

合成微生物群落驱动的二氧化碳固定转化体系设计与构建

赵维^{1,3#}, 成婷婷^{1#}, 柴清圆^{1,2}, 班美玲¹, 董继焕^{1,2}, 黄志勇^{1,3}, 韩一凡^{1,3*}

1 中国科学院天津工业生物技术研究所, 天津市工业生物系统与过程工程重点实验室, 天津

2 天津科技大学 生物工程学院, 天津

3 合成生物国家技术创新中心, 天津

赵维, 成婷婷, 柴清圆, 班美玲, 董继焕, 黄志勇, 韩一凡. 合成微生物群落驱动的二氧化碳固定转化体系设计与构建[J]. 微生物学报, 2026, 66(9): 4456-4470.

ZHAO Wei, CHENG Tingting, CHAI Qingyuan, BAN Meiling, DONG Jihuan, HUANG Zhiyong, HAN Yifan. Design and construction of carbon dioxide fixation and transformation systems driven by synthetic microbial consortia[J]. *Acta Microbiologica Sinica*, 2026, 66(9): 4456-4470.

摘要: 随着“碳中和”目标的提出, 利用微生物将二氧化碳(CO₂)转化为高附加值化学品、燃料及生物材料已成为清洁能源与绿色化工领域的重要发展方向。单一菌株的碳转化体系虽具备较好的可控性, 但实际应用中仍面临代谢负荷过重、固碳通量受限、能量与还原力供给不足、产物得率偏低及工艺放大困难等多重挑战。相比之下, 合成微生物群落可通过理性设计不同功能微生物的组合, 实现代谢分工、分担代谢负担、提升固碳效率、增加产物多样性, 进而提升产物价值, 推动 CO₂ 固定技术的工业化落地。本文综述了当前合成微生物群落在 CO₂ 转化体系中的应用进展, 涵盖以固碳模块划分的光能驱动系统、氢能驱动系统, 以及具备更高应用安全性的潜在化能系统; 总结了基于合成微生物群落构建碳循环体系的核心设计原则, 梳理了当前领域面临的关键挑战与未来发展方向, 可为构建高效稳定的人工碳循环系统提供理论与实践参考。

关键词: 合成微生物群落; CO₂ 转化; 功能分工; 代谢互馈; 碳固定

资助项目: 天津市科技计划(24PTLYHZ00300, 24YFYSHZ00010); 天津市科技重大专项与工程项目(25ZXWCSY00320); 天津市合成生物技术创新能力提升行动(TSBICIP-KJGG-039)

This work was supported by the Tianjin Science and Technology Program (24PTLYHZ00300, 24YFYSHZ00010), the Tianjin Major Science and Technology Special Project and Engineering Project (25ZXWCSY00320), and the Tianjin Synthetic Biotechnology Innovation Capacity Improvement Action (TSBICIP-KJGG-039).

[#]These authors contributed equally to this work.

*Corresponding author. E-mail: han_yf@tib.cas.cn

Received: 2026-05-20; Accepted: 2026-06-28; Published online: 2026-07-14

Design and construction of carbon dioxide fixation and transformation systems driven by synthetic microbial consortia

ZHAO Wei^{1,3#}, CHENG Tingting^{1#}, CHAI Qingyuan^{1,2}, BAN Meiling¹, DONG Jihuan^{1,2}, HUANG Zhiyong^{1,3}, HAN Yifan^{1,3*}

1 Tianjin Key Laboratory of Industrial Biological Systems and Process Engineering, Tianjin Institute of Industrial Biotechnology, Chinese Academy of Sciences, Tianjin, China

2 College of Biotechnology, Tianjin University of Science and Technology, Tianjin, China

3 National Technology Innovation Center for Synthetic Biology, Tianjin, China

Abstract: With the proposal of carbon neutrality goals, microbial conversion of CO₂ into high-value chemicals, fuels, and biomaterials has emerged as an important strategy for clean energy and green manufacturing. Although single-strain carbon fixation systems have ideal controllability, they still face limitations, including heavy metabolic burden, limited carbon fixation flux, insufficient energy and reducing power supply, low yield, and challenges in industrial-scale application. In contrast, synthetic microbial consortia enable rational metabolic division of labor among functionally distinct microorganisms, thereby alleviating metabolic burden, enhancing carbon fixation efficiency, and expanding product diversity. These advantages further improve product value and promote the industrial application of CO₂ fixation. This review summarizes recent advances in the application of synthetic microbial consortia for CO₂ conversion, including photosynthesis-driven systems, hydrogen-driven systems, and potentially safer chemoautotrophic systems classified according to carbon fixation modules. In addition, this paper discusses the design principles for constructing carbon cycling systems based on synthetic microbial consortia, together with current challenges and future perspectives, providing theoretical and practical guidance for the development of efficient and stable artificial carbon cycling systems.

Keywords: synthetic microbial consortium; CO₂ conversion; functional division of labor; metabolic cross-feeding; carbon fixation

CO₂是人类活动排放的主要温室气体之一,其在大气中的持续累积被认为是导致全球变暖和气候变化的重要驱动因素。开发高效、可持续的CO₂生物转化技术是促进碳资源循环利用、缓解气候变化并实现“双碳”目标的重要策略^[1-2]。自然界中广泛分布着能够将CO₂同化为有机物的微生物。目前,基于单一菌株的固碳体系仍是CO₂生物转化研究的重要方向,然而单一微生物固碳体系通常需要在碳固定、能量供给和产物合成之间进行权衡,极易出现代谢负担过

重、碳转化效率受限及产物谱较窄等问题,构建分工协作的微生物群落是解决这一问题的重要途径之一^[3-4]。通过设计人工合成微生物群落可实现物种间代谢分工与生态互作,获得更稳定、环境适应性更强的生物固碳转化体系,提升碳固定效率,扩展生物固碳转化的产物谱,促进以CO₂为原料的产业经济发展。

微生物群落是具有明确分类学与功能特征的菌群组合,在特定条件下实现可预测的功能输出。合成微生物群落的人工设计与构建遵循

四大核心准则：功能简约化与模块化、互作网络可预测与可控化、高稳健稳定群落的定向构建，以及基于精简思路搭建最小功能可行菌群^[5]。在合成微生物群落中将不同的功能模块赋能于独立的物种，通过种间互作，采用“自上而下”或“自下而上”的策略进行物种组装，实现特定功能^[6]。对应 CO₂ 转化与固定体系，可根据碳的输入和产物的生成分为固碳模块和产物模块^[7-8]。固碳模块一般采用自养型微生物作为底盘细胞，依据固碳途径与底物利用特性的差异，主要包括 2 类：一类是利用 Calvin-Benson-Bassham (CBB) 循环的光能及化能自养微生物，适用于广泛的 CO₂ 转化场景；另一类是依托 Wood-Ljungdahl (WL) 途径的 C1 气体发酵微生物（多为化能自养型），擅长利用 CO₂/H₂ 或合成气进行高效转化^[7]。产物模块一般选用可利用固碳模块的产物进行生长和生产的异养型微生物作为底盘细胞，在产物模块选择合适的异养协作菌株是获得高效、高产体系的关键，理想的异养协作菌株需要满足快速高效利用中间产物生长，且具有稳定的产物生产速率及对中间产物耐受范围广等要求，例如经过代谢工程改造的大肠埃希氏菌(*Escherichia coli*)、酵母菌等^[7-8]。

由于自养菌株与异养菌株在生长特性及环境需求上存在固有差异，模块化的合成微生物群落通过优化菌群结构，在维持单一菌株功能稳定性的基础上有效提升了系统的整体代谢效率，并增强了群落组合的可控性，为技术的落地应用提供了可能^[8]。尽管合成微生物群落在 CO₂ 转化体系中具有较大的应用潜力，但微生物互作关系的复杂性导致功能菌株选择、互作网络预测、群落稳定性等方面依然面临较大困难^[9-10]。除此之外，固碳途径效率较低，中间碳流供给不足，以异养菌株为产物模块的代谢途径复杂，目标产物浓度低等问题也进一步限制了合成微生物菌群在 CO₂ 转化方面的工业化应用^[11-12]。因此在已有研究实例中总结通用的构建原则，筛选高契合度的协作菌株，探索高效

