

Szteroidok oxidációs biotranszformációja

Gyógyszerként szteroid hormonokat, származékokat és analógokat alkalmaznak a szervezet szabályozó mechanizmusainak manipulálására.

Az emberi szervezetben működő szteroid hormonoknak szerepe van a:

- víz- és sóháztartás szabályozásában (mineralokortikoidok)
- cukorháztartásban (glükoneogenezis) és a gyulladásos folyamatok szabályozásában (glükokortikoidok)
kortizol = „stresszhormon”
- nemi működésekben (ösztrogének, gesztagének, androgének)
- anyagcserében: anabolikus szteroidok



Szteroidok biotranszformációja

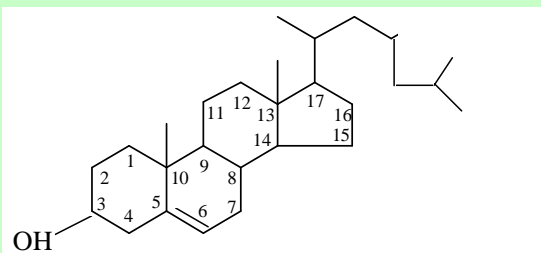
Természetes szteroidokból indul:

növényi: szitoszterin, dioszgenin, szolaszodin

állati: koleszterin

Több lépésben alakítják ki a kívánt szerkezetet. Ezek között vannak szintetikus és biotranszformációs lépések.

Szerkezet,
számozás:



KOLESZTERIN



Szteroidkonverziók

Az enzimes reakciók előnyei:

- Enyhe körülmények között végrehajthatók
- Sztereoszelektív átalakítások lehetségesek
- Nem szükséges védőcsoportokat rátenni, majd levenni.

Hátránya:

Minden konverziós lépéshez külön enzimet (= törzset) kell keresni. A konverzióhoz használt enzimek szubsztrátja eredetileg nem szteroid, hanem valamilyen más, analóg molekula = régióspecifikus enzimek.

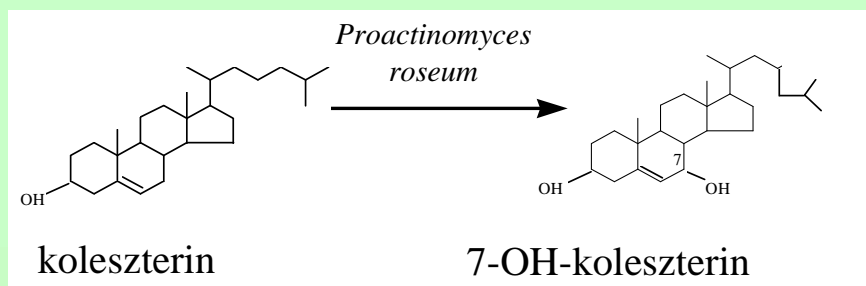
Emiatt a megfelelő mikrotörzsek keresése (screening) nem tervezhető és nagyon munkaigényes.

A szükséges enzimeket általában nem izolálják, hanem nyugósejtes tenyészetben használják.



