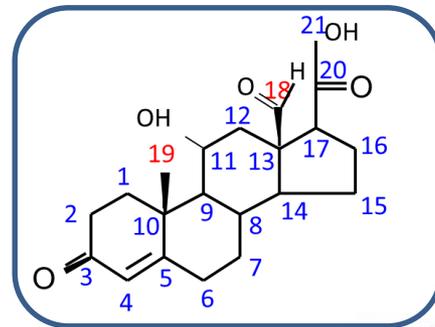
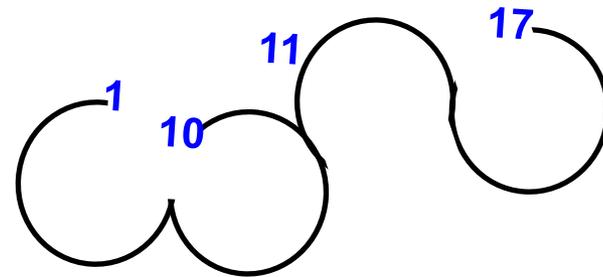
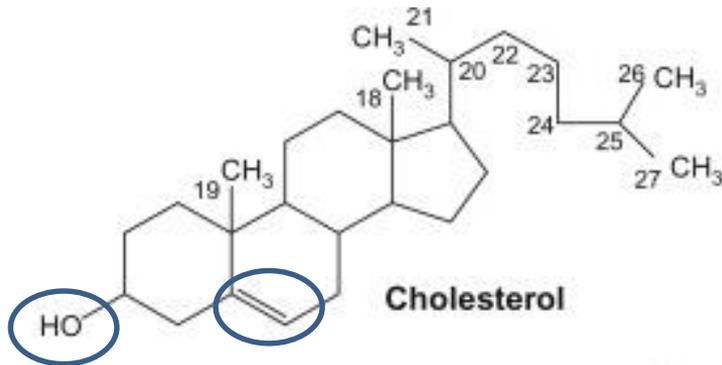


Biosynthèse des stéroïdes

Florence Roucher-Boulez

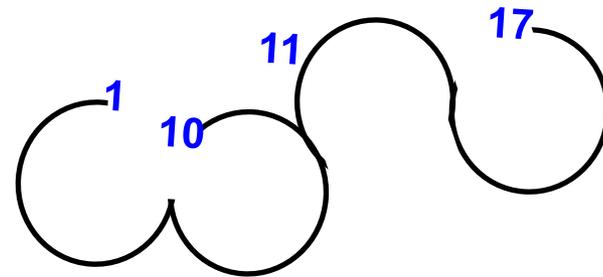
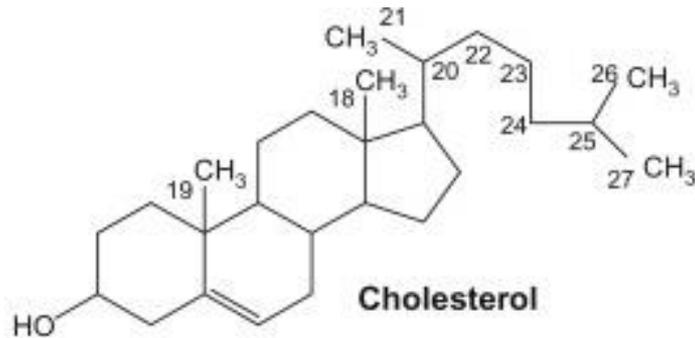


- La structure du cholestérol

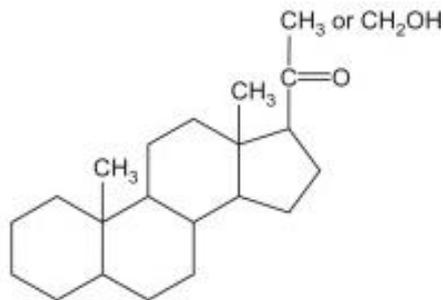


- Noyau perhydrocyclopentanophénanthrène = stérane
- Une chaîne latérale
- structure des membranes cellulaires et tissus nerveux (myéline)
- Devenir :
 - acides biliaires, vitamine D, **les hormones stéroïdes**

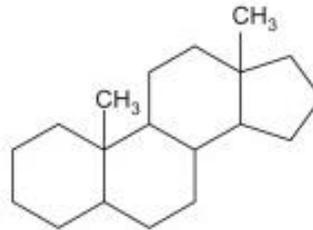
- La structure du cholestérol



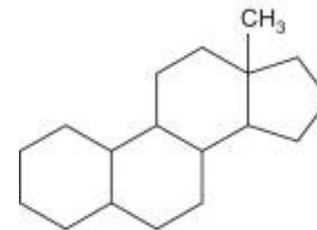
- Noyau perhydrocyclopentanophénanthrène = stérane



pregnane C21
Progestagènes
corticoïdes



Androstane C19
androgènes



Oestrane C18
estrogènes

- **La synthèse des stéroïdes à partir du cholestérol dans différents tissus**
 - Minéralocorticoïdes C21
 - Glucocorticoïdes C21
 - Les stéroïdes sexuels
 - Progestagènes C21
 - Androgènes C19
 - Œstrogènes C18
- **2 lieux de la biosynthèse dans la cellule:**
mitochondrie et RE
- **2 types d'enzymes: CYP450, les hydroxystéroïdes déshydrogénases (HSD)**
 - Les coenzymes

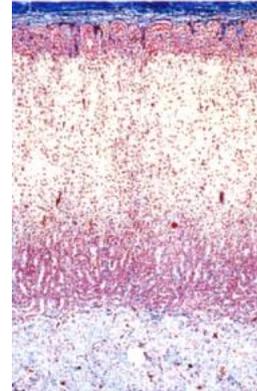
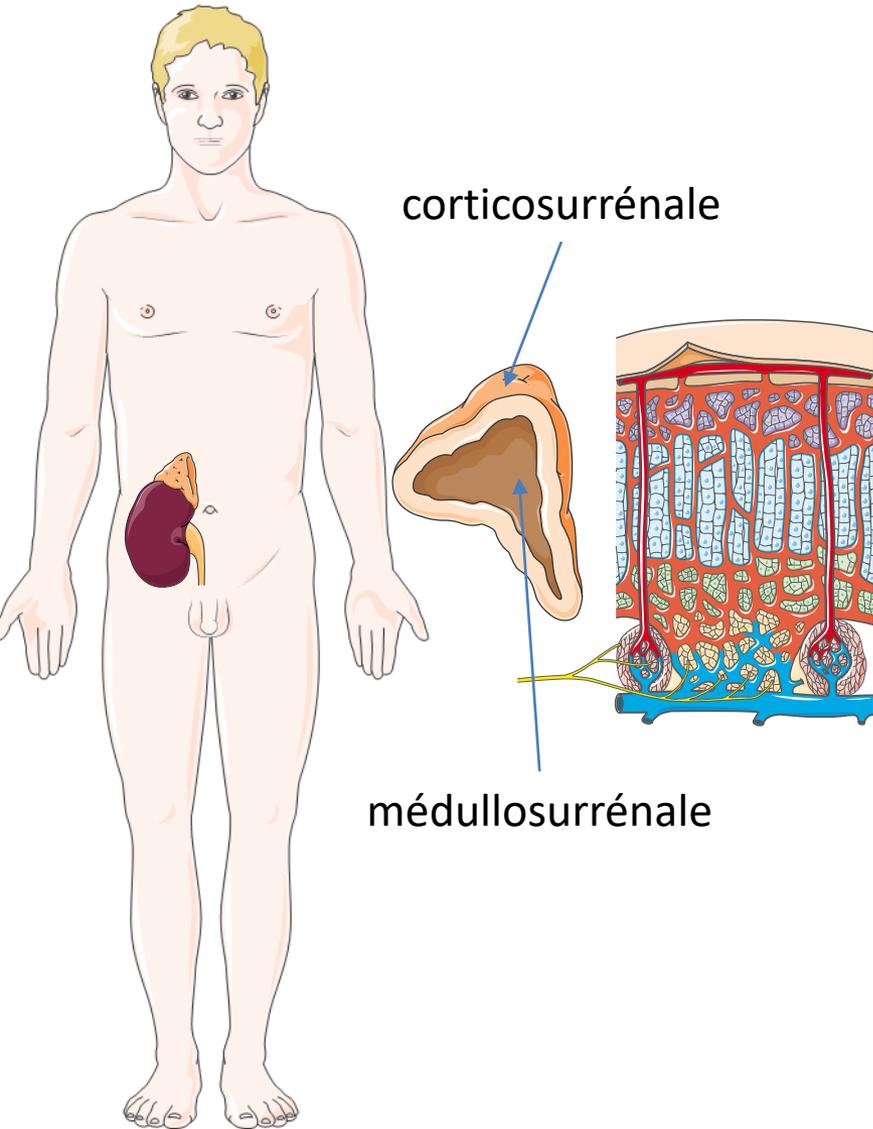
Abréviations

- Δ 4-Adione Δ 4 – androstènedione
- ACTH adrénocorticotrophine
- CYP450 cytochrome P450
- DHEA Déhydroépiandrostérone
- DHT dihydrotestostérone
- DOC 11-déoxycorticostérone
- DSD disorders of sex development
- HCS hyperplasie congénitale des surrénales
- HSD hydroxystéroïdes déshydrogénases
- HTA hypertension artérielle
- POR P450 oxydo reductase
- RE réticulum endoplasmique
- ZF zone fasciculée
- ZG zone glomérulée
- ZR zone réticulée

- Introduction : lieu de biosynthèse et rôle
- I/ Les sources de cholestérol
- II/ Les différentes étapes de la stéroïdogénèse dans la surrénale
 - 1. Les premières étapes
 - a. Le transfert à la mitochondrie
 - b. Coupure de la chaîne latérale du cholestérol C27→C21
 - 2. La 17-hydroxylation: étape spécifique de la ZF
 - 3. Les étapes communes
 - a. Voie Δ^5 - Δ^4 : HSD3B2
 - b. La 21-hydroxylase
 - c. La 11-hydroxylase
 - 4. L'aldosynthase: étapes spécifiques de la ZG
 - 5. La 17,20 lyase étape spécifique de la ZR C21→C19
- III/ Dans le testicule, les ovaires et les conversions périphériques
- IV/ Exemples de déficits

- **Lieu de la biosynthèse**
 - **Surrénale**
 - **Gonades**
 - **Placenta**
 - **Neurostéroïdes**
- **Conversion avec production par les tissus périphériques**
- **Dégradation essentiellement par le foie**

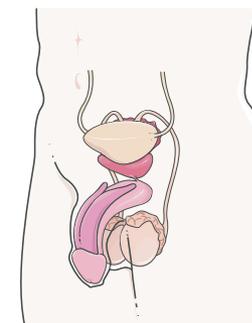
Le lieu de la biosynthèse



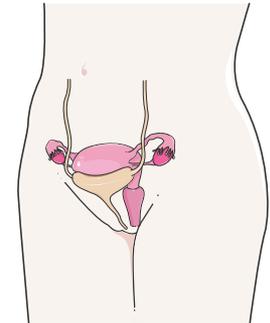
ZONA GLOMERULOSA
Minéralocorticoïdes (Aldo)

ZONA FASCICULATA
Glucocorticoïdes (cortisol)

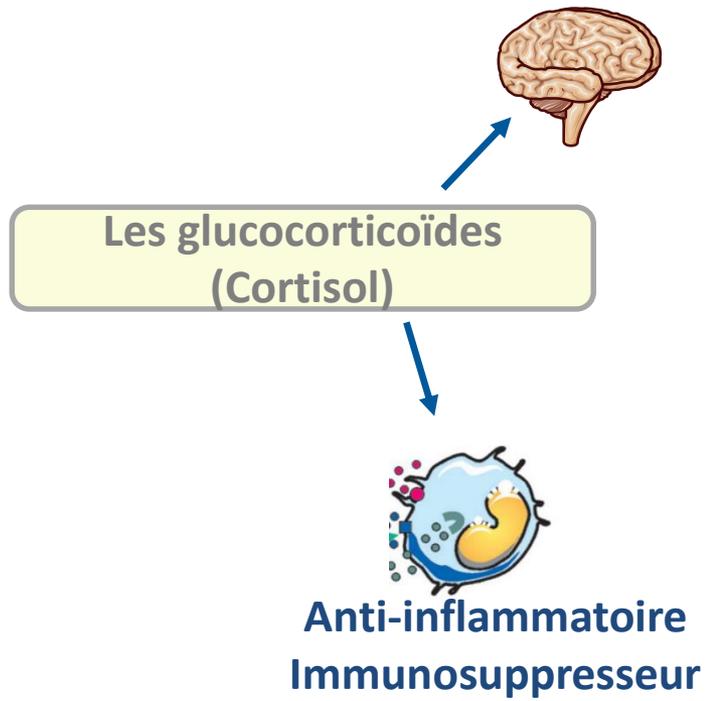
ZONA RETICULARIS
Androgènes (DHEA)



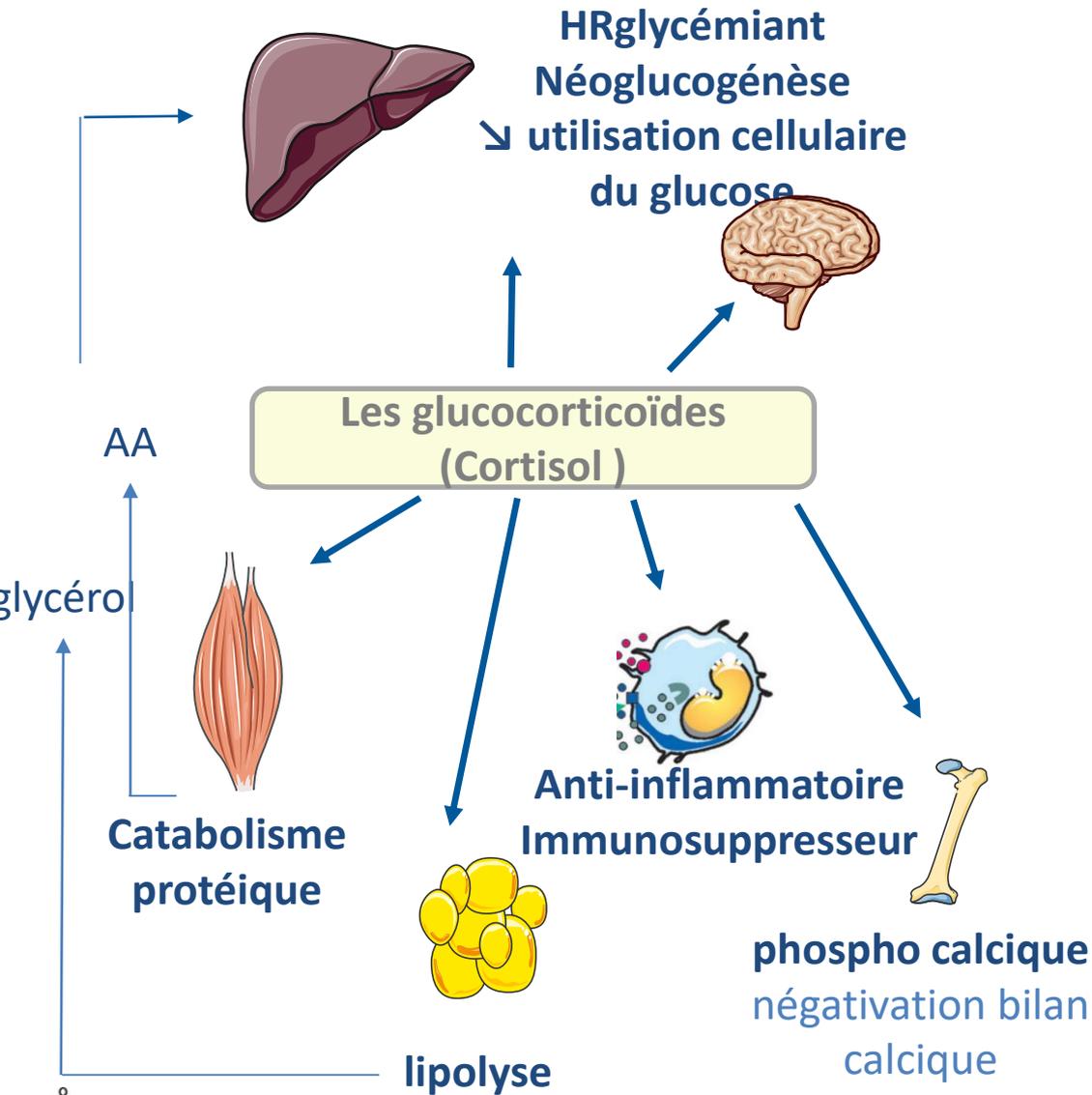
Testostérone
DHT



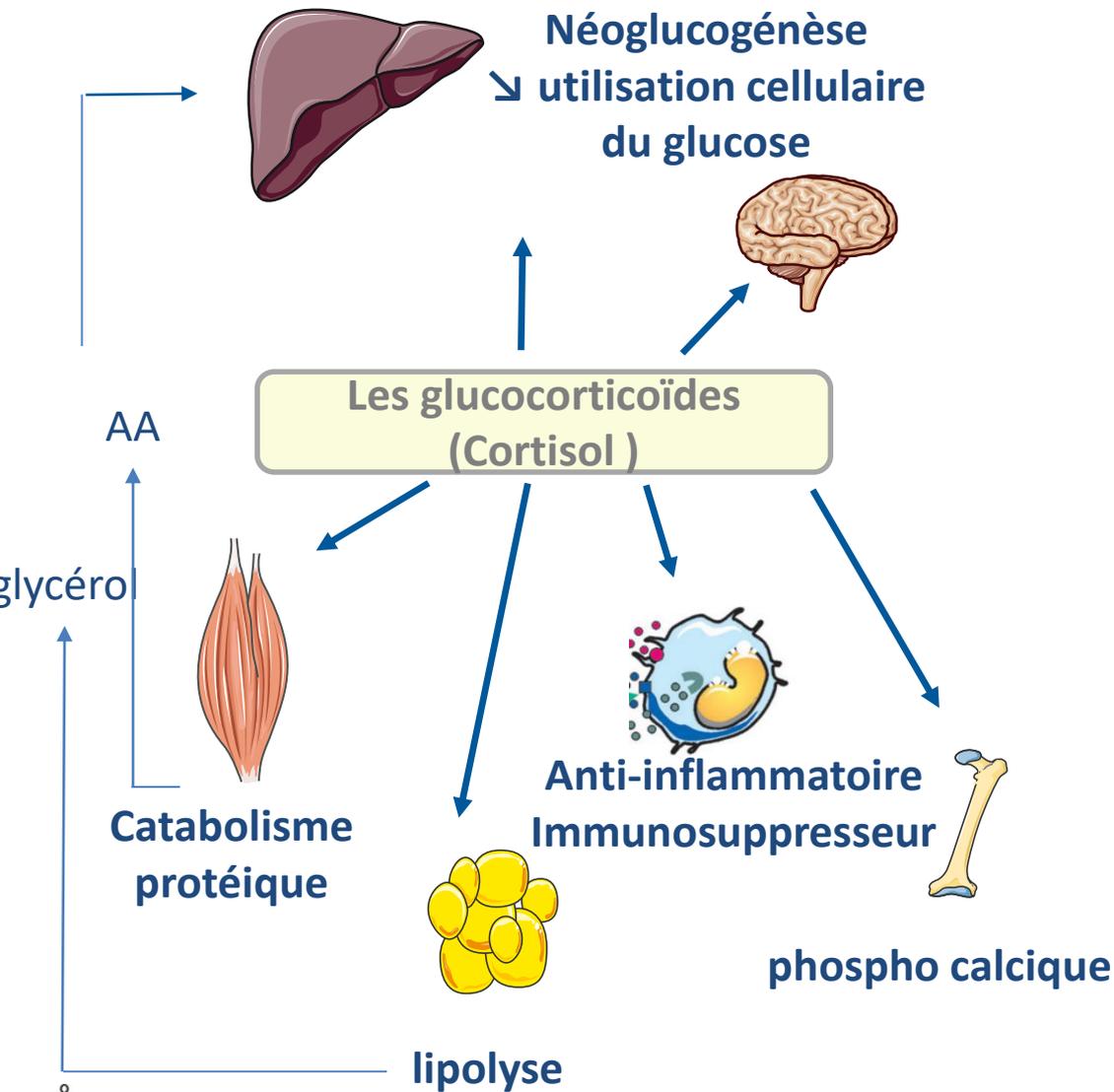
Estradiol



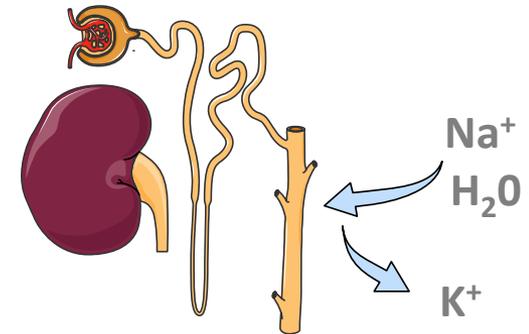
Des effets pléiotropes



Leur rôle

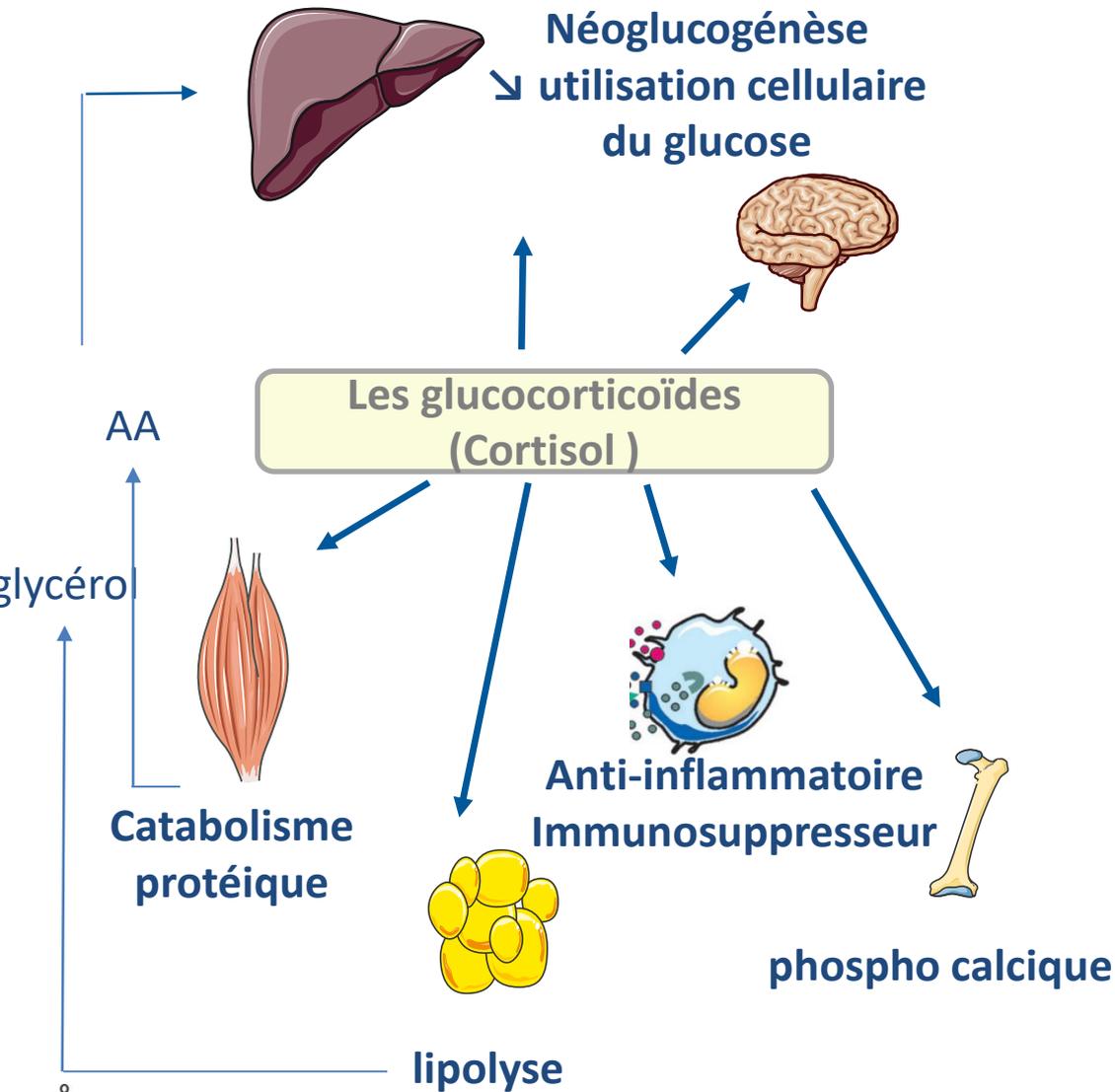


Les minéralocorticoïdes (aldostérone)

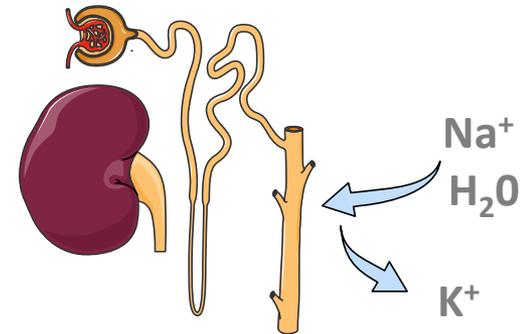


Équilibre hydro minéral
- Pression Arteriel

Leur rôle



Les minéralocorticoïdes (aldostérone)



Équilibre hydro minéral
- Pression Arteriel

Les stéroïdes sexuels

Les progestagènes

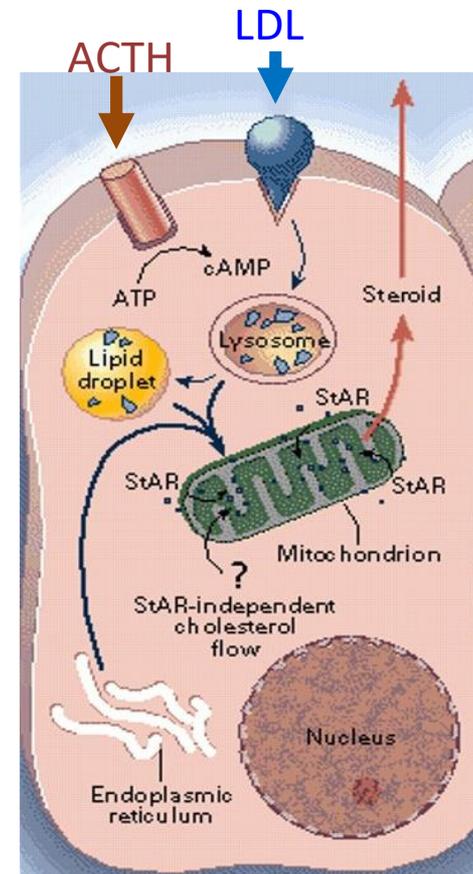
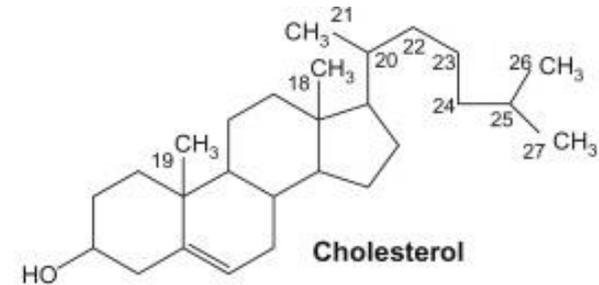
Les androgènes (DHEAS, T)

