

# 嗜线虫致病杆菌抗菌代谢产物Xcn1的研究进展

李广悦, 杨秀芬\*

(中国农业科学院植物保护研究所/植物病虫害生物学国家重点实验室, 北京 100193)

**摘要:** Xenocoumacin1 (Xcn1) 是嗜线虫致病杆菌产生的一种水溶性小肽类抗菌化合物, 对真菌和细菌具有广谱的抑菌活性, 在农业病害防治中具有良好的开发和应用前景。本文综述了 Xcn1 化合物的合成和降解机制、合成调控机制、抗菌作用机制以及防控植物疫病的研究进展, 并展望了高产 Xcn1 生产菌株的改良和产业化应用前景。

**关键词:** 嗜线虫致病杆菌; 代谢产物; Xcn1; 病害防控

中图分类号: S476 文献标识码: A 文章编号: 1005-9261(2020)01-0001-08

## The Research Progress of Secondary Metabolite Xcn1 in *Xenorhabdus nematophila*

LI Guangyue, YANG Xiufen\*

(State Key Laboratory for Biology of Plant Diseases and Insect Pests/Institute of Plant Protection, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100193, China)

**Abstract:** Xenocoumacin1 (Xcn1), a kind of water-soluble peptide antimicrobial compounds from *Xenorhabdus nematophila*, shows wide-spectrum antimicrobial activity towards bacteria and fungi, demonstrating great application potential in crop disease control. In this paper, we summarized the research progress of this compound in synthesis, degradation, regulation and crop disease control, and pointed out the possible strategies for strain engineering and industrial production.

**Key words:** *Xenorhabdus nematophila*; metabolite product; Xcn1; disease control

昆虫病原线虫共生菌是一类与昆虫病原线虫互惠共生的肠杆菌科细菌, 主要包括致病杆菌属 *Xenorhabdus* 和发光杆菌属 *Photorhabdus*, 它们分别与斯氏线虫科 *Steinernematidae* 和异小杆线虫科 *Heterorhabditidae* 线虫共生<sup>[1]</sup>。共生细菌被携带在线虫肠道内, 随着线虫侵染寄主昆虫被释放到昆虫血腔中<sup>[2]</sup>, 共生菌利用昆虫血腔中的营养迅速生长繁殖, 并产生杀虫毒素和抗菌物质<sup>[3-5]</sup>, 与线虫协同作用, 一般 24~48 h 杀死寄主昆虫<sup>[2,6-8]</sup>。共生菌是昆虫病原线虫的“杀虫铜”, 不仅能产生杀虫毒素快速杀死害虫, 还能通过分解昆虫尸体, 将大分子物质降解成线虫可利用的小分子营养物质, 为线虫的生长繁殖提供营养。与此同时, 共生菌产生多种抑菌物质抑制其它杂菌生长, 维持共生菌的种群优势, 从而为线虫生长、繁殖提供足够的营养来源和洁净的生长条件<sup>[3,9,10]</sup>, 此外, 这些具有广谱抑菌活性的次级代谢物也有利于共生菌自身完成世代周期<sup>[8,11-14]</sup>。

目前已经从昆虫病原线虫共生细菌代谢物中鉴定了多种具有生物活性的次级代谢产物<sup>[15]</sup>, 其化合物种类复杂(图 1)。通过对已经测定的线虫共生细菌全基因组序列进行分析, 发现其中存在着大量的编码非核糖体肽合成酶和聚酮合成酶基因的次级代谢产物合成基因簇<sup>[16]</sup>。除了这些典型的天然产物生物合成基因簇外, 还发现了一些编码参与其他天然产物生物合成的基因, 如脂肪酸衍生物合成相关的基因。测序结果表明线虫共生细菌中高达 7.5% 的基因组序列用于次级代谢产物合成<sup>[16]</sup>, 这与已经广泛报道的次级代谢产

基金项目: 国家自然科学基金(31972327)

作者简介: 李广悦, 博士, 研究员, E-mail: liguangyue@caas.cn; \*通信作者, 杨秀芬, 硕士, 研究员, E-mail: yangxiufen@caas.cn。

DOI: 10.16409/j.cnki.2095-039x.2020.01.001

物的产生菌链霉菌、假单胞菌或黏细菌等相当。近 20 年来,随着基因组测序技术、化合物分离和鉴定技术、分子生物学技术以及生物信息学技术的快速发展,从昆虫病原线虫共生细菌中分离获得了大量的、高效广谱的次级代谢产物,解析了化学结构,识别了合成基因簇并阐明了合成机制,有效推动了线虫共生细菌代谢产物资源的开发和利用<sup>[12-14]</sup>。Xenocoumactins 是嗜线虫致病杆菌产生的一类小肽类代谢产物,根据化学结构的不同将其分为 Xenocoumactin1 (Xcn1) 和 Xenocoumactin2 (Xcn2) (图 2), Xcn1 和 Xcn2 是同系物,其中 Xcn1 是主效活性物质,对细菌和真菌具有广谱的抗菌活性<sup>[17]</sup>,在农业病害防控中显示出巨大的应用潜力<sup>[18,19]</sup>。鉴于 Xcn1 在新药研发和农业病害防治上的重要性,人们对其合成和降解机制<sup>[20-22]</sup>、合成调控机制和抑菌作用机制等方面进行了广泛研究<sup>[23-33]</sup>,本文系统总结了 Xenocoumactins 的研究现状以及其未来研究重点。

