

PROGRAM PREDMETA BIOKEMIJA STEROIDOV-2012

STERIODI KOT SIGNALNE MOLEKULE

- Ponovitev strukture in funkcij steroidov.
- Manj poznane vloge holesterola.
- Molekularni mehanizem delovanja: endokrino in intrakrino delovanje steroidnih hormonov preko jedrnih in membransko vezanih receptorjev.

STERIODI KOT ZDRAVILA

- Kontracepcijska sredstva, kortikosteroidi, anabolični steroidi, vitamin D.
- Vloga steroidov pri človeku v različnih razvojnih obdobjih (embriogeneza, puberteta, nosečnost, menopavza, andropavza).

NERAVNOVESJE STEROIDOV IN BOLEZNI PRI ČLOVEKU

- Biokemijske osnove ateroskleroze in nevrodegenerativnih obolenj.- Bolezni povezane z neravnovesjem žolčnih kislin, vitamina D.
- Bolezni, povezane z neravnovesjem steroidnih hormonov.
- Selektivni modulatorji receptorjev za steroidne hormone.

POTEK PREDMETA IN IZPITNI REŽIM:

Predmet bo potekal v obliki interaktivnih predavanj in diskusij iz izbranih poglavij. Pogoji za priznanje kreditov je obisk predavanj, sodelovanje pri skupinskem delu pregleda spletnih virov na izbrano tematiko, ter uspešno opravljen pisni izpit. V primeru večjega števila vpisanih študentov je kredite možno pridobiti tudi le s pozitivno opravljenim pisnim izpitom.

OCENA PREDMETA je sestavljena iz dveh delov: pisni izpit do 100 točk in seminarska naloga (pregled spletnih virov) do 30 točk. Za končno oceno predmeta se točke seštejejo. Točkovnik: 55 – 64 točk (zd 6); 65-74 točk (db 7); 75-84 točk (pd 8); 85-94 točk (pd 9); 95 – 130 točk (odl 10).

V primeru, da izpita ali seminarske naloge študent ne opravi pozitivno (55% možnih točk za vsak del posebej), je potrebno izpit ponavljati oziroma ustno zagovarjati seminarsko nalogo.

**Izpit pri predmetu lahko opravljajo študenti, ki so na seznamu in "zamudniki", ki najkasneje do 11. maja vpišejo predmet v svoj e-šstudent.
Brez vpisa v e-šstudent opravljanje izpita ni možno.**

URNIK

Datum	Dan	Ura	Prostor*	Tema
13. 4.	petek	12-14	Fiziologija	Steroidi kot signalne molekule; Razdelitev v skupine in izbira tematik za pregled spletnih virov.
20. 4.	petek	12-14	Fiziologija	Steroidi kot zdravila.
7. 5.	pon	15-17	Fiziologija	Neravnovesje steroidov in obolenja pri človeku.
11. 5.	petek	12-14	Fiziologija	Predstavitve spletnih virov z izbranimi tematikami. (Teme 1 – 5)
14. 5.	pon	15-17	Fiziologija	Predstavitve spletnih virov z izbranimi tematikami. (Teme 6 – 10)
18. 5.	petek	12-14	Fiziologija	Predstavitve spletnih virov z izbranimi tematikami. (Teme 11 – 15)

PREGLED SPLETNIH VIROV:

V vsaki skupini je lahko največ 6 študentov. Seminarska naloga obsega pregled literature in spletnih virov na izbrano tematiko.

PISNI IZDELEK je dolg največ 2 strani in vsebuje:

naslov naloge, imena sodelujočih z navedbo prispevka vsakega posameznika;
strukturirani povzetek (uvod, namen naloge, ključne ugotovitve, zaključki, literatura).

Pisni izdelek je potrebno oddati EN TEDEN PRED ZAGOVOROM seminarske naloge na e-naslov: damjana.rozman@mf.uni-lj.si.

