

References

1. F. Malpartida and D. A. Hopwood, *Nature*, 1984, **309**, 462–464.
2. S. Donadio, M. J. Staver, J. B. McAlpine, S. J. Swanson and L. Katz, *Science*, 1991, **252**, 675–679.
3. J. Cortes, S. F. Haydock, G. A. Roberts, D. J. Bevitt and P. F. Leadlay, *Nature*, 1990, **348**, 176–178.
4. P. Wiemann, C. J. Guo, J. M. Palmer, R. Sekonyela, C. C. Wang and N. P. Keller, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2013, **110**, 17065–17070.
5. H. W. Nutzmans and A. Osbourn, *Curr. Opin. Biotechnol.*, 2014, **26**, 91–99.
6. R. Thimmappa, K. Geisler, T. Louveau, P. O'Maille and A. Osbourn, *Annu. Rev. Plant Biol.*, 2014, **65**, 225–257.
7. H. W. Nutzmans, A. Huang and A. Osbourn, *New Phytol.*, 2016, **211**, 771–789.
8. S. Omura, H. Ikeda, J. Ishikawa, A. Hanamoto, C. Takahashi, M. Shinose, Y. Takahashi, H. Horikawa, H. Nakazawa, T. Osonoe, H. Kikuchi, T. Shiba, Y. Sakaki and M. Hattori, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2001, **98**, 12215–12220.
9. J. E. Galagan, S. E. Calvo, C. Cuomo, L. J. Ma, J. R. Wortman, S. Batzoglou, S. I. Lee, M. Basturkmen, C. C. Spevak, J. Clutterbuck, V. Kapitonov, J. Jurka, C. Scaccocchio, M. Farman, J. Butler, S. Purcell, S. Harris, G. H. Braus, O. Draht, S. Busch, C. D'Enfert, C. Bouchier, G. H. Goldman, D. Bell-Pedersen, S. Griffiths-Jones, J. H. Doonan, J. Yu, K. Vienken, A. Pain, M. Freitag, E. U. Selker, D. B. Archer, M. A. Penalva, B. R. Oakley, M. Momany, T. Tanaka, T. Kumagai, K. Asai, M. Machida, W. C. Nierman, D. W. Denning, M. Caddick, M. Hynes, M. Paoletti, R. Fischer, B. Miller, P. Dyer, M. S. Sachs, S. A. Osmani and B. W. Birren, *Nature*, 2005, **438**, 1105–1115.
10. W. C. Nierman, A. Pain, M. J. Anderson, J. R. Wortman, H. S. Kim, J. Arroyo, M. Berriman, K. Abe, D. B. Archer, C. Bermejo, J. Bennett, P. Bowyer, D. Chen, M. Collins, R. Coulsen, R. Davies, P. S. Dyer, M. Farman, N. Fedorova, N. Fedorova, T. V. Feldblyum, R. Fischer, N. Fosker, A. Fraser, J. L. Garcia, M. J. Garcia, A. Goble, G. H. Goldman, K. Gomi, S. Griffith-Jones, R. Gwilliam, B. Haas, H. Haas, D. Harris, H. Horiuchi, J. Huang, S. Humphray, J. Jimenez, N. Keller, H. Khouri, K. Kitamoto, T. Kobayashi, S. Konzack, R. Kulkarni, T. Kumagai, A. Lafon, J. P. Latge, W. Li, A. Lord, C. Lu, W. H. Majoros, G. S. May, B. L. Miller, Y. Mohamoud, M. Molina, M. Monod, I. Mouyna, S. Mulligan, L. Murphy, S. O'Neil, I. Paulsen, M. A. Penalva, M. Pertea, C. Price, B. L. Pritchard, M. A. Quail, E. Rabinowitsch, N. Rawlins, M. A. Rajandream, U. Reichard, H. Renault, G. D. Robson, S. Rodriguez de Cordoba, J. M. Rodriguez-Pena, C. M. Ronning, S. Rutter, S. L. Salzberg, M. Sanchez, J. C. Sanchez-Ferrero, D. Saunders, K. Seeger, R. Squares, S. Squares, M. Takeuchi, F. Tekaiia, G. Turner, C. R. Vazquez de Aldana, J. Weidman, O. White, J. Woodward, J. H. Yu, C. Fraser, J. E. Galagan, K. Asai, M. Machida, N. Hall, B. Barrell and D. W. Denning, *Nature*, 2005, **438**, 1151–1156.
