



# 海军军医大学2026合成生物学大赛

## 智能菌重塑糖尿病肾病治疗

NephroBiotic Guard 王靖玉 马文旭 张悦



### 背景介绍

# 01

#### 研究基础

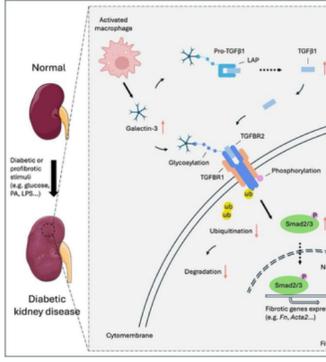
糖尿病肾病 (Diabetic Kidney Disease, DKD) 是2型糖尿病最严重的微血管并发症之一，也是导致终末期肾病 (ESRD) 的主要原因。流行病学数据显示，超过30%的2型糖尿病患者会进展为DKD。尽管现有疗法在控制血糖和血压方面取得了一定进展，但对DKD核心病理机制——肾纤维化的有效治疗手段仍然匮乏，临床需求亟待满足

#### 关键致病靶点: Galectin-3的发现

根据中国医学科学院药物研究所李平平课题组于2025年8月发表在《Advanced Science》上的最新研究成果，巨噬细胞来源的Galectin-3被确认为驱动DKD肾纤维化的关键分子。

#### 核心机制

该研究揭示，Galectin-3通过与转化生长因子-β1 (TGFβ1) 受体相互作用，显著增强TGFβ1信号通路的活性，导致肾小管上皮细胞损伤和细胞外基质的过度沉积，最终引发不可逆的肾纤维化。在DKD小鼠模型中，证实Galectin-3的高表达与肾脏纤维化程度呈正相关。

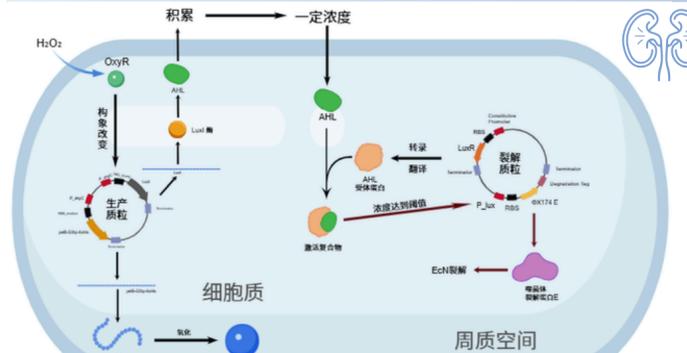


### 项目设计

# 02

#### 项目切入点

本项目基于Galectin-3的发现，旨在利用合成生物学技术，构建一种能够高效生产并递送Galectin-3抑制剂的工程化益生菌系统。通过口服给药的方式，我们期望该系统能够在体内特异性地释放抑制剂，作用于肾脏病变部位，为DKD的治疗提供一种安全、高效、智能、低成本的创新疗法。



图一：全过程闭合示意图

#### 1. 感应模块

我们选择能够感应炎症标志物H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>的启动子pOxyR (受OxyR调控)，因其可灵敏响应糖尿病肾病相关的氧化应激微环境。

#### 2. 表达模块

在感应模块的驱动下，细菌开始合成两种关键蛋白：**G3-C12**：靶向 Galectin-3 的抑制剂，用于阻断其促纤维化。

**AHL合成酶**：合成AHL，作为反应G3-C12肽生产量的指标

#### 3. 裂解模块 (可控释放)

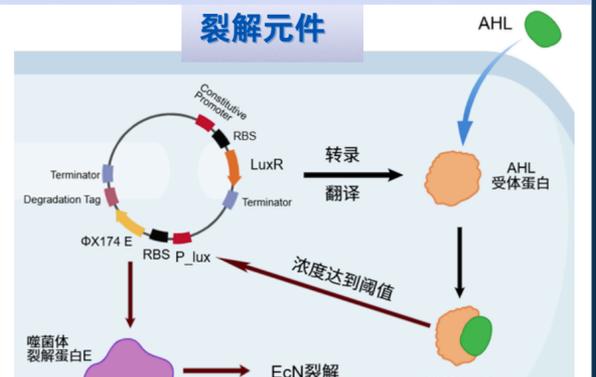
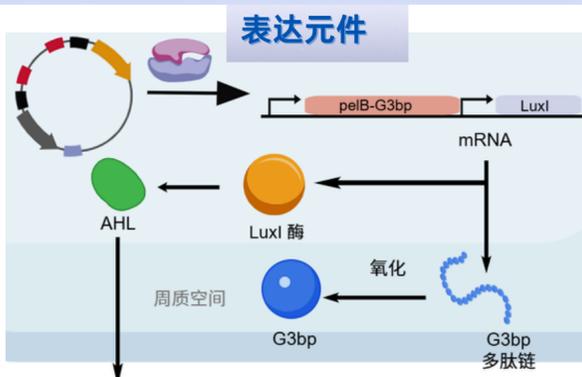
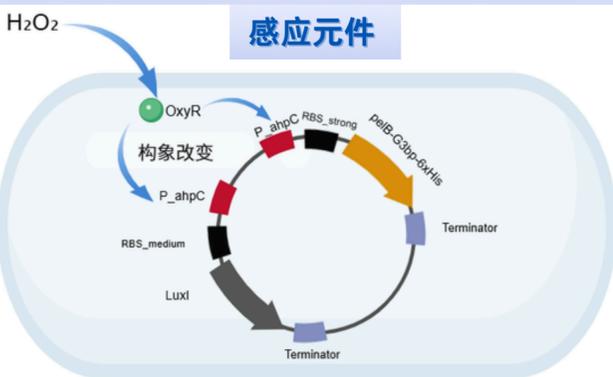
利用群体感应系统控制裂解蛋白的表达。当细菌密度达到阈值，群体感应信号分子积累到一定浓度，便会启动裂解蛋白 (来自ΦX174噬菌体的E蛋白) 的表达，导致细菌裂解，释放折叠好的内容物。

