

· 序 言 ·

邓禹 江南大学粮食发酵工艺与技术国家工程实验室教授、博士生导师，江苏特聘教授，江苏“双创”人才，江苏“双创”团队负责人。长期从事精细化学品微生物代谢途径的挖掘和优化、合成生物学元件的理性设计以及工业微生物高通量筛选方法的建立和应用等研究。近年来发表高水平研究论文 40 余篇，授权发明专利 14 项。主持包括国家重点研发课题、国家自然科学基金等在内的省部级科研项目 10 项，横向课题 11 项。



赵心清 微生物代谢国家重点实验室和上海交大学生命科学技术学院教授、博士生导师，德国洪堡学者，教育部新世纪优秀人才。长期从事微生物资源多样性和基因组挖掘、工业微生物代谢工程和合成生物学改造以及生物质生物炼制生产生物燃料和生物基化学品等方向的研究。发表相关国际期刊论文 80 余篇，申请和获得授权专利 10 余项。任国际期刊 *Biotechnology Advances*、国内期刊《生物工程学报》和《生物技术通报》编委。



工业微生物：创新与突破专刊序言(2021)

邓禹¹，赵心清²

1 江南大学 粮食发酵工艺与技术国家工程实验室，江苏 无锡 214122

2 微生物代谢国家重点实验室 上海交通大学 生命科学技术学院 教育部代谢与发育国际科学国际合作联合实验室，上海 200240

邓禹，赵心清. 工业微生物：创新与突破专刊序言(2021). 生物工程学报, 2021, 37(3): 801-805.

Deng Y, Zhao XQ. Preface for special issue on industrial microorganisms: innovation and breakthrough (2021). Chin J Biotech, 2021, 37(3): 801-805.

摘要：工业微生物及其产品广泛用于工业、农业、医药等诸多领域，相关产业在国民经济中具有举足轻重的地位。高效的菌株是提高生产效率的核心，而先进发酵技术和仪器平台对充分开发菌株代谢潜能也很重要。近年来，工业微生物领域的研究取得了快速进展，人工智能、高效基因组编辑技术和合成生物学技术逐渐广泛使用，相关产业应用也在不断扩展。为进一步促进工业微生物在生物制造等领域的应用，《生物工程学报》特组织出版专刊，从微生物菌株的多样性和生理代谢、菌株改造技术、发酵过程优化和放大，高通量微液滴培养装备开发以及工业微生物应用等方面，分别阐述目前的研究进展，并展望未来的发展趋势，为促进工业微生物及生物制造等产业的发展奠定基础。

关键词：工业微生物，基因组编辑，代谢工程，合成生物学，发酵优化和放大，高通量培养装备

Received: March 9, 2021

Corresponding authors: Yu Deng. Tel/Fax: +86-510-8532-8539; E-mail: dengyu@jiangnan.edu.cn

Xinqing Zhao. Tel: +86-21-34206673; E-mail: xqzhao@sjtu.edu.cn

Preface for special issue on industrial microorganisms: innovation and breakthrough (2021)

Yu Deng¹, and Xin-Qing Zhao²

¹ National Engineering Laboratory for Cereal Fermentation Technology, Jiangnan University, Wuxi 214122, Jiangsu, China

² State Key Laboratory of Microbial Metabolism, Joint International Research Laboratory of Metabolic & Developmental Sciences, School of Life Sciences and Biotechnology, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China

Abstract: Industrial microorganisms and their products are widely used in various fields such as industry, agriculture, and medicine, which play a pivotal role in economy. Efficient industrial strains are the key to improve production efficiency, and advanced fermentation technology as well as instrument platform is also important to develop microbial metabolic potential. In recent years, rapid development has been achieved in research of industrial microorganisms. Artificial intelligence, efficient genome-editing and synthetic biology technologies have been increasingly applied, and related industrial applications are being accomplished. In order to promote utilization of industrial microorganisms in biological manufacturing, we organized this special issue on innovation and breakthrough of industrial microorganisms. Progress including microbial strain diversity and metabolism, strain development technology, fermentation process optimization and scale-up, high-throughput droplet culture system, and applications of industrial microorganisms is summarized in this special issue, and prospects on future studies are proposed.

