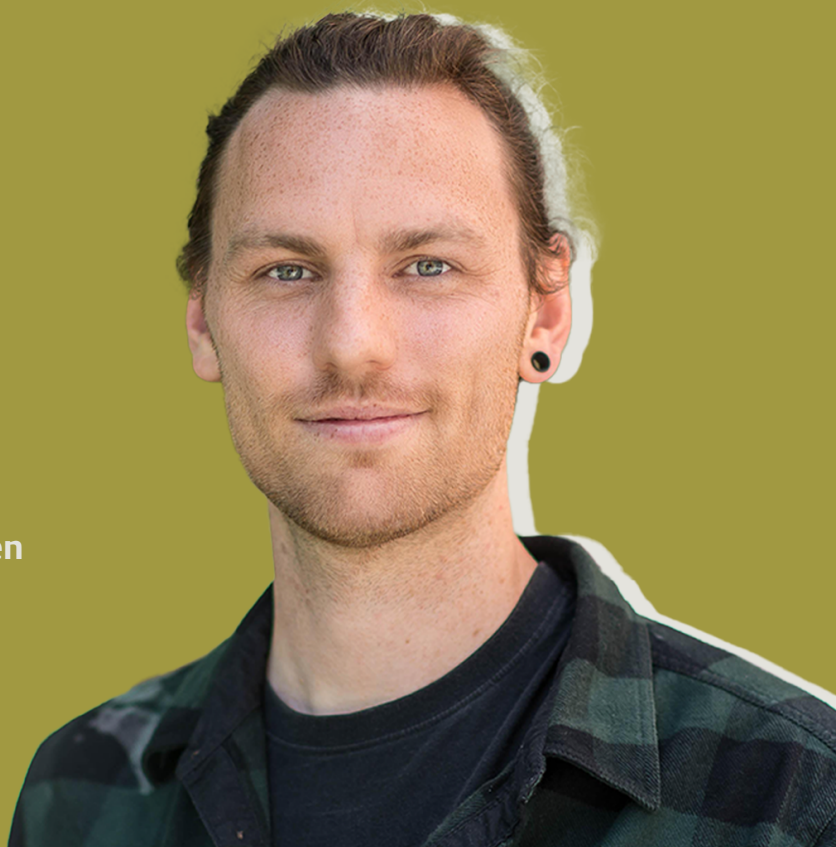


Moritz Koch

Deutscher Studienpreis
2. Preis Natur- und Technikwissenschaften



Plastikmüll *und* Klimawandel gleichzeitig angehen – mit nachhaltigem Bioplastik aus Mikroalgen

Überall in unserem Alltag umgibt uns Plastik. Es ist praktisch für viele Anwendungen, hat aber auch einige Schattenseiten. In den letzten Jahren zeigen sich die ökologischen Probleme von erdölbasiertem Plastik fürs Klima und die Umwelt immer dramatischer. Ein Ausweg für all dies könnte in Mikroalgen stecken, die die Energie der Sonne nutzen, um CO₂ aus der Atmosphäre in eine neue Form von Bioplastik umzuwandeln. Dank umfassender Grundlagenforschung konnten der Stoffwechsel entschlüsselt und die Produktion mithilfe biotechnologischer Verfahren optimiert werden. Am Ende wurde so eine Art »Plastikbakterium« erschaffen. Die Ergebnisse dieser Arbeit helfen nicht nur dabei, das globale Plastikproblem zu lösen; sie legen auch die Grundlage, um die Chemieindustrie zu biologisieren – weg von fossilen Ressourcen, hin zu mehr Nachhaltigkeit.

Moritz Koch promovierte an der Eberhard Karls Universität Tübingen im Fachgebiet Biologie.

Der vorliegende Beitrag wurde beim Deutschen Studienpreis 2021 mit dem 2. Preis in der Sektion Natur- und Technikwissenschaften ausgezeichnet. Er beruht auf der 2020 an der Eberhard Karls Universität Tübingen eingereichten Dissertation »Metabolic engineering strategies for an increased PHB production in cyanobacteria« von Dr. Moritz Koch.

