

特约评述

DOI: 10.12211/2096-8280.2026-029

从菌株资源库到合成微生物群落：理性设计、工程构建和应用

林慧¹, 赵晞泽^{2, 3}, 蒋荷¹, 刘双江^{1, 2, 3}

(¹ 山东大学, 微生物改造技术全国重点实验室, 山东 青岛 266237; ² 中国科学院微生物研究所, 微生物多样性与资源创新利用全国重点实验室, 北京 100101; ³ 中国科学院大学, 北京 100049)

摘要：自然微生物群落的组成多样性及其互动关系的复杂性、加之受环境与宿主条件动态调控，导致自然形成的微生物群落功能难以实现可预测的定向调控与工程化利用。合成微生物群落（Synthetic Microbial Communities, SynCom）具有明确微生物组成和功能特征，并且按设计规则组装，既可应用于环境污染综合治理、农业增产与医疗健康，也可作为解析生态规律及涌现功能的可控研究体系。随着可培养微生物菌株资源持续增加、菌株资源库不断扩展以及对菌株功能和特性的认识的不断深入，如何利用这些宝贵的微生物菌株资源、在候选菌株集合中定量识别关键互作并完成理性组装，使群落在功能输出与生态稳定性之间达到可预测权衡，已成为合成微生物群落标准化与工程化应用的重要任务和关键挑战。本文提出菌株资源库驱动的互作识别与组装框架：以系统化菌株资源库及标准化元数据为基础，以微生物互作的定量表征为组装规则的核心依据，并融入迭代式设计-构建-测试-学习（DBTL）流程以优化菌群功能-稳定性权衡，支撑个性化应用场景的快速适配。同时，建设菌株、数据与方法的共享基础平台，促进资源互通与定量证据累积，增强跨实验室结果的可比性，并为生物安全评估与规模化转化提供基础支撑。该框架面向污染治理与土壤健康提升等应用需求，推动合成微生物群落从经验试错走向基于定量证据的可预测理性设计。

关键词：合成微生物群落；菌株资源库；互作表征；群落组装；设计-构建-测试-学习；定植

中图分类号：Q93 **文献标志码：**A

From strain resource biobanks to synthetic microbial communities: rational design, engineered assembly, and applications

LIN Hui¹, ZHAO Xize^{2, 3}, JIANG He¹, LIU Shuangjiang^{1, 2, 3}

(¹State Key Laboratory of Microbial Technology, Shandong University, Qingdao 266237, Shandong, China; ²State Key Laboratory of Microbial Diversity and Innovative Utilization, Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China; ³University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract: The compositional diversity and complex interaction networks of natural microbial communities, together

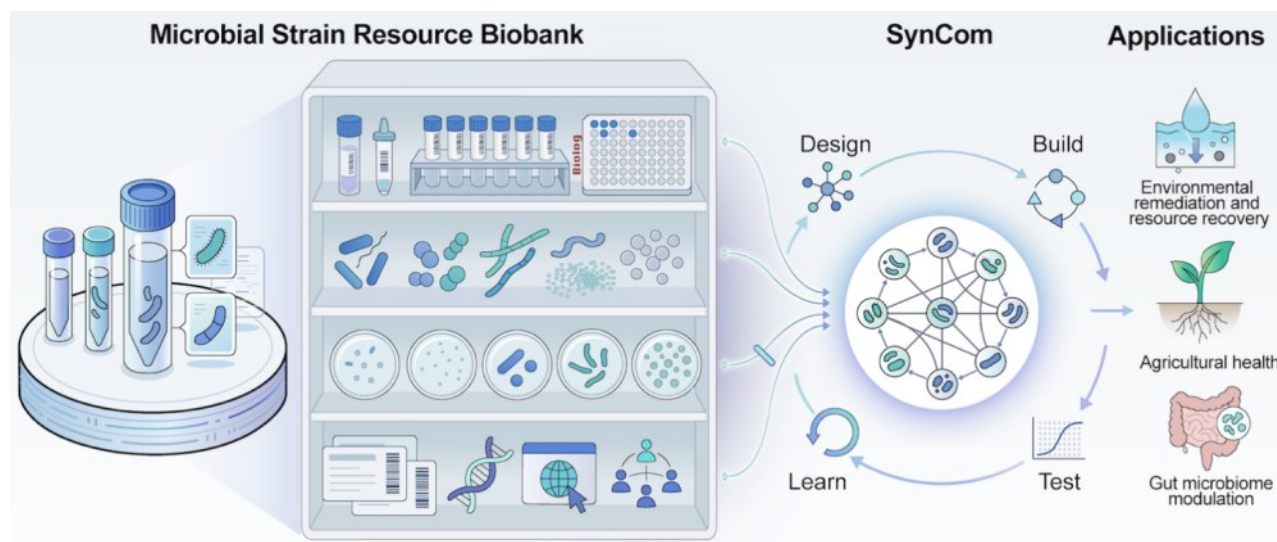
收稿日期: 2026-04-22 修回日期: 2026-06-23

基金项目: 国家重点研发计划 (2021YFA0909500)

引用本文: 林慧, 赵晞泽, 蒋荷, 刘双江. 从菌株资源库到合成微生物群落: 理性设计、工程构建和应用[J]. 合成生物学, 2026, 7. DOI: 10.12211/2096-8280.2026-029

Citation: LIN Hui, ZHAO Xize, JIANG He, LIU Shuangjiang. From strain resource biobanks to synthetic microbial communities: rational design, engineered assembly, and applications[J]. Synthetic Biology Journal, 2026, 7. DOI: 10.12211/2096-8280.2026-029

with their dynamic regulation by environmental and host conditions, make it difficult to achieve predictable, targeted control and engineered utilization of naturally formed microbiomes. Synthetic microbial communities, also known as SynComs, are assembled according to defined design principles and possess clearly characterized microbial compositions and functional traits. They can be applied to integrated environmental pollution remediation and agricultural productivity enhancement, and can also serve as controllable experimental systems for elucidating ecological rules and emergent functions. With the continuous increase in culturable microbial strain resources, the expansion of strain resource banks, and the deepening understanding of strain functions and traits, a central task and key challenge for the standardization and engineering application of synthetic microbial communities is how to effectively utilize these valuable microbial strain resources. Specifically, it is necessary to quantitatively identify key interactions within candidate strain sets and achieve rational assembly, so that community-level functional outputs and ecological stability can be predictably balanced. Here, we propose a strain-resource-bank-driven framework for identifying interactions and assembling communities. This framework is based on systematic strain resource banks and standardized metadata, takes quantitative characterization of microbial interactions as the core basis for assembly rules, and incorporates an iterative design-build-test-learn, or DBTL, workflow to optimize the trade-off between community function and stability. In this way, it supports rapid adaptation to personalized application scenarios. Meanwhile, the establishment of shared infrastructure platforms integrating strains, data, and methods will promote resource interoperability and the accumulation of quantitative evidence, enhance the comparability of results across laboratories, and provide foundational support for biosafety assessment and large-scale translation. Oriented toward application needs such as pollution remediation and soil health improvement, this framework aims to advance synthetic microbial communities from empirical trial-and-error approaches toward predictable, rational design based on quantitative evidence.



Keywords: synthetic microbial communities; strain resource biobank; interaction characterization; community assembly; design-build-test-learn; colonization

天然微生物群落由高度多样化的成员、异质性的资源环境以及多尺度互作共同塑造。其结构与功能并非单一物种表型的线性叠加，而是资源

竞争、代谢交换、宿主选择和空间组织共同作用下形成的群落涌现属性^[1-4]。随着对微生物互作机制认识的深入^[5-8]，以降低系统复杂度为目标的还

原论策略逐渐成为解析复杂微生物系统的重要工具^[9, 10]。在此背景下, 利用分离培养的细菌与真菌, 在人工可控条件下构建复杂性降低的合成微生物群落 (Synthetic Microbial Communities, SynCom), 成为极具前景的研究路径。该概念于2014年被明确界定^[11], 其核心是: 在明确的培养条件下, 由两种或多种微生物人工组装而成的确定性多物种系统。与直接操纵天然微生物组相比, SynCom具有组成明确、来源可追溯的优势, 既保留了群落层面的涌现特征, 又具备天然群落难以达到的可预测性与可重复性^[10-13]。近十余年来, SynCom已被广泛用于解析群落组装规律^[14, 15]、揭示宿主-微生物与微生物间相互作用机制^[16, 17]以及开发环境修复^[18, 19]、农业增产^[20, 21]和宿主健康^[22, 23]相关的微生物技术。

SynCom的构建本质上是围绕特定科学问题或应用目标开展的系统重建。为实现这一目标, 群落设计与组装需同时回答两个核心问题: 一是如何从可培养菌株集合中筛选出既与目标表型相关又能稳定共存的成员; 二是如何证明所构建的群落在机制上重建了目标系统的关键生态过程, 而非仅在特定实验条件下产生相似的功能输出。围绕上述问题, 自下而上的理性组装、自上而下的

富集简化, 以及二者结合的中间路径, 构成了当前SynCom构建的主要策略^[24]。2019年以来, 随着SynCom设计与计算科学、理论建模的进一步融合, 设计-构建-测试-学习 (Design-Build-Test-Learn, DBTL) 循环体系逐步确立^[1]。这一体系不仅可用于面向特定应用场景迭代优化SynCom的功能输出, 也为解析支撑特定功能的内在互作机制提供了系统化研究框架^[24, 25]。在此过程中, 群落动力学模型^[3]、基因组尺度代谢模型^[26]、基于个体的模型^[27]以及机器学习与人工智能算法^[28]不断嵌入DBTL循环, 用于压缩组合空间、量化关键互作, 并优化群落组成、成员比例和培养条件。由此, SynCom研究形成了以候选成员筛选、群落构建、互作表征和迭代优化为核心的技术主线 (图1)。

在这一工程化设计框架下, 微生物菌株及其相关数据资源构成了SynCom理性设计的基础支撑。随着培养组学、原位培养、微流控分选和高通量测序技术的发展, 大量源自复杂生境、具备特殊代谢潜能或极端生态适应性的非模式菌株被分离、鉴定并保藏^[29-33]。这些活体资源显著扩展了可供设计的生物学模块, 为构建贴近真实应用场景的功能群落提供了候选材料。与此同时,

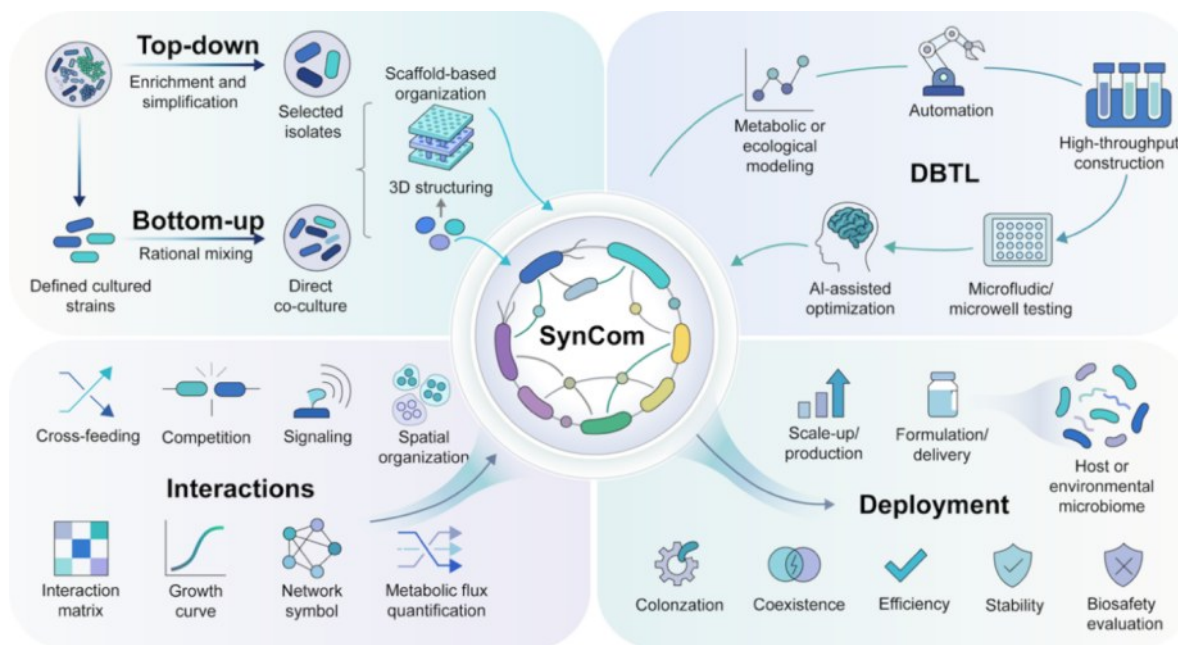


图1 SynCom群落组装、DBTL优化、互作表征与应用部署的技术流程

Fig. 1 Workflow of SynCom from community assembly to DBTL-based optimization, interaction characterization, and deployment

