

Les RXR ne sont pas des partenaires d'hétérodimérisation purement passifs

Chez les eucaryotes supérieurs, deux grandes voies de transmission du signal assurent la coordination entre les différentes cellules de l'organisme. La première fait intervenir des récepteurs membranaires qui, après fixation de la molécule signalante, déclenchent une séquence d'événements qui aboutissent, selon des modalités variées, à l'activation de facteurs activateurs ou répresseurs de la transcription : c'est la voie de transmission du signal utilisée par les facteurs de croissance, les neurotransmetteurs et les hormones peptidiques. Une seconde voie de transmission du signal fait intervenir de petits ligands diffusibles et lipophiles (hormones stéroïdes et thyroïdiennes, vitamines A et D₃, divers produits du métabolisme cellulaire tels que des acides gras ou certains dérivés du farnésol...) dont les récepteurs sont localisés dans le noyau des cellules (d'où l'appellation de récepteurs nucléaires) et agissent eux-mêmes comme des modulateurs de la transcription. D'autres récepteurs nucléaires, dits orphelins, paraissent fonctionner en l'absence de fixation d'un ligand.

Les RXR, partenaires généraux d'hétérodimérisation

Les récepteurs nucléaires de l'acide rétinoïque tout-*trans* et 9-*cis* (RAR α , β et γ), de l'hormone thyroïdienne (TR α et β), de la vitamine D₃ (VDR), les récepteurs activables par les proliférateurs de peroxyssomes (PPAR) et les (LXR α et β , *liver X receptors α and β*), fonctionnent essentiellement à l'état d'hétérodimères avec les récepteurs de rétinoïde X (RXR α , β ou γ), activables uniquement par l'acide réti-

noïque 9-*cis*. Le récepteur orphelin NGFI-B (codé par le *nerve growth factor induced gene B*) peut également s'hétérodimériser avec les RXR, ou bien encore fonctionner à l'état de monomère. L'hétérodimérisation avec les RXR augmente l'affinité et la sélectivité du dimère pour des éléments de réponse spécifiques constitués d'une répétition directe d'un motif hexanucléotidique séparé par un (DR1) à cinq (DR5) nucléotides [1]. Cependant, les RXR peuvent aussi former des homodimères sur certains DR1.

Au cours de l'évolution, ces différents récepteurs n'apparaissent que chez les urochordés, à l'exception de NGFI-B, que l'on trouve déjà chez les nématodes [2]. En revanche, des récepteurs de type RXR sont déjà présents chez les cnidaires et les plathelminthes, bien qu'ils ne reconnaissent pas nécessairement le même ligand dans les différents groupes. Ainsi, ultraspiracle, l'homologue drosophilien du RXR, peut lier les dérivés acide et ester de la forme III de l'hormone juvénile [3]. C'est vraisemblablement ce rôle de partenaire général d'hétérodimérisation joué par les RXR qui est à la base de leur conservation évolutive. Les premiers travaux avaient conduit à considérer les RXR comme des partenaires d'hétérodimérisation purement passifs, dont le rôle consistait uniquement à assurer le positionnement correct du domaine de liaison à l'ADN d'un récepteur donné sur l'élément de réponse spécifique. Cependant, les travaux les plus récents obligent à reconsidérer cette conception du rôle des RXR.

Les récepteurs nucléaires sont des protéines modulaires composées de domaines distincts (A à F) expéri-

mentalement interchangeables [1]. Le domaine C, le mieux conservé entre les différentes familles de récepteurs, assure l'essentiel de l'activité de liaison sur la séquence cible spécifique d'ADN. Le domaine E prototypique, également bien conservé, présente de multiples activités, parmi lesquelles une poche hydrophobe permettant la fixation d'un ligand spécifique (sauf peut-être pour les récepteurs orphelins), une interface de dimérisation forte (sauf pour les récepteurs ne fonctionnant qu'à l'état de monomères) localisée au niveau de l'hélice H10 (la dixième hélice α du domaine de fixation du ligand), et une activité activatrice de la transcription dépendante du ligand, dite AF-2. L'extrémité carboxy-terminale du domaine E porte un domaine autonome de transactivation, dit AF2-AD, porté par l'hélice H12 (la dernière hélice α du domaine E). C'est cette capacité de reconnaissance spécifique d'un ou plusieurs ligands qui assure la spécificité de la réponse physiologique des RAR, des RXR, des TR, du VDR, des PPAR et des LXR. La fixation du ligand spécifique entraîne en particulier un repositionnement à 90° de l'hélice H12 qui s'accompagne, dans le cas des RAR et des TR, du relargage du co-répresseur (N-CoR ou SMRT), de la création d'une interface d'interaction avec les co-activateurs, et, *in fine*, de l'activation transcriptionnelle du récepteur (*m/s* 1996, n° 2, p. 234) [4, 5]. L'inactivation par mutation du domaine AF2-AD donne des récepteurs dominants négatifs pour la transactivation.