USTNA PREDSTAVITEV mora biti strukturirana (uvod, namen naloge, ključne ugotovitve, zaključki) in dolga do 12 minut na skupino (največ 12 "powerpoint" slik). Predstavljajo VSI študenti skupine, vsak po največ 2 minuti. Ocena ustne predstavitve z odgovori na vprašanja je individualna. Tudi "powerpoint" prezentacijo je potrebno oddati EN TEDEN PRED ZAGOVOROM na e-naslov: damjana.rozman@mf.uni-lj.si.

TEME ZA PREGLED SPLETNIH VIROV:

- 1) Hormonska kontracepcija, hormonska nadomestna terapija in rak na dojkah.
- 2) Hormonska kontracepcija, hormonska nadomestna terapija in venska tromboza.
- 3) Hormonska kontracepcija, hormonska nadomestna terapija in rak na ustju materničnega vratu.
- 4) Hormonska kontracepcija, hormonska nadomestna terapija in rak ovarijev.
- 5) Steroidni hormoni in rak prostate.
- 6) Fitoestrogeni v prehrani in ginekomastija.
- 7) Medicinska uporaba in zloraba androgenih steroidov.
- 8) Steroidni hormoni in rak na modih.
- 9) Steroidni hormoni in adrenalna insuficienca.
- 10) Učinki kortikosteroidov kot zdravil.
- 11) Vitamin D - učinki in stranski učinki.
- 12) Steroidni hormoni in plešavost.
- 13) Večizmensko delo in hormonsko odvisni raki.
- 14) Selektivni modulatorji estrogenskih receptorjev (SERM) in rak dojk.
- 15) Maščevje kot endokrini organ.

Razpored študentov – seminarji BIOKEMIJA STEROIDOV 2012

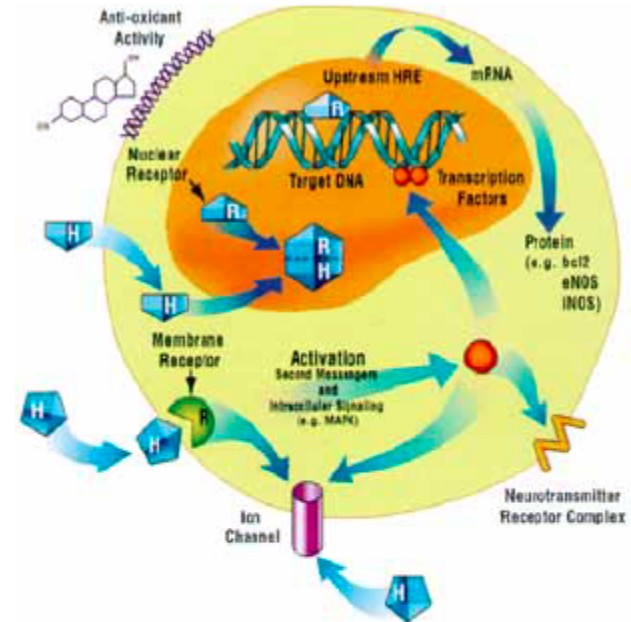
Tema	študent 1	študent 2	študent 3	študent 4	študent 5	študent 6
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						

Ponovitev strukture in funkcij steroidov

Steroidi spadajo med enostavne **LIPIDE**

Lipidi

- skladiščni
- strukturni ali membranski
- **lipidi s specifično biološko aktivnostjo**
(steroidni hormoni, žolčne kisline, steroli, oksisteroli
in tudi holesterol)



