



Faculty  
of Science

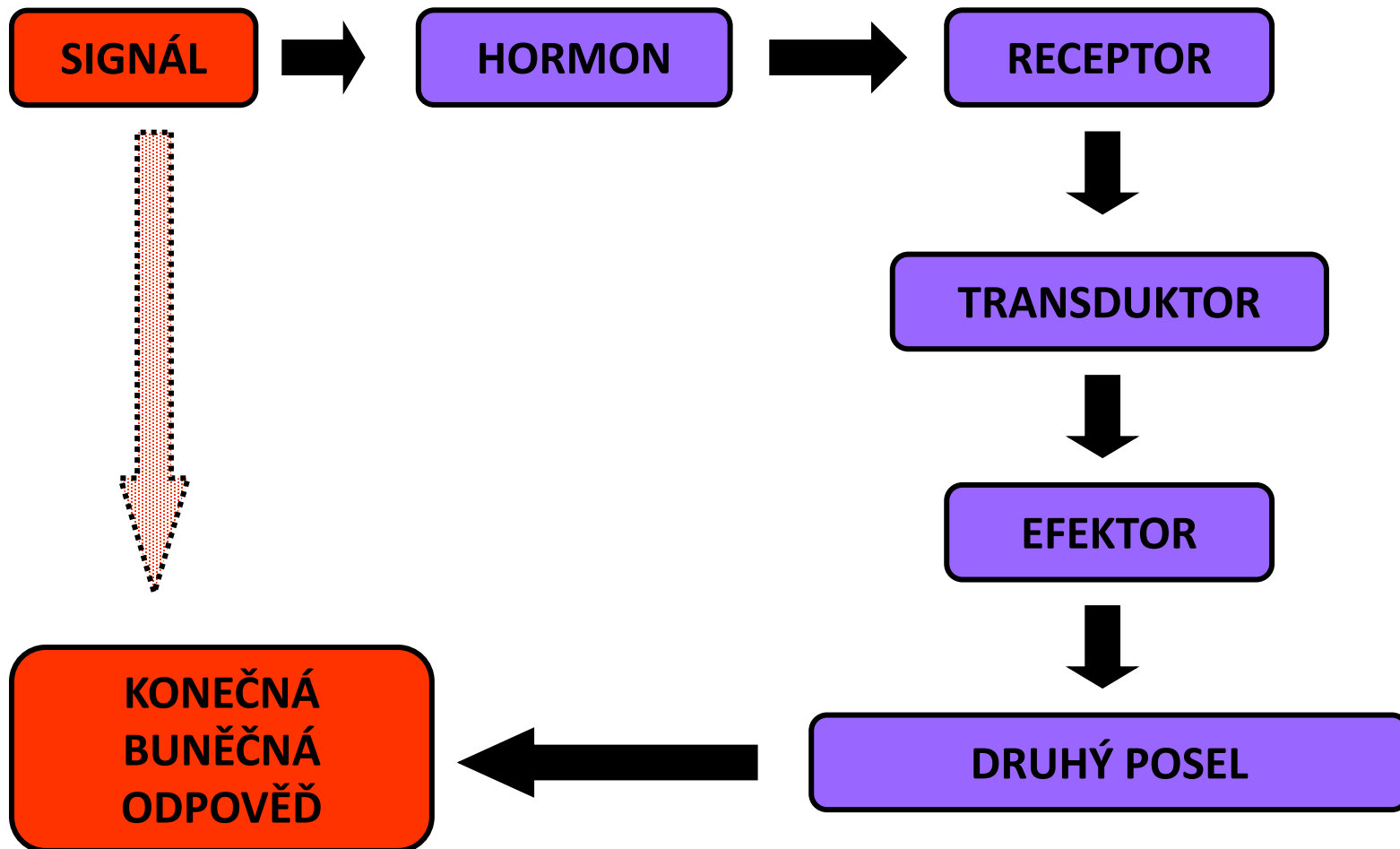
Palacký University  
Olomouc

# ***JADERNÉ A STEROIDNÍ RECEPTORY***

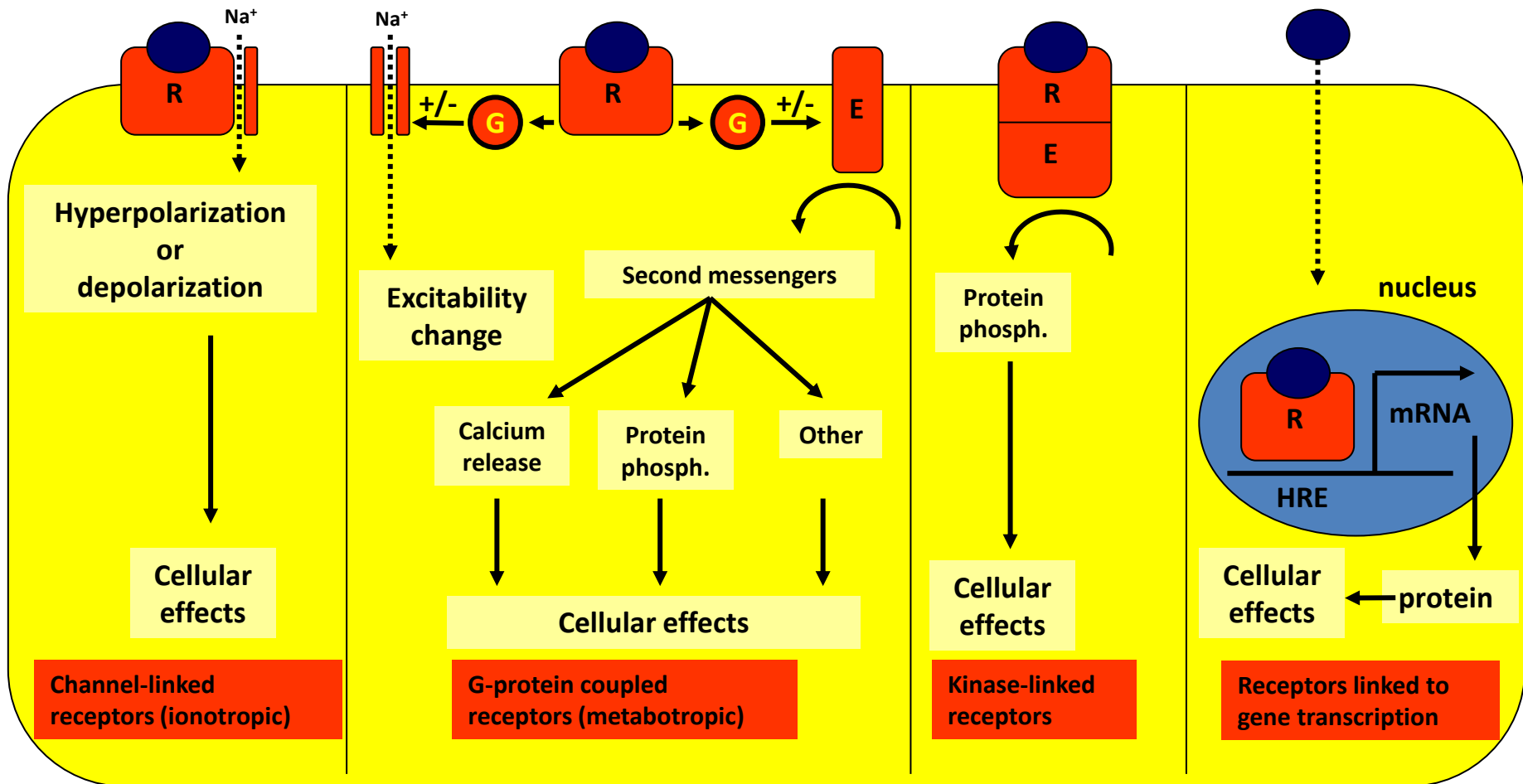
***Prof. RNDr. Zdeněk DVOŘÁK, DrSc., PhD***  
*Katedra buněčné biologie a genetiky*

**Buněčná biologie II. (KBB/BB2)**

# SIGNAL TRANSDUCTION



# TYPY RECEPTORŮ



milliseconds

- nicotinic ACh r.
- $\text{GABA}_A$  r.

seconds

- adrenoreceptors
- muscarinic ACh r.

minutes

- insulin r.
- growth factors r.
- cytokine r.

hours

- steroid/thyroid r.
- MR, GR, AR, ER
- GR, TR, VDR, PR

# JADERNÉ A STEROIDNÍ RECEPTORY

- **STEROIDNÍ RECEPTORY**
  - pohlavní
    - Estrogenový (ER)
    - Progesteronový (PR)
    - Androgenní (AR)
  - kortikoidní
    - Mineralokortikoidní (MR)
    - Glukokortikoidní (GR)
  
- **JADERNÉ RECEPTORY**
  - thyroidní (TR)
  - retinoidní (RXR, RAR)
  - vitamin D receptor (VDR)
  
  - xenoreceptory
    - Pregnanový X
    - Konstitutivní Androstanový
    - Aryluhlovodíkový
  
  - ostatní (FXR, LXR, PPAR atd.)

0031-6997/06/5804-685-704\$20.00

PHARMACOLOGICAL REVIEWS

Copyright © 2006 by The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics

Pharmacol Rev 58:685-704, 2006

Vol. 58, No. 4

50423/3156338

Printed in U.S.A.