Plastikmüll *und* Klimawandel gleichzeitig angehen – mit nachhaltigem Bioplastik aus Mikroalgen

Plastik – eine Hassliebe

Wir leben in einem Plastikzeitalter. Sehr viele Dinge, die uns tagtäglich umgeben, sind aus solchen Kunststoffen hergestellt. Auch wer nachhaltig einkaufen will, muss feststellen, dass nahezu alle Ware in Plastik verpackt ist. »Denk an die Schildkröten im Meer, die sich im Müll verfangen!«, ruft unser Gewissen uns noch zu. Doch wir kaufen trotzdem, denn zur Plastikverpackung haben wir kaum eine Alternative. Den größten Teil des weltweit hergestellten Plastiks nutzen wir tatsächlich für Verpackungen, über 40 Prozent der Gesamtmenge. Und obwohl Plastik je nach Material mehrere Hundert Jahre haltbar ist, benötigen wir die Verpackung meist nur wenige Minuten.

Danach kommt die Verpackung in den Müll. Da Recycling oft aufwendig ist, wird der Großteil des Plastiks »thermisch verwertet«, ein Euphemismus für Müllverbrennung. Und weil Plastik überwiegend aus Erdöl hergestellt wird, setzt dessen Verbrennung CO₂ frei – und befeuert so weiter den Klimawandel. Erschwerend kommt hinzu, dass Plastikverpackungen oft nicht sachgerecht entsorgt werden. Gelangen sie einmal in die Umwelt, verbleiben sie dort für sehr lange Zeit, verschmutzen ganze Ökosysteme und gefährden somit Pflanzen und Tiere – Stichwort Schildkröte. Besonders bezeichnend dafür sind die Müllinseln im Pazifischen Ozean. Diese wachsen stetig und werden die Folgen unseres Konsumverhalten noch weit über unsere Lebenszeit hinaus bezeugen. Laut einer aktuellen Studie der Ellen MacArthur Stiftung wird sich im Jahr 2050 voraussichtlich mehr Plastik als Fisch in unseren Ozeanen befinden. Ähnlich bedenklich ist Mikroplastik, welches, wenn es einmal in die Umwelt gelangt, nie wieder zurückzuholen ist. Doch trotz all dieser Probleme steigt die weltweite Produktion von Plastik jedes Jahr weiter. Insbesondere in Ländern des globalen Südens ist der Plastikmüll aufgrund von unzureichend ausgebauten Recyclingsystemen eine große Herausforderung. Und da die Verschmutzung der Ozeane, ähnlich wie der Klimawandel, nicht an Ländergrenzen haltmacht, ist dies ein globales Problem.

Doch Plastik bietet auch viele Vorteile. So sorgen Verpackungen für eine längere Haltbarkeit, wodurch die Menge an Lebensmittelabfällen mancher Obst- und Gemüsesorten um bis zu 50 Prozent reduziert werden kann. Plastik lässt sich leicht verarbeiten und aufgrund seines geringen Gewichts günstig transportieren, was von hoher Relevanz im Verpackungsbereich ist. Darüber hinaus bieten Plastik-Einwegprodukte große Vorteile bei vielen technischen und medizinischen Anwendungen, beispielsweise dann, wenn Sterilität benötigt wird. Wir können nicht mit, aber auch nicht ohne Plastik.

Die Lösung ist grün

Wie bekommt man die Probleme des Plastiks in den Griff, ohne auf die Vorteile verzichten zu müssen? Eine vermeintliche Lösung heißt Bioplastik und könnte ein Paradebeispiel für die Transformation von einer erdölbasierten zu einer nachhaltigen Produktionsweise darstellen. Bioplastik ist ein Sammelbegriff für Kunststoffe, die optimalerweise aus nachwachsenden Rohstoffen hergestellt werden und gleichzeitig biologisch abbaubar sind. In der Theorie ist das eine gute Idee, in der Praxis hat aktuell verfügbares Bioplastik allerdings einige Schwachstellen. So wird es häufig aus Lebensmitteln wie Mais hergestellt, was die ethische Abwägung der Nutzung zum Problem macht. Darüber hinaus ist das derzeitige Bioplastik häufig nur schlecht – und im Wasser oft gar nicht – abbaubar. Ein Fall von klassischem »Greenwashing« also, das Verbraucherinnen und Verbrauchern ein gutes Gewissen vermittelt, ohne dabei der Umwelt zu helfen. Müssen wir die Hoffnung auf Bioplastik als nachhaltiges Verpackungsmaterial also direkt wieder begraben?

