

II. Les récepteurs nucléaires

II.1. Introduction

Ce sont des récepteurs activés par un ligand d'origine extracellulaire et responsables du contrôle de l'expression des gènes cibles (régulation de la transcription).

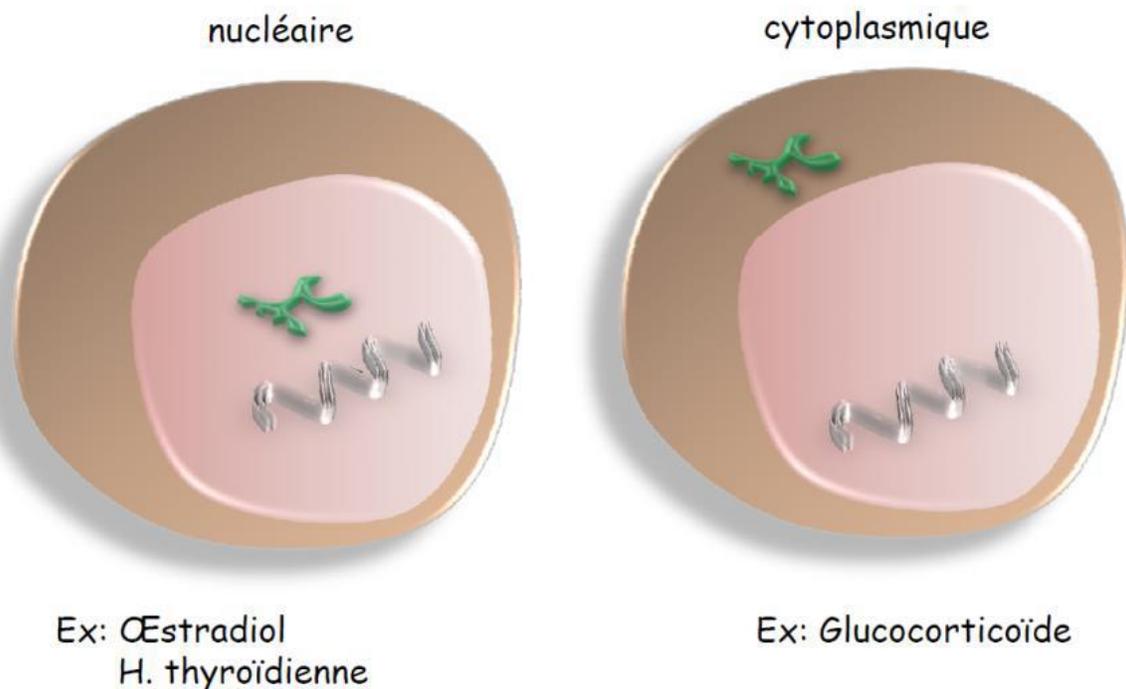
Certains récepteurs nucléaires sont des facteurs de transcription dont les ligands sont des hormones (stéroïdiennes, thyroïdiennes); ou des substances diffusibles à travers les membranes cellulaires (vitamine D, acide rétinoïque...).

Ils interviennent dans les processus de différenciation et de prolifération cellulaire et participent à la régulation d'un grand nombre de fonctions (reproduction, métabolisme osseux, système cardiovasculaire et nerveux, etc.).

Les ligands impliqués sont hydrophobes ayant la capacité de franchir la membrane plasmique (hormones, vitamines A et D...).

Localisation

Les récepteurs nucléaires peuvent être présents dans le cytoplasme (cas du récepteur aux glucocorticoïdes) ou dans le noyau des cellules sous forme liée ou non à l'ADN.



