

走出中国：酿酒酵母的起源、驯养与演化

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. 走出中国：酿酒酵母的起源、驯养与演化[J]. 微生物学报, 2023, 63(5): 1748-1770.

BAI Fengyan. Out of China: origin, domestication and evolution of *Saccharomyces cerevisiae*[J]. Acta Microbiologica Sinica, 2023, 63(5): 1748-1770.

摘要：酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)被广泛应用于酒类酿造和食品发酵等行业，其被人类利用的历史已有近万年。酿酒酵母也是遗传学、分子生物学、基因组学和合成生物学等研究中常用的模式生物。近年来研究者对其自然和驯养种群进行了全球范围的生态学、群体遗传学和群体基因组学等方面的研究，更新了对其自然生态分布、遗传多样性、自然进化和驯养史以及进化动力等方面的认知。发现酿酒酵母在原始森林等自然环境中普遍存在，并可能偏好阔叶树树干、腐木和周围土壤等生境。中国酿酒酵母的遗传多样性显著高于世界其他地区，该物种最古老的谱系也仅发现于中国，说明中国可能是该物种的起源地。生态适应是塑造该物种群体结构的主要力量，导致其野生和驯养群体之间的明显分化。驯养群体又分化为固态发酵和液态发酵两大类群，每个类群内又形成不同的驯养谱系。该物种野生群体的遗传多样性远高于其驯养群体，而野生群体遗传多样性的形成主要由中性突变引起。中国野生和驯养群体在麦芽糖利用能力、基因组杂合性、子囊孢子形成率和孢子活力等方面表现出显著差异，表明这2个群体采取不同的生活策略来适应其不同的生活环境。驯养群体通过群体或谱系特异性基因拷贝数、基因含量和等位基因分布等变异，并通过横向转移以及基因渐渗获得外源基因等方式，实现对特定生态位的适应。

关键词：酿酒酵母；生态分布；群体基因组；驯养；起源与进化

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

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (32170006) and the Chinese Academy of Sciences Key Research Projects of Frontier Science (KSCX2-EW-J-6).

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

Received: 2023-04-11; Accepted: 2023-04-27

Out of China: origin, domestication and evolution of *Saccharomyces cerevisiae*

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: The budding yeast *Saccharomyces cerevisiae* has been used by humans in food and beverage fermentation for nearly 10 000 years. It is also a model organism commonly used in genetics, molecular biology, genomics, and synthetic biology research. Ecological, population genetics, and population genomics studies on both wild and domesticated populations of this species conducted globally in recent years have shown that *S. cerevisiae* distributes ubiquitously in the wild, including in primitive forests, and may prefer habitats such as broad-leaved tree bark, decaying wood, and surrounding soil. The genetic diversity of *S. cerevisiae* in China is significantly higher than that in other parts of the world, and the oldest lineages of this species have only been found in China, suggesting an out-of-China origin of this species. Ecological adaptation is the main force shaping the population structure of this species, leading to a clear differentiation between the wild and domesticated populations. The domesticated population has further diverged into solid- and liquid-state fermentation groups, each with different domesticated lineages. The genetic diversity of the wild population is significantly higher than that of the domesticated population, and the formation of genetic diversity in the wild population appears to be mainly caused by neutral mutations. The wild and domesticated populations exhibit significant differences in maltose utilization ability, genomic heterozygosity, sporulation rate, and spore viability, indicating that these two populations adopt different life strategies to adapt to their different habitats. The domesticated lineages adapt to specific ecological niches through lineage-specific copy number variation (CNV), gene content and allele distribution variations, horizontal gene transfer, and introgression.

Keywords: *Saccharomyces cerevisiae*; ecological distribution; population genomics; domestication; origin and evolution

酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)作为生命科学研究中常用的模式生物,可以说是被研究得最为透彻的真核生物之一。但以前的研究主要局限于实验室菌株,在种群水平上对该种缺乏足够的了解。近年来研究者对其自然和驯养种群进行的多方面研究,更新了对其生态分布、遗传多样性、起源、驯养史和演化等的认知。酿酒酵母被人类广泛利用于食品发酵源于其独特的生活

方式。该种在无氧和有氧条件下,均可以通过糖酵解途径快速代谢糖类化合物,在获取能量的同时释放 CO₂ 和乙醇。乙醇可抑制其他微生物的生长,当糖类物质被耗尽后,酵母细胞可利用积累的乙醇作为碳源继续生长。这一原始的“生产—积累—消费(乙醇)”的生活模式被认为是酿酒酵母对高糖环境的适应性进化,借此获得了对其他微生物的竞争优势^[1]。人类利用酿酒酵母快速降解

糖类物质产生 CO₂ 和乙醇的能力, 生产出了种类繁多的发酵食品和饮料。考古学发现酿酒酵母被人类利用的历史已有近万年^[2-3], 成为被应用最广泛的“驯养微生物”。在公元前 6 000 年的古伊朗^[4]、公元前 3 100–4 000 年的美索不达米亚^[5]和公元前 3 150 年的古埃及^[6], 都发现了人类酿酒的遗迹。而目前已知全世界最早的酒类酿造考古学证据则发现于公元前 7 000 年左右新石器时代的中国贾湖遗址^[2,7]。

大约在一个半世纪前, 酿酒酵母及其在发酵中的作用才被发现。Antonie van Leeuwenhoek、Theodor Schwann 和 Louis Pasteur 等先驱科学家通过显微观察、微生物学、酶学和生物化学等方面进行的早期研究, 发现并证实酒精发酵是由酿酒酵母引起的^[8-10]。Meyen 于 1838 年将 Schwann 发现的源自啤酒并起发酵作用的一种真菌(“Zuckerpilz”, 即糖真菌)命名为 *Saccharomyces cerevisiae*^[8]。Hansen 于 1883 年首次分离出酿酒酵母纯培养物, 开启了酿酒酵母作为模式生物在科学研究中的广泛使用。由于其繁殖快、易培养, 具有明确的有性生殖循环、较小的基因组(约 12 Mb)和成熟的遗传操作系统等优势, 酿酒酵母成为遗传学、基因组学和合成生物学等研究领域最常用的真核模式生物^[11-14]。1996 年, 酿酒酵母成为第一个基因组被完全测序的真核生物^[11]。酿酒酵母高质量的基因组数据库^[15]以及基因缺失菌株库等一系列突变菌株库的构建^[16], 极大地促进了功能基因组学、系统生物学以及合成生物学的研究, 产生了许多里程碑式的发现。自 21 世纪以来, 至少有 5 项诺贝尔奖授予了主要用酿酒酵母作为模式生物完成的突破性工作。Lee Hartwell 因揭示了酿酒酵母细胞分裂的调控机制, 于 2001 年获得了诺贝尔生理学或医学奖。Roger Kornberg 使用酿酒酵母作为工具破译了转录过程中关键组分的结构, 获得了 2006 年诺贝尔化学奖。Jack Szostak、Elizabeth Blackburn

和 Carol Greider 因解析了酿酒酵母等真核生物的端粒结构, 获得了 2009 年诺贝尔生理学或医学奖。利用酿酒酵母系统的另外 2 个突破性发现是 Randy Schekman 关于真核细胞囊泡运输的工作(2013 年诺贝尔生理学或医学奖)和大隅良典(Yoshinori Ohsumi)关于自噬机制的工作(2016 年诺贝尔生理学或医学奖)。最近我国学者完成的突破性工作包括酿酒酵母染色体的人工合成^[17]和单染色体酿酒酵母的创建^[14]。这些重大发现和进展显示了酿酒酵母系统对揭示包括人类在内的真核生物基本生命过程的重要作用。

然而, 上述涉及酿酒酵母的基础研究主要基于实验室菌株, 最常用的是 S288C 及其衍生菌株^[15]。S288C 是一株经过多次杂交和大量人工改造后的产物, 其大约 90% 的基因组来自原始菌株 EM93, 后者最初分离自加利福尼亚中央山谷中采集的腐烂无花果^[15]。群体表型组分析表明, S288C 是一株非常不典型的酿酒酵母菌株, 在表型上属于该物种的一个极端^[18], 这可能是由于其基因组中存在大量营养缺陷型和其他遗传修饰所致。这一现象显示了基于实验室菌株推断物种的基因-性状关联的局限性。基于实验室菌株也难以研究物种生态、遗传多样性和自然演化史等。近年来, 研究者从自然环境中发现了越来越多的遗传多样性超出预期的酿酒酵母野生谱系^[19-24], 激发了人们了解野生酿酒酵母的生态分布、演化和功能的兴趣。野生谱系的发现也为探究酿酒酵母驯养群体的起源和进化提供了必要参照。近年来, 数千株酿酒酵母的野生和驯养菌株的基因组和表型组已被测定^[25-26], 在该物种的生态学、生物地理学、进化生物学、野生和驯养群体的起源和环境适应机制等研究方面取得了巨大进展。

1 酿酒酵母的繁殖方式和生活周期

酿酒酵母具有无性和有性 2 种繁殖方式, 并

具有一个独特的生命周期^[27] (图 1)。酿酒酵母通常以二倍体形式生长, 最适生长温度通常为 30 °C 左右, 并通过多边出芽方式进行无性繁殖, 故又被称为芽殖酵母(budding yeast)。在营养耗尽, 特别是氮饥饿状态下进入有性生殖阶段, 二倍体营养细胞可转化为子囊, 通过减数分裂在每一子囊中形成 4 个单倍体子囊孢子, 即所谓四分体(tetrad)。其中 2 个孢子具有交配型 a ($MATa$), 另外 2 个具有交配型 α ($MAT\alpha$)。一对具有相反交配型的孢子可以在萌发时在子囊内交配(四分体内交配), 形成二倍体细胞。子囊孢子还可以萌发形成单倍体细胞, 单倍体细胞可以通过有丝分裂和出芽进行无性繁殖, 从而形成 $MATa$ 和 $MAT\alpha$ 单倍体克隆。然而, 单倍体阶段在酿酒酵

母的生命周期中通常只存在短暂的时间。一个单倍体细胞可以与具有相反交配类型的另一个单倍体细胞交配形成二倍体细胞, 交配的单倍体细胞或来自同一菌株的不同子囊(自交), 或来自不同菌株的子囊(异交)。单倍体细胞也可以通过一种被称为交配型转换(mating-type switch)的机制, 改变其 MAT 基因座上的交配型(图 1)^[28-30]。酿酒酵母的交配型转换以一种精确调控的模式发生, 在任何一个细胞分裂周期中, 只允许一个菌落中的一半细胞转换交配型, 并在邻近产生具有相反交配型的细胞, 从而促进单倍体细胞交配形成二倍体细胞^[29-30]。这个过程被称为单倍体自交(haplo-selfing)或自动二倍体化(autodiploidization) (图 1)。

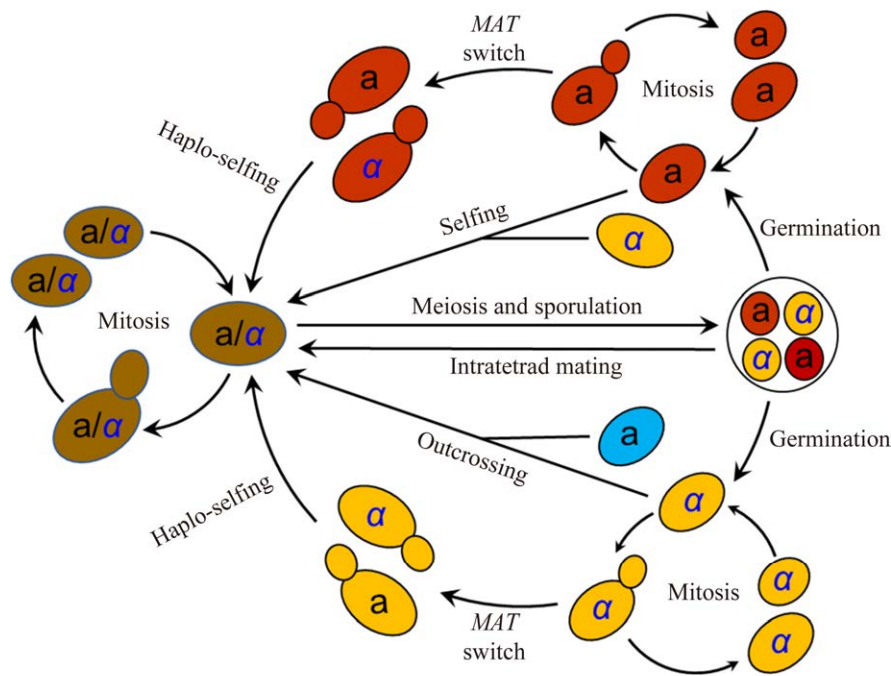


图 1 酿酒酵母的生活周期和交配方式

Figure 1 The life cycle and mating behaviors of *Saccharomyces cerevisiae*. *S. cerevisiae* usually grows in nature as a diploid microbe. Diploid cells (a/α) either reproduce asexually by budding (mitosis) or undergo meiosis and sporulation in response to nutrition depletion, resulting in the formation of tetrads with four ascospores each. Ascospores either undergo intratetrad mating to form diploid cells, or germinate to form haploid cells (a or α). A haploid cell either reproduces by budding, or mates with a sibling (selfing) or non-sibling (outcrossing) haploid with an opposite mating type to form a diploid cell, or undergoes haplo-selfing or autodiploidization through a process known as mating-type (MAT) switch to restore the diploid phase.