Ein Ausweg aus der Bioplastik-Krise steckt in Cyanobakterien. Das sind kleine grüne Einzeller, die fast ausschließlich mit Sonnenlicht und CO_2 aus der Atmosphäre wachsen können. Da sie ähnlich wie Algen Fotosynthese betreiben und früher auch zu den Algen gezählt wurden, werden sie umgangssprachlich auch heute noch Mikroalgen genannt. Im Gegensatz zu Algen und Pflanzen wachsen Cyanobakterien aber deutlich schneller. Die am schnellsten wachsende Pflanze unseres Planeten ist Bambus, seine Länge vergrößert sich bis zu fünf Prozent pro Tag. Im Gegensatz dazu steigern schnell wachsende Cyanobakterien ihre Größe unter optimalen Bedingungen um über sechs Millionen Prozent pro Tag. Darüber hinaus stellen Cyanobakterien nebenbei auch noch eine ganz besondere Substanz her: Polyhydroxybutyrat, kurz PHB. Dieses lagert sich unter bestimmten Bedingungen in Form kleiner Kugeln in den Zellen ein und stellt eine neue Form von Bioplastik dar, das sehr gut biologisch abbaubar ist. So wird PHB, das in die Umwelt gerät, in etwa so schnell abgebaut wie Stroh. Wenn man die

Bakterienzellen öffnet und die Kugeln aufreinigt, kann man das PHB einschmelzen und wie herkömmliche Kunststoffe einsetzen. Es hat ähnliche Materialeigenschaften wie Polypropylen und kann somit sehr gut für Verpackungen genutzt werden. Und da Cyanobakterien atmosphärisches CO₂ als Kohlenstoffquelle zur Produktion des PHB nutzen, ist die Herstellung auch ein klimaneutraler Prozess. Damit ist dieser Ansatz ein typisches Beispiel für Bioökonomie, also die Nutzung von nachwachsenden Rohstoffen zur Herstellung von Produkten. Die Cyanobakterien können in Bioreaktoren gezüchtet werden, benötigen somit keine kostbare Nutzfläche und stehen nicht in Konkurrenz zur Nahrungsmittelproduktion. Im Wesentlichen reicht für die Produktion ein Behältnis, in dem Cyanobakterien mithilfe von Sonnenlicht das CO₂ aus der Luft binden und es in Bioplastik umwandeln.

Allerdings machen die PHB-Kugeln nur etwa 10 Prozent der Cyanobakterien-Zelle aus, die Produktionskosten sind entsprechend hoch. Um diesen Anteil zu erhöhen, forscht unsere Arbeitsgruppe an der Universität Tübingen daran, den Stoffwechsel der Cyanobakterien besser zu verstehen, um ihn anschließend gezielt für die Produktion des PHBs optimieren zu können. Dieser Ansatz wird als »Metabolic Engineering« bezeichnet, also die spezifische Konstruktion und Änderung von Stoffwechselwegen. Mein Traum: ein Bakterium, das vollgepackt mit Bioplastik ist, eine Art »Plastikbakterium« also. Da seit über 60 Jahren bekannt ist, dass Cyanobakterien PHB herstellen, haben bereits viele Forscherinnen und Forscher weltweit versucht, den PHB-Gehalt zu erhöhen, bislang jedoch mit nur geringem Erfolg. Wie also sollten wir unseren Traum realisieren, an dem sich bereits so viele erfolglos versucht hatten?

