

DOI: 10.13652/j.issn.1003-5788.2020.11.042

# 酿酒酵母全基因组学及其应用研究进展

## Progress in *Saccharomyces cerevisiae* genome research and relative application

陈碧燕 文 李

CHEN Bi-yan WEN Li

(长沙理工大学化学与食品工程学院, 湖南 长沙 410114)

(College of Chemical and Food Engineering, Changsha University of Science and Technology, Changsha, Hunan 410114, China)

**摘要:**文章综述了近年来对酿酒酵母在功能基因组学、比较基因组学、合成基因组学等方面的重大研究进展,并对其继续深入研究的方向及应用开发的前景进行了展望。

**关键词:**酿酒酵母;基因测序;功能基因组学;比较基因组学;合成基因组学

**Abstract:** In this review, the research progresses of *Saccharomyces cerevisiae* in functional genomics, comparative genomics, and synthetic genomics are summarized, and the direction of its in-depth research and the prospect of relative application and development are also proposed.

**Keywords:** *Saccharomyces cerevisiae*; gene sequencing; functional genomics; comparative genomics; synthetic genomics

酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)在人类日常生活中占据重要地位,并一直被广泛应用于酿酒、面包生产等食品发酵工业中。自20世纪70年代起,酿酒酵母的生物学研究便受到研究者的重视,并为探讨酿酒酵母的基因组积累了大量基础知识。酿酒酵母逐渐成为研究真核生物遗传机理及蛋白质相互作用的重要模式生物及应用工具。1989年,Fields等<sup>[1]</sup>建立了酵母双杂交系统,并被广泛用于蛋白质相互作用的研究<sup>[2]</sup>。1996年,酿酒酵母全基因组测序完成。酿酒酵母作为第一个完成全基因组测序的真核生物,不仅为真核生物基因组的研究提供了丰富的基因序列信息,也促使其成为基因组学和遗传学研究的重要工具,为人类能更进一步探讨高等生物基因信息打下了基础。文章拟对酿酒酵母近年来在功能基因组学、比较基因组学、合成基因组学等方面获得的重大研

究进展进行综述,并对其继续深入研究的方向及应用开发的前景进行展望,旨在为酿酒酵母在工业发酵等领域的应用及深度开发提供理论依据。

### 1 酿酒酵母基因组数据库基本信息

酿酒酵母基因组信息汇总于酵母基因组数据库(*Saccharomyces Genome Database*, SGD),并不断更新。酿酒酵母基因组共有16条染色体,基因组总序列为12.052 Mb,共包括6 275个基因,其中5 885个基因被鉴定为可编码蛋白基因,即全基因组平均每隔2 kb就存在一个可以编码蛋白质的基因。因此72%的核苷酸序列是开放阅读框(Open Reading Frames, ORF),每个ORF的平均长度是1 450 bp,共483个密码子<sup>[3]</sup>。最长的ORF位于酿酒酵母第12号染色体(ChrXII)长末端,含140个编码rRNA的基因,即4 910个密码子。另外,40个编码snRNA(Small Nuclear RNA)的基因以及275个编码tRNA的基因也广泛分布于16条染色体上。此外,编码基因(大多数为tRNA基因)中约有4%内含子,这些内含子大部分位于靠近rRNA基因的上游,缺失突变体的覆盖率超过90%。研究<sup>[4-6]</sup>显示整个酿酒酵母的基因组约有31%的基因与人类基因组同源。全蛋白质组研究<sup>[7]</sup>显示,细胞内有11%蛋白质与新陈代谢有关,3%涉及能量生成与储存,3%参与DNA复制、修复和重组,并分别有7%,6%参与细胞核内的调控转录和翻译;整体上,约有430个蛋白质参与调控胞内物质运输及蛋白质识别标记,而另外250个蛋白质被鉴定为参与细胞结构形成。

### 2 酿酒酵母功能基因组学研究

功能基因组学(Functional Genomics)是一门旨在基因组和系统水平上研究基因功能的科学。为了更系统地研究基因功能,建立了以大规模数据统计、计算机分析和高通量为主要特征的功能基因组学,也被称为“后基因组

