

【前沿科技】

## 从柑橘加工到生物合成

肖志强, 刘娟, 张士凯, 刘伟, 李高阳, 丁胜华, 单杨\*

(湖南省农业科学院农产品加工与质量安全研究所 洞庭实验室 长沙 410125)

**摘要** 柑橘是全球面积和产量均居第一的重要经济作物,当前加工产品仍以果汁、罐头等为主,资源综合利用率偏低。柑橘的果皮、果渣、生理落果等富含果胶、类黄酮、精油等高附加值活性成分,在食品、医药、化工等领域应用广泛。文章围绕柑橘加工产业发展现状与技术瓶颈,系统梳理柑橘资源关键功能组分特性、生物活性及传统提取技术的进展与局限,总结合成生物学在天然产物绿色制造中的技术优势,同时聚焦微生物在柑橘类黄酮生物合成方面的最新进展。结合资源循环利用和绿色低碳发展需求,提出合成生物学有望为柑橘高值活性成分的获取开辟新路径,推动全产业向高附加值、绿色可持续方向升级。

**关键词** 柑橘加工; 高值化利用; 类黄酮; 合成生物学; 微生物细胞工厂

**文章编号** 1009-7848(2026)01-0015-09 **DOI:** 10.16429/j.1009-7848.2026.01.002

全球柑橘产业持续增长,产量与加工规模逐年增加。然而,柑橘产业结构性矛盾突出:一方面以初加工和罐头、果汁等产品为主,同质化严重;另一方面,年均超千万吨的生理落果和加工副产物综合利用率不足 30%,果胶、类黄酮等高附加值成分开发利用水平偏低<sup>[1]</sup>。传统提取存在原料消耗大,效率偏低,溶剂残留等问题<sup>[2-3]</sup>;化学半合成则步骤繁琐且对环境影响大<sup>[4]</sup>。合成生物学通过构建微生物细胞工厂,可实现目标成分的精准生物合成,具有原料可再生、过程清洁等优势,为传统柑橘资源综合利用向绿色化、高值化转型提供了新的技术路径。

### 1 现代柑橘工业发展现状

柑橘是世界第一大水果,据联合国粮农组织(FAO)统计,2023 年全球柑橘总产量达 1.54 亿 t。我国是世界柑橘主要起源地,4 000 多年前就有栽种柑橘的文字记载。2024 年柑橘种植面积约为 306.13 万 hm<sup>2</sup>,年产量高达 6 791.49 万 t,产量和面积均居世界首位。我国柑橘以鲜食为主,加工仅占 20%左右,主要加工产品是橘片罐头。柑橘工业

涉及全国 19 个省(市、区)100 多个柑橘大县,涉及农村人口达 1.82 亿,主要分布在广西、湖南、广东、江西、四川、湖北、福建、浙江、重庆。目前已成为推动农民增收、农业增效、农村就业与乡村振兴的重要支柱产业。

#### 1.1 柑橘加工与副产物资源利用现状

**1.1.1 柑橘加工现状** 柑橘初加工通过标准化、智能化作业,有效提升了鲜果的商品属性,延长了货架期并降低损耗,是产业提质增效的关键环节。目前,清洗、分级、包装与保鲜等初加工环节已实现高效衔接,显著保障了鲜果的市场竞争力。在精深加工领域,约 20%的柑橘被转化为高附加值产品。其中,橘片罐头占柑橘加工量的 80%以上,是传统的优势出口产品。全球橘片罐头出口量大约在 35 万 t 至 40 万 t,而我国橘片罐头产量占世界产量的 75%,出口量常年保持在 25 万 t 以上的水平,占国际贸易量的 80%。柑橘汁是世界第一大果汁,我国是柑橘汁的消费大国,然而其发展相对滞后,柑橘汁消费量的 80%以上依赖进口,浓缩汁年均进口 15 万 t 左右,进口额 15 亿元以上,占我国进口果汁总量及总额的 70%以上。目前国内市场上的橙汁产品类型主要包括非复原橙汁(NFC)、复原橙汁和橙汁饮料等,市场竞争日趋激烈。

**1.1.2 柑橘副产物资源利用现状** 柑橘副产物资源包括柑橘落果、疏果、残次果和加工产生的皮、渣、种子等下脚料与废水等。这些柑橘副产物资源丰富果胶、类黄酮、类胡萝卜素、类柠檬苦素、香精

收稿日期: 2026-01-04

基金项目: 国家重点研发计划项目(2022YFD2100804);洞庭实验室重点研究项目(2025-DTZD-001)

第一作者: 肖志强,男,博士,助理研究员

通信作者: 单杨 E-mail: sy6302@sohu.com

油和辛弗林等功能性成分,其高效高值利用已成为产业的重点方向。果胶含量较高(占干质量的13%~17%),兼具增稠、稳定等功能特性和抗氧化、调节血糖等生理活性<sup>[1]</sup>。全球商品果胶总量的70%是从柑橘皮中提取的,全球果胶的年需求量约为4万t,并且以每年15%的速率增长。我国每年消耗果胶约3000t以上,其中80%依赖进口。类黄酮具有抗氧化、抗炎症,保护心血管等多种生理功能<sup>[2]</sup>,开发潜力巨大。精油具有抗菌、抗炎、抗氧化等特性<sup>[3]</sup>,常作为天然防腐剂、风味剂使用。全球每年的柑橘香精油需求量在1.6万t以上,其中供食品工业使用的精油占60%~70%,其余大部分用于化妆品、芳香清洁剂等。辛弗林是一种生物碱类化合物,以促进新陈代谢、辅助减肥等功能而受到关注<sup>[4]</sup>。国内每年对辛弗林的需求量在500t以上,且每年以30%的增速高速增长,目前95%的需求依赖进口。

