

Signalisation par le récepteur orphelin Nur77 : nouveau mécanisme d'action et antagonisme par les glucocorticoïdes

Les récepteurs nucléaires forment une superfamille de facteurs de transcription qui jouent des rôles multiples au cours du développement embryonnaire et qui contribuent au maintien de l'homéostasie chez l'adulte. Cette famille comprend les récepteurs des hormones stéroïdiennes et thyroïdiennes, les récepteurs des rétinoïdes ainsi qu'un grand nombre de récepteurs dits orphelins pour lesquels aucun ligand n'a été identifié [1, 2]. Ces récepteurs assurent le lien direct entre des signaux extracellulaires et la réponse transcriptionnelle du tissu cible. En effet, les membres de cette famille contiennent un domaine de liaison à l'ADN constitué de deux structures en doigt de zinc qui reconnaissent des séquences spécifiques d'ADN (appelées éléments de réponse) retrouvées sur les gènes cibles de ces récepteurs et de leurs ligands. La liaison d'hormones ou d'autres petites molécules liposolubles au domaine de liaison du ligand de ces récepteurs déclenche leur fonction transcriptionnelle et leur permet ainsi de jouer leur rôle de médiateur intracellulaire. A ce mécanisme d'action s'ajoute toutefois un ensemble d'événements moléculaires qui modulent l'activité transcriptionnelle des récepteurs nucléaires, tels que des modifications post-traductionnelles (phosphorylation, etc.), l'association avec des co-facteurs ainsi que les interactions directes entre récepteurs nucléaires et d'autres facteurs de transcription. Les récepteurs nucléaires intègrent donc plusieurs signaux extracellulaires pour le réglage fin de l'expression génique.

Les récepteurs nucléaires orphelins de la sous-famille Nur77

Depuis l'identification des premiers membres il y a une dizaine d'années, la

famille des récepteurs nucléaires orphelins n'a cessé de grandir et de fait, à ce jour, plus de 75 % des récepteurs nucléaires font partie de cette classe de protéines [2]. Au sein de cette famille, Nur77 s'est démarqué en tant que premier récepteur nucléaire à activer la transcription sous forme de monomère, de même que par sa nature de gène de réponse précoce [3, 4]. Le gène *Nur77* (également connu sous le nom de *NGFI-B*, *Tableau I*) a été cloné par de nombreux groupes comme gène précoce inductible par une variété de stimulus, tels que le sérum, les facteurs de croissance et les agents mitotiques [5, 6]. Par la suite, deux autres récepteurs apparentés à Nur77 ont été identifiés et leurs ADNc clonés: *Nurr1* (*Nur-related factor 1*), facteur de transcription spécifique du cerveau [7] ainsi que *Nor-1* (*Neuron-derived orphan receptor*) dont le gène est fortement induit dans les neurones en cours d'apoptose [8]. Les différentes appellations de ces trois gènes selon le système ou l'organisme à partir duquel ils ont été clonés ainsi que leurs principales caractéristiques sont résumées sur le *Tableau I*. Les protéines *Nurr1* et *Nor-1* sont très semblables à Nur77 dans la région des deux doigts de zinc formant le domaine de liaison à l'ADN (soit 92 % et 91 % d'identité), tandis que l'analogie est moindre dans les domaines amino- et carboxy-terminaux (respectivement 27-25 % et 67-54 %). Leur domaine présumé de liaison du ligand est relativement bien conservé mais aucun ligand n'a été identifié jusqu'à présent. La nature de ce ligand est d'autant plus énigmatique que des expériences ont montré que Nur77 est transcriptionnellement actif même en absence complète de sérum, suggérant donc que, s'il existe un ligand, ce pourrait être une molécule intracellulaire.

