

## “代谢工程”课程思政案例的挖掘与运用

胡国元<sup>\*</sup>, 肖春桥, 程波

武汉工程大学环境生态与生物工程学院, 湖北 武汉 430205

胡国元, 肖春桥, 程波. “代谢工程”课程思政案例的挖掘与运用[J]. 微生物学通报, 2022, 49(4): 1407-1414

Hu Guoyuan, Xiao Chunqiao, Cheng Bo. Exploration through cases: integration of the ideological and political education in Metabolic Engineering course[J]. Microbiology China, 2022, 49(4): 1407-1414

**摘要:** “代谢工程”课程是生物类工科专业本科生或研究生的一门重要的专业选修或必修课程, 涉及学科领域广、应用性强。加强“代谢工程”课程思政教学是适应教书育人和立德树人的时代需求。文中详细列举了“代谢工程”课程中开展思政教学的一些典型案例, 寓思政教育于课程教学环节之中, 借此对工科生进行正确的价值引领, 从而培育学生的科学精神, 加强学生的文化自信和家国情怀, 增强学生勇攀科学高峰的信心。

**关键词:** 代谢工程; 课程思政; 立德树人

## Exploration through cases: integration of the ideological and political education in Metabolic Engineering course

HU Guoyuan<sup>\*</sup>, XIAO Chunqiao, CHENG Bo

School of Environmental Ecology and Biological Engineering, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205, Hubei, China

**Abstract:** Metabolic Engineering is an important interdisciplinary and application-oriented course, which is usually compulsory or elective for undergraduates or graduates majoring in Biology Engineering. Strengthening the integration of ideological and political content in Metabolic Engineering adapts to the needs of imparting knowledge and cultivating people by virtue at present. This article examines some typical cases of ideological and political teaching in Metabolic Engineering, so as to guide the correct value for engineering students, cultivate students' scientific spirit, and enhance their cultural confidence, national pride, and ambition to engage in scientific research and application.

**Keywords:** Metabolic Engineering; ideological and political education; cultivating people by virtue

基金项目: 武汉工程大学 2020 年研究生精品课程建设项目(2020JPKC05)

Supported by: 2020 Graduate Quality Curriculum Construction Project of Wuhan Institute of Technology (2020JPKC05)

\*Corresponding author: E-mail: hgy701@163.com

Received: 2021-09-05; Accepted: 2021-11-01; Published online: 2021-12-07

代谢工程(Metabolic Engineering)是通过代谢途径的设计、构建与优化,进行燃料、化学品、材料、医药和食品原料等各种生物基产品的微生物合成。“代谢工程”学科创建30年来,已经成为发展可持续生物经济的支撑学科与技术之一。从1993年麻省理工学院开始“代谢工程”课程的教学以来,国内外多所大学在研究生或本科生层次上开设了“代谢工程”课程的必修课或选修课<sup>[1]</sup>。“代谢工程”课程具有综合性和应用性强的特点,无论是应对新产业的“智能制造”,还是传统发酵产业的转型升级等,都是“代谢工程”课程的重要内容<sup>[2]</sup>。由于系统生物学、合成生物学、代谢组学、基因组编辑、深度机器学习、自动化技术等前沿学科领域不断融入代谢工程学科,推动代谢工程学科的发展日新月异,对于“代谢工程”课程的教学提出了新挑战。

课程思政的实质是将思想政治教育融入课程教学中,以“知识传授与价值引领相结合”为课程目标,实现全课程、全员育人理念<sup>[3]</sup>。工科类高校专业课程的课程思政也已成为当前高校教学改革的研究热点。在当今“新工科”和“立德树人”背景下,对于“代谢工程”课程的教学提出了新要求。本文基于“代谢工程”课程思政案例的挖掘与运用,探索把思政元素融入“代谢工程”课堂教学的方法。

