

【中国科学报】科学家实现昆虫防御素向神经毒素转换 有助于研究动物毒性功能起源

文章来源：中国科学报 闫洁

发布时间：2014-02-25

【字号： 小 中 大 】

中科院动物所研究员朱顺义领导的国际团队基于进化中间体的发现，首次在实验室条件下完成了由昆虫防御素向靶向动物钾通道的神经毒素的转换。相关成果日前在线发表于《分子生物与进化》杂志。

识别蛋白质功能创新的分子事件是当今进化生物学的核心问题之一。蝎毒素和昆虫防御素共享保守的空间结构和相关的生物学活性。两者通过破坏靶标生物的细胞膜结构实现捕食和防御，为研究保守的结构支架进化新的生物学功能提供了理想模型。

为在实验室条件下实现从昆虫防御素到神经毒素的转换，研究人员尝试从寻找连接蝎毒素和昆虫防御素的进化中间体入手。他们从74条蝎毒素序列中提取到蝎毒素的典型结构和功能特征信息，建立了识别该类毒素家族的分子脸谱。随后，他们分析了6个昆虫目的防御素分子，发现两个有毒昆虫（膜翅目和半翅目）的部分防御素拥有蝎毒素的分子脸谱。

为鉴定这些潜在进化中间体的结构和功能，研究人员选择了丽蝇蛹集金小蜂的防御素Navidefensin2-2开展实验性进化研究。他们发现，实验删除Navidefensin2-2的一个氨基端环区可消除防御素—通道间相互作用的空间位阻，进化成高亲和力靶向K⁺通道的神经毒素（命名为Navitoxin）。进一步分析表明，这种昆虫防御素衍生的毒素，呈现典型的半胱氨酸稳定的 α 螺旋和 β -折叠片层的蝎毒素空间结构。突变两个定位于分子脸谱的关键氨基酸残基完全消除或显著降低了Navitoxin对通道的结合，表明该分子和蝎毒素采取相似的K⁺通道结合模式。

该研究首次证实有毒动物神经毒素起源的可预见性。该策略也首次用实验方法建立了两个远缘相关蛋白家族的进化关系，为进化指导的毒素类药物设计提供了新思路。

（原载于《中国科学报》 2014-02-25 第1版 要闻）