

培育让啤酒更美味的酵母菌

■方陵生 编译

炎炎夏日，你是否想在下班之后喝上一杯冰啤酒呢？

在比利时鲁汶大学的一个实验室，每周要举办两次别开生面的啤酒品尝会，参与者每人喝上十几杯风味各异的啤酒。这对啤酒爱好者来说很有吸引力，但这并不是真正的啤酒聚会。研究人员聚在这里，是要实现一个宏大的梦想——培育完美的酵母菌株，开发出风味独特的啤酒。

凯文·韦斯特里彭举起酒杯抿了一小口，“乙酸乙酯的味道。”他说。乙酸乙酯是一种用于甜食、让人尝起来有梨子味的化学物质，高浓度的乙酸乙酯散发的气味像指甲油。

在韦斯特里彭实验室工作的一名研究生布里吉达·加洛尼检测到了乙酸乙酯和另一种气味——4-VG，她在品尝分析表上写下：一种像烟味、丁香味和牙科诊所味道的混合气味。“我喜欢4-VG，但我觉得气味太浓烈了一点。”另一位名叫斯蒂恩·默滕斯的博士生闻到的是湿纸板的味道——这是陈啤酒中常有的气味。“我闻到了反-2-壬烯醛的气味。”他说。

博士后来格尔·罗尼科洛尼主持这样的品鉴会已有一年多了。他们的啤酒品尝会是一个研究项目的一部分：对市场上200多种比利时啤酒的性状及特点进行描述。他们的分析评价，以及对产生啤酒各种不同口味和香气的几十种化学物质的精确检测，让消费者能够将自己喜爱的啤酒与实验室的介绍作比较，挑选出想要尝试的新口味。

酵母菌与啤酒风味

韦斯特里彭不仅仅是要帮助啤酒爱好者选择美味佳酿，他还有一个更宏伟的梦想：培养完美的酵母。在他的实验室里，研究人员将产生啤酒风味的化学和遗传学基础知识运用于培育新的酵母菌株上，以开发出新的独特风味和令酿酒者和啤酒爱好者追捧的品质。

实验室里的啤酒研究者在进行啤酒研究的同时，也参与到了啤酒的工业酿造过程中，他们的研究领域包括酵母的演化和生物化学机制，甚至还包括神经科学的研究。他们与来自世界各地的啤酒制造商签订合同，从跨国企业集团到带动潮流的工艺小啤酒厂。实验室在一篇发表于《细胞》杂志的论文中，报道了他们与一家向啤酒制造商提供酵母的主要供应商和一家合成生物公司合作完成的项目：用于酿造啤酒、日本米酒以及其他发酵制品的150种酵母菌株的基因组。

对于依赖于化学与微生物学间复杂反应的啤酒产业来说，能给啤酒带来更佳风味的酵母菌株可是热门商品。“凯文的实验室是啤酒爱好者关注的焦点，人们很想知道那里开发了哪些新东西。”美国科罗拉多州科林斯堡精酿啤酒厂酿酒师彼得·伯卡特说。

决定啤酒风味的，其实只有寥寥几种原料（见右图“啤酒佳酿中的生物学”）。其中谷物（主要是麦芽）提供糖和酒体，但也能对啤酒风味产生影响；啤酒花会带来苦味，一些工艺啤酒会带有热带水果味；溶解在水中的矿物质会影响谷物和啤酒花的味道；酿酒酵母则提供酒精、气泡和上百种香味化合物。发酵过程中产生许多不同的化学物质，从给德国小麦啤酒带来香蕉味的乙酸异戊酯到让啤酒产生丁香味的4-VG。

啤酒制造商引领了酵母科学的发展。丹麦的嘉士伯啤酒厂在1875年建立了全世界最早的酵母生物学实验室，埃米尔·克里斯汀·汉森于1883年在那里首次分离出酿酒酵母的纯菌株。上世纪三四十年代，另一位就职于嘉士伯啤酒公司的科学家杰维德·温吉发现，酵母既可性繁殖，也可无性繁殖，于是利用这一特点来培育具有实用酿造性状的新菌株。

酵母从酿酒厂走进生物实验室

温吉的研究让酵母从酿酒厂走进了生物实验室，如今许多科学家都以酿酒酵母作为探索细胞内部复杂机制的模型。尽管酵母研究与生命科学的结合历史悠久且成果斐然，但韦斯特里彭指出，许多啤酒制造商在酵母使用上仍然停留在十九世纪的水平。“啤酒制造商，尤其是传统的啤酒制造商，通常所用的都不是经优化的酵母。”大多数啤酒商在所有啤酒产品中



