

Métabolisme des hormones stéroïdes
– UEI – Sciences Biologiques
(suite)

<i>Semaine</i> : n°4 (du 26/09/16 au 30/09/16) <i>Date</i> : 26/09/2016	<i>Heure</i> : de 10h15 à 12h15	<i>Professeur</i> : Pr. Brousseau
<i>Binôme</i> : n°81		<i>Correcteur</i> : 82
<i>Remarques du professeur</i> Diapos disponibles sur moddle		

PLAN DU COURS

III) Métabolisme et fonctions biologiques des glucocorticoïdes : le CORTISOL

- A) Site de synthèse
- B) Synthèse du cortisol
- C) Sécrétion et transport plasmatique du cortisol
- D) Fonctions biologiques du cortisol
- E) Régulation de la synthèse du cortisol
- F) Catabolisme du cortisol

IV) Métabolisme et fonctions biologiques des androgènes : ANDROGÈNES SURRENALIENS, TESTOSTÉRONE.

- A) Site de synthèse des androgènes
- B) Synthèse des androgènes surrénaliens
- C) Synthèse de la testostérone et de la 5- α DHT
- D) Sécrétion et transport plasmatique des androgènes
- E) Régulation de la sécrétion et fonctions biologiques de la testostérone et de 5 α -DHT
- F) Catabolisme des androgènes

V) Métabolisme et fonction biologiques des œstrogènes (estradiol) et de la progestérone

- A) Site de synthèse des œstrogènes et de la progestérone
 - 1) Œstrogènes
 - 2) Progestérone

- B) Synthèse des œstrogènes**
- C) Sécrétion et transport plasmatique des œstrogènes et de la progestérone**
 - 1) *Œstrogène*
 - 2) *Progestérone*
- D) Fonction biologiques des œstrogènes et de la progestérone**
- E) Régulation de la sécrétion et fonction biologiques des œstrogènes et de la progestérone**
- F) Catabolisme des œstrogènes et de la progestérone**
 - 1) *Œstrogènes*
 - 2) *Progestérone*

III) 3. Métabolisme et fonctions biologiques des glucocorticoïdes : Le CORTISOL

A) Site de synthèse

B) Synthèse du cortisol

C) Sécrétion et transport plasmatique du cortisol

Sécrétion quotidienne :

- 33 à 80 nmol/jour
- Selon le cycle nyctéméral

Concentration plasmatique moyenne.

- Le matin à 8 h : 295-580 nmol/L (100-210 µg/L).
- 5 à 10% sous forme libre, active.
- 70 à 80% sous forme liée à la CBG (Corticosteroid binding globuline, ou transcortine) d'origine hépatique.
- 10% sous forme faiblement liée à l'albumine.

D) Fonctions biologiques du cortisol.

- « **Hormone de stress** » : préparer et/ou adapter l'organisme à une importante dépense énergétique.
- **Hormone hyperglycémiante.**
- Régulation de la transcription de gènes cibles

Cibles :

- ◆ **Néoglucogenèse** : synthèse de glucose à partir du pyruvate
 - pyruvate carboxylase, phosphoénolpyruvate carboxykinase .
- ◆ **Glycogenèse** : mise en réserve du glucose sous forme de glycogène
 - glycogène synthase .
- ◆ **Exportation du glucose synthétisé au niveau hépatique**
 - glucose-6-phosphatase .

- Activation du catabolisme des protéines musculaires et structurales (tissu conjonctif).
- Activation du catabolisme de certains acides aminés (tryptophane, tyrosine...).
- Activation de l'uréogénèse.
- Inhibition de la synthèse de protéines musculaires et structurales.
- Inhibition de la lipogenèse et activation de la lipolyse (augmentation de la lipémie).
- A fortes doses : effets immunosuppresseurs et anti-inflammatoires (analogues de synthèse)

Le matin à 8h lorsque l'on a rien mangé depuis la veille, le pic de cortisol va permettre de faire remonter la glycémie et ainsi assurer la dépense énergétique du réveil.

