

• 专题一:双清论坛“面向未来的智能材料物质科学”•

DOI: 10.3724/BNSFC-2025.02.28.0001

材料合成生物学研究进展及展望*

崔惠敬¹ 王帆² 李敬敬² 孙静³ 马超^{1**} 刘凯^{1**} 张洪杰¹

1. 清华大学 化学系,北京 100084

2. 中国科学院 长春应用化学研究所,长春 130022

3. 华东师范大学 化学与分子工程学院,上海 200241

[摘要] 材料合成生物学通过改造生物系统制备战略金属、无机复合材料、高性能生物大分子及有机高分子材料,具有环境友好与资源高效优势,有望替代传统石油基制造模式。然而,其发展受限于微生物底盘适配性低、多尺度动态调控灵敏度不足、材料仿生设计策略缺失及规模化生产传质传热效率低等核心科学问题。本文聚焦上述挑战,提出结合人工智能开发代谢网络调控大模型与高通量筛选平台;推动生物—无机杂化系统设计,突破材料性能瓶颈;并倡导政策层面设立专项基金、完善知识产权转化机制。旨在推动“原料—合成—回收”全链条绿色制造体系构建,为资源替代、生物医学及低碳经济提供颠覆性解决方案。

[关键词] 材料合成生物学;战略金属生物材料;生物无机杂化;低能耗智能制造

材料合成生物学(Synthetic Biology for Materials Science)作为一门新兴的交叉学科,融合了合成生物学、材料科学和化学工程等多学科前沿技术,旨在通过编程微生物(如细菌、酵母等)高效合成具有特定功能的大分子和无机材料,涵盖战略金属原材料、无机复合材料、高力学性能生物大分子及有机高分子材料的生物合成。与传统材料合成手段相比,材料合成生物学具有选择性强、生产效率高、废弃物少等环境友好优势,能够减少对石油和矿物资源的依赖,推动绿色低碳循环经济的发展。作为我国战略性新兴产业,材料合成生物学不仅为解决资源短缺和环境污染问题提供了新路径,还为传统制造业的绿色化、智能化转型提供了颠覆性技术支撑,具有重要的科学意义和社会经济价值^[1]。

然而,该领域目前仍面临诸多关键基础科学问题和挑战。在共性技术层面,微生物底盘细胞的优化与适配性是核心瓶颈,需通过代谢网络重构提升合成效率与耐受性;合成途径的动态调控机制亟待突破,现有工具在

多尺度耦合调控中动态范围与灵敏度不足,难以实现基因表达—酶活性—代谢流的精准协同^[2]。在材料设计层面,结构与性能的精准调控尚缺乏系统性策略,生物矿化过程的多尺度模拟及高性能材料的功能化设计仍需探索^[3]。在应用转化层面,规模化制备面临传质传热、产物分离及成本控制等挑战,需同步解决副产物处理与资源循环问题;同时,材料性能优化需在维持生物相容性基础上突破机械强度与热稳定性瓶颈,以满足柔性电子、生物医学等高端需求。此外,智能连续制造系统的构建依赖人工智能与自动化技术的深度整合,需实现代谢网络机器学习优化与高通量筛选的工业化衔接^[4]。最后,全生命周期环境友好性要求材料回收与降解机制的系统设计,以支撑绿色制造体系^[5]。突破上述关键基础科学问题将推动该领域在资源替代、低碳转型中发挥颠覆性作用,兼具重大科学价值与产业革新意义。

总之,本文围绕材料合成生物学中战略金属原材

收稿日期:2025-02-28; 修回日期:2025-05-06

* 本文根据国家自然科学基金委员会第391期“双清论坛”讨论的内容整理。

**通信作者, Email: kailiu@tsinghua.edu.cn; chaoma_chem@tsinghua.edu.cn

本文受到国家自然科学基金项目(22020102003, 22388101, 22125701, 22407071, 22277064)的资助。

引用格式: 崔惠敬, 王帆, 李敬敬, 等. 材料合成生物学研究进展及展望. 中国科学基金, 2025, 39(3): 432–440.

Cui HJ, Wang F, Li JJ, et al. Progress and outlook of materials preparation via synthetic biology. Bulletin of National Natural Science Foundation of China, 2025, 39(3): 432–440. (in Chinese)

料、无机复合材料、高力学性能生物大分子及有机高分子材料的生物合成等核心研究方向,系统综述了微生物—材料互作机制、性能动态调控及工业化应用中的关键科学问题。通过梳理微生物底盘优化、动态调控技术及规模化生产策略的优劣,重点剖析了战略金属高效浸提、无机复合材料仿生矿化、生物大分子结构精准设计、有机高分子功能化合成等领域的共性挑战,并展望智能连续制造与环境友好材料设计的未来趋势,为突破不同材料体系的高效合成瓶颈、推动其在绿色低碳制造中的颠覆性应用提供系统性理论与技术支撑。

1 战略金属原材料生物合成

战略金属(Strategic Metals)包括稀土元素(REEs)、锂、锆、钛、镍、钨、钼等,这些金属广泛应用于航空航天、电子信息、新能源、催化剂和高端制造等领域。传统的金属提取和精炼技术主要依赖火法冶金和湿法冶金,需高温焙烧或强酸处理,但这些方法通常存在能耗、污染等问题,特别是针对低品位矿石和电子废弃物,回收难度大、成本高^[6]。因此,基于生物技术的战略金属制备方法逐渐成为研究热点。例如,使用嗜酸硫杆菌属(*Acidithiobacillus sp.*)的微生物浸出天然矿物或工业废料中的锂、铜、锆、钼、铈等,或利用海洋微藻(*Dunaliella salina*)富集海水或矿物废水中的锂、金等元素,均取得了一定的进展^[7]。更进一步,清华大学刘凯、张洪杰等人发展了全流程稀土生物制备技术路线,尤其是利用微生物的代谢活动促进稀土矿石或废弃物中的金属溶解、富集和沉淀,通过微生物、酶或生物大分子参与金属提取与分离,实现稀土等战略金属材料的高效绿色制造