低成本的合成策略，提升合成微生物群落的固碳效率和产物合成效率仍是当前的重点研究方向。

本文在总结合成微生物群落基本概念的基础上，重点介绍了合成微生物群落中的核心 CO₂ 固定途径，系统梳理了碳循环体系构建中的设计原则及协同代谢机制，列举了典型应用案例并展望未来发展方向，阐述了提升碳固定与转化效率的合成微生物群落构建策略，为合成微生物在 CO₂ 转化体系中的高质量应用提供参考。

1 合成微生物群落中的 CO₂ 固定途径

目前研究较为深入的 CO₂ 微生物固定途径主要可归纳为 4 类：以 CBB 循环为代表的光能自养途径、WL 途径、还原三羧酸(tricarboxylic acid cycle, rTCA)循环及其他天然或人工固碳路径，以及较为特殊的氢氧化自养体系。CBB 循环是光合自养微生物的经典固碳通路，与光驱动系统天然适配，但受限于核酮糖-1,5-二磷酸羧化酶/加氧酶(ribulose biphosphate carboxylase oxygenase, RuBisCO)催化效率低、光呼吸损耗大、光传递限制、产物生成效率低等问题，现有提升碳固定效率的手段多为引入外源途径或改造现有天然代谢途径，延伸并拓展光合细菌的碳流分布^[13-14]。WL 途径能量转化效率最高，可直接转化 CO/CO₂ 和 H₂ 合成小分子有机酸和醇等中间产物，是合成气发酵与厌氧固碳的核心模块，但存在产物反馈抑制、胞内乙酸胁迫、产物碳链延伸能量成本高的不足，无法独立实现复杂产物的合成^[15-16]。还原三羧酸循环及其他天然或人工固碳路径能量效率高，但普遍存在氧敏感特性，关键酶多来源于远缘厌氧微生物，在常用工程宿主中异源表达难度大，且途径重构与调控整合的技术门槛较高^[17]；基于多酶体系构建的人工固碳途径虽具备较高应用潜

力,但目前仍缺乏稳定高效的生物元件与标准化组装策略,制约了其实际落地应用^[18]。氢氧化自养固碳体系也以 CBB 循环为核心固碳途径,可耦合“电-氢-生物转化”过程,不受光照限制、菌株生长速率快,但 H₂/O₂ 混合气安全风险高,气体比例调控与反应器设计要求严苛,且自养代谢通量、还原力供给及产物合成效率仍存在明显短板^[19-20]。几类途径的优缺点对比总结在表 1 中,总体而言,各类固碳途径均需针对性地突破关键技术瓶颈,才可在合成群落中实现高效、稳定、可放大的碳循环与产物合成。

综上所述,天然与人工固碳途径虽各具优势,但在构建高效合成群落时普遍面临热力学约束、关键酶异源适配性差及代谢网络刚性过

强^[21]等多重瓶颈。特别是自养菌与异养菌在生长动力学与环境适应性上的巨大差异,使得单纯依靠自然进化的代谢网络难以实现稳定的跨物种物质与能量耦合。因此,基于上述不同固碳途径的生理生化特性,通过理性的工程化设计打破物种界限、重塑群落互作逻辑,并建立可控的群落组装与稳态维持机制,是实现 CO₂ 向目标化学品高效转化的关键科学问题。下文将重点阐述合成群落构建的设计原则与调控策略。

2 基于合成微生物群落的碳循环体系设计原则

基于对自然生态系统中菌株间协同互作机

表1 核心CO₂固定途径对比

Table 1 Comparison of core CO₂ fixation pathways

Pathway	Representative microorganisms	Core enzymes and key characteristics	Advantages	Bottlenecks	Roles in synthetic consortia
Calvin-Benson-Bassham (CBB) cycle	Cyanobacteria, plants, some chemolithoautotrophs	RuBisCO; 3-phosphoglycerate as the primary product	Most thoroughly characterized; natively coupled with photosynthesis; compatible with light-driven systems	Low catalytic efficiency of RuBisCO; photorespiration carbon loss; light transfer limitations	Carbon-fixing module for saccharides/organic acids ^[6,13]
Wood-Ljungdahl (WL) pathway	Acetogens, <i>Clostridia</i> , methanogenic archaea	Acetyl-CoA synthase; CO ₂ converted directly to acetyl-CoA	Highest energy efficiency; compatible with syngas (CO/CO ₂ /H ₂)	Strict anaerobic requirement; poor gas-liquid mass transfer; pH sensitivity; slow growth	Gas carbon-fixing module, acetate/ethanol supplying module ^[14-15]
rTCA cycle and other native or synthetic carbon fixation pathways	Anaerobic/microaerophilic bacteria, archaea, engineered strains	ATP citrate lyase; 2-oxoglutarate synthase	High energy efficiency; short metabolic routes; diverse target products	Oxygen sensitivity; low heterologous expression efficiency of key enzymes; difficult engineering manipulation	High-specificity carbon-fixing module; chassis for synthetic pathways ^[16-18]
Hydrogen-oxidizing autotrophic carbon fixation system (with CBB as carbon fixation pathway)	<i>Cupriavidus necator</i> and related strains	Hydrogenase; H ₂ serves as electron donor	Electro-hydrogen-biological coupling; no light limitation; fast growth; capable of PHA biosynthesis	Safety hazards of H ₂ /O ₂ mixture; strict gas proportion control; weak product secretion capacity	Electrogenic carbon-fixing module; carbon intermediate supplying module ^[19-20]

制的解析, 指导合成微生物群落工程化重构, 有望提升碳固定效率并实现产物多元化。在典型的自养-异养共培养体系中, 二者通过中间代谢产物传递实现代谢耦合: 自养微生物固定无机一碳碳源, 将无机碳转化为有机碳, 有机碳作为异养菌生长与产物合成的底物^[8]; 相应地, 异养微生物通过分泌关键生长因子、缓冲环境胁迫或优化微环境, 反向促进自养微生物的生长代谢, 从而构建起以物质交换、功能互补及生态协同为特征的碳固定与转化网络^[8,16](图 1)。因此, 这类合成微生物群落的关键构建策略, 需要从碳源供给、环境互馈、代谢依赖、功能耦联、空间组织与过程控制等多维度考量, 筛选能够建立稳定且可调控种间互作关系的功能菌株(图 1)。

2.1 可供碳源设计: 构建自养菌到异养菌的稳定碳传递通路

CO₂ 的生物固定过程消耗还原力和能量, 且反应吉布斯自由能较高, 微生物生长通常较为缓慢, 难以兼顾固碳与产物合成, 面临巨大代谢压力。通过构建合成群落实施模块化分工可

有效实现代谢负荷的均衡分配与能量解耦^[22]。在该策略中, 自养菌利用光能、氢能或化学能实现 CO₂ 固定, 维持菌体生长与简单代谢产物合成, 而异养菌则利用自养菌的代谢产物作为底物, 完成高能耗复杂产物的合成, 从而提升系统的整体效率与产物覆盖范围^[8,16,23]。在自养-异养合成群落中, 自养模块通过固定 CO₂ 合成可被异养成员直接利用的代谢产物(如糖类、乙酸、乙醇、甲酸等), 为群落提供碳源与能量, 是维持系统稳态与功能持续运行的关键驱动单元^[2,8,24-25]。这类中间产物需要兼具高分泌效率、低生物毒性、高生物利用度, 且不扰动共培养体系稳定性。这一碳流传递过程是群落设计的关键限速步骤, 若碳源供给受限或下游利用效率不足将导致菌群耦联松散、碳转化效率衰减, 进而引发整个合成系统失稳。