酿酒酵母不同的交配行为产生不同的遗传和进化后果^[31-34]。不同菌株的单倍体交配,即异交,形成杂合二倍体细胞;而单倍体自交形成除交配型基因座外的完全纯合二倍体细胞。据估计,酿酒酵母的异交率非常低,每个细胞分裂周期发生异交的几率为 2×10^{-5} 至 9×10^{-5} ^[35-36]。然而,昆虫如果蝇和黄蜂等传播媒介可能会促进异交^[37-39]。已发现酿酒酵母的野生菌株绝大多数具有高度纯合的基因组^[21-22,40],意味着在自然界中单倍体自交的频率很高。已有人提出了“基因组更新”(genome renewal)假说来解释单倍体自交的群体遗传学效应^[41-43]。该假说推测单倍体自交可使有害的隐性等位基因纯合化并直接暴露于纯化选择之下,从而促进有害等位基因的清除和有益等位基因的固化。然而,根据这一假说,获得这一益处的代价是降低等位基因的变异,而等位基因变异则可能有益于应对其他选择压力^[34]。

需要指出的是,上述酿酒酵母的繁殖方式和生命周期主要是在实验室揭示的,是否适用或在多大程度上适用于该物种的自然种群仍然不详。目前依然很难直接观察和表征野生菌株在自然界中的生长过程、交配行为和生命周期进程等。对自然野生酿酒酵母群体进行更多的生态和群体遗传学研究,有利于间接地揭示酿酒酵母在自然界中的有性和无性繁殖方式及其作用和后果。

2 酿酒酵母的生态分布

酿酒酵母最初是从发酵环境中被发现的,并普遍存在于富含糖类的食品和饮料发酵过程中,很少从野外自然环境中被分离到,因此曾经被认为是一种被完全驯养的微生物^[44-45]。偶尔从野外分离的酿酒酵母菌株,被认为可能是从发酵环境中逃逸出去的^[44-47]。然而,早期日本学者进行的野外调查表明,酿酒酵母从森林样品,包括土壤、腐叶和树皮中被分离出的几率很高^[48],意味着该

物种可能在自然界中普遍存在。随后,越来越多的研究还表明,除葡萄园等果园外,酿酒酵母还可能广泛分布在于森林等野外环境中^[20,42,49-53]。

以前很少从野外分离到酿酒酵母也与分离方法有关。使用常用的稀释铺平板法可以很容易地将酿酒酵母从富含糖的发酵基物中分离出来,因这种酵母在高糖环境中常常被自然富集。但用常规方法却很难将其从低糖含量或非发酵基物中分离出来。研究者发现使用含有乙醇的富集培养基可提高从葡萄果实上分离出酿酒酵母的几率^[51-52]。Sniegowski 等用含 7%–8%乙醇的富集培养基也从森林等非高糖基物中成功分离出酿酒酵母和其姊妹种^[20]。这一乙醇富集方法被后续研究者普遍采用,但不同研究者常对培养基中的碳、氮源以及乙醇和抗生素浓度等进行细微调整^[21-22,54-55]。

实验室对酿酒酵母在自然界中的分布进行了系统调查^[21-22],样品采集的数量和多样性、覆盖环境的多样性和气候带范围都超过了以往的调查。成功地从水果、树皮、土壤和腐木样品中分离出大量酿酒酵母菌株,这些样品来自热带至温带的果园和人工林、次生林和原始森林。我们实验室的工作清楚地表明酿酒酵母广泛存在于自然界各种不同的生态环境中,并首次证明该种广布于人迹罕至的原始森林中^[21]。

目前虽已认识到酿酒酵母广泛分布于自然界中,但对于该种在野外是否有特定的或偏好性的生态位仍有不同观点^[56]。基于酿酒酵母常在富含糖的发酵环境中占主导地位的现象,一般认为酿酒酵母在葡萄园等果园中应该很常见。但实际调查研究发现,从葡萄果实中分离出该种酵母的成功率却很低^[52,57]。宏基因组测序数据也表明,与其他类群的酵母菌相比,葡萄园成熟葡萄上的酿酒酵母非常罕见^[58]。2012 年报道的野外调查工作共采集了 2 064 份样品,分离结果表明,

从水果样品中分离出酿酒酵母的成功率(6.5%)低于从腐木(9.2%)、土壤(10.8%)和树皮(16.5%)样本。从森林土壤样品中分离出酿酒酵母的频率(13.7%)高于果园土壤样品(9.1%)。在采集的各种水果样品中,从葡萄样品中分离到酿酒酵母的成功率最低(1.8%)。这些结果出人意料,说明葡萄或其他水果等高糖基物,可能并不是酿酒酵母在野外的首选生态位。

酿酒酵母及同属的野生姊妹种奇异酿酒酵母(*S. paradoxus*)经常从橡(栎)树树皮中被分离出来^[20,54,59-60],导致有人认为橡树可能是酿酒酵母在自然界中的首选生态位。然而, Goddard 等^[56]认为,这种观点可能源自许多研究者的偏好性调查。因为 *S. paradoxus* 等野生酵母最初是从橡树上被发现的,所以后来的研究者更多地采集橡树样品来分离野生酿酒酵母。进行的大规模野外调查结果表明,从采集的 100 份以上的针叶树皮样品中,均未分离到酿酒酵母和同属的其他种,说明针叶树并非其栖居环境。从 36 种阔叶树树皮样本中分离到了酿酒酵母,且从阔叶树皮上分离到酿酒酵母的成功率远高于水果、土壤和腐木样品^[21]。在总共 392 个橡树等栎属(*Quercus*)植物树皮样本中,51 个(13.0%)含有酿酒酵母。有意思的是,采集的壳斗科(*Fagaceae*)其他属树皮样本,显示了比栎属植物更高的酿酒酵母分离率,包括栗属(*Castanea*) (18.5%)、栲属(*Castanopsis*) (57.9%)和青冈属(*Cyclobalanopsis*) (55.6%)。榆树(*Ulmus macrocarpa*)树皮样本的酿酒酵母分离率(28.6%)也比栎树高得多。Barbosa 等调查了酿酒酵母在巴西的野外分布,那里没有原生橡树或其他壳斗科树种^[61]。从巴西常见的本地树种圭亚那漆树 *Tapirira guianensis* (漆树科 *Anacardiaceae*) 树皮中分离出酿酒酵母的成功率为 13%,而其他树皮样本的分离率为 4% (图 2)。他们从外来的北美红橡树(*Quercus rubra*)的树皮样本中分离

出酿酒酵母的成功率高达 71% (但仅采集了 7 个样本)^[61]。已有的研究表明,酿酒酵母在野外可能更偏好壳斗科植物以及其他一些阔叶树树皮、树干分泌物和周围土壤等生境,但尚需更全面的系统调查来进行核实。

3 中国是酿酒酵母的起源地

目前酵母菌的驯养史已追溯到大约 9 000 年前^[2],与大约 10 000 年的主要动植物的驯养史相似^[62]。然而,对酵母驯养的研究却大大滞后于对动植物驯养的研究。后者起始于达尔文时代^[62-63],已有 150 多年的历史,而前者则直到近期才开始。滞后的部分原因是对于野生酿酒酵母缺乏了解,缺少合适的野生群体做参照。最早证明酿酒酵母存在明确的野生和驯养群体的工作发表于 2005 年^[64]。美国学者基于对 81 个酿酒酵母菌株的 5 个基因(*CCA1*、*CYT1*、*MLS1*、*PDR10* 和 *ZDS2*)及其启动子的序列分析,首次显示该种存在系统发育上区分明确的野生和驯养群体,并提出该种可能首先在非洲被驯养的假说^[64]。Aa 等对 27 个自然环境来源酿酒酵母菌株的 4 个基因(*CDC19*、*PHD1*、*FZF1* 和 *SSU1*)进行了测序分析,揭示该种存在明确的群体结构,并且来自橡树林与来自葡萄园的菌株明显分开,暗示生态因素对该种群体分化的作用^[65]。此后,聚焦于酿酒酵母的遗传多样性、群体遗传学和群体基因组学的研究越来越多,识别出了更多的驯养和野生酿酒酵母谱系。2009 年 Liti 等^[66]对来源于世界各地的 38 株酿酒酵母和 35 株野生姊妹种奇异酿酒酵母(*S. paradoxus*)进行了群体基因组学分析,在前者中界定了马来西亚、北美、清酒、西非和“葡萄酒/欧洲”5 个主要谱系;从后者中界定了欧洲、远东、美洲和夏威夷 4 个谱系。因这些谱系与地理来源相关,认为遗传漂变(genetic drift)和地理隔离可能是这 2 个种群体分化的主要因素。该研究

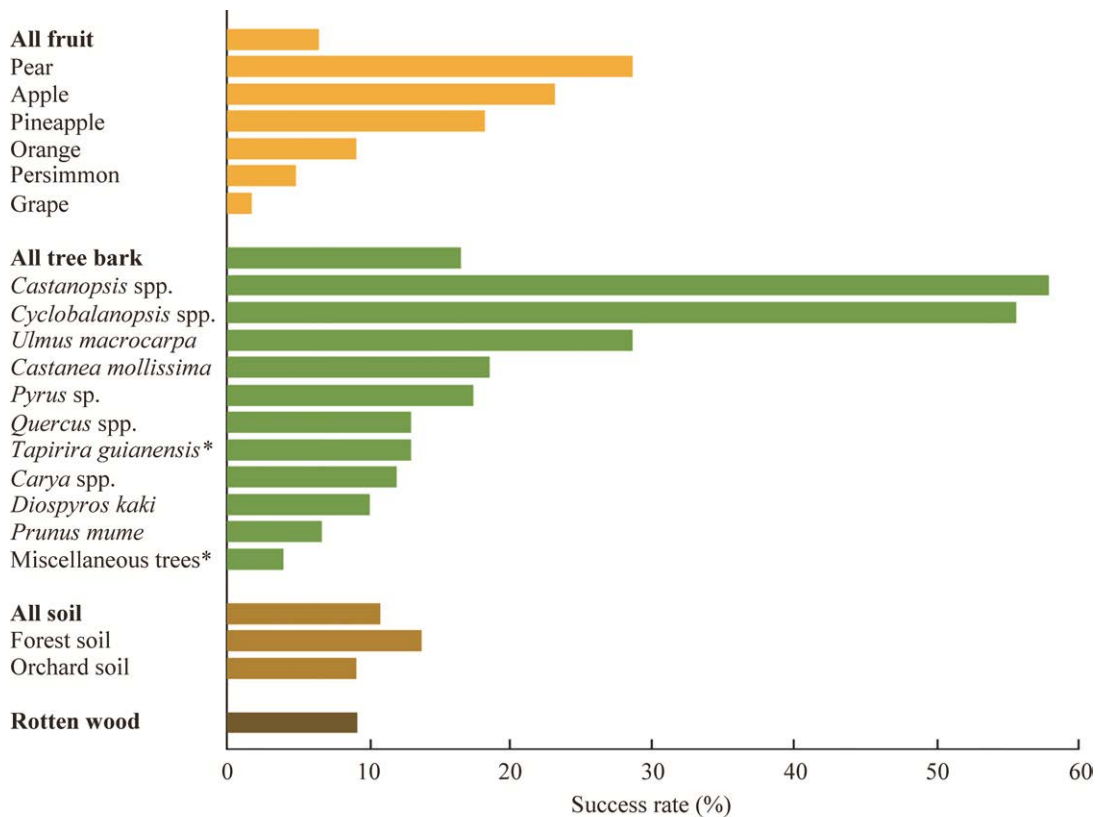


图 2 从野外不同基物上分离出酿酒酵母的成功率^[26]

Figure 2 Success rates of *Saccharomyces cerevisiae* isolation from different substrates in the wild^[26]. Data are from Wang et al.^[21] except those marked with an asterisk which are from Barbosa et al.^[61]. The substrates with more than ten samples subjected to *S. cerevisiae* isolation are selected. The types of the substrates (fruit, tree bark, soil and rotten wood) are distinguished using different colors.

