
“借腹生子”：明星抗癌药紫杉醇有望降低成本

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/25944.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！

“借腹生子”：明星抗癌药紫杉醇有望降低成本。紫杉醇，众所周知的抗癌明星药，源自珍稀濒危植物红豆杉。作为全球销量第一的植物抗癌药，紫杉醇的价格一直居高不下。

珍稀濒危植物红豆杉。受访者供图

北京时间2024年1月26日，中国农业科学院（深圳）农业基因组研究所（以下简称基因组所）领衔，联合北京大学、清华大学等国内外六家单位，在《科学》（Science）上以长文形式发表最新研究论文，有望让抗癌明星药价格大幅下降。

研究发现了紫杉醇生物合成途径中的两个缺失的关键酶T9 α HTOT，阐明了关键结构分子——紫杉烷氧杂环丁烷的形成机制，打通了紫杉醇生物合成途径。

这一研究成果结束了阐明紫杉醇生物合成途径的漫长研究历史，标志着在天然化合物生物合成途

径解析以及人工底盘通路重构方面的教科书式的突破；也生动代表着我国一批中青年科学家，在合成生物学领域探索奋斗近二十年所达到的里程碑式新高度。中国科学院院士赵国屏说。

抗癌奇药源自珍稀濒危国宝

据国家癌症中心最新数据显示，我国的癌症新发病例和死亡人数均位居全球第一，远超世界其他国家。作为全球最知名、疗效最好的抗肿瘤天然产物药物，紫杉醇广泛应用于乳腺癌、卵巢癌、肺癌等多种癌症的临床治疗，也是现阶段发现的为数不多的可以控制癌细胞生长的植物药物。

论文主通讯作者、基因组所研究员闫建斌告诉《中国科学报》，紫杉醇是一种结构异常复杂且独特的四环二萜类天然产物，它仅来源于珍稀濒危裸子植物红豆杉。

红豆杉在地球上已经生存了250万年，是第四纪冰川时期孑遗植物，植物中的活化石，素有植物大熊猫之称，是我国一级珍稀濒危保护植物。

我国紫杉醇原料药主要依靠人工种植的红豆杉提取紫杉醇前体，结合化学半合成获得。闫建斌介绍，通过采集人工培育的红豆杉枝叶等材料，分离提取紫杉醇前体分子，包括巴卡亭 等，再利用简单的化学合成过程，在前体分子上接上一条化学合成的侧链，从而获得紫杉醇原料药。

其中，化学半合成过程技术成熟，成本可控。决定紫杉醇生产成本的依然是关键前体物质巴卡亭 III 的获得，其提取高度依赖有限的红豆杉植物资源。然而，红豆杉生长速度缓慢，一般成树需要几十年甚至上百年；同时，紫杉醇类物质在红豆杉植物中的含量极低，提取1克紫杉醇需要13.6公斤的红豆杉树皮，治疗一个卵巢癌患者，需要砍掉10颗左右成长百年的红豆杉树。

上述客观事实造成了紫杉醇药物生产成本昂贵，药物供给很难满足我国日益严峻的癌症防控需要，我国癌症患者不得不承受昂贵的治疗费用的局面，还可能引发生态破坏和耕地占用等诸多问题。

红豆杉已被全世界42个国家称为国宝，并且纳入了《濒危野生动植物种国际贸易公约》，各国间进出口交易红豆杉材料受到严格禁止或限制。

闫建斌说，随着合成生物学与绿色生物制造技术的发展，将红豆杉中编码紫杉醇合成的基因导入微生物或用其他植物中异源生产紫杉醇，成为了最具潜力的紫杉醇可持续生产路线。

然而，紫杉醇异常复杂的化学结构决定了其生物合成途径解析的空前难度。在过去数十年的时间里，欧美国家已解析了合成途径涉及的多个酶，但仍因部分关键功能基因未被鉴定，导致合成通路不完整。赵国屏说。

论文作者、中国科学院院士黄三文告诉《中国科学报》，世界各国，尤其是癌症大国都在积极推动相关研究与产业发展。美国自上世纪60年代开始，一直主导着紫杉醇的科技前沿，美国科学家们最早从红豆杉分离和鉴定了紫杉醇，首次阐明了紫杉醇的独特抗癌机理，成功开发了巴卡亭 III 生产紫杉醇的半合成路线，实现了紫杉醇的商业化。

此前，紫杉醇生物合成领域的前沿突破主要由欧美国家的科学家主导完成。中国科学院院士邓子新说，全球共鉴定出近20个紫杉醇合成相关基因，全部由欧美研究团队完成。开发绿色环保的紫杉醇生物合成策略对于我国的癌症防治战略具有重大意义。

