
研究揭示黄曲霉毒素合成关键调控因子识别机制

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/36041.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！

研究揭示黄曲霉毒素合成关键调控因子识别机制。广东省农业科学院农业生物基因研究中心研究员晏石娟团队联合来自中国科学院上海高等研究院、复旦大学、德国马普分子植物生理研究所等多个研究团队，首次从分子层面揭示了锌簇转录因子AflR如何作为总开关协同激活整个黄曲霉毒素生物合成通路，成功解决了长期困扰该领域的科学难题。相关成果近日在线发表于《自然-通讯》。

黄曲霉毒素作为自然界中毒性最强的化合物之一，主要污染玉米、花生等农产品，具有极强的致癌性。据统计，全球每年约有4.5亿吨粮食因真菌毒素污染而无法食用，不仅造成了巨大的经济损失，更严重威胁着人类的食品安全。因此，深入理解黄曲霉毒素生物合成的分子调控机制，成为开发精准防控策略的关键前提。

AflR是黄曲霉毒素生物合成基因簇的主调控因子，其缺失会导致毒素产量降低90%以上，堪称黄曲霉毒素合成的总开关。遗传学研究表明，AflR需同时调控合成基因簇中约17个生物合成基因，包括ver1、vbs、norA等关键酶基因。然而，这些基因的启动子含有不同的DNA序列变异，这引发了一个核心科学问题：AflR如何在识别多样化DNA序列的同时保持调控特异性？

20多年前，前人研究就已发现AflR能结合DNA回文序列，但由于其缺乏典型锌簇蛋白用于二聚化的螺旋结构，其识别机制一直是个未解之谜。阐明这一机制，不仅是转录调控领域的基础科学问题，更是理解黄曲霉毒素合成调控网络的关键环节。

在国家自然科学基金等项目的资助下，研究团队对AflR-DNA结合结构域（AflR-DBD）与三个黄曲霉毒素合成关键基因（ver1、vbs和norA）启动子的相互作用展开了系统性研究。通过圆二色谱、NMR波谱和微秒级分子动力学模拟，研究团队发现AflR-DBD具有独特的部分无序特征：中心的锌簇基序保持稳定结构，而两侧N端和C端区域则高度柔性。NMR弛豫实验进一步表明，即使与DNA结合后，末端区域仍保持显著的构象可塑性，这与传统的刚性结合模型截然不同，为理解其多靶点识别能力提供了结构基础。

同时，研究团队通过电泳迁移实验和等温滴定量热法证实，两个AflR-DBD单体以倒位方向分别识别两个CG半位点。系统的DNA突变分析显示，ver1启动子的典型倒位序列与vbs、norA启动子的变异序列均能被有效识别，但直接重复序列则完全丧失结合能力。这种单体化倒位识别模式既保证了对黄曲霉毒素基因簇核心序列的特异性，又允许对启动子变异的适应性。

分子动力学模拟结合NMR滴定实验进一步揭示，锌簇基序提供锚定功能识别CG位点，而柔性末端则通过构象调整建立与不同DNA序列的分布式接触。定量电泳迁移实验实验证实，结合位点

突变对不同黄曲霉毒素基因启动子的影响差异显著，直接验证了序列适应性机制。

基于上述研究，团队提出了动态锚定识别模型，并揭示了有序-无序协同识别机制代表了转录因子-DNA相互作用的新范式。该模型从分子层面阐明了AflR如何同时调控黄曲霉毒素生物合成基因簇中的多个基因：阶段I为启动子扫描，柔性末端区域通过瞬时弱相互作用快速扫描黄曲霉毒素基因簇的多个启动子区域；阶段II为特异性锚定，结构化锌簇基序精确识别并稳定结合CG核心序列；阶段III为适应性优化，无序区域根据不同启动子的序列差异进行构象调整，通过分布式接触网络优化每个靶基因的结合稳定性。

该研究建立的整合NMR、分子动力学模拟和生化验证的研究体系，可推广至其他真菌毒素调控因子的机制解析。研究明确了AflR参与不同DNA结合的关键位点，为开发靶向抑制黄曲霉毒素合成的高选择性抑制剂提供了结构基础和靶点，为推动黄曲霉毒素污染源头防控策略的开发提供了重要的理论基础。（来源：中国科学报 朱汉斌）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41467-025-63926-w>

作者：晏石娟等 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