

· 序 言 ·

袁其朋 北京化工大学教授，教育部“长江学者”特聘教授。长期从事植物天然活性成分分离、生物合成等领域的研究工作，在植物天然活性成分提取装备、分离介质及工艺、前体物酶转化新方法、合成天然产物高效细胞工厂构建等方向取得了重要成果，为发展我国健康产业作出了重要贡献。获授权发明专利50余项，获国家科技进步二等奖1项、省部级特等奖1项、一等奖2项、二等奖2项。SCI他引10 000余次，H因子62。



孔建强 博士，中国医学科学院药物研究所研究员、博士生导师。主要从事天然药物的生物合成及合成生物学研究。发表文章80余篇，申请专利10余项（授权5项）。《生物工程学报》编委，*Acta Pharmaceutica Sinica B*和《药学报》青年编委。荣获中国药学会科学技术三等奖和中国药学会赛诺非安万特青年生物药物奖等在内的学术奖励10余项。



天然产物的生物合成专刊序言

袁其朋¹，孔建强²

1 北京化工大学 化工资源有效利用国家重点实验室，北京 100029

2 中国医学科学院 北京协和医学院药物研究所 天然药物活性物质与功能国家重点实验室 国家卫生健康委员会天然药物生物合成重点实验室，北京 100050

袁其朋，孔建强. 天然产物的生物合成专刊序言. 生物工程学报, 2021, 37(6): 1821-1826.

Yuan QP, Kong JQ. Preface to the special issue: biosynthesis of natural products. Chin J Biotech, 2021, 37(6): 1821-1826.

摘要:天然产物是创新药物、食品、香料和日化产品等的重要来源，和人民的健康生活息息相关。近年来，随着现代生物学技术和天然产物化学技术的发展和融合，天然产物生物合成研究得到了迅猛的发展。一批天然产物的生物合成途径被解析，许多天然产物生物合成相关的途径酶与后修饰酶被挖掘和功能表征。进一步，这些参与天然产物生物合成的途径酶编码基因被组装到不同的底盘细胞中，利用合成生物学技术构建细胞工厂，用于天然产物的生物合成。此外，包括基因组编辑等新技术在内的生物技术也被用于天然产物的生物合成。为了进一步促进天然产物生物合成研究的发展，《生物工程学报》特组织出版“天然产物的生物合成”专刊，重点阐述了在天然产物生物合成途径的解析，工具酶的挖掘和功能表征以及生物合成技术制备天然产物三方面所取得的研究进展，

Received: June 7, 2021

Corresponding authors: Qipeng Yuan. Fax: +86-10-64431557; E-mail: yuanqp@mail.buct.edu.cn
Jianqiang Kong. Tel: +86-10-63033559; E-mail: jianqiangk@imm.ac.cn

并展望未来的发展趋势,为天然产物生物合成的进一步发展提供借鉴和指导。

关键词: 天然产物, 生物合成, 途径酶, 后修饰酶, 合成生物学

Preface to the special issue: biosynthesis of natural products

Qipeng Yuan¹, and Jianqiang Kong²

1 College of Life Science and Technology, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China

2 Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, State Key Laboratory of Bioactive Substance and Function of Natural Medicines, NHC Key Laboratory of Biosynthesis of Natural Products, Beijing 100050, China

Abstract: Natural products, important sources of innovative drugs, food, spices and daily chemicals, are closely related to people's healthy life. With the development and integration of modern biological and chemical technologies of natural products, the researches on biosynthesis of natural products have made great progresses in recent years. The biosynthetic pathways of a number of natural products have been analyzed. Many pathway enzymes and modifying enzymes involved in the biosynthesis of natural products have been mined and functionally characterized. Furthermore, genes encoding pathway enzymes have been introduced into chassis to construct cell factories producing natural products through synthetic biology technologies. Also, other biotechnologies including genome editing and genome mining, have been used in the biosynthesis of natural products. In order to further promote the development of researches on biosynthesis of natural products, we edited a Special Issue on the topic of "biosynthesis of natural products", focusing on the researches progress in three aspects: the analysis of biosynthetic pathways of natural products, genome-wide mining and functional characterization of genes encoding tool enzymes, and the scale preparation of natural products by biosynthetic technology. Also included in this Special Issue was the prospect of the biosynthesis of natural products. This Special Issue can provide reference and guidance for the further development of natural product biosynthesis.