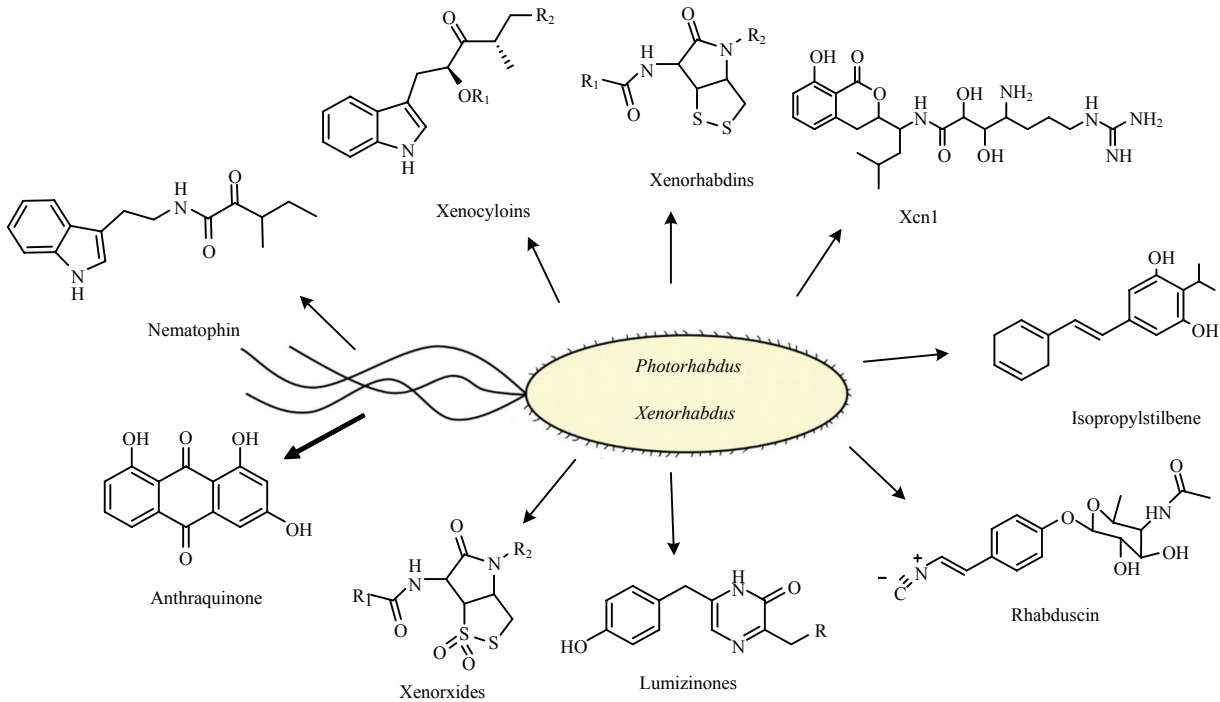


图 1 致病杆菌属和发光杆菌属线虫共生细菌分泌的大量次级代谢产物

Fig. 1 Various secondary metabolites from nematode symbiotic bacteria of *Xenorhabdus* and *Photorhabdus*

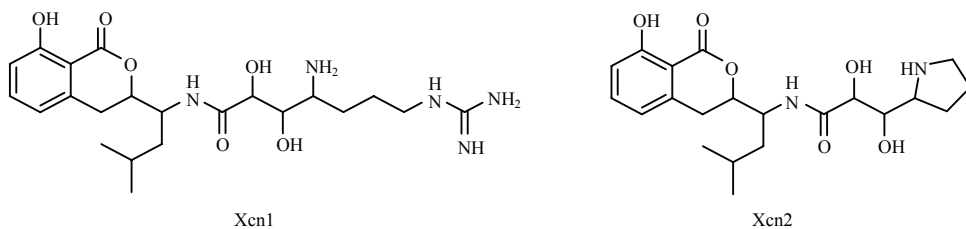


图 2 嗜线虫致病杆菌次级代谢产物 Xcn1 和 Xcn2 结构图

Fig. 2 The structures of metabolites Xcn1 and Xcn2 from *Xenorhabdus nematophila*

## 1 Xcn1的合成和降解通路

Xcn1 是由精氨酸残基、亮氨酸残基和四个乙酸酯单元形成的小肽类衍生物,该化合物结构在 1991 年首次由 McInerney<sup>[17]</sup>鉴定并申请新结构专利。随着对线虫共生细菌基因组的测定和注释, Park 等<sup>[22]</sup>发现嗜线虫致病杆菌中一个 39 kb 的基因簇负责 Xcn1 的合成和代谢转化,该基因簇包括 6 个转录单元(图 3),

