

## 特约评述

DOI: 10.12211/2096-8280.2025-082

## 农业合成生物学驱动动物营养创新：进展与展望

李一滕, 罗会颖, 姚斌, 涂涛

(中国农业科学院北京畜牧兽医研究所, 畜禽营养与饲养全国重点实验室, 北京 100193)

**摘要:** 动物营养是保障畜牧业可持续发展的关键环节, 动物营养过程的效率直接关系到资源利用效率、环境承载能力与粮食安全。随着农业合成生物技术的快速发展, 研究者正积极应用工程化策略革新动物营养利用体系, 主要涵盖饲料原料开发、饲料添加剂合成及胃肠道高效营养转化等方向。本文系统综述了该领域的最新进展, 重点聚焦于基因编辑作物、微生物蛋白、饲料添加剂、胃肠道工程微生物等方向的关键使能技术与工程化策略, 阐释了农业合成生物学在提升饲料利用效率、保障动物健康及促进畜牧业绿色转型中的巨大潜力。探讨了当前农业合成生物学在动物营养领域所面临的挑战与未来发展趋势, 包括多基因系统设计与AI设计驱动生物育种进入4.0时代, 动态调控系统开发与机器学习强化细胞工厂全局调控, 多维度设计与学科交叉用于解析与调控动物消化系统。强调了其理念与技术对于突破现有技术瓶颈的关键作用。未来, 农业合成生物学将通过深度融合多组学、机器学习与自动化平台技术, 突破基因编辑与菌群调控难题, 驱动动物营养创新发展。

**关键词:** 农业合成生物技术; 动物营养; 蛋白饲料; 饲料添加剂; 微生物组工程

中图分类号: Q81 文献标志码: A

## Agricultural synthetic biology driving innovation in animal nutrition: advances and prospects

LI Yicheng, LUO Huiying, YAO Bin, TU Tao

(State Key Laboratory of Animal Nutrition and Feeding, Institute of Animal Sciences, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100193, China)

**Abstract:** Animal nutrition is the cornerstone of sustainable animal husbandry development, with its overall efficiency directly influencing resource utilization, environmental carrying capacity, and global food security. Recent rapid advances in agricultural synthetic biology have enabled researchers to engineer animal nutrient utilization systems through innovative strategies. These primarily encompass feed ingredient optimization, the production of synthetic feed additive and the enhancement of gastrointestinal nutrient conversion efficiency. This review

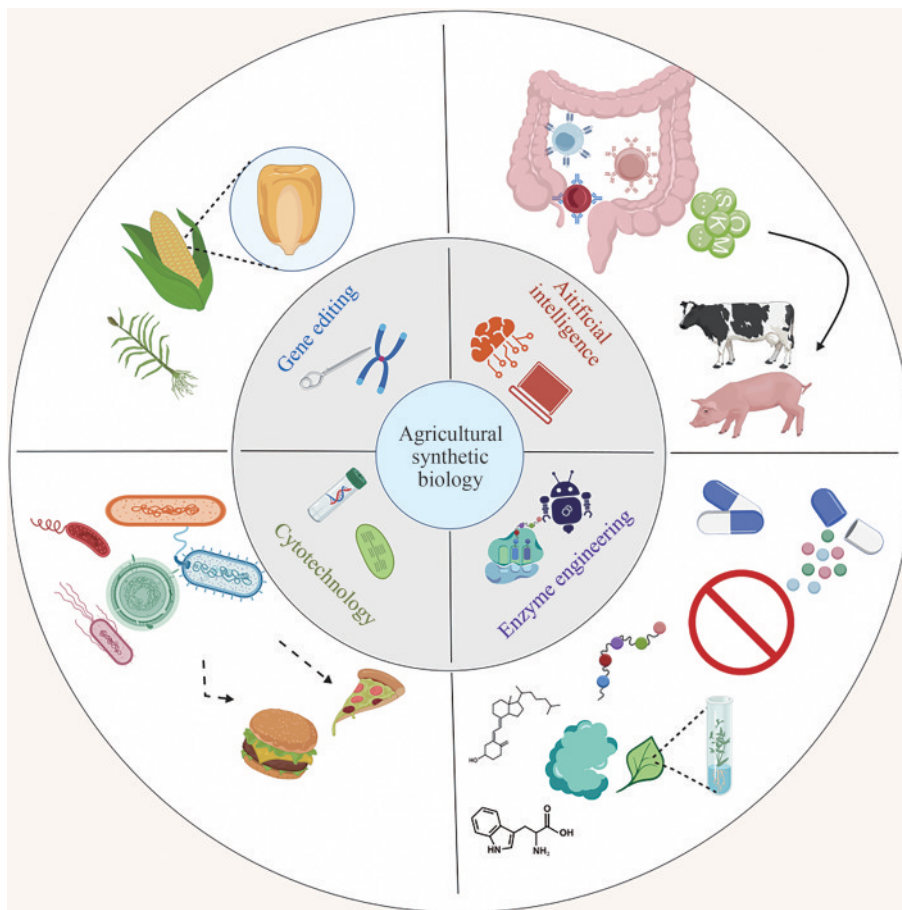
收稿日期: 2025-08-01 修回日期: 2025-08-29

基金项目: 国家自然科学基金 (L2324219)

引用本文: 李一滕, 罗会颖, 姚斌, 涂涛. 农业合成生物学驱动动物营养创新: 进展与展望[J]. 合成生物学, 2025, 6(5): 1145-1166

Citation: LI Yicheng, LUO Huiying, YAO Bin, TU Tao. Agricultural synthetic biology driving innovation in animal nutrition: advances and prospects[J]. Synthetic Biology Journal, 2025, 6(5): 1145-1166

systematically examines recent progress in this field, focusing on the application of agricultural synthetic biology strategies for advancing animal nutrition. In the realm of feed ingredient quality improvement, gene editing technologies have significantly enhanced the nutritional value of key crops. For example, the specific knockout of the *GhPGF* gene in cotton has resulted in cottonseed detoxification, while targeted modifications to the sorghum *kafirin* gene family has enhanced protein digestibility and quality. To decrease reliance on soybean meal, various strategies have been developed to utilize microbial protein resources. These include overcoming production bottlenecks in methylotrophic yeast, precisely tuning carbon metabolism pathways in *Clostridium autoethanogenum*, and developing cell wall disruption techniques for microalgae to enhance protein bioavailability. Synthetic biology approaches have also revolutionized the production of feed additive. Key strategies encompass metabolic pathway engineering to enhance precursor supply, cofactor optimization to boost metabolic flux, gene editing to reduce competition from alternative pathways, and protein engineering to improve the activity of rate-limiting enzymes. Furthermore, emerging tools in synthetic biology show great promise for regulating gastrointestinal function. These include biotechnology-optoelectronic integration for advanced sensing systems, novel gene editing tools for precise modulation of gut microbiota, and intelligent synthetic microbial consortia for targeted regulation of the gastrointestinal microenvironment. Agricultural synthetic biology holds immense potential for enhancing feed conversion efficiency, safeguarding animal health, and driving the green transformation of animal husbandry. This review further discusses current challenges in the field, including technological bottlenecks and scalability issues, and outlines future development trends, emphasizing the critical role of synthetic biology in shaping next-generation animal nutrition systems.



**Keywords:** agricultural synthetic biotechnology; animal nutrition; protein feed; feed additives; microbiome engineering

动物营养是畜牧业发展的核心要素，主要涵盖饲料摄取、营养转化和吸收利用三个阶段。该过程的效率直接决定着饲料资源利用效率、动物生长性能以及产业韧性。在人口增长与蛋白质需求激增的背景下，传统的饲料体系面临着十分严峻的挑战，尤其是我国大豆进口依赖度超过了80%<sup>[1]</sup>，加之耕地资源紧张与气候变化，进一步加剧了蛋白质供给风险。因此，提升动物营养效率已成为畜牧业提质增效与绿色转型的关键任务。

饲料品质提升是首要环节，通过消除抗营养因子、优化营养素组成以及提高营养成分含量等方式，为整体效率提升奠定基础。饲料添加剂则扮演着承上启下的角色，通过对饲料原料的处理及动物胃肠道环境的调控，如酶制剂降解抗营养因子<sup>[2]</sup>、维生素强化代谢功能<sup>[3]</sup>、外源氨基酸平衡营养配比<sup>[4]</sup>等，实现饲料向营养物质的高效转化。动物胃肠道是营养物质消化与吸收的关键场所，其微生物区系通过与宿主形成复杂的互作关系<sup>[5]</sup>，高效分解饲料原料、合成必需营养素并维持肠道健康，最终实现饲料价值高效转化为动物生产性能与健康效益。

动物营养各阶段存在紧密的系统性关联：饲料原料品质制约添加剂功效，饲料添加剂调节动物胃肠道微生态环境及影响肠道屏障功能，而胃肠道微生物组成的改变又反作用于饲料原料利用率。这种多环节相互依赖与制约的关系提示，提升营养效率需要采用系统工程思维。农业合成生物学作为农业与合成生物学融合形成的新质生产力，在阐明生物合成规律的基础上，应用合成生物学、基因工程和代谢工程等技术，定向设计与改造农业生物系统<sup>[6]</sup>，为动物营养全链条绿色发展提供创新驱动动力。

当前，农业合成生物学研究正朝着多学科深度融合的方向发展。例如，利用机器学习预测代谢网络动态变化<sup>[7]</sup>，借助人工智能引导的酶工程实现快速进化<sup>[8]</sup>，应用基因编辑与AI驱动的智能设计平台改良作物<sup>[9]</sup>。本文系统综述了农业合成生物学在动物营养领域的创新实践，详细阐述了其在提升饲料营养价值、绿色制造饲料添加剂、调控动物胃肠道微生态等三方面的进展，以期为应对我国粮食安全挑战及推动畜牧业绿色转型提供参考。

## 1 农业合成生物学创制新型蛋白饲料与原料

随着全球人口增长和畜牧业规模化发展，传统植物蛋白饲料供给面临耕地资源紧张、气候高度依赖以及氨基酸组成不平衡等多重因素制约，难以满足未来动物营养需求。在此背景下，亟需突破传统农业生产模式的限制，进一步提高我国现有蛋白资源供应能力与利用效率，积极寻找可持续、高效且营养均衡的蛋白质来源。合成生物学为实现上述目标提供了有效途径：其一，通过基因编辑、代谢工程等技术改造粮食作物，提升非常规蛋白资源的品质与利用率；其二，利用细菌、酵母、微藻等微生物合成高价值、成分可控的新型蛋白饲料。

### 1.1 非常规蛋白饲料开发

非常规蛋白原料是指因含有抗营养因子、毒性物质或存在营养缺陷，而无法大量使用的一类蛋白资源<sup>[10]</sup>。我国非常规蛋白资源储量丰富，2025年饲用菜籽粕、花生粕产量将分别达到960万吨和390万吨，特色油料饼粕产量预计会突破317万吨<sup>[11]</sup>。然而，实际生产中真正用于饲料的比例不高，核心限制因素主要有两方面：一是内源毒素及抗营养因子难以有效去除。如菜籽粕中的硫苷通过物理/化学法处理后效果不稳定<sup>[12]</sup>，棉籽粕经硫酸亚铁铁化处理仅能部分降低游离棉酚<sup>[13]</sup>，而对结合棉酚效果不佳。二是氨基酸不平衡且蛋白含量低。如棉籽粕缺乏赖氨酸、蛋氨酸和苏氨酸，菜籽粕缺乏赖氨酸，玉米蛋白粉缺乏赖氨酸、色氨酸等<sup>[14]</sup>。

为突破上述瓶颈，合成生物技术正通过基因编辑手段精准重塑原料品质（图1）。以棉籽粕为例，其蛋白质含量虽高，却因棉酚毒性限制了其应用。在棉籽脱毒方面，国内已经进行了大量研究<sup>[16-17]</sup>。针对棉酚生物合成途径的靶向调控，利用温度敏感型CRISPR/LbCpf1系统敲除棉花*GhPGF*基因，成功创制了无棉酚的无毒棉籽<sup>[18]</sup>。随着对棉酚生物合成路径的深入解析，揭示了棉酚对映体间的功能分化，推动了精准脱毒策略的发展。

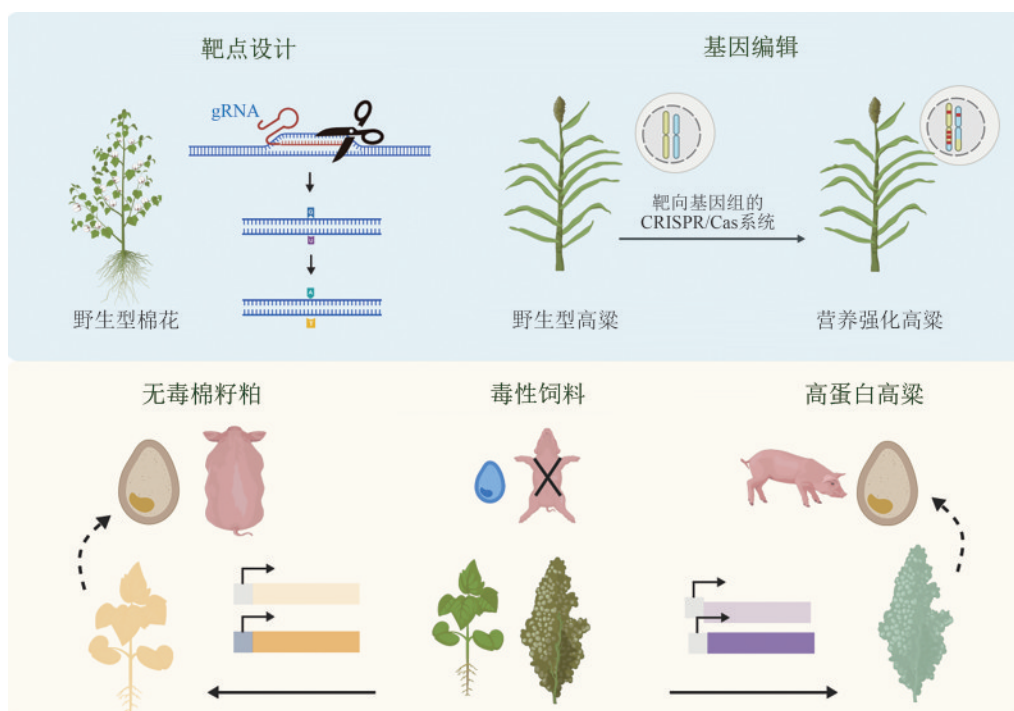


图1 基因编辑在植物改良中的应用<sup>[15]</sup>

(图1使用BioGDP.com制作)

