

特约评述

DOI: 10.12211/2096-8280.2026-031

微生物组如何被理性设计？——从互作机制解析到工程微生物组构建的关键缺环与未来展望

金潇，王淼啸

(电子科技大学基础与前沿研究院，四川 成都 611731)

摘要：微生物群落广泛存在于自然与工程环境中，驱动着复杂的物质转化与生物地球化学循环，展现出多样且高效的功能。基于此发展出的微生物组工程理论和方法，为环境修复、农业生产与生物制造等领域提供了新的技术路径。近年来，大量研究已在低复杂度合成群落中解析了基于代谢交叉喂养、代谢分工等典型互作关系的群落调控机制。然而，这些机制多建立在理想化、低维度体系下，其适用范围与普适性仍有待验证，尤其是在向复杂工程微生物组外推时，缺乏系统性的设计原则。同时，工程微生物组应用场景通常处于动态变化中，微生物间相互作用亦随环境波动、时空尺度和物种流动发生动态变化，使得基于静态与封闭体系获得的机制难以直接用于复杂体系的预测与设计。基于此，本文围绕微生物互作机制解析如何向复杂工程微生物组设计转化的关键问题，回顾了典型互作机制在理想体系中的研究进展，分析了其在向复杂微生物组外推过程中的重要缺环。本文进一步重点讨论了互作机制跨时间与空间尺度放大中的主要挑战，并梳理了环境波动、开放体系中迁入迁出等因素对互作关系及群落动态的调控作用。在此基础上，本文指出，未来需拓展从两两互作向高阶互作的研究，发展基于机制分类与标准化参数的定量表征框架，并构建跨时空尺度的预测模型；提出应在动态与开放情境中解析互作机制，并建立面向工程应用的鲁棒性测试体系，以提升工程微生物组设计原理的可预测性与可迁移性。

关键词：微生物相互作用；微生物组；微生物组工程；时空尺度；情景依赖性；理性设计原理

中图分类号：Q815；Q938.1 **文献标志码：**A

How can microbiomes be rationally designed? Bridging the gaps from interaction mechanisms to microbiome engineering

JIN Xiao, WANG Miaoxiao

(Institute of Fundamental and Frontier Sciences, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 611731, Sichuan, China)

Abstract: Microbial communities are ubiquitous in both natural and engineered environments, where they drive

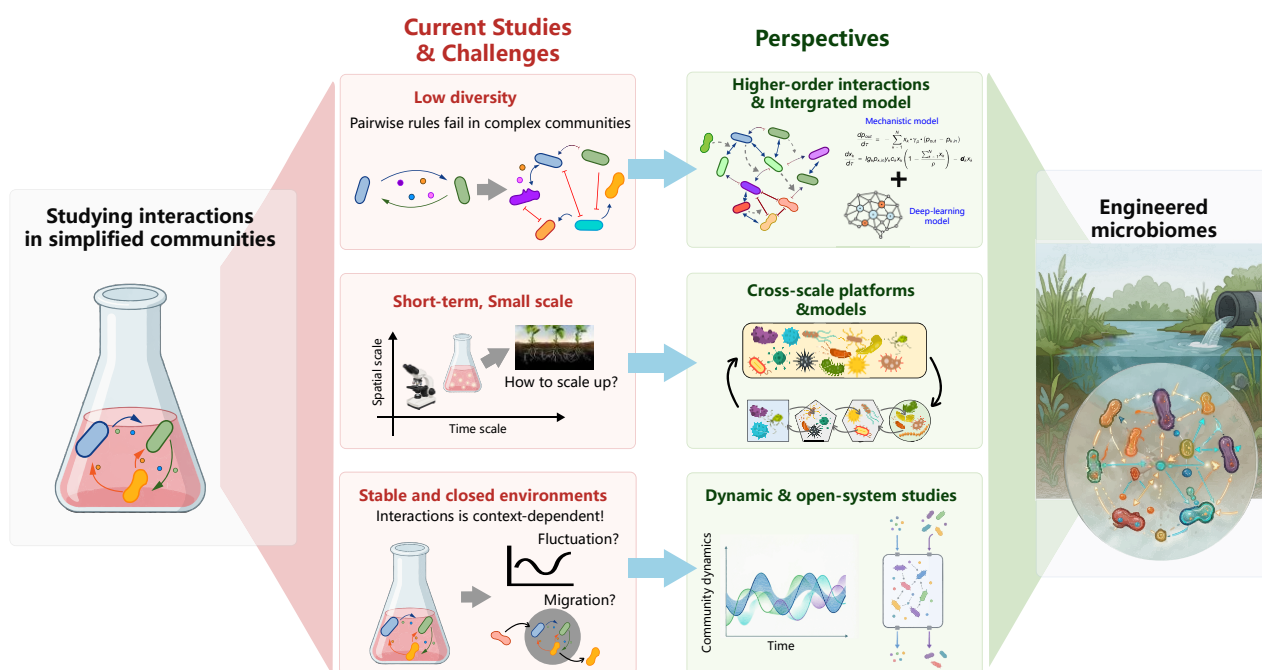
收稿日期：2026-04-29 修回日期：2026-07-28

基金项目：国家重点研发计划（2025YFA0921700）；国家自然科学基金（32500081）

引用本文：金潇，王淼啸. 微生物组如何被理性设计？——从互作机制解析到工程微生物组构建的关键缺环与未来展望[J]. 合成生物学, 2026, 7. DOI: 10.12211/2096-8280.2026-031

Citation: JIN Xiao, WANG Miaoxiao. How can microbiomes be rationally designed? Bridging the gaps from interaction mechanisms to microbiome engineering [J]. Synthetic Biology Journal, 2026, 7. DOI: 10.12211/2096-8280.2026-031

complex biotransformations and biogeochemical cycles and exhibit diverse and efficient functional outputs. Building on these properties, microbiome engineering has emerged as a promising framework for applications in environmental remediation, agriculture, and biomanufacturing. In recent years, extensive efforts have elucidated key regulatory mechanisms in low-complexity synthetic communities, particularly those mediated by metabolic cross-feeding and metabolic division of labor. However, these mechanisms are largely derived from idealized and low-dimensional systems, and their applicability and generalizability remain to be validated, especially when extrapolated to complex engineered microbiomes, where systematic design principles are still lacking. Moreover, engineered microbiomes typically operate under dynamic conditions, in which microbial interactions are continuously reshaped by environmental fluctuations, spatiotemporal heterogeneity, and species immigration and emigration. As a result, mechanisms derived from static and closed systems are difficult to directly apply to the prediction and design of complex microbiome systems. In this context, this review focuses on the critical challenge of translating mechanistic insights into microbiome interactions into the rational design of complex engineered microbiomes. We summarize recent advances in understanding canonical interaction mechanisms in simplified systems and analyze the key gaps that limit their extrapolation to complex communities. We further discuss the major challenges associated with scaling interaction mechanisms across temporal and spatial dimensions, and review how environmental fluctuations and species turnover in open systems regulate microbial interactions and community dynamics. Based on these insights, we highlight the need to extend studies from pairwise to higher-order interactions, to develop quantitative frameworks based on mechanistic classification and standardized parameters, and to construct predictive models across spatiotemporal scales. We also propose that interaction mechanisms should be investigated under dynamic and open conditions, and that robustness-testing frameworks tailored to engineering applications should be established to enhance the predictability and transferability of microbiome design principles.



Keywords: microbial interactions; microbiome; microbiome engineering; spatiotemporal scales; context dependency; principles of rational design

1 引言

1.1 微生物组工程的重要性和意义

在自然环境中,微生物很少以单一物种的形式存在,而是通过复杂的相互作用,形成结构复杂、功能多样的微生物群落(microbial communities)。从定义上讲,微生物群落指特定生境中所有微生物类群的集合,而微生物群落及其全部遗传信息、代谢产物以及微生物之间的相互作用网络,则被统称为微生物组(microbiome)^[1]。几乎所有自然生态系统中均存在特定的微生物组,这些系统通过复杂的物质交换与物种相互作用网络,驱动着碳、氮等关键元素的生物地球化学循环,并在功能上展现出高度的多样性与可塑性。人类对微生物组功能的利用由来已久,例如利用发酵微生物组生产酒类^[2]、依赖活性污泥系统中的微生物组实现污水处理^[3],以及通过调控土壤微生物组提升作物产量等^[4]。这些实践充分体现了微生物群落在自然与工程体系中的强大功能。然而,我们对于微生物组内部的生态与演化机制认识仍远远不足,限制了微生物组更大潜力的发掘与精准利用^[5]。

近年来,随着微生物生态学、合成生物学与系统生物学的发展,围绕微生物组人工调控与理性设计的原理探究和方法开发逐渐形成一门新兴研究方向,即微生物组工程(microbiome engineering)^[5]。与传统的对自然微生物组的描述性研究不同,微生物组工程旨在依托微生物组装底层机制的理解,实现对微生物群落组成与功能的可预测调控与定向构建,以满足特定的应用需求。其核心思想借鉴了合成生物学中的“设计-构建-测试-学习”(Design-Build-Test-Learn, DBTL)循环框架,将微生物组视为可优化、可设计的复杂系统^[5]。微生物组工程研究的兴起与发展,标志着微生物生态学正从以观察与解释为主,向以设计与构建为导向的范式转变。

微生物组工程的发展不仅为解析复杂微生物群落的组装规律与功能机制提供了新的研究工具,也为环境修复、可持续农业以及绿色生物制造等领域提供了重要的技术支撑。然而,实现对微生

物组的理性设计,仍面临诸多基础科学问题,其中最核心的挑战之一在于如何将对微生物相互作用机制的认知转化为可用于工程设计的原则与方法。

1.2 解析微生物互作的机制对微生物组工程至关重要

1.2.1 微生物组稳定性与功能依赖于微生物相互作用

微生物组中多样的微生物相互作用形式是微生物群落组装与维持的基础。针对多样微生物相互作用的分类方法有很多。目前较通用的一种分类方法是根据一种微生物对另一种微生物的影响方式,首先划分单向相互作用为正向(促进, positive interaction, +)、负向(抑制, negative interaction, -)和中性(无显著影响, neutral interaction, 0);进一步将单向的互作形式两两组合,可以定义六种经典的两两相互作用模式,包括互利共生(+/+),偏利共生(+/0)、竞争(-/-)、偏害共生(-/0)、捕食/寄生(+/-)和中性互作(0/0)^[6, 7]。然而,同一类相互作用形式往往可以由多种不同机制介导。例如,正向相互作用既可能来源于维生素、氨基酸等代谢物的交换(交叉喂养)^[8],也可能通过群体感应等信号分子的交流^[9]实现;而负向相互作用既可以是简单的资源竞争,也可由扩散性抗生素或代谢抑制物介导^[10],也可能依赖接触依赖型的攻击系统,如六型分泌系统^[11]等。这些多形式、多机制的相互作用共同构建了复杂的微生物互作网络,并在群落尺度上决定了微生物组的稳定性与功能表现。

实现高效微生物组功能的前提是保证微生物组稳定,而微生物相互作用直接决定了微生物群落的稳定性。直觉上,正向互作可通过维持种间依赖关系促进不同物种的稳定共存,而负向互作则依据经典竞争排斥原理被认为会降低共存度与群落稳定性,这一直觉认识在低物种丰度、理想化条件下的共培养研究中被广泛证实^[12, 13]。然而,在复杂多物种群落中,这一直觉的外推性受到挑战。在复杂微生物组中,越来越多证据表明,负向互作并非单纯通过竞争排斥削弱稳定性^[14]而可通过竞争约束优势种^[15]促进资源分割及生态位分

化^[16]、在空间结构下形成局域非传递竞争^[17-19]等机制,从而维持多样性与共存。相比之下,正向互动虽然有助于提高功能耦合与系统效率,但较强的依赖关系反而会导致群落在应对扰动时变得脆弱,例如相互依赖集群中一种物种的灭绝便会导​​致整体集群的崩溃^[20, 21]。在更高复杂度的群落中,仅基于两两互作的预测框架往往失效,高阶互动(higher-order interactions)通过第三方调节改变原有互动方向与强度,削弱强竞争并产生间接促进效应,从而提升共存稳定性^[22]。因此,微生物相互作用对群落稳定性的影响并非由单一互动类型决定,而是由多种相互作用、高阶效应及其所处情境共同塑造的复杂网络结果。解析这些复杂相互作用机制,是实现工程微生物组稳定的基础。

在稳定的微生物组中,微生物间的相互作用不仅决定群落结构,还直接影响微生物组的功能。以复杂有机化合物的天然降解过程为例,该过程本质上由一系列串联或并联的生化反应构成,通常无法由单一微生物独立完成,微生物群落通过建立高效营养层级互动结构,通过不同群落成员间的代谢分工协同实现降解^[23]。在这一过程中,初级降解者首先对复合物进行初始转化,其代谢产物进一步作为次级转化者的底物,经过逐级传递,最终实现有机复合物的完全矿化或转化为具有经济价值的产物^[23, 24]。例如,在海洋石油烃降解体系中,不同细菌类群分别参与降解路径中的不同关键步骤,通过跨物种代谢耦合共同完成复杂烃类的分解过程^[25]。类似的代谢分工在纤维素降解体系^[26, 27]和动物肠道微生物组^[28-30]中亦广泛存在。此外,并非所有群落成员都直接参与底物降解,但这些未直接参与降解代谢的微生物可通过提供氨基酸、生物素、维生素及核黄素等关键代谢因子,并调节局部环境(如维持厌氧条件),促进核心降解菌的生长与活性,从而在群落层面显著提升污染物降解效率^[31, 32, 26]。这种基于层级代谢分工与旁支促进协同的互动模式,使整个群落在功能上表现为一个高度协同的代谢网络。

这些自然范例表明,合理的相互作用结构是天然微生物组稳定并发挥高效功能的基础。因此,在工程微生物组构建中,也必须通过理性设计与

调控微生物互作来增强微生物组的稳定与功能。

1.2.2 工程微生物组理性设计依赖微生物互作机制解析

工程微生物组的理性设计(rational design)是指在明确目标功能的基础上,利用微生物学、生态学、合成生物学及系统生物学等基本原理,对微生物组的组成进行有依据地设计、构建与调控,从而实现微生物组功能可预测的优化^[33]。理性设计强调基于机制认知建立可解释、可迁移的设计原则,使工程微生物组能够在特定应用场景中稳定定殖、维持功能并应对环境扰动。微生物组工程主要遵循两大互补策略:一是自上而下(top-down)的策略,通过对环境参数(如底物、pH、温度、盐度)施加选择性压力,从复杂群落中富集和驯化出具有目标功能(如降解特定污染物)的微生物组^[5, 34];二是自下而上(bottom-up)的策略,基于对分离微生物菌株功能和菌株间相互作用机制的深入理解,理性设计并合成由明确菌株构成的合成微生物群落(Synthetic Microbial Communities, SynComs),以实现可预测、可调控的代谢功能^[5, 35]。通过自上而下筛选、自下而上合成或两者融合策略,以特定目标为导向,人工构建的微生物群落系统被称为工程微生物组(engineered microbiome)。在这两种策略中,自下而上的方法严格依赖相互作用机制的解析,例如现有一些经典的SynComs就是基于交叉喂养^[12, 36]、代谢分工^[37, 38]等特定相互作用模式构建。

自上而下方法似乎不需要解析微生物组中的相互作用规律,但其定向选择过程仍不可避免地受到微生物互作动态过程调控。自上而下的方法包括富集培养(enrichment)、人工群落选择(artificial selection)和群落定向进化(directed evolution),这类方法直接将群落,而非物种及其相互作用,视为选择单位,无需解析内部复杂互作网络,只通过对群落黑箱的选择和优化,筛选出高性能微生物组^[5]。以人工群落选择方法为例,研究者在多个平行群落中测定目标功能水平,并将表现最佳的群落传递至下一轮筛选,其成功仅依赖于群落间存在可选择的表型差异及功能水平的可遗传性。在这一框架中,包括微生物相互作用在内的功能决定因素,被整体封装为群落表型

生成的黑箱过程^[39-41]。然而,理论与实验研究表明,人工选择出的微生物组的功能最终仍受相互作用所塑造的生态进化过程约束。这些互作依赖的过程可能导致群落功能的遗传力下降、群落功能表型变异耗尽等问题,限制了进一步的人工选择^[39, 40]。此外,环境条件对群落内部个体适应性的进一步选择,往往与其对群落层面功能的选择存在冲突,使得优化结果难以稳定维持。此外,由于缺乏对内部机制的理解,人工选择所得群落通常可解释性与可外推性较差,难以总结出可在不同环境或应用场景中稳定迁移的通用规律。这些局限性导致以人工选择为代表的“自上而下”方法往往稳定性差,且整体筛选成功率较低^[41]。近期有限的成功案例表明,一些人工选择过程中观察到的功能提升,往往源于未被显式解析的微生物相互作用^[42],而这些相互作用在长期选择过程中发生的难预测的进化改变,可能进一步导致实验结果偏离理论预期^[41, 42]。因此,尽管自上而下策略可作为构建高性能工程微生物组的潜在有效手段,但要实现对微生物组的可预测调控,仍需依赖对微生物相互作用机制的深入解析与理论框架的建立。

此外,当前微生物组工程的重要发展趋势之一,是融合自上而下与自下而上的构建策略^[43]。例如在近期一项工作中,Wu等人通过自上而下的富集与筛选获得高效降解四溴双酚的微生物群落,随后分离关键菌株并解析其功能及相互作用机制,从而实现自下而上地重构简化合成群落和工程微生物组性能的进一步优化^[44]。在这种融合构建策略下,自上而下方法可在无需机制解析的情况下快速获得高性能初始群落,快速完成DBTL循环中的初次设计、构建与测试环节;对这些群落的深入理解、优化与再设计则依赖于自下而上的相互作用机制解析,实现了DBTL循环中的“学习”环节;而进一步的自下而上重构则开启了新的、更进一步的DBTL循环。可见,微生物相互作用机制解析,是在DBTL设计原则要求下,工程微生物组融合构建策略的重要一环^[35]。

