

Les Récepteurs nucléaires

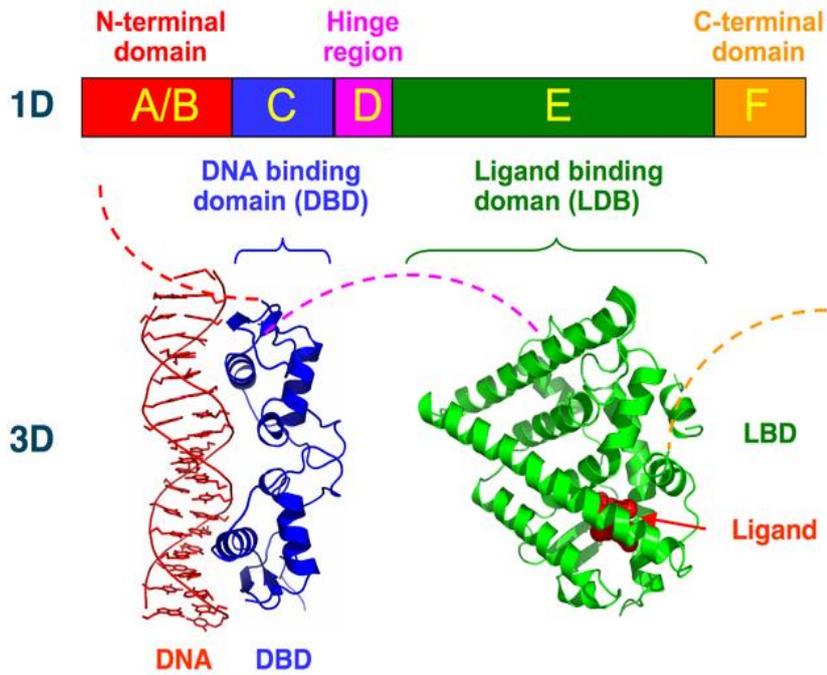
- Appartiennent à la famille des facteurs de transcription : c'est une famille de protéines qui se lie à la région promotrice des gènes soit pour augmenter soit réprimer leur transcription en ARN messagers.
- Les récepteurs nucléaires sont activés par des ligands (hormones et molécules) lipophiles :
 - 1-Hormones stéroïdes : synthétisées à partir du cholestérol ; hormones gonadiques (œstrogènes, androgènes, progestatifs), corticostéroïdes (glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes)
 - 2-Hormones thyroïdiennes (T3, T4 Thyroxine)
 - 3-Rétinoïdes
 - 4-Vitamine D
 - 5-Eicosanoïdes
 - 6-Acides gras saturés $\omega 2$, $\omega 3$, $\omega 6$, $\omega 9$.
- 49 récepteurs nucléaires ont été identifiés dont 21 récepteurs orphelins où le ligand reste inconnu.

Structure

Ces récepteurs sont formés par 6 domaines de A-F :

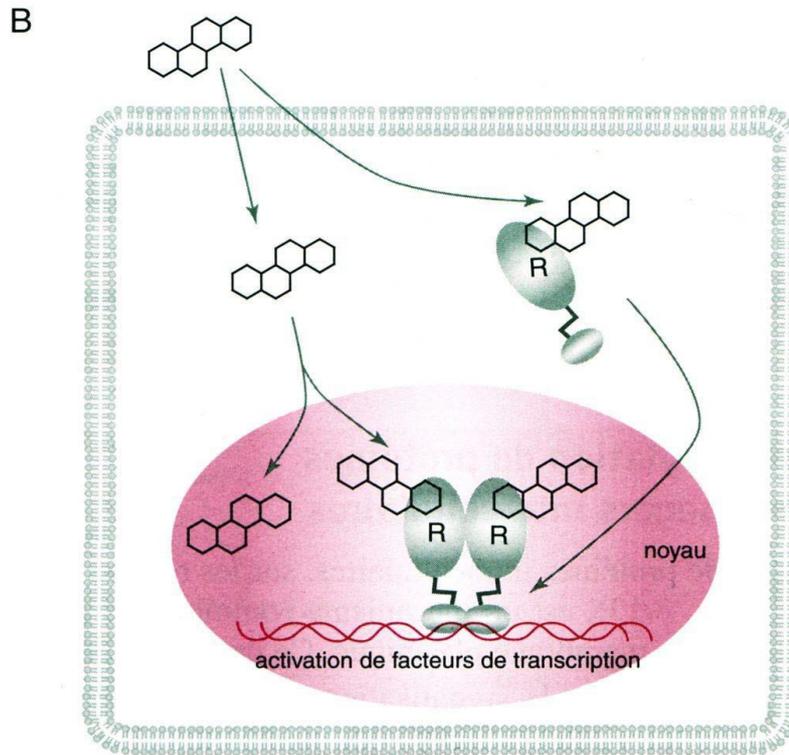
- A-B de longueur variable
- C : interaction avec l'ADN
- D : zone flexible
- E : liaison du ligand
- F : domaine de dimérisation