(图1)^[8]。因此,生物法具有低污染、低成本、高选择性等优点^[9]。

1.1 战略金属元素生物浸出

微生物浸出是金属资源开发的核心环节,其通过微生物代谢活动(如氧化还原、酸解及络合作用)将金属元素从矿石或废弃物中释放。同时,微生物浸出可以在常温常压下进行,能耗较低,适合大规模工业化应用,适用于低品位矿石和电子废弃物回收等。典型微生物包括硫化叶菌(*Sulfolobus*)、氨基酸变性菌(*Acidanus*)等极端嗜热古生菌(*Thermophiles*)、氧化亚铁硫杆菌(*Acidithiobacillus ferrooxidans*)、氧化硫硫杆菌(*A. thiooxidans*)、氧化葡萄糖酸杆菌(*Gluconobacter oxydans*)、扭脱甲基杆菌(*Methylobacterium extorquens*)及曲霉菌(*Aspergillus*)等。例如,极端嗜热菌通过氧化硫化物生成硫酸和铁离子,高效溶解稀土矿物;氧化葡萄糖酸杆菌分泌有机酸和铜系螯合剂,形成可溶性稀土络合物;氧化亚铁硫杆菌则通过氧化 Fe^{2+} 和硫化物降低体系pH,促进锆、锂、钴等金属浸出。此外,极端嗜酸菌(如*Metallosphaera sedula*)通过生物硫酸代谢和胞外聚合物作用,将难溶钨酸盐转化为可溶钨酸。尽管微生物浸出技术具有绿色、低耗优势,但仍面临菌种筛选效率低、工艺条件优化不足等挑战,需进一步开发高效浸出体系与新型工艺,以提升资源回收率与经济性^[9-12]。

1.2 战略金属元素的生物富集回收

稀土元素浸出后的浓缩与富集是资源回收的核心环节,微生物通过生物吸附与生物积累双重机制实现高效分离。生物吸附依赖微生物表面功能基团(羧基、羟基、氨基等)或分泌的生物大分子(如多糖、蛋白质)与稀

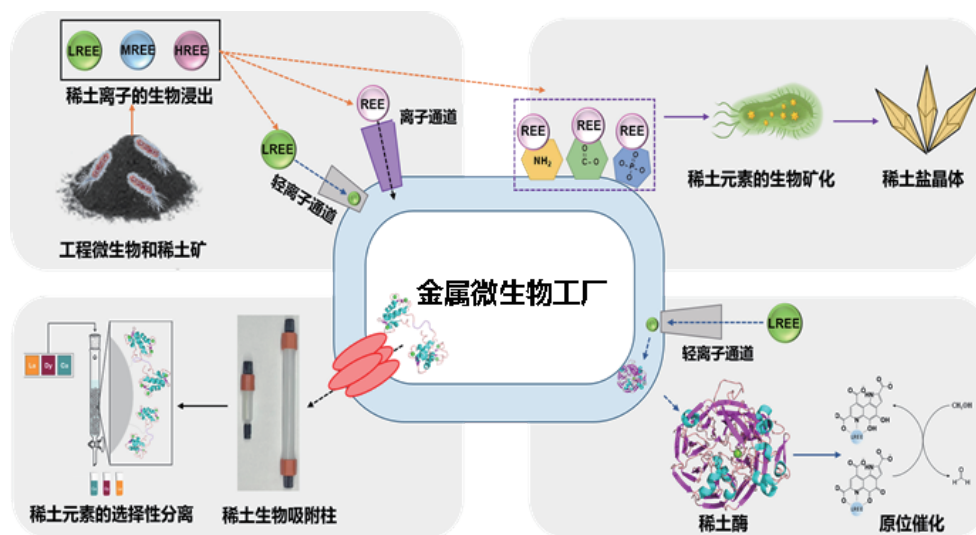


图1 稀土强代谢底盘细胞的构建及高纯稀土的生物制造

Fig.1 Construction of Rare Earth Strong Metabolism Chassis Cells and Biological Manufacturing of High Purity Rare Earth Elements

土离子特异性络合,形成可沉淀复合物,尤其适用于低浓度复杂溶液体系;典型菌株如威海芽孢杆菌属(*Jeotgalibacillus* sp.)和芽孢杆菌属(*Paenisporosarcina* sp.)凭借高比表面积与丰富官能团实现快速吸附,而亚硫酸盐杆菌属(*Sulfitobacter* sp.)与甲基杆菌属(*Methylobacterium* sp.)则通过细胞壁多糖—蛋白质协同作用强化金属结合能力。生物积累则通过主动转运或被动扩散将稀土离子富集于胞内,如假单胞菌(*Pseudomonas putida*)分泌金属结合肽段形成稳定螯合物,铜绿假单胞菌(*P. aeruginosa*)还可同步还原 Cr^{6+} 为低毒 Cr^{3+} ,实现多金属协同回收。尽管该技术具有选择性强、环境友好等优势,但仍面临菌株效率差异大、工艺稳定性不足等挑战。当前,基因组规模代谢模型(GEMs)已被广泛应用于菌株代谢研究,通过结合AI算法并增加额外的约束条件(如酶动力学参数和丰度)和代谢子模块(例如蛋白质合成和降解),研究人员实现了更复杂的动力学模型,以模拟代谢通路和代谢物的动态变化,同时设计更稳健、更高效的细胞工厂^[13]。未来需结合基因编辑优化微生物吸附/转运功能,并开发固定化技术提升菌体复用率,从而构建高效—低耗的稀土生物富集体系^[13-16]。

1.3 稀土结合蛋白在战略金属元素分离中的应用

稀土结合蛋白在稀土元素的高效分离与纯化中发挥着不可替代的作用,其通过特异性识别与结合稀土离子,实现了稀土资源的高选择性回收(图2)。典型蛋白如Lanmodulin(LanM)源自*M. extorquens*,其金属结合序列与钙调蛋白相似,但对稀土离子的选择性比钙离子高出8个数量级,尤其对轻稀土(如镧、铈、镨)表现出强结合能力,而对重稀土(如钇、铽、镱)结合较弱,这一特性使其在稀土分离中具有重要应用价值^[17]。Hans-LanM源自*Hansschlegelia quercus*,结构与LanM相似,但通过轻稀土选择性二聚化机制,显著增强了对重稀土的结合能力,已成功实现铈/镨的单级分离,展现出优异的分离潜力^[17]。此外,人工设计的稀土结合肽LBT通过大