Fig. 1 Gene editing in plant improvement<sup>[15]</sup>

(Fig. 1 was created with BioGDP.com)

Lin等<sup>[19]</sup>鉴定出两个分别控制棉酚对映体合成的导向蛋白(DIR),其中GhDIR5负责合成左旋棉酚、GhDIR6负责合成右旋棉酚。利用CRISPR/Cas9技术特异性敲除*GhDIR5*基因,有效去除了棉花种子中的有毒左旋棉酚,同时保留了具有抗虫功能的右旋棉酚,实现了棉籽粕脱毒与抗虫性能的协同优化,为提升其饲用价值提供了范例。

高粱作为全球第五大谷物,具有良好的饲用价值,其籽粒因高蛋白特性被广泛使用。但高粱蛋白存在氨基酸组成不平衡的问题,且蛋白分子间通过大量二硫键交联形成致密网络结构,阻碍动物的消化利用<sup>[20]</sup>。为强化高粱蛋白营养,Li等<sup>[21]</sup>运用CRISPR/Cas9工具敲除 $\alpha$ -kafirin基因家族(*k1C*),显著降低了籽粒中抗消化蛋白含量并改变了蛋白体形态,最终使蛋白质消化率提升30%~50%,赖氨酸含量倍增。此外,有研究者通过CRISPR/Cas9技术精准编辑高粱“Avans”品种中编码 $\alpha/\gamma$ -kafirin(醇溶蛋白)的*k1C5*和*gKAF1*基因,获得多株突变体<sup>[22]</sup>。其中, $\alpha$ -kafirin突变体T1代籽粒胚乳蛋白消化率提升至86%~92%,

$\gamma$ -kafirin突变体籽粒消化率达70%~76%,成功创制出兼具高蛋白消化率与优良籽粒质地的新型高粱种质。

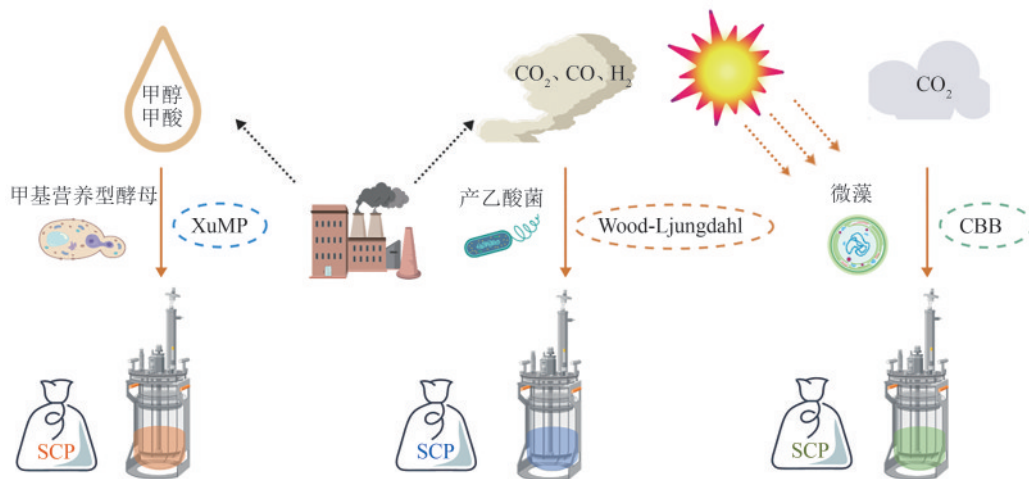
## 1.2 非粮原料合成单细胞蛋白

单细胞蛋白(single cell protein, SCP)也被称为微生物蛋白,凭借其蛋白含量高、氨基酸平衡性好、生产周期短等优势迅速发展,在替代豆粕等传统蛋白资源方面展现出巨大潜力<sup>[23]</sup>。设计和构建高效微生物细胞工厂、优化微生物代谢途径等合成生物学方法,显著提升了SCP的产量、营养品质及生产效率<sup>[24]</sup>。当前SCP的研究进展(表1)可按底物分为以下三大方向:一是以一碳( $C_1$ )化合物为底物的合成路线,该路线利用甲烷、甲醇、二氧化碳等一碳化合物为能源,是当前研发最具颠覆性的领域(图2);二是以生物质资源为底物的合成路线,该路线利用工农业生产中的废弃有机物,是实现“变废为宝”的最佳路径;三是以精制糖类为底物的合成路线。该路线以纯葡萄糖或淀粉水解糖为底物,进行高控制度的发

表1 部分可合成单细胞蛋白的微生物

Table 1 Microorganisms capable to synthesize single-cell proteins

微生物类型	菌种	底物	代谢途径	改造方法	产量/产率	产物	参考文献
甲基营养型酵母	<i>P. pastoris</i>	甲醇	氮代谢和细胞壁代谢	适应性实验室进化, 过表达GDH1或GLN1	0.506 g/g DCW	单细胞蛋白	[25]
非天然甲基酵母	<i>Y. lipolytica</i>	甲醇	RuMP和XuMP途径	引入RuMP和XuMP途径基因, 敲除内源甲醛脱氢酶	1.1 g/L 72 h	单细胞蛋白	[26]
产乙酸菌	<i>A. woodii</i>	甲基、CO	氢气利用途径	双敲除氢化酶hydBA/hdcr	—	乳酸、单细胞蛋白	[27]
天然甲酸利用菌	<i>P. communis</i>	CO <sub>2</sub>	—	偶联电催化CO <sub>2</sub> 还原模块与副球菌同化利用甲酸过程	2.6 g/L	单细胞蛋白	[28]
产乙酸菌	<i>Acetobacterium</i>	CO <sub>2</sub>	Wood-Ljungdahl途径	集成产乙酸菌利用CO <sub>2</sub> 和产碱菌利用乙酸过程	1.5 g/(L·d)	单细胞蛋白	[29]
酵母	<i>S. cerevisiae</i>	玉米秸秆	—	表面展示CBP和PGP	3.23 g/L	单细胞蛋白	[30]
	<i>R. toruloides</i>	玉米秸秆	—	全过程设计预处理	蛋白208 g/kg 靛蓝素72 g/kg	单细胞蛋白、靛蓝素	[31]
	<i>C. utilis</i> ACCC 20060	棉花秸秆	—	木糖利用微生物筛选	5.74 g/L	单细胞蛋白	[32]

图2 利用一碳化合物合成单细胞蛋白<sup>[15]</sup>

(图2使用BioGDP.com制作)

Fig. 2 Synthesis of single-cell proteins using one-carbon compounds<sup>[15]</sup>

(Fig. 2 was created with BioGDP.com)

酵, 但该路径存在“与人争粮”问题, 且成本高昂。因此, 本文主要以前两种路线为例进行阐述。

在C<sub>1</sub>化合物中, 甲醇由于还原程度最高、并且在环境条件下稳定呈液态而脱颖而出, 这种特性使甲醇在规模化生物制造领域展现出巨大潜力<sup>[33]</sup>。甲基营养型酵母 (methylotrophic yeast) 是传统的SCP生产菌株, 但长期受限于甲醇毒性胁迫、碳同化效率低、蛋白含量不足等问题<sup>[34]</sup>。对此, 吴信团队<sup>[25]</sup>运用多维度策略实现突破: 一是

利用适应性实验室进化 (adaptive laboratory evolution, ALE) 重构甲醛代谢网络, 将甲醛积累降低60%, 使33%培养下的生物量提升至原来的1.43倍; 二是强化氮代谢关键基因 (谷氨酰胺合成酶GLN1) 并削弱细胞壁合成, 使蛋白含量提高39%。所得SCP富含甲硫氨酸、赖氨酸等必需氨基酸, 营养价值超越大豆蛋白。除了利用天然甲基营养微生物外, 当前研究热点还包括改造成熟平台菌株构建人工甲基营养菌<sup>[35]</sup>。例如, 通过对解脂耶氏

酵母 (*Yarrowia lipolytica*) 的工程化改造, 其甲醇同化能力从检测不到提升至 1.1 g/L (72 h)<sup>[26]</sup>。

在气态一碳资源利用方面, 产乙酸菌 (*Acetogens*) 是常见的可利用一碳气体的微生物<sup>[36]</sup>。Moon 等<sup>[27]</sup> 通过双敲除伍氏醋酸杆菌 (*Acetobacterium woodii*) 的氢化酶基因 ( $\Delta hydBA/hdcr$ ), 阻断了氢气生成路径, 创新性地实现了其利用  $C_1$  化合物高效合成乳酸。北京首钢朗泽公司通过改造兔肠道来源乙醇梭菌来利用 CO 生产 SCP, 目前已实现万吨级产量, 粗蛋白含量达 83%, 据估算可替代 2800 万吨大豆<sup>[37]</sup>。发酵工艺的创新进一步推动了 SCP 的产业化, UniBio<sup>[38]</sup> 和 Calysta<sup>[39]</sup> 等公司通过 *M. capsulatus* 的大规模发酵实现了利用甲烷 ( $CH_4$ ) 进行 SCP 生产。此外, 微生物电合成 (microbial electrosynthesis, MES) 作为一种新兴的  $CO_2$  转化技术, 因其清洁高效而备受关注。张玲玲团队<sup>[28]</sup> 将电催化  $CO_2$  还原产甲酸过程与副球菌 (*Paracoccus communis*) MA5 同化利用甲酸过程进行系统集成与适配, 实现了  $CO_2$  到 SCP 的转化。最近的一项研究<sup>[29]</sup> 以乙酸为中间体, 通过两阶段实现 MES 合成 SCP: 产乙酸菌将  $CO_2$  和电能转化为乙酸, 随后乙酸转化菌 (*Alcaligenes*) 将乙酸转变为 SCP, 最终菌体干重达 17.4g/L, 蛋白质含量高达 74%, 品质媲美鱼粉。

除了一碳化合物外, 利用农业废弃物等生物原料生产 SCP 也是研究热点。木质纤维素物质是全球最丰富的固体废物资源, 年产量约有 2000 亿吨<sup>[40]</sup>。Xu 等<sup>[30]</sup> 利用去除  $\beta$ -葡萄糖苷酶的低成本商业纤维素酶混合物, 并在酿酒酵母表面展示包含纤维二糖磷酸化酶 (CBP) 和马铃薯  $\alpha$ -葡聚糖磷酸化酶 (PGP) 的酶复合体, 显著提高了玉米秸秆纤维素的水解效率并减轻了产物抑制, 每吨玉米秸秆可产出 93.75 kg 淀粉和 80.75 kg 蛋白, 与以往市场上使用的 *Trichoderma* spp. CBH I 酶成本高达 350 万美元/千克相比, 该研究采用商业酶制剂和高细胞密度发酵技术, 将酶生产成本降至 30 美元/千克, 通过技术革新, 最终实现了酶成本降低约 100 万倍。除了提升单一组分 (如纤维素) 的转化效率, 对玉米秸秆等全生物质组分进行协同转化是实现其充分利用的另一重要途径。Mu 等<sup>[31]</sup> 通过优化碱处理条件, 将传统的玉米秸秆多

步预处理工艺简化为仅需 4 步的“一锅法”, 实现了木质素原位解聚, 并选用圆红冬孢酵母 (*Rhodospiridium toruloides*), 将解聚后的玉米秸秆全组分转化为 SCP 和靛蓝素 (indigoidine), 其产量分别达到 208 g/kg 和 72 g/kg。此外, 通过对原料组分的精细解析与适配性菌株筛选也是提高从复杂基质生产 SCP 效率的重要策略。研究者通过对棉花秸秆六个不同部位 (叶、铃、皮、枝、去皮茎和根) 进行全面的组分分析和木质素结构解析, 发现树皮和根部具有较低的抗降解性和更高的可发酵糖释放能力, 研究筛选出酵母菌株 *Candida utilis* ACCC20060 作为高效利用葡萄糖和木糖合成蛋白质的底盘细胞, 成功将棉花秸秆水解液转化为单细胞蛋白, 蛋白质含量达到 70%, 最高产量达到 5.74 g/L, 产率为 0.23 g/g<sup>[32]</sup>。这些研究通过多种策略, 显著提升了木质纤维素生物质向 SCP 及其他高值产品转化的效率, 强调了木质纤维素生物质作为 SCP 生产的可持续基质的潜力。

## 2 微生物合成平台生产高附加值饲料添加剂

基于合成生物学的微生物合成平台正快速革新饲料添加剂的生产方式, 摆脱了传统化学合成或提取工艺的束缚, 大幅提升产物纯度与得率, 同时降低能源损耗和环境污染。通过理性设计工程化菌株 (如大肠杆菌、酵母等) 并重建其代谢通路, 可实现氨基酸、维生素、酶制剂、抗菌肽等营养性/功能性添加剂的高纯度、安全规模化生产<sup>[41]</sup>。目前, 微生物合成的植酸酶等产品已实现产业化; 而新型添加剂的研发, 正推动动物营养向精准化、绿色化方向发展, 为畜牧业注入新的发展动力。

### 2.1 维生素类饲料添加剂

维生素是维持动物正常生理功能必需的微量有机化合物, 根据溶解性可划分成水溶性和脂溶性两大类。水溶性维生素包含 B 族维生素和维生素 C, 脂溶性维生素则包括维生素 A、维生素 D、维生素 E、维生素 K 等。作为饲料添加剂, 维生素可