## 1.2 柑橘工业的挑战

1.2.1 品种结构单一及加工专用原料不足 我国柑橘种植品种以鲜食为主,同质化现象明显,适合加工的专用品种占比低,且规模化原料基地建设不足。原料供需存在突出矛盾:鲜果集中上市常导致市场供过于求,果农增产、不增收;而加工企业则面临适宜原料短缺,收购成本高的困境,导致产能闲置,生产成本居高不下,整体盈利能力和抗风险能力偏弱。

1.2.2 传统资源综合利用亟需转型升级 柑橘资源(生理落果、皮渣)富含果胶、类黄酮等高价组分,而传统提取方法存在综合利用率低,生产成本低,环境污染严重等问题<sup>[5]</sup>。如以传统方法获取1kg的川橙皮素,需消耗干制橘皮500kg(折算鲜果高达10t),且生产过程还要消耗大量的化学试剂和水电气等能源。合成生物制造通过工程化改造微生物细胞,实现目标化合物的高效、定向合成,具有原料可再生,过程低碳、环保,产品附加值高等显著优势。这为从根本上变革柑橘资源的高值化利用模式提供了全新的思路与技术途径。

## 2 合成生物制造

### 2.1 合成生物制造概况与优势

合成生物制造是一种前沿的生产范式,其核

心在于将植物或生物体内复杂的代谢途径,通过基因工程手段重构于微生物细胞(如酿酒酵母、大肠杆菌)中,从而将这些微生物改造成为高效的“细胞工厂”。通过理性设计和基因组编辑,引入或优化特定的酶催化反应网络,使细胞能够利用廉价的糖类等可再生原料,定向、高效地合成目标化合物,实现从传统“植物提取”或“化学合成”到“细胞智造”的根本性跨越。

合成生物学的优势主要体现在生产周期与产物产量:相较于传统植物提取或化学合成路线,微生物发酵通常以“天”为生产周期计量<sup>[6]</sup>。以色列某公司通过生物合成乳蛋白,发酵过程仅需3~5d,而传统畜牧业中奶牛从出生到产奶需长达2年以上。前者不受季节与气候限制,显著缩短了从原料到产物的时间跨度。从生产工艺路线上看,微生物发酵相较于传统化学合成或植物提取过程,可减少碳排放和生产过程对环境的影响<sup>[7]</sup>。这一绿色优势源于其以可再生碳源为底物,避免了高能耗及高污染的化学反应步骤<sup>[8]</sup>。同时,生物合成体系在温和条件下进行,能有效减少废水和副产物排放<sup>[9]</sup>。除具有生产效率高和保护环境的优势外,合成生物学在产物质量与多样性方面也独具优势。可通过代谢途径重构与酶工程改造,实现对关键催化步骤的精准控制,从而获得纯度更高的目标产物<sup>[10]</sup>。

### 2.2 柑橘类黄酮生物合成现状

2.2.1 柑橘类黄酮分类 柑橘中富含多种类黄酮,依据其母核结构(C6—C3—C6)中C环的饱和度和氧化程度、B环的连接位置以及取代基类型进行系统分类,包括黄烷酮、多甲氧基黄酮及黄酮(醇)糖苷等(图1)<sup>[11]</sup>。其中,黄烷酮(如橙皮苷、柚皮苷)含量最为丰富,其糖基化形式直接影响柑橘风味特性<sup>[12]</sup>。多甲氧基黄酮(如川陈皮素、橘皮素)是柑橘属特有的脂溶性成分,具有显著的生物活性<sup>[13]</sup>。此外,还存在黄酮糖苷(如地奥司明)及微量花青素等成分<sup>[14]</sup>。这些成分在植物体内的分布具有显著的组织与品种特异性。果皮是所有柑橘类黄酮最主要的富集部位,其黄烷酮与多甲氧基黄酮含量远高于果肉与果汁,例如甜橙果皮中的橙皮苷含量可达13.0g/kg干质量<sup>[15]</sup>。不同品种间的成分含量差异显著,柚皮苷是葡萄柚和酸橙的特征性苦味成分,而橙皮苷是甜橙和宽皮柑桔中的

