

Biochimie
– UEI : Sciences biologiques, pathologiques, sémiologie–

Semaine : n°3 (du 19/09/16 au 23/09/16) Date : 19/09/2016	Heure : de 10h15 à 12h15	Professeur : Pr. Brousseau
Binôme : n°71		Correcteur : 72
Remarques du professeur:		

PLAN DU COURS

I. Introduction

II. Métabolisme et fonctions biologiques des minéralocorticoïdes : ALDOSTERONE

- A. Site de synthèse de l'aldostérone
- B. Biosynthèse de l'aldostérones
- C. Sécrétion et transport plasmatique de l'aldostérone
- D. Fonctions biologiques et mode d'action de l'aldostérone
- E. Régulation de la sécrétion de l'aldostérone
- F. Catabolisme de l'aldostérone

III. Métabolisme et fonctions biologiques des glucocorticoïdes : CORTISOL

- A. Site de synthèse du cortisol
- B. Synthèse du cortisol
- C. Sécrétion et transport du cortisol

II. Métabolisme et fonctions biologiques des minéralocorticoïdes : ALDOSTERONE

A. Site de synthèse de l'aldostérone

Les minéralocorticoïdes, avec comme chef de file l'aldostérone sont des corticostéroïdes développés par le cortex surrénalien. Ils sont synthétisés par la glande cortico-surrénale dans la zone glomérulaire.

La glande cortico-surrénale est située au dessus du rein, l'aldostérone n'est donc **PAS** synthétisée par le rein ! (+++)

Sur une coupe on distingue deux grandes zones :

- Coeur de la glande : la médullosurrénale
- Cortex : la cortico-surrénale

Dans le cortex surrénalien on distingue 3 zones (depuis la surface jusque la médullosurrénale) :

- Zone glomérulée
- Zone fasciculée
- Zone réticulée.

Chacune de ces zones est composée de cellules aux compétences différentes pour la synthèse des stéroïdes.

Les minéralocorticoïdes et en particulier l'aldostérone sont synthétisés par la **zone glomérulée**.

B. Biosynthèse de l'aldostérone

1) 1ère étape de Biosynthèse

Cette étape se déroule dans la **mitochondrie**. On part du cholestérol, il est le précurseur unique composé de 4 cycles, chaîne latérale avec 27 atomes de carbones. Le transport du cholestérol se met en place du cytoplasme vers la membrane mitochondriale, le cholestérol sera apporté dans la membrane interne grâce à un transport facilité par une protéine **StAR**.

Le nombre carbone des hormones stéroïdes est de 18, 19 (androgènes) ou 21 (Stéroïdes).

Le cholestérol précurseur va chercher à se débarrasser de 6 atomes de carbone (27-6=21) que l'on va trouver dans la chaîne latérale (23,24,25,26,27).

Dans la mitochondrie, 2 types de clivages sont possibles :

Hydroxylation

On a une coupure de la liaison entre le 20 et 22 ème carbone de la chaîne, lors du clivage de la chaîne latérale.

Pour arriver à cliver la liaison, il faut déstabiliser les électrons du carbone 20 (fonction OH), puis ceux du carbone 22 et on phosphoryle des groupements OH fixés. Il faut rendre les carbones plus réactifs et les hydroxyler par les 20 et 22 hydroxylase. La phosphorylation se fait grâce à l'ATP présentant les groupements phosphates très électronégatifs, fixés, qui vont attirer les électrons sur le carbone 20 et l'autre 22. Les carbones de liaison entre les deux carbones sont écartelés et on pourra donc couper la liaison covalente.

Oxydation

Elle se fait via une desmolase (enzyme) qui clive la liaison entre les carbones C 20 et 22 c'est donc la **20-22 desmolase** (elle fait partie du complexe CYP 11A1)

Pour aller dans la mitochondrie il faut traverser membrane externe et interne, on a pénétration du cholestérol dans la matrice mitochondriale qui nécessite que le cholestérol traverse les 2 membranes. Le passage du cholestérol à travers la 2^{ème} membrane est contrôlé par la protéine **StAR** (Steroidogenic acute regulator protein) produite par les glandes cortico-surrénales et les gonades.

