
科学家揭示导致昆虫抗药性的靶标抗性双重机制

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/29993.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！

科学家揭示导致昆虫抗药性的靶标抗性双重机制。《三体》里面有这样一段描述：看看吧，这就是虫子，它们的技术与我们的差距，远大于我们与三体文明的差距。人类竭尽全力消灭它们，用尽各种毒剂，用飞机喷撒，引进和培养它们的天敌，搜寻并毁掉它们的卵，用基因改造使它们绝育；用火烧它们，用水淹它们，每个家庭都有对付它们的灭害灵，每个办公桌下都有像苍蝇拍这种击杀它们的武器……这场漫长的战争伴随着整个人类文明，现在仍然胜负未定，虫子并没有被灭绝，它们照样傲行于天地之间，它们的数量也并不比人类出现前少。把人类看做虫子的三体人似乎忘记了一个事实：虫子从来就没有被真正战胜过。

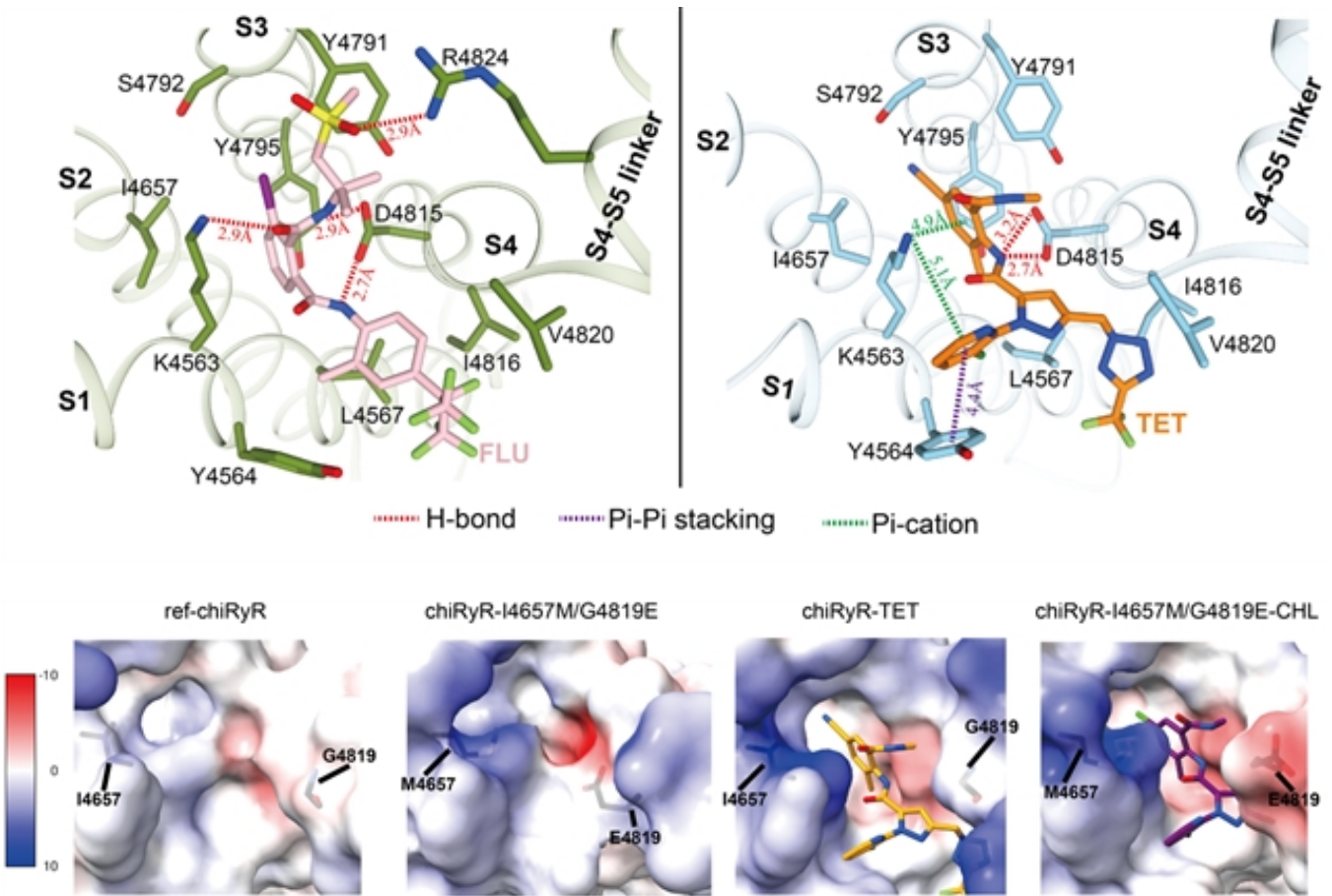
不起眼的虫子很容易被视而不见，却成为了新版漫威蚁人里的英雄。大与小的博弈像是世界运行法则的缩影。民以食为天，粮食千百年来一直是人类生存的根本。以为虫口夺食已经成为过去时的现代人，其实无异于自信的三体人。然而虫子从来就没有被真正战胜过。