Die Grundlagen verstehen

Als erste Fragestellung meines Forschungsprojekts beschäftigte ich mich mit den Bedingungen, unter denen PHB gebildet wird. Also mit der Frage, »welche externen Bedingungen bringen die Zelle dazu, mehr PHB herzustellen«. Dabei zeigte sich, dass sowohl die CO₂-Zufuhr als auch die Lichtintensität wichtige Parameter sind, um die Produktion zu beeinflussen. Darüber hinaus experimentierten wir mit verschiedenen Nährstoffen, um herauszufinden, welche für die PHB-Bildung relevant sind. Interessanterweise produzierten die Cyanobakterien vor allem dann besonders viel PHB, wenn gewisse Nährstoffe, wie Stickstoff und Phosphor, limitiert waren. Die PHB-Produktion ist für die Bakterien also eine Art Stressreaktion, da sie unter Nährstoffmangel initiiert wird. Zusammengefasst hatten wir nun die richtigen Bedingungen gefunden, um in den Cyanobakterien die PHB-Produktion gezielt zu initiieren [MK1].

Als Nächstes interessierten uns die molekularen Maschinen, die Proteine, die an der PHB-Bildung in Cyanobakterien beteiligt sind. Zu Beginn des Projekts war kaum etwas über die notwendigen Proteine bekannt. Wie konnten wir unter Tausenden Proteinen, die eine Zelle herstellt, diejenigen finden, die an der PHB-Bildung beteiligt sind? Dazu verglichen wir in einer bioinformatischen Analyse zunächst die Proteine zahlreicher Cyanobakterien, die PHB bilden, mit solchen Cyanobakterienstämmen, die kein PHB produzieren. Unsere Vermutung war, dass wir so über ein Ausschlussverfahren relevante Proteine finden könnten. So wurde tatsächlich ein spezielles, bislang unbekanntes Protein identifiziert. Ob dieses aber tatsächlich einen Einfluss auf die PHB-Bildung hatte, war zu diesem Zeitpunkt noch offen. Zur Klärung dieser Frage schnitten wir das Gen, das die Erbinformation für dieses Protein codiert, aus dem Genom der Zellen heraus. Dadurch erhielten wir einen Bakterienstamm, der das Protein nicht mehr herstellen konnte. Nun mussten wir nur noch das Bakterium *ohne* das Protein mit dem ursprünglichen Bakterium, welches das Protein noch besitzt, vergleichen. Dabei zeigte sich, dass das Protein einen starken Einfluss auf die Größe und Anzahl der PHB-Kugeln hat. War das Protein vorhanden, produzierten die Cyanobakterien wenige, aber dafür große PHB-Kugeln in den Zellen. War das Protein nicht mehr vorhanden, wurden stattdessen viele, aber dafür kleinere PHB-Kugeln gebildet. Dies ist eine wichtige Erkenntnis für die Regulation der intrazellulären PHB-Produktion [MK2].

Der PHB-Stoffwechsel

Zu Beginn unserer Forschung war noch größtenteils unbekannt, welche Stoffwechselwege für die PHB-Produktion wichtig sind. Man kann sich die Stoffwechselprozesse innerhalb einer Zelle wie ein dichtes Straßennetz vorstellen, auf dem der Kohlenstoff durch die Zelle rauscht. Unterwegs werden die Kohlenstoffmoleküle von Enzymen immer weiter verändert, so dass aus dem ursprünglichen CO₂ am Ende PHB wird. Dabei gibt es viele Kreuzungen, an denen Moleküle verschiedene Abzweigungen nehmen können, um so zu anderen Produkten zu werden. Uns war zwar bekannt, welche Wege es grundsätzlich gibt, aber nicht, welche von ihnen für die PHB-Bildung relevant sind, auf welchem Weg der Kohlenstoff also zum PHB gelangt. Könnten wir dieses Geheimnis lüften, wäre es uns vielleicht auch möglich, den Produktionsprozess gezielt zu beschleunigen.

