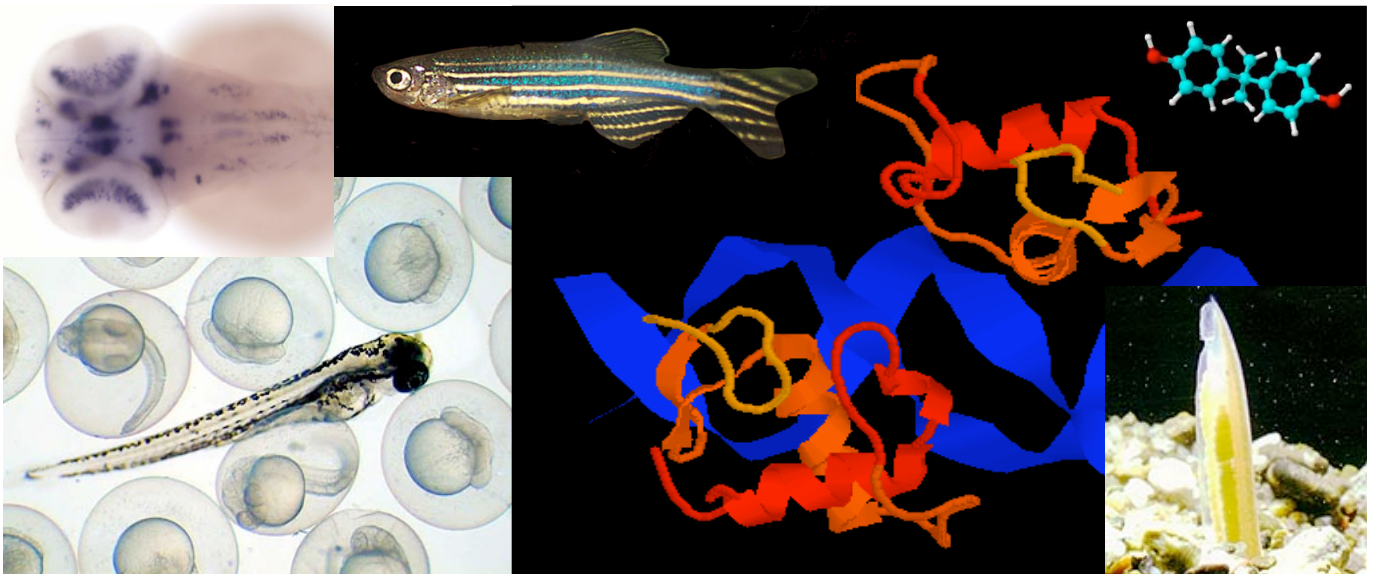


Equipe "Structure et Evolution des Récepteurs Nucléaires d'Hormones"
Vincent Laudet - CNRS UMR 5161 - INRA LA 1237 - Ecole Normale Supérieure de Lyon

Tel: 04 72 72 81 90 ; E-mail: Vincent.Laudet@ens-lyon.fr

Comment les cellules des organismes complexes comme l'homme, le poisson-zèbre ou la mouche communiquent-elles ensemble ? Quels sont les messagers chimiques qui assurent la cohérence des décisions prises par les différents organes chez l'adulte et au cours du développement embryonnaire ? Comment de tels systèmes se sont mis en place au cours de l'évolution ? Quels ont été leur rôle dans la prodigieuse diversification des organismes vivants et dans la structure de leur génome ? Y a-t-il des maladies humaines liées à des anomalies de ces systèmes de communication ? Est ce que l'environnement naturel ou artificiel (les polluants par exemple) peut influencer sur ces systèmes et altérer le bon fonctionnement des organismes ? Telles sont les questions posées par notre équipe, au sein du laboratoire de biologie moléculaire de la cellule (CNRS UMR 5161, INRA LA1237) à l'ENS de Lyon.



Les principaux acteurs: les récepteurs nucléaires (deux molécules en rouges fixées à l'ADN en bleu) et les perturbateurs endocriniens (le bisphenol A en haut à droite) et nos modèles biologiques: le poisson-zèbre (un adulte en haut, des embryons à divers stades en bas à gauche et l'expression du récepteur nucléaire NURR1 impliqué dans la maladie de Parkinson en haut à gauche) et l'amphioxus (en bas à droite).

Pour y répondre, nous nous intéressons à une famille de gènes tout à fait particulière: les récepteurs nucléaires d'hormones. Ces récepteurs sont situés dans le noyau des cellules et sont capables de réguler directement l'activité des gènes sans intermédiaire. Avec une hormone ou une molécule pharmaceutique (c'est-à-dire un médicament !) on est donc capable d'influer directement sur la mise en route de l'activité de certains gènes. Les récepteurs nucléaires sont donc à la fois un moyen très puissant pour comprendre comment fonctionnent

nos gènes et une cible pharmacologique majeure. On estime en effet que 10% des médicaments vendus en pharmacie sont des ligands de récepteurs nucléaires (la pilule, la majorité des anti-inflammatoires, de nombreux médicaments contre le diabète etc...).

Notre équipe s'intéresse à la famille des récepteurs nucléaires (48 gènes chez l'homme) comme un tout et cherche à mieux comprendre les relations évolutives qui unissent les membres de cette famille. De cette façon, nous espérons mettre à jour les événements qui ont permis sa mise en place et sa complexification au cours de l'évolution, le rôle qu'ils ont pu jouer dans l'évolution des animaux, par exemple en régulant des phénomènes divers comme les rythmes circadiens ou la métamorphose chez les amphibiens...ou chez l'homme ! Pour cela nous développons des approches multidisciplinaires avec de la bioinformatique, l'utilisation de modèles biologiques originaux (le poisson-zèbre et l'amphioxus) et des approches fonctionnelles in vitro.

Parmi les nombreuses questions passionnantes posées par les récepteurs nucléaires, celle des perturbateurs endocriniens est l'une des plus intrigantes. De nombreuses observations suggèrent en effet que de nombreuses molécules chimiques naturelles (les phytoestrogènes) ou artificielles (des polluants comme le DDT ou le bisphénol A) sont capables d'activer certains récepteurs nucléaires, comme le récepteur des estrogènes et donc de mettre en place une réponse hormonale de façon inappropriée. Il est donc important de mieux comprendre comment agissent ces perturbateurs endocriniens, quels sont leur spectre d'action et leurs mécanismes et de décrire de façon aussi précise que possible leurs effets.

Au sein du réseau CASCADE notre rôle est triple: (i) nous mettons en place une base de données informatique qui réunit l'ensemble des données disponibles sur les récepteurs nucléaires et sur les perturbateurs endocriniens qui agissent via ces récepteurs ; (ii) nous utilisons le poisson-zèbre, dont l'embryon est totalement transparent pour décrire les effets de certains perturbateurs endocriniens sur l'ensemble des récepteurs nucléaires ; (iii) nous comparons les effets de ces molécules sur différents modèles animaux de façon à mieux appréhender leur spectre d'action sur les populations animales et sur l'homme.