Les hétérodimères impliquant le RXR sont donc potentiellement activables par deux ligands : celui du

RXR, et celui du partenaire. L'étude des capacités respectives de liaison du ligand et de transactivation du RXR et de son partenaire d'hétérodimérisation a conduit progressivement à l'élaboration d'un modèle structural de contrôle de l'activité transcriptionnelle de l'hétérodimère par des effets allostériques induits par la fixation du ligand et/ou la dimérisation [6, 7].

Activation des hétérodimères

• **Sur DR5**, le RXR d'un hétérodimère 5'-RXR-NGFI-B est activable par son ligand (figure 1 et Tableau I). Cette activation requiert la présence de l'activité AF2-AD du RXR [8]. Sur DR1, un hétérodimère 5'-PPAR-RXR peut répondre aussi bien à un ligand RXR qu'à un ligand PPAR, l'hétéro-

dimérisation augmentant l'affinité du RXR pour son ligand [9]. Au contraire, sur DR5, le RXR d'un complexe 5'-RXR-RAR ne peut pas lier son ligand *in vitro*, et reste transcriptionnellement inactif aussi longtemps que le RAR n'a pas lui-même fixé son ligand [6]. Cela suggère que l'hétérodimérisation avec le RAR entraîne des changements allostériques réduisant l'affinité du RXR pour son ligand spécifique. Un résultat similaire est obtenu avec les hétérodimères 5'-RXR-TR, mais pas avec les hétérodimères 5'-RXR-VDR. Cependant, l'addition d'un ligand RAR restaure la réponse du RXR à son ligand spécifique et entraîne une réponse synergique aux deux ligands [6]. Ce résultat a été confirmé *in vivo*: la différenciation et l'entrée en apoptose de cellules NB4, porteuses d'une

translocation chromosomique t(14;16) responsable d'une forme aiguë de leucémie promyélocytaire, peuvent être induites par traitement par un agoniste spécifique du RAR α [10]. Cette induction, qui s'accompagne de l'occupation du promoteur du gène du RAR β 2 et de l'activation de sa transcription, ne se manifeste pas lors du traitement par un antagoniste du RAR α (BMS453) ou par un agoniste spécifique de RXR. Cependant, le co-traitement agoniste RAR α -agoniste RXR augmente la réponse de façon synergique, particulièrement aux concentrations suboptimales de l'agoniste du RAR α . Curieusement, les cellules NB4 répondent de façon similaire au co-traitement ligand RXR-antagoniste RAR α BMS453: c'est donc l'occupation même du site de liaison du

Tableau I
ACTIVITÉ TRANSCRIPTIONNELLE RESPECTIVE DU RXR ET DE SON PARTENAIRE D'HÉTÉRODIMÉRISEMENT

Hétérodimère	Interaction allostérique	Rôle transcriptionnel du RXR	Rôle transcriptionnel du partenaire du RXR	Élément de réponse	Position du RXR dans le dimère	Références
RXR/NGFI-B	aucune décrite	activable par son ligand	aucun ligand identifié	DR5	amont	[8]
PPAR/RXR	la dimérisation augmente l'affinité du RXR pour son ligand	activable par son ligand	activable par son ligand	DR1	aval	[9]
RXR/RAR	la dimérisation diminue l'affinité du RXR pour son ligand	activable par son ligand en présence du ligand RAR	activable par son ligand	DR5	amont	[6, 9, 10]
RXR/RAR α	la dimérisation diminue l'affinité pour son ligand	activable par son ligand en présence du ligand RAR	non activable par l'antagoniste BMS453 [#]	DR5	amont	[10]
RAR/RXR	la dimérisation inhibe l'activation du RAR et la fixation du ligand RXR	silencieux	non activable par son ligand	DR1	aval	[9, 12]
RXR/LRX	<i>trans</i> -activation par le ligand RXR	activable par son ligand	activable par son ligand	DR4	amont	[13]
RXR/RAR	effet fantôme	activable par son ligand	activé par la fixation du ligand RXR	DR5	amont	[14, 15]
RXR/LXR β	la dimérisation induit l'activation du LXR β	activable par son ligand	activé par la dimérisation	DR4	amont	[7]
RXR ⁵ /NGFI-B	la dimérisation avec le domaine E du RXR réprime NGFI-B	activable par son ligand	aucun ligand identifié	hexanucléotide étendu en 5'	-	[6]

* DR1, DR4 ou DR5: élément de réponse spécifique constitué d'une répétition directe de deux demi-éléments (hexanucléotides) séparés par 1, 4 ou 5 nucléotides.

