# 发现另类蛋白，科学家打开飞蝗飞行有氧代谢窍门

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/19894.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！*

**发现另类蛋白，科学家打开飞蝗飞行有氧代谢窍门**。



飞蝗。 受访者供图

氧气对于几乎所有动物的生命活动都至关重要。动物已经进化出复杂的呼吸系统，可以有效地将氧气输送到身体的每个部位。尽管如此，当新陈代谢需求超过供应时，偶尔会发生氧气短缺。

低氧诱导因子（Hif）被认为是生物体中帮助细胞适应低氧环境的核心蛋白。然而，最近中国科学院动物研究所研究员康乐院士团队在研究飞蝗飞行过程时意外发现，Hif家族中有一个另类成员，它不仅不参与低氧响应，反而在正常氧量环境下有很活跃的反应。

研究人员将这种特殊的蛋白命名为Hif-1α2，认为它对蝗虫实现长时间飞行至关重要。8月30日，相关研究成果发表在国际生物学期刊eLife上，并被作为亮点文章推荐。

反常与困惑

在氧气缺乏时，会发生怎样的生理变化和代谢反应？长期以来，很多科学家对动物细胞感知氧气变化的分子开关进行了大量研究。

1991年人们发现一种特定的DNA-蛋白质复合物，其会随着氧气浓度的变化发生相应的改变，这个蛋白质被命名为低氧诱导因子（Hif）。

2019年，诺贝尔生理学或医学奖颁发给了两位美国和一位英国科学家，以表彰他们在Hif的发现及其调节低氧适应的功能。同时，这个发现也为贫血、癌症和许多其他疾病引起的局部缺氧的研究和治疗提供有用的线索和新的治疗思路。

基于前期的研究积累，人们普遍认为，只有当生物体处于缺氧环境，或组织和细胞等处于缺氧微环境时，Hif通路才能被激活，而在正常氧含量下Hif通路处于抑制状态。

四年前，康乐团队年轻人、此次论文的第一作者丁玎在西藏高海拔地区，用分子生物学手段研究飞蝗低氧适应问题的，与所有研究低氧适应问题的科学家一样，Hif是他研究中绕不开的蛋白质。

飞蝗是一种每天可以飞行数百公里的农业害虫。长途飞行时，飞蝗消耗的氧气是休息时的 30-150 倍。对于很多昆虫生物学研究的实验室来说，果蝇是最基础的模式昆虫，但这个实验团队却不同，他们是全球仅有的、以飞蝗作为模式昆虫的实验团队。

他们先让飞蝗飞行一段时间，然后取下飞蝗的飞行肌肉组织做蛋白质分析。在飞蝗的飞行肌中，他们出现了两种不同的Hif蛋白。于是，他们又在细胞层面分别研究这两种蛋白的活性。很快，一个奇异的现象引发了丁玎的注意：一种Hif蛋白只在缺氧时中出现，而另一种Hif蛋白却可以在有氧环境下稳定存在。而且，他们还发现，飞蝗在常氧情况下飞行时，飞行肌中这种新的蛋白会急剧上升。

Hif通路不是只有在低氧环境下才会被激活吗？丁玎有些困惑。

他联想到了他们此前的另一项研究成果。那个成果发现，群居型飞蝗之所以能够进行长距离迁飞，得益于其在飞行过程中能够更好地维持代谢稳态。

丁玎怀疑：新的蛋白会不会是飞蝗飞行中代谢稳态得以维持的原因？

一系列问题激起了他和研究团队继续深挖下去的兴趣。

有缺口的另类蛋白

他们分析了两种性质表现不同的蛋白后发现，可以在常氧情况下稳定存在的Hif蛋白对应的基因有一块缺口。

Hif蛋白含有两个亚基，α亚基和β亚基，其中低氧感知亚基为α亚基，被科学家称为Hif-1α。Hif-1α有两个反式激活区（TAD），即N-TAD和C-TAD，C-TAD能发挥精细调整作用，N-TAD则为激活转录所必需。

与常规Hif-1α不同的是，新发现的蛋白缺失了C-TAD。科研团队实验发现，正是由于该结构域的缺失，使新蛋白能够在正常氧环境下维持较高的活性。

于是，他们把这种新的蛋白命名为Hif-1α2，将原先的Hif-1α称为Hif-1α1。

通过大量实验，他们还发现，Hif-1α2会直接转录激活靶标基因DJ-1的表达。DJ-1所编码的蛋白在动物体内是一个关键的解毒和抗氧化酶，可以有效清除飞蝗飞行时飞行肌中积累的活性氧和其他有害代谢产物。

与其他昆虫不一样，飞蝗特别能飞，一次能飞上百公里。飞蝗在长距离飞行时，会产生大量的有害物。而Hif-1α2受氧的激活来调节DJ-1的表达，从而避免有害代谢物的积累，使飞蝗能够适应长时间的有氧代谢过程。论文通讯作者康乐说。

更重要的是，结构类似于飞蝗Hif-1α2类型的Hif蛋白，也存在于其他动物中，特别是人类和鸟类，但是这种在常氧下能够保持稳定的Hif蛋白的生物学功能在此之前一直不清楚。