**基金项目:**国家自然科学基金面上项目(编号:31972077)

**作者简介:**陈碧燕,女,长沙理工大学在读本科生。

**通信作者:**文李(1971—),女,长沙理工大学教授,硕士生导师,博士。E-mail:superwenli@163.com

**收稿日期:**2020-08-02

学”。酿酒酵母全基因组数据库及共享平台的建立,不仅为科研人员提供了丰富的遗传数据信息,也为酿酒酵母的功能基因组学研究打下了良好基础。

### 2.1 功能基因组学的主要研究方法

自酿酒酵母基因组测序完成后,如何将生物体中核酸序列与其发育与行为联系起来成为科学家们的主要研究方向,因此酿酒酵母成为了研究功能基因组学的重要模式生物<sup>[8-9]</sup>。酿酒酵母的功能基因组学研究内容包括通过计算机网络、数据库和应用软件等对酿酒酵母的核酸序列和蛋白质氨基酸序列进行分析,并解释其在生物体中执行的功能和在结构中表达的生物学信息<sup>[10]</sup>。

2.1.1 序列分析技术 生物芯片技术(DNA Microarray)是鉴定未知酵母功能基因的最基本方法<sup>[11-12]</sup>,是一种将物理半导体工业技术和生物 DNA 杂交探针技术相结合的技术,可以高通量检测和分析分子杂交信号,进而能够获得样本中核酸的数量和序列遗传信息<sup>[13]</sup>。Shepard 等<sup>[14]</sup>免疫沉淀 RNA 转运成分,并对其相关 RNA 进行 DNA 微阵列分析,鉴定了 22 个位于芽尖的 mRNA。Johansson 等<sup>[15]</sup>对 3 个同步的酵母细胞微阵列数据集分别进行了分析和组合分析,认为在组合数据集中监测的 6 178 个转录物中有 455 个转录物与细胞周期偶联的周期性相关。Cheng 等<sup>[16]</sup>提出了一种通过整合微阵列细胞周期数据与 ChIP 芯片数据或基序发现数据以识别细胞周期调控转录因子的两步方法,并鉴定出酿酒酵母中 42 个细胞周期调控转录因子,其中 23 个已通过实验验证其功能。Kim 等<sup>[17]</sup>优化了酵母阵列的杂交过程,优化后的微阵列更适用于分析和鉴定未知功能基因的基因功能。

随着转录组学的发展,科研人员对酿酒酵母的转录组进行基因功能注释及基因表达数据比较分析,能够更准确地分析目标基因的分子功能、所处的细胞位置、参与的生物过程,并能更系统地研究酿酒酵母多个基因或蛋白质功能及其之间的联系与作用<sup>[18]</sup>。如 Bono 等<sup>[19]</sup>通过使用 GO 数据库注释酿酒酵母的基因功能,分析基因之间的协同表达。

2.1.2 功能试验技术 酵母中的功能互补试验是研究用于人类基因功能的一个常见方法。其研究原理为:如果一个未知功能的人类基因可以补偿具有已知功能变异基因酵母突变体,说明这两个基因具有类似的功能;反之,可以利用一些功能已知的人类基因,通过互补试验解释酵母中相关的基因功能及机制。如 Osborn 等<sup>[20]</sup>详细描述了互补试验所需的一些技术要求,并概述了酵母突变体与人类基因互补的研究进展。其中最典型的酵母互补试验为:人类基因组中 3 个与半乳糖血症相关的基因,即 UDP-半乳糖转移酶(GALT)、半乳糖激酶(GALK2)和 UDP-半乳糖异构酶(GALE),可分别与酵母基因组中的

GAL7、GAL1 和 GAL10 基因相互补偿<sup>[21]</sup>。

### 2.2 酿酒酵母功能基因组学在工业中的应用

随着酵母功能基因组的发展与基因功能鉴定信息的更新,越来越多有利于工业化生产的基因通过基因工程技术被应用于工业生产中。同时,将不利于工业应用生产的基因进行敲除处理,打破传统的酵母菌株筛选技术,降低工业生产成本,从而提升发酵食品的感官风味。对酿酒酵母基因突变体的系统鉴定发现基因序列微小的改变会导致相应的基因的功能改变<sup>[22]</sup>。因此,研究基因组序列的差异,找出突变基因,可为通过基因工程指导优良新型菌株的构建提供依据,并应用于现代乙醇发酵工业生产中。如利用 DNA 重组技术使酵母中胁迫耐受性基因表达上调,重新编程促进乙醇代谢途径,可以实现耐受性酵母菌株的开发<sup>[23]</sup>。经不同种类的酵母发酵所生产酒的风味不同,所以对产生独特风味基因的鉴定并实施改造具有重要意义。Sun 等<sup>[24]</sup>研究鉴定 TIR1 和 GAPI 基因是酵母中乙醇代谢的关键调控基因,该研究阐明了乙醇的代谢途径,并为提高小麦啤酒中乙醇含量的研究提供了新策略。

