

领悟植物“攻守”之道

——记国家自然科学基金创新研究群体项目“植物响应生物胁迫的机理”

■本报记者 张双虎

兵来将挡，水来土掩。人类之间的“杀伐攻守”之道在昆虫、病原体（真菌、细菌和病毒等）和植物之间同样存在。

病原体侵染和昆虫取食可造成农作物的产量和品质严重下降，是危及粮食安全的重大隐患之一。研究植物如何与病原体和昆虫等生物相互作用，阐明植物响应生物胁迫的机理，不但可以丰富人们对不同生物间相互作用和协同进化机制的认识，而且对植物抗病抗虫分子育种和制定新的病虫害防治策略有重要意义。

在国家自然科学基金支持下，清华大学教授戚益军带领的“植物响应生物胁迫的机理”创新研究群体多层次、多角度探究了植物与病原体和昆虫的相互作用机制，产出了一批在国际上领先的原创成果（群体成员获国家自然科学基金二等奖两次、中国生命科学领域年度十大进展两次和全国创新争先奖一次）。

“植生”平凡不平静

“一粒种子一旦生根发芽，便在原地开花结果，度过平凡的一生。然而，‘树欲静而风不止’，植物的一生并不平静，它们会遭遇各种各样的环境变化和胁迫挑战。”戚益军对《中国科学报》说，“胁迫对植物的生长和发育非常不利，如何面对和适应不同的胁迫对植物来说生死攸关。对农作物而言，胁迫会造成产量减少和品质下降。”

植物所受到的胁迫可分为两大类，一是非生物因素造成的胁迫，二是各种生物造成的胁迫。非生物胁迫指高温、低温、干旱、盐碱等不适宜的环境引起的生存压力，生物胁迫指病原体和昆虫等不同生物体侵害植物而造成的不利影响。

“我们的创新研究群体项目主要



群体成员：戚益军（左一）、谢道昕（左二）、柴继杰（视频里）、刘玉乐。受访者供图

研究植物响应生物胁迫的机理。”戚益军说，“或许是因为植物不能移动，不能像人那样‘走为上计’，所以它进化出复杂和巧妙的‘防御系统’去适应和抵御病原体和昆虫的侵害。我们群体致力于研究这套‘防御系统’是怎么运作的，包括植物如何感知病原体或昆虫的入侵，以及它感知到侵害后，如何作出迅速适当的反应。同时，我们也想知道病原体和昆虫如何突破植物的‘防御系统’从而繁衍生息。”

生死“博弈”

病原体为了侵染植物，会产生一系列致病蛋白，精准破坏植物的免疫系统，而植物则进化出一类抗病蛋白，可以感知这些致病蛋白的存在及活动，快速激活机体的抗病反应，限制及

杀死病原体。

“抗病蛋白在植物抵抗各种病原体的过程中发挥着极其重要的作用，但其活性需要受到严格控制。”该群体成员、清华大学教授柴继杰告诉《中国科学报》，“没有病原体时，抗病蛋白需处于抑制状态；而当病原体侵入后，抗病蛋白则需被快速激活。”

研究人员通过对处于不同状态的植物抗病蛋白复合物的结构和功能进行解析，揭示了抗病蛋白由抑制状态，经过中间状态，最终形成处于激活状态的抗病小体的完整过程。这一成果是植物抗病领域的重要进展，也为设计广谱、持久的新型抗病蛋白，发展绿色农业奠定了基础。

与人和动物一样，植物也会受到病毒的感染。在植物病毒传播中，有一种虫媒传播方式：昆虫取食感染病毒

的植物后，带着病毒去感染其他植物。昆虫传播植物病毒的过程貌似波澜不惊，但暗地里三者之间却有一番精彩的“缠斗”。

“对于植物病毒来说，它感染植物后，如果能让昆虫更喜欢吃这种植物，就更有利于其传播。”该创新研究群体成员、中国科学院院士谢道昕对《中国科学报》说，“然而，当遭受昆虫取食时，植物会迅速合成大量的茉莉素，进而诱导大量抗虫次级代谢产物的合成，让昆虫不爱吃。非常有意思的是，病毒则会产生一种蛋白，这种蛋白能够切断植物的茉莉素信号通路，抑制植物合成茉莉素，防止植物口感变差，从而实现自己的快速传播。”