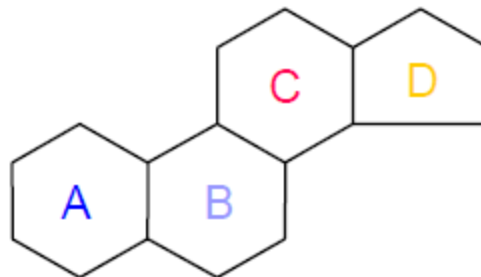
<http://www.nature.com/>

Steroidi

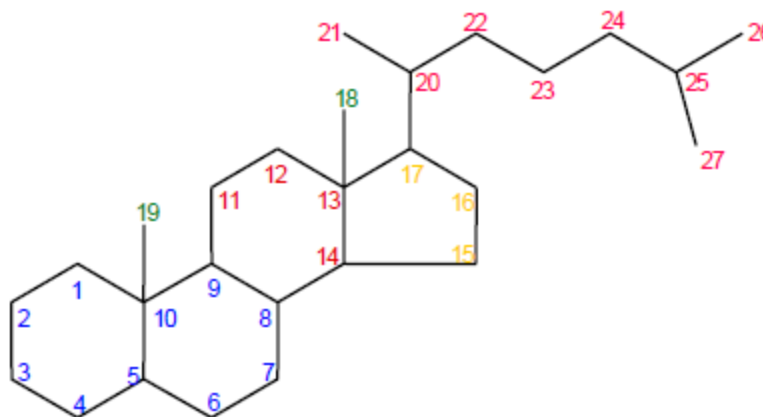
- steroli (holesterol in intermediati biosinteze, oksisteroli)
- steroidni hormoni (gestageni, kortikosteroidi, androgeni, estrogeni)
- žolčne kisline
- vitamin D

Struktura in nomenklatura steroidov

- ciklopentano-perhidro-fenantren

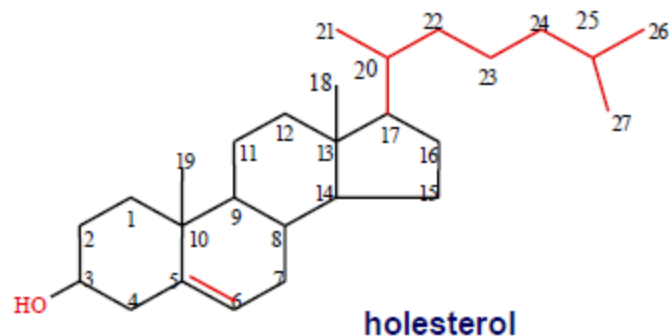


- oštevilčenje C atomov



- C17 - gonan,
- C18 - estran,
- C19 - androstan,
- C21 - pregnan,
- C24 - holan,
- C27 - holestan

Steroli



Strukturne značilnosti:

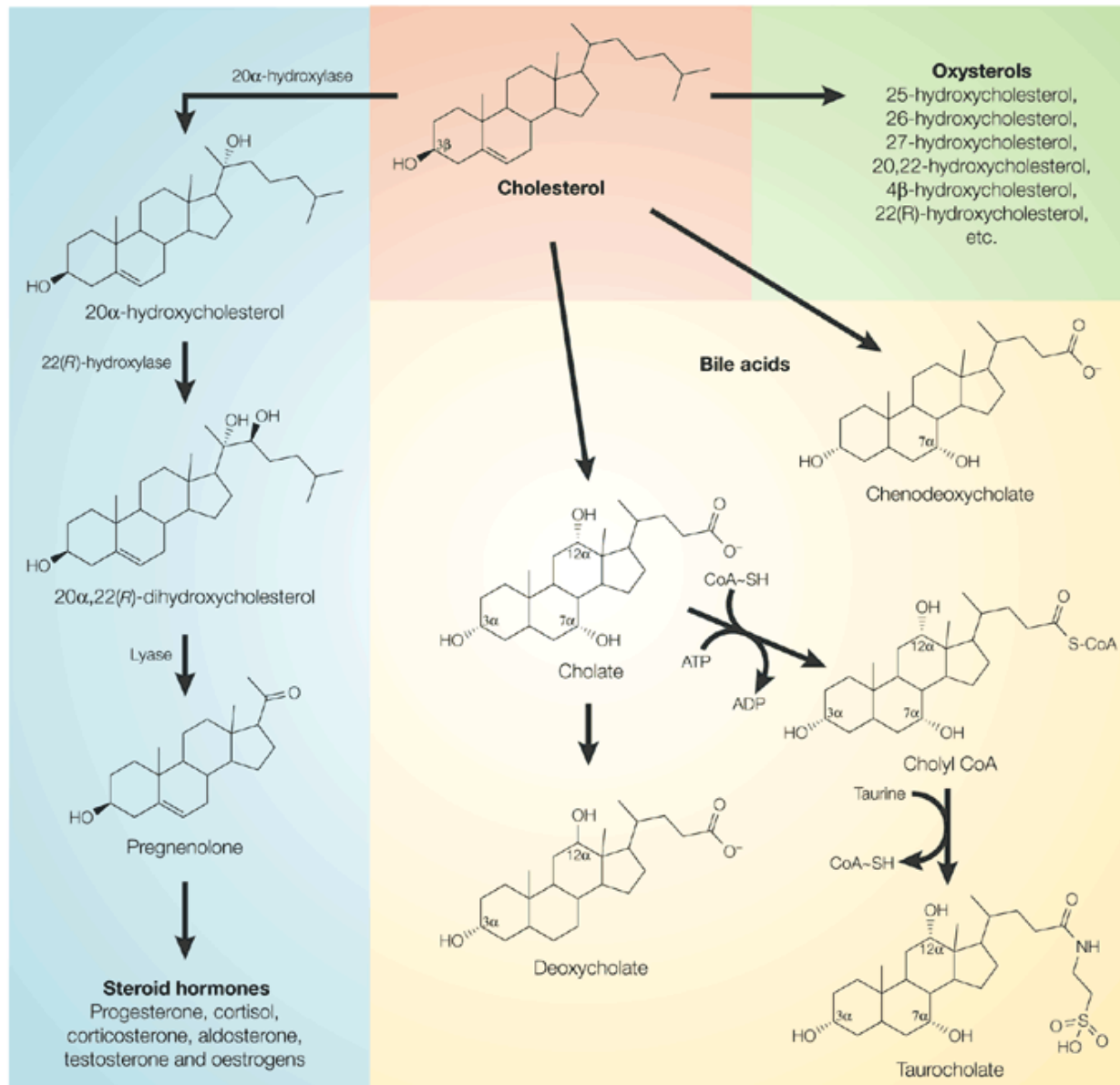
OH skupina na C3, stranska alifatska veriga na C17, so amfipatični

Primeri: holesterol (živali in človek), stigmasterol (rastline), ergosterol (glive), bakterije v večini nimajo sterolov

