

合成微生物组的理性设计与构建范式演进

谭家霖¹, 李丹宁¹, 姜庚博², 晁元卿², 林庆祺^{1*}, 阮哲璞^{1*}, 仇荣亮^{1,2}

1 华南农业大学 资源环境学院, 岭南现代农业科学与技术广东省实验室, 广东省农业农村污染治理与环境安全重点实验室, 广东 广州

2 中山大学 环境科学与工程学院, 广东 广州

谭家霖, 李丹宁, 姜庚博, 晁元卿, 林庆祺, 阮哲璞, 仇荣亮. 合成微生物组的理性设计与构建范式演进[J]. 微生物学报, 2026, 66(4): 1533-1553.

TAN Jialin, LI Danning, JIANG Gengbo, CHAO Yuanqing, LIN Qingqi, RUAN Zhepu, QIU Rongliang. Rational design and paradigm shifts in synthetic microbiomes[J]. *Acta Microbiologica Sinica*, 2026, 66(4): 1533-1553.

摘要: 天然微生物组的应用受限于其组成复杂、功能难以调控, 因此合成微生物组成为微生物组工程的核心方向。早期二元合成微生物组在受控条件下能够实现功能协同, 但在真实复杂环境中由于代谢单一、冗余不足, 其稳定性与功能持久性较差。近年来, 合成微生物组研究从经验驱动转向理性设计, 在菌株资源获取、构建策略(“自上而下”“自下而上”及混合范式)以及计算工具(如基因组尺度代谢模型)等方面取得进展。然而, 现有研究框架对复杂环境下群落的稳定性、鲁棒性及生态互作的重视不足。本文梳理了合成微生物组构建范式的演进脉络, 评述了增强群落稳定性的关键要素, 通过构建多层次代谢网络提升其在复杂环境中的功能持续性与鲁棒性。展望未来, 需整合多学科技术, 推动工程化微生物组向可预测、长期稳定的方向转变, 为构建高鲁棒性合成微生物组提供理论框架与研究方向。

关键词: SuperCC 建模工具; 合成微生物组; 理性设计; 代谢互作; 生态协同

资助项目: 国家自然科学基金(42307006, 42230707); 广东省自然科学基金(2026A1515011402); 广东省重点领域研发计划(2023B0202020001); 广东省科技计划(2021B1212040008)

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (42307006, 42230707), the Natural Science Foundation of Guangdong Province (2026A1515011402), the Key Realm Research and Development Program of Guangdong Province (2023B0202020001), and the Science and Technology Program of Guangdong Province (2021B1212040008).

*Corresponding authors. E-mail: RUAN Zhepu, ruanzhepu@scau.edu.cn; LIN Qingqi, linqingqi@scau.edu.cn

Received: 2026-01-04; Accepted: 2026-02-02; Published online: 2026-02-03

Rational design and paradigm shifts in synthetic microbiomes

TAN Jialin¹, LI Danning¹, JIANG Gengbo², CHAO Yuanqing², LIN Qingqi^{1*}, RUAN Zhepu^{1*}, QIU Rongliang^{1,2}

¹ Guangdong Laboratory for Lingnan Modern Agriculture, Guangdong Provincial Key Laboratory of Agricultural & Rural Pollution Abatement and Environmental Safety, College of Natural Resources and Environment, South China Agricultural University, Guangzhou, Guangdong, China

² School of Environmental Science and Engineering, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong, China

Abstract: The application of natural microbiomes is limited by their complex composition and uncontrollable functions, which makes synthetic microbiomes a core direction in microbiome engineering. Early binary synthetic microbiomes can achieve functional synergy under controlled conditions, whereas they exhibit poor stability and limited functional persistence in real complex environments due to their simple metabolic pathways and insufficient ecological redundancy. In recent years, the research on synthetic microbiomes has shifted from an empirically driven approach to rational design, achieving significant progress in strain resource acquisition, construction strategies (top-down, bottom-up, and their hybrid paradigms), and computational tools (e.g., genome-scale metabolic models). However, current design frameworks still focus primarily on functional realization, with insufficient attention paid to the long-term stability, system robustness, and multi-level ecological interactions of communities in complex environments. This paper systematically sorts out the evolutionary trajectory of synthetic microbiome construction paradigms and reviews the key elements for enhancing community stability. By establishing a multi-level metabolic network, this paradigm significantly improves the functional persistence and ecological robustness of synthetic microbiomes in complex and fluctuating environments. The future research on synthetic microbiomes needs to further integrate multidisciplinary technologies to improve the predictability and long-term stability of engineered microbiomes, providing a systematic theoretical framework and research directions for constructing highly robust synthetic microbiomes.

Keywords: SuperCC modeling tool; synthetic microbiomes; rational design; metabolic interactions; ecological coordination

微生物是地球上分布最为广泛的生命形式，广泛存在于从深海、土壤到动植物体表及内部等各类生境中^[1]。据估计，全球陆生真菌种类达600万–800万种^[2–3]，而原核生物物种数量更是高达1万亿种^[4]。由原核与真核微生物共同构成的地球微生物组，占据了地球生物多样性的主体^[5]。它们在生态、健康、工业和食品加工等多个领域发挥着至关重要的作用^[6]，其核心过程包

括调控碳、氮、硫、磷等元素的生物地球化学循环，是维持生命和生态平衡的关键因素。

长期以来，对微生物功能的认知主要依赖于可人工分离培养的单一微生物研究。这一途径为解析微生物的基本生理代谢过程及其分子机制奠定了重要基础。然而，在自然环境及多数应用场景中，微生物并非以单一物种的孤立形式存在，而是以多物种共存、相互作用的微

生物组群落形式存在并发挥功能。大量研究表明, 微生物组所表现出的系统功能通常超越其中单个成员功能的简单叠加, 这种优势源于群落内部广泛存在的种内及种间相互作用, 包括代谢分工与协调、底物交叉利用、群体感应及交叉供养等机制^[7-8]。这些相互作用使微生物组在应对环境波动时具备更强的功能稳定性, 且能完成单一微生物难以承担的复杂代谢与生态任务。因此, 将微生物组视为一个整体功能单元, 是理解其生态行为与应用潜力的关键前提。

然而, 天然微生物组受环境选择和复杂相互作用网络的共同制约, 其组成和功能难以预测和控制, 这限制了其在工程化场景中的应用潜力。为克服天然微生物组在组成和功能上的高度复杂性, 研究者逐渐将研究重点转向合成微生物组(synthetic microbiomes)。合成微生物组是在明确设计目标指导下, 依据生态学与合成生物学理论, 将 2 种及以上分类清晰、功能明确的微生物按确定比例, 在特定培养条件下组装而成的人工微生物群落^[9]。相较于天然微生物组, 合成微生物组具有菌株组成明确、功能可预测、调控性强、稳定性高且便于保存与应用等优势, 为实现高效、定向的微生物组功能调控提供了可行途径^[10]。

目前, 合成微生物组的研究与应用正从概念验证阶段逐步向实际场景拓展, 已在环境污染修复、农业生产增效、生物制造与工业绿色合成等多个领域初步展现出显著潜力。与此同时, 其在群落稳定性预测、动态调控机制以及实验室体系向复杂真实环境迁移等方面, 仍面临诸多亟待解决的共性挑战。本文将系统梳理合成微生物组领域的发展脉络, 以环境修复场景为主要切入点, 结合农业与生物制造领域的代表性研究案例, 围绕理性设计策略与工具、标准化构建范式、现存关键问题及应对策略展开论述, 旨在从方法论层面总结合成微生物组的共性设计原则与工程路径。

1 合成微生物组的理性设计策略与工具

合成微生物组的理性构建涉及设计思想、操作流程与计算工具 3 个层面。本文将概述主流构建策略, 阐述支撑理性设计的标准化流程, 系统梳理关键计算工具及其在实际构建中的应用。

1.1 合成微生物组构建的总体策略框架

合成微生物组的构建策略主要归纳为“自上而下(top-down)”和“自下而上(bottom-up)” 2 种, 前者强调对天然群落演替规律的利用, 后者侧重对微生物互作机制的理性设计。基于“自上而下”策略, 研究者通常从宏观天然微生物群落出发, 通过模拟生态演替过程或人为调控环境参数, 筛选出具有特定功能的微生物子集; 该方法的核心是利用物理化学手段诱导微生物间的协同进化, 无需完全依赖分子层面设计, 即可获得结构简化但功能明确的合成微生物组^[11-12]。这一驯化过程通常遵循受控路径: 首先从目标生境(如土壤、根际或发酵液)中分离原始群落作为初始接种物; 随后通过调整 pH、温度或添加特定底物创造选择压力, 淘汰非关键成员; 最后经连续传代培养, 促进核心保留菌株间的相互适应与稳定共存^[12]。

“自上而下”方法依托天然群落的冗余性和生态位分隔机制, 保留了自然演替中的种间互作特征, 使其在农业、环境修复等实际应用场景中表现出更高的生态真实性与鲁棒性^[13]。Chen 等^[14]从污水处理厂活性污泥中, 采用“自上而下”的富集驯化方法获得四环素高效降解菌群, 7 d 内对初始浓度 50 mg/L 四环素的降解率达 86.83%。尽管该方法可有效筛选高效功能菌群, 但存在明显局限性: 由于缺乏对群落内部代谢网络的深入理解, 难以进一步精确调控菌群功能, 且筛选菌群常含冗余物种, 增加功能解析难度; 此外, 该方法高度依赖环境参数优化, 且难以复现特定分子机制, 限制了其在基

础理论研究中的应用深度^[11]。

与“自上而下”策略不同，“自下而上”方法以理性设计为核心，不依赖天然群落冗余性，而是从分子及个体层面出发，整合多组学数据与数学模型，精确预测微生物间的相互作用网络^[13,15]，进而组装成可实现特异功能的菌群。这一过程遵循由简入繁的工程化路径：首先通过高通量测序筛选具有特定功能潜力的单菌株；随后基于基因组学、代谢组学分析明确菌株间的营养互补关系，优化培养条件；最后通过组合培养实验验证并优化群落稳定性及功能表现^[12,16]。例如，郑鹏飞等^[17]在酱油发酵剂设计中，通过构建基因组尺度代谢模型(genome-scale metabolic models, GSMs)筛选并组装关键菌株，显著提升了发酵效率。该方法虽在机制解析上具有高清晰度，但高度依赖对单菌株生理生化特性的深入认知，且随菌株数量增加，组合数量爆炸式增长带来的复杂性给实验验证带来巨大挑战。

随着合成生物学与微生物生态学的交叉融合，研究者逐渐意识到单一构建策略的局限性，目前正致力于整合“自上而下”与“自下而上”方法，形成混合设计范式，以兼顾功能筛选的鲁棒性与机制解析的精确性^[18]。该整合策略的核心是利用“自上而下”方法的生态冗余性克服环境不确定性，借助“自下而上”方法的分子可塑性实现精准调控。具体而言，研究者先通过“自上而下”的环境驯化筛选出具有特定功能潜力的天然菌群子集，并通过自动化培养系统或微流控技术分离获得关键功能菌株；再利用全基因组测序(whole genome sequencing, WGS)与基因组尺度代谢模型对这些菌株进行系统表征，基于“自下而上”理性设计原则对关键成员进行组合优化，最终构建出既保留自然演替特征、又具备明确分子机制的合成微生物组^[19]。例如，在生物修复领域，研究者通过整合“自上而下”与“自下而上”策略对天然微生物群落进行工程改造，基于从中鉴定出的 18 种关键物种，成功

