
科学家解析代谢类疾病的重要靶标法尼醇X受体与维甲酸X受体的复合物结构

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/2529.html>

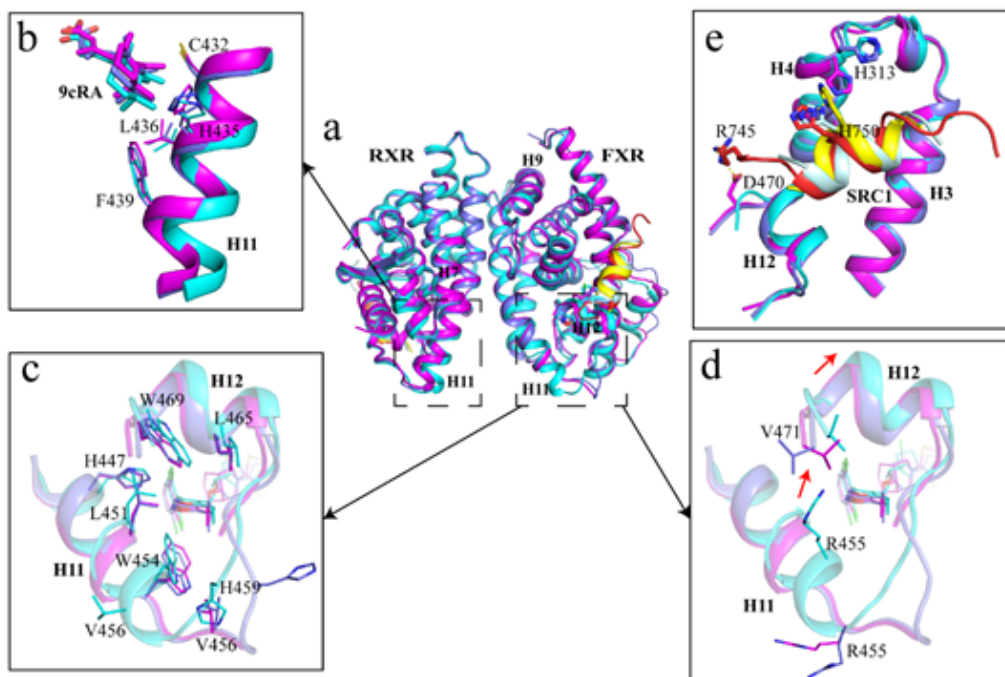
本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

科学家解析代谢类疾病的重要靶标法尼醇X受体与维甲酸X受体的复合物结构。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通过结构生物学等方法解析了FXR及FXR/RXR复合物与不同类型激动剂的复合物结构，对FXR/RXR复合物中的别构调节现象进行了研究，相关成果以Ligand binding and heterodimerization with retinoid X receptor α (RXR α) induce farnesoid X receptor (FXR) conformational changes affecting co-activator binding 为题于10月1日在线发表于Journal of Biological Chemistry上。

近年来一种称为代谢综合征的疾病群，包括高脂血症、胰岛素抵抗等逐渐成为危害人类健康的重大疾病。因其发病机制不明，因而对代谢综合征的治疗还缺乏有效的手段。最近的研究发现，某些核受体转录因子可通过对其相应靶基因的调控参与多种代谢通路的调节，其中法尼醇X受体(FXR)的研究进展为多种代谢性疾病的治疗提供了新的思路 and 方向。FXR是一种胆汁酸受体，属核受体超家族成员。FXR通过对靶基因表达的调节对胆固醇代谢、脂质稳态以及膳食中脂肪和维生素的吸收都具有重要的调控作用，因此是代谢类疾病(例如原发性胆汁性肝硬化和非酒精性脂肪性肝炎)的重要药物靶点。在体内大多数情况下FXR与视黄醇X受体(RXR)以异二聚体形式结合于靶基因启动子区的FXR反应元件来调控下游基因的转录，而目前FXR/RXR异二聚体的结构和功能还不清楚。因此研究FXR和RXR的复合物结构研究能够为开发选择性FXR/RXR激动剂提供结构基础和方向指引。

该研究通过比较不同激动剂与FXR复合物的结构发现FXR配体结合口袋的灵活性，使其能够结合构型多样的小分子。研究还展示了FXR/RXR异二聚体复合物比他们各自为单体时对共激活因子有更高的亲和力。结合小分子激动剂或形成异二聚体能够诱导二聚体界面上FXR的螺旋11的C末端发生构象改变，进而影响辅因子结合界面的稳定性及辅因子的结合。该研究还探索了FXR/RXR之间的别构调节，为未来新药的开发提供了新的思路。

广州生物院刘劲松课题组来自中国科学技术大学联合培养的博士生王娜为该文的第一作者，广州生物院博士张健存课题组合成了该研究中的小分子激动剂。该研究获得国家重点研发计划、国家自然科学基金、广东省生物医药计算重点实验室、广东省自然科学基金等的经费支持。



配体引起的FXR/RXR异二聚体H11的末端的构象变化

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