

Steroidy

Steroidy

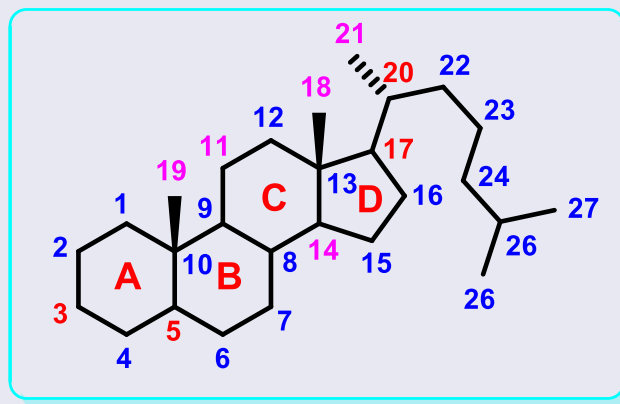
***1. Steroidní skelet a další
strukturní charakteristiky***

2. Základní steroidy

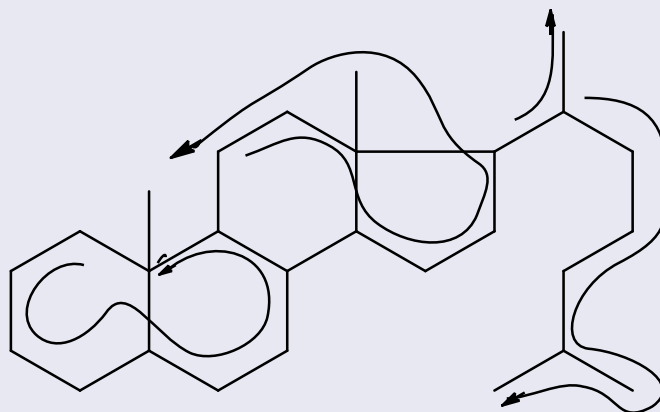
3. Neurosteroidy

4. Další významné steroidy

Základní strukturní rysy



cyklopentanoperhydrofenantren



Sumární vzorec

Beiträge zur Kenntniss des Cholesterins

von

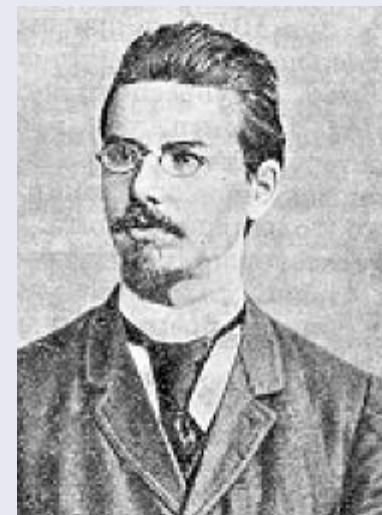
Friedrich Reinitzer,

Assistent am k. k. pflanzenphysiologischen Institute der deutschen Universität in Prag.

Aus dem pflanzenphys. Institute des Prof. Ad. Weiss
an der k. k. deutschen Universität in Prag.

(Vorgelegt in der Sitzung am 3. Mai 1888.)

Vor etwa $1\frac{1}{2}$ Jahren theilte ich das Ergebniss einiger Untersuchungen¹ über ein in der Wurzel der Möhre vorkommendes Cholesterin mit, welches von Aug. Husemann den Namen



Berechnet für:

$C_{26}H_{43}Br_2 \cdot C_2H_3O_2$	$C_{27}H_{45}Br_2 \cdot C_2H_3O_2$
C 58·53	C 59·18
H 8·03	H 8·18
Br 27·85	Br 27·19
O 5·58	O 5·44

Gefunden:

	I.	II.	III.	IV.	Mittel:
C	—	59·19	—	59·22	59·20
H	—	8·38	—	8·12	8·25
Br	27·26	—	27·13	—	27·19

Aus diesen Zahlen geht unzweifelhaft hervor, dass der in Rede stehenden Verbindung die Formel $C_{27}H_{45}Br_2 \cdot C_2H_3O_2$ zu-

**First correct
cholesterol
summary formula**

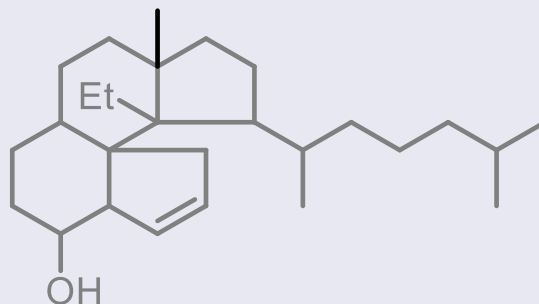
Základní strukturní rysy



H. Wieland 1927

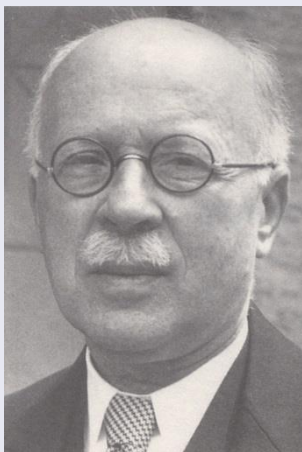


A. Windaus 1928



ROSENHEIM 1932, správná struktura na základě rentgenografie

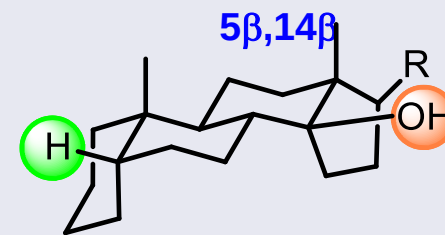
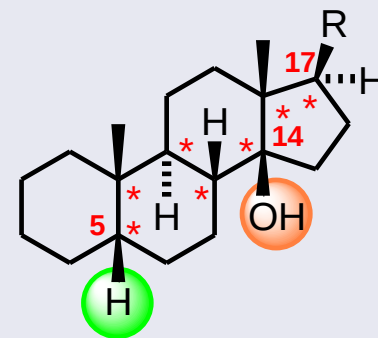
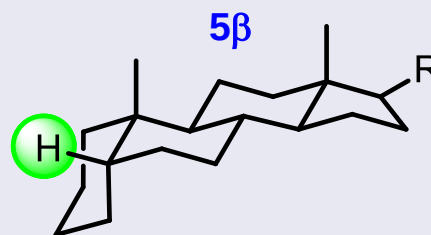
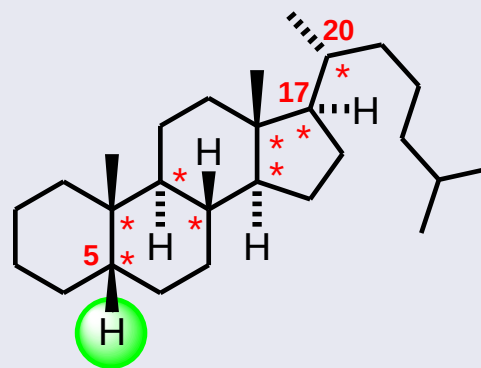
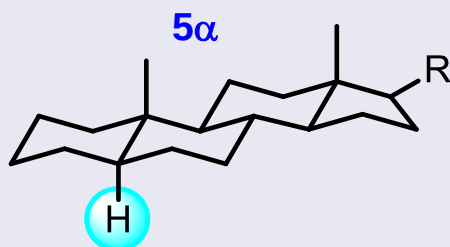
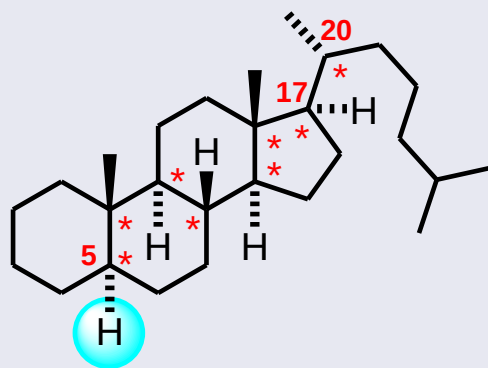
Základní strukturní rysy



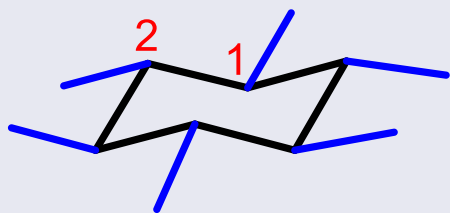
L. Ružička 1939



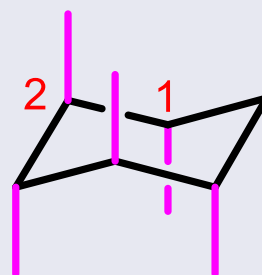
A. Butenandt 1939



židličková konformace:

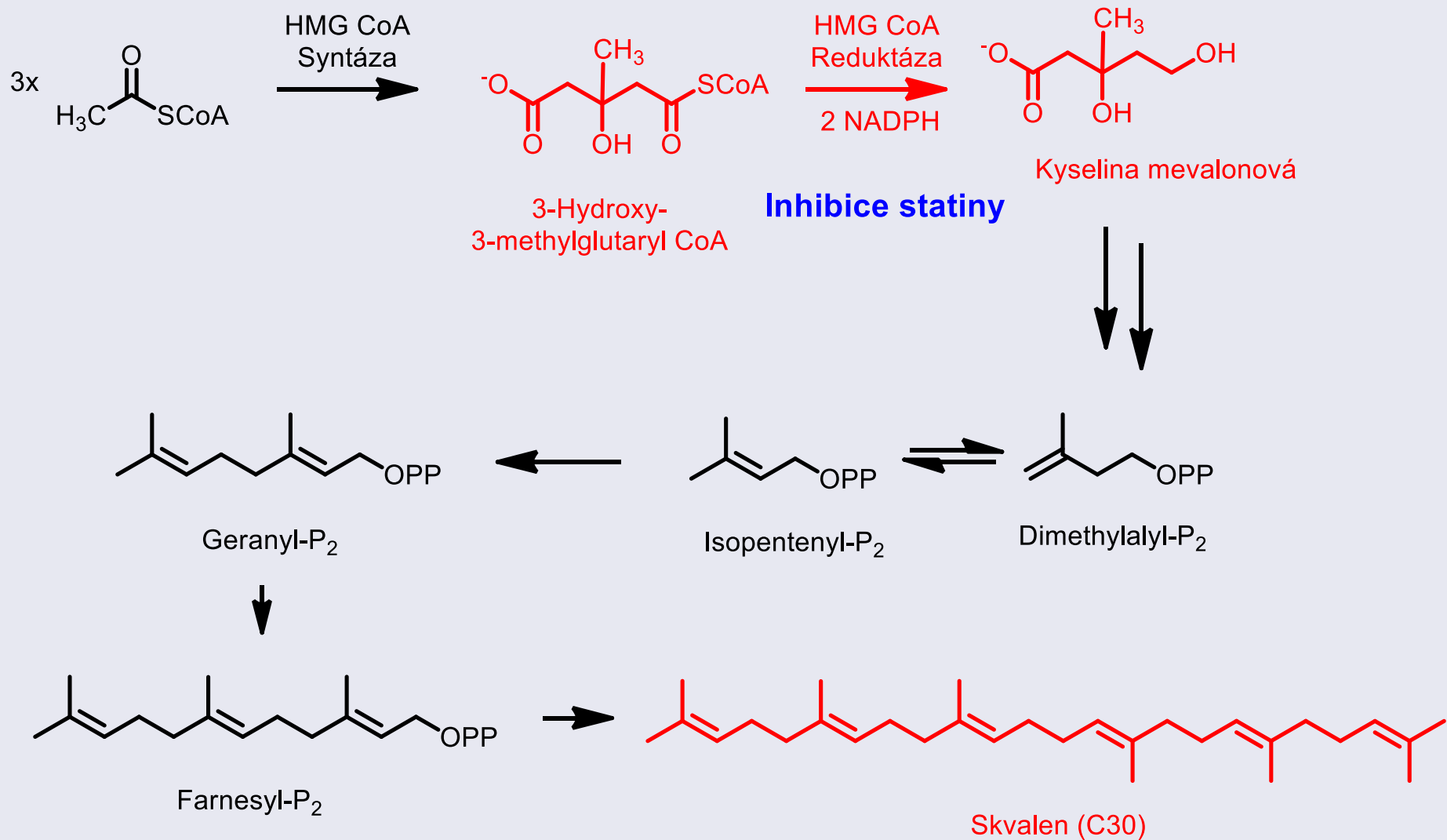


Ekvatoriální vazby



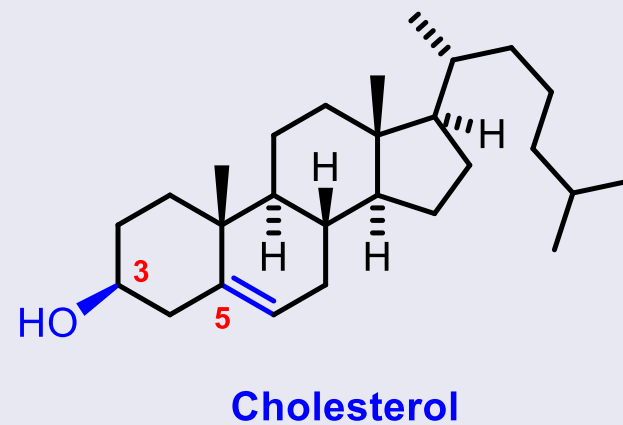
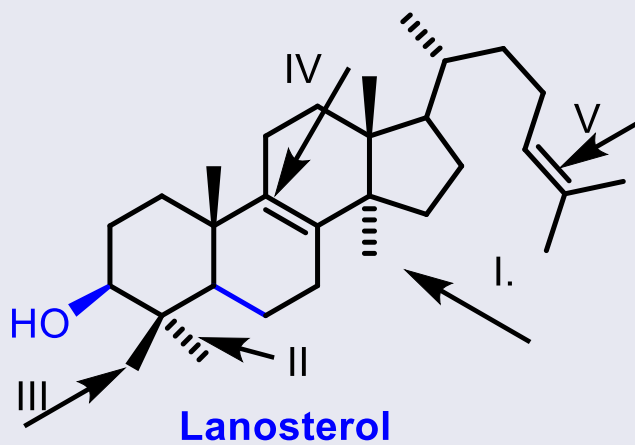
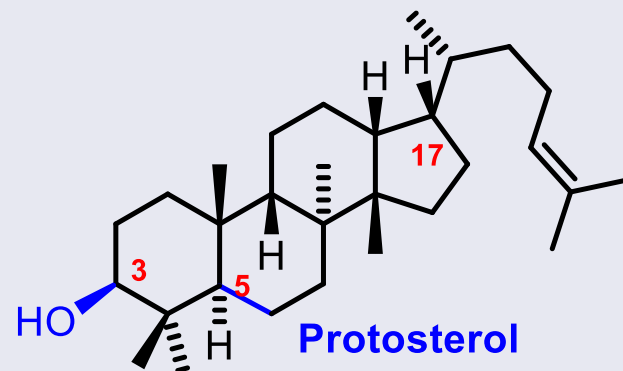
Axiální vazby

2. Biosyntéza steroidů

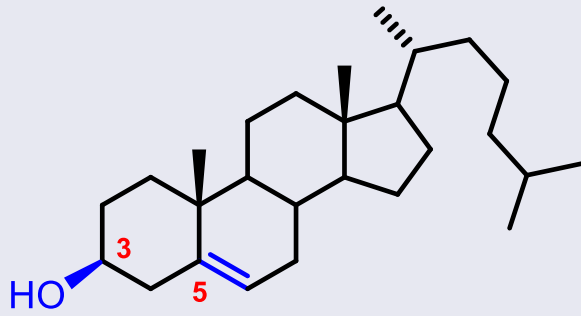


2. Biosyntéza steroidů

Skvalen 2,3-epoxid



Cholesterol



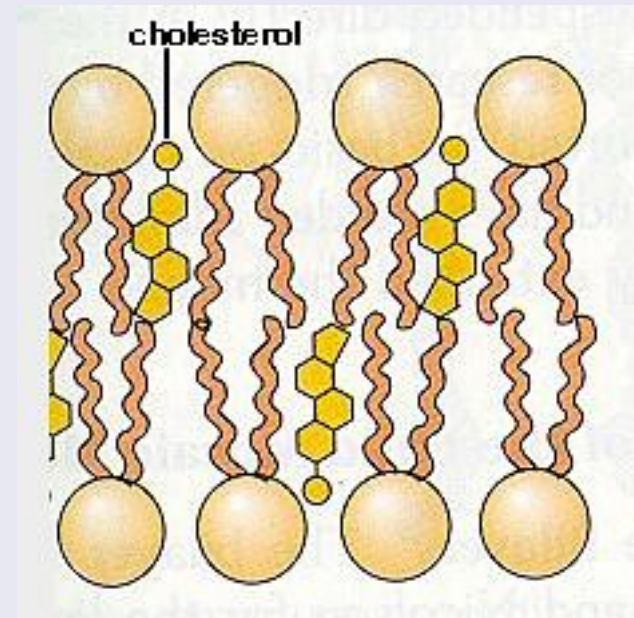
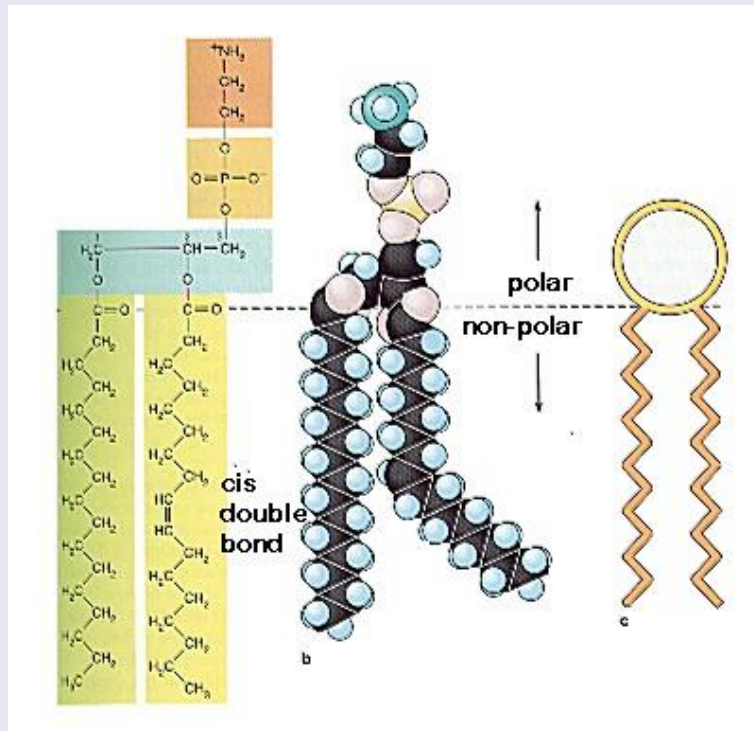
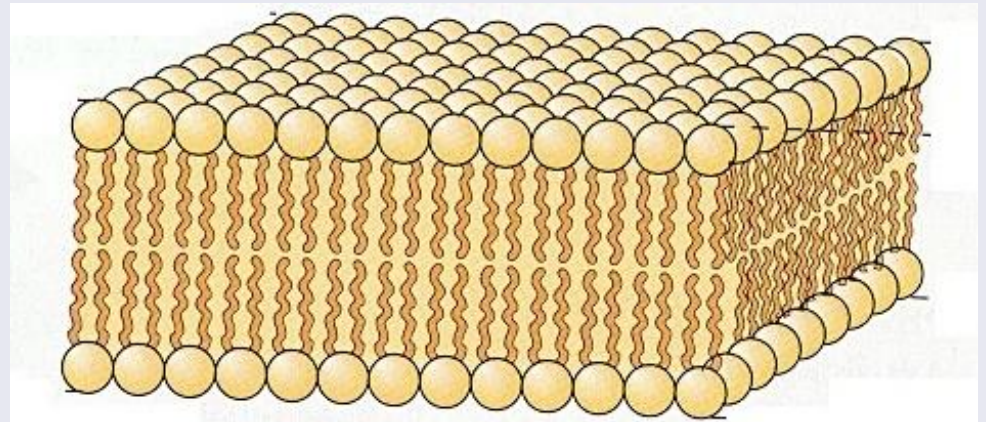
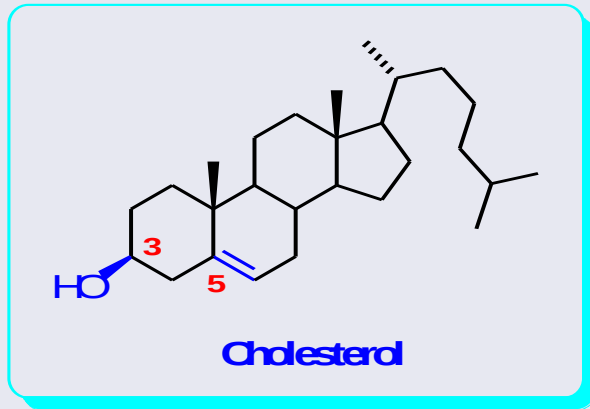
Cholesterol

Co je to?

