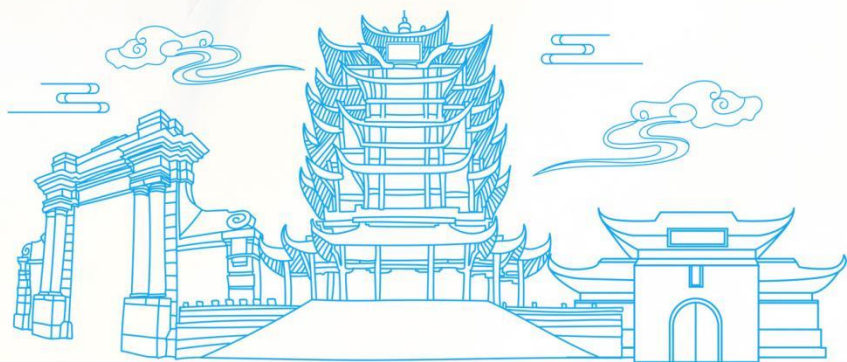


2025 | 第六届放线菌生物学暨
第四届微生物药物学术研讨会

会议摘要

湖北·十堰

2025年7月25-28日



目 录

UGT73C1 底物杂泛性机制解析及理性设计

毕俊辉, 贾开志* 1

抗生素自抗性新机制: 时空屏蔽与多级防御策略

陈小蓉, 唐功利* 2

挑战者深渊沉积物抗性菌的分离发现及典型深渊环境抗药性基因的广泛分布

程香, 荆新云, 李轩* 3

进化与多组学指导下的沙漠放线菌资源挖掘及功能解析

董雷*, 韩嘉瑞, 刘君, 黄杰, 甄国汶, 李帅, 李文均* 4

基于机器学习的抗菌肽定向进化研究

高千迪, 葛良军, 王毅涵, 黄家权, 张鹤千*, 秦志伟* 5

超氧阴离子驱动的麦角碱生物合成

高书山* 6

基于结构的 Nocardicin A 生物合成中 3-氨基-3-羧丙基转移酶 NAT 的功能研究

高耀杰, 唐泽昌之, 全智扬, 淡川孝义, 阿部郁朗* 7

基因组编码真核核小体的大肠杆菌

龚洁, 荆新云, 李轩* 8

一株拮抗稻黄单胞菌的链霉菌新种绍武链霉菌 (*Streptomyces shaowuensis* sp. nov.) 的鉴定与分析

何亚文*, Sepideh M azhari Azad, 胡文达, 宋凯, 周莲* 9

真菌高活性三萜类天然产物生物合成途径的系统解析

胡丹* 10

细菌萜类合酶多样性及生物合成机制

胡哲辉, 张新怡, 卞光凯* 11

基于机器学习的非核糖体肽底物特异性预测

黄家权, 葛良军, 吴亚新, 孟松, 张鹤千, 秦志伟* 12

小单孢菌拟核结合蛋白 Lsr2 的功能解析及调控机制研究

黄玮, 罗晓霞, 白林泉* 13

软体动物来源的聚酮吡喃酮类化合物的生物合成

李凤* 14

链霉菌无细胞生物合成体系的构建及应用

李健* 15

微生物源新靶点抗菌肽精准挖掘与活性评价

李雷* 16

抗炎活性新型聚醚分子的生物合成

李梦佳, 徐畅, 藏海霞, 洪丽莉, 林厚文, 周永军* 17

链霉菌农用天然产物发现与底盘优化

李珊珊*, 张艳艳, 向文胜* 18

放线菌系统学最新进展及其介导的碳循环途径的功能演化研究

李文均* 19

放线菌药物生物合成体系重构技术及其产业应用

李永泉 20

重要生物碱手性含氮杂环的生物合成

林芝* 21

天然产物合成生物学制造

刘建忠* 22

氨基转移酶非天然底物“结合适配”设计策略

刘慕非, 乔路, 崔莉* 23

基于 Argonaute 核酸酶的超灵敏、多重核酸检测新技术

刘倩* 24

聚醚化合物广谱抗病毒活性的发现和机理解析

刘天罡* 25

植物天然产物在酵母细胞中的高效合成

刘晓楠* 26

异戊烯基转移酶 FgaPT2 的机制解析与定向改造

刘一涵, 姚永鹏, 白林泉, 刘钢*, 石婷* 27

无细胞体系生物合成双环霉素的研究

刘宜沛, 黄琳娟, 唐功利*, 贺俊斌* 28

保肝及抗菌类活性先导化合物的发现及其生物合成

罗明和* 29

从荒漠到宝库：塔里木盆地特殊生境放线菌资源的挖掘及

罗晓霞* 30

芳香族化合物的合成生物制造

罗自卫*31

高效 RecET 基因编辑工具开发与多杀菌素的系统代谢工程

吕东源, 王枢刘, 张立新*, 谭高翼*32

链霉菌诱导表达系统的构建与应用

吕澜鑫, 刘硕, 杨倩, 栾孟澳, 牛国清*33

II 型芳香聚酮体外合成平台的构建及其骨架合成机制的解析

明咸旭, 张骊驊*34

微生物自抗性介导的新化合物发现与生物合成

聂秋玥, 方诗绮, 吴联, 唐功利*35

四环素及非典型角萆环类芳香聚酮的发掘与生物合成研究

潘国辉*36

放线菌 II 型萜类环化酶的发现及催化机制研究

潘兴明, 李芳茹, 杜雯煜, 董廖斌*37

药物生物碱的生物制造

饶义剑*38

基因编辑工具的研发与应用

松阳洲*39

丙二酰辅酶 A 非天然合成途径的创制与应用

谭在高*40

新型天然产物环化酶的发现与催化机制解析

陶慧*41

构架约束原理: 冷冻电镜揭示的 PKS 和 NRPS 巨型合酶

汪志军*42

新型放线菌 RNA 靶向编辑系统开发及其在次级代谢产物精准调控中的应用

王鼎钧, 荆新云, 李轩*43

生理耐受途径性重塑驱动的微生物药物发掘与创制

王珩瑜, 盛勇, 樊星, 黄群刚, 李兴, 丁伟, 白林泉, 邓子新, 康前进*44

林可霉素生物合成调控机制研究

王瑞达*45

放线菌天然产物大型基因簇异源表达平台

王秀玲, 林平, 申琪瑶, 封雪艳, 张启珺, 李刚*, 符军*, 李瑞娟*46

基因组介导抗多药耐药抗生素的发现与作用机制研究

王宗强*47

人工智能超级计算精准药物发现：花椒素抗衰老、癌症免疫与新冠

魏冬青*48

基于 OSMAC 策略与多组学技术从白蚁共生放线菌 BYF-112 中定向挖掘新型农用活性天然产物

吴俊，张鹤千，秦志伟*49

运用 NAD 动态控制新策略促进放线菌药物高效合成

吴攀攀，徐振越，张部昌*，吴杭*50

米尔贝霉素生物合成调控及其应用

夏海洋*51

广泛分布于链霉菌的新型醛酮还原酶亚家族的多重调节机制

肖志宏，张健*，戴少波*，林双君*52

高能粒子辐照：一种可诱导高频结构变异的微生物诱变育种技术

徐飞*53

基于多酶自组装策略调控黄酮类化合物的生物合成

徐培，陈潜慧，刘建忠*54

多靶点协同赋能次级代谢药物高产菌种开发

闫浩，杨博文，邱诗文，李珊珊，文莹，向文胜，张立新，王为善*55

II 型聚酮(-)-anthrabenzoxocinones 中手性缩酮氧桥环形成机制研究

闫晓丽*56

真核微生物甲硫氨酸裂解酶的挖掘及其捕获辅因子的分子机制

严昌，赵全禄，贾开志*57

真菌杂萜生物合成

杨二兰，姚永鹏*，苏浩，刘一涵，石婷，马国需*，刘钢*58

工业链霉菌基因编辑方法创建与应用

杨昊，王新兰，朱道君，陈旭升*59

链霉菌转录调控的分子机制

杨旭，王逸群，刘桂杨，郑舰艇*60

核苷类医药中间体的高效生物制造

于乐，陈汝一，贺圆圆，高耀杰，刘洋，邓子新，陈文青*61

Myxococcus xanthus 精简底盘的构建与应用

张迪，岳晓然，岳新品*，李越中*62

阿扎霉素 F 生物合成阿扎霉素 F 生物合成中的非线性催化机制

翟贵发, 孙宇辉*63

基于基因组挖掘的微生物新颖天然产物发现

张敬宇*64

使用 LNP 介导的单链 DNA 细胞质转录进行微生物抗原递送的非病毒基因表达策略

张凯翔, 邱晓杰, 荆新云, 葛瑞杰, 刘芊, 李轩*65

生物信息学辅助的天然产物结构预测与基因挖掘

张骊骅*66

免疫抑制剂霉酚酸的完整 β -氧化过程和代谢工程改造

张伟*67

后修饰多肽的高效挖掘与合成生物学制造

张宇琛*68

海洋放线菌天然产物的发现及其生物合成

张长生*69

微生物源 ATP 依赖型胍基合成酶 (hydrazine synthetase) 的结构解析与靶向挖掘

赵桂云, 杨建, 史晶坤, 杜艺岭*70

抗生素响应类生物传感器的开发、优化及应用

赵龙千, 常丽丽, 王猛, 张玥*71

P450 酶全细胞高效催化合成羟基化胆汁酸类药物

赵鑫锐*72

高附加值三萜类生物合成及结构衍生

赵勇*73

Cyclopiane 类二萜的化学-酶法合成与基因组挖掘

邹家胜, 刘元宁, 王涛, 徐正仁*74

镰刀菌新型真菌毒素的生物合成与功能

邹懿*75



UGT73C1底物杂泛性机制解析及理性设计

毕俊辉，贾开志*

湖北工业大学

湖北武汉，430068

*通讯作者邮箱：kaizhijial@163.com，电话：+86-027-59750483

糖基转移酶通过区域或立体选择性赋予天然产物新的药理学活性和生物学活性，因此天然产物糖基化是其成药的重要途径之一。本研究聚焦糖基转移酶UGT73C1，该酶能够催化8大类10种非天然底物的O-或N-糖基化反应，表现出极强的底物杂泛性。结构解析表明，UGT73C1的入口、通道及活性中心呈贯通式甬道结构，底物与糖供体（UDP-葡萄糖）分别从甬道两端进入，糖供体入口处有疏水氨基酸和亲水氨基酸交替组成，这样的氨基酸分布可能更有利于糖供体的进入；活性中心含有疏水残基和亲水残基，亲水残基可能促进了UGT73C1与不同底物之间的相互作用，导致UGT73C1具有较强的底物杂泛性。我们以槲皮素-3-O-葡萄糖苷为底物，采用人工智能赋能的蛋白质理性设计策略，构建了整合近攻击构象概率与酶-底物结合自由能的物理模型。基于Rosetta Design平台，对活性中心以及入口多位点组合突变文库进行高通量虚拟筛选与结合自由能评估。计算结果表明，突变体M119Y/P186A具有最高的近攻击构象概率值与最低的结合自由能。通过PyMOL结构分析发现，活性中心残基Y119与通道入口处的A186形成协同相互作用，精确调控槲皮素-3-O-葡萄糖苷的拓扑取向，从而实现对4'号位羟基的特异性识别。经定点突变构建及酶学功能表征验证，该突变体可催化槲皮素-3-O-葡萄糖苷生成槲皮素-3,4'-二-O-糖苷，转化率高达99%，实现了酶活性中心大范围协同突变的“功能重塑”。为降低工业化成本，研究采用UGT73C1与蔗糖合酶（GMSUS）偶联策略，利用蔗糖原位再生UDP-葡萄糖，使目标二糖苷产量达g/L级，具备规模化生产潜力。华熙生物公司对槲皮素-3,4'-二-O-糖苷进行药理学分析，发现该二糖苷在细胞增殖、紫外细胞损伤修复及细胞迁移方面的功能明显高于市场上槲皮素产品。本研究揭示了UGT73C1控制底物杂泛性的分子机制，为天然产物药物开发提供了一个重要途径。

关键词：糖基转移酶，底物杂泛性，结构解析，药理学活性

抗生素自抗性新机制：时空屏蔽与多级防御策略

陈小蓉¹, 唐功利^{2*}

1 湖北工业大学生命科学与健康工程学院, 湖北省武汉市, 430068

2 中国科学院上海有机化学研究所, 上海市, 200032

*通讯作者邮箱: gltang@sioc.ac.cn

抗生素自抗性基因对于生物活性天然产物的生物合成至关重要, 且与临床环境中的耐药性密切相关。本研究致力于放线菌来源的 DNA 烷基化类抗生素, 通过体内遗传、体外生化实验等手段, 解析了三欣卡辛/LL-D49194 及丝裂霉素 C 在产生菌中的自抗性机制。揭示了三欣卡辛 (txn) 和 LLD (lld) 的生物合成基因簇中编码的四个 DNA 糖基化酶 TxnU2/U4 和 LldU1/U5 为抗性蛋白, 其表达能够孵育宿主对 TXNs 的抗性; 另外底物特异性实验表明 TxnU 和 LldU 是 HTH_42 超家族中一个独特的 DNA 糖基化酶家族, 该家族作用于高度功能化的、嵌入型 DNA 加合物, 通过碱基切除修复损伤的方式赋予宿主抗性。报道了丝裂霉素 C 生物合成基因簇编码的 MitR 是一种分泌性的类 BBE 酶, 可以独立作为药物结合—外排蛋白, 从而赋予宿主对丝裂霉素 C 的抗性。这些研究阐释了活性天然产物产生菌以时空屏蔽与多级防御策略赋予自身抗性的过程, 丰富了我们对抗生素毒性与抗性基因之间关系的认识。

关键词: 自抗性, 三欣卡辛/LLD, DNA 烷基化, 活性天然产物

主要参考文献

- [1] Xiaorong Chen#, Noah P. Bradley#, Wei Lu#, Katherine L. Wahl, Mei Zhang, Hua Yuan, Xian-Feng Hou, Brandt F. Eichman* and Gong-Li Tang*. Base excision repair system targeting DNA adducts of trioxacarcin/LL-D49194 antibiotics for self-resistance. *Nucleic Acids Research*, 2022 (50): 2417-2430
- [2] Xiaorong Chen#, Rui He#, Aiai Sun, Jinyue Pu, Hai-Xue Pan,* and Gong-Li Tang*. A Secreted BBE-Like Enzyme Acting as a Drug-Binding Efflux Carrier Confers Microbial Self-Resistance to Mitomycin C. *Organic Letters*, 2024 (26): 1233-1237

挑战者深渊沉积物抗性菌的分离发现及典型深渊环境抗药性基因的广泛分布

程香, 荆新云, 李轩*

中国科学院分子植物科学卓越创新中心

中国上海, 200032

*通讯作者邮箱: lixuan@sippe.ac.cn, 电话: 13761495255

地球最原始的海沟深渊(>6000 米)是研究抗生素抗性基因(ARGs)天然起源的关键储库。本研究首次系统描绘了马里亚纳海沟挑战者深渊沉积物(2016-2019 年)的 ARGs 时空动态特征。分析了 18 份样本均显示 ARGs 存在变化,但其核心抗性组稳定。通过培养组学证明, 万米深渊存在广泛的抗性细菌, 经多抗生素筛查确证其多样的耐药性。扩展到六大深海沟研究表明, 沉积物 ARGs 核心类别分布高度相似(78%相似度), 支持了共享的深海 ARGs 基础模型。基于 37 份海沟样本重构出 1,457 个宏基因组组装基因组(MAGs), 其中 26.8%(390 个)携带 ARGs, 特定抗性类群和 ARGs 存在海沟差异。关键发现是, 源追踪揭示 78%的海沟沉积物 ARGs 源自自然陆地/水体(NT), 仅 22%来自人为污染。这项工作揭示了深渊带 ARGs 的独特性, 为理解极端环境下天然微生物耐药性演化、人为影响及适应过程提供了洞见。

关键词: 宏基因组, 抗性基因, 海洋深渊, 极端环境

主要参考文献

- [1] Chen P, Zhou H, Huang Y, Xie Z, Zhang M, Wei Y, Li J, Ma Y, Luo M, Ding W, Cao J, Jiang T, Nan P, Fang J, Li X. Revealing the full biosphere structure and versatile metabolic functions in the deepest ocean sediment of the Challenger Deep. *Genome Biol.* 2021, 22(1): 207.
- [2] Yang H, Liu R, Liu H, Wang C, Yin X, Zhang M, Fang J, Zhang T, Ma L. Evidence for Long-term anthropogenic pollution: the hadal trench as a depository and indicator for dissemination of antibiotic resistance genes. *Environ Sci Technol.* 2021, 55(22): 15136-15148.
- [3] Pal C, Bengtsson-Palme J, Kristiansson E, Larsson DG. The structure and diversity of human, animal and environmental resistomes. *Microbiome.* 2016, 4(1): 54.
- [4] Chen J, Chen H, Liu C, Huan H, Teng Y. Evaluation of FEAST for metagenomics-based source tracking of antibiotic resistance genes. *J Hazard Mater.* 2023, 442: 130116.

进化与多组学指导下的沙漠放线菌资源挖掘及功能解析

董雷*, 韩嘉瑞, 刘君, 黄杰, 甄国汶, 李帅, 李文均*

中山大学生命科学学院

广东, 广州, 510275

*通讯作者邮箱: donglei6@mail.sysu.edu.cn, 电话: 13825005651

沙漠极端干旱生境中蕴藏着巨大的微生物多样性, 包含大量我们尚未了解的微生物新类群, 也就是所谓的微生物暗物质 Microbial Dark Matter (MDM)。这些新类群也同时蕴藏着丰富新颖的生化途径和次级代谢潜能, 产生大量代谢暗物质 (Metabolic Dark Matter)。本团队遵循“摸清新颖极端菌株分布区位→保藏菌株战略资源→工业、农业、医药大健康导向的筛选及深度评价”的研究思路, 系统开展了野外大规模采样和实验室研究, 创建了一个超过 15, 000 株沙漠生境菌株实体库, 其中 50%以上为放线菌类群。综合系统发育进化分析, 基因组, 代谢组等组学特征分析, 我们针对代表性放线菌类群, 如: 链霉菌属, 小单孢菌属, 动球菌属等, 开展新物种的系统挖掘及应用场景探索。研究结果表明联合系统进化分析与多组学特征剖析在菌株资源挖掘及功能菌株筛选提质增效过程中的巨大潜力。

关键词: 极端微生物, 稀有放线菌, 基因组, 代谢组, 功能暗物质

主要参考文献

- [1] J.R. Han[#], S. Li[#], ... W.J. Li*, L. Dong*, Multi-omics analyses uncovering the biosynthetic potential of novel Micromonospora species isolated from desert and marine habitats. *Journal of Systematics* 2025, 13183.
- [2] J.R. Han, S. Li, W.J. Li*, L. Dong*. Mining Microbial and Metabolic Dark Matter in Extreme Environments: A Roadmap for Harnessing the Power of Multi-omics Data. *Advanced Biotechnology*. 2024, 2, 26.

基于机器学习的抗菌肽定向进化研究

高千迪，葛良军，王毅涵，黄家权，张鹤千*，秦志伟*

北京师范大学

广东珠海，519087

*通讯作者邮箱：zhangheqian@bnu.edu.cn, z.qin@bnu.edu.cn, 电话：13191994131

抗生素药物因抗菌效果显著得以在医学、农业等方面广泛应用乃至滥用，致使大量细菌对其产生耐药性。抗菌肽因其广谱抗菌活性和多靶点的作用机制，成为替代抗生素的理想候选分子。抗脂多糖因子（ALFs）作为一种对虾抗菌肽，其核心功能片段为脂多糖结合域（LBD），且是宿主对细菌、真菌和病毒的防御的关键组成部分。然而，天然抗菌肽仍存在抗菌效能不足、代谢半衰期短等问题，亟需通过定向优化进行改进。近年来，人工智能辅助的定向进化有效提升了抗菌肽的设计效率和研发成本。基于此，我们通过蛋白质语言模型构建了融合理化性质以及结构约束的小样本抗菌肽定向进化模型，实现了 LBD 抗菌活性的提升。进而通过核磁共振（NMR）获得改造肽的溶液核磁结构，结果表明其整体构象通过 C-端和 N-端形成的二硫键和 Leu15-Lys18 间的 α 螺旋稳定，序列上的部分正电荷氨基酸极性较强，推测其可能是破膜的潜在作用位点。分子动力学模拟显示，改造肽与类脂 A 之间主要由静电相互作用介导，其稳定性主要由氢键维持，而疏水作用会辅助改造肽与类脂 A 的定位。本项目实现了小数据集的机器学习算法应用，并为水产养殖业抗生素替代药物的开发提供技术创新和物质基础。

关键词：抗菌肽，蛋白质语言模型，定向进化，抗菌机制

主要参考文献

- [1] Q. Gao#, L. Ge#, Y. Wang, Y. Zhu, Y. Liu, H. Zhang*, J. Huang*, Z. Qin*. An explainable few-shot learning model for the directed evolution of antimicrobial peptides. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2025, 285, 138272.
- [2] H. Zhang, Y. Wang, P. Huang, Y. Zhu, X. Li, Z. Chen, Y. Liu, J. Jiang, Y. Gao, J. Huang*, Z. Qin*. Machine learning and genetic algorithm-guided directed evolution for the development of antimicrobial peptides. *Journal of Advanced Research*. 2024, 265, Part 1, 130852.

超氧阴离子驱动的麦角碱生物合成

高书山*

中国科学院天津工业生物技术研究所

天津市空港经济区西七道32号，邮编300308

*通讯作者邮箱：gaoss@tib.cas.cn，电话：19800267153

酶作为微生物药物合成的核心催化剂，是自然界亿万年进化的精密分子机器。在合作团队的结构生物学数据的支撑下，高书山团队的最新研究发现了一种全新的血红素酶催化机制。参与麦角生物碱类天然药物合成的过氧化氢酶EasC同时拥有两个催化口袋，一个位于血红素中心，另外一个位于酶表面；两个口袋之间通过管道相连。血红素中心口袋负责生产活性氧(超氧阴离子)，并将其通过管道输送至酶表面催化口袋。在表面口袋中，这些活性氧进一步催化底物反应，最终实现麦角生物碱分子的生物合成。这项研究发现超氧阴离子可以作为酶的催化工具生产天然产物分子，突破了现有“负面”功能的传统认知，证明微生物酶系统的智慧远超人类想象，那些我们普遍认为的有害分子，或许正是打开未来合成生物科技的钥匙。

关键词：麦角生物碱，过氧化氢酶，血红素酶，微生物药物，超氧阴离子

主要参考文献

- [1] C.-C. Chen#, Z.-P. Yu#, Z. Liu#, Y. Yao#, P.-L. Hagedoorn, R. A. Schmitz, L. Yang, L. Yu, A Liu, X. Sheng, H. Su, Y. Ma, T. Wang, J.-W. Huang, L. Zhang, J. Yan, J. Bao, C. Cui, X. Li, P. Shen, W. Zhang, J. Min, C.-Y. Wa, R.-T. Guo*, S.-S. Gao*, Chanoclavine synthase operates by an NADPHindependent superoxide mechanism, *Nature*, 2025, .640 (8059): 840-846.

