

酿酒酵母染色体臂的精简与合成重构研究获进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/25240.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！

作为包含物种所有遗传信息的复杂序列，基因组存在普遍的冗余性。除了维持生存所需的必需基因外，基因组还具有大量辅助型核心基因，使得生命系统在面对复杂环境变化或者部分基因功能丧失时依旧能够维持正常运转。合成基因组学作为新兴的研究领域，以突破从头设计与合成物种基因组的相关理论和技术为目标，致力于解答DNA序列与生物学功能的关联，拓展人类对生命本质的认知和理解，合成新型人造生命。目前，科学家已实现了对多个病毒与细菌的基因组的设计与合成，并创建了仅含有473个基因的最小原核基因组。

由于基因组大小和复杂度的增加，真核生物基因组的合成面临更多挑战。世界上首个真核生物基因组合成计划——酿酒酵母基因组合成计划（Sc2.0）经过多年努力，近期完成了所有酵母染色体的人工合成。在Sc2.0中，通过对重复序列的删减等预计可实现约8%的酵母基因组的精简。为了进一步探索酵母基因组序列的必需性和可塑性，中国农业科学院农业基因组研究所研究员、中国科学院深圳先进技术研究院客座研究员戴俊彪，以及英国曼彻斯特大学教授蔡毅之、美国纽约大学教授Jef

Boeke，发起了Sc3.0计划。该计划旨在

深度精简和重构设计酵母基因组，构建首个最小酵母基因组，探究真核生命的核心元素。

11月30日，深圳先进院戴俊彪团队和赵乔团队，在《自然-通讯》（Nature Communications）上，在线发表了题为Building a eukaryotic chromosome arm by de novo design and synthesis

的研究论文。该研

究通过自下而上的设计策略指导酿酒

酵母12号染色体左臂（chrXIII

）的深度精简和优化。研究发现：仅需20%的天然序列即可支持菌株存活，约45%的天然序列足以恢复菌株

的稳健表型；进而利用

显著区别于天然序列的合成型序列构建可替代

内源chrXIII

来支持酵母存活的功能性人工染色体。这是戴俊彪团队继2021年利用Sc2.0合成染色体中引入的重排系统（SCRaMbLE）建立基于非理性随机删减的基因组精简策略后，获得的Sc3.0计划的又一重要进展。

酿酒酵母中必需基因定义为敲除该基因后菌株不能在富营养培养基上存活。系统性基因敲除的研究表明约80%酵母基因均是非必需基因。酿酒酵母中存在复杂的相互作用网络，90%以上的非必需基因与其他基因存在遗传相互作用。多基因的同时移除易导致合成致死现象，使得对酵母染色

体及基因组的理性精简颇具挑战性。为探究酵母基因组理性精简的设计路线，本研究选择酿酒酵母chrXIII为研究对象。

chrXIII

全长150kb，编码74个基因，包含10个必需基因。该研究设计了新型线性染色体骨架，便于后续多个版本人工染色体的高效组装。为了测试排布方式对于左臂上必需基因功能的影响，研究构建了不同版本的必需基因染色体。结果显示，相较于转录方向，调控序列的改变对基因的转录水平具有更为显著的影响，而构建的必需基因染色体均可以很好地替代内源必需基因的功能。

进一步，该研究

通过同源重组介导的染色体截短

技术在二倍体中实现了其中一条chrXIII

的整体删除，并发现仅必需基因染色体不足以替代左臂支持菌株生存，需要增加额外的关键基因。通过对11基因组合（10个必需基因+1个非必需基因）的系统性测试，研究未获得可支持菌株存活的组合。即使只需要回补2个基因，也存在超过1000种可能，故亟需有效的理性原则来指导关键基因的筛选。

为了量化遗传相互作用数目，本研究将与特定基因存在遗传相互作用的其他基因的数目（GGI）作为一个评估参数。分析发现，必需基因相较于非必需基因存在更高的GGI，且90%的高GGI基因（超过必需基因GGI的平均值）与其他基因存在合成致死现象。基于“更高GGI的基因的功能更重要”的假设，研究以必需基因GGI平均值的两倍作为阈值，筛选获得两个关键基因，并构建带有12个基因的人工染色体，发现该染色体可替代内源染色体臂来支持菌株存活，但存在严重的生长缺陷。

为修复该菌株的生长缺陷，该研究通过选择性回补额外13个非必需基因（其他高GGI基因和单敲除后存在生长缺陷的基因），构建了表型显著回复的新菌株，证实了优化原则的有效性。进而，研究利用转录组数据鉴定了另外2个重要基因。结果显示，回补27个基因的菌株的生长得到了显著恢复，突出了组学数据对于精简染色体的优化迭代的指导意义。

合成菌株的代谢组数据分析结果显示，合成菌株中多个代谢途径受到影响，涉及多种氨基酸代谢通路，且不同菌株差异性代谢产物集中在ABC转运蛋白通路。这提示合成菌株中氨基酸的跨膜运输或利用方面存在一定的功能缺陷，进而影响菌株生长，为解析菌株生长抑制机制提供了潜在方案。

在实现左臂序列的精简后，该工作采用相关策略来对序列进行最大程度的改编设计：一种氨基酸仅对应一个优化密码子的策略来重构基因编码序列；使用完全不同于天然序列的合成型启动子与终止子来改编调控序列。通过高效的组装建库和筛选方案，研究实现了24个基因的功能重构，并利用重构的转录单元，构建了可单独支持细胞存活的全人工序列染色体。

综上所述，该研究在染色体臂范围内探究了支持生存的最小基因集，达到了颇高的精简程度，并提出了新型优化策略，为酵母基因组的系统精简提供了可能的解决方案。同时，该研究引入具有前瞻性的重编设计，并证实了利用显著区别于天然序列的全人工染色体替代天然染色体臂功能的可行性。本研究揭示了酵母基因组序列的冗余性和可塑性。

研究工作得到国家重点研发计划、国家自然科学基金、广东省基础与应用基础研究基金、中国科学院大科学计划、

深圳市科技计划以及深圳合成生物学创新研究院等的支持。厦门大学的科研人员参与研究。

[论文链接](#)

研究团队单位：深圳先进技术研究院

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