1.2.3 如何解析微生物互作机制:组学描述性预测 VS 培养实验解析互作机制

当前常用的解析微生物互作方法主要分为基

于多组学预测方法和基于共培养的实验方法。组学研究方法通过分析物种的丰度变化或(宏)基因组、转录组、蛋白组等信息来间接推断或预测相互作用潜力。分析物种的丰度变化的方法主要基于统计学相关性构建共现网络(co-occurrence networks),能在高通量水平上快速构建物种间的关联网络,但这类推断结果无法区分直接相互作用与间接关联(如共享相同的环境偏好),因此仅能提出互作假设而非确定机制^[45, 46]。另一种更偏向机制推断的方法是基于基因组尺度代谢模型(Genome Scale Metabolic Models, GSMMs)的通量平衡分析(Flux Balance Analysis, FBA)^[47]。FBA通过模拟物种的代谢网络,能理论预测菌株间可能发生的代谢物交流或资源竞争。然而,其预测准确性高度依赖于代谢网络模型的质量与完整性,且通常基于稳态和生长最大化等简化假设,在模拟动态或存在拮抗的复杂群落时可能出现偏差^[45, 48]。近期一些研究也将共现网络与FBA方法相结合,实现了对微生物组中代谢互补过程的多角度预测^[49, 50]。

基于多组学方法虽然能非常快速地预测微生物间相互作用的潜力,但这种潜力反映的仍是可能发生而非真实发生的互作过程,因此预测结论必须通过严谨的实验验证^[48]。例如,近期研究提出了将GSMM模型应用于工程微生物组构建的新框架,SuperCC(Super Community Combinations)^[51, 52]。该框架的核心是在GSMM模型预测后,通过标准化的共培养实验,对模型进行精准校正,从而进一步指导自下而上的合成微生物群落重构。利用该模型,研究者成功构建了多个高效的环境生物修复的合成微生物组。SuperCC的成功表明了模型与培养实验解析结合的重要性。可控的培养实验,特别是成对或少数物种的共培养体系,被认为是解析互作机制不可或缺的金标准^[45, 48]。通过精确比较物种在单独培养与共培养时的生长曲线,可以直接量化相互作用的方向、类型和强度。更重要的是,结合单一因素的控制变量实验、微生物基因编辑、代谢能力测定等方法,研究人员能严谨深入地揭示互作背后的分子机制,例如鉴定出具体交换的代谢物种类^[50]、阐明影响互作的关键物理因素^[50]、解析参与互作的关键细胞结构^[53]和

重要细胞行为的基因调控过程^[54]。进一步依据这些互作机制,结合环境参数、微生物生理参数,可进一步构建由假设驱动的生态模型,从底层机制出发,预测微生物组的组装动态、稳定性与功能表现。这些参数的准确测定也需要依赖精准的定量实验。因此,为提高工程微生物组动态定量预测的准确性,可控的培养实验是不可或缺的,本文将重点讨论基于培养方法的互作机制解析进展。

1.3 问题与挑战

综上所述,微生物组工程最终仍需依赖可控的微生物培养体系,对天然或经自上而下简化后的微生物组进行系统拆解,解析其中复杂的相互作用机制,并进一步将这些机制用于工程微生物组的理性构建。然而,在互作机制的解析及其工程转化过程中,仍面临一系列关键挑战。一个在近期相关综述中讨论很多的问题是^[45, 46, 48]关于菌株可培养性的限制。大量环境微生物尚无法在实验室条件下稳定分离与培养,即使可培养,其生长条件也往往高度依赖特定营养因子或共生伙伴^[5]。此外,在进一步解析互作机制时,通常需要结合基因编辑、代谢标记、同位素示踪及单细胞成像等技术手段,这些方法实验成本高、技术门槛高且通量有限,从而限制了对复杂互作网络的系统性解析^[5, 35]。本文不再综述微生物分离培养和互作解析等技术进展,而是聚焦微生物互作机制向工程微生物组设计转化过程中面临的三个关键科学挑战(图1):

首先,在上述技术约束下,当前大量互作机制研究集中于高度简化的模型体系,例如在充分混合、恒定培养条件下,对少数(通常为2-3种)已知菌株进行的成对或低复杂度共培养实验^[1]。基于这些理想化体系,近期一些研究已揭示了多种经典互作机制(如交叉喂养、竞争排斥及代谢分工)如何影响群落稳定性与功能。然而,基于两两互作或低复杂度体系总结的规律往往难以直接预测复杂群落中的功能表现,限制了互作机制在工程微生物组构建中的实际应用。

第二,真实环境或工程应用场景往往具有较

长的时间尺度和较大的空间尺度,而实验室解析的微生物互作过程往往发生在小空间尺度和短时间尺度下。如何构建跨尺度的实验体系与模型,将实验室原理外推至工程体系,是未来研究急需解决的关键问题。

第三,在大时间与空间尺度上,微生物相互作用呈现出高度的情境依赖性与动态性^[5, 55]。微生物互作的情境依赖性(context dependency),是指微生物间相互作用的方向、强度及其最终生态效应,并非由互作双方固有属性唯一决定,而是共同受到环境条件、资源状态、群落组成、空间结构及时间尺度等外部与内部情境因素的影响。然而,当前实验室体系研究主要在可控、低复杂度背景下,研究微生物相互作用的静态机制,并未考虑相互作用复杂的情景依赖性。真实场景中的工程微生物组往往面临中复杂的情境切换,要求未来研究更加关注动态场景下的互作机制变化。

为讨论上述三大挑战,本文将系统梳理基于理想模型体系所获得的典型互作机制,并重点探讨如何将这些机制转化为可操作的工程微生物组设计原则;同时,结合复杂与动态环境下的研究进展,讨论如何在更接近真实应用场景的条件中解析微生物相互作用机制,从而推动工程微生物组的理性设计与高效应用(图1)。

2 从二元互作机制到复杂微生物组的关联缺失

2.1 利用互作机制预测低物种丰度合成群落特征的成功案例

当前,对微生物互作机制的深入解析,主要集中于在低成员丰度(例如在4成员以内)的模式合成微生物群落中开展的研究。这类系统因其成员明确、条件可控,成为了验证生态学假设和探索理性设计原理的理想体系^[56]。这些研究针对单一、明确互作模式的简单群落,甚至通过基因工程的方法人工构建相互作用关系,更容易建立起具有定量预测能力的模型(图2左上)。

研究微生物互利共生关系的一类经典模型体系,是基于模式菌株(如工程酵母或大肠杆菌),

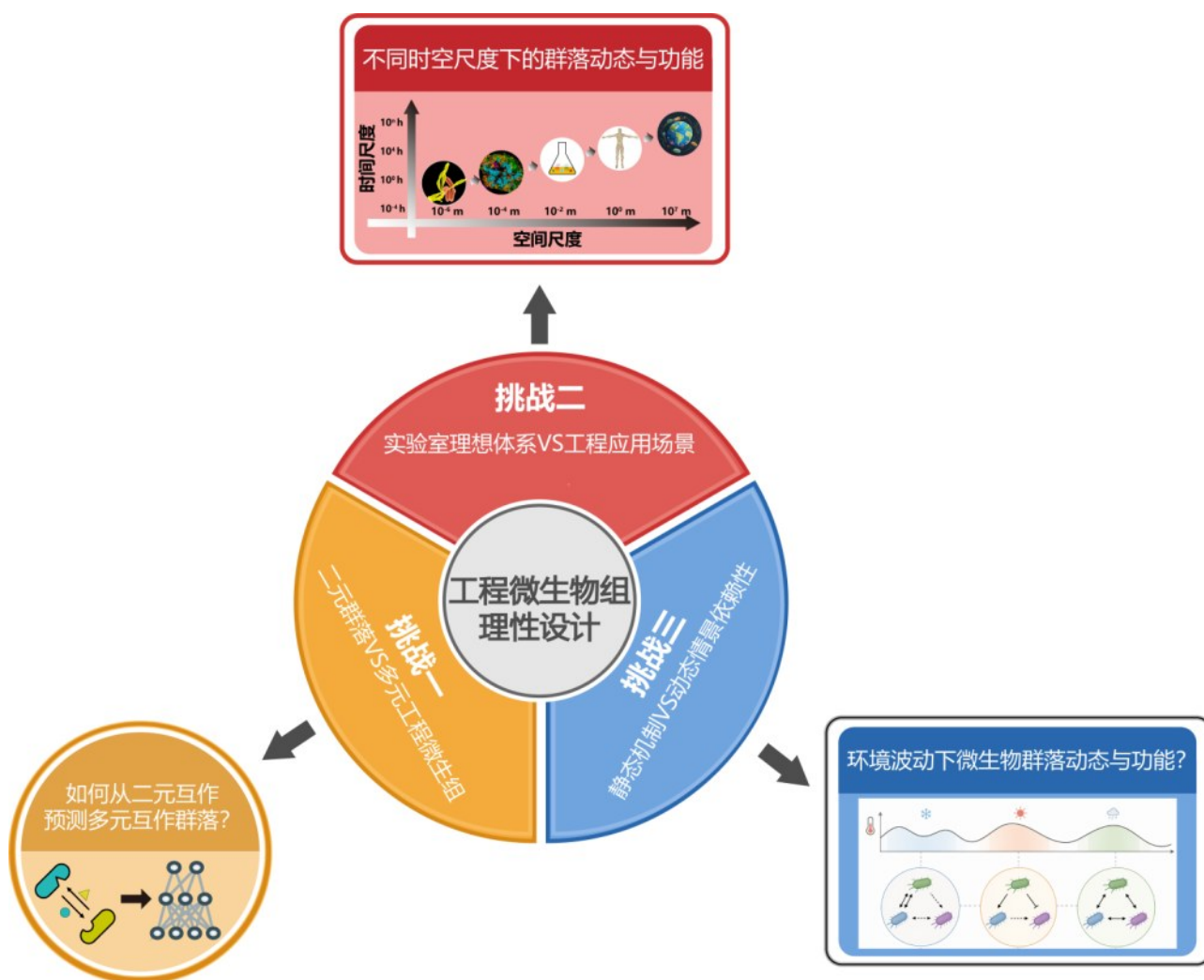


图1 从理想体系互作机制研究向工程微生物组设计转化中的关键缺环与挑战

Fig. 1 Key gaps and challenges in translating interaction mechanisms from idealized systems to engineered microbiome design

通过基因工程的方法，构建的代谢物交叉喂养合成群落。在这类简单体系中，两个营养缺陷型菌株通过交换必需代谢物（如氨基酸）形成专性互利共生关系。已有大量研究表明，在短时间尺度的共培养实验中，通过合理调控初始接种密度和比例^[36]、代谢物分泌与释放强度^[57]等参数，可实现两个共生菌株的稳定共存。此外，一些研究还发现，共生伙伴之间更充分的空间混合有利于提升互作效率^[58]，而粘附、运动等主动行为则可通过优化局部代谢物交换，增强初始合作的稳定性^[59]。然而，在持续数百代的长期实验进化中，不同体系在不同环境条件下可能呈现出截然不同的稳定性与功能演化轨迹，这一点将在3.1部分进

行进一步讨论。

另一个研究较多的体系是针对特定代谢途径的代谢分工（Metabolic Division of Labor）群落。代谢分工（metabolic division of labor, DOL）是指将一条复杂代谢途径拆分至多个微生物成员中分别执行，从而通过代谢接力和中间产物交流完成复杂代谢途径的群落形式。前期研究首先回答了，代谢分工在何种条件下相较于单一菌株效率更高的问题，这些条件包括较高的代谢负担^[60, 61]、较好的中间产物交换效率^[61]、合理的途径拆分策略^[62, 63]、较高的底物流量^[64]、贫瘠或波动的营养条件^[65, 66]等。进一步地，一些研究提出了代谢分工的稳定性原则：在合成代谢途径中，当生长与

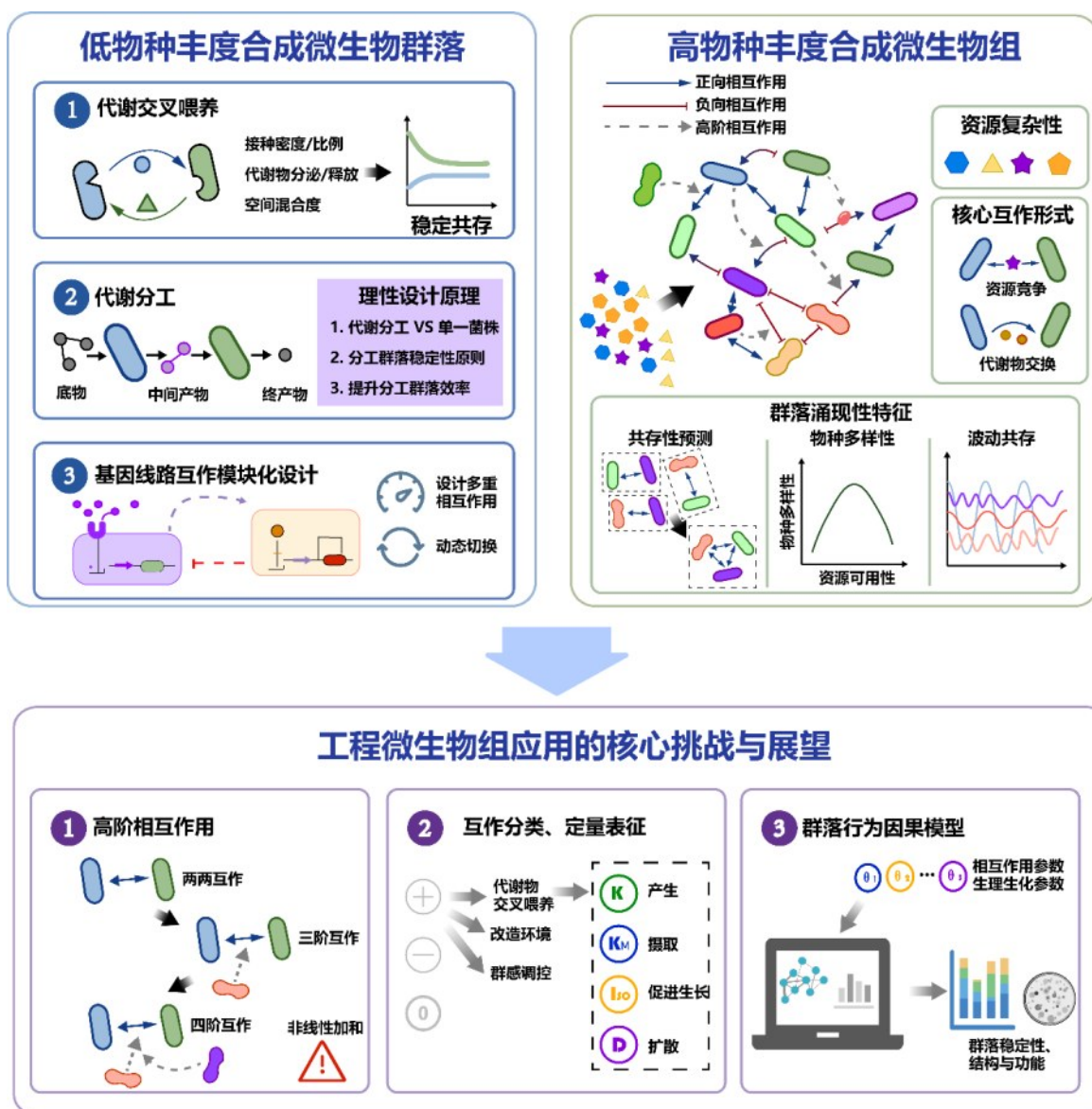


图2 基于不同物种丰度水平的合成微生物群落研究所获得的生态学理论及其在工程微生物组应用中的挑战与展望

Fig. 2 Ecological theories derived from synthetic microbiomes across different levels of species richness and their challenges and perspectives in engineered microbiome applications

代谢过程解耦时, 群落稳定性可由通用的共存原则决定^[14, 60]; 而在执行污染物降解的分工体系中, 生长与代谢过程高度耦合, 生长收益均衡^[37]、底物浓度与毒性^[67-69]成为决定共存的关键因素。在提升分工群落效率方面, 研究表明增加代谢物交流能力^[70]、编辑有序的空间结构^[71]、引入代谢功能冗余^[38]可有效提升代谢分工合成群落功能。这些研究为理性设计途径代谢分工, 构建高效合成菌群实现目标产物合成和污染物降解提供了系统性的指导。

除此之外, 一些研究通过合成基因线路的模块化设计, 直接构建具有多种预定义互作形式的合成群落, 并在系统中实现互作的动态切换和强度调控。例如, 通过耦合群体感应与毒素-抗毒素模块, 研究者可在同一体系中构建从竞争到偏害互作的可调互作关系^[72]。进一步地, 通过引入多模块组合(如正交通信与拮抗模块), 可在群落中实现共栖、偏害、中立、互利、竞争等复杂多样互作关系设计^[73-75], 并精确调节互作强度^[76]。在此基础上, 一些研究利用反馈调控线路构建动

态互作体系,例如捕食-被捕食关系^[77]或对抗生素的交叉保护关系^[78],使群落表现出振荡或稳态调控等复杂行为。更近期的工作还表明,通过调控基因线路或环境条件,可实现不同情景下的互作类型切换^[79, 80],和群落中不同互作种群的比例调控^[81, 82]。这些研究表明,在互作关系较简单的低丰度合成微生物菌群中,在解析微生物互作机制的基础上,设计微生物间的互作模块,可以实现特定微生物菌群的涌现特征。