Structural Organization of Nuclear Receptors

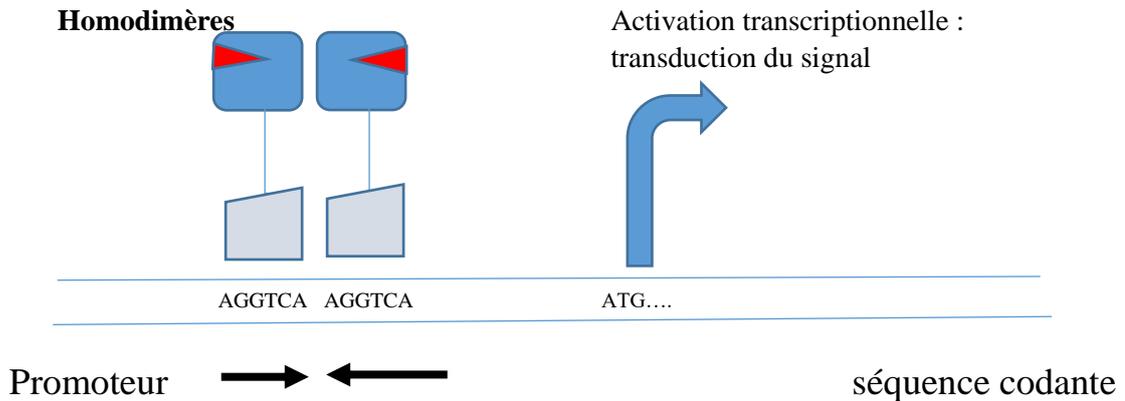


Mécanismes de signalisation

1- Mécanisme général



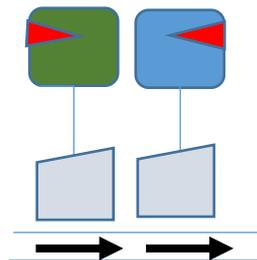
2- Les éléments de réponse des récepteurs nucléaires



Récepteurs aux hormones stéroïdiennes :

- Rc Corticostéroïdes (glucocorticoïdes GR, minéral corticoïdes MR)
- Rc aux hormones gonadiques : œstrogènes (ER), androgènes (AR), progestatifs (PR)

Hétérodimères



Récepteurs aux hormones non stéroïdiennes :

- Rc aux hormones thyroïdiennes (TR)
- Rc vitamine D(VDR)
- Rc eicosanoïdes (PPAR)
- Rc acide tout-trans rétinolique (RAR)

Les récepteurs nucléaires des hormones stéroïdes, 2 types de signalisation, exemple des glucocorticoïdes

1^{er} Type :

- Dimérisation
- Liaison à l'ADN (HRE)
- Activation des facteurs de transcription, stabilisation du complexe de pré initiation, réarrangement de la structure de la chromatine
- Activation de la transcription