## 1 课程思政案例的挖掘

目前高校自然科学类、工科类专业课程的课程思政案例多与课程之间有着显而易见的联系,有人称其为专业课程的“显性思政”。“显性思政”易于获得、导入简单,但存在说教有余而说理不足的问题<sup>[4]</sup>。为此,探讨如何发掘专业课程知识点的思政内涵成为大势所趋。我们综合文献和教学实践归纳了挖掘“代谢工程”课程思政

案例的3个主要路径。

### 1.1 科学精神

科学精神的核心是实事求是、追求真理、勇于创新,是在科学发展中形成的优秀传统、认知方式、行为规范和价值取向<sup>[5]</sup>。对于具有多学科交叉特点的代谢工程而言,尽管该学科从1991年提出至今不过30年,但发展非常迅猛,对生物制造领域的影响力与日俱增。因此,挖掘教学内容所蕴含的科学精神,有助于传授和理解其科学知识的实质,对于培养学生的创新意识尤为重要。

在绪论课中我们可回顾代谢工程学科的建立历程,以史为鉴。1973年11月和1974年5月,加州大学旧金山分校的Boyer与斯坦福大学的Cohen先后在*PNAS*上发表了2篇里程碑式的论文<sup>[5-6]</sup>,标志着重组DNA技术正式诞生。从1974年起,斯坦福大学和加州大学旧金山分校一起就上述发明申请了“生产具有生物功能分子嵌合体过程”的专利,并于1980年获得美国专利局授权。1976年风险投资家Robert Swanson与Boyer一起,在美国加州建立了一家生物技术公司——Genentech公司,第2年该公司利用重组DNA技术在细菌中克隆了生长激素抑制素。此后,一些生物技术公司纷纷建立,相继生产出人类生长激素抑制素、人胰岛素、生长素和干扰素等基因工程医药产品<sup>[7-8]</sup>。在大肠杆菌中过量表达单一基因可以生产一种非常复杂的分子(如胰岛素),但要生产一种简单的化合物(如乙醇),却需要对组成乙醇生产途径的许多基因进行协同调节。化学工程领域的研究者非常敏锐地看到了重组DNA的应用潜力,迅速将重组DNA技术与化学反应工程结合。Baily在1980年的“国际化学反应工程会议”上对微生物代谢、细胞内水平和基因水平的控制、微生物反应器的分层次控制等问题进行了深入

分析。此后 10 年间,对于生产单细胞蛋白、鸟苷、L-苯丙氨酸、头孢霉素 C 等,利用重组 DNA 技术进行菌种改进后取得了很大的进展。Bailey 对透明颤菌血红蛋白基因的克隆及其在菌体中的表达,克服了氧限制的瓶颈,大大提高了菌体生长及生产水平<sup>[9]</sup>。以上用重组 DNA 技术进行菌种改造的实践为代谢工程的发展奠定了基础。

1991 年 6 月, *Science* 发表了“生物技术前沿”专辑,有 2 篇文章涉及代谢工程的论文<sup>[9-10]</sup>。这 2 篇论文研究总结了 20 世纪 80 年代科学工作者对生物化学反应系统的设计与操作,奠定了代谢工程的科学基础,标志着代谢工程学科的正式诞生。也就是在 1991 年, Bailey 提出用代谢工程来描述利用 DNA 重组技术对细胞的酶反应、物质运输及调控功能进行遗传操作,进而改良细胞生物活性的过程,这被认为是代谢工程向一门系统学科发展的转折点<sup>[9]</sup>。1991 年, Stephanopoulos 等进一步给出代谢工程的定义:代谢工程是利用重组 DNA 技术对特定的生化反应进行修饰,或引入新的反应以定向改进产物的生成或细胞性质的学科<sup>[10]</sup>。在此需指出,代谢工程与传统基因工程不同,其涉及整个代谢系统而不单单是几个基因的过量表达。通过梳理代谢工程学科建立的背景,可以加深学生对科学创新精神的理解和认同,明白科学是在不断追求中不断创新的。

