

Le perturbateur endocrinien p,p'DDT se comporte comme un modulateur allostérique du récepteur humain de la FSH

M Munier¹, J Grouleff², L Gourdin^{1,3}, M Fauchard¹, V Chantreau¹, D Henrion¹, R Coutant^{1,3,4}, B Schiøtt², M Chabbert¹, P Rodien^{1,3,5}

¹UMR CNRS6214 – INSERMU1083, Université d'Angers ; ²Centres iNANO et inSPIN, Université d'Aarhus, Danemark ; ³Centre de Références des Pathologies Rares de la Réceptivité Hormonale, CHU d'Angers ; ⁴Service d'Endocrinologie pédiatrique, CHU d'Angers ; ⁵Service d'Endocrinologie, Diabétologie, Nutrition, CHU d'Angers

- Introduction -

ppDDT :

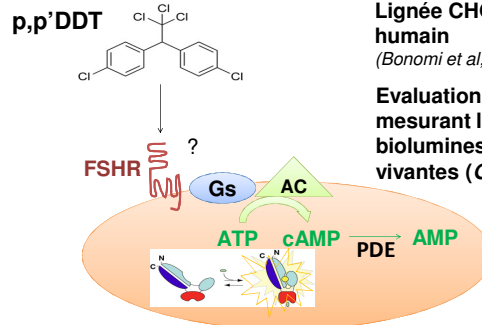
- insecticide organochloré (anti-paludisme) ; persistant
- perturbateur endocrinien
- modulation de la signalisation de la FSH + similitude structurale avec modulateurs allostériques du FSHR

FSH :

- hormone hypophysaire ; acteur de la fonction gonadique
- FSHR = récepteur couplé aux protéines G - voie de l'AMPc

Quel est l'impact du p,p'DDT sur la signalisation du FSHR?

- Méthode -



Lignée CHO exprimant le FSHR humain

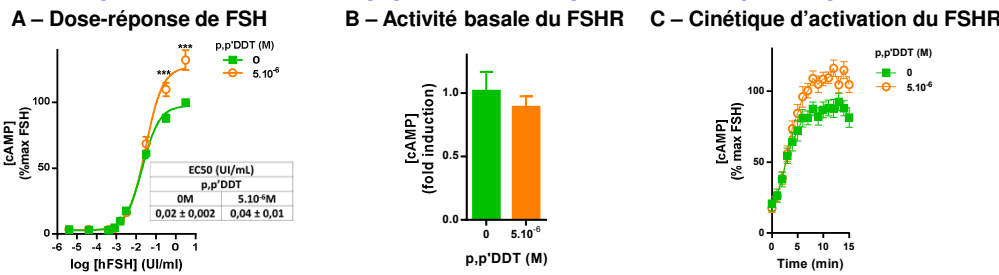
(Bonomi et al, Mol Endocrinol, 2006)

Evaluation de l'activité du FSHR en mesurant la production d'AMPc par bioluminescence sur cellules vivantes (GloSensor cAMP Assay)

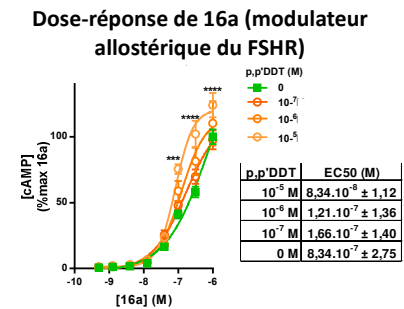
Gs = protéine Gs
AC = Adénylate Cyclase
PDE = Phosphodiésterase

- Résultats -

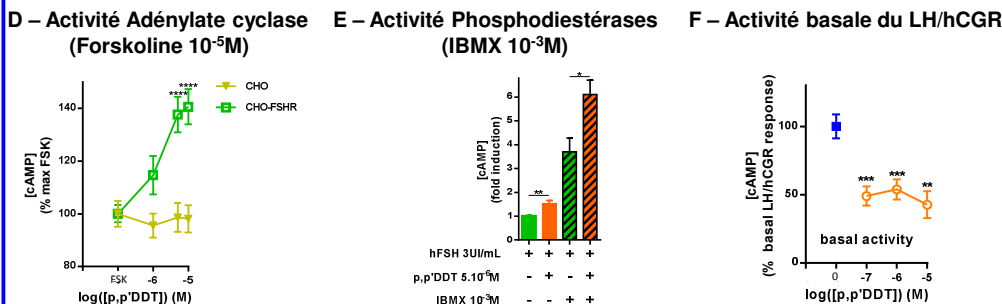
L'effet potentialisateur du p,p'DDT est dépendant et spécifique du FSHR



