文章编号:1674-2869(2025)06-0641-06

庆大霉素生产菌种育种研究进展

丁 强[1],向继武[1],卜 峰[1],谭小芳[1],谭 蓉[1],杨 倩[2],刘佳鑫[2],程 波[*2],周 平[*3],龚 波[*3]
1.宜昌三峡制药有限公司,湖北 宜昌 443000;
2.武汉工程大学环境生态与生物工程学院,湖北 武汉 430205;
3.湖北省兽药监察所,湖北 武汉 430070

摘 要:系统梳理了庆大霉素生产菌种育种技术的发展脉络与研究现状。详细比较了传统诱变育种与现代基因工程育种两大技术体系。传统育种方面,物理诱变(紫外线、离子束注入、ARTP技术)与化学诱变通过诱导DNA突变提高菌种产量,其中紫外诱变使摇瓶效价提高34.3%,ARTP诱变使效价从1 547 U/mL提升至2 280 U/mL。现代基因工程领域,基因敲除技术通过阻断特定代谢途径将庆大霉素C1a组分比例从6.5%提升至94.0%;CRISPR/Cas9基因编辑技术实现了对甲基转移酶和糖基转移酶的精准调控;DNA改组技术则通过同源基因重组为开发新型抗生素衍生物提供了技术路径。当前庆大霉素菌种选育已从随机诱变转向理性设计阶段,未来发展方向将聚焦于合成生物学、代谢工程与人工智能预测模型的深度融合,通过全局代谢网络解析实现庆大霉素等次级代谢产物的高效生物制造。

关键词:庆大霉素;诱变选育;基因工程
中图分类号:Q81 **文献标识码**:A **DOI**:10.19843/j.cnki.CN42-1779/TQ.202508003

Advances in breeding technologies for gentamicin-producing strains

DING Qiang[1], *XIANG Jiwu*[1], *BU Feng*[1], *TAN Xiaofang*[1], *TAN Rong*[1], *YANG Qian*[2], *LIU Jiaxin*[2], *CHENG Bo*[*2], *ZHOU Ping*[*3], *GONG Bo*[*3]
1. Yichang Sanxia Pharmaceutical Co.Ltd., Yichang 443000, China;
2. School of Environmental Ecology and Biological Engineering, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205, China;
3. Hubei Provincial Institute for Veterinary Drug Control, Wuhan 430070, China

Abstract: This review systematically outlines the development and current research status of breeding technologies for gentamicin-producing strains, providing a detailed comparison between traditional mutagenesis breeding and modern genetic engineering approaches. In traditional breeding methods, physical mutagenesis (including ultraviolet irradiation, ion beam implantation, and ARTP) and chemical mutagenesis enhance strain yield by inducing DNA mutations. Specifically, UV mutagenesis increases shake-flask titer by 34.3%, while ARTP mutagenesis improves the titer from 1 547 U/mL to 2 280 U/mL. In modern genetic engineering, gene knockout technology successfully increases the proportion of the gentamicin C1a component from 6.5% to 94.0% by blocking specific metabolic pathways; CRISPR/Cas9 gene editing enables precise regulation of methyltransferases and glycosyltransferases; and DNA shuffling technology provides a pathway for developing novel antibiotic derivatives through homologous gene recombination. The review demonstrates that gentamicin strain breeding has transitioned from random mutagenesis to rational design.

收稿日期:2025-08-06
基金项目:湖北省重点研发计划项目(2023BBB120)
作者简介:丁 强,硕士,高级工程师。Email:315495889@qq.com
***通信作者**:程 波,博士,副教授。Email:lt_bb@wit.edu.cn
周 平,硕士,中级畜牧师。Email:18802789909@163.com
龚 波,学士,兽医师。Email:18007130708@163.com
引文格式:丁强,向继武,卜峰,等.庆大霉素生产菌种育种研究进展[J].武汉工程大学学报,2025,47(6):641-646.