强悍的身体结构、杂耍般的灵活性、超高的生育率、紧凑的生命周期赋予昆虫一种逆天的适应性，不仅对于复杂的生存环境，而且也对于人类制造的生化武器农药。昆虫可以在短期内对它们及它们的祖先从未遇见过的新上市农药产生高倍的抗药性，使农药哑火失效，威胁着全球的粮食安全。理解昆虫抗药性背后的机制，使得人类在人虫大战中取得短暂的先机，是植保领域关注的重大科学问题。

近日，天津大学尉迟之光团队与英属哥伦比亚大学的Filip Van Petegem团队合作在Nature Communications上发表了题为Cryo-EM structures of ryanodine receptors and diamide insecticides reveal the mechanisms of selectivity and resistance的研究文章，利用冷冻电镜技术解析了来自两个不同家族的双酰胺类杀虫剂与其靶标鱼尼丁受体的复合物结构，揭示了其选择性激活昆虫受体的分子机制。同时，团队还解析了带有常见抗性突变的受体结构，阐明了抗性突变如何通过双重机制影响杀虫剂的效能，从而导致抗药性的产生。

鱼尼丁受体（RyR）是位于内质网膜上的钙离子通道，在肌肉的兴奋-收缩耦联过程中发挥核心作用。作为全球销量最高的杀虫剂之一，双酰胺类杀虫剂通过选择性激活昆虫RyR，导致钙离子过度释放，引发昆虫肌肉瘫痪并最终致死。在早期研究中，尉迟之光团队通过兔源RyR揭示了双酰胺类杀虫剂氯虫苯甲酰胺（Chlorantraniliprole）的作用位点位于通道的跨膜区的假电压感受功能域（pseudo-voltage sensor domain）（Nature Chemical Biology, 2020）。此次研究中，团队通过设计昆虫源嵌合体RyR，解析了新型邻氨基甲酸类双酰胺杀虫剂四唑虫酰胺（Tetraniliprole）和邻苯二甲酰胺类双酰胺杀虫剂氟苯虫酰胺（Flubendiamide）与受体的结合模式，明确了两者作用于相同位点，但以不同方式结合，解开了长期存在的作用位点争议。研究还揭示了关键氨基酸残基和药效基团在物种选择性中的作用，进一步阐明了双酰胺类衍生物的构效关系，为下一代双酰胺类

杀虫剂的开发提供了重要理论依据。



昆虫的抗药性主要是由行为抗性、穿透抗性、代谢抗性和靶标抗性等机制引起，其中靶标抗性通常是由突变引发的。在多个重要农业害虫种群中已发现RyR抗性突变，导致杀虫剂效力大幅下降，抗性提高数百倍，最终造成粮食大幅减产。研究团队解析了带有I4790M和G4946E两种常见抗性突变的RyR结构以及其与氯虫苯甲酰胺结合的复合物结构，发现突变不仅降低了钙通道的开放效率，使其更稳定地保持关闭状态，还进一步通过改变药物结合位点结构，降低了杀虫剂的结合亲和力，从而实现了抗药性的双重效应。

综上所述，此项研究不仅揭示了双酰胺类杀虫剂的作用机制，还详细阐明了抗性突变的分子机制，为开发能够有效控制抗性害虫的新型绿色杀虫剂提供了重要线索。

本研究的共同通讯作者为天津大学尉迟之光教授和加拿大英属哥伦比亚大学Filip Van Petegem教授。天津大学博士生林联云和南方科技大学博士生王昌仕为共同第一作者。研究得到了来自天津大学张雁教授、汪以駁副教授、博士生王纹岚、姜恒、Hadiatullah，日本顺天堂大学Takashi Murayama副教授和Takuya Kobayashi副教授，英属哥伦比亚大学博士后Yu Seby Chen，南京农业大学吴顺凡教授，先正达公司的顾玉诚博士和Henryk Korza博士，以及南方科技大学杜嘉木教授的共同参与支持。（来源：科学网）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41467-024-53490-0>

作者：尉迟之光等 来源：《自然—通讯》

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