构建了生物修复能力增强的合成微生物组，实现了对除草剂的高效降解^[20]。该策略不仅提升了菌群在复杂环境中的稳定性，还大幅降低了功能解析的“黑箱”程度。

综上所述，“自上而下”与“自下而上”策略分别代表了合成微生物组构建中以生态筛选和分子理性为核心的 2 种路径，在功能实现效率与机制可解释性方面各具不可替代的优势。然而，单独依赖任一策略，均难以同时满足复杂环境对合成微生物组稳定性、可预测性及可扩展性的综合需求：“自上而下”方法虽具环境适应性强，但功能输出缺乏精细调控基础；“自下而上”策略机制解析清晰，却在应对真实生态系统不确定性时适应性不足。因此，未来合成微生物组构建的关键不在于二者取舍，而在于通过定量化工具将生态筛选过程转化为可计算、可优化的设计参数，实现从经验驱动向模型驱动的转变。这一需求也确立了基因组尺度代谢模型及群落层面计算模拟在合成微生物组设计中的核心地位。需指出的是，“自上而下”与“自下而上”更多反映了设计思想与研究路径，并非限定具体技术实现方式，实际构建中需借助标准化流程与计算工具，将上述策略转化为可操作的工程实践。

1.2 合成微生物组菌株资源的高通量获取

合成微生物组研究高度依赖实体菌株资源，最常见的获取途径是从目标样品中富集培养并定向分离。然而，传统稀释涂布等菌株分离方法受限于培养条件单一、菌株间竞争与拮抗作用显著，且易忽略低丰度与慢生长菌株，普遍存在筛选周期长、分离效率偏低的问题^[21]。

为突破传统培养策略的瓶颈，近年来，基于单细胞操作的高通量分离技术已逐渐应用于环境样本中合成微生物组功能菌株资源的获取。其中，流式细胞荧光分选技术(fluorescence-activated cell sorting, FACS)可将培养单元缩小至

单细胞尺度, 依据单细胞的光散射与荧光信号特征实现快速精确分选^[22]。例如, 在复杂环境样品中, FACS 可通过前向散射光(forward scatter, FSC)和侧向散射光(side scatter, SSC)对不同大小与内部复杂度的细胞群进行门控分群, 结合特定荧光染料完成活菌筛选; 进一步可与原位荧光探针杂交(*fluorescence in situ hybridization*, FISH)等技术结合, 实现针对特定分类单元或功能指示信号的单细胞靶向筛选^[23]。分选后的单细胞可直接接种至 96 孔板或微液滴培养体系中培养, 在显著提升分离通量的同时, 有效削弱菌株间的竞争与拮抗效应, 进而提高低丰度菌和慢生类群的分离成功率。此外, FACS 平台可并行测试多种培养基配方与环境参数, 有助于缩短菌株分离周期、拓展可培养微生物多样性, 为合成微生物组的理性设计与实验验证提供高质量、可追溯的菌株资源基础^[24]。

总体而言, 以 FACS 为代表的单细胞高通量分离技术, 在突破传统培养瓶颈、拓展可培养微生物多样性方面展现出显著优势, 为合成微生物组理性设计奠定了坚实的菌株资源基础。然而, 需指出, 该类技术无法直接保障所获菌株在群落层面的功能适配性与生态兼容性, 单细胞分离仅解决“能否培养”“能否获取”的问题, 而菌株在合成微生物组中的稳定共存与功能贡献, 仍高度依赖后续生态筛选、代谢互作解析及计算模型辅助优化。因此, 高通量分离技术应被视为合成微生物组理性设计的起点而非终点, 其核心价值在于与代谢建模、群落设计框架深度耦合, 实现从菌株资源获取向可预测群落构建的有效过渡, 为后续代谢建模、互作预测与菌群组合优化提供全面且可控的前端输入。

1.3 批量构建合成微生物组流程——“ARISE”

为将“自上而下”与“自下而上”等构建策略转化为可操作、可复现的工程化流程, 研究者逐步提出了以“功能注释-单菌建模-模型校正-

质量控制-互作预测”为核心的标准化理性设计流程, 本文将概括为批量构建合成微生物组流程(annotation-reconstruction-improvement-screening-estimation, ARISE)框架(图 1)。GSMMs 是整合基因组学、蛋白质组学与代谢组学等多源数据, 用于系统解析细胞代谢网络结构与功能特性的计算模型^[25-26]。其核心在于将生物体内代谢相关的酶、基因、生化反应及代谢物数据有机整合, 借助线性代数、常微分方程或线性规划等数学方法, 定量模拟与预测生物体在不同环境下的代谢行为, 进而系统阐释基因型与表型的内在联系^[27]。GSMMs 已广泛用于评估微生物的代谢需求及其在不同条件下的相互作用^[28]。

随着基因组测序、组装及重建技术的发展,

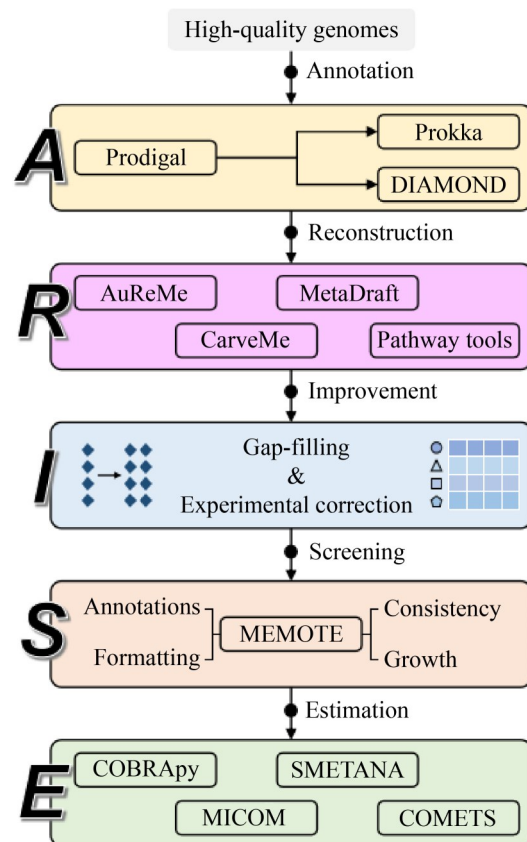


图1 批量构建合成微生物组流程

Figure 1 Workflow of batch construction of synthetic microbiomes.

既能够通过菌株全基因组测序获得高质量的菌株基因组，也可通过宏基因组测序结合组装与分箱重建宏基因组组装基因组 (metagenome assembled genomes, MAGs)，从而在物种乃至菌株层面解析特定生态背景下微生物群落的组成与功能潜力。目前已有多种工具可基于微生物基因组批量重建 GSMMs 并预测种间代谢互作，为合成微生物组的设计与构建提供支撑。

ARISE 流程包括 5 步，第一步“功能注释”旨在将基因组序列转化为可计算的代谢功能集合，通常包括开放阅读框 (open reading frame, ORF) 预测和蛋白功能比对。服务器端可通过 Prodigal^[29] 进行 ORF 预测，结合 Prokka^[30]、DIAMOND^[31] 等工具完成功能注释，为后续建模提供标准化蛋白序列文件及功能注释结果。第二步“单菌建模”基于上述蛋白文件生成单菌模型草图，常用工具包括 AuReMe^[32]、CarveMe^[33]、MetaDraft^[34] 及 Pathway Tools^[35] 等。第三步“模型校正”用于修正自动重建过程中出现的反应缺失与偏差，常通过软件自带的“gap-filling”功能或结合实验情况，确保模型在给定培养基条件下的生长可行性，同时识别并移除热力学不可行的能量生成回路，对碳氮源等关键物质的摄取约束进行贴近实验体系的设定。第四步“质量控制”可借助 MEMOTE^[36] 等软件对模型进行基准化测试与打分，覆盖注释规范性、模型形式正确性、生物量反应与生长可行性及化学计量一致性等关键指标，未达标模型需回溯至注释、建模或校正步骤重新构建。第五步“互作预测”在群落尺度评估交叉喂养与竞争关系，通过 COBRApy^[37]、SMETANA^[38]、MICOM^[39] 或 COMETS^[40] 等工具输出互作矩阵与关键交换代谢物清单，据此筛选互补性强、竞争性弱的候选合成微生物组。需强调的是，ARISE 并非新的合成微生物组构建策略，而是整合不同策略、指导实际操作的流程框架，其中高通量菌株获取为流程起点，互作预测与组合优化为核心输出环节。

目前已有多项研究采用与 ARISE 相似的批量建模-互作推断框架。例如，一项海洋微生物研究通过 CarveMe 重建 GSMMs，结合 SMETANA 推断互作关系，发现与随机组装群落相比，共活跃群落表现出更强的代谢互作与互馈能力，且氨基酸、B 族维生素等被反复预测为关键交换物，提示交叉喂养可能是驱动群落组装的重要机制^[41]。该研究从侧面印证了 ARISE 在大规模筛选预测合成微生物组中的可行性与应用价值。需明确的是，ARISE 主要作为批量设计与组合优选的计算辅助流程，受限于基因组注释质量、培养基与环境边界设定、反应库完备性及建模假设，其计算结果需通过共培养验证、代谢物检测等实验方法优化，方可形成具有可靠、可重复性的合成微生物组方案。

ARISE 的价值不只用于互作预测，还可用于特定关键过程的通量定量，提升对群落功能的机制解析能力。例如，有研究以根际硝化微生物为对象，分别构建“含溶源性病毒序列的溶源宿主”与“去除该病毒序列的宿主”代谢模型，并用 Pathway Tools 与 COBRApy 开展通量平衡分析 (flux balance analysis, FBA) 计算；通过比较 2 类模型的硝化通量差异，进而评估溶源性病毒基因组对宿主硝化能力的影响^[42]。该案例表明，ARISE 不仅能回答“哪些成员更易形成互补协作”，还可进一步明确“某一关键过程在群落层面的贡献度”，为复杂微生物功能的拆解、归因与可解释设计提供更直接的量化框架。

1.4 基于基因组尺度代谢模型的合成微生物组理性设计工具体系

1.4.1 单菌基因组尺度代谢模型：群落理性设计的计算基础

1999 年，Edwards 等^[43] 利用流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenzae*) 的全基因组序列构建了世界上第一个基因组尺度代谢模型。此后，随着测序技术和模型构建技术的发展，基因组尺

度代谢模型技术进入快速发展期。仅 ModelSEED (v2)平台通过集成使用子系统技术的快速注释 (rapid annotations using subsystems technology, RAST), 就已自动化生成了超过 200 000 个涵盖微生物及植物的草图代谢模型 (modelseed.org)。这些模型已被广泛应用于生长表型预测、代谢通量分析、代谢工程设计与微生物互作机制解析等领域, 展现了模型在生物系统研究与工程应用中的重要支撑价值^[44]。

在技术迭代过程中, 代谢网络模型的生物信息覆盖度持续提升, 新模型整合了更多基因、蛋白质及生物反应数据, 借助更完整的生物学机制和更精细的亚细胞区隔, 系统解析物种基因型与表型的内在关联^[45]。一个典型示例是 1993 年发布的大肠埃希氏菌 (*Escherichia coli*) 代谢网络模型仅包含 53 个反应和 30 个代谢物^[46], 而 2017 年的基因组尺度模型已扩展至包含 1 515 个代谢物和 2 712 个反应^[47]。这一显著扩展得益于数十年来相关生化研究的持续积累, 以及多个数据库信息的更新与整合。代谢模型作为代谢系统的数学表达工具, 具备整合多组学信息和适配算法的能力, 其功能和内涵持续拓展。近期, 多约束代谢网络模型引发广泛关注^[48]。相较于传统模型, 该模型更为精细复杂, 不仅能够预测微生物的特定生理状态, 还能在关键酶筛选及热力学瓶颈反应识别等方面发挥关键指导作用^[49]。