Les profils d'expression de *Nur77* et de *Nor-1* sont assez voisins au cours du développement, l'expression de *Nur77* étant plus tardive, et on les retrouve dans la plupart des tissus [9]. Le gène *Nurr1* est, quant à lui, plus restreint au cerveau où il est exprimé précocement avec *Nor-1*, selon des profils d'expression complémentaires [9]. Cette famille joue, en outre, un rôle important dans le contrôle de l'apoptose des thymocytes induite par stimulation du récepteur des cellules T (TCR). En effet, *Nur77* et *Nor-1* sont rapidement et fortement induits lors de l'activation des thymocytes immatures; les signaux induits par la stimulation du TCR convergent sur ces deux récepteurs orphelins [10]. Ces signaux empruntent la voie de la protéine-kinase C ainsi que la voie calcique; ceux-ci sont bloqués par l'immunosuppresseur ciclosporine A [11]. Si l'activité de *Nur77* est bloquée par expression d'un mutant dominant négatif ou par un transcrit antisens, la stimulation du TCR n'entraîne plus l'apoptose des cellules T [12, 13]. L'importance des membres de la famille Nur dans l'apoptose des thymocytes a été confirmée *in vivo*; toutefois, aucun gène cible de Nur77 n'a encore été identifié dans ce système [10, 14].

Les membres de la famille Nur seraient également impliqués dans la régulation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien. En effet, à la suite de la stimulation par diverses sources de *stress*, la synthèse de l'ARNm de Nur77 est fortement induite dans les neurones produisant l'hormone CRH (*corticotropin releasing hormone* ou corticolibérine) du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus ainsi que dans la région corticale des glandes surrénales. Dans ces dernières, Nur77 a été impliqué conjointement avec SF-1

Tableau I	
LA FAMILLE NUR	
RÉCEPTEURS NUCLÉAIRES ORPHELINS/GÈNES DE RÉPONSE PRÉCOCE	
Nur77(s)	NGFI-B(r), N10(s), NAK-1/TR3/ST-59(h), xNGFI-B(x), DHR38(d) Induit par la stimulation du TCR des cellules T Régulateur de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien Expression assez ubiquitaire, incluant le cerveau (tardivement)
Nurr1(s)	RNR-1(r), NOT/TINUR, HZF-3(h) Requis pour le développement des neurones dopaminergiques du mésencéphale Exprimés surtout dans le cerveau à partir du jour embryonnaire E8
NOR-1(r)	MINOR/TEC(h) Induit par la stimulation du TCR des cellules T Profil d'expression semblable à celui de Nur77 mais apparaît plus tôt au cours du développement, à partir du jour embryonnaire E8 dans le cerveau

Les trois membres de cette famille de facteurs de transcription sont décrits ci-dessus en incluant plusieurs des noms différents qu'ont reçu ces récepteurs, souvent dans des espèces différentes qui sont indiquées comme suit: s, souris, r, rat, h, humain, x, xénope, d, drosophile. Une liste plus complète se trouve dans [38].

dans le contrôle de l'expression des gènes stéroïdogéniques, de la 21-hydroxylase, notamment. Récemment, Nur77 et Nurr1 ont été impliqués dans le contrôle de l'expression hypophysaire du gène de la pro-opiomélanocortine (*POMC*) [15-17] qui code pour le précurseur de l'hormone corticotrope, l'ACTH. Bien que Nur77 semble impliqué dans de nombreux processus cellulaires, l'inactivation du gène *Nur77* n'a produit aucun phénotype marqué [18]. Il est très probable que les autres membres de la famille jouent des rôles partiellement redondants avec ceux de Nur77, ce qui pourrait expliquer l'absence de phénotype des souris *Nur77^{-/-}*. Ainsi, il a été montré que l'expression de *Nurr1* est triplée chez ces souris et que Nor-1 peut remplacer Nur77 dans le déclenchement de l'apoptose des cellules T [10]. En revanche, l'inactivation de *Nurr1* entraîne un phénotype frappant: ces souris n'ont pas de système dopaminergique mésencéphalique [19]. Il est intéressant de noter que dans ces neurones qui dégénèrent dans la maladie de Parkinson, *Nurr1* est le seul membre de la famille à être exprimé. L'inactivation du gène *Nor-1* aidera à comprendre le rôle spécifique joué par chacun des membres de la famille Nur mais ce n'est qu'en fabriquant

des doubles mutants que le rôle de la famille pourra être plus clairement défini.