由于生物系统的复杂性,在代谢工程学科建立初期,采用经典的代谢工程方法是一种推理性代谢工程,识别一条途径中的限速步骤,并通过酶的过量表达减轻或解除瓶颈限制。科学家们虽然进行了许多研究,但实际取得成功的例子并不多。基于此,1996 年, Baily 又提出了反向代谢工程,其包括 3 个步骤:首先,识别、构建或计算所希望的菌种表型;其次,确

定赋予该表型的遗传或环境因素;最后,通过定向的遗传操作或环境条件的改变,将该表型赋予另外的菌株或生物体<sup>[7,11]</sup>。这一段历史的回顾可进一步加深学生对科学精神核心的理解,即实事求是、追求真理、勇于创新。

## 1.2 文化自信

文化自信是对中国特色社会主义先进性的自信,是要激发对中华优秀传统文化的历史自豪感,是在全社会形成对社会主义核心价值观的普遍共识和坚定信念<sup>[3]</sup>。我们在之前的教学实践中,通过教师讲授与课堂上设置文献导读、文献浏览环节的结合,使学生加深了对课堂内容的理解并提高了学习的兴趣,教学效果明显优于以前教师“满堂灌”的课堂。当然,作为教师要精心选择文献、精读文献并合理设置讨论话题或问题<sup>[1]</sup>。鉴于此,我们在文献选择时注意适当选择与文化自信有关的典型文献,挖掘其中的思政元素,实时融入课堂教学环节。

比如我们选择了一篇文献<sup>[12]</sup>,该文应用了中国古代哲学中的“阴阳学说”,阴、阳描述了两种相互联系和相互依存的对立力量,这一概念也适用于微生物细胞工厂,“阴”以 ATP 的形式代表能量代谢,“阳”代表碳代谢;目前的生物技术可以有效地编辑微生物基因组或引入新的酶来重新定向碳通量,在将糖转化为 ATP 时,微生物的代谢失去了作为热量的显著自由能,而维持能量的消耗进一步加剧了 ATP 的短缺;细胞“动力工厂”的限制阻止了宿主实现高碳产量和速率,通过大肠杆菌通量平衡分析模型,进一步证明了 ATP 成本对生物燃料合成的影响。为了确保微生物细胞工厂的细胞动力充足,提出了 5 个原则:(1) 利用天然途径进行产品合成;(2) 所追求的生物合成仅依赖于途径或遗传部分,无显著的 ATP 负担;(3) 将微生物生产与化学转化(半生物合成)相结合,以减少生物合

成的步骤;(4) 创建“最小细胞”或使用具有更高能量适应度的非模型微生物宿主;(5) 开发一种能利用光能和廉价碳原料的光合作用底盘。同时, 代谢通量分析可用于量化碳和能量代谢。通量组学结果对于评估实验室菌株的工业潜力及避免错误的启动和死角至关重要<sup>[12]</sup>。从以上内容不难理解可利用中国古代的“阴阳学说”指导当代的工程菌株改造, 这样的文献案例无疑增强了学生对中国古代文化的自信和热爱, 也感受到古人的智慧, 可以极大地调动学生的爱国热情, 为中华崛起而奋发图强。

### 1.3 当代科学家勇攀科学高峰

代谢工程学科的进步离不开一代代科学家的不断求索和知识的不断积累, 学科领域的突破进展尤其离不开敢于探索、坚持不懈、勇攀高峰的科学精神。在课堂教学过程中, 利用相关知识背景和当代人物事例, 可以更好地培养学生的科学理想和拼搏精神, 为国家和社会的进步助力。

例如, 维生素 C 是销售量很大的生化产品, 可作为食品添加剂和药物补充剂, 广泛用作各种相关产品的保护剂和还原剂。维生素 C 的大规模生产主要采用莱氏法, 包括多步化学合成和一步发酵转化。然而维生素 C 二步发酵法是我国 20 世纪 70 年代在医药产业的标志性成果。1986 年瑞士罗氏股份有限公司以 550 万美元高价独家收购了我国首创的维生素 C 二步发酵法, 创造了当年单项技术出口交易额记录, 其糖酸转化由两种菌混合发酵完成<sup>[13]</sup>。维生素 C 二步发酵法是我国当代科学家创造的具有自主知识产权的技术, 中国在维生素 C 工业生产领域曾经是有话语权的。中国人创造的维生素 C 二步发酵法是值得我们自豪和骄傲的, 目前工业生产维生素 C 的方法还是在采用二步发酵法或在基础上改进。

