



**Волгоградский государственный медицинский университет**  
**Медико-биологический факультет, III курс**  
**Биохимия человека**

# **БИОХИМИЯ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ**

**Презентация слайдов к лекции**  
**к.б.н. Валерия Геннадьевича Зайцева**  
(каф. теоретической биохимии с курсом клинической биохимии ВолГМУ)

# План лекции

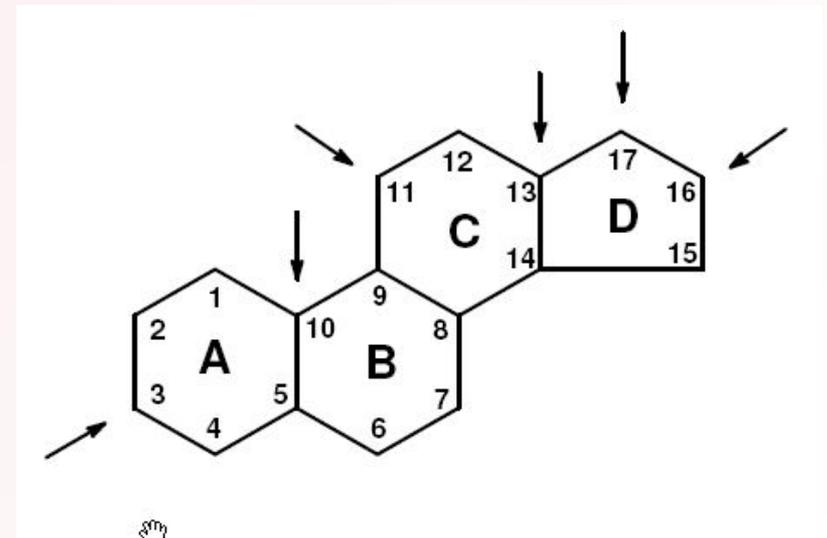
- **Введение**
- **Стероидные гормоны – строение, номенклатура и классификация**
- **Общий обзор путей биосинтеза стероидных гормонов**
- **Ферменты, вовлечённые в биосинтез**
- **Пути биосинтеза отдельных гормонов и их регуляция**
- **Стероидные гормоны в крови**
- **Механизм действия / взаимодействие с клетками-мишенями**
- **Инактивация и катаболизм стероидных гормонов**

# Особенности стероидных гормонов

- **Общность происхождения (предшественник – холестерин)**
- **Жирорастворимые, потому легко проникают через мембраны**
- **Не сохраняются и не запасаются в эндокринной ткани, секретируются сразу же после синтеза**
- **Регулируется синтез, а не высвобождение**
- **Ферменты биосинтеза стероидных гормонов локализованы в митохондриях и гладком ЭПР**
- **Транспорт с кровью требует наличия специальных гормон-связывающих белков-переносчиков**
- **В некоторых случаях могут быть конвертированы в формы с измененной биологической активностью неэндокринными тканями (печень, ткани-мишени)**

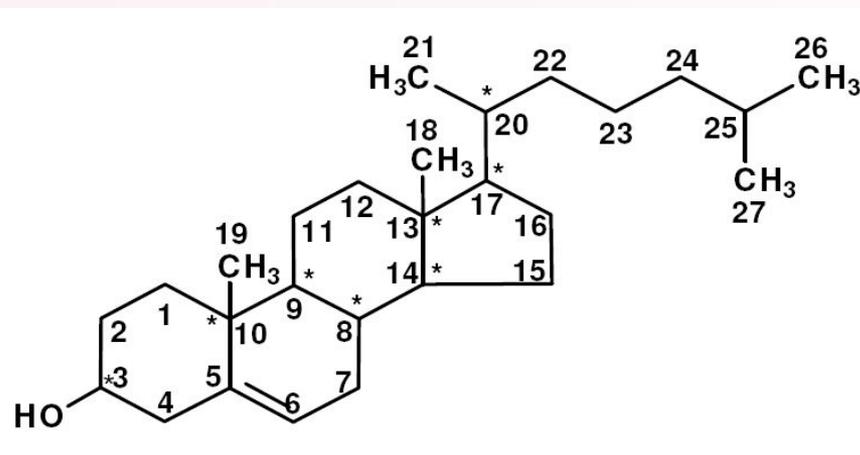
# Скелет стероидных гормонов

- 1,2-Циклопентано-пергидрофенантрен
- 4 углеводородных кольца (3 шестичленных и 1 пятичленное)
- Положения заместителей указаны стрелками
- Возможные заместители: метил-, гидрокси-, оксо-, карбоксил-, ацетил-, гидроксиацетил-, карбоксиалкил- и др.

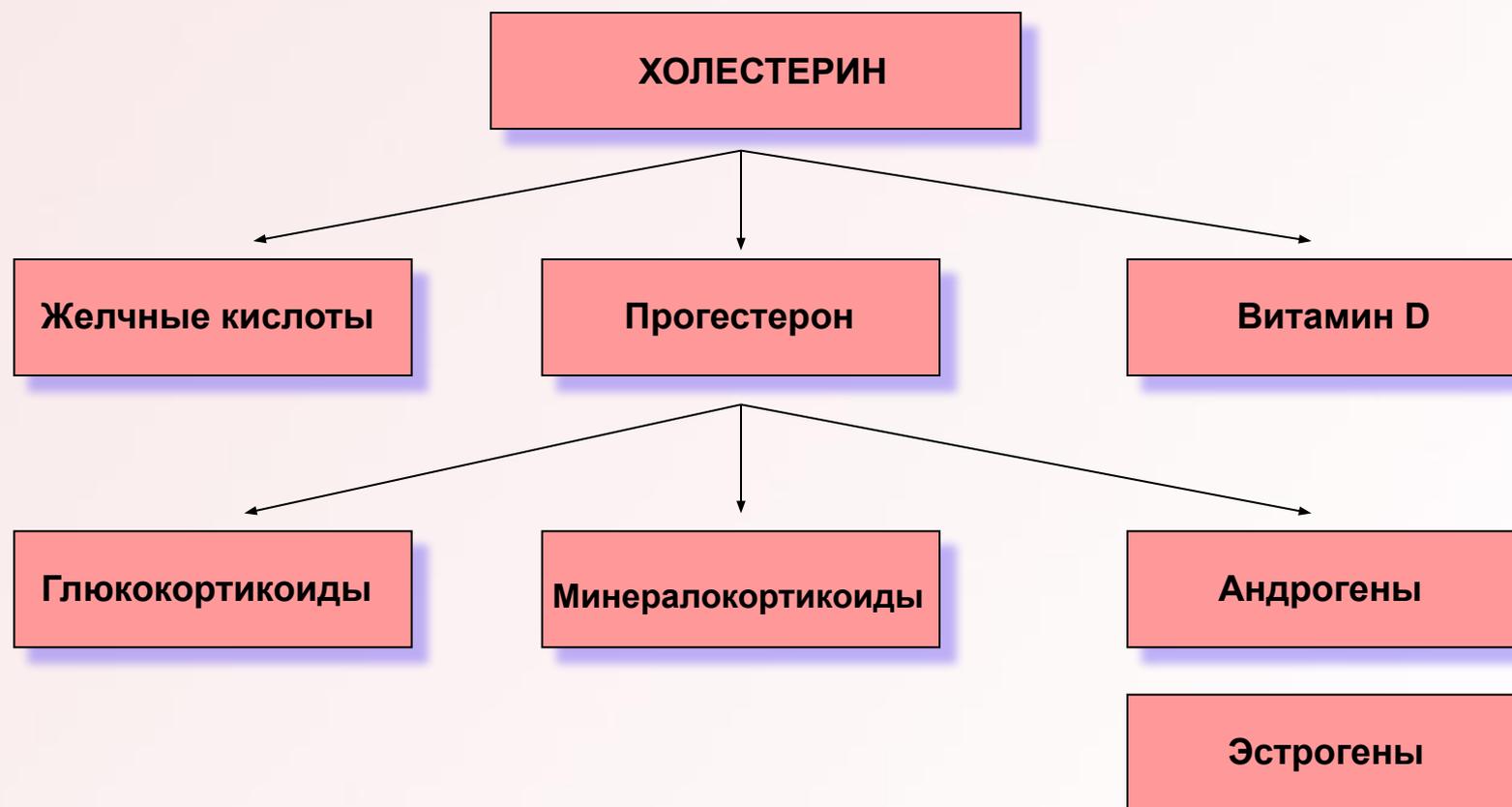


# Метаболическое происхождение

- Все стероидные гормоны – липофильные низкомолекулярные соединения, общим предшественником которых является холестерин
- Источники холестерина в организме человека: пища и биосинтез (преимущественно в гепатоцитах)

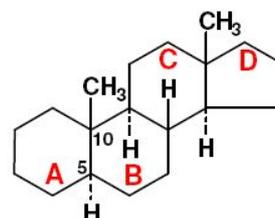


# Место стероидных гормонов в обмене холестерина

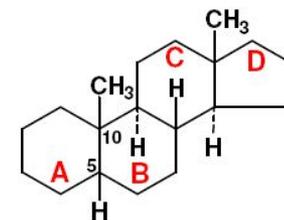


# Стереохимия стероидов

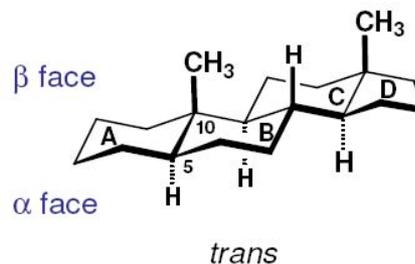
- Для связи В/С у стероидов животных известна только *цис*-конформация
- Связи А/В и С/Д могут быть и *цис*-, и *транс*-
- Большинство стероидных гормонов человека имеют конформацию *транс-транс-транс* (5 $\alpha$ -стероиды)



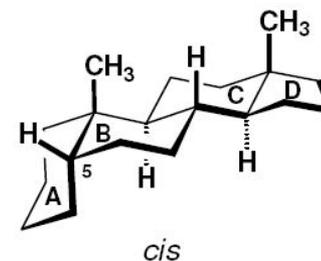
A/B *trans*  
B/C, C/D *trans*



A/B *cis*  
B/C, C/D *trans*



5 $\alpha$ -стероиды



5 $\beta$ -стероиды

# Стероиды с регуляторным действием

## 1. «Истинные» **стероидные гормоны:**

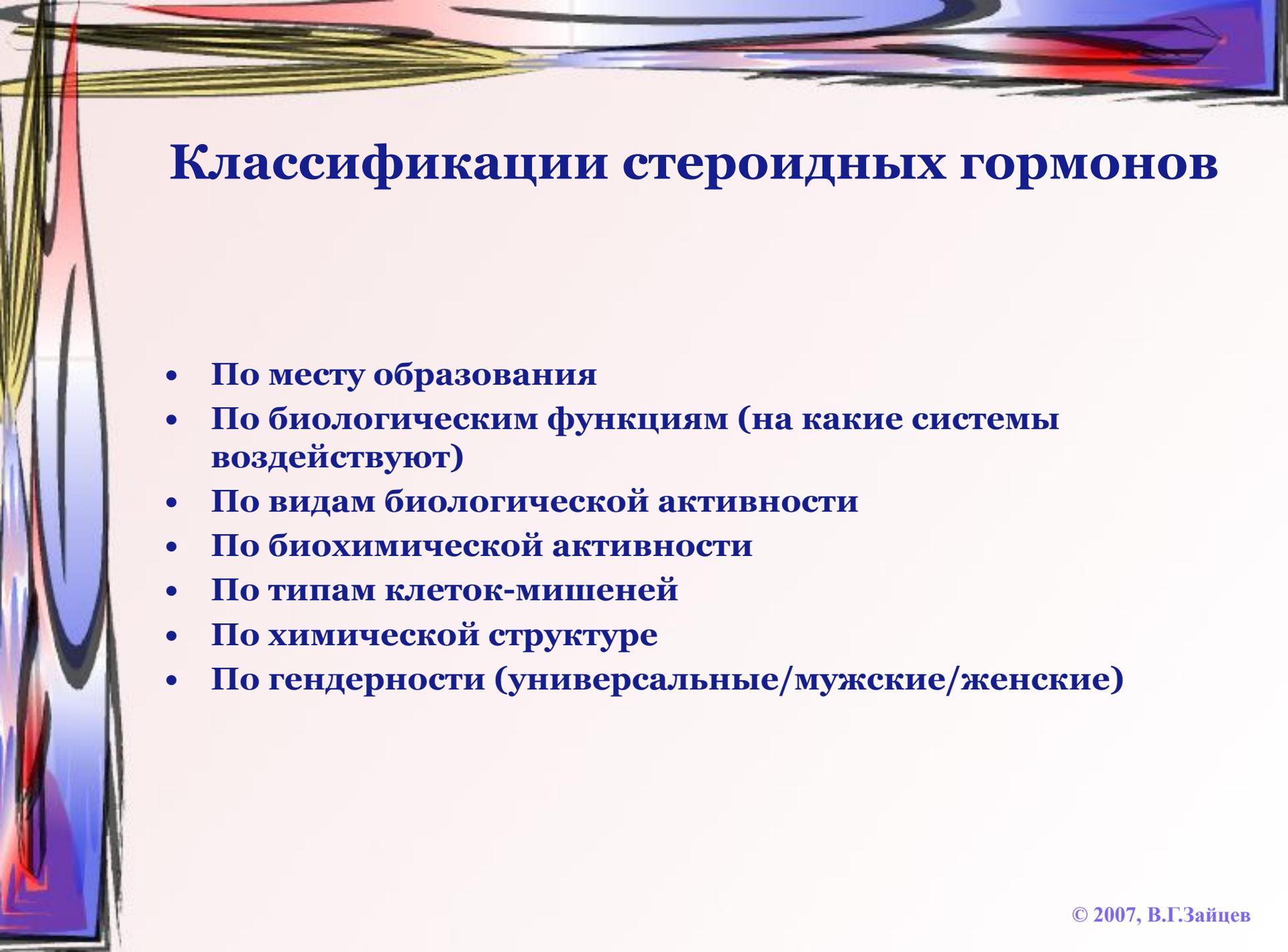
- синтезируются главным образом в железах внутренней секреции
- эндокринные эффекты

## 2. **Нейростероиды** (Baulieu E.E., 1991; Biol. Cell. 71:3-10)

- синтезируются клетками центральной нервной системы (ЦНС)
- аутокринные и паракринные эффекты

# Необходимые этапы обмена

- Синтез стероидных гормонов непосредственно из холестерина или из промежуточных продуктов
- Секреция стероидных гормонов в кровь / транспорт к мишеням действия
- Периферический обмен (превращение первичных стероидных гормонов в метаболиты с иной биологической активностью, происходит в печени и в клетках-мишенях)
- Поглощение клетками-мишенями
- Инактивация и катаболизм стероидных гормонов / выведение продуктов распада