按其功能分成 2 个部分，一部分负责 Xcn1 的合成(xcnA-L)，另一部分负责 Xcn1 的代谢转化(xcnMN)。Xcn1 的合成采用了一种前体物质活化的机制：首先，嗜线虫致病杆菌在细胞质中合成无活性的 Xcn1 前体，随后 XcnG 催化裂解 Xcn1 前体上酰基化的 D-天门冬酰胺残基形成具有活性的 Xcn1 (图 4)，最后 Xcn1 被类似外膜通道蛋白 (TolC) 复合物的 ABC 转运子分泌到胞外<sup>[21]</sup>。由于 Xcn1 对嗜线虫致病杆菌细胞也具有一定的毒性，因此 Xcn1 达到一定积累量后，就会激活嗜线虫致病杆菌的解毒机制，调控 XcnM 和 XcnN 的大量表达<sup>[20]</sup>。氨基酸序列比对表明，XcnN 是一种去饱和酶，XcnM 是一种酵母氨酸脱氢酶，两种酶协同作用催化 Xcn1 分子上的精氨酸脱去胍基并环化形成一个新的吡咯烷环，转化为低活性的 Xcn2 (图 5)<sup>[20]</sup>。Reimer 等<sup>[20]</sup>研究发现，XcnM 的缺失阻断了 Xcn2 的产生，促进了 Xcn1 的积累，证实