肠杆菌(*Escherichia coli*)展示八聚dLBT,利用PmrA/PmrB系统动态响应稀土浓度,实现了稀土吸附与分离的高效调控^[18]。值得注意的是,甲基营养菌中的Methylolanthanin(*mll*)作为稀土载体,其基因座在 Nd_2O_3 条件下表达量显著提升,并与铁载体基因簇同源,揭示了稀土运输与调控的分子机制,为稀土提取技术的开发提供了新思路^[15,19]。这些稀土结合蛋白的研究不仅深化了对稀土生物代谢的理解,还为开发高效、绿色的稀土分离技术奠定了重要理论基础,具有显著的科学研究价值与应用前景。Cui等^[8]成功构建了DLanM嵌合蛋白,并将其固定在琼脂糖凝胶微球上,展现出优异的稀土亲和性能,能够高效选择性富集稀土离子,纯度分别达到99.9%(Eu)、97.1%(La)和92.7%(Dy)。同期,Cotruvo等利用Hans-LanM蛋白实现了99.8%(Nd)和83.6%(Dy)的稀土分离^[17]。这些成果展示了稀土生物分离的巨大潜力,为解决稀土分离难题提供了新思路,对科学研究和工业应用具有深远影响,并为合成生物学开辟了广阔前景。

2 无机复合材料生物制造

微生物矿化是一种利用微生物代谢活动诱导无机矿物形成的生物合成方法,与传统无机材料合成手段相比,在环境友好性、生物活性与功能性、结构复杂性以及可持续性等方面具有显著优势。在合成机制方面,微生物分泌的有机分子或酶能够调节局部化学环境,从而诱导矿物沉积,形成具有复杂多尺度结构的材料。这种生物诱导的矿化过程能够在温和条件下进行,减少能源消耗和环境污染。与之相比,传统无机材料合成主要依赖化学反应的热力学和动力学控制,通常需要高温高压等极端条件,能源消耗较大,且合成的材料结构相对均匀,难以实现复杂的多尺度结构。在材料特性上,微生物矿化得到的材料保留了生物活性,能够响应环境变化,展现出自修复、自适应等智能特性。相比之下,传统无机材料虽然性能稳定,但在生物活性和功能性方面相对有

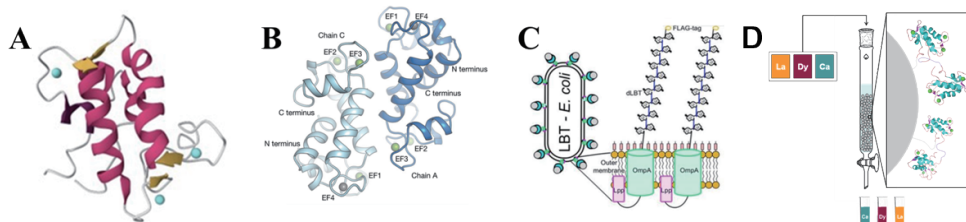


图2 与稀土元素代谢相关的蛋白:A. 镧调蛋白LanM;B. Hans-LanM蛋白;C. 利用Lpp-OmpA体系在大肠杆菌表面展示多聚dLBT;D. 基于DLanM固定化策略的柱层析稀土元素分离

Fig.2 Proteins Related to Rare Earth Element Metabolism: A. Lanmodulin,LanM; B. Hans-LanM Protein; C. Surface Display of dLBTs on the Surface of *E. coli* Using the Lpp-OmpA System; D. Separation of Rare Earth Elements by Column Chromatography Based on DLanM Immobilisation Strategy

限。在环境友好性方面,微生物矿化作为一种绿色合成方法,能够利用可再生的生物资源作为原料,符合可持续发展的要求。而传统无机材料合成则往往需要大量的能源投入,且可能对环境造成负面影响。微生物矿化的独特优势已广泛应用于环境修复、生物医学及工程材料等领域,尤其在极端环境下的快速材料构建中表现出强大的适应性与实用性。这一技术的快速发展为高性能生物材料的开发与应用开辟了新的方向,具有重要的科学意义与应用前景。

微生物构建活体材料主要通过自体矿化、工程化蛋白介导矿化及酶促矿化三种策略实现(图3)。自体矿化策略利用微生物自身特性(如真菌菌丝、细菌生物膜)诱导矿化,如哈佛大学Chen等^[20]通过aTc和AHL系统调控大肠杆菌CsgA亚基表达,实现curli蛋白纤维的时空可控组装,赋予材料图案化与功能可编程性。苏黎世联邦理工学院及中国科学院钟超等^[21,22]进一步拓展该策略,分别利用真菌菌丝体和枯草芽孢杆菌构建仿生矿化材料,但基因回路的响应速度与动态范围仍需优化。工程化蛋白介导矿化策略通过基因编辑展示功能蛋白(如贻贝足蛋白类似物Mfp3s-pep),实现无机离子的特异性结合与精准调控。钟超等^[21]开发蓝光响应型生物膜,驱动融合蛋白表达,结合仿生矿化技术实现羟基磷灰石梯度沉积;莱斯大学Molinari等^[23]改造*Caulobacter crescentus*,通过自组装BUD蛋白支架高效矿化无机材料。该策略在结构可控性与功能集成性方面优势显著,但需解决蛋白稳定性与界面兼容性问题。酶促矿化策略利用微生物分泌酶(如碱性磷酸酶)催化矿物成核与生长,德国Rauner等^[24]通过碱性磷酸酶催化磷酸钙沉

淀,获得高断裂能(1300 J/m^2)与弹性模量(440 MPa)的透明复合材料;马普所Zorzetto等^[25]揭示大肠杆菌生物膜通过碱性磷酸酶介导羟基磷灰石矿化机制,为牙结石防治与生物复合材料设计提供理论支撑。尽管上述策略在材料可编程性、结构仿生及环境适应性方面取得突破,但仍面临基因回路动态调控不足、蛋白—无机界面适配性差及酶活性稳定性低等挑战。清华大学Wang等^[26]则提出一种将专家知识与大数据学习相融合的合成启动子人工智能辅助设计方法,基于条件式生成对抗网络和稠密连接的长短时记忆网络,实现启动子的按需优化,从而提高转录活性和诱导率。未来需结合合成生物学与人工智能优化算法,进一步开发多尺度协同调控体系,推动活体矿化材料多领域规模化应用。

