
向红豆杉“取经”如何高效合成抗癌明星药

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/14694.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

向红豆杉“取经”如何高效合成抗癌明星药。



红豆杉果实 清华大学张啸供图

要想高效合成分子结构复杂的抗癌明星药紫杉醇，人类还得向珍惜濒危植物红豆杉取经。

7月15日，中国农业科学院（深圳）基因组研究所（以下简称基因组所）和湖南农业大学等合作，于《自然—植物》在线发表了南方红豆杉染色体级别的高质量参考基因组，并全面解析了紫杉醇生物合成的遗传基础。

难以为继：抗癌明星药高度依赖珍稀濒危植物

植物大熊猫红豆杉是我国一级珍稀濒危保护植物，还被全世界42个国家称为国宝。

由红豆杉产生的独特的二萜类化合物紫杉醇，上世纪60年代首次从红豆杉树皮中分离鉴定。1992年首款紫杉醇注射液上市。

目前，作为已知疗效最好的植物源明星抗肿瘤药物，紫杉醇能够特异性调控微管蛋白从而抑制肿瘤细胞的异常分裂增殖，被广泛应用于各种实体瘤的临床治疗，是癌症化学药物治疗的主力军。

据悉，紫杉醇的化学结构极其复杂，含有47个碳原子，11个立体中心，多个的手性中心和官能团，化学全合成的生产成本依然很高，难以满足工业化生产需要。现阶段，紫杉醇类原料药主要依赖人工种植的红豆杉植物提取和化学半合成。

但是，紫杉醇在红豆杉中含量非常低，加之红豆杉生长十分缓慢，造成当前的紫杉醇供需矛盾。基因组所研究员闫建斌告诉《中国科学报》，通过合成生物学和生物多组学等技术联用，开发高产紫杉醇的植物或微生物反应器，是降低紫杉醇生产成本和保护红豆杉自然资源的必由之路。

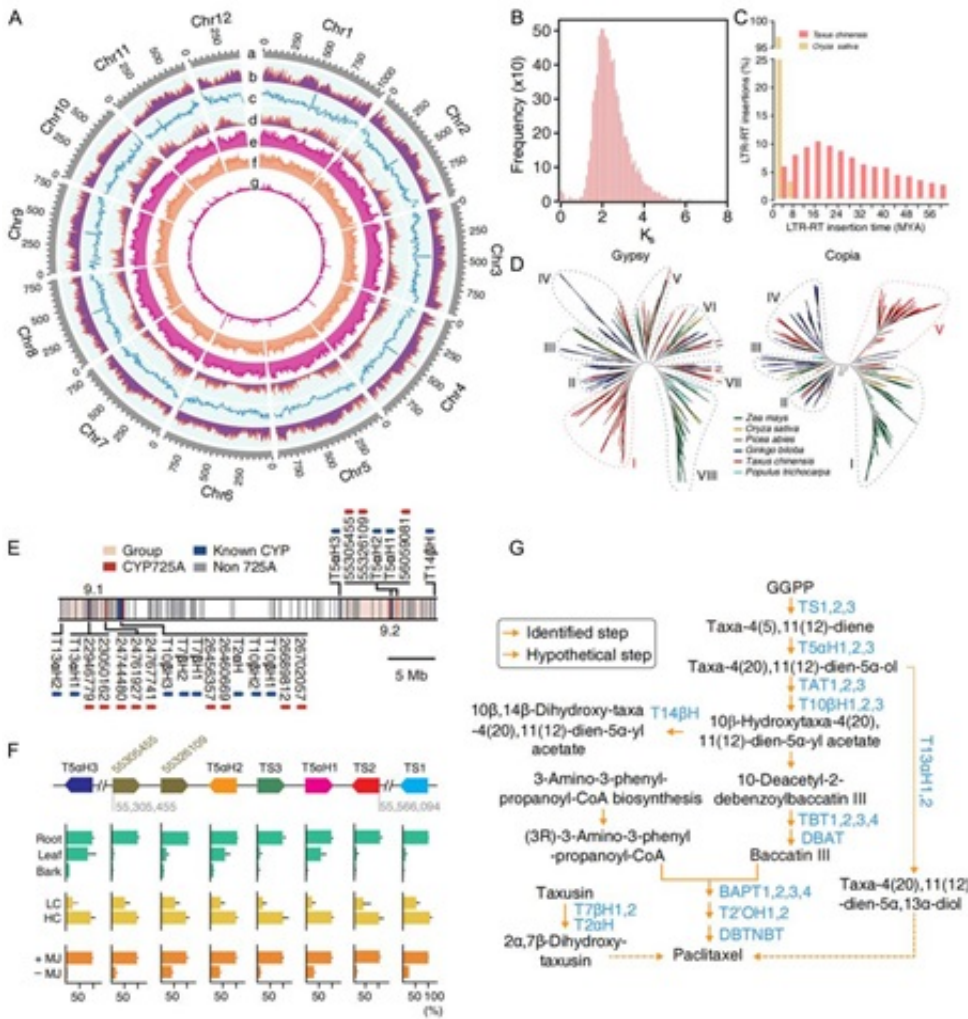
但是，缺乏红豆杉基因组数据的指导，尚未完全解析紫杉醇生物合成通路，这些问题正制约着该领域的发展。闫建斌说。