Les estrogènes

Caractères sexuels IIr,
reproduction,
grossesse
développement osseux

Libre ou Estérifié (AG en 3)

- **LDL plasmatique (200mg/j)**
 - « alimentaire »
- **Gouttelettes lipidiques**
 - Stock intracellulaire
- **Synthèse *de novo* (foie 800mg/j)**
 - à partir de l'acétyl-CoA



La stéroïdogénèse surrénalienne

La stéroïdogénèse surrénalienne

Zona Glomerulosa

Cholesterol (cytosol)



Cholesterol



Progesterone



Aldosterone

Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)



Cholesterol



Progesterone



Corticosterone (B)



17-OH-P



Cortisol



DHEA



Δ^4 -
Adione

C21

C19

La stéroïdogénèse

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)

Cholesterol (cytosol)

StAR

Cholesterol

Cholesterol

CYP11A1
P450scc

3 β -HSD

CYP21A2
21-
Hydroxylase

Progesterone

Progesterone

17-OH-P

DHEA

Δ 4 -
Adione

Corticosterone (B)

Cortisol

Aldosterone

C21

C19

La stéroïdogénèse

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)

Cholesterol (cytosol)

StAR

Cholesterol

Cholesterol

CYP11A1
P450scc

Progesterone

Progesterone

CYP21A2
21-
Hydroxylase

17-OH-P

DHEA

Δ^4 -
Adione

Corticosterone (B)

Cortisol

Aldosterone

C21

C19

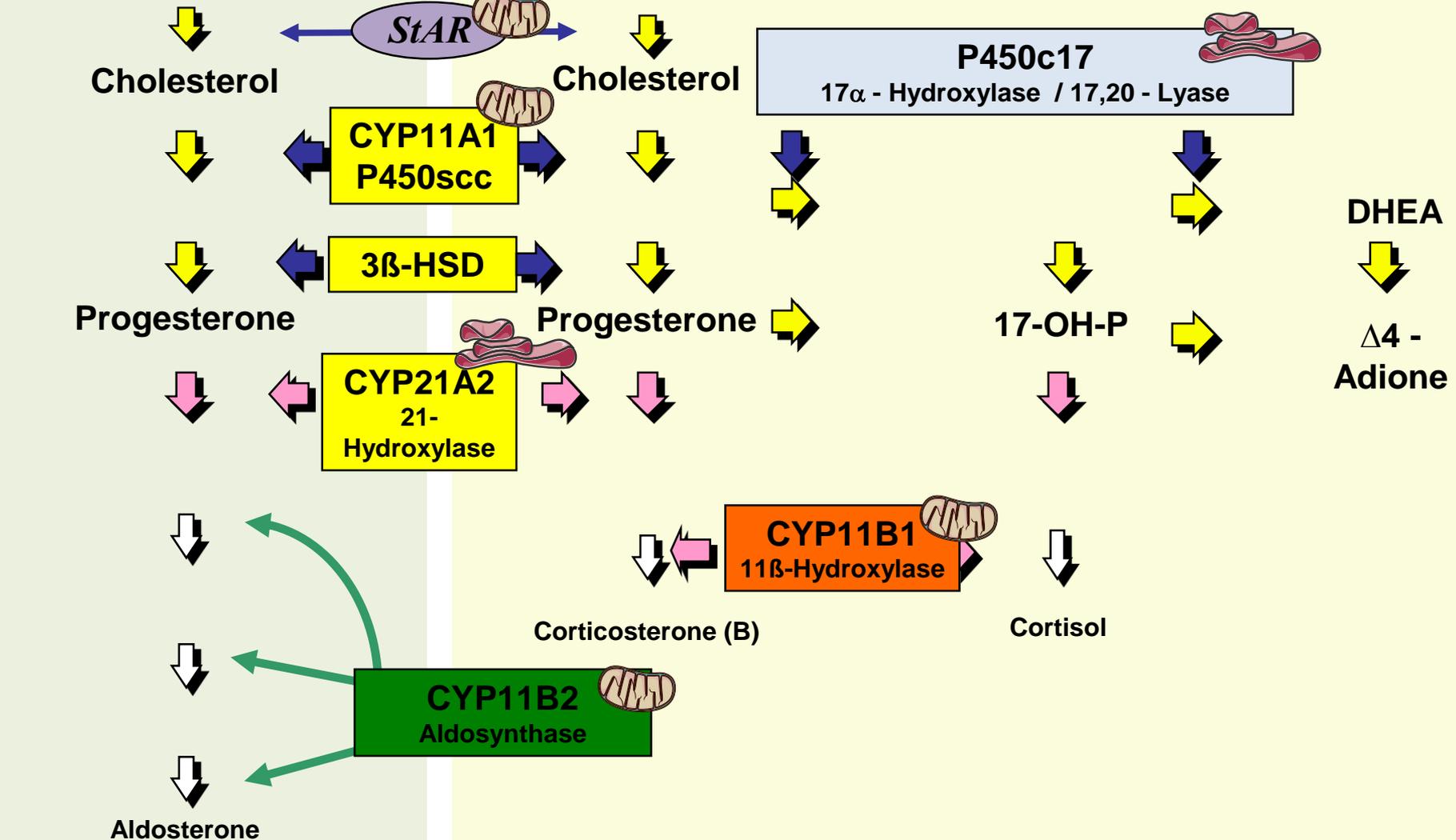
La stéroïdogénèse

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)

Cholesterol (cytosol)



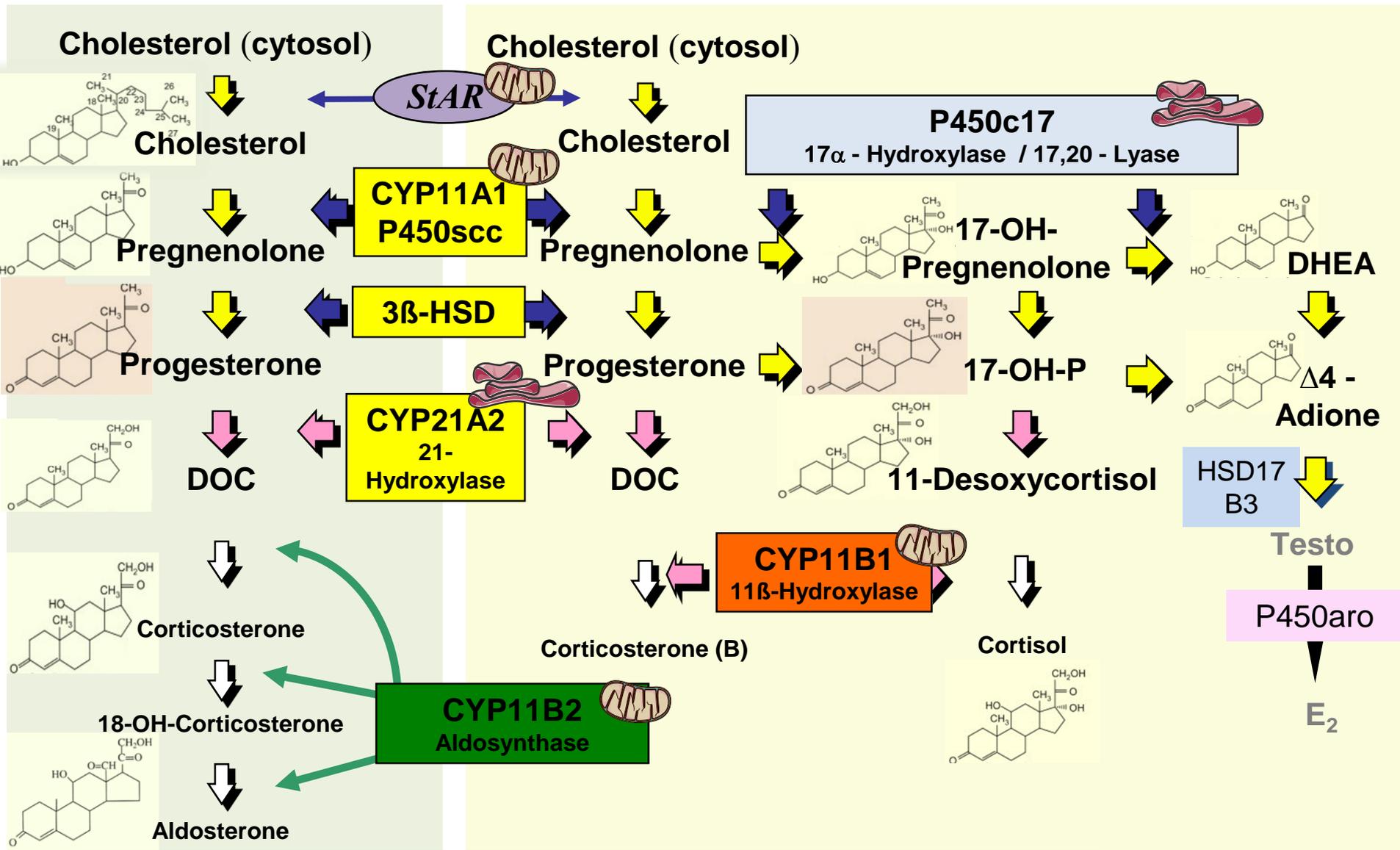
C21

C19

La stéroïdogénèse

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis



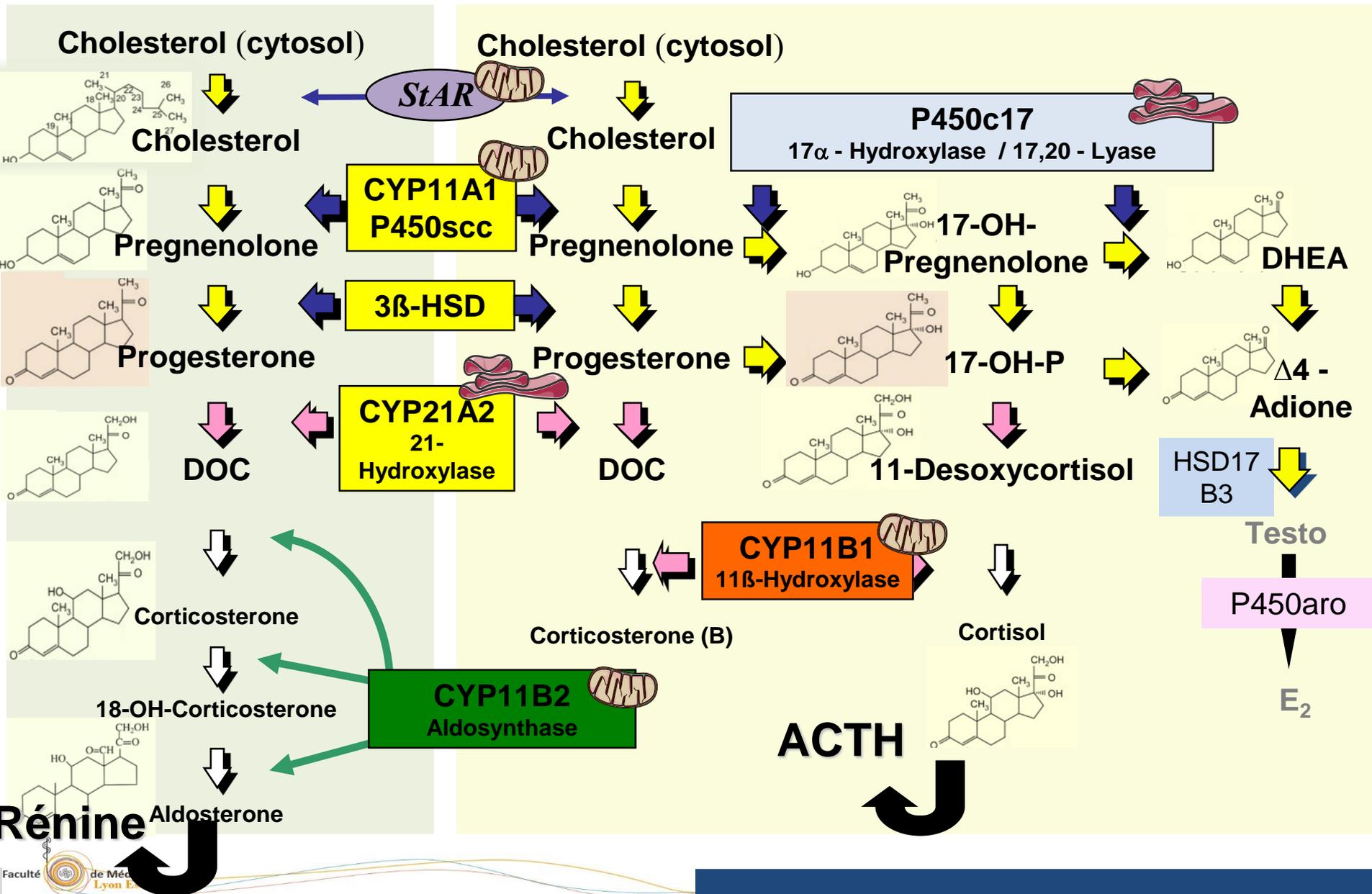
C21

C19

La stéroïdogénèse

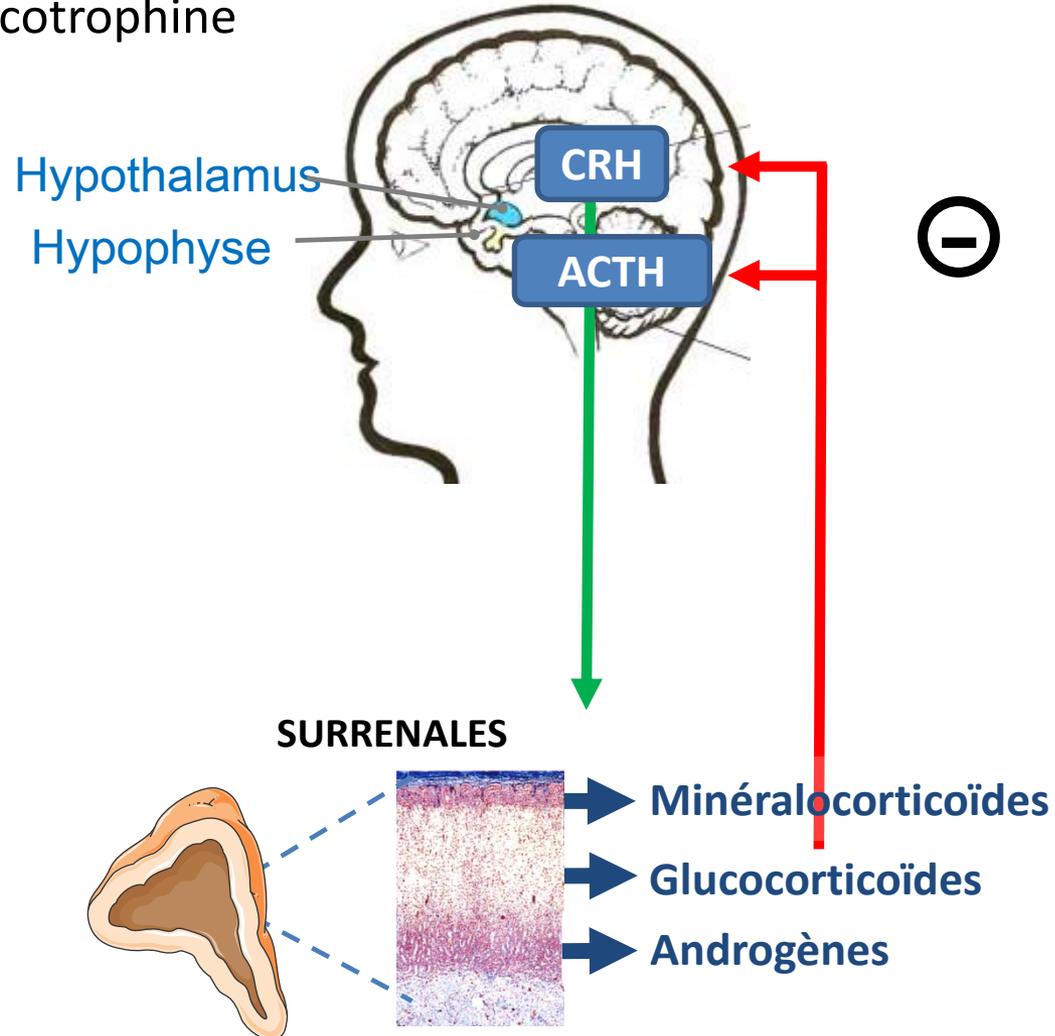
Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis

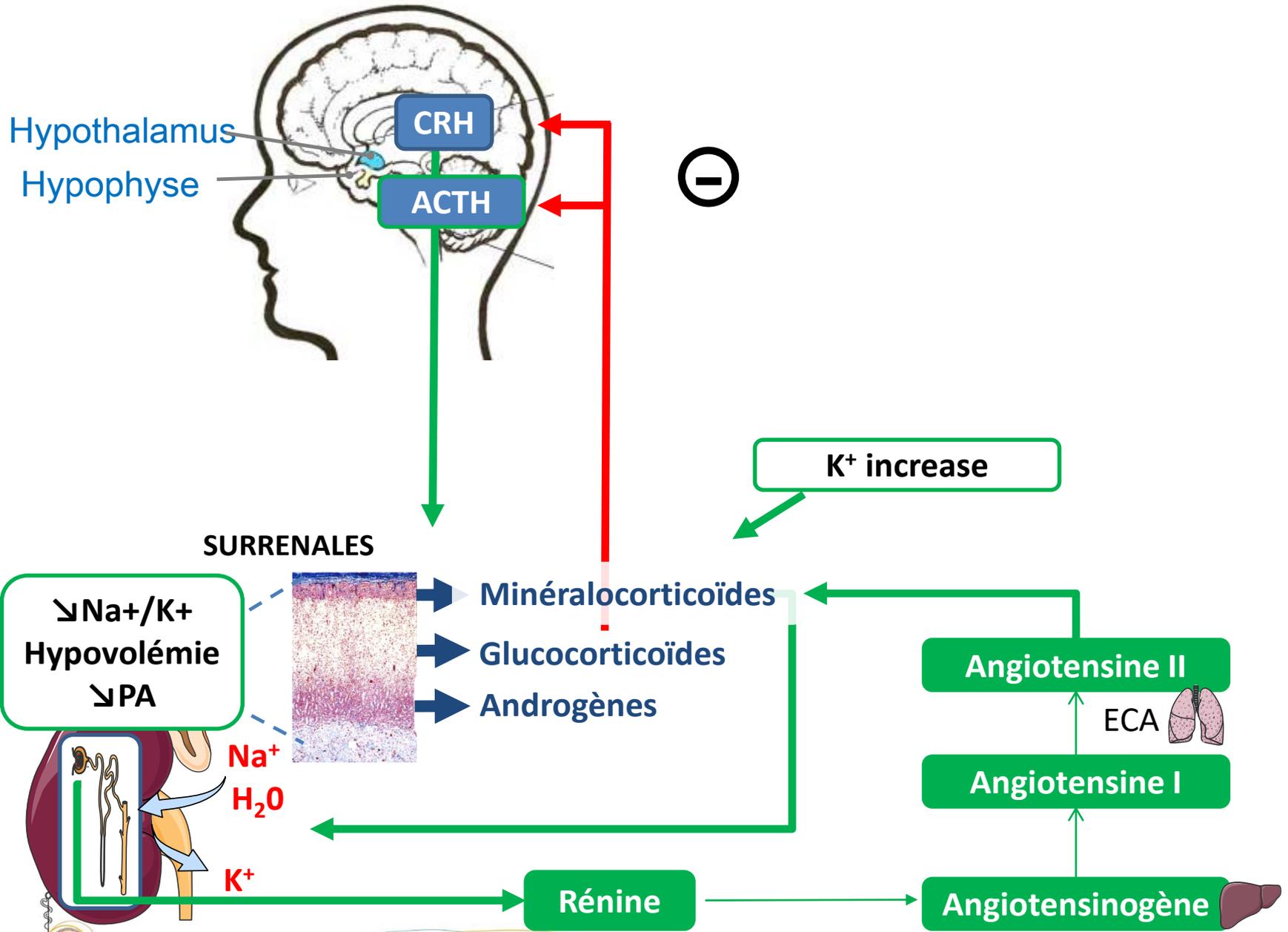


CRH= corticotropin releasing hormone

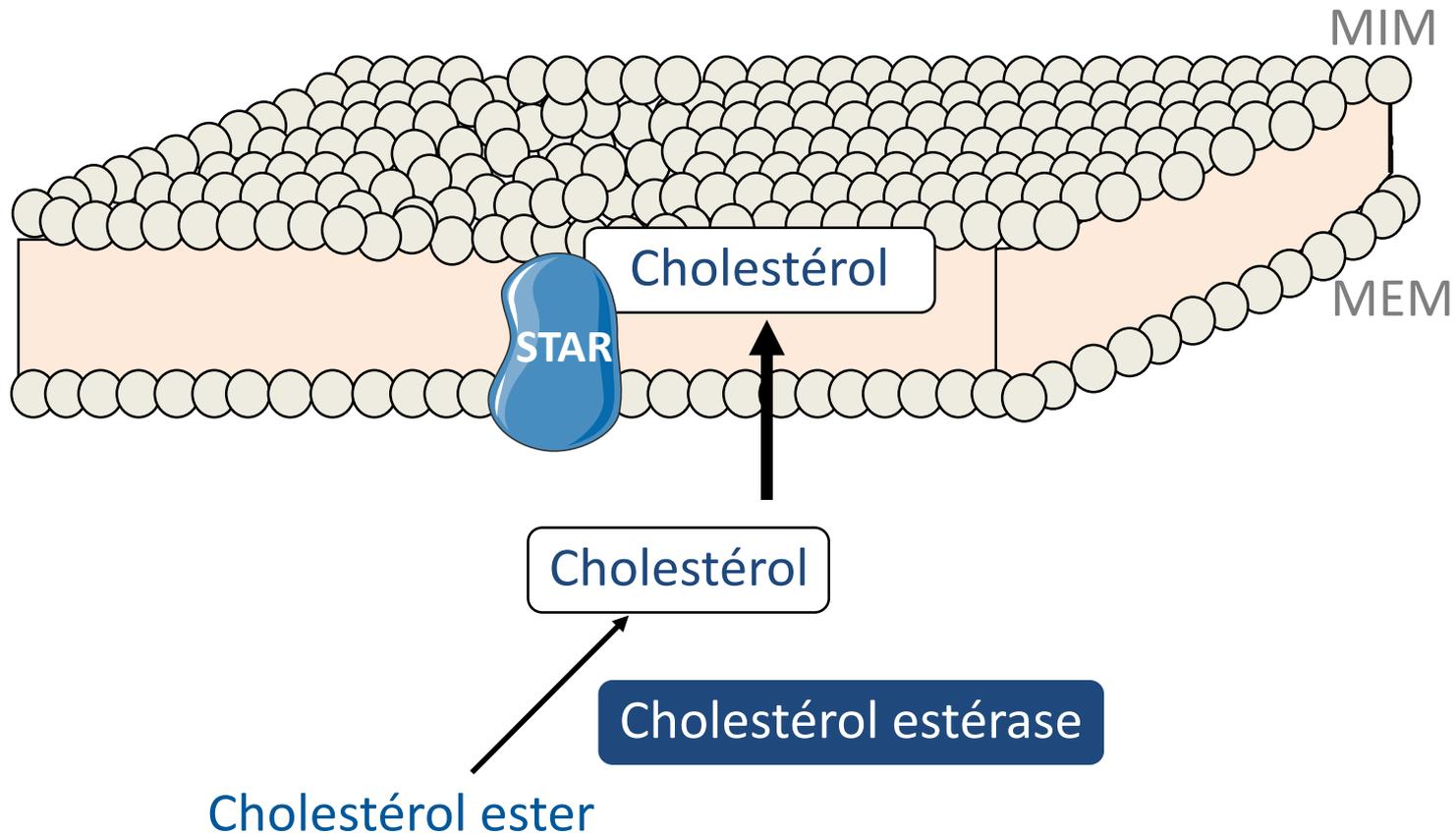
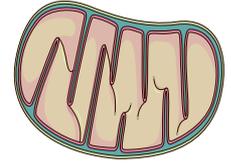
ACTH = adrénocorticotrophine



Régulation: Le système rénine angiotensine



STAR: steroidogenic acute regulatory protein



Premières étapes de la stéroïdogénèse

I/ Les sources de cholestérol

II/ **Les différentes étapes**

III/ Exemples de déficits

1. **Les premières étapes**

2. La 17-hydroxylation

3. Les étapes communes

4. L'aldosynthase

5. La 17,20 lyase

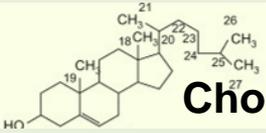
Premières étapes : transfert à la mitochondrie

I/ Les sources de cholestérol
II/ Les différentes étapes
III/ Exemples de déficits

1. Les premières étapes
2. La 17-hydroxylation
3. Les étapes communes
4. L'aldosynthase
5. La 17,20 lyase

Zona Glomerulosa

Cholesterol (cytosol)



Cholesterol



Cholesterol

Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)