微生物矿化技术通过精准调控矿物的形态、组成及物理化学性质,兼具生物活性,在材料科学、环境科学及生物医学等领域展现出广阔应用前景。哥伦比亚大学Wang等^[27]基于真菌(*Ganoderma* sp.)与工程化细菌(*Pantoea agglomerans*)的共生体系,开发出自修复、自感应的可再生生物复合材料,其抗压强度与标准混凝土相当,并具备自融合与修复能力,在可持续建筑与环境修复中潜力巨大。Lu等^[20]通过基因回路调控大肠杆菌curli淀粉样纤维,实现纳米至宏观尺度的材料精准控制,结合金纳米颗粒与量子点,构建环境响应型生物膜基电开关与荧光材料,在生物电子与传感领域应用广泛。此外,四川大学Li等^[28]开发基于生物膜启发的矿化涂层材料,在Ti6Al4V等表面形成均匀稳定的矿化层,显著促进细胞黏附与成骨分化,解决了传统涂层植入物长期稳定性差的难题,在骨科植入物领域具有重要应用价

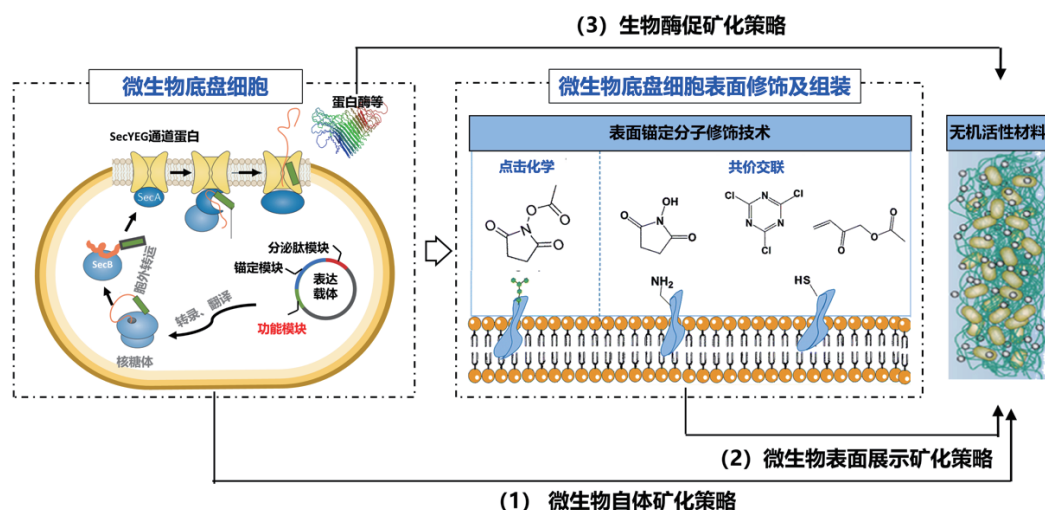


图3 基于微生物的无机复合材料生物制造策略: 微生物自体矿化策略; 微生物表面蛋白展示矿化策略; 微生物酶促矿化策略

Fig.3 Microbial Based Biomanufacturing Strategy for Inorganic Composite Materials: Microbial Automineralization Strategy; Microbial Surface Protein Display Mineralization Strategy; Microbial Enzymatic Mineralization Strategy

值。这些研究展示了微生物矿化技术在多功能材料开发中的强大潜力,为生物医学、环境修复等领域的创新应用提供了新思路。

3 高力学性能生物大分子材料生物合成

生物大分子材料(如蛋白质、核酸)凭借其高生物安全性、可降解性及独特的力学性能,在生物医学、传感、信息存储与处理等领域展现出广阔的应用前景。通过仿生设计生物大分子的序列与结构,并利用微生物合成技术,为替代传统石油基材料提供了绿色高效的解决方案。然而,生物大分子材料结构复杂,异源合成与加工难度高,传统合成方法通常局限于同种材料形式的分子,且缺乏高通量筛选技术手段以及对结构—性能关系的系统性认知,因而普遍面临合成效率低、生产成本低及性能稳定性不足等问题。近年来,合成生物学与人工智能技术的快速发展为这一领域注入了新活力。通过精准设计生物大分子序列、动态调控组装过程及构建功能导向的合成系统,研究者能够高效创制性能可编程的生物大分子材料,为材料科学与生物制造领域开辟新范式与技术体系(图4)。

组学测序技术的快速发展极大扩充了天然结构蛋白序列库(如丝素蛋白、粘附蛋白及机械传感蛋白),为人工蛋白功能模块的设计提供了丰富资源。通过模块化蛋白质设计策略,能够优化蛋白质分子在温和水相环境中的溶解性与组装行为,进而推动绿色制造工艺的发展。研究人员通过设计多功能模块化重组人工蛋白,模拟天然蛋白作用机制,成功开发出一系列性能优异的蛋白质基功能材料。例如,Jarvis等^[29]在转基因蚕中合成蚕丝蛋白—蛛丝蛋白嵌合体,其力学性能远超天然蚕丝纤维,证实了功能模块融合策略的有效性。然而,转基因蚕的遗传操作复杂且周期长,限制了其应用。近期,Li等^[30]在大肠杆菌中成功合成类弹性蛋白—鱿鱼环齿蛋白嵌合体,通过柔性无规卷曲结构与 β -折叠晶体网络的协同作用,显著提升了纤维的机械强度与韧性。此