[#] Antagoniste spécifique du RAR α .

⁵ Domaine E du RXR: dans cette configuration, NGFI-B fonctionne à l'état de monomère en se fixant sur un demi-élément étendu en 5'.

Récepteurs: LXR(β), liver X receptor(β); NGFI-B, nerve growth factor induced gene B; PPAR, peroxyssome proliferator-activated receptor; RAR(α), retinoic acid receptor(α); RXR, retinoic X receptor.

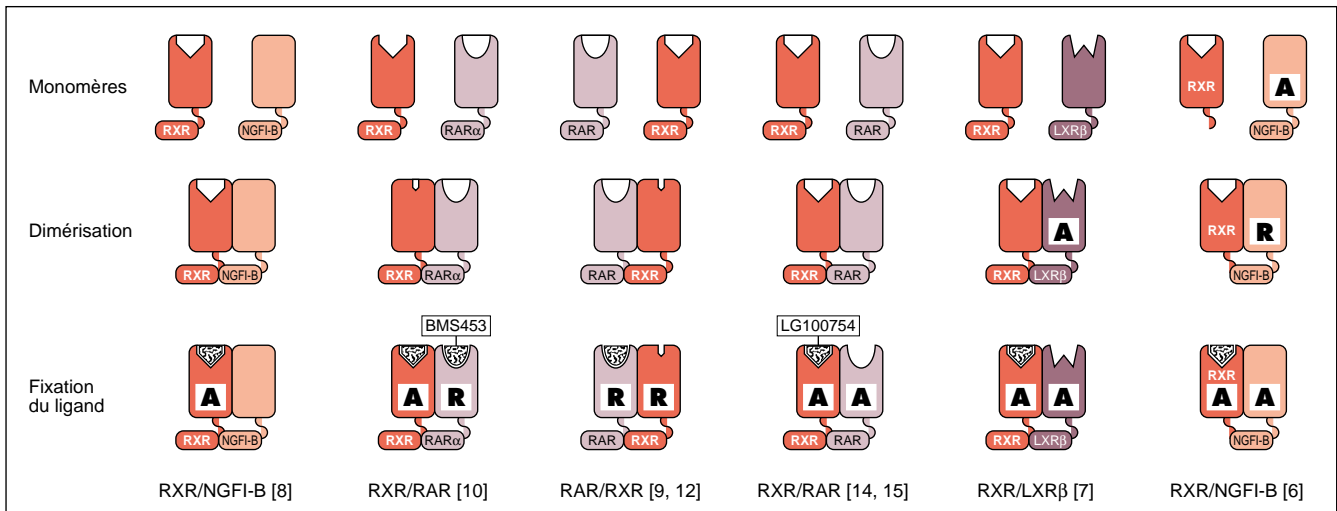


Figure 1. **L'activité transcriptionnelle d'un récepteur peut être modulée par le partenaire d'hétérodimerisation.** Les différents dimères sont supposés fixés sur l'ADN (non représenté). Le rectangle vertical symbolise le domaine E des différents récepteurs. L'évidement dans le domaine E correspond à la poche de fixation du ligand spécifique. Le rectangle horizontal correspond au domaine C (l'extrémité amino-terminale des récepteurs n'est pas représentée). L'étrécissement de la poche de fixation du ligand symbolise la diminution de l'affinité du RXR pour son ligand. A, récepteur transcriptionnellement actif; R, activité transcriptionnelle réprimée; BMS453: antagoniste spécifique du RAR α ; LG100754: ligand spécifique du RXR, antagoniste des homodimères RXR, mais capable d'activer un hétérodimère 5'-RXR α -RAR α dans lequel le domaine autonome de transactivation (AF2-AD) du partenaire RXR α a été inactivé par mutation. RXR: récepteur nucléaire de l'acide rétinoïque 9-cis; RAR: récepteur nucléaire de l'acide rétinoïque tout-trans et 9-cis; NGFI-B récepteur orphelin codé par le nerve growth factor induced gene B; LXR: récepteur nucléaire activé par des molécules lipidiques appartenant à la voie métabolique des stérols.

ligand du RAR α qui permet la réponse du RXR à son propre ligand [10]. Cette réponse du RXR à son ligand ne peut se faire que si son domaine AF2-AD est intact, ce qui confirme que le RXR d'un hétérodimère 5'-RXR-RAR α est capable d'activer la transcription [11].