Keywords: industrial microorganisms, genome editing, metabolic engineering, synthetic biology, fermentation optimization and scale-up, high-throughput culture system

工业微生物是能够通过工业规模培养获得特定产物或达到特定应用的微生物，它们的种类丰富多样，包括芽孢杆菌、谷氨酸棒杆菌等细菌^[1-2]，和酿酒酵母、黑曲霉等真菌^[3-4]。这些微生物可利用多种原料发酵生产不同产品，包括工业酶、氨基酸、有机酸、生物基化学品和生物燃料等^[1-3,5-6] (图 1)，另

酒酵母、黑曲霉等真菌^[3-4]。这些微生物可利用多种原料发酵生产不同产品，包括工业酶、氨基酸、有机酸、生物基化学品和生物燃料等^[1-3,5-6] (图 1)，另

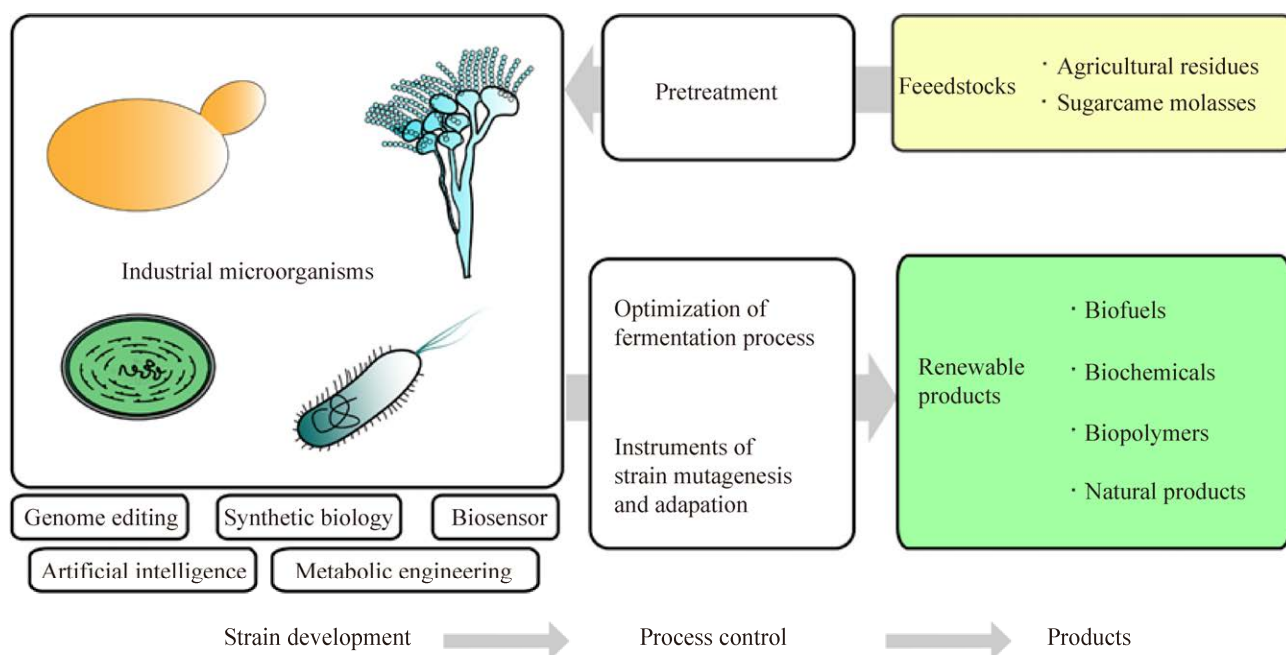


图 1 工业微生物及其在生物制造中的应用

Fig. 1 Industrial microorganisms and their applications of biological manufacturing.

