



微生物代谢乙酸合成化学品研究进展

徐双, 王佳, 申晓林, 孙新晓*, 袁其朋*

北京化工大学生命科学与技术学院, 北京 100029

*通讯作者, E-mail: sunxx@mail.buct.edu.cn; yuanqp@mail.buct.edu.cn

收稿日期: 2025-02-22; 接受日期: 2025-05-06; 网络版发表日期: 2025-07-08

山东省重点研发计划(编号: 2022SFGC0103)和国家自然科学基金(编号: 22238001, 32271488)资助项目

摘要 面向经济可持续发展及实现“双碳”目标的国家重大需求, 以C1气体为原料的乙酸合成及乙酸的微生物转化技术已成为绿色化学和工业生物技术的重要研究方向. 乙酸作为一种重要的二碳平台化合物, 因其成本低、代谢途径简单且来源广泛, 是合成多种增值化学品的重要原料. 本文综述了微生物代谢乙酸的生物合成途径、关键微生物及其工程化改造策略, 并重点探讨了乙酸在合成有机酸、醇类、酯类等高附加值化学品中的应用. 最后, 分析了当前生物基乙酸合成的技术挑战, 并展望了未来的研究方向.

关键词 乙酸, 生物合成, 合成生物学, 微生物代谢, 工业生物技术

1 引言

在全球碳中和目标加速推进的背景下, 减少碳排放并开发可再生资源已成为化学工业的核心议题^[1,2]. 生物质资源因其可再生性与碳中性特征, 成为构建绿色化学工业体系的关键突破口^[3]. 当前, 利用可再生碳源开发新一代生物制造技术已成为国际研究热点, 其中二碳平台化合物乙酸的绿色生物合成技术尤为引人注目^[4,5]. 作为重要的工业中间体, 乙酸在聚合物合成(如醋酸纤维素)、食品添加剂(食用醋酸)、医药中间体(乙酰化反应)等领域的年需求量已突破千万吨级, 且以3%~5%的年增长率持续攀升. 通过生物炼制技术实现乙酸的可持续生产, 不仅能缓解石油基路线的环境压力^[5], 更可形成“生物质-平台化合物-高值化学品”的完整价值链, 对推动化工行业低碳转型具有重要意义^[6,7].

当前工业乙酸的合成主要依赖三大石油基路线: 甲醇羰基化法、乙醛氧化法及乙烷直接氧化法. 这些工艺虽具备高转化率(如甲醇法选择性>99%)和成熟产业链, 但其原料依赖化石能源、生产过程伴随高碳排放等缺陷. 在此背景下, 利用木质纤维素水解糖(如葡萄糖)、工业废气(CO/CO₂)及有机废弃物等可再生碳源, 通过改造产乙酸菌(如*Clostridium*、*Acetobacterium*)的代谢网络高效合成乙酸的新型生物制造路线展现出良好的发展潜力^[8].

作为重要的C2平台化合物, 乙酸是合成多种高附加值化学品的原料. 随着代谢工程和合成生物学的发展, 微生物细胞工厂已能实现从乙酸到有机酸(琥珀酸、3-羟基丙酸)、醇类(异丙醇、异丁醇)及酯类(乙酸乙酯、聚羟基脂肪酸酯)的高效生物转化^[6]. 本综述探讨了乙酸作为原料, 在合成有机酸、醇类化合物及酯类等具有高经济价值的化学品方面的广泛应用潜

引用格式: Xu S, Wang J, Shen X, Sun X, Yuan Q. Research progress on microbial metabolism of acetic acid for chemical synthesis. *Sci Sin Chim*, 2025, 55: 2797–2807, doi: 10.1360/SSC-2025-0038

力^[9]。此外, 对当前生物基乙酸生产所面临的技术瓶颈与挑战进行了分析, 并对未来的研究趋势与发展方向进行了展望。

2 乙酸的工业价值

乙酸作为重要的生物化学品生产基础材料, 其代谢途径具有高效性和直接性, 仅需一步或两步催化即可转化为关键中间代谢物乙酰辅酶A。相较于转化路径长、包含多个限速步骤(如磷酸果糖激酶调控节点)的葡萄糖代谢路线, 乙酸代谢在工艺经济性和能耗效率方面展现出显著优势^[10]。乙酸不仅能作为碳骨架合成乙醇、氨基酸、脂肪酸等高附加值产物, 还可为微生物提供能量, 从而驱动细胞代谢的高效运转, 因此在生物基化学品的生产中具有重要的研究价值和应用潜力。

近年来, 全球乙酸市场需求持续稳步增长。数据显示, 2015~2023年间, 全球乙酸市场规模从1350万吨增长至约1800万吨^[11]。市场需求主要集中于化学合成、食品加工与材料科学领域: 在化学工业中, 乙酸是生产乙酸纤维素、乙酸乙烯酯单体、聚乙酸乙烯酯、乙酸酐、一氯乙酸、乙酸酯以及合成纤维和织物的关键原料^[12]; 在食品工业中则作为食醋的主要成分使用。目前约85%的乙酸仍通过甲醇羰基化法生产^[13], 但为降低碳足迹, 基于微生物发酵(葡萄糖/乙醇底物)、微生物光合作用及微生物电合成的新型生物工艺正在加速开发^[14]。当前全球已有部分企业实现可再生碳源生物乙酸的商业化生产, 约占总需求量的10%。随着菌株工程改良与工艺放大研究的推进, 生物基乙酸的产能有望在短期内获得显著提升。

3 乙酸的生产技术进展

乙酸的合成研究历史悠久, 其起源可追溯至食品

工业的食醋制备^[15]。传统食醋生产通常包含两个生化阶段: 首先由酵母发酵糖类原料生成乙醇, 进一步经乙酸菌不完全氧化生成乙酸^[16]。作为一种严格需氧菌, 乙酸菌具有将糖类、乙醇及其他醇类底物转化为乙酸终产物的独特代谢能力^[17]。

随着工业化进程加速, 乙酸生产技术经历了显著革新^[18]。早期采用的乙醛氧化法因技术迭代与效率限制已逐步退出工业应用, 而乙烷直接氧化法则受限于经济性瓶颈已退出主流应用。现阶段, 甲醇羰基化合成法凭借成熟的技术体系占据主导地位, 其工艺优化持续推进。