Future developments will focus on the deep integration of synthetic biology, metabolic engineering, and AI predictive models to achieve efficient bio-manufacturing of secondary metabolites like gentamicin through global metabolic network analysis.

Keywords: gentamicin; mutagenesis breeding; genetic engineering

庆大霉素最早由Weinstein等[1]于1963年发现,其是由小单孢菌产生的多组分的氨基糖苷类抗生素,包括C1、C2、C1a、C2a和C2b等组分。庆大霉素主要组分C1、C2和C1a在临床上被广泛使用。此类抗生素能够与细菌核糖体30S亚基上的16S rRNA结合,引起遗传密码的误读,从而阻断细菌蛋白质的合成,所以主要用于治疗细菌感染,尤其是革兰阴性菌引起的感染[2-3]。自20世纪60年代被发现以来,庆大霉素因广谱抗菌活性、杀菌迅速,且价格低廉等优点,在临床治疗中得到广泛应用。

近年来,随着抗生素耐药性的增加和市场需求的变化,庆大霉素的生产面临着效率提升和成本降低的双重挑战[4]。高产菌株的筛选与优化是解决这些问题的关键。由于野生菌株产量低且易受代谢调控限制,诱变育种成为提升产量的核心策略。随着绛红色小单孢菌分子生物学研究的逐渐深入,其中多数基因的功能和庆大霉素的生物合成途径也已经明确。这不仅帮助研究者们更了解庆大霉素的生物合成机制,还有利于打破传统育种理念,利用基因工程的手段定向改良工业生产菌种。第一代野生菌种经过人工自然分离筛选,其产量可达1 300~1 500 U/mL,发酵周期为120~130 h;第二代菌种是在物理化学诱变技术下筛选出的突变菌种,其产量提高到了1 900~2 200 U/mL,发酵周期也缩短到90~100 h;第三代菌种是通过基因工程技术定向改造代谢路径,其产量较前两代菌种并未得到显著提升,一般在1 400~1 600 U/mL,但是其成品有效组分大幅度提高,部分工程菌甚至可单独生产庆大霉素各类有效组分。目前,庆大霉素的菌种研究在基因工程与代谢工程领域已经取得了显著进展,为优化其生产效率和应对耐药性问题提供了新思路。基于此,本综述旨在全面概述传统诱变技术和现代基因工程技术在提高庆大霉素抗生素产品产量与质量的最新进展和应用,并进一步比较传统诱变技术与现代基因工程技术的潜在挑战和局限性。

1 庆大霉素生物合成的研究进展

1.1 庆大霉素的生产菌种

目前,制药工厂主要使用放线菌目中的微单孢子菌属(如绛红色小单孢菌、棘孢小单孢菌)产生庆大霉素,这些菌株具有复杂的次级代谢途径,能够合成多种氨基糖苷类抗生素[5-6]。其中,绛红色小单孢菌作为庆大霉素生产的核心菌种,在发酵工艺中具有发酵周期较短、产量稳定可控、代谢调控成熟,以及工艺兼容性强的优势。目前全球集约化动物饲养规模下,庆大霉素的需求量日益增加,传统发酵菌种的产量已经无法满足。为了进一步提高生产菌种的庆大霉素产量,研究者们需要不断挖掘庆大霉素的生物合成机制。

