

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche

Département de Biologie Physico-Chimique, Faculté des sciences de la nature et de la vie
Université A. Mira de Bejaia

Cours

Biologie Cellulaire et Moléculaire

Master I: Génétique Fondamentale et
Appliquée

Dr. CHERAFT-BAHLOUL Nassima

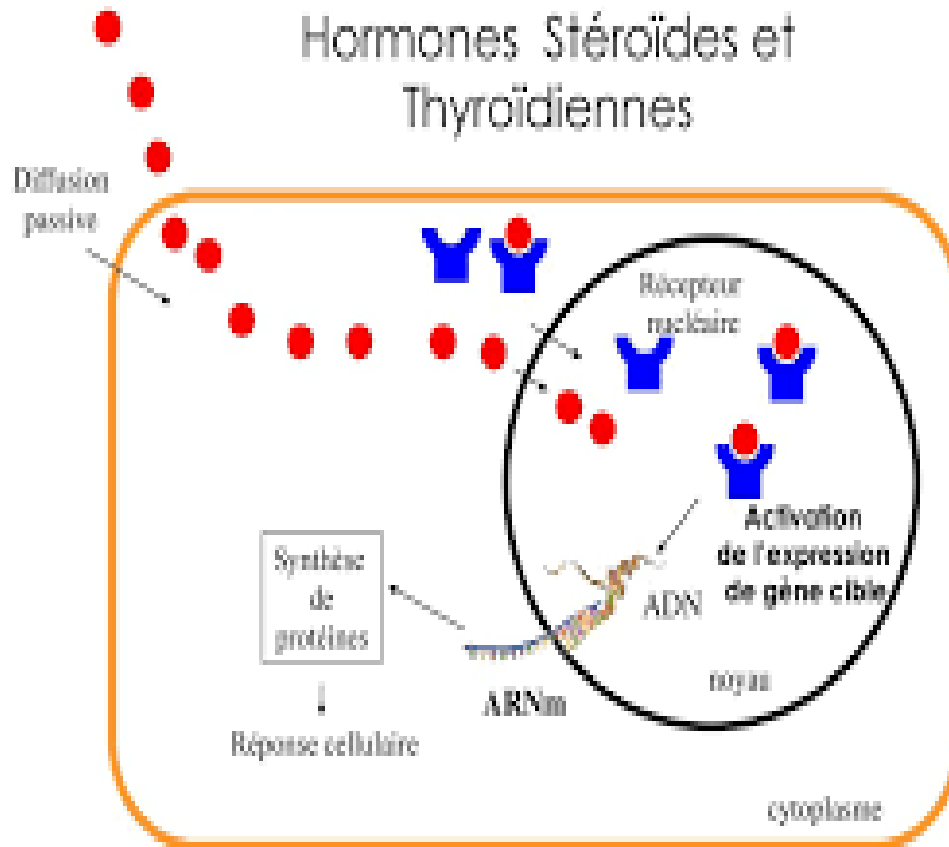
Laboratoire de Biochimie Appliquée

Année: 2022/2023

I.1 Voie de signalisation des récepteurs nucléaires

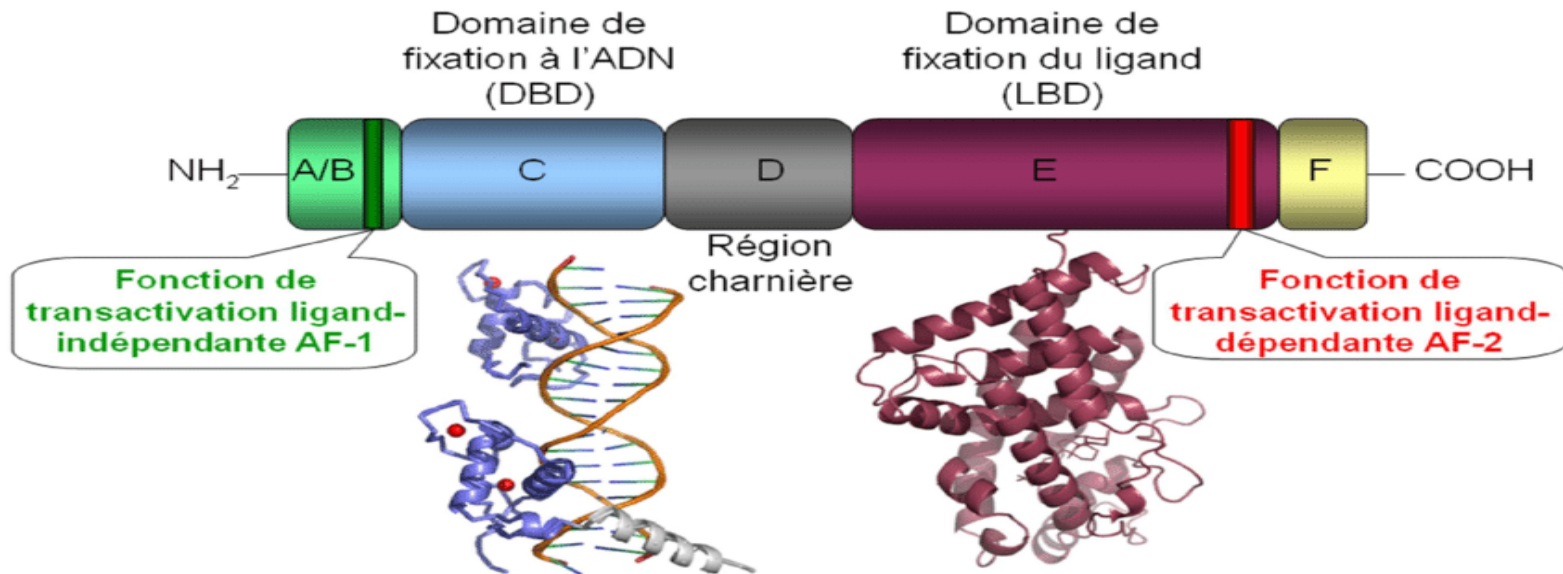
Récepteurs nucléaires

