

科研问题驱动的合成生物学项目式教学创新与实践

刘贺, 张驰, 杜如冰, 徐晴*

南京师范大学食品与制药工程学院, 江苏 南京 210023

DOI:10.61369/EIR.2026080023

摘 要 : 针对合成生物学课程中知识模块割裂、工程闭环思维薄弱、真实科研问题驱动不足等教学痛点, 本文提出了科研问题驱动的项目式教学创新模式。该模式以“设计-构建-测试-学习”(DBTL)循环为教学主线, 以“谷氨酸棒杆菌生产紫色杆菌素”这一真实科研问题为载体, 将代谢网络分析、基因回路设计、菌株构建与表型测试等环节整合为贯穿课程始终的工程迭代流程。教学实践表明, 该模式有效促进了学生将分散知识整合为系统化工程设计方案的能力, 显著强化了DBTL工程闭环思维, 提升了学生在代谢通路分析、策略设计和综合表达等方面的综合素养。紫色杆菌素的天然呈色特性为“测试”环节提供了直观的可视化表型标记, 增强了教学过程的参与感与成果获得感。本改革为合成生物学及相关课程从知识传授向能力培养转型提供了可借鉴的实践路径。

关 键 词 : 科研问题驱动; 合成生物学; 项目式教学; 谷氨酸棒杆菌; 紫色杆菌素; DBTL循环

Research Problem-Driven Project-Based Teaching Innovation and Practice in Synthetic Biology

Liu He, Zhang Chi, Du Rubing, Xu Qing*

School of Food and Pharmaceutical Engineering, Nanjing Normal University, Nanjing, Jiangsu 210023

Abstract : To address the fragmentation between metabolic pathway analysis, genetic circuit construction, strain testing, and fermentation optimization in synthetic biology teaching, we developed a research problem-driven project-based teaching model. Taking violacein production by *Corynebacterium glutamicum* as the central case, the course reorganizes target-product analysis, chassis selection, L-tryptophan supply enhancement, heterologous expression of the *vio* gene cluster, adaptive laboratory evolution, and fermentation optimization into a design-build-test-learn (DBTL) engineering cycle. Through problem introduction, knowledge construction, group project design, staged feedback, and final defense, students are guided to solve a realistic green biomanufacturing problem. The teaching practice indicates that this model helps students integrate scattered knowledge into systematic engineering strategies and improves their abilities in metabolic network analysis, genetic circuit design, evolutionary screening, and scientific communication. The natural purple phenotype of violacein also provides an intuitive marker for phenotype testing and learning feedback.

Keywords : research problem-driven teaching; synthetic biology; project-based learning; *Corynebacterium glutamicum*; violacein; DBTL cycle

引言

合成生物学旨在通过理性设计和工程化改造, 赋予微生物细胞全新的或增强的生物学功能^[1,2]。在“双碳”目标与绿色生物制造快速发展的背景下, 利用合成生物学手段构建微生物细胞工厂生产高附加值天然产物, 已成为生物制造的重要方向^[3,4]。

传统教学中, 代谢通路、基因调控、菌株改造、发酵工程和适应性进化等内容往往分模块讲授。学生能够记忆局部知识点, 却难以围绕一个真实目标产物形成完整的设计-构建-测试-学习 (design-build-test-learn, DBTL) 闭环^[5]。如何将前沿科研问题转化为课堂项目, 使学生在问题分析、方案设计、证据支撑和迭代优化中完成知识整合, 是合成生物学课程教学改革需要重点解决的问题^[6]。基于此, 本文以“谷氨酸棒杆菌产紫色杆菌素”为项目案例, 探索科研问题驱动的合成生物学项目式教学创新与实践。

致谢: 本研究受江苏省高等学校基础科学(自然科学)研究面上项目(25KJB530004)和江苏省基础研究计划青年基金项目(BK20250627)资助。

作者贡献声明: 刘贺: 课程教学、课程改革方案设计、课程调查统计、稿件写作和修改; 张驰: 课程改革方案设计; 徐晴: 课程改革方案设计。

一、教学痛点与改革目标

（一）知识模块衔接不足，系统设计能力培养缺位。学生分别学习糖酵解、戊糖磷酸途径、L-色氨酸合成、异源基因表达、菌株筛选和发酵控制等内容，却难以将其整合为面向目标产物的工程菌设计方案。课程呈现“模块化讲授、碎片化接收”的特征，与合成生物学内在的系统性、整合性要求之间存在矛盾。

