

特约评述

DOI: 10.12211/2096-8280.2026-043

面向应用的合成微生物群落鲁棒性及设计原则

齐泮晴^{1,2}, 刘学文³, 吴梦迪³, 侯启会⁴, 聂勇³, 吴晓磊³, 马安周^{1,2}

(¹ 中国科学院生态环境研究中心, 北京 100085; ² 中国科学院大学, 资源与环境学院, 北京 100049; ³ 北京大学, 力学与工程科学学院, 北京 100871; ⁴ 香港中文大学, 物理系, 香港 999077)

摘要: 合成微生物群落 (Synthetic microbial communities, SynComs) 作为合成生物学从单细胞工厂向多细胞群体协作范式转变的核心载体, 是实现复杂工程化功能的重要策略。然而, 当合成微生物群落从可控的实验室环境转移至复杂、异质的开放生境时, 其群落组成与功能的维持能力 (即鲁棒性/稳健性, Robustness) 往往显著降低。本文首先从环境适配性、功能稳定性、定植稳定性及尺度扩展性四个维度, 系统解构了应用场景下合成微生物群落鲁棒性的多维内涵。为应对开放环境的复杂性, 并规避低复杂度合成微生物群落 (通常含 20 个以下物种) 涌现特性固有的局限性, 本文以能够模拟自然生境复杂性的大规模合成微生物群落 (含 20 个以上物种) 为研究模型, 通过逆向工程解析其在波动压力下维持鲁棒性的深层机制。分析表明, 大规模合成微生物群落的鲁棒性源于非线性耦合所产生的涌现特性: 在系统发育维度, 高丰度物种间的多样性冗余构筑了严密的生态位屏障, 显著增强入侵防御能力; 在代谢维度, 群落成员构建了高效的负反馈回路, 关键物种的代谢汇功能有效缓解了有害中间产物的毒性积累; 在环境响应维度, 群落与宿主调控及生境波动表现出强相关性。值得注意的是, 现有研究还表明定植能力与功能表现之间存在解耦现象, 即合成微生物群落的功能鲁棒性可在不依赖永久性生态位占据的前提下, 以瞬时、即时性的效应形式呈现。基于上述认识, 本文提出了面向合成微生物群落应用的四项理性设计原则: 1) 系统发育维度的生态位饱和原则——通过在目标场景中最大化谱系饱和度以增强入侵抗性; 2) 代谢负反馈原则——利用关键代谢汇物种消除代谢毒性; 3) 宿主维度的环境耦合原则——实现合成微生物群落与土著环境因子的稳态匹配; 4) 功能需求驱动的效应权衡原则——作为顶层约束, 该原则主张依据具体应用场景 (如即时干预型与长期维持型) 动态调整其他原则的设计逻辑。本综述为合成微生物群落跨越实验室至开放生境的尺度障碍提供了关键的方法学指引, 同时为强化“设计-构建-测试-学习” (DBTL) 循环的底层约束及理性构建高性能、高稳定性合成微生物群落指明了可供参考的优化路径。

关键词: 合成微生物群落; 鲁棒性; 逆向工程; 设计原则; DBTL 循环

中图分类号: T-012 **文献标志码:** A

收稿日期: 2026-05-14 修回日期: 2026-07-31

基金项目: 国家重点研发计划 (2024YFA0919000); 国家自然科学基金 (32400102)

引用本文: 齐泮晴, 刘学文, 吴梦迪, 侯启会, 聂勇, 吴晓磊, 马安周. 面向应用的合成微生物群落鲁棒性及设计原则[J]. 合成生物学, 2026, 7. DOI: 10.12211/2096-8280.2026-043

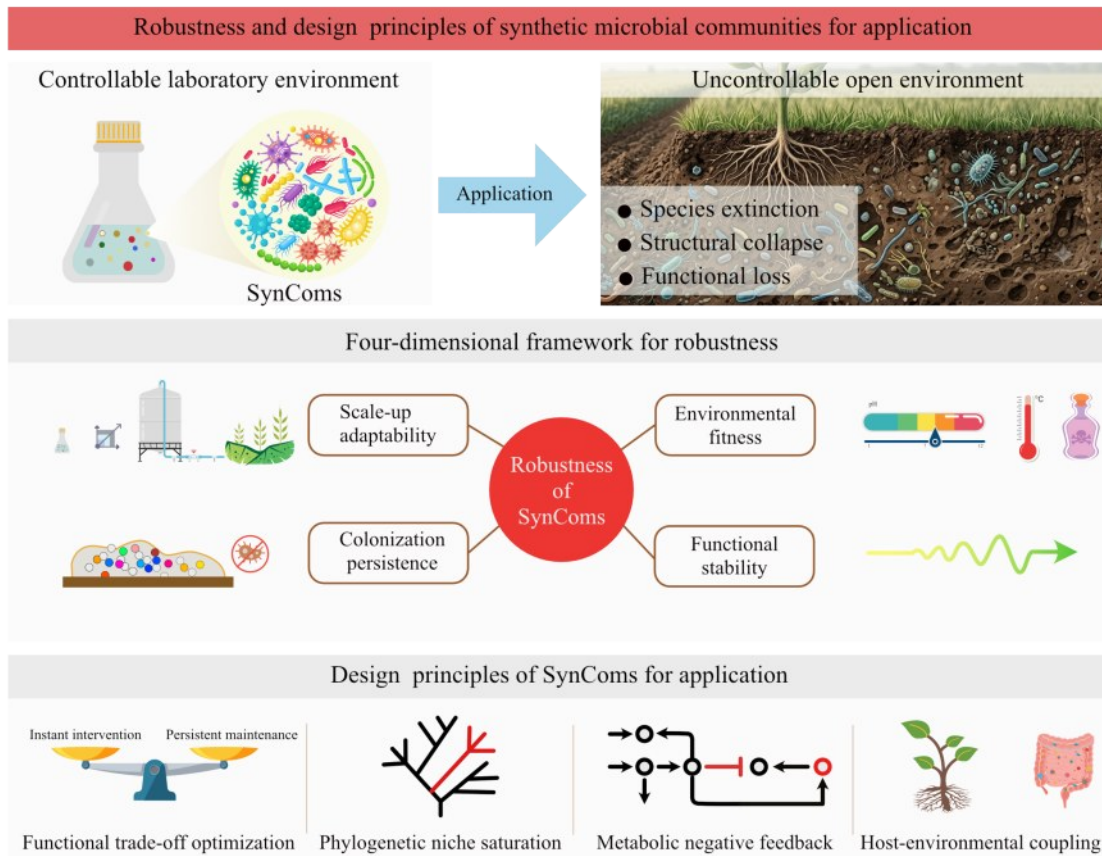
Citation: Qi Panqing, Liu Xuewen, Wu Mengdi, Hou Qihui, Nie Yong, Wu Xiaolei, Ma Anzhou. Robustness and design principles of synthetic microbial communities for application[J]. Synthetic Biology Journal, 2026, 7. DOI: 10.12211/2096-8280.2026-043

Robustness and design principles of synthetic microbial communities for application

Qi Panqing^{1, 2}, Liu Xuewen³, Wu Mengdi³, Hou Qihui⁴, Nie Yong³, Wu Xiaolei³, Ma Anzhou^{1, 2}

(¹Research Center for Eco-Environmental Sciences, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100085, China; ²College of Resources and Environment, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China; ³School of Mechanics and Engineering Science, Peking University, Beijing 100871, China; ⁴Department of Physics, The Chinese University of Hong Kong, Hongkong 999077, China)

Abstract: Synthetic microbial communities (SynComs), serving as the core vehicle for the paradigm shift in synthetic biology from monoculture cell factories to multicellular consortia, represent a pivotal strategy for achieving complex functionalities. However, a significant robustness gap persists when transitioning SynComs from controlled laboratory settings to complex, heterogeneous open environments. This review first systematically deconstructs the multidimensional connotations of robustness of SynComs for application across four key dimensions: environmental fitness, functional stability, colonization persistence, and scale-up adaptability. To address the complexity of open environments and circumvent the inherent limitations of emergent properties in low-complexity SynComs (typically comprising fewer than 20 species), this review employs high-complexity, large-scale SynComs (comprising more than 20 species), designed for high-fidelity emulation of complex natural habitats, as research models. Through reverse engineering, we characterize the underlying ecological mechanisms that maintain robustness under fluctuating pressures. Our analysis reveals that the robustness of large-scale SynComs originates from emergent properties generated by nonlinear coupling. In the phylogenetic dimension, diversity redundancy among high-abundance species forms a rigorous niche barrier, significantly enhancing invasive defense. In the metabolic dimension, members of



SynComs construct efficient negative feedback loops, where the metabolic sink function of key species effectively alleviates the toxic accumulation of hazardous intermediates. In the environmental response dimension, the consortia exhibit strong correlations with host regulation and habitat fluctuations. Crucially, existing studies have indicated a decoupling between colonization and function, demonstrating that the functional robustness of SynComs can manifest as transient and immediate effects, rather than relying on permanent niche occupation. Based on these insights, we propose four rational design principles for the application of SynComs: 1) Phylogenetic niche saturation, enhancing invasion resistance by maximizing lineage saturation in target scenarios; 2) Metabolic negative feedback regulation, utilizing key metabolic sink species to eliminate metabolic toxicity; 3) Host-environment coupling, achieving steady-state alignment between artificial consortia and indigenous environmental factors; and 4) Functional demand-driven effect trade-offs. Functioning as a top-level constraint, this principle advocates for the dynamic adjustment of design logic across the other principles based on specific application scenarios (e.g., immediate intervention vs. long-term maintenance). This review provides systematic methodological guidance for the application of SynComs to overcome scale barriers when transitioning from the laboratory to open environments. Furthermore, it offers robust theoretical support for strengthening the underlying constraints of the "Design-Build-Test-Learn" (DBTL) cycle and for the rational construction of high-performance, stable SynComs.