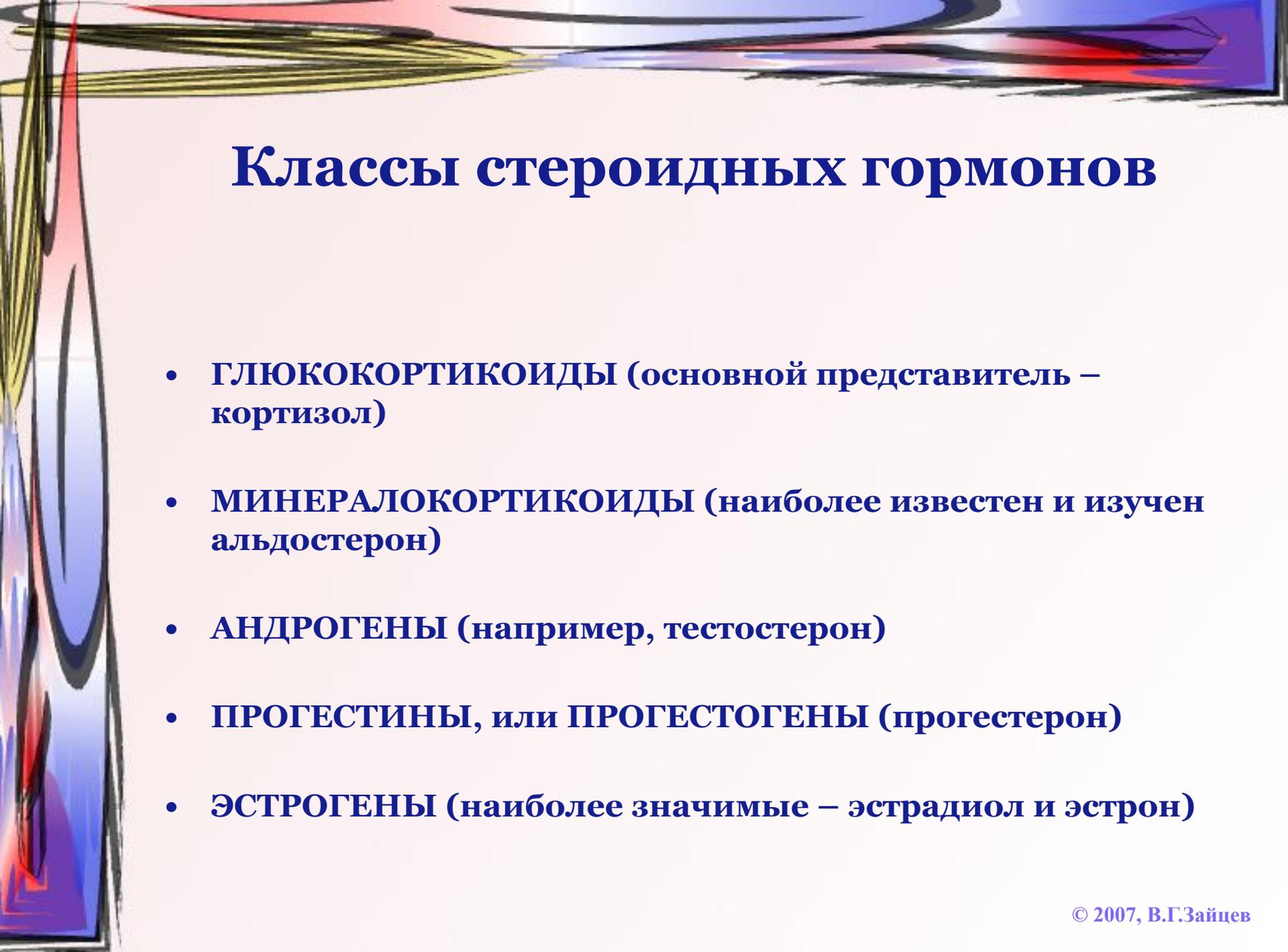


# Классификации стероидных гормонов

- По месту образования
- По биологическим функциям (на какие системы воздействуют)
- По видам биологической активности
- По биохимической активности
- По типам клеток-мишеней
- По химической структуре
- По гендерности (универсальные/мужские/женские)

# Места образования

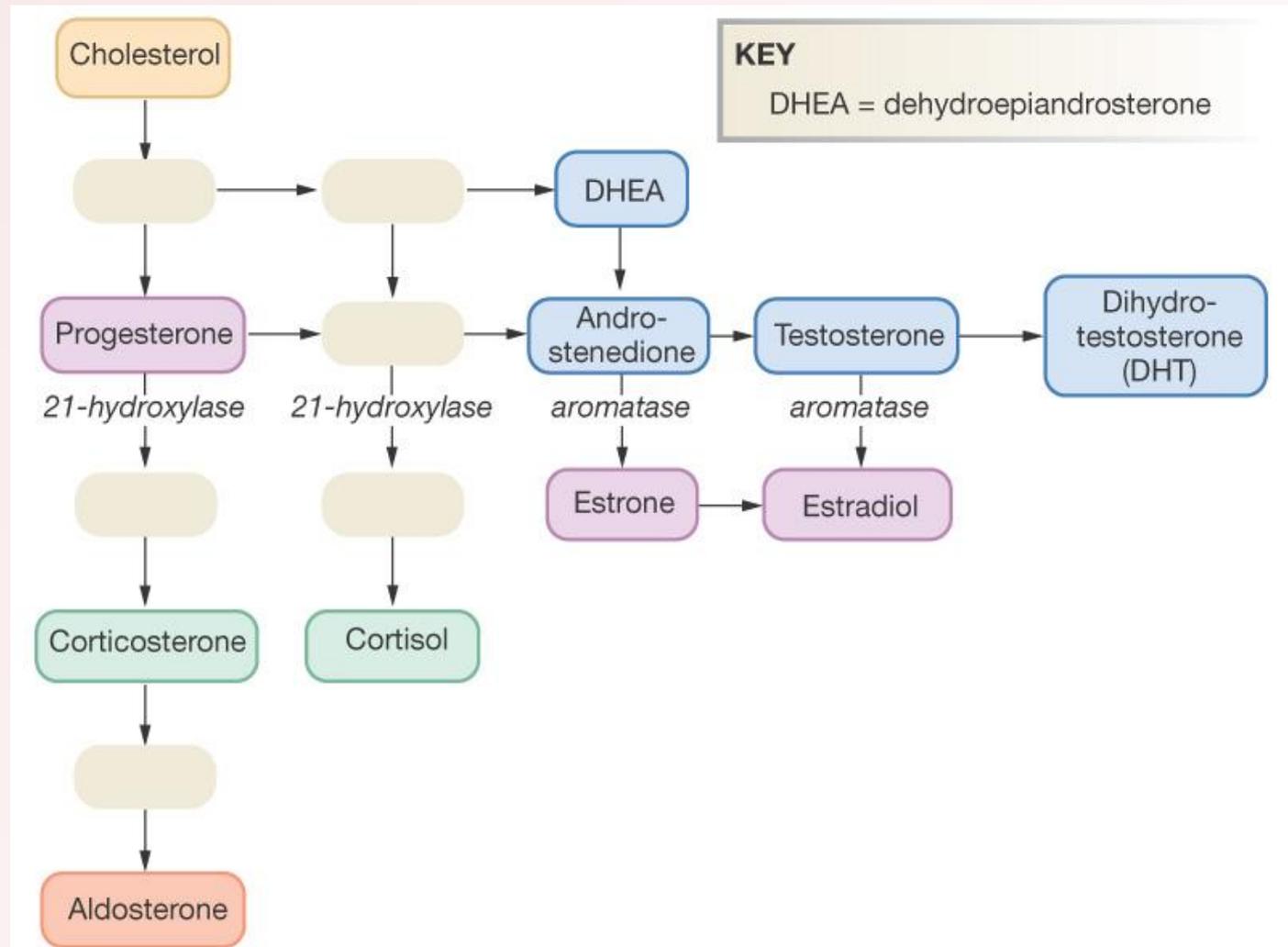
- **НАДПОЧЕЧНИКИ** (кортикостероиды – глюкокортикоиды и минералокортикоиды, отчасти – прогестерон и некоторые андрогены)
- **СЕМЕННИКИ** (мужские половые гормоны – андрогены)
- **ЯИЧНИКИ** (женские половые гормоны – прогестины и эстрогены)
- **ФЕТОПЛАНЦЕНТАРНАЯ ЭНДОКРИННАЯ ТКАНЬ** (прогестерон с 6-8-й нед беременности, а также эстрогены – из дегидроэпиандростеронсульфата)



# Классы стероидных гормонов

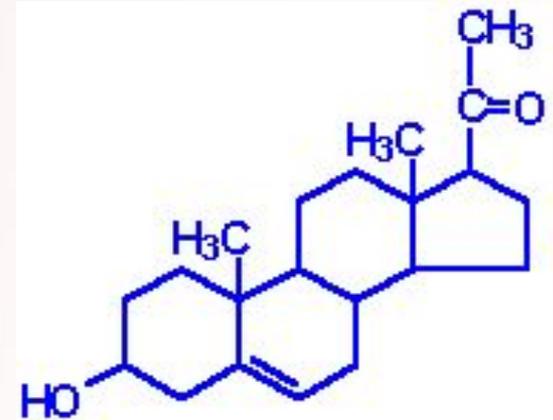
- **ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ** (основной представитель – кортизол)
- **МИНЕРАЛОКОРТИКОИДЫ** (наиболее известен и изучен альдостерон)
- **АНДРОГЕНЫ** (например, тестостерон)
- **ПРОГЕСТИНЫ, или ПРОГЕСТОГЕНЫ** (прогестерон)
- **ЭСТРОГЕНЫ** (наиболее значимые – эстрадиол и эстрон)

# Общая схема биосинтеза

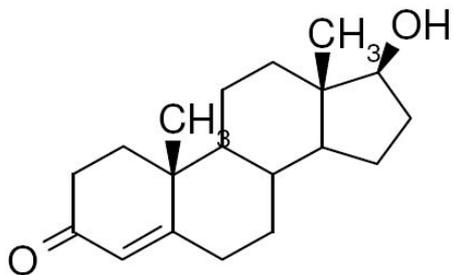


# Общий метаболический предшественник

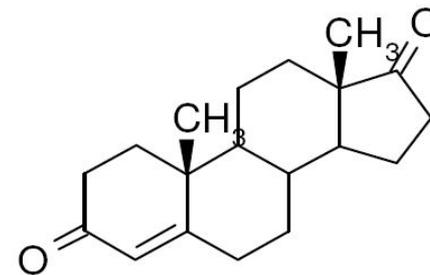
- Прегненолон ( $C_{21}$ -стероид)
- Образуется на первом этапе синтеза ВСЕХ стероидных гормонов
- Реакция отщепления боковой цепи холестерина катализируется особым цитохром Р450-зависимым ферментом – Р450<sub>ссс</sub> (также называемым 20,22-десмолазой или 20,22-лиазой)
- Ключевой этап синтеза стероидных гормонов
- Регулируется адренокортикотропным гормоном (АКТГ) в надпочечниках и лютеинизирующим гормоном (ЛГ) в половых железах



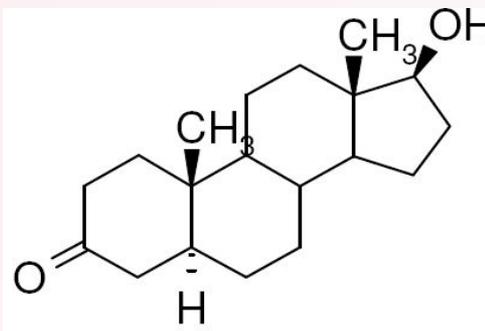
# Андрогенные стероиды



**Тестостерон**  
17 $\beta$ -гидроксиандрост-4-ен-3-он



**Андростендион**  
Андрост-4-ен-3,17-дион

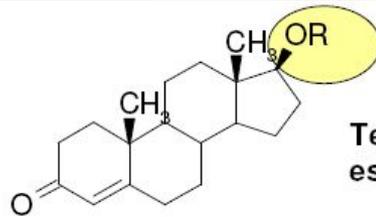


**5 $\alpha$ -дигидротестостерон**  
17 $\beta$ -гидрокси-5 $\beta$ -андростан-3-он

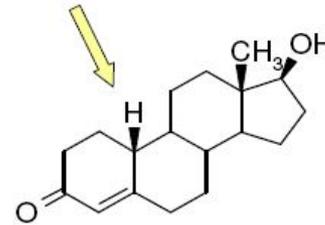
# Андрогенные стероиды

- **Места синтеза**
- Семенники
- Кора надпочечников
- **Андрогенная активность**
- Рост и развитие мужских половых органов
- Вовлечены в определение пола плода
- Влияют на пол-специфические особенности поведения
- Определяют проявление вторичных половых признаков
- Стимуляторы и регуляторы сперматогенеза
- **Анаболическое действие**
- Развитие мышечной массы
- Развитие скелета и соединительной ткани
- Развитие волосяного покрова
- Вызывают обращение катаболических процессов, приводящих к снижению массы отдельных видов тканей
- Стимуляция синтеза белка, подавление его распада

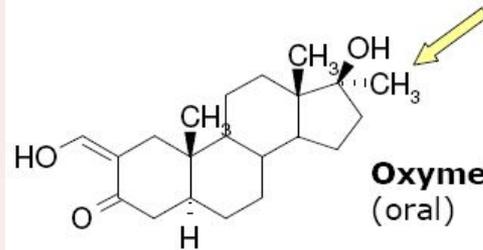
# Анаболические стероиды



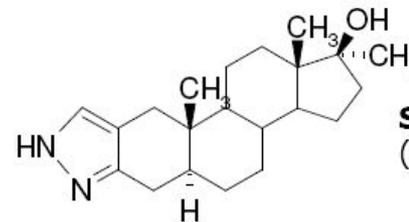
**Testosterone esters** (injectable)



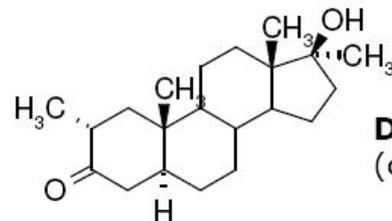
**Nandrolone** (injectable)



**Oxymetholone** (oral)



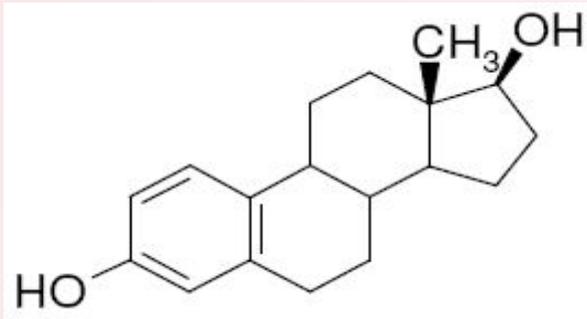
**Stanozolol** (oral)



