

特约评述

DOI: 10.12211/2096-8280.2026-050

微生物群落尺度代谢模型研究进展

马帅¹, 臧嘉熹², 刘舒月², 聂勇², 吴晓磊²

(1 北京大学, 地球与空间科学学院, 北京 100871; 2 北京大学, 力学与工程科学学院, 北京 100871)

摘要: 微生物群落尺度代谢模型 (microbial community-scale metabolic model, MCMM) 是单菌基因组规模代谢模型 (genome-scale metabolic model, GSMM) 基础上发展形成的群落代谢建模框架, 可用于分析微生物群落中的资源竞争、代谢物交换、交叉供养、功能输出及其对群落构建与演化的影响。本文围绕 MCMM 的构建基础、主要建模方法、代表性工具及发展方向进行综述。文章首先介绍单菌 GSMM 的构建流程, 包括初始模型构建、修订与结构质量评估和功能验证与优化, 阐明单菌模型质量对群落尺度预测结果的影响。随后梳理稳态 MCMM 的基本思想, 比较不同稳态建模方法在群落优化、稳定共存、样本特异性预测和代谢依赖识别等方面的特点, 并分析稳态假设在描述群落时间变化和空间异质性方面的局限。在此基础上, 介绍动态 MCMM 的建模思路, 通过引入底物消耗、代谢物积累、种群丰度波动等时间变化和空间过程, 可描述群落演替、扰动响应和空间异质性。最后, 本文讨论 MCMM 在模型质量、环境约束、参数设定、多组学整合和机器学习辅助建模等方面的发展需求, 为微生物群落代谢互作研究和功能预测提供参考。

关键词: 微生物群落尺度代谢模型; 基因组规模代谢模型; 代谢互作; 多组学; 机器学习

中图分类号: Q938.1 **文献标志码:** A

Advances in microbial community-scale metabolic models

MA Shuai¹, ZANG Jiaxi², LIU Shuyue², NIE Yong², WU Xiaolei²

(¹School of Earth and Space Science, Peking University, Beijing 100871, China; ²School of Mechanics and Engineering Science, Peking University, Beijing 100871, China)

Abstract: Microbial community-scale metabolic model (MCMM) is a community-level metabolic modelling framework developed on the basis of single-species genome-scale metabolic model (GSMM). By integrating the metabolic networks of multiple community members within a shared environmental context, MCMM provides a mechanistic approach for analysing resource competition, metabolite exchange, cross-feeding, community-level functional outputs, and their potential influences on microbial community assembly and evolution. This review systematically summarizes the construction basis, major modelling approaches, representative computational tools, and

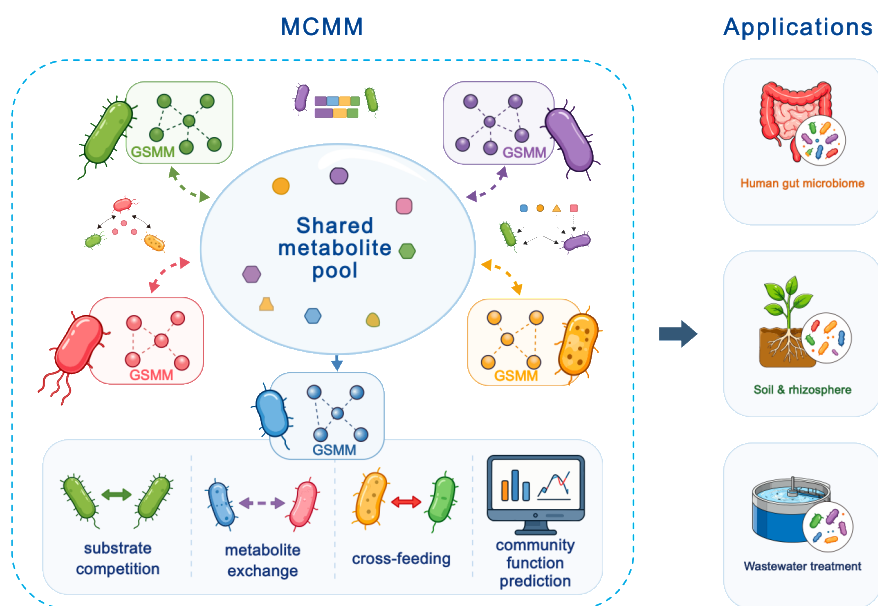
收稿日期: 2026-06-02 修回日期: 2026-07-28

基金项目: 国家重点研发计划(2024YFA0919000); 国家自然科学基金(32130004)

引用本文: 马帅, 臧嘉熹, 刘舒月, 聂勇, 吴晓磊. 微生物群落尺度代谢模型研究进展[J]. 合成生物学, 2026, 7. DOI: 10.12211/2096-8280.2026-050

Citation: MA Shuai, ZANG Jiaxi, LIU Shuyue, NIE Yong, WU Xiaolei. Advances in microbial community-scale metabolic models[J]. Synthetic Biology Journal, 2026, 7. DOI: 10.12211/2096-8280.2026-050

future development of MCMM. The general workflow for constructing single-species GSMM includes initial model reconstruction, model refinement, structural quality assessment, functional validation, and further optimization. The reliability of GSMM is affected by genome annotation, reaction completeness, network connectivity, exchange reactions, environmental conditions, and model validation. Because MCMM is generally assembled from multiple individual GSMM, errors or uncertainties in single-species GSMM may accumulate and propagate during community-scale simulation, thereby influencing the prediction of resource allocation, metabolic exchange, and community function. The basic principles of steady-state MCMM are then reviewed. Different steady-state modelling methods are compared in terms of their assumptions, optimization objectives, input requirements, major outputs, and suitable application scenarios. Their characteristics in community-level optimization, stable coexistence prediction, sample-specific metabolic analysis, and identification of metabolic dependency are discussed. Although steady-state MCMM is widely used because of its relatively clear mathematical formulation and manageable computational cost, the steady-state assumption limits its ability to represent temporal variation, population fluctuation, environmental disturbance, and spatial heterogeneity in microbial communities. Dynamic MCMM further extends the modelling framework by incorporating time-dependent substrate consumption, metabolite accumulation, changes in population abundance, environmental feedback, spatial diffusion, and local resource gradients. These processes enable the description of microbial community succession, disturbance response, transient metabolic interaction, and spatially heterogeneous processes. Compared with steady-state MCMM, dynamic MCMM expands community metabolic modelling from the prediction of possible metabolic states to the simulation of ecological and metabolic processes over time and space. The future development of MCMM depends on improvements in model quality, realistic definition of environmental constraints, rational parameter setting, integration of multi-omics data, and machine learning-assisted model reconstruction and prediction. Closer integration between computational modelling and experimental validation is also required to improve the biological reliability, interpretability, and predictive capacity of MCMM. This review provides a reference for mechanistic studies of microbial metabolic interaction and for the prediction of microbial community function.



Keywords: microbial community-scale metabolic model; genome-scale metabolic model; metabolic interaction; multi-omics; machine learning

微生物广泛分布于土壤、海洋、动植物、人体及各类工程体系中，在地球化学循环、污染治理、发酵生产以及宿主健康维持等过程中发挥核心作用^[1]。在自然和开放系统中微生物常以高度整合的群落形式存在。群落成员之间通过代谢物交换、信号分子传递及资源竞争等方式形成复杂的互作网络^[2]。这些互作关系及其对环境扰动的响应共同塑造群落结构与功能，并为生态系统提供抵抗力与恢复力^[3-4]。因此，揭示微生物群落的代谢互作机制，是理解生态系统功能形成与群落自组织规律以及发挥微生物功能的关键科学与技术问题。

高通量测序的快速发展以及宏转录组、代谢组等多组学数据的海量增加，使从微生物群落尺度解析物种组成与功能潜力成为可能^[5]。然而，基于基因注释与功能预测的方法主要反映基因的功能存在性，难以回答代谢物在群落不同物种间的流动方向与强度以及哪些物种处于生长优势等重要问题^[1]。基于相关性的物种共现网络分析可揭示群落的大尺度关联结构，但难以判断物种相关性是否代表物种间真实的生物互作、抑或由共同环境偏好造成的间接相关，也难以解释资源限制条件下的代谢依赖与竞争机制^[3]。微生物群落尺度代谢模型（Microbial community-scale metabolic models, MCMM）在基因组规模代谢模型（Genome-scale metabolic model, GSMM）基础上发展起来，其构建和分析为解决这些问题提供了新的思路和方法学手段。GSMM通过整合基因组注释信息与已知生化反应网络，在一定约束条件下对微生物代谢活动进行系统预测与分析，以强化对相关机制的解释^[5-6]。MCMM则利用群落成员的GSMM，将成员的代谢网络整合至统一的环境框架中，系统研究不同成员间资源分配、物质流向和通量、相互作用等特征和机制。近年来MCMM得到了广泛重视，并在肠道微生物群落、土壤生态系统以及废水处理体系等研究中得到了应用。例如，Quinn-Bohmann等人利用MCMM预测人类肠道微生物群落的个体化短链脂肪酸生产能力，并评估饮食、益生元和益生菌干预对群落代谢功能的影响^[7]。在土壤和根际生态系统中，Goncalves等人将构建的MCMM用于筛选具有植物

促生潜力的最小合成群落^[8]。Wang等人则结合共现网络与MCMM，揭示不同碳源条件下短程反硝化-厌氧氨氧化系统中功能菌之间的竞争和协作关系^[9]。这些研究都表明：MCMM为从代谢层面理解群落功能提供了新的分析路径，表现出强大的能力。

本文围绕微生物群落代谢建模由单菌机制解析向群落互作预测、再向时空动态模拟发展的技术演进主线展开。首先，介绍作为MCMM基础的单菌GSMM构建及其质量控制；随后讨论稳态MCMM如何通过共享环境和群落约束实现资源竞争、代谢交换和共存状态的解析；进一步分析动态MCMM如何通过引入时间推进、环境更新和空间过程弥补稳态框架的局限；最后讨论多组学整合和机器学习辅助建模如何分别从生物学信息约束与算法优化层面推动MCMM进一步发展。