## 3 酿酒酵母比较基因组学研究

比较基因组学(Comparative Genomics)是在基因序列和基因组图谱基础上,对已知物种的基因组序列或结构进行比较,分析解读基因的功能、表达机理以及阐明在物种基因组之间序列和结构上的同源性,进而揭示物种进化过程的内在联系的科学<sup>[25]</sup>。酵母比较基因组学研究有助于生物学家深入了解真核生物基因组的进化过程;物种间的基因组差异和表型差异分析可为基因功能的鉴定研究提供更多数据支持<sup>[26]</sup>。

### 3.1 酿酒酵母比较基因组研究现状

Clayton 等<sup>[27]</sup>比较了酿酒酵母、古菌及细菌的全基因组,发现这几种非亲缘生物共有 53 个相同的 COGs(Clusters of Orthologous Groups)。Tatusov 等<sup>[28-30]</sup>对蛋白组序列进行了更深入的同源分析,发现有 720 个 COGs;通过对 7 种高等真核生物全基因组的进一步深入比较发现,其可归类为 5 个系统发育系,并建立了 KOGs(Eukaryotic Orthologous Groups)数据库,为真核生物转录组和蛋白组的功能鉴定及研究提供了数据平台。

Souciet 等<sup>[31]</sup>对酿酒酵母中被称为“原倍体”的 5 种酵母基因组进行比较,鉴定出原倍体酵母的核心遗传库(核心蛋白质组)是由大约 3 300 个蛋白质家族组成,其分布在酵母蛋白组大约 5 000 个家族的泛蛋白质组中,并且具有高度保守的同源性。Gallone 等<sup>[32]</sup>比较分析了 157 种工业酿酒酵母的基因组和表型,并将当今工业酵母分为 5 个亚系,且在遗传和表型上均与野生菌株发生分离;其起源于少数祖先,通过复杂驯化和局部分化进化为现代工业酵母。Marsit 等<sup>[26]</sup>通过总结大量酿酒酵母比较

基因组学及进化过程相关的研究,发现酵母进化过程中积累了基因组变化及可能导致的生殖隔离;并论述了杂交在物种形成机制中的作用,以及基因组变化的长期进化后果。Rhind 等<sup>[33]</sup>对 4 种已知的裂殖酵母(即裂殖酵母、日本裂殖酵母、裂殖酵母和八面裂殖酵母)的基因组进行比较,发现尽管裂殖酵母在形态上相似,但裂殖酵母分支的进化距离比脊椎动物之间的更大,而这种巨大的进化距离为真核基因组的进化研究提供了新思路。

大约 10 亿年前,人类和酿酒酵母分别与其共同祖先的基因分道扬镳,但这两个基因组共有数千个同源基因,占酵母基因组的 1/3 以上<sup>[34]</sup>。酵母和人类的基因具有不少同源序列,但其差异较大。氨基酸同源比例从 9%~92%不等,全基因组平均同源比例为 32%<sup>[4]</sup>。因此,酿酒酵母作为一种真核模式生物,对人类基因组的研究有着重大贡献。通过与人类基因组进行比较,发现酵母与人类之间的全基因组序列的同源性可揭示高等生物和简单生物物种间进化的内在关系<sup>[35]</sup>。如人类中 3 个半乳糖血症相关基因均能在酵母中找到相互补偿的基因<sup>[21]</sup>。

### 3.2 酿酒酵母比较基因组学在工业中的应用

比较基因组学研究对发酵工业中发酵菌株的选取和改良具有重要意义,可以为工业生产中菌株筛选与改造提供科学依据。在酒类行业中,Borneman 等<sup>[36]</sup>通过对不同葡萄酒酵母菌株的基因组进行比较分析,发现不同发酵培养基中的葡萄酒酵母菌株之间的遗传变异,并将其应用于菌株开发;酿酒师也可根据此发现快速改良优质酵母发酵培养基,为不断变化的新市场提供量身定制的葡萄酒感官特性。Li 等<sup>[37]</sup>从中国黄酒中分离酿酒酵母菌株 YHJ7,通过比较其与实验室菌株 S288c、日本清酒菌株 K7 及中国工业生物乙醇菌株 YJSH1 的基因组,发现 YHJ7 菌株的许多差异基因组序列,这些差异在菌株之间的基因组进化中起重要作用,为基因工程改良工业酿酒用菌株提供了宝贵的资源。Souciet 等<sup>[31]</sup>比较分析了 157 种工业酿酒酵母的基因组和表型,发现这些菌种在胁迫耐受性、糖利用及风味产生等方面进行各自特定的生存选择,为工业生产深入选择优质菌株提供了资源。