BacDive^[34]、LPSN^[35]、GTDB^[36]等数据库为菌株分类与表型描述提供了系统化信息, IMG/M^[37]、KBase^[38]、MGnify^[39]等平台则补充了基因组学和计算分析资源。菌株资源的持续积累与相关数据库的不断完善, 共同推动形成了可检索、可比较的菌株资源网络, 其物种覆盖度、元数据完整性和数据标准化水平, 直接影响候选成员环境适配性、代谢兼容性及其互作潜力评估的准确性。

在菌株资源建设、互作解析和模型工具持续推进的基础上, SynCom研究已进一步扩展到群落的理性组装与场景化应用。在这一过程中, 多源数据与可培养菌株资源的有效整合、生态互作理论与定量表征方法对群落设计的支撑, 以及SynCom在真实环境中的适配、定植与功能维持, 已成为当前研究持续关注的关键方面。基于此, 本文围绕可培养资源扩展与组织、群落组装的理论基础与设计原则、构建路径与优化策略、定植与制造以及场景化应用展开归纳总结、回顾和展望, 重点讨论菌株资源如何支撑候选成员筛选, 互作表征与计算模型如何指导群落组装, 以及SynCom从体外构建走向真实环境应用时所面临的主要科学问题与技术挑战。

1 合成微生物群落构建的菌株资源基础

菌株资源的获取、表征、保藏与共享构成SynCom的基础。相关研究主要围绕三个方面展开, 即可培养菌株来源的扩展、单个菌株的功能表征与性能优化, 以及资源的标准化保藏与共享, 最终形成菌株资源库 (Microbial Strain Resource Biobanks, MSRB) (图2)。

1.1 可培养菌株来源的扩展

据尺度定律估计, 地球微生物的物种多样性可达 10^{11} 至 10^{12} 量级^[40]。近年来, 随着培养组学、高通量稀释纯化、微环境模拟、原位培养和定向分离等前沿方法的发展, 微生物的可培养范围持续扩大, 许多传统培养条件下难以分离获得的类群逐步被纳入实验研究体系^[33]。这些技术进展显著提升了对寡营养微生物、底物专一性较强的功能菌以及依赖互作条件生长成员的分离与回收能力^[29]。例如, 在植物微生态系统中, 根际细菌高通量培养与鉴定流程的建立, 使宿主来源分离株能够规模化获取并形成系统菌株库^[41]; 在淡水环境中, 研究者模拟自然水体化学成分的稀释至灭

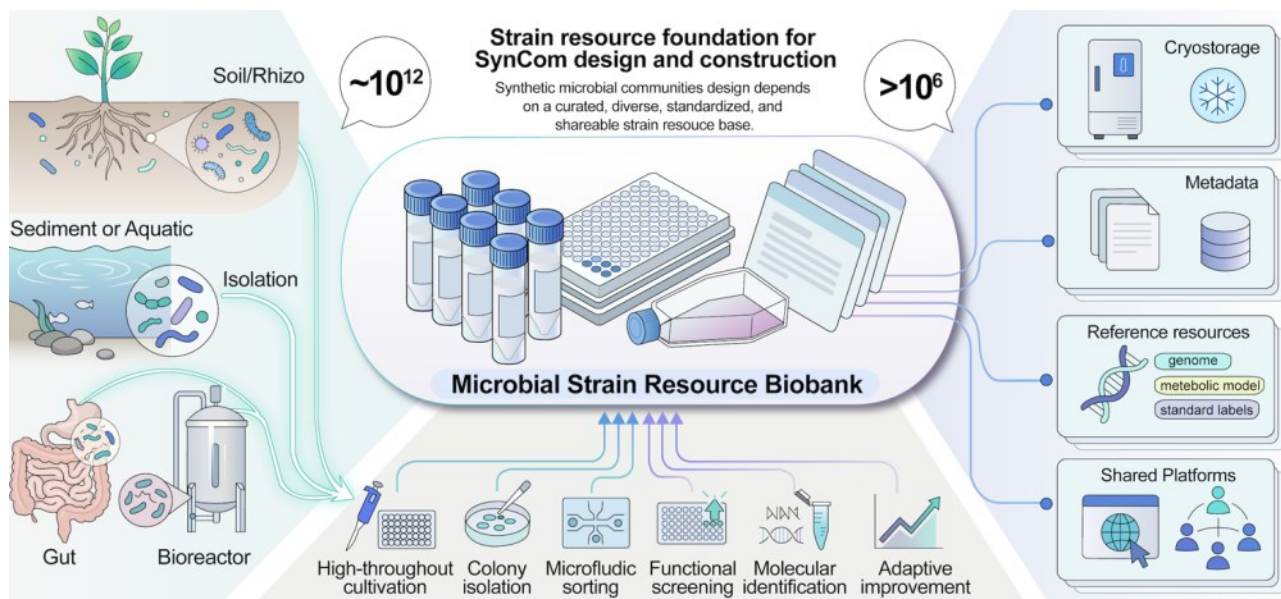


图2 SynCom菌株资源建设的基本框架。环境和宿主来源菌株经高通量培养、分离筛选、分子鉴定和性能优化进入菌株资源库, 并通过冷冻保藏、元数据记录、参考资源建设和共享平台支撑SynCom设计与构建。

Fig. 2 Basic framework for SynCom strain resource construction. Strains from environmental and host-associated sources are isolated, screened, characterized, preserved, and shared to support SynCom design and construction.

绝策略,成功从中欧湖泊样本中分离出627株生长缓慢且基因组精简的寡营养细菌^[42];在近海沉积物环境中,“夹心琼脂平板法”通过在分离和纯培养阶段引入辅助菌株,部分保留原有互作条件,获得了365个潜在新物种和34个新属,未培养类群的回收率明显高于常规方法^[43];在复杂的宿主肠道环境中,依托基于微流控与梯度稀释的厌氧培养组学平台,研究者相继构建了小鼠(mGMB)^[44]、食蟹猴(MfGMB)^[45]及全球最大规模的中华健康人肠道菌株资源库(hGMB)^[46]。进一步结合人群队列分析与类群丰度特征,还开发了针对代谢性疾病相关核心类群的定向分离技术,成功建立了毛螺菌科^[47]与克里斯滕森菌科^[48]菌株库。这些研究表明,菌株获取已不再局限于对易培养优势菌的机会式分离,而是越来越多地围绕目标生态位和互作环境开展定向分离。

1.2 候选菌株的类型、功能表征与性能优化

随着可培养菌株资源的扩展以及微生物工程改造能力的提升,SynCom可调用的菌株资源逐渐形成了由野生分离株、模式菌株和工程菌株构成的多类型体系。野生分离株来源于目标宿主或自然环境,保留了原位生态位长期筛选形成的适应特征,常用于承担原位定植和生态位占据等功能。基于玉米根系分离菌构建的SynCom表明,部分宿主相关功能可以在来源明确的可培养成员组合中得到再现^[49]。模式菌株由于明确遗传背景与成熟的基因操作体系,被广泛用于解析群落互作机制和检验动力学模型。以多种大肠杆菌营养缺陷株构建的合成体系为例,相关研究系统揭示了交叉营养、资源分配与互利共生稳定性之间的理论关系^[50, 51]。工程菌株则通过引入非天然代谢通路、环境传感模块或生物安全开关,能够执行天然菌株难以完成的定向生物转化、合成与环境响应任务。例如,利用两株工程化酵母重新设计的互补营养型共生系统,已成为探究物种合作演化与群体生态学的经典实验模型^[52]。这三类菌株分别在生态适配性、机制可操作性和功能可扩展性方面提供了互补优势,共同构成了SynCom构建的菌株资源基础。

在SynCom设计过程中,研究者通常根据目标功能和应用场景,从菌株资源池中筛选初始候选成员。例如,可通过以特定有机污染物为唯一碳源筛选降解菌^[53, 54],以无氮培养基筛选固氮菌^[55],以含难溶磷的培养基筛选溶磷菌^[56],以及通过拮抗平板筛选抑病菌^[57]。这类方法能够在大规模分离株中快速识别具有潜在功能的成员,但单一体外指标通常不足以反映菌株在宿主或复杂环境中的实际表现。针对玉米^[58]、西瓜^[59]和番茄^[60]等作物病害抑制的研究表明,体外拮抗活性强并不必然在宿主体系中产生稳定的抑病效果,菌株在宿主环境中的存活、定植和持续功能输出同样需要纳入评估。因此,候选菌株初筛不应仅依据目标功能表型,还需在接近目标应用场景的条件下,进一步评价其生长特征、环境耐受性、定植能力和持续功能输出表现。

高通量表型测定与多组学分析显著提高了候选菌株的表征和筛选效率。基于96/384孔板、液滴微流控和自动化移液系统的并行培养平台,可在统一实验框架下快速测定大量菌株的生长动力学、底物利用谱、抑菌活性、胞外酶活性和环境耐受性^[61-63]。在此基础上,结合全基因组测序、代谢组学、荧光报告系统、拉曼光谱和条形码标记等方法,还可进一步将菌株的系统发育身份、代谢潜力与实际功能表型联系起来。对拟南芥宿主来源菌株的系统测序和表征表明,基因组信息有助于识别菌株之间的功能冗余与互补关系^[41];合成肠道群落研究也提示,代谢组数据有助于解析交叉营养和资源竞争涉及的具体底物与代谢途径^[22]。

对于目标明确但原始性能仍有限的候选菌株,驯化与定向进化提供了进一步优化的手段。通过连续传代、环境胁迫驯化、共培养进化和实验室进化等方法,可增强菌株的底物转化能力、环境耐受性和长期培养适应性。例如,双菌互营体系中的实验进化研究表明,长期共培养可以推动跨物种互利关系增强并提升体系整体生产力^[64]。此外,候选菌株的性能优化还需考虑长期稳定性。工程化大肠杆菌的研究发现,在缺乏进化稳定性约束时,高代谢负担的功能模块容易在传代过程中因突变而丢失,导致表型和产量迅速衰减,而

相应的遗传稳定化设计则可以显著延缓这一过程^[65]。因此，用于 SynCom 构建的菌株除具备明确功能外，还应具有可重复培养、保存复苏可靠、表型或遗传稳定以及可持续调用等工程化属性，以满足后续群落构建、迭代优化和应用验证的要求。

1.3 标准化菌株资源体系与共享基础平台

菌株资源在不同实验体系间的复用，取决于保藏条件和信息记录的标准化程度。Northen 等在植物-微生物的 SynCom 标准框架中提出，应规范整合持久性菌株标识符、培养条件、分类学信息及相关元数据，并建立可共享的“菌株护照”和参考群落^[66]。EcoFAB 的多实验室交叉验证进一步表明，培养装置、宿主材料、营养体系和采样流程的标准化，是确保不同实验室获得较为一致的生理和代谢结果的前提^[67]。在 SynCom 研究中，这一要求尤为关键：一方面，同物种的不同分离株在代谢谱、拮抗能力及可移动遗传元件组成上常存在显著的株间差异；另一方面，同一菌株在连续传代、冻干复苏或载体适配过程中易发生表型漂移。因此，需要持续记录和追踪菌株编号、原始来源、保存代次、测序版本、培养条件和功能验证批次等信息，以支撑跨实验室比较、模型复现和工艺放大。

目前，菌株资源管理已形成覆盖活体保藏、目录检索、分类命名、组学分析、代谢建模和风险注释的基础设施体系（表 1）。据统计，CGMCC、

CCTCC、ATCC、DSMZ、JCM 等活体资源保藏中心已保存 10⁵ 至 10⁶ 量级的微生物资源，覆盖细菌、古菌、真菌及部分细胞系，为 SynCom 研究和应用开发提供了稳定的实体材料。WDCM、GCM 和 StrainInfo 等平台汇集这些不同保藏中心的目录信息，研究者可据此查询目标菌株是否已有保藏、对应保藏号及可获取机构^[68]，并通过 LPSN、GTDB 和 BacDive 核对菌株名称、分类地位、来源、培养条件和已有表型记录^[34, 35]。对于已有基因组数据的菌株，可进一步利用 GenBank、IMG/M、MGnify 和 KBase 等平台开展序列检索、基因组注释、宏基因组背景分析和代谢模型构建^[37, 39]，并结合 KEGG、MetaCyc、CAZy、CARD 等数据库评估目标功能、底物利用能力及潜在安全风险。通过整合这些平台，分散的实体材料、分类信息、培养条件、序列数据和功能注释，可转化为 SynCom 候选成员筛选、身份确认、功能预测、模型构建和风险筛查所需的基础信息。

然而，现有资源对 SynCom 理性设计的支撑仍不充分。许多保藏菌株缺乏可直接用于计算设计的标准化定量表型数据，实验室间的培养条件和功能评价体系尚未完全统一，基因组条目与活体资源之间也常缺乏稳定对应关系。这些因素限制了菌株资源在跨实验室比较、模型预测和工程化应用中的整合调用。后续资源平台建设应从菌株保存和目录查询，转向活体材料、来源生态位、培养条件、定量表型、组学注释、共培养互作和应用反馈的标准化记录与共享，形成来源明确、表型稳定、数据完整的参考候选集合。