1 单菌GSMM构建

MCMM通常由多个群落成员GSMM整合构建，因此单菌模型的完整性、注释准确性和环境适配程度会直接影响后续MCMM的预测性能^[10-11]。由此，GSMM既是MCMM构建的基础，也是理解模型误差如何向群落尺度传播的关键环节。

1.1 单菌GSMM构建的基本流程

单菌GSMM构建流程通常包括：基因组功能注释与初始模型重建、模型修订与结构质量评估、功能验证与约束优化等阶段。同时，各阶段相互反馈和反复迭代以提升模型的质量（图1）。

初始模型的构建：对纯菌株，单菌GSMM可直接利用完整基因组进行构建；对于复杂环境中的微生物，则常利用宏基因组组装基因组（MAGs）信息^[12]。首先，对这些基因组进行功能注释、映射到代谢数据库中的酶和反应、建立基因-蛋白-反应（gene-protein-reaction, GPR）的对应关系^[13-14]。然后，通过整合胞内代谢反应与物质运输过程以及和外部环境的交换反应，将微生物基因组信息转化为可计算的细胞代谢网络。该

模型即为初始模型 (draft GSMM)^[12, 15-16]。通常利用序列比对或隐马尔可夫模型等方法进行该过程分析, 常用数据库包括 KEGG^[17]、MetaCyc^[18] 和 BiGG^[19] 等。初始模型仅反映按照序列和数据库比对的初步信息, 可能存在反应缺失、通路不完整或注释偏差等问题。

模型修订与结构质量评估: 在初始模型基础上, 利用“空隙填补 (gap filling)”对缺失反应和不完整通路进行补充, 使模型能够在特定培养条件下实现基本代谢功能^[14], 例如支持生物量反应和生长模拟等^[20]。结合数据库证据、文献资料或实验结果对模型进行人工修订, 以提高其结构完整性和生物学合理性。然后, 进行质量评估和模型优化的多次循环迭代。质量评估首先是评估模型结构, 通常检查代谢网络连通性、识别孤立反应和末端代谢物, 以及排查质量或电荷不守恒、热力学上不合理的能量生成循环等问题^[5], 主要关注模型是否满足基本的代谢网络要求。这类评估有助于发现由自动注释、反应整合或空隙填补引入的结构性错误。经过多次评估、修订后, GSMM 从一个由基因注释推断出的反应清单整理成为可用于约束优化分析的化学计量模型。其中, 代谢反应被组织为化学计量矩阵: 每个反应都有明确的底物、产物和化学计量系数, 并受到质量守恒、反应方向、通量上下限以及环境条件下物质摄取和分泌边界等约束^[21]。这些约束使 GSMM 不仅表征微生物的代谢潜力, 还可模拟特定条件下的代谢通量分布及潜在生理表型。结构性问题不仅影响单菌生长和通量预测, 也可能在多个成员模型整合后累积并放大, 从而改变 MCMM 对资源竞争和代谢交换的判断。

模型功能验证与优化: 结构完整并不意味着模型具有可靠的表型预测能力, 因此还需要对模

型进行功能求解和实验验证。功能验证通常是在特定培养条件下模拟菌株的生长或不生长状态, 通过分析碳源利用情况、营养缺陷、生长能力或代谢产物生成等表现, 将模型预测结果与实验表型进行比较^[13]。如果模型预测与实验结果不一致, 则对模型结构等进行人工修改, 以提高模型的生物学可靠性。例如, 对空隙填补过程可能引入不符合真实生理条件的反应, 可利用环境约束的合理设定来提升模型可信度; 可对培养基组成、底物摄取范围、交换边界等环境进行约束。然后通过生长表型测定、底物利用分析、胞内外代谢物检测等, 来验证模型预测的代谢能力和识别由于空隙填补或环境设定不当所引入的不合理路径^[22-23], 并对模型进行修改和优化。此外, 还可利用热力学和酶约束等多种方法使模型预测更符合实际生理条件^[24]。酶约束主要通过整合酶丰度、酶催化效率 (Kcat) 以及蛋白质组数据, 使通量不仅受网络拓扑和物质守恒约束, 还受到细胞酶资源分配的限制^[25-26]。这些优化策略虽然增加了建模复杂度, 但也为提高模型的生物学合理性和预测可信度提供保证。

1.2 单菌 GSMM 的构建工具与模型资源

单菌 GSMM 构建可借助模型数据库、自动化重建工具和人工修订平台来共同完成。对具有高质量 GSMM 模型积累较多的体系, 包括模式菌株、部分肠道菌群成员等情形, 可以相近物种或菌株已有的 GSMM 作为初始参照模型启动构建; 而对缺乏已发表 GSMM 模型的微生物, 尤其是环境微生物和 MAGs 的情形, 则需要利用自动化重建工具进行从头构建。

多个大型模型数据库和分析平台可提供单菌

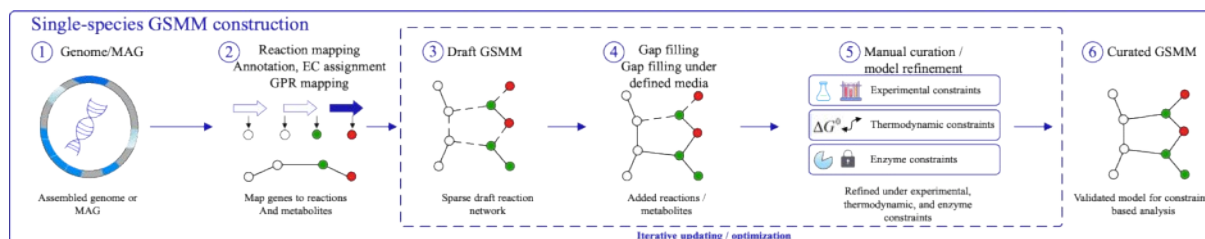


图1 单菌 GSMM 的构建流程

Fig. 1 Workflow for constructing single-species GSMM

GSMM资源。例如, AGORA2提供了7302个菌株水平的人体微生物GSMM,是人类微生物组MCMM构建中常用的模型资源^[27]; BiGG是整合人工整理的高质量GSMM、代谢反应和代谢物信息的数据库,常用于模型重建、反应标准化和跨模型比较^[19]; KBase是面向基因组注释、代谢模型重建、模拟分析和多组学整合的综合性平台,可支持从基因组到模型的一体化分析^[28]。为了增大参照模型的适用性和对物种代谢潜力的覆盖范围,有尝试将多个菌株模型整合为泛基因组GSMM模型^[29]。但这种策略可能引入并非所有菌株都具备的代谢功能,从而带来代谢能力高估的问题。

对于环境微生物、MAGs或菌株差异较大的类群,现有模型难以完全反映目标微生物的真实代谢能力,可利用自动化重建工具获得初始模型。此类工具通常以基因组或MAGs的功能注释结果为基础,快速生成标准化的初始模型,适合大规模、高通量GSMM构建。常用自动化工具包括ModelSEED、CarveMe和gapseq。ModelSEED是较早实现自动化代谢模型重建的平台之一^[16]。CarveMe则通过从通用代谢网络中“剪裁”目标物种所需反应,快速生成物种特异性的代谢模型^[30],因而在大规模基因组和MAG数据建模中应用广泛。gapseq在自动重建基础上进一步强调代谢通路预测与反应补全^[20],因此在环境微生物和群落研究中也较常见。这类工具总体上能够显著提高模型重建效率,是开展MCMM研究时构建大量单菌模型的重要基础。

需要注意的是,无论是利用已有的GSMM资源还是利用自动化工具生成的初始模型,通常都不能直接作为最终模型使用,还需进行模型修订与质量控制。利用RAVEN^[31]、Pathway Tools和merlin^[32-33]等人工或半自动建模平台、memote等工具可从模型结构、反应注释、代谢物注释、质量与电荷平衡以及一致性等方面对模型进行进一步校正和优化^[34]。然后,按照1.1的流程,进行新一轮空隙填补、人工校正、质量控制和功能验证,通过“初始模型获取-重点修订-质量评估”循环迭代,使GSMM逐步转化为可用于约束优化分析的高质量模型^[5]。

GSMM的应用价值已在众多研究中得到体现。例如, Shinfuku等人构建了谷氨酸棒杆菌的GSMM,并利用不同氧摄取条件下的培养实验验证模型对有机酸生成和代谢通量变化的预测能力,同时通过基因缺失模拟筛选潜在的代谢工程靶点^[35]。Ofaim等人构建了阿特拉津降解菌*Paenarthrobacter aurescens* TC1的GSMM,用于预测可促进菌体生长和阿特拉津降解的培养基补充条件,并通过体外实验验证部分预测结果,体现了GSMM在污染物生物修复优化中的应用潜力^[36]。Mandakovic等人则构建了两株沙漠来源*Microbacterium*的GSMM,用于比较其极端环境适应相关代谢特征,并通过HPLC实验验证模型预测的 β -胡萝卜素合成能力^[37]。这些研究表明,GSMM能够将基因组信息转化为可计算的生长、底物利用和代谢通量预测,并应用于代谢工程优化、污染物降解过程调控和环境适应机制解析。然而,真实微生物群落中的资源竞争、代谢物交换和交叉供养依赖于多个成员在共同环境中的联合行为,难以通过孤立的单菌模型直接刻画。因此,群落尺度建模需要在保留成员特异性代谢网络的基础上,引入共享环境和跨物种交换约束,由此进一步发展稳态MCMM。

2 稳态MCMM的构建

MCMM通过整合单菌GSMM而构建,更关注群落成员在共同环境中的底物摄取、代谢物分泌、资源分配和潜在互作关系,以及由此形成的群落层面功能输出。稳态MCMM构建通常假设群落系统在给定时间尺度内处于代谢稳态,各代谢物的生成与消耗总体保持平衡^[10]。

