

LÊN MEN CHÍNH XÁC (PRECISION FERMENTATION): TỔNG QUAN VÀ THÁCH THỨC

● NGUYỄN BẰNG PHI

Viện Công nghệ xanh và Bền vững, Đại học Thủ Dầu Một

Email: phinb@tdmu.edu.vn

TÓM TẮT:

Bài viết nhằm tổng hợp và phân tích các nguyên lý khoa học cốt lõi, các ứng dụng thực tiễn của lên men chính xác trong sản xuất thành phần thực phẩm, đồng thời làm rõ những thách thức kỹ thuật, pháp lý và xã hội đang cản trở quá trình thương mại hóa công nghệ này. Trên cơ sở phương pháp tổng quan tài liệu hệ thống từ các công bố khoa học giai đoạn 2021--2026, kết quả nghiên cứu cho thấy, lên men chính xác sử dụng vi sinh vật được kỹ thuật di truyền để sản xuất protein, enzyme, vitamin và hợp chất chức năng với độ đặc hiệu cao và lượng phát thải khí nhà kính thấp hơn đáng kể so với chăn nuôi truyền thống. Bài viết đề xuất một số hướng nghiên cứu và chính sách nhằm tạo điều kiện cho việc ứng dụng lên men chính xác một cách bền vững và có trách nhiệm.

Từ khóa: enzyme tái tổ hợp, kỹ thuật trao đổi chất, lên men chính xác, sinh học tổng hợp, vi sinh vật biến đổi gen.

1. Đặt vấn đề

Lên men là một trong những công nghệ sinh học lâu đời nhất của loài người, đã được ứng dụng hàng nghìn năm để bảo quản và chế biến thực phẩm như bánh mì, bia, phomat, sữa chua và dưa muối. Bản chất của quá trình này là hoạt động trao đổi chất của vi sinh vật - vi khuẩn, nấm men, nấm sợi - chuyển hóa các hợp chất hữu cơ thành các sản phẩm có giá trị kinh tế và dinh dưỡng (Obayomi và nnk., 2026; Verma và nnk., 2025). Trong bối cảnh dân số toàn cầu dự kiến vượt 9 tỷ người vào

năm 2050 cùng với mức độ công nghiệp hóa và đô thị hóa gia tăng, nhu cầu protein và các thành phần thực phẩm chức năng đang đặt ra áp lực ngày càng lớn đối với các hệ thống sản xuất nông nghiệp truyền thống (Eastham và Leman, 2024).

Trước thực trạng đó, lên men chính xác (precision fermentation - PF) đã xuất hiện như một giải pháp công nghệ đột phá, kết hợp những tiến bộ mới nhất trong lĩnh vực sinh học phân tử, sinh học tổng hợp và kỹ thuật lên men để sản xuất các thành phần thực phẩm đặc hiệu với độ thuần

khuyết và tính nhất quán cao. Về bản chất, lên men chính xác sử dụng vi sinh vật được biến đổi gen (genetically engineered microorganisms - GEMs) như “nhà máy tế bào” (cell factories) để tổng hợp các phân tử mục tiêu theo chương trình di truyền được thiết kế có chủ đích (Augustin và nnk., 2024). Không giống lên men truyền thống dựa vào các chủng vi sinh vật tự nhiên và sản sinh hỗn hợp chất chuyển hóa, lên men chính xác có thể tạo ra các protein như casein, whey, ovalbumin, các enzyme như chymosin, lactase, hay các vitamin và hợp chất màu sắc với mức độ kiểm soát chưa từng có tiền lệ (Cho và nnk., 2025).

