半合成酵母出炉

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/24933.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

半合成酵母出炉。国际科学家合作，将在实验室中合成的7条合成染色体组合成一个细胞，产生了具有50%以上合成DNA的酵母菌株。该菌株存活了下来，并能像野生株一样进行复制。这一半合成酵母相关研究11月9日发表于《细胞》。

这项研究是合成酵母基因组计划（Sc2.0）相关成果的一部分。这是一个致力于从零开始开发第一个合成真核生物基因组的全球联盟。该团队现在已经合成并调整了所有16条酵母染色体。

我们希望通过构建合成基因组来理解基因组基本原理。论文共同作者、英国曼彻斯特大学合成生物学家Patrick Yizhi Cai说，研究团队现在已经重新编写了萌芽酵母的基因操作系统，开启了工程生物学新时代——从修补少数基因到从头设计和构建整个基因组。

虽然人们已经合成了细菌和病毒基因组，但这将是第一个合成的真核生物基因组，这就涉及多染色体的复杂性。合成酵母也是一种设计基因组，其与天然酿酒酵母基因组有很大不同。

我们的首要目标是构建一种可以教会我们新生物学的酵母。论文通讯作者、美国纽约大学朗格尼健康中心合成生物学家、和Sc2.0领导者Jef Boeke说。

为此，研究人员删除了可能是垃圾的非编码DNA片段和重复元素，添加了新的DNA片段，以便更容易地区分合成基因和天然基因，并引入了一个名为SCRaMbLE的内置多样性生成器，该生成器可以打乱染色体内和染色体之间的基因顺序。

为增加基因组的稳定性，研究小组还移除了许多编码转移RNA（tRNA）的基因，并将它们重新安置到一个完全由tRNA基因组成的全新的新染色体上。这是世界上第一个完全从头合成的染色体，自然界中不存在这样的东西。Cai说。

由于酵母基因组由16条染色体组成，研究人员开始独立组装每条染色体，创造出16个部分合成的酵母菌株，每个株含有15条天然染色体和1条合成染色体。下一个挑战是开始将这些合成染色体组合成一个酵母细胞。

Boeke团队使用了一种类似孟德尔豌豆的方法：将不同的部分合成酵母菌株杂交，然后在后代中寻找携带两种合成染色体的个体。虽然这种方法很有效，但速度很慢，即便如此研究小组逐渐将所有合成染色体——6条完整的染色体和1条染色体臂——整合到一个细胞中。最后得到的酵母菌株合成率超过31%，形态正常，与野生型酵母菌相比只有轻微的生长缺陷。

为更有效地在酵母菌株之间转移特定的染色体，研究人员开发了一种名为染色体替代的新方法。他们使用染色体替代转移了一条新合成的染色体（染色体IV，所有合成染色体中最大的一条），从而产生了一个具有7.5条合成染色体的酵母细胞，比例超过50%。

当合成染色体被整合到单一酵母菌株时，研究小组发现了几个遗传缺陷，这些缺陷在只携带一条合成染色体的酵母菌株中是看不见的。我们知道这可能会发生——可能有大量的东西，每个的影响很小，当你把它们放在一起时，可能会致命。Boeke说。

其中一些错误仅仅是由于基因组中许多微小缺陷的叠加影响，也有错误涉及不同合成染色体上基因之间的遗传相互作用。通过使用基于CRISPR/Cas9的方法，研究人员能够修复其中的几个错误，并改善合成酵母。

我们已经证明，基本上可以整合一半的合成基因组，得到的酵母菌仍具有良好的适应性。Boeke说，我们能从中学到生命规则的新转折。

下一步，研究人员将整合剩下的合成染色体。我们离在单个细胞中拥有16条合成染色体的终点只有这么远。Boeke说，我喜欢把完全合成称为开始，而不是结束，因为那是我们真正能够开始洗牌和生产酵母的时候，可以做我们以前从未实现的事情。（来源：中国科学报 冯维维）

相关论文信息：http://doi.org/10.1016/j.cell.2023.09.025

作者：Patrick Yizhi Cai 来源：《细胞》

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发