中国科学家破译古老的生物合成之谜

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/20135.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！

中国科学家破译古老的生物合成之谜。



几丁质生物合成是一个古老而保守的合成途径。中国科学报社科学可视化中心制图

从三叶虫到蝴蝶，从海葵到蜗牛，从酵母到念球菌……都有几丁质的身影。几丁质俗称甲壳素，早在5.3亿年前寒武纪生命大爆发时就已经出现，如今广泛存在于真菌、节肢动物、软体动物、环节动物、腔肠动物和原生动物中，却从不会在植物和哺乳动物体内合成。

科学家一直试图解开几丁质生物合成这一古老而保守的合成途径的奥秘。9月21日，中国农业科学院植物保护研究所/农业基因组研究所教授杨青团队和中国科学院高能物理所研究员龚勇在《自然》（Nature）在线发表了历时十五年完成的一项研究成果。

该研究解析了大豆疫霉菌几丁质合成酶的冷冻电镜结构，首次揭示了几丁质生物合成的完整过程，并阐明了尼克霉素抑制几丁质生物合成的机制。这是我国农药研究领域首篇发表在《自然》的论文。

中国工程院院士、华东师范大学校长钱旭红指出，该研究突破了几丁质农药领域一个近50年的发展瓶颈，为人类数十年以来未能实现的生态环境友好农药的梦想提供了实现的舞台：基于几丁质合成酶的结构精准设计绿色农药。此研究成果具有里程碑的意义，标志着中国农药研发水平提升到了基础理论原始创新的高度。这也是全球农药创新研究与开发近几十年来最重要的基础性进展之一。

绿色农药的新希望

几丁质是由N-乙酰氨基葡萄糖构成的天然生物高分子，其生物合成对大量生物的生存和繁殖至关重要，这些生物也包括许多严重危害农业生产的害虫、病原真菌和卵菌等。

中国科学院院士、河北大学校长康乐说，卵菌可能是可以合成几丁质的最低等生物。几丁质合成是一个极为古老且保守的途径，其对昆虫和节肢动物外胚层形成的外骨骼、气管、消化道等的成形和发育至关重要，而且是许多微生物的碳氮来源。

论文通讯作者杨青告诉《中国科学报》，几丁质在昆虫和真菌中均为不可或缺的结构成分，但并不存在于植物和哺乳动物中，因此几丁质合成酶是创制高效、安全、生态友好农药的重要靶标之一。几丁质合成酶既是杀菌剂的靶标，又是杀虫剂的靶标。杨青说。

当前，农药使用每年为我国减少约1000亿元直接经济损失，但农药毒性和病虫害产生的抗药性带来了严峻挑战。杨青说，加速研发安全、新作用机制的农药是有效解决途径，其科学问题的核心在于农药分子靶标，即病虫害体内可与农药分子结合从而发挥药效的生物大分子，如蛋白质、酶、多肽和核酸等。

然而，目前全球70%广泛使用的杀虫剂品种只针对5个分子靶标，60%广泛使用的杀菌剂品种只针对3个靶标。分子靶标非常少。论文第一作者、植保所副研究员陈威说，长期使用针对单一靶标的农药很容易使病虫害产生高抗药性，最终导致农药无法控制病虫害种群而出现病虫害爆发频发的灾害，这也是全球农业病虫害防控所面临的重大问题。

中国工程院院士、贵州大学校长宋宝安指出，对于绿色农药分子靶标的开发和利用已经成为国家的重大需求，一个新的靶标不仅可以催生出几十甚至上百种农药品种，也能极大缓解已有农药品种的抗药性问题。

从上世纪七十年代起，人们就陆续开发了能抑制几丁质合成的活性小分子化合物，这些化合物作为杀菌剂和杀虫剂已经表现出极大的应用和市场前景。例如，1976年拜耳公司发现的尼克霉素对马铃薯疫霉、同丝水霉、烟曲霉等多种农业病原菌表现出良好的杀菌活性，并且作为人用的抗真菌药物已经进入II 期临床试验。1978年人工合成的苯甲酰脲类化合物可以有效阻止昆虫的几丁质合成，目前该类化合物农药占据杀虫剂市场的3%，年销售达到4.41亿美元。

然而在过去的50年中，尽管全球各国投入了大量的人力、物力和热情，试图研发出更多种类和更加高效的靶向几丁质合成酶的绿色农药，但始终进展缓慢。

其中一个重要原因是缺乏准确的几丁质合成酶的三维结构信息。几丁质合成酶的结构—功能关系不明确，严重阻碍了针对该酶设计新的农药品种。杨青说，几丁质合成酶研究难点在于它是结合在细胞膜上的膜蛋白。膜蛋白要在体外稳定存在，需要一个能模拟细胞膜的环境，这是很难做到的。