基于结构的Nocardicin A生物合成中3-氨基-3-羧丙基转移酶

NAT的功能研究

高耀杰，唐泽昌之，全智扬，淡川孝义，阿部郁朗*

上海交通大学，东京大学

上海市，200240

*通讯作者邮箱: takayoshi.awakawa@riken.jp., abei@mol.f.u-tokyo.ac.jp., 电话: 18621105993

S-腺苷-L-甲硫氨酸 (SAM) 作为甲基转移酶的经典甲基供体已被广泛熟知，相比之下其作为3-氨基-3-羧丙基 (3-amino-3-carboxypropyl, 3-ACP) 供体功能的研究较少^[1]。在β-内酰胺类抗生素nocardicin A的生物合成过程中，NAT通过催化无活性的nocardicin G (1) 与SAM反应，生成具有生物活性的isonocardin C (图1)，这一过程证实了3-ACP基团对其生物活性的关键作用^[2]。然而，由于缺乏该酶的结构信息，其具体催化机制一直悬而未决，制约了后续应用拓展。本研究首次报道了NAT的两种X-射线晶体结构，包括无配体的apo结构及其与底物1和SAM类似物SAH所形成的三元复合物结构。通过结构比较分析，我们首先阐明了NAT的底物识别特征；进一步结合氨基酸定点突变、热位移实验、分子动力学模拟等多学科方法，揭示了其独特的3-ACP加载机制。总之，本研究通过整合结构生物学与计算生物学方法，不仅阐明了NAT催化3-ACP上载的精细分子机制，更为后续对其进行功能改造和应用开发提供重要理论依据。同时，这些发现对于深入理解SAM依赖的3-ACP转移过程及其在天然产物生物合成中的应用也具有重要指导意义。

关键词：X-射线晶体学，3-ACP转移酶，天然产物抗生素，生物合成

主要参考文献

- [1] Y.-H. Lee, D. Ren, B. Jeon, H.-w. Liu, S-Adenosylmethionine: more than just a methyl donor. *Natural Product Reports*, 2023, 40, 1521-1549.
- [2] M. Gunsior, S. D. Breazeale, A. J. Lind, J. Ravel, J. W. Janc, C. A. Townsend, The biosynthetic gene cluster for a monocyclic beta-lactam antibiotic, nocardicin A. *Chemistry Biology*, 2004, 11, 927-938.

基因组编码真核核小体的大肠杆菌

龚洁, 荆新云, 李轩*

中国科学院分子植物科学卓越创新中心

上海, 200032

*通讯作者邮箱: lixuan@sippe.ac.cn, 电话: 13761495255

核小体结构是真核生物有别于原核生物的一个重要标志,作为真核生物染色质的基本结构单位,核小体在基因组压缩、转录调控、DNA 复制与修复等多种关键生物学过程中发挥重要作用,但其发生起源以及作用机制目前尚未完全明确。基于前期在“构建具有真核核小体的大肠杆菌”以及“组装真核核小体进化的中间化石结构 (H3-H4 八聚体)”两项研究中获得的研究成果,我们发现细菌染色体 DNA 和真核生物的组蛋白可以在体内组装形成核小体复合物,其许多特征与真核生物相似。因此,我们在大肠杆菌模型细菌中进一步优化了核小体核心的体内组装:将编码真核核小体结构的组蛋白基因整合到大肠杆菌的基因组上,成功在大肠杆菌基因组上插入了 28 个真核组蛋白基因拷贝,并将该菌株命名为“哪吒”(NeZha)。相比于前期研究中在质粒平台上构建的核小体形成细菌,基因组编码组蛋白基因的策略进一步稳定了原核生物大肠杆菌体内核小体的表达和结构的维持。通过体内原位的微球菌核酸酶消化实验,证明了基因组整合编码真核组蛋白的大肠杆菌“哪吒”体内核小体结构的成功组装,并且具有与真核核小体结构相似的功能:包裹约 147 bp 的 DNA 片段。在 100 μ M IPTG 诱导组蛋白表达的条件下,“哪吒”正常生长存活,并在长期生长实验中持续生长至少 14 天。运用合成生物学方法构建的“全新”核小体形成细菌“哪吒”提供了一个新的研究平台,对我们理解核小体的起源和真核进化进程具有重要意义。

关键词: 核小体, 组蛋白, 合成生物学

主要参考文献

- [1] Jing X, Zhang N, Zhou X, Chen P, Gong J, Zhang K, Wu X, Cai W, Ye BC, Hao P, Zhao GP, Yang S, Li X. Creating a bacterium that forms eukaryotic nucleosome core particles. *Nat Commun.* 2024, 15(1): 8283.
- [2] Zhou X, Zhang N, Gong J, Zhang K, Chen P, Cheng X, Ye BC, Zhao G, Jing X, Li X. In vivo assembly of complete eukaryotic nucleosomes and (H3-H4)-only non-canonical nucleosomal particles in the model bacterium *Escherichia coli*. *Commun Biol.* 2024, 7(1): 1510.

一株拮抗稻黄单胞菌的链霉菌新种绍武链霉菌 (*Streptomyces shaowuensis* sp. nov.) 的鉴定与分析

何亚文*, Sepideh M azhari Azad, 胡文达, 宋凯, 周莲*

上海交通大学生命科学技术学院, 微生物代谢全国重点实验室, 代谢与发育科学国际合作联合实验室

上海 200240, 中国

*通讯作者邮箱: yawenhe@sjtu.edu.cn, 电话: 13564385795

水稻白叶枯病菌 (*Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae*, Xoo) 是引发水稻白叶枯病的主要病原菌, 也是水稻最严重的细菌性病害之一。传统防治手段主要依赖化学农药, 但长期使用已带来抗药性增强及环境毒性等问题。因此, 开发高效、绿色的生物防治方法成为当前研究的热点方向。其中, 链霉菌属细菌 (*Streptomyces*) 因其能够产生多种具有抗菌活性的代谢产物, 成为极具应用前景的生防资源。

本研究从湖北省黄梅县水稻根际分离获得一株链霉菌 HSW2009, 显示出对 Xoo 的显著抑制作用。通过发酵培养、提取分离及高校液相色谱纯化, 获得该菌株产生的拮抗代谢物。经质谱及核磁共振分析, 鉴定该活性化合物为杀粉蝶菌素 A1 (Piericidin A1), 属于含有 4-羟基吡啶环和甲基化聚酮侧链结构的 Piericidin 类化合物。温室实验表明, 外源喷施杀粉蝶菌素 A1 能够有效抑制 Xoo 侵染, 显著保护水稻。

我们进一步对 HSW2009 菌株进行了形态学与基因组学分析。该菌株在国际链霉菌项目 (ISP) 2 培养基上生长良好, 产生淡黄色气生菌丝, 扫描电镜观察显示其细胞形态特征符合链霉菌属的典型形态。16S rRNA 基因系统发育分析显示, HSW2009 与 *Streptomyces zagrosensis*、*S. youssoufiensis* 及 *S. varsoviensis* 具有较近的亲缘关系。BOX-PCR 指纹图谱分析表明其具有独特的基因型特征。基因组测序结果显示, HSW2009 全基因组大小为 8,815,387 bp, G+C 含量为 72.81%。基于平均核苷酸相似性 (ANI) 和数字 DNA-DNA 杂交 (dDDH) 分析结果, 确认 HSW2009 为一株链霉菌新种。因此, 我们将该菌株命名为绍武链霉菌 (*Streptomyces shaowuensis* sp. nov.), 菌株名称为 HSW2009。

关键词: 稻黄单胞菌, 生物防治, 链霉菌, 杀粉蝶菌素A1, 新种

真菌高活性三萜类天然产物生物合成途径的系统解析

胡丹*

暨南大学

广东省广州市, 510632

*通讯作者邮箱: thudan@jnu.edu.cn, 电话: 13902405896

三萜类化合物是以 6 个异戊二烯单元组成的角鲨烯或 2,3(S)-环氧鲨烯为前体, 经萜环化酶作用形成多样骨架, 再经后修饰酶修饰而成的一类天然产物, 具有结构多样、分布广泛且生物活性重要的特点。目前, 自然界已发现 200 多种三萜骨架及 20000 多个三萜类化合物, 主要来源于植物, 而真菌也是其重要来源。从真菌中发现的三萜化合物多源于 2,3(S)-环氧鲨烯, 在不同三萜环化酶作用下, 它能折叠成椅式-船式-椅式和全椅式两种构象。当以椅式-船式-椅式构象成环时, 先形成 C20 碳正离子: 不发生碳正离子重排, 直接脱去 C17 位的氢, 可形成原萜烷型三萜, 如作为临床常用抗菌药的夫西地酸, 以及烟曲霉酸、头孢菌素 P1 等代表性化合物; 若 C20 碳正离子重排到 C8 位, 则形成真菌中含量丰富的羊毛甾烷型三萜, 像真菌细胞膜成分麦角甾醇、抗肿瘤的灵芝酸、纳摩尔级 PI3K 抑制剂去甲绿胶霉素和渥曼青霉素等均属此类。当 2,3(S)-环氧鲨烯以全椅式构象形成五环三萜时, 先形成 C22 碳正离子, 不发生重排直接水化可生成何柏烷型三萜; 若 C22 碳正离子重排到 C8 位或 C9 位, 则形成真菌特有的羊齿烷型三萜, 具有显著抗真菌活性的 Polytolypin 安麻吩金是其代表。本课题组长期致力于真菌高活性三萜生物合成途径解析, 已首次系统解析原萜烷型三萜(烟曲霉酸、夫西地酸、头孢菌素 P1) 和羊毛甾烷型三萜去甲绿胶霉素的生物合成途径。本次报告将介绍在渥曼青霉素、羊齿烷型三萜 Polytolypin 及安麻吩金生物合成方面的研究进展。

关键词: 三萜类天然产物, 真菌, 生物合成, 抗菌活性, 催化机制

主要参考文献

- [1] Cao Zhi-Qin#, Wang Gao-Qian#, Luo Rui, Gao Yao-Hui, Lv Jian-Ming, Qin Sheng-Ying, Chen Guo-Dong, Awakawa Takayoshi, Bao Xue-Feng, Mei Qing-Hua, Yao Xin-Sheng, Hu Dan*, Abe Ikuro*, Gao Hao*. Journal of the American Chemical Society, 2024, 146: 12723-12733.

细菌萜类合酶多样性及生物合成机制

胡哲辉，张新怡，卞光凯*

中国科学院深圳先进技术研究院合成生物学研究所
(广东 深圳 518055)

*通讯作者邮箱: gk.bian@siat.ac.cn, 电话:

萜类化合物是天然产物中数量最多且结构最为多样的分子家族，广泛应用于药物、食品、营养添加剂、色素和化妆品等领域，具有重要的生物活性和工业价值。尽管传统上萜类天然产物主要来源于植物和真菌，但基因组测序和生物信息学分析表明，细菌中同样蕴藏着丰富的萜类合酶资源，具有巨大的挖掘潜力。本研究依托高效微生物表达底盘与自动化高通量分析平台，针对来自 96 个属、312 个细菌株萜类合酶开展了系统性筛选与功能表征，成功鉴定并表达出多类新颖萜类合酶，获得了一系列结构新颖、骨架多样的萜类分子。针对其中若干新颖骨架（包括二萜 peyssonnosol、倍半萜 mycolairene 和 bazzanene），我们结合合成生物学手段优化产物产量，通过同位素标记实验进行环化机制确认，并借助量子化学计算和分子动力学模拟深入解析酶催化机理，并通过定点诱变获得一系列衍生新颖萜类骨架。该研究结果揭示了细菌萜类合酶家族在催化活性和空间结构上的惊人多样性，为未来从细菌中发现和工程化生产新型萜类天然产物提供了理论指导与技术路线，对拓展天然产物库、推动生物合成工程以及深入理解萜类环化级联反应机制具有重要意义。

关键词：细菌，天然产物，萜类合酶，生物合成，环化机理

主要参考文献

- [2] Yin, Z., Hu, Z., Yang, K., Lu, G., Tabekoueng, G. B., Wu, P., Luo, Q., Xu, J., Goldfuss, B., Dickschat, J. S., & Bian, G. Biosynthesis of the Red Algal Diterpene Peyssonnosol in Bacteria. *Angewandte Chemie*, 2025, e202507752.

基于机器学习的非核糖体肽底物特异性预测

黄家权, 葛良军, 吴亚新, 孟松, 张鹤千, 秦志伟*

北京师范大学, 中科中山药物创新研究院

广东省珠海市, 519087

*通讯作者邮箱: z.qin@bnu.edu.cn, 电话: 13162188066

天然产物是临床药物先导化合物的重要来源, 其中非核糖体肽 (NRPs) 因其结构多样性和广泛的生物活性而备受关注。NRPs 的生物合成依赖于非核糖体肽合成酶 (NRPS), 其腺苷化结构域 (A domain) 通过特异性识别和激活氨基酸或羧酸等底物, 决定了 NRPs 的基本骨架结构。准确预测 A domain 的底物特异性对于 NRPs 的结构预测和生物合成研究具有重要意义。目前现有预测工具受限于训练数据集的质量和数量, 以及算法框架的局限性, 其预测准确性有待提高。在前期工作的基础上, 我们通过对 MIBiG 数据库中 3014 个 A domain 序列的系统分析, 构建了包含 786 个高质量 A domain 的数据集, 并开发了新型两阶段集成预测工具 DeepAden。该工具结合了基于图神经网络的活性口袋位点预测模型和跨模态对比学习算法, 将 A domain 活性口袋与底物分子的结合视为独立概率事件进行建模。评估结果表明, DeepAden 在多个基准数据集上达到了最先进的预测性能, 特别是在 α -酮酸和芳香酸底物和底物宽泛性预测方面表现突出。通过应用 DeepAden, 我们成功鉴定了两个 NRPS 孤儿基因簇, 并通过实验验证了预测的 A domain 底物宽泛性。DeepAden 的开发为加速新型 NRPs 天然产物的发现和表征提供了有力的计算生物学工具。

关键词: 非核糖体肽, 底物特异性识别, 机器学习

主要参考文献

- [1] H. Zhang, Y. Wang, P. Huang, Y. Zhu, X. Li, Z. Chen, Y. Liu, J. Jiang, Y. Gao, J. Huang*, Z. Qin*. Machine learning and genetic algorithm-guided directed evolution for the development of antimicrobial peptides. *Journal of Advanced Research*, 2025, 68: 415-428.
- [2] J. Huang, Q. Gao, Y. Tang, Y. Wu, H. Zhang*, Z. Qin*. A deep learning model for type II polyketide natural product prediction without sequence alignment. *Digital Discovery*, 2023, 2: 1484-1493.
- [3] J. Huang, L. Ge, Y. Wu, Q. Gao, P. Li, J. Wu, H. Zhang, Z. Qin*. DeepAden: an explainable machine learning for substrate specificity prediction in nonribosomal peptide synthetases. *bioRxiv*, 2025, doi.org/10.1101/2025.05.21.655435

小单孢菌拟核结合蛋白Lsr2的功能解析及调控机制研究

黄玮, 罗晓霞, 白林泉*

塔里木大学

新疆阿拉尔市, 843301

*通讯作者邮箱: bailq@sjtu.edu.cn

稀有放线菌小单孢菌 (*Micromonospora*) 是重要的次级代谢产物生产者, 可合成多种抗生素 (如氨基糖苷类、大环内酯类)。拟核结合蛋白 Lsr2 作为全局调控因子, 在微生物代谢调控中发挥关键作用, 但其在小单孢菌中的功能机制尚不明确。本研究旨在解析 Lsr2 的 DNA 结合特性及其对次级代谢产物合成的调控机制, 为开发高产菌株提供理论依据。通过 CRISPRi 技术构建小单孢菌的 Lsr2 基因敲弱株, 发现突变株生物膜形态显著改变 (稀疏、边缘卷曲), 且代谢组学分析 (LC-MS) 显示 5 个差异分子 (m/z 561.361 等) 被激活, 被激活分子被鉴定为异羟肟酸型铁载体。转录组分析表明, Lsr2 敲弱导致铁载体基因簇表达上调。进一步通过 AlphaFold3 预测, Lsr2 蛋白通过精氨酸侧链插入 DNA 双螺旋 (结合位点: CGGCTGGTACGCCC), 并经 EMSA 实验验证其与铁载体基因启动子的特异性结合。此外, 利用通用质粒 pSET-dCas9/lsr2-NT 在另一菌株 LBM-936 中重现了表型, 证实 Lsr2 功能保守性。本研究首次揭示小单孢菌 Lsr2 蛋白通过直接结合 DNA 调控铁载体合成的分子机制, 并证明其影响生物膜形成。Lsr2 作为全局调控蛋白, 可能通过类似机制控制其他次级代谢产物合成。未来将拓展至抗生素基因簇的调控研究, 并开发基于 Lsr2 编辑的高产菌株构建策略。该工作为微生物代谢工程提供了新靶点, 具有潜在应用价值。

关键词: 小单孢菌, Lsr2蛋白, 代谢调控, 铁载体, CRISPRi

软体动物来源的聚酮吡喃酮类化合物的生物合成

李凤*

山东大学

山东省济南市, 265000

*通讯作者邮箱: fengl6705@sdu.edu.cn, 电话: 13127017797

以 aureothin 和 neoareothin 为代表的聚酮合酶 (Polyketide synthase, PKS) 来源的吡喃酮类化合物广泛分布于细菌、真菌及高等生物中。值得注意的是, 不同生物来源的吡喃酮类化合物往往表现出显著差异的生物合成途径。本研究以软体动物为研究对象, 首次系统解析了动物界中 PKS 介导的吡喃酮类化合物的生物合成机制。

关键词: 动物天然产物, 吡喃酮, 聚酮合酶。

主要参考文献

- [1] Heidi Schubert#, Feng Li#, Christopher Hill, Eric Schmidt. The structure of full-length AFPK supports the ACP linker in a role that regulates iterative polyketide and fatty acid assembly. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2025, 122 (6), e2419884122.
- [2] Feng Li, Zhenjian Lin, Patrick J Krug, J. Leon Catrow, James E. Cox, and Eric W. Schmidt. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2023, 120(38), e2305575120.

链霉菌无细胞生物合成体系的构建及应用

李健*

上海科技大学，物质科学与技术学院

上海，201210

*通讯作者邮箱: lijian@shanghaitech.edu.cn, 电话: 13966478898

无细胞合成生物学的基本原理是利用细胞内的活性成分,在体外构建并实现复杂的生物合成过程。与体内系统相比,无细胞体系具有产物产量高、反应速率快、对毒性前体或产物的耐受性高等优点,已在药物蛋白表达、高附加值化学品合成以及新型生物材料生产等领域得到初步应用。在此背景下,我们利用无细胞合成生物学的优势,致力于设计、构建高效的体外平台,为下一代生物合成与生物制造提供新技术和新思路。这里,我将以链霉菌无细胞生物合成体系为主题,重点介绍链霉菌无细胞蛋白表达体系的构建及优化策略,探讨链霉菌无细胞体系在天然产物等重要活性化合物生物合成中的应用,为链霉菌合成生物学研究提供新的手段与平台。

关键词: 链霉菌, 无细胞体系, 蛋白表达, 生物合成, 天然产物

主要参考文献

- [1] J. Li, H. Wang, Y.C. Kwon, M.C. Jewett*, Establishing a high yielding Streptomyces-based cell-free protein synthesis system. *Biotechnology and Bioengineering* 2017, 114: 1343–1353.
- [2] H. Xu, W.Q. Liu, J. Li*, Translation related factors improve the productivity of a Streptomyces-based cell-free protein synthesis system. *ACS Synthetic Biology* 2020, 9: 1221–1224
- [3] H. Xu, C. Yang, X. Tian, Y. Chen, W.Q. Liu, J. Li*, Regulatory part engineering for high-yield protein synthesis in an all-Streptomyces-based cell-free expression system. *ACS Synthetic Biology*, 2022, 11: 570–578

微生物源新靶点抗菌肽精准挖掘与活性评价

李雷*

上海交通大学生命科学技术学院/微生物代谢国家重点实验室

上海, 200240

*通讯作者邮箱: lei.li@sjtu.edu.cn, 电话: 13818492152

微生物天然产物是小分子药物开发的主要来源, 但新结构、新靶点活性化合物匮乏, 严重制约了新药研发。团队创建了一种新颖的天然产物大规模基因组挖掘方法, 即结构基序搜寻(预测数据库)驱动的抗菌肽创新发现。随后大幅扩展了预测数据库的容量与质量, 构建了通用性更高、靶向更精准的结构基序搜寻方法 v2.0。在此基础上, 聚焦未充分挖掘的海水杆菌属来源的非核糖体肽合成基因簇, 通过精准结构预测与化学合成, 迅速获得了 7 个新结构抗菌肽。其中一对线性或环型脂肽 Aquicidine L 与 C4 十分有趣--两者抗菌谱发生相互转换。Aquicidine L 主要靶向细胞膜 LPS 与 PE, 展现出良好的抗革兰氏阴性病原菌活性。与之相反, Aquicidine C4 主要结合细胞膜组分 CL 与 PG, 显著抑制革兰氏阳性病原菌生长。双重靶点的独特作用机制使得病原菌很难对 Aquicidine L 或 C4 产生耐药性。同时, Aquicidine L 与 C4 没有明显的溶血活性或细胞毒性, 在小鼠体内展现出有效的抑菌活性, 具有很好的临床开发前景。这些工作为治疗多重耐药病原菌引发的感染提供了系列重要化合物资源, 为新药可持续创制奠定了基础。

关键词: 耐药病原菌, 非核糖体抗菌肽, 结构基序搜寻, 合成化学, 小鼠模型

主要参考文献

- [1] Li L, Koirala B, Hernandez Y, MacIntyre LW, Russo R, Ternei MA, Brady SF*. Identification of structurally diverse menaquinone-binding antibiotics with in vivo activity against multidrug-resistant pathogens. *Nat Microbiol* 2022, 7: 120-131.
- [2] Li L*. Accessing hidden microbial biosynthetic potential from underexplored sources for novel drug discovery. *Biotechnol Adv* 2023, 66: 108176.
- [3] Zhang F#, Zhang F#, Yu XC#, Sun RZ, Wu YZ, Zhou YW, Li L*. Discovery of a novel family of Gram-negative-active cationic cyclolipopeptides by motif search-guided chemical synthesis. *CCS Chem* 2025, doi: 10.31635/ccschem.024.202404925.
- [4] Li L*, Zhou YW, Wu YZ. Identification of a pair of linear or cyclic naturally inspired bifunctional lipopeptide antibiotics that overcome antimicrobial resistance. *Adv Sci*, In revision.