- **Sur DR1**, la fixation de l'hétérodimère se fait dans l'orientation inverse 5'-RAR-RXR. Dans cette orientation, le RXR ne peut, ni fixer son ligand, ni donner lieu à transactivation. L'étude des interactions des deux partenaires avec les co-activateurs et les co-répresseurs a montré que, sur DR1 comme sur DR5, le RAR fixe un co-répresseur en l'absence de son ligand [12]. Sur DR5, la fixation du ligand RAR entraîne, par un effet allostérique, le relargage du co-répresseur et la fixation des co-activateurs, ce qui permet au RAR d'activer la transcription. Au contraire, sur DR1, la fixation du ligand RAR entraîne bien la fixation d'un co-activateur, mais pas

le relargage du co-répresseur, qui se comporte alors en répresseur *trans*-dominant sur le co-activateur. Ainsi, la fixation d'un même ligand peut entraîner des effets allostériques différents selon la polarité de l'hétérodimère RAR-RXR: la raison en est probablement que, sur DR1 et DR5, l'orientation relative du domaine C par rapport au domaine E est inversée, et donc que des contraintes différentes peuvent sans doute s'exercer sur le domaine D, porteur de l'interface d'interaction avec les co-répresseurs.

Effets allostériques induits par le partenaire

Ces résultats indiquent que l'affinité du RXR pour son ligand peut être modulée par des effets allostériques induits par le partenaire d'hétérodimerisation. Cependant, d'autres travaux suggèrent, d'une part, que l'activité transcriptionnelle même du RXR peut être influencée par son partenaire, et, d'autre part, que le RXR

peut lui aussi moduler l'activité transcriptionnelle de ce partenaire (*figure 1* et *Tableau I*). Sur certains DR4, l'hétérodimère 5'-RXR-LXR est activable par un ligand RXR comme par le 22(R)-hydroxy-cholestérol (un ligand potentiel du LXR), la présence des deux molécules donnant lieu à une réponse transcriptionnelle synergique. De façon étonnante, l'activation de l'hétérodimère par le seul ligand RXR requiert la présence du domaine AF2-AD du LXR (récepteur aval), alors que la délétion du domaine homologue du RXR n'a pratiquement aucune conséquence [13]. Ainsi, la fixation d'un ligand sur le seul récepteur amont peut *trans*-activer le récepteur aval, plaçant celui-ci dans une configuration structurale identique ou voisine de celle induite par la fixation de son propre ligand. Un effet équivalent de *trans*-activation par le ligand du partenaire est fourni par les hétérodimères 5'-RXR-RAR [14]: sur certains DR2 et DR5, le RXR semble échapper à l'inhibition par le partenaire RAR (*voir plus haut*) et peut

fixer le ligand LG100754, un rétinol synthétique, spécifique des RXR, qui possède une activité antagoniste des homodimères RXR. Cette fixation sur le RXR induit l'activation transcriptionnelle du partenaire RAR, une activation inhibée par la mutation du domaine AF2-AD du RAR, mais pas par celle du domaine AF2-AD du RXR. Le ligand LG100754 se comporte donc comme un ligand fantôme capable d'induire une conformation transcriptionnellement active du RAR sans occuper le site de fixation du ligand de ce dernier. Ces changements conformationnels induits par effet fantôme chez le partenaire RAR sont fonctionnellement équivalents aux changements induits par les ligands spécifiques des RAR: ainsi, l'activation du RAR après fixation du ligand LG100754 sur le RXR induit le relargage du co-répresseur SMRT par le RAR et l'interaction de ce dernier avec le co-activateur SRC-1 [15]. Un autre type de *trans*-activation du partenaire se manifeste avec les hétérodimères 5'-RXR-LXRβ (LXRβ est encore appelé OR1, pour *orphan receptor 1*, ou UR, pour *ubiquitous receptor*). Dans ce cas, la formation d'un hétérodimère avec le RXR est suffisante pour *trans*-activer la transcription par le LXRβ en l'absence de tout ligand. Cependant, cette activation ne se manifeste que si le LXRβ possède un domaine AF2-AD intact. En outre, si l'intégrité du domaine AF2-AD du RXR est préservée, la présence d'un ligand RXR accroît encore la réponse transcriptionnelle à l'hétérodimère [7]. A l'inverse, la dimérisation avec le RXR peut inhiber l'activité constitutive du récepteur orphelin NGFI-B à l'état de monomère. Cela a été démontré par des expériences de co-transfection couplées à la détection de l'activation d'un gène rapporteur placé sous le contrôle d'un élément de réponse spécifique des monomères NGFI-B [6]. A l'inverse du résultat obtenu sur DR1 (*voir plus haut*), la co-transfection de deux vecteurs exprimant, l'un NGFI-B entier, et l'autre un RXR privé de son domaine de liaison à l'ADN, induit la répression du monomère NGFI-B. Cependant, cette répression peut être levée par traitement par un ligand spécifique des RXR. Ainsi, par l'intermédiaire de

