

Des récepteurs orphelins trouvent des ligands, et le sourire

Récemment, la grande famille des récepteurs nucléaires s'est considérablement enrichie. Les clonages de gènes par homologie ou la simple consultation de banques de données de plus en plus riches ont permis de mettre en évidence de nouveaux membres de cette famille de protéines auxquels on accorde dans un premier temps le statut de récepteur orphelin. L'exercice consiste ensuite à rechercher un ligand qui, s'il existe, transformerait l'orphelin en récepteur à part entière éventuellement promis à un avenir radieux. Il suffit de relire l'histoire récente du récepteur PPAR pour se convaincre de l'apport de ces approches dans les domaines de l'endocrinologie de la pharmacotoxicologie et du métabolisme. Ces récepteurs font tous partie de la sous-famille des récepteurs nucléaires qui forment des hétérodimères avec le récepteur RXR (lui-même ex-orphelin) et se lient à des séquences cibles (AGG/TTCA) répétées séparées par un nombre déterminé de bases [1].

Il y a moins d'un an, l'équipe de Klierer de la firme Glaxo-Wellcome, rapportait le clonage de l'ADNc du récepteur mPXR dont l'un des ligands est le prégnénolone-16-carbonitrile [2]. Ce récepteur identifié chez la souris a permis d'expliquer des observations anciennes montrant que certains stéroïdes et des xénobiotiques étaient capables d'induire des cytochromes P 450 3A, enzymes responsables du métabolisme de certains stéroïdes endogènes et de nombreux médicaments. Le profil d'induction de ce gène par les stéroïdes et leurs analogues ne correspond pas au profil d'activation des récepteurs classiques des stéroïdes en particulier du récepteur aux glucocorticoïdes. Ainsi, certains antagonistes des glucocorticoïdes sont tout

aussi efficaces que certains agonistes (*m/s* 1998, n° 5, p. 649). L'ADNc du récepteur humain hPXR a été cloné par la même équipe et la comparaison de la séquence déduite de ce récepteur avec celui de la souris a montré 80 % d'identité dans le domaine de liaison à l'ADN. En revanche, ces deux récepteurs présentent des différences importantes dans leur profil d'activation par certains médicaments ce qui peut expliquer les effets spécifiques d'espèce de ces composés sur l'expression du gène du CYP 3A [3, 4].

Plus récemment, le groupe de Ron Evans a caractérisé deux récepteurs nouveaux, le BXR et le SXR. L'ADNc du premier a été isolé à partir d'une banque d'ADNc d'embryon de xénope, au cours d'expériences visant à identifier de nouveaux facteurs régulateurs du développement précoce. En fait, il s'agissait d'un ADNc codant pour une protéine préalablement classée parmi les récepteurs orphelins. L'équipe a consacré des efforts importants à identifier et purifier des ligands potentiels à partir d'extraits embryonnaires, et a ainsi mis en évidence des dérivés naturels des benzoates. Ces dérivés du benzoate étant issus du métabolisme de l'acide folique, cela suggère une connexion entre l'activation du BXR et le métabolisme de l'acide folique. L'avenir dira s'il s'agit là d'une nouvelle voie de signalisation au cours du développement embryonnaire [5].

En tentant d'identifier l'homologue humain de BXR, l'équipe de Ron Evans a identifié le récepteur SXR (pour *steroid xenobiotic receptor*), ce qui nous ramène à la régulation des enzymes du métabolisme des stéroïdes et des xénobiotiques [5]. En effet, si le SXR présente 43 % d'identité avec le BXR dans le domaine de

reconnaissance du ligand, cette identité passe à 73 % avec le PXR de souris. Malgré une très forte similitude avec le hPXR, il semble cependant peu probable qu'il s'agisse du même récepteur en raison, d'une part, de quelques différences dans les séquences publiées et, d'autre part, du profil de liaison à l'ADN en apparence distinct.

Le récepteur SXR est activé par un grand nombre de stéroïdes incluant plusieurs hormones stéroïdes et certains métabolites intermédiaires de leur biosynthèse et de leur dégradation. En outre, de nombreux xénobiotiques comme la rifampicine, la nifédipine et certains phyto-œstrogènes activent ce récepteur. Il faut noter que la plupart de ces composés ne sont actifs qu'à forte concentration (au-delà de 10 µM), et qu'un mélange de ces composés est nettement plus actif. Ces composés sont connus comme étant des inducteurs des cytochromes P450 responsables de leur métabolisme. Les gènes de certains cytochromes contiennent d'ailleurs des sites de liaison de l'hétérodimère SXR-RXR (*figure 1*). Les auteurs proposent donc l'hypothèse que le SXR, comme le hPXR, jouerait le rôle de « détecteur » à large spectre et de faible affinité commandant le métabolisme de certains stéroïdes et de certains xénobiotiques.

La démonstration du rôle du SXR aurait été parfaite si les auteurs avaient pu établir la liaison directe des activateurs à la protéine. Il est probable que la faible affinité de ces molécules rend ce type d'expérience difficile. En revanche, il est aussi possible que des ligands endogènes de plus forte affinité n'aient pas encore été identifiés. L'effet des activateurs pourrait se faire indirectement. Par ailleurs, certains composés pourraient activer d'autres récepteurs.