Le p,p'DDT agit comme un modulateur allostérique du FSHR

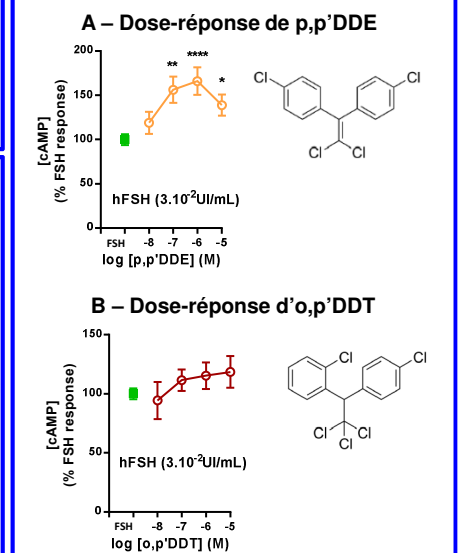


Le p,p'DDT augmente la sensibilité du FSHR pour le 16a. ***, p<0.001; ****, p<0.0001 Mann Whitney test.



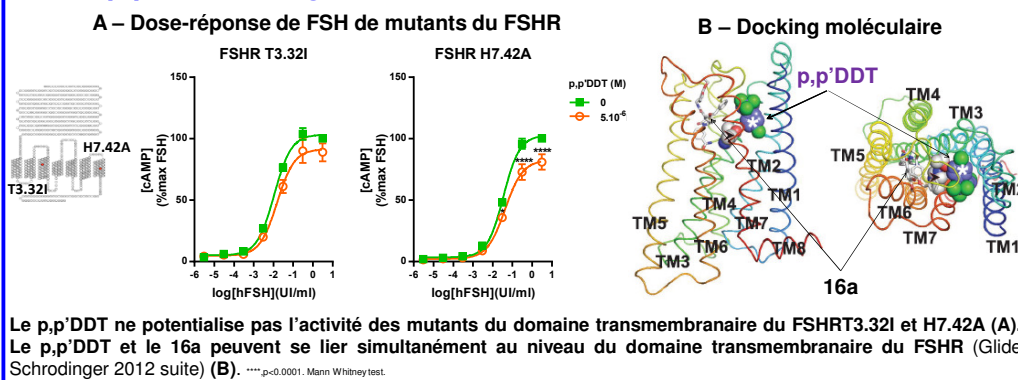
Le p,p'DDT augmente la réponse maximale du FSHR sans modifier ni la sensibilité pour la FSH (A) ni l'activité basale du récepteur (B), dès 5 min d'incubation (C). Le p,p'DDT n'agit pas directement sur l'adénylate cyclase (D) ou sur les phosphodiésterases (E). Le p,p'DDT réduit l'activité du LH/hCGR (F). ***, p<0.001; ****, p<0.0001 Mann Whitney test.

Le p,p'DDE, l'o,p'DDT et le BPA modulent différemment FSHR



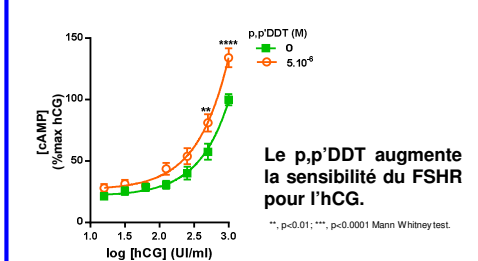
Le p,p'DDE augmente (A), l'o,p'DDT (B) n'influence pas et le BPA (C) diminue la signalisation FSHR. *, p<0.05; **, p<0.01; ****, p<0.0001 Mann Whitney test.

Le p,p'DDT interagit avec le domaine transmembranaire du FSHR



Le p,p'DDT ne potentialise pas l'activité des mutants du domaine transmembranaire du FSHRT3.321 et H7.42A (A). Le p,p'DDT et le 16a peuvent se lier simultanément au niveau du domaine transmembranaire du FSHR (Glide Schrodinger 2012 suite) (B). ****, p<0.0001, Mann Whitney test.

Le p,p'DDT altère la spécificité du FSHR



- Conclusion -

- ❖ Le p,p'DDT agit comme un modulateur allostérique positif du FSHR
- ❖ Les récepteurs couplés aux protéines G sont aussi des cibles des perturbateurs endocriniens