

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

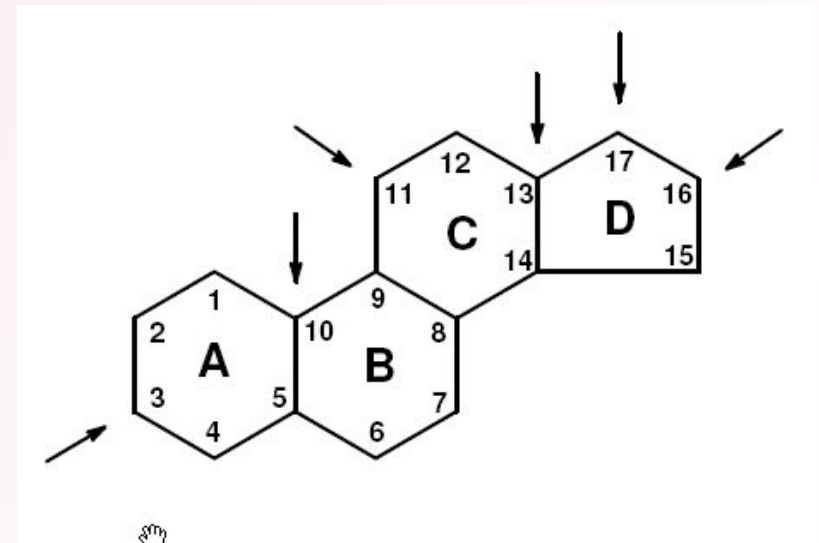
- **Введение**
- **Стероидные гормоны – строение, номенклатура и классификация**
- **Общий обзор путей биосинтеза стероидных гормонов**
- **Ферменты, вовлечённые в биосинтез**
- **Пути биосинтеза отдельных гормонов и их регуляция**
- **Стероидные гормоны в крови**
- **Механизм действия / взаимодействие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

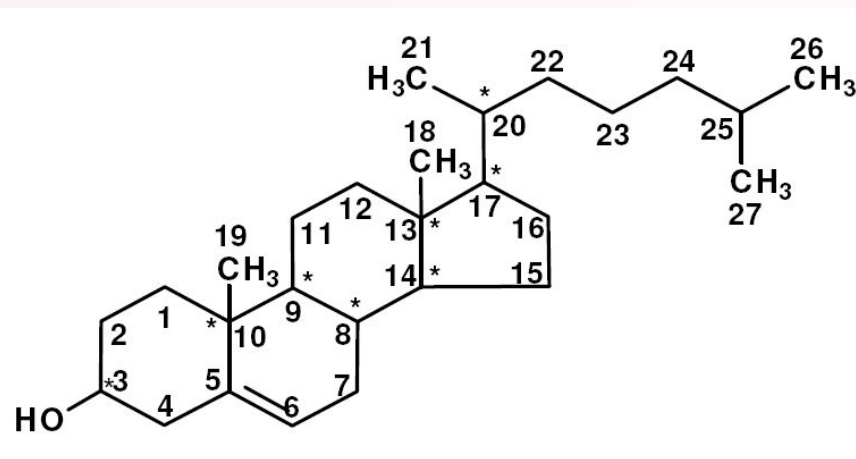
Скелет стероидных гормонов

- 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.

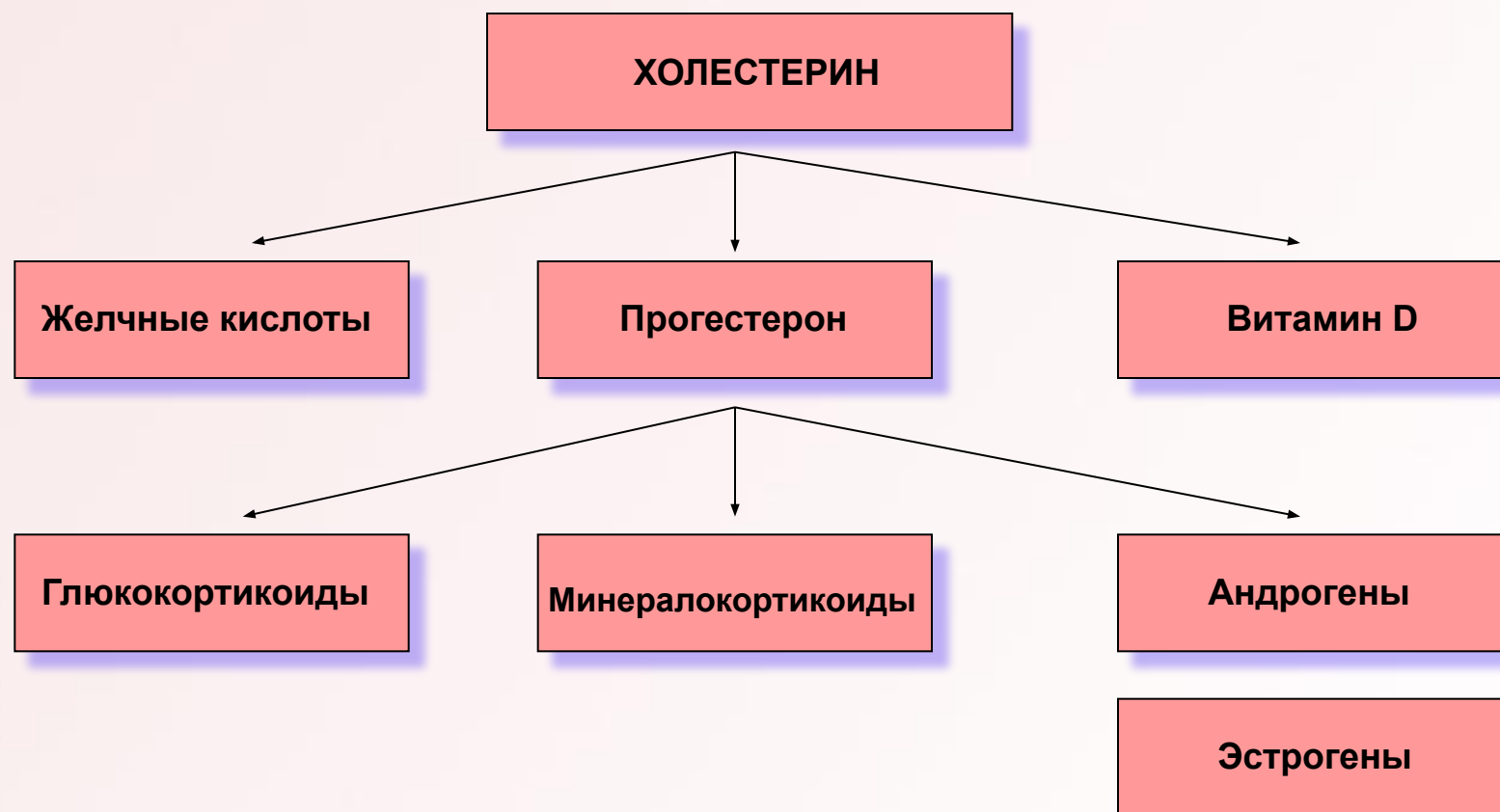


Метаболическое происхождение

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

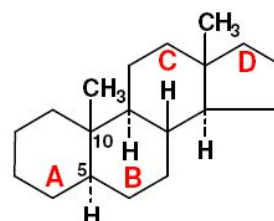


Место стероидных гормонов в обмене холестерина

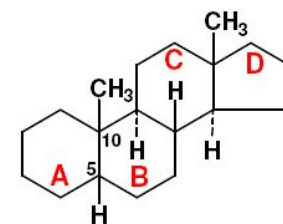


Стереохимия стероидов

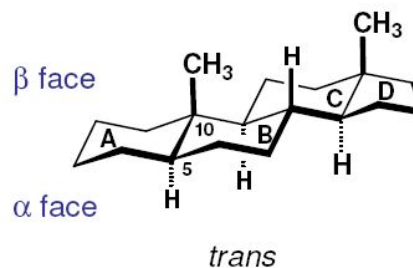
- Для связи В/С у стероидов животных известна только *цис*-конформация
- Связи А/В и С/Д могут быть и *цис*-, и *транс*-
- Большинство стероидных гормонов человека имеют конформацию *транс-транс-транс* (5 α -стероиды)



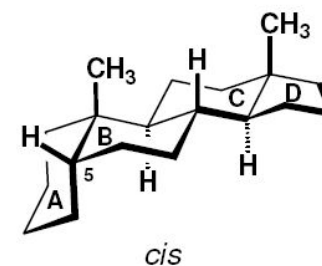
A/B *trans*
B/C, C/D *trans*



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



5 α -стероиды



5 β -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

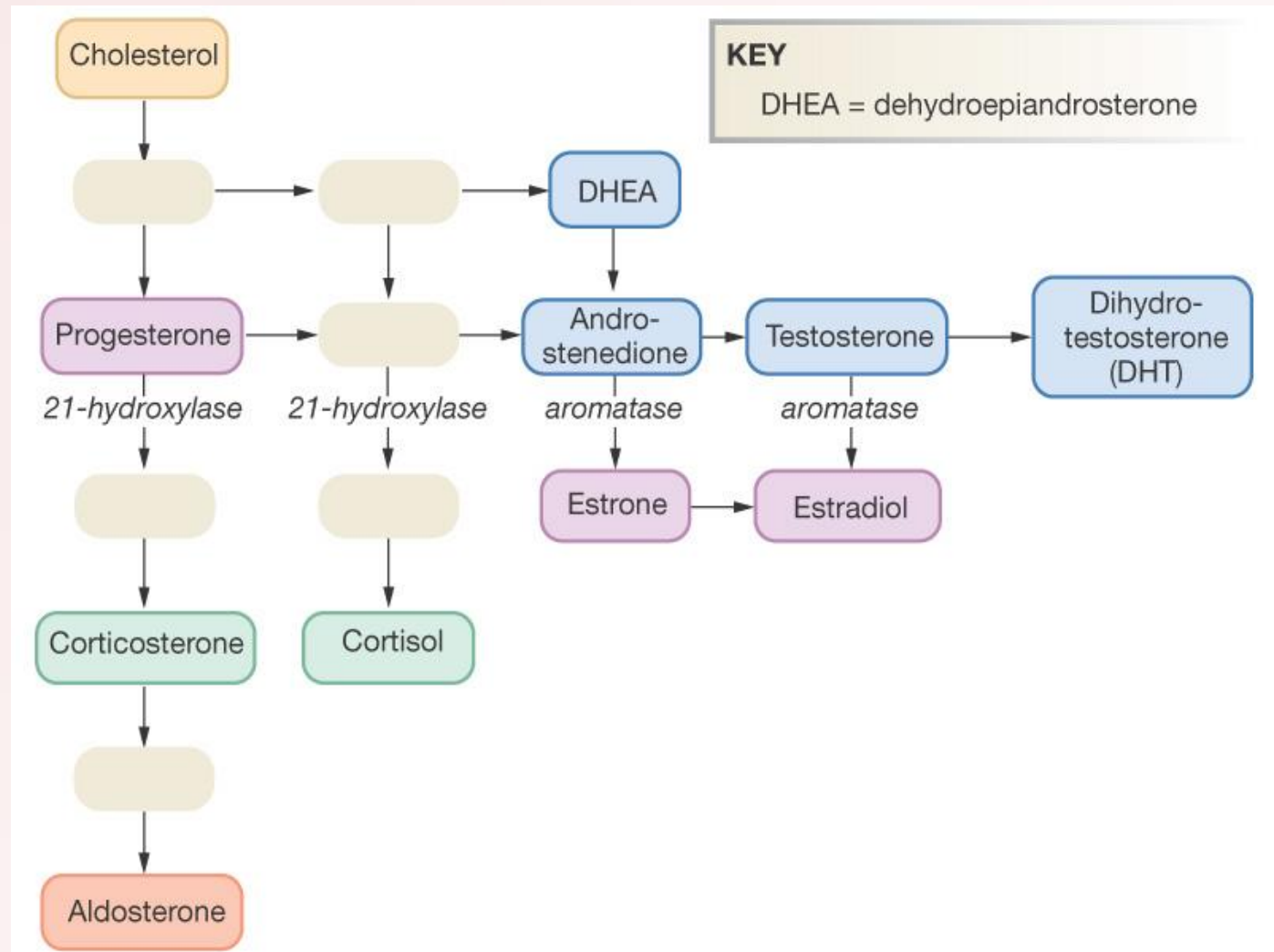
- **НАДПОЧЕЧНИКИ** (кортикостероиды – глюкокортикоиды и минералокортикоиды, отчасти – прогестерон и некоторые андрогены)
- **СЕМЕННИКИ** (мужские половые гормоны – андрогены)
- **ЯИЧНИКИ** (женские половые гормоны – прогестины и эстрогены)
- **ФЕТОПЛАНЦЕНТАРНАЯ ЭНДОКРИННАЯ ТКАНЬ** (прогестерон с 6-8-й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