Un gros stress physiologique ou émotionnel déclenche également un pic de cortisol.

L'effet hyperglycémiant est donné par la synthèse endogène hépatique de glucose par activation de la néoglucogenèse.

Le cortisol agit en modifiant la transcription de gènes cibles qui vont réguler la néoglucogénèse, on aura donc la transcription d'enzymes de la néoglucogénèse.

Une partie de ce glucose va être mis en réserve sous forme de glycogène.

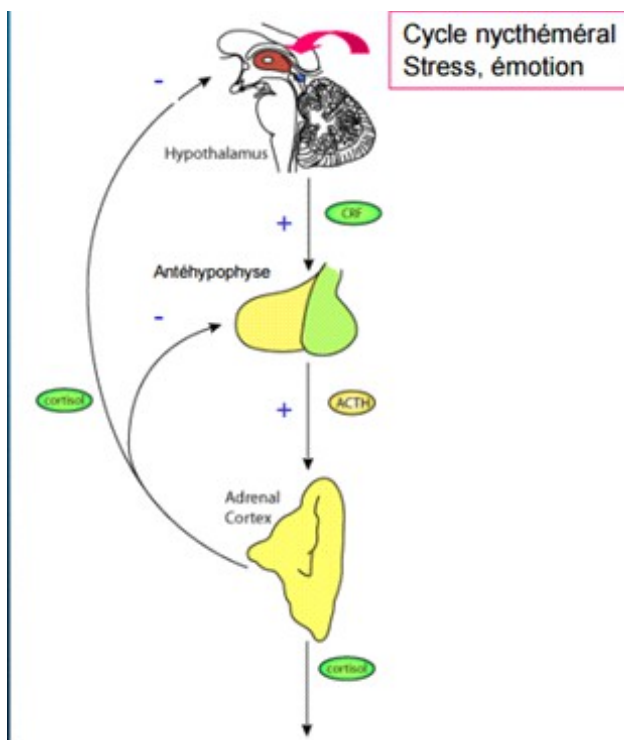
Pour synthétiser du glucose, il faut des précurseurs de la néoglucogénèse, ce sont les squelettes carbonés des acides aminés glucoformateurs issus de la dégradation des protéines musculaires et structurales.

Puisque le cortisol active le catabolisme des protéines, il inhibe donc leur synthèse.

En catabolisant les acides aminés pour récupérer le carbone, on libère la fonction amine, ces fonctions amine libérées doivent être éliminées par l'intermédiaire de l'urée : Le cortisol active donc l'uréogénèse.

Le foie va lyser des acides gras pour satisfaire les besoins des cellules hépatiques.

E) Régulation de la sécrétion de cortisol



Axe hypothalamo-hypophysaire

CRF (CRH) Corticotrophin-releasing factor (hormone)