再例如, 维生素 E 在饲料、医药、食品、化妆品等行业大量使用。目前全球 80% 以上的维生素 E 为化学全合成品, 主要生产方式为 2,3,5-三甲基氢醌和异植物醇两种中间体以“一步缩合法”合成, 收率高达 95% 以上, 基本已无提升空间。由于化学全合成的工艺、成本、设备、安全等因素限制, 使维生素 E 的生产长期由少数企业控制。要想打破维生素 E 的技术垄断, 只有另辟蹊径<sup>[14]</sup>。

武汉大学刘天罡团队采用合成生物学方法在体外进行系统重新搭建体内的目标途径, 快速获得调控途径的关键节点和实际过程参数, 并快速对大肠杆菌体内关键基因进行定向改造, 他们建立了在大肠杆菌中利用葡萄糖和甘油为碳源发酵合成法尼烯高效生产工艺。2014 年他们与能特科技有限公司合作, 建立了以生物基法尼烯为前体合成异植物醇从而合成维生素 E 的技术, 该生产过程因能耗低、污染小、可再生而更绿色环保, 其合成步骤、成本、设备、投资大幅减少, 但安全、收率和产品纯度更高, 直接挑战并打破了有 80 多年发展历史的维生素 E 化学全合成工艺。为此, 能特科技有限公司建成规模位居全球前列的维生素 E 生产装置, 产能占全球近 1/4 的维生素 E 市场, 取得了显著的经济效益, 改变了维生素 E 的全球市场格局<sup>[14]</sup>。以史为鉴, 新技术的拓展上技术、成本、环保三者缺一不可。类似当代在代谢工程领域技术创新的事例还有很多, 诸如青蒿素、人造酿酒酵母和可利霉素等, 挖掘其背后的思政元素, 有利于培养学生的家国情怀和创新意识。

## 2 课程思政案例的运用

我们根据以上 3 个路径——科学精神、文化自信和当代科学家勇攀科学高峰挖掘的“代

谢工程”思政案例覆盖大部分章节的相关知识,如表 1 所示。以下探讨在“代谢工程”课程教学过程中如何运用这些思政元素促进教学进程,达成立德树人的目标。

### 2.1 科学精神元素与相关知识点融合,点评与解读是关键

在“代谢工程”课程教学过程中,我们未刻意进行纯粹的思政案例教学,该课程学时方面也不允许。对于“代谢工程”课程思政教育还是要遵循“润物细无声”的规律,把科学精神元素与其相关知识点讲授有机融合,点评与解读知识点背后隐含的思政元素是关键。代谢工程涉及的学科领域多,比如在讲授代谢工程学科建立的历程时,基于 1.1 中的案例资料,教师应先设问“为何 Baily 能首先提出代谢工程学科?”主要原因有两点:(1) DNA 重组技术的出现引起包括 Baily 在内的化学工程领域研究者的关注,他们非常敏锐地看到了重组 DNA 的应用潜力;(2) 他们迅速将重组 DNA 技术与化学反应工程结合,诸如对透明颤菌血红蛋白等基因的成功克隆,极大改善了菌株的生长性能或提高了其生产水平。在此,我们要告诉学生一个新型学科的提出,前人的成果是基础,敏锐的观察力是关键,亲力亲为的实践是重中之重,实践出真知。1996 年, Baily 为何又提出了反向代谢工程概念? 经过实践,人们发现 Baily 在 1991 年提出的经典代谢工程学科是一个推理性代谢工程方法,对于确定限速步骤和增加限速酶的表达,成功的例子不多,也未考虑复杂代谢网络等,基于经典代谢工程发展过程中出现的瓶颈, Baily 逆向思维提出了反向代谢工程概念,从菌株的表型出发,反向寻找控制其表型的遗传基因或环境因素,最终确定改造靶