#### 4. 安全模块 (智能制动)

感应模块和裂解模块的群体感应 (Quorum Sensing, QS) 设计既是“发动装置”也是“自毁开关”：集体裂解释放药物的同时全体细菌自杀，防止工程菌在体内失控增殖以及环境中扩散，符合生物安全规范。

### 元件模型

# 03



#### 01 双启动子·强强联手

- **P-ahpC**: 能灵敏响应H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (炎症信号) 的天然启动子，受OxyR蛋白的调控。
- **RBS(两个)**: 中、高等强度的核糖体位点
- **LuxI**: AHL合成酶，产生群体感应信号，只需中等表达，产生足够触发阈值的AHL
- **G3bp**: 表示本课题中的治疗肽G3-C12，需要高表达，在周质积累足够剂量，确保裂解释放后达到有效治疗浓度

#### 02 群体感应·智能可控

- **pelB**: 药物蛋白 (G3bp) 结构特殊，需要形成正确的二硫键才具有活性，必须在细菌的天然氧化环境周质空间内折叠才能生效。pelB信号肽引导G3bp跨膜运输并到达周质空间。
- **群体协同裂解**: 当细菌周围环境中的AHL达到阈值，群体感应系统触发裂解蛋白 (来自ΦX174噬菌体的E蛋白) 表达，集中释放大量的已经折叠的抑制剂。

#### 03 及时自毁·安全闭环

- 感应模块和裂解模块的群体感应 (Quorum Sensing, QS) 设计既是“发动装置”也是“自毁开关”：集体裂解在正确的时间释放高浓度高活性的G3-C12同时全体细菌自身被清除，防止工程菌在体内失控增殖以及环境中扩散，符合生物安全规范。
- 通过这一安全模块，我们构建了一个完美的“闭环控制系统”：  
感应→积累→触发→释放与自毁

### 实验设计和预期结论

# 04

#### 验证目标:

- 仅在炎症标志物H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>存在时启动基因表达
- 需菌群密度达到阈值 (AHL积累) 后触发裂解，释放周质空间折叠的G3-C12肽，同时通过裂解自杀机制保障生物安全性。

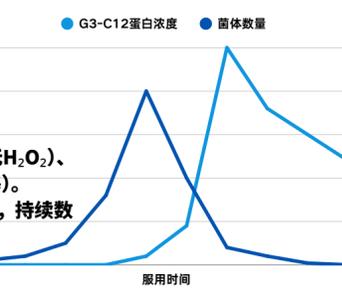
#### 实验设计:

- 分组设置: 实验组 (工程菌+1单位H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)、阴性对照组 (工程菌无H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)、野生型对照组 (野生Ecn+1单位H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)、空白对照组 (无菌培养基)。
- 检测指标: 每小时监测工程菌生长曲线、上清液G3-C12蛋白浓度，持续数小时。

#### 预期结论:

若实验组在H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导下呈现“菌体数量先升后降”的倒U型生长曲线，且G3-C12蛋白浓度在其下降时同步急剧升高，同时阴性对照组与野生型组无此现象，则证明工程菌成功实现了“炎症环境特异性感应”、“密度依赖性裂解”和“完成后裂解自杀”的三重控制，验证了该合成生物学设计的体外可行性。

预期菌体数量、G3-C12蛋白浓度曲线



### 创新所在

# 05

#### 1. 理论创新: 基于前沿靶点的精准阻断

靶项目基于2025年8月最新发表的研究成果，锁定 Galectin-3 为治疗核心，通过阻断 Galectin-3 与 TGFβ1 受体的相互作用，从源头上抑制纤维化进程。

#### 2. 策略创新: 构建“双触发开关”智能系统

项目设计了一套严密的逻辑通路，实现了抑制剂的“折叠完成”与“释放时机”的完美同步：只有当细菌“人多势众” (密度达标) 且药物“准备就绪” (折叠完成) 时，才会集体“自爆”，保证了药效。

#### 3. 安全创新: 菌种选择优势

选用 Ecn 1917 益生菌作为底盘。其 LPS 结构温和，即使裂解释放内毒素，引发免疫风暴的风险仍然远低于普通大肠杆菌，拥有百年安全使用历史。

### 人类实践

# 06

#### • 聆听患者声音——需求导向

糖尿病肾病 (DKD) 患者面临高昂的治疗成本与低下的生活质量。我们深对多个家庭的糖尿病患者展开了线下访谈，了解其疾病负担与用药痛点。我们另外制作了线上调查问卷，以更大范围进行公众了解度认可度等调研。

#### • 构建信任桥梁——媒体传播

我们绘制了科普手册和公众号推文，解析合成生物学概念，探讨生物安全伦理，科普糖尿病预防常识等，致力于打破公众对“基因工程细菌”的认知误区与恐惧。



公众号: 合成生物志