外,Zhang等^[31]开发的蛛丝蛋白—淀粉样多肽杂化多聚蛋白,通过重组柔性区域与高结晶度七肽基序,进一步增强了纤维的力学性能。人工智能等机器学习技术能够高精度预测蛋白质分子结构、定量评估分子间相互作用、动态模拟分子自组装过程并智能化指导蛋白质材料的理性设计。Li等^[32]通过分子从头设计合成了可逆折叠蛋白分子(FL)8,在蛋白分子解链状态引入26倍的分子延伸,诱导形成链缠结组装结构,解决了传统蛋白材料强度与韧性难以协同优化的关键问题。麻省理工学院Ni等^[33]基于蛋白质非线性力学展开响应信号,建立了力学性能—序列—性能的端到端蛋白序列生成模型ForceGen,可根据指定的力学响应曲线精准生成满足目标力学特性的蛋白质序列,开创了以力学功能需求为导向的蛋白序列设计新范式。芬兰技术研究中心Laakko等^[34]提出融合生物仿生的蛋白材料工程化模型AIMS框架,实现从头设计仿生弹性蛋白样多肽材料,为工程化仿生蛋白材料的开发提供了有效策略。相较于传统基于实验验证的蛋白质模块重组方法,人工智能前沿计算技术显著加速了蛋白质功能材料的开发进程。

天然蛋白功能材料(如蛛丝)通常由多种蛋白组分构成,其分子间相互作用对力学性能具有重要影响。Sarić等^[35]通过共表达两种重组蛛丝蛋白(eADF3和eADF4),获得异源二聚体,其组装形成的分枝状纳米纤维网络展现出优异的力学性能,显著优于同源二聚体。Qin等^[36]进一步开发了三嵌段杂化蛛丝蛋白,通过柔性无规卷曲结构与 β -片层微晶的有序排列,实现了高机械强度与稳定性。这些研究表明,分子间组装策略在优化蛋白材料性能方面具有巨大潜力。此外,通过构建蛋白—非生物分子复合体系,并发展动态共价键和非共价相互作用协同调控策略,可重构蛋白组装体的超分子网络,进一步提升材料性能。Sun等^[37]开发的多氨基无序结构蛋白模型,利用亚胺键的可逆特性,赋予纤维优异的抗逆性、自修复性及形态可调性。此外,基于淀粉样多肽功能基序的嵌合蛋白,通过 Cu^{2+} 配位增强 β -片层稳定性,实现了纤维对强酸环境的耐受性^[38]。进一步,多聚阳离子类弹性蛋白与阴离子表面活性剂的静电络合策略,赋予材料超强界面黏附性能,其黏合性能与氰基丙烯酸酯胶相当,同时具备良好的生物相容性,可加速伤口愈合^[39]。

此外,兼具高力学性能的目标蛋白质的低成本规模化生产仍面临重大挑战。尽管目前已开发出多种用于人工结构蛋白生产的宿主系统,但其生物合成效率(尤其是针对高相对分子质量目标蛋白时)仍普遍不足。基于CRISPRi的宿主基因组编辑技术,不仅为解析宿主细胞

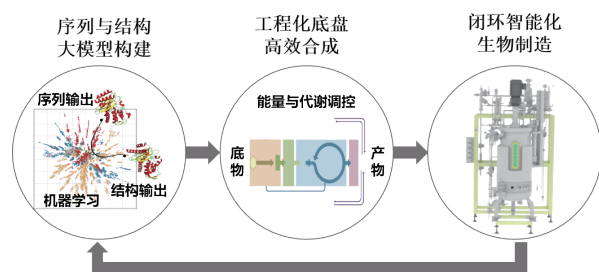


图4 高性能蛋白材料设计与生物合成

Fig.4 Design and Biosynthesis of High-Performance Protein Materials

代谢调控网络提供了新范式,还可系统性鉴定与目标蛋白合成相关的关键基因^[39]。同时,基于液滴微流控单细胞分选技术的目标蛋白原位定量监测体系,为表达载体元件、宿主关键基因及合成培养条件的高通量优化提供了技术支撑,较传统定量分析通量提升了3个数量级^[39]。

DNA作为天然信息存储分子,在数据加密与存储领域展现出独特优势。Zhang等基于DNA折纸技术开发了信息存储加密系统,通过骨架链折叠与生物素化短链杂交实现高安全性数据加密^[40]。Zhang等^[41]、Liu等^[42]和Chen等^[43]分别在大肠杆菌与酵母中构建了活细胞DNA信息存储系统,利用Base64算法实现高效编码(1.77 bits/nt),并通过CRISPR/Cas技术实现了信息的靶向改写与高密度存储。这些研究为DNA信息存储材料的实际应用奠定了重要基础。

4 有机高分子材料生物合成

生物合成有机高分子材料凭借其优异的生物相容性、可降解性及可持续性,在现代材料学与生物医学领域占据重要地位。这类材料不仅为解决传统材料的环境污染问题提供了绿色替代方案,还在生物医学、绿色能源及柔性电子器件等领域展现出广阔应用前景。以乳酸、琥珀酸为代表的生物合成原料,避免了传统合成中有毒物质的残留,同时降低了生产成本,推动了材料制造的可持续发展。因此,开发和应用生物合成有机高分子材料,对促进材料科学与医疗技术进步、实现可持续发展目标具有重要意义。

近年来,生物合成有机高分子领域在理论与技术上取得显著突破。通过整合合成生物学与代谢工程技术,研究人员构建了模块化生物合成平台,实现了聚羟基脂肪酸酯(PHA)的高效合成。利用CRISPR-Cas9基因编辑技术对大肠杆菌进行系统重构,显著提升了PHA的合成效率,并实现了其化学结构与性能的精准调控,满足不同应用需求^[44]。与传统有机高分子材料的化学合成方式相比,微生物生物合成体系展现出诸多优势。传统方法通常依赖高能耗、高污染的有机溶剂条件,且在单体结构多样性与聚合物功能化方面往往受到限制。而生物合成通过菌株优化与基因改造,能够在温和条件下高效合成,展现出环境友好、结构可调与功能拓展的多重优势。通过菌株优化,实现了非常规单体的高效聚合,合成了非常规杂聚物与大环化合物^[45];基于大肠杆菌的异戊二烯生物制造系统,解决了传统工业污染问题,实现了橡胶单体的绿色生产^[46-48];多酶级联反应首次在微生物底盘细胞中实现了己二胺的合成^[49];工程化酵母通过木糖脱氢酶基因调控,高效制备了高能燃料前体