## 4 酿酒酵母合成基因组学研究

近年来,大量测序数据有助于发现新的酶及其相关代谢途径,也加快了异源宿主中代谢途径的从头构建的研究<sup>[38-39]</sup>;同时由于 CRISPR-Cas9 基因组编辑的发展<sup>[40]</sup>,极大地增强了对一个或几个特定基因组位点进行改变的能力。此外,DNA 从头合成技术的进步使合成基因组学(Synthetic Genomics)这一门科学快速兴起,即可通过大规模的工程化设计及遗传操作,将人工合成的 DNA 序列进行组装拼接,合成具有生物学功能的新基因组,创造出全新的生命体。

### 4.1 酿酒酵母基因组合成计划

1970 年,Agarwal 等<sup>[41]</sup>成功合成了 77 bp 双链 DNA 编码的酵母 tRNA,打开了合成基因组学的领域。2002 年,小型病毒基因组<sup>[42]</sup>合成后,同时随着 DNA 组装和重写技术的进步,使细菌基因组的合成成为可能。2008 年完成了生殖支原体(*M. genitalium*)基因组的化学合成<sup>[43]</sup>;2010 年,Gibson 等<sup>[44]</sup>采用合成基因组构建了细菌细胞。上述研究为真核生物基因组的合成打下了基础。

酿酒酵母基因组合成计划(Sc.2.0)是人类首次尝试人工合成单细胞真核生物基因组的计划,由分别来自中国、英国、美国、法国、澳大利亚和新加坡等国家的科学家共同合作推动并分工完成合成计划。该合成计划的目的主要是对酿酒酵母的全部染色体进行重新设计并人工合成,进而得到人工合成的酿酒酵母细胞,助于科学家们更深入地了解染色体以及基因组的结构功能<sup>[45]</sup>。

SwAP-In 的基因组构建策略的发明及实施,完成了功能性的 272 871 个碱基对的真核染色体 synIII 的设计合成<sup>[46-47]</sup>,并得到了仅有两条染色体的酿酒酵母<sup>[48]</sup>;Shao 等<sup>[49]</sup>通过端粒敲除和染色体融合,将含 16 条线性染色体的酿酒酵母改造成一个全新的功能性的单染色体酿酒酵母,该合成生物学的研究成果为探索真核生物的染色体结构和功能提供了一条新途径。

### 4.2 酿酒酵母合成基因组的应用

在酿酒酵母基因组计划中,化学合成的酵母染色体过程中有一项设计特征,即在每一个非必需基因的终止密码子之后插入 loxP 位点,可引起基因重组,这个过程称为 SCRaMbLE (Synthetic Chromosome Rearrangement and Modification by LoxP-mediated Evolution, SCRaMbLE)。Dymond 等<sup>[46]</sup>展示了 SCRaMbLE 作为组合诱变的一种新方法的实用性,其能够产生复杂的基因型和表型,完全合成的基因组将允许酵母基因组的大规模重组如单基因区段缺失、复制、易位等,这种基于基因含量和拷贝数的随机变化为遗传学的研究提供了丰富的研究材料。Shen 等<sup>[50]</sup>进一步证明了 SCRaMbLE 重排仅发生在设计的 loxP 位点,没有关于异位点重排或涉及其他合成区域,因此不会引起野生型的基因重组;并对 64 种 synIXR SCRaMbLE 菌株进行了基因测序,发现每一种 SCRaMbLE 菌株的重排形式都不一样,从而验证了 SCRaMbLE 具有探索基因组多样化空间的潜力。

由于 SCRaMbLE 系统这种能快速产生大量基因组结构进而产生具有基因组多样性的菌株的特点,使其成为一种有助于快速筛选特定表型菌株的有效工具。在现代工业实际生产过程中,酵母在工业发酵时经常需要承受各种不同的环境压力,因此可以通过 SCRaMbLE 基因组重排系统,促进工业菌株快速进化,提高菌株对各种环境