**Dromostanolone** (oral)

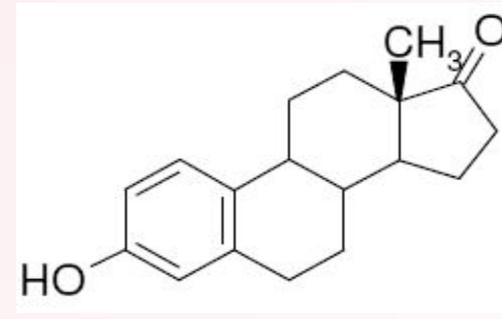


# Эстрогенные стероиды



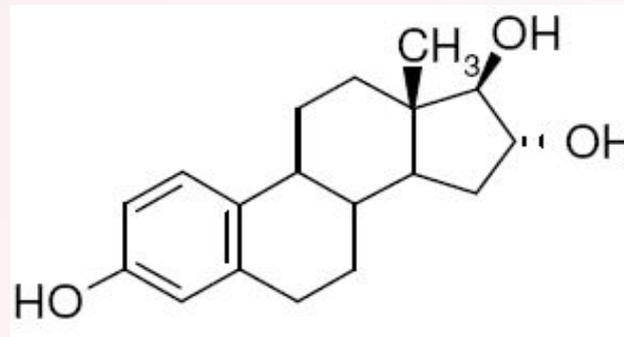
**Эстрадиол**

эстр-1,3,5-триен-3,17β-диол



**Эстрон**

3-гидроксиэстр-1,3,5-триен-17-он



**Эстриол**

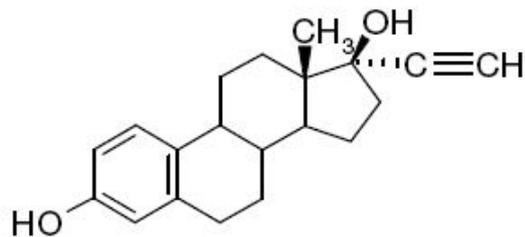
Эстр-1,3,5-триен-3,16α,17β-триол

# Эстрогенные стероиды

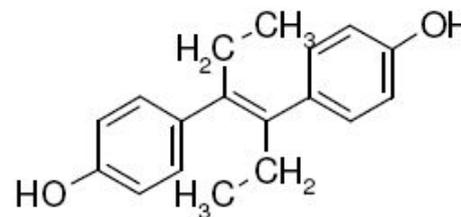
- **Места синтеза**
- Яичники
- Плацента
- В небольших количествах – надпочечники, гипоталамус, аденогипофиз, семенники
  
- **Физиологическая активность природных эстрогенов**
- Регуляция репродукции
- Развитие женских половых органов
- Регуляция овуляции
- Подготовка организма женщины к беременности и регуляция стадий беременности
- Регуляция обмена костной ткани (рост)
- Регуляция характера жировых отложений

# Синтетические эстрогены

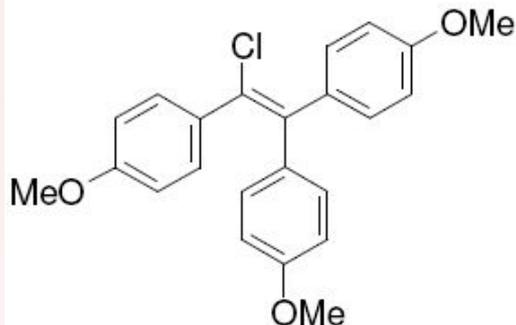
- Сильнее, чем природные эстрогены, подавляют овуляцию
- Входят в состав оральных контрацептивов



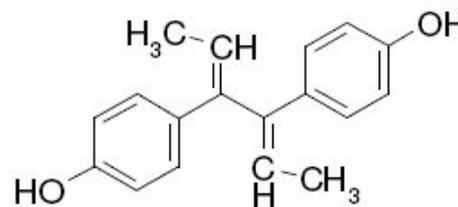
ethinyl-estradiol



diethylstilbestrol



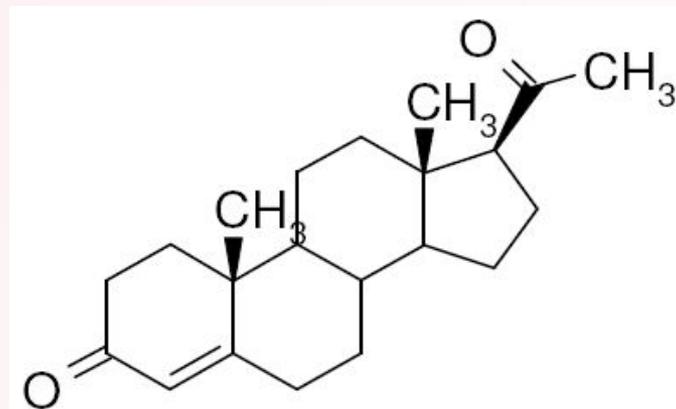
chlorotrianisene



dienestrol

# Прогестины

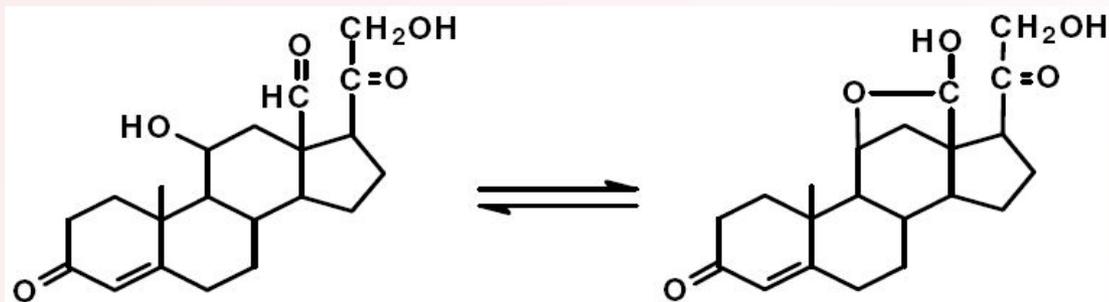
- **Места синтеза**
- Желтое тело яичников
- Плацента
- Семенники
- Кора надпочечников
  
- **Физиологическая активность природных эстрогенов**
- Сохранение и поддержание беременности
- Подавление созревания фолликулов и овуляции
- Предотвращение спонтанных сокращений матки
- Развитие молочных желез



**Прогестерон**  
прег-4-ен-3,20-дион

# Минералокортикоиды

- **Места синтеза**
- Кора надпочечников (*zona glomerulosa*)
- **Физиологическая активность**
- Регуляция уровня и баланса электролитов (усиливают реабсорбция натрия и экскрецию калия)
- Регуляция водного обмена
- Повышение артериального давления



альдегидная форма

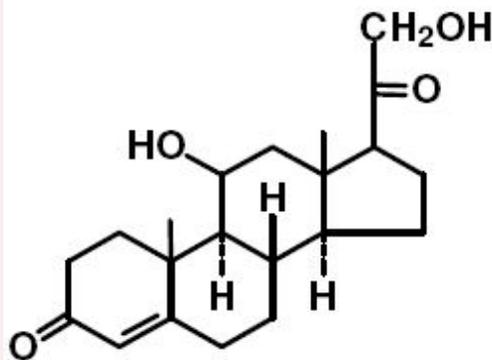
полуацетальная форма

## Альдостерон

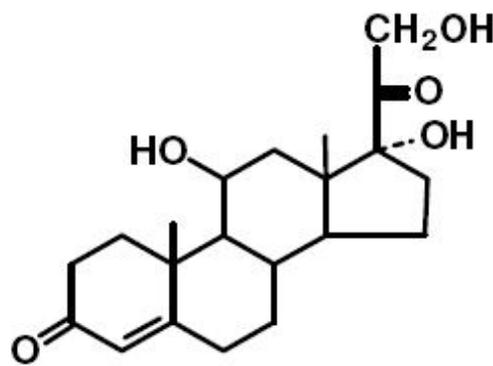
11 $\beta$ ,21-дигидроксипрегн-4-ен-3,18,20-трион

# Глюкокортикоиды

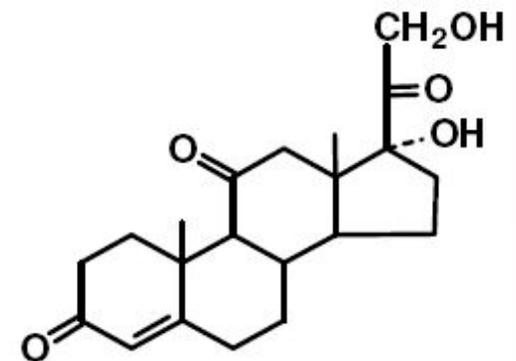
- **Места синтеза**
- Кора надпочечников (*zona fasciculata*)
- **Физиологическая активность**
- Регуляция обмена углеводов (глюконеогенез ↑), белков (протеолиз ↑), жиров (липолиз ↑), кальция
- Супрессия активности иммунной системы, регуляция, воспалительных и аллергических реакций
- Одни из стрессовых гормонов
- Вовлечены в формирование памяти, обучаемости, настроения, суточных ритмов



CORTICOSTERONE

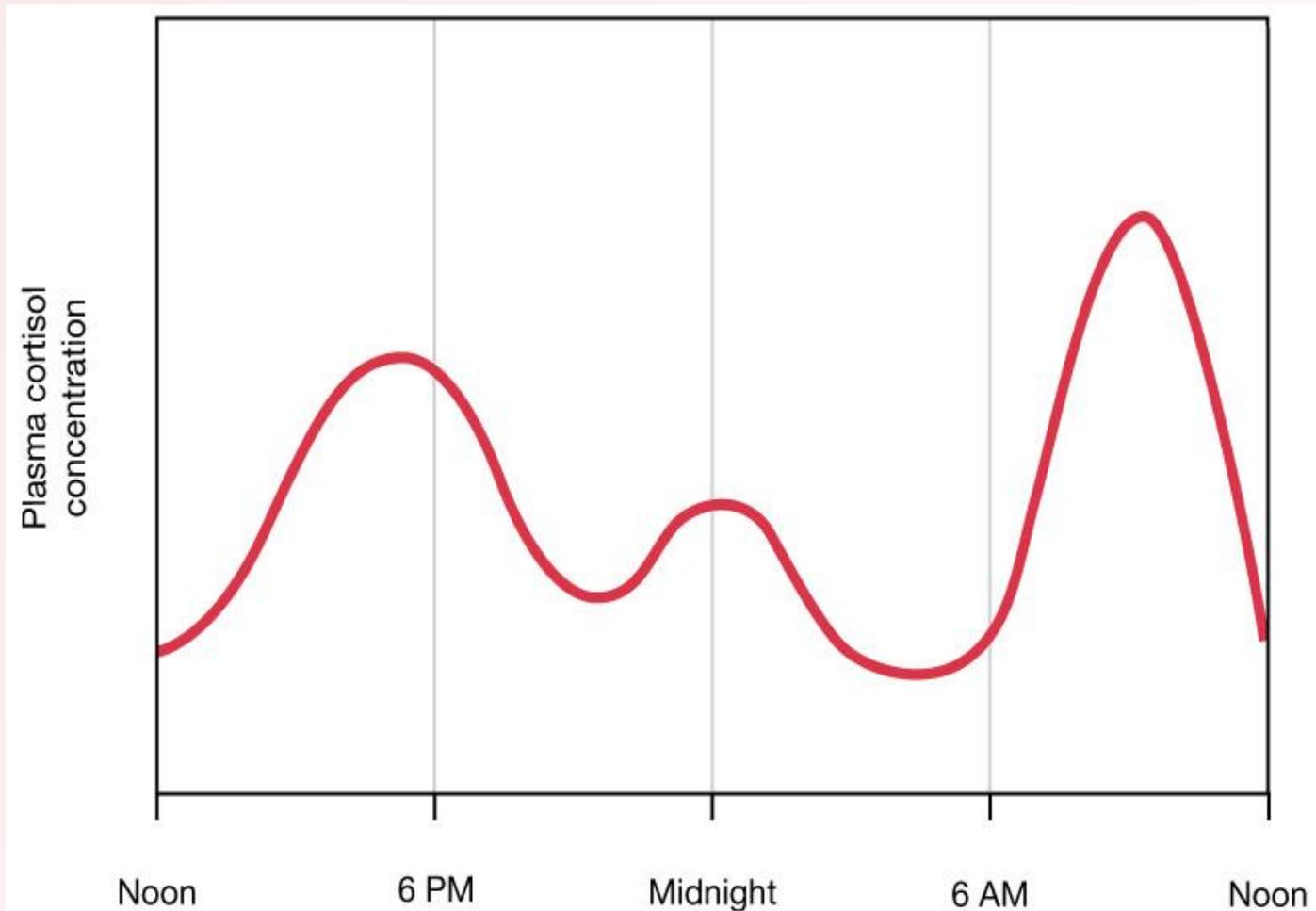


CORTISOL  
(HYDROCORTISONE)



CORTISONE

# Суточный ритм секреции кортизола



# Регуляторы синтеза стероидных гормонов

- 1. Лютеинизирующий гормон (ЛГ)**
  - прогестерон и тестостерон
- 2. Адrenокортикотропный гормон (АКТГ)**
  - кортизол
- 3. Фолликуло-стимулирующий гормон (ФСГ)**
  - эстрогены
- 4. Ангиотензины II и III**
  - альдостерон

# Стероидогенные ферменты

расположены в митохондриях и гладком ЭПР

## 1. Десмолазы (лиазы)

- P450<sub>ssc</sub> удаляет часть боковой цепи холестерина. Реакция требует цитохрома P450, O<sub>2</sub>, NADPH. Фермент митохондриальный, сопряжен с электрон-транспортной системой

## 2. Гидроксилазы

- Требуют цитохрома P450, O<sub>2</sub>, NADPH и могут быть обнаружены как в митохондриях, так и в ЭПР

## 3. Дегидрогеназы гидроксилированных стероидов (оксидоредуктазы)

- Могут быть цитозольными и микросомальными. Реакции обратимы, направление зависит от соотношения NAD(P)/NAD(P)H

