

• 主编导读 •

本期主要选择酶的超分子聚集体、生化反应和酶的计算设计、酶的改造和生产、化合物生物合成、一碳气体生物转化以及合成生物学教育等文章进行导读。

## 本期亮点

在酶的生产过程中，希望分离纯化过程尽量简单，且酶能够被重复利用。如果能在细胞内使酶分子聚集成为微米级的无载体超分子结构，之后又将这种超分子结构全部或部分转化为寡聚态酶分子，就有可能同时实现酶的分离纯化及催化性能提升，对酶的实际应用具有重要意义。铁蛋白是一类将铁储存在蛋白聚集体内并能够保护细胞免受氧化损伤的蛋白聚集体，可在高离子强度下组装成二十四聚体，但在较低的离子强度下则形成二聚体。葛慧华等<sup>[1]</sup>根据铁蛋白的这一特征，将其引入地衣多糖酶的C端，发现融合蛋白可在胞内自发聚集，形成微米级无载体固定化酶，经低速离心即可获得纯度较高的地衣多糖酶活性聚集体。这样的活性聚集体在30℃储存25d活力也无明显损失，且重复使用10次后仍有50%的活性保留。更重要的是，该地衣多糖酶活性聚集体能在缓冲液中自发复溶，形成纳米级多聚地衣多糖酶，其催化效率等参数均显著高于游离地衣多糖酶，为一体化实现酶的分离纯化、固定化重复使用和催化性能提升提供了一种新的方法，在多个应用领域具有潜在的价值。

## 计算设计

利用合成生物学和代谢工程手段构建细胞工厂，首先就是要进行途径设计。途径设计主

要包括两方面的问题：对于那些在底盘微生物中没有的代谢途径，如何“从无到有”设计一条高效的生化反应路径。对于那些已经存在于底盘微生物的代谢途径，如何“从有到优”地进行优化，提高效率。最早的途径设计，都是基于生化反应知识，通过“肉眼”观察得出。随着基因组信息的不断丰富，已经有很多包含丰富生化反应途径信息的数据库。通过基于图论的途径设计和基于约束优化的途径设计两类方法，可以快速获得目标产品的生物合成路径，供研究者进一步比较筛选。但这些数据库和计算方法，对没有计算生物学背景普通生物学者来说，仍显艰深。余文童等<sup>[2]</sup>详细介绍了用于途径设计的数据库以及如何基于图论和约束进行途径设计，并根据实际应用场景讲解了途径设计的具体流程，是一篇实用性很好的综述，对初学者具有很好的参考价值。

通常理解的细胞工厂的代谢网络，是指以碳流转化为主体的生化反应途径组成的网络。在这些生化反应中，经常伴随的ATP/ADP/AMP、NADH/NAD<sup>+</sup>、NADPH/NADP<sup>+</sup>，以及用于转氨反应的代谢物对，本身并不参与碳骨架的转化，这些物质被称为流通代谢物，其相互转化反应在构建代谢网络模型时应该被成对去除。研究者面临的问题是，在构建一个由上千个生化反应构成的基因组尺度代谢网络模型时，如何快速、准确、没有遗漏地将这些流通代谢物去除。高雅杰等<sup>[3]</sup>综合分析比较了目前各种去除流通代谢物方法的优缺点，提出以某

种代谢物在特定反应中的功能和作用来定义其是否为流通代谢物,并根据基团转移对和代谢物对的不同优先级顺序来去除流通代谢物。作者根据这些原则编写了一套程序,提高了途径搜索的准确性,可以更好地支撑途径设计。

基于结构和序列信息对酶进行理性设计,始终是蛋白质工程的重要方向。其中,酶的热稳定性改造是关注的焦点之一。针对酶的热稳定性改造,已经发展了很多计算机辅助的计算设计策略。这些计算设计实际上是一些基于不同函数的打分策略,在达到某些目标功能的同时,往往会损失另外一些功能。因此,张碧飞等<sup>[4]</sup>以提高脂肪酶的热稳定性为目标,将不同的计算设计策略整合在一起,以期进一步提高计算设计的有效性,减轻实验工作量。作者将应用统计能量函数的 ABACUS、基于序列保守性分析与蛋白质构象自由能计算的 PROSS 以及利用经验力场建立打分函数的 FoldX 三种方法结合起来进行正向筛选,采用共进化分析和位置特异性评分矩阵进行负向筛选,通过这样的策略,从设计的 18 个单点突变中获得了 7 个热稳定性提高的突变体,正向突变效率达到 38.9%。最终获得的五点组合突变体,不仅热稳定性比野生型提高了 10 °C 以上,酶活也提高了 40%,取得了不错的效果,其他酶的热稳定性改造也可以借鉴这样的组合策略。