Keywords: natural products, biosynthesis, pathway enzymes, modifying enzymes, synthetic biology

天然产物种类繁多,具有显著的生物学活性,是创新药物、食品、香料、化妆品和日化产品的重要来源^[1]。近年来,随着现代生物技术,尤其是合成生物学技术的迅猛发展,天然产物生物合成取得了长足的进展。许多天然产物的生物合成途径解析取得重大突破^[2-3];一大批参与天然产物生物合成与结构修饰的工具酶被挖掘和表征^[4-5];不同化合物的代谢途径在多种底盘细胞中被重构,通过微生物细胞工厂获得了多种目标活性天然产物^[5-7]。

为了集中展现本领域取得的最新进展及成果,促进我国在该领域研究的持续进步,《生物工程学报》组织出版了“天然产物的生物合成”专刊,邀请了来自国内多家单位的专家学者,从不同方向和视角集中展示了天然产物生物合成的最新研究进展。具体而言,重点介绍了活性天然产物生物合成途径的解析,参与天然产物骨架形成

与修饰的途径酶和后修饰酶的挖掘和功能表征,以及利用多种生物合成技术制备天然产物3个方面的最新进展,旨在及时全面地反映该领域的发展动态,促进天然产物生物合成研究的进一步发展。

1 天然产物生物合成途径的解析

生物合成途径的解析是合成生物学技术制备天然产物的基础,可以为途径重构提供设计“蓝图”和必需的元器件,指导代谢途径在细胞工厂中的重构。专刊展示了萜类、生物碱、芳香族类和木脂素类等多种天然产物生物合成途径解析的最新进展。

萜类天然产物结构复杂、活性显著。多个萜类化合物如青蒿素、紫杉醇等都被开发成临床药物。因此,萜类化合物生物合成途径的解析也是相关领域的热点和难点。专刊中多位专家介

绍了不同萜类化合物生物合成途径解析的最新研究进展。中国医学科学院药物研究所朱平研究员和杨金玲研究员团队全面梳理了萜类化合物(人参皂苷、紫杉醇、青蒿素、丹参酮)、生物碱类化合物(长春新碱、吗啡)以及黄酮类化合物(灯盏花素)等多种植物天然产物生物合成途径解析的研究进展,为其他天然产物生物合成途径的解析提供借鉴^[8]。朱平研究员团队的另一篇综述重点介绍了杜松烷型萜类化合物,并概述了代表性杜松烷型化合物青蒿素和棉酚生物合成途径的解析进展,为杜松烷型倍半萜产物的新药研发奠定基础^[9]。福建师范大学的黄建忠教授课题组对萜类化合物大麻素生物合成途径解析的研究进展进行了详细介绍,为大麻素的进一步研发提供理论基础^[10]。四萜类化合物胭脂素是世界第二大天然色素,其生物合成是国际研究热点。中国医学科学院药用植物研究所的宋经元研究员课题组详细讨论了胭脂素生物合成途径解析的最新进展,促进胭脂素生物合成的进一步研究^[11]。除了综述之外,专刊也介绍了首都医科大学高伟教授团队解析雷公藤甲素生物合成途径的最新成果。在这篇文章中,作者以雷公藤悬浮细胞为实验材料,证明了异戊烯基焦磷酸(IPP)转运参与了雷公藤甲素的生物合成。此研究为雷公藤甲素生物合成途径的解析奠定了基础^[12]。

除了黄酮,其他芳香族类化合物的生物合成途径解析也取得了重要的进展。专刊邀请了上海交通大学的倪俊教授^[13]和中国科学院天津工业生物技术研究所刘涛研究员^[14]对不同用途芳香族类化合物生物合成途径解析进行了详尽的分析和展望,以期对芳香类天然产物生物合成研究工作提供参考。

鬼臼类新药的研发是国际上的热点,为了更好地促进鬼臼毒素类天然产物的研发,专刊邀请了山东大学汤亚杰教授介绍了木脂素类化合物鬼臼毒素生物合成途径解析的研究进展,从而为鬼臼类药物细胞工厂的构建提供指导^[15]。