外,一些微生物产生的水解酶可以水解可再生生物质原料^[6],实现废弃物高值化转化。生物制造产业目前正在逐步走向成熟^[7],而工业微生物是生物制造非常关键的组成成分,其应用涉及工业、农业和医药等诸多领域,相关产业在国民经济中具有举足轻重的地位,已成为不同国家科技竞争和产业发展的战略重点。近年来,随着现代生物学技术的发展,工业微生物研究得到了迅猛发展。大量微生物的全基因组测序已经完成,一大批工业微生物的功能基因与代谢规律得到了揭示,并获得了一系列性状优良的工业菌株^[8];另一方面,基因组编辑^[9]、代谢工程^[10]、合成生物学^[11]、高通量筛选^[12]及机器学习等人工智能技术^[13-14]在微生物菌株选育和发酵优化中得到越来越多的应用,显著提高了工业微生物的生产性能。

在这样的背景下,《生物工程学报》组织出版了本期“工业微生物:创新与突破”专刊,集中介绍近年来国内外在菌株多样性和生理代谢、菌株改造技术、过程优化和设备开发以及工业微生物应用等领域取得的进展,具体分为以下4个方面。

1 菌株多样性及代谢

天然微生物资源具有丰富的生物多样性和功能多样性。本专刊中分别以嗜甲烷菌、谷氨酸棒杆菌、产油微生物以及酵母等微生物为例进行了分析,为相关研究提供了借鉴与参考。上海交通大学赵心清教授等以酵母为例综述了微生物多样性开发及应用研究进展。酵母可由天然菌株中筛选和驯化,也可通过诱变或代谢工程、合成生物学等手段改造获得,满足不同的生产需要;同时强调,大量天然的微生物资源有待挖掘利用,将有希望成为新的工业微生物菌株来源。工业微生物在应用过程中受到多种环境胁迫的影响,提高其抗逆性非常重要,因此抗逆菌株的发现和机理探究一直受到关注,例如发现之前较少研究的非常规酵母具有较好的抗逆性^[15],提示开发抗逆菌

株新天然资源的重要性。在抗逆性机理研究方面,江南大学饶志明教授团队分析了谷氨酸棒杆菌对发酵过程中各种抑制条件的耐受机制,系统阐述了提高谷氨酸棒杆菌工业鲁棒性的方法。多组学分析广泛用于微生物代谢研究,江南大学陈海琴教授等综述了利用组学技术从不同尺度确定影响产油微生物脂质积累的关键代谢途径和生物学过程,为在系统水平对产油微生物进行理性遗传改造和发酵过程控制提供了基础。西安交大费强教授团队讨论了嗜甲烷菌在利用甲烷生产化学品中的应用,同时探讨了高效嗜甲烷菌人工细胞的构建策略、未来更多具有独特代谢特征的微生物将应用于更多领域。

2 菌株改造技术

代谢网络模型不仅对理解代谢非常重要,也为菌株的代谢工程改造提供了靶点信息。江南大学刘龙教授等回顾了基因组规模代谢网络(Genome scale metabolic model, GSMM)的发展历程,阐述了GSMM在工业微生物中的发展与应用,为相关工业微生物的改造提供了精准指导。湖北大学杨世辉教授等综述了工业生物技术领域具有特殊生理功能、利用一碳化合物及高效生产平台化合物的部分非模式细菌;同时也提出了实现优良、安全合成微生物细胞工厂构建与应用的策略。江南大学邓禹教授团队详细介绍了基于转录因子生物传感器的作用原理和应用实例,着重探讨了基于转录因子生物传感器的性能调节策略,并展望了生物传感器在实际应用中可能面临的机遇与挑战,为菌种改造提供有力支撑。中国科学院天津工业生物技术研究所张大伟研究员团队详细介绍了利用枯草芽孢杆菌为细胞工厂,通过在代谢改造中调节全局调控因子,基因组精简及优化,多位点、多维调控、自身生物传感动态调控和膜蛋白工程等方法,系统调控优化菌株;同时,通过优化基因启动子、蛋白质信号肽、菌