Mécanismes d'action des facteurs de transcription Nur

Il est généralement admis que la capacité d'un récepteur nucléaire d'activer la transcription lui est conférée par la liaison de son ligand. Toutefois, dans le cas de la famille Nur, la nature et même l'existence d'un tel ligand restent à déterminer. Quoi qu'il en soit, les signaux qui activent les récepteurs de la famille Nur induisent des modifications post-traductionnelles susceptibles d'affecter leurs activités, tout en stimulant de façon aiguë l'expression des gènes qui codent pour ces récepteurs [20, 21]. Par exemple, il a été montré dans le cas de Nur77 que des sérines localisées en amont des doigts de zinc sont sujettes à phosphorylation et que cette phosphorylation inhibe la liaison à l'ADN [22, 23]. Dans les surrénales, l'activation de Nur77 semble aussi corrélée à une phosphorylation accrue du domaine aminoterminal de la protéine [22, 24]. Toutefois, la réelle portée biologique de ces phosphorylations reste inconnue, de même que la nature des kinases et phosphatases qui relaient ces signaux intracellulaires.

Nur77 a été le premier récepteur nucléaire pour lequel on a montré qu'il pouvait activer la transcription sous forme monomérique [3]. La séquence d'ADN spécifiquement reconnue par Nur77 a été identifiée par sélection génétique dans la levure et désignée NBRE (pour *NGFI-B response element*, figure 1A). Cette séquence de huit paires de bases contient un motif de reconnaissance conservé pour plusieurs récepteurs nucléaires [1], l'hexanucléotide AGGTCA, précédé par deux adénines (A). Ces deux dernières sont très importantes et elles sont reconnues par une région adjacente aux doigts de zinc de Nur77 appelée boîte A [4]. Les facteurs Nurr1 et Nor-1 peuvent également lier le NBRE *in vitro* et activer la transcription d'un gène rapporteur contenant cette séquence [9]. On a d'abord cru qu'il s'agissait du seul mode d'action des facteurs Nur et ce mécanisme a été présenté comme un nouveau paradigme d'action de cette classe de facteurs. Il fut donc étonnant de découvrir que DHR38, l'homologue de Nur77 chez la drosophile, peut interagir fortement avec Usp, l'homologue du récepteur de l'acide 9-*cis* rétinolique RXR. Peu après, on montrait que la formation d'hétérodimères Nur77/RXR était possible [25]. Ces hétérodimères lient des séquences d'ADN formées de répétitions directes espacées par cinq nucléotides, désignées DR5 dans la nomenclature habituelle [1]. Fait unique en comparaison des autres hétérodimères formés par RXR, l'activité transcriptionnelle de Nur77/RXR dépend de la présence de l'acide 9-*cis* rétinolique [25]. Il semble que cet hétérodimère puisse activer la transcription *via* un élément NBRE et, dans ce cas, Nur77 serait le seul partenaire de dimérisation à lier l'ADN (figure 1B). Notons que ces propriétés ne s'appliquent pas à Nor-1 qui ne peut interagir avec RXR [9]. Récemment, notre équipe a identifié un nouveau mécanisme d'action pour les facteurs Nur. Nous avons montré que des homodimères de Nur77 peuvent lier un nouvel élément de réponse aux facteurs Nur, le NurRE (*Nur response element*, figure 1C). Cet élément a été identifié dans la région