## 酶的改造与生产

催化柚皮素异戊烯基化反应生成 8-戊烯基柚皮素的异戊烯基转移酶一般都来自植物,这些酶在植物中大多是一些定位于叶绿体等不同细胞器的膜结合蛋白。在其天然宿主中,这些用于定位的信号肽可被信号肽前肽酶切割。然而在异源宿主中表达时,由于没有类似的细胞器和信号肽前肽酶,这些无法被识别并切除的信号肽可能就成了冗余序列,影响成熟酶的结构和功能。

郭超杰等<sup>[5]</sup>以一个来自苦参的异戊烯基转移酶为对象,从 N 端选择了 13 个位点分别截短侧链,发现 K62 截短的异戊烯基转移酶催化合成 8-戊烯基柚皮素的效率最高。对 K62 截短的异戊烯基转移酶突变体进行了分子对接并经实验验证,发现 K185 是一个关键的催化位点。作者进一步通过强化 DMAPP 供给等策略,使 8-戊烯基柚皮素的产量达到 45 mg/L,为进一步合成淫羊藿素等产品奠定了基础。

使用金属离子作为辅因子的金属酶,在生物体内具有重要作用。金属酶的设计改造主要有两种策略。一是通过对金属酶的定向进化,改变所使用的金属元素类型,同时赋予其催化非天然反应的能力。二是在天然酶结构中导入人工合成的金属复合物作为非天然催化中心,从而催化新反应。毕悦欣等<sup>[6]</sup>以依赖锌离子的醇脱氢酶为对象,研究了与锌离子绑定的氨基酸位点是否有可替换性。结果发现,固定锌离子的 3 个关键氨基酸位点的三突变体 Cys37Asp/His59Asp/Asp150Glu,对催化底物的转化率以及产物手性均和野生型一致,仅 *ee* 值略有下降。作者还证明,突变后位点仍然参与了对锌离子的绑定,说明锌离子的绑定位点替换不会影响醇脱氢酶的催化性能,为后续测试醇脱氢酶是否能够以其他金属离子为辅因子奠定了基础。

解淀粉芽胞杆菌是工业酶的常用生产菌株,但在高密度发酵过程中,其菌体容易发生自溶,导致产酶能力也相应下降。肽聚糖水解酶与细菌自溶有关。在枯草芽胞杆菌的研究已经表明,肽聚糖水解酶存在部分冗余基因,敲除之后可以有效地减缓细胞自溶,并提高胞外蛋白的生产能力。徐小健等<sup>[7]</sup>研究了敲除解淀粉芽胞杆菌 5 个肽聚糖水解酶对生长和产酶的影响,发现敲除酰胺酶 LytC 和肽链内切酶 LytE 可以减少菌体自溶、提高产酶,但是敲除另外一个肽链内切酶 LytF,以及两个氨基葡萄糖苷

酶 LytD 和 LytG, 则没有什么影响。敲除 LytC 和 LytE 的解淀粉芽胞杆菌有望成为更好的工业酶生产底盘菌株。

## 化学品生物合成

合成生物学与代谢工程的快速发展, 使得我们改造单一菌株生产化学品的能力空前增强。但是, 在很多情况下, 一个微生物完成不了所有的工作。例如, 代谢途径过长造成代谢负担, 以及特定代谢产物对特定微生物的毒性等。在这些情况下, 将一个代谢途径分解成不同的模块, 并在不同微生物中构建, 创建一个人工微生物组, 有可能取得更好的效果。庞庆霄等<sup>[8]</sup>总结了以模块化方式构建微生物组进行共培养以生产特定化学品的研究进展。这样的模块化可以在不同的原核生物间进行 (如大肠杆菌-大肠杆菌、大肠杆菌-链霉菌、链霉菌-芽孢杆菌、拜氏梭菌-丁酸梭菌、枯草芽胞杆菌-铜绿假单胞菌), 也可以在不同的真核生物间进行 (如酿酒酵母-巴斯德毕赤酵母), 甚至在原核生物-真核生物间进行 (如大肠杆菌-酿酒酵母、乳酸乳球菌-解脂耶氏酵母、丙酮丁醇梭菌-酿酒酵母), 所生产的产物既有醇、酸类产物 (如乙醇、丁醇、粘糠酸、羟基苯甲酸), 更多的则是代谢途径较长的萜烯、黄酮和生物碱类天然化合物, 如咖啡醇、迷迭香酸、白藜芦醇、红景天苷、紫杉烷、柚皮素、姜黄素、樱花素、木兰花碱等。