表 1 全球主要菌株保藏机构、数据库及其在 SynCom 设计中的用途
Table 1 Major global strain repositories, databases, and their uses in SynCom design

资源/平台	类型	主要资源或数据类型	SynCom 设计中的作用
A. 活体资源保藏			
CGMCC	中国普通微生物菌种保藏中心	>115,000 种微生物资源	获取国内活体菌株、标准株和应用菌株
CCTCC	中国典型培养物保藏中心	>40,000 种微生物资源	获取标准保藏、专利保藏和应用相关菌株
ATCC	美国典型培养物中心	>18,000 种细菌菌株，标准株体系成熟	获取模式株、质控株和常用对照株
DSMZ	德国微生物与细胞培养物保藏中心	>93,600 种微生物资源，含细菌/古菌 >41,400 种	获取分类参考株、模式株和培养条件信息
JCM	日本微生物保藏中心	>20,000 种微生物资源，含约 14,000 种细菌株、2,000 种真菌株和 1,000 种人类/动物细胞系	获取亚洲地区常用参考菌株及环境、宿主相关菌株

续表			
资源/平台	类型	主要资源或数据类型	SynCom 设计中的作用
A. 活体资源保藏			
CIP	法国巴斯德菌种保藏中心	>15,000 种微生物资源, 含约 12,000 种细菌、3,000 种真菌菌株和 500 种细胞系	获取医学、环境和工业相关参考菌株
BCCM	比利时微生物协调中心	汇集 7 个生物资源中心, >290,000 种微生物资源, 含细菌、真菌、藻类及分子资源	补充不同类群的活体菌株和分子材料
CCUG	瑞典哥德堡大学培养物收藏中心	> 21,000 种微生物资源, 含细菌以及部分酵母菌和真菌	获取临床和公共卫生相关菌株
RCC	罗斯科夫菌种保藏中心	>12,000 种微生物资源, 含海洋藻类、原生生物、细菌和病毒资源	获取海洋、光合微生物及藻类相关资源
CIRM	国际微生物资源中心	汇集 5 个微生物资源中心, >15,000 种微生物资源	获取农业、食品和环境应用相关功能菌株
ICMP	国际植物微生物菌种保藏中心	>22,000 种真菌、细菌和色素菌培养物	获取植物病原、根际互作和病害抑制研究相关菌株
UAMH	全球微真菌生物多样性中心	>12,000 种微生物资源, 含>3,200 个物种	获取微真菌和公共卫生相关真菌资源
Westerdijk/CBS	荷兰微生物菌种保藏中心	>100,000 种真菌菌株	获取真菌菌株, 用于真菌或细菌-真菌组合研究
KCTC	韩国典型微生物保藏中心	>150,000 种微生物资源及相关生物材料	补充东亚地区常用菌株和相关生物材料
NCIMB	英国国家工业、食品与海洋细菌菌种保藏中心	>8,500 种细菌资源	获取工业、食品和海洋应用相关细菌
VKM	全俄微生物保藏中心	>23,000 种微生物资源, 含细菌以及微真菌	获取环境、农业和工业相关菌株
B. 菌株目录、分类与表型数据库			
WDCM/GCM	世界微生物数据中心	保藏机构、菌株编号、等同菌株及可获得性	查询菌株保藏状态、等同菌株和获取途径
StrainInfo	菌株编号关联数据库	717,337 个标识符, 314,035 种菌株	追踪同一菌株在不同机构中的保藏编号
LPSN	原核生物命名数据库	合法命名与分类状态	统一候选成员名称, 避免旧名、异名造成混淆
GTDB	基因组分类数据库	细菌和古菌的基因组分类数据库	基于基因组校对分类身份, 寻找近缘替代菌株
BacDive	细菌多样性元数据库	菌株来源、形态、生理生化特征、培养条件、部分表型记录	比较候选菌株的来源、培养条件和已知表型
C. 组学、建模与功能注释平台			
GenBank	全球序列数据库	基因组、基因和功能序列	获取或比对候选菌株基因组, 追踪序列版本
IMG/M	基因组与宏基因组分析系统	微生物基因组与宏基因组整合平台	分析候选菌株的环境来源, 并识别目标生境中的优势类群和功能类群
MGnify	微生物序列数据分析平台	标准化扩增子和宏基因组分析结果	对照目标生态位群落组成, 辅助候选类群筛选
KBase、ModelSEED、COBRA	系统生物学与代谢建模平台/工具	基因组注释、培养基约束、代谢反应网络和基因组尺度代谢模型	构建单菌或群落代谢模型, 辅助成员组合筛选和培养基优化
KEGG、MetaCyc、BioCyc、CAZy、eggNOG、Pfam、NCycDB 等	功能注释与通路数据库	代谢通路、酶、蛋白家族、碳水化合物活性酶及养分循环基因	注释目标功能, 推断底物利用、产物转化和养分循环能力
CARD、BacMet、VFDB、PHASTER、ISfinder 等	安全风险与移动遗传元件数据库	耐药基因、金属与生物杀灭剂抗性基因、毒力因子、噬菌体和移动遗传元件	筛查候选成员的耐药、毒力和移动遗传元件等潜在风险

注：表中 A 类资源平台规模根据各平台截至 2026 年 4 月 15 日的公开信息整理。

2 合成微生物群落的互作理论基础与理性设计原则

微生物互作决定 SynCom 成员共存、功能协同和群落稳定性。由于互作关系会随资源组成、环境胁迫、空间结构和群落背景而变化, SynCom 理性设计需要将互作方向、互作强度及动态变化纳入组装依据。通过实验表征和模型分析获得的互作信息,可在 DBTL 循环中不断修正,并转化为成员筛选、比例调控、功能优化和稳态维持的设计规则。

2.1 微生物互作类型与理论框架

经典生态学通常将种间互作关系概括为互利、偏利、竞争、偏害、寄生和捕食等类型,但在真实微生物群落中,这些类别更适合被理解为特定环境和时间尺度下的关系状态。Meroz 等人指出,生态学意义上的互作应被定义为在特定条件下一个种群对另一种群净增长或丰度变化的影响^[69]。据此,实验中观察到的促进、竞争或拮抗,本质上都是资源组成、环境胁迫、细胞密度以及其他群落背景共同作用后的净效应。已有实验表明,在氧化应激相关分子浓度发生变化时,原本处于竞争关系的两株细菌可转变为促进关系^[70];大规模环境梯度筛选的研究也显示,可培养细菌间的正向互作并不罕见,但其发生频率和强度高度依赖于培养环境^[71]。

除环境条件外,多成员网络与空间结构也显著增加了互作推断的复杂性。成对互作模型便于实验测定和模型参数化,因此长期被用作群落组装研究的基础。然而,在多成员体系中,第三方成员可能通过资源消耗、代谢物转化、理化环境改变或拮抗作用等方式,改变原有两两互作的方向和强度,从而形成高阶互作 (higher-order interactions, HOIs)。针对可培养细菌竞争关系的研究表明,多成员竞争具有显著的非加和性,简单叠加成对互作参数往往难以准确预测真实群落中的整体竞争结果^[72]。对 12 个稳定共存富集群落开展的大规模两两竞争实验验证也发现,许多能够在完整多成员群落中共存的物种,并不能在相

同条件下通过成对共培养维持共存^[73]。这说明多物种共存往往是依赖整个群落背景形成的涌现属性,而非两两关系的线性叠加。

空间结构进一步限定了微生物互作发生的尺度与范围。越来越多的证据表明,微生物群落的动态和功能往往受短程相互作用主导^[74]。在根际、生物膜、颗粒污泥和黏膜表面等扩散受限环境中,代谢物交换距离、局部细胞密度和空间隔离都会显著影响互作的实现方式。结合反应扩散模型的“生产者-受体-竞争者” SynCom 研究发现,在三维水环境中,当外部存在竞争性底物消耗时,供体与受体平均相距约 15 μm 便难以维持葡萄糖交换,而细胞聚集可通过缩短扩散距离恢复这种代谢互作^[75]。此外,空间格局本身也会随成员组成和环境条件而改变。在表面附着群落中,IV 型菌毛可形成抑制空间混合的“气泡破裂”模式,从而改变互作成员的局部排列与群落功能^[76];在交叉喂养群落中,底物毒性还可驱动连续的范围扩张,削弱原有的空间交错并重塑代谢耦合关系^[77]。因此,微生物互作是环境依赖、具有非加和性并受空间结构限制的动态过程,基于静态成对关系的推断往往难以直接外推到真实群落。

2.2 微生物互作的定量表征与模型框架

在上述理论框架下,互作表征旨在将条件依赖的关系状态转化为可比较、可解释并可用于预测的指标。已有研究将互作指标概括为符号型、半定量型、定量型和参数化型四个层级^[69] (图 3)。符号型仅用于判定促进或抑制,适合快速构建互作网络拓扑并识别潜在关键关系;半定量型用于比较互作的相对强弱,适合大规模筛选与优先级排序;定量型通过标准化数值表征互作幅度,便于比较不同条件下的系统变化;参数化型指标则进一步将互作纳入动力学或代谢模型,以互作系数 (函数)、资源利用参数或交换通量等形式描述成员关系,从而支持群落动态、稳态结构和扰动响应分析。

实验定量表征主要聚焦互作结果、作用介质和动态过程。单培养与共培养对照可判断促进、竞争或拮抗等净效应;无细胞上清液交叉培养和

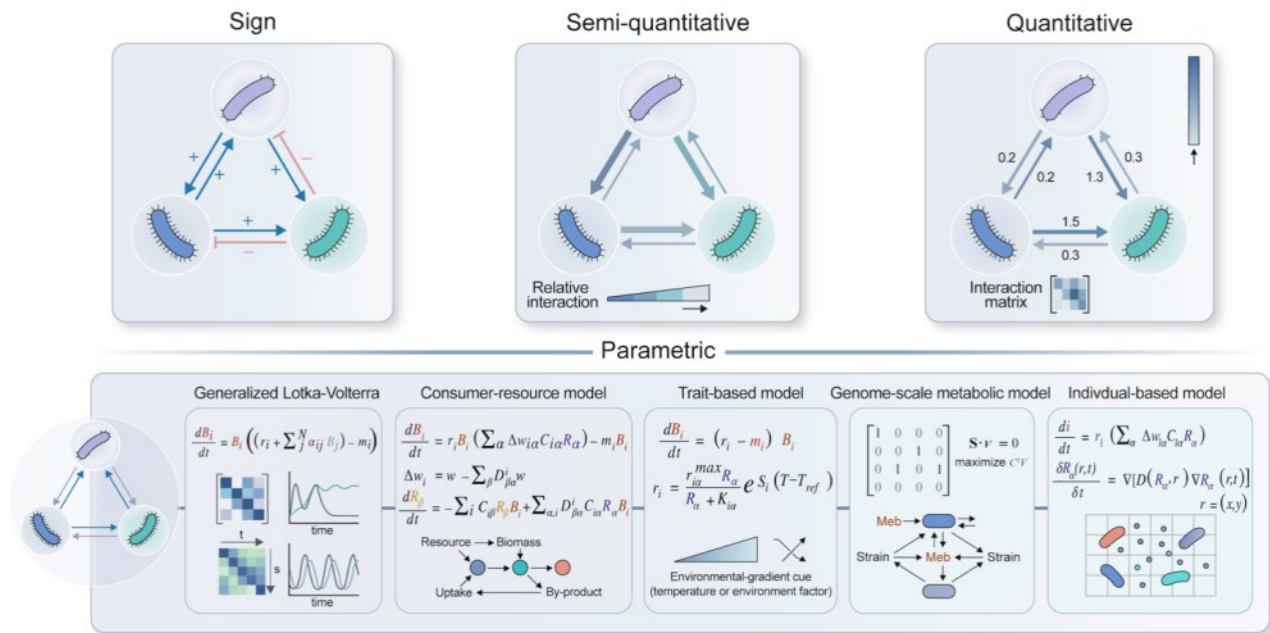


图3 微生物交互指标的四个层级及其模型化表征。交互指标可分为符号型、半定量型、定量型和参数化型。参数化指标可用于动力学模型、消费者-资源模型、基因组尺度代谢模型和基于个体的模型等框架。

Fig. 3 Four levels of microbial interaction indices and their model-based representations. Interaction indices include sign, semi-quantitative, quantitative, and parametric levels, which support model-based analysis of microbial community interactions.

