



走出青藏高原：拉格啤酒酵母的起源与演化

白逢彦^{1,2*}

1 中国科学院微生物研究所 真菌学国家重点实验室, 北京 100101

2 中国科学院大学生命科学学院, 北京 100049

白逢彦. 走出青藏高原：拉格啤酒酵母的起源与演化. 微生物学报, 2022, 62(11): 4188–4201.

Bai Fengyan. Out of the Tibetan Plateau: origin and evolution of lager yeast. *Acta Microbiologica Sinica*, 2022, 62(11): 4188–4201.

摘要：采用低温底层发酵的拉格(lager)啤酒 15 世纪开始在德国巴伐利亚地区出现，19 世纪初流行至全世界，目前已成为全球产量最高的酒精饮料。目前已阐明，拉格啤酒发酵酵母为巴斯德酿酒酵母(*Saccharomyces pastorianus*)，该种是一个杂交种，由艾尔(ale)啤酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)与野生真贝氏酿酒酵母(*Saccharomyces eubayanus*)杂交而成，后者赋予了拉格啤酒酵母的耐低温能力。近年的群体遗传学和群体基因组学研究表明，拉格啤酒酵母的野生亲本 *S. eubayanus* 起源于青藏高原，可能通过丝绸之路传播到了欧洲。比较基因组学研究表明，拉格啤酒酵母包含 2 个株系，即 I 系/Saaz 系和 II 系/Frohberg 系，早期分别流行于中欧和西欧地区。前者为近似异源 3 倍体，后者为近似异源 4 倍体。2 个株系在耐低温、麦芽三糖利用和风味物质产生能力等方面具有明显差异。在中国普通微生物菌种保藏管理中心(China General Microbiological Culture Collection Center, CGMCC)保藏的 *S. pastorianus* 菌株绝大多数属于 II 系/Frohberg 系。野生 *S. eubayanus* 的发现为通过人工杂交创建新的啤酒酵母杂交菌株，从而为选育具有独特发酵性能的新型非转基因啤酒酵母菌株提供了新途径，可能会对啤酒酿造的未来产生重大影响。本文除简要介绍啤酒酵母的研究历史外，重点阐述近年来在拉格啤酒酵母的杂种特性、起源、演化和基因组构成等方面的最新研究进展，并指出需要进一步解决的问题和未来研究趋势。

关键词：拉格啤酒酵母；酿酒酵母；巴斯德酿酒酵母；真贝氏酿酒酵母；比较基因组

基金项目：国家自然科学基金(32170006, 31470150)；中国科学院前沿科学重点研究项目(KSCX2-EW-J-6)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (32170006, 31470150) and by the Projects of Frontier Science of Chinese Academy of Sciences (KSCX2-EW-J-6)

*Corresponding author. E-mail: baify@im.ac.cn

Received: 16 June 2022; Revised: 31 July 2022; Published online: 24 August 2022

Out of the Tibetan Plateau: origin and evolution of lager yeast

BAI Fengyan^{1,2*}

1 State Key Laboratory of Mycology, Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

2 College of Life Sciences, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

Abstract: Lager, produced from bottom-fermenting yeast (*Saccharomyces pastorianus*) at colder temperatures, was first created in Bavaria, Germany in the 15th century and spread all over the world in the early 19th century. It enjoys the highest production among the alcoholic beverages all over the world. *S. pastorianus*, a hybrid of ale yeast *S. cerevisiae* and the wild yeast *S. eubayanus*, features low-temperature tolerance which is inherited from *S. eubayanus*. Research in population genetics and genomics has shown that *S. eubayanus* originated from the Tibetan Plateau and migrated to Europe through the Silk Road. According to the studies in comparative genomics, two distinct genetic groups existed in *S. pastorianus* taxon: Group I (Saaz) and Group II (Frohberg) which were prevalent in central Europe and western Europe in the early period, respectively. The former is allotriploid (nearly 2n *S. eubayanus*+1n *S. cerevisiae*) and the latter is allotetraploid (nearly 2n *S. eubayanus*+2n *S. cerevisiae*). The two groups differ in low temperature tolerance, maltotriose utilization and flavor production abilities. Most of the *S. pastorianus* strains preserved in the China General Microbiological Culture Collection Center (CGMCC) belong to Group II. The discovery of wild *S. eubayanus* strains provides a new avenue for the creation of new *S. eubayanus*×*S. cerevisiae* hybrids and thereby for breeding novel non-transgenic lager yeast strains with unique fermentation properties, which may have significant impact on the future beer brewing. This review briefly introduced the research history of lager yeast, particularly the recent research on the hybrid nature, origin, evolution, and genome characteristics of *S. pastorianus*, ending with a perspective on research trends in the future.

Keywords: lager yeast; *Saccharomyces cerevisiae*; *Saccharomyces pastorianus*; *Saccharomyces eubayanus*; comparative genomics

啤酒主要是由加入适量啤酒花的大麦汁经酵母发酵而成的低度发酵酒。啤酒具有悠久的历史,并对人类文明的发展产生了重要影响^[1]。世界最早出现的啤酒发酵技术可追溯至公元前 6 000 年的苏美尔人时期^[2];中国的啤酒酿造史最早可追溯至 5 000 年前^[3];在 3 300 多年前的古埃及壁画中,出现了啤酒酿造仪式的具体描述^[4]。酵母菌在啤酒发酵过程中的关键作用大约在一个半世纪前被 Schwann 和 Pasteur 等先驱科学家们揭示^[5-6]。在 19 世纪 80 年代初期, Hansen 发明了酵母菌分离技术,于 1883 年

分离出了啤酒酵母纯培养菌株^[7],其中表现出良好发酵性能的菌株 Unterhefe No. 1 (底部酵母 1 号),被嘉士伯(Carlsberg)啤酒厂选用为生产菌株,并赠送给了其他啤酒厂家,从此开启了啤酒的酵母纯培养发酵时代^[8-9]。由于世界各地的啤酒生产商所采用的发酵菌种、工艺、原料和辅料等的差异,产生了风味各异的不同类型的啤酒产品。在全球各种酒精饮料中,啤酒已成为产量最大的品种。目前每年全球酒精饮料市场规模估计超过 16 000 亿美元,啤酒占据了其中最大的市场份额,规模接近 6 400 亿美

元(数据来自 <https://www.statista.com/outlook/cmo/Alcohol-drinks/worldwide>)。

由于啤酒生产对经济和人民生活的重要性,对啤酒酵母的研究从巴斯德时代开始就一直属于研究热点。从分类学、生理学、生物化学、遗传学和基因组学等方面都已进行了深入研究。本文将简要介绍啤酒酵母的研究历史,并重点介绍近年来在其起源、演化和基因组特性等方面的最新研究进展。

1 啤酒和啤酒酵母的分类

啤酒虽然种类繁多,但主要可分为艾尔(ale)啤酒和拉格(lager)啤酒两大类。艾尔啤酒通常在常温下(18–25 °C)发酵,发酵过程中酵母菌多浮在发酵液的上层,又称“上发酵啤酒”。拉格啤酒则在低温下(5–15 °C)发酵,发酵过程中酵母菌逐渐沉降在发酵液底部,故又称“下发酵啤酒”。从啤酒生产历史看,中世纪以前的啤酒可以说都属于艾尔啤酒。虽然世界最早的啤酒发酵技术可追溯至 6 000 年前,但现代啤酒发酵技术主要发源于德国。德国人于大约公元前 800 年开始酿造啤酒,将其称为“ol”,即“ale”一词的来源。在 15 世纪早期德国巴伐利亚的啤酒酿造者开始尝试在低温地窖里发酵和贮藏啤酒,由此诞生了低温发酵拉格啤酒。“Lager”一词即来源于德语“lagern”,意为窖藏。拉格啤酒在 19 世纪开始流行,最重要的原因之一是皮尔森(Pilsner-style)拉格啤酒的发展^[10]。这种最初在波希米亚(今天的捷克共和国境内)的皮尔森地区酿造的啤酒比传统拉格啤酒颜色更淡,啤酒花用量更多。这种啤酒酿造工艺很快被德国酿酒商采用。随着德国酿造工业化的发展和制冷技术的进步,也由于纯酵母菌种的应用,拉格啤酒逐渐推广到其他国家,成为目前全球生产和消费量最大的啤酒品种。