提升动物生长性能、免疫应答水平和繁殖效率<sup>[42]</sup>。微生物法合成维生素因其环境友好、手性专一性强以及可持续性等优势,已成为研究热点。目前,部分水溶性维生素(如VC、VB<sub>5</sub>、VB<sub>12</sub>等)已实现规模化发酵生产<sup>[43]</sup>。然而,脂溶性维生素由于疏水性以及复杂环状结构限制,细胞工厂的构建面临着更大挑战,产业化仍处于初期阶段<sup>[44]</sup>(表2)。

针对脂溶性维生素合成的特殊挑战,通过酶工程与代谢重构取得了突破性进展(图3)。以25-羟基维生素D<sub>3</sub>[25(OH)VD<sub>3</sub>]为例,作为维生素D的活性形式,其生物利用度比普通VD<sub>3</sub>提高了40%,在钙吸收和免疫调节中发挥关键作用<sup>[50]</sup>。作者团队<sup>[45]</sup>通过全细胞生物催化剂筛选及连接肽优化,构建了嵌合型P450酶,显著提高了该酶的热稳定性和催化效率。利用该酶在大肠杆菌中进行全细胞催化,25(OH)VD<sub>3</sub>产量达到1.96 g/L。该成果建立了基于蛋白质动态能量分析的连接肽理性设计方法,为工业化生产高活性维生素D衍生物提供了高效、低成本的技术路径。维生素A是一种具有多种生物学功能的微量营养素。天津大学在酵母中实现了维生素A生物合成的突破<sup>[46]</sup>:通过组合表达两种不同的β-胡萝卜素裂解酶,成功构建了维生素A生产菌株;并引入人源视黄醇脱氢酶RDH12,结合辅因子工程、多拷贝整合限速步骤基因及抗氧化保护策略,在1 L生物反应器中使维生素A产量达到5.21 g/L。维生素E是维持机体代谢的必需维生素,其合成依赖于莽草酸途径(shikimate pathway, SA)与甲基赤藓醇磷酸途径(methylerythritol phosphate, MEP)共同调控。浙江大学团队<sup>[47]</sup>整合了来自光合生物的5个外源基因与酵母内源甲羟戊酸(mevalonate pathway, MVA)及莽草酸途径,成功实现了生育三烯酚的异源合成。随后,通过解除合成途径关键限速步

骤、增强前体供应等工程化改造,提高了产量;最终,团队开发了新型冷休克系统,实现生长与生产阶段的分离,使酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)α-生育三烯酚产量达到320 mg/L。蛋白质理性设计、基因动态调控和辅因子工程优化等技术的融合,正在系统性攻克疏水性产物合成的瓶颈。未来需开发两相发酵以缓解产物抑制,并强化转运蛋白分泌能力,加速脂溶性维生素微生物合成的产业化进程。

与脂溶性维生素相比,水溶性维生素的生物合成展现出更为成熟的代谢网络设计能力,这主要得益于精密代谢通路和酶工程改造的协同优化。以维生素B<sub>6</sub>的合成为例,通过解耦生长途径与生产途径,在大肠杆菌中设计了精密的双模块系统<sup>[48]</sup>:上游模块强化前体供应,下游模块通过对限速酶进行工程改造并结合启动子筛选实现平衡表达,最终使VB<sub>6</sub>产量提升至1409 mg/L。同样,在维生素B<sub>5</sub>(D-pantothenic acid, DPA)的合成中,利用温度敏感开关(37 °C)动态调控细胞生长与DPA合成,实现了生长与生产解耦<sup>[49]</sup>。在此基础上,通过精准分配碳通量,引导丙酮酸高效定向转化为DPA,并辅以关键酶的理性改造,有效减少了支链氨基酸的竞争性消耗,最终在5 L发酵罐中使DPA产量达到97.2 g/L。未来研究需融合多组学分析及机器学习辅助的酶设计,解决限速酶活性、辅因子平衡、产物转运等瓶颈问题,加速微生物合成平台在水溶性维生素规模化生产中的应用。

## 2.2 氨基酸类饲料添加剂

饲用氨基酸指通过微生物发酵或者化学合成方式生产的、专门用于动物饲料的外源性氨基酸。根据动物营养需求,饲用氨基酸可分为必需氨基酸(如赖氨酸、蛋氨酸、苏氨酸等)和功能性氨

表2 代表性维生素及其衍生物的生物合成

Table 2 Biosynthesis of representative vitamins and their derivatives

维生素	种类	改造方法	产量	参考文献
25(OH)VD <sub>3</sub>	P450酶	嵌合型P450酶,全细胞催化	1.96 g/L	[45]
VA	<i>S. cerevisiae</i>	组合表达两种β-胡萝卜素裂解酶,引入视黄醇脱氢酶RDH12	5.21 g/L	[46]
α-Tocotrienol	<i>S. cerevisiae</i>	截短N端转运肽,解除限速步骤、增强前体供应,设计了冷休克触发温度控制系统	320 mg/L	[47]
VB <sub>6</sub>	<i>E. coli</i>	解耦生长途径与生产途径,上游模块强化前体供应,下游模块改造限速酶	1409 mg/L	[48]
VB <sub>5</sub>	<i>E. coli</i>	设计温度敏感开关动态调控细胞,精准分配碳通量,对关键酶进行理性改造	97.2 g/L	[49]

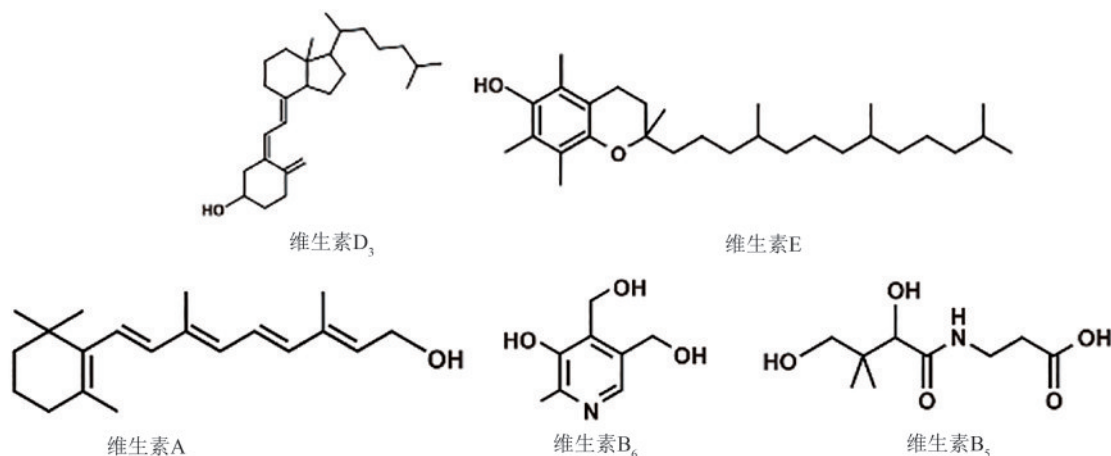
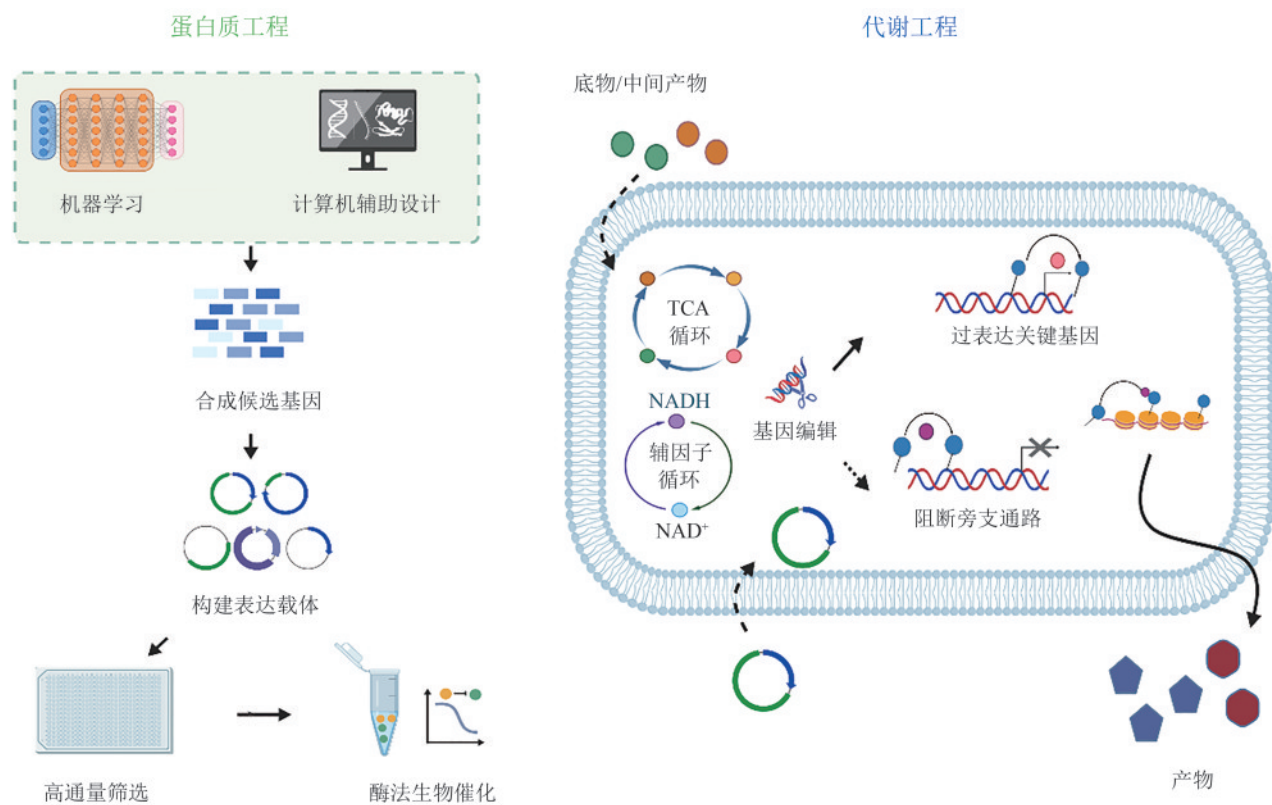


图3 维生素类饲料添加剂的生物合成<sup>[15]</sup>

(图3使用BioGDP.com制作)

Fig. 3 Biosynthesis of vitamin-based feed additives<sup>[15]</sup>

(Fig. 3 was created with BioGDP.com)

氨酸(如精氨酸、谷氨酰胺等)<sup>[51]</sup>。目前,饲用氨基酸工业化生产以微生物发酵法为主。全球饲用氨基酸年产量达615万吨,其中我国占比70.4%。然而,我国的核心菌种自主创新能力与国际先进水平相比仍有差距<sup>[52]</sup>。此外,不同氨基酸的生产效率存在显著差异。赖氨酸、苏氨酸等大宗氨基

酸已实现百吨级规模化生产<sup>[53]</sup>,而色氨酸、异亮氨酸等小品种氨基酸则因合成途径复杂、代谢调控精细,仍面临产量低、成本高的挑战。农业合成生物学通过代谢网络重构与酶工程改造,为突破这些瓶颈提供关键技术支持,提升了氨基酸的生物制造效率(表3)。

表3 代表性氨基酸的生物合成

Table 3 Biosynthesis of representative amino acids

氨基酸	菌株	改造策略	产量	参考文献
L-赖氨酸	<i>C. glutamicum</i>	代谢工程重定向碳通量,并利用动态启动子库调控NADPH供应	223.4 g/L	[54]
	<i>C. glutamicum</i>	关键酶改造、增加草酰乙酸和NADPH的供应及异源表达果糖激酶基因 <i>gmuE</i> ,提高生长速率	196.58 g/L	[55]
L-蛋氨酸	<i>E. coli</i>	增强琥珀酰辅酶A供应,引入直接硫酸化途径和削弱L-苏氨酸支链途径	20.39 g/L	[56]
L-色氨酸	<i>E. coli</i>	优化了抗反馈酶AroG、TrpE和SerA的组合;敲入 <i>yddG</i> 和 <i>prsL135I</i> ,敲除 <i>poxB</i> 基因	43.0 g/L	[57]
L-缬氨酸	<i>C. necator</i>	强化缬氨酸输出蛋白,敲除PHB合成途径,并筛选高效内源AHAS酶	972 mg/L	[58]
L-异亮氨酸	<i>E. coli</i>	使用柠檬酸途径替代苏氨酸途径,同时强化DcuD转运蛋白并重构非氧化糖酵解途径	56.6 g/L	[59]

大宗氨基酸的微生物制造主要依托大肠杆菌和谷氨酸棒杆菌这两类底盘细胞,并借助多种代谢工程策略实现高效合成。赖氨酸作为猪的第一限制性氨基酸和家禽的第二限制性氨基酸,其生产备受关注。张伟国团队<sup>[54]</sup>通过代谢工程重定向碳通量,并利用动态启动子库调控NADPH供应,最终使赖氨酸产量达到223.4 g/L,糖酸转化率为0.68%。近期,该团队<sup>[55]</sup>又通过优化碳源利用、调控代谢平衡及关键酶改造等策略对谷氨酸棒杆菌进行改造,在5 L发酵罐中使L-赖氨酸产量达到了196.58 g/L。蛋氨酸生物合成路径因含有硫基团而较为复杂。郑裕国院士团队<sup>[56]</sup>通过增强琥珀酰辅酶A供应、引入直接硫酸化途径和削弱L-苏氨酸支链途径,在5 L发酵罐中使L-蛋氨酸产量达到20.39 g/L。该研究还首次在L-蛋氨酸生产中创建了无抗素质粒稳定系统,为氨基酸的绿色生产提供了新策略。