主要黄烷酮类化合物<sup>[16]</sup>。然而,类黄酮在柑橘组织中高度特异性分布的客观特性,在赋予其高价值

的同时,也成为传统提取与加工模式面临的损耗大、效率低等瓶颈的内在原因。

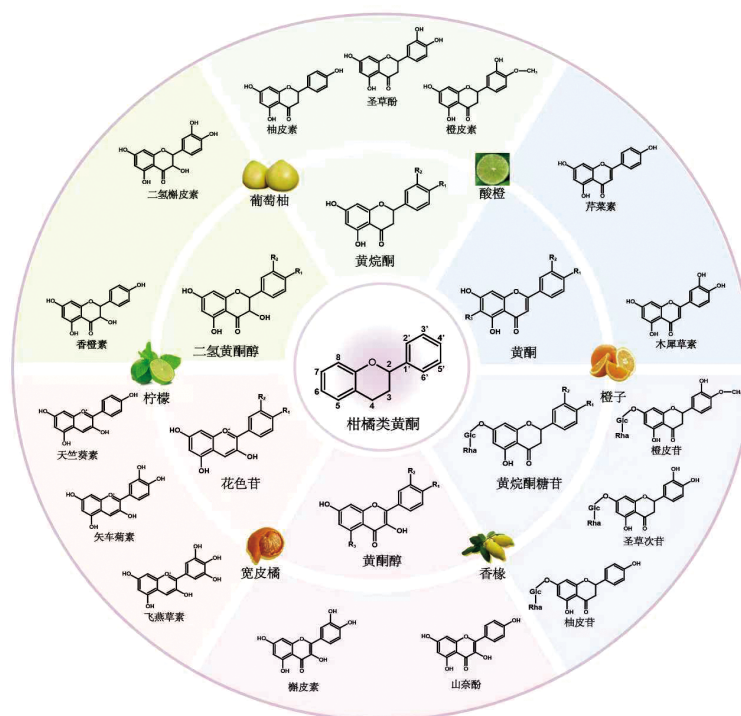


图 1 柑橘中常见类黄酮

Fig.1 Major flavonoids in citrus fruits

2.2.2 柑橘中类黄酮的生物活性 柑橘类黄酮具有广泛的健康促进作用,其生物活性在调控氧化应激、抗菌、炎症反应、心血管功能及代谢稳态方面都具有显著作用<sup>[17]</sup>。2020年,美国食品药品监督管理局(FDA)报道,美国成年人的类黄酮平均摄入量为 200~250 mg;FDA 对美国植物提取物零售市场的调查表明,总市场份额的前 20 位中,有 12 种以黄酮类化合物作为主要的功能成分<sup>[18]</sup>。这些广泛的市场应用与健康消费潜力,源于柑橘类黄酮在细胞与分子层面的多重生物活性机制。在细胞保护与免疫调节方面,柑橘类黄酮能有效清除自由基、螯合金属离子以缓解氧化应激,并通过调节关键炎症通路发挥抗炎作用<sup>[19-20]</sup>。在慢性疾病预防方面,这类化合物展现出多重潜力:黄烷酮类有助于保护心血管<sup>[21]</sup>;柚皮苷、橙皮苷等对改善糖代谢与糖尿病管理具有积极意义<sup>[22-23]</sup>。多项研究也揭示其在抑制癌细胞增殖方面的效应<sup>[21]</sup>。这些多样化的生物活性共同奠定了柑橘类黄酮在功能性食品、药物研发及绿色农业制剂等领域的重要应用

价值。

2.2.3 微生物合成类黄酮的研究进展 类黄酮是一大类具有复杂化学结构和广泛生物活性的天然产物,其生物合成通常经由莽草酸途径与苯丙烷途径,并常伴随糖基化、甲基化等后续修饰。其中,黄烷酮是绝大多数黄酮类化合物的核心骨架,其高效合成是构建整个微生物工厂的基础。以柚皮素为例,Li 等<sup>[24]</sup>通过引入异源的磷酸酮糖途径、乙酰辅酶 A 细胞器穿梭系统,将更多的关键前体丙二酰辅酶 A 引流至目标产物的合成,使柚皮素产量提高至 3 420.6 mg/L。对黄烷酮进行一系列结构修饰,如羟基化、甲基化和糖基化,是生成黄酮醇、黄酮糖苷等多样化类黄酮的重要途径。Marsan 等<sup>[25]</sup>利用合成柚皮素的解脂耶氏酵母,通过共培养等方式实现 159.0 mg/L 芹菜素和 119.4 mg/L 异牡荆素的合成。Kang 等<sup>[26]</sup>通过优化 UDP-葡萄糖合成途径,将黄芩苷的产量提高至 1 290.0 mg/L。其它,如甲基化修饰后的多甲氧基黄酮(PMFs)是广陈皮中关键的药用成分,具有抗炎、抗病毒、抗

氧化等多种生理活性。Wen 等<sup>[27]</sup>通过对茶枝柑基因组进行解析,揭示了 PMFs 合成的潜在通路及调控网络,并首次鉴定出一种新型甲氧基转移酶基因 *CcOMT1*。综上所述,当前微生物合成生物学已能够以黄酮酮为核心骨架,通过精细的途径设计、酶工程改造及代谢调控,高效构建出结构多样的类黄酮化合物,为这类高价值天然产物的绿色生物制造奠定了坚实基础。

### 2.3 柑橘类黄酮的研究进展

单杨院士团队自“十三五”以来,围绕类黄酮

等功能性天然产物的微生物细胞工厂开展系统研究。团队揭示了酿酒酵母能量代谢调控机制,攻克了 Crabtree 效应等制约微生物高效合成的行业关键瓶颈<sup>[28]</sup>。设计并构建大肠杆菌基因线路放大器,为多维信号调控难题提供了工程化解决思路<sup>[29]</sup>。同时,构建了一系列高效合成类黄酮(如柚皮素、橙皮素及圣草次苷等)的工程菌株,国内首次实现圣草次苷、新橙皮苷等高活性类黄酮的生物合成<sup>[30-37]</sup>(图 2)。