研究人员根据香气、口味以及啤酒花的新鲜程度等指标给新品啤酒打分，满分为6分。



韦斯特里彭实验室的冷库里保存着3万多种酵母菌，其中包括野生菌株、工业用菌株和其他创新品种。



加拿大一家啤酒制造商订制了其中一种菌株，他们想要开发一种酒精含量低但风味浓烈的啤酒，另一家啤酒制造商则想要订制一种可产生巧克力香味的酵母。

机器人帮忙 大规模自动配种

实验室用机器人配种，一天可完成上百次酵母配种，产生的菌株多得根本来不及分析和品尝。为解决生产过剩问题，研究者们正在研发一种可自动检测酒精含量和产生啤酒香味化合物的微流体芯片，并尽快引进一套每次能酿造500升啤酒的大型装置，以更好地解决工业规模啤酒酿造的问题。

韦斯特里彭大量保存的各种酵母品种，让他的实验室成为了啤酒制造商寻找独特风味的一站式服务点。例如，伯卡特想要某种“特别”的香味，如谷仓或马毯的味道，但不要通常与之相伴的水果味，他品尝了实验室里有可能满足要求的四种菌株，但没有一种能用在他希望的新品种啤酒上，至少现在还不能。“但这并不意味着我们不看好它们的未来商机。”他说。

韦斯特里彭指出，之前酿酒酵母的开发主要是通过自然变异对风味和其他性状进行调整和选择，如今还可以在这个基础上，通过基因改造作进一步的改进。“传统育种方法可增强风味十倍，而基因改造方法可增强风味百倍甚至千倍，我们已经做到了。”啤酒制造商对此感到兴奋。目前，实验室为啤酒产业提供菌株主要用的还是更为传统的技术，比如传统育种和定向进化。基因编辑技术（如CRISPR），也能用于自然产生的各种风味的酵母菌株，能更快地达到传统育种的目标。

全球有名的啤酒制造集团——百威英博集团（百威和时代啤酒的制造商），目前与韦斯特里彭的实验室有着合作关系。公司酵母与发酵部门高级科学家菲利普·马尔克斯普说：“百威英博感兴趣于开发野生酵母菌的多样性，以获得传统酿酒菌株中无法获得的风味和其他性状。”

韦斯特里彭与这些企业的大多数合作都签署了严格的保密条约。“我们一些优秀的应用研究成果既不允许发表，也不允许讨论，这对于想要分享的科学家来说是很沮丧的。”他说。

但一些规模较小的酿酒厂在这方面通常更为自由。奥瓦尔（Orval）是比利时六家由修士管理的啤酒厂之一，这家啤酒厂拒绝签署保密协议，在要求韦斯特里彭为他们啤酒厂自己的菌株测序时，甚至不愿意签合同。“如果你连修士都不能相信了，那你还能做什么呢？”韦斯特里彭说。他自己家的冰箱里放满了奥瓦尔啤酒，这是他最喜爱的啤酒之一。伯卡特说，实验室曾提议他们把自己开发的一种酵母菌株独家享有，但他拒绝了，他的回答是：“我是一个工艺酿酒者，我不想独家享有菌株，而是希望能将菌株送给更多的人。”

应用和理论研究 形成互动

应用研究给理论研究带来了新的启示。韦斯特里彭的团队一直在努力解决从啤酒制造商那里听来的一个问题：啤酒制造商通常会重复使用某种酵母以节省成本，但也会用葡萄糖（酵母菌偏爱的食物）定期进行新菌株培养，然后将酵母菌放进主要成分为麦芽糖的未发酵啤酒中；由于酵母菌对新的食物源有时反应比较迟缓，因此，啤酒完全发酵的时间较长，有时需要几天时间，增加了啤酒被周围环境污染的风险。“酵母菌不仅能够记得自己之前吃过什么，还记得自己的曾曾祖母吃过的是什么。”韦斯特里彭说。这一机制似乎与DNA或蛋白质的表观遗传修饰继承有关，这也是实验室目前的研究重点之一。

实验室发现，优质啤酒与优质科研成果通常是携手并进的。默滕斯的博士课题是发明一种用于制作拉格啤酒的新酵母菌株。拉格啤酒的酿造温度比其他啤酒低，用的是几个世纪前的一种酵母。尽管拉格啤酒销量很大，但风味多样化有限。

为生产出具有更多风味拉格啤酒，默滕斯在多种菌株之间进行配种，以产生新的酵母。用这些酵母酿出的啤酒有的有洋葱味，有的发酵不好，但一种将上好比尔森啤酒（一种淡拉格啤酒）的清爽口感与拉格啤酒中不常见的淡淡水果味结合起来的新品啤酒，在实验室成员中大受欢迎，实验室冷藏室里保存的这种啤酒常常被一扫而空。一些酿酒厂正在对产生这种啤酒风味的H29菌株进行测试。