小品种氨基酸的合成常面临路径调控复杂、辅因子失衡以及生产成本高等问题,需要结合多种策略进行优化。色氨酸合成易受多重反馈抑制(如终产物阻遏、弱化子调控等)。陈晟团队<sup>[57]</sup>利用CRISPR转座酶系统,在大肠杆菌中实现了 *aroG*、*trpE*、*serA*基因簇的多位点、多拷贝基因组整合,成功解除了反馈抑制,在3 L发酵罐中L-色氨酸产量达到43.0 g/L。在L-缬氨酸生产中,Wang等<sup>[58]</sup>通过改造杀虫贪铜菌(*Cupriavidus necator*),实现了从CO<sub>2</sub>自养合成L-缬氨酸。该研究通过强化缬氨酸输出蛋白、关键酶基因,敲除PHB (polyhydroxybutyrate)合成途径,并筛选高效内源AHAS酶,显著提高了产量。在补料发酵中缬氨酸达到972 mg/L,自养发酵达到319 mg/L。异亮氨酸是仔猪和禽类饲料的必需添加剂,可解决

谷物饲料中赖氨酸、苏氨酸过量导致的氨基酸失衡问题。Zhang等<sup>[59]</sup>构建了无质粒大肠杆菌,创新性地采用柠檬酸途径替代苏氨酸途径,同时强化DcuD转运蛋白并重构非氧化糖酵解途径,在10 L发酵罐中L-异亮氨酸产量达到56.6 g/L,创下当前报道最高水平。尽管如此,小品种氨基酸的工业化生产仍受限于菌株专利壁垒以及非粮原料适配性不足。未来需在突破CO<sub>2</sub>/甘油等低碳原料利用技术、开发智能发酵控制技术方面取得进展。

### 2.3 饲用酶制剂

植物源饲料中含有的抗营养因子(如植酸、非淀粉多糖等)及其复杂的纤维结构,严重制约了养分的利用效率,不仅影响动物的生长性能,还造成巨大的资源浪费<sup>[60]</sup>。饲用酶制剂作为高效的生物催化剂,能够精准降解这些抗营养因子,显著提升饲料能量和养分的消化率<sup>[61]</sup>。近年来,饲用酶的功能边界持续扩展,已从基础营养改善延伸至调控氧化应激、维护肠道微生态稳定、替代抗生素等多个领域,成为实现动物健康和高效养殖不可或缺的关键组分<sup>[62]</sup>。

我国饲用酶产业呈现快速发展态势,在植酸酶、淀粉酶等基础酶种领域已建立了规模化生产体系,并实现高度自主化。然而,高端酶种的发展仍然面临三大制约因素:①高活性蛋白酶种受海外专利封锁;②在动物胃环境中稳定性不足;③耐高温性能欠缺及智能化设计平台缺乏。为突破发展瓶颈并挖掘潜力,当前研究重点集中在:①建立耐高温表达系统以适应制粒工艺;②开发肠道靶向递送技术增强活性留存;③设计多功能嵌合酶同步降解多重抗营养因子。本文将重点阐

述在农业合成生物学推动下，植酸酶、淀粉酶、木聚糖酶等代表性酶种的创新突破及未来发展趋势（图4）。

植酸酶在动物营养中占据关键地位，它能水解植酸释放无机磷，大幅度降低饲料成本并提升动物消化率。但其天然形式存在热稳定性差、易被胃蛋白酶降解等缺陷<sup>[63]</sup>。作者团队<sup>[64]</sup>以植酸酶突变体 APPAmut4 为模板，通过引入二硫键及自由能计算进行理性设计，从突变文库中筛选出 29 个热稳定性提升的突变体。经迭代组合突变，成功创制出超级耐热突变体 APPAmut9（累积 5 对二硫键和 6 个点突变）。超级植酸酶在 65 °C 下半衰期提升了 75 倍， $T_{50}$  值达到 96 °C；经 100 °C 沸水处理 5 min 后，仍能保留 70% 的活性，且催化效率与亲本相当，在极端热稳定性和高活性之间实现了良好平衡。

淀粉酶对提高幼龄动物饲料消化率具有重要作用，但传统酶种存在热稳定性欠佳、酸耐受不足的问题<sup>[65]</sup>。作者团队<sup>[66]</sup>针对此问题展开研究，通过对比古菌源超嗜热酶 *PfAmy* 和中温酶 *TeAmy*，发现其 B 结构域关键残基（His152/Cys166/His168）是热稳定性的核心调控位点。将三突变位点（K152H/A166C/E168H）引入 *TeAmy* 后，突变体的最适温度提高至 95 °C，在 105 °C 工业化条件下酶活达到 10400 U/mg（较 *PfAmy* 提升 1.7 倍），并显著增强了其钙离子非依赖性。后续研究<sup>[67]</sup>进一步提出“短板理论”，通过置换嗜热菌 B 结构域，使嵌合体 mesoAMY-B 的熔解温度提高了 12 °C。该研究创新性地运用零样本哈密顿模型（ZSH）预测双突变效应，通过融合蛋白工程与人工智能策略，成功创制出兼具耐高温、高效且钙离子非依赖的三重优势淀粉酶突变体，为高性能饲用酶开发提

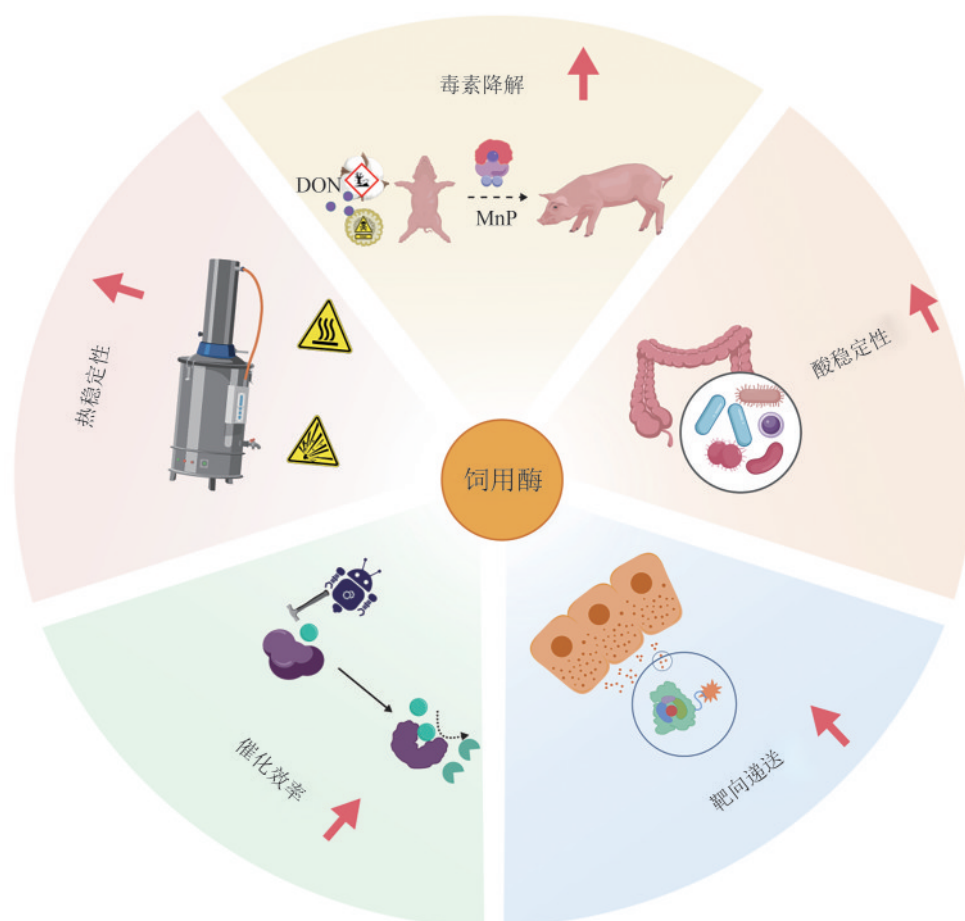


图4 农业合成生物学推动酶制剂创新<sup>[15]</sup>

（图4使用 BioGDP.com 制作）

Fig. 4 Agricultural synthetic biology drives enzyme innovation<sup>[15]</sup>

(Fig. 4 was created with BioGDP.com)

供了工业级解决方案。

木聚糖酶通过水解阿拉伯木聚糖，打破谷物饲料的抗营养屏障，提高能量和蛋白利用率，同时降低食糜黏度<sup>[68]</sup>。然而，天然酶的催化效率较低，导致实际添加量需提高30%~100%，极大地增加了成本。研究表明<sup>[69]</sup>，提高木聚糖酶催化效率的关键在于通过远端突变调控活性位点——引入远程氢键/盐桥并降低催化环区柔性。作者团队<sup>[70]</sup>对绵羊瘤胃来源的GH10木聚糖酶XynA的研究表明，其C端富含脯氨酸的延伸序列是提高催化效率的关键。该序列通过氢键网络和疏水作用稳定催化结构域，有效降低了底物结合自由能，我们通过定点突变与截断实验证实了脯氨酸残基对构象刚性的作用。使用完整XynA酶处理小麦麸/玉米芯等农业废弃物时，其还原糖产量较截短酶提升30%以上，木质纤维素失重率增加31%，充分展现了其在复杂基质中的高效降解能力。

此外，酶制剂在动物消化道内容易快速失活或流失，难以被有效利用。如何实现其高效稳定的原位定植，是提升饲用酶应用价值的关键难题。Hao等<sup>[71]</sup>成功开发了基于乳酸菌表面蛋白的木聚糖酶肠道靶向递送系统。该研究发现，短乳杆菌WxL蛋白和S层蛋白能在木聚糖诱导下特异结合纤维素，据此提出应用模型：利用乳酸菌表面蛋白锚定植物细胞壁多糖的能力开发嵌合酶，通过对植物细胞壁多糖的锚定实现肠道定位滞留，达成酶的定位释放。该策略有效促使木聚糖降解生成益生性木寡糖，并大幅提升了乳酸菌的增殖效率和消化效能，为开发高效肠道靶向递送系统提供了新型生物锚定元件。

锰过氧化物酶(manganese peroxidase, MnP)是降解霉菌毒素脱氧雪腐镰刀菌烯醇(deoxynivalenol, DON)的有效酶种之一，但其在复杂饲料基质(如木质素)中的效能常受干扰<sup>[72]</sup>。针对此瓶颈，Su等<sup>[73]</sup>通过融合策略构建了嵌合酶CsMnP-ScFv，将白腐真菌(*Ceriporopsis subvermispora*)的锰过氧化物酶与靶向DON的单链抗体(ScFv)进行融合，借助ScFv的定位能力使酶在毒素分子周围聚集，从而有效发挥作用。在小麦-豆粕或玉米-豆粕饲料体系中应用发现，嵌合酶使DON降解率从单用CsMnP时的2.5%~3.9%提升至13.4%~21.7%；

联合使用20 mmol/L GSH后，降解率分别跃升至82.7% (小麦体系)和57.2% (玉米体系)。该研究首次实现了MnP靶向功能的强化及其与化学增效剂协同作用机制的解析，为克服饲料基质干扰提供了有效借鉴。此外，作者团队<sup>[74]</sup>研究发现，真菌锰过氧化物酶MrMnP兼具木质素降解与纤维素和半纤维素水解功能。在转化麦麸和刺槐豆胶时，还原糖产量分别达到54.4 mg/g和29.5 mg/g，充分显示出该酶在生物质协同转化方面的潜力。

在畜牧业步入“禁抗”时代的过程中，葡萄糖氧化酶(glucose oxidase, Gox)作为一种绿色饲料添加剂受到广泛的关注。它在动物胃肠道中可创造厌氧环境、抑制有害菌增殖并产生葡萄糖酸改善肠道健康，展现出替代抗生素的潜力。然而，Gox在胃部强酸性环境(pH 2.5~3.5)及饲料制粒高温工艺下易失活。为突破此限制，作者团队<sup>[75]</sup>采用理性设计办法，利用Rosetta Supercharge算法优化源自黑曲霉(*Aspergillus niger*)的热稳定性突变体GoxM8的表面电荷，成功将其最适pH从6.0降至5.0，提升了酸性条件下的活性(pH 5.0时比活提高37%)和稳定性(pH 2.5处理1 h后残余酶活提升178%)。在此基础上，整合了刚性结构改造(如引入脯氨酸突变增强热稳定性)、优化表面电荷、减少盐桥及迭代突变等策略，成功构建了突变体GoxM10<sup>[76]</sup>。该酶性能显著提升：75 °C处理12 min后，酶活保留率较GoxM8提升57%；pH 2.5下处理60 min后，残余活性提高一倍；同时催化效率提高13%，为克服饲料加工高温和动物消化道强酸环境挑战、实现其高效应用提供了有力工具。

## 2.4 活性植物天然产物

在养殖业限抗与饲料业禁抗背景下，活性植物天然产物(active plant natural product, ANP)凭借其抗菌、抗炎及调节肠道健康的特性<sup>[77]</sup>，成为畜牧业绿色转型的理想添加剂。近年来，通过对ANP生物合成途径的解析，成功构建了高效细胞工厂以合成高纯度ANP组分，并且大幅优化了产量与成本(图5)<sup>[78]</sup>。本文以多酚类和萜类天然产物合成为例进行阐述。