1.2 庆大霉素的生物合成机理

近年来,随着庆大霉素微生物发酵研究的不断深入,其生物合成途径已经逐渐清晰。如图1所示,D-6-磷酸葡萄糖在2-脱氧青蟹肌糖合酶催化下生成2-脱氧肌醇,随后依次通过转氨、脱氢、再转氨三步反应,将其转化为核心结构2-脱氧链霉胺。随后2-脱氧链霉胺在糖基转移酶GenM1和GenM2的作用下生成关键中间体庆大霉素A2。此中间体经过脱氢酶GenD2和磷酸吡哆醛依赖型氨基转移酶GenS2的作用生成中间体庆大霉素DAA2[7-8]。随后进入由多种甲基转移酶(GenN、GenD1和GenK)组成的复杂的甲基化网络生成中间体庆大霉素X2和G418[9-11]。其中庆大霉素X2在脱氢酶GenQ和氨基转移酶GenB1的作用下得到JI-20A,JI-20A通过磷酸转移酶GenP的催化生成庆大霉素Cla组分,又在甲基转移酶GenL的作用下生成庆大霉素C2b组分[7];中间体G418在脱氢酶GenQ和氨基转移酶GenB1的作用下生成JI-20B[12],JI-20B又通过磷酸转移酶GenP的催化生成JI-20Ba和庆大霉素C2组分[13],最后JI-20Ba在转氨酶GenB3、GenB4的修饰下产生庆大霉素Ca2组分[12],庆大霉素C2通过甲基转移酶GenL的作用得到庆大霉素C1组分[14-15]。

2 庆大霉素生产菌育种

2.1 物理诱变育种

物理诱变技术被广泛应用于农业、生物学研究和微生物学等领域,用于创造遗传变异,加速育种进程或筛选具有特定性状的突变体。其主要优点在于能够高效地诱导基因突变,操作简便,且可以处理大量材料,为新品种的选育提供了丰富的

