

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**

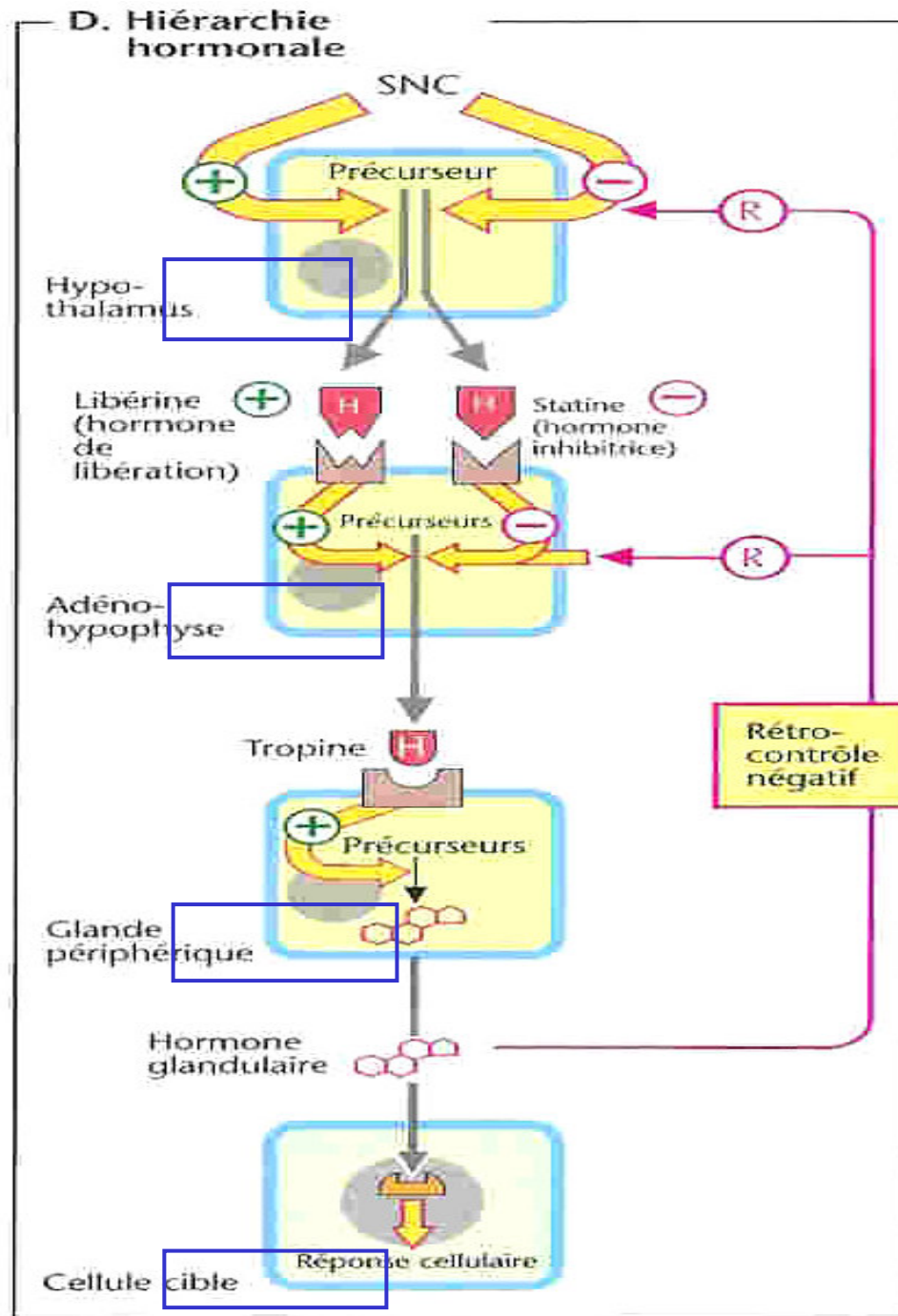
- A. Les hormones hydrophobes / stéroïdes
- B. Hiérarchie hormonale
- C. Biosynthèse des hormones stéroïdes
  - 1. L'origine du cholestérol
  - 2. Deux grandes classes des hormones stéroïdes
  - 3. Vue générale de la biosynthèse des hormones stéroïdes
  - 4. La première étape de la biosynthèse des hormones 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<sup>+</sup>,...)
3. Oestrogènes ► *Oestradiol* (♀)
4. Androgènes ► *Testostérone* (♂)
5. Progestatifs ► *Progestérone* (grossesse)



**CRF**



**ACTH**



**Cortisol**



**Foie, Muscles...**

# **I. LES HORMONES STEROÏDES**

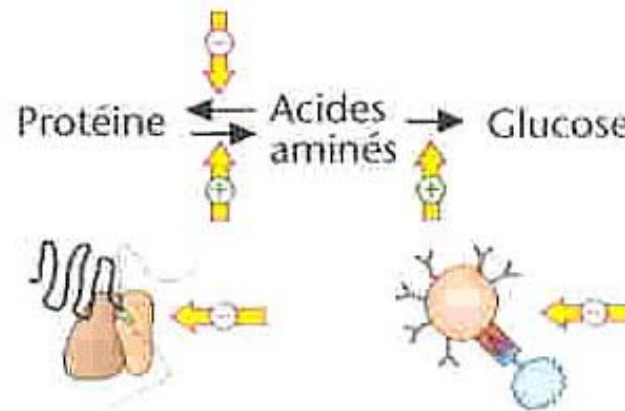
## **I. A) Les hormones hydrophobes / stéroïdes**

# Les hormones hydrophobes / Stéroïdes (1)

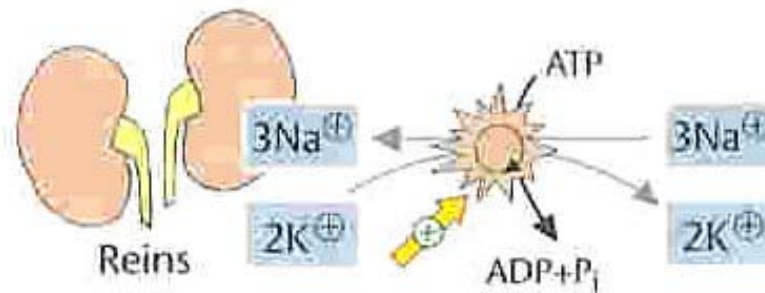
## Hormones/synthèse

## Tissu Cible

## Effets Physiologiques



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



- ↑ Rétention de Na<sup>+</sup>
- ↑ Excrétion de K<sup>+</sup>
- ↑ Pression artérielle

# Les hormones hydrophobes / Stéroïdes (2)

## Hormones/synthèse

## Tissu Cible

## Effets Physiologiques



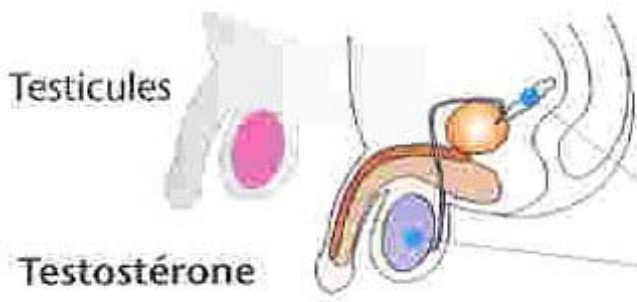
Prépare l'utérus à la grossesse  
Favorise l'implantation de l'œuf fécondé

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

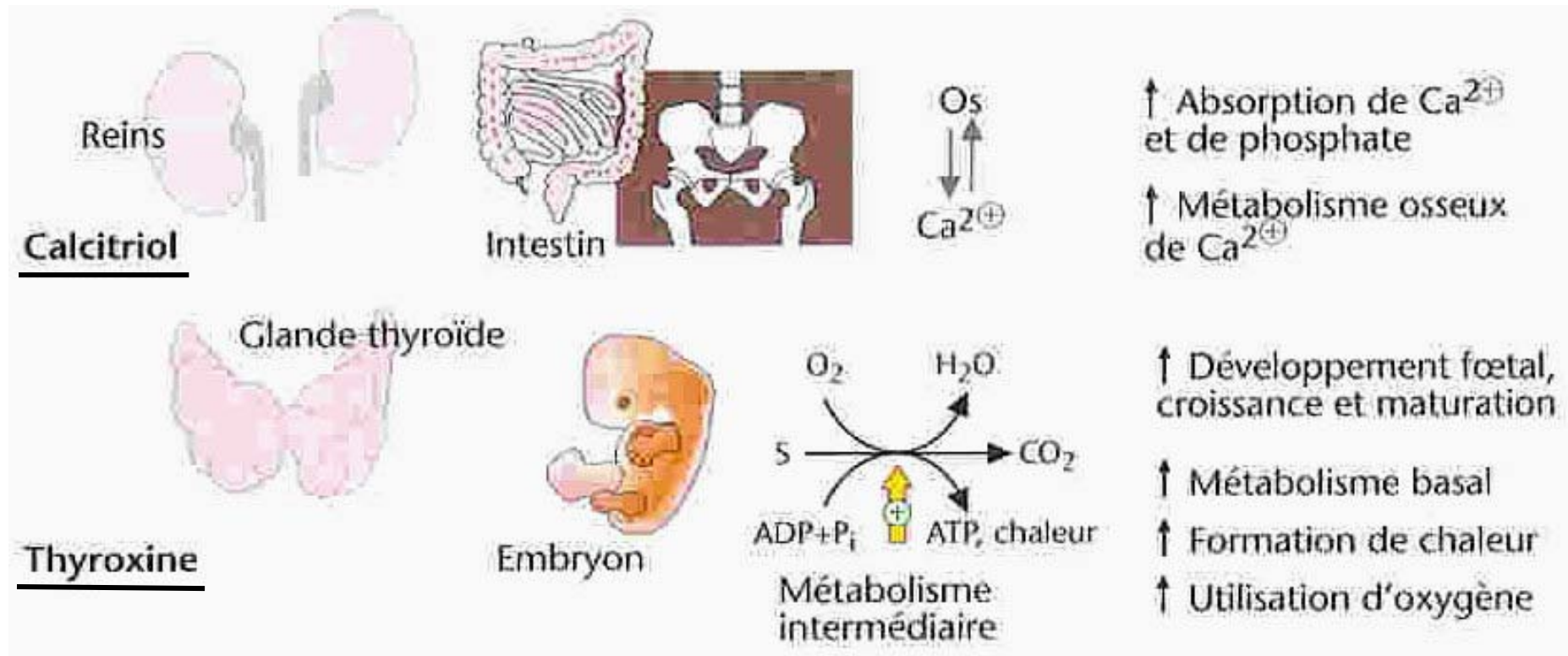
↑ Développement des caractères sexuels secondaires caractéristiques de l'homme : muscles, système pileux, ossature  
↑ Synthèse protéique