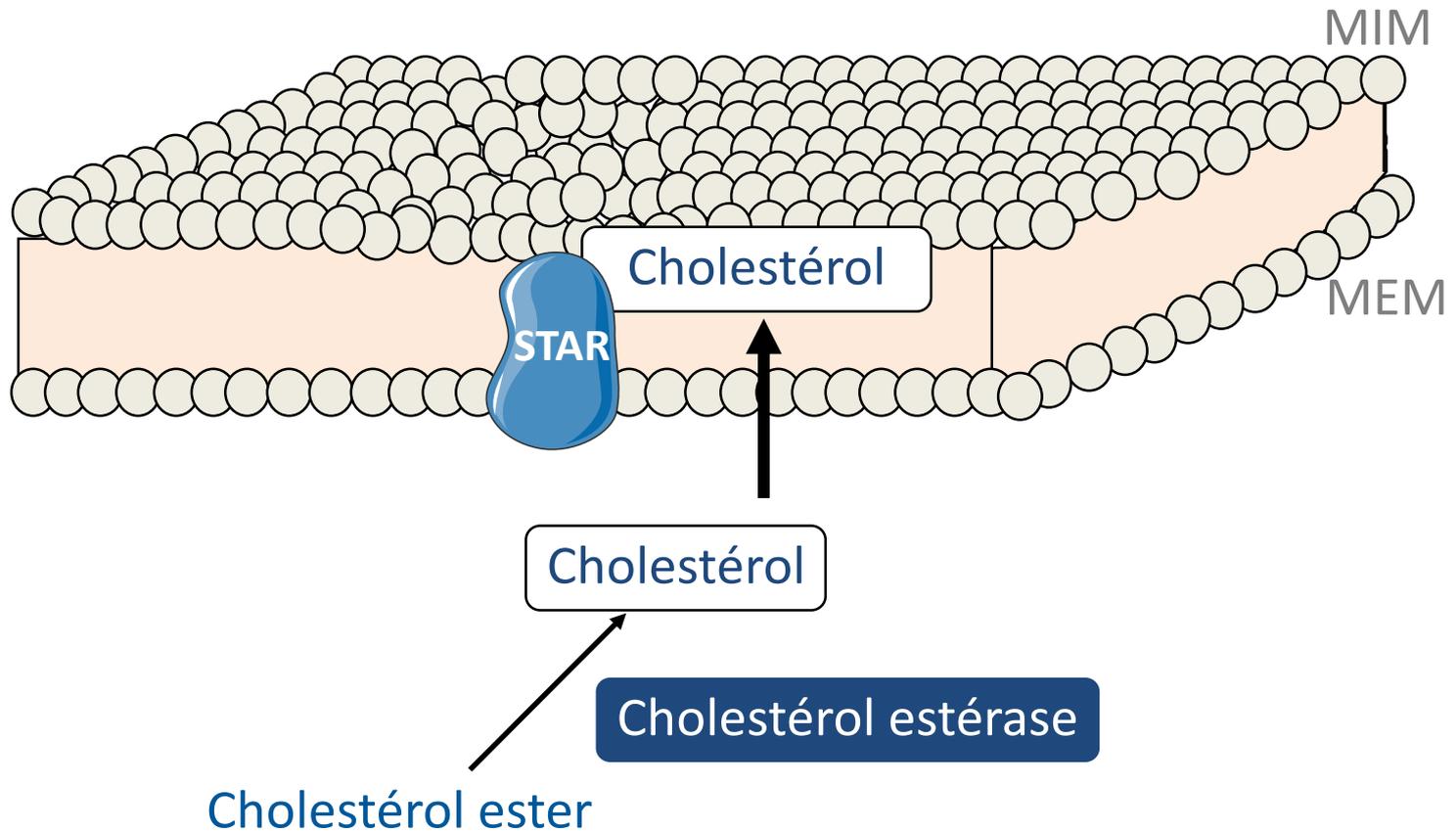
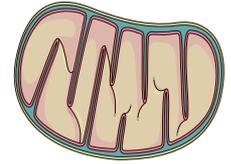


Cholesterol

Premières étapes de la stéroïdogénèse

I/ Les sources de cholestérol
II/ Les différentes étapes
III/ Exemples de déficits

1. Les premières étapes
2. La 17-hydroxylation
3. Les étapes communes
4. L'aldosynthase
5. La 17,20 lyase



Premières étapes de la stéroïdogénèse

I/ Les sources de cholestérol

II/ Les différentes étapes

III/ Exemples de déficits

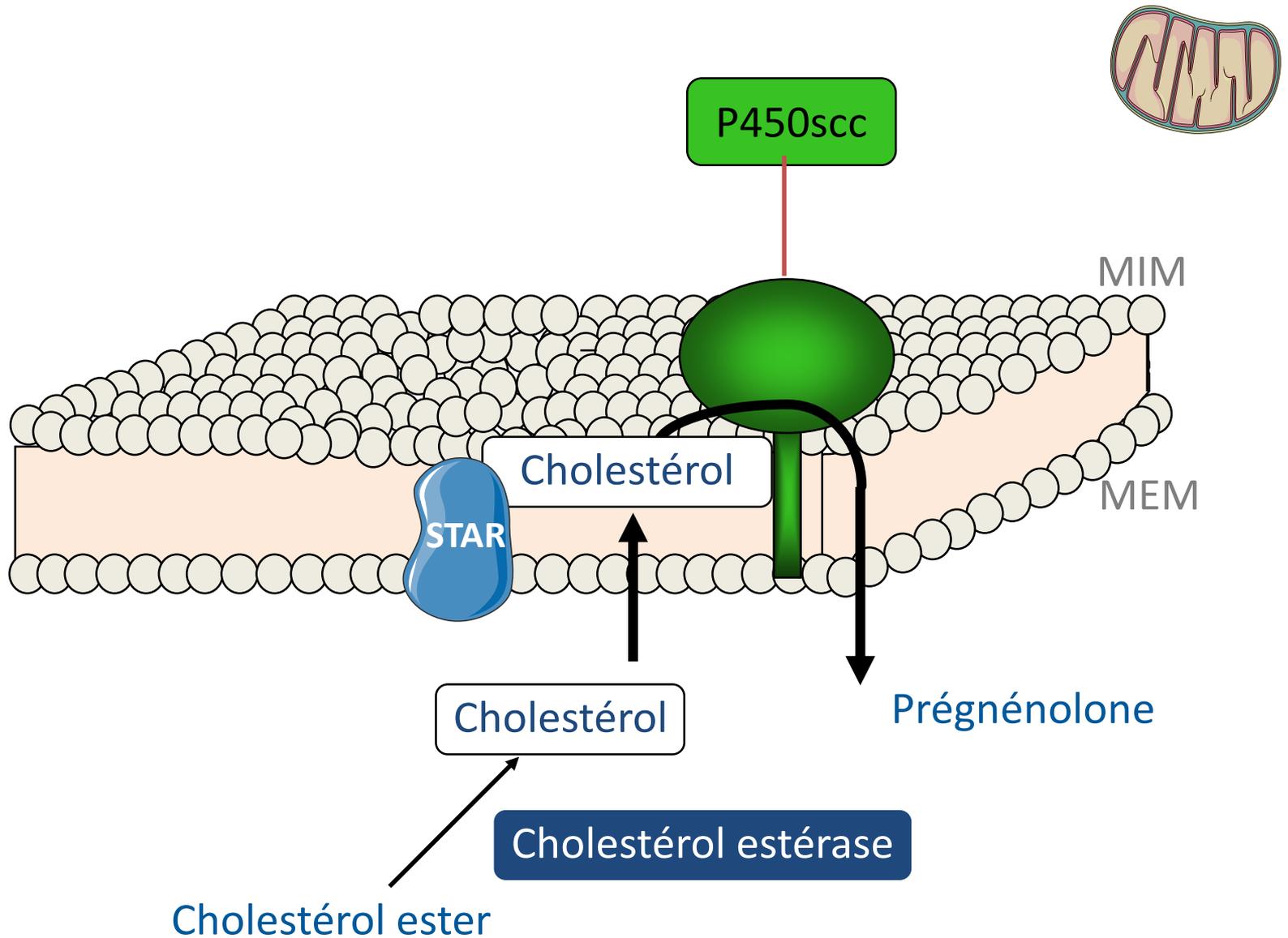
1. Les premières étapes

2. La 17-hydroxylation

3. Les étapes communes

4. L'aldosynthase

5. La 17,20 lyase



Premières étapes de la stéroïdogénèse

I/ Les sources de cholestérol

II/ Les différentes étapes

III/ Exemples de déficits

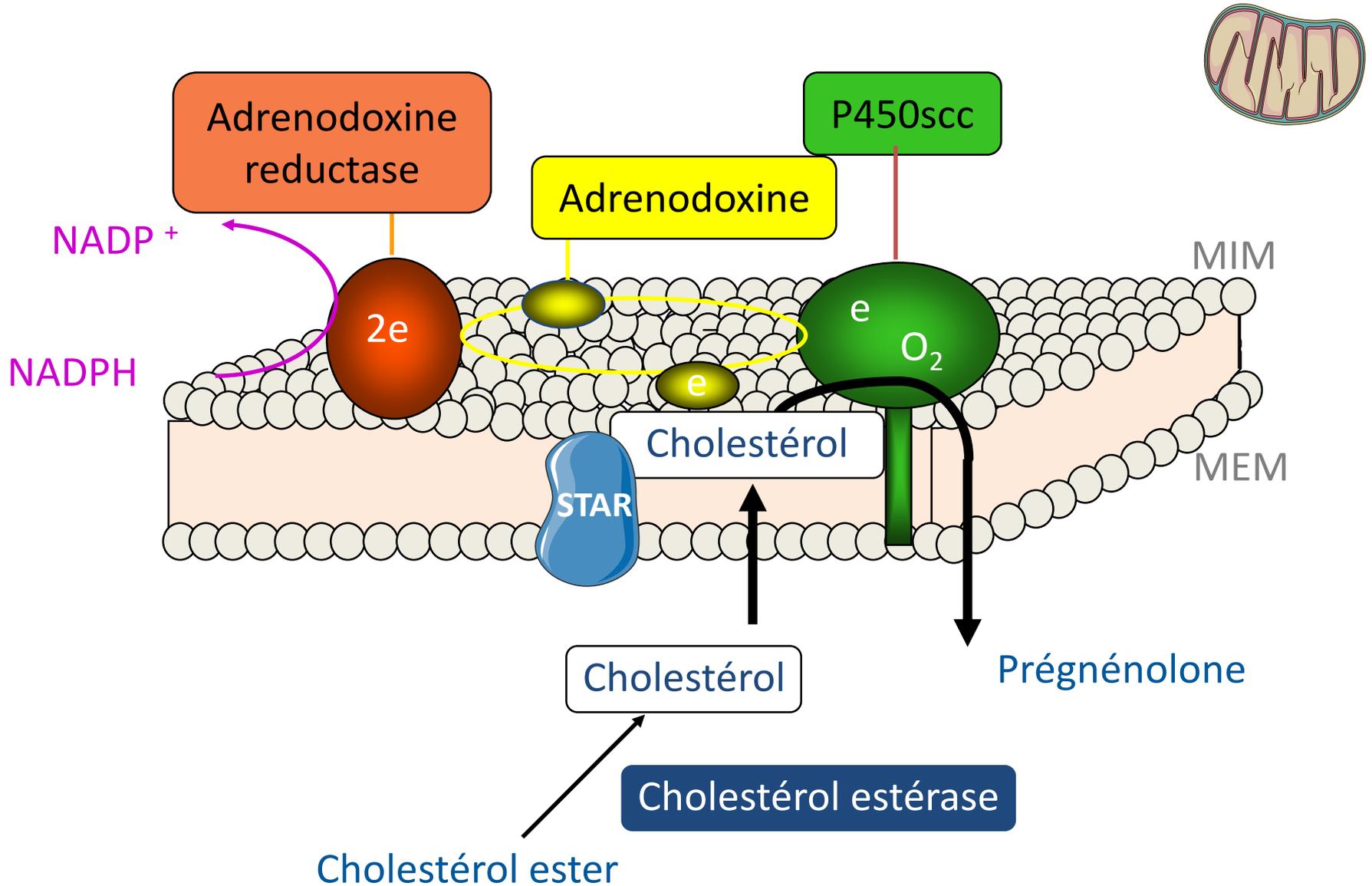
1. Les premières étapes

2. La 17-hydroxylation

3. Les étapes communes

4. L'aldosynthase

5. La 17,20 lyase



Premières étapes:

Clivage de la chaîne latérale → C21

I/ Les sources de cholestérol

II/ Les différentes étapes

III/ Exemples de déficits

1. Les premières étapes

2. La 17-hydroxylation

3. Les étapes communes

4. L'aldosynthase

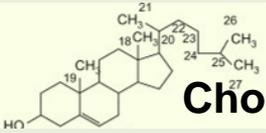
5. La 17,20 lyase

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis

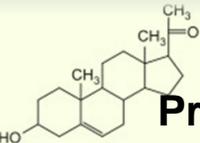
Cholesterol (cytosol)

Cholesterol (cytosol)



Cholesterol

Cholesterol



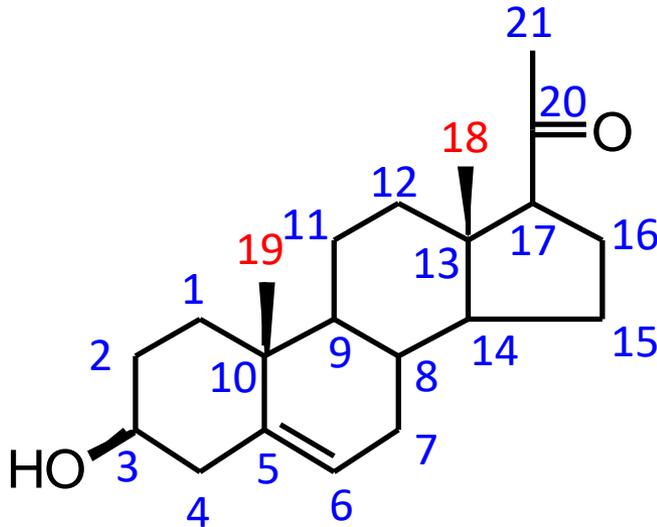
Pregnenolone

Pregnenolone

StAR
CYP11A1
P450scc

P450 side chain cleavage ou CYP11A1

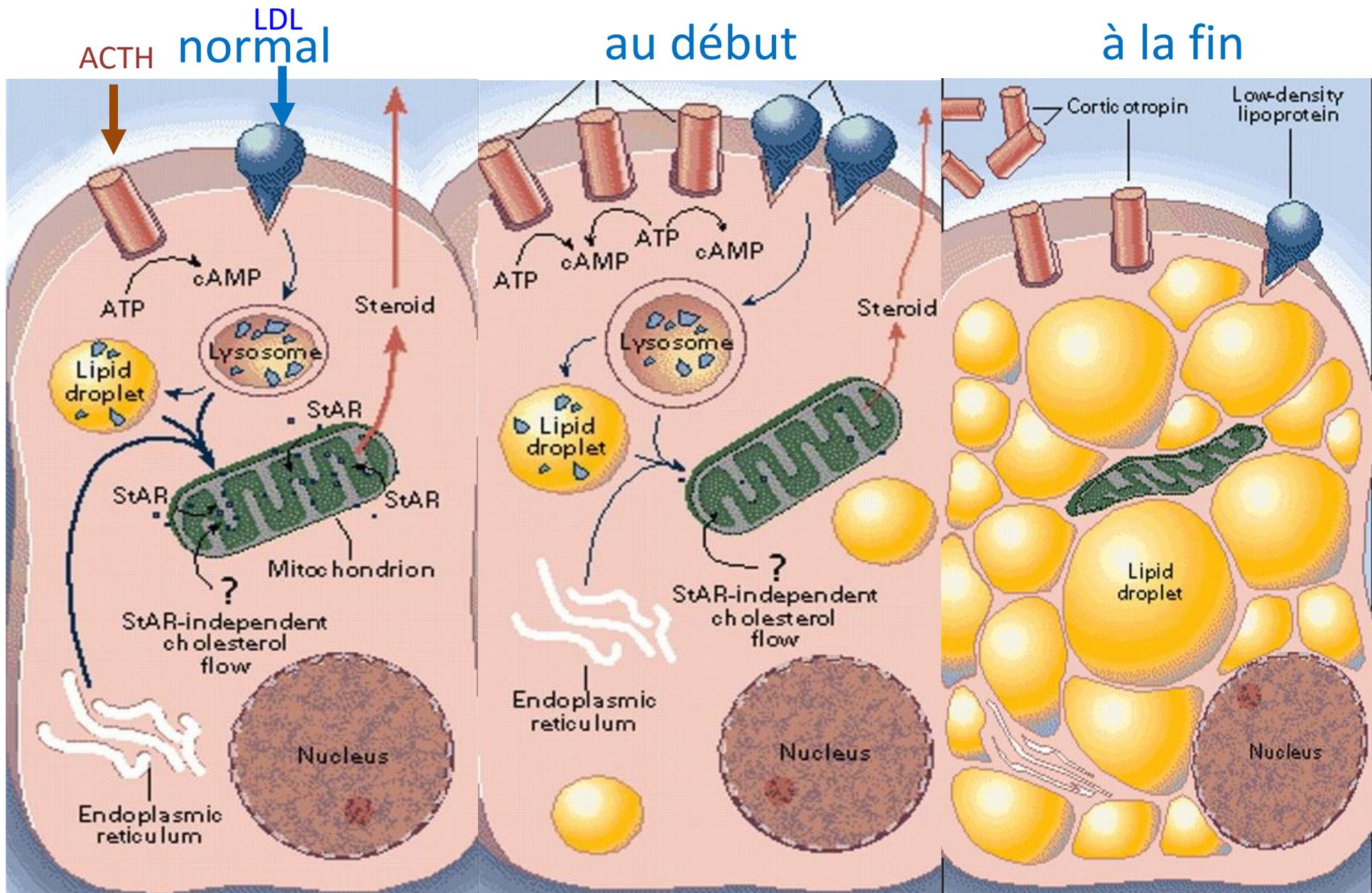
20 hydroxylase, 22 hydroxylase, 20-22 desmolase

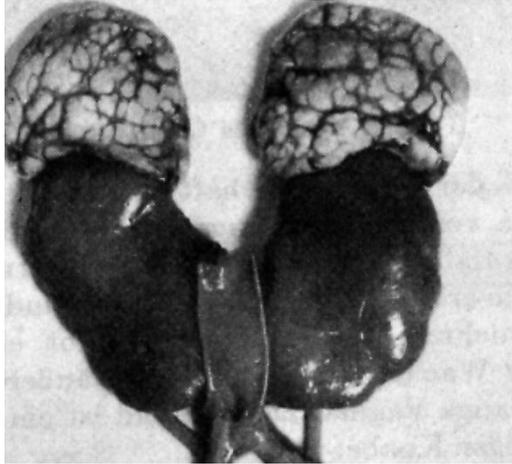


Hyperplasie lipoïde congénitale des surrénales

I/ Les sources de cholestérol
 II/ Les différentes étapes
 III/ Exemples de déficits

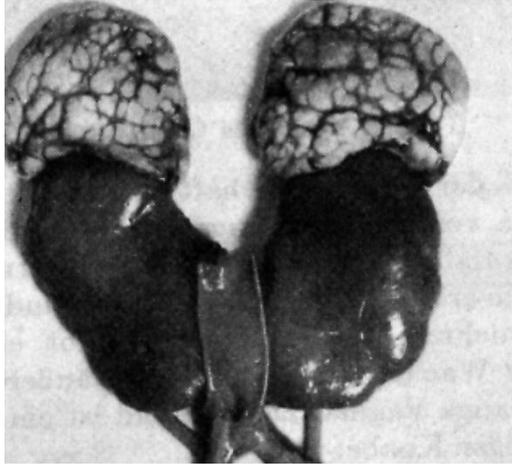
1. Les premières étapes
2. La 17-hydroxylation
3. Les étapes communes
4. L'aldosynthase
5. La 17,20 lyase





1 cas à 6 mois

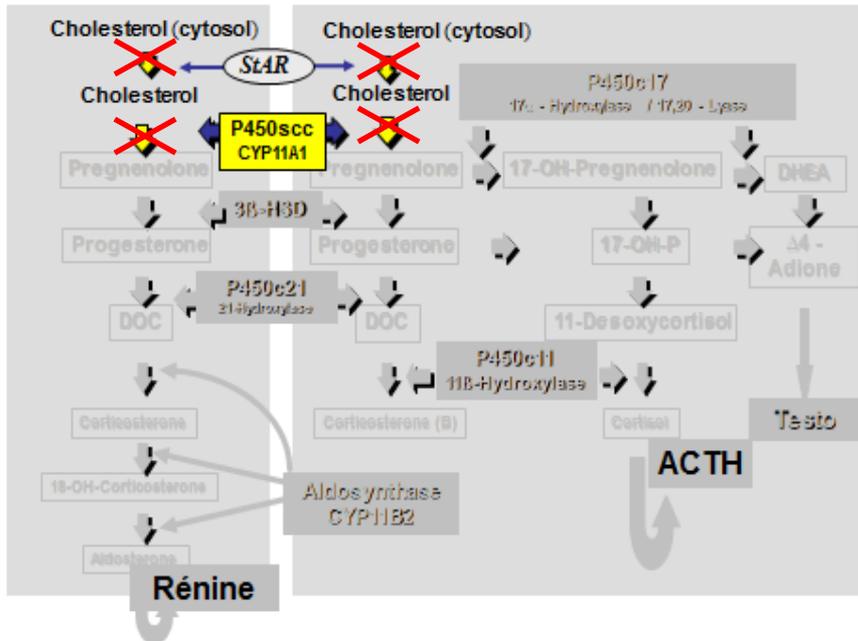
- **Hyperplasie Lipoïde Congénitale des surrénales**
Déficit de la 1ère étape de la stéroïdogénèse
 - Mutation de StAR
 - Mutation de CYP11A1 (P450scc)



■ Hyperplasie Lipoïde Congénitale des surrénales Déficit de la 1ère étape de la stéroïdogénèse

- Mutation de StAR
- Mutation de CYP11A1 (P450scc)

1 cas à 6 mois



Taux effondrés de tous les stéroïdes

perte de sel
 Déshydratation
 Hypoglycémie
 phénotype féminin ♀

Surrénale adulte

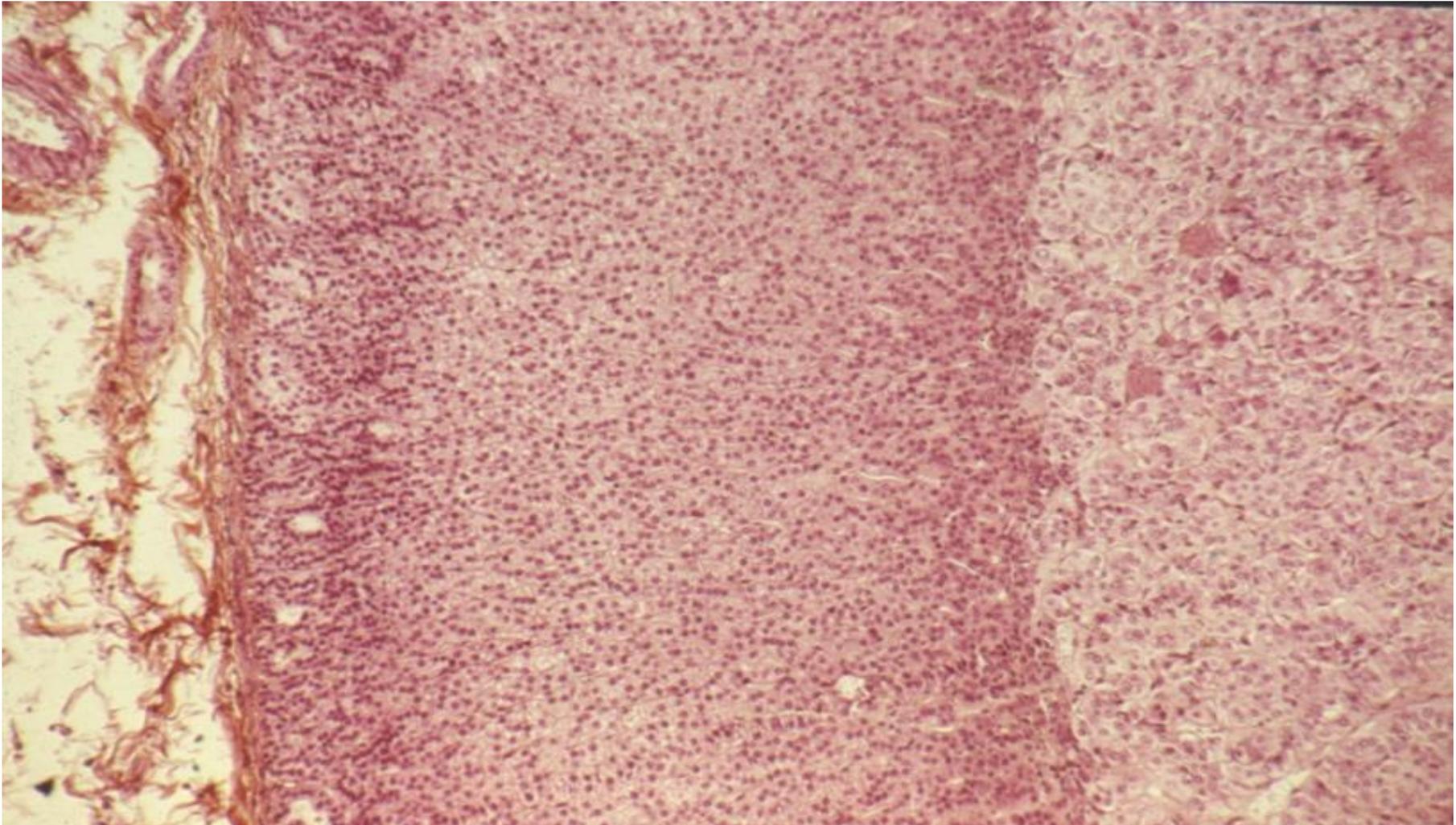
Cortex

Zona
glomerulosa

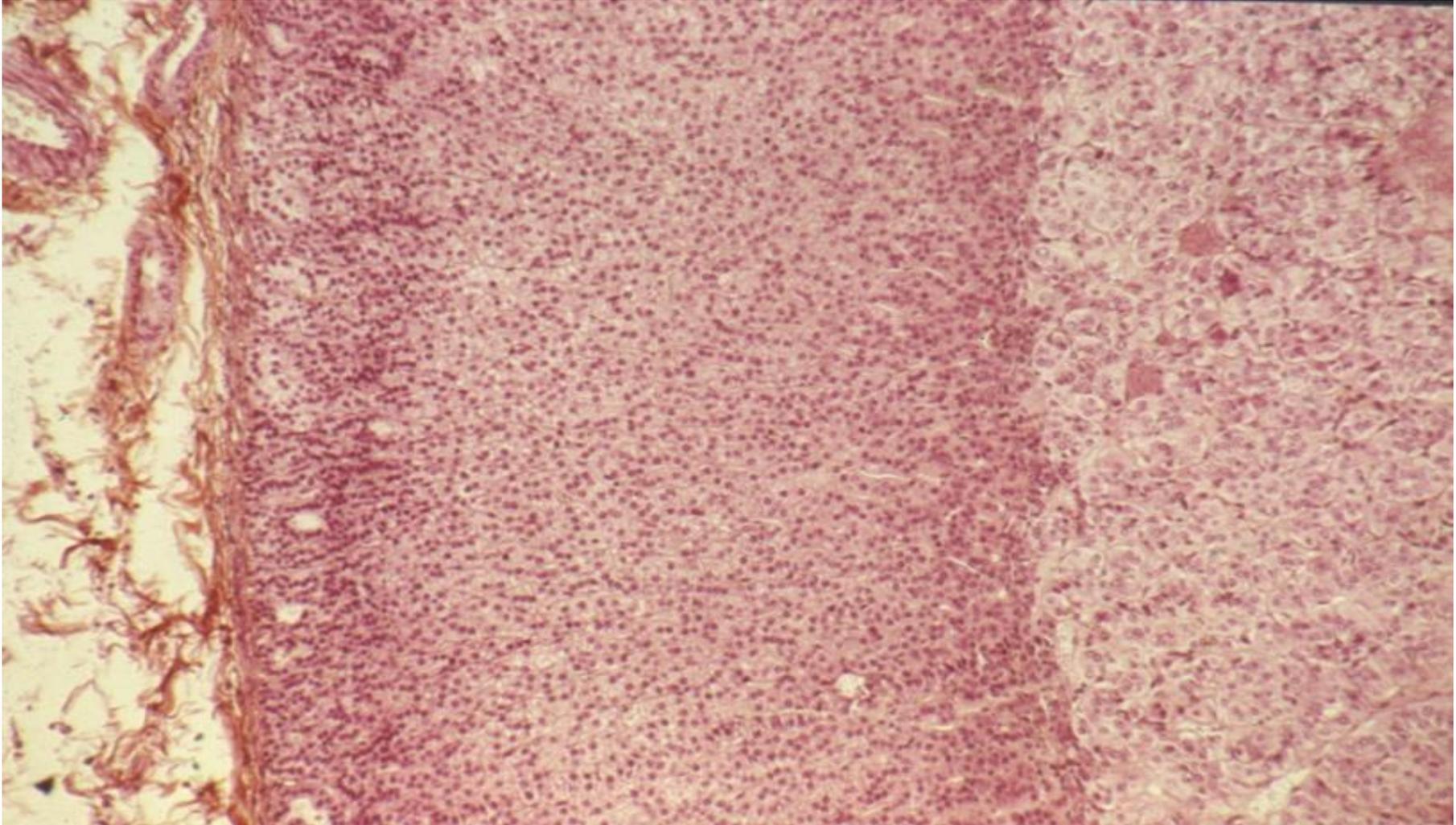
Zona
fasciculata

Zona
reticularis

Médullo-
surrénale



Zona fasciculata



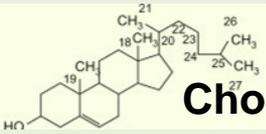
P450c17

I/ Les sources de cholestérol
II/ Les différentes étapes
III/ Exemples de déficits