Tại Việt Nam, lĩnh vực lên men chính xác vẫn còn trong giai đoạn đầu nhận thức và nghiên cứu. Trong khi các doanh nghiệp toàn cầu như Perfect Day, Impossible Foods hay Novozymes đã thương mại hóa thành công nhiều sản phẩm từ công nghệ này, cộng đồng khoa học Việt Nam cần sớm nắm bắt nền tảng lý thuyết và thực tiễn để có thể tham gia vào xu hướng biến đổi hệ thống thực phẩm toàn cầu. Bài viết nhằm phân tích toàn diện nguyên lý, ứng dụng và thách thức của lên men chính xác, từ đó cung cấp cơ sở khoa học cho các nhà nghiên cứu, nhà hoạch định chính sách và doanh nghiệp trong lĩnh vực công nghệ thực phẩm và công nghệ sinh học tại Việt Nam.

2. Cơ sở lý thuyết

2.1. Định nghĩa và đặc điểm phân loại

Năm 2024, Liên minh Lên men Chính xác (Precision Fermentation Alliance - PFA) và tổ chức Food Fermentation Europe (FFE) đã chính thức hóa định nghĩa: “Lên men chính xác kết hợp quá trình lên men truyền thống với những tiến bộ mới nhất trong công nghệ sinh học để sản xuất hiệu quả một hợp chất mục tiêu như protein, phân tử hương liệu, vitamin, sắc tố hoặc chất béo” (Shukla và nnk., 2026; dẫn theo Verma và nnk., 2025). Định nghĩa này nhấn mạnh 3 đặc điểm quan trọng: (1) sự can thiệp diễn ra ở cấp độ phân tử thông qua trình tự di truyền lấy từ cơ sở dữ liệu số; (2) sau quá trình lên men, hợp chất mục tiêu được lọc và

tách khỏi vi sinh vật chủ; (3) đây không phải công nghệ hoàn toàn mới mà đã được ứng dụng gần 30 năm trong công nghiệp thực phẩm và dược phẩm.

Để phân biệt rõ với các hướng tiếp cận lên men khác, có thể phân loại lên men trong công nghệ thực phẩm hiện đại thành 3 nhóm chính: (1) lên men truyền thống sử dụng chủng tự nhiên hoặc ít biến đổi; (2) lên men sinh khối (biomass fermentation) nhằm thu hoạch sinh khối vi sinh vật như protein đơn bào, mycelium nấm làm thực phẩm; và (3) lên men chính xác sử dụng GEMs để tổng hợp phân tử đặc hiệu theo thiết kế (Manzoki và nnk., 2026). Điểm khác biệt căn bản giữa lên men chính xác và lên men sinh khối nằm ở yêu cầu bắt buộc có bước kỹ thuật trao đổi chất (metabolic engineering) trước quá trình lên men và bước tinh chế phức tạp sau lên men (Eastham và Leman, 2024).

2.2. Cơ sở phân tử và các công cụ di truyền

Nền tảng phân tử của lên men chính xác dựa trên 3 trụ cột công nghệ. Trụ cột thứ nhất là công nghệ DNA tái tổ hợp, cho phép cắt và nối các đoạn gen từ nhiều nguồn sinh vật khác nhau vào plasmid hoặc nhiễm sắc thể của vi sinh vật chủ. Trụ cột thứ hai là CRISPR-Cas9 - hệ thống chỉnh sửa gen thế hệ thứ ba, cho phép thực hiện chỉnh sửa chính xác với hiệu quả cao hơn và thời gian nhanh hơn đáng kể so với các phương pháp trước đây là zinc finger nucleases (ZFNs) và transcription activator-like effector nucleases (TALENs) (Obayomi và nnk., 2026). Trụ cột thứ ba là sinh học tổng hợp (synthetic biology), cho phép thiết kế và lắp ráp các mạch di truyền (gene circuits) hoàn toàn mới, tạo ra các chức năng tế bào chưa tồn tại trong tự nhiên (Verma và nnk., 2025).

