

19

REGULATION POSTTRANSCRIPTIONNELLE DE L'EXPRESSION DU GENE DE LA GLYCEROPHOSPHATE DESHYDROGENASE PAR LA DEXAMETHASONE DANS L'ADIPOCYTE 3T3-F442A.

Moustaid N.¹, Hainque B.¹, Quignard-Boulangé A.¹, Pairault J.²
¹I.N.S.T.R.M. U.177, Paris, ²I.N.S.T.R.M., U.282 Créteil, France.

Nous avons précédemment montré que la dexaméthasone (DEX) inhibe l'activité glycérophosphate deshydrogénase (GPDH) au cours de la différenciation terminale des préadipocytes 3T3-F442A. Dans ce travail, nous avons voulu savoir si la DEX exerce le même effet sur des cellules différenciées et par quels mécanismes.

L'activité enzymatique ainsi que le taux de son messager sont mesurés après 24 ou 48h de traitement par la DEX (20nM) en présence ou en absence d'insuline (10nM). La demi-vie du messager est estimée après inhibition de la synthèse des ARNm par le 5,6 dichloro 1-β-D ribofluoranosyl benzimidazole (DRB) et analyse des ARN totaux selon la technique du northern blot à l'aide de différentes sondes cDNA (GPDH, actine et adiposine).

En absence d'insuline, l'activité GPDH n'est diminuée de 50% qu'après 48h de traitement par la DEX alors que 24h suffisent pour réduire d'un même facteur la quantité de l'ARNm. La demi-vie du messager est également diminuée par la DEX (5h vs 8h pour le témoin). Par contre, la DEX régule de façon positive l'expression du gène de l'actine et ne modifie pas celle de l'adiposine. La présence d'insuline s'oppose aux effets de la DEX et en particulier stabilise le messager de la GPDH (T_{1/2} > 20h).

Ces résultats montrent que la DEX régule à un niveau posttranscriptionnel l'expression du gène de la GPDH dans l'adipocyte 3T3-F442A et suggèrent un effet spécifique de la DEX sur l'expression de ce messager.

20

CONTROLE TRANSCRIPTIONNEL DES ACTIVITES STEROIDOGENES
 DU CORTEX SURRENAL PAR LE FACTEUR DE TRANSFORMATION TGF-β

Feige J.J., Cochet C., Pascal O., Defaye G., Perrin A., Rainey W., Madani C., Chambaz E.M.
 BRCE, INSERM U 244, LBIO, DRF, Centre d'Etudes Nucléaires, 85X, 38041 Grenoble Cedex

Les TGF-β (transforming growth factors β) constituent une famille de peptides ubiquitaires et doués d'activités pléiotropiques. Selon les cellules cibles, ils sont des stimulateurs (certains fibroblastes) ou des inhibiteurs (cellules épithéliales) de croissance ou des régulateurs de la différenciation (cellules épithéliales bronchiques, préadipocytes).

Notre groupe s'est attaché à caractériser les effets de TGF-β sur les cellules corticosurrénales bovines en culture primaire. TGF-β n'est pas mitogène pour ces cellules et ne modifie pas la croissance induite par le fibroblast growth factor basique (b-FGF). Par contre, TGF-β inhibe très efficacement (ID₅₀ = 0,2-0,4 ng/ml) la production de corticostéroïdes, aussi bien basale qu'induite par l'ACTH ou l'angiotensine II. La demi inhibition est observée après 6 heures de traitement par TGF-β (1 ng/ml) et l'inhibition maximale est obtenue après 12-15 heures d'exposition. TGF-β exerce cet effet en agissant simultanément sur plusieurs cibles : diminution du nombre de récepteurs de l'angiotensine II, perte d'activité stéroïde 17α-hydroxylase (cytochrome P-450_{17α}), enzyme clef dans la voie de biosynthèse des corticostéroïdes. A l'aide d'un anticorps et d'une sonde ADNc spécifiques de la 17α-hydroxylase, nous avons pu montrer que la cinétique de la diminution d'activité se superpose à celle de la disparition de la protéine enzymatique et est précédée par une diminution de l'ARNm correspondant (50 % de diminution de l'ARNm après 3-4 heures de traitement par TGF-β). De plus, TGF-β bloque l'augmentation de l'ARNm, de la protéine et de l'activité 17α-hydroxylase induite par l'hormone majeure de différenciation surrénale, l'ACTH.

Nous avons également mis en évidence, dans les cellules corticosurrénales, l'existence de récepteurs à TGF-β, dont le nombre apparaît régulé par l'ACTH. La démonstration récente d'une synthèse active de TGF-β par ces cellules nous permet de proposer ce facteur comme un régulateur autocrine des activités différenciées du cortex surrénal.