

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 α -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 α -hydroxylase des stéroïdes du foie de rat. Grâce à des méthodes originales de dosage des activités des 16 α -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 α 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 α -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^e 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^e jour. A ce stade, il ne semble pas y avoir d'interférences possibles des substances exogènes sur le métabolisme en 16 α des stéroïdes; en effet, la métyrapone, l' α -naphthoflavone, le benzo(a)pyrène, l'hexobarbital et l'éthoxycoumarine, n'inhibent que très faiblement, voire pas du tout, l'activité de la 16 α -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 α* 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.