还表明,全球酿酒酵母菌株的遗传多样性非常有限,仅相当于一个单一的奇异酿酒酵母群体^[66]。此后,2015年发表的100株酿酒酵母基因组计划^[67]研究结果基本上与Liti等^[66]的结果相似,显示了主要由上述5个谱系组成的群体结构,以及主要由临床来源的菌株构成的马赛克组^[67]。Schacherer等利用微阵列分析技术提取了63株酿酒酵母的基因组单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)数据,据此进行了系统发育分析,从这些菌株中识别出了3个不同的谱系,即葡萄酒、清酒和实验室谱系,并认为其分化可能与生态适应有关^[68]。Cromie等^[69]

使用限制性位点相关测序(restriction site-associated sequencing, RAD-seq)策略对262株酿酒酵母菌进行了基因分型,并识别出了与地理来源相关的群体,即欧洲、北美、亚洲和非洲/东南亚群体,以及来自特定发酵环境的小族群。该研究显示酿酒酵母可能具有更高的遗传多样性,更复杂的群体结构,还有更多的谱系有待被发现。

上述关于酿酒酵母的群体遗传和群体基因组研究中使用的菌株主要来自发酵和人工环境,野生菌株很少。其中来自橡树的菌株被认为属于真正的野生菌株,但其分离源常位于人造林或公

园^[20,65], 不能排除这些菌株与人类活动的关联。实验室基于9个基因和4个基因间位点的序列分析, 对102株不同地理和生态来源的中国野生酿酒酵母菌株, 包括30多株来自原始森林的菌株, 进行了群体遗传学分析^[21]。结果表明, 野生菌株具有超出预料的高度遗传多样性, 并展现出由高度分化的谱系组成的清晰的群体结构。从中国菌株中鉴定出了8个新的野生谱系(CHN I-CHN VIII), 大多数原始森林菌株出现在古老且分化显著的基部谱系中, 而来自果园和人工林的菌株通常聚集在分化程度较低的与驯养群体近缘的谱系中^[21]。这一结果首次展示了酿酒酵母从原始森林, 到人工林, 到果园, 再到发酵环境的演化趋势, 否定了酿酒酵母只是一个驯养种的观点, 也消除了其是否可作为生态学和生物地理学研究模式生物的疑虑^[70]。针对全球来源的酿酒酵母的遗传多样性进行的分析发现, 来自中国的野生酿酒酵母菌株贡献了该种的大部分遗传变异, 中国菌株的遗传多样性与来自世界其他地区的所有菌株的遗传多样性相比高出近一倍。此外, 在系统演化树上位于基部的该种最古老的谱系, 均由来自中国的菌株构成(CHN I-CHN V)。这些结果为 Naumov 等提出的酿酒酵母起源于东亚的假说^[71]提供了强有力的证据, 并显示该种最可能起源于中国^[21]。

近年来, 世界上不同实验室对生态和地理来源更广泛和多样化的酿酒酵母菌株进行了基因组测序。到目前为止, 已有超过2300株酿酒酵母的基因组序列数据被公布^[22-26,72-73]。这些菌株覆盖全世界93个国家或地区, 但地理来源很不均衡, 大多数菌株来自少数几个国家^[26]。其中来自中国的菌株最多, 包括来自大陆内地的340多株^[22-23]和中国台湾的120多株^[74]。已有基因组序列的菌株的生态来源也很不均衡, 与葡萄酒酿造相关的菌株所占比例过高^[26]。迄今为止规模最

大的酿酒酵母基因组测序项目由法国2个实验室联合完成^[75], 他们对918株国际来源的酿酒酵母菌株进行了基因组测序, 并纳入了之前已测序的另外93株菌的基因组数据, 对总共1011株酿酒酵母进行了群体基因组分析。结果确定了26个进化分支或谱系, 包括10个驯养分支、11个野生分支以及5个尚未明确标定的分支, 此外还包括在3个杂合类群。基于全基因组SNP的系统发育基因组和主成分分析结果支持了提出的酿酒酵母起源于中国的假说, 并认为中国以外的酿酒酵母群体可能起源于该种的单次走出中国事件^[75]。

对于酿酒酵母的起源与演化研究来说, 来自该物种起源中心中国的菌株至关重要。然而, 在上述1011株酿酒酵母的群体基因组研究项目中, 来自中国的野生和驯养菌株都非常有限, 其中仅包含来自中国大陆的9株野生菌株和2株驯养菌株。于此同时, 本实验室对来自中国不同地理和生态来源的106株野生和160株驯养酿酒酵母菌株进行了基因组测序。这些菌株中包括来自原始森林的最古老的野生谱系和来自传统古法酿造过程的驯养谱系。此外, 还整合了全球来源的总共287株酿酒酵母的基因组数据。通过对代表全球最高遗传多样性的553株野生和驯养酿酒酵母菌株的群体基因组分析, 更加清楚地揭示了野生和驯养群体间的明确分化^[22]。在野生群体中, 来自中国的野生菌株聚集成10个不同的谱系。除了本实验室之前基于多位点系统发育分析^[21]识别的8个野生谱系(CHN I-CHN VIII)外, 发现了2个新谱系(CHN IX和CHN X)。CHN IX谱系分离自神农架原始森林, 是目前已知的酿酒酵母最古老的谱系(图3)。该谱系的发现导致酿酒酵母的全球遗传多样性增加了约三分之一, 为该种的中国/东亚起源说提供了更充分的证据。

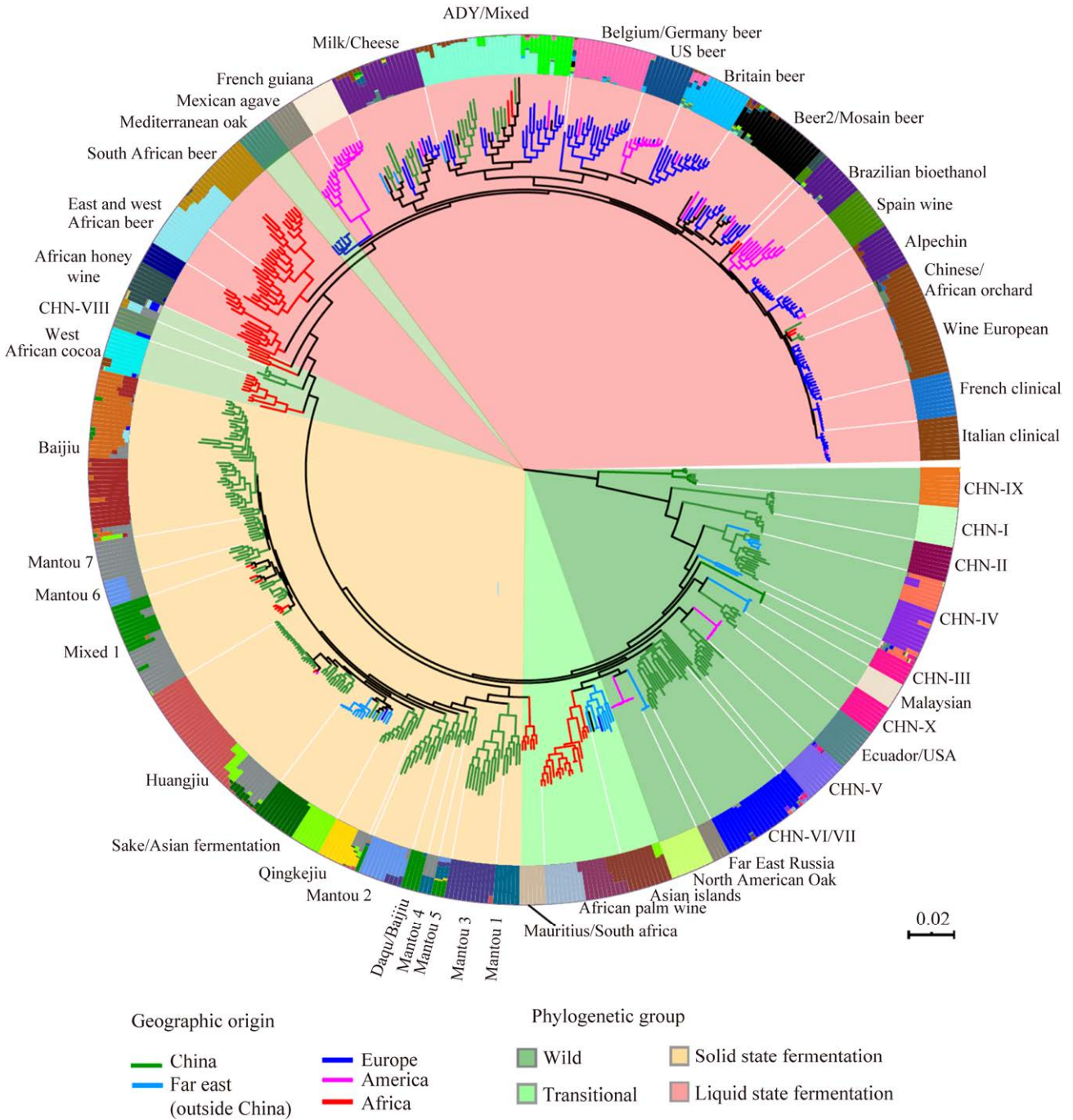


图3 世界来源的野生和驯养酿酒酵母的系统发育关系和群体结构^[23]

Figure 3 Phylogeny and population structure of wild and domesticated isolates of *Saccharomyces cerevisiae* with worldwide origins^[23]. The phylogenetic tree is constructed from maximum likelihood analysis of 1 382 078 genome-wide SNPs from 612 strains and rooted by lineage CHN-IX. Isolate branches are coloured according to geographic origins and groups are marked by different background colours. The population structure shown in the outer ring is inferred using the ADMIXTURE program based on 239 507 biallelic SNPs when *K* (the number of populations assumed) is set to 47 as determined by the minimum cross-validation error check. Each strain is represented by a single vertical line broken into 47 colored segments, with lengths proportional to each of the 47 inferred clusters.