压力的承受能力。如 Luo 等<sup>[51]</sup>基于两个营养缺陷型标记的 loxP 介导的开关,描述了使用有效选择的 SCRaM-bLEd 细胞的报告基因的 ReSCuES 系统,使用 ReSCuES 揭示了 SCRaMbLE 具有产生对某些胁迫因素(例如乙醇、热和乙酸)具有更高耐受性的菌株的能力,通过进一步分析耐性菌株鉴定出转录因子 ACE2 作为乙醇耐受性的负调节剂。

Xie 等<sup>[52]</sup>构造了一个含有环状 synV 染色体的酿酒酵母衍生物,并发现该衍生物在所有测试条件下具有酿酒酵母完全功能,但在细胞减数分裂过程中的孢子活力表现为较低;环状 synV 染色体的发现是对 Sc2.0 设计方向的一种扩展,并为科学家们研究基因组重排、环状染色体进化以及人类环状染色体遗传疾病提供了一个模型。Truong 等<sup>[53]</sup>合成一株用人类核小体代替酵母核小体酵母,揭示了人源化的核小体是如何根据内源性酵母 DNA 序列和染色质来重塑网络定位的,并对核小体的功能有了进一步的认识。目前关于酿酒酵母合成基因组大多数研究依旧停留在实验室阶段,与真正的工业化推广应用仍有一定的距离,但是可以预测其具有推动医学和发酵行业发展的巨大潜力。

## 5 总结与展望

酿酒酵母基因组研究的巨大进步,尤其是合成基因组学研究领域所取得的科研成果,不仅快速推动了基因组学的发展,并且为工业生产和人类疾病预防打下了坚实基础。酿酒酵母基因组在工业上的应用具有巨大的潜力,功能基因组学、比较基因组学、基因工程及杂交技术等相结合,可以加深对现代化工业生产有利的基因的研究与开发,并最终通过生物工程技术将其广泛应用于生产实践中,实现对可再生资源的充分利用,缓解全球能源紧张问题以及使工业生产成本有效降低。而在与生物学相关的领域,酿酒酵母全基因组的研究均不同程度地推动了各类基因组学的快速发展,对基因组同源性以及追溯物种进化过程的研究有重要意义,也为高等生物的遗传研究提供了良好的参考模型和研究平台。随着计算机信息技术和测序技术等高通量技术的发展,以及合成生物学的兴起,酿酒酵母基因组将继续在工业发酵等领域展现巨大潜力。

### 参考文献

[1] FIELDS S, SONG O K. A novel genetic system to detect protein-protein interactions[J]. *Nature*, 1989, 340(6 230): 245-246.

[2] GOFFEAU A, BARRELL B G, BUSSEY H, et al. Life with 6000 genes[J]. *Science*, 1996, 274(5 287): 546, 563-567.

[3] CHERRY J M. The saccharomyces genome database: Advanced searching methods and data mining[J]. *Cold Spring*

*Harb Protoc*, 2015, 2 015(12): 088906.

[4] PETRANOVIC D, TYO K, VEMURI G N, et al. Prospects of yeast systems biology for human health: Integrating lipid, protein and energy metabolism[J]. *FEMS Yeast Res*, 2010, 10(8): 1 046-1 059.

[5] BOTSTEIN D, CHERVITE S A, CHERRY J M. Yeast as a model organism[J]. *Science*, 1997, 277(5 330): 1 259-1 260.

[6] CHERRY J M, BALL C, WENG Shuai, et al. Genetic and physical maps of *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *Nature*, 1997, 387(Suppl): 67-73.

[7] KROGAN N J, CAGNEY G, YU Hai-yuan, et al. Global landscape of protein complexes in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Nature*, 2006, 440(7 084): 637-643.

[8] KAMATH R S, FRASER A G, DONG Yan, et al. Systematic functional analysis of the *Caenorhabditis elegans* genome using RNAi[J]. *Nature*, 2003, 421(6 920): 231-237.

[9] BOTSTEIN D, FINK G R. Yeast: An experimental organism for 21st Century biology[J]. *Genetics*, 2011, 189(3): 695-704.

[10] SCHLITT T, PALIN K, RUNG J, et al. From gene networks to gene function[J]. *Genome Res*, 2003, 13(12): 2 568-2 576.

[11] BROWN P O, BOTSTEIN D. Exploring the new world of the genome with DNA microarrays[J]. *Nat Genet*, 1999, 21(Suppl): 33-37.