A l'état **inactif**, ces facteurs de transcription sont localisés soit dans le **cytoplasme** soit dans le **noyau**,

Ainsi, au niveau cytoplasmique, la liaison du ligand module l'interaction du récepteur avec différents facteurs cytoplasmiques et permet la translocation du récepteur vers le noyau. A l'inverse, en l'absence de ligand, certains récepteurs sont directement liés aux éléments de réponse de leur gène cible

II. 2. Structure des récepteurs nucléaires

Ce sont des protéines **monocaténares** qui partagent une organisation structurale commune de six domaines (A-F) :

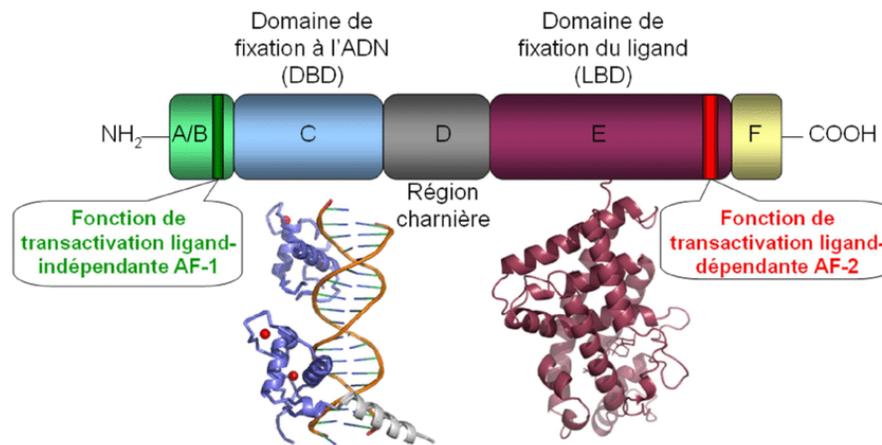


Figure 1 : Structure générale des récepteurs nucléaires

II.2.1. Domaine de transactivation A/B

- La région N-Terminale (domaine A/B) est la plus variable en termes de taille et de séquence protéique ce qui détermine la diversité des isoformes et leur spécificité cellulaire et leur fonction.

- Il contient une fonction activatrice de la transcription dite indépendante du ligand (AF-1, Activation Function-1)
- Cette région peut être soumise à des modifications post transcriptionnelles (par exemple glycosylation et phosphorylation) qui change son activité
- Elle est capable d'interagir avec différents cofacteurs.

II.2.2. Domaine C

- Cette région est le domaine de liaison à l'ADN (DBD, DNA Binding Domain). au niveau de séquences particulières nommées élément de réponse (RE, Response Element ou HRE, Hormone Response Element).
- Il présente une forte homologie de séquence entre les différents récepteurs nucléaires
- Il est impliqué dans la dimérisation des récepteurs, en particulier des récepteurs stéroïdiens.

II.2.3. Domaine charnière D

- C'est le domaine de jonction entre les domaines C et E
- Cette région est faiblement conservée
- Il comprend la séquence du signal de localisation nucléaire NLS: Nuclear Localisation signal.
- Il confère au récepteur sa flexibilité participant à la fixation sur l'ADN

II.2.4. Domaine de liaison au ligand E

- Ce domaine est le support de nombreuses fonctions.
- Il comporte une poche de liaison au ligand, une interface de dimérisation, une surface de liaison aux co-régulateurs, un domaine de transactivation AF-2 dépendant du ligand

II.2.5. Domaine F

- C'est une région très variable mais absente chez certains récepteurs
- Il possède une action régulatrice.

II. 3. Ligands des récepteurs nucléaires

Les molécules informatives des récepteurs nucléaires sont soit :

- **D'origine endogène** : produits du métabolisme
- **D'origine exogène** : Dérivés alimentaires, médicaments, xénobiotiques...

Ils sont de nature hydrophobe et de petite taille

II.3. Fonctionnement des récepteurs nucléaires

II.3.1. Interaction des récepteurs nucléaires aux ligands

On peut distinguer deux principaux modes d'interaction :

A. Récepteurs stéroïdiens

. La transconformation correspond à des modifications structurales du récepteur nucléaire aboutissant à son activation en tant que facteur transcriptionnel.

- **En absence de ligand A l'état inactif :**

L'aporrécepteur se trouve dans le cytoplasme complexé à des protéines de choc thermique HSP (HeatShockProteins) qui masquent le signal de localisation nucléaire.

