
广州生物院揭示帕金森病靶点Nurr1以及Nurr1-RXR别构激活的结构基础

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/21141.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！

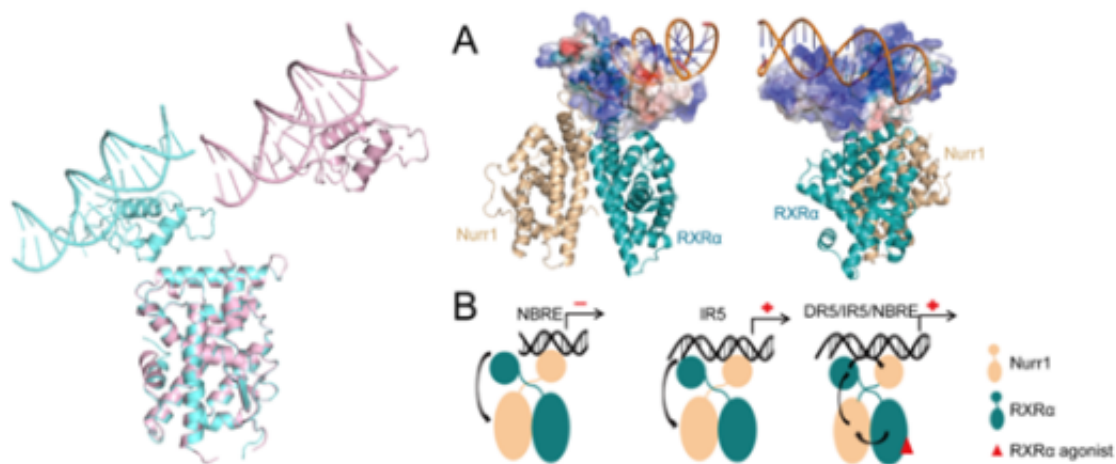
近日，中国科学院广州生物医药与健康研究院刘劲松课题组解析了Nurr1多结构域结合DNA的结构，这是核受体领域第一个单体多结构域晶体结构。该研究进一步利用整合结构生物学方法探究了Nurr1受DNA和配体RXR 调控的分子机制。相关研究成果以Integrative analysis reveals structural basis for transcription activation of Nurr1 and Nurr1-RXR heterodimer为题，发表在《美国国家科学院院刊》（PNAS）上。

核受体Nurr1表达于发育和成熟的多巴胺神经元，可调节参与多巴胺合成和转运等相关的关键基因的转录，被认为在中脑多巴胺神经元的发育、分化、维持和存活中发挥重要作用。另有研究显示，在中脑多巴胺神经元中，Nurr1可与核受体RXR 形成异源二聚体，利用RXR 激动剂激活Nurr1/RXR 异二聚体被认为是帕金森病治疗的潜在策略。然而，RXR 调节Nurr1活性的分子机制尚未明确，限制了Nurr1/RXR 异二聚体激动剂的进一步优化和开发。

本研究剖析Nurr1结合DNA的单体结构发现，Nurr1以单体形式结合到DNA上时，可以通过自身的构象变化调控其转录活性；Nurr1可以与RXR 形成二聚体。当无RXR 配体存在时，二聚体的转录活性由DNA序列特异性带来的Nurr1的构象变化调控；而当RXR 配体存在时，RXR 配体对二聚体蛋白的构象的影响则决定二聚体的转录活性。该研究在分子水平上阐述了Nurr1与Nurr1-RXR 复杂多维的转录机制，为以Nurr1和Nurr1-RXR 为靶点的相关疾病的药物研发提供了重要的理论依据。

研究工作得到国家重点研发计划、中科院、广东省生物医药计算重点实验室、国家基础科学数据中心等以及国家蛋白质中心彭超团队、上海同步辐射光源的支持。

[论文链接](#)



Nurr1单体晶体结构（左）和Nurr1-RXR α 别构调控的模型（右）。左图两种颜色代表晶体里发现的两种构象，右图图A为Nurr1-RXR α 结合DNA的模型。图B中，在Nurr1-RXR α 没有RXR α 激动剂时，Nurr1的活性主要依靠DNA调控，当RXR α 结合激动剂时引起的系列构象变构可以传递转录信号。

研究团队单位：广州生物医药与健康研究院

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](http://www.iikx.com)转发