## Overview of Nomenclature of Nuclear Receptors

PIERRE GERMAIN, BART STAELS, CATHERINE DACQUET, MICHAEL SPEDDING, AND VINCENT LAUDET

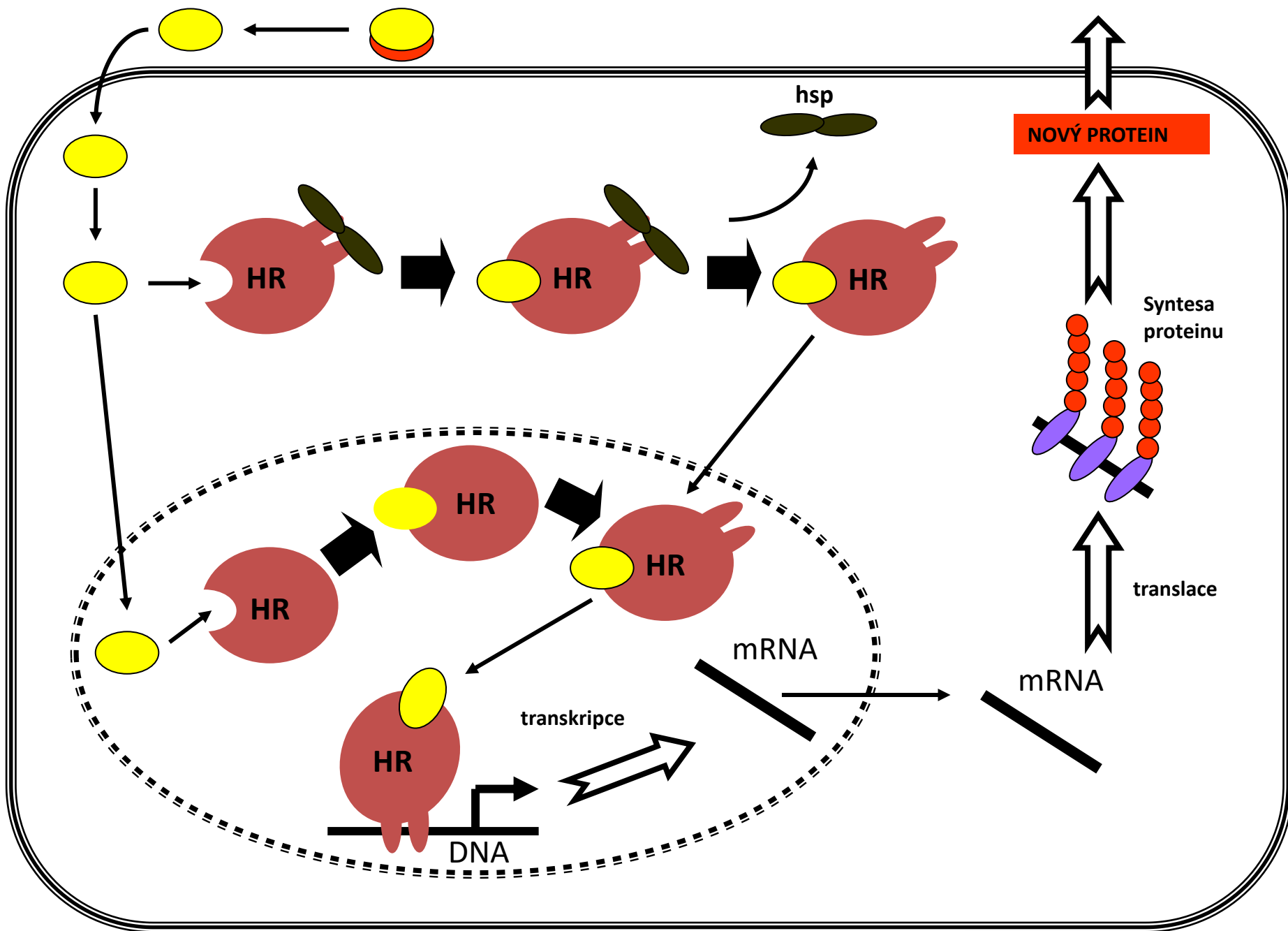
*Department of Cell Biology and Signal Transduction, Institut de Genetique et de Biologie Moleculaire et Cellulaire, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U596, Illkirch, France (P.G.); Institut Pasteur de Lille, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U545, Université de Lille II, Lille, France (B.S.); Experimental Sciences Institute of Research Servier, Suresnes, France (C.D., M.S.); and Laboratoire de Biologie Moleculaire de la Cellule, BioSciences Lyon-Gerland, École Normale Supérieure de Lyon, Lyon, France (V.L.)*