Классы стероидных гормонов

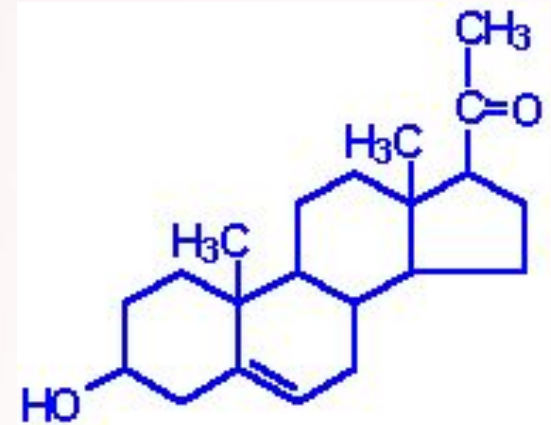
- **ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ** (основной представитель – кортизол)
- **МИНЕРАЛОКОРТИКОИДЫ** (наиболее известен и изучен альдостерон)
- **АНДРОГЕНЫ** (например, тестостерон)
- **ПРОГЕСТИНЫ, или ПРОГЕСТОГЕНЫ** (прогестерон)
- **ЭСТРОГЕНЫ** (наиболее значимые – эстрадиол и эстрон)

Общая схема биосинтеза

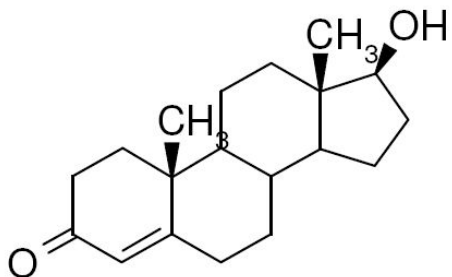


Общий метаболический предшественник

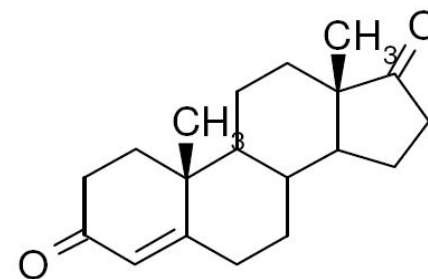
- Прегненолон (C_{21} -стероид)
- Образуется на первом этапе синтеза ВСЕХ стероидных гормонов
- Реакция отщепления боковой цепи холестерина катализируется особым цитохром Р450-зависимым ферментом – Р450_{ssc} (также называемым 20,22-десмолазой или 20,22-лиазой)
- Ключевой этап синтеза стероидных гормонов
- Регулируется адренокортикотропным гормоном (АКТГ) в надпочечниках и лютеинизирующим гормоном (ЛГ) в половых железах



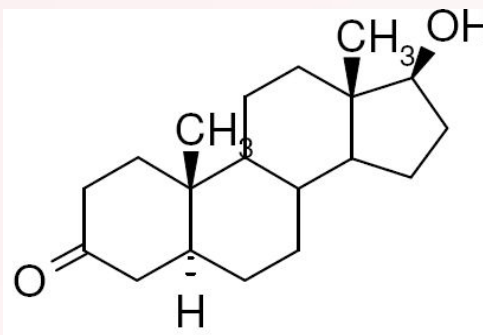
Андрогенные стероиды



Тестостерон
17 β -гидроксиандрост-4-ен-3-он



Андростендион
Андрост-4-ен-3,17-дион

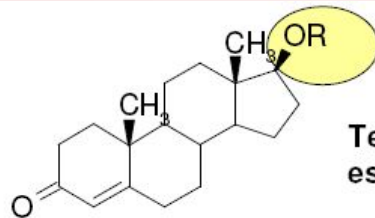


5 α -дигидротестостерон
17 β -гидрокси-5 β -андростан-3-он

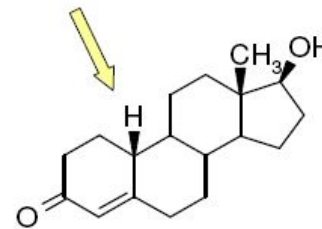
Андрогенные стероиды

- **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

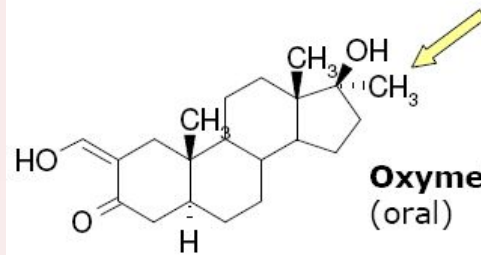
Анаболические стероиды



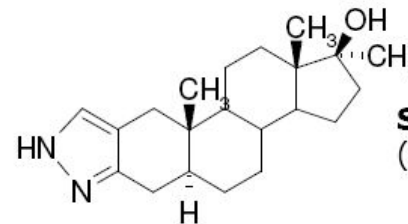
Testosterone esters (injectable)



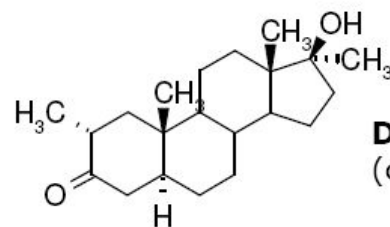
Nandrolone (injectable)



Oxymetholone (oral)



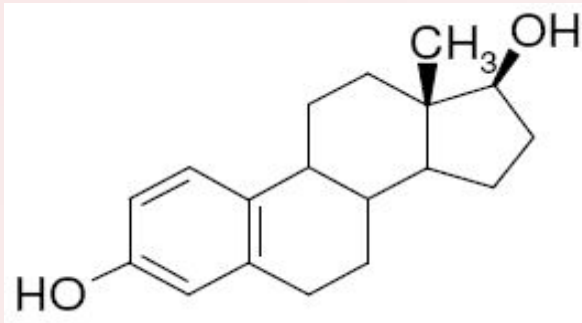
Stanozolol (oral)



Dromostanolone (oral)

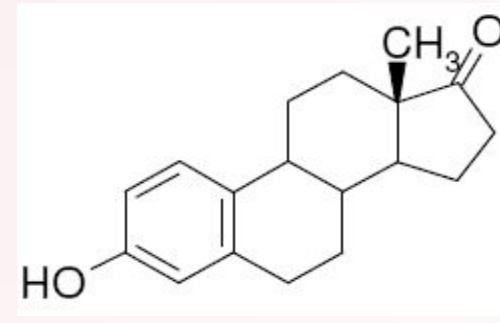


Эстрогенные стероиды



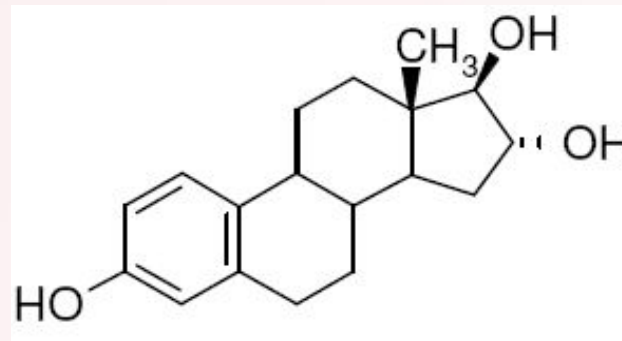
Эстрадиол

эстр-1,3,5-триен-3,17 β -диол



Эстрон

3-гидроксиэстр-1,3,5-триен-17-он



Эстриол

Эстр-1,3,5-триен-3,16 α ,17 β -триол

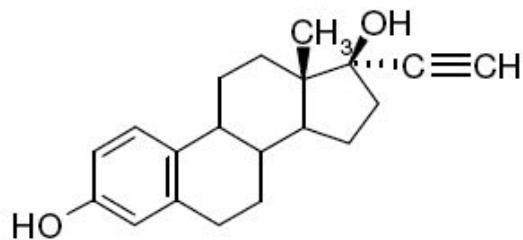
Эстрогенные стероиды

- **Места синтеза**
- Яичники
- Плацента
- В небольших количествах – надпочечники, гипоталамус, аденогипофиз, семенники

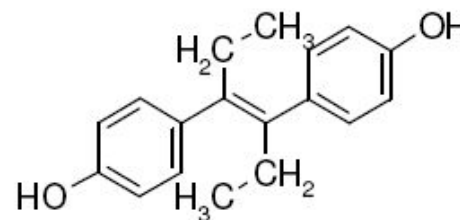
- **Физиологическая активность природных эстрогенов**
- Регуляция репродукции
- Развитие женских половых органов
- Регуляция овуляции
- Подготовка организма женщины к беременности и регуляция стадий беременности
- Регуляция обмена костной ткани (рост)
- Регуляция характера жировых отложений

Синтетические эстрогены

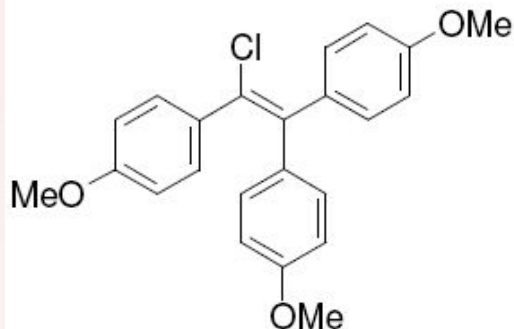
- Сильнее, чем природные эстрогены, подавляют овуляцию
- Входят в состав оральных контрацептивов



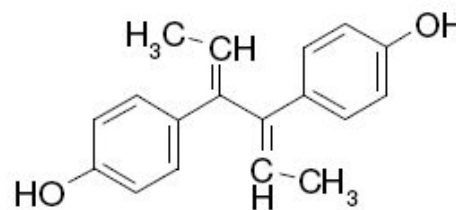
ethinyl-estradiol



diethylstilbestrol



chlorotrianisene

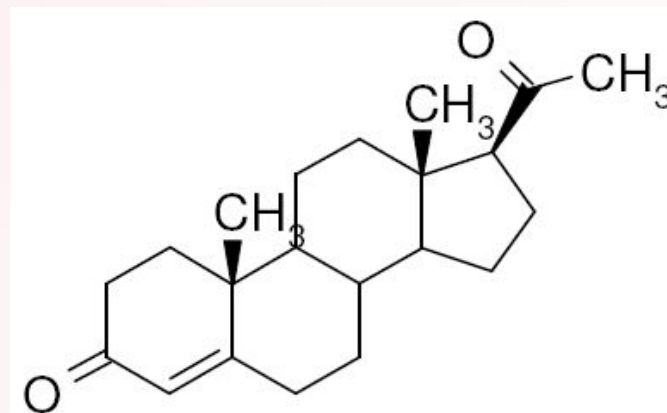


dienestrol

Прогестины

- **Места синтеза**
- Желтое тело яичников
- Плацента
- Семенники
- Кора надпочечников

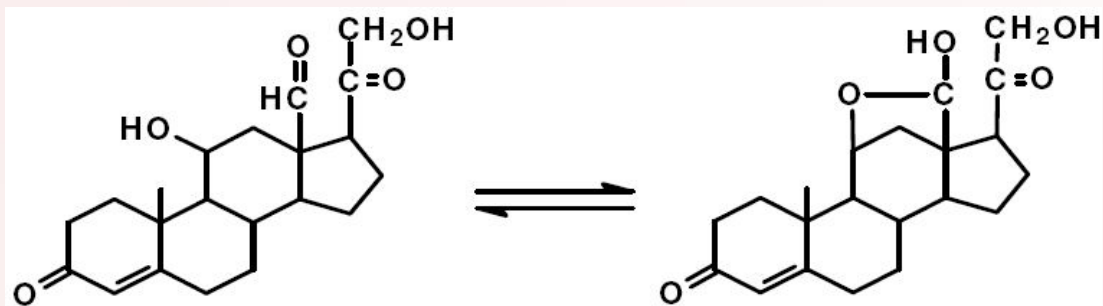
- **Физиологическая активность природных эстрогенов**
- Сохранение и поддержание беременности
- Подавление созревания фолликулов и овуляции
- Предотвращение спонтанных сокращений матки
- Развитие молочных желез