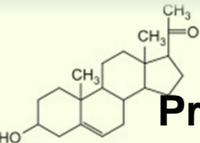
1. Les premières étapes
2. La 17-hydroxylation:
3. Les étapes communes
4. L'aldosynthase
5. La 17,20 lyase

Zona Glomerulosa

Cholesterol (cytosol)



Cholesterol



Pregnenolone

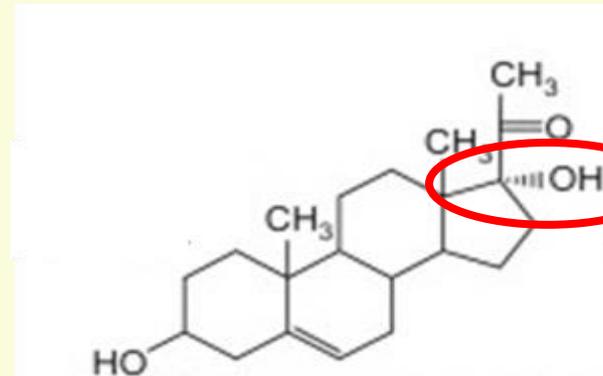
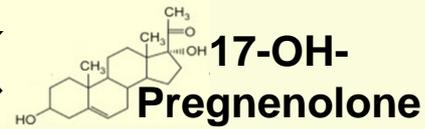


Cholesterol (cytosol)

Cholesterol



Pregnenolone



Trafic intracellulaire

I/ Les sources de cholestérol

II/ Les différentes étapes

III/ Exemples de déficits

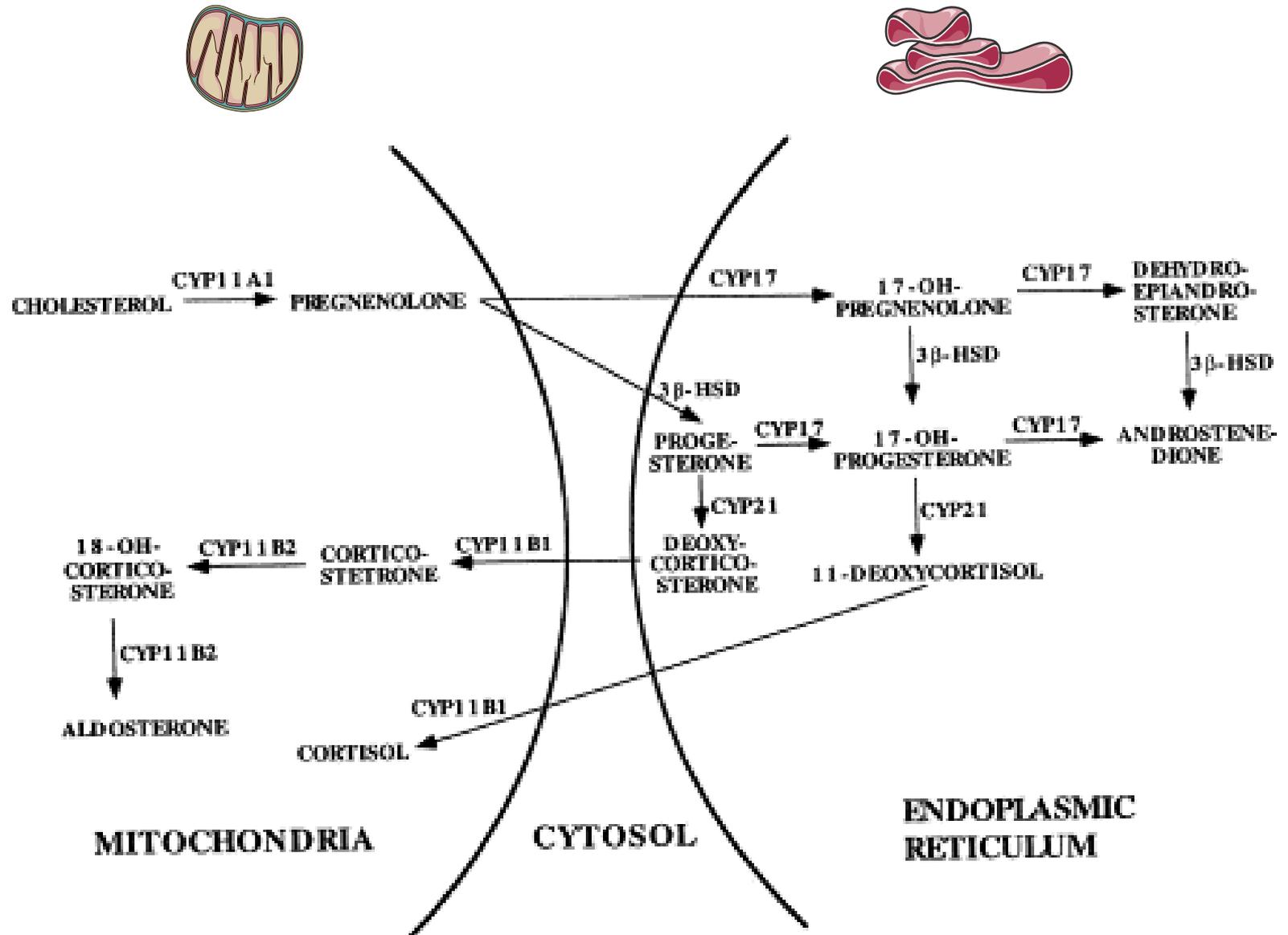
1. Les premières étapes

2. La 17-hydroxylation:

3. Les étapes communes

4. L'aldosynthase

5. La 17,20 lyase



Voie $\Delta 5-\Delta 4$

I/ Les sources de cholestérol

II/ Les différentes étapes

III/ Exemples de déficits

1. Les premières étapes

2. La 17-hydroxylation

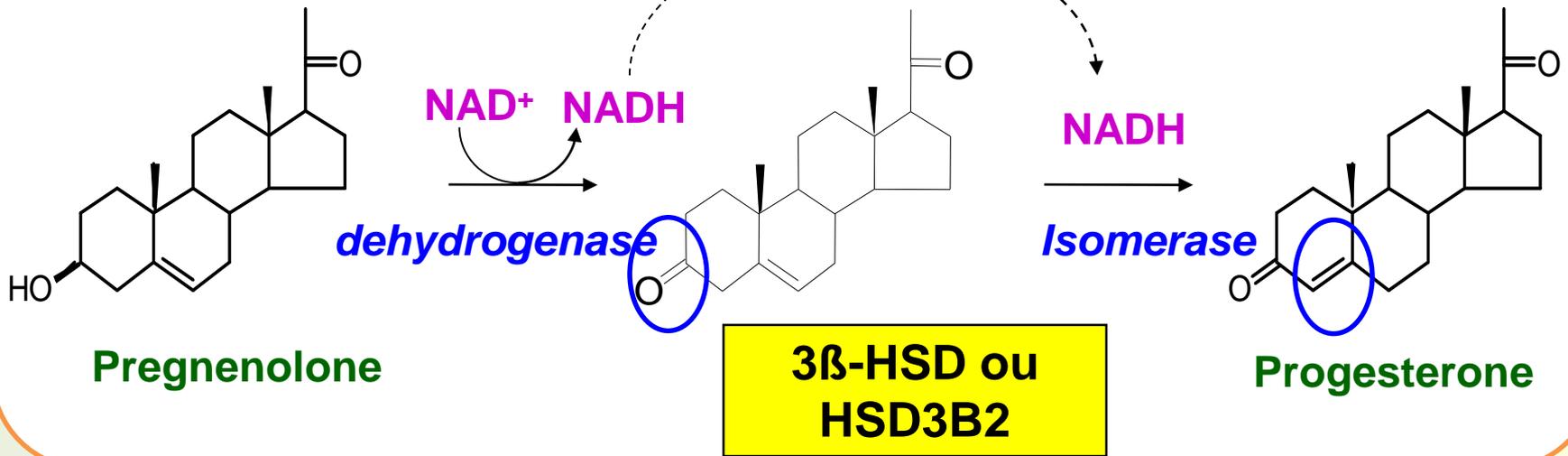
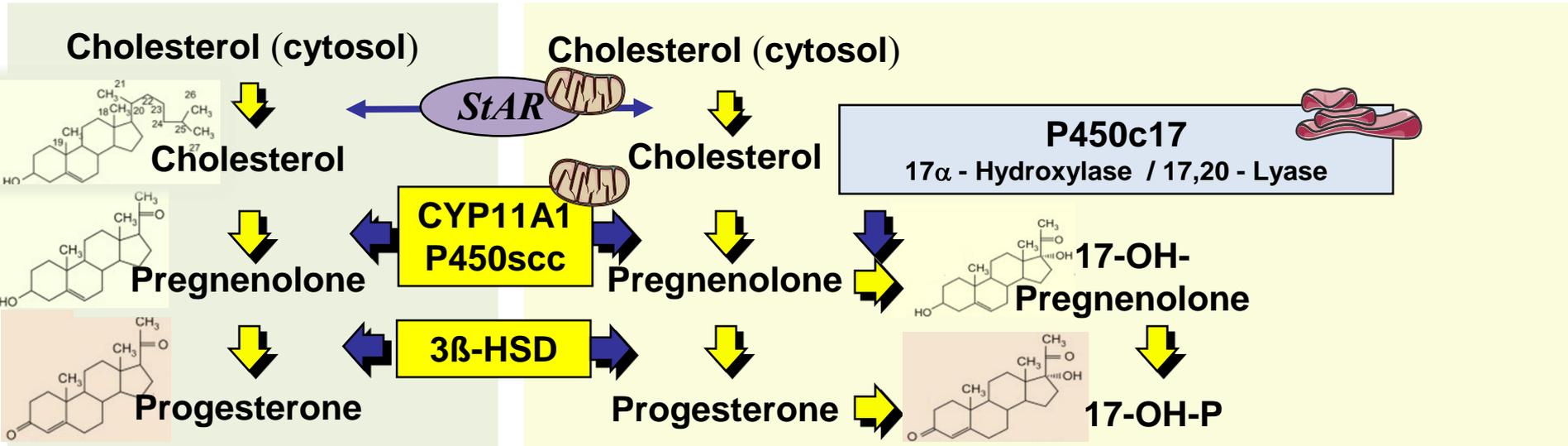
3. Les étapes communes

4. L'aldosynthase

5. La 17,20 lyase

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis



21-hydroxylase

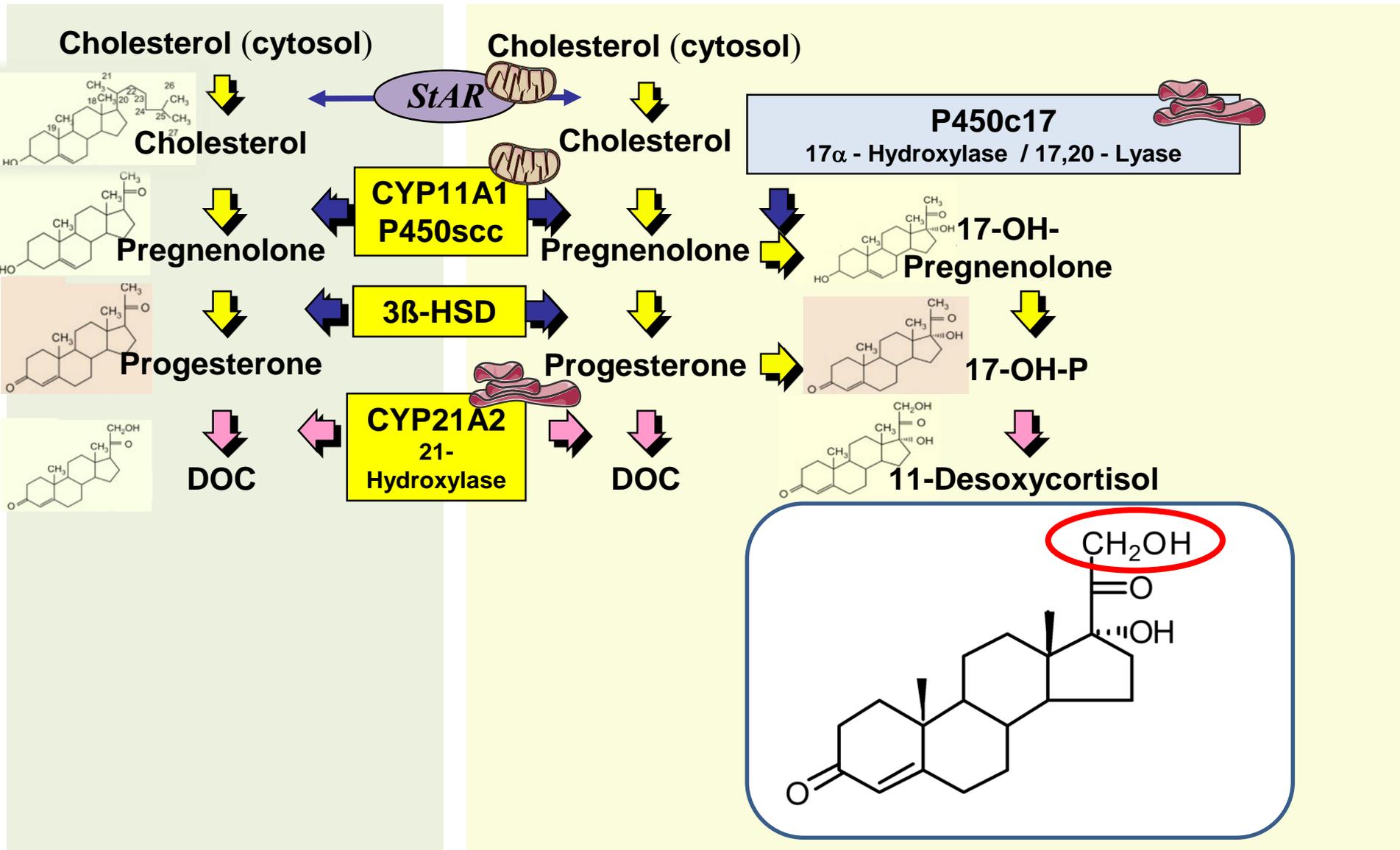
I/ Les sources de cholestérol
 II/ Les différentes étapes
 III/ Exemples de déficits

1. Les premières étapes
 2. La 17-hydroxylation
 3. Les étapes communes

4. L'aldosynthase
 5. La 17,20 lyase

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis



21-hydroxylase

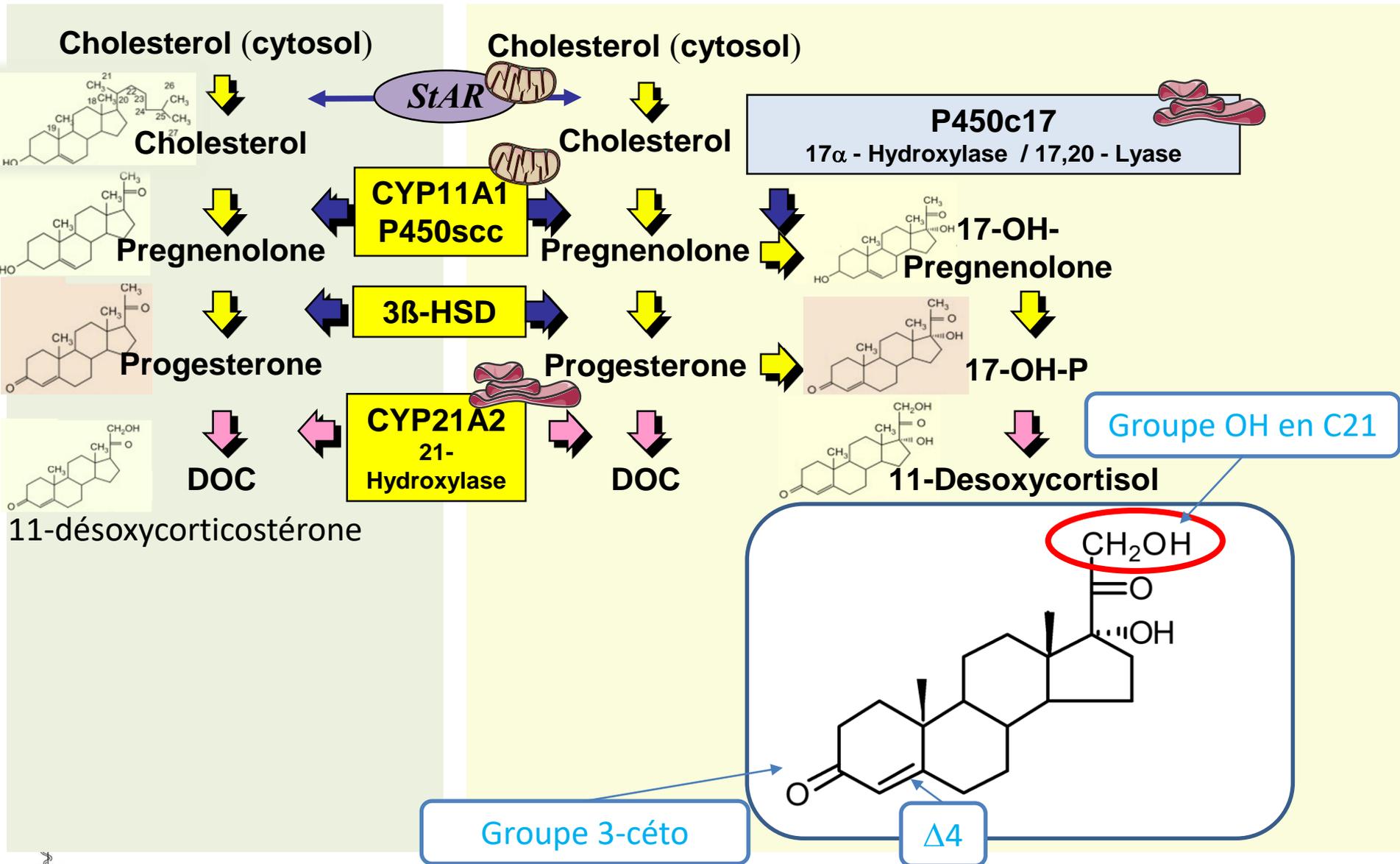
I/ Les sources de cholestérol
 II/ Les différentes étapes
 III/ Exemples de déficits

1. Les premières étapes
 2. La 17-hydroxylation
 3. Les étapes communes

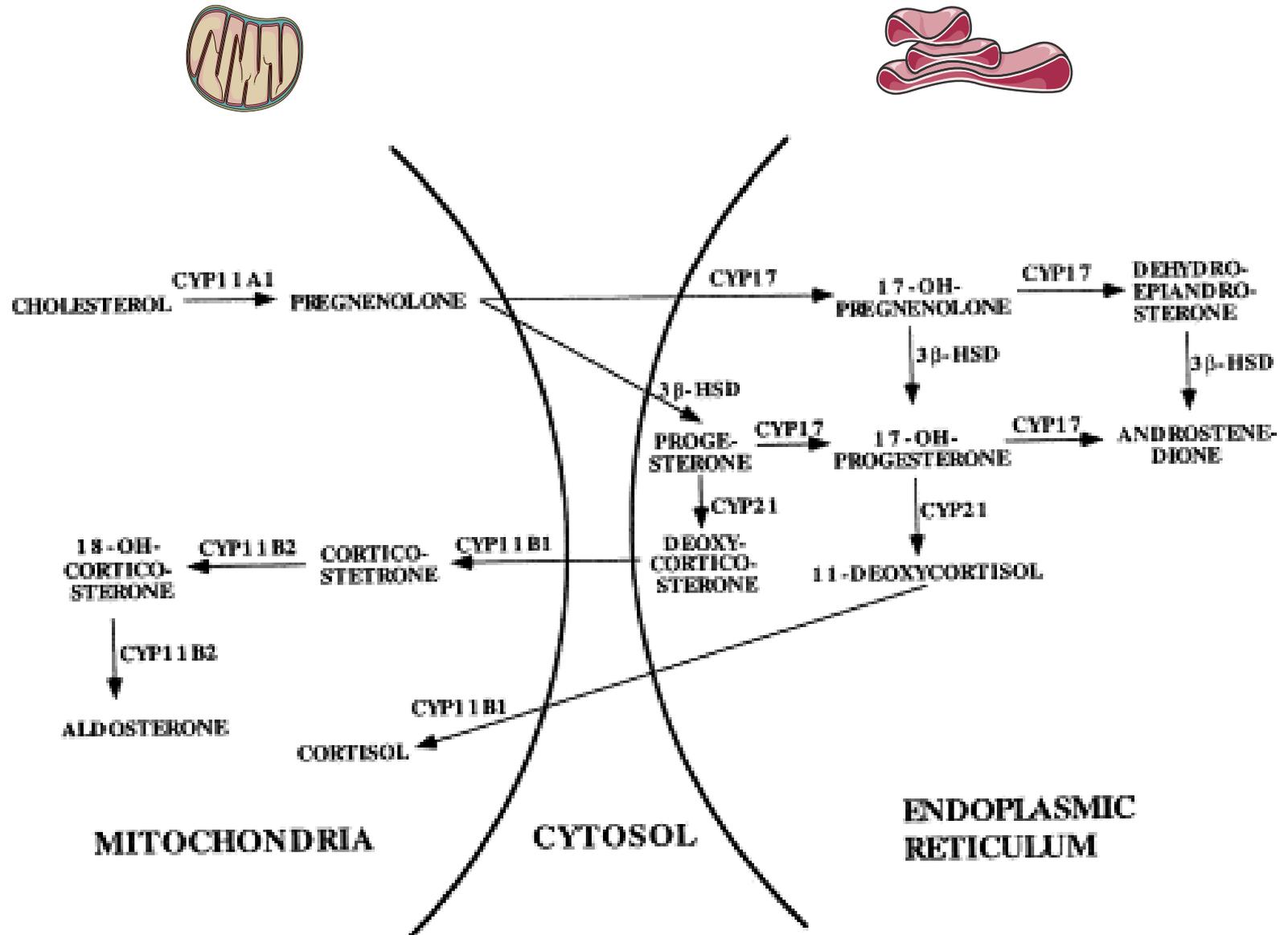
4. L'aldosynthase
 5. La 17,20 lyase

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis



Trafic intracellulaire



Biosynthèse du cortisol

11 β -hydroxylase

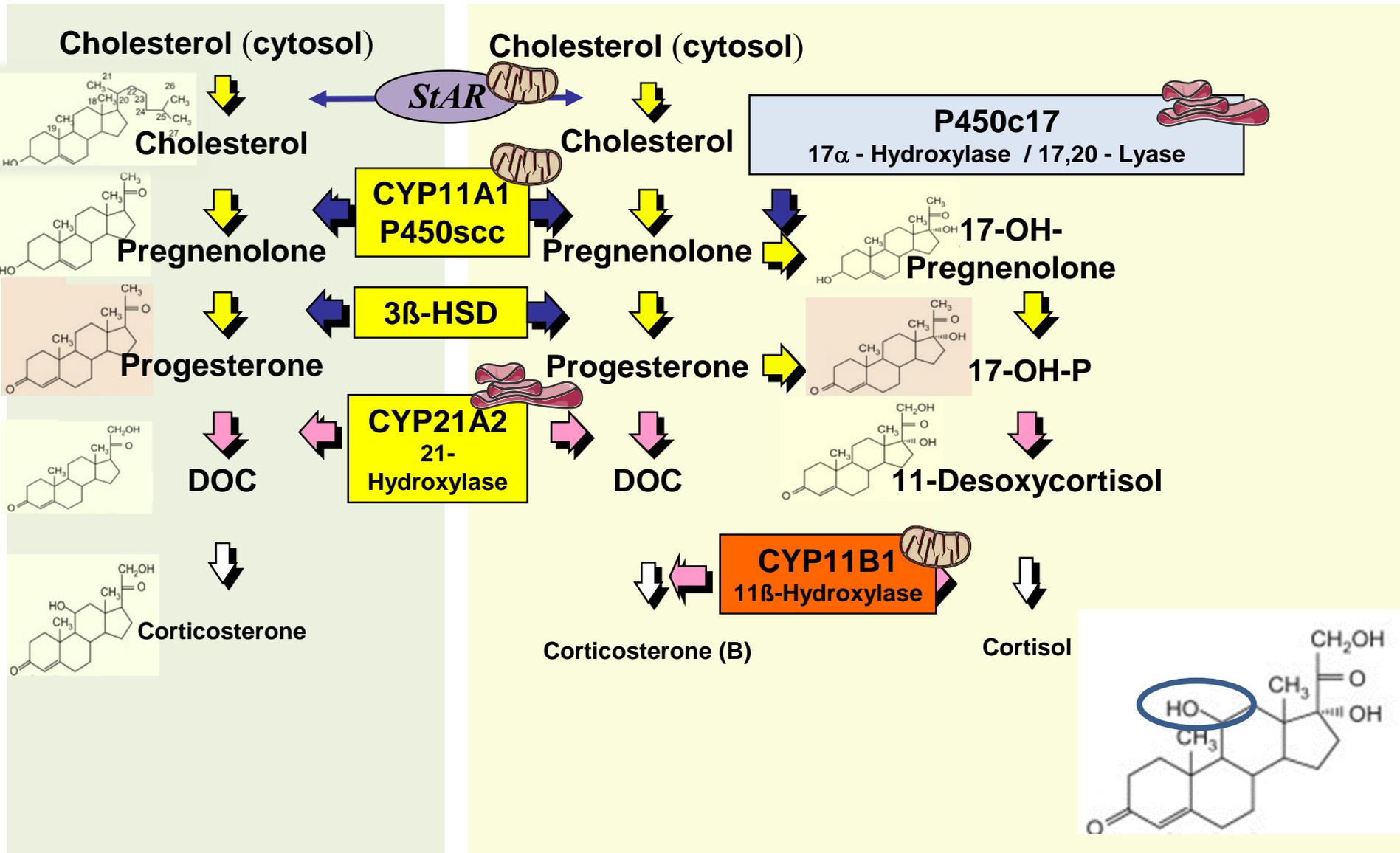
I/ Les sources de cholestérol
 II/ Les différentes étapes
 III/ Exemples de déficits

