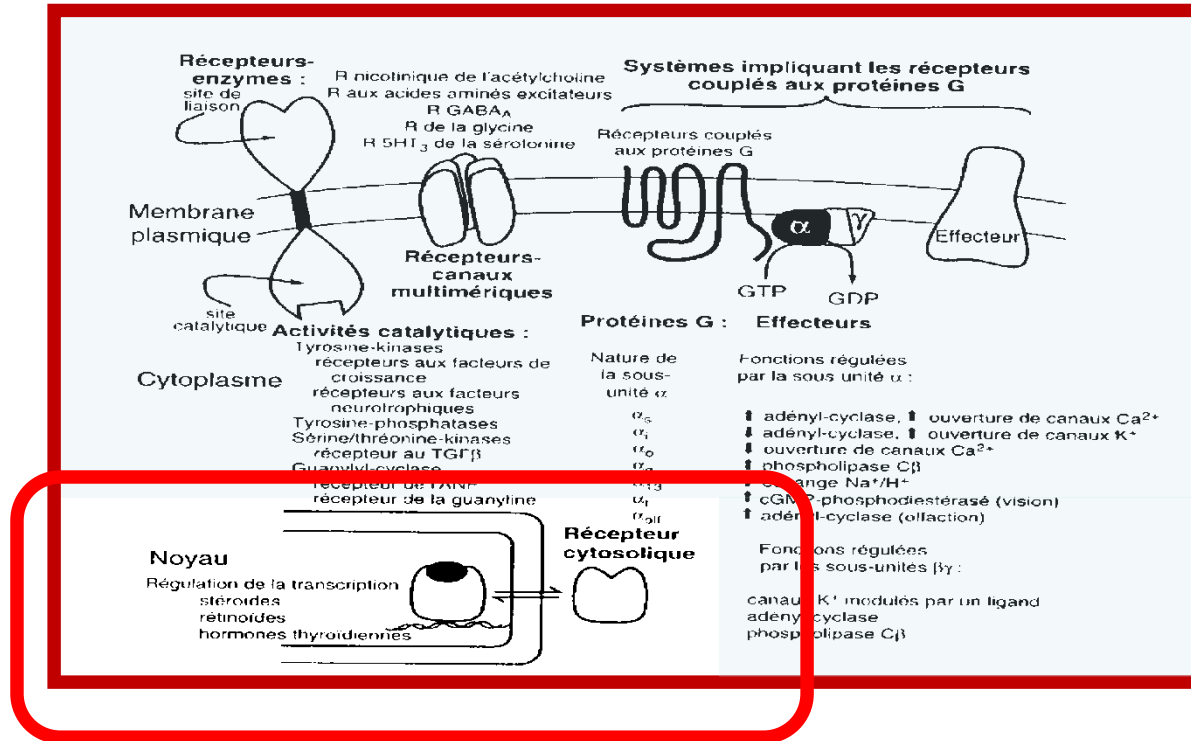


*UE6 – Initiation à la Connaissance du Médicament*

# Chapitre 4 : Les récepteurs nucléaires

Professeur Christophe RIBUOT

# La diversité des cibles



## Récepteurs nucléaires :

famille de protéines qui se lient à la région promotrice des gènes soit pour augmenter soit réprimer leur transcription en ARN messagers.

# La diversité des cibles

- Les récepteurs **nucléaires** sont des facteurs de transcription :

 activés par des ligands lipophiles

 activés par phosphorylation

- Les ligands : hormones circulantes, ou des médiateurs synthétisés par la cellule, ou les métabolites cytosoliques d'un médiateur extracellulaire.