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

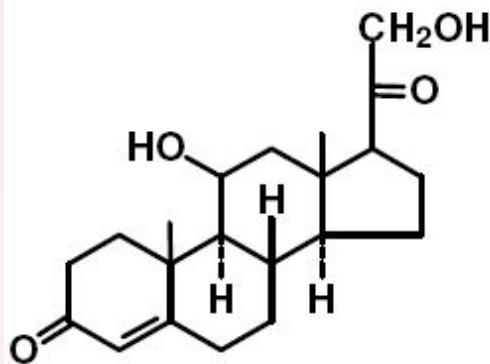
полуацетальная форма

Альдостерон

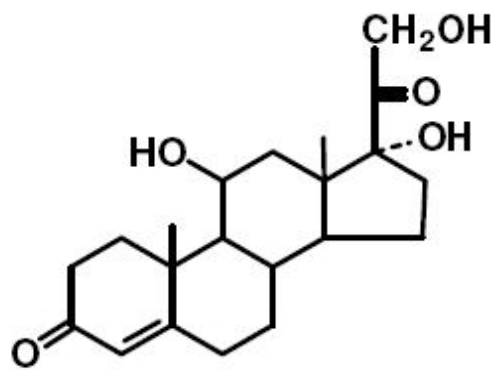
11 β ,21-дигидроксипрегн-4-ен-3,18,20-трион

Глюкокортикоиды

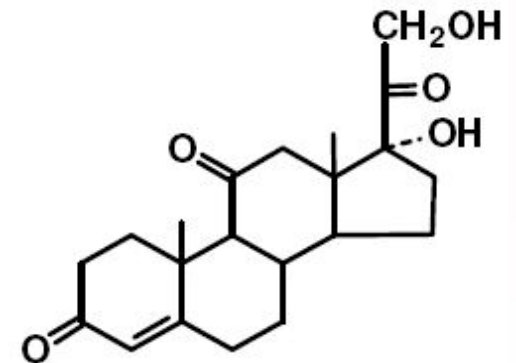
- **Места синтеза**
- Кора надпочечников (*zona fasciculata*)
- **Физиологическая активность**
- Регуляция обмена углеводов (глюконеогенез ↑), белков (протеолиз ↑), жиров (липолиз ↑), кальция
- Супрессия активности иммунной системы, регуляция, воспалительных и аллергических реакций
- Одни из стрессовых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



CORTICOSTERONE

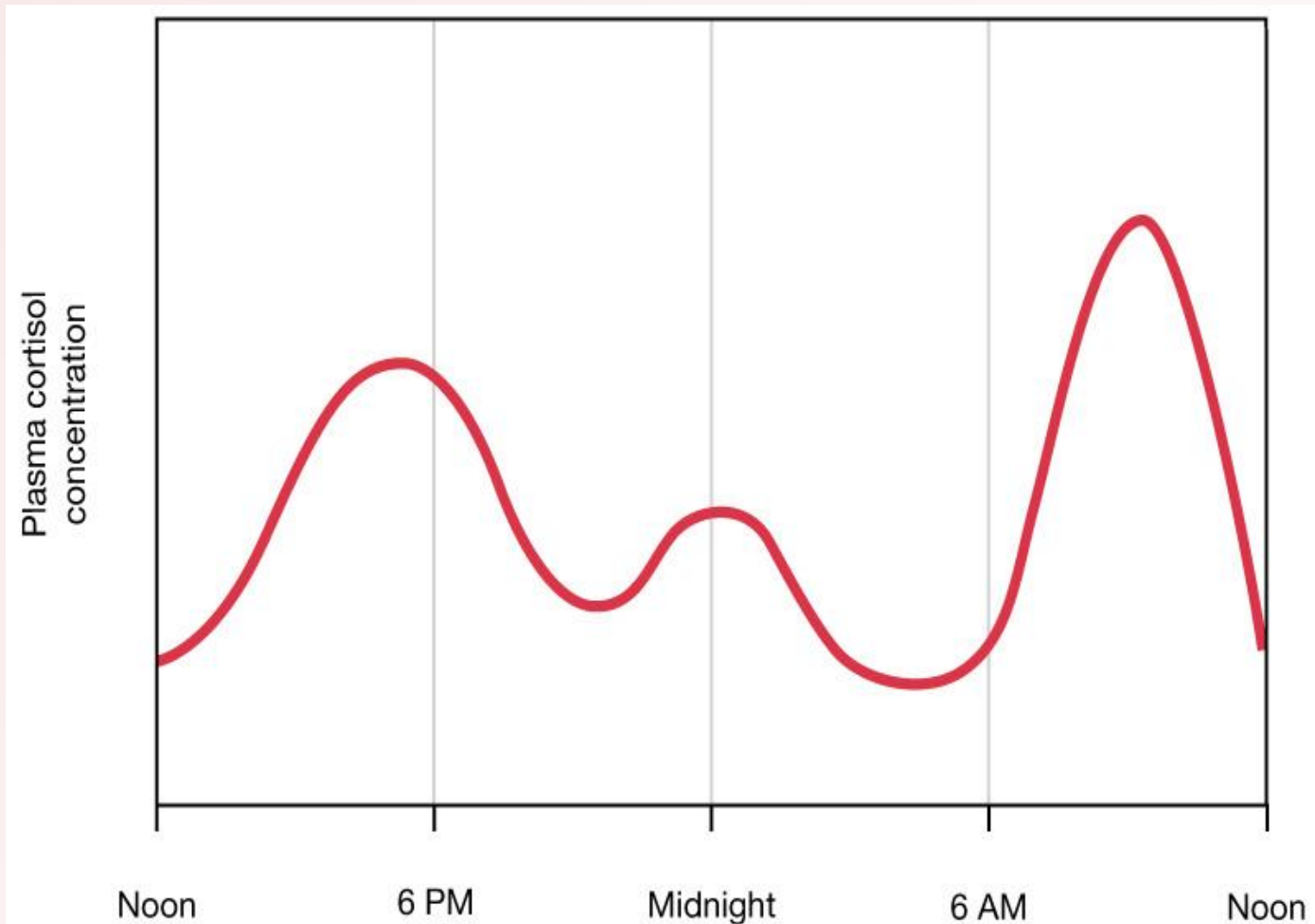


CORTISOL
(HYDROCORTISONE)



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_{ssc} удаляет часть боковой цепи холестерина. Реакция требует цитохрома P450, O₂, NADPH. Фермент митохондриальный, сопряжен с электрон-транспортной системой

2. Гидроксилазы

- Требуют цитохрома P450, O₂, 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

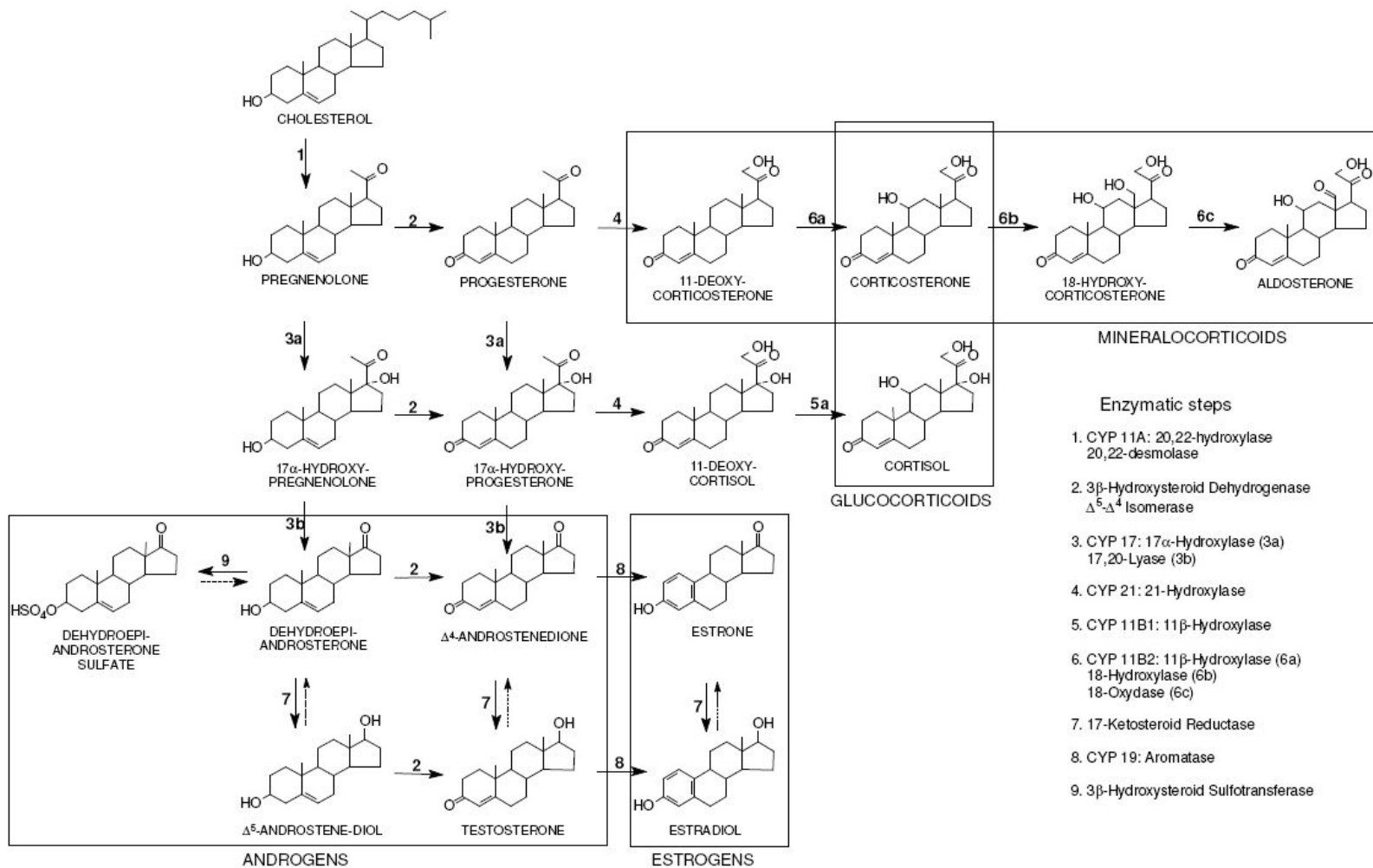
4. Ароматаза

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

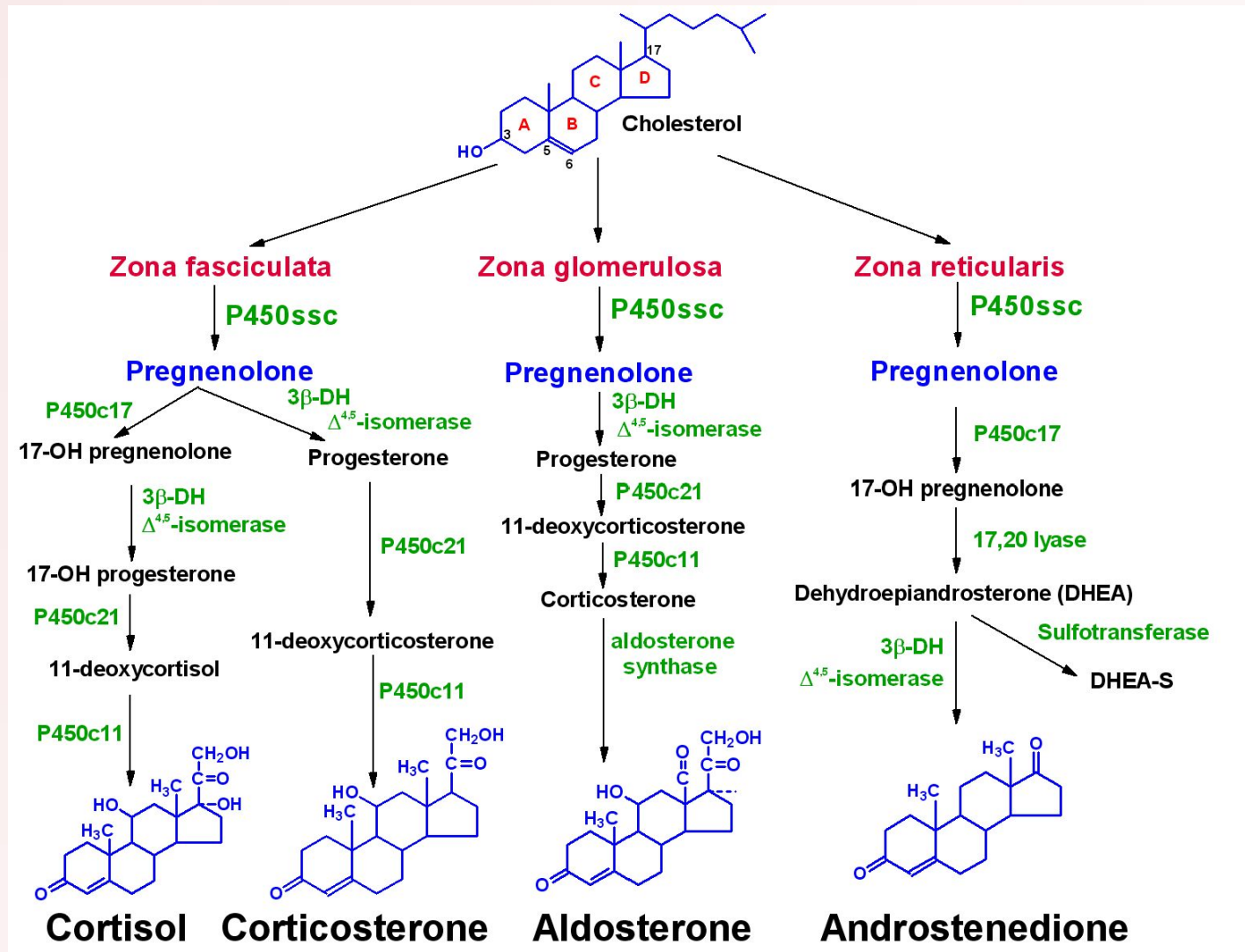
Стероидогенные ферменты

Тривиальное название	«Старое» обозначение	«Новое» обозначение
Десмолаза	$P450_{scd}$	CYP11A1
3 β -Гидроксистероид-дегидрогеназа	3 β -HSD	3 β -HSD
17 α -Гидроксилаза / 17,20-лиаза	$P450_{C17}$	CYP17
21-Гидроксилаза	$P450_{C21}$	CYP21A2
11 β -Гидроксилаза	$P450_{C11}$	CYP11B1
Альдостерон-синтаза	$P450_{C11AS}$	CYP11B2
Ароматаза	$P450_{aro}$	CYP19