ACTH Hormone adrénocorticotrope ou Corticotrophine

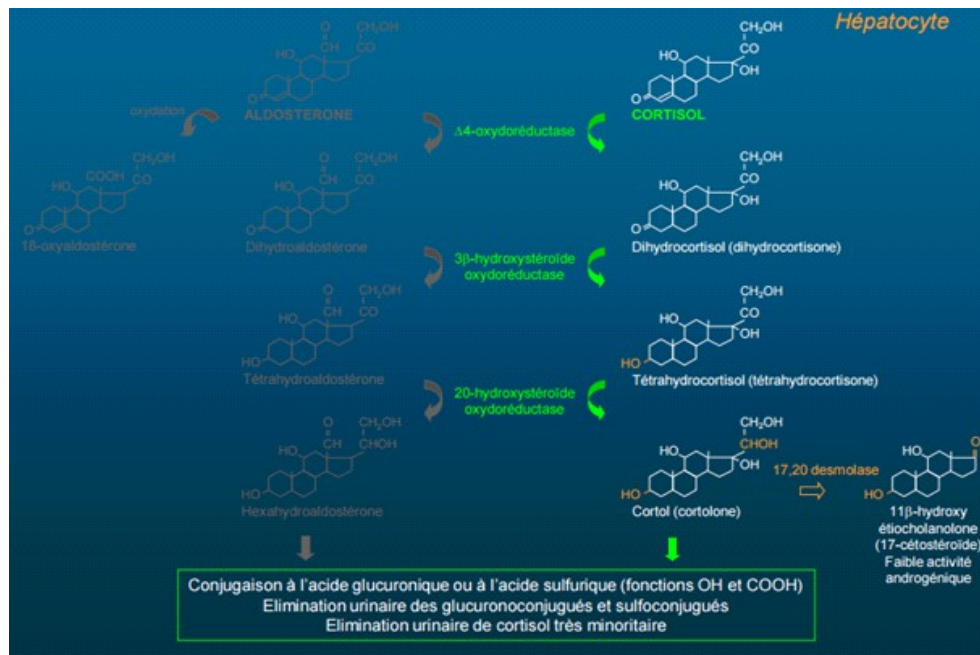
L'hypothalamus va synthétiser un peptide, le CRF qui va entraîner la synthèse d'un peptide hypophysaire : l'ACTH qui va activer la sécrétion de cortisol par le cortex surrénalien.

Le cycle nyctéméral est donc imposé par l'hypothalamus.

Ce cycle est perturbé en cas de stress physiologique ou émotionnel.

Il existe un rétro-contrôle négatif sur cet axe hypothalamo-hypophysaire.

F) Le catabolisme du cortisol



Le catabolisme du cortisol est hépatique nécessite les mêmes enzymes que celui de l'aldostérone.

Le but est toujours d'améliorer l'hydrophilie du cortisol pour le rendre assimilable.

IV) Métabolisme et fonctions biologiques des androgènes SURRENALIENS TESTOSTÉRONE

A) Sites de synthèse des androgènes

Androgènes à faible activité androgénique :

- Glandes corticosurrénales, zone réticulée du cortex (Présence d'une 17,20 desmolase (ou 17,20 lyase) dans le cortex qui permet leur synthèse).
- Androstènedione, 11b-hydroxyandrostènedione
Déhydroépiandrostènedione (DHEA) et sulfate de DHEA (S-DHEA)

On décrit donc 4 androgènes surrénaux : l'androstènedione, son dérivé hydroxylé, la DHEA et son dérivé sulfaté.

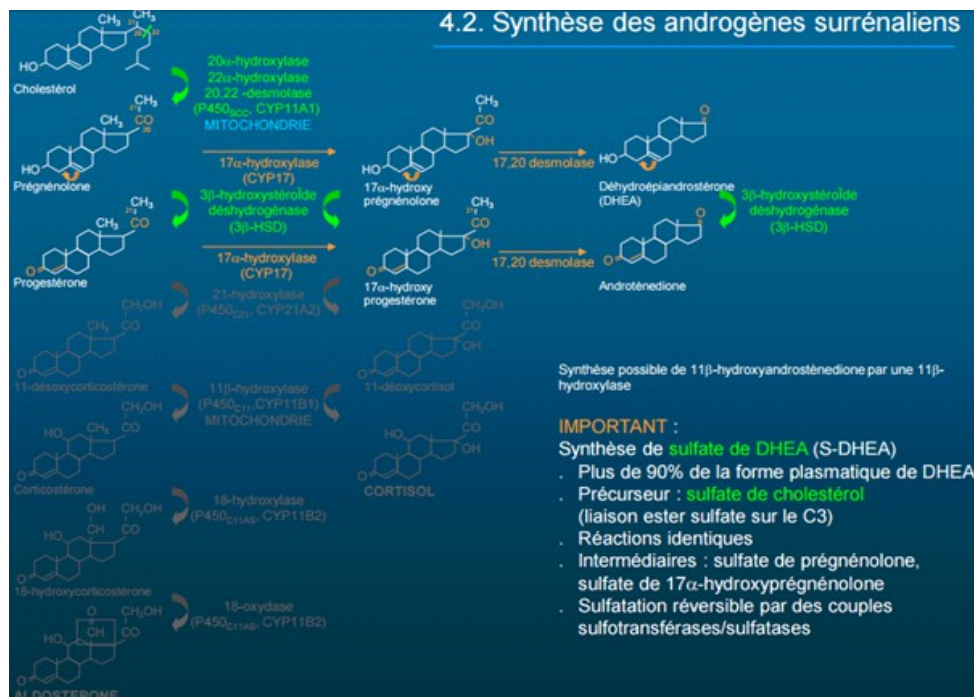
Androgènes à forte activité androgénique :