11. D. Hoffmeister and N. P. Keller, *Nat. Prod. Rep.*, 2007, **24**, 393–416.
12. D. O. Inglis, J. Binkley, M. S. Skrzypek, M. B. Arnaud, G. C. Cerqueira, P. Shah, F. Wymore, J. R. Wortman and G. Sherlock, *BMC Microbiol.*, 2013, **13**, 91.
13. K. C. Belknap, C. J. Park, B. M. Barth and C. P. Andam, *Sci. Rep.*, 2020, **10**, 2003.
14. A. A. Brakhage, *Nat. Rev. Microbiol.*, 2013, **11**, 21–32.
15. H. B. Bode, B. Bethe, R. Hofs and A. Zeeck, *ChemBioChem*, 2002, **3**, 619–627.
16. R. D. Fleischmann, M. D. Adams, O. White, R. A. Clayton, E. F. Kirkness, A. R. Kerlavage, C. J. Bult, J. F. Tomb, B. A. Dougherty and J. M. Merrick, *et al.*, *Science*, 1995, **269**, 496–512.
17. Z. Zhang, J. Wang, J. Wang, J. Wang and Y. Li, *Microbiome*, 2020, **8**, 134.
18. N. J. Loman and M. J. Pallen, *Nat. Rev. Microbiol.*, 2015, **13**, 787–794.
19. B. M. Perez-Sepulveda, D. Heavens, C. V. Pulford, A. V. Predeus, R. Low, H. Webster, C. Schudoma, W. Rowe, J. Lipscombe, C. Watkins, B. Kumwenda, N. Shearer, K. Costigan, K. S. Baker, N. A. Feasey, J. C. D. Hinton and N. Hall, *Genome Biol.*, 2021, **22**, 349.
20. M. T. Robey, L. K. Caesar, M. T. Drott, N. P. Keller and N. L. Kelleher, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2021, **118**, e2020230118.
21. H. Liu, J. Wei, T. Yang, W. Mu, B. Song, T. Yang, Y. Fu, X. Wang, G. Hu, W. Li, H. Zhou, Y. Chang, X. Chen, H. Chen, L. Cheng, X. He, H. Cai, X. Cai, M. Wang, Y. Li, S. K. Sahu, J. Yang, Y. Wang, R. Mu, J. Liu, J. Zhao, Z. Huang, X. Xu and X. Liu, *GigaScience*, 2019, **8**, giz113.
22. K. Blin, S. Shaw, A. M. Kloosterman, Z. Charlop-Powers, G. P. van Wezel, M. H. Medema and T. Weber, *Nucleic Acids Res.*, 2021, **49**, W29–W35.
23. M. A. Skinnider, C. W. Johnston, M. Gunabalasingam, N. J. Merwin, A. M. Kieliszek, R. J. MacLellan, H. Li, M. R. M. Ranieri, A. L. H. Webster, M. P. T. Cao, A. Pfeifle, N. Spencer, Q. H. To, D. P. Wallace, C. A. Dejong and N. A. Magarvey, *Nat. Commun.*, 2020, **11**, 6058.

24. S. A. Kautsar, K. Blin, S. Shaw, T. Weber and M. H. Medema, *Nucleic Acids Res.*, 2021, **49**, D490–D497.
25. J. A. van Santen, S. A. Kautsar, M. H. Medema and R. G. Linington, *Nat. Prod. Rep.*, 2021, **38**, 264–278.
26. J. A. van Santen, G. Jacob, A. L. Singh, V. Aniebok, M. J. Balunas, D. Bunsko, F. C. Neto, L. Castano-Espriu, C. Chang, T. N. Clark, J. L. Cleary Little, D. A. Delgadillo, P. C. Dorrestein, K. R. Duncan, J. M. Egan, M. M. Galey, F. P. J. Haeckl, A. Hua, A. H. Hughes, D. Iskakova, A. Khadilkar, J. H. Lee, S. Lee, N. LeGrow, D. Y. Liu, J. M. Macho, C. S. McCaughey, M. H. Medema, R. P. Neupane, T. J. O'Donnell, J. S. Paula, L. M. Sanchez, A. F. Shaikh, S. Soldatou, B. R. Terlouw, T. A. Tran, M. Valentine, J. J. J. van der Hooft, D. A. Vo, M. Wang, D. Wilson, K. E. Zink and R. G. Linington, *ACS Cent. Sci.*, 2019, **5**, 1824–1833.
