

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.09.008
文章编号: 1005-8982 (2022) 09-0049-06

综述

NR4A 家族蛋白结构与功能的研究进展*

蒋龙英, 陈永恒

[中南大学湘雅医院 肿瘤科(国家卫健委肿瘤蛋白质组学重点实验室), 湖南 长沙 410008]

摘要: 孤儿核受体 NR4A 家族蛋白是一类不依赖于配体激活的主动转录因子, 其本身的表达、转录、翻译后修饰(磷酸化、泛素化等过程)可被多种外界刺激激活。激活后的 NR4A 以单体或二聚体形式识别并结合下游靶基因的启动子调控其转录与表达, 调节机体代谢、免疫反应, 参与肿瘤等多种疾病的发生、发展, 可能成为肿瘤治疗的潜在药物。该文从结构和功能两方面对 NR4A 家族蛋白的研究进展进行综述。

关键词: 孤儿核受体; NR4A; 蛋白结构; 转录调控; 肿瘤

中图分类号: R730

文献标识码: A

Research progress of structure and function of NR4A subfamily*

Long-ying Jiang, Yong-heng Chen

[Department of Oncology (NHC Key Laboratory of Cancer Proteomics), Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410008, China]

Abstract: Orphan nuclear receptor NR4A subfamily is a kind of ligand independent transcription factors. The expression, transcription, and post-translational modification (phosphorylation, ubiquitination, etc.) of NR4A can be activated by a variety of external stimuli. NR4A proteins recognize the promoter region of the downstream target gene as monomer or dimers to regulate its transcription and expression. NR4A proteins regulate the metabolism and immune response, and participate in the occurrence and development of various diseases. NR4A proteins may be a new target for cancer treatment. In this paper, we reviewed the research progress in the structure and function of NR4A family proteins.

Keywords: orphan nuclear receptors; NR4A; protein structure; transcriptional regulation; neoplasms

核受体(nuclear receptor, NR)是一类广泛分布在细胞内的真核转录因子,通过调控多种关键基因的转录及表达,参与人体炎症、免疫反应,以及肿瘤的发生、发展等多种病理生理过程^[1]。迄今为止,在人体内共发现了48种核受体蛋白。根据其功能的不同被分为7个亚家族(NR0~NR6),这些蛋白有着相似的结构域,存在于不同的组织和细胞中,可通过与配体结合,招募辅调节因子,调控下游基因的转录和表达,发挥多种不同的功

能^[2]。在这些蛋白中,有一类特殊的蛋白,因尚无内源性配体的发现,而被称为孤儿核受体(orphan nuclear receptor)。孤儿核受体第4亚科A组(nuclear receptor subfamily 4, group A, NR4A)属于典型的孤儿核受体家族蛋白,包括NR4A1(Nur77、NGFI-B),NR4A2(Nurr1)和NR4A3(NOR-1)3个成员^[3]。NR4A是一类即时的早期反应基因,可被胞内外多种刺激迅速诱导,调节机体代谢和免疫反应,参与肿瘤等多种疾病的发生、发展^[4]。本文将

收稿日期: 2021-11-10

* 基金项目: 国家自然科学基金(No:81570537, No:81974074)

[通信作者] 陈永恒, E-mail: yonghenc@163.com; Tel: 0731-84327542

从结构和功能两方面综述 NR4A 家族蛋白的研究进展。

1 NR4A 的结构组成及功能

NR4A 蛋白的功能域见图 1: 配体非依赖的转录激活域(AF1, TAD), DNA 结合域(DBD), 铰链区(hinge region, H), 配体结合域(LBD), 配体依赖的转录激活区(AF2)^[5]。AF1 域主要通过与其他转录因子的相互作用, 调控激活转录。DBD 域由两个高度保守的 C4 锌指结构及 C 末端延伸区(CTE)组成, 其中的 N 端的螺旋识别并结合在 DNA 大沟, CTE 识别 DNA 小沟加强对 DNA 的结合。DBD 域特异性识别结合特定的 DNA 序列, 调节下游靶基因的表达^[6]。H 域连接 DBD 与 LBD, 主要参与蛋白的核定位。LBD 由 12 个 α -螺旋组成(H1 ~ H12), 其配体结合口袋被大量的芳香氨基酸及疏水残基填充, 难以结合配体^[7]。AF2 位于 LBD 的 C 端, 并有大部分的重叠, 是依赖配体的转录激活域。