在啤酒酵母分类方面,Meyen 于 1838 年将分离自啤酒的酵母菌命名为酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae* Meyen)。此后,关于酿酒酵母的物种概念及其所在属酿酒酵母属(*Saccharomyces*)的界定,发生了多次改变^[11–12]。艾尔啤酒的发酵菌种属于 *S. cerevisiae* 早已得到确认,但对拉格啤酒酵母的分类学和遗传特性的认识,却经历了一个长期和复杂的研究历程。Hansen 1904 年将分离自拉格啤酒的一株当时被认为是污染菌的酵母菌命名为巴斯德酿酒酵母(*S. pastorianus* E.C. Hansen)^[13]。此后,Hansen 1908 年将其首次从啤酒中分离的并被嘉士伯啤酒厂应用于啤酒生产的酵母菌株 Unterhefe No. 1 命名为嘉士伯酿酒酵母(*S. carlsbergensis* E.C. Hansen)^[14]。意大利学者的 DNA-DNA 杂交研究结果证明上述 2 个种实际上属于同一种,*S. pastorianus* 具有命名法上的优先权,因而 *S. carlsbergensis* 被降为前者的同物异名^[15]。

因为形态和生理生化特征等方面的相似性,*S. pastorianus* 在很长时间内被认为是 *S. cerevisiae* 的同物异名^[11,16]。因此,在国内拉格啤酒酵母一直被认为属于 *S. cerevisiae*。但是,DNA-DNA 杂交和其他方面的研究结果均表明拉格啤酒酵母可能是艾尔啤酒酵母 *S. cerevisiae* 与另一种酵母菌杂交形成的异源多倍体^[4]。为反映 *S. pastorianus* 与 *S. cerevisiae* 的区别及其杂合体特性,在酵母菌鉴定和分类学研究权威工具书 *The Yeasts, a Taxonomic Study* 第 4 版(1998 年出版)和最新的第 5 版(2011 年出版)中,*S. pastorianus* 均被当作一个独立的种进行描述,将 *S. carlsbergensis* 列为其异名^[17–18]。因此,拉格啤酒酵母目前在分类学上应被称为巴斯德酿酒酵母 *S. pastorianus*。

2 拉格啤酒酵母杂种特性的确定

DNA-DNA 杂交研究发现 *S. pastorianus* 与 *S. cerevisiae* 和另一个种贝氏酿酒酵母 (*S. bayanus*) 的基因组同源性分别为 52% 和 72%，说明前者可能由后二者杂交而成^[15]。单个基因序列比较研究也发现了 *S. pastorianus* 的杂合体特征。拉格啤酒酵母基因组中含有 2 个拷贝的 *MET2* 和 *MET10* 基因，一个拷贝来自 *S. cerevisiae*，另一个拷贝来自其他种^[19]。脉冲电泳核型分析结合染色体特异性 DNA 探针印迹杂交分析从染色体水平上显示 *S. pastorianus* 拥有两套染色体，一套来自 *S. cerevisiae*，另一套可能来自 *S. bayanus*^[20]。利用阵列比较基因组杂交技术 (array-CGH) 进行研究的结果更令人信服地证实拉格啤酒酵母含有分别来自 *S. cerevisiae* 和 *S. bayanus* 的两套染色体，以及由来自这 2 个种的染色体片段构成的杂合染色体，而其中的 *S. cerevisiae* 染色体来自艾尔啤酒酵母^[21]。

阵列比较基因组杂交研究结果还发现拉格啤酒酵母菌株可分为 2 个株系，即 I 系和 II 系^[21]。I 系菌株丢失了相当多的 *S. cerevisiae* 染色体，但保留了完整的 *S. bayanus* 染色体；而 II 系菌株则相对完整地保留了 2 个种的染色体。有意思的是，这 2 个株系与地理来源密切相关。I 系菌株来自捷克和德国啤酒厂以及丹麦嘉士伯啤酒厂，这些菌株最初源自波希米亚地区(现捷克境内)的 Saaz 啤酒厂，并流行于中欧地区，故又称为 Saaz 系菌株。II 系菌株来自荷兰和丹麦的非嘉士伯系啤酒厂以及北美啤酒厂，这些菌株最初来自德国萨克森地区的 Frohberg 啤酒厂，并流行于西欧国家，故又称为 Frohberg 系^[10,21-23]。

至此，各方面的研究已证实 *S. pastorianus* 是一种异源多倍体酵母，由艾尔啤酒酵母 *S. cerevisiae* 与另一个种，最可能是 *S. bayanus* 或

其近缘种杂交而成。*S. pastorianus* 含有 3 种类型的染色体，即 *S. cerevisiae* 型、*S. bayanus* 型和杂合染色体。杂合染色体包含部分 *S. cerevisiae* 型和部分 *S. bayanus* 型染色体片段。根据 *S. pastorianus* 菌株中含有的 *S. cerevisiae* 型染色体的多少，可分为与地理来源相关的 2 个株系，即 I 系/Saaz 系和 II 系/Frohberg 系。近来的研究发现，在发酵特性等方面，这 2 个株系也具有明显差异。I 系/Saaz 系菌株具有更好的低温(10 °C)适应能力，而 II 系/Frohberg 系菌株更适合在相对较高的温度(22 °C)下发酵；I 系菌株不能利用麦芽三糖而 II 系菌株却可以很好地利用这种糖；I 系菌株发酵产生的乙酸异戊酯(香蕉风味)往往低于 II 系菌株数倍^[4,24]。因艾尔啤酒酵母 *S. cerevisiae* 偏好较高的生长温度，推测来自 *S. bayanus* 的基因可能赋予了拉格啤酒酵母的低温发酵能力。由于部分 *S. cerevisiae* 染色体丢失而含有相对较高比例 *S. bayanus* 染色体的 I 系/Saaz 系菌株，具有更好的低温发酵能力，也支持了这一推测。

然而，有研究发现 *S. bayanus* 本身也是一个杂交种^[25-26]。有人因此认为可能是一个近似但不同于 *S. bayanus* 的未知种，是拉格啤酒酵母的另一个亲本^[26-28]。后来的研究证明这一推测是正确的^[4,29]。

3 首株拉格啤酒酵母的全基因组测序

由日本三得利(Suntory)公司的科研人员领衔，于 2009 年首先测定了属于拉格啤酒酵母 II 系/Frohberg 系的一株酵母 Weihenstephan 34/70 (简称 WS 34/70)的全基因组^[28]。结果证实，该株酵母的基因组是由来自 *S. cerevisiae* 和 *S. bayanus* 的染色体构成的杂合多倍体，大小约为 25 Mb。从 *S. cerevisiae* 和 *S. bayanus* 的基因组大小均约为 12 Mb 看，这株拉格啤酒酵母可