解脂耶氏酵母是一种非常规酵母, 但由于其较宽的底物谱、对各种环境胁迫的耐受性、胞内乙酰辅酶 A 供应充分、可进行高密度发酵以及对人体安全的特性, 近年来在合成生物制造领域得到很多关注。经工程改造的解脂耶氏酵母在生产羧酸方面具有很大的潜力, 荣兰新等<sup>[9]</sup>对此进行了总结。解脂耶氏酵母工程菌株以粗甘油为原料可以生产 160 g/L 的丁二酸, 得

率为理论得率的 64%; 以甘油为原料可以生产 186 g/L 的  $\alpha$ -酮戊二酸, 得率为理论得率的 37.8%; 以橄榄油为原料可以生产 136.7 g/L 的异柠檬酸, 得率为理论得率的 36.2%; 以葡萄糖为原料可以生产 97.1 g/L 的柠檬酸, 得率为理论得率的 46.9%。由此可以看出, 解脂耶氏酵母工程菌株由于其较强的胁迫耐受能力, 目标有机酸可以比较容易地达到 100 g/L 以上。但由于是高密度培养, 且是好氧发酵, 因此得率一般都比较低。由于这些大宗有机酸的价格一般都不高, 所以决定其成本的关键还是原料的价格以及对原料的得率。设计能够提高原料得率的生物转化路线, 这是后续研究应当重点关注的地方。

四吡咯化合物是由 4 个吡咯环通过不饱和次甲基连接而产生的大环化合物, 主要包括血红素、叶绿素、维生素 B12、胆色素和辅酶 F430 等, 在农业、食品、医疗保健和化妆品等行业具有广泛用途。5-氨基乙酰丙酸是四吡咯化合物生物合成的前体, 目前生物合成已经可以达到 20 g/L 以上的水平。从 5-氨基乙酰丙酸出发, 经不对称缩合、聚合、脱氨基和环化反应后, 可生成环状中间体尿卟啉原 III。尿卟啉原 III 是两类四吡咯化合物的共同起点: 甲基化后进入西罗血红素、钴胺素以及辅酶 F430 的生物合成途径; 脱羧之后则进入血红素、叶绿素以及胆色素的生物合成途径。潘斐等<sup>[10]</sup>综述了近年来这些四吡咯化合物生物合成取得的进展。由于合成途径长, 目前这些化合物的产量很少有超过 1 g/L 的报道, 需要加强关键酶的筛选、代谢途径平衡和解决产物抑制 3 个方面的研究, 或采用模块化人工微生物组的方式。

非天然氨基酸主要指那些不由遗传密码编码、不参与蛋白质合成的氨基酸, 在医药、农药领域具有重要的用途。已发现的非天然氨基酸大约有几百种, 很多也是天然氨基酸的衍生物, 如苯丙氨酸、酪氨酸、谷氨酰胺、丙氨酸、

半胱氨酸、丝氨酸和赖氨酸等的衍生物。汤晓玲等<sup>[11]</sup>综述了近年来改造大肠杆菌和谷氨酸棒杆菌生产非天然氨基酸进展,包括从葡萄糖生产 L-2-氨基丁酸 (9.3 g/L)、 $\beta$ -丙氨酸 (37.7 g/L)、5-氨基乙酰丙酸 (18.5 g/L)、O-乙酰-高丝氨酸 (62.7 g/L),其中 O-乙酰-高丝氨酸达到的水平具有产业化的潜力。另外一种重要的非天然氨基酸是麦角硫因,它是一种 2-硫代咪唑氨基酸,具有很强的抗氧化能力,因此在高端化妆品行业具有重要用途。刘琦等<sup>[12]</sup>综述了麦角硫因生物合成的进展情况。真核微生物中的麦角硫因生物合成途径要比原核微生物简单,且与谷胱甘肽的生物合成不存在竞争关系。最近报道在厌氧微生物中也发现了麦角硫因的生物合成途径,其中有一个酶能够将无机硫原子直接转移到组氨酸三甲基盐的咪唑环上,生成麦角硫因。厌氧合成途径更加简单,但是关键酶的催化速率比好氧途径要低 1-2 个数量级,因此尚无实际应用意义。近期,国内已经有数家企业,采用不同的微生物,开始在工业规模上生产麦角硫因。