近年来的研究热点转向新兴合成技术: 厌氧消化与木质纤维素生物质解聚技术可同步实现乙酸生产与废弃能量回收^[3]; 基于丰富且低成本的C1气体(如CO/CO₂)的合成工艺逐渐兴起, 这类方法因兼具碳捕集与温室气体减排效能而备受关注^[19]。

本节系统梳理了乙酸的工业生产技术演进, 通过对比传统工艺与新兴路线的技术经济性特征, 展示了生物催化体系在碳效率与过程可持续性方面的优势。

3.1 传统化学合成技术

乙酸的化学合成主要采用甲醇羰基化法、乙醛氧化法及乙烷直接氧化法等工艺^[20] (表1)。其中, 甲醇羰基化法因其高效的工业化性能成为主流路线^[21], 该方法以甲醇与一氧化碳为原料, 在铑/铱基催化体系作用下合成乙酸^[22]。然而, 该工艺也存在一些局限性, 如能耗较高以及催化剂成本昂贵。这些问题限制了其进一步发展。

乙醛氧化法分间接法与直接法两类。间接法(乙烯-乙醛氧化法)采用乙烯氧化制乙醛后, 通过乙酸锰/钴/铜催化体系将其转化为乙酸, 曾主导20世纪60年代的乙酸生产, 后因甲醇羰基化法经济性优势逐步被取代。直接法由昭和电工于1997年实现工业化^[23], 采用乙烯一步气相氧化工艺, 副产乙醛可循环利用以提

表 1 传统乙酸生产技术^[20]

Table 1 Traditional acetic acid production technology [20]

传统生产技术	催化剂	产物收率	副产物
甲醇羰基化法	铑或铱	甲醇: 99%, CO: 85%	CO ₂ 、H ₂
乙醛氧化法	乙酸锰、乙酸钴或乙酸铜	乙醛: 95%	乙酸乙酯、甲酸和甲醛
乙烷直接氧化法	钨、杂多酸、金属	乙烯87%	乙醛、CO ₂

高总收率, 但反应生成大量水分导致乙酸提纯能耗显著增加。

乙烷直接氧化法则在200~300℃加压条件下, 通过乙烷与氧气/空气反应合成乙酸^[24]。相较于甲醇羰基化法, 该工艺具有流程简洁、投资成本低、催化剂环境友好等优势, 但受限于乙烷分子高对称性、低极性 & 无孤对电子等特性, 需高温活化且易引发乙烯深度氧化副反应, 导致乙酸选择性 & 收率显著受限。

3.2 以C1为原料的生物催化和电催化工艺

随着绿色生产理念的深化, 以一碳(C1)化合物(CO、CO₂等)为原料的乙酸生产技术因其工业废气资源化与化石能源替代潜力, 成为实现低碳经济的重要研究方向。该技术通过生物催化与电催化两条路径实现C1化合物高效转化, 近年来均取得显著进展。

生物催化工艺通过微生物固碳机制实现乙酸合成, 主要包括合成气发酵与微生物电合成(MES)两类技术^[25,26]。其中, 合成气发酵利用产乙酸菌的Wood-Ljungdahl途径固定CO或CO₂^[27], 有研究者通过纯培养物的合成气发酵已实现4~6 g/L乙酸盐的产量^[28], 验证了工业C1废气资源化的可行性。此外, 针对合成气毒性抑制与遗传改造瓶颈, 研究者利用微生物联合体策略, 通过产乙酸菌与产酸克雷伯氏菌协同作用, 成功实现合成气向3-羟基丙酸等高值化学品的定向转化, 使产物得率提升30%~50%^[29]。MES则通过电活性微生物从电极获取电子驱动CO₂还原^[27]。该研究以乙酸盐为目标产物, 其选择性参数可达75%^[30]。值得注意的是, 生物法普遍面临产物分离难题: 由于发酵液的异质性, 已知用于微生物生产的产品分离和纯化过程占生物精炼厂总运营成本的30%^[31]。

电催化工艺通过电能直接驱动CO/CO₂转化为乙酸, 避免了生物体系的代谢复杂性。在CO₂电催化领域, 甲酸和甲醇是主要C1产物, 而乙酸等C2产物因代谢路径短、能量效率更高更具潜力。近期直接电催化合成乙酸取得显著进展: 厦门大学团队开发的ZSM限域铜单原子簇催化剂(CuZSM-SACL)在CO还原反应中实现1.8 A/cm²电流密度与71%乙酸法拉第效率^[32]; 中国科学院大连物理化学研究所通过金属-有机界面催化剂将乙酸选择性提升至92.1%, 法拉第效率达84.2%^[33]。这些进展表明电催化体系在过程强化与选择性控制方面具有显著优势。

当前, 生物催化在原料适应性方面表现突出, 而电催化在反应速率与产物纯度方面更优。未来通过反应器设计与能量传递优化构建协同系统, 有望突破现有技术瓶颈, 推动绿色乙酸生产的工业化进程。

4 乙酸代谢途径与关键微生物

4.1 乙酸代谢途径

乙酸作为碳源, 主要通过两条途径进行同化, 即ACS途径和ACKA-PTA途径^[34], 被转化为乙酰辅酶A^[10]。这两条途径由乙酰辅酶A合成酶(ACS)和乙酸激酶(ACKA)、磷酸转乙酰酶(PTA)组成(图1)。在ACS途径中, 乙酸经中间体乙酰腺苷单磷酸不可逆地转化为乙酰辅酶A (Acetyl-CoA)。ACKA-PTA途径则通过两步可逆反应经中间体乙酰磷酸生成乙酰辅酶A。

ACS和ACKA-PTA途径在能量需求(ATP)上存在显著差异。在同样活化1 mol乙酸的情况下, 前者因涉及单磷酸腺苷(AMP)经腺苷酸激酶转化为二磷酸腺苷(ADP)的级联反应, ATP净消耗量为2 mol; 而后者仅消耗1 mol ATP。因此, ACS途径具有更高的能量代谢成本^[14]。这种能量需求的差异反映了两者在生化机制上的区别。然而, 从底物结合动力学角度分析, ACS途径对底物的亲和力比ACKA-PTA途径高约34倍^[35], 导致在乙酸同化过程中具有竞争优势。总之, 在生理条件下, ACS途径是乙酸同化过程中更具能效优势的核心代谢模块, 而ACKA-PTA途径在乙酸生成过程中可能占据主导地位。