27. S. A. Kautsar, K. Blin, S. Shaw, J. C. Navarro-Munoz, B. R. Terlouw, J. J. J. van der Hooft, J. A. van Santen, V. Tracanna, H. G. Suarez Duran, V. Pascal Andreu, N. Selem-Mojica, M. Alanjary, S. L. Robinson, G. Lund, S. C. Epstein, A. C. Sisto, L. K. Charkoudian, J. Collemare, R. G. Linington, T. Weber and M. H. Medema, *Nucleic Acids Res.*, 2020, **48**, D454–D458.
28. G. L. Challis, *J. Med. Chem.*, 2008, **51**, 2618–2628.
29. N. Ziemert, M. Alanjary and T. Weber, *Nat. Prod. Rep.*, 2016, **33**, 988–1005.
30. K. Scherlach and C. Hertweck, *Nat. Commun.*, 2021, **12**, 3864.
31. H. U. Kim, P. Charusanti, S. Y. Lee and T. Weber, *Nat. Prod. Rep.*, 2016, **33**, 933–941.
32. K. D. Bauman, K. S. Butler, B. S. Moore and J. R. Chekan, *Nat. Prod. Rep.*, 2021, **38**, 2100–2129.
33. N. B. Cech, M. H. Medema and J. Clardy, *Nat. Prod. Rep.*, 2021, **38**, 1947–1953.
34. F. Biermann and E. J. N. Helfrich, *mSystems*, 2021, e0084621.
35. H. Nakajima, B. Sato, T. Fujita, S. Takase, H. Terano and M. Okuhara, *J. Antibiot.*, 1996, **49**, 1196–1203.
36. A. S. Eustaquio, J. E. Janso, A. S. Ratnayake, C. J. O'Donnell and F. E. Koehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2014, **111**, E3376–E3385.
37. R. Ueoka, M. Bortfeld-Miller, B. I. Morinaka, J. A. Vorholt and J. Piel, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2018, **57**, 977–981.
38. E. J. N. Helfrich, C. M. Vogel, R. Ueoka, M. Schafer, F. Ryffel, D. B. Muller, S. Probst, M. Kreuzer, J. Piel and J. A. Vorholt, *Nat. Microbiol.*, 2018, **3**, 909–919.
39. M. S. Siddiqui, K. Thodey, I. Trenchard and C. D. Smolke, *FEMS Yeast Res.*, 2012, **12**, 144–170.
40. C. J. B. Harvey, M. Tang, U. Schlecht, J. Horecka, C. R. Fischer, H. C. Lin, J. Li, B. Naughton, J. Cherry, M. Miranda, Y. F. Li, A. M. Chu, J. R. Hennessy, G. A. Vandova, D. Inglis, R. S. Aiyar, L. M. Steinmetz, R. W. Davis, M. H. Medema, E. Sattely, C. Khosla, R. P. St Onge, Y. Tang and M. E. Hillenmeyer, *Sci. Adv.*, 2018, **4**, eaar5459.
41. D. K. Ro, E. M. Paradise, M. Ouellet, K. J. Fisher, K. L. Newman, J. M. Ndungu, K. A. Ho, R. A. Eachus, T. S. Ham, J. Kirby, M. C. Chang, S. T. Withers, Y. Shiba, R. Sarpong and J. D. Keasling, *Nature*, 2006, **440**, 940–943.
42. C. J. Paddon, P. J. Westfall, D. J. Pitera, K. Benjamin, K. Fisher, D. McPhee, M. D. Leavell, A. Tai, A. Main, D. Eng, D. R. Polichuk, K. H. Teoh, D. W. Reed, T. Treynor, J. Lenihan, M. Fleck, S. Bajad, G. Dang, D. Dengrove, D. Diola, G. Dorin, K. W. Ellens, S. Fickes, J. Galazzo, S. P. Gaucher, T. Geistlinger, R. Henry, M. Hepp, T. Horning, T. Iqbal, H. Jiang, L. Kizer, B. Lieu, D. Melis, N. Moss, R. Regentin, S. Secret, H. Tsuruta, R. Vazquez, L. F. Westblade, L. Xu, M. Yu, Y. Zhang, L. Zhao, J. Lievens, P. S. Covello, J. D. Keasling, K. K. Reiling, N. S. Renninger and J. D. Newman, *Nature*, 2013, **496**, 528–532.
43. S. Galanie, K. Thodey, I. J. Trenchard, M. Filsinger Interrante and C. D. Smolke, *Science*, 2015, **349**, 1095–1100.