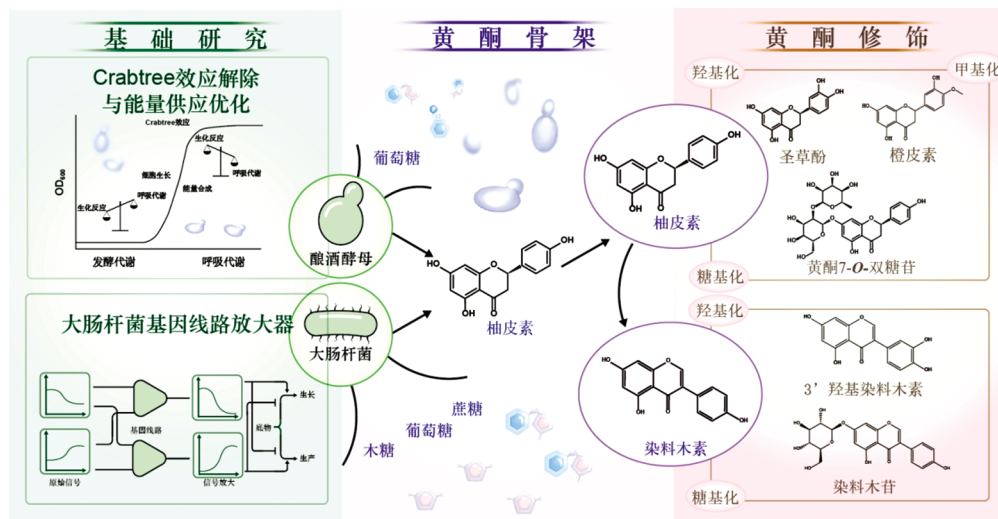


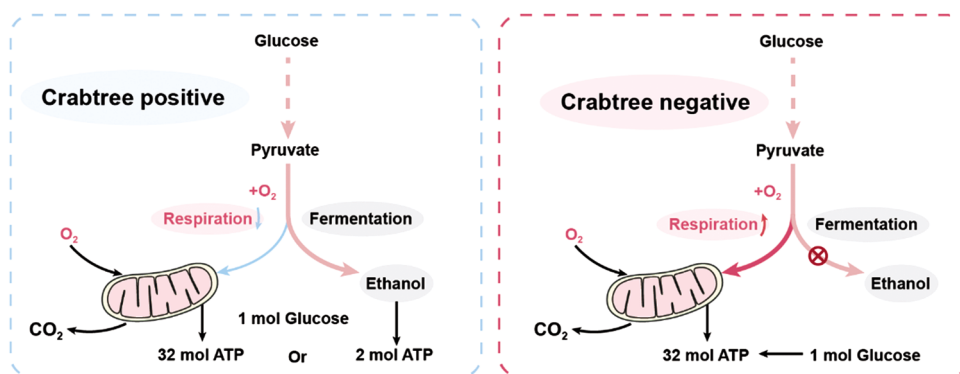
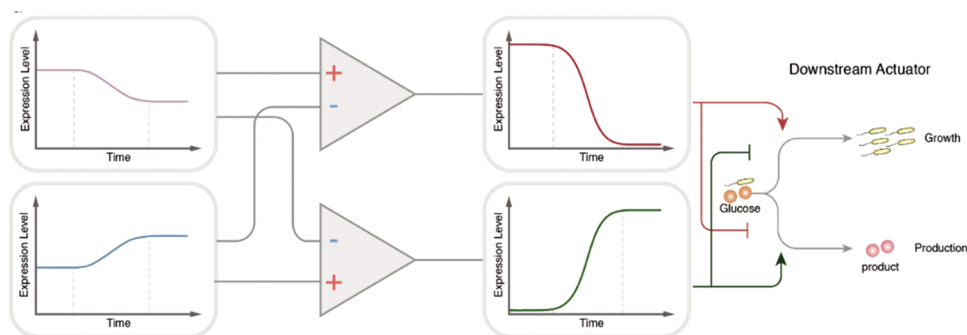
图 2 柑橘类黄酮的研究进展<sup>[30-37]</sup>

Fig.2 Research progress on citrus flavonoids<sup>[30-37]</sup>

在基础研究方面,中心碳代谢作为细胞能量与还原力供给的核心网络,其重编程是实现高效天然产物合成的基础前提<sup>[38]</sup>。在酿酒酵母中, Crabtree 效应导致碳源在高糖条件下大量流向乙醇等副产物,显著降低了能量利用效率。针对这一问题,团队通过引入明串珠菌来源的蔗糖磷酸化酶,构建了新的蔗糖代谢途径,使蔗糖直接转化为果糖和葡萄糖-1-磷酸,从而绕过葡萄糖抑制效应并显著提升能量代谢效率,不仅有效消除了 Crabtree 效应,还实现了多种目标产物的高效合成(图 3)<sup>[38]</sup>。针对静态强启动子驱动的策略易引发代谢失衡并抑制细胞生长的问题,近年来动态代谢调控策略逐渐受到关注。该策略通常依托代谢物传感器及其调控的响应启动子,实现对关键限速步骤的按需激活,从而在不同生理阶段平衡菌体生