抗炎活性新型聚醚分子的生物合成

李梦佳, 徐畅, 藏海霞, 洪丽莉, 林厚文, 周永军*

上海交通大学医学院附属仁济医院, 上海市浦东新区浦建路160号

*通讯作者邮箱: zhouyongjun66@163.com, 电话: 13817930975

放线菌来源羧基聚醚 (carboxyl polyethers) 是一类含末端羧基和多环醚环的线性聚酮分子, 如 salinomycin、lasalocid、monensin、nigericin、nanchangmycin 和 ionomycin (INO), 该类分子普遍具有离子载体功能。放线菌来源羧基聚醚由 I-型聚酮合酶 (PKS) 负责生物合成, 其合成途径保守存在环氧化物酶和环氧化物水解酶, 识别加载于 ACP 上的聚酮链发生氧化环化并形成多环醚结构。INO 作为商品化钙离子载体工具分子, 其结构含有独特的烯醇化 1,3-二酮基团, 对其钙离子螯合功能必不可少^[1]。目前负责该烯醇化基团合成的催化元件在聚醚类天然分子生物合成途径中尚未揭示。本工作从链霉菌 *S. globatus* 中确认了 INO 的生物合成基因簇。确认了脱氢酶同源基因 *inoJ* 与 INO 的烯醇功能基团产生相关, 并且基于遗传突变和突变株产物结构鉴定结果推导 InoJ 催化加载于 PKS 装配线末端 ACP 上的聚酮链发生烯醇化反应^[2]。此外, 在探究 *inoJ* 基因功能的过程中, 从酮基还原酶功能域定点突变菌株中发现了首例含 α -吡咯酮环的天然聚醚分子 IOP-A, 该分子可显著缓解小鼠结肠炎症状; 从 INO PKS 的 ER 功能域编码区域发现一个自发重组位点, 该自发重组突变株产生具有显著抗炎活性的新结构 INO 衍生物。

关键词: 聚醚, 聚酮合成, 脱氢酶, 烯醇化, 抗炎活性

主要参考文献

- [1] Gao, Z.; Li, Y.; Cooksey, J. P.; Snaddon, T. N.; Schunk, S.; Viseux, E. M.; McAteer, S. M.; Kocienski, P. J*. A synthesis of an ionomycin calcium complex. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2009, 48(27): 5022-5025.
- [2] M. Li[#], J. Xu[#], H. Zang[#], W. R. Peng, L. L. Hong, C. Xu, W. Li, W. H. Jiao, H. W. Lin*, Y. Zhou*, Anti-Inflammatory α -Pyrone Polyethers Generated by Interrupting the Enolized 1,3-Diketone Formation in the Polyketide Synthases of Calcium-Ionophore Ionomycin, *Org Lett.* 2025, 27(8): 1806-1811.

链霉菌农用天然产物发现与底盘优化

李珊珊*, 张艳艳, 向文胜*

中国农业科学院植物保护研究所

北京市, 100193

*通讯作者邮箱: ssli@ippcaas.cn; xiangwensheng@neau.edu.cn, 电话: 18310920654

天然产物农药具有靶向性强、生物活性好、安全性高、环境友好等优点,是生物源农药的重要组成部分,也是保障我国粮食安全的重要战略物资。链霉菌是天然产物药物发现的重要来源及工业生产菌。目前,商业化生物源农药大品种,如阿维菌素、井冈霉素等产品,均由链霉菌生产。然而,链霉菌天然产物农药产业面临产品同质化严重、生产成本低、产业化难度大等问题。高效发现特定农用功能微生物及天然产物资源仍面临挑战。此外,链霉菌生物合成能力弱、底物转化率低、菌种改造困难等问题,也严重制约了天然产物药物高效生物制造与应用。聚焦链霉菌天然产物新农药创制瓶颈开展两部分工作:一、基于链霉菌与植物互作关系,建立共进化关系驱动的农用功能链霉菌及天然产物资源挖掘新策略,保障生物源农药品种创制源头创新;二、基于链霉菌天然产物合成规律,建立链霉菌菌种改造技术体系,重塑菌株代谢调控网络,解锁产物高效合成卡点,推动重要天然产物药物高效生物制造与应用。

关键词: 链霉菌, 天然产物农药, 菌种改造, 高效生物制造

主要参考文献

- [1] G. Du, M. Pan, W. Xiang*, S. Li*, Harnessing Streptomyces-plant interactions for agricultural natural products discovery. Trends Biotechnol 2025, Accepted.
- [2] C. Liu#, M. Zhang#, L. Li, X. Wang, S. Li*, W. Xiang*, Development and Application of the Novel Plant Growth Regulator Guvermectin: A Perspective. J Agric Food Chem 2024, 72: 8365-837
- [3] H. Yan, S. Li*, W. Wang*, Reprogramming naturally evolved switches for Streptomyces chassis development. Trends Biotechnol 2025, 43: 12-15.
- [4] W. Wang#, S. Li#, Z. Li#, J. Zhang#, et al., Harnessing the intracellular triacylglycerols for titer improvement of polyketides in Streptomyces. Nat Biotechnol 2020, 38: 76-83

放线菌系统学最新进展及其介导的碳循环途径的功能演化研究

李文均*

中山大学生命科学学院
广东广州，510275

*通讯作者邮箱: liwenjun3@mail.sysu.edu.cn, 电话: 13926435118

放线菌是地球上生物量较大、生活范围较广、生物多样性也较为丰富的微生物类群，已被广泛应用于工、农、医药、食品、环境治理、能源再生等领域。然而由于放线菌的微观性，以及研究手段的限制，许多放线菌种群还不能有效的分离培养。据保守估计，地球上原核生物存在的物种数至少在数百万种以上，其中放线菌暗物质也物种繁多。因此，如何分离、培养并有效描述这极端环境放线菌类群，将长期是微生物资源学领域十分具有挑战性的课题！

本报告将简要回顾放线菌系统学的研究现状^[1]，同时讨论其先前未报道的碳固定途径和极端环境中的生态功能最新发现。通过对几个新发现的放线菌谱系及功能基因进行分析，我们强调了这些放线菌通过化学自养途径固定碳的多组学证据，特别关注三个新放线菌类中的 Wood-Ljungdahl 途径（WLP）^[2]，以及酸微放线菌类群的 roTCA 循环途径^[3]。这些发现不仅扩大了化学自养放线菌的多样性，还为极端环境中放线菌在碳循环中的作用提供了新的视角。通过展示这些结果，有助于了解放线菌的生态功能和代谢机制，以及它们在碳固定和环境修复中的潜在应用。此外，我们希望促进未培养放线菌资源的开发和利用，从而支持未来在其资源管理方面的研究和应用。

关键词：极端生境，放线菌，系统学，生态学

主要参考文献

- [1] Nimaichand S†, Jiao JY†, Zhang XT†, Li WJ*. Update in the classification of higher ranks in the phylum Actinobacteria. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2020, 70(2): 1331-1355.
- [2] Jiao JY, et al. Insight into the function and evolution of Wood-Ljungdahl pathway in Actinobacteria. *ISME J.* 2021, 15(10): 3005-3018.
- [3] Gao L et al. Reversed oxidative TCA (roTCA) dependent carbon fixation in globally distributed Acidimicrobiia. *ISME J.* 2024, wrae147.

放线菌药物生物合成体系重构技术及其产业应用

李永泉

浙江大学

杭州市, 310056

*通讯作者邮箱: lyq@zju.edu.cn, 电话: 13735591622

放线菌是微生物药物的主要生产菌(>65%),但放线菌制药长期存在发酵水平低、同系物杂质含量高等产业瓶颈,造成生产成本低、原料药质量低,限制了放线菌药物的国际市场竞争力。我们系统解析了聚酮和NRPS两类主要微生物药物生物合成与调控的特征,在此基础上,以器官移植临床首选抗排异药物他克莫司(FK506)和抗多重耐药菌药物达托霉素为范例,建立了以合成途径重构、调控网络重组和基于合成体系对发酵环境应答的发酵过程智能优化等技术为核心的合成生物体系重构技术。重构后的他克莫司和达托霉素高产菌发酵水平和原料药质量达到国际领先,大幅降低了同系物杂质,降本减耗。

项目攻克了放线菌药物发酵水平低、同系物杂质含量高的产业瓶颈,重构的他克莫司高产菌及其发酵工艺已应用到多家中国制药企业,近3年实现销售74.52亿元、利税23.16亿元。其中中美华东领衔的国产抗排异药物中,近3年销售量他克莫司平均占比55.8%,突破了国际原研药企的市场垄断。课题组同时实现了非达霉素、奥利万星、达巴万星、纳他霉素等系列放线菌药物生产菌的优质高产改造。放线菌药物合成生物体系重构技术,是支撑我国原料药产业转型升级和提升国际市场竞争力典范。

关键词: 合成生物体系重构技术, 他克莫司, 达托霉素, 产业应用

重要生物碱手性含氮杂环的生物合成

林芝*

上海交通大学

上海市，邮编：201210

*通讯作者邮箱：linz@sjtu.edu.cn，电话：13795499655

生物碱是一大类重要的天然产物，具有很好的生理活性和较高的成药率，现今已发现 3 万余种，大多来源于动植物。由于高等真核研究体系生长速度缓慢、遗传操作困难以及生物合成基因不成簇分布等缺点，很大程度制约了生物碱的生物合成途径研究，导致该类化合物微生物合成途径开发常因关键酶元件缺失、元件适配性差而受阻。针对上述情况，我们通过挖掘微生物体系适配的酶元件，将其应用于一些重要生物碱手性含氮杂环的构筑，从而实现了含有连续季碳手性中心的三并环二氢吲哚类结构，以及手性苄基四氢异喹啉类结构的立体专一性合成，缩短了相关活性天然产物的人工合成途径。基于此，我们开发了一条绿色精简的阿朴菲类生物碱的人工合成途径，有望革新现有生产工艺；并获得了一系列活性生物碱及其衍生物，为临床候选药物的开发提供了物质基础。

关键词：生物碱，微生物合成，化学-酶法

主要参考文献

- [1] Zhi Lin#*; Zhiwei Hu#; Linjun Zhou; Benben Liu; Xiaowei Huang; Zixin Deng; Xudong Qu*; A large conserved family of small-molecule carboxyl methyltransferases identified from microorganisms, *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 2023, 120(20): e2301389120
- [2] Zhi Lin#; Yufeng Xue#; Xiao-Wei Liang; Jian Wang; Shuangjun Lin; Jiang Tao; Shu-Li You; Wen Liu ; Oxidative indole dearomatization for asymmetric furoindoline synthesis by a flavindependent monooxygenase involved in the biosynthesis of bicyclic thiopeptide thiostrepton, *Angew Chem Int Ed Engl*, 2021, 60: 8401-8405

天然产物合成生物学制造

刘建忠*

中山大学生命科学学院

广东省广州市，510275

*通讯作者邮箱: lssljz@mail.sysu.edu.cn, 电话: 13922453898

天然产物是多种重要药物、保健品和化妆品的重要原料。天然产物的合成生物学制造是合成生物制造的一个重要领域，将颠覆传统的天然产物获取方式。我们发展了多种合成生物学技术，打通了苯乳酸、乳果糖和番茄红素的合成生物制造路线，构建了高效的人工微生物细胞工厂，技术水平已具备产业化条件。

关键词: 苯乳酸，乳果糖，番茄红素，合成大肠杆菌

主要参考文献

- [1] Zhou, XL, Zhang MS, Zheng XR, Zhang ZQ, Liu JZ: Increasing the robustness of Escherichia coli for aromatic chemicals production through transcription factor engineering. *Advanced Biotechnology* 2024, 2: 15.
- [2] Xu P, Lin NQ, Zhang ZQ, Liu JZ: Strategies to increase the robustness of microbial cell factories. *Advanced Biotechnology* 2024, 2: 9.
- [3] Lu Q, Zhou XL, Liu JZ*: Adaptive laboratory evolution and shuffling of Escherichia coli to enhance its tolerance and production of astaxanthin. *Biotechnology for Biofuels and Bioproducts* 2022, 15: 17.
- [4] Shen YP, Pan Y, Niu FX, Liao YL, Huang M*, Liu JZ*: Biosensor-assisted evolution for high-level production of 4-hydroxyphenylacetic acid in Escherichia coli. *Metabolic Engineering* 2022, 70: 1-11.

氨基转移酶非天然底物“结合适配”设计策略

刘慕非，乔路，崔莉*

上海交通大学生命科学技术学院

上海，200240

*通讯作者邮箱: cuili@sjtu.edu.cn, 电话: 13661824073

酶对非天然底物催化活力低是合成生物学定制合成设计反应高效运行需要解决的核心难题。本研究利用分子动力学模拟技术，分析了井冈霉烯胺设计合成途径中异源转氨酶活性中心底物结合口袋的结构特征，及其识别天然底物和设计底物的差异机制。发现了设计底物井冈霉烯酮在异源酶活性中心的结合偏离了理想的催化位置，形成了不利于催化的结合构象，可能是导致异源转氨酶对设计底物催化活力低的原因。为了改善“小分子底物”在酶“过大结合口袋”中的结合构象，提升设计反应的催化效率，研究工作突破“增强酶-底物结合”的常规思路，创新性地提出了“消除酶-底物不利于催化的结合构象”的策略。通过系统评估虚拟饱和突变过程中酶-底物结合自由能的变化，在活性中心锁定了可能影响不利结合构象形成的潜在位点，快速获得了催化活力提升的优秀突变体。酶反应动力学参数测定和分子动力学模拟分析表明，设计底物与优秀突变体的结合得到了改善，形成了催化距离更短、更有利于催化反应发生的结合构象。基于结合适配的设计理念，进一步提出“活性中心底物结合能力区域化设计”策略，减弱非催化区对设计底物的结合能力，促进了设计底物在理想催化位置的结合，提高了设计反应的催化效率（ACS Sustain Chem Eng, 2024）。

关键词：非天然底物，人工设计途径，井冈霉烯胺，酶分子进化

主要参考文献

- [1] Liu MF†, Qiao L†, Ran YP, Ma JT, Zhang WJ, Feng Y, Cui L*. Engineering of aminotransferase for green biosynthesis of glucosidase inhibitor valienamine in *Streptomyces hygroscopicus* 5008. ACS Sustainable Chem Eng, 2024, 50: 18018.

基于Argonaute核酸酶的超灵敏、多重核酸检测新技术

刘倩*

上海交通大学微生物代谢全国重点实验室

上海, 200240

*通讯作者邮箱: liuqian1018@sjtu.edu.cn, 电话: 18918503258

近来, 对 CRISPR/Cas 可编程性核酸酶 (programmable nuclease) 的功能研究和技术应用为基因检测领域带来了新革命, 尤其在新冠、肿瘤等重大传染性及代谢性疾病领域的应用, 促进了快速、准确分子诊断技术的发展。然而, 由于受酶与底物识别和作用能力的影响, CRISPR 检测体系仍存在局限性, 如酶对靶标核酸 PAM 等依赖性而导致的多重检测受限、RNA guide 成本高和检测灵敏度低等问题, 因此新型核酸酶的研发已成为解决体外诊断瓶颈问题的关键。

我们关注到微生物核酸酶 Ago 蛋白具有可编程性核酸酶的活性, 即以短链 DNA guide 与靶标核酸进行互补配对、并在靶标核酸特定位置进行高效、精准剪切。本团队对微生物 Ago 蛋白功能多样性及酶学机制开展系统研究, 揭示了不同来源 Ago 蛋白的核酸选择性特征, 发现了 Ago 蛋白对单碱基差异靶标序列精准识别的规律; 对 Ago 检测系统的系统设计, 创建了具有自主知识产权的肿瘤核酸富集和检测 “A-Star” 和病原微生物检测 “Radar” 等新技术, 在 PCR、等温扩增等耦联反应体系中, 实现了肺癌、HPV 病毒、新冠病毒等临床样本的高灵敏度、单碱基分型的多重检测^[1-2]。基于 Ago 酶基因检测技术的建立, 突破了对 CRISPR/Cas 酶系的依赖, 不仅对传染病、肿瘤等重大疾病早诊及伴随诊断等产生影响, 也将食品安全、动物检疫等行业发展提供技术支持。

关键词: 微生物核酸酶、精准识别、多重检测

主要参考文献

- [1] Ye X, Zhou H, Guo X, Liu D, Li Z, Sun J, Huang J, Liu T, Zhao P, Xu H, Li K, Wang H, Wang J, Wang L, Zhao W, Liu Q*, Xu S*, Feng Y*. Argonaute-integrated isothermal amplification for rapid, portable, multiplex detection of SARS-CoV-2 and influenza viruses. *Biosensors and Bioelectronics*. 2022.
- [2] Li X, Dong H, Guo X, Huang F, Xu X, Li N, Yang Y, Yao T, Feng Y, Liu Q*. Mesophilic Argonaute-based isothermal detection of SARS-CoV-2, *Frontiers in Microbiology*, 2022.

聚醚化合物广谱抗病毒活性的发现和机理解析

刘天罡*

微生物代谢全国重点实验室，上海交通大学

上海市，200030

*通讯作者邮箱: liutiangan@sztu.edu.cn

RNA 病毒具有高突变率，构成了日益增加的全球性风险。由于以病毒为靶点的传统抗病毒药物研发方法，难以应对病毒多样性的持续增长，因此迫切需要开发新的抗病毒药物以预防未来的疫情暴发。本研究中，我们发现链霉菌（*Streptomyces*）产生的糖基聚醚离子载体类化合物 maduramycin（Mad）和 endusamycin（End），在体外对多种在细胞质中复制的病毒展现出广泛的抗病毒活性，包括日本脑炎病毒（JEV）、狂犬病毒、丙型肝炎病毒、水泡性口炎病毒、汉坦病毒、登革热病毒、寨卡病毒、基孔肯雅病毒以及新冠病毒。机理研究表明，Mad 和 End 能够靶向肌动蛋白丝，将 DNase-I 结合环（D-loop）移位至外向构象，从而稳定肌动蛋白丝，并主要抑制病毒的复制周期。将 Mad 或 End 制备成脂质体机型可完全保护小鼠免受 JEV 感染。因此，我们的研究结果可能为开发具有潜力的、天然来源的抗病毒药物，以预防动物体内病毒的传播，提供新的线索。

关键词：去糖基聚醚化合物，抗病毒，广谱，肌动蛋白丝，脂质体

主要参考文献

- [1] M. Huang, J. Li, J. Li, B. Hu, R. Liu, L. Huang, C. Wang, R. Hua, C. Wu, Z. Li, Z. Zhang, Y. Zhang, Y. Wu, Q. Zhang, Y. Wang, J. Liu, Z. Deng, W. Wang, W. Hou, L. Zhao, Y. Xia, X. Zhang, L. Wang, B. Zhang, T. Liu, ACS Pharmacology & Translational Science 2025, <https://doi.org/10.1021/acsptsci.5c00144>.

植物天然产物在酵母细胞中的高效合成

刘晓楠*

湖北工业大学

湖北省武汉市，邮编430068

*通讯作者邮箱: liuxiaonan@hbut.edu.cn, 电话: 18002070162

植物天然产物作为重要的植物次生代谢产物，在植物防御、环境适应及相互作用中扮演关键角色，同时在药物开发、农业、工业和化妆品等领域具有广泛的应用价值。然而，天然产物的生物合成途径复杂，尤其是植物来源天然产物，由于植物生长周期长且有效成分含量较低，使用传统的植物提取方式获得高纯度成分时，步骤繁琐耗时，获取成本高，还容易造成对植物资源的浪费和对环境的破坏，难以满足工业化生产的需求。合成生物学技术利用微生物或植物细胞作为“细胞工厂”，通过基因工程和代谢工程手段改造生物体的代谢途径，有助于实现植物天然产物的高效合成。针对植物天然产物合成元件解析难的问题，我们结合基因组学、计算生物学、合成生物学方法，开展药用植物复杂基因组解析、高通量筛选平台构建与微生物合成研究，完成对灯盏乙素、黄芩素、汉黄芩素、紫杉醇中间体等高价值化合物的途径解析。针对植物天然产物合成难的问题，通过建立酵母宿主细胞高效遗传操作系统、代谢工程改造和发酵过程优化，实现了心脑血管疾病特效药灯盏乙素、甜味剂新橙皮苷查耳酮、抗抑郁药物苔黑酚葡萄糖苷的高效生物合成。随着合成生物学、系统生物学及人工智能技术等多学科交叉技术的快速发展，植物天然产物生物合成领域未来有望实现更深远的研究突破与应用拓展。

关键词：植物天然产物，途径解析，合成生物学，酵母细胞工厂

主要参考文献

- [1] Xiaonan Liu*, Jian Cheng*, Guanghui Zhang*, Wentao Ding, Lijin Duan, Jing Yang, Ling Kui, Xiaozhi Cheng, Jiangxing Ruan, Wei Fan, Junwei Chen, Guangqiang Long, Yan Zhao, Jing Cai, Wen Wang, Yanhe Ma, Yang Dong, Shengchao Yang# and Huifeng Jiang#. Engineering yeast for the production of breviscapine by genomic analysis and synthetic biology approaches. *Nature Communications* 2018, 9 (1): 448.