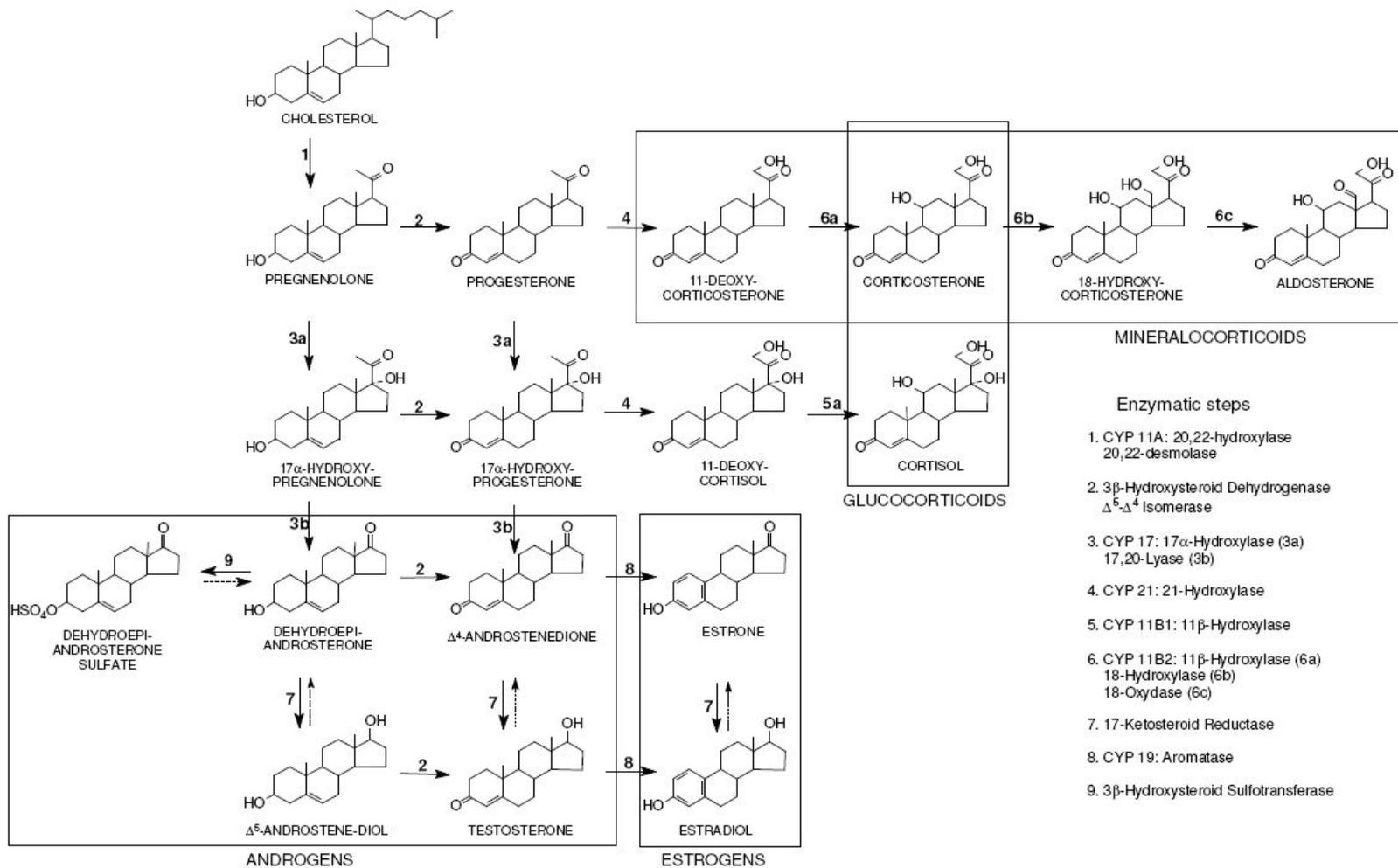
## 4. Ароматаза

- Превращает A-цикл в ароматическое кольцо. Мембрано-связанный цитохром P450-зависимый фермент

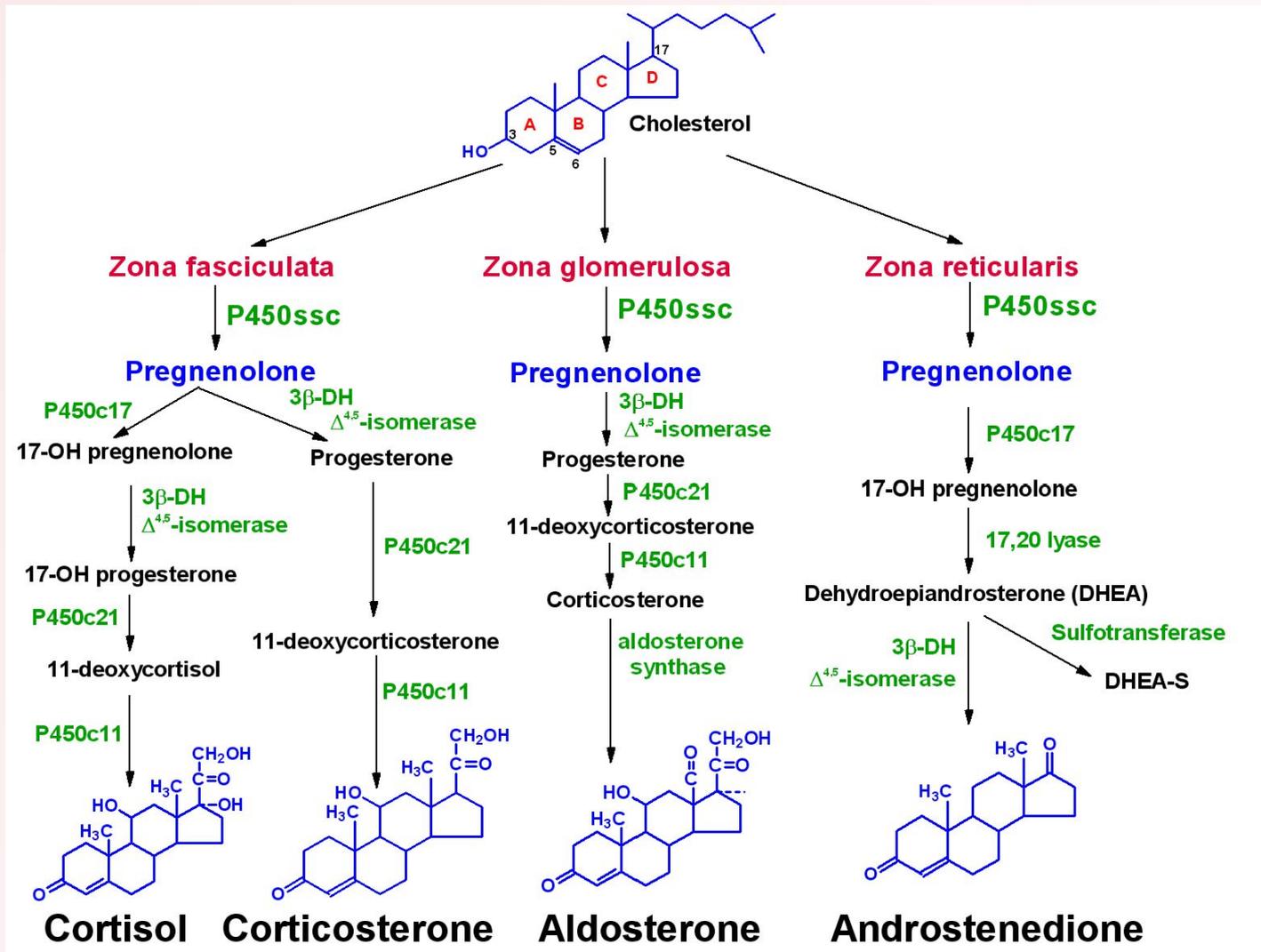
## Стероидогенные ферменты

Тривиальное название	«Старое» обозначение	«Новое» обозначение
Десмолаза	P450 <sub>scc</sub>	CYP11A1
3β-Гидроксистероид-дегидрогеназа	3β-HSD	3β-HSD
17α-Гидроксилаза / 17,20-лиаза	P450 <sub>C17</sub>	CYP17
21-Гидроксилаза	P450 <sub>C21</sub>	CYP21A2
11β-Гидроксилаза	P450 <sub>C11</sub>	CYP11B1
Альдостерон-синтаза	P450 <sub>C11AS</sub>	CYP11B2
Ароматаза	P450 <sub>aro</sub>	CYP19

# Стероидогенные ферменты



# Синтез стероидов в надпочечниках

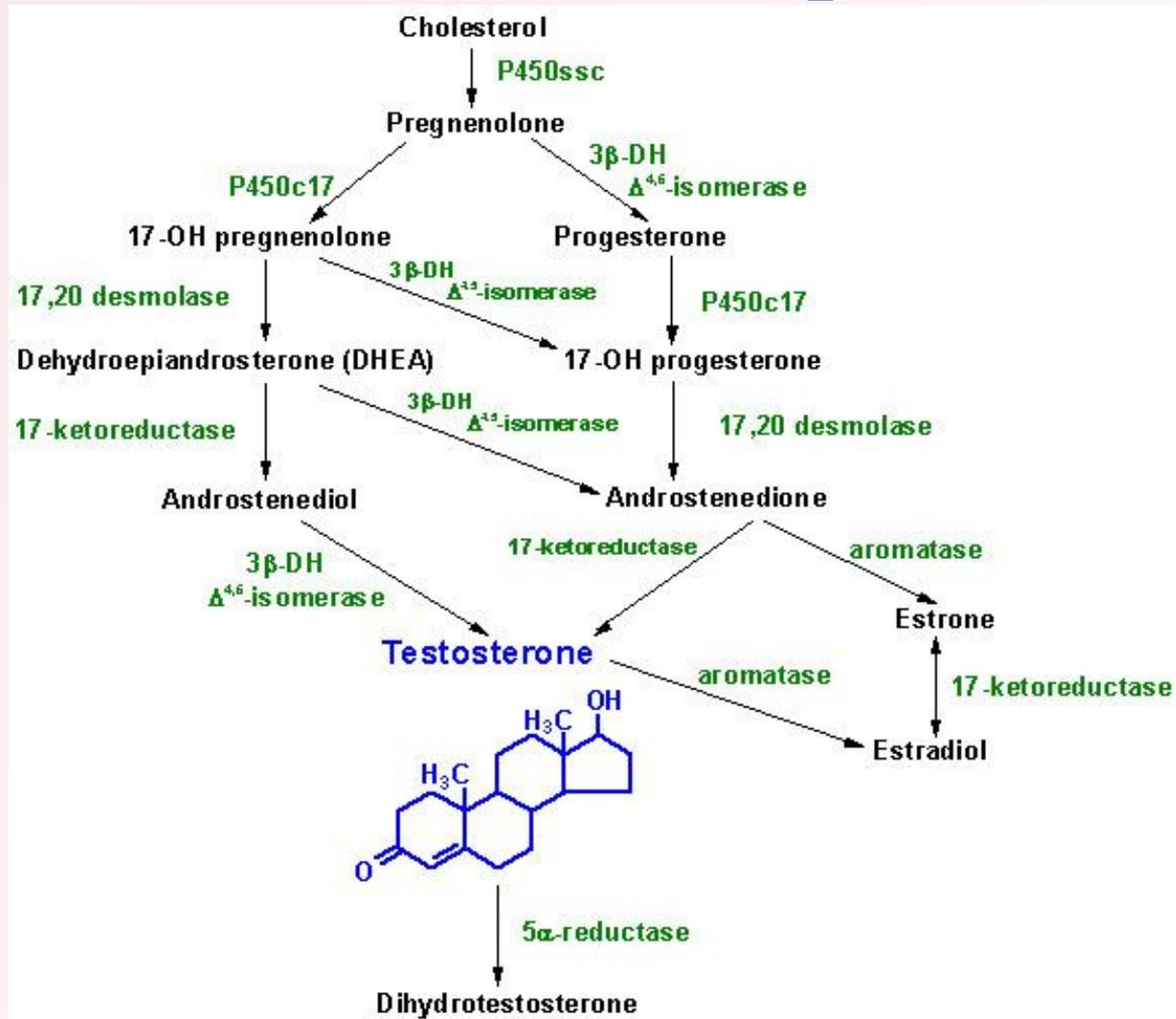


\* **DHEA-S** – дегидроэпиандростерона сульфат

# Регуляция синтеза стероидов в надпочечниках

- **zona fasciculata + zona reticularis**
- адренокортикотропный гормон (АКТГ) + кортикотропин-либерин + кортизол (отрицательная обратная связь)
- цАМФ-зависимая регуляция
  
- **zona glomerulosa**
- ангиотензины II и III стимулируют P450<sub>sc</sub>
- регуляция уровнем внутриклеточного Ca<sup>2+</sup> по протеинкиназа С-зависимому механизму
- калий плазмы может регулировать синтез минералокортикоидов непосредственно, через действие потенциал-зависимых Ca<sup>2+</sup>-каналов
- изменение уровня калия в плазме всего на 0,1 мМ вызывает почти двукратное изменение секреции альдостерона

# Синтез половых гормонов



# Регуляция синтеза андрогенов

- **МУЖЧИНЫ**

- **Клетки Лейдига**

- продукция тестостерона стимулируется ЛГ по цАМФ-зависимому механизму

- не могут синтезировать дигидротестостерон

- **Клетки Сертоли**

- продукция тестостерона стимулируется ФСГ по цАМФ-зависимому механизму

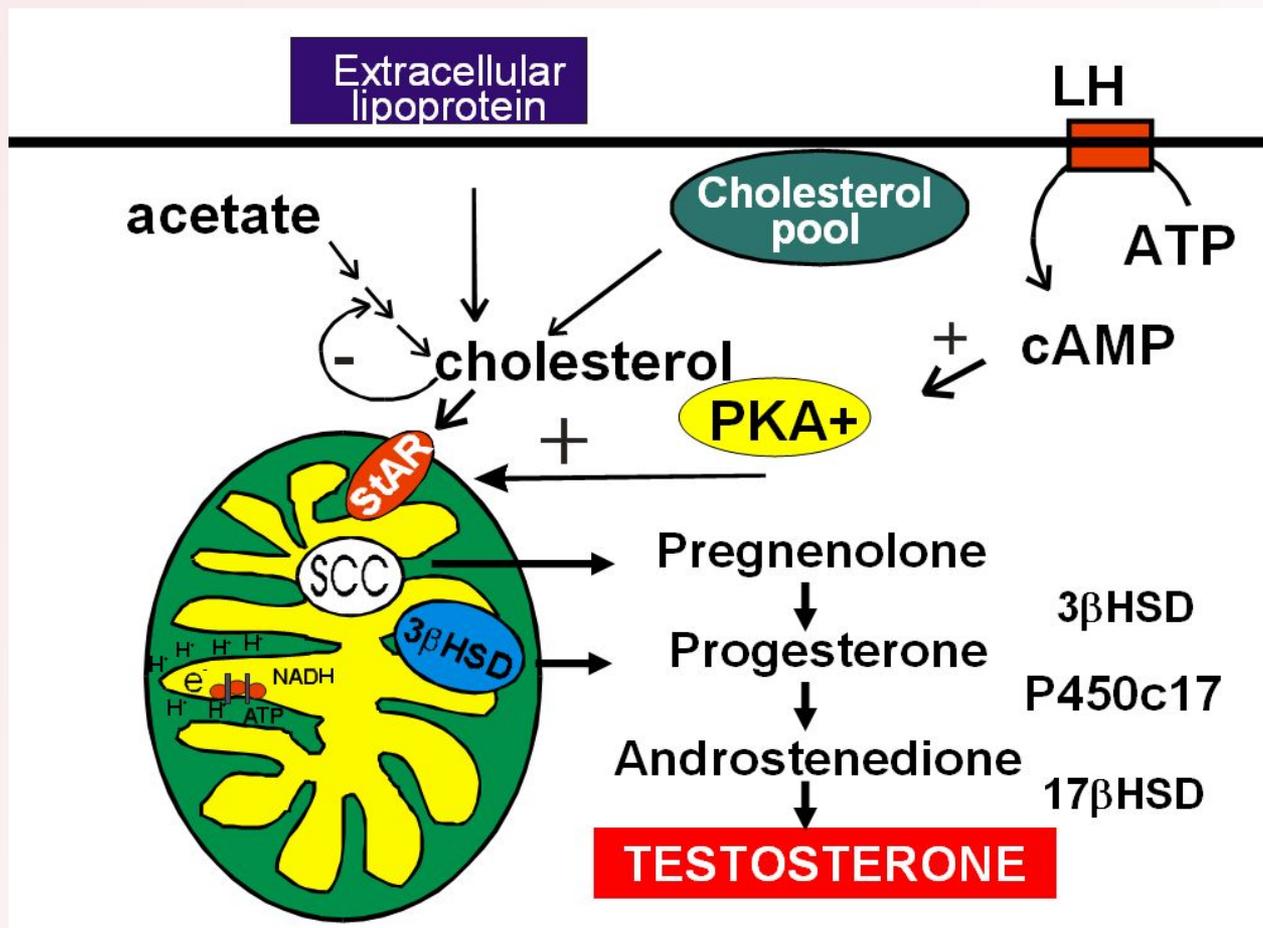
- могут использовать эндогенный и экзогенный (из клеток Лейдига) тестостерон для синтеза дигидротестостерона