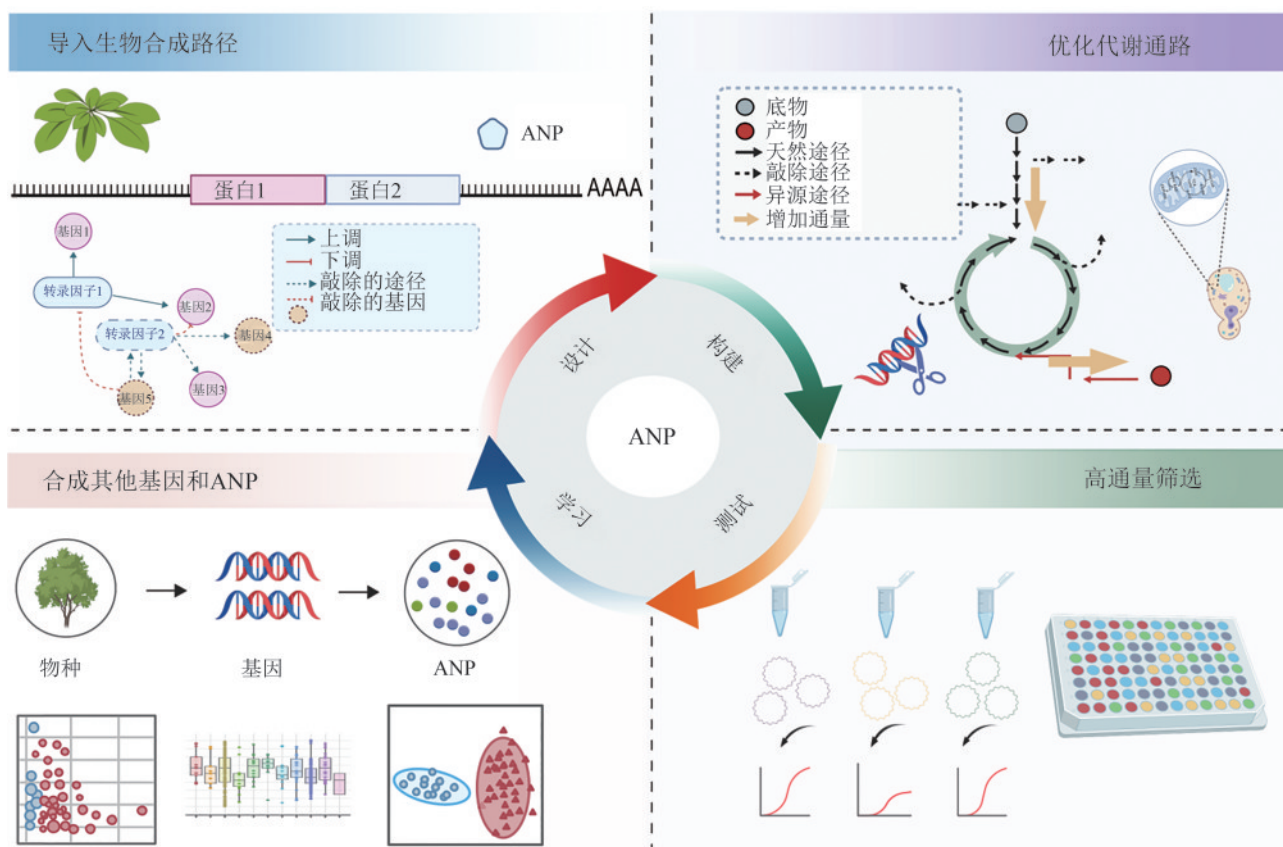


图5 农业合成生物学引导活性植物天然产物合成<sup>[15]</sup>

(图5使用BioGDP.com制作)

Fig. 5 Agricultural synthetic biology drives active plant natural product synthesis<sup>[15]</sup>

(Fig. 5 was created with BioGDP.com)

黄酮、酚酸、单宁等多酚类物质可通过提高肠道屏障功能、调节菌群结构及优化脂代谢来提升动物生产性能<sup>[79]</sup>。目前，其生物合成已取得系统性突破。Liu等<sup>[80]</sup>在酿酒酵母中重建了异黄酮合成途径，借助动态启动子调控、酶融合及辅因子强化等手段，将大豆苷元(daidzein)的产量提升了94倍，达到85.4 mg/L。Xie等<sup>[81]</sup>在本氏烟草中解析出一条包含15步反应(涉及6个P450酶)的合成途径，使染料木素(genistein)产量达7.04 g/kg干重。此外，Wang等<sup>[82]</sup>通过对高产菌株底盘强化代谢通量及实施细胞器工程，实现了二氢槲皮素(dihydroquercetin)、二氢杨梅素(dihydromyricetin)及花青素(anthocyanidin)的高效合成。Liu等<sup>[83]</sup>在解脂耶氏酵母中融合表达Pc4CL1-VvSTS关键酶，并结合前体供应强化与碳代谢重定向策略，在5 L罐中使白藜芦醇产量达22.5 g/L，创下产业新纪录。

萜类物质是由异戊二烯单元构成的植物次级代谢产物，按分子结构可分为单萜、倍半萜及三萜等。这类物质具有提升动物生产性能、改善产品品质的作用，展现出替代抗生素的潜力<sup>[84]</sup>。高价值萜类化合物虾青素(astaxanthin)的生物合成路径优化，是农业合成生物学的核心应用之一。相关研究主要通过代谢工程重构微生物底盘细胞，引入植物源虾青素合成基因模块，并结合宿主内源代谢网络强化策略以提高产量<sup>[85]</sup>，具体措施包括增强MVA途径关键酶表达以提升前体供应、利用启动子工程平衡限速酶活性等。Kang等<sup>[86]</sup>在解脂耶氏酵母中，借助亚细胞器定位技术将合成途径定位于脂滴，并结合融合酶设计，使虾青素产量突破至3.3 g/L。在酿酒酵母<sup>[87]</sup>中，Li等<sup>[88]</sup>则利用温度响应调控系统实现生长与产物合成的时空解耦，将产量提升至446.4 mg/L。除虾青素外，人参皂苷(ginsenoside)的合成也充分体现了

合成生物学的工程学理念。人参皂苷是人参属植物中的三萜皂苷类化合物，可通过免疫调节和抗氧化应激提升畜禽抗病力及生产性能。朱平团队<sup>[89]</sup>通过优化前体原人参二醇（protopanaxadiol, PPD）生产底盘并对糖基转移酶进行半理性设计，成功在酿酒酵母中实现了12β-O-Glc-PPD的从头绿色生物合成。此外，亚细胞区室化合成也是一种有效策略。Kim等<sup>[90]</sup>通过调控INO2扩增内质网容积，为膜锚定酶提供更多锚定位点，使PPD产量提高8倍。这些进展有效提升了人参皂苷的生产效率与多样性。

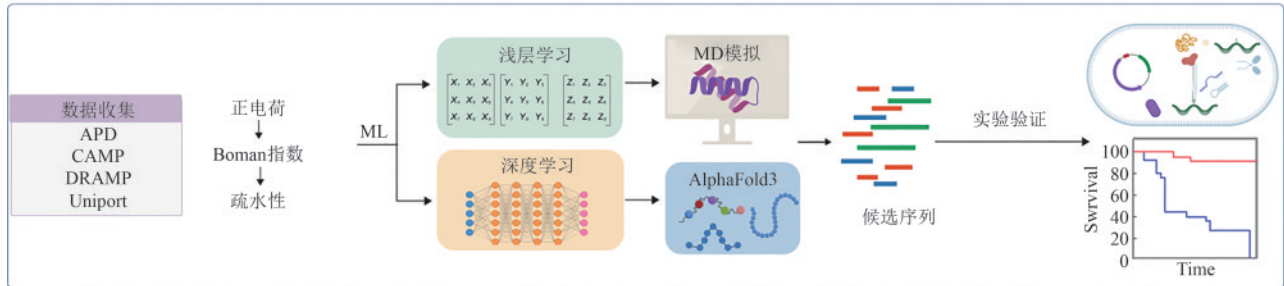
## 2.5 抗菌肽

抗菌肽（antimicrobial peptide, AMP）是生物体天然免疫防御系统产生的一类具有广谱抗菌活性的小分子多肽。它们不仅能有效杀灭细菌、真菌、病毒以及某些寄生虫，还具有免疫调节等特性<sup>[91]</sup>。在动物营养领域，AMP作为潜在的抗生素

替代品前景广阔，既能直接抑制病原体，又能通过调节肠道微生态、增强屏障功能以及促进营养吸收来改善动物健康与生产性能<sup>[92]</sup>。然而，传统的AMP开发主要依赖天然分离或化学合成/修饰，面临效率低、成本高、活性与毒性难以平衡以及体内稳定性差等诸多问题<sup>[93]</sup>。农业合成生物学的发展，特别是机器学习等AI技术的应用，正推动AMP开发从传统试错模式向高通量理性设计引导的从头合成转变（图6）。当前研究虽然在活性与稳定性提升以及作用机制解析方面取得了进展，但仍面临核心难题：需平衡杀菌效果与安全性，避免溶血和细胞毒性；同时还需克服生产成本高、体内递送效率低等产业化障碍。

机器学习（machine learning）技术在抗菌肽理性设计中正扮演着越来越关键的角色。它能高效挖掘海量序列中的活性肽段，精准预测结构与功能关系，进而指导低毒高效抗菌肽的定向设计。最近一项研究<sup>[94]</sup>开发了机器学习算法以优化抗菌肽鉴定流程。通过计算筛选1773份人类宏基因组

### 抗菌肽设计



### 抗菌肽功能

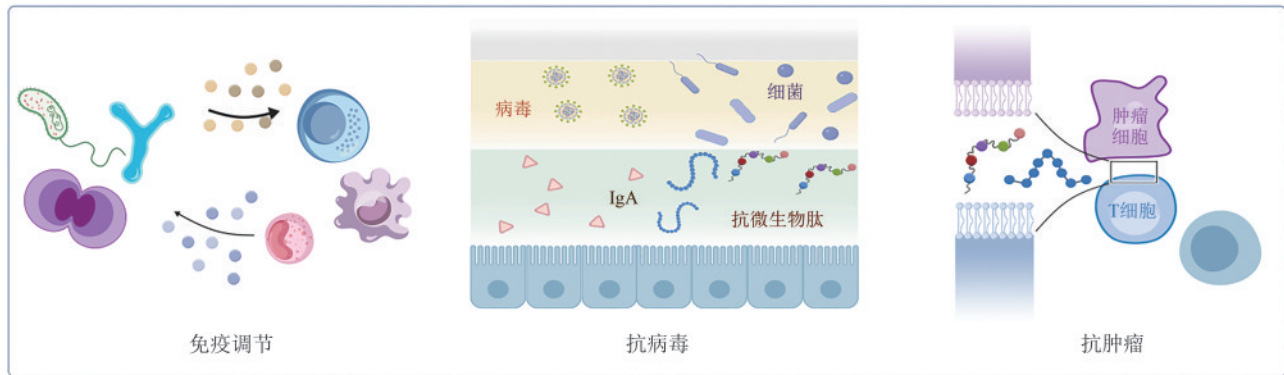


图6 抗菌肽的智能开发及功效<sup>[15]</sup>

(图6使用BioGDP.com制作)

Fig. 6 Intelligent development and efficacy of antimicrobial peptides<sup>[15]</sup>

(Fig. 6 was created with BioGDP.com)

数据,精准鉴定出323个高潜力候选肽,并发现其中源自普雷沃氏菌(*Prevotella*)的prevotellin-2通过膜去极化机制发挥强效杀菌作用,为开发靶向抗菌剂提供了新资源库。2024年推出的Prof-Diff系统更是取得了关键突破<sup>[95]</sup>。该工具融合了蛋白质语言模型ProtT5与扩散模型,把肽序列编码为潜空间特征后,利用随机扩散过程生成新特征并解码为全新氨基酸序列,成功避免了传统设计对先验结构的依赖。实验验证显示,该系统生成的抗菌肽中88%展现出广谱活性,其中最优设计对多重耐药菌的抑菌圈直径达(22.3±1.5)mm,且溶血性比天然抗菌肽降低了67%,很好地实现了高效低毒的理性设计目标。

在攻克溶血毒性这一关键难题时,有研究者<sup>[96]</sup>创造性地结合递归神经网络(recursive neural network)与迁移学习(transfer learning)技术,基于DBAASP数据库搭建了非溶血性抗菌肽设计平台。针对铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)等病原体进行特异性训练后,成功设计出8种兼具强抗菌活性和低溶血特性的新型肽,其细胞毒性阈值达到传统抗菌肽的3.2倍。此外,Tan等<sup>[97]</sup>设计的智能响应嵌合肽可借助pH调控自组装行为,在生理pH条件下形成大于100 nm的纳米纤维,而在感染微酸性环境条件下则解组装成4~6 nm带正电的纳米颗粒。这种转变使其对生物膜的穿透效率提高了7.3倍,并在小鼠伤口感染模型中使金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)载量下降99.7%。这些进展意味着抗菌肽开发步入智能化时代。机器学习通过构建“序列-结构-功能”预测模型指导理性设计,极大提升了活性肽的发掘效率。未来研究仍需整合跨物种多组学数据以建立更高效的预测模型,开发原位合成生物系统实现肠道靶向递送,最终构建“设计-验证-生产”闭环平台,为无抗养殖提供核心技术支持。

### 3 微生物组工程:靶向调控胃肠道健康与环境减排

动物的胃肠道是营养物质消化吸收的核心场所,在整个营养体系中至关重要。其微生物组

(microbiome)对营养代谢具有决定性作用<sup>[98]</sup>。在反刍动物中,瘤胃微生物组(如纤维降解菌和产甲烷菌等)主导纤维素分解,将难消化的植物饲料转化为挥发性脂肪酸(volatile fatty acid, VFA)和微生物蛋白,直接决定饲料利用效率和甲烷排放,并影响动物生产性能与养殖环境<sup>[99]</sup>。对于单胃动物,肠道微生物组则通过酶促反应分解营养物质、合成必需维生素,并通过免疫调节维持肠道屏障功能,与宿主协同作用以提升营养素吸收效率和生产性能<sup>[100]</sup>。农业合成生物学的发展为精准调控微生物组提供了新的方法和工具<sup>[101]</sup>,通过设计基因回路、改造关键代谢通路或构建合成菌群,从而实现对胃肠道微生态的靶向干预。因此,微生物组工程正逐渐成为优化动物营养与健康的核心策略。