2.2 生长因子与环境调节: 构建异养菌对自养菌的反向支持

合成群落内的物质交换并非局限于单向碳源传递, 自养菌与异养菌之间普遍存在复杂的双向互馈机制。异养菌在摄取碳源的过程中不

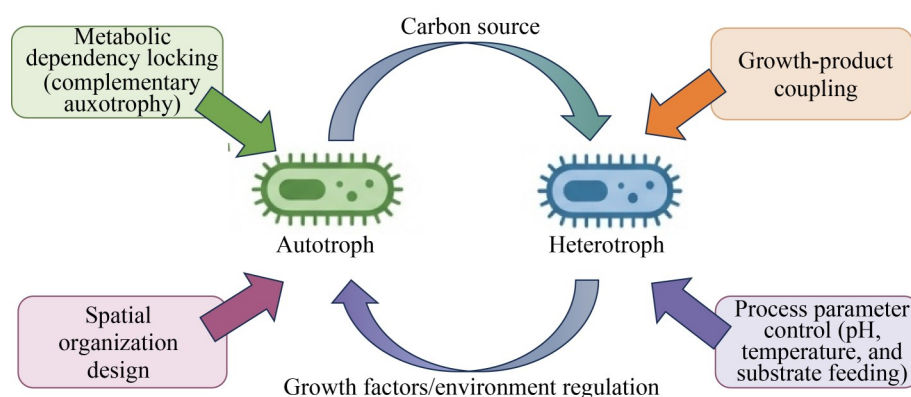


图1 群落协同机制与工程调控策略

Figure 1 Community synergy mechanisms and engineering regulation strategies. This figure illustrates the bidirectional metabolic cross-feeding mechanism sustaining coexistence within microbial consortia: carbon-fixing strains supply carbon substrates to heterotrophs, while heterotrophs reciprocally provide growth factors and environmental modulation. Based on this core natural mechanism, four distinct engineering strategies (metabolic dependency locking, growth-product coupling, spatial organization design, and process parameter control) can be adopted to maintain long-term stable operation of the synergistic network.

仅能通过分泌维生素、氨基酸及辅因子等生长促进物质^[26], 还能通过清除抑制性代谢产物、调控氧化还原平衡及缓冲微环境波动, 为自养菌营造适宜的生长条件^[27]。这种基于生长因子传递与环境重塑的协同互作, 使群落内部关系由单向依赖演变为双向互利。相比单纯的碳源传递, 这种双向环境互馈体系在提升群落稳健性、延长运行周期以及增强群落抵御外界环境扰动方面具有显著优势^[28]。最具代表性的是恺迪苏(Calysta)公司与安迪苏(Adisseo)合资企业 Calyseco 开发的 FeedKind[®]工艺, 该工艺以荚膜甲基球菌(*Methylococcus capsulatus*) CICC 11106s 为核心固碳菌株, 辅以韩央大贪铜菌(*Cupriavidus cauae*) CICC 11107s、丹麦解硫胺素芽孢杆菌(*Aneurinibacillus danicus*) CICC 11108s 和土壤短芽孢杆菌(*Brevibacillus agri*) CICC 11109s 共培养, 以天然气中甲烷为唯一碳源经连续发酵生产单细胞蛋白, 已实现工业化应用^[29]。虽然该体系中菌株间的互作机制属于商业秘密, 未见公开原始文献, 但学术界大量报道了甲烷氧化菌及其异养伴生微生物(卫星菌)之间的协同机制^[30], 如贪铜菌可高效降解乙酸、甲酸等发酵抑制物, 同时兼具重金属抗性, 适配复杂工业发酵环境^[31]; 解硫胺素芽孢杆菌对发酵工况耐受性强, 可协同清除体系内有害代谢产物^[32]; 土壤短芽孢杆菌则利用菌体裂解物与小分子有机质参与营养循环, 有效平衡菌群营养分配、缓解种间竞争, 共同保障发酵系统长期稳定运行^[33]。目前 CO₂ 固定体系中尚未见达到同等规模的类似案例。

2.3 代谢依赖锁定: 通过互补缺陷强化群落互利关系

为避免共培养体系中某一成员脱离互作网络、独立生长甚至演化为“搭车者”, 需要通过代谢依赖锁定策略增强群落成员之间的相互依赖。可采用“互补缺陷”方式建立这种依赖关系, 即通过人为设计菌株的营养缺陷、代谢缺口或

关键代谢产物依赖^[34], 使群落中不同成员必须依赖彼此, 提供必需物质才能维持生长^[35]。这种策略能够有效减少竞争型关系, 增强互利协同, 提高群落组成的稳定性。特别是在长期培养或连续发酵过程中, 代谢依赖锁定有助于抑制逃逸突变体和低贡献菌株的积累, 从而维持群落功能的一致性^[34,36]。如 Mee 等^[34]对 14 株氨基酸缺陷大肠埃希氏菌构成的多元合成菌群开展连续 50 d (约 400 代) 传代培养发现, 菌群自发收敛为甲硫氨酸、苏氨酸、异亮氨酸、赖氨酸缺陷株组成的稳定核心群落, 仅在传代至 400 代的后期才零星产生逃逸突变个体, 证明互补缺陷能长效锁定互利关系、抑制作弊株产生。

2.4 生长-产物耦联: 提升异养模块的功能稳定性

在异养菌一侧应建立“生长-产物耦联”机制, 即将目标产物合成与菌株生长优势绑定, 使异养菌只有维持目标代谢功能时才能获得较强的生长能力^[37]。该策略可减少生产过程中因代谢负担导致的产物合成衰减, 避免出现仅追求快速增殖而丧失生产能力的非生产型细胞。如在亮氨酸营养缺陷型解脂耶氏酵母(*Yarrowia lipolytica*)中将产物合成途径与必需基因耦联形成代谢成瘾, 可使高产表型经 324 代留存 90.9% 产量, 对照组 300 代后产量仅剩 5.5%^[36]; 在酿酒酵母中构建甘草次酸依赖的代谢成瘾生长回路, 在连续传代中有效避免异源合成基因丢失与产量下滑; 经 6 d 定向进化后, 菌株甘草次酸产量提升 46.8%, 总三萜产物提升 59.1%^[37]。在碳转化人工群落中, 异养菌通常承担目标化合物合成任务, 因此其代谢稳定性直接影响整个体系的产率与持续运行能力。通过生长-产物耦联设计, 可将碳源利用、细胞增殖和目标产物形成整合为统一选择压力下的过程, 从而提高产物合成效率和长期稳定性^[38]。

2.5 空间组织设计：优化群落成员的物质交换效率

鉴于自养菌与异养菌之间的协作高度依赖胞外碳源、生长因子及环境信号分子的传递，其空间分布格局与局部微环境直接制约物质扩散通量及种间互作强度。通过固定化培养、膜分隔、微载体组装及生物膜构建等策略可实现不同菌株的有序排列与空间协同^[39-40]。相关研究利用浸没式中空纤维膜生物反应器构建空间分区共培养体系，将产酸菌酪丁酸梭菌(*Clostridium tyrobutyricum*)与己酸合成菌产己酸巨球形菌(*Megasphaera hexanoica*)物理隔离：膜组件截留菌体，仅允许糖类、短链脂肪酸等小分子代谢物自由跨膜传递，既彻底消除菌株间生长竞争，又避免己酸对产酸菌的毒性作用，同时维持菌群间物质交换与代谢耦合。实验采用培养基分段转运模式运行，产酸侧发酵 44 h 可积累丁酸 15.83 g/L，最终体系己酸产量达 10.08 g/L，生产强度高达 0.69 g/(L·h)，显著优于传统混合培养以及培养基循环模式^[41]。该工程手段具有双重优势：一方面，通过缩短关键代谢物的传递路径有效减少扩散损失，显著提升传质效率；另一方面，通过空间限域作用缓解生长速率差异引发的种间竞争，防止优势物种过度增殖导致的群落结构失衡。因此，空间架构的理性设计是实现合成群落高效物质交换与长期稳健共存的关键工程保障。

2.6 过程参数控制：维持群落运行环境的动态稳定

由于自养菌与异养菌的生理特征及最适生长环境存在显著差异，且代谢活动会动态改变局部微环境，维持群落系统的稳定状态是过程控制的核心挑战。诸多关键参数的波动通常会产生级联效应，例如，pH 变化通过调节代谢产物的解离状态影响其生物利用度^[42]；温度波动通过改变酶促动力学特性进而重塑群落代谢谱；底物供应策略则直接决定固碳模块与下游代谢