- **ЖЕНЩИНЫ**

- **Текальные клетки яичников**

- продукция андростендиона и тестостерона стимулируется ЛГ по цАМФ-зависимому механизму

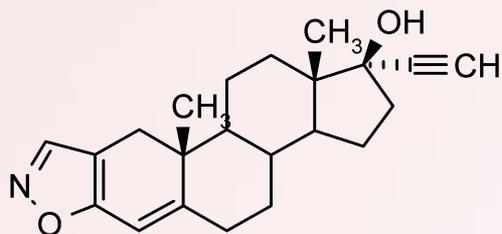
# Регуляция синтеза андрогенов



\* StAR – Steroidogenic Acute Regulatory Protein

© 2007, В.Г.Зайцев

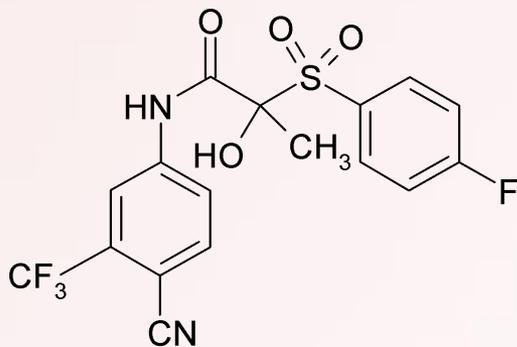
# Антагонисты андрогенов



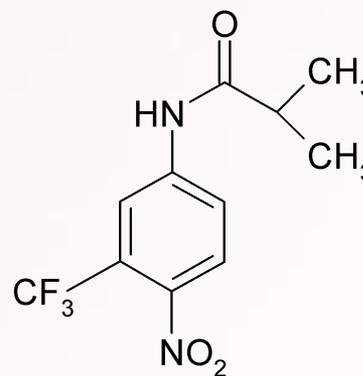
**Даназол**  
(эндометриоз)



**Финестерид**  
(облысение)



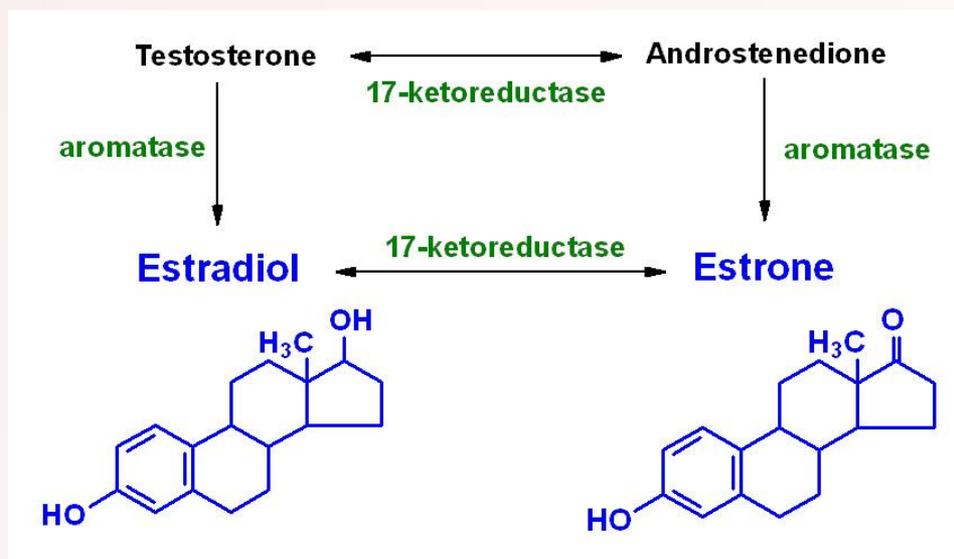
**Бикалутамид**  
(рак простаты)



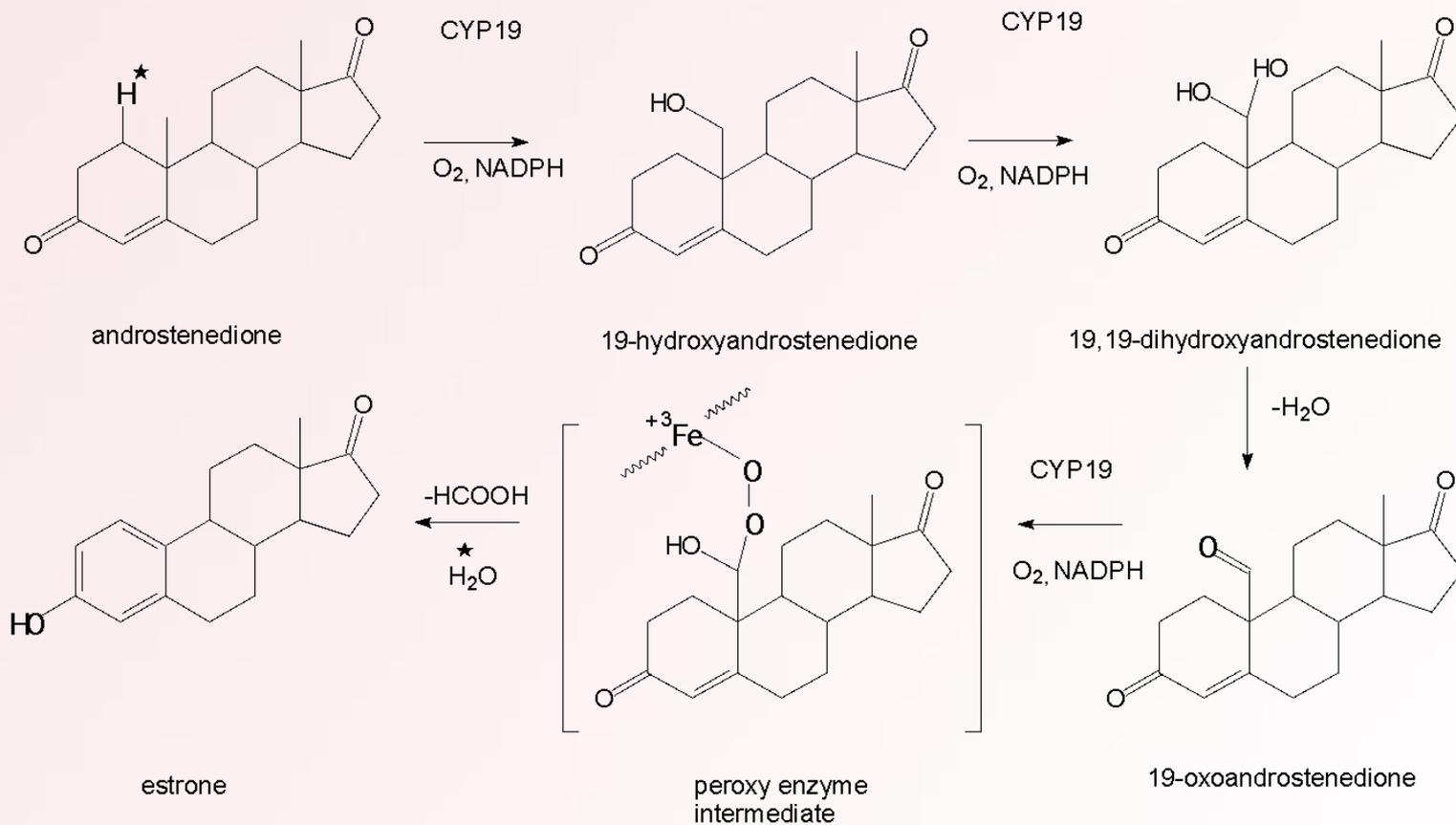
**Флутамид**  
(рак простаты)

# Ароматаза в синтезе эстрогенов

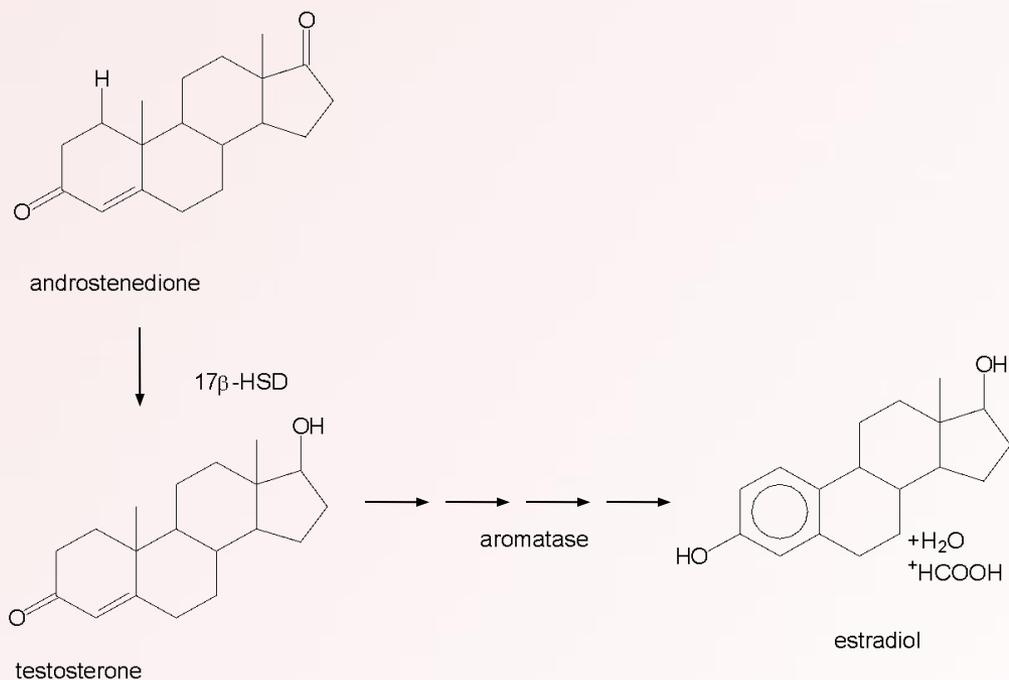
- Ароматаза присутствует в текальных и гранулёзных клетках яичников
- В текальных клетках синтез эстрогенов (секреция в кровь) стимулируется ЛГ через активацию синтеза андрогенов
- В гранулёзных синтез эстрогенов (из андрогенов текальных клеток, секреция в фолликулярную жидкость) стимулируется ФСГ через увеличение активности ароматазы. Созревание гранулёзных клеток повышает их чувствительность к ЛГ