4.2 关键微生物与工程化菌株

近年来, 微生物利用乙酸作为碳源的研究进展显著。大肠杆菌、谷氨酸棒状杆菌(*Corynebacterium glutamicum*)、恶臭假单胞菌、酿酒酵母及米曲霉等均展现出对乙酸的高效利用能力^[7,36,37]。这些微生物通过其特有的代谢网络, 能够将乙酸转化为多种高附加值生物基产品^[38]。

为了进一步提升微生物对乙酸的利用效率, 研究者近年来对各种微生物进行了代谢改造, 使其能够以乙酸盐为唯一碳源, 生产包括酸、醇、酯在内的多种化学品^[39]。例如, 醋酸梭菌(*Clostridium acetivum*)^[40]、木醋杆菌(*Acetobacterium woodii*)^[41]和乙酸属(*Acetobacter*)^[42]细菌等常见的乙酸代谢细菌, 在代谢改造后

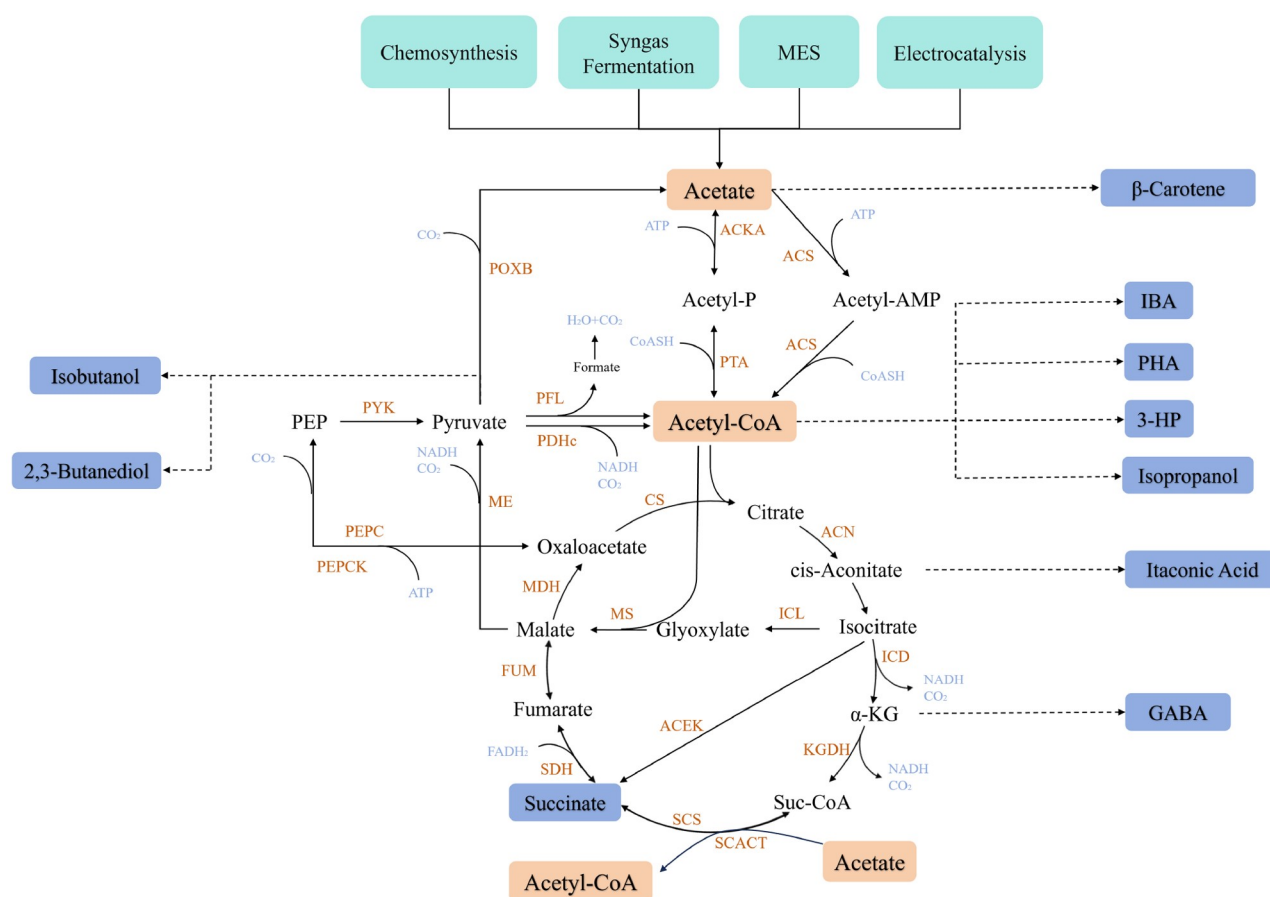


图 1 (网络版彩图)乙酸的合成及转化途径

Figure 1 (Color online) Synthesis and conversion routes of acetic acid.

展现出了更高的乙酸转化效率。

大肠杆菌(*Escherichia coli*)经代谢网络重构后,其乙酸转化效率获得显著提升,改造菌株能够高效地利用乙酸生产出氨基酸、脂肪酸等多种化学品^[43]。研究者利用迭代CRISPR辅助可追踪基因组工程(iCRE-ATE)方法筛选出对30 g/L乙酸具有显著耐受性的突变体^[44]。该策略通过深度突变文库的构建和高通量筛选,发现了*soxR*基因的关键突变(SoxRE32V),该突变显著上调了与乙酸耐受性相关的基因(如*acrAB*、*marAB*和*rob*),并增强了NAD(P)H代谢相关基因的表达,从而提高了细胞的还原力再生能力。这一改造策略显著提高了大肠杆菌在高浓度乙酸条件下的生长速率,为大肠杆菌利用乙酸提供了重要的技术支持。

永达尔梭菌(*Clostridium ljungdahlii*)则有独特的C1化合物转化能力^[45]。在厌氧条件下,能够利用CO₂

生成乙酸,并进一步合成乙醇和丁酸。Schulz等^[46]发现向培养基中添加15 mM的乙酸钠时,*C. ljungdahlii*的乙醇合成速率可提升240%至0.23 g L⁻¹ h⁻¹,且乙醇/乙酸的比例发生显著的正向偏移。值得注意的是*C. ljungdahlii*在利用乙酸进行生产时,代谢调控和发酵效率对环境条件(如pH值)极为敏感。研究表明,pH值的变化会显著影响其ATP合成效率、能量代谢以及产物分布。在pH 6.0条件下,该菌株主导乙酸的合成,而在pH 5.3条件下转向乙醇生产。这种动态代谢转换虽增强了产物调控灵活性,却导致其ATP合成效率与能量代谢网络稳定性对pH波动高度敏感,为工业化放大带来显著挑战^[47]。