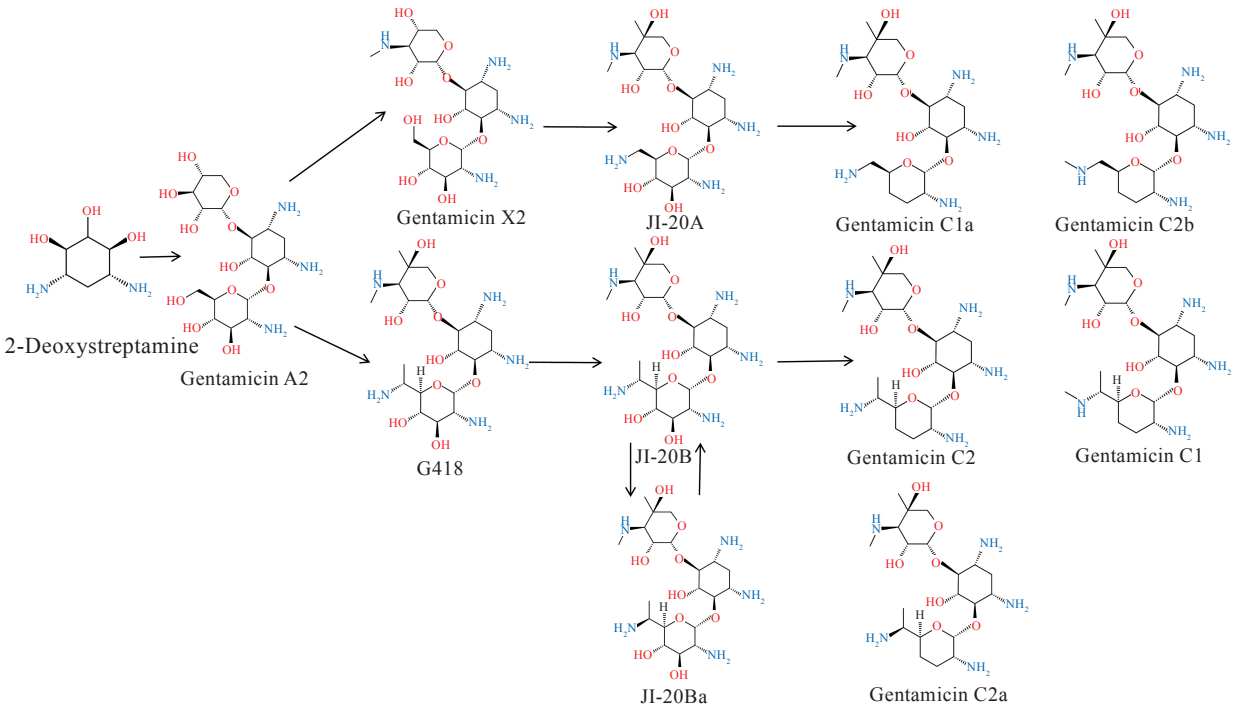

图1　庆大霉素生物合成机理图

Fig. 1　Schematic of gentamicin biosynthesis

遗传变异资源。

目前常用的物理诱变技术包括离子注入技术、常温等离子诱变技术、紫外线诱变等。紫外线诱变是利用紫外线照射使细胞的DNA发生突变从而产生新的遗传性状，随后通过筛选获得具有优良性状的菌株的技术。其操作简便、成本低廉，不需要复杂的设备和技术，同时由于紫外防护措施完备也保证了实验过程中的安全性。在具体操作中，可针对不同个体设计紫外线照射的剂量、时间和波长，进一步提高其突变率，为后续筛选优良性状菌株提供基础[16]。杨丽[17]曾通过紫外线诱变处理庆大霉素生产菌，选育出了摇瓶效价增幅34.3%的高产菌株。但紫外线诱变的诱变方向不可控，相比于整体数量，具有优良性状的个体稀少，同时紫外线诱变中获得的优良性状可能不稳定，后续传代过程中可能会发生回复突变，为后续筛选工作造成了一定的障碍。

离子束注入技术通过高能粒子直接损伤DNA或改变细胞膜通透性，导致DNA断裂、碱基损伤和染色体结构改变，具有较高的突变率和遗传稳定性[18]。其优势在于其突变谱广能诱发多种类型的基因突变和染色体变异，致使突变率显著升高，同时在此技术下诱变筛选出的菌株具有比较稳定的遗传性状，因此可以缩短筛选育种的周期，提高实验效率。刘峰等[19]采用^{12}C离子束辐射选育出了庆大霉素高产菌株。天津理工学院的赵洪英等[20-21]用30 kV，剂量1.0×10^{15}~5.0×10^{16}ions/cm^{2}的N^+离子注入庆大霉素产生菌成熟孢子后，经筛选得到了高产抗突变菌种，摇瓶发酵表明其产抗能力可提高27.39%，成果显著。但离子束注入技术的设备复杂成本高昂，限制了技术的普及和应用；技术操作难度大，针对每一种菌株的注入参数都各不相同，需要专业人员的精准调控；其诱变方向同样存在非定向问题，可能产生大量不利性状，增加后续筛选育种工作量；更是由于高能离子束本身的特性会对环境和操作人员造成一定的辐射危害，其安全性问题也需注意。

常压室温等离子体（atmospheric and room temperature plasma，ARTP）是一种新型诱变技术，常压室温产生的等离子体中的高活性粒子能穿透微生物的细胞壁和细胞膜直接作用于体内遗传物质，诱导DNA氧化损伤和碱基断裂，从而产生基因突变[22-23]。其设备简单，操作方便，适用于绝大部分微生物，能高效产生突变，同时实验过程中无毒无害对环境和人员的风险较低。葛祥斌等[24]对绛红小单孢菌进行ARTP诱变处理，经高通量筛选，得到一株突变菌株，其效价从1 547 U/mL提高到2 280 U/mL，摇瓶效价较出发菌株提高了47.4%，且遗传性状稳定。但此方法缺乏定向性，同样需要后续大规模的筛选工作，另外，此方法对于细胞的损伤较大，可能会导致致死率升高和对菌种后续生长繁殖产生不利影响。

2.2 化学诱变育种

化学诱变技术凭借其操作简便、成本低廉以及能产生多种基因突变类型的特点，在作物育种、微生物改良和基因功能研究等领域得到了广泛应用。其主要优点是能显著提高变异频率，为育种和研究提供丰富的材料。根据使用的化学试剂种类分类，其主要诱变方式为烷化剂诱变和核酸碱基类似物诱变。