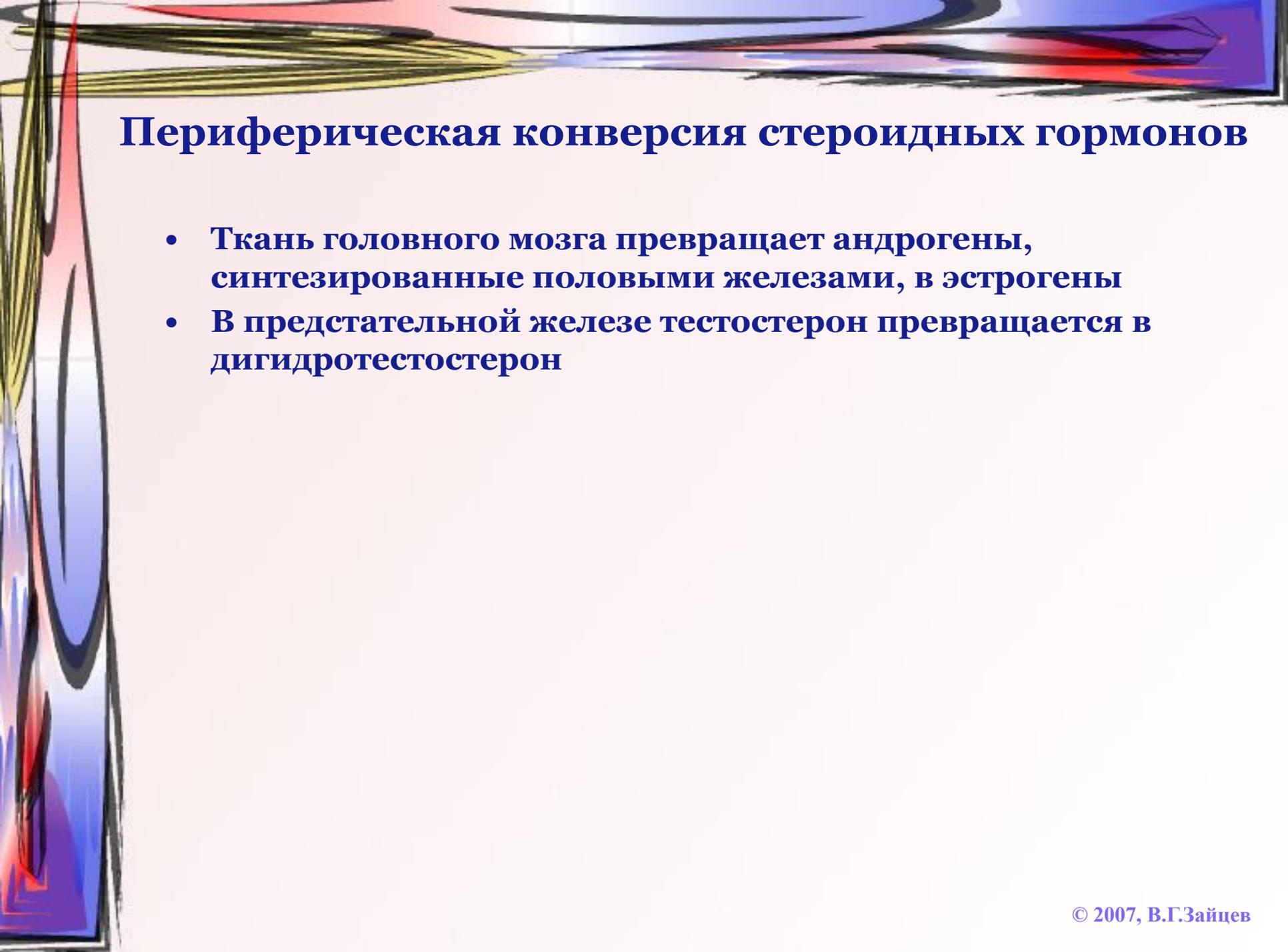


# Ароматаза в синтезе эстрогенов



# Ароматаза в синтезе эстрогенов

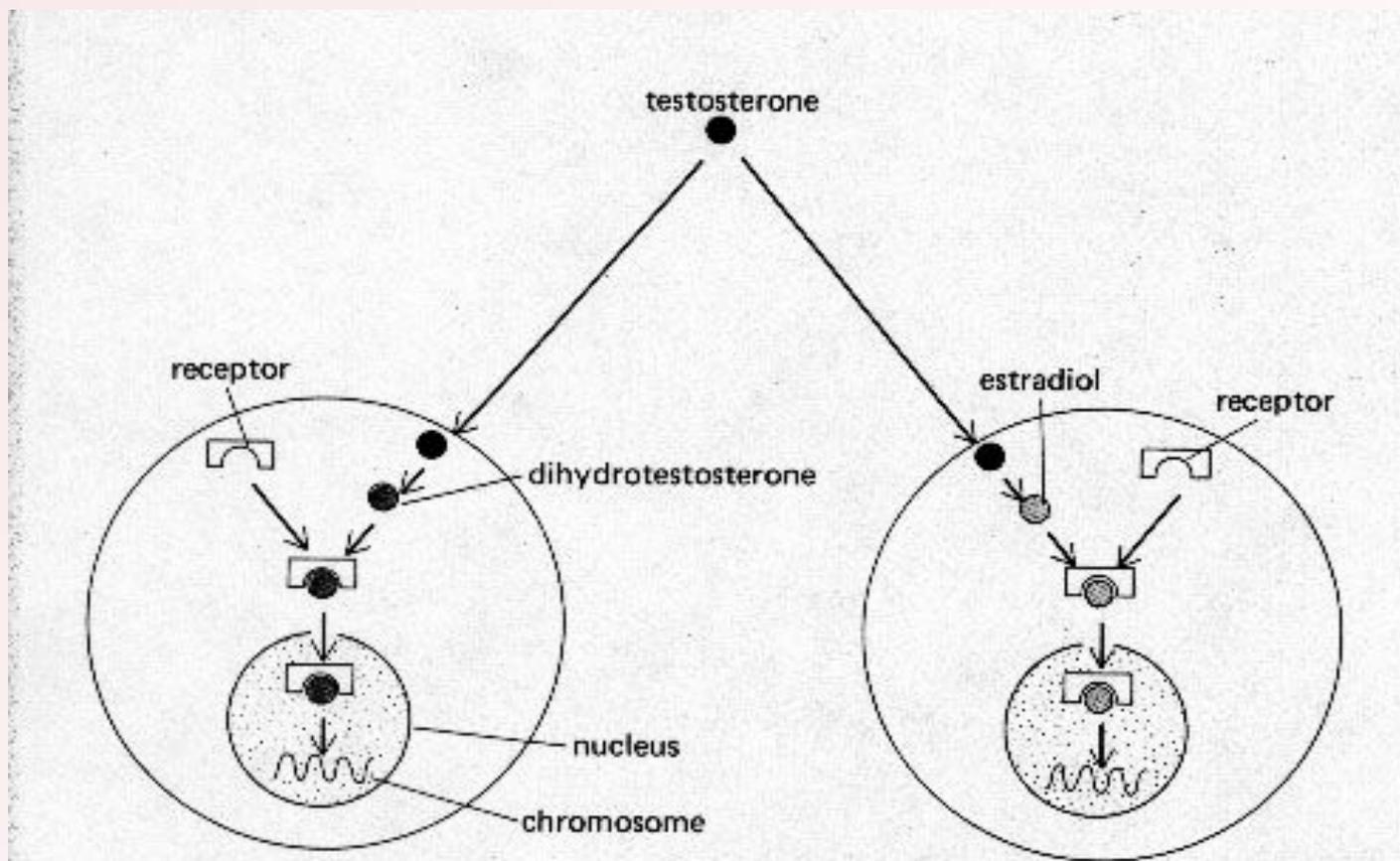




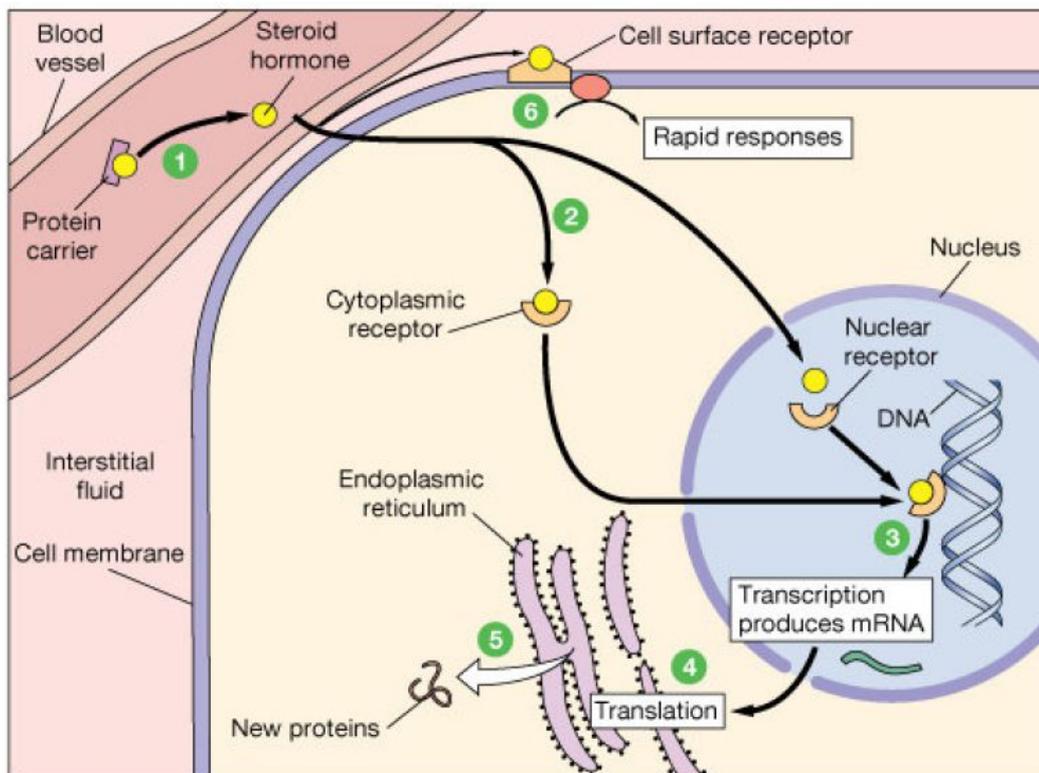
## **Периферическая конверсия стероидных гормонов**

- **Ткань головного мозга превращает андрогены, синтезированные половыми железами, в эстрогены**
- **В предстательной железе тестостерон превращается в дигидротестостерон**

# Периферический обмен тестостерона

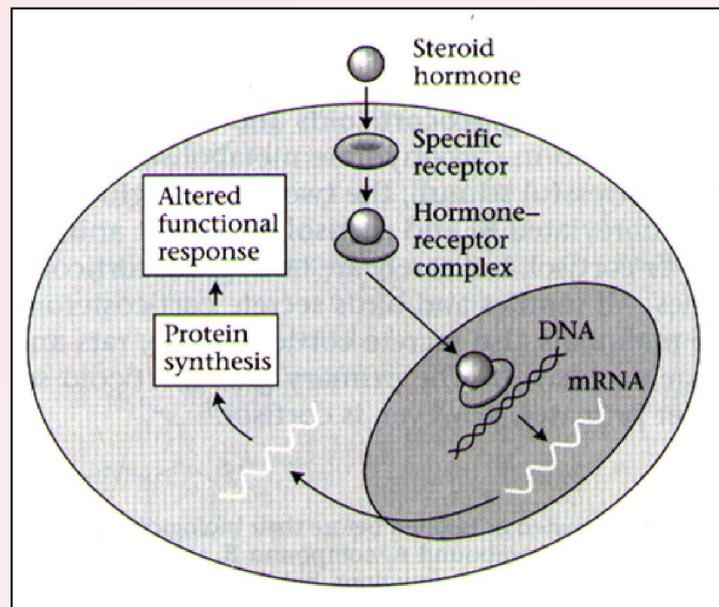


# Основные механизмы действия

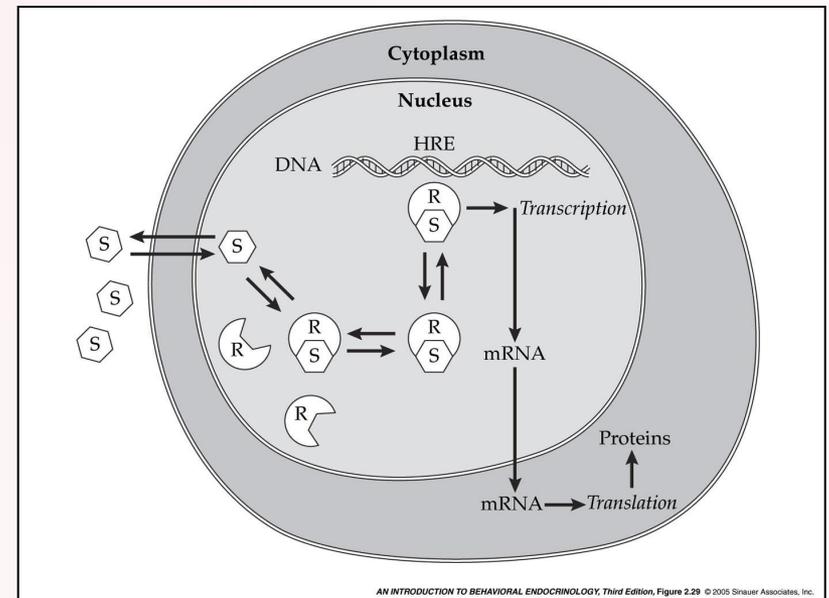


- 1 Most hydrophobic steroids are bound to plasma protein carriers. Only unbound hormones can diffuse into the target cell.
- 2 Steroid hormone receptors are in the cytoplasm or nucleus.
- 3 The receptor-hormone complex binds to DNA and activates or represses one or more genes.
- 4 Activated genes create new mRNA that moves back to the cytoplasm.
- 5 Translation produces new proteins for cell processes.
- 6 Some steroid hormones also bind to membrane receptors that use second messenger systems to create rapid cellular responses.

# Рецепторы стероидных гормонов

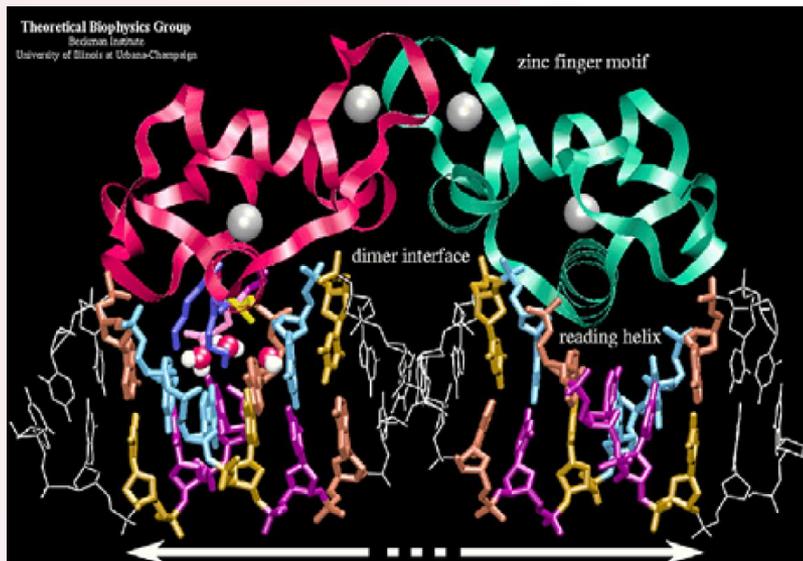
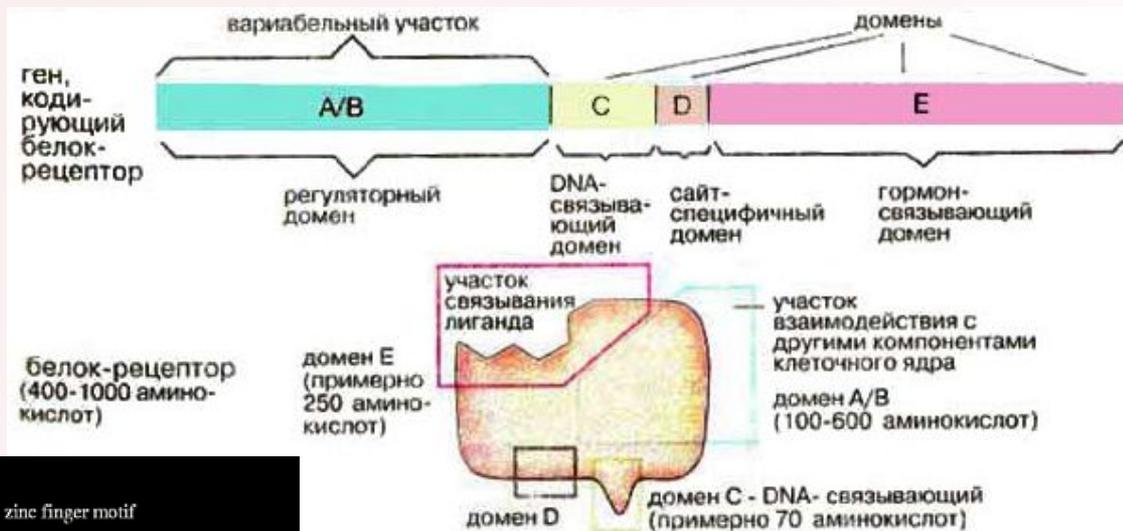


