

Biochimie cours 5
du 12/10/2007
Pr De Roux

BIOSYNTHESE ET FONCTION DES HORMONES STEROÏDES + EÏCOSANOÏDES

NOTE : ce document a été réalisé non pas dans la perspective d'une ronéo (exhaustive), mais pour éventuellement vous aider à reprendre ce cours (les 2 documents sont donc complémentaires), étant donné que le prof n'a pas mis son power point sur Internet, et qu'il s'est vraisemblablement beaucoup inspiré du cours donné par l'enseignant de l'année dernière (Pr Deybach) - dont les polys sont encore sur le site de la fac [<http://www.medecine.univ-paris7.fr>]
J'ai donc pioché et remis les diapos en ordre, en suivant le plan du cours qui nous a été donné.

Signé Metrey, votre camarade d'amphi.

PLAN du cours (tel qu'il a été présenté dans la ronéo)

I. Les hormones stéroïdes

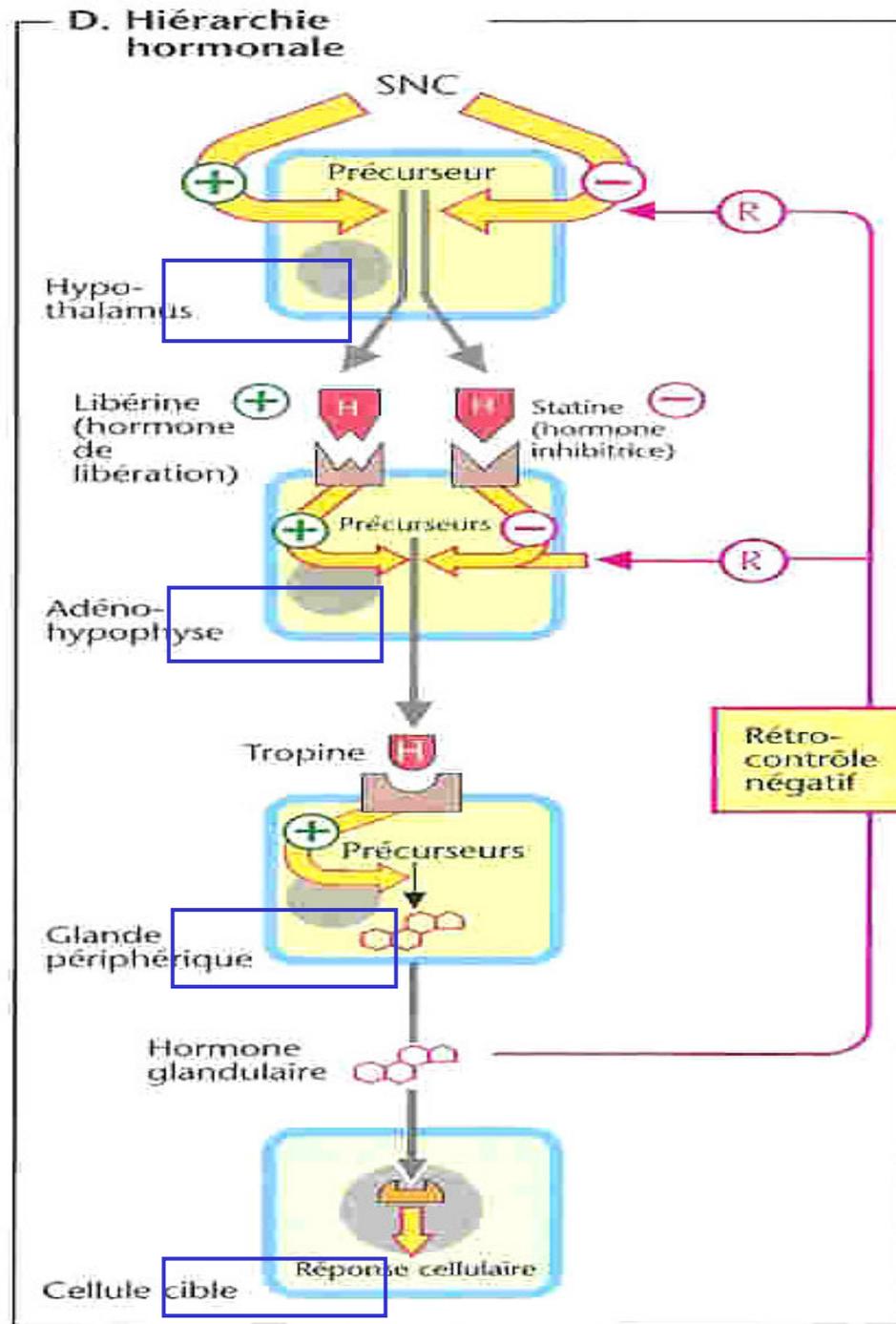
- A. Les hormones hydrophobes / stéroïdes
- B. Hiérarchie hormonale
- C. Biosynthèse des hormones stéroïdes
 - 1. L'origine du cholestérol
 - 2. Deux grandes classes des hormones stéroïdes
 - 3. Vue générale de la biosynthèse des hormones stéroïdes
 - 4. La première étape de la biosynthèse des hormones stéroïdes
 - 5. La biosynthèse du cortisol
 - 6. La synthèse des hormones surrénaliennes et gonadiques
- D. Le transport des stéroïdes
- E. Le catabolisme des stéroïdes

II. La biosynthèse des eicosanoïdes

- A. La synthèse des prostaglandines
- B. La synthèse des thromboxanes
- C. La synthèse des leucotriènes

Les Hormones Stéroïdes

1. Glucocorticoïdes ► *Cortisol* (glucides,...)
2. Minéralocorticoïdes ► *Aldostérone* (Na⁺,...)
3. Oestrogènes ► *Oestradiol* (♀)
4. Androgènes ► *Testostérone* (♂)
5. Progestatifs ► *Progestérone* (grossesse)



CRF



ACTH



Cortisol



Foie, Muscles...

I. LES HORMONES STEROÏDES

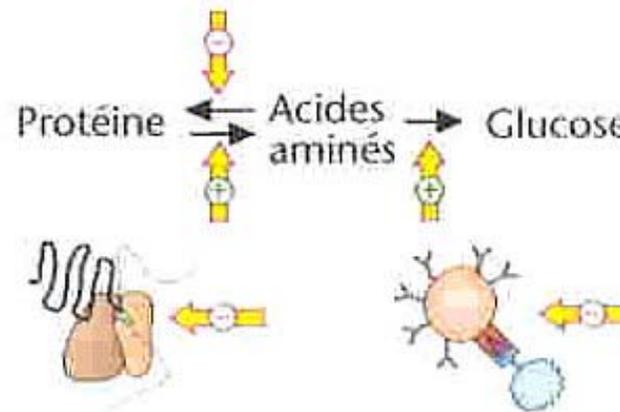
I. A) Les hormones hydrophobes / stéroïdes

Les hormones hydrophobes / Stéroïdes (1)

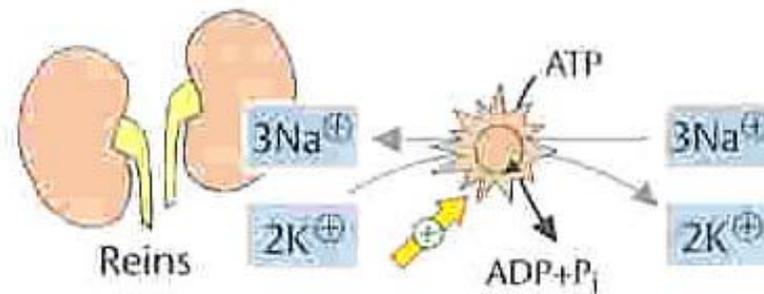
Hormones/synthèse

Tissu Cible

Effets Physiologiques



- ↑ Protéolyse
- ↓ Synthèse protéique
- ↑ Néoglucogenèse
- ↑ Sucre sanguin
- ↓ Activité du système immunitaire



- ↑ Rétention de Na⁽⁺⁾
- ↑ Excrétion de K⁽⁺⁾
- ↑ Pression artérielle

Les hormones hydrophobes / Stéroïdes (2)

Hormones/synthèse

Tissu Cible

Effets Physiologiques



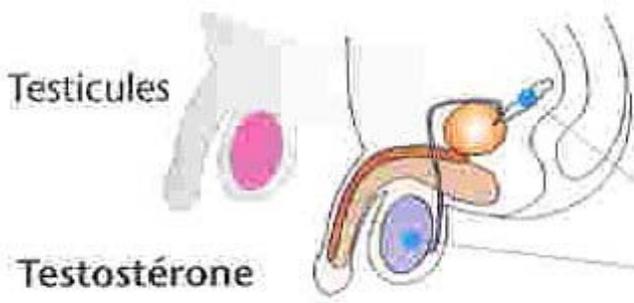
Prépare l'utérus à la grossesse
Favorise l'implantation de l'œuf fécondé

Maintien de la grossesse
↑ développement des glandes mammaires



Stimule la prolifération de l'endomètre

Cycle menstruel
↑ Développement osseux
Développement des caractères sexuels secondaires caractéristiques de la femme : répartition des graisses, seins, système pileux



Déclenche la différenciation vers un phénotype masculin
Formation de l'éjaculat et spermatogenèse

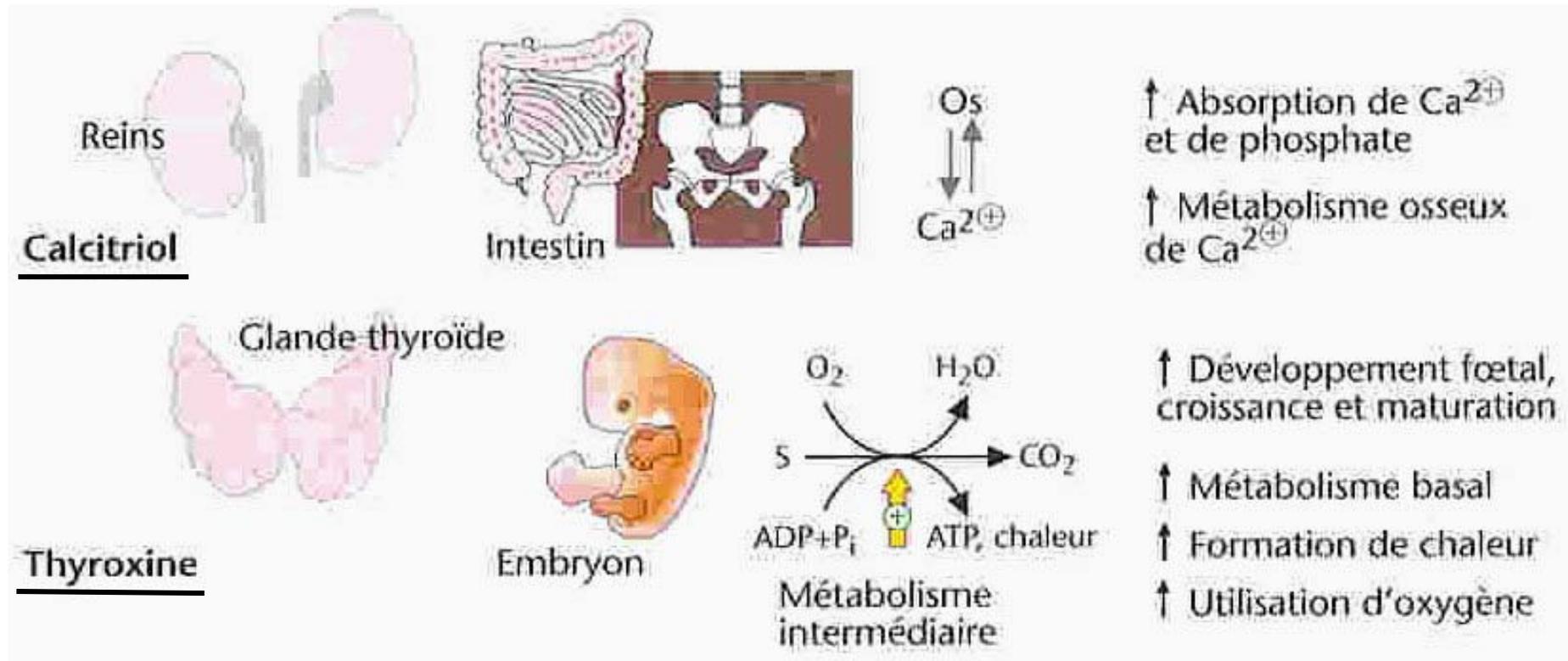
↑ Développement des caractères sexuels secondaires caractéristiques de l'homme : muscles, système pileux, ossature
↑ Synthèse protéique