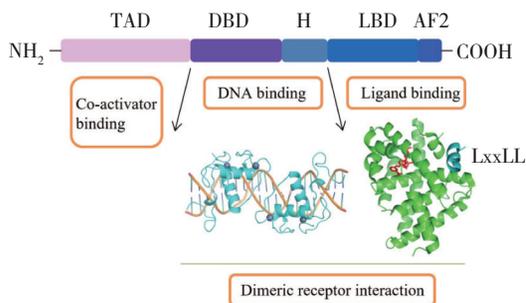


图 1 NR4A 的结构组成及功能

2 NR4A 的转录调控机制

NR4A 是一类不依赖于配体激活的主动转录因子, 其对靶基因的转录激活作用主要是依赖 N 末端的 AF1 域。而其本身的表达、转录、翻译后修饰(磷酸化、泛素化等过程)可被多种外界刺激激活^[8]。激活后的 NR4A 以单体或二聚体形式识别并结合下游靶基因的启动子调控其转录与表达。

NR4A 通过单体形式结合下游基因启动子上的 NGFI-B 反应元件 (NBRE: AAAGGTCA) 上 (见图 2A), 从而发挥重要的生理作用^[6]。NR4A 也可以以同源二聚体结合启动子区域的 Nur 反应元件 (NurRE)。PHILIPS 等^[9]研究表明 NR4A1 和 NR4A2 可以与一种在类吗啡样神经肽 (POMC) 启动子上

发现的 NurRE 元件 (TGATATTACCTCCAAATGCCA) 结合形成同源二聚体 (见图 2B)。NurRE 元件是由 2 个半位点 (NBRE) 的回文结构组成的。NR4A1 在体内的信号功能有可能是由于 NurRE 形成的二聚体介导的, MARIA 等^[10]证实 NR4A1 识别 NurRE 时, 可对内分泌系统及淋巴系统的生理刺激有反应, 而 NR4A1 识别其他靶基因却没有这种反应。结合 NR4A1 与 NurRE 元件复合物的晶体结构及结构模拟发现, 虽然在 DNA 结合域之间没有观察到蛋白的相互作用, 但在其配体结合域之间可能存在蛋白-蛋白相互作用^[11]。这些相互作用可能对 NR4A 家族蛋白发挥功能起到重要作用。此外, JOLMA 等^[12]通过高通量指数富集的配体系统进化技术 (SELEX) 和芯片测序 (ChIP-seq) 对人类转录因子的大样本分析表明, NR4A 可以结合另外 2 个不同的 NurRE 基序: 一个名为 ERO 的基序由 2 个翻转的 8 个核苷酸半位点 (NBRE) 组成, 没有间隔 (见图 2C); 另一个是 IR5, 由 2 个反向的 8 个核苷酸半位点 (NBRE) 重复序列组成, 间隔为 5 个核苷酸 (见图 2D)。通过 ChIP-seq 数据分析, 发现在体内诸多重要基因 (如 *Foxo1*, *Cyp17a1* 等) 的启动子区域发现了这 2 个位点, 提示 NR4A 家族蛋白在体内可通过结合 NurRE 形成同源二聚体调控下游基因的表达, 该发现扩大了 NR4A 调节表达的靶基因范围, 让人们认识到 NR4A 蛋白参与人体功能的更多可能^[13]。