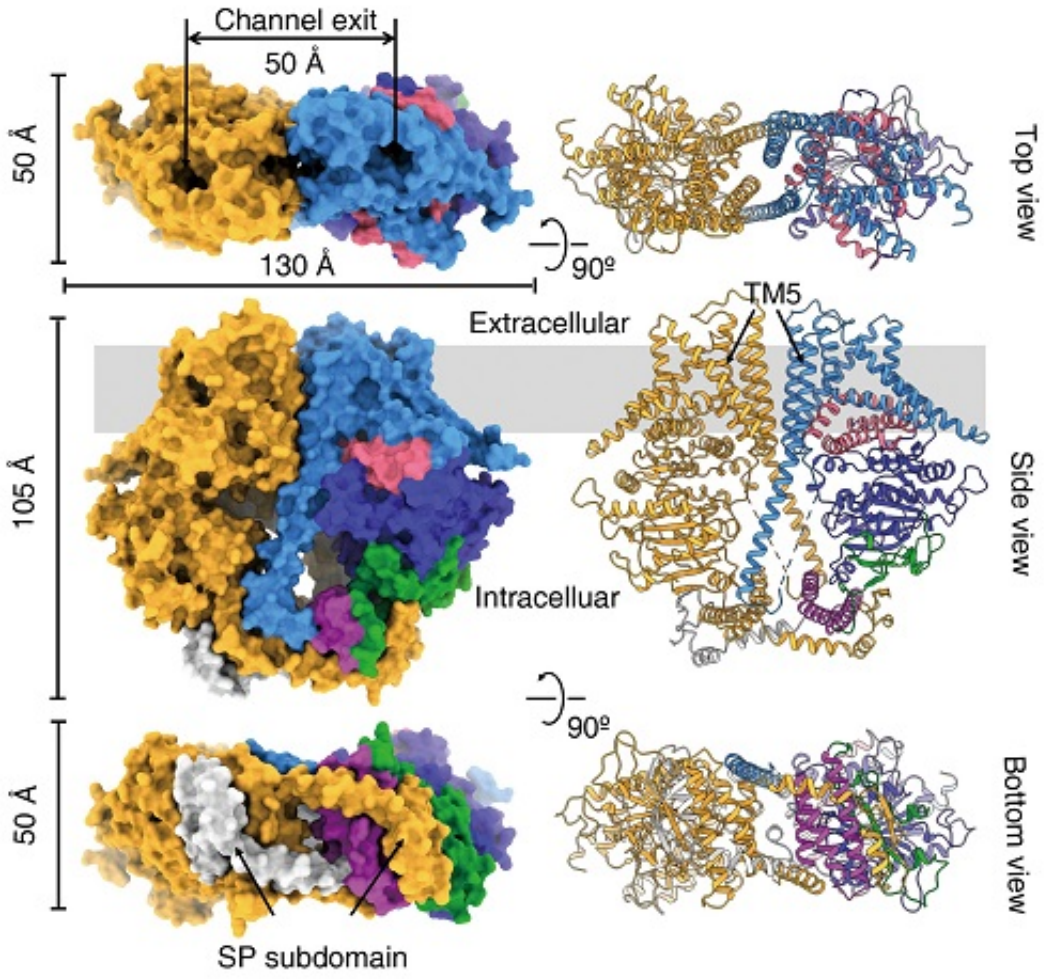
首次揭示几丁质合成的分子机制

我们对几丁质合成酶没有解决的科学问题一直很清楚，所以能在技术成熟的时候，直奔这个问题去找答案。杨青说，成功解析几丁质合成酶的奥秘，既得益于科学技术的进步，也得益于她的团队长期致力于几丁质生物学研究，在几丁质合成、水解和修饰方面具有丰厚的积累。

他们选取了大豆疫霉菌(Phytophthora sojae)的几丁质合成酶PsChs1为研究对象。陈威介绍，大豆疫霉菌属于卵菌，是引起大豆根茎腐烂的主要病原体，每年在全球造成超过10亿美元的经济损失。大豆疫霉病造成每年我国大豆欠收10%。

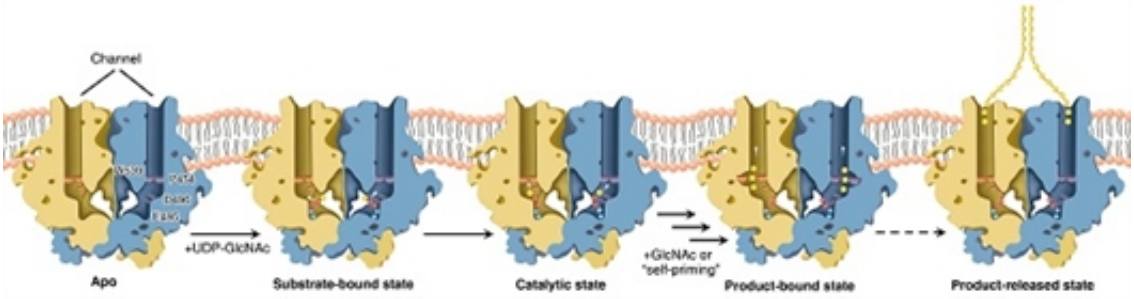
通过冷冻电镜、扫描电镜、X射线衍射等技术，杨青团队解析了5个不同态下几丁质合成酶的三维结构，它们分别代表了酶的自由状态、与底物结合状态、几丁质链结合状态、产物结合状态以