作为模式真核微生物,酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)的代谢途径相对清晰,便于进行代谢工程改造,以提高对乙酸的利用效率和目标产物的产量^[48]。

通过优化其代谢途径，酿酒酵母能够以乙酸为唯一碳源合成生物燃料，为生物燃料的可持续生产提供了新的思路^[49]。但相较于原核生物，其碳源同化效率受限于乙酸耐受阈值，表现为底物转化动力学参数相对较低，需通过强化跨膜转运与能量再生系统等策略进行优化。

综上所述，微生物在利用乙酸盐作为碳源生产生物化学品方面展现出了巨大的潜力^[50-52]。这些研究成果不仅为生物制造和生物燃料领域提供了新的可能性，也为未来的可持续发展奠定了坚实的基础(表2)^[53-62]。然而，关于这些微生物的具体基因调控机制以及产物抑制解除等关键问题，仍需进一步的研究和探索。

5 利用乙酸生物合成增值化学品

生物合成具有原料可再生、全流程碳足迹低等优势^[63,64]。乙酸不仅可直接作为工业平台化合物使用，还能通过工程微生物的定向改造，高效转化为有机酸类、醇类^[65]、脂类^[66]等高附加值化学品，使其在生物制造价值链中占据重要地位^[67]。

5.1 酸类

琥珀酸作为重要的C4二元羧酸，在塑料、涂料以

及食品添加剂等工业领域应用广泛。其独特的理化性质和生物兼容性，使其成为提升材料性能与环境友好性的重要平台化合物^[68]。Niu等^[53]敲除琥珀酸脱氢酶基因*sdhAB*、转录抑制基因*iclR*及苹果酸酶基因*maeB*，同时过表达乙酰辅酶A合成酶基因*acs*、柠檬酸合成酶基因*gltA*和乌头酸酶基因*acnB*，成功构建重组菌株WCY-7，实现了以乙酸为唯一碳源生物合成琥珀酸。

3-羟基丙酸作为生物基聚酯(如PLA)的核心单体，在可降解塑料、功能纤维等新兴材料领域展现出广阔应用前景^[69]。随着碳中和目标的推进，基于非粮碳源的微生物合成技术已成为该领域研究热点。合成气含有大量的CO₂以及H₂和CO，可以通过化学或生物方式转化为乙酸。如今，乙酸已成为一种具有成本效益的非食品碳源，用于增值生化生产。在本研究中，Lai等^[54]以乙酸和CO₂为底物，在代谢工程大肠杆菌中生物合成3-羟基丙酸(3-HP)。表达*C. glutamicum*的乙酰辅酶A羧化酶(Acc)和嗜热光全绿丝菌(*Chloroflexus aurantiacus*)的密码子优化的丙二酰辅酶A还原酶(MCR)构建了3-HP的合成途径；通过强化乙醛酸分流途径、抑制脂肪酸合成、动态调节TCA循环和增强乙酸同化等代谢工程的策略，以合成气衍生的乙酸为底物，工程菌株3-HP的产量达到11.2 g/L，收率0.55 g/g。

衣康酸作为生物基丙烯酸替代品，在绿色高分子材料(树脂、纤维、橡胶)及生物医药领域具有重要应

表 2 利用乙酸生物合成增值化学品的进展

Table 2 Research progress in the biosynthesis of value-added chemicals from acetic acid

化学品	底物	关键微生物	产量	参考文献
琥珀酸	乙酸	<i>E. coli</i>	11.23 mM	[53]
3-羟基丙酸	乙酸	<i>E. coli</i>	11.2 g/L	[54]
衣康酸	乙酸	<i>C. glutamicum</i>	29.2 g/L	[55]
异丙醇	乙酸	<i>E. coli</i>	24.5 mM	[56]
异丁醇	乙酸	<i>E. coli</i>	157 mg/L	[57]
2,3-丁二醇	乙酸	<i>E. coli</i>	1.16 g/L	[58]
PHB	乙酸	<i>A. hydrophila</i>	0.55 g/L	[59]
PHBV	乙酸	<i>A. hydrophila</i>	0.57 g/L	[59]
乙酸异丁酯	葡萄糖、乙酸 (摩尔比1:1)	<i>E. coli</i>	19.7 g/L	[60]
β-胡萝卜素	乙酸	<i>Y. lipolytica</i>	164 mg/L	[61]
丙酮	乙酸	<i>E. coli</i>	0.29 g/g	[62]

用价值^[70]。Merkel等^[55]对谷氨酸棒状杆菌(*C. glutamicum* ATCC 13032)进行代谢工程改造, 通过降低异柠檬酸脱氢酶活性和引入源自土曲霉的顺式乌头酸脱氢酶基因, 实现了基于乙酸生产衣康酸, 优化补料分批发酵工艺, 衣康酸产量达到29.2 g/L, 证明了乙酸作为生物生产替代底物的潜力。

5.2 醇类

异丙醇作为医药中间体与高分子材料单体的市场需求持续增长。Yang等^[56]通过表达丙酮丁醇梭菌(*Clostridium acetobutylicum*)的*thlA*和*adc*基因, 大肠杆菌的*atoDA*基因, 以及拜氏梭菌(*Clostridium beijerinckii*) *adh*基因, 在大肠杆菌中构建了异丙醇生物合成途径, 通过强化乙酸同化途径与平衡辅因子等策略, 产物浓度达到18.5 mM (0.26 mol/mol转化率)^[56]。