Стероидогенные ферменты



Синтез стероидов в надпочечниках



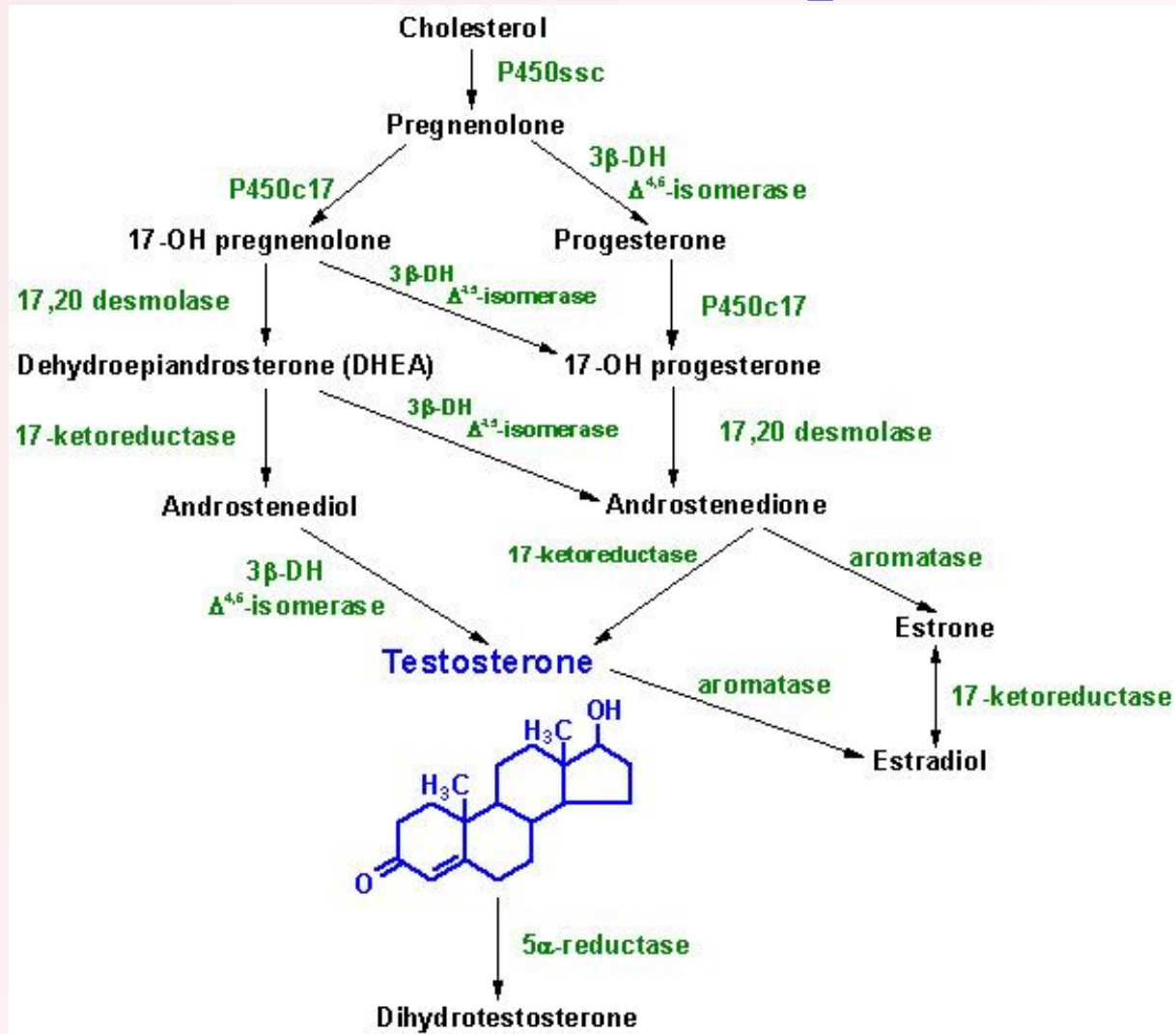
* **DHEA-S** – дегидроэпиандростерона сульфат

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_{sc}
- регуляция уровнем внутриклеточного Ca²⁺ по протеинкиназа С-зависимому механизму
- калий плазмы может регулировать синтез минералокортикоидов непосредственно, через действие потенциал-зависимых Ca²⁺-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

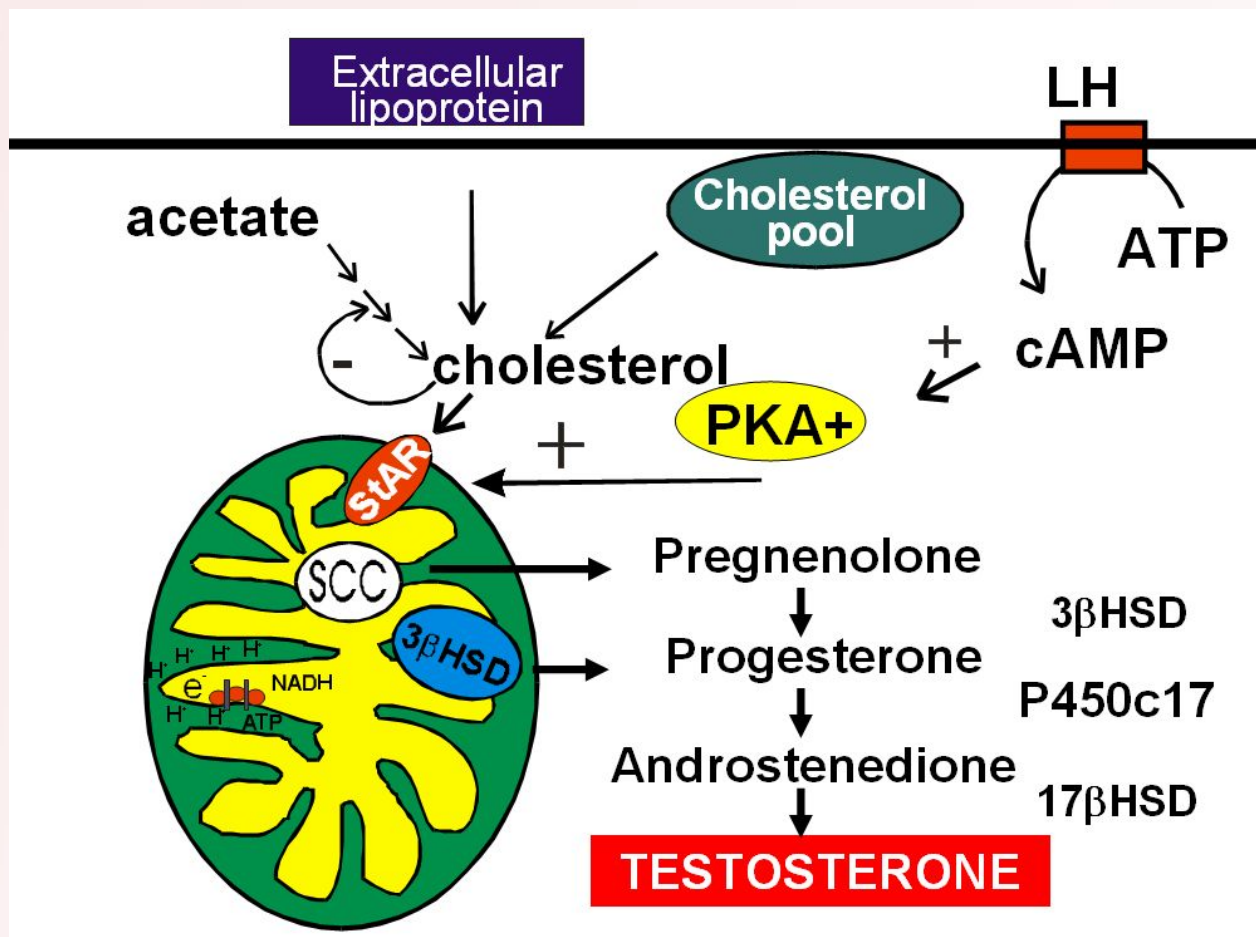
- могут использовать эндогенный и экзогенный (из клеток Лейдига) тестостерон для синтеза дигидротестостерона

- **ЖЕНЩИНЫ**

- **Текальные клетки яичников**

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

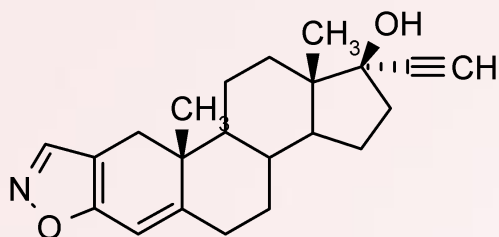
Регуляция синтеза андрогенов



* StAR – Steroidogenic Acute Regulatory Protein

© 2007, В.Г.Зайцев

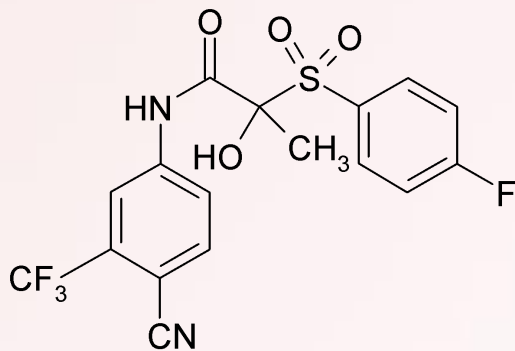
Антагонисты андрогенов



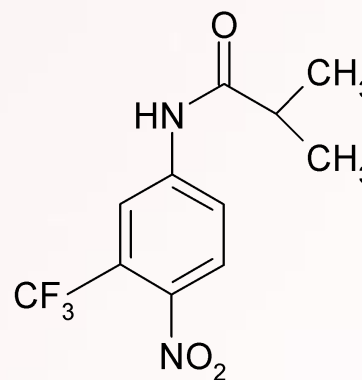
Даназол
(эндометриоз)



Финестерид
(облысение)



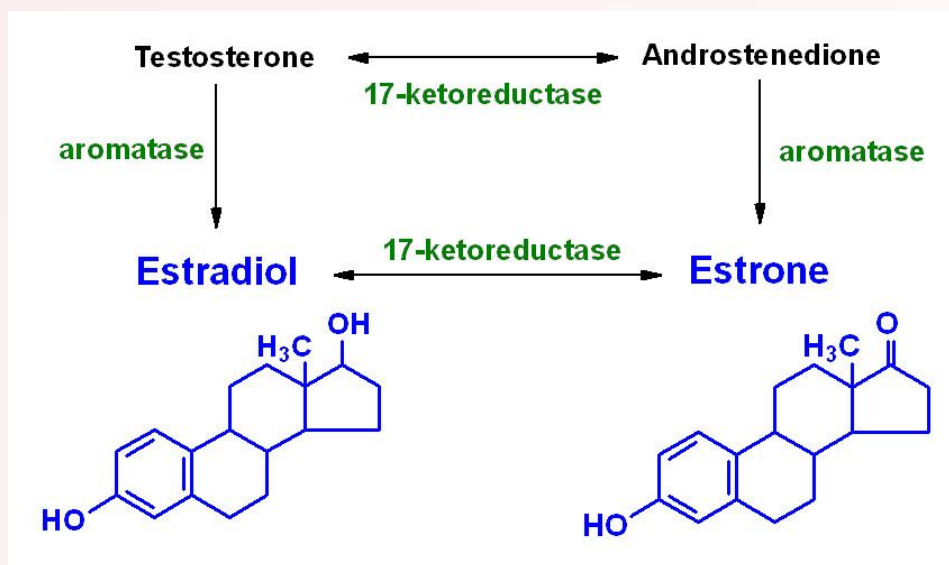
Бикалутамид
(рак простаты)