- **L'activation du récepteur par le ligand :**

- Départ des protéines HSP, le signal de localisation nucléaire est alors démasqué.
- Translocation nucléaire du récepteur et sa dimérisation
- Fixation du récepteur au niveau de ses éléments de réponse spécifiques
- Recrutement des corégulateurs qui modifient l'activité transcriptionnelle du gène cible.

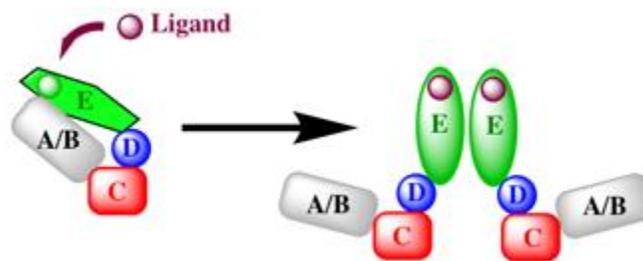


Fig. Dimérisation du récepteur suite à la fixation du ligand

Le récepteur intracellulaire est sous forme inactive car il est couplé à une protéine chaperonne Hsp. Quand le ligand se fixe au récepteur, la protéine Hsp se détache et on a une trans conformation du récepteur. Ces récepteur intracellulaire agissent sur l'ADN sous forme de dimère : complexe hormone-récepteur qui interagit avec l'ADN au niveau d'une région particulière appelée HRE (Elément de Réponse aux Hormones). Ce qui donne une activation de la transcription

B- Récepteurs non stéroïdiens

Ces récepteurs se trouvent dans le noyau et sont en permanence fixés sur leurs éléments de réponse dans les régions promotrices de leurs gènes régulés.

- En l'absence de ligand :

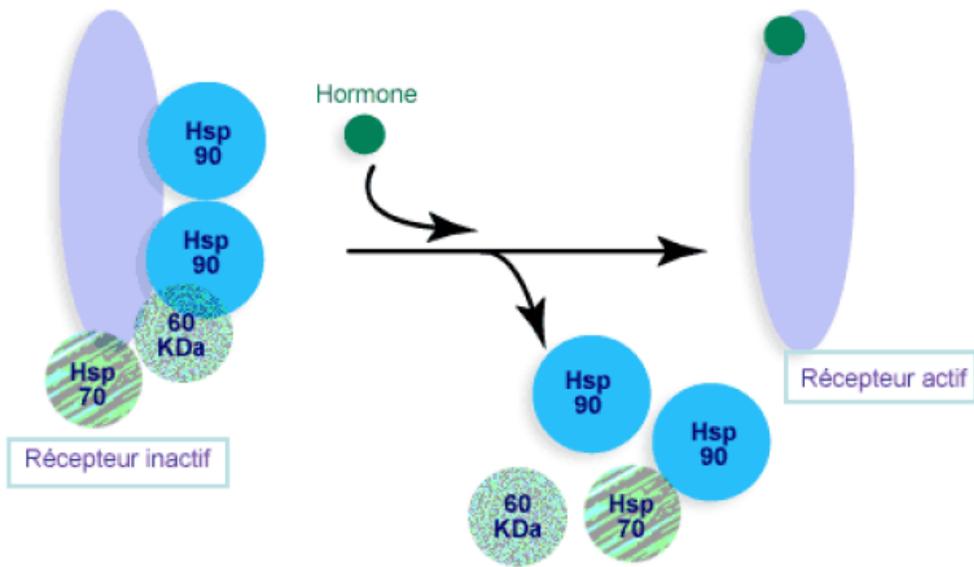
L'aporécepteur est fixé sur la séquence HRE (éléments de réponse aux hormones) sous forme d'hétérodimère. Le contact de corépresseurs permet le maintien de la chromatine dans un état non permissif vis-à-vis de la transcription « le récepteur réprime la transcription ».