[12] LASHKARI D A, DERISI J L, MCCUSKER J H, et al. Yeast microarrays for genome wide parallel genetic and gene expression analysis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(24): 13 057-13 062.

[13] SCHNEIDER A K, NIEMEYER C M. DNA surface technology: From gene sensors to integrated systems for life and materials sciences[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2018, 57(52): 16 959-16 967.

[14] SHEPARD K A, GERBER A P, JAMBHEKAR A, et al. Widespread cytoplasmic mRNA transport in yeast: Identification of 22 bud-localized transcripts using DNA microarray analysis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(20): 11 429-11 434.

[15] JOHANSSON D, LINDGREN P, BERGLUND A. A multivariate approach applied to microarray data for identification of genes with cell cycle-coupled transcription[J]. *Bioinformatics*, 2003, 19(4): 467-473.

[16] CHENG Chao, LI L M. Systematic identification of cell cycle regulated transcription factors from microarray time series data[J]. *BMC Genomics*, 2008, 9: 116.

[17] KIM D U, LEE M, HAN S, et al. Optimization of a microarray for fission yeast[J]. *Genomics Inform*, 2019, 17(3): e28.

[18] 陈政, 朱涵予. 银耳芽孢和菌丝的转录组分析[J]. *食品与机械*, 2019, 35(9): 45-49, 63.