烷化剂包括烷基磺酸盐和烷基硫酸盐（如甲基磺酸乙酯、硫酸二乙酯）、亚硝基烷基化合物（如亚硝基乙基脲）、次乙胺和环氧乙胺类（如乙烯亚胺）等[25]。它们能通过烷化作用，置换其他分子中的氢原子，影响核酸的结构和功能，导致DNA断裂、缺失或修复。张家骊等[26]就使用硫酸二乙酯处理庆大霉素生产菌，最终得到了生物效价达1 400 U/mL的突变菌株，较出发菌株提高了66.8%，验证了此种化学诱变对庆大霉素优良性状筛选具有比较好的效果。

核酸碱基类似物是具有与DNA碱基类似的结构的类化合物，如5-溴尿嘧啶、2-氨基嘌呤等[27]。它们能够渗入DNA分子，在DNA复制时引起配对错误，从而导致有机体变异。除去此两种主流化学诱变方式，一些其他的特殊化学物质也能起到一样的作用，如亚硝酸能使嘌呤或嘧啶脱氨，改变核酸结构和性质，造成DNA复制紊乱。

2.3 实验室适应性驯化育种

实验室适应性驯化是一种在实验室内模拟自然进化过程的方法。其通过将微生物放置于特定选择压力环境下，经过长期培养和连续传代，筛选出具有特定表型突变的菌株。其基本原理是利用微生物的自然突变产生遗传多样性，在特定环境条件下筛选出适应条件的个体，在连续传代过程中，有益突变逐渐积累，最终筛选出目标菌种。此方法在工业菌种选育中常配合高通量筛选进行大规模菌种选育工作，一般用来激活或优化生产菌株的代谢途径，提高产物产量或提升产品质量。葛祥斌等[28]以高浓度庆大霉素为压力，对庆大霉素产生菌进行选育，从而获得了对庆大霉素具有耐受性的新菌种，效价提高17.4%。吴健等[29]也在对庆大霉素生产菌的复合诱变中采取了庆大霉素梯度浓度平板培养，最终筛选出了摇瓶效价提高75.2%和70.1%的高产菌株。

虽然传统诱变方法操作简单便捷，但都存在着改造方向不确定的问题，都需要从大量突变菌株中筛选出具有优良性状的个体，有着极大的工作量和不确定性。未来可结合CRISPR-Cas9等基因编辑技术，实现代谢通路的精准调控；ARTP与化学诱变联用、抗性突变叠加等方法可扩展突变多样性。但物理化学诱变技术仍是庆大霉素高产菌株选育的核心手段，通过复合诱变、抗性筛选与高通量检测的结合，可显著提升诱变效率。同样，随着诱变技术与合成生物学、代谢工程、基因编辑技术的深度融合，也极大地推动庆大霉素产业的研究进展。

2.4 基因工程育种

目前，基因改造技术在抗生素生产领域的应用主要集中在优化生物合成途径、开发新型抗生素、提高产量及应对耐药性等方面[30-31]。相比于传统的诱变技术，基因改造技术具有精确性、高效率、可预测性和稳定性的优势。目前主流改造抗生素生产菌的思路主要为优化抗生素生物合成途径以此扩大产量和提高成品质量[32]、设计生产新的抗生素衍生物以扩大药物种类解决部分耐药性的问题，以及环境抗生素残留检测和废水处理来减少对环境的影响[33]。目前针对庆大霉素生产菌的基因技术应用已经显著提高了其产量并且推动了新型衍生物的开发，其主流思路主要集中在代谢通路优化、合成基因簇激活以及关键酶改造等领域[34-35]。

2.4.1 基因敲除技术 基因敲除技术主要是利用DNA同源重组原理，将设计的同源片段代替基因片段，从而达到基因敲除的目的。在庆大霉素生产菌的改造中，可利用此方法敲除某一段基因片段，通过观察生长代谢情况，判断次基因片段对庆大霉素生物合成过程的影响，以此确定庆大霉素合成途径中关键基因片段[36]，后续可通过加强表达关键基因或者敲除其他代谢副产物途径基因片段，达到提高产量和降低杂质的效果。武汉大学的常莹莹[37]在实验中就尝试过通过敲除有关J1-20A积累的相关基因，验证了J1-20A是庆大霉素B的合成前体物质，证明了基因敲除技术应用在探究庆大霉素生物合成机制方面的可行性；Wei等[38]通过敲除甲基转移酶（GenK和GenL）对应的基因片段来阻断庆大霉素C1的合成，以此将庆大霉素C1a的产品比例从6.5%提高到了94.0%，提高了约14.5倍。