- En présence du ligand :

Il y a modification conformationnelle du récepteur qui entraîne la libération de l'ADN ce qui induit l'initiation de la transcription des gènes cibles

donc l'activation des récepteurs nucléaire passe par suit

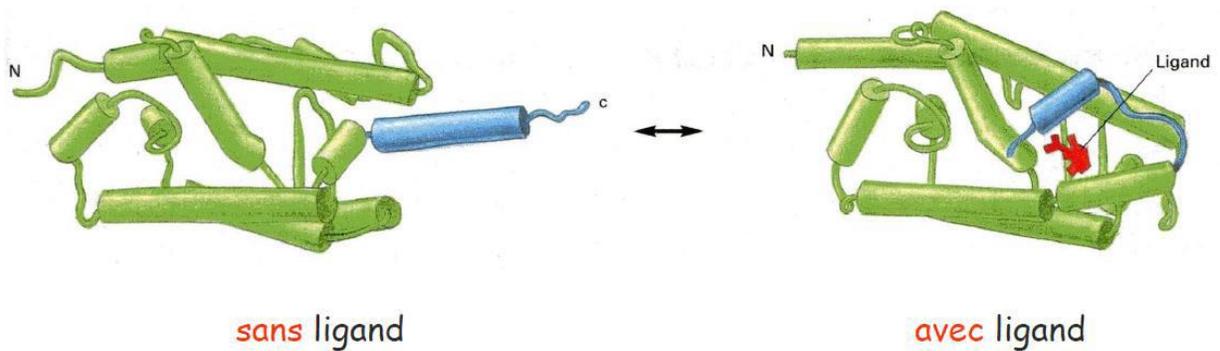
1. Défixation des Hsp (Heat shock proteins)



2. Transconformation

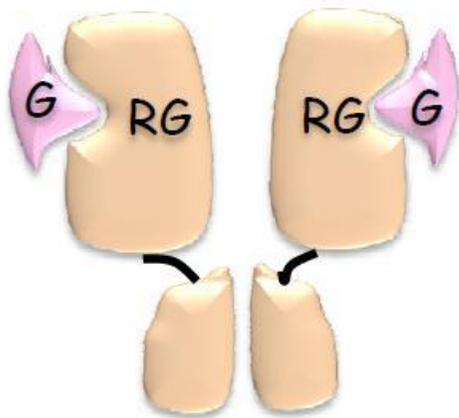
C'est la modification structurale du RN aboutissant à son activation en tant que **facteur transcriptionnel**.

La différence de conformation va rendre les domaines de liaison à l'ADN accessibles.