# STEROIDNÍ A JADERNÉ RECEPTORY

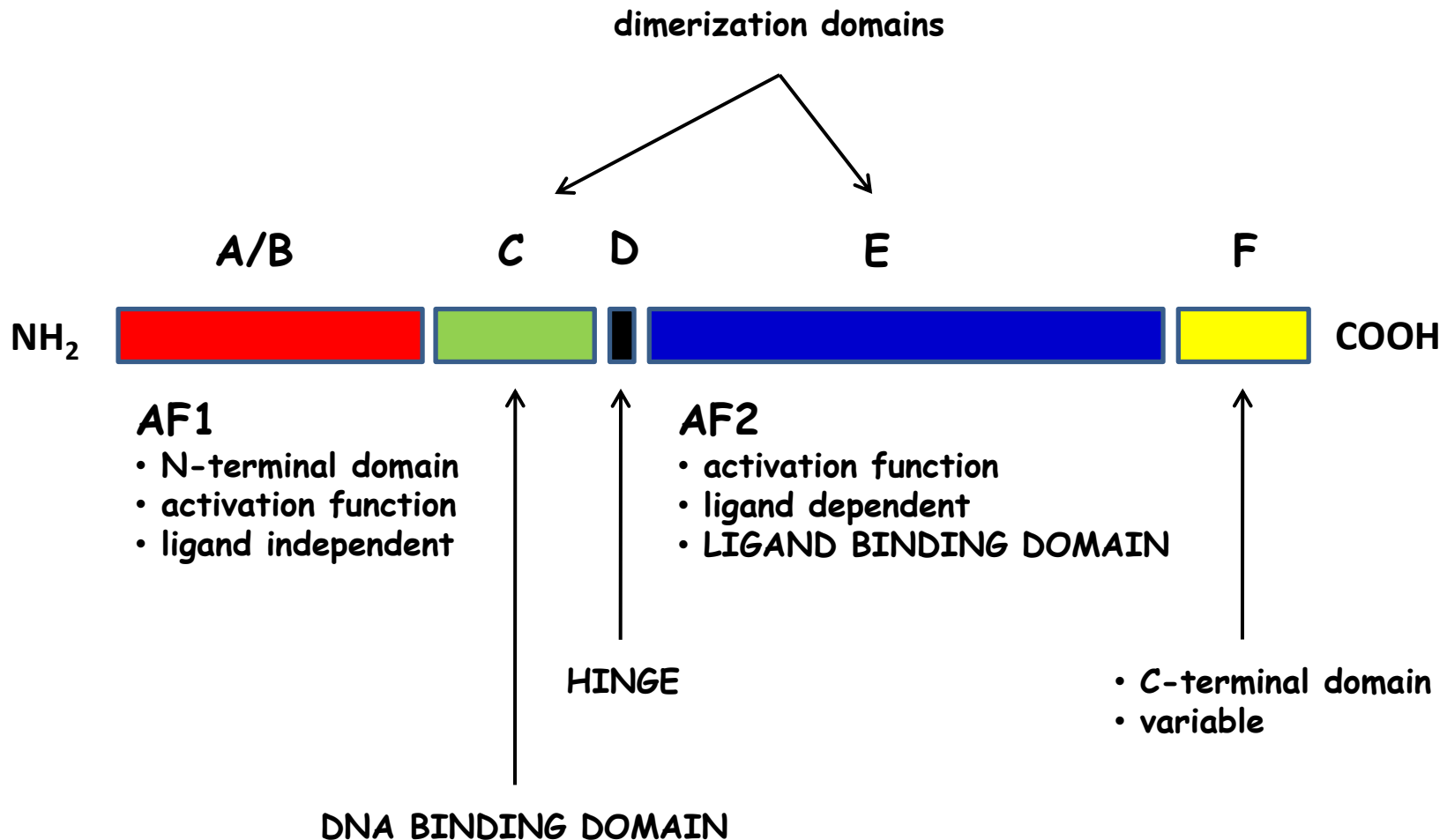
- ligandy-aktivované transkripční faktory vs. receptory: po funkční stránce žádný rozdíl
- DOGMA:
  - hormon-receptor-efektor
  - receptor je aktivován hormonem - endogenní ligand
  - hormon - působek sekretovaný speciálními tkáněmi a orgány žlázy s vnitřní sekrecí
- endokrinní signalizace: místo vzniku a účinku hormonu je odlišné
- buněčná (biologická) odpověď je relativně pomalá (hodiny)
- účinky hormonů jsou spíše dlouhodobého charakteru
- regulace metabolických dějů, diferenciací, imunity, biotransformace, adaptace, stres, apod.
- vnitrobuněčná lokalizace:
  - cytosolické (GR, MR, ER, PR, AR, CAR, AhR) - podstupují jadernou translokaci
  - jaderné (RARs, RXRs, VDR, TR, PXR)
- nemají druhého posla
- efektozem je DNA
- vazbou do DNA je spuštěna/zastavena genová exprese; tj. buněčná odpověď = zvýšená/snížená syntéza specifických proteinů

Volný steroidní hormon

Biologická odpověď



# STEROIDNÍ A JADERNÉ RECEPTORY - STRUKTURA



# STEROIDNÍ A JADERNÉ RECEPTORY DNA VAZEBNÉ SEKVENCE

DNA MOTIV	RARs	RXR <sub>s</sub>	VDR	TR
DR-1 AGGTCA <sub>n</sub> AGGTCA		+		
DR-2 AGGTCA <sub>nn</sub> AGGTCA	+			
DR-3 AGGTCA <sub>nnn</sub> AGGTCA			+	
DR-4 AGGTCA <sub>nnnn</sub> AGGTCA				+
DR-5 AGGTCA <sub>nnnnn</sub> AGGTCA	+			

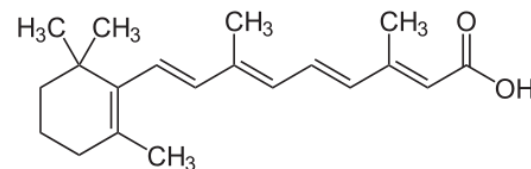
DR-x = direct repeats (přímá opakování) sekvence nukleotidů oddělená x basemi



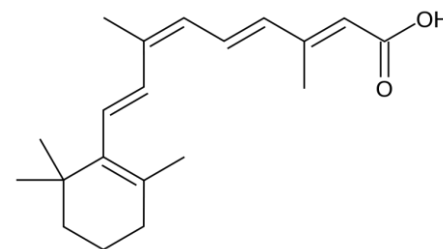
# RETINOIDNÍ RECEPTORY

- formálně nejsou receptory - jejich aktivátory (retinoidy a rexinoidy) nejsou považovány za hormony neboť nejsou syntetizovány žlázou s vnitřní sekrecí
- regulují růst, přežití a diferenciaci buněk; hematopoezi, tvorbu kostí, vidění, reprodukci atd.
- esenciální pro existenci lidského organismu
- cílem jsou všechny tkáně lidského organismu
- exprese - u dospělých jedinců zejména kůže, rohovka, epitel plic a průdušek, imunitní systém
- diferenciální exprese ve zdravých a nádorových tkáních = (i) diagnostický marker nádorových onemocnění; (ii) potenciální terapeutický cíl