长与产物合成<sup>[39]</sup>。在此基础上,团队提出基于合成生物学“运算放大器(Operational amplifier, OA)”的动态调控框架,通过工程化  $\sigma$ /抗- $\sigma$  因子对、核糖体结合位点优化以及开环与闭环控制回路的协同设计,实现对非正交生物信号的高精度分解与显著放大,并成功构建了无需外源诱导剂,可自主响应细胞生长阶段变化的动态调控系统,其信号放大倍数最高可达数百倍,为复杂代谢网络的精细化调控提供了通用工具(图 4)<sup>[40]</sup>。

在类黄酮核心骨架构建方面,团队围绕类黄酮合成通路开展了系统的模块化设计与优化。通过构建木糖驱动的代谢重编程体系,显著提升了非氧化戊糖磷酸途径通量及 E4P 供给能力,实现了黄酮关键前体 *p*-对香豆酸和柚皮素的高效合成,展示了非葡萄糖碳源在芳香族天然产物合成

图 3 Crabtree 阳性与阴性菌株对比图<sup>[38]</sup>Fig.3 Comparison of Crabtree-positive and Crabtree-negative strains<sup>[38]</sup>图 4 运算放大器动态调控框架<sup>[40]</sup>Fig.4 Dynamic regulation framework for operational amplifiers<sup>[40]</sup>

中的独特优势<sup>[37,41]</sup>。在此基础上,通过精细调控从葡萄糖到柚皮素的代谢流分配,并引入高效的黄酮 3'-羟化酶,实现了圣草酚的高效从头合成,进一步凸显了代谢平衡在多酶级联反应中的关键作用<sup>[35]</sup>。以柚皮素为枢纽分子,团队进一步搭建异黄酮合成模块,通过系统筛选异黄酮合酶 IFS、细胞色素 P450 还原酶 CPR 与异黄酮脱氢酶 HID 的组合并实施多拷贝整合,成功在酵母中实现了染料木素及其糖苷衍生物的稳定从头合成,构建了可拓展的异黄酮骨架生产平台<sup>[33]</sup>。

在结构修饰层面,针对异黄酮类天然产物中高附加值的多羟基化特征,团队构建了基于 P450 的定点羟基化通路,实现了 3'-羟基染料木素的从头生物合成,显著拓展了酵母体系在复杂芳香族骨架精细修饰方面的能力<sup>[32]</sup>。与此同时,围绕提升产物溶解性与生物活性的糖基化修饰需求,团队系统工程化 UDP-糖供给网络与糖基转移反应,不

仅实现了多种黄酮 7-O-双糖苷的高效合成,还建立了具有通用性的糖基化底盘,为不同黄酮底物的结构多样化提供了可迁移策略<sup>[34]</sup>。在此基础上,通过对关键糖基转移酶的系统筛选与表达精细调控,进一步实现圣草酚 7-O-葡萄糖苷的合成,验证了该糖基化策略在工业放大中的应用潜力<sup>[36]</sup>。

总体而言,团队通过多尺度代谢工程与合成生物学策略的协同应用,构建了一个从碳源利用、前体强化到复杂黄酮与异黄酮衍生物合成的系统化工程框架,为天然产物的绿色制造及其结构功能拓展提供了具有普适意义的研究范式。

### 3 传统与新兴技术的未来与展望

#### 3.1 技术路线互补融合

当前,功能性天然产物的获取正从依赖植物提取与化学合成的传统模式,迈向与传统技术融合、协同发展的新阶段。生物合成法凭借其精准、

高效、绿色的优势,主攻具有极高药用或商业价值且通过植物提取效率低下或难持续获取的活性单体,如珍贵中药材中的特效成分(紫杉醇<sup>[42]</sup>、长春碱<sup>[43]</sup>、东莨菪碱<sup>[44]</sup>等)、高端化妆品中的稀有活性物质(如稀有人参皂苷<sup>[45]</sup>),以及作为精细化工关键手性砌块的天然分子<sup>[46]</sup>。而传统提取方法仍在大宗、复杂性混合物(如果胶、全谱提取物)的生产中占据不可替代的地位,如在许多应用中植物的价值在于其多种成分共同构成的“天然协同效应”:一朵玫瑰的香气、一叶绿茶的回甘,并非单一分子所能完全模拟。在食品、保健品以及中成药领域,全谱提取物或标准化提取物本身就是产品的灵魂,传统技术能满足市场对“整体天然”的需求。

这两种技术并非简单替代,而是形成“提取”与“合成”并存的二元体系。在这一体系中,二者深度融合、相互赋能。生物合成能大规模提供绝对纯净的天然产物单体,这为传统提取物建立了“化学标尺”和“生物效价标尺”,使得质量控制从简单的“含量测定”升级为精准的“功效定量”,极大地提升了产品的科学公信力和市场价值。同时,通过“自下而上”的研究方法,将生物合成的单一成分与全谱提取物进行系统的生物学对比,可以精确解析究竟是何种成分在起主导作用,何种成分间存在协同或拮抗。这将反向指导育种和提取工艺的优化,实现从“模糊经验”到“精准设计”的飞跃。而传统产业也能反哺生物制造,构建“循环经济”。例如,传统食品加工的副产物,如果渣、废糖蜜等,富含微生物生长所需的碳源、氮源和微量元素,将这些“废弃物”转化为生物合成的发酵培养基<sup>[47]</sup>,既为生物合成提供廉价原料,显著降低生产成本,也能形成“从土地中来,回车间中去”的产业内循环,极大地提升了生态系统的资源利用效率和环境友好度。