2.4.2 基因编辑技术 目前主流基因编辑技术使用的是CRISPR/Cas9技术，这是一种基因编辑工具，利用细菌免疫系统原理，通过设计特定的向导RNA（gRNA）引导Cas9蛋白识别并切割目标DNA

序列，从而实现基因的插入、删除或替换[39-40]。在对庆大霉素生物合成途径的研究过程中已经有许多通过基因编辑改变合成途径来提高产量的案例。例如通过阻断代谢路径中的甲基转移酶或者过表达糖基转移酶，来积累产物前提物质和阻断副产物合成路径，以此增强庆大霉素C1a的合成[41-42]。

2.4.3　DNA改组技术　DNA改组技术是一种体外定向分子进化的方法。其基本操作流程为：采用DNAase Ⅰ将同源DNA消化成随机片段，然后将得到的随机片段无引物PCR，使之重新随机组装，从而获得多种排列组合的突变基因库，最后利用特异性引物PCR扩增，获得预期的目标重组体[43-44]。较为经典的例子是通过泛基因组分析链霉菌属，597个与聚酮化合物生物合成相关的基因获得鉴定，辅酶PQQ合成途径的引入成功激活了原本沉默的基因簇，新增36种包括庆大霉素、安丝霉素在内的已知天然产物及若干具有新活性的化合物[45]。类似策略可运用于庆大霉素的生产菌株—绛红色小单孢菌。通过基因组分析鉴定其抗生素合成相关基因，采用DNA改组策略对这些基因进行重新设计组合，使多种抗性物质的有效活性结构域相互结合，从而开发出新型抗生素。可以预测基于DNA改组技术的定向进化为获得更多庆大霉素衍生物，推动新型抗生素研发，缓解日益严峻的细菌耐药性问题提供有力的工具。

3　结论与展望

庆大霉素高产菌种的筛选需有机结合传统诱变、现代分子技术与发酵工艺优化。抗性突变结合高通量筛选策略显著提升了菌株性能；而合成生物学与绿色生产工艺的引入为高效清洁的工业化生产提供了新思路。随着市场需求的增长，菌种筛选技术的创新正成为提升行业竞争力的关键。当前，庆大霉素生产菌株的改造已由传统的随机诱变转向理性设计阶段。基因编辑、酶工程与合成生物学等多学科方法的融合应用，为高产、低毒菌株的研发提供了多维协同、精准调控的解决方案。未来研究需进一步解析代谢网络的全局性调控机制，并整合人工智能预测模型，以实现包括庆大霉素在内的复杂次级代谢产物的高效生物制造。

参考文献

[1] WEINSTEIN M J, LUEDEMANN G M, ODEN E M, et al. Gentamicin, 1 a new antibiotic complex from micromonospora [J]. Journal of Medicinal Chemistry, 1963, 6(4): 463-464.

[2] KONDO S. Gentamicin: 30 years of its clinical use[J]. Journal of Antibiotics, 1991, 44(7):741-747.

[3] YOSHIZAWA S, FOURMY D, PUGLISI J D. Structural origins of gentamicin antibiotic action [J]. The EMBO Journal, 1998, 17(22): 6437-6448.

[4] JAKOBSEN L, SANDVANG D, JENSEN V F, et al. Gentamicin susceptibility in Escherichia coli related to the genetic background: problems with breakpoints [J]. Clinical Microbiology and Infection, 2007, 13(8): 830-832.