Funkcija holesterola

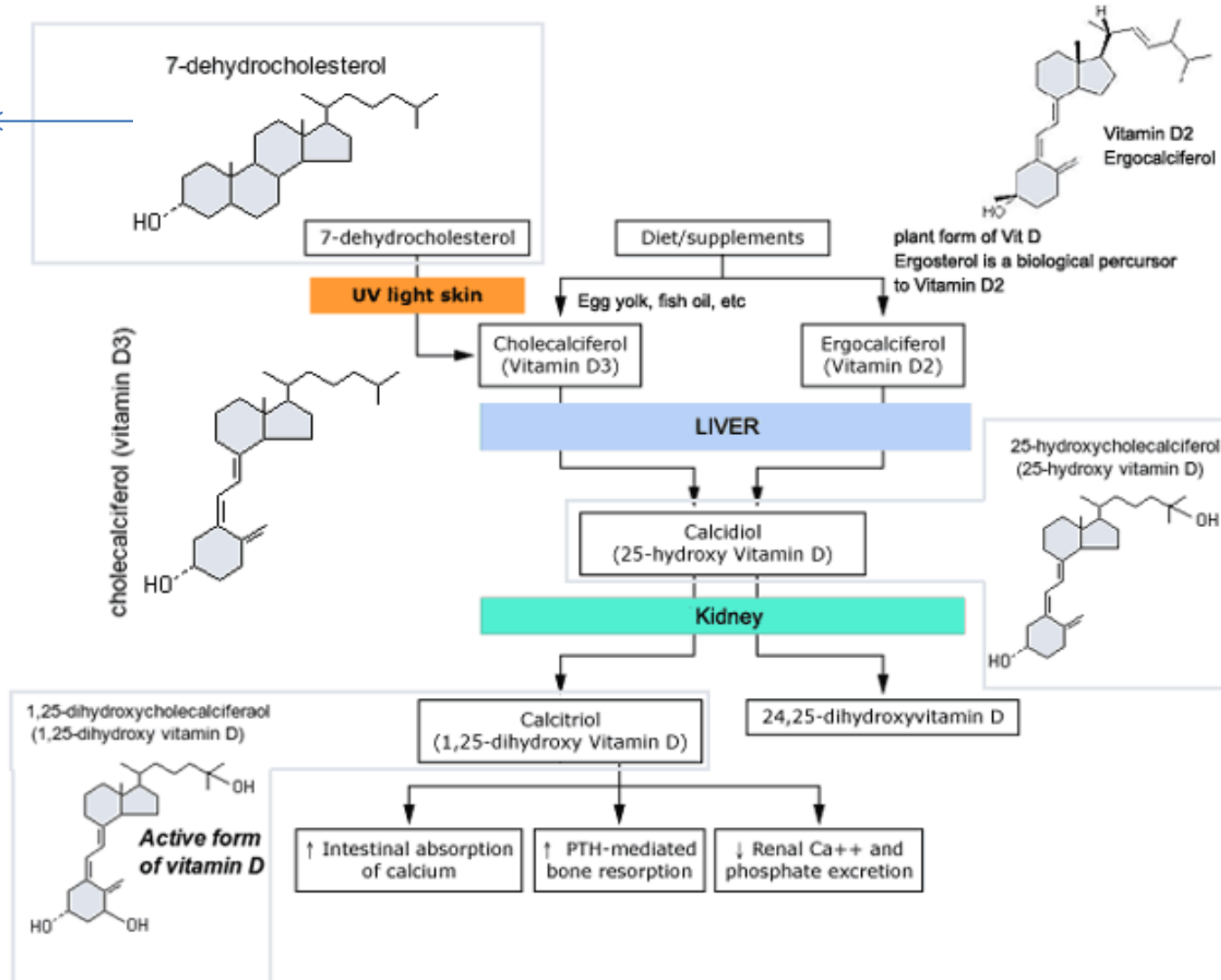
- **Sestavlja celične membrane**
vpliva na fluidnost membran
- **Prekurzor lipidov s specifičnimi biološkimi aktivnostimi**
žolčnih kislin, steroidnih hormonov, vitamina D
- **pomen v zgodnjem embrionalnem razvoju, aktivira sonic hedgehod protein**