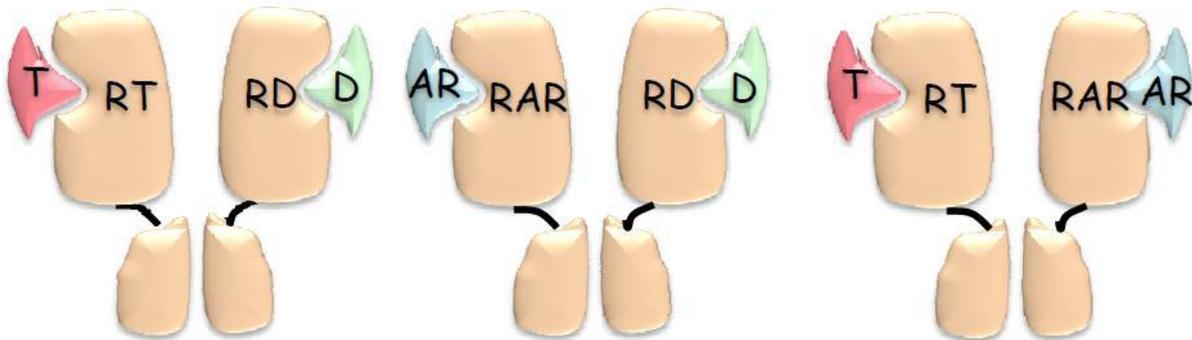
3. Dimérisation des RN

Homodimérisation



Hétérodimérisation

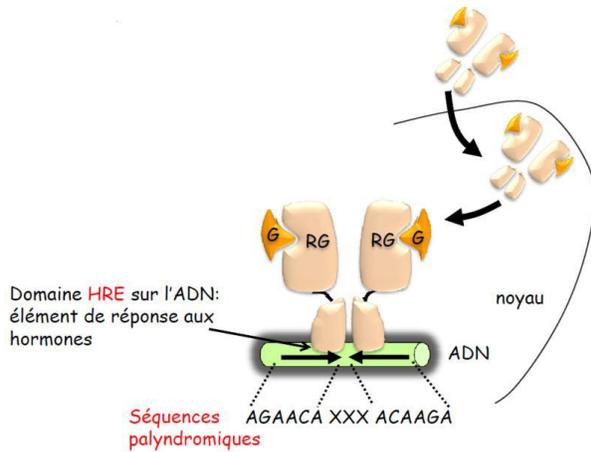
Permet d'augmenter la diversité d'action sur l'ADN



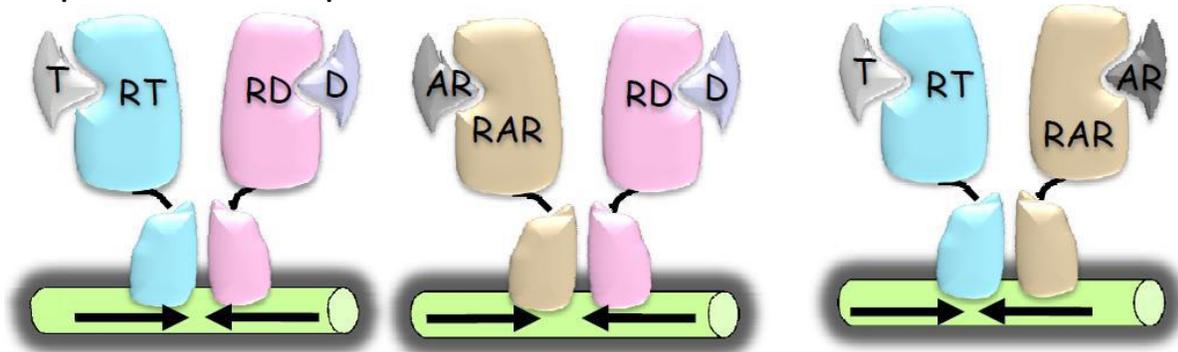
4. Fixation à l'ADN

La fixation du RN sur l'ADN se fait sur le **domaine HRE** (Elément de Réponse aux Hormones) Il est constitué d'une courte séquence nucléotidique (en général 6 nucléotides) Ces séquences sont des **palindromes** : séquence d'ADN pouvant se lire de la même façon dans les deux sens par rapport à un point central sur le même brin. Elles sont spécifiques de chaque récepteur.

Récepteurs homodimériques



Récepteurs hétérodimériques



Activation de la transcription

Les RN sont trop à distance de la machinerie transcriptionnelle pour agir sur la transcription des gènes cibles.

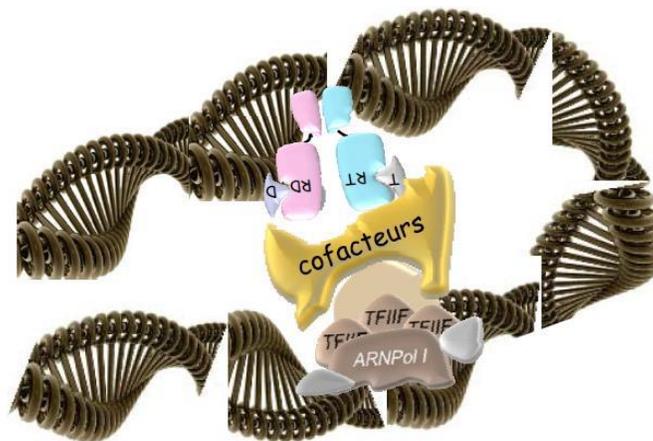
□ **Courbure de l'ADN** : favorise l'interaction des RN avec le complexe d'initiation de la transcription



Soit la courbure met en **liaison directe** le complexe hormone / récepteur avec la polymérase
Soit



Soit la courbure met en **liaison indirecte** le complexe hormone / récepteur avec la polymérase via un cofacteur qui peut avoir un effet actif ou répressif sur la transcription des gènes cibles



Acétylation des histones

Lorsque l'acétylation touche des lysines localisées dans la partie N-terminale des histones, elle empêche l'interaction des histones avec l'ADN.

