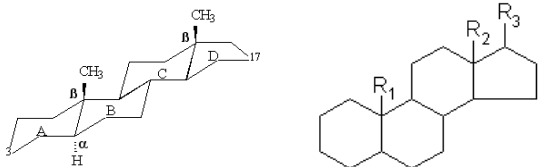


## SZTEROIDKONVERZIÓK

A szterán váz planáris, merev szerkezet, pl. a 3-as és 17-es C-ek távolsága ill. a rajtuk levő szubsztituensek távolsága pontosan meghatározott. A szteránváz bioszintézise soklépéses, hosszadalmas folyamat.

R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> = metil



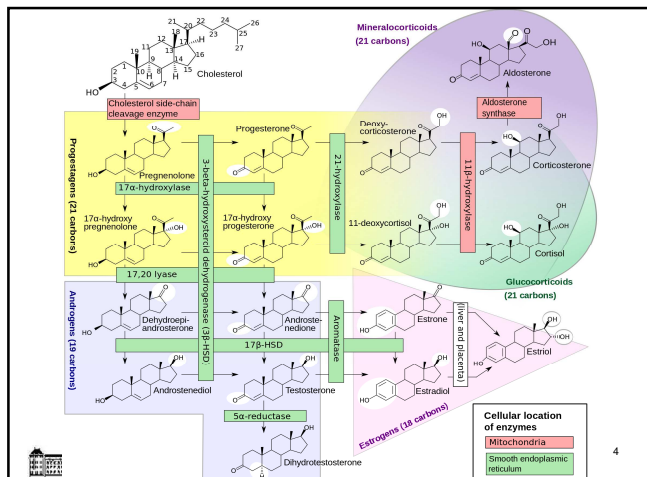
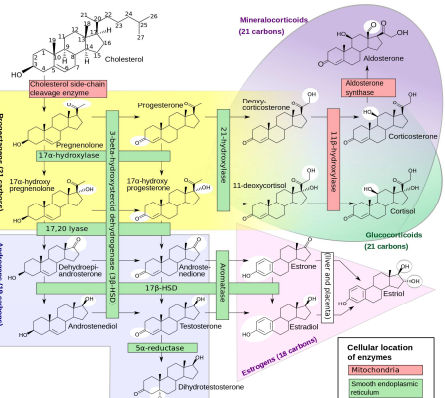
## Szteroidkonverziók

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

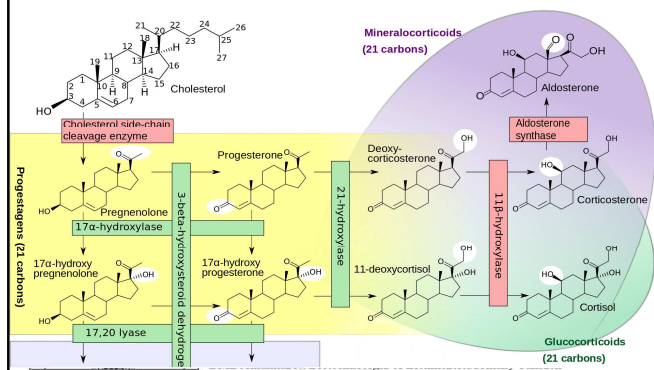
Az emberi szervezetben működő szteroid hormonoknak szerepe van a:

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

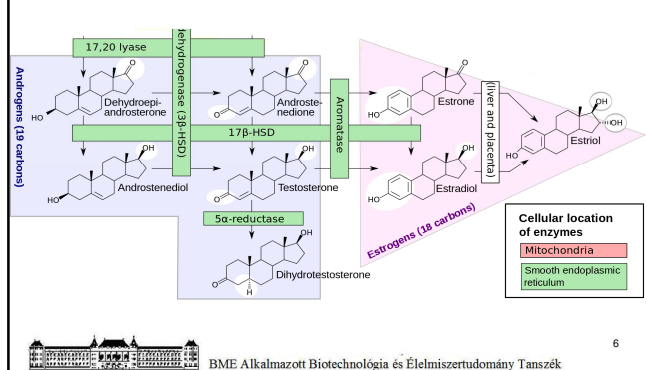
## A szteroidok bioszintézise



## A szteroidok bioszintézise



## A szteroidok bioszintézise





## Technológiai kérdések

A szteroidok rosszul oldódnak vízben:  
→ kristályfermentáció: a szubsztrát és a termék egyaránt kristályos formában van jelen, látszólag nem történik semmi.

