

■■■ **Expression du récepteur de type I du FGF basique au cours du développement testiculaire du rat.**

La gonade mâle est sous double contrôle, un contrôle endocrinien et un contrôle local notamment *via* de nombreux facteurs de croissance et cytokines. Parmi les facteurs locaux identifiés dans le testicule, se trouve la forme basique du FGF (*fibroblast growth factor*). Le bFGF appartient à une famille de peptides apparentés et regroupés sous le nom de FGF, lesquels exercent des fonctions multiples (multiplication et/ou différenciation cellulaire) dans de très nombreux organes. Ils agissent par l'intermédiaire de récepteurs à activité tyrosine kinase. Cinq récepteurs des FGF de forte affinité ont été identifiés à ce jour : les récepteurs de type I (FGFR-1 ou flg), de type 2 (FGFR-2 ou bek), 3, 4 ou flg-2. Cependant le bFGF ne se lie qu'aux récepteurs de types 1, 2 et 3 [1, 2]. La fonction mitogène de ce facteur de croissance est bien connue au niveau du testicule du rat immature : elle a été notamment mise en évidence *in vitro* au niveau des cellules de Sertoli immatures [3] et des cellules périvitubulaires. En outre, les cellules germinales (cellules à intense activité de multiplication cellulaire) expriment le bFGF [4]. Chez le rat adulte, c'est au niveau des cellules périvitubulaires que l'expression des ARNm du FGFR-1 est la plus importante. Elles pourraient servir de site de stockage du bFGF. L'expression du FGFR-1 dans les cellules somatiques de rats de 45 jours (âge auquel apparaissent les premiers spermatozoïdes dans la lumière des tubules séminifères) suggère que le bFGF exerce probablement un rôle dans les processus de différenciation cellulaire lorsque son action est relayée par le FGFR-1, et non plus mitogène, car les cellules somatiques

se divisent peu ou pas (cellules de Sertoli) au stade adulte. L'hormone folliculo-stimulante (FSH) stimule la production d'ARNm du FGFR-1, de même que des quantités physiologiques de bFGF et de deux cytokines, IL1 $\alpha$  et TNF $\alpha$ . Le bFGF tout comme l'IL1 $\alpha$  et le TNF $\alpha$  sont produits localement, notamment par les cellules germinales. Quel rôle jouent les cellules germinales sur l'expression du FGFR-1 des cellules de Sertoli ? Par des expériences élégantes, il vient d'être montré que les cellules germinales produisent un facteur stimulant la synthèse de FGFR-1 dans les cellules de Sertoli, bloqué par les anticorps anti-TNF $\alpha$  [5]. Le TNF $\alpha$  pourrait être un des éléments du dialogue entre cellules de Sertoli et cellules germinales.

- [1. Baird A, Bohlen P. In: Sporn MB, Roberts AB eds. *Peptide growth factors and their receptors*. New York: Springer-Verlag, 1991: 369-418]
- [2. Partanen J, et al. *Prog Growth Factor Res* 1992 ; 4 : 69-83.]
- [3. Jaillard C, et al. *Biol Reprod* 1987 ; 37: 665-74.]
- [4. Han IS, et al. *Mol Endocrinol* 1993 ; 7: 889-97.]
- [5. Le Magueresse-Battistoni B, et al. *Endocrinology* 1994 ; 135 : 2404-11.]

■■■ **Activation transcriptionnelle par protéolyse dépendante du signal.**

Il y a quelques mois, nous rapportions dans *médecine/sciences* les résultats de l'équipe de Brown et Goldstein sur les mécanismes de la régulation par les stérols de la transcription des gènes codant pour le récepteur des LDL et l'HMG-CoA synthase (*m/s* n° 6-7, vol. 10, p. 746). Le facteur de transcription SREBP-1 est normalement lié aux membranes

et libéré par une coupure protéolytique réalisée par un système inhibé par les stérols. En présence d'une forte concentration de stérols, SREBP-1 est cytoplasmique ; en cas de carence en stérols, SREBP-1 est libéré des membranes par protéolyse, peut pénétrer dans le noyau et activer la transcription des gènes du récepteur des LDL et de l'HMG-CoA synthase.

Les mécanismes de l'activation de NF- $\kappa$ B sont un deuxième exemple de l'intervention de la protéolyse dans un phénomène de réponse transcriptionnelle à des signaux cellulaires et extracellulaires. NF- $\kappa$ B est normalement fixé à une protéine cytosolique I $\kappa$ B sous la forme d'un hétérotrimère p50/p65-I $\kappa$ B. Des signaux divers activant la protéine kinase C aboutissent à la phosphorylation de I $\kappa$ B. On pensait que cette phosphorylation était suffisante à la libération des dimères p50/p65 de NF- $\kappa$ B. En réalité, Lin *et al.* (NIH, Bethesda, MD, USA) [1] montrent maintenant que le traitement des cellules activées par des inhibiteurs de la calpaïne, c'est-à-dire des antagonistes des protéases à cystéine, bloque la libération de NF- $\kappa$ B sans interférer avec la phosphorylation de I $\kappa$ B. Les calpaïnes proprement dites ne sont probablement pas en cause, puisque la leupeptine, un autre inhibiteur, n'empêche pas la libération de NF- $\kappa$ B. Plus probablement, les protéasomes, c'est-à-dire ces particules à activités protéolytiques multiples, eux aussi sensibles aux inhibiteurs des calpaïnes, sont en cause. Il apparaît, par conséquent, que la phosphorylation de I $\kappa$ B est un signal d'une attaque protéolytique permettant de dissocier le complexe.

- [1. Lin Y-C *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 552-6.]