

面向碳中和的蓝细菌光合固碳与碳流定向调控策略

贾玥丰^{1,2}, 宋锦仪^{2,3,4}, 张彦¹, 崔金玉^{2,3,4*}, 栾国栋^{2,3,4*}, 吕雪峰^{2,3,4}

1 山西大学 化学化工学院, 山西 太原

2 中国科学院青岛生物能源与过程研究所, 太阳能光电转化与利用全国重点实验室, 山东 青岛

3 山东能源研究院, 山东 青岛

4 青岛新能源山东省实验室, 山东 青岛

贾玥丰, 宋锦仪, 张彦, 崔金玉, 栾国栋, 吕雪峰. 面向碳中和的蓝细菌光合固碳与碳流定向调控策略[J]. 微生物学报, 2026, 66(9): 4403-4419.

JIA Yuefeng, SONG Jinyi, ZHANG Yan, CUI Jinyu, LUAN Guodong, LYU Xuefeng. Strategies for photosynthetic carbon fixation and carbon flux regulation in cyanobacteria towards carbon neutrality[J]. *Acta Microbiologica Sinica*, 2026, 66(9): 4403-4419.

摘要: 在全球气候变化与能源安全背景下, 发展高效二氧化碳利用技术已成为实现“双碳”目标的核心。光合生物制造以光合自养生物为底盘, 直接将太阳能和二氧化碳转化为生物燃料和生物基化学品, 能够同步实现固碳减排和绿色合成, 是面向碳中和的关键性技术之一。蓝细菌因其高效的光合能力、清晰的遗传背景与成熟的操作体系成为极具潜力的光合细胞底盘。为推进其规模化应用, 亟需开发高效蓝细菌光驱固碳细胞工厂。本文从光合固碳效率提升与碳流向目标产物精准定向 2 个维度系统综述相关研究进展。在光合固碳方面重点探讨内源途径优化、外部材料赋能及底盘挖掘重塑等策略, 以构建高效、稳定的光合固碳系统。在碳流定向与产物合成方面围绕单菌株代谢工程和多菌株模块化协同分析碳资源精准导向及复杂产物高效合成的实现路径。最后, 本文展望该领域未来发展方向, 为蓝细菌光驱固碳细胞工厂的系统构建提供理论参考与技术路径, 助力碳中和目标的实现。

关键词: 蓝细菌; 光驱固碳; 细胞工厂; 材料-生物杂合; 模块化共培养

资助项目: 山东省重点研发计划(2022SFRC0103); 国家重点研发计划(2021YFA0909700); 国家自然科学基金(32300058); 山东省自然科学基金(ZR2023QC214)

This work was supported by the Key Research and Development Program of Shandong Province (2022SFRC0103), the National Key Research and Development Program of China (2021YFA0909700), the National Natural Science Foundation of China (32300058), and the Natural Science Foundation of Shandong Province (ZR2023QC214).

*Corresponding authors. E-mail: CUI Jinyu, cuijinyu@qibebt.ac.cn; LUAN Guodong, luangd@qibebt.ac.cn

Received: 2026-04-24; Accepted: 2026-05-28; Published online: 2026-07-01

Strategies for photosynthetic carbon fixation and carbon flux regulation in cyanobacteria towards carbon neutrality

JIA Yuefeng^{1,2}, SONG Jinyi^{2,3,4}, ZHANG Yan¹, CUI Jinyu^{2,3,4*}, LUAN Guodong^{2,3,4*}, LYU Xuefeng^{2,3,4}

1 School of Chemistry and Chemical Engineering, Shanxi University, Taiyuan, Shanxi, China

2 State Key Laboratory of Photoelectric Conversion and Utilization of Solar Energy, Qingdao Institute of Bioenergy and Bioprocess Technology, Chinese Academy of Sciences, Qingdao, Shandong, China

3 Shandong Energy Institute, Qingdao, Shandong, China

4 Qingdao New Energy Shandong Laboratory, Qingdao, Shandong, China

Abstract: Against the backdrop of global climate change and energy security, developing efficient carbon dioxide utilization technologies has become a strategic core for achieving the “dual carbon” goals. Photosynthetic biomanufacturing, which uses photoautotrophic organisms as chassis to directly convert solar energy and carbon dioxide into biofuels and bio-based chemicals, enables simultaneous carbon fixation, emission reduction, and green synthesis. It stands as a pivotal technology for advancing carbon neutrality. *Cyanobacteriota*, with their efficient photosynthetic capacity, well-defined genetic background, and mature operational systems, have emerged as highly promising photosynthetic cell chassis. To advance their large-scale application, there is an urgent need to develop highly efficient cyanobacteria-driven photosynthetic carbon fixation cell factories. This review systematically summarizes recent research progress from two dimensions: enhancing photosynthetic carbon fixation efficiency and achieving precise carbon flux direction toward target products. In terms of photosynthetic carbon fixation, this review mainly focuses on strategies such as endogenous pathway optimization, external material-enabled enhancement, and chassis exploration and reshaping for constructing efficient and stable photosynthetic carbon fixation systems. Regarding carbon flux direction and product synthesis, this review analyzes the implementation pathways for precise carbon resource orientation and efficient synthesis of complex products, centered on single-strain metabolic engineering and multi-strain modular collaboration. Finally, this review outlines future development directions in this field. The review aims to provide theoretical references and technical pathways for the systematic construction of cyanobacteria-driven photosynthetic carbon fixation cell factories, thereby contributing to the achievement of carbon neutrality.

Keywords: cyanobacteria; light-driven carbon fixation; cell factory; material-biological hybrid; modular co-cultivation

全球气候变化、能源安全与环境治理是当今世界面临的最为紧迫的挑战。在这一背景下，将二氧化碳等温室气体从“环境负担”转化为可持续资源，发展高效、定向的“碳循环”经济模式已成为实现“双碳”目标的战略核心^[1]。光合生

物制造是一种全新的生物制造模式，是指以光合自养生物为底盘，通过合成生物学和代谢工程设计与改造，利用光合固碳过程直接合成生物燃料和生物基化学品的相关技术和工程体系；与传统的生物炼制技术体系相比，光合生物制

造技术可在单一平台上将太阳能和二氧化碳直接转化为生物能源或生物基化学品, 过程简单、产物明确, 能够同时实现固碳减排和绿色合成, 对于缓解能源危机、减轻环境污染并促进社会可持续发展具有重要意义^[2]。蓝细菌是最古老、最原始的光合微生物, 被普遍认为是最具潜力的光合生物制造微生物底盘之一^[3]。蓝细菌可进行植物型光合放氧, 生长迅速, 且作为原核微生物, 结构简单、遗传操作体系成熟便捷^[4-5]。随着合成生物学和代谢工程技术手段的发展, 目前已可在蓝细菌底盘藻株中实现外源/人工代谢途径的组装和调控, 完成对光合代谢网络的广泛修饰和深度重塑, 实现光合碳流与能量流的人工重新定向^[6-8]。以此为基础, 蓝细菌中已实现数十种天然和非天然代谢产物的定向光合合成, 展现了以蓝细菌为光合平台, 实现生物能源产品和生物基化学品高效光驱固碳合成的巨大潜力^[2,9]。

然而, 当前蓝细菌光驱固碳生物制造技术仍处于发展初期, 亟待向系统化、规模化方向推进, 以支撑社会经济可持续发展。实现该目标的关键在于构建新一代高性能光驱固碳细胞工厂, 其核心挑战在于如何提升光能与 CO₂ 的捕获与转化效率, 以及如何实现碳代谢流向目标产物的高效定向合成; 传统合成生物学主要通过对内部遗传网络进行理性设计来应对这些挑战, 例如强化光系统、优化碳浓缩机制、引入替代性固碳途径等; 尽管已取得显著进展, 这类策略仍常受限於生物系统自身在能量转换、环境适应性与结构稳定性方面的固有瓶颈^[10-13]。为此, 近年来的研究不断拓展系统性赋能路径: 一方面, 通过筛选天然高效固碳藻株、利用适应性进化优化菌株性能, 并融合材料-生物杂合等外部物理化学策略, 显著提升了光能利用与碳固定能力; 另一方面, 则从传统单菌株代谢工程向多菌株模块化协同策略拓展, 通过构建合成微生物群落实现光合固碳与产物转化的功能分工与代谢协同, 以应对复杂途径合成与代

谢负荷的挑战^[14]。因此, 整合光合系统强化与碳流定向优化, 协同内源遗传改造、外源材料赋能及多菌株系统构建, 成为发展面向碳中和的蓝细菌光合制造体系的必然方向。本文将从光合固碳效率提升和碳流向目标产物高效定向 2 个维度, 系统阐述光合系统优化、材料-生物杂合、底盘工程以及单菌株/多菌株合成策略的最新进展, 旨在为构建高效、稳定、可规模化的光驱固碳细胞工厂提供理论参照与技术展望, 推动 CO₂ 生物炼制技术向产业化迈进。

1 蓝细菌光合固碳效率的系统性提升策略

光合作用是蓝细菌光驱固碳细胞工厂的能量基础, 而光系统是光能捕获与转化的核心。蓝细菌天然光系统的光能利用效率普遍偏低, 主要受限於光能吸收波段窄、捕光天线庞大易造成光遮蔽, 以及能量传递与转化过程存在瓶颈^[15]。单一策略难以从根本上突破其固碳能力的限制, 因此系统性、多维度地提升光合固碳效率成为光驱生物制造领域的关键。本章将从底盘内源优化、外部界面赋能和自然选育与定向进化 3 个维度, 系统阐述提升光合固碳效率的策略、进展与挑战。

1.1 蓝细菌光合固碳系统的内源优化

蓝细菌天然光合固碳途径面临光能捕获不均、电子传递瓶颈及碳固定效率低下等核心限制。光合固碳本质上是一个高度耦合的过程: 光反应捕获光能生成 ATP 与 NADPH, 暗反应则利用这些化学能驱动 CO₂ 固定; 二者相辅相成、缺一不可。若光能捕获过度增强而碳固定能力不足, 过剩还原力会引发光氧化损伤; 反之, 若固碳能力增强而光能供给不足则无法支撑高效的碳浓缩与转化。为突破上述限制, 研究者从多个环节开展了内源性改造。本节从光能捕获、碳固定途径及构建替代固碳途径 3 个层面, 总结通过合成生物学手段对光合底盘进