- Mastný steroid nerozpustný ve vodě
- Syntetizovaný organismem *de-novo* nebo získaný z potravy

- Základní komponenta buněčných membrán
- Klíčový prekurzor syntézy hormonů
- Pomocník při trávení tuků

Cholesterol



Cholesterol

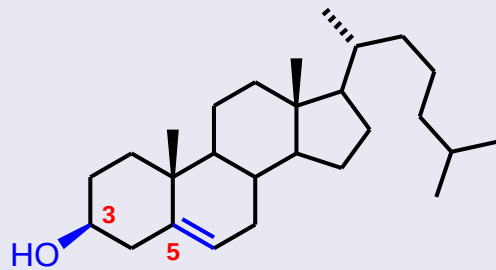
Transport v těle

- Cholesterol je transportován krevním řečištěm navázán nekovalentně na řadu lipoproteinů.
- **HDL: High-density lipoproteins HDL** – shromažďují částice cholesterolu v krvi, transportují je do jater, kde jsou přeměněny na žlučové kyseliny a odstraněny..
- **LDL: Low-density lipoproteins LDL** – ukládají cholesterol na stěnách krevního řečiště, časem vytvářejí plaky, které řečiště blokují, zejména v oblasti arterií zásobujících srdce.
- 1. Játro zpracovávají a vylučují cholesterol z organismu. Na povrchu jaterních buněk jsou specializované HDL receptory, klíčové pro odstraňování cholesterolu z krve.
- 2. LDL receptory transportují LDL cholesterolové částice z krve do buněk. Pro udržení normální hladiny cholesterolu v krvi je třeba velké množství vysoce aktivních LDL receptorů.
- Nedostatek LDL receptorů je vede k vysokým hladinám LDL v krvi a zdravotním komplikacím.
- **Dieta bohatá na cholesterol vede poklesu počtu LDL receptorů!!!!**

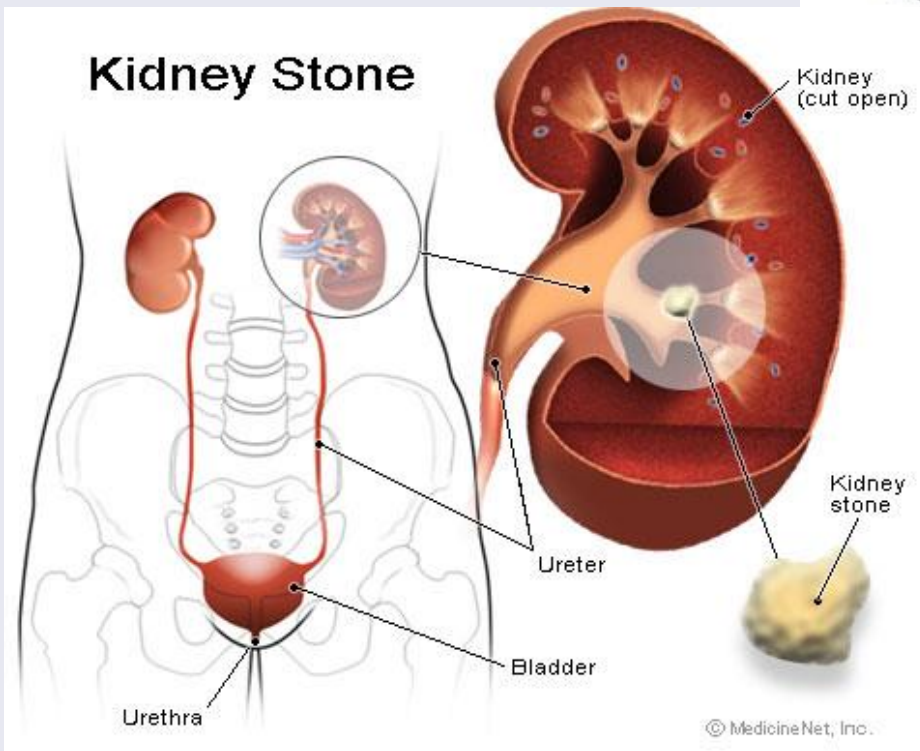
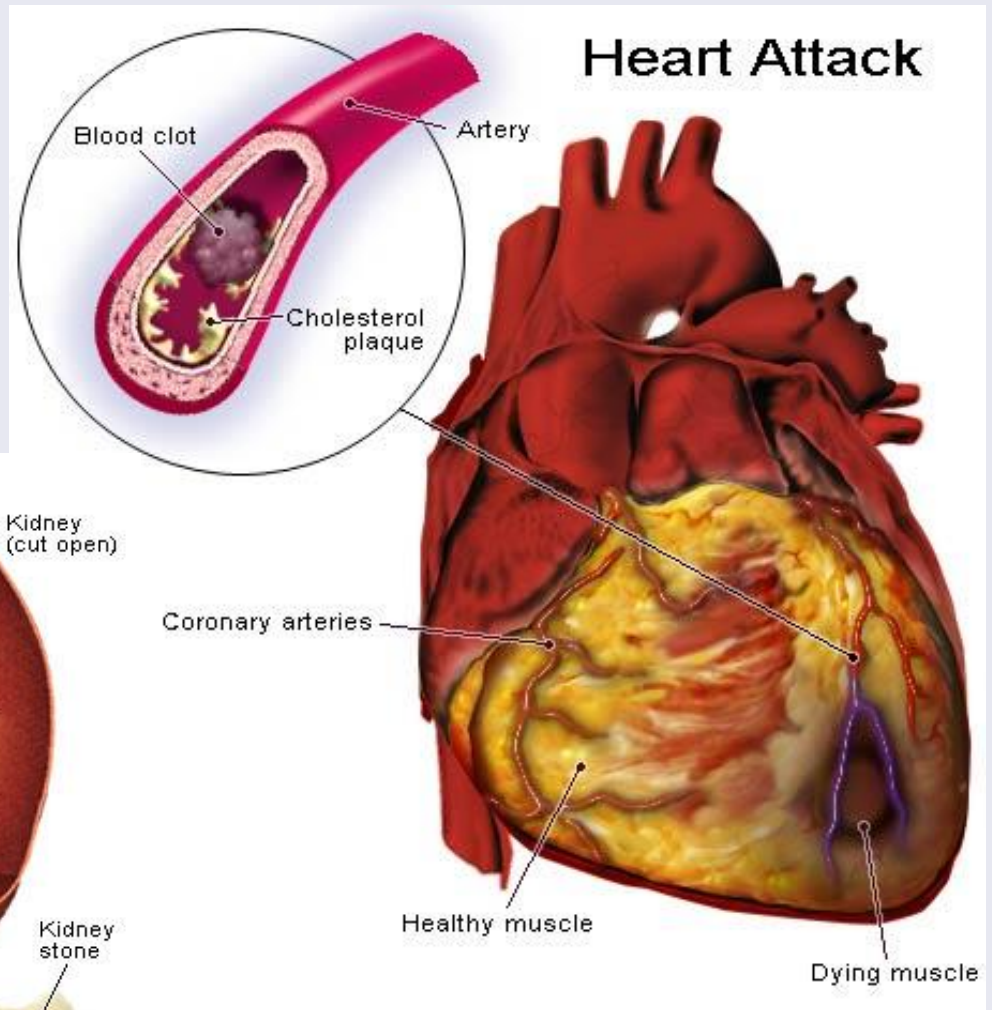
HAPPIE (evropská studie)

Mortalita a hladina cholesterolu zjištěná v krvi

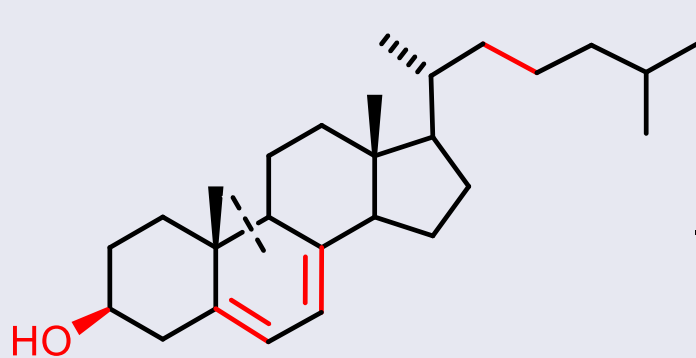
Cholesterol



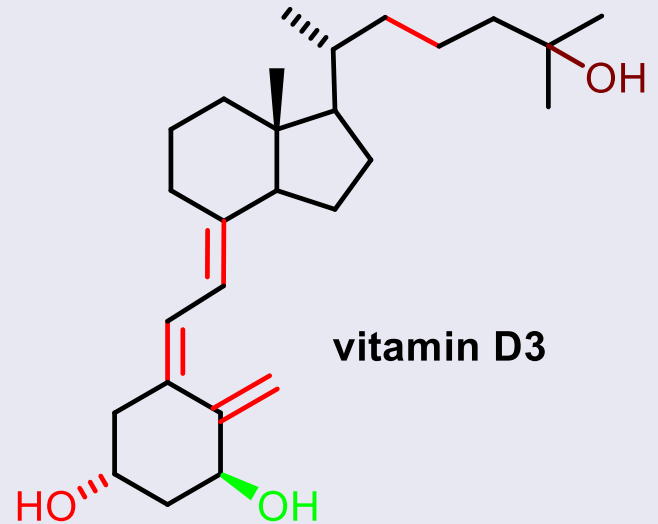
Cholesterol



Vitamin D

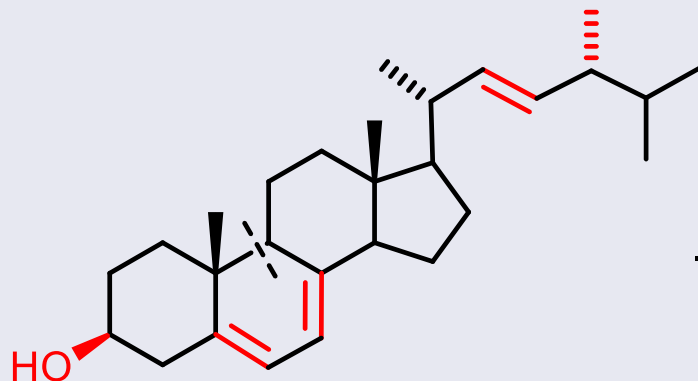


Dehydrocholesterol

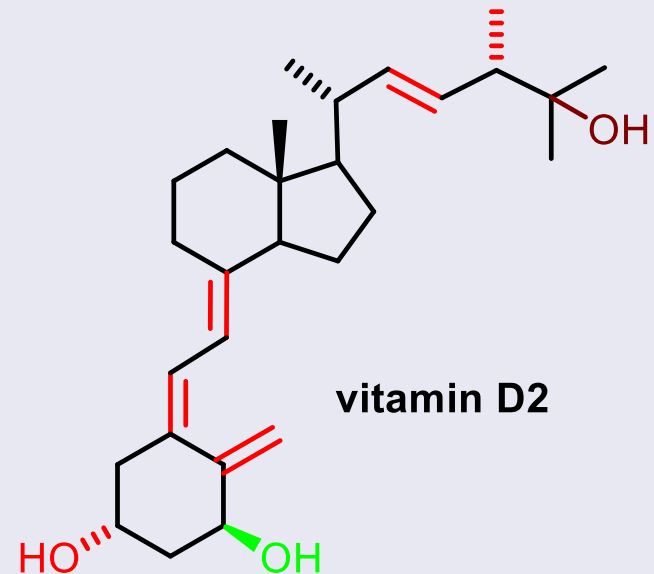


vitamin D3

(kalcitriol, kalcitropní hormon, 1 α ,25-dihydroxycholecalciferol, (1S,3R,5Z,7E)-9,10-secocholesta-5,7,10(19)-trien-1,3,25-triol).

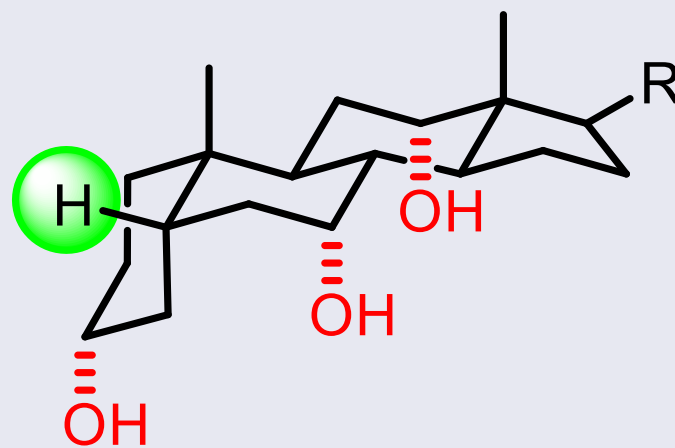
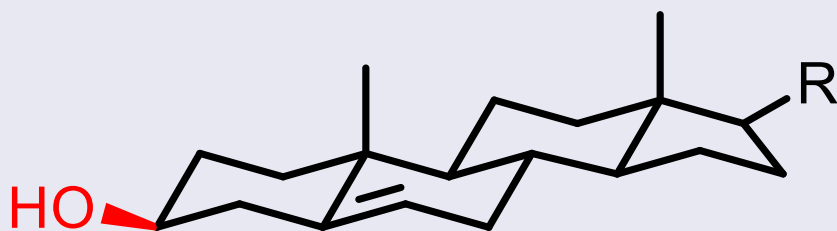
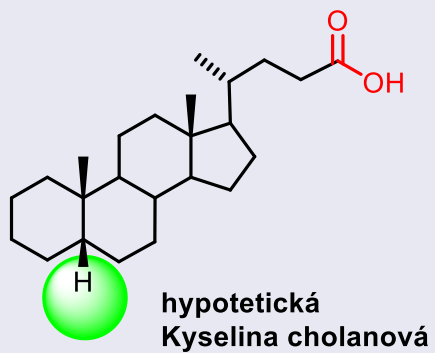
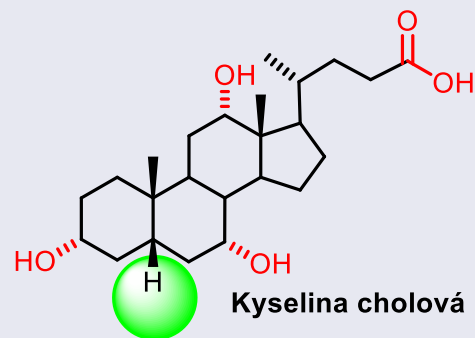
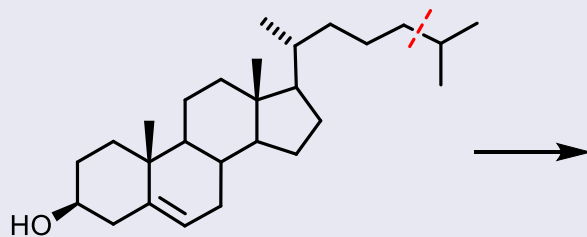


ergosterol



vitamin D2

Žlučové kyseliny



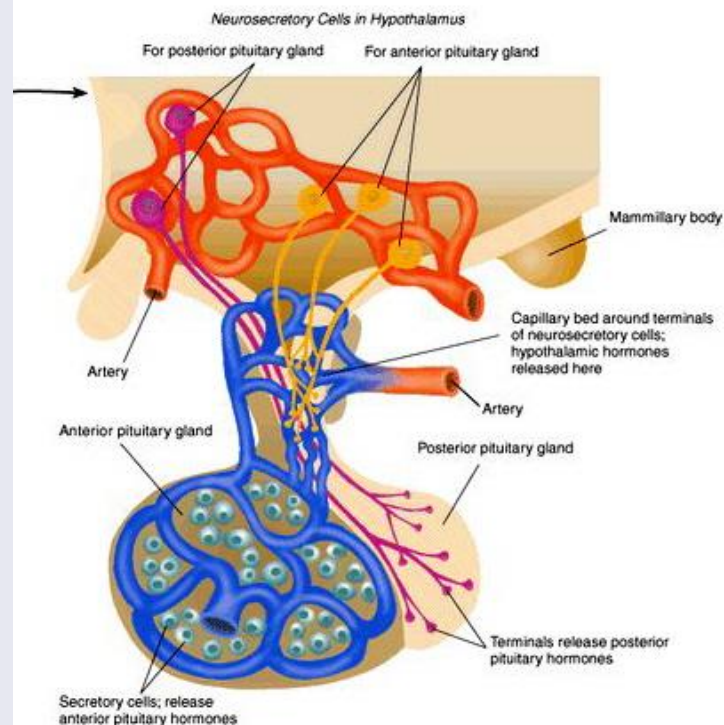
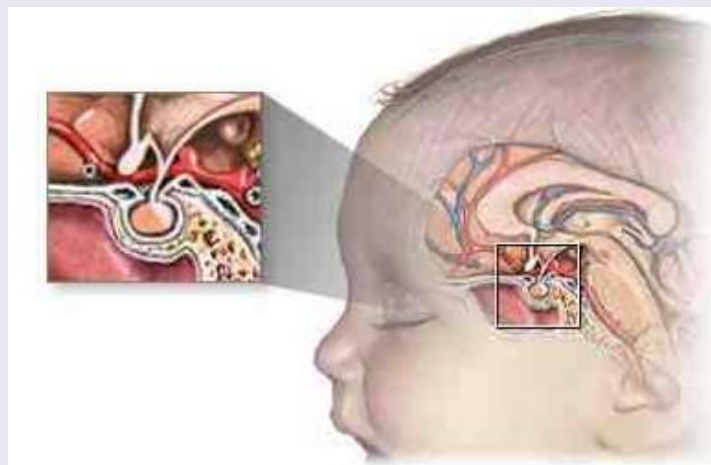
Hormony