L'ADN est donc **empaqueté de façon moins serrée** par les histones.

Ceci crée des sites de fixation pour le complexe d'activation de la transcription.

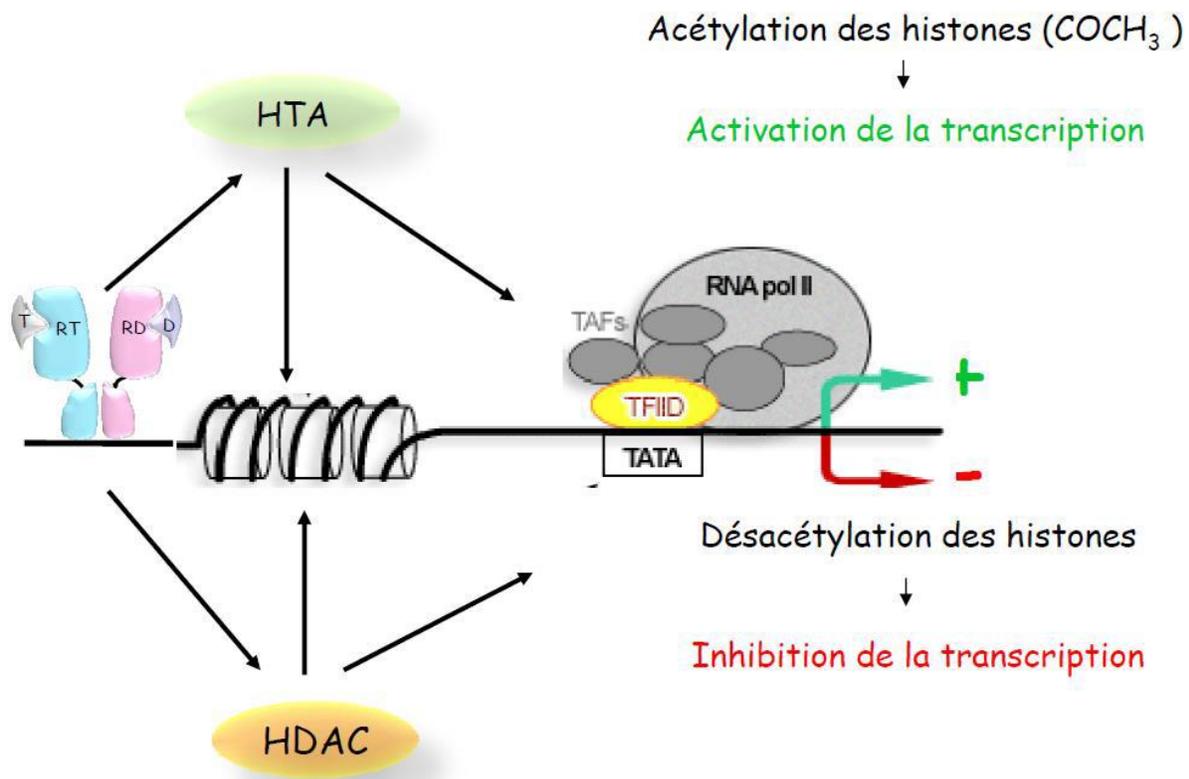
L'acétylation et la désacétylation ont une incidence sur la **structure de la chromatine** et donc jouent un rôle capital dans la **régulation de la transcription des gènes**.

L'**hyper-acétylation** des histones par les histones acétyltransférases (HAT) est associée à l'activation de la transcription.

La **désacétylation** par les histones désacétylases (HDAC) est associée à la répression de la transcription.