Holesterol je prekursor steroidnih hormonov, žolčnih kislin in oksisterolov

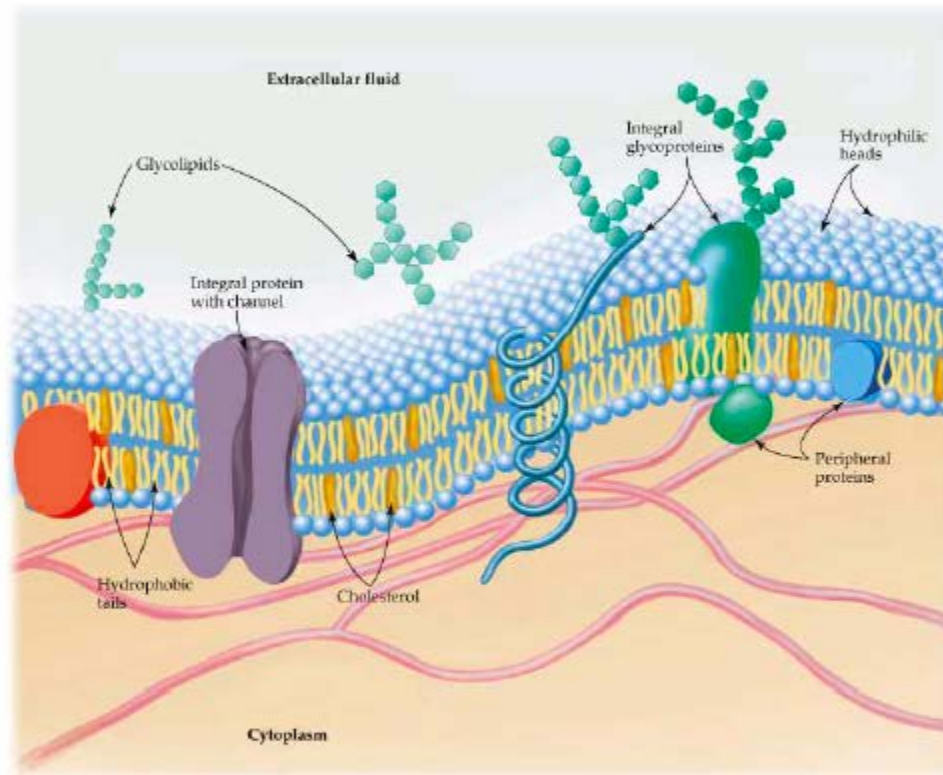


Vitamin D nastaja kot stranska veja sinteze holesterola iz 7-dehidroholesterola

holesterol ←

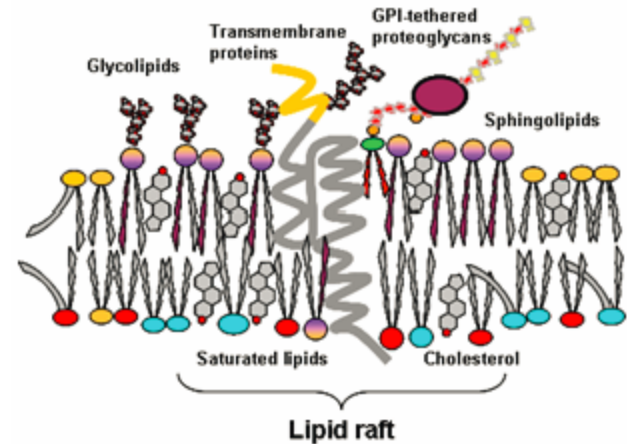
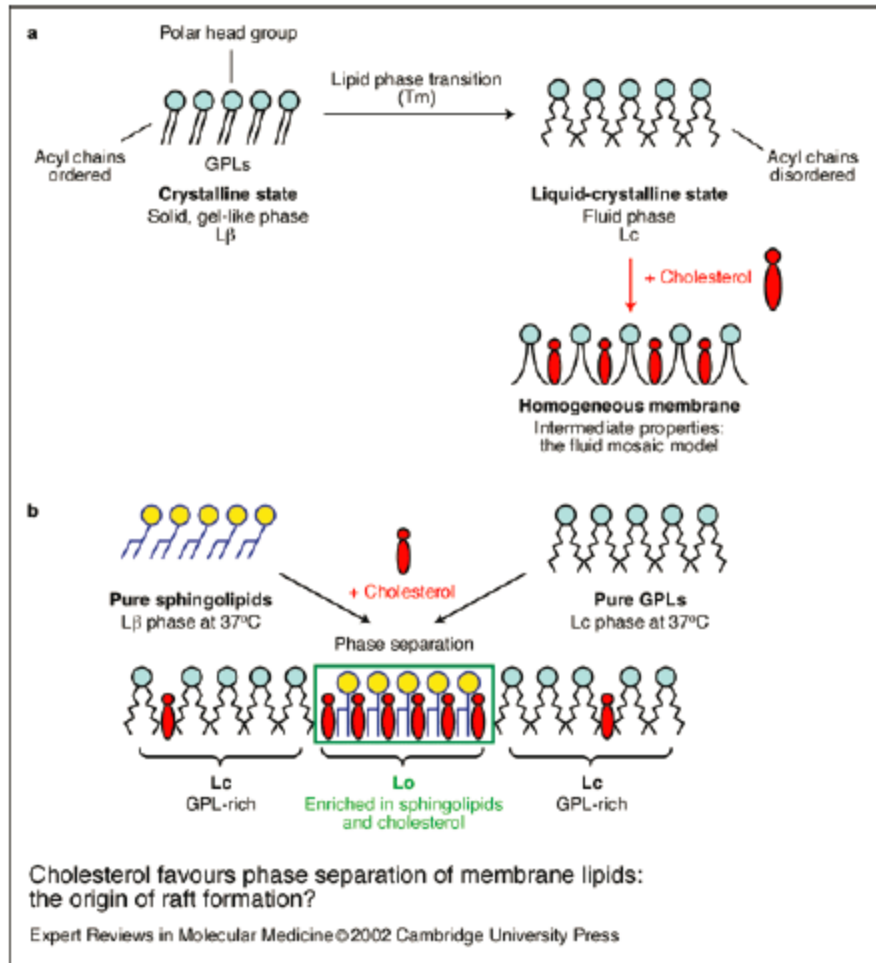