异丁醇是一种重要的燃料添加剂和橡胶制造的起始原料。因为它吸湿性较低、能量容量更高, 并且与现有发动机兼容, 所以它比乙醇更适合做汽油混合物^[65]。异丁醇的生物生产是利用工程平台生物开发的, 如大肠杆菌、酿酒酵母、谷氨酸棒杆菌和枯草芽孢杆菌, 以葡萄糖为常见底物^[71,72]。有研究在大肠杆菌中探索了利用代谢工程手段, 以乙酸为唯一碳源生产异丁醇的可行性^[57]。通过表达一系列基因(*alsS*、*ilvCD*、*kivD*和*adhA*等), 构建了一条从丙酮酸到异丁醇的异源合成途径。然后, 为了提高乙酸的利用效率, 对*acs*基因进行了过表达, 并引入了ACKA-PTA途径来加速乙酸的清除和同化。过表达*pckA*、*maeB*和*aceA*等基因, 以及向三羧酸循环中添加中间体, 来激活丙酮酸生成途径和乙醛酸分流。此外, 为了解决异丁醇合成过程中的能量和还原力平衡问题, 还引入了*pntAB*和可能的*fdh*等基因, 以构建NADPH再生系统。经过这些代谢工程改造, 最终的工程化大肠杆菌菌株能够以乙酸为唯一碳源, 产生约0.157 g/L的异丁醇。该研究成功地展示了通过代谢工程优化, 利用乙酸这一廉价碳源生产异丁醇的潜力。

2,3-丁二醇在化工、食品、化妆品、农业、制药和航空航天领域具有广泛的应用, 尤其是生产聚丁二烯合成橡胶的单体^[73]。Novak等^[58]在大肠杆菌W菌株中构建了2,3-丁二醇的生物合成途径, 通过敲除混合酸发酵途径的相关基因(包括*ldhA*、*adhE*、*pta*和*frdA*)、优化培养基、分批添加乙酸等措施, 使2,3-丁

二醇产量达到1.16 g/L。

5.3 酯类

乙酸异丁酯作为一种绿色溶剂, 因其良好的生物降解性、优异的溶剂活性和较低的表面张力而被广泛应用于涂料、食品、制药、化妆品等行业^[74,75]。Tashiro等^[60]在大肠杆菌中删除了丙酮酸脱羧相关基因, 引入高效的乙酸同化途径(ACKA-PTA), 并结合异丁醇合成途径, 实现了葡萄糖和乙酸的协同利用生产乙酸异丁酯, 成功将其理论最大碳得率从67%提升至75%, 乙酸异丁酯产量达到19.7 g/L (59%最大理论得率), 为乙酸异丁酯的工业化生产提供了新方法。

聚羟基脂肪酸酯(PHA)是一类天然生物聚合物, 具有生物降解性、生物相容性、可再生性和结构多样性等特性, 随着减少白色污染、保护环境理念的提出, 已逐渐发展成为传统塑料的替代品^[76]。PHA种类繁多, 根据单体结构的不同, 可以分为短链PHA (如PHB、PHBV)和中长链PHA (如PHBHHx)^[59]。PHA通常由特定微生物在细胞内合成, 作为碳源和能量的储存物质, 因此微生物发酵是生产PHA的有效途径。近年来, 乙酸因其经济性是PHA生产的潜在替代碳源^[77]。Catherine等^[78]以乙酸作为唯一碳源并通过调控培养条件(包括乙酸浓度、氮磷营养物质浓度、温度和pH值)来改变糖原积累菌(GAOs)生产的PHA的组成, 成功提高其热性能和机械性能, 使其适用于钢铁涂层。结果表明, 通过优化培养条件可以调控PHA的组成和性能, 为开发用于钢铁涂层的生物基材料提供了理论依据。

5.4 其他相关化学品

以乙酸为碳源还可以生产活性天然产物(β -胡萝卜素、 β -石竹烯)、氨基酸(赖氨酸、酪氨酸、 γ -氨基丁酸)等化合物^[79]。

β -胡萝卜素是由微生物和植物生物合成的橙红色萜类色素类胡萝卜素, 广泛应用于制药、保健食品、化妆品和动物饲料工业^[80]。Jing等^[81]在三孢布拉氏霉(*Blakeslea trispora*)中, 通过添加乙酸钠来增强 β -胡萝卜素生物合成, 成功获得 β -胡萝卜素59.91 mg/g的干生物产量。Robles-Iglesias等^[61]成功利用工程改造的解脂耶氏酵母(*Yarrowia lipolytica*)菌株, 实现对浓度高达20 g/L的乙酸具有耐受性, 能够同时从合成气衍生的乙酸中生产脂质和 β -胡萝卜素, 获得的脂质结构

(C18:1化合物含量接近50%)对于生物柴油生产具有重要意义, 因此有望成为一种经济高效的合成气生产方法.

γ -氨基丁酸(GABA)作为一种重要的非蛋白质氨基酸, 在制药、食品和生物材料领域具有广泛应用. Beck等^[82]在大肠杆菌中, 通过删除*iclR*基因以激活乙醛酸循环, 删除*gabT*和*puuE*基因以阻断GABA降解途径, 并通过上调*aceA*基因和下调*sucA*基因, 分别在异柠檬酸节点和 α -酮戊二酸节点优化代谢通量分配, 将更多的碳源导向GABA合成. 最终GABA的产量达到了2.54 g/L, 产率达到0.43 g/g乙酸, 展示了代谢工程在低成本GABA生产中的潜力.

6 乙酸利用面临的挑战

尽管乙酸在生物制造领域展现出巨大的潜力, 微生物在利用乙酸时仍面临诸多挑战. 这些挑战主要集中在乙酸的毒性、氧化特性以及廉价乙酸的获取问题等方面.

乙酸的毒性是微生物利用其作为底物的主要障碍之一. 研究表明, 当乙酸浓度超过5 g/L时, 其对微生物的毒性效应显著增强, 导致细胞生长停滞和代谢速率下降^[58,83]. 乙酸的毒性机制主要源于其低解离常数特性, 使其在溶液中主要以未解离的分子形式存在^[84]. 这种分子状态使乙酸能够穿透细胞膜屏障, 通过破坏细胞内大分子结构和抑制关键代谢酶活性的双重机制干扰细胞生理功能^[85,86]. 此外, 乙酸胁迫还会诱发细胞内氧化应激, 形成毒性自由基积累与能量代谢障碍的恶性循环^[87]. 这种毒性不仅直接影响细胞的生长和代谢, 还通过干扰能量代谢相关酶系(如糖酵解和三羧酸循环酶类)和转运蛋白系统, 引发能量代谢效率的级联衰减^[83]. 研究表明, 氧化还原平衡技术能够有效缓解自由基损伤, 从而提高微生物对乙酸的耐受性. 例如, Oh团队^[30]通过过表达*rckI*基因, 不仅提升了酵母在乙酸环境中的底物利用率和乙醇产率, 还显著降低了胞内活性氧水平, 证实了氧化应激调控在耐受机制中的核心作用.