Mécanisme moléculaire Ligand- Récepteurs nucléaires



Récepteurs nucléaires

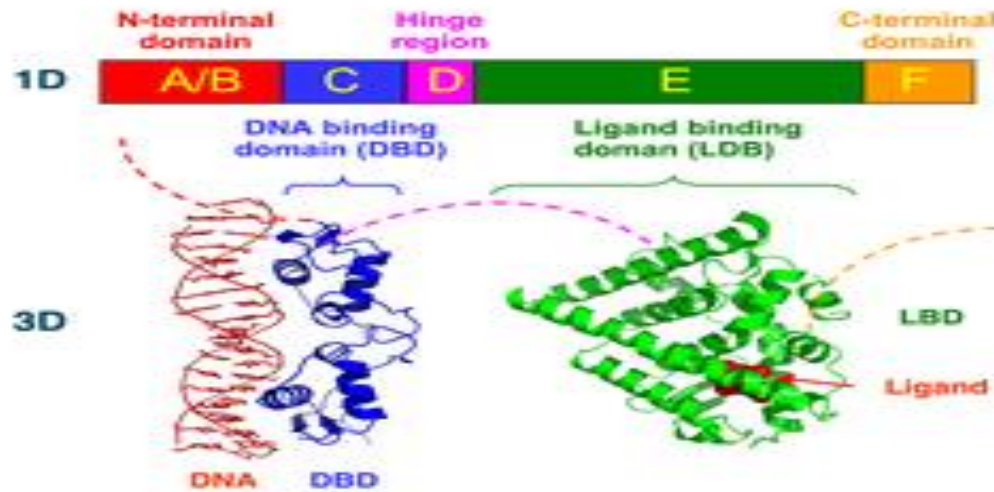
Récepteurs nucléaires



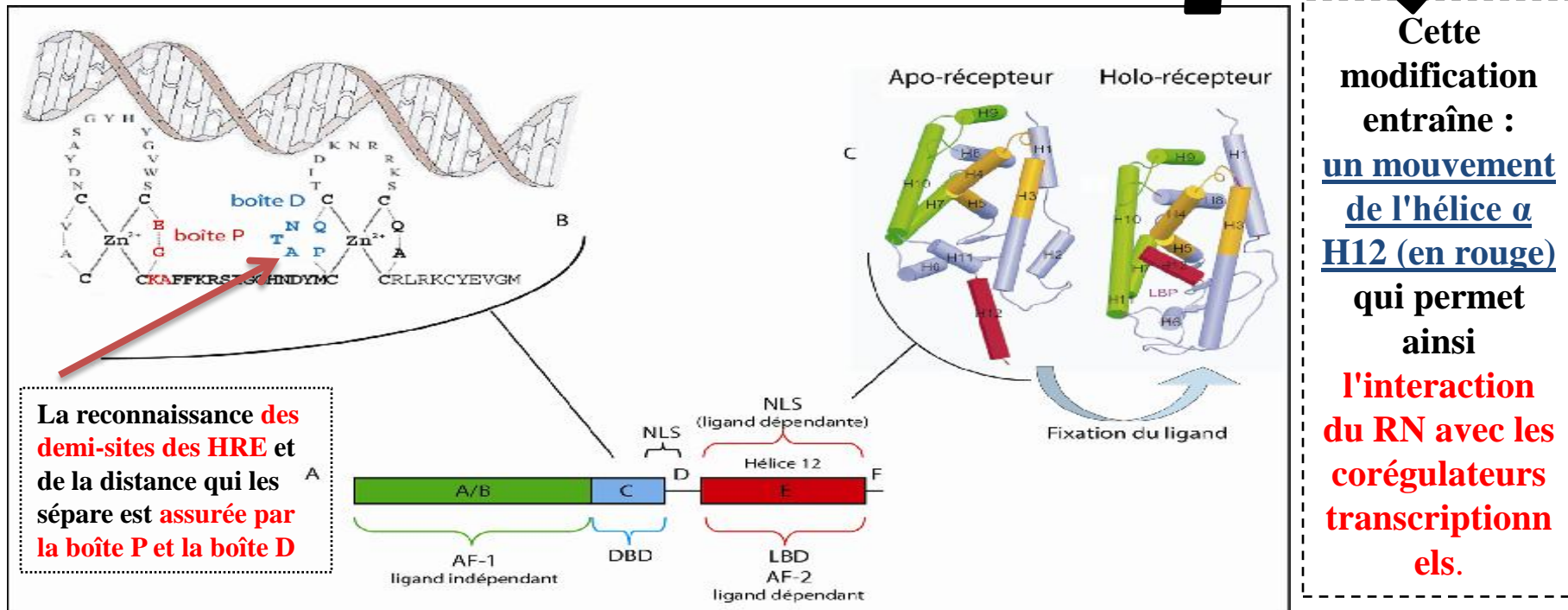
Structure générale des récepteurs nucléaires

Récepteurs nucléaires

Structural Organization of Nuclear Receptors



Récepteurs nucléaires



Le récepteur à la vitamine D.

Récepteurs nucléaires

Classification des récepteurs nucléaires

Tableau 14-1 – Principaux récepteurs nucléaires et leurs ligands.