模块间的通量分配^[43]。自产乙醇梭菌(*Clostridium autoethanogenum*)合成气发酵研究表明，菌体浓度升高会造成胞外乙酸累积，引发质子动力势解偶联、ATP 维持消耗上升，进而驱动碳流向乙醇等产物重分配，CO、CO₂ 的消耗与生成速率也随之大幅改变；胞内乙酰辅酶 A 还会逐步耗竭，最终造成代谢紊乱^[44]。这一现象直观体现了环境与代谢参数波动会引发级联效应，也说明对底物、产物、菌体密度等关键参数实施动态调控，维持微环境稳定，是保障菌群持续、稳定运行的关键。因此，构建集成群落结构感知、代谢状态监测及多参数精细协同的生物过程调控体系至关重要，这不仅能够有效提升碳转化过程的连续性、鲁棒性与工艺可重复性，更是推动合成微生物群落从实验室验证走向大规模工业化应用的重要保障。

总之，合成微生物群落碳循环体系设计核心可概括为：以自养菌固定 CO₂ 并输出有机碳源为起点，以异养菌利用该碳源进行生长和产物合成为主要功能，同时通过生长因子与环境调节形成反向支持，再结合代谢依赖锁定、生长-产物耦联、空间组织设计和过程参数控制等工程策略，构建稳定、高效、可持续运行的人工合成微生物群落碳循环体系。

3 典型案例分析

在合成微生物群落的碳循环系统中，CO₂ 通过不同固碳模块先转化为可溶性有机碳，中间代谢物再由异养模块转向多种高值产物，实现碳固定与产品合成的耦联。图 2 展示了通过模块化设计构建人工碳循环体系的总体架构。体系被划分为 3 个功能独立的模块：左侧为固碳模块，利用光合微生物(如蓝藻)或化能自养微生物[如产乙酸菌、杀虫贪铜菌(*Cupriavidus necator*)]依托光能、H₂ 或 CO 作为能量驱动力，将 CO₂ 转化为生物质；中间为可溶性碳前体池，固碳菌将固定的碳以蔗糖、乙酸、乙醇等小分子形式分泌至胞外环境，作为跨物种传递的碳

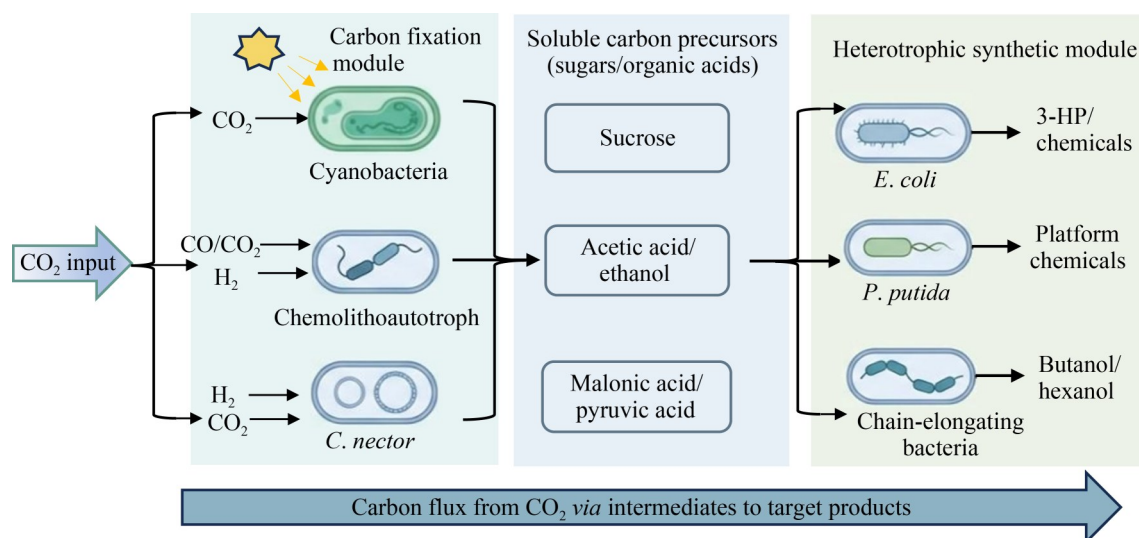


图2 合成微生物群落碳循环体系总体架构

Figure 2 Overall architecture of synthetic microbial consortia-based carbon cycling systems. CO₂ is first converted into soluble organic carbon *via* distinct carbon fixation modules; The intermediate metabolites are then channeled through heterotrophic modules toward a variety of high-value products, enabling the coupling of carbon fixation and product biosynthesis.

载体；右侧为异养产物合成模块，由代谢工程改造的异养菌株[如大肠埃希氏菌、恶臭假单胞菌(*Pseudomonas putida*)、克氏梭菌(*Clostridium kluyveri*)等]摄取中间碳前体，并将其定向转化为生物燃料、平台化学品或生物材料，最终实现“碳捕获-碳传输-碳利用”的完整人工循环闭环。表2整理了基于合成微生物群落的碳转化体系代表性研究案例，以下将进行详细介绍。

3.1 光驱动合成群落体系

3.1.1 蓝藻-异养菌共培养体系

以工程化蓝藻细长聚球藻(*Synechococcus elongatus*) *cscB* 为核心固碳菌，通过外源表达蔗糖通道蛋白，使其在光照条件下将固定的碳转化为蔗糖并分泌到培养基中；异养菌(如 *E. coli*、*P. putida*)利用蔗糖作为碳源，通过不同的代谢途径合成目标产物^[45]。例如，通过 *S. elongatus cscB* 与工程化 *E. coli* 共培养实现了蔗糖向 3-羟基丙酸(3-hydroxypropionic acid, 3-HP)的转化^[46]，相较于蓝细菌纯培养，双菌共培养通过解除产

物抑制、清除氧化胁迫、上调固碳基因显著提升 CO₂ 固定效率与运行稳定性；共培养体系以 CO₂ 为唯一初始碳源，一步合成 3-HP，最终产量达 68.29 mg/L，与外源补加蔗糖的大肠埃希氏菌纯培养体系产能相当^[46]。双菌合成群落既保证了目标产物得率，又简化工艺流程、降低原料与分离成本，是 CO₂ 生物转化平台化合物的高效方案。在共培养体系中还观察到蓝藻生长速率提高和系统稳定性增强。这一体系的关键在于蔗糖分泌效率的提高及生态互惠关系的建立，当前短板为产物绝对浓度偏低，后续可通过强化蔗糖分泌、优化工程菌代谢通路进一步提升产能。

3.1.2 多产物输出的群落设计

在另一些研究中，通过引入多个异养菌株并行合成不同的目标化合物，实现了光驱动下多产物并行输出。例如在蓝藻与 2 株工程化 *E. coli* 的共培养体系中分别合成乙烯和异戊二烯等挥发性化学品，提高了群落的功能多样性和碳利用效率^[47]。

表2 基于合成微生物群落的碳转化体系代表性研究案例

Table 2 Representative studies on carbon conversion systems with synthetic microbial consortia

Carbon fixation module	Downstream module	Forms of carbon sources	Target products	Cooperation mechanism	Main advantages	Key challenges
<i>Synechococcus cscB</i>	<i>Pseudomonas putida cscAB</i>	Sucrose	Polyhydroxyalkanoates (PHA)	Commensalism: cyanobacteria conduct photosynthetic carbon fixation and secrete sucrose, while <i>Pseudomonas</i> sp. utilizes sucrose to synthesize polyhydroxyalkanoate (PHA)	Platformized and scalable	Carbon flux competition ^[45]
<i>Synechococcus elongatus</i> UTEX 2973	<i>E. coli</i> BL21 (DE3)	Sucrose	3-hydroxypropionic acid (3-HP)	Mutualistic symbiosis: cyanobacteria fix carbon via photosynthesis and secrete sucrose, while <i>Escherichia coli</i> utilizes sucrose to synthesize 3-HP and eliminate reactive oxygen species (ROS)	The growth of cyanobacteria was markedly improved	Dynamic control of microbial community ratios ^[46]
<i>Synechococcus elongatus</i> PCC79429 (<i>cscB</i>)	<i>E. coli</i> BL21 (<i>efe, ispS</i>)	Sucrose	Ethylene, isoprene	Commensalism (cyanobacteria secrete sugars and oxygen, while <i>Escherichia coli</i> utilizes sucrose to synthesize ethylene and isoprene)	Light-driven, short integrated metabolic pathway	Limited sucrose flux, photoinhibition ^[47]
<i>Clostridium acetobutylicum</i>	<i>Clostridium kluyveri</i>	CO/CO ₂ → acetic acid	Butanol, hexanol	Mutualistic symbiosis: <i>Clostridium ljungdahlii</i> consumes and detoxifies CO while supplying acetate and ethanol; <i>Clostridium kluyveri</i> utilizes these substrates to elongate carbon chains and synthesize medium-chain fatty acids and higher alcohols	Carbon chain elongation with high carbon yields	pH control ^[48]
Engineered <i>Clostridium acetobutylicum</i>	<i>Clostridium ljungdahlii</i>	Sugars+ CO ₂	Isopropanol, butanol	Mutualistic symbiosis: <i>Clostridium acetobutylicum</i> produces CO ₂ , H ₂ , and acetone; <i>Clostridium ljungdahlii</i> fixes carbon, converts acetone to isopropanol, and generates acetate to feed back to the primary strain	Enhance carbon utilization efficiency	Maintain community stability ^[16]

