

6/

Françoise PASLEAU, C. KOLODZICI and J. E. GIELEN (*Laboratoire de Chimie Médicale et de Toxicologie, Institut de Pathologie, Bâtiment B 23, Université de Liège, B-4000 Sart Tilman par Liège 1*).

**Différenciation sexuelle et interaction avec des substrats exogènes des 16 $\alpha$ -hydroxylases de stéroïdes au cours du développement ontogénique chez le rat.**

La biotransformation des hormones stéroïdes par le foie inclut différentes réactions d'oxydation catalysées par des monooxygénases microsomales dépendantes du cytochrome P-450 qui sont par ailleurs responsables du métabolisme de nombreuses substances lipophiles, tant d'origine endogène qu'exogène. Les monooxygénases microsomales correspondent à un système multienzymatique dont le cytochrome P-450 représente l'unité catalytique qui lie le substrat. Récemment, l'idée s'est fait jour d'une hétérogénéité au niveau du cytochrome P-450 dont on a démontré six espèces immunologiquement distinctes (GUENGERICH, 1978). Les molécules de stéroïdes constituent un outil de choix pour l'étude de cette multiplicité : d'une part,

une même molécule est susceptible d'être hydroxylée en différentes positions; d'autre part, des stéroïdes de structure différente peuvent être hydroxylés sur une position identique.

Nous désirons communiquer ici les informations recueillies sur la 16 $\alpha$ -hydroxylase des stéroïdes du foie de rat. Grâce à des méthodes originales de dosage des activités des 16 $\alpha$ -hydroxylases de la testostérone, de la progestérone, de la prégnénone et de la DHEA, présentes dans le foie de rats normaux ou induits (DE GRAEVE *et al.*, 1977; KREMERS *et al.*, 1978a), on a montré que l'hydroxylation de ces stéroïdes en position 16 $\alpha$  dépendait de l'intervention d'au moins deux formes de cytochrome P-450, toutes deux distinctes du cytochrome P-448 (KREMERS *et al.*, 1978b).

En étudiant les phénomènes de compétition entre les différents stéroïdes étudiés ainsi qu'avec des substrats exogènes, il semblait que ces deux formes de cytochrome P-450 étaient strictement réservées au métabolisme des stéroïdes endogènes. La Forme I a une très haute affinité pour la testostérone, et la Forme II pour la prégnénone, les deux formes se retrouvant en proportions différentes chez le rat mâle et femelle (PASLEAU *et al.*, 1980).

Nous avons maintenant suivi l'ontogenèse des autres 16 $\alpha$ -hydroxylases dans le foie de rat. Les quatre activités enzymatiques ne sont pas décelables *in utero* mais se développent rapidement après la naissance. Jusqu'à l'âge du sevrage (21<sup>e</sup> jour), on ne distingue aucune différence sexuelle. Les deux formes de cytochrome P-450 (Forme I et II) sont déjà présentes, mais cette fois dans des proportions semblables.

Après une période de transition, la maturation définitive du système est accomplie aux environs du 50<sup>e</sup> jour. A ce stade, il ne semble pas y avoir d'interférences possibles des substances exogènes sur le métabolisme en 16 $\alpha$  des stéroïdes; en effet, la métyrapone, l' $\alpha$ -naphthoflavone, le benzo(a)pyrène, l'hexobarbital et l'éthoxycoumarine, n'inhibent que très faiblement, voire pas du tout, l'activité de la 16 $\alpha$ -hydroxylase.

En conclusion, nous attirons l'attention sur l'hétérogénéité du cytochrome P-450, déjà décrite pour le métabolisme des xénobiotiques, mais qui se vérifie ici dans le cas de l'hydroxylation *en 16 $\alpha$*  des hormones stéroïdes. Outre leur stéréospécificité propre vis-à-vis des différentes molécules de stéroïdes, les Formes I et II présentent une sélectivité stricte à l'encontre de plusieurs substances exogènes. Cette dernière propriété pourrait correspondre à une fonction biologique importante de protection du métabolisme des substances endogènes, dans le cas où l'animal est soumis, de par son environnement, à des doses élevées de produits chimiques.

### Bibliographie

- DE GRAEVE, J., KREMERS, P. & GIELEN, J. E. (1977) *Eur. J. Biochem.* **74**, 561-566.  
GUENGERICH, F. P. (1978) *J. Biol. Chem.* **253**, 7931-7939.  
KREMERS, P., DE GRAEVE, J., AZHIR, A. & GIELEN, J. E. (1978, a) *Eur. J. Biochem.* **82**, 529-533.  
KREMERS, P., PASLEAU, F. & GIELEN, J. E. (1978, b) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **84**, 706-712.  
PASLEAU, F., KREMERS, P. & GIELEN, J. E. (1980) *J. Steroid Biochem.* **13**, 733-736.
-