2.2 利用互作机制预测高物种丰度微生物组特征的前沿理论

在环境修复、土壤改良及人体健康等应用场景中,往往需要构建具有高功能多样性与冗余性的高物种丰度工程微生物组^[5]。然而,由于基因编辑微生物通常难以直接释放至自然环境,这类体系多由大量未编辑的野生型微生物组成,其内部存在复杂且不可设计的种间相互作用。此类相互作用对群落生态影响的高度非线性,使得基于底层机制进行精确预测与理性设计极为困难。近期研究尝试通过简化理论框架,利用两两相互作用(主要包括资源竞争与代谢交叉喂养)及生态位复杂度(如资源多样性)来预测微生物组中物种共存、多样性与功能等涌现特征(图2右上)。

一些研究基于两两共存关系预测多物种群落共存性的理论,为复杂群落组装提供了一种简化思路。在较早的一项研究中,Friedman等通过对8株土壤微生物构建的两成员和三成员群落进行实验,发现三成员群落中的共存关系可以在生态时间尺度上由两成员群落的共存结果较好预测:在多物种竞争体系中,能够两两共存的物种倾向于在更复杂群落中继续存活,而任何被其他存活物种排斥的物种最终都会灭绝^[83]。同一团队后续进一步指出,这一原则在一定程度上也适用于更长的进化时间尺度,其结果表明,尽管三成员群落中物种的共存关系会在演化过程中发生改变,但这些变化仍可在相当程度上通过两成员群落长期演化后的共存结果进行自下而上的预测^[84]。然而,该类研究主要基于自下而上的推断,并在实验上仅局限于从两物种体系外推三物种群落。相反,近期一项自上而下的研究从已传代稳定的多物种

群落中分离成员并测试其两两互作关系,发现尽管群落已经相对稳定,但多数菌株对之间仍表现为竞争排斥,从而在一定程度上挑战了Friedman等人研究中提出的观点^[85],表明复杂群落中的共存性可能是一种难以由低维关系直接推断的涌现属性。

进一步的研究表明,在上述仅考虑竞争互斥的体系中引入代谢交叉喂养与资源多样性后,可显著提升群落的多样性和功能预测能力。一些研究指出,在单一或低资源多样性环境中,即便仅提供一种底物,微生物群落中可通过代谢副产物释放与交叉喂养形成新的生态位,帮助维持较高的物种多样性,并表现出较强的功能可预测性^[86]。然而,随着资源种类增加,多样性并未简单随之上升。新增资源一方面扩展了潜在代谢网络与交叉喂养路径,另一方面也增强了资源竞争,从而限制多样性的提升^[87]。实验研究进一步表明,低资源多样性条件下协同作用更为常见,而在高资源多样性条件下,群落互作整体趋向竞争^[88];当资源多样性进一步增加时,竞争效应甚至可能超过交叉喂养带来的增益,从而导致多样性下降^[89]。可见,交叉喂养在低资源环境中通过创造新生态位支撑多样性,而在高资源环境中,更多成员被激活并进入资源争夺,竞争的加强会限制、拉平,甚至降低群落多样性^[86-90]。

上述这一结论暗示,在高资源多样性与高物种复杂度的体系中,群落组装可能主要受简单普遍的互作形式所支配,如代谢交叉喂养和资源竞争。与此一致,一项理论模型研究表明,即便存在交叉喂养,复杂群落的组装过程仍可由资源竞争大部分解释^[90]。而另一个理论模型研究则从群落动态角度描述了复杂群落物种多样性和组装过程的可预测性,其研究指出,随着物种多样性与资源竞争强度增加,群落可经历从稳定共存到部分共存,再到动态波动共存的阶段性转变;在高复杂度条件下,波动共存的群落动态反而有助于维持更高的物种丰富度^[91]。这一观点在近期被进一步用于微生物组功能的预测,其理论分析表明,物种多样性越高,不同微生物组功能的差异反而越小,更容易被微生物代谢生理特征和简单互作规律预测^[92]。

2.3 高物种丰度工程微生物组特征构建的核心挑战与展望

上述研究似乎表明,在高复杂度微生物组中,群落多样性与功能在一定程度上可由资源竞争与代谢交换等简单互作规则所预测,从而弱化了对复杂互作机制解析的需求。然而,这类基于低维规律的预测,本质上侧重于对群落整体特征,例如多样性、物种组成、稳定性和功能的统计描述,其“可预测性”并不等同于“可设计性”。上述这些针对“可预测性”的原理通常难以提供关于具体菌株如何选择,系统在扰动下如何维持稳定,以及如何让群落实现最高功能效率等机制性指导,因此无法直接应用于工程微生物组构建。例如,即便代谢交叉喂养与资源竞争是主导的互作形式,其具体实现机制仍高度多样。以代谢交叉喂养为例,交流代谢物的种类、交换方式以及吸收与传递过程中的关键参数,均表现出显著复杂性且难以定量表征^[93, 70]。此外,复杂微生物组还存在由高维相互作用所引起的群落稳定性和功能的非线性变化,这些变化无法通过简单的两两关系或资源维度完全捕捉。因此,要实现对工程微生物组的可控设计,仍需深入解析更高维度的互作机制,并发展能够对复杂互作进行更准确定量表征的理论框架(图2下)。

首先,需要从传统的两两互作拓展至高阶互作(higher-order interactions)。高阶相互作用是指在多物种群落中,两个物种间的互作效应会受到第三个乃至更多物种的显著调控^[22]。研究表明,高阶相互作用是塑造群落多样性、功能景观、决定其稳定性的关键力量^[22]。例如,在一个由6物种降解菌群中,仅基于成对相互作用预测的功能与实测功能存在显著偏差,而第三阶相互作用对此偏差的贡献率高达50%^[94]。在方法学上,未来需发展能够系统解析高阶互作的实验与计算框架。在实验层面,可通过高通量组合培养体系(如微液滴或微流控平台)并行构建多物种子群落,结合子集-全体对比来定量识别超出两两互作预测的非可加性效应,从而推断高阶互作强度。在模型层面,可以利用不同群落组合的基因组代谢模型对比,预测出了合成群落中的高阶相互作用^[95];也可进一步扩展 Lotka - Volterra 模型,引入了高

阶项^[22],通过参数拟合或稀疏回归方法,从时间序列数据中反推关键高阶互作系数。这些模型和实验的结合将有助于定量刻画群落中复杂的高阶互作结构。

其次,需要对复杂互作机制进行更加准确定量的表征。当前对微生物互作关系通常由简单的促进(+)、抑制(-)和中性(0)来概括,但这一描述仍较为粗糙。例如,同为负向互作,可能来源于资源竞争、毒素释放、接触杀戮或环境改造等不同机制,这些机制在环境变化或进化过程中表现出截然不同的稳定性与响应方式。同时,即便在同一种互作机制下,互作强度往往也具有显著的非线性特征,如多机制叠加下的协同或拮抗,使得简单符号或线性参数难以刻画其真实作用^[96]。为此,需要发展更加标准化的定量表征方法。一种可行思路是,对互作进行更细但有限的机制分类,并在每一类中建立统一的参数描述。例如,正向互作可划分为代谢交叉喂养、环境改造和群体感应等,负向互作可分为资源竞争、毒素抑制和接触依赖杀伤等;在此基础上,用少数具有明确生物学意义的参数定量刻画互作强度^[56]。例如,交叉喂养可用代谢物的释放速率与摄取速率来表征,资源竞争可用底物亲和性与最大摄取速率来刻画,毒素抑制可用抑制强度及其剂量-响应关系描述。通过这种机制分类与少数标准参数结合的方式,可将复杂多样的互作压缩为一组可比较、可建模的通用变量,并进一步连接微观机制与宏观群落行为。例如,交叉喂养参数组合可预测物种依赖与共存条件,竞争参数分布可估计多样性上限,而不同互作类型的组合则影响群落功能的冗余性与鲁棒性。

在建立上述框架的基础上,可进一步构建描述群落行为的因果模型,从而实现从互作机制到群落性质的定量预测。因果模型通常以明确的生物学机制为基础,将互作过程转化为可参数化的数学表达,从而建立互作参数与群落结构、稳定性及功能之间的因果关系^[97]。当互作机制清晰且参数可测时,此类模型不仅具有较强的可解释性,还能够推导出可用于工程设计的判据,例如预测不同菌株比例、稳定共存条件或功能输出对群落功能变化的响应,因此是自下而上构建工程微生

物组的重要工具。将上述的互作描述框架引入因果模型，并逐步引入更高维度的互作项以刻画多物种间的协同或调制效应，有望在不穷尽分子细节的前提下，实现复杂微生物组结构与功能的定量预测，并为工程设计提供可操作的理论基础。

然而，当前因果模型主要用于在低复杂度或模块化体系中，要将其推广至高物种复杂度的工程微生物组仍面临显著挑战。首先，随着物种数增加，互作类型与参数数量迅速膨胀，即便在有限分类框架下，计算量仍然会呈指数级增大^[98]。其次，多物种体系中互作效应的非线性与非加和性，使得模型对参数变化高度敏感，预测结果易发生偏移^[97]。最后，微生物群落动态往往同时受到确定性互作机制与随机过程的共同驱动，而传统因果模型多为确定性框架，可能低估随机性对群落结构与功能的影响^[99]。因此，尽管因果模型在机制明确的小规模体系中具有显著优势，但在复杂微生物组中的应用仍需发展能够同时整合高阶互作与不确定性的建模框架，以实现可靠预测与工程设计。

在因果白箱模型面临的高复杂度背景下，人工智能与机器学习模型（AI模型）则可从海量、高维的组学或实验数据中自动挖掘复杂互作模式，建立从输入（如物种组成、环境参数）到输出（如群落功能、稳定性、动态）的映射关系，为微生物组工程提供了全新的方法论工具箱，展现出独特优势。首先，以深度学习为代表的AI模型能够有效捕捉时间序列中的长期依赖关系和高阶相互作用，无需预先解析具体的互作生化机制，即可从数据中直接学习并再现复杂群落的整体涌现行为^[100]。第二，AI模型可作为强大的多视图学习框架，可整合多组学信息、高通量培养实验数据，甚至是更精细的细胞代谢物互作强度等数据^[101]，进行全面的深度学习，并反向用于理性设计，例如通过虚拟筛选具有目标代谢表型的群落组合，极大加速实验验证周期^[100]。第三，结合新兴的单细胞成像、空间转录组或蛋白组等复杂的图像信息，AI模型有望解析微生物在复杂生境中的空间共定位与空间相互作用机制，这是传统模型与实验分析的难点^[100, 101]。然而，AI模型在微生物组工

程研究中的应用仍面临根本性挑战。AI模型属于“黑箱”或“灰箱”模型，虽能做出准确预测，但难以提供驱动表型的清晰、可验证的生物学解释^[102]。此外，AI模型其性能严重依赖于大规模、高质量、标注清晰的训练数据，其学习严格受限于训练数据的分布范围。虽然随着微生物组学技术的发展，微生物多组学大数据的积累已经催生了不少可用的组学AI模型，但合成微生物群落研究很多情况依赖培养实验和许多高成本的生化、物化表征方法，这些数据的稀缺极易导致模型过拟合与泛化能力不足^[102]。同时，在将实验室数据训练的模型推广至真实环境时，其预测性能可能急剧下降，在应对开放、波动的真实环境时存在显著风险^[101, 102]。

因此，未来研究的发展应该是将因果模型与AI模型相结合。一方面，AI模型可给出清晰的相关关系，可为应用机制模型与实验进行因果解释提供大量可靠线索。因此，可先依靠AI模型寻找关键的相关性因子和潜在互作关系，再结合机制模型与控制实验进行因果性验证。另一方面，可将因果模型提供的机制约束嵌入AI模型的训练框架，直接发展“灰箱”或混合模型。这种双向互补策略有望在不过度追求全机制解析的前提下，实现高预测精度、良好可解释性与强大外推能力的统一，从而真正推动复杂工程微生物组的理性设计与精准调控。

3 互作机制向工程微生物组外推的时空尺度挑战

3.1 不同尺度下微生物互作决定群落功能的机制

3.1.1 不同时间尺度下的结论差异

在微生物组工程中，一个至关重要却常被忽视的维度是时间尺度，其核心挑战在于，在短期内观察到的稳定互作微生物组，在更长的进化时间尺度上可能发生根本性变化^[103]，一方面可能表现为群落功能进一步优化，但也可能出现互作关系瓦解乃至群落崩溃（表1）。

表1 不同时空尺度下微生物互动机制的典型研究总结

Table 1 Representative studies of microbial interaction mechanisms across different spatiotemporal scales

空间尺度	研究对象	短时间(生态)尺度	长时间(进化)尺度
微米-百纳米 尺度	革兰氏阴性菌 III型、IV型和VI型分泌系统 <i>Saccharibacteria</i> 细胞表面的IV型菌毛	分泌系统胞内或胞互作界面上的结构与功能 ^[104-106] <i>Saccharibacteria</i> 编码并组装了两种IV型菌毛, 一种较细, 介导其与宿主结合和自身生长; 另一种粗菌毛, 介导参与颤搐运动 ^[107]	/
百微米-毫米 尺度	合成群落1: <i>Vibrio cyclitrophicus</i> (靶细菌) + <i>V. anguillarum</i> (杀手) 合成群落2: <i>E. coli</i> (靶细菌) + <i>V. cholerae</i> (杀手) 合成群落: <i>Azotobacter vinelandii</i> + <i>Bacillus licheniformis</i> + <i>Paenibacillus curdianolyticus</i> 合成群落: <i>E. coli</i> 氨基酸缺陷型, 二者必须互换氨基酸才能生长 合成群落: <i>P. aeruginosa</i> 氨基酸缺陷型, 二者必须互换氨基酸才能生长 合成群落1: <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> + <i>B. fragilis</i> 合成群落2: <i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 合成群落3: <i>S. aureus</i> + <i>V. cholerae</i> 合成群落: <i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>	具有T6SS的杀手细菌裂解邻近的靶细胞, 直接利用其细胞内容物作为营养来源来维持生长 ^[108] 混合培养时, 群落因竞争而崩溃; 但微流控芯片中被物理分隔至数百微米距离时, 群落达到稳定共存 ^[109] 只有当互作细胞间距离小于~3-10 μm 时, 两细胞才能交流互作 ^[110] 细胞运动提升互作伙伴间的空间混合, 从而增强代谢互作 ^[58] 流体流速显著改变菌株间的竞争 ^[58] 或合作 ^[111] 和信号传导结果 ^[128] 距 <i>P. aeruginosa</i> 数十微米范围内形成一个高耐受窗口, 在 <i>P. aeruginosa</i> 保护下的 <i>S. aureus</i> 可在抗生素压力下存活 ^[111]	/
厘米尺度	CoSMO 群落: 两种 <i>Saccharomyces cerevisiae</i> 菌株交换氨基酸生存 空间同质: 液体混匀培养 CoSMO 群落: 两种 <i>Saccharomyces cerevisiae</i> 菌株交换氨基酸生存 空间异质: 琼脂表面培养 合成群落: <i>E. coli</i> 氨基酸缺陷型, 二者必须互换氨基酸才能生长 空间同质: 液体混匀培养 合成群落: <i>E. coli</i> 氨基酸缺陷型, 二者必须互换氨基酸才能生长 空间异质: 琼脂表面培养 合成群落: <i>E. coli</i> 氨基酸缺陷型 + 工程酵母氨基酸缺陷型 空间同质: 液体混匀培养	群落稳定依赖代谢物产量、初始接种密度和初始细胞数量 ^[36] 1. 互作细胞的混合空间聚集可促进互利互作 ^[58] 2. 互作细胞的混合空间聚集可抵御欺骗者的入侵 ^[113] 群落稳定依赖高代谢物产量 ^[57] 代谢交叉喂养增加空间均匀性, 促进互作 ^[116] 通过主动细胞行为(粘附、运动)优化代谢物在空间中的局部交换效率以稳定初始合作 ^[59]	互作加强: 1. 体系存活所需的最低细胞密度阈值降低 2. 出现了如 <i>ecm21</i> 等“双赢”突变, 从被动副产物交换演变为主动投资 3. 互作加强群落的稳态生长速率 ^[112] / 互作加强: 1. 形成空间聚团促进交流 ^[114] 2. 主动提高氨基酸产量以惠及伙伴的行为 ^[114] 互作崩溃: 互作成员获得补偿性突变恢复代谢自主性, 导致互作崩溃 ^[115] / 互作加强: 1. 强化了初始的代谢交换 ^[117] 2. 形成了新的代谢交换关系 ^[117]