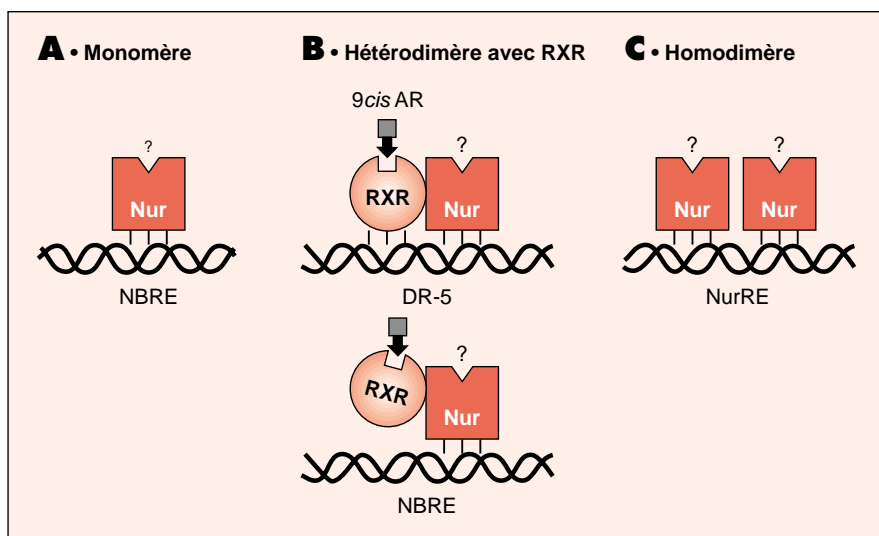


Figure 1. **Mécanisme d'action des facteurs de la famille Nur.** Trois modes d'action des récepteurs orphelins de la famille Nur ont été décrits. Ces récepteurs agissent, soit sous forme de monomères (A), d'hétérodimères avec RXR, le récepteur de l'acide 9-cis rétinolique (9 cis AR) (B) ou d'homodimères (C). NBRE: NGFI-B response element, DR-5: séquences d'ADN formées de répétitions directes espacées par cinq nucléotides; NurRE: Nur response element.

régulatrice du gène *POMC* [15]. Le NurRE a une structure palindromique constituée de deux héli-sites de huit paires de bases chacun, tous deux apparentés au NBRE (concordance de six paires de bases sur huit). *In vitro*, le NurRE lie préférentiellement des dimères de Nur77 et cela nécessite la présence des deux demi-sites. Six nucléotides séparent les demi-sites, ce qui fait donc du NurRE un élément ER10 selon la nomenclature habituelle [1]. Le NurRE est beaucoup plus sensible à l'action de Nur77 que le NBRE, activant jusqu'à cinquante fois plus la transcription de gènes rapporteurs. Il est, de même, plus sensible aux signaux physiologiques.

Les glucocorticoïdes, antagonistes de l'action de Nur77

L'activation transcriptionnelle due à Nur77, relayée aussi bien par le NurRE que par le NBRE, est bloquée par l'action des glucocorticoïdes [16]. Cet effet est relayé par le récepteur des glucocorticoïdes (GR) qui ne lie pas le NurRE mais qui semble plutôt séquestrer Nur77: en effet, nous avons montré que des concentrations croissantes de GR inhibent progressivement la transcription induite par

Nur77. De manière réciproque, des concentrations croissantes de Nur77 sont antagonistes du GR et de l'activation transcriptionnelle dépendante des glucocorticoïdes de gènes rapporteurs contenant un GRE, l'élément de réponse aux glucocorticoïdes. Cet antagonisme pourrait être la conséquence d'une interaction directe entre GR et Nur77, comme le suggèrent des expériences de liaison *in vitro*: elles montrent l'inhibition progressive de la liaison de GR sur un élément GRE par des quantités croissantes de Nur77. Le même effet inhibiteur de la liaison de Nur77 au NurRE est observé avec des quantités croissantes de GR. Les domaines de GR requis pour cet antagonisme sont très semblables à ceux requis pour l'antagonisme entre GR et AP-1 [16, 26], suggérant que les mêmes mécanismes pourraient être impliqués dans les deux systèmes.

Convergence sur Nur77 des signaux hormonaux contrôlant l'expression de *POMC*

- *Activation de la transcription de *POMC* par le CRH*
Le promoteur du gène *POMC* est complexe et comporte des éléments

de régulation lui conférant sa spécificité d'expression cellulaire ainsi que sa sensibilité aux hormones. Dans le lobe antérieur de l'hypophyse, l'expression de *POMC* est activée par l'hormone hypothalamique CRH et elle est réprimée par les glucocorticoïdes qui exercent ainsi une rétroaction négative sur l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien. Nos expériences ont montré que l'activation de la transcription de *POMC* par le CRH nécessite la présence du NurRE dans les cellules AtT-20, un modèle de cellules corticotropes [15]. Le CRH stimule l'expression de l'ARNm de Nur77 et de Nurr1 dans ces cellules [15, 17] et l'importance de cette stimulation a été mise en exergue par l'utilisation d'un mutant dominant négatif de Nur77. En effet, ce mutant bloque l'effet de la stimulation par le CRH suggérant que les signaux induits par le CRH convergent sur la famille Nur et sur le NurRE du promoteur *POMC*.