- Testicules, cellules de Leydig.
- (Androstènedione)
- Testostérone, 5α-dihydrotestostérone (5α-DHT)

Les androgènes à forte activité androgénique sont donc sécrétés uniquement chez l'homme.

La 5αDHT est le composé réduit de la testostérone, cette réaction de réduction de la testostérone a lieu dans les cellules cibles de la testostérone.

B) Synthèse des androgènes surrénaliens :



Du cholestérol à l'androstènedione : plusieurs « chemins » possibles :

- Cholestérol – Prègnénolone – Progèstèrone – 17 α -hydroxyprègèstèrone – Androstènedione
- Cholestérol – Prègnénolone – 17 α -hydroxyprègnénolone – Dèhydroépiandrostèrone (DHEA) - Androstènedione

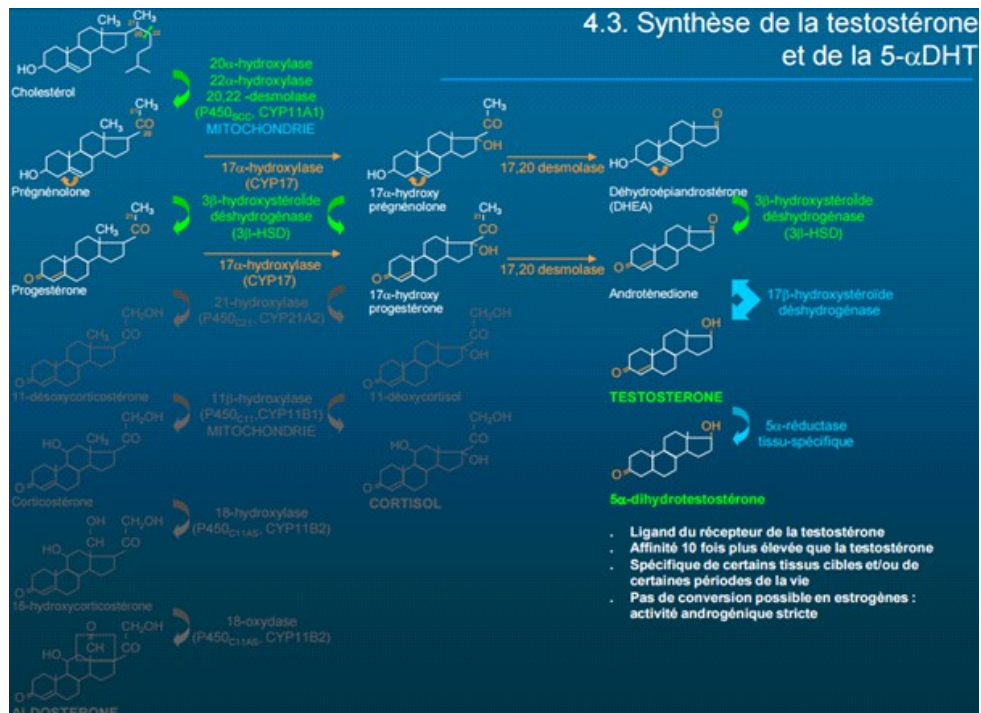
L'androstènedione peut être hydroxylé en 11 en périphérie pour donner la 11-hydroxyandrostènedione (11 hydroxylase).