### 3.2 未来研究布局

协同发展的未来依赖于前沿技术的集群式突破。未来的微生物细胞工厂将是高度自主的“活体智能机器人”。通过结合代谢途径的AI逆合成设计<sup>[48]</sup>、CRISPR基因编辑技术以及自动化高通量筛选与发酵平台,人们可以像编程计算机一样设计和优化微生物,实现“设计-构建-测试-学习”的全自动化循环,将研发周期缩短数个量级。下游分离

纯化是成本的“主战场”。未来技术将聚焦于超临界流体萃取、分子印迹技术、无溶剂色谱分离等多技术结合的创新手段,最大限度地减少能源和有机溶剂消耗,实现生产全过程的清洁、低碳。最终,将催生一个全新的产业生态,即传统提取工业负责生产复杂混合物并供应发酵底物;生物合成则高效制造高价值单体和标准品;信息技术与自动化则作为神经中枢,贯穿全链条。

### 3.3 总结

从提取到合成,是一场从“依赖自然禀赋”到“协同设计与创造”的深刻变革。这不是抛弃传统,而是以深厚的底蕴为基础,用新兴技术注入新的活力。在技术上,二者通过提供标准品与循环底物,实现相互赋能;在产业上,二者通过精准的功能定位,形成错位发展、协同并进的格局;在愿景上,最终将构建一个由智能细胞工厂、绿色过程工程和循环经济模式共同支撑、可持续发展的新型产业生态系统。打破技术路线的隔阂,促进传统智慧与前沿科技的深度融合,方能共同应对资源、环境与健康的全球性挑战,开启天然产物研究与产业应用的新篇章。

### 参 考 文 献

- [1] ZHANG S K, WATERHOUSE G I N, XU F Z, et al. Recent advances in utilization of pectins in biomedical applications: A review focusing on molecular structure-directing health-promoting properties[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2023, 63(19): 3386-3419.
- [2] XU Y Q, HE P, HE B H, et al. Bioactive flavonoids metabolites in citrus species: Their potential health benefits and medical potentials [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1552171.
- [3] ZENG Z J, MAO Z Y, LIU Y M, et al. Functional substances and therapeutic potential of kumquat essential oil[J]. *Trends in Food Science & Technology*, 2023, 138: 272-283.
- [4] ZAHR S, ZAHR R, EL HAJJ R, et al. Phytochemistry and biological activities of *Citrus sinensis* and *Citrus limon*: An update[J]. *Journal of Herbal Medicine*, 2023, 41: 100737.
- [5] 梁曾恩妮, 汪秋安, 张菊花, 等. 圣草次苷的合成