1. Les premières étapes
 2. La 17-hydroxylase
 3. Les étapes communes

4. L'aldosynthase
 5. La 17,20 lyase

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis



Biosynthèse de l'aldostérone

Aldosynthase

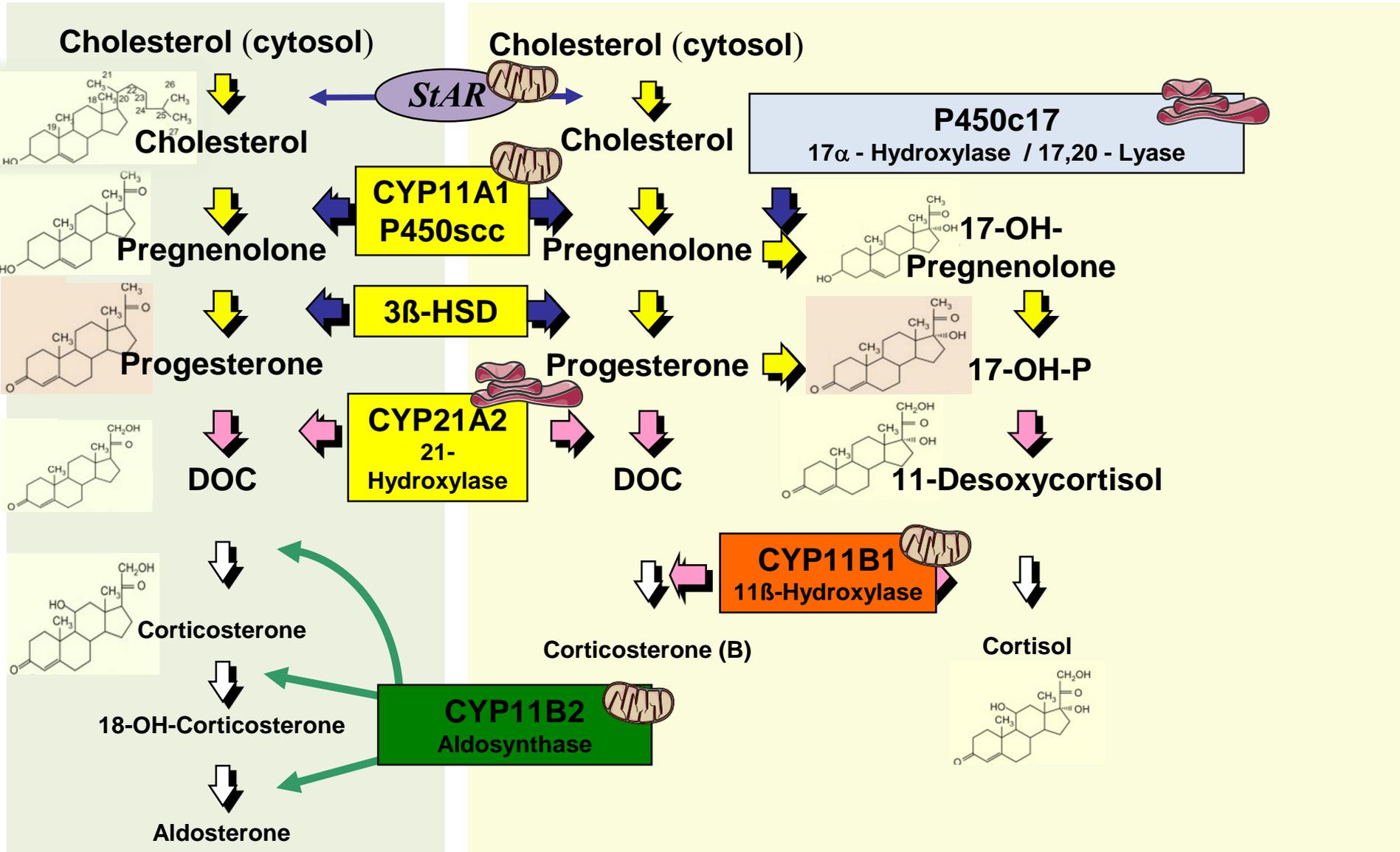
I/ Les sources de cholestérol
 II/ Les différentes étapes
 III/ Exemples de déficits

1. Les premières étapes
 2. La 17 α -hydroxylation
 3. Les étapes communes

4. L'aldosynthase
 5. La 17,20 lyase

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis



Biosynthèse de l'aldostérone

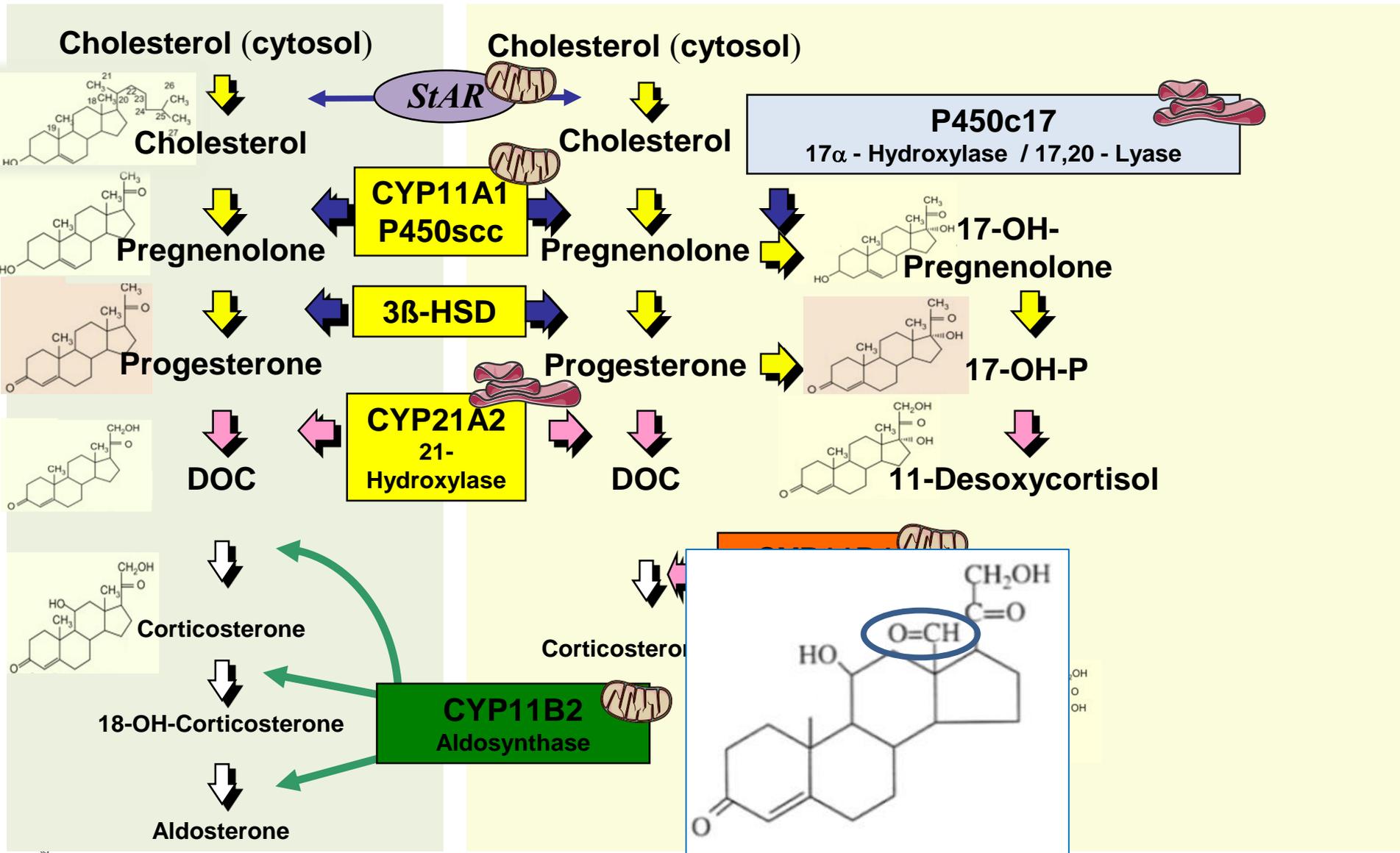
I/ Les sources de cholestérol
 II/ Les différentes étapes
 III/ Exemples de déficits

1. Les premières étapes
 2. La 17-hydroxylation
 3. Les étapes communes

4. L'aldosynthase

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis



La stéroïdogénèse

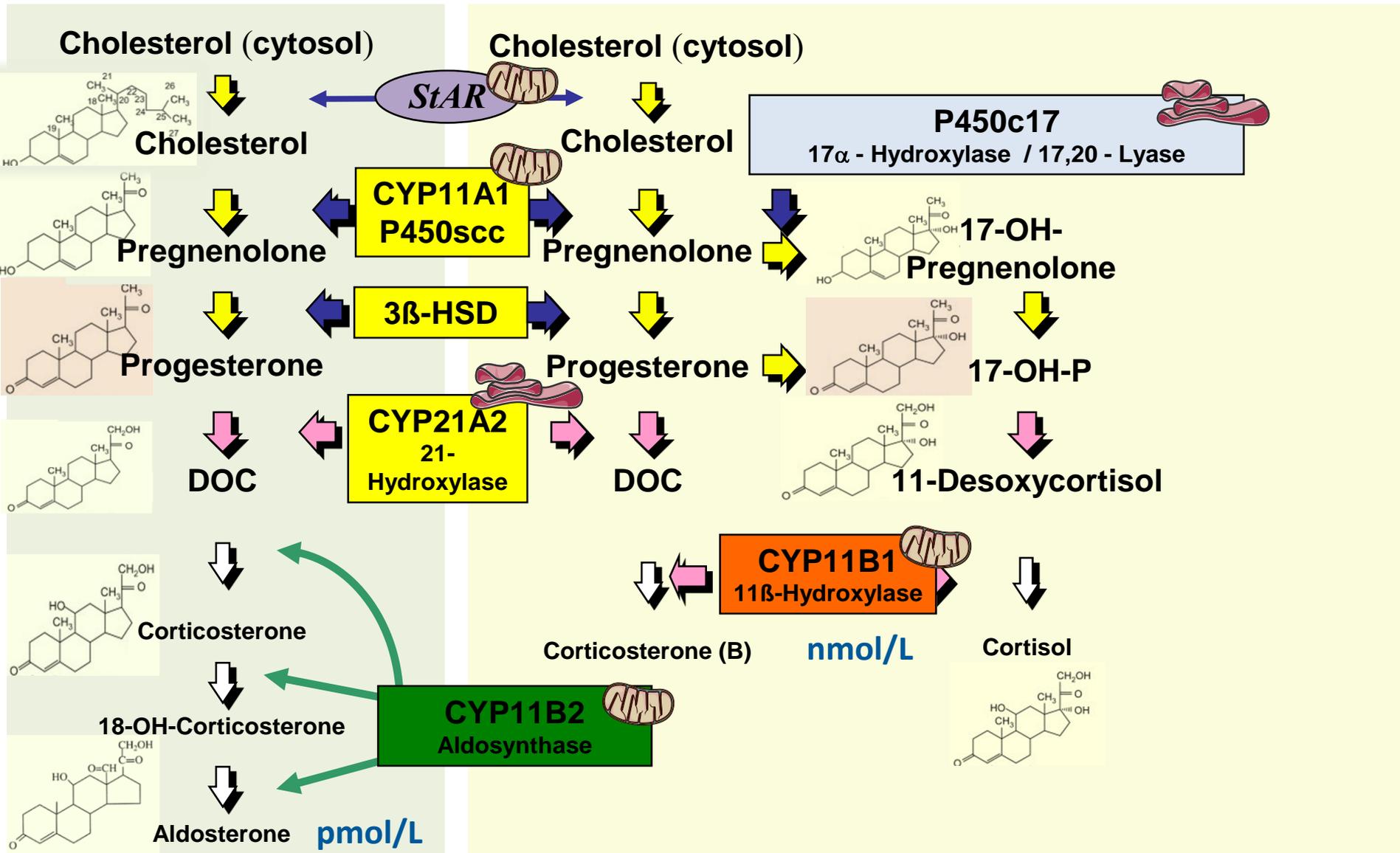
I/ Les sources de cholestérol
 II/ Les différentes étapes
 III/ Exemples de déficits

1. Les premières étapes
 2. La 17-hydroxylation
 3. Les étapes communes

4. L'aldosynthase

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis

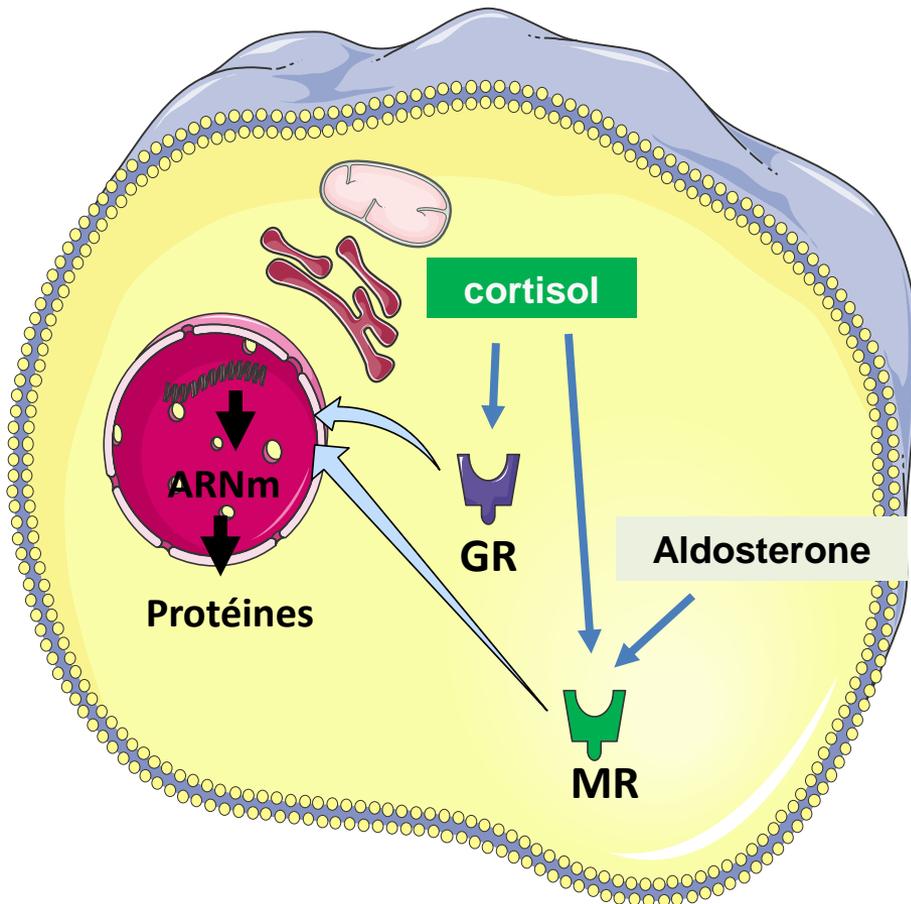


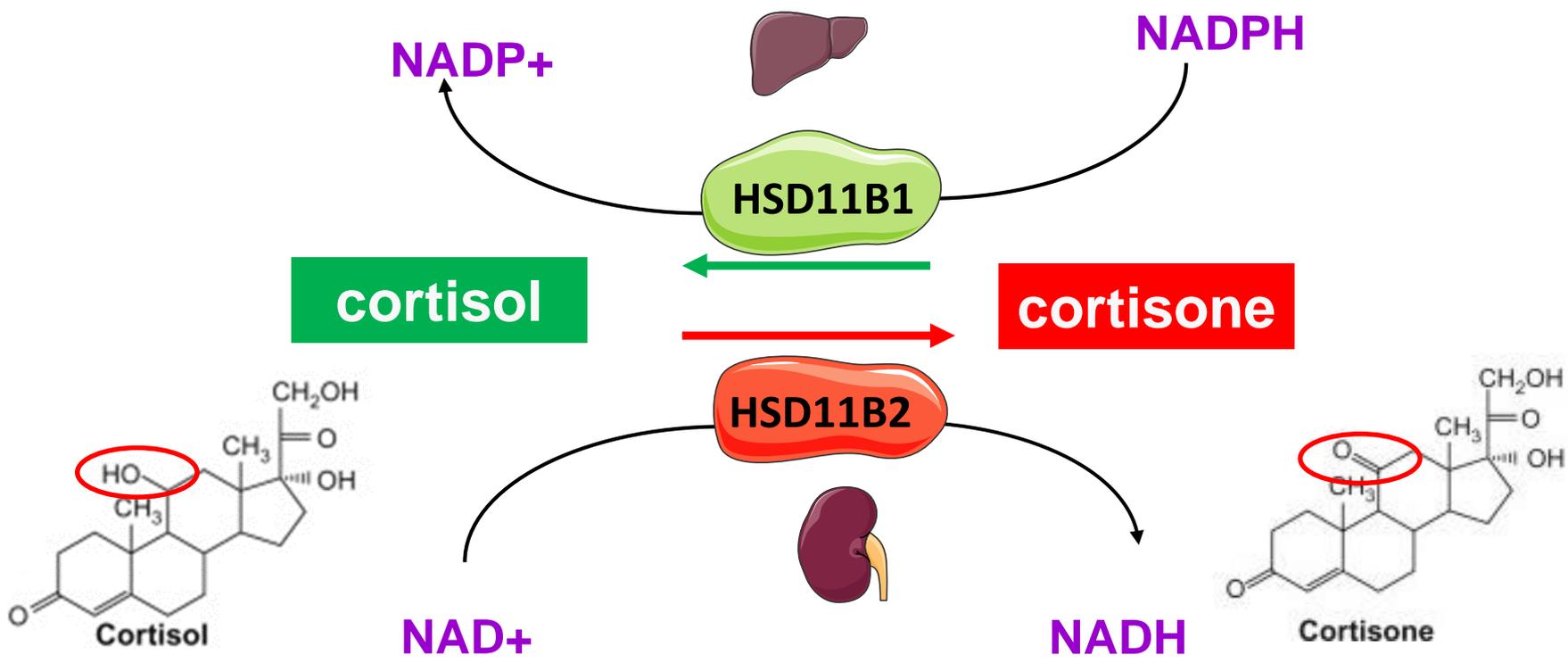
Pourquoi l'aldostérone agit de façon spécifique ?

Cortisol : 200-500 nmol/L

Aldostérone : 50-200 pmol/L

même affinité pour MR



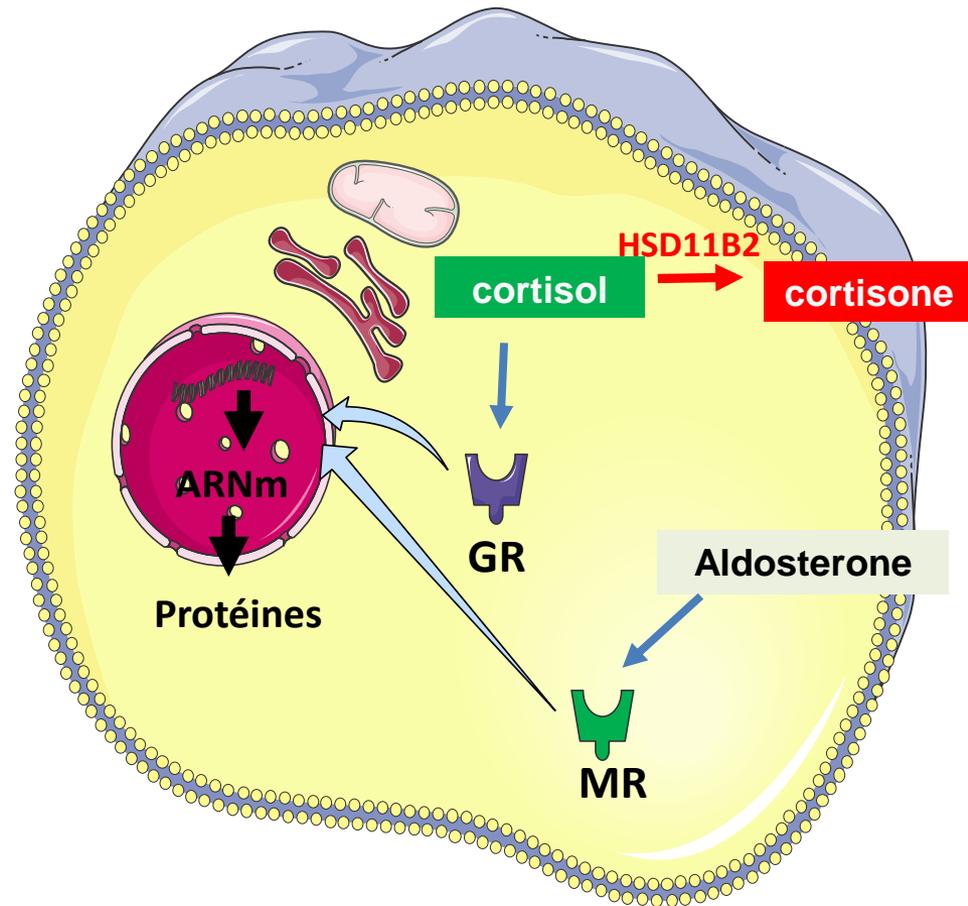
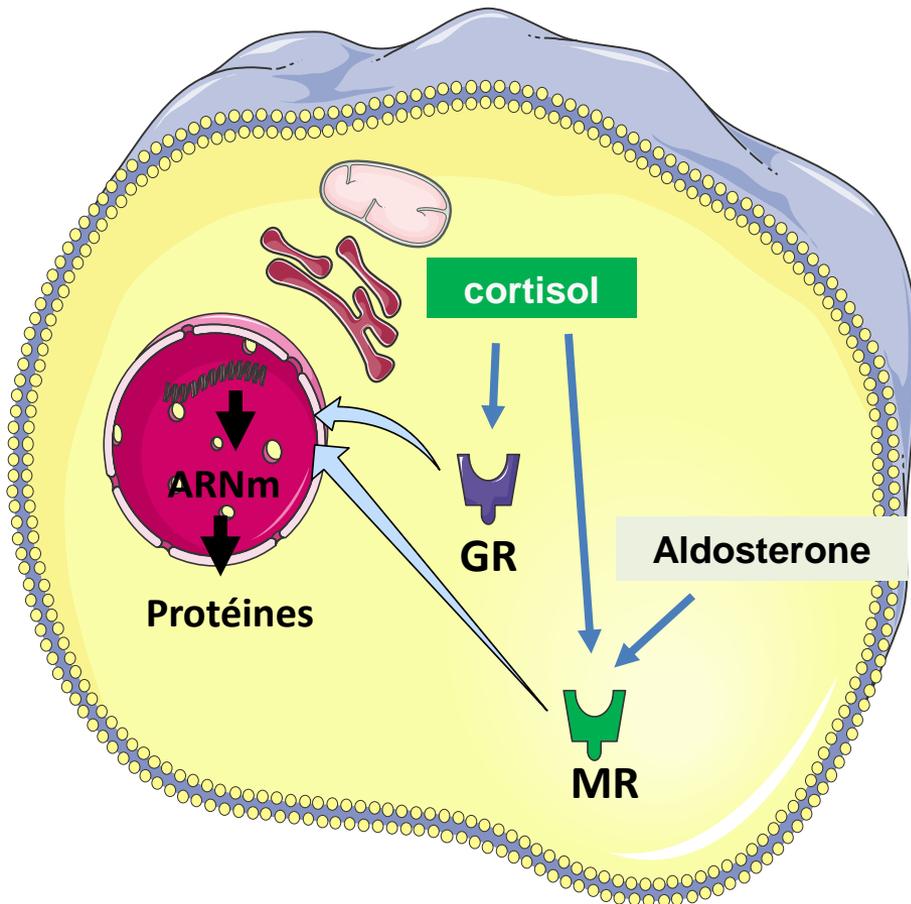


Pourquoi l'aldostérone agit de façon spécifique ?

Cortisol : 200-500 nmol/L

Aldostérone : 50-200 pmol/L

même affinité pour MR

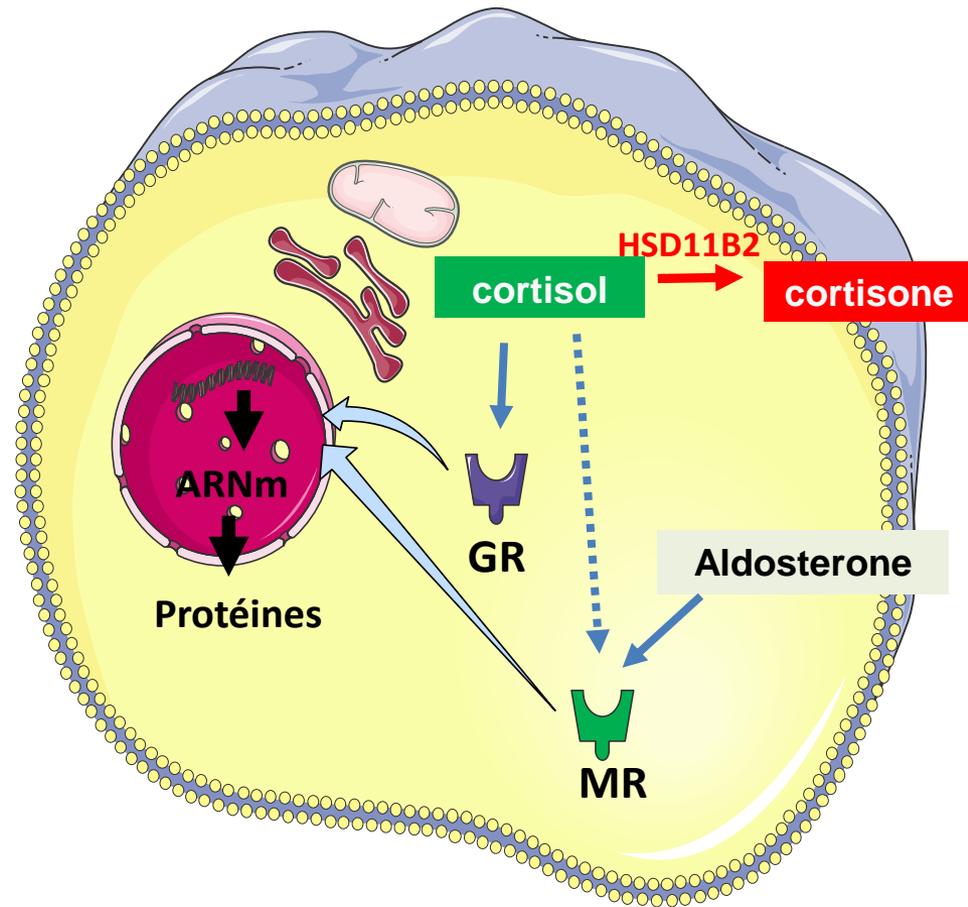
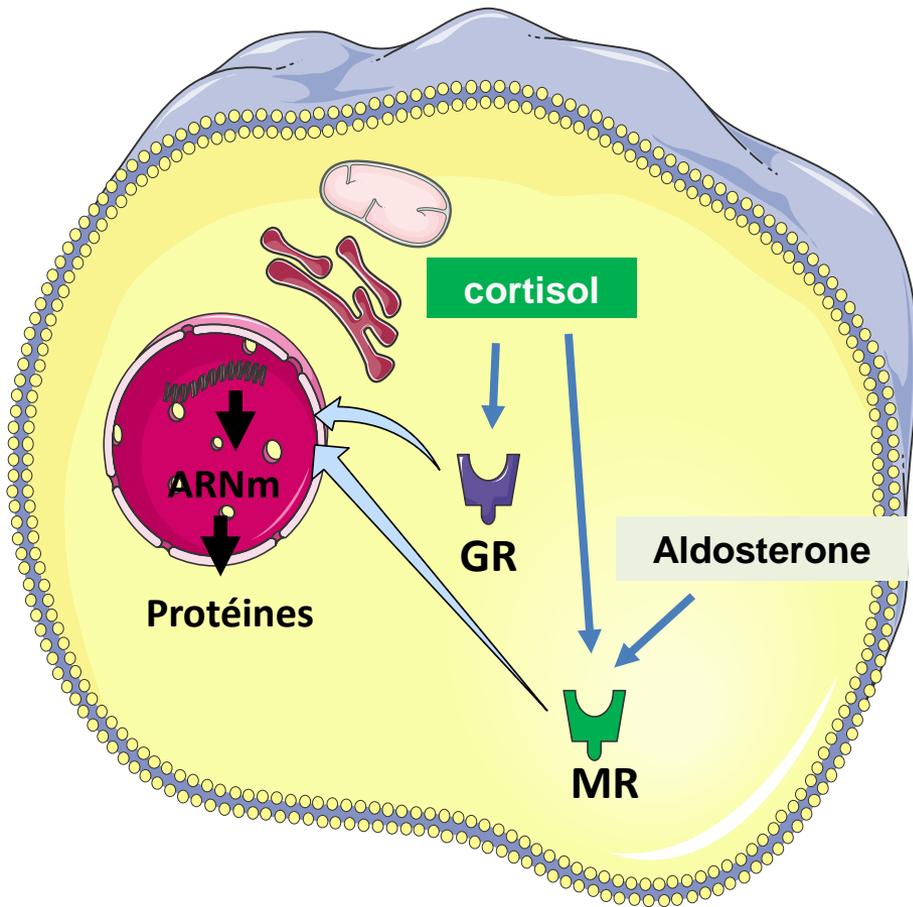


Pourquoi l'aldostérone agit de façon spécifique ?