2 工具酶的功能表征

参与天然产物生物合成的工具酶主要包括途径酶和后修饰酶。途径酶参与天然产物骨架的形成,决定天然产物的类别。专刊对来自维生素C、非核糖体肽和蔗糖等天然产物生物合成途径中的关键途径酶进行了分析和讨论。维生素C是一种人体必需的维生素,有多种脱氢酶参与了维生素C的生物合成,是一类关键途径酶。陈坚院士团队对这些脱氢酶在定位、底物谱、辅因子和电子传递上的特点,以及其应用和改造等方面进行了总结、分析和讨论,为更好地运用这些脱氢酶制备维生素C指明了方向^[16]。非核糖体肽是一类重要的天然产物,其核心骨架由模块化的非核糖体肽合成酶(NRPS)组装合成。NRPS经过改造,可以合成新型非核糖体肽用于药物筛选。NRPS的工程化改造成为相关领域的热点。中国农业科学院生物技术研究所的徐玉泉研究员课题组归纳了3种不同的NRPS工程改造策略,为NRPS工程改造新策略的制定提供思路^[17]。蔗糖磷酸合酶(SPS)是蔗糖合成的限速酶。东北师范大学的苏纪勇教授团队对SPS在酶学性质、生理功能、晶体结构和催化机制等方面的进展进行了系统的分析和讨论,为SPS的进一步应用提供参考^[18]。

后修饰酶可以对天然产物进行结构修饰,扩大天然产物结构多样性,改善天然产物的性质,增加筛选获得活性天然产物的几率。专刊介绍了多种后修饰酶及其在天然产物结构修饰中的研究进展。这些后修饰酶包括甲基转移酶、酰基转移酶、脂肪酶、氧化酶、糖基转移酶和糖苷水解酶等。北京化工大学袁其朋教授团队分析和讨论了甲基转移酶对苯丙烷类化合物、香料类化合物、激素和抗生素等重要天然产物进行甲基化修饰的最新研究进展^[19]。中国医学科学院药物研究所的王伟研究员课题组重点介绍了植物来源的丝氨酸羧肽酶样酰基转移酶家族的结构特点、催化机制、功能鉴定及其生物催化应用等方面的研究进展^[20]。中国

医学科学院药物研究所的孔建强研究员课题组则重点总结了酰基转移酶、脂肪酶、蛋白酶和酯酶 4 种工具酶对槲皮素 3-O-糖苷酰基化修饰的研究进展^[21]。延安大学的高小鹏教授团队综述了近年来利用定向进化、理性设计和半理性设计等策略改造糖苷酶耐热性的研究进展与应用,比较了不同策略之间的优势与不足,并对未来糖苷酶耐热性的改造方向进行了展望^[22]。这些综述为后修饰酶更广泛的应用于天然产物结构修饰提供了指导作用。

3 天然产物生物合成

根据途径解析提供的路径“蓝图”,利用多种途径酶和后修饰酶,在不同的底盘细胞中重构天然产物生物合成途径,利用细胞工厂绿色制备多种活性天然产物。专刊重点介绍了合成生物学技术在制备芳香族类化合物、萜类化合物和生物碱类化合物等方面的研究进展。

芳香族类化合物是一类重要的天然产物,在医药行业和香料市场有广泛的应用。专刊中有 5 个课题组从不同的角度阐述了合成生物学技术制备芳香族化合物的进展。天津大学的赵广荣教授团队综述了植物多酚代谢途径在工程化大肠杆菌和酿酒酵母等微生物中的构建、表达和产物合成现状,讨论了提高产量的前体工程、动态调控、共培养等优化策略,并就未来的多酚途径工程提出展望^[23]。刘涛研究员课题组侧重于介绍在大肠杆菌和酵母菌等模式微生物中合成芳香族香料的研究进展^[14]。倪俊教授课题组综述了近年来国内外通过合成生物学技术合成芳香类天然产物的研究进展,探讨了当前研究所面临的挑战及潜在的解决策略,以期对芳香类天然产物生物合成研究工作提供参考^[13]。朱平研究员课题组介绍了合成生物学技术制备灯盏花素的最新进展^[8]。北京中医药大学史社坡研究员和刘晓研究员团队结合自身的工作,展示了他们利用合成生物学技术制备芳香族化合物姜黄素的最新成果;他们将途径酶基因导入大肠杆菌,构建由阿魏酸合成姜黄素的