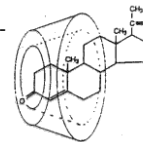


BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

## Technológiai kérdések

A szubsztrát bevitelét különböző trükkökkel kell megoldani:

- A szubsztrátot oldószerben (alkohol) veszik fel, a fermentorba lassan becsorgatva kikristályosodik
- Tenzidekkel, detergenssekkel megolvasztva stabil emulziót készítenek, lehűtve apró kristályok keletkeznek
- Ciklodextrinek – molekuláris csomagolás →



Ha *Mycobacterium*okat használnak, akkor a viaszos falú sejtek rátapadnak a szteroid kristályokra.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

14

## A szubsztrát bevitele

A szitoszterinből a szénforrásként alkalmazott glicerinnel és különböző tenzidekkel (Tween-80, Struktol, polipropilén-glikol) együtt vizes rendszerben intenzív keverés mellett 121 °C-on (sterilizálás hőfoka) az olvadékból emulziót készítenek.

A szuszpenziót kiegészítik az egyéb táptalaj-komponensekkel (szójaliszt, NH<sub>4</sub>Cl, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, CaCO<sub>3</sub>) = tápoldat.

Beállítják a pH-t, majd 121 °C-on sterilizálják. A kétszeri hőkezelés során a tenzidek jelenlétében a szitoszterin átkristályosodik és igen apró szemcseméretű lapos, illetve tűs kristályok képződnek.

A fermentáció során a szaporodó *Mycobacterium* megkötődik a szitoszterin kristályok felületén, és ott megy végbe a biokonverzió.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

15

## Technológiai kérdések

Feldolgozás: az apoláros szteroidok izolálásának jellemző művelete az extrakció.

Tipikus lépések:

1. Teljes extrakció: „erős” oldószerrel (pl. halogénezettek) minden szteroidot és lipidet kivonnak
2. Fázisok szétválasztása
3. Oldószer lehajtása
4. Szelektív extrakció: pontosan beállított polaritású oldószer(keverék)kel egy komponens kioldására törekednek a sok közül.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

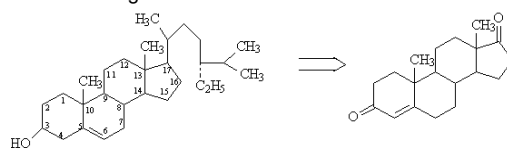
16

## Szitoszterinből előállított vegyületek

**Androsztén-dion (AD):** több hatóanyag intermediere.

Piaci > 1000 t/év

A szitoszterin oldalláncának a lebontását a *Mycobacterium phlei* törzsszel végzik.



Szitoszterin  
C<sub>29</sub>H<sub>50</sub>O  
Ms: 414,69

Androszténdion  
C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>  
Ms: 286,4

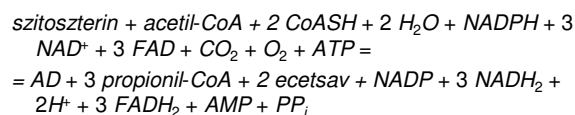


BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

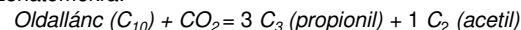
17

## AD technológia

A szitoszterin átalakítása nem egy lépéses folyamat, összesen 11 enzim játszik szerepet, 14 egymást követő lépésben. A reakció összesített sztöchiometriai egyenlete:



Szénatomokra:



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

18

## AD technológia

A konverzió hatásfoka kb. 70%-os:  
24 g/l szitoszterinből kb. 10 g/l AD + 3 g/l szitoszterin + 1 g/l egyéb anyag keletkezik.  
Az oldott CO<sub>2</sub> koncentráció javítja a kihozatalt, emiatt a túlzott levegőztetés hátrányos.

**Totálextrakció:** a teljes fermentlevet extrahálják diklór-metánnal, majd lehajtják az oldószert.

A **szelektív extrakciót** 85%-os metanollal végzik, amely az androszténdiont oldja, de a szitoszterint nem.