研究发现酿酒酵母的驯养群体包含 2 个主要类群,分别与液态发酵(liquid-state fermentation, LSF)和固态发酵(solid-state fermentation, SSF)过程相关^[22]。SSF 类群包含白酒、黄酒、青稞酒和馒头谱系(图 3),全部来自东亚。先前研究中确认的清酒(Sake)谱系属于黄酒谱系的一个子分支,说明日本清酒发酵菌株可能起源于中国黄酒菌株。LSF 类群则具有世界范围的地理来源,包括活性干酵母(active dry yeast, ADY)、发酵乳、葡萄酒和啤酒等谱系。ADY 谱系主要由用于面团发酵(固态发酵)的商业酵母菌株组成。该谱系聚集在与啤酒和葡萄酒谱系密切相关的 LSF 类群中(图 3),表明商业面包酵母可能最初是从欧洲啤酒或葡萄酒菌株中培育而来。中国驯养菌株的遗传多样性明显高于世界其他地区,表明中国/东亚地区也是酿酒酵母驯养群体的起源中心^[22]。

作为人类的起源地,非洲也具有悠久的发酵食品制作历史和丰富多样的传统发酵食品和酒精饮料^[76-77],实际上也有人提出过酿酒酵母最先在非洲被人类利用和驯养的假说^[64]。但在以前的酿酒酵母群体基因组研究中,来自非洲的菌株很有限,对非洲野生和驯养酿酒酵母的遗传多样性缺乏充分的了解。最近,本实验室对来自非洲不同国家本土发酵食品和森林的 64 株酿酒酵母菌株进行了基因组测序^[23],并整合了以前研究^[22,75,78]中测序的代表酿酒酵母所有已知谱系的 486 株菌的基因组数据,进行了综合的系统发育分析。除了前人研究^[69,75]中已识别的非洲棕榈酒和西非可可谱系外,从非洲菌株中识别出了 4 个新谱系,即毛里求斯/南非谱系、南非啤酒谱系、西非啤酒谱系和非洲蜂蜜酒谱系(图 3)。非洲棕榈酒谱系与 Peter 等^[75]确认的亚洲岛屿谱系形成高支持度的姊妹谱系,并位于野生群体的顶部,说明这 2 个谱系可能代表从野生向驯养转化的过渡谱系。毛里求斯/南非谱系位于固态发酵

(SSF)类群的基部,非洲可可、啤酒和蜂蜜谱系位于液态发酵(LSF)类群的基部(图 3)。结果表明,酿酒酵母在非洲具有很高的遗传多样性和悠久的驯养历史^[23],值得进行更系统的调查研究。但从非洲未发现酿酒酵母的原始野生谱系。

4 酿酒酵母野生和驯养群体不同的环境适应策略

以往的研究表明,酿酒酵母存在于自然和人造环境中,具有高度的遗传多样性和清晰的种群结构,其野生和驯养群体在系统发育上具有明确的分化。然而,不同的研究对酿酒酵母的多样性主要是由生态位适应和选择驱动还是由中性遗传漂变驱动这一基本问题给出了不同的答案,这与进化生物学研究中长期存在的选择论与中性论的争议相呼应。一些研究表明,酿酒酵母的不同谱系主要与地理分布相对应,突出了遗传漂变在塑造酿酒酵母种群结构中的作用^[66,69,79-80]。而另一些研究则主要识别出以生态位界定的谱系,认为生态适应和选择可能比地理因素发挥更重要的作用^[64-65,68,81-82]。最近的研究表明,推动酿酒酵母进化的力量可能更为复杂,无论是地理因素还是生态因素都不能完全解释该物种的种群结构。不同层次和不同谱系的分化可能是由不同的驱动力造成的。

对酿酒酵母的整个种群来说,生态因素似乎是推动其多样性形成和群体分化的主要力量,因为其野生和驯养群体在系统发育上具有明确的区分,而其驯养群体的形成显然是由于自然和人工选择以适应富营养或高糖环境的结果^[22-23,64]。在野生和驯养群体之间发现了广泛的适应性基因组变异,在基因组杂合性、SNP 分布、基因含量和拷贝数以及等位基因分布模式等方面,野生和驯养群体之间均存在显著的差异^[22-23,75]。这

表明野生和驯养群体已经进化出不同的生活策略以适应完全不同的环境。

野外调查表明,酿酒酵母在水果上很少见,但在野外的阔叶树皮和周围土壤中经常被发现。在这种环境中的野生菌株,会经常受到各种胁迫,包括饥饿、干旱和寒冷等,尤其是在温带和寒温带地区冬季。研究^[22]表明,细胞粘附和生物膜形成所需的 *FLO* 基因^[83],通常在驯养群体中缩减或丢失,但在野生群体中却均被完整保留,这表明细胞粘附和形成生物膜是酿酒酵母应对野外环境胁迫的策略之一。酿酒酵母在自然界严酷环境中生存的另一种可能策略是通过有性生殖形成子囊和子囊孢子。研究表明,大多数野生菌株产孢性能良好,产孢率很高;而大多数驯养菌株不能产孢或产孢率很低^[22]。此外,野生菌株形成的子囊孢子 95%以上是有活力的,而驯养菌株形成的子囊孢子只有不到 20%是有活力的^[22]。在实验室条件下,一般用氮饥饿诱导酿酒酵母细胞产孢,因此子囊孢子形成被认为是酿酒酵母对营养枯竭的反应^[84]。子囊孢子通常具有较厚的细胞壁,并含有浓缩的细胞质,因此比营养细胞更能承受胁迫压力^[38,85]。此外,酿酒酵母的子囊具有坚硬的子囊膜^[86],可为子囊孢子提供额外的保护。有研究者认为,在自然环境中,野生酿酒酵母细胞在其大部分时间中可能以非活跃的静息状态存在^[87]。高效产生子囊孢子更有利于酿酒酵母适应野外环境,因此受到自然选择,使酿酒酵母能够采取“隐忍(hunker down)”的策略应对不利的生存条件^[88]。研究发现在酿酒酵母中,基因组杂合性与孢子形成和孢子存活率呈显著负相关^[22,41,43]。因此,野生酿酒酵母菌株高效的有性生殖和孢子形成能力可能需要高水平的纯合性,这与群体基因组研究中已经观察到的现象相吻合。

另一方面,无性繁殖和高杂合性可能是酿酒

酵母驯养群体的适应性特征。驯养菌株通常与许多其他微生物一起生活在营养丰富的环境中,因此快速的细胞增殖显然有利于酿酒酵母与其他微生物的竞争。有性繁殖比无性繁殖成本更高,不利于细胞快速增殖,因此在驯养群体中前者被放弃而后者被选择。酵母细胞在发酵环境中遇到的压力通常包括起始期高糖浓度引起的高渗透压、中期因发酵导致的高温、后期高乙醇浓度和氧化代谢导致的高活性氧(reactive oxygen species, ROS)等^[89]。由于杂种优势的普遍存在,杂合酵母细胞通常比纯合细胞在生长和应对胁迫等方面更有活力^[43,90-94]。最近,研究^[95]也证实,由不同野生酿酒酵母菌株的孢子交配形成的 F1 代杂合菌株,大多数在高温下表现出显著的生长优势。优势杂合子可更高效地调控基因表达,在高温胁迫下可通过上调以一碳代谢为中心的相关代谢通路,有效地维持细胞氧化还原稳态,从而维持细胞的正常生长。与亲本和劣势杂合子相比,优势杂合子由于不需要上调大量基因以应对 DNA 和蛋白质损伤及氧化胁迫带来的其他损伤,也表现出更高的能量利用效率^[95]。这些研究解释了在酿酒酵母的驯养群体中杂合菌株的普遍存在。

如上所述,细胞粘附所需的 *FLO* 基因有利于酿酒酵母在野外的存活,但在营养丰富的生态环境中,细胞粘附可能不是必需的特性。相反,自由活动的散生细胞在发酵环境中可能具有快速增殖并占领更多空间的优势。因此,在酿酒酵母的驯养谱系中,*FLO* 基因通常会丢失或缩减^[22]。一些用于葡萄酒、啤酒和生物乙醇生产的商业菌株的强絮凝能力^[96],显然是人工选择的后驯养特性,有利于从液态发酵后的最终产品中分离出酵母细胞。在这些发酵过程中通常使用人工精心培育的纯酵母菌株,而不是与其他类群的微生物共同发酵。

5 酿酒酵母野生群体的遗传多样性形成机制

整个酿酒酵母物种的遗传多样性主要由其野生群体贡献^[26]。酿酒酵母的野生群体具有清晰的群体结构, 包含高度分化的野生谱系^[21-24]。从广义上讲, 地理因素似乎在野生菌株的遗传分化中发挥了主要作用。来自不同国家或地区森林的菌株通常形成不同的谱系, 例如北美橡树、远东俄罗斯、厄瓜多尔和马来西亚谱系(图 3)^[23,75]。来自巴西亚马逊森林的酿酒酵母菌株也形成了不同的谱系^[61]。在中国境内, 来自中国南方原始森林的谱系一般不与来自中国北方原始森林的谱系相混杂^[21-23]。来自中国北方不同地区(陕西和北京)森林的菌株也形成了不同的谱系(分别为 CHN II 和 CHN IV)。但是, 生态因素的作用也不能被排除, 因为不同国家和地区的森林可能具有不同的生态环境。中国南方热带和亚热带森林的植物区系与中国北方温带森林的植物区系具有很大差异^[97]。所以, 地理隔离和生态差异的双重作用可能驱动了远距离酿酒酵母野生谱系的分化。

另一方面, 来自单一地点的酿酒酵母野生菌株也表现出高度的遗传多样性, 这一现象很难用地理隔离或生态适应来解释。研究表明, 来自同一地点的原始森林菌株会形成高度分化的不同谱系, 表现出明显的同域分化现象^[21-23]。一个明显的例子是海南岛的酿酒酵母种群。从该岛南部具有相似植物群落的热带雨林分离的酿酒酵母菌株, 形成了 3 个高度分化的基部谱系 CHN I、CHN III 和 CHN V^[21-23]。在同一地点(五指山)同样基物(腐木)分离的野生菌株也形成了不同的谱系(CHN III 和 CHN V)。从湖北神农架亚热带原始森林相同基物(树皮)中分离的野生菌株, 也形成了 2 个远缘谱系 CHN IX 和 CHN X^[22-23]。

通常用来解释同域分化的生态或微生态适应, 难以解释酿酒酵母野生群体的同域分化, 而中性模型则更适用于解释这一现象。在群体基因组研究中, 很少在野生群体中检测到正选择和纯化选择^[22], 这一结果也支持中性模型。

野生酿酒酵母菌株的长距离迁移在自然界中也经常发生。除了人类活动外, 动物媒介(例如昆虫和鸟类)可能在酿酒酵母的迁移中发挥重要作用^[38-39,79,98]。已经发现, 一个单一的野生谱系可以包含来自地理上相距很远的不同地区的菌株。例如, 在已知最古老的野生酿酒酵母谱系 CHN IX 中, 包括来自湖北神农架和我国台湾地区的菌株^[23,74,99]。野生谱系 CHN I、CHN V 和 CHN X 中的每一个都包含来自中国 2-4 个不同省份的菌株; CHN IV 谱系包含来自中国、日本和俄罗斯的菌株; Ecuador/USA 谱系包含来自南美洲和北美洲的菌株(图 3)^[23]。这些结果表明, 不同谱系野生酿酒酵母菌株的迁移和二次接触在自然界中经常发生。然而, 在酿酒酵母的野生群体中很少检测到不同谱系之间的遗传混杂^[21-23], 这表明不同野生谱系之间已经建立了很有效的生殖隔离。先前的研究表明, 大规模的染色体重排可能在酿酒酵母菌株间生殖隔离的初始建立中起重要作用^[21,100-101]。然而, 实验发现, 由不同野生谱系的菌株杂交所产生的杂合子的孢子存活率在 10.2%-89.1%之间^[21], 远高于酿酒酵母属内不同物种之间形成的杂合子的孢子存活率(通常低于 1%)^[100]。在因人类和动物活动而导致野生酿酒酵母菌株之间经常发生群体混合和二次接触的情况下, 这种较弱的生殖隔离无法解释酿酒酵母野生谱系之间高度的遗传分化和清晰的群体结构。

