

M/S : médecine sciences



Hasard ou connivence : le récepteur des glucocorticoïdes et ses coactivateurs au bord de la crise de nerfs

Unusual mechanism of action and assembly of the glucocorticoid receptor and its coactivators in glial cells

Julien Grenier, Amalia Trousson, Cosima Fonte, Michael Schumacher et Charbel Massaad

Volume 22, numéro 1, janvier 2006

URI : <https://id.erudit.org/iderudit/012222ar>

[Aller au sommaire du numéro](#)

Éditeur(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (imprimé)
1958-5381 (numérique)

[Découvrir la revue](#)

Citer cet article

Grenier, J., Trousson, A., Fonte, C., Schumacher, M. & Massaad, C. (2006).
Hasard ou connivence : le récepteur des glucocorticoïdes et ses coactivateurs
au bord de la crise de nerfs. *M/S : médecine sciences*, 22(1), 16–18.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2006

Ce document est protégé par la loi sur le droit d'auteur. L'utilisation des services d'Érudit (y compris la reproduction) est assujettie à sa politique d'utilisation que vous pouvez consulter en ligne.

<https://apropos.erudit.org/fr/usagers/politique-dutilisation/>

érudit

Cet article est diffusé et préservé par Érudit.

Érudit est un consortium interuniversitaire sans but lucratif composé de l'Université de Montréal, l'Université Laval et l'Université du Québec à Montréal. Il a pour mission la promotion et la valorisation de la recherche.

<https://www.erudit.org/fr/>

rangement [10]. L'utilisation du STRING devrait permettre de mettre à nu ces contraintes mécanistiques et de déterminer les bases fonctionnelles qui sous-tendent l'arrangement coordonné de gènes le long des chromosomes. ♦

A STRING lifts the veil on the mechanisms controlling *Hox* genes expression

REMERCIEMENTS

Nous remercions A. Sonnenberg (Netherlands Cancer Institute) pour les souris possédant un site loxP dans le gène *Itga6*. Nos travaux bénéficient du soutien du canton de Genève, des fondations Claraz et Louis-Jeantet, du Fonds National pour la Recherche Suisse, du Pôle National de

Recherche Frontiers in Genetics et des programmes européens Eumorphia et Cells to Organs.

RÉFÉRENCES

1. Hurst LD, Pal C, Lercher MJ. The evolutionary dynamics of eukaryotic gene order. *Nat Rev Genet* 2004 ; 5 : 299-310.
2. Deustch J. Homéogènes. *Med Sci (Paris)* 1999 ; 15 : 401-3.
3. Seo HC, Edvardsen RB, Maeland AD, et al. Hox cluster disintegration with persistent anteroposterior order of expression in *Oikopleura dioica*. *Nature* 2004 ; 431 : 67-71.
4. Duboule D. Vertebrate *Hox* gene regulation : clustering and/or colinearity ? *Curr Opin Genet Dev* 1998 ; 8 : 514-8.
5. Spitz F, Herkenne C, Morris MA, Duboule D. Inversion-induced disruption of the *HoxD* cluster leads to the partition of regulatory landscapes. *Nat Genet* 2005 ; 37 : 889-93.
6. Spitz F. Gènes sans frontières : un contrôle global de l'activité transcriptionnelle à l'échelle de plusieurs gènes. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 9-10.
7. Duboule D, Sordino P. Des nageoires aux membres : l'apport de la génétique moléculaire du développement dans l'étude de l'évolution des morphologies chez les vertébrés. *Med Sci (Paris)* 1996 ; 12 : 147-54.
8. Spitz F, Monso-Hinard C, Morris M, et al. A t(2;8) balanced translocation with breakpoints near the human *HoxD* complex causes mesomelic dysplasia and vertebral defects. *Genomics* 2002 ; 79 : 493-8.
9. Dlugaszewska B, Silahatoglu A, Menzel C, et al. Breakpoints around the HOXD cluster result in various limb malformations. *J Med Genet* 2005 online.
10. Kleinjan DA, Van Heyningen V. Long-range control of gene expression : emerging mechanisms and disruption in disease. *Am J Hum Genet* 2005 ; 76 : 8-32.