2.1 稳态MCMM构建的基本思想

早期稳态MCMM构建中的“基因包(bag-of-genes)”思路是以类似单菌GSMM的方法,将群落中所有基因作为一个整体进行MCMM的构建,以评估群落整体代谢潜力。该方法无法区分不同物种之间的边界,也难以解析交叉供养和资源竞争等互作过程^[38-39]。

目前常见的方法是将每个物种先作为独立的代谢单元, 构建其 GSMM, 并保留其胞内反应、运输反应和生物量反应^[40]; 然后, 将共享环境设置为不同成员间的公共空间^[40], 通过物质交换反应将各物种与共享环境进行连接。环境中同一底物可以被多个成员共同摄取, 成员分泌到环境中的代谢物也可能被其他成员继续利用。模型从而表示在同一约束体系下群落成员通过共享环境摄取底物、分泌代谢产物, 并在共同的胞外环境中形成跨物种的资源竞争、代谢交换和功能耦合关系^[41] (图2)。

稳态 MCMM 的预测结果不仅取决于底层单菌 GSMM 质量, 还受到群落尺度约束的影响。群落环境定义决定不同成员可访问的共享代谢物空间, 影响底物竞争和代谢交换; 生物量耦合决定成员生长与群落整体目标之间的关联方式, 如个体—群体目标权衡、共同增长率或丰度约束等, 会进一步影响成员共存和资源分配^[1, 29, 42]。此外, 交换约束则限定底物摄取、代谢物分泌和培养基边界, 是影响群落通量分配和功能输出的重要因素^[43-44]。

完成群落模型整合后, 稳态 MCMM 通常以通量平衡分析 (flux balance analysis, FBA) 及其扩展方法作为基本求解框架。FBA 通过共享环境中的交换反应协调多个成员之间的底物摄取、代谢物分泌和资源分配, 从而求解群落层面的代谢状态。由于 FBA 求得的结果并非唯一解, 实际研究中还常结合通量变异分析 (flux variability analysis, FVA) 评估各反应在最优或近最优条件下的可行通量范围, 或结合简约通量平衡分析 (parsimonious FBA, pFBA) 获得在保持目标值最优的前提下最小化总通量使用量情况下、更简约的代谢状态解释^[45-46]。因此, 稳态 MCMM 需要在基本通量求解框架基础上, 根据具体研究问题进

一步选择合适的群落约束、优化目标和分析工具 (图2)。

2.2 稳态 MCMM 构建主要工具

不同稳态 MCMM 工具并非功能等价的替代方案, 而是针对不同群落建模问题形成了不同策略。例如, 部分方法关注个体成员与群落整体目标之间的权衡, 部分方法强调稳定共存约束, 部分方法通过整合真实丰度提高样本特异性, 还有一些方法主要用于识别代谢依赖和交叉供养关系^[1, 29, 42, 47]。因此, 工具选择应根据研究问题、可用数据和预期输出进行判断。代表性工具包括 OptCom、SteadyCom、MICOM、SMETANA 及微生物组建模工具箱 (Microbiome Modeling Toolbox, MMT) 等 (表1)。

针对单一群落目标难以同时反映个体成员与群落整体利益的问题, OptCom 提出了个体层级与群落层级联合优化的建模思路^[1]。该方法通常以成员 GSMM 和给定环境条件作为输入, 在群落模型中同时定义物种层级与群落层级的目标函数, 并通过双层优化框架求解个体适应度与群落整体适应度之间的权衡。即: 在物种层面, 各成员通常以最大化自身生长为目标; 在群落层面, 则定义整体目标, 如群落总生物量最大化或特定群落功能最优化。模型求解时, 在满足各成员自身代谢约束和个体目标的同时, 寻找能够实现群落整体目标的可行解。所以, OptCom 直接分析个体与群体利益之间的一致、冲突与权衡, 而不只是将整个群落简化为单一目标的优化问题。其输出通常包括个体和群落层面的增长状态、代谢通量以及潜在的种间代谢物转移。这一类框架已被用于分析双菌体系中 *Bifidobacterium adolescentis* 与 *Faecalibacterium prausnitzii* 的代谢互作^[48]。由于

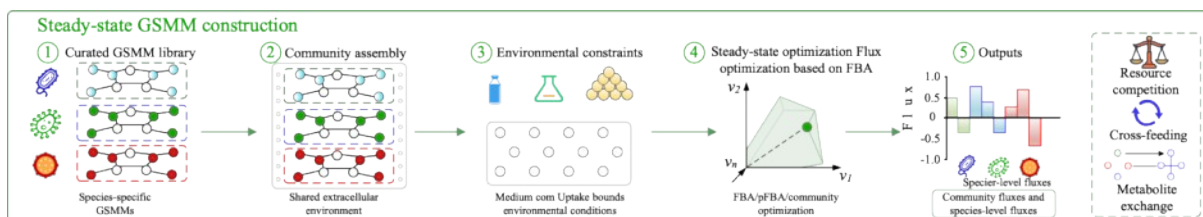


图2 稳态 MCMM 的构建流程

Fig. 2 Workflow for constructing steady-state MCMM

表1 常用的稳态 MCMM 重建工具

Table 1 Common tools for steady-state MCMM reconstruction

工具	核心建模逻辑	核心用途	局限
OptCom	双层/多层次优化,同时考虑个体目标与群体目标	用于解析低复杂度群落中的竞争、互利和共生关系;可分析个体目标与群落目标的协调或冲突	计算复杂度高,难扩展到大规模群落
SteadyCom	稳定共存约束,以共同相对增长率定义可行群落状态	用于预测稳定共存条件下的群落组成和资源分配;计算效率较高,适合较复杂群落	假设各成员共享相同相对增长率,生物学假设较强
MICOM	ct FBA,在群落最优与成员共存之间权衡	用于样本特异性功能预测;可整合真实丰度数据,使结果更接近实际群落结构	结果依赖丰度数据和环境设定,可能低估部分竞争关系
SMETANA	代谢依赖与交叉供养筛查,不以群落整体增长最优为核心	用于大规模识别潜在代谢依赖、交换代谢物和供体-受体关系;不依赖群落整体最优增长假设	不以精确预测群落增长为主要目标
MMT	平台型框架,结合 FBA、FVA 等开展社区建模与系统分析	用于系统分析代谢交换、通量范围和宿主-微生物互作;功能全面,适合综合性分析	不是单一专门算法,计算量相对较大

其优化结构较复杂,当群落规模增大时计算负担也会明显上升。因此,OptCom的主要价值在于研究低复杂度体系中的竞争、互利和共生机制^[1]。

针对群落总生物量最大化可能导致少数成员占据主要资源、其余成员趋近于零增长的问题,SteadyCom通过稳定共存假设来界定群落状态。该方法假定共存成员共享相同的相对增长率,从而在满足各成员代谢约束的同时维持群落组成^[42]。该方法同样以成员 GSMM 和环境约束为输入,假定在稳定共存的群落中,各成员共享相同的相对增长率、从而使整体群落结构得以持续存在。与直接最大化群落总生物量的 FBA 框架相比,SteadyCom通过引入共同增长率约束,减少了只有少数成员高速增长、其余成员被排除的情形,更适用于分析复杂群落中的共存可行性。其输出通常包括成员增长状态、群落组成和代谢通量分配,因此较适合分析结构相对稳定、组成较复杂的群落^[42],也常用于合成群落设计与共培养体系分析,以评估不同成员组合下的资源分配和共存可行性^[49]。由于该方法对“稳定共存”和“一致相对增长”的假设较强,在群落动态波动明显或成员增长差异较大的场景下应用受到限制(表1)。

针对理论群落模型难以反映真实样本组成差异的问题,MICOM将实测物种丰度直接整合进稳态 MCMM,形成样本特异性的群落代谢模型^[29]。它基于 COBRApy 开发,通常以物种丰度信息、对应的成员 GSMM 以及环境或饮食约束作为输入,将真实样本中的群落组成直接整合进模型。其核心改进在于协同权衡通量平衡分析(cooperative trade-off FBA(ctFBA))策略:模型并非简单追

求群落整体生长最大化,而是在接近最优群落增长条件下,进一步在多数成员之间分配增长,从而避免少数成员主导的极端解,并使预测结果更接近真实群落结构^[29]。因此,MICOM的输出不仅包括群落整体增长状态,还包括个体成员的增长率、代谢物摄取与分泌通量,以及群落层面的代谢产物输出。与主要依赖理论假设的群落优化方法相比,MICOM更强调将模型预测与真实样本联系起来,因此适合已有群落组成数据、而开展样本特异性代谢预测的情形(表1)。例如,肠道微生物群落研究中,MICOM预测了不同个体短链脂肪酸产生能力,比较了体外、离体和体内数据,验证分析了人类肠道群落中饮食、疾病和个体差异^[7]。

针对群落最优解难以直接识别潜在代谢依赖的问题,SMETANA将分析重点从群落整体增长转向成员间必要或有利的代谢交换^[50]。该方法通常以成员 GSMM 和给定环境条件作为输入,在约束框架下分析哪些代谢物交换对于群落中成员的非零生长是必要或有利的。与以群落增长最优化为核心的基本方法相比,SMETANA并不把求得单一最优群落解作为主要目标,而更关注供体-受体关系、潜在交换代谢物及代谢依赖强度等输出,因此适合于复杂环境群落中的互作筛查与交换模式挖掘、以及大规模复杂群落中的代谢依赖关系识别和潜在交叉供养网络分析^[51-52](表1)。这一框架已被用于表层海洋细菌浮游群落中保守性交叉供养模式的识别^[3],以及深海热液羽流微生物群落中关键交换代谢物及古菌-细菌潜在互作关系的预测^[53]。

与上述工具相比, MMT更像一个综合性分析平台, 而不围绕单一生态假设进行分析^[47]。它通常以成员 GSMM、群落组成数据以及必要时的宿主模型作为输入, 在统一的约束建模框架下支持微生物-微生物和宿主-微生物互作分析。其特点不在于提出某一种新的群落最优化原则, 而在于提供了较完整的群落建模和分析流程。例如, 构建样本特异性的群落模型, 并结合 FBA、FVA 等方法评估群落中反应通量的可行范围、代谢交换格局以及潜在交叉供养关系^[47]。因此, MMT的输出除了单一最优通量解外, 还包括通量变化范围、交换可能性以及宿主-微生物或群落层面的功能变化, 适合开展大量样本的群落代谢交换分析、通量范围评估以及宿主-微生物系统分析^[54] (表1)。