续表

空间尺度	研究对象	短时间(生态)尺度	长时间(进化)尺度
厘米尺度	合成群落: 基于假单胞菌萘降解代谢分工 空间同质: 液体混匀培养	代谢利益交换 ^[37] 、底物特性 ^[67,68] 、功能冗余度 ^[38] 等因素决定群落稳定性和效率	互作崩溃: 波动环境中, 互作一方通过水平基因转移获得了完整代谢途径基因, 形成独立完成全程降解的自主型, 导致互作崩溃 ^[118]
	合成群落: 基于假单胞菌水杨酸降解代谢分工 空间异质: 琼脂表面培养	1. IV 菌毛不利于空间混合和互作 ^[119] 2. 底物毒性不利于空间混合和互作 ^[68,67]	
	合成群落: <i>Acinetobacter johnsonii</i> + <i>P. putida</i> 空间同质: 液体混匀培养	1. 在恒定的偏利共生环境中, 两物种可以稳定共存 ^[120] 2. 当偏利共生和竞争之间交替切换时, 低频波动下, <i>A. johnsonii</i> 被排斥; 中、高频率波动阻止任何一方取得优势, 物种可共存 ^[120]	互作加强: 在恒定的偏利共生环境中, 菌间依赖性增强, 维持长期稳定共存。 ^[121] 互作崩溃: 在波动环境中, 单一个体快速的适应性进化而反复失稳, 甚至导致一方灭绝。 ^[121]
	合成群落: <i>S. cerevisiae</i> + <i>Lactobacillus plantarum</i> 空间同质: 液体混匀培养	两物种能在很宽的初始接种比例范围内达到并维持稳定 ^[122]	互作加强: 在共培养中共同进化, 互作加强 ^[122] 互作崩溃: 植物乳杆菌在脱离其伙伴酿酒酵母、单独进化 925 代后, 完全丧失了与后者稳定共存的能力 ^[122]
	合成群落: <i>E. coli</i> (靶细菌) + <i>V. cholerae</i> (杀手) 空间异质: 琼脂表面培养	空间邻近性增强了接触依赖型拮抗(如 VI 型分泌系统)的效率 ^[123,124]	/
	合成群落: <i>Pseudomonas stutzeri</i> 代谢交叉喂养群落 空间异质: 琼脂表面培养	空间邻近性促进水平基因转移 ^[125]	/
	合成群落: <i>Bacillus velezensis</i> + <i>Stutzerimonas degradans</i> 空间异质: 琼脂表面培养	<i>Bacillus velezensis</i> 可以通过代谢互作促进植物有益菌 <i>Stutzerimonas degradans</i> 的生长 ^[126]	互作加强: 两菌的依赖关系因 <i>S. degradans</i> 胞外多糖产量的增加而进一步增强 ^[127]

以代谢交叉喂养合成群落为例, 在基于工程酵母构建的 CoSMO (cooperation that is synthetic and mutually obligatory) 系统中, 群落在长期演化后表现出一系列短期实验中难以预见的新表型: 系统维持存活所需的最低初始细胞密度降低了约两个数量级, 同时演化过程中出现的一些双赢突变不仅具有利己效应(如降低对氨基酸的需求), 还具有利他效应(如提高代谢物交换效率), 从而提升了交叉喂养群落的稳定性与整体功能^[115]。相比之下, 基于大肠杆菌构建的营养交叉喂养群落则呈现出更为多样化的演化结局。在无额外胁迫的条件下, 菌株间原本被动的副产物交换可能演化为主动且具有代价的合作投资^[52], 也可能形成更有利于代谢物交换的空间混合聚团^[114]。然而, 在存在环境压力(如抗生素)的情况下, 互作群落的适应能力会显著受限, 长期演化的结局

往往是互作体系的彻底瓦解, 原本互作的一方通过获得补偿性突变恢复代谢自主性, 最终导致互作崩溃, 仅剩单一代谢自主性菌株存活^[115, 114]。类似的共生崩溃现象也出现在基于假单胞菌构建的萘降解代谢分工群落中, 但其机制有所不同, 原本专性依赖分工合作的一株菌通过水平基因转移重新获得缺失的功能基因, 进化为能够独立完成全程萘降解的自主型菌株, 并最终在群落中占据主导地位, 从而导致合作关系崩溃^[118]。

代谢交叉喂养也发生在跨物种的合成群落中。基于 *Escherichia coli* 与光异养菌 *Rhodospseudomonas palustris* 构建的代谢交叉喂养体系中, 短时间尺度下, 两者通过碳(有机酸)与氮(铵)的互换实现稳定共存与耦合生长^[120]。而在长期实验进化中, 两菌株对交叉供给养分摄取能力发生显著的进化提升, 形成更紧密的代谢耦合^[121]。类似地,

在由大肠杆菌与酵母构建的跨界交叉喂养群落中,短期研究表明,大肠杆菌细胞可主动黏附于酵母表面,从而促进两者之间的代谢物交换^[59]。而同一合成群落在长时间实验室进化中,不仅自我强化了初始的代谢交流,还催生出了新的代谢依赖层级:酵母丧失了铵同化能力,转而完全依赖从大肠杆菌伙伴处获取精氨酸作为主要氮源。这种新型依赖关系的产生并非直接选择的目标,而是通过代谢调控网络中的多效性与权衡间接形成的^[117]。而在具有空间结构的根系环境中,*Bacillus velezensis*可以通过代谢互作促进植物有益菌*Stutzerimonas degradans*的生长^[126]。在长期演化实验中,两菌的依赖关系因*S. degradans*胞外多糖产量的增加而进一步增强^[127]。这表明,多物种互作所提供的复杂代谢潜能,不仅能够维持既有合作关系,还可能催生新的依赖结构,从而改变群落稳定性基础。

这些从酵母、大肠杆菌到跨物种合成群落的研究案例共同表明,短期内看似稳定、可控的合成共生体系,在进化时间尺度上其互作表型可能发生超出初始设计预期的演变。这些变化既可能表现为互作效率和群落稳定性的进一步优化,也可能体现为互作性质的根本转变,甚至整个群落的崩溃。不同体系在长期演化中的差异,往往与菌株自身特性、互作形式及环境条件密切相关。这些跨越时间尺度的研究表明,在工程微生物组的设计与预测中,仅依赖短期实验获得的在生态尺度下的互作机制远远不够。要实现工程微生物组从实验室体系走向真实应用场景,必须将进化时间维度纳入核心考量,从动态演化的视角评估支撑群落稳定性与功能的微生物互作是否具有长期鲁棒性与适应性。

3.1.2 微生物互作研究的时空尺度特征

在实验室培养体系下,微生物互作机制的研究往往在较小的空间尺度上开展,大致可划分为四个层级:米-厘米尺度、毫米-百微米尺度、微米-百纳米尺度及纳米分子尺度(图3)。大量研究表明,不同空间尺度下决定微生物互作及群落功能的主导因素存在显著差异(表1)。

在米-厘米尺度,典型体系包括液体摇瓶、恒化器及琼脂平板培养等^[128]。由于培养技术成

熟,该尺度仍是当前研究最集中的尺度。在该尺度上,微生物互作研究主要围绕均质的液体悬浮培养体系与非均质的固体表面生长体系展开,二者揭示的决定性因素存在显著差异。在米-厘米尺度的液体摇瓶或恒化器等宏观均质体系中,细胞与代谢物充分混合,互作主要由可扩散代谢物或信号分子驱动^[129],其关键调控因素包括初始接种比例^[116]、生物量^[130]、代谢物释放与吸收速率^[131, 116]以及信号调控机制^[132]等。而在以琼脂平板表面为代表非均质固体表面培养中,群落中不同细胞的空间分布(群落空间结构)成为塑造互作强度与结局的关键因素。一方面,互作细胞的混合聚集可促进互利互作并私有化公共资源^[58],从而稳定合作体系^[133];另一方面,空间邻近性增强了接触依赖型拮抗(如VI型分泌系统)的效率,并促进水平基因转移^[123, 134]。

在毫米-百微米尺度,空间结构的作用被进一步放大。这类研究主要基于微液滴或微流控芯片下的显微观察^[128],互作不再由整体平均环境决定,不同局部空间结构间存在异质性。由于在很多自然生境下,微生物并非像在摇瓶中一样大尺度地均匀混合,而是高密度地聚集于某些毫米与百微米级别的微环境中,例如牙菌斑^[135]、肠道黏膜表面^[136]、土壤微孔隙^[137]、和海洋有机颗粒^[138],因此在该尺度下的研究更有利于解析微生物在真实生境中的互作机制。此时,微观物理因素、化学梯度及细胞行为成为决定互作强度的主导因素。例如,Wong等人报道流体流速可通过影响交流代谢物的空间分布,改变肠道益生菌*Bacteroides thetaiotaomicron*和*Bacteroides fragilis*之间的代谢交叉喂养关系^[54]。类似地,流体流速也会影响病原细菌*Staphylococcus aureus*和*Pseudomonas aeruginosa*之间的竞争互作动态^[55],以及*S. aureus*和*Vibrio cholerae*之间的群体感应信号传递过程^[112]。此外,代谢物扩散形成的化学浓度梯度直接限定了互作的作用范围。在一个典型体系中,铜绿假单胞菌同时分泌两种对金黄色葡萄球菌具有相反作用的代谢物,分别提高或降低其抗生素耐受性。由于两种分子的扩散能力与作用距离不同,在空间上形成叠加效应,仅在距供体菌数十微米范围内形成一个狭窄的高耐受窗口,

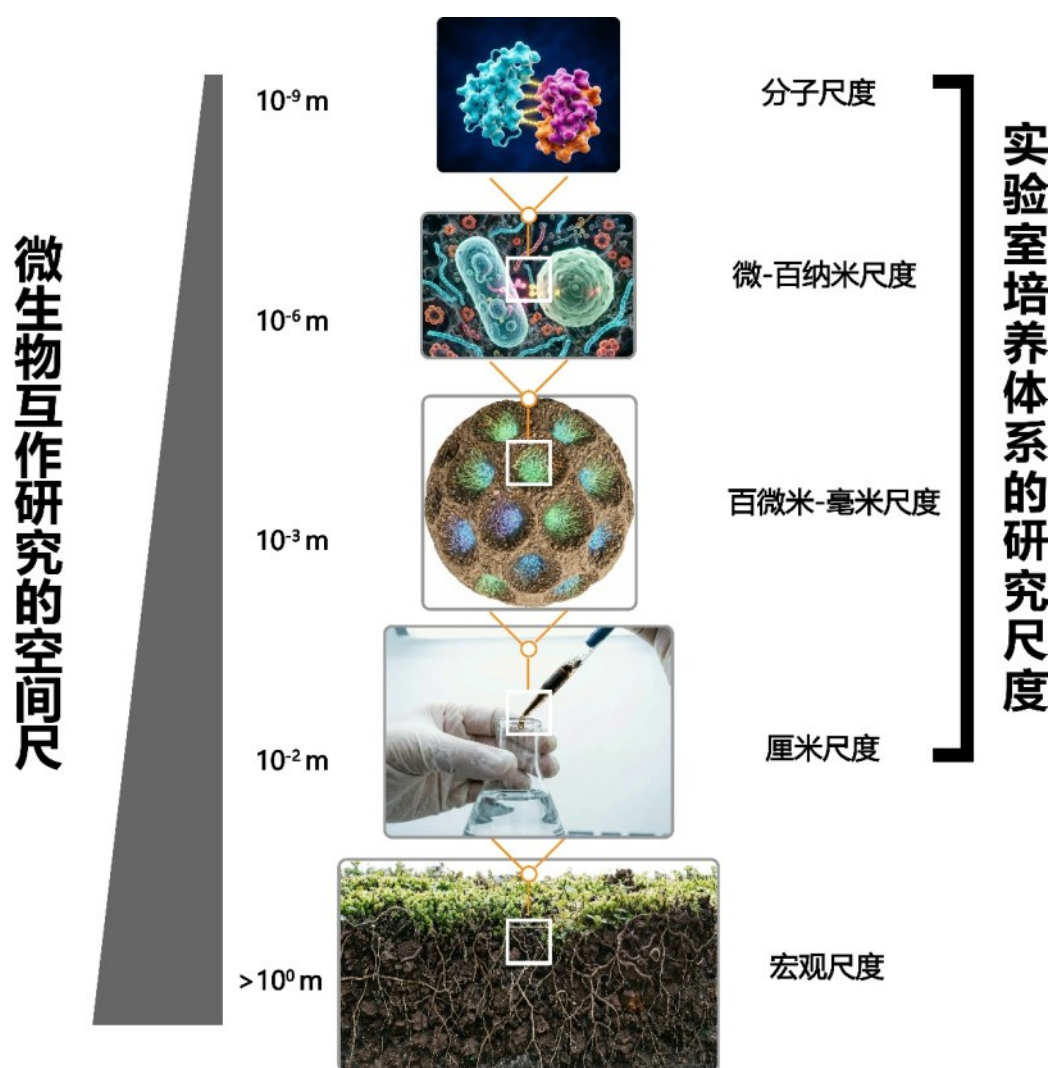


图3 微生物互作机制研究的空间尺度

Fig. 3 Spatial scale of research on microbial interaction mechanisms.

帮助处于这个距离窗口内的金黄色葡萄球菌细胞在抗生素压力下存活^[111]。可见，微生物互作的效应具有严格的空间尺度依赖性。此外，微生物细胞行为在该尺度上同样至关重要。近期一项研究进一步表明，即使进行非趋化性运动，细胞运动也可使个体远离同源细胞并接近异源合作伙伴，从而增强代谢互作^[139]。T6SS等接触依赖性攻击行为则通过裂解邻近细胞释放营养，从而在局部空间内强化竞争优势^[108]。在毫米-百微米尺度上，物理过程、化学梯度与细胞行为通过共同调控细胞与代谢物的空间分布，精细塑造了互作的强度、范围及特异性，进而调控群落的稳定性和功能。

微米-百纳米尺度是指单细胞及亚细胞尺度。依赖冷冻电子断层扫描（cryo-electron tomography,

Cryo-ET）等超高分辨率成像技术^[128]，研究者能够在近生理状态下直接解析介导互作的分子机器及其结构基础。例如，Cryo-ET已被用于原位解析细菌分泌系统，如T3SS、T4SS、T6SS，的结构与组装状态，从而揭示其在细胞间相互作用中的作用机制^[104-106]。近期研究进一步在纳米尺度上观测到 *Saccharibacteria* (TM7x) 表面组装的两类IV型菌毛（直径约1.8 nm与3.2 nm），并通过基因敲除实验验证了其中较细菌毛在宿主黏附中的关键作用^[107]。然而，该尺度研究受限于极高的技术门槛，包括复杂的样品制备、数据采集与重建流程，以及低通量特点，目前仍难以用于动态互作过程的系统解析。

更微观的纳米分子水平的研究也为理解和调

控微生物互作提供了新的切入点。微生物间相互作用最终由特定分子介导,例如,胞外酶决定复杂底物的降解与公共资源释放,转运蛋白决定交叉喂养中代谢物的摄取效率,毒素、抗菌肽和分泌系统效应蛋白决定拮抗互作强度,而信号分子和受体蛋白则调控群体感应介导的信息交流。因此,蛋白质和酶的性质本质上会影响群落模型中的关键互作参数,如代谢物释放速率、摄取速率、底物亲和性、抑制强度和信号响应阈值。近年来,蛋白质优化和分子结构预测等AI工具的快速发展,大大加强了研究者在纳米分子水平的微生物互作研究能力。例如,已有AI工具可实现抗菌肽^[140]和代谢物转运蛋白的精准预测^[141]。更有AI工具可基于群体感应信号分子预测群落中的信息交流网络^[142]。这些进展意味着未来不仅可以在“菌株组合”层面设计互作网络,也可在“分子元件”层面对互作强度进行精细调节,例如可以通过优化胞外降解酶、代谢物转运蛋白、毒素或信号受体,将分子设计与群落尺度的理性设计连接起来。

综上所述,当前实验室中关于微生物相互作用机制的研究,主要集中在三个相对较小的空间尺度上。在米-厘米尺度,研究体系成熟、机制解析较为充分,但多基于均质、可控条件,具有明显的理想化特征;在毫米至百微米尺度,借助微流控等技术手段,已揭示出大量由空间结构、化学梯度及细胞行为精细调控的互作机制,更接近微生物在真实环境中的互作;而在微-纳尺度,研究则进一步深入至分子机器与亚细胞结构层面,为理解互作提供了高分辨率的机制基础,但受限于成像技术复杂性,仍难以实现高通量与动态解析。相比之下,工程微生物组的实际应用则在远大于实验体系的空间尺度,例如工业发酵通常在吨级甚至更大尺度进行。尽管宏观过程本质上由微观互作驱动,但如何将小尺度实验中获得的有效放大并转化为大尺度可预测的群落行为,仍是当前工程微生物组面临的关键挑战之一。

3.2 工程微生物组设计应用中,如何考虑不同时空尺度?

