

上海生科院揭示WOPR结构域调控白念珠菌Wor1功能的分子机制

文章来源：上海生命科学研究院

发布时间：2014-08-18

【字号：小 中 大】

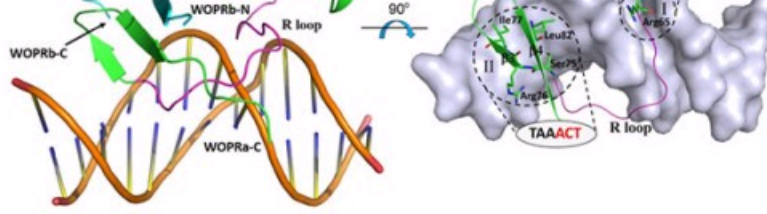
8月5日，*Cell Research* 在线发表了中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所陈江野研究组和丁建平研究组的合作研究论文：*Crystal structure of the WOPR-DNA complex and implications for Wor1 function in white-opaque switching of Candida albicans*。研究人员通过解析WOPR-DNA复合物的晶体结构，揭示了一种新型的、真菌特异的DNA结合结构域WOPR 识别其DNA特征序列的分子机制，阐明了WOPR结构域与DNA特征序列的识别在白念珠菌Wor1的转录激活和白灰形态转换调控中的作用机制。

白念珠菌(*Candida albicans*)是一种重要的人类机会性致病真菌，能进行多种形态转换以适应人体内环境，其形态转换能力与致病能力直接相关。Wor1是主控白念珠菌白灰形态转换的一个关键调控因子，通过结合多个基因启动子区域的DNA特征序列，调控下游基因的转录。在已测定基因组序列的真菌中都存在Wor1的同源蛋白，这些Wor1同源蛋白在各自真菌的形态转换过程或致病过程中发挥重要的调控作用。Wor1的N端含有一种新型的DNA结合结构域，称之为WOPR结构域，在Wor1同源蛋白中高度保守。每个WOPR结构域都由两段保守的片段(WOPRa和WOPRb)组成，通过一段长短不一的非保守区域相连，因此解析这种新型DNA结合结构域的高级结构，并阐明其结合和识别其DNA特征序列的分子机制具有重要的生物学意义。

博士研究生张世成等人解析了高分辨率的WOPR-DNA复合物的晶体结构。结构分析表明，两个被分隔的保守片段WOPRa和WOPRb并非形成两个独立的结构域，而是通过互相盘绕形成一个紧密而完整的WOPR结构域。WOPR结构域代表了一类新型的DNA结合结构域。结构和生化实验结果证明，WOPR结构域中一段保守的氨基酸序列形成一个独特的环形结构(R loop)，这段保守的R loop在DNA的识别和结合中发挥非常重要的作用。R loop上的一系列保守氨基酸通过两种识别方式与DNA特征序列结合，既通过碱基识别的方式结合于DNA的大沟中，又以形状识别的方式结合于DNA的小沟中。另外，容差性分析也很好地解释了Wor1的WOPR结构域能结合于细胞内一百多个基因启动子区域的两百多个特异DNA位点的原因。体内功能实验结果证明，Wor1的WOPR结构域与DNA靶位点的结合为其转录激活功能所必须，在促进白灰形态转换调控中至关重要。

该研究首次证明两个分开的WOPRa和WOPRb片段形成一个完整的WOPR结构域，代表着一类新的DNA结合结构域，这种结构域为真菌Wor1家族调控因子所特有。鉴于Wor1及其同源蛋白在多种真菌的形态转换过程和致病过程中起着关键的调控作用，WOPR-DNA复合物结构的解析也将为新型抗真菌药物的设计提供了新思路。

该项工作得到中国科学院、国家自然科学基金委和国家科技部的经费支持。



一类新型真菌特异的DNA结合结构域识别DNA特征序列的分子机制。A、WOPRa和WOPRb的一级序列分析。B、WOPR-DNA复合物的晶体结构。C、WOPR结构域识别特征DNA的分子机制。

打印本页

关闭本页