随着合成微生物组规模和功能维度的持续

扩展, 依赖经验与直觉的构建方式已难以应对, 理性设计正面临前所未有的复杂性挑战。基因组尺度代谢模型的计算模拟是支撑理性设计的关键工具。其中, FBA 通过施加数学约束对细胞代谢活动进行定量刻画, 能够有效预测单一菌株的代谢行为; 而构建高质量的单菌代谢模型, 则是进一步开展微生物群落模拟与理性设计的基础。

目前主流 GSMMs 构建工具在核心策略、性能优势和适用场景上各有侧重 (表 1): CarveMe 采用基于 BiGG 通用模型的“自上而下”筛选策略, 建模速度快且无需额外注释, 适合大规模微生物组的快速建模与初步探索, 但在物种特异性通路覆盖和模型精度方面存在不足; AGORA 基于比较基因组学, 聚焦人类肠道微生物, 在宿主-微生物互作及药物代谢研究中具有独特优势, 但其应用范围相对狭窄; 相比之下, ModelSEED 采用“自下而上”的多源反应整合与优化策略, 依托系统化、标准化的数据库资源, 在模型完整性、准确性、灵活性和普适性方面表现突出, 可直接输出适用于 FBA 的模型, 尽管其建模流程较为复杂、计算成本较高, 但更适合代谢工程设计和精细代谢网络解析。因此, 综合建模精度、通用性与后续分析需求, ModelSEED 成为构建单菌代谢模型草图的优选工具, 且与群落模拟平台 Super Community Combinations (SuperCC)、SteadyCom 等具有良好兼容性, 为从单菌到合成微生物群

表1 主流基因组尺度代谢模型构建工具比较

Table 1 Comparison of mainstream genome-scale metabolic model reconstruction tools

Model platform	ModelSEED	CarveMe	AGORA
Core approach	Bottom-up (multi-source reactions+ optimization)	Top-down (BiGG-based universal model+screening)	Comparative genomics (human gut focus)
Key strengths	High accuracy; comprehensive data; FBA-ready	Fast; no extra annotations; large-scale modeling	Specialized for gut microbiota; drug metabolism focus
Key limitations	Complex; high computing needs	Misses species-specific pathways; lower accuracy	Narrow scope (only gut)
Primary applications	Metabolic engineering; detailed network study	Rapid microbiome screening; exploratory research	Gut-host interaction; gut-drug studies

落的系统性建模与理性设计提供了坚实基础。

在获得 ModelSEED 生成的单菌模型草稿后, 需通过严格的迭代优化流程对模型进行人工校验与精修。研究者可依据标准流程, 结合实验数据对各菌株模型开展验证, 在不同碳源的基本培养基中测试菌株生长情况, 并利用至少 3 种碳源进行生长模拟, 以此指导模型中代谢反应的补充与修正^[50]。模型优化过程包括基于基因组证据的自动化间隙填补、依托 KEGG、UniProt、BiGG 等多数据库注释的手动反应补充, 以及对反应标识符的标准化、化学平衡校正、无效循环消除等系统性质控步骤。经过多轮修订, 最终获得的单菌模型能够在多种碳氮源条件下合成全部生物质组分, 预测结果与实验观测高度一致, 从而为后续构建能够预测群落行为、优化菌株组合的计算模型奠定可靠基础, 为数据与计算驱动的合成微生物组理性设计提供支撑。

总体而言, GSMMs 技术已从早期的单菌代谢描述工具, 发展为支撑合成微生物组理性设计的核心计算框架。然而, 其应用效果在很大程度上仍受制于模型质量、实验数据支撑程度以及对跨物种互作约束的刻画能力。未来, GSMMs 的发展亟需进一步与高通量表型数据、动态调控信息及群落层级实验验证深度融合。

1.4.2 群落组合优化与互作解析工具: 以 SuperCC 为代表

在上述 GSMMs 基础之上, 研究者进一步提出了一系列面向合成微生物组“智能构建”的群落模拟与组合优化工具。其中, Super Community Combinations (SuperCC) 是近年来具有代表性的计算框架之一。Ruan 等^[20]提出 SuperCC 的初衷是利用 GSMMs 与群落模拟算法, 在不同营养环境下预测微生物群落的代谢通量分布, 并以“覆盖给定菌株集合的所有组合”为核心任务, 比较不同菌群组合的功能表现; 与许多现有多菌代谢建模框架通常偏向模拟少量成员且更聚焦协同互利互作不同, SuperCC 明确强调同时适配协

同与竞争 2 类菌群关系, 并在模拟菌株数量上不设硬性上限, 从而更适合在“候选关键物种较多、组合空间巨大”的智能筛选场景中使用。

在方法学实现上, SuperCC 将多个单菌模型整合为一个多隔室群落模型: 每个物种对应一个独立的“细胞隔室”, 另设置共享的“群落隔室”以模拟共培养培养基并承载代谢物交换; 通过转运反应与交换反应, 分别表征细胞对培养基的吸收或分泌, 以及培养基中代谢物的累积或消耗。同时, 为实现可比性评估, 该工具会对给定菌株集合构建一组“隔室化群落模型”, 覆盖所有可能组合, 并提供多种常用设定情景(如等丰度、允许某些物种生物量为 0、以某一目标物种生物量代表群落目标等), 从而实现对不同组合在同一环境边界下的并行比较与优选^[20]。更进一步地, SuperCC 的功能并不局限于对不同菌群组合性能的预测, 而是进一步引入了面向合成生物学超级细胞的设计逻辑: 在群落模拟中, SuperCC 使用偏向节俭的通量平衡分析(parsimonious flux balance analysis, pFBA), 在优化生物量的同时最小化营养交换通量, 并结合通量变化分析(flux variability analysis, FVA) 识别对提升群落表现至关重要的关键反应; 随后将这些关键反应“回填”到目标底盘菌株模型中, 构建能够在单细胞尺度上逼近合成微生物组功能的合成细胞^[20]。因此, SuperCC 不仅能够回答应当选择哪些菌株进行组合的问题, 还能够进一步揭示其性能优势的内在机制、限制系统表现的核心瓶颈, 以及潜在的工程改造方向, 为合成微生物组的机制解析与理性构建提供了清晰的分析框架与可操作线索。

2 合成微生物组构建范式: 从经验组合到理性设计

早期合成微生物组研究主要依赖经验性菌株组合, 构建形式从简单双菌体系逐步拓展至多菌体系。然而, 随着应用场景从受控实验环

境延伸至真实复杂生态系统, 这类以经验判断为主导的构建策略, 在可预测性、稳定性与可推广性方面逐渐暴露出显著局限性。在此背景下, 研究者开始融入生态学原理与系统建模方法, 对合成微生物组的构建逻辑进行理性重构。

2.1 经验组合阶段: 以双菌协同为核心的早期合成微生物组构建模式

传统合成微生物组设计多以双菌协同体系为起点, 核心范式是构建“功能菌-辅助菌”二元共生体系^[51]。该模式中, 功能菌直接承担目标功能实现任务, 辅助菌则通过提供必需营养因子、清除抑制性代谢产物或改良局部微环境, 间接维持功能菌的代谢活性与群落稳定性。

在生物修复领域, 降解菌-辅助菌(degrader-helper, DH)模式应用广泛: 降解菌作为功能核心负责污染物降解, 辅助菌通过提供营养、清除毒性产物或优化微环境, 为降解菌活性提供支撑。例如, Zhuang 等^[52]利用 GSMMs 技术, 构建了硫化原地杆菌(*Geobacter sulfurreducens*)与还原铁微白多产杆菌(*Albidiferax ferrireducens*)的双菌株菌群代谢模型, 揭示了二者在铀污染地下水不同条件下的竞争机制。Harcombe 等^[53]则构建了包含大肠埃希氏菌(*Escherichia coli*)、肠沙门氏菌(*Salmonella enterica*)和扭托甲基红杆菌(*Methylobacterium extorquens*)的多菌株代谢模型, 进一步阐释了群落内菌株互作机制及菌群结构的动态变化规律。

此类双菌或多菌协同设计也被广泛应用于农业植物促生研究。早期研究及现代合成微生物组构建均遵循“功能导向-代谢互补”原则, 即将具备固氮、解磷或植物激素合成能力的促生菌, 与根际定殖能力强、环境适应性广的菌株组合, 以缓解单一菌株在复杂土壤环境中定殖不稳、功能衰减的问题。已有研究证实, 整合铁载体分泌、养分转化与激素合成等功能的复合菌群, 可在促进植物根系发育的同时, 上调根际土壤中固氮、解磷及铁转运等关键功能基

因的丰度, 进而重塑根际微环境, 增强促生效应的稳定性^[54]。

在生物制造与工业合成领域, 二元协同体系是早期合成微生物组构建的核心模式。该策略不仅通过代谢分工拆分目标产物合成路径, 更依赖代谢物互馈与营养互补来维持群落稳定。例如, 谷氨酸棒杆菌(*Corynebacterium glutamicum*)与恶臭假单胞菌(*Pseudomonas putida*)的共培养体系, 通过构建氨基酸互赖关系并协调氮源利用, 实现了高价值产物 γ -谷氨酰异丙基酰胺的协同合成^[55]。在此类体系中, 不同菌株分别承担前体合成与代谢缓冲功能, 使群落由简单路径拆分转向高度耦合的动态平衡状态, 从而同时提升产物转化效率与对代谢毒性的耐受性。

总体而言, 双菌体系代表了合成微生物组研究早期以功能互补与经验判断为核心的构建阶段, 其在受控条件下具有良好的可操作性。然而, 该模式高度依赖稳定的两两互作关系, 生态冗余不足, 同时缺乏对复杂环境扰动的应对能力, 在真实开放的生态系统中难以维持长期稳定运行。

2.2 经验扩展阶段: 多菌组合策略及其随机性与失效风险

为弥补双菌体系在复杂环境中适应能力有限的短板, 研究者开始尝试引入更多功能菌株, 构建多菌合成微生物组。通过增加菌株数量, 期望在群落层面形成功能冗余与生态缓冲效应, 进而提升系统稳定性与环境适应能力。

在污染修复研究中, GSMMs 被用于高效降解菌群的设计及种间互作关系的探究。借助计算生物学模拟代谢模型, 可定量预估微生物个体间及微生物体内对污染物的降解反应量、菌株在不同模拟条件下的生长量, 测算理论上目标产物的最大产量以及最优菌群组成, 为靶向构建污染物降解菌群、合成降解功能酶提供新思路。Nagarajan 等^[56]采用多组学建模仿真流

程, 结合基因组、转录组及生长数据, 构建了金属还原地杆菌(*Geobacter metallireducens*)与硫还原地杆菌(*Geobacter sulfurreducens*)的共营养代谢模型。Xu 等^[57]则通过构建不同菌株组合的多菌株代谢模型, 明确了不同组合方式对污染物降解的优势差异, 最终确定了高效降解除草剂阿特拉津的最佳合成微生物组。

在农业领域, 多菌合成微生物组同样广泛应用于植物促生与病害防控。例如, Zhou 等^[58]通过大规模分离培养建立高覆盖度根际微生物组资源库, 依据健康微生物组网络中的基石物种、特异富集物种及拮抗功能物种筛选菌株, 构建高多样性人工合成微生物组, 再通过无菌番茄幼苗实验体系验证其功能, 阐明合成微生物组在原位条件下抑制番茄尖孢镰刀枯萎病的作用及机制。针对高寒干旱等特殊生境下的作物病害防控, 李雪萍等^[59]从甘肃、青海等地区分离获得 23 株功能菌株, 通过评价菌株间交互作用及促生防病潜力, 构建了由贝莱斯芽孢杆菌(*Bacillus velezensis*)、沙福芽孢杆菌(*Bacillus safensis*)等组成的复合菌系; 研究发现, 相较于单一菌株, 该合成微生物组通过协同分泌铁载体、生长素及蛋白酶、葡聚糖酶等抗菌物质, 显著增强了对小麦根腐病菌和马铃薯枯萎病菌的抑制效果, 且在盆栽试验中表现出更稳定的促生与抗逆效应。