# Les récepteurs nucléaires

- 49 récepteurs
- 21 récepteurs orphelins

TABLE 1  
*Human nuclear receptors*

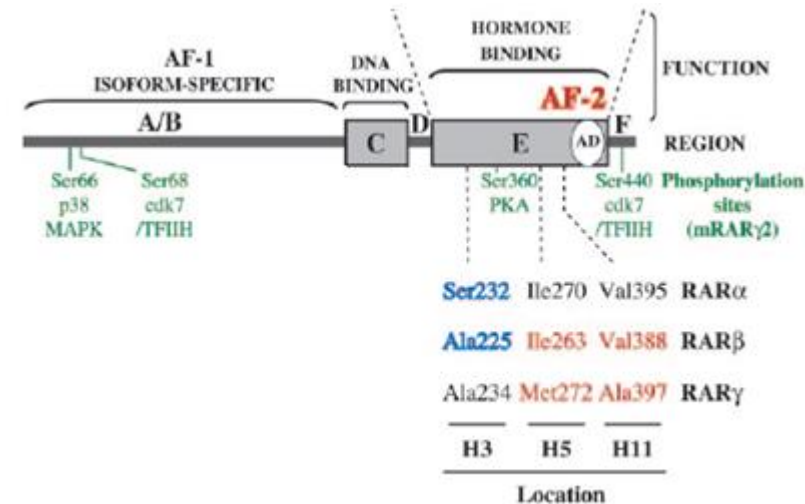
Names	Nomenclature	Ligand
TR $\alpha$	NR1A1	Thyroid hormones
TR $\beta$	NR1A2	Thyroid hormones
RAR $\alpha$	NR1B1	Retinoic acid
RAR $\beta$	NR1B2	Retinoic acid
RAR $\gamma$	NR1B3	Retinoic acid
PPAR $\alpha$	NR1C1	Fatty acids, leukotriene B <sub>4</sub> , fibrates
PPAR $\beta$	NR1C2	Fatty acids
PPAR $\gamma$	NR1C3	Fatty acids, prostaglandin J <sub>2</sub> , thiazolidinediones
Hsv-erbA $\alpha$	NR1D1	Orphan
Hsv-erbB $\beta$	NR1D2	Orphan
ROR $\alpha$	NR1F1	Cholesterol, cholesteryl sulfate
ROR $\beta$	NR1F2	Retinoic acid
ROR $\gamma$	NR1F3	Orphan
LXR $\alpha$	NR1H3	Oxysterols, T0901317, GW3965
LXR $\beta$	NR1H2	Oxysterols, T0901317, GW3965
FXR $\alpha$	NR1H4	Bile acids, fexaramine
FXR $\beta$ *	NR1H5	Lanosterol
VDR	NR1I1	Vitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D <sub>3</sub>
PXR	NR1I2	Xenobiotics, 16 $\alpha$ -cyanoprogesterone
CAR	NR1I3	Xenobiotics, phenobarbital
HNF4 $\alpha$	NR2A1	Orphan
HNF4 $\gamma$	NR2A2	Orphan
HXR $\alpha$	NR2B1	Retinoic acid
HXR $\beta$	NR2B2	Retinoic acid
HXR $\gamma$	NR2B3	Retinoic acid
TR2	NR2C1	Orphan
TR4	NR2C2	Orphan
TLL	NR2E2	Orphan
PNR	NR2E3	Orphan
COUP-TF1	NR2F1	Orphan
COUP-TFII	NR2F2	Orphan
EAR2	NR2F6	Orphan
ER $\alpha$	NR3A1	Estradiol-17 $\beta$ , tamoxifen, raloxifene
ER $\beta$	NR3A2	Estradiol-17 $\beta$ , various synthetic compounds
ERR $\alpha$	NR3B1	Orphan
ERR $\beta$	NR3B2	DES, 4-OH tamoxifen
ERR $\gamma$	NR3B3	DES, 4-OH tamoxifen
GR	NR3C1	Cortisol, dexamethasone, RU486
MR	NR3C2	Aldosterone, spiroolactone
PR	NR3C3	Progesterone, medroxyprogesterone acetate, RU486
AR	NR3C4	Testosterone, dutamide
NGF1-B	NR4A1	Orphan
NURR1	NR4A2	Orphan
NOR1	NR4A3	Orphan
SP1	NR5A1	Orphan
LHR-1	NR5A2	Orphan
GCMF	NR5A1	Orphan
DAX-1	NR0B1	Orphan
SHP	NR0B2	Orphan

\* FXR $\beta$  is a pseudogene in human but is a functional lanosterol receptor in mouse (Robinson-Rechavi et al., 2001; Otto et al., 2003).