行内源性改造的策略(图 1)。

1.1.1 光能捕获系统的优化

光能捕获系统的优化旨在提升单位入射光能的光合利用效率, 主要沿着拓宽光能利用光谱与精简捕光天线结构 2 条路径展开。(1)拓宽光能吸收光谱。绝大多数蓝细菌主要利用 400–700 nm 的可见光, 对太阳光谱中占比较大、能量较低的红外/远红光波段利用能力有限^[16-17]。基于天然存在的“远红光适应”机制, 可通过合成生物学手段拓展其光能利用范围^[18-19]。Qi 等^[20]将源自嗜热色球藻 (*Chroococcidiopsis thermalis*) PCC 7203 的叶绿素 f 合酶基因(*chlF*)连同强启动子及优化后的截短突变体导入蓝细菌集胞藻(*Synechocystis* sp.) PCC 6803, 成功实现了叶绿素 f 的高效合成, 其含量最高可达叶绿素 a 的 8.2%, 为构建能利用全光谱太阳能的工

程菌株奠定了基础。(2)优化捕光天线结构与效率。蓝细菌为适应弱光环境进化出庞大的藻胆体天线, 但在高光强或高密度培养条件下, 过大的天线易造成严重的光遮蔽, 降低整体光能转化效率^[18,21]。Sengupta 等^[22]通过对细长聚球藻(*Synechococcus elongatus*) UTEX 2973 的藻胆体进行系统性截短改造, 虽会降低单细胞捕光能力, 但可显著减轻高光胁迫下的光损伤, 使得整个培养体系的生长优势提升高达 36%, 同时蔗糖产量增加了 22%; 天线精简后节约的能量可用于强化碳固定途径, 实现光能捕获与碳同化的再平衡, 从而在高光强下达成“光能输入-固碳消耗”的动态匹配, 避免过剩能量引发光抑制。这表明, 通过调控藻胆体组装相关基因(如 *apcE*、*cpcG* 等)构建“精简高效”的捕光天线, 是使其更适应规模化培养需求的有效策略。

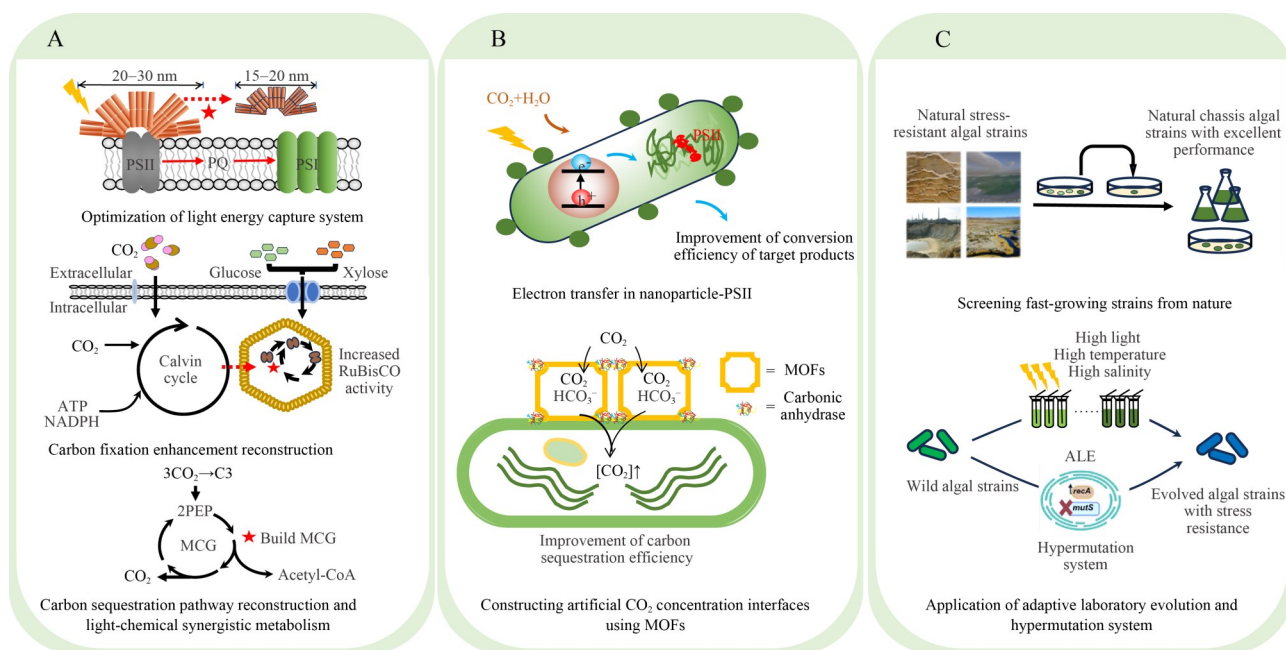


图1 蓝细菌光合固碳效率的系统性提升策略

Figure 1 Systematic strategies for enhancing photosynthetic carbon fixation efficiency in cyanobacteria. A: Endogenous optimization of the photosynthetic carbon fixation system in cyanobacteria; B: External enhancement of the photosynthetic system through material-biological hybridization; C: Screening and discovery of highly efficient carbon-fixing algal strains from nature.

1.1.2 碳固定途径的强化与重构

蓝细菌高效固碳的核心是其碳浓缩机制(carbon concentrating mechanism, CCM)与卡尔文循环的协同。CCM 主要包括 HCO_3^- 的跨膜主动转运与羧酶体(carboxysome)内的 CO_2 富集 2 个环节^[23]。通过表达高亲和力或高通量的 HCO_3^- 转运蛋白(如 BicA、SbtA), 可将胞内 HCO_3^- 浓度提升至胞外的数百至上千倍^[23]; 累积的 HCO_3^- 在羧酶体内经碳酸酐酶(carbonic anhydrase, CA)快速脱水形成局部高浓度 CO_2 , 从而极大提升核酮糖-1,5-二磷酸羧化酶(ribulose biphosphate carboxylase oxygenase, RuBisCO)的羧化效率并抑制光呼吸^[24-25]。Li 等^[26]通过解析集胞藻(*Synechocystis* sp.) PCC 6803 中分子伴侣 CcmS 与羧酶体外壳蛋白复合物的晶体结构, 揭示了 CcmS 通过稳定外壳蛋白 CcmK1 构象来调控 β -羧酶体形态与大小的分子机制。这一发现为通过合成生物学手段改造羧酶体、设计更高效固碳系统提供了重要的结构基础。系统性增强卡尔文循环的通量控制点是突破其天然代谢瓶颈的另一核心工程策略, 在 CCM 基础上增强其通量控制点可进一步突破天然代谢瓶颈^[27-28]。Roussou 等^[29]在已有乙醇合成途径的 PCC 6803 底盘菌中, 组合过表达 1,5-二磷酸核酮糖(ribulose-1,5-bisphosphate, RuBP)再生阶段的关键酶[果糖 1, 6-二磷酸醛缩酶(fructose-1, 6-bisphosphate aldolase, FBA)、转酮醇酶(transketolase, TK)、果糖-1,6-二磷酸酶/景天庚酮糖-1,7-二磷酸酶(fructose-1,6-/sedoheptulose-1,7-bisphosphatase, FBP/SBPase)]可使乙醇产量较过表达单个酶提升数倍至 9 倍以上, 证明了协同强化 RuBP 再生是提升固碳通量的有效策略。针对 RuBisCO 的催化瓶颈, Hoffmann 等^[30]构建了内源 RuBisCO 敲低、依赖外源 RuBisCO 生长的筛选平台, 成功鉴定出可提升外源 Form II RuBisCO (CbbM)热稳定性的关键突变, 为在光合代谢背景下直接进化高性能固碳酶奠定了

基础。

尽管上述强化策略可显著提升蓝细菌的自养固碳效率, 但其生产力仍受限于光暗交替及纯光自养模式下能量输入的固有波动^[31]。为突破这一局限, 可通过代谢工程赋予其利用外源有机碳(如葡萄糖、木糖)的能力, 构建混合营养代谢模式, 实现光能-化学能协同固碳, 从而在光能不足时由有机碳氧化提供 ATP 和还原力, 同时直接贡献乙酰辅酶 A 等中心代谢前体^[32]。Yao 等^[33]将大肠杆菌木糖利用途径导入蓝藻, 使其在光混养条件下利用木糖; 进一步重构中心碳代谢, 提升乙酰辅酶 A 含量; 在 3-羟基丙酸合成中, 工程菌株光混养下产量达 91.3 mg/L, 较未重组菌株提高约 4.1 倍, 较光自养提高约 14 倍, 验证了该策略提升乙酰辅酶 A 依赖型化学品生产效率的可行性。Pressley 等^[34]对 *Synechococcus elongatus* PCC 7942 进行代谢工程改造, 引入木糖利用与 2,3-丁二醇合成途径; 过表达核酮糖-5-磷酸差向异构酶和磷酸核酮糖激酶或敲除 *cpl2* 基因均可显著提升产量, 而敲除生物钟调控基因 *cikA* 则起负面作用, 木糖的高效利用高度依赖 CO_2 供给, 缺失 CO_2 时 RuBisCO 活性受限, 碳代谢流反向积累上游代谢物, 导致产量大幅下降。上述研究表明, 混合营养策略的成功实施依赖于光自养途径(提供 CO_2 固定所必需的能量)与异养途径(提供补充碳/能)之间的精密平衡, 二者需与 CCM 及卡尔文循环的通量相匹配。

1.1.3 构建与引入替代性固碳途径

为超越天然卡尔文循环的热力学与动力学限制, 引入或设计能量效率更高、催化速率更快的替代性固碳途径成为前沿方向^[35]。Durall 等^[36]通过向 PCC 6803 中引入乙烯形成酶基因(*efe*), 并过表达磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶(phosphoenolpyruvate carboxylase, PEPc), 成功实现了对中心碳代谢的遗传重布线, 显著增强了三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)的碳