弄清楚病原体和昆虫如何侵害植物以及植物如何应对病原体和昆虫的机制后，科学家就可以利用这些机制，找到防治病原体和昆虫的有效策略。

“病虫害严重威胁农业生产，为减少损失，农业生产中不得不大量施用化学农药，但此举给环境、人类健康和农业可持续发展带来严重挑战。”戚益军说，“了解植物与病原体和昆虫之间‘博弈’的过程，就有可能找到更绿色、更可持续的病虫害防治方法。比如，我们研究的小RNA广泛参与植物对病原体和昆虫的抗性，可以为抗病抗虫作物育种提供新型遗传资源。”

研究“互动”团队“互动”

病原体、昆虫和植物之间，有着精妙而复杂的“互动（相互影响、协同进化）”关系。该创新研究群体的四位成员都来自清华大学植物生物学研究中心，他们各自拥有自己的实验室和研究团队，分别在植物小RNA、植物激素和抗病、植物与病原体互作以及植物病毒研究领域长期耕耘，各有所长。围绕“植物与病原体和昆虫互作”这一共

同兴趣，他们在研究中也产生了积极而有效的“互动”。

“我们偶然发现一种棉花病毒产生的V2蛋白可以结合植物的AGO4蛋白。”该群体成员、清华大学教授刘玉乐告诉《中国科学报》，“益军正好是研究植物AGO家族蛋白的国际权威，我们通过合作研究，很快揭示了这种棉花病毒通过V2蛋白抑制AGO4活性从而抑制植物抗病毒反应的机制。”

戚益军实验室前期发现，另一个AGO家族蛋白AGO1可以与染色质结合，激活受生物或非生物胁迫诱导的基因的表达。

“AGO1蛋白激活的基因中，包括

大量茉莉素信号通路相关的基因。”戚益军说，“我们随后与道昕合作，发现AGO1可以调控茉莉素信号传导。”

“这些合作或交叉不是我们刻意为之，而是做着做着自然而然走到一起了。”谢道昕说，“大家同在一个群体里，相互的研究都很熟悉，彼此的研究体系和技术可以迅速互补，这样的合作非常高效。”

“创新研究群体和基础科学中心项目，能够让不同研究背景和专长的人围绕一个共同感兴趣的重要科学问题开展研究，产生协同效应，更有效地解决问题。同时也给我们创造了一个契机，形成一种紧密的合作关系，这种关系不会随项目的结束而结束。”戚益军说。

《中国科学报》：对进行这种探索机制机理的基础研究，你有什么建议？

戚益军：不敢说是建议，我谈一点个人的想法和体会。基础研究有较大的不确定性，原创性的发现和“从0到1”的突破有时很难计划和设计，往往是“有心栽花花不开，无心插柳柳成荫”。比如，我们计划研究某个课题，结果在做的时候，偶然发现了别的东西更有意思、更有价值，我们就去做别的了。当然，这种偶然性并非凭空产生，而是来源于研究者对某一领域长期专注的研究和积累。没有积累和深耕，这种偶然不太会出现，即使出现了，研究者也缺乏足够的嗅觉去捕捉到它。

《中国科学报》：你在植物小RNA领域做出了国际引领性的系统工作，科学基金对你的研究起到怎样的作用？

戚益军：过去20多年来，得益于我们国家经济的飞速发展和对基础研究的高度重视，科学基金的资助力度越来越大，资助方式和项目管理也更科学合理，这为我们从事基础研究的科研人员心无旁骛地自由探索创造了重要条件。

从研究生毕业获得青年科学基金项目到现在，我先后获得了国家杰出青年基金、创新研究群体和基础科学中心项目的资助。这些资助使我们课题组能长期专注于植物小RNA的机制和功能研究，我们系统地阐明了植物小RNA的核心工作机制，发现并命名了dsRNA等3类小RNA，揭示了小RNA在作物农艺性状调控中的重要功能，部分成果被《植物病毒学》和《表观遗传学》等经典教科书收录。可以说，科学基金对我一样的基础科学人员的学术发展起到了非常重要的支撑作用。

揭开细胞“垃圾回收”面纱

——记国家自然科学基金创新研究群体项目“多细胞生物自噬过程中膜的构建与融合”