# Les hormones hydrophobes (3)

**Hormones/synthèse**

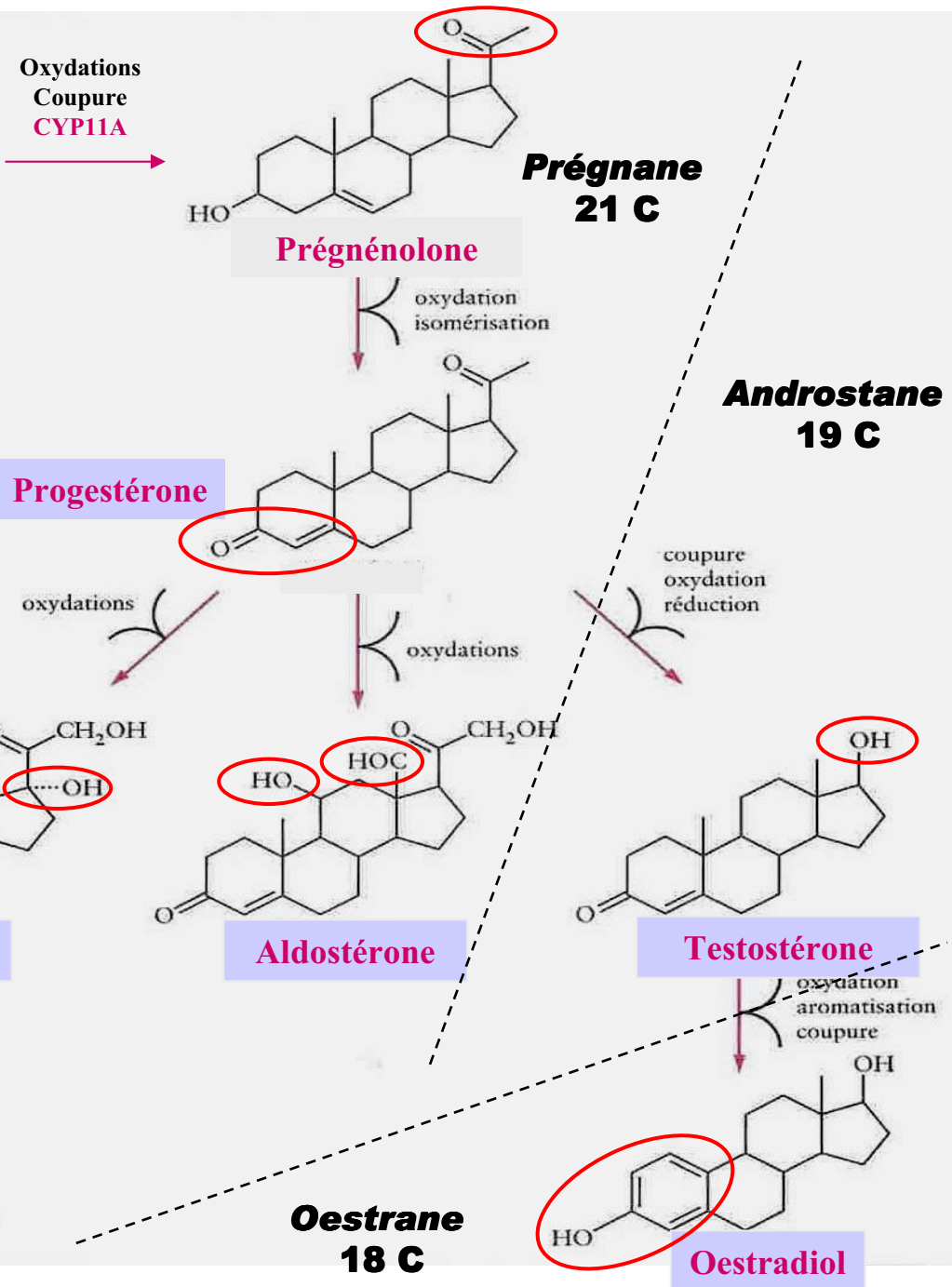
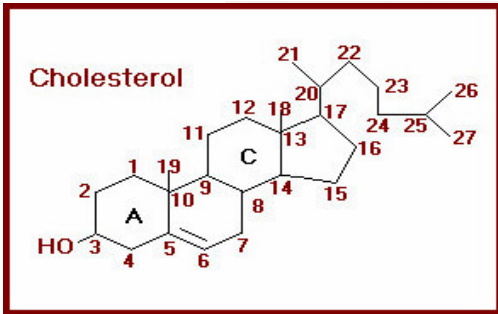
**Tissu Cible**

**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**

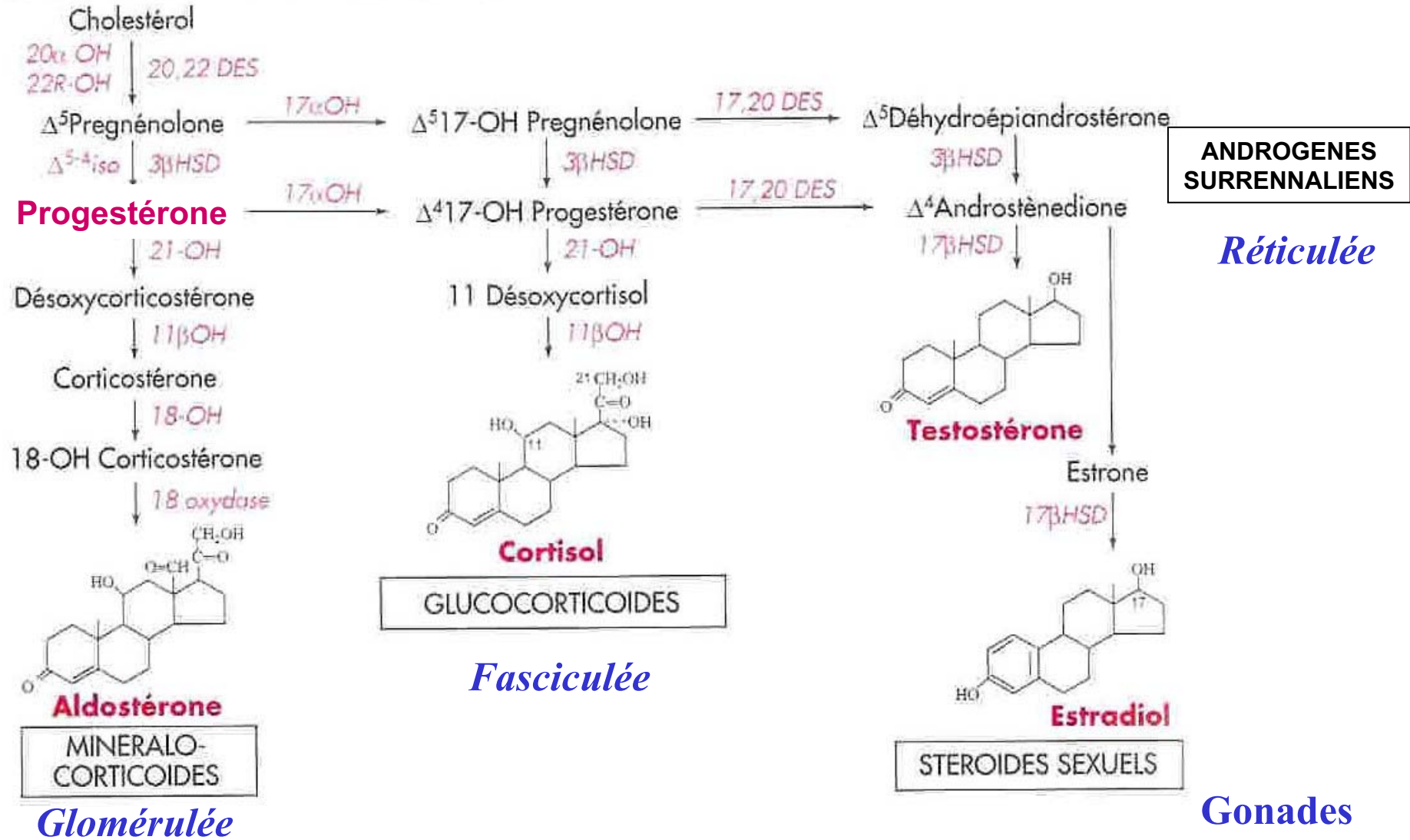
## Origine du cholestérol

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

## Deux grandes classes d'enzymes

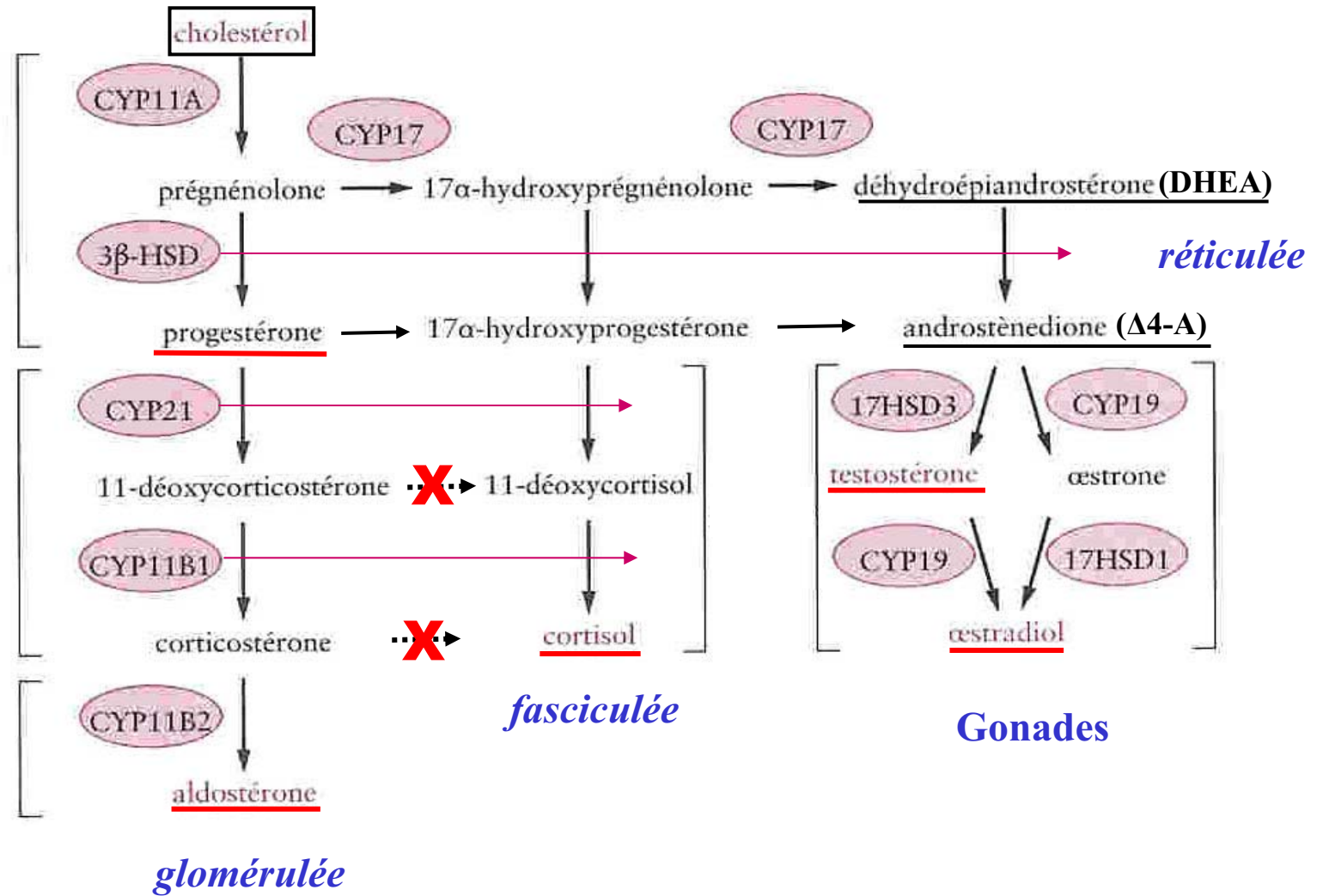
- Cytochrome P450 : CYP
  - Structure héminique, abs à 450 nm
  - Monooxygénase à NADPH (Hydroxylases)
  - Gènes distincts
- Hydroxystéroïde déshydrogénases
  - Oxydoréductases à NAD<sup>+</sup>/NADP<sup>+</sup>
  - Nombreuse isoformes