透析隔室共培养可区分扩散代谢物介导的交互与接触依赖交互；稳定同位素示踪、代谢组学和转录组分析可追踪底物流向、代谢交换和成员生理响应；高频时间序列采样则可解析成员增长、比例变化和扰动恢复过程^[69]。这些实验观测为交互方向、作用强度和可能机制的判定提供基础，也为符号型、半定量型和定量型指标的计算提供依据。

随着SynCom研究从成对关系解析扩展到多成员群落预测，实验观测数据还需进一步转化为模型参数或约束条件。模型化表征不仅能基于实验数据拟合交互参数、解释群落动态，还能整合基因组、代谢网络和环境条件形成先验假设，并用于指导后续共培养、扰动实验和群落重构。因此，实验定量与模型化表征的结合，是将交互证据转化为SynCom理性设计规则的关键步骤（表2）。

2.2.1 动力学模型

以广义Lotka-Volterra（generalized Lotka-Volterra, gLV）模型为代表的群落动力学模型，通常整合成员绝对丰度时间序列与单培养、共培养或扰动实验信息，估计物种间的净交互系数。基于重建的交互矩阵，该类模型能够预测群落组装

轨迹并评估系统稳定性。例如，Hu等人结合gLV模型发现，仅利用物种数量和物种间相互作用系数，即可预测微生物群落从稳定共存到持续振荡的相态转换^[4]。另一项针对肠道SynCom的研究将gLV与功能回归模型耦合，不仅预测了不同丰富度群落的装配结果，还定位出*Desulfovibrio piger*通过产生硫化氢抑制丁酸合成的关键负向作用^[78]。对于交互强度随环境条件、群落状态或时间进程而变化的体系，固定参数模型往往难以充分描述其动态特征。近期发展的动态协方差映射方法（dynamic covariance mapping, DCM）提供了另一种思路。该方法利用物种丰度与瞬时增长率之间的动态协方差，估计随时间变化的交互矩阵及其群落稳定性特征，并已被用于解析大肠杆菌在抗生素扰动和天然肠道菌群背景下的定植动力学^[79]。这类动力学模型将成员丰度动态与群落稳定性联系起来，能够基于时间序列提取交互信息，并为后续群落组装和扰动实验设计提供参数基础。

2.2.2 消费者-资源模型

与直接以物种间净交互系数描述关系的gLV模型相比，消费者-资源模型更强调资源、代谢副产物和环境变量对种群动态的影响。该类模型通

常从成员如何摄取资源、转化底物、释放产物以及改变局部环境出发,将资源浓度变化与物种丰度变化显式耦合,从而解析资源竞争、交叉喂养和环境反馈对群落动态的影响。在数百个土壤和植物来源群落的最小培养基富集实验中,包含资源竞争和交叉喂养的消费者-资源模型能够解释群落在功能和粗粒度分类组成上的收敛^[80]。近期关于土壤微生物组环境响应的研究进一步表明,基于活性生物量和限制性营养可用性两个参数的低维模型,可预测pH扰动下土壤微生物组的厌氧硝酸盐利用过程,并将其功能响应概括为酸性抑制、营养限制和再生长等状态^[81]。在肠道微生物组研究中,基于消费者-资源框架的理论分析也表明,竞争主导与合作主导的群落可形成不同替代稳定态,并分别与肠道微生态的健康状态和失调状态相联系^[82]。

2.2.3 基因组尺度代谢模型

在消费者-资源模型关注资源变化与种群动态关系的基础上,基因组尺度代谢模型进一步将基因组注释映射到代谢反应网络,用于解析成员互作的物质基础。结合底物利用谱、培养基约束和代谢组数据,该类模型可模拟成员的生长速率、底物摄取、代谢物分泌和通量分配,并预测群落中可能发生的代谢物交换和功能互补关系。代表性的群落代谢建模工具包括 OptCom^[83]、SteadyCom^[84]、SMETANA^[85]和 MICOM^[86]等。若进一步引入时间、扩散和空间边界条件,动态通量平衡分析、COMETS等动态或时空代谢建模方法还可模拟不同培养基、扩散条件和初始比例下的生长与代谢交换过程^[87, 88]。在拟南芥叶际系统中,已有研究对224株分离菌在45种环境相关碳源上的生长表型进行了系统测定,并在此基础上构建基因组尺度代谢模型,模拟了超过17,500个菌株组合的潜在互作。结果表明,碳源利用差异能够较好解释竞争关系,代谢产物交换则可解释相当一部分促进关系,模型对叶面活体条件下互作结果的预测准确率超过89%^[89]。近期研究还依托代谢模型工具 SuperCC,模拟六种关键菌株在单一污染与复合污染条件下的代谢行为,系统解析复合污染下的菌株互作网络与适应策略,并提出由降解菌、辅助菌和增效菌组成的 DHP-Com 设

计范式^[90]。

2.2.4 基于个体的模型

当互作显著受到空间组织、个体差异和随机过程影响时,基于个体的模型(individual-based model, IbM)可提供群落平均模型难以获得的局部尺度信息^[91]。该类模型以单细胞或微菌落为基本单元,通过为每个个体赋予生长、迁移、资源摄取、代谢释放、死亡、突变及接触依赖互作等规则,自下而上模拟群落行为^[76]。在 SynCom 研究中,这类模型已被用于模拟基因漂变、水平基因转移、VI型分泌系统介导的接触依赖拮抗,以及胞外聚合物介导的局部组织形成等具有明显随机性或局部接触特征的互作过程^[92, 93]。近年来,IbM与代谢模型的结合进一步拓展了其应用范围。例如, BacArena 将通量平衡分析与 IbM 结合,在单细胞水平上模拟成员的代谢活动和空间运动^[94]。在该框架中,每个微生物个体被置于二维网格中,其代谢状态、营养摄取、代谢物释放和位置变化均可被追踪,从而能够分析空间结构对代谢互作的影响。

2.2.5 人工智能与数据驱动模型

当候选成员数量大、组合空间复杂,或参数化模型难以充分覆盖系统变化时,主动学习等机器学习方法及人工智能辅助设计框架可作为互作推断与群落设计的补充工具。BacterAI 平台表明,即使缺乏完备的先验代谢知识,也可以通过“实验-算法-再实验”的循环策略预测微生物的营养需求和代谢依赖^[95]。类似地,将 SynCom 的大规模组合测试与机器学习相结合,可用于识别与植物保护表型高度相关的关键群落模式^[96]。近期开发的 GENIA 人工智能框架进一步展示了机器学习辅助 SynCom 设计的应用潜力。该框架以菌株基因组和环境信息为基础,结合基因组编码、代谢通路整合、功能冗余削减、动态激活模拟、图神经网络和 Node2Vec 嵌入方法,对污染物降解型候选群落进行预测和筛选。相关研究以木质素、莠去津和全氟化合物等持久性污染物降解为目标,表明机器学习可用于压缩候选空间并辅助优化功能组合^[97]。数据驱动模型的优势在于能够从高维数据中识别成员组合与目标表型之间的统计关联,从而作为复杂组合空间中的假设生成和优先级排序工具。

表2 模型与计算框架在 SynCom 互作表征中的常见定位

模型	代表工具	主要用途	关键输入	主要局限
群落动力学模型	广义 Lotka-Volterra 模型、贝叶斯 ODE、DCM	估计净互作, 预测稳态、振荡、比例变化和扰动响应	时间序列丰度、单培养/共培养或扰动数据	互作系数多为表观量, 难以直接对应具体物质交换机制
资源显式模型	消费者-资源模型	解析资源竞争、交叉喂养和环境反馈	资源利用参数、产物释放参数、群落组成和环境条件	资源利用和释放参数难获得, 对资源设定敏感
稳态约束代谢模型	OptCom、SteadyCom、MICOM、SMETANA	预测代谢互补、资源竞争和交换通量	高质量基因组、功能注释、培养基约束	注释缺失或培养条件设定偏差会显著影响预测结果
动态/时空代谢模型	dFBA、COMETS、μBialSim、FLYCOP	模拟生长、扩散和代谢交换过程	代谢模型、动力学参数、空间或环境设定	计算成本较高, 对参数和边界条件敏感
空间个体模型	agent-based 模型、ACBM、IndiMeSH	分析局部扩散、表面附着、空间隔离和接触依赖互作	单细胞行为规则、空间结构、局部环境参数	参数化难度较大, 与真实场景应用仍需实验连接
数据驱动模型	BacterAI、MiMiC、M2M、机器学习/深度学习	筛选最小功能组合或高价值子集	基因组、宏基因组、表型矩阵、训练数据	依赖训练集覆盖度和数据质量, 需实验验证和机制解释

综上, 模型化表征为互作解析提供了定量化工具, 但不同模型的适用范围受数据类型、系统复杂度和研究目标影响。低维动力学模型便于估计成员间净效应和分析群落稳定性, 但其外推能力常受高阶互作与环境梯度变化制约; 基因组尺度代谢模型有助于解释资源竞争、交叉喂养和代谢互补过程, 但对毒素、抗菌物质、接触依赖拮抗和信号调节等非营养型负向互作的解析仍不充分; 动态/时空模型和基于个体的模型能够描述局部扩散、空间邻近和随机过程, 但对数据完整性、参数设定和计算资源要求较高; 数据驱动模型可压缩组合空间并提出候选方案, 但其预测结果依赖训练集覆盖度和数据质量, 不能替代机制验证。在 SynCom 理性设计中, 互作建模应根据研究问题选择合适的模型或耦合模型, 并结合实验表征不断修正假设。

2.3 基于互作表征的组装原则与稳态维持机制

结合上述互作表征结果与实验观察, 现有研究已逐渐提炼出用于高性能 SynCom 设计的组装原则, 主要围绕三个层面展开: 一是协调资源竞争与代谢互补之间的关系, 二是通过约束机制防止群落互作结构因社会作弊而失稳, 三是通过核心成员与辅助成员的合理配置维持功能的持续表达。

SynCom 的设计与组装首先需要处理资源竞争与代谢互补之间的权衡。经典生态学理论中的竞争排斥原则指出, 两个资源利用方式完全相同的

物种无法在同一稳定环境中持久共存。由 8 株土壤细菌构成的 SynCom 研究表明, 较低阶竞争结果已能够解释相当一部分多成员互作格局, 表明降低资源重叠仍是简化体系中重要的筛选依据^[98]。但若仅追求生态位分离, 成员之间又可能缺乏足够的代谢衔接, 从而削弱群落整体功能。番茄根际促生 SynCom 研究中发现, 决定群落稳定性和功能性的是具有低资源重叠和高代谢互作潜力的组合。其构建的 SynCom4 和 SynCom5 在根际中保持了更高的稳定性, 并使番茄干重提高超过 80%^[99]。类似规律也见于底物分级利用的代谢分工过程。关于代谢分工的系统研究表明, 成员在代谢专一性与多功能性之间的权衡会影响群落整体效率; 过度通用化可能增加资源竞争, 而过度专一化又可能使群落依赖更严格的交换关系^[100]。例如, 在工程化酵母互补营养体系中, 两个营养缺陷型成员通过双向代谢依赖维持长期共存, 并表现出超出单株简单叠加的群落行为, 实现高效且可调控的白藜芦醇(一种抗氧化剂)生产^[52]。在多糖降解体系中, 初级裂解者释放的寡聚体会被下游成员继续利用, 底物裂解、寡聚体释放和终产物利用之间的接力直接改变了群落组装结果^[101]。海洋甲壳素降解模型群落的研究进一步表明, 不同初级降解者分泌的几丁质酶会产生长度不同的寡聚体, 这种差异能够影响次级利用者的定植及后续代谢物流向^[102]。因此, 在 SynCom 设计中, 优先选择资源重叠较低且能够形成底物接力或代谢互补的成员组合, 通常比简单叠加多个高功能菌株更容

易获得稳定体系。

除资源配置外,群落还必须面对互作结构的长期稳定问题。在微生物群落社会中,大量关键生存策略依赖于公共物品的生产与释放,如用于降解大分子的胞外水解酶、用于获取微量元素的铁载体以及用于群体行为调控的群体感应信号分子^[103]。这些公共物品容易被不承担生产成本的成员利用,从而削弱原有群落结构,形成社会性作弊^[104]。因此,稳定的群落互作关系通常需要通过约束机制和反馈结构共同维持。已有研究表明,通过引入空间结构设计微生物群落,是增强合作并抑制作弊行为的有效策略之一,其作用可能与局部扩散受限条件下公共产物分布格局和群体感应过程的改变有关^[105]。在交叉喂养群落中,资源交换与反馈抑制共同作用时,还可形成自维持的种群振荡,资源动态的时间结构能够限制作弊者持续存在^[106];此外,适度引入生态竞争者也可通过压制非生产类群,间接维持公共物品依赖的协作关系^[107]。

在此基础上,群落功能的持续表达还与成员角色配置密切相关。近年来的研究表明,SynCom中并非所有成员都直接承担目标反应,部分低丰度辅助成员在定植促进、代谢补给和信号调节方面发挥关键作用。在大豆体系中,已有研究提出基于核心菌与辅助菌关系构建简化SynCom的策略:以根瘤菌作为核心成员,再引入能够促进其定植和感染的辅助菌株,可在保持群落简化的同时显著增强结瘤和固氮效果^[108]。类似地,在近海木质素降解菌群中,尽管优势降解菌承担了主降解过程,但少量非降解成员可通过回馈甘油、丙氨酸和天冬氨酸等代谢物促进优势降解菌生长,并提升整体木质素降解能力^[90]。因此,SynCom中并非每个成员都需要直接承担主反应,将核心成员与辅助成员视为功能上相互依存的协同模块,更有助于获得兼具稳态维持和功能输出的SynCom。