Keywords: synthetic microbial communities; robustness; reverse engineering; design constraints; design-build-test-learn (DBTL) cycle

单细胞高产菌株的理性改造构成了过去工业生物技术的基石^[1-3]。它在生产简单初级代谢产物时展现了极高的效率和可操控性^[1, 3, 4]。然而,随着生物经济向高复杂性、长路径以及极端底物(如木质纤维素、混合塑料废弃物)转化领域延伸,传统的单细胞工程正遭遇严重的生理与动力学瓶颈。其核心瓶颈体现为代谢负载(Metabolic burden)的不可调和性,即:当细胞被插入过多的异源合成路径时,外源基因的过量表达会竞争使用胞内有限的ATP、还原力和氨基酸等资源,导致宿主细胞进入严重的生产与生长失衡状态^[2, 5-7]。

为了跨越这一代谢瓶颈,研究视野开始由微观单体向宏观群体转移^[8-12]。由此,合成生物学的兴起催生了合成微生物群落(Synthetic microbial communities, SynComs)这一新形态(图1)。得益于高通量测序技术、宏基因组学及多组学联用手段的快速发展^[13-15],研究者对微生物群落的认知已从盲目的观察性描述跳跃至按需构建^[9, 16]。这不是简单的物种堆砌,而是通过自下而上(Bottom-up)或自上而下(Top-down)的策略^[9-11, 17-20],利用具有明确遗传背景的底盘菌株,构建合成微生物群落。这一转变标志着微生物组

学正式迈入预测性工程学时代^[9, 18-20]。在这种新范式下,微生物群落被视为一种可编程的生物系统,通过对物种组成^[21, 22]、物种比例^[23]、代谢路径^[24]和功能^[25]等的精准调控,实现特定的工程化目标^[18, 24, 26]。

合成微生物群落是指将两种或两种以上经过人工挑选、功能明确且在一定程度上可遗传操作的微生物,在受控环境下通过共培养而形成的稳定功能单元^[11, 18, 27, 28]。在合成微生物群落研究中,常规合成微生物群落通常少于20种菌株^[29-32]。为方便论述,本文将这种低复杂度的合成微生物群落定义为小型合成微生物群落,将物种数超过20的合成微生物群落定义为高复杂度的大规模合成微生物群落^[32, 33]。相较于自然界中黑箱式的复杂群落,合成微生物群落具备了人工设计的精准性,其优势集中体现在以下两个维度(图1): 1) 基于还原论逻辑的代谢分工。单细胞工程菌由于基因负载和代谢压力的限制,往往难以完成复杂的连续生物反应^[6, 7, 24, 34]。合成微生物群落允许将复杂的代谢通路拆解并分配给不同的成员菌株,通过模块化协作显著降低单个细胞的任务负荷,提升整体的代谢效率^[24, 35, 36]。2) 基于整体

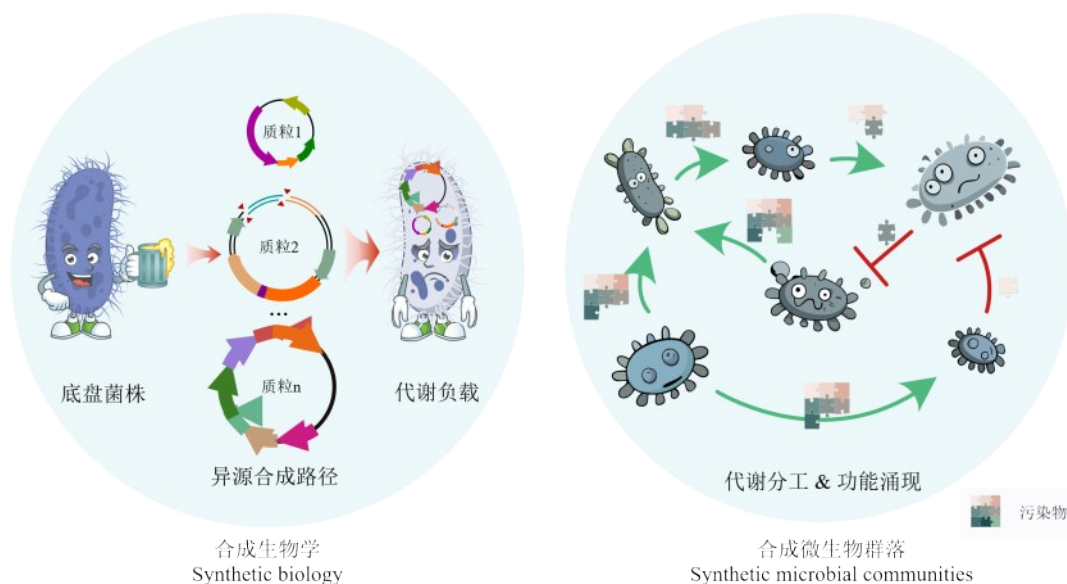


图1 由单细胞合成生物学到合成微生物群落的范式转变

Fig. 1 Paradigm shift from single-cell synthetic biology to synthetic microbial communities

论逻辑的涌现属性。不同于各成员功能的线性叠加，合成微生物群落通过跨物种的代谢交叉喂养、群感效应或协同进化，表现出整体大于部分之和的非线性叠加能力^[37-41]。例如，群落往往比单菌具有更强的底物降解能力、更宽的生态位适应性以及对寄生/病原菌更强的抵抗力^[22]。这些属性在生物修复（降解难降解污染物）、植物促生（构建稳定的根际保护屏障）以及人类健康（调节肠道稳态、拮抗致病菌）等任务中展现了巨大的应用潜力。

尽管合成微生物群落在实验室受控环境（如恒温摇床、微流控芯片、灭菌培养基）中展现出卓越的功能特性，但当其被推向复杂开放生境时，往往面临显著的鲁棒性（又称稳健性，Robustness）鸿沟^[29, 42-45]。许多在实验室表现优异的设计方案，在进入污水处理池、农田土壤或人体肠道后，其功能往往迅速衰减甚至完全崩溃。导致这一鸿沟的主要原因是设计思路与真实生态环境的脱节^[18]。第一，开放生境存在复杂且多变的非生物压力（如pH波动、氧气浓度梯度、温度变化、波动性养分、抗生素暴露等）^[46, 47]；第二，来自土著微生物组的竞争与入侵挑战，使得设计群落难以维持长期的稳定定植^[32, 48]；第三，工程菌株在长期运行中由于进化偏好，往往会产生代

谢逃逸或功能基因丢失^[49, 50]。

“设计-构建-测试-学习”（Design-build-test-learn, DBTL）的循环原则已经成为合成微生物群落构建的通用准则^[18-20, 51, 52]，但目前的构建范式仍高度依赖于基于丰度的生态模拟策略，侧重于高丰度、高盛行率物种的筛选^[21, 22]。相比之下，基于目标代谢通路或功能需求的理性组合仍是当前亟需突破的工程化瓶颈^[25, 53]。这一模式特别体现在DBTL设计准则的初始设计和构建阶段，为整个合成微生物群落的功能冗余和代谢交叉喂养网络的构建带来很大的设计盲区^[19, 30, 54]。这种盲目性大大降低了合成微生物群落在工程化应用尺度上的鲁棒性。因此，本文不再单纯讨论理想状态下的DBTL设计流程，而是深入剖析合成微生物群落在工业、环境与农业等开放应用场景中的典型案例经验，通过逆向推演，将复杂的生态机制转化为具有应用导向的、适用于合成微生物群落鲁棒性提升的一般化工程约束原则。

本文旨在构建一套面向开放场景应用的合成微生物群落鲁棒性设计约束准则。首先，本文解构了开放生境下合成微生物群落鲁棒性的多维内涵；随后，通过对若干代表性的大规模合成微生物群落案例进行机制解析，识别出维持鲁棒性的核心要素；最后，本文提出了一套可以提高合成

微生物群落鲁棒性的设计约束原则。这些原则强化了 DBTL 循环的底层约束，为开发高效、稳定的合成微生物群落奠定了坚实的理论基础。

1 合成微生物群落在工程化应用层面的鲁棒性内涵

目前，合成微生物群落的研究正处于从受控实验室原型向规模化开放场景应用跨越的关键期，而鲁棒性（又称稳健性，Robustness）正是连接这两端的关键桥梁，是衡量合成微生物群落能否从实验室受控环境成功走向复杂开放应用场景的核心指标^[16, 43, 55]。从生态学视角来看，鲁棒性不仅仅是系统在受到扰动后的恢复力，更是其在多变环境压力下维持预定结构与功能的能力^[18, 56]。在满足生物安全与监管合规要求的基础上，结合生态学稳定性理论与开放生境的实际环境约束条件，合成微生物群落在工程化应用层面的鲁棒性可拆解为以下四个关键维度（表 1）：