**RARs** - Retinoic Acid Receptors  
- agonistou je kyselina *all-trans*-retinová  
- aktivátory - „retinoidy“



**RXR**s - Retinoid X Receptors  
- agonistou je kyselina *9-cis*-retinová  
- aktivátory - „rexinoidy“

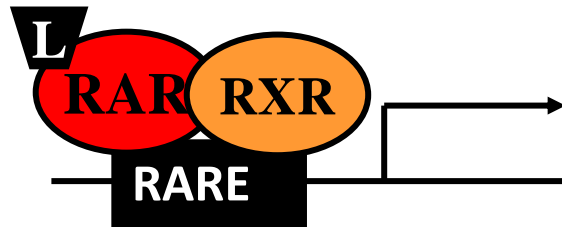


# RETINOIDNÍ RECEPTORY

## Retinoic Acid Receptors

*NR1B1*    *NR1B2*    *NR1B3*

$RAR\alpha 1$      $RAR\beta 1$      $RAR\gamma 1$   
 $RAR\alpha 2$      $RAR\beta 2$      $RAR\gamma 2$   
               $RAR\beta 3$   
               $RAR\beta 4$



$AGGTCAnnAGGTCA$   
 $AGGTCAnnnnnnAGGTCA$

## Retinoid X Receptors

*NR2B1*    *NR2B2*    *NR2B3*

$RXR\alpha 1$      $RXR\beta 1$      $RXR\gamma 1$   
 $RXR\alpha 2$      $RXR\beta 2$      $RXR\gamma 2$



$AGGTCAnAGGTCA$

**RXRE** - Retinoid X Responsive Element (DR-1 motif)

**RARE** - Retinoic Acid Responsive Element (DR-2, DR-5 motif)

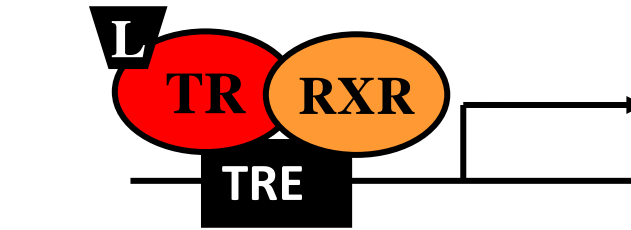
**SMRT** = silencing mediator of retinoic acid and thyroid hormone receptors

# RECEPTORY PRO THYROIDNÍ HORMON

## Thyroidní Receptory

NR1A1 NR1A2

TR $\alpha$ 1 TR $\beta$ 1  
TR $\alpha$ 2 TR $\beta$ 2



AGGTCAnnnnAGGTCA

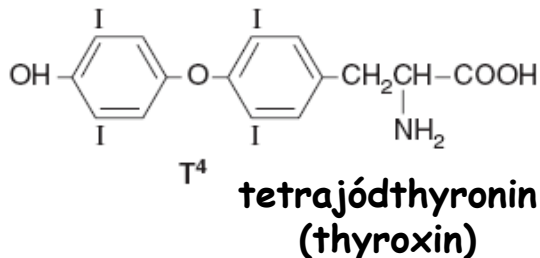
TRE - Thyroid Responsive Element (DR-4 motiv)

- TRs řídí mnoho fyziologických funkcí (např. vývoj a růst skeletu; vývoj svalů; basalní metabolismus; syntesu žlučových kyselin...)
- regulace jaterního metabolismu a metabolismu periferních tkání

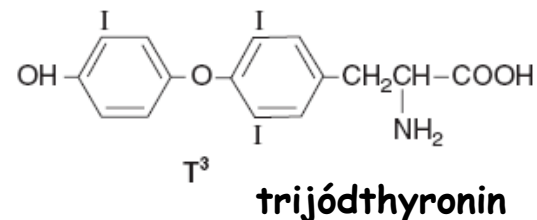
## Biosynthesa thyroïdů



Probíhá v thyroglobinu



dejodinasas



# HYPOTHALAMUS-PITUITARY-THYROID AXIS

↓ Externí stimulus

## HYPOTHALAMUS

↓ TRH

- thyrotropin-releasing hormone (TRH)
- tripeptid; aktivace dráhy PI-PLC $\beta$

## PŘEDNÍ HYPOFÝZA (ADENOHYPOFÝZA)

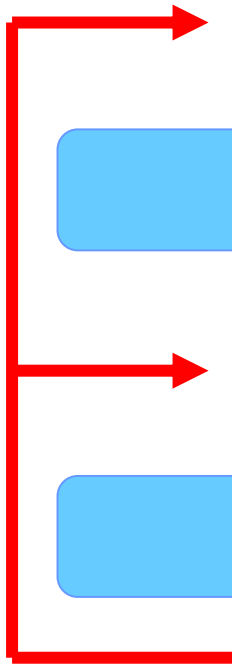
↓ TSH

- thyroid-stimulating hormone (TSH)
- thyrotropin
- glykoprotein - dimer  $\alpha$  a  $\beta$  řetězce; aktivace dráhy AC