酿酒酵母严格的同宗配合有性生殖方式, 可能对其野外生存策略和野生谱系间的生殖隔离与遗传分化起到了重要作用。如上所述, 由于酿

酒酵母在野外会经常遇到饥饿和干旱等胁迫,高效的子囊和子囊孢子形成能力对其生存来说可能是一个有利的被选择的性状^[34],而迅速恢复和保持二倍体状态是子囊和子囊孢子形成所必需的。由交配型转换和四分体内交配介导的自动二倍体化显然具有选择优势,因为这一机制使酿酒酵母不需要相反交配型细胞的存在就可以进入有性生殖过程,产生子囊和子囊孢子,从而避免了因缺少相邻的具有相反交配型的细胞而不能交配的风险^[31,34]。研究表明,在整个子囊菌酵母的进化过程中,发生了 10 多次独立的交配型转换机制起源事件,从异宗配合转变为同宗配合的次数也远大于从同宗配合转变为异宗配合的次数,尽管后者更易实现^[32]。这说明交配型转换和同宗配合在单细胞酵母菌的演化过程中受到了强大的自然选择。通过自动二倍体化,野生酿酒酵母表现为严格的同宗配合,因而防止了异交和杂合,这可能是在其野生群体中难以检测到遗传混杂的原因。另一方面,偶然的 DNA 突变会产生杂合菌株;人类或动物(昆虫)活动引起的群体混合,也会导致偶发异交(图 1),从而产生杂合菌株。根据 Mortimer 等的基因组更新模型^[41],杂合菌株通过有性生殖过程,将产生具有不同基因型的子囊孢子和其萌发产生的单倍体细胞系;单倍体细胞将通过交配型转换和自交而恢复到纯合的二倍体状态,从而产生具有新基因型的二倍体菌株^[41-43]。Mortimer 等^[41]认为,通过这一过程,处于杂合状态的等位基因将被纯化,从而直接暴露在压力之下,有害的等位基因将会被清除,从而实现基因组的更新。稍作修改,这一模型也可以用来解释野生酿酒酵母遗传多样性的形成机制。因 DNA 突变和偶然异交所形成的杂合菌株中的中性和有益突变,可以通过随后的单倍自交和纯合二倍体回复过程而固定下来,导致具有不同基因型的二倍体株系的产生。

这一基因组更新模型可以解释在野生酿酒酵母中观察到的同域分化现象,因为该模型既不需要地理隔离,也不需要生态隔离,就可以形成遗传多样性。

6 酿酒酵母驯养群体的起源与适应性进化

已有的研究普遍支持酿酒酵母起源于中国/东亚的假说。尽管在欧洲^[54,102]、北美^[20,69]、南美(包括亚马逊雨林)^[61]、大洋洲(新西兰)^[57,79,103]和非洲^[23,104-105]对酿酒酵母的分布和遗传多样性进行了大量研究,但尚未从东亚之外的地区发现该种的古老野生谱系。中国境内酿酒酵母的遗传多样性($\pi=6.30\times 10^{-3}$)比中国之外的世界所有国家酿酒酵母的遗传多样性总和($\pi=5.95\times 10^{-3}$)还要高^[23,26]。但关于酿酒酵母驯养群体的起源,仍然是一个有争议的问题^[3]。目前存在 2 个不同的假说:(1) 中国或亚洲的野生酿酒酵母菌株迁移到世界其他地区,然后在不同地区被独立驯养为不同的谱系,即多次驯养假说^[66,75];(2) 酿酒酵母最先在中国或亚洲被驯养,且只发生了一次起始驯养事件,然后被驯养的祖先菌株迁移到世界其他地区,即单次驯养假说^[22-23]。

这 2 个假说都有各自的证据支持。一项主要针对艾尔啤酒和葡萄酒酵母的群体基因组学研究表明,目前应用的工业酵母起源于少数有限的祖先菌株,但尚无明确起源地和具体的祖先^[78]。有的研究显示酿酒酵母的不同驯养谱系与不同野生菌株具有近缘关系,表明不同的驯养谱系可能由不同的野生菌株驯养而来^[66,75],支持多次驯养假说。这一假说也得到了其他研究结果的支持^[64,73,79-80,106]。然而,到目前为止,除葡萄酒谱系外,尚未明确鉴定出具体驯养谱系的野生祖先。Fay 等^[64]和 Legras 等^[106]分别提出了葡萄酒酵母起源于非洲和美索不达米亚的假说,但这

些研究中使用的菌株数量及其地理和生态来源都非常有限, 证据很弱, 并未在随后的研究中得到支持。Almeida 等^[102]的研究表明, 栖居于地中海橡树(Mediterranean oak)上的酿酒酵母谱系(MO 谱系), 是欧洲葡萄酒酵母谱系的祖先。然而, 最近对数量更多且地理和生态来源更广泛的酿酒酵母菌株的研究并未支持这一假说^[22-23,73,75], 因为在这些研究中都未显示 MO 谱系与 Wine 谱系具有密切的近缘关系。

另一方面, 本实验室的研究表明, 酿酒酵母的野生和驯养群体之间存在明显和清楚的分化^[22-23]。世界范围内确认的所有驯养谱系形成了一个共享同一祖先的单系进化分支, 表明驯养群体可能起源于单次驯养事件。单次驯养事件假说也得到了其他研究结果的支持。首先, 驯养群体的遗传多样性明显低于野生群体, 存在一个明确的瓶颈效应^[22-23]。其次, 几乎所有的驯养菌株都是杂合体, 而几乎所有的野生菌株, 尤其是来自原始森林的野生菌株, 都是纯合体, 这意味着驯养菌株可能起源于一个由遗传上不同的野生菌株异交形成的杂合体祖先^[22]。第三, 虽然不同驯养谱系的生态来源不同, 但它们在很多基因上表现出共同的扩张或收缩模式。例如, 尽管液态发酵类群中的乳酒谱系和葡萄酒谱系都来自没有麦芽糖的生态位, 但它们与来自富含麦芽糖环境的驯养谱系一样, 也含有多拷贝的麦芽糖代谢基因(*MAL31*、*MAL32* 和 *MAL33*)和增强的麦芽糖利用能力^[22]。尽管蜂蜜中只含有微量的麦芽糖, 但非洲蜂蜜酒谱系也表现出很强的麦芽糖利用能力。第四, 来自非洲的驯养谱系与来自亚洲、欧洲和美洲的驯养谱系位于同一单系群中^[23], 显示其间有共同的起源。这些结果表明, 酿酒酵母的驯养群体可能起源于一个由野生菌株杂交所形成的杂合体祖先, 最初是为了适应富含麦芽糖的环境^[22-23]。

在国外研究者进行的酿酒酵母群体基因组研究中^[73,75], 未能观察到驯养和野生群体之间以及驯养群体中液态发酵和固态发酵类群之间的明确分化, 可能是由于采样偏差所致。由于西方的酒类生产主要采用液态发酵工艺, 在这些研究中, 与液态发酵相关的驯养菌株普遍过多, 而与固态发酵相关的菌株和野生菌株相当有限。在欧洲千株酿酒酵母基因组研究项目中, 超过三分之一(35.8%)的菌株位于葡萄酒/欧洲谱系^[75]。这些研究中使用的所谓野生菌株不仅数量有限, 而且多来自人造环境, 如葡萄园、栽培橡树和人工林等, 并非真正的野生菌株。为了更好地了解酿酒酵母的群体结构, 需要对反映该种全球遗传多样性, 并均衡体现不同地理和生态来源的大样本量菌株进行系统的群体基因组学分析。

酿酒酵母驯养群体遗传多样性的形成可能主要受生态因素驱动。渗透压似乎是主要的选择压力, 因为与液态和固态发酵相关的菌株发生了明显的分化, 形成了驯养群体中的两大不同类群, 即液体发酵(LSF)和固态发酵(SSF)类群^[22-23]。2种发酵方式的主要区别在于底物的含水量。在液态和固态发酵中, 含水量通常分别为 80%–90% 和 40%–60%^[23]。在 LSF 和 SSF 类群中, 参与不同食品和饮料发酵的菌株通常形成不同的谱系。无论其地理起源如何, 用于发酵葡萄汁、麦芽汁、牛奶、龙舌兰汁和蜂蜜的菌株分别聚集在 LSF 类群中的葡萄酒、啤酒、乳酒/奶酪、龙舌兰和蜂蜜酒谱系中; 而用于发酵面团、高粱、青稞和稻米的菌株分别形成 SSF 中的馒头、白酒、青稞酒和黄酒/清酒谱系(图 3)^[22-23,75,107], 显示了明显的因生态适应而发生的遗传分化。地理因素也可能在驯养谱系的分化中发挥作用。来自中国不同地区民间酵面的菌株形成了 7 个独立的谱系(Mantou 1–Mantou 7)^[22-23]。源自英国、美国和比利时/德国啤酒的菌株分别聚集在不同的亚群

中^[78], 来自非洲南部和西部地区的啤酒菌株也形成了不同的谱系^[23](图 3)。但是, 由于不同地区或国家的原料和发酵过程可能不同, 生态因素对这些驯养菌株分化的作用也不能被排除。

除了上面提到的酿酒酵母野生和驯养群体间发生的适应性基因组变异, 包括麦芽糖代谢基因和絮凝相关基因外, 在不同的驯养谱系中发现了大量谱系特异性基因组变异^[22-23, 25, 108-109]。从葡萄酒酵母菌株中鉴定来自 *Zygosaccharomyces bailii* 的 3 个独特的横向转移(horizontal transfer, HGT)片段, 其中包含有助于适应葡萄汁发酵的关键功能基因^[110]。另一个有趣的例子是酿酒酵母的乳酒/奶酪谱系。酿酒酵母虽然不能利用乳糖, 但它却在只含乳糖作为初始碳源的自然发酵乳制品中是一个优势种^[111-112]。研究发现, 乳酒酵母谱系已通过基因渐渗将其所有的半乳糖代谢途径中的结构基因 (*GAL2* 和 *GAL7-GAL10-GAL1* 基因簇)自主变换为进化过程中的早期版本^[22, 107, 113]。这一重新组配的 *GAL* 网络通过调控基因 *GAL3* 和 *GAL80* 及其结合位点等调控元件的协同变异, 从一个诱导型表达网络转变为一个简化的组成型表达网络, 并完全规避了葡萄糖抑制效应。此外, 乳酒酵母谱系通过将早期版本的尚具有葡萄糖转运能力的半乳糖转运蛋白基因 *GAL2* 拷贝数倍增, 并将葡萄糖转运蛋白基因 *HXT6* 和 *HXT7* 删除或失活, 从而实现了从优先利用葡萄糖到优先利用半乳糖的转换以及同时利用这 2 种糖的能力。当自然发酵乳中的乳糖被其他微生物降解为等量的葡萄糖和半乳糖后, 乳酒酵母能够即时、快速和优先利用半乳糖, 避免或最大限度地减少了与其他通常优先利用葡萄糖的微生物的竞争^[113]。借此聪明的竞争策略, 乳酒酵母在自然发酵乳制品中获得了竞争优势, 成为一个优势种。

7 结语与展望

过去 20 余年围绕酿酒酵母进行的全球范围的野外调查、群体遗传学和群体基因组学等方面的研究, 为该种的遗传多样性、生态分布、生物地理、野生和驯养群体的起源与演化等方面带来了全新的认识。然而, 关于酿酒酵母的演化尚有不少悬而未决的问题有待研究。酿酒酵母驯养群体的起源方式仍不确定。关于不同的驯养谱系是独立起源于从亚洲迁徙出的不同的野生祖先(多次驯养假说), 还是共同起源于最有可能发生在亚洲的一次驯养事件所形成的单一驯养祖先, 然后由于自然和人为选择再分化出不同的谱系(单次驯养假说), 目前仍存在争议。对野生和驯养酿酒酵母进行进一步的全球性调查将有助于解决这一问题。已完成基因组测序的酿酒酵母菌株具有很不平衡的地理和生态起源, 其中 Wine/Europe 谱系菌株占比严重偏大^[26]。最近的一项研究表明, 非洲酿酒酵母具有很高的遗传多样性和悠久的驯养历史^[23]。然而, 非洲野生和驯养酿酒酵母的遗传多样性尚未得到充分调查。目前尚不清楚非洲的原始森林中是否栖息着酿酒酵母的古老野生谱系。西亚的发酵食品生产历史悠久, 发酵食品种类也很丰富^[114]。有人认为, 葡萄酒发酵技术可能在公元前 6 000 年之前起源于美索不达米亚和西亚的高加索地区^[115-116]。然而, 在以前的研究中, 来自西亚的酿酒酵母菌株非常少(图 3)。如果对非洲和西亚的酿酒酵母遗传多样性进行更系统的调查, 发现来自这 2 个地区的野生和驯养菌株分别与来自东亚、美洲和欧洲的野生和驯养谱系聚集在同一野生和驯养群体中, 那么将支持单次驯养假说。相反, 如果多次驯养假说成立, 那么将在不同大陆或地区发现与本地驯养谱系近缘的不同的野生谱系。如果单次驯养事件假说得到证明, 而且原始驯养事件发