#### 3.1 微生物组影响饲料效率

瘤胃微生物在反刍家畜将饲草转化为高质量蛋白质产品过程中发挥着关键作用。然而,受限于瘤胃微生物复杂的分类学特征、广泛的功能冗余性以及其严格的厌氧环境,目前对瘤胃微生物组的理解仍然有限。研究表明<sup>[102]</sup>,相较于产甲烷菌的总丰度,古菌群落的具体组成可能是预测饲料效率的更优指标。类似地,研究发现<sup>[103]</sup>高效率奶牛得益于特定微生物(如*Eubacterium*)的作用。这些微生物能够形成生物膜并高效产生富含能量的代谢产物(如丁酸、丙酸),从而显著提升饲料转化率。相反,低效率奶牛体内则存在较高丰度的潜在病原微生物(如*Proteobacteria*)。这类微生物的代谢产物不仅能量效率较低,还可能通过免疫逃逸机制躲避宿主免疫清除。这些发现凸显了瘤胃微生物组成及其代谢活动在优化饲料利用效率中的关键作用。Xue等<sup>[104]</sup>聚焦瘤胃宏蛋白质组,结合宏转录组与代谢组数据,揭示了牛月形单胞菌(*Selenomonas ruminantium*)通过其淀粉酶(TreY)、糖酵解酶(GapA)及其趋化蛋白(MCP、CheA)主导碳水化合物代谢与细菌趋化过程,显著提升了饲料利用率。综上,深入研究瘤胃微生物组与饲料转化率的关系,必须建立在对微生物代谢活动及其功能作用的深刻理解之上。

高通量测序驱动的多组学技术极大地深化了我们对肠道微生物组这一整体生态系统的认知。微生物的生存、感知及功能通过群落协作共同影响宿主的营养利用效率。Hu等<sup>[105]</sup>通过整合宏基因组学和16S rRNA测序技术,系统分析了7个品种猪的肠道微生物组,筛选出三种核心优势菌(*Phascolarctobacterium succinatutens*、*Prevotella copri*和*Oscillibacter valericigenes*)。通过无菌小鼠移植模型,证实了这些核心菌能通过增强肠道屏障功能、改变黏膜形态等方式,调控类固醇激素合成及宿主营养代谢。此外,研究发现<sup>[106]</sup>,饲料转化效率不同的猪,其肠道微生物群在组成和丰度上均存在差异,且这些差异微生物主要富集于膳食复杂多糖和蛋白质的代谢途径中。同时,肠道不同区段的微生物群在各类营养物质的代谢中也展现出区域特异性功能<sup>[107]</sup>。例如,近端肠道的微生物群主要参与氨基酸代谢,而远端肠道的微生物群则主要负责膳食纤维的发酵。多项证据表明<sup>[108]</sup>,肠道微生物群的组成与功能在一天中会经历昼夜波动。这种波动及其内在节律性对于维持宿主的生理功能、休息-活动周期以及正常代谢节律至关重要,提示时间因素亦需纳入考量。

### 3.2 工程化微生物组

农业合成生物技术正深刻变革着靶向调控胃肠道健康的研究模式,推动其从单纯的益生菌补充转向多物种协同的合成微生物组设计。当前的技术突破主要体现在三个关键维度<sup>[109]</sup>:①感知系统开发,核心举措在于构建环境响应型基因回路;②基因编辑工具创新,重点聚焦于发展菌群特异性调控工具,以实现复杂菌群中特定微生物的精准修饰;③群落设计策略,依赖于开发能感知复杂环境信号的工程化菌株或合成菌群。

在感知系统开发方面,一项最新研究<sup>[110]</sup>通过生物-电子融合技术成功创建了高灵敏度炎症因子传感器。该研究首先对大肠杆菌 Nissle 1917 进行基因工程改造,使其能特异性响应炎症相关分子(如NO等),并激活生物发光基因产生光信号。随后,将这种工程菌与定制的微型光电探测器集成,将细菌光信号转换为无线信号,从而实现了肠道内相关分子的原位、实时检测。在猪模型

实验中,经肠溶膜保护的工程菌在模拟胃肠环境下表现出优异的存活率(>90%),且传感器在1h内保持了100%的灵敏度和特异性。这一突破性技术为动物胃肠道健康状况的动态、精准监测提供了强大的新工具。

在基因编辑工具创新领域,Jin等<sup>[111]</sup>开发了一套针对非模式肠道微生物[尤其是厚壁菌门(Firmicutes)/梭菌纲(Clostridia)]的高效遗传操作流程,突破了传统基因工具主要局限于模型菌(如大肠杆菌)的限制。通过建立CRISPRi-dCpf1基因沉默系统及无需基因组预知的嵌合16S rRNA策略,成功为五大细菌门的88株菌(含38株梭菌)确定了基因转移方法。最近,该团队<sup>[112]</sup>进一步开发了针对拟杆菌(*Bacteroides uniformis*)与梭菌(*Clostridiaceae*)的通用基因操作平台,成功在普氏菌(*Prevotella*)、梭菌等菌株中实现了基因失活、表达抑制及标记整合。该平台具有模块化、通用性强和效率高等优势,为解析肠道菌群功能提供了关键技术支撑。

在益生菌群落设计方面,最近一项研究<sup>[113]</sup>在大肠杆菌 Nissle 1917(ECN)中构建了最小化逻辑门基因电路,用于感知并治疗铜绿假单胞菌(*P. aeruginosa*)和小肠结肠炎耶尔森菌(*Y. enterocolitica*)的双重感染。该电路仅在两种病原体共存时被激活,驱动表达抗菌肽 McS 并赋予工程菌定向趋化能力。小鼠模型实验证实,该工程菌能显著降低双病原体载量并维持肠道菌群稳态,为多重感染提供了精准治疗策略。此外,Yang等<sup>[114]</sup>开发了基于油酸诱导系统的工程化益生菌合成菌群(GR-Syncon),可智能感知高脂环境并靶向降解胆固醇。该系统以大肠杆菌 Nissle 1917 为底盘,整合了胆固醇脱氢酶(IsmA)、胆盐水解酶(BSH)和丁酸转移酶(BCoAT)基因,并通过fadR-PfadBA回路实现高脂环境下的基因动态激活。动物实验评估显示,GR-Syncon使高脂饮食小鼠的血清胆固醇显著降低了27.60%,并有助于修复肠道菌群平衡。

## 4 展望

随着农业合成生物学的设计原则与理念应用

于动物营养领域,我们得以对动物营养过程的各个环节进行优化改造和从头设计,从而提升整体营养利用效率。目前的研究已在提升饲料原料品质、促进动物消化吸收、调节胃肠道环境等方面开展了积极探索,并取得了显著进展,充分展现出农业合成生物学在提高动物营养效率方面的巨大潜力。然而,该领域仍面临关键瓶颈,亟待突破。例如,在饲料作物营养改良方面,营养品质的形成涉及复杂的代谢网络,而当前对其中关键基因的认知仍存在显著空白。以高蛋白玉米为例<sup>[115]</sup>,其高蛋白性状受多个数量性状位点(quantitative trait locus, QTL)控制,部分未鉴定的QTL(如染色体1、3、4、5、7上的位点)对表型贡献显著,通过合成单一基因仅能部分恢复蛋白质含量。因此,在农业合成生物学设计中,应尝试氮代谢通路优化、多基因叠加与基因组设计育种等策略,在不断优化中突破多基因调控复杂性和营养均衡性的瓶颈。此外,新兴的人工智能(AI)技术正在颠覆作物育种领域,Li等<sup>[116]</sup>提出了AI辅助的作物设计模型,这一技术融合了多组学数据、表型数据库以及微生物组数据,通过AI建模并结合进化优化算法设计基因组合方案,应用蛋白质设计AI工具(如RFdiffusion、ProteinMPNN)生成功能蛋白模块,通过高通量实验验证效果,有望将育种周期缩短至3~5年。

在微生物蛋白合成领域,尽管实验室研究已取得一定的进展,但要实现规模化生产仍面临较大挑战。例如,实验室与工业环境下在传质、传热、混合等物理条件上存在巨大差异,筛选具有高耐受度、稳定性的菌株变得更为关键;在混合菌种发酵时,菌群间的生存竞争关系则会导致批次差异大、营养成分不易控制等问题。合成生物技术发展有望为解决这些问题提供方法,通过开发高精度基因编辑工具,例如先导编辑器(PE)<sup>[117]</sup>、CRISPR相关转座酶(CAST)<sup>[118]</sup>等可以实现对多基因或大片段整合用来构建强大的静态代谢网络骨架,而基于合成RNA电路、核糖开关等的动态调控,可以优化代谢通路、平衡细胞生长与目标产物合成,从而实现高效SCP合成。

在饲料添加剂开发方面,如何从全局角度利用合成生物学思想综合提升饲料添加剂的性能,

以及如何将生物学知识融入人工智能算法设计以充分释放人工智能潜力,均是当前有待解决的关键问题。以饲用酶工程为例,目前通过理性设计、定向进化、半理性设计等方法已经产生了大量有用的酶蛋白序列,但相关的研究策略和改造热点分散在蛋白各个层级上,缺乏对蛋白全局的整体认知。机器学习通过对现有技术进行整合,可以将大量蛋白质信息按照一定方式编码并转化成蛋白质序列设计方案,帮助人们进行蛋白改造。最近一项研究<sup>[119]</sup>开发了一种基于等温压缩性辅助的动态挤压指数扰动工程(iCASE)策略,可以构建不同复杂度酶的层次模块化网络,通过机器学习动态响应预测模型和突变体之间的结构响应机制,使四种酶达到了适应性进化的顶峰。

在维生素生物合成方面,目前主要依赖代谢工程策略,即通过引入外源代谢途径或调整内源网络,将碳流和能量导向目标产物合成。然而,由于当前对细胞内基因互作、资源分配代谢平衡的了解仍存在局限,许多代谢改造并未充分评估其对全局代谢网络及细胞生理状态的潜在影响。通过开发生物底盘理性设计与精准编辑的集成化软件平台有望解决打破这一现实困境,上海交通大学开发了一种细胞工厂设计新工具ecFactory<sup>[120]</sup>,该工具基于酶约束代谢模型(ecModel),可以预测提升不同合成物质产量所需的靶点基因及最优代谢工程策略,显著减少了传统方法产生的大量候选基因目标数量,从而提供了更精简、更可靠的基因靶点。

在抗菌肽合成研究领域<sup>[121]</sup>,其体内实验效果不佳是一个重要缺陷,这可能源于设计过程中未充分考虑更多关键指标。通过多角度评估并结合深度学习,纳入诸如自组装效率、蛋白水解降解风险、血清蛋白结合能力等更多指标,可能有助于解决这一问题。例如,Liu等<sup>[122]</sup>描述了一种基于深度学习的从头设计方法,该方法通过整合非天然氨基酸以增强肽的自组装能力,并利用TransSAPF模型对自组装肽进行预测和筛选,成功筛选出具有优异抗菌活性、生物相容性和体内治疗效果的自组装肽。

此外,深刻理解宿主调控机制、胃肠道微生物群功能与饲料成分之间的复杂互作关系,对于

提高动物营养利用效率至关重要。然而，目前对这些因素间的因果关系、饲料转化效率背后的机制以及个体间差异的原因，仍缺乏清晰认识。未来，通过深化多学科交叉融合，开发基于益生菌菌株的生物传感器将有助于更深入地解析其间的动态相互作用；开发更多精准高效的非模式菌基因操作平台，可实现微生物群落中有针对性的特定菌株编辑；而合成菌群技术的发展，则将使我们能够更直接地调控宿主的胃肠道环境，进而影响宿主的生理状态。

未来，深度融合多组学分析、机器学习与自动化发酵平台，并着力突破多基因编辑稳定性和菌群安全调控等挑战，农业合成生物学将为动物营养提质增效提供系统级解决方案，从而构建“资源高效-环境友好-健康可控”的畜牧业新模式，成为保障全球粮食安全与碳中和目标的创新驱动力。

### 参 考 文 献

- [1] 马玉琪, 任新平. 基于合成生物学技术缓解大豆蛋白短缺的探讨[J]. 中国农业综合开发, 2025(3): 48-53.  
MA Y Q, REN X P. Exploration of synthetic biology-based technology to alleviate the shortage of soy protein [J]. Agricultural Comprehensive Development in China, 2025(3): 48-53.
- [2] 朱丽慧, 肖长峰, 杨长锁. 饲料酶制剂的作用机制及其在家禽饲料中的应用[J]. 上海畜牧兽医通讯, 2024(3): 1-7, 85.  
ZHU L H, XIAO C F, YANG C S. The functionality of feed enzyme preparations and their application in poultry feed[J]. Shanghai Journal of Animal Husbandry and Veterinary Medicine, 2024(3): 1-7, 85.
- [3] 杨全中, 张玉国, 申绯翡, 等. 维生素 D<sub>3</sub> 和维生素 A 调控动物脂质代谢机制的研究进展[J]. 中国饲料, 2025(10): 1-4.  
YANG Q Z, ZHANG Y G, SHEN F F, et al. Research progress on the mechanisms of vitamin D<sub>3</sub> and vitamin A in regulating animal lipid metabolism[J]. China Feed, 2025(10): 1-4.
- [4] 张法玲, 徐群, 张桂凤, 等. 低蛋白氨基酸平衡日粮技术在猪生产中的应用研究进展[J]. 山东畜牧兽医, 2025, 46(5): 107-112.  
ZHANG F L, XU Q, ZHANG G F, et al. Research progress on the application of low protein amino acid balanced diet technology in swine production [J]. Shandong Journal of Animal Science and Veterinary Medicine, 2025, 46(5): 107-112.
- [5] ROSS F C, PATANGIA D, GRIMAUD G, et al. The interplay between diet and the gut microbiome: implications for health and disease[J]. Nature Reviews Microbiology, 2024, 22(11): 671-686.
- [6] 吴杰, 赵乔. 合成生物学在现代农业中的应用与前景[J]. 植物生理学报, 2020, 56(11): 2308-2316.  
WU J, ZHAO Q. The application and prospect of synthetic biology in future agriculture[J]. Plant Physiology Journal, 2020, 56(11): 2308-2316.
- [7] 毛瑞超, 王宝俊. 合成生物元件与线路的智能设计[J]. 生物工程学报, 2025, 41(3): 1023-1051.  
MAO R C, WANG B J. Machine learning-aided design of synthetic biological parts and circuits[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2025, 41(3): 1023-1051.
- [8] SINGH N, LANE S, YU T H, et al. A generalized platform for artificial intelligence-powered autonomous enzyme engineering [J]. Nature Communications, 2025, 16: 5648.
- [9] ZHANG Y, HUANG G M, ZHAO Y X, et al. Revolutionizing crop breeding: next-generation artificial intelligence and big data-driven intelligent design[J]. Engineering, 2025, 44: 245-255.
- [10] 李百慧, 拜彬强, 赵国君, 等. 四类非常规饲料研究现状及展望[J]. 饲料工业, 2024, 45(22): 140-144.  
LI B H, BAI B Q, ZHAO G J, et al. Research status and prospect of four kinds of unconventional feed province[J]. Feed Industry, 2024, 45(22): 140-144.
- [11] 浦华, 杨静, 王永伟, 等. 保障国家粮食安全的蛋白替代战略构想[J]. 中国工程科学, 2023, 25(4): 149-157.  
PU H, YANG J, WANG Y W, et al. Protein substitution strategy for ensuring national food security in China[J]. Strategic Study of Chinese Academy of Engineering, 2023, 25 (4): 149-157.
- [12] 张寒, 韩梅, 郑竟成, 等. 硫苷降解菌筛选及改良菜籽粕营养特性的研究[J]. 中国油脂, 2025, 50(3): 22-28, 43.  
ZHANG H, HAN M, ZHENG J C, et al. Screening of glucosinolates-degrading bacteria and their role in improving the nutrition characteristics of rapeseed meal[J]. China Oils and Fats, 2025, 50(3): 22-28, 43.
- [13] 张璐瑶, 范志勇, 王永伟, 等. 棉籽粕和菜籽粕内源抗营养因子去除技术研究进展[J]. 饲料研究, 2024, 47(2): 133-138.  
ZHANG L Y, FAN Z Y, WANG Y W, et al. Research progress on removal technology of endogenous anti-nutritional factors in cottonseed meal and rapeseed meal[J]. Feed Research, 2024, 47(2): 133-138.
- [14] 印遇龙, 杨哲. 非常规饲料的开发与高效利用[J]. 饲料工业, 2025, 46(1): 2-10.  
YIN Y L, YANG Z. Development and efficient utilization of unconventional feed[J]. Feed Industry, 2025, 46(1): 2-10.
- [15] JIANG S, LI H Q, ZHANG L, et al. Generic Diagramming