NOUVELLE

Hasard ou connivence : le récepteur des glucocorticoïdes et ses coactivateurs au bord de la crise de nerfs

Julien Grenier, Amalia Trousson, Cosima Fonte, Michael Schumacher, Charbel Massaad

➤ Les glucocorticoïdes (GC), hormones stéroïdes synthétisées par les corticosurrénales, sont essentielles pour le système nerveux. Les glucocorticoïdes jouent un rôle important dans le métabolisme des glucides, le stress, la neurotransmission, la survie ou l'apoptose neuronale et même dans la myélinisation. Les GC ont une grande affinité pour le récepteur des minéralocorticoïdes (MR) et une affinité moindre pour le récepteur des glucocorticoïdes (GR). On pense que les effets bénéfiques des GC, à faible dose, sont relayés par le MR alors que les effets délétères, à forte dose (stress, apoptose neuronale) passent par le GR [1]. Les cellules gliales du système nerveux, cibles privilégiées des GC, sont connues pour leur rôle trophique vis-à-vis des

neurones. Elles sont impliquées dans de nombreux processus, comme la neurotransmission, la neurorégénération ou la myélinisation.

Le mode d'action du GR est bien connu : les GC, hydrophobes, pénètrent dans le cytoplasme en traversant passivement la membrane plasmique, interagissent avec le GR et induisent l'activation du récepteur, sa dimérisation et sa translocation nucléaire. Le GR influence l'expression génique en se liant à l'ADN au niveau de séquences spécifiques, les GRE (*GC responsive elements*). Cette étape nécessite l'intervention des coactivateurs de la transcription : le GR interagit avec un des membres de la famille de coactivateurs, les p160 (SRC-1, qui existe sous deux isoformes

Inserm UMR 488,
Faculté de médecine Paris-Sud,
80, rue du Général Leclerc,
94276 le Kremlin-Bicêtre Cedex, France.
massaad@kb.inserm.fr

SRC-1a et SRC-1e, SRC-2 et SRC-3). Ils constituent une plate-forme d'accueil pour une deuxième famille de coactivateurs, CBP ou p300, qui, par leur activité d'acétylation des histones, modifient la structure chromatinienne pour créer un environnement permissif pour la transcription.

Le mode d'action des GC - mal connu dans le système nerveux - est abondamment documenté dans les organes périphériques (foie, rein, ovaires...). De plus, il semble que les récepteurs stéroïdiens recrutent d'une manière non sélective les coactivateurs de la famille des p160 (SRC-1, SRC-2 et SRC-3) ainsi



Figure 1. Trafic nucléocytoplasmique du GR et de SRC-1 dans les cellules de Schwann. Le GR (fluorochrome rouge) et SRC-1 (fluorochrome vert) réalisent un trafic nucléocytoplasmique et sont localisés dans le cytoplasme des cellules « témoins ». Au bout de 30 minutes d'induction par les glucocorticoïdes, GR et SRC-1 entrent dans le noyau. Une fraction de SRC-1 ressort du noyau au bout de 30 heures de traitement des cellules par les glucocorticoïdes, probablement pour être dégradée par le protéasome.

que CBP et p300, ce qui pose un problème de sélectivité hormonale. Plusieurs questions ont été posées : le GR recrute-t-il au hasard les p160 ou bien des paramètres externes comme la nature du ligand, le contexte cellulaire ou le promoteur cible peuvent-ils guider ce recrutement ?

Nous avons montré que la localisation des p160 était différente dans les astrocytes et les cellules

de Schwann et dépendait parfois de l'induction par l'hormone [2]. Par exemple, SRC-1 est strictement nucléaire dans les astrocytes alors qu'il est cytoplasmique dans les cellules gliales périphériques, et il entreprend un trafic nucléocytoplasmique après traitement des cellules par les glucocorticoïdes (Figure 1). Dans les astrocytes, SRC-3 existe sous deux isoformes localisées différemment dans le cytoplasme et l'appareil de Golgi. Nous pensons que les glucocorticoïdes provoquent une modification post-transcriptionnelle de SRC-3 pour le rendre actif uniquement aux temps tardifs d'induction du GR. Le temps d'induction est donc un paramètre déterminant dans la formation du complexe transcriptionnel qui se dissocie et se réassocie différemment au cours du temps : SRC-1 et SRC-2 sont les partenaires du GR pour les temps courts alors que le SRC-3 les remplace au bout de 72 heures d'induction. Le troisième élément capital dans le recrutement des p160 par le GR est la nature du promoteur cible des glucocorticoïdes. Nous avons montré que plus le promoteur est complexe et spécifique des glucocorticoïdes dans une cellule, moins le GR recrute de partenaires de la famille des p160. Par exemple, dans le contexte d'un promoteur basique ne contenant que deux GRE, le GR recrute SRC-1a ou SRC-1e ou SRC-3, alors qu'il interagit exclusivement avec SRC-1e dans le contexte du promoteur du gène endogène de l'aspartate aminotransférase [3]. Ainsi, la nature des bases qui composent