- 及其对过氧化氢诱导人脐静脉内皮细胞氧化损伤的保护作用[J]. 食品科学, 2021, 42(15): 159–166.
- LIANG Z E N, WANG Q A, ZHANG J H, et al. Synthesis of eriocitrin and its protective effect on in hydrogen peroxide-induced oxidative damage in human umbilical vein endothelial cells [J]. Food Science, 2021, 42(15): 159–166.
- [6] ZHOU S H, HAO T T, ZHOU J W. Fermentation and metabolic pathway optimization to *de novo* synthesize (2S)-naringenin in *Escherichia coli*[J]. J Microbiol Biotechnol, 2020, 30(10): 1574–1582.
- [7] BALINA K, SOLOHA R, SULEIKO A, et al. Prospective life cycle assessment of microbial sophorolipid fermentation [J]. Fermentation (Basel), 2023, 9(9): 839.
- [8] CHENG M H, SUN L, JIN Y S, et al. Production of xylose enriched hydrolysate from bioenergy sorghum and its conversion to beta-carotene using an engineered *Saccharomyces cerevisiae*[J]. Bioresour Technol, 2020, 308: 123275.
- [9] MATASSA S, BOON N, PIKAAR I, et al. Microbial protein: Future sustainable food supply route with low environmental footprint [J]. Microb Biotechnol, 2016, 9(5): 568–575.
- [10] SESHADRI K, ABAD A N D, NAGASAWA K K, et al. Synthetic biology in natural product biosynthesis[J]. Chem Rev, 2025, 125(7): 3814–3931.
- [11] GAO Z, GAO W, ZENG S L, et al. Chemical structures, bioactivities and molecular mechanisms of citrus polymethoxyflavones[J]. J Funct Foods, 2018, 40: 498–509.
- [12] HOROWITZ R M, GENTILI B. Flavonoids of citrus—VI: The structure of neohesperidose[J]. Tetrahedron, 1963, 19(5): 773–782.
- [13] WANG T, LI Q Q, ZHANG H, et al. Flavonoids from *Citrus reticulata*: Inhibitory activity against pathogenic fungi and biocontrol potential[J]. Physiological and Molecular Plant Pathology, 2024, 131: 102250.
- [14] SICILIA A, SCIALO E, PUGLISI I, et al. Anthocyanin biosynthesis and DNA methylation dynamics in sweet orange fruit [*Citrus sinensis* L. (Osbeck)] under cold stress[J]. J Agric Food Chem, 2020, 68(26): 7024–7031.
- [15] 张菊华, 李志坚, 单杨, 等. 柑桔鲜果皮中类黄酮含量比较与分析[J]. 中国食品学报, 2015, 15(5): 233–240.
- ZHANG J H, LI Z J, SHAN Y. Comparison and analysis on the flavonoids content in fresh citrus's peel[J]. Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology, 2015, 15(5): 233–240.
- [16] 单杨, 丁胜华, 苏东林, 等. 柑橘副产物资源综合利用现状及发展趋势[J]. 食品科学技术学报, 2021, 39(4): 1–13.
- SHAN Y, DING S H, SU D L, et al. Status quo of comprehensive utilization and development trend of citrus by-product resources[J]. Journal of Food Science and Technology, 2021, 39(4): 1–13.
- [17] JOMOVA K, ALOMAR S Y, VALKO R, et al. Flavonoids and their role in oxidative stress, inflammation, and human diseases[J]. Chem Biol Interact, 2025, 413: 111489.
- [18] KUMAR H P P, JAGANNATH J, AKASH R S, et al. Nature's best medicine for everyone – Dietary flavonoids [J]. International Journal of Fundamental and Applied Sciences (IJFAS), 2018, 7 (2): 26–32.
- [19] ADDI M, ELBOUZIDI A, ABID M, et al. An overview of bioactive flavonoids from citrus fruits[J]. Applied Sciences, 2021, 12(1): 29.
- [20] BARRECA D, GATTUSO G, BELLOCCO E, et al. Flavanones: Citrus phytochemical with health - promoting properties[J]. BioFactors, 2017, 43(4): 495–506.
- [21] KHAN M K, ZILL-E-HUMA U, DANGLES O. A comprehensive review on flavanones, the major citrus polyphenols[J]. Journal of Food Composition and Analysis, 2014, 33(1): 85–104.
- [22] SRINIVASAN S, VINOTHKUMAR V, MURALI R. Antidiabetic efficacy of citrus fruits with special allusion to flavone glycosides[M]//WATSON R R, PREEDY V R. Bioactive Food as Dietary Interventions for Diabetes. 2<sup>nd</sup> ed. London: Academic Press, 2019: 335–346.
- [23] GANDHI G R, VASCONCELOS A B S, WU D T, et al. Citrus flavonoids as promising phytochemicals targeting diabetes and related complications: A systematic review of *in vitro* and *in vivo* studies[J]. Nutrients, 2020, 12(10): 2907.
- [24] LI H B, MA W J, WANG W G, et al. Synergetic engineering of multiple pathways for *de novo* (2S)-naringenin biosynthesis in *Saccharomyces cerevisiae*