Les hormones hydrophobes (3)

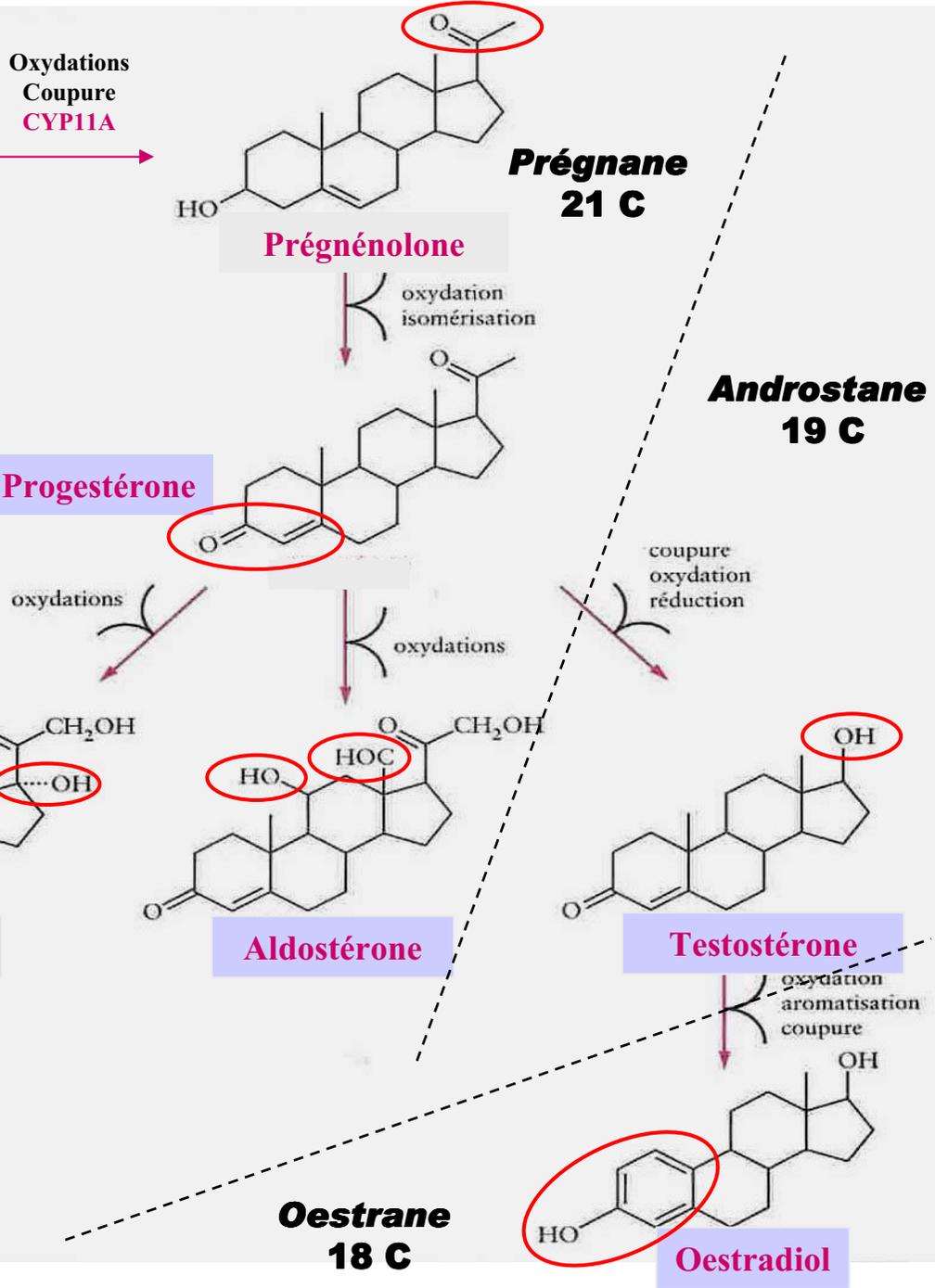
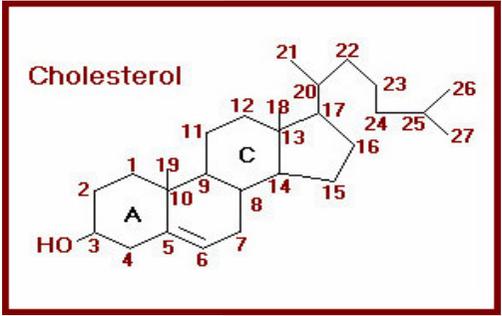
Hormones/synthèse

Tissu Cible

Effets Physiologiques



I. C) Biosynthèse des hormones stéroïdes



**Biosynthèse des
Hormones stéroïdes**

I. C) 1. Origine du cholestérol

I. C) 2. Deux grandes classes d'enzymes

I. C) 3. Vue générale de la biosynthèse des hormones stéroïdes

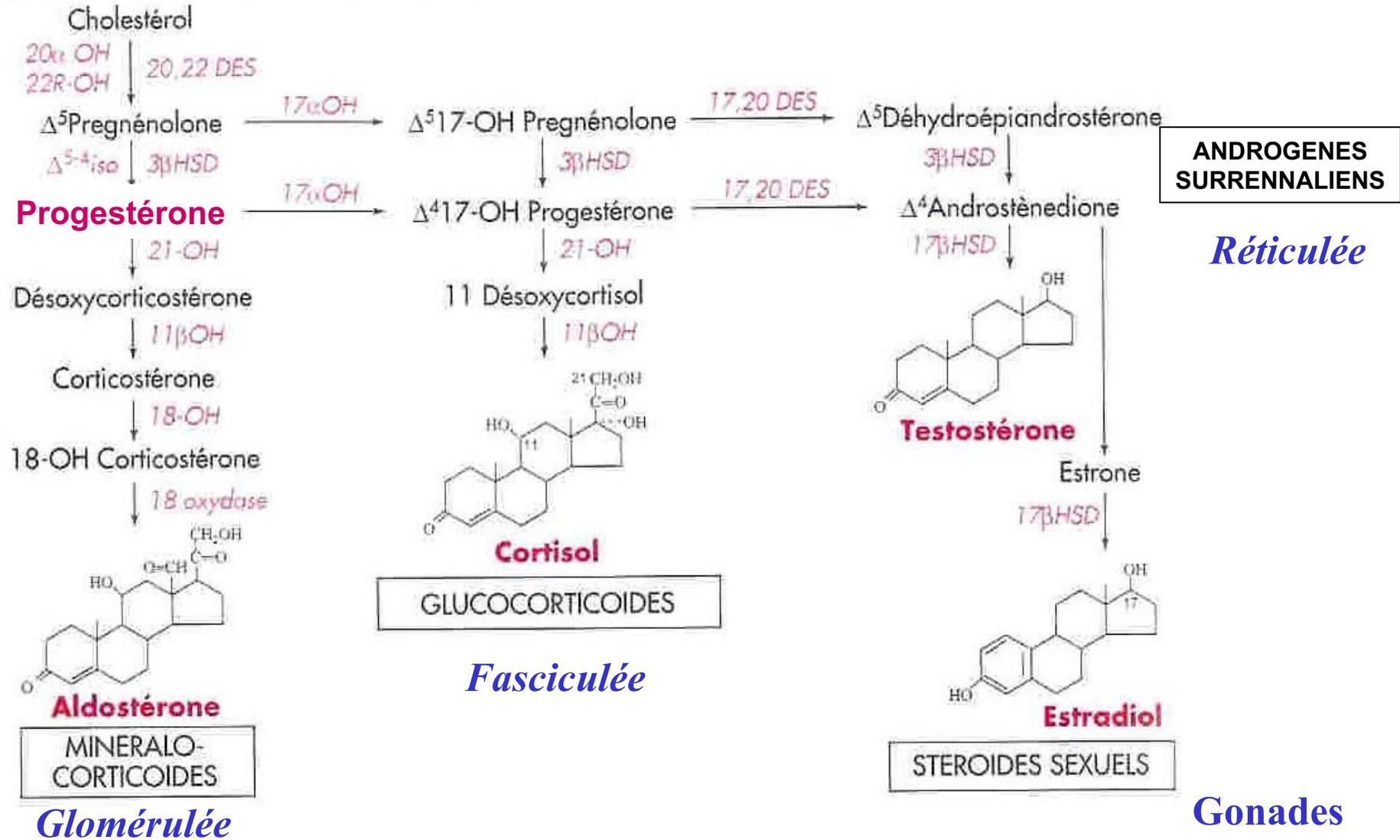
Origine du cholestérol

- Synthèse endogène : RE, acétyl CoA
- Apport exogène : LDL
- Cytosol ► mitochondrie : Protéine StAR
(*steroidogenic acute regulatory protein*)
Gonades et corticosurrénales

Deux grandes classes d'enzymes

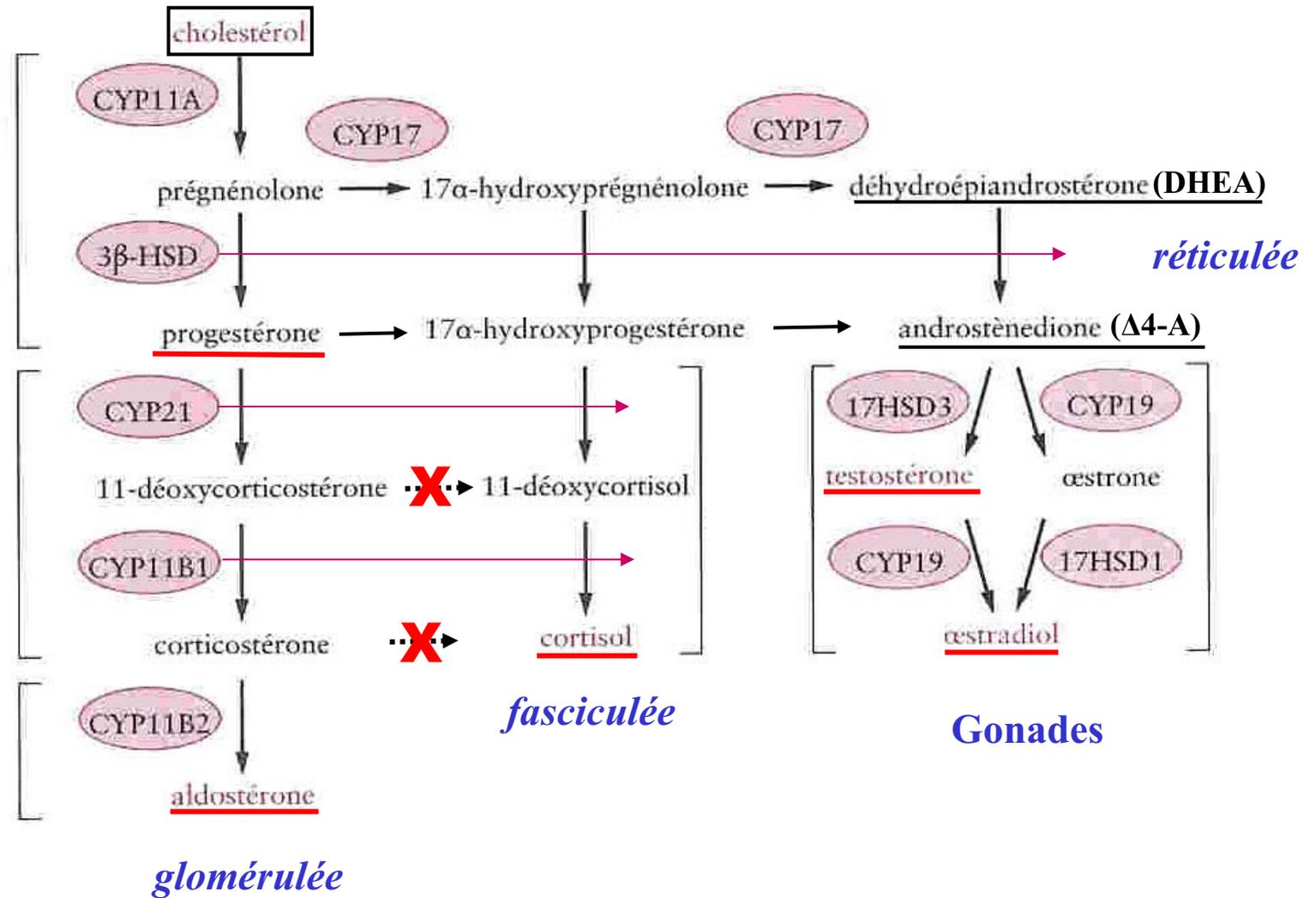
- Cytochrome P450 : CYP
 - Structure héminique, abs à 450 nm
 - Monooxygénase à NADPH (Hydroxylases)
 - Gènes distincts
- Hydroxystéroïde déshydrogénases
 - Oxydoréductases à NAD⁺/NADP⁺
 - Nombreuse isoformes