(待续)

(续表2)

Carbon fixation module	Downstream module	Forms of carbon sources	Target products	Cooperation mechanism	Main advantages	Key challenges
<i>Acetobacterium</i>	<i>Alcaligenes</i>	CO ₂ + electricity (electrolytic H ₂ generation)	Single cell protein (SCP)	Mutualistic symbiosis: <i>Acetobacter</i> produces acetate to feed <i>Alcaligenes</i> , while <i>Alcaligenes</i> consumes acetate to relieve metabolic inhibition and balance the pH of the system	Alleviated product inhibition, low wastewater generation, nearly 100% gas utilization efficiency, high protein content	Low electron-to-protein conversion efficiency and high risk of membrane fouling during long-term operation ^[49]
<i>Cupriavidus necator</i>	<i>Escherichia coli</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	CO ₂ +H ₂	PHA/other chemicals	<i>Cupriavidus</i> performs chemolithoautotrophic carbon fixation and secretes sucrose to support heterotrophs; heterotrophs consume sucrose to relieve product inhibition and drive upstream biosynthesis	High cell density, industrial potential	Cases of co-cultivation remain scarce ^[50]

3.2 氢能驱动合成群落体系

3.2.1 乙酸菌+异养菌模式

该模式的气体发酵路径主要依赖厌氧自养微生物[如永达尔梭菌(*Clostridium ljungdahlii*)、食一氧化碳梭菌(*Clostridium carboxidivorans*)等]通过 WL 途径将 CO/CO₂/H₂ 合成气转化为乙酸、乙醇等中间产物^[51]。在共培养体系中, 异养型工程丙酮丁醇梭菌(*Clostridium acetobutylicum*)与自养菌 *Clostridium ljungdahlii* 利用代谢互补特性实现碳资源高效闭环, 异养丙酮丁醇梭菌分解葡萄糖等有机质合成丙酮、丁醇, 但糖代谢会大量释放 CO₂ 与 H₂ 并流失约三分之一碳, 且自身无法利用无机一碳气体、不能天然合成异丙醇; *C. ljungdahlii* 依托 Wood-Ljungdahl 自养途径消耗前者副产的 CO₂、H₂ 固碳生成乙酸, 既可消除氢气对丙酮丁醇梭菌氢化酶的反馈抑制、持续供给乙酸供丙酮丁醇梭菌重吸收回收碳, 还能通过脱氢酶将丙酮转化为高附加值异

丙醇^[16]。自产乙醇梭菌与链延伸菌[如克氏梭菌(*Clostridium kluyveri*)]联合, 可将短链产物延伸为更高碳数的醇类或酸类^[48]。纯培养条件下, *C. autoethanogenum* 可利用 CO 生成乙酸、乙醇, 但无法合成中链产物; *C. kluyveri* 受 CO 强抑制, 完全不能利用气态碳源^[48]。双菌共培养体系依托菌群解毒与底物互补, 彻底解除 CO 毒性, 实现气态碳源连续固定, 碳转化深度显著提升; 产物层面, 共培养体系可稳定合成丁酸、己酸、丁醇、己醇, 体积生产速率分别达到(8.5±1.1)、(2.5±0.63)、(3.5±0.69)、(2.0±0.46) mmol/(L·d), 而 2 类中链脂肪酸与高级醇在单菌培养中均无法生成^[48]。该共培养模式打通了“CO 利用-碳链延长”的完整代谢通路, 不仅提升了气态碳源的固定效率与碳截留率, 还实现了产物提质; 该体系的优势在于直接利用廉价合成气作为碳源, 并通过模块化分工提高碳链延伸效率, 但需要优化 pH 和营养条件以维持群落稳定性并提升目标产物收率^[48]。

此外,产乙酸菌还可与好氧菌通过物理隔离进行生产耦联,如在厌氧产乙酸菌与好氧产碱杆菌构建的两级循环耦合体系中,相较于单菌独立运行模式,组合菌群在碳固定与产物合成方面优势突出^[49]。单株产乙酸菌纯培养时乙酸积累引发产物抑制,碳源利用效率快速下降;产碱杆菌无法直接固定 CO₂, 仅能依赖外源乙酸异养生长。双菌联动后,乙酸作为中间产物动态周转,消除毒性抑制,体系 CO₂ 利用率稳态下接近 100%;最终单细胞蛋白最大细胞干重达到 17.4 g/L,菌体蛋白含量 74%,平均生产强度 1.5 g/(L·d),产物得率与连续性大幅优于单菌工艺^[49]。两菌代谢形成 pH 自平衡与营养盐循环,通过培养基循环回用显著降低废水排放、缓解产物抑制并提升碳转化效率;但需进一步优化两阶段菌群的 pH 适配性、电子传递效率及营养供给,以强化系统稳定性与蛋白合成得率。

3.2.2 氢氧化菌+异养菌模式

Cupriavidus necator 能够利用 H₂ 作为能源、CO₂ 作为碳源进行自养生长,并具备强大的异养代谢能力。Nangle 等^[50]通过代谢工程改造 *C. necator* 实现气源定向合成蔗糖;蔗糖作为典型高能量密度碳源,生物可利用能量为 17 kJ/g,相较于糖醇、短链有机酸等发酵碳源具备显著的能量优势;改造菌株在表达蔗糖合成通路 with 转运蛋白后,胞外蔗糖产量提升至 180 mg/L;基于该高能量中间产物,研究组合具有高效蔗糖利用能力的工程大肠埃希氏菌与酿酒酵母构建跨界共培养体系,利用蔗糖充足的代谢通量,实现多种高附加值产物的串联合成,构建了资源化利用的新型菌群发酵路线。尽管以 *C. necator* 为核心构建稳定双菌群落的案例仍在发展中,但其高密度培养特性与成熟的工程化工具使其成为 CO₂ 基生物制造的理想底盘之一,是固碳模块与异养产物合成模块耦联的潜力菌株。

3.3 化学能驱动合成群落体系

自然界中大量化能自养微生物能够氧化

Fe²⁺、硫化物、单质硫、硫代硫酸盐或亚硫酸盐^[52-53],并将释放的电子用于呼吸链能量转化和 CO₂ 固定^[54]。如亚铁氧化酸硫杆菌 (*Acidithiobacillus ferrooxidans*) 可通过氧化、还原硫化物获取能量,依靠多套 *cbb* 操纵子协同调控 CBB 循环,具备稳定的天然固碳能力,其碳固定相关基因、转录调控网络已得到完整验证^[55]。将其与异养嗜酸嗜酸菌 (*Acidiphilium acidophilum*) 混合培养后,菌群展现出显著的协同增益效果;实验数据表明,共培养体系中目的菌株对数生长期延长 2 d,菌体浓度达到纯培养的 5 倍;铁氧化与能量代谢效率全面提升,同时碳固定关键基因 *cbbLS-2* 与调控基因 *cbbR* 表达上调,从表型与转录层面证实合成群落对固碳能力的强化作用^[56]。2 类菌株通过铁氧化-还原循环、有机物交叉利用形成互利共生体系,既延续了化能体系原料廉价、安全性高的优势,又解决了单一菌株生长受限的问题。嗜酸化能自养菌存在生长速率慢、适宜 pH 过低的问题,无法直接与常规酵母类蛋白菌株协同培养,需对功能菌株进行耐酸优化。相较于传统依赖 H₂、光能的固碳体系,该类以 Fe²⁺、还原态硫化物为电子供体的化能合成群落,原料成本更低、储运安全性更高,规避了氢气爆炸、光衰减等工程瓶颈。在此基础上,结合固定化生物膜、膜分隔等反应器技术,可进一步打造抗污染、可连续运行、易规模化的工程化生态系统,是 CO₂ 资源化转化极具潜力的技术路线^[57-59]。