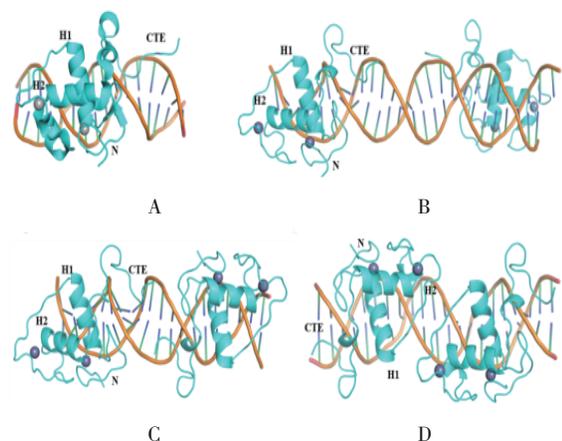


图 2 NR4A 家族蛋白的 DNA 识别结构模型

NR4A 家族蛋白除了形成单体或者同源二聚体以外, 也可以与 RXR α 或者 RXR γ 结合形成异源二聚体识别 DR5 元件或者 IR5 元件来激活下游基因的转录, 这一机制在大脑多巴胺神经元中起到重要

作用^[14]。RXR γ 与NR4A1结合后可以增加RXR γ 的转录活性,进一步增强RXR配体9-cis-RA的活性;NR4A1与RXR α 结合也会促进9-cis-RA对RXR α 转录激活^[15]。前列腺癌细胞中,在凋亡刺激因子作用下,只有RXR α 存在, NR4A1才能从胞核转移到线粒体上,并在线粒体中通过与BCL-2基因相互作用诱导凋亡^[16]。

3 NR4A与疾病的关系

NR4A家族广泛表达于多个组织中,最早是在神经系统中被发现的。在后续的研究中, NR4A被证明在造血系统、脂肪组织、肝脏组织中也至关重要。在这些组织中, NR4A家族成员的功能可分为两类:激活或抑制转录目标的表达。除了直接调节靶基因表达以外, NR4A可通过与其他蛋白(如BCL-2)相互作用,参与体内多条信号通路,影响细胞的增殖和凋亡,参与神经系统、心血管系统及肿瘤等多种疾病的发生发展^[5]。

3.1 NR4A与神经系统疾病

NR4A2在脑组织中广泛表达,主要存在于大脑皮质和海马等端脑结构中,其在多巴胺能神经元中的作用研究最为广泛^[17]。NR4A2通过调节多巴胺的合成和代谢,影响多巴胺神经元的发育和稳态。NR4A2^{-/-}小鼠在脑黑质/腹侧被盖区表现出多巴胺选择性地丢失,不能产生中脑多巴胺能神经元,小鼠生存活性降低,并在出生后早期迅速死亡^[18]。帕金森病模型杂合性NR4A2小鼠的神经功能呈现年龄相关性下降,其中NR4A2表达的减少增加了1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)对中脑多巴胺神经元的损伤,表明NR4A2有神经保护功能^[19]。在201例帕金森病患者和221例年龄匹配的对照组的基因筛查中发现2个与帕金森病相关的突变,存在于NR4A2的外显子中(309C-T突变和-245T-G突变)。NR4A2点突变通过减少酪氨酸羟化酶(多巴胺合成中的限速酶)的表达导致帕金森病的发生^[20], NR4A2的低表达也可提高帕金森病进展的风险。实验表明NR4A2可通过限制小胶质细胞产生神经毒性介质,维持移植神经干细胞的存活,保护多巴胺能神经元免受神经炎症损伤^[21-22]。这表明, NR4A2是调节中枢神经系统中多种生理功能的重要因素,提示NR4A2在预防和治

疗包括帕金森病在内的神经退行性疾病中具有强大的潜力。在帕金森病小鼠模型中, NR4A2的激活剂C-DIM12通过调节NR4A2的转录活性和血脑屏障,抑制神经胶质细胞的激活,防止多巴胺神经元胞体损失,减少核因子- κ B(NF- κ B)调节的炎症基因表达,保护多巴胺神经元,有望用于治疗包括帕金森病在内的神经退行性疾病^[23]。