3 合成微生物群落的工程构建策略与优化方法

在上述理论基础与设计原则指导下,SynCom

可通过不同工程路径实现具体构建。由于应用场景、环境复杂度和菌株可操作性不同,现有研究主要形成了自上而下、自下而上及融合式三类构建路径。三者的主要差异在于构建起点不同,因此在天然适配性、机制可解释性和工程可控性之间各有侧重。

3.1 自上而下、自下而上及融合式构建路径

自上而下路径以天然群落为起点,通过富集、驯化和关键成员识别,在降低群落复杂度的同时尽量保留目标功能,适用于环境异质性较强、天然适应性难以在实验室条件下完整重建的体系。例如,研究者对盐胁迫条件下的微生物群落进行体外驯化后再组装,获得了能够促进植物耐盐生长的SynCom^[109];另一项围绕酚醛树脂代谢菌群的研究,则采用“摇瓶定向驯化-小试水处理-中试气相/水处理”的逐级放大流程,构建了具有更完整酚和甲醛代谢能力的功能性SynCom,从而缩小了实验室体系与工程应用之间的性能差距^[110]。这一路径更容易保留场景相关的适应性和天然协同关系,但成员作用的拆解和精确控制相对有限。

自下而上路径则从目标功能和候选成员的已知特性出发,适用于底物明确、代谢通路较清楚且成员可遗传操作的体系。其核心是在已有功能知识基础上,对成员的代谢能力、资源利用特征和可操作性进行有目的组装,以形成分工协作或代谢互补的SynCom。在这一思路下,人工设置交叉喂养的酵母群落已被成功用于提高目标产物合成效率^[111];在混合糖发酵体系中,通过结合时间和空间分工优化了底物利用顺序和群落协作^[112];工程化莱茵衣藻与大肠杆菌构建的模块化共培养体系,则实现了CO₂向高附加值化学品的定向转化^[113]。这一策略具有较强的机制可解释性和工程可控性,同时也更加依赖功能知识和参数信息的完整性。

多数实际应用场景更接近前两类路径的结合。融合式构建通常先利用天然群落的富集和筛选缩小候选空间,再以组成明确的菌株组合重构群落并通过实验迭代优化,从而兼顾生态适配性和工程可操作性。在污染土壤修复中,已有研究先对天然群落进行筛选和建模,再据此重建组成明确

的SynCom,从而获得了生物修复能力增强的除草剂污染土壤SynCom^[114];在溴代阻燃剂四溴双酚A(tetrabromobisphenol A, TBBPA)降解体系中,研究者通过天然群落富集驯化、关键菌群鉴定和互作分析,构建了高效降解的SynCom^[115]。

3.2 高通量、微流控与空间化构建及筛选平台

在确定构建路径之后,如何快速筛选成员组合并在受控条件下比较其表现,成为SynCom工程实现的关键。高通量实验平台因此为群落的构建与测试提供了重要支撑。大规模共培养、液滴微流控和互作芯片等技术,能够在统一条件下并行测试大量成员组合,并以更高的时间和环境分辨率追踪群落行为。例如,互作芯片实现了在可控接触和扩散条件下对群落行为的连续观察,可用于系统测量物理隔离条件下的种间作用^[116];kChip液滴微流控平台则可快速、并行地构建并筛选大规模SynCom,在单日尺度上完成约 10^5 个群落组合的组装与测试,为大候选库中的组合筛选和条件优化提供了高通量支撑^[117]。这类平台提高了群落构建与筛选的速度,也使不同接种比例、成员组合和环境条件下的群落表现能够在统一框架下比较。

对于根际、生物膜和颗粒污泥等具有显著空间异质性的体系,仅在均一液体条件下测试群落往往不足以预测其实际表现。因此,空间化构建技术逐渐被引入SynCom研究,将局部结构、扩散距离和界面组织纳入可控变量。Kumar和Foster指出,3D打印微生物群落为操控局部空间结构、扩散距离和多相界面提供了新的实验平台^[118]。近期一项研究证实,通过3D生物打印对功能菌株进行空间分层和模块化组装,能有效优化代谢分工、增强SynCom抗逆性,并实现磺胺抗生素与多环芳烃多种污染物的高效协同降解^[119];聚合物微生物swarmbots的研究进一步表明,载体材料和局部空间组织能够显著改变群落协作方式^[120]。这类平台使群落递送方式和局部互作得以在更接近原位条件的环境中预先测试,也为SynCom的场景化应用提供了实验依据。

3.3 实验进化与人工选择的优化策略

当初始成员组合在短期实验中已经表现出目

标功能,但稳定性、环境适应性或长期性能仍不足时,实验进化和人工选择可作为进一步优化的重要手段。与单菌定向进化相比,这类策略直接以群落整体功能或群落层面的目标表型为选择对象,更适合处理功能输出与成员共存之间的权衡问题。已有研究通过群落水平人工选择提高了溶磷微生物群落的功能表现^[121];在污染物降解体系中,群落层面的定向选择也被证明能够持续提升降解效率^[122]。这些结果表明,在既定成员组合基础上,群落整体性能仍可通过连续选择进一步改善。此外,在宿主相关体系中,进化过程还可能重塑成员之间的互作关系。研究表明,植物的选择作用能够在根际促进细菌互利关系的快速演化^[123]。原本在体外条件下并不稳定的成员关系,在宿主和环境持续筛选下可能被重新组织并趋于稳定。

4 合成微生物群落在土著群落中的定植及其生态效应

SynCom引入目标应用环境后,首要挑战是在土著群落的复杂背景下实现有效定植,进而通过生态互作对原有群落的结构与功能产生实质性影响。

4.1 土著群落背景下的合成微生物群落定植

研究表明,多数外源成员在导入后会迅速衰减,能够稳定保留并持续发挥作用的通常仅为少数^[124]。这一现象与土著群落所表现出的定植抗性密切相关,即土著微生物通过预先占据资源与空间位点、释放拮抗性代谢物以及维持既有互作网络,对外源成员形成持续生态筛选。van Elsas等在土壤体系中发现,土壤本底微生物多样性越高,外来细菌越难建立^[125];Mallon等进一步从微生物入侵视角指出,外源菌建立成功通常受群落多样性、传播压力及环境筛选共同制约^[126]。与此一致,农业微生物接种剂尽管在受控条件下常表现出促生或抑病潜力,但在田间环境中的持留性和应用效果一致性往往有限^[126]。

为提高SynCom的定植成功率,现有研究主要

从传播压力调控、群落时空组装优化以及支持性生态位构建方面开展干预。入侵生态学研究表明,较高的接种量、重复接种和载体递送有助于提高外源成员跨越初始生态筛选的概率^[126]。除传播压力外,群落组装过程本身还具有显著的时空依赖性。在时间维度上,优先效应是影响外源群落建立的重要机制,早期到达成员可通过优先占据附着位点、率先利用限制性资源及改变局部理化环境,显著影响后续群落的组装轨迹。拟南芥叶际SynCom研究表明,不同菌株的接种顺序能够显著改变最终群落结构及关键成员的生态作用,说明合理把握导入时机是提高定植成功率的重要途径^[127]。在空间维度上,微观尺度的拓扑结构及早期扩散动力学同样深刻影响定植结局。真菌菌丝网络可作为细菌迁移通道,促进根际细菌在复杂基质中的扩散与再分布,从而提高其到达适宜生态位的机会^[128];三维结构化递送^[118]和可编程微载体^[120]等工程策略则为优化SynCom初始空间排布和增强早期成员协作提供了新的思路。此外,支持性生态位的主动构建同样关键。Zhalnina等发现,根系分泌物的动态变化及微生物对底物的利用偏好共同驱动根际群落组装^[129];Hu等进一步表明,特定根系代谢物可通过重塑根际微生物组影响植物生长和防御^[130]。这些结果提示,通过匹配营养需求或优化碳源供给,可为目标成员创造更有利的定植窗口。

需要强调的是,提高定植能力并不意味着无条件延长外源群落的持留时间。对于污染修复或短期疾病干预类任务,更合理的目标是在限定时间窗口内实现足够稳定的功能输出,并在任务完成后逐步衰减退出,以降低生态风险与监管负担。田间研究表明,外源群落并不一定需要长期持留即可对高粱作物产生显著功能效应^[131];Tran等构建的expiry-date基因线路则进一步表明,工程菌可在完成污染物去除后按预设程序退出系统,用于酚降解的工程化大肠杆菌能够在土壤中于4 d内完成0.1 g/kg酚的去除,并在第5天自毁,其逃逸率低于相关生物安全释放阈值^[132]。对于应用导向的SynCom,定植评估不应仅以持留时间为单一指标,而应同时考虑功能持续时间、生态安全性和可控退出能力。对于医疗应用,还应进一步评价

停用后外源成员衰减或退出过程中,宿主菌群结构及相关功能能否恢复至健康或可接受状态。

4.2 合成微生物群落对土著群落结构与功能的重塑

SynCom在目标环境定植后,其生态作用便不再局限于自身功能表达,而会进一步影响土著群落结构与功能状态。这种影响主要表现为物种丰富度与多样性的改变、优势类群的演替、稀有类群的激活以及互作网络结构的重塑。在中国西北部退化干旱土壤中,SynCom接种后不仅提高了部分功能相关细菌类群的丰度,也伴随着整体细菌多样性和群落稳定性的增强,其作用可能与资源分配改善导致的本土成员间竞争缓和有关^[133]。工业废水系统中也存在类似现象:在处理重油炼化废水的工业级活性污泥反应器中接种SynCom后,伯克氏菌科演替为假单胞菌科,污泥群落则由毛螺菌科转向普雷沃氏菌科,提示外源群落可推动土著微生物群落向新的功能状态重组^[134]。在污染修复场景下,外源群落对土著多样性的影响还常表现为对特定功能类群的选择性富集。海洋溢油修复研究表明,接种人工构建的本地源石油降解群落在加速原油降解的同时,可诱导其他烃降解相关类群的持续富集。类似地,利用玉米秸秆固定化技术将本地降解菌群引入多环芳烃污染土壤后,不仅在20天内使多环芳烃去除率跃升至88%,还伴随着多环芳烃降解功能基因(*nidA*和*nahAc*)丰度的显著上调,以及土著微生物间正向协同作用的增强^[135]。

然而,外源SynCom对土著群落并不总是提升多样性。若外源成员与土著微生物在资源利用、空间生态位或宿主界面上存在高度重叠,便极易引发竞争排斥,导致部分本土类群丰度衰减甚至多样性下降^[136]。此外,群落重组本身也可能延长系统恢复过程。例如,海洋油污修复研究表明,接种人工构建群落虽能加速污染物降解,但土著群落结构恢复至稳定状态所需的时间反而被延长^[137]。当前对于这些过程及其约束因素的定量认识仍较有限,这也是SynCom在真实环境应用中面临的重要不确定性。

5 功能应用与转化路径

SynCom已被应用于环境修复、农业生产和宿主健康等场景。不同场景虽都依赖多成员协作和持续功能表达,但关注重点并不相同:环境应用强调多步转化过程的稳定运行,农业应用关注根际关键过程的重构及田间重现性,医疗健康场景则对组成可控性、制备一致性和安全评价提出更高要求^[138]。

5.1 环境修复与资源化利用

环境修复与资源化利用通常都涉及连续多步转化过程。石油烃、芳香族化合物和溴代阻燃剂等污染物的去除,往往包括初级裂解、中间体转化、副产物清除和末端矿化;木质纤维素、农林废弃物等复杂底物的利用,也需要原料解聚、糖协同利用和后续产物形成在同一体系中连续衔接^[19]。单菌体系常受到底物谱狭窄、代谢负担过重及中间体毒性积累等限制,而SynCom可通过成员分工与代谢耦联处理此类复杂过程。以TBBPA的降解为例,相关研究首先通过自上而下的富集策略获得TBBPA降解微生物组,并结合降解表型、随机森林分析和共现网络识别关键类群。随后,研究者对关键类群进行定向分离和基因组分析,发现L-氨基酸是促进关键菌株降解TBBPA的重要共代谢底物。基于代谢互补和降解效率优化,研究者构建了由4株细菌组成的简化群落SynCom2。该组合在较低氨基酸剂量下仍能维持较高TBBPA降解效率,并在土壤微宇宙实验中表现出优于单菌株和早期组合的修复效果^[115]。

与污染修复相比,资源化利用更强调将复杂底物裂解与目标产物生成直接联结。已有研究利用异质微生物群落将木质纤维素连续转化为短链脂肪酸,在同一体系中实现了糖释放、乳酸中间体形成和后续产物积累^[12, 139]。这类体系通常更适合在受控反应器或固定化条件下运行,以便同步调节群落组成、供氧状态和底物停留时间,从而维持关键成员之间的功能分工与代谢通量匹配^[140]。