Une partie de la régulation de la biosynthèse de l'aldostérone passe par une étape de régulation de StAR, c'est-à-dire une étape de régulation du transfert du cholestérol du cytoplasme vers la matrice mitochondriale.

Ce clivage de la liaison entre 20 et 22 est un clivage oxydant, il s'accompagne d'une réaction d'oxydation du carbone 20. Il ressort de la réaction sous forme d'une fonction cétone.

Le produit formé qui porte les 4 cycles formés, s'appelle la **prégnénolone**.

2) 2ème étape de la biosynthèse

Oxydation la fonction OH (alcool) portée par le C3, en fonction cétone ce qui crée une liaison supplémentaire. On a le déplacement de la double liaison présente dans le cycle B du cholestérol entre C5 et C6. La double liaison en position delta 5 sera déplacée dans le cycle A, entre les carbones 4 et 5 pour être en position delta 4.

L'ensemble de cette réaction d'oxydation est réalisé par la **3-B-hydroxy-stéroïde-déshydrogénase**. Cette enzyme déshydrogène un composé hydroxylé sur le C3.

Le produit formé est la **Progestérone**.

Cette enzyme est formée à partir de la prégnénolone, dans la zone glomérulée des corticosurrénales. Elle n'est donc **pas sécrétée** et sert **transitoirement d'intermédiaire métabolique** (précurseur des composés suivants).

Cela n'a rien à voir ici avec la progestérone sécrétée par le follicule ovarien.

3) 3ème et 4ème étapes de la biosynthèse

Etape qui consiste en l'hydroxylation du C21 de la progestérone par l'enzyme **21-hydroxylase**.

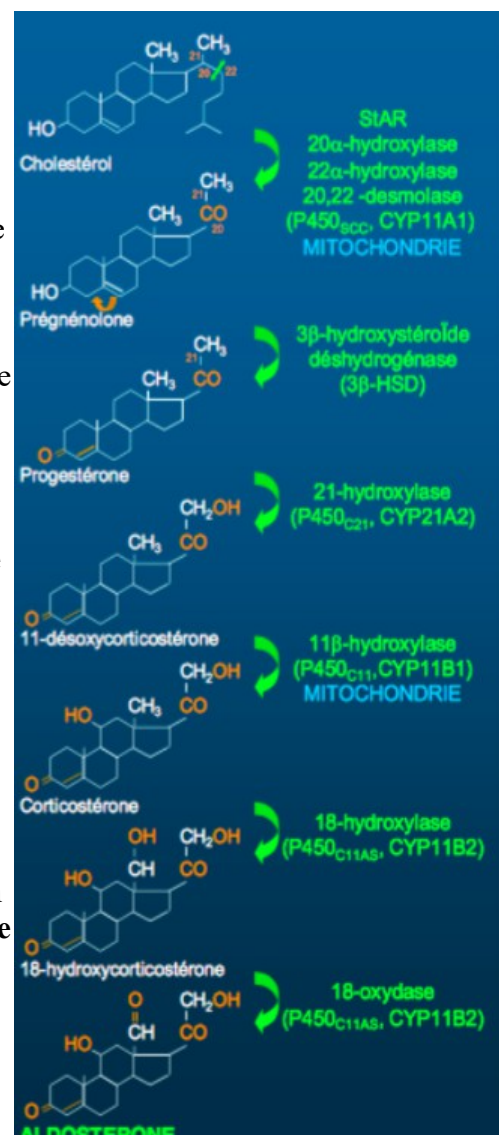
Le composé formé s'appelle la 21 hydroxyle progestérone = **11-desoxycorticostérone** car la réaction consiste en l'hydroxylation du C11 par une **11-B-hydroxylase** pour former la **corticostérone** (présence de fonction OH sur le carbone 11 et 21)

4) 5ème étape de la biosynthèse

Cette étape permet de former la carte d'identité chimique de l'aldostérone.