供应,从而提高了乙烯产量;进一步表达 PEPc 或磷酸烯醇式丙酮酸合酶(phosphoenolpyruvate synthase, PPSA),特别是在乙酰辅酶 A 羧化酶抑制剂存在下乙烯产量进一步提升,表明 PEPc 和 PPSA 在促进碳流向目标产物方面具有重要作用。更为创新的思路是引入完整的人工固碳循环。例如, Yu 等^[37]在聚球藻 *S. elongatus* PCC 7942 中构建的苹果酰辅酶 A-甘油酸(malyI-CoA-glycerate, MCG)途径,能够将 1 分子的磷酸烯醇式丙酮酸和 CO₂ 高效转化为 2 分子乙酰辅酶 A,在避免碳损失的同时显著增加了中心代谢前体的供应。这证明了在蓝细菌中实现碳固定路径的根本性重构是可行的。

1.2 材料-生物杂合对光合系统的外部赋能

传统合成生物学策略,例如对光合基因的定向编辑及光能捕获系统的优化,已在提升蓝藻光合固碳效率方面取得重要进展。然而,这类内部遗传改造方法仍存在固有局限,包括操作复杂、周期长,并且受限于生物体自身的能量转换效率与环境适应性,难以实现全面突破^[38-40]。近年来,材料-生物杂合策略的兴起为应对上述瓶颈提供了全新路径^[41]。该策略通过将功能材料与光合微生物在界面层级结合,从物理与化学维度实现对光合系统的外源性赋能,从而跨越了单一基因调控的边界,为构建高效、鲁棒的光驱固碳系统开拓了多元化的工程路径。依据其作用机制,该策略主要可分为光学调控与底物富集 2 类:前者利用金属纳米颗粒、共轭聚合物等光学活性材料拓展光响应范围、增强光捕获效率或介导电子传递,以直接调控光反应过程^[42-43];后者则借助以金属有机框架(metal-organic frameworks, MOFs)为代表的多孔杂化材料,在细胞表面构筑功能性界面,实现 CO₂ 的局部富集与靶向输送,从底物层面强化光合固碳^[44]。本章将从这 2 个方面系统梳理相关研究进展。

1.2.1 利用光学活性材料拓展光谱与增强光捕获

蓝细菌天然光合系统主要吸收 400–700 nm 的可见光,对太阳光谱中丰富的近红外及紫外光利用有限^[16]。纳米材料可作为高效“人工捕光天线”突破这一光谱限制^[45]。在光谱拓展方面,上转换纳米颗粒可将近红外光转换为可见光,有效拓宽光合系统的光谱响应。Huo 等^[46]研究证实,经上转换纳米颗粒功能化的聚球藻,在 980 nm 照射下光合放氧速率显著提升,为后续光动力治疗提供了充足的原位氧气供给。在光捕获增强方面, Govorov 等^[47]的研究表明,等离子体共振效应可显著提升分离态光系统 I 反应中心的激发电子产生速率。在电子传递调控方面, Hu 等^[48]的研究构建了由工程化蓝藻菌株 XG608 与金纳米颗粒组成的无机-生物杂交系统,通过超快瞬态吸收光谱揭示了金纳米颗粒向光系统 II 的超快电子转移(约 1.2 ps),显著提高了 CO₂ 向甘油的转化效率(提升 14.6%)。在调控代谢与应激响应方面, Rudi 等^[49]研究发现,低浓度 TiO₂ 纳米颗粒(0.1–0.5 mg/L)可刺激钝顶节旋藻(*Arthrospira platensis*) CNMN-CB-02 的藻胆蛋白(藻蓝蛋白、别藻蓝蛋白)合成,较对照组提升 15%–16%,而叶绿素和类胡萝卜素含量保持稳定,表明 TiO₂ 可通过特异性调节光合色素组成增强光捕获能力;同时,低浓度 TiO₂ 处理下,节旋藻的丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平降低 23%–26%,脂质含量在高浓度(5–20 mg/L)下提升 19.5%–47.6%,提示纳米材料可能通过激活抗氧化系统和膜稳定性维持间接保障光合效率。上述研究展示了纳米材料通过光谱拓展、光捕获增强及代谢调控等多种物理机制强化光合作用的可行性,为光驱生物制造平台的设计提供了多元化思路。然而,纳米材料的生物效应应具有显著的浓度依赖性,低浓度促进而高浓度引发毒性,且其长期生态效应仍需进一步评估。

1.2.2 利用多孔框架材料构筑人工 CO₂ 浓缩界面

与光学活性材料不同, MOFs 是一类由金属节点与有机配体自组装形成的多孔杂化材料, 具有超高比表面积、可调孔道结构及良好的生物相容性。该类材料可自组装于微藻细胞表面, 构筑功能性人工界面, 通过物理富集与生化转化耦合的策略, 从底物供给层面强化光合固碳^[44]。Li 等^[50]将自组装在小球藻表面的 MOF 作为胞外二氧化碳浓缩器, 通过有效地局部浓缩并耦合胞外碳酸酐酶来改善微藻对大气中二氧化碳的吸收, 实现微藻光合固碳速率的提升。Rong 等^[51]通过在钝顶节旋藻 (*Arthrospira platensis*) 表面自组装氨基功能化的沸石咪唑酯骨架材料 (zeolitic imidazolate framework-8, ZIF-8)-NH₂ MOF, 成功构建了一个人工 CO₂ 浓缩界面, 该界面利用框架上的胺基与藻细胞膜蛋白形成氢键, 实现了稳定贴合, 能高效捕获并靶向输送溶解态 CO₂ 至光合作用位点; 实验表明, 在 50 ppm 最优添加量下, 该生物杂交体的 CO₂ 固定速率相比未修饰藻提升了 93%, 干重增加 149%, 显著强化了光合固碳效率。Yang 等^[52]利用 Zn/Fe 基 MOFs 纳米颗粒构建光生物反应器-金属有机框架 (photobioreactor-metal-organic frameworks, PBR-MOFs) 体系, 用于提升斜生栅藻 (*Scenedesmus obliquus*) 的光合固碳效率, MOFs-3 (Zn/Fe 物质的量比 10/1) 比表面积达 342.94 m²/g, 在 2.5 mg/L 浓度下可物理吸附并富集 CO₂, 为 RuBisCO 酶提供高浓度 CO₂ 底物, 促进羧化反应; 同时, MOFs 改善了溶液 pH、溶解氧、传质系数和无机碳转化[溶解无机碳 (dissolved inorganic carbon, DIC) 提高 2.6 倍], 使固碳效率提升 21.6%, 叶绿素 a 含量和生物质产率显著增加。上述研究表明, MOFs 可通过在微藻表面构筑“人工碳浓缩器”, 突破大气 CO₂ 扩散速率对光合固碳的限制。相较于光学活性材料的光能调控路径, MOFs 提供了基于物质富集的互补性策略, 为半人工光合系统的构建拓

展了新的材料设计维度。然而, MOFs 在水环境中的长期稳定性及规模化应用的经济性仍有待提升, 且其碳浓缩效应在碳源充足时可能减弱。

1.3 自然界筛选和挖掘高效固碳藻株

自然界中蕴藏着丰富的固碳藻种资源, 为构建高效光合细胞工厂提供了宝贵的底盘选择。当前, 针对高效固碳藻株的挖掘主要沿着自然筛选与定向进化 2 条路径协同推进: 一方面, 从热泉、酸性矿山废水、高盐水域等自然界中的极端生境中采样并分离具有快速生长与多重抗逆性的优良蓝藻菌株, 是获取高性能光合底盘的重要途径^[53]; 另一方面, 采用适应性实验室进化 (adaptive laboratory evolution, ALE) 策略, 在高光、高温、高 CO₂ 等胁迫条件下定向富集有益突变, 已成功获得生长速率大幅提升的进化菌株, 并揭示了昼夜节律调控、光合代谢重塑等关键适应机制^[54]。近年来, ALE 与超突变系统的结合显著加速了多基因复杂性状的优化进程。这 2 条路径的交叉融合, 正从天然遗传多样性的发掘与实验室定向塑造 2 个维度, 不断丰富和强化可用于光驱生物制造的光合底盘资源库。

1.3.1 自然界筛选速生菌株

在构建高效光合细胞工厂的进程中, 挖掘兼具快速生长与强环境抗逆性的天然菌株是降低培养成本、提升户外培养鲁棒性的关键策略; 天然抗逆性是指菌株在高温、高光、高盐、氧化胁迫及营养限制等恶劣条件下维持代谢稳态与生长的内在能力, 而速生性则直接关联生物量积累速率与固碳效率, 二者共同决定了底盘细胞的生产潜力; 近年来, 通过从极端环境 (如热泉、高盐水域) 采样并结合高通量筛选与比较基因组学分析, 一系列性能突出的蓝藻菌株被成功发掘^[55]。其中, *S. elongatus* UTEX 2973 是早期发现的代表性速生抗逆模型; 该菌株在优化条件下倍增时间可缩短至约 1.9 h, 并能耐受 42 °C 高温与高达 1 500 μmol/(m²·s) 的光合光子通量密度, 展现了优异的高温与高光抗性^[56]。

更具综合优势的菌株是 *Synechococcus* sp. PCC 11901, 作为一株海洋蓝藻, PCC 11901 不仅倍增时间快(约 2.1 h), 还拥有更宽的抗逆谱: 它能耐受高达 43 °C 的温度、质量体积分数为 10% 的氯化钠浓度以及高光强, 并在摇瓶培养中积累了约 33 g/L 的干重生物量, 远超其他测试菌株, 其强大的抗逆性可能与独特的基因组特征和代谢调控网络有关^[57]。此外, 该菌株及与其密切相关的淡水菌株 *Synechococcus elongatus* PCC 11801 和 PCC 11802 均具备天然转化能力, 为遗传操作提供了便利^[58-59]。这些天然优良菌株的发现, 极大地丰富了可用于合成生物学改造的光合底盘资源库^[55]。未来的挖掘工作可进一步结合宏基因组学、单细胞技术以及 ALE 等手段, 定向富集或塑造具有更佳性能的新菌株, 为光驱生物制造的大规模产业化奠定基础^[2,55]。