能是异源 4 倍体。但通过序列映射分析估计的染色体数目是 36 条,远低于 48 条的估计数目,表明存在多个拷贝的序列几乎相同的染色体。基因组序列分析也证实 WS 34/70 菌株存在 3 种类型的染色体,即 *S. cerevisiae* 型、*S. bayanus* 型和杂合染色体,后者由 2 个亲本染色体之间的同源重组产生。WS 34/70 菌株中的 *S. cerevisiae* 型开发阅读框(open reading frame, ORF)与参考菌株 *S. cerevisiae* S288C 具有平均 99.2%的序列一致性,而其 *S. bayanus* 型 ORF 与参考菌株 *S. bayanus* CBS 7001 只具有大约 92.7%的序列一致性。这一发现证实了原来的猜测,即拉格啤酒酵母中的所谓 *S. bayanus* 型染色体可能来自另外一个近缘种。这一研究为确定拉格啤酒酵母真正的野生亲本奠定了基础。

4 拉格啤酒酵母野生亲本真贝氏酿酒酵母 *S. eubayanus* 的发现

2006 至 2008 年,阿根廷学者 D. Libkind 等从阿根廷巴塔哥尼亚高原的壳斗目(*Fagales*)假山毛榉属(*Nothofagus*)植物的树皮、树下土壤和寄生在其上的一种真菌瘦果盘菌(*Cyttaria hariotii*)的子实体上分离到属于一种耐低温酿酒酵母属新种的许多菌株。阿根廷与欧美学者合作,对该新种和酿酒酵母属的其他相关种进行了全基因组测序和比较分析^[29]。结果表明该新种与拉格啤酒酵母 *S. pastorianus* 基因组中的 *S. bayanus* 型部分最近缘,序列同源率为 99.56%,因而将该新种命名为真贝氏酿酒酵母 *S. eubayanus*。而 *S. bayanus* 本身是一个由 3 个种形成的杂合种,其基因组主要由 *S. eubayanus* 和 *S. uvarum* 染色体构成,并包含少量通过基因渐渗(introgression)获得的 *S. cerevisiae* 基因。该研究确定了 *S. eubayanus* 是赋予拉格啤酒酵母低温发酵能力的野生亲本。因该种当时尚未

从世界其他地区发现,欧美学者提出了拉格啤酒酵母的巴塔哥尼亚起源说,认为 *S. eubayanus* 通过跨大西洋贸易,被从南美洲携带到欧洲,在德国巴伐利亚与艾尔啤酒酵母杂交,形成了拉格啤酒酵母^[29]。

但是,拉格啤酒酵母的巴塔哥尼亚起源说与相关历史事件的发生年代不符。哥伦布于 1492 年首次航行到美洲,发现了新大陆。跨大西洋贸易应该是在此之后,即 15 世纪末期或 16 世纪初开始的。但是,德国巴伐利亚在 15 世纪中期已经开始酿造拉格啤酒^[30]。因此, *S. eubayanus* 应该是在更早的时期,从其他地方迁移到欧洲的。

大约在阿根廷学者调查巴塔哥尼亚高原酿酒酵母属野生种的同一时期,我们实验室也在调查研究这类酵母菌在中国的生态分布和生物多样性^[31]。我们从采自于西藏、青海和四川等青藏高原地区和陕西秦岭的壳斗科植物和其他阔叶树的树皮和腐木样品中分离到了大量 *S. eubayanus* 菌株。通过基于 12 个位点(包括 9 个基因和 3 个基因间隔区)序列的群体遗传学分析,我们发现分离自中国的 *S. eubayanus* 具有很高的遗传多样性,可以分为差异明显的 3 个谱系,即西藏、华西和四川谱系^[32]。*S. eubayanus* 的西藏谱系与拉格啤酒酵母菌株 *S. pastorianus* WS 34/70 和 CCY48-91 聚在同一分支,并且西藏谱系菌株与拉格啤酒酵母菌株的亲缘关系比巴塔哥尼亚菌株与后者的关系更近^[32]。加入更多美洲菌株进行比较的结果显示, *S. eubayanus* 中国群体的遗传多样性远高于其美洲群体,说明中国是该种的起源中心。美洲群体形成了 1 个独立的谱系和 3 个亚谱系,但其中并未包括拉格啤酒酵母(图 1A)。拉格啤酒酵母菌株与 *S. eubayanus* 西藏谱系聚在同一个大分支中(图 1A)。在所测定的 12 个基因位点中,西藏谱系菌株与 *S. pastorianus* WS 34/70 的同源性为

99.77%–99.82% , 而巴塔哥尼亚菌株 PYCC 6148 与 WS 34/70 的同源性为 99.35%。一株西藏谱系菌株的全基因组序列分析表明, 其与 WS 34/70 的全基因组同源性为 99.82%, 也高于巴塔哥尼亚菌株 PYCC 6148 与 WS 34/70 之间 99.56% 的全基因组序列同源性^[29]。我们的研究表明, *S. eubayanus* 的西藏谱系才是拉格啤酒酵母真正的野生亲本, 因此提出了拉格啤酒酵母的青藏高原起源说。我们认为分布于西藏的 *S. eubayanus* 菌株, 可能通过欧亚贸易, 沿着丝绸之路迁徙到了欧洲, 在德国巴伐利亚地区与那里的艾尔啤酒酵母菌株杂交, 产生了耐低温的拉格啤酒酵母。这一假说也与世界历史和地理更相符。从历史上看, 沿着丝绸之路开展的欧亚贸易开始于 2 000 多年前的汉朝张骞通西域时期, 远早于美洲和欧洲之间的跨大西洋贸易。从地理上看, 欧亚处于通过一块大陆, 其

间的物种迁徙更易实现。因此, 我们提出的拉格啤酒酵母的青藏高原起源说得到了更多国外学者研究结果的支持和广泛承认^[4,22–23,33–34]。

日本学者的线粒体基因组比较研究, 也从另一个侧面, 证实拉格啤酒酵母的野生亲本是 *S. eubayanus* 的西藏谱系和非巴塔哥尼亚谱系^[33]。与其他高等生物一样, 酵母菌的线粒体一般也是单亲遗传的^[33,35–37]。早期的限制性内切酶片段多态性和 *COXII* 序列比较研究发现拉格啤酒酵母的线粒体可能源自 *S. bayanus*^[38]。后来的线粒体基因组序列比较分析发现, 拉格啤酒酵母 I 系和 II 系菌株的线粒体是相同的, 都来自 *S. eubayanus* 的西藏谱系, 而与 *S. eubayanus* 的巴塔哥尼亚菌株差异巨大(图 1B)^[33]。这一研究结果为拉格啤酒酵母的青藏高原起源说提供了有力支持。实验研究证实, 来自 *S. eubayanus* 的线粒体对拉格啤酒酵母的耐低温能力起到了重要作用^[39]。