## ŠTÍTNÁ ŽLÁZA

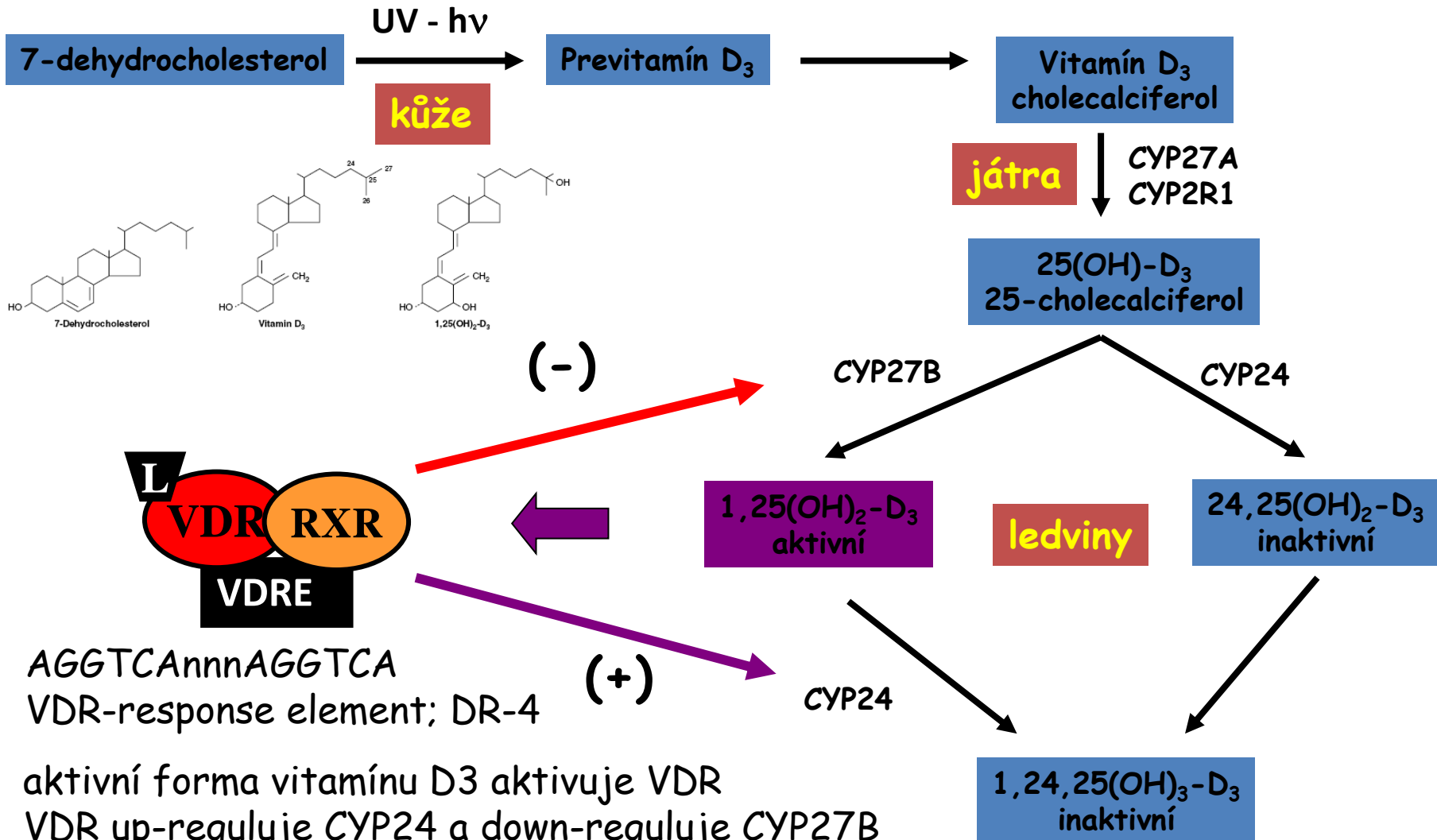
↓ T3 + T4

THYROIDNÍ RECEPTORY = BIOLOGICKÝ EFEKT



# RECEPTOR PRO VITAMÍN D (VDR; NR1I1)

- VDR kontroluje homeostasu vápníku, mineralizaci kostí, metabolické děje
- narušení aktivity VDR (+/-) vede k onemocněním, např. skeletu



- AGGTCAnnnAGGTCA
- VDR-response element; DR-4

- aktivní forma vitamínu D3 aktivuje VDR
- VDR up-reguluje CYP24 a down-reguluje CYP27B
- dvojitá negativní zpětná vazba!!!

# RECEPTORY PRO STEROIDNÍ HORMONY

- lokalizovány v cytosolu v komplexu s chaperony
- jejich ligandy jsou steroidní hormony
- po vazbě hormonu - translokace receptoru do jádra
- vazba do DNA ve formě homodimerů (+koaktivátory)

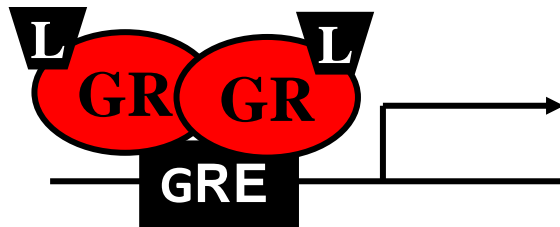
## ➤ RECEPTORY PRO POHLAVNÍ HORMONY

Estrogenový R.	ER $\alpha$ (NR3A1)	ER $\beta$ (NR3A2)	estrogeny (estradiol)
Progesteronový R.	PR (NR3C3)		gestageny (progesteron)
Androgenní R.	AR (NR3C4)		androgeny (testosteron)

## ➤ RECEPTORY PRO KORTIKOIDNÍ HORMONY

Glukokortikoidní R.	GR $\alpha$ (NR3C1)	GR $\beta$	glukokortikoidy (kortizol)
Mineralokortikoidní R.	MR (NR3C2)		mineralokortikoidy (aldosteron)

Kortikoidní r.