Nom usuel	Nomenclature	Principal ligand
TR α et TR β	NR1A1, NR1A2	Thyroxine
RAR α , RAR β , RAR γ	NR1B1, NR1B2, NR1B3	Acide rétinoïque tout- <i>trans</i>
PPAR α , PPAR β , PPAR γ	NR1C1, NR1C2, NR1C3	Acides gras, leucotriènes, prostaglandines
ROR α , ROR β , ROR γ	NR1F1, NR1F2, NR1F3	Cholestérol, sulfate de cholestérol
LXR α , LXR β	NR1H3, NR1H2	Oxystérols
FXR α , FXR β	NR1H4, NR1H5	Acides biliaires
VDR	NR1I1	Vitamine D
PXR, CAR	NR1I2, NR1I3	Xénobiotiques
RXR α , RXR β , RXR γ	NR2B1, NR2B2, NR2B3	Acide rétinoïque tout- <i>trans</i>
ER α , ER β	NR3A1, NR3A2	Œstradiol, tamoxifène
ERR α , β , γ	NR3B1, NR3B2, NR3B3	Diéthylstilbestrol
GR	NR3C1	Cortisol
MR	NR3C2	Aldostérone
PR	NR3C3	Progestérone
AR	NR3C4	Testostérone
ARH		Hydrocarbure aromatique (dioxine)

N.B. Seuls les ligands physiologiques sont mentionnés. Certains récepteurs admettent également des médicaments comme ligands. Il existe en outre de nombreux récepteurs orphelins non répertoriés dans ce tableau. L'ARH (Arylhydrocarbonne receptor) ou récepteur de la dioxine est un récepteur voisin des récepteurs nucléaires.

Récepteurs nucléaires

Interaction Ligand -Récepteurs nucléaires

Interaction -Récepteurs nucléaires-ADN

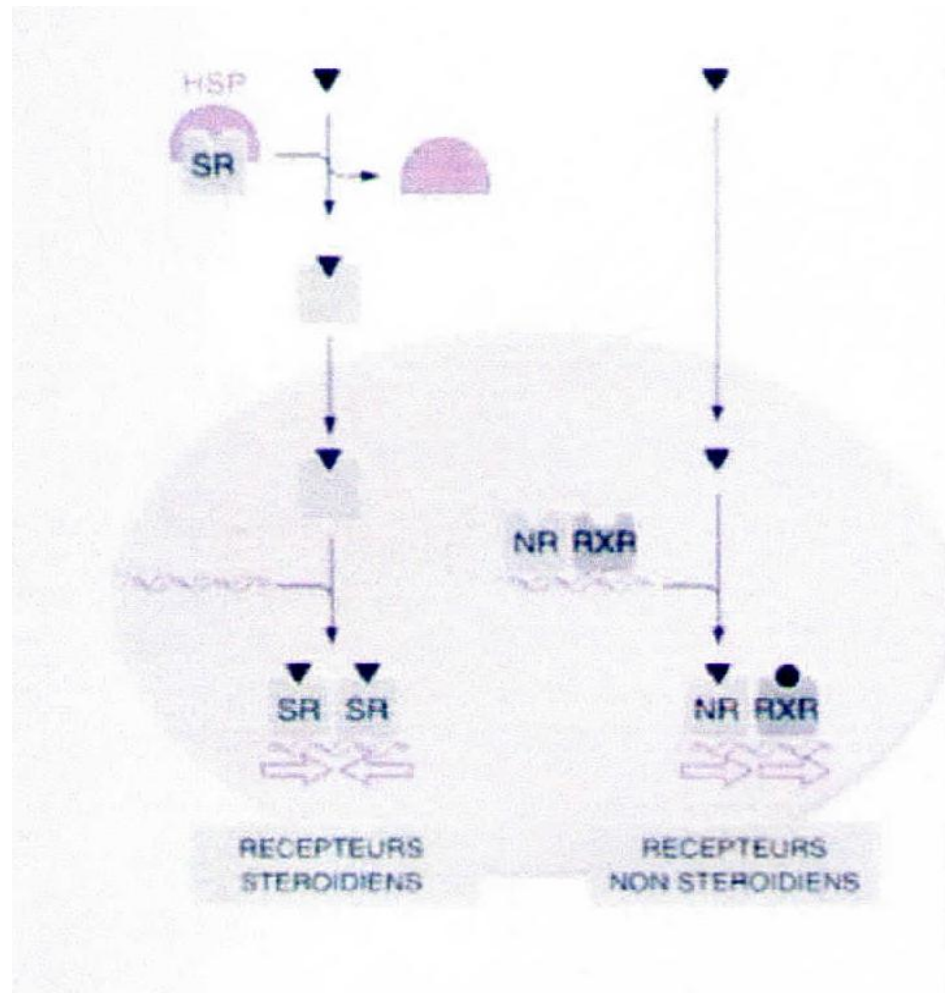
Mécanisme de modification de l'activité transcriptionnelle

Interaction entre récepteurs nucléaires et récepteurs membranaires

Récepteurs nucléaires

Interaction Ligand - Récepteurs nucléaires

*Selon 2 modes, impliquant la participation de co-régulateurs:



Récepteurs nucléaires

Mécanisme d'interaction Récepteur- Ligand

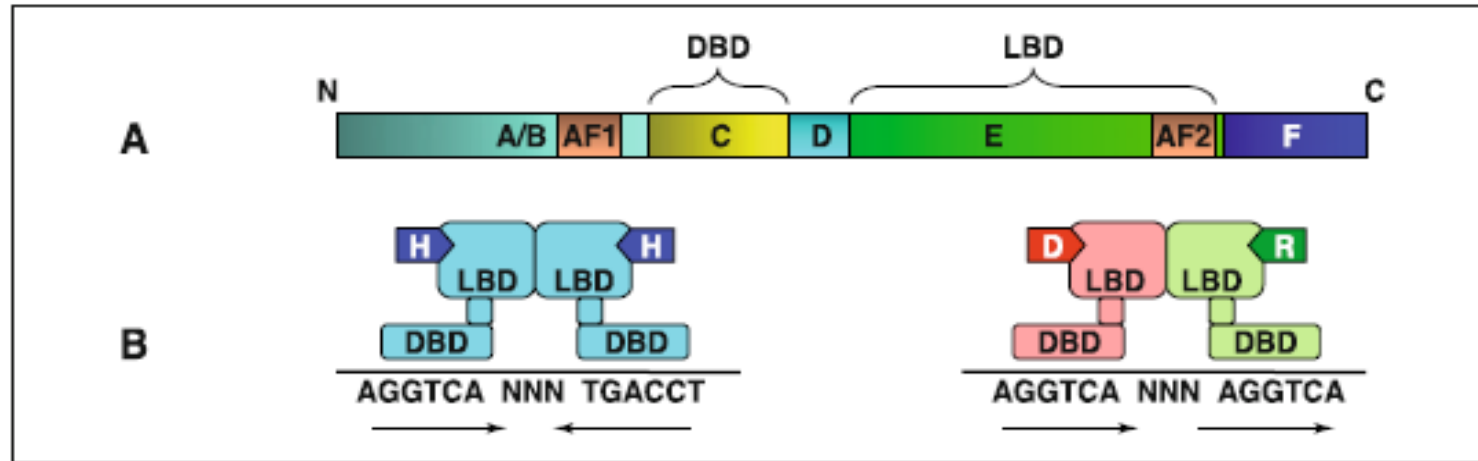


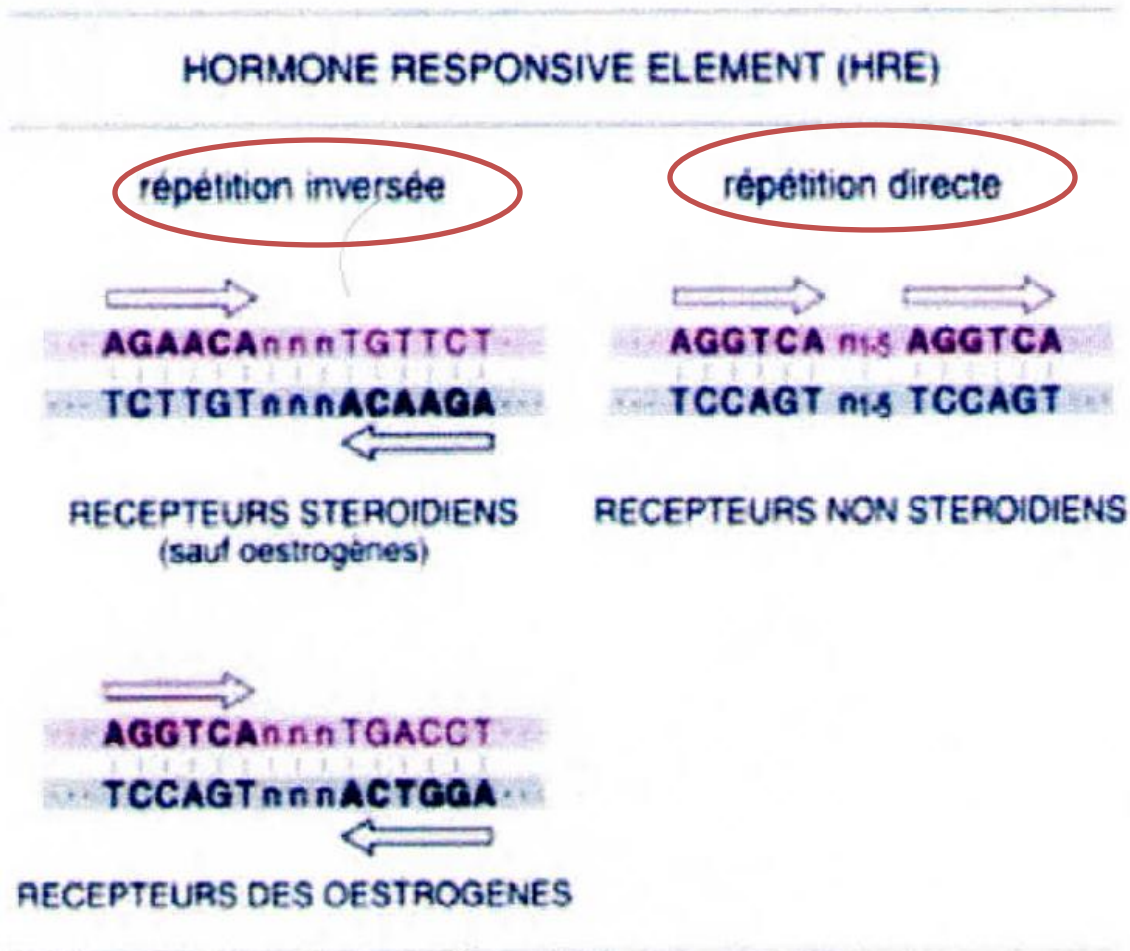
Fig. 14-2 – Structure générale des récepteurs nucléaires.

A. La séquence polypeptidique peut être subdivisée en zones A/B, C, D, E, F. Le domaine AB contient une séquence AF1 (*Activation function 1*) qui permet au récepteur d'avoir une (faible) activité constitutive en absence de ligand. Le domaine C est le domaine de liaison à l'ADN (DBD, *DNA-binding domain*) contenant les motifs en doigt de zinc reconnaissant les HRE (*Hormone responsive elements*) des gènes cibles. Le domaine D est un domaine charnière (*Hinge*) permettant le repliement du récepteur lorsqu'il a fixé son ligand et s'est dimérisé. Le domaine E est le domaine de liaison du ligand (LBD, *Ligand binding domain*), qui contient également un site de dimérisation et la séquence AF2, site de transactivation dépendante du ligand.