Spécificité de la zone réticulée de la surrénale : La plus grande partie du stock de cholestérol est sous forme sulfatée sur le C3 donnant le sulfate de cholestérol, cette sulfatation est réversible par le système sulfatase/sulfo-transférase.

C) 4.3 Synthèse de la testostèrone et de la 5- α DHT

Dans les cellules de Leydig des testicules, on a les mêmes réactions mais on a que du cholestérol, pas de sulfate de cholestérol.

C'est l'androstènedione qui est le précurseur de la testostèrone.



Cette testostérone en rentrant dans les cellules cibles va être réduite au niveau de la double liaison en position $\delta 4$: formation de 5 α -dihydrotestostérone qui est beaucoup plus efficace que la testostérone.

D) Sécrétion et transport plasmatique des androgènes

Sécrétion quotidienne

- Variable avec l'âge
- DHEA : 17 $\mu\text{mol}/\text{jour}$
- S-DHEA : 41 $\mu\text{mol}/\text{jour}$
- Androsténone : 10 $\mu\text{mol}/\text{jour}$
- Testostérone : 20-35 $\mu\text{mol}/\text{jour}$

Sécrétion pulsatile : imposé par l'axe hypothalamo-hypophysaire toutes les 90 min.

Rmq. : La perte de cette pulsatilité est responsable de certaines infertilités masculines.

Concentration plasmatique moyenne.

- Variable en fonction de l'âge.
- 1 à 3% sous forme libre, active.
- 97 à 99% sous forme liée à la SHBG (Sex hormone binding globulin, ou TeBG : Testosterone binding globulin)

La SHBG est un transporteur spécifique de la testostérone.

Lorsque le cholestérol est sous forme liée au SHBG, il est sous forme inactive.

E) Régulation de la sécrétion et fonctions biologiques de la testostérone et de 5 α -DHT

1) Chez le fœtus.

- Augmentation progressive de la synthèse de testostérone à partir de la 9^{ème} semaine.
- Pic de sécrétion de la 14^{ème} à la 17^{ème} semaine. En absence de ce pic, le fœtus évoluera vers le sexe féminin.
- Décroissance jusqu'à la naissance.

Indépendante de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Contrôlée par l'hormone gonadochorionique (hCG) placentaire.

Indispensable à la différenciation sexuelle physique et psychique du fœtus.

- **Testostérone** : différenciation du canal Wolff en canaux déférents (T).
- **5 α -DHT** : évolution des caractères sexuels (prostate, sinus urogénital, organes sexuels externes)

2) A la naissance.

Pic de **testostérone** : descente des testicules

3) Chez le nourrisson.

5 α -DHT : synthèse temporaire au niveau de la peau (poils et cheveux)