3.2.1 追求长时间尺度下的稳定性

微生物互作在短期(生态)与长期(进化)

时间尺度下可能表现出截然不同的表型与稳定性。鉴于群落稳定性是微生物组功能发挥的前提,已有大量研究尝试通过工程策略提升群落稳定性,主要集中于通过合成基因线路的模块化设计调控群落中不同种群的数量(2.1部分)。然而,该类系统对突变高度敏感,例如在长期尺度上基因线路中的关键毒素元件的失活突变往往对个体而言具有强烈的选择优势,易导致调控线路整体失效;同时,群体感应系统的有限性也限制了其扩展性。第二类策略利用上述代谢交叉喂养互作构建依赖严格的专性互利共生关系,例如通过基因敲除构建氨基酸营养缺陷型菌株。理论与实验均表明,此类体系在生态时间尺度下可维持多成员共存,且通过调节外源交流代谢物浓度可实现种群比例调控^[143]。然而,营养缺陷菌株生长通常缓慢,难以满足工程生产的生物量快速积累需要。更重要的是,这类人工构建的互利体系在长期进化中可能通过代谢自主性恢复或水平基因转移导致互作崩溃,显著限制其工程应用。

总体而言,现有稳定性调控策略多停留在短期生态尺度(通常仅数十代),例如上述针对氨基酸专性交换共生体系的研究仅仅持续了约70代^[143],而工程微生物组在实际应用中往往需要在数百至数千代尺度上维持功能。因此,基于短期实验获得的短时互作机制难以支撑长期功能稳定输出,亟需将进化时间尺度纳入设计框架,从关注短时互作转向研究进化水平的动态互作。在此背景下,当前在实验室长期群落进化中获得的机制和规律,需要被纳入新的工程微生物组设计原则中。

一方面,研究表明代谢交叉喂养可在进化过程中被强化,例如通过提高代谢物摄取与释放效率或优化空间结构增强互作强度;相关关键基因的鉴定为人工增强互作提供了明确靶点,从而可在设计阶段预先强化合作关系,降低对自发进化的依赖。同时,考虑到部分互作增强依赖难以预测的突变,工程体系仍需保留一定可进化空间,并可利用演化过程中获得的高性能群落反向解析机制,形成持续迭代的DBTL循环。

另一方面,代谢交叉喂养体系在进化中存在一些逃逸路径,如恢复代谢自主性或通过水平基

因转移获取功能,提示需在设计中主动加以约束。例如,可通过多位点改造降低功能恢复概率,或通过减少移动遗传元件及引入DNA降解机制限制基因转移风险。此外,长期演化研究表明,两两互动关系在一定程度上可预测多物种体系的共存与演化结局^[84]。因此,在工程设计中可通过两物种体系的长期演化实验,预先识别潜在不稳定互动及其崩溃机制,为复杂群落构建提供前瞻性指导。

3.2.2 厘清跨空间尺度的工程微生物组设计原则

在工程微生物组的实际应用中,如环境修复与工业发酵,其功能的稳定实现依赖于宏观尺度的反应器或复杂环境体系。然而,在这一尺度上开展设计往往只能依赖组学数据所揭示的相关性或描述性规律。而要建立可用于精准预测与调控的机制性原理,其根本挑战在于,如何将实验室中小尺度乃至微观尺度解析得到的互动机制,可靠地放大至宏观空间尺度,揭示微观互动机制如何决定宏观微生物组功能,以及如何在将小尺度构建的高效微生物组扩展至大尺度应用时,仍维持其功能的稳定性与鲁棒性^[61]。解决这一问题不仅依赖于跨尺度实验工具的发展,更亟需建立能够贯通不同空间层级、并实现微生物组动态定量预测的理论框架。

从实验工具角度,跨空间尺度的关键在于构建能够既能研究微观互动机制,又能刻画宏观微生物组特性的实验平台。微生物互动通常发生在微米至百微米尺度的局部空间中,而宏观群落行为则源于这些局部过程在更大尺度上的重复与耦合^[84]。为此,可发展以微液滴与微流道系统为代表的实验工具,在可控的流体条件与扩散环境中重建微尺度物理与化学梯度,锁定特定的单个液滴或培养腔室,通过显微成像等技术,进而定量解析微尺度的细胞间互动机制及其对微观群落稳定性和功能的影响机制^[144]。随后,利用大量微液滴与微腔室所构筑的高通量培养平台将大量局部微生境并行化,利用统计学手段揭示不同初始条件与环境约束下的群落组装路径及其变异分布,进而将百微米尺度获得的原理和机制放大到米-厘米尺度。进一步地,可在此基础上构建分层或模块化培养体系,例如在微腔室和微液滴阵列的基

础上引入更高层次斑块连接的空间组织形式,在进一步跨越尺度的同时,模拟污染修复场景或工程反应器中的空间异质性与微生物迁移过程。通过这些实验工具的发展,可使得微观互动机制不再局限于理想化体系,而在具有空间结构与连接性的条件下被系统研究,从而为尺度放大提供实验基础。

从跨尺度模型构建角度,实现从微观互动到宏观群落功能的跨尺度预测,亟需建立分层耦合的建模体系。首先,在微观尺度上,需要通过个体或细胞水平模型刻画生长、代谢交换、扩散及接触等过程,从而提取有效互动范围、代谢物交换效率等可用于简化互动机制描述的微尺度定量参数。在此基础上,可将微环境或局部群落视为基本单元,以上述测定的关键参数描述这些单元,以进一步构建简化的斑块尺度模型以描述单元间物种迁移、混合及扰动过程。可引入宏群落(metacommunity)等成熟的理论框架,将宏观系统视为由多个局部群落通过扩散、迁移与环境筛选过程连接而成,从而实现对不同空间尺度群落动态的统一描述^[145]。也可借助近期提出的解释物种侵入和微群落碰撞的多个理论(将在4.1.3部分重点讨论),描述微群落在结合形成宏群落过程中的涌现性特征。借助上述“细胞个体—局部群落斑块—宏群落系统”的层级建模思路,可使微尺度实验中获得互动参数逐级传递并嵌入宏观模型之中,从而在保留关键机制信息的同时,实现对工程微生物组稳定性与功能的定量预测。

以不同环境修复场景为例,上述跨尺度实验与建模框架可进一步发展出具体的设计策略。需要特别指出的是,不同工程环境具有不同的空间异质性特征,因此其尺度放大策略也应有所区别。例如,在土壤修复体系中,微生物分布的主要微环境是土壤团聚体、孔隙及有机质颗粒等,微环境间空间隔离的程度较高,仅通过有限扩散和水膜相连^[146]。因此,在跨尺度设计时,可按微群落—团聚体—土壤斑块的层级设计思路。首先利用微流控芯片或微液滴体系模拟土壤孔隙尺度,解析降解菌、辅助菌等局部互动机制;随后,将获得的稳定微群落固定于生物炭、海藻酸盐等载体中,作为功能模块对应天然团聚体;最后,优化

不同功能模块在污染土壤中的空间配置和连通性,实现局部降解功能向整个污染区域的扩展。相比于土壤环境,河流、湖泊及海洋等水体具有更高的空间连通性,但关键互作往往集中于微塑料、生物絮团、海洋有机颗粒及不可溶污染物颗粒等局部微生境^[147, 148]。因此,在微环境设计时应在微流控平台中模拟复杂形态的底物颗粒,并重建颗粒表面的流场、营养扩散梯度等微观物理环境,进而研究颗粒表面微生物的协同污染物降解机制^[149];进一步结合流体动力学模型预测不同功能颗粒间的微生物迁移、微群落碰撞和宏群落重组过程,实现局部微生境污染物降解功能向整个水体污染修复能力的尺度放大。综上,在具体工程场景应用中,应考虑具体环境的空间异质性特征,首先针对性设计微环境单元,再引入微环境间的物理连通机制,优化不同微环境间的连接与跨尺度耦合,实现微尺度互作机制向工程微生物组稳定性与功能的有效转化。

4 微生物互作的情境波动性对工程微生物组设计的影响

4.1 微生物互作表型会随情境条件变化

4.1.1 微生物互作的环境依赖性

微生物间相互作用的强度、方向乃至类型均表现出高度的环境依赖性。即便同样的微生物间,在不同环境背景下仍可能呈现出截然不同的互作表型。例如, Piccardi 等人通过构建暴露于有毒金属加工液的合成四菌群落发现,在毒性压力下,物种间几乎只存在促进或中性作用。原本难以单独存活的物种依赖其他物种的解毒过程而实现生长,群落表现出更强的物种共存特征与更高的降解效率。而当移除非生物胁迫(如提供丰富营养或使用进化出耐受性的菌株)后,不同物种呈现出对有限资源的竞争关系^[150, 151]。Li 等人在由三株乳酸菌构成的合成群落中也有类似发现,在低酸或无酸条件下,不同物种表现出显著的竞争关系;但在酸胁迫条件下,生长慢但酸耐受性高的乳酸乳球菌会在高酸区域占据优势,并通过主动分泌氨基酸等公共物品,促进因酸胁迫而生长受抑的

其他微生物,从而在高胁迫下形成稳定的互惠共存关系^[152]。

这种环境胁迫驱动的相互作用转变也在更复杂的自然微生物组中被观察到。Zhao 等人在探究堆肥高温如何影响微生物互作时发现,在 50°C 的高温胁迫下,微生物群落的潜在正向相互作用网络显著增强。机制研究表明,高温选择了少数能合成必需维生素 B₁₂ 的慢生耐压菌,而绝大多数功能菌虽需要维生素 B₁₂ 但无法合成,从而形成了以维生素 B₁₂ 为公共物品的、广泛的单向供给网络。这种由高温胁迫选择并强化的代谢依赖,塑造了以互惠为主导的群落互作格局^[153]。同样的格局也在海洋微生物组中被观察到, Merz 等发现,海洋微生物群落的互作网络结构随温度动态变化,温度较高、营养相对匮乏的“高压”条件下,整个微生物群落中正向相互作用的比例显著高于低温条件^[154]。另一项研究则表明,缺水胁迫对土壤微生物群落的互作网络结构也有同样的改变,干旱同样显著选择群落中的正向互作^[155]。类似的,来自土壤原生动物捕食压力,也会让细菌群落从普遍的资源竞争关系转向更多的代谢合作关系^[156]。

这些研究表明,微生物间的相互作用受环境胁迫条件的影响,强环境胁迫可驱动微生物间互作从竞争转向基于代谢物交换的互利共生,提高整个群落对环境胁迫的耐受性,这种观点通常被描述为压力梯度假设(Stress Gradient Hypothesis, 图4)^[155, 157]。越来越多的实验证据支持了这一假说,这一理论框架对工程微生物组,特别是在环境修复等具有不同水平环境胁迫压力场景中的应用具有重要意义。

4.1.2 环境波动对互作和微生物组动态的改变

微生物的生存环境条件往往是剧烈波动的。由于微生物在不同环境中可能表现出不同的互作关系,环境波动可能带来微生物互作关系的动态切换,造成群落结构的动态变化,进而影响群落的稳定性与功能^[158]。通过周期性切换资源条件,有设计地改变合成群落中的种间互作特征,是实验室条件下研究环境波动影响微生物组动态的一个经典方法。在一个两物种单向交叉喂养群落中, *Acinetobacter johnsonii* 作为供体菌将苯甲醇氧化为代谢副产物苯甲酸,后者作为 *Pseudomonas putida*

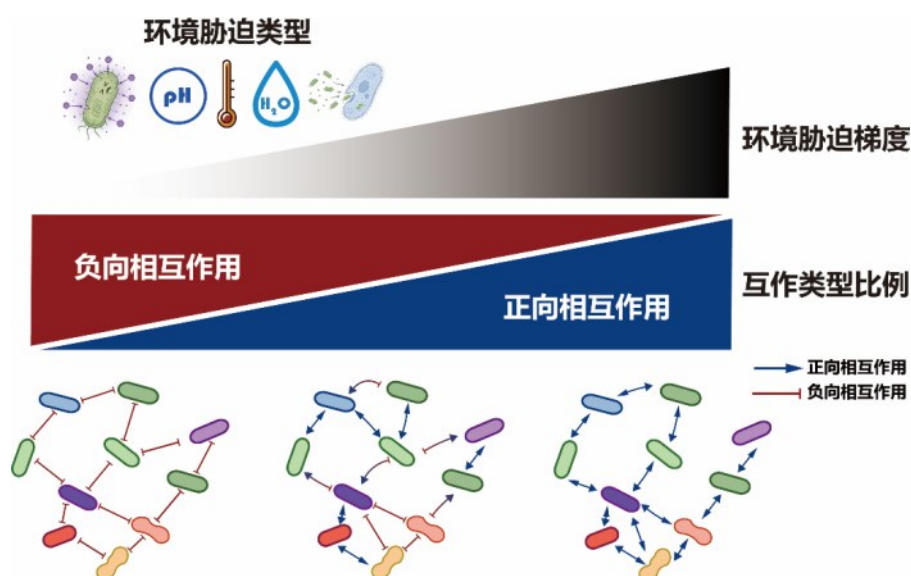


图4 压力梯度假说解释了微生物群落中相互作用网络如何随环境胁迫梯度发生变化

Fig. 4 The Stress Gradient Hypothesis explains how microbial interaction networks shift along environmental stress gradients

受体菌生长所需的主要碳源。因此，在以苯甲醇为唯一碳源时，两者形成剥削互作 (+/-)；而在以柠檬酸盐为唯一碳源下，则转变为资源竞争 (-/-)^[159]。在以不同频率切换两种碳源时，低频波动下，资源竞争有足够时间发挥作用，导致一个物种被竞争排除，互作体系崩溃；而在中、高频波动下，互作类型的快速切换阻止了任何一方取得绝对优势，从而实现了物种共存。这表明，环境波动的频率通过影响不同相互作用的作用时间，进而深刻影响群落动态。

在更长的时间尺度上，环境波动还能引起共进化轨迹改变，导致群落进化命运的改变。例如，同样的研究者探究了上述 *A. johnsonii* 和 *P. putida* 构建的合成群落在进化时间尺度上的命运。在恒定的单向交叉喂养环境（持续供给苯甲醇）中，两菌能够长期共存并进化出更强的正向互作关系^[160]。进一步研究表明，在恒定环境下演化后的受体菌对供体菌的依赖性增强，但这种依赖同时显著约束了供体菌一侧的适应性进化^[161]。然而，在竞争与交叉喂养交替出现的波动环境（交替供给苯甲醇与柠檬酸盐）中，群落则会因单一个体快速的适应性进化而反复失稳，甚至导致一方灭绝^[160]。类似地，由假单胞菌构建的萘降解代谢分工群落中，水平基因转移介导的分工崩溃和全程萘降解菌的自主进化，也需要在不同碳源切换的

波动条件下才能发生，因为波动环境相比恒定环境能更长时间地维持两菌共存，促进水平基因转移的发生^[118]。可见，环境波动可能影响群落的长期进化过程，重塑乃至破坏原有互作关系，进而深刻影响群落的长期稳定性与功能表现。

上述研究主要针对单一资源的被动体系，而在多资源波动体系中情形则更加复杂。当群落面临多种碳源组合的周期性或随机波动时，微生物对不同资源的利用顺序会在时间上不断变化，从而形成多种时间生态位，使得多个物种可以在不同时间段占据优势，进而提高多物种共存能力和群落多样性^[162]。另一方面，环境波动导致不同物种在不同资源组合中的相对优势变化。例如，在某些条件下，一个物种在资源A上更有竞争力，而在资源B上则处于劣势；当环境在不同资源之间切换时，这种竞争优势也随之翻转，使得原本会被排除的物种得以持续存活，提高了群落中的物种共存，这一现象被定义为生态位翻转（niche flip）^[163]。

环境波动并不只源于周期性的外在改变，微生物自身的代谢活动也会改变自身所处的环境条件，进而引起两菌互作关系的时间变化，改变群落特征。例如，一种微生物在生长过程中对环境pH的改变，可能显著抑制^[164]或促进^[165]另一种微生物，这种影响会在时间尺度上动态改变两菌相

互作用特征。在一项基于微流道芯片的研究中,研究者实现了用一种微生物连续生长时期内的过滤培养基,连续培养另一种微生物。在培养初期,后一种微生物的生长因为营养交叉喂养被显著促进,然而由于代谢副产物(如乙酸)随时间的积累,互作关系在培养的后期从促进演变为抑制。这种因为代谢反馈引起的相互作用动态变化也在近期一项针对叶际微生物间互作的研究中被报道。Pacheco等利用微流控系统和代谢模型发现,木聚糖降解菌释放碳源和维生素促进非降解菌生长,但非降解菌增长可能在培养后期降低降解菌丰度,导致维生素供应下降,这种代谢反馈驱动了群落互作关系的周期性振荡^[166]。

综上,环境波动可能在不同时间尺度上,驱动微生物间的相互作用在竞争与协同之间动态切换,也可能导致群落共进化轨迹的改变,进而决定群落的结构、稳定性及功能输出。因而,在工程微生物组的设计与预测中,必须从静态互作转向动态互作视角,将环境波动及其对互作关系的调制作用纳入核心考量。

4.1.3 开放环境中物种迁入与迁出对群落动态的影响

实验室中构建合成微生物群落通常处于相对封闭、可控的理想情境,其物种组成是预先设定且相对固定的。然而,工程微生物组的许多应用场景,无论是环境修复场地、农业土壤还是生物反应器,本质上都是开放或半开放的生态系统,因此微生物群落持续面对本源微生物的迁出与外源微生物的迁入。这种物种流动,可以通过改变种间竞争、促进与拮抗关系,重塑群落的相互作用网络,从而深刻影响群落结构与功能稳定性。

一方面,本源微生物迁出会打破原有种间互作的平衡。Abreu等通过调控迁出速率发现,增加迁出速率会系统性改变物种间竞争结果,群落由主动竞争能力强的物种主导转向由生长速率快的微生物主导,从而引发优势物种的替代^[167]。这一结果表明,迁出并非简单降低丰度,而是通过改变生长-竞争权衡关系,重排种间竞争结构。此外,在空间上相连的细菌群落中,迁出还会改变由互作驱动的群落动态过程。例如,在振荡型互利共生群落中,中等迁出率可以改变群落振荡周期,

并在压力条件下显著提高群落存活率^[168]。这说明,迁出通过改变互作的时间结构和耦合方式,调控群落稳定性。

另一方面,新物种的迁入也会改变原有互作网络。许多研究表明,物种迁入成功与否取决于迁入者与本地物种在资源利用和相互作用上的差异。当迁入者与本地物种生态位高度重叠时,或通过毒素分泌等主动拮抗作用与本源微生物竞争时,可能导致本地物种被替代(displacement);而当迁入者引入新的代谢功能或互作路径时,则迁入者可以与本源微生物形成新的共存关系(co-existence)^[169]。但无论哪种迁入结果,迁入过程本身会改变群落的生态位占据方式及种间关系,从而重塑群落内部的互作结构^[170]。此外,一些短暂迁入者虽最终没有在群落中稳定定殖,但仍可通过改变环境条件,将群落从一个稳定态推向另一个稳定态^[171]。当迁入以群落为单位发生时,即群落碰撞(community coalescence),其对互作网络的重塑更加显著。许多近期研究表明,群落碰撞并非简单的物种混合,而是两个完整互作网络的重组过程^[172-174]。近期一项研究揭示了迁入菌株的竞争性如何决定其迁入后对群落结构的影响,研究提出,基于资源竞争的弱竞争形式可使菌株入侵成功但很难完全替代原有菌株,而基于细菌素等抗菌武器的强干扰竞争则可完全替代原有优势物种^[175]。例如,Diaz-Colunga等发现,在群落碰撞过程中,原有优势物种往往能够携带其共存伙伴共同迁入,从而表现出明显的协同定殖效应^[176]。同时,群落碰撞还可能揭示出隐藏的互作关系,并在某些情况下恢复受损生态系统的功能^[177]。因此,迁入在群落尺度上体现为互作网络的整体迁移与重构,而非单一物种效应的叠加^[178]。