异戊烯基转移酶FgaPT2的机制解析与定向改造

刘一涵，姚永鹏，白林泉，刘钢*，石婷*

上海交通大学 生命科学技术学院；中国科学院微生物研究所

上海，200240；北京，100049

*通讯作者邮箱：tshi@sjtu.edu.cn; liug@im.ac.cn，电话：15801827369

吲哚异戊烯基转移酶负责催化含吲哚环底物特定位置的异戊烯基化，是许多天然产物合成途径中的关键酶。然而它们催化反应的具体机理却仍存在一些争议。我们通过多尺度计算和实验验证，发现 C4 异戊烯基转移酶 FgaPT2 催化 C4 位异戊烯基化过程服从 SN2 协同机理，其中酪氨酸屏障与保守的 E89 残基在反应过程发挥重要作用。在 K174A 突变体中确认了 Cope 重排过程，该过程导致 C3 反式异戊烯基化的三环产物生成。通过分子动力学（MD）轨迹分析，我们提出了一个 C6-异戊烯基化反应以及异戊烯基从 C6 到 C5，最终到 C4 位点的多步迁移机制。基于该机制，通过理性改造，T102N 突变体成功获得了在 C5 位置异戊烯基化的产 5-二甲基烯丙基色氨酸，验证了我们催化机制的合理性与可靠性。我们的研究拓展了对异戊烯基转移酶催化机制的理解，为异戊烯基转移酶的理性改造以合成多种高价值异戊烯基化天然产物提供了理论指导。

关键词：异戊烯基转移酶，空间选择性，反应机理，MD模拟，ONIOM计算

主要参考文献

- [1] Y. Liu[#], Y. Yao[#], K. Siddique, L. Bai, G. Liu*, T. Shi*, Understanding and Engineering of C4 Indole Prenyltransferase FgaPT2 by Theoretical Study and Mutation Experiments. ACS Catalysis 2025, 15(6): 4921-4933.

无细胞体系生物合成双环霉素的研究

刘宜沛¹, 黄琳娟¹, 唐功利^{2,*}, 贺俊斌^{2,*}

1 陕西省天然多糖资源利用工程研究中心, 食品科学与工程学院, 西北大学, 西安, 710069

2 生命过程调控小分子重点实验室, 中科院上海有机化学研究所
上海, 200032

*通讯作者邮箱: gltang@sioc.ac.cn; jbhe@sioc.ac.cn, 电话: 021-54925112

无细胞蛋白质合成 (Cell-free protein synthesis, CFPS) 系统已成为代谢工程、合成生物学、天然产物生物合成等研究领域的一个通用而强大的合成平台。由于其反应条件容易可控、反应速率快、没有细胞代谢负担以及不受产物或细胞代谢物毒害作用等特点, CFPS 系统相较于体内系统在天然产物的发现及生物合成基因簇表达研究方面表现出了独特优势。尽管如此, 使用该系统合成活性天然产物的例子仍然有限。双环霉素 (Bicyclomycin, BCM) 是分离于链霉菌的一种二酮哌嗪类生物碱, 其对多种革兰氏阴性菌表现出广谱的抗菌活性, 是目前已知的唯一来源于天然产物的转录终止因子 Rho 蛋白的选择性抑制剂。基于课题组前期阐明的 BCM 的生物合成途径, 我们使用 CFPS 系统对 BCM 进行了无细胞生物合成研究。通过基于大肠杆菌的无细胞蛋白质表达系统建立、无细胞表达体系反应条件优化、双环霉素生物合成酶的优化、以及模块化设计验证, 最终建立了模块化的无细胞表达系统, 成功实现了抗生素双环霉素的无细胞生物合成。上述工作为 CFPS 系统应用于其它活性天然产物的无细胞生物合成研究提供了实例。

关键词: 双环霉素, 生物合成, 酶, 模块化, 无细胞蛋白质合成系统

主要参考文献

- [1] Meng, S., Han, W., Zhao, J., Jian, X.-H., Pan, H.-X.*, Tang, G.-L*. A six-oxidase cascade for tandem C-H bond activation revealed by reconstitution of bicyclomycin biosynthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2018, 57, 719–723.
- [2] Liu, Y.-P., Zhao, Y.-H., Zhang, W.-Q., Wu, L., Huang, L.*, Tang, G.-L.* and He, J.-B.*. Establishing modular cell-free expression system for the biosynthesis of bicyclomycin from a chemically synthesized cyclodipeptide. *Chin. J. Chem.* 2024, 42, 384–390.

保肝及抗菌类活性先导化合物的发现及其生物合成

罗明和*

重庆理工大学

重庆, 400054

*通讯作者邮箱: lmh353083@126.com, 电话: 13677697348

以保肝活性为导向, 从 *Streptomyces spectabilis* CCTCC M2017417 菌株中获得良好保肝活性的 Hangtaimycin。阐明了 Hangtaimycin 生物合成基因簇是一个含 trans-AT 的 PKS/NRPS 杂合酶体系; 通过实验证实了 Hangtaimycin 生物合成中一个 P450 氧化酶和三个甲基转移酶的功能。揭示了 Hangtaimycin 生物合成中聚酮合酶 HtmA1 的非典型共线性催化机制, 即四个模块仅催化两轮碳链延伸, 其中模块 2 和模块 3 以非典型共线性催化的方式, 共同催化完成一轮不饱和碳链的延伸。并通过 Hangtaimycin 的醇解规律获得醇解新衍生物 Hangtaimycin A 和 Hangtaimycin B, 完成相应的保肝动物活性药效实验。

以抗菌活性为指引, 从海洋真菌中分离获得了 Equisetin, 完成其体内外抗 MRSA 活性研究。另外通过异源表达策略, 实现了 carpatamides 生物合成基因簇的异源表达, 成功获得 5 个新的同系物, 包括一个比万古霉素活性更优良的化合物 carpatamide O。抗 MRSA 活性结果显示, 其在连续传代中不引发耐药性, 抗 MRSA 机制显示, 其可能作用于阳性菌的细胞膜发挥抗 MRSA 作用。

关键词: Hangtaimycin, Equisetin, Carpatamide, 保肝, MRSA

主要参考文献

- [1] Luo MH#, Xu HC#, Dong YL, Shen K, Lu JL, Yin ZY, Qi MM, Sun G, Tang LJ, Xiang J, Deng ZX, Dickschat JS*, Sun YH*. The mechanism of dehydrating bimodules in trans-acyltransferase polyketide biosynthesis: a showcase study on hepatoprotective hangtaimycin. Angew. Chem. Int. Edit. 2021, 60(35): 19139–19143.
- [2] Luo MH, Ming Y, Wang LL, Li YY, Li B, Chen JH, Shi SJ*. Local delivery of deep marine fungus-derived equisetin from polyvinylpyrrolidone (PVP) nanofibers for anti-MRSA activity. Chem. Eng. J. 2018, 350: 157–163.
- [3] Shumei Shen#, Hongtao Duan#, Yunchang Xie, Kai Liu, Lirong Tu, Bo Yan, Yanmin Wang, Chunhui Song, Yuhui Sun*, Minghe Luo*. Discovery of anti-MRSA carpatamides' congeners by heterologous expression along with their mechanism investigation targeting FabI and biofilm formation. Bioorg Chem. 2025, 161, 108518.

从荒漠到宝库：塔里木盆地特殊生境放线菌资源的挖掘及 创新应用

罗晓霞*

塔里木大学

(新疆阿拉尔, 843300)

*通讯作者邮箱: xxluo415@163.com, 电话: 15292397826

极端微生物资源是国家战略新兴产业发展、新质生产力培育和生物智造的“芯片”。塔里木盆地独特环境孕育丰富的微生物资源,成为挖掘微生物药物的重要宝库。项目面向国家战略需求,开展塔里木盆地特殊生境微生物资源创新利用的生物学基础研究,取得以下成果:

(1) 建立“原位-诱导-靶向”新策略,充分挖掘塔里木盆地微生物资源。发现塔里木盆地微生物以抗逆性强的链霉菌和芽孢杆菌属为主,还蕴含大量稀有类群和新物种,探明塔里木盆地微生物分布特点,绘制微生物地图,获得 3680 种 4 万余个微生物,发现新物种 194 个,丰富了塔里木盆地微生物资源库。

(2) 多维度阐明功能菌株的遗传代谢基础,系统创新活性成分的发现与高产策略。对 247 个菌株全基因组分析,发现非核糖体肽类基因簇占 21.5%,新颖性基因簇占 10%,具有合成新化合物的潜力。集成“基因组-代谢组-化学信息-生物信息”技术,获得 42 个活性化合物,6 个新化合物。

(3) 提出“三眼”筛选新策略,揭示代谢产物的作用机制,拓展应用范围。基于“三眼”筛选策略获得 320 株生防潜力菌株。发现 Amicoumacin 改变根际菌群及释放活性分子的双重作用机制。放线菌素 D 对不同病原菌展现不同的作用方式,干扰表皮葡萄球菌生物膜形成,通过“膜穿孔”导致大丽轮枝菌死亡。拓展了微生物在“抗菌-抗病-抗虫-促生”的应用。

关键词: 塔里木盆地, 特殊生境, 放线菌, 资源

主要参考文献

- [1] Zeng H, Feng PX, Wan CX*. Antifungal effects of actinomycin D on *Verticillium dahliae* via a membrane-splitting mechanism. *Nat Prod Res.* 2019;33(12):1751-1755.
- [2] Guo Yang, Yihuang Chen, Qiang Ren, Qin Liu, Min Ren, Jinshui Zheng, Ruili Zhang, Zhanfeng Xia, Lili Zhang, Chuanxing Wan, Xiaoxia Luo*. Remote sensing ecological index (RSEI) affects microbial community diversity in ecosystems of different qualities. *Sci Total Environ.* 2024;23:954:176489

芳香族化合物的合成生物制造

罗自卫*

西北农林科技大学

陕西杨凌, 712100

*通讯作者邮箱: zwluo@nwfau.edu.cn, 电话: 18092357392

芳香族化合物是一类结构多样、用途广泛的化学品, 目前主要通过化学催化石油中苯、甲苯和二甲苯等来生产, 存在耗能高、污染大和不可再生等缺点, 亟需发展绿色、高效、可持续的生物制造方法。本报告以芳香族化合物生物合成与生物转化为主题, 针对目标产品合成通路缺失、产率低等核心科学问题, 通过非天然途径设计、计算机代谢模型构建及应用、异源途径表达与组装、代谢网络调控与底盘适配性、两相及多菌共培养发酵过程优化等方面的研究进展, 成功创制基于大肠杆菌、谷氨酸棒杆菌、恶臭假单胞菌三种工业微生物底盘的高性能细胞工厂, 实现了多种重要芳香族植物天然化合物(邻氨基苯甲酸甲酯、苯甲酸、乙酸苄酯)和聚酯材料单体(对苯二甲酸、2-吡喃酮-4,6-二羧酸以及吡啶二羧酸全部异构体)的高效生物制造。为芳香族化学品的可持续生产提供了新方法, 推动了传统化工生产向绿色生物制造的转型。

关键词: 代谢工程, 合成生物学, 芳香族化合物, 大肠杆菌, 谷氨酸棒杆菌, 恶臭假单胞菌

主要参考文献

- [1] JS Cho#, ZW Luo#, CW Moon#, CPS Prabowo, SY Lee*. (2024). Metabolic engineering of *Corynebacterium glutamicum* for the production of pyrone and pyridine dicarboxylic acids. PNAS, 121 (45), e2415213121.
- [2] ZW Luo#, JS Cho#, SY Lee*. (2019). Microbial production of methyl anthranilate, a grape flavor compound. PNAS, 116(22), 10749-10756.
- [3] ZW Luo, SY Lee*. (2017). Biotransformation of p-xylene into terephthalic acid by engineered *Escherichia coli*. Nature Communications, 8, 15689.
- [4] ZW Luo, SY Lee*. (2020). Metabolic engineering of *Escherichia coli* for the production of benzoic acid from glucose. Metabolic Engineering, 62, 298-311.
- [5] ZW Luo#, KR Choi#, SY Lee*. (2023). Improved terephthalic acid production from p-xylene using metabolically engineered *Pseudomonas putida*. Metabolic Engineering, 76, 75-86.
- [6] ZW Luo, WJ Kim, SY Lee*. (2018). Metabolic engineering of *Escherichia coli* for efficient production of 2-pyrone-4,6-dicarboxylic acid from glucose. ACS Synthetic Biology, 7(9), 2296-2307.

高效RecET基因编辑工具开发与多杀菌素的系统代谢工程

吕东源, 王枢刘, 张立新*, 谭高翼*

生物反应器国家重点实验室, 华东理工大学生物工程学院

上海, 200237

*通讯作者邮箱: tangy@ecust.edu.cn; lxzhang@ecust.edu.cn, 电话: 18221378710

高效基因编辑是工业微生物育种与天然产物高效合成的关键技术支撑。RecET 是来源于噬菌体的双链 DNA 重组系统, 以其操作简便与高效性广泛应用于细菌基因组编辑[1]; 多杀菌素 (spinosad) 则是刺糖多孢菌 (*Saccharopolyspora spinosa*) 合成的大环内酯类杀虫剂, 兼具高活性、低毒性与广谱性优势。本研究首先在 *Rhodobacter sphaeroides* 中构建 RecET 同源物功能筛选体系, 并开发算法工具 ETfinder, 基于单链 DNA 结合蛋白 C 端保守序列[2], 从 18841 来自于 α -变形菌门基因组中识别出 91 个候选同源物。在工业高产菌种 *R. sphaeroides* HY01 中测试的 5 个同源物均表现出显著编辑活性, 其中来自 *Paracoccaceae* SJ630 的系统达到 8.9×10^2 cfu/ μ g dsDNA 的编辑效率和 100%阳性率; 该策略在嗜盐菌株 *Halomonas bluephagenesis* 中同样成功构建 RedET 系统, 验证了其跨物种可移植性。在多杀菌素生产的系统代谢工程方面, 我们构建了 *S. spinosa* 的基因组尺度代谢模型[3], 解析前体供给、关键酶反应与旁路代谢的流量分布, 并依次实施前体强化、基因簇扩增、代谢通量重定向及底盘优化。最终, 工程菌株的多杀菌素产量达到 1816.8 mg/L, 相较原始菌株提高 553.3%。本研究从算法设计的 RecET 编辑工具到模型驱动的代谢网络重构, 分别在非模式微生物的可扩展基因编辑与复杂天然产物高产合成两大层面提供了可行策略, 为高效生物制造奠定了技术基础。

关键词: 基因编辑, 算法, Red/ET系统, 代谢模型, 多杀菌素, 系统代谢工程

主要参考文献

- [1] Zhang, Y. et al. DNA cloning by homologous recombination in *Escherichia coli*. *Nature Biotechnology* 2000, 18, 1314-1317
- [2] Filsinger, G.T. et al. Characterizing the portability of phage-encoded homologous recombination proteins. *Nature Chemical Biology* 2021, 17, 394-402
- [3] H. M. Zhou, et al. Systematic development of a highly efficient cell factory for 5-aminolevulinic acid production. *Trends in Biotechnology* 2024, 42 (11): 1479

链霉菌诱导表达系统的构建与应用

吕澜鑫，刘硕，杨倩，栾孟澳，牛国清*

西南大学

重庆，400715

*通讯作者邮箱：niu062376@swu.edu.cn，电话：17725118748

基因表达的精确调控技术是代谢工程与合成生物学的核心技术之一，是实现高值化合物在微生物细胞工厂中“智造”的重要手段。链霉菌属于革兰氏阳性细菌，是一类极具价值的工业微生物，能产生大量结构多样、具备多种生物活性的次级代谢产物，是微生物天然药物的重要来源。经过几十年的研究，科研人员虽已开发出大量遗传操作工具，但基因诱导表达系统的选择却极为有限。现有的少数诱导表达系统存在高渗漏表达、诱导剂有毒性、诱导剂易降解等缺点，因而亟需开发新型诱导表达系统。

针对上述问题，我们首先利用合成生物技术开发了纤维二糖诱导表达系统（ACS Synthetic Biology 2021）和鼠李糖诱导表达系统（ACS Synthetic Biology 2024）。最近，我们成功构建了新型温度诱导基因表达调控系统（StrepT-switch）（Nucleic Acids Research 2025）和蓝光诱导表达系统。这些诱导表达系统性能优良，具有诱导剂无毒、无渗漏和诱导转录活性高等优点。这些诱导表达系统，丰富了链霉菌诱导表达系统工具箱，可广泛应用于多种链霉菌基因及基因簇的表达调控，促进高值化合物在微生物细胞工厂中高效合成。

关键词：链霉菌，诱导表达系统，纤维二糖，鼠李糖，温度，蓝光

主要参考文献

- [1] L. Lv#, S. Liu#, Y. Fu#, Y. Zhang, M. Wang, J. Sun, Y. Wang, Y. Lu, G. Niu*, A tunable and reversible thermo-inducible bio-switch for streptomycetes. Nucleic Acids Research 2025, 53(2): gkae1236.
- [2] Q. Yang#, M. Luan#, M. Wang, Y. Zhang, G. Liu, G. Niu*, Characterizing and engineering rhamnose-inducible regulatory systems for dynamic control of metabolic pathways in Streptomyces. ACS Synthetic Biology 2024, 13(10): 3461-3470.
- [3] X. Wang, Y. Fu, M. Wang, G. Niu*, Synthetic cellobiose-inducible regulatory systems allow tight and dynamic controls of gene expression in Streptomyces. ACS Synthetic Biology 2021, 10(8): 1956-1965.

II型芳香聚酮体外合成平台的构建及其骨架合成机制的解析

明咸旭¹, 张骊骐^{1,2,*}

1 西湖大学理学院化学系, 浙江杭州, 310030

2 浙江西湖高等研究院, 浙江杭州, 310024

*通讯作者邮箱: zhanglihan@westlake.edu.cn, 电话: 0571-88111600

II型芳香聚酮化合物是一类具有广泛生物活性和重要药物潜力的天然产物, 目前已有包括抗生素四环素、抗肿瘤药物柔红霉素和普卡霉素在内的多个代表性药物被成功开发。然而, 尽管已发现大量II型聚酮产物, 其聚酮骨架前体的合成机制仍不明确, 核心原因在于缺乏一个稳定且高效的体外实验平台来验证相关酶的功能。

II型聚酮骨架的合成由核心酶KS和CLF主导, 生成多酮碳链后, 再由酮基还原酶(KR)、环化酶(CYC)等tailoring enzymes进一步构建芳香骨架。由于KS-CLF在大肠杆菌中难以表达, 长期制约了体外平台的发展。在本研究中, 我们建立了一种基于共表达策略的表达体系, 实现在大肠杆菌中获得可溶性KS-CLF蛋白。为了验证其潜在的通用性, 测试了多个不同骨架和来源的KS-CLF, 成功表达并纯化了超过10对活性蛋白, 并在体外体系中实现其催化功能。

进一步地, 我们表达了三组 tailoring enzymes, 在体外合成了三种具有代表性的骨架化合物, 并解析了其合成路径与环化机制。本研究不仅解决了 II 型聚酮体外合成平台搭建的关键难题, 也为后续的组合生物合成与工程化改造提供了技术基础。

关键词: II型聚酮化合物, 体外平台, 组合生物合成

微生物自抗性介导的新化合物发现与生物合成

聂秋玥, 方诗绮, 吴联, 唐功利*

中国科学院上海有机化学研究所 生命过程小分子调控全国重点实验室
上海, 200032

*通讯作者邮箱: gltang@sioc.ac.cn, 电话: 13585997197

三欣卡辛 (Trioxacarcins, TXN)和LL-D49194 (LLD)是一类具有高度复杂结构的多环芳香聚酮天然产物, 其结构中含有多个糖基和一个高活性的多环螺环氧三元环结构, 能够嵌入DNA并与DNA链上的鸟嘌呤发生烷基化, 形成稳定的DNA损伤, 从而实现抗疟疾、抗细菌、抗肿瘤活性。二者因糖基边链的不同而展现对DNA的不同结合模式, 进而导致双螺旋结构不同程度的去稳定化而显示不同的生物学效应^[1]。我们鉴定了一类识别该家族化合物烷基化鸟嘌呤的DNA糖苷酶, 可以消除烷化剂TXN及LLD引起的DNA损伤, 赋予微生物针对这类高活性抗生素的自抗性^[2]。以这类自抗性基因为出发点, 利用我们发展的不同启动子串联正调控基因激活沉默基因簇的方法^[3], 我们发现了一类全新骨架的芳环聚酮-肽杂合抗生素。结合生物合成途径及关键后修饰酶的深入研究, 我们解析了这类复杂化合物的化学结构, 证明了其烷基化DNA的功能及宿主的自抗性机制^[4]; 化合物展现很高的抗肿瘤及抗菌活性, 为进一步开展生物合成机制及酶催化反应研究提供了机会。

关键词: DNA烷化剂, 自抗性, 碱基剪切修复, 生物合成, 聚酮天然产物

主要参考文献

- [1] R.-Q. Gao, X.-D. Hu, Q. Zhou, X.-F. Hou, C. Cao*, G.-L. Tang*, Different DNA binding and damage mode between anticancer antibiotics trioxacarcin A and LL-D49194 α 1. *JACS Au* 2024, 4: 3641–3648
- [2] X. Chen, N. P. Bradley, W. Lu, K. L. Wahl, M. Zhang, H. Yuan, X.-F. Hou, B. F. Eichman*, G.-L. Tang*, Base excision repair system targeting DNA adducts of trioxacarcin/LL-D49194 antibiotics for self-resistance. *Nucleic Acids Res.* 2022, 50: 2417–2430.
- [3] Z.-Y. Ji, Q.-Y. Nie, Y. Yin, M. Zhang, H.-X. Pan, X.-F. Hou*, G.-L. Tang*, Activation and characterization of cryptic gene cluster: Two series of aromatic polyketides biosynthesized by divergent pathways. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2019, 58: 18046–18054.
- [4] Q.-Y. Nie, S.-Q. Fang, L. Wu, et al., G.-L. Tang*, Targeted discovery and characterization of type-II PKS-NRPS hybrid DNA-alkylating antibiotics. 2025, in revision.