3.2 NR4A2与免疫相关疾病

NR4A家族蛋白调控多种免疫细胞的分化过程,参与多种免疫相关疾病的发生发展。NR4A2的抗炎活性主要是通过影响NF- κ B信号通路发挥作用。在NF- κ B信号通路,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和细菌脂多糖(LPS)的炎症刺激下, NR4A2能形成共抑制复合物,起到抗炎的作用^[24]。NR4A2也可以激活负调控因子AP-1的表达,抑制炎症因子的表达,起到抗炎的效果^[25]。NR4A2参与Th17细胞的成熟和分化,也可以激活转录因子Foxp3的表达,激活调节性T细胞(Treg细胞)的分化。有研究^[26-27]发现, NR4A基因敲除小鼠体内的Treg细胞显著减少,这会引发机体强烈的自身免疫性反应,导致自身免疫性疾病。NR4A2与其他具有抗炎活性的可溶性细胞表面介质(如IL-10、TGF- β 、TAM受体配体)作用,对调节活化的免疫细胞和神经胶质细胞的炎症信号,以及炎症信号的分辨非常重要^[28]。NR4A2可促进滑膜细胞的增殖导致关节炎,而干扰滑膜细胞中内源性NR4A2的表达可以减轻关节的损伤程度,提示NR4A2可能成为关节炎的治疗靶点^[29]。

3.3 NR4A2与心血管疾病

血管壁受损后,参与血管重建细胞(巨噬细胞、血管内皮细胞和平滑肌细胞)的NR4A受体家族蛋白表达会上调,以应对微环境变化^[30]。动脉粥样硬化病变患者巨噬细胞中高表达的NR4A蛋白是通过参与NF- κ B信号通路来发挥作用的。PEI等^[31]研究证实,小鼠巨噬细胞中NR4A1可通过直接结合IKK γ 基因启动子上的NBRE位点来激活IKK γ 的表达,激活NF- κ B信号通路。BONTA等^[32]的研究发现,在THP-1细胞系中, NR4A受体家族3个蛋白过表达可使炎症因子TNF- α , LPS、IL-1 β 和趋化因子的表达降低,减少巨噬细胞对氧化低密度脂蛋白的摄取。在血管内皮细胞中,血管内皮生长

因子 (VEGF) 诱导表达上调的 NR4A3 参与多条信号通路, 包括激活蛋白激酶 C、钙动员和钙调神经磷酸酶信号, 促进动脉粥样硬化病变的发展。有研究^[33]发现, 平滑肌细胞中的 NR4A 受体家族蛋白也会被外部刺激诱导高表达, 小鼠平滑肌细胞中的有丝分裂刺激可诱导 NR4A3 mRNA 表达上调, 超过原来的 600 倍, 除此之外, 动静脉平滑肌细胞的周期伸展运动可以提高 NR4A1 的转录水平; 平滑肌细胞中的 NR4A3 参与的是 RAS-MEK-ERK1/2 信号通路, 沉默平滑肌细胞中的 NR4A1 通过减少 DNA 合成, 增加 p27Kip1 蛋白的表达, 表现出抗增殖活性; 而 miR-145 负调控 NR4A2, 缺乏 miR-145 的小鼠由于其高表达 NR4A2 而对动脉粥样硬化斑块的形成具有抵抗作用。总的来说, 在动脉粥样硬化病变进程中, NR4A3 促进动脉粥样硬化病变的发展, 而 NR4A1 和 NR4A2 可减轻动脉粥样硬化, 可能成为预防和治疗心血管疾病的标志物。