Les **co-activateurs** sont responsables de l'acétylation des histones

Les **co-répresseurs** sont responsables de la désacétylation des histones

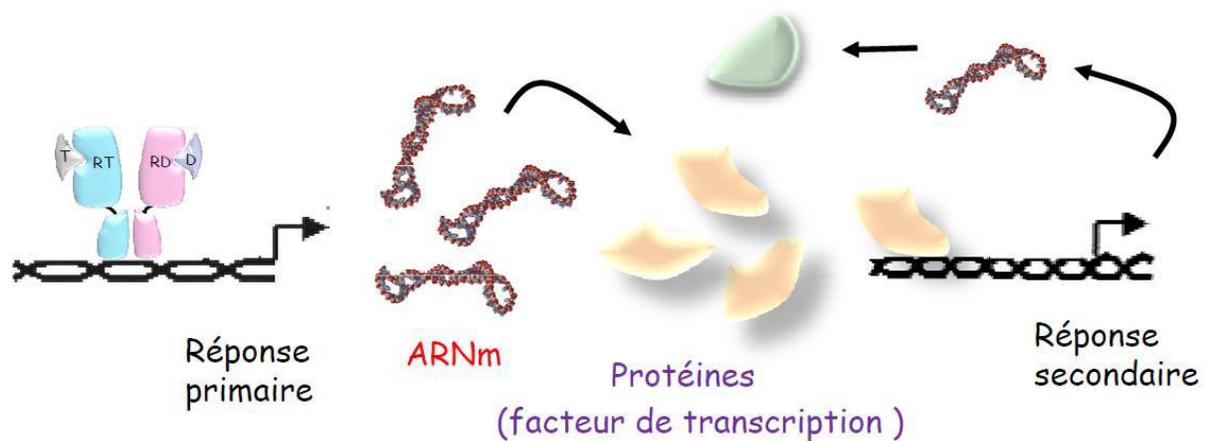


La réponse cellulaire

Il existe 2 types de réponse

- La **réponse « primaire »** : rapide (30 min)
- La **réponse « secondaire »** : tardive (12 à 48h), réponse induite par les protéines synthétisées à partir des gènes de la réponse primaire

(La durée de réponse chez les récepteurs membranaires est de quelques minutes)



Récepteurs nucléaires et pathologies

Certaines pathologies sont associées à des **mutations des récepteurs**

Exemple : **mutation sur le récepteur des androgènes**

Résistance aux androgènes : responsable du pseudo-hermaphrodisme mâle (syndrome du testicule féminisant).

- Phénotype féminin mais caryotype XY

Utilisation en cancérologie de médicaments qui agissent sur les RN

Les hormones **androgènes** et leurs récepteurs sont impliqués dans le cancer de la prostate.

Les hormones **estrogènes** et leurs récepteurs sont impliqués dans le cancer du sein, de l'ovaire, de l'endomètre.

Dans les cancers **hormono-dépendants**, l'hormone peut être responsable d'une activation excessive des RN

- Activation excessive de la transcription des gènes hormono-régulés
- Prolifération excessive des cellules ce qui favorise la croissance tumorale

Il existe une stratégie thérapeutique en cancérologie qui consiste à utiliser la compréhension des mécanismes d'action des récepteurs nucléaires. L'objectif thérapeutique est de moduler, voire bloquer l'activation et le fonctionnement

Il s'agit de l'**hormonothérapie**

Il existe des interconnexions entre les différentes voies de signalisation (possible aussi entre voies de signalisation des récepteurs nucléaires et membranaires).

V. Interaction des différentes voies de signalisation

Les différentes voies de signalisation peuvent être hautement interconnectées. Par exemple les voies des récepteurs couplés à une protéine G et passant par l'adényl cyclase ou la phospholipase C, et les voies des récepteurs tyrosine kinase passant par la phospholipase C, par Ras ou par la PI3-kinase. Chacune de ces voies est différente des autres, mais toutes ces voies

aboutissent finalement à l'activation de protéine kinases, il semblerait que chaque cellule soit capable en principe de contrôler tout ce qui se passe en son sein (Fig. 26).