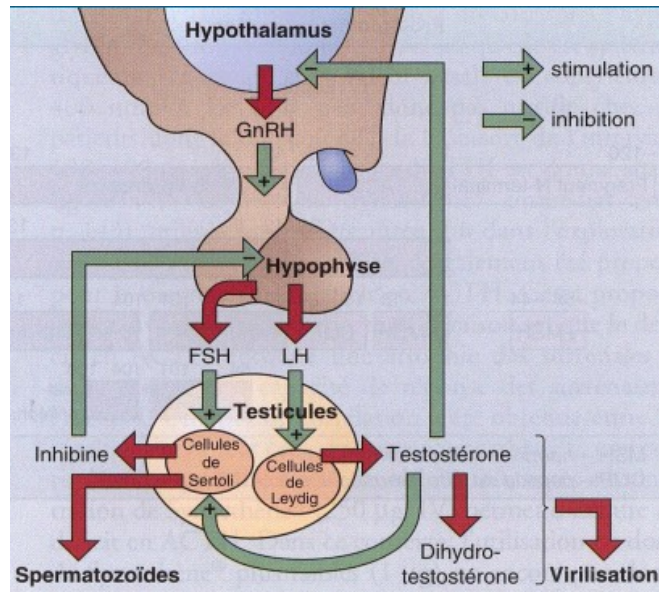
4) A partir de la puberté

5 α -DHT

- Synthétisée au niveau des follicules pileux (pilosité masculine, séborrhée), de la prostate, et du scrotum

Testostérone

- Synthétisée progressivement par les testicules sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire (mode pulsatile)
- Effet anabolisant sur le muscle (activation de la synthèse des protéines musculaires)
- Stimule la croissance linéaire des os et la soudure des cartilages de conjugaison.
- Contrôle la spermatogenèse (cellules de Sertoli)
- Freine la lipogenèse et favorise la lipolyse dans le tissu adipeux
- Stimule l'hématopoïèse



GnRH : Gonadotrophin releasing hormone ou gonadolibérine

FSH : Hormone folliculostimulante

LH : Hormone luthéinisante

A la puberté c'est l'axe hypothalamo-hypophysaire qui se réveille par une hormone : la GnRH,

Régulation :

L'hypothalamus synthétise de la GnRH, la GnRH va entraîner la sécrétion de LH par l'hypophyse et la LH active la synthèse de testostérone par les cellules de Leydig

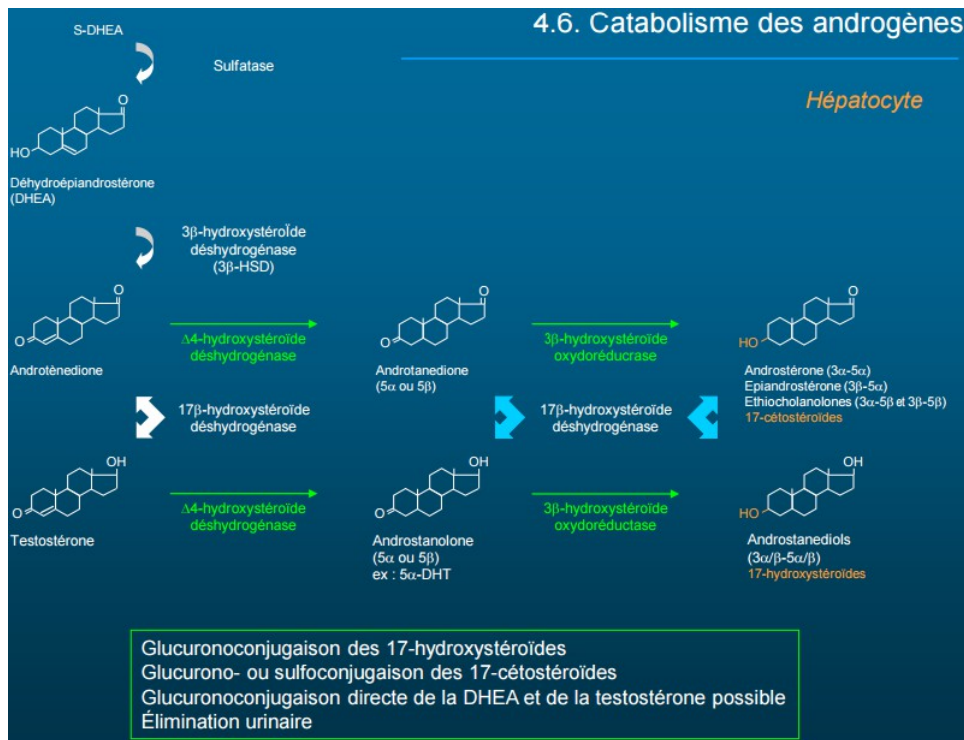
L'hypophyse synthétise également la FSH qui permet d'activer la spermatogenèse en ciblant les cellules de Sertoli.