1.3.2 适应性进化与超突变系统的应用

尽管天然菌株挖掘已取得显著成效, 但通过适应性实验室进化等人工策略可进一步定向优化蓝细菌的抗逆与速生性状, 通过模拟自然选择压力, 筛选出积累大量有益突变的进化菌株。近年来, 适应性实验室进化已被成功应用于提高蓝细菌对高光、重金属离子、高盐和高浓度有机溶剂等胁迫的耐受性。例如, Mendaña 等^[60]以 *S. elongatus* PCC 7942 为对象, 通过长期进化实验(高光、高温、高 CO₂, 1 200 代)获得了生长速率提升 600% 的菌株 C11, 基因组分析发现关键突变: *sasA* 基因突变破坏了昼夜节律调控, *arok* 启动子突变导致其过表达, 这些突变重塑了转录组与代谢组, 提高了特定环境下的适应性, 但也造成了环境适应性权衡, 这表明昼夜节律系统的突变是驱动蓝细菌快速适应性进化的重要机制。Dann 等^[61]通过 ALE, 结合重复诱变与逐步增强的光照胁迫, 显著提升了 PCC 6803 的高光耐受性, 获得了能在极端高光下生长的菌株; 进化菌株中鉴定出超 100 个涉及基因表达、光合作用等功能的突变, 它们分

为 5 个单倍型并存在上位相互作用, 2 个代表性突变以不同机制分别增强光耐受性, 为优化作物光合作用稳健性提供了新策略。传统 ALE 策略耗时较长, 未来发展方向是将 ALE 与超突变系统相结合。通过构建 DNA 修复机制缺陷(如错配修复系统失活)的“超级突变”底盘, 可以在传代过程中大幅提升基因组的突变频率, 从而在更短的时间内筛选出目标表型。这种将“定向进化”与“超突变”结合的策略有望加速对多基因控制的复杂抗逆性状的优化进程。Sun 等^[62]通过破坏 *S. elongatus* PCC 7942 的 DNA 复制保真机制并结合高光高温胁迫构建了超突变系统, 将突变率提高 3 个数量级; 利用该系统, 2 周内筛选出耐受高光高温的突变株, 发现上游非编码区突变上调莽草酸激酶表达, 从而重塑光合链和代谢网络, 增强耐受性。该策略在集胞藻中也验证有效。

2 碳流向目标产物高效定向策略

在光合固碳系统实现高效运行的基础上, 将固定的碳资源精准、高效地导向目标产物, 是实现光合生物制造经济可行性的核心。当前, 该领域主要从 2 个层面协同推进: 一方面, 通过对单一光合底盘进行深入的代谢工程改造与生理调控, 持续优化其内在碳流定向与转化效率; 另一方面, 面对复杂产物合成途径或过高代谢负荷等挑战, 构建多菌株分工协作的合成群落体系, 通过功能互补与模块化协同实现高效率、更鲁棒的碳流导向与产物合成。近年来, 研究范式正逐步从聚焦单一菌株的“全内源”优化, 向更具系统性和全局性的“碳流定向”策略演进, 旨在从整体层面设计与调控碳代谢网络, 打通从二氧化碳到目标产物的高效转化路径。本章将从单菌株代谢重定向与多菌株模块化协同 2 个层面, 系统阐述当前推动碳流高效定向的核心策略与研究进展(图 2)。

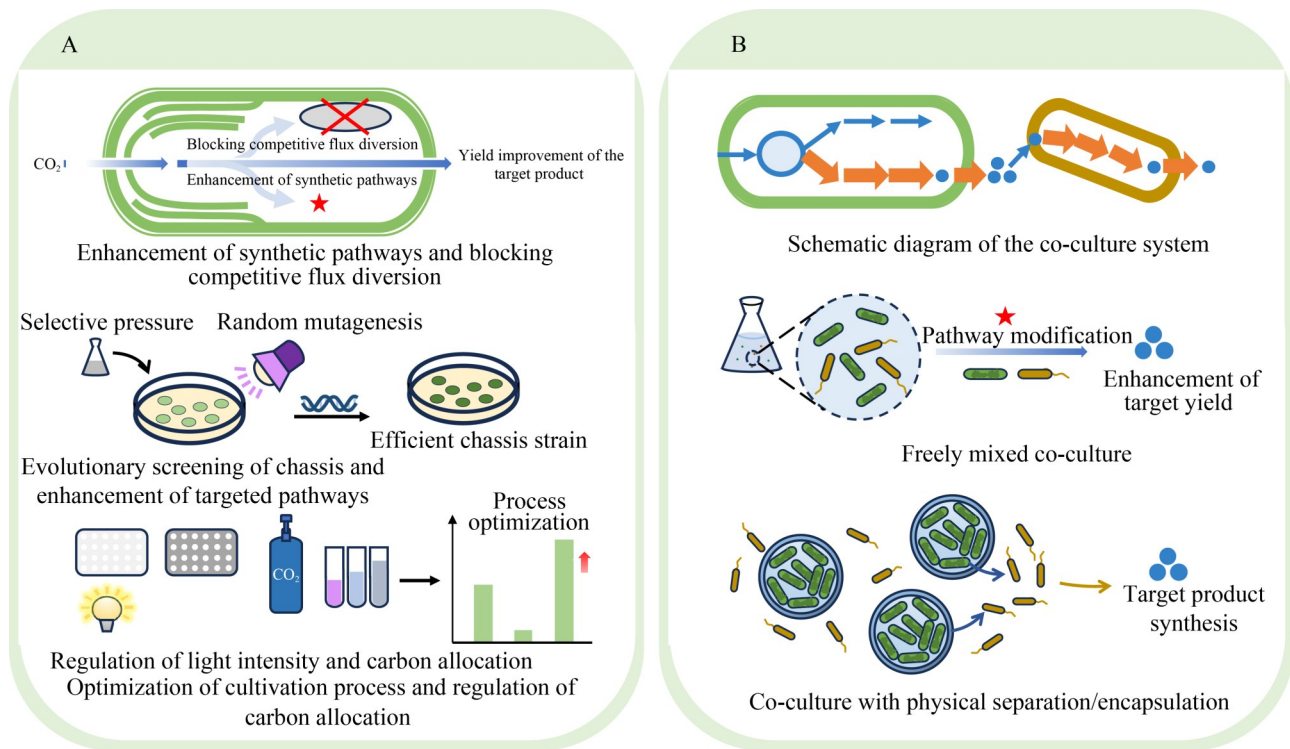


图2 碳流精准定向驱动高效目标产物合成的核心策略

Figure 2 Core strategies for precise carbon flux orientation driving high efficiency target product synthesis. A: Single-strain modification and regulation; B: Multi-strain co-culture systems.

2.1 基于单菌株的改造与调控策略

针对单一光合底盘, 通过内源性的遗传改造和精细的生理调控, 从代谢途径、全局资源分配及环境适应 3 个层面进行系统性优化, 是实现碳流精准定向、提升产物合成效率的基础性策略。这一路径融合了理性设计与适应性进化, 致力于在细胞内部构建高效、稳定的合成网络, 为光合驱动的生物制造提供可靠的代谢基础。

2.1.1 强化合成通路与阻断竞争分流

“强化合成通路, 阻断竞争分流”是实现碳流向目标化合物高效富集、突破产物产量瓶颈的经典代谢工程策略。其核心思想是增强目标产物的合成能力, 同时通过减少碳流、能量和还原力向非目标途径的竞争性分流, 从而最大化碳利用率与产物得率。该策略在蓝细菌中已

被成功应用于多种初级代谢产物(如果糖、葡萄糖、甘油)的高效合成^[63-64]。在果糖合成中, Sun 等^[64]以 *S. elongatus* PCC 7942 为底盘, 通过敲除内源果糖激酶基因阻断果糖的再磷酸化代谢消耗, 并引入来自 PCC 6803 的异源、非盐胁迫依赖型蔗糖-6-磷酸合酶/磷酸酶(sucrose-phosphate synthase and sucrose-phosphate phosphatase, Sps-Spp), 构建不依赖高盐诱导的强化合成途径; 在此基础上, 过表达催化蔗糖水解的中性转化酶(neutral invertase, NI) *invA*, 使果糖产量提升至 3.9 g/L。该策略进一步应用于海洋聚球藻(*Synechococcus* sp.) PCC 7002 时, 果糖产量进一步提高至 6.3 g/L, 展示了该代谢工程策略在不同蓝细菌底盘中的适用性与增产潜力。在葡萄糖合成中, Zhang 等^[65]同样以 *S. elongatus* PCC 7942 为底盘, 通过敲除 2 个内源葡萄糖激酶基因(*glk1* 和 *glk2*)彻底阻断了葡萄糖的再磷酸化消

耗途径,该操作不仅促进了葡萄糖在胞内积累,还意外触发了一个增强分泌能力的自发基因组突变(*synpcc7942_1161-G274A*);为强化合成通量,研究进一步过表达了蔗糖合成途径中的多个关键内源酶,包括果糖-1,6-二磷酸酶 I (fructose-1,6-bisphosphatase I, FBPase I)、磷酸葡萄糖变位酶(phosphoglucumutase, Pgm)和葡萄糖-6-磷酸异构酶(glucose-6-phosphate isomerase, Pgi),从而系统增强了从前体到蔗糖(葡萄糖的直接前体)的代谢流。通过上述“阻断消耗-强化合成”的组合策略并结合培养工艺优化,该工程菌最终实现了超过 5 g/L 的葡萄糖产量,碳转化率达到 70%。在甘油合成中, Li 等^[66]在快速生长的 *S. elongatus* UTEX 2973 中系统应用了该策略,合成通路的强化通过引入来自酿酒酵母的异源甘油-3-磷酸脱氢酶(NADH-dependent cytosolic glycerol-3-phosphate dehydrogenase, SceGpd1)和枯草芽孢杆菌的甘油-3-磷酸合酶[NAD(P)H-dependent glycerol-3-phosphate dehydrogenase, BsuGpsA]以优化催化步骤,并过表达内源糖原合酶基因 *glgC* 来增强菌株在高光胁迫下的耐受性;同时,通过可诱导 CRISPR 干扰(CRISPR interference, CRISPRi)系统精准抑制磷脂合成基因 *plsY1* 以减少碳流向膜脂的分流,并抑制甘油脱氢酶基因 *gdh1* 和 *gdh2* 以阻断已合成甘油的氧化消耗,这种“强化合成-阻断分流”的协同工程策略,结合后续的光生物反应器工艺优化,最终使工程菌株实现了 14.53 g/L 的甘油产量。