（二）真实科研问题导入不足，学习动机停留在应试层面。课堂案例常作为知识点补充出现，缺少贯穿课程始终的主线任务，学生难以产生“这是我要解决的问题”的代入感，问题意识和参与感不足。

（三）工程迭代意识缺失，“一次性设计”思维固化。合成生物学强调在设计、构建、测试和学习之间不断循环^[7]，学生却容易将菌株改造理解为一性设计，忽视失败反馈、进化筛选和方案迭代。DBTL循环的精髓在于通过反复迭代逼近最优解，这一方法论需要在教学中通过实践体验来内化。

（四）评价方式偏重结果，难以反映工程综合能力。单一考试难以充分评价学生的通路分析能力、多基因协同策略设计能力、工程方案的系统性和可行性判断能力。

针对上述问题，本改革确立四个目标：一是帮助学生理解代谢工程的基本逻辑，即通过有目的地调控细胞代谢网络改善目标表型^[8]；二是培养学生从碳流分配、能量与还原力供给、前体竞争和代谢瓶颈等角度分析问题的能力；三是引导学生理解适应性实验室进化与理性代谢工程之间的互补关系；四是通过项目式教学提升学生的文献分析、工程设计、证据表达和综合答辩。

二、科研问题驱动的项目案例设计

本教学案例以“如何构建能够生产紫色杆菌素的谷氨酸棒杆菌工程菌”为核心问题，将科研任务转化为课程学习任务。围绕该问题，课程不再按知识点线性展开，而是按照真实科研项目的推进逻辑组织为六个相互衔接的任务模块。

表1 “谷氨酸棒杆菌产紫色杆菌素”项目式教学任务设计

任务模块	核心问题	主要学习活动	能力指向
目标产物分析	为什么选择紫色杆菌素？	查阅理化性质、生物活性、应用场景与生物制造优势	问题定义与产业背景判断
底盘与通路分析	谷氨酸棒杆菌能否支撑目标合成？	绘制葡萄糖至L-色氨酸及紫色杆菌素的代谢路径，识别竞争支路	代谢网络分析
前体供给强化	如何提高L-色氨酸供给？	讨论E4P、PEP、NADPH供给，设计aro/trp等节点调控方案	代谢工程设计
异源途径构建	如何表达vioABCDE基因簇？	比较启动子、RBS、拷贝数、基因排列与酶活比例	基因回路与模块化设计
进化筛选优化	如何利用颜色表型迭代优化？	设计基于菌落颜色、吸光度或耐受性的筛选策略	DBTL闭环与进化工程
发酵与安全评价	如何从菌株走向过程？	讨论碳氮源、溶氧、pH、诱导时机、萃取分离与生物安全	过程放大与规范意识

在目标产物分析层面，学生从天然色素替代合成色素、绿色制造和高附加值天然产物开发等背景出发，理解紫色杆菌素不仅是一个“有颜色”的教学材料，也是一个包含底物供给、产物分布和细胞耐受等多重约束的真实科研问题。其天然呈色特征能够降低表型测试门槛，使学生直观理解工程菌改造结果^[9]。

在底盘细胞与代谢网络层面，课程引导学生分析谷氨酸棒杆菌作为工业底盘的优势与限制：一方面，其氨基酸生产基础和工业应用经验有利于L-色氨酸供给；另一方面，天然菌株并不生产紫色杆菌素，需要导入异源合成模块并解决表达负担、前体竞争和产物耐受等问题。学生据此绘制从葡萄糖到L-色氨酸，再到紫色杆菌素的完整路线图，标注糖酵解、戊糖磷酸途径、芳香族氨基酸合成通路、竞争分支和潜在限速节点^[10]。

在异源合成模块设计层面，课程围绕vioABCDE五基因簇组织讨论。学生需要理解不同酶活比例会影响原紫色杆菌素、脱氧紫色杆菌素和紫色杆菌素等产物分布，并进一步分析启动子强度、RBS序列、mRNA结构、基因排列方式和拷贝数对异源途径表达的影响。由此，学生能够从“导入一个基因簇”走向“调控一个多酶模块”的工程化认识^[11]。

在前体供给与进化优化层面，课程将L-色氨酸供给强化与适应性实验室进化作为两条互补路径：前者训练学生的理性设计能力，后者训练学生在不确定性中寻找解决方案的能力。紫色杆菌素的呈色特性使基于颜色的高通量筛选成为可能，学生可以设计“颜色深浅→筛选→测序→反向工程”的完整进化实验方案。

