

# L'effet allostérique négatif du perturbateur endocrinien p,p'DDT sur le récepteur humain de l'hCG et de la LH

Munier M<sup>1,2,3</sup>, Briet C<sup>1,2,3,4</sup>, Gourdin L<sup>2,3</sup>, Henrion D<sup>1,2</sup>, Chabbert M<sup>1,2</sup>, Coutant R<sup>1,2,3,5</sup>, Reiter E<sup>6</sup>, Rodien P<sup>1,2,3,4</sup>, Ayoub MA<sup>6</sup>  
<sup>1</sup>UMR CNRS 6214-INSERM 1083, Université d'Angers ; <sup>2</sup>Institut MITOVASC, Université d'Angers ; <sup>3</sup>Centre de Références des Pathologies Rares de la Réceptivité  
<sup>4</sup>Département d'Endocrinologie, CHU d'Angers ; <sup>5</sup>Département d'Endocrinologie Pédiatrique, CHU d'Angers ; <sup>6</sup>UMR INRA 85 – CNRS7247, Université de Tours

## - Introduction -

### ppDDT :

- insecticide organochloré (anti-paludisme) ; persistant
- perturbateur endocrinien
- modulateur allostérique positif du FSHR (Munier et al, EHP, 2016)

### LH/hCGR :

- hormone hypophysaire ; acteur de la fonction gonadique
- récepteur couplé aux protéines Gs
- forte homologie de structure avec FSHR

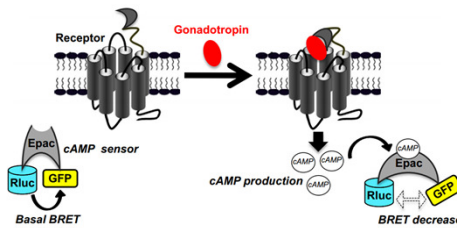
## Effet du p,p'DDT sur la signalisation du LH/hCGR?

## - Résultats -

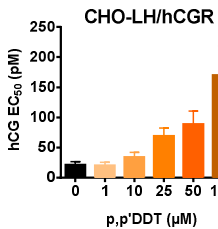
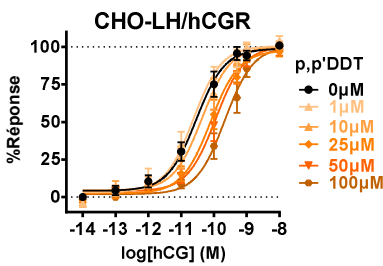
### Le p,p'DDT module négativement la signalisation AMPc du LH/hCGR

#### AMPc BRET sensor

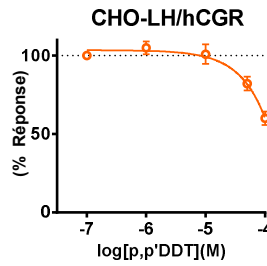
(Ayoub M, Front Endocrinol 2015)



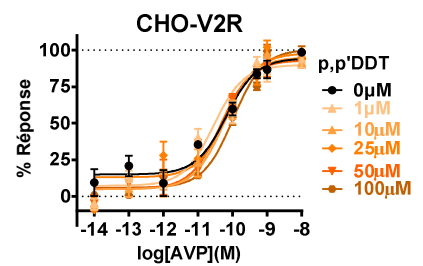
#### A – Dose-réponse d'hCG



#### B – Activité basale du LH/hCGR



#### C – Dose-réponse d'AVP

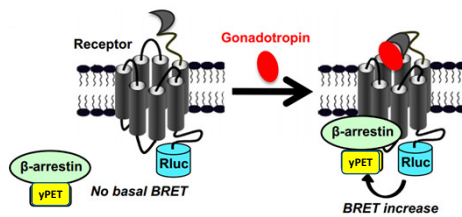


Effet du p,p'DDT sur la production d'AMPc. Les cellules CHO exprimant de façon stable le LH/hCGR (A,B) ou les cellules CHO transfectées transitoirement avec V2R (C) sont transfectées avec le sensor AMPc-BRET. Les cellules sont co-incubées avec différentes doses d'hCG (A,B) ou d'AVP (C) et de p,p'DDT puis les mesures de BRET sont réalisées. L'absence d'effet du p,p'DDT sur la signalisation de V2R souligne la spécificité de l'action inhibitrice du p,p'DDT sur la signalisation de LH/hCGR.

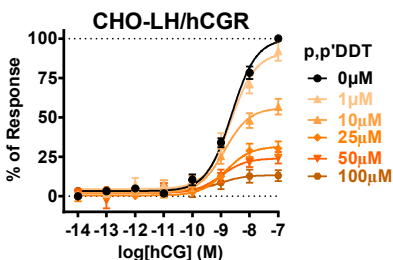
### Le p,p'DDT module négativement la signalisation βarrestine du LH/hCGR

#### βarrestine BRET sensor

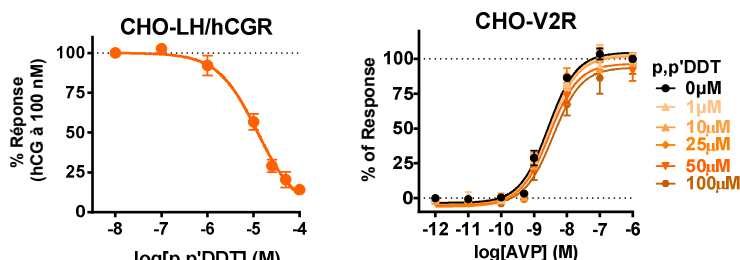
(Ayoub M, Front Endocrinol 2015)



#### A – Dose-réponse d'hCG



#### B – Dose-réponse d'AVP



Effet du p,p'DDT sur le recrutement de la βarrestine 2. Les cellules CHO sont transfectées transitoirement avec yPET-βarrestine2 et LH/hCGR-Rluc8 (A) ou V2R-Rluc8 (B). Les cellules sont co-incubées avec différentes doses d'hCG (A) ou d'AVP (B) et de p,p'DDT puis les mesures de BRET sont réalisées. L'absence d'effet du p,p'DDT sur la signalisation de V2R souligne la spécificité de l'action inhibitrice du p,p'DDT sur la signalisation de LH/hCGR.

## - Conclusion -

- Activité différentielle du p,p'DDT : positive sur FSHR et négative sur LH/hCGR