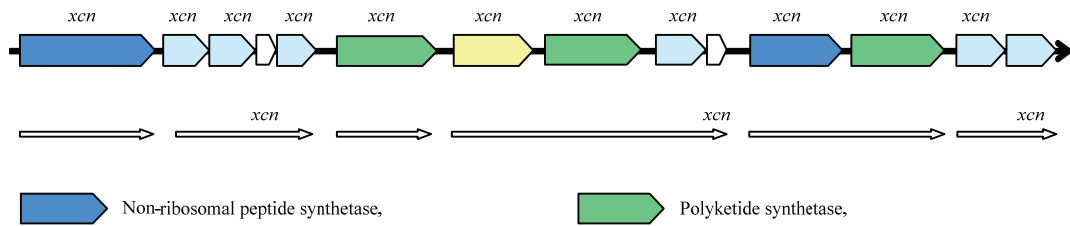


图 3 Xcn1 的合成和转化基因簇

Fig. 3 The gene clusters for Xcn1 synthesis and conversion

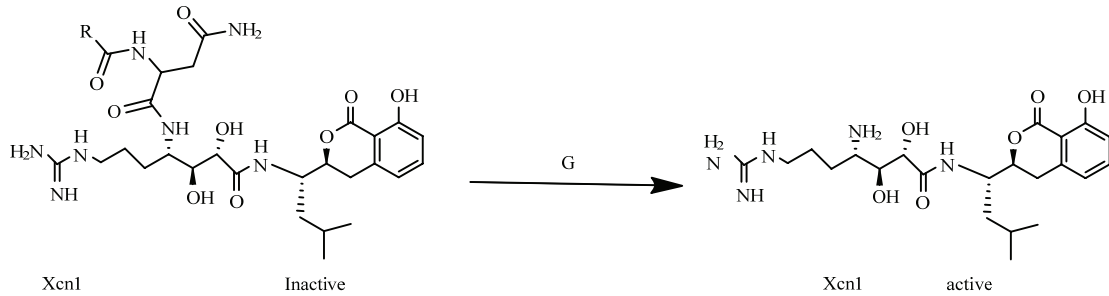


图 4 Xcn1 无活性前体向有活性 Xcn1 的转化机制

Fig. 4 The conversion mechanism from Xcn1 precursor to Xcn1

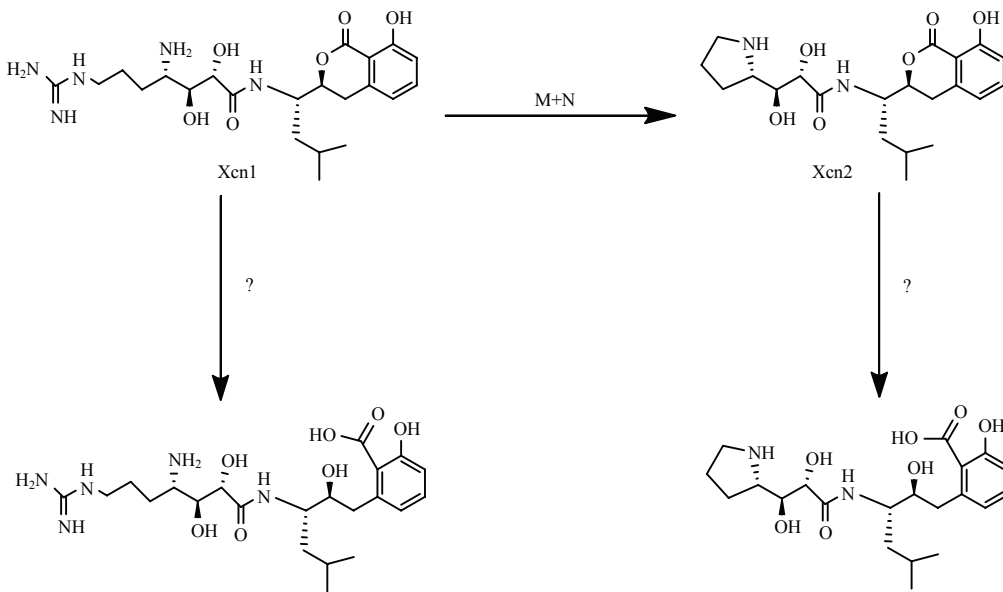


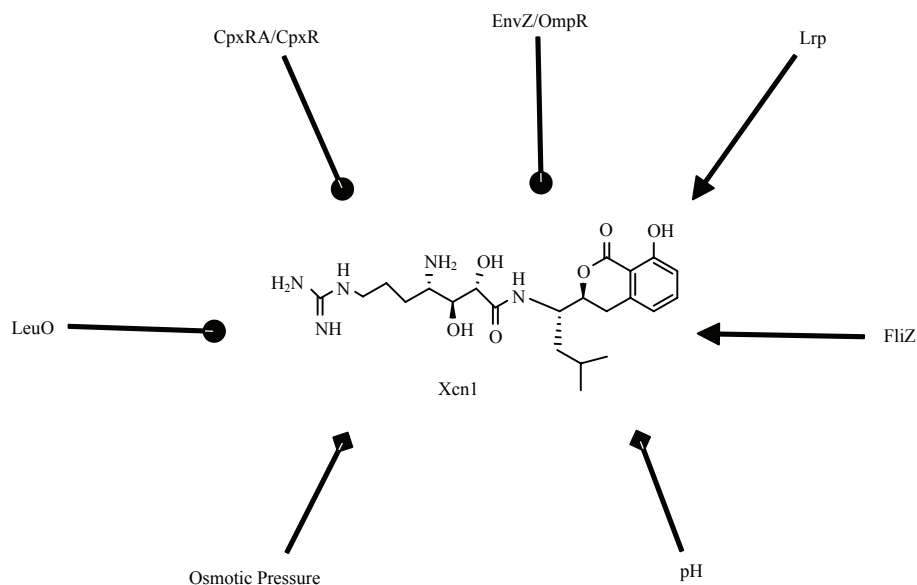
图 5 Xcn1 向 Xcn2 和其他物质转化的路径图

Fig. 5 The conversion pathway from Xcn1 to Xcn2 and other secondary metabolites

了 XcnM 和 XcnN 两个酶负责 Xcn1 向 Xcn2 的转化过程，并对它们的作用方式进行了推测，但是 XcnM 和 XcnN 在转化过程中的作用机制及其产生的中间产物仍缺乏具体实验证据。进一步研究发现，嗜线虫致病杆菌发酵液中的 Xcn1 和 Xcn2 还能发生进一步的转化，内酯水解生成羟基取代的羧酸（图 5），但目前尚未找到催化该反应的酶<sup>[20]</sup>。

## 2 Xcn1的合成调控

研究发现，Xcn1 的合成以及向 Xcn2 的转化受到转录调控因子和菌体生长环境的调控（图 6）。双组分系统 CpxRA/CpxR 和 EnvZ/OmpR 都参与调控共生细菌、线虫与昆虫共生性和病原性的互动，提升了线虫共生细菌对环境的适应能力。当共生菌感受到外界的信号刺激后，CpxA 和 EnvZ 发生自磷酸化并将磷酸基团分别转移到 CpxR 和 OmpR 上，从而使这两个调控因子激活并结合到特定的启动子序列，调控相关基因的表达<sup>[23,33-35]</sup>。研究表明，这两种双组分系统都负调控 Xcn1 的生物合成。在 *cpxR* 和 *ompR* 的缺失突变体中负责 Xcn1 生物合成的基因 *xcnA-L* 的转录水平显著上调，而负责 Xcn1 向 Xcn2 转化的基因 *xcnM* 和 *xcnN* 转录下调，显著提高了 Xcn1 的产量<sup>[22,24]</sup>。Lrp 和 LeuO 都属于全局转录调控因子，能够感知细胞内外代谢物和营养成分浓度的变化，从而调节相关基因的表达<sup>[29,36-38]</sup>。启动子替换分别过表达 *lrp* 和 *leuO* 基因表明，这两种全局转录调控因子都对 Xcn1 的合成有调控作用，但是 Lrp 对 Xcn1 的合成起正调控作用，而 LeuO 起负调控作用<sup>[29]</sup>。Jubelin 等<sup>[30]</sup>通过 RNA-Seq 分析，确定 FliZ 是一种全局调控因子，它控制着嗜线虫致病杆菌基因组中 278 个基因的表达，其中 Xcn1 生物合成途径中的相关基因 *xcnA-L* 也受 FliZ 的正向调控。李忝珍<sup>[31]</sup>在研究渗透压对嗜线虫致病杆菌 YL001 抑菌活性物质产生影响的过程中发现，低 NaCl 浓度有利于抑菌活性物质 Xcn1 的产生；山梨醇浓度为 250 mmol/L 时，Xcn1 的含量最高；L-脯氨酸对 Xcn1 的产生有一定的抑制作用。环境 pH 作为一种重要的外源信号，对共生菌的生长代谢和抑菌活性有较大的影响，郭树奇等<sup>[25, 32]</sup>研究发现在 pH 5.5~8.5 范围内随着 pH 的升高 XcnA-L 的表达量逐渐升高，XcnMN 的表达量降低，同时 OmpR 的表达量也降低。与之相对应的是 Xcn1 含量在 pH 8.5 时较 pH 5.5 条件下提高了 15.37 倍。综上所述，Xcn1 的合成和转化受菌体生长环境和多种转录调控因子的调控，这可能与 Xcn1 在嗜线虫致病杆菌、昆虫病原线虫和昆虫三者之间的互动中发