尽管多菌组合在功能实现层面取得一定进展, 但其构建过程仍高度依赖经验筛选与事后验证。随着菌株数量增加, 菌群组合空间呈指数级扩展, 菌株间潜在的竞争、拮抗及资源重叠效应显著加剧, 导致群落性能难以在构建前实现系统预测^[60]。这种经验型组合策略在复杂环境中普遍面临稳定性差、可重复性低、可推广性不足等瓶颈, 限制了其实际应用价值。

2.3 从经验组合到理性设计: 合成微生物组构建范式的转折

传统合成微生物组的构建多遵循功能导向

的经验主义策略, 即筛选具有明确目标功能的优势菌株进行简单组合或功能叠加。此类方法在实践中高度依赖研究者的经验判断, 构建依据主要源于单菌层面的功能表型或应用需求本身, 通常忽略菌株间在资源利用重叠关系、生态位分化程度及复杂种间互作网络, 难以从系统层面保障群落的稳定性与可预测性。

近年来, 一系列新兴构建理念的提出, 标志着合成微生物组研究进入以生态机制和互作规则为核心的新阶段(表 2)。例如, 最新研究表明, 窄谱资源利用细菌(narrow-spectrum resource-utilizing bacteria)在构建稳定合成群落中发挥着不可替代的作用^[61]。这类细菌代谢需求高度专一, 可有效限制群落成员的资源利用宽度与功能冗余, 通过降低直接竞争、促进生态位分化, 显著提升群落整体稳定性; 同时, 其常通过分泌天冬酰胺、维生素 B₁₂ 等关键代谢前体强化种间代谢耦联, 在复杂根际环境中表现出较强的定殖稳定性与生态鲁棒性。

对核心稀有分类群(core rare taxa)生态功能的重新认知, 为提升合成微生物组的环境适应性和系统韧性提供了新的设计视角。传统合成微生物组构建多聚焦于高丰度优势种, 稀有分类群长期被认为对群落功能贡献有限。然而, 越来越多研究证实, 稀有分类群不仅是微生物多样性的潜在基因库, 还能在扰动条件下为群落功能提供重要支撑^[62]。这些成员通常携带独特的功能基因、抗性岛或高度精简的代谢网络, 在环境扰动或胁迫条件下可被迅速激活, 于关键时刻承担功能补偿或系统缓冲作用^[63]。

与此同时, 环境应激条件下诱导的种间合作机制, 进一步拓展了合成微生物组的设计维度。以往研究多强调竞争在群落组装中的主导作用, 但近期证据显示, 在酸胁迫等极端环境中, 慢速生长物种(slower-growing species)可通过代谢交叉喂养(cross-feeding)释放丙酮酸、谷氨酸等可利用代谢物, 显著提高敏感物种的存活率^[64]。这种由环境压力触发、以代谢分工为

表2 不同合成微生物组构建策略的核心特征、优势及局限性分析

Table 2 Core characteristics, advantages, and limitations of different synthetic microbiome construction strategies

Construction mode	Concept	Core idea	Basis for construction	Advantages	Limitations
Traditional multifunctional community	Multi-strain functional stacking	Empirical combination of single-strain functions	Clear and intuitive functional traits	Simple operation, clear objectives	Ignores interactions, strong competition, poor stability, prone to failure
Narrow-band community	Restrict resource use, focus on specific functions	Metabolic specialization, niche differentiation	Resource utilization spectrum	Reduces direct competition, improves community stability and controllability	Narrow functional coverage, poor adaptability to complex environments
Competitive community	Maintain functional strain advantage <i>via</i> controlled competition	Resource competition and antagonistic effects	Regulation of competition intensity, exclusivity mechanisms	Suppresses “cheater” strains, enhances target function output	Competition is hard to control, imbalance can cause collapse
Interaction-driven community	Maintain community <i>via</i> metabolic complementarity	Metabolic interactions, cross-feeding	Metabolic modeling (GSMs), compensation for nutritional deficiencies	High community stability, strong functional continuity, clear molecular mechanisms	Complex design, highly dependent on multi-omics data and mechanistic models
Reinforced-strain driven community	Non-competitive metabolic secretion, maintain community stability	Altruistic metabolic compensation; reinforced strain interactions	Digital modeling tools (SuperCC), potentiator contribution index (PCI), metabolic simulation	Outstanding stress resistance, locks core functions under complex pollution pressure, excellent colonization stability	Requires precise genome-scale models

基础的合作共存模式，为构建高抗逆性合成微生物组提供了重要理论依据，尤其适用于气候变化背景下的退化土壤或极端生境修复场景。

综上所述，合成微生物组已不再是单一功能的简单叠加，而是基于窄谱代谢互补、稀有种生态补偿及压力诱导协作等多重生态机制的系统集成。这一以生态理性为核心的设计范式，正推动微生物组工程由功能驱动简单叠加迈向基于生态原理的精准设计。

2.4 理性设计阶段的新范式：基于代谢协同的 DHP-Com 构建框架

尽管前述“功能菌-辅助菌”二元体系在受控实验室条件下可实现明确的功能分工与协同效

应，但在真实环境的复杂情境中，其以简单两两互作为基础的设计逻辑逐渐显现出局限性。例如，降解菌和辅助菌(degrader and helper, DH)体系在抗生素、除草剂、杀菌剂等多种污染物共存条件下，污染物间的相互拮抗、营养条件的时空波动及群落内部加剧的资源竞争，会持续扰动依赖特定互作关系维系的 DH 体系^[65]。

在此情形下，DH 模式中以单一代谢通路为核心的功能链条对关键成员高度敏感，一旦核心菌株代谢活性受抑制或生态位受限，群落整体效能便可能迅速下降。由于缺乏生态冗余和多层次代谢互作的支撑，传统 DH 合成微生物组在复合胁迫下通常表现出稳定性不足、功能维

持能力有限的问题, 难以满足复杂环境对合成微生物组鲁棒性的更高要求^[66]。

针对上述瓶颈, 最新研究提出了更具生态完整性的合成微生物组构建范式——降解菌-辅助菌-增效菌群落 (degrader-helper-potentiator community, DHP-COM)。该框架通过在经典 DH 体系中引入第 3 类功能成员——增强菌 (potentiator), 显著拓展了合成微生物组在动态环境中的稳定区间和性能上限; 降解菌直接承担目标污染物转化, 辅助菌通过营养供给和微环境调节间接支持降解, 增强菌通常为群落中丰度相对稳定的成员, 其核心作用体现为凭借广谱资源利用能力, 为群落整体代谢网络提供基础支撑与协同放大效应; 此类菌株具备较强的基础代谢潜力和多样化底物利用特征, 可持续释放氨基酸、有机酸、维生素等关键代谢前体, 供其他菌株利用生长, 进而维持代谢通量连续性并缓冲系统波动, 强化种间代谢耦联^[50]。

在复合污染或多重环境胁迫条件下, 这种以非竞争性代谢供给为特征的作用方式, 有效缓解了降解菌和辅助菌面临的能量限制与代谢瓶颈, 降低了因局部失衡导致功能中断的风险, 促进群落内部形成稳定的跨物种代谢交叉喂养网络。

进一步地, 通过引入增强菌贡献指数 (potentiator contribution index, PCI), 其计算公式为: $PCI = \frac{\text{Performance}[(DHP)] - \text{Performance}(DH)}{\text{Performance}(DH)}$ (其中 Performance 可表征菌株生长量或污染物降解率), 定量刻画了增强菌在复合污染胁迫下, 通过代谢补偿显著提升敏感菌株存活与活性的生态效应, 从而在系统层面维系整体修复潜力^[50]。该新范式的实现高度依赖于 SuperCC 为代表的智能计算框架, 理性筛选可形成稳定代谢互作网络并具备功能冗余的最优 DHP 组合。这一策略使合成微生物组的构建转变为模型预测与生态原理驱动的可计算工程过程, 为开发具备高鲁棒性、强环境适应性的下一代活体生物制剂奠定了理论与技术基础。

3 存在问题与解决方法

3.1 提高合成微生物组的一般性与环境适应性

当前合成微生物组的设计主要围绕特定环境条件或目标污染物展开, 其功能实现高度依赖预设场景, 导致应用范围窄且跨生境适应性不足^[67-68]。实现从实验室体系向真实复杂生态系统的有效转化, 核心挑战在于使合成微生物组在复杂多变的环境条件下稳定发挥功能并保持良好适应性^[69]。因此, 构建可在不同环境条件下稳定运行的合成微生物组, 已成为该领域的重要研究方向。

理性设计广适性合成微生物组应遵循“功能核心模块化、互作网络系统化、生态响应动态化”的递进原则。其核心架构以执行特定代谢通路的功能微生物为枢纽^[70-71], 通过引入辅助微生物, 构建基于种间协同共生、营养交叉喂养、生态位互补的稳定互作网络^[72], 进而优化核心菌株功能效率并缓冲环境波动干扰。例如, Li 等^[73]以根瘤菌为核心菌株、促结瘤细菌为辅助菌株, 依托核心菌-辅助菌互作构建简化合成微生物组, 实现了优良的田间应用效果。为进一步提升环境适应性, 可在合成微生物组中引入具备系统增强作用的增强菌作为广谱资源利用菌株, 增强菌通过主动分泌生长因子^[74-75]、释放可被群落其他菌株利用的资源, 或调控局部微环境参数等菌群互作核心机制, 实现对核心功能菌代谢状态的实时感知与反馈调节, 动态调控其代谢通量与群体行为。最终, 由功能菌、辅助菌、增强菌协同构成的具备感知-反馈-调节能力的智能生态系统, 可确保合成微生物组在复杂扰动环境中长期稳健输出核心代谢功能^[50]。

在合成微生物组构建中, 整合碳基材料 (carbon-based materials, CBMs) 作为非生物组分, 是突破其功能单一性与环境脆弱性瓶颈的前沿策略。碳基材料凭借高比表面积、可调控孔隙结构、优异电子传导能力及良好生物相容性等

独特理化性质, 可从物理定殖、代谢促进和信号调控 3 个层面, 系统性提升微生物环境适应能力^[76-77]。碳纳米管、石墨烯及其衍生物、多孔活性炭等材料, 能为微生物提供仿生化结构性生态位^[78], 其三维多孔网络不仅可以作为物理屏障, 有效庇护功能菌免受原生微生物群的竞争性排斥, 提升定殖成功率与种群稳定性^[79]; 又可作为电子纳米导线^[80], 在种间建立直接电子传递(direct electron transfer, DIET)通道^[81], 增强互营细菌与产甲烷菌等的协同代谢效率^[82], 显著拓宽菌群代谢功能谱。将碳基材料设计为模块化的物理组装平台, 并与模块化的遗传电路相结合, 可构建出鲁棒性更强、情境普适性更广的菌-材料杂合系统, 推动合成微生物组从实验室走向复杂真实生境。

3.2 拓展宏基因组驱动的功能挖掘与建模方法

当前合成微生物组的设计与应用主要依赖有限的可培养模式菌株, 菌种资源库相对贫乏且功能同质化, 导致所构建菌群环境适应能力薄弱、应用场景高度受限。目前合成微生物组的设计严重忽视了自然界中占比极高、功能多样的不可培养微生物所蕴含的巨大潜力^[83], 这已成为合成生态学发展的关键瓶颈。同时, 现有微生物建模多基于已分离纯培养微生物的完整基因组, 环境中大量不可培养微生物的功能潜力尚未被充分挖掘。宏基因组驱动的资源挖掘策略以及微生物建模方法有望发挥关键作用^[84-85]。可通过非培养依赖范式, 系统性挖掘环境中不可培养微生物的功能潜力^[86]: 从复杂环境样本中直接获取未培养微生物的高质量宏基因组组装基因组, 基于这些基因组信息构建基因组尺度代谢模型, 非培养推演微生物的代谢网络与生理潜能^[87]。例如, Ma 等^[88]利用来自 41 个国家 4 824 个原核生物物种的 155 211 个非冗余近完整基因组, 构建高置信度、自动化全微生物群基因组级代谢模型, 揭示了疾病相关