四环素及非典型角蒽环类芳香聚酮的发掘与生物合成研究

潘国辉*

中国科学院微生物研究所

北京, 100101

*通讯作者邮箱: panguohui@im.ac.cn, 电话: 15810327499

芳香聚酮结构复杂、生物活性多样, 是抗生素和抗肿瘤药物的重要来源, 代表类型包括四环素类、角蒽环类和蒽环类等。目前, 基于四环素类芳香聚酮已开发出四代抗生素药物, 体现了该类分子的重要药物研发价值。我们建立了基于“环化酶特征指纹”的挖掘策略, 精准识别出 476 个四环素类天然产物生物合成基因簇, 揭示了自然界合成多样化四环素分子的巨大潜力。研究发现三组新型四环素类分子并解析其生物合成机制, 部分产物对耐药菌表现出显著活性, 显著拓展了四环素家族的结构多样性, 并为新型抗感染药物研发提供了重要资源与技术支持。非典型角蒽环类天然产物的独特环系结构主要由 AlpJ 家族加氧酶催化生成。我们发现, 该类加氧酶可通过辅因子依赖型或非依赖型两种机制发挥催化功能, 并揭示了其在催化功能上的保守性与分化特征。该研究拓展了非辅因子依赖型加氧酶的类型与功能范围, 并为构建含特殊环系的新型分子提供了潜在的催化工具。此外, 我们设计构建了链霉菌中已报道最强的启动子及诱导表达系统之一, 为芳香聚酮生物合成基因簇的激活与产量提升提供了有力支撑。

关键词: 芳香聚酮、四环素、环化酶、角蒽环、加氧酶

主要参考文献

- [1] Wang H#, Wang L#, Li D#, Fan K, Yang Y, Cao H, Sun J, Ren J, Liu Y, Xiang L, Li W, Pan M, Hu H, Chen Y, Xu Z, Huang Y, Wang W, Pan G*. Uncovering the molecular landscape of tetracycline family natural products through bacterial genome mining. *J Am Chem Soc*, 2025, 147(18): 15100-15114.
- [2] Shen S#, Chi C#, Fan K, Zhang Q, Xu Y, Gao J, Hu H, Wang L, Yang D, Ma M*, Pan G*. Functional conservation and divergence of AlpJ-family oxygenases catalyzing C-C bond cleavage in atypical angucycline biosynthesis. *ACS Chem Biol*, 2025. Online.
- [3] Gao J#, Li L#, Shen S, Ai G, Wang B, Guo F, Yang T, Han H, Xu Z, Pan G*, Fan K*. Cofactor-independent C-C bond cleavage reactions catalyzed by the AlpJ family of oxygenases in atypical angucycline biosynthesis. *Beilstein J Org Chem*, 2024, 20: 1198-1206.
- [4] Yang T, Chen Y, Luo X, Keasling JD, Fan K*, Pan G*. A simple and effective strategy for the development of robust promoter-centric gene expression tools. *ACS Synth Biol*, 2024, 13(9): 2780-2790.

放线菌II型萜类环化酶的发现及催化机制研究

潘兴明, 李芳茹, 杜雯煜, 董廖斌*

中国药科大学, 多靶标天然药物全国重点实验室

中国江苏省南京市, 211198

*通讯作者邮箱: ldong@cpu.edu.cn, 电话: 18795956190

II 型萜类环化酶在萜类碳环骨架生物合成和结构多样化中发挥关键作用。我们从链霉菌基因组中鉴定出首个 II 型倍半萜合酶 SsDMS, 负责合成 drimane 型倍半萜 drimenol, 并获得了 SsDMS 与底物及 Mg^{2+} 的高分辨率复合物晶体结构 (1.63 Å), 解决了困扰学术界数十年的 II 型萜类合酶镁离子结合位点难题。研究揭示了独特的“E169-FPP- Mg^{2+} ”三元络合物配位模式, 为理解萜类环化催化机制提供了关键信息, 并为其酶改造应用奠定基础^[1,2]。深入探索 II 型萜类环化酶的多样性, 我们解析了细菌杂萜 atolypene A 的生物合成, 发现与经典 II 型萜类合酶不同, 其环化反应由非典型 II 型萜类合酶 AtoE 催化, 该酶不依赖常见的 DxDD 保守基序, 而是利用 E314 作为质子供体启动环化反应。研究揭示了细菌杂萜生物合成中“环氧化-异戊烯基转移-环化”的新颖途径, 并通过系统进化分析发现细菌中存在大量 AtoE 同源物的生物合成基因簇, 为发掘新颖多氢菲型杂萜类化合物奠定了基础^[3]。这些关于 II 型萜类环化酶的发现不仅深化了对萜类生物合成机制的理解, 也为复杂萜类药源分子的规模化制备提供了新途径

关键词: 萜类天然产物, II型萜类环化酶, 基因组挖掘, 生物合成, 催化机制

主要参考文献

- [1] Pan X.;# Du W.;# Zhang X.; Lin X.; Li F.-R.; Yang Q.; Wang H.; Rudolf, J. D.;* Zhang B.;* Dong L.-B.*, Discovery, structure, and mechanism of a class II sesquiterpene cyclase. *J. Am. Chem. Soc.* 2022, 144, 22067-22074
- [2] Du, W.;# Cheng, Z.;# Pan, X.;# Liu, C.; Yue, M.; Li, T.; Xiao, Z.; Li, L.-L.; Zeng, X.; Lin, X.; Li, F.;* Dong, L.-B.*, Microbe engineering to provide drimane-type building blocks for chiral pool synthesis of meroterpenoids. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2025, 64, e202419463.
- [3] Wang, Z.; Alsup, T. A.; Pan, X.; Li, L.; Tian, J.; Yang, Z.; Lin, X.; Xu, H.-M.; Rudolf, J. D.; Dong, L.-B.*, Biosynthesis of a bacterial meroterpenoid reveals a non-canonical class II terpene synthase. *Chem. Sci.*, 2025, 16, 310-317.

药物生物碱的生物制造

饶义剑*

江南大学

江苏省无锡市, 214122

*通讯作者邮箱: raoyijian@jiangnan.edu.cn, 电话: 13771125946

药物生物碱是具有重要药理活性的天然产物, 因其含量低, 结构修饰受限等因素制约了新药研发进程。尽管异源生物合成为其生产提供了新途径, 但由于合成路径复杂、植物源酶异源表达困难等问题, 目前仅有少数植物生物碱实现了微生物合成。为突破以上瓶颈, 基于人工合成途径的简化设计, 结合酶挖掘与定向改造以及模块化组装等策略, 成功实现了罗通定、罂粟碱、海罂粟碱和小檗碱等多种高价值生物碱的高效合成与定向改造, 为药物生物碱的绿色制造和结构创新提供了新策略。

关键词: 生物碱, 合成途径设计, 生物制造

主要参考文献

- [1] F Li, Z Yuan, Y Gao, Z Deng, Y Zhang, Z Luo, Y Rao*, A concise enzyme cascade enables the manufacture of natural and halogenated protoberberine alkaloids, *Nature Commun*, 2025, 16: 1904.
- [2] Y Gao, F Li, Z Yuan, Z Luo*, Y Rao*, Elucidation and biosynthesis of tetrahydroisoquinoline alkaloids: Recent advances and prospects, *Biotechnology Advances*, 2025, 108524.
- [3] H Zhang, Y Zhang, C Zhu, Z Deng, L Ji, D Yin, C Liu, Z Luo, Z Yuan*, Y Rao*, Modular Chemoenzymatic Cascade for Highly Diastereo- and Enantioselective Synthesis of 1,3-Disubstituted Tetrahydroisoquinolines, *ACS Catal*, 2025, 15 (7): 5426–5434.
- [4] Y Gao, F Li, Z Luo, Z Deng, Y Zhang, Z Yuan, C Liu, and Y Rao*, Modular assembly of an artificially concise biocatalytic cascade for the manufacture of phenethylisoquinoline alkaloids, *Nature Commun*, 2024, 15: 30.

基因编辑工具的研发与应用

松阳洲*

中山大学生命科学学院

广东，广州，510275

*通讯作者邮箱：songyanz@mail.sysu.edu.cn

我们团队致力于基因编辑工具的开发和优化。为挖掘有利于临床转化的小型新型基因编辑工具，我们利用 AI 结构预测和比对的方法挖掘并改造具有高活性的小型 Cas12f1 蛋白——RaCas12f，随后通过蛋白工程和 gRNA 序列优化构建 enRaCas12f 核酸酶。enRaCas12f 核酸酶在细胞内编辑活性与 SpCas9 持平，并可通过改变 gRNA 结构改变 PAM 序列识别偏好性。另外，单碱基编辑器在靠近原间隔区相邻基序（PAM）的编辑活性较低。为此，我们通过将单碱基编辑器与人 RNaseH1 的 RNA-DNA 杂交结合结构域（RHBD）融合来增强单碱基编辑器的编辑活性。我们发现 ABE8e-RHBD1 在 PAM 近端区域（A9-A15）的 A 到 G 编辑效率显著提升，最高达 3.5 倍，同时减少了 ABE8e 的胞嘧啶脱靶编辑活性。此外，BE4max-RHBD1 在 PAM 近端区域（C9-C12）的 C-to-T 编辑效率提升 3.1 倍。基因激活和抑制系统可直接在 RNA 转录水平操控靶基因水平而不产生基因组切割，具有更高的临床安全性。为开发新型转录激活器，我们将 I-F 型 CRISPR/Cas 系统 PaeCascade 融合 VPR 转录激活因子构建出 PaeCascade-VPR 转录激活系统；将具有相分离活性的 FUS IDR 结构域和 VPR 因子融合，我们开发了基于相分离的、具有更高转录激活能力的 dCas9-VPRF 转录激活器。此外，我们还结合相分离元件的新型表观遗传编辑工具在体外体内长期抑制靶基因表达，可实现“一针见效”的长效体内基因沉默。

丙二酰辅酶A非天然合成途径的创制与应用

谭在高*

上海交通大学

上海, 200240

*通讯作者邮箱: ztan0918@sjtu.edu.cn, 电话: 18221961734

丙二酰辅酶A被认为是生命代谢活动中的中枢化合物,是合成包脂肪酸类、聚酮类以及黄酮类化合物等3万多种化合物的共同前体。自1958年首次发现以来,乙酰CoA羧化酶(ACC)就被公认为是丙二酰辅酶A的唯一内源性合成酶。然而,该催化存在着速率慢、浪费能量、受严格调控等一系列内在弊端。基于此,我们设计了一种全新的人工催化模式(NCM),首次实现了非乙酰CoA依赖的丙二酰辅酶A的生物合成。NCM避免了碳源和能量的浪费、简化催化结构和解除调控,并使其催化速率达到了天然合成途径的1000倍。将NCM途径应用到间苯三酚、淡黄霉素、十五碳烯、纳他霉素、多杀菌素等多种聚酮化合物合成时,均实现了化合物产物的高产,且NCM途径在从大肠杆菌到链霉菌等多种生物中都具有广泛的适用性。其中,将该途径引入刺糖多孢菌之后,多杀菌素的产量从3 g/L提升至4.6 g/L,是目前报道的多杀菌素的最高生产水平,并已经实现了该化合物的国产工业化量产。

关键词: 丙二酰辅酶A, 非天然合成途径, 聚酮化合物

主要参考文献

- [1] Li J, Mu X, Dong W, et al, Yang C*, Liu T*, and Tan Z*. A non-carboxylative route for the efficient synthesis of central metabolite malonyl-CoA and its derived products. *Nature Catalysis*, 2024, 7: 361 – 374.

新型天然产物环化酶的发现与催化机制解析

陶慧*

武汉大学药学院

湖北武汉, 430071

*通讯作者邮箱: thui@whu.edu.cn, 电话: 15071273326

环化反应是天然产物生物合成中的核心步骤,能够通过构建复杂的环状结构显著提升化合物的生物活性与稳定性^[1]。在萜类、聚酮类及非核糖体肽等天然产物的生物合成途径中,环化酶(如萜烯环化酶、硫酯酶等)催化形成多样化的分子骨架,这些结构特征对活性分子的靶点识别、相互作用模式及生物功能至关重要^[2]。由于环化类型在很大程度上决定了天然产物的结构多样性^[3],因此挖掘新型环化酶对于拓展天然产物的化学空间具有重要意义。

本研究通过基因组挖掘、异源表达、体外酶活、以及蛋白结构解析等研究,分别鉴定出在萜类和非核糖体肽生物合成过程中催化特殊环化反应的酶:(1)首次发现并解析了非角鲨烯来源的三萜类天然产物的生物合成机制^[4];(2)阐明了硫酯酶在催化非核糖体肽类铁载体中 δ -内酰胺结构形成过程中的关键作用^[5]。该研究不仅加深了对天然产物生物合成分子机制的理解,也为合成生物学高效合成具有治疗潜力的小分子提供了新的策略。

关键词: 天然产物, 环化酶, 非角鲨烯三萜合酶, 硫酯酶, δ -内酰胺

主要参考文献

- [1] Tang MC, Zou Y, Watanabe K, Walsh CT, & Tang Y. (2017). *Chem Rev*, 117(8): 5226-5333.
- [2] Pang B, Wang M, Liu W. (2016). *Nat Prod Rep*, 33(2): 162-173.
- [3] Walsh CT, Tang Y. (2017). *Biochemistry*. 57(22): 3087-3104.
- [4] Tao H, Lauterbach L, Bian G, Chen R, Hou A, Mori T, Cheng S, Hu B, Lu L, Mu X, Li M, Adachi N, Kawasaki M, Moriya T, Senda T, Wang X, Deng Z, Abe I, Dickschat J, Liu T. (2022). *Nature*, 606(7913): 414-419.
- [5] Ma Z, Huang Z, Liao Y, Mao J, Yang J, Dai Q, Liu R, Wang H, Tao H, Liu T. (2025). *Org Lett*. 27(2): 565-570.

构架约束原理：冷冻电镜揭示的PKS和NRPS巨型合酶

催化-调控统一模型

汪志军*

上海交通大学

上海， 200030

*通讯作者邮箱：wangzhijun@sjtu.edu.cn， 电话：18964185802

聚酮合酶 (PKS) 与非核糖体肽合酶 (NRPS) 是高效的天然产物分子装配线，以模块化方式合成了洛伐他汀等临床药物及多种生物活性物质。这些巨型酶兼具近乎完美的催化精确性与高度的创造性，但其内在的柔性结构如何保证合成过程的效率、专一性和立体化学控制，构成了“保真度-创造性悖论”，是生物化学界的长期难题。为攻克此难题，研究团队运用高分辨率冷冻电子显微镜 (Cryo-EM) 技术，对三类代表不同进化策略的巨型合酶（迭代式 PKS 洛伐他汀合酶、流水线式 PKS 钙霉素合酶、多蛋白 NRPS 复合物 Pyoverdine 合酶）进行了系统性结构研究。研究首次在原子分辨率下揭示了这些酶的三维构筑。例如，洛伐他汀合酶形成封闭的催化腔室，将携带生长中间体的载体蛋白束缚其内，迫使其进行程序化的迭代穿梭，从而保证高保真度。而在流水线型合酶中，模块间的特异性对接形成了引导物质单向传递的“催化带”，确保了催化效能。

综合上述发现，研究者提出了构架约束原理 (Scaffolding Constraint Principle)。该原理的核心思想是：PKS/NRPS 的整体三维构架是决定其生物合成程序的核心因素，并通过两个层次实现精确调控：结构域装配构架约束：通过形成“催化带”或“催化腔室”等宏观构架，对携带底物的载体蛋白施加几何与动态约束，限定其运动轨迹，从而决定催化的高效性。结构域内部催化腔体约束：其精细的构象和化学环境，直接决定了每一步反应的效率、底物选择的保真性、以及产物的化学手性与创造性。这一原理深刻揭示了巨型酶功能调控的结构基础，为未来理性设计和工程化改造 PKS/NRPS 以生产新型“非天然”天然产物，提供了基于构架的理论新思路。

关键词：PKS, NRPS, 构架约束原理

新型放线菌RNA靶向编辑系统开发 及其在次级代谢产物精准调控中的应用

王鼎钧, 荆新云, 李轩*

中国科学院分子植物科学卓越创新中心

上海, 200030

*通讯作者邮箱: lixuan@sippe.ac.cn, 电话: 13761495255

放线菌作为微生物药物（如抗生素、抗肿瘤剂）的主要生产者，其次级代谢产物合成通路的精细调控是提升产量的核心挑战。传统基因组编辑技术难以实现快速、可逆的调控，且易受放线菌高 GC 含量基因组复杂性的限制。本研究创新性地开发了一种针对放线菌优化的 RNA 靶向编辑工具——ActinoRE（Actinobacteria-specific RNA Editor），通过理性设计的人工 RNA 结合蛋白（RBP）复合物，模拟 Cas13 的 RNA 识别机制但具备更高特异性，核心改造（1）双结构域识别模块，实现靶向序列的高效结合；（2）首创可编程效应器对接平台，兼容脱氨酶、阻遏蛋白、NMD 激活因子等多种功能模块。首次在模式菌株 *Streptomyces coelicolor* 中实现高效、可编程的转录组水平精准编辑。本研究首次在放线菌中建立了不依赖 CRISPR 的 RNA 编辑平台，规避了现有技术专利限制，避免了遗传操作对基因组的永久性改变，通过快速、可逆地精确调控次级代谢网络，为微生物药物高产菌株的快速构建提供新范式，并可通过扩展编辑模块应用于非编码 RNA 调控等精准药物开发场景，具有重要产业转化价值。

关键词：放线菌，RNA靶向，次级代谢网络调控

生理耐受途径性重塑驱动的微生物药物发掘与创制

王珩瑜，盛勇，樊星，黄群刚，李兴，丁伟，

白林泉，邓子新，康前进*

上海交通大学生命科学技术学院，上海交通大学微生物代谢国家重点实验室
上海，200240

*通讯作者邮箱: qjkang@sjtu.edu.cn, 电话: 021-34206119

微生物药物是现代药物的重要组成部分，与人类健康和社会安全可谓密切相关，所形成的产业也已成为我国生物医药产业的重要支柱。但是，天然的宿主菌株或者异源的底盘菌株合成活性天然产物的效率均较低，导致了天然产物的大量获得成为了重要的棘手问题。为了实现活性天然产物的高效发掘与创制，我们利用比较转录组分析、靶点蛋白的活性位点优化以及定量化学蛋白质组学方法，对底盘菌株对不同抗生素的响应系统进行了梳理，发掘了一系列重要的可以感受药物的基因元件。通过塑造细胞壁对药物的响应系统，构建了可以感受作用于细胞壁药物的链霉菌全细胞生物传感器，成功用于了新结构创制和产生菌株的发掘。基于微生物药物生物合成系统与底盘菌株细胞壁耐受靶点的适配优化，大幅度提升了目标药物的产量。最后，通过对宿主菌株潜在靶蛋白的发掘和改造提升了药物的产量，进而促进了药物新颖酶学机制的解析。相关研究为微生物药物的创新发现和优产提供了借鉴。

关键词：抗性系统，基因元件，全细胞生物传感器，天然产物挖掘，高效创制

主要参考文献

- [1] Hengyu Wang, Yong Sheng, Yixin Ou, Min Xu, Meifeng Tao, Shuangjun Lin, Zixin Deng, Linquan Bai, Wei Ding*, Qianjin Kang*, Streptomyces-based whole-cell biosensors for detecting diverse cell envelope-targeting antibiotics, Biosensors and Bioelectronics, 2024, 249(4): 116004.
- [2] Qungang Huang, Xin Zhang, Ziyue Guo, Xinnan Fu, Yilei Zhao, Qianjin Kang* and Linquan Bai*, Biosynthesis of ansamitocin P-3 incurs stress on the producing strain Actinosynnema pretiosum at multiple targets, Communications Biology, 2023, 18, 6(1): 860.
- [3] Xing Li, Xiaojing Hu, Yong Sheng, Hengyu Wang, Meifeng Tao, Zixin Deng, Linquan Bai, Qianjin Kang*, Adaptive Optimization Boosted the Production of Moenomycin A in the Microbial Chassis Streptomyces albus J1074, ACS Synthetic Biology, 2021;10(9): 2210-2221.

林可霉素生物合成调控机制研究

王瑞达*

塔里木大学

新疆阿拉尔, 843300

*通讯作者邮箱: wrd@taru.edu.cn, 电话: 18818278997

广谱抗生素林可霉素的应用场景广泛,但当前的发酵产量难以满足巨大的市场需求。解析调控机制并加以理性改造是提高林可霉素产量的有效手段。报告人前期通过比较基因组和转录组分析,鉴定了42个新的林可霉素合成调控因子。近年来从中选取调控作用较显著的保守调控因子,深入解析作用机制,丰富了林可霉素生物合成调控网络。主要结论如下:

(1) 可结合安普霉素的调控因子 LcbR2 直接调控林可霉素生物合成基因、抗性基因和调控基因的表达,从而促进林可霉素的生物合成。此外, LcbR2 还调控与碳、氮、磷和硫代谢相关的基因。(2) 原儿茶酸代谢调控因子 PcaV 直接抑制部分林可霉素合成基因的表达,从而抑制林可霉素的生物合成。此外, PcaV 还调控与磷代谢、莽草酸途径、硫代谢、原儿茶酸合成、氨基酸代谢和氮代谢相关的基因。(3) 果糖代谢调控因子 FruR 直接阻遏林可霉素生物合成基因簇内 lmbA 基因的表达,从而直接抑制林可霉素的生物合成。此外, FruR 还调控与中心碳代谢、脂肪酸代谢和氧化应激等相关的基因。(4) 结合柠檬酸等代谢物的调控因子 TamR 直接激活林可霉素生物合成基因簇内 lmbA 和 lmbU 基因的表达,从而直接促进林可霉素的生物合成。此外, TamR 还调控与中心碳代谢、SAM 合成和转录调控等相关的基因。

关键词: 放线菌, 林可霉素, 转录调控, 转录调控因子

主要参考文献

- [1] T. Zhou, R. Wang*, W. Jiang, J. Zhao, J. Ye, H. Wu*, H. Zhang, The protocatechuic acid catabolism regulator PcaV inhibits lincomycin biosynthesis either directly or indirectly through the control of the expression of other regulatory or metabolic gene. *International Journal of Biological Macromolecules* 2025, 311: 143649.
- [2] R. Wang, L. Chen, J. Zhao, Y. Gao, T. Zhou, J. Ye*, H. Wu*, H. Zhang, MarR family regulator LcbR2 activates lincomycin biosynthesis in multiple ways. *International Journal of Biological Macromolecules* 2025, 300: 140292.