及酶活性被抑制的状态。



几丁质合成酶的三维结构 中国农科院供图

陈威说，这些结构的发现，首次揭示了几丁质合成酶的工作机制：首先，几丁质合成酶将供体底物上的糖基转移到受体几丁质糖链上；接着，新生成的几丁质糖链通过细胞膜上的跨膜转运通道释放到细胞外；最后，释放的几丁质链自发组装成几丁质纳米纤维。



几丁质生物合成的机制 中国农科院供图

康乐指出，该研究首次从原子尺度揭示了由几丁质合成酶催化完成的一个多步骤的、定向的几丁质生物合成过程，是生物学领域的一项重大进展。

进一步研究发现，敲除疫霉菌几丁质合成酶基因后，疫霉菌菌丝体生长、孢子囊产生和游动孢子释放等生命过程受到了损害，疫霉菌的毒力和繁殖能力从而极大降低。因此，大豆疫霉菌几丁质合成酶不仅可以作为良好的杀菌剂靶标，也可作为几丁质合成酶研究的一个模型。

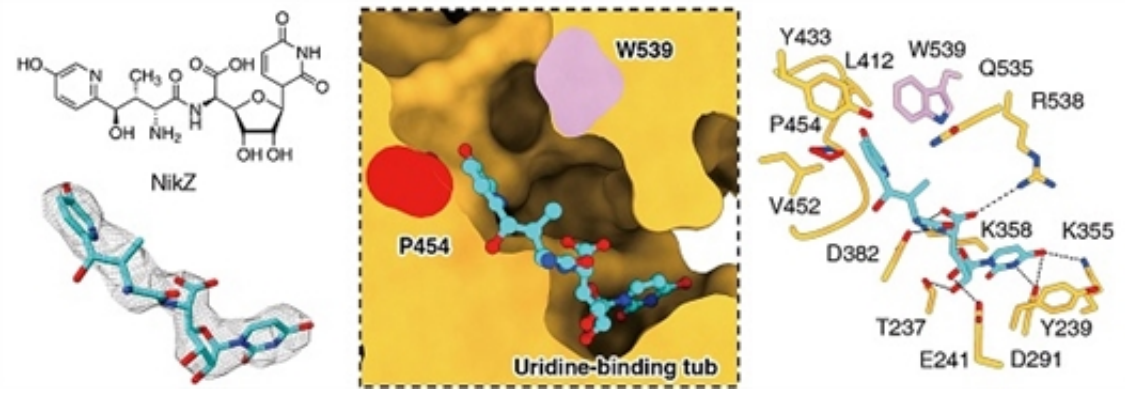
该团队还探明了几丁质合成酶与活性小分子抑制剂尼克霉素结合的模式，解释了尼克霉素抑制几丁质生物合成的机制。

绿色农药精准设计的里程碑

几丁质合成酶及其与底物、产物以及抑制剂结合的结构信息，也为针对几丁质合成酶理性设计小分子从而控制有害昆虫的种群数量带来了新曙光。康乐说。

杨青强调，由于大豆疫霉菌几丁质合成酶与全球十大最严重的农业疫霉菌，如马铃薯疫霉菌、橡树疫霉菌和辣椒疫霉菌等的基因序列相似性超过95%，大豆疫霉菌几丁质合成酶的三维结构为分子设计杀菌剂防控大豆疫霉病和马铃薯晚疫病等提供了模板。这为创制农业害虫的全新防控药物、解决抗药性问题提供了可能。

宋宝安指出，这是我国科学家在农药分子靶标研究领域的一个里程碑，使得以几丁质合成酶为靶标的绿色农药精准设计成为了可能。有助于创制出重量级的绿色农药品种，提升我国农药产业的核心竞争力和对农业有害生物的防控能力，保障我国粮食安全。



几丁质合成酶与尼克霉素的复合物 中国农科院供图

杨青告诉《中国科学报》，几丁质的生物合成机制很保守，但是不同物种的几丁质合成酶结构还是会存在差异。我们需要广泛地筛选所设计的小分子，确保它对有益昆虫的安全性。

下一步，他们将深入开展大豆疫霉、马铃薯疫霉等重要病原菌以及草地贪夜蛾、亚洲飞蝗等重大害虫几丁质合成酶抑制剂的分子设计研究。开展田间实验，测评这些几丁质合成酶抑制剂的田间防效和安全性，并完成自主创新的农药登记。

从研究到生产应用可能需要10年甚至更长的时间，其中涉及了各个国家对药物的审批制度，尤其是农药，需要确保对人、畜以及水生生物、环境是安全的，需要做很多进一步的研究。杨青说。

中国农科院植物保护研究所为论文的第一完成单位。陈威、北京工业大学教授曹鹏和大连理工大学博士刘元盛为本文共同第一作者，杨青和龚勇为共同通讯作者。（来源：中国科学报李晨）

相关论文信息：https://doi.org/10.1038/s41586-022-05244-5

作者：杨青等 来源：《自然》

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转发