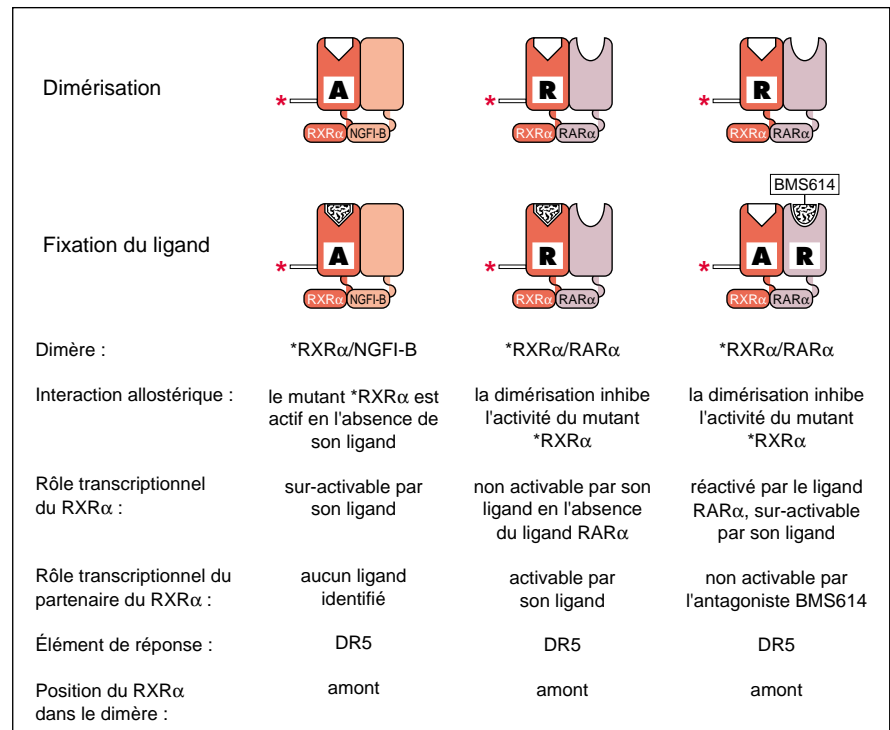


Figure 2. **La levée de l'inhibition du RXRα par la fixation du ligand sur le RAR* est indépendante de l'activation transcriptionnelle de ce dernier.** L'étoile symbolise le mutant *RXRα (mRXRαF318A) murin dans lequel la phénylalanine 318 (l'homologue de la phénylalanine 313 qui, dans l'apo-RXRα humain, ancre un groupe de liaisons de van der Waals entre des amino-acides situés dans les hélices H5, H7, le tour β et l'hélice H11 [17]) a été remplacée par une alanine [16]. BMS614: antagoniste spécifique du RARα. RXR: récepteur nucléaire de l'acide rétinoïque 9-cis; RAR: récepteur nucléaire de l'acide rétinoïque tout-trans et 9-cis; NGFI-B: récepteur orphelin codé par le nerve growth factor induced gene B.

l'interface de dimérisation, le domaine de fixation du ligand d'un premier récepteur peut non seulement modifier l'affinité du partenaire d'hétérodimérisation pour son propre ligand, mais aussi induire chez celui-ci des changements conformationnels comparables à ceux déclenchés par la fixation du ligand spécifique. L'unité fonctionnelle capable de transmettre le signal délivré par un ligand particulier n'est donc pas seulement constituée par le récepteur spécifique de ce ligand, mais bien par les deux partenaires de l'hétérodimère.

RXR, un partenaire pas si passif...

Ainsi, contrairement à ce que suggéraient les premiers travaux sur le RXR, ce récepteur ne se contente pas de jouer le rôle de partenaire d'hété-

rodimérisation passif, mais prend une part plus ou moins importante dans la modulation de la réponse de l'hétérodimère aux deux ligands. Pour caractériser les événements moléculaires qui modulent l'affinité du RXR pour son ligand spécifique et ses capacités propres d'activation transcriptionnelle, il fallait pouvoir découpler les deux types d'effets. Cette opportunité a été offerte par la réalisation d'un mutant du RXRα de souris [16] dans lequel le résidu phénylalanine en position 318 a été remplacé par une alanine (mutant mRXRαF318A). Cette phénylalanine 318 du RXRα murin est l'homologue de la phénylalanine 313 qui, dans l'apo-RXRα humain, ancre un groupe de liaisons de van der Waals entre des amino-acides situés dans les hélices H5, H7, le tour β et l'hélice