[19] BONO H, OKAZAKI Y. Functional transcriptomes: Com-

- parative analysis of biological pathways and processes in eukaryotes to infer genetic networks among transcripts[J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2002, 12(3): 355-361.
- [20] OSBORN M J, MILLER J R. Rescuing yeast mutants with human genes[J]. *Brief Funct Genomic Proteomic*, 2007, 6(2): 104-111.
- [21] HIETER P, BASSETT D E, VALLE D. The yeast genome: A common currency[J]. *Nat Genet*, 1996, 13(3): 253-255.
- [22] BREITKREUTZ A, CHOI H, SHAROM J R, et al. A global protein kinase and phosphatase interaction network in yeast[J]. *Science*, 2010, 328(5981): 1043-1046.
- [23] DOGAN A, DEMIRCI S, AYTEKIN A, et al. Improvements of tolerance to stress conditions by genetic engineering in *Saccharomyces cerevisiae* during ethanol production[J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2014, 174(1): 28-42.
- [24] SUN Zhong-guan, WANG Meng-qi, WANG Ya-ping, et al. Identification by comparative transcriptomics of core regulatory genes for higher alcohol production in a top-fermenting yeast at different temperatures in beer fermentation[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2019, 103(12): 4917-4929.
- [25] KOONIN E V, ARAVIND L, KONDRASHOV A S. The impact of comparative genomics on our understanding of evolution[J]. *Cell*, 2000, 101(6): 573-576.
- [26] MARSIT S, LEDUCQ J B, DURAND É, et al. Evolutionary biology through the lens of budding yeast comparative genomics[J]. *Nat Rev Genet*, 2017, 18(10): 581-598.
- [27] CLAYTON R A, WHITE O, KETCHUM K A, et al. The first genome from the third domain of life[J]. *Nature*, 1997, 387(6632): 459-462.
- [28] TATUSOV R L, KOONIN E V, LIPMAN D J. A genomic perspective on protein families[J]. *Science*, 1997, 278(5338): 631-637.
- [29] TATUSOV R L, GALPERIN M Y, NATALE D A, et al. The COG database: A tool for genome-scale analysis of protein functions and evolution[J]. *Nucleic Acids Res*, 2000, 28(1): 33-36.
- [30] TATUSOV R L, FEDOROVA N D, JACKSON J D, et al. The COG database: An updated version includes eukaryotes[J]. *BMC Bioinformatics*, 2003, 4: 41.
- [31] SOUCIET J L, DUJON B, GAILLARDIN C, et al. Comparative genomics of protoploid *Saccharomycetaceae* [J]. *Genome Res*, 2009, 19(10): 1696-1709.
- [32] GALLONE B, STEENSELS J, PRAHL T, et al. Domestication and divergence of *Saccharomyces cerevisiae* beer yeasts[J]. *Cell*, 2016, 166(6): 1397-1410.
- [33] RHIND N, CHEN Ze-hua, YASSOUR M, et al. Comparative functional genomics of the fission yeasts[J]. *Science*, 2011, 332(6032): 930-936.
- [34] OBRIEN K P, REMM M, SONNHAMMER E L. Inparanoid: A comprehensive database of eukaryotic orthologs[J]. *Nucleic Acids Res*, 2005, 33: D476-480.
- [35] 吴学军, 柴建华. 比较基因组学和人类基因组研究[J]. *中国生物工程杂志*, 2000(1): 57-59.
- [36] BORNEMAN A R, PRETORIUS I S, CHAMBERS P J. Comparative genomics: A revolutionary tool for wine yeast strain development[J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2013, 24(2): 192-199.
- [37] LI Yu-dong, ZHANG Wei-ping, ZHENG Dao-qiong, et al. Genomic evolution of *Saccharomyces cerevisiae* under Chinese rice wine fermentation[J]. *Genome Biol Evol*, 2014, 6(9): 2516-2526.
- [38] RO D K, PARADISE E M, OUELLET M, et al. Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast[J]. *Nature*, 2006, 440(7086): 940-943.
- [39] GALANIE S, THODEY K, TRENCHARD I J, et al. Complete biosynthesis of opioids in yeast [J]. *Science*, 2015, 349(6252): 1095-1100.
- [40] HSU P D, LANDER E S, ZHANG Feng. Development and applications of CRISPR-Cas9 for genome engineering[J]. *Cell*, 2014, 157(6): 1262-1278.
- [41] AGARWAL K L, BÜCHI H, CARUTHERS M H, et al. Total synthesis of the gene for an alanine transfer ribonucleic acid from yeast[J]. *Nature*, 1970, 227(5253): 27-34.
- [42] CELLO J, PAUL A V, WIMMER E. Chemical synthesis of poliovirus cDNA: Generation of infectious virus in the absence of natural template[J]. *Science*, 2002, 297(5583): 1016-1018.
- [43] GIBSON D G, BENDERS G A, ANDREW-PFANNKOCH C, et al. Complete chemical synthesis, assembly, and cloning of a *Mycoplasma genitalium* genome [J]. *Science*, 2008, 319(5867): 1215-1220.
- [44] GIBSON D G, GLASS J I, LARTIGUE C, et al. Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome[J]. *Science*, 2010, 329(5987): 52-56.
- [45] RICHARDSON S M, MITCHELL L A, STRACQUADANIO G, et al. Design of a synthetic yeast genome[J]. *Science*, 2017, 355(6329): 1040-1044.
- [46] DYMOND J S, RICHARDSON S M, COOMBES C E, et al. Synthetic chromosome arms function in yeast and generate phenotypic diversity by design[J]. *Nature*, 2011, 477(7365): 471-476.
- [47] ANNALURU N, MULLER H, MITCHELL L A, et al. Total synthesis of a functional designer eukaryotic chromosome[J]. *Science*, 2014, 344(6179): 55-58.
- [48] LUO Jing-chuan, SUN Xiao-ji, CORMACK B P, et al. Karyotype engineering by chromosome fusion leads to reproductive isolation in yeast [J]. *Nature*, 2018, 560(7718): 392-396.
- [49] SHAO Yang-yang, LU Ning, WU Zhen-fang, et al. Creating a functional single-chromosome yeast [J]. *Nature*, 2018, 560(7718): 331-335.

(下转第 232 页)

精力注入其中。创业教育并不是创业理论知识的教学,而是着重实践的参与,需更新传统教学的方式方法,这是对学校领导方针和专业教师教学水平的双重考验。在这样的局势下,中国高校创业教育的发展经历了自主探索和扩大发展两个阶段。自主探索阶段,通过开展相关的比赛吸引学生,提升学生的创业兴趣,为有能力、有想法却苦于没有足够经济实力的学生提供政策和经济上的支持。在度过了最艰难的计划启动期,社会各界对学生创新创业的关注度逐渐地提升,甚至一些私有企业也愿意加入到学生创新创业的资助中。打开了高校创新创业的局面后,国家开始扩大发展,拓展覆盖面和学术专业,同时也加强了创业的创新性和多元化。