Rétrocontrôle essentiellement assuré par la Testostérone.

F) Catabolisme des androgènes

Mêmes enzymes que pour l'aldostérone et le cortisol sauf que l'on n'a pas action d'une 20 oxydoréductase car il n'y a plus de carbone 20.

Il y a toute une variété d'isomères en fonction de la position des fonctions cétone sur les carbone 2 et 5. Afin d'augmenter l'hydrophilie de la molécule il y a réduction des doubles liaisons, réductions alcool en fonction cétone puis glucuronidation ou sulfo-oxydation.



V) Métabolisme et fonction biologiques des oestrogènes (estradiol) et de la progestérone

A) Site de synthèse des œstrogènes et de la progestérone

1) Les Œstrogènes

Ils sont synthétisés dans le follicule ovarien par deux types cellulaires :

- Les cellules de la thèque interne
- Les cellules de la granulosa

Ils vont être synthétisés à partir des androgènes, et chacun des deux types cellulaires va être responsable d'une partie différente de la synthèse :

- **la thèque interne** va assurer la biosynthèse *du cholestérol aux androgènes*
- **la granulosa**, va elle assure la biosynthèse *des androgènes aux œstrogènes*

2) La Progestérone

Elle va être synthétisée dans la deuxième partie du cycle menstruelle, par les cellules lutéales granuleuses du corps jaune

B) Synthèse des œstrogènes

Ils ont un précurseur **le cortisol** et dans cette voie de synthèse on passe par la synthèse d'androgènes, en effet à partir par du cortisol dans les cellules de la thèque interne on va arriver à la synthèse androsténone ou de testostérone.

Ils ne seront cependant pas sécrétés mais vont passer dans les cellules de la granulosa où ils seront transformés en œstrogènes.

Synthèse de l'œstradiol :

Si on compare la formule de l'œstradiol avec celle de la testostérone on remarque :

- Qu'il y a un **carbone supplémentaire pour la testostérone** : l'œstradiol en a 18C comme tous les œstrogène tandis que la testostérone en a 19 à l'instar des autres androgènes. Le carbone surnuméraire étant le C19 on devra l'enlever, soit par clivage oxydant, soit par décarboxylation, ici on a une

décarboxylation.

- Que la fonction cétone du C3 de la testostérone est transformé en alcool dans l'estradiol on a donc une réduction.
- Enfin que le cycle A n'a que deux doubles liaisons pour la testostérone alors qu'il est aromatique dans l'estradiol.

Tout va donc se passer autour du cycle A :

On transforme un groupement méthyle en fonction carboxylique, on va donc dans un premier temps **hydroxyler** le groupement méthyle **en alcool**, puis **oxyder jusqu'à l'acide carboxylique**. Puis on **décarboxyle**.

Pour la double liaison on fait une **déshydrogénation**, puis une **isomérisation** pour arriver à l'aromaticité.

L'ensemble des activités enzymatiques pour faire ces réactions son réunies dans un complexe enzymatique : **l'aromatase**

Si on part de l'androstènedione, on a au départ **les mêmes réactions**, mais qui vont déboucher dans ce cas à **l'estrone**, puis on aura une **réduction de la cétone en C17** pour donner estradiol

C) Sécrétion et transport plasmatique des œstrogènes et de la progestérone

La sécrétion est variable en fonction :

- De l'âge
- Du jour dans le cycle (avant/après ovulation)
- Par la grossesse

La transport se fait :

- Pour les œstrogènes : par le même transporteur que la testostérone chez l'homme : **la SHBG** avec une **prépondérance de la forme liée (97 à 99%)**.
- Pour la progestérone : on a de même que précédemment une prépondérance de la forme liée (90 à 98%) à **l'albumine**.

