

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 gyulladási folyamatok szabályozásában (glükokortikoidok) kortizol = „stresszhormon”
- nemi működésekben (ösztrogének, gesztagének, androgének)
- anyagcserében: anabolikus szteroidok



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

1

Szteroidok biotranszformációja

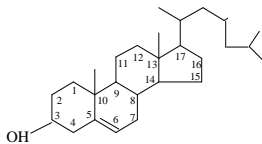
Természetes szteroidokból indul:

növényi: szitoszterin, dioszgenin, szolaszodin

állati: koleszterin

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

Szerkezet,
számozás:



KOLESZTERIN



Élelmiszertudomány Tanszék

2

Szteroidkonverziók

Az enzimes reakciók előnyei:

- Enyhe körülmények között végrehajthatók
- Sztereoselektív 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 nyugvósejtes tenyészetben használják.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

3

Szteroidok oxidációs biotranszformációja -OH csoport bevétele

A legelső: KRÁMLI & HORVÁTH 1948

CC(C)CCCC[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C)C

koleszterin

*Proactinomyces
roseum*

CC(C)CCCC[C@H]1CC[C@@H]2[C@@]1(CC[C@H]3[C@H]2CC=C4[C@@]3(CC[C@@H](C4)O)C)C

7-OH-koleszterin

4

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

-OH csoport bevétele

MURRAY&PETERSEN

CC(=O)C[C@]12CC[C@@H]3[C@]1(CC[C@H]4[C@@H]2CC=O)C[C@@]34C

progeszteron

UPJOHN Co.

Rhizopus nigricans

GYULLADÁSGÁTLÓK

CC(=O)C[C@]12CC[C@@H]3[C@]1(CC[C@H]4[C@@H]2CC=O)C[C@@]34O

11 α -OH-progeszteron

5

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

-OH csoport bevétele

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

CC(=O)OC[C@]12CC[C@@H]3[C@]1(CC[C@H]4[C@@H]2CC=O)C[C@@]34O

REICHSTEIN-S acetát

Curvularia lunata

CC(=O)OC[C@]12CC[C@@H]3[C@]1(CC[C@H]4[C@@H]2CC=O)C[C@@]34O

hidrokortizon

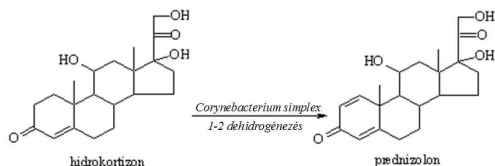
Ha ez csak OH, 14-OH is képződik!!!
 = sztérikus gátlás

6

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

Dehidrogénezés

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



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

7

Szteroidok biotranszformációja

Néhány kereskedelmileg jelentős szteroid átalakítás

REAKCIÓ	SZUBSZTRÁT	TERMÉK	MIKROORGANIZMUS
11 α -hidroxilálás	progesteron	11 α -hidroxiprogeszteron	<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 -hidroxikortizol (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	progesteron	1-dehidro-tesztololaktou (tesztolaktou)	<i>Cylindrocarpum radiccicola</i>
Oldallánc eltávolítás	β -szitoszterin	androsztadién-dion és/vagy androsztén-dion	<i>Mycobacterium sp.</i>



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

8

Szteroidok biotranszformációja

Szteroidok mikrobiális transzformációinak reakciótípusai

transzformáció	mechanizmus
oxidáció	szekunder alkohol oxidációja ketonná primer OH csoport bevitele oldalláncra szekunder OH csoport bevitele a szteroid magra terciér OH csoport rávitele a szteroid magra A-gyűrű 1,2 és 4,5 helyzetű dehidrogénezése A-gyűrű aromassá tétele Metilén csoport keto csoporttá oxidálása a pregnán oldallánc eltávolítása ketová oxidációval, C17 helyen a pregnán oldallánc eltávolítás C17-nél és D-gyűrű felnyitás tesztololaktou 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 kettősötés hidrogénezése az A-gyűrű 4,5 és a B-gyűrű 5,6 kettősötéseinek hidrogénezése szekunder alkohol eliminálása
hidrolízis	szteroid észterek szaponifikációja
észterezés	acetilezés



9