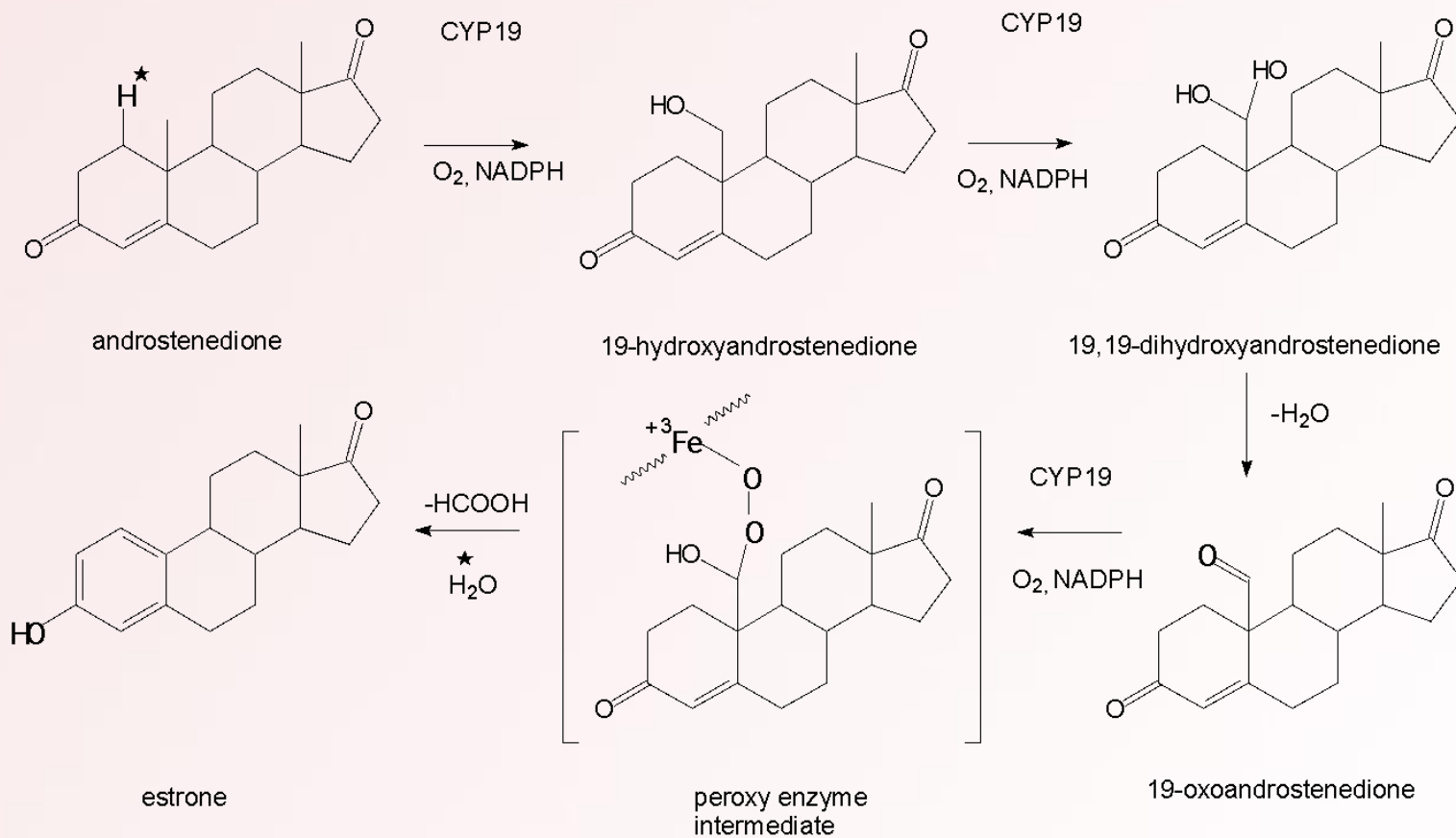
Флутамид
(рак простаты)

Ароматаза в синтезе эстрогенов

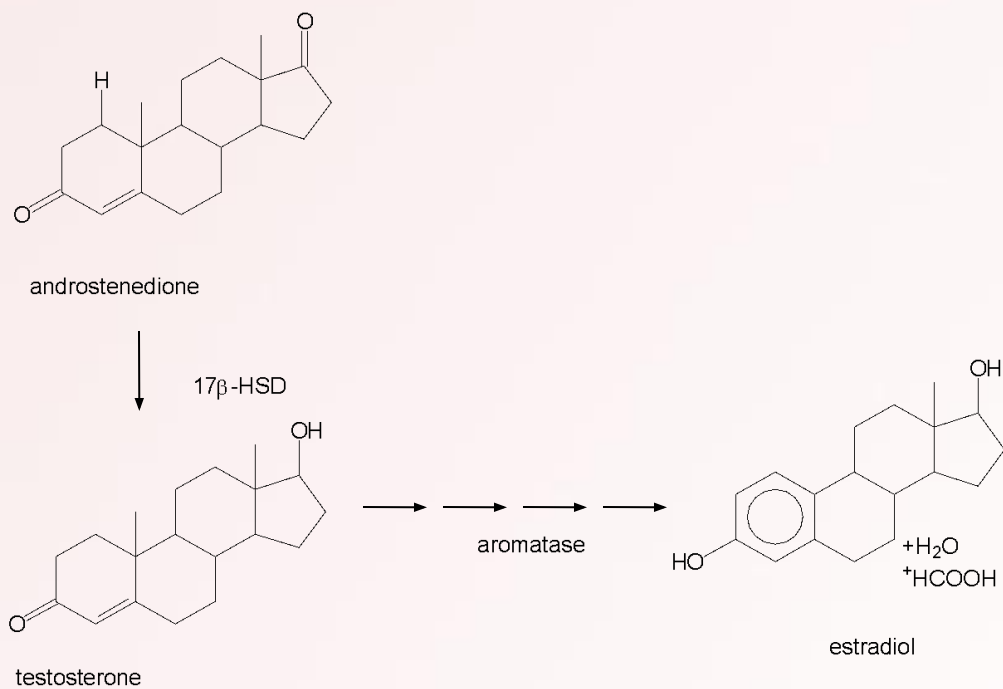
- Ароматаза присутствует в текальных и гранулёзных клетках яичников
- В текальных клетках синтез эстрогенов (секреция в кровь) стимулируется ЛГ через активацию синтеза андрогенов
- В гранулёзных синтез эстрогенов (из андрогенов текальных клеток, секреция в фолликулярную жидкость) стимулируется ФСГ через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



Ароматаза в синтезе эстрогенов



Ароматаза в синтезе эстрогенов

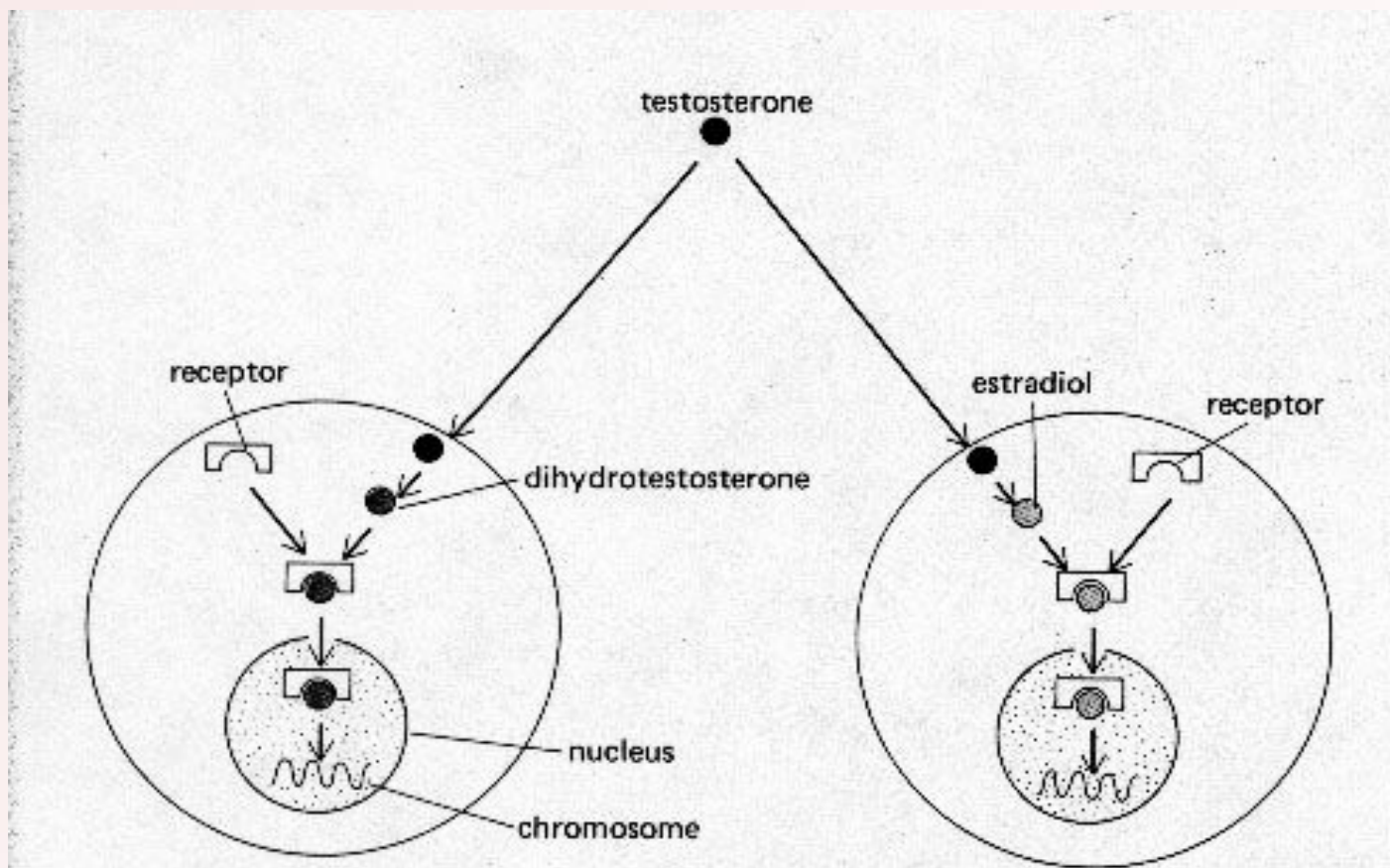




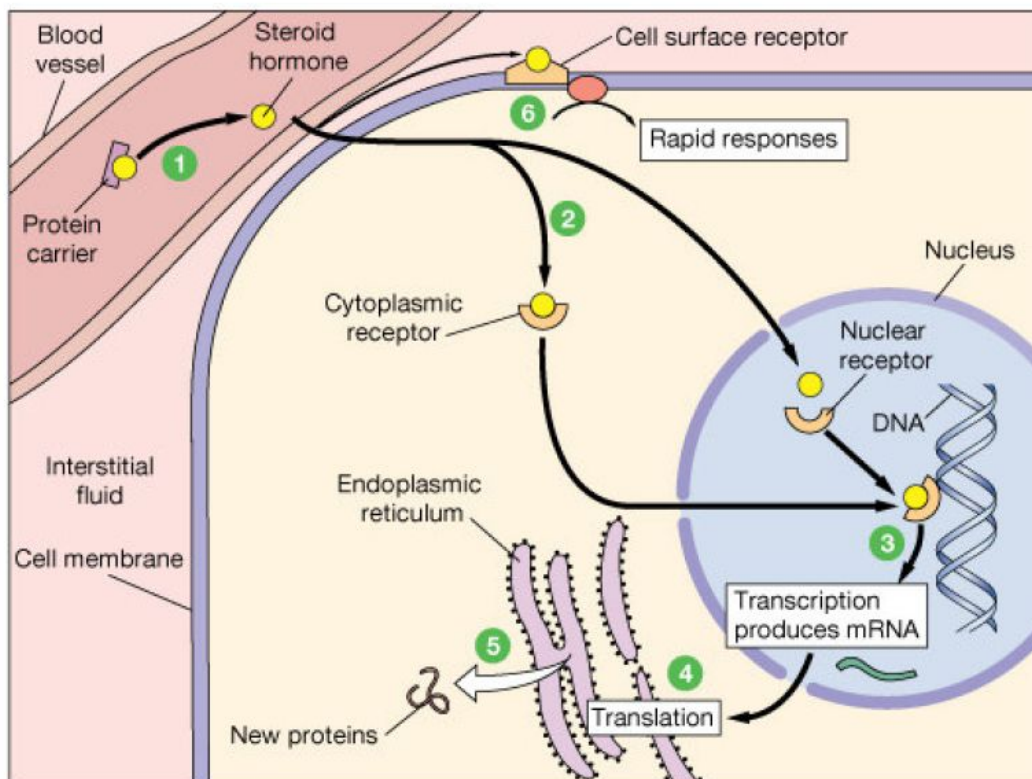
Периферическая конверсия стероидных гормонов