当迁入与迁出共同作用时,其对群落动态的影响更加复杂。研究表明,即便在较低迁移率下,持续的物种迁入和迁出也可以通过质量效应显著改变群落组成并导致群落同质化^[179]。另一方面,高迁入率可以抵消迁出带来的物种流失,从而维持甚至提升群落多样性^[180]。也就是说,迁入与迁出并不是两个彼此独立的过程,通过相互耦合决定了原有互作网络中快生长优势能否被持续打破,

进而改变种间竞争格局与群落多样性。

综上,开放环境中的物种迁入与迁出通过改变相互作用的参与物种,持续重构微生物群落的相互作用网络。这种重构既可能表现为竞争优势的重新分配,也可能通过引入新的互作路径或触发群落状态转变,从而影响群落的稳定性与功能输出。因此,在工程微生物组的设计与预测中,必须将物种流动视为驱动互作动态变化的核心因素。

4.2 面向工程微生物组的研究思路转变

微生物相互作用并非静态不变,而是在环境胁迫、资源波动及物种流动等多种情境下持续发生动态重构。与之对应的,工程微生物组实际应用场景往往也是高度动态的,且要求群落在长期尺度上维持稳定的功能输出。因此,如何在动态互作背景下实现稳定功能输出,成为未来工程微生物组设计的核心问题。这一挑战不仅要求对微生物互作机制的研究范式进行转变,也要求在工程设计层面引入新的策略与评价体系。

4.2.1 从静态封闭转向动态开放

首先,当前多数互作机制研究仍基于单一、稳定且可控的实验情境,而未来研究则需要在系统中引入环境波动与多情境切换,将研究对象从静态互作机制扩展为动态互作过程。具体而言,应从关注某一固定条件下互作的方向与强度,转向解析互作在不同环境状态间的切换规则及其对群落动态的波动性影响。例如,研究不同资源波动条件下如何引起复杂微生物组中起主导作用的互作形式的切换;研究资源竞争与代谢交叉喂养合作的波动频率、转变阈值对群落共存和微生物组功能的波动性影响规律;研究多资源或多胁迫条件下的多样互作类型之间的切换与组合效应等。这类研究的目标是提炼出能够描述互作动态变化的低维规律或响应函数,从而为工程设计提供可预测的模型体系。例如,在工程体系中,可通过调控底物供给模式或环境扰动频率,使群落长期处于有利于共存和稳定功能的互作切换区间,从而实现稳定功能输出。

其次,未来也需要更多地在开放体系中研究

互作机制,特别是系统解析物种迁入与迁出对互作网络的影响。具体包括两个关键问题:一是已有互作结构如何影响外源物种的迁入成功率,例如某些特定互作模块是否更易被加强或破坏;二是入侵或迁出事件如何重塑原有互作,例如新的代谢通路如何被成功引入,或资源竞争格局如何能被改变。特别值得关注的是,外源物种的迁入成功与否是否与群落内固有的相互作用模块存在特定的兼容或识别关系。通过系统研究这些过程,可为工程微生物组提供重要设计原则,例如通过构建具有入侵抵抗能力的互作网络,或引入特定功能菌群主动重构群落结构。此外,当前研究仍较少系统关注群落碰撞这一更高层级的物种迁入形式。未来亟需进一步解析在群落碰撞过程中,哪些互作模块能够被整体保留或重组,以及不同生态过程如何共同调控多群落的融合重组过程。这类研究将有助于发展基于群落作为设计单元的工程策略,例如通过引入预先优化的简单功能群落,实现对复杂微生物组结构与功能的定向重构。

4.2.2 面向动态互作的工程设计

首先,在建立工程微生物组的预测模型时,需要从根本上改变对微生物互作的假设方式,即不再假设互作关系在时间尺度上是稳定的,而应将其视为动态可变的过程。因此,工程微生物组设计不应仅依赖于某一特定情境下的互作优化,而应关注互作在多种扰动条件下的功能维持能力。例如,在代谢分工或交叉喂养体系中,不仅需要优化代谢交换效率,还需评估在资源波动、环境胁迫或物种替换条件下,该互作是否仍能维持,以及如何更好地维持。另一种维持群落水平功能稳定性的方法是在工程微生物组中引入代谢功能冗余,例如,通过构建多条功能路径提高群落在环境波动中的稳定性^[181, 182]。然而在传统研究中的冗余设计仍集中在物种水平,例如引入具有类似功能的几种微生物,并未深入到功能机制水平。未来研究则应将冗余设计提升到互作、代谢途径甚至代谢网络水平。在互作和代谢途径水平上,可设计多种冗余的途径代谢分工互补关系^[38],使系统在不同情境下可切换至不同的功能实现路径。在代谢网络水平上,可设计不同的相互依赖模块,使模块之间的功能具有冗余性,以保证不同环境

波动导致群落组成在不同模块间切换时, 仍能有稳定的功能输出。

其次, 需要建立面向工程应用的鲁棒性测试体系, 对微生物组在动态环境中的表现进行系统评估。例如, 需要在不同资源组合、扰动频率及强度下测试群落稳定性; 引入外源物种模拟入侵或污染场景, 评估群落抗干扰能力; 以及在长期培养或连续传代中考察群落结构与功能的演化稳定性。在污染物降解或生物转化体系中, 部分研究已通过周期性改变底物条件或引入竞争菌群, 评估并筛选出了在多种条件下均能维持功能的稳定群落^[183]。

综上, 工程微生物组的设计需要从静态优化转向动态鲁棒, 从单一情境下的性能提升转向多情境切换下的功能维持。未来的关键不在于构建在某一条件下最优的微生物组, 而在于设计能够在环境波动与物种流动背景下持续稳定并维持功能输出的动态稳定微生物组。这也意味着, 微生物组工程研究需要在机制研究与工程实践之间建立新的连接, 机制研究上更深入地揭示微生物组动态稳定规律, 将动态互作规律转化为可操作的设计原则, 以从工程上实现复杂环境中微生物组的可预测调控。

5 总结与展望

微生物组工程的核心目标之一, 是将对微生物互作机制的认知转化为可预测、可设计的工程原则, 以构建功能稳定、环境适应性强的工程微生物组。然而, 已有的微生物互作机制认知与工程微生物组设计需求之间仍存在明显脱节。未来, 工程微生物组的发展应遵循“相互作用机制解析-模型体系构建-工程技术落地-鲁棒性测试”的层级化发展路线, 逐步建立从微生物互作机制到工程应用的完整设计框架。

在基础机制解析层面, 一部分在理想体系中验证的机制已初步具备工程转化潜力, 但其应用仍局限于简化场景, 工程应用价值尚未被充分挖掘。如基于代谢互补的交叉喂养和代谢分工机制, 已被成功用于构建两到三菌的合成群落, 可提高群落稳定性并完成简单的线性代谢通路。然而,

这类机制在用于构建更复杂的工程微生物组时, 其稳定性与效率仍面临挑战。与此同时, 仍有大量复杂互作机制尚未得到充分解析, 是未来限制工程微生物组构建的关键瓶颈。第一, 高阶互作是复杂群落预测中的核心难点, 当前大多数研究仍停留在两两互作层面, 但群落功能常由三个及以上物种间的高阶互作所涌现, 理解并预测这些非线性的高阶效应, 是设计稳定多元群落的基础。第二, 在空间结构化环境下, 微观物理化学过程和生物行为如何影响菌株间相互作用仍不缺乏机制研究, 这些看似微观的互作机制, 可能通过跨尺度耦合对宏观群落功能产生重要影响。第三, 长时间尺度上动态互作与进化反馈的耦合机制尚缺乏统一理论。第四, 开放体系中物种迁入、迁出以及群落碰撞引起的互作网络重构过程也仍认识不足。未来, 微生物相互作用机制解析应从简单实验室培养体系, 进一步向模拟自然生境的微观实验装置, 甚至原位微生物环境, 逐步转变, 为工程设计提供更加完整的理论基础。

在模型体系构建层面, 还需要建立能够连接微观互作机制与宏观群落行为的理论体系。目前, 跨时空尺度的预测模型仍相对缺乏, 基于有限互作分类和参数标准化的互作表征框架仍有待建立。未来, 需要进一步发展基于机制分类与标准参数的互作描述方法, 并融合跨尺度建模、因果模型和人工智能等方法, 将微尺度实验获得的关键互作参数逐步嵌入复杂群落模型, 实现从微观互作到宏观群落结构、稳定性与功能的定量预测, 为工程微生物组提供具有可解释性和可迁移性的设计原则。

在工程技术落地层面, 应推动上述理论真正服务于真实应用场景。未来, 不仅需要将交叉喂养、代谢分工、群体行为调控等机制应用于多物种、多功能工程微生物组构建, 还应针对不同工程应用环境发展具有针对性的层级化设计策略。例如, 在土壤修复等高度空间异质环境中, 可遵循微群落-团聚体-土壤斑块的模块化设计思路; 而在河流、湖泊等开放水体环境中, 则可采用微群落-微颗粒-宏观水体的层级化设计模式, 实现局部互作机制向宏观生态功能的尺度放大, 从而提高工程微生物组在复杂环境中的稳定性与功能表现。

在鲁棒性测试层面,未来工程微生物组的发展不应仅关注理想条件下的功能输出,更应建立面向真实工程应用的评价体系。除传统功能指标外,还应系统考察工程微生物组在长期演化、环境波动、物种迁入迁出及群落碰撞等典型扰动条件下的稳定性和功能维持或恢复能力,进而建立标准化的鲁棒性测试体系,实现对设计原则的反馈验证与优化。

微生物组工程未来的发展方向,不应仅仅追求在理想条件下构建功能最强的静态微生物组,而应转向构建在复杂环境中仍能维持结构与功能的动态稳定系统。未来的发展路径不在于发现更多孤立的机制,而在于推动研究从静态、封闭、低维的互作研究,逐步走向动态、开放、跨尺度和高维的互作解析;也要求工程设计从单点优化迈向基于机制、模型与扰动验证相结合的动态理性设计。这要求融合合成生物学、生态学、进化理论、系统生物学和计算科学,建立覆盖基础机制解析-模型体系构建-工程技术落地-鲁棒性测试全过程的DBTL循环,使工程微生物组真正成为解决环境、健康、能源等领域重大挑战的可靠生物技术平台。

致谢:感谢国家重点研发计划(项目号:2025YFA0921700);国家自然科学基金(项目号:32500081)对本工作的支持。感谢电子科技大学基础与前沿研究院提供的先进研究平台与优越的学术环境。感谢实验室各位同仁在学术讨论中提供的无私帮助与建设性意见。同时,感谢同行专家学者在学术交流中给予的启发与宝贵建议。

作者贡献声明:金潇:文献调研与整理、起草论文、修订论文王森啸:提出概念、基本框架、设计论文框架、修订论文、审核论文

所有作者均已阅读并同意文章的已发布版本。

利益冲突:没有利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Berg G, Rybakova D, Fischer D, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges[J]. *Microbiome*, 2020, 8(1): 103. doi: 10.1186/s40168-020-00875-0.
- [2] Baliyan N, Kumar A, Sharma R, et al. Unveiling the microbiome and metabolites of traditional dairy and alcoholic products from North-western Himalayan region[J]. *Journal of Food Composition and Analysis*, 2024, 136: 106833. doi: 10.1016/j.jfca.2024.106833.
- [3] Löffler F E, Edwards E A. Harnessing microbial activities for environmental cleanup[J]. *Current Opinion in Biotechnology*, 2006, 17(3): 274-284. doi: 10.1016/j.copbio.2006.05.001.
- [4] O'Connell K P, Goodman R M, Handelsman J. Engineering the rhizosphere: Expressing a bias[J]. *Trends in Biotechnology*, 1996, 14(3): 83-88. doi: 10.1016/0167-7799(96)80928-0.
- [5] Lawson C E, Harcombe W R, Hatzepichler R, et al. Common principles and best practices for engineering microbiomes[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2019, 17(12): 725-741. doi: 10.1038/s41579-019-0255-9.
- [6] Faust K, Raes J. Microbial interactions: from networks to models[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2012, 10(8): 538-550. doi: 10.1038/nrmicro2832.
- [7] Palmer J D, Foster K R. Bacterial species rarely work together [J]. *Science*, 2022, 376(6593): 581-582. doi: 10.1126/science.abn5093.
- [8] Culp E J, Goodman A L. Cross-feeding in the gut microbiome: Ecology and mechanisms[J]. *Cell Host & Microbe*, 2023, 31(4): 485-499. doi: 10.1016/j.chom.2023.03.016.
- [9] Ziegert Z, Dietz M, Hill M, et al. Targeting quorum sensing for manipulation of commensal microbiota[J]. *BMC Biotechnology*, 2024, 24(1): 106. doi: 10.1186/s12896-024-00937-3.
- [10] Zeng X, Zou Y, Zheng J, et al. Quorum sensing-mediated microbial interactions: Mechanisms, applications, challenges and perspectives[J]. *Microbiological Research*, 2023, 273: 127414. doi: 10.1016/j.micres.2023.127414.
- [11] Drebes Dörr N C, Blokesch M. Bacterial type VI secretion system facilitates niche domination[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2018, 115(36): 8855-8857. doi: 10.1073/pnas.1812776115.
- [12] 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-E2156. doi: 10.1073/pnas.1405641111.
- [13] 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. doi: 10.1038/s41467-024-53117-4.
- [14] Hardin G. The Competitive Exclusion Principle: An idea that took a century to be born has implications in ecology, economics, and genetics.[J]. *Science*, 1960, 131(3409): 1292-1297. doi: 10.1126/science.131.3409.1292.

- [15] Mall A, Kasarlawa S, Saini S. Limited Pairwise Synergistic and Antagonistic Interactions Impart Stability to Microbial Communities[J]. *Frontiers in Ecology and Evolution*, 2022, 10: 648997. doi: 10.3389/fevo.2022.648997.
- [16] Yu X A, McLean C, Hehemann J H, et al. Low-level resource partitioning supports coexistence among functionally redundant bacteria during successional dynamics[J]. *The ISME Journal*, 2024, 18(1): wrad013. doi: 10.1093/ismejo/wrad013.
- [17] Kerr B, Riley M A, Feldman M W, et al. Local dispersal promotes biodiversity in a real-life game of rock – paper – scissors[J]. *Nature*, 2002, 418(6894): 171-174. doi: 10.1038/nature00823.
- [18] Kelsic E D, Zhao J, Vetsigian K, et al. Counteraction of antibiotic production and degradation stabilizes microbial communities[J]. *Nature*, 2015, 521(7553): 516-519. doi: 10.1038/nature14485.
- [19] Athreya G S, Gokhale C S, Verma P. Coexistence rules for small, antagonistically interacting microbial communities[J]. *PLOS Computational Biology*, 2025, 21(12): e1013763. doi: 10.1371/journal.pcbi.1013763.
- [20] Coyte K Z, Schluter J, Foster K R. The ecology of the microbiome: Networks, competition, and stability[J]. *Science*, 2015, 350(6261): 663-666. doi: 10.1126/science.aad2602.
- [21] Clegg T, Gross T. Cross-feeding creates tipping points in microbiome diversity[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2025, 122(19): e2425603122. doi: 10.1073/pnas.2425603122.
- [22] Bairey E, Kelsic E D, Kishony R. High-order species interactions shape ecosystem diversity[J]. *Nature Communications*, 2016, 7(1): 12285. doi: 10.1038/ncomms12285.
- [23] Gralka M, Szabo R, Stocker R, et al. Trophic Interactions and the Drivers of Microbial Community Assembly[J]. *Current Biology*, 2020, 30(19): R1176-R1188. doi: 10.1016/j.cub.2020.08.007.
- [24] Rafieenia R, Atkinson E, Ledesma-Amaro R. Division of labor for substrate utilization in natural and synthetic microbial communities[J]. *Current Opinion in Biotechnology*, 2022, 75: 102706. doi: 10.1016/j.copbio.2022.102706.
- [25] Dombrowski N, Donaho J A, Gutierrez T, et al. Reconstructing metabolic pathways of hydrocarbon-degrading bacteria from the Deepwater Horizon oil spill[J]. *Nature Microbiology*, 2016, 1(7): 16057. doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.57.
- [26] Liu L, Tian C, Wang M, et al. Mutualism between degraders and nondegraders stabilizes the function of a natural biopolymer-degrading community[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2025, 122(30): e2500664122. doi: 10.1073/pnas.2500664122.
- [27] Morris B E L, Henneberger R, Huber H, et al. Microbial syntrophy: interaction for the common good[J]. *FEMS Microbiology Reviews*, 2013, 37(3): 384-406. doi: 10.1111/1574-6976.12019.
- [28] Solden L M, Naas A E, Roux S, et al. Interspecies cross-feeding orchestrates carbon degradation in the rumen ecosystem[J]. *Nature Microbiology*, 2018, 3(11): 1274-1284. doi: 10.1038/s41564-018-0225-4.
- [29] Peng X, Wilken St E, Lankiewicz T S, et al. Genomic and functional analyses of fungal and bacterial consortia that enable lignocellulose breakdown in goat gut microbiomes[J]. *Nature Microbiology*, 2021, 6(4): 499-511. doi: 10.1038/s41564-020-00861-0.
- [30] Jia M, Zhu S, Xue M Y, et al. Single-cell transcriptomics across 2,534 microbial species reveals functional heterogeneity in the rumen microbiome[J]. *Nature Microbiology*, 2024, 9(7): 1884-1898. doi: 10.1038/s41564-024-01723-9.
- [31] Wang L, Wang X, Wu H, et al. Interspecies synergistic interactions mediated by cofactor exchange enhance stress tolerance by inducing biofilm formation[J]. *mSystems*, 2024, 9(9): e00884-24. doi: 10.1128/msystems.00884-24.
- [32] Hu B, Wang M, Geng S, et al. Metabolic Exchange with Non-Alkane-Consuming *Pseudomonas stutzeri* SLG510A3-8 Improves *n*-Alkane Biodegradation by the Alkane Degrader *Dietzia* sp. Strain DQ12-45-1b[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2020, 86(8): e02931-19. doi: 10.1128/AEM.02931-19.
- [33] Henry L P, Bergelson J. Applying ecological principles to microbiome engineering[J]. *Nature Microbiology*, 2025, 10(9): 2111-2121. doi: 10.1038/s41564-025-02076-7.
- [34] 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. doi: 10.1002/adv.202514750.
- [35] Hu H, Wang M, Huang Y, et al. Guided by the principles of microbiome engineering: Accomplishments and perspectives for environmental use[J]. *mLife*, 2022, 1(4): 382-398. doi: 10.1002/mlf2.12043.
- [36] Shou W, Ram S, Vilar J M G. Synthetic cooperation in engineered yeast populations[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2007, 104(6): 1877-1882. doi: 10.1073/pnas.0610575104.
- [37] Wang M, Chen X, Liu X, et al. Even allocation of benefits stabilizes microbial community engaged in metabolic division of labor[J]. *Cell Reports*, 2022, 40(13): 111410. doi: 10.1016/j.celrep.2022.111410.
- [38] 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. doi: 10.1016/j.