（1）环境适配性

工程化生产过程往往伴随着剧烈的理化环境因子的波动，如温度、pH 值、渗透压的剧烈变化，以及有毒中间产物的积累。这些环境因子的波动会导致合成微生物群落出现表型切换、功能受损或代谢产物抑制^[29, 31, 58]。鲁棒的合成微生物群落必须具备调整其生理、代谢或结构特征的能力，以便在波动的条件下生存并增殖。这种环境适配性不仅源于合成微生物群落各成员的内在属性^[31]，还源于菌群内部的协同互作^[58]，当某些菌株因环境变化受到抑制时，其他具有相似功能的成员可以弥补缺口，维持整体功能的平衡。

（2）功能稳定性

开放场景应用的核心目标是持续、高效地产

出目标代谢物或降解目标污染物。鲁棒性在这里体现为设计功能的保留，即：即便菌群的物种组成比例发生偏移，其核心代谢产出（如酶活性、宿主促生或污染物降解率等）仍保持稳定^[22, 27, 31, 57]。

（3）定植稳定性

在开放或半开放的应用环境中（如大田农业应用或大型生物反应器），合成微生物群落面临着外源微生物的竞争与入侵压力。定植鲁棒性定义为菌群维持其既定分类组成或丰度分布的能力^[17, 18]。通过占据特定的生态位并形成紧密的互作网络，鲁棒的合成微生物群落能够有效抵御野生菌的入侵，防止因生长速率差异导致设计的功能结构被迅速更迭^[27, 32]。这种能力在农业生物防治和肠道菌群修复中至关重要，决定了合成菌群能否在复杂的宿主环境中长期定植并发挥作用^[17, 32]。

（4）尺度扩展性

实验室环境与开放生境存在巨大差异，可扩展性和可重复性是评价合成微生物群落价值的核心指标^[27, 37, 53]。与环境适配性所关注的菌株个体对环境因子的耐受性不同，尺度扩展性强调的是从实验室微观体系放大至工程化应用规模时，空间异质性（如剪切力梯度、氧气梯度、营养物质浓度梯度）对合成微生物群落整体结构和功能的影响。这种空间异质性往往会导致在实验室表现优异的菌群功能崩溃^[29, 46, 57]。尺度拓展带来的影响并非独立于前三个维度存在，而是以全局约束的方式分别作用于它们：在环境适配性层面，工程规模下的剪切力梯度与营养物浓度梯度会导致不同空间位置的菌株面临不同的环境胁迫，使原本均质的“环境适配”问题演变为空间异质性问题；在功能稳定性层面，传质限制与代谢物局部积累可能使部分区域的代谢通路中断或偏离预期路径；在定植稳定性层面，尺度放大所引入的流

表1 合成微生物群落在工程化应用层面的鲁棒性内涵
Table 1 The connotation of application-oriented robustness of SynComs

鲁棒性维度	干扰因子	生态响应
环境适配性	理化参数波动（如 pH、盐度、毒性产物） ^[31]	表型切换 ^[44] 、代谢抑制等
功能稳定性	底物供应波动（如底物营养匮乏或过剩）	代谢瓶颈、资源内耗或产物反馈抑制 ^[44]
定植稳定性	土著微生物竞争或噬菌体捕食	优先级效应导致的设计种湮灭 ^[48]
尺度扩展性	尺度放大导致的物理条件异质性（如剪切力、氧梯度等） ^[29, 57]	生长速率失衡、生物膜结构破坏 ^[31]

体剪切力增强与混合不均,可导致生物膜脱落、空间结构瓦解,进而削弱菌群的定植能力。因此,合成微生物群落的工程化应用不仅要求其在实验室条件下表现优异,更要求其在尺度放大的全过程中,维持群体空间结构与功能的协调性。

2 大规模合成微生物群落在工程化应用层面的鲁棒性

合成微生物群落的应用是实现从受控实验室环境到复杂、异质性开放生境的尺度跨越。在工程化应用背景下,合成微生物群落鲁棒性设计的实质是构建一种协同控制机制,利用关键工程参数调控群落各种干扰因子作用下的生态演替与功能补偿路径。由于小型合成微生物群落系统存在严重的生态位真空,涌现属性存在随机性,难以模拟复杂生境下的非线性失稳过程^[32, 37, 54]。因此,本文选取了几个大规模合成微生物群落作为研究案例。不同于基于线性叠加逻辑的简单还原论模型,这些大规模合成微生物群落追求对真实生境复杂性的高保真还原,使得系统的涌现属性从随机波动转向确定性预测^[41]。这种大规模合成微生物群落不仅为观察群落的涌现特性提供了必要的复杂度背景,更通过其在复杂环境压力下的功能波动,为逆向解析合成微生物群落在工程化应用层面的鲁棒性设计原则提供了重要的实证模型。

2.1 119种菌组成的人类肠道合成微生物群落

斯坦福大学医学院 Cheng 等^[32]构建的复杂肠道微生物组模型为解析复杂宿主环境下的群落稳定性提供了重要参考。研究者基于丰度与盛行率筛选高共线性物种,并通过入侵-强化的策略,构建了一个包含 119 种细菌物种的肠道微生物组 hCom2。该系统在多种宿主背景下均展现出卓越的定植鲁棒性及对抗外源病原菌入侵的能力,为推演合成微生物群落在工程化应用层面的鲁棒性设计提供了实例。

该研究首先基于人类微生物组计划(NIH Human Microbiome Project, HMP)数据,筛选出

104株在丰度与盛行率上占优的可培养细菌,构建了涵盖5个门分类水平的初始菌群hCom1。这种高多样性的物种配置远超常规合成微生物群落^[24, 30, 59],它可能包含了有利于宿主的多种关键微生物网络节点^[44],或者高度还原了真实生境下的微生物组环境。尽管hCom1在体外环境及无菌小鼠肠道内表现稳定,但面对复杂人类粪便菌群的入侵挑战时却显露出明显的防御缺陷:入侵实验显示,约11%的基因拷贝来源于外源入侵物种。这一现象表明,即便是在分类学多样性极高的合成微生物群落中,由于设计策略缺乏对真实生境压力的反馈,仍可能存在未被填补的开放生态位(Open niches)。系统发育分析证实,入侵成功的物种大多在进化距离上远离hCom1成员,这有力地证明了合成微生物群落的脆弱性根源于系统发育代表性的不足,而非随机的定植失败。

为了弥补hCom1的生态位空缺,研究者将hCom1中可以成功定植的97种细菌和22种新的入侵物种组合成共包含119个物种的hCom2。入侵物种强化后的合成微生物群落表现出了对相同粪便菌群入侵更高的抗性(基因拷贝数入侵率降至4%),且粪便菌群入侵定植后的物种组成相比于hCom1在响应粪便菌群入侵时更加稳定。然而,hCom2对不相关粪便菌群入侵的抵抗力显著低于相关粪便菌群的入侵,hCom2对不相关的未知粪便菌群入侵仅保留81%的基因组拷贝。hCom2对不同基因型的宿主也有很强的定植鲁棒性,且hCom2菌群在不同基因型宿主肠道内定植后的物种组成高度相关。此外,hCom2在小鼠肠道定植后表现出与人类粪便菌群定植相似的代谢谱系和免疫细胞谱。这些结果不仅证明了高度复杂的合成微生物群落在功能上可还原原生生态系统,而且暗示了入侵填充和迭代增强的策略在尺度拓展和宿主环境变动下的工程适应潜力。

该案例符合本文提出的合成微生物群落应用鲁棒性的设计维度(表1),具体体现在:(1)在环境适配性方面,通过极高的物种多样性建立功能冗余,确保关键代谢通路的稳健和与宿主环境的耦合;(2)在功能稳定性与代谢连续性方面,尽管hCom2与人类原生粪便菌群在物种组成上存在一定偏差,hCom2维持了与原生粪便菌群相似

的代谢输出；(3) 在定植稳定性方面，通过识别并填补 hCom1 的开放生态位，加入关键种，迭代强化构建 hCom2，实现了对外源粪便入侵菌（如肠出血性大肠杆菌，*Escherichia coli* ATCC 43894）的强大定植抗性。这种抗性的提升不仅源于物理空间上的生态位占据，更在于空缺生态位填补所驱动的多机制协同作用：一方面，通过对限制性营养素（如特定氨基酸）的竞争性摄取，hCom2 可在资源层面限制入侵者的生长^[60-62]；另一方面，群落复杂度的提升增强了代谢干扰作用，通过产生多样化的抑制性代谢产物或调节局部 pH 值，为病原体创造了不利的化学环境^[62, 63]；此外，更完整的物理占位^[64]和对宿主免疫系统的预激作用^[65, 66]，共同构成了 hCom2 稳健的定植防御能力。(4) 在尺度拓展性方面，尽管该研究在合成微生物群落构建初期并未考虑其尺度扩展和工程适应性设计，但 hCom2 在不同基因型宿主和不同接种时间点都表现出了高度的生物学重复性。这种扩展性可能归因于 hCom2 高度复杂的物种多样性和生态位空间的系统发育代表性^[32]。