2.1.2 底盘进化筛选与靶向通路强化

针对异源次级代谢产物合成途径复杂、调控网络不清晰、理性设计困难等问题,采用非理性的实验室进化与筛选策略,是快速获得高产前体底盘细胞的强大工具。该策略不预设具体的改造靶点,而是通过施加选择性压力,结合随机诱变或长期传代,从突变库中筛选出具有目标表型(如产物高产、胁迫耐受)的优良菌株,再通过基因组学分析揭示其高产机制。在苯丙氨酸(Phe)合成研究中, Deshpande 等^[67]以

快速生长的 *S. elongatus* PCC 11801 为底盘,通过施加苯丙氨酸类似物[3-(2-thienyl)-DL-alanine]的选择性压力,并结合甲磺酸甲酯和紫外线的随机诱变,成功筛选出多个苯丙氨酸高产突变株,其中最优菌株 M14.2 在 3 d 的批次培养中实现 1.24 g/L 的苯丙氨酸产量,在补料培养中产量进一步提升至约 3 g/L,全基因组测序分析揭示其高产机制源于 2 个关键突变:预苯酸脱水酶(PheA/PD)的 G221W 突变解除了终产物的反馈抑制,外排泵蛋白 TolC 的 L531W 突变增强了产物外排能力;此外,苯丙氨酸的积累还显著提升了光合系统 II 效率、线性电子传递和碳固定能力,在高光照条件下使碳固定增加近 70%。Kukil 等^[68]在 PCC 6803 中通过施加 Phe 的生长抑制压力进行实验室进化,筛选获得了能够解除反馈抑制的自发性 Phe 抗性突变株,全基因组测序分析发现,所有突变株均在 3-脱氧-D-阿拉伯庚酮糖酸-7-磷酸合酶(3-deoxy-D-arabinoheptulosonate-7-phosphate synthase, DAHPS)编码基因 *ccmA* 上发生突变,解除芳香族氨基酸合成途径关键节点的反馈抑制,形成高产 Phe 的进化底盘;其中,最优底盘 PRM8 在高密度培养 4 d 内可实现 0.61 g/L 的 Phe 产量;基于该底盘,研究团队进一步通过引入苯丙氨酸解氨酶(Phenylalanine ammonia-lyase, PAL)或酪氨酸解氨酶(Tyrosine ammonia-lyase, TAL)将过量积累的芳香族氨基酸前体高效转化为高附加值植物苯丙烷类化合物,成功使工程藻株对香豆酸和反式肉桂酸的产量均提升至 1.1 g/L 以上。这一系列研究展现了“进化筛选强化底盘”(获得反馈抑制解除、高产前体的突变株)与“靶向工程引导通路”(引入特定异源酶延伸合成途径)相结合的策略在蓝细菌合成复杂天然产物方面的显著效果,为该领域提供了可借鉴的高效开发范式。

2.1.3 优化培养工艺与调控碳分配

除了在遗传层面对细胞工厂进行理性或非理性改造外,对培养工艺参数进行系统性、多

因素的协同优化是最大化其生产性能、实现碳流在生物量生长与目标产物合成之间最优分配的另一关键维度。这种非遗传策略不改变菌株的基因型,而是通过精细调控光照、温度、气体组成(CO_2 、 O_2)、营养盐浓度、pH 等环境因子,从整体上重塑细胞的生理状态与代谢网络,从而突破性能瓶颈。例如,在 PCC 6803 生产柠革酸的研究中采用实验设计方法,对氮、磷浓度、 CO_2 供给及光照(白光与蓝光)等关键参数进行多因素协同优化,通过确定性筛选设计,系统探索了参数间的交互作用,并发现细胞最适生长条件与最高产物合成条件存在显著差异;基于此,确立了“先生长、后生产”的 2 阶段培养策略,其最优生产条件为体积分数 8% 的 CO_2 、光合光子通量密度为 $400 \mu\text{mol photons}/(\text{m}^2 \cdot \text{s})$ 蓝光与白光、 0.076 mmol/L 磷酸盐及 52.8 mmol/L 硝酸盐,在该工艺下,柠革酸产量在 2 L 反应器中达到 6.35 g/L ,产率提升约 23 倍,且碳流分配发生根本性重构,高达 84.3% 的固定碳被定向至产物合成^[69]。近期,在利用 PCC 6803 合成乳酸的研究中,采用迭代式实验设计对 L-乳酸合成过程进行系统性工艺优化,首先通过确定性筛选设计对光强、碳酸氢盐浓度、硝酸盐浓度、磷酸盐浓度、甘油浓度及光暗周期等 6 个参数进行多因素分析,利用偏最小二乘回归模型识别出光暗周期、甘油浓度和光强为影响乳酸产量与得率的最关键因子;在此基础上进行第二轮精细化优化,最终确定最优生产条件为 12 h 光照/12 h 黑暗的光暗周期、 100 mmol/L 甘油添加及 $300 \mu\text{mol photons}/(\text{m}^2 \cdot \text{s})$ 的光强,在 50 mL 封闭培养体系中,乳酸产量和得率分别提升 6.3 倍和 7.4 倍^[70]。在异戊二烯生产中, Janssen 等^[63]结合遗传改造(多拷贝异戊二烯合酶表达)与反应器工艺优化,特别是建立 2 阶段温度控制(30°C 生长, 40°C 生产)并将通气率提高至 2 L/min ,最终使工程集胞藻在 2 L 光生物反应器中实现峰值产率 $6.2 \text{ mg}/(\text{L} \cdot \text{h})$,累计产量 0.83 g/L ,创下蓝细菌中萜类产物的最高产率纪录。上述研究表

明,通过非遗传的工艺参数协同优化可有效突破光合细胞工厂的性能瓶颈,为规模化生产提供了可靠的工艺基础。

2.2 基于共培养体系的系统设计与优化

在单一细胞内构建复杂异源途径常因代谢负担、中间产物毒性及遗传不稳定等因素制约其效率与可扩展性。针对这一挑战,模块化共培养工程作为一种新兴策略,通过将完整合成途径拆分为不同模块,并将其分配至具有互补代谢特性的工程微生物中,构建分工协作的合成微生物群落,从而实现了“分而治之”的系统优化^[71]。该策略不仅显著缓解了单一宿主的代谢压力、增强了途径稳定性,还赋予了合成系统更高的可塑性与模块化重构能力^[72]。模块化共培养的核心优势在于其能够实现功能分工、代谢互补与系统鲁棒性的协同增强,尤其适用于多步骤天然产物合成、有毒中间体积累及跨物种能量/辅因子循环等复杂生物制造场景^[71]。下文将分别从自由混合型与物理分离/封装型 2 种空间组织形式,系统阐述该策略的研究进展与设计逻辑。

2.2.1 自由混合型共培养体系

自由混合型共培养体系不依赖物理隔离,蓝细菌与异养微生物在同一液相中共同生长、自由交互。该体系构建的成功关键在于通过精细的接种策略、培养条件优化及微生物间自然或工程化互作,实现稳定的种群动态平衡与高效的碳代谢流定向。例如, Zhang 等^[73]构建了由工程化 *S. elongatus* UTEX 2973 与大肠杆菌组成的人工共生体系,工程蓝细菌通过表达蔗糖透酶基因 *cscB* 在盐胁迫下分泌蔗糖;工程大肠杆菌则被赋予了蔗糖代谢模块与基于丙二酰辅酶 A 的 3-羟基丙酸(3-hydroxypropionic acid, 3-HP)合成途径,通过将共培养温度优化至 30°C 以协调双方生长与代谢速率,该体系实现了从 CO_2 到 3-HP 的一步转化,产量最高达 68.29 mg/L (约 0.068 g/L),并可维持超过 7 d 的稳定共生;研究进一步发现,大肠杆菌可能通过上调过氧

化氢酶等基因表达帮助清除蓝细菌光合作用产生的活性氧(reactive oxygen species, ROS),从而缓解后者的氧化胁迫并促进其生长,揭示了共培养中超越碳源供给的潜在有益互作机制。近年,Chen 等^[74]将自由混合共培养体系拓展至海洋蓝细菌与工业酵母,该研究对 PCC 7002 进行代谢工程改造,使其在盐胁迫下高效分泌蔗糖(产量达 4.0 g/L),通过将其与解脂耶氏酵母(*Yarrowia lipolytica*) (改造后可利用蔗糖并合成 β -石竹烯)进行共培养,并优化盐浓度(100 mmol/L NaCl)及氮源等培养条件,最终实现了 14.1 mg/L 的 β -石竹烯产量。

特别值得一提的是,在利用甘油作为“碳载体”的自由混合共培养方面,Li 等^[66]的工作展现了该策略的高效性与可扩展性,他们构建了由高产甘油工程菌 *S. elongatus* UTEX 2973 (Gly-Strain22)与不同转化菌株组成的模块化体系;通过优化接种比例,该团队实现了多种 C3 化学品的高效合成。(1) 1,3-丙二醇,当甘油生产菌与工程化 1,3-丙二醇生产菌(PDO-Strain4)以 6:4 的比例共培养时,直接从 CO₂ 出发实现了 6.74 g/L 的 1,3-丙二醇产量;进一步采用半连续培养工艺,1,3-丙二醇的平均生产效率高达 6.02 g/(L·d),对应的净固碳效率为 3.43 kg CO₂ eq/kg,实现了碳负生产。(2) 3-羟基丙酸,在类似的自由混合共培养模式下,体系实现了 8.01 g/L 的 3-羟基丙酸产量。(3) 二羟基丙酮,将甘油生产菌与天然高效氧化甘油的氧化葡萄糖杆菌(*Gluconobacter oxydans*)进行时序性共培养(先积累甘油,后接入转化菌),成功实现了 13.52 g/L 的二羟基丙酮高产^[66]。自由混合型体系具有构建相对简单、更接近自然群落状态、易于工艺放大的优势。然而,其稳定运行面临种群比例易失衡、下游菌体分离困难等挑战。未来,结合群体感应、代谢依赖型工程等动态调控策略,有望进一步提升该体系的鲁棒性与可控性。