Um zu testen, welche dieser Stoffwechselwege für die PHB-Produktion relevant sind, »blockierten« wir die verschiedenen Wege einen nach dem anderen, bauten also gewissermaßen Straßensperren auf. Dazu nutzten wir einen molekularbiologischen Trick: Nach und nach schnitten wir die Gene aus, die für wichtige Enzyme dieser

Stoffwechselwege codieren. War ein bestimmter Weg für die PHB-Produktion wichtig, konnte nun kein Kohlenstoff mehr über diesen Weg gelangen, und die Zelle produzierte weniger PHB. War der Weg hingegen unwichtig, blieb die produzierte PHB-Menge auch dann unverändert, wenn dieser Weg blockiert war. Was wir durch die Blockierung der Stoffwechselwege herausfinden konnten, war, dass der sogenannte Embden-Meyerhof-Parnas-Stoffwechselweg eine entscheidende Rolle spielt. Dem Traum vom »Plastikbakterium« waren wir damit einen Schritt näher gekommen [MK3].

Das Plastikbakterium

Da wir nun den Weg des Kohlenstoffs kannten, versuchten wir, diesen gezielt zu regulieren. Zu dieser Zeit brachten uns die Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung in unserem Labor entscheidend weiter: Wir entdeckten ein Regulator-Protein, das eine wichtige Kreuzung der Kohlenstoffwege steuert, eine Art Ampel also. Die Anwesenheit des Proteins führt dazu, dass der Kohlenstofffluss gestoppt und kein PHB gebildet wird; die Ampel an dieser Kreuzung steht dann permanent auf Rot. Zur Lösung des Problems schnitten wir das Gen für das Regulator-Protein heraus, welches daraufhin nicht mehr gebildet wurde. So gelang es uns tatsächlich, den gestoppten Kohlenstoff von nun an in Richtung PHB fließen zu lassen [MK4].

Als weiteres Problem stellte sich heraus, dass gerade das letzte Stück unseres Stoffwechselweges eher ein Trampelpfad als eine Autobahn war: Die Enzyme an dieser Stelle arbeiteten nur sehr langsam, so dass nur wenig vom Kohlenstoff in PHB umgewandelt wurde. Um auch diesen letzten Flaschenhals zu weiten, suchten wir in anderen Organismen mit bioinformatischen Analysen nach passenden Enzymen. Fündig wurden wir im Bodenbakterium *Cupriavidus necator*, welches für seinen besonders effizienten Stoffwechsel bekannt ist. Wir übertrugen anschließend die Gene für die schnellen Enzyme in unser Cyanobakterium und testeten das Ergebnis. Mit mehr und schnelleren Enzymen ließ sich nun auch das letzte Wegstück zu einer Schnellstraße ausbauen.

Das Gesamtergebnis war verblüffend: Im Gegensatz zu natürlich vorkommenden Cyanobakterien, die ungefähr zehn Prozent ihrer Masse in PHB einlagern, konnte diese Menge deutlich gesteigert werden. So bestanden unsere neuen Stämme unter optimierten Bedingungen aus über 80 Prozent PHB. Das erträumte »Plastikbakterium« war Realität geworden – ein entscheidender Fortschritt im Bereich der nachhaltigen Plastikproduktion [MK5].



Abbildung 1: Mikroskopieaufnahmen von Cyanobakterien. Schaut man sich eine einzelne Zelle unter dem Elektronenmikroskop näher an, kann man kleine weiße Kügelchen beobachten, welche aus dem Bioplastik PHB bestehen. Unsere neu gezüchteten Zellen weisen einen stark erhöhten Gehalt an PHB auf.

Vielfältige Anwendungen

Unsere Forschung hat das Potenzial der kleinen Cyanobakterien entfaltet, mit dem Ergebnis, dass am Ende ein Großteil des aufgenommenen CO₂ mithilfe von Sonnenlicht direkt in PHB umgewandelt wurde. Möglich war dies, weil wir dank der vorangehenden Grundlagenforschung, etwa zu Stoffwechselwegen, Proteinen und Regulatoren, den gesamten Prozess nun besser verstehen. Die Ergebnisse, die in fünf Artikeln internationaler Fachmagazine veröffentlicht wurden, bilden dabei einzelne Mosaiksteine, die am Ende zusammenkamen, um unsere »Plastikbakterien« zu kreieren. Damit ist uns mehr als 60 Jahre nach der Entdeckung von PHB in Cyanobakterien ein bedeutender Durchbruch gelungen.