L'analyse détaillée du promoteur de *POMC* [27, 28] a suggéré que l'activité du NurRE dépend de l'activité d'autres facteurs impliqués dans l'expression spécifique de tissu de *POMC*. Parmi ceux-ci figure le facteur de transcription à homéodomaine Ptx1, de même que les hétérodimères de facteurs bHLH contenant NeuroD1 [29-31]. Ainsi, l'absence ou l'inactivation de ces facteurs pourrait limiter l'activité du NurRE. Cela expliquerait pourquoi la régulation hormonale du promoteur de *POMC* ne semble pas s'opérer au NurRE dans certains contextes [17], mais plutôt au niveau d'une séquence NBRE qui chevauche un élément de réponse négative aux glucocorticoïdes, le nGRE [32]. Des études sont en cours pour rechercher les rôles précis joués par ces deux cibles régulatrices lors de l'activation par le CRH *in vivo*.

- *Répression de la transcription de *POMC* par les glucocorticoïdes*

Nous avons précédemment identifié le nGRE dans la région proximale du promoteur *POMC* et nous avons montré que cet élément de régulation confère une réponse aux glucocorticoïdes lors d'expériences de transfec-

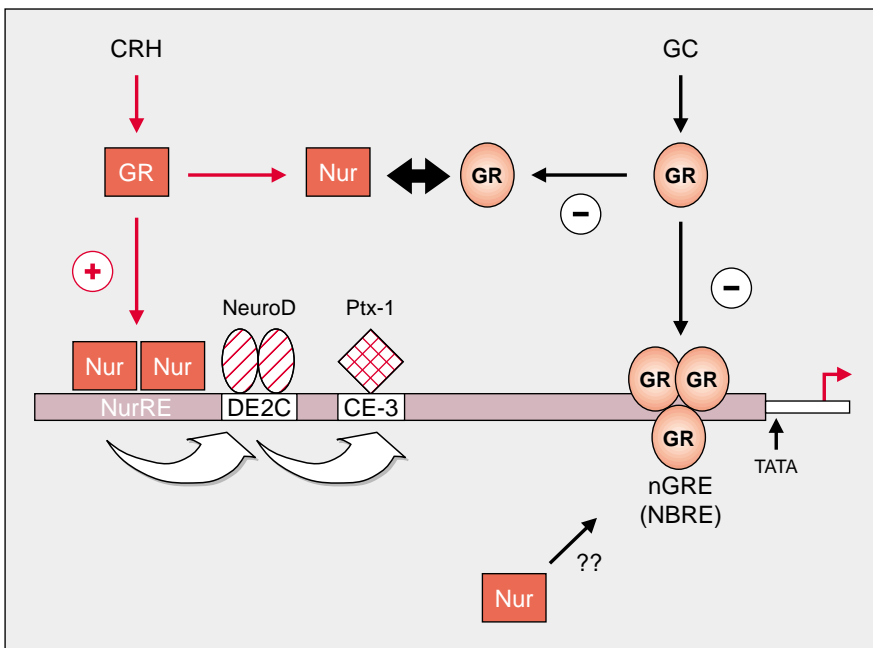


Figure 2. **Deux cibles possibles de l'action du récepteur des glucocorticoïdes sur le promoteur du gène de la pro-opiomélanocortine (POMC).** Deux cibles du promoteur POMC, le NurRE (Nur response element) et le nGRE/NBRE (élément de réponse négative aux glucocorticoïdes/NGFI-B response element), peuvent conférer une sensibilité aux récepteurs orphelins de la famille Nur et être des cibles de la répression transcriptionnelle exercée par les glucocorticoïdes (GC). Le schéma représente les 480 premières pb du promoteur POMC et met en évidence les positions relatives du nGRE qui lie trois molécules du récepteur des glucocorticoïdes (GR), des sites de liaison du facteur de transcription Ptx1 (nommés CE3), des hétérodimères bHLH qui contiennent NeuroD1 (DE2C), et du NurRE (Nur response element) qui est discuté dans cet article.