On a une hydroxylation du C18, par une **18-hydroxylase** et donc formation d'une fonction alcool. Dans l'aldostérone se trouve une fonction aldéhyde en C18, pour la former il faut hydroxyler le C18.

Après hydroxylation du C18, oxydation de la fonction alcool par une **18-oxydase**. Cette dernière est immédiatement déshydrogénée en fonction aldéhyde, caractéristique de l'aldostérone pour donner la **18-hydroxyl-corticostérone**.



Les 2 activités enzymatiques 18-hydroxylase et 18-oxydase participent à la formation de complexes de l'aldostérone synthase. Elles sont spécifiques des enzymes que l'on retrouve dans la zone **glomérulée spécifique**.

C. Sécrétion et transport plasmatique de l'aldostérone

- Sécrétion quotidienne : 280-560 nmol/jour
- Concentration plasmatique moyenne au repos : < 345 pmol/L

Le transport de l'hormone se fera :

- 50% sous forme libre, active
- 50% sous forme faiblement liée à l'albumine, inactive

PAS de transporteurs plasmatique spécifique de l'aldostérone dans le compartiment sanguin, la conséquence est que la forme libre active est très abondante.

D. Fonctions biologiques et mode d'action de l'aldostérone

Toutes les cellules de l'organisme ne possèdent pas le récepteur nucléaire de l'aldostérone, toutes ne sont pas sensibles.

L'aldostérone trouve ses cellules cibles géniques dans les cellules du tubule contourné distal du néphron.

La fonction de l'aldostérone est de permettre le passage, l'absorption et la réabsorption du sodium Na^+ contenu dans la lumière du tubule jusqu'au compartiment extracellulaire ou plasmatique (sanguin).

→ L'hormone est **hypertensive**, car elle est **hypernatrémiant**, elle augmente les concentration de sodium dans l'organisme.

En réabsorbant le sodium l'hormone permet aussi de réabsorber l'eau (destinée à être éliminée), en suivant le sodium vers la circulation sanguine

→ L'eau réabsorbée n'est pas éliminée, c'est une hormone **antidiurétique**

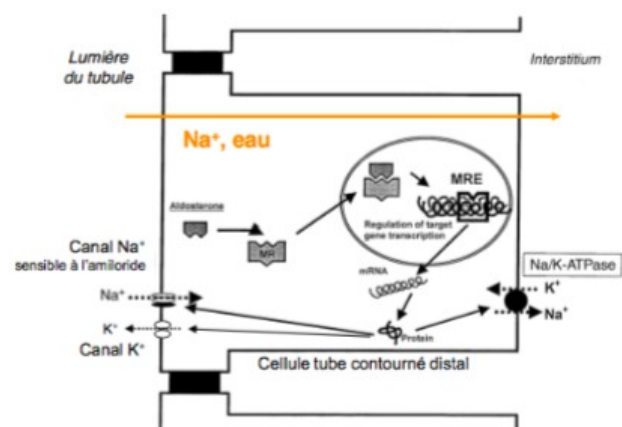
→ L'hormone est **hyperglycémiant** : augmentation du volume de sang circulant ce que l'on appelle une hypervolémie

En libérant des protons l'hormone aura un impact sur le PH sanguin.

L'hormone va moduler la transcription et l'aldostérone va transloquer jusque le noyau pour se fixer sur des éléments de réponse de gènes cibles codant sur les canaux sodium et potassium, permettant l'entrée de sodium et la sortie de potassium.

Sur l'autre côté au contact de liquide interstitiel on trouve une pompe à sodium potassium qui fait sortir le potassium qui sera éliminé, Na K ATPase.