Schéma général de biosynthèse des hormones stéroïdes



(DES : Desmolase, HSD : Hydroxydéshydrogénase, -OH : Hydroxylase)

Schéma général de biosynthèse des hormones stéroïdes



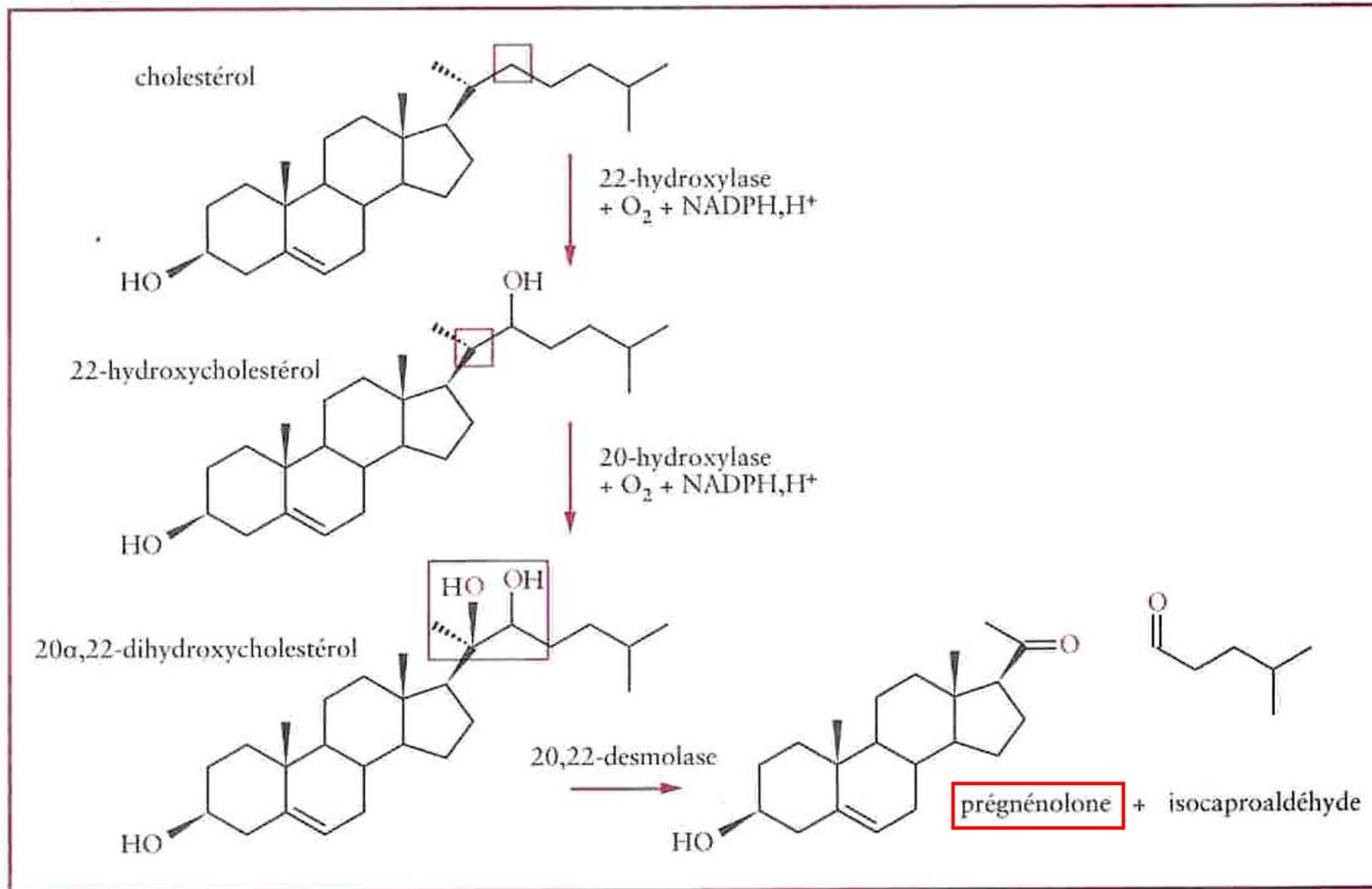
La synthèse des stéroïdes est tissu spécifique

| | | | |
|-------------------|------------|--|------------------|
| Corticosurrénales | glomérulée | synthèse de l'aldostérone par hydroxylation et oxydation en C18 (à la place de l'hydroxylation en C17) et hydroxylation en 11 β et C21 | ▶ Pas de CYP 17 |
| | fasciculée | synthèse du cortisol par une suite de trois hydroxylations en 17 α , C21 et 11 β | ▶ CYP 17 / 2 |
| | réticulée | synthèse de la DHEA et de la Δ^4 -androsténedione (androgènes surrénaliens) par coupure de la chaîne latérale | ▶ CYP 17 complet |
| Gonades | | synthèse de la testostérone par coupure de la chaîne dicarbonée en C17 | |
| | | synthèse de l'œstradiol par aromatisation du cycle A de la testostérone | ▶ CYP 19 |

I. C) 4. La première étape de la biosynthèse des hormones stéroïdes

1ère étape : CYP 11A : 22- et 20-OH et 20,22 DES

Cholestérol ► Prégnénolone

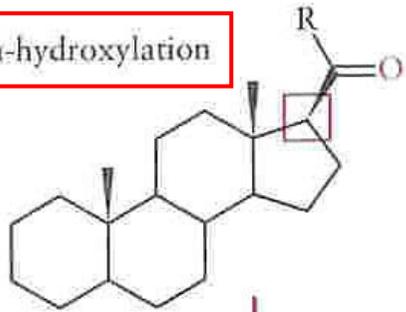


I. C) 5. La biosynthèse du cortisol à partir de la prégnénolone

CYP17 : 17 OH (cyt b5) et 17,20 DES

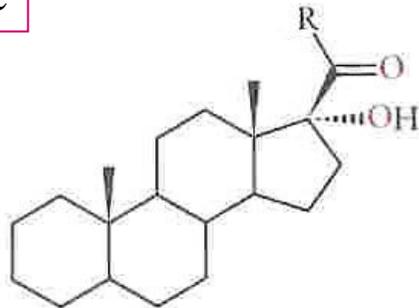
Prégnane (21C) ► Androstane (19C)

1. 17 α -hydroxylation



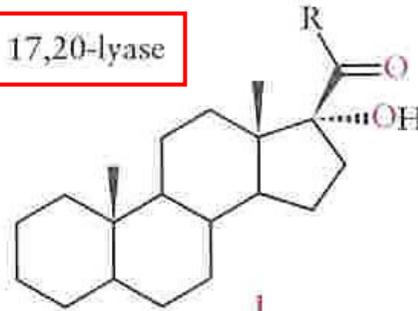
NADPH
+ O₂ + cyt b5

fasciculée
et réticulée



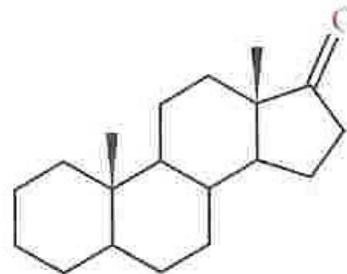
17 α -hydroxystéroïde
noyau prégnane (21C)

2. 17,20-lyase

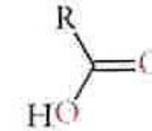


17,20- Desmolase
+ O₂ + NADPH, H⁺

réticulée



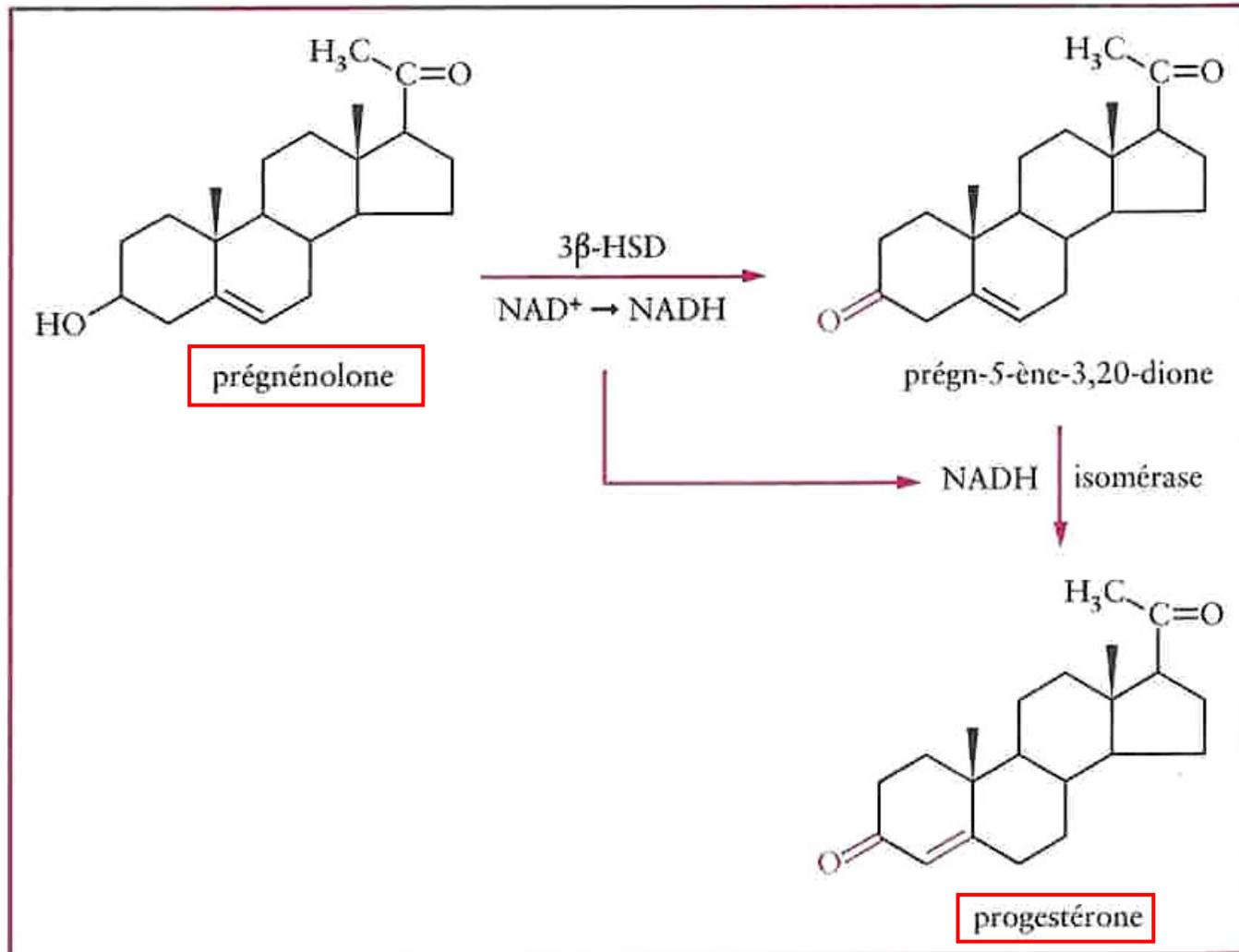
noyau androstane (19C)