此外, 乙酸的能​​量密度低于传统碳源(如葡萄糖和蔗糖), 导致其在生物合成高附加值长链化合物时面临代谢瓶颈^[88]. 从代谢途径分析, 乙酸需经乙酰辅酶A进入三羧酸循环(TCA循环), 而该循环与氧化磷酸化系

统共同构成细胞主要产能模块. 这种代谢特性使得乙酰辅酶A节点的碳通量分配成为平衡细胞能量代谢与产物合成的关键问题. 代谢通量分析显示, 乙酸胁迫导致中心代谢途径的通量下调, 并伴随着胁迫响应代谢物特异性积累. 这种代谢网络的重构不仅降低了能量代谢效率, 还限制了微生物对乙酸的同化能力^[89]. 为解决这一矛盾, 研究者提出了对乙酸同化途径、中心代谢途径和产物合成途径进行精细工程设计的策略. 例如, Xiong等^[90]通过重构氨基酸代谢网络, 使*carI*过表达菌株的ATP水平提升了27.3%, 同时增强了细胞膜的完整性. 这些研究为维持代谢稳态提供了新的思路, 但如何在工业规模上实现这一目标, 仍需进一步探索.

尽管乙酸作为一种低成本底物具有显著优势, 但获取廉价乙酸仍然是一个需要解决的问题^[88]. 通过C1气体(如一氧化碳和二氧化碳)合成乙酸是一种极具吸引力的选择, 因为这不仅能够降低生产成本, 还具有应对气候变化的潜在好处. 然而, C1气体的生物转化策略尚未实现商业化, 主要受限于菌株工程、发酵操作和下游处理的复杂性. C1气体的生物转化需要高效的菌株和发酵工艺. 例如, 利用醋酸杆菌或其他微生物将C1气体转化为乙酸, 虽然在实验室阶段取得了一定进展, 但在工业规模上仍面临菌株稳定性、发酵效率和产物分离等多重挑战^[31]. 此外, C1气体的来源和纯度也对转化效率产生重要影响. 如何通过菌株工程优化微生物的代谢网络提高C1气体的转化效率, 是实现廉价乙酸获取的关键.

7 总结与展望

微生物代谢驱动的乙酸合成技术是可持续生物制造的关键途径, 已在实验室研究与工业应用中取得阶段性进展. 该技术通过生物基乙酸生产降低化石能源依赖, 同时契合绿色化学理念. 然而, 现阶段技术体系仍存在核心瓶颈问题: 微生物合成效率仍需提升, 底物转化效率较低, 代谢通量调控网络尚未完全解析. 此外, 工程菌株的鲁棒性、环境耐受性及规模化生产工艺仍需突破. 未来研究可聚焦于以下方向: 强化微生物催化活性以提升乙酸合成速率, 设计精准代谢工程策略优化碳流分配, 突破产业化过程中的生物反应器设计与产物分离技术壁垒等.

综上, 微生物代谢合成乙酸技术展现出广阔的应用前景。随着合成生物学工具、动态代谢调控技术及智能生物制造平台的协同创新, 其产业化进程将加速推进, 为可持续生物生产体系提供关键技术支撑。

参考文献

- Kumar RR, Dhanarajan G, Bhaumik M, Chopra J, Sen R. *Sustain Energy Fuels*, 2017, 1: 923–931
- Meier D, van de Beld B, Bridgwater AV, Elliott DC, Oasmaa A, Preto F. *Renew Sustain Energy Rev*, 2013, 20: 619–641
- Chen Y, Yang Y, Liu X, Shi X, Wang C, Zhong H, Jin F. *Mol Catal*, 2023, 545: 113199
- Liu Z, de Souza TSP, Holland B, Dunshea F, Barrow C, Suleria HAR. *Processes*, 2023, 11: 840
- Robles-Iglesias R, Naveira-Pazos C, Fernández-Blanco C, Veiga MC, Kennes C. *Renew Sustain Energy Rev*, 2023, 171: 113043
- Gong G, Wu B, Liu L, Li J, Zhu Q, He M, Hu G. *Eng Microbiol*, 2022, 2: 100036
- Poehlein A, Zeldes B, Flaiz M, Böer T, Lüschen A, Höfele F, Baur KS, Molitor B, Kröly C, Wang M, Zhang Q, Fan Y, Chao W, Daniel R, Li F, Basen M, Müller V, Angenent LT, Sousa DZ, Bengelsdorf FR. *Bioresource Tech*, 2025, 427: 131913
- Jin J, Wicks J, Min Q, Li J, Hu Y, Ma J, Wang Y, Jiang Z, Xu Y, Lu R, Si G, Papangelakis P, Shakouri M, Xiao Q, Ou P, Wang X, Chen Z, Zhang W, Yu K, Song J, Jiang X, Qiu P, Lou Y, Wu D, Mao Y, Ozden A, Wang C, Xia BY, Hu X, Dravid VP, Yiu YM, Sham TK, Wang Z, Sinton D, Mai L, Sargent EH, Pang Y. *Nature*, 2023, 617: 724–729
- Lee SJ, Lee DY, Kim TY, Kim BH, Lee J, Lee SY. *Appl Environ Microbiol*, 2005, 71: 7880–7887
- Zhang S, Yang W, Chen H, Liu B, Lin B, Tao Y. *Microb Cell Fact*, 2019, 18: 130
- Luque-Álvarez LA, González-Arias J, Romero-Sarria F, Reina TR, Bobadilla LF, Odriozola JA. *Catal Sci Technol*, 2024, 14: 128–136
- Korchuganova O, Potapenko E, Isayenko I, Afonina I, Luque R. *J Organomet Chem*, 2024, 1013: 123145
- Kalck P, Le Berre C, Serp P. *Coord Chem Rev*, 2020, 402: 213078
- Mutyala S, Kim JR. *Bioresource Tech*, 2022, 364: 128064
- Yassunaka Hata NN, Surek M, Sartori D, Serrato RV, Spinosa WA. *Food Technol Biotechnol*, 2023, 61: 85–103
- De Roos J, De Vuyst L. *Curr Opin Biotechnol*, 2018, 49: 115–119
- Santos HO, de Moraes WMAM, da Silva GAR, Prestes J, Schoenfeld BJ. *Clin Nutr ESPEN*, 2019, 32: 1–7
- Mukherjee V, Lind U, St. Onge RP, Blomberg A, Nygård Y, Vickers C, Schulz B. *mSystems*, 2021, 6: 10.1128/msystems.00418-21
- Gong G, Wu B, Liu L, Li J, Zhu Q, He M, Hu G. *Sci Total Environ*, 2023, 893: 164795
- Yoneda N, Kusano S, Yasui M, Pujado P, Wilcher S. *Appl Catal A-Gen*, 2001, 221: 253–265
- Sheldon D. *Johnson Matthey Tech Rev*, 2017, 61: 172–182
- Saidi M, Bolouk A, Dilmaghani A. Methanol to Acetic Acid and Vinyl Acetates: Catalysts, Kinetics, Mechanisms and Reaction Paths. *Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering*. Amsterdam: Elsevier, 2024
- Xu S, Wang L, Chu W, Yang W. *React Kinet Catal Lett*, 2009, 98: 107–115
- Niakolas DK, Athanasiou M, Dracopoulos V, Tsiaoussis I, Bebelis S, Neophytides SG. *Appl Catal A-Gen*, 2013, 456: 223–232
- Merli G, Becci A, Amato A, Beolchini F. *Sci Total Environ*, 2021, 798: 149292
- Lv R, Liu K, Hu H, Fan M, Li K, Zhang M, Huang H. *Separation Purification Tech*, 2025, 359: 130835
- Martín-Espejo JL, Gandara-Loe J, Odriozola JA, Reina TR, Pastor-Pérez L. *Sci Total Environ*, 2022, 840: 156663
- Liu C, Luo G, Wang W, He Y, Zhang R, Liu G. *Fuel*, 2018, 224: 537–544
- Bae J, Song Y, Lee H, Shin J, Jin S, Kang S, Cho BK. *Chem Eng J*, 2022, 428: 131325
- Oh EJ, Wei N, Kwak S, Kim H, Jin YS. *J Biotechnol*, 2019, 292: 1–4
- Karekar SC, Srinivas K, Ahring BK. *Bioresource Tech Rep*, 2020, 12: 100568
- Wen Y, Zhan C, Liu J, Zhuang X, Liu S, Yang T, Liu W, Liu X, Kao C-W, Huang Y-C, Chan T-S, Hu Z, Su D, Han J, Chen N, Huang X. *Nat Nanotechnol*, 2025, 20: 656–663
- Rong Y, Liu T, Sang J, Li R, Wei P, Li H, Dong A, Che L, Fu Q, Gao D, Wang G. *Angew Chem Int Ed*, 2023, 62: e202309893