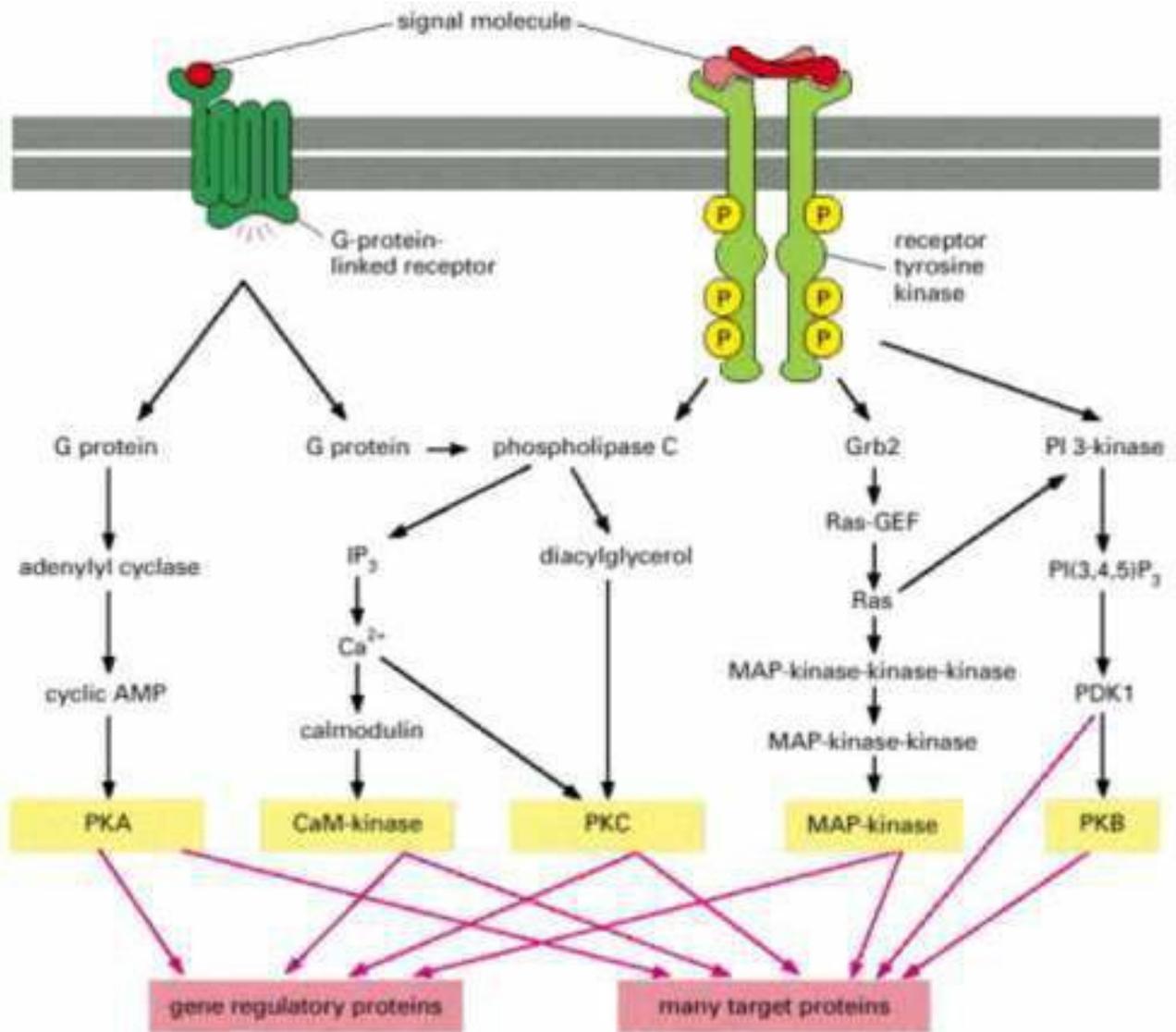


Figure Interaction des différentes voies de signalisation