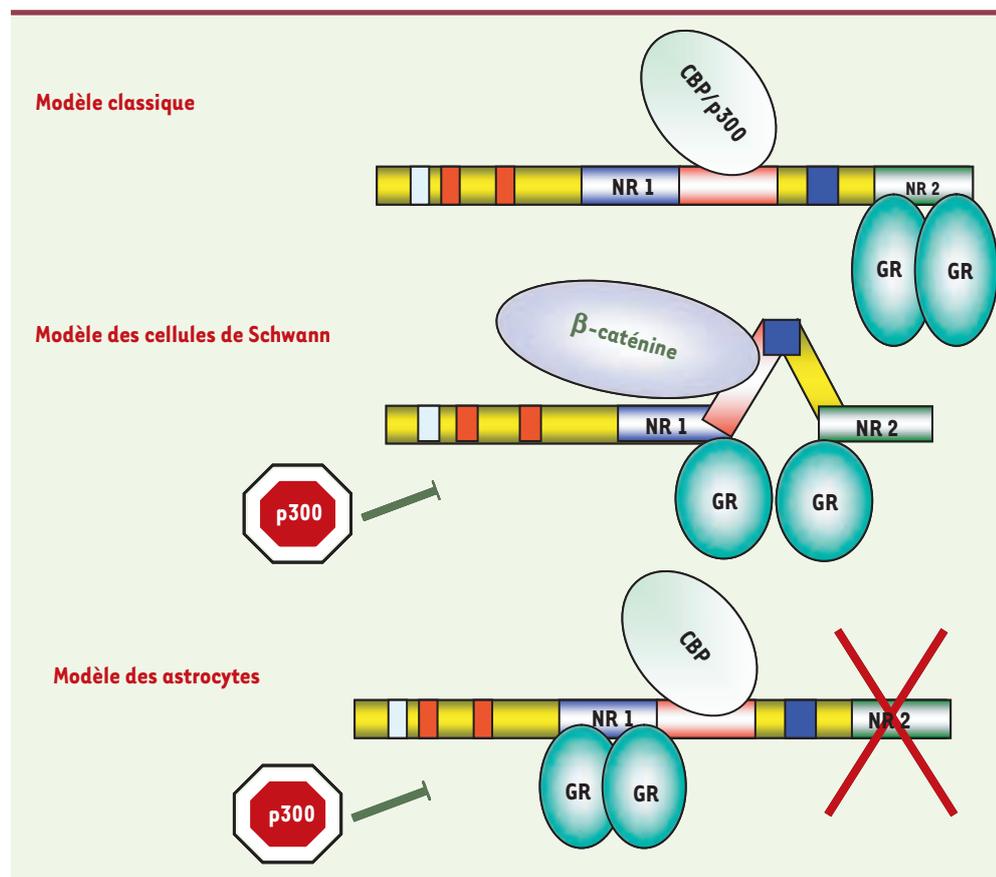


Figure 2. Modèles d'assemblage entre le GR, SRC-1a et CBP ou p300. Dans le système classique, le GR interagit exclusivement avec le NR2 en position carboxyterminale de SRC-1a, et CBP ou p300 interagissent avec la partie centrale de la protéine. Dans les cellules de Schwann, le GR interagit indifféremment avec le NR1 ou le NR2 de SRC-1a, ce qui provoque un changement de conformation de la protéine et le recrutement de la β -caténine à la place de la CBP ; p300 agit dans ce cas comme un corépresseur grâce à son activité histone acétyltransférase qui doit probablement acétyler une protéine du complexe transcriptionnel du GR. Dans le cas des astrocytes, le GR interagit exclusivement avec le NR1, le NR2 étant dans ce cas un domaine d'exclusion. CBP se positionne au niveau du domaine central et p300 est un corépresseur.

le GRE ou la liaison de facteurs de transcription à proximité du GR sont déterminants dans le choix de recrutement des p160 par le GR.

Nous avons aussi étudié le mode d'assemblage du GR avec SRC-1a dans les cellules gliales (Figure 2). Le modèle classique décrit une interaction exclusive entre le GR et le domaine d'interaction avec les récepteurs nucléaires en position carboxyterminale (NR2) de SRC-1a. Nous avons mis en évidence que, dans les cellules de Schwann, le GR peut contacter SRC-1a au niveau de ses deux domaines NR (NR1 central et NR2 carboxyterminal) [4] alors que, dans les astrocytes, seul le NR1 central est impliqué dans l'interaction avec le GR.