注：顶端圆形表示抑制；三角形代表激活；菱形代表根据具体条件可能抑制，也可能激活。

Note: The circle at the top of the line represents inhibition; The triangle represents activation; The diamond indicates that it may be suppressed or activated depending on the specific conditions.

图 6 Xcn1 代谢调控示意图

Fig. 6 Schematic diagram of Xcn1 metabolism regulation

挥重要作用有关。随着生长环境的变化精确调控 Xcn1 的产生和转化,能够增强嗜线虫致病杆菌对环境的适应性,并有效调控其与昆虫病原线虫和寄主昆虫的共生性和病原性关系。当嗜线虫致病杆菌共生在昆虫病原线虫肠道时,通过分泌 Xcn1 能够抑制昆虫病原线虫肠道中其它微生物生长,从而维持共生菌的种群优势,保持与昆虫病原线虫的共生关系。当共生细菌协同线虫杀死寄主昆虫后, Xcn1 能够抑制寄主昆虫尸体中的微生物生长,消除潜在的营养物质竞争者,为自身和线虫生长、繁殖提供足够的营养来源和洁净的生长条件。

### 3 Xcn1的抑菌作用机制

Xcn1 具有广谱的抑菌活性,那么其抑菌的具体机制是怎样的呢? Zhou 等<sup>[27]</sup>以辣椒疫霉菌 *Phytophthora capsici* 和枯草芽孢杆菌 *Bacillus subtilis* 作为研究对象,从细胞、亚细胞和分子水平上系统研究了 Xcn1 的作用机制。对照辣椒疫霉菌在寄主植物上的侵染过程,研究发现 Xcn1 能够有效的抑制辣椒疫霉菌孢子囊的形成、游动孢子的产生、游动孢子的释放及游动、休眠孢子萌发和菌丝生长。Xcn1 处理后的辣椒疫霉菌菌丝缢缩、菌丝分支间距加大、质壁分离明显、原生质体凝集,出现了明显的质壁分离现象,同时细胞壁的电子密度降低。这些结果说明 Xcn1 能够有效抑制辣椒疫霉菌的生长发育和增殖<sup>[27]</sup>。采用基因芯片技术研究 Xcn1 处理后的枯草芽孢杆菌的差异表达基因发现,上调 2 倍以上的基因 480 个,下调 2 倍以上的基因 479 个。将这 859 个基因的表达数据做聚类分析,结果表明 Xcn1 与蛋白合成抑制剂处理枯草芽孢杆菌后的差异基因表达情况相似<sup>[28]</sup>。因此推测, Xcn1 作为竞争性抑制剂抑制精氨酰 tRNA 合成酶的活性,进而影响蛋白质的合成。由于 Xcn1 与精氨酰 tRNA 合成酶的互作仍缺乏有效的实验证据,因此,具体作用机制还需进一步深入研究。