株自身蛋白质分泌元件和构建无化学诱导剂表达系统等方法,用于蛋白质的生产改造,为利用枯草芽孢杆菌作为底盘细胞提供了参考。华南理工大学林影教授团队通过检测菌株的 EGFP 荧光值代替检测重组蛋白的表达水平和活性而实现高表达菌株的筛选,大大提高其应用的便捷性及通用性,为筛选获得高效表达重组蛋白的毕赤酵母菌株提供了一种简便、快速的新途径。中国科学院大连化学物理研究所周雍进研究员等系统阐述了代谢工程改造甲醇酵母的最新研究进展,重点评述了其与传统酿酒酵母的优缺点,并分析了甲醇酵母作为非常规酵母,其代谢工程改造面临的挑战和潜在的解决方案。

近年来,微生物基因组编辑技术快速发展,以真核微生物酿酒酵母和黑曲霉的基因组编辑技术为例进行了综述。江南大学周景文教授团队对酿酒酵母基因编辑技术、新型编辑技术和高通量编辑技术的发展和现状进行了总结;中国科学院天津工业生物技术研究所郑平研究员团队聚焦了黑曲霉 CRISPR/Cas 系统的开发与应用。未来可以预见更多、更高效的基因组编辑技术在不同工业微生物中得到广泛使用,提高工业微生物菌株的改造效率。

3 过程优化与设备

工业微生物的合成过程需要稳定、安全、智能的工业规模生产技术和设备作为保障和支撑。为实现工业微生物与实际生产过程的精准匹配与耦合,有效指导过程优化和放大,需要不断优化工业微生物过程和开发先进的设备。清华大学邢新会教授等以解决液滴微流控技术用于微生物培养的装备化问题为目标,成功研制了小型一体化、全自动高通量微生物微液滴培养 (Microbial Microdroplet Culture system, MMC) 装备系统,可广泛用于微生物的生长曲线测定、适应性进化、单因素多水平分析及代谢物检测等,为面向微生物

菌种创制的定制化微生物进化培养和筛选提供了关键仪器平台。华东理工大学庄英萍教授等通过案例分析介绍发酵过程实时检测-动态调控-理性放大全链条关键技术创新,提出采用全部数据概念,开展以数据驱动的大数据相关分析研究,形成新的数据处理理念与研究程序;利用智能软仪表分析发酵过程大数据,智能诊断实时过程中的限制瓶颈,精确实现过程智能控制与优化,建成基于生物过程大数据的微观和宏观代谢相结合以及细胞生理特性和反应器流场特性相结合的智能绿色生物制造优化和放大技术体系,为提高发酵产品生产效率、降低能耗提供了支持。

4 生物转化及应用

工业微生物可用于燃料、化学品和农药等不同产品的生产,同时,利用可再生的原料进行生产,可有助于实现可持续发展。上海交通大学陶飞教授等详细阐述了基于蓝细菌的聚合物单体生产,总结了各类单体的增产策略,回顾了蓝细菌细胞工厂应用的相关技术,提出了蓝细菌合成生物学的应用领域所存在的问题,并展望了未来的研究方向。上海交通大学张雪洪教授等总结了近 10 年来研发的新型微生物源农用抗生素的种类、农用抗生素产生菌株的高产育种研究策略等,为未来农用抗生素的研发提供参考。齐鲁工业大学鲍晓明教授等综述了高效利用木糖酿酒酵母的研究进展,并引用实例探讨从木糖转运、辅因子工程、下游途径加强及适配等方面显著提高木糖的代谢效率,为木糖高效转化为高附加值化学品提供支撑。山东大学曲音波教授等从就地生产高效酶系、为生物炼制产业提供可发酵糖的角度,对使用青霉菌生产木质纤维素降解酶系的研究进展进行了综述,实现高效产酶对高效利用可再生的木质纤维素类生物质意义重大,可为进一步利用可发酵糖进行生物转化提供基础。