## 一碳气体转化利用

甲烷是富含能量的一碳气体化合物,除了在天然气和煤层中广泛存在,高浓度废水经过厌氧消化产生的沼气中也含有大量甲烷,如果能够以其为原料合成高价值生物产品,可以产生比燃料更高的价值。自然界中存在多种甲烷氧化菌,能够将甲烷氧化为甲醇-甲醛,一部分甲醛进入生物质合成,另一部分甲醛氧化为甲酸,并通过甲酸脱氢酶氧化为二氧化碳。从甲醛节点通过 5-磷酸核酮糖途径生成生物质,或从甲酸节点通过丝氨酸循环生成生物质或聚羟基烷酸酯,是甲烷好氧代谢生产生物产品的两个主要出口。严程等<sup>[13]</sup>总结了甲烷氧化菌的工程应用进展。生活垃圾填埋场产生的甲烷浓度

虽然不高,但总量非常大。在生物覆盖层、生物过滤器中优化适宜甲烷氧化菌生长代谢的条件,是促进甲烷氧化的重要措施,富含甲烷氧化菌的生物过滤器也可以用于处理煤矿通风气中的甲烷。利用甲烷生产单细胞蛋白是目前的一个主要应用出口,但还远远没有把甲烷富含的能量发挥出来。未来的合成生物学工作,需要考虑如何实现甲烷中高能碳-氢键的高效断裂和后续利用。

基于合成生物学技术,提高自养微生物固定二氧化碳的能力,或构建能够高效固定转化二氧化碳的异养微生物,近年来取得很多进展。二氧化碳中的碳是最高价态,如果要将其还原为低价态的碳,意味着必须输入还原力。因此,除了那些不改变碳的价态的固定方式(如生产尿素或聚碳酸酯材料),二氧化碳的高效生物固定、利用和转化,一方面需要高效的酶,另一方面需要高效、低成本的能量输入。多数自养微生物,依赖于光或无机物提供的能量生长,由于能量利用效率较低,其固碳效率较低。在异养微生物中,也存在固碳效率很高的酶,比较典型的有磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶,能够利用高能磷酸化合物中蕴含的能量实现羧化反应。改造异养微生物的固碳能力,主要是希望利用异养微生物胞内高效的代谢网络,找到固碳速率与其匹配的高效固碳酶,在能够提供高效、低成本能量输入的情况下,实现二氧化碳的高效还原转化。胡贵鹏等<sup>[14]</sup>总结了近年来异养微生物固定二氧化碳的研究进展。以糖为原料的发酵过程,只要经历丙酮酸脱羧反应,或者在好氧下通过三羧酸循环获取能量,均会释放二氧化碳,此时如能通过外部能量的输入,将一部分二氧化碳回收固定,可以提高目标化学品的转化得率。可以考虑的外源能量系统包括光能、氢能和电能,相关概念都已在不同研究中得到验证。由于二氧化碳的气态特征,利用异养

微生物直接固碳,面临着在一个气-液-固三相体系中的传质障碍,因此,将二氧化碳先还原为含能一碳化合物,再利用异养微生物进行转化,可能是更容易实现规模化的一条路径。

## 微囊藻与医学成像

临床诊断和生物学研究中经常要用到超声成像和超声造影剂。目前临床上使用的造影剂一般为人工合成的微泡,直径为 1–8  $\mu\text{m}$ ,体积较大,因此在医学应用中有不少限制。蓝藻和古菌中存在一种蛋白外壳的气囊,能显著增强超声成像的效果,且由于其纳米级尺寸,因此在超声成像中有很大的应用潜力。传统使用高渗裂解法从蓝藻中提取气囊,费时费力且收率低。许瑞等<sup>[15]</sup>开发了一种非常简便的过氧化氢提取法,操作时间可缩短 2/3,得率提升了 3 倍,提取获得的气囊结构保持正常。这种方法可用于从多种微囊藻中提取气囊,并且所提取的气囊均能表现出造影信号,具有放大应用的潜力。