Cortisol : 200-500 nmol/L

Aldostérone : 50-200 pmol/L

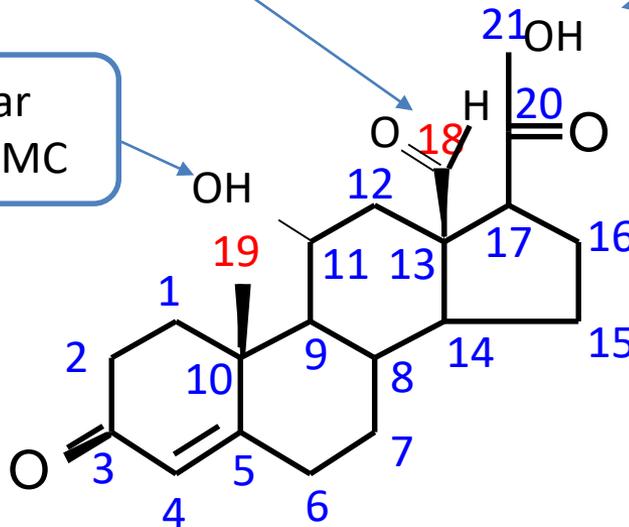
même affinité pour MR



Groupe 18 aldéhyde
protège contre l'action 11 β HSD

Groupe OH en C21
pour une activité MC et
une activité forte en GC

Groupe 11-ceto (convertit par
HSD11B2) inactive les GC et MC



Groupe 3-céto + $\Delta 4$
nécessaire à l'activité MC, GC, P et
androgènes
Aromatisation et délétion C19 et groupe 3OH
nécessaire à l'activité oestrogénique

La stéroïdogénèse

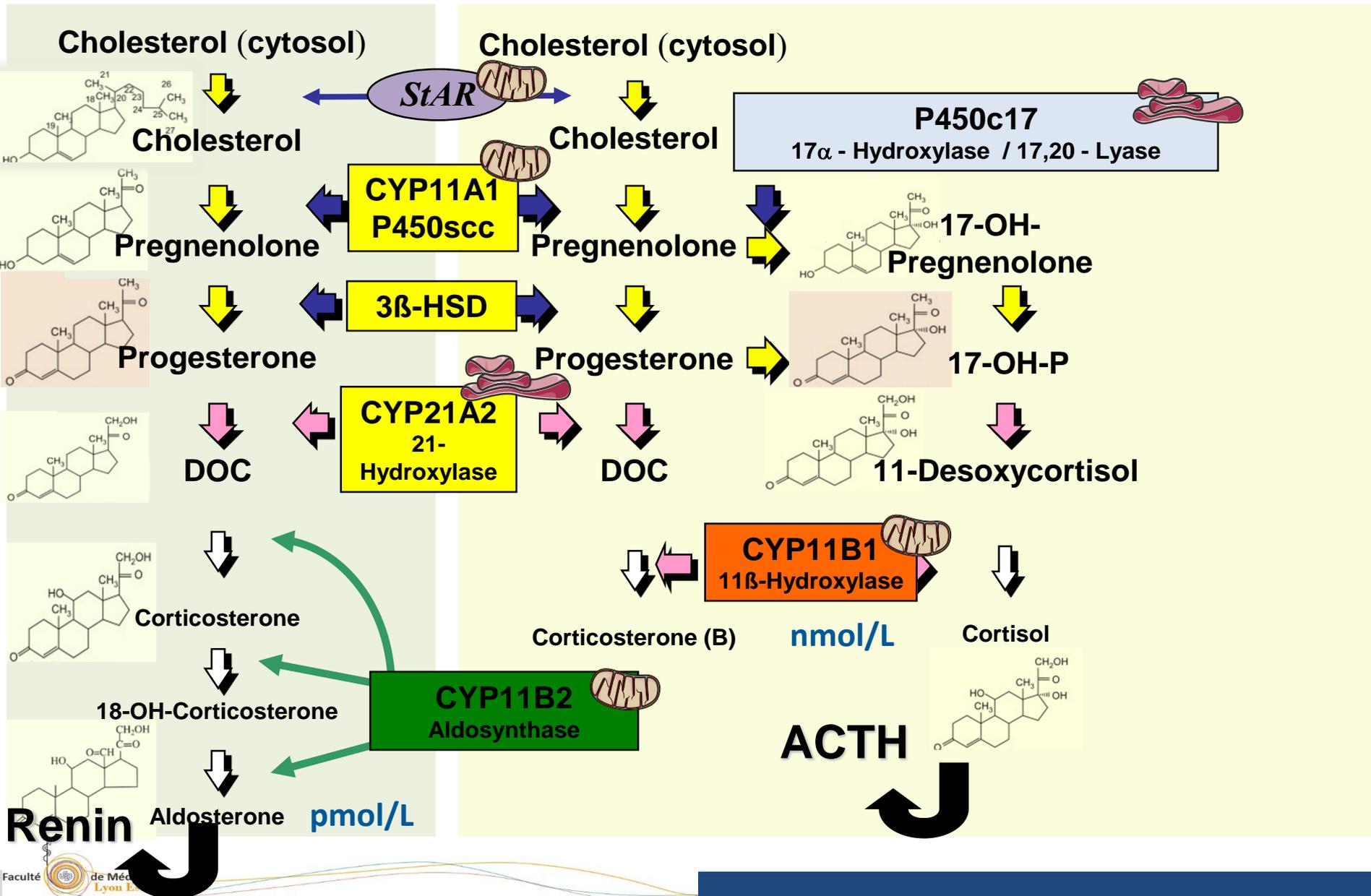
I/ Les sources de cholestérol
 II/ Les différentes étapes
 III/ Exemples de déficits

1. Les premières étapes
 2. La 17-hydroxylation
 3. Les étapes communes

4. L'aldosynthase

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis



La stéroïdogénèse

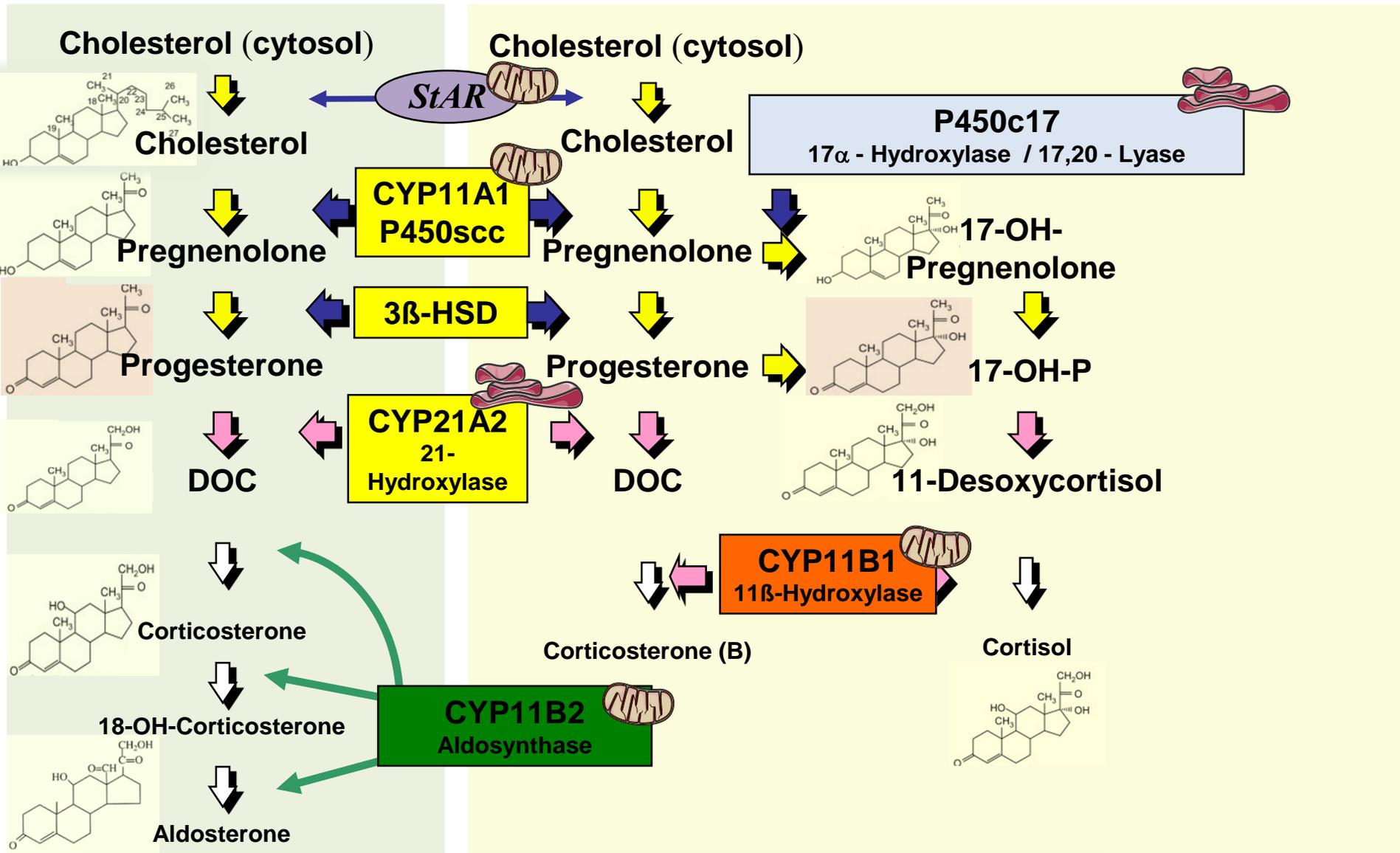
I/ Les sources de cholestérol
 II/ Les différentes étapes
 III/ Exemples de déficits

1. Les premières étapes
 2. La 17 α -hydroxylation
 3. Les étapes communes

4. L'aldosynthase

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis



C21

Surrénale adulte

I/ Les sources de cholestérol

II/ Les différentes étapes

III/ Exemples de déficits

1. Les premières étapes

2. La 17-hydroxylation

3. Les étapes communes

4. L'aldosynthase

5. La 17,20 lyase

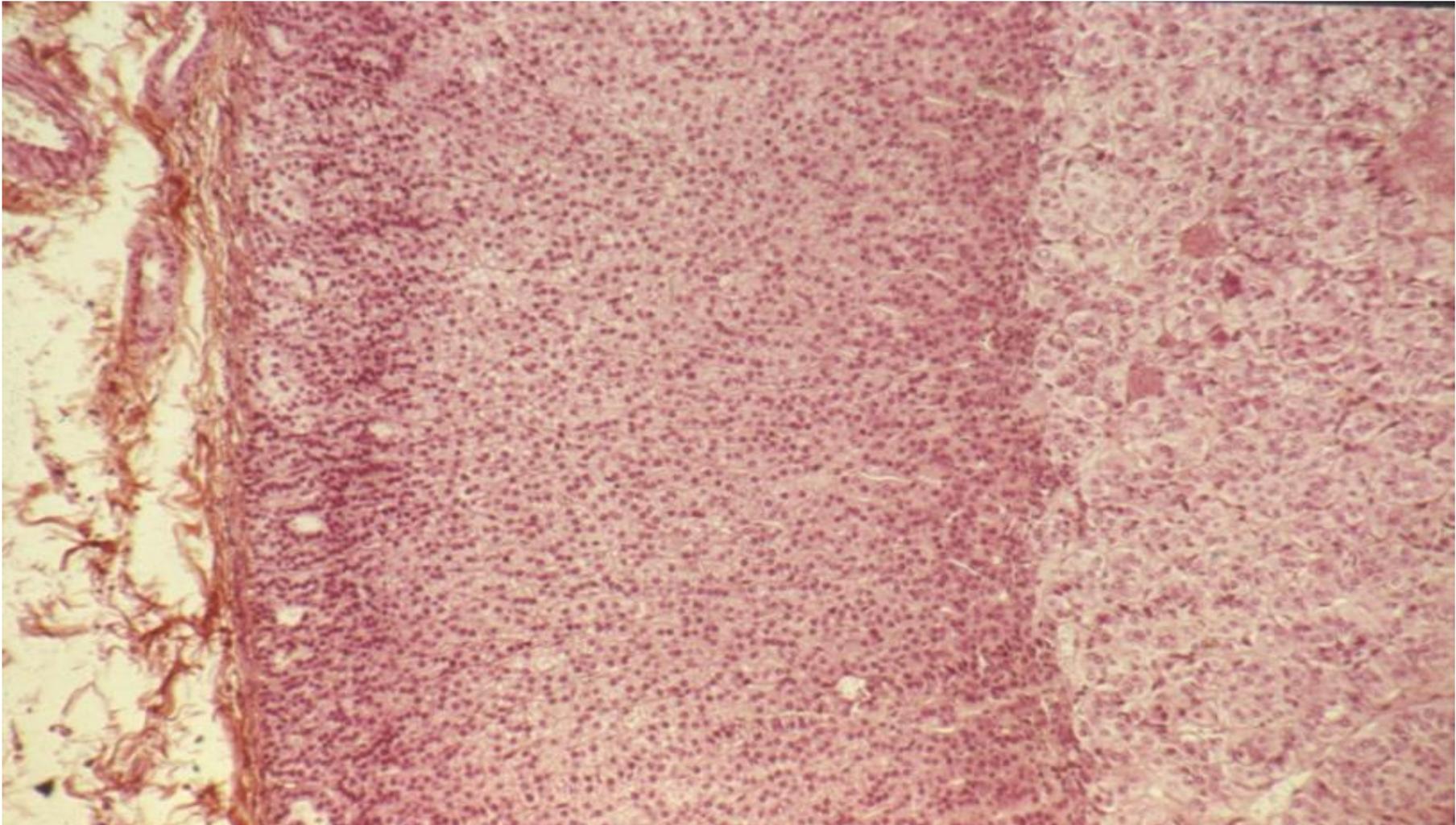
Cortex

Zona
glomerulosa

Zona
fasciculata

Zona
reticularis

Médullo-
surrénale



Biosynthèse des androgènes

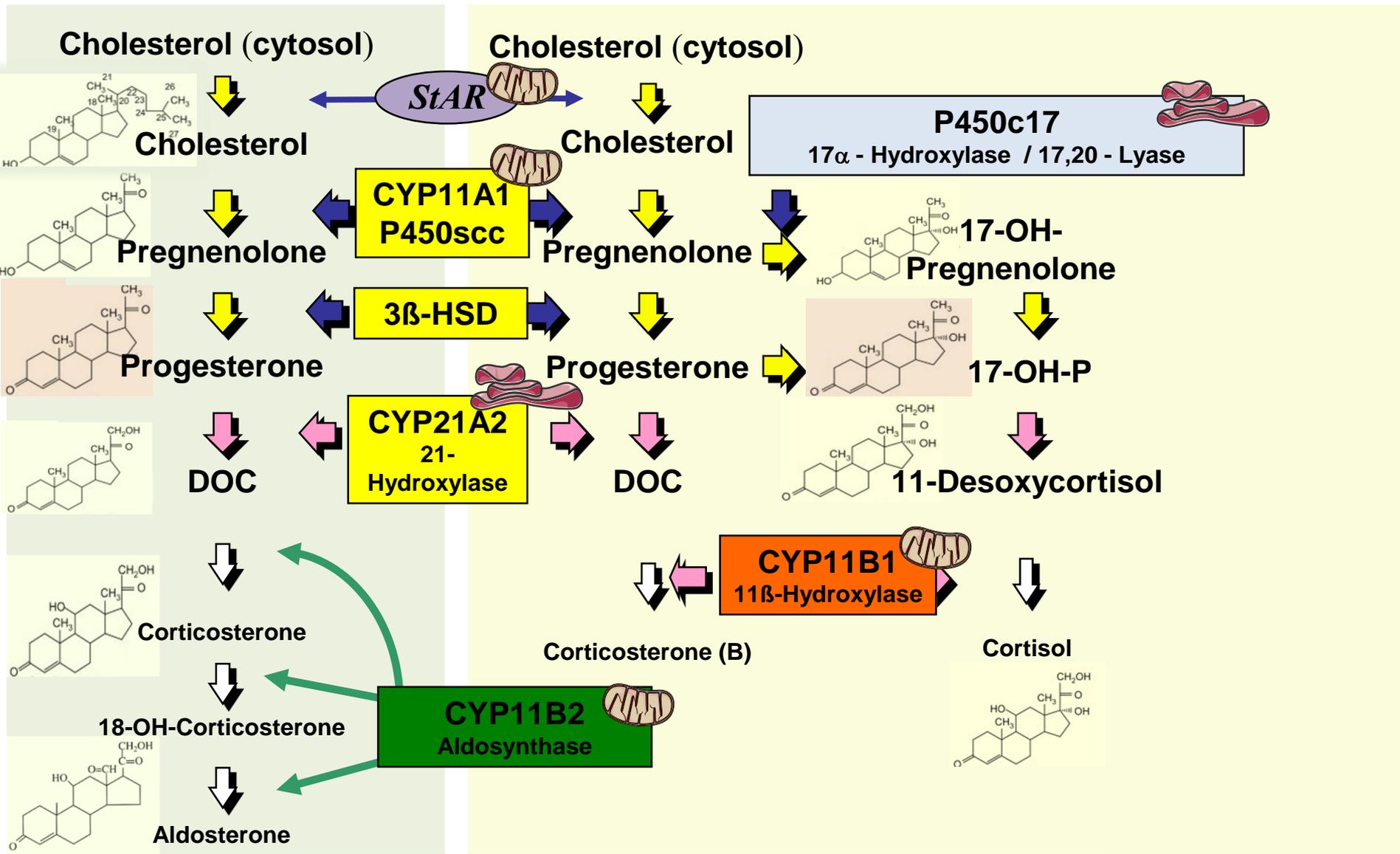
I/ Les sources de cholestérol
 II/ Les différentes étapes
 III/ Exemples de déficits

1. Les premières étapes
 2. La 17-hydroxylation
 3. Les étapes communes

4. L'aldosynthase
 5. La 17,20 lyase

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis



C21

C19

Biosynthèse des androgènes

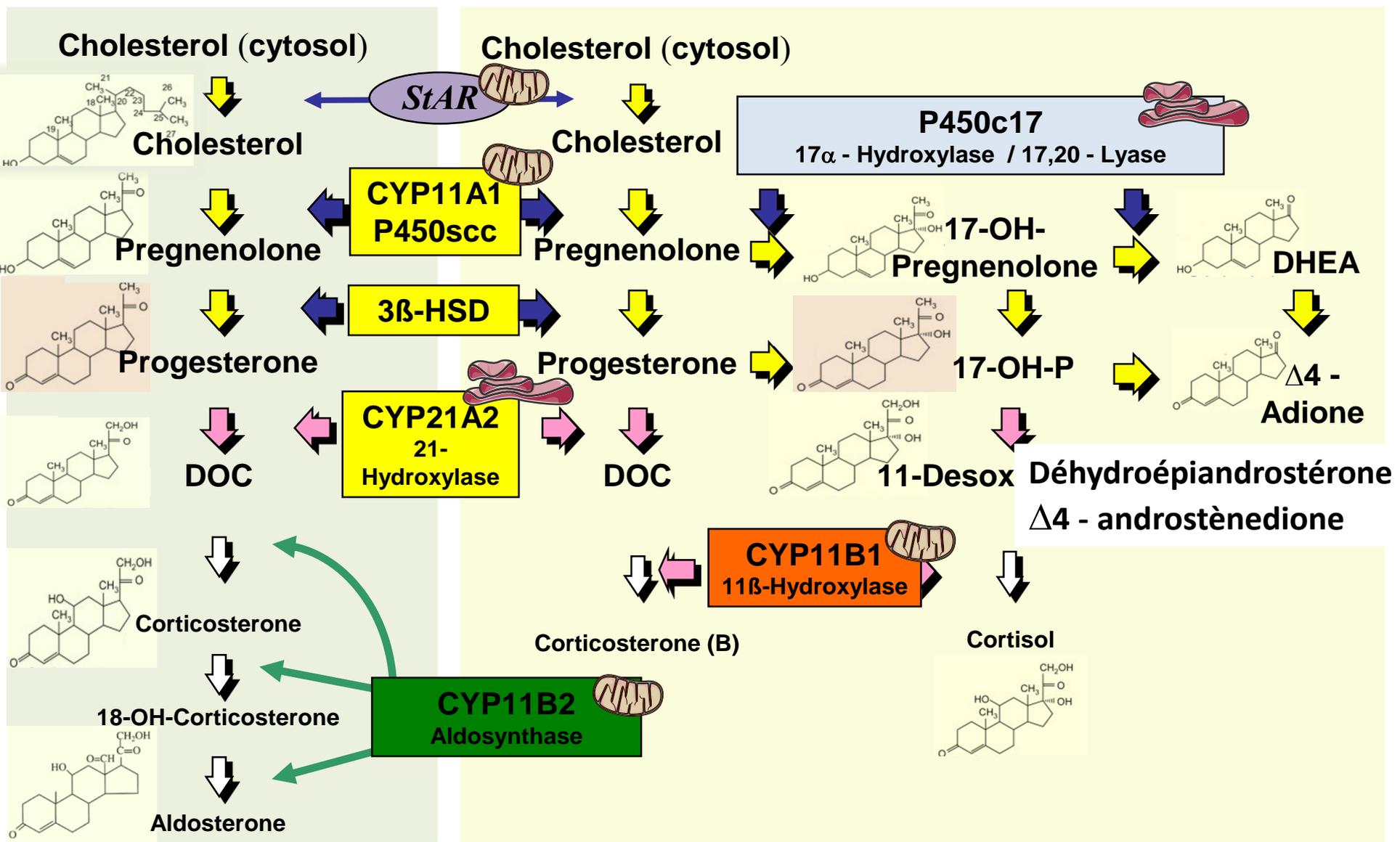
I/ Les sources de cholestérol
 II/ Les différentes étapes
 III/ Exemples de déficits

1. Les premières étapes
 2. La 17-hydroxylation
 3. Les étapes communes

4. L'aldosynthase
 5. La 17,20 lyase

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis



C21

C19

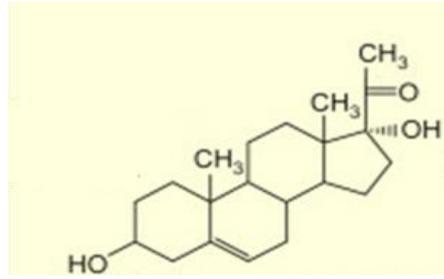
17,20 lyase

I/ Les sources de cholestérol
II/ Les différentes étapes
III/ Exemples de déficits

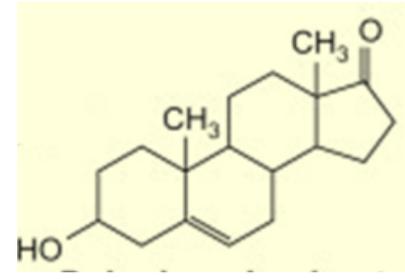
1. Les premières étapes
2. La 17-hydroxylation
3. Les étapes communes

4. L'aldosynthase
5. La 17,20 lyase

17-OH-Pregnenolone



DHEA



3 β -HSD

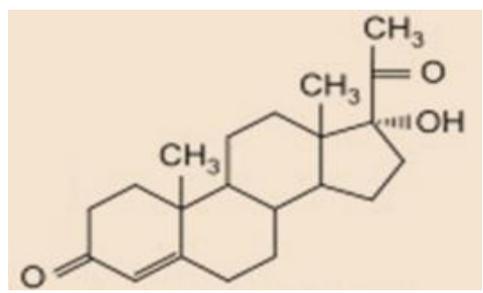


P450c17
17,20 - Lyase

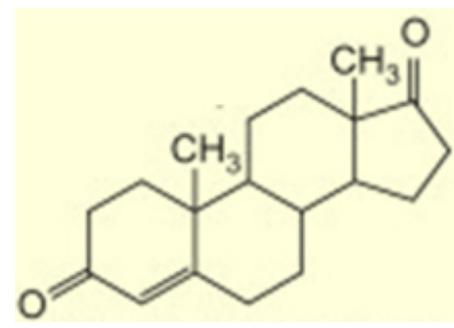


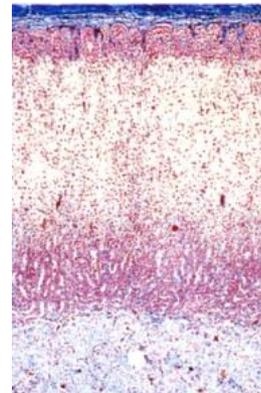
3 β -HSD

17-OH-P



Δ 4 - Adione

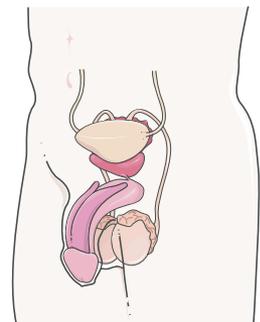




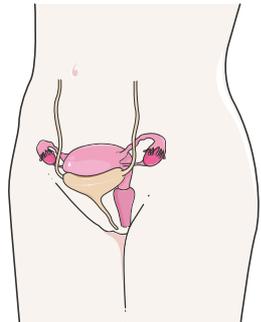
ZONA GLOMERULOSA
Minéralocorticoïdes (Aldo)