不同稳态 MCMM 工具反映了不同的建模假设和应用目标。OptCom 更强调个体目标与群体目标的联合优化, 适合低复杂度体系中的机制解析; SteadyCom 通过共同相对增长率刻画稳定共存, 适合分析结构相对稳定的复杂群落; MICOM 将实测丰度整合进模型, 并通过 ctFBA 提高样本特异性预测的合理性; SMETANA 不以精确增长预测为核心, 而更侧重潜在代谢依赖和交叉供养网络的识别; MMT 则更接近综合性平台, 适合系统开展群落交换、通量范围和宿主-微生物互作分析 (表1)。因此, 工具选择不应依据软件功能数量, 而应根据研究问题、可用数据、群落规模和预期输出进行判断。

2.3 稳态 MCMM 的应用局限

稳态 MCMM 建模由于计算相对可控、适用范围较广, 是目前应用最广的一类方法。尽管不同稳态 MCMM 工具在理论基础和适用场景上各有侧重, 但其结果对输入条件高度敏感、解释仍受到限制 (表1)。所以, 稳态 MCMM 的应用不仅是工具选择问题, 也取决于模型输入和约束条件是否足够合理: 单菌 GSMMsGSMM 的完整性、功能注释准确性、培养基设定、摄取边界、交换反应范围以及群落组成数据质量等, 往往在群落层面进一步累积并放大、显著影响最终预测结果。稳态

MCMM 描述给定条件下可能成立的代谢状态与代谢物在物种间交换的可行性, 以及预测到的竞争、互利或代谢依赖关系, 都是稳态假设下的结果。然而, 微生物群落往往持续受到底物浓度变化、种群丰度波动、环境扰动和空间结构差异等影响^[5, 55]。所以, 稳态 MCMM 往往难以回答群落如何形成、如何演替以及如何响应环境扰动等问题。当底物浓度、群落丰度和局部环境持续变化时, 单一稳态解难以反映真实群落过程, 由此推动 MCMM 进一步向时间动态和空间显式建模方向发展。

3 动态 MCMM 构建

动态 MCMM 并非仅在稳态模型基础上增加时间维度, 而是扩展了模型可回答的科学问题。稳态 MCMM 主要描述给定条件下的可行代谢状态, 而动态 MCMM 通过连续更新底物浓度、代谢物积累和成员生物量, 可进一步预测群落组成变化、代谢切换、演替顺序和扰动响应。当引入空间网格、物质扩散或个体行为后, 还可分析局部生态位形成和空间异质性。因此, 模型复杂度的提升带来了由“状态预测”向“过程预测”的转变。现有动态 MCMM 可分为基于动态通量平衡分析 (dynamic flux balance analysis (dFBA)) 的时间动态模型以及基于空间网格的时空耦合模型, 不同框架在计算粒度和生态学假设方面存在明显差异。

3.1 动态 MCMM 构建的基本思想

动态 MCMM 将不同时空点的稳态 MCMM 按照时空顺序连接起来进行构建。除了考虑时间变化外, 环境的动态性也被纳入分析。环境不再被视为完全均一的单一代谢池^[56], 而被划分为不同空间位置或环境单元。在空间位置或者环境单元之间, 不仅底物和代谢物可扩散或转移, 物种也可占据不同位置并接触到不同浓度的资源, 从而反映底物限制、代谢物积累及不均等资源获取的情形 (图3)。动态 MCMM 通常采用的 dFBA 是利用 FBA 的思路, 给定初始底物浓度、成员初始丰

度、时间步长以及空间环境变化规则等参数，在每一个时间（或空间）步内先基于当前环境条件与约束状态求解代谢通量，再根据底物消耗、代谢物分泌和种群增长，以及成员间的资源竞争与代谢耦合更新外部环境与生物量^[57-58]，从而将代谢活动与环境更新、种群增长以及必要时的物质扩散过程耦合起来，使模型连续追踪群落的时空演替过程^[55, 59]。经过不同时间（空间）步骤的连续迭代，模型便能够描述群落状态随时间和空间的变化过程（图3）。

与稳态 MCMM 主要输出给定约束下的通量状态相比，动态 MCMM 进一步引入初始丰度、底物初始浓度、时间步长、摄取动力学和扩散参数等动态变量，并输出成员生物量轨迹、底物消耗过程、代谢物积累模式和空间分布变化。这些输出可用于分析群落演替、扰动响应和局部互作形成过程，是动态 MCMM 区别于稳态 MCMM 的重要应用价值。

3.2 动态 MCMM 构建工具

不同动态 MCMM 工具针对的核心问题并不相同。时间动态模型主要用于在均一环境中追踪底物、代谢物和成员生物量随时间的变化，适合分析群落演替和扰动响应；时空耦合模型进一步引入空间网格和物质扩散，可用于研究资源梯度、局部生态位和空间结构对群落功能的影响。

时间动态 MCMM 构建工具包括 d-OptCom 和 μ bialSim 等。d-OptCom 是动态 MCMM 构建的代表工具，由 OptCom 发展而来。核心思路是在 OptCom 中“物种层面-群落层面”的多层级优化的框架里^[4]，将环境中底物和代谢物浓度变化、物种生物量变化以及群落状态的时间演化等纳入建模过程^[4]。在每一个时间步内，考虑个体目标与

群体目标间的权衡，并根据环境条件和群落组成进行多层级优化：对各物种成员通常仍以最大化自身生长为目标，而对群落来说则总生物量最大化或特定群落功能最优为目标。求解得到各物种的生长速率、底物摄取和代谢物分泌通量后，模型再据此更新环境中各代谢物浓度和成员生物量，并进入下一时间步。由此，d-OptCom 不仅能够输出不同物种和群落整体在时间过程中的增长状态、通量变化和代谢交换模式，还能够进一步分析个体目标与群体目标之间的协调、冲突及其随时间的变化（表2）。该方法适合研究动态条件下物种竞争、合作以及群落整体适应度之间的关系，其价值在于能够分析个体目标与群落目标的协调或冲突如何随时间变化，而不仅是给出单一稳态解。 μ bialSim 是一个基于 dFBA 的数值模拟平台，主要面向均一环境中高复杂度微生物组的动态模拟。其重点不在于多层级优化，而在于提高复杂群落动态模拟的可扩展性^[60]。在每一个时间步内，模型对各成员执行 FBA，然后更新代谢物浓度和物种生物量，从而连续追踪批量或恒化器条件下群落组成和代谢输出的变化。因此， μ bialSim 的优势在于提高复杂群落动态模拟的可扩展性，适合处理上百物种的复杂微生物组（表2）。

时空动态 MCMM 构建工具包括 COMETS 和 BacArena 等。COMETS 是时空耦合的动态群落建模中最具代表性的工具之一。其核心思想是将 dFBA 扩展到空间结构环境中，在离散时间步内耦合局部代谢求解、物质扩散和生物量变化^[59, 61]。COMETS 以成员 GSMM、初始培养基组成、空间网格、不同物种在各坐标位置上的初始生物量分布以及扩散参数等为输入，将外部环境离散化为二维或三维网格，每个网格单元都具有各自的底物浓度、代谢物浓度和生物量状态。在每一个时

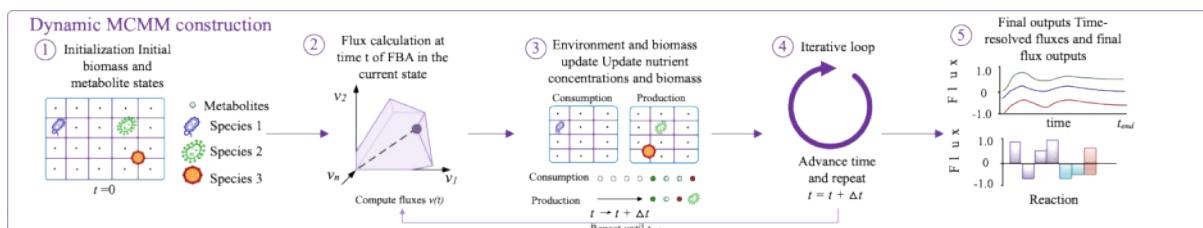


图3 动态 MCMM 的构建流程

Fig. 3 Workflow for constructing dynamic-state MCMM

间步内, COMETS先根据各网格单元当前的局部环境条件, 对其中的物种执行FBA/dFBA, 得到其生长速率、底物摄取和代谢物分泌通量。随后再更新该位置上的生物量和代谢物浓度, 并根据扩散规则模拟物质在相邻网格之间的转移^[59, 62]。COMETS关注某一空间网格中物种和生物量、资源浓度和代谢物浓度随时间变化情况, 而不是追踪单个细胞的行为, 适理解空间格点上的群体代谢动态(表2)。例如, Harcombe等人^[61]利用COMETS预测并实验验证了工程化两物种互利共生体系的稳定物种比例、三成员群落的平衡组成以及空间排列对交叉供养关系的影响, 体现了其在空间互作预测中的应用价值。Dukovski等人^[63]则在COMETS中整合代谢建模与生物物理过程, 用于模拟复杂细菌菌落形态, 揭示营养扩散、生物量扩张和遗传漂变等过程如何共同塑造空间结构。

BacArena采用基于个体的模型(individual-based model (IBM))的思想, 将单个微生物个体表示为离散空间中的主体(agent)。在BacArena模拟过程中, 每个个体根据所在局部网格中的资源条件调用自身代谢模型, 通过FBA计算底物摄取、代谢物分泌和生长状态。BacArena能够输出比COMETS更细尺度的个体动态数据, 包括个体的位置变化、生长状态、移动、复制、死亡, 以及每个个体在局部环境下形成的代谢通量和代谢表型。可用于分析细胞间代谢异质性、局部生态位形成、代谢分工和交叉供养关系(表2), 适合研究生物膜、肠道群落等局部微环境高度异质的体系^[64]。在BacArena基础上引入更复杂的动态依赖