生在中国,那么在中国境外发现的野生和驯养群体应该分别来自中国的野生和驯养祖先,应该发生至少二次走出中国事件, Peter 等^[75]提出的“单次走出中国”起源假说则值得商榷。

酿酒酵母野生群体遗传多样性的形成机制,特别是观察到的同域分化现象,需要进一步揭示。综合考虑野生酿酒酵母的生存策略、严格的同宗配合、特殊的生命周期和交配系统所构建的基因组更新模型^[26],可以解释酿酒酵母野生群体遗传多样性的形成。然而,对酿酒酵母繁殖方式和生命周期的了解主要基于实验室研究,对其在自然界中的存在和生活状态知之甚少。在野外原位观察酿酒酵母菌株并跟踪和表征其整个生活史目前尚难以实现。一个可能的解决办法是在可控的空间模拟酿酒酵母的野外生境,在其中释放荧光标记或条形码标记的菌株,然后定期取样,长期跟踪。这样的模拟原位研究结果可能有助于揭示其在自然界中的生命周期进程和遗传变异产生的频率。

酿酒酵母的一个标志性驯养特征是利用麦芽糖能力大幅提高。野生菌株通常不能或仅能非常弱地利用麦芽糖,而所有经过测试的驯养菌株,即使来自没有麦芽糖的生态位(例如葡萄酒、蜂蜜和发酵乳品),也可以快速利用麦芽糖^[22]。已在驯养菌株中观察到麦芽糖代谢(*MAL*)基因,尤其是麦芽糖转运蛋白基因的拷贝数倍增^[22,117],部分解释了其增强的麦芽糖利用能力。然而,目前尚不清楚为什么野生菌株不能利用麦芽糖,因为在其基因组中发现了麦芽糖代谢所需的所有基因^[21]。不同功能的 *MAL* 基因通常具有相似的序列,具有多个拷贝数,并集中在亚端粒区域^[118],因此难以利用二代高通量基因组测序数据进行组装。应用 PacBio 等长片段测序策略进行高质量的基因组组装,揭示 *MAL* 途径的精细结构,将有助于阐明该途径从野生到驯养酿酒酵母群

体的演化方式和后者麦芽糖代谢能力提高的分子机制。

在大部分酿酒酵母谱系的基因组中发现了丰富的 HGT 和基因渗入事件,意味着酿酒酵母和不同生态位中的其他微生物之间发生了频繁的基因流动。事实上,无论在野外环境还是天然发酵环境中,酿酒酵母均与其他微生物共存,其间必然发生广泛的相互作用。已有不少研究揭示了酿酒酵母与细菌间的互作^[113,119-122]。研究表明,酿酒酵母与发酵乳制品中利用乳糖的微生物之间的互作导致了酿酒酵母的乳酒/奶酪谱系的分化和对发酵乳环境的适应^[113]。酿酒酵母与不同生境中其他微生物的互作在酿酒酵母的进化、驯养和环境适应中的作用、意义和机制需要进一步研究。

酿酒酵母是酿酒酵母属(*Saccharomyces*)中 Crabtree 效应阳性和可进行乙醇发酵的物种之一^[123]。其在生理特性上与姊妹种奇异酿酒酵母(*S. paradoxus*)相似^[124],并且通常在自然界中与后者共存^[125]。然而,令人费解的是,只有酿酒酵母被驯养。酿酒酵母属的其他野生种通常是纯合的,类似于酿酒酵母的野生群体。酿酒酵母的驯养菌株均是杂合的,这表明杂合性对于酵母菌适应营养丰富的发酵环境至关重要。驯养菌株需要对高渗透压、高温、高乙醇浓度和高 ROS 水平等胁迫具有耐受性^[89]。本实验室的一项研究表明,杂种优势有助于酿酒酵母对高温的耐受性^[95],而另一项研究表明, *S. paradoxus* 的人工杂合菌株却未表现出杂种优势^[126],这意味着杂合性可能无助于 *S. paradoxus* 的适应性。事实上,尽管酿酒酵母属的种间杂交种在工业酵母菌株中并不少见,但无论在自然界还是人工环境中,均很少发现 *S. paradoxus* 和其他非酿酒酵母种的种内杂合菌株^[108,125,127]。研究酿酒酵母属内其他野生种形成种内杂合子的能力以及这些杂合子相对于

它们亲本的抗逆性将具有重要价值,这些研究将有助于解释为什么在生理生化性状相似的同属的物种中,只有酿酒酵母一个种被驯化。

参考文献

- [1] PIŠKUR J, ROZPEDOWSKA E, POLAKOVA S, MERICO A, COMPAGNO C. How did *Saccharomyces* evolve to become a good brewer?[J]. *Trends in Genetics*, 2006, 22(4): 183-186.
- [2] MCGOVERN PE, ZHANG JZ, TANG JG, ZHANG ZQ, HALL GR, MOREAU RA, NUÑEZ A, BUTRYM ED, RICHARDS MP, WANG CS, CHENG GS, ZHAO ZJ, WANG CS. Fermented beverages of pre- and proto-historic China[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004, 101(51): 17593-17598.
- [3] STEENSELS J, GALLONE B, VOORDECKERS K, VERSTREPEN KJ. Domestication of industrial microbes[J]. *Current Biology*, 2019, 29(10): R381-R393.
- [4] FATAHI R, EBADI A, BASSIL N, MEHLENBACHER SA, ZAMANI Z. Characterization of Iranian grapevine cultivars using microsatellite markers[J]. *Vitis*, 2003, 42: 185-192.
- [5] MCGOVERN PE. *Ancient Wine: the Search for the Origins of Viniculture*[M]. Princeton: Princeton University, 2003.
- [6] CAVALIERI D, MCGOVERN PE, HARTL DL, MORTIMER R, POLSINELLI M. Evidence for *S. cerevisiae* fermentation in ancient wine[J]. *Journal of Molecular Evolution*, 2003, 57(suppl 1): S226-S232.
- [7] LIU L, WANG JJ, LEVIN MJ, SINNOTT-ARMSTRONG N, ZHAO H, ZHAO YN, SHAO J, DI N, ZHANG TE. The origins of specialized pottery and diverse alcohol fermentation techniques in Early Neolithic China[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2019, 116(26): 12767-12774.
- [8] BARNETT JA. A history of research on yeasts. 1: work by chemists and biologists 1789-1850[J]. *Yeast*, 1998, 14(16): 1439-1451.
- [9] BARNETT JA. A history of research on yeasts 2: Louis Pasteur and his contemporaries, 1850-1880[J]. *Yeast*, 2000, 16(8): 755-771.
- [10] BARNETT JA, LICHTENTHALER FW. A history of research on yeasts 3: Emil Fischer, Eduard Buchner and their contemporaries, 1880-1900[J]. *Yeast*, 2001, 18(4): 363-388.
- [11] GOFFEAU A, BARRELL BG, BUSSEY H, DAVIS RW, DUJON B, FELDMANN H, GALIBERT F, HOHEISEL JD, JACQ C, JOHNSTON M, LOUIS EJ, MEWES HW, MURAKAMI Y, PHILIPPSEN P, TETTELIN H, OLIVER SG. Life with 6 000 genes[J]. *Science*, 1996, 274: 546-567.
- [12] BORNEMAN AR, PRETORIUS IS. Genomic insights into the *Saccharomyces sensu stricto* complex[J]. *Genetics*, 2015, 199(2): 281-291.
- [13] MARSIT S, LEDUCQ JB, DURAND É, MARCHANT A, FILTEAU M, LANDRY CR. Evolutionary biology through the lens of budding yeast comparative genomics[J]. *Nature Reviews Genetics*, 2017, 18(10): 581-598.
- [14] SHAO YY, LU N, WU ZF, CAI C, WANG SS, ZHANG LL, ZHOU F, XIAO SJ, LIU L, ZENG XF, ZHENG HJ, YANG C, ZHAO ZH, ZHAO GP, ZHOU JQ, XUE XL, QIN ZJ. Creating a functional single-chromosome yeast[J]. *Nature*, 2018, 560(7718): 331-335.
- [15] ENGEL SR, DIETRICH FS, FISK DG, BINKLEY G, BALAKRISHNAN R, COSTANZO MC, DWIGHT SS, HITZ BC, KARRA K, NASH RS, WENG S, WONG ED, LLOYD P, SKRZYPEK MS, MIYASATO SR, SIMISON M, CHERRY JM. The reference genome sequence of *Saccharomyces cerevisiae*: then and now[J]. *G3 Genes|Genomes|Genetics*, 2014, 4(3): 389-398.
- [16] GIAEVER G, CHU AM, NI L, CONNELLY C, RILES L, VÉRONNEAU S, DOW S, LUCAU-DANILA A, ANDERSON K, ANDRÉ B, ARKIN AP, ASTROMOFF A, EL-BAKKOURY M, BANGHAM R, BENITO R, BRACHAT S, CAMPANARO S, CURTISS M, DAVIS K, DEUTSCHBAUER A, ENTIAN KD, et al. Functional profiling of the *Saccharomyces cerevisiae* genome[J]. *Nature*, 2002, 418(6896): 387-391.
- [17] RICHARDSON SM, MITCHELL LA, STRACQUADANIO G, YANG K, DYMOND JS, DICARLO JE, LEE D, LAI VICTOR HUANG C, CHANDRASEGARAN S, CAI YZ, BOEKE JD, BADER JS. Design of a synthetic yeast genome[J]. *Science*, 2017, 355(6329): 1040-1044.
- [18] WARRINGER J, ZÖRGÖ E, CUBILLOS FA, ZIA AM, GJUVSLAND A, SIMPSON JT, FORSMARK A, DURBIN R, OMHOLT SW, LOUIS EJ, LITI G,

- MOSES A, BLOMBERG A. Trait variation in yeast is defined by population history[J]. *PLoS Genetics*, 2011, 7(6): e1002111.
- [19] REPLANSKY T, KOUFOPANOU V, GREIG D, BELL G. *Saccharomyces sensu stricto* as a model system for evolution and ecology[J]. *Trends in Ecology & Evolution*, 2008, 23(9): 494-501.
- [20] SNIEGOWSKI PD, DOMBROWSKI PG, FINGERMAN E. *Saccharomyces cerevisiae* and *Saccharomyces paradoxus* coexist in a natural woodland site in North America and display different levels of reproductive isolation from European conspecifics[J]. *FEMS Yeast Research*, 2002, 1(4): 299-306.
- [21] WANG QM, LIU WQ, LITI G, WANG SA, BAI FY. Surprisingly diverged populations of *Saccharomyces cerevisiae* in natural environments remote from human activity[J]. *Molecular Ecology*, 2012, 21(22): 5404-5417.
- [22] 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[J]. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 2690.
- [23] HAN DY, HAN PJ, RUMBOLD K, DABASSA KORICHA A, 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*[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2021, 12: 631250.
- [24] LITI G. The fascinating and secret wild life of the budding yeast *S. cerevisiae*[J]. *eLife*, 2015, 4: e05835.
- [25] LIBKIND D, PERIS D, CUBILLOS FA, STEENWYK JL, OPULENTE DA, LANGDON QK, ROKAS A, HITTINGER CT. Into the wild: new yeast genomes from natural environments and new tools for their analysis[J]. *FEMS Yeast Research*, 2020, 20(2): foaa008.
- [26] BAI FY, HAN DY, DUAN SF, WANG QM. The ecology and evolution of the baker's yeast *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Genes*, 2022, 13(2): 230.
- [27] HERSKOWITZ I. Life cycle of the budding yeast *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Microbiological Reviews*, 1988, 52(4): 536-553.
- [28] HABER JE. Mating-type genes and *MAT* switching in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Genetics*, 2012, 191: 33-64.
- [29] LEE CS, HABER JE. Mating-type gene switching in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Microbiology Spectrum*, 2015, 3(2): MDNA3-0013-2014.
- [30] HABER JE. Mating-type gene switching in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Annual Review of Genetics*, 1998, 32: 561-599.
- [31] HANSON SJ, WOLFE KH. An evolutionary perspective on yeast mating-type switching[J]. *Genetics*, 2017, 206(1): 9-32.
- [32] KRASSOWSKI T, KOMINEK J, SHEN XX, OPULENTE DA, ZHOU XF, ROKAS A, HITTINGER CT, WOLFE KH. Multiple reinventions of mating-type switching during budding yeast evolution[J]. *Current Biology*, 2019, 29(15): 2555-2562.
- [33] ZAKHAROV IA. Intratetrad mating and its genetic and evolutionary consequences[J]. *Genetika*, 2005, 41(4): 508-519.
- [34] KNOP M. Evolution of the *Hemiascomycete* yeasts: on life styles and the importance of inbreeding[J]. *BioEssays*, 2006, 28(7): 696-708.
- [35] JENSEN MA, TRUE HL, CHERNOFF YO, LINDQUIST S. Molecular population genetics and evolution of a prion-like protein in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Genetics*, 2001, 159(2): 527-535.
- [36] RUDERFER DM, PRATT SC, SEIDEL HS, KRUGLYAK L. Population genomic analysis of outcrossing and recombination in yeast[J]. *Nature Genetics*, 2006, 38(9): 1077-1081.
- [37] REUTER M, BELL G, GREIG D. Increased outbreeding in yeast in response to dispersal by an insect vector[J]. *Current Biology*, 2007, 17(3): R81-R83.
- [38] COLUCCIO AE, RODRIGUEZ RK, KERNAN MJ, NEIMAN AM. The yeast spore wall enables spores to survive passage through the digestive tract of *Drosophila*[J]. *PLoS One*, 2008, 3(8): e2873.
- [39] STEFANINI I, DAPPORTO L, BERNÁ L, POLSINELLI M, TURILLAZZI S, CAVALIERI D. Social wasps are a *Saccharomyces* mating nest[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2016, 113(8): 2247-2251.
- [40] KUEHNE HA, MURPHY HA, FRANCIS CA, SNIEGOWSKI PD. Allopatric divergence, secondary contact, and genetic isolation in wild yeast populations[J]. *Current Biology*, 2007, 17(5): 407-411.
- [41] MORTIMER RK, ROMANO P, SUZZI G, POLSINELLI M. Genome renewal: a new phenomenon