D) Fonction biologiques des œstrogènes et de la progestérone

1) Les œstrogènes

- ✓ à la maturation et l'orientation du comportement psychique féminin et des organes
- ✓ à la préparation de l'endomètre à la nidation
- ✓ à la calcification des os, d'où les difficulté d'ostéoporose après la ménopause
- ✓ à l'Augmentation de la sécrétion de liquide utérin
- ✓ Permet la kératinisation de l'épithélium vaginal
- ✓ Propriétés vasodilatatrices, anti-inflammatoires, anti-athéromatuseuse (HDL) ce qui explique que les risque d'infarctus soit 3x plus faible chez la femme que chez l'homme.
- ✓ Thrombogènes

2) La Progestérone

- prépare l'endomètre a la nidation
- Prépare à l'allaitement
- Permet différenciation des alvéoles glandulaire du seins
- inhibe contraction utérine

E) Régulation

3 étapes :

- **Phase folliculaire :** on rappelle que le rôle thèque interne est de synthétiser des androgènes à partir du cholestérol, androgène qui seront ensuite récupérer par les cellules de la granulosa qui les transformeront en œstrogènes.

La synthèse et la sécrétion d'œstrogènes est sous contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire : l'hypothalamus secrète **la GnRH** qui va activer la synthèse **de la LH et la FSH :**

- La LH cible la thèque interne, granulosa insensible à la LH, elle **va stimuler la synthèse des androgènes** dans ces cellules.
- La FSH : **va elle activer complexe enzymatique de l'aromatase** dans la granulosa.

Pendant la phase folliculaire il existe un **rétrocontrôle négatif** par l'œstrogène synthétisé sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, qui entraîne une **diminution de la concentration en LH et FSH**. Ainsi les cellules du follicule étant moins stimulées elles devraient sécréter moins d'œstrogènes, et c'est effectivement le cas cependant étant donné pendant cette phase le follicule est **à haut index mitotique**, c'est à dire que les cellules sont de plus en plus nombreuses dans le follicule, ainsi même si chaque cellule produit moins individuellement, leur nombre croissant fait que la concentration en œstrogène continue d'augmenter.

- **Phase ovulatoire :** la concentration d'œstrogène continue d'augmenter *jusqu'au 14^e jour* puis **à partir du valeur seuil (330 pmol/L)** on va observer une **inversion du rétrocontrôle par l'œstrogène**, on aura donc un **pic de FSH** qui mènera à l'**ovulation**.
- **Phase lutéale :** après l'ovulation :
 - *Les cellules de la thèque interne* deviennent **les cellules lutéales thécales**, elles ont le même rôle que les cellules de la thèque interne
 - *Les cellules de la granulosa* deviennent **les cellules lutéales granuleuses** qui elles vont désormais exprimer un récepteur à la LH.
La LH dans ces cellules **va activer la synthèse de progestérone** à partir du cholestérol. Progestérone qui va ensuite être secrété

C'est un système bien organisé, les cellules lutéales granuleuse peuvent à partir du cholestérol synthétiser de la progestérone ce qui leur est impossible pour les œstrogènes.

Cette compartimentation permet la régulation de la synthèse de l'œstrogène, d'autre part la régulation de la synthèse de progestérone.

En l'absence de grossesse rétrocontrôle négatif par l'œstrogène ==> diminution de LH et FSH

F) Catabolisme

1) *Oestrogène*

On essaye de rendre le composé plus hydrophile, en **hydroxylant** en position 7, 2 ou 4, on arrive à **l'estriol**, **glucorono ou sulfo conjugaison** puis **élimination urinaire**.

2) *Progesterone*

Réduction de la fonction cétone de C1 et de C3, puis réduction de la double liaison du cycle A → **glucurono-conjugaison** et enfin **élimination urinaire**