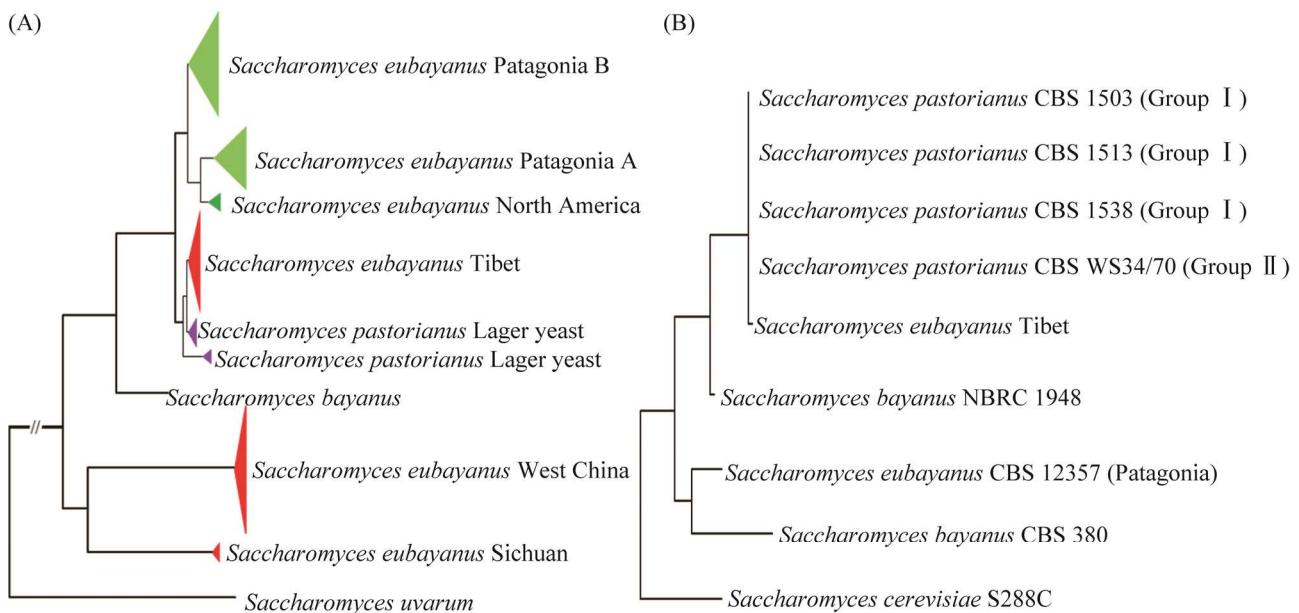


图 1 拉格啤酒酵母 *Saccharomyces pastorianus* 与真贝氏酿酒酵母 *S. eubayanus* 不同群体或株系及相关种的系统发育关系^[32–33]

Figure 1 Phylogenetic relationships of different groups and strains of *Saccharomyces pastorianus*, *S. eubayanus* and related species inferred from the sequences of (A) six nuclear genes (*RIP1*, *MET2*, *HIS3*, *GDH1*, *FUN14*, and *FSY1*) and (B) mitochondrial open reading frames (OFRs)^[32–33].

5 拉格啤酒酵母不同株系的基因组构成

通过各方面的研究,拉格啤酒酵母的杂交种特性得到了确认。其2个亲本,即一个赋予其强发酵能力的艾尔啤酒酵母 *S. cerevisiae*,另一个赋予其低温耐受能力的野生酵母 *S. eubayanus* 的西藏谱系,也已被揭示。继拉格啤酒酵母II系/Frohberg系菌株 WS 34/70 的基因组于2009年被测定以后^[28],丹麦学者于2014年完成了第1株I系/Saaz系菌株 Unterhefe No. 1 (=CBS1513)的基因组测序^[9]。该菌株由 Hansen 于1883年首次分离并于1908年将其命名为 *S. carlsbergensis*^[14]。我们实验室于2014年测定了一株 *S. eubayanus* 西藏谱系菌株的基因组^[32]。日本学者于2016年测定了I系和II系拉格啤酒酵母各5株菌的基因组,并重测了 *S. eubayanus*

的模式菌株的基因组^[33]。通过对这些基因组序列进行综合分析,拉格啤酒酵母不同谱系的基因组构成特征被基本阐明。I系/Saaz系菌株 CBS 1513 具有47条染色体,为近似异源3倍体(3n-1),其中32条(2n)主要来自 *S. eubayanus*,15条(1n-1)主要来自 *S. cerevisiae*,其中丢失的那条染色体是XII号。由于核糖体RNA基因(rDNA)簇在XII号染色体上,因此在I系/Saaz系菌株中,只有 *S. eubayanus* 的rDNA基因簇(图2)。II系/Frohberg系菌株 WS 34/70 为近似异源4倍体(4n+2),具有66条染色体,其中33条(2n+1)主要来自 *S. cerevisiae*,另33条(2n+1)主要来自 *S. eubayanus*。在WS 34/70的第XII号染色体上,*S. eubayanus* 的rDNA基因簇长度大幅减小,所以II型/Frohberg系菌株的rDNA基因以 *S. cerevisiae* 型为主,但也存在少量 *S. eubayanus* 的rDNA基因(图2)^[4,28]。

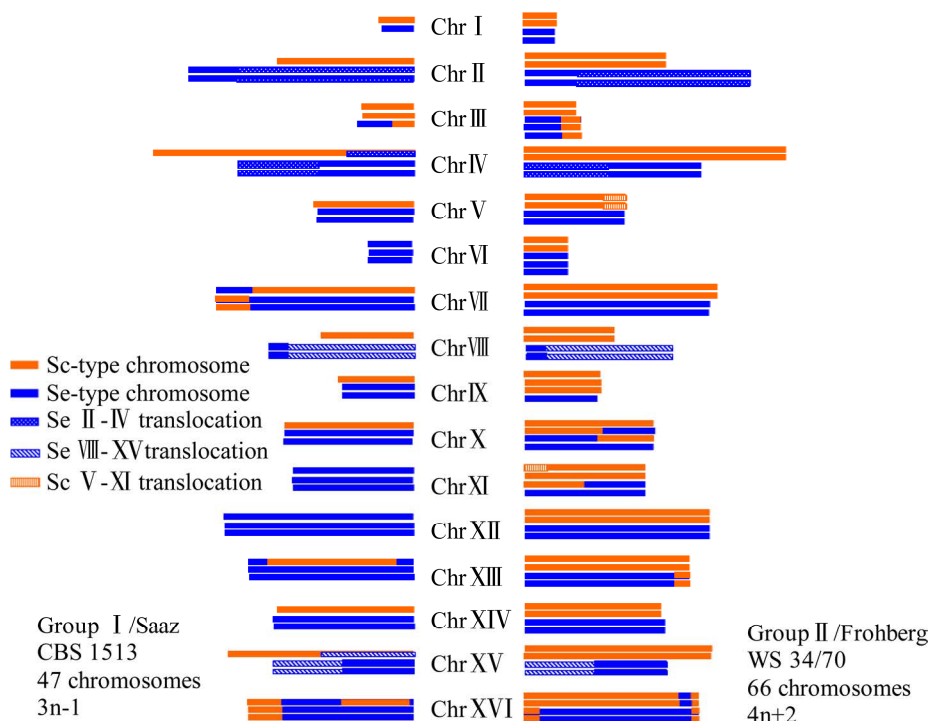


图2 拉格啤酒酵母 *Saccharomyces pastorianus* 2个株系的染色体结构示意图^[4]

Figure 2 Schematic maps of the chromosome structures of Group I/Saaz and Group II/Frohberg of lager yeast *Saccharomyces pastorianus*^[4]. The *S. cerevisiae* (Sc, blue) and *S. eubayanus* (Se, orange) type chromosomes and interchromosomal translocations are shown (modified from Wendland).

对 5 株 I 系和 5 株 II 系菌株的基因组进行的比较分析发现, 同一型菌株间存在染色体倍性变异, 特别是亲本 *S. cerevisiae* 染色体存在较大差异, 但各系内总染色体倍性基本一致, 即 I 系为近似异源 3 倍体, II 系为近似异源 4 倍体^[33]。对 46 株拉格啤酒酵母的基因组分析也基本证实了这一点^[23]。由于这 2 个株系的拉格啤酒酵母菌株在地域分布、发酵特性和基因组组成等方面均具有明显差异, 有人曾建议给予它们不同的种名加以区分, 即将 I 系/Saaz 系菌株延续 Hansen 1908 年的命名, 称为嘉士伯酿酒酵母 *S. carlsbergensis*, 而将 II 系/Frohberg 系菌株称为巴斯德酿酒酵母 *S. pastorianus*^[4]。但这一分类学建议在命名法上存在障碍, 未被酵母菌分类学界认可。