丁三醇^[50]。特别值得关注的是,基于生物反应工程的全细胞催化系统,成功将油酸转化为C9化学品(如9-氨基壬酸、1,9-壬烷二醇),为可再生脂肪酸的高值化利用开辟了新途径^[51]。同时,AI助力的高通量筛选平台建设,为复杂体系快速筛选提供了可能。上海科技大学Zhu等^[52]构建了一种高通量多液滴组合微流控芯片,同时开发了一种组合荧光编码技术,基于AI神经网络实现高通量组合筛选分析。Zhao等^[53]发展了一种对比学习算法预测酶功能,通过将酶的四位编码作为向量表示,对比不同酶的欧式距离以表示功能相似性,对酶的功能进行高通量预测。从理论技术的迅速发展,到现有蛋白质从头设计的高通量定制化、后续功能预测及实验验证的高通量筛选,这些进展为生物合成有机高分子材料的规模化应用奠定了坚实基础。

尽管生物合成有机高分子领域已取得显著进展,但仍面临多维度挑战。基础研究层面,生物合成动态调控机制尚未完全阐明,尤其是微生物胞内还原力(NADPH/NADH)与高分子链延伸速率的非线性关系亟待探索^[54],制约了合成路径的精准设计。工业化应用层面,效率与成本是核心瓶颈,异源代谢途径与宿主适配性不足导致反应条件苛刻、分离纯化成本高^[55]。此外,如何在保持生物相容性与可降解性的同时提升机械性能、热稳定性及可重复性,以满足高端需求,是亟待突破的关键问题^[56]。这些挑战源于生物合成体系的多尺度耦合特性,涉及分子水平酶促反应、细胞代谢流分配及宏观传质传热,任意一个环节扰动均可能引发级联效应,增加系统复杂性。因此,亟需通过多学科交叉与技术创新,构建高效稳定的生物合成体系,推动其从实验室向工业化应用的跨越式发展。

面向未来,生物合成有机高分子领域有着广阔的发展前景。以CRISPR-Cas为核心的合成生物学工具将推动“细胞工厂”升级,通过动态代谢开关与模块化途径重构,精准调控高分子相对分子质量与拓扑结构,最大化碳源利用效率。结合微流控高通量与数字化筛选技术,可在短时间内完成大规模菌株性能评估与功能验证。同时,通过机器学习驱动的代谢网络优化算法可实现发酵过程的自适应调控,提高功能性有机高分子的合成效率。这些技术突破将有望推动生物合成体系从离散型操作向连续化、自动化制造模式转变,构建全生命周期的绿色制造新范式。

5 总结与展望

材料合成生物学作为融合合成生物学、材料科学与化学工程的交叉学科,通过改造微生物实现战略金属、

无机复合材料、高性能生物大分子材料及有机高分子材料高效合成,具有环境友好、资源高效利用等优势,为绿色低碳经济与制造业转型提供了颠覆性技术支撑。然而,该领域仍面临多重挑战:微生物底盘适配性不足制约合成效率,动态调控机制在多尺度耦合中灵敏度有限,材料仿生设计与性能精准调控缺乏系统性策略,规模化生产中传质传热与成本控制难题亟待突破,智能连续制造系统与全生命周期回收体系仍需深度整合。未来需结合人工智能与自动化技术,开发动态代谢网络优化算法及高通量筛选平台,推动多尺度协同调控与生物—无机杂化系统构建,实现从分子设计到工业制造的智能跃迁。同时,政策层面应加强顶层设计,制定材料合成生物学中长期发展规划,设立专项基金支持关键技术攻关与产业化示范;完善知识产权保护与成果转化机制,促进产学研深度融合;推动国际科技合作,构建全球绿色制造技术标准体系。突破上述关键科学问题将推动材料合成生物学在资源替代、生物医学及环境修复等领域的革命性应用,为构建“原料—合成—回收”全链条绿色制造新范式提供理论根基与技术引擎,助力我国在全球绿色科技竞争中占据领先地位。