# 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

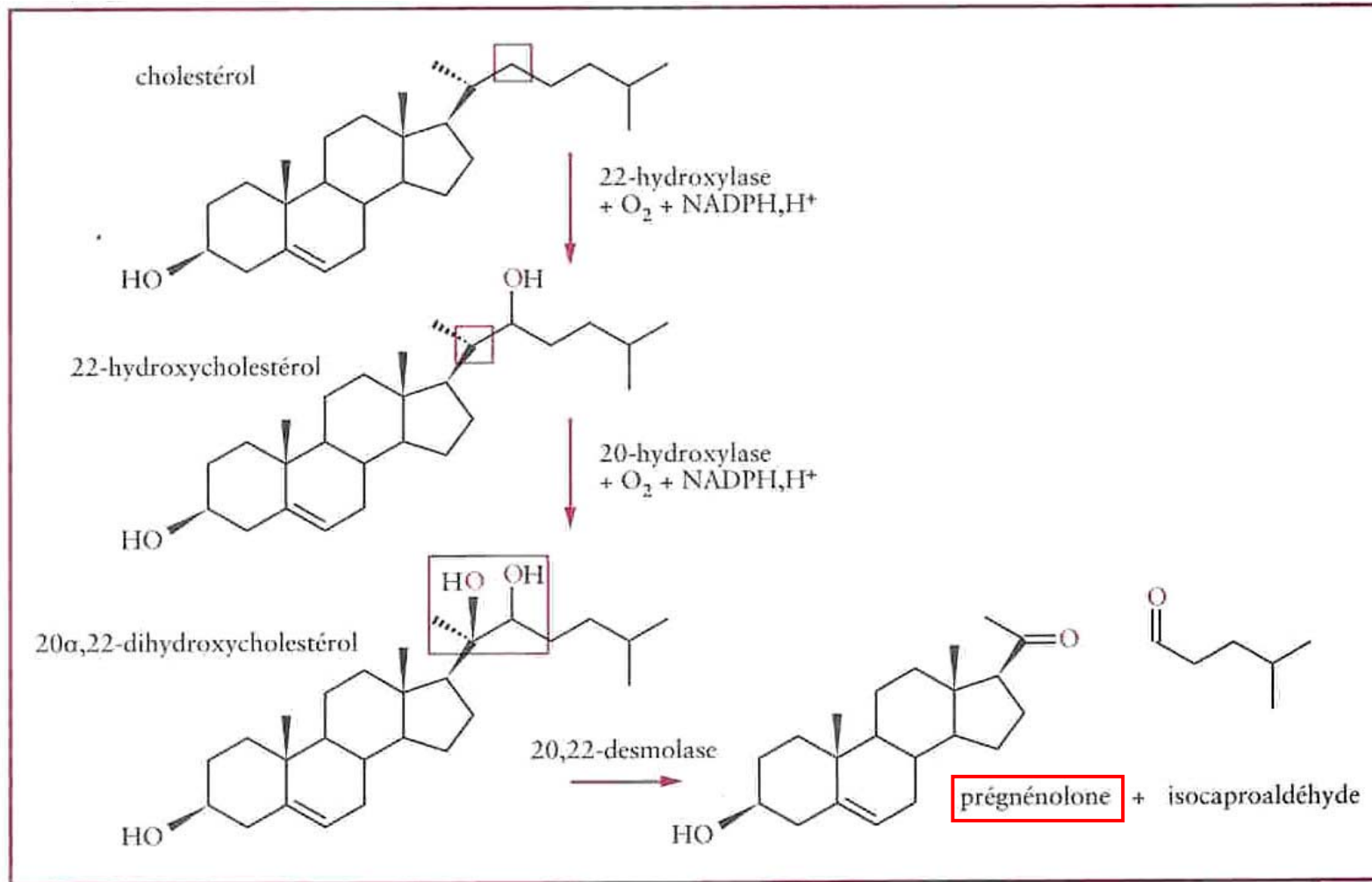
Corticosurrénales	glomérulée	synthèse de l'aldostérone par hydroxylation et oxydation en C18 (à la place de l'hydroxylation en C17) et hydroxylation en 11 $\beta$ et C21	▶ Pas de CYP 17
	fasciculée	synthèse du cortisol par une suite de trois hydroxylations en 17 $\alpha$ , C21 et 11 $\beta$	▶ CYP 17 / 2
	réticulée	synthèse de la DHEA et de la $\Delta^4$ -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*

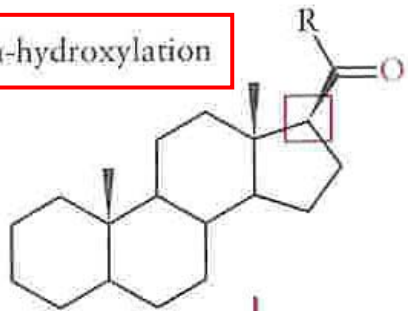


## **I. C) 5. La biosynthèse du cortisol à partir de la prégnénolone**

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

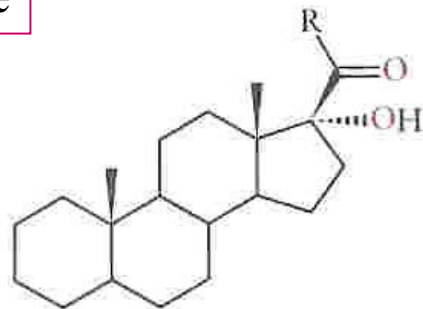
*Prégnane (21C) ► Androstane (19C)*

1. 17 $\alpha$ -hydroxylation



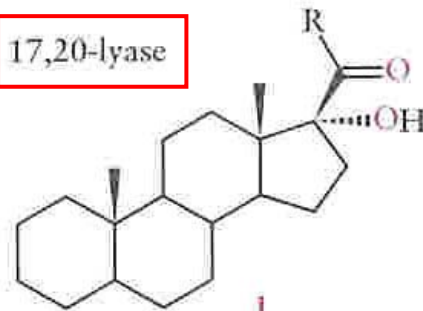
fasciculée  
et réticulée

NADPH  
+ O<sub>2</sub> + cyt b5



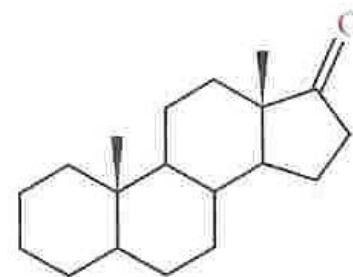
17 $\alpha$ -hydroxystéroïde  
noyau prégnane (21C)

2. 17,20-lyase

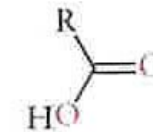


réticulée

17,20- Desmolase  
+ O<sub>2</sub> + NADPH, H<sup>+</sup>



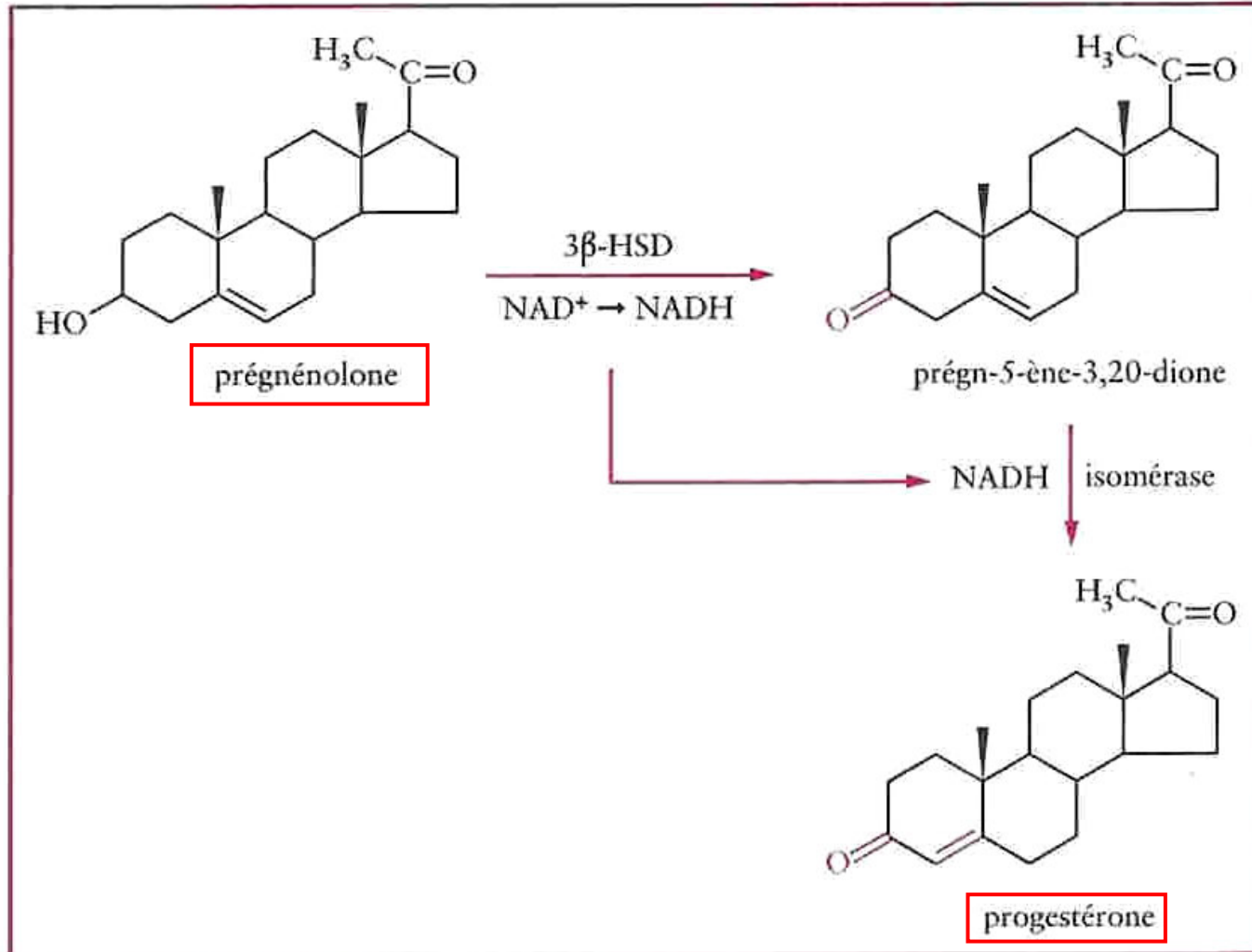
noyau androstane (19C)