成功组装南方红豆杉染色体级别基因组

全世界有11种红豆杉，在我国主要分布着中国红豆杉、南方红豆杉、东北红豆杉、云南红豆杉和曼地亚红豆杉。

基因组所研究员熊兴耀介绍，南方红豆杉主要分布于长江流域以南各省区，在我国南方省份多有分布，河南和陕西也有其身影。由于其紫杉醇含量较高，是人工种植红豆杉的主要物种之一。

该团队选取南方红豆杉的单倍型胚乳材料进行全基因组测序，成功组装了染色体级别的高质量参考基因组。



南方红豆杉基因组特征与紫杉醇合成基因簇结构 中国农科院供图

红豆杉的基因组大且复杂，选取南方红豆杉的单倍型胚乳材料进行全基因组测序，可以避免复杂基因组的杂合片段，从而有效提升基因组组装质量。熊兴耀说。

同时，团队在番茄和黄瓜上的多组学研究体系，为解析紫杉醇代谢通路提供了有力的工具。基因组所研究员黄三文说。

研究发现，南方红豆杉基因组经历了一次古代的全基因组复制事件，并且其基因组中的重复序列经历了长期而连续的插入过程。

闫建斌解释说，全基因组复制和重复序列连续插入现象的发现，在一定程度上解释了红豆杉在进化过程中基因组变大的原因。同时，在漫长的进化过程中，与其他裸子植物相比，红豆杉进化形成了独特的Gypsy和Copia转座子家族，从基因组角度体现了红豆杉作为‘植物大熊猫’的遗传独特性。

揭示紫杉醇生物合成遗传基础

不仅如此，红豆杉还进化出独有的紫杉醇生物合成相关基因家族。

紫杉醇仅能在红豆杉中合成，这与其独特的基因家族有密切关系。闫建斌说，该研究系统分析了紫杉醇合成相关基因的定位与协同表达调控，绘制了多个相关基因家族的位置图谱，特别揭示了细胞色素P450家族，尤其是紫杉醇合成相关P450亚家族（CYP725A）的基因组分布和调控规律。

紫杉醇合成酶基因在基因组上是否存在协同分布和调控，此前一直未知。闫建斌说，他们的研究进一步发现了紫杉醇合成相关基因在红豆杉染色体上存在聚集分布和受植物激素茉莉素协同调控的趋势，鉴定了红豆杉特有的CYP725A家族和首个紫杉醇生物合成基因簇由六个基因串联组成，并主要负责着催化紫杉醇生物合成的前两步。

中国科学院院士邓子新教授高度评价了该研究进展，从紫杉醇被发现开始，科学家们经过半个多世纪的研究，完成了对其构效关系、药物剂型、药物来源、临床应用、作用机制等方面的研究工作。如今，我国科学家完成南方红豆杉基因组测序和组装，为解决红豆杉如何合成紫杉醇的关键科学问题提供了重要基石。

该项研究所发现的紫杉醇生物合成基因的分布与调控规律，基于多组学分析获得的候选基因，对于指导红豆杉遗传育种和种质资源的高效利用，具有重要意义；而且能够为我国的紫杉醇合成生物学生物制造提供生物数据保障，加快紫杉醇异源合成底盘的设计和开发，为下一步开发绿色环保、可持续生产的紫杉醇生物合成策略提供关键基础。邓子新说。

该论文共同第一作者为基因组所研究员熊兴耀、博士后苟君波、助研廖庆刚和湖南农业大学副教授李炎林。基因组所研究员闫建斌和黄三文为论文的共同通讯作者。项目资助的第一标注为合成生物学国家重点研发计划。（来源：中国科学报李晨）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41477-021-00963-5>

版权声明：凡本网注明来源：中国科学报、科学网、科学新闻杂志的所有作品，网站转载，请在正文上方注明来源和作者，且不得对内容作实质性改动；微信公众号、头条号等新媒体平台，转载请联系授权。邮箱：shouquan@stimes.cn。

作者：闫建斌等 来源：《自然—植物》

更多科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发