ZONA FASCICULATA
Glucocorticoïdes (cortisol)

ZONA RETICULARIS
Androgènes (DHEA)



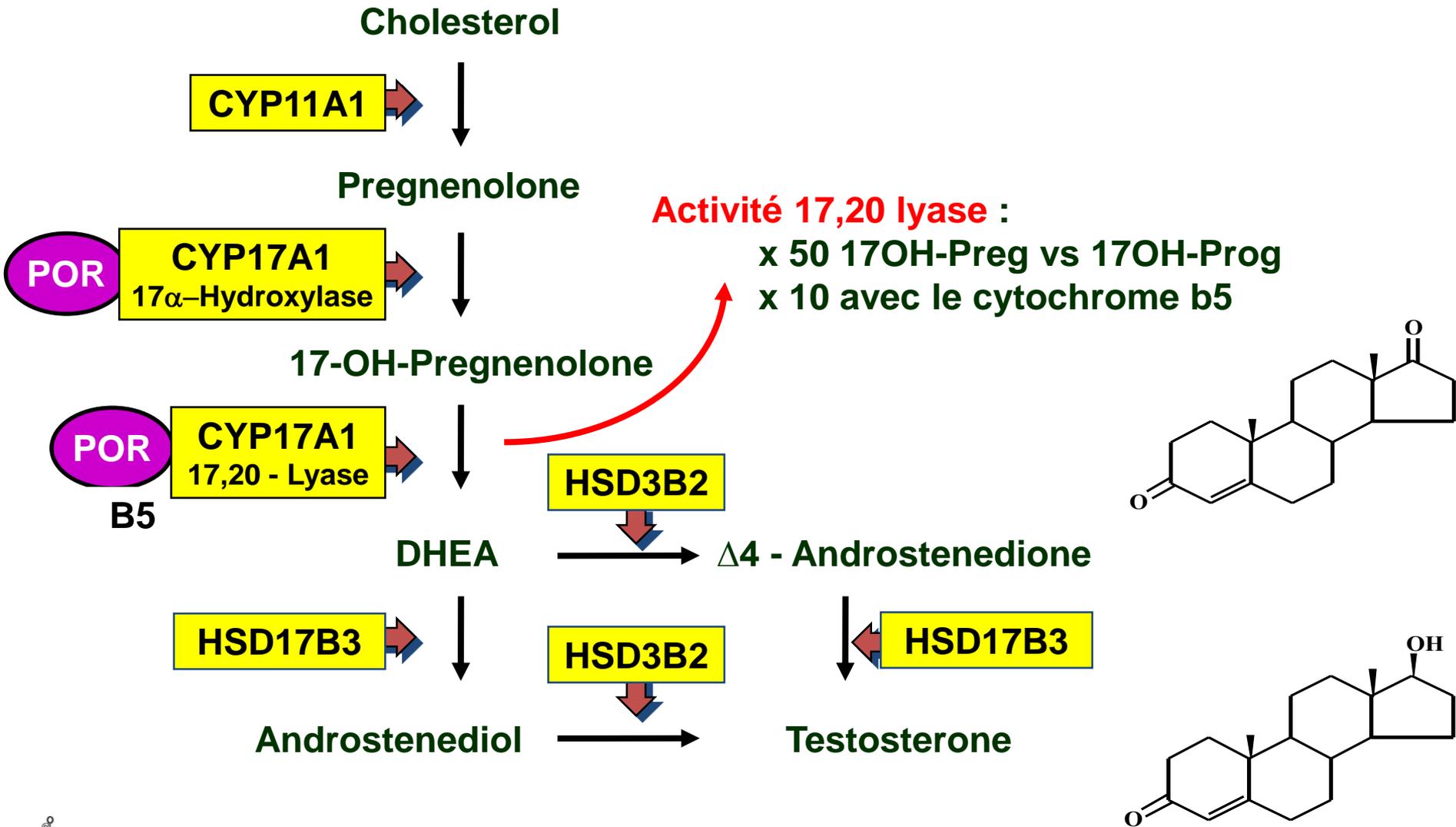
Testosterone
DHT



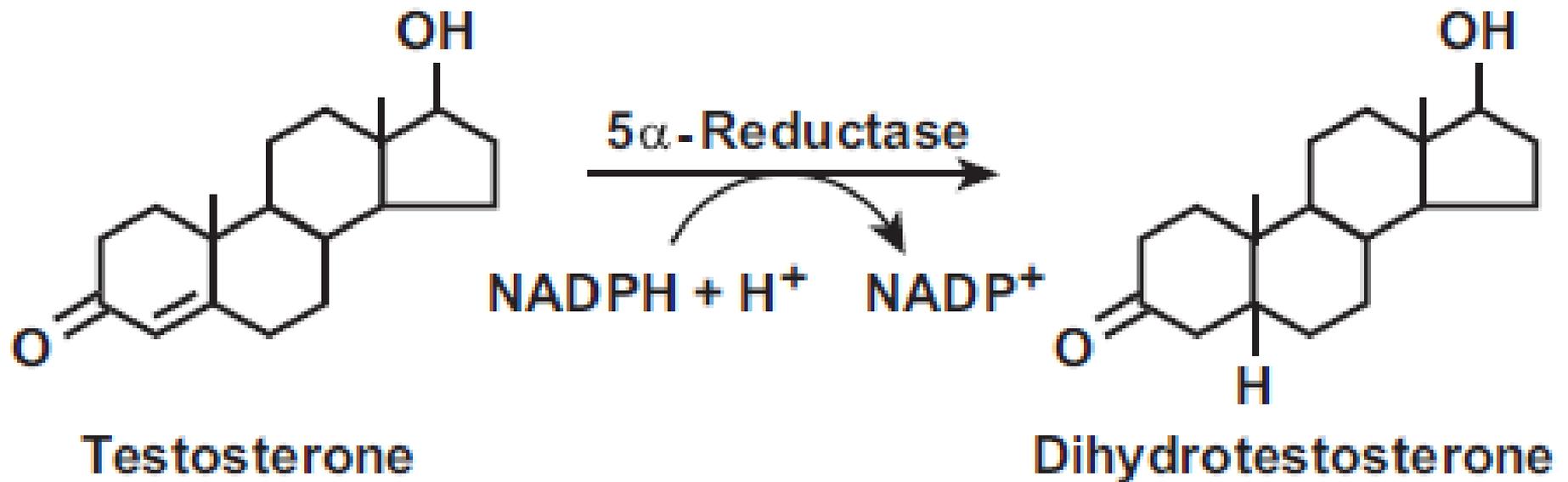
Estradiol

- I/ Les sources de cholestérol
- II/ Les différentes étapes de la stéroïdogénèse dans la surrénale
 - 1. Les premières étapes
 - a. Le transfert à la mitochondrie
 - b. Coupure de la chaîne latérale du cholestérol C27→C21
 - 2. La 17-hydroxylation: étape spécifique de la ZF
 - 3. Les étapes communes
 - a. Voie Δ^5 - Δ^4 : HSD3B2
 - b. La 21-hydroxylase
 - c. La 11-hydroxylase
 - 4. L'aldosynthase: étapes spécifiques de la ZG
 - 5. La 17,20 lyase étape spécifique de la ZR C21→C19
- III/ Dans le testicule, les ovaires et les conversions périphériques
- IV/ Exemples de déficits

Dans le testicule (cellules de Leydig) voie $\Delta 5$



conversion T en DHT



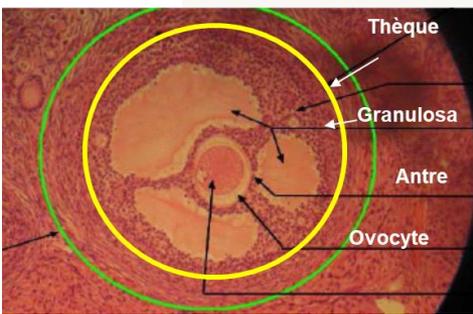
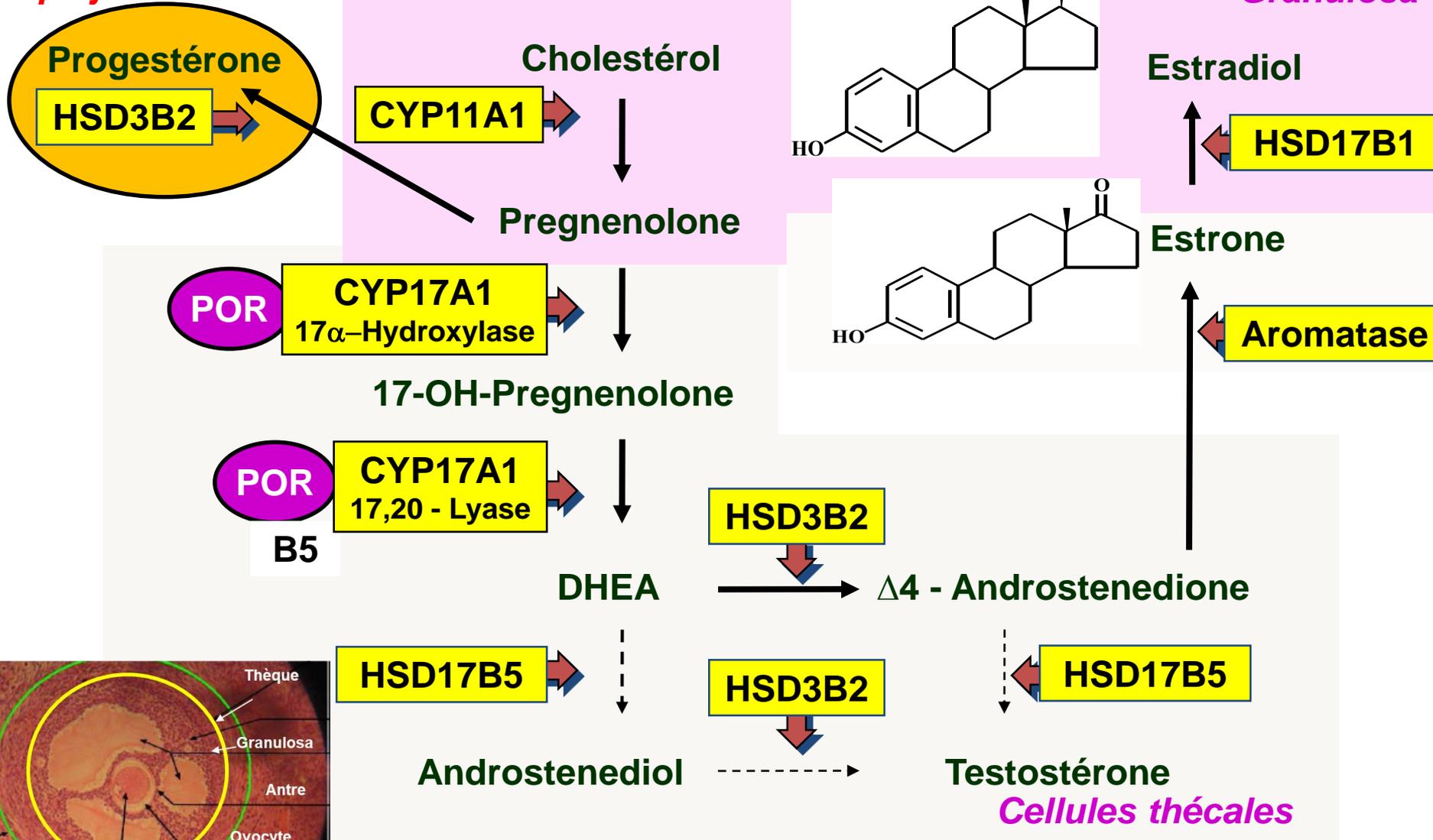
dihydrotestostérone (DHT) 30 fois plus active

l'épididyme, la peau, et la prostate

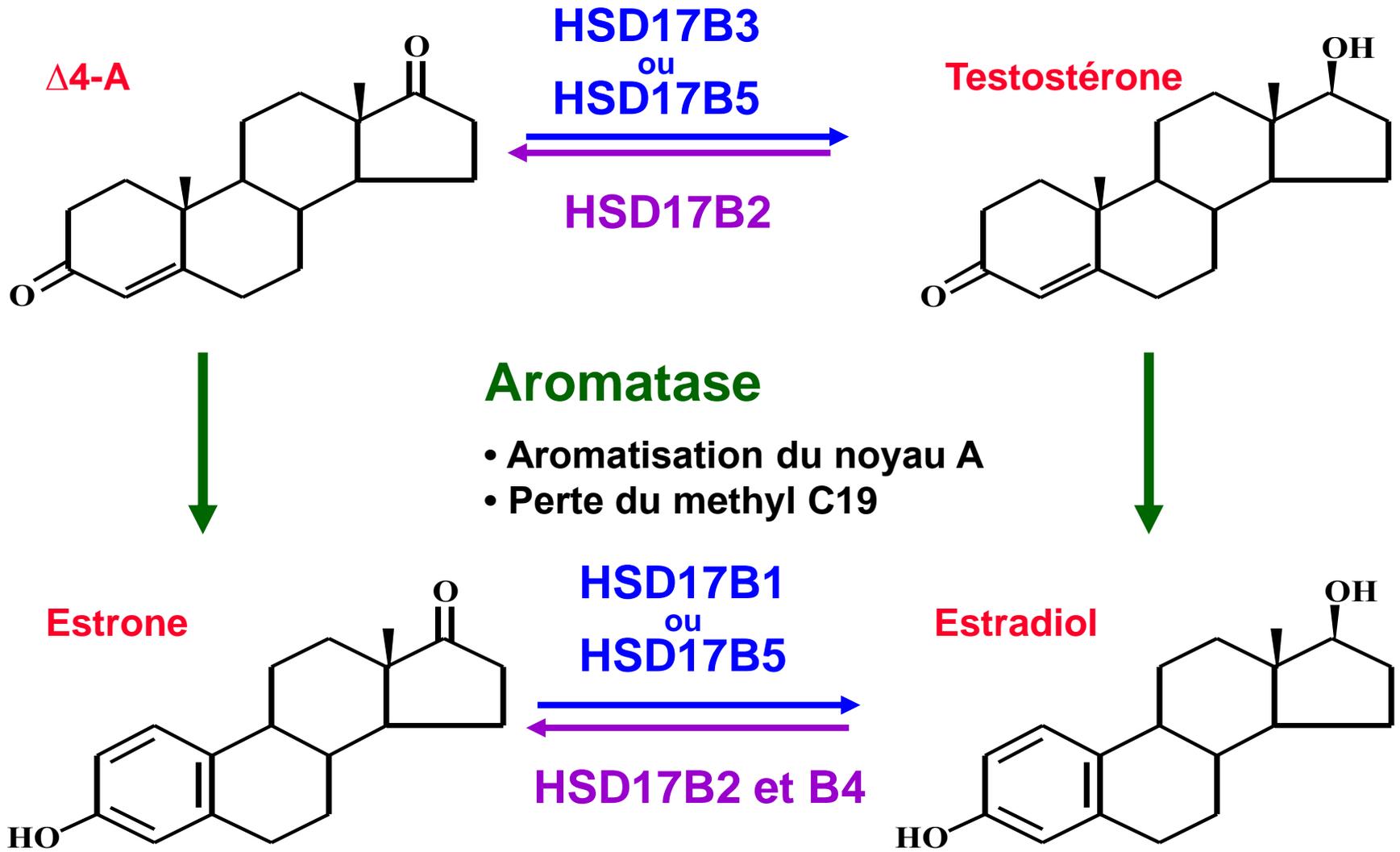
Biosynthèse de la progestérone et des œstrogènes dans l'ovaire

Corps jaune

Granulosa



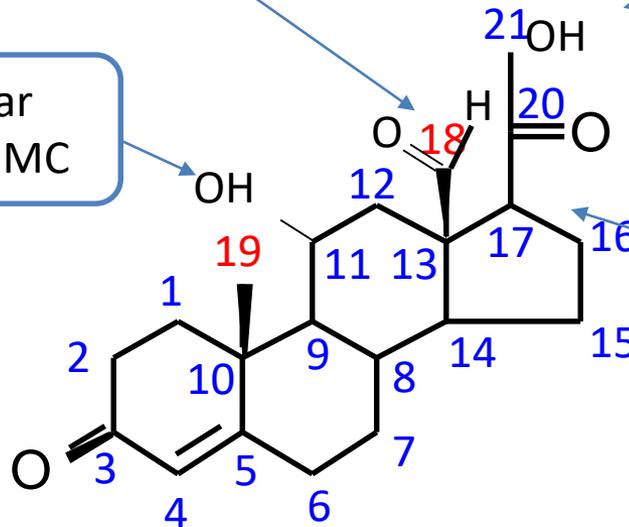
Conversion périphérique activation / inactivation



Groupe 18 aldéhyde
protège contre l'action 11 β HSD

Groupe OH en C21
pour une activité MC et
une activité forte en GC

Groupe 11-ceto (convertit par
HSD11B2) inactive les GC et MC



délétion des C20 C21 et
introduction d'une fonction
oxygénée en C17
Activité des stéroïdes sexuels

Groupe 3-céto + $\Delta 4$
nécessaire à l'activité MC, GC, P et
androgènes
Aromatisation et délétion C19 et groupe 3OH
nécessaire à l'activité oestrogénique

Conversions périphériques

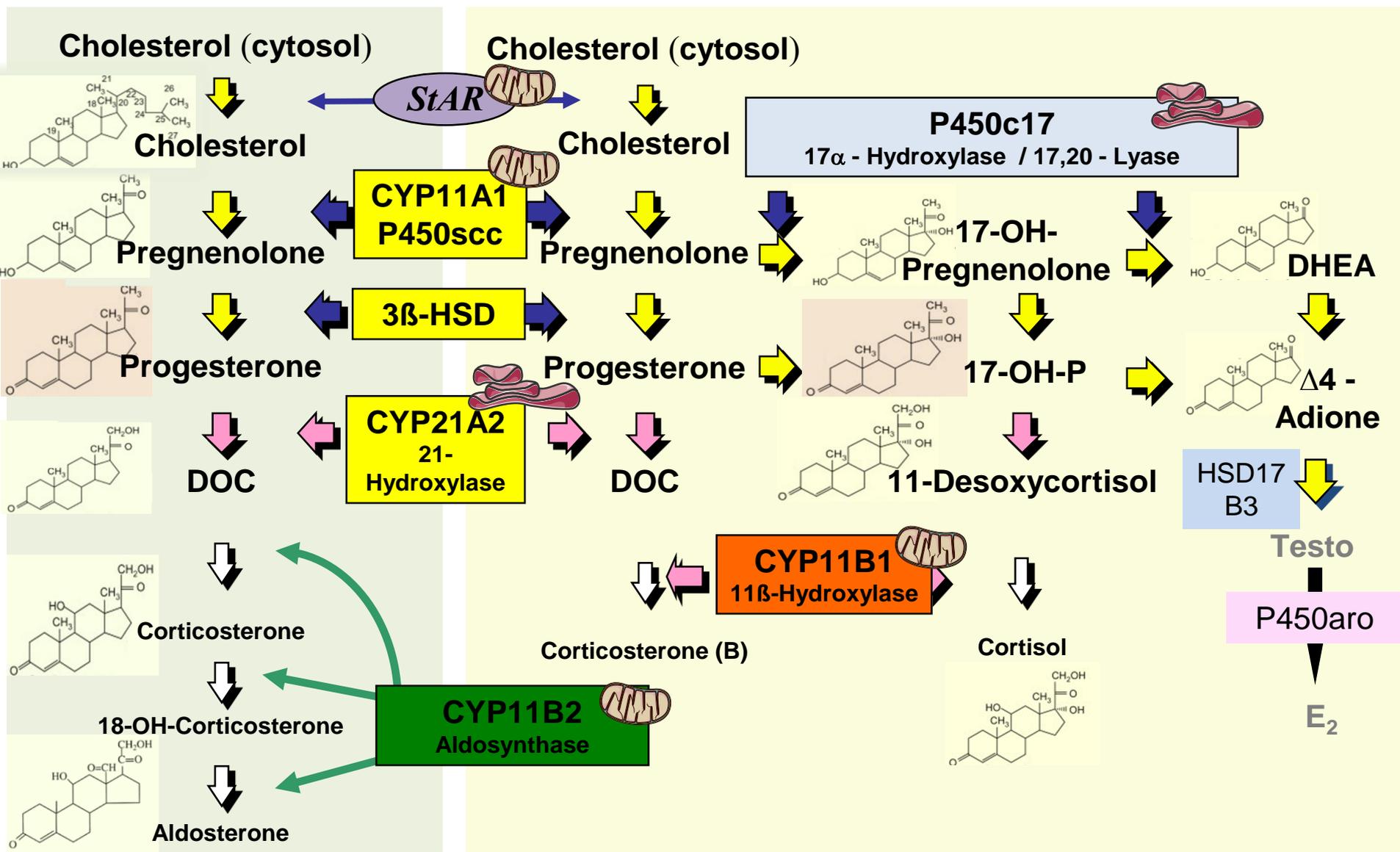
I/ Les sources de cholestérol
 II/ Les différentes étapes
 III/ Exemples de déficits

1. Les premières étapes
 2. La 17-hydroxylation
 3. Les étapes communes

4. L'aldosynthase
 5. La 17,20 lyase

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis



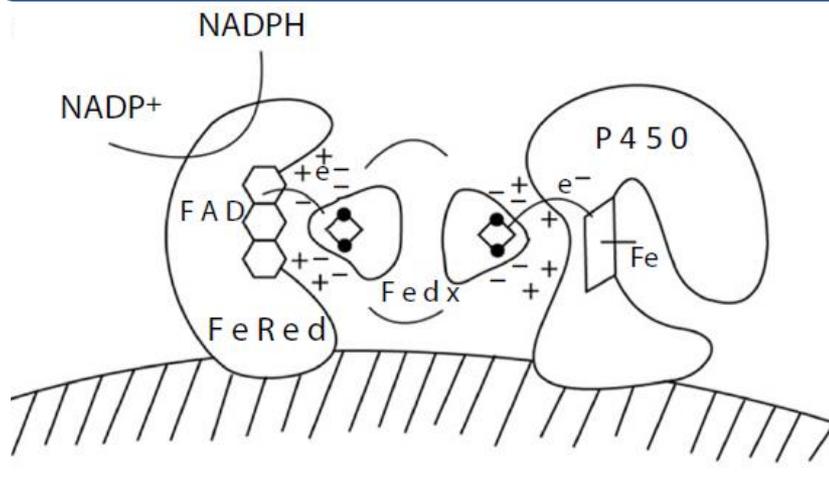
C21

C19/C18

- **Les cytochromes P450**

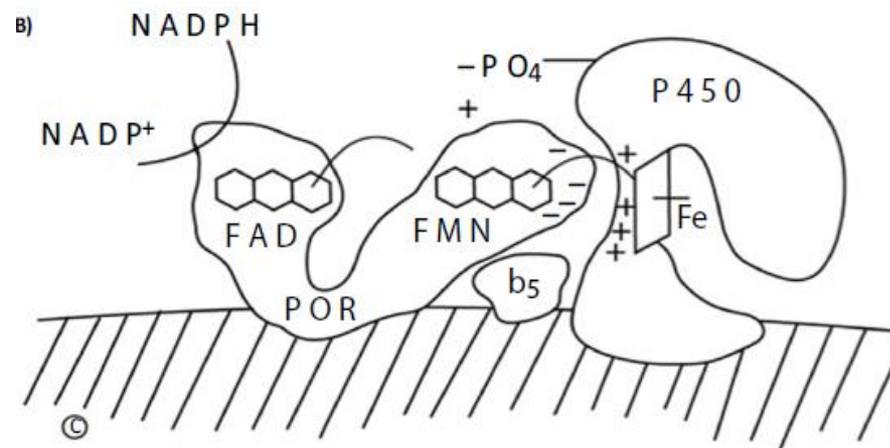
- Hémoprotéines : hème + apoprotéine
- Pic absorbance 450 nm

Type I : mitochondriaux



- CYP11A1
- CYP11B1
- CYP11B2

Type II : RE



- CYP17A1
- CYP21A2
- CYP19A1

- Les cytochromes P450
- Les Hydroxystéroïdes déshydrogénases (HSD)
 - HSD3B2, *HSD3B1*
 - *HSD11B1 HSD11B2*
 - *HSD17B3*
 - ...