近年来,工业微生物的应用潜力不断被发现,

菌株改造技术不断取得突破, 由于篇幅限制, 本专刊只展示了其中的一部分内容。希望本专刊能为国内从事相关领域的研究者提供借鉴和参考, 促进我国工业微生物领域研究的进一步发展, 提升我国生物制造的水平 and 竞争力。本专刊内容如有疏漏和不足之处, 恳请各位同行和广大读者多多批评指正。

致谢: 感谢上海交通大学生命科学技术学院博士生曾杜文和教天杰提供图 1 和帮助校对。

REFERENCES

- [1] Contesini FJ, Melo RR, Sato HH. An overview of *Bacillus* proteases: from production to application. *Crit Rev Biotechnol*, 2018, 38(3): 321-334.
- [2] Jiang Y, Sheng Q, Wu XY, et al. L-arginine production in *Corynebacterium glutamicum*: manipulation and optimization of the metabolic process. *Crit Rev Biotechnol*, 2021, 41(2): 172-185.
- [3] Li C, Ong KL, Cui Z, et al. Promising advancement in fermentative succinic acid production by yeast hosts. *J Hazard Mater*, 2021, 401: 123414.
- [4] Park HS, Jun SC, Han KH, et al. Diversity, application, and synthetic biology of industrially important *Aspergillus fungi*. *Adv Appl Microbiol*, 2017, 100: 161-202.
- [5] Méndez-Líte JA, de Eugenio LI, Nieto-Domínguez M, et al. Hemicellulases from *Penicillium* and *Talaromyces* for lignocellulosic biomass valorization: a review. *Bioresour Technol*, 2021, 324: 124623.
- [6] Liu CG, Xiao Y, Xia XX, et al. Cellulosic ethanol production: progress, challenges and strategies for solutions. *Biotechnol Adv*, 2019, 37(3): 491-504.
- [7] Zhang YP, Sun J, Ma Y. Biomanufacturing: history and perspective. *J Ind Microbiol Biotechnol*, 2017, 44(4/5): 773-784.
- [8] Zhang MM, Chen HQ, Ye PL, et al. Development of robust yeast strains for lignocellulosic biorefineries based on genome-wide studies. *Prog Mol Subcell Biol*, 2019, 58: 61-83.
- [9] Chen X, Gao C, Guo L, et al. DCEO biotechnology: Tools to design, construct, evaluate, and optimize the metabolic pathway for biosynthesis of chemicals. *Chem Rev*, 2018, 118(1): 4-72.
- [10] Nishida K, Kondo A. CRISPR-derived genome editing technologies for metabolic engineering. *Metab Eng*, 2021, 63: 141-147.
- [11] Cravens A, Payne J, Smolke CD. Synthetic biology strategies for microbial biosynthesis of plant natural products. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2142.
- [12] Zeng W, Guo L, Xu S, et al. High-throughput screening technology in industrial biotechnology. *Trends Biotechnol*, 2020, 38(8): 888-906.
- [13] Lawson CE, Martí JM, Radivojevic T, et al. Machine learning for metabolic engineering: a review. *Metab Eng*, 2021, 63: 34-60.
- [14] Ding N, Yuan ZQ, Zhang XJ, et al. Programmable cross-ribosome-binding sites to fine-tune the dynamic range of transcription factor-based biosensor. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(18): 10602-10613.
- [15] Thorwall S, Schwartz C, Chartron JW, et al. Stress-tolerant non-conventional microbes enable next-generation chemical biosynthesis. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(2): 113-121.

(本文责编 陈宏宇)