- revealed from a genetic study of 43 strains of *Saccharomyces cerevisiae* derived from natural fermentation of grape musts[J]. *Yeast*, 1994, 10(12): 1543-1552.
- [42] MORTIMER RK. Evolution and variation of the yeast (*Saccharomyces*) genome[J]. *Genome Research*, 2000, 10(4): 403-409.
- [43] MAGWENE PM. Revisiting Mortimer's genome renewal hypothesis: heterozygosity, homothallism, and the potential for adaptation in yeast[J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2014, 781: 37-48.
- [44] MARTINI A. Origin and domestication of the wine yeast[J]. *Journal of Wine Research*, 1993, 4: 165-176.
- [45] VAUGHAN-MARTINI A, MARTINI A. Facts, myths and legends on the prime industrial microorganism[J]. *Journal of Industrial Microbiology*, 1995, 14(6): 514-522.
- [46] NAUMOV G. Genetic identification of biological species in the *Saccharomyces sensu stricto* complex[J]. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 1996, 17(3/4): 295-302.
- [47] CAMPERIO-CIANI A, CORNA F, CAPILUPPI C. Evidence for maternally inherited factors favouring male homosexuality and promoting female fecundity[J]. *Proceedings Biological Sciences*, 2004, 271(1554): 2217-2221.
- [48] BANNO I, MIKATA K. Ascomycetous yeasts isolated from forest materials in Japan[J]. *IFO Research Communications*, 1981, 10: 10-19.
- [49] NAUMOV GI, NAUMOVA ES. Detection of a wild population of yeast of the biological species *Saccharomyces cerevisiae* in Siberia[J]. *Mikrobiologiya*, 1991, 60(3): 537-540.
- [50] NAUMOV GI, NAUMOVA ES, SNIEGOWSKI PD. *Saccharomyces paradoxus* and *Saccharomyces cerevisiae* are associated with exudates of north American oaks[J]. *Canadian Journal of Microbiology*, 1998, 44(11): 1045-1050.
- [51] TÖRÖK T, MORTIMER R, ROMANO P, SUZZI G, POLSINELLI M. Quest for wine yeasts—an old story revisited[J]. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 1996, 17(3/4): 303-313.
- [52] MORTIMER R, POLSINELLI M. On the origins of wine yeast[J]. *Research in Microbiology*, 1999, 150(3): 199-204.
- [53] REDŽEPOVIĆ S, ORLIĆ S, SIKORA S, MAJDAK A, PRETORIUS IS. Identification and characterization of *Saccharomyces cerevisiae* and *Saccharomyces paradoxus* strains isolated from Croatian vineyards[J]. *Letters in Applied Microbiology*, 2002, 35(4): 305-310.
- [54] 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*[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2008, 74(7): 2144-2152.
- [55] LITI G, WARRINGER J, BLOMBERG A. Isolation and laboratory domestication of natural yeast strains[J]. *Cold Spring Harbor Protocols*, 2017, 2017(8): pdb.prot089052.
- [56] GODDARD MR, GREIG D. *Saccharomyces cerevisiae*: a nomadic yeast with no niche?[J]. *FEMS Yeast Research*, 2015, 15(3): fov009.
- [57] KNIGHT S, GODDARD MR. Quantifying separation and similarity in a *Saccharomyces cerevisiae* metapopulation[J]. *The ISME Journal*, 2015, 9(2): 361-370.
- [58] TAYLOR MW, TSAI P, ANFANG N, ROSS HA, GODDARD MR. Pyrosequencing reveals regional differences in fruit-associated fungal communities[J]. *Environmental Microbiology*, 2014, 16(9): 2848-2858.
- [59] YONEYAMA M. Studies on natural habitats of yeasts bark inhabiting yeasts[J]. *Journal of Science of the Hiroshima University, Series B Division 2 (Botany)*, 1957, 8: 19-38.
- [60] KODAMA K. Ascosporeogenous yeasts isolated from tree exudates in Japan[J]. *Annals of Microbiology*, 1974, 24: 215-231.
- [61] BARBOSA R, ALMEIDA P, SAFAR SVB, SANTOS RO, MORAIS PB, NIELLY-THIBAUT L, LEDUCQ JB, LANDRY CR, GONÇALVES P, ROSA CA, SAMPAIO JP. Evidence of natural hybridization in Brazilian wild lineages of *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Genome Biology and Evolution*, 2016, 8(2): 317-329.
- [62] LARSON G, PIPERNO DR, ALLABY RG, PURUGGANAN MD, ANDERSSON L, ARROYO-KALIN M, BARTON L, CLIMER VIGUEIRA C, DENHAM T, DOBNEY K, DOUST AN, GEPTS P, GILBERT MT, GREMILLION KJ, LUCAS L, LUKENS L, MARSHALL FB, OLSEN KM, PIRES JC, RICHERSON PJ, et al. Current perspectives and the future of domestication studies[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2014, 111: 6139-6146.
- [63] DARWIN C. *The Variation of Animals and Plants under Domestication*, 1st ed.[M]. London: John Murray, 1868.

- [64] FAY JC, BENAVIDES JA. Evidence for domesticated and wild populations of *Saccharomyces cerevisiae*[J]. PLoS Genetics, 2005, 1(1): 66-71.
- [65] AA E, TOWNSEND JP, ADAMS RI, NIELSEN KM, TAYLOR JW. Population structure and gene evolution in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. FEMS Yeast Research, 2006, 6(5): 702-715.
- [66] LITI G, CARTER DM, MOSES AM, WARRINGER J, PARTS L, JAMES SA, DAVEY RP, ROBERTS IN, BURT A, KOUFOPANOU V, TSAI IJ, BERGMAN CM, BENSASSON D, O'KELLY MJT, van OUDENAARDEN A, BARTON DBH, BAILES E, NGUYEN AN, JONES M, QUAIL MA, et al. Population genomics of domestic and wild yeasts[J]. Nature, 2009, 458(7236): 337-341.
- [67] STROPE PK, SKELLY DA, KOZMIN SG, MAHADEVAN G, STONE EA, MAGWENE PM, DIETRICH FS, MCCUSKER JH. The 100-genomes strains, an *S. cerevisiae* resource that illuminates its natural phenotypic and genotypic variation and emergence as an opportunistic pathogen[J]. Genome Research, 2015, 25(5): 762-774.
- [68] SCHACHERER J, SHAPIRO JA, RUDERFER DM, KRUGLYAK L. Comprehensive polymorphism survey elucidates population structure of *Saccharomyces cerevisiae*[J]. Nature, 2009, 458(7236): 342-345.
- [69] CROMIE GA, HYMA KE, LUDLOW CL, GARMENDIA-TORRES C, GILBERT TL, MAY P, HUANG AA, DUDLEY AM, FAY JC. Genomic sequence diversity and population structure of *Saccharomyces cerevisiae* assessed by RAD-seq[J]. G3 Genes|Genomes|Genetics, 2013, 3(12): 2163-2171.
- [70] GREIG D. Population biology: wild origins of a model yeast[J]. Current Biology, 2007, 17(7): R251-R253.
- [71] NAUMOV G, NIKONENKO TA. The East Asia is a probable land of the cultured yeasts *Saccharomyces cerevisiae* (in Russian)[J]. Izvestiya Sibirskogo Otdeleniya Akademii Nauk SSSR, Seriya Biologicheskikh Nauk, 1988, 20: 97-101.
- [72] BASILE A, de PASCALE F, BIANCA F, ROSSI A, FRIZZARIN M, de BERNARDINI N, BOSARO M, BALDISSERI A, ANTONIALI P, LOPREIATO R, TREU L, CAMPANARO S. Large-scale sequencing and comparative analysis of oenological *Saccharomyces cerevisiae* strains supported by nanopore refinement of key genomes[J]. Food Microbiology, 2021, 97: 103753.
- [73] PONTES A, HUTZLER M, BRITO PH, SAMPAIO JP. Revisiting the taxonomic synonyms and populations of *Saccharomyces cerevisiae*-phylogeny, phenotypes, ecology and domestication[J]. Microorganisms, 2020, 8(6): 903.
- [74] LEE TJ, LIU YC, LIU WA, LIN YF, LEE HH, KE HM, HUANG JP, LU MJ, HSIEH CL, CHUNG KF, LITI G, TSAI IJ. Extensive sampling of *Saccharomyces cerevisiae* in Taiwan reveals ecology and evolution of predomesticated lineages[J]. Genome Research, 2022, 32(5): 864-877.
- [75] 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, et al. Genome evolution across 1 011 *Saccharomyces cerevisiae* isolates[J]. Nature, 2018, 556(7701): 339-344.
- [76] ASHENAFI M. A review on the microbiology of indigenous fermented foods and beverages of Ethiopia[J]. Ethiopian Journal of Biological Sciences, 2008, 5: 189-245.
- [77] KORICHA AD, HAN DY, BACHA K, BAI FY. Diversity and distribution of yeasts in indigenous fermented foods and beverages of Ethiopia[J]. Journal of the Science of Food and Agriculture, 2020, 100(9): 3630-3638.
- [78] GALLONE B, STEENSELS J, PRAHL T, SORIAGA L, SAELS V, HERRERA-MALAVAR 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[J]. Cell, 2016, 166(6): 1397-1410.
- [79] GODDARD MR, ANFANG N, TANG RY, GARDNER RC, JUN C. A distinct population of *Saccharomyces cerevisiae* in New Zealand: evidence for local dispersal by insects and human-aided global dispersal in oak barrels[J]. Environmental Microbiology, 2010, 12(1): 63-73.
- [80] EZERONYE OU, LEGRAS JL. Genetic analysis of *Saccharomyces cerevisiae* strains isolated from palm wine in eastern Nigeria. Comparison with other African strains[J]. Journal of Applied Microbiology, 2009, 106(5): 1569-1578.
- [81] VERSAUD A, COURCOUX P, ROULLAND C, DULAU L, HALLET JN. Genetic diversity and geographical distribution of wild *Saccharomyces*