2.2 57种菌组成的高粱根际合成微生物群落

加利福尼亚大学的 Citlali Fonseca-García 等^[21]开发的高粱根际合成菌群 SRC1，为解析合成微生物群落在复杂农业生态系统中的工程化应用提供了典型范式。该研究不仅模拟了合成微生物群落如何在极端环境扰动下维持功能输出，更为探讨其在大田中的鲁棒性设计提供了实证支撑。

在群落构建阶段，该研究基于高粱根际的 16S rRNA 测序大数据，从 12000 扩增子序列变体（Amplicon sequence variants, ASVs）中，通过双重过滤机制（出现频率 $\geq 50\%$ 且平均丰度排名前 50%）和皮尔逊相关性分析（ $r > 0.8$ ），挖掘出核心共存谱系（293 个 ASVs）。随后，通过将生物信息学预测结果与实验室分离株进行匹配，并整合根际分泌物利用谱，筛选出能特异性利用高粱酮等宿主特征代谢物的关键菌株。最终组装成的 SRC1 包含 57 种菌株，在生态维度上构建了具有高物种多样性和功能冗余的体系。

在无菌的受控环境中，SRC1 展现出极强的定

植能力，57 个成员中的 56 个均能成功定植并显著提升宿主生物量。然而，当环境尺度扩展至复杂的大田环境时，实验观察到了显著的“定植-功能”悖论现象。扩增子测序显示 SRC1 成员的相对丰度极低，几乎淹没在背景微生物群落中。尽管缺乏高丰度定植，SRC1 处理组在株高、地上部生物量及最终谷物产量上仍表现出显著提升，且在干旱压力下依然保持了鲁棒的促生效应。根系转录组学分析揭示了这一现象背后的分子机理：SRC1 的功能鲁棒性并非依赖于长期的高生物量，而是利用早期定植窗口期与宿主的互作，通过抑制木质素生物合成途径及下调植物免疫响应，调控宿主的生长-防御权衡策略^[67]，诱导其进行资源重定向。Li 等^[22]的研究也发现了宿主抗性提升不依赖于高丰度物种的现象。他们发现低丰度细菌在激活植物免疫抗性中起到关键作用。这种触发式促生效应挑战了传统的生物量比率假说（Mass ratio hypothesis）^[68-70]——即合成微生物群落的效能与其核心成员的定植密度呈线性正相关。这些结果表明，在非稳态的环境中，合成微生物群落的鲁棒性可体现为一种即时效应，即通过特定窗口期的高强度功能输出影响宿主表型，而非追求永久性的生态位占据。在替代化学农药或化肥的进程中，这种即时触发能力是打开生物菌剂市场经济之门的钥匙^[17, 51, 71, 72]。

2.3 185种菌组成的拟南芥根际合成微生物群落

北卡罗来纳大学教堂山分校的 Jeffery L. Dangl 团队构建了由 185 种菌组成的拟南芥合成微生物群落^[44, 58]，进一步阐明了宿主遗传代谢与关键枢纽物种如何共同维系大规模群落的鲁棒性。

该合成微生物群落在受控琼脂环境中呈现出确定性的组装过程，表明可通过提高复杂度带来的功能冗余备份与代谢分工，实现合成微生物群落的定植鲁棒性。这一发现与前述案例共同指向了复杂群落的涌现规律。但在更加复杂的环境下，该研究发现土壤磷含量会显著改变拟南芥的磷饥饿响应，进而重塑根际菌群结构和功能。通过规模化接种实验，证实拟南芥磷饥饿响应系统的核心调控因子 PHR1 扮演了合成微生物群落生态位调

控的关键角色。在低磷压力下, PHR1 不仅调节植物自身的营养吸收, 更通过调控宿主免疫与分泌谱, 定向富集特定微生物 *Burkholderia*。该菌在低磷条件下的特异性富集, 正是导致合成微生物群落对拟南芥生长的影响从中性/微促生作用逆转为抑制生长 (表现为莲座面积减小) 并加剧宿主磷耗竭 (地上部磷含量降低) 的关键原因之一^[58]。这一现象暗示, 合成微生物群落在工程化应用层面的鲁棒性并非仅由微生物群落的复杂度决定, 也是宿主遗传调控的结果。

植物生长在一个由微生物构成的复杂互作网络中, 它们彼此相互作用。通过对该 185 种菌构成的共线网络模块进行解构, 当移除 185 种菌中的特定模块或属 (如 *Variovorax*) 时, 原本表现为促生或中性的合成微生物群落会诱导根系发育迟缓, 导致宿主生长严重受损。机制分析表明, 复杂群落中的大量成员具有合成生长素的能力, 当移除关键互作模块或关键种时, 群落总产出的信号分子会大量积累, 从而表现出代谢毒性。而 *Variovorax* 属通过高效降解多余的生长素, 充当了群落中的关键代谢汇 (Metabolic sink, 指能高效降解或转化过量代谢副产物、维持代谢稳态的物种)^[73]。这些结果突出了在高复杂合成微生物群落构建过程中关键模块或关键种对负反馈调节的重要性。

该案例进一步支持了本文提出的合成微生物群落在工程化应用层面的鲁棒性维度 (表 1), 具体体现在: (1) 在环境适配性方面, 揭示了非生物压力 (磷含量) 通过影响宿主磷压力响应途径, 进而转化为对菌群的选择压力, 最终逆转合成微生物群落的功能表型; (2) 在功能稳定性与代谢连续性方面, *Variovorax* 通过消除群落内部的代谢拮抗, 维持了合成微生物群落促生功能的持续输出; (3) 在定植稳定性方面, *Variovorax* 作为关键种, 其对生长素的降解能力是维持群落稳态的关键; (4) 在尺度拓展性与工程适应性方面, 该案例证明了从实验室无菌体系到复杂自然土壤的转化过程中, 合成微生物群落的鲁棒性取决于其核心互作模块是否与宿主环境形成调控回路。

3 面向工程化应用的合成微生物群落鲁棒性设计原则

由少量微生物构建的低复杂度合成微生物群落通常遵循还原论的线性叠加逻辑^[24, 74, 75], 它们可以在受控的环境中表现出稳定的群落结构和功能, 但在复杂环境中常面临鲁棒性挑战。相比之下, 上述超大规模合成微生物群落在设计初期虽带有高保真还原自然生境的探索色彩, 即: 通过筛选高盛行率与高丰度物种来最大限度模拟自然群落的物种组成和生态位分布。但其在大尺度、多变环境中所展现出的较强的鲁棒性, 已脱离了简单的功能线性叠加模式。这种鲁棒性本质上是系统高度复杂化后产生的非线性涌现属性^[37, 40, 41]。通过对这些大规模合成微生物群落在复杂环境压力下的鲁棒性表现进行逆向解析, 有望跳出还原论局限, 进而在工程化应用尺度下揭示维持合成微生物群落鲁棒性的核心设计约束原则。

3.1 系统发育维度的生态位饱和原则

119 种菌构成的人类肠道合成微生物群落与 185 种菌构成的拟南芥根际合成微生物群落的案例共同表明, 系统的定植稳定性不仅取决于物种数量, 更取决于系统发育覆盖的深度与广度^[32, 44, 58]。hCom1 (104 种菌) 在小鼠肠道中对人类粪便菌群入侵的失稳现象表明, 即便分类多样性极高, 若在系统发育距离上存在显著空缺, 外源物种仍能利用 104 种菌未被占据的生态位实现精准入侵。因此, 应用鲁棒性设计应从单纯追求物种数转向追求系统发育代表性的最大化。

这种向高多样性体系的转向, 其深层逻辑在于实现物种共存的涌现性^[76]和功能涌现属性的可预测性 (Emergent predictability)^[41]。首先, 高多样性的物种体系存在跨谱系的复杂互作网络, 可产生涌现性共存^[76], 奠定系统抵抗入侵的定植稳定性基础; 其次, 高多样性的物种体系能够诱发群落功能的涌现可预测性^[41], 即随着物种丰富度提升, 系统的功能将自发坍塌至受生理或环境约束的低维、确定性流形中。通过入侵填充、迭代

增强的策略^[32], 识别生态位中的空缺, 并引入在进化距离上远离现有成员的物种进行生态位填充, 可构建具备抵抗外源微生物入侵功能的合成群落。这得到了Bai等^[33]研究的证实, 通过提高植物根部细菌群落的物种多样性, 可阻止病原菌入侵, 降低植物发病率。然而, 一味追求合成微生物群落成员组成的覆盖度并不能带来线性增长的功能收益。Li等^[22]研究结果表明, 由13个不同属构建合成微生物群落与由4个不同属构建的简化合成微生物群落在功能上几乎没有区别。hCom2在面对不相关的未知粪便菌群入侵时的生态位空缺^[32], 以及由185种菌组成的合成微生物群落在移除单一菌属后引发的促生功能逆转^[44], 共同暗示盲目提高成员组成的分类学多样性与冗余度并不能触及群落结构与功能稳定输出的核心内涵^[41, 76]。合成微生物群落的理性构建不仅需关注成员数量的堆叠, 更应关注目标应用环境下关键物种对系统发育生态位的深度饱和。当发育饱和度跨越临界阈值时, 系统将获得基于涌现共存性的定植韧性^[76], 而系统功能则获得基于功能涌现可预测性的工程确定性^[41]。这一原则可增强合成微生物群落应用的定植稳定性(图2)。

