

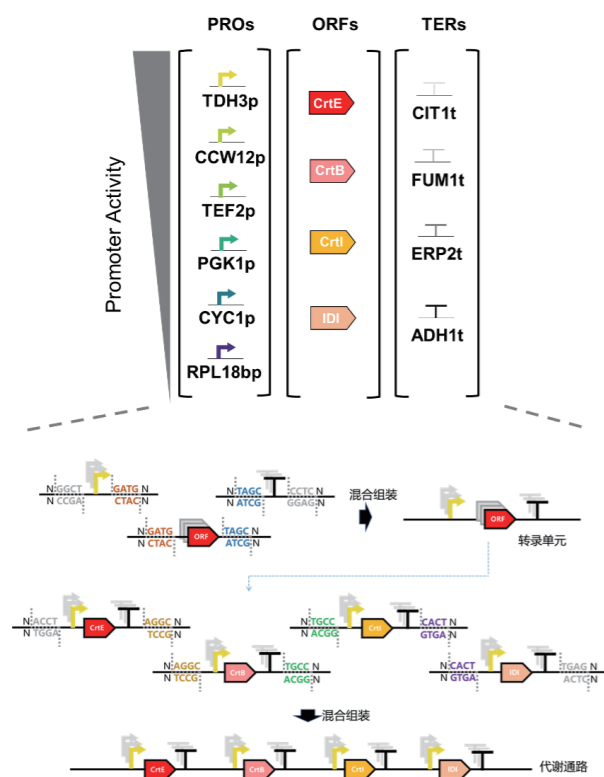


Systematical Engineering of Synthetic Yeast for Enhanced Production of Lycopene

Yu Zhang<sup>1,2,3,†</sup>, Tian-Yu Chiu<sup>2,4,†</sup>, Jin-Tao Zhang<sup>2,5,†</sup>, Shu-Jie Wang<sup>2,4</sup>, Shu-Wen Wang<sup>2</sup>, Long-Ying Liu<sup>2</sup>, Zhi Ping<sup>2,4,6</sup>, Yong Wang<sup>2,3</sup>, Ao Chen<sup>2,3</sup>, Wen-Wei Zhang<sup>2,3</sup>, Tai Chen<sup>3,5</sup>, Yun Wang<sup>2,3</sup> and Yue Shen<sup>2,3,5,6,\*</sup>

**Abstract:** Synthetic biology allows the re-engineering of biological systems and promotes the development of bioengineering to a whole new level, showing great potential in biomufacturing. Here, in order to make the heterologous lycopene biosynthesis pathway compatible with the host strain YSy 200, we evolved YSy200 using a unique Synthetic Chromosome Rearrangement and Modification by LoxP-mediated Evolution (SCRaMbLE) system that is built in the Sc2.0 synthetic yeast. By inducing SCRaMbLE, we successfully identified a host strain YSy201 that can be served as a suitable host to maintain the heterologous lycopene biosynthesis pathway. Then, we optimized the lycopene biosynthesis pathway and further integrated into the rDNA arrays of YSy201 to increase its copy number. In combination with culturing condition optimization, we successfully screened out the final yeast strain YSy222, which showed a 129.5-fold increase of lycopene yield in comparison with its parental strain. Our work shows that, the strategy of combining the engineering efforts on both the lycopene biosynthesis pathway and the host strain can improve the compatibility between the heterologous pathway and the host strain, which can further effectively increase the yield of the target product.

**Keywords:** synthetic yeast; SCRaMbLE; combinatorial assembly; lycopene production optimization



项目简介

生物制造是合成生物学重点研究及应用方向之一,其中异源通路的表达优化是研究的重点和难点。以番茄红素生物合成为例,mMPS高通量合成技术及其自动化平台高效构建了标准化、可复用的元件库(启动子、终止子),助力本研究中筛选获得番茄红素合成最佳通路及表达量的优化,实现番茄红素产量提升了130倍,相关成果于2021年以专辑文章形式发表在Bioengineering杂志。