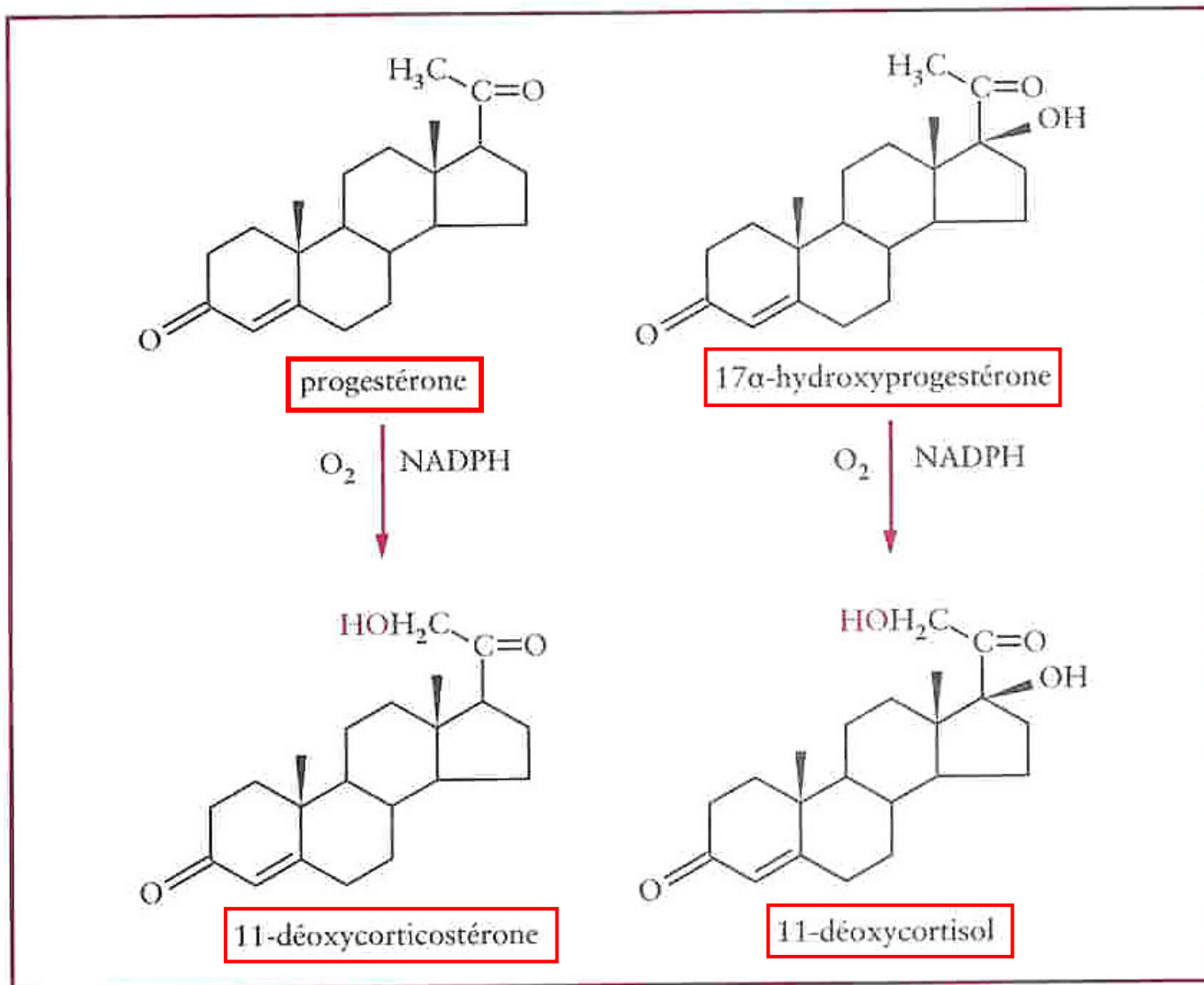
acide carboxylique

# 3 $\beta$ HSD : 3 b $\beta$ ta hydroxyst $\acute{e}$ roïde d $\acute{e}$ shydrog $\acute{e}$ nase

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



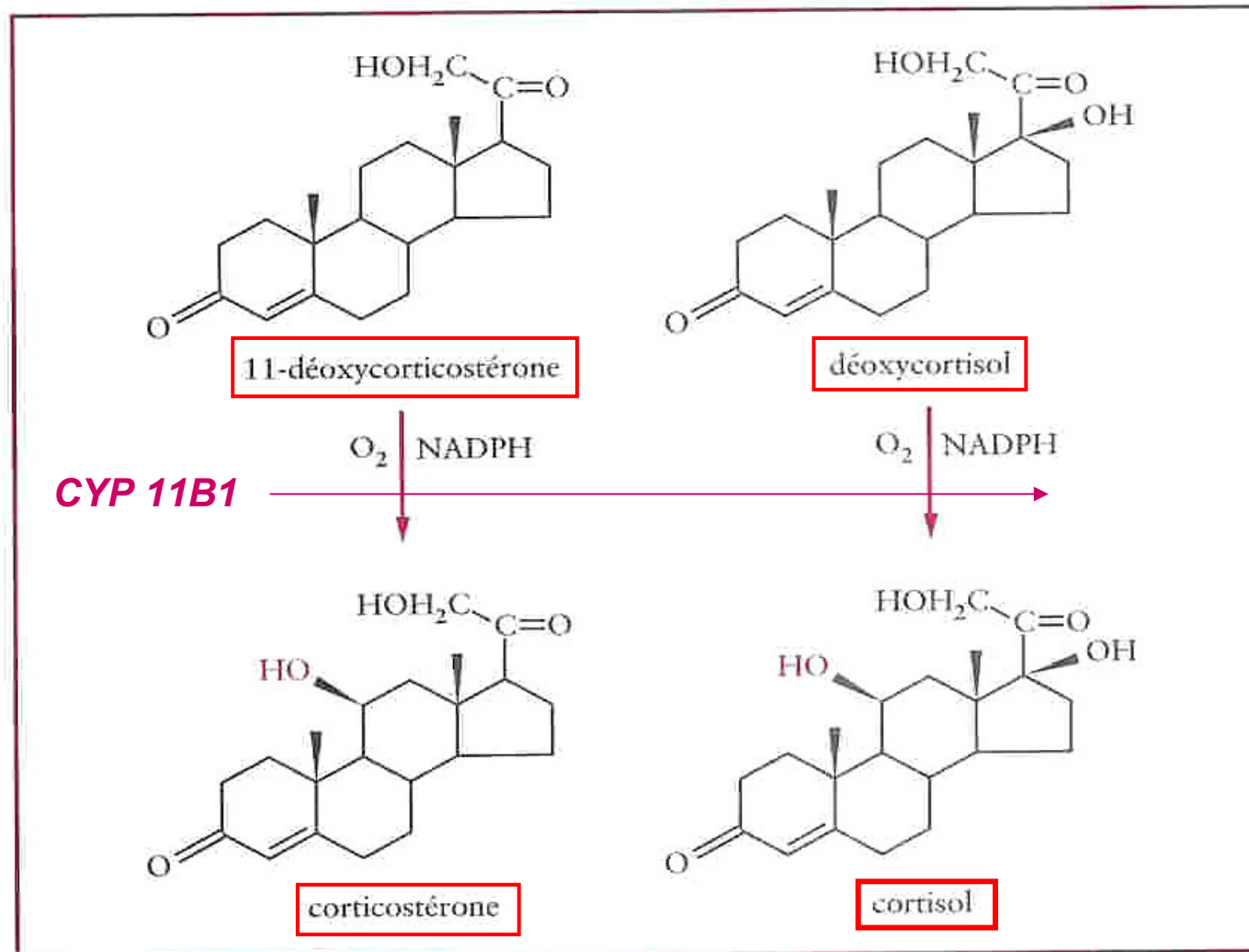
# CYP 21 : 21 OH : 21 Hydroxylase



# CYP 11B1 : 11 $\beta$ OH : 11 bêta hydroxylase

*(Fasciculée et réticulée)*

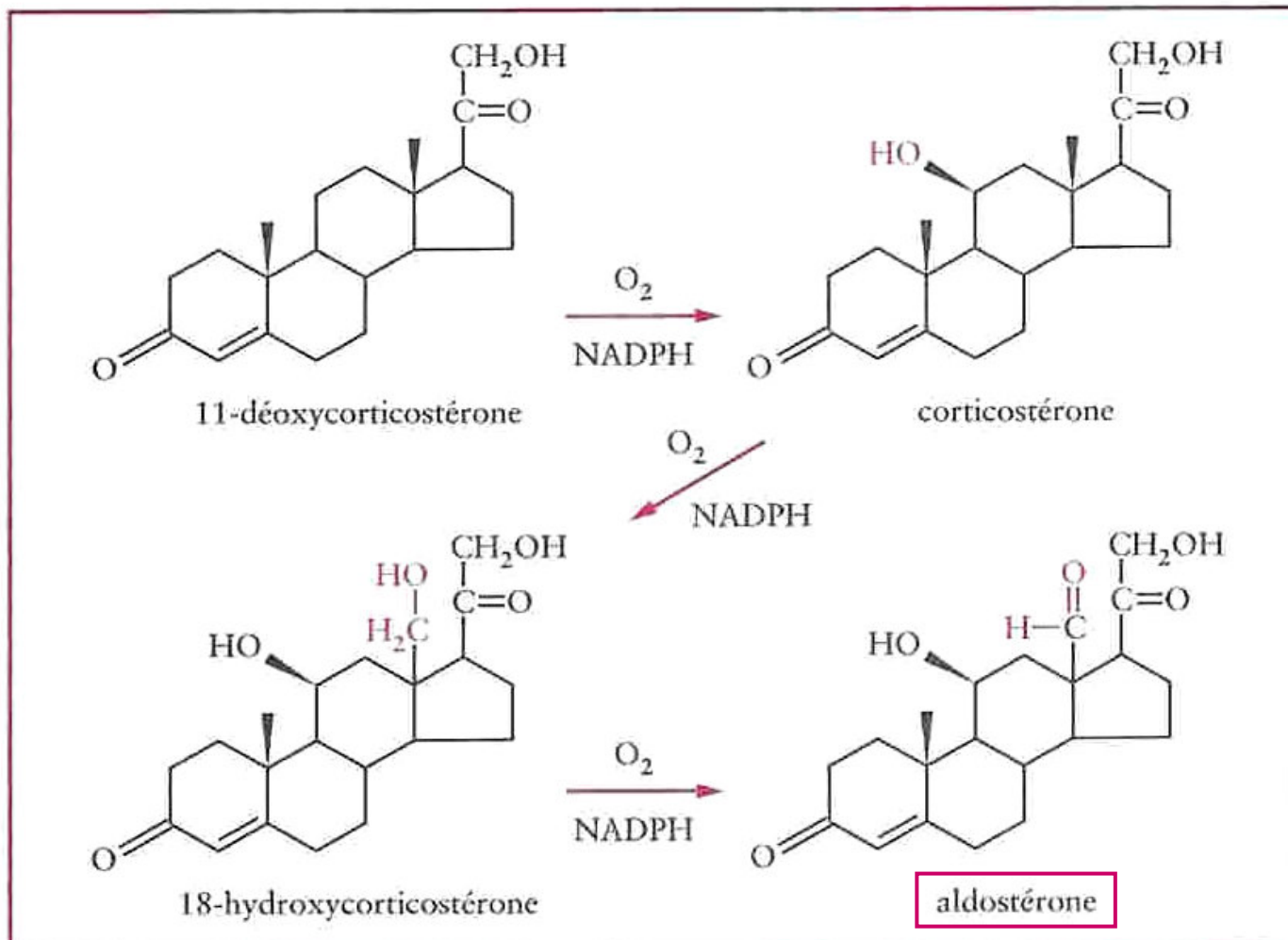
*Etape inhibée par la Métopirone*



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