Dass sich PHB gut als Bioplastik eignet und vielfältige Anwendungen hat, wurde schon lange anhand von chemisch-synthetisiertem PHB gezeigt. Da die Produktion auf diese Art allerdings recht aufwendig ist, wurde PHB bislang vornehmlich für Spezialanwendungen eingesetzt. So wird PHB aufgrund der guten biologischen Abbaubarkeit schon länger in medizinischen Produkten angewendet, die eine gute Biokompatibilität verlangen, etwa Schrauben zum Fixieren von Knochenbrüchen: Die Schrauben oder Fäden können nach einer Operation einfach im Körper verbleiben und zersetzen sich mit der Zeit von selbst. Weitere etablierte Anwendungsfelder sind unter anderem der Einsatz von PHB als »biologisches Pflaster«, welches nach der Wundheilung von alleine verschwindet. Darüber hinaus eignet sich PHB auch sehr gut für verschiedenste Arten von Verpackungen. PHB könnte somit bis zu 40 Prozent des weltweit produzierten konventionellen Plastiks ersetzen. Dank der nachhaltigen Herstellung mittels Cyanobakterien lassen sich nun die guten Eigenschaften des PHB mit einer umweltfreundlichen Produktionsweise verknüpfen.

Inzwischen wird das Projekt gleich an mehreren Standorten weiterentwickelt. In Tübingen, wo die Forschung zu diesem Thema begann, wird weiter an den molekularen Grundlagen des PHB-Stoffwechsels geforscht. Unser erfolgreicher Stamm wird zeitgleich am Umweltforschungszentrum in Leipzig genutzt, um die Produktion vom Labor- auf industriellen Maßstab zu skalieren. Zusätzlich gibt es eine Kollaboration mit dem Unternehmen AlgaBloom, das auf die Herstellung von großen Bioreaktoren in Form von Schiffscontainern spezialisiert ist. Dank der modularen Bauweise lassen sich die Bioreaktoren leicht transportieren sowie durch Zusammenlegen mehrerer Module einfach im Umfang vergrößern. Geplant ist außerdem, Bioreaktoren in die räumliche Nähe von Fabriken oder Industrieanlagen zu bauen, da dort häufig beträchtliche Mengen an CO₂ emittiert werden. Die Cyanobakterien können dort die schädlichen Klimagase direkt aus der Abluft filtern und in wertvolle Kunststoffe umwandeln. Erste Pilotanlagen für die Kultivierung von Cyanobakterien in Fabriknähe existieren bereits. Mit unseren neu entwickelten Bakterienstämmen wird die Technologie nun auf ein neues Niveau gehoben. Mittelfristig könnte sich so ein völlig neues Industriefeld aufbauen, welches auf der CO₂-neutralen Produktion mittels Cyanobakterien basiert. Damit ist unsere Technologie, passend zum aktuellen »Wissenschaftsjahr 2021: Bioökonomie«, im Trend der Zeit. Zukünftig ist davon auszugehen, dass regulatorische Ansätze, wie eine höhere CO₂-Steuer oder die gezielte Förderung von nachhaltigen Produktionsweisen, unserer Technologie weiteren Aufschwung verleihen.

Globale Auswirkungen

Großes Potenzial bietet darüber hinaus die Anwendung von Cyanobakterien in Ländern des globalen Südens. Hier eröffnet sich die Möglichkeit, Einkommensquellen in Regionen zu schaffen, die anderweitig nicht landwirtschaftlich nutzbar sind. Beispiele hierfür wären die indische Steppe oder Teile der afrikanischen Wüste. So würde unsere Technologie gerade Regionen zugutekommen, die vom Klimawandel und den damit einhergehenden Dürren besonders getroffen sind.