默滕斯很乐意看到自己新开发的酵母菌能应用于啤酒产业，但他同时也希望，能为他开发的其他菌株进行基因组测序，以理解不同的菌株之间是如何杂交的，或许还能找出拉格啤酒酵母产生的初始条件。“我们有了啤酒制造商们喜欢的新酵母菌，但我们正在研究菌株杂交的基本机制，这已经超出了啤酒科学的范畴。”

科研动态

什么样的人容易招蚊子

什么样的人招蚊子？这个问

题其实科学家也不完全知道答案。《科学美国人》杂志近期报道，研究人员正在研究双胞胎身上的气味，以挖掘有关人类吸引昆虫的基因线索。

伦敦卫生和热带医学学院的昆虫学家詹姆斯·洛根和他的同事们从遗传学入手，计划以100对来自英国的双胞胎和100对来自冈比亚的双胞胎为研究对象，究竟是什么吸引了蚊虫进行新一轮调查。志愿者招募工作将于近期开始。

洛根说：“我们对于给我们招来蚊子的遗传奥秘知之甚少。”早期研究表明，视觉信号、嗅觉信号和热能（体温）信号都会招来蚊子。

实验将从双胞胎们穿过的袜子开始。人的体表会自然产生可以诱蚊或驱蚊的化学物质，并残留在袜子上。研究人员希望通过研究这些袜子的受欢迎程度，并分析其中的气味化合物及其所有者的遗传信息，可以获得一些帮助。洛根希望通过这项研究，能更好地了解体表气味吸引蚊子的机制，并能通过改变气味来调节对蚊子的吸引程度。“如果我们能够发现一些重要的基因，也许可以开发出某种药物，使人体产生天然的驱蚊剂。”洛根补充道，“这些发现也可以帮助流行病学改善其用于判断特定人群在携带疾病的蚊子面前脆弱程度的模型。”

科学家们已经知道，人与人之间存在着一些区别，使得有些人被蚊子叮咬得更多。特别是那些呼出更多二氧化碳的人，似乎生来就更招蚊子。研究人员还发现，人的体型也起了一定作用：个子较高或块头较大的人会受到更多的蚊虫叮咬（这也许是因为这些人的二氧化碳呼出量更大或体表面积更大）。还有一些证据表明，孕妇或处于月经周期特定阶段的女性也更招蚊子。其他研究还发现，疟疾患者在感染期间对携带疟疾病毒的蚊子更有吸引力。

那么，我们个人的基因对此又有何影响呢？两年前，洛根的团队开展了一项小型研究。该研究着眼于18对同卵双胞胎和19对异卵双胞胎及其对蚊子的吸引力。研究发现，同卵双胞胎对于吸血昆虫的吸引程度比异卵双胞胎更相似，这是因为早期的研究发现，同卵双胞胎的体味比异卵双胞胎更接近。英国研究人员推测，基因可能会影响一个人对蚊子的吸引力。

现在的这项新的研究旨在通过更大的样本容量，得出一些更具体的结论，并将另一批研究对象纳入研究范围。（此前，这个领域的大多数研究都集中在欧洲白种人身上，而这项新的研究将包括来自冈比亚的双胞胎）。此外，还有其他差异将这项研究与早期研究区分开来：2015年的研究已经测试了不同人群对于伊蚊（Aedes，可携带登革热和寨卡病毒）的吸引力，而这项研究将测试不同人群对按蚊（Anopheles，可传播疟疾）的吸引力。该团队推测，不同种类的蚊子可能被人类似气味中相同的挥发性化合物所吸引，并希望做出进一步探索。

“这是一项创新性的工作，是很好的一步。它会告诉我們是否存在遗传差异，但是，它不会提供一个完整的答案。因为其他因素，如饮食、呼吸、时间段和蚊子种类等，都会产生影响。”美国圣玛大学的生物科学教授赛义德说。赛义德研究的是受嗅觉影响的昆虫行为和昆虫运动，他并没有参与洛根的项目。赛义德的研究发现，尽管程度不同，但不同种族人群的体表都会产生几种主要的挥发性化合物。一些早期的研究表明，一种名为“壬醛”的化合物可能至少对某几类蚊子特别有吸引力。

究竟是什么基因帮助人体分泌会吸引蚊子的化合物呢？这仍然是个未解之谜。研究人员体味和遗传学的科学家们认为，与遗传相关的气味可能是由主要组织相容性复合体（MHC）基因控制的。这些基因似乎会影响气味的产生和哺乳动物对交配对象的选择，因为人类和老鼠似乎都偏爱体味与自己更为迥异的伴侣。科学家已经从理论上解释了这一现象，即这可能是一种对抗近亲繁殖的自然控制。因此，尽管洛根的团队可能将那些与气味相关的基因作为目标，他们也会考虑关注其他的基因。

在接下来的几年中，洛根希望能找到一些初步的答案。但就目前而言，我们只能多涂一些防蚊用品，并保持乐观。

（摘自 Nature 自然科研）



伊蚊