2.2.2 物理分离/封装型共培养体系

物理分离/封装型策略通过物理材料或空间

隔离手段,将蓝细菌与异养微生物分离自不同相区,同时允许代谢物自由交换,是实现稳定、可控共培养的有效途径。其核心是在维持代谢交互的前提下,优化种间互作、增强系统稳定性并简化下游分离。在该策略中,海藻酸盐(alginate)水凝胶封装是最具代表性的技术。Weiss 等^[75]率先构建了由 *S. elongatus* PCC 7942 (工程化表达蔗糖转运蛋白 CscB)与玻利维亚盐单胞菌(*Halomonas boliviensis*)组成的光合-异养共培养体系,该研究通过海藻酸盐封装蓝细菌细胞,不仅将其蔗糖分泌速率在 66 h 内提升了约 2 倍[~290 mg/(L·d·OD₇₅₀)],还显著增强了体系的稳定性;在此共培养体系中,*H. boliviensis* 可利用蓝细菌分泌的蔗糖合成生物塑料前体聚羟基丁酸酯(polyhydroxybutyrate, PHB),其产量可达细胞干重的 31%,容积产率达到 28.3 mg PHB/(L·d),该体系在无抗生素选择压力下可稳定运行超过 5 个月,展现了优异的鲁棒性。近期,Ma 等^[76]构建了由海藻酸钠水凝胶固定的工程聚球藻 *S. elongatus* PCC 7942 (提供蔗糖和反式肉桂酸)与工程谷氨酸棒杆菌(*Corynebacterium glutamicum*) ATCC 13032 (合成己二酸前体 ccMA)组成的共培养体系,该“三模块”分布式设计减轻了单菌代谢负荷,通过封装固定、培养基优化及接种比例调优,体系在固定状态下 ccMA 产量达 8.61 mg/L,并实现了 -15.10 kg CO₂ eq/kg 产品的净碳减少率,展现了封装策略在构建稳定、碳负合成体系方面的潜力。空间隔离策略的核心在于其物理分隔、代谢连通的设计。理想的封装材料需具备良好的生物相容性、可控通透性、机械稳定性及可功能化特性。当前,水凝胶封装仍面临传质限制、内部代谢物梯度以及大规模制备均一性等挑战。未来,开发具有刺激响应、可编程降解或内置微通道的智能封装材料有望实现对代谢交换与种群行为的动态精准调控,从而进一步拓展该策略在复杂光合生物制造中的应用边界。

3 总结与展望

蓝细菌作为地球上分布广泛、具有高效光合固碳能力的原核微生物, 在全球碳-氧循环中扮演着至关重要的角色, 贡献了全球约 20%–30% 的初级生产力。将蓝细菌开发为光驱固碳细胞工厂, 实现从二氧化碳到高附加值产品的直接转化, 是应对全球气候变化、发展低碳循环经济的战略性技术路径。本文从光合固碳效率提升与碳流向目标产物高效定向 2 个维度, 系统梳理了该领域的前沿策略与研究进展。在光合固碳方面, 已形成“内源优化-外部赋能-底盘塑造”三位一体的技术体系。通过合成生物学手段对光能捕获、碳固定途径及能量-碳源供给模式进行系统性改造, 显著提升了光合固碳的内在效能; 材料-生物杂合策略的兴起, 借助纳米材料的光、电、催化特性, 实现了对光合系统的外部物理化学赋能, 突破了生物自身功能瓶颈; 同时, 从自然界筛选优良菌株, 或通过适应性进化与超突变系统进行人工塑造, 为高效光合制造提供了性能更优的底盘资源。在碳流定向与产物合成方面, 研究范式正从传统的“单一菌株代谢工程”向“多菌株模块化协同”演进。一方面, 通过途径强化、底盘进化与工艺优化实现了碳流在单细胞内的精准调控与高效转化; 另一方面, 通过构建自由混合或物理分隔的合成微生物群落, 实现了复杂合成途径的功能解耦与分工协作, 显著提升了系统面对复杂产物合成任务时的效率和鲁棒性。

尽管上述研究在实验室层面展现了蓝细菌光驱固碳细胞工厂的巨大潜力, 但从实验室向产业化迈进的过程中仍面临一系列工程化挑战。首先, 光生物反应器的设计与放大是核心瓶颈之一。光在稠密藻液中的指数衰减效应导致大尺度反应器内光分布严重不均, 表层细胞可能遭受光抑制而深层细胞则处于光限制状态^[77]。如何在高光效透射、高效气液传质与低剪切损伤之间取得平衡是反应器构型创新的关键所

在^[78]。其次, 产物分离能耗构成经济性障碍。蓝细菌培养体系普遍存在生物量低、产物浓度低的问题, 从含色素、多糖及高盐的复杂培养液中回收目标产物, 其分离成本通常占总生产成本的相当比重。开发原位产物分离技术, 并结合代谢工程强化产物的主动外排能力, 是降低下游处理成本、提升过程经济性的重要方向^[79-80]。此外, 规模化培养的长期鲁棒性面临严峻考验。户外环境中光照、温度、CO₂ 浓度的剧烈波动, 以及杂菌、原生动物捕食等生物污染风险, 会导致工程菌株的固碳效率与合成能力大幅衰减。培育兼具高产与抗逆性状的“工业级”底盘, 并开发基于合成生物学的防污染策略, 是提升系统户外稳定性的必要举措^[81-83]。上述工程化瓶颈的突破需要生物学家、工程师与产业界的协同攻关, 通过“生物-工艺-装备”的一体化创新, 推动蓝细菌光合制造技术从实验室概念验证走向规模化应用。

展望未来, 蓝细菌光驱细胞工厂的发展将更加注重系统性整合与工程化应用。首先, 需进一步深化对光驱-固碳-合成耦合机制的理解, 并开发时空精准的动力学调控工具, 以实现光合固碳与产物合成在代谢流、能量和还原力上的全局最优匹配。其次, 应推动材料-生物杂合体系向智能化、功能化方向发展, 开发具有环境响应、自修复或定向催化功能的智能杂化材料, 并系统评估其生物安全性与规模化应用潜力。再者, 需加强合成生态学在共培养体系设计中的应用, 通过理性设计种间互作与稳态维持机制, 构建更稳定、高效的合成菌群。最终, 通过贯通从实验室基础研究到中试放大乃至产业落地的全链条, 推动蓝细菌光合制造从具有潜力的“负碳技术”走向真正可规模化的“绿色产业”, 为实现碳中和目标提供坚实的技术支撑。