Zeitgleich wird das Klima nicht mehr durch die CO₂ Emissionen belastet, die bei der Verbrennung von Plastikmüll entstehen. Im Gegenteil: Das CO₂ wird direkt am Ort seiner Produktion verwertet und gelangt gar nicht erst in die Atmosphäre. Somit hilft die Produktion von Cyanobakterien-PHB nicht nur unmittelbar, indem vor Ort neue Einnahmequellen geschaffen werden; es bekämpft auch präventiv die Ursachen des Klimawandels, was sich wiederum langfristig positiv auswirkt.

Am Ende profitieren also alle: die Konsumentinnen und Konsumenten, die weiterhin praktische Produkte im Alltag nutzen können; das produzierende Gewerbe, in

Deutschland und global, das neue Beschäftigungsfelder erschließt; sowie die Umwelt, die nicht weiter durch Plastikmüll und CO₂-Emissionen belastet wird.

Der Beginn einer neuen Ära

Nicht zuletzt stellt unsere Arbeit aber auch den Auftakt für eine Reihe weiterer Forschung dar. Wir sind nun in der Lage, die Cyanobakterienzellen mittels Metabolic Engineering nach unseren Vorlieben anzupassen und können so einen effizienten und gleichzeitig nachhaltigen biologischen Prozess gestalten. Die Herausforderungen, die unser exzessiver Lebensstil für die Ökosysteme, das Klima und uns alle darstellt, sind riesig. Das Ziel zukünftiger Forschung muss es sein, die globale Chemiebranche ganz grundsätzlich zu transformieren, da sie immer noch zu großen Teilen auf Erdöl basiert.

Unser neues Verständnis der Grundlagen von Regulatoren und Stoffwechselwegen in Cyanobakterien erleichtert es anderen Mitgliedern der wissenschaftlichen Gemeinschaft, darauf aufbauende Forschung zu betreiben. Dank unserer neuen Erkenntnisse sind wir nun in der Lage, den Kohlenstoff auch in andere Bahnen zu lenken. Jetzt, wo unsere Technologie die Produktion von Bioplastik demonstriert hat, können weitere Produkte folgen. Wir planen deswegen für die Zukunft, Cyanobakterien so zu ändern, dass sie nicht nur Bioplastik wie PHB, sondern auch viele andere Materialien herstellen können. Denkbar ist etwa die Produktion von Industriechemikalien, aber auch Treibstoffen für Autos oder Flugzeuge. Dabei sind wir sicher: Der Siegeszug der Cyanobakterien hat gerade erst begonnen.

Literatur

[MK1] M. Koch, K. Berendzen, K. Forchhammer “On the Role and Production of Polyhydroxybutyrate (PHB) in the Cyanobacterium *Synechocystis* sp. PCC 6803”. *Life* (2020).

[MK2] M. Koch, T. Orthwein, J. T. Alforth, K. Forchhammer “The Slr0058 Protein From *Synechocystis* sp. PCC 6803 Is a Novel Regulatory Protein Involved in PHB Granule Formation”. *Frontiers in Microbiology* (2020).

[MK3] **M. Koch**, S. Doello, K. Gutekunst, K. Forchhammer “PHB is Produced from Glycogen Turn-over during Nitrogen Starvation in *Synechocystis* sp. PCC 6803”. *International Journal of Molecular Sciences* (2019).

[MK4] T. Orthwein, J. Scholl, P. Spät, S. Lucius, **M. Koch**, B. Macek, M. Hagemann, K. Forchhammer “The Novel PII-Interactor PirC Identifies 3-Phosphoglycerate Mutase as Key Control Point of Carbon Storage Metabolism in Cyanobacteria”. *PNAS* (2021).

[MK5] **M. Koch**, J. Bruckmoser, J. Scholl, W. Hauf, B. Rieger, K. Forchhammer “Maximizing PHB content in *Synechocystis* sp. PCC 6803: a new metabolic engineering strategy based on the regulator PirC”. *Microbial Cell Factories* (2020).