- 34 Kim Y, Lama S, Agrawal D, Kumar V, Park S. *Biotechnol Adv*, 2021, 49: 107736
- 35 Liu H, Zhang J, Wang L, Liu H, Yu C, Li H. *Free Radical Biol Med*, 2024, 225: 15–23
- 36 Qin Z, Yu S, Chen J, Zhou J. *Biotechnol Adv*, 2021, 54: 107863
- 37 Gao L, Wu X, Li C, Xia X. *J Biotechnol*, 2022, 350: 24–30
- 38 Konfo TRC, Chabi ABP, Amoussouga Gero A, Lagnika C, Avlessi F, Biaou G, Sohounhloue CKD. *J Agr Food Res*, 2024, 15: 100985
- 39 Yang H, Chen T, Wang M, Zhou J, Liebl W, Barja F, Chen F. *Biotechnol Adv*, 2022, 58: 107911
- 40 Naveira-Pazos C, Veiga MC, Kennes C. *Chemosphere*, 2024, 365: 143345
- 41 Tarraran L, Agostino V, Vasile NS, Azim AA, Antonicelli G, Baker J, Millard J, Re A, Menin B, Tommasi T, Minton NP, Pirri CF, Fino D. *J CO2 Utilization*, 2023, 76: 102583
- 42 Majumder TR, Yoshizawa T, Inoue M, Aono R, Matsumura H, Mihara H. *Biochim Biophys Acta*, 2025, 1873: 141051
- 43 Yu C, Cao Y, Zou H, Xian M. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2011, 89: 573–583
- 44 Liu R, Liang L, Garst AD, Choudhury A, Nogué VS, Beckham GT, Gill RT. *Metab Eng*, 2018, 47: 10–20
- 45 Zhu X, Jack J, Leininger A, Yang M, Bian Y, Lo J, Xiong W, Tsesmetzis N, Ren ZJ. *Resour Conservation Recycling*, 2022, 184: 106395
- 46 Schulz S, Molitor B, Angenent LT. *Bioresource Tech*, 2023, 369: 128387
- 47 Liu ZR, Wen ZQ, Wu JW, Gao HP, Zhang Q, Li LP, Liu LC, Li Q, Li FL, Liu ZY. *Fermentation*, 2025, 11: 154
- 48 Sánchez-Adriá IE, Sanmartín G, Prieto JA, Estruch F, Fortis E, Rande-Gil F. *Microbiol Res*, 2023, 277: 127487
- 49 Shi W, Li J, Chen Y, Liu X, Chen Y, Guo X, Xiao D. *ACS Synth Biol*, 2021, 10: 495–504
- 50 Li Y, Yang S, Ma D, Song W, Gao C, Liu L, Chen X. *Nat Prod Rep*, 2021, 38: 1518–1546
- 51 Rehman O, Wu Y, Zhang Q, Guo J, Sun C, Gao H, Xu Y, Xu R, Shahid A, Xue C. *Chin J Chem Eng*, 2024, 72: 26–33
- 52 Xu X, Zhang S, Gai J, Xie X, Wu S, Hu J, Song K, Chu Q. *Energy*, 2024, 313: 133956
- 53 Niu H, Li R, Wu J, Cai Z, Yang D, Gu P, Li Q. *3 Biotech*, 2018, 8: 421
- 54 Lai N, Luo Y, Fei P, Hu P, Wu H. *Synth Syst Biotechnol*, 2021, 6: 144–152
- 55 Merkel M, Kiefer D, Schmollack M, Blombach B, Lilge L, Henkel M, Hausmann R. *Bioresource Tech*, 2022, 351: 126994
- 56 Yang H, Zhang C, Lai N, Huang B, Fei P, Ding D, Hu P, Gu Y, Wu H. *Bioresource Tech*, 2020, 296: 122337
- 57 Niu H. Metabolic engineering of *Escherichia coli* for isobutanol production using acetate as the sole carbon source. *Dissertation for Master's Degree*. Jinan: University of Jinan, 2020 (in Chinese) [牛浩. 通过代谢工程改造大肠杆菌以乙酸为唯一碳源生产异丁醇. 硕士学位论文. 济南: 济南大学, 2020]
- 58 Novak K, Kutscha R, Pflügl S. *Biotechnol Biofuels*, 2020, 13: 177
- 59 Shi LL, Da YY, Zheng WT, Chen GQ, Li ZJ. *J Biosci Bioeng*, 2020, 130: 290–294
- 60 Tashiro Y, Desai SH, Atsumi S. *Nat Commun*, 2015, 6: 7488
- 61 Robles-Iglesias R, Nicaud JM, Veiga MC, Kennes C. *Bioresource Tech*, 2023, 389: 129815
- 62 Yang H, Huang B, Lai N, Gu Y, Li Z, Ye Q, Wu H. *Microb Cell Fact*, 2019, 18: 6
- 63 Raza W, Wang J, Yang J, Tsuru T. *Separation Purification Tech*, 2021, 262: 118338
- 64 Xu N, Gao H, Wang Y, Liu C, Hu L, He A, Jiang W, Xin F. *Biochem Eng J*, 2025, 215: 109587
- 65 Schubert T. *Biofuels Bioprod Bioref*, 2020, 14: 845–878
- 66 Lu C, Akwafo EO, Wijffels RH, Martins dos Santos VAP, Weusthuis RA. *Metab Eng*, 2023, 75: 110–118
- 67 Fei P, Luo Y, Lai N, Wu H. *Bioresource Tech*, 2021, 336: 125323
- 68 Song H, Zhou X, Gao X, Gong H, Teng H, Huang Y, Song Z, Lin L, Yao S. *Appl Catal B-Environ Energy*, 2024, 358: 124399
- 69 Arana-Agudelo P, de Fouchécour F, Moussa M, Athès V, Lachin K, Spinnler HE, Saulou-Bérion C, Trelea IC. *Biochem Eng J*, 2024, 208: 109346
- 70 Trotta JT, Watts A, Wong AR, LaPointe AM, Hillmyer MA, Fors BP. *ACS Sustain Chem Eng*, 2019, 7: 2691–2701
- 71 Gambacorta FV, Dietrich JJ, Yan Q, Pflieger BF. *Curr Opin Chem Biol*, 2020, 59: 182–192