- Podnět →
- Mozek

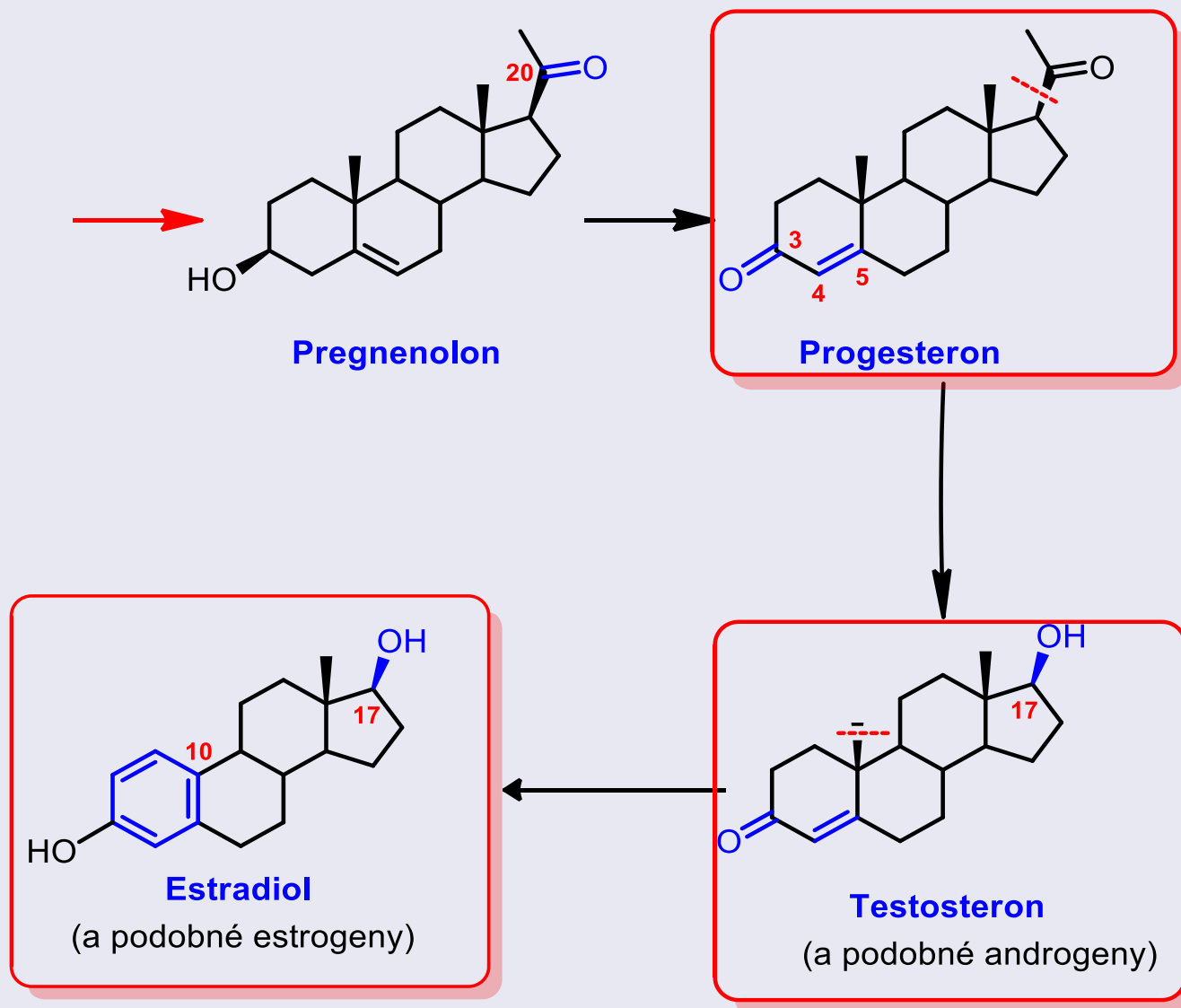
- Hypothalamus
 - Liberiny and Statiny
 - Peptidy (3-12 aminokyselin)

- Hypofýza
 - Tropiny (ACTH, LH, FSH)
 - dlouhé peptidy

- Vaječníky, varlata, atd.
 - Steroidní hormony
 - působí přímo na cílové tkáně



Hormony

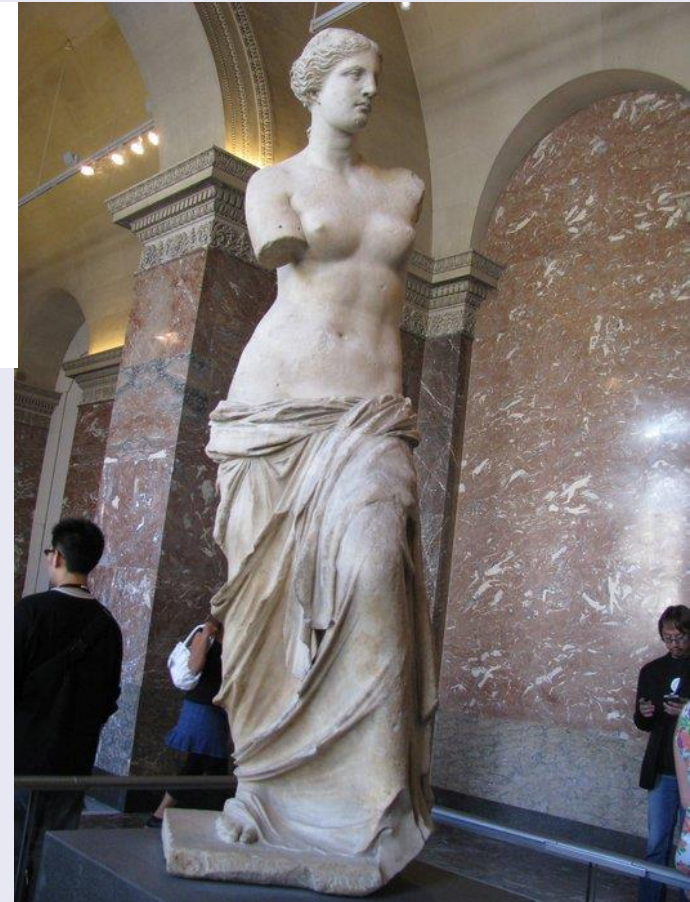


Typy steroidů

Androgeny i estrogeny ovlivňují vývoj:

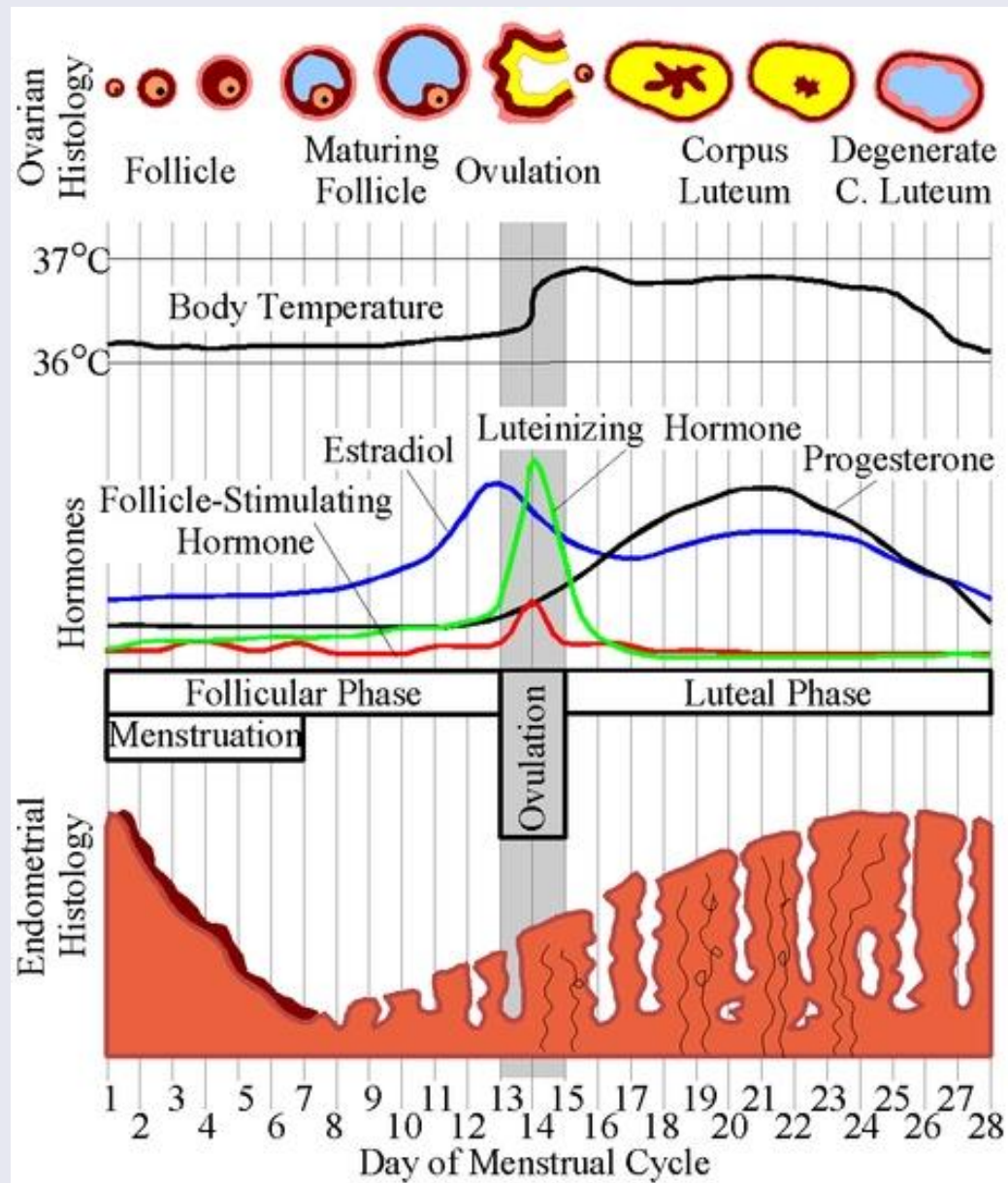


**pohlavního ústrojí,
druhotných
pohlavních znaků**

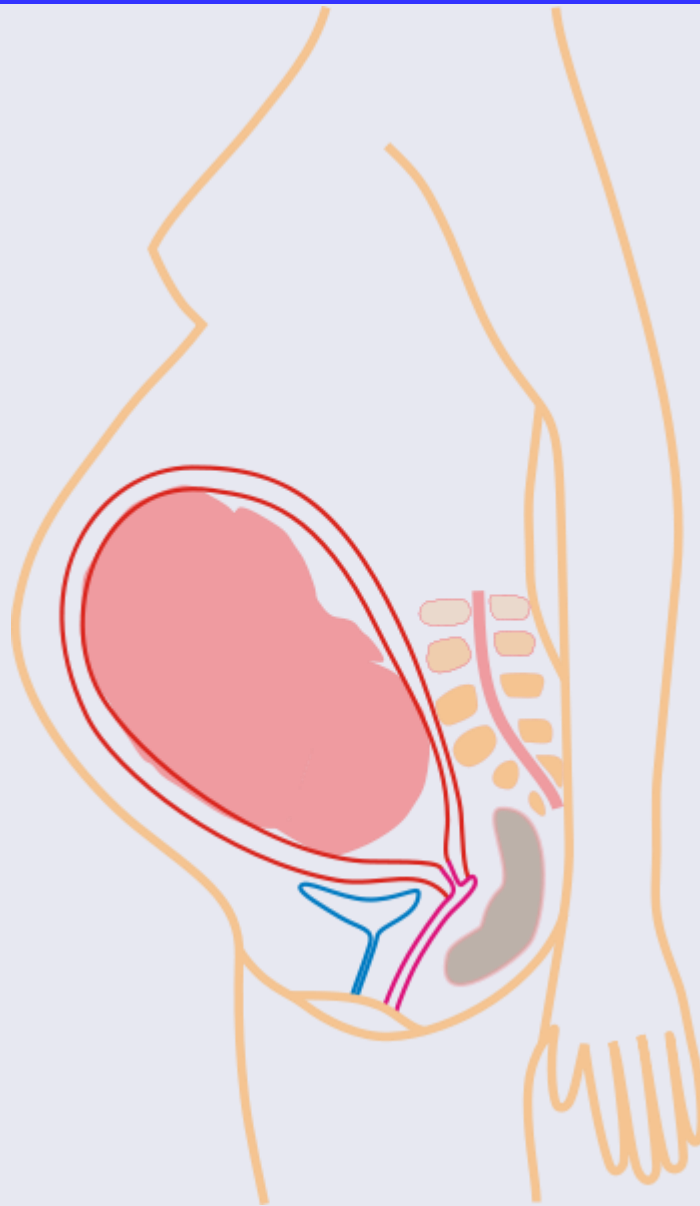


**další orgány a procesy závislé na steroidech:
pokožka, plíce, ledviny, srdce, mozek, menstruační cyklus,
těhotenství, porod, mužská plodnost**