**Двухстадийная модель**

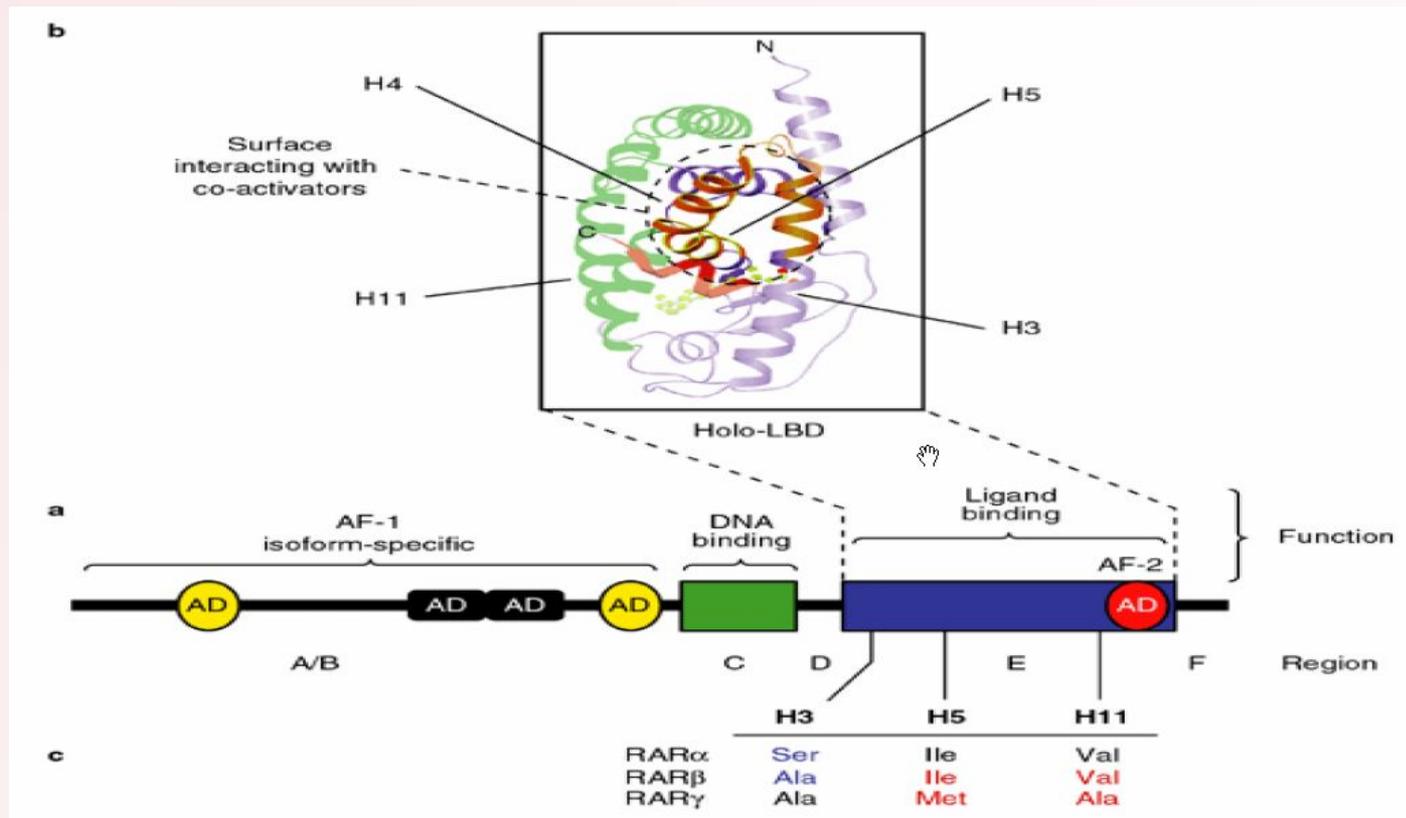


**Ядерная модель**

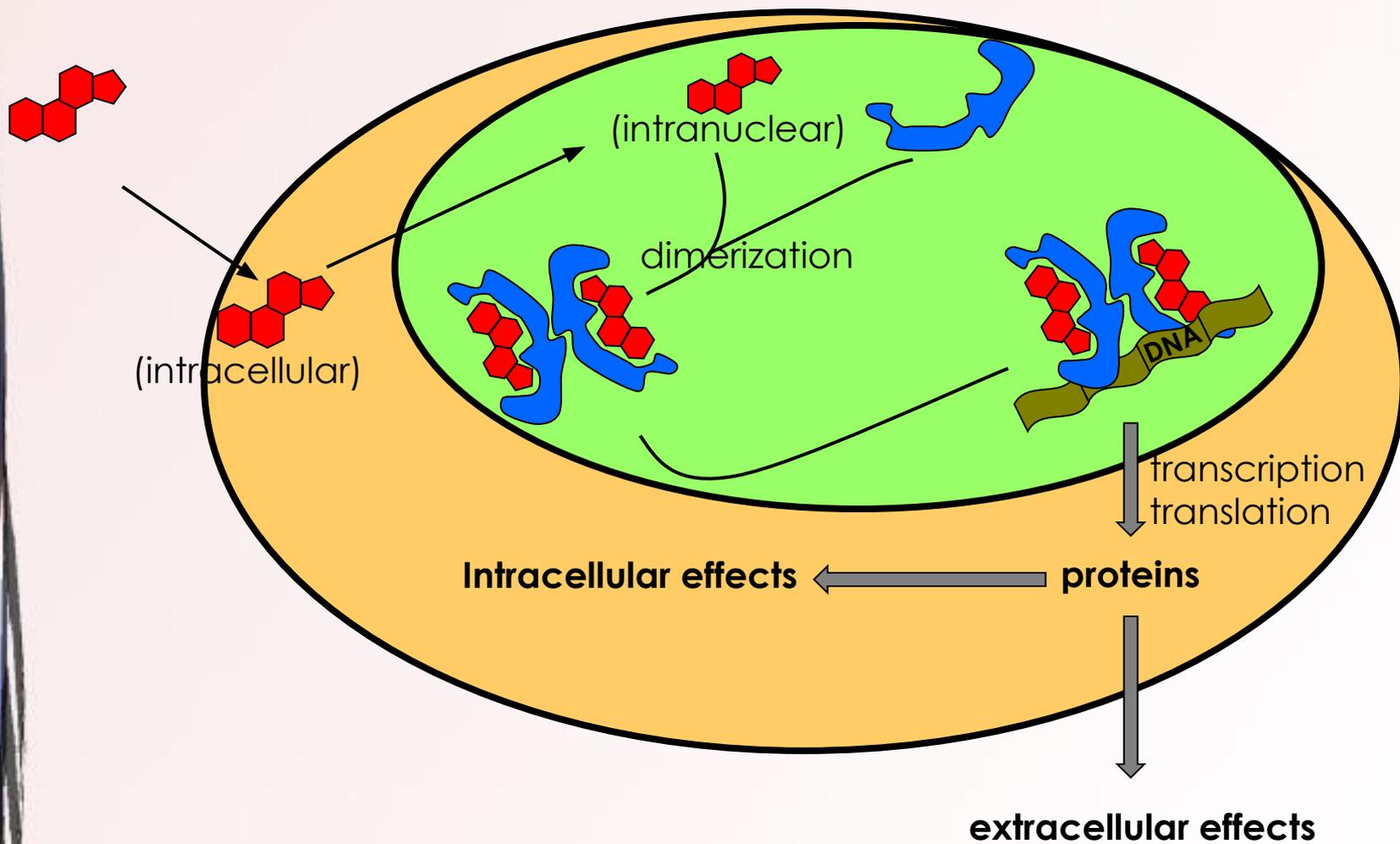
# Рецепторы стероидных гормонов



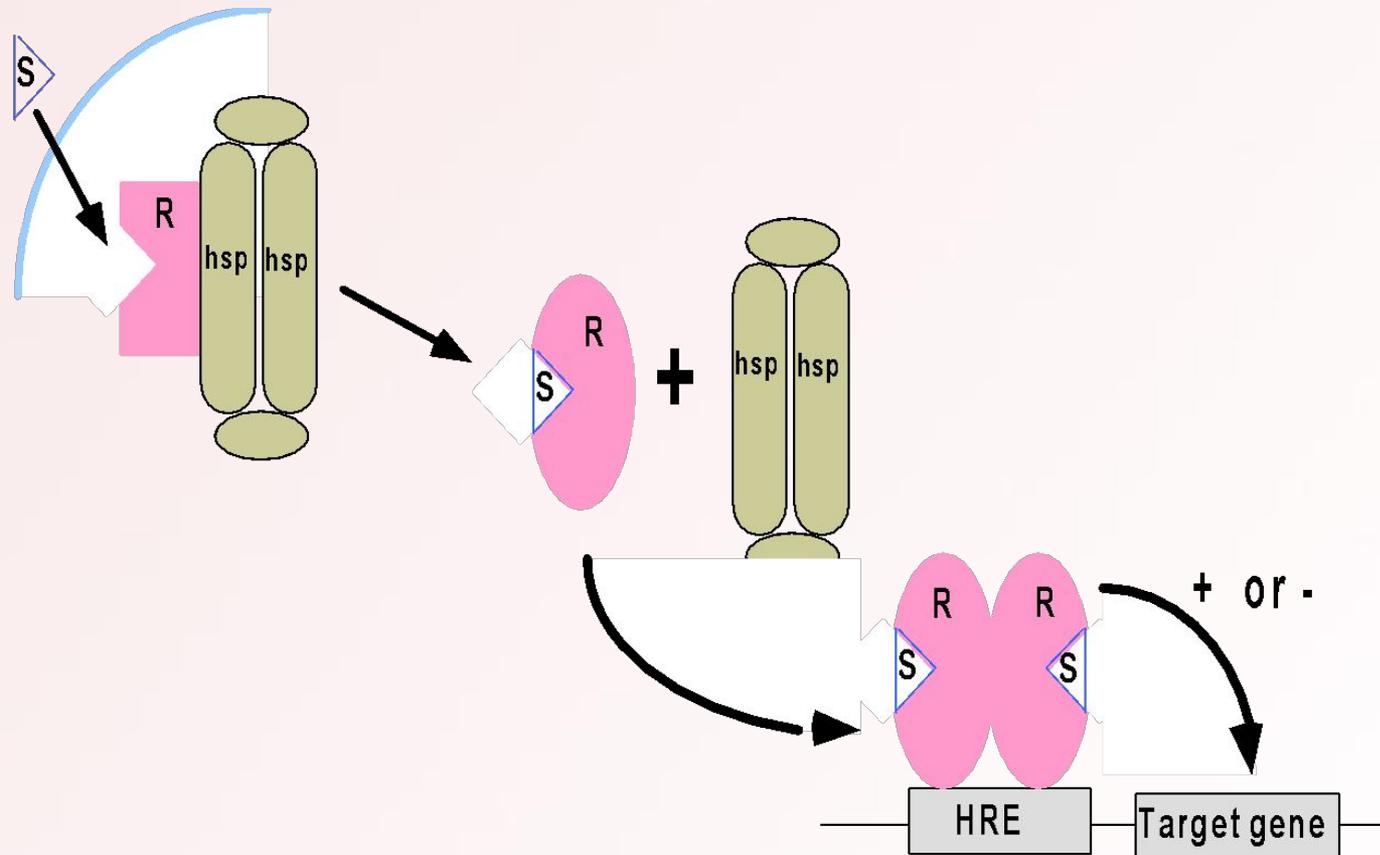
# Рецепторы стероидных гормонов



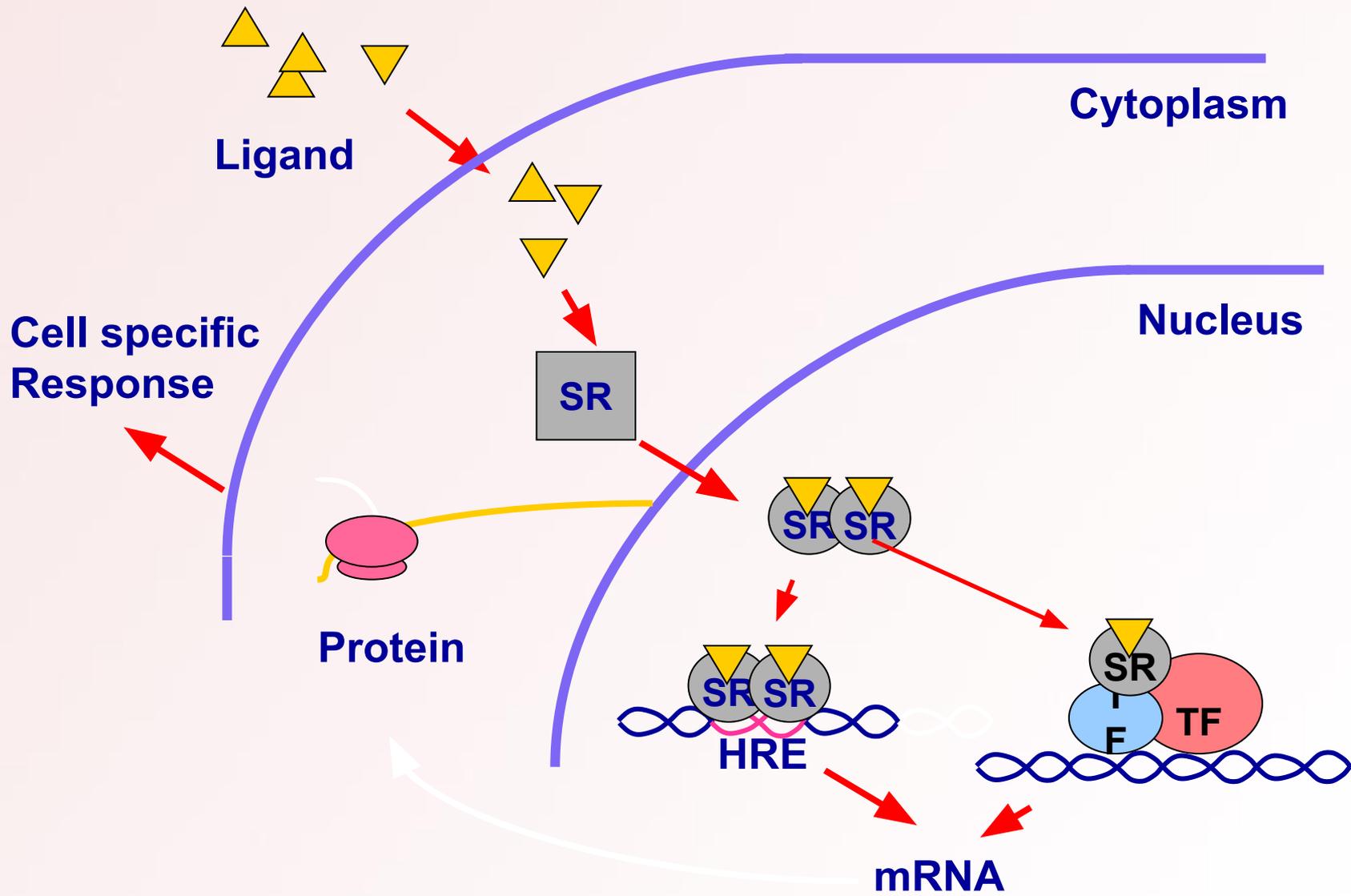
# Рецепторы стероидных гормонов



# Рецепторы стероидных гормонов



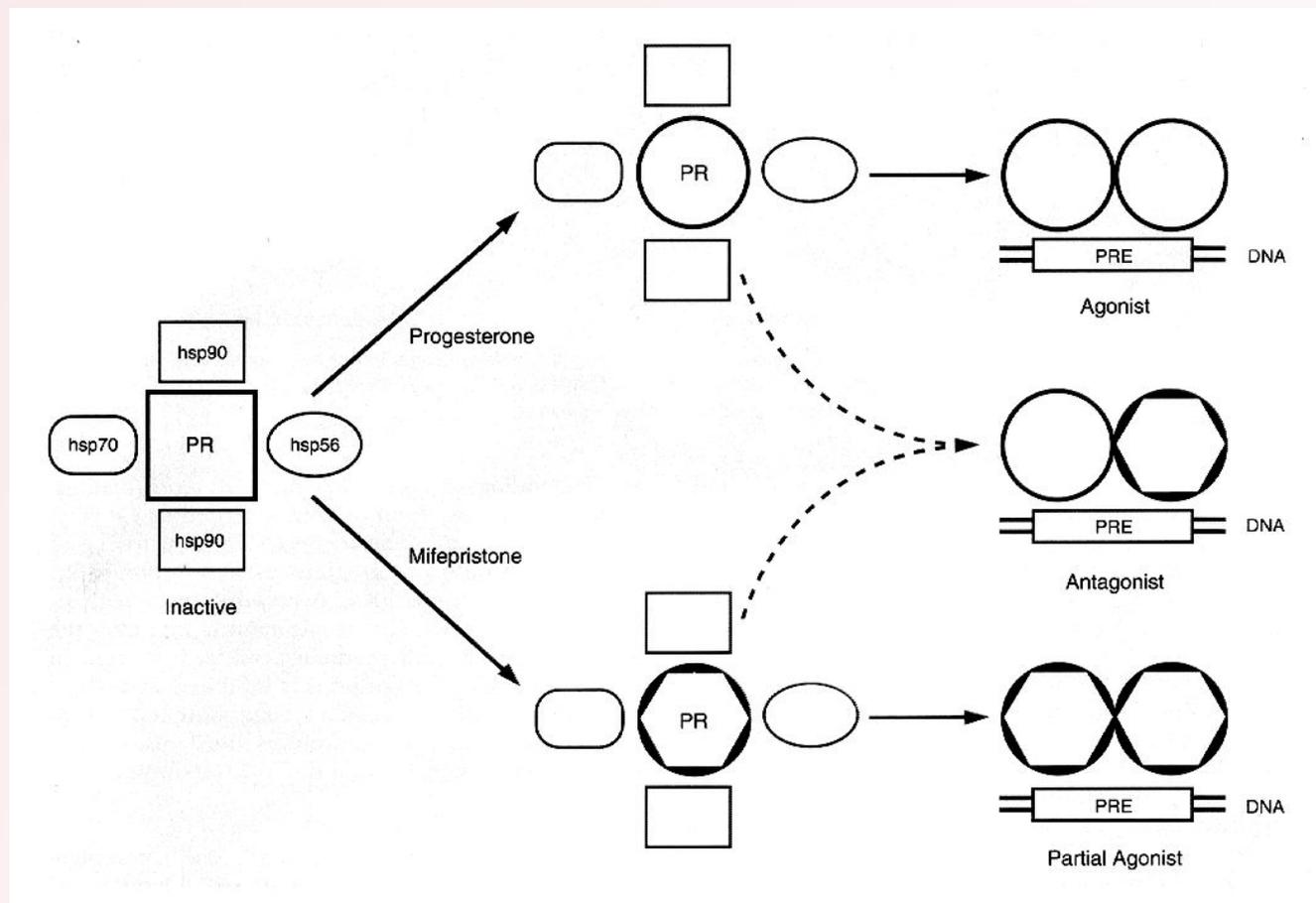
# Рецепторы стероидных гормонов



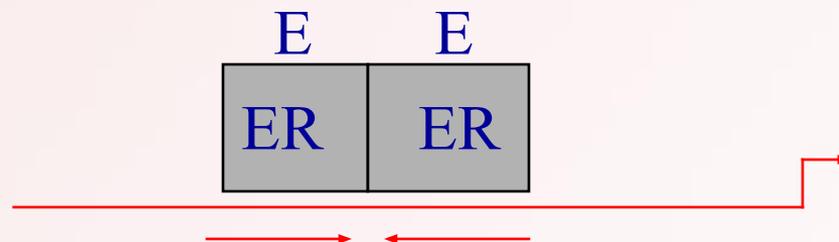
# Регуляция функции стероидных гормонов

- Концентрация гормона
- Фосфорилирование/дефосфорилирование
- При низкой концентрации стероидов фосфорилирование обычно слабое
- Фосфорилируются серин и треонин
- Фермент: митоген-активируемые протеинкиназы (MAPKs)
- Связывание стероида может увеличивать степень фосфорилирования
- Фосфорилирование повышает сродство рецептора к ДНК, транскрипционную активность и стабильность комплекса гормон–рецептор–ДНК

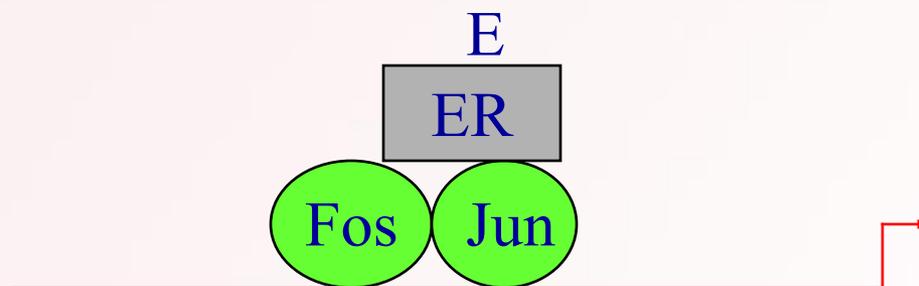
# Рецепторы стероидных гормонов



# Рецепторы стероидных гормонов



Estrogen response element