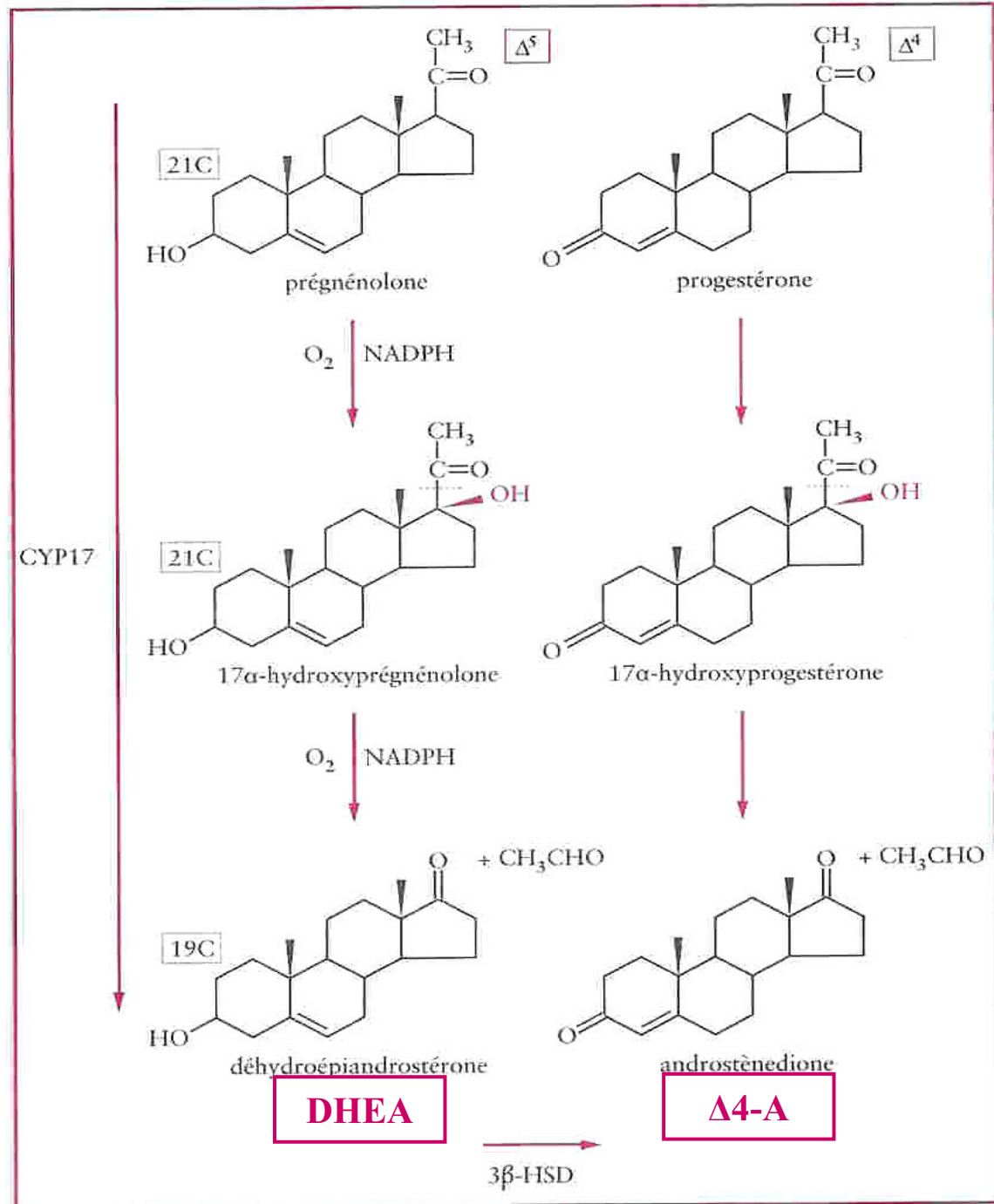
# CYP 11B2 : 11 $\beta$ Hydroxylase, 18 Hydroxylase et 18 Oxydase (*Glomérulée*)



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

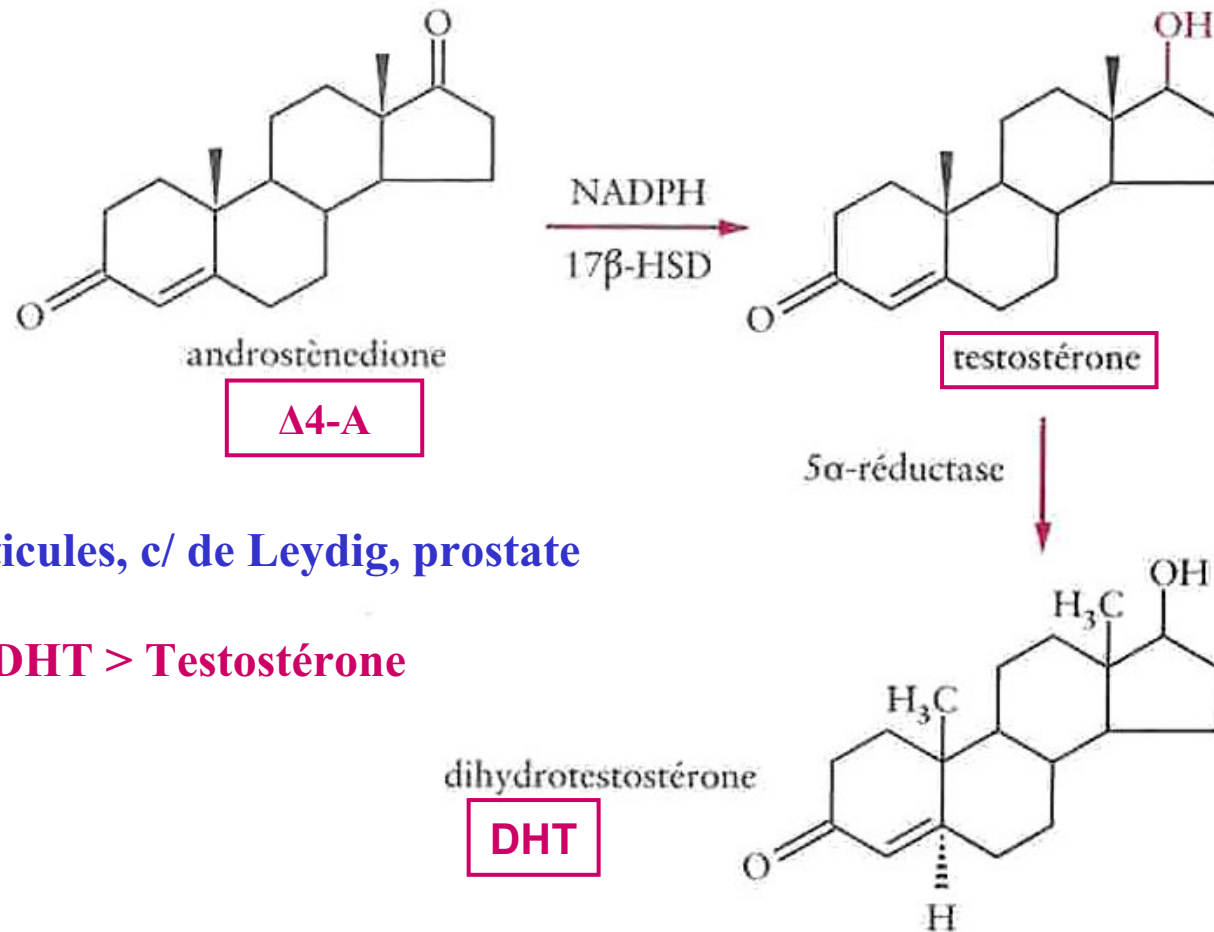
**Biosynthèse des androgènes surrénaliens et gonadiques : CYP 17 et 3 $\beta$  HSD**

- . Surrénales : > DHEA et sulfate de DHEA
- . Gonades : >  $\Delta$ 4-A et testostérone



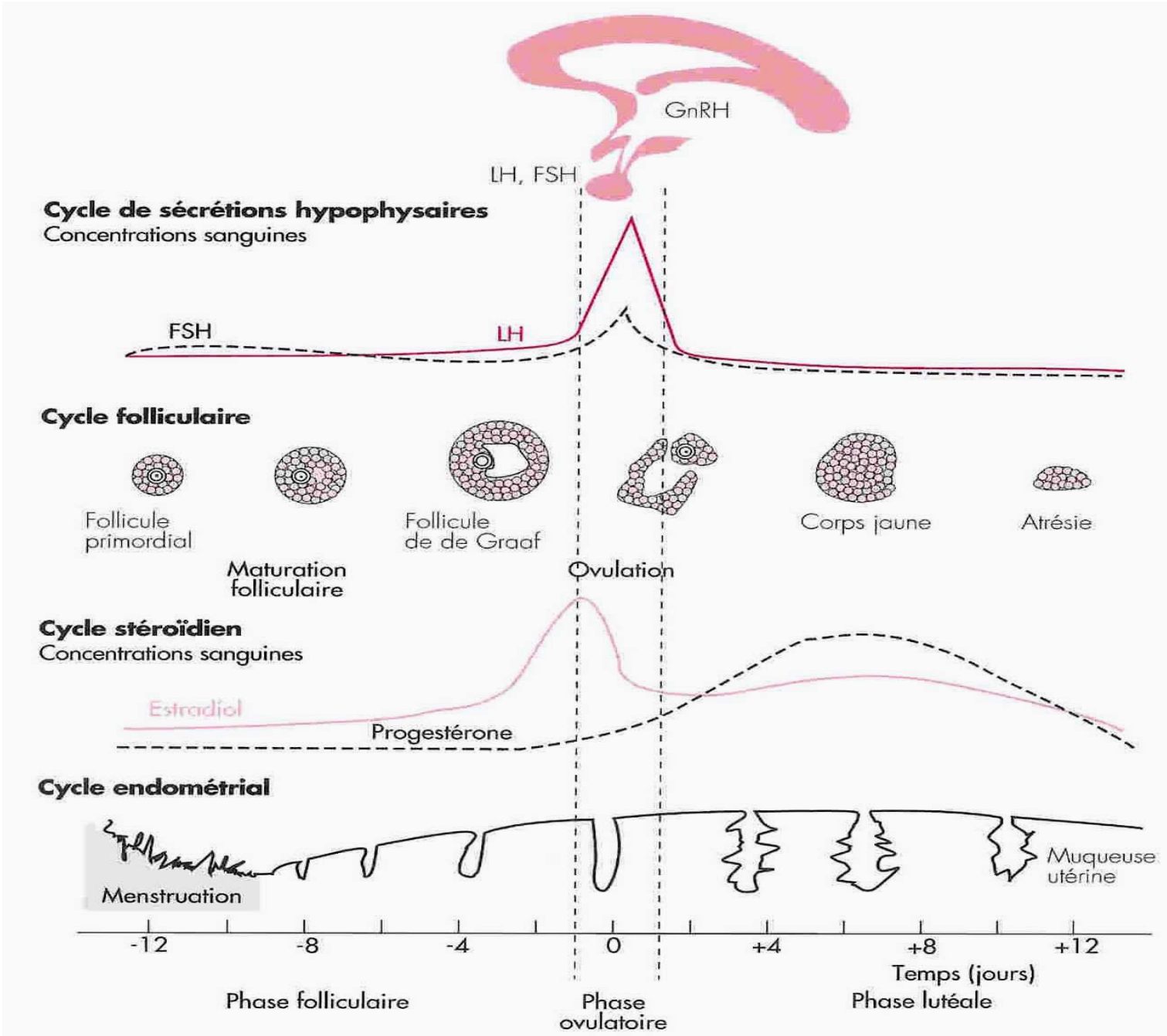
# Biosynthèse Testostérone et DHT :