B. L'interaction entre ligand et récepteur conduit à la fixation du récepteur activé sur une séquence de l'ADN. Dans le cas des récepteurs de la classe NR3 (à gauche), il y a homodimérisation entre les récepteurs activés par une hormone H et reconnaissance d'une séquence palindromique. Dans le cas des récepteurs de la classe NR1, il y a hétérodimérisation entre un récepteur spécifique (celui de la vitamine D par exemple) activé par son ligand D et le récepteur RXR ayant fixé l'acide 9-*cis*-rétinoïque R, avec reconnaissance d'une séquence en tandem.

Récepteurs nucléaires

Interaction -Récepteurs nucléaires-ADN



HRE : composé de 2 éléments
Héxanucléotidique séparé par
n nucléotide

Récepteurs nucléaires

Mécanisme de modification de l'activité transcriptionnelle

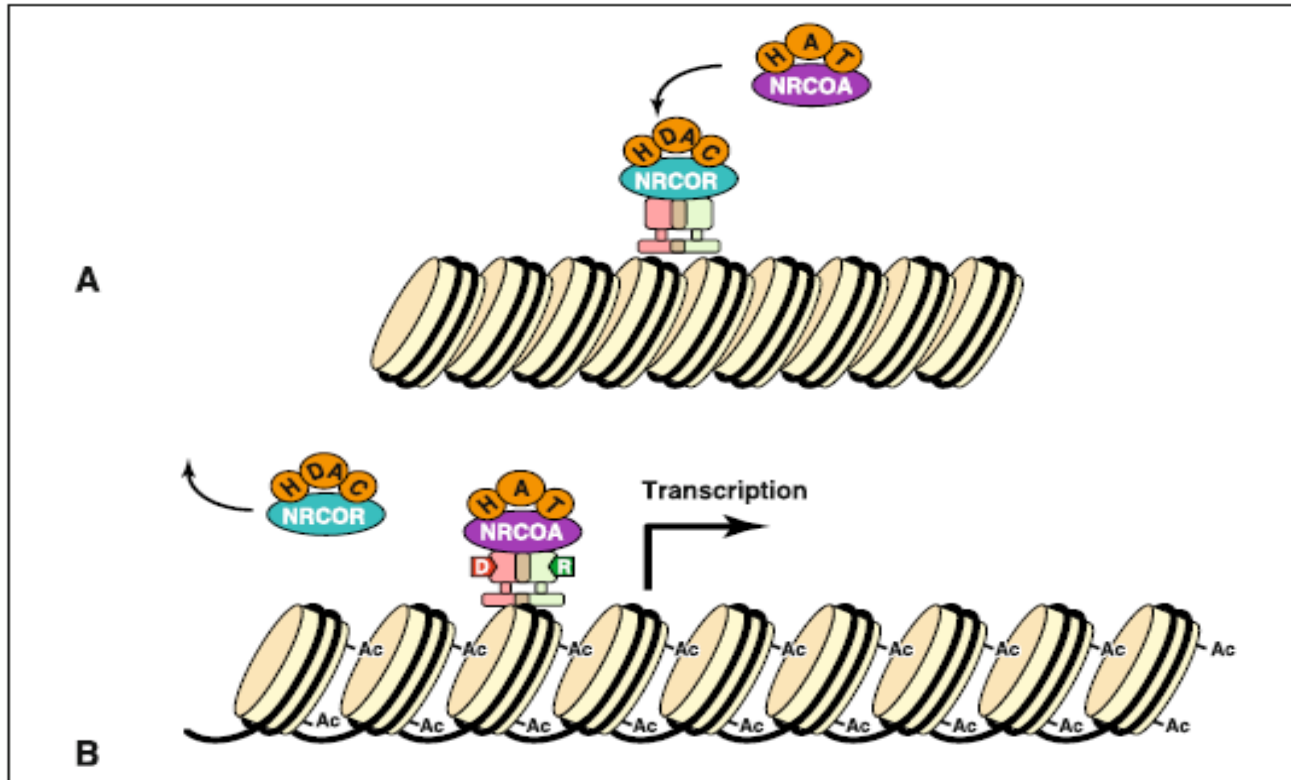


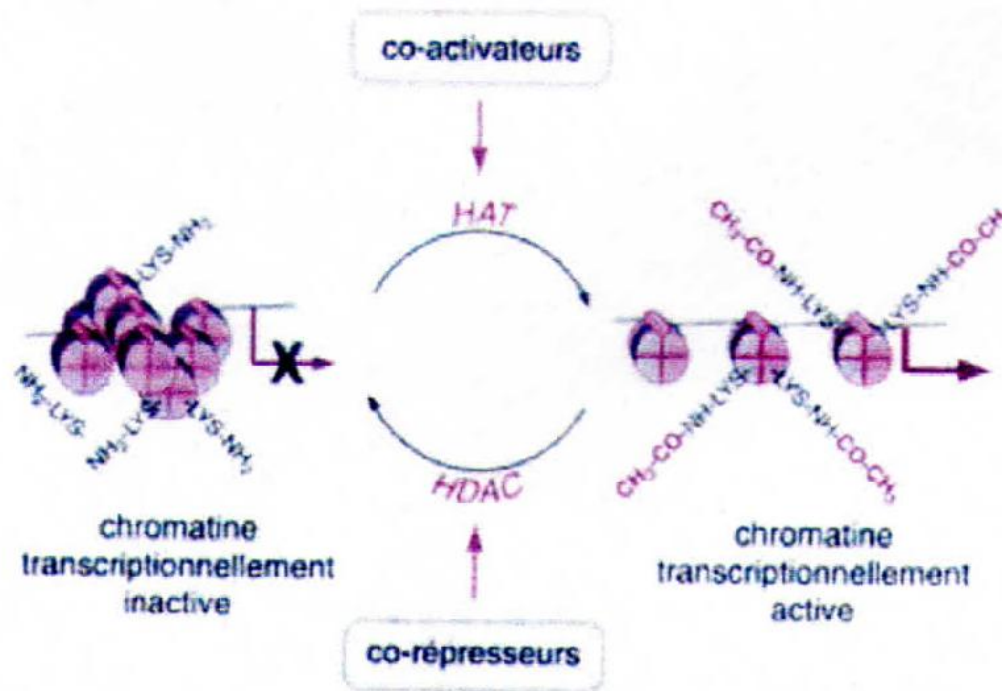
Fig. 14-3 – Activation de la transcription par les récepteurs nucléaires.