5.2 农业生产与土壤健康

在农业体系中,SynCom主要用于调控根际关

键过程,包括病原抑制、养分获取、宿主防御调节和逆境缓冲^[10]。其中,病害控制通常依赖多种机制的协同,而非单一拮抗作用。在玉米体系中,抗病品种可选择性招募以*Bacillus*为核心的保护性群落,不同成员分别参与生态位占据、潜在抑菌和宿主防御激活等过程^[141];由*Bacillus*主导的稳定核心群落也被证明能够持续抑制土传病原真菌*Fusarium*^[58]。在嫁接西瓜根际来源SynCom研究中,研究者从394株根际分离物中筛选并构建了由16株核心细菌组成的SynCom。将其接种至未嫁接西瓜后,该组合可在非无菌土壤中减轻*Fusarium oxysporum*侵染,使病害指数降低55.6%,病原菌丰度降低8.4%。其中,*Pseudomonas*成员在抑病和群落功能维持中发挥关键作用。基于成员贡献和功能保留情况,16株组合还可进一步简化为由8株细菌组成且保留主要抑病功能的SynCom^[59]。

在养分利用和逆境缓解方面,相关研究已由温室体系拓展到田间条件。水稻根系微生物组已被证实可提高植株在酸性土壤中对铝毒性和缺磷的耐受^[142];来源玉米的SynCom在无菌体系、温室和田间试验中均表现出促生和增产效应^[143];高粱、龙舌兰和玉米等田间研究也进一步表明,微生物接种剂能够改善植株表型并提升生产表现^[131, 144]。然而,农业场景中的SynCom转化仍面临显著背景依赖性,不同土壤类型、宿主基因型及管理制度均可能改变群落建立及功能输出,其田间重现性仍需更系统地比较与验证。

5.3 肠道微生物与医疗健康

在宿主健康领域,SynCom构成了介于粪菌移植和单菌益生菌之间的一类干预模式。与粪菌移植相比,SynCom具有组成明确、可追踪和便于标准化制备的优势;与单一益生菌相比,其更有可能通过生态位占据和成员互作形成较稳定的功能输出^[23]。近年来,SynCom已在多种感染性疾病和免疫相关模型中获得明确干预效应并显示一定转化潜力^[23]。例如,理性筛选的17株梭菌组合可诱导结肠调节性T细胞分化^[145],4株裂生梭菌组合能够恢复对艰难梭菌和耐万古霉素肠球菌的定植抵抗^[146],11株共生菌构成的SynCom则可诱导IFN- γ 相关CD8⁺T细胞,并增强抗肿瘤免疫^[147]。

进一步围绕PD-1抗体治疗应答差异,近期研究基于59例接受抗PD-1治疗的非小细胞肺癌患者粪便样本开展宏基因组分析,筛选出治疗应答者中富集且分布较普遍的肠道细菌。结合代谢互作模拟筛选,最终构建出由15株安全且高度协作的肠道细菌组成的RCom。该组合包含5株拟杆菌门成员和10株厚壁菌门成员,可在不同本底肠道微生态中稳定定植,并通过激活CD8⁺T细胞、调节树突状细胞功能和增强肿瘤杀伤能力,显著改善PD-1抗体治疗反应并有效逆转由非应答者菌群移植引起的耐药性^[148]。

相较于环境和农业场景,医疗健康应用对SynCom的转化要求更高。动物模型中的稳定定植和疗效增强并不能直接等同于临床疗效,后续仍需进一步评估菌株安全性、剂量-效应关系、不同宿主体内的定植差异、疗效一致性以及停用后宿主菌群的恢复情况。与此同时,严格厌氧培养、活菌冻干、口服递送及质量控制等工艺环节也直接影响其可制造性与临床可行性^[22]。

6 总结与展望

SynCom研究综合了微生物生态学、系统生物学与合成生物学的理论和方法,其核心目标既包括解析天然微生物组的组装规律与功能机制,也包括构建组成明确、行为可预测、过程可放大且具备监管可行性的多物种微生物体系。近年来,随着高通量培养、多组学表征、自动化实验平台和计算建模技术的持续发展^[29-33],SynCom研究已由早期的概念验证逐步发展为集群落设计、功能构建和应用评估于一体的系统框架。标准化菌株资源库、元数据记录体系和模型工具的持续积累,也推动微生物工程由单菌株改造拓展到多物种网络的协同设计,为土壤退化修复、环境污染治理、绿色农业生产和复杂疾病干预提供了新的技术路径^[18, 19]。

SynCom走向真实场景应用仍有若干关键问题亟待突破。首先,需完善面向设计的菌株资源与数据共享体系。现有保藏中心和数据库已经为菌株获取、分类核对和功能注释提供了基础,但要支撑SynCom理性设计,菌株资源库还需在来源、

保藏信息和培养条件之外,进一步关联基因组与功能注释、单菌定量生长表型、共培养互作记录、代谢模型、应用反馈和风险信息。同时,应围绕污染物降解、植物促生与病害抑制、宿主健康调节等典型应用任务,建立基准菌株、参考SynCom和标准化表型数据集,并针对群落稳定性、定植能力和功能持续时间等跨场景共性指标,形成统一的评价方法和测试流程。通过按照FAIR原则组织实体材料、序列信息、表型数据、互作数据和模型结果^[149],可进一步提高跨实验室数据的可比性与可复用性,并为模型复现、风险评估和规模化转化提供基础支撑。

其次,需将复杂生境中的互作解析与先进生态建模方法更紧密地结合。现有研究已积累了大量关于资源竞争、代谢交换、辅助成员作用和群落稳定性的认识,但真实环境中的群落行为还会受到高阶互作、宿主反馈、空间结构和环境扰动的共同影响^[5]。未来研究应在更接近原位条件的时空背景下,系统获取时间序列、空间分布、多组学和扰动响应等多维数据,并结合广义Lotka-Volterra模型、消费者-资源模型、基于个体的模型、反应-扩散模型以及基因组尺度代谢模型等建模方法,建立能够同时解析成员互作、环境反馈和功能演替的多尺度预测建模框架^[3, 90, 150]。同时,真实应用场景中的DBTL循环仍面临验证成本高和周期长的问题。候选组合空间巨大,原位测试往往受季节、宿主状态、土壤背景或肠道本底菌群影响,许多环境变量也难以在实验室中完全重现。在这种情况下,主动学习和数据驱动优化策略可用于优先选择最具信息量的成员组合、扰动条件和验证实验,减少盲目筛选并提高迭代效率^[122, 138]。此外,模型预测能力还需与工程可行性相匹配。群落组成更复杂、模型预测更精细,并不等同于其在制造、储存、递送和监管环节具有更高可行性。面向真实应用场景时,SynCom设计应在保留关键功能和稳定性机制的基础上,尽量控制成员数量、培养条件和制备流程复杂度,使预测结果能够转化为具备制备、质控和应用条件的群落产品或功能材料。

最后,需建立覆盖全生命周期的效能与安全评估体系。SynCom的应用评价不能仅停留于目标

功能是否实现,还应同时考察作用持续时间、定植与滞留特征、宿主或环境响应以及非靶向生态效应。设计完成的SynCom还需进一步转化为可储存、可运输、可施用和可监管的产品或材料。3D打印、定向组装、水凝胶包埋、微胶囊化和多孔载体固定化等技术,可用于控制成员空间分布、释放速率和局部互作结构,从而将实验室中的群落配方转化为农业菌剂、环境修复材料或活体微生态制剂。针对不同应用场景,还应形成差异化评价框架:环境应用需关注土著网络扰动、养分循环变化、外源成员扩散风险以及材料残留;农业应用需关注田间重现性、根际群落重塑、施用方式和长期生态影响;医疗健康应用则需重点评估菌株安全性、剂量效应、递送稳定性、宿主耐受性和遗留效应。对于污染修复或短期干预类任务,还应将可控退出能力纳入设计与评价体系,使功能输出的持续时间与生态安全要求相匹配^[124]。

综上,围绕土壤健康、污染治理、绿色农业和微生物治疗等重大需求,SynCom研究的下一阶段重点在于将规模化积累的生物资源转化为可重复、可放大且适于规范应用的多物种工程体系。以资源库驱动的互作识别和组装框架为牵引,合成微生物群落有望成为继单菌工程之后,合成生物学服务生态环境与大健康的重要方向。

参 考 文 献

- [1] LAWSON C E, HARCUMBE W R, HATZENPICHLER R, et al. Common principles and best practices for engineering microbiomes [J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2019, 17(12): 725-41.
- [2] TRIVEDI P, LEACH J E, TRINGE S G, et al. Plant-microbiome interactions: from community assembly to plant health [J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2020, 18(11): 607-21.
- [3] VAN DEN BERG N I, MACHADO D, SANTOS S, et al. Ecological modelling approaches for predicting emergent properties in microbial communities [J]. *Nature Ecology & Evolution*, 2022, 6(7): 855-65.
- [4] HU J, AMOR D R, BARBIER M, et al. Emergent phases of ecological diversity and dynamics mapped in microcosms [J]. *Science*, 2022, 378(6615): 85-9.
- [5] OÑA L, SHREEKAR S K, KOST C. Disentangling microbial interaction networks [J]. *Trends in Microbiology*, 2025, 33(6): 619-34.
- [6] GELLER A M, LEVY A. "What I cannot create, I do not understand": elucidating microbe-microbe interactions to facilitate plant microbiome engineering [J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2023, 72(102283).
- [7] FREILICH S, ZARECKI R, EILAM O, et al. Competitive and cooperative metabolic interactions in bacterial communities [J]. *Nature Communications*, 2011, 2(1): 589.
- [8] AUCHTUNG J M, HALLEN-ADAMS H E, HUTKINS R. Microbial interactions and ecology in fermented food ecosystems [J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2025, 23(10): 622-34.
- [9] VORHOLT J A, VOGEL C, CARLSTRÖM C I, et al. Establishing causality: opportunities of synthetic communities for plant microbiome research [J]. *Cell Host & Microbe*, 2017, 22(2): 142-55.
- [10] JOHNS N I, BLAZEJEWSKI T, GOMES A L, et al. Principles for designing synthetic microbial communities [J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2016, 31(146-53).
- [11] GROSSKOP T, SOYER O S. Synthetic microbial communities [J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2014, 18(72-7).
- [12] MCCARTY N S, LEDESMA-AMARO R. Synthetic biology tools to engineer microbial communities for biotechnology [J]. *Trends in Biotechnology*, 2019, 37(2): 181-97.
- [13] ZOMORRODI A R, SEGRÈ D. Synthetic ecology of microbes: mathematical models and applications [J]. *Journal of Molecular Biology*, 2016, 428(5): 837-61.
- [14] DAL BELLO M, LEE H, GOYAL A, et al. Resource-diversity relationships in bacterial communities reflect the network structure of microbial metabolism [J]. *Nature Ecology & Evolution*, 2021, 5(10): 1424-34.
- [15] LEE H, BLOXHAM B, GORE J. Resource competition can explain simplicity in microbial community assembly [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2023, 120(35): e2212113120.
- [16] HU J, BARBIER M, BUNIN G, et al. Collective dynamical regimes predict invasion success and impacts in microbial communities [J]. *Nature Ecology & Evolution*, 2025, 9(3): 406-16.
- [17] MEHLFERBER E C, ARNAULT G, JOSHI B, et al. A cross-systems primer for synthetic microbial communities [J]. *Nature Microbiology*, 2024, 9(11): 2765-73.
- [18] RYLOTT E L, BRUCE N C. How synthetic biology can help bioremediation [J]. *Current Opinion in Chemical Biology*, 2020, 58(86-95).
- [19] CHEN C, LI K, LIN X, et al. Engineering natural microbial communities: harnessing synthetic communities for bioremediation [J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2025, 87(102652).