## 17 bêta hydroxystéroïde déshydrogénase et 5 $\alpha$ réductase

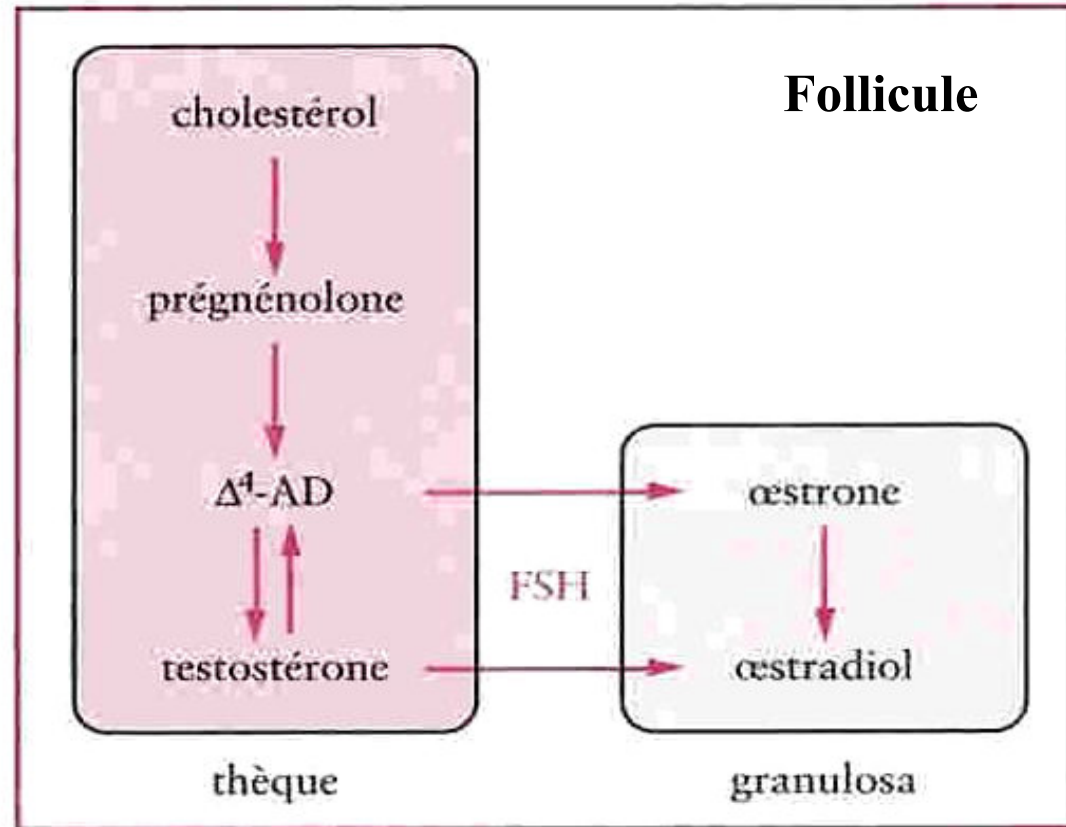


Testicules, c/ de Leydig, prostate

DHT > Testostérone



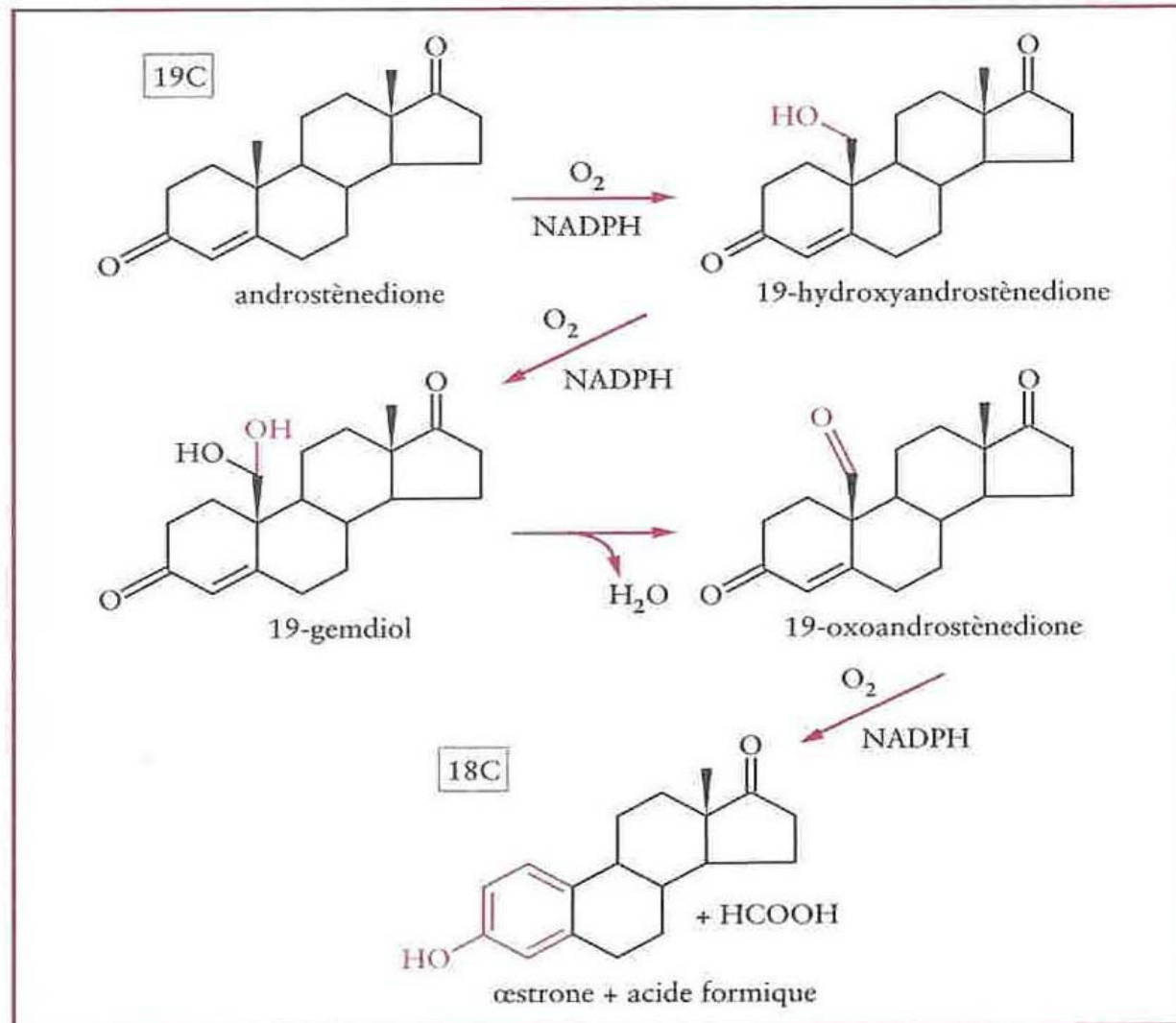
# Biosynthèse des stéroïdes ovariens



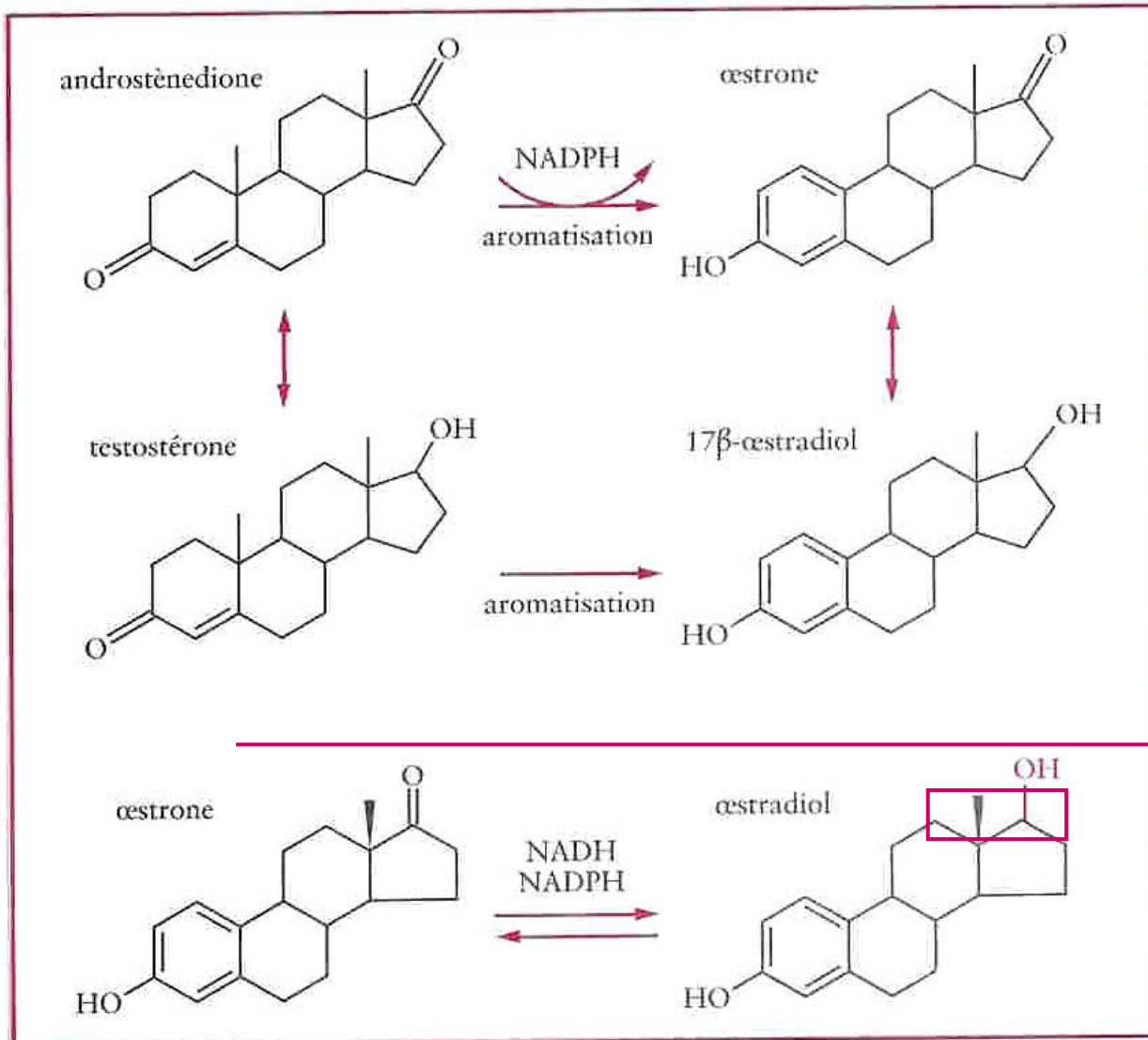
**Corps jaune : Oestradiol et progestérone**

