

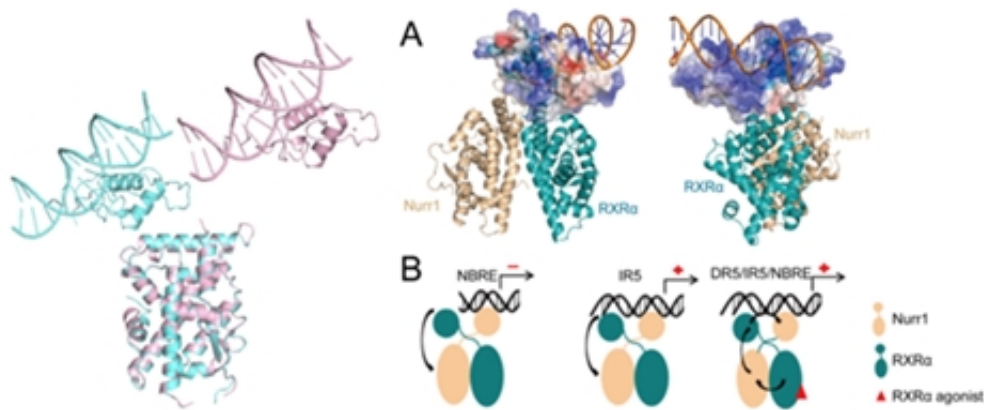
帕金森病靶点Nurr1转录激活的结构基础揭示

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/21159.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！

帕金森病靶点Nurr1转录激活的结构基础揭示。



Nurr1单体晶体结构(左)和Nurr1-RXR 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A为Nurr1-RXR 结合DNA的模型。课题组 供图

近日，中国科学院广州生物医药与健康研究院研究员刘劲松课题组揭示帕金森病靶点Nurr1以及Nurr1-RXR 别构激活的结构基础，并进一步利用整合结构生物学方法研究了Nurr1受DNA和配体RXR 调控的分子机制。相关研究发表于美国《国家科学院院刊》(PNAS)。博士生赵默晗、助理研究员王娜、硕士生郭要廷为该文共同第一作者，刘劲松研究员、许婷婷副研究员为通讯作者。

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。但RXR 调节Nurr1活性的分子机制尚未明确，严重限制了Nurr1-RXR 异二聚体激动剂的进一步优化和开发。

在该项工作中，研究人员解析了Nurr1结合DNA的单体结构，当Nurr1以单体形式结合到DNA上时，它可以通过自身的构象变化调控其转录活性;同时，Nurr1可以与RXR 形成二聚体，当无RXR 配体存在时，二聚体的转录活性是由DNA序列特异性带来的Nurr1的构象变化所调控;而当RXR

R 配体存在时，RXR 配体对二聚体蛋白的构象的影响则决定了二聚体的转录活性。这些发现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。

上述研究获得国家重点研发计划、中科院维修改造项目、中科院青促会、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项目的经费支持。该研究还得到了国家蛋白质中心彭超博士团队、上海同步辐射光源的大力支持。(来源：中国科学报 朱汉斌)

相关论文信息：<https://doi.org/10.1073/pnas.2206737119>

作者：刘劲松等 来源：《国家科学院院刊》

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