结构、将贝叶斯网络等整合进BacArena框架, 都可显著提高模型的预测能力, 可更好地表示微生物-微生物和营养-微生物之间的刺激或抑制作用、并通过调节各个体在每个时间步中的生长上界来影响群落动态^[65]。IndiMeSH将个体化细菌主体、局部营养条件和动态代谢网络求解结合起来, 用于模拟异质土壤孔隙等环境中的细菌运动、生长和空间分布^[66]。CROMICS则结合IBM和热力学通量分析, 用于分析细胞拥挤、扩散受限和细胞间代谢差异对群落动态的影响^[67]。所以, 个体尺度框架的主要增益在于将群落动态进一步下沉到个体层面, 使模型能够分析个体差异、局部接触和微环境异质性如何共同影响群落功能。

近年的多尺度框架开始尝试将代谢网络、基于主体的建模(agent-based modeling)和连续介质描述结合起来, 以同时刻画单细胞、局部环境和群落层面的代谢行为。例如, MetaBiome就整合了GSMM、基于主体建模和有限体积方法, 引入连续介质层面的空间传质描述, 使局部营养扩散、宿主相关微环境和微生物个体行为能够在同一框架中耦合(表2), 可用于模拟肠道黏膜微环境中的空间调控过程^[68]。所以, 多尺度、空间化和更贴近真实生态过程是动态MCMM的发展方向。

3.3 动态MCMM的局限性

尽管动态MCMM能够在时间和空间维度上更接近真实群落过程, 但其建模难度和应用门槛也明显高于稳态模型。动态MCMM还需要更多参数支持, 包括底物摄取动力学、环境中代谢物初始

表2 常用的动态MCMM重建工具

Table 2 Common tools for dynamic-state MCMM reconstruction

工具	核心建模逻辑	核心用途	局限
d-OptCom	在动态过程中同时优化个体目标与群体目标	分析动态条件下个体与群体目标的权衡; 可同时考虑物种利益和群落整体表现	计算复杂度高, 难扩展到大规模群落; 不强调空间异质性
μbialSim	基于dFBA连续更新环境和物种生物量	模拟大规模群落中物种生物量和代谢物浓度的时间变化; 可扩展到上百个物种	不强调空间结构; 预测依赖初始代谢物浓度和环境更新规则
COMETS	在时空网格中耦合dFBA与扩散过程	模拟资源梯度、扩散和空间结构对群落动态的影响; 可同时处理时间和空间过程	参数需求高; 计算成本大; 结果对初始条件和扩散参数设定敏感
BacArena	用IBM模拟单细胞行为和局部代谢交换	刻画局部代谢交换和微环境差异; 可表示单细胞尺度的行为与互作	个体模拟计算量较大, 难扩展到大规模群落; 结果依赖初始分布和网络设定
MetaBiome	将代谢模型、个体行为和物质转运耦合	模拟复杂微环境中的多尺度过程; 可连接个体行为、物质转运和群落代谢状态	模型实现和参数化较复杂; 需要较多空间、个体行为和物质转运参数, 应用门槛较高

浓度、种群初始丰度、扩散系数以及空间边界条件等^[55, 59]。其中许多参数在真实环境中并不容易直接测量,而要借助经验设定、文献估计或额外实验进行近似,导致模型结果不确定性的增加。动态MCMM的计算复杂度通常高于稳态模型:动态模型需要在连续时间步内反复更新环境状态和群落组成、执行通量求解;而引入空间网格、物质扩散或个体行为表示会显著增加计算负担^[5, 60]。当群落规模较大、空间分辨率较高或模拟时间较长时,动态MCMM突出的计算成本可能限制其常规应用。因此,动态MCMM应用中应尽可能结合时间序列丰度数据、底物和代谢物浓度测定以及培养或微流控实验结果对模型参数进行校正;对于难以直接测量的摄取动力学、扩散系数和初始分布等参数,可通过参数扫描、敏感性分析和多初值模拟评估预测结果的稳健性。通过将参数不确定性显式纳入结果解释,可避免将单一模拟轨迹过度解释为真实群落过程。

动态MCMM的构建和应用还受到物种关系简化的影响和制约。动态MCMM以环境中底物竞争、代谢物分泌和交叉供养等来表示物种关系,但微生物群落中的成员往往受到第二者、第三方或更多成员的调节,形成非成对的高阶互作^[69]。高阶互作可导致微生物群落出现涌现性,也难以完全由两两互作简单外推得到^[70-71]。另一方面,抗菌物质、群体感应、宿主因子或噬菌体捕食等因素也都显著影响群落动态,但却难以直接表示为代谢反应或交换通量。Guo和Boedicker对四物种微生物群落的研究结果表明,二阶、三阶和四阶互作均可能影响群落整体代谢活性^[72]。Mickalide和Kuehn(2019)发现,高阶互作影响细菌入侵结果、且这种作用并不一定由资源消耗解释^[69]。因此,动态MCMM还需结合调控网络、生态互作网络或数据驱动方法,以提高对复杂群落过程的解释能力。例如,Blasco等人尝试将贝叶斯网络引入BacArena,用于补充微生物间促进或抑制关系以及营养物质抑制效应等信息,并在传统代谢约束外进一步纳入非代谢性生态关系,使模型更灵活地描述复杂群落中由直接代谢交换以外因素驱动的动态变化^[65]。这说明动态MCMM未来不仅需要改进代谢网络本身,也需要与调控网络、生态互

作模型和数据驱动方法结合,以表示代谢交换以外的复杂生物关系。

动态MCMM的优势在于引入时间变化、空间结构和环境反馈,使群落建模从稳态条件下的代谢可行性分析扩展到过程模拟和机制假设生成。然而,其可靠应用仍受到底层模型质量、参数获取、计算成本、高阶互作刻画和非代谢过程表示等因素限制。因此,动态MCMM不宜被简单视为对真实生态系统的完全复现,而应结合实测环境参数、时序组学、代谢物检测和实验扰动数据进行校正与验证。这也说明,MCMM的进一步发展需要在模型结构扩展之外,引入更多真实生物学信息和辅助建模方法。

4 MCMM的前沿发展

前文表明,MCMM的发展已经使微生物群落研究从单菌代谢能力分析扩展到群落互作识别和动态过程模拟,但模型可靠性、条件特异性和预测能力仍高度依赖输入数据质量、环境约束和参数设定。因此,MCMM的进一步发展不应仅依赖模型规模扩大或算法复杂化,还需要通过多组学数据增强生物学约束,并借助机器学习等方法辅助模型重建。多组学整合可从代谢潜力、代谢活性和代谢输出等不同层级提供条件特异性信息,并用于模型约束、参数校正和结果验证;机器学习则可辅助功能注释、反应指派、网络补全、参数预测及复杂表型分析。二者分别从生物学信息整合和算法辅助建模层面弥补传统MCMM的不足,并有望通过进一步协同,推动MCMM向更具条件特异性、生物学可信度和预测能力的方向发展。

4.1 多组学融合MCMM

传统MCMM多从基因组或宏基因组出发构建模型,主要反映群落代谢潜力^[12]。为进一步刻画特定环境或生理状态下的真实代谢过程,可将转录组、蛋白组和代谢组等不同层级信息整合进MCMM,从反应活性、通量约束和代谢表型等方面增强模型的条件特异性与机制解释能力。

首先, 复杂微生物群落的代谢功能通常具有显著的环境依赖性。转录组和宏转录组数据可构建情境特异性模型, 可使MCMM反映特定条件下可能被激活的代谢功能, 可为反应活性筛选、通量边界调整和条件化建模提供依据^[5, 73-74]。宏转录组数据整合进MCMM能够提升群落模型对代谢状态的刻画能力^[75], 提升对个体生长率、代谢物浓度变化以及代谢互作的预测^[76], 并增强模型对条件依赖型代谢交换、成员功能分化和群落状态变化的识别能力。

蛋白组(宏蛋白组)数据从酶学层面对反应可达到的通量范围施加约束^[74], 包括蛋白组驱动的通量约束、蛋白组增强的网络扩展以及蛋白组驱动的通量估计。其共同特点是将蛋白丰度与反应通量上限更直接地联系起来, 从而缩小模型可行解空间, 提高预测的生物学合理性^[77]。为了增强蛋白组(宏蛋白组)在群落MCMM构建和应用, 需要突破低丰度蛋白检测、定量覆盖度、参考数据库完备性及参数获取难度等因素的限制^[78-79]。

代谢组数据在MCMM中应用通过提供代谢物层面的观测结果, 将模型预测与真实代谢表型联系起来, 更偏向于进行模型输出端的表型对应、结果校验、模型修正与机制解释^[74, 78]。Noecker等人将群落组成、基因丰度推断、代谢网络与代谢物丰度联系起来, 以评估群落组成变化能否解释代谢物变化以及辅助补充模型中缺失的代谢能力^[80]。结果表明, 代谢组与MCMM的结合可帮助区分表型差异是否来源于群落代谢重构或更多受外部环境因素控制。

然而, 不同组学之间并不存在稳定的一一对应关系, 尤其是转录水平、蛋白丰度与实际代谢通量之间的关系并不稳健^[76, 81-83]。而且多组学数据本身也容易受到样本异质性、低丰度成员遗漏以及时间和空间分辨率不足等因素影响, 这些问题都会限制模型对群落真实代谢状态的刻画能力^[84-85]。因此, 多组学整合的重点不应只是增加数据类型, 而应进一步明确不同组学信息在MCMM中的作用边界^[73, 86]。只有将不同组学数据合理转化为模型约束、参数校正和验证证据, 才能消除MCMM中的核心不确定性、真正提高MCMM的