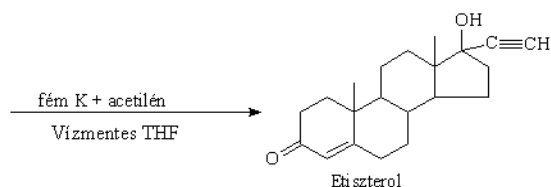


BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

19

## AD technológia

A következő reakciólépés kémiai szintézis, vízmentes THF-ben hajtják végre fém kálium és acetilén gáz jelenlétében.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

20

## AD technológia

A keletkezett etioszterol maga is gyógyszerhatóanyag (progeszteron hatású) de további hatóanyagok gyártásának kiindulási anyaga is:

finaszterid (jóindulatú prosztata megnagyobbodás ellen)

progeszteron származékok (két szénatomos egység a D gyűrűn) pl. drosprienon, ami fogamzásgátlók hatóanyaga

spironolakton (aldoszteron antagonistá = vízhajtó)

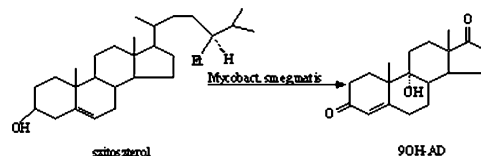


BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

21

## 9 $\alpha$ -OH-androszténdion technológia

A 9 $\alpha$ -OH AD a prednizolon gyártás intermedijere.  
A *Mycobacterium smegmatis* enzimsziszteme egy fermentációs lépésben távolítja el a szitoszterin oldalláncát és alakítja ki szelektíven a 9 $\alpha$ -OH csoportot.  
Konverzió ~70%, 30 g/l bevitt szitoszterinből elméletileg 14,5 g/l, üzemben 10-11 g/l-es termékszint érhető el.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

22

## Feldolgozás

A fermentlében ~ 12 g/l 9 $\alpha$ -OH-AD  
~ 1-4 g/l szitoszterin  
~ 1-3 g/l egyéb szteroid melléktermék

1. Totálextrakció diklór-metánnal (mindent kiold, ronda emulzió, nehéz szétválasztani)
2. Bepárlás (vákuumban)
3. Szelektív extrakció diizopropil-éterrel (a 9 $\alpha$ -OH-AD-t oldja, a maradék szitoszterint nem)
4. A maradék szelektív extrakciója metanollal (a szitoszterint oldja, a 9 $\alpha$ -OH-AD-t nem)

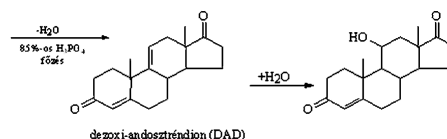


BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

23

## Kémiai reakciólépések

Dezoxi-androsztén-dion (DAD) gyártása: a vízelvonáshoz 85%-os H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>-ban főzik, melynek hatására a 9 és a 11 szénatom között kettős kötés alakul ki, erre később könnyen addicionáltathatunk pl. vizet, vagy HF-ot. Addicionál az elektronszívó csoport a 11 C atomra kötődik. Ez a szubsztitúció szükséges a kortikoszteroidoknál.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

24

### Kémiai reakciólépések

HF addíció → 11-F származékok → „szuperkortikoidok” = hatékony gyulladásgátlók.  
 C2 egység bevitele: Mint az etiszterolnál  
 Az oldallánc többlépéses átalakításával → hidrokortizon

11-OH etiszterol → hidrokortizon

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

25

### Gyulladásgátló szteroidok

A hidrokortizon (= kortizol)  
 A kortizolnak gyulladáscsökkentő hatása mellett sok egyéb aktivitása van:

- „stresszhormon” – a stressz növeli a hormonszintet
- glükoneogenezis – növeli a cukorszintézist más szénvázakból, mobilizálja a glükózt, emeli a vércukorszintet.
- befolyásolja az ion- és vízháztartást mind a vesékben, mind a bél nyálkahártyáján.
- Elnyom egyes immunfolyamatokat.

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

26

### Gyulladásgátló szteroidok

A hidrokortizon klasszikus előállítása Reichstein-S-acetátból történik (direkt 11-hidroxilezés).