### 4 Xcn1对农业病害的防控作用

作者实验室从 20 世纪 80 年代开始研究昆虫病原线虫共生细菌代谢产物,从多种昆虫病原线虫共生细菌菌株中筛选获得了高产抗菌代谢产物的新菌株 CB6<sup>[39]</sup>,并采用多种层析技术和光谱技术鉴定了 CB6 菌株主要抗菌活性物质为 Xcn1<sup>[40]</sup>,并申请了在农业上应用的中国发明专利(专利号: ZL200410090872.8)。疫霉菌属于卵菌,是一类重要的植物病原菌,其寄主范围广、潜育期短、再次侵染频繁,在一个生长季节内能快速发展造成病害流行,因此对农作物生产破坏性强,防控困难。研究发现 Xcn1 对多种蔬菜和作物上的疫霉菌有理想的防控作用。黄武仁等<sup>[19]</sup>基于平板含毒培养基法测定了 Xcn1 纯品对 12 种植物病原真菌的抑菌活性,研究结果表明,浓度为 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的 Xcn1 对黄瓜疫霉菌 *Phytophthora melonis*、苜蓿疫霉菌 *Phytophthora boehmeriae*、辣椒疫霉菌、西葫芦灰霉病菌 *Botrytis cinerea*、苹果斑点落叶病菌 *Alternaria alternata* 的抑制率为 100%,对草莓疫霉菌、苹果腐烂病菌 *Valsa mali*、苹果褐斑病菌 *Marssonina mali*、蕃茄灰霉病菌 *B.cinerea*、苹果轮纹病菌 *Physalospora piricola* 抑制率均超过 50%。以 Xcn1 为主效成分的发酵液对大豆疫霉 *Phytophthora sojae* 菌丝生长、孢子囊形成及萌发均有较强的抑制作用,研究表明,50 mL/L 的发酵液能完全抑制菌丝的生长,10 mL/L 的发酵液对孢子囊形成的抑制率达 97.04%,6 mL/L 发酵液对孢子囊萌发抑制率达 72.94%,同时对大豆种子萌发均没有显著影响<sup>[41]</sup>。Yang 等<sup>[18]</sup>研究发现 1.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  Xcn1 能够完全抑制马铃薯晚疫病 *Phytophthora infestans* 菌丝的生长,6  $\mu\text{g}/\text{mL}$  Xcn1 对离体马铃薯叶片和盆栽植株晚疫病有较强的抑制作用,病害抑制率分别达 92.63%和 80.27%。田间试验结果也证明,以 Xcn1 为主效成分的嗜线虫致病杆菌 CB6 菌株代谢物对马铃薯晚疫病的防治效果达到 81%,挽回产量损失 58.7%<sup>[42]</sup>。

目前,化学农药防治疫霉病仍然是生产上的主要措施,但由于致病小种变异快,对许多化学农药如苯基酰胺类产生严重抗性,致使用药量和用药次数不断提高,严重影响了农产品安全生产,因此开发高效安全的新型生物农药是生产上的迫切需求。嗜线虫致病杆菌代谢物 Xcn1 对马铃薯和大豆等作物以及草莓、黄瓜和辣椒等果蔬上的疫霉病防控效果显著,安全环保,具有良好的开发和应用前景,但产量低生产成本高仍然是阻碍产业化开发的限制因素。

## 5 展望

为了进一步提高 Xcn1 产量,在国家高技术研究发展计划(“863”计划)和公益性行业(农业)科研专项支持下,作者实验室将原始菌株 CB6 用紫外、微波和亚硝基胍诱变,经筛选获得了提高 Xcn1 产量 6.39%~11.94%的突变株<sup>[43]</sup>,但是距离产业化还有很大距离。基于已经报道的 Xcn1 的合成机制、降解机制以及调控机制,采用代谢工程的方法对 Xcn1 的生产菌株进行改造是提升其产量的关键策略,如增加 Xcn1 合成基因簇的拷贝数、将 Xcn1 合成基因簇的启动子替换成强启动子、敲除 Xcn1 降解途径中的 *xcnM* 和 *xcnN* 基因、敲除抑制 Xcn1 合成的调控因子、上调表达促进 Xcn1 合成的调控因子、敲除 Xcn1 合成前体的竞争基因簇以及改造 Xcn1 合成途径中的关键酶实现高活性 Xcn1 衍生物的合成等。随着生物工程学、合成生物学等技术的快速发展,有望大幅度提高 Xcn1 产量,突破生物杀菌剂产业化的技术瓶颈。

绿色农业的发展离不开生物农药,随着环境保护和农产品安全生产意识的不断提高,生物农药受到了前所未有的高度重视,高效安全的生物农药市场占有率将会快速提升。Xcn1 是来源于昆虫病原线虫肠道共生细菌,是一类特殊生境的生物农药新资源,目前只有国外少数实验室开展 Xcn1 生物合成和降解机制等基础研究,尚缺乏系统的应用研究和开发利用。作者实验室历经十多年的科研探索,掌握了 Xcn1 产生菌的生物学特性、优化了发酵生产条件<sup>[44]</sup>,通过菌株进一步菌株改良、生产发酵工艺优化,有望将 Xcn1 开发成新型生物杀菌剂,为有效防控植物重大疫病和农产品安全生产提供有效的生物农药新产品。