从党的十五大以来的历次大会报告、国务院重点文件都反复强调实践与创新创业的意识,经过国家与高校的努力,取得了一定的成果。为什么国家和政府要大力支持高校开展创新创业教育,其意义在于创新创业教育培养是有针对性的,是具有实践性的特点,这也是回归教育事业的根本。现如今社会需要的是全方面成长的人才,我们一直在强调理论与实践的结合,但是如果不能够培养学生的实践意识和实践能力,那么一切都是空谈,而高校学生的创新创业课程就是在为学生提供将食品专业相关理论知识应用于生活和社会的机会,能够让学生在这个过程中培养实践意识和实践能力,即创新创业教学的实践性。若要培养出综合素质更好的学生,教师的教学也不能停留在传统的教学观念和教学模式下,而是要以学生为本进行改变,根据学生的基础、专业水平、个性特点、兴趣爱好进行有针对性的培养,让学生、学习内容、教师之间有一个双向或是多项选择的机会,让兴趣和爱好成为最好的老师,这也是创新创业教学能够给学生带来的优势,即创新创业的针对性。在“大众创业、万众创新”的发展背景下,高校食品专业开展的创新创业教学具有加强学生自主创新能力、提升学生综合素质等多方面的益处,但现如今中国高校食品专业开展的创新创业教学所取得的成绩并没有达到预期的效果,不可否认高校食品专业创新创业的体系建设仍存在一定的问題。

① 学生未建立创新创业意识。现阶段各高校对于创新创业的重视程度不高,间接地导致教师教学不够重视以及学生学习不够深入,还有部分学校存在学校特别注重创新创业能力培养,但是在教师的教学传达和学生的知识接收过程中出现打折扣的现象。无论是学校、教师还是学生,如果不能提升大家对食品专业创新创业的重视程度,那么再多样的教学方式,再全面的实践内容都是在做无用功,学校、教师以及同学三者共同构成了这个教学系统,任何一个环节出现了问题,都会导致整个创新创业教学系统瘫痪。若要建立食品专业创新创业课程的教学体系,首先要从校方、教师和学生 3 方面提升创新创业意

识,加强对创新创业的重视程度,扩大创新创业理论与创业指导的覆盖范围,提升参与度。② 所使用的教学模式并不适用于所有学生,在理论基础知识的储备上,学生之间有高有低,在实践能力的积累上存在不同,此时如果采用传统的教育模式,部分学生会十分地被动,甚至出现逆反心理。教学讲究因材施教,对学生量身定制学习计划和方案,让学生有机会弥补不足并提升专业能力,这也是为什么要因材施教而不能完全按照传统教学模式进行食品专业的创新创业教育。构建高校食品专业创新创业教学体系时,应以学生为本,保留个性保护创意,让学生对创新创业有足够的兴趣,让兴趣成为最好的老师。③ 教师师资力量不足。在进行创新创业教学体系建设时,不仅要从小学生角度出发提高学生的学习意识,还要对教师有比较高的要求。现阶段的创新创业教育并不仅仅只是理论知识的学习,而是理论与实践的结合,这就要求教师有正确的教学观念,能够帮助学生建立理论与实践联系,能够很好地培养学生的实践能力。这就要求老师首先要有食品专业创新创业方面充足的知识储备,所以学校要加大老师的专业培训以提升其教学能力。

中国高校食品专业创新创业教育体系的建设一直在开展,现阶段取得了一定的成绩,但仍存在一些问题,相信通过深入地剖析问题所在并进行有针对性地解决,一定可以取得突出的成绩。从学校、教师、学生的角度完善食品专业创新创业教育体系的建设,让学校制定更准确的教学计划,让教师加强创新创业教育体系的落实,让学生提升创新创业意识,能够进行自主学习,逐步实现创新创业教育的综合性发展。教学机构在创新创业教育体系下为社会源源不断地输入优质人才,让学生能够提前适应社会的竞争,正确定位自己,找到现阶段存在的问题,不断提升自我,提升创新创业能力。

(作者:杨芬,女,河南牧业经济学院讲师,硕士)

(上接第 227 页)

- [50] SHEN Yue, STRACQUADANIO G, WANG Yun, et al. SCRaMbLE generates designed combinatorial stochastic diversity in synthetic chromosomes[J]. *Genome Res*, 2016, 26(1): 36-49.
- [51] LUO Zhou-qing, WANG Li-hui, WANG Yun, et al. Identifying and characterizing SCRaMbLEd synthetic yeast using ReScUES[J]. *Nat Commun*, 2018, 9: 1 930.
- [52] XIE Ze-xiong, LI Bing-zhi, MITCHELL L A, et al. "Perfect" designer chromosome V and behavior of a ring derivative[J]. *Science*, 2017, 355(6 329): 1 046.
- [53] TRUONG D M, BOEKE J D. Resetting the yeast epigenome with human nucleosomes[J]. *Cell*, 2017, 171(7): 1 508-1 519.