点,这种思维方法极大地推动了代谢工程学科的发展。这个事例启发学生思维无定式,有时候需打破常规,才会有创新的科学思想。

### 2.2 文化自信与相关文献选读相结合,古代中国文化助力现代自然科学

在 1.2 中介绍了一篇涉及我国古代“阴阳学说”应用于现代代谢工程的文献,为了更好地理解微生物细胞工厂的局限性,该文献作者参考了中国古代哲学“阴阳学说”,提出代谢工程“阴阳理论”,“阴阳”描述了世界上一个物体明亮的一面和黑暗的一面;阴、阳相互对立,但也相互依赖。在代谢工程的情况下,微生物代谢是由数以千计的酶反应和质量转运过程操作的,涉及碳(阳)和能量(阴)转化。经过数十亿年的进化和环境适应,生物系统进化出了密切且相互依赖的碳通量生物质生长和能量适应度,这与相互交织的“阴阳力”相似。虽然设计微生物宿主生产少量的不同产物很容易,但制造一种滴度和速率超过经济收支平衡点的特定化合物可能会受到次优能量代谢的限制。微生物在将底物向产物的转化过程中,当碳通量重新分配到最终产物时,代谢熵增加。例如,葡萄糖转化为不同生物燃料过程中的能量损失<sup>[12]</sup>。该文献根据古代“阴阳学说”的原理提出采用代谢工程方法改造菌株的 5 个原则,完全符合现代生物学原理。由此可见,中国古代文化博大精深,现代自然科学的发展同样离不开中国古代文化的指导,我们应该不断弘扬中国文化,发展中国文化。目前中国正在倡导的“碳达峰”和“碳中和”实质上也是“阴阳学说”衍生的概念,再比如说绿水青山、节能减排等政策的提出都与“阴阳学说”有着千丝万缕的联系。由此可见,在自然科学教学过程中如何强调文化自信都不为过。

表 1 “代谢工程”课程部分章节知识点相关的思政元素设计与案例材料

Table 1 The design and case study materials for ideological and political education in relevant chapters of Metabolic Engineering course

知识点 Knowledge	思政元素 Ideological education	案例材料 Case study materials
代谢工程学科的建立 Establishment of Metabolic Engineering Discipline	科学精神 Scientific spirit	The contributions of Baily, Stephanopoulos and Vallino
学科前沿文献 Discipline frontier literature	文化自信 Cultural confidence	代谢工程“阴阳理论” <sup>[12]</sup> Yin-Yang theory in metabolic engineering
人造单染色体酿酒酵母 Artificial single chromosomal <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	当代科学家勇攀科学高峰 Contemporary scientists pursue the frontiers of science	中国科学院上海生理生态研究所覃重军团队合成国际首例单染色体酿酒酵母 Qin Zhongjun's team of Shanghai Institute of Physiology and Ecology, Chinese Academy of Sciences, synthesized the first international single chromosomal <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
合成青蒿素的人工酵母细胞 Artificial yeast cells capable of producing artemisinin 维生素 Vitamin		美国合成生物学家 Jay Keasling (Amyris 公司)设计构建了能够生产抗疟药物青蒿素的人工酵母细胞 The American synthetic biologist Jay Keasling (Amyris corporation) has designed and constructed artificial yeast cells capable of producing the antimalarial drug, artemisinin 1 我国首创的维生素 C 混菌发酵法 1 The first vitamin C fermentation method of mixed bacteria in China 2 我国以生物基法尼烯为前体合成异植物醇从而合成维生素 E 的技术 2 Vitamin E synthesis of isophytol with biofaniene as the precursor
可利霉素 Kelomycin		可利霉素由中国医学科学院医药生物技术与沈阳同联集团有限公司共同开发的国家一类新药 Kelomycin is a national new drug jointly developed by the Institute of Medicine and Biotechnology of Chinese Academy of Medical Sciences and Shenyang Tonglian Group Limited Company