## 参 考 文 献

- [1] Poinar Jr G O. Taxonomy and biology of *Steinernematidae* and *Heterorhabditidae*[M]// Gaugler R, Kaya H K. Entomopathogenic Nematodes in Biological Control, Boca Raton: CRC Press Inc, 1990.
- [2] Ciche T A, Ensign J C. For the insect pathogen *Photorhabdus luminescens*, which end of a nematode is out?[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2003, 69(4): 1890-1897.
- [3] Forst S, Nealon K. Molecular biology of the symbiotic pathogenic bacteria *Xenorhabdus* spp. and *Photorhabdus* spp.[J]. Microbiological Reviews, 1996, 60(1): 21-43.
- [4] Schubert E, Vetter I R, Prumbaum D, et al. Membrane insertion of  $\alpha$ -xenorhabdolysin in near-atomic detail[J]. Elife, 2018, 7: e38017.
- [5] Dal Peraro M, Van Der Goot F G. Pore-forming toxins: ancient, but never really out of fashion[J]. Nature Reviews Microbiology, 2016, 14(2): 77-92.
- [6] Akhurst R J, Dunphy G B. Tripartite interactions between symbiotically associated entomopathogenic bacteria, nematodes, and their insect hosts[M]// Beckage N E, Thompson S N, Federici B A, eds. Parasites and Pathogens of Insects. London: Academic Press, 1993.
- [7] Bird A, Akhurst R. The nature of the intestinal vesicle in nematodes of the family *Steinernematidae*[J]. International Journal for Parasitology, 1983, 13(6): 599-606.
- [8] Goodrich-Blair H, Clarke D J. Mutualism and pathogenesis in *Xenorhabdus* and *Photorhabdus*: two roads to the same destination[J]. Molecular Microbiology, 2007, 64(2): 260-268.
- [9] Akhurst R. Antibiotic activity of *Xenorhabdus* spp., bacteria symbiotically associated with insect pathogenic nematodes of the families *Heterorhabditidae* and *Steinernematidae*[J]. Microbiology, 1982, 128(2): 3061-3065.
- [10] Sicard M, Brugirard-Ricaud K, Pagès S, et al. Stages of infection during the tripartite interaction between *Xenorhabdus nematophila*, its nematode vector, and insect hosts[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2004, 70(11): 6473-6480.
- [11] Herbert E E, Goodrich-Blair H. Friend and foe: the two faces of *Xenorhabdus nematophila*[J]. Nature Reviews Microbiology, 2007, 5(8): 634-646.
- [12] Shi Y M, Bode H B. Chemical language and warfare of bacterial natural products in bacteria-nematode-insect interactions[J]. Natural Product Reports, 2018, 35(4): 309-335.
- [13] Brachmann A O, Bode H B. Identification and bioanalysis of natural products from insect symbionts and pathogens[M]// Vilcinskis A, ed. Yellow