AP-1 element (or Sp-1)

## Steroid Receptors

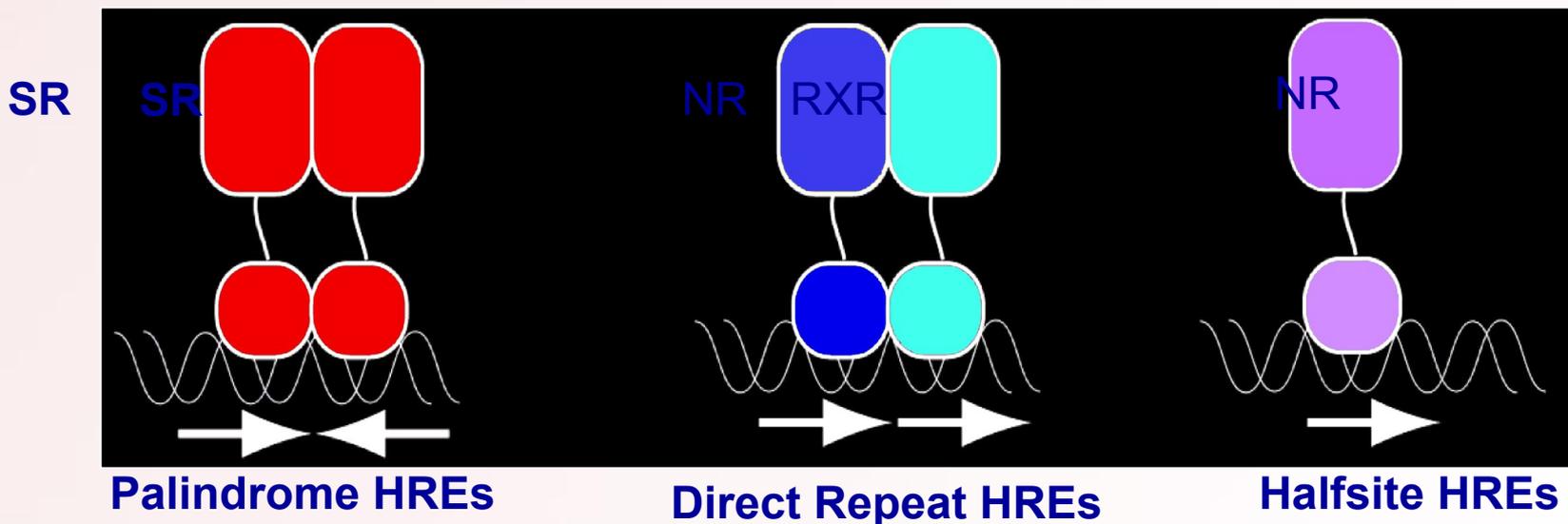
**GR** Glucocorticoid  
**PR** Progesterone  
**AR** Androgen  
**ER** Estrogen

## Class II Receptors

VDR, PPAR  
TR, FXR  
RXR, LXR  
RAR, PXR

## Orphan Receptors

*NGFI-B*  
*SF-1*  
*ERR*  
*ReVERB*

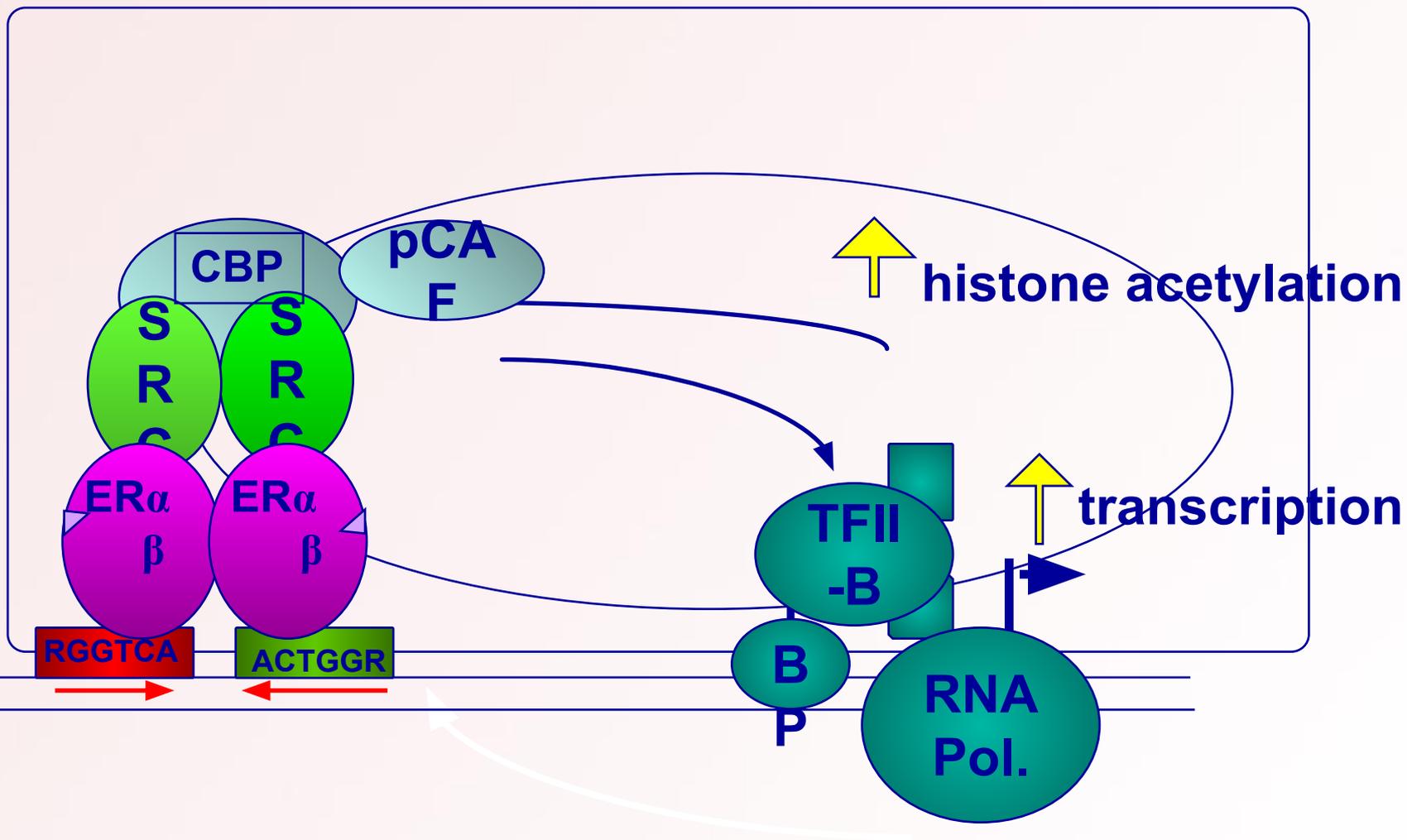


AGAACA-N3-TGTTCT **GRE/PRE**  
AGGTCA-N3-TGACCT **ERE**

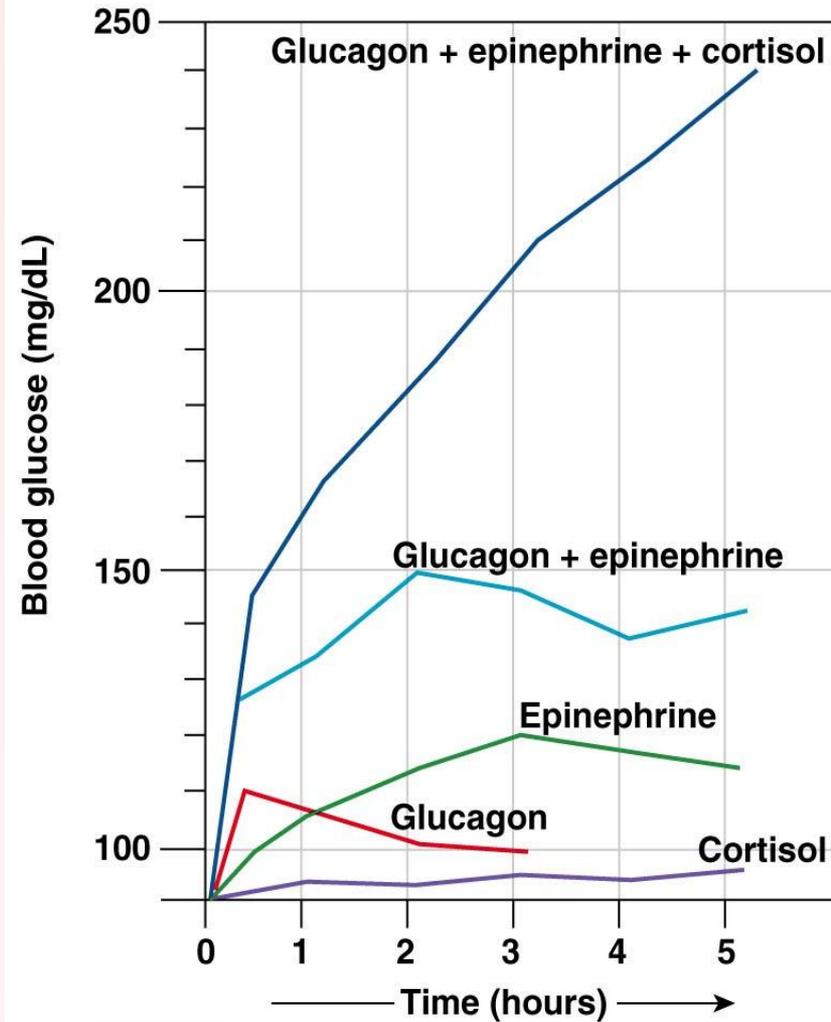
ACGGTCA-N1-5-AGGTCA

AAA-ACGGTCA NBRE  
TCA-AGGTCA SFRE

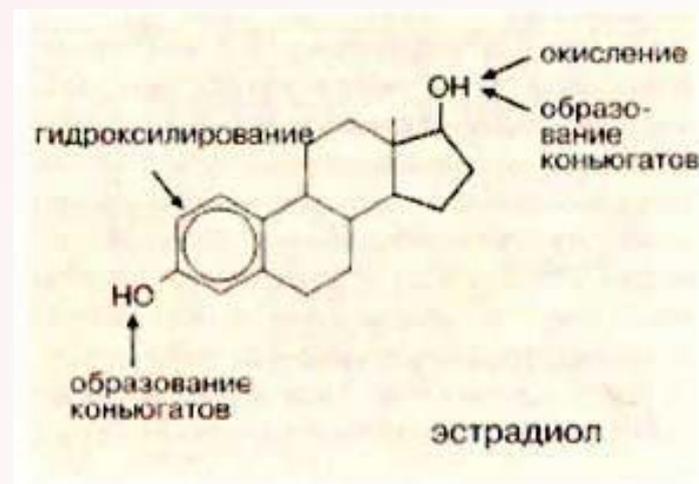
# Коактиваторы рецепторов эстрогенов



# Синергизм гормонов



# Инактивация стероидных гормонов



## **Заболевания, связанные с нарушениями обмена стероидов**

- **ГИРСУТИЗМ** (избыточная продукция дегидроэпиандростерона, дефект одного из 3-х ферментов биосинтеза)
- **БОЛЕЗНЬ АДДИСОНА** (гипокортицизм)
- **СИНДРОМ КУШИНГА** (гиперкортицизм – опухоли надпочечников или гипофиза, ятрогенный)
- **ГИПЕРКОРТИЦИЗМ** без синдрома Кушинга
- **СИНДРОМ НЕЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К АНДРОГЕНАМ** (тестикулярная феминизация)