Szteroidok oxidációs biotranszformációja -OH csoport bevitele

A legelső: KRÁMLI & HORVÁTH 1948

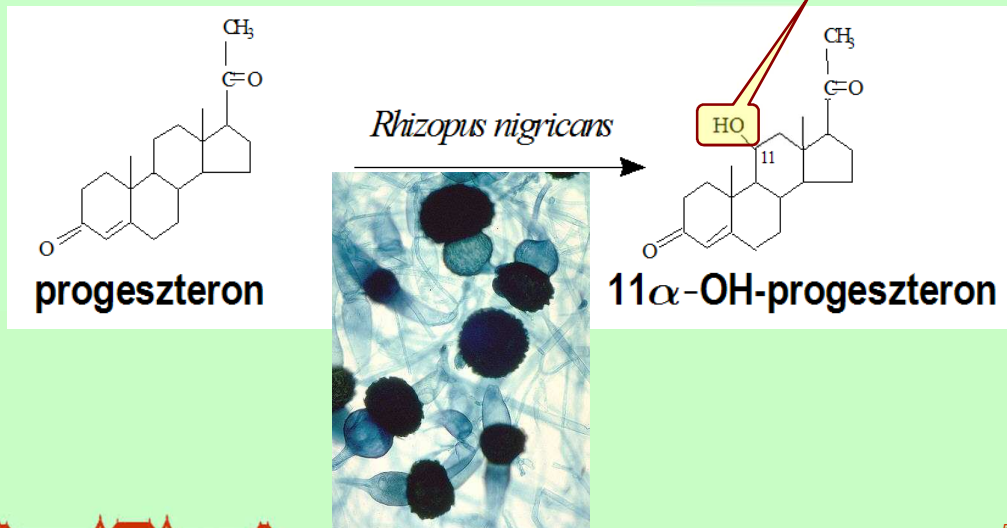


-OH csoport bevitele

MURRAY&PETERSEN

UPJOHN Co.

GYULLADÁSGÁTLÓK

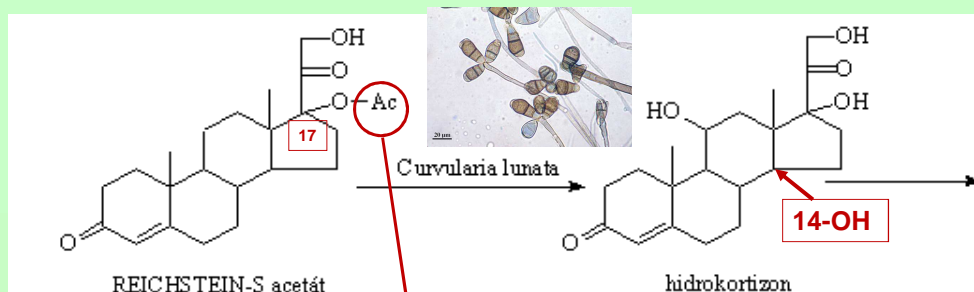


BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

5

-OH csoport bevitele

A hidrokortizon klasszikus előállítás ReichsteinS-acetátból történik (direkt 11-hidroxilezés).



Ha ez csak OH, 14-OH is képződik!!!
 = sztérikus gátlás

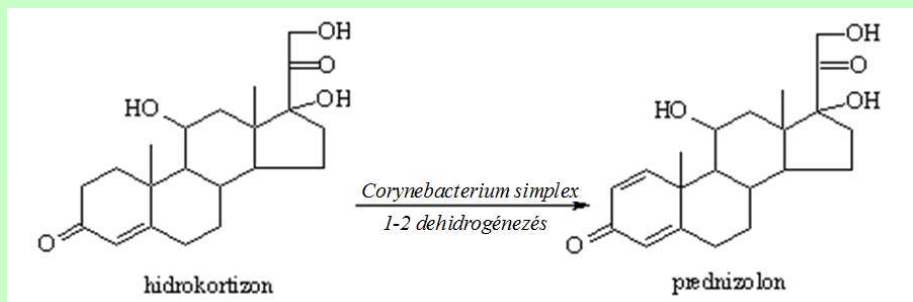


BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

6

Dehidrogénezés

Nem kívánt egyéb hatásai miatt a hidrokortizonból prednizolont állítottak elő, amely szintén gyulladásgátló, de kevesebb a mellékhatása. Az A gyűrű majdnem koplánárisá feszül a 3C-atom miatt. *Arthrobacter/Corynebacterium simplex*.