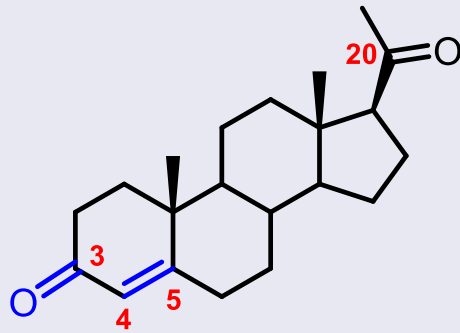
Menstruační cyklus



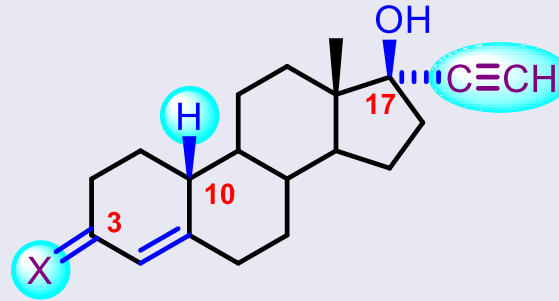
Těhotenství



Gestageny

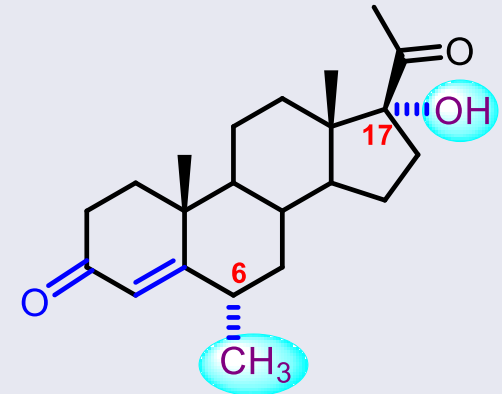


Progesteron

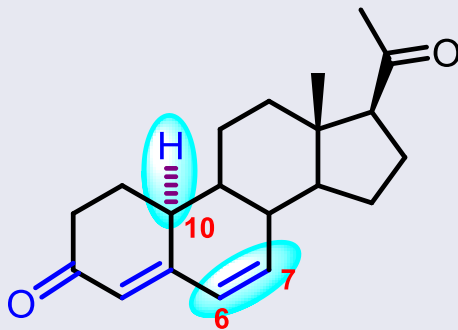


X = O, Norethisteron

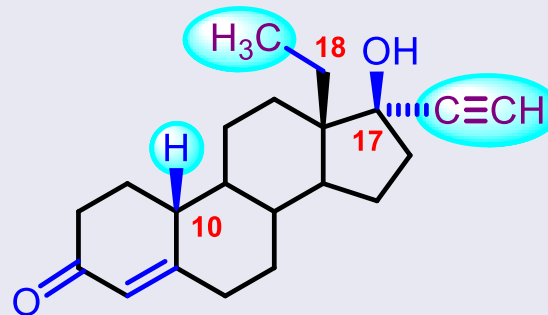
X = H₂, Lynestrenol



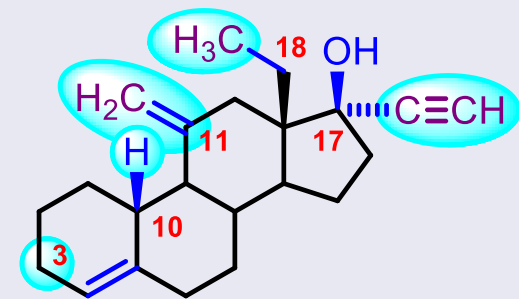
Medroxyprogesteron



Dydrogesteron

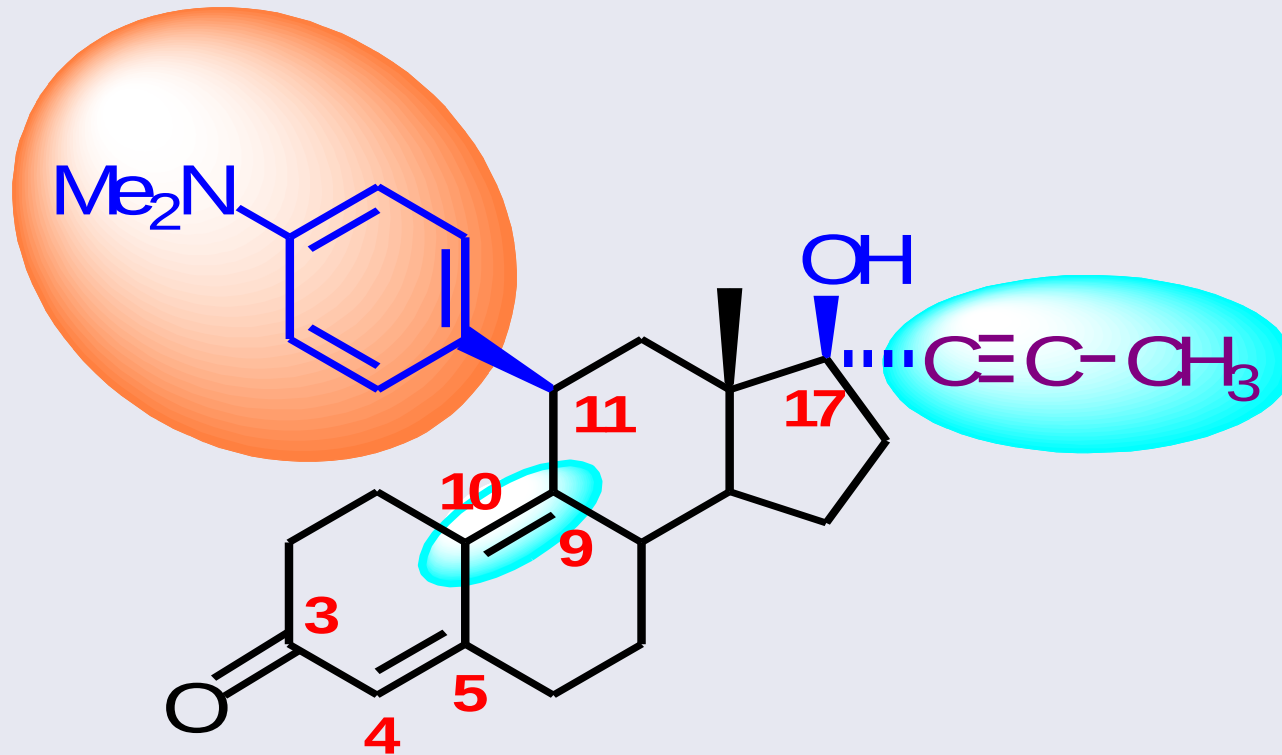


Levonorgestrel



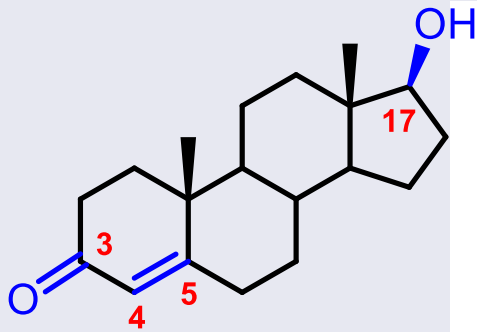
Desogestrel

Morning after (anti-progesteron)



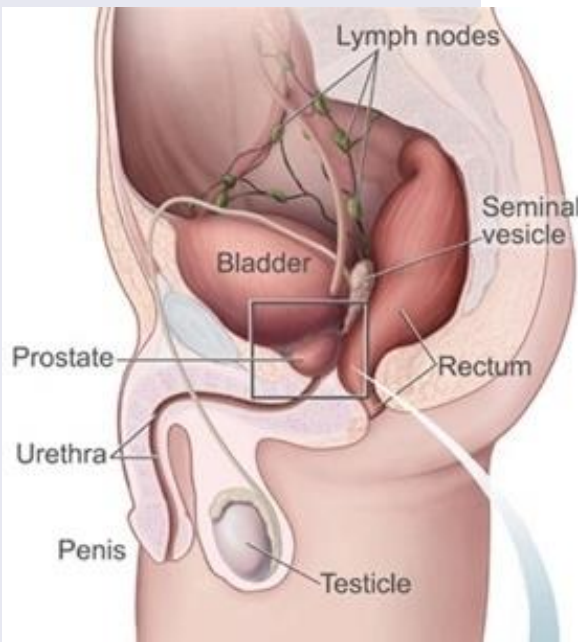
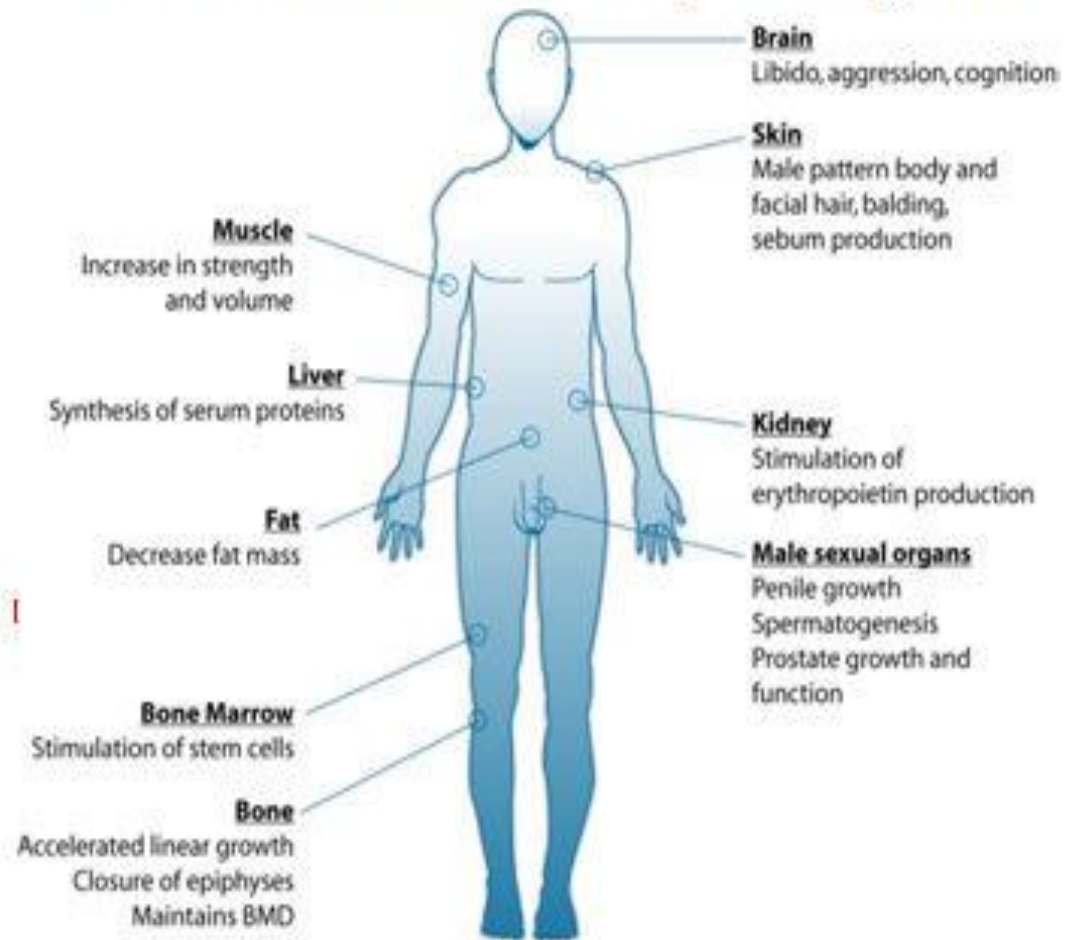
Mifepristone
(RU-486)

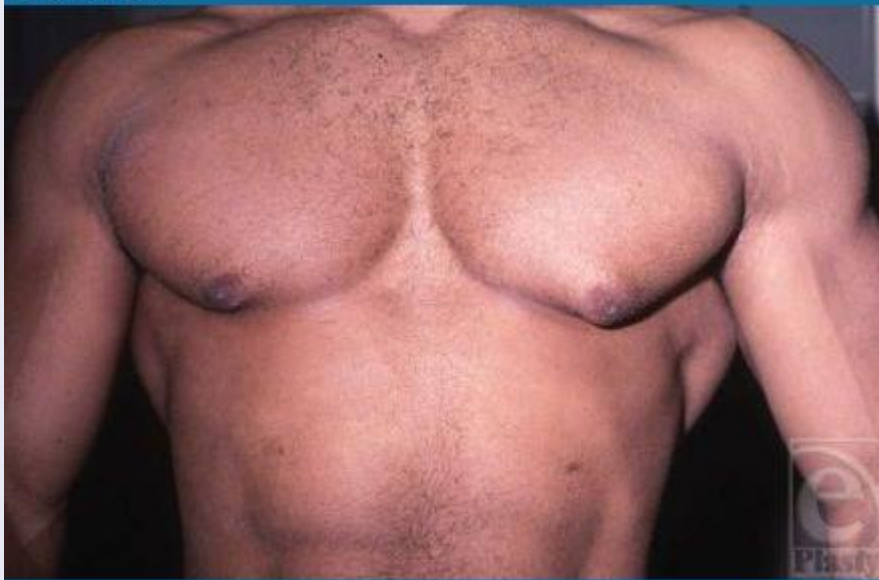
Androgeny



Testosteron

Testosterone: Target Organs



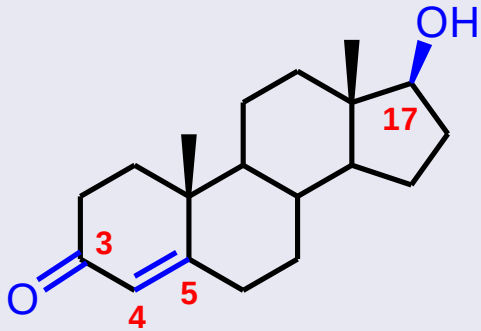


Source: ePlasty © 2009 Open Science Co. LLC.

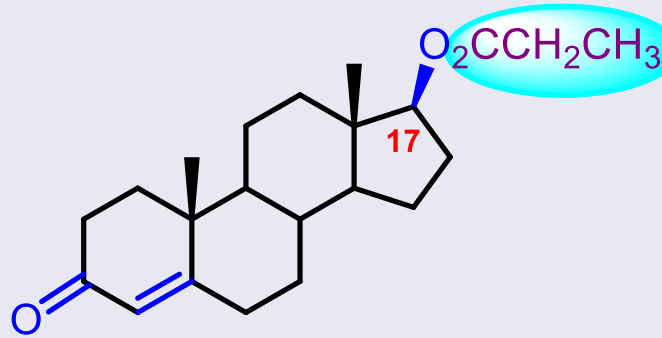


Figure: Severe acne conglobata induced by anabolic-androgenic steroids
The patient at the time of his ideal body image; the 21-year-old bodybuilder had a history of anabolic-androgenic steroid abuse (A). Severe acne conglobata (B); lesions include papules, pustules, abscesses, and deep ulcerations. Patient after 6 weeks of antiseptic-antibiotic therapy (C).

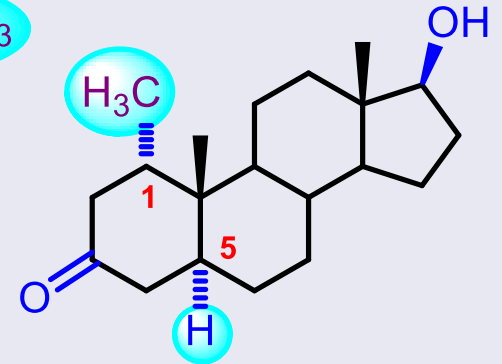
Androgeny



Testosterone

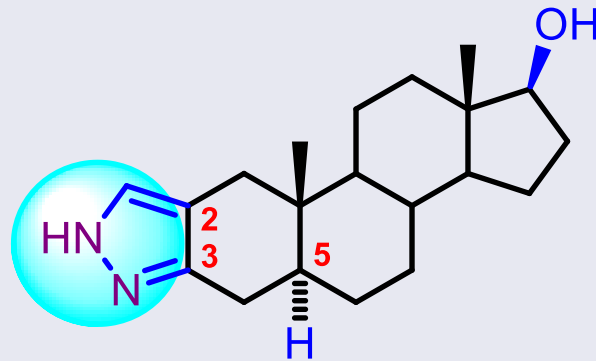


Testosteron propionát

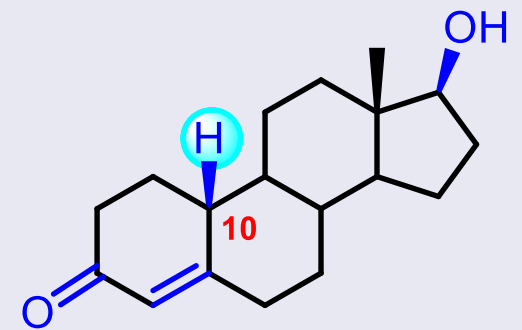


Mesterolone

Anabolika

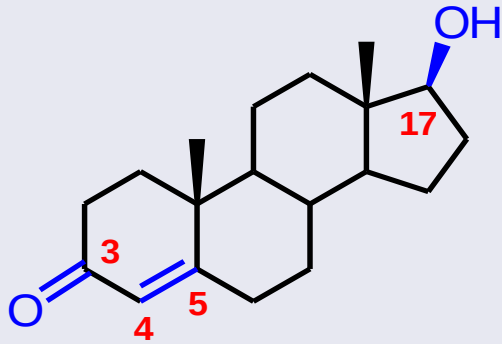


Stanozolol

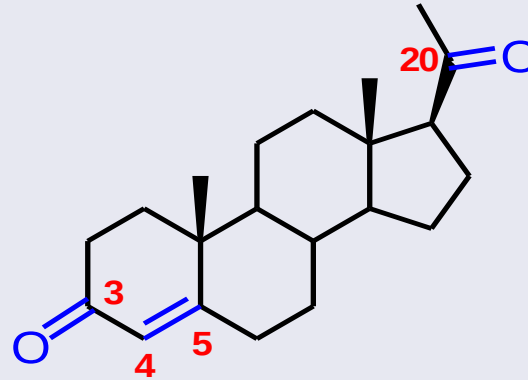


Nandrolone

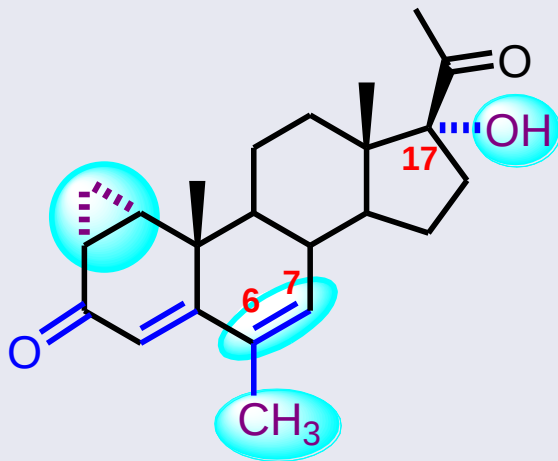
Antiandrogeny



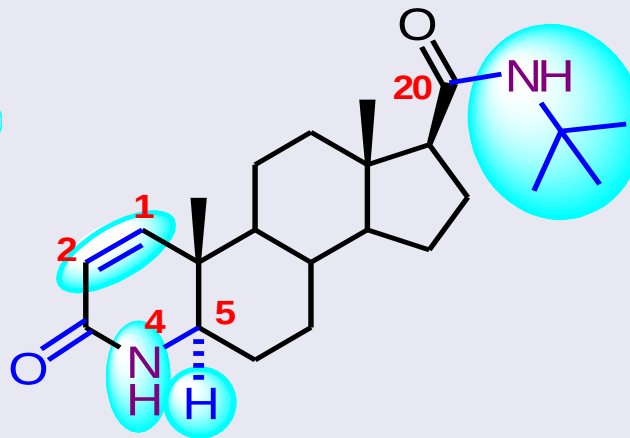
Testosterone



Progesterone



Cyproterone



Finasteride (Proscar)



Estrogeny

Jakou mají estrogeny funkci?

Podporují proliferaci a růst specifických buněk v těle.

Jsou zodpovědné za většinu druhotných pohlavních znaků samic.

Jsou zodpovědné za normální růst a vývoj pohlavních orgánů samic.

Podporují „anti-aging“ mechanismy.

Chrání proti ztrátě kostní hmoty, srdečním chorobám a dalším projevům stárnutí

Jak mohou být využity?

**Mírnění symptomů přechodu a menopauzy
(i v případě umělého navození)**

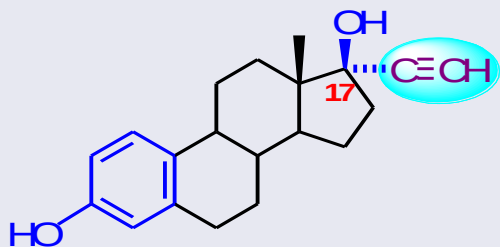
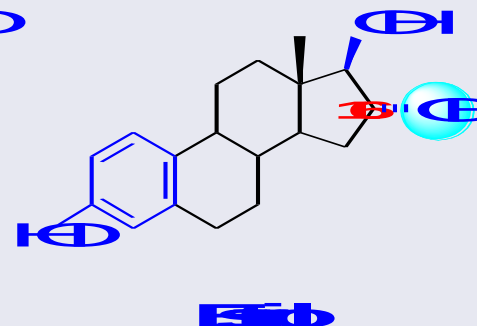
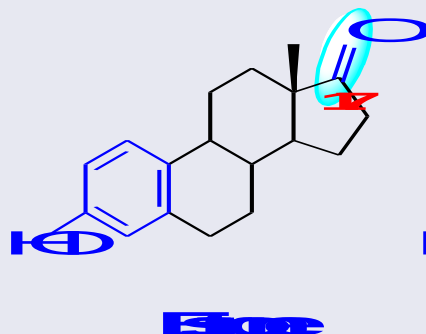
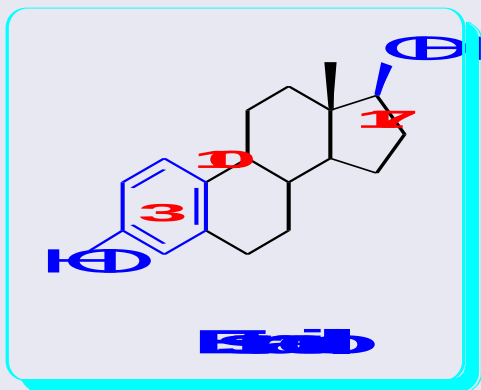
Léčení primárních chorob vaječníků.