Holesterol kot gradnik membran

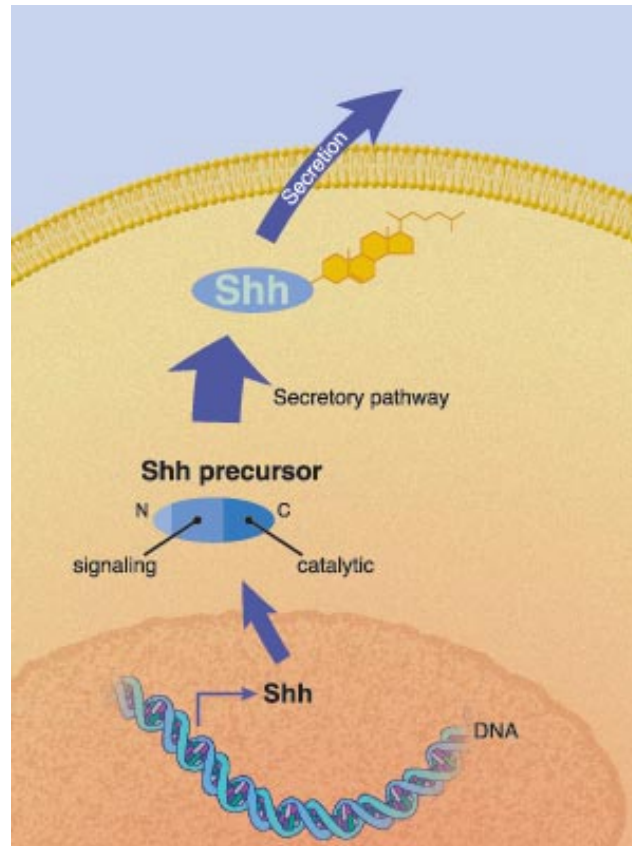


http://cwx.prenhall.com/bookbind/pubbooks/mcmurrygob/medialib/media_portfolio/text_images/FG24_07.JPG