填补紫杉醇生物合成通路空白

我国要在紫杉醇绿色制造的道路上走的好，满足人民群众的健康需要，只能也必须靠自主研发、迎难而上。闫建斌说，最先进的紫杉醇提取技术、核心的红豆杉细胞生产技术和基因工程技术等，依然牢牢掌控在欧美制药公司的手中。

论文共同通讯作者、北京大学教授雷晓光也高度关注紫杉醇的生物合成研究。早在2019年，雷晓光和闫建斌就联手开展相关研究。

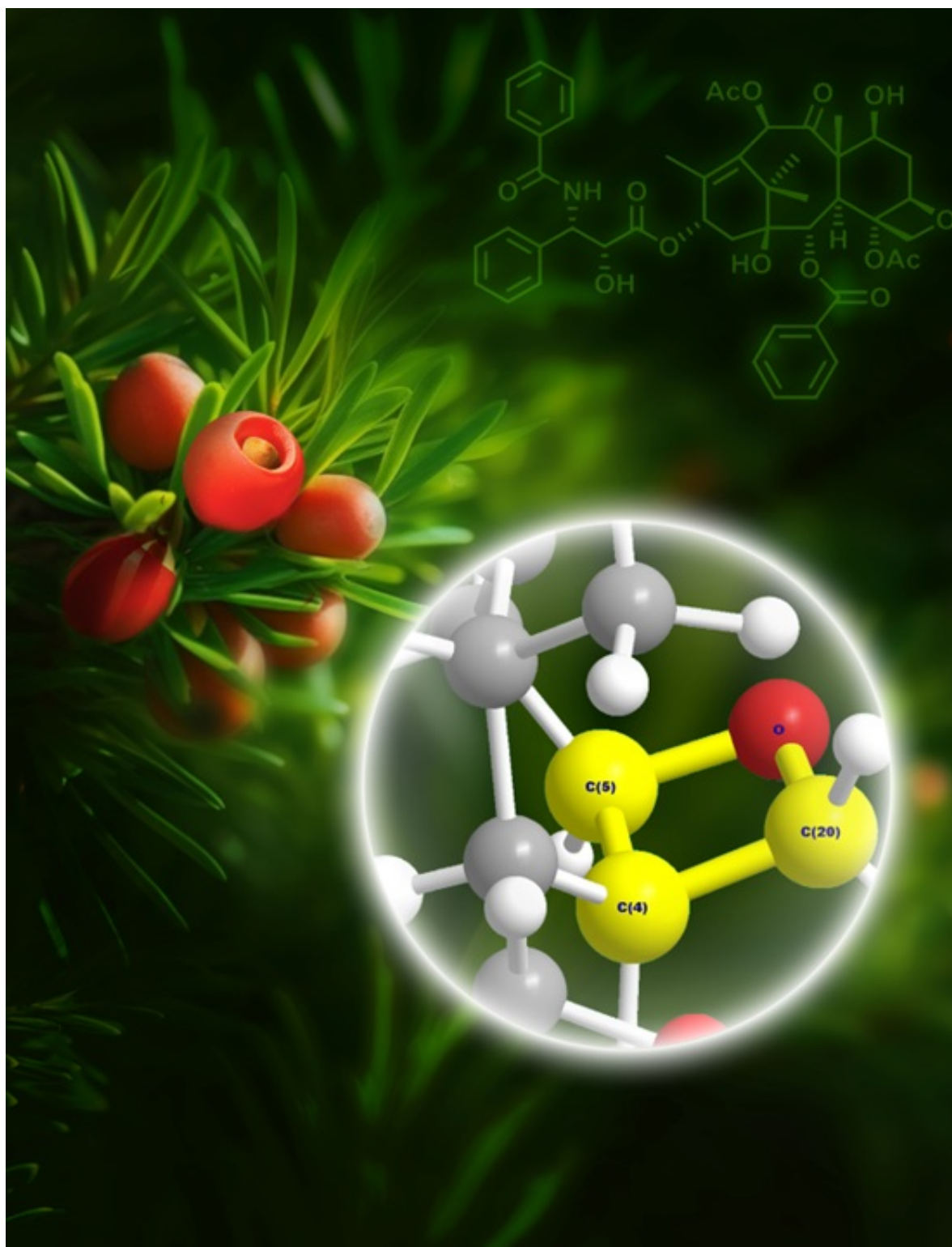
雷晓光告诉《中国科学报》，紫杉醇的生物合成途径高度复杂，需要经历多次羟基化、酰基化、氧化重排等酶促反应，才能最终形成。虽然合成途径中，侧链形成及其与巴卡亭III结合产生紫杉醇的过程已清晰，但生成巴卡亭III的几个必要步骤不清楚，特别是催化四元氧杂环形成和C9位氧化的生物酶一直未知。这导致半个世纪以来，完整的紫杉醇生物合成途径难以解析，成为领域内的重大难题。