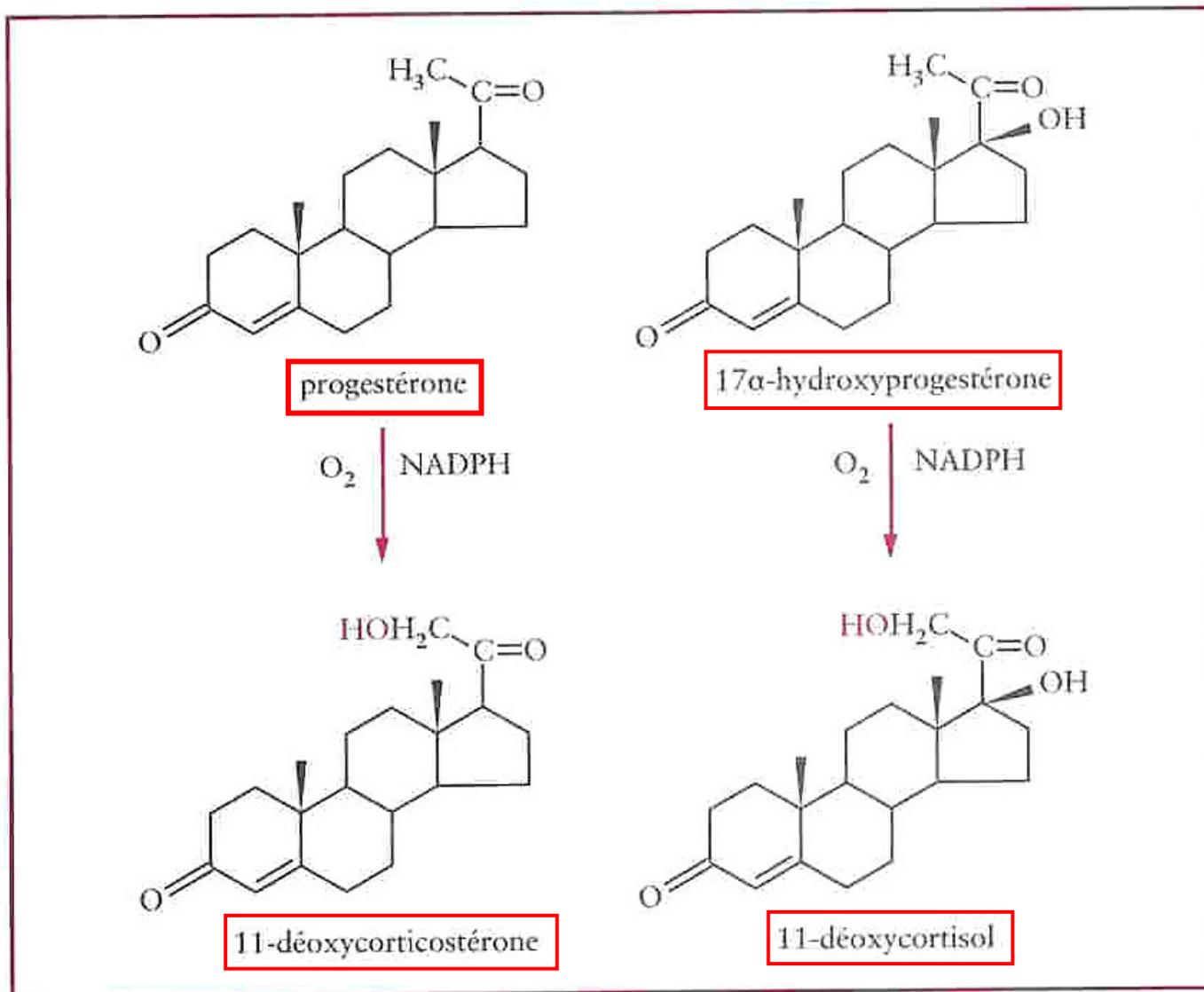
acide carboxylique

3 β HSD : 3 b β ta hydroxyst \acute{e} roïde d \acute{e} shydrog \acute{e} nase

Pr \acute{e} gn \acute{e} nlone \blacktriangleright Progest \acute{e} rone



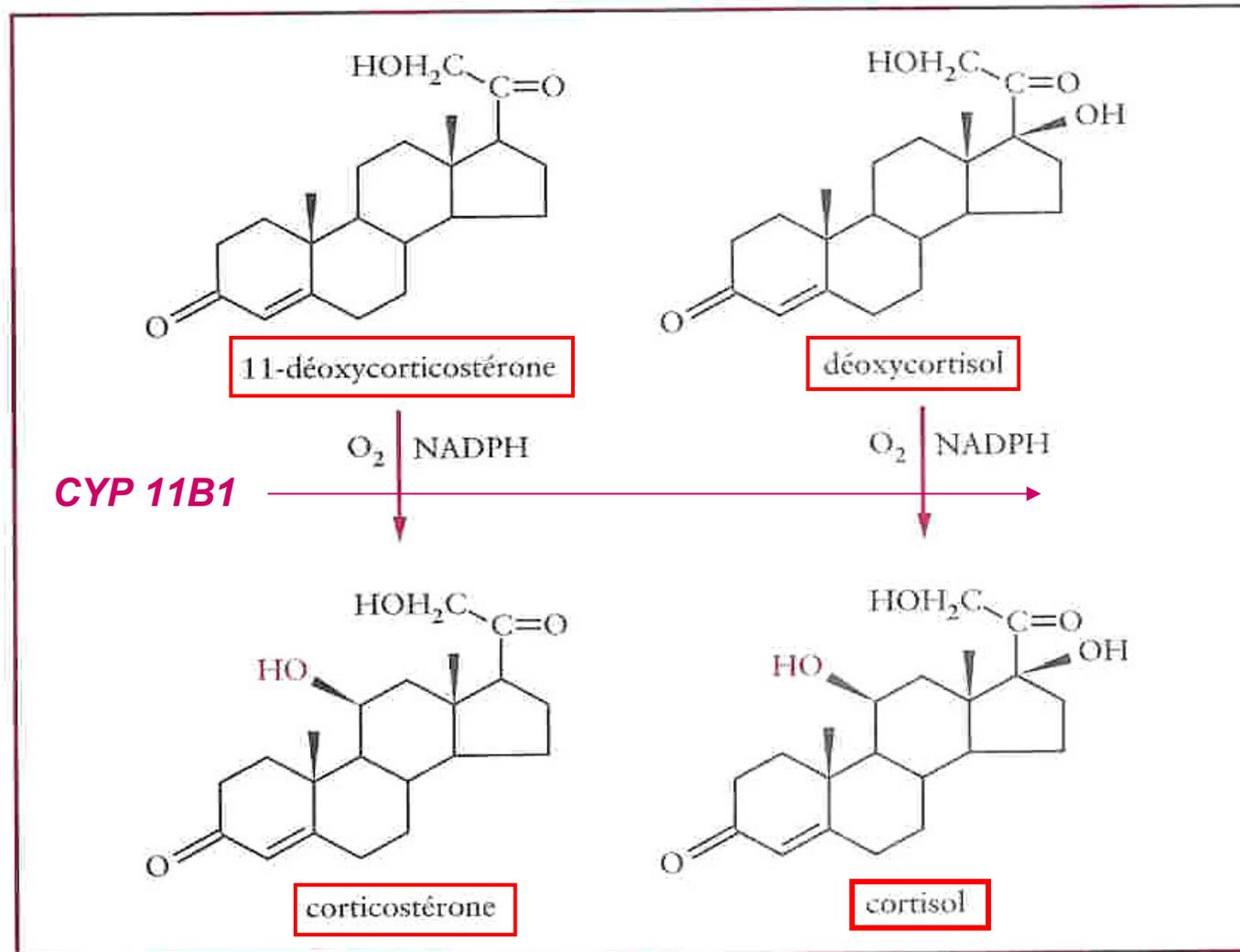
CYP 21 : 21 OH : 21 Hydroxylase



CYP 11B1 : 11 β OH : 11 bêta hydroxylase

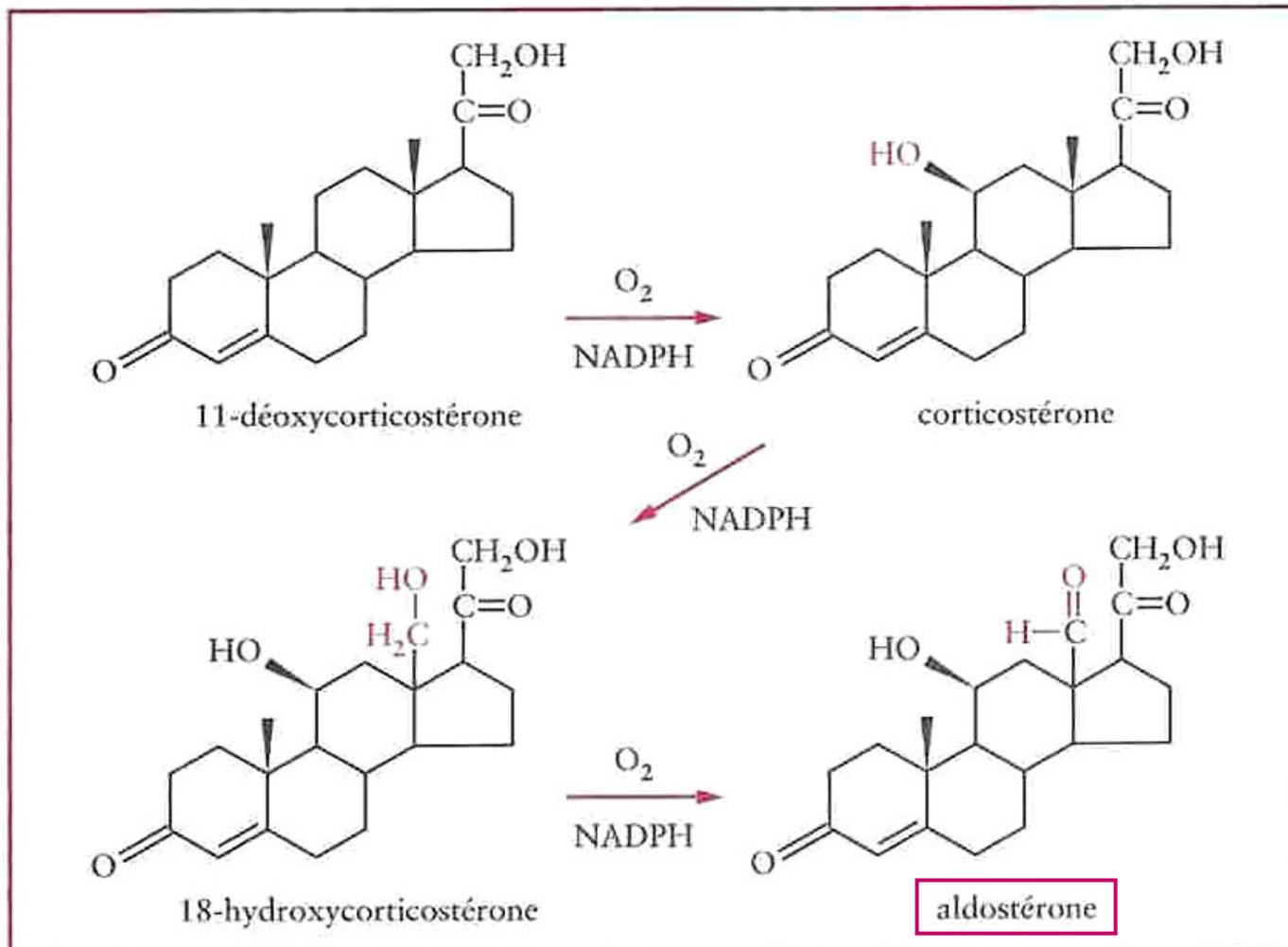
(Fasciculée et réticulée)