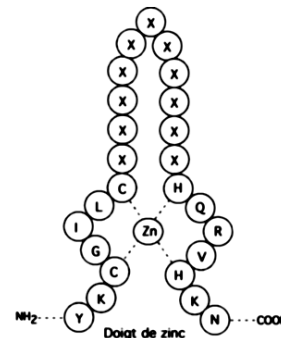
Downloaded from phar.mva.sagepub.com at INSERM on October 24, 2009

# Les récepteurs nucléaires

- **Structure :**
- 6 domaines A – F
- A-B de longueur variable
- C : interaction ADN
- D : zone flexible
- E : liaison du ligand
- F : dimérisation



Domaine C



# Les récepteurs nucléaires

- Deux modalités d'interaction avec l'ADN :



en absence de ligand le Rx est associé à des protéines hsp, la fixation dissocie ce complexe, puis dimérisation et liaison à l'ADN.



en absence de ligand le Rx est associé à l'ADN et réprime la transcription, la fixation libère l'ADN

# Les récepteurs des hormones stéroïdes surrénaliennes

- MR, GR, AR, ER et PR
  - MR pour les récepteurs aux minéralocorticoïdes dont le ligand endogène est l'aldostérone,
  - GR pour les récepteurs aux glucocorticoïdes dont le ligand endogène est le cortisol,
  - AR pour les récepteurs aux androgènes, dont le ligand endogène est la testostérone,
  - ER pour les récepteurs aux estrogènes dont le ligand endogène est l'hormone sexuelle femelle le 17  $\beta$ -estradiol.
  - PR pour les récepteurs aux progestagènes dont le ligand endogène est la progestérone.
- Hormones stéroïdes dérivées du cholestérol

# Les récepteurs GR

- Issus d'un gène unique : GR $\alpha$  et GR $\beta$ ,
- GR $\alpha$  présent dans tous les tissus,
- Activé par le cortisol :
  - augmente la synthèse des lipocortines
  - augmente la synthèse d'enzymes de nombreuses voies métaboliques
  - diminue la synthèse de TNF $\alpha$  et de IL-1,
  - diminue la synthèse des COX et de NO-synthase



# Les corticoïdes

- Corticoïdes (agonistes des récepteurs  $GR\alpha$ ) :
  - Anti-inflammatoires,
  - Nombreuses indications ,
  - Multiples formes galéniques.



Asthme  
BPCO



Rhinites

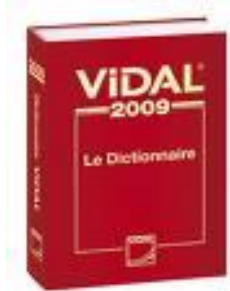


états inflammatoires sévères  
immunosuppresseur



# Les corticoïdes

- Glucocorticoïde par voie inhalée, anti-asthmatique.  
Le dipropionate de béclométazone en inhalation exerce un effet anti-inflammatoire essentiellement local sur la muqueuse bronchique. ...



# Les corticoïdes

- Bosse de bison :  
effet métabolique  
des corticoïdes

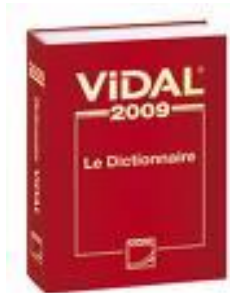


## Les récepteurs des hormones thyroïdiennes.

- Issus de deux gènes :  $TR\alpha$  et  $TR\beta$ ,
- Activés par T3 et T4 : mais affinité pour T3 est 10x supérieure,
- $TR\alpha$  récepteur foetal,
- $TR\beta$  exprimé chez l'adulte (cœur),
- Régule la transcription de gènes des enzymes du métabolisme.

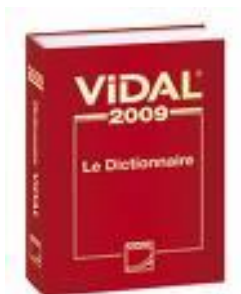
# La liothyronine

- Cynomel ® :



- La liothyronine est la forme synthétique de l'hormone thyroïdienne  $T_3$  naturelle lévogyre (LT3) :
  - élévation du métabolisme basal,
  - inhibition de la sécrétion de la TSH.

# La liothyronine



- Des signes d'hyperthyroïdie, tels que : tachycardie, insomnie, excitabilité, céphalées, fièvre, sueurs, amaigrissement rapide, diarrhées...

# Mentions légales

L'ensemble de ce document relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle. Tous les droits de reproduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Ce document est interdit à la vente ou à la location. Sa diffusion, duplication, mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), mise en réseau, partielles ou totales, sont strictement réservées à l'Université Grenoble Alpes (UGA).

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits en Première Année Commune aux Etudes de Santé (PACES) à l'Université Grenoble Alpes, et non destinée à une utilisation collective, gratuite ou payante.