条件特异性和生物学可信度。

4.2 机器学习对模型重建的辅助作用

多组学整合能够增强MCMM的条件特异性和生物学解释力, 但主要作用仍集中于信息补充和模型约束, 难以独立解决功能注释不完整、网络缺口、参数稀缺以及复杂表型预测等问题^[87-88]。机器学习可在模型重建、结构完善和功能预测等不同阶段辅助处理这些问题, 从而提高GSMM和MCMM的重建质量、预测精度和应用效率^[87, 89]。

在模型重建前端, 机器学习可从源头改善GPR构建、反应指派和酶约束等提高基因功能注释、酶功能识别和酶学参数预测的准确性。例如, 机器学习方法的应用可提高酶学委员会编号(Enzyme Commission number (EC number))预测与酶功能注释的准确性, 并可以学习和预测酶学参数(Kcat), 从而为反应指派和GPR构建提供更可靠的依据^[90]。据此可优化酶约束模型, 改善生长表型模拟效果^[91]。总之, 利用机器学习可在模型构建之前提高原始基因组信息向代谢功能信息转换的准确性, 从源头上改善后续代谢网络重建的质量。

在模型完善阶段, 机器学习可用于网络缺口修补、候选反应优先级排序和模型不确定性分析, 以提高初始模型的完整性与可靠性。例如, 对空隙填补的制约问题^[92], Chen等人利用机器学习提出的CHESHIRE方法将代谢网络表示为超图, 将缺失反应预测转化为超图链接预测任务, 仅利用网络拓扑信息就可推断候选缺失反应。这不仅优于其他拓扑方法, 还显著改善了模型对发酵产物和氨基酸分泌的表型预测^[93]。AMMEDEUS等方法还可通过统计学习识别影响模型不确定性的关键反应, 为自动化模型修正和优先级排序提供了新思路^[94]。

在模型应用阶段, 机器学习可进一步辅助代谢通量、复杂表型和基因必需性预测。针对传统FBA或pFBA的制约^[95-96], Freischem等人利用图特征训练分类模型预测基因必需性^[97]; Hasibi等人将FBA生成的通量图输入图神经网络, 通过机器学习可识别传统难以准确判定的必需基因^[98]。Gonçalves等人利用转录组和蛋白组数据训练监督

学习模型,发现其在大肠杆菌案例中对内外部通量的预测误差可低于pFBA^[99]。所以,在目标函数难以准确定义或环境条件较复杂时,将机制模型生成的通量特征作为机器学习输入,可显著增强机器学习模型的可解释性和应用价值,还可用于代谢工程设计与表型优化^[89]。例如,Wu等人构建了FBA与机器学习相结合的混合平台,可识别影响乙醇产量的重要通路和基因靶点^[100]。

构建神经-机制混合模型则代表了新方向。该混合模型尝试将代谢网络结构和稳态约束直接嵌入神经网络内部进行机器学习,实现机制模型与数据驱动模型的深度融合。例如,Faure等提出的人工代谢网络(artificial metabolic network (AMN))就是将机制模型与学习过程联合起来,使模型在满足代谢约束的同时学习实验数据中的复杂模式^[101]。研究表明,这类神经-机制混合模型在生长速率和基因敲除表型预测方面系统性优于传统约束模型,而且所需训练样本量明显低于纯机器学习方法,体现了机器学习辅助代谢建模的更高层次整合,即在保留机制可解释性的同时,提高模型的预测能力与泛化能力。

由于MCMM涉及多成员联合建模、代谢交换关系刻画和更强的环境依赖性,相关问题往往比单物种模型更加复杂,机器学习作为对机制约束建模的补充有望进一步提升群落模型的重建质量、互作识别能力和复杂条件下的预测性能。机器学习在代谢建模中的应用仍受到高质量训练数据不足、跨条件泛化能力有限以及机制可解释性不足等问题限制^[87],尤其是在复杂微生物群落中,不同环境类型、样本来源和测序平台之间存在较大差异,模型在某一体系中学习到的规律并不一定能够稳定迁移到其他体系。因此,不应简单叠加机器学习算法,而是推动机器学习与机制约束模型深度结合,尤其是利用MCMM中的代谢网络结构、质量守恒约束和环境边界条件,为机器学习提供更具生物学意义的特征和限制,从而在提高预测能力的同时保留代谢模型的机制解释性。

5 总结和展望

MCMM是在单菌GSMM基础上发展起来的重

要机制建模框架。与传统的物种组成分析、功能注释和共现网络相比,MCMM能够进一步将基因组注释、代谢反应网络、环境约束和群落组成信息整合到统一的计算框架中,用于分析微生物群落中的底物竞争、代谢物交换、交叉供养和群落功能输出。随着多组学的发展、代谢模型重建工具和约束优化方法的发展,MCMM已经逐渐从少数模式菌共培养体系扩展到肠道、土壤、海洋、废水处理等复杂微生物群落研究中,为理解群落代谢互作机制和预测群落功能提供了重要方法支持。

本文围绕MCMM的构建基础、主要方法和发展方向进行了系统梳理。单菌GSMM是MCMM的基础,其构建过程包括基因组注释、GPR关系建立、代谢反应网络重建、空隙填补、模型质量评估和模型优化等环节。单菌模型的完整性、注释准确性和环境适配程度,会直接影响后续群落尺度代谢预测的可靠性。在此基础上,稳态MCMM进一步将多个单菌模型整合到共享环境中,用于分析给定条件下群落成员之间的资源分配、代谢物交换、潜在依赖关系和群落功能输出。动态MCMM则在稳态框架基础上引入底物浓度变化、种群丰度波动等时间变化和空间过程,使模型能够进一步描述群落演替、扰动响应和空间异质性等生态过程。与此同时,多组学整合和机器学习方法为MCMM的条件化建模、模型补全和功能预测提供了新的技术支撑,推动MCMM从静态代谢潜力分析向更具预测能力的综合建模框架发展。尽管MCMM已经在微生物群落机制研究中展现出较大应用潜力,但其结果仍受到多方面因素限制。底层单菌GSMM质量、自动化重建工具、数据库选择和空隙填补策略等都产生重要影响。环境约束设定,培养基组成、底物摄取范围、电子供体和受体条件以及交换反应边界的设置,都会改变模型对资源竞争和代谢互作的判断。对于动态MCMM而言,模型还需要初始丰度、底物浓度、摄取动力学、扩散系数和时间步长等更多参数支持。此外,多组学数据可提供功能活性和代谢状态信息。多组学数据可帮助模型从基因组编码的代谢潜力走向条件特异性的功能预测,机器学习则可辅助基因功能注释、酶功能预测、模型补全、

参数估计和复杂表型推断,有助于提高模式识别和预测效率。

本文认为,未来MCMM研究的关键并非构建一个包含所有成员、所有组学 and 所有动态过程的最大化模型,而是形成面向具体科学问题和应用场景的分层、可验证和可迭代的建模策略。对于单个成员代谢潜力、功能缺失或关键反应识别等问题,可首先利用GSMM进行机制解析;对于群落中的资源竞争、代谢物交换和交叉供养关系,可进一步构建稳态MCMM识别关键成员、交换代谢物及潜在依赖关系;而对于群落演替、扰动响应及空间异质性问题,则可在前述结果基础上,将关键成员和关键代谢过程纳入动态MCMM,描述种群丰度、底物浓度和代谢物积累的时间或空间变化。由此,不同层次模型不应被视为彼此替代的独立方法,而可形成由单菌机制解析、群落互作识别到动态过程模拟的分层建模路径。在此基础上,多组学数据可进一步从代谢潜力、代谢活性和代谢输出等不同层级提供条件特异性信息,用于反应活性筛选、通量边界调整、参数校正和模型结果验证;机器学习则可辅助功能注释、反应指派、网络缺口修补、酶学参数预测、模型不确定性分析以及复杂表型预测。更重要的是,多组学与机器学习不应作为独立模块简单叠加,而应分别从生物学信息约束和算法辅助建模两个层面嵌入MCMM构建与应用过程,并与机制约束模型形成协同。基于此,可根据具体研究目标形成“科学问题定义-模型层次选择-基础模型构建-多组学条件约束-机器学习辅助优化-机制预测与关键过程识别-实验验证-模型修正”的研究框架,使MCMM不仅能够解释已有群落现象,还可进一步形成可检验的机制假设,为实验设计、群落构建、环境干预和功能调控提供指导。

作者贡献声明:马帅:文献调研与整理,论文框架设计,初稿撰写,图表绘制、全文修改及论文最终版本修订;臧嘉熹:文献调研与资料整理,参与论文结构与内容讨论;刘舒月:文献调研与资料整理,参与论文结构与内容讨论;聂勇:论文设计与研究思路指导,参与文章结构讨论、论文撰写、修改及最终审定;吴晓磊:论文总体构思与研究方向指导,文章结构设计,论文撰写与修改指导,最终版本审核与通

讯协调。

所有作者均已阅读并同意文章的已发布版本。

利益冲突:吴晓磊是本刊编委,在同行评议过程中未进行影响公平性的行为。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] JIMÉNEZ N E, ACUÑA V, CORTÉS M P, et al. Unveiling abundance-dependent metabolic phenotypes of microbial communities[J]. *mSystems*, 2023, 8(5): e00492-23.
- [3] GIORDANO N, GAUDIN M, TROTTIER C, et al. Genome-scale community modelling reveals conserved metabolic cross-feedings in epipelagic bacterioplankton communities[J]. *Nature Communications*, 2024, 15(1): 2721.
- [4] ZOMORRODI A R, ISLAM M M, MARANAS C D. d-OptCom: Dynamic Multi-level and Multi-objective Metabolic Modeling of Microbial Communities[J]. *ACS Synthetic Biology*, 2014, 3(4): 247-257.
- [5] TARZI C, ZAMPIERI G, SULLIVAN N, et al. Emerging methods for genome-scale metabolic modeling of microbial communities[J]. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2024, 35(6): 533-548.
- [6] PASSI A, TIBOCHA-BONILLA J D, KUMAR M, et al. Genome-Scale Metabolic Modeling Enables In-Depth Understanding of Big Data[J]. *Metabolites*, 2022, 12(1): 14.
- [7] QUINN-BOHMANN N, WILMANSKI T, SARMIENTO K R, et al. Microbial community-scale metabolic modelling predicts personalized short-chain fatty acid production profiles in the human gut[J]. *Nature Microbiology*, 2024, 9(7): 1700-1712.
- [8] GONÇALVES O S, CREEVEY C J, SANTANA M F. Designing a synthetic microbial community through genome metabolic modeling to enhance plant-microbe interaction[J]. *Environmental Microbiome*, 2023, 18(1): 81.
- [9] WANG D, LI J, ZHANG Y, et al. Integrating network and in-silico simulation insights into the ecological interactions shaped by carbon sources in partial denitrification and anammox system[J]. *Water Research*, 2025, 276: 123246.
- [10] DIENER C, GIBBONS S M. More is Different: Metabolic Modeling of Diverse Microbial Communities[J]. *mSystems*, 2023, 8(2): e01270-22.
- [11] QUINN-BOHMANN N, CARR A V, DIENER C, et al. Moving from genome-scale to community-scale metabolic models for the human gut microbiome[J]. *Nature*