Etape inhibée par la Métopirone



I. C) 6. La biosynthèse de l'aldostérone

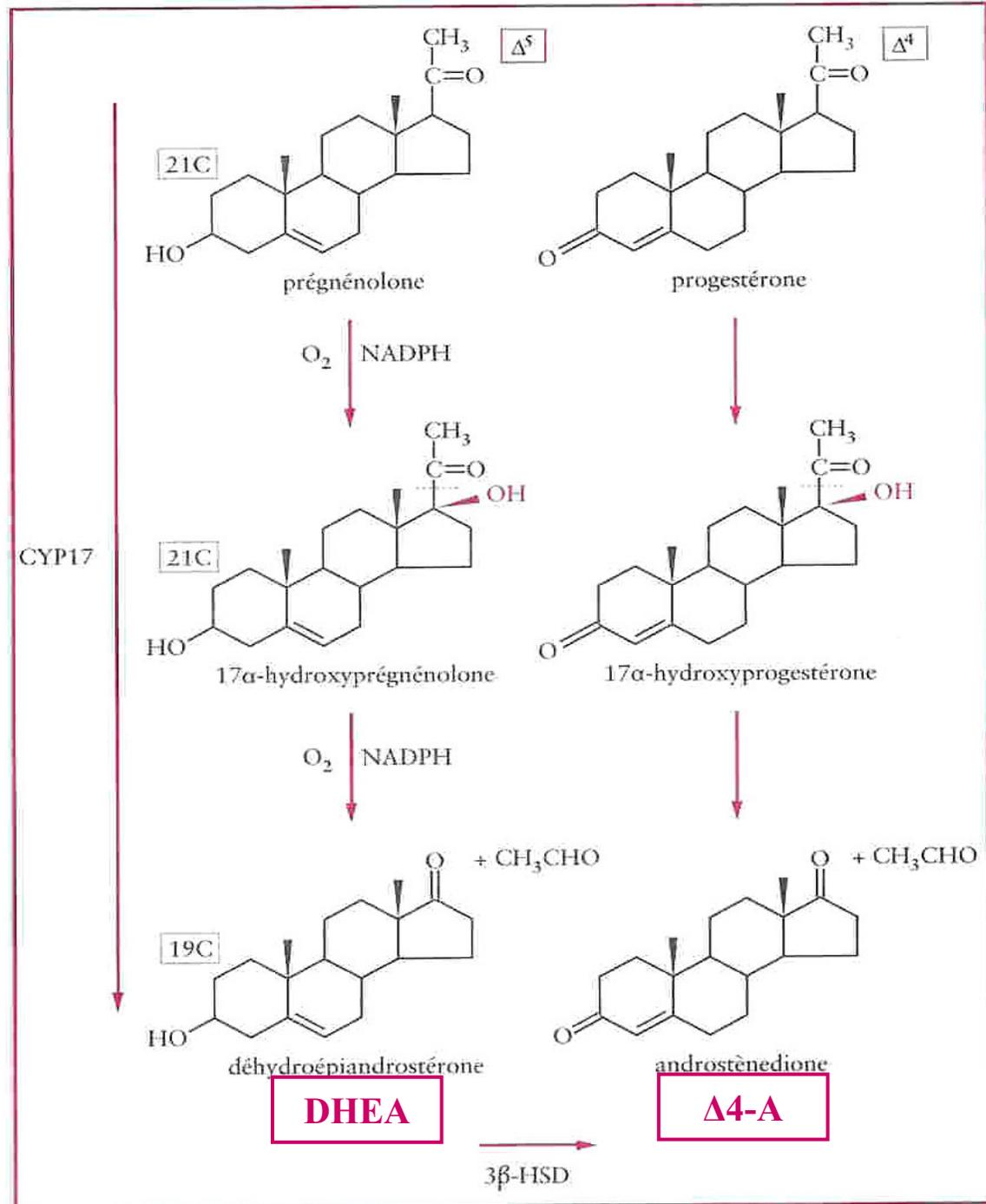
CYP 11B2 : 11 β Hydroxylase, 18 Hydroxylase et 18 Oxydase (*Glomérulée*)



I. C) 7. La synthèse des hormones surrénaliennes et gonadiques

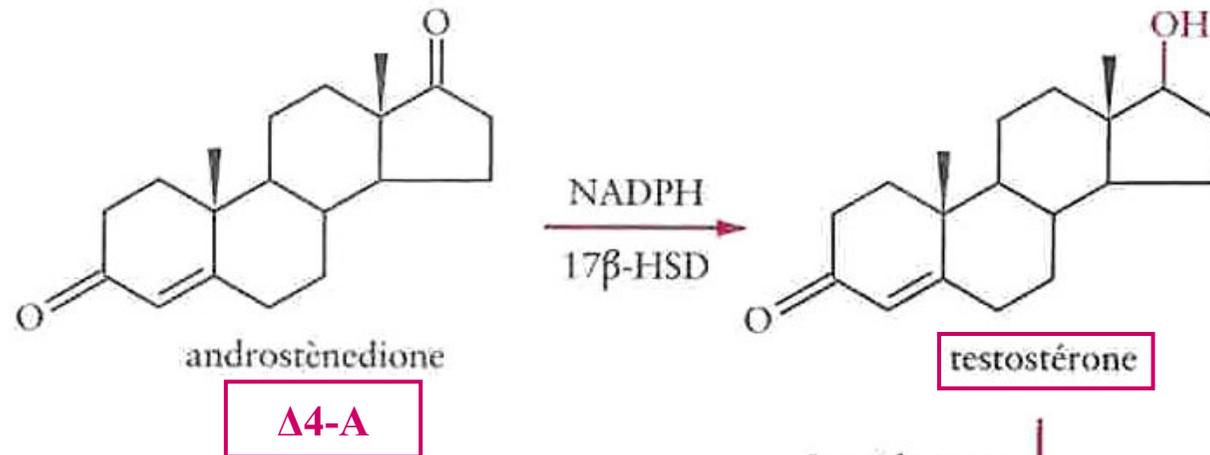
Biosynthèse des androgènes surrénaliens et gonadiques : CYP 17 et 3 β HSD

- . Surrénales : > DHEA et sulfate de DHEA
- . Gonades : > Δ 4-A et testostérone



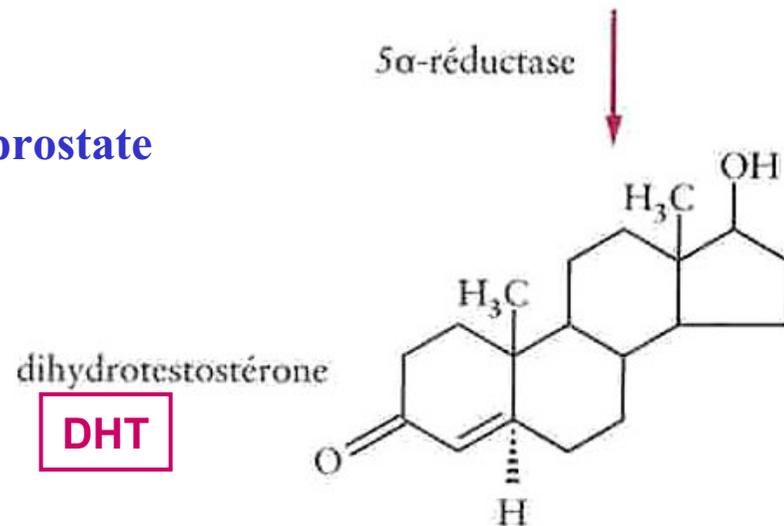
Biosynthèse Testostérone et DHT :

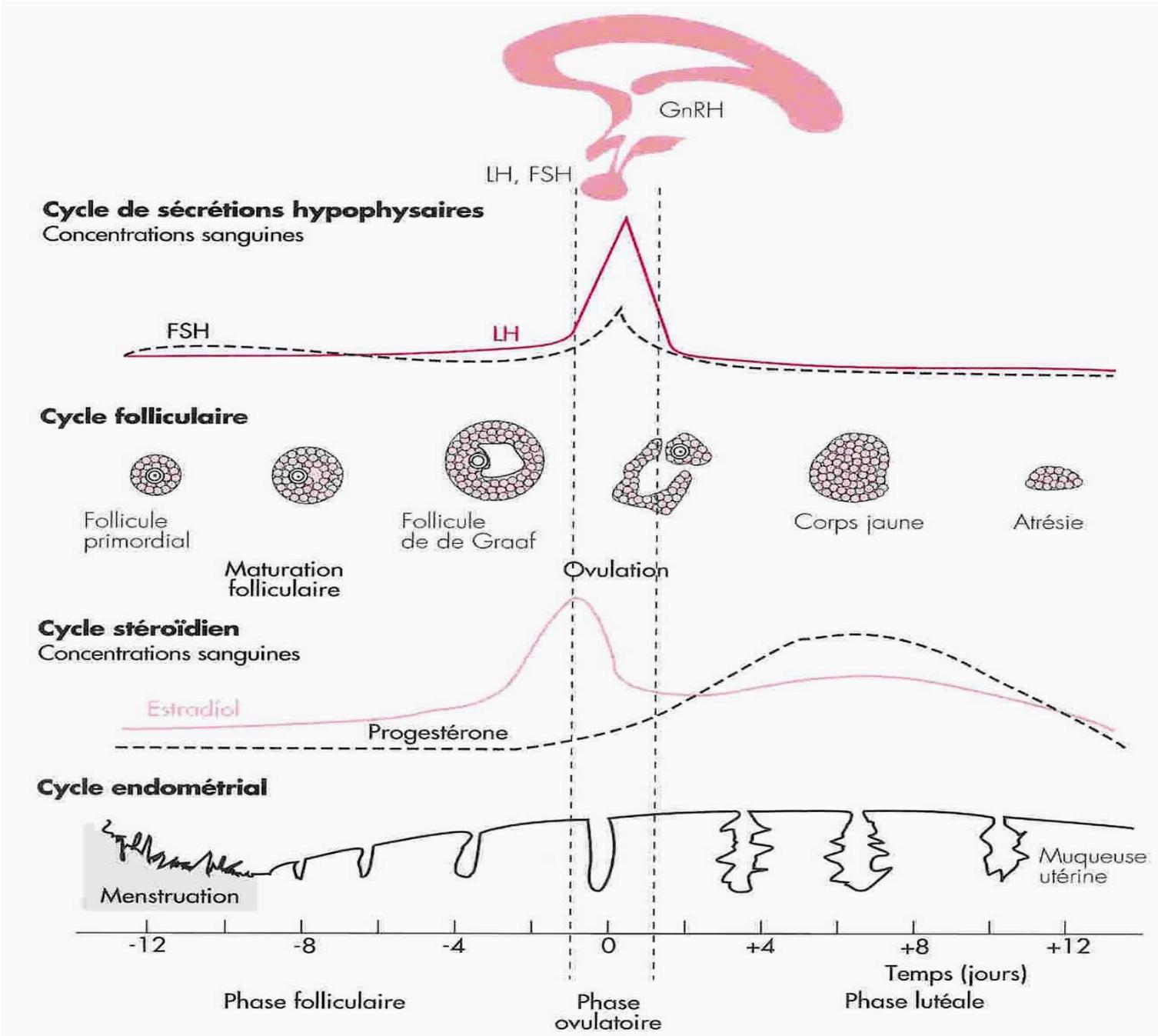
17 bêta hydroxystéroïde déshydrogénase et 5 α réductase