参 考 文 献

- [1] Burgos-Morales O, Gueye M, Lacombe L, et al. Synthetic biology as driver for the biologization of materials sciences. *Materials Today Bio*, 2021, 11: 100115.
- [2] Keating KW, Young EM. Synthetic biology for bio-derived structural materials. *Current Opinion in Chemical Engineering*, 2019, 24: 107—114.
- [3] Wang QW, Hu ZH, Li ZX, et al. Exploring the application and prospects of synthetic biology in engineered living materials. *Advanced Materials*, 2023: 2305828.
- [4] Iram A, Dong YM, Ignea C. Synthetic biology advances towards a bio-based society in the era of artificial intelligence. *Current Opinion in Biotechnology*, 2024, 87: 103143.
- [5] An BL, Wang YY, Huang YY, et al. Engineered living materials for sustainability. *Chemical Reviews*, 2023, 123(5): 2349—2419.
- [6] Robla J, Alonso M, Alguacil F. Recovery of lesser-known strategic metals: The gallium and germanium cases. *Processes*, 2024, 12(11): 2545.
- [7] Fritze M, Hedrich S. Bioleaching of gallium from metal hydroxide sludge produced as a waste product during GaAs wafer production// *Proceedings of the 63rd Conference of Metallurgists, COM 2024*. Cham: Springer Nature Switzerland, 2024: 1013—1015.
- [8] Cui HJ, Zhang X, Chen J, et al. The construction of a microbial synthesis system for rare earth enrichment and material applications. *Advanced Materials*, 2023, 35(33): 2303457.
- [9] Cui HJ, Wang F, Ma C, et al. Microbial-driven fabrication of rare earth materials. *Science China Materials*, 2024, 67(8): 2376—2392.
- [10] Schmitz AM, Pian B, Medin S, et al. Generation of a *Gluconobacter oxydans* knockout collection for improved extraction of rare earth elements. *Nature Communications*, 2021, 12: 6693.
- [11] Priyadarsini S, Das AP. Lithium bioleaching: A review on microbial-assisted sustainable technology for lithium bio-circularity. *Journal of Water Process Engineering*, 2025, 69: 106744.
- [12] Ochsner AM, Sonntag F, Buchhaupt M, et al. *Methylobacterium extorquens*: Methylophony and biotechnological applications. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2015, 99(2): 517—534.
- [13] Lu HZ, Xiao LC, Liao WB, et al. Cell factory design with advanced metabolic modelling empowered by artificial intelligence. *Metabolic Engineering*, 2024, 85: 61—72.
- [14] Jiang MY, Cao WR, Saren GW, et al. Study on the enrichment and mineralization of rare earth element cerium by marine bacteria. *Marine Geology & Quaternary Geology*, 2023, 43(5): 190—197.
- [15] Vu HN, Subuyuj GA, Vijayakumar S, et al. Lanthanide-dependent regulation of methanol oxidation systems in *Methylobacterium extorquens* AM1 and their contribution to methanol growth. *Journal of Bacteriology*, 2016, 198(8): 1250—1259.
- [16] Wehrmann M, Billard P, Martin-Meriadec A, et al. Functional role of lanthanides in enzymatic activity and transcriptional regulation of pyrroloquinoline quinone-dependent alcohol dehydrogenases in *Pseudomonas putida* KT2440. *mBio*, 2017, 8(3): e00570-17.
- [17] Cotruvo JA, Featherston ER, Mattocks JA, et al. Lanmodulin: A highly selective lanthanide-binding protein from a lanthanide-utilizing bacterium. *Journal of the American Chemical Society*, 2018, 140(44): 15056—15061.
- [18] Xie XM, Tan XR, Yu YY, et al. Effectively auto-regulated adsorption and recovery of rare earth elements via an engineered *E. coli*. *Journal of Hazardous Materials*, 2022, 424(Pt C): 127642.
- [19] Zymnick AM, Gutenthaler-Tietze SM, Aron AT, et al. Identification and characterization of a small-molecule metallophore involved in lanthanide metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2024, 121(32): e2322096121.
- [20] Chen AY, Deng ZT, Billings AN, et al. Synthesis and patterning of tunable multiscale materials with engineered cells. *Nature Materials*, 2014, 13(5): 515—523.
- [21] Wang YY, An BL, Xue B, et al. Living materials fabricated via gradient mineralization of light-inducible biofilms. *Nature Chemical Biology*, 2021, 17(3): 351—359.
- [22] Gantenbein S, Colucci E, Käch J, et al. Three-dimensional printing of *Mycelium* hydrogels into living complex materials. *Nature Materials*, 2023, 22(1): 128—134.
- [23] Molinari S, Tesoriero RF Jr, Li D, et al. A *de novo* matrix for macroscopic living materials from bacteria. *Nature Communications*, 2022, 13: 5544.
- [24] Rauner N, Meuris M, Zoric M, et al. Enzymatic mineralization generates ultrastiff and tough hydrogels with tunable mechanics. *Nature*, 2017, 543(7645): 407—410.
- [25] Zorretto L, Scoppola E, Raguin E, et al. Induced mineralization of hydroxyapatite in *Escherichia coli* Biofilms and the potential role of bacterial alkaline phosphatase. *Chemistry of Materials*, 2023, 35(7): 2762—2772.
- [26] Zhang PC, Wang HC, Xu HW, et al. Deep flanking sequence

