

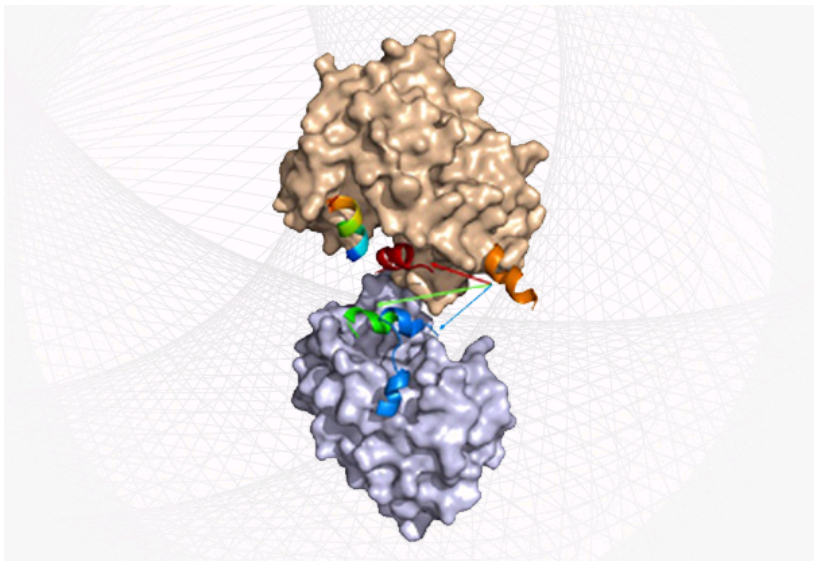


上海药物所首次揭示维甲酸X受体四聚体抑制机制

文章来源：上海药物研究所

发布时间：2011-06-07

【字号： 小 中 大 】



RXR的配体结合结构域在不同状态下采取的不同三维结构

维甲酸X受体（RXR）是核受体蛋白家族的核心成员。作为一种配体调节的转录因子，RXR参与了细胞发育和代谢调节等众多生理过程，被认为是治疗癌症和代谢性疾病的重要药物靶标。

2011年1月，国际重要学术期刊《生物化学杂志》（*J Biol Chem.* 2011, 286(3):1868-75）曾刊登了由中科院上海药物研究所沈旭课题组博士研究生张海涛等完成的天然产物danthron拮抗RXR机理及RXR和danthron复合物晶体结构的研究成果，这是国际上RXR与其拮抗剂复合物晶体结构的首例报道。

在已取得的研究成果的基础上，该课题组针对RXR拮抗机理开展了进一步的系统研究。5月24日，《生物化学杂志》又一次在线发表了上海药物所沈旭课题组与蒋华良课题组关于RXR抑制机制的最新研究成果（*J. Biol. Chem.* May 24, 2011, doi:10.1074/jbc.M111.245498）。该研究工作首次解析了无配体的人源RXR与共抑制因子SMRT2的复合物晶体结构，发现SMRT2结合在RXR四聚体上，并能诱导RXR四聚体的构象变化，通过增大四聚体相互作用界面，来稳定无活性的RXR。

为了进一步研究RXR如何被其拮抗剂抑制的分子机理，该研究工作同时解析了RXR与其拮抗剂rhein和共抑制因子SMRT2的三元复合物结构。通过对无配体的RXR四聚体、激动剂结合的RXR二聚体和拮抗剂结合的RXR四聚体的结构比较，研究人员发现RXR末端的AF-2模块在不同结构中采用了不同的构象并发挥不同的功能，并首次阐明了RXR的四聚体抑制机制。

该项成果不仅为基于RXR靶点的药物设计研究提供了重要的研究策略，而且为RXR介导的重大疾病（如肿瘤、代谢性疾病、老年性痴呆等）的病理机制探索提供了富有价值的线索。

该研究工作由博士生张海涛完成，并得到国家自然科学基金委及上海市科委基金资助。