- Microbiology, 2025, 10(5): 1055-1066.
- [12] THIELE I, PALSSON B O. A protocol for generating a high-quality genome-scale metabolic reconstruction[J]. Nature Protocols, 2010, 5(1): 93-121.
 - [13] ORTH J D, THIELE I, PALSSON B O. What is flux balance analysis?[J]. Nature Biotechnology, 2010, 28(3): 245-248.
 - [14] EDWARDS J S, PALSSON B O. Systems Properties of the *Haemophilus influenzae* Rd Metabolic Genotype*[J]. Journal of Biological Chemistry, 1999, 274(25): 17410-17416.
 - [15] CAPELA J, LAGO A D, RODRIGUES R, et al. *merlin*, an improved framework for the reconstruction of high-quality genome-scale metabolic models[J]. Nucleic Acids Research, 2022, 50(11): 6052-6066.
 - [16] SEAVER S M D, LIU F, ZHANG Q, et al. The ModelSEED Biochemistry Database for the integration of metabolic annotations and the reconstruction, comparison and analysis of metabolic models for plants, fungi and microbes[J]. Nucleic Acids Research, 2021, 49(D1): D575-D588.
 - [17] KANEHISA M, GOTO S, KAWASHIMA S, et al. The KEGG databases at GenomeNet[J]. Nucleic Acids Research, 2002, 30(1): 42-46.
 - [18] CASPI R, BILLINGTON R, KESELER I M, et al. The MetaCyc database of metabolic pathways and enzymes - a 2019 update[J]. Nucleic Acids Research, 2020, 48(D1): D445-D453.
 - [19] NORSIGIAN C J, PUSARLA N, MCCONN J L, et al. BiGG Models 2020: multi-strain genome-scale models and expansion across the phylogenetic tree[J]. Nucleic Acids Research, 2019, 48(D1): D402-D406.
 - [20] ZIMMERMANN J, KALETA C, WASCHINA S. gapseq: informed prediction of bacterial metabolic pathways and reconstruction of accurate metabolic models[J]. Genome Biology, 2021, 22(1): 81.
 - [21] FEIST A M, PALSSON B O. The growing scope of applications of genome-scale metabolic reconstructions using *Escherichia coli*[J]. Nature Biotechnology, 2008, 26(6): 659-667.
 - [22] ANTONIEWICZ M R. A guide to ¹³C metabolic flux analysis for the cancer biologist[J]. Experimental & Molecular Medicine, 2018, 50(4): 1-13.
 - [23] KARIMI E, TAP J, CHAMPOMIER-VERGÈS M C, et al. Microbiome metabolic modeling as a tool for innovation in fermented foods[J]. Current Opinion in Food Science, 2026, 67: 101368.
 - [24] HENRY C S, BROADBELL L J, HATZIMANIKATIS V. Thermodynamics-Based Metabolic Flux Analysis[J]. Biophysical Journal, 2007, 92(5): 1792-1805.
 - [25] DOMENZAIN I, SÁNCHEZ B, ANTON M, et al. Reconstruction of a catalogue of genome-scale metabolic models with enzymatic constraints using GECKO 2.0[J]. Nature Communications, 2022, 13(1): 3766.
 - [26] SÁNCHEZ B J, ZHANG C, NILSSON A, et al. Improving the phenotype predictions of a yeast genome - scale metabolic model by incorporating enzymatic constraints[J]. Molecular Systems Biology, 2017, 13(8): 935.
 - [27] HEINKEN A, HERTEL J, ACHARYA G, et al. Genome-scale metabolic reconstruction of 7,302 human microorganisms for personalized medicine[J]. Nature Biotechnology, 2023, 41(9): 1320-1331.
 - [28] 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): 566-569.
 - [29] 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): e00606-19.
 - [30] MACHADO D, ANDREJEV S, TRAMONTANO M, et al. Fast automated reconstruction of genome-scale metabolic models for microbial species and communities[J]. Nucleic Acids Research, 2018, 46(15): 7542-7553.
 - [31] AGREN R, LIU L, SHOAIE S, et al. The RAVEN toolbox and its use for generating a genome-scale metabolic model for *Penicillium chrysogenum*[J]. PLOS computational Biology, 2013, 9(3): e1002980.
 - [32] KARP P D, PALEY S M, KRUMMENACKER M, et al. Pathway Tools version 13.0: integrated software for pathway/genome informatics and systems biology[J]. Briefings in Bioinformatics, 2010, 11(1): 40-79.
 - [33] DIAS O, ROCHA M, FERREIRA E C, et al. Reconstructing genome-scale metabolic models with merlin[J]. Nucleic Acids Research, 2015, 43(8): 3899-3910.
 - [34] LIEVEN C, BEBER M E, OLIVIER B G, et al. MEMOTE for standardized genome-scale metabolic model testing[J]. Nature Biotechnology, 2020, 38(3): 272-276.
 - [35] SHINFUKU Y, SORPITIPORN N, SONO M, et al. Development and experimental verification of a genome-scale metabolic model for *Corynebacterium glutamicum*[J]. Microbial Cell Factories, 2009, 8(1): 43.
 - [36] OFAIM S, ZARECKI R, POROB S, et al. Genome-scale reconstruction of *Paenarthrobacter aureus* TC1 metabolic model towards the study of atrazine bioremediation[J]. Scientific Reports, 2020, 10(1): 13019.
 - [37] MANDAKOVIC D, CINTOLESI Á, MALDONADO J, et al. Genome-scale metabolic models of *Microbacterium* species isolated from a high altitude desert environment[J]. Scientific Reports, 2020, 10(1): 5560.
 - [38] FRIoux C, SINGH D, KORCSMAROS T, et al. From bag-of-