工程菌,通过条件优化,工程菌中姜黄素的合成产率达到 386.8 mg/L^[24]。

专刊还展示了合成生物学技术制备萜类化合物的研究进展。朱平研究员课题组介绍了人参皂苷、紫杉醇、青蒿素和丹参酮 4 种典型萜类化合物合成生物学技术的最新进展^[8]。浙江大学于洪巍教授课题组以青蒿酸,紫杉二烯和人参皂苷等多种常见的萜类产物为例,介绍并探讨萜类产物的生物合成策略以及合成生物学方面的研究进展^[25]。苏州大学王崇龙教授课题组构建环氧角鲨烯大肠杆菌工程菌,通过优化条件,工程菌能产生 37.4 mg/L 环氧角鲨烯^[26]。

专刊也介绍了合成生物学技术制备生物碱类天然产物的最新成果和发展方向。朱平研究员课题组总结了长春新碱和吗啡两种典型生物碱类天然产物合成生物学技术研究的发展概况^[8]。

专刊也报道了利用其他生物技术合成天然产物的最新进展。天然活性多肽是生物医药与健康产业发展的重要物质体系,具有巨大的发展潜力。清华大学邢新会教授课题组总结天然活性多肽的发掘策略和生产技术的研究进展,以期能为天然活性多肽的快速开发和生产提供借鉴^[27]。可利霉素是我国首次利用合成生物学技术自主研发成功的创新药物。在专刊中,中国医学科学院医药生物技术研究所赫卫清研究员课题组介绍了他们在可利霉素研发方面的最新研究成果。利用 CRISPR-Cas9 系统与核糖体工程,该课题组获得了新型可利霉素产生菌,异戊酰螺旋霉素的产量明显提高,最高可达 842.9 μg/mL,为可利霉素工程菌株的进一步优化改造奠定了基础^[28]。中南大学黄勇研究员课题组重点综述了近 5 年来链霉菌来源天然产物生物合成中途径特异性调控因子的研究进展,重点介绍其在提高相应天然产物产量中的应用,为进一步运用这些调控因子奠定基础^[29]。中南大学颜晓晖教授课题组介绍了通过改变培养条件、基因改造、基因组挖掘、活性导向、特殊环境来源放线菌培养等不同策略从放线菌中发现

新型 angucycline/angucyclinone 类化合物的现状和进展,丰富了天然产物的获取方式,为利用合成生物学技术对这类化合物进行开发奠定了基础^[30]。

天然产物对健康生活和国计民生有巨大的影响,开展天然产物生物合成研究能显著促进天然产物相关的研究和开发工作。近年来,天然产物生物合成研究取得了显著的进步。囿于篇幅,本期专刊只是展示了天然产物生物合成领域的部分研究成果。希望能为天然产物生物合成研究的进一步发展提供一定的参考和借鉴。由于水平有限,专刊中的失误和不足在所难免,恳请各位读者和专家不吝指出。