- [J]. ACS Sustainable Chemistry & Engineering, 2024, 12(1): 59–71.
- [25] MARSAN C B, LEE S G, NGUYEN A, et al. Leveraging a *Y. lipolytica* naringenin chassis for biosynthesis of apigenin and associated glucoside[J]. Metabolic Engineering, 2024, 83: 1–11.
- [26] KANG Y J, QIAN Z L, YU H S, et al. Programmable biosynthesis of plant-derived 4'-deoxyflavone glycosides by an unconventional yeast consortium[J]. Small Methods, 2024, 8(8): e2301371.
- [27] WEN J W, WANG Y Y, LU X, et al. An integrated multi-omics approach reveals polymethoxylated flavonoid biosynthesis in *Citrus reticulata* cv. Chachiensis[J]. Nature Communications, 2024, 15(1): 3991.
- [28] SHEN Y H, DINH H V, CRUZ E R, et al. Mitochondrial ATP generation is more proteome efficient than glycolysis[J]. Nature Chemical Biology, 2024, 20(9): 1123–1132.
- [29] LIU D, SICA M S, MAO J W, et al. A *p*-coumaroyl-CoA biosensor for dynamic regulation of naringenin biosynthesis in *Saccharomyces cerevisiae* [J]. ACS Synthetic Biology, 2022, 11(10): 3228–3238.
- [30] LIU J, TIAN M M, WANG Z, et al. Production of hesperetin from naringenin in an engineered *Escherichia coli* consortium[J]. Journal of Biotechnology, 2022, 347: 67–76.
- [31] LIU J, XIAO Z Q, ZHANG S Q, et al. Restricting promiscuity of plant flavonoid 3'-hydroxylase and 4'-*O*-methyltransferase improves the biosynthesis of (2S)-hesperetin in *E. coli*[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2023, 71(25): 9826–9835.
- [32] TAN X J, XIAO Z Q, ZHANG S Q, et al. Engineering *Saccharomyces cerevisiae* for *de novo* biosynthesis of 3'-hydroxygenistein[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2025, 73(8): 4797–4806.
- [33] WANG Y T, XIAO Z Q, ZHANG S Q, et al. Systematic engineering of *Saccharomyces cerevisiae* for the *de novo* biosynthesis of genistein and glycosylation derivatives[J]. Journal of Fungi, 2024, 10(3): 176.
- [34] XIAO Z Q, WANG Y T, LIU J, et al. Systematic engineering of *Saccharomyces cerevisiae* chassis for efficient flavonoid-7-*O*-disaccharide biosynthesis[J]. ACS Synthetic Biology, 2023, 12(9): 2740–2749.
- [35] ZHANG S Q, LIU J, XIAO Z Q, et al. Systems metabolic engineering of *Saccharomyces cerevisiae* for the high-level production of (2S)-eriodictyol[J]. Journal of Fungi, 2024, 10(2): 119.
- [36] ZHANG S Q, XIAO F Y, LIU J, et al. Systematic engineering of eriodictyol-7-*O*-glucoside biosynthetic pathway through enzyme screening and gene regulation[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2025, 73(19): 11912–11922.
- [37] ZHAO Y F, XIAO Z Q, WANG Y T, et al. Xylose-driven metabolic reprogramming in *Saccharomyces cerevisiae* for enhancing *p*-coumaric acid production[J]. ACS Synthetic Biology, 2025, 14(7): 2514–2524.
- [38] XIAO Z Q, ZHAO Y F, WANG Y T, et al. Sucrose-driven carbon redox rebalancing eliminates the Crabtree effect and boosts energy metabolism in yeast[J]. Nature Communications, 2025, 16(1): 5211.
- [39] HU F L, TAN X J, ZUO S S, et al. From plants to microbes: Harnessing enzyme promiscuity for natural product synthesis[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2025, 73(45): 28588–28607.
- [40] CAO W J, LIU L L, SUN Q X, et al. A framework for complex signal processing via synthetic biological operational amplifiers[J]. Nature Communications, 2025, 16(1): 7037.
- [41] 赵逸飞, 李高阳, 黄绿红, 等. 代谢工程改造酿酒酵母从 *D*-木糖合成柚皮苷[J]. 食品与机械, 2025, 41(6): 1–8.
- ZHAO Y F, LI G Y, HUANG L H, et al. Metabolic engineering of *Saccharomyces cerevisiae* for *de novo* biosynthesis of naringin from *D*-xylose [J]. Food & Machinery, 2025, 41(6): 1–8.
- [42] JIANG B, GAO L, WANG H J, et al. Characterization and heterologous reconstitution of *Taxus* biosynthetic enzymes leading to baccatin III[J]. Science, 2024, 383(6683): 622–629.
- [43] GAO D, LIU T F, GAO J C, et al. *De novo* biosynthesis of vindoline and catharanthine in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. Biodesign Research, 2023, 5(2): 99–108.
- [44] SRINIVASAN P, SMOLKE C D. Biosynthesis of medicinal tropane alkaloids in yeast[J]. Nature, 2020, 585(7826): 614–619.
- [45] REN S C, SUN Q Y, ZHANG L, et al. able pro-

- duction of rare oleanane-type ginsenoside Ro with an artificial glycosylation pathway in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Green Chem*, 2022, 24(21): 8302–8313.
- [46] DU W Y, CHENG Z Y, PAN X M, et al. Microbe engineering to provide drimane-type building blocks for chiral pool synthesis of meroterpenoids[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2025, 64(7): e202419463.
- [47] XU H C, YIN T A, WEI B, et al. Turning waste into treasure: Biosynthesis of value-added 2-O- $\alpha$ -glucosyl glycerol and d-allulose from waste cane molasses through an *in vitro* synthetic biology platform[J]. *Bioresour Technol*, 2024, 391 (Pt A): 129982.
- [48] LIAO L J, XIE M J, ZHENG X S, et al. Molecular insights fast-tracked: AI in biosynthetic pathway research[J]. *Nat Prod Rep*, 2025, 42(5): 911–936.

### From Citrus Processing to Biosynthesis

XIAO Zhiqiang, LIU Juan, ZHANG Shikai, LIU Wei, LI Gaoyang, DING Shenghua, SHAN Yang\*  
(*Hunan Institute of Agricultural Product Processing and Quality Safety, Hunan Academy of Agricultural Sciences, Dongting Laboratory, Changsha 410125*)

**Abstract** Citrus is a globally significant economic crop with the largest cultivation area and highest production yield. Currently, its processed products are still dominated by juice, canned goods, and similar items, resulting in relatively low comprehensive utilization of citrus resources. Citrus peels, pomace, physiological fruit drops, and other by-products are rich in high-value bioactive components such as pectin, flavonoids, and essential oils, which have wide applications in food, pharmaceuticals, chemical engineering, and other fields. This article reviews the status and technological bottlenecks in the citrus processing industry, systematically outlines the properties, biological activities, and advancements and limitations of traditional extraction technologies for key functional components in citrus resources. It also summarizes the technical advantages of synthetic biology in the green manufacturing of natural products, with a focus on recent progress in microbial biosynthesis of citrus flavonoids. In line with the demands for resource recycling and green, low-carbon development, synthetic biology is expected to open new pathways for obtaining high-value active ingredients from citrus, thereby promoting the industry's transition toward higher added value and sustainable development.

**Keywords** citrus processing; high-value utilization; flavonoids; synthetic biology; microbial cell factories