- Platform (GDP): a comprehensive database of high-quality biomedical graphics[J]. *Nucleic Acids Research*, 2025, 53(D1): D1670-D1676.
- [16] ZHANG L, YANG X L, NIE C X, et al. Combined transcriptomics and cellular analyses reveal the molecular mechanism by which *Candida tropicalis* ZD-3 adapts to and degrades gossypol[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2024, 279: 135294.
- [17] WANG W K, ZHANG F, CHEN H W, et al. Integrative omics and gene knockout analyses suggest a possible gossypol detoxification mechanism and potential key regulatory genes of a ruminal *Lactobacillus rhamnosus* strain[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2025, 73(2): 1619-1629.
- [18] LI B, LIANG S J, ALARIQI M, et al. The application of temperature sensitivity CRISPR/*LbCpf1* (*LbCas12a*) mediated genome editing in allotetraploid cotton (*G. hirsutum*) and creation of nontransgenic, gossypol-free cotton[J]. *Plant Biotechnology Journal*, 2021, 19(2): 221-223.
- [19] LIN J L, FANG X, LI J X, et al. Dirigent gene editing of gossypol enantiomers for toxicity-depleted cotton seeds[J]. *Nature Plants*, 2023, 9(4): 605-615.
- [20] LIU G Q, GILDING E K, KERR E D, et al. Increasing protein content and digestibility in sorghum grain with a synthetic biology approach[J]. *Journal of Cereal Science*, 2019, 85: 27-34.
- [21] LI A X, JIA S G, YOBI A, et al. Editing of an alpha-kafirin gene family increases digestibility and protein quality in sorghum[J]. *Plant Physiology*, 2018, 177(4): 1425-1438.
- [22] ELKONIN L A, GERASHCHENKOV G A, BORISENKO N V, et al. Development of sorghum mutants with improved *in vitro* protein digestibility by CRISPR/Cas9 editing of kafirin genes[J]. *The Crop Journal*, 2023, 11(5): 1411-1418.
- [23] NYSSÖLÄ A, SUHONEN A, RITALA A, et al. The role of single cell protein in cellular agriculture[J]. *Current Opinion in Biotechnology*, 2022, 75: 102686.
- [24] BALAGURUNATHAN B, LING H, CHOI W J, et al. Potential use of microbial engineering in single-cell protein production[J]. *Current Opinion in Biotechnology*, 2022, 76: 102740.
- [25] MENG J, LIU S F, GAO L, et al. Economical production of *Pichia pastoris* single cell protein from methanol at industrial pilot scale[J]. *Microbial Cell Factories*, 2023, 22(1): 198.
- [26] WANG G K, OLOFSSON-DOLK M, HANSSON F G, et al. Engineering yeast *Yarrowia lipolytica* for methanol assimilation [J]. *ACS Synthetic Biology*, 2021, 10(12): 3537-3550.
- [27] MOON J, WASCHINGER L M, MÜLLER V. Lactate formation from fructose or C<sub>1</sub> compounds in the acetogen *Acetobacterium woodii* by metabolic engineering[J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2023, 107(17): 5491-5502.
- [28] CUI H J, LIU W S, MA C L, et al. Converting CO<sub>2</sub> to single-cell protein *via* an integrated electrocatalytic-biosynthetic system[J]. *Applied Catalysis B: Environment and Energy*, 2024, 350: 123946.
- [29] PAN Z Y, GUO Y H, RONG W H, et al. Single-cell protein production from CO<sub>2</sub> and electricity with a recirculating anaerobic-aerobic bioprocess[J]. *Environmental Science and Ecotechnology*, 2025, 24: 100525.
- [30] XU X X, ZHANG W, YOU C, et al. Biosynthesis of artificial starch and microbial protein from agricultural residue[J]. *Science Bulletin*, 2023, 68(2): 214-223.
- [31] MU J J, WANG L, WANG F, et al. Low-carbon bioconversion of corn stover through whole process design[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2025, 508: 160911.
- [32] ZHONG P X, CHEN P Y, HUO P J, et al. Characterization of cotton stalk as a lignocellulosic feedstock for single-cell protein production[J]. *Bioresource Technology*, 2025, 417: 131797.
- [33] GAO L, KHOO S C, ZHANG Z K, et al. Trends in sustainable single-cell protein from non-grain feedstocks[J/OL]. *Trends in Biotechnology*, 2025. (2025-06-03) [2025-08-01]. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2025.04.018>.
- [34] DUAN X P, GAO J Q, ZHOU Y J. Advances in engineering methylotrophic yeast for biosynthesis of valuable chemicals from methanol[J]. *Chinese Chemical Letters*, 2018, 29(5): 681-686.
- [35] ZHU P, ZHANG Z Q, LI Y F. Converting heterotrophic *Saccharomyces cerevisiae* to a synthetic methylotroph[J]. *Trends in Chemistry*, 2024, 6(2): 55-57.
- [36] KREMP F, MÜLLER V. Methanol and methyl group conversion in acetogenic bacteria: biochemistry, physiology and application[J]. *FEMS Microbiology Reviews*, 2021, 45(2): fuaa040.
- [37] 王永伟, 施晶晶, 段涛, 等. 生物技术在粮油饲料资源增值转化中的应用研究进展[J]. *粮油食品科技*, 2023, 31(5): 152-159.
- WANG Y W, SHI J J, DUAN T, et al. Research progress on the application of biotechnology in value-added conversion of grain, oil and feed resources[J]. *Science and Technology of Cereals, Oils and Foods*, 2023, 31(5): 152-159.
- [38] ZHANG Q L, LIANG H L, LONGSHAW M, et al. Effects of replacing fishmeal with methanotroph (*Methylococcus capsulatus*, Bath) bacteria meal (FeedKind®) on growth and intestinal health status of juvenile largemouth bass (*Micropterus salmoides*) [J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2022, 122: 298-305.
- [39] ØVERLAND M, TAUSON A H, SHEARER K, et al. Evaluation of methane-utilising bacteria products as feed ingredients for monogastric animals[J]. *Archives of Animal*

- Nutrition, 2010, 64(3): 171-189.
- [40] LONG B, ZHANG F Z, DAI S Y, et al. Engineering strategies to optimize lignocellulosic biorefineries[J]. *Nature Reviews Bioengineering*, 2025, 3(3): 230-244.
- [41] WANG G K, WU X, YIN Y L. Synthetic biology-driven customization of functional feed resources[J]. *Trends in Biotechnology*, 2022, 40(7): 777-780.
- [42] 郭怡廷, 吴本刚, 刘丹丹, 等. 维生素的生理功能及其在动物健康与营养中的应用[J]. *当代畜牧*, 2023(8): 17-24.
- GUO Y T, WU B G, LIU D D, et al. Physiological functions of vitamins and their applications in animal health and nutrition [J]. *Contemporary Animal Husbandry*, 2023(8): 17-24.
- [43] 张博, 廖宇哲, 余浩楠, 等. 水溶性维生素的生物合成[J]. *生物工程学报*, 2024, 40(8): 2528-2551.
- ZHANG B, LIAO Y Z, YU H N, et al. Biosynthesis of water-soluble vitamins[J]. *Chinese Journal of Biotechnology*, 2024, 40(8): 2528-2551.
- [44] 张博, 余浩楠, 朱丽丹, 等. 脂溶性维生素的生物合成[J]. *生物工程学报*, 2024, 40(8): 2552-2569.
- ZHANG B, YU H N, ZHU L D, et al. Biosynthesis of fat-soluble vitamins[J]. *Chinese Journal of Biotechnology*, 2024, 40(8): 2552-2569.
- [45] LIANG Z Q, ZHOU Q, LI Y C, et al. Efficient C25-hydroxylation of vitamin D<sub>3</sub> utilizing an artificial self-sufficient whole-cell cytochrome P450 biocatalyst[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2025, 73(17): 10378-10388.
- [46] SHI Y, LU S H, ZHOU X, et al. Systematic metabolic engineering enables highly efficient production of vitamin A in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Synthetic and Systems Biotechnology*, 2025, 10(1): 58-67.
- [47] SHEN B, ZHOU P P, JIAO X, et al. Fermentative production of vitamin E tocotrienols in *Saccharomyces cerevisiae* under cold-shock-triggered temperature control[J]. *Nature Communications*, 2020, 11: 5155.
- [48] LIU L X, LI J L, GAI Y M, et al. Protein engineering and iterative multimodule optimization for vitamin B<sub>6</sub> production in *Escherichia coli*[J]. *Nature Communications*, 2023, 14: 5304.
- [49] WANG Y H, ZHOU J P, ZHANG Z, et al. Efficient carbon flux allocation towards D-pantothenic acid production via growth-decoupled strategy in *Escherichia coli*[J]. *Bioresource Technology*, 2024, 411: 131325.
- [50] ZHANG L H, PIAO X S. Use of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> in diets for sows: a review[J]. *Animal Nutrition*, 2021, 7(3): 728-736.
- [51] 郭亮, 高聪, 柳亚迪, 等. 大肠杆菌生产饲用氨基酸的研究进展[J]. *合成生物学*, 2021, 2(6): 964-981.
- GUO L, GAO C, LIU Y D, et al. Advances in bioproduction of feed amino acid by *Escherichia coli*[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2021, 2(6): 964-981.
- [52] 刘佳, 盛琦, 刘开放, 等. 微生物制造饲用氨基酸助力豆粕减量替代[J]. *中国科学院院刊*, 2025, 40(1): 25-35.
- LIU J, SHENG Q, LIU K F, et al. Microbial production of feed amino acids promotes reduction and replacement of soybean meal[J]. *Bulletin of Chinese Academy of Sciences*, 2025, 40(1): 25-35.
- [53] 姚斌, 徐欣欣, 张杰, 等. 饲用氨基酸的生物合成与产业化应用[J]. *动物营养学报*, 2025, 37(1): 1-14.
- YAO B, XU X X, ZHANG J, et al. Biosynthesis and industrial application of feed amino acids[J]. *Chinese Journal of Animal Nutrition*, 2025, 37(1): 1-14.
- [54] LIU J, OU Y, XU J Z, et al. L-lysine production by systems metabolic engineering of an NADPH auto-regulated *Corynebacterium glutamicum*[J]. *Bioresource Technology*, 2023, 387: 129701.
- [55] LIU Z Y, LIU J, ZHANG F, et al. Modifying *Corynebacterium glutamicum* by metabolic engineering for efficient synthesis of L-lysine[J]. *Systems Microbiology and Biomanufacturing*, 2025, 5(1): 288-299.
- [56] WANG L J, GUO Y Y, LI M Y, et al. Antibiotic-free high-level L-methionine production in engineered *Escherichia coli*[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2024, 72(46): 25791-25800.
- [57] HOU M L, GAO S Q, WU J, et al. Metabolic engineering of *Escherichia coli* to enhance L-tryptophan biosynthesis[J]. *Systems Microbiology and Biomanufacturing*, 2025, 5(2): 622-634.
- [58] WANG L, YAO J H, TU T, et al. Heterotrophic and autotrophic production of L-isoleucine and L-valine by engineered *Cupriavidus necator* H16[J]. *Bioresource Technology*, 2024, 398: 130538.
- [59] ZHANG Q Q, WANG Y H, WANG X L, et al. Metabolic engineering of *Escherichia coli* for efficient L-isoleucine production based on the citramalate pathway[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2025, 73(19): 11900-11911.
- [60] 梁洪慧, 谭会泽, 赵江涛, 等. 饲料原料中抗营养因子的研究进展[J]. *粮食与饲料工业*, 2022(1): 49-53, 59.
- LIANG H H, TAN H Z, ZHAO J T, et al. The research progress of antinutritional factors in feedstuff[J]. *Cereal & Feed Industry*, 2022(1): 49-53, 59.
- [61] 庞业惠, 字向东. 饲用酶制剂的功能及其在畜牧业中的应用[J]. *现代畜牧兽医*, 2020(9): 61-64.
- PANG Y H, ZI X D. Function of feed enzyme preparation and its application in animal husbandry[J]. *Modern Journal of Animal Husbandry and Veterinary Medicine*, 2020(9): 61-64.
- [62] SU X Y, YAO B. Exploiting enzymes as a powerful tool to modulate the gut microbiota[J]. *Trends in Microbiology*, 2022,