# CYP 19 : L'Aromatase

*Androstane (19C) ► Oestrane (18C)*



# Biosynthèse des oestrogènes



**Oestrone : E1**

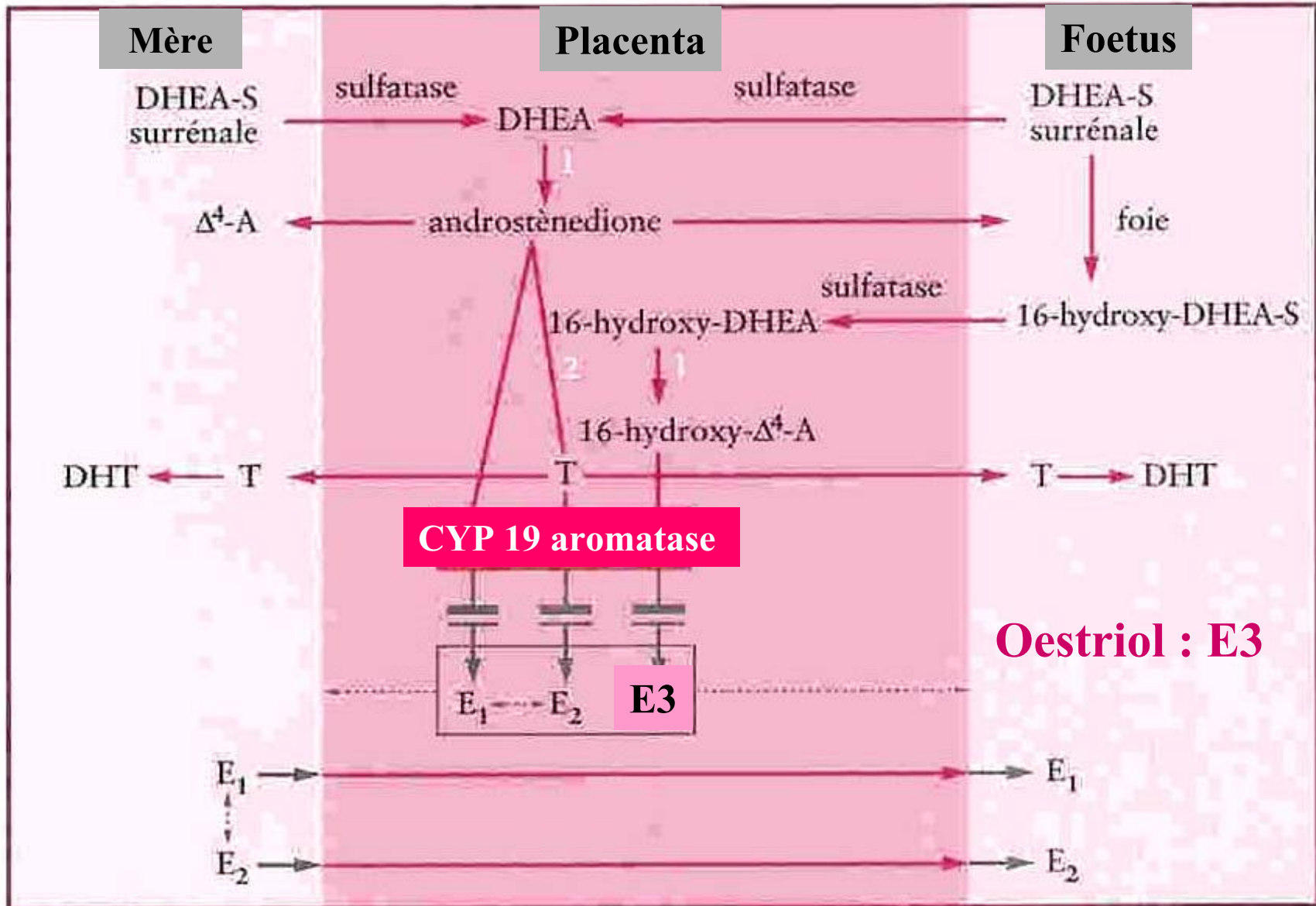
**Oestradiol : E2**



## Le Placenta : organe endocrine majeur pendant la grossesse

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

# Biosynthèse des stéroïdes dans l'unité foeto-placentaire



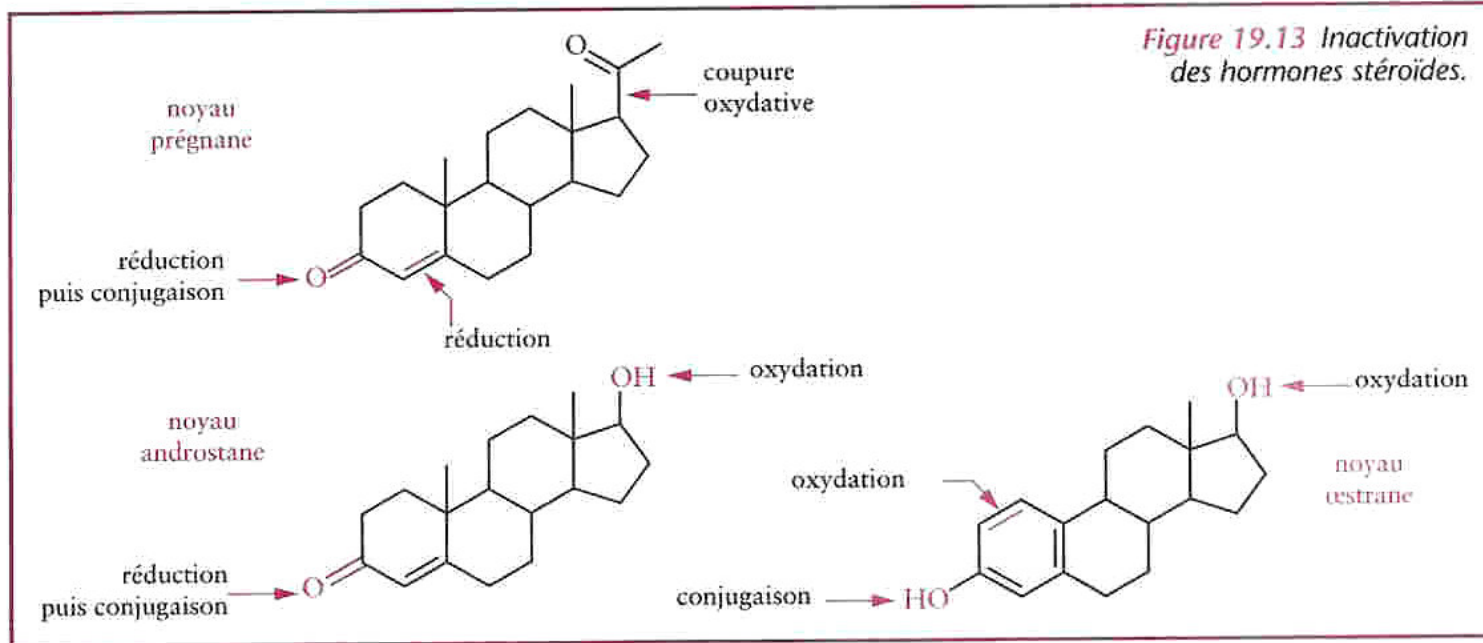
## **I. D) Le transport des stéroïdes**

# 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**

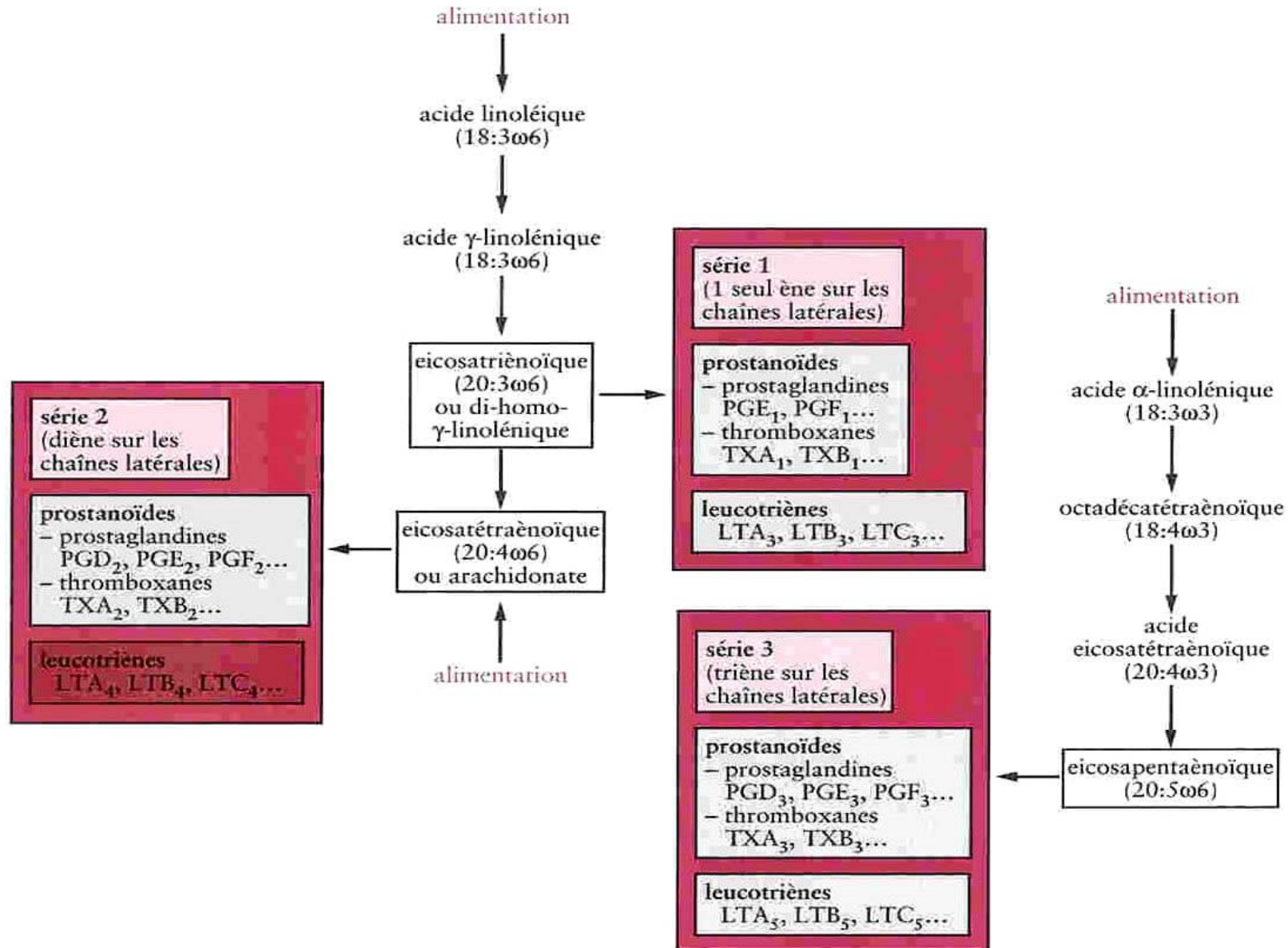
## **II. LA BIOSYNTHESE DES EÏCOSANOÏDES**