### 2.3 典型当代科学家的事例与相关教学案例结合，激发学生奋发图强、报效国家

在科教兴国的当下，宣传当代科学家勇攀科学高峰的事迹尤为迫切。“代谢工程”课程中有大量案例涉及化学品的生物制造，其中不乏中国科学家勇于争先的案例。基于 1.3 提及的中国科学家创造的维生素 C 混菌发酵法截至目前还是主要的工业生产方法，国人无不感到自豪，但我们更应思考为何我国能发明这个技术？维生素 C 莱氏法是 1933 年德国科学家发明的，生产的维生素 C 质量好、产率高，但该法

存在生产工序多、劳动强度大、大量使用有毒和易燃化学品容易造成环境污染等缺点。为此，从 20 世纪 60 年代起，各国学者一直致力于莱氏法的改进。我国的混菌发酵工艺是 20 世纪 70 年代由中国科学院微生物研究所和北京制药厂共同建立的三菌二步发酵法，这个工艺的提出应该是受益于中国白酒混菌发酵的启发，找到了高效糖酸转化的大菌和小菌，其产率、成本、环保均优于莱氏法。然而罗氏公司购买了中国的维生素 C 二步发酵法的国际专利使用权后，依然使用原来的莱氏法生产维生素 C，其

目的是要防止其他外国公司使用该法与其竞争。所幸本项专利的国内使用权并未卖给罗氏公司,1990 初中国国内成立了 26 家药厂用二步发酵法生产维生素 C。由于中国产维生素 C 不断冲击国际市场,1996 年国际维生素 C 垄断集团为了打击中国药厂开始降价竞争,导致国内外大部分厂家包括罗氏公司的工厂纷纷倒闭或停产,国际维生素 C 定价话语权重新洗牌。由此可见,具有自主核心技术无比重要,更关键的是自主技术要持续改进,才能牢牢把握技术、产业和产品的话语权,这就需要我们努力培养具有强烈危机意识、敏锐创新意识、敢于挑战经典精神和具有独到国际视野的产业技术人才,确保我们的核心技术永立世界潮头。

至于维生素 E 案例,制备维生素 E 新方法的建立应该得益于合成生物学技术的运用,武汉大学刘天罡团队用合成生物学的方法构建了高效制备法尼烯工程菌株,通过发酵该工程菌获得法尼烯,然后以生物基法尼烯为前体,采用化学合成法合成异植物醇,从而合成维生素 E。由此不难看出科技创新离不开学科交叉,他山之石可以攻玉。类似的案例还有人造单染色体酿酒酵母、合成青蒿素的人工酵母细胞等,它们都是利用合成生物学技术获得创新的成果。可利霉素是我国首个利用组合生物合成研发的大环内酯类创新药物,于 2019 年 6 月获批上市<sup>[15]</sup>。以上案例可以启发学生攀登科学高峰时既要有勇有谋,还要持之以恒、不忘初心。

### 3 结语

加强“代谢工程”课程思政教学是顺势而为,是适应教书育人和立德树人的时代需求。本文从科学精神、文化自信和当代科学家勇攀科学高峰 3 个主要路径挖掘“代谢工程”课程的思政案例,将其与课程相关知识点或文献或案

例融合,通过点评、解读或揭秘思政案例背后的故事和隐含的思政内涵,旨在培育学生的科学精神,加强学生的文化自信和家国情怀,增强学生勇攀科学高峰的信心。当然,“代谢工程”课程思政教学的探索永远在路上,教师还需加强学习,提高政治素质,不断提高思政素养,努力提升挖掘思政案例的能力和有效的运用方式,达成提升“代谢工程”课程教学效果和立德树人教育效果双丰收。