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

Периферический обмен тестостерона

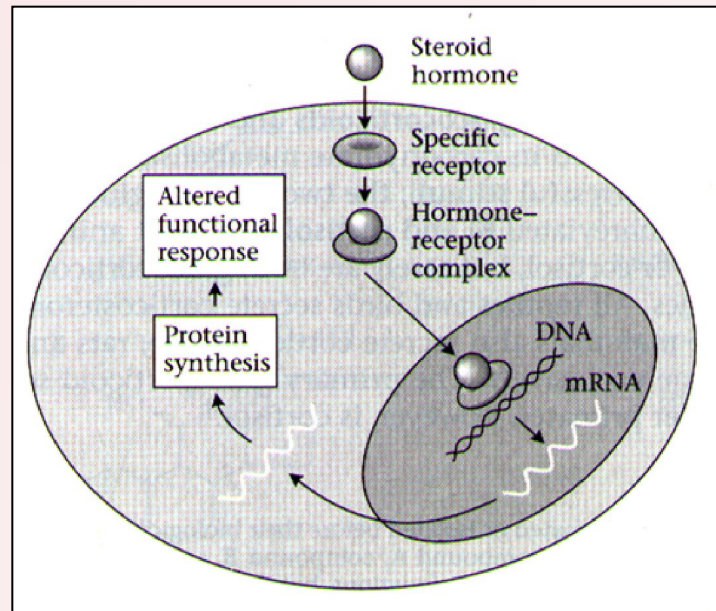


Основные механизмы действия

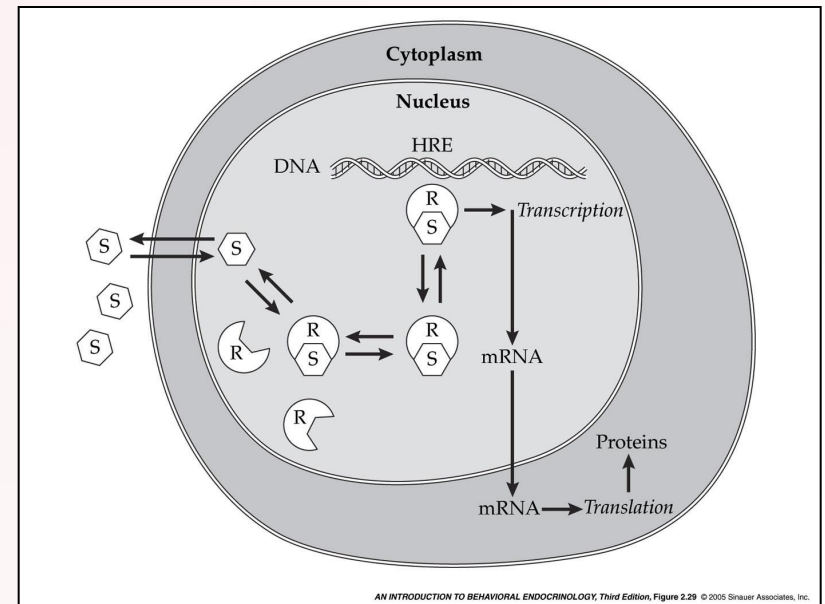


- 1 Most hydrophobic steroids are bound to plasma protein carriers. Only unbound hormones can diffuse into the target cell.
- 2 Steroid hormone receptors are in the cytoplasm or nucleus.
- 3 The receptor-hormone complex binds to DNA and activates or represses one or more genes.
- 4 Activated genes create 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