## 合成生物学教育

本期还刊登了两篇与合成生物学教学相关的论文。浙江大学将合成生物学作为面向全体本科生的通识课程,要求选课学生选择 iGEM 竞赛中的一个项目进行讲解,并通过实验搭建一个简单的合成生物学系统。来自文、理、工、医等多个学部的电气与自动化、化工与高分子、能源、信息、计算机、控制工程、经济学、新闻学、统计学、医学等专业的学生选修了这门课程,在课程学习中打破了学科壁垒,促进学科交叉融合,很好地起到了通识教育的作用,也在不同专业本科生中播撒了合成生物学思想的种子,他们中间或许有人会因为这门课程的激励,而走上合成生物学的研究道路。杨帆和杨劲树<sup>[16]</sup>对在浙江大学开设合成生物学通识课程的背景、设计思想和实施效果进行了总结,

这对在其他高校推广这门课程,也具有很好的借鉴意义。西南交通大学的简甜甜等<sup>[17]</sup>则详细总结了 iGEM 竞赛的获奖评审条件和近几年 iGEM 竞赛各赛道的选题情况,作者结合在学校与美国合作高校联合组队参加 iGEM 竞赛的经历,认为组织本科生参加 iGEM 竞赛,有助于学生体验多学科交叉碰撞的精彩,培养学生的创新能力和团队合作能力,助力学生成长为一名复合型人才。我们期待有更多合成生物学方面的教学和科研经验总结投稿本刊,共同推动合成生物学人才的培养。

## REFERENCES

- [1] 葛慧华,葛钟琪,毛磊,等. 铁蛋白介导的地衣多糖胞内自发聚集及其高效制备. 生物工程学报, 2022, 38(4): 1602-1611.  
Ge HH, Ge ZQ, Mao L, et al. *In vivo* self-aggregation and efficient preparation of recombinant lichenase based on ferritin. Chin J Biotech, 2022, 38(4): 1602-1611 (in Chinese).
- [2] 余文童,袁倩倩,马红武,等. 基于图论和约束优化的异源代谢途径设计方法及应用. 生物工程学报, 2022, 38(4): 1390-1407.  
Yu WT, Yuan QQ, Ma HW, et al. Graph-based and constraint-based heterologous metabolic pathway design methods and application. Chin J Biotech, 2022, 38(4): 1390-1407 (in Chinese).
- [3] 高雅杰,袁倩倩,杨雪,等. 基于图论的代谢网络中流通代谢物处理新方法. 生物工程学报, 2022, 38(4): 1554-1564.  
Gao YJ, Yuan QQ, Yang X, et al. A graph-theory-based method for processing of currency metabolites in metabolic networks. Chin J Biotech, 2022, 38(4): 1554-1564 (in Chinese).
- [4] 张碧飞,吕成,张萌,等. 基于多重计算设计策略提高奇异变形杆菌脂肪酶的热稳定性. 生物工程学报, 2022, 38(4): 1537-1553.  
Zhang BF, Lü C, Zhang M, et al. Improving the thermal stability of *Proteus mirabilis* lipase based on multiple computational design strategies. Chin J Biotech, 2022, 38(4): 1537-1553 (in Chinese).
- [5] 郭超杰,高松,李宏彪,等. 戊烯基转移酶 N 端截短强化异戊烯基柚皮素合成. 生物工程学报, 2022, 38(4): 1565-1575.