- [20] CUI Y, TAO Y, LUO Y, et al. Harnessing synthetic microbial communities for sustainable agriculture: Enhancing soil health and crop yields [J]. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 2025, 55(19): 1479-505.
- [21] XU X, DINESEN C, PIOPI A, et al. Composing a microbial symphony: synthetic communities for promoting plant growth [J]. *Trends in Microbiology*, 2025,
- [22] KIM M S, BISANZ J E. Design and application of synthetic human gut microbial communities [J]. *Gut Microbes*, 2025, 17(1): 2575923.
- [23] VAN LEEUWEN P T, BRUL S, ZHANG J, et al. Synthetic microbial communities (SynComs) of the human gut: design, assembly, and applications [J]. *FEMS Microbiology Reviews*, 2023, 47(2): fuad012.
- [24] ZHANG Y, JING M, LYU L, et al. Principles for rigorous design and application of synthetic microbial communities [J]. *Advanced Science*, 2026, 13(10): e14750.
- [25] JING J, GARBEVA P, RAAIJMAKERS J M, et al. Strategies for tailoring functional microbial synthetic communities [J]. *The ISME Journal*, 2024, 18(1): wrac049.
- [26] FANG X, LLOYD C J, PALSSON B O. Reconstructing organisms in silico: genome-scale models and their emerging applications [J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2020, 18(12): 731-43.
- [27] GRIMM V, RAILSBACK S F. Individual-based modeling and ecology [M]. Individual-based modeling and ecology. Princeton university press. 2013.
- [28] GARCÉS-RUIZ M, DÍAZ-OTERO B G, ANTONIELLI L, et al. Machine learning for designing low-risk microbial consortia pesticides [J]. *Trends in Biotechnology*, 2025.
- [29] PHAM V H, KIM J. Cultivation of unculturable soil bacteria [J]. *Trends in Biotechnology*, 2012, 30(9): 475-84.
- [30] BERDY B, SPOERING A L, LING L L, et al. In situ cultivation of previously uncultivable microorganisms using the ichip [J]. *Nature Protocols*, 2017, 12(10): 2232-42.
- [31] NICHOLS D, CAHOON N, TRAKHTENBERG E, et al. Use of ichip for high-throughput in situ cultivation of “uncultivable” microbial species [J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2010, 76(8): 2445-50.
- [32] LAGIER J-C, KHELAIFIA S, ALOU M T, et al. Culture of previously uncultured members of the human gut microbiota by culturomics [J]. *Nature Microbiology*, 2016, 1(12).
- [33] LEWIS W H, TAHON G, GEESINK P, et al. Innovations to culturing the uncultured microbial majority [J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2021, 19(4): 225-40.
- [34] SCHOBBER I, KOBLITZ J, SARDÀ CARBASSE J, et al. Bac Dive in 2025: the core database for prokaryotic strain data [J]. *Nucleic Acids Research*, 2025, 53(D1): D748-D56.
- [35] FREESE H M, MEIER-KOLTHOFF J P, SARDÀ CARBASSE J, et al. TYGS and LPSN in 2025: a Global Core Biodata Resource for genome-based classification and nomenclature of prokaryotes within DSMZ Digital Diversity [J]. *Nucleic Acids Research*, 2026, 54(D1): D884-D91.
- [36] PARKS D H, CHAUMEIL P-A, MUSSIG A J, et al. GTDB release 10: a complete and systematic taxonomy for 715 230 bacterial and 17 245 archaeal genomes [J]. *Nucleic Acids Research*, 2026, 54(D1): D743-D54.
- [37] CHEN I-M A, CHU K, PALANIAPPAN K, et al. The IMG/M data management and analysis system v. 7: content updates and new features [J]. *Nucleic Acids Research*, 2023, 51(D1): D723-D32.
- [38] ARKIN A P, COTTINGHAM R W, HENRY C S, et al. KBase: the United States department of energy systems biology knowledgebase [J]. *Nature Biotechnology*, 2018, 36(7): 566-9.
- [39] RICHARDSON L, ALLEN B, BALDI G, et al. MGnify: the microbiome sequence data analysis resource in 2023 [J]. *Nucleic Acids Research*, 2023, 51(D1): D753-D9.
- [40] LOCEY K J, LENNON J T. Scaling laws predict global microbial diversity [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2016, 113(21): 5970-5.
- [41] ZHANG J, LIU Y-X, GUO X, et al. High-throughput cultivation and identification of bacteria from the plant root microbiota [J]. *Nature Protocols*, 2021, 16(2): 988-1012.
- [42] SALCHER M M, LAYOUN P, FERNANDES C, et al. Bringing the uncultivated microbial majority of freshwater ecosystems into culture [J]. *Nature Communications*, 2025, 16(1): 7971.
- [43] ZHANG J, LIANG Q Y, MU D S, et al. Cultivating the uncultured: Harnessing the “sandwich agar plate” approach to isolate heme - dependent bacteria from marine sediment [J]. *Mlife*, 2024, 3(1): 143-55.
- [44] LIU C, ZHOU N, DU M-X, et al. The Mouse Gut Microbial Biobank expands the coverage of cultured bacteria [J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 79.
- [45] LI D, LIU C, ABUDUAINI R, et al. The monkey microbial biobank brings previously uncultivated bioresources for nonhuman primate and human gut microbiomes [J]. *Mlife*, 2022, 1(2): 210-7.
- [46] LIU C, DU M-X, ABUDUAINI R, et al. Enlightening the taxonomy darkness of human gut microbiomes with a cultured biobank [J]. *Microbiome*, 2021, 9(1): 119.
- [47] ABDUGHENI R, WANG W Z, WANG Y J, et al. Metabolite profiling of human - originated Lachnospiraceae at the strain level [J]. *Imeta*, 2022, 1(4): e58.
- [48] SUN X-W, HUANG H-J, WANG X-M, et al. Christensenella strain resources, genomic/metabolomic profiling, and association with host at species level [J]. *Gut Microbes*, 2024, 16(1): 2347725.

- [49] NIU B, PAULSON J N, ZHENG X, et al. Simplified and representative bacterial community of maize roots [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2017, 114 (12): E2450-E9.
- [50] WINTERMUTE E H, SILVER P A. Emergent cooperation in microbial metabolism [J]. *Molecular systems biology*, 2010, 6407.
- [51] MEE M T, COLLINS J J, CHURCH G M, et al. Syntrophic exchange in synthetic microbial communities [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2014, 111(20): E2149-E56.
- [52] PENG H, DARLINGTON A P, SOUTH E J, et al. A molecular toolkit of cross-feeding strains for engineering synthetic yeast communities [J]. *Nature Microbiology*, 2024, 9(3): 848-63.
- [53] ZHAO M, ZHENG G, KANG X, et al. Arsenic pollution remediation mechanism and preliminary application of arsenic-oxidizing bacteria isolated from industrial wastewater [J]. *Environmental Pollution*, 2023, 324(121384).
- [54] PÁPAI M, BENEDEK T, TÁNCICS A, et al. Selective enrichment, identification, and isolation of diclofenac, ibuprofen, and carbamazepine degrading bacteria from a groundwater biofilm [J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2023, 30(15): 44518-35.
- [55] BALDANI J I, REIS V M, VIDEIRA S S, et al. The art of isolating nitrogen-fixing bacteria from non-leguminous plants using N-free semi-solid media: a practical guide for microbiologists [J]. *Plant and Soil*, 2014, 384(1): 413-31.
- [56] DE ZUTTER N, AMEYE M, VERMEIR P, et al. Innovative rhizosphere-based enrichment under P-limitation selects for bacterial isolates with high-performance P-solubilizing traits [J]. *Microbiology Spectrum*, 2022, 10(6): e02052-22.
- [57] SHARMA A, LEE H-J. Antimicrobial activity of probiotic bacteria isolated from plants: A review [J]. *Foods*, 2025, 14 (3): 495.
- [58] XUN W, REN Y, YAN H, et al. Sustained inhibition of maize seed-borne *Fusarium* using a *Bacillus*-dominated rhizospheric stable core microbiota with unique cooperative patterns [J]. *Advanced Science*, 2023, 10(5): 2205215.
- [59] QIAO Y, WANG Z, SUN H, et al. Synthetic community derived from grafted watermelon rhizosphere provides protection for ungrafted watermelon against *Fusarium oxysporum* via microbial synergistic effects [J]. *Microbiome*, 2024, 12(1): 101.
- [60] ZHOU X, WANG J, LIU F, et al. Cross-kingdom synthetic microbiota supports tomato suppression of *Fusarium* wilt disease [J]. *Nature Communications*, 2022, 13(1): 7890.
- [61] SARNAIK A, LIU A, NIELSEN D, et al. High-throughput screening for efficient microbial biotechnology [J]. *Current Opinion in Biotechnology*, 2020, 64(141-50).
- [62] LIU X, PAINTER R, ENESA K, et al. High-throughput screening of antibiotic-resistant bacteria in picodroplets [J]. *Lab on a Chip*, 2016, 16(9): 1636-43.
- [63] HAZAN R, QUE Y-A, MAURA D, et al. A method for high throughput determination of viable bacteria cell counts in 96-well plates [J]. *BMC microbiology*, 2012, 12(1): 259.
- [64] HARCOMBE W. Novel cooperation experimentally evolved between species [J]. *Evolution*, 2010, 64(7): 2166-72.
- [65] RUGBJERG P, SARUP-LYTZEN K, NAGY M, et al. Synthetic addiction extends the productive life time of engineered *Escherichia coli* populations [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2018, 115(10): 2347-52.
- [66] NORTHEN T R, KLEINER M, TORRES M, et al. Community standards and future opportunities for synthetic communities in plant-microbiota research [J]. *Nature Microbiology*, 2024, 9 (11): 2774-84.
- [67] SASSE J, KANT J, COLE B J, et al. Multilab EcoFAB study shows highly reproducible physiology and depletion of soil metabolites by a model grass [J]. *New Phytologist*, 2019, 222 (2): 1149-60.
- [68] LISSIN A, SCHÖBER I, WITTE J F, et al. StrainInfo—the central database for linked microbial strain identifiers [J]. *Database*, 2025, 2025(baaf059).
- [69] MEROZ N, LIVNY T, FRIEDMAN J. Quantifying microbial interactions: concepts, caveats, and applications [J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2024, 80(102511).
- [70] DI MARTINO R, PICOT A, MITRI S. Oxidative stress changes interactions between 2 bacterial species from competitive to facilitative [J]. *PLoS Biology*, 2024, 22(2): e3002482.
- [71] KEHE J, ORTIZ A, KULESA A, et al. Positive interactions are common among culturable bacteria [J]. *Science Advances*, 2021, 7(45): eabi7159.
- [72] BAICHMAN-KASS A, SONG T, FRIEDMAN J. Competitive interactions between culturable bacteria are highly non-additive [J]. *Elife*, 2023, 12(e83398).
- [73] CHANG C-Y, BAJIĆ D, VILA J C, et al. Emergent coexistence in multispecies microbial communities [J]. *Science*, 2023, 381(6655): 343-8.
- [74] DAL CO A, VAN VLIET S, KIVIET D J, et al. Short-range interactions govern the dynamics and functions of microbial communities [J]. *Nature Ecology & Evolution*, 2020, 4(3): 366-75.
- [75] VAN TATENHOVE-PEL R J, RIJAVEC T, LAPANJE A, et al. Microbial competition reduces metabolic interaction distances to the low μm -range [J]. *The ISME Journal*, 2021, 15(3): 688-701.
- [76] WANG M, CHEN X, MA Y, et al. Type IV pilus shapes a 'bubble-burst' pattern opposing spatial intermixing of two

- interacting bacterial populations [J]. *Microbiology Spectrum*, 2022, 10(1): e01944-21.
- [77] CHEN X, WANG M, LUO L, et al. Substrate toxicity drives successive range expansions opposing spatial intermixing in cross-feeding consortia [J]. *ISME Communications*, 2026, 6(1):
- [78] VENTURELLI O S, CARR A C, FISHER G, et al. Deciphering microbial interactions in synthetic human gut microbiome communities [J]. *Mol Syst Biol*, 2018, 14(6): e8157.
- [79] GENCEL M, COFINO G M, HUI C, et al. Quantifying the intra-and inter-species community interactions in microbiomes by dynamic covariance mapping [J]. *Nature Communications*, 2025, 16(1): 6314.
- [80] GOLDFORD J E, LU N, BAJIĆ D, et al. Emergent simplicity in microbial community assembly [J]. *Science*, 2018, 361 (6401): 469-74.
- [81] LEE K K, LIU S, CROCKER K, et al. Functional regimes define soil microbiome response to environmental change [J]. *Nature*, 2025, 644(8078): 1028-38.
- [82] CORRAL LÓPEZ R, BONACHELA J A, DOMINGUEZ-BELLO M G, et al. Imbalance in gut microbial interactions as a marker of health and disease [J]. *Science*, 2026, 391(6788): 890-5.
- [83] ZOMORRODI A R, MARANAS C D. OptCom: a multi-level optimization framework for the metabolic modeling and analysis of microbial communities [J]. *PLOS Computational Biology*, 2012, 8(2): e1002363.
- [84] CHAN S H J, SIMONS M N, MARANAS C D. SteadyCom: predicting microbial abundances while ensuring community stability [J]. *PLOS Computational Biology*, 2017, 13(5): e1005539.
- [85] ZELEZNIAK A, ANDREJEV S, PONOMAROVA O, et al. Metabolic dependencies drive species co-occurrence in diverse microbial communities [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2015, 112(20): 6449-54.
- [86] DIENER C, GIBBONS S M, RESENDIS-ANTONIO O. MICOM: metagenome-scale modeling to infer metabolic interactions in the gut microbiota [J]. *MSystems*, 2020, 5(1): 10.1128/msystems.00606-19.
- [87] DUKOVSKI I, BAJIĆ D, CHACÓN J M, et al. A metabolic modeling platform for the computation of microbial ecosystems in time and space (COMETS) [J]. *Nature Protocols*, 2021, 16(11): 5030-82.
- [88] GARCÍA-JIMÉNEZ B, GARCÍA J L, NOGALES J. FLYCOP: metabolic modeling-based analysis and engineering microbial communities [J]. *Bioinformatics*, 2018, 34(17): i954-i63.
- [89] SCHÄFER M, PACHECO A R, KÜNZLER R, et al. Metabolic interaction models recapitulate leaf microbiota ecology [J]. *Science*, 2023, 381(6653): eadf5121.
- [90] PENG Q, ZHAO C, WANG X, et al. Modeling bacterial interactions uncovers the importance of outliers in the coastal lignin-degrading consortium [J]. *Nature Communications*, 2025, 16(1): 639.
- [91] HELLWEGGER F L, CLEGG R J, CLARK J R, et al. Advancing microbial sciences by individual-based modelling [J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2016, 14(7): 461-71.
- [92] GRANATO E T, SMITH W P, FOSTER K R. Collective protection against the type VI secretion system in bacteria [J]. *The ISME Journal*, 2023, 17(7): 1052-62.
- [93] WANG J, HASHEM I, BHONSALE S, et al. Individual-based modeling unravels spatial and social interactions in bacterial communities [J]. *The ISME Journal*, 2025, 19(1): wraf116.
- [94] BAUER E, ZIMMERMANN J, BALDINI F, et al. BacArena: Individual-based metabolic modeling of heterogeneous microbes in complex communities [J]. *PLOS Computational Biology*, 2017, 13(5): e1005544.
- [95] DAMA A C, KIM K S, LEYVA D M, et al. BacterAI maps microbial metabolism without prior knowledge [J]. *Nature Microbiology*, 2023, 8(6): 1018-25.
- [96] EMMENEGGER B, MASSONI J, PESTALOZZI C M, et al. Identifying microbiota community patterns important for plant protection using synthetic communities and machine learning [J]. *Nature Communications*, 2023, 14(1): 7983.
- [97] DE LA VEGA-CAMARILLO E, ARREOLA-VARGAS J, ANTONY-BABU S, et al. Machine learning-guided synthetic microbial communities enable functional and sustainable degradation of persistent environmental pollutants [J]. *Environmental Science & Technology*, 2025.
- [98] FRIEDMAN J, HIGGINS L M, GORE J. Community structure follows simple assembly rules in microbial microcosms [J]. *Nature Ecology Evolution*, 2017, 1(5): 109.
- [99] WANG W, XIA Y, ZHANG P, et al. Narrow-spectrum resource-utilizing bacteria drive the stability of synthetic communities through enhancing metabolic interactions [J]. *Nature Communications*, 2025, 16(1): 6088.
- [100] WANG M, CHEN X, FANG Y, et al. The trade-off between individual metabolic specialization and versatility determines the metabolic efficiency of microbial communities [J]. *Cell Systems*, 2024, 15(1): 63-74.e5.
- [101] PONTRELLI S, SZABO R, POLLAK S, et al. Metabolic cross-feeding structures the assembly of polysaccharide degrading communities [J]. *Science Advances*, 2022, 8(8): eabk3076.
- [102] MCCLURE R, FARRIS Y, DANCZAK R, et al. Interaction networks are driven by community-responsive phenotypes in a chitin-degrading consortium of soil microbes [J]. *MSystems*, 2022, 7(5): e00372-22.
- [103] SMITH P, SCHUSTER M. Public goods and cheating in microbes [J]. *Current Biology*, 2019, 29(11): R442-R7.

