *Streptomyces*[J]. *Nature Biotechnology*, 2020, 38(1): 76-83. DOI:10.1038/s41587-019-0389-3.
- [95] LI J, MU X, DONG W, *et al.* A non-carboxylative route for the efficient synthesis of central metabolite malonyl-CoA and its derived products[J]. *Nature Catalysis*, 2024, 7(4): 361-374. DOI:10.1038/s41929-023-01103-2.
- [96] TAN Z, CLOMBURG J M, CHEONG S, *et al.* A polyketideacyl-CoA thiolase-dependent pathway for the synthesis of polyketide backbones[J]. *Nature Catalysis*, 2020, 3(7): 593-603. DOI:10.1038/s41929-020-0471-8.
- [97] WANG W, LI X, LI Y, *et al.* A genetic biosensor for identification of transcriptional repressors of target promoters[J]. *Scientific Reports*, 2015, 5(1): 15887. DOI:10.1038/srep15887.
- [98] ROMERO-RODRÍGUEZ A, ROBLEDO-CASADOS I, SÁNCHEZ S. An overview on transcriptional regulators in *Streptomyces*[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Regulatory Mechanisms*, 2015, 1849(8): 1017-1039. DOI:10.1016/j.bbagr.2015.06.007.
- [99] KIM H U, CHARUSANTI P, LEE S Y, *et al.*

- Metabolic engineering with systems biology tools to optimize production of prokaryotic secondary metabolites[J]. *Natural Product Reports*, 2016, 33(8): 933-941. DOI:10.1039/c6np00019c.
- [100] YIN S, WANG W, WANG X, *et al.* Identification of a cluster-situated activator of oxytetracycline biosynthesis and manipulation of its expression for improved oxytetracycline production in *Streptomyces rimosus* [J]. *Microbial Cell Factories*, 2015, 14(1): 46. DOI:10.1186/s12934-015-0231-7.
- [101] YUAN P H, ZHOU R C, CHEN X, *et al.* DepR1, a TetR Family Transcriptional Regulator, Positively Regulates Daptomycin Production in an Industrial Producer, *Streptomyces roseosporus* SW0702 [J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2016, 82(6): 1898-1905. DOI:10.1128/AEM.03002-15.
- [102] FU Y, DONG Y Q, SHEN J L, *et al.* A meet-up of acetyl phosphate and c-di-GMP modulates BldD activity for development and antibiotic production [J]. *Nucleic Acids Research*, 2023, 51(13): 6870-6882. DOI:10.1093/nar/gkad494.
- [103] YU P, LIU S P, BU Q T, *et al.* WblAch, a Pivotal Activator of Natamycin Biosynthesis and Morphological Differentiation in *Streptomyces chattanoogensis* L10, Is Positively Regulated by AdpAch [J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2014, 80(22): 6879-6887. DOI:10.1128/AEM.01849-14.
- [104] ZOU J, MAO Y, HOU B, *et al.* DeoR regulates lincomycin production in *Streptomyces lincolnensis* [J]. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 2023, 39(12): 332. DOI:10.1007/s11274-023-03788-w.
- [105] YE L, ZHANG Y, LI S, *et al.* Transcriptome-guided identification of a four-component system, SbrH1-R, that modulates milbemycin biosynthesis by influencing gene cluster expression, precursor supply, and antibiotic efflux [J]. *Synthetic and Systems Biotechnology*, 2022, 7(2): 705-717. DOI: 10.1016/j.synbio.2022.02.003.
- [106] AKHTAR M K, JONES P R. Cofactor Engineering for Enhancing the Flux of Metabolic Pathways [J]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2014, 2:30. DOI:10.3389/fbioe.2014.00030.
- [107] WANG M, CHEN B, FANG Y, *et al.* Cofactor engineering for more efficient production of chemicals and biofuels [J]. *Biotechnology Advances*, 2017, 35(8): 1032-1039. DOI:10.1016/j.biotechadv.2017.09.008.
- [108] DANG L, LIU J, WANG C, *et al.* Enhancement of rapamycin production by metabolic engineering in *Streptomyces hygroscopicus* based on genome-scale metabolic model [J]. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 2017, 44(2): 259-270. DOI:10.1007/s10295-016-1880-1.
- [109] DOI S, KOMATSU M, IKEDA H. Modifications to central carbon metabolism in an engineered *Streptomyces* host to enhance secondary metabolite production [J]. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 2020, 130(6): 563-570. DOI:10.1016/j.jbiosc.2020.08.006.
- [110] LI X, CHEN J, ANDERSEN J M, *et al.* Cofactor Engineering Redirects Secondary Metabolism and Enhances Erythromycin Production in *Saccharopolyspora erythraea* [J]. *ACS Synthetic Biology*, 2020, 9(3): 655-670. DOI:10.1021/acssynbio.9b00528.
- [111] BU Q T, YU P, WANG J, *et al.* Rational construction of genome-reduced and high-efficient industrial *Streptomyces* chassis based on multiple comparative genomic approaches [J]. *Microbial Cell Factories*, 2019, 18(1): 16. DOI:10.1186/s12934-019-1055-7.
- [112] CHEN R, GAO J, YU W, *et al.* Engineering cofactor supply and recycling to drive phenolic acid biosynthesis in yeast [J]. *Nature Chemical Biology*, 2022, 18(5): 520-529. DOI:10.1038/S41589-022-01014-6.
- [113] CHEN L Q, CHEUNG L S, FENG L, *et al.* Transport of Sugars [J]. *Annual Review of Biochemistry*, 2015, 84(1): 865-894. DOI: 10.1146/annurev-biochem-060614-033904.
- [114] KUANYASHEV N, DEEWAN A, JAGTAP S S, *et al.* Identification and analysis of sugar transporters capable of co-transporting glucose and xylose simultaneously [J]. *Biotechnology Journal*, 2021, 16(11): 2100238. DOI:10.1002/biot.202100238.
- [115] JIN P, LI S, ZHANG Y, *et al.* Mining and fine-tuning sugar uptake system for titer improvement of milbemycins in *Streptomyces bingchenggensis* [J]. *Synthetic and Systems Biotechnology*, 2020, 5(3): 214-221. DOI:10.1016/j.synbio.2020.07.001.
- [116] ZHOU Z, SUN N, WU S, *et al.* Genomic data mining reveals a rich repertoire of transport proteins in *Streptomyces* [J]. *BMC Genomics*, 2016, 17(7): 510. DOI:10.1186/s12864-016-2899-4.
- [117] LI M, CHEN Z, ZHANG X, *et al.* Enhancement of avermectin and ivermectin production by overexpression of the maltose ATP-binding cassette transporter in *Streptomyces avermitilis* [J]. *Bioresource Technology*, 2010, 101(23): 9228-9235. DOI: 10.1016/j.biortech.2010.06.132.