微生物代谢互作, 为肠道微生物组的可靠功能解析提供支撑。

整合代谢网络数据与机器学习算法, 可深度挖掘海量宏基因组数据中的新型酶催化反应及未知代谢途径并进行功能预测^[89-90]。这不仅从环境中发掘全新生物催化元件(如降解新型污染物的关键酶基因簇)、合成途径(如稀有天然产物的生物合成基因簇), 还能为合成微生物组理性设计提供源自真实环境的功能元件库。将这些自然界进化形成、已验证适应性的全新功能模块, 通过合成生物学手段整合至通用底盘或人工菌群中, 可从根本上拓展合成微生物组的代谢能力与应用边界, 使其能够执行降解新污染物、合成高价值稀有化合物等复杂任务, 实现从培养皿到大环境的功能跃迁。

目前合成微生物组研究多依赖基于稳态假设的 GSMMs^[91-92], 虽能揭示代谢潜能, 却忽视了群落动态变化的关键过程^[93]。未来需将设计视角从短时间平衡状态, 拓展至整个运行过程的动态变化, 使菌群模型更准确预测合成微生物组在复杂环境中的行为表现及长期稳定性^[94-95], 提升其功能鲁棒性与环境适应性。尽管该方向在模型复杂度、参数获取及计算资源方面仍面临挑战, 但动态模型是推动合成微生物组从实验室走向广阔应用场景的关键引擎。未来的突破将依赖更高效的算法、更丰富的多组学动态数据, 以及实验与建模之间更紧密的迭代闭环。

3.3 应对合成微生物组在应用中系统复杂性

由多菌株互作构成的合成微生物组, 在实现复杂代谢功能方面展现出巨大潜力, 但也面临群体功能单一、行为可控性低、长期稳定性差等多重挑战。为应对这些系统性难题, 一项重要前沿工程策略是探索“多菌功能向单菌整合”的技术路径。该路径核心在于, 依托系统生物学对代谢网络的全局解析能力与合成生物学

的高精度设计工具, 将原本依赖于多菌株分工协作的多步骤、长链式代谢途径, 进行理性重构并完整导入单一工程菌株内, 创建集多种功能于一身的“超级细胞”。单一工程菌株可有效降低代谢负担, 同时实现长途径功能表达, 代谢流更高效且调控更精准。例如, 有研究开发了基于 *tfoX* 效应增强的 Vmax 迭代自然转化方法, 将 5 个降解基因簇全部整合到底盘菌株需钠弧菌(*Vibrio natriegens*)体内, 构建出高盐环境中可高效降解 5 种复合有机污染物的工程菌株 VCOD-15, 为解决石化废水排污、海洋石油泄漏等全球性环境问题提供了全新技术方案^[96]。

实现这一目标并非简单叠加基因, 而需克服一系列关键工程瓶颈。首先, 需对异源代谢途径进行模块化精简与适配性优化, 移除冗余步骤并与宿主固有的中心代谢网络高效耦合^[97-98]。其次, 重点解决中间代谢产物的胞内积累毒性问题, 通过增强转运或快速转化予以缓解。再者, 精细平衡能量(ATP)与还原力(NADH/NADPH)的供给与消耗, 避免因代谢负担过重导致细胞生长受损^[99-100]。最后, 为在单细胞有限空间内实现多条通路高效有序运行, 需引入内部区室化设计(如创建蛋白质支架或人工细胞器)或精密时序调控机制(如基于群体感应或环境敏感启动子的级联调控)^[101], 在时空维度上协调不同模块的功能表达。

在不影响核心功能的前提下, 可通过并行开发一系列模块化功能基因单元来提升系统对环境变化的适应能力^[102]。这些单元类似于可灵活组合的生物功能模块, 例如抗氧化应激保护模块^[103]、渗透压平衡调节模块^[104]等。通过这些适配单元与核心功能模块进行标准化组装与测试, 可推动工程细胞从仅适用于单一条件的专用菌株, 逐步发展为能够根据不同需求灵活配制、适用多种场景的通用生物平台, 最终支撑其在农业生产、环境修复和生物制造等领域的规模化应用。在此基础上, 通过系统化工程设计, 使原本依赖多种微生物协同实现的复杂

功能在单一细胞内完成, 不仅显著降低系统构建和运行的复杂度, 还提升了功能稳定性和生产过程的可控性, 为下一代高效稳定的生物制造与环境修复平台奠定基础。综上所述, 针对复杂真实环境中合成微生物组面临的环境异质性、功能挖掘受限、群落动态失控及系统复杂性高等关键挑战, 研究者已从菌-材料耦合、宏基因组驱动设计、动态建模以及多菌功能向单菌整合等多个层面, 提出系统性的工程化解决策略(表 3)。

4 展望

微生物作为生物制造的核心力量, 仅依靠单一菌株通常难以应对环境修复、农业增效和工业生产中日益复杂的系统性挑战。相比之下, 合成微生物组凭借分工合作和代谢互养的优势, 在复杂环境下表现出更高的稳定性、抗逆性和功能多样性, 是推动产业链升级、拓展绿色能源和先进材料等产品组合的核心技术路径。合成微生物组研究不仅具有高度的学科前沿性和应用价值, 其技术创新的突破也日益迫切。这既源于国家发展战略的明确指向, 也体现了解决生物制造技术瓶颈、抢占未来生物经济制高点的现实需求。

本文系统总结了当前合成微生物组在设计策略、构建工具和智能调控范式方面的进展, 并深入剖析了其面临的核心瓶颈与前沿解决路径。该领域仍存在若干关键科学与技术挑战, 例如多物种互作的精准预测与动态调控机制尚不明确; 标准化和平台化工具不足, 导致设计到应用的转化链条冗长且难以控制。基于此, 并结合当前研究趋势, 提出合成微生物组未来的关键发展方向如下。

(1) 融合新技术, 推动数据与模型驱动的精准确设计。随着人工智能、蛋白语言模型与高通量工程技术的快速发展, 合成微生物组研究正从经验驱动逐步迈向数据与模型驱动的新阶段。机器学习与深度学习模型在蛋白功能预测、代

表3 面向复杂环境的合成微生物组鲁棒性提升策略汇总

Table 3 Summary of strategies for enhancing the robustness of synthetic microbiomes in complex environments

Challenge dimension	Engineering strategy	Core technology/tool	Mechanism of action	Expected outcome
Environmental heterogeneity and fluctuations	Microbe-material coupled system	Carbon-based materials (CBMs), carbon nanotubes, graphene	Provide physical protection; establish direct interspecies electron transfer (DIET) channels	Improve colonization success in soil or water; expand metabolic functional range
Limited functional exploration	Metagenome-driven design	MAGs, culture-independent modeling, deep learning	Mine functional element libraries and metabolic pathways of uncultivable microbes	Break functional homogenization; introduce naturally validated stress-resistance modules
Uncontrolled community dynamics	Full-process dynamic evolutionary modeling	Dynamic flux balance analysis (dFBA), temporal multi-omics	Incorporate temporal parameters; simulate interspecies competition and succession under non-steady states	Enhance prediction accuracy and precision of interventions in real environmental communities
High system complexity	Integration of multi-strain functions into single chassis	INTIMATE technology, modular genetic circuits, artificial organelles	Reconstruct long metabolic pathways into a single chassis cell	Reduce construction and operational complexity; eliminate function disruption from inter-strain competition
Metabolic load balancing	Modular adaptation units	Stress-responsive promoters, antioxidant/osmoregulation modules	Dynamically allocate energy (ATP) and reducing power in response to environmental changes	Maintain growth and target function stability of engineered strains under stress

谢路径挖掘及关键酶定向优化中的成功应用, 为合成微生物组中功能模块的理性设计提供了全新工具, 构建功能微生物组不再依赖穷举式筛选, 而是基于可预测的分子与代谢逻辑。同时, 新一代蛋白与基因语言模型突破了传统序列相似性分析的限制, 显著提升了对未知功能元件和潜在互作机制的解析能力, 为构建具有互补代谢与稳定互作结构的合成微生物组奠定基础。在此背景下, 人工智能与基因组尺度代谢模型、多组学数据及自动化实验平台的深度融合, 推动合成微生物组向可预测、可解释和可规模化应用方向发展。未来, 如何将这些新技术有效嵌入真实复杂环境约束之中, 并建立兼顾功能效率、生态稳定性与安全性的系统化设计框架, 将成为合成微生物组走向工程应用与产业化的关键科学问题。

(2) 挖掘低丰度微生物价值, 完善群落功能网络。在合成微生物组的菌株资源筛选过程中,

现有研究路径通常聚焦于识别和富集在特定功能压力下丰度显著升高的核心菌株, 并以此为基础构建功能群落。这一高效策略虽取得诸多进展, 但通常忽略了低丰度微生物所承载的潜在功能, 导致其功能潜力在群落优化与工程设计中未能充分发挥。自然微生物群落的稳定与功能输出, 依赖于所有成员构成的复杂网络, 传统筛选中未被充分关注的低丰度菌株, 可能通过持有独特的代谢基因、提供关键微量生长因子或参与精细群体信号调节等方式, 对整个系统的功能完整性与环境适应性作出不可或缺的贡献。因此, 拓展研究视野, 将低丰度菌株的功能纳入系统性考察与整合范围, 是深化合成微生物组理性设计的重要潜在方向。未来可探索开发更灵敏的原位功能探测技术, 鉴定低丰度种群内的功能活跃菌株; 同时, 在“自下而上”的菌群构建中, 引入经过功能验证的低丰度模块, 定量评估其对群落长期稳定性和功能鲁

棒性的影响。通过主动关注并整合这些曾被忽略的低丰度功能菌,有望解锁更为复杂和稳健的群落功能,推动合成微生物组技术向模拟自然、适应真实的更高阶段发展。

(3) 突破生态壁垒,构建跨界合成微生物组。当前合成微生物组的研究与应用主要局限于细菌界,细菌菌群研究虽取得显著进展,但本质上是对自然界中高度复杂、跨界融合的微生物功能网络的根本性简化。真实的土壤、水体、肠道乃至极端环境是由细菌、古菌、真菌、原生生物及病毒共同构成的完整生态系统。古菌是驱动地球关键元素循环(如产甲烷^[105]、厌氧氨氧化^[106])的核心引擎,而丝状真菌则凭借卓越的胞外降解能力^[107]和空间延展的菌丝网络^[108],在物质转化、养分运输与微环境物理结构塑造中发挥不可替代的作用。将合成微生物组研究从“细菌同界互作”拓展至“微生物跨界协同”,不仅是技术发展的必然趋势,更是推动该领域从可控实验室体系走向复杂生态应用的战略性跨越。跨界合成微生物组可在功能上更真实地模拟与增强自然生态过程,在系统稳定性上引入基于物理结构与化学对话的全新调控维度,在科学认知层面为揭示未知的跨界微生物互作底层原理开辟新领域。未来构建跨界合成微生物组需突破三大核心挑战:一是发展针对难培养细菌、古菌、真菌的通用遗传操作工具,实现基因功能的精准编辑与调控;二是建立可定量描述跨界物质交换、信号传递与物理相互作用的多尺度计算模型,指导理性设计;三是在可控的生态微宇宙或中试系统中,实验验证跨界合成微生物组的功能优势与调控策略。通过融合微生物全生态复杂性,合成微生物组技术将超越传统细菌体系局限,成为兼具揭示生命网络规律、修复生态系统及引领下一代绿色生物制造的创新平台。