Szteroidok biotranszformációja

Néhány kereskedelmileg jelentős szteroid átalakítás

REAKCIÓ	SZUBSZTRÁT	TERMÉK	MIKROORGANIZMUS
11 α -hidroxilálás	progeszteron	11 α -hidroxi-progeszteron	<i>Rhizopus nigricans</i>
11 β -hidroxilálás	Reichstein S	hidrokortizon	<i>Curvularia lunata</i>
16 α -hidroxilálás	9 α -fluoro-kortizol	9 α -fluoro-16 α -hidroxi-kortizol (triamcinolon)	<i>Streptomyces roseochromogenus</i>
1-dehidrogénezés	hidrokortizon	prednizolon	<i>Arthrobacter simplex</i>
	dienediol	trienediol	<i>Septomyxa affinis</i>
1-dehidrogénezés, oldallánc lebontás, D-gyűrű expanzió	progeszteron	1-dehidro-tesztololakton (tesztolakton)	<i>Cylindrocarpon radicicola</i>
Oldallánc eltávolítás	β -sitoszterin	androsztadién-dion és/vagy androsztén-dion	<i>Mycobacterium sp.</i>



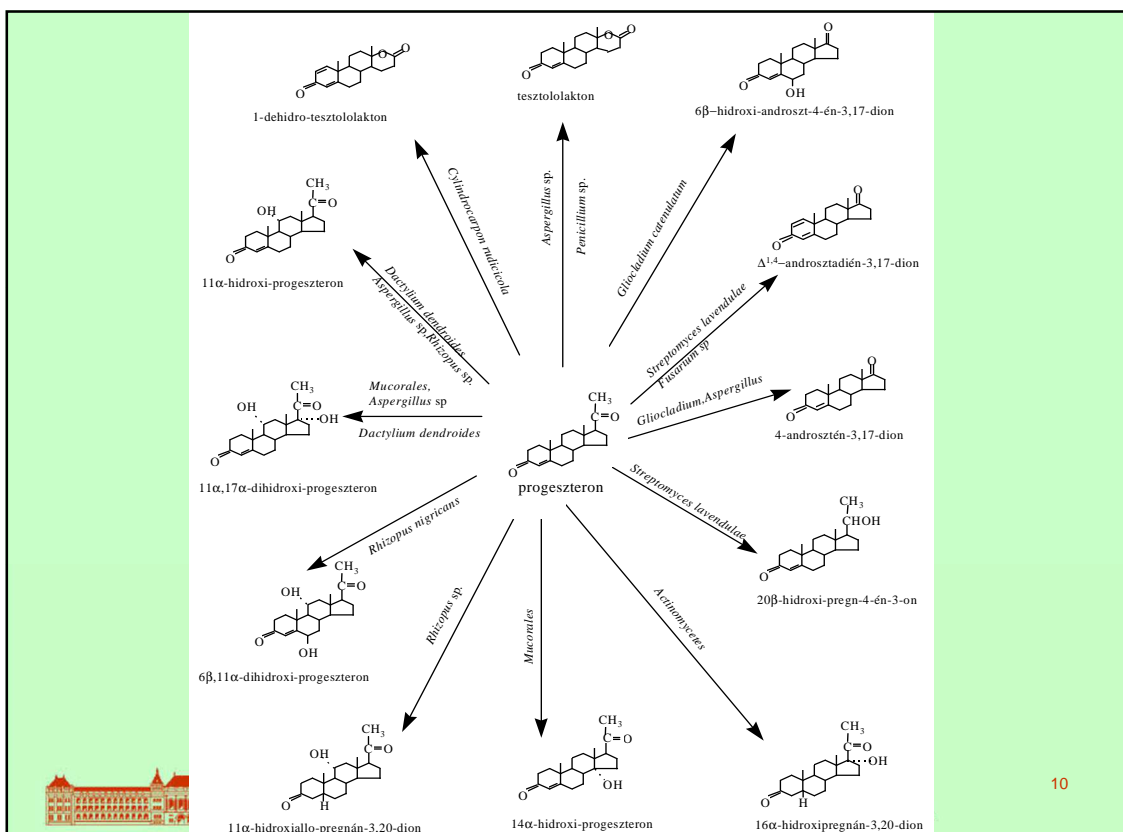
Szteroidok biotranszformációja

Szteroidok mikrobiális transzformációinak reakciótipusai

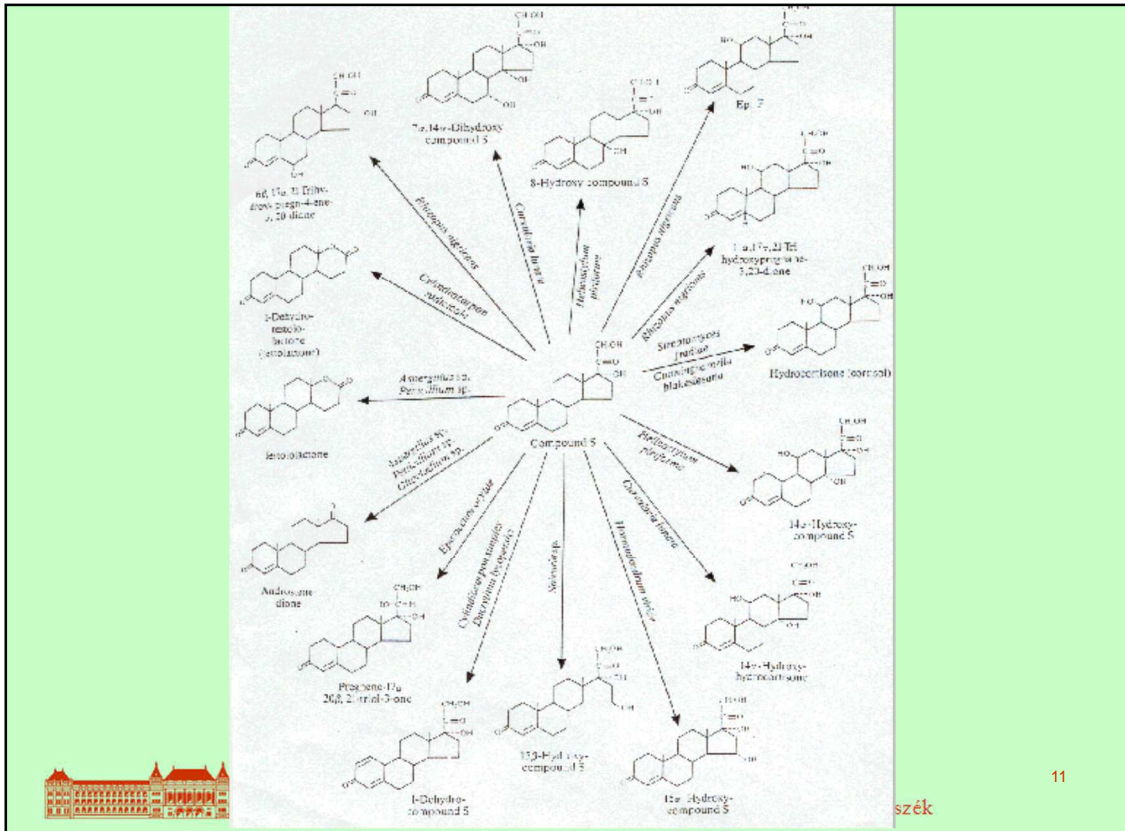
transzformáció	mechanizmus
oxidáció	szekunder alkohol oxidációja ketonná primer OH csoport bevitele oldalláncra szekunder OH csoport bevitele a szteroid magra tercier OH csoport rávitele a szteroid magra A-gyűrű 1,2 és 4,5 helyzetű dehidrogénezése A-gyűrű aromássá tétele Metilén csoport keto csoporttá oxidálása a pregnán oldallánc eltávolítása ketová oxidációval, C17 helyen a pregnán oldallánc eltávolítás C17-nél és D-gyűrű felnyitás tesztololaktont képzéssel szteroid oldallánc eltávolítás és karboxil csoporttá alakítás pregnán oldallánc (C17) eltávolítása és szekunder alkohollá alakítás epoxid-képzés dekarboxilezés
redukció	keton redukció szekunder alkohollá aldehid redukció primer alkohollá az A-gyűrű 1,2 helyén kettőskötés hidrogénezése az A gyűrű 4,5 és a B-gyűrű 5,6 kettőskötéseinek hidrogénezése szekunder alkohol eliminálása
hidrolízis	szteroid észterek szaponifikációja
észterezés	acetilezés



9



10



szék