A. En absence de ligand, l'activité transcriptionnelle du récepteur nucléaire est inhibée par des corépresseurs NRCOR associés à une activité histone désacétylase HDAC. La chromatine est compacte et ne permet pas la transcription.

B. Après avoir fixé leurs ligands, les récepteurs s'associent à un coactivateur NRCOA qui recrute une activité histone acétyltransférase HAT; la chromatine est relaxée et la transcription des gènes cibles peut avoir lieu.

Récepteurs nucléaires

Mécanisme de modification de l'activité transcriptionnelle

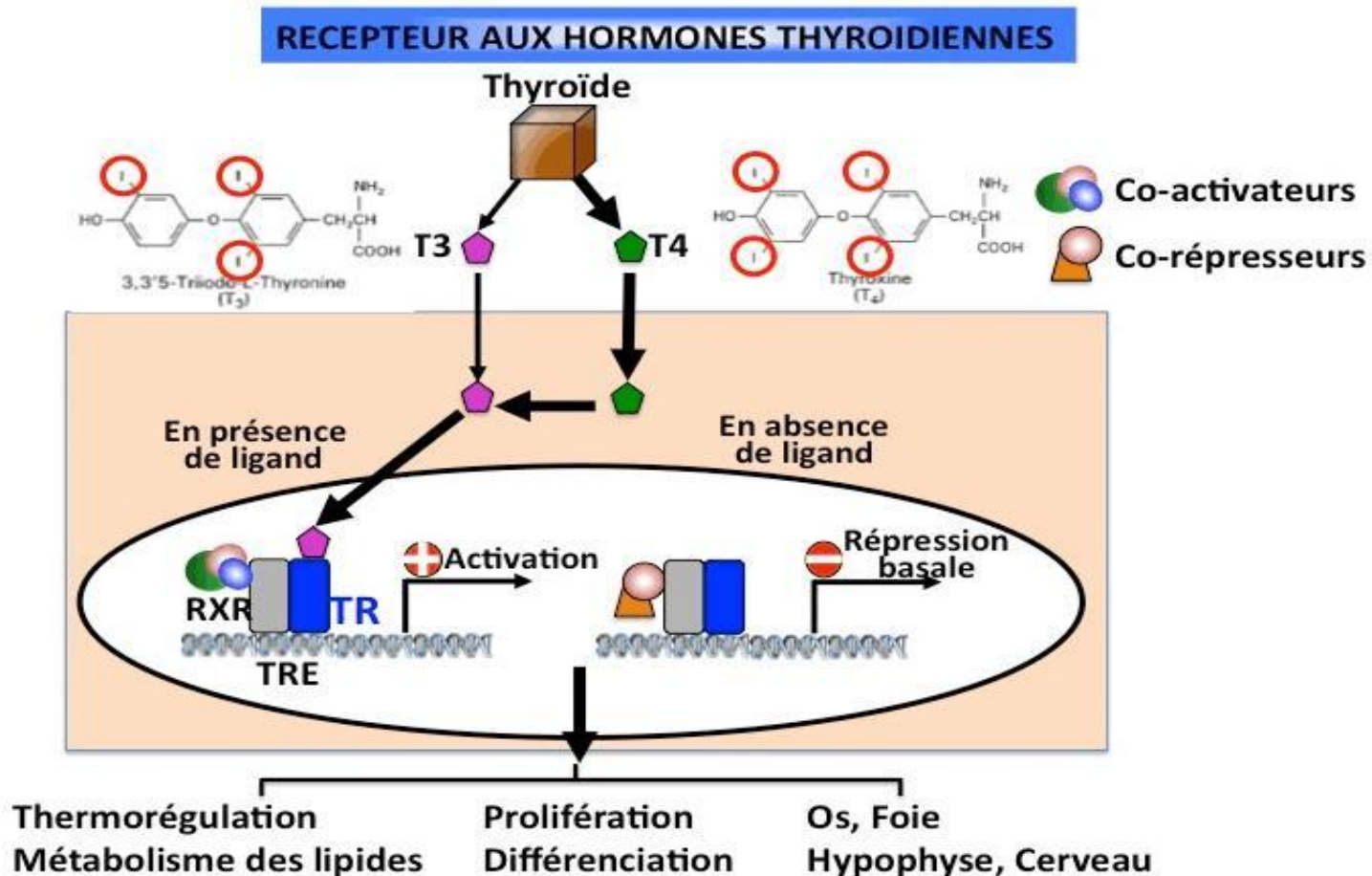


HAT: Histone acétyltransférases

HDAC: Histone désacétylases

Récepteurs nucléaires

Récepteurs nucléaires



Récepteurs nucléaires

Interaction entre récepteurs nucléaires et récepteurs membranaires

Modes d'interaction négative

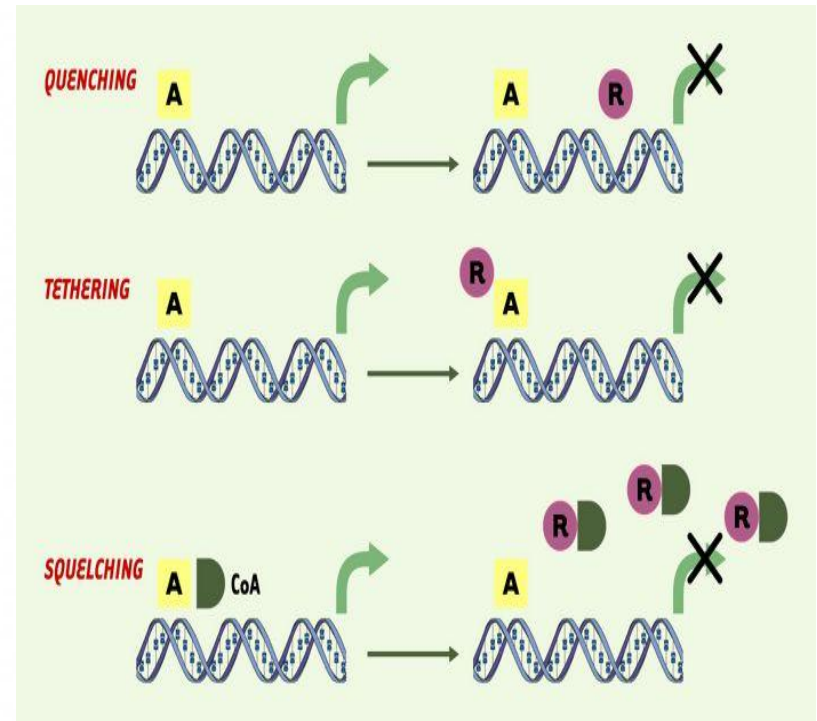
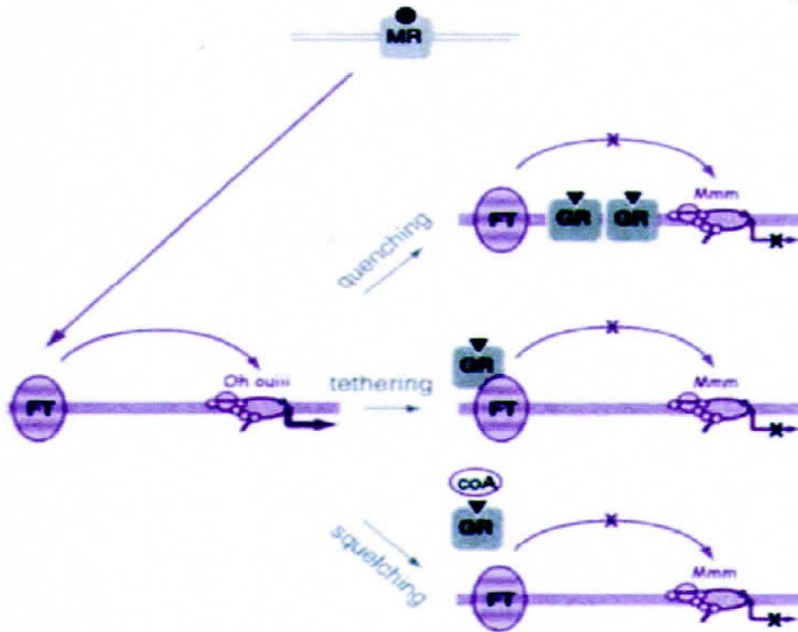


Figure : Les divers modes d'interactions négatives entre facteurs transcriptionnels: *quenching*, *tethering* ou *squelching*.