(4) 整合能量流设计,构建物质-能量耦合系统。当前合成微生物组的理性设计主要围绕“物质流”展开,重点关注代谢物交换、营养互补及

信号传递等化学协作过程,设计逻辑普遍建立在碳源、氮源和电子供受体等物质转化基础上。然而,自然微生物群落不仅是物质循环体系,更是高度复杂的能量获取与分配网络。驱动物质转化的能量传递过程本身尚未被系统性纳入设计框架,使该领域陷入发展瓶颈。

在原始环境中,尤其是在早期地球或现代极端生境(如深海热液、贫营养土壤),有机物质稀缺,地球表面广泛分布的半导体矿物(如金红石、闪锌矿)在日光激发下可产生高能光电子,这为不依赖有机质或传统无机化学能的微生物提供了潜在能量捷径。研究表明,部分化能自养与异养微生物能够直接或间接利用这些矿物源光电子,将其导入胞内电子传递链,用于固碳、生长等代谢过程,形成独特的“光电能营养”模式,揭示了经典“光能营养”与“化能营养”之外,微生物利用环境能量的第三条路径^[109-111]。这提示将“能量流”(尤其是“电子流”)引入合成微生物组的理性设计,有望推动其由单一物质循环体系向“物质-能量耦合系统”转变,显著提升其在资源受限环境中的适应能力与功能稳定性。

作者贡献声明

谭家霖:撰写文章及表格绘制;李丹宁:论文内容收集与撰写文章;姜庚博:撰写文章及图片绘制;晁元卿:论文修改与审阅;林庆祺:文章框架构思与讨论;阮哲璞:总体思路设计与论文修改;仇荣亮:论文审阅。

作者利益冲突公开声明

作者声明不存在任何可能会影响本文所报告工作的已知经济利益或个人关系。

参考文献

- [1] Lyons TW, Tino CJ, Fournier GP, Anderson RE, Leavitt WD, Konhauser KO, Stüeken EE. Co-evolution of early Earth environments and microbial life[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2024, 22(9): 572-586.

- [2] Baldrian P, Větrovský T, Lepinay C, Kohout P. High-throughput sequencing view on the magnitude of global fungal diversity[J]. *Fungal Diversity*, 2022, 114(1): 539-547.
- [3] Taylor DL, Hollingsworth TN, McFarland JW, Lennon NJ, Nusbaum C, Ruess RW. A first comprehensive census of fungi in soil reveals both hyperdiversity and fine-scale niche partitioning[J]. *Ecological Monographs*, 2014, 84(1): 3-20.
- [4] Locey KJ, Lennon JT. Scaling laws predict global microbial diversity[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2016, 113(21): 5970-5975.
- [5] Averill C, Anthony MA, Baldrian P, Finkbeiner F, van den Hoogen J, Kiers T, Kohout P, Hirt E, Smith GR, Crowther TW. Defending earth's terrestrial microbiome[J]. *Nature Microbiology*, 2022, 7(11): 1717-1725.
- [6] Rillig MC, Ryo M, Lehmann A, Aguilar-Trigueros CA, Buchert S, Wulf A, Iwasaki A, Roy J, Yang GW. The role of multiple global change factors in driving soil functions and microbial biodiversity[J]. *Science*, 2019, 366(6467): 886-890.
- [7] Holbrook-Smith D, Trouillon J, Sauer U. Metabolomics and microbial metabolism: toward a systematic understanding[J]. *Annual Review of Biophysics*, 2024, 53: 41-64.
- [8] Zaramela LS, Moyne O, Kumar M, Zuniga C, Tibocha-Bonilla JD, Zengler K. The sum is greater than the parts: exploiting microbial communities to achieve complex functions[J]. *Current Opinion in Biotechnology*, 2021, 67: 149-157.
- [9] 韦中, 杨天杰, 任鹏, 胡洁, 李梅, 徐阳春, 沈其荣. 合成菌群在根际免疫研究中的现状与未来[J]. *南京农业大学学报*, 2021, 44(4): 597-603.
Wei Z, Yang TJ, Ren P, Hu J, Li M, Xu YC, Shen QR. Advances and perspectives on synthetic microbial community in the study of rhizosphere immunity[J]. *Journal of Nanjing Agricultural University*, 2021, 44(4): 597-603 (in Chinese).
- [10] 徐希辉, 刘晓伟, 蒋建东. 微生物菌群强化修复有机污染物污染环境: 现状与挑战[J]. *南京农业大学学报*, 2020, 43(1): 10-17.
Xu XH, Liu XW, Jiang JD. Enhanced bioremediation of organic pollutant contaminated environment by microbial consortia: current situations and challenges[J]. *Journal of Nanjing Agricultural University*, 2020, 43(1): 10-17 (in Chinese).
- [11] 方临川, 胡紫莹, 崔庆亮, 杨阳, 梁玉婷, 蔡鹏, 渠晨晨, 高春辉, 焦硕, 刘玉荣, 黄巧云, 谭文峰. 合成菌群构建与应用: 提升土壤健康新策略[J]. *土壤学报*, 2025, 62(5): 1233-1245.
Fang LC, Hu ZY, Cui QL, Yang Y, Liang YT, Cai P, Qu CC, Gao CH, Jiao S, Liu YR, Huang QY, Tan WF. Construction and application of synthetic communities: a new strategy to improve soil health[J]. *Acta Pedologica Sinica*, 2025, 62(5): 1233-1245 (in Chinese).
- [12] 罗汶婧, 王博瑞, 马红彬, 李慧萍. 合成菌群在促进农业可持续发展中的研究进展[J]. *微生物学报*, 2025, 65(10): 4308-4325.
Luo WJ, Wang BR, Ma HB, Li HP. Research progress on synthetic microbial communities in promoting sustainable agriculture development[J]. *Acta Microbiologica Sinica*, 2025, 65(10): 4308-4325 (in Chinese).
- [13] Nikoloudaki O, Aheto F, di Cagno R, Gobetti M. Synthetic microbial communities: a gateway to understanding resistance, resilience, and functionality in spontaneously fermented food microbiomes[J]. *Food Research International*, 2024, 192: 114780.
- [14] Chen XL, Ke YC, Zhu Y, Xu MB, Chen C, Xie SG. Enrichment of tetracycline-degrading bacterial consortia: Microbial community succession and degradation characteristics and mechanism[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2023, 448: 130984.
- [15] 张依, 刘敬科, 刘俊利, 刘恩魁, 冀彦忠, 生庆海. 合成微生物群落的构建及其在发酵食品中的应用[J]. *中国酿造*, 2024, 43(11): 13-19.
Zhang Y, Liu JK, Liu JL, Liu EK, Ji YZ, Sheng QH. Construction of synthetic microbial community and its application in fermented foods[J]. *China Brewing*, 2024, 43(11): 13-19 (in Chinese).
- [16] Che S, Men YJ. Synthetic microbial consortia for biosynthesis and biodegradation: promises and challenges[J]. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 2019, 46(9/10): 1343-1358.
- [17] 郑鹏飞, 张丽杰, 王栋, 徐岩. 一种自下而上的合成微生物组理性构建策略, 用于郫县豆瓣发酵剂设计[J]. *微生物学报*, 2022, 62(10): 3913-3931.
Zheng PF, Zhang LJ, Wang D, Xu Y. A bottom-up strategy for constructing a synthetic microbiome and its application to the design of Pixian Douban starter[J]. *Acta Microbiologica Sinica*, 2022, 62(10): 3913-3931 (in Chinese).
- [18] San León D, Nogales J. Toward merging bottom-up and top-down model-based designing of synthetic microbial communities[J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2022, 69: 102169.
- [19] Mehlferber EC, Arnault G, Joshi B, Partida-Martinez LP, Patras KA, Simonin M, Koskella B. A cross-systems primer for synthetic microbial communities[J]. *Nature Microbiology*, 2024, 9(11): 2765-2773.
- [20] Ruan ZP, Chen K, Cao WM, Meng L, Yang BG, Xu MJ, Xing YW, Li PF, Freilich S, Chen C, Gao YZ, Jiang JD, Xu XH. Engineering natural microbiomes toward enhanced bioremediation by microbiome modeling[J]. *Nature Communications*, 2024, 15: 4694.
- [21] Wang ZH, Wang S, He Q, Yang XS, Zhao B, Zhang HH, Deng Y. Ecological design of high-performance synthetic microbial communities: from theoretical foundations to functional optimization[J]. *ISME Communications*, 2025, 5: ycfa133.
- [22] Skrekas C, Ferreira R, David F. Fluorescence-activated cell sorting as a tool for recombinant strain screening[M]// Mapelli V, Bettiga M. *Yeast Metabolic Engineering: Methods and Protocols*. New York, NY: Springer US, 2022: 39-57.
- [23] Arriguicci R, Bushkin Y, Radford F, Lakehal K, Vir P,