放线菌天然产物大型基因簇异源表达平台

王秀玲¹, 林平², 申琪瑶¹, 封雪艳², 张启珺¹,

李刚^{2,*}, 符军^{1,*}, 李瑞娟^{1,*}

1 山东大学

2 青岛大学

山东省青岛市, 266237

*通讯作者邮箱: gang.li@qdu.edu.cn, fujun@sdu.edu.cn, liruijuan@sdu.edu.cn, 电话: 15689466968

放线菌是活性天然产物的重要来源。然而,放线菌异源表达体系存在两大技术瓶颈:一是现有 DNA 平行转移系统存在大质粒电转化效率低、重复序列稳定性差以及携带多种抗性基因的问题;二是利用位点特异性重组将基因簇整合至放线菌基因组上时,会使供体质粒非必需元件插入到染色体上,增加宿主复制代谢负担。本研究针对放线菌天然产物基因簇高效异源表达的需求,开发了微生物高效异源表达平台(Microbial heterologous expression platform, Micro-HEP)。通过整合 Red/ET 同源重组技术与接合转移元件,构建了集基因簇修饰与转移功能于一体大肠杆菌工程菌株,实现了基因簇的精准修饰与高效转移。针对天蓝色链霉菌 A3(2)底盘菌的系统优化,采用多基因簇敲除与 RMCE (Recombinase-mediated cassette exchange) 位点插入,建立了 Vika/Dre/Cre/PhiBT1 四种重组酶协同的多拷贝整合体系。该平台成功实现了以下突破:(1)厦门霉素基因簇的 4 拷贝整合,使产量提升 5 倍;(2)完成 90 kb 超大灰紫红素基因簇的异源表达,并发现其新同系物。该技术体系通过消除质粒残留元件、提升基因簇稳定性、增强表达效率,为隐性基因簇激活、新型天然产物发现及生物合成机制解析提供了创新技术工具。

关键词: 放线菌, 异源表达, 生物合成基因簇, 天然产物, RMCE

主要参考文献

- [1] X. Wang, P. Lin, Q. Shen, X. Feng, S. Xu, Q. Zhang, Y. Liu, C. Ren, D. Yong, Q. Duan, L. Huo, Y. Zhang, G. Li*, J. Fu*, R. Li*. A highly efficient heterologous expression platform to facilitate the production of microbial natural products in *Streptomyces*. *Microbial Cell Factories*. 2025, 24(1): 105.

基因组介导抗多药耐药抗生素的发现与作用机制研究

王宗强*

中国药科大学，多靶标天然药物全国重点实验室

中国江苏省南京市，211198

*通讯作者邮箱：zqwang02@cpu.edu.cn

多药耐药菌感染严重威胁全球人类健康，抗生素仍然是治疗细菌感染的主要治疗手段，然而传统基于活性筛选的药物发现模式，由于受限于微生物可培养性以及功能基因簇沉默而无法有效筛选发现新结构新机制抗生素，无法满足临床日益增长的药物需求。我们团队致力于基因组介导抗多药耐药抗生素的发现、作用机制解析以及成药性分析。通过设计靶向序列标签以及非核糖体结构预测模型，从微生物基因组中定向挖掘潜在“抗耐药功能基因簇”然后利用组合生物合成以及多肽合成技术，获得新型先导化合物，结合结构优化、系统机制解析研究和成药性分析，发现具有全新作用机制的抗耐药真菌抗生素 Mandimycin 及其衍生物 MandimycinB-A11,以及具有双靶标广谱抗耐药菌抗生素 Paenimicin。该系列药物的发现为进一步耐药菌感染提供新防线并证明微生物基因组仍然是巨大的药物开发宝库。

关键词：多药耐药菌，抗耐药功能基因簇，抗耐药菌抗生素

主要参考文献

- [1] Deng Q, Li Y, He W, Chen T, Liu N, Ma L, Qiu Z, Shang Z, Wang Z. A polyene macrolide targeting phospholipids in the fungal cell membrane. *Nature*. 2025;640(8059): 743-751.
- [2] He W, Huan X, Li YC, Deng Q, Chen T, Xiao W, Chen YJ, Ma LM, Liu N, Shao Z, Wang Z, A novel broad-spectrum antibiotic targets multiple-drug-resistant bacteria with dual binding targets and no detectable resistance. *Nature communications*. 2025; (proofing)

人工智能超级计算精准药物发现：花椒素抗衰老、癌症免疫与新冠

魏冬青*

上海交通大学生命科学技术学院

上海，200240

药物发现是识别具有潜在治疗作用的化合物的过程，其中，预测药物-靶标相互作用（DTI），药物-药物相互作用（DDI），药物组合（Drug Combinations）等是重要环节。我们开发了多个基于深度学习模型，大幅度提高了预测准确度。同时还开发了多肽设计、新生抗原设计，蛋白-蛋白相互作用调控剂设计等软件，为 AI 药物设计开拓了新途径。相关研究成果发表在 *Nature Machine Intelligence*, *Brief in Bioinformatics* 等期刊。将最新 AI 药物发现技术整合到计算机辅助药物设计软件，并进行超大规模的高性能计算、虚拟筛选，分子生成以及疫苗设计。以老年痴呆为靶标发现了花椒提取物 WGX-50（花椒素）具有广泛的抗衰老作用，开展了大量的实验验证研究，证实花椒素作调控胆碱， β 淀粉样蛋白等靶点可以作为老年痴呆治疗候选药物，通过抑制线粒体 ROS 和铁死亡减轻 DOX 诱导的心脏损伤，对皮肤具有抗衰老、保湿、美白和抗炎的功效。为 AI 药物发现提供了一个范例。发现了中药有效成分山奈酚具有抗新型冠状病毒作用，其 $IC_{50} \sim 34$ 。筛选出了一个新冠病毒的有效多肽抑制剂——人肠防御素 5。该多肽抑制剂通过掩蔽受体，人血管紧张素转化酶 2(ACE2)抑制新冠病毒(SARS-CoV-2)突刺蛋白对人黏膜细胞的侵袭，从而阻断新冠病毒传染途径，论文发表在 *Gastroenterology* (IF33) 之上。

关键词：花椒素，癌症免疫，新冠

基于OSMAC策略与多组学技术从白蚁共生放线菌BYF-112中定向挖掘新型农用活性天然产物

吴俊，张鹤千，秦志伟*

北京师范大学

广东省珠海市，519087

*通讯作者邮箱: z.qin@bnu.edu.cn, 电话: 13162188066

微生物源天然产物因其独特的化学结构和多样的生物活性,在人类健康和农业发展中具有不可替代的作用[1, 2]。作为一类特境微生物,昆虫共生放线菌能产生抗生素帮助宿主抵御病原体侵害[3]。黑翅土白蚁是一种古老的培菌昆虫,其共生放线菌的次级代谢产物研究相对薄弱,是发现新活性化合物的重要潜在来源。前期研究发现菌株 *Streptomyces tanashiensis* BYF-112 能产生大量具良好生物活性的新次级代谢产物[4, 5]。其全基因组测序揭示存在 25 个与次级代谢产物合成相关基因簇,极具挖掘潜力。本研究采用 OSMAC 策略结合多组学(基因组、代谢组、转录组)分析的工作流程,定向挖掘该菌株中的新颖化学成分。最终从其马铃薯培养物中分离鉴定出 19 个单体化合物,其中包括 10 个新化合物。活性研究表明,新化合物 tianwuine B 在多个重要植物病害模型中展现出显著防治效果:在抗番茄细菌性斑点病(拟南芥模型)中,100 ng/mL 浓度下的室内防效达 50%,显著优于阳性对照春雷霉素(15%);在抗小麦赤霉病(小麦胚芽鞘模型)中,500 ng/mL 浓度下室内防效达 30.8%,略弱于阳性对照戊唑醇(40.7%);在抗水稻白叶枯病模型中,500 ng/mL 浓度下可显著降低发病程度,室内防效达 76.8%,接近阳性对照春雷霉素(81.5%)。综上所述,本研究成功地从黑翅土白蚁共生放线菌 BYF-112 中挖掘出一系列结构新颖的次级代谢产物,其中 tianwuine B 在防治植物病害方面潜力突出,为开发新型、高效的生物源农药先导化合物提供了重要依据。

关键词: 白蚁共生链霉菌, 次级代谢产物, OSMAC; 多组学; 植物病害

主要参考文献

- [1] D. Newman, G. Cragg, Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. *Journal of Natural Products* 2020, 83(3): 770–803.

运用NAD动态控制新策略促进放线菌药物高效合成

吴攀攀，徐振越，张部昌*，吴杭*

安徽大学 生命科学学院 物质科学与信息技术研究院

安徽合肥，230601

*通讯作者邮箱：wuhang@ahu.edu.cn; zhbc@ahu.edu.cn，电话：13866767516

烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（NAD）是生理代谢过程的关键代谢物和辅因子。通过改变NADH/NAD⁺比例来操纵细胞氧化还原状态，可显著影响微生物生长与代谢。放线菌是抗生素等活性次级代谢药物的重要来源。然而，尚未有运用NAD动态控制技术提升放线菌次级代谢药物产量的报道。本研究在产红霉素的放线菌红色糖多孢菌中挖掘出可有效转化NADH为NAD⁺的新颖醇脱氢酶，其基因过量表达可通过降低细胞NADH/NAD⁺比例，增强碳源利用和红霉素前体供应，致使菌体生长与红霉素产量均有显著提升。为了平衡菌株初级与次级代谢，利用诱导型CRISPRi基因线路，通过“适时、适量”微调该基因表达，开发出灵活控制细胞NADH/NAD⁺比例的动态工程新策略diNAD。diNAD能够在特定时期协调菌株碳代谢流量以最大化红霉素生物合成。该策略也被应用于有效提高两种链霉菌源的抗生素产量，展示出其在促进放线菌药物高效合成中的普适性。

关键词：NAD，动态控制，合成生物学，放线菌，初级代谢，次级代谢

主要参考文献

- [1] J.R. Nielsen, R.A. Weusthuis, W.E. Huang. Growth-coupled enzyme engineering through manipulation of redox cofactor regeneration. *Biotechnology Advances* 2023, 63: 108102.
- [2] P. Wu, K. Chen, B. Li, Y. Zhang, H. Wu, Y. Chen, S. Ren, S. Khan, L. Zhang, B. Zhang. Polyketide starter and extender units serve as regulatory ligands to coordinate the biosynthesis of antibiotics in actinomycetes. *mBio* 2021, 12(5): e02298-21.
- [3] W. Wang, S. Li, Z. Li, et al. Harnessing the intracellular triacylglycerols for titer improvement of polyketides in *Streptomyces*. *Nature Biotechnology* 2020, 38(1): 109.
- [4] J. Tian, G. Yang, Y. Gu, X. Sun, Y. Lu, W. Jiang. Developing an endogenous quorum-sensing based CRISPRi circuit for autonomous and tunable dynamic regulation of multiple targets in *Streptomyces*. *Nucleic Acids Research* 2020, 48(14): 8188–8202.
- [5] X. Li, J. Chen, J.M. Andersen, J. Chu, P.R. Jensen. Cofactor engineering redirects secondary metabolism and enhances erythromycin production in *Saccharopolyspora erythraea*. *ACS Synthetic Biology* 2020, 9(3): 655–670.
- [6] P. Wu, Z. Xu, Z. Meng, K. Chen, H. Lin, M. Zhang, L. Zhang, B. Zhang, H. Wu. Tunable dynamic engineering of cellular NAD boosts the production of antibiotics in actinomycetes. *Trends in Biotechnology* 2025, doi: 10.1016/j.tibtech.2025.06.003. Online ahead of print.

米尔贝霉素生物合成调控及其应用

夏海洋*

上海市生物医药技术研究院

上海, 200032

*通讯作者邮箱: hyxia@sibpt.cn, 电话: 18621974470

米尔贝霉素 (Milbemycins) 是一类结构上类似的十六元环大环内酯类抗生素, 主要活性成分为 A3 和 A4, 具有强的杀虫和杀螨活性, 主要由冰城链霉菌等发酵生产, 存在产生菌株发酵水平偏低和产物组成复杂等问题。通过 CRISPRi 转录抑制技术, 系统调研冰城链霉菌中 SARP 家族调控蛋白发现, MilR3 (SBI_6842) 是米尔贝霉素生物合成关键调控蛋白, 其编码基因敲除株丧失米尔贝霉素等产生能力; 遗传学、DNA 蛋白互作和产量分析表明 MilR3 正调控米尔贝霉素、黄色素生物合成, 并且负调控南昌霉素生物合成; 进一步发现 MilR3 的表达受双组份调控系统 AtcR/AtcK (SBI_6838/SBI_6839) 控制, 遗传学和生化分析揭示了 AtcR/AtcK-MilR3-MilR/NanR3 的级联调控途径, 控制米尔贝霉素等产生。同时冰城链霉菌中 sfp 型 PPTase (磷酸泛酰巯基乙胺转移酶, SBI_02787) 参与米尔贝霉素生物合成, 通过调控网络重塑和代谢改造构建了不产色素的米尔贝霉素高产菌和南昌霉素的高产菌株。多拉菌素是米尔贝霉素家族的重要衍生物, 通过发掘前体活化功能基因和改造 aveC 基因获得了多拉菌素产量大幅提高的菌株。

关键词: 冰城链霉菌; 米尔贝霉素; 调控蛋白; 多拉菌素

主要参考文献

- [1] Yan Y, Zou L, Wei H, Yang M, Yang Y, Li X, Xia H. An atypical two-component system, AtcR/AtcK, simultaneously regulates the biosynthesis of multiple secondary metabolites in *Streptomyces bingchenggensis*. *Appl Environ Microbiol.* 2024, 90(1): e0130023.
- [2] Li X, Yan Y, Xie S, Li Z, Xia H. Enhancement of milbemycins production by phosphopantetheinyl transferase and regulatory pathway engineering in *Streptomyces bingchenggensis*. *World J Microbiol Biotechnol.* 2023, 39(10): 278.
- [3] Dang F, Xu Q, Qin Z, Xia H. Rationally Improving Doramectin Production in Industrial *Streptomyces avermitilis* Strains. *Bioengineering (Basel).* 2023, 10(6): 739.
- [4] Yan YS, Yang YQ, Zhou LS, Zhang L, Xia HY. MilR3, a unique SARP family pleiotropic regulator in *Streptomyces bingchenggensis*. *Arch Microbiol.* 2022, 204(10): 631.

广泛分布于链霉菌的新型醛酮还原酶亚家族的多重调节机制

肖志宏，张健*，戴少波*，林双君*

上海交通大学，生命科学技术学院，微生物代谢全国重点实验室

上海市，200240

*通讯作者邮箱：linsj@sjtu.edu.cn，电话：15216805717

变构调节是生物大分子通过远端信号调控功能位点的重要机制。传统酶变构研究多关注单一方向调节，对辅因子-底物-酶三元网络的复杂互作理解不足。本研究鉴定了一个底物广谱性醛酮还原酶 AKRtyl，属于链霉菌中广泛分布的全新亚家族 AKR12D。该酶对辅因子 NADPH 表现自抑制，对底物泰乐菌素则呈正协同性。通过多学科方法，揭示了 AKRtyl 的三级变构调节机制。一级调节（微弱激活）：低浓度 NADP(H) 通过类似 MWC 的机制，驱动 AKRtyl 八聚体（以四聚体为单元）从休眠态(T4)向激活态(R4)转变，微弱促进辅因子结合。二级调节（自抑制）：高浓度 NADP(H)时，酶结合两分子 NADP(H)。第二分子作为抑制剂占据底物结合口袋，形成无活性复合物，阻碍底物结合，导致自抑制。三级调节（正协同）：底物结合于活性中心外远端位点引发变构，促进关键 loop 区打开，增大活性口袋可及性，提高底物结合几率，导致正协同效应。进一步的序列相似性网络分析和动力学测定表明，AKRtyl 的多级调控特性（NADPH 自抑制和底物正协同）及相关的序列与结构特征（寡聚状态、配体结合位点），在 AKR12D 亚家族中高度保守。底物正协同现象在整个 AKR 超家族中也普遍存在。本研究阐明了 AKRtyl 中由辅因子和底物协同驱动的复杂三级变构网络，深化了对酶多功能变构调节，特别是三元互作网络的理解。

关键词：醛酮还原酶，变构调节，辅因子抑制，协同，NADPH，tylosin

主要参考文献

- [1] Xiao Z, Zha J, Yang X, Huang T, Huang S, Liu Q, Wang X, Zhong J, Zheng J, Liang R, Deng Z, Zhang J*, Lin S*, Dai S*. A three-level regulatory mechanism of the aldo-keto reductase subfamily AKR12D. *Nature Communications* 15, 2128 (2024).

高能粒子辐照：一种可诱导高频结构变异的微生物诱变育种技术

徐飞*

浙江大学

浙江，310058

*通讯作者邮箱：fxu23@zju.edu.cn，电话：13616712723

小分子代谢物是蕴含于复杂生物代谢组的关键药物资源。其代谢物规模化生产依赖于基因资源激活能力，而高效遗传变异是实现该目标的核心基础¹。结构变异（SVs）作为表型多样性的关键驱动力，在生物进化中发挥重要作用，但其高效诱导仍存在挑战。DNA双链断裂（DSBs）的非保守性修复可促进SV形成，现有诱变技术难以兼顾高效DSB诱导与细胞活性保持——这在微生物工业生产菌株改良中尤为突出。传统辐照法SV诱导率低，导致菌株改良过程漫长且低效²。本研究系统比较了六种辐照技术在变铅青链霉菌1326中的应用，首次发现高能电子束（HEPE）可在细胞完整性破坏低的同时实现高效DSB诱导^{3, 4}。HEPE诱导产生的大规模SVs重塑了基因组序列与三维染色质结构，显著激活代谢产物表达⁵。通过整合HEPE与高通量代谢组学技术（HEPE-HiTMS），我们成功发现两种具有新型C-N连接方式的次级代谢产物。在多种微生物应用中，HEPE技术实现了肠杆菌素mccJ25和洛伐他汀的高产，产量均为报道最高。该技术以极低细胞组织破坏性实现高效SV诱导，为隐性代谢产物挖掘和工业菌株开发提供了变革性工具。

主要参考文献

- [1] D. Li, J. Shen, Q. Ding, J. Wu, et al. *Cell Biochem Funct.* 2024, 42(3): e3991.
- [2] H. Ikehata, T. Ono, The mechanisms of UV mutagenesis, *J Radiat Res.* 2011;52(2): 115-25.
- [3] M. Zhang, Y. Xiao, R. Zhu, et al, Enhanced thermotolerance and ethanol tolerance in *Saccharomyces cerevisiae* mutated by high-energy pulse electron beam and protoplast fusion, *Bioprocess Biosyst Eng.* 2012, 35(9): 1455-65.
- [4] M. Zhang, R. Zhu, M. Zhang, et al, High-energy pulse-electron-beam-induced molecular and cellular damage in *Saccharomyces cerevisiae*, *Res Microbiol.* 2013, 164(2): 100-9.
- [5] Y. Zhanga, N. Hubera, R. Moeller, et al. Role of DNA repair in *Bacillus subtilis* spore resistance to high energy and low energy electron beam treatments. *Food Microbiol.* 2020, 87: 103353.

基于多酶自组装策略调控黄酮类化合物的生物合成

徐培, 陈潜慧, 刘建忠*

微生物代谢工程与合成生物学实验室, 中山大学生命科学院
广东广州, 510275

*通讯作者邮箱: xupeis@mail.sysu.edu.cn; lssljz@mailsysu.edu.cn, 电话: 13660855114

黄酮类化合物(flavonoids)是广泛分布于植物中的一大类次级代谢产物, 因其独特的生理功能多样性, 受到国内外众多学者的广泛关注。目前已表征结构的黄酮类化合物超过 10000 种, 主要通过植物提取法获得, 但因其植物原料成分众多, 存在提取成本高、产率低、难度大等问题, 且受环境因素影响较大。此外, 黄酮类化合物多种多样的取代基团, 使其很难通过一般的化学合成来实现。因此, 尚需开发其他生产途径以大量、稳定、绿色可持续地生产黄酮类化合物。

合成生物学为黄酮类化合物的生物制造提供了新模式。通过在微生物底盘细胞中重构异源生物合成途径来生产高附加值的黄酮类化合物已取得非常大的突破。然而, 由于黄酮类化合物的生物合成途径较长, 菌株代谢负担较重, 且由于酶存在一定的底物泛杂性, 微生物细胞工厂合成黄酮类化合物的能力仍然较低。受天然多酶复合体的启发, 本研究基于蛋白自组装策略, 将目标化合物合成所需的途径酶固定在蛋白支架上, 进而区室化定位于人工无膜细胞器或病毒样纳米颗粒中, 通过改变支架种类以及连接肽位置, 调控多酶复合体的催化效率, 进而建立高效的大肠杆菌细胞工厂, 实现了山奈酚及其衍生物的生物催化合成。本研究所采用的自组装策略具有一定的普适性, 可为领域内相关研究提供参考

关键词: 生物制造, 合成生物学, 山奈酚, 淫羊藿素, 多酶自组装

多靶点协同赋能次级代谢药物高产菌种开发

闫浩¹, 杨博文², 邱诗文³, 李珊珊⁴, 文莹⁵,

向文胜³, 张立新², 王为善^{1*}

1 中国科学院微生物研究所, 北京市朝阳区北辰西路一号院3号, 100101

2 华东理工大学, 上海市徐汇区梅陇路130号, 200237

3 东北农业大学, 黑龙江省哈尔滨市香坊区长江路600号, 150030

4 中国农业科学院植物保护研究所, 北京市海淀区圆明园西路2号, 100193

5 中国农业大学, 北京市海淀区圆明园西路2号, 100193

*通讯作者邮箱: wangws@im.ac.cn, 电话: 15811148581

自然进化使微生物的信息流、物质流和能量流完美的统一到适应生存这一根本目标, 而不是为我们最高效的生产次级代谢产品。特别是目前链霉菌工业菌种依然面临产率低 (< 3%)、周期长 (> 6 天) 的困境。我们仅仅通过重构代谢途径, 往往收不到“为我所用”的理想高产效果。我们团队聚焦其底层问题: 链霉菌次级代谢高产性状是代谢系统和调控系统多基因协同作用的结果, 开发多维重编程整个代谢系统和调控系统工程策略, 实现最大限度的适配信息流、物质流和能量流, 从而使代谢系统和调控系统“二位一体”的服务于高效生产。我们最终形成链霉菌次级代谢高产菌种开发的技术体系。

关键词: 链霉菌, 次级代谢, 多靶点协同, 重编程

主要参考文献

- [1] Yang B., Li Z., Zhang J., Qiu S., Liu X., Liang Z., Yan H., Zhang Y., Liu L., Xia B., Bao L., Li D., Zhou S., Corre C., Zhang C., Tan G.-Y., Xia X., Li S., Zhang L. & Wang W. *Nat Biotechnol*, 2025, Accepted
- [2] Yan, H.; Xin, Z.; Sang, Z.; Li, X.; Xie, J.; Wu, J.; Pang, S.; Wen, Y.; Wang, W. *Nat. Commun.* 2025, 16 (1).
- [3] Yan, H.; Li, S.; Wang, W. *Trends Biotechnol.* 2025, 43 (1): 12–15.
- [4] Qiu, S.; Yang, B.; Li, Z.; Li, S.; Yan, H.; Xin, Z.; Liu, J.; Zhao, X.; Zhang, L.; Xiang, W.; Wang, W. *Metab. Eng.* 2024, 81: 210–226.

