

2026 年度湖北省自然科学奖提名公示信息

项目名称	面向生物制造的微生物底盘细胞工程化关键技术创新
提名单位	省教育厅
提名意见	<p>该项目面向绿色生物制造的国家战略需求，围绕微生物底盘细胞工程化改造的关键科学问题，以枯草杆菌和大肠杆菌等底盘为研究对象，在基因表达多维调控、胞内产物高效释放、多酶系统模块化组装及基因操作工具等方面取得系统性创新成果。率先建立了基于 dCas9-ω/α 的多维、多向转录调控体系，实现转录、折叠和降解的协同优化；创新整合信号肽、溶菌酶及 SsrA 降解标签，实现胞内蛋白可控释放的自裂解系统；仿生构建微生物表面多酶组装平台，模拟纤维小体协同机制，显著提高复杂多糖的降解能力；提出无细胞多酶系统模块化构建理论，为主反应与辅助模块的协同设计提供指导；发展启动子工程与超级感受态等工具，为难转化工业底盘改造奠定基础。项目成果在 <i>Nucleic Acids Research</i>、<i>ACS Sustainable Chemistry & Engineering</i> 等权威期刊发表，单篇他引超过 120 次，获 <i>Nature Chemical Biology</i>、<i>Advanced Science</i> 等 10 余种中科院 1 区 top 期刊的正面评价。成果原创性强，科学价值显著，有力推动生物制造产业发展。</p>
项目简介	<p>本项目属于合成生物学与微生物工程交叉领域。微生物底盘细胞是绿色生物制造的核心“硬件”，其性能直接决定了目标产物（如工业酶、高值化学品）的生产效率和成本。然而，传统底盘细胞面临基因表达调控维度单一、胞内产物回收困难、多酶系统协同效率低以及遗传操作工具匮乏等共性挑战。针对上述瓶颈，项目组在国家自然科学基金、国家重点研发计划等项目支持下，围绕枯草芽孢杆菌和大肠杆菌等模式菌株，开展了系统深入的底盘细胞工程化改造研究，取得了以下原创性科学发现：</p> <ol style="list-style-type: none">1. 首创多维、多向基因表达精准调控新策略。揭示了 dCas9-ω/α 融合蛋白在微生物底盘中调控转录的“位置效应”，首次实现了单个调控因子对多个靶基因同时进行激活和抑制的多向调控。基于此，系统解析了分子伴侣与蛋白酶等对目标蛋白

折叠与降解的协同作用机制，通过重塑细胞蛋白质质量控制网络，将淀粉酶 BLA 产量提升了 260 倍，为复杂代谢途径的动态平衡提供了普适性工具（代表性论文 1）。

2. 构建高效、可控的胞内产物自裂解释放新体系。针对胞内产物回收依赖机械破碎的难题，创新性地整合了 Sec-Tat 双途径信号肽 FhuD、T7 溶菌酶和 ClpX/P-SsrA 蛋白降解系统，构建了“FLSA”自裂解释放体系。该体系利用 SsrA 标签有效消除了溶菌酶的泄漏表达毒性，实现了 82-90% 的裂解效率，成功应用于人生长激素的可控释放与 α -淀粉酶突变体库的微孔板高通量筛选，为简化下游加工工艺和酶定向进化提供了新范式（代表性论文 2）。

3. 创建仿生学启发的多酶协同表面组装新平台。模仿纤维小体的高效协同机制，基于 SpyCatcher/SpyT 共价偶联技术，构建了微生物表面展示平台（ESA）。通过优化 Spy 基因剂量和连接肽长度，成功在细胞表面组装了由几丁质酶和 β -N-乙酰氨基葡萄糖苷酶组成的“合成壳聚糖体”。研究表明，该三元复合物（细胞-酶-底物）的形成显著富集了中间产物，使 N-乙酰氨基葡萄糖的产量比游离酶混合物提高了 64%，为难降解复杂多糖的转化提供了新思路（代表性论文 3）。

4. 提出了无细胞多酶系统模块化构建策略。系统总结了天然多酶模块的组装机制（如纤维小体、嘌呤体等），首次将合成多酶模块划分为主反应模块和辅助模块（能量供应、系统保护、功能强化），提出了从分子到反应器多尺度的模块化设计策略，为体外合成生物学中复杂多酶催化体系的理性设计与优化提供了系统性理论指导（代表性论文 4）。

5. 开发系列高效基因操作工具。针对枯草芽孢杆菌等工业底盘转化效率低的难题，系统优化了培养基、诱导剂浓度和质粒甲基化状态等关键参数，开发了超级感受态制备方法，使普通质粒转化效率提高 2 个数量级，达到 10^6 CFU/ μ g，为后续酶定向进化和代谢工程改造扫清了障碍（代表性论文 5）。

主要完成人
(完成单位)

张桂敏, 卢争辉, 张一飞, 张发英, 周玉玲 (湖北大学, 北京化工大学)

代表性论文（专著）目录

序号	论文（专著）名称/刊名/作者	年卷页码	发表时间 (年 月 日)	通讯作者 (含共同)	第一作者 (含共同)	国内作者	他引总次数	检索数据库	论文署名单位是否包含国外单位
----	----------------	------	-----------------	---------------	---------------	------	-------	-------	----------------

1	CRISPR-assisted multi-dimensional regulation for fine-tuning gene expression in <i>Bacillus subtilis</i> / <i>Nucleic Acids Research</i> / Zhenghui Lu, Shihui Yang, Xin Yuan, Yunyun Shi, Li Ouyang, Sijing Jiang, Li Yi and Guimin Zhang	2019, 47(7): e401	2019.4.23	张桂敏	卢争辉	杨世辉、袁芯、石云云、欧阳力、蒋思婧、易犁	123	谷歌学术	否
2	Development of a bacterial FhuD-lysozyme-SsrA mediated autolytic (FLSA) system for effective release of intracellular products / <i>ACS Synthetic Biology</i> / Faying Zhang, Xian Fan, Ke Xu, Shihui Wang, Shuobo Shi, Li Yi, Guimin Zhang	2022, 12(1): 196-202	2022.11.29	张桂敏、易犁	张发英	范贤、徐可、王诗卉、史硕博	17	谷歌学术	否
3	Bacterial surface-assembled chitinosome for dismantling chitin into N-acetyl glucosamine / <i>ACS Sustainable Chemistry & Engineering</i> / Chao Du, Yuling Zhou, Lin Liu, Meixing Wang, Sijing Jiang, Yifei Zhang, Guimin Zhang	2023, 11(30): 11239-11247	2023.7.18	张一飞、张桂敏	杜超	周玉玲、刘林、王美星、蒋思婧	17	谷歌学术	否
4	Toward modular construction of cell-free multienzyme systems / <i>Chinese Journal of Catalysis</i> / Yinchun Zhang, Ning Nie, Yifei Zhang	2022, 43 (7), 1749-1760	2022.7.1	张一飞	张寅晨	聂宁	6	谷歌学术	否
5	枯草芽孢杆菌 SCK6 超级感受态的制备和转化条件优化 / <i>生物工程学报</i> / 李信志, 卢争辉, 周玉玲, 李世宇, 张桂敏	2017, 33(4): 692-698	2017.2.13	张桂敏	李信志	卢争辉、周玉玲、李世宇	29	中国知网	否