6 拉格啤酒酵母不同株系的起源与演化

根据拉格啤酒酵母 2 个株系的基因组特征, 不同研究者针对其起源与演化提出了不同的假说。有研究发现 I 系和 II 系菌株共享一些染色体易位位点, 这些共享的位点可能源自其共同的祖先^[40], 因此认为所有拉格啤酒酵母可能起源于一个共同的异源 4 倍体祖先, 这一祖先由一株 2 倍体艾尔啤酒酵母 *S. cerevisiae* 和一株 2 倍体野生 *S. eubayanus* 杂交而成, 而后因不同的环境压力和人工选择而发生分化。有的菌株失去了大量 *S. cerevisiae* 染色体而成为近似 3 倍体, 从而演化为 I 系株系。而有的菌株一直保留着 4 倍体状态, 演化为 II 系株系^[9,33]。但有人根据 2 个株系在染色体倍性、基因拷贝数和单核苷酸变异等方面存在的巨大差异, 认为它们可能独立起源于不同的杂交事件^[21,41-43]。

后来的研究表明拉格啤酒酵母中保守的重组位点数量远少于先前的估计, 却存在大量株

系特异性重组位点, 难以用共同祖先说进行解释。对 I 系和 II 系菌株亚端粒区域的分析显示, I 系菌株染色体末端发生了显著损失^[43]。亚端粒区域以及其中编码的一组 Lg-S 基因的丢失或保留方式的异同显示 I 系菌株和艾尔啤酒 (ale) 酵母菌株之间具有密切关联, 而 II 系菌株与烈性黑啤酒 (stout) 酵母更相似。由于在许多不同的 ale 和 stout 酵母菌株中随机发生相同的亚端粒区域丢失或保留方式的可能性极小, 说明这 2 个株系的啤酒酵母可能是由 *S. eubayanus* 与 2 株不同的啤酒酵母 *S. cerevisiae* 菌株分别杂交而形成的。根据拉格啤酒酵母中 *S. cerevisiae* 基因进行的群体基因组学分析发现, I 系和 II 系菌株形成了 2 个不同的谱系, 而用其中的 *S. eubayanus* 基因进行的分析却未发现这一分化^[23,44]。这一结果也支持同一 *S. eubayanus* 菌株与不同的 *S. cerevisiae* 菌株杂交而形成了 I 系和 II 系拉格啤酒酵母株系的假说^[33]。

酿酒酵母 *S. cerevisiae* 的群体基因组分析显示, 世界来源的艾尔啤酒酵母菌株也可分为 2 个谱系, 即啤酒 1 (Beer 1) 和啤酒 2 (Beer 2)。在 Beer 1 谱系中, 又可分为与地理来源相关的 3 个亚系, 即不列颠 (Britain)、美国 (US) 和比利时/德国 (Belgium/Germany) 亚系^[45]。拉格啤酒酵母中的 *S. cerevisiae* 基因组在 Beer 1 谱系中形成了一个独立的亚系, I 系和 II 系菌株在这一亚系中又形成了 2 个不同的分支。与拉格酵母最近缘的是 Hefeweizen (德国小麦啤酒) 菌株和比利时/德国啤酒酵母亚系^[23]。根据目前的数据, 只能推测拉格啤酒酵母的 *S. cerevisiae* 亲本来源于西欧, 但更具体的来源尚难以确定。

有人综合现有研究结果, 提出了一个拉格啤酒酵母的起源与进化模型^[22], 该模型融合了单次杂交和两次杂交假说, 目前来看可以较合理地解释已有研究结果。这一模型包括 2 个杂

交事件, 首先是 2 倍体的野生 *S. eubayanus* 菌株与单倍体 *S. cerevisiae* 菌株之间发生了 1 次初始杂交, 形成了 3 倍体的祖先拉格啤酒酵母 *S. pastorianus* 菌株。这一单倍体 *S. cerevisiae* 亲本可能来自艾尔啤酒发酵环境, 其端粒已经遭受了显著损失。杂交后 *S. eubayanus* 和 *S. cerevisiae* 染色体之间发生了重组与易位, 演化为 I 系/Saaz 系菌株, 并在中欧地区被广泛采用。随后, 3 倍体 I 系拉格啤酒酵母与另 1 株单倍体 *S. cerevisiae* 菌株之间发生了第 2 次杂交, 形成了 4 倍体的 II 系菌株(图 3)。第 2 个单倍体 *S. cerevisiae* 亲本菌株在一些染色体末端含有特殊的 DNA 结构。到目前为止, 只在用于不列颠群岛生产 stout 啤酒的酿酒酵母菌株中, 以及从印度西南部分离的用于棕榈汁酒发酵的酿酒酵母菌株中鉴定到了这些结构^[22]。这一发现

预示印度和英国之间的贸易路线, 可能在拉格啤酒酵母的进化中发挥了某种作用。要揭开拉格啤酒酵母 *S. cerevisiae* 亲本的真正祖先, 尚需更多的来源更广泛的艾尔啤酒酵母和类似酒精饮料发酵酵母菌的精细基因组比较分析。

7 中国啤酒酵母的物种和株系鉴定

虽然中国古代啤酒发酵历史可追溯至 5 000 年前^[3], 但中国现代啤酒生产历史仅有近百年的时间。中国工业啤酒发酵工艺和菌种基本来自欧洲, 产品多为拉格啤酒。如今, 中国已成为世界第一大啤酒生产国, 啤酒产量占到了全球总产量的近 20%。中国的啤酒厂众多, 分布在全国各地。不同啤酒生产厂家的菌种可能具有相同或者不同的来源。如前所述, 由于历史原因, 我国不同厂家和不同菌种保藏机构的

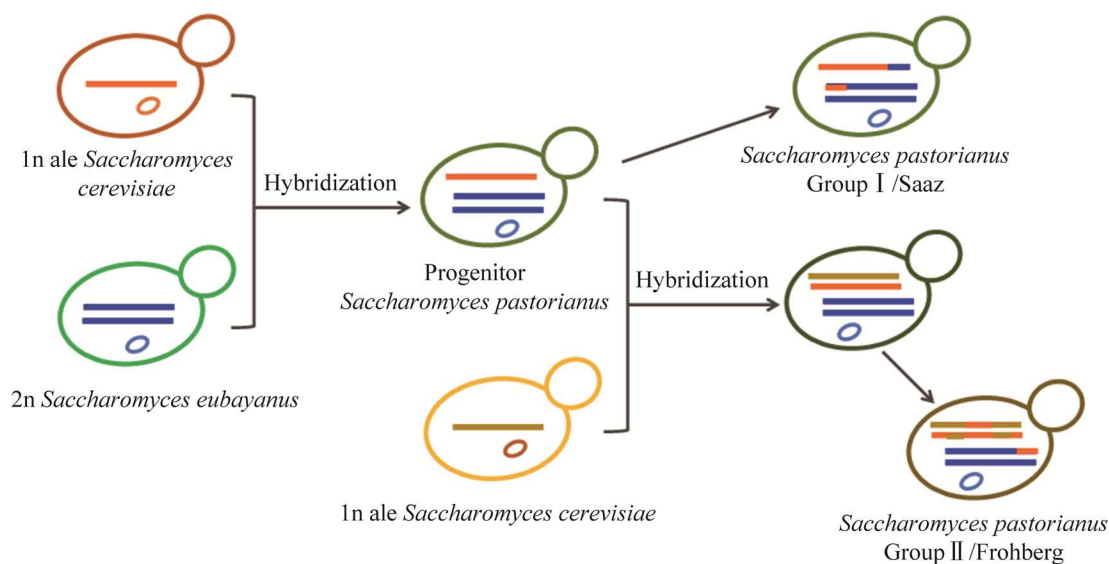


图 3 拉格啤酒酵母 *Saccharomyces pastorianus* 不同株系的起源假说示意图^[33]

Figure 3 A model for the origin of Groups I/Saaz and II/Frohberg of lager yeast *S. pastorianus*^[33]. The model involves two sequential hybridization events. The initial hybridization event between a haploid ale *S. cerevisiae* strain and a diploid *S. eubayanus* strain generated a progenitor lager yeast. A second hybridization event between the progenitor strain and another haploid ale *S. cerevisiae* strain generated an ancestor of the Group II strains. Recombination between parental chromosomes in both Group I and II lager yeasts occurred to generate hybrid chromosomes. The mitochondrial genomes of the both groups of *S. pastorianus* originated from *S. eubayanus*.