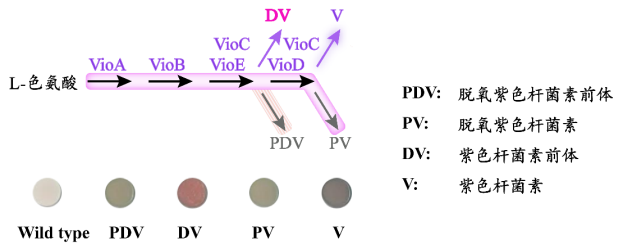


图1 从L-色氨酸到紫色杆菌素生物合成途径示意图

三、教学实施过程

课程按照“导入-建构-设计-反馈-答辩”五个阶段实施，使学生在真实问题情境中逐步完成知识整合和方案迭代。

第一阶段为问题导入。教师以天然色素替代合成色素的市场趋势、微生物细胞工厂建设和紫色杆菌素的可视化表型为切入点，提出核心问题：如果要设计一株能够合成紫色杆菌素的谷氨酸棒杆菌，应从哪些层面进行改造？这一问题将学生从单个知识点的学习状态带入面向目标产物的系统思考。

第二阶段为知识建构。教师围绕代谢工程基本概念、谷氨酸棒杆菌中心碳代谢、L-色氨酸合成及调控、异源基因簇表达、辅因子供给、适应性实验室进化和发酵调控开展专题讲授^[12]。学生同步完成指定文献阅读，重点关注合成生物学研究进展、绿色生物制造、谷氨酸棒杆菌工业底盘特征以及问题引导教学案例^[13]。

第三阶段为小组项目设计。学生以3-5人为一组，提交代谢

通路图、关键改造靶点列表、异源表达方案、进化筛选策略、预期结果和风险控制方案。教师要求学生说明每一项改造的依据，避免方案停留在“堆砌基因”的层面，而是能够围绕前体供给、酶活匹配、辅因子平衡和产物耐受建立因果链条。

第四阶段为阶段汇报与反馈。各小组进行中期汇报，教师 and 同伴从科学性、可行性、创新性、逻辑完整性和安全性五个方面提出意见。学生根据反馈修改设计方案，形成迭代记录。该环节对应 DBTL 循环中的测试与学习，使学生理解科研方案不是一次完成，而是在证据和反馈中不断修正。

第五阶段为综合答辩。学生提交完整项目报告并进行课堂答辩，内容包括研究背景、通路解析、工程改造策略、进化优化方案、发酵过程设计、预期结果、潜在风险和个人反思。答辩强调证据支撑和逻辑表达，使学生在科研交流中完成对项目方案的再组织。

四、教学效果与改革特色

教学实践可通过课程前后测、问卷调查、项目报告评分和访谈反馈进行评价。以2023级合成生物学专业55名学生为对象开展教学实践后，课程前测平均分为86分，后测平均分提高至92分（图2a）。学生在“能够解释 L-色氨酸供给与紫色杆菌素合成的关系”、“能够从 NADPH 供给角度分析产率瓶颈”和“能够设计基于颜色的进化筛选方案”等题项上的正确率明显提升。

从项目作品看，多数组能够提出“增强戊糖磷酸途径 - 解除 L-色氨酸反馈抑制 - 导入 *vio* 基因簇 - 优化基因表达比例 - 结合适应性进化提升耐受性”的系统方案。部分小组进一步考虑了启动子工程、RBS 库筛选、产物类型比例调控和萃取工艺优化，说明学生开始形成从分子设计到过程控制的整体思维（图2b）。

问卷结果显示，86%的学生认为该项目有助于理解代谢工程课程内容，87%的学生认为真实科研案例提高了学习兴趣，92%的学生认为项目式学习提升了文献阅读和科研设计能力。访谈反馈表明，学生普遍认为该案例难度较高，但能够帮助其把原本零散的代谢通路知识整合为工程化设计方案。