[5] KHAREL M K, BASNET D B, LEE H C, et al. Molecular cloning and characterization of a 2-deoxystreptamine biosynthetic gene cluster in gentamicin-producing micromonospora echinospora ATCC15835 [J]. Molecules and Cells, 2004, 18(1): 71-78.

[6] PARK J W, HONG C S, WEN Y H, et al. Biosynthesis of gentamicin: the roles of genD1 and genD2 in methylation [J]. ACS Chemical Biology, 2016, 11(8): 2114-2122.

[7] XU F, ZHANG X Y, LIU L, et al. Engineering the methyltransferase through inactivation of the genK and genL leads to a significant increase of gentamicin C1a production in an industrial strain of Micromonospora echinospora 49-92S [J]. Bioprocess and Biosystems Engineering, 2022, 45(10): 1693-1703.

[8] 蒋明星，鲁涛，文孟良. 庆大霉素的生物合成[J]. 中国抗生素杂志，2016，41(1)：16-25.

[9] LI S C, GUO J H, REVA A, et al. Methyltransferases of gentamicin biosynthesis [J]. PNAS, 2018, 115(6): 1340-1345.

[10] KIM H J, LIU Y N, MCCARTY R M, et al. Reaction catalyzed by GenK, a cobalamin-dependent radical S-adenosyl-l-methionine methyltransferase in the biosynthetic pathway of gentamicin, proceeds with retention of configuration [J]. Journal of the American Chemical Society, 2017, 139(45): 16084-16087.

[11] HONG W R, YAN L B. Identification of gntK, a gene required for the methylation of purpurosamine C-6' in gentamicin biosynthesis [J]. The Journal of General and Applied Microbiology, 2012, 58(5): 349-356.

[12] GUO J H, HUANG F L, HUANG C, et al. Specificity and promiscuity at the branch point in gentamicin biosynthesis [J]. Chemistry & Biology, 2014, 21(5): 608-618.