3.4 NR4A2 与肿瘤

肿瘤的发病机制及进程非常复杂, 一直是科学研究的重点。NR4A 受体表达改变已在许多实体瘤中被发现。NR4A1 和 NR4A3 受体表达的减少与血液恶性肿瘤包括急性髓性白血病和慢性骨髓增生性疾病相关。NR4A 受体在多种肿瘤组织中通过上调介导细胞周期调控的细胞周期素 D2 (Cyclin D2)、介导细胞凋亡抑制的转录因子 E2F1、介导活性氧类物质生成的硫氧还蛋白 5 (TXNDC5) 等多种靶基因促进细胞增殖。因此, 针对 NR4A 受体的抗肿瘤药物也一直都是研究的重点。目前针对 NR4A 受体药物的开发策略包括靶向 NR4A 受体的表达、核输出, 以及与辅因子的相互作用。针对 NR4A 受体的靶向药物有助于提高肿瘤对放化疗的敏感性。Csn-B 是从真菌中分离出来的化合物, 是 NR4A1 的配体, 通过激活 NR4A1 靶基因, 诱导 NR4A1 的表达, 将 NR4A1 转运至线粒体引起细胞色素 C 的释放, 诱导细胞凋亡, 延缓异种移植瘤的生长, Csn-B 可能是治疗癌症的新的候选或者先导化合物^[34]。从化合物库中筛选出的靶向 NR4A1 的化合物 THPN, 诱导 NR4A1 从胞质向线粒体转移, 在黑色素瘤细胞系中证实 NR4A1/THPN 结合后, NR4A1 可结合线粒体外膜上的 NIX 及腺嘌呤核苷酸移位酶 1, 通过线粒体外膜通道上的转位酶进入线

粒体内膜, 诱导细胞自噬过程导致细胞死亡^[35]。在胰腺癌细胞中的 Nur77 受体激动剂 (DIM-C-pOPHCH3) 是潜在的 NR4A1 激动剂; 然而, 该化合物对人 NR4A1 仅是弱激动剂, 并且大多数 C-DIMs 表现出抑制效果。高活性的 NR4A1 拮抗剂 (DIM-C-pPhOH) 与 NR4A1-LBD 独特的相互作用, 直接作用于核 NR4A1 并表现出 NR4A1 拮抗活性, 在癌细胞系和肿瘤中显示 DIM-C-pPhOH 是一种高效抗癌剂, 提示 NR4A1 拮抗剂是新一类重要的抗癌药物^[36-37]。结直肠癌中, PGE2 以 cAMP/蛋白激酶 a 依赖的方式诱导 NR4A2 表达, 这一机制可促进鳞状细胞癌对氟尿嘧啶的耐药性^[38-39]。NR4A 受体的 DNA 修复作用也可能有助于放化疗的耐受 (如博莱霉素)。紫杉醇能够模拟 NR4A1 的功能活性, 直接靶向结合线粒体膜蛋白 Bcl-2, 改变 Bcl-2 构象, 使其从抗凋亡蛋白转变为促凋亡蛋白, 触发凋亡进程。

4 结论与展望

综上所述, NR4A 家族蛋白是一类孤儿核受体, 是由多种应激源诱导的早期基因, 在肿瘤中的作用越来越被重视。针对 NR4A 蛋白的结构研究为更好地了解 NR4A 受体识别结合不同的靶基因的分子机制提供了理论基础, 尤其是针对其二聚体的结构研究有助于了解基因协调表达的分子机制。而针对 NR4A 蛋白的功能研究为了解肿瘤发生过程中的分子机制及抗肿瘤治疗提供了新的思路, 在开发新的抗癌策略方面具有潜力。

参 考 文 献 :

- [1] HELSEN C, KERKHOF S, CLINCKEMALIE L, et al. Structural basis for nuclear hormone receptor DNA binding[J]. Mol Cell Endocrinol, 2012, 348(2): 411-417.
- [2] WEIKUM E R, LIU X, ORTLUND E A. The nuclear receptor superfamily: a structural perspective[J]. Protein Sci, 2018, 27(11): 1876-1892.
- [3] SAFE S, JIN U H, MORPURGO B, et al. Nuclear receptor 4A (NR4A) family - orphans no more[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2016, 157: 48-60.
- [4] RODRÍGUEZ-CALVO R, TAJES M, VÁZQUEZ-CARRERA M. The NR4A subfamily of nuclear receptors: potential new therapeutic targets for the treatment of inflammatory diseases[J]. Expert Opin Ther Targets, 2017, 21(3): 291-304.
- [5] MOHAN H M, AHERNE C M, ROGERS A C, et al. Molecular