- [118] BU Q T, LI Y P, XIE H, *et al.* Rational engineering strategies for achieving high-yield, high-quality and high-stability of natural product production in actinomycetes[J]. *Metabolic Engineering*, 2021, 67: 198-215. DOI:10.1016/j.ymben.2021.06.003.
- [119] MUKHOPADHYAY A. Tolerance engineering in bacteria for the production of advanced biofuels and chemicals[J]. *Trends in Microbiology*, 2015, 23(8): 498-508. DOI:10.1016/j.tim.2015.04.008.
- [120] NASERI G, KOFFAS M A G. Application of combinatorial optimization strategies in synthetic biology[J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 2446. DOI: 10.1038/s41467-020-16175-y.
- [121] SHAN Y, GUO D, GU Q, *et al.* Genome mining and homologous comparison strategy for digging exporters contributing self-resistance in natamycin-producing *Streptomyces* strains[J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2020, 104(2): 817-831. DOI: 10.1007/s00253-019-10131-7.
- [122] 宗工理, 陈曦, 张振, 等. ABC转运蛋白 SgnA/B促进纳他霉素胞外转运与高产[J]. *生物工程学报*, 2022, 38(07): 2534-2548. DOI:10.13345/j.cjb.220051.
- [123] WANG X, WEI J, XIAO Y, *et al.* Efflux identification and engineering for ansamitocin P-3 production in *Actinosynnema pretiosum*[J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2021, 105(2): 695-706. DOI: 10.1007/s00253-020-11044-6.
- [124] CHU L, LI S, DONG Z, *et al.* Mining and engineering exporters for titer improvement of macrolide biopesticides in *Streptomyces* [J]. *Microbial Biotechnology*, 2022, 15(4): 1120-1132. DOI: 10.1111/1751-7915.13883.



向文胜,男,教授,博士,博士生导师,国家杰出青年科学基金获得者,教育部“长江学者”特聘教授,国家“万人计划”领军人才、国家百千万人才工程有突出贡献中青年专家、科技部中青年科技创新领军人才、农业农村部农业科研杰出人才。目前主要从事微生物天然产物农药创制研究,主持国家和省部级项目十余项。实现4个筛选新微生物的发酵和半合成7个产品产业化,获得8个新药证书。以第一作者或通讯作者在*Nat Biotechnol*, *Proc Natl Acad Sci*, *Nat Commun*, *Curr Opin Biotech*, *Metab Eng*, *Org. Lett.*, 中国科学等期刊发表SCI论文350余篇,参与出版著作3部。



李珊珊,女,研究员,博士,博士生导师,国家高层次青年人才特殊计划获得者,担任中国植物保护学会女科技工作者工作委员会秘书长,微生物药物与天然产物专业委员会委员, *Biology*, *Frontiers of Microbiology* 等学术期刊编委, *New Plant Protection* 和 *农药学报* 青年编委;目前主要从事放线菌天然产物农药合成生物学应用基础研究工作;主持国家级项目/课题5项;在 *Nat Biotechnol*, *Sci Adv*, *Sci Bull* 等期刊发表论文40余篇;授权国家发明专利8件。

(责任编辑:郭一鸣)