- Pine R, Martin D, Sugarman J, Zhao YL, Yap GS, Lardizabal AA, Tyagi S, Gennaro ML. FISH-Flow, a protocol for the concurrent detection of mRNA and protein in single cells using fluorescence *in situ* hybridization and flow cytometry[J]. *Nature Protocols*, 2017, 12(6): 1245-1260.
- [24] Ku C, Seb -Pedr s A. Using single-cell transcriptomics to understand functional states and interactions in microbial eukaryotes[J]. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2019, 374(1786): 20190098.
- [25] Aziz RK, Bartels D, Best AA, DeJongh M, Disz T, Edwards RA, Formsma K, Gerdes S, Glass EM, Kubal M, Meyer F, Olsen GJ, Olson R, Osterman AL, Overbeek RA, McNeil LK, Paarmann D, Paczian T, Parrello B, Pusch GD, et al. The RAST server: rapid annotations using subsystems technology[J]. *BMC Genomics*, 2008, 9: 75.
- [26] Overbeek R, Disz T, Stevens R. The SEED: a peer-to-peer environment for genome annotation[J]. *Communications of the ACM*, 2004, 47(11): 46-51.
- [27] Feist AM, Palsson B . The growing scope of applications of genome-scale metabolic reconstructions using *Escherichia coli*[J]. *Nature Biotechnology*, 2008, 26(6): 659-667.
- [28] Chen Y, Gustafsson J, Tafur Rangel A, Anton M, Domenzain I, Kittikunapong C, Li FR, Yuan L, Nielsen J, Kerkhoven EJ. Reconstruction, simulation and analysis of enzyme-constrained metabolic models using GECKO Toolbox 3.0[J]. *Nature Protocols*, 2024, 19(3): 629-667.
- [29] Hyatt D, Chen GL, LoCascio PF, Land ML, Larimer FW, Hauser LJ. Prodigal: prokaryotic gene recognition and translation initiation site identification[J]. *BMC Bioinformatics*, 2010, 11: 119.
- [30] Seemann T. Prokka: rapid prokaryotic genome annotation[J]. *Bioinformatics*, 2014, 30(14): 2068-2069.
- [31] Buchfink B, Reuter K, Drost HG. Sensitive protein alignments at tree-of-life scale using DIAMOND[J]. *Nature Methods*, 2021, 18(4): 366-368.
- [32] Aite M, Chevallier M, Frioux C, Trottier C, Got J, Cort s MP, Mendoza SN, Carrier G, Dameron O, Guillaudeux N, Latorre M, Loira N, Markov GV, Maass A, Siegel A. Traceability, reproducibility and wiki-exploration for “ -la-carte” reconstructions of genome-scale metabolic models[J]. *PLoS Computational Biology*, 2018, 14(5): e1006146.
- [33] Machado D, Andrejev S, Tramontano M, Patil KR. Fast automated reconstruction of genome-scale metabolic models for microbial species and communities[J]. *Nucleic Acids Research*, 2018, 46(15): 7542-7553.
- [34] Hanemaaijer M, Olivier BG, R ling WFM, Bruggeman FJ, Teusink B. Model-based quantification of metabolic interactions from dynamic microbial-community data[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0173183.
- [35] Karp PD, Latendresse M, Paley SM, Krummenacker M, Ong QD, Billington R, Kothari A, Weaver D, Lee T, Subhraveti P, Spaulding A, Fulcher C, Keseler IM, Caspi R. Pathway Tools version 19.0 update: software for pathway/genome informatics and systems biology[J]. *Briefings in Bioinformatics*, 2016, 17(5): 877-890.
- [36] Lieven C, Beber ME, Olivier BG, Bergmann FT, Ataman M, Babaei P, Bartell JA, Blank LM, Chauhan S, Correia K, Diener C, Dr ger A, Ebert BE, Edirisinghe JN, Faria JP, Feist AM, Fengos G, Fleming RMT, Garc a-Jim nez B, Hatzimanikatis V, et al. MEMOTE for standardized genome-scale metabolic model testing[J]. *Nature Biotechnology*, 2020, 38(3): 272-276.
- [37] Ebrahim A, Lerman JA, Palsson BO, Hyduke DR. COBRApy: COstraints-based reconstruction and analysis for Python[J]. *BMC Systems Biology*, 2013, 7: 74.
- [38] Zelezniak A, Andrejev S, Ponomarova O, Mende DR, Bork P, Patil KR. Metabolic dependencies drive species co-occurrence in diverse microbial communities[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2015, 112(20): 6449-6454.
- [39] Diener C, Gibbons SM, Resendis-Antonio O. MICOM: metagenome-scale modeling to infer metabolic interactions in the gut microbiota[J/OL]. *mSystems*, 2020. 10.1128/msystems.00606-10.1128/msystems.00619.
- [40] Dukovski I, Baji  D, Chac n JM, Quintin M, Vila JCC, Sulheim S, Pacheco AR, Bernstein DB, Riehl WJ, Korolev KS, Sanchez A, Harcombe WR, Segr  D. A metabolic modeling platform for the computation of microbial ecosystems in time and space (COMETS)[J]. *Nature Protocols*, 2021, 16(11): 5030-5082.
- [41] Giordano N, Gaudin M, Trottier C, Delage E, Nef C, Bowler C, Chaffron S. Genome-scale community modelling reveals conserved metabolic cross-feedings in epipelagic bacterioplankton communities[J]. *Nature Communications*, 2024, 15: 2721.
- [42] Song XW, Wang YL, Wang YJ, Zhao KK, Tong D, Gao RC, Lv XF, Kong DD, Ruan YJ, Wang MC, Tang XJ, Li FB, Luo YM, Zhu YG, Xu JM, Ma B. Rhizosphere-triggered viral lysogeny mediates microbial metabolic reprogramming to enhance arsenic oxidation[J]. *Nature Communications*, 2025, 16: 4048.
- [43] Edwards JS, Palsson BO. Systems properties of the *Haemophilus influenzae* Rd metabolic genotype[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1999, 274(25): 17410-17416.
- [44] Motamedian E, Saeidi M, Shojaosadati SA. Reconstruction of a charge balanced genome-scale metabolic model to study the energy-uncoupled growth of *Zymomonas mobilis* ZM1[J]. *Molecular BioSystems*, 2016, 12(4): 1241-1249.
- [45] Schuetz R, Zamboni N, Zampieri M, Heinemann M, Sauer U. Multidimensional optimality of microbial metabolism[J]. *Science*, 2012, 336(6081): 601-604.
- [46] Varma A, Palsson BO. Metabolic capabilities of *Escherichia coli*: I. synthesis of biosynthetic precursors and cofactors[J]. *Journal of Theoretical Biology*, 1993, 165(4): 477-502.
- [47] Monk JM, Lloyd CJ, Brunk E, Mih N, Sastry A, King Z, Takeuchi R, Nomura W, Zhang Z, Mori H, Feist AM, Palsson BO. iML1515, a knowledgebase that computes *Escherichia coli* traits[J]. *Nature Biotechnology*, 2017, 35(10): 904-908.

- [48] Reed JL, Palsson BØ. Thirteen years of building constraint-based in silico models of *Escherichia coli*[J]. *Journal of Bacteriology*, 2003, 185(9): 2692-2699.
- [49] Utagawa T. Production of arginine by fermentation[J]. *The Journal of Nutrition*, 2004, 134(10): 2854S-2857S.
- [50] Ruan ZP, Tan JL, Feng QY, Yang KQ, Li DN, Chao YQ, Wang P, Ni ZB, Chen JJ, Qiu RL. Potentiators empower synthetic microbiomes as silent guardians against co-contamination[J]. *Nature Communications*, 2026, 17: 1185.
- [51] Van Leeuwen PT, Brul S, Zhang JB, Wortel MT. Synthetic microbial communities (SynComs) of the human gut: design, assembly, and applications[J]. *FEMS Microbiology Reviews*, 2023, 47(2): fuad012.
- [52] Zhuang K, Izallalen M, Mouser P, Richter H, Risso C, Mahadevan R, Lovley DR. Genome-scale dynamic modeling of the competition between *Rhodospirillum rubrum* and *Geobacter* in anoxic subsurface environments[J]. *The ISME Journal*, 2011, 5(2): 305-316.
- [53] Harcombe WR, Riehl WJ, Dukovski I, Granger BR, Betts A, Lang AH, Bonilla G, Kar A, Leiby N, Mehta P, Marx CJ, Segrè D. Metabolic resource allocation in individual microbes determines ecosystem interactions and spatial dynamics[J]. *Cell Reports*, 2014, 7(4): 1104-1115.
- [54] 张文丽, 万雨欣, 徐伟慧, 王志刚, 陈文晶, 胡云龙. 促生菌种组合提高玉米根际土壤有益微生物基因丰度及促生效应研究[J]. *植物营养与肥料学报*, 2024, 30(2): 394-405.
Zhang WL, Wan YX, Xu WH, Wang ZG, Chen WJ, Hu YL. Combination of microbial strains and the promotion effect on beneficial soil microbial genes and maize growth[J]. *Plant Nutrition and Fertilizer Science*, 2024, 30(2): 394-405 (in Chinese).
- [55] Jiang W, Wang SM, Gu F, Yang XY, Qi QS, Liang QF. Advances in synthetic microbial ecosystems approach for studying ecological interactions and their influencing factors[J]. *Engineering Microbiology*, 2025, 5(2): 100205.
- [56] Nagarajan H, Embree M, Rotaru AE, Shrestha PM, Feist AM, Palsson BØ, Lovley DR, Zengler K. Characterization and modelling of interspecies electron transfer mechanisms and microbial community dynamics of a syntrophic association[J]. *Nature Communications*, 2013, 4: 2809.
- [57] Xu XH, Zarecki R, Medina S, Ofaim S, Liu XW, Chen C, Hu SL, Brom D, Gat D, Porob S, Eizenberg H, Ronen Z, Jiang JD, Freilich S. Modeling microbial communities from atrazine contaminated soils promotes the development of biostimulation solutions[J]. *The ISME Journal*, 2019, 13(2): 494-508.
- [58] Zhou X, Wang JT, Liu F, Liang JM, Zhao P, Tsui CKM, Cai L. Cross-Kingdom synthetic microbiota supports tomato suppression of *Fusarium* wilt disease[J]. *Nature Communications*, 2022, 13: 7890.
- [59] 李雪萍, 马佳璇, 许世洋, 孟欢, 李建军, 漆永红. 甘青特殊生境作物根腐类病害防病促生复合菌系构建[J]. *微生物学报*, 2025, 65(5): 1976-1994.
Li XP, Ma JX, Xu SY, Meng H, Li JJ, Qi YH. Construction of bacterial consortia for preventing root rot and promoting growth of crops cultivated in unique agro-ecosystems of Gansu and Qinghai Provinces[J]. *Acta Microbiologica Sinica*, 2025, 65(5): 1976-1994 (in Chinese).
- [60] Liang Y, Ma A, Zhuang G. Construction of environmental synthetic microbial consortia: based on engineering and ecological principles[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2022, 13.
- [61] Wang W, Xia YW, Zhang PP, Zhu MQ, Huang SY, Sun XL, Xu ZH, Zhang N, Xun WB, Shen QR, Miao YZ, Zhang RF. Narrow-spectrum resource-utilizing bacteria drive the stability of synthetic communities through enhancing metabolic interactions[J]. *Nature Communications*, 2025, 16: 6088.
- [62] Chakraborty D, Jousset A, Wei Z, Banerjee S. Rare taxa in the core microbiome[J]. *Trends in Microbiology*, 2025, 33(7): 727-737.
- [63] Litchman E, Villegger S, Zinger L, Auguet JC, Thuiller W, Munoz F, Kraft NJB, Philippot L, Violle C. Refocusing the microbial rare biosphere concept through a functional lens[J]. *Trends in Ecology & Evolution*, 2024, 39(10): 923-936.
- [64] Liao H, Wu LM, Luo Y, Asif H, Huang XL, Xia XL. Slower-growing species promote interspecific cooperation and coexistence under acid stress through cross-feeding[J]. *Nature Communications*, 2026, 17: 643.
- [65] Hu HY, Wang MX, Huang YQ, Xu ZY, Xu P, Nie Y, Tang HZ. Guided by the principles of microbiome engineering: accomplishments and perspectives for environmental use[J]. *mLife*, 2022, 1(4): 382-398.
- [66] Lin L. Bottom-up synthetic ecology study of microbial consortia to enhance lignocellulose bioconversion[J]. *Biotechnology for Biofuels and Bioproducts*, 2022, 15(1): 14.
- [67] Garrido-Sanz D, Čaušević S, Vacheron J, Heiman CM, Sentschilo V, van der Meer JR, Keel C. Changes in structure and assembly of a species-rich soil natural community with contrasting nutrient availability upon establishment of a plant-beneficial *Pseudomonas* in the wheat rhizosphere[J]. *Microbiome*, 2023, 11: 214.
- [68] He Y, Wang SL, Mi YF, Liu MY, Ren HM, Guo ZX, Chen Z, Cai YF, Xu JL, Liu D, Zhu CJ, Wang Z, Ying HJ. Adaptive laboratory evolution of a microbial consortium enhancing non-protein nitrogen assimilation for feed protein production[J]. *Microorganisms*, 2025, 13(6): 1416.
- [69] Zhang YX, Jing MY, Lyu LH, Nie L, Xu XH, Sun R, Xu XY, Chen SY, He SB, Zhang YM, Huang P, Luo WJ, Liang JJ, Gao GF, Fan KK, Yang T, Zhang LY, Fu X, Allard SM, Gilbert JA, et al. Principles for rigorous design and application of synthetic microbial communities[J]. *Advanced Science*, 2025: e14750.
- [70] Lv Y, Liu XY, Chen BW, Zhang MJ, Tang CY, Zhang TC. Highly efficient synthetic bacterial consortium for biodegradation of aromatic volatile organic compounds: behavior and mechanism[J]. *Bioresource Technology*, 2025, 415: 131699.
- [71] Su QH, Dai DW, Liao YJ, Han HB, Wu J, Ren ZQ. Synthetic microbial consortia to enhance the biodegradation of compost odor by biotrickling filter[J].