H11 [17] : cela engendre un environnement hydrophobe qui assure le maintien de la position de l'hélice H11 relativement au cœur du domaine de liaison du ligand. La mutation F318A fournit un RXR α (*RXR α) devenu capable de former sur DR1 des homodimères actifs sur la transcription en l'absence de ligand, cette propriété étant progressivement perdue par les mutants dans lesquels la chaîne aliphatique du résidu 318 est allongée. Les tests fonctionnels réalisés avec le mutant *RXR α ont montré que, en dehors de son insensibilité à son ligand, il se comportait de façon comparable à celle de l'holo-RXR α sauvage [16]. En effet : (1) les mutations inactivant le domaine AF2-AD ou empêchant l'interaction entre les hélices H4 et H12, de même que le traitement par un antagoniste RXR, inhibent les capacités d'activation de la transcription du mutant *RXR α ; (2) sa carte peptidique et sa mobilité électrophorétique sont identiques à celle de l'holo-RXR α sauvage; (3) tout comme ce dernier, et contrairement à l'apo-RXR α sauvage, le mutant *RXR α est capable d'interagir avec les co-activateurs TIF1 α et TIF2 [5]; (4) enfin, l'affinité réduite du mutant *RXR α pour l'acide rétinolique 9-*cis* est en accord avec la conformation de l'holo-récepteur, dans lequel la position repliée de l'hélice H12 limite l'accessibilité à la poche de fixation du ligand. Par ailleurs, la capacité du mutant *RXR α de former des hétérodimères est parfaitement conservée. Ainsi (figure 2), un hétérodimère 5'-*RXR α -NGFI-B induit la transcription du promoteur 2 du RAR β à un taux comparable à celui qui est induit par le RXR α sauvage en présence d'acide rétinolique 9-*cis* (comparer avec la figure 1), et le traitement avec le panogoniste RXR SR11237 donne lieu à suractivation transcriptionnelle par l'hétérodimère [16]. Ces diverses caractéristiques du mutant ont permis d'explorer la contribution du partenaire *RXR α à l'activité transcriptionnelle exercée par les hétérodimères 5'-*RXR α -RAR α en l'absence de ligand RXR, toujours susceptible d'exercer des effets collatéraux sur le partenaire

RAR. Alors que l'homodimère *RXR α -*RXR α peut activer la transcription d'un gène rapporteur sur DR5 (d'un facteur 10) comme sur DR1 (d'un facteur 30), l'hétérodimérisation avec le RAR α réduit cette activation, en l'absence de ligand, respectivement d'un facteur 5 et 15. Le panogoniste RXR SR11237 se révèle incapable de lever cette inhibition en l'absence de ligand RAR. Au contraire, le traitement par un agoniste spécifique du RAR α entraîne l'activation transcriptionnelle de l'hétérodimère dans des proportions incompatibles avec le maintien de l'inhibition transcriptionnelle du *RXR α . En accord avec ce résultat, la mutation du domaine AF2-AD du *RXR α réduit l'activité transcriptionnelle de l'hétérodimère à un niveau comparable à celle qui est mesurée en présence d'un antagoniste spécifique de RXR et à celle qui se manifeste avec les hétérodimères sauvages 5'-RXR α -RAR α en l'absence de ligand RXR, ce qui confirme que le mutant *RXR α est transcriptionnellement actif dans l'hétérodimère. Cette levée d'inhibition de l'activité transcriptionnelle du *RXR α dans l'hétérodimère fait intervenir le domaine AF2-AD du RAR α : en effet, l'inactivation de ce domaine par mutation inhibe la réactivation du partenaire *RXR α par le ligand RAR, et cela même lorsque le RAR α a lui-même subi une mutation qui l'empêche d'interagir avec le co-répresseur N-CoR en l'absence de son ligand. L'hélice H12 du RAR α , qui contient le domaine AF2-AD, est donc capable de déclencher chez le partenaire *RXR α des changements allostériques qui permettent à ce dernier d'échapper à l'inhibition par le RAR. L'utilisation de RXR chimères, dont le domaine C a été remplacé par le domaine de liaison à l'ADN de l'activateur de transcription GAL4, a permis de démontrer que la répression du RXR α par son partenaire d'hétérodimérisation et la levée de cette répression après fixation du ligand sur le RAR α sont indépendantes de la fixation du domaine C du RAR α sur l'ADN, et n'impliquent donc *a priori* que le domaine de fixation du ligand. Bien plus, un antagoniste spécifique du RAR α , BMS614, est égale-