[13] GU Y W, NI X P, REN J, et al. Biosynthesis of

epimers C2 and C2a in the gentamicin C complex [J]. ChemBioChem, 2015, 16(13): 1933-1942.
[14] HUANG C, HUANG F L, MOISON E, et al. Delineating the biosynthesis of gentamicin X2, the common precursor of the gentamicin C antibiotic complex [J]. Chemistry & Biology, 2015, 22(2): 251-261.
[15] LI S C, DOS SANTOS BURY P, HUANG F L, et al. Mechanistic insights into dideoxygenation in gentamicin biosynthesis [J]. ACS Catalysis, 2021, 11(19): 12274-12283.
[16] 陈海敏, 孙菲, 袁源, 等. 紫外诱变选育巴弗洛霉素A1高产菌株及其培养基优化[J]. 生物技术通报, 2025, 41(3): 51-61.
[17] 杨丽. 庆大霉素产生菌的紫外线诱变育种及发酵条件研究[J]. 青岛科技大学学报(自然科学版), 1999(1): 48-51.
[18] 李彦. 离子注入庆大霉素产生菌的诱变实验研究[D]. 天津:天津师范大学, 1999.
[19] 刘峰, 傅祎, 颜辉灿. ^{12}C离子束辐射选育庆大霉素高产菌株及其罐发酵水平[J]. 中国抗生素杂志, 2003, 28(9): 517-519, 554.
[20] 赵洪英. N注入庆大霉素产生菌诱变育种[D]. 天津: 天津师范大学, 1999.
[21] 赵洪英, 李彦, 裴鸿娇, 等. N^+离子束注入庆大霉素产生菌诱变效应研究[J]. 天津理工学院学报, 2001, 17(1): 14-17.
[22] 时圣凤, 王莉莉, 毛宁, 等. 一种绛红色小单孢菌原生质体ARTP诱变及融合筛选高产菌株的方法: 202310949665[P]. 2024-06-14.
[23] 邓磊, 张豪, 郑穗平. 常压室温等离子体诱变与微生物液滴培养系统联用筛选L-组氨酸产生菌[J]. 中国酿造, 2021, 40(2): 53-58.
[24] 葛祥斌, 徐鹏, 刘阳, 等. 绛红小单孢菌突变株CH20190225-107的选育与鉴定[J]. 中国抗生素杂志, 2022, 47(1): 35-39.
[25] 晋锦锦,陈兰英. 化学诱变剂的作用机理[C]//中国环境诱变剂学会致突变、致畸学术讨论会论文集. 2014:41-43.
[26] 张家骊, 杨绪明, 李江华, 等. 庆大霉素优良高产菌株的诱变选育研究[J]. 药物生物技术, 2008, 15(4): 270-274.
[27] 陈孝康, 沈仁权, 盛祖嘉, 等. 庆大霉素组分比例合适的菌株A2及其选育: CN86108119[P]. 1988-06-15.
[28] 葛祥斌, 王玉红, 姜桂香, 等. 耐高浓度庆大霉素菌种的选育[J]. 中国抗生素杂志, 2002, 27(5): 311-312.
[29] 吴健, 张少平, 戴桂馥, 等. 庆大霉素高产菌株的抗性方法选育[J]. 信阳师范学院学报(自然科学版), 2007, 20(2): 191-194.
[30] 夏焕章, 倪现朴, 孙振鹏. 一种产生庆大霉素B的基因工程菌及其构建方法: 201510632886[P]. 2020-08-14.
[31] 黄建峰, 周剑. 氨基糖苷类药物生物合成基因研究新进展[J]. 海峡药学,2012(4): 14-17.
[32] 孟雨菡, 刘景晶, 顾觉奋. 基因工程方法用于抗生素增产的研究进展[J]. 国外医药(抗生素分册), 2009, 30(5): 193-197, 204.
[33] 王建国. 基因工程改造放线菌[J]. 生物制品快讯, 2002(12): 14-15.
[34] 简心韵, 邓子新, 孙宇辉. 氨基糖苷抗生素庆大霉素: 基础研究的新进展及应用研究的新潜力[J]. 生物工程学报, 2015, 31(6): 829-844.
[35] 夏焕章, 翟航. 放线菌次级代谢产物研究进展[J]. 微生物学杂志, 2023, 43(4): 1-9.
[36] 连榕. 庆大霉素生物合成特色基因克隆与表达的研究[D]. 福州:福州大学,2018.
[37] 常莹莹. 庆大霉素B合成基因genR和genS的发现和高效表达以实现其高产[D]. 武汉:武汉大学,2019.
[38] WEI Z, SHI X N, LIAN R, et al. Exclusive production of gentamicin C1a from micromonospora purpurea by metabolic engineering [J]. Antibiotics, 2019, 8(4): 267.
[39] 王雁南, 孙宇辉. 碱基编辑技术及其在微生物合成生物学中的应用[J]. 合成生物学, 2023(4),4: 720-737.
[40] 刘赟, 邱文青. 基于CRISPR/cas9和APEX2系统识别特异性位点互作RNA的方法: CN201811461038.3[P]. 2019-07-02.
[41] LI D, LI H, NI X P, et al. Construction of a gentamicin C1a-overproducing strain of Micromonospora purpurea by inactivation of the gacD gene [J]. Microbiological Research, 2013, 168(5): 263-267.
[42] WU Z, GAO W L, ZHOU S T, et al. Improving gentamicin B and gentamicin C1a production by engineering the glycosyltransferases that transfer primary metabolites into secondary metabolites biosynthesis [J]. Microbiological Research, 2017, 203: 40-46.
[43] 胡光星, 郭美锦, 储炬, 等. DNA改组技术发展与应用[J]. 中国生物工程杂志, 2002, 22(3): 9-12.
[44] LEJA K, MYSZKA K, CZACZYK K. Genome shuffling: a method to improve biotechnological processes [J]. BioTechnologia, 2011, 92(4): 345-351.
[45] 席文辉. 链霉菌SH——62中抗微生物活性天然产物的基因组挖掘[D]. 武汉: 华中农业大学, 2024.

本文编辑:张 瑞