- [104] DUNNY G M, BRICKMAN T J, DWORKIN M. Multicellular behavior in bacteria: communication, cooperation, competition and cheating [J]. *Bioessays*, 2008, 30(4): 296-8.
- [105] PANDE S, KAFTAN F, LANG S, et al. Privatization of cooperative benefits stabilizes mutualistic cross-feeding interactions in spatially structured environments [J]. *The ISME Journal*, 2016, 10(6): 1413-23.
- [106] ROSS T D, IM H, KEOGH B G, et al. Metabolic interplay drives population cycles in a cross-feeding microbial community [J]. *Nature Communications*, 2025, 16(1): 8919.
- [107] LIN H, WANG D, WANG Q, et al. Interspecific competition prevents the proliferation of social cheaters in an unstructured environment [J]. *The ISME Journal*, 2024, 18(1): wrad038.
- [108] LI Y, LI R, LIU R, et al. A simplified SynCom based on core-helper strain interactions enhances symbiotic nitrogen fixation in soybean [J]. *J Integr Plant Biol*, 2025, 67(6): 1582-98.
- [109] DUBEY S, BHATTACHARJEE A, OZA Y, et al. Harnessing SynComs for rhizosphere engineering to alleviate salt stress in *Vigna radiata*: from lab experiments to the field [J]. *Plant Physiology and Biochemistry*, 2025, 110304.
- [110] ZHAO W, SHI L, HAN Y, et al. Development of a microbiome for phenolic metabolism based on a domestication approach from lab to industrial application [J]. *Communications Biology*, 2024, 7(1): 1716.
- [111] PARK Y-K, PENG H, HAPETA P, et al. Engineered cross-feeding creates inter-and intra-species synthetic yeast communities with enhanced bioproduction [J]. *Nature Communications*, 2024, 15(1): 8924.
- [112] SHIN J, LIAO S, KUANYNSHEV N, et al. Compositional and temporal division of labor modulates mixed sugar fermentation by an engineered yeast consortium [J]. *Nature Communications*, 2024, 15(1): 781.
- [113] KANG N K, KOH H G, CHOI Y, et al. Bioconversion of CO₂ into valuable bioproducts via synthetic modular co-culture of engineered *Chlamydomonas reinhardtii* and *Escherichia coli* [J]. *Metabolic Engineering*, 2025, 90(57-66).
- [114] RUAN Z, CHEN K, CAO W, et al. Engineering natural microbiomes toward enhanced bioremediation by microbiome modeling [J]. *Nature Communications*, 2024, 15(1): 4694.
- [115] WU T, GUO S-Z, ZHANG Y, et al. The engineering of TBBPA-degrading synthetic microbiomes with integrated strategies [J]. *npj Biofilms and Microbiomes*, 2025, 11(1): 139.
- [116] JUANG D S, WIGHTMAN W E, LOZANO G L, et al. Microbial community interactions on a chip [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2024, 121(39): e2403510121.
- [117] KEHE J, KULESA A, ORTIZ A, et al. Massively parallel screening of synthetic microbial communities [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2019, 116(26): 12804-9.
- [118] KRISHNA KUMAR R, FOSTER K R. 3D printing of microbial communities: A new platform for understanding and engineering microbiomes [J]. *Microbial Biotechnology*, 2023, 16(3): 489-93.
- [119] WU T, ZHAO X-Z, GUO W-H, et al. Spatial assembly of functional microbiomes via 3D bioprinting for modular remediation of mixed organic pollutants [J]. *Environmental Technology & Innovation*, 2026, 42(104934).
- [120] WANG L, ZHANG X, TANG C, et al. Engineering consortia by polymeric microbial swarmbots [J]. *Nature Communications*, 2022, 13(1): 3879.
- [121] FALLER L, LEITE M F, KURAMAE E E. Enhancing phosphate-solubilising microbial communities through artificial selection [J]. *Nature Communications*, 2024, 15(1): 1649.
- [122] ARIAS-SÁNCHEZ F I, VESSMAN B, HAYM A, et al. Artificial selection improves pollutant degradation by bacterial communities [J]. *Nature Communications*, 2024, 15(1): 7836.
- [123] LI E, DE JONGE R, LIU C, et al. Rapid evolution of bacterial mutualism in the plant rhizosphere [J]. *Nature Communications*, 2021, 12(1): 3829.
- [124] HENRY L P, BERGELSON J. Applying ecological principles to microbiome engineering [J]. *Nature Microbiology*, 2025, 10(9): 2111-21.
- [125] VAN ELSAS J D, CHIURAZZI M, MALLON C A, et al. Microbial diversity determines the invasion of soil by a bacterial pathogen [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2012, 109(4): 1159-64.
- [126] MALLON C A, VAN ELSAS J D, SALLES J F. Microbial invasions: the process, patterns, and mechanisms [J]. *Trends in Microbiology*, 2015, 23(11): 719-29.
- [127] CARLSTRÖM C I, FIELD C M, BORTFELD-MILLER M, et al. Synthetic microbiota reveal priority effects and keystone strains in the *Arabidopsis* phyllosphere [J]. *Nature Ecology & Evolution*, 2019, 3(10): 1445-54.
- [128] HE J, ZHANG L, VAN DINGENEN J, et al. Arbuscular mycorrhizal hyphae facilitate rhizobia dispersal and nodulation in legumes [J]. *The ISME Journal*, 2024, 18(1): wrac185.
- [129] ZHALNINA K, LOUIE K B, HAO Z, et al. Dynamic root exudate chemistry and microbial substrate preferences drive patterns in rhizosphere microbial community assembly [J]. *Nature Microbiology*, 2018, 3(4): 470-80.
- [130] HU L, ROBERT C A, CADOT S, et al. Root exudate metabolites drive plant-soil feedbacks on growth and defense by shaping the rhizosphere microbiota [J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 2738.
- [131] FONSECA-GARCÍA C, PETTINGA D, WILSON A, et al. Defined synthetic microbial communities colonize and benefit field-grown sorghum [J]. *The ISME Journal*, 2024, 18(1):

- wrae126.
- [132] TRAN K M, NONG N T, REN J, et al. Genetic "expiry-date" circuits control lifespan of synthetic scavenger bacteria for safe bioremediation [J]. *Nucleic Acids Research*, 2025, 53(14).
- [133] HAO X, WANG X, CHEN C, et al. Synthetic bacterial communities reshape microbial communities and enhance nutrient supply in desertified land of Northwest China [J]. *Applied Soil Ecology*, 2023, 189(104972).
- [134] CUI K, XU Q, SHENG X, et al. The Impact of Bioaugmentation on the Performance and Microbial Community Dynamics of an Industrial-Scale Activated Sludge Sequencing Batch Reactor under Various Loading Shocks of Heavy Oil Refinery Wastewater [J]. *Water*, 2021, 13(20): 2822.
- [135] ZHOU X, SUN Y, WANG T, et al. Remediation potential of an immobilized microbial consortium with corn straw as a carrier in polycyclic aromatic hydrocarbons contaminated soil [J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2024, 469(134091).
- [136] TARIQ A, GUO S, FARHAT F, et al. Engineering synthetic microbial communities: diversity and applications in soil for plant resilience [J]. *Agronomy*, 2025, 15(3): 513.
- [137] LIU S, SUN R, CAI M, et al. Petroleum spill bioremediation by an indigenous constructed bacterial consortium in marine environments [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2022, 241(113769).
- [138] WANG Z, WANG S, HE Q, et al. Ecological design of high-performance synthetic microbial communities: from theoretical foundations to functional optimization [J]. *ISME Communications*, 2025, 5(1):
- [139] MINTY J J, SINGER M E, SCHOLZ S A, et al. Design and characterization of synthetic fungal-bacterial consortia for direct production of isobutanol from cellulosic biomass [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2013, 110(36): 14592-7.
- [140] TROIANO D T, STUDER M H P. Microbial consortia for the conversion of biomass into fuels and chemicals [J]. *Nature Communications*, 2025, 16(1): 6712.
- [141] XIA X, WEI Q, WU H, et al. *Bacillus* species are core microbiota of resistant maize cultivars that induce host metabolic defense against corn stalk rot [J]. *Microbiome*, 2024, 12(1): 156.
- [142] LIU C, JIANG M, YUAN M M, et al. Root microbiota confers rice resistance to aluminium toxicity and phosphorus deficiency in acidic soils [J]. *Nature Food*, 2023, 4(10): 912-24.
- [143] DE LA VEGA-CAMARILLO E, SOTELO-AGUILAR J, RIOS-GALICIA B, et al. Promotion of the growth and yield of *Zea mays* by synthetic microbial communities from Jala maize [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2023, 14(1167839).
- [144] FLORES-NÚÑEZ V M, CAMARENA-POZOS D A, CHÁVEZ-GONZÁLEZ J D, et al. Synthetic communities increase microbial diversity and productivity of Agave tequilana plants in the field [J]. *Phytobiomes Journal*, 2023, 7(4): 435-48.
- [145] ATARASHI K, TANOUE T, OSHIMA K, et al. Treg induction by a rationally selected mixture of *Clostridia* strains from the human microbiota [J]. *Nature*, 2013, 500(7461): 232-6.
- [146] BUFFIE C G, BUCCI V, STEIN R R, et al. Precision microbiome reconstitution restores bile acid mediated resistance to *Clostridium difficile* [J]. *Nature*, 2015, 517(7533): 205-8.
- [147] TANOUE T, MORITA S, PLICHTA D R, et al. A defined commensal consortium elicits CD8 T cells and anti-cancer immunity [J]. *Nature*, 2019, 565(7741): 600-5.
- [148] ZHOU H, SUN R, NIE X, et al. A clinic-responder-derived defined microbial consortium enhances anti-PD-1 immunotherapy efficacy in mice [J]. *Nature Microbiology*, 2026, 1-15.
- [149] PACHECO A R, PAUVERT C, KISHORE D, et al. Toward FAIR representations of microbial interactions [J]. *MSystems*, 2022, 7(5): e00659-22.
- [150] O'BRIEN E J, MONK J M, PALSSON B O. Using genome-scale models to predict biological capabilities [J]. *Cell*, 2015, 161(5): 971-87.



通讯作者: 刘双江(1964—),男,教授,博士生导师,中国科学院微生物研究所研究员、山东大学特聘教授。研究方向为环境微生物学和人体肠道微生物组。

E-mail: liusj@sdu.edu.cn



第一作者: 林慧(1997—),女,博士。研究方向为微生物互作机制与合成微生物群落的理性构建。

E-mail: linhui@sdu.edu.cn