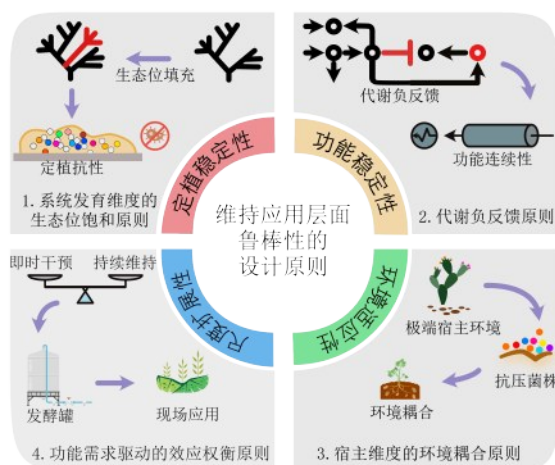


图2 合成微生物群落在工程化应用层面的鲁棒性设计约束原则

Fig. 2 Design principles for application-robust SynComs

3.2 代谢负反馈原则

185个菌的拟南芥根际合成微生物群落的案例中关于 *Variovorax* 属成员缺失的研究揭示了复杂合

成群落功能逆转的一种关键机制, 即缺乏理性设计的菌群组合可能因代谢产物积累而产生代谢毒性, 进而逆转预期的合成微生物群落功能性状。这说明应用鲁棒性并非源于功能模块的堆叠, 而源于生产模块与调节模块之间的动态调控^[44]。在设计中须引入具备代谢汇功能的关键菌种, 利用其对其他菌代谢副产物的降解能力构建系统内部的负反馈调节网络^[10, 24, 77, 78]。这种代谢反馈机制能够抵抗环境波动带来的代谢紊乱, 确保系统在长期运行中不发生功能性崩塌。这一原则可增强合成微生物群落应用的功能稳定性(图2)。

3.3 宿主维度的环境耦合原则

由57种菌构成的高粱根际合成微生物群落^[21]和由185种菌构成的拟南芥根际合成微生物群落案例^[44, 58]均显示, 合成微生物群落的功能稳定性高度依赖于其与宿主免疫和代谢调控的耦合程度。宿主可通过免疫与营养信号通路对菌群进行动态的调控。这意味着应用鲁棒性的设计应将宿主环境视作系统的一部分, 通过筛选能响应宿主特定应激信号的菌株, 利用宿主的天然选择压力来锁定设计种的优势地位。这种遗传关联能够确保合成微生物群落在跨生境迁移时, 依然能够借助宿主自身的抗干扰能力实现结构与功能的维持。

对于不含宿主的环境体系, 应将特定应用场景下的环境胁迫因子视为环境过滤器(Environmental filter)^[46, 47], 通过富集筛选能够耐受并高效响应这些环境压力的功能菌株, 从而锁定潜在合成微生物群落成员物种在开放环境中的生态位^[31, 79], 确保合成微生物群落能够凭借与生境特征的深度耦合, 维持核心功能模块的结构稳态。这一原则可增强合成微生物群落应用的环境适应性(图2)。

3.4 功能需求驱动的效应权衡原则

SRC1的大田应用效果挑战了传统的持续高丰度定植假说, 证明了合成微生物群落的功能鲁棒性可以体现为功能输出的即时性而非物理占据的永存性。合成微生物群落的设计应摆脱长期定植稳定性的单一逻辑, 转而依据工程应用场景对合

成微生物群落的功能和系统稳定性需求目标（即时干预型或持续维持型），在初始触发强度与系统稳态维持之间进行工程权衡^[54, 55, 80, 81]。

对于需要即时干预的场景，如溢油修复、植物促生等，工程化场景应用设计应重点优化群落顺应宿主关键发育窗口期的触发效率。通过在接种初期提供高强度的功能干预，诱导宿主发生长期的生理状态调节，使菌群在丰度衰减后依然产生持续的生物学效应^[21]。追求短期效应的设计逻辑可降低合成微生物群落对环境长期定植稳定性的依赖，为生物菌剂在非稳态大田环境中的应用提供了更具工程适应性的路径。

对于适合持续维持合成微生物群落相关应用鲁棒性的应用场景，如连续流工业废水处理、大规模连续发酵与生物炼制、污染物原位修复等，设计则应转向优化群落的生态韧性与代谢稳态。此时，设计的核心在于调控生态位重叠度与代谢交叉喂养网络^[14, 24, 78, 82, 83]，增强合成微生物群落对原生群落的竞争韧性，考量菌群在极端物理波动下的定植韧性，确保核心功能模块在低丰度条件下仍能维持连续的代谢输出。

功能需求驱动的效应权衡原则在优先级上高于其他三项，决定了合成微生物群落工程化应用尺度扩展性的实现路径（图2）。在这一原则的强约束下，其余三项原则的应用不再是盲目的功能堆叠，而是一种基于应用场景需求、追求涌现预测性最大化的策略优化。当功能需求被评估为即时干预型时，系统发育维度的生态位饱和原则应被视为窗口期生态位填补，其核心不在于全生命周期的定植防御，而在于通过关键时间节点的系统发育代表性最大化，确保环境耦合原则能够借助宿主的瞬时应激信号释放促生或防御因子，实现功能触发。反之，当功能需求被评估为持续维持型时，效应权衡原则应强调代谢负反馈原则与生态位饱和原则的优先级，要求设计者必须引入代谢汇物种以消除尺度扩展中非线性积累的代谢毒性，通过构建严密的物种交叉喂养网络来增强生态韧性。

4 结论与展望

单细胞工程在处理长代谢路径、高复杂度代

谢任务时，往往因代谢负载引发生产与生长的动力学失衡，而合成微生物群落通过代谢分工与非线性互作产生的涌现属性，为破解这一瓶颈提供了可能。合成微生物群落构建和应用已经从可行性验证向应用鲁棒性设计进行跨越。然而，受控实验室环境与开放生境间的鲁棒性鸿沟是实现合成微生物群落应用的核心障碍。在满足生物安全与监管合规要求的基础上，结合工程应用场景，本文系统界定了工程化应用尺度中维持合成微生物群落鲁棒性的四维内涵，即环境适配性、功能稳定性、定植稳定性及尺度扩展性。围绕大规模合成微生物群落展现出的非线性涌现行为，本文发现合成微生物群落的应用鲁棒性并非来自物理复杂度的堆叠，而是源于设计逻辑对生态功能冗余、代谢互补及环境感应机制的精准把握。尽管DBTL循环设计准则已经成为理性构建和应用合成微生物群落的核心准则，但传统的DBTL循环往往在设计和构建阶段缺乏明确的理性设计，导致研发过程高度依赖后续的迭代优化。基于此，本文提出的四项设计原则——系统发育维度的生态位饱和原则、代谢负反馈、宿主维度的环境耦合原则以及功能需求驱动的效应权衡原则——实际上构成了对通用DBTL循环设计准则的进一步强化和约束^[84]。这种强化和约束确保了合成微生物群落的应用鲁棒性并非源于随机的生态涌现，而是源于系统发育、代谢网络与宿主环境关联在时间维度上的协同作用。这一约束框架有望解决当前合成微生物群落设计理论在应对复杂工程化场景中环境压力等方面的严重不足，从而推动合成微生物群落的开发和应用进入真正意义上的理性工程。

当前合成微生物群落研究以细菌为主，但已有研究开始探索跨界（Cross-kingdom）合成微生物群落的作用机制和应用^[85-87]。例如，Zhou等^[87]从番茄根际分离了205株菌，构建了包含细菌和真菌的跨界合成微生物群落，并发现其在抑制番茄枯萎病方面的效果优于单独的细菌或真菌合成微生物群落。然而，由于跨界物种之间存在生长速率、营养需求及代谢速率等方面的巨大差异^[88]，这使得稳定跨界群落的构建与维持面临显著挑战。因此，未来的研究需开发新策略（如空间隔离^[85]、代谢互养设计^[86, 89]等）来协调跨界成员间的生长

与代谢, 以实现功能互补与稳定共存。这为提升工程化应用尺度中合成微生物群落的鲁棒性开辟了新方向。

尽管合成微生物群落在农业、环境修复与生物制造等领域展现出巨大应用潜力, 但其规模化应用所伴随的潜在生态风险不容忽视。然而, 目前仍缺乏全球统一的框架用于评估合成微生物群落的生态风险^[18, 90]。这些风险主要体现在两个层面: 1) 生态系统层面的入侵与主导风险。将合成微生物群落引入开放或半开放生境, 可能引发类入侵式的生态扰动。即使入侵者最终被排除, 仍可能对原生群落产生深远而持久的结构性影响^[48]。2) 适应性进化和抗性基因传播风险。不同于传统基于遗传改造的底盘菌合成生物学, 合成微生物群落本质上是对自然微生物群落的重新组装, 虽不涉及非天然基因片段的直接传播风险^[91, 92], 但群落成员在开放环境中的长期演化可能产生不可预测的适应性进化^[50, 93]。此外, 群落内部及与土著微生物之间的紧密共生, 为抗生素抗性基因的水平转移创造了条件^[94], 可能对公共健康构成潜在威胁^[95]。只有在鲁棒性与生物安全性之间取得平衡, 合成微生物群落才能真正实现从实验室到开放生境的负责任转化。