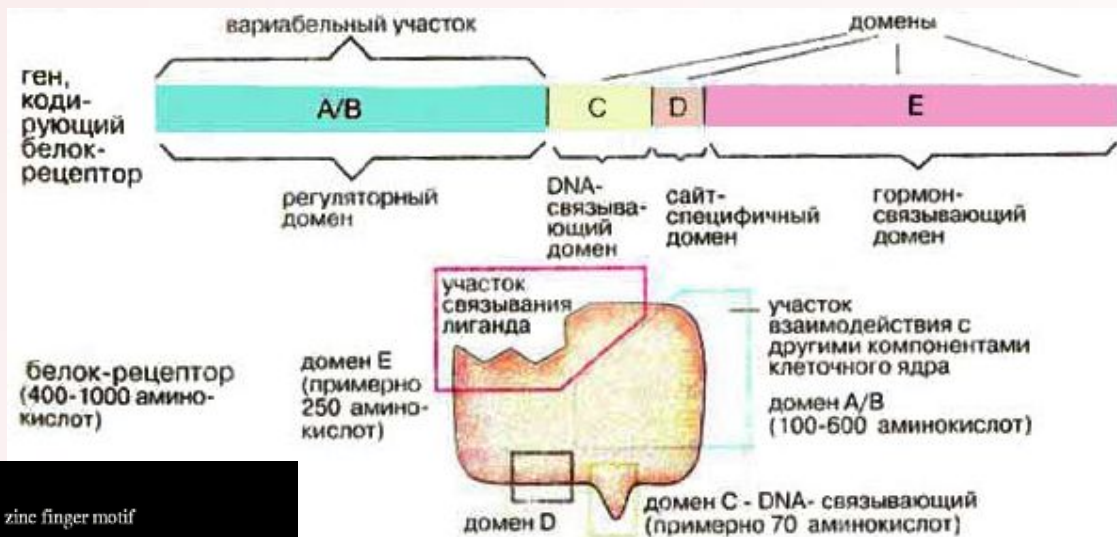


Двухстадийная модель

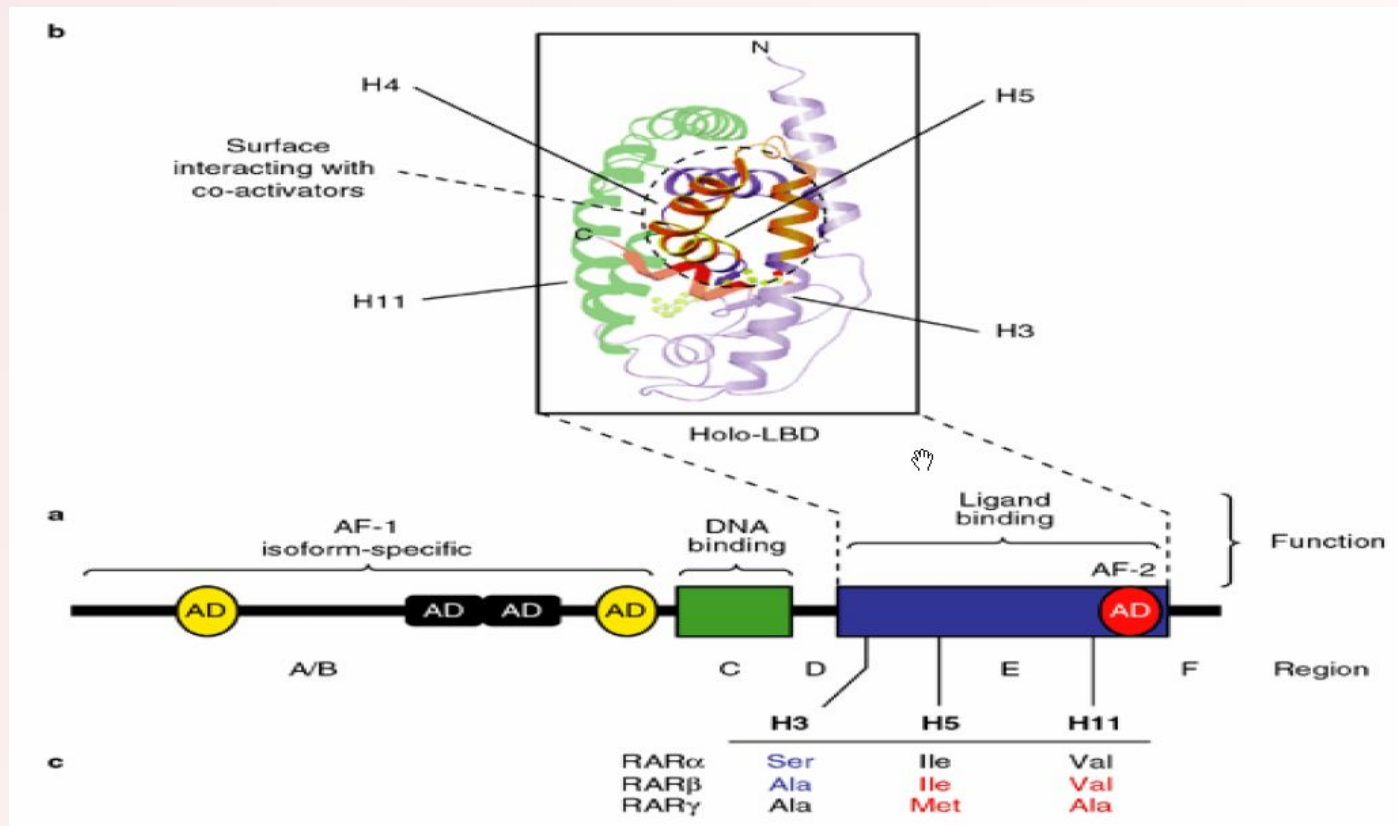


Ядерная модель

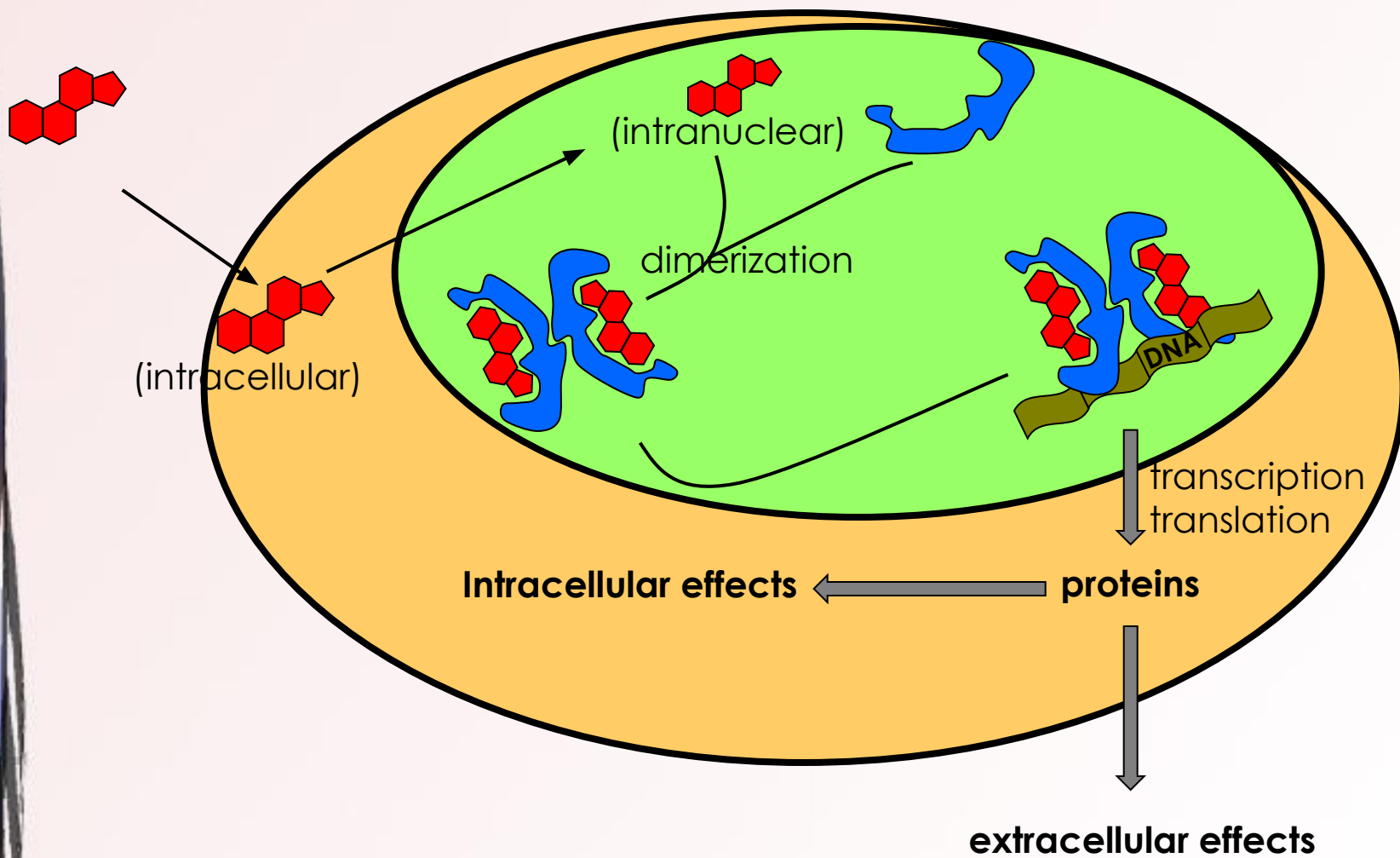
Рецепторы стероидных гормонов



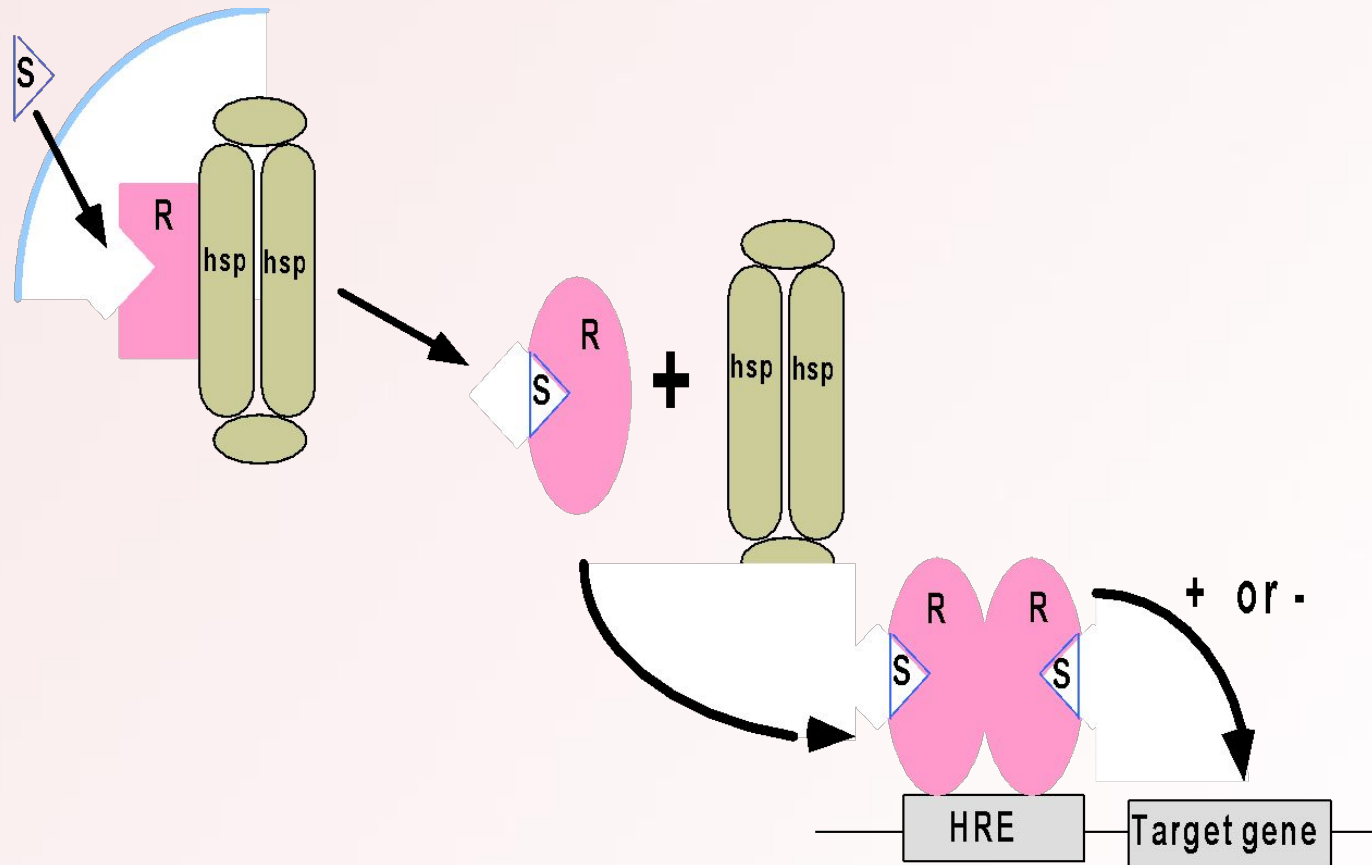
Рецепторы стероидных гормонов



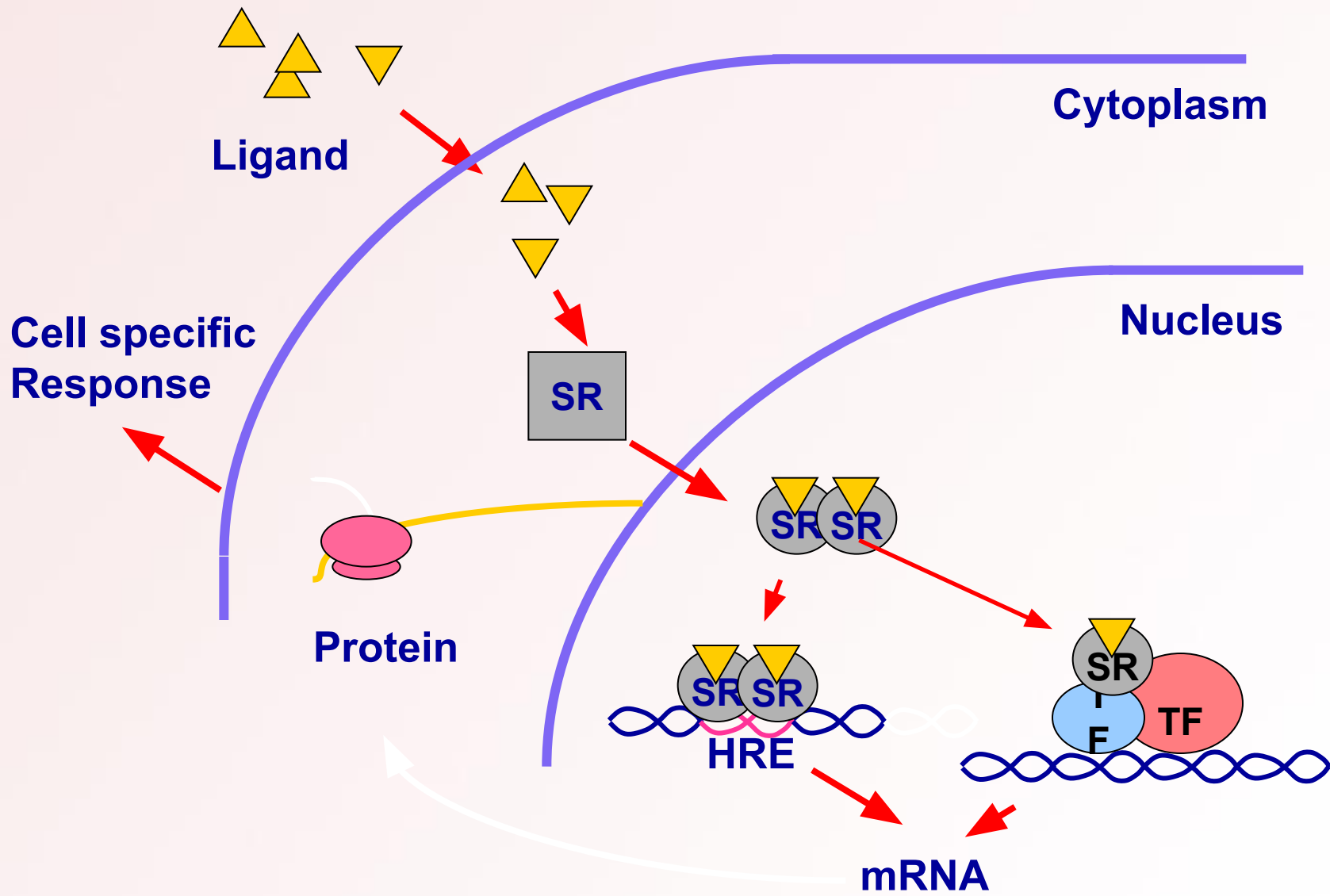
Рецепторы стероидных гормонов



Рецепторы стероидных гормонов



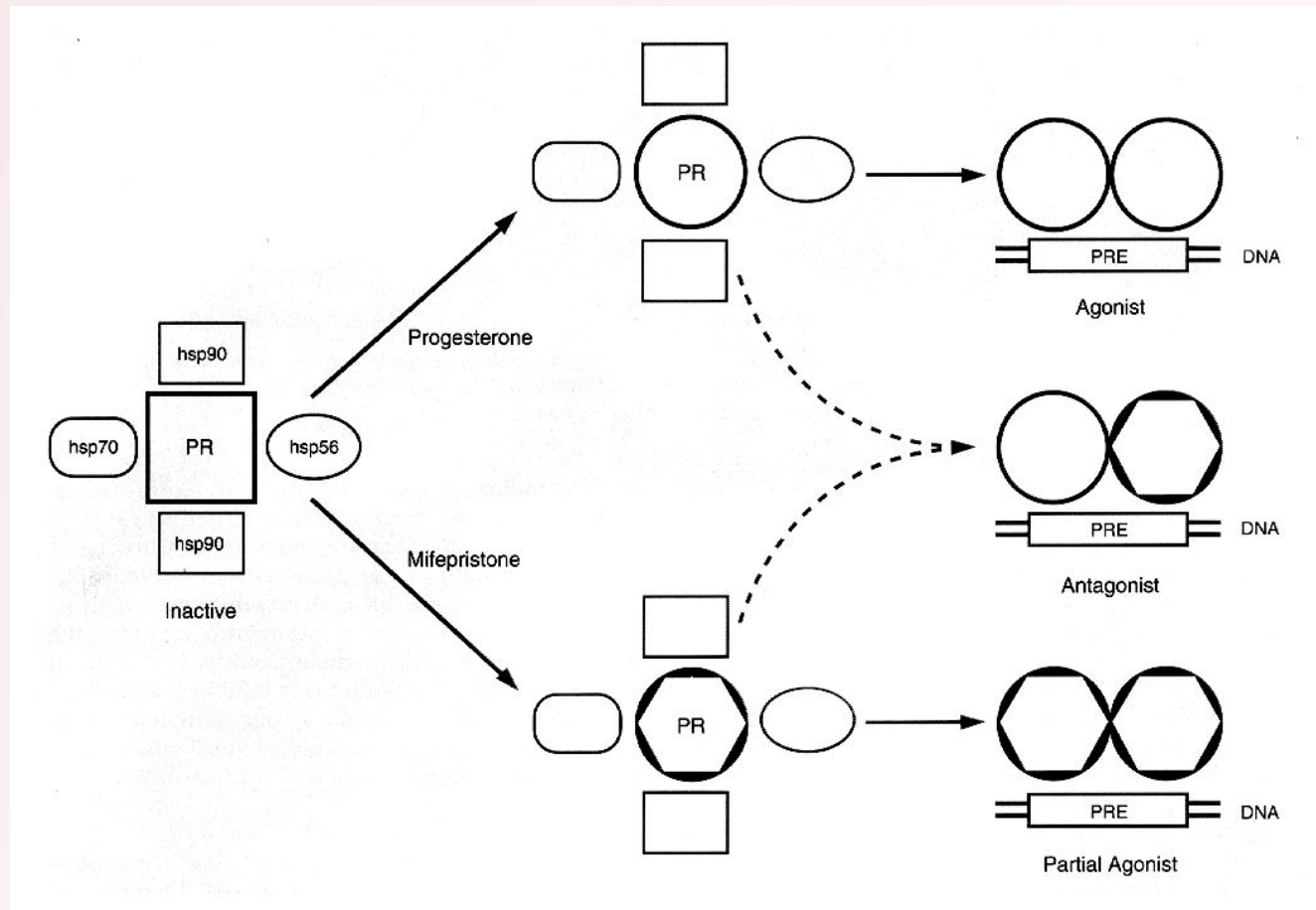
Рецепторы стероидных гормонов



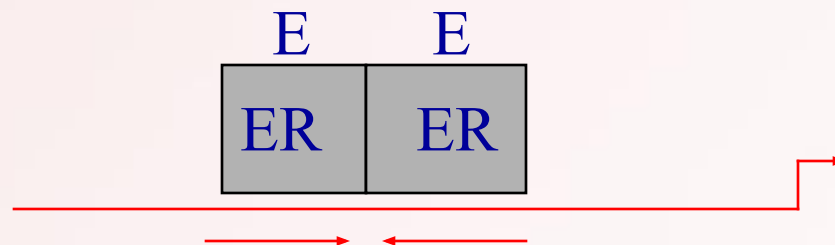
Регуляция функции стероидных гормонов

- 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

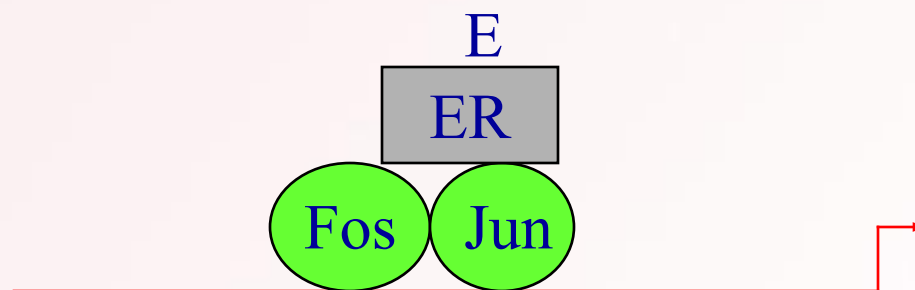
Рецепторы стероидных гормонов