ment apte à lever l'inhibition de l'activité transcriptionnelle du *RXR α par le RAR α : cette molécule est donc capable de placer le RAR α dans un état conformationnel tel que l'inhibition du partenaire *RXR α est levée, alors même que le RAR α n'est pas lui-même dans un état transcriptionnellement actif. Cette levée de l'inhibition s'observe également dans le cas d'un partenaire RXR α sauvage, mais disparaît si le domaine AF2-AD du RXR α a été inactivé par mutation. L'ensemble de ces résultats indiquent que le RXR n'est pas un partenaire d'hétérodimérisation purement passif, et que son rôle ne se limite pas à assurer le positionnement correct du domaine de liaison à l'ADN d'un récepteur donné sur l'élément de réponse spécifique. Au contraire, il se comporte comme un partenaire actif dont l'activité peut, selon le cas, s'exercer de façon autonome ou être subordonnée à l'occupation de la poche du ligand du partenaire. L'interface de dimérisation formée par le domaine E des deux partenaires constitue donc un véritable transducteur de signaux allostériques, fonctionnant dans les deux sens et permettant de moduler à tout moment la réponse transcriptionnelle de l'hétérodimère. Cet hétérodimère, dont les capacités de réponse peuvent varier en fonction de sa polarité, de la nature de l'élément de réponse considéré et du contexte cellulaire, représente donc l'unité intégrée de réponse physiologique au signal délivré par l'hormone. Cela est également illustré par le fait que la liaison du co-répresseur (N-CoR ou SMRT) au TR ne se fait pas lorsque ce dernier est présent à l'état de monomère, mais uniquement lorsqu'il forme un hétérodimère avec le RXR, et cela alors même que le co-répresseur n'entre pas en contact direct avec le RXR. En accord avec ce résultat, la mutation du domaine AF2-AD du RXR empêche le relarguage du co-répresseur fixé sur le TR ou le RAR en présence du ligand spécifique [18].

L'hétérodimérisation module la fonction des récepteurs

Par ailleurs, deux autres isotopes du RXR, δ et ϵ , porteurs d'une insertion

inhabituelle de quatorze aminoacides au niveau de la poche de fixation du ligand, ont été mis en évidence chez le poisson zèbre [19]. Tous deux sont aptes à former des hétérodimères avec les RAR ou les TR, mais incapables de fixer l'acide rétinoïque 9-*cis*. Alors que le RXR ϵ permet l'activation transcriptionnelle du TR, le RXR δ se comporte comme un récepteur dominant négatif. A la lumière des résultats présentés ci-dessus, on peut imaginer que le rôle de ces deux isotypes soit d'empêcher la formation des hétérodimères habituels avec le RXR, et par là même de modifier la réponse du partenaire à son ligand spécifique. Enfin, l'activité transcriptionnelle du RXR peut également être inhibée par la formation d'hétérodimères avec SHP (*small heterodimer partner*), un récepteur atypique qui ne comporte pas de domaine de liaison à l'ADN similaire au domaine C des autres récepteurs nucléaires. Le récepteur SHP peut en effet former des hétérodimères avec les RXR, les RAR ou les TR. La présence du ligand spécifique du RXR et du RAR n'est pas requise pour permettre l'hétérodimérisation avec SHP, mais elle la facilite. Quant à l'hétérodimérisation avec les TR, elle ne se fait qu'en présence de l'hormone thyroïdienne. SHP, qui possède une interface de dimérisation non conventionnelle localisée entre les hélices H5 à H7, pourrait jouer un rôle inverse de celui des RXR, et fonctionner comme partenaire général d'hétérodimérisation possédant un pouvoir inhibiteur de l'activité transcriptionnelle des récepteurs activés par leur ligand. Cette inhibition pourrait se faire, soit par inhibition de la liaison du partenaire à l'ADN, soit par l'intermédiaire d'un domaine répresseur porté par la région carboxy-terminale de SHP [20]. Les prochaines années devraient amener de nouvelles percées dans la compréhension de la régulation de l'activité transcriptionnelle des récepteurs nucléaires, et en particulier de ceux qui forment des hétérodimères avec les RXR. Dès à présent, les avancées récentes réalisées dans ce domaine ouvrent un champ de recherche passionnant pour les applications médicales et pharmaceu-

tiques: on peut en effet envisager la mise au point de ligands synthétiques dont la spécificité d'action sur un hétérodimère donné, sur un promoteur et dans un environnement cellulaire particuliers, pourrait être assurée par l'administration conjointe du ligand spécifique d'un premier récepteur et d'un ligand agoniste ou antagoniste du RXR. Le ciblage spécifique de certains hétérodimères devrait permettre à terme d'éviter les effets iatrogènes des molécules utilisées actuellement en thérapeutique humaine, et en particulier ceux des rétinoïdes de synthèse ■

Sandrine Blanchet

Étudiante en doctorat à l'Université Joseph-Fourier, Grenoble I.

Jean-Jacques Michaille

Maître de conférences à l'Université Joseph-Fourier, Grenoble I.
Biologie de la différenciation épithéliale, LEDAC-Cnrs/UMR 5538, Institut Albert-Bonniot, Domaine de La-Merci, 38706 La Tronche Cedex, France.