展望未来, 随着宏基因组学、单细胞组学及高通量表型数据的爆发式增长, 人工智能驱动的基因组规模代谢建模技术(如 AlphaGEM^[96], SuperCC^[97]等)将通过深度学习精准预测数以千计物种间的代谢通量与互作潜力, 识别特定生境下的生态位空缺和代谢瓶颈。基于此, 研究者在 DBTL 循环的设计阶段可从海量候选菌株中精准锁定符合设计原则的核心成员, 实现从盲目试错向算法驱动设计的范式转变。同时, 虚拟细胞(Virtual cells)^[98-100]与数字孪生(Digital twin)^[101, 102]技术将成为跨越实验室受控环境与开放应用场景之间鲁棒性鸿沟的桥梁。结合本文提出的应用鲁棒性四维框架, 数字孪生模型参数体系应系统覆盖各维度的核心变量, 如定植稳定性层面需引入生物膜厚度、菌落空间组织特征及种间互作系数等参数, 以评估剪切导致的生物膜脱落及空间隔离对群落存续的影响。同时, 作为贯穿前三个维度的全局约束, 尺度扩展性层面需将剪切应力场、

氧传质系数、混合时间等工程放大参数纳入模型边界条件。通过构建包含动力学参数的菌株或菌群虚拟演替模型, 可在计算空间内高保真模拟大型发酵罐或大田环境中的时空异质性, 预测极端干扰下的系统行为。此外, 赋予群落环境感应与自修复能力也已成为前沿方向, 利用合成基因线路(Gene circuits)使群落能实时感应环境波动并自主调整物种比例, 确保系统功能的动态内稳态^[103-106]。值得注意的是, 这种合成基因线路同样可作为生态风险防控的必要手段。例如, 通过整合条件致死开关^[107, 108]或非标准氨基酸(nsAAs)依赖型营养缺陷系统^[92, 109]等, 使菌群在离开目标生境时自动触发清除程序, 从而实现功能鲁棒性与生物安全性的统一。综上, 合成微生物群落的工程化应用已不再是单纯的生物学发现, 而是一场由数据驱动^[102]、模拟优先^[15, 97, 110]的理性系统工程, 这些新技术将指引合成微生物群落在可持续农业、绿色制造及生物医药等领域释放巨大的变革潜力。

作者贡献声明: 齐泮晴、侯启会、马安周: 提出概念、基本框架、提出研究方向、设计论文框架; 齐泮晴、刘学文、吴梦迪: 文献调研与整理齐泮晴、刘学文、吴梦迪: 承担技术开发、绘制图谱齐泮晴、侯启会、马安周: 起草论文、修订论文、审核论文齐泮晴、聂勇、吴晓磊、马安周: 参与论文修订、论文最终版本修订

所有作者均已阅读并同意文章的已发布版本。

利益冲突: 吴晓磊为本刊编委, 在同行评议中未进行影射公平性的行为。其他作者没有利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 周文娟, 付刚, 齐显尼, 等. 发酵工业菌种的迭代创制[J]. 生物工程学报, 2022, 38(11): 4200-4218.
ZHOU Wenjuan, FU Gang, QI Xianni, et al. Upgrading microbial strains for fermentation industry[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2022, 38(11): 4200-4218.
- [2] Liu Y, Xue B, Liu H, et al. Rational construction of synthetic consortia: Key considerations and model-based methods for guiding the development of a novel biosynthesis platform[J]. Biotechnology Advances, 2024, 72: 108348.

- [3] 高聪, 陈城虎, 陈修来, 等. 代谢工程改造微生物合成生物基单体的进展与挑战[J]. 化工进展, 2023, 42(08): 4123-4135.
GAO Cong, CHEN Chenghu, CHEN Xiulai, et al. Progress and challenges of engineering microorganisms to produce biobased monomers[J]. Chemical Industry and Engineering Progress, 2023, 42(8): 4123-4135.
- [4] 朱华伟, 李寅. 合成生物制造 2026[J]. 生物工程学报, 2026, 42(03): 991-1026.
ZHU Huawei, LI Yin. Biomanufacturing driven by engineered organisms (2026) [J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2026, 42(3): 991-1026.
- [5] Wu G, Yan Q, Jones J A, et al. Metabolic burden: Cornerstones in synthetic biology and metabolic engineering applications[J]. Trends in Biotechnology, 2016, 34(8): 652-664.
- [6] Li B, Liu W. Engineering microbial consortia for biosynthesis: Construction, regulation, and applications[J]. Biotechnology Advances, 2026, 88: 108846.
- [7] Qiu C, Zhang T, Liang G, et al. Regulating cellular activity to enhance microbial cell factory efficiency[J]. Biotechnology Advances, 2026, 86: 108745.
- [8] Bittihn P, Din M O, Tsimring L S, et al. Rational engineering of synthetic microbial systems: from single cells to consortia [J]. Current Opinion in Microbiology, 2018, 45: 92-99.
- [9] McCarty N S, Ledesma-Amaro R. Synthetic biology tools to engineer microbial communities for biotechnology[J]. Trends in Biotechnology, 2019, 37(2): 181-197.
- [10] 徐昭勇, 胡海洋, 许平, 等. 人工合成微生物组的构建与应用 [J]. 合成生物学, 2021, 2(2): 181-193.
XU Zhaoyong, HU Haiyang, XU Ping, et al. Development and application of synthetic microbiome[J]. Synthetic Biology Journal, 2021, 2(2): 181-193.
- [11] Großkopf T, Soyer O S. Synthetic microbial communities[J]. Current Opinion in Microbiology, 2014, 18: 72-77.
- [12] 朱彤, 吴边. 合成微生物组: 当“合成生物学”遇见“微生物组学”[J]. 科学通报, 2019, 64(17): 1791-1798.
ZHU Tong, WU Bian. Synthetic microbiome: When "synthetic biology" meets "microbiomics" (in Chinese). Chin Sci Bull, 2019, 64: 1791-1798.
- [13] 周静茹, 刘鹏, 夏建业, 等. 基于约束的基因组规模代谢网络模型构建方法研究进展[J]. 生物工程学报, 2021, 37(5): 1526-1540.
ZHOU Jingru, LIU Peng, XIA JianYe, et al. Advances in the development of constraint-based genome-scale metabolic network models. Chin J Biotech, 2021, 37(5): 1526-1540.
- [14] Wang W, Xia Y, Zhang P, et al. Narrow-spectrum resource-utilizing bacteria drive the stability of synthetic communities through enhancing metabolic interactions[J]. Nature Communications, 2025, 16(1): 6088.
- [15] Schäfer M, Pacheco A R, Künzler R, et al. Metabolic interaction models recapitulate leaf microbiota ecology[J]. Science, 2023, 381(6653): eadf5121.
- [16] Egidio E, Nielsen U N. Predator-microbe dynamics inform strategies for robust synthetic community assembly[J]. Environmental Microbiology, 2026, 28(6): e70336.
- [17] Madsen C S, Kimbrel J A, Diep P, et al. Synthetic communities as a model for determining interactions between a biofertilizer chassis organism and native microbial consortia[J]. The ISME Journal, 2025, 19(1).
- [18] 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.
- [19] Wang Z, Wang S, He Q, et al. Ecological design of high-performance synthetic microbial communities: from theoretical foundations to functional optimization[J]. ISME communications, 2025, 5(1).
- [20] 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.
- [21] Fonseca-García C, Pettinga D, Wilson A, et al. Defined synthetic microbial communities colonize and benefit field-grown sorghum[J]. The ISME Journal, 2024, 18(1).
- [22] Li Z, Bai X, Jiao S, et al. A simplified synthetic community rescues *Astragalus mongholicus* from root rot disease by activating plant-induced systemic resistance[J]. Microbiome, 2021, 9(1): 217.
- [23] Gao C-H, Cao H, Cai P, et al. The initial inoculation ratio regulates bacterial coculture interactions and metabolic capacity[J]. The ISME Journal, 2020, 15(1): 29-40.
- [24] Zhou K, Qiao K, Edgar S, et al. Distributing a metabolic pathway among a microbial consortium enhances production of natural products[J]. Nature Biotechnology, 2015, 33(4): 377-383.
- [25] Jing J, Garbeva P, Raaijmakers J M, et al. Strategies for tailoring functional microbial synthetic communities[J]. The ISME Journal, 2024, 18(1).
- [26] 张理, 李凯旋, 马志远, 等. 合成微生物组在农田土壤健康调控中的研究进展[J]. 生物技术通报, 2026, 42(05): 16-26.
ZHANG Li, LI Kaixuan, MA Zhiyuan, et al. Research progress of synthetic microbiome in the regulation of agricultural soil health[J]. Biotechnology Bulletin, 2026, 42(05): 16-26.