Léčba neplodnosti,

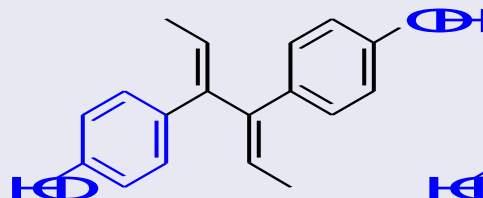
osteoporózy,

premenstruačního syndromu.

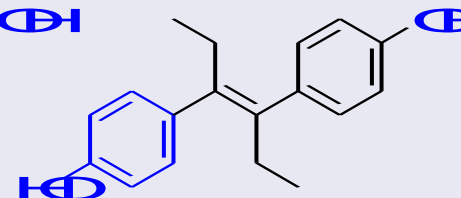
Estrogeny



Ethinylestradiol
(Mestranol)

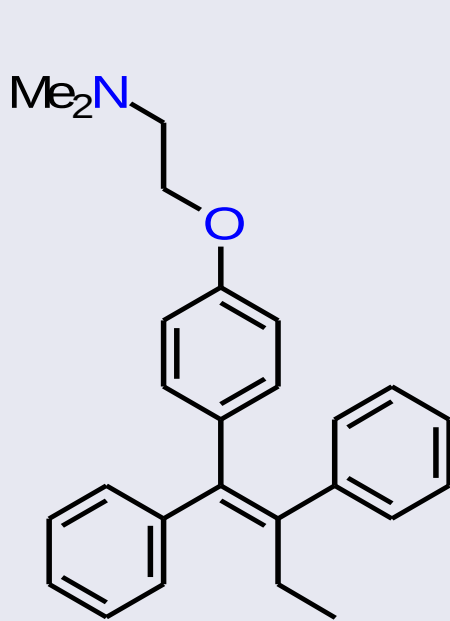


Norethindrone

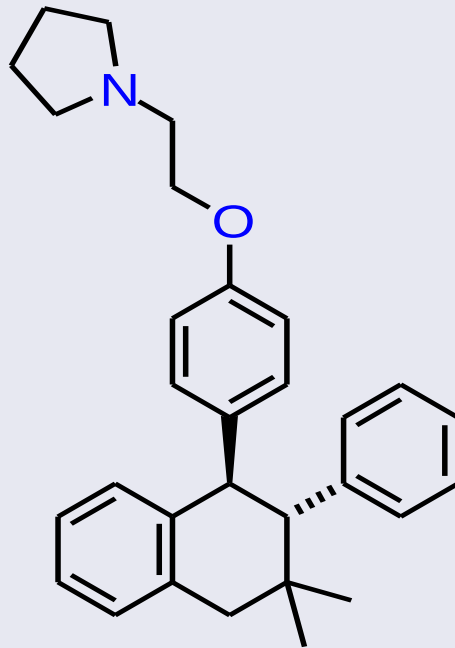


Ethinylestradiol

Antiestrogeny



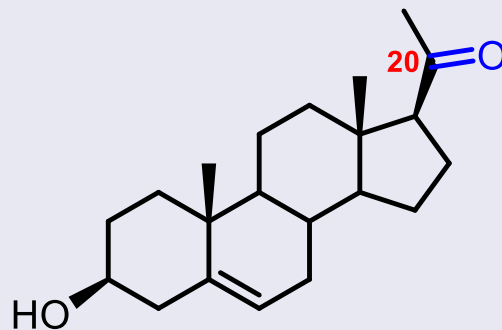
Tamoxifen
(Nolvadex)



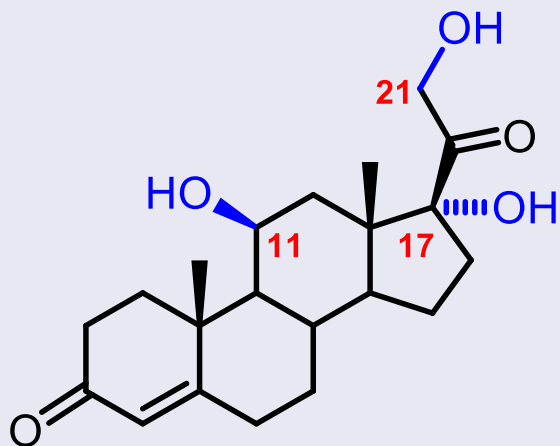
Ormeloxifene



Kortikoidy

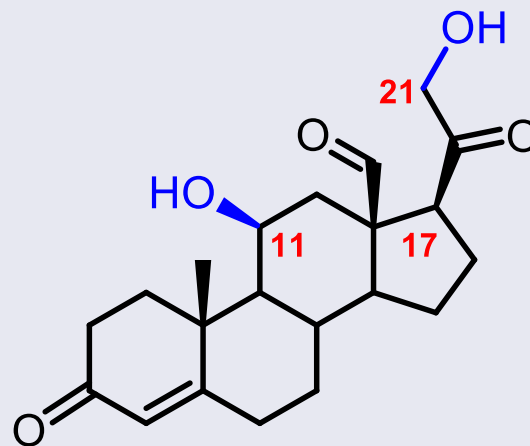


Pregnenolon



Kortisol

(glukokortikoidy)

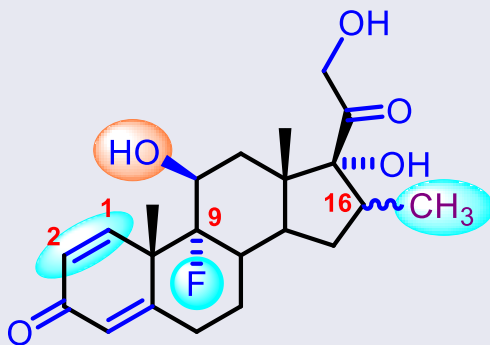
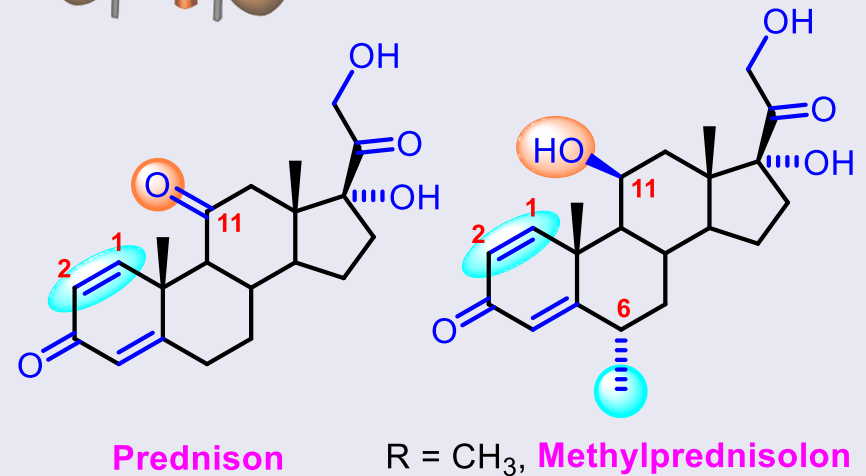
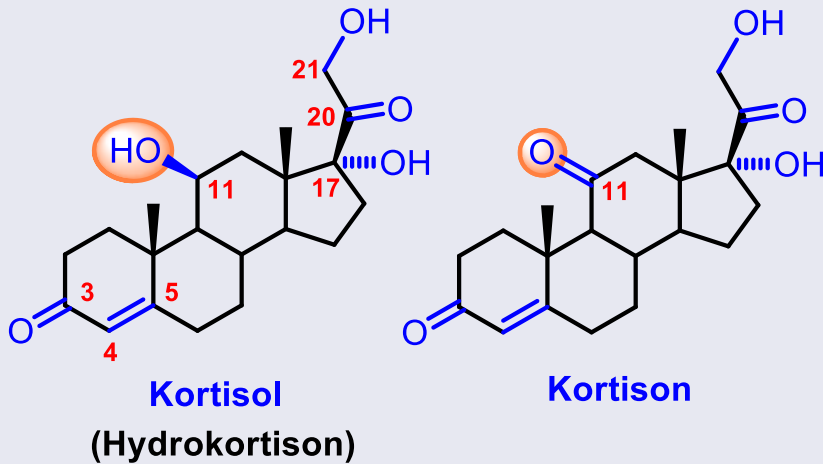
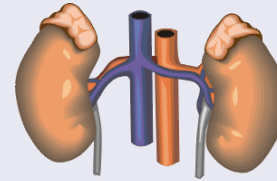


Aldosteron

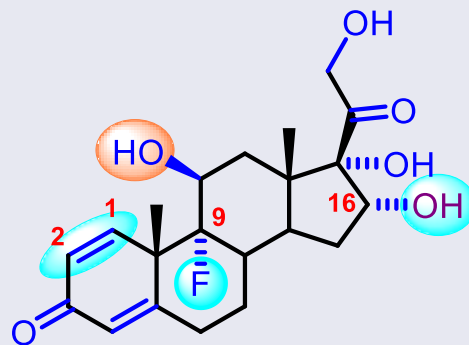
(mineralokortikoidy)

Kortikoidy

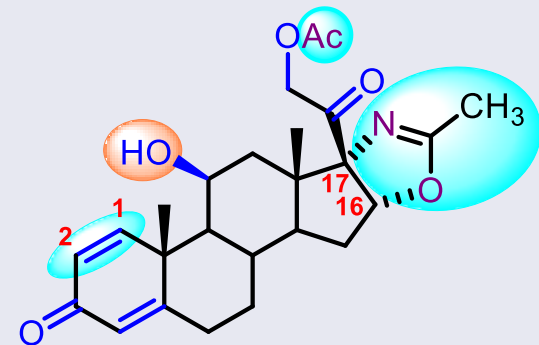
Glukokortikoidy



16 α -CH₃, **Dexamethason**
16 β -CH₃, **Betamethason**



Triamcinolon



Deflazacort

Metabolické působení glukokortikoidů:

Stimulace glukoneogeneze zejména v játrech: výsledkem je syntéza glukózy z materiálů jako jsou aminokyseliny a glycerol pocházející z odbourávání triglyceridů, důležitá zejména pro masožravce a některé bíložravce. Exprese enzymů účastnících se glukoneogeneze je nejznámější metabolickou funkcí glukokortikoidů.

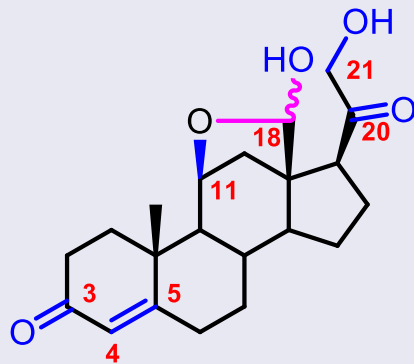
Mobilizace získávání aminokyselin sloužících jako substrát pro glukoneogenezi tkání mimo játra.

Inhibice zvyšování hladiny glukózy ve svalech a tukové tkáni, jako mechanismus sloužící k šetření glukosou

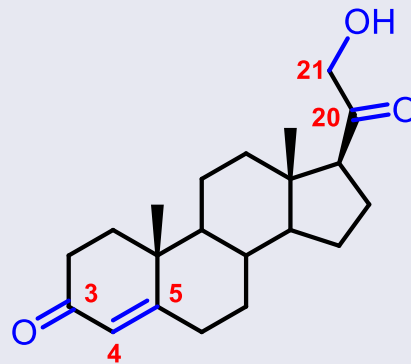
Stimulace odbourávání tuků v tukové tkáni: Odbourávání mastných kyselin slouží jako zdroj energie. Glycerol poskytuje materiál pro glukoneogenezi.

Kortikoidy

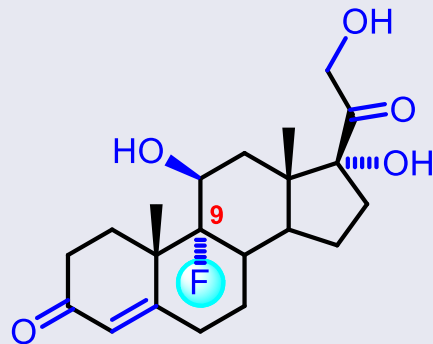
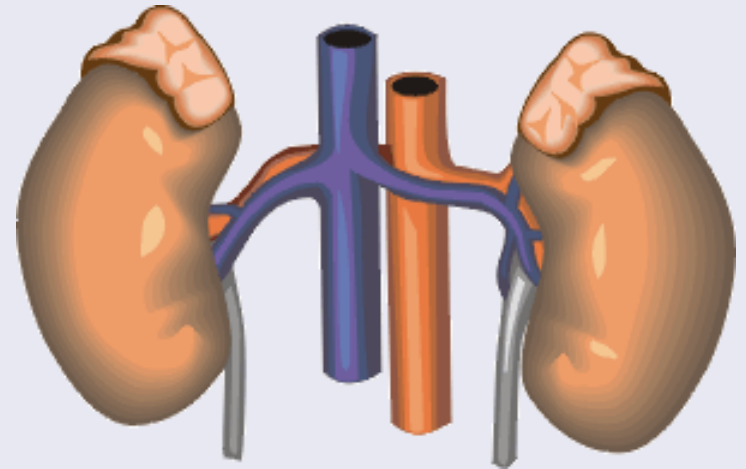
Mineralokortikoidy



Aldosteron

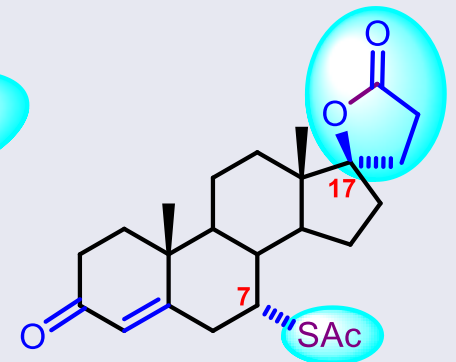
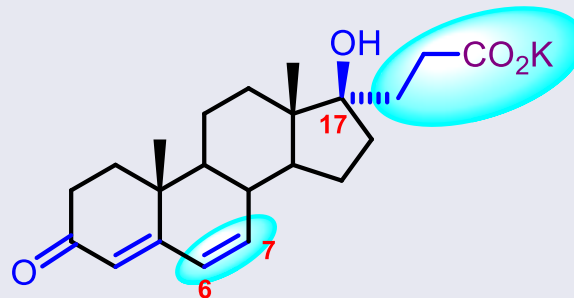


Deoxycorticosteron



Fludrocortison

Antagonisté



Spironolacton

Mineralokortikoidy

Mineralokortikoidy získaly své jméno podle schopnosti ovlivňovat metabolismus iontů v organismu. Nejdůležitější z nich je aldosteron.

Aldosteron v ledvinách působí zpětnou absorpci Na^+ . Následná absorpce vody pomáhá udržovat stabilní krevní tlak.

Aldosteron působením na potní žlázy redukuje ztrátu Na^+ během pocení.

Zvyšuje citlivost chuťových pohárků k zdrojům Na^+ .

**Sekrece aldosteronu je stimulována:
poklesem koncentrace Na^+ v organismu;
nárůstem koncentrace K^+ iontů v krvi;
angiotensinem II
adrenokortikotropním hormonem (stejně jako produkce glukokortikoidů)**

Důvody pro výrobu kortikoidů

Glukokortikoidy– potlačují imunitní odpověď

inhibují biosyntézu prostaglandinů

Mineralokortikoidy- ovlivňují krevní tlak



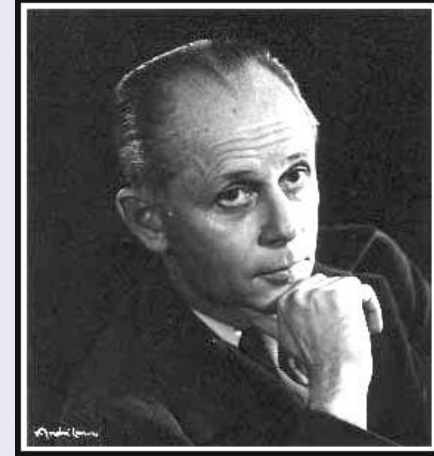
Působení steroidů v CNS

Hans Selye – „otec stresu“

Užívání anabolik

Užívání antikoncepce

výzkum funkce steroidů v mozku





Působení steroidů v CNS

Genomické – růst buněk v CNS **estradiol** z testosteronu

– **ochrana buněk** **progesteron**

– **syntéza neurotransmiterů a neuropeptidů**

serotonin

melatonin

epinefrin

norepinefrin

dopamin

histamin.....

beta endorfin

thyroidní hormon

LRH

prolaktin

insulin.....



Závěr - neurosteroidy

Mozek je komplikovaný endokrinní orgán

Činnost mozku je ovlivňována steroidy

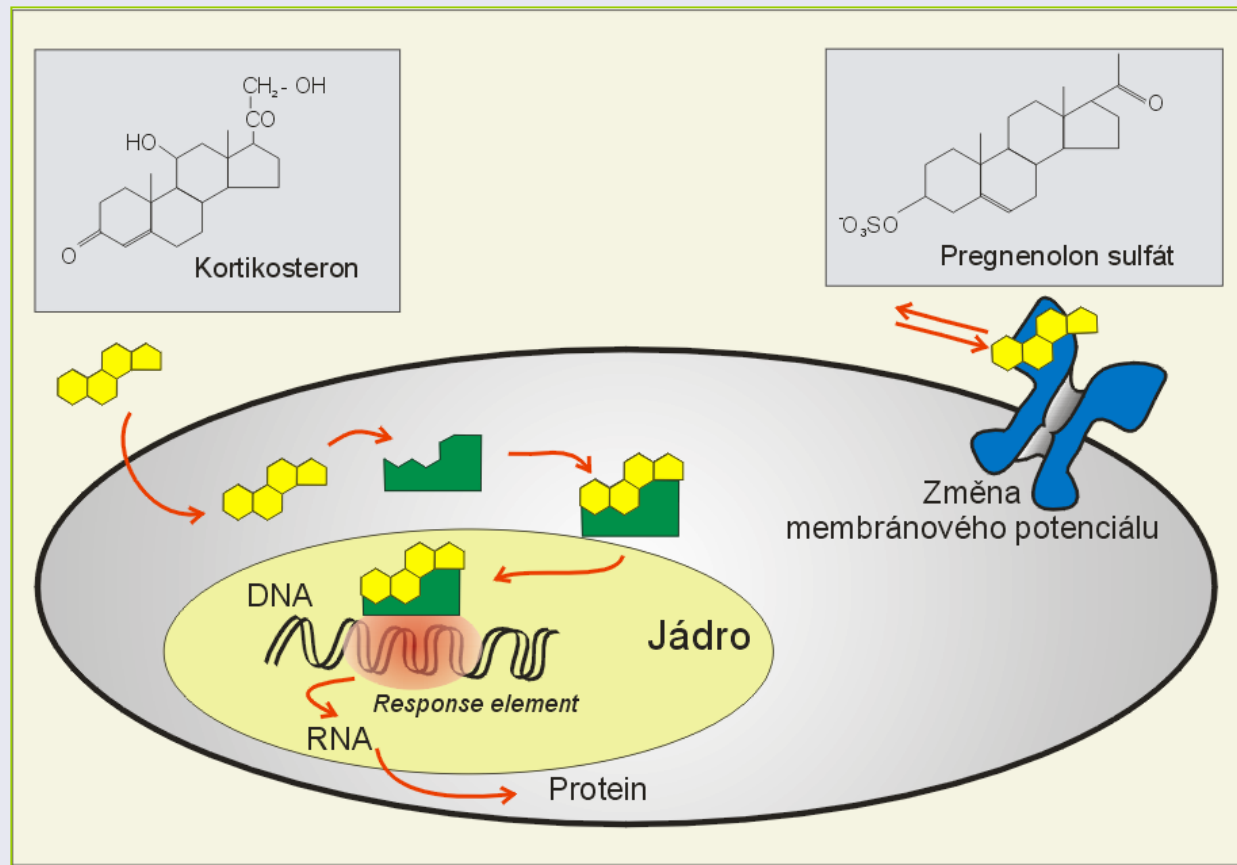
Steroidy jsou často mediátory aktivity jiných sloučenin



Působení steroidů v CNS

Klasické - genomické – svaly, vaječníky, varlata, mozek
účinek pozorovatelný v hodinách či dnech

Membránové – receptory na membráně neuronu
účinek je okamžitý - změny v mentální výkonnosti, náladě....