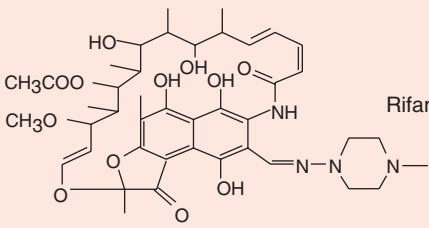
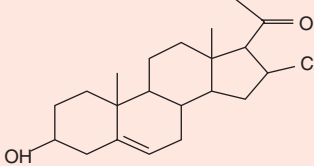
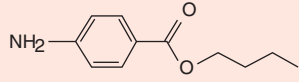
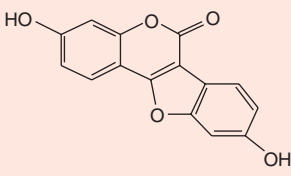
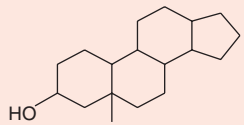
	Activateur	Élément de réponse
hPXR	 Rifampicine	DR3, ER6
m PXR	 prégnénolone-16 carbonitrile	DR3, ER6
BXR	 4-amino-butyl benzoate	DR4
SXR	 coumestrol	DR4
CARβ	 androstanol	DR5

Figure 1. **Structure chimique d'activateurs typiques de certains récepteurs orphelins.** Pour chacun des «récepteurs orphelins», l'un des activateurs les plus typiques est cité. Les récepteurs SXR et hPXR sont activés par de nombreux composés. Ces récepteurs forment des hétérodimères avec le récepteur RXR et se lient préférentiellement à certaines séquences. DR3, 4 et 5 correspondent à des éléments de réponse constitués d'une répétition directe de deux demi-sites AGG/TTCA séparés par 3, 4, ou 5 nucléotides [1]. ER6 correspond à un élément de réponse constitué de deux demi-sites inversés séparés par 6 nucléotides [4].

Ainsi il a été montré récemment que la rifampicine pouvait se lier au récepteur des glucocorticoïdes ce qui pourrait rendre compte de certains de ses effets inducteurs [7].

Le cas d'un autre récepteur, CAR β , est assez original. Ce récepteur, qui a pour partenaire RXR, active la transcription en absence de ligand. En revanche, lorsque des androgènes, inactifs sur le récepteur classique de ces hormones, s'associent à ce récep-

teur, ils inhibent son activité. Ces androgènes n'interfèrent pas avec l'hétérodimérisation ou la fixation de CAR β sur l'ADN, mais ils semblent provoquer le relargage d'un co-activateur du site de liaison du ligand. Ainsi, dans ce cas précis, le rôle du ligand est de réprimer l'activité du récepteur nucléaire. La réelle signification physiologique de cette particularité moléculaire reste cependant à démontrer. Le récepteur CAR β défi-

nit donc une nouvelle voie métabolique des stéroïdes qui fonctionne de manière opposée aux voies conventionnelles des récepteurs nucléaires [8, 9]. Le rôle de CAR β a également été mis en évidence dans les effets des xénobiotiques. En effet, une étude récente a montré que l'hétérodimère RXR-CAR β est capable de transactiver le gène du CYP2B10 et d'interagir avec la région cible du phénobarbital dans le promoteur de ce gène [10]. L'ensemble de ces travaux replacent les récepteurs prétendument orphelins à la croisée de plusieurs thématiques. Si l'intérêt de ces travaux est considérable, il ne faut néanmoins pas oublier certaines difficultés, en particulier les différences d'espèce, la faible affinité de ces récepteurs pour leurs ligands présumés ce qui complique considérablement les études de liaison, et le fait que, pour beaucoup d'entre eux, le véritable ligand endogène, s'il existe, reste à déterminer. L'histoire n'est pas finie.

**C.T.
R.B.**

1. Michaille J, Blanchet S. Les RXR ne sont pas des partenaires d'hétérodimérisation purement passifs. *Med Sci* 1998; 14: 1211-6.
2. Kliewer SA MJ, Wade L, Staudinger JL, et al. An orphan nuclear receptor activated by pregnanes defines a novel steroid signaling pathway. *Cell* 1998; 92: 73-82.
3. Bertilsson G, Heidrich J, Svensson K, et al. Identification of a human nuclear receptor defines a new signaling pathway for CYP3A induction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 12208-13.
4. Lehmann JM, McKee DD, Watson MA, Willson TM, Moore JT, Kliewer SA. The human orphan nuclear receptor PXR is activated by compounds that regulate CYP3A4 gene expression and cause drug interactions. *J Clin Invest* 1998; 102: 1016-23.
5. Blumberg B, Kang H, Bolado JJ Jr, et al. BXR, an embryonic orphan nuclear receptor activated by a novel class of endogenous benzoate metabolites. *Genes Dev* 1998; 12: 1269-77.
6. Blumberg B SW, Juguilon H, Bolado J, Van Meter CM, Ong ES, Evans RM. SXR, a novel steroid and xenobiotic sensing nuclear receptor. *Genes Dev* 1998; 12: 3195-205.
7. Vilarem M. Un antituberculeux, la rifampicine: ligand et activateur du récepteur des glucocorticoïdes. *Med Sci* 1998; 14: 451-4.
8. Choi HS CM, Tzamelis I, Simha D, Lee YK, Seol W, Moore DD. Differential transactivation by two isoforms of the orphan nuclear hormone receptor CAR. *J Biol Chem* 1997; 272: 23565-71.
9. Blumberg B ER. orphan nuclear receptors-new ligands and new possibilities. *Genes Dev* 1998; 12: 3149-55.
10. Honkakoski P, Zelko I, Sueyoshi T, Negishi M. The nuclear orphan receptor CAR-retinoid X receptor heterodimer activates the phenobarbital-responsive enhancer module of the CYP2B gene. *Mol Cell Biol* 1998; 18: 5652-8.