- [27] Henry L P, Bergelson J. Applying ecological principles to microbiome engineering[J]. *Nature Microbiology*, 2025, 10(9): 2111-2121.
- [28] Bernstein H C, Carlson R P. Microbial consortia engineering for cellular factories: In vitro to in silico systems[J]. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 2012, 3(4): e201210017.
- [29] Kumar C, Esposito A, Bertani I, et al. Sorghum rhizosphere bacteriome studies and generation of multistrain beneficial bacterial consortia[J]. *Microbiological Research*, 2025, 292: 128036.
- [30] Yin C, Hagerty C H, Paulitz T C. Synthetic microbial consortia derived from rhizosphere soil protect wheat against a soilborne fungal pathogen[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2022, 13: 908981.
- [31] Hao X, Wang X, Wang X, et al. Synthetic community derived from the root core microbes of a desert shrub *Caragana korshinskii* enhances wheat drought tolerance[J]. *Microbiome*, 2026, 14(1): 76.
- [32] Cheng A G, Ho P-Y, Aranda-Díaz A, et al. Design, construction, and in vivo augmentation of a complex gut microbiome[J]. *Cell*, 2022, 185(19): 3617-3636.e19.
- [33] Bai X, Li Z, Chen B, et al. High bacterial diversity drives the suppression of a soilborne plant disease[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2026, 123(10): e2509303123.
- [34] Lindemann S R, Bernstein H C, Song H-S, et al. Engineering microbial consortia for controllable outputs[J]. *The ISME Journal*, 2016, 10(9): 2077-2084.
- [35] Ceballos Rodriguez-Conde F, Zhu S, Dikicioglu D. Harnessing microbial division of labor for biomanufacturing: a review of laboratory and formal modeling approaches[J]. *Critical Reviews in Biotechnology*, 2025, 45(6): 1249-1267.
- [36] Roell G W, Zha J, Carr R R, et al. Engineering microbial consortia by division of labor[J]. *Microbial Cell Factories*, 2019, 18(1): 35.
- [37] Xu X, Dinesen C, Pioppi A, et al. Composing a microbial symphony: synthetic communities for promoting plant growth [J]. *Trends in Microbiology*, 2025, 33(7): 738-751.
- [38] 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.
- [39] Kamrad S, Aulakh S K, Mozzachiodi S, et al. Interspecies interactions drive bacterial proteome reorganization and emergent metabolism[J]. *Nature Ecology & Evolution*, 2026, 10, 1127-1144.
- [40] 高春辉, 杨宁, 王创, 等. 有涌现性功能的合成菌群在作物育种上的应用前景[J]. *合成生物学*, 2024, 5(1): 144-153.
- GAO Chunhui, YANG Ning, WANG Chuang, et al. Application prospects of synthetic bacterial communities with emergent functions in crop breeding[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(1): 144-153.
- [41] Moran J, Graham L C, Tikhonov M. Emergent predictability in microbial ecosystems[J]. *Science*, 2026, 392(6794): eadr1440.
- [42] Northen T R, Kleiner M, Torres M, et al. Community standards and future opportunities for synthetic communities in plant-microbiota research[J]. *Nature Microbiology*, 2024, 9(11): 2774-2784.
- [43] Stenuit B, Agathos S N. Deciphering microbial community robustness through synthetic ecology and molecular systems synecology[J]. *Current Opinion in Biotechnology*, 2015, 33: 305-317.
- [44] Finkel O M, Salas-González I, Castrillo G, et al. A single bacterial genus maintains root growth in a complex microbiome [J]. *Nature*, 2020, 587(7832): 103-108.
- [45] Xu Y, Shrestha S, Sun Q, et al. Roles of microbial interactions in determining the establishment and function of synthetic consortium inoculants for soil applications[J]. *The ISME Journal*, 2026, 20(1).
- [46] 许驭丹, 董世魁, 李帅, 等. 植物群落构建的生态过滤机制研究进展[J]. *生态学报*, 2019, 37(7): 2267-2281.
- XU Yudan, DONG Shikui, LI Shuai, et al. Research progress on ecological filtering mechanisms for plant community assembly[J]. *Acta Ecologica Sinica*, 2019, 37(7): 2267-2281.
- [47] Kraft N J B, Adler P B, Godoy O, et al. Community assembly, coexistence and the environmental filtering metaphor[J]. *Functional Ecology*, 2015, 29(5): 592-599.
- [48] Dooley K D, Henry L P, Bergelson J. Impact of timing on the invasion of synthetic bacterial communities[J]. *The ISME Journal*, 2024, 18(1).
- [49] Kim J K, Chen Y, Hirning A J, et al. Long-range temporal coordination of gene expression in synthetic microbial consortia[J]. *Nature Chemical Biology*, 2019, 15(11): 1102-1109.
- [50] de Scally S Z, McDonald M J. Evolution of one species increases resistance to invasion in a simple synthetic community[J]. *Microbial Ecology*, 2025, 88(1): 110.
- [51] Garza Elizondo A M, del Valle Kessra I, Prates E T, et al. Building an expanded bio-based economy through synthetic

- biology[J]. *Biotechnology Advances*, 2026, 87: 108775.
- [52] 曲泽鹏, 陈沐先, 曹朝辉, 等. 合成微生物群落研究进展[J]. *合成生物学*, 2020, 1(6): 621-634.
- QU Zepeng, CHEN Moxian, CAO Zhaohui, et al. Research advances in synthetic microbial communities[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2020, 1(6): 621-634.
- [53] 谭家霖, 李丹宁, 姜庚博, 等. 合成微生物组的理性设计与构建范式演进[J]. *微生物学报*, 2026, 66(04): 1533-1553.
- TAN Jialin, LI Danning, JIANG Gengbo, et al. Rational design and paradigmshifts in synthetic microbiomes[J]. *Acta Microbiologica Sinica*, 2026, 66(4): 1533-1553.
- [54] 郑雷, 郑棋腾, 张天骄, 等. 构建根际合成微生物菌群促进作物养分高效吸收利用[J]. *合成生物学*, 2025, 6(5): 1058-1071.
- ZHENG Lei, ZHENG Qiteng, ZHANG Tianjiao, et al. Engineering rhizosphere synthetic microbial communities to enhance crop nutrient use efficiency[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2025, 6(5): 1058-1071.
- [55] Geerdes N, de Lorimier P, Howe A, et al. Synthetic microbial communities: Bridging research and application in second-generation bioenergy feedstock microbiomes[J]. *Plant and Soil*, 2025, 517(2): 1533-1561.
- [56] Li C, Han Y, Zou X, et al. A systematic discussion and comparison of the construction methods of synthetic microbial community[J]. *Synthetic and Systems Biotechnology*, 2024, 9(4): 775-783.
- [57] Garza D R, Liu B, van de Velde C, et al. Emergence of alternative states in a synthetic human gut microbial community[J]. *Nature Communications*, 2025, 17(1): 326.
- [58] Finkel O M, Salas-González I, Castrillo G, et al. The effects of soil phosphorus content on plant microbiota are driven by the plant phosphate starvation response[J]. *PLoS Biology*, 2019, 17(11): e3000534.
- [59] Chaturvedi H, Singh B, Jajoo A, et al. Shielding of photosynthetic apparatus by consortia of bacterial endophytes in tomato plants suffering from fusarium wilt[J]. *Frontiers in Agronomy*, 2022, Volume 4 - 2022.
- [60] Caballero-Flores G, Pickard J M, Fukuda S, et al. An enteric pathogen subverts colonization resistance by evading competition for amino acids in the gut[J]. *Cell Host & Microbe*, 2020, 28(4): 526-533.e5.
- [61] Horrocks V, King O G, Yip A Y G, et al. Role of the gut microbiota in nutrient competition and protection against intestinal pathogen colonization[J]. *Microbiology*, 2023, 169(8).
- [62] Pamer E G. Gut microbes fend off harmful bacteria by depriving them of nutrients[J]. *Nature*, 2024, 633: 774-775.
- [63] Sun Y, O'Riordan M X D: Chapter Three - Regulation of bacterial pathogenesis by intestinal short-chain fatty acids, Sariaslani S, Gadd G M, editor, *Advances in Applied Microbiology*: Academic Press, 2013: 93-118.
- [64] Jakobsson H E, Rodríguez-Piñero A M, Schütte A, et al. The composition of the gut microbiota shapes the colon mucus barrier[J]. *EMBO Reports*, 2015, 16(2): 164-177.
- [65] Hooper L V, Littman D R, Macpherson A J. Interactions between the microbiota and the immune system[J]. *Science*, 2012, 336(6086): 1268-1273.
- [66] Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease[J]. *Cell Research*, 2020, 30(6): 492-506.
- [67] Huot B, Yao J, Montgomery B L, et al. Growth-defense tradeoffs in plants: A balancing act to optimize fitness[J]. *Molecular Plant*, 2014, 7(8): 1267-1287.
- [68] Sonkoly J, Kelemen A, Valkó O, et al. Both mass ratio effects and community diversity drive biomass production in a grassland experiment[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 1848.
- [69] Gao W-Q, Lei X-D, Gao D-L, et al. Mass-ratio and complementarity effects simultaneously drive aboveground biomass in temperate *Quercus* forests through stand structure [J]. *Ecology and Evolution*, 2021, 11(23): 16806-16816.
- [70] Afzal M, Khan S, Iqbal S, et al. Inoculation method affects colonization and activity of *Burkholderia phytofirmans* PsJN during phytoremediation of diesel-contaminated soil[J]. *International Biodeterioration & Biodegradation*, 2013, 85: 331-336.
- [71] Suman A, Govindasamy V, Ramakrishnan B, et al. Microbial community and function-based synthetic bioinoculants: A perspective for sustainable agriculture[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2022, Volume 12 - 2021.
- [72] O'Callaghan M, Ballard R A, Wright D. Soil microbial inoculants for sustainable agriculture: Limitations and opportunities[J]. *Soil Use and Management*, 2022, 38(3): 1340-1369.
- [73] Bongirwar R, Shukla P. Metabolic sink engineering in cyanobacteria: Perspectives and applications[J]. *Bioresource Technology*, 2023, 379: 128974.
- [74] Dolfing J, Jiang B, Henstra A M, et al. Syntrophic growth on formate: a new microbial niche in anoxic environments[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2008, 74(19): 6126-6131.
- [75] Hillesland K L, Stahl D A. Rapid evolution of stability and