→ L'hormone est **hypokalémiant**

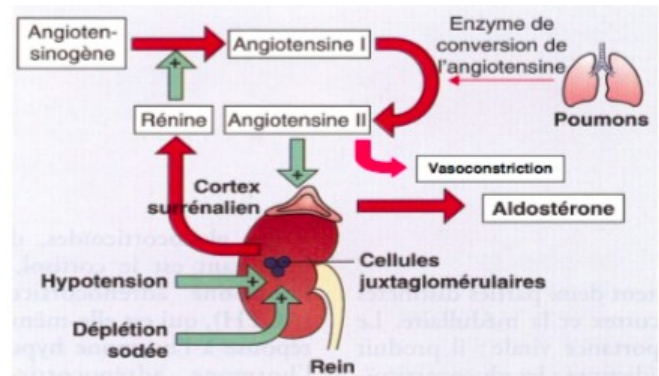


E. Régulation de l'aldostérone

Si l'hormone est hypertensive en sécrétant de l'hormone en situation d'hypotension elle joue sur les ions et l'eau en entrant dans la régulation de la pression artérielle. L'aldostérone est un des partenaires du système **rénine angiotensine aldostérone**, contribuant à la régulation de la pression artérielle.

Cette perception de la variation de pression artérielle est perçue par les barorécepteurs au niveau des cellules juxta-glomérulaires du rein.

La diminution de pression artérielle stimule la sécrétion de rénine par le rein. Cette enzyme clive un petit peptide hépatique : l'**angiotensinogène** pour former un peptide plus court, inactif : l'**angiotensine 1**, clivée par l'**enzyme de conversion** pour donner l'**angiotensine 2** (peptide encore plus court), active.



Lors d'une chute de la pression artérielle (hypotension), il existe 2 moyens de rétablir la pression :

- Déclencher une **vasoconstriction** : diminution du diamètre des artères

Remarque : C'est un effet quasi immédiat de l'angiotensine II. Elle déclenche une vasoconstriction pour corriger l'hypotension par une vasoconstriction.

- **Augmenter la volémie**, c'est à dire augmenter le volume circulant

Remarque : À long terme, pour prolonger cette action sur les vaisseaux, l'angiotensine 2 déclenche la synthèse et permet la sécrétion d'aldostérone qui augmente la volémie.

F. Catabolisme de l'aldostérone

Ce qui est présenté pour l'aldostérone est valable pour **toutes** les hormones stéroïdes.

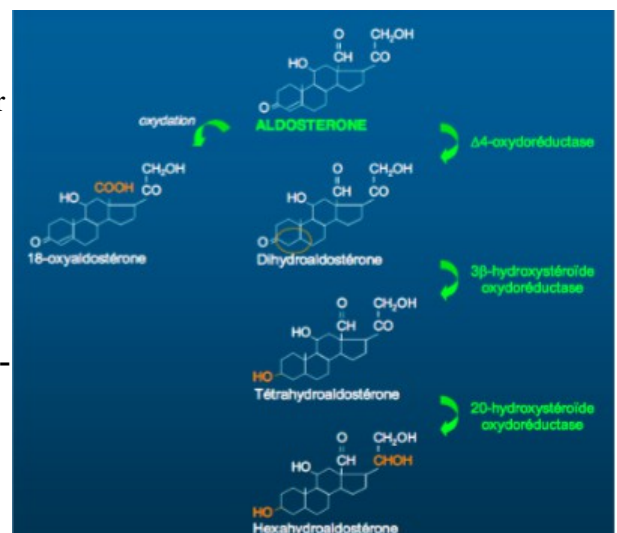
Ce catabolisme est réalisé par l'**hépatocyte**, le point de départ est l'aldostérone.

Le catabolisme ne consiste pas à démonter complètement l'hormone. Les molécules lipophiles ont une facilitation lors de l'élimination urinaire de l'hormone. L'élimination est essentiellement urinaire. Les urines sont essentiellement constituées d'eau mais les hormones sont hydrophobes. Le but du catabolisme étant ici d'améliorer le caractère hydrophile des hormones de manière à les faire éliminer dans les urines.