II型聚酮(-)-anthrabenzoxocinones中手性缩酮氧桥环 形成机制研究

闫晓丽^{1,2*}

1 上海交通大学生命科学技术学院 微生物代谢国家重点实验室

2 上海交通大学张江高等研究院

上海, 200240

*通讯作者邮箱: E-mail: xiaoliy_1007@sjtu.edu.cn, 电话: 15623181230

杂Diels-Alder反应(HDA)是合成六元杂环天然产物以及生物相关化合物最有效和经济的方法之一。尽管HDA已成为合成化学的基石,天然酶促HDA反应却是稀缺的,且仅限于催化单个杂原子的DA反应(1-3)。在自然界中,大量存在一类具有手性缩酮氧桥环的活性天然产物,如(-)-anthrabenzoxocinones ((-)-ABXs),然而该结构单元的生物合成机制却至今成谜(4)。受手性缩酮氧桥环化学合成启发(5),我们猜测可能存在一种催化双氧杂DA反应的酶来负责(-)-ABX中手性缩酮氧桥环的形成。在前期研究基础上,作者发现一种具有双功能邻氧螯合物(VOC)样蛋白Abx(-)F,催化脱水和双氧DA反应,立体选择性地构建了(-)-ABX中的缩酮氧桥环的形成。同位素分析和密度泛函理论计算描述了一个脱水协调的HDA机制。此外,Abx(-)F的晶体结构、核磁共振结构、突变分析揭示一般碱天冬氨酸17介导一个活泼邻醌甲基中间体的形成,该中间体随后进行立体选择性双氧Diels-Alder反应(6)。综上,本工作表征了第一个多杂原子DA酶的分子和结构基础,为进一步发现和设计其他多杂原子DA酶提供了基础。

关键词: 天然产物生物合成, 聚酮, Diels-Alder反应, 多杂原子Diels-Alder酶

主要参考文献

- [1] Ohashi, M. et al. SAM-dependent enzyme-catalysed pericyclic reactions in natural product biosynthesis. *Nature* 549, 502-506 (2017).
- [2] Liu, J. et al. Tandem intermolecular [4 + 2] cycloadditions are catalysed by glycosylated enzymes for natural product biosynthesis. *Nat. Chem.* 15, 1083-1090 (2023).
- [3] Mei, X. et al. Expanding the bioactive chemical space of anthrabenzoxocinones through engineering the highly promiscuous biosynthetic modification steps. *ACS Chem. Biol.* 13, 200-206 (2017).
- [4] Jiang, D. et al. Total synthesis of three families of natural antibiotics: anthrabenzoxocinones, fasamycins/ naphthacemycins, and benastatins. *CCS Chem.* 2, 800-812 (2020).

真核微生物甲硫氨酸裂解酶的挖掘及其捕获辅因子的分子机制

严昌, 赵全禄, 贾开志*

湖北工业大学 发酵工程教育部重点实验室, 武汉, 430068

邮箱: kaizhijia1@163.com, kaizhijia@hbut.edu.cn

联系方式: 18611645306

甲硫氨酸 γ -裂解酶 (Methionine γ -lyase, MGL) 是一种依赖辅因子 5'-磷酸吡哆醛(PLP)、催化甲硫氨酸 γ 位 C-S 键裂解反应的功能酶。在维持哺乳动物对甲硫氨酸基本需求的基础之上, 通过腹腔注射甲硫氨酸裂解酶或者利用甲硫氨酸裂解酶降解食品中的甲硫氨酸均能有效降低动物体内甲硫氨酸浓度, 抑制甲硫氨酸依赖肿瘤的生长。另外, 限制甲硫氨酸的摄入还能发挥抗衰老、抑制肥胖等功效。来源于恶臭假单胞菌 (*Pseudomonas putida*) 的甲硫氨酸 γ -裂解酶 (pMGL) 表现出高效降解甲硫氨酸的活性, 然而该酶在血液等复杂样品中的稳定性差、易引发动物强烈免疫反应, 这些不足限制了该酶在临床抗肿瘤实验中的应用。相比之下, 酵母来源的甲硫氨酸裂解酶具有低免疫原性的潜力。本研究前期通过体外功能鉴定发现解脂耶氏酵母(*Yarrowia lipolytica*) 的 YALI0C22088g 具有高效裂解甲硫氨酸合成甲基硫醇的活性。系统发育分析表明, YALI0C22088g 独立于其它已知甲硫氨酸 γ -裂解酶类群之外, 代表了一类新的甲硫氨酸 γ -裂解酶。基于此发现, 我们解析了 yMGL 与甲硫氨酸及辅因子 PLP 复合物的晶体结构, 揭示其独特的结构特征。通过在体外和体内截短 yMGL 的 C-端结构域, 发现该结构域介导了 yMGL 与 PLP 的特异性相互作用, 控制体内甲硫氨酸代谢; C-端结构域内的保守 Ser 位于甲硫氨酸裂解酶入口处一种独特结构中, 可以有效地捕获 PLP 并赋予其特异性。本研究首次揭示了酶捕获辅因子 PLP 的分子机制, 促进了酶与辅因子相互作用机制的理解, 为理性设计甲硫氨酸裂解酶等系列 PLP-依赖酶提供理论基础。

关键词: 甲硫氨酸 γ -裂解酶, 捕获机制, 5'-磷酸吡哆醛, C-端结构域

主要参考文献

- [1] Q. L. Zhao[#], Z. L. Wang[#], L. Yang, S. Zhang, K. Z. Jia*, YALI0C22088g from *Yarrowia lipolytica* catalyses the conversion of L-methionine into volatile organic sulfur-containing compounds. *Microbial Biotechnology* 2021, 14(4): 1462-1471.

真菌杂萜生物合成

杨二兰, 姚永鹏*, 苏浩, 刘一涵, 石婷, 马国需*, 刘钢*

中国科学院微生物研究所

北京, 100101

*通讯作者邮箱: yaoyp@im.ac.cn; gxma@implad.ac.cn; liug@im.ac.cn.

真菌杂萜是由真菌产生的一类结构新颖和活性多样的次级代谢产物,是创新药物的重要来源。根据结构和生源途径的不同,可以分为聚酮杂萜、吡啶杂萜和莽草酸杂萜。环系骨架是真菌杂萜多样化结构和活性的重要基础,主要由酶催化的异戊烯基转移反应和复杂而精妙的环化反应负责合成。近年来,聚酮杂萜和莽草酸杂萜的环系骨架合成过程被广泛揭示,然而莽草酸杂萜的环系骨架合成却鲜有报道。大型真菌来源的莽草酸杂萜 *clavilactones* 结构中具有一个苯并十元碳环,此外还有一个 α, β -环氧- γ -内酯环与之嵌套,形成有趣的 10/5/3 三环嵌套骨架。本研究通过解析 *clavilactones* 环系骨架合成过程: ①发现了非典型的 PHB 型 UbiA 异戊烯基转移酶 ClaS 以对苯二酚 (HYQ) 为底物,催化异戊烯基转移反应,并揭示了 PHB 型 UbiA 异戊烯基转移酶识别对苯二酚和对羟基苯甲酸 (PHB) 的分子机制; ②发现了 P450 酶 ClaR 以双自由基结合机制催化氧化环化反应,合成苯并十元碳环, ClaR 是首次报道的合成杂萜大环结构的 P450 酶; ③发现了 P450 酶 ClaT 是一种多功能氧化酶,可以立体选择性地催化合成 α, β -环氧- γ -内酯结构,最终完成 10/5/3 三环嵌套骨架的合成。本研究完整揭示了真菌莽草酸杂萜 *clavilactones* 核心骨架的生物合成过程,发现了多种新颖的酶学元件,为含有苯并大环结构的莽草酸杂萜的挖掘和生物合成研究奠定了坚实的基础。

关键词: 真菌杂萜, UbiA异戊烯基转移酶, P450酶, 催化机制

主要参考文献

- [1] Erlan Yang#, Yongpeng Yao#, Yihan Liu#, Zhaocui Sun, Ting Shi, Yuanyuan Pan, Shu-Shan Gao, Xudong Xu*, Guoxu Ma*, and Gang Liu*. A gatekeeper residue controls aromatic acceptor specificity of the PHB-type UbiA prenyltransferases. *ACS Catal.*, 2023, 13(20): 13717–13728.

工业链霉菌基因编辑方法创建与应用

杨昊, 王新兰, 朱道君, 陈旭升*

江南大学生物工程学院

江苏无锡, 214122

*通讯作者邮箱: chenxs@jiangnan.edu.cn, 电话: 15961762506

链霉菌具有强大的次级代谢能力, 能够产生抗生素、多肽、酶制剂等众多生物活性产物, 广泛用于医药、食品等领域, 是一类重要的工业微生物。利用基因编辑工具对工业链霉菌进行代谢途径改造或重构, 实现产物合成能力、生产强度和底物转化率等发酵指标提升, 具有重要经济价值。然而, 由于工业链霉菌历经长期诱变和抗性筛选, 造成其生长周期长、产孢能力弱、遗传转化效率低等不利性状, 导致工业链霉菌的基因编辑工具少、基因编辑效率低。为此, 本研究以一株生产 ϵ -聚赖氨酸的工业菌株 *Streptomyces albulus* GS114 为研究对象, 通过创建基因组整合型 CRISPR-Cas9 基因编辑系统, 成功实现 *S. albulus* GS114 的单基因(簇)和多基因的高效同框敲除, 以及基因替换和基因表达抑制; 进一步将该基因编辑工具箱应用于 *S. albulus* GS114 细胞工厂创制, 通过重构初级碳代谢途径、动态调控菌体生长和强化前体胞外摄取, 实现 *S. albulus* GS114 的 ϵ -聚赖氨酸发酵产量达到 94 g/L, 为目前报道最高发酵水平。

关键词: 工业链霉菌, CRISPR-Cas9, 细胞工厂, ϵ -聚赖氨酸

主要参考文献

- [1] Zhu D, Liu Y, Yang H, Zhang J, Zheng G, Zhang H, Wang L, Zhang J, Chen X. Combinatorial strain improvement and bioprocess development for efficient production of ϵ -poly-L-lysine in *Streptomyces albulus*. *Bioresour Technol.* 2024;407: 131123.
- [2] Liu Y, Liu T, Zhang Y, Wang L, Zhang H, Zhang J, Chen X. Adaptive evolution and reverse engineering to explore the low pH tolerance mechanisms of *Streptomyces albulus*. *Appl Environ Microbiol.* 2025;91(4): e0003625.
- [3] Yang H, Zhu D, Kai L, Wang L, Zhang H, Zhang J, Chen X. Engineering *Streptomyces albulus* to enhance ϵ -poly-L-lysine production by introducing a polyphosphate kinase-mediated ATP regeneration system. *Microb Cell Fact.* 2023;22(1): 51.

链霉菌转录调控的分子机制

杨旭, 王逸群, 刘桂杨, 郑舰艇*

上海交通大学生命科学与技术学院

上海, 200240

*通讯作者邮箱: jtzheng@sjtu.edu.cn, 电话: 13162063778

链霉菌是小分子药物的重要来源, 约半数临床使用的抗感染、抗肿瘤等药物由链霉菌产生。链霉菌经历复杂的形态分化生命周期, 这一过程与其天然产物的合成密切相关。两种过程均受到转录水平的严格调控, 其中由 RNA 聚合酶 (RNAP) 催化的转录起始步骤是最常见的调控靶点。与其它细菌类似, 链霉菌利用一个 RNAP 核心酶转录所有基因, 但通过一个持家 σ 因子和多个替代 σ 因子协调基因表达。天蓝色链霉菌是放线菌的模式菌株, 在其基因组编码的 64 个 σ 因子中, σ HrdB 是持家 σ 因子, 功能类似于大肠杆菌的 σ 70。我们通过结构与生化分析揭示了天蓝色链霉菌转录调控的分子机制。锌摄取调控因子 (Zur) 通过协同结合三个二聚体至 -35 元件上游的 Zur-box 序列, 并与 RNAP 的 α CTD 结构域相互作用来激活转录^[1]。SARP 调控蛋白 AfsR 通过结合 afs box 和 σ HrdB 的 R4 区域激活转录, 其机制类似于 σ 适配^[2]。ECF σ 因子 σ ShbA 负责链霉菌持家 σ 因子基因 hrdB 的转录。冷冻电镜与生物信息学分析揭示了 σ ShbA 独特的启动子识别机制及其在链霉菌属中的保守调控作用^[3]。这些发现为链霉菌转录调控提供了分子层面的新认知, 为工程改造链霉菌从而优化天然产物合成提供了新策略。

关键词: 链霉菌, 转录调控, σ 因子, Zur、AfsR

主要参考文献

- [1] Yang, X., Wang, Y., Liu, G., Deng, Z., Lin, S. & Zheng, J. (2022). Structural basis of Streptomyces transcription activation by zinc uptake regulator. *Nucleic Acids Res.* 50(14): 8363-8376.
- [2] Wang, Y., Yang, X., Yu, F., Deng, Z., Lin, S. & Zheng, J. (2024). Structural and functional characterization of AfsR, an SARP family transcriptional activator of antibiotic biosynthesis in Streptomyces. *PLoS Biol.* 22(3): e3002528.
- [3] Liu, G., Yang, X., Yan, W., Wang, Y., Yu, F. & Zheng, J. (2025). Molecular basis of Streptomyces ECF σ ShbA factors transcribing principal σ HrdB genes. *Nucleic Acids Res.* 53(8): gkaf339.

核苷类医药中间体的高效生物制造

于乐^{1, #}, 陈汝一^{1, #}, 贺圆圆¹, 高耀杰¹, 刘洋¹, 邓子新¹, 陈文青^{1, *}

武汉大学药学院, 组合生物合成与新药发现教育部重点实验室
武汉, 430072

*通讯作者邮箱: wqchen@whu.edu.cn

核苷作为重要的生物功能分子参与了细胞内DNA、RNA、脂质、蛋白质糖基化修饰以及碳水化合物生物合成, 因此, 相关代谢通路皆为核苷类药物的作用位点。尤为重要的是, 统计显示, 现有临床抗病毒药物中, 核苷类药物占据了半壁江山; 然而现有核苷类药物中间体几乎全部依赖于化学或酶法合成, 因而实现核苷类药物中间体的生物智造不仅具有重要的经济与社会意义, 同时也契合国家绿色、高质量发展的重要需求。

近年来, 我们课题组利用合成生物学策略, 系统改造大肠杆菌为底盘细胞, 搭建了核苷类医药中间体的综合性、智能化生产平台, 并借助该平台实现了多个核苷类医药中间的高效、绿色生物智造, 从而为多个核苷类抗病毒药物医药中间体的生产提供了绿色解决方案, 相关成果对我国核苷类药物合成生物学研究水平以及相关产品的核心竞争力的提升具有一定的积极作用。

关键词: 生物合成, 生物智造, 合成生物学, 大肠杆菌, 核苷类医药中间体

主要参考文献

- [4] Wang Z, Li J, Wang X, Jin B, Zhou L, Zhao Z, Gu M, Song X, Wang J, Deng Z, Wu S, Zhang Z, and Chen W. 2025. Efficient synthesis of glycodiversified nucleoside analogues by a thermophilic promiscuous glycosyltransferase. *ACS Catal.* 15(2): 1217-1229.
- [5] Yu L, Gao Y, He Y, Liu Y, Shen J, Liang H, Gong R, Duan H, Price NPJ, Song X, Deng Z, Chen W. 2024. Developing the *E. coli* platform for efficient production of UMP-derived chemicals. *Metab Eng.* 24(83): 61-74.
- [6] Shelton I, Lu X, Hollenbaugh JA, Cho JH, Amblard F, Schinazi RF. Metabolism, Biochemical actions, and chemical synthesis of anticancer nucleosides, nucleotides, and base analogs. 2016. *Chem. Rev.* 116: 14379-14455.
- [7] Garavito MF, Narvaez-Ortiz HY, Zimmermann BH. 2015. Pyrimidine metabolism: dynamic and versatile pathways in pathogens and cellular development. *J Genet Genomics* 42: 195-205.

Myxococcus xanthus 精简底盘的构建与应用

张迪, 岳晓然, 岳新晶*, 李越中*

山东大学 微生物改造技术全国重点实验室

山东 青岛 266237

*通讯作者邮箱: xjy2018@sdu.edu.cn, 电话: 13589091089

黏细菌是一类重要的药源微生物,以复杂的细胞群体行为和丰富的天然活性产物而著称,通常具有庞大基因组,富含次级代谢产物生物合成基因簇,其中大部分基因簇仍有待挖掘和鉴定。黏细菌的多细胞社会性行为增加了菌株分离培养和遗传操作的难度,次级代谢基因簇的异源表达是挖掘黏细菌天然产物的重要研究手段。*Myxococcus xanthus* DK1622 是研究黏细菌细胞群体行为的模式菌株,也是异源表达黏细菌来源次级代谢基因簇的最常用底盘。*M. xanthus* DK1622 基因组为 9.14 Mb, 含有 25 个次级代谢基因簇,内源次级代谢产物的合成不仅大量消耗胞内能量和前体,也广泛参与底盘细胞的生长、运动、发育、捕食等行为的复杂调控。

通过迭代敲除 *M. xanthus* DK1622 内源性次级代谢基因簇,构建了基因组精简底盘 *M. xanthus* KC5。KC5 菌株具有细胞群体行为缺陷、生长性状优良、代谢背景干净、前体及能量池充盈等优势,可应用于萜类、NRPS 类、PKS 类等天然产物的异源表达。基于 *M. xanthus* 所特有的甲羟戊酸途径,在回补番茄红素合成基因的基础之上,通过代谢途径改造和发酵条件优化有效促进番茄红素的高效合成。同时,整合底盘自有的多重调控系统,以期实现组合正交调控并大幅提高番茄红素产量。

关键词: 黏细菌, 基因组精简, 底盘细胞, 异源表达, 番茄红素

阿扎霉素F生物合成阿扎霉素F生物合成中的非线性催化机制

翟贵发, 孙宇辉*

华中科技大学药学院

湖北省武汉市, 430030

*通讯作者邮箱: sunyuhui@hust.edu.cn, 电话: 18986238422

聚酮化合物是药物研发的重要天然资源库, 目前, 已有多种聚酮化合物被开发成药物, 广泛的应用于临床及农业生产, 如红霉素、雷帕霉素、利福霉素等。除优良生物学活性之外, 负责其合成的聚酮合酶 (Polyketide synthase, PKS) 装配线具有线性化合成规律, 该规律也是吸引着众多科研工作人深入探索的魅力所在。然而, 由于底物选择性等问题的存在, 人工设计的装配线目前仍面临着模块单元适配性和合成效率低下等问题, 极大阻碍了药物的研发进程。因此, 深入开展模块化聚酮合酶装配线的机制探究具有重要的科学和应用价值。而模块化聚酮化合物阿扎霉素F生物合成过程中结构域功能和产物结构间的非线性合成现象为我们研究该问题提供了良好的契机。本报告将围绕阿扎霉素F生物合成中的非线性催化现象阐述其分子机制, 以期将其用于模块化天然产物的结构优化及高效定制。

关键词: 聚酮化合物, 聚酮合酶, 阿扎霉素F, 非线性催化现象

主要参考文献

- [1] Guifa Zhai⁺, Yan Zhu⁺, Guo Sun, Fan Zhou, Yangning Sun, Zhou Hong, Chuan Dong, Peter F. Leadlay, Kui Hong, Zixin Deng, Fuling Zhou, Yuhui Sun*. Insights into azalomycin F assembly line contribute to evolution-guided polyketide synthase engineering and identification of intermodular recognition. *Nature Communications* 2023, 14: 612.
- [2] Guifa Zhai⁺, Wenyan Wang⁺, Wei Xu, Guo Sun, Chaoqun Hu, Xiangmin Wu, Zisong Cong, Liang Deng, Yanrong Shi, Peter F. Leadlay, Heng Song, Kui Hong, Zixin Deng, Yuhui Sun*. Cross-module enoylreduction in the azalomycin F polyketide synthase. *Angewandte Chemie International Edition* 2020, 59: 22738-22742.
- [3] Wei Xu⁺, Guifa Zhai⁺, Yuanzhen Liu, Yuan Li, Yanrong Shi, Kui Hong, Hui Hong, Peter F. Leadlay, Zixin Deng, and Yuhui Sun. An iterative module in the azalomycin F polyketide synthase contains a switchable enoylreductase domain. *Angewandte Chemie International Edition* 2017, 56: 5503-5506.