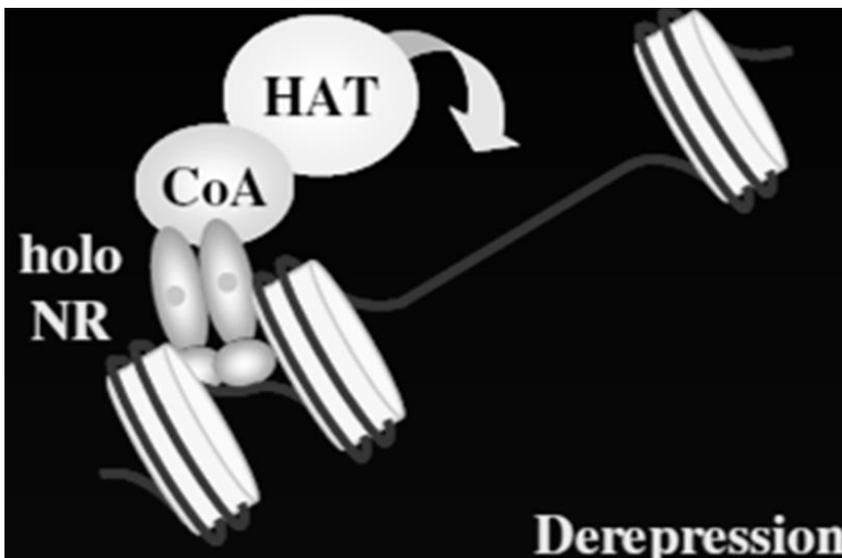
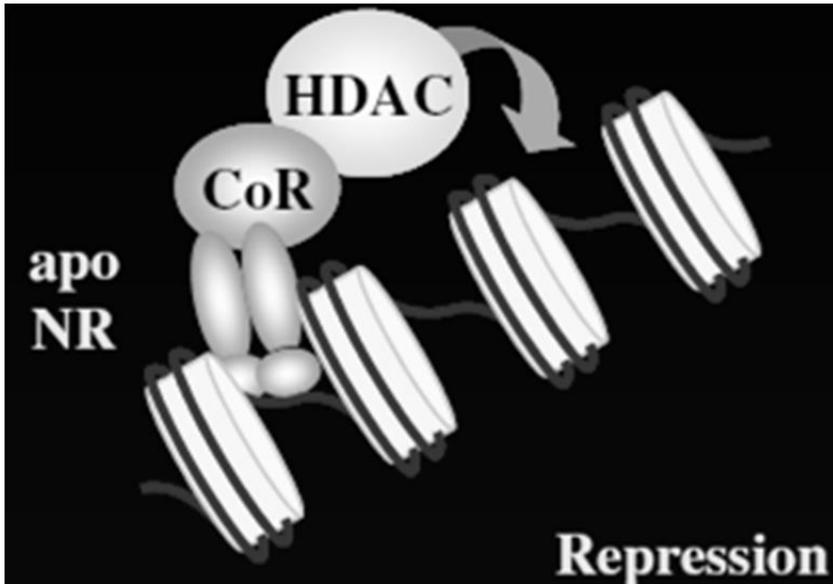
Remarque : il existe des nHRE : où la liaison des complexes HR à ces sites inhibe la transcription.

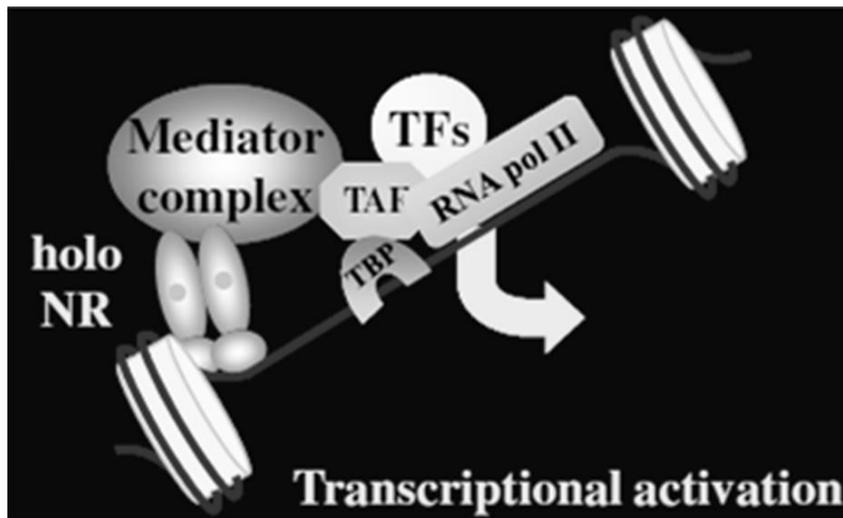
2^{ème} Type :

-Les complexes HR monomériques se lient à des facteurs de transcription, ils inhibent ainsi : soit leur liaison à l'ADN, soit leur activité transcriptionnelle