Récepteurs nucléaires

Exemple d'application 1

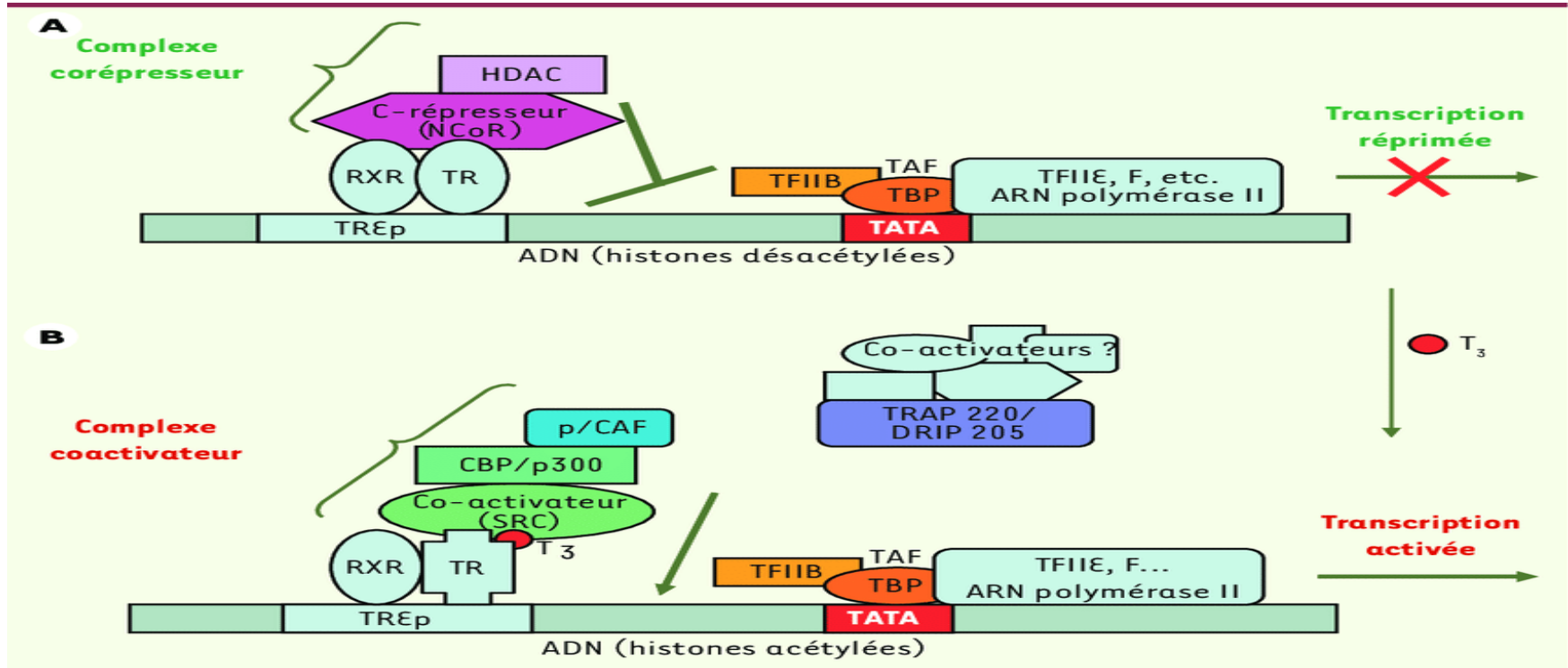


Fig: Activation transcriptionnelle par des récepteurs d'hormones thyroïdiennes fixés sur des TRE positifs (TREp)

Récepteurs nucléaires

Exemple d'application 2

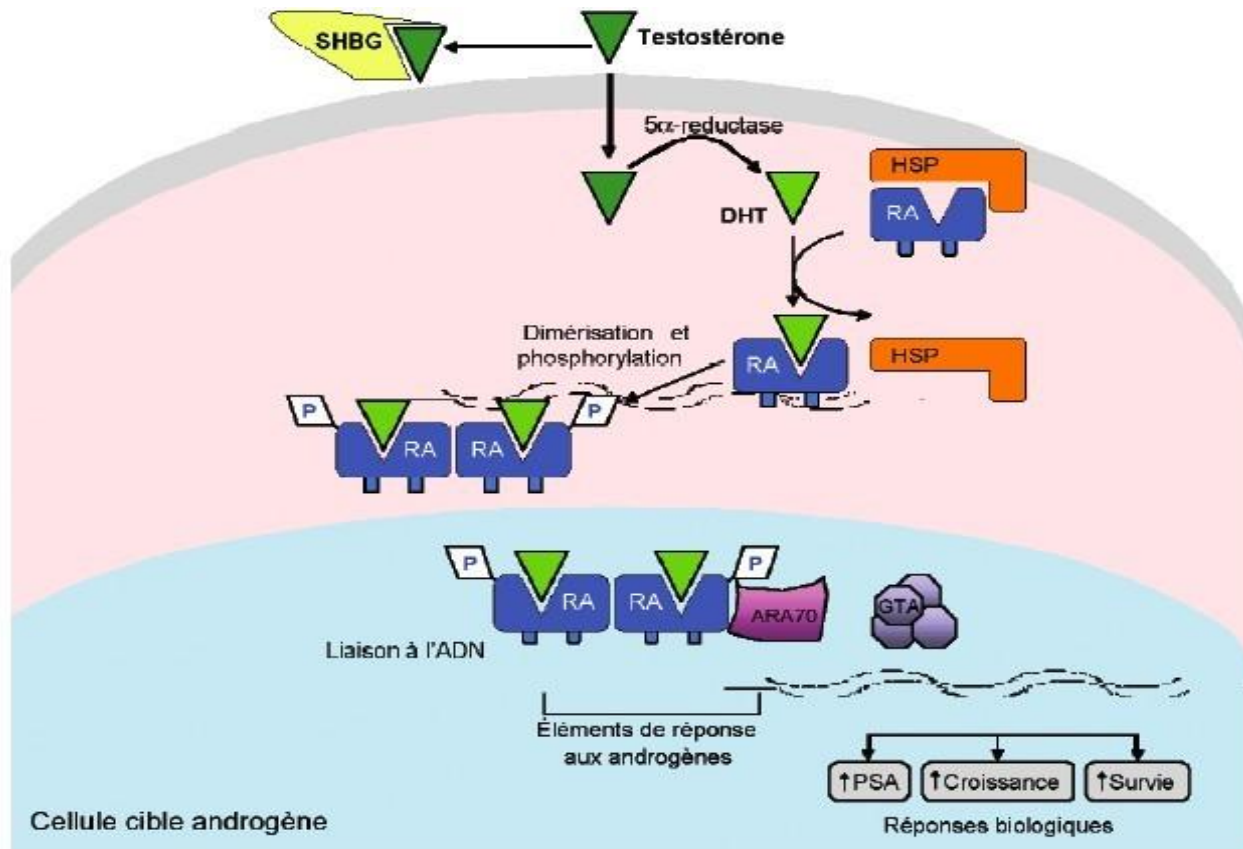


Figure 9 : Mécanismes moléculaires de l'interaction androgène-RA (Adapté de Feldman BT, Feldman D., Nature Cancer Reviews 2001) (HSP : Heat Shock Protein; RA : Récepteur des androgènes; SHBG : Steroid Hormones Binding Globulin; ARA70 : Androgen Receptor Associated Protein 70; GTA : G-Protein Activation Transcription)