- Biotechnology I. Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology. Berlin, Heidelberg: Springer, 2013, 123-155.
- [14] Challinor V L, Bode H B. Bioactive natural products from novel microbial sources[J]. Annals of the New York Academy of Sciences, 2015, 1354(1): 82-97.
- [15] 肖尧, 杨秀芬, 杨怀文. 致病杆菌和发光杆菌抗菌代谢产物研究进展[J]. 中国生物防治学报, 2011, 27(4): 553-558.
- [16] Chaston J M, Suen G, Tucker S L, *et al.* The Entomopathogenic bacterial endosymbionts *Xenorhabdus* and *Photorhabdus*: convergent lifestyles from divergent genomes[J]. PLoS ONE, 2011, 6(11): e27909.
- [17] McInerney B V, Taylor W C, Lacey M J, *et al.* Biologically active metabolites from *Xenorhabdus spp.*, Part 2. Benzopyran-1-one derivatives with gastroprotective activity[J]. Journal of Natural Products, 1991, 54(3): 785-795.
- [18] Yang X F, Qiu D W, Yang H W, *et al.* Antifungal activity of xenocoumacin 1 from *Xenorhabdus nematophilus var. pekingensis* against *Phytophthora infestans*[J]. World Journal of Microbiology and Biotechnology, 2011, 27(3): 523-528.
- [19] 黄武仁, 杨秀芬, 杨怀文, 等. 嗜线虫致病杆菌的抑菌物质及抑菌活性[J]. 天然产物研究与开发, 2006, 18: 25-28.
- [20] Reimer D, Luxenburger E, Brachmann A O, *et al.* A new type of pyrrolidine biosynthesis is involved in the late steps of xenocoumacin production in *Xenorhabdus nematophila*[J]. ChemBioChem, 2009, 10(12): 1997-2001.
- [21] Reimer D, Pos K M, Thines M, *et al.* A natural prodrug activation mechanism in nonribosomal peptide synthesis[J]. Nature Chemical Biology, 2011, 7(12): 888-890.
- [22] Park D, Ciezki K, van der Hoeven R, *et al.* Genetic analysis of xenocoumacin antibiotic production in the mutualistic bacterium *Xenorhabdus nematophila*[J]. Molecular Microbiology, 2009, 73(5): 938-949.
- [23] Park D, Forst S. Co-regulation of motility, exoenzyme and antibiotic production by the EnvZ-OmpR-FlhDC-FliA pathway in *Xenorhabdus nematophila*[J]. Molecular Microbiology, 2006, 61(6): 1397-1412.
- [24] Zhang S J, Fang X L, Tang Q, *et al.* CpxR negatively regulates the production of xenocoumacin 1, a dihydroisocoumarin derivative produced by *Xenorhabdus nematophila*[J]. MicrobiologyOpen, 2019, 8(1): e00674.
- [25] Guo S Q, Zhang S J, Fang X L, *et al.* Regulation of antimicrobial activity and xenocoumacin biosynthesis by pH in *Xenorhabdus nematophila*[J]. Microbial Cell Factories, 2017, 16(1): 203-206.
- [26] Wang Y H, Fang X L, Cheng Y P, *et al.* Manipulation of pH shift to enhance the growth and antibiotic activity of *Xenorhabdus nematophila*[J]. Journal of Biomedicine and Biotechnology, 2011, 2011: 1-9.
- [27] Zhou T T, Yang X F, Qiu D W, *et al.* Inhibitory effects of xenocoumacin 1 on the different stages of *Phytophthora capsici* and its control effect on *Phytophthora* blight of pepper[J]. BioControl, 2017, 62(2): 151-160.
- [28] Zhou T, Zeng H, Qiu D, *et al.* Global transcriptional responses of *Bacillus subtilis* to xenocoumacin 1[J]. Journal of Applied Microbiology, 2011, 111(3): 652-662.
- [29] Engel Y, Windhorst C, Lu X J, *et al.* The global regulators Lrp, LeuO, and HexA control secondary metabolism in Entomopathogenic bacteria[J]. Frontiers in Microbiology, 2017, 8: 1-13.
- [30] Jubelin G, Lanois A, Severac D, *et al.* FliZ is a global regulatory protein affecting the expression of flagellar and virulence genes in individual *Xenorhabdus nematophila* bacterial cells[J]. PLoS Genetics, 2013, 9(10): e1003915.
- [31] 李添珍. 渗透压对嗜线虫致病杆菌 YL001 生长及抑菌活性物质产生的影响[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2017.
- [32] 郭树奇, 许鹏, 鲁梅, 等. 初始 pH 对嗜线虫致病杆菌 YL001 菌株抑菌活性及代谢的影响[J]. 西北农林科技大学学报(自然科学版), 2016, 44: 132-140.
- [33] Tran E E H, Andersen A W, Goodrich-Blair H. CpxRA influences *Xenorhabdus nematophila* colonization initiation and outgrowth in *Steinernema carpocapsae* nematodes through regulation of the *nil* locus[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2009, 75(12): 4007-4014.
- [34] Tran E E H, Goodrich-Blair H. CpxRA contributes to *Xenorhabdus nematophila* virulence through regulation of *lrhA* and modulation of insect immunity[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2009, 75(12): 3998-4006.
- [35] Forst S, Boylan B. Characterization of the pleiotropic phenotype of an *ompR* strain of *Xenorhabdus nematophila*[J]. Antonie van Leeuwenhoek, 2002,

- 81(43): 1-4.
- [36] Casanova-Torres A M, Shokal U, Morag N, *et al.* The global transcription factor Lrp is both essential for and inhibitory to *Xenorhabdus nematophila* insecticidal activity[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2017, 83(12): e00185.
- [37] Husa E A, Casanova-Torres A M, Goodrich-Blair H. The global transcription factor Lrp controls virulence modulation in *Xenorhabdus nematophila*[J]. *Journal of Bacteriology*, 2015, 197(18): 3015-3025.
- [38] Cowles K N, Cowles C E, Richards G R, *et al.* The global regulator Lrp contributes to mutualism, pathogenesis and phenotypic variation in the bacterium *Xenorhabdus nematophila*[J]. *Cellular Microbiology*, 2007, 9(5): 1311-1323.
- [39] 庞在堂, 杨怀文, 杨秀芬, 等. 一株高毒力致病杆菌 CB6 的鉴定[J]. *微生物学报*, 2004, 44(2): 131-135.
- [40] 黄武仁, 朱昌雄, 杨秀芬, 等. 嗜线虫致病杆菌代谢产物 CB6-1 的分离、纯化与结构鉴定[J]. *中国抗生素杂志*, 2005, 30(9): 513-515.
- [41] 杨秀芬, 杨怀文, 简恒. 嗜线虫致病杆菌代谢物拮抗大豆疫霉[J]. *大豆科学*, 2002(1): 52-55.
- [42] 李玉华. 嗜线虫杆菌代谢物对马铃薯晚疫病的防治效果[J]. *中国蔬菜*, 2003(4): 40-45.
- [43] 张易, 李佳, 钟娟, 等. 96 孔板高通量选育嗜线虫致病杆菌高产帕克素菌株[J]. *中国生物防治学报*, 2013, 29(3): 437-442.
- [44] 杨秀芬, 杨怀文, 简恒, 等. 嗜线虫致病杆菌产生抗生素的培养基及条件[J]. *微生物学通报*, 2001, 28(1): 12-16.