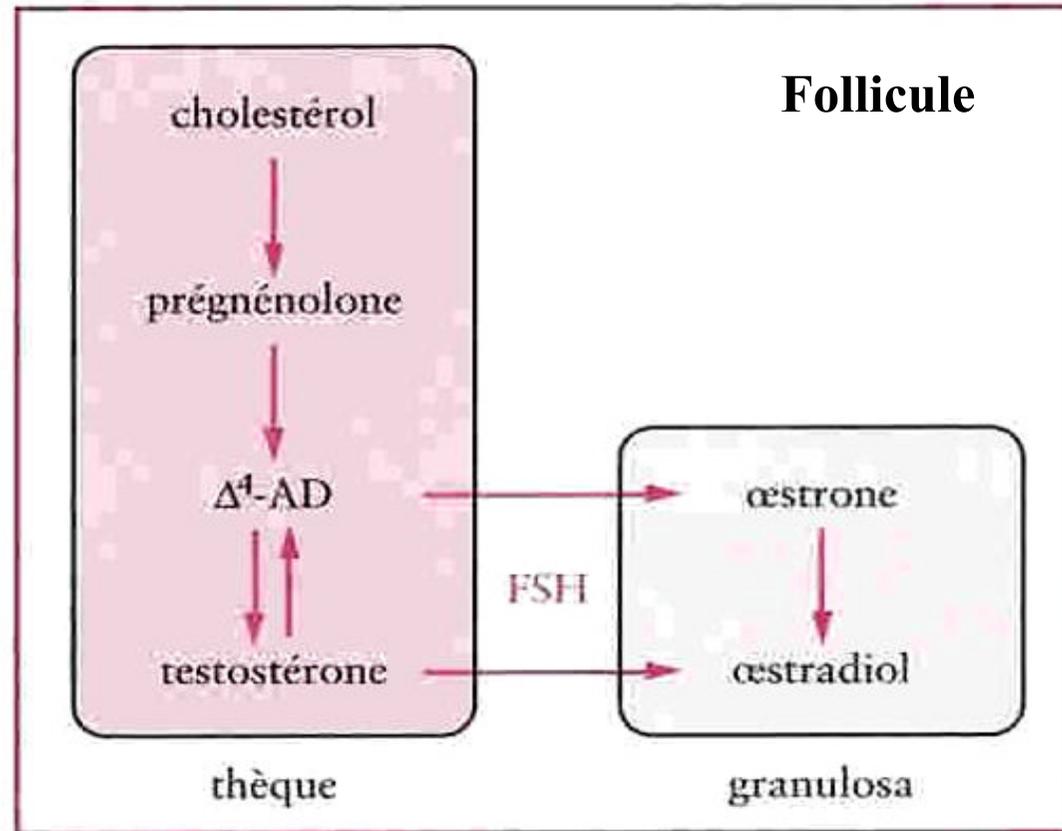
Testicules, c/ de Leydig, prostate

DHT > Testostérone





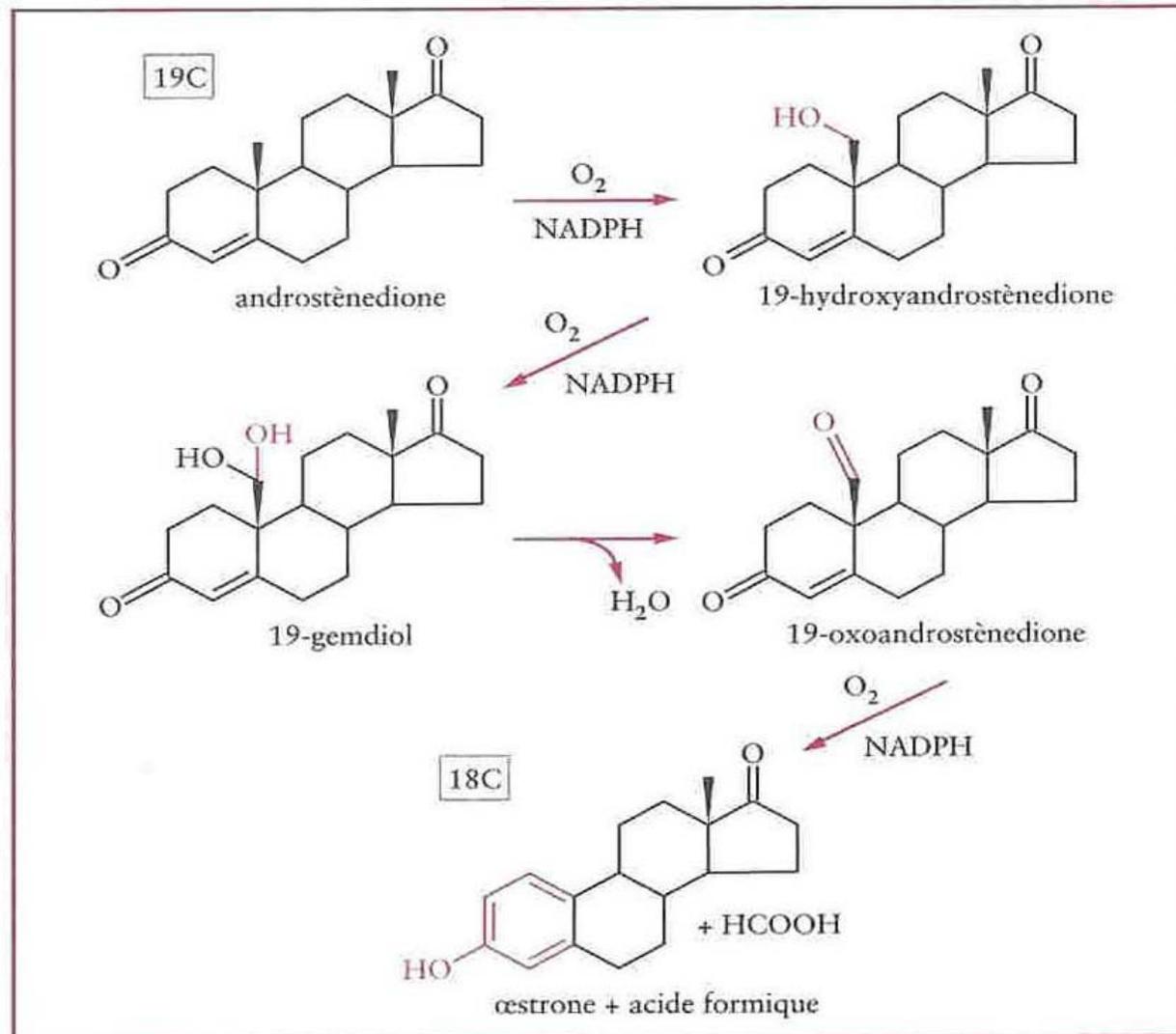
Biosynthèse des stéroïdes ovariens



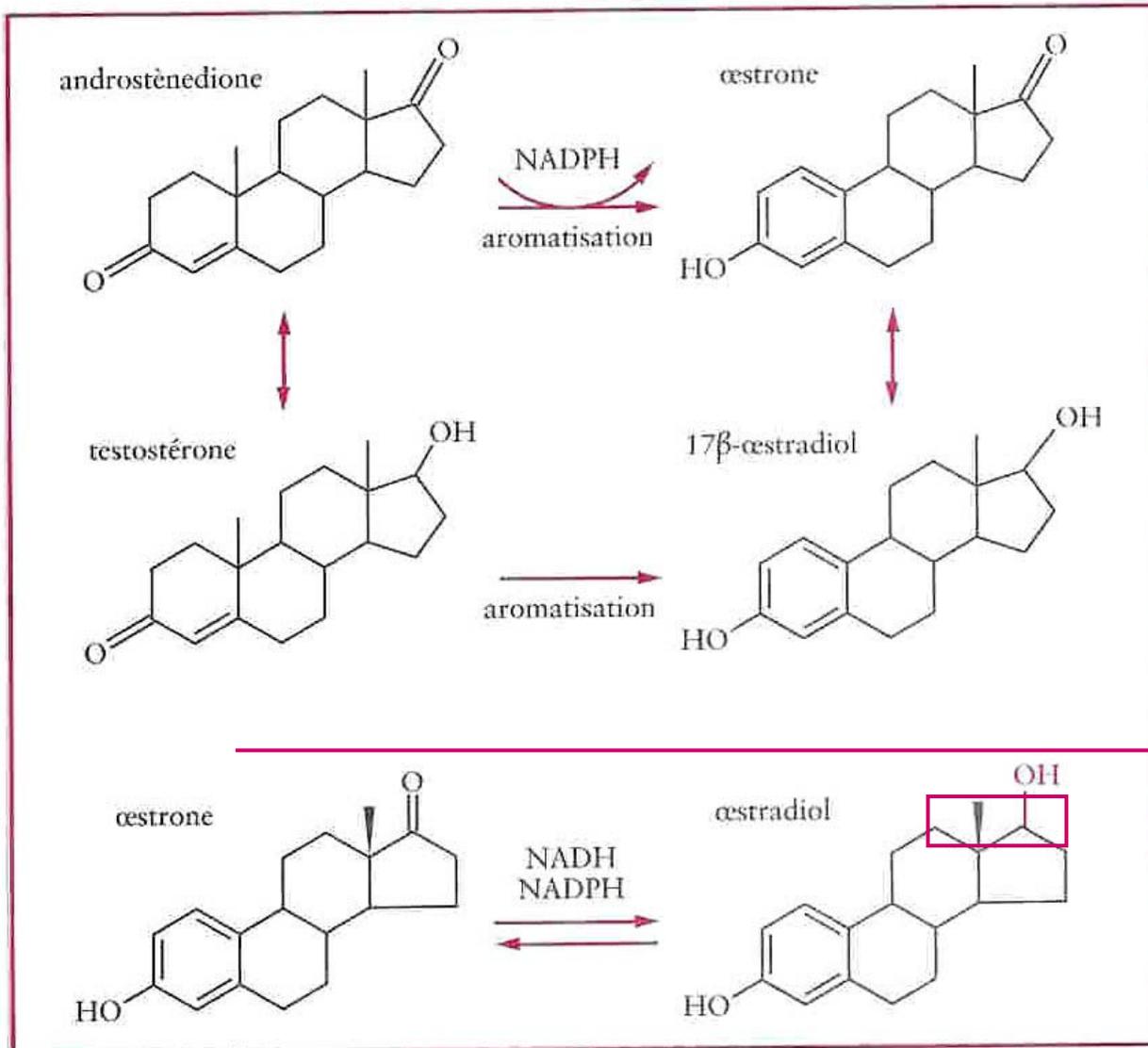
Corps jaune : Oestradiol et progestérone

CYP 19 : L'Aromatase

Androstane (19C) ► Oestrane (18C)