- engineering for efficient promoter design using DeepSEED. *Nature Communications*, 2023, 14: 6309.
- [27] McBee RM, Lucht M, Mukhitov N, et al. Engineering living and regenerative fungal-bacterial biocomposite structures. *Nature Materials*, 2022, 21(4): 471—478.
- [28] Yang X, Li ZH, Xiao H, et al. A universal and ultrastable mineralization coating bioinspired from biofilms. *Advanced Functional Materials*, 2018, 28(32): 1802730.
- [29] Teulé F, Miao YG, Sohn BH, et al. Silkworms transformed with chimeric silkworm/spider silk genes spin composite silk fibers with improved mechanical properties. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, 109(3): 923—928.
- [30] Li YX, Li DJ, Sun DJ, et al. Bioinspired and mechanically strong fibers based on engineered non-spider chimeric proteins. *Angewandte Chemie International Edition*, 2020, 59(21): 8148—8152.
- [31] Li JY, Zhu YG, Yu H, et al. Microbially synthesized polymeric amyloid fiber promotes β -nanocrystal formation and displays gigapascal tensile strength. *ACS Nano*, 2021, 15(7): 11843—11853.
- [32] Fu LL, Li L, Bian QY, et al. Cartilage-like protein hydrogels engineered *via* entanglement. *Nature*, 2023, 618(7966): 740—747.
- [33] Ni B, Kaplan DL, Buehler MJ. ForceGen: End-to-end *de novo* protein generation based on nonlinear mechanical unfolding responses using a language diffusion model. *Science Advances*, 2024, 10(6): ead14000.
- [34] Laakko T, Korkealaakso A, Yildirim BF, et al. Accelerated engineering of ELP-based materials through hybrid biomimetic-de novo predictive molecular design. *Advanced Materials*, 2024, 36(28): 2312299.
- [35] Saric M, Eisoldt L, Döring V, et al. Interplay of different major ampullate spidroins during assembly and implications for fiber mechanics. *Advanced Materials*, 2021, 33(9): 2006499.
- [36] Qin DW, Wang MY, Cheng WH, et al. Spidroin-mimetic engineered protein fibers with high toughness and minimized batch-to-batch variations through β -sheets co-assembly. *Angewandte Chemie International Edition*, 2024, 63(15): e202400595.
- [37] Sun J, He HN, Zhao KL, et al. Protein fibers with self-recoverable mechanical properties *via* dynamic imine chemistry. *Nature Communications*, 2023, 14: 5348.
- [38] Wang MY, Yang ZY, Jia B, et al. Modular protein fibers with outstanding high-strength and acid-resistance performance mediated by copper ion binding and imine networking. *Advanced Materials*, 2024, 36(24): 2400544.
- [39] Ma C, Sun J, Li B, et al. Ultra-strong bio-glue from genetically engineered polypeptides. *Nature Communications*, 2021, 12: 3613.
- [40] Zhang YN, Wang F, Chao J, et al. DNA origami cryptography for secure communication. *Nature Communications*, 2019, 10: 5469.
- [41] Zhang Y, Kong LL, Wang F, et al. Information stored in nanoscale: Encoding data in a single DNA strand with Base64. *Nano Today*, 2020, 33: 100871.
- [42] Liu YY, Ren YB, Li JJ, et al. *In vivo* processing of digital information molecularly with targeted specificity and robust reliability. *Science Advances*, 2022, 8(31): eabo7415.
- [43] Chen WG, Han MZ, Zhou JT, et al. An artificial chromosome for data storage. *National Science Review*, 2021, 8(5): nwab028.
- [44] Wang JW, Ouyang XY, Meng SY, et al. Rational multienzyme architecture design with iMARS. *Cell*, 2025, 188(5): 1349—1362. e17.
- [45] Robertson WE, Funke LFH, de la Torre D, et al. Sense *Codon* reassignment enables viral resistance and encoded polymer synthesis. *Science*, 2021, 372(6546): 1057—1062.
- [46] Lin JX, Yao Z, Lyu XM, et al. Development of a dual temperature control system for isoprene biosynthesis in *Saccharomyces cerevisiae*. *Frontiers of Chemical Science and Engineering*, 2022, 16(7): 1079—1089.
- [47] Wu YF, Xu S, Gao X, et al. Enhanced protopanaxadiol production from xylose by engineered *Yarrowia lipolytica*. *Microbial Cell Factories*, 2019, 18(1): 83.
- [48] Whited GM, Feher FJ, Benko DA, et al. TECHNOLOGY UPDATE: Development of a gas-phase bioprocess for isoprene-monomer production using metabolic pathway engineering. *Industrial Biotechnology*, 2010, 6(3): 152—163.
- [49] Wang L, Li GH, Li AT, et al. Directed synthesis of biobased 1,6-diaminohexane from adipic acid by rational regulation of a functional enzyme cascade in *Escherichia coli*. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 2023, 11(15): 6011—6020.
- [50] Bamba T, Yukawa T, Guirimand G, et al. Production of 1,2,4-butanetriol from xylose by *Saccharomyces cerevisiae* through Fe metabolic engineering. *Metabolic Engineering*, 2019, 56: 17—27.
- [51] Hwang SY, Woo JM, Choi GE, et al. Biological reaction engineering for the preparation of C9 chemicals from oleic acid: 9-aminononanoic acid, 1,9-nonanediol, 9-amino-1-nonanol, and 1,9-diaminononane. *ACS Catalysis*, 2024, 14(6): 4130—4138.
- [52] Zhu JW, Meng YR, Gao WL, et al. AI-driven high-throughput droplet screening of cell-free gene expression. *Nature Communications*, 2025, 16: 2720.
- [53] Yu TH, Cui HY, Li JC, et al. Enzyme function prediction using contrastive learning. *Science*, 2023, 379 (6639): 1358—1363.
- [54] 王学明, 潘静宇, 吴静, 等. 调控大肠杆菌胞内ATP和NADH水平促进琥珀酸生产. *生物工程学报*, 2023, 39(8): 3236—3252.
- Wang XM, Pan JY, Wu J, et al. Regulation of intracellular level of ATP and NADH in *Escherichia coli* to promote succinic acid production. *Chinese Journal of Biotechnology*, 2023, 39(8): 3236—3252. (in Chinese)
- [55] 陈国强, 谭丹. 重编程微生物底盘用于PHA材料的定制化低成本生物合成. *合成生物学*, 2024, 5(5): 1211—1226.
- Chen GQ, Tan D. Reprogramming microbial chassis for low-cost bioproduction of tailor-made polyhydroxyalkanoates. *Synthetic Biology Journal*, 2024, 5(5): 1211—1226. (in Chinese)
- [56] Balasubramanian VK, Muthuramalingam JB, Chen YP, et al. Recent trends in lactic acid-producing microorganisms through microbial fermentation for the synthesis of polylactic acid. *Archives of Microbiology*, 2023, 206(1): 31.

Progress and Outlook of Materials Preparation via Synthetic Biology

Huijing Cui¹ Fan Wang² Jingjing Li² Jing Sun³ Chao Ma^{1*} Kai Liu^{1*} Hongjie Zhang¹

1. Department of Chemistry, Tsinghua University, Beijing 100084, China

2. Changchun Institute of Applied Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Changchun 130022, China

3. School of Chemistry and Molecular Engineering, East China Normal University, Shanghai 200241, China

Abstract Synthetic biology for materials science leverages engineered biological systems to produce strategic metals, inorganic composites, high-performance biomacromolecules, and organic polymer materials. It offers advantages such as environmental friendliness and resource efficiency, holding the potential to replace traditional petroleum-based manufacturing models. However, its development is constrained by several core scientific challenges, including low adaptability of microbial chassis, insufficient sensitivity in multi-scale dynamic regulation, a lack of biomimetic design strategies for materials, and low mass and heat transfer efficiency in large-scale production. This article focuses on these challenges and proposes integrating artificial intelligence to develop large-scale metabolic network regulation models and high-throughput screening platforms. It also advocates for advancing the design of bio-inorganic hybrid systems to break through material performance bottlenecks and calls for policy-level initiatives such as establishing special funds and improving intellectual property conversion mechanisms to accelerate technological industrialization. The aim is to promote the construction of a green manufacturing system encompassing the entire “raw material-synthesis-recycling” chain, providing disruptive solutions for resource substitution, biomedicine, and the low-carbon economy.

Keywords synthetic biology for materials science; strategic metal-based biomaterials; functional bioinorganic hybrids; low-energy biosynthesis

刘 凯 清华大学化学系长聘教授。主持国家自然科学基金青年科学基金项目(A类)、国家重点研发计划项目等课题。研究方向为生物合成高端化学品及特种材料应用。担任科技部重点专项指南编制专家、中国稀土学会理事、*ACS Biomaterials Science & Engineering* 期刊副主编等。

马 超 清华大学化学系/稀土新材料教育部工程研究中心副研究员。主持国家重点研发计划青年科学家项目等课题。研究方向为关键物质生物制造。获稀土科学技术奖一等奖及北京科技新星荣誉称号。

崔惠敬 清华大学化学系助理研究员。主持国家自然科学基金青年科学基金项目(C类)等课题。主要研究方向为生物蛋白合成材料的组装与应用。

(责任编辑 陈 鹤 张 强)

* Corresponding Authors, Email: kailiu@tsinghua.edu.cn; chaoma_chem@tsinghua.edu.cn