Kỹ thuật trao đổi chất (metabolic engineering) đóng vai trò trung tâm trong việc tối ưu hóa các con đường sinh hóa nội bào, đảm bảo vi sinh vật chủ chuyển hướng luồng carbon tối đa về sản phẩm mục tiêu. Quá trình này bao gồm: tối ưu hóa biểu hiện gen (gene expression optimization), tăng cường bài tiết sản phẩm (secretion enhancement), giảm thiểu sản phẩm phụ không mong muốn và

nâng cao khả năng chịu đựng của vi sinh vật với các điều kiện stress trong lên men quy mô lớn (Verma và nnk., 2025; Augustin và nnk., 2024). Đặc biệt, sự tích hợp dữ liệu đa omics (genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics) với mô hình tính toán đang cho phép các nhà nghiên cứu nhận diện các nút thắt cổ chai (metabolic bottlenecks) và tăng tốc đáng kể chu trình thiết kế - xây dựng - kiểm tra - học hỏi (design-build-test-learn cycle).

3. Phương pháp nghiên cứu

Bài viết được thực hiện theo phương pháp tổng quan tài liệu tường thuật (narrative review), tập trung vào các công bố khoa học trong giai đoạn 2021-2026 được lập chỉ mục trên các cơ sở dữ liệu uy tín gồm Web of Science, Scopus và PubMed. Chiến lược tìm kiếm sử dụng các từ khóa chính: “precision fermentation”, “synthetic biology food”, “genetically engineered microorganisms food”, “recombinant protein fermentation”, “metabolic engineering food ingredients”, “fermentation scale-up challenges”, kết hợp với các toán tử Boolean AND/OR. Quá trình sàng lọc và lựa chọn tài liệu ưu tiên các bài tổng quan hệ thống, bài nghiên cứu gốc trong các tạp chí Q1-Q2, và tài liệu từ các tổ chức khoa học uy tín như FAO, EFSA và The Good Food Institute.

Tổng số 19 bài báo cốt lõi được phân tích chuyên sâu, bao gồm các công trình của Augustin và nnk. (2024) trên Critical Reviews in Food Science and Nutrition, Eastham và Leman (2024) trên Current Opinion in Food Science, Verma và nnk. (2025) trên Future Foods, Obayomi và nnk. (2026) trên Biotechnology Reports, cùng nhiều tài liệu chuyên biệt về xử lý xuôi dòng, khung pháp lý và đánh giá tác động môi trường. Nội dung tổng hợp được tổ chức theo các chủ đề: (1) nguyên lý và phân loại; (2) công cụ di truyền và vi sinh vật chủ; (3) ứng dụng trong sản xuất thực phẩm; (4) tính bền vững môi trường; (5) thách thức kỹ thuật và mở rộng quy mô; và (6) rào cản pháp lý và nhận thức xã hội.

4. Kết quả và thảo luận

4.1. Ứng dụng lên men chính xác trong sản xuất thành phần thực phẩm

Lên men chính xác hiện đang được ứng dụng rộng rãi để sản xuất nhiều nhóm thành phần thực phẩm có giá trị cao. Nhóm protein thay thế động vật là lĩnh vực nhận được đầu tư và chú ý nhiều nhất. Protein sữa - casein và whey - từng chỉ thu được từ chăn nuôi bò sữa, hiện đã được tổng hợp thành công bằng lên men chính xác sử dụng *Trichoderma reesei* và *K. phaffii*. Công ty Perfect Day là minh chứng tiêu biểu khi kỹ thuật nắm sợi *T. reesei* để sản xuất whey protein không cần động vật, được ứng dụng trong kem, sữa và phomat thực vật (Verma và nnk., 2025). Các công ty như Formo, New Culture và Standing Ovation đang tập trung vào casein (alpha-, beta- và kappa-casein) với đặc tính nhũ hóa và tạo gel thiết yếu cho sản xuất phomat, trong khi ImaginDairy, ReMilk và Perfect Day hướng đến beta-lactoglobulin với khả năng hòa tan và tạo bọt xuất sắc (Obayomi và nnk., 2026; Augustin và nnk., 2024).