- 72 Gu P, Liu L, Ma Q, Dong Z, Wang Q, Xu J, Huang Z, Li Q. *World J Microbiol Biotechnol*, 2021, 37: 168
- 73 Xie S, Li Z, Zhu G, Song W, Yi C. *J Cleaner Production*, 2022, 343: 131033
- 74 Tekay E, Aybakan B, Aslan VU, Orhun T. *Appl Mater Today*, 2024, 38: 102199
- 75 Shi M, Huang K, He R, Jiang Y, Zou Y, Xu J, Tong Z. *Chin J Chem Eng*, 2023, 63: 21–30
- 76 Kalia VC, Singh Patel SK, Shanmugam R, Lee JK. *Bioresource Tech*, 2021, 326: 124737
- 77 Catherine MC, Guwy A, Massanet-Nicolau J. *Bioresource Tech Rep*, 2022, 20: 101226
- 78 Catherine MC, Massanet-Nicolau J, Guwy A, Lloyd G. *Bioresource Tech Rep*, 2024, 25: 101769
- 79 Tarraran L, Demichelis F, Agostino V, Vasile NS, Baker J, Millard J, Minton NP, Pirri CF, Fino D, Saracco G. *Sustain Chem Pharmacy*, 2024, 37: 101440
- 80 Nanou K, Roukas T, Papadakis E. *Biochem Eng J*, 2012, 67: 203–207
- 81 Jing K, He S, Chen T, Lu Y, Ng IS. *Biochem Eng J*, 2016, 114: 10–17
- 82 Beck SW, Ye D, Hwang HG, Jung GY. *J Agric Food Chem*, 2024, 72: 10420–10427
- 83 Gecse G, Labunskaitė R, Pedersen M, Kilstrup M, Johanson T. *Front Bioeng Biotechnol*, 2024, 12: 1339054
- 84 Yin Y, Song W, Wang J. *Bioresource Tech*, 2022, 364: 128074
- 85 Guaragnella N, Bettiga M. *Yeast*, 2021, 38: 391–400
- 86 Ye T, Ding W, An Z, Zhang H, Wei X, Xu J, Liu H, Fang H. *Microb Cell Fact*, 2025, 24: 36
- 87 Almeida ELM, Silveira WB. *Biochem Eng J*, 2025, 215: 109634
- 88 Gu PF, Li FF, Huang ZS, Gao J. 2024, 12: 309
- 89 Hua S, Wang Y, Wang L, Zhou Q, Li Z, Liu P, Wang K, Zhu Y, Han D, Yu Y. *Microb Cell Fact*, 2024, 23: 324
- 90 Xiong L, Wang YT, Zhou MH, Takagi H, Qin J, Zhao XQ. *Synth Syst Biotechnol*, 2024, 9: 723–732

Research progress on microbial metabolism of acetic acid for chemical synthesis

Shuang Xu, Jia Wang, Xiaolin Shen, Xinxiao Sun^{*}, Qipeng Yuan^{*}

College of Life Science and Technology, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China

**Corresponding authors (email: sunxx@mail.buct.edu.cn; yuanqp@mail.buct.edu.cn)*

Abstract: With the depletion of fossil fuel resources and the intensification of global climate change, the microbial metabolism-based synthesis of acetic acid has emerged as a significant research direction in green chemistry and industrial biotechnology. As a key two-carbon platform compound, acetic acid is regarded as an important raw material for the synthesis of various value-added chemicals, due to its low cost, simple metabolic pathways, and wide availability. This review summarizes the biosynthetic pathways of acetic acid via microbial metabolism, key microorganisms, and their engineering strategies, with a particular focus on the applications of acetic acid in the synthesis of high-value chemicals, such as organic acids, alcohols, and esters. Finally, it analyzes the current technological challenges in the bio-based synthesis of acetic acid and provides an outlook for future research directions.

Keywords: acetic acid, biosynthesis, synthetic biology, microbial metabolism, industrial biotechnology

doi: [10.1360/SSC-2025-0038](https://doi.org/10.1360/SSC-2025-0038)