基于基因组挖掘的微生物新颖天然产物发现

张敬宇*

华东理工大学生物工程学院 生物反应器工程全国重点实验室

上海, 200237

*通讯作者邮箱: zhangjingyu@ecust.edu.cn, 电话: 15000488220

微生物是新药发现的重要来源。课题组前期成功构建了特殊生境来源的微生物菌株库及其基因组库, 基于天然产物结构片段化学信息与生物合成基因簇遗传信息的双重去冗余筛选策略, 以萜类、聚酮、磷酸天然产物的骨架合成关键核心酶为“探针”, 从实验室自主构建的微生物基因组库中挖掘到系列新颖天然产物, 扩展了微生物新颖天然产物的化学空间。值得一提的是, 基于基因组挖掘策略, 绘制了微生物基因组中磷酸天然产物全景图, 对微生物源磷酸天然产物分布的多样性进行了深入探究。分析结果表明, 磷酸天然产物在微生物中广泛存在, 不同生物合成途径的该类天然产物分布具有一定的物种特异性; 更进一步, NCBI 数据库与实验室构建的放线菌基因组数据库中磷酸天然产物生物合成基因簇在相似度网络上相对独立, 提示该放线菌菌株库拓宽了磷酸天然产物生物合成途径的多样性, 为新颖磷酸天然产物的高效发现奠定了基础。

关键词: 基因组挖掘, 放线菌, 新颖天然产物

使用 LNP 介导的单链 DNA 细胞质转录进行微生物抗原递送 的非病毒基因表达策略

张凯翔^{1,2,†}, 邱晓杰^{1,†}, 荆新云^{1,3}, 葛瑞杰¹, 刘芊¹, 李轩^{1,*}

1 中国科学院植物生理生态研究所, 中国科学院分子植物科学卓越创新中心, 合成生物学重点实验室, 上海, 200032

2 华东理工大学, 生物反应器工程国家重点实验室, 上海, 200237

3 上海师范大学生命科学学院, 上海, 200234

*通讯作者邮箱: lixuan@sippe.ac.cn, 电话: 13761495255

微生物感染持续导致全球发病率和死亡率上升,这凸显了对能够精准且持久地表达微生物抗原和治疗有效载荷的下一代递送系统的需求。虽然脂质纳米颗粒 (LNP) 介导的信使 RNA (mRNA) 递送已成为微生物疫苗开发的领先策略,但 mRNA 的快速降解限制了其在需要持续抗原表达或免疫刺激中的应用。DNA 载体可提供更长时间的稳定性,但需要入核,并且由于其整合潜力而引发安全隐患。为了克服这些局限性,我们开发了一个非病毒基因表达平台,该平台通过共递送编码噬菌体 T7 RNA 聚合酶 (T7RNAP) 的 mRNA 和单链 DNA (ssDNA) 模板,实现微生物基因的细胞质表达。通过 LNP 递送,该系统允许 T7RNAP 完全在细胞质中转录 ssDNA。转录的 mRNA 通过内部核糖体进入位点 (IRES) 进行翻译,无需核转运,并实现了不依赖帽子的翻译。我们通过调整引物长度、引物与模板以及 mRNA 与单链 DNA 的比例,并对单链 DNA 进行硫代磷酸酯修饰,优化了该系统,以提高转录效率和模板稳定性。该平台支持体内稳定、持续的蛋白表达,并展现出在多种传染病环境中灵活递送微生物基因或抗原的潜力。该合成平台为微生物药物开发(包括可编程疫苗、胞内抗原呈递和基于核酸的抗菌策略)提供了一条充满希望的新途径。其模块化设计可以加速对已知和新发病原体的快速反应。

关键词: 微生物疫苗, 核酸递送, T7 RNA 聚合酶, 合成生物学

生物信息学辅助的天然产物结构预测与基因挖掘

张骊驊*

西湖大学理学院化学系

浙江省杭州市西湖区墩余路600, 310030

*通讯作者邮箱: zhanglihan@westlake.edu.cn, 电话: 0571-88111600

微生物天然药物是临床医药分子的重要来源,但活性导向的天然产物分离往往导致已知化合物的重发现,因此如何提高新化合物的发现效率是天然药物研究的关键问题。随着基因测序的发展,微生物基因组序列的累积提供了天然产物基因挖掘策略,已被广泛应用在天然产物的发现。虽然基因组序列分析能够检测基因簇的类型,但精准预测其产物,以及从提取物中快速寻找目标分子均存在一定难度。近期,基于聚酮以及非核糖体多肽基因簇的大数据分析,我们发展了基因簇产物的精准预测方法。针对一型模块型聚酮合酶,更新了手性羟基等的立体预测^[1],并开发了基于质量亏损过滤分析的代谢组学基因挖掘策略^[2]。针对,非核糖体多肽基因簇,我们发展了腺苷酰化结构域的底物特异性预测方法,精准度达到90%以上,为非核糖体多肽的基因挖掘提供有力支撑^[3]。本报告将围绕生物信息学辅助的天然产物精准挖掘汇报近期的进展与将来展望。

关键词: 基因挖掘, 聚酮合酶, 非核糖体多肽合成酶, 生物信息学, 结构预测

主要参考文献

- [1] Xiang, C.; Yao, S.; Wang, R.; Zhang, L.* Bioinformatic prediction of the stereoselectivity of modular polyketide synthase: an update of the sequence motifs in ketoreductase domain Beilstein J. Org. Chem. 2024, 20, 1476
- [2] Liu, R.-Z.; Zhang, Z.; Li, M.; Zhang, L.* A Metabologenomics Strategy for Rapid Discovery of Polyketides Derived from Modular Polyketide Synthases Chem. Sci. 2025, 16, 1696
- [3] Zhang, Z.#; Zhou, Y.#; Xie, S.; Liu, R.-Z.; Huang, Z.; Pachayyappan, S. K.; Feng, G.; Yuan, F.*; Zhang, L.* In revision.

免疫抑制剂霉酚酸的完整 β -氧化过程和代谢工程改造

张伟*

中国科学院海洋研究所，山东大学微生物技术国家重点实验室
山东省青岛市，266237

霉酚酸是临床一线免疫抑制药，1995 年 FDA 批准主要用于控制器官移植免疫排斥及治疗自身免疫疾病。在其生化合成机制研究中，发现了的新型 b-heme 家族氧化酶 MpaB'，破解了霉酚酸化学结构中侧链断裂机制的“百年未解之谜”；阐明了由不同细胞器定位的合成代谢和过氧化物酶体 β -氧化降解代谢的独特偶联合成机制，通过区室化工程策略，构建获得了霉酚酸的高产工程菌株。该工作解析了迄今为止最为复杂的多区室化、有序级联的生物合成过程，发现了真菌天然药物合成的时序和空间调控特性，为天然药物的高效合成和途径解析指明了新方向。

关键词：霉酚酸，氧化酶MpaB'

后修饰多肽的高效挖掘与合成生物学制造

张宇琛*

华中农业大学生命科学技术学院，湖北洪山实验室

湖北省武汉市，430070

*通讯作者邮箱: yczhang@hzau.edu.cn, 电话: 13477006111

活性多肽分子是目前药物研发中的热点方向，填补了小分子药和抗体药之间的尺寸空缺。然而未经修饰的多肽分子往往代谢稳定性差、生物利用度低，因此结构修饰往往是多肽成药开发中不可或缺步骤。利拉鲁肽、地特胰岛素等成功案例已证明脂化后修饰的有效性，然而选择性的对多肽，特别是无保护基团的多肽进行选择性的修饰一直是领域内研究的热点和难点问题。为解决这一问题，作者通过挖掘蓝细菌来源的核糖体肽异戊烯基转移酶，发现了自然界中首个催化多肽中组氨酸 C2 位异戊烯基化的酶 LimF；并通过共晶结构和定点突变实验阐明了该酶的结构特征和催化机制。进一步，还通过无细胞系统实现了对该酶的系统底物谱研究，确定了该类反应的应用范围和底物设计原则，实现了包括 FDA 认证药物在内的多种无保护活性多肽分子的选择性修饰。在此基础上通过理性改造的手段实现了该家族后修饰酶非天然功能的创制，为该类后修饰多肽的高效挖掘和合成生物学制造提供了新方法。

关键词：核糖体肽，脂化后修饰，异戊烯基化酶，理性结构改造

主要参考文献

- [1] Zhang, Y., Hamada, K., Nguyen, D. T., Inoue, S., Satake, M., Kobayashi, S., Okada, C., Ogata, K., Okada, M., Sengoku, T.,* Goto, Y.,* Suga, H.* Nat. Catal. 2022, 5(8): 682-693.
- [2] Zhang, Y., Hamada, K., Inoue, S., Satake, M., Sengoku, T., Goto, Y., * Suga, H.* J. Am. Chem. Soc. 2023, 145(44): 23893-23898.
- [3] Zhang, Y., Goto, Y.,* Suga, H.* Trends Biochem. Sci. 2023, 48: 360-374.
- [4] Zhang, Y., Goto, Y.,* Suga, H.* Isr. J. Chem. 2024, in press.
- [5] Zheng, Y.; Cong, Y.; Schmidt, E. W.; Nair, S. K.* Acc. Chem. Res. 2022, 55(9): 1313-1323.

海洋放线菌天然产物的发现及其生物合成

张长生*

中国科学院南海海洋研究所

广州, 510301

*通讯作者邮箱: czhang@scsio.ac.cn, 电话: 13580391736

微生物天然产物生物合成研究是解析微生物如何利用简单的初级代谢产物逐步形成结构复杂的次级代谢产物的过程。该过程往往也遵循有机化学原理, 但反应过程绝大部分是经酶催化或调控的, 挖掘这些催化生物合成反应的酶, 解析酶催化反应的化学机理和酶学机制, 是天然产物生物研究的重点内容。

我们课题做长期从事海洋放线菌天然产物的发现及其生物合成研究。本文报道了近期课题组从海洋放线菌中发现的一些结构新颖的天然产物及其生物合成中所蕴含的独特酶反应, 特别关注其中的一些氧化后修饰过程。总体而言, 生物合成氧化还原酶通常具有专一性, 往往仅催化特定的化学反应, 高效完成特定的生物合成步骤。

关键词: 海洋放线菌, 生物催化, 生物合成

主要参考文献

- [1] L. Ma, # Z. Liu, # W. Zhang, Y. Zhu, L. Zhang, W. Xiong, X. Li, X. Tian, C. Zhang.* Genome Mining Reveals a Carboxyl O-Methyltransferase Gate-keeping the Biosynthetic Divergence of Tryptophan Dimers. *Organic Letters*, 2025, 27 (23): 5936–5941.
- [2] C. Fang, # L. Zhang, # Y. Wang, # W. Xiong, Z. Yan, W. Zhang, Q. Zhang, B. Wang,* Y. Zhu,* C. Zhang.* Discovery and biosynthesis of cihanmycins reveal cytochrome P450-catalyzed intramolecular C–O phenol coupling reactions. *Journal of the American Chemical Society*, 2024, 146 (24): 16478–16489.
- [3] K. Liu, # J. Zhang, # G. Zhang, #* L. Zhang, Z. Meng, L. Ma, W. Zhang, W. Xiong, Y. Zhu, B. Wang,* C. Zhang.* Deciphering Deoxynybomycin Biosynthesis Reveals Fe(II)/ α -Ketoglutarate-Dependent Dioxygenase-Catalyzed Oxazoline Ring Formation and Decomposition. *Journal of the American Chemical Society*, 2023, 145 (50): 27886–27899.

微生物源ATP依赖型胥基合成酶（hydrazine synthetase）的结构 解析与靶向挖掘

赵桂云，杨建，史晶坤，杜艺岭*

药物生物技术研究/微生物系，浙江大学基础医学院
浙江杭州，310058

*通讯作者邮箱：yldu@zju.edu.cn，电话：0571-88208056

氮-氮（N-N）键基团是众多临床药物和数百种天然产物的重要结构单元。微生物胥基合成酶（hydrazine synthetases）利用两个可分离的结构域，协同催化氨基酸与羟胺之间的分子间 N-N 键形成，从而为含有 N-N 基团的多种天然产物的生成提供胥基前体。尽管这类酶分布广泛，但其结构基础和催化机制尚未明确。在此，我们以吡唑霉素生物合成途径中的胥基合成酶 PyrN 为模型，通过晶体学分析阐明其底物特异性的结构决定因素。基于这些结构信息，我们发展了一种高效的靶向酶挖掘策略，从而发现了能够识别不同氨基酸底物的新型胥基合成酶家族成员。此外，我们利用胥基合成酶对羟胺的底物泛杂性，显著拓展了酶催化 N-N 键形成的范围。这些发现为理解这一广泛存在的酶家族提供了关键的结构和机制见解，并为发现和设计新型 N-N 键形成生物催化剂奠定了基础。

关键词：生物合成，N-N键，胥基合成酶，酶挖掘，化学酶法合成

抗生素响应类生物传感器的开发、优化及应用

赵龙千, 常丽丽, 王猛, 张玥*

中国科学院天津工业生物技术研究所 低碳合成工程生物学全国重点实验室
天津, 300308

*通讯作者邮箱: zhangy@tib.cas.cn, 电话: 13920205249

全细胞生物传感器能够将目标化合物浓度转化为可检测的荧光信号,与液滴微流控平台结合后,可实现放线菌产物的高效检测和菌株的高通量筛选。然而,微生物能够响应环境刺激,调节自身的生长分裂速率和基因表达强度。在液滴条件下,全细胞生物传感器在检测不同浓度目标化合物时,常表现出细胞密度和基因表达的异质性,严重影响了基于生物传感器的液滴微流控筛选的阳性率和准确性。我们开发了一种基于双荧光全细胞生物传感器的液滴微流控筛选平台。研究首次揭示了目标化合物浓度、传感器细胞密度与荧光信号强度之间存在幂函数关系,并发现细胞密度在该关系中具有更高的弹性系数。为解决生物传感器在液滴筛选中的异质性问题,我们在GFP荧光报告系统用于报告目标产物浓度的基础上,引入mCherry荧光报告系统,实时监测液滴环境中生物传感器的细胞群体密度和蛋白表达情况,实现了目标化合物检测浓度的自我校准,有效消除了细胞异质性对检测结果的影响。基于此,我们建立了双荧光生物传感器驱动的液滴微流控筛选平台,与单荧光FADS相比,双荧光FADS的富集率提高了1倍以上,阳性率提高了11.9%至24.2%。利用此平台,我们从红霉素工业菌株出发,成功将红霉素产量提升了近20%,并通过比较基因组学分析鉴定了一系列有益突变位点,为后续的理性代谢工程改造提供了重要指导。本研究开发的双荧光生物传感器液滴微流控筛选平台为放线菌菌株改造和天然产物资源利用提供了新的工具。

关键词: 双荧光传感器, 液滴微流控, 高通量筛选, 抗生素响应, 红色糖多孢菌

主要参考文献

- [1] L. Zhao, S. Li, Y. Yang, L. Qi, Q. Zhu, Y. Zhao, H. Qi, X. Liao, Y. Zhang*, M. Wang*. Biosensor-based dual-color droplet microfluidic platform for precise high-throughput screening of erythromycin hyperproducers. *BIOSENSORS & BIOELECTRONICS*. 2025, 278: 117376.
- [2] L. Chang, J. Wang, M. Wang*, Y. Zhang*. Emerging strategies to develop novel genetically encoded biosensors. *Trends in Biotechnology*, 2025, S0167-7799(25)00159-3.

P450酶全细胞高效催化合成羟基化胆汁酸类药物

赵鑫锐*

江南大学

江苏省无锡市, 214122

*通讯作者邮箱: zhaoxinrui@jiangnan.edu.cn, 电话: 18706172058

细胞色素P450酶是一类以血红素为辅基的单加氧酶。P450酶具有广泛的底物特异性, 能够识别和作用于多种不同类型的底物, 已被广泛应用于医药、环境保护和农业等领域。P450酶需要氧化还原伴侣进行电子转移, 而氧化还原伴侣的电子传递效率是P450酶催化的关键限速步骤。由于缺乏系统的氧化还原伴侣工程策略, 包括快速筛选合适的氧化还原伴侣、对氧化还原伴侣进行理性设计改造、对电子传递体系的机制解析等, 因此很难有效地快速提高氧化还原伴侣的电子传递效率, 从而提高P450酶的催化性能。针对氧化还原伴侣电子传递效率低的问题, 研究团队以P450酶OleP为研究对象, 通过设计一种系统的氧化还原伴侣工程策略, 可以高效地催化石胆酸制备鼠脱氧胆酸。本研究设计的高通量检测方法为检测羟基化胆汁酸类甾体药物提供了一种高效的方法, 应用的氧化还原伴侣工程策略为P450酶构建其理想的氧化还原伴侣提供了一种可行的筛选策略。

关键词: P450酶, 血红素, 大肠杆菌, 全细胞催化, 胆汁酸

主要参考文献

- [1] Chixiang Sun, Yongchao Wang, Baodong Hu, Jianan Wang, Jingwen Zhou, Jianghua Li, Jian Chen, Guocheng Du, Binju Wang*, Xinrui Zhao*. Establishing an efficient electron transfer system for P450 enzyme OleP to improve the biosynthesis of murideoxycholic acid by redox partner engineering. *Angewandte Chemie-International Edition*. 2025, e202423209.
- [2] Chixiang Sun, Baodong Hu, Yanchun Li, Zhimeng Wu, Jingwen Zhou, Jianghua Li, Jian Chen, Guocheng Du*, Xinrui Zhao*. Efficient stereoselective hydroxylation of deoxycholic acid by the robust whole-cell cytochrome P450 CYP107D1 biocatalyst. *Synthetic and Systems Biotechnology*. 2023, 8(4): 741-748.

高附加值三萜类生物合成及结构衍生

赵勇*

厦门大学生命科学学院
福建省厦门市，邮编361102

*通讯作者邮箱: yong.zhao@xmu.edu.cn, 电话: 13576237970

三萜类天然产物因其结构多样、靶点广泛，在新药研发中展现出巨大的应用潜力。近年来，合成生物学的发展为揭示三萜类化合物的生物合成机制，并在微生物平台中实现其从头合成与结构多样化提供了新思路，成为推动高效、可持续生产的关键策略。雷公藤红素是一种高度氧化的三萜类化合物，来源于我国传统抗炎中药雷公藤，现已被鉴定为最强的天然小分子瘦素增敏剂，因而在抗肥胖药物开发中具有重要前景。为揭示其复杂的生物合成机制，我们通过比较转录组分析，鉴定出三类细胞色素 P450 酶，能够分别作用于三萜骨架上的三个不同位点，催化共计 8 步连续氧化反应。进一步研究发现，其生物合成中间体高度不稳定，可在生理条件下自发经历 7 步非酶催化的脱羧和氧化反应，最终形成雷公藤红素的完整结构。结合体内外功能验证与化学结构分析，我们成功解析了雷公藤红素共 15 步的完整生物合成路径。并在酵母中构建了该分子的从头合成通路，为其绿色工业化生产奠定了基础。进一步地，在深入理解天然产物生物合成规律的基础上，我们结合雷公藤及其他植物中挖掘的生物合成元件，在酵母中对经典三萜骨架进行结构衍生，获得了一系列自然界未见的全新分子。初步生物活性评估表明，这些新分子展现出多种程度的降血糖及抗肿瘤活性，显示出其作为新药先导化合物的潜力。本研究不仅阐明了复杂三萜雷公藤红素的合成机制，还展示了合成生物学在天然产物功能拓展与创新分子开发中的广阔前景。

关键词：三萜类化合物，生物合成，生物活性，结构衍生

主要参考文献

- [1] Zhao Y, Hansen NL, Duan YT, Prasad M, Motawia MS, Møller BL, Pateraki I, Staerk D, Bak S, Miettinen KA, Kampranis S. Biosynthesis and biotechnological production of the anti-obesity agent celastrol. *Nature Chemistry*. 2023; 15: 1236-1246.
- [2] Zhao Y, Duan YT, Zang J, Raadam M, Pateraki I, Miettinen K, Dan Staerk D, Kampranis S. Structure-Agnostic Bioactivity-Driven Combinatorial Biosynthesis Reveals New Antidiabetic and Anticancer Triterpenoids. *Angewandte Chemie International Edition*. 2024: e202416218.

Cyclopiane类二萜的化学-酶法合成与基因组挖掘

邹家胜, 刘元宁, 王涛, 徐正仁*

北京大学药学院 天然药物及仿生药物全国重点实验室

北京, 100191

*通讯作者邮箱: zhengrenxu@bjmu.edu.cn, 电话: 13683247913

Cyclopiane 家族二萜是一类具有高度拥挤顺式-顺式-顺式 6/5/5/5 稠合四环结构骨架的天然产物, 主要从海洋来源的青霉菌中分离鉴定, 具有包括细胞毒、抗菌、抗炎等在内的广泛生物活性。另外, 还存在具有螺 5/5/5/5 四环骨架的 spiroviolene, 具有角型 5/6/5/5 稠合四环骨架的 phomopsene 等 cyclopiane 相关的二萜, 虽然骨架结构不同, 但其环化过程中共享了部分相同的关键碳正中间体。我们发展了一个三阶段的化学-酶法合成策略, 包括基于“异戊烯醇利用途径”的异源合成技术实现 cyclopiane 骨架的构筑, 基于化学和酶催化氧化的后期修饰阶段实现 cyclopiane 骨架 A, B 和 D 环的选择性氧化, 以及基于化学骨架转化和基因组挖掘的手段实现骨架多样化。基于以上策略, 我们完成了 cyclopiane 家族 10 个成员的高效制备, 同时发现了一个新的 cyclopiane 相关二萜环化酶。

关键词: 化学-酶法合成, 基因组挖掘, Cyclopiane二萜

主要参考文献

- [1] T. Wang[#], J. Zou[#], K. Wang[#], Y. Liu[#], S. Zhang, Y. Kong, Z. Xu*, Chemoenzymatic synthesis of the cyclopiane family of diterpenoid natural products. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2025, 64: e202419092.
- [2] S. Zhang[#], K. Wang[#], Y. Liu[#], T. Wang, Y. Kong, P. Zhang, B. Zhang, M. Yin, G. Pan, Z. Xu*, An isopentenol utilization pathway-based "deuterium-scanning" method for mechanistic investigations of terpene cyclases. *ACS Catal.* 2024, 14: 17598-17608.
- [3] Y. Kong[#], Y. Liu[#], K. Wang, T. Wang, C. Wang, B. Ai, H. Jia, G. Pan, M. Yin, Z. Xu*, Confirmation of the stereochemistry of spiroviolene. *Beilstein J. Org. Chem.* 2024, 20: 852-858.

镰刀菌新型真菌毒素的生物合成与功能

邹懿*

西南大学药学院
重庆市北碚区, 400715

*通讯作者邮箱: zouyi31@swu.edu.cn, 电话: 18203018529

镰刀菌是一类世界性分布的真菌,可感染包括粮食作物,经济作物和药用植物等在内的 100 多种植物宿主,是生产上防治最艰难的致病真菌之一。在感染过程中,其产生的毒素是导致植物的根腐,茎腐和穗腐等多种病害的主要原因。另外,毒素经食物循环在人体内残留,还会导致恶性肿瘤产生等严重的健康问题。因此,了解镰刀菌毒素的化合物类型,解析其生物合成机制并阐明其生物学功能,是防治镰刀菌毒素危害的根本前提。

近年来,本课题组聚焦于镰刀菌来源的天然产物生物合成与功能以及新型生物酶催化机理与应用的研究^[1-10]。通过构建菌种库,基因组测序,异源生物合成,酶催化机理解析和定向进化并结合毒理评价等手段,系统挖掘了镰刀菌中未被发现的活性天然产物和新型生物酶资源,并从中发现了一系列新型的毒素类化合物。本报告将介绍最新的相关进展。

关键词: 镰刀菌, 真菌毒素, 生物合成, 生物学功能

主要参考文献

- [1] Nat. Prod. Rep. 2025, 42: 298-323.
- [2] J. Am. Chem. Soc. 2024, 146: 23686-23691.
- [3] J. Am. Chem. Soc. 2020, 142: 1957-1965.
- [4] Angew. Chem. Int. Ed. 2023, 62: e202308887.
- [5] Nat. Commun. 2022, 13: 6522.
- [6] Chem. Sci. 2024, 15: 17183-17192.
- [7] Org. Lett. 2024, 26: 338-343.
- [8] Org. Lett. 2023, 25: 3276-3280.
- [9] Chin. Chem. Lett. 2024, 35: 108968.
- [10] ChemBioChem 2024, 25: e202400387.



2025 | 第六届放线菌生物学暨
第四届微生物药物学术研讨会

湖北·十堰
2025年7月25-28日