44. S. Brown, M. Clastre, V. Courdavault and S. E. O'Connor, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2015, **112**, 3205–3210.
45. Y. Qu, M. L. Easson, J. Froese, R. Simionescu, T. Hudlicky and V. De Luca, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2015, **112**, 6224–6229.
46. W. Lau and E. S. Sattely, *Science*, 2015, **349**, 1224–1228.
47. Q. M. Dudley, S. Jo, D. A. Serna Guerrero, S. E. O'Connor, L. Caputi and N. J. Patron, bioRxiv, 2021, 2021.08.12.456143, DOI: 10.1101/2021.08.12.456143.
48. B. A. Pfeifer, S. J. Admiraal, H. Gramajo, D. E. Cane and C. Khosla, *Science*, 2001, **291**, 1790–1792.
49. H. Zhang, Y. Wang, J. Wu, K. Skalina and B. A. Pfeifer, *Chem. Biol.*, 2010, **17**, 1232–1240.
50. L. Guo, X. Chen, L. N. Li, W. Tang, Y. T. Pan and J. Q. Kong, *Microb. Cell Fact.*, 2016, **15**, 27.
51. H. Akdemir, A. Silva, J. Zha, D. V. Zagorevski and M. A. G. Koffas, *Metab. Eng.*, 2019, **55**, 290–298.
52. G. Jimenez-Oses, S. Osuna, X. Gao, M. R. Sawaya, L. Gilson, S. J. Collier, G. W. Huisman, T. O. Yeates, Y. Tang and K. N. Houk, *Nat. Chem. Biol.*, 2014, **10**, 431–436.
53. M. Komatsu, T. Uchiyama, S. Omura, D. E. Cane and H. Ikeda, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2010, **107**, 2646–2651.
54. H. S. Kang and E. S. Kim, *Curr. Opin. Biotechnol.*, 2021, **69**, 118–127.

55. R. McDaniel, S. Ebert-Khosla, D. A. Hopwood and C. Khosla, *Science*, 1993, **262**, 1546–1550.
56. J. V. Maizel, H. J. Burkhardt and H. K. Mitchell, *Biochemistry*, 1964, **3**, 424–426.
57. C. N. Armah, A. R. Mackie, C. Roy, K. Price, A. E. Osbourn, P. Bowyer and S. Ladha, *Biophys. J.*, 1999, **76**, 281–290.
58. Y. Li, A. Leveau, Q. Zhao, Q. Feng, H. Lu, J. Miao, Z. Xue, A. C. Martin, E. Wegel, J. Wang, A. Orme, M. D. Rey, M. Karafiatova, J. Vrana, B. Steuernagel, R. Joynson, C. Owen, J. Reed, T. Louveau, M. J. Stephenson, L. Zhang, X. Huang, T. Huang, D. Fan, C. Zhou, Q. Tian, W. Li, Y. Lu, J. Chen, Y. Zhao, Y. Lu, C. Zhu, Z. Liu, G. Polturak, R. Casson, L. Hill, G. Moore, R. Melton, N. Hall, B. B. H. Wulff, J. Dolezel, T. Langdon, B. Han and A. Osbourn, *Nat. Commun.*, 2021, **12**, 2563.
59. S. T. Mugford, T. Louveau, R. Melton, X. Qi, S. Bakht, L. Hill, T. Tsurushima, S. Honkanen, S. J. Rosser, G. P. Lomonosoff and A. Osbourn, *Plant Cell*, 2013, **25**, 1078–1092.
60. J. K. Brunson, S. M. K. McKinnie, J. R. Chekan, J. P. McCrow, Z. D. Miles, E. M. Bertrand, V. A. Bielinski, H. Luhavaya, M. Obornik, G. J. Smith, D. A. Hutchins, A. E. Allen and B. S. Moore, *Science*, 2018, **361**, 1356–1358.
61. J. R. Chekan, S. M. K. McKinnie, J. P. Noel and B. S. Moore, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2020, **117**, 12799–12805.
62. J. R. Chekan, S. M. K. McKinnie, M. L. Moore, S. G. Poplawski, T. P. Michael and B. S. Moore, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2019, **58**, 8454–8457.
63. Y. Yan, N. Liu and Y. Tang, *Nat. Prod. Rep.*, 2020, **37**, 879–892.
64. Y. Yan, Q. Liu, X. Zang, S. Yuan, U. Bat-Erdene, C. Nguyen, J. Gan, J. Zhou, S. E. Jacobsen and Y. Tang, *Nature*, 2018, **559**, 415–418.