Holesterol in raft



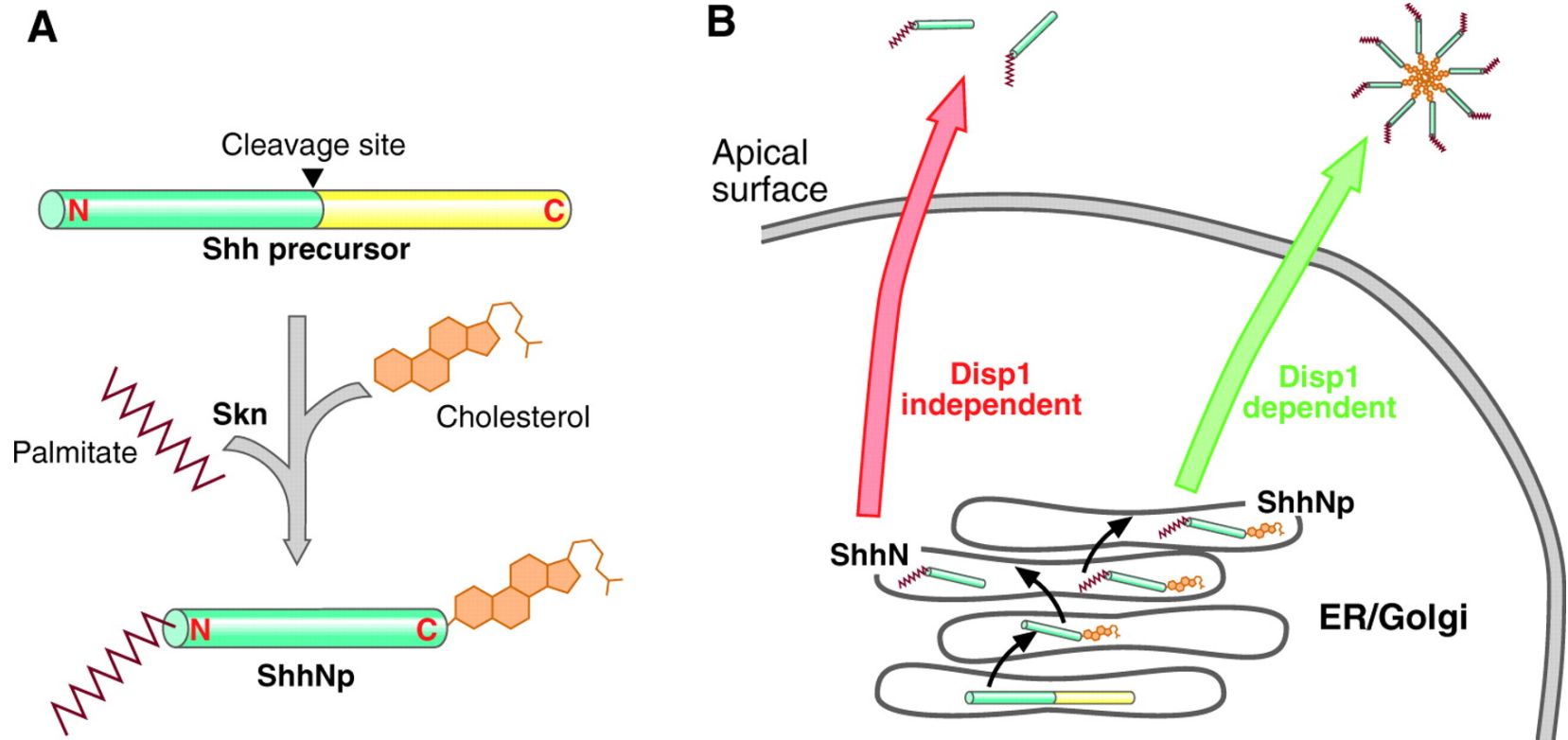
Holesterol je kovalentni ligand segmentacijskega proteina *sonic hedgehog* (*Shh*)



Shh se avtokatalitično procesira (razcepi) pred izločanjem iz jedra. Dobimo ~20 kDa N-terminanol domeno (signalna domena) in ~25 kDa C-terminalno domeno (katalitična domena).