Рецепторы стероидных гормонов



Estrogen response element



AP-1 element (or Sp-1)

Steroid Receptors

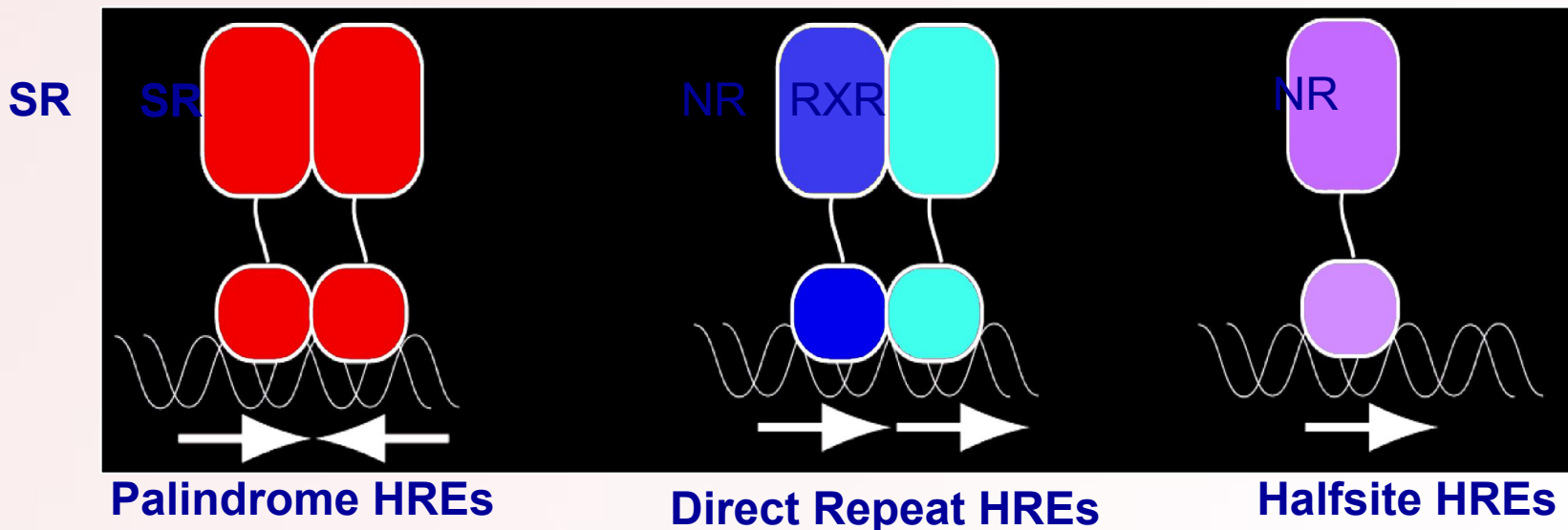
GR Glucocorticoid
PR Progesterone
AR Androgen
ER Estrogen

Class II Receptors

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

Orphan Receptors

NGFI-B
SF-1
ERR
ReVERB

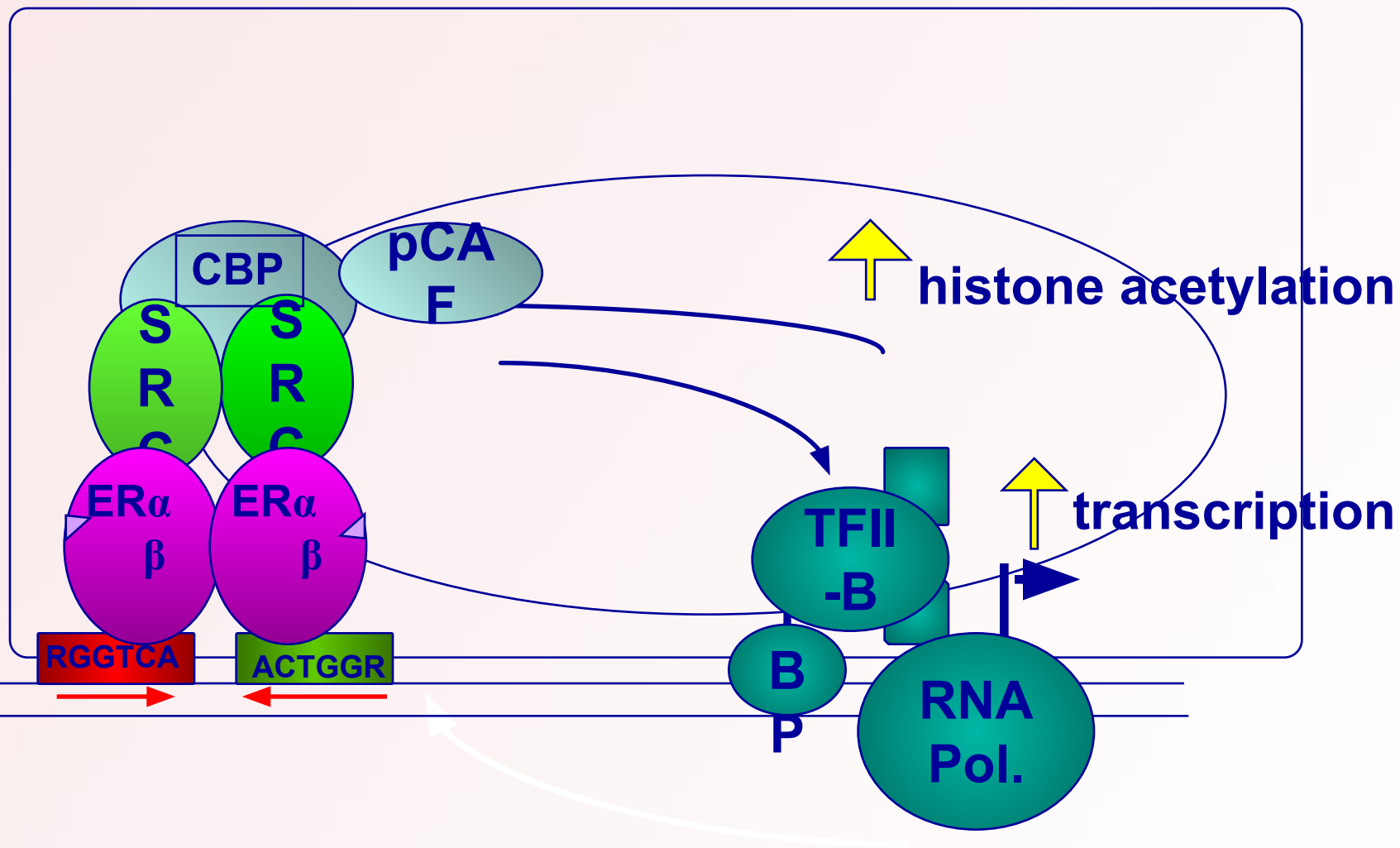


AGAACA-N3-TGTTCT **GRE/PRE**
AGGTCA-N3-TGACCT **ERE**

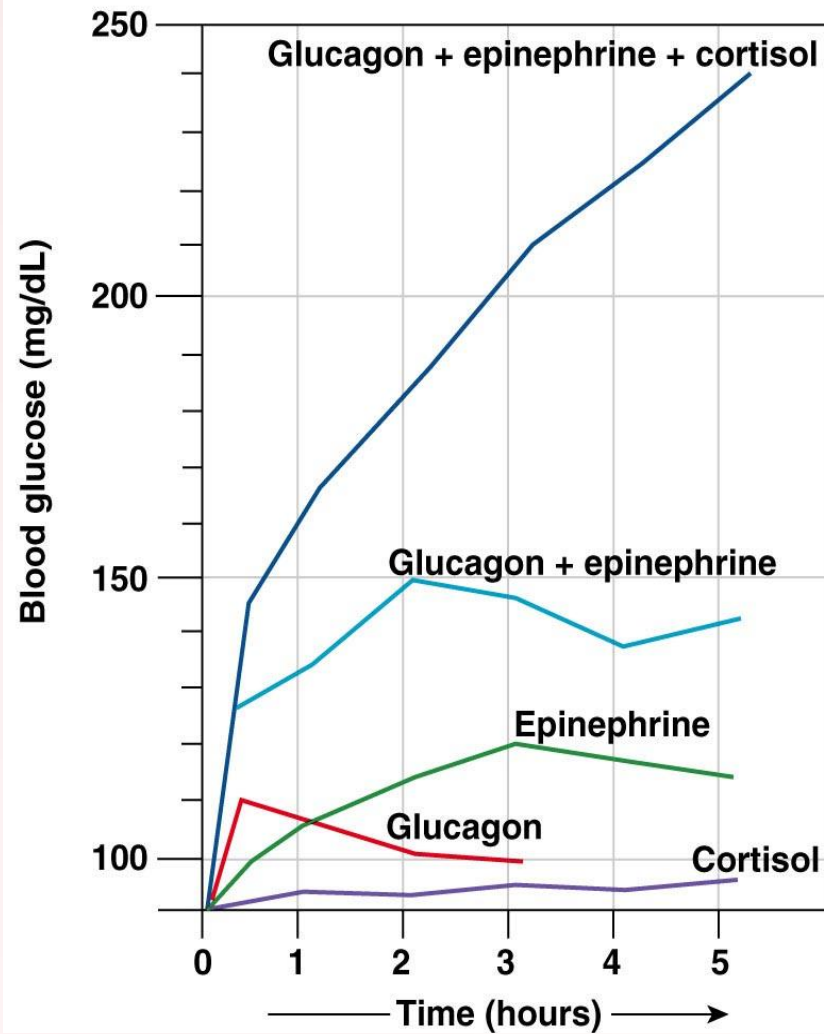
ACGGTCA-N1-5-AGGTCA

AAA-ACGGTCA NBRE
TCA-AGGTCA SFRE

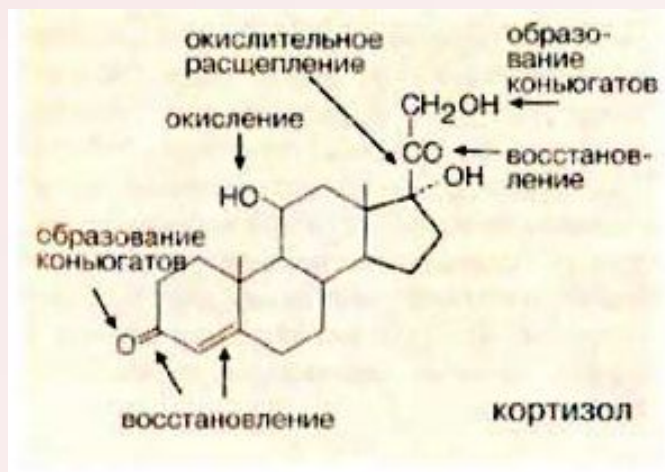
Коактиваторы рецепторов эстрогенов



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)**