65. H. Gao, T. Azam, S. Randeniya, J. Couturier, N. Rouhier and M. K. Johnson, *J. Biol. Chem.*, 2018, **293**, 4422–4433.
66. D. A. Yee, T. B. Kakule, W. Cheng, M. Chen, C. T. Y. Chong, Y. Hai, L. F. Hang, Y. S. Hung, N. Liu, M. Ohashi, I. C. Okorafor, Y. Song, M. Tang, Z. Zhang and Y. Tang, *J. Am. Chem. Soc.*, 2020, **142**, 710–714.
67. O. N. Sekurova, O. Schneider and S. B. Zotchev, *Microb. Biotechnol.*, 2019, **12**, 828–844.
68. E. A. Gontang, S. P. Gaudencio, W. Fenical and P. R. Jensen, *Appl. Environ. Microbiol.*, 2010, **76**, 2487–2499.
69. C. D. Bader, F. Panter and R. Muller, *Biotechnol. Adv.*, 2020, **39**, 107480.
70. J. Herrmann, A. A. Fayad and R. Muller, *Nat. Prod. Rep.*, 2017, **34**, 135–160.
71. J. S. Zarins-Tutt, T. T. Barberi, H. Gao, A. Mearns-Spragg, L. Zhang, D. J. Newman and R. J. Goss, *Nat. Prod. Rep.*, 2016, **33**, 54–72.
72. X. Bian, A. Plaza, Y. Zhang and R. Muller, *J. Nat. Prod.*, 2012, **75**, 1652–1655.
73. C. Olano, I. Garcia, A. Gonzalez, M. Rodriguez, D. Rozas, J. Rubio, M. Sanchez-Hidalgo, A. F. Brana, C. Mendez and J. A. Salas, *Microb. Biotechnol.*, 2014, **7**, 242–256.
74. A. Milshteyn, J. S. Schneider and S. F. Brady, *Chem. Biol.*, 2014, **21**, 1211–1223.
75. Z. Charlop-Powers, A. Milshteyn and S. F. Brady, *Curr. Opin. Microbiol.*, 2014, **19**, 70–75.
76. F. Surup, K. Viehrig, S. Rachid, A. Plaza, C. K. Maurer, R. W. Hartmann and R. Muller, *ACS Chem. Biol.*, 2018, **13**, 267–272.
77. L. B. Pickens, Y. Tang and Y. H. Chooi, *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.*, 2011, **2**, 211–236.
78. J. Reed, M. J. Stephenson, K. Miettinen, B. Brouwer, A. Leveau, P. Brett, R. J. M. Goss, A. Goossens, M. A. O'Connell and A. Osbourn, *Metab. Eng.*, 2017, **42**, 185–193.
79. M. E. Pyne, K. Kevvai, P. S. Grewal, L. Narcross, B. Choi, L. Bourgeois, J. E. Dueber and V. J. J. Martin, *Nat. Commun.*, 2020, **11**, 3337.
80. P. Srinivasan and C. D. Smolke, *Nature*, 2020, **585**, 614–619.
81. Y. Yan, J. Chen, L. Zhang, Q. Zheng, Y. Han, H. Zhang, D. Zhang, T. Awakawa, I. Abe and W. Liu, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2013, **52**, 12308–12312.
82. L. Heide, *Methods Enzymol.*, 2009, **459**, 437–455.
83. A. A. Bowers, M. G. Acker, T. S. Young and C. T. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 10313–10316.
84. A. A. Bowers, M. G. Acker, A. Koglin and C. T. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 7519–7527.
85. C. T. Walsh, M. G. Acker and A. A. Bowers, *J. Biol. Chem.*, 2010, **285**, 27525–27531.
86. H. C. Lin, Y. H. Chooi, S. Dhingra, W. Xu, A. M. Calvo and Y. Tang, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**, 4616–4619.
87. M. B. Potts, H. S. Kim, K. W. Fisher, Y. Hu, Y. P. Carrasco, G. B. Bulut, Y. H. Ou, M. L. Herrera-Herrera, F. Cubillos, S. Mendiratta, G. Xiao, M. Hofree, T. Ideker, Y. Xie, L. J. Huang, R. E. Lewis, J. B. MacMillan and M. A. White, *Sci. Signaling*, 2013, **6**, ra90.
88. C. S. Jamieson, J. Misa, Y. Tang and J. M. Billingsley, *Chem. Soc. Rev.*, 2021, **50**, 6950–7008.