Působení steroidů v CNS

**- Membránové působení
změna potenciálu buněčné membrány**

je zprostředkováno receptory pro neurotransmitery

NMDA receptory

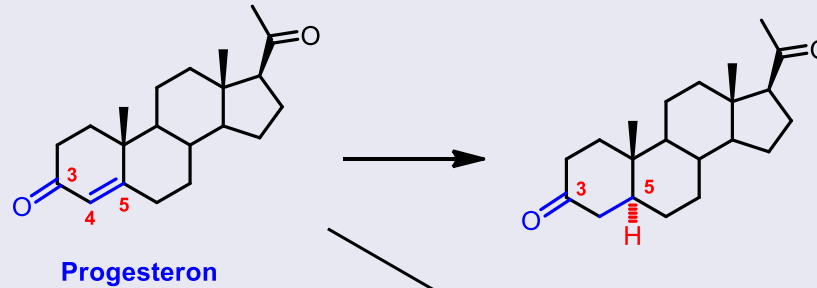
GABA_A receptory

sigma receptory

glycinové receptory

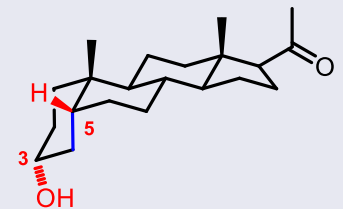
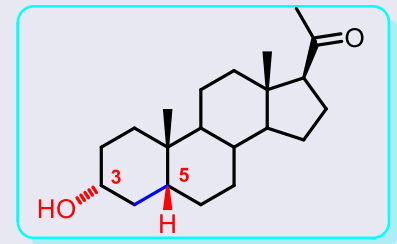
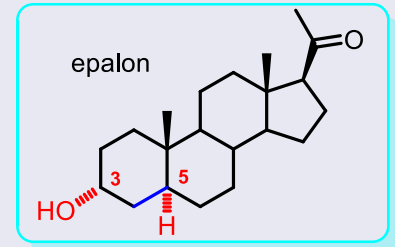
nikotinové-acetylcholinové receptory.....

Neurosteroidy

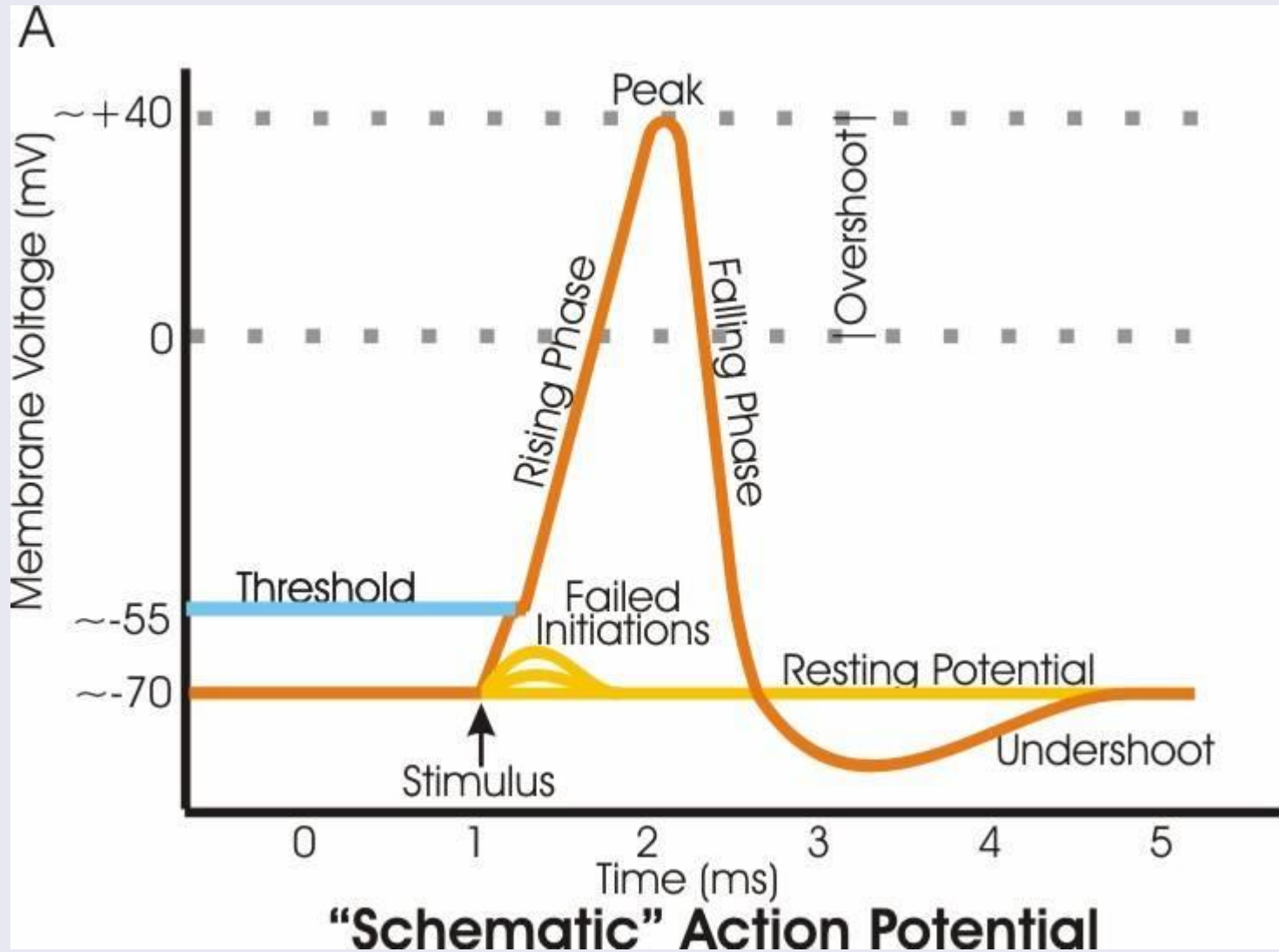


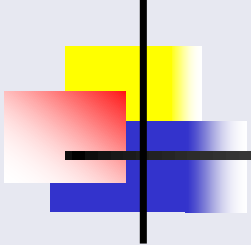
V mozku vznikají jako odpověď na stres
(konzumace alkoholu apod.)

používaly se jako anestetika
vývoj analog pro léčení dětské epilepsie



Akční potenciál na membránách neuronů





"Glutamátergní" teorie vzniku:

Výrazná neurodegenerace

- *Alzheimerova choroba*
- *Důsledky mozkové příhody*
- *Traumatické poškození mozku*
- *Parkinsonova choroba*
- *Tardivní dyskinezie*
- *Huntingtonova choroba*
- *Amyotrofická laterální skleroza*
- *Olivopontocerebellar degenerace*
- *AIDS*
- *Alergická encefalomyelitida*

Další

- *Epilepsie*
- *Anxieta*
- *Deprese*
- *Schizofrenie*
- *Chronická bolest*
- *Léková závislost*

Neurosteroidy

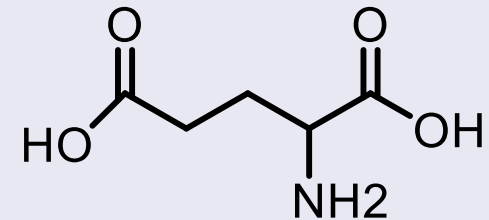
Receptory pro aktivační transmisi (přenos)

neuropřenašeč: kyselina glutamová

spojené s kanály pro transport kationtů

Zesílení signálu – přenos vzruchu – reakce na podnět

NMDA, AMPA a kainátový receptor



pozitivní allosterický modulátor

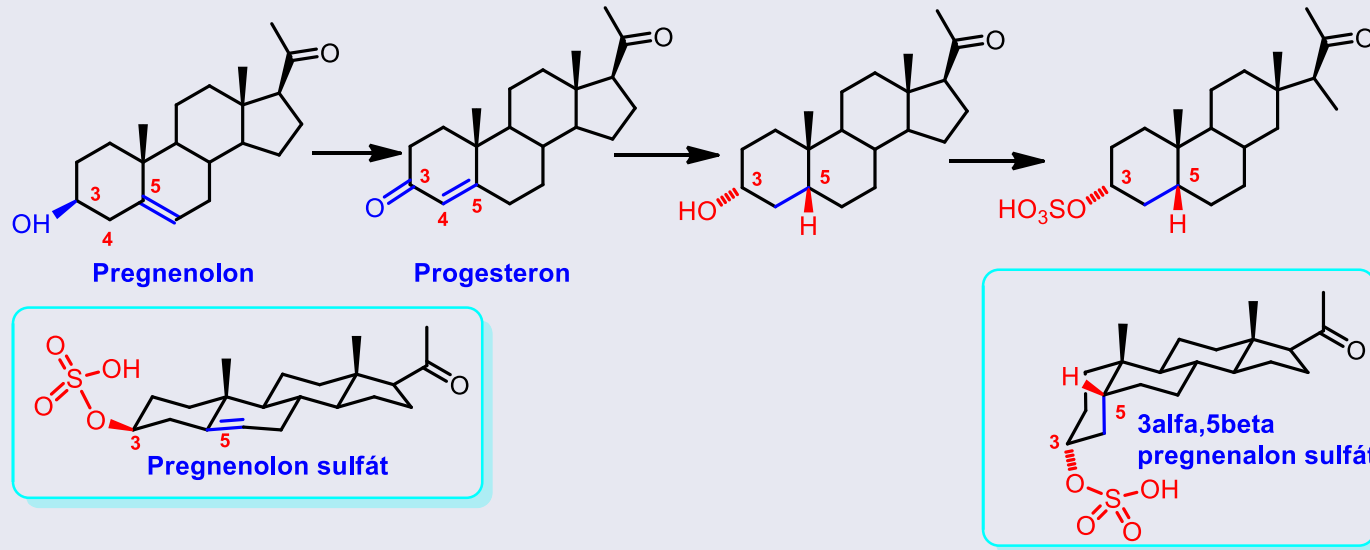
NMDA receptoru – usnadňují vstup Ca^{2+}

do neuronu – vytváří signál

Excitační účinky

Učení, LTP

Neurosteroidy



NMDA receptor

potenciace

inhibice

Neurosteroidy

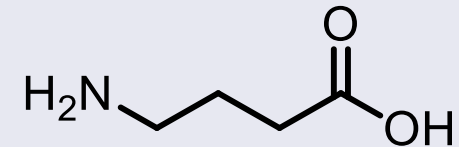
Receptory pro aktivační transmisi (přenos)

neuropřenašeč: kyselina gama-aminomáselná

spojené s kanály pro transport aniontů

tkumení signálu – návrat do klidu – připravenost reagovat na další podnět

GABA a glycinový receptor

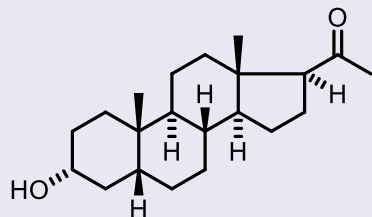


pozitivní allosterické modulátory

GABA_A receptoru – usnadňují vstup Cl⁻ do neuronu – tlumí signál

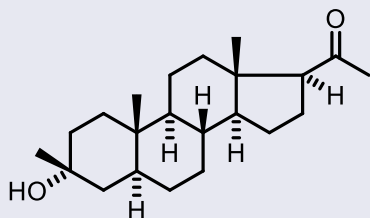
anxiolytické, sedativní až hypnotické,
anestetické, myorelaxační účinky

Některá nově zavedená neuroaktivní steroidní léčiva



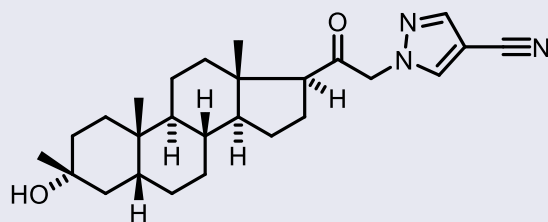
Brexanolone

2019
Sage Pharm.
post partum deprese
infuze



Ganaxolone

2022
Marinos Pharm.
CDKL Deficiencie
infuze



Zuranolone

2023 FDA
Sage Pharm.
MDD,
perorálně

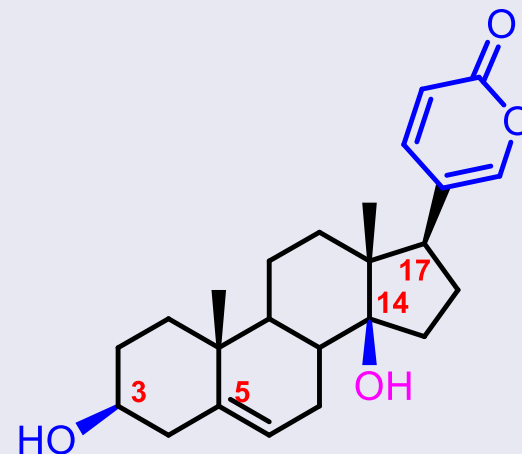
Historie



Urginea maritima

Egypt 1500 př. n. l.
léčení vodnatelnosti -kardiotonikum

Scillarenin



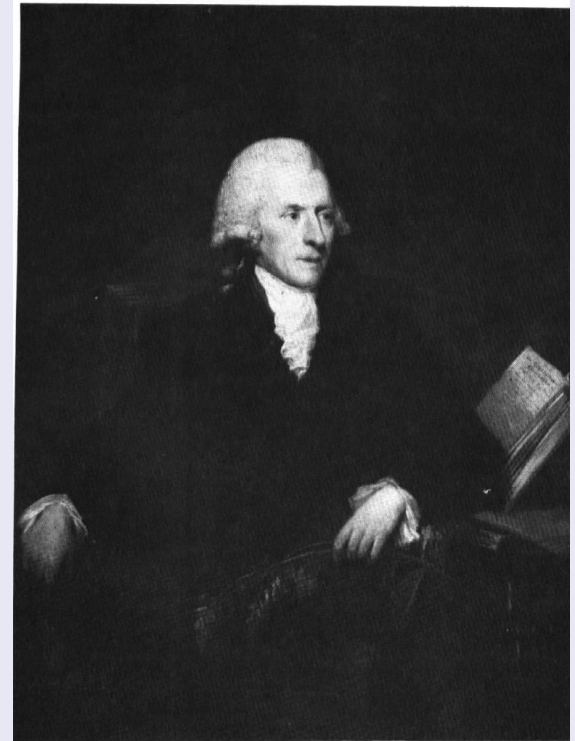
Patří mezi **bufadienolidy**
lakton = olid
dien dvě dvojně vazby

Bufadienolidy- strukturní znaky: cis spojení kruhu A a B a také C a D
6ti členný dvojnásobně nenasycený laktonový kruh v poloze 17-β

Historie



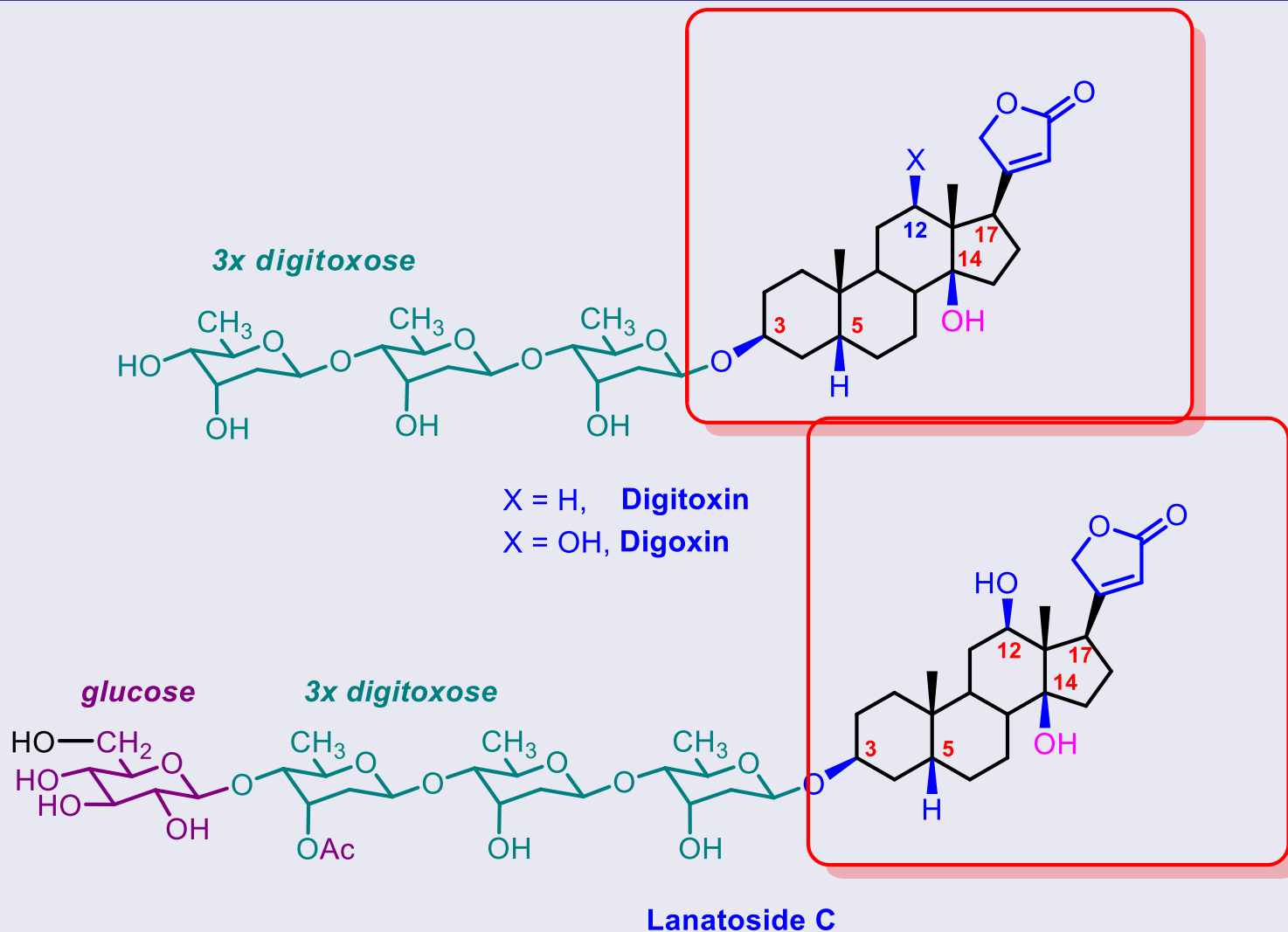
Digitalis purpurea



William Withering, by Carl Frederik von Breda (1792). Reproduced by permission of the Swedish National Museum, Stockholm.