- cerevisiae* strains from the wine-producing area of Charentes, France[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 1995, 61(10): 3521-3529.
- [82] EZOV TK, BOGER-NADJAR E, FRENKEL Z, KATSPEROVSKI I, KEMENY S, NEVO E, KOROL A, KASHI Y. Molecular-genetic biodiversity in a natural population of the yeast *Saccharomyces cerevisiae* from “evolution canyon”: microsatellite polymorphism, ploidy and controversial sexual status[J]. *Genetics*, 2006, 174(3): 1455-1468.
- [83] VERSTREPEN KJ, KLIS FM. Flocculation, adhesion and biofilm formation in yeasts[J]. *Molecular Microbiology*, 2006, 60(1): 5-15.
- [84] MITCHELL AP. Control of meiotic gene expression in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Microbiological Reviews*, 1994, 58(1): 56-70.
- [85] SMITS GJ, van den ENDE H, KLIS FM. Differential regulation of cell wall biogenesis during growth and development in yeast[J]. *Microbiology (Reading, England)*, 2001, 147(4): 781-794.
- [86] COLUCCIO A, NEIMAN AM. Interspore bridges: a new feature of the *Saccharomyces cerevisiae* spore wall[J]. *Microbiology (Reading, England)*, 2004, 150(10): 3189-3196.
- [87] GRAY JV, PETSKO GA, JOHNSTON GC, RINGE D, SINGER RA, WERNER-WASHBURNE M. Sleeping beauty: quiescence in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2004, 68(2): 187-206.
- [88] MAGWENE PM, KAYIKÇI Ö, GRANÉK JA, REININGA JM, SCHOLL Z, MURRAY D. Outcrossing, mitotic recombination, and life-history trade-offs shape genome evolution in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, 108(5): 1987-1992.
- [89] AUESUKAREE C. Molecular mechanisms of the yeast adaptive response and tolerance to stresses encountered during ethanol fermentation[J]. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 2017, 124(2): 133-142.
- [90] STEINMETZ LM, SINHA H, RICHARDS DR, SPIEGELMAN JI, OEFNER PJ, MCCUSKER JH, DAVIS RW. Dissecting the architecture of a quantitative trait locus in yeast[J]. *Nature*, 2002, 416(6878): 326-330.
- [91] SINHA H, NICHOLSON BP, STEINMETZ LM, MCCUSKER JH. Complex genetic interactions in a quantitative trait locus[J]. *PLoS Genetics*, 2006, 2(2): e13.
- [92] PLECH M, de VISSER JAGM, KORONA R. Heterosis is prevalent among domesticated but not wild strains of *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *G3 Genes|Genomes|Genetics*, 2014, 4(2): 315-323.
- [93] SHAPIRA R, LEVY T, SHAKED S, FRIDMAN E, DAVID L. Extensive heterosis in growth of yeast hybrids is explained by a combination of genetic models[J]. *Heredity*, 2014, 113(4): 316-326.
- [94] SELLIS D, KVITEK DJ, DUNN B, SHERLOCK G, PETROV DA. Heterozygote advantage is a common outcome of adaptation in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Genetics*, 2016, 203(3): 1401-1413.
- [95] 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[J]. *Genome Research*, 2021, 31(4): 622-634.
- [96] SOARES EV. Flocculation in *Saccharomyces cerevisiae*: a review[J]. *Journal of Applied Microbiology*, 2011, 110(1): 1-18.
- [97] LU LM, MAO LF, YANG T, YE JF, LIU B, LI HL, SUN M, MILLER JT, MATHEWS S, HU HH, NIU YT, PENG DX, CHEN YH, SMITH SA, CHEN M, XIANG KL, LE CT, DANG VC, LU AM, SOLTIS PS, SOLTIS DE, LI JH, CHEN ZD. Evolutionary history of the angiosperm flora of China[J]. *Nature*, 2018, 554(7691): 234-238.
- [98] MADDEN AA, EPPS MJ, FUKAMI T, IRWIN RE, SHEPPARD J, SORGER DM, DUNN RR. The ecology of insect-yeast relationships and its relevance to human industry[J]. *Proceedings Biological Sciences*, 2018, 285(1875): 20172733.
- [99] BENDIXSEN DP, GETTLE N, GILCHRIST C, ZHANG ZB, STELKENS R. Genomic evidence of an ancient east Asian divergence event in wild *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Genome Biology and Evolution*, 2021, 13(2): evab001.
- [100] LITI G, BARTON DBH, LOUIS EJ. Sequence diversity, reproductive isolation and species concepts in *Saccharomyces*[J]. *Genetics*, 2006, 174(2): 839-850.
- [101] HOU J, FRIEDRICH A, de MONTIGNY J, SCHACHERER J. Chromosomal rearrangements as a major mechanism in the onset of reproductive isolation in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Current Biology*, 2014, 24(10): S0960-S9822(14)00385-6[pii].

- [102] ALMEIDA P, BARBOSA R, ZALAR P, IMANISHI Y, SHIMIZU K, TURCHETTI B, LEGRAS JL, SERRA M, DEQUIN S, COULOUX A, GUY J, BENSASSON D, GONÇALVES P, SAMPAIO JP. A population genomics insight into the Mediterranean origins of wine yeast domestication[J]. *Molecular Ecology*, 2015, 24(21): 5412-5427.
- [103] GAYEVSKIY V, LEE S, GODDARD MR. European derived *Saccharomyces cerevisiae* colonisation of New Zealand vineyards aided by humans[J]. *FEMS Yeast Research*, 2016, 16(7): fow091.
- [104] TAPSOBA F, LEGRAS JL, SAVADOGO A, DEQUIN S, TRAORE AS. Diversity of *Saccharomyces cerevisiae* strains isolated from *Borassus akeassii* palm wines from Burkina Faso in comparison to other African beverages[J]. *International Journal of Food Microbiology*, 2015, 211: 128-133.
- [105] LUDLOW CL, CROMIE GA, GARMENDIA-TORRES C, SIRR A, HAYS M, FIELD C, JEFFERY EW, FAY JC, DUDLEY AM. Independent origins of yeast associated with coffee and cacao fermentation[J]. *Current Biology*, 2016, 26(7): 965-971.
- [106] LEGRAS JL, MERDINOGLU D, CORNUET JM, KARST F. Bread, beer and wine: *Saccharomyces cerevisiae* diversity reflects human history[J]. *Molecular Ecology*, 2007, 16(10): 2091-2102.
- [107] LEGRAS JL, GALEOTE V, BIGEY F, CAMARASA C, MARSIT S, NIDELET T, SANCHEZ I, COULOUX A, GUY J, FRANCO-DUARTE R, MARCET-HOUBEN M, GABALDON T, SCHULLER D, SAMPAIO JP, DEQUIN S. Adaptation of *S. cerevisiae* to fermented food environments reveals remarkable genome plasticity and the footprints of domestication[J]. *Molecular Biology and Evolution*, 2018, 35(7): 1712-1727.
- [108] GALLONE B, STEENSELS J, MERTENS S, DZIALO MC, GORDON JL, WAUTERS R, THEBELING FA, BELLINAZZO F, SAELS V, HERRERA-MALAVIER B, PRAHL T, WHITE C, HUTZLER M, MEUßDOERFFER F, MALCORPS P, SOUFFRIAUX B, DAENEN L, BAELE G, MAERE S, VERSTREPEN KJ. Interspecific hybridization facilitates niche adaptation in beer yeast[J]. *Nature Ecology & Evolution*, 2019, 3(11): 1562-1575.
- [109] GONÇALVES M, PONTES A, ALMEIDA P, BARBOSA R, SERRA M, LIBKIND D, HUTZLER M, GONÇALVES P, SAMPAIO JP. Distinct domestication trajectories in top-fermenting beer yeasts and wine yeasts[J]. *Current Biology*, 2016, 26(20): 2750-2761.
- [110] NOVO M, BIGEY F, BEYNE E, GALEOTE V, GAVORY F, MALLET S, CAMBON B, LEGRAS JL, WINCKER P, CASAREGOLA S, DEQUIN S. Eukaryote-to-eukaryote gene transfer events revealed by the genome sequence of the wine yeast *Saccharomyces cerevisiae* EC1118[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2009, 106: 16333-16338.
- [111] TAMIME AY, MARSHALL VME. *Microbiology and Technology of Fermented Milks. Microbiology and Biochemistry of Cheese and Fermented Milk*[M]. Boston: Springer US, 1997: 57-152.
- [112] BAI M, QING M, GUO Z, ZHANG Y, CHEN X, BAO Q, ZHANG H, SUN TS. Occurrence and dominance of yeast species in naturally fermented milk from the Tibetan plateau of China[J]. *Canadian Journal of Microbiology*, 2010, 56: 707-714.
- [113] DUAN SF, SHI JY, YIN Q, ZHANG RP, HAN PJ, WANG QM, BAI FY. Reverse evolution of a classic gene network in yeast offers a competitive advantage[J]. *Current Biology*, 2019, 29(7): 1126-1136.
- [114] MEYBODI NM, EBRAHIMI MT, MORTAZAVIAN AM. *Ethnic Fermented Foods and Beverage of Iran. Ethnic Fermented Foods and Alcoholic Beverages of Asia*[M]. New Delhi: Springer India, 2016: 309-322.
- [115] MCGovern PE. Wine of Egypt's golden age: an archaeochemical perspective[J]. *Journal of Egyptian Archaeology*, 1997, 83: 69-108.
- [116] PRETORIUS IS. Tailoring wine yeast for the new millennium: novel approaches to the ancient art of winemaking[J]. *Yeast*, 2000, 16(8): 675-729.
- [117] BIGEY F, SEGOND D, FRIEDRICH A, GUEZENEC S, BOURGAIS A, HUYGHE L, AGIER N, NIDELET T, SICARD D. Evidence for two main domestication trajectories in *Saccharomyces cerevisiae* linked to distinct bread-making processes[J]. *Current Biology*, 2021, 31(4): 722-732.
- [118] BROWN CA, MURRAY AW, VERSTREPEN KJ. Rapid expansion and functional divergence of subtelomeric gene families in yeasts[J]. *Current Biology*, 2010, 20(10): 895-903.
- [119] JAROSZ DF, BROWN JCS, WALKER GA, DATTA MS, UNG WL, LANCASTER AK, ROTEM A, CHANG A, NEWBY GA, WEITZ DA, BISSON LF, LINDQUIST S. Cross-kingdom chemical

- communication drives a heritable, mutually beneficial prion-based transformation of metabolism[J]. *Cell*, 2014, 158(5): 1083-1093.
- [120] JAROSZ DF, LANCASTER AK, BROWN JCS, LINDQUIST S. An evolutionarily conserved prion-like element converts wild fungi from metabolic specialists to generalists[J]. *Cell*, 2014, 158(5): 1072-1082.
- [121] GARCIA DM, DIETRICH D, CLARDY J, JAROSZ DF. A common bacterial metabolite elicits prion-based bypass of glucose repression[J]. *eLife*, 2016, 5: e17978.
- [122] PONOMAROVA O, GABRIELLI N, SÉVIN DC, MÜLLEDER M, ZIRNGIBL K, BULYHA K, ANDREJEV S, KAFKIA E, TYPAS A, SAUER U, RALSER M, PATIL KR. Yeast creates a niche for symbiotic lactic acid bacteria through nitrogen overflow[J]. *Cell Systems*, 2017, 5(4): 345-357.
- [123] MERICO A, SULO P, PISKUR J, COMPAGNO C. Fermentative lifestyle in yeasts belonging to the *Saccharomyces* complex[J]. *The FEBS Journal*, 2007, 274(4): 976-989.
- [124] VAUGHAN-MARTINI A, MARTINI A. *Saccharomyces meyeri* ex reess (1870)[M]// *The Yeasts*. Amsterdam: Elsevier, 2011: 733-746.
- [125] HITTINGER CT. *Saccharomyces* diversity and evolution: a budding model genus[J]. *Trends in Genetics*, 2013, 29(5): 309-317.
- [126] BERNARDES JP, STELKENS RB, GREIG D. Heterosis in hybrids within and between yeast species[J]. *Journal of Evolutionary Biology*, 2017, 30(3): 538-548.
- [127] 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[J]. *Nature Ecology & Evolution*, 2019, 3(11): 1576-1586.



白逢彦，中科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，国务院政府特殊津贴获得者。现兼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 余个、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 *Nature Communications*、*Current Biology*、*Genome Research* 和 *Studies in Mycology* 等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。