- Guo CJ, Gao S, Li HB, et al. N-terminal truncation of prenyltransferase enhances the biosynthesis of prenylnaringenin. *Chin J Biotech*, 2022, 38(4): 1565-1575 (in Chinese).
- [6] 毕悦欣, 蒋迎迎, 覃宗敏, 等. 醇脱氢酶金属离子结合位点的可替换性. *生物工程学报*, 2022, 38(4): 1518-1526.
- Bi YX, Jiang YY, Qin ZM, et al. Substitutability of metal-binding sites in an alcohol dehydrogenase. *Chin J Biotech*, 2022, 38(4): 1518-1526 (in Chinese).
- [7] 徐小健, 朱宝悦, 李昕悦, 等. 肽聚糖水解酶基因缺失对解淀粉芽胞杆菌活菌数量及产碱性蛋白酶的影响. *生物工程学报*, 2022, 38(4): 1506-1517.
- Xu XJ, Zhu BY, Li XY, et al. Effects of deleting peptidoglycan hydrolase genes on the viable cell counts of *Bacillus amyloliquefaciens* and the yield of alkaline protease. *Chin J Biotech*, 2022, 38(4): 1506-1517 (in Chinese).
- [8] 庞庆霄, 韩昊, 祁庆生, 等. 微生物模块化共培养工程的应用及控制策略. *生物工程学报*, 2022, 38(4): 1421-1431.
- Pang QX, Han H, Qi QS, et al. Application and population control strategy of microbial modular co-culture engineering. *Chin J Biotech*, 2022, 38(4): 1421-1431 (in Chinese).
- [9] 荣兰新, 刘士琦, 朱坤, 等. 代谢工程改造解脂耶氏酵母合成羧酸的研究进展. *生物工程学报*, 2022, 38(4): 1360-1372.
- Rong LX, Liu SQ, Zhu K, et al. Production of carboxylic acids by metabolically engineered *Yarrowia lipolytica*: a review. *Chin J Biotech*, 2022, 38(4): 1360-1372 (in Chinese).
- [10] 潘斐, 严一凡, 朱逸凡, 等. 四吡咯化合物生物合成研究进展. *生物工程学报*, 2022, 38(4): 1307-1321.
- Pan F, Yan YF, Zhu YF, et al. Advances in the biosynthesis of tetrapyrrole compounds. *Chin J Biotech*, 2022, 38(4): 1307-1321 (in Chinese).
- [11] 汤晓玲, 张慧敏, 柳志强, 等. 非天然氨基酸细胞工厂的构建与应用. *生物工程学报*, 2022, 38(4): 1295-1306.
- Tang XL, Zhang HM, Liu ZQ, et al. Construction and application of microbial cell factories for unnatural amino acids. *Chin J Biotech*, 2022, 38(4): 1295-1306 (in Chinese).
- [12] 刘琦, 毛雨丰, 廖小平, 等. 麦角硫因生物合成研究的新进展. *生物工程学报*, 2022, 38(4): 1408-1420.
- Liu Q, Mao YF, Liao XP, et al. Recent progress in ergothioneine biosynthesis: a review. *Chin J Biotech*, 2022, 38(4): 1408-1420 (in Chinese).
- [13] 严程, 梅娟, 赵由才. 好氧甲烷氧化菌及其工程应用进展. *生物工程学报*, 2022, 38(4): 1322-1338.
- Yan C, Mei J, Zhao YC. Engineering application of aerobic methane oxidizing bacteria (methanotrophs): a review. *Chin J Biotech*, 2022, 38(4): 1322-1338 (in Chinese).
- [14] 胡贵鹏, 宋伟, 高聪, 等. 异养微生物固定 CO<sub>2</sub> 的合成生物学研究进展. *生物工程学报*, 2022, 38(4): 1339-1350.
- Hu GP, Song W, Gao C, et al. Advances in synthetic biology of CO<sub>2</sub> fixation by heterotrophic microorganisms. *Chin J Biotech*, 2022, 38(4): 1339-1350 (in Chinese).
- [15] 许瑞, 龙欢, 汪迎晖, 等. 用于超声造影的微囊藻气囊提取新方法. *生物工程学报*, 2022, 38(4): 1589-1601.
- Xu R, Long H, Wang YH, et al. A new method for isolating gas vesicles from *Microcystis* for ultrasound contrast. *Chin J Biotech*, 2022, 38(4): 1589-1601 (in Chinese).
- [16] 杨帆, 杨劲树. 基于通识教育理念的合成生物学课程设计与实践. *生物工程学报*, 2022, 38(4): 1631-1639.
- Yang F, Yang JS. Design and implementation of the course on Synthetic Biology based on the concept of general education. *Chin J Biotech*, 2022, 38(4): 1631-1639 (in Chinese).
- [17] 简甜甜, 李遂焰, 廖海, 等. 合成生物学与国际遗传工程机器大赛对培养大学生双创思维与能力的影响. *生物工程学报*, 2022, 38(4): 1619-1630.
- Jian TT, Li SY, Liao H, et al. Cultivation of college students' innovative and entrepreneurial thinking and ability based on Synthetic Biology and iGEM. *Chin J Biotech*, 2022, 38(4): 1619-1630 (in Chinese).

(本文责编 郝丽芳)