- genes to bag-of-genomes: metabolic modelling of communities in the era of metagenome-assembled genomes[J]. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 2020, 18: 1722-1734.
- [39] VIEIRA-SILVA S, ROCHA E P C. The Systemic Imprint of Growth and Its Uses in Ecological (Meta)Genomics[J]. *PLOS Genetics*, 2010, 6(1): e1000808.
- [40] PACHECO A R, MOEL M, SEGRÈ D. Costless metabolic secretions as drivers of interspecies interactions in microbial ecosystems[J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 103.
- [41] ZOMORRODI A R, SEGRÈ D. Synthetic Ecology of Microbes: Mathematical Models and Applications[J]. *Journal of Molecular Biology*, 2016, 428(5, Part B): 837-861.
- [42] 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.
- [43] BIGGS M B, PAPIN J A. Managing uncertainty in metabolic network structure and improving predictions using EnsembleFBA[J]. *PLOS Computational Biology*, 2017, 13(3): e1005413.
- [44] GARCÍA-JIMÉNEZ B, TORRES-BACETE J, NOGALES J. Metabolic modelling approaches for describing and engineering microbial communities[J]. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 2021, 19: 226-246.
- [45] LEWIS N E, HIXSON K K, CONRAD T M, et al. Omic data from evolved *E. coli* are consistent with computed optimal growth from genome - scale models[J]. *Molecular Systems Biology*, 2010, 6(1): 390.
- [46] GUDMUNDSSON S, THIELE I. Computationally efficient flux variability analysis[J]. *BMC Bioinformatics*, 2010, 11(1): 489.
- [47] BALDINI F, HEINKEN A, HEIRENDT L, et al. The Microbiome Modeling Toolbox: from microbial interactions to personalized microbial communities[J]. *Bioinformatics*, 2019, 35(13): 2332-2334.
- [48] EL-SEMMAN I E, KARLSSON F H, SHOAIE S, et al. Genome-scale metabolic reconstructions of *Bifidobacterium adolescentis* L2-32 and *Faecalibacterium prausnitzii* A2-165 and their interaction[J]. *BMC systems Biology*, 2014, 8: 41.
- [49] IBRAHIM M, RAMAN K. Two-species community design of lactic acid bacteria for optimal production of lactate[J]. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 2021, 19: 6039-6049.
- [50] 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): 6449-6454.
- [51] DU H, PAN J, ZOU D, et al. Microbial active functional modules derived from network analysis and metabolic interactions decipher the complex microbiome assembly in mangrove sediments[J]. *Microbiome*, 2022, 10: 224.
- [52] MACHADO D, MAISTRENKO O M, ANDREJEV S, et al. Polarization of microbial communities between competitive and cooperative metabolism[J]. *Nature Ecology & Evolution*, 2021, 5(2): 195-203.
- [53] KUPPA BASKARAN D K, UMALE S, ZHOU Z, et al. Metagenome-based metabolic modelling predicts unique microbial interactions in deep-sea hydrothermal plume microbiomes[J]. *ISME Communications*, 2023, 3(1): 42.
- [54] HEINKEN A, THIELE I. Microbiome Modelling Toolbox 2.0: efficient, tractable modelling of microbiome communities[J]. *Bioinformatics*, 2022, 38(8): 2367-2368.
- [55] COLARUSSO A V, GOODCHILD-MICHELMAN I, RAYLE M, et al. Computational modeling of metabolism in microbial communities on a genome-scale[J]. *Current Opinion in Systems Biology*, 2021, 26: 46-57.
- [56] ZAMPIERI G, EFTHIMIOU G, ANGIONE C. Multi-dimensional experimental and computational exploration of metabolism pinpoints complex probiotic interactions[J]. *Metabolic Engineering*, 2023, 76: 120-132.
- [57] KIM W J, KIM H U, LEE S Y. Current state and applications of microbial genome-scale metabolic models[J]. *Current Opinion in Systems Biology*, 2017, 2: 10-18.
- [58] HENSON M A, HANLY T J. Dynamic flux balance analysis for synthetic microbial communities[J]. *IET Systems Biology*, 2014, 8(5): 214-229.
- [59] 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): 5030-5082.
- [60] POPP D, CENTLER F. μ BialSim: Constraint-Based Dynamic Simulation of Complex Microbiomes[J]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2020, 8: 574.
- [61] HARCOMBE W R, RIEHL W J, DUKOVSKI I, et al. Metabolic Resource Allocation in Individual Microbes Determines Ecosystem Interactions and Spatial Dynamics[J]. *Cell Reports*, 2014, 7(4): 1104-1115.
- [62] ROZUM J C, SINEATH W, BOHUTSKYI P, et al. Synergy and antagonism in a genome-scale model of metabolic hijacking by bacteriophages[J]. *Science Advances*, 2026, 12(14): eacb7646.
- [63] DUKOVSKI I, GOLDEN L, ZHANG J, et al. Biophysical metabolic modeling of complex bacterial colony morphology [J]. *Cell Systems*, 2025, 16(8): 101352.
- [64] 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.
- [65] BLASCO T, BALZERANI F, VALCÁRCEL L V, et al. BN-BacArena: Bayesian network extension of BacArena for the dynamic simulation of microbial communities[J]. Bioinformatics, 2024, 40(5): btae266.
- [66] BORER B, ATAMAN M, HATZIMANIKATIS V, et al. Modeling metabolic networks of individual bacterial agents in heterogeneous and dynamic soil habitats (IndiMeSH)[J]. PLOS Computational Biology, 2019, 15(6): e1007127.
- [67] ANGELES-MARTINEZ L, HATZIMANIKATIS V. Spatio-temporal modeling of the crowding conditions and metabolic variability in microbial communities[J]. PLOS Computational Biology, 2021, 17(7): e1009140.
- [68] AMINIAN-DEHKORDI J, DICKSON A, VALIEI A, et al. *Meta Biome*: a multiscale model integrating agent-based and metabolic networks to reveal spatial regulation in gut mucosal microbial communities[J]. mSystems, 2025, 10(5): e01652-24.
- [69] MICKALIDE H, KUEHN S. Higher-Order Interaction between Species Inhibits Bacterial Invasion of a Phototroph-Predator Microbial Community[J]. Cell Systems, 2019, 9(6): 521-533.e10.
- [70] MORIN M A, MORRISON A J, HARMS M J, et al. Higher-order interactions shape microbial interactions as microbial community complexity increases[J]. Scientific Reports, 2022, 12(1): 22640.
- [71] GALLARDO-NAVARRO O, AGUILAR-SALINAS B, ROCHA J, et al. Higher-order interactions and emergent properties of microbial communities: The power of synthetic ecology[J]. Heliyon, 2024, 10(14): e33896.
- [72] GUO X, BOEDICKER J Q. The Contribution of High-Order Metabolic Interactions to the Global Activity of a Four-Species Microbial Community[J]. PLOS Computational Biology, 2016, 12(9): e1005079.
- [73] CERK K, UGALDE - SALAS P, NEDJAD C G, et al. Community - scale models of microbiomes: Articulating metabolic modelling and metagenome sequencing[J]. Microbial Biotechnology, 2024, 17(1): e14396.
- [74] CHO J S, GU C, HAN T H, et al. Reconstruction of context-specific genome-scale metabolic models using multiomics data to study metabolic rewiring[J]. Current Opinion in Systems Biology, 2019, 15: 1-11.
- [75] ZAMPIERI G, CAMPANARO S, ANGIONE C, et al. Metatranscriptomics-guided genome-scale metabolic modeling of microbial communities[J]. Cell Reports Methods, 2023, 3(1): 100383.
- [76] HSIEH Y E, TANDON K, VERBRUGGEN H, et al. Comparative analysis of metabolic models of microbial communities reconstructed from automated tools and consensus approaches[J]. npj Systems Biology and Applications, 2024, 10(1): 54.
- [77] ZARE F, FLEMING R M T. Integration of proteomic data with genome - scale metabolic models: A methodological overview [J]. Protein Science, 2024, 33(10): e5150.
- [78] SEN P, OREŠIČ M. Integrating Omics Data in Genome-Scale Metabolic Modeling: A Methodological Perspective for Precision Medicine[J]. Metabolites, 2023, 13(7): 855.
- [79] ARIKAN M, MUTH T. Integrated multi-omics analyses of microbial communities: a review of the current state and future directions[J]. Molecular Omics, 2023, 19(8): 607-623.
- [80] NOECKER C, ENG A, SRINIVASAN S, et al. Metabolic Model-Based Integration of Microbiome Taxonomic and Metabolomic Profiles Elucidates Mechanistic Links between Ecological and Metabolic Variation[J]. mSystems, 2016, 1(1): e00013-15.
- [81] MAJZOUB M E, LUU L D W, HAIFER C, et al. Refining microbial community metabolic models derived from metagenomics using reference-based taxonomic profiling[J]. mSystems, 2024, 9(9): e00746-24.
- [82] LI G, LIU L, DU W, et al. Local flux coordination and global gene expression regulation in metabolic modeling[J]. Nature Communications, 2023, 14(1): 5700.
- [83] MACHADO D, HERRGÅRD M. Systematic Evaluation of Methods for Integration of Transcriptomic Data into Constraint-Based Models of Metabolism[J]. PLOS Computational Biology, 2014, 10(4): e1003580.
- [84] BOSI E, BACCI G, MENGONI A, et al. Perspectives and Challenges in Microbial Communities Metabolic Modeling[J]. Frontiers in Genetics, 2017, 8: 88.
- [85] RAAJARAAM L, RAMAN K. Modeling Microbial Communities: Perspective and Challenges[J]. ACS Synthetic Biology, 2024, 13(8): 2260-2270.
- [86] ESVAP E, ULGEN K O. Advances in Genome-Scale Metabolic Modeling toward Microbial Community Analysis of the Human Microbiome[J]. ACS Synthetic Biology, 2021, 10(9): 2121-2137.
- [87] KUNDU P, BEURA S, MONDAL S, et al. Machine learning for the advancement of genome-scale metabolic modeling[J]. Biotechnology Advances, 2024, 74: 108400.
- [88] HELLECKES L M, HEMMERICH J, WIECHERT W, et al. Machine learning in bioprocess development: from promise to practice[J]. Trends in Biotechnology, 2023, 41(6): 817-835.
- [89] ZAMPIERI G, VIJAYAKUMAR S, YANESKE E, et al. Machine and deep learning meet genome-scale metabolic modeling[J]. PLOS Computational Biology, 2019, 15(7): e1007084.
- [90] RYU J Y, KIM H U, LEE S Y. Deep learning enables high-quality and high-throughput prediction of enzyme commission numbers[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences,

- 2019, 116(28): 13996-14001.
- [91] LI F, YUAN L, LU H, et al. Deep learning-based keat prediction enables improved enzyme-constrained model reconstruction[J]. *Nature Catalysis*, 2022, 5(8): 662-672.
- [92] KASTE J A M, SHACHAR-HILL Y. Model validation and selection in metabolic flux analysis and flux balance analysis [J]. *Biotechnology Progress*, 2024, 40(1): e3413.
- [93] CHEN C, LIAO C, LIU Y Y. Teasing out missing reactions in genome-scale metabolic networks through hypergraph learning [J]. *Nature Communications*, 2023, 14(1): 2375.
- [94] MEDLOCK G L, PAPIN J A. Guiding the Refinement of Biochemical Knowledgebases with Ensembles of Metabolic Networks and Machine Learning[J]. *Cell Systems*, 2020, 10 (1): 109-119.e3.
- [95] SHLOMI T, BERKMAN O, RUPPIN E. Regulatory on/off minimization of metabolic flux changes after genetic perturbations[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005, 102(21): 7695-7700.
- [96] SEGRÈ D, VITKUP D, CHURCH G M. Analysis of optimality in natural and perturbed metabolic networks[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2002, 99(23): 15112-15117.
- [97] FREISCHEM L J, BARAHONA M, OYARZÚN D A. Prediction of gene essentiality using machine learning and genome-scale metabolic models[J]. *IFAC-PapersOnLine*, 2022, 55(23): 13-18.
- [98] HASIBI R, MICHOEL T, OYARZÚN D A. Integration of graph neural networks and genome-scale metabolic models for predicting gene essentiality[J]. *npj Systems Biology and Applications*, 2024, 10(1): 24.
- [99] GONÇALVES D M, HENRIQUES R, COSTA R S. Predicting metabolic fluxes from omics data via machine learning: Moving from knowledge-driven towards data-driven approaches[J]. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 2023, 21: 4960-4973.
- [100] WU D, XU F, XU Y, et al. Towards a hybrid model-driven platform based on flux balance analysis and a machine learning pipeline for biosystem design[J]. *Synthetic and Systems Biotechnology*, 2024, 9(1): 33-42.
- [101] FAURE L, MOLLET B, LIEBERMEISTER W, et al. A neural-mechanistic hybrid approach improving the predictive power of genome-scale metabolic models[J]. *Nature Communications*, 2023, 14(1): 4669.



通讯作者: 吴晓磊(1968—),男,教授,博士生导师。研究方向为合成微生物组理性设计、构建与应用等。

E-mail: xiaolei_wu@pku.edu.cn



第一作者: 马帅(1999—),男,博士研究生。研究方向为微生物群落尺度代谢模型等。

E-mail: sma25@stu.pku.edu.cn