Nhóm enzyme là lĩnh vực lên men chính xác có lịch sử ứng dụng thương mại lâu đời nhất. Chymosin - enzyme đông tụ sữa trong sản xuất phomat - được Pfizer/Chr. Hansen sản xuất từ *E. coli* tái tổ hợp từ năm 1990, trở thành một trong những sản phẩm protein tái tổ hợp đầu tiên được cấp phép sử dụng trong thực phẩm. Hiện nay, enzyme sản xuất qua lên men chính xác bao gồm lactase (cho sản phẩm không lactose), amylase và protease (trong sản xuất bánh mì và bia), lipase (phát triển hương vị phomat), và transglutaminase (liên kết protein trong chế biến thịt), với tổng giá trị thị trường enzyme thực phẩm toàn cầu không ngừng tăng trưởng (Verma và nnk., 2025; Augustin và nnk., 2024).

Lên men chính xác cũng đang cách mạng hóa sản xuất hợp chất hương liệu và màu sắc. Vanillin - hợp chất hương vani được tiêu thụ nhiều nhất thế giới - nay có thể sản xuất từ vi sinh vật biến đổi gen thay vì chiết xuất từ quả vani tự nhiên (chỉ

đáp ứng khoảng 1% nhu cầu toàn cầu) hoặc tổng hợp hóa học. Soy leghemoglobin được Impossible Foods sản xuất bằng *K. phaffii* để tái tạo màu sắc và hương vị thịt trong burger thực vật là một ví dụ điển hình về ứng dụng thành công đã được thương mại hóa (Obayomi và nnk., 2026). Ngoài ra, các protein ngọt như brazzein, monellin và thaumatin - có độ ngọt gấp hàng nghìn lần đường mía - đang được phát triển thông qua lên men chính xác bởi các công ty như Oobli và Mycotechnology (Obayomi và nnk., 2026).

4.2. Thách thức kỹ thuật

Việc chuyển hóa kết quả khả quan ở quy mô phòng thí nghiệm sang sản xuất thương mại quy mô lớn là thách thức kỹ thuật lớn nhất và tốn kém nhất của lên men chính xác. Một trong những nút thắt vật lý nghiêm trọng nhất trong quá trình mở rộng quy mô là hiệu suất truyền oxy (oxygen transfer efficiency). Khi chuyển từ bioreactor 5 lít lên các thiết bị công nghiệp 10.000-300.000 lít, tỷ lệ bề mặt/thể tích giảm mạnh, khả năng khuấy trộn kém hơn và đường bong bóng dài hơn, dẫn đến nồng độ oxy hòa tan trong dịch giảm đáng kể; điều này có thể cắt giảm đến một nửa năng suất của nấm men phụ thuộc oxy như *Pichia pastoris* và đòi hỏi các giải pháp cánh khuấy tốn kém hoặc cung cấp oxy nguyên chất (Shukla và nnk., 2026).

Sự ổn định của chủng vi sinh vật trong quá trình lên men kéo dài và lặp lại ở quy mô công nghiệp là thách thức quan trọng khác. Ở quy mô nhỏ, các chủng biến đổi gen thường duy trì năng suất ổn định; tuy nhiên khi chuyển sang bioreactor lớn hơn, vi sinh vật có thể xảy ra trôi dạt di truyền (genetic drift) hoặc mất biểu hiện của các tính trạng được kỹ thuật, dẫn đến giảm năng suất, thay đổi đặc điểm sản phẩm hoặc thất bại hoàn toàn của mẻ lên men (Shukla và nnk., 2026). Điều này đặt ra yêu cầu giám sát chặt chẽ và phát triển các chiến lược ổn định chủng (strain stabilization) tinh vi hơn.