# Les Eicosanoïdes

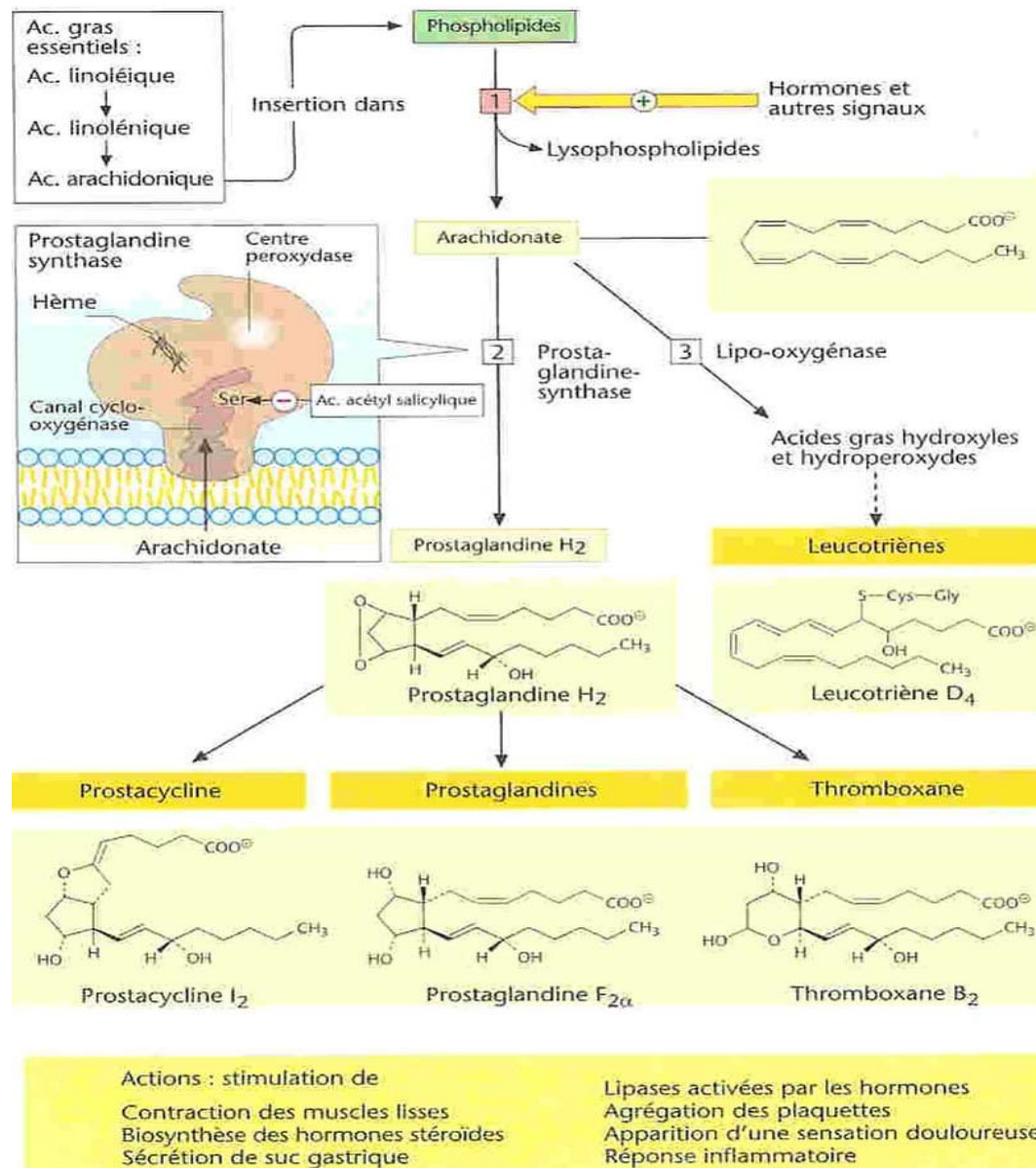
- **Dérivés d'AGPI à 20C (*eicos* : 20)**
- **Prostanoïdes : Prostaglandines (PG) et Thromboxanes (TX)**
- **Leucotriènes (LT) et Lipoxines (LX)**
- **Médiateurs de signalisation intercellulaire (AMPc)**
- **Selon durée de vie :**
  - Effet local auto ou paracrine
  - Effet général hormonal
- **Biologiquement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



# Les Eicosanoïdes



# Les Eicosanoïdes

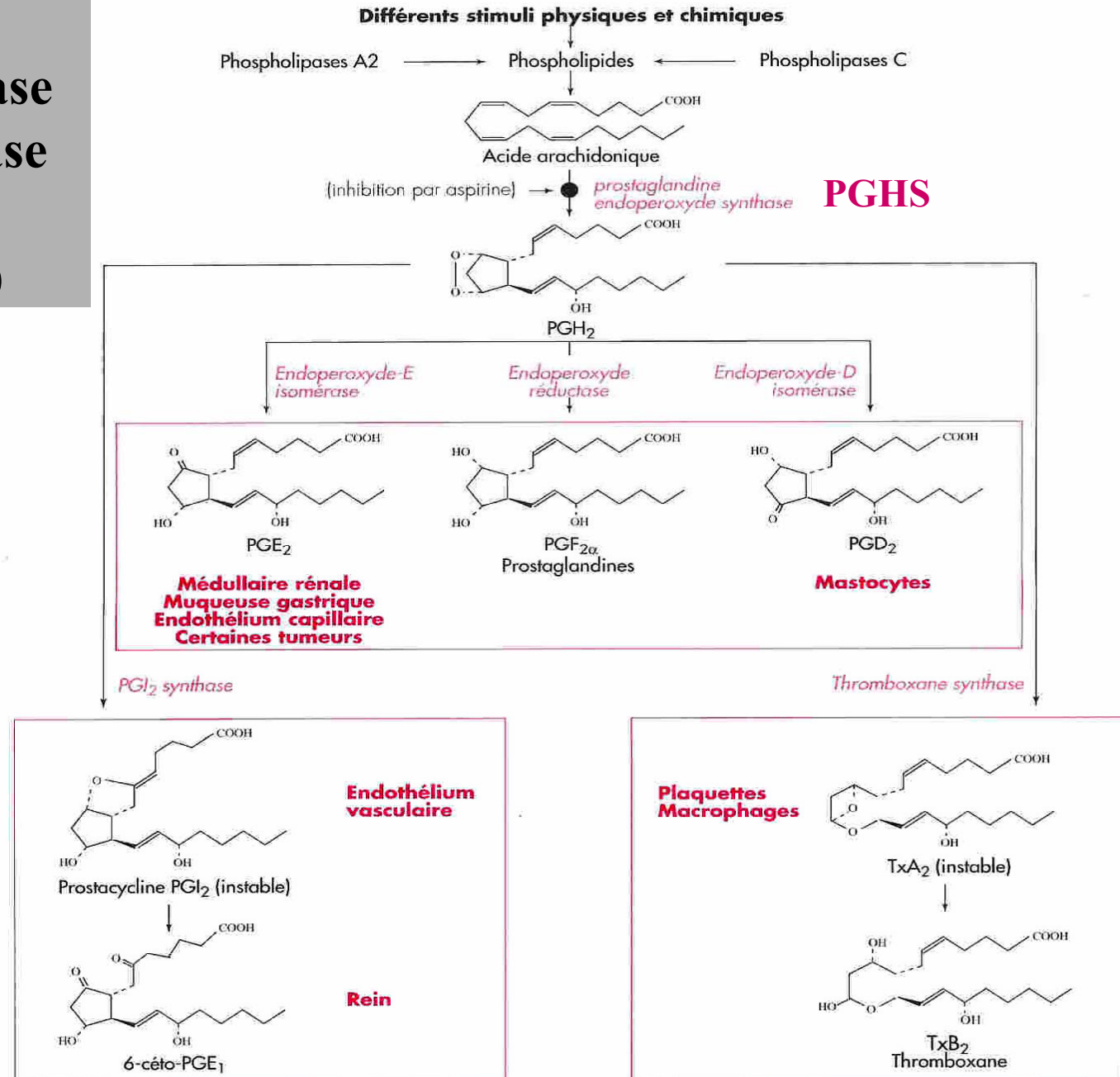


1 Phospholipase A<sub>2</sub> 3.1.1.4

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*

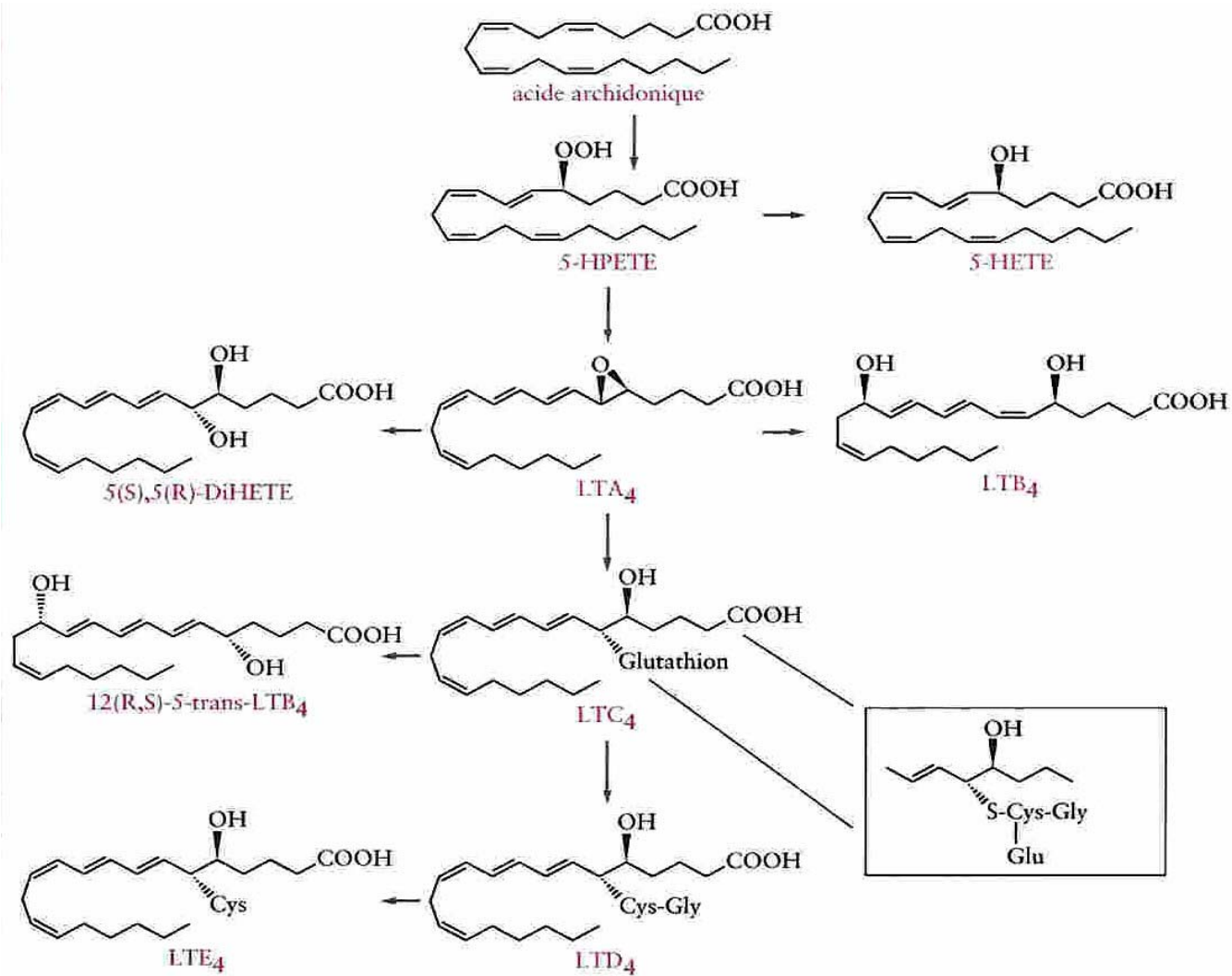
- **COX-1** : exprimée *constitutivement* pour production physiologique de prostaglandines: équilibre hydrominéral (rein), protection gastrique (estomac), hémostasie
- **COX-2** : *inductible*, exprimée sous des conditions inflammatoires et des cytokines (IL1, IL6, PDGF, TNF $\alpha$ ) et synthèse de 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

- **LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> et LTE<sub>4</sub> produits au cours de la réponse inflammatoire = mélange SRS-A : *slow reacting substance of anaphylaxis* ► Asthme +++**
  - **Contraction lente et soutenue (>heures) des c]musculaires lisses bronchiques et digestives**
  - **Stimulation des fonctions leucocytaires (chimiotactisme, migration, dégranulation,...)**
  - **HETE : médiateurs de l'hypersensibilité immédiate**
- **LT<sub>3</sub> et LT<sub>5</sub> moins inflammatoires que LT<sub>4</sub> (origine arachidonate) ► effets protecteurs des AGPI ω<sub>3</sub>**