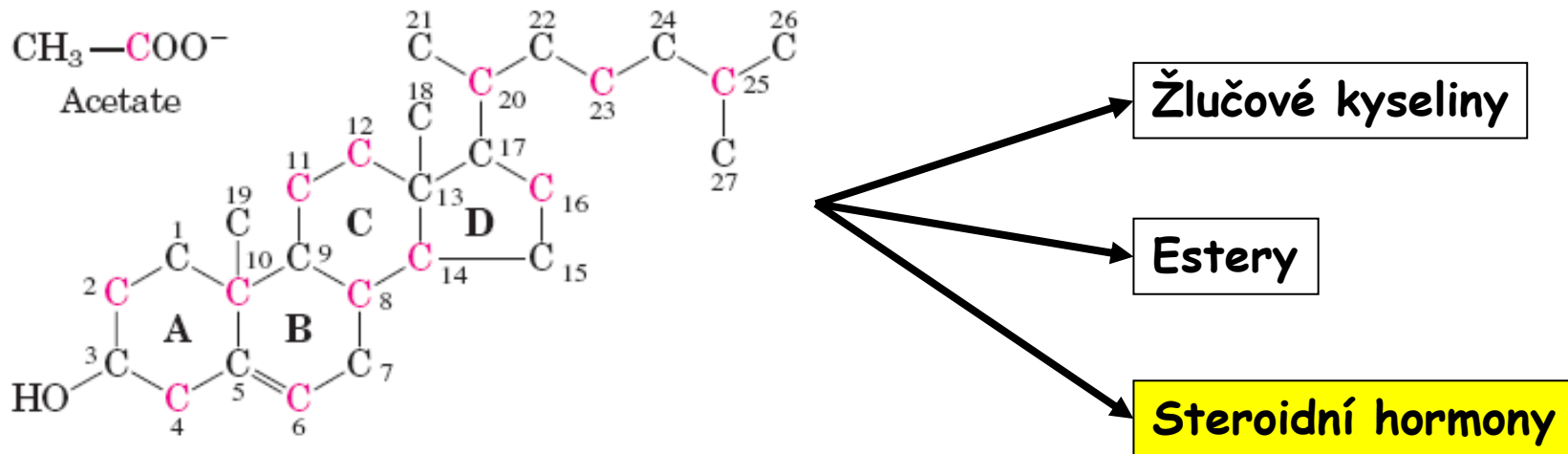
Glucocorticoid Response Element - GRE  
GGTACAnnnTGTTCT

Pohlavní r.



Androgen Response Element - ARE  
GG(A/T)ACAnnnTGTTCT

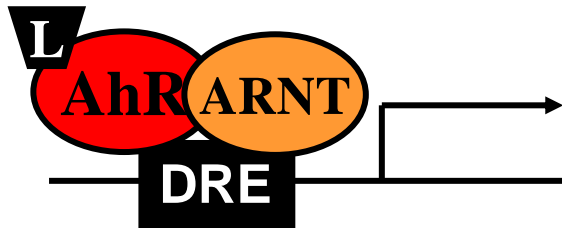
# RECEPTORY PRO STEROIDNÍ HORMONY



## ➤ CHOLESTEROL - PREKURZOR

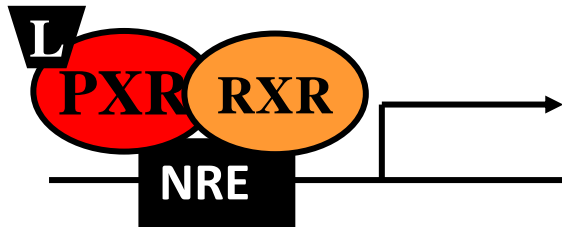
- syntesa - viz biochemie (acetát, isopren, mevalonát, skvalen)
- číslování skeletu!!!
- kůra nadledvinek - ALDOSTERON (mineralokortikoid; homeostasa sodíku)  
- KORTISOL (glukokortikoid; metabolické děje)
- žluté tělísko - PROGESTERON (gestagen; ženský pohlavní hormon)
- vaječníky - ESTRADIOL (estrogen; ženský pohlavní hormon)
- varlata - TESTOSTERON (androgen; mužský pohlavní hormon)