Biosynthèse des oestrogènes



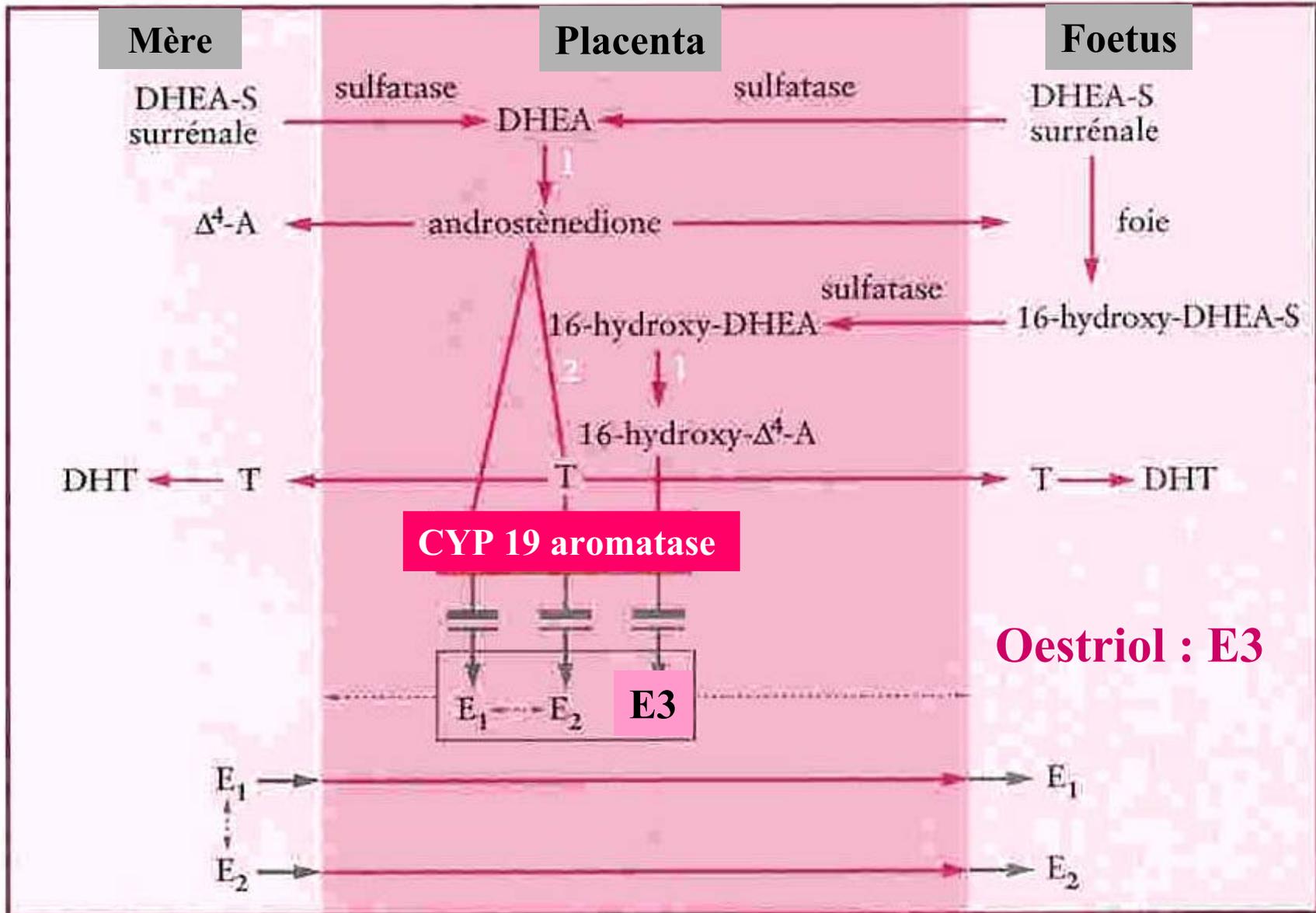
Oestrone : E1

Oestradiol : E2

Le Placenta : organe endocrine majeur pendant la grossesse

- Pas de CYP 17 ► Progestérone
- Œstrogène : oestriol (E3) après action du CYP 19 sur 16α hydroxy S-DHEA produit par le foie foetal +++

Biosynthèse des stéroïdes dans l'unité foeto-placentaire



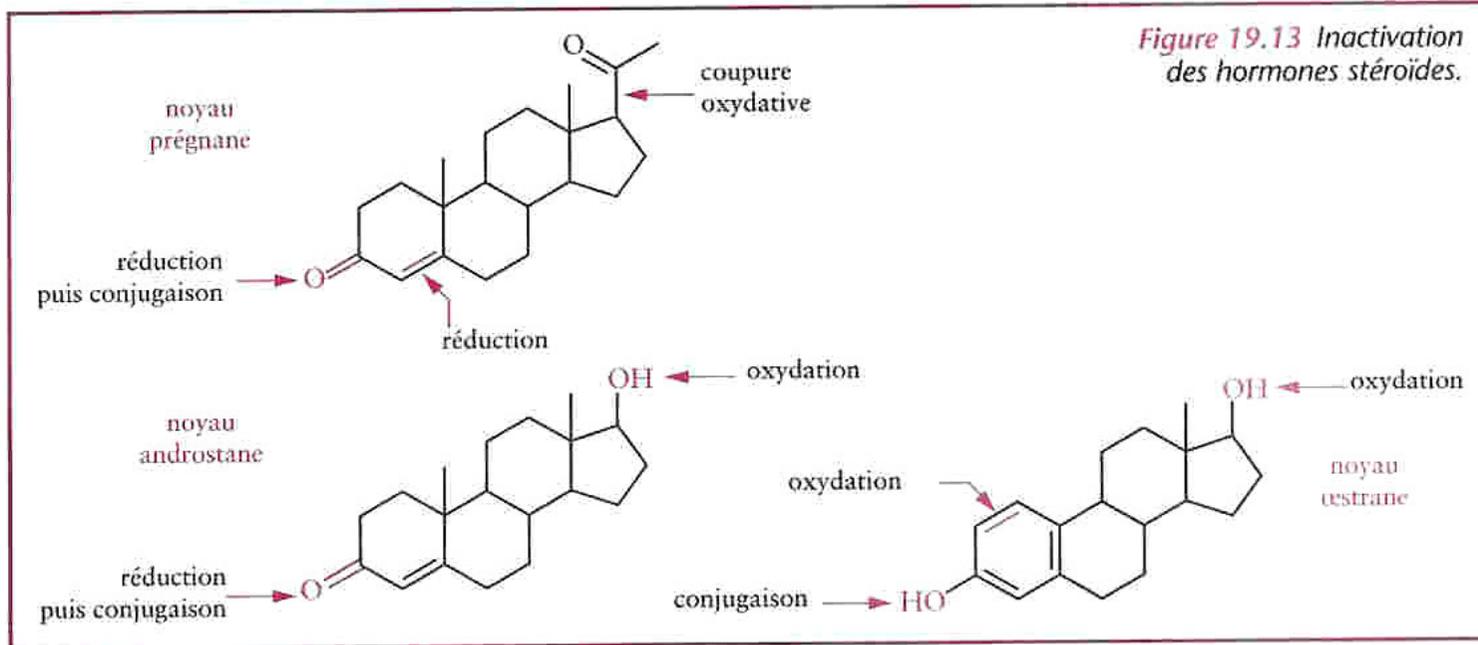
I. D) Le transport des stéroïdes

Le transport des stéroïdes

- Formes libres et formes liées
 - Protéines de transport à faible affinité et grande capacité : l'Albumine
 - Protéine à faible capacité et forte affinité : la CBG (*Cortisol Binding Protein*, C21) et la SHBG (*Sex Hormon Binding Protein*, Testo, DHT, Oestradiol)

I. E) Le catabolisme des stéroïdes

Catabolisme des stéroïdes



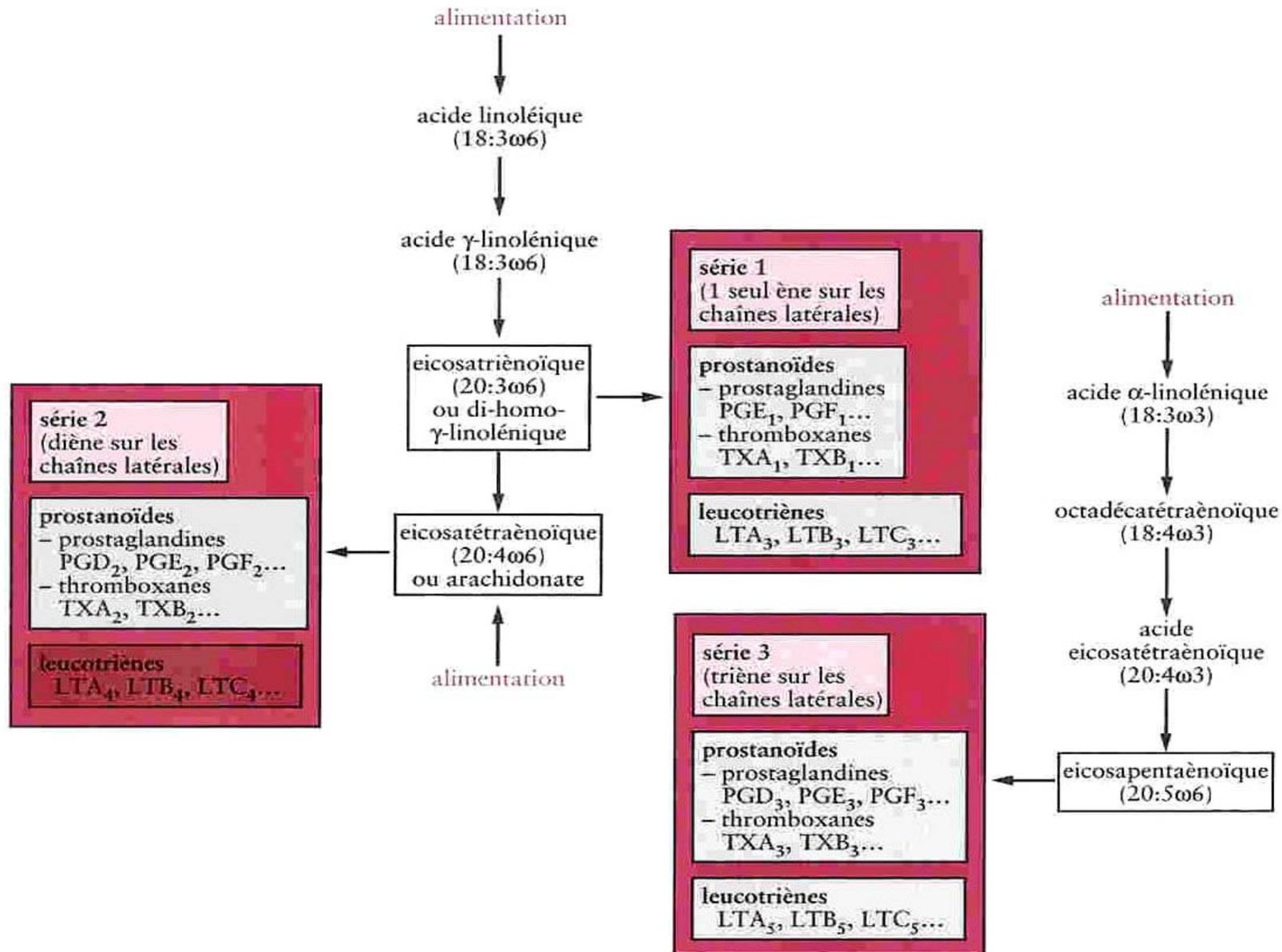
- **17-hydroxystéroïdes (« 17-OH ») proviennent principalement des hormones en C21 (Cortisol)**
- **17-cétostéroïdes (« 17-céto ») proviennent des hormones en C18 et C19 et et moins de C21**
- **Métabolites sans activité biologique**