为解开这一难题，首先要获得红豆杉的基因组图谱。闫建斌带领团队于2021年率先绘制出国际首张染色体级别的南方红豆杉高质量参考基因组图谱，鉴定出红豆杉独有的紫杉醇生物合成相关基因家族和首个紫杉醇生物合成基因簇，为紫杉醇生物合成途径的解析提供了基因组学蓝图和关键候选基因。

闫建斌和雷晓光都向记者强调：这项工作涉及到跨学科领域团队的合作。利用他们联手建立的基于生物合成中间体的酶学平台，通过大量筛选试验，从58个关键候选基因中发现一个基因编码的蛋白酶可以直接催化四元氧杂环形成。

闫建斌说：传统上，人们会认为三元环是四元环发生的前提，但这一未知酶的发现颠覆了传统的认知，三元环和四元环是同时发生的。这一套全新的反应机制有效填补了扩展反应机制的缺失，重塑了人类对于含氧四元环结构分子反应机制的理解。

雷晓光告诉《中国科学报》，为了鉴定C9位的氧化酶，他们结合创新的筛选方法，从17个候选基因中发现了催化C9位氧化的基因。利用人工异源合成途径构建策略，他们将此前发现的2个基因同其他7个已知的合成基因组合在一起，能够合成巴卡亭III分子，进一步促成了紫杉醇异源合成。



红豆杉与紫杉醇关键分子结构。受访者供图

这是迄今为止最短的紫杉醇异源合成路线，这条路线比欧美国家研究出的路径跑的更快。雷晓光说。这一研究成果成功突破了紫杉醇生物合成技术的封锁线，也突破了用合成生物学技术实现紫杉醇绿色可持续生物制造的关键瓶颈。

为紫杉醇绿色制造铺平道路

美国科学院院士、美国麻省理工学院教授Gregory Stephanopoulos是闫建斌博士后期间的指导教师，他长期从事紫杉醇生物合成研究。

他介绍，多年来，紫杉醇合成代谢途径的阐明一直是一个悬而未决的问题。在这一背景下，闫建斌课题组在《科学》杂志上发表的论文确实是一项极其重要的成就，填补了紫杉醇合成途径的空白。

除了对基础科学的重要贡献之外，这一进展还有两个重要影响。首先，它为更有效、更廉价地合成紫杉醇药物开辟了道路；同时也为合成多种衍生物以寻找更有效的抗癌药物提供了新的机遇。Gregory Stephanopoulos说。

美国科学院院士、瑞典查尔姆斯理工大学终身教授Jens Nielsen说：植物产生的天然产物在医药、食品和农业领域中扮演者重要的角色。这些分子的生物合成通常涉及许多不同的化学步骤，而且催化这些步骤的酶在大多情况下尚未被鉴定。这阻碍了我们生产足够数量的宝贵化学物质来造福人类和社会的能力。

Nielsen认为，闫建斌等人的这一发现是对复杂天然产物生物合成的理解的重大突破，它将使我们有能力大规模生产其他有价值的天然产物，从而开发出有价值的新药。

红豆杉中紫杉醇的含量大概为万分之一到万分之三，且提高其含量十分困难。但当我们把生物合成技术用于比较容易操作的普通植物之中，可以大大加快育种进程和效率，紫杉醇的提取成本也会大幅下降。闫建斌表示，该研究成果使得从普通作物中提取紫杉醇成为可能，就好像借腹生子，得益于普通作物生长周期短、种植成本低等特性，紫杉醇的提取效率也会显著提高。

雷晓光说，利用合成生物学技术，让模式生物如酵母等生产紫杉醇，可以获得廉价的可持续的产品。下一步，他们将继续攻坚克难，也将会和更多跨学科团队合作开展应用研究。异源提取紫杉醇这一目标的实现，预示着紫杉醇药品价格有望下降。

截至目前，在紫杉醇合成通路已鉴定的合成基因中，我国已拥有3个关键基因的自主知识产权。这些成果不仅对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，更能够为我国紫杉醇合成底盘改造提供数据和专利保障，为我国的紫杉醇绿色制造产业化铺平道路。闫建斌说。

赵国屏认为，这一研究成果结束了阐明紫杉醇生物合成途径的漫长研究历史，标志着在天然化合物生物合成途径解析以及人工底盘通路重构方面的教科书式的突破；也生动代表着我国一批中青年科学家，在合成生物学领域探索奋斗近二十年所达到的里程碑式新高度。（来源：中国科学报 李晨 张心如）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1126/science.adj3484>

作者：闫建斌等 来源：《科学》

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