4 关键技术挑战与未来发展方向

尽管基于合成微生物群落的 CO₂ 生物转化体系发展迅速,但面向大规模工业化应用仍面临五大核心技术挑战,未来可通过计算设计、动态调控、多能耦合与生态工程化实现系统性突破。

(1) 固碳通量不足仍是核心瓶颈,光合、气

体发酵与氢氧化自养体系的碳固定速率难以满足工业底物供给需求,需在酶效率、代谢调控、能量供给与反应器传质等方面协同升级^[60-61]。未来可依托基因组尺度代谢模型与机器学习开展计算辅助群落设计,提前预测菌株互作、碳流分配与适配培养条件,标准化蓝藻、乙酸菌、*C. necator*、*E. coli*、恶臭假单胞菌及链延伸梭菌等底盘模型库,精准提升固碳与转化通量^[62]。

(2) 碳中间体分泌不足与传递效率低,固碳菌的碳分配天然倾向自身生长,过度诱导分泌易损伤菌体活性。未来可构建动态调控型合成群落,利用光响应、氧响应、pH 感应、代谢物传感器与群体感应系统,在生长阶段与生产阶段之间自动切换,在细胞增殖与碳源外排之间实现稳态平衡^[63]。

(3) 群落组成难以长期稳定,生长速率差异、代谢负担不均与突变筛选压力易造成群落漂移。未来需引入生态机制维持稳态,结合负频率依赖选择、交叉营养互补、空间分隔与生态位分化,通过模块化分工与代谢互馈设计提升群落长期鲁棒性^[64]。

(4) 工业反应器放大难度高,光合体系存在光衰减与杂菌污染问题,气体发酵受气液传质效率限制,氢氧化体系存在 H_2/O_2 混合爆炸的安全风险。未来应从菌株设计阶段即考虑安全便捷的还原力获取方式,除光能、 H_2 和 CO 等传统能量和电子供体外^[65],铁离子与硫离子这类天然无机还原物质在地球化学循环中储量丰富,有望成为新型二氧化碳生物固定体系的核心还原力来源。

(5) 工程微生物的分级安全管控挑战。目前基因工程菌在密闭工业反应器中的应用技术成熟,多数产品已通过安全审批;但该类菌株若脱离封闭发酵体系,进入自然或半开放环境,将面临菌体扩散、外源基因漂移等生态隐患。针对这一问题,可采用营养缺陷、温度敏感元件、必需氨基酸依赖、CRISPR 自毁等多种生物

安全防控策略,构建可自我约束的工程生态系统,提升菌株环境适配性与应用安全性^[66-67]。

未来,基于合成微生物群落的人工碳循环体系将摆脱经验式的菌株筛选模式,迈向以“计算辅助设计-动态调控-多能耦合-生态闭环”为特征的一体化范式。通过精准调控电能、光能与化学能等多元还原力供给,辅以在线传感与智能协同控制,该体系可实现高效、稳健且具备工业经济价值的负碳生物制造。这一演进标志着 CO_2 生物利用从“单菌细胞工厂”向“人工生态系统工厂”的跨越。其核心本质并非简单的物种叠加,而是基于对菌群间碳流、能流、电子流与信息流的理性设计,实现复杂碳转化过程的系统级重构。该领域的核心突破需重点布局三大方向:首先,强化固碳模块的基础性能,提升 CO_2 固定效率、还原力供应能力及胞外中间体的输出水平;其次,构建稳健可控的群落互作网络,完善代谢依赖、生长-产物耦联、空间结构配置及动态时序调控机制;最后,加速推进反应器工程与评价方法创新,推动实验室概念验证体系走向具备经济可行性与显著碳减排效益的工业化应用平台。随着系统生物学、合成生态学、计算建模及自动化制造技术的深度融合,合成微生物群落必将成为人工碳循环与绿色生物制造领域的核心支撑技术。

作者贡献声明

赵维:文章主要内容的组织撰写与修改,案例搜集、整理;成婷婷:文章内容的修改,案例搜集整理;柴清圆:调查研究;班美玲:可视化呈现;董继焕:文章参考文献整理;黄志勇:统筹安排,逻辑思路指导,基金支持;韩一凡:文章主题和框架制定,文章修改,基金支持。