Rendre les hormones plus hydrophile nécessite 3 outils :

- 1) Réduire les doubles liaisons dans les cycles car elles réduisent l'hydrophilie.
- 2) Réduction des fonctions cétone en alcool
- 3) Sur les fonctions alcool fixation de molécules hydrophiles en enrobant l'hormone en la liant à des molécules très hydrophiles comme l'acide glucuronique en faisant une glucurono conjugaison.

- Tout d'abord réduction des fonctions cétone en alcool
- Conjugaison à l'acide glucuronique qui va se fixer sur les OH.
- Essayer de se débarrasser des doubles liaisons qui réduisent l'hydrophilie : l'aldostérone est avec fonction cétone, fonction OH et des doubles liaisons (à réduire). Dans l'**hépatocyte**, c'est ainsi la première réaction du catabolisme : on réduit la double liaison en position Δ^4 du cycle par une **Δ^4 -oxydoréductase**.
- Fixation de 2 hydrogènes qui les carbones 3 et 5



pour former le **dihydroaldostérone**.

- Il reste des fonctions cétones en position 3 (héritage de la fonction OH du cholestérol) et en position 20.
 - On réduit la fonction cétone du C3 en fonction OH (inverse de la biosynthèse), par une **3-β-hydroxy-stéroïde oxydoréductase** pour former la **tétra-hydro-aldostérone**.
 - On réduit la fonction cétone du C20 en fonction alcool par la **20-hydroxy-stéroïde oxydoréductase**. Le composé formé est le **hexahydroxyaldostérone**.

Ces fonction OH permettent la conjugaison de l'hexahydroxyaldostérone) l'acide glucuronique ou l'acide sulfurique. Cela dans le but de former des composés glucoronoconjugués ou sulfonoconjugués beaucoup plus hydrophiles. Tout cela va permettre l'élimination de l'aldostérone dans les urines plus facilement.

III. Métabolisme et fonctions biologiques des glucocorticoïdes : CORTISOL

A. Site de synthèse du cortisol

Le cortisol est un corticostéroïde dont la synthèse se fait dans la **corticossurrénale** par les glandes surrénales et plus précisément par le cortex surrénalien.

Les cellules qui peuvent synthétiser le cortisol sont celle de la zone **fasciculée** ou folliculée (pas de la zone glomérulée).

Ces cellules possèdent une enzyme supplémentaire qui est la **17-alpha-hydroxylase**, rencontrée dans la zone fasciculée mais pas dans la zone glomérulée.

B. Synthèse du cortisol

Le précurseur est le cholestérol avec 27 atomes de carbone (6 de trop), ce qui provoque le clivage de la chaîne latérale entre les carbones 20 et 22, pour éliminer les 6 atomes de carbone en trop et obtenir une molécule à 21C.

Cette réaction s'inspire de la dernière.

1) 1ère étape de biosynthèse

C'est la synthèse de la prégnénolone à partir du cholestérol.

2) 2ème étape de la biosynthèse

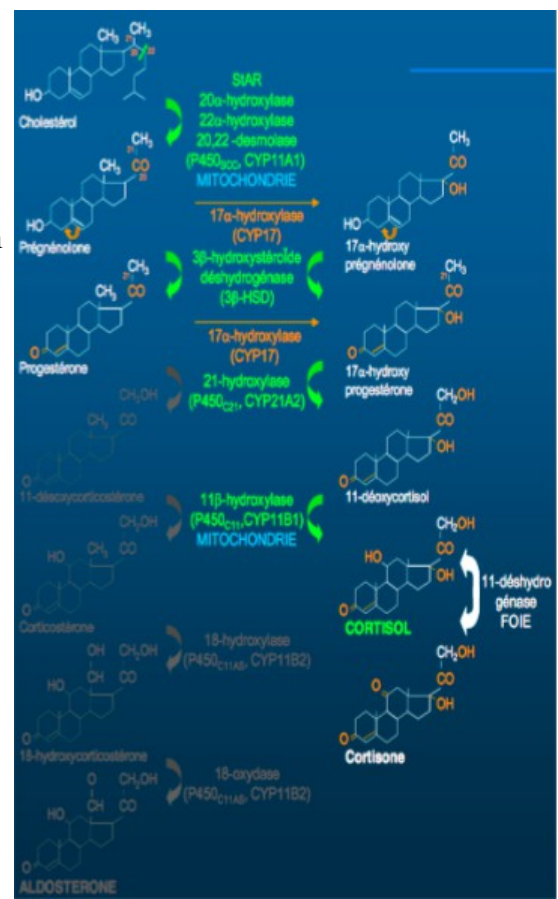
Peut faire agir directement la **17-alpha-hydroxylase**, fixation d'une fonction OH sur le carbone. Grâce à cette enzyme pas trouvable avant, hydroxylation de la prégnénolone en position 17 par la 17-alpha-hydroxylase. C'est l'étape d'engagement vers la synthèse du cortisol.