La perturbation du premier étage du complexe transcriptionnel mis en place par le GR dans ces cellules modifie l'implication de CBP et de p300 dans la signalisation du GR. Dans les cellules de Schwann, p300 (coactivateur du GR) se comporte comme un corépresseur, alors que CBP n'est pas impliquée dans la signalisation du récepteur. Dans ces cellules, le facteur qui remplace CBP dans la signalisation du GR est la β -caténine (coactivateur de la voie canonique

Wnt), capable d'interagir avec SRC-1 et de potentialiser l'effet transcriptionnel du récepteur [5]. La β -caténine est un coactivateur qui joue un rôle majeur dans l'inflammation; son recrutement par le GR laisse donc présager un mécanisme anti-inflammatoire inédit dans les cellules gliales.

Ainsi, l'analyse du complexe transcriptionnel mis en place par le GR dans les cellules gliales démontre que le recrutement des p160 par le GR n'est pas un processus guidé par le hasard et que, loin d'être interchangeables [6], les membres de cette famille interviennent spécifiquement dans la signalisation du GR. Ce processus influence l'activité de CBP et de p300 dans cette voie de signalisation. L'implication différentielle de ces coactivateurs dans la signalisation du récepteur explique en partie les effets pléiotropiques mais spécifiques des GC dans les cellules gliales. Enfin, nos résultats montrent que le complexe transcriptionnel du GR dans les cellules gliales ne peut pas être calqué à partir des organes périphériques, ce qui permet d'envisager les coactivateurs comme de nouvelles cibles thérapeutiques dans le traitement des maladies neurologiques. Le recrutement des corégulateurs de la transcription par les récepteurs n'est donc pas le fruit du hasard des chocs

moléculaires ou des mouvements browniens mais un processus multiparamétrique guidé par la nature du ligand [6], de l'élément de réponse du promoteur, de la cellule cible et de la cinétique d'induction. ♦

Unusual mechanism of action and assembly of the glucocorticoid receptor and its coactivators in glial cells

RÉFÉRENCES

1. Kellendonk C, Gass P, Kretz O, et al. Corticosteroid receptors in the brain: gene targeting studies. *Brain Res Bull* 2002; 57 : 73-83.
2. Grenier J, Trousson A, Chauchereau A, et al. Differential recruitment of p160 coactivators by glucocorticoid receptor between Schwann cells and astrocytes. *Mol Endocrinol* 2006 (sous presse)
3. Grenier J, Tomkiewicz C, Trousson A, et al. Identification by microarray analysis of aspartate aminotransferase and glutamine synthetase as glucocorticoid target genes in a mouse Schwann cell line. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006 (sous presse)
4. Grenier J, Trousson A, Chauchereau A, et al. Selective recruitment of p160 coactivators on glucocorticoid-regulated promoters in Schwann cells. *Mol Endocrinol* 2004; 18 : 2866-79.
5. Fonte C, Grenier J, Trousson A, et al. Involvement of β -catenin and unusual behavior of CBP and p300 in glucocorticosteroid signaling in Schwann cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102 : 14260-5.
6. Mark M, Yoshida-Komiya H, Gehin M, et al. Partially redundant functions of SRC-1 and TIF2 in postnatal survival and male reproduction. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101 : 4453-8.
7. Meijer OC, Kalkhoven E, van der Laan S, et al. Steroid receptor coactivator-1 splice variants differentially affect corticosteroid receptor signaling.

NOUVELLE

Contrôle de la réponse inflammatoire de l'hôte lors de l'infection par *Shigella flexneri*

Claude Parsot

Activation de NF- κ B et réponse pro-inflammatoire

L'invasion de la barrière intestinale par des micro-organismes pathogènes, extra- ou intracellulaires, est détectée par différentes voies de signalisation convergeant vers le facteur de

transcription NF- κ B. En condition de non-stimulation, NF- κ B est associé, dans le cytoplasme, à des protéines inhibitrices (I κ B) qui masquent son signal d'adressage au noyau. La stimulation des cellules par des agents infectieux conduit à l'activation des protéines IKK qui phosphorylent alors

Unité de Pathogénie microbienne moléculaire, Inserm U.389, Institut Pasteur, 28, rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15, France. cparsot@pasteur.fr

I κ B α . La protéine I κ B α phosphorylée (p-I κ B α) est ensuite ubiquitinylée, ce qui constitue un signal d'adressage au protéasome où elle est dégradée.