作者贡献声明

贾玥丰: 论文撰写和修改、文章构思; 宋锦仪、张彦: 参与论文讨论、协助论文修改; 崔金玉、栾国

栋、吕雪峰：论文构思、论文修改。

作者利益冲突公开声明

作者声明不存在任何可能会影响本文所报告工作的已知经济利益或个人关系。

参考文献

- [1] Cui J, Zhang A, Luan G, Lv X. Engineering microalgae for photosynthetic biosynthesis: progress and prospect[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2022, 3(5): 884-900.
- [2] Cui JY, Sun HL, Chen RZ, Sun JH, Mo GL, Luan GD, Lu XF. Multiple routes toward engineering efficient cyanobacterial photosynthetic biomanufacturing technologies[J]. *Green Carbon*, 2023, 1(2): 210-226.
- [3] Flombaum P, Gallegos JL, Gordillo RA, Rincón J, Zabala LL, Jiao NZ, Karl DM, Li WKW, Lomas MW, Veneziano D, Vera CS, Vrugt JA, Martiny AC. Present and future global distributions of the marine cyanobacteria *Prochlorococcus* and *Synechococcus*[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2013, 110(24): 9824-9829.
- [4] Huffine CA, Zhao RY, Tang YJ, Cameron JC. Role of carboxysomes in cyanobacterial CO₂ assimilation: CO₂ concentrating mechanisms and metabolon implications[J]. *Environmental Microbiology*, 2023, 25(2): 219-228.
- [5] Price GD, Badger MR, Woodger FJ, Long BM. Advances in understanding the cyanobacterial CO₂-concentrating-mechanism (CCM): functional components, Ci transporters, diversity, genetic regulation and prospects for engineering into plants[J]. *Journal of Experimental Botany*, 2008, 59(7): 1441-1461.
- [6] Santos-Merino M, Singh AK, Ducat DC. New applications of synthetic biology tools for cyanobacterial metabolic engineering[J]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 2019, 7: 33.
- [7] Luan GD, Lu XF. Tailoring cyanobacterial cell factory for improved industrial properties[J]. *Biotechnology Advances*, 2018, 36(2): 430-442.
- [8] Mo GL, Xu XJ, Sun HL, Sun JH, Mao SM, Cui JY, Luan GD, Lu XF. Stressing cyanobacteria for enhanced production of bulk and value-added chemicals[J]. *Algal Research*, 2025, 89: 104095.
- [9] Philmus B, Avalon NE, Ding YS, Doering DT, Eustáquio AS, Gerwick WH, Luesch H, Orjala J, Sutherland S, Taton A, Udworthy D. Green genes from blue greens: challenges and solutions to unlocking the potential of cyanobacteria in drug discovery[J]. *Natural Product Reports*, 2026, 43(2): 286-300.
- [10] Yi FT, Yang LB, Zhang LJ, Peng BY, Tan XB, Hong YY, You XG, Zhou XF, Zhang YL. Enhanced photosynthetic carbon fixation in microalgae through tandem synergies in electron transport flows[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2025, 512: 162505.
- [11] Chitnavis S, Gray C, Rousouli I, Gillen E, Mullineaux CW, Haworth TJ, Duffy CDP. Optimizing photosynthetic light-harvesting under stars: simple and general antenna models[J]. *Photosynthesis Research*, 2024, 162(1): 75-92.
- [12] Kneip JS, Kniepkamp N, Jang J, Mortaro MG, Jin E, Kruse O, Baier T. CRISPR/Cas9-mediated knockout of the lycopene ϵ -cyclase for efficient astaxanthin production in the green microalga *Chlamydomonas reinhardtii*[J]. *Plants*, 2024, 13(10): 1393.
- [13] Li Z, Cheng YH, Li CC, Wu QY, Xin Y. Harnessing microalgae for bioproducts: innovations in synthetic biology[J]. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 2025, 41(12): 500.
- [14] Lin L. Bottom-up synthetic ecology study of microbial consortia to enhance lignocellulose bioconversion[J]. *Biotechnology for Biofuels and Bioproducts*, 2022, 15: 14.
- [15] Gu LH. Optimizing the electron transport chain to sustainably improve photosynthesis[J]. *Plant Physiology*, 2023, 193(4): 2398-2412.
- [16] Gisriel CJ, Brudvig GW. Investigations into cyanobacterial photoacclimation processes address longstanding proposals for improving crop yields[J]. *Nature Communications*, 2025, 16: 3942.
- [17] Averina S, Velichko N, Senatskaya E, Pinevich A. Far-red light photoadaptations in aquatic cyanobacteria[J]. *Hydrobiologia*, 2018, 813(1): 3519.
- [18] Consoli G, Leong HF, Davis GA, Richardson T, McInnes A, Murray JW, Fantuzzi A, Rutherford AW. Structure of a stripped-down and tuned-up far-red phycobilisome[J]. *Communications Biology*, 2025, 8: 907.
- [19] Schmitt FJ, Friedrich T. Adaptation processes in *Halomicronema hongdechloris*, an example of the light-induced optimization of the photosynthetic apparatus on hierarchical time scales[J]. *Frontiers in Plant Science*, 2024, 15: 1359195.
- [20] Qi M, Taunt HN, Bečková M, Xia Z, Trinugroho JP, Komenda J, Nixon PJ. Enhancing the production of chlorophyll f in the cyanobacterium *Synechocystis* sp. PCC 6803[J]. *Physiologia Plantarum*, 2025, 177(2): e70169.
- [21] Domínguez-Martín MA, Sauer PV, Kirst H, Sutter M, Bina D, Greber BJ, Nogales E, Polívka T, Kerfeld CA. Structures of a phycobilisome in light-harvesting and photoprotected states[J]. *Nature*, 2022, 609(7928): 835-845.
- [22] Sengupta A, Bandyopadhyay A, Schubert MG, Church GM, Pakrasi HB. Antenna modification in a fast-growing cyanobacterium *Synechococcus elongatus* UTEX 2973 leads to improved efficiency and carbon-neutral productivity[J]. *Microbiology Spectrum*, 2023, 11(4): e00500-23.
- [23] Chan MC, Alfawaz Y, Paul A, Shukla D. Molecular insights into the elevator-type mechanism of the cyanobacterial bicarbonate transporter BicA[J]. *Biophysical Journal*, 2025, 124(2): 379-392.
- [24] Nguyen ND, Rourke LM, Price GD, Long BM. The function, evolution, and future of carboxysomes[J]. *Journal of Experimental Botany*, 2026, 77(2): 248-266.
- [25] Wang P, Li JX, Li TP, Li K, Ng PC, Wang SM, Chriscoli V, Basle A, Marles-Wright J, Zhang YZ, Liu LN. Molecular principles of the assembly and construction of

- a carboxysome shell[J]. *Science Advances*, 2024, 10(48): eadr4227.
- [26] Li J, Deng JX, Chen X, Li B, Li BR, Zhu ZL, Liu JX, Chen YX, Mi HL, Zhou CZ, Jiang YL. Assembly mechanism of the β -carboxysome shell mediated by the chaperone CcmS[J]. *New Phytologist*, 2025, 246(4): 1676-1690.
- [27] Yang B, Liu J, Ma XN, Guo BB, Liu B, Wu T, Jiang Y, Chen F. Genetic engineering of the Calvin cycle toward enhanced photosynthetic CO₂ fixation in microalgae[J]. *Biotechnology for Biofuels*, 2017, 10: 229.
- [28] De Porcellinis AJ, Nørgaard H, Brey LMF, Erstad SM, Jones PR, Heazlewood JL, Sakuragi Y. Overexpression of bifunctional fructose-1,6-bisphosphatase/sedoheptulose-1,7-bisphosphatase leads to enhanced photosynthesis and global reprogramming of carbon metabolism in *Synechococcus* sp. PCC 7002[J]. *Metabolic Engineering*, 2018, 47: 170-183.
- [29] Roussou S, Albergati A, Liang FY, Lindblad P. Engineered cyanobacteria with additional overexpression of selected Calvin-Benson-Bassham enzymes show further increased ethanol production[J]. *Metabolic Engineering Communications*, 2021, 12: e00161.
- [30] Hoffmann UA, Schuppe AZ, Knave A, Sporre E, Brismar H, Englund E, Syrén PO, Hudson EP. A cyanobacterial screening platform for rubisco mutant variants[J]. *ACS Synthetic Biology*, 2025, 14(7): 2619-2633.
- [31] Gilliam A, Sadler NC, Li XL, Garcia M, Johnson Z, Veličković M, Kim YM, Feng S, Qian WJ, Cheung MS, Bohutskyi P. Cyanobacterial circadian regulation enhances bioproduction under subjective nighttime through rewiring of carbon partitioning dynamics, redox balance orchestration, and cell cycle modulation[J]. *Microbial Cell Factories*, 2025, 24: 56.
- [32] Tan LR, Cao YQ, Li JW, Xia PF, Wang SG. Transcriptomics and metabolomics of engineered *Synechococcus elongatus* during photomixotrophic growth[J]. *Microbial Cell Factories*, 2022, 21: 31.
- [33] Yao JQ, Wang J, Ju Y, Dong ZX, Song XY, Chen L, Zhang WW. Engineering a xylose-utilizing *Synechococcus elongatus* UTEX 2973 chassis for 3-hydroxypropionic acid biosynthesis under photomixotrophic conditions[J]. *ACS Synthetic Biology*, 2022, 11(2): 678-688.
- [34] Pressley SR, Gonzales JN, Atsumi S. Efficient utilization of xylose requires CO₂ fixation in *Synechococcus elongatus* PCC 7942[J]. *Metabolic Engineering*, 2024, 86: 115-123.
- [35] Li ZY, Lanster DL, Badran AH. Synthetic approaches to enhance biological carbon capture[J]. *Current Opinion in Biotechnology*, 2025, 95: 103350.
- [36] Durall C, Lindberg P, Yu JP, Lindblad P. Increased ethylene production by overexpressing phosphoenolpyruvate carboxylase in the cyanobacterium *Synechocystis* PCC 6803[J]. *Biotechnology for Biofuels*, 2020, 13: 16.
- [37] Yu H, Li XQ, Duchoud F, Chuang DS, Liao JC. Augmenting the Calvin-Benson-Bassham cycle by a synthetic malyl-CoA-glycerate carbon fixation pathway[J]. *Nature Communications*, 2018, 9: 2008.
- [38] Fu SJ, Ma KY, Song XY, Sun T, Chen L, Zhang WW. Synthetic biology strategies and tools to modulate photosynthesis in microbes[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2025, 26(7): 3116.
- [39] Wu S, She YT, Chen XT, Huang XW, Xu T, Miao CC, Wu QY, Li Z, Li CC, Cheng YH, Xin Y. Enhanced thermotolerance via overexpression of a stromal ascorbate peroxidase in *Nannochloropsis oceanica*[J]. *Plant Cell Reports*, 2025, 44(6): 139.
- [40] Hung JC, Diankristanti PA, Chang JS, Ng IS. Opportunities and challenges of microalgal strain development via atmospheric and room-temperature plasma (ARTP)[J]. *Biotechnology Journal*, 2025, 20(6): e70049.
- [41] Simonazzi M, Lemaire S, Adamiano A, Calvaresi M, Cioffi S, de Giorgio F, di Giosia M, Galletti P, Malferrari M, Papa V, Pezzolesi L, Ruani G, Samori C. Single-walled carbon nanotubes for enhanced photosynthesis and high-value compound production in microalgae and cyanobacteria[J]. *Bioresource Technology*, 2025, 435: 132869.
- [42] Duan M, Tian WJ, Pang XL, Li RT, Wang JJ, Cui XX, Yang LG, Li XG. Sol-gel coating-derived liquid marbles as highly efficient micro-photobioreactors for cyanobacterial cultivation[J]. *Lab on a Chip*, 2025, 25(24): 6730-6740.
- [43] Liang FW, Chen JY, He JL, Liu Z, Xu WC, Huang YJ, Liao XD, Xing SC. Facilely prepared N-modified carbon quantum dots as microalgal photosynthesis promoters for wastewater treatment[J]. *Journal of Environmental Management*, 2025, 390: 126404.
- [44] Huang RT, Ma PD, Zhang YY, Chen KM, Wang LP, Wang RR, Shi XY, Yu Y. Catalytic activity of *Microcystis aeruginosa* in Fe-Co-MOFs system for efficient CO₂ fixation and high-value conversion[J]. *Applied Catalysis B: Environment and Energy*, 2025, 367: 125120.
- [45] Xing SF, Tian HF, Yan Z, Wang Z, Song C, Wang SG. *In-situ* construction of biomineralized cadmium sulfide-*Rhodospseudomonas palustris* hybrid system: mechanism of synergistic light utilization[J]. *Chemosphere*, 2024, 364: 143109.
- [46] Huo MF, Liu PL, Zhang LL, Wei CY, Wang LY, Chen Y, Shi JL. Upconversion nanoparticles hybridized cyanobacterial cells for near-infrared mediated photosynthesis and enhanced photodynamic therapy[J]. *Advanced Functional Materials*, 2021, 31(16): 2010196.
- [47] Govorov AO, Carmeli I. Hybrid structures composed of photosynthetic system and metal nanoparticles: plasmon enhancement effect[J]. *Nano Letters*, 2007, 7(3): 620-625.
- [48] Hu QS, Hu HT, Cui L, Li ZD, Svedruzic D, Blackburn JL, Beard MC, Ni J, Xiong W, Gao X, Chen XH. Ultrafast electron transfer in Au-cyanobacteria hybrid for solar to chemical production[J]. *ACS Energy Letters*, 2023, 8(1): 677-684.
- [49] Rudi L, Cepoi L, Chiriac T, Djur S. Interactions between potentially toxic nanoparticles (Cu, CuO, ZnO, and TiO₂) and the cyanobacterium *Arthrospira platensis*: biological