II. LA BIOSYNTHESE DES EÏCOSANOÏDES

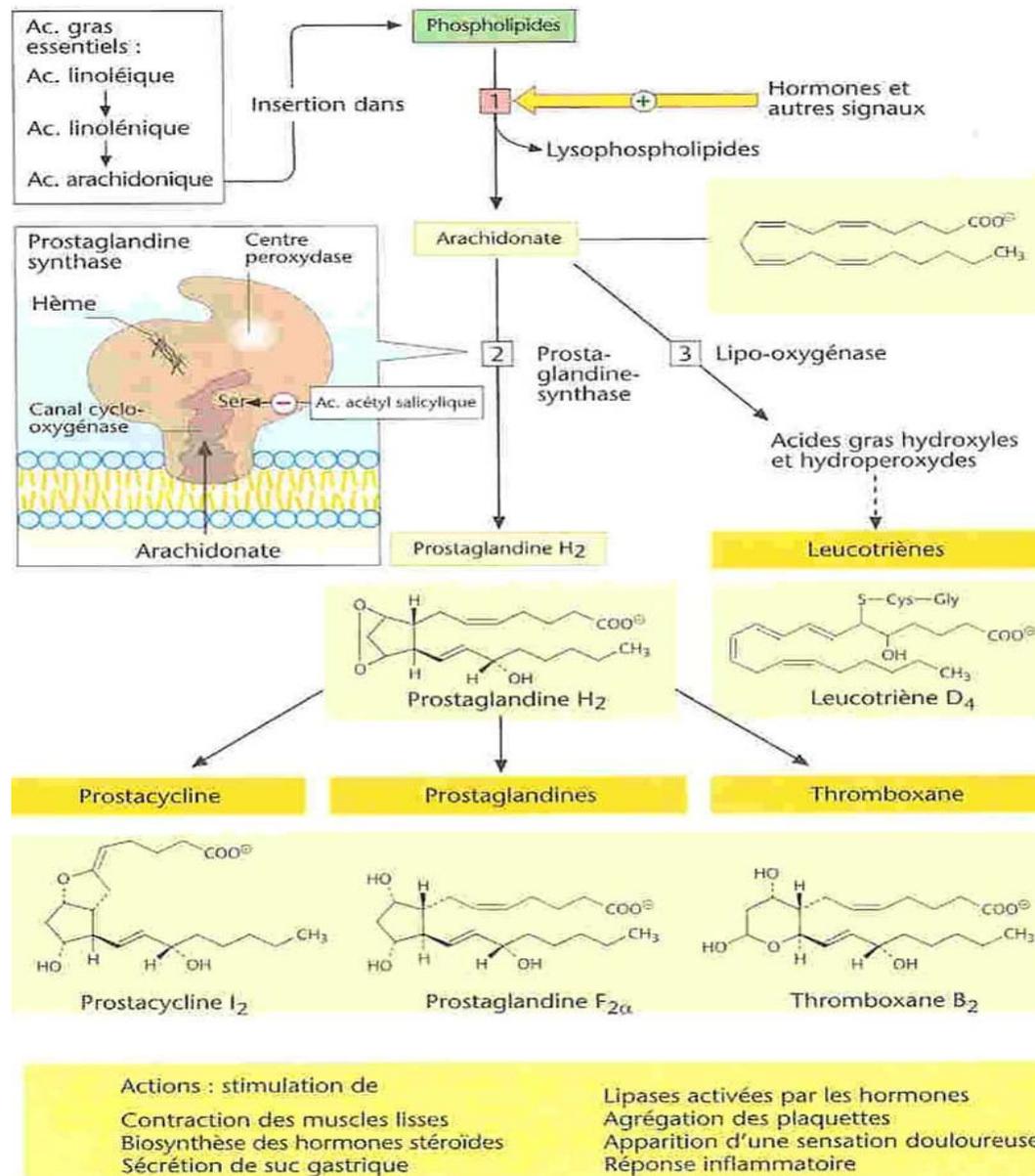
Les Eicosanoïdes

- **Dérivés d'AGPI à 20C (*eicos* : 20)**
- **Prostanoïdes : Prostaglandines (PG) et Thromboxanes (TX)**
- **Leucotriènes (LT) et Lipoxines (LX)**
- **Médiateurs de signalisation intercellulaire (AMPc)**
- **Selon durée de vie :**
 - Effet local auto ou paracrine
 - Effet général hormonal
- **Biologiquement très actifs : 1ng/ml ➡ contraction muscle lisse**

Les Eicosanoïdes



Les Eicosanoïdes

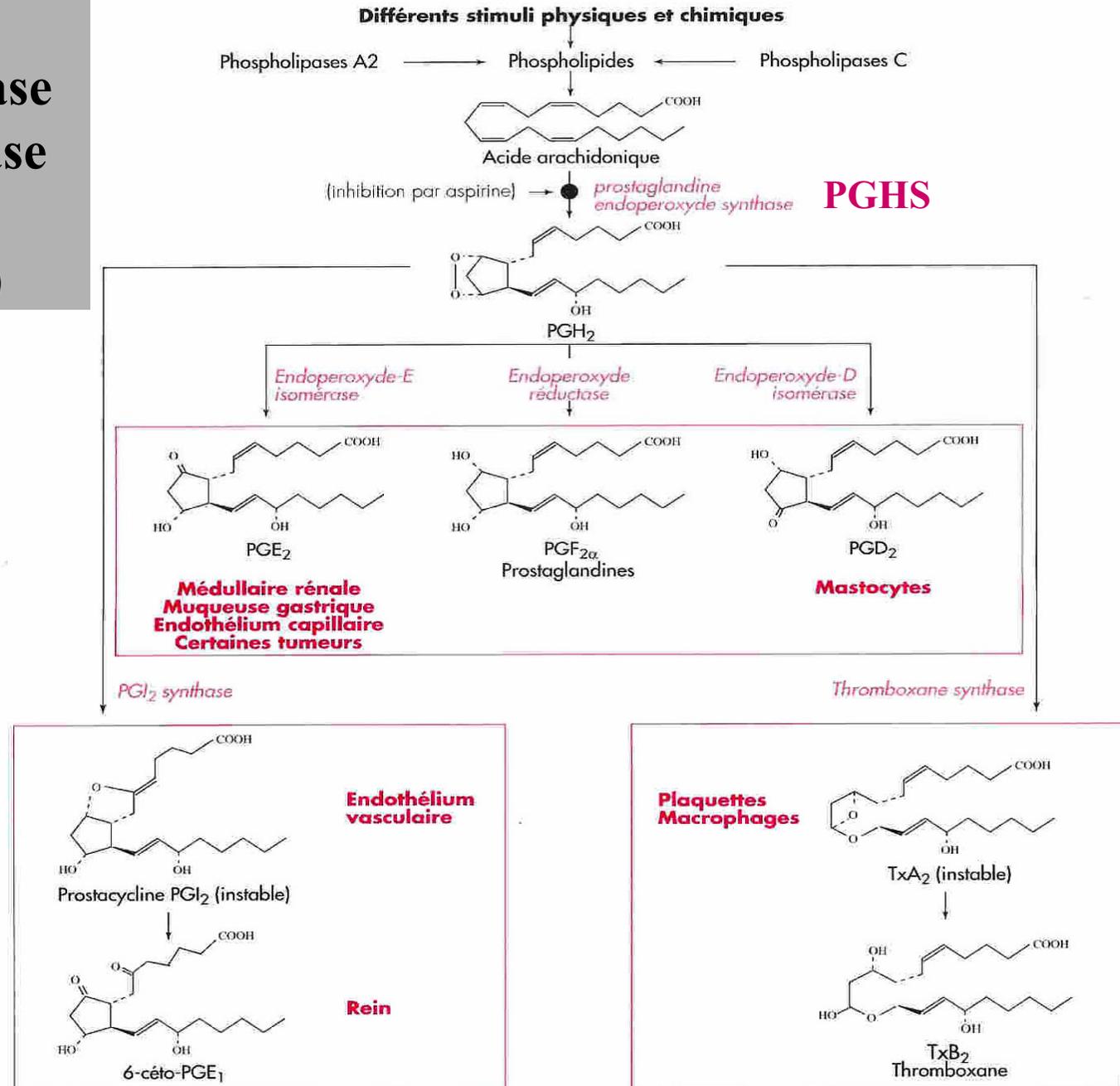


1 Phospholipase A₂ 3.1.1.4

2 Prostaglandine H-synthase [hème]
 (Dioxygénase + Peroxydase) 1.14.99.1

II. A) La synthèse des prostaglandines

**Voie de la
PGH Synthétase
(cyclooxygénase
COX +
peroxydase)**



II. B) La synthèse des thromboxanes

Inflammation, Fièvre, Agrégation plaquettaire

- PGE1 et PGE2 : **proinflammatoires** : vasodilatation et perméabilité capillaire ➔ rougeur chaleur œdème, augmentent la douleur (histamine)
- Les substance pyrogènes (bactéries, virus...) stimulent la production de PGE2 ➔ dérégulation thermique dans l'hypothalamus ➔ **fièvre**
- PGI2 **anti agrégant plaquettaire**
- TXA2 puissant **pro agrégant plaquettaire**
- Aspirine inhibe irréversiblement COX-1 dans les plaquettes (durée 10 jours) mais effet fugace sur production endothéliale de PGI2 si faible dose (resynthèse rapide de COX-1) ➔ prévention IDM

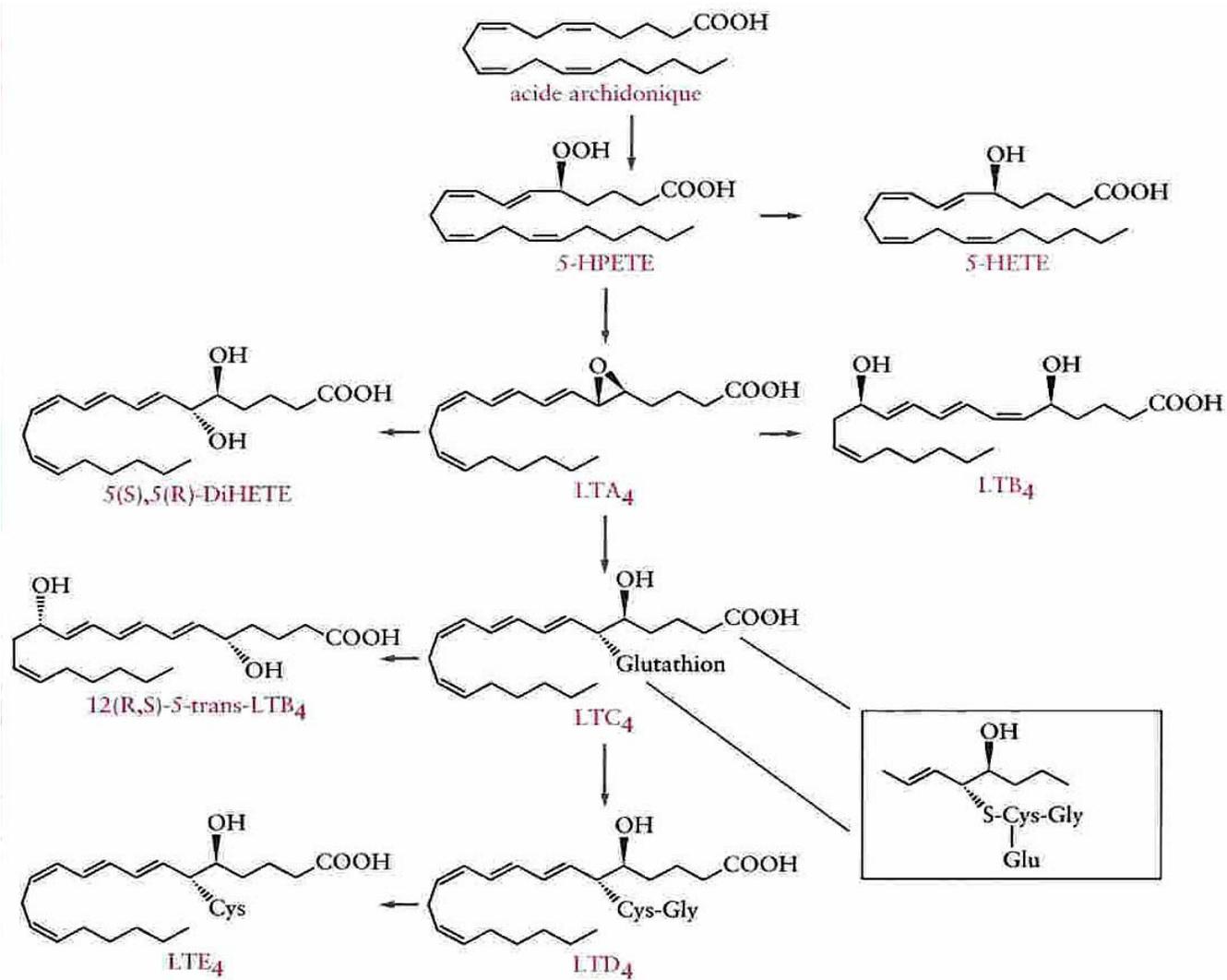
Propriétés antipyrétique et antiinflammatoire des AINS : *l'inhibition des COX*

- **COX-1** : exprimée *constitutivement* pour production physiologique de prostaglandines: équilibre hydrominéral (rein), protection gastrique (estomac), hémostasie
- **COX-2** : *inductible*, exprimée sous des conditions inflammatoires et des cytokines (IL1, IL6, PDGF, TNF α) et synthèse de prostanoides durant la réplication et la différenciation
- La plupart des AINS (aspirine, indométacine, ibuprofène) inhibent COX-1 et COX-2

II. C) La synthèse des leucotriènes

Voie de la 5-LOX : Leucotriènes LT4

Leucocytes



Leucotriènes et inflammation

- **LTC₄, LTD₄ et LTE₄ produits au cours de la réponse inflammatoire = mélange SRS-A : *slow reacting substance of anaphylaxis* ► Asthme +++**
 - **Contraction lente et soutenue (>heures) des muscles lisses bronchiques et digestives**
 - **Stimulation des fonctions leucocytaires (chimiotactisme, migration, dégranulation,...)**
 - **HETE : médiateurs de l'hypersensibilité immédiate**
- **LT₃ et LT₅ moins inflammatoires que LT₄ (origine arachidonate) ► effets protecteurs des AGPI ω 3**