tion. Nous avons montré, en outre, que trois molécules de GR peuvent lier le nGRE pour former un complexe ADN/protéines plutôt inhabituel [32, 33] et que la répression relayée par ce nGRE requiert un contexte précis au sein du promoteur. Enfin, nous avons montré que l'activité du NurRE peut elle aussi être réprimée par les glucocorticoïdes [16]. Dans ce cas, le GR ne se lierait pas à l'ADN mais il inhiberait plutôt l'activité de Nur77 comme nous l'avons décrit plus haut et illustré sur la figure 2. Bien que l'importance relative de chacune des deux cibles (NurRE et nGRE/NBRE) pour la répression par les glucocorticoïdes ne soit pas encore établie dans un contexte physiologique, il est probable que l'antagonisme exercé *via* le NurRE ne soit possible que dans un contexte où les facteurs histospécifiques, tels que Ptx1 et NeuroD1, sont actifs. En revanche, leur absence favoriserait un mécanisme de répression impliquant le

nGRE [17, 34]. Cette interprétation est en accord avec la répression du promoteur de *POMC* par les glucocorticoïdes observée dans les cellules L [35] ou sur les épisomes BPV dans des cellules mammaires [36]. La présence de deux sites d'action de GR sur le promoteur *POMC* pourrait servir à moduler la sensibilité du gène à la répression par les glucocorticoïdes. Une telle modulation pourrait expliquer les changements de sensibilité de l'axe hypothalamo-hypophyséo-surrénalien à la rétroaction négative des glucocorticoïdes, comme cela a été observé dans le *stress* chronique ou le syndrome de Cushing [37].

Rôle physiologique du NurRE

Contrairement au NBRE identifié par sélection en levure, le NurRE est la première cible d'action physiologique identifiée pour les facteurs Nur. Le NurRE est aussi beaucoup

plus sensible aux stimulus physiologiques que le NBRE. Cela a été montré dans les cellules AtT-20 en réponse au CRH ainsi que dans les hybridomes de cellules T en réponse à la stimulation du TCR [15]. Il sera donc particulièrement intéressant de localiser des NurRE dans la région promotrice des gènes impliqués dans l'apoptose des thymocytes. Ainsi, le NurRE présente un nouveau paradigme pertinent pour l'étude des voies de signalisation relayées par la famille Nur. L'activation transcriptionnelle relayée par le NurRE et les facteurs Nur est réprimée par les glucocorticoïdes. L'antagonisme observé entre GR et Nur77 expliquerait donc en grande partie la répression de la transcription de *POMC* par les glucocorticoïdes dans les cellules corticotropes de l'hypophyse, de même que l'effet inhibiteur des glucocorticoïdes sur l'apoptose des cellules T activées par le TCR. Étant donné que la plupart des stimulus physiologiques induisent plus d'un membre de la famille Nur, la formation d'hétérodimères entre membres de cette famille est possible sur le NurRE. Dans ce cas, des variants du NurRE pourraient même conférer des sensibilités différentes à des hétérodimères précis, offrant ainsi la possibilité d'un contrôle différentiel d'un ensemble de gènes cibles ■

Mario Maira

Étudiant en doctorat au Laboratoire de génétique moléculaire de l'Institut de recherches cliniques de Montréal, Québec, Canada.

Alexandre Philips

Stagiaire postdoctoral à l'Institut de génétique moléculaire de Montpellier, UMR 5535 Cnrs, Montpellier, France.

Jacques Drouin

Directeur du Laboratoire de génétique moléculaire, Institut de recherches cliniques de Montréal, 110, avenue des Pins-Ouest, Montréal Québec, H2W 1R7 Canada.