- adaptations to xenobiotics[J]. *Nanomaterials*, 2025, 15(1): 46.
- [50] Li DY, Dong H, Cao XP, Wang WY, Li C. Enhancing photosynthetic CO₂ fixation by assembling metal-organic frameworks on *Chlorella pyrenoidosa*[J]. *Nature Communications*, 2023, 14: 5337.
- [51] Rong Y, Chen JX, Zhang MJ, Wu TT, Jiang Y, Lin X, Dai MH. Self-assembled metal organic frameworks enhance carbon fixation in *Spirulina*[J]. *Communications Materials*, 2025, 6: 259.
- [52] Yang YW, Li MJ, Hung TC. Enhancing CO₂ dissolution and inorganic carbon conversion by metal-organic frameworks improves microalgal growth and carbon fixation efficiency[J]. *Bioresource Technology*, 2024, 407: 131113.
- [53] Lingwan M. Metabolic modeling suggested noncanonical algal carbon concentrating mechanism in *Cyanidioschyzon merolae*[J]. *Plant Physiology*, 2025, 197(2): kiaf019.
- [54] He ZS, Wang J, Li YT. Recent advances in microalgae-driven carbon capture, utilization, and storage: strain engineering through adaptive laboratory evolution and microbiome optimization[J]. *Green Carbon*, 2025, 3(1): 74-99.
- [55] Li ZX, Li SB, Chen L, Sun T, Zhang WW. Fast-growing cyanobacterial chassis for synthetic biology application[J]. *Critical Reviews in Biotechnology*, 2024, 44(3): 414-428.
- [56] Yu JJ, Liberton M, Cliften PF, Head RD, Jacobs JM, Smith RD, Koppenaal DW, Brand JJ, Pakrasi HB. *Synechococcus elongatus* UTEX 2973, a fast growing cyanobacterial chassis for biosynthesis using light and CO₂[J]. *Scientific Reports*, 2015, 5: 8132.
- [57] Włodarczyk A, Selão TT, Norling B, Nixon PJ. Newly discovered *Synechococcus* sp. PCC 11901 is a robust cyanobacterial strain for high biomass production[J]. *Communications Biology*, 2020, 3: 215.
- [58] Jaiswal D, Sengupta A, Sohoni S, Sengupta S, Phadnavis AG, Pakrasi HB, Wangikar PP. Genome features and biochemical characteristics of a robust, fast growing and naturally transformable cyanobacterium *Synechococcus elongatus* PCC 11801 isolated from India[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8: 16632.
- [59] Jaiswal D, Sengupta A, Sengupta S, Madhu S, Pakrasi HB, Wangikar PP. A novel cyanobacterium *Synechococcus elongatus* PCC 11802 has distinct genomic and metabolomic characteristics compared to its neighbor PCC 11801[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10: 191.
- [60] Mendaña A, Santos-Merino M, Gutiérrez-Lanza R, Domínguez-Quintero M, Medina-Méndez JM, González-Guerra A, Campa V, Baez M, Ducos-Galand M, López-Igual R, Volke DC, Gugger M, Nikel PI, Mazel D, de la Cruz F, Fernández-López R. Mutations in the circadian cycle drive adaptive plasticity in cyanobacteria[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2025, 122(36): e2506928122.
- [61] Dann M, Ortiz EM, Thomas M, Guljamow A, Lehmann M, Schaefer H, Leister D. Enhancing photosynthesis at high light levels by adaptive laboratory evolution[J]. *Nature Plants*, 2021, 7(5): 681-695.
- [62] Sun HL, Luan GD, Ma YF, Lou WJ, Chen RZ, Feng DD, Zhang SS, Sun JH, Lu XF. Engineered hypermutation adapts cyanobacterial photosynthesis to combined high light and high temperature stress[J]. *Nature Communications*, 2023, 14: 1238.
- [63] Janssen KN, Bolay P, Tüllinghoff A, Toepel J, Spindler D, Bühler B, Lindberg P. Engineering cyanobacteria for high-yield photosynthetic isoprene production with long-term phenotypic stability[J]. *Plant Biotechnology Journal*, 2026, 24(3): 1014-1030.
- [64] Sun JH, Zhang ZC, Zhang SS, Dan Y, Sun HL, Wu YN, Luan GD, Lu XF. Engineering cyanobacterial cell factories for photosynthetic production of fructose[J]. *ACS Synthetic Biology*, 2023, 12(10): 3008-3019.
- [65] Zhang SS, Sun JH, Feng DD, Sun HL, Cui JY, Zeng XX, Wu YN, Luan GD, Lu XF. Unlocking the potentials of cyanobacterial photosynthesis for directly converting carbon dioxide into glucose[J]. *Nature Communications*, 2023, 14: 3425.
- [66] Li S, Sun T, Liu D, Pan K, Lei C, Zhang W. Synthetic modular cyanobacterial consortium enables carbon-negative production of glycerol and derivatives[EB/OL]. *bioRxiv*, 2025: 2025.2012.2004.692262.
- [67] Deshpande A, Marsing M, Singla V, Ibrahim IM, Puthiyaveetil S, Morgan JA. Introduction of a phenylalanine sink in fast growing cyanobacterium *Synechococcus elongatus* PCC11801 leads to improved PSII efficiency, linear electron transport, and carbon fixation[J]. *The Plant Journal*, 2025, 122(2): e70129.
- [68] Kukil K, Englund E, Crang N, Hudson EP, Lindberg P. Laboratory evolution of *Synechocystis* sp. PCC 6803 for phenylpropanoid production[J]. *Metabolic Engineering*, 2023, 79: 27-37.
- [69] Faulkner M, Andrews F, Scrutton N. Improving productivity of citramalate from CO₂ by *Synechocystis* sp. PCC 6803 through design of experiment[J]. *Biotechnology for Biofuels and Bioproducts*, 2024, 17: 143.
- [70] Faulkner M, Andrews F, Scrutton NS. Optimising environmental factors for maximal lactate productivity in *Synechocystis* sp. PCC 6803 through a design of experiments approach[J]. *Biotechnology for Biofuels and Bioproducts*, 2025, 18: 118.
- [71] Wang RF, Zhao SJ, Wang ZT, Koffas MA. Recent advances in modular co-culture engineering for synthesis of natural products[J]. *Current Opinion in Biotechnology*, 2020, 62: 65-71.
- [72] Gutiérrez Mena J, Kumar S, Khammash M. Dynamic cybergenetic control of bacterial co-culture composition via optogenetic feedback[J]. *Nature Communications*, 2022, 13: 4808.
- [73] Zhang L, Chen L, Diao JJ, Song XY, Shi ML, Zhang WW. Construction and analysis of an artificial consortium based on the fast-growing cyanobacterium *Synechococcus elongatus* UTEX 2973 to produce the platform chemical 3-hydroxypropionic acid from CO₂[J]. *Biotechnology for Biofuels*, 2020, 13: 82.

- [74] Chen WC, Park YK, Studená L, Bell D, Hapeta P, Fu J, Nixon PJ, Ledesma-Amaro R. Synthetic, marine, light-driven, autotroph-heterotroph co-culture system for sustainable β -caryophyllene production[J]. *Bioresource Technology*, 2024, 410: 131232.
- [75] Weiss TL, Young EJ, Ducat DC. A synthetic, light-driven consortium of cyanobacteria and heterotrophic bacteria enables stable polyhydroxybutyrate production[J]. *Metabolic Engineering*, 2017, 44: 236-245.
- [76] Ma KY, Wang J, Ju Y, Chen L, Song XY, Zhang WW. A modular artificial photosynthetic microbial consortium for the CO₂-driven production of *cis*, *cis*-muconate[J]. *Green Chemistry*, 2026, 28(2): 813-826.
- [77] Tang CC, Liu JQ, Cheng YQ, Hu YR, He ZW, Wang WQ, Li ZH, Wang XC, Tian Y. Designing light-guiding carriers in microalgal-bacterial systems: from optimization to integration and development perspectives[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2025, 525: 169957.
- [78] Ji XY, Chen YM, Ye Q, Xia Y, Zhu XL, Du JY, Hu ZF, Wu X. A novel arrayed tangential-circular jet swirling plate photobioreactor for enhancing the flashing light effect to promote microalgal growth and CO₂ fixation[J]. *Bioresource Technology*, 2026, 451: 134500.
- [79] Geng YC, Shaukat A, Azhar W, Raza QUA, Tahir A, Abideen MZU, Abu Bakar Zia M, Bashir MA, Rehim A. Microalgal biorefineries: a systematic review of technological trade-offs and innovation pathways[J]. *Biotechnology for Biofuels and Bioproducts*, 2025, 18: 93.
- [80] Selvaraj D, Sanjiv R, Banu SS, Arivazhagan M. Recent advances in microalgae harvesting and dewatering: a techno-economic evaluation perspective[J]. *Bioresource Technology Reports*, 2025, 31: 102201.
- [81] Dou BY, Li Y, Wang FZ, Chen L, Zhang WW. Chassis engineering for high light tolerance in microalgae and cyanobacteria[J]. *Critical Reviews in Biotechnology*, 2025, 45(2): 257-275.
- [82] Talluri SNL, Rittschof D, Winter RM, Salem DR. *Cyanobacteria* fouling in photobioreactors: current status and future perspectives for prevention[J]. *Biofouling*, 2025, 41(5): 443-469.
- [83] Novoveská L, Nielsen SL, Eroldoğan OT, Haznedaroglu BZ, Rinkevich B, Fazi S, Robbens J, Vasquez M, Einarsson H. Overview and challenges of large-scale cultivation of photosynthetic microalgae and cyanobacteria[J]. *Marine Drugs*, 2023, 21(8): 445.