RÉFÉRENCES

1. Gronemeyer H, Laudet V. Transcription factors 3: nuclear receptors. *Protein Profile* 1995; volume 2, issue 11.
2. Escriva H, Safi R, Hänni C, Langlois MC, Saumitou-Laprade P, Stehelin D, Capron A, Pierce R, Laudet V. Ligand binding was acquired during evolution of nuclear receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 6803-8.
3. Jones G, Sharp PA. Ultraspiracle: an invertebrate nuclear receptor for juvenile hormones. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 13499-503.
4. Laudet V, Delannoy S. Comment mettre en route un récepteur nucléaire? Apport des données structurales. *Med Sci* 1996; 12: 528-32.
5. Gelman L, Staels B, Auwerx J. Rôle des co-facteurs transcriptionnels dans la transduction des signaux hormonaux par les récepteurs nucléaires. *Med Sci* 1997; 13: 961-70.
6. Forman BM, Umesono K, Chen J, Evans RM. Unique response pathways are established by allosteric interactions among nuclear hormone receptors. *Cell* 1995; 81: 541-50.
7. Wiebel FF, Gustafsson JÅ. Heterodimeric interaction between retinoid X receptor α and orphan nuclear receptor OR1 reveals dimerization-induced activation as a novel

mechanism of nuclear receptor activation. *Mol Cell Biol* 1997; 16: 3977-86.

8. Perlmann T, Janson L. A novel pathway for vitamin A signaling mediated by RXR heterodimerization with NGFI-B and NURR1. *Genes Dev* 1995; 9: 769-82.

9. DiRenzo J, Söderström M, Kurokawa R, Ogliaastro MH, Ricote M, Ingrey S, Hörlein A, Rosenfeld MG, Glass CK. Peroxisome proliferator-activated receptors and retinoic acid receptors differentially control the interactions of retinoid X receptors heterodimers with ligands, coactivators, and corepressors. *Mol Cell Biol* 1997; 16: 2166-76.

10. Chen JY, Clifford J, Zusi C, Starrett J, Tortolani D, Ostrowski J, Reczek PR, Chambon P, Gronemeyer H. Two distinct actions of retinoid-receptor ligands. *Nature* 1996; 382: 819-22.

11. Schulman IG, Juguilon H, Evans RM. Activation and repression by nuclear hormone receptors: hormone modulates an equilibrium between active and repressive states. *Mol Cell Biol* 1996; 15: 3807-13.

12. Kurokawa R, Söderström M, Hörlein A, Halachmi S, Brown M, Rosenfeld MG, Glass CK. Polarity specific activities of retinoic acid receptors determined by a co-repressor. *Nature* 1995; 377: 451-4.

13. Willy PJ, Mangelsdorf DJ. Unique requirements for retinoid-dependent transcriptional activation by the orphan receptor LXR. *Genes Dev* 1997; 11: 289-98.

14. Lala DS, Mukherjee R, Schulman IG, Canan Koch SS, Dardashti LJ, Nadzan AM, Croston GE, Evans RM, Heyman RA. Activation of specific heterodimers by an antagonist of RXR homodimers. *Nature* 1996; 383: 450-3.

15. Schulman IG, Li C, Schwabe JWR, Evans RM. The phantom ligand effect: allosteric control of transcription by the retinoid X receptor. *Genes Dev* 1997; 11: 299-308.

16. Vivat V, Zechel C, Wurtz JM, Bourguet W, Kagechika H, Umemiya H, Shudo K, Moras D, Gronemeyer H, Chambon P. A mutation mimicking ligand-induced conformational change yields a constitutive RXR that senses allosteric effects in heterodimers. *EMBO J* 1997; 15: 5697-709.

17. Bourguet W, Ruff M, Chambon P, Gronemeyer H, Moras D. Crystal structure of the ligand-binding domain of the human nuclear receptor RXR- α . *Nature* 1995; 375: 377-82.

18. Zamir I, Zhang J, Lazar MA. Stoichiometric and steric principles governing repression by nuclear hormone receptors. *Genes Dev* 1997; 11: 835-46.

19. Jones BB, Ohno CK, Allenby G, Boffa MB, Levin AA, Grippo JF, Petkovich M. New retinoid X receptor subtypes in zebra fish (*Danio rerio*) differentially modulate transcription and do not bind 9-*cis* retinoic acid. *Mol Cell Biol* 1995; 14: 5226-34.

20. Seol W, Chung M, Moore DD. Novel receptor interaction and repression domains in the orphan receptor SHP. *Mol Cell Biol* 1997; 16: 7126-31.

TIRÉS À PART

J.J. Michaille.