- productivity at the origin of a microbial mutualism[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010, 107(5): 2124-2129.
- [76] Chang C-Y, Bajić D, Vila J C C, et al. Emergent coexistence in multispecies microbial communities[J]. *Science*, 2023, 381(6655): 343-348.
- [77] Xie X, Müller N. Enhanced aniline degradation by *Desulfatiglans anilini* in a synthetic microbial community with the phototrophic purple sulfur bacterium *Thiocapsa roseopersicina*[J]. *Systematic and Applied Microbiology*, 2019, 42(5): 125998.
- [78] Liu Q, Wu S, Gong S, et al. Ecologically Informed design of synthetic microbial community enables robust degradation and engraftment for antibiotic removal in wastewater[J]. *Environmental Science & Technology*, 2026, 60(12): 9367-9380.
- [79] Mueller U G, Juenger T E, Kardish M R, et al. Artificial selection on microbiomes to breed microbiomes that confer salt tolerance to plants[J]. *mSystems*, 2021, 6(6).
- [80] Wang J, Lin R, Gong J, et al. Engineering synthetic microbial communities in the crop rhizosphere to advance agricultural systems[J]. *Applied Soil Ecology*, 2026, 222: 107003.
- [81] 林心雨, 李超然, 徐希辉, 等. 合成微生物组设计:从理论构建到环境生物修复的应用与挑战[J]. *生物工程学报*, 2025, 41(11): 4298-4320.
- LIN Xinyu, LI Chaoran, XU Xihui, et al. Synthetic microbiome design: applications and challenges from theoretical construction to environmental bioremediation[J]. *Chinese Journal of Biotechnology*, 2025, 41(11): 4298-4320.
- [82] 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.
- [83] Srinak N, Chiewchankaset P, Kalapanulak S, et al. Metabolic cross-feeding interactions modulate the dynamic community structure in microbial fuel cell under variable organic loading wastewaters[J]. *PLoS Computational Biology*, 2024, 20(10): e1012533.
- [84] Wu S, Zhou Y, Dai L, et al. Assembly of functional microbial ecosystems: from molecular circuits to communities[J]. *FEMS Microbiology Reviews*, 2024, 48(6).
- [85] Wang L, Zhang X, Tang C, et al. Engineering consortia by polymeric microbial swarmbots[J]. *Nature Communications*, 2022, 13(1): 3879.
- [86] Pan R, Liu S, Chen Y, et al. Biosynthesis of biobased products from lignocellulose using filamentous fungi-integrated microbial consortia[J]. *Biotechnology for Biofuels and Bioproducts*, 2025, 18(1): 111.
- [87] Zhou X, Wang J, Liu F, et al. Cross-kingdom synthetic microbiota supports tomato suppression of Fusarium wilt disease[J]. *Nature Communications*, 2022, 13(1): 7890.
- [88] Pan R, Yang X, Qiu M, et al. Construction of coculture system containing *Escherichia coli* with different microbial species for biochemical production[J]. *ACS Synthetic Biology*, 2023, 12(8): 2208-2216.
- [89] Luo L, Chen X, Liu B, et al. Strengthen or Weaken: Evolutionary directions of cross-feeding after formation[J]. *Environmental Microbiology Reports*, 2025, 17(4): e70175.
- [90] Shi X, Yang Y, Wang C, et al. Microbial risk assessment across multiple environments based on metagenomic absolute quantification with cellular internal standards[J]. *Nature Water*, 2025, 3(4): 473-485.
- [91] 孙韬, 宋洁, 董姗姗, 等. 合成微生物的环境风险防控与检测技术研究进展[J]. *环境科学研究*, 2024, 37(10): 2247-2259.
- SUN Tao, SONG Jie, DONG Shanshan, et al. Advances in environmental risk prevention, control, and detection technologies for synthetic microorganisms[J]. *Research of Environmental Sciences*, 2024, 37(10): 2247-2259.
- [92] Fuente-Stone J, Mimeo M. Advances in biocontainment strategies of engineered microbes for use in humans[J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2026, 91: 102727.
- [93] Muzafar S, Nair R R, Andersson D I, et al. The strength of interspecies interaction in a microbial community determines its susceptibility to invasion[J]. *PLoS Biology*, 2024, 22(11): e3002889.
- [94] Ellabaan M M H, Munck C, Porse A, et al. Forecasting the dissemination of antibiotic resistance genes across bacterial genomes[J]. *Nature Communications*, 2021, 12(1): 2435.
- [95] Feng Y, Lu X, Zhao J, et al. Regional antimicrobial resistance gene flow among the One Health sectors in China[J]. *Microbiome*, 2025, 13(1): 3.
- [96] Han W, Xiao L, Sun H, et al. AlphaGEM enables precise genome-scale metabolic modelling by integrating protein structure alignment with deep-learning-based dark metabolism mining[J]. *bioRxiv*, 2025: 2025.07.21.665674.
- [97] Ruan Z, Chen K, Cao W, et al. Engineering natural microbiomes toward enhanced bioremediation by microbiome modeling[J]. *Nature Communications*, 2024, 15(1): 4694.
- [98] Zhang H, Yuan G-H, Yuan C, et al. Lingshu-Cell: A generative cellular world model for transcriptome modeling toward virtual

- cells[J]. arXiv:2603.25240, 2026.
- [99] Johnson J A I, Bergman D R, Rocha H L, et al. Human interpretable grammar encodes multicellular systems biology models to democratize virtual cell laboratories[J]. *Cell*, 2025, 188(17): 4711-4733.e37.
- [100] Bunne C, Roohani Y, Rosen Y, et al. How to build the virtual cell with artificial intelligence: Priorities and opportunities[J]. *Cell*, 2024, 187(25): 7045-7063.
- [101] Mu'azzam K, Santos da Silva F V, Murtagh J, et al. A roadmap for model-based bioprocess development[J]. *Biotechnology Advances*, 2024, 73: 108378.
- [102] Mariam I, Rova U, Christakopoulos P, et al. Data-driven synthetic microbes for sustainable future[J]. *npj Systems Biology and Applications*, 2025, 11(1): 74.
- [103] Cai Y, Wang Y, Hu S. Synthetic gene circuits enable sensing in engineered living materials[J]. *Biosensors*, 2025, 15(9): 556.
- [104] Sarac B, Yücer S, Ciftci F. Synthetic biology-driven biosensors for healthcare applications: A roadmap toward programmable and intelligent diagnostics[J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2026, 291: 118036.
- [105] Ma Y, Budde M W, Mayalu M N, et al. Synthetic mammalian signaling circuits for robust cell population control[J]. *Cell*, 2022, 185(6): 967-979.e12.
- [106] Miano A, Liao M J, Hasty J. Inducible cell-to-cell signaling for tunable dynamics in microbial communities[J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 1193.
- [107] Varma S, Gulati K A, Sriramakrishnan J, et al. Environment signal dependent biocontainment systems for engineered organisms: Leveraging triggered responses and combinatorial systems[J]. *Synthetic and Systems Biotechnology*, 2025, 10(2): 356-364.
- [108] Liu H, Zhang L, Wang W, et al. An intelligent synthetic bacterium for chronological toxicant detection, biodegradation, and its subsequent suicide[J]. *Advanced Science*, 2023, 10(31): 2304318.
- [109] Grome M W, Nguyen M T A, Moonan D W, et al. Engineering a genomically recoded organism with one stop codon[J]. *Nature*, 2025, 639(8054): 512-521.
- [110] Ruan Z, Tan J, Feng Q, et al. Potentiators empower synthetic microbiomes as silent guardians against co-contamination[J]. *Nature Communications*, 2025: 1185.



通讯作者: 马安周(1980—),男,博士,研究员,博士生导师,研究方向为环境微生物生态适应机制。

E-mail: azma@rcees.ac.cn



第一作者: 齐泮晴(1992—),男,博士,助理研究员。研究方向为油藏环境微生物。

E-mail: pqqi@rcees.ac.cn