啤酒发酵菌种, 一般被鉴定为酿酒酵母 *S. cerevisiae*。虽然在国际上对拉格啤酒酵母的遗传特性和分类学认识近年来发生了很大变化, 但我国的啤酒酿造行业在基础研究方面相对薄弱, 在啤酒酵母的分类上, 并未做出相应的改变。

为了澄清我国应用的拉格啤酒酵母属于哪个种和哪个株系, 我们设计了一套拉格啤酒酵母及其不同株系的快速鉴定方法, 并对保藏于中国普通微生物菌种保藏管理中心(CGMCC)的来源标注与啤酒发酵相关的 41 株酵母菌, 进行了重新鉴定和分型^[46]。这些菌株除 1 株原定名为贝氏酿酒酵母 *S. bayanus* 外, 其余菌株的原定名均为 *S. cerevisiae*。我们的研究证实了 *S. bayanus* 菌株鉴定的正确性, 但在 40 株定名为 *S. cerevisiae* 的啤酒酵母菌株中, 21 株属于 *S. cerevisiae*, 18 株属于 *S. pastorianus*, 1 株属于 *S. uvarum*。株系鉴定显示, 在确认的拉格啤酒酵母 *S. pastorianus* 菌株中, 1 株为 I 系/Saaz 系, 17 株为 II 系/Frohberg 系^[46]。这一研究表明, 我国啤酒厂应用的酵母菌种绝大多数也可能属于 *S. pastorianus* II 系/Frohberg 系菌株。但是否如此, 需要进行核实。由于不同株系的拉格啤酒酵母在耐低温性能、麦芽三糖利用能力、风味物质形成能力等方面具有明显差异, 对株系的鉴定不仅可以了解其来源或传承, 也有助于发酵工艺和发酵条件的把握和质量控制。同时, 也有助于了解其遗传背景和基因组构成, 为新菌株的选育和遗传改造提供必要的基础信息。

8 结语与展望

不同国家的研究者经过近 40 年的分子分类、分子遗传和基因组等方面的研究, 揭示了拉格啤酒酵母 *S. pastorianus* 的杂合体特性及其株系分化。近年来, 随着世界各地对酵母菌的

生态学和生物地理学等研究的深入, 发现在人迹罕至的自然环境中, 蕴藏着遗传多样性超乎预想的野生酿酒酵母资源^[31,47]。在这一过程中, 发现了拉格啤酒酵母的野生亲本真贝氏酿酒酵母 *S. eubayanus*。群体遗传学和群体基因组学研究表明中国是 *S. eubayanus* 的起源中心, *S. pastorianus* 是由来自青藏高原的 *S. eubayanus* 菌株与艾尔啤酒酵母 *S. cerevisiae* 菌株杂交而成。*S. pastorianus* 包含 I 系/Saaz 系和 II 系/Frohberg 系 2 个株系, 前者为近似异源 3 倍体 ($\sim 2n S. eubayanus + \sim 1n S. cerevisiae$); 后者为近似异源 4 倍体 ($\sim 2n S. eubayanus + \sim 2n S. cerevisiae$)。2 个株系在耐低温、麦芽三糖利用和风味物质产生能力等方面具有明显差异。在中国普通微生物菌种保藏管理中心(CGMCC)保藏的 *S. pastorianus* 菌株绝大多数为 II 系/Frohberg 系, 推测在我国啤酒厂应用的生产菌株可能也属于这一株系, 但尚需进行实际鉴定。

有研究者根据比较基因组等研究结果, 提出了不同的模型来解释 *S. pastorianus* 2 个株系的起源与演化, 其中一个涉及两次杂交事件的模型(图 3), 可以更好地兼容现有的研究结果。但是, 这一模型的一个难以解释之处是两次杂交事件中的亲本艾尔啤酒酵母 *S. cerevisiae* 菌株都需要是单倍体。已有研究表明, *S. cerevisiae* 无论在野外还是发酵环境, 都主要以双倍体状态存在^[48]。在发酵环境中存在的驯养 *S. cerevisiae* 群体, 几乎均是杂合体, 其进行有性生殖产生子孢子的能力显著降低^[48]。即使有些菌株能够产生子孢子, 所产子孢子的存活能力也很低^[48]。这些结果说明艾尔啤酒酵母形成单倍体并与 *S. eubayanus* 杂交的几率应该是非常小的。

已有关于拉格啤酒酵母起源的假说都基于 *S. eubayanus* 与 *S. cerevisiae* 的杂交事件发生

在欧洲,具体地点可能在巴伐利亚这一前提。如果这一前提成立,*S. eubayanus* 首先要从青藏高原迁徙到欧洲,并在那里存活繁衍下来。但是,到目前为止,独立存在的 *S. eubayanus* 群体尚未在欧洲被发现,尽管欧洲学者已进行了大量的野外调查研究,并针对耐低温酿酒酵母进行了专门调查^[49]。很难想象 *S. eubayanus* 到欧洲并与那里的艾尔啤酒酵母杂交后就灭绝了,因为在欧洲分离出了该种的耐低温近缘种^[49],说明欧洲存在其生存的自然条件。除亚洲外,在美洲和大洋洲也找到了这一物种^[34],说明该种具有很强的野外生存和传播能力。针对 *S. eubayanus* 至今未在欧洲被发现这一现象,一个可能的解释是该种最初与 *S. cerevisiae* 杂交的事件并非发生在欧洲,而是在其他地方,最有可能的是亚洲。杂交后产生的杂合种 *S. pastorianus* 随后迁徙到了欧洲,在巴伐利亚被用于拉格啤酒酿造,而 *S. eubayanus* 一直未迁徙过去。目前来看,拉格啤酒酵母的起源和演化方式尚无定论,需要更多研究进行揭示。

虽然拉格啤酒酵母具体的起源方式尚不确定,但其野生亲本 *S. eubayanus* 的发现,却为新啤酒酵母菌株的选育提供了更多资源和手段。目前工业拉格啤酒酵母是 *S. eubayanus* 与 *S. cerevisiae* 自然杂交形成的异源多倍体,并失去了有性生殖能力,为在现有菌株的基础上进行菌株选育与改良带来了很大限制。新 *S. eubayanus* 资源的发现,为人工创造新的啤酒酵母杂交品种提供了新的手段。通过人工手段,可以获得不同 *S. eubayanus* 菌株与不同 *S. cerevisiae* 菌株的大量新的杂合子。已有研究证明,一些新的杂合子在许多方面,包括但不限于发酵速率、糖利用能力、压力耐受性和香气形成等,都优于其亲本菌株和现有拉格啤酒酵母菌株^[50-52]。我们实验室最新的研究也揭示了

酿酒酵母杂交优势的分子机制^[53]。比较和系统发育基因组学研究可以更清楚地揭示自然形成的拉格啤酒酵母 2 个亲本的来源和遗传背景,可以更有目的地选择亲本菌株进行新杂交菌株的人工重构,从而获得更好的杂合子。人工杂交提供了选育具有独特发酵性能的新型非转基因啤酒酵母菌株的新途径,可能会对啤酒酿造的未来产生重大影响。