### REFERENCES

- [1] 胡国元,肖春桥,陈孝平,陈杏洲. 代谢工程课程建设的探索与思考[J]. 高校生物学教学研究(电子版), 2015, 5(2): 45-48  
Hu GY, Xiao CQ, Chen XP, Chen XZ. Exploration and thinking of course construction of Metabolic Engineering[J]. *Biology Teaching in University: Electronic Edition*, 2015, 5(2): 45-48 (in Chinese)
- [2] 王瑀,何进,郝勃,何璟. “新工科”背景下“代谢工程”课程建设的思考[J]. 微生物学通报, 2020, 47(4): 1061-1067  
Wang X, He J, Hao B, He J. Reflections on the course construction of the Metabolic Engineering under the background of Emerging Engineering[J]. *Microbiology China*, 2020, 47(4): 1061-1067 (in Chinese)
- [3] 柳叶,胡佳杰,张胜威. 自然科学课程思政的教学探索:以微生物学为例[J]. 微生物学通报, 2020, 47(4): 1168-1177  
Liu Y, Hu JJ, Zhang SW. Exploration of curriculum ideological and political education in natural science curriculum: take Microbiology as an example[J]. *Microbiology China*, 2020, 47(4): 1168-1177 (in Chinese)
- [4] 吴伟,李慧涵. 生物类专业课程思政教学改革初探:以生物化学为例[J]. 微生物学通报, 2020, 47(4): 1191-1195  
Wu W, Li HH. Exploration of ideological and political education in the biology major courses: taking Biochemistry as an example[J]. *Microbiology China*, 2020, 47(4): 1191-1195 (in Chinese)
- [5] Cohen SN, Chang AC, Boyer HW, Helling RB. Construction of biologically functional bacterial plasmids *in vitro*[J]. *PNAS*, 1973, 70(11): 3240-3244

- [6] Morrow JF, Cohen SN, Chang AC, Boyer HW, Goodman HM, Helling RB. Replication and transcription of eukaryotic DNA in *Escherichia coli*[J]. PNAS, 1974, 71(5): 1743-1747
- [7] 赵学明, 陈涛, 王智文. 代谢工程[M]. 北京: 高等教育出版社, 2015  
Zhao XM, Chen T, Wang ZW. Metabolic Engineering[M]. Beijing: Higher Education Press, 2015 (in Chinese)
- [8] Stephanopoulos GN, Aristidou AA, Nielsen J. The essence of metabolic engineering[A]//Metabolic Engineering[M]. Amsterdam: Elsevier, 1998: 1-20
- [9] Bailey JE. Toward a science of metabolic engineering[J]. Science, 1991, 252(5013): 1668-1675
- [10] Stephanopoulos G, Vallino JJ. Network rigidity and metabolic engineering in metabolite overproduction[J]. Science, 1991, 252(5013): 1675-1681
- [11] 张蓓. 代谢工程[M]. 天津: 天津大学出版社, 2003  
Zhang B. Metabolic Engineering[M]. Tianjin: Tianjin University Press, 2003 (in Chinese)
- [12] Wu SG, He L, Wang QZ, Tang YJ. An ancient Chinese wisdom for metabolic engineering: Yin-Yang[J]. Microbial Cell Factories, 2015, 14: 39
- [13] 王岩岩, 刘林霞, 金朝霞, 张大伟. 代谢工程在维生素生产中的应用及研究进展[J]. 生物工程学报, 2021, 37(5): 1748-1770  
Wang YY, Liu LX, Jin O, Zhang DW. Advances in metabolic engineering for vitamins production[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2021, 37(5): 1748-1770 (in Chinese)
- [14] 马田, 邓子新, 刘天罡. 维生素 E 的“前世”和“今生”[J]. 合成生物学, 2020, 1(2): 174-186  
Ma T, Deng ZX, Liu TG. The past and present of vitamin E[J]. Synthetic Biology Journal, 2020, 1(2): 174-186 (in Chinese)
- [15] 郝天怡, 赫卫清. 大环内酯类抗生素代谢工程的研究进展[J]. 生物工程学报, 2021, 37(5): 1737-1747  
Hao TY, He WQ. Advances in metabolic engineering of macrolide antibiotics[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2021, 37(5): 1737-1747 (in Chinese)