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] Abashar MEE. Enhancing CO₂ hydrogenation to methanol: the effects of *in-situ* sorption and condensation on the performance of a low-pressure circulating fast fluidized bed reactor[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2025, 505: 158845.
- [2] 万赛, 王皓明, 马小清, 谭扬, 刘立成, 李福利. 碳-气态生物转化中的产乙酸菌改造与发酵工艺优化[J]. *生物工程学报*, 2023, 39(6): 2410-2429.
Wan S, Wang HM, Ma XQ, Tan Y, Liu LC, Li FL. Genetic modification of acetogens and optimization of fermentation process in C1-gas bioconversion[J]. *Chinese Journal of Biotechnology*, 2023, 39(6): 2410-2429 (in Chinese).
- [3] Jahn M, Crang N, Janasch M, Hober A, Forsström B, Kimler K, Mattausch A, Chen Q, Asplund-Samuelsson J, Hudson EP. Protein allocation and utilization in the versatile chemolithoautotroph *Cupriavidus necator*[J]. *eLife*, 2021, 10: e69019.
- [4] 阮琪, 吴星耀, 商景阁, 刘艳华, 陈建秋, 郭瑞昕. 二氧化碳生物捕集与生物质生产技术研究进展[J]. *生物质化学工程*, 2026, 60(1): 62-72.
Ruan Q, Wu XY, Shang JG, Liu YH, Chen JQ, Guo RX. Research progress on carbon dioxide biological capture and biomass production technology[J]. *Biomass Chemical Engineering*, 2026, 60(1): 62-72 (in Chinese).
- [5] Zhang YX, Jing MY, Lyu LH, Nie L, Xu XH, Sun R, Xu XY, Chen SY, He SB, Zhang YM, Huang P, Luo WJ, Liang JJ, Gao GF, Fan KK, Yang T, Zhang LY, Fu X, Allard SM, Gilbert JA, Zhang JB, Chu HY. Principles for rigorous design and application of synthetic microbial communities[J]. *Advanced Science*, 2026, 13(10): e14750.
- [6] Lawson CE, Harcombe WR, Hatzenpichler R, Lindemann SR, Löffler FE, O' Malley MA, García Martín H, Pfleger BF, Raskin L, Venturelli OS, Weissbrodt DG, Noguera DR, McMahon KD. Common principles and best practices for engineering microbiomes[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2019, 17(12): 725-741.
- [7] 史硕博, 孟琼宇, 乔玮博, 赵惠民. 塑造低碳经济的第三代固碳生物炼制[J]. *合成生物学*, 2020, 1(1): 44-59.
Shi SB, Meng QY, Qiao WB, Zhao HM. Establishing carbon dioxide-based third-generation biorefinery for a sustainable low-carbon economy[J]. *Synthetic Biology Journal*, 2020, 1(1): 44-59 (in Chinese).
- [8] Kang NK, Koh HG, Choi Y, Min H, Ort DR, Jin YS. Bioconversion of CO₂ into valuable bioproducts via synthetic modular co-culture of engineered *Chlamydomonas reinhardtii* and *Escherichia coli*[J]. *Metabolic Engineering*, 2025, 90: 57-66.
- [9] Gao H, Manishimwe C, Yang L, Wang HX, Jiang YJ, Jiang WK, Zhang WM, Xin FX, Jiang M. Applications of synthetic light-driven microbial consortia for biochemicals production[J]. *Bioresource Technology*, 2022, 351: 126954.
- [10] Brenner K, You LC, Arnold FH. Engineering microbial consortia: a new frontier in synthetic biology[J]. *Trends in Biotechnology*, 2008, 26(9): 483-489.
- [11] Li CF, Zheng HT, Li YH, Liu LX, Wang JW, Li HR, Zhang YY, Liao C, Ni J. Facilitated channeling of fixed carbon and energy into chemicals in artificial phototrophic communities[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2025, 147(6): 4707-4713.
- [12] Federici F, Orsi E, Nickel PI. From rags to riches: exploiting the Calvin-Benson-bassham cycle for biomanufacturing[J]. *ChemCatChem*, 2023, 15(23): e202300746.
- [13] Zhong JL, Wang YS, Chen ZY, Yalikun Y, He L, Liu TG, Ma G. Engineering cyanobacteria as a new platform for producing taxol precursors directly from carbon dioxide[J]. *Biotechnology for Biofuels and Bioproducts*, 2024, 17(1): 99.
- [14] Li CF, Zheng JY, Wu YS, Wang XT, Shao H, Yan D. Light-driven synthetic biology: progress in research and industrialization of cyanobacterial cell factory[J]. *Life*, 2022, 12(10): 1537.
- [15] Lauer I, Philipps G, Jennewein S. Metabolic engineering of *Clostridium ljungdahlii* for the production of hexanol and butanol from CO₂ and H₂[J]. *Microbial Cell Factories*, 2022, 21(1): 85.
- [16] Otten JK, Hill JD, Willis NB, Dougherty J, Dalton A, Papoutsakis ET. Cross-talk between engineered *Clostridium acetobutylicum* and *Clostridium ljungdahlii* in syntrophic cocultures enhances isopropanol and butanol production[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2025, 16: 1674318.
- [17] Fuchs G. Alternative pathways of carbon dioxide fixation: insights into the early evolution of life[J]. *Annual Review of Microbiology*, 2011, 65: 631-658.
- [18] Schwander T, Schada von Borzyskowski L, Burgener S, Cortina NS, Erb TJ. A synthetic pathway for the fixation of carbon dioxide *in vitro*[J]. *Science*, 2016, 354(6314): 900-904.
- [19] Li H, Oppenorth PH, Wernick DG, Rogers S, Wu TY, Higashide W, Malati P, Huo YX, Cho KM, Liao JC. Integrated electromicrobial conversion of CO₂ to higher alcohols[J]. *Science*, 2012, 335(6076): 1596.
- [20] Garrigues L, Maignien L, Lombard E, Singh J, Guillouet SE. Isopropanol production from carbon dioxide in *Cupriavidus necator* in a pressurized bioreactor[J]. *New Biotechnology*, 2020, 56: 16-20.
- [21] Burgard AP, Pharkya P, Maranas CD. OptKnock: a bilevel programming framework for identifying gene knockout strategies for microbial strain optimization[J]. *Biotechnology and Bioengineering*, 2003, 84(6): 647-657.
- [22] Wang MX, Chen XL, Fang Y, Zheng X, Huang T, Nie Y, Wu XL. The trade-off between individual metabolic specialization and versatility determines the metabolic efficiency of microbial communities[J]. *Cell Systems*, 2024, 15(1): 63-74.e5.
- [23] Hays SG, Yan LLW, Silver PA, Ducat DC. Synthetic photosynthetic consortia define interactions leading to robustness and photoproduction[J]. *Journal of Biological Engineering*, 2017, 11(1): 4.
- [24] Li CF, Wang RY, Wang JW, Liu LX, Li HR, Zheng HT, Ni J. A highly compatible phototrophic community for carbon-negative biosynthesis[J]. *Angewandte Chemie*

- International Edition, 2023, 62(2): e202215013.
- [25] Mittermeier F, Bäumler M, Arulrajah P, de Jesús García Lima J, Hauke S, Stock A, Weuster-Botz D. Artificial microbial consortia for bioproduction processes[J]. *Engineering in Life Sciences*, 2023, 23(1): e2100152.
- [26] Zhao YX, Liu ZS, Zhang BF, Cai JJ, Yao XW, Zhang M, Deng Y, Hu BL. Inter-bacterial mutualism promoted by public goods in a system characterized by deterministic temperature variation[J]. *Nature Communications*, 2023, 14: 5394.
- [27] 郝欣彤, 张彬彬, 毛绍名, 梁国栋, 罗泉, 吕雪峰. 蓝细菌光驱固碳合成蔗糖技术的发展与展望[J]. *生物工程学报*, 2019, 35(8): 1411-1423.
- Xi XT, Zhang SS, Mao SM, Luan GD, Luo Q, Lü XF. Cyanobacteria based photosynthetic production of sucrose: development and prospect[J]. *Chinese Journal of Biotechnology*, 2019, 35(8): 1411-1423 (in Chinese).
- [28] Ziegler CA, Mullet JJ, Coe A, Vo NN, Salcedo Eli, Arrigan DM, Parker SM, Chisholm SW. The shared and distinct roles of *Prochlorococcus* and co-occurring heterotrophic bacteria in regulating community dynamics[J/OL]. *bioRxiv*, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1101/2025.09.25.678681>.
- [29] 中华人民共和国农业农村部. 饲料原料 荚膜甲基球菌蛋白: NYSL-1003-2023[S]. 北京: 农业农村部, 2023.
- Ministry of Agriculture and Rural Affairs of the People's Republic of China. Feed raw material [A37.1] *Methylococcus capsulatus* protein: NYSL-1003-2023[S]. Beijing: Ministry of Agriculture and Rural Affairs, 2023 (in Chinese).
- [30] Esembaeva MA, Melikhova EV, Kachnov VA, Kulyashov MA. From single organisms to communities: modeling methanotrophs and their satellites[J]. *Microorganisms*, 2025, 14(1): 3.
- [31] Iguchi H, Yurimoto H, Sakai Y. Interactions of methylotrophs with plants and other heterotrophic bacteria[J]. *Microorganisms*, 2015, 3(2): 137-151.
- [32] Bothe H, Möller Jensen K, Mergel A, Larsen J, Jørgensen C, Bothe H, Jørgensen L. Heterotrophic bacteria growing in association with *Methylococcus capsulatus* (Bath) in a single cell protein production process[J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2002, 59(1): 33-39.
- [33] Oshkin IY, Belova SE, Khokhlachev NS, Semenova VA, Chervyakova OP, Chernushkin DV, Tikhonova EN, Mardanov AV, Ravin NV, Popov VO, Pimenov NV, Dedysh SN. Molecular analysis of the microbial community developing in continuous culture of *Methylococcus* sp. concept-8 on natural gas[J]. *Microbiology*, 2020, 89(5): 551-559.
- [34] Mee MT, Collins JJ, Church GM, Wang HH. Syntrophic exchange in synthetic microbial communities[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2014, 111(20): E2149-2156.
- [35] Morris JJ, Lenski RE, Zinser ER. The black queen hypothesis: evolution of dependencies through adaptive gene loss[J]. *MBio*, 2012, 3(2): e00036-12.
- [36] Lv YK, Gu Y, Xu JL, Zhou JW, Xu P. Coupling metabolic addition with negative autoregulation to improve strain stability and pathway yield[J]. *Metabolic Engineering*, 2020, 61: 79-88.
- [37] Qin L, Yang B, Huang R, Zhang HC, Li QY, Li XY, Tan YQ, Sun WT, Jia HY, Hu B, Lv B, Li C. Design of the biosensor-dependent coupling system stabilizes the high-synthesis phenotype of cell factory[J]. *Nature Communications*, 2026, 17: 5081.
- [38] Li LP, Yu LW, Sun XX, Yuan QP, Shen XL, Wang J. Synthetic auxotrophs accelerate cell factory development through growth-coupled models[J]. *Frontiers of Chemical Science and Engineering*, 2024, 18(9): 103.
- [39] Li ZY, Waghmare PR, Dijkhuizen L, Meng XF, Liu WF. Research advances on the consolidated bioprocessing of lignocellulosic biomass[J]. *Engineering Microbiology*, 2024, 4(2): 100139.
- [40] Kovács AT. Impact of spatial distribution on the development of mutualism in microbes[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2014, 5: 649.
- [41] Kim H, Jeon BS, Pandey A, Sang BI. New coculture system of *Clostridium* spp. and *Megasphaera hexanoica* using submerged hollow-fiber membrane bioreactors for caproic acid production[J]. *Bioresource Technology*, 2018, 270: 498-503.
- [42] Warnecke T, Gill RT. Organic acid toxicity, tolerance, and production in *Escherichia coli* biorefining applications[J]. *Microbial Cell Factories*, 2005, 4(1): 25.
- [43] Dijkstra P, Thomas SC, Heinrich PL, Koch GW, Schwartz E, Hungate BA. Effect of temperature on metabolic activity of intact microbial communities: evidence for altered metabolic pathway activity but not for increased maintenance respiration and reduced carbon use efficiency[J]. *Soil Biology and Biochemistry*, 2011, 43(10): 2023-2031.
- [44] Valgepea K, de Souza Pinto Lemgruber R, Meaghan K, Palfreyman RW, Abdalla T, Heijstra BD, Behrendorff JB, Tappel R, Köpke M, Simpson SD, Nielsen LK, Marcellin E. Maintenance of ATP homeostasis triggers metabolic shifts in gas-fermenting acetogens[J]. *Cell Systems*, 2017, 4(5): 505-515.e5.
- [45] Löwe H, Hobmeier K, Moos M, Kremling A, Pflüger-Grau K. Photoautotrophic production of polyhydroxyalkanoates in a synthetic mixed culture of *Synechococcus elongatus* *cscB* and *Pseudomonas putida* *cscAB*[J]. *Biotechnology for Biofuels*, 2017, 10(1): 190.
- [46] 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(1): 82.
- [47] Cui YX, Rasul F, Jiang Y, Zhong YQ, Zhang SF, Boruta T, Riaz S, Daroch M. Construction of an artificial consortium of *Escherichia coli* and cyanobacteria for clean indirect production of volatile platform hydrocarbons from CO₂[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2022, 13: 965968.
- [48] Diender M, Stams AJM, Sousa DZ. Production of medium-chain fatty acids and higher alcohols by a synthetic co-culture grown on carbon monoxide or syngas[J]. *Biotechnology for Biofuels*, 2016, 9(1): 82.