- cels.2023.12.004.
- [39] Xie L, Yuan A E, Shou W. Simulations reveal challenges to artificial community selection and possible strategies for success[J]. *PLOS Biology*, 2019, 17(6): e3000295. doi: 10.1371/journal.pbio.3000295.
 - [40] Xie L, Shou W. Steering ecological-evolutionary dynamics to improve artificial selection of microbial communities[J]. *Nature Communications*, 2021, 12(1): 6799. doi: 10.1038/s41467-021-26647-4.
 - [41] Thomas J L, Rowland-Chandler J, Shou W. Artificial selection of microbial communities: what have we learnt and how can we improve? [J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2024, 77: 102400. doi: 10.1016/j.mib.2023.102400.
 - [42] 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. doi: 10.1038/s41467-024-52190-z.
 - [43] San León D, Nogales J. Toward merging bottom – up and top – down model-based designing of synthetic microbial communities[J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2022, 69: 102169. doi: 10.1016/j.mib.2022.102169.
 - [44] 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. doi: 10.1038/s41522-025-00777-9.
 - [45] Oña L, Shreekar S K, Kost C. Disentangling microbial interaction networks[J]. *Trends in Microbiology*, 2025, 33(6): 619-634. doi: 10.1016/j.tim.2025.01.013.
 - [46] Khare A. Experimental systems biology approaches reveal interaction mechanisms in model multispecies communities[J]. *Trends in Microbiology*, 2021, 29(12): 1083-1094. doi: 10.1016/j.tim.2021.03.012.
 - [47] Freilich S, Zarecki R, Eilam O, et al. Competitive and cooperative metabolic interactions in bacterial communities[J]. *Nature Communications*, 2011, 2(1): 589. doi: 10.1038/ncomms1597.
 - [48] Marrec L, Bravo-Ruisecco G, Zhou X, et al. Exploring interactions in microbial communities[J]. *Current Opinion in Biotechnology*, 2025, 96: 103352. doi: 10.1016/j.copbio.2025.103352.
 - [49] Peng X, Feng K, Yang X, et al. iNAP 2.0: Harnessing metabolic complementarity in microbial network analysis[J]. *iMeta*, 2024, 3(5): e235. doi: 10.1002/imt2.235.
 - [50] Peng X, Wang S, Wang M, et al. Metabolic interdependencies in thermophilic communities are revealed using co-occurrence and complementarity networks[J]. *Nature Communications*, 2024, 15(1): 8166. doi: 10.1038/s41467-024-52532-x.
 - [51] Ruan Z, Chen K, Cao W, et al. Engineering natural microbiomes toward enhanced bioremediation by microbiome modeling[J]. *Nature Communications*, 2024, 15(1): 4694. doi: 10.1038/s41467-024-49098-z.
 - [52] Ruan Z, Tan J, Feng Q, et al. Potentiators empower synthetic microbiomes as silent guardians against co-contamination[J]. *Nature Communications*, 2026, 17(1): 1185. doi: 10.1038/s41467-025-67953-5.
 - [53] Macé K, Vadakkepat A K, Redzej A, et al. Cryo-EM structure of a type IV secretion system[J]. *Nature*, 2022, 607(7917): 191-196. doi: 10.1038/s41586-022-04859-y.
 - [54] Su Y, Xu M ying, Cui Y, et al. Bacterial quorum sensing orchestrates longitudinal interactions to shape microbiota assembly[J]. *Microbiome*, 2023, 11(1): 241. doi: 10.1186/s40168-023-01699-4.
 - [55] Pierce E C, Dutton R J. Putting microbial interactions back into community contexts[J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2022, 65: 56-63. doi: 10.1016/j.mib.2021.10.008.
 - [56] Meroz N, Livny T, Friedman J. Quantifying microbial interactions: concepts, caveats, and applications[J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2024, 80: 102511. doi: 10.1016/j.mib.2024.102511.
 - [57] Pande S, Merker H, Bohl K, et al. Fitness and stability of obligate cross-feeding interactions that emerge upon gene loss in bacteria[J]. *The ISME Journal*, 2014, 8(5): 953-962. doi: 10.1038/ismej.2013.211.
 - [58] Momeni B, Brileya K A, Fields M W, et al. Strong inter-population cooperation leads to partner intermixing in microbial communities[J]. *eLife*, 2013, 2: e00230. doi: 10.7554/eLife.00230.
 - [59] Scarinci G, Sourjik V. Impact of direct physical association and motility on fitness of a synthetic interkingdom microbial community[J]. *The ISME Journal*, 2023, 17(3): 371-381. doi: 10.1038/s41396-022-01352-2.
 - [60] Tsoi R, Wu F, Zhang C, et al. Metabolic division of labor in microbial systems[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2018, 115(10): 2526-2531. doi: 10.1073/pnas.1716888115.
 - [61] Harvey E, Heys J, Gedeon T. Quantifying the effects of the division of labor in metabolic pathways[J]. *Journal of Theoretical Biology*, 2014, 360: 222-242. doi: 10.1016/j.jtbi.2014.07.011.
 - [62] Thommes M, Wang T, Zhao Q, et al. Designing Metabolic Division of Labor in Microbial Communities[J]. *mSystems*, 2019, 4(2): e00263-18. doi: 10.1128/mSystems.00263-18.
 - [63] Mehta H, Jimenez J, Ledesma-Amaro R, et al. Investigating the Potential of Division of Labor in Synthetic Bacterial Communities for the Production of Violacein[J]. *ACS Synthetic Biology*, 2025, 14(7): 2703-2709. doi: 10.1021/acssynbio.5c00120.
 - [64] Kreft J U, Griffin B M, González-Cabaleiro R. Evolutionary

- causes and consequences of metabolic division of labour: why anaerobes do and aerobes don't[J]. *Current Opinion in Biotechnology*, 2020, 62: 80-87. doi: 10.1016/j.copbio.2019.08.008.
- [65] Beck A E, Pinter K, Schepens D, et al. Environment Constrains Fitness Advantages of Division of Labor in Microbial Consortia Engineered for Metabolite Push or Pull Interactions [J]. *mSystems*, 2022, 7(4): e00051-22. doi: 10.1128/mSystems.00051-22.
- [66] Roothans N, Van Loosdrecht M C M, Laureni M. Metabolic labour division trade-offs in denitrifying microbiomes[J]. *The ISME Journal*, 2025, 19(1): wraf020. doi: 10.1093/ismejo/wraf020.
- [67] Wang M, Chen X, Tang Y, et al. Substrate availability and toxicity shape the structure of microbial communities engaged in metabolic division of labor[J]. *mLife*, 2022, 1(2): 131-145. doi: 10.1002/mlf2.12025.
- [68] 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: ycag085. doi: 10.1093/ismeco/ycag085..
- [69] Chen X, Wang M, Xing Y, et al. Assembly of Microbial Communities Engaging in Metabolic Division of Labor in a Diffusion-Limited Environment Is Governed by Metabolic Flux [J]. *ACS Synthetic Biology*, 2023, 12(7): 1972-1980. doi: 10.1021/acssynbio.3c00022.
- [70] Pignon E, Holló G, Steiner T, et al. Uptake and leakage rates differentially shape community arrangement and composition of microbial consortia[J]. *The ISME Journal*, 2025, 19(1): wraf122. doi: 10.1093/ismejo/wraf122.
- [71] Shahab R L, Brethauer S, Davey M P, et al. A heterogeneous microbial consortium producing short-chain fatty acids from lignocellulose[J]. *Science*, 2020, 369(6507): eabb1214. doi: 10.1126/science.abb1214.
- [72] Chen X, He C, Zhang Q, et al. Modularized Design and Construction of Tunable Microbial Consortia with Flexible Topologies[J]. *ACS Synthetic Biology*, 2024, 13(1): 183-194. doi: 10.1021/acssynbio.3c00420.
- [73] Li S, Xiao J, Sun T, et al. Synthetic microbial consortia with programmable ecological interactions[J]. *Methods in Ecology and Evolution*, 2022, 13(7): 1608-1621. doi: 10.1111/2041-210X.13894.
- [74] Kong W, Meldgin D R, Collins J J, et al. Designing microbial consortia with defined social interactions[J]. *Nature Chemical Biology*, 2018, 14(8): 821-829. doi: 10.1038/s41589-018-0091-7.
- [75] Jiang W, Wang S, Gu F, et al. Advances in synthetic microbial ecosystems approach for studying ecological interactions and their influencing factors[J]. *Engineering Microbiology*, 2025, 5(2): 100205. doi: 10.1016/j.engmic.2025.100205.
- [76] Liu F, Mao J, Kong W, et al. Interaction variability shapes succession of synthetic microbial ecosystems[J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 309. doi: 10.1038/s41467-019-13986-6.
- [77] Balagaddé F K, Song H, Ozaki J, et al. A synthetic *Escherichia coli* predator – prey ecosystem[J]. *Molecular Systems Biology*, 2008, 4(1): 187. doi: 10.1038/msb.2008.24.
- [78] Yurtsev E A, Conwill A, Gore J. Oscillatory dynamics in a bacterial cross-protection mutualism[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2016, 113(22): 6236-6241. doi: 10.1073/pnas.1523317113.
- [79] Liu F, Mao J, Lu T, et al. Synthetic, Context-Dependent Microbial Consortium of Predator and Prey[J]. *ACS Synthetic Biology*, 2019, 8(8): 1713-1722. doi: 10.1021/acssynbio.9b01110.
- [80] Kratz M F, Murray R M, Elowitz M B. Synthetic Phase Variation for Engineered Microbial Consortia[PP/OL]. *bioRxiv* (2025-08-26) [2026-07-12]. <https://doi.org/10.1101/2025.08.25.672192>.
- [81] An B, Tang T C, Zhang Q, et al. Synthetic circuits for cell ratio control[J/OL]. *Nature*, 2026. <https://www.nature.com/articles/s41586-026-10259-3>. doi: 10.1038/s41586-026-10259-3.
- [82] Jiang W, Yang X, Gu F, et al. Construction of Synthetic Microbial Ecosystems and the Regulation of Population Proportion[J]. *ACS Synthetic Biology*, 2022, 11(2): 538-546. doi: 10.1021/acssynbio.1c00354.
- [83] Friedman J, Higgins L M, Gore J. Community structure follows simple assembly rules in microbial microcosms[J]. *Nature Ecology & Evolution*, 2017, 1(5): 0109. doi: 10.1038/s41559-017-0109.
- [84] Meroz N, Tovi N, Sorokin Y, et al. Community composition of microbial microcosms follows simple assembly rules at evolutionary timescales[J]. *Nature Communications*, 2021, 12(1): 2891. doi: 10.1038/s41467-021-23247-0.
- [85] Chang C Y, Bajić D, Vila J C C, et al. Emergent coexistence in multispecies microbial communities[J]. *Science*, 2023, 381(6655): 343-348. doi: 10.1126/science.adg0727.
- [86] Goldford J E, Lu N, Bajić D, et al. Emergent simplicity in microbial community assembly[J]. *Science*, 2018, 361(6401): 469-474. doi: 10.1126/science.aat1168.
- [87] 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): 1424-1434. doi: 10.1038/s41559-021-01535-8.
- [88] Ono H, Tsuru S, Furusawa C. Carbon source diversity shapes bacterial interspecies interactions[J]. *The ISME Journal*, 2025, 19(1): wraf224. doi: 10.1093/ismejo/wraf224.

- [89] Shalev O, Ye X, Kilian J, et al. Emergent loss of microbial biodiversity with increasing resource diversity[PP/OL]. bioRxiv(2025-05-14) [2026-07-12]. <https://doi.org/10.1101/2025.05.13.653732>.
- [90] 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. doi: 10.1073/pnas.2212113120.
- [91] Hu J, Amor D R, Barbier M, et al. Emergent phases of ecological diversity and dynamics mapped in microcosms[J]. *Science*, 2022, 378(6615): 85-89. doi: 10.1126/science.abm7841.
- [92] Moran J, Graham L C, Tikhonov M. Emergent predictability in microbial ecosystems[J]. *Science*, 2026, 392: eadr1440. doi: 10.1126/science.adr1440.
- [93] D'Souza G, Shitut S, Preussger D, et al. Ecology and evolution of metabolic cross-feeding interactions in bacteria[J]. *Natural Product Reports*, 2018, 35(5): 455-488. doi: 10.1039/C8NP00009C.
- [94] Sanchez-Gorostiaga A, Bajić D, Osborne M L, et al. High-order interactions distort the functional landscape of microbial consortia[J]. *PLOS Biology*, 2019, 17(12): e3000550. doi: 10.1371/journal.pbio.3000550.
- [95] Wang D, Hunt K A, Abrahamson B, et al. Higher-order microbial interactions revealed by comparative metabolic modeling of synthetic communities with varying species composition[J]. *ISME Communications*, 2025, 5(1): ycfa142. doi: 10.1093/ismeco/ycfa142.
- [96] Picot A, Shibasaki S, Meacock O J, et al. Microbial interactions in theory and practice: when are measurements compatible with models?[J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2023, 75: 102354. doi: 10.1016/j.mib.2023.102354.
- [97] 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): 855-865. doi: 10.1038/s41559-022-01746-7.
- [98] 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. doi: 10.1093/ismejo/wraf116.
- [99] Wu L, Yang Y, Ning D, et al. Assessing mechanisms for microbial taxa and community dynamics using process models [J]. *mLife*, 2023, 2(3): 239-252. doi: 10.1002/mlf2.12076.
- [100] Baranwal M, Clark R L, Thompson J, et al. Recurrent neural networks enable design of multifunctional synthetic human gut microbiome dynamics[J]. *eLife*, 2022, 11: e73870. doi: 10.7554/eLife.73870.
- [101] 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. doi: 10.1371/journal.pcbi.1007084.
- [102] Gerber G K. AI in microbiome research: Where have we been, where are we going?[J]. *Cell Host & Microbe*, 2024, 32(8): 1230-1234. doi: 10.1016/j.chom.2024.07.021.
- [103] Leale A M, Schoustra S. An experimental outlook on investigating temporal-scale dynamics of microbial communities[J]. *ISME Communications*, 2026, 6: ycag086. doi: 10.1093/ismeco/ycag086.
- [104] Costa T R D, Patkowski J B, Macé K, et al. Structural and functional diversity of type IV secretion systems[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2024, 22(3): 170-185. doi: 10.1038/s41579-023-00974-3.
- [105] Sheedlo M J, Ohi M D, Lacy D B, et al. Molecular architecture of bacterial type IV secretion systems[J]. *PLOS Pathogens*, 2022, 18(8): e1010720. doi: 10.1371/journal.ppat.1010720.
- [106] Bergeron J R C, Marlovits T C. Cryo-EM of the injectisome and type III secretion systems[J]. *Current Opinion in Structural Biology*, 2022, 75: 102403. doi: 10.1016/j.sbi.2022.102403.
- [107] Grossman A S, Lei L, Botting J M, et al. Saccharibacteria deploy two distinct type IV pili, driving episymbiosis, host competition, and twitching motility[J]. *The ISME Journal*, 2025, 19(1): wraf119. doi: 10.1093/ismejo/wraf119.
- [108] Stubbusch A K M, Peaudecerf F J, Lee K S, et al. Antagonism as a foraging strategy in microbial communities[J]. *Science*, 2025, 388(6752): 1214-1217. doi: 10.1126/science.adr8286.
- [109] Kim H J, Boedicker J Q, Choi J W, et al. Defined spatial structure stabilizes a synthetic multispecies bacterial community[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2008, 105(47): 18188-18193. doi: 10.1073/pnas.0807935105.
- [110] 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: 366-375. doi: 10.1038/s41559-019-1080-2.
- [111] Bottacin G, Raach B, Fröhlich L, et al. Opposing range-dependent interactions create complex spatial patterns of antibiotic tolerance in multispecies biofilms[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2026, 123(25): e2604163123. doi: 10.1073/pnas.2604163123.
- [112] Hart S F M, Chen C C, Shou W. Pleiotropic mutations can rapidly evolve to directly benefit self and cooperative partner despite unfavorable conditions[J]. *eLife*, 2021, 10: e57838. doi: 10.7554/eLife.57838.
- [113] Momeni B, Waite A J, Shou W. Spatial self-organization favors heterotypic cooperation over cheating[J]. *eLife*, 2013, 2: e00960. doi: 10.7554/eLife.00960.
- [114] Pauli B, Oña L, Hermann M, et al. Obligate mutualistic cooperation limits evolvability[J]. *Nature Communications*,