本研究的意义在于扩展了人们对动物界中最核心的氧气感知通路——Hif通路功能的认识。这个发现表明，在生物体中Hif通路不仅仅调控低氧响应，同时在需氧型生理过程中也发挥着关键作用。康乐说。

我们经得住同行检验

随着研究的深入，研究团队原先的困惑被一一揭开。他们把研究论文投给了国际生物学期刊eLife。

康乐介绍，当时，这本杂志有一个不成文的规定，即在将论文送外审时，编辑会询问作者是否愿意在预印本平台BioRxiv上公开论文成果，只有作者确认同意公开后，编辑才会将论文送外审。

康乐告诉《中国科学报》，论文在预印本平台上留有讨论栏，内容也可以供编辑参考，而且，预印本平台发出来之后，被其他做相同研究的同行看到之后，同行可能会停止他们的研究，如此一来，如果最后论文经过外审正式刊发，论文就可以获得更高的引用率，对期刊影响因子也带来正面影响。

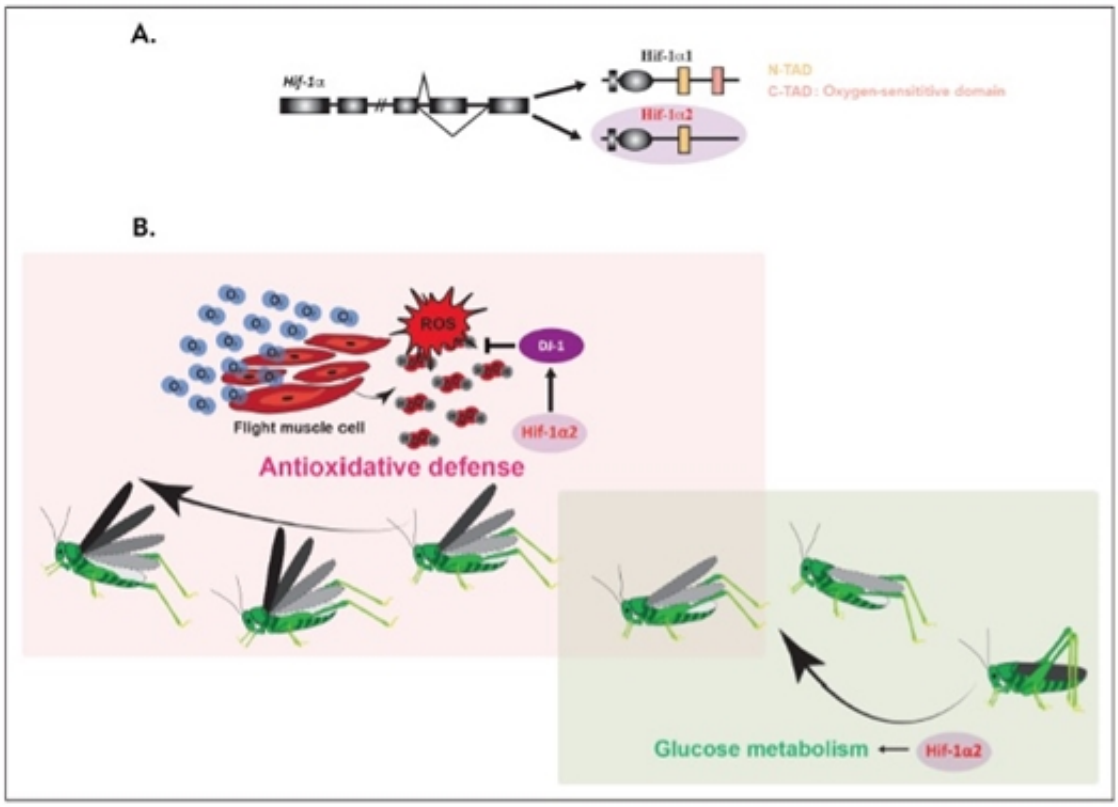
而对于投稿者来说，这样做是有风险的。假如被拒稿了，就会非常被动。康乐说。

但是，在收到编辑询问是否在预印本上提前公开的邮件后，康乐却欣然同意：我们经得住同行检验。

最后，eLife的三位评审人全部同意发表。为此，eLife还邀请专家为论文撰写了评述文章。

国际上同领域的著名教授Jiwon
Shim在专评文章中指出，这项研究揭示了可变剪切的Hif的新功能。

昆虫是最早能够飞行的动物，也许正是由于在长期进化过程中产生的Hif基因结构的多样性，以及在一些种类昆虫中这种不依赖于低氧的Hif蛋白的出现，促成了现在昆虫飞行能力和方式的多样性。这项发现也为一些需要特定Hif蛋白参与的生物学过程，如动物胚胎发育和某些肿瘤形成等的研究提供了重要依据和线索。Shim说。




Hif-1α2蛋白的特征及其作用原理。 受访者供图

康乐表示，下一步，研究团队还将一方面横向研究Hif-1α2在其他生物中的存在情况，另一方面纵向研究该蛋白的产生和活性调节机制。（来源：中国科学报倪思洁）

相关论文信息：

https://doi.org/10.7554/eLife.74554

https://doi.org/10.7554/eLife.82028

https://doi.org/10.1038/s41467-018-07529-8

作者：康乐等 来源：《eLife》

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