拉格啤酒酵母杂合体特性和其亲本的确 定,也表明通过系统演化研究可以探知过去,揭示工业微生物菌种的起源和演化史,对沿着其演化路径,获取新的微生物资源,培育更优良的微生物菌种,具有重要的启发意义。目前国内啤酒厂生产用的酵母菌种均来自欧洲,而且可能均属于 II 系/Frohberg 系^[46]。由于菌种来源单一,在现有杂合体菌种的基础上进行菌种改造又很困难,导致国内啤酒厂家所用菌种的遗传多样性非常有限,这也是国内生产的啤酒产品同质化严重的主要原因之一。近十年的研究已经证明,中国是拉格啤酒酵母 2 个亲本 *S. cerevisiae* 和 *S. eubayanus* 的起源中心,具有远高于世界其他地区的遗传多样性^[31-32,48,54-56]。这为利用我国酵母菌资源,通过人工杂交选育新型拉格啤酒酵母菌种带来了巨大优势。同时,由于近年来强调个性化的精酿啤酒或工坊啤酒(craft beer)在国内的迅猛发展,对酵母菌种的个性化需求也将愈来愈高。这也为研发具有本土特色的啤酒酵母菌种,打破商业啤酒酵母缺少中国菌种的局面,带来了前所未有的良好机遇。

参考文献

- [1] Hornsey I. Alcohol and its role in the evolution of human society. Cambridge: RSC Publishing, 2016: 1-665.
- [2] Hornsey I. A history of beer and brewing. Cambridge: RSC Paperbacks, 2003: 1-760.

- [3] Wang JJ, Liu L, Ball T, Yu LJ, Li YQ, Xing FL. Revealing a 5 000-y-old beer recipe in China. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2016, 113(23): 6444–6448.
- [4] Wendland J. Lager yeast comes of age. *Eukaryotic Cell*, 2014, 13(10): 1256–1265.
- [5] Barnett JA. A history of research on yeasts. 1: work by chemists and biologists 1789-1850. *Yeast*, 1998, 14(16): 1439–1451.
- [6] Barnett JA. A history of research on yeasts 2: Louis Pasteur and his contemporaries, 1850-1880. *Yeast*, 2000, 16(8): 755–771.
- [7] Hansen EC. Undersøgelser over Alkoholgjaersvampenes Fysiologi og Morfologi. II. Om Askosporedannelsen hos Slægten *Saccharomyces*. *Meddelelser fra Carlsberg Laboratoriet*, 1883, 2: 29–102.
- [8] Barnett JA, Lichtenthaler FW. A history of research on yeasts 3: Emil Fischer, Eduard Buchner and their contemporaries, 1880–1900. *Yeast*, 2001, 18(4): 363–388.
- [9] Walther A, Hesselbart A, Wendland J. Genome sequence of *Saccharomyces carlsbergensis*, the world's first pure culture lager yeast. *G3 Genes|Genomes|Genetics*, 2014, 4(5): 783–793.
- [10] Gibson B, Liti G. *Saccharomyces pastorianus*: genomic insights inspiring innovation for industry. *Yeast*, 2015, 32(1): 17–27.
- [11] 白逢彦. 酿酒酵母属的分类学研究进展. *微生物学通报*, 2000, 27(2): 139–142.
Bai FY. Advances in taxonomic research of *Saccharomyces*. *Microbiology*, 2000, 27(2): 139–142. (in Chinese)
- [12] Alsammar H, Delneri D. An update on the diversity, ecology and biogeography of the *Saccharomyces* genus. *FEMS Yeast Research*, 2020, 20(3): foaa013.
- [13] Hansen EC. Grundlagen zur systematik der Saccharomyceten. *Zentralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde Abteilung 2*, 1904, 12: 529–538.
- [14] Hansen EC. Investigations on the physiology and morphology of budding yeast. XIII. New studies of bottom fermenting brewers yeasts. *Comptes-Rendus des Travaux du Laboratoire Carlsberg*, 1908, 7: 179–217.
- [15] Martini AV, Martini A. Three newly delimited species of *Saccharomyces sensu stricto*. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 1987, 53(2): 77–84.
- [16] Yarrow D. *Saccharomyces* Meyen ex Reess// Kreger-Van Rij NJW. The yeasts: a taxonomic study. 3rd edition. Amsterdam: Elsevier, 1984: 379–395.
- [17] Vaughan-Martini A, Martini A. *Saccharomyces meyen ex reess*. The Yeasts. Amsterdam: Elsevier, 1998: 358–371.
- [18] Vaughan-Martini A, Martini A. *Saccharomyces* Meyen ex Reess (1870)//Kurtzman CP, Fell JW, Boekhout T. The Yeasts: a taxonomic study. 5th edition. Amsterdam: Elsevier, 2011: 733–746.
- [19] Hansen J, Kielland-Brandt MC. *Saccharomyces carlsbergensis* contains two functional MET2 alleles similar to homologues from *S. cerevisiae* and *S. monacensis*. *Gene*, 1994, 140(1): 33–40.
- [20] Tamai Y, Momma T, Yoshimoto H, Kaneko Y. Co-existence of two types of chromosome in the bottom fermenting yeast, *Saccharomyces pastorianus*. *Yeast*, 1998, 14(10): 923–933.
- [21] Dunn B, Sherlock G. Reconstruction of the genome origins and evolution of the hybrid lager yeast *Saccharomyces pastorianus*. *Genome Research*, 2008, 18(10): 1610–1623.
- [22] Monerawela C, Bond U. Brewing up a storm: the genomes of lager yeasts and how they evolved. *Biotechnology Advances*, 2017, 35(4): 512–519.
- [23] Gallone B, Steensels J, Mertens S, Dzialo MC, Gordon JL, Wauters R, Theßeling FA, Bellinazzo F, Saels V, Herrera-Malaver B, Prahl T, White C, Hutzler M, Meußdoerffer F, Malcorps P, Souffriau B, Daenen L, Baele G, Maere S, Verstrepen KJ. Interspecific hybridization facilitates niche adaptation in beer yeast. *Nature Ecology & Evolution*, 2019, 3(11): 1562–1575.
- [24] Gibson BR, Storgårds E, Krogerus K, Vidgren V. Comparative physiology and fermentation performance of Saaz and Froberg lager yeast strains and the parental species *Saccharomyces eubayanus*. *Yeast*, 2013, 30(7): 255–266.
- [25] Nguyen HV, Gaillardin C. Evolutionary relationships between the former species *Saccharomyces uvarum* and the hybrids *Saccharomyces bayanus* and *Saccharomyces pastorianus*; reinstatement of *Saccharomyces uvarum* (Beijerinck) as a distinct species. *FEMS Yeast Research*, 2005, 5(4/5): 471–483.
- [26] Nguyen HV, Legras JL, Neuvéglise C, Gaillardin C. Deciphering the hybridisation history leading to the lager lineage based on the mosaic genomes of *Saccharomyces bayanus* strains NBRC1948 and CBS380. *PLoS One*, 2011, 6(10): e25821.