REICHSTEIN-S acetát → hidrokortizon

Nem kívánt egyéb hatásai miatt prednizolont állítottak elő belőle, amely szintén gyulladásgátló, de kevesebb a mellékhatása →

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

27

### Gyulladásgátló szteroidok 2.

A vízben rosszul oldódó hidrokortizon szubsztát bevitele ciklodextrin zárványkomplex segítségével valósítható meg. Az átalakulás csaknem 100%-os, kevés melléktermék keletkezik.  
 Feldolgozás: extrakció etilacetáttal, bepárlás

hidrokortizon → prednizolon

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

28

### Gyulladásgátló szteroidok 3.

A prednizolon vízoldhatósága növelhető, különböző szubsztituensek hozzákapcsolásával:

A prednizolonból állítják elő a FTOROCORT kenőcs hatóanyagát, a triamcinolon-acetonidot

Depersolon

Triamcinolon-acetonid

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

29

### Androgén szteroid hormonok

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

30

## Az androgén szteroidok hatása kettős

### Androgén hatás

- A férfi nemi szervek kifejlődése és növekedése
- A normális férfi szexuális működés fenntartása
- A másodlagos nemi jellegek kialakítása
- Szükségesek a hímivarsejtek éréséhez
- Több vörös vésejt (+ 10-20%, androgén többlet)

### Anabolikus hatás

- Nitrogént tart vissza a szervezetben fehérjék formájában
- Izomtömeg növelése
- Fékezik a katabolizmust és a lebontó folyamatokat



## Anabolikus szteroidok

Orvosilag lehet cél az anabolikus hatás (roborálás). Olyan származékokat keresnek, amelynél az anabolikus hatás nagyobb, az androgén pedig kisebb.

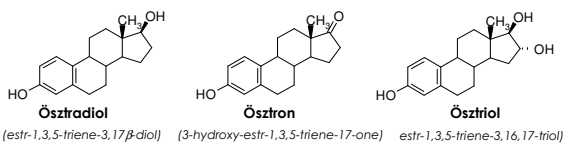
Ezeket sportolók és testépítők doppingszerként is alkalmazzák. (Sztanozolol, Nandrolon)

Magyarországon gyártott szer a Nerobol.

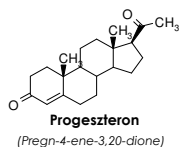


## Női nemi szteroid hormonok

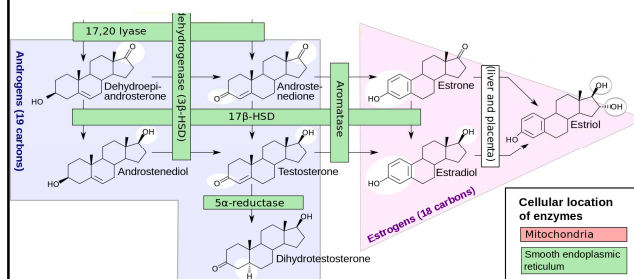
### Természetes ösztrogének



### Természetes gesztagén



## Az ösztrogének bioszintézise



## Női nemi szteroid hormonok

### A természetes ösztrogének fiziológiai szerepe

- A női nemi szervek kifejlődése
- A másodlagos nemi jellegek kialakítása (női + férfi)
- A peteérésben és a fogamzásban
- A csontsűrűség szabályozásában (női + férfi)
- Anyagcserében

### A természetes gesztagének fiziológiai szerepe

- A terhesség megtartása
- A peteérés és ovuláció gátlása
- A spontán méhösszehúzóadások gátlása



## Fogamzásgátló szteroidok

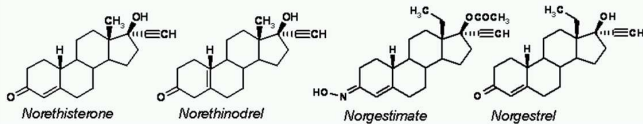
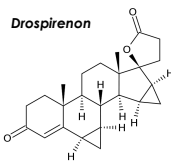
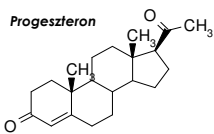
A hormonális fogamzásgátlás a gesztagén hatáson alapul: a szintetikus progeszterin analógok „elhitetik” a szervezettel, hogy a fogamzás megtörtént, így az újabb peteérésre nincs szükség.

Az egykomponensű tabletták csak progesztagén hatóanyagot tartalmaznak.

Ezek részben 19-nor-szteroidok (a 19-es metil csoport hiányzik), illetve más, szintetikus előállított származékok.



## Progesztagén szteroidok



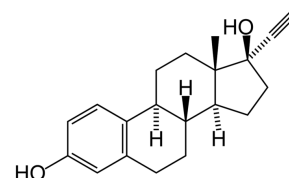
BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

37

## Fogamzásgátló szteroidok

A kétkomponensű tabletták a progesztagén hatóanyag mellett egy ösztrogén típusú molekulát is tartalmaznak. Ezek változó arányával (két, illetve három szakasz) jobban modellezik a női hormonális ciklust.

Etinil-ösztradiol:



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

38