

L'acide rétinoïque augmente la phosphorylation du récepteur aux glucocorticoïdes *via* la cyclin-dépendent kinase 5

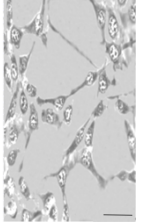
Julie Brossaud², Hélène Roumes², Jean-Christophe Helbling¹, Marie-Pierre Moisan¹,
Véronique Pallet², Anabelle Redonnet², Jean-Benoît Corcuff²

¹INRA, Nutrition et Neurobiologie Intégrée, UMR1286, Bordeaux ; ² Université de Bordeaux, Nutrition et Neurobiologie Intégrée, UMR 1286, Bordeaux, France.

Introduction et objectifs

La phosphorylation du récepteur aux glucocorticoïdes (GR) est responsable de la modulation de son activité (1). L'acide rétinoïque (RA) est capable d'activer des kinases cytoplasmiques impliquées dans la phosphorylation du GR. Après avoir vérifié que le RA et les glucocorticoïdes interagissent dans les cellules neuronales (2), l'objectif de cette étude est de montrer que cette interaction est la conséquence d'une modulation de la phosphorylation du GR par le RA.

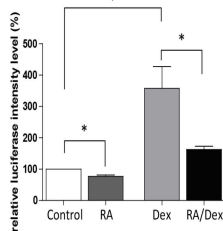
Matériels et méthodes les cellules hippocampiques murines HT22 ont été traitées pendant 4 j par le véhicule, le RA, la Dex ou RA/Dex à 10^{-6} M avec ou sans roscovitine, inhibiteur de la cyclin-dépendent kinase 5 (CDK5) (20 μ M) ou un siRNA de CDK5. Les protéines cytoplasmiques et nucléaires ont été extraites pour réaliser des Western Blot. Les cellules ont été transfectées par un rapporteur plasmidique pGRE pour évaluer l'activité transcriptionnelle du GR.



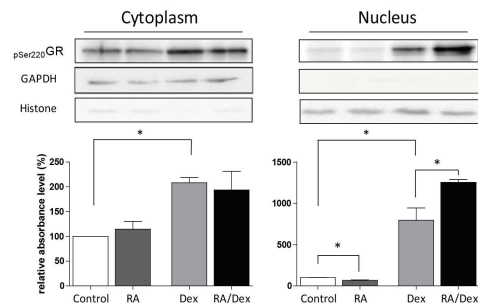
Résultats

Le RA s'oppose aux effets transcriptionnels de la Dex via le GR et modifie la phosphorylation du GR

Activité transcriptionnelle du GR

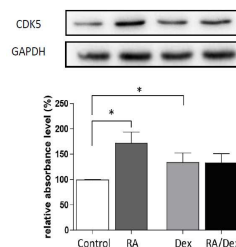


Expression du GR phosphorylé sur la Sérine 220

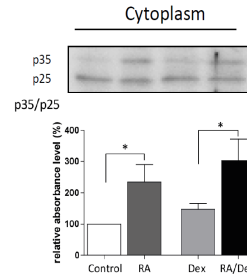


Le RA modifie l'expression de CDK5 et du ratio P35/p25, activateur de CDK5

cyclin-dépendent kinase 5 (Western Blot) Cytoplasm

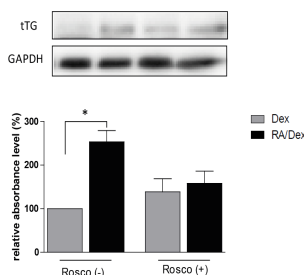


p35 et p25 (Western Blot)

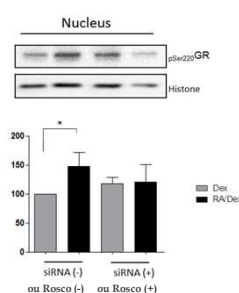


La roscovitine supprime les effets du RA sur la phosphorylation de GR et sur l'expression de tTG et de BDNF

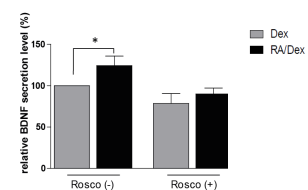
tissue transglutaminase (tTG) (Western Blot)



GR phosphorylé (Western Blot)



Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (ELISA)



Conclusion

Cette étude montre que le RA module la signalisation par les glucocorticoïdes en augmentant la phosphorylation de la sérine 220 du GR. Cet effet passe, en partie, par une modulation de l'activité CDK5/p35. Ces résultats confirment que la phosphorylation de GR ne dépend pas que de ces ligands mais aussi de l'environnement cellulaire tel que la présence de ce métabolite de la vitamine A.