3) 3ème étape de la biosynthèse

Déshydrogénation de la fonction alcool OH portée par le C3 en cétone avec remaniement des doubles liaisons en delta 5 et delta 4, par la **3-bêta-hydroxystéroïde déshydrogénase**.

L'hydroxylation de la prégnénolone en position 17 permettait de former la **17-alpha-hydroxyprogesterone**.

Possibilité de déshydrogéner le C3, déplacer la double liaison pour former la progesterone, puis hydroxyler la progesterone sur le C17 par la **17-alpha-hydroxylase**.



4) 4ème étape de la biosynthèse

Hydroxylation du C 21, par une **21-alpha-hydroxylase** pour former le **11-déoxycortisol**.

5) 5ème étape de la biosynthèse

Pour passer du 11-déoxycortisol au **cortisol** : hydroxylation du 11-déoxycortisol (produit final) par la **11-β-hydroxylase**. Formation ainsi du cortisol qui est un glucocorticoïde actif.

Arrêt de la biosynthèse, il n'y a pas d'autres complexes, le produit final se situe dans la zone corticulée, c'est le cortisol

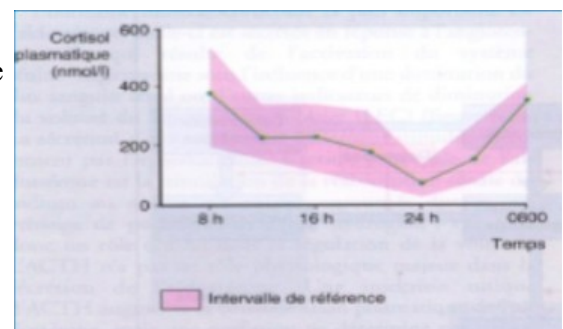
2 différences avec l'aldostérone :

- **Hydroxylation du C17**
- **Pas d'hydroxylation du C18, car on ne veut pas une fonction aldéhyde**

Le cortisol est sécrété dans la circulation et au niveau du foie (hépatique périphérique) , la fonction OH du carbone 11 peut être hydroxylée en fonction cétone par une 11-déshydrogénase hépatique pour former le cortisol. Ce dernier peut être transformé en cortisone. La réaction est réversible et équilibrée, entre la quantité de cortisone (active) et cortisol (inactive).

C) Sécrétion et transport plasmatique du cortisol.

- Sécrétion quotidienne : 33 à 80 nmol/jour
Synthèse non régulière tout au long de la journée, elle suit un cycle nyctéméral avec un pic le matin au réveil (environ vers 8h) et est à son minimum vers 24 heures
- Concentration plasmatique moyenne : 295-580 nmol/L (100-120 microg/L)



Cette concentration est importante dans l'exploration et diagnostic de pathologies associées à la détection du cortisol circulant

- 5-10% est sous forme libre, active
- 70-80% sous forme liée à l'albumine, inactive à la CBG d'origine hépatique qui est le transporteur spécifique appelé la **transcortine**

Au total seul 5 à 10% du cortisol plasmatique afin de traverser la membrane des cellules et d'activer leur transcription.