- [27] Rainieri S, Kodama Y, Kaneko Y, Mikata K, Nakao Y, Ashikari T. Pure and mixed genetic lines of *Saccharomyces bayanus* and *Saccharomyces pastorianus* and their contribution to the lager brewing strain genome. *Applied and Environmental Microbiology*, 2006, 72(6): 3968–3974.
- [28] Nakao Y, Kanamori T, Itoh T, Kodama Y, Rainieri S, Nakamura N, Shimonaga T, Hattori M, Ashikari T. Genome sequence of the lager brewing yeast, an interspecies hybrid. *DNA Research*, 2009, 16(2): 115–129.
- [29] Libkind D, Hittinger CT, Valério E, Gonçalves C, Dover J, Johnston M, Gonçalves P, Sampaio JP. Microbe domestication and the identification of the wild genetic stock of lager-brewing yeast. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, 108(35): 14539–14544.
- [30] Corran HS. A history of brewing. London: David and Charles, 1975, 1–296.
- [31] Wang QM, Liu WQ, Liti G, Wang SA, Bai FY. Surprisingly diverged populations of *Saccharomyces cerevisiae* in natural environments remote from human activity. *Molecular Ecology*, 2012, 21(22): 5404–5417.
- [32] Bing J, Han PJ, Liu WQ, Wang QM, Bai FY. Evidence for a Far East Asian origin of lager beer yeast. *Current Biology*, 2014, 24(10): R380–R381.
- [33] Okuno M, Kajitani R, Ryusui R, Morimoto H, Kodama Y, Itoh T. Next-generation sequencing analysis of lager brewing yeast strains reveals the evolutionary history of interspecies hybridization. *DNA Research*, 2016, 23(1): 67–80.
- [34] Gayevskiy V, Goddard MR. *Saccharomyces eubayanus* and *Saccharomyces arboricola* reside in North Island native New Zealand forests. *Environmental Microbiology*, 2016, 18(4): 1137–1147.
- [35] Dujon B. Mitochondrial genetics and function.//Starthern JN, Jones EW & Broach JR, eds. *Molecular biology of the yeast Saccharomyces*, life cycle and inheritance. Cold Spring Harbor: Cold Spring Harbour Press, 1981: 505–635.
- [36] Piškur J. Inheritance of the yeast mitochondrial genome. *Plasmid*, 1994, 31(3): 229–241.
- [37] Pulvirenti A, Caggia C, Restuccia C, Giudici P. Inheritance of mitochondrial DNA in interspecific *Saccharomyces* hybrids. *Annals of Microbiology*, 2000, 50: 61–64.
- [38] Rainieri S, Kodama Y, Nakao Y, Pulvirenti A, Giudici P. The inheritance of mtDNA in lager brewing strains. *FEMS Yeast Research*, 2008, 8(4): 586–596.
- [39] Baker EP, Peris D, Moriarty RV, Li XC, Fay JC, Hittinger CT. Mitochondrial DNA and temperature tolerance in lager yeasts. *Science Advances*, 2019, 5(1): eaav1869.
- [40] Hewitt SK, Donaldson IJ, Lovell SC, Delneri D. Sequencing and characterisation of rearrangements in three *S. pastorianus* strains reveals the presence of chimeric genes and gives evidence of breakpoint reuse. *PLoS One*, 2014, 9(3): e92203.
- [41] Liti G, Peruffo A, James SA, Roberts IN, Louis EJ. Inferences of evolutionary relationships from a population survey of LTR-retrotransposons and telomeric-associated sequences in the *Saccharomyces sensu stricto* complex. *Yeast*, 2005, 22(3): 177–192.
- [42] Tadami H, Shikata-Miyoshi M, Ogata T. Aneuploidy, copy number variation and unique chromosomal structures in bottom-fermenting yeast revealed by array-CGH. *Journal of the Institute of Brewing*, 2014, 120(1): 27–37.
- [43] Monerawela C, James TC, Wolfe KH, Bond U. Loss of lager specific genes and subtelomeric regions define two different *Saccharomyces cerevisiae* lineages for *Saccharomyces pastorianus* Group I and II strains. *FEMS Yeast Research*, 2015, 15(2): fou008.
- [44] Langdon QK, Peris D, Baker EP, Opulente DA, Nguyen HV, Bond U, Gonçalves P, Sampaio JP, Libkind D, Hittinger CT. Fermentation innovation through complex hybridization of wild and domesticated yeasts. *Nature Ecology & Evolution*, 2019, 3(11): 1576–1586.
- [45] Gallone B, Steensels J, Prael T, Soriaga L, Saels V, Herrera-Malaver B, Merlevede A, Roncoroni M, Voordeckers K, Miraglia L, Teiling C, Steffy B, Taylor M, Schwartz A, Richardson T, White C, Baele G, Maere S, Verstrepen KJ. Domestication and divergence of *Saccharomyces cerevisiae* beer yeasts. *Cell*, 2016, 166(6): 1397–1410.e16.
- [46] 邴健, 白逢彦. 拉格啤酒酵母菌物种和株系的快速分子鉴定. *菌物学报*, 2018, 37(11): 1441–1453. Bing J, Bai FY. Simple molecular methods for rapid identification of species and groups of lager beer yeasts. *Mycosystema*, 2018, 37(11): 1441–1453. (in Chinese)
- [47] Liti G. The fascinating and secret wild life of the budding yeast *S. cerevisiae*. *eLife*, 2015, 4: e05835.
- [48] Duan SF, Han PJ, Wang QM, Liu WQ, Shi JY, Li K, Zhang XL, Bai FY. The origin and adaptive evolution of domesticated populations of yeast from Far East

- Asia. *Nature Communications*, 2018, 9: 2690.
- [49] Sampaio JP, Gonçalves P. Natural populations of *Saccharomyces kudriavzevii* in Portugal are associated with oak bark and are sympatric with *S. cerevisiae* and *S. paradoxus*. *Applied and Environmental Microbiology*, 2008, 74(7): 2144–2152.
- [50] Krogerus K, Magalhães F, Vidgren V, Gibson B. New lager yeast strains generated by interspecific hybridization. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 2015, 42(5): 769–778.
- [51] Krogerus K, Magalhães F, Vidgren V, Gibson B. Novel brewing yeast hybrids: creation and application. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2017, 101(1): 65–78.
- [52] Turgeon Z, Sierocinski T, Brimacombe CA, Jin YQ, Goldhawke B, Swanson JM, Husnik JI, Dahabieh MS. Industrially applicable *de novo* lager yeast hybrids with a unique genomic architecture: creation and characterization. *Applied and Environmental Microbiology*, 2021, 87(3): e02434–e02420.
- [53] Song L, Shi JY, Duan SF, Han DY, Li K, Zhang RP, He PY, Han PJ, Wang QM, Bai FY. Improved redox homeostasis owing to the up-regulation of one-carbon metabolism and related pathways is crucial for yeast heterosis at high temperature. *Genome Research*, 2021, 31(4): 622–634.
- [54] Peter J, De Chiara M, Friedrich A, Yue JX, Pflieger D, Bergström A, Sigwalt A, Barre B, Freel K, Llored A, Cruaud C, Labadie K, Aury JM, Istace B, Lebrigand K, Barbry P, Engelen S, Lemainque A, Wincker P, Liti G, ... Schacherer J. Genome evolution across 1, 011 *Saccharomyces cerevisiae* isolates. *Nature*, 2018, 556(7701): 339–344.
- [55] Han DY, Han PJ, Rumbold K, Koricha AD, Duan SF, Song L, Shi JY, Li K, Wang QM, Bai FY. Adaptive gene content and allele distribution variations in the wild and domesticated populations of *Saccharomyces cerevisiae*. *Frontiers in Microbiology*, 2021, 12: 631250.
- [56] Bai FY, Han DY, Duan SF, Wang QM. The ecology and evolution of the baker's yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Genes*, 2022, 13(2): 230.

白逢彦, 中国科学院微生物研究所研究员, 中国科学院大学教授、博士生导师。国家杰出青年科学基金获得者。现任中国菌物学会副理事长兼秘书长、国际酵母菌委员会委员、国际食品真菌委员会委员等职。主要从事酵母菌资源、系统进化和酿造微生物组等研究。建成了我国最大的酵母菌资源库和遗传多样性全球最高的酿酒酵母资源库; 发表酵母菌新纲3个、新目5个、新科20个、新属60个、新种200余个; 重建了酵母菌重要类群的分类系统; 确立了酿酒酵母和拉格啤酒酵母的中国/东亚起源说; 阐明了酿酒酵母杂交优势的分子机制; 揭示了传统白酒酿造微生物多样性和功能。已在高影响力国际学术期刊上发表论文120余篇, 并以主要编辑身份参与国际酵母菌研究权威专著和工具书 *The Yeasts* 的编著。