- 2022, 13(1): 337. doi: 10.1038/s41467-021-27630-9.
- [115] Melero-Jiménez I J, Sorokin Y, Merlin A, et al. Mutualism breakdown underpins evolutionary rescue in an obligate cross-feeding bacterial consortium[J]. *Nature Communications*, 2025, 16(1): 3482. doi: 10.1038/s41467-025-58742-1.
- [116] Müller M J I, Neugeboren B I, Nelson D R, et al. Genetic drift opposes mutualism during spatial population expansion[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2014, 111(3): 1037-1042. doi: 10.1073/pnas.1313285111.
- [117] Scarinci G, Arians J L, Angelidou G, et al. Enhanced metabolic entanglement emerges during the evolution of an interkingdom microbial community[J]. *Nature Communications*, 2024, 15(1): 7238. doi: 10.1038/s41467-024-51702-1.
- [118] Chen X, Wang M, Luo L, et al. The evolution of autonomy from two cooperative specialists in fluctuating environments [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2024, 121(35): e2317182121. doi: 10.1073/pnas.2317182121.
- [119] 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. doi: 10.1128/spectrum.01944-21.
- [120] LaSarre B, McCully A L, Lennon J T, et al. Microbial mutualism dynamics governed by dose-dependent toxicity of cross-fed nutrients[J]. *The ISME Journal*, 2017, 11(2): 337-348. doi: 10.1038/ismej.2016.141.
- [121] Fritts R K, Bird J T, Behringer M G, et al. Enhanced nutrient uptake is sufficient to drive emergent cross-feeding between bacteria in a synthetic community[J]. *The ISME Journal*, 2020, 14(11): 2816-2828. doi: 10.1038/s41396-020-00737-5.
- [122] Barber J N, Nicholson L C, Woods L C, et al. Species interactions constrain adaptation and preserve ecological stability in an experimental microbial community[J]. *The ISME Journal*, 2022, 16(5): 1442-1452. doi: 10.1038/s41396-022-01191-1.
- [123] Han M, Ruan C, Wang G, et al. Fungal hyphae promote bacterial contact-dependent killing during surface-associated growth[J]. *The ISME Journal*, 2025, 19(1): wraf135. doi: 10.1093/ismej/wraf135.
- [124] Han M, Ruan C, Wang G, et al. Evaporation controls contact-dependent bacterial killing during surface-associated growth [J]. *ISME Communications*, 2025, 5(1): ycaf034. doi: 10.1093/ismeco/ycaf034.
- [125] Ma Y, Kan A, Johnson D R. Metabolic interactions control the transfer and spread of plasmid-encoded antibiotic resistance during surface-associated microbial growth[J]. *Cell Reports*, 2024, 43(9): 114653. doi: 10.1016/j.celrep.2024.114653.
- [126] Sun X, Xu Z, Xie J, et al. *Bacillus velezensis* stimulates resident rhizosphere *Pseudomonas stutzeri* for plant health through metabolic interactions[J]. *The ISME Journal*, 2022, 16(3): 774-787. doi: 10.1038/s41396-021-01125-3.
- [127] Sun X, Xu Z, Hu G, et al. Presence of a biofilm beneficiary alters the evolutionary trajectory of a biofilm former[J]. *The ISME Journal*, 2025, 19(1): wraf160. doi: 10.1093/ismej/wraf160.
- [128] Bäcker M, Doekes H M, Garza D R, et al. Spatial structure: shaping the ecology and evolution of microbial communities [J]. *FEMS Microbiology Reviews*, 2026, 50: fuaf067. doi: 10.1093/femsre/fuaf067.
- [129] Phelan V V, Liu W T, Pogliano K, et al. Microbial metabolic exchange—the chemotype-to-phenotype link[J]. *Nature Chemical Biology*, 2012, 8(1): 26-35. doi: 10.1038/nchembio.739.
- [130] Gupta V V S R, Germida J J. Soil aggregation: Influence on microbial biomass and implications for biological processes[J]. *Soil Biology and Biochemistry*, 2015, 80: A3-A9. doi: 10.1016/j.soilbio.2014.09.002.
- [131] 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. doi: 10.1126/sciadv.abk3076.
- [132] Fischbach M A, Segre J A. Signaling in Host-Associated Microbial Communities[J]. *Cell*, 2016, 164(6): 1288-1300. doi: 10.1016/j.cell.2016.02.037.
- [133] 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): 1413-1423. doi: 10.1038/ismej.2015.212.
- [134] Takahashi K, Ohara K, Higuchi K, et al. Horizontal and vertical gene transfer shape the plasmid host range in surface-associated microbial systems[J]. *iScience*, 2026, 29(4): 115299. doi: 10.1016/j.isci.2026.115299.
- [135] Marsh P D, Bradshaw D J. Dental plaque as a biofilm[J]. *Journal of Industrial Microbiology*, 1995, 15(3): 169-175. doi: 10.1007/BF01569822.
- [136] De Weirtdt R, Van De Wiele T. Micromanagement in the gut: microenvironmental factors govern colon mucosal biofilm structure and functionality[J]. *npj Biofilms and Microbiomes*, 2015, 1(1): 15026. doi: 10.1038/npjbiofilms.2015.26.
- [137] Sleutel S, Bouckaert L, Buchan D, et al. Manipulation of the soil pore and microbial community structure in soil mesocosm incubation studies[J]. *Soil Biology and Biochemistry*, 2012, 45: 40-48. doi: 10.1016/j.soilbio.2011.09.016.
- [138] Enke T N, Leventhal G E, Metzger M, et al. Microscale ecology regulates particulate organic matter turnover in model marine microbial communities[J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 2743. doi: 10.1038/s41467-018-05159-8.
- [139] Wang M, Schubert O T, Ackermann M. Cell motility enhances metabolic coupling in spatially structured microbial communities. *bioRxiv* (2026-05-01). <https://doi.org/10.64898/2026.04.29.720302>.

- [140] Santos-Júnior C D, Torres M D T, Duan Y, et al. Discovery of antimicrobial peptides in the global microbiome with machine learning[J]. *Cell*, 2024, 187(14): 3761-3778.e16. doi: 10.1016/j.cell.2024.05.013.
- [141] Kroll A, Niebuhr N, Butler G, et al. SPOT: A machine learning model that predicts specific substrates for transport proteins[J]. *PLOS Biology*, 2024, 22(9): e3002807. doi: 10.1371/journal.pbio.3002807.
- [142] Wu S, Feng J, Liu C, et al. Machine learning aided construction of the quorum sensing communication network for human gut microbiota[J]. *Nature Communications*, 2022, 13(1): 3079. doi: 10.1038/s41467-022-30741-6.
- [143] Grandel N E, Alexander A M, Peng X, et al. Long-term homeostasis in microbial consortia via auxotrophic cross-feeding[J]. *Nature Communications*, 2025, 16: 63575. doi: 10.1038/s41467-025-63575-z.
- [144] Cordero O X, Datta M S. Microbial interactions and community assembly at microscale[J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2016, 31: 227-234. doi: 10.1016/j.mib.2016.03.015.
- [145] Leibold M A, Holyoak M, Mouquet N, et al. The metacommunity concept: a framework for multi - scale community ecology[J]. *Ecology Letters*, 2004, 7(7): 601-613. doi: 10.1111/j.1461-0248.2004.00608.x.
- [146] Wilpiszeski R L, Aufrecht J A, Retterer S T, et al. Soil Aggregate Microbial Communities: Towards Understanding Microbiome Interactions at Biologically Relevant Scales[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2019, 85(14): e00324-19. doi: 10.1128/AEM.00324-19.
- [147] Sun Y, Wu M, Zang J, et al. Plastisphere microbiome: Methodology, diversity, and functionality[J]. *iMeta*, 2023, 2(2): e101. doi: 10.1002/imt2.101.
- [148] Alcolombri U, Peaudecerf F J, Fernandez V I, et al. Sinking enhances the degradation of organic particles by marine bacteria[J]. *Nature Geoscience*, 2021, 14(10): 775-780. doi: 10.1038/s41561-021-00817-x.
- [149] Qin P, Cui H, Li P, et al. Early stage of biofilm assembly on microplastics is structured by substrate size and bacterial motility[J]. *iMeta*, 2023, 2(3): e121. doi: 10.1002/imt2.121.
- [150] Piccardi P, Vessman B, Mitri S. Toxicity drives facilitation between 4 bacterial species[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2019, 116(32): 15979-15984. doi: 10.1073/pnas.1906172116.
- [151] Piccardi P, Ulrich E, Garcia-Garcera M, et al. The evolution of reduced facilitation in a four-species bacterial community[J]. *Evolution Letters*, 2024, 8(6): 828-840. doi: 10.1093/evlett/qrae036.
- [152] Liao H, Wu L, Luo Y, et al. Slower-growing species promote interspecific cooperation and coexistence under acid stress through cross-feeding[J]. *Nature Communications*, 2025, 17(1): 643. doi: 10.1038/s41467-025-67395-z.
- [153] Zhao Y, Liu Z, Zhang B, et al. Inter-bacterial mutualism promoted by public goods in a system characterized by deterministic temperature variation[J]. *Nature Communications*, 2023, 14(1): 5394. doi: 10.1038/s41467-023-41224-7.
- [154] Merz E, Hale R J, Saberski E, et al. Temperature alters interactions and keystone taxa in the marine microbiome[J]. *The ISME Journal*, 2026, 20(1): wraf287. doi: 10.1093/ismejo/wraf287.
- [155] Hernandez D J, David A S, Menges E S, et al. Environmental stress destabilizes microbial networks[J]. *The ISME Journal*, 2021, 15(6): 1722-1734. doi: 10.1038/s41396-020-00882-x.
- [156] Liu C, Sun S, Ren X, et al. Predation by soil protists shifts bacterial metabolism from competitive to cooperative interactions[J]. *Cell Host & Microbe*, 2026, 34(2): 201-211.e6. doi: 10.1016/j.chom.2026.01.006.
- [157] Hammarlund S P, Harcombe W R. Refining the stress gradient hypothesis in a microbial community[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2019, 116(32): 15760-15762. doi: 10.1073/pnas.1910420116.
- [158] Nguyen J, Lara-Gutiérrez J, Stocker R. Environmental fluctuations and their effects on microbial communities, populations and individuals[J]. *FEMS Microbiology Reviews*, 2021, 45(4): fuaa068. doi: 10.1093/femsre/fuua068.
- [159] Rodríguez-Verdugo A, Vulin C, Ackermann M. The rate of environmental fluctuations shapes ecological dynamics in a two - species microbial system[J]. *Ecology Letters*, 2019, 22(5): 838-846. doi: 10.1111/ele.13241.
- [160] Rodríguez-Verdugo A, Ackermann M. Rapid evolution destabilizes species interactions in a fluctuating environment [J]. *The ISME Journal*, 2021, 15(2): 450-460. doi: 10.1038/s41396-020-00787-9.
- [161] Al-Tameemi Z, Rosazza T, Rodríguez-Verdugo A. Unilateral cross-feeding constrains adaptive evolution, even in the producer without direct fitness effects[PP/OL]. *bioRxiv*(2026-04-01) [2026-07-12]. <https://doi.org/10.64898/2026.03.31.715640>.
- [162] Bloxham B, Lee H, Gore J. Biodiversity is enhanced by sequential resource utilization and environmental fluctuations via emergent temporal niches[J]. *PLOS Computational Biology*, 2024, 20(5): e1012049. doi: 10.1371/journal.pcbi.1012049.
- [163] Mancuso C P, Lee H, Abreu C I, et al. Environmental fluctuations reshape an unexpected diversity-disturbance relationship in a microbial community[J]. *eLife*, 2021, 10: e67175. doi: 10.7554/eLife.67175.
- [164] Ratzke C, Gore J. Modifying and reacting to the environmental pH can drive bacterial interactions[J]. *PLOS Biology*, 2018, 16(3): e2004248. doi: 10.1371/journal.pbio.2004248.

- [165] Luo N, Wang M, Nie Y, et al. Volatile compounds-induced environmental pH shifts mediate interspecific bacterial interactions over long-distance[J]. *Science of The Total Environment*, 2023, 892: 164577. doi: 10.1016/j.scitotenv.2023.164577.
- [166] Pacheco A R, Ugolini G S, Rüdiger S H, et al. Metabolic feedbacks drive population dynamics and can lead to oscillations among leaf bacteria[J/OL]. *Nature Communications*, 2026[2026-07-12]. <https://www.nature.com/articles/s41467-026-73686-w>. doi: 10.1038/s41467-026-73686-w.
- [167] Abreu C I, Friedman J, Andersen Woltz V L, et al. Mortality causes universal changes in microbial community composition [J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 2120. doi: 10.1038/s41467-019-09925-0.
- [168] Gokhale S, Conwill A, Ranjan T, et al. Migration alters oscillatory dynamics and promotes survival in connected bacterial populations[J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 5273. doi: 10.1038/s41467-018-07703-y.
- [169] Vila J C C, Jones M L, Patel M, et al. Uncovering the rules of microbial community invasions[J]. *Nature Ecology & Evolution*, 2019, 3(8): 1162-1171. doi: 10.1038/s41559-019-0952-9.
- [170] Kinnunen M, Dechesne A, Proctor C, et al. A conceptual framework for invasion in microbial communities[J]. *The ISME Journal*, 2016, 10(12): 2773-2779. doi: 10.1038/ismej.2016.75.
- [171] Amor D R, Ratzke C, Gore J. Transient invaders can induce shifts between alternative stable states of microbial communities[J]. *Science Advances*, 2020, 6(42): eaay8676. doi: 10.1126/sciadv.aay8676.
- [172] Liu X, Salles J F. Drivers and consequences of microbial community coalescence[J]. *The ISME Journal*, 2024, 18(1): wrac179. doi: 10.1093/ismej/wrac179.
- [173] Custer G F, Bresciani L, Dini-Andreote F. Toward an integrative framework for microbial community coalescence [J]. *Trends in Microbiology*, 2024, 32(3): 241-251. doi: 10.1016/j.tim.2023.09.001.
- [174] Rillig M C, Tsang A, Roy J. Microbial Community Coalescence for Microbiome Engineering[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2016, 7. <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2016.01967/full>. doi: 10.3389/fmicb.2016.01967.
- [175] Bakkeren E, Piskovsky V, Lee M N Y, et al. Strain displacement in microbiomes via ecological competition[J]. *Nature Microbiology*, 2025, 10(12): 3122-3135. doi: 10.1038/s41564-025-02162-w.
- [176] Diaz-Colunga J, Lu N, Sanchez-Gorostiaga A, et al. Top-down and bottom-up cohesiveness in microbial community coalescence[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2022, 119(6): e2111261119. doi: 10.1073/pnas.2111261119.
- [177] Huet S, Romdhane S, Breuil M C, et al. Experimental community coalescence sheds light on microbial interactions in soil and restores impaired functions[J]. *Microbiome*, 2023, 11(1): 42. doi: 10.1186/s40168-023-01480-7.
- [178] Rillig M C, Antonovics J, Caruso T, et al. Interchange of entire communities: microbial community coalescence[J]. *Trends in Ecology & Evolution*, 2015, 30(8): 470-476. doi: 10.1016/j.tree.2015.06.004.
- [179] Fodelianakis S, Lorz A, Valenzuela-Cuevas A, et al. Dispersal homogenizes communities via immigration even at low rates in a simplified synthetic bacterial metacommunity[J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 1314. doi: 10.1038/s41467-019-09306-7.
- [180] Chen X, Wang M, Luo L, et al. High immigration rates critical for establishing emigration-driven diversity in microbial communities[J]. *Cell Systems*, 2024, 15(3): 275-285.e4. doi: 10.1016/j.cels.2024.02.001.
- [181] Ramond P, Galand P E, Logares R. Microbial functional diversity and redundancy: moving forward[J]. *FEMS Microbiology Reviews*, 2025, 49: fuac031. doi: 10.1093/femsre/fuac031.
- [182] Louca S, Polz M F, Mazel F, et al. Function and functional redundancy in microbial systems[J]. *Nature Ecology & Evolution*, 2018, 2(6): 936-943. doi: 10.1038/s41559-018-0519-1.
- [183] Mohidin A F, Ng T C A, Santillan E, et al. Enhanced resistance and resilience of anaerobic digestion microbiome after single and dual short-term disturbances[J]. *Scientific Reports*, 2026, 16(1): 5391. doi: 10.1038/s41598-025-33212-2.



通讯作者: 王森(1991—),男,教授,博士,博士生导师。研究方向为微生物间相互作用机制、微生物群落组装机制、合成微生物组理性设计原理等。
E-mail: miaoxiao.wang@uestc.edu.cn



第一作者: 金潇(2001—),男,硕士研究生。研究方向为微生物相互作用机制和群落数学模型。
E-mail: 202522210334@std.uestc.edu.cn