■本报记者 甘晓

自噬是细胞自身物质更新代谢的重要机制，简单地说，就是“自己吃自己”。自噬事关细胞从成长、发育到衰老的全部过程，对维持机体健康至关重要，吸引着科学家的高度关注。

自2015年起，在国家自然科学基金创新研究群体项目“多细胞生物自噬过程中膜的构建与融合”（以下简称创新群体项目）支持下，中国科学院生物物理研究所研究员张宏带领科研人员对自噬小体的形成以及自噬小体的成熟机制进行了深入研究，取得丰硕成果。

科研一小步 认知一大步

“自己吃自己”的细胞自噬相当于“垃圾回收”的过程，具有双层膜结构的自噬小体收集细胞内受损的细胞器和其他垃圾，送给“回收站”溶酶体，并在酸性条件下进行降解。当细胞处于包括饥饿在内的各种胁迫条件下，自噬又能降解细胞内一些不必要的物质，为细胞提供物质和能量，帮助细胞渡过艰难困境。

尽管早在上世纪60年代科学家就发现了细胞自噬的现象，但其真正为普通人所熟悉还是在2016年。这一年，喜欢喝酒、能写一手漂亮的毛笔字、须发皆白的日本科学家大隅良典独享诺贝尔生理学或医学奖。从上世纪90年代开始，大隅良典选择酵母为研究自噬的模型，不仅首次在酵母中观察到自噬现象，还为建立酵母为研究细胞自噬的遗传筛选模型奠定了基础。

很长一段时间，科学家对自噬的理解都是基于单细胞生物酵母中鉴定的自噬基因的研究。长期从事秀丽线虫研究的张宏认为，多细胞生物的自噬过程要复杂得多。“在多细胞生物中，自噬小体形成时，需与内质网建立动态的互作，另外新形成的自噬小体需要先与多种内吞体融合，经历‘自噬小体成熟’的过程，最终与溶酶体融合形成有降解活性的自噬溶酶

体。”他说。

这一过程一直没有得到揭示。2015年，在大隅良典获诺贝尔奖的前一年，国内该领域的专家就前瞻性地预见到多细胞自噬在科学上的重大价值，创新群体项目正是在这样的背景下立项。

5年来，在国家自然科学基金的支持下，创新群体项目成员率先推进了全球“独一份”的研究工作。“我们在前人基础上走的一小步，却是多细胞生物自噬认知上的一大步。”张宏说。

张宏课题组建立了线虫作为研究多细胞生物自噬的研究模型，在国际上首次通过遗传筛选鉴定了系列多细胞生物特有的新自噬基因，并揭示了这些新基因在多细胞生物自噬特有步骤中发挥的功能。例如，研究人员发现定位内质网的一个基因EPG3能够调控自噬小体和内质网的相互作用，如果这一基因缺失，则会阻断自噬小体正常形成，而EPG5则通过与溶酶体上的多个蛋白相互作用，在自噬小体成熟过程中扮演着重要角色。

基础研究的使命与担当

党的十九届五中全会把科技自立自强作为国家发展的战略支撑，提出“面向世界科技前沿、面向经济主战场、面向国家重大需求、面向人民生命健康”。其中，“面向人民生命健康”是一个新的方向。

作为生命科学研究者，群体成员也一直坚信，基础研究要坚持面向人民生命健康。2020年初，新冠疫情来势汹汹，张宏和团队成员立刻付诸实践。“这是我们项目计划以外的一个课题。”张宏告诉《中国科学报》，新冠疫情牵动着全中国乃至全球人民的心，作为科学家，他们更不能置身事外。

抵抗外来入侵的病原体，自噬也是相当重要的机制之一。新冠病毒快速入侵人体的现象引起了群体成员的关注。经过筛选，群体成员发现新冠病毒编码的ORF3a蛋白能够抑制



张宏（前排左六）课题组合影。

受访者供图

自噬小体和溶酶体的融合过程。形象地说，这个病毒蛋白把一些原本在自噬小体成熟过程中发挥关键作用的分子牢牢“拽”着，帮助病毒逃脱被降解的命运。研究人员相信，这项研究对于理解新冠病毒的高传染性和致病性以及开发潜在的治疗方法有重要意义。