- pathways: the role of NR4A orphan nuclear receptors in cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(12): 3223-3228.
- [6] MEINKE G, SIGLER P B. DNA-binding mechanism of the monomeric orphan nuclear receptor NGFI-B[J]. *Nat Struct Biol*, 1999, 6(5): 471-477.
- [7] WANG Z L, BENOIT G, LIU J S, et al. Structure and function of Nurr1 identifies a class of ligand-independent nuclear receptors[J]. *Nature*, 2003, 423(6939): 555-560.
- [8] KURAKULA K, KOENIS D S, van TIEL C M, et al. NR4A nuclear receptors are orphans but not lonesome[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1843(11): 2543-2555.
- [9] PHILIPS A, LESAGE S, GINGRAS R, et al. Novel dimeric Nur77 signaling mechanism in endocrine and lymphoid cells[J]. *Mol Cell Biol*, 1997, 17(10): 5946-5951.
- [10] MAIRA M, MARTENS C, PHILIPS A, et al. Heterodimerization between members of the Nur subfamily of orphan nuclear receptors as a novel mechanism for gene activation[J]. *Mol Cell Biol*, 1999, 19(11): 7549-7557.
- [11] JIANG L Y, WEI H D, YAN N N, et al. Structural basis of NR4A1 bound to the human pituitary proopiomelanocortin gene promoter[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 523(1): 1-5.
- [12] JOLMA A, YAN J, WHITINGTON T, et al. DNA-binding specificities of human transcription factors[J]. *Cell*, 2013, 152(1/2): 327-339.
- [13] JIANG L Y, DAI S Y, LI J, et al. Structural basis of binding of homodimers of the nuclear receptor NR4A2 to selective Nur-responsive DNA elements[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(51): 19795-19803.
- [14] AARNISALO P, KIM C H, LEE J W, et al. Defining requirements for heterodimerization between the retinoid X receptor and the orphan nuclear receptor Nurr1[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(38): 35118-35123.
- [15] SCHEEPSTRA M, ANDREI S A, de VRIES R M J M, et al. Ligand dependent switch from RXR homo- to RXR-NURR1 heterodimerization[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2017, 8(9): 2065-2077.
- [16] LIN B Z, KOLLURI S K, LIN F, et al. Conversion of Bel-2 from protector to killer by interaction with nuclear orphan receptor Nur77/TR3[J]. *Cell*, 2004, 116(4): 527-540.
- [17] MURPHY E P, CONNEELY O M. Neuroendocrine regulation of the hypothalamic pituitary adrenal axis by the nurr1/nur77 subfamily of nuclear receptors[J]. *Mol Endocrinol*, 1997, 11(1): 39-47.
- [18] KIM J Y, KOH H C, LEE J Y, et al. Dopaminergic neuronal differentiation from rat embryonic neural precursors by Nurr1 overexpression[J]. *J Neurochem*, 2003, 85(6): 1443-1454.
- [19] CHEN Y H, TSAI M T, SHAW C K, et al. Mutation analysis of the human NR4A2 gene, an essential gene for midbrain dopaminergic neurogenesis, in schizophrenic patients[J]. *Am J Med Genet*, 2001, 105(8): 753-757.
- [20] LE W D, XU P Y, JANKOVIC J, et al. Mutations in NR4A2 associated with familial Parkinson disease[J]. *Nat Genet*, 2003, 33(1): 85-89.
- [21] HERING R, PETROVIC S, MIETZ E M, et al. Extended mutation analysis and association studies of Nurr1 (NR4A2) in Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2004, 62(7): 1231-1232.
- [22] IBÁÑEZ P, LOHMANN E, POLLAK P, et al. Absence of NR4A2 exon 1 mutations in 108 families with autosomal dominant Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2004, 62(11): 2133-2134.
- [23] HAMMOND S L, SAFE S, TJALKENS R B. A novel synthetic activator of Nurr1 induces dopaminergic gene expression and protects against 6-hydroxydopamine neurotoxicity *in vitro*[J]. *Neurosci Lett*, 2015, 607: 83-89.
- [24] MCEVOY C, de GAETANO M, GIFFNEY H E, et al. NR4A receptors differentially regulate NF- κ B signaling in myeloid cells[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 7.
- [25] LIU X D, WANG Y, LU H P, et al. Genome-wide analysis identifies NR4A1 as a key mediator of T cell dysfunction[J]. *Nature*, 2019, 567(7749): 525-529.
- [26] FASSETT M S, JIANG W Y, D'ALISE A M, et al. Nuclear receptor Nr4a1 modulates both regulatory T-cell (Treg) differentiation and clonal deletion[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(10): 3891-3896.
- [27] WANG L M, ZHANG Y, LI X, et al. Nr4a1 plays a crucial modulatory role in Th1/Th17 cell responses and CNS autoimmunity[J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 68: 44-55.
- [28] SEKIYA T, KASHIWAGI I, YOSHIDA R, et al. Nr4a receptors are essential for thymic regulatory T cell development and immune homeostasis[J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(3): 230-237.
- [29] MIX K S, MCMAHON K, MCMORROW J P, et al. Orphan nuclear receptor NR4A2 induces synoviocyte proliferation, invasion, and matrix metalloproteinase 13 transcription[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(7): 2126-2136.
- [30] ZHAO Y, BRUEMMER D. NR4A orphan nuclear receptors in cardiovascular biology[J]. *Drug Discov Today Dis Mech*, 2009, 6(1/4): e43-e48.
- [31] PEI L M, CASTRILLO A, CHEN M Y, et al. Induction of NR4A orphan nuclear receptor expression in macrophages in response to inflammatory stimuli[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(32): 29256-29262.
- [32] BONTA P I, van TIEL C M, VOS M, et al. Nuclear receptors Nur77, Nurr1, and NOR-1 expressed in atherosclerotic lesion macrophages reduce lipid loading and inflammatory responses[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(10): 2288-2294.
- [33] NOMIYAMA T, NAKAMACHI T, GIZARD F, et al. The NR4A orphan nuclear receptor NOR1 is induced by platelet-derived growth factor and mediates vascular smooth muscle cell proliferation[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(44): 33467-33476.
- [34] ZHAN Y Y, DU X P, CHEN H Z, et al. Cyclosporine B is an agonist for nuclear orphan receptor Nur77[J]. *Nat Chem Biol*,