RÉFÉRENCES

1. Mangelsdorf DJ, Thummel C, Beato M, Herrlich P, Schütz G, *et al.* The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell* 1995; 83: 835-9.
2. Giguère V. Les récepteurs nucléaires orphelins: régulateurs essentiels du développement, de l'organogenèse et de l'homéostasie. *Med Sci* 1997; 13: 459-66.
3. Wilson TE, Fahrner TJ, Johnston M, Milbrandt J. Identification of the DNA binding site for NGFI-B by genetic selection in yeast. *Science* 1991; 252: 1296-300.
4. Wilson TE, Paulsen RE, Padgett KA, Milbrandt J. Participation of non-zinc finger residues in DNA binding by two nuclear orphan receptors. *Science* 1992; 256: 107-10.
5. Hazel TG, Nathans D, Lau LF. A gene inducible by serum growth factors encodes a member of the steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 8444-8.
6. Milbrandt J. Nerve growth factor induces a gene homologous to the glucocorticoid receptor gene. *Neuron* 1988; 1: 183-8.
7. Law SW, Conneely OM, DeMayo FJ, O'Malley BW. Identification of a new brain-specific transcription factor, NURR1. *Mol Endocrinol* 1992; 6: 2129-35.
8. Ohkura N, Hijikuro M, Yamamoto A, Miki K. Molecular cloning of a novel thyroid/steroid receptor superfamily gene from cultured rat neuronal cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 205: 1959-65.
9. Zetterstrom RH, Solomin L, Mitsiadis T, Olson L, Perlmann T. Retinoid X receptor heterodimerization and developmental expression distinguish the orphan nuclear receptors NGFI-B, Nurrl, and Nor-1. *Mol Endocrinol* 1996; 10: 1656-66.
10. Cheng LEC, Chan FKM, Cado D, Winoto A. Functional redundancy of the Nur77 and Nor-1 orphan steroid receptors in T-cell apoptosis. *EMBO J* 1997; 16: 1865-75.
11. Yazdanbakhsh K, Choi JW, Li Y, Lau LF, Choi Y. Cyclosporin A blocks apoptosis by inhibiting the DNA binding activity of the transcription factor Nur77. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 437-41.
12. Liu ZG, Smith SW, McLaughlin KA, Schwartz LM, Osborne BA. Apoptotic signals delivered through the T-cell receptor of a T-cell hybrid require the immediate-early gene *nur77*. *Nature* 1994; 367: 281-4.
13. Woronicz JD, Calnan B, Ngo V, Winoto A. Requirement for the orphan steroid receptor Nur77 in apoptosis of T-cell hybridomas. *Nature* 1994; 367: 277-81.
14. Calnan BJ, Szychowski S, Chan FK, Cado D, Winoto A. A role for the orphan steroid receptor Nur77 in apoptosis accompanying antigen-induced negative selection. *Immunity* 1995; 3: 273-82.
15. Philips A, Lesage S, Gingras R, Maira MH, Gauthier Y, Hugo P, Drouin J. Novel dimeric Nur77 signaling mechanisms in endocrine and lymphoid cells. *Mol Cell Biol* 1997; 17: 5946-51.
16. Philips A, Maira MH, Mullick A, Chamberland M, Lesage S, Hugo P, Drouin J. Antagonism between Nur77 and glucocorticoid receptor for control of transcription. *Mol Cell Biol* 1997; 17: 5952-9.
17. Murphy EP, Conneely OM. Neuroendocrine regulation of the hypothalamic pituitary adrenal axis by the *nurr1/nur77* subfamily of nuclear receptors. *Mol Endocrinol* 1997; 11: 39-47.
18. Lee SL, Wesselschmidt RL, Linette GP, Kanagawa O, Russell JH, Milbrandt J. Unimpaired thymic and peripheral T-cell death in mice lacking the nuclear receptor NGFI-B (NUR77). *Science* 1995; 269: 532-5.
19. Zetterstrom RH, Solomin L, Jansson L, Hoffer BJ, Olson L, Perlmann T. Dopamine neuron agenesis in *Nurr1*-deficient mice. *Science* 1997; 276: 248-50.