REFERENCES

- [1] Atanasov AG, Zotchev SB, Dirsch VM, et al. Natural products in drug discovery: advances and opportunities. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(3): 200-216.
- [2] Lau W, Sattely ES. Six enzymes from mayapple that complete the biosynthetic pathway to the etoposide aglycone. *Science*, 2015, 349(6253): 1224-1228.
- [3] Caputi L, Franke J, Farrow SC, et al. Missing enzymes in the biosynthesis of the anticancer drug vinblastine in Madagascar periwinkle. *Science*, 2018, 360(6394): 1235-1239.
- [4] Gao L, Su C, Du X, et al. FAD-dependent enzyme-catalysed intermolecular [4+2] cycloaddition in natural product biosynthesis. *Nat Chem*, 2020, 12(7): 620-628.
- [5] Ro DK, Paradise EM, Ouellet M, et al. Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast. *Nature*, 2006, 440(7086): 940-943.
- [6] Paddon CJ, Westfall PJ, Pitera DJ, et al. High-level semi-synthetic production of the potent antimalarial artemisinin. *Nature*, 2013, 496(7446): 528-532.
- [7] Ajikumar PK, Xiao WH, Tyo KE, et al. Isoprenoid pathway optimization for taxol precursor overproduction in *Escherichia coli*. *Science*, 2010, 330(6000): 70-74.
- [8] 姜逢霖, 巩婷, 陈晶晶, 等. 植物来源药用天然产物的合成生物学研究进展. *生物工程学报*, 2021, 37(6): 1931-1951.
Jiang FL, Gong T, Chen JJ, et al. Synthetic biology of plants-derived medicinal natural products. *Chin J Biotech*, 2021, 37(6): 1931-1951 (in Chinese).
- [9] 姜龙瑜, 温艳华, 彭雨, 等. 杜松烷型倍半萜天然产物的研究进展. *生物工程学报*, 2021, 37(6): 1952-1967.
Jiang LY, Wen YH, Peng Y, et al. Advances in biosynthesis of cadinane sesquiterpenes. *Chin J Biotech*, 2021, 37(6): 1952-1967 (in Chinese).
- [10] 高萍, 陈宇娴, 柯崇榕, 等. 新型靶向化合物——植物大麻素的生物合成途径及研究进展. *生物工程学报*, 2021, 37(6): 1968-1985.
Gao P, Chen YX, Ke CR, et al. New targeted compounds — biosynthesis of phytocannabinoids. *Chin J Biotech*, 2021, 37(6): 1968-1985 (in Chinese).
- [11] 娄千, 浦香东, 宋经元. 胭脂素的生物合成及应用研究进展. *生物工程学报*, 2021, 37(6): 1986-1997.
Lou Q, Pu XD, Song JY. Advances in the biosynthesis and application of bixin. *Chin J Biotech*, 2021, 37(6): 1986-1997 (in Chinese).
- [12] 夏梦, 张逸风, 高海云, 等. 异戊烯基焦磷酸转运对雷公藤甲素生物合成的影响. *生物工程学报*, 2021, 37(6): 2039-2049.
Xia M, Zhang YF, Gao HY, et al. Effect of isopentenyl pyrophosphate translocation on the biosynthesis of triptolide. *Chin J Biotech*, 2021, 37(6): 2039-2049 (in Chinese).
- [13] 刘良叙, 李朝凤, 王嘉伟, 等. 芳香类天然产物的合成生物学研究进展. *生物工程学报*, 2021, 37(6): 2010-2025.
Liu LX, Li CF, Wang JW, et al. Synthetic biology for the synthesis of aromatic natural products: a review. *Chin J Biotech*, 2021, 37(6): 2010-2025 (in Chinese).
- [14] 庄以彬, 吴凤礼, 殷华, 等. 芳香族香料化合物生物合成研究进展. *生物工程学报*, 2021, 37(6): 1998-2009.
Zhuang YB, Wu FL, Yin H, et al. Advances in the microbial synthesis of aromatic fragrance molecules. *Chin J Biotech*, 2021, 37(6): 1998-2009 (in Chinese).
- [15] 孟振, 姚婷婷, 赵巍, 等. 鬼臼毒素及其衍生物生物合成研究进展. *生物工程学报*, 2021, 37(6): 2026-2038.
Meng Z, Yao TT, Zhao W, et al. Research progress in biosynthesis of podophyllotoxin and its derivatives. *Chin J Biotech*, 2021, 37(6): 2026-2038 (in Chinese).
- [16] 陈玥, 周景文, 陈坚. 维生素 C 生物合成相关脱氢酶研究进展. *生物工程学报*, 2021, 37(6): 1827-1844.
Chen Y, Zhou JW, Chen J. Progress in vitamin C