- 2008, 4(9): 548-556.
- [35] WANG W J, WANG Y, CHEN H Z, et al. Orphan nuclear receptor TR3 acts in autophagic cell death via mitochondrial signaling pathway[J]. *Nat Chem Biol*, 2014, 10(2): 133-140.
- [36] LEE S O, LI X, KHAN S, et al. Targeting NR4A1 (TR3) in cancer cells and tumors[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2011, 15(2): 195-206.
- [37] LEE S O, JIN U H, KANG J H, et al. The orphan nuclear receptor NR4A1 (Nur77) regulates oxidative and endoplasmic reticulum stress in pancreatic cancer cells[J]. *Mol Cancer Res*, 2014, 12(4): 527-538.
- [38] HOLLA V R, MANN J R, SHI Q, et al. Prostaglandin E2 regulates the nuclear receptor NR4A2 in colorectal cancer[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(5): 2676-2682.
- [39] SHIGEISHI H, HIGASHIKAWA K, HATANO H, et al. PGE₂ targets squamous cell carcinoma cell with the activated epidermal growth factor receptor family for survival against 5-fluorouracil through NR4A2 induction[J]. *Cancer Lett*, 2011, 307(2): 227-236.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 蒋龙英, 陈永恒. NR4A 家族蛋白结构与功能的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(9): 49-54.

Cite this article as: JIANG L Y, CHEN Y H. Research progress of structure and function of NR4A subfamily[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(9): 49-54.