W. Withering
1785 popsal
kardiotonické účinky

Kardenolidy



Kardenolidy- strukturní znaky: cis spojení kruhu A a B a také C a D
5ti členný nenasycený laktonový kruh v poloze 17-β

Kardenolidy



Náprstník vlnatý
(*Digitalis lanata*)



© Ivan Bílek

www.naturfoto.cz

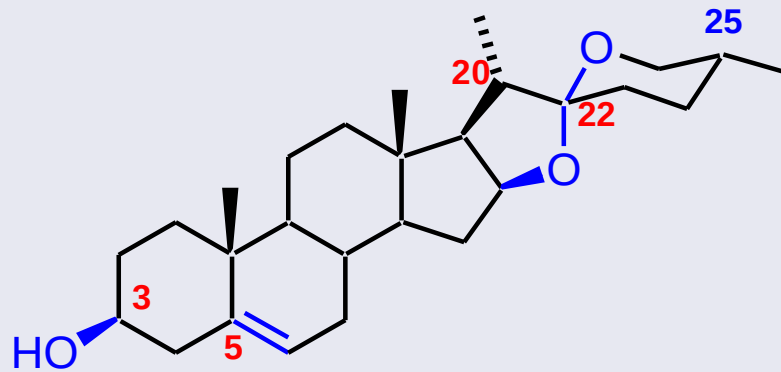
Honba za steroidy



William Leonard Laurence

Kortikoidy – během druhé světové války

Dioscorea



Diosgenin

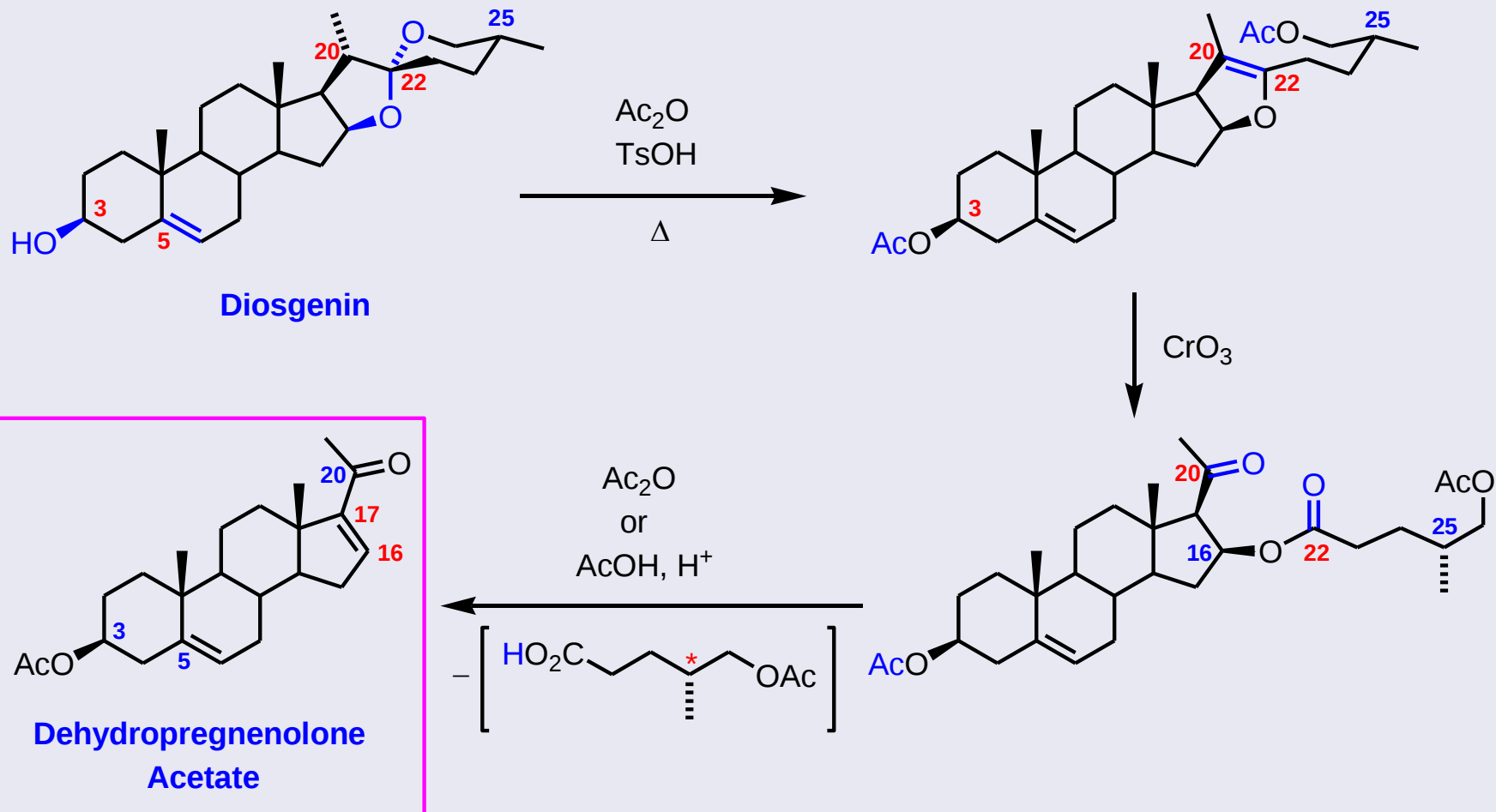


Russell Marker

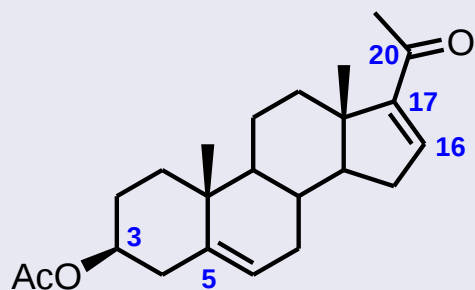


Wild Yam (Mexico)
Dioscorea villosa

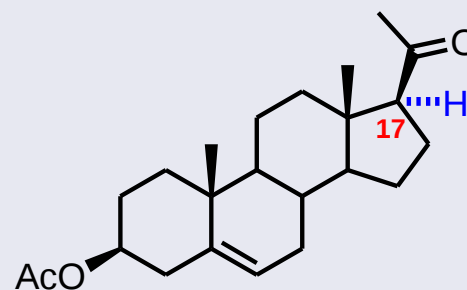
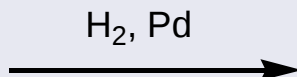
Steroid synthesis from diosgenin



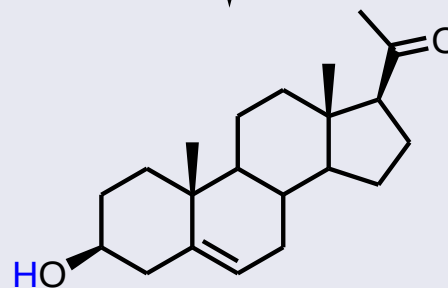
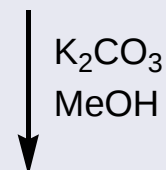
Synthesis of Progesterone (from DPA)



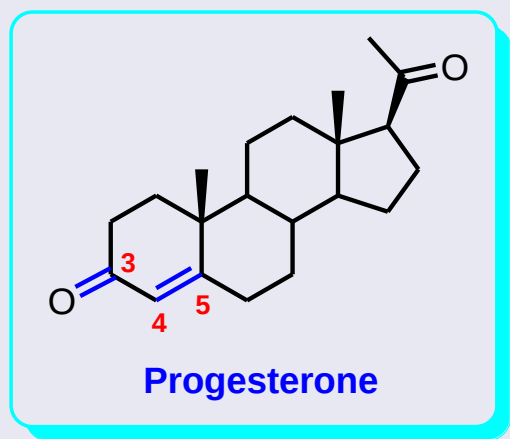
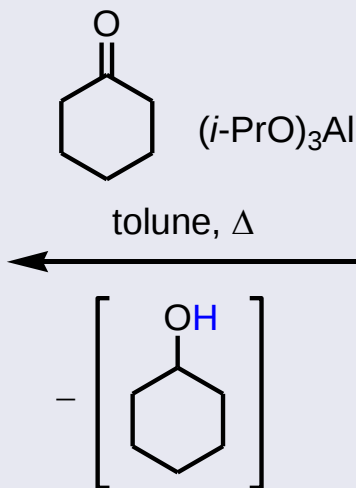
Dehydropregnenolone
Acetate



Pregnenolone
Acetate



Pregnenolone



Progesterone

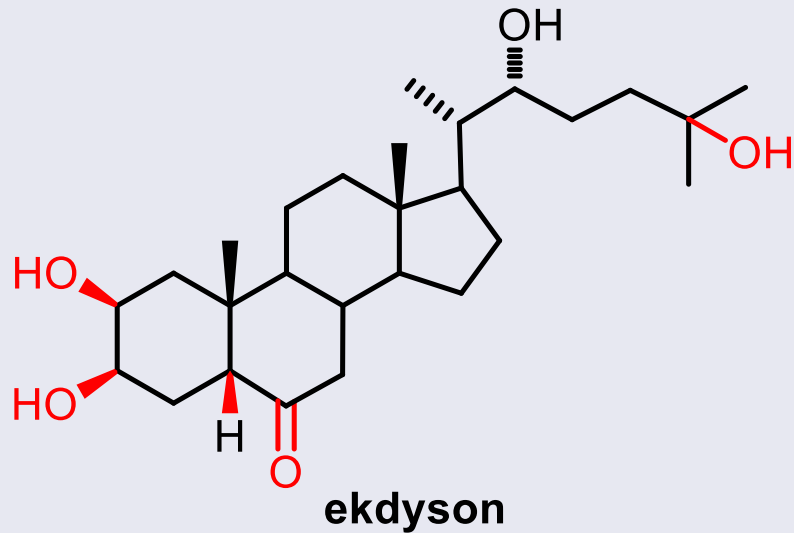
Oppenauer oxidation

The synthesis scheme illustrates the conversion of 7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-one to two steroid hormones, (+)-Nandrolon and (+)-Estron, through a series of reactions:

- Starting Material:** 7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-one.
- Reaction 1:** Reaction with BrMgCH=CH_2 followed by $\text{PhCH}_2\text{N}^+\text{Me}_3 \text{OH}^-$ yields an intermediate with a vinyl group and a hydroxyl group.
- Reaction 2:** Reaction with a substituted cyclopentanone yields a bicyclic intermediate.
- Reaction 3:** Reaction with TsOH and C_6H_6 yields a tricyclic intermediate.
- Reaction 4:** Hydrogenation with H_2 , Pd , and CaCO_3 yields a tetracyclic intermediate.
- Reaction 5:** Reaction with Li , K , NH_3 , and EtOH yields a tetracyclic intermediate with a hydroxyl group.
- Reaction 6:** Reaction with HCl and H_2O yields the final product, **(+)-Nandrolon**.
- Reaction 7:** Reaction with $\text{C}_5\text{H}_5\text{NH}^+ \text{Cl}^-$ yields the final product, **(+)-Estron**.



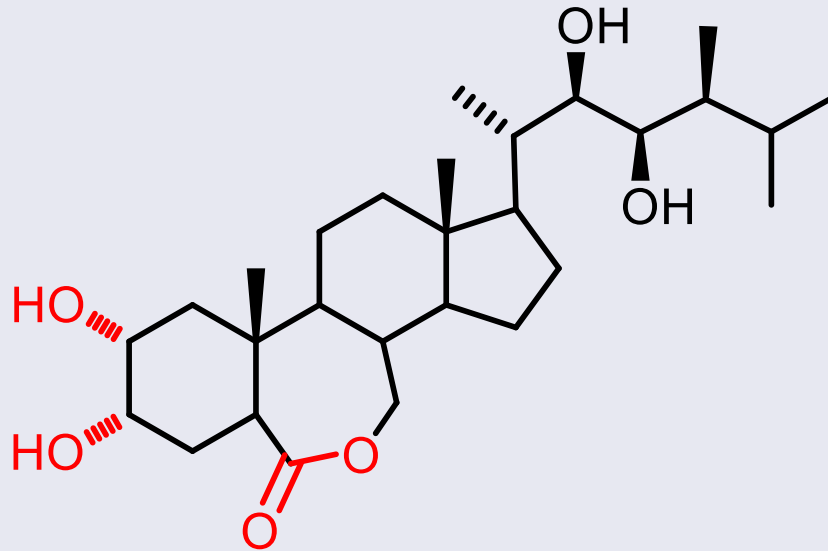
Ekdysteroidy



Hmyzí hormony

Strukturní znaky: cis spojení A a B kruhu, 2 a 3 β -hydroxylové skupiny, karbonyl v poloze 6, kyslíkaté funkce v postranním řetězci

Brassinosteroidy



brassinolid

Rostlinné růstové hormony

Strukturní znaky: transspojení A a B kruhu, 2 a 3 α -hydroxylové skupiny, laktonový kruh B, kyslíkaté funkce v postranním řetězci



Brassinosteroidy

Plant growth regulator

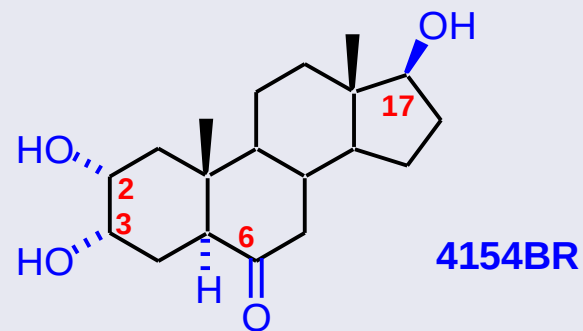
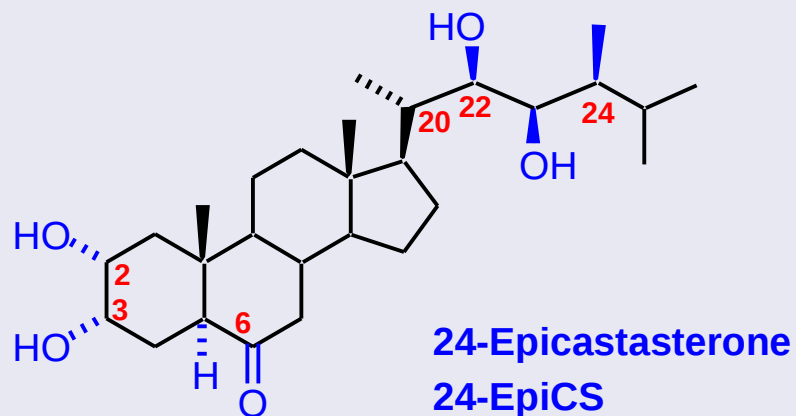
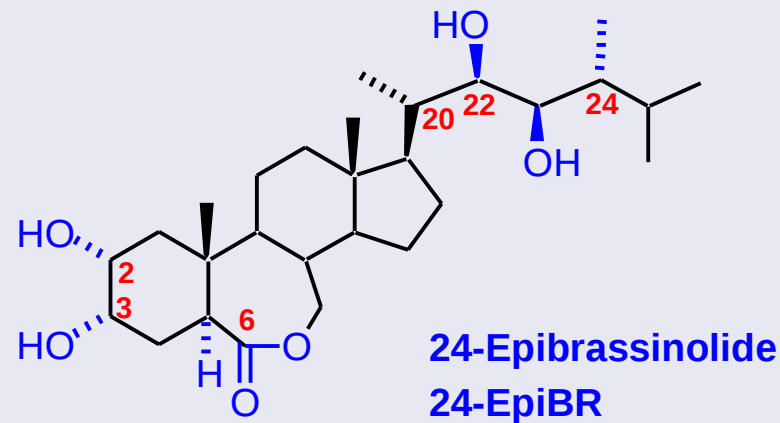
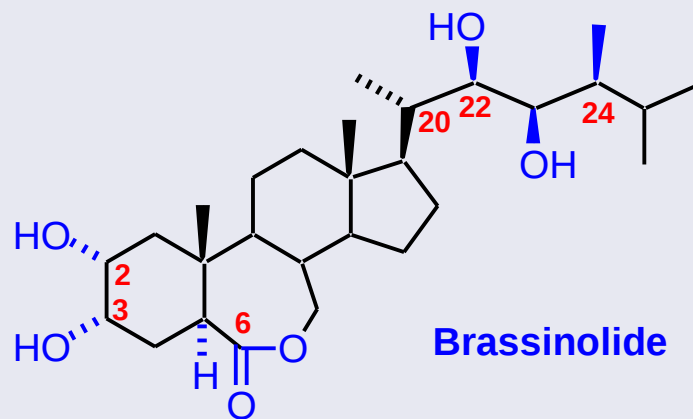
40 kg pylu → 10 mg



(*Brassica napus*)



Brassinosteroidy





Brassinosteroidy

Redukují stres rostlin následkem:

- nízké či vysoké teploty*
- zamokření*
- přísušku*
- zasolení půdy*
- napadení škůdci*



Steroidy a COVID

Cholesterol -vyšší hladina je pravděpodobně jednou z příčin vážnějšího průběhu onemocnění

Vitamin D -příznivě moduluje imunitní odpověď, chrání buňky plic proti poškození

Doporučená dávka 100 000 UI za měsíc



Steroidy a COVID

Estrogeny jsou antioxidanty, stimulují imunitu

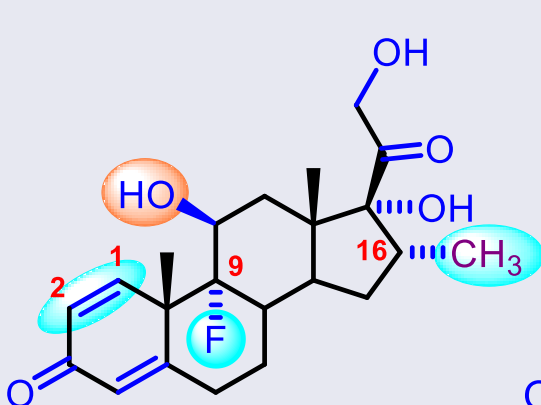
*Androgeny stimulují imunitu proti CoV
stimulují expresi ACEll receptoru pro
Cov*

*Gestageny a redukované deriváty
inhibují sigma receptor, Brání navázání
NSP-6 (Cov-19).*

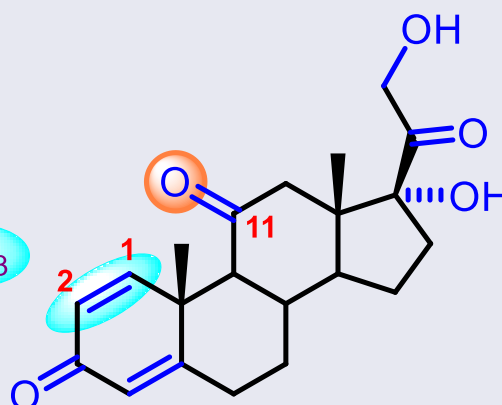


Steroidy a COVID

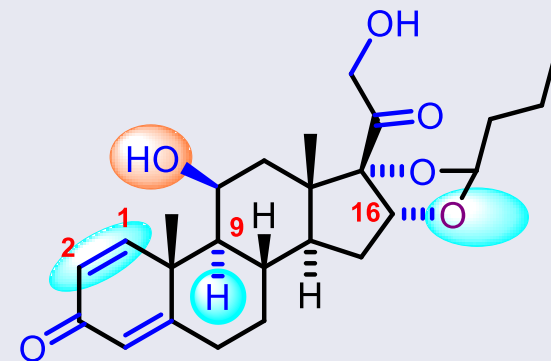
Kortikoidy mají protizánětlivé účinky



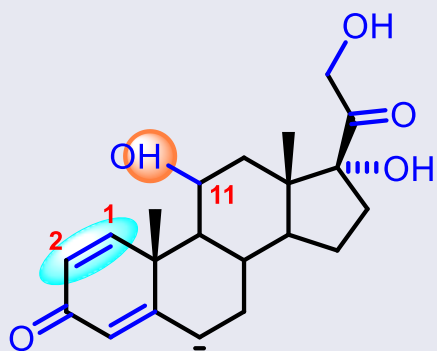
Dexamethason



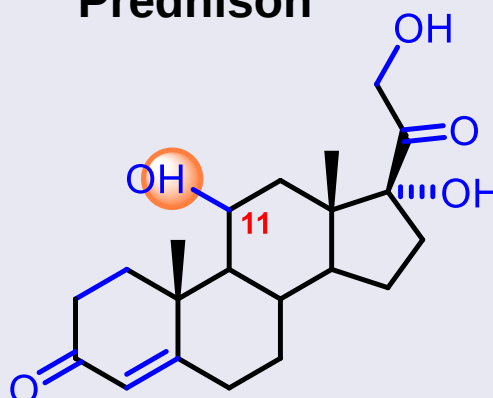
Prednison



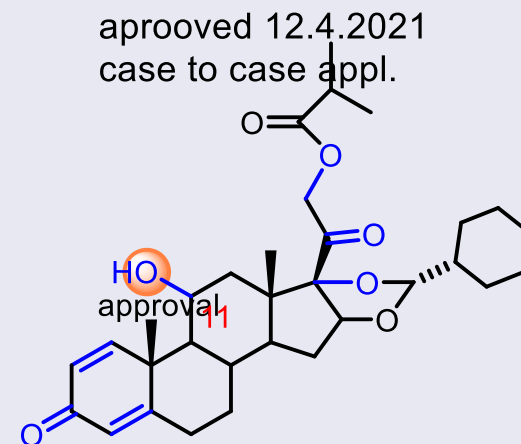
Budesonid
aproved 12.4.2021
case to case appl.



Methylprednisolon

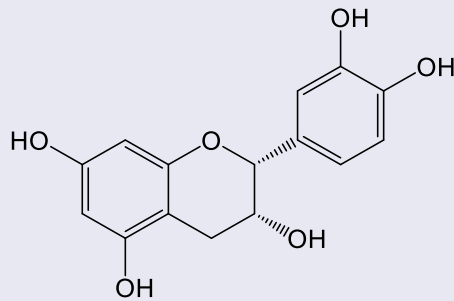


Hydrokortison

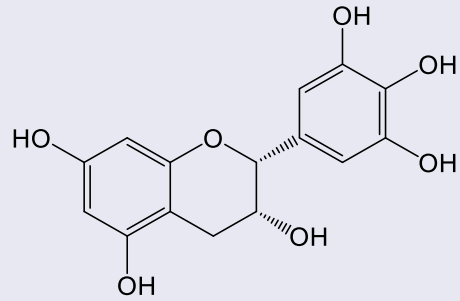


Ciclesonid

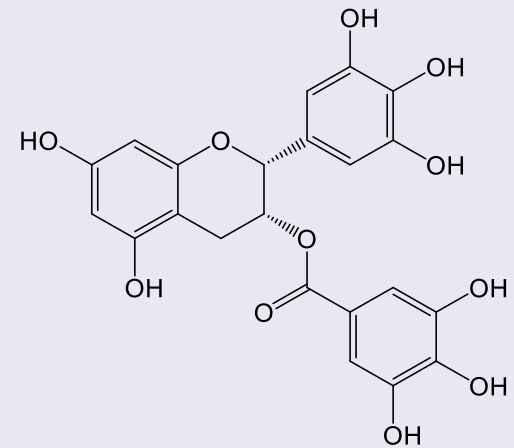
Bioaktivní flavonoidy v zeleném čaji



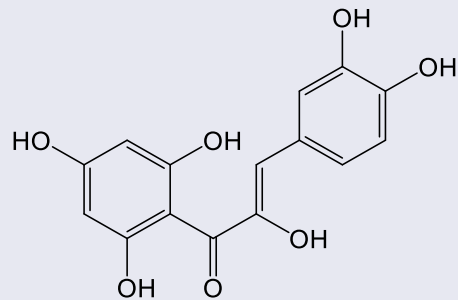
epikatechin



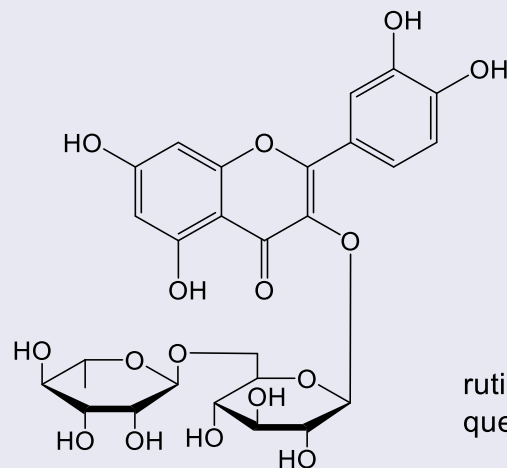
epigallokatechin



gallát epigallokatechinu



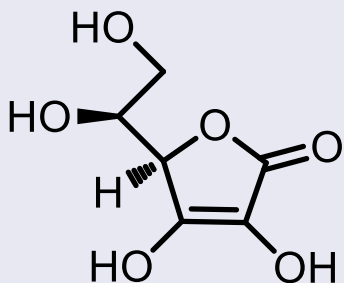
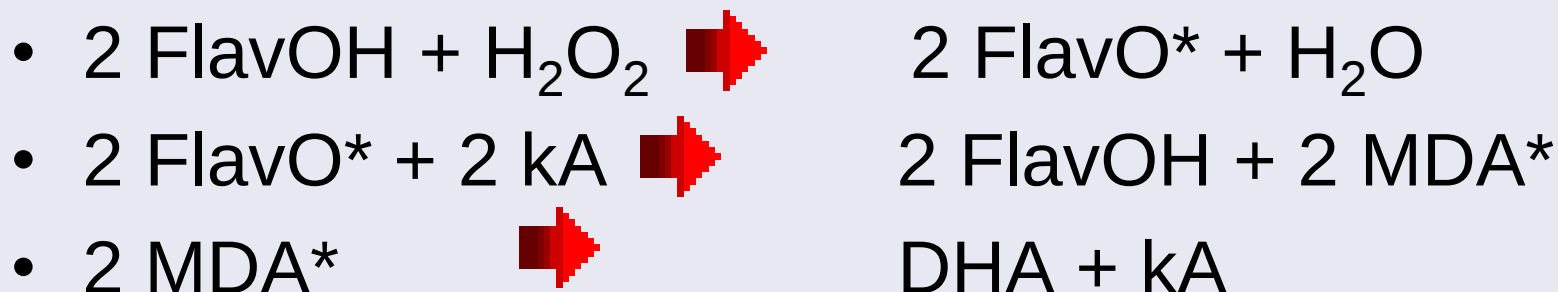
quercetinchalkon:
2',3,4,4',6'-pentahydroxy-
 α -hydroxychalkon



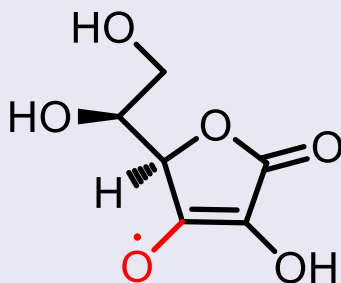
rutin:
quercetin 3- β -D-rutinosid

Vitamin C a flavonoidy

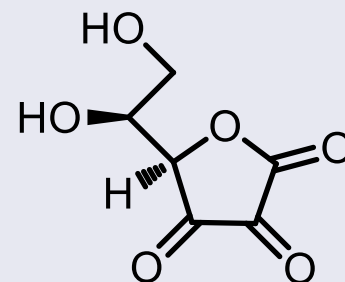
- synergické působení:



kyselina askorbová
(kA)

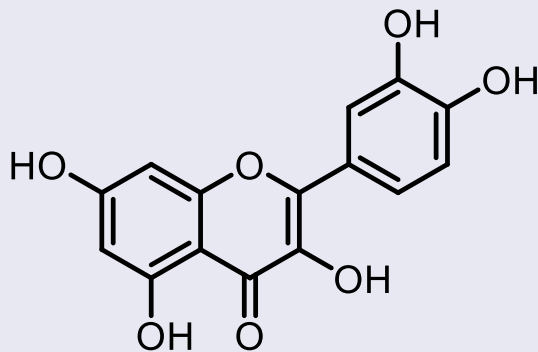


kyselina monodehydro-
askorbová
(MDA)



kyselina dehydroaskorbová
(DHA)

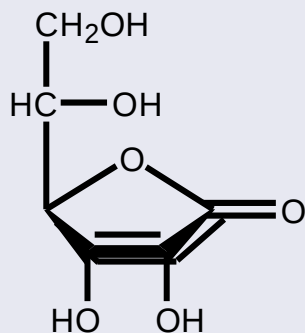
Quercetin



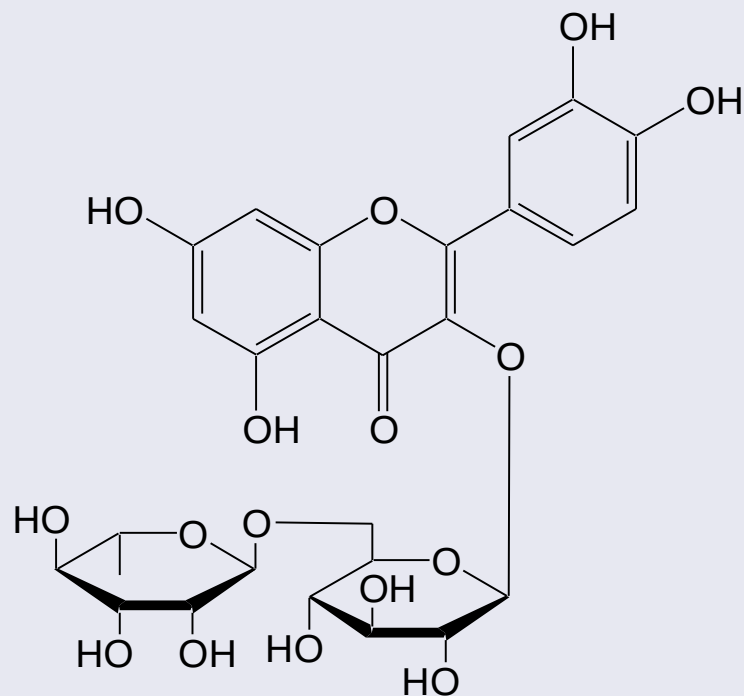
Antioxidant, transportuje Zn do buněk, váže se na spike protein CoV i na ACEII, inhibuje vstup viru do buňky, inhibuje hlavní CoV proteázu...

Nejčastější flavonoid v potravě. Vyskytuje se v kapari, pohance, červené cibuli, brusinkách, libečku, fenyklu...

Askorutin

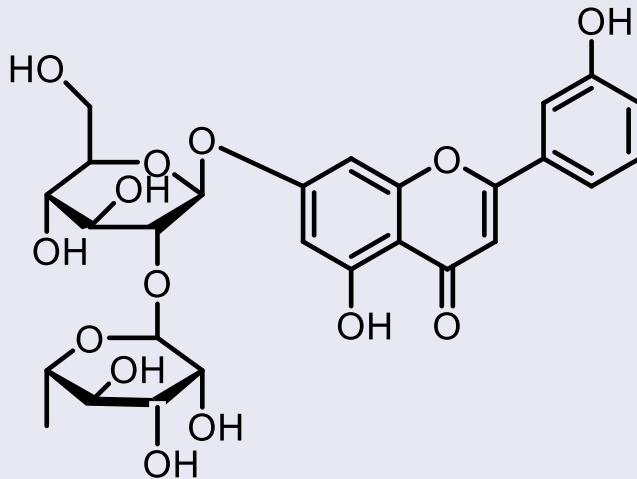


kyselina askorbová



rutin, quercetin 3- β -D-rutinosid

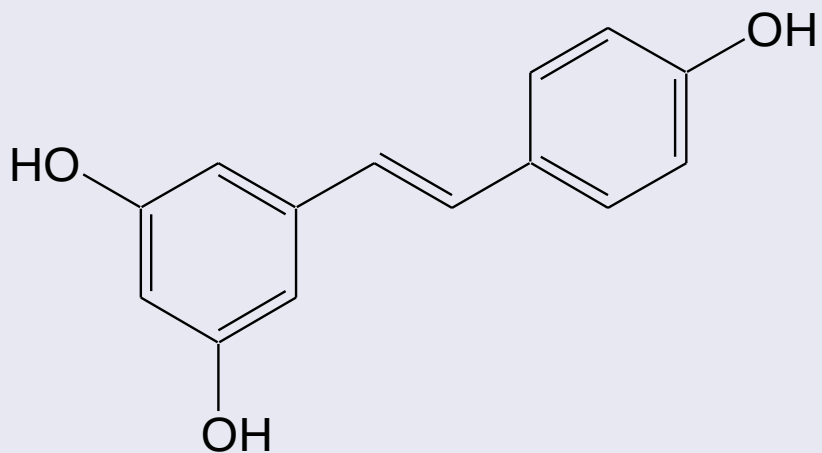
Naringin



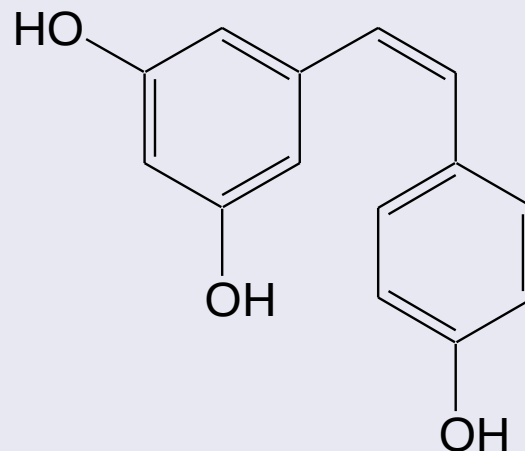
Antioxidant, inhibuje chymotrypsin like CoV proteázu...

Vyskytuje se v citrusech, zejména grapefruitech, mátě peprné

Stilbenoidy



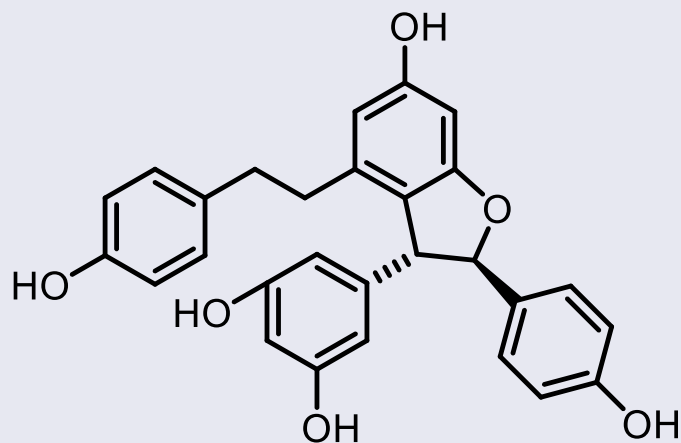
trans-resveratrol



cis-resveratrol

obsaženy společně se svými oligomery ve víně

Dimer resveratrolu



ε-viniferin

Mnohé firmy produkující přírodní léčiva a léčivé preparáty dodávají již teď na trh resveratrol v různých galenických formulacích (od tinktur až po tablety). Žádná ovšem nemůže překonat svrchovaně přírodní, technologicky vstřícnou, gastronomicky příjemnou a staletími kulturně ukotvenou „galenickou formu“ jakostního vína.