神经退行性疾病也是群体成员重点关注的现实需求之一。过去的一系列研究表明，阿尔茨海默病的发生与淀粉样蛋白聚集相关。那么，为什么淀粉样蛋白不能被自噬清除呢？

“我们看到一个现象，即使细胞自噬机制正常，没有受到任何损伤，有一些蛋白质聚集体仍然无法被清除。”张宏介绍。于是，群体成员独辟蹊径地将目标锁定在蛋白质聚集体上。经过一系列实验，他们确认，蛋白质本身的物质状态影响了自噬作用的效果，如呈现出胶状的蛋白质聚集体才能诱导产生双层膜结构从而进入自噬过程被清除掉。而呈现出固体、纤维状的淀粉样蛋白则无法诱导形成双层膜，从而逃避被清除。

综合的多系统紊乱疾病，但其致病机制仍不清楚。”该团队的研究发现EPG5特异性介导自噬小体与晚期内吞体之间的融合。EPG5缺失会导致无法形成有功能的自噬溶酶体，从而引起细胞内膜系统功能紊乱。这一研究对阐述Vici综合征的发生发展有重要意义。

群体成员表示，未来，他们将继续以细胞自噬为视角探索重大疾病发生的机制，发现新药物靶点、开发新治疗方案，为面向人民生命健康作出基础研究者应有的贡献。

优势互补 精诚合作

在该创新群体项目中，张宏和胡俊杰、徐平勇、徐涛等4位来自中国科学院生物物理研究所的研究员优势互补、协同攻关，共同解析细胞自噬作用。

张宏坦言，回顾创新群体项目申报与执行的历程，正是这一项目为他们提供了合作的契机和平台。“胡俊杰长期从事内质网方面的研究，多细胞生物的自噬小体是在内质网上生成，

与内质网的动态互作也是多细胞生物特有的过程。”他说。因此，决定申请项目之初，张宏就主动邀请刚刚加入中国科学院生物物理研究所的胡俊杰。

徐涛和徐平勇的强项则在于发展新技术新方法研究自噬过程的膜融合。其中，徐涛主攻超高分辨显微成像技术以研究自噬蛋白的定位，徐平勇则主攻荧光探针与成像方法。在创新群体项目支持下，他们和群体成员合作发展出光镜—电镜联合探针mEosEM和PANL-SIM超分辨成像探针，提高了在活细胞中观测自噬小体的分辨率。

“一项成像技术从开发到真正在某一生物学问题上实现应用，可能需要很长时间的积累，特别是对于细胞自噬这一高度动态的过程。”张宏说。

因此，尽管创新群体项目已经结题，几位群体成员仍在进行通力合作，静待新技术“开花结果”。

面向未来，研究人员看好自噬研究的前景。“多细胞生物自噬研究才刚刚起步，还有许多问题需要科学家继续努力。”张宏表示。

《中国科学报》：您对基础研究坚持面向人民生命健康有哪些体会？

张宏：基础研究坚持面向人民生命健康，需要我们从现实存在的疾病中寻找科学问题。多年来，我的体会是解决基础科学问题和解决疾病中的科学问题二者相辅相成，不能分割。一方面，基础科学问题的研究成果能够应用在疾病诊治中，有助于应对疾病。另一方面，从疾病中寻找并解决科学问题也能增加人类的认知，“反哺”基础科学的发展。

例如，我们以细胞自噬为视角对新冠病毒的研究，对ORF3a蛋白功能的阐明不仅有助于解释新冠病毒的致病机制，也为开发潜在的治疗方法提供了重要依据。

《中国科学报》：未来多细胞自噬的关键问题有哪些？

张宏：首先，自噬小体双层膜的来源仍然不清楚，这是领域中最基础的科学问题，将来还要进行深入研究。第二，自噬作用的特异性如何决定，也就是说自噬如何“定点”清除细胞垃圾，这个问题会与健康紧密相关。第三，有关自噬活性协同调控的规律，这也是多细胞生物自噬所特有的。

自噬过程，有助于找到诊断和治疗这些疾病的新靶点，并为这类疾病的发病机制研究和临床治疗提供理论支撑。

《中国科学报》：对研究这些科学问题的新技术有什么期待？

张宏：自噬研究对探针和成像技术都提出了挑战。我们知道，多细胞生物的自噬小体成熟过程和很多囊泡进行融合，并且过程发生很快。这就需要能够标记不同种类囊泡的快速探针，自噬小体、溶酶体以及内吞体中都需要。同时，对探针的灵敏度也有要求，自噬小体和内质网之间的互作发生在几十纳米的尺度上。我们期待这些新技术在不久的将来能够涌现出来。

总之，深入剖析多细胞生物的