- biosynthesis related dehydrogenases. *Chin J Biotech*, 2021, 37(6): 1827-1844 (in Chinese).
- [17] 王辰, 徐玉泉. 非核糖体肽合成酶工程改造研究进展. *生物工程学报*, 2021, 37(6): 1845-1857.
Wang C, Xu YQ. Advances in engineering non-ribosomal peptide synthetase. *Chin J Biotech*, 2021, 37(6): 1845-1857 (in Chinese).
- [18] 苏纪勇, 姚圆, 刘玉含, 等. 蔗糖磷酸合酶功能、结构与催化机制的研究进展. *生物工程学报*, 2021, 37(6): 1858-1868.
Su JY, Yao Y, Liu YH, et al. Function, structure and catalysis mechanism of sucrose phosphate synthase: a review. *Chin J Biotech*, 2021, 37(6): 1858-1868 (in Chinese).
- [19] 张香燕, 申晓林, 孙新晓, 等. 甲基转移酶在微生物合成天然产物中的应用. *生物工程学报*, 2021, 37(6): 1869-1886.
Zhang XY, Shen XL, Sun XX, et al. Application of methyltransferases in microbial synthesis of natural products. *Chin J Biotech*, 2021, 37(6): 1869-1886 (in Chinese).
- [20] 王宇, 杨燕, 刘恣之, 等. 植物丝氨酸羧基转移酶样酰基转移酶的结构、功能和应用. *生物工程学报*, 2021, 37(6): 1887-1899.
Wang Y, Yang Y, Liu MZ, et al. Structure, function and application of serine carboxypeptidase-like acyltransferases from plants. *Chin J Biotech*, 2021, 37(6): 1887-1899 (in Chinese).
- [21] 王雪凝, 孔建强. 酶法合成槲皮素 3-O-糖苷酰基化衍生物的研究进展. *生物工程学报*, 2021, 37(6): 1900-1918.
Wang XN, Kong JQ. Enzymatic synthesis of acylated quercetin 3-O-glycosides: a review. *Chin J Biotech*, 2021, 37(6): 1900-1918 (in Chinese).
- [22] 刘蕊, 柳雨, 李巧峰, 等. 糖苷酶耐热性改造策略与应用. *生物工程学报*, 2021, 37(6): 1919-1930.
Liu R, Liu Y, Li QF, et al. Strategies for engineering the thermo-stability of glycosidase. *Chin J Biotech*, 2021, 37(6): 1919-1930 (in Chinese).
- [23] 李玲玲, 刘雪, 邱泽天, 等. 植物多酚的微生物合成. *生物工程学报*, 2021, 37(6): 2050-2076.
Li LL, Liu X, Qiu ZT, et al. Microbial synthesis of plant polyphenols. *Chin J Biotech*, 2021, 37(6): 2050-2076 (in Chinese).
- [24] 张乐, 丁宁, 海燕, 等. 产姜黄素大肠杆菌工程菌的构建. *生物工程学报*, 2021, 37(6): 2077-2084.
Zhang L, Ding N, Hai Y, et al. Production of curcumin by engineered *Escherichia coli*. *Chin J Biotech*, 2021, 37(6): 2077-2084 (in Chinese).
- [25] 陈明凯, 叶丽丹, 于洪巍. 代谢改造酿酒酵母合成萜类化合物的研究进展. *生物工程学报*, 2021, 37(6): 2085-2104.
Chen MK, Ye LD, Yu HW. Research progress in metabolic engineering of *Saccharomyces cerevisiae* for terpenoids biosynthesis. *Chin J Biotech*, 2021, 37(6): 2085-2104 (in Chinese).
- [26] 邵喜喜, 孟云鹤, 周沈婷, 等. 环氧角鲨烯合成通路在大肠杆菌中的构建和优化. *生物工程学报*, 2021, 37(6): 2105-2115.
Shao XX, Meng YH, Zhou ST, et al. Construction and optimization of squalene epoxide synthetic pathway in *Escherichia coli*. *Chin J Biotech*, 2021, 37(6): 2105-2115 (in Chinese).
- [27] 王彦珺, 李姝承, 关长阁, 等. 天然活性多肽的发掘策略和生产技术. *生物工程学报*, 2021, 37(6): 2166-2180.
Wang YJ, Li SC, Guan CG, et al. Functional exploration and production technology of natural bioactive peptides. *Chin J Biotech*, 2021, 37(6): 2166-2180 (in Chinese).
- [28] 刘娟娟, 张妍, 赫卫清. 利用 CRISPR-Cas9 系统与核糖体工程获得新型可利霉素产生菌. *生物工程学报*, 2021, 37(6): 2116-2126.
Liu JJ, Zhang Y, He WQ. Construction of a novel carrimycin-producing strain by using CRISPR-Cas9 and ribosome engineering techniques. *Chin J Biotech*, 2021, 37(6): 2116-2126 (in Chinese).
- [29] 熊婉, 段燕文, 颜晓晖, 等. 途径特异性调控因子介导的链霉菌来源天然产物的产量提升. *生物工程学报*, 2021, 37(6): 2127-2146.
Xiong W, Duan YW, Yan XH, et al. Improvement of natural product production in *Streptomyces* by manipulating pathway-specific regulators. *Chin J Biotech*, 2021, 37(6): 2127-2146 (in Chinese).
- [30] 张景琰, 段燕文, 朱湘成, 等. 新型 angucycline/angucyclinone 类天然产物的研究进展 (2010-2020). *生物工程学报*, 2021, 37(6): 2147-2165.
Zhang JY, Duan YW, Zhu XC, et al. Novel angucycline/angucyclinone family of natural products discovered between 2010 and 2020. *Chin J Biotech*, 2021, 37(6): 2147-2165 (in Chinese).

(本文责编 郝丽芳)