Exemple : effet anti-inflammatoire des glucocorticoïdes qui bloquent l'expression des IL-2

Les RN aux hormones non stéroïdiennes





HAT : histone acetyl transferase

HDAC : histone desacétylase

NR : récepteur nucléaire

3- RN, cibles des médicaments :

- **Contrôlent de nombreux processus physiologiques** liés au développement, à la vie cellulaire, à la reproduction, au métabolisme, à l'homéostasie...
- Impliqués dans de **nombreuses pathologies**.
- Leur activité ligand-dépendante en fait de très bonnes **cibles thérapeutiques**

a- Les récepteurs nucléaires aux hormones stéroïdiennes

Dénomination	Nomenclature	Agonistes	Antagonistes
R. des minéralocorticoïdes	MR, 984, 4q31.1	aldostérone	spironolactone éphérénone
R. des glucocorticoïdes	GR, 777, 5q31-q32	cortisol prednisolone	RU-486
R. des androgènes	AR, 919, Xq11	testostérone	nilutamide
R. des progestagènes	PR, 933, 11q22	progestérone lévonorgestrel	mifépristone (RU-486)
R. des estrogènes	ER α , 595, 6q25 ER β , 530, 14q23	17 β -estradiol diéthylstilbestrol	tamoxifène* raloxifène*
R. apparentés à ER	ERR α , 519, 11q13 ERR β , 500, 14q24 ERR γ , 458, 1q41	orphelins	diéthylstilbestrol**

➤ **Les minéralcorticoïdes :**

- Médiateur : aldostérone
- Régulation de la pression artérielle
- Antagonistes : spironolactone

➤ **Les glucocorticoïdes :**

- Médiateur : cortisol
- Le cortisol et ses dérivés agonistes constituent la famille des anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)
- Antagonistes : pas d'indications thérapeutiques

➤ **Les récepteurs des œstrogènes :**

- Médiateur : œstradiol, oestriol, œstrone
- Agoniste : éthinyl- œstradiol (utilisé dans la pilule contraceptive)
- Antagoniste : tamoxifène (anticancéreux/cancer du sein hormon-dépendant)

➤ **Le récepteur de la progestérone**

- Médiateur : progestérone
- Agoniste : levonorgestrel, Norlevo, contraception post-coïtale d'urgence
- Antagoniste : mifépristone, interruption volontaire de grossesse

b- Les récepteurs nucléaires aux hormones non stéroïdiennes

Dénomination	Nomenclature	Agonistes
R. de la vitamine D	VDR, 427, 12q13.11	vitamine D3
R. des hormones thyroïdiennes	TR α , 410, 17q11.2 TR β , 461, 3p24.3	triiodothyroxine (T3) T3 et T4
R. de l'acide rétinoïque (ou R. de la vitamine A) (ou R. de la vitamine α)	RAR α , 462, 17q21.1 RAR β , 455, 3p24 RAR γ , 454, 12q13	vitamine A acide rétinoïque all- <i>trans</i> acide rétinoïque all- <i>trans</i> acide rétinoïque 9- <i>cis</i>
R. X des rétinoïdes	RXR α , 462, 9q34.3 RXR β , 533, 6p21.3 RXR γ , 463, 1q22-q23	acide rétinoïque 9- <i>cis</i> béxarotène
R. PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors)	PPAR α , 468, 22q13.31 PPAR β (δ), 441, 6p21.2p21.1 PPAR γ , 478, 3p25	fibrates, LTB4 PGI2? glitazones

- **Le récepteur des hormones thyroïdiennes :** les hormones T3 et T4 sont impliquées dans l'hypothyroïdie
- **Le récepteur de la vitamine D :** le calcitriol est indiqué dans le rachitisme
- **Les récepteurs PPAR (PPAR- α , PPAR- γ) :** les fibrates, agonistes des PPAR α , sont des hypolipémiants, les glitazones, agonistes des PPAR γ , sont des antidiabétiques (diabète de type II)

Conclusion :

Les RN sont des récepteurs spécifiques, dont les ligands sont liposolubles, et la transduction se traduit par une réponse spécifique, car ce sont des facteurs de transcription, et constituent des cibles thérapeutiques.