20. Fahrner TJ, Carroll SL, Milbrandt J. The NGFI-B protein, an inducible member of the thyroid/steroid receptor family, is rapidly modified posttranslationally. *Mol Cell Biol* 1990; 10: 6454-9.
21. Hazel TG, Misra R, Davis IJ, Greenberg ME, Lau LF. Nur77 is differentially modified in PC12 cells upon membrane depolarization and growth factor treatment. *Mol Cell Biol* 1991; 11: 3239-46.
22. Davis IJ, Hazel TG, Chen RH, Blenis J, Lau LF. Functional domains and phosphorylation of the orphan receptor Nur77. *Mol Endocrinol* 1993; 7: 953-64.
23. Hirata Y, Kiuchi K, Chen HC, Milbrandt J, Guroff G. The phosphorylation and DNA binding of the DNA-binding domain of the orphan nuclear receptor NGFI-B. *J Biol Chem* 1993; 268: 24808-12.
24. Paulsen RE, Weaver CA, Fahrner TJ, Milbrandt J. Domains regulating transcriptional activity of the inducible orphan receptor NGFI-B. *J Biol Chem* 1992; 267: 16491-6.
25. Perlmann T, Jansson L. A novel pathway for vitamin A signaling mediated by RXR heterodimerization with NGFI-B and NURR1. *Genes Dev* 1995; 9: 769-82.
26. Yang-Yen HF, Chambard JC, Sun YL, Smeal T, Schmidt TJ, Drouin J, Karin M. Transcriptional interference between c-jun and the glucocorticoid receptor: mutual inhibition of DNA binding due to direct protein-protein interaction. *Cell* 1990; 62: 1205-15.
27. Therrien M, Drouin J. Pituitary pro-opiomelanocortin gene expression requires synergistic interactions of several regulatory elements. *Mol Cell Biol* 1991; 11: 3492-503.
28. Therrien M, Drouin J. Cell-specific helix-loop-helix factor required for pituitary expression of the pro-opiomelanocortin gene. *Mol Cell Biol* 1993; 13: 2342-53.
29. Poulin G, Turgeon B, Drouin J. NeuroD1/BETA2 contributes to cell-specific transcription of the *POMC* gene. *Mol Cell Biol* 1997; 17: 6673-82.
30. Lamonerie T, Tremblay JJ, Lanctôt C, Therrien M, Gauthier Y, Drouin J. PTX1, a *bicoid*-related homeobox transcription factor involved in transcription of pro-opiomelanocortin (*POMC*) gene. *Genes Dev* 1996; 10: 1284-95.
31. Drouin J, Lanctôt C, Tremblay JJ. La famille Ptx des facteurs de transcription à homéodomaine. *Med Sci* 1998; 14: 335-9.
32. Drouin J, Sun YL, Chamberland M, Gauthier Y, De Léan A, Nemer M, Schmidt TJ. Novel glucocorticoid receptor complex with DNA element of the hormone-repressed *POMC* gene. *EMBO J* 1993; 12: 145-56.
33. Drouin J. Répression transcriptionnelle: glucocorticoïdes et pro-opiomélanocortine. *Med Sci* 1993; 9: 509-17.
34. Riegel AT, Lu Y, Remenick J, Wolford RG, Berard DS, Hager GL. Pro-opiomelanocortin gene promoter elements required for constitutive and glucocorticoid-repressed transcription. *Mol Endocrinol* 1991; 5: 1973-82.
35. Israel A, Cohen SN. Hormonally mediated negative regulation of human pro-opiomelanocortin gene expression after transfection into mouse L cells. *Mol Cell Biol* 1985; 5: 2443-53.
36. Charron J, Drouin J. Glucocorticoid inhibition of transcription from epistemic pro-opiomelanocortin gene promoter. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 8903-7.
37. Anonymous *ACTH, Cushing's Syndrome, and Other Hypercortisolemic States*, New York: Raven Press, 1990: 1-318.
38. Enmark E, Gustafsson JA. Orphan nuclear receptors – the first eight years. *Mol Endocrinol* 1996; 10: 1293-307.

Remerciements

Les travaux du Laboratoire de génétique moléculaire ont été financés par le National Institutes of Health (DK48070-02) et le Conseil de recherches médicales du Canada.

TIRÉS À PART

J. Drouin.