- Bioresource Technology, 2023, 387: 129698.
- [72] Qiao YZ, Wang ZD, Sun H, Guo HY, Song Y, Zhang H, Ruan Y, Xu QC, Huang QW, Shen QR, Ling N. Synthetic community derived from grafted watermelon rhizosphere provides protection for ungrafted watermelon against *Fusarium oxysporum* via microbial synergistic effects[J]. *Microbiome*, 2024, 12: 101.
- [73] Li YJ, Li RR, Liu R, Shi JH, Qiu XF, Lei JF, Zhao X, Wang CH, Ge MH, Xu H, Miao PY, Li ZW, Yi KK, Liao H, Zhong YJ. A simplified SynCom based on core-helper strain interactions enhances symbiotic nitrogen fixation in soybean[J]. *Journal of Integrative Plant Biology*, 2025, 67(6): 1582-1598.
- [74] Chen XZ, Gao MX, Wang LN, Qiang GF, Wu YL, Huang H, Kang GB. A synthetic microbial consortium protects against obesity by regulating vitamin B₆ metabolism[J]. *Gut Microbes*, 2024, 16: 2304901.
- [75] Zhang Q, Liao L, Lyu SX. *Rhodotorula mucilaginosa* A8, a potential helper strain in a vitamin C microbial fermentation process[J]. *Journal of Basic Microbiology*, 2024, 64(7): e2400132.
- [76] Wu P, Wang ZY, Bhatnagar A, Jeyakumar P, Wang HL, Wang YJ, Li XF. Microorganisms-carbonaceous materials immobilized complexes: synthesis, adaptability and environmental applications[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2021, 416: 125915.
- [77] 徐燕星, 程浩, 胡小婕, 汤磊, 周贤, 高彦征. 固定化微生物对新污染物污染土壤的固碳消污作用[J]. *中国环境科学*, 2024, 44(11): 6453-6463.
Xu YX, Cheng H, Hu XJ, Tang L, Zhou X, Gao YZ. Carbon sequestration and decontamination effects of char-based immobilized microorganisms in soils contaminated with emerging contaminants[J]. *China Environmental Science*, 2024, 44(11): 6453-6463 (in Chinese).
- [78] Wang L, Cheng DL, Liu XQ, Ye YY. Utilizing microorganisms immobilized on carbon-based materials for environmental remediation: a mini review[J]. *Water Emerging Contaminants & Nanoplastics*, 2024, 3(3): 19.
- [79] Redwan AM, Millerick K. Anaerobic bacterial responses to carbonaceous materials and implications for contaminant transformation: cellular, metabolic, and community level findings[J]. *Bioresource Technology*, 2021, 341: 125738.
- [80] Ai D, Huang DY, Zhang JB, Wang SQ, Liu XC. Carbonaceous materials enhanced algal-bacterial biofilm systems for synergistic redox transformation of Cr(VI) and As(III): ROS-driven mechanism and microbial regulation[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2025, 498: 139827.
- [81] He Y, Wang SL, Shen CH, Wang Z, Liu YY, Meng XY, Li XY, Zhao XL, Chen JM, Xu JL, Yu JD, Cai YF, Ying HJ. Biochar accelerates methane production efficiency from Bajiju wastewater: some viewpoints considering direct interspecies electron transfer[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2024, 497: 154527.
- [82] Liu QH, Qiu YH, Yang ZM. KOH activation increased biochar's capacity to regulate electron transfer and promote methanogenesis[J]. *Energy*, 2025, 322: 135650.
- [83] Rodríguez del Río Á, Giner-Lamia J, Cantalapiedra CP, Botas J, Deng ZQ, Hernández-Plaza A, Munar-Palmer M, Santamaria-Hernando S, Rodríguez-Herva JJ, Ruscheweyh HJ, Paoli L, Schmidt TSB, Sunagawa S, Bork P, López-Solanilla E, Coelho LP, Huerta-Cepas J. Functional and evolutionary significance of unknown genes from uncultivated taxa[J]. *Nature*, 2024, 626(7998): 377-384.
- [84] Li LT, Nielsen J, Chen Y. Personalized gut microbial community modeling by leveraging genome-scale metabolic models and metagenomics[J]. *Current Opinion in Biotechnology*, 2025, 91: 103248.
- [85] Wang YC, Fu HM, Shen Y, Wang J, Wang N, Chen YP, Yan P. Biosynthetic potential of uncultured anammox community bacteria revealed through multi-omics analysis[J]. *Bioresource Technology*, 2024, 401: 130740.
- [86] Huang YM, Sheth RU, Zhao SJ, Cohen LA, Dabaghi K, Moody T, Sun YW, Ricaurte D, Richardson M, Velez-Cortes F, Blazejewski T, Kaufman A, Ronda C, Wang HH. High-throughput microbial culturomics using automation and machine learning[J]. *Nature Biotechnology*, 2023, 41(10): 1424-1433.
- [87] Zorrilla F, Buric F, Patil KR, Zelezniak A. metaGEM: reconstruction of genome scale metabolic models directly from metagenomes[J]. *Nucleic Acids Research*, 2021, 49(21): e126.
- [88] Ma J, Kim N, Cha JH, Kim W, Kim CY, Lee YH, Kim HS, Han YD, Yong D, Han E, Yang SM, Beck S, Lee I. A human gut metagenome-assembled genome catalogue spanning 41 countries supports genome-scale metabolic models[J]. *Nature Microbiology*, 2026, 11(1): 317-334.
- [89] Best L, Dost T, Esser D, Flor S, Gamarra AM, Haase M, Kadibalban AS, Marinos G, Walker A, Zimmermann J, Simon R, Schmidt S, Taubenheim J, Künzel S, Häsler R, Franzenburg S, Groth M, Waschina S, Rosenstiel P, Sommer F, et al. Metabolic modelling reveals the aging-associated decline of host-microbiome metabolic interactions in mice[J]. *Nature Microbiology*, 2025, 10(4): 973-991.
- [90] Liu SP, Rodriguez JS, Munteanu V, Ronkowski C, Sharma NK, Alser M, Andrace F, Blekhan R, Błaszczyk D, Chikhi R, Crandall KA, Della Libera K, Francis D, Frolova A, Gancz AS, Huntley NE, Jaiswal P, Kosciolk T, Łabaj PP, Łabaj W, et al. Analysis of metagenomic data[J]. *Nature Reviews Methods Primers*, 2025, 5: 5.
- [91] Peng QN, Zhao C, Wang XP, Cheng KL, Wang CC, Xu XH, Lin L. Modeling bacterial interactions uncovers the importance of outliers in the coastal lignin-degrading consortium[J]. *Nature Communications*, 2025, 16: 639.
- [92] Zhang S, Song WZ, Marinos G, Waschina S, Zimmermann J, Kaleta C, Thomas T. Genome-scale metabolic modelling reveals interactions and key roles of symbiont clades in a sponge holobiont[J]. *Nature Communications*, 2024, 15: 10858.

- [93] Choudhury S, Moret M, Salvy P, Weilandt D, Hatzimanikatis V, Miskovic L. Reconstructing kinetic models for dynamical studies of metabolism using generative adversarial networks[J]. *Nature Machine Intelligence*, 2022, 4(8): 710-719.
- [94] Tarzi C, Zampieri G, Sullivan N, Angione C. Emerging methods for genome-scale metabolic modeling of microbial communities[J]. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2024, 35(6): 533-548.
- [95] Zampieri G, Efthimiou G, Angione C. Multi-dimensional experimental and computational exploration of metabolism pinpoints complex probiotic interactions[J]. *Metabolic Engineering*, 2023, 76: 120-132.
- [96] Su C, Cui HT, Wang WW, Liu Y, Cheng ZY, Wang C, Yang MQ, Qu LW, Li Y, Cai YJ, He SY, Zheng JX, Zhao PP, Xu P, Dai JB, Tang HZ. Bioremediation of complex organic pollutants by engineered *Vibrio natriegens*[J]. *Nature*, 2025, 642(8069): 1024-1033.
- [97] Ding Q, Ji MQ, Yao BH, Wang YZ. Modular metabolic flux control for kick-starting cascade catalysis through engineering customizable compartment[J]. *Bioresource Technology*, 2025, 420: 132109.
- [98] Yang RQ, Wang YY, Kong MH, Hu ZJ, Zhang Z, Shen K, Meng JL, Zeng AP. Boosting energy metabolism and biosynthesis in diverse organisms by a common bacterial salvage lipoylation protein[J]. *Nature Communications*, 2025, 16: 7540.
- [99] Mannan AA, Darlington APS, Tanaka RJ, Bates DG. Design principles for engineering bacteria to maximise chemical production from batch cultures[J]. *Nature Communications*, 2025, 16: 279.
- [100] Yu T, Liu QL, Wang X, Liu XJ, Chen Y, Nielsen J. Metabolic reconfiguration enables synthetic reductive metabolism in yeast[J]. *Nature Metabolism*, 2022, 4(11): 1551-1559.
- [101] Zhu ML, Dai XF. Systematic modulation of bacterial resource allocation by perturbing RNA polymerase availability via synthetic transcriptional switches[J]. *Nucleic Acids Research*, 2025, 53(15): gkaf814.
- [102] Zhou XL, Li WJ, Xie SY, Xia K, Xiao M, Yang XJ, Li ZY. A phylogeny-based method in detecting the species-specialized genes in microbes and its application to a marine symbiont bacterium[J]. *mBio*, 2025, 16(12): e03566-24.
- [103] Nie H, Ma XT, Kong FY, Luo YH, Mu GQ, Wu XM. Improvement of *Lactiplantibacillus plantarum* MWFLp-182 on oxidative deficits induced by in 2,2'-azobis(2-methylpropionamidine) dihydrochloride and the relating key gene analysis[J]. *Food Science and Human Wellness*, 2025, 14(2): 9250026.
- [104] Gao QW, Zhang YH, Li LL, Jiang JQ, Ding J, Wei LL, Wang GZ, Zhao QL. Dissecting the response mechanisms of microorganisms in anaerobic digestion to salt stress in food waste[J]. *ACS ES&T Engineering*, 2025, 5(8): 1921-1932.
- [105] Yu TT, Fu L, Wang YZ, Dong YJ, Chen YF, Wegener G, Cheng L, Wang FP. Thermophilic *Hadarchaeota* grow on long-chain alkanes in syntrophy with methanogens[J]. *Nature Communications*, 2024, 15: 6560.
- [106] Kraft B, Jehmlich N, Larsen M, Bristow LA, Könneke M, Thamdrup B, Canfield DE. Oxygen and nitrogen production by an ammonia-oxidizing archaeon[J]. *Science*, 2022, 375(6576): 97-100.
- [107] Duran K, Kohlstedt M, van Erven G, Klostermann CE, America AHP, Bakx E, Baars JJP, Gorissen A, de Visser R, de Vries RP, Wittmann C, Comans RNJ, Kuyper TW, Kabel MA. From ¹³C-lignin to 13 bisporususes polymeric lignin as a carbon source[J]. *Science Advances*, 2024, 10(16): ead13419.
- [108] Han M, Ruan CJ, Wang G, Johnson DR. Fungal hyphae promote bacterial contact-dependent killing during surface-associated growth[J]. *The ISME Journal*, 2025, 19(1): wraf135.
- [109] Wang B, Shi L, Lu AH. Photosynthesis by nonphotosynthetic microorganisms via semiconductor photocatalysis[J]. *mLife*, 2024, 3(4): 532-536.
- [110] 鲁安怀, 李艳, 王鑫, 丁竑瑞, 曾翠平, 郝瑞霞, 王长秋. 半导体矿物介导非光合微生物利用光电子新途径[J]. *微生物学通报*, 2013, 40(1): 190-202.
- Lu AH, Li Y, Wang X, Ding HR, Zeng CP, Hao RX, Wang CQ. The utilization of solar energy by non-phototrophic microorganisms through semiconducting minerals[J]. *Microbiology China*, 2013, 40(1): 190-202 (in Chinese).
- [111] Bai R, Chen W, Zhou XD, Li JP, He Y, Xiao Y, Zhao F. Synergistic integration of photoelectron utilization and by-product pathway suppression for microbial production of bacitracin[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2025, 520: 165819.