- 30(4): 314-317.
- [63] ZHOU Y W, ANOOPKUMAR A N, TARAFDAR A, et al. Microbial engineering for the production and application of phytases to the treatment of the toxic pollutants: a review[J]. *Environmental Pollution*, 2022, 308: 119703.
- [64] TU T, WANG Q, DONG R Y, et al. Achieving thermostability of a phytase with resistance up to 100 °C [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2024, 300(12): 107992.
- [65] ASHOK P P, DASGUPTA D, RAY A, et al. Challenges and prospects of microbial  $\alpha$ -amylases for industrial application: a review[J]. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 2023, 40(2): 44.
- [66] LIAO M, DONG R Y, LI L X, et al. High production of maltooligosaccharides in the starch liquefaction process: a study on the hyperthermophilic mechanism of  $\alpha$ -amylase[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2023, 71(16): 6480-6489.
- [67] LIAO M, FENG S H, LIU X Q, et al. Novel insights into enzymatic thermostability: the “Short Board” theory and Zero-Shot Hamiltonian model[J]. *Advanced Science*, 2024, 11(45): 2470274.
- [68] WANG T, ZHOU N N, DING F F, et al. Xylanase enhances gut microbiota-derived butyrate to exert immune-protective effects in a histone deacetylase-dependent manner[J]. *Microbiome*, 2024, 12(1): 212.
- [69] SÜRMELE Y, ŞANLI-MOHAMED G. Engineering of xylanases for the development of biotechnologically important characteristics[J]. *Biotechnology and Bioengineering*, 2023, 120(5): 1171-1188.
- [70] DONG R Y, LIAO M, LIU X Q, et al. Effectiveness of ruminal xylanase with an extra proline-rich C-terminus on lignocellulosic biomass degradation[J]. *Bioresource Technology*, 2023, 372: 128695.
- [71] HAO Z Z, ZHANG W J, WANG X L, et al. Identification of WxL and S-layer proteins from *Lactobacillus brevis* with the ability to bind cellulose and xylan[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(8): 4136.
- [72] SINGH A K, IQBAL H M N, CARDULLO N, et al. Structural insights, biocatalytic characteristics, and application prospects of lignin-modifying enzymes for sustainable biotechnology[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2023, 242: 124968.
- [73] SU X Y, WANG S, WANG X L, et al. Targeting deoxynivalenol for degradation by a chimeric manganese peroxidase/glutathione system[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2024, 273: 116130.
- [74] LIU X Q, DING S J, GAO F, et al. Exploring the cellulolytic and hemicellulolytic activities of manganese peroxidase for lignocellulose deconstruction[J]. *Biotechnology for Biofuels and Bioproducts*, 2023, 16(1): 139.
- [75] YAN Y R, LIU X Q, JIANG X, et al. Surface charge modifications modulate glucose oxidase pH-activity profiles for efficient gluconic acid production[J]. *Journal of Cleaner Production*, 2022, 372: 133817.
- [76] LI L X, LIU M Y, YAN Y R, et al. Chemoenzymatic two-step synthesis of tartaric acid employing glucose oxidase in combination with bimetallic AuPt/TiO<sub>2</sub> catalyst[J]. *Green Synthesis and Catalysis*, 2025. (2025-01-10) [2025-08-01]. <https://doi.org/10.1016/j.gresc.2025.03.005>.
- [77] PATRA A K, AMASHEH S, ASCHENBACH J R. Modulation of gastrointestinal barrier and nutrient transport function in farm animals by natural plant bioactive compounds - a comprehensive review[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2019, 59(20): 3237-3266.
- [78] LIN J J, YIN X, ZENG Y R, et al. Progress and prospect: biosynthesis of plant natural products based on plant chassis[J]. *Biotechnology Advances*, 2023, 69: 108266.
- [79] LAN H J, WANG H, CHEN C, et al. Flavonoids and gastrointestinal health: single molecule for multiple roles[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2024, 64(30): 10987-11005.
- [80] LIU Q L, LIU Y, LI G, et al. *De novo* biosynthesis of bioactive isoflavonoids by engineered yeast cell factories[J]. *Nature Communications*, 2021, 12: 6085.
- [81] XIE J L, TIAN J Y, KHAN S, et al. Glyceollin biosynthesis in a plant chassis engineered for isoflavone production[J/OL]. *Nature Chemical Biology*, 2025. (2025-05-28) [2025-08-01]. <https://doi.org/10.1038/s41589-025-01914-3>.
- [82] WANG C, MA W, XU L W, et al. Integrative metabolic and cellular organelle engineering for improving biosynthesis of flavonoid compounds in *saccharomyces cerevisiae*[J]. *Food Bioscience*, 2024, 60: 103996.
- [83] LIU M S, WANG C, REN X F, et al. Remodelling metabolism for high-level resveratrol production in *Yarrowia lipolytica*[J]. *Bioresource Technology*, 2022, 365: 128178.
- [84] ZANG Y, SUN R N, FENG R Q, et al. Recent advances of terpenoids with intriguing chemical skeletons and biological activities[J]. *Chinese Journal of Chemistry*, 2025, 43(4): 443-469.
- [85] YU B X, MA T Y, NAWAZ M, et al. Advances in metabolic engineering for the accumulation of astaxanthin biosynthesis[J/OL]. *Molecular Biotechnology*, 2024. (2024-10-07) [2025-06-01]. <https://doi.org/10.1007/s12033-024-01289-1>
- [86] KANG W, MA T, LIU M, et al. Modular enzyme assembly for enhanced cascade biocatalysis and metabolic flux[J]. *Nature Communications*, 2019, 10: 4248.
- [87] LI M, ZHOU P P, CHEN M K, et al. Spatiotemporal regulation of astaxanthin synthesis in *S. cerevisiae*[J]. *ACS Synthetic*

- Biology, 2022, 11(8): 2636-2649.
- [88] LI J, ZHAO J R, WANG X H, et al. Ginsenoside - a promising natural active ingredient with steroidal hormone activity[J]. Food & Function, 2024, 15(4): 1825-1839.
- [89] ZHOU C, CHEN T J, GU A D, et al. Combining protein and metabolic engineering to achieve green biosynthesis of 12 $\beta$ -O-Glc-PPD in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. Green Chemistry, 2023, 25(4): 1356-1367.
- [90] KIM J E, JANG I S, SON S H, et al. Tailoring the *Saccharomyces cerevisiae* endoplasmic reticulum for functional assembly of terpene synthesis pathway[J]. Metabolic Engineering, 2019, 56: 50-59.
- [91] LI C L, ZHOU Z Y, WANG W T, et al. Development of antibacterial peptides with membrane disruption and folate pathway inhibitory activities against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2024, 67(2): 1044-1060.
- [92] SILVEIRA R F, ROQUE-BORDA C A, VICENTE E F. Antimicrobial peptides as a feed additive alternative to animal production, food safety and public health implications: an overview[J]. Animal Nutrition, 2021, 7(3): 896-904.
- [93] BOTELHO SAMPAIO DE OLIVEIRA K, LOPES LEITE M, ALBUQUERQUE CUNHA V, et al. Challenges and advances in antimicrobial peptide development[J]. Drug Discovery Today, 2023, 28(8): 103629.
- [94] TORRES M D T, BROOKS E F, CESARO A, et al. Mining human microbiomes reveals an untapped source of peptide antibiotics[J]. Cell, 2024, 187(19): 5453-5467.e15.
- [95] WANG X F, TANG J Y, SUN J, et al. ProT-diff: a modularized and efficient strategy for *de novo* generation of antimicrobial peptide sequences by integrating protein language and diffusion models[J]. Advanced Science, 2024, 11(43): 2406305.
- [96] CAPECCHI A, CAI X G, PERSONNE H, et al. Machine learning designs non-hemolytic antimicrobial peptides[J]. Chemical Science, 2021, 12(26): 9221-9232.
- [97] TAN P, WU C C, TANG Q, et al. pH-triggered size-transformable and bioactivity-switchable self-assembling chimeric peptide nanoassemblies for combating drug-resistant bacteria and biofilms[J]. Advanced Materials, 2023, 35(29): 2210766.
- [98] JENNINGS S A V, CLAVEL T. Synthetic communities of gut microbes for basic research and translational approaches in animal health and nutrition[J]. Annual Review of Animal Biosciences, 2024, 12: 283-300.
- [99] NAGARAJA T G. 388 Nutrition and the ruminal microbiome: emerging frontiers from an old friend[J]. Journal of Animal Science, 2020, 98(S4): 171.
- [100] 慕春龙, 李轩, 吴海琴, 等. 微生物群系与动物消化道营养[J]. 中国科学: 生命科学, 2023, 53(5): 626-636.
- MU C L, LI X, WU H Q, et al. Gut microbiome and gastrointestinal nutrition in animals[J]. Scientia Sinica (Vita), 2023, 53(5): 626-636.
- [101] RONDA C, CHEN S P, CABRAL V, et al. Metagenomic engineering of the mammalian gut microbiome *in situ*[J]. Nature Methods, 2019, 16(2): 167-170.
- [102] AUFFRET M D, STEWART R D, DEWHURST R J, et al. Identification of microbial genetic capacities and potential mechanisms within the rumen microbiome explaining differences in beef cattle feed efficiency[J]. Frontiers in Microbiology, 2020, 11: 1229.
- [103] MCGOVERN E, MCGEE M, BYRNE C J, et al. Investigation into the effect of divergent feed efficiency phenotype on the bovine rumen microbiota across diet and breed[J]. Scientific Reports, 2020, 10: 15317.
- [104] XUE M Y, XIE Y Y, ZANG X W, et al. Deciphering functional groups of rumen microbiome and their underlying potentially causal relationships in shaping host traits[J]. iMeta, 2024, 3(4): e225.
- [105] HU J, CHEN J W, MA L B, et al. Characterizing core microbiota and regulatory functions of the pig gut microbiome [J]. The ISME Journal, 2024, 18(1): wrad037.
- [106] QUAN J H, HUANG R, WANG Z, et al. P2X7 receptor mediates NLRP3-dependent IL-1 $\beta$  secretion and parasite proliferation in *Toxoplasma gondii* -infected-infected human small intestinal epithelial cells[J]. Parasites & Vectors, 2018, 11(1): 1.
- [107] WANG H Y, XU R Y, ZHANG H, et al. Swine gut microbiota and its interaction with host nutrient metabolism[J]. Animal Nutrition, 2020, 6(4): 410-420.
- [108] THAISS C A, LEVY M, KOREM T, et al. Microbiota diurnal rhythmicity programs host transcriptome oscillations[J]. Cell, 2016, 167(6): 1495-1510.e12.
- [109] MOON T S. Probiotic and microbiota engineering for practical applications[J]. Current Opinion in Food Science, 2024, 56: 101130.
- [110] INDA-WEBB M E, JIMENEZ M, LIU Q, et al. Sub-1.4 cm<sup>3</sup> capsule for detecting labile inflammatory biomarkers *in situ*[J]. Nature, 2023, 620(7973): 386-392.
- [111] JIN W B, LI T T, HUO D, et al. Genetic manipulation of gut microbes enables single-gene interrogation in a complex microbiome[J]. Cell, 2022, 185(3): 547-562.e22.
- [112] JIN W B, GUO C J. Genetic manipulations of nonmodel gut microbes[J]. iMeta, 2024, 3(4): e216.
- [113] LI H R, ZHANG S S, YIN J Y, et al. Minimal logic gates for probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 sensing and treatment of dual-bacteria intestinal infection[J]. Gut Microbes, 2025, 17(1): 2530156.
- [114] YANG Q, XIANG W, KHAN A, et al. Programmable probiotic

- consortium employ an oleic acid-inducible system to sense and degrade cholesterol in high-fat diet mice[J]. *Gut Microbes*, 2025, 17(1): 2531198.
- [115] HUANG Y C, WANG H H, ZHU Y D, et al. THP9 enhances seed protein content and nitrogen-use efficiency in maize[J]. *Nature*, 2022, 612(7939): 292-300.
- [116] LI G T, AN L N, YANG W N, et al. Integrated biotechnological and AI innovations for crop improvement[J]. *Nature*, 2025, 643(8073): 925-937.
- [117] DOMAN J L, PANDEY S, NEUGEBAUER M E, et al. Phage-assisted evolution and protein engineering yield compact, efficient prime editors[J]. *Cell*, 2023, 186(18): 3983-4002.e26.
- [118] GELSINGER D R, VO P L H, KLOMPE S E, et al. Bacterial genome engineering using CRISPR-associated transposases[J]. *Nature Protocols*, 2024, 19(3): 752-790.
- [119] ZHENG N, CAI Y C, ZHANG Z H, et al. Tailoring industrial enzymes for thermostability and activity evolution by the machine learning-based iCASE strategy[J]. *Nature Communications*, 2025, 16: 604.
- [120] DOMENZAIN I, LU Y, WANG H Y, et al. Computational biology predicts metabolic engineering targets for increased production of 103 valuable chemicals in yeast[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2025, 122(9): e2417322122.
- [121] BRIZUELA C A, LIU G, STOKES J M, et al. AI methods for antimicrobial peptides: progress and challenges[J]. *Microbial Biotechnology*, 2025, 18(1): e70072.
- [122] LIU H Y, SONG Z L, ZHANG Y, et al. *De novo* design of self-assembling peptides with antimicrobial activity guided by deep learning[J]. *Nature Materials*, 2025, 24(8): 1295-1306.



**通讯作者:** 涂涛(1988—),男,研究员,博士生导师。研究方向为饲料用酶工程,在饲用酶解决养殖业供需平衡、缓解养殖环境污染、保障动物产品安全等方面取得了一系列原创性成果。

E-mail: tutao@caas.cn



**第一作者:** 李一滕(1999—),男,博士研究生。研究方向为动物营养与饲料。

E-mail: li\_yi\_c@163.com