# XENOBIOTICKÉ RECEPTORY

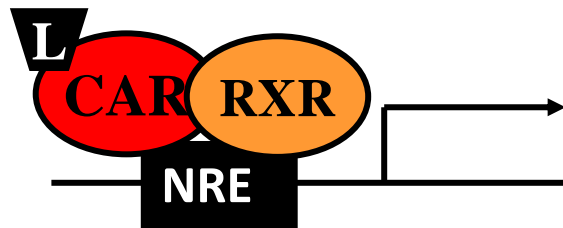


DRE: CACGCNA/T

AhR = Aryl Hydrocarbon Receptor; dioxinový receptor

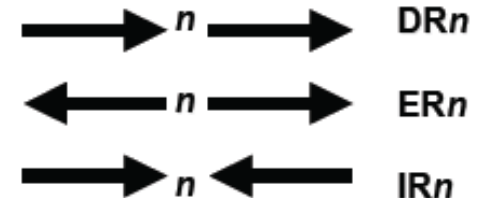


PXR = Pregnanový X Receptor; NR1I2



CAR = Konstitutivní Androstanový Receptor; NR1I3

NRE: AGGTCA-like





# OSTATNÍ JADERNÉ RECEPTORY

## RECEPTOR

## IUPHAR

## LIGAND

Retinoid-related Orphan Receptor (ROR $\alpha$ )	NR1F1	cholesterol
Retinoid-related Orphan Receptor (ROR $\beta$ )	NR1F2	kys. retinová
Retinoid-related Orphan Receptor (ROR $\gamma$ )	NR1F3	sirotek
Liver X Receptor (LXR $\alpha$ )	NR1H3	oxysteroly
Liver X Receptor (LXR $\beta$ )	NR1H2	oxysteroly
Farnesoid X Receptor (FXR $\alpha$ )	NR1H4	žlučové kys.
Farnesoid X Receptor (FXR $\beta$ )	NR1H5	lanosterol
Peroxisome-proliferator activated r. (PPAR $\alpha$ )	NR1C1	leukotrien B4
Peroxisome-proliferator activated r. (PPAR $\beta$ )	NR1C2	mastné kys.
Peroxisome-proliferator activated r. (PPAR $\gamma$ )	NR1C3	prostaglandiny
Hepatocyte Nuclear Factor 4 (HNF4 $\alpha$ )	NR2A1	sirotek
Hepatocyte Nuclear Factor 4 (HNF4 $\gamma$ )	NR2A2	sirotek
Short Heterodimerization Partner (SHP)	NR0B2	sirotek
Neuron-derived Orphan Receptor 1 (NOR1)	NR4A3	sirotek
Liver Receptor Homolog 1 (LRH-1)	NR5A2	sirotek

0031-6997/06/5804-685-704\$20.00

PHARMACOLOGICAL REVIEWS

Copyright © 2006 by The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics

Pharmacol Rev 58:685-704, 2006

Vol. 58, No. 4

50423/3156338

Printed in U.S.A.

## Overview of Nomenclature of Nuclear Receptors

PIERRE GERMAIN, BART STAELS, CATHERINE DACQUET, MICHAEL SPEDDING, AND VINCENT LAUDET

Department of Cell Biology and Signal Transduction, Institut de Genetique et de Biologie Moleculaire et Cellulaire, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U596, Illkirch, France (P.G.); Institut Pasteur de Lille, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U545, Université de Lille II, Lille, France (B.S.); Experimental Sciences Institute of Research Servier, Suresnes, France (C.D., M.S.); and Laboratoire de Biologie Moleculaire de la Cellule, BioSciences Lyon-Gerland, École Normale Supérieure de Lyon, Lyon, France (V.L.)

**Nutriční senzory**

# KOAKTIVÁTORŮ A KOREPRESORŮ JADERNÝCH A STEROIDNÍCH RECEPTORŮ

<b>NRIP1</b>	<b>Nuclear Receptor Interacting Protein</b>
<b>GRIP</b>	<b>Glucocorticoid receptor Interacting Protein</b>
<b>DRIP</b>	<b>Vitamin D Receptor Interacting Protein</b>
<b>SMRT</b>	<b>Silencing Mediator of Retinoic acid and Thyroid hormone receptors</b>
<b>TRAM</b>	<b>Thyroid hormone Receptor Activator Molecule</b>
<b>TRAP</b>	<b>Thyroid hormone Receptor Associated Protein</b>
<b>SRC-1</b>	<b>Steroid Receptor Co-activator 1</b>
<b>p300</b>	
<b>p160</b>	
<b>CREB</b>	<b>cAMP Response Element Binding protein</b>
<b>CBP</b>	<b>CREB Binding Protein</b>

# LIGANDY JADERNÝCH A STEROIDNÍCH RECEPTORŮ

## TR:

- Euthyrox, Letrox, Eltroxin
- hypofunkce štítné žlázy různé etiologie

## RAR

- kyselina all-trans retinová (ATRA):
- Airol, Locacid, Retin - dermatologické aplikace (akné)
- Vesanoid - onkologické aplikace (leukemie)

## GR

- kortikosteroidy: Dexamethason, Betamethason, Hydrokortisol
- protizánětlivé účinky, imunitní onemocnění, astma apod.

## AR:

- antiandrogeny - blokují funkci AR; např. Bicalutamid, Bicaluplex, Atembin, Casodex
- léčba rakoviny prostaty

## ER:

- antiestrogeny - blokují funkci ER; např. Fulvestrant, Faslodex
- léčba rakoviny prsu

## PR:

- gestageny, např. dospirenon
- Yadine, Eloine, Belanette - antikoncepční přípravky

# ZÁVĚREČNÉ POZNÁMKY

- jaderné, steroidní a xenobiotické receptory jsou ligandy aktivované transkripční faktory
- u některých receptorů není zatím znám endogenní ligand = sirotčí receptory
- buněčný účinek na úrovni interakce s DNA (efektor);  
modulace genové exprese
- nemají druhého posla
- důležitá funkce koaktivátorů a korepresorů
- existují různé funkční interakce mezi receptory; např.  
sdílení responsivních elementů a koaktivátorů; atd.
- biologicky signifikantní „non-genomic“ effects