Xử lý xuôi dòng (downstream processing - DSP) thường chiếm phần chi phí lớn nhất trong

toàn bộ chi phí sản xuất, ước tính từ 50-70% tổng chi phí đối với protein từ lên men chính xác (Shukla và nnk., 2026). Quy trình DSP điển hình bao gồm: tách tế bào (ly tâm, vi lọc 0,2 μ m), phá vỡ tế bào (nếu protein sản xuất nội bào), cô đặc (siêu lọc, thẩm tách), tinh chế (sắc ký ái lực, trao đổi ion, kết tủa) và sấy (phun sấy, đông khô) (Verma và nnk., 2025). Đặc biệt, tắc nghẽn màng lọc (membrane fouling) và sự không ổn định của protein ở quy mô lớn khiến hiệu suất thu hồi hiện chỉ đạt 60-80% so với 95% ở quy mô phòng thí nghiệm. Các chiến lược xử lý xuôi dòng được tích hợp và tối ưu hóa từ giai đoạn thiết kế ban đầu là cần thiết để đảm bảo tính khả thi kinh tế.

Chi phí môi trường nuôi cấy (culture media) đặt ra rào cản kinh tế đáng kể, thường chiếm 60-75% tổng chi phí sản xuất tùy theo loại bioreactor sử dụng (Shukla và nnk., 2026). Để sản xuất protein giá trị thấp-khối lượng lớn như whey protein (giá thị trường khoảng 12 USD/kg), chi phí sản xuất hiện tại qua lên men chính xác ở mức 210-310 USD/kg - cao hơn từ 10-20 lần so với sản xuất truyền thống (Shukla và nnk., 2026) - cho thấy mức độ cải thiện hiệu quả kỹ thuật và kinh tế cần đạt được trước khi có thể cạnh tranh thực sự với ngành sữa truyền thống. Tuy nhiên, đối với các sản phẩm giá trị cao như lactoferrin (750-1.500 USD/kg), lên men chính xác đã đạt ngưỡng cạnh tranh về chi phí.

5. Kết luận

Lên men chính xác đại diện cho một bước tiến định hướng trong công nghệ thực phẩm hiện đại, kết hợp sức mạnh của kỹ thuật di truyền, sinh học tổng hợp và kỹ thuật quá trình để sản xuất các thành phần thực phẩm chức năng với hiệu quả, độ đặc hiệu và tính bền vững vượt trội. Các ứng dụng đã được kiểm chứng trong sản xuất protein thay thế động vật, enzyme thực phẩm, hợp chất hương liệu và vitamin cho thấy tiềm năng thực tiễn to lớn của công nghệ này trong việc đáp ứng nhu cầu thực phẩm toàn cầu ngày càng tăng đồng thời giảm tác động môi trường đáng kể.

Tuy nhiên, con đường từ phòng thí nghiệm đến thị trường của lên men chính xác còn đối mặt với nhiều thách thức đa chiều: về kỹ thuật, rào cản trong mở rộng quy mô sản xuất và chi phí xử lý xuôi dòng vẫn là những trở ngại lớn nhất cần được giải quyết thông qua nghiên cứu R&D và đổi mới công nghệ bioreactor; về pháp lý, cần có khung pháp lý minh bạch, nhất quán và dựa trên bằng chứng khoa học ở cấp độ quốc gia và quốc

tế; về xã hội, đầu tư vào truyền thông khoa học và xây dựng lòng tin người tiêu dùng là không thể thiếu. Đối với Việt Nam, với tiềm năng phát triển công nghiệp lên men và nguồn nhân lực khoa học ngày càng lớn mạnh, việc sớm xây dựng năng lực nghiên cứu, chính sách khuyến khích và hệ sinh thái hỗ trợ lên men chính xác sẽ là nền tảng để tham gia có giá trị vào cuộc cách mạng thực phẩm toàn cầu này■