- [49] Pan ZY, Guo YH, Rong WH, Wang S, Cui K, Cai WF, Shi ZH, Hu XN, Wang GK, Guo K. Single-cell protein production from CO₂ and electricity with a recirculating anaerobic-aerobic bioprocess[J]. *Environmental Science and Ecotechnology*, 2025, 24: 100525.
- [50] Nangle SN, Ziesack M, Buckley S, Trivedi D, Loh DM, Nocera DG, Silver PA. Valorization of CO₂ through lithoautotrophic production of sustainable chemicals in *Cupriavidus necator*[J]. *Metabolic Engineering*, 2020, 62: 207-220.
- [51] Han YF, Xie BT, Wu GX, Guo YQ, Li DM, Huang ZY. Combination of trace metal to improve solventogenesis of *Clostridium carboxidivorans* P7 in syngas fermentation[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2020, 11: 577266.
- [52] 王璐, 赵维, 成婷婷, 韩一凡, 王敬敬, 张小霞, 黄志勇. 黄铁矿生物浸出菌群的驯化及其优势物种与功能[J]. *微生物学通报*, 2024, 51(12): 5006-5025.
Wang L, Zhao W, Cheng TT, Han YF, Wang JJ, Zhang XX, Huang ZY. Pyrite-bioleaching microbial community: domestication, identification of dominant species, and characterization of functions[J]. *Microbiology China*, 2024, 51(12): 5006-5025 (in Chinese).
- [53] Han YF, Ma XM, Zhao W, Chang YK, Zhang XX, Wang XB, Wang JJ, Huang ZY. Sulfur-oxidizing bacteria dominate the microbial diversity shift during the pyrite and low-grade pyrolusite bioleaching process[J]. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 2013, 116(4): 465-471.
- [54] 成婷婷. 两株极端嗜酸菌协同氧化铁硫分子机制[D]. 天津: 天津科技大学, 2024.
- [55] Esparza M, Cárdenas JP, Bowien B, Jedlicki E, Holmes DS. Genes and pathways for CO₂ fixation in the obligate, chemolithoautotrophic acidophile, *Acidithiobacillus ferrooxidans*, carbon fixation in *A. ferrooxidans*[J]. *BMC Microbiology*, 2010, 10(1): 229.
- [56] Liu HW, Yin HQ, Dai YX, Dai ZM, Liu Y, Li Q, Jiang HD, Liu XD. The co-culture of *Acidithiobacillus ferrooxidans* and *Acidiphilium acidophilum* enhances the growth, iron oxidation, and CO₂ fixation[J]. *Archives of Microbiology*, 2011, 193(12): 857-866.
- [57] You JP, Wang YQ, Gao F, He YX, Ye JX, Zhao JK, Chen DZ. Transcriptomic characterisation of newly isolated *Brucella* sp. strain by utilising iron as electron donor for carbon dioxide biofixation[J]. *Bioresource Technology*, 2025, 434: 132811.
- [58] Li H, Wang L, Wang YN. Effect of thiosulfate on the carbon fixation capability of *Thiobacillus thioparus* and its mechanism[J]. *Huanjing Kexue*, 2017, 38(6): 2496-2501.
- [59] Ishii T, Kawaichi S, Nakagawa H, Hashimoto K, Nakamura R. From chemolithoautotrophs to electrolithoautotrophs: CO₂ fixation by Fe(II)-oxidizing bacteria coupled with direct uptake of electrons from solid electron sources[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2015, 6: 994.
- [60] Xu HY, Zhang JC, Shi K, Zhang JM, Zhang BY, Guo MM, Zhang XL, Li K, Ma GJ, Gao X, Wang XY, Zhong C. Light-driven C₄ biosynthesis from CO₂ and H₂O via engineered photocatalyst-microbial consortia[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2026, 148(12): 12620-12629.
- [61] 张鸿伟, 王鹏超. 微生物辅因子工程研究进展[J]. *中国生物工程杂志*, 2023, 43(4): 112-122.
Zhang HW, Wang PC. Research progress of microbial cofactor engineering[J]. *China Biotechnology*, 2023, 43(4): 112-122 (in Chinese).
- [62] Du H, Li M, Liu Y. Towards applications of genome-scale metabolic model-based approaches in designing synthetic microbial communities[J]. *Quantitative Biology*, 2023, 11(1): 15-30.
- [63] Liu LX, Ding DQ, Wang HY, Ren XY, Lee SY, Zhang DW. Balancing cell growth and product synthesis for efficient microbial cell factories[J]. *Advanced Science*, 2025, 12(40): e10649.
- [64] Grandel NE, Reyes Gamas K, Bennett MR. Control of synthetic microbial consortia in time, space, and composition[J]. *Trends in Microbiology*, 2021, 29(12): 1095-1105.
- [65] Zhang C, University J, Cao QH, University J, Zhang J, University J, Fu B, University J, Zhang Y, University J, Liu H, University J. Accumulated acetate serves as a driving force for the succession of heterotrophic microbiome and acetate degradation in microbial electrosynthesis systems[J]. *ACS ES&T Engineering*, 2025, 5(5): 1255-1266.
- [66] 孙韬, 宋洁, 董姗姗, 张振华, 王钰, 章嫡妮, 陈磊, 张卫文. 合成微生物的环境风险防控与检测技术研究进展[J]. *环境科学研究*, 2024, 37(10): 2247-2259.
Sun T, Song J, Dong SS, Zhang ZH, Wang Y, Zhang DN, Chen L, Zhang WW. Advances in environmental risk prevention, control, and detection technologies for synthetic microorganisms[J]. *Research of Environmental Sciences*, 2024, 37(10): 2247-2259 (in Chinese).
- [67] Rottinghaus AG, Ferreiro A, Fishbein SRS, Dantas G, Moon TS. Genetically stable CRISPR-based kill switches for engineered microbes[J]. *Nature Communications*, 2022, 13: 672.