参考文献

- [1] 丁明珠, 等., 合成生物学重要研究方向进展 [J]. 合成生物学, 2020. 1 (1): 7-28.
- [2] Smanski, M.J., et al., Synthetic biology to access and expand nature's chemical diversity. *Nature Reviews Microbiology*, 2016. 14 ((3)).
- [3] 赵国屏, 合成生物学: 从“造物致用”到产业转化 [J]. 生物工程学报, 2022. 38 (11): 4001-4011.
- [4] Nielsen, J. and J.D. Keasling, Engineering Cellular Metabolism. *Cell*, 2016. 164 ((6)): 1185-1197.
- [5] 王凯峰、纪晓俊, 科研反哺教学驱动的“代谢工程”课程教学改革探索 [J]. 生物工程学报, 2026. 42 (3): 1394-1403.
- [6] Freeman, S., et al., Active learning increases student performance in science, engineering, and mathematics. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2014. 111 ((23)): 8410-8415.
- [7] García Martín, H., S. Mazurenko, and H. Zhao, Special Issue on Artificial Intelligence for Synthetic Biology. *ACS Synthetic Biology*, 2024. 13 (2): 408-410.
- [8] Keasling, J.D., Manufacturing molecules through metabolic engineering. *Science*, 2010. 330 ((6009)): 1355-1358.
- [9] Zhou, H., et al., One-pot production of colored bacterial cellulose. *Trends in Biotechnology*, 2025.
- [10] Yao, J., et al., Developing a highly efficient hydroxytyrosol whole-cell catalyst by de-bottlenecking rate-limiting steps. *Nature Communications*, 2020. 11 (1).
- [11] Zheng, C., et al., Spatial enzyme assembly for microbial pharmaceutical synthesis. *Current Opinion in Biotechnology*, 2026. 99: 103475.
- [12] Dong, Y. and Z. Chen, Systems metabolic engineering of *Corynebacterium glutamicum* for efficient L-tryptophan production. *Synthetic and Systems Biotechnology*, 2025. 10 (2): 511-522.
- [13] Zhu, H. and Y. Li, Biomufacturing driven by engineered organisms. *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao*, 2025. 41 (1): 1-78.
- [14] Carbonell, P., T. Radivojevic, and H. Garcia Martin, Opportunities at the Intersection of Synthetic Biology, Machine Learning, and Automation. *ACS Synthetic Biology*, 2019. 8 (7): 1474-1477.

从学习兴趣方面看，天然色素的视觉呈现紫色菌落显著增强了学生的参与感和成就感，部分学生表示颜色变化使抽象的代谢工程结果变得“可见可感”，这是本案例相较于琥珀酸等无色产物的独特教学优势（图2c和d）。

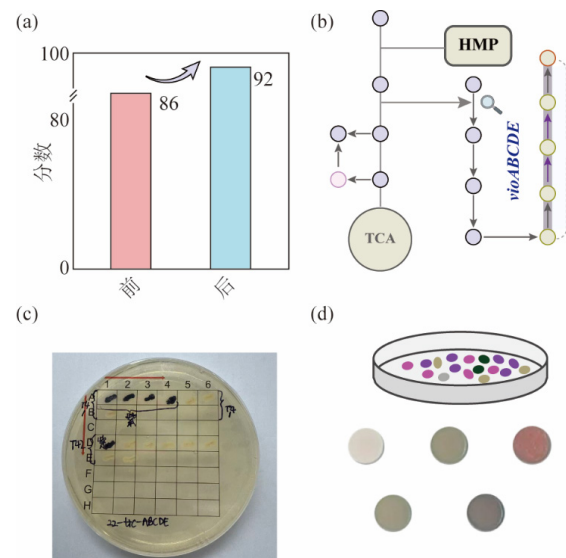


图2 教学效果与改革特色。(a) 改革前后课程平均分；(b) 合成路径的优化示意图；(c) 实验中紫色杆菌素菌落颜色图；(d) 菌落颜色筛选示意图。

五、结论

本文以谷氨酸棒杆菌产紫色杆菌素为案例，构建了科研问题驱动的合成生物学项目式教学模式。该模式将目标产物分析、代谢网络解析、L-色氨酸供给强化、异源紫色杆菌素途径构建、适应性实验室进化和发酵过程优化融入课程教学，形成了贯穿 DBTL 循环的学习路径^[14]。实践表明，该模式有助于学生将分散知识整合为系统工程方案，提升科研问题分析、工程设计、迭代优化和综合表达能力。紫色杆菌素的天然呈色特性为教学提供了可见可感的表型反馈，也增强了学生对绿色生物制造的理解和兴趣。该改革可为合成生物学、代谢工程和生物工程相关课程建设提供可借鉴的实践路径。