Les déficits enzymatiques

I/ Les sources de cholestérol

II/ Les différentes étapes de la stéroïdogénèse

III/ Exemples de déficits

Les déficits enzymatiques

I/ Les sources de cholestérol

II/ Les différentes étapes de la stéroïdogénèse

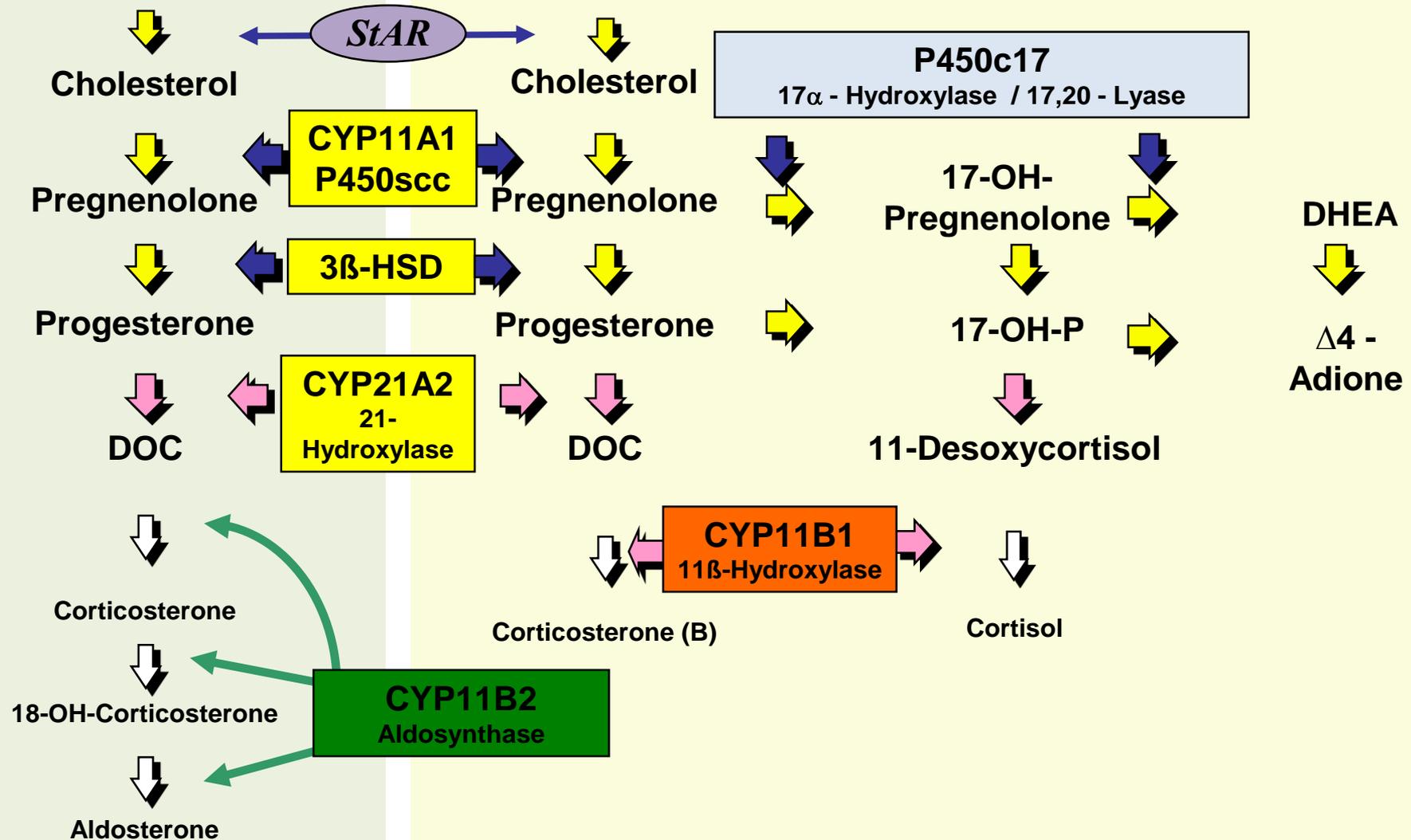
III/ Exemples de déficits

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)

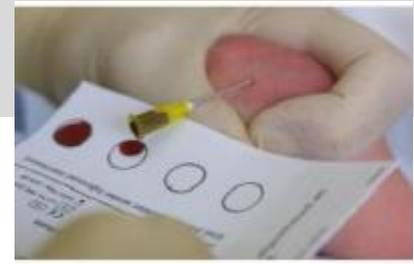
Cholesterol (cytosol)



- **L'hyperplasie congénitale des surrénales (HCS)**
 - La cause la plus fréquente : Déficit en 21-hydroxylase >95%
1/18 500 naissances 50 nouveaux cas par an en France

Dépistage néonatal en France

Test de Guthrie



- **Dépistage systématique entre le 3^{ème} et le 5^{ème} jour de vie**
- **8 à 10 gouttes de sang prélevées sur papier buvard**

Paramètre étudié	Pathologie	Incidence
phénylalanine	Phénylcétonurie	1-5 / 10 000
17-OHP	hyperplasie congénitale des surrénales	1/18500
TSH	Hypothyroïdie congénitale	1-5 / 10 000
Trypsine	mucoviscidose	1-9 / 100 000
Hémoglobine S	Drépanocytose	1-5 / 10 000

La stéroïdogénèse normale

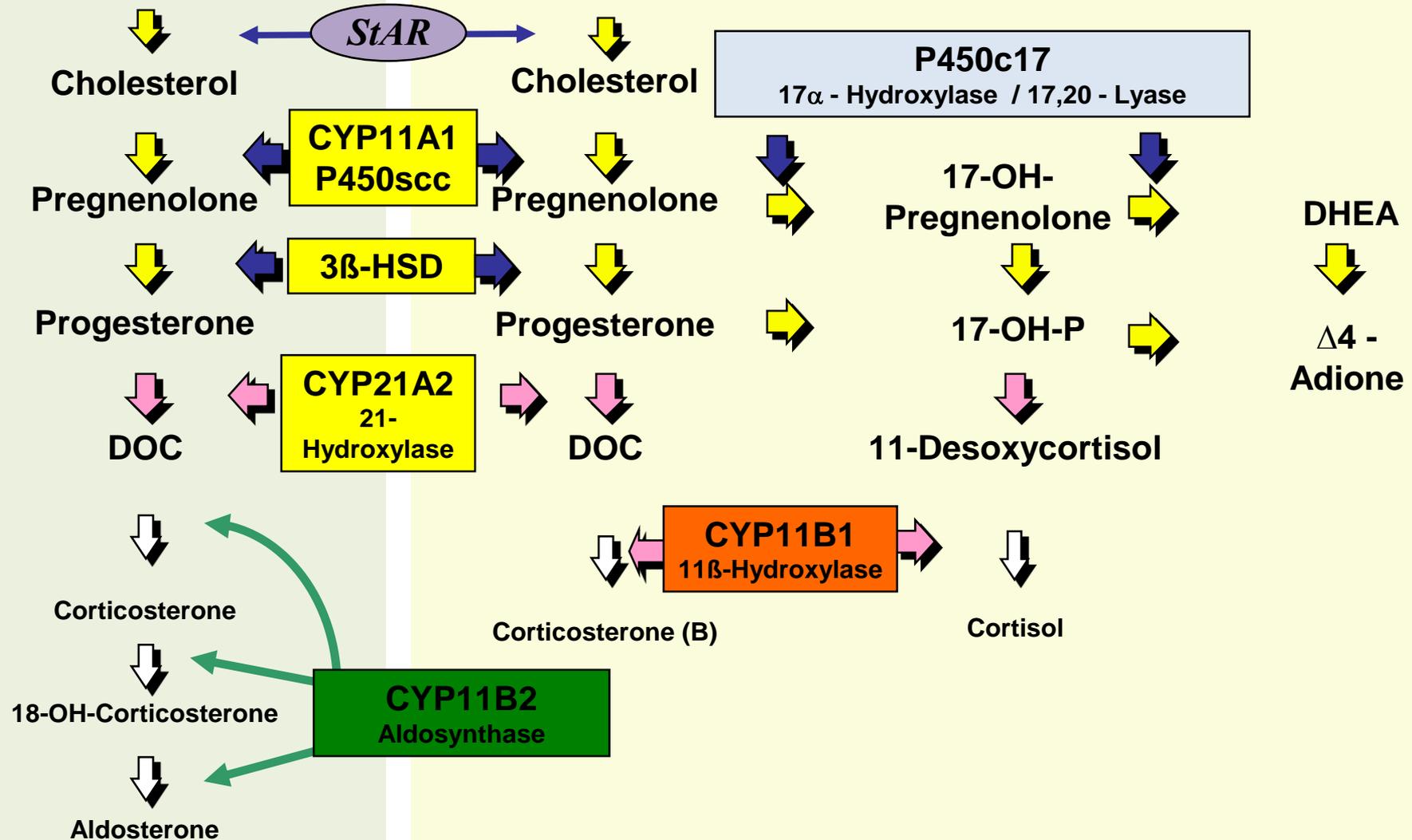
I/ Les sources de cholestérol
II/ Les différentes étapes de la stéroïdogénèse
III/ Exemples de déficits

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)

Cholesterol (cytosol)



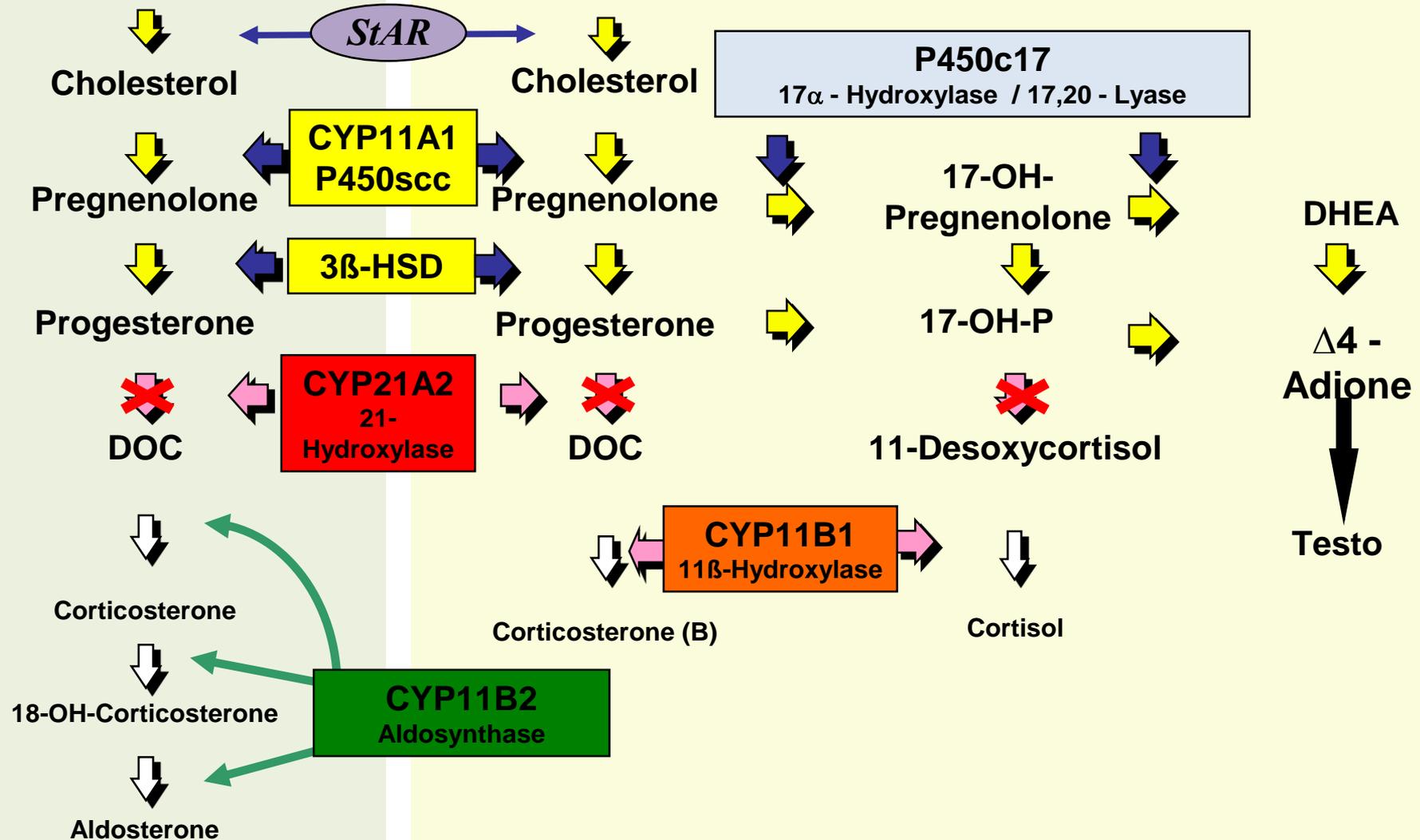
Le déficit en 21-OHase

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)

Cholesterol (cytosol)



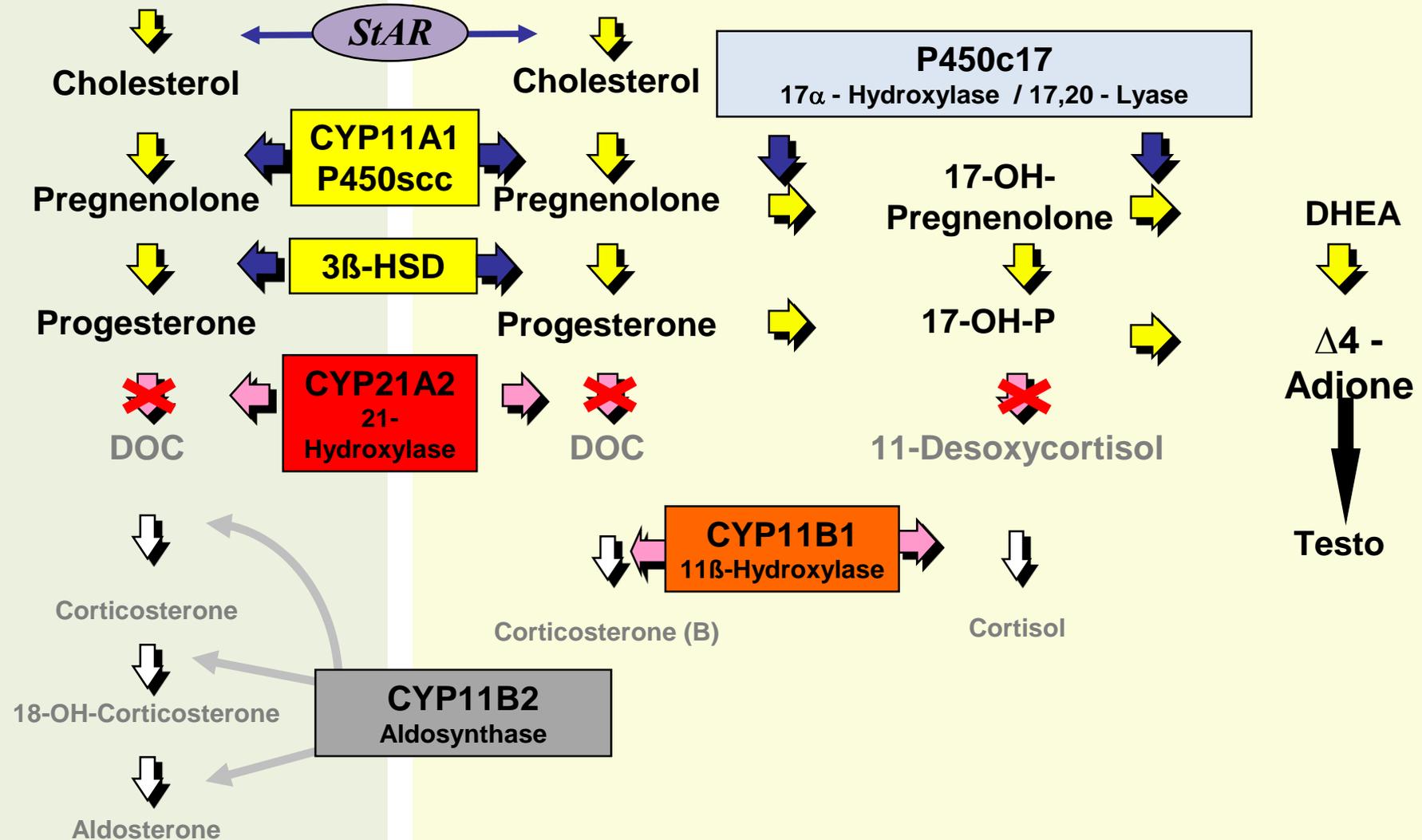
Le déficit en 21-OHase

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)

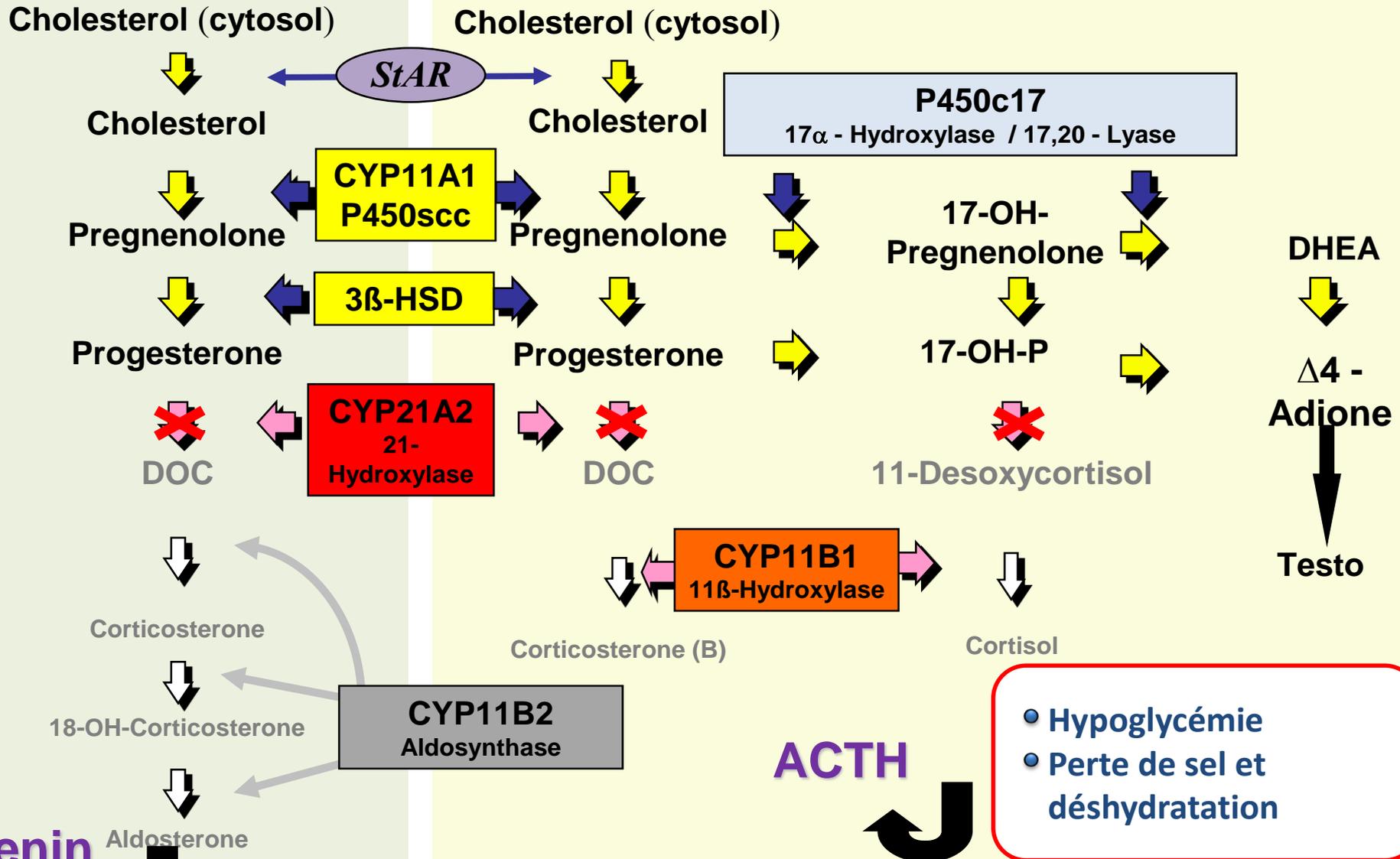
Cholesterol (cytosol)



Le déficit en 21-OHase

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis



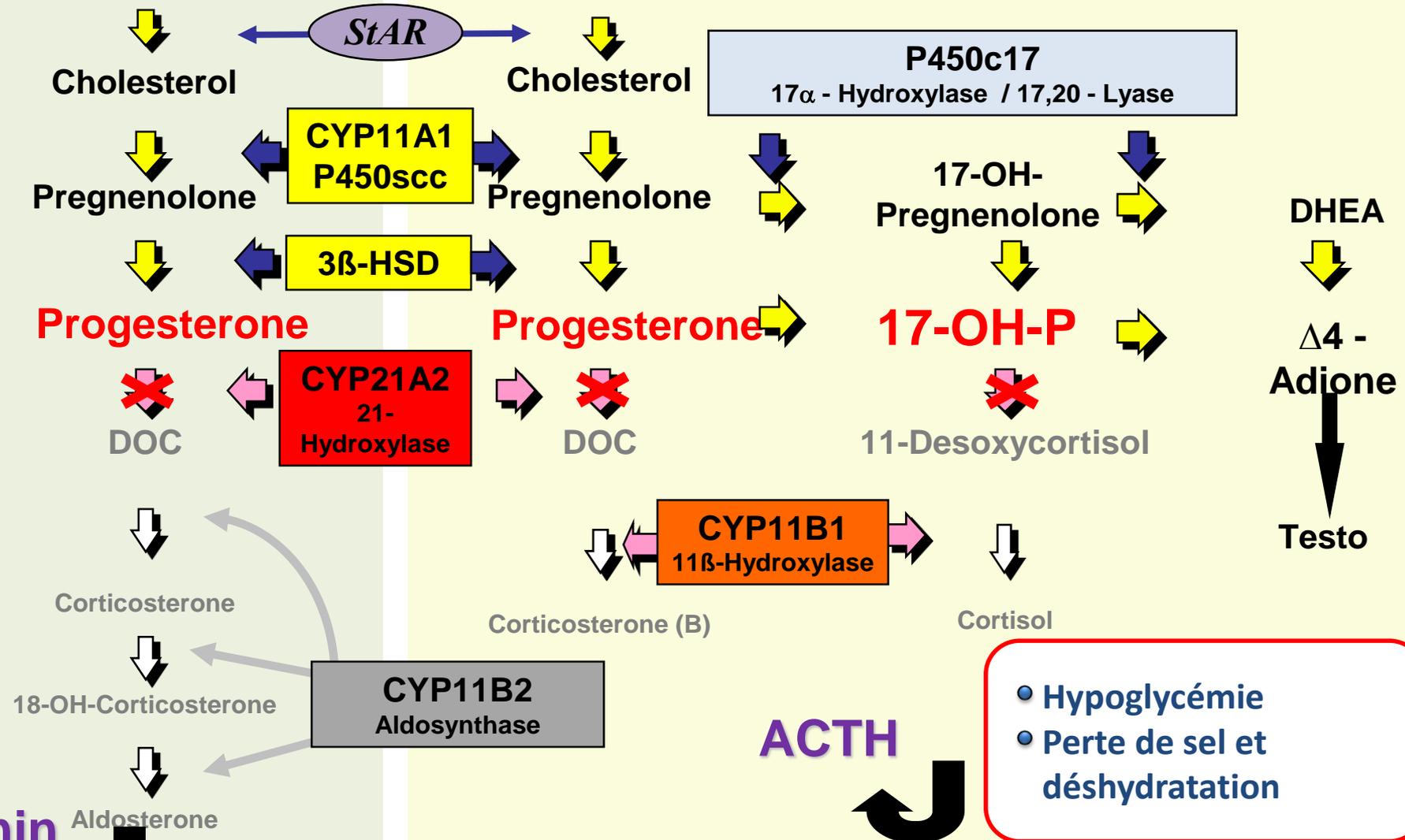
Le déficit en 21-OHase

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)

Cholesterol (cytosol)

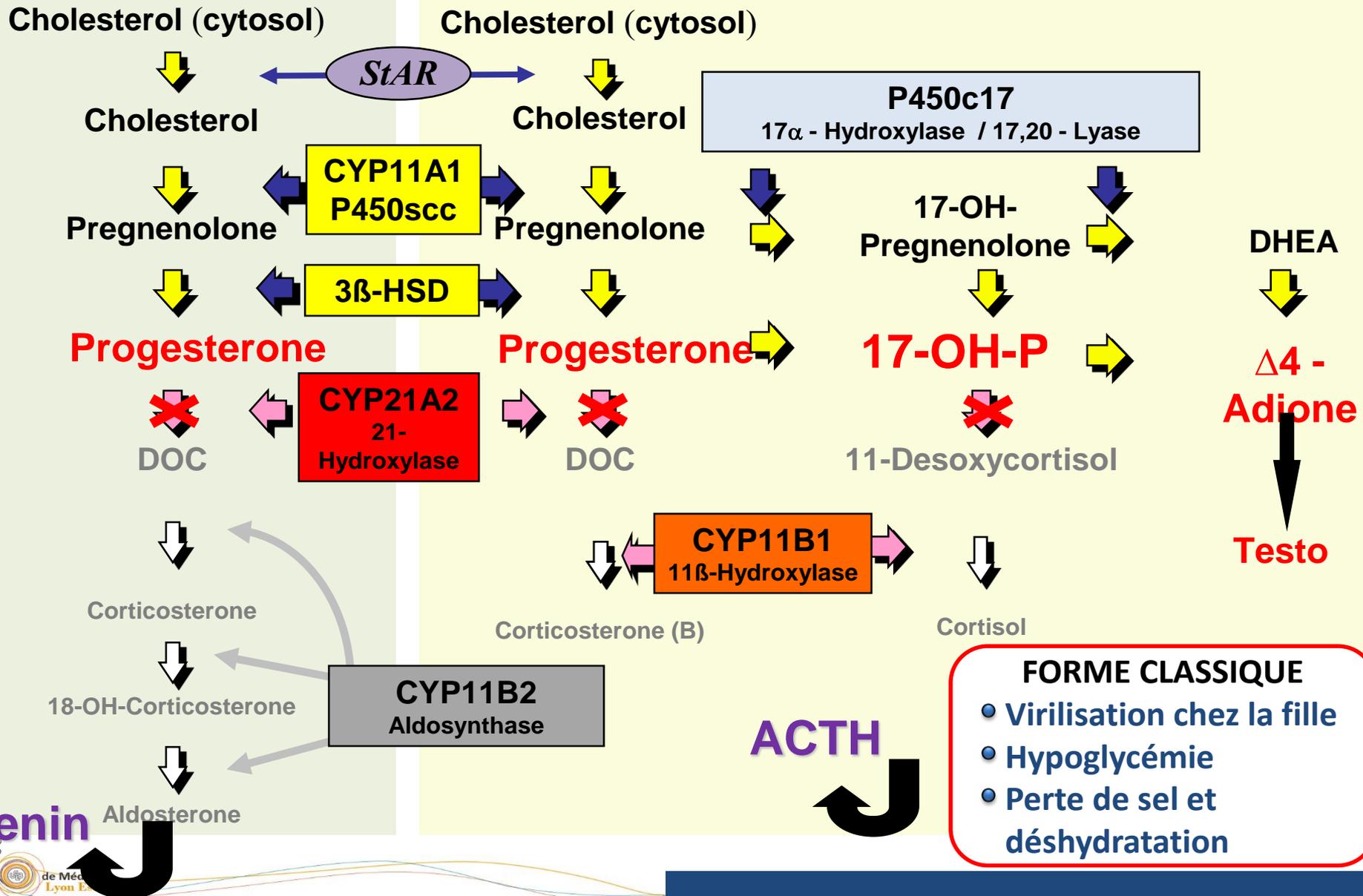


Renin Aldosterone

Le déficit en 21-OHase

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis



Take home messages

Take home messages

- **Source: cholestérol**
- **Différents lieux de biosynthèse et des conversions périphériques**
- **Mitochondrie et réticulum endoplasmique**
- **C21, C19, C18**
- **Cyp450 , HSD**

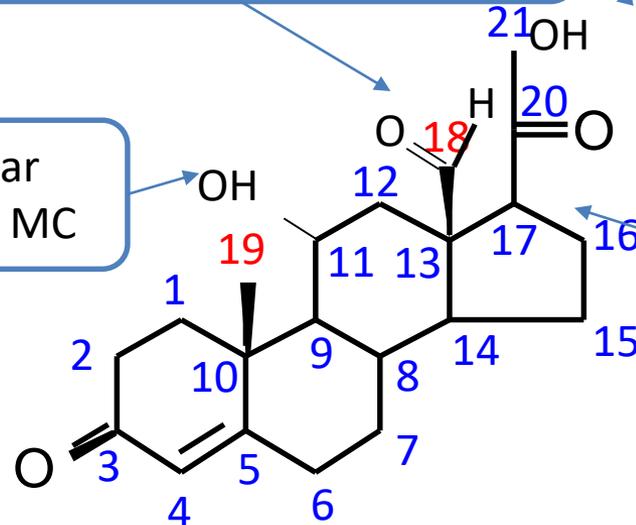
Take home messages

- Source: cholestérol
- Mitochondrie et RE
- C21, C19, C18
- Cyp450 , HSD

Groupe 18 aldéhyde
protège contre l'action 11 β HSD

Groupe OH en C21
pour une activité MC et
une activité forte en GC

Groupe 11-ceto (convertit par
HSD11B2) inactive les GC et MC



délétion des C20 C21 et
introduction d'une fonction
oxygénée en C17
Activité des stéroïdes sexuels

Groupe 3-céto + Δ^4
nécessaire à l'activité MC, GC , P et androgènes

Take home messages

Zona Glomerulosa

Zona Fasciculata and Reticularis

Cholesterol (cytosol)

Cholesterol (cytosol)