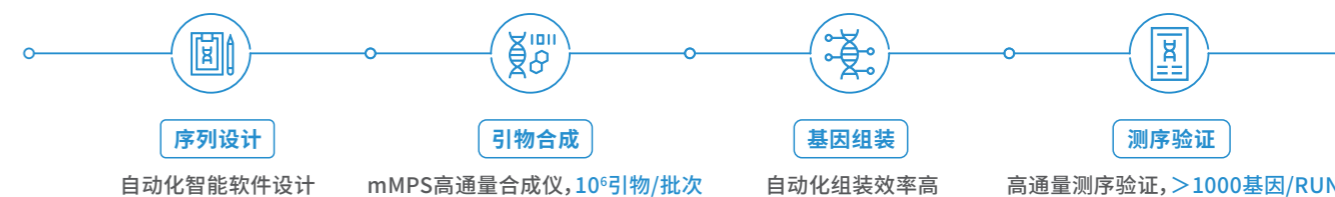
技术简介

针对代谢通路表达优化的难度和痛点,开发了通用的元件标准化设计方案。通过设计可复用的、标准化的元件组装接口,用于多种元件库的混合组装与随机拼接,实现通路表达的快速优化,为生物制造中高通量的快速筛选提供解决方案。积累多种模式物种(酿酒酵母、大肠杆菌等)的调控元件库,助力客户加速生物合成通路的构建与表达优化。

# 高通量基因合成

基千自主研发mMPS原理高通量合成仪,率先整合高通量并行合成技术、自动化组装技术及高通量测序验证三大关键步骤,实现基因合成的高度自动化集成,助力大规模功能验证性研究的成本控制,具有通量高、成功率高、准确率高等优势,可广泛支撑生命科学研究与生物医药应用。

## 高通量基因合成技术流程



## 服务优势

- 高通量:** 年合成通量超10亿碱基;100%高通量测序验证
- 自动化:** 行业领先的模块自动化平台,效率高、质量稳定保障
- 丰富的基因组合成经验:** 可支持Mbp级别的染色体合成和物种基因组合成项目



Science专刊封面文章

### 项目简介

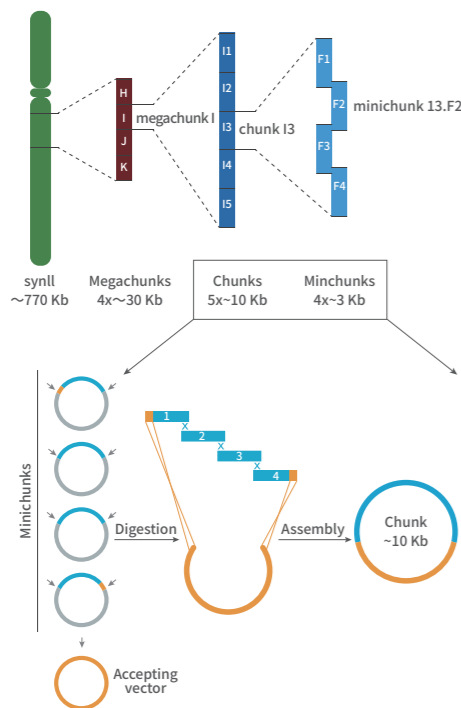
酵母基因组人工合成项目 (Sc2.0) 自2006年启动,集合美国、中国、英国、法国、新加坡等国家科研团队,是人类首次尝试从头合成真核生物基因组,合成量达到1200万碱基。

mMPS高通量合成技术及其自动化平台为本项目提供了300万碱基的合成支撑。相关研究成果于2017年以封面、专辑文章形式发表在Science杂志。

### 技术简介

自主研发高效、自动化基因组结构化片段分级设计软件平台 (SynGenomeDesigner), 适配酿酒酵母、大肠杆菌、谷氨酸棒状杆菌、线虫等多种模式生物的基因组高效构建策略。

通过同源臂、酶切位点优化设计,可实现  $\geq 10$  个小片段 (0.6 Kb-1 Kb) 到大片段 (10 Kb-15 Kb) 的高效一步组装,片段组装成功率最高可达90%。



Nature Computational Science封面文章

### 项目简介

DNA存储作为生物技术与信息技术融合的前沿研究热点之一,吸引了各国企业与科研院所的众多研究者投入研究。实现高效、可靠的细胞内/外存储应用示范,对DNA存储从实验走向应用具有重要的意义。

mMPS高通量合成技术及其自动化平台为DNA存储研究提供了大量的DNA片段合成支撑,并快速完成了54 Kb超长DNA片段构建。相关研究成果于2022年以封面文章形式发表在Nature Computational Science杂志。

### 技术简介

通过0.8 Kb-1 Kb组装为20个2.5 Kb-2.9 Kb亚片段,并进一步通过一步组装,获得54 Kb大片段。经高通量测序验证片段构建100%正确。