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

- Alagappan, S., Nastasi, J. R., Hoffman, L. C., & Cozzolino, D. (2026). Chemometrics, infrared sensors and precision fermentation - Where are we? *Food Reviews International*. <https://doi.org/10.1080/87559129.2026.2643455>
- Augustin, M. A., Hartley, C. J., Maloney, G., & Tyndall, S. (2024). Innovation in precision fermentation for food ingredients. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 64(18), 6218-6238. <https://doi.org/10.1080/10408398.2023.2166014>
- Cho, S., Jung, S. Y., Eun, H., & Lee, S. Y. (2025). Precision fermentation for producing food ingredients. *Current Opinion in Food Science*, 61, 101242. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2024.101242>
- Eastham, J. L., & Leman, A. R. (2024). Precision fermentation for food proteins: ingredient innovations, bioprocess considerations, and outlook—a mini-review. *Current Opinion in Food Science*, 58, 101194. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2024.101194>
- Manzoki, M. C., Weber, M. Z., Costa, G. S., Fusaro, T., Biagini, G., Penha, R. O., Thomaz-Soccol, V., Karp, S. G., & Soccol, C. R. (2026). Biomass and precision fermentation inputs for cultivated meat: advances, sustainability, food safety, and techno-economic perspectives. *Food Research International*, 232, 118904. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2025.118904>
- Obayomi, O. V., Malomo, A. A., Olaniran, A. F., Osemwegie, O. O., Olojede, A. O., Beyioku, O. E., & Adeyemi, O. S. (2026). Transition from fermentation to precision fermentation: role in sustainable food system. *Biotechnology Reports*, 50, e00952. <https://doi.org/10.1016/j.btre.2026.e00952>
- Reis, G. G., Samoggia, A., & Manzoki, M. C. (2026). Infrastructure for sustainable protein innovation: a global value chain framework for CDMOs in fermentation-based biomanufacturing. *Foods*, 15(8), 1341. <https://doi.org/10.3390/foods15081341>
- Shukla, A. D., Rai, S., Ramachandran, P., Sangeeta, S., Tiwari, A., & Tiwari, A. (2026). Precision fermentation: pioneering the future of sustainable and alternative animal protein production. *Applied Food Research*, 6, 102015. <https://doi.org/10.1016/j.afres.2026.102015>
- Teng, T. S., Chin, Y. L., Chai, K. F., & Chen, W. N. (2021). Fermentation for future food systems: precision fermentation can complement the scope and applications of traditional fermentation. *EMBO Reports*, 22(5), e52680. <https://doi.org/10.15252/embr.202152680>
- Verma, K., Duhan, P., Pal, D., Verma, P., & Bansal, P. (2025). Precision fermentation for the next generation of food ingredients: opportunities and challenges. *Future Foods*, 12, 100750. <https://doi.org/10.1016/j.fufo.2025.100750>

Ngày nhận bài: 8/4/2026

Ngày phản biện đánh giá và sửa chữa: 22/4/2026

Ngày chấp nhận đăng bài: 12/5/2026

PRECISION FERMENTATION: OVERVIEW AND CHALLENGES

● NGUYEN BANG PHI

Institute of Green and Sustainable Technology, Thu Dau Mot University

Email: phinb@tdmu.edu.vn

ABSTRACT:

In the context of increasing global food demand and growing environmental sustainability pressures, precision fermentation (PF) has emerged as a breakthrough biotechnological approach. This study aims to synthesize and analyze the core scientific principles and practical applications of precision fermentation in the production of food ingredients, while also clarifying the technical, legal, and social challenges that hinder its commercialization. Based on a systematic literature review of scientific publications from 2021 to 2026, the findings indicate that precision fermentation utilizes genetically engineered microorganisms to produce proteins, enzymes, vitamins, and functional compounds with high specificity and significantly lower greenhouse gas emissions compared to traditional livestock systems. However, challenges related to scaling up production, downstream processing costs, microbial strain stability at industrial scale, as well as regulatory barriers and consumer perceptions of GMOs remain key constraints. The study proposes several research directions and policy recommendations to enable the sustainable and responsible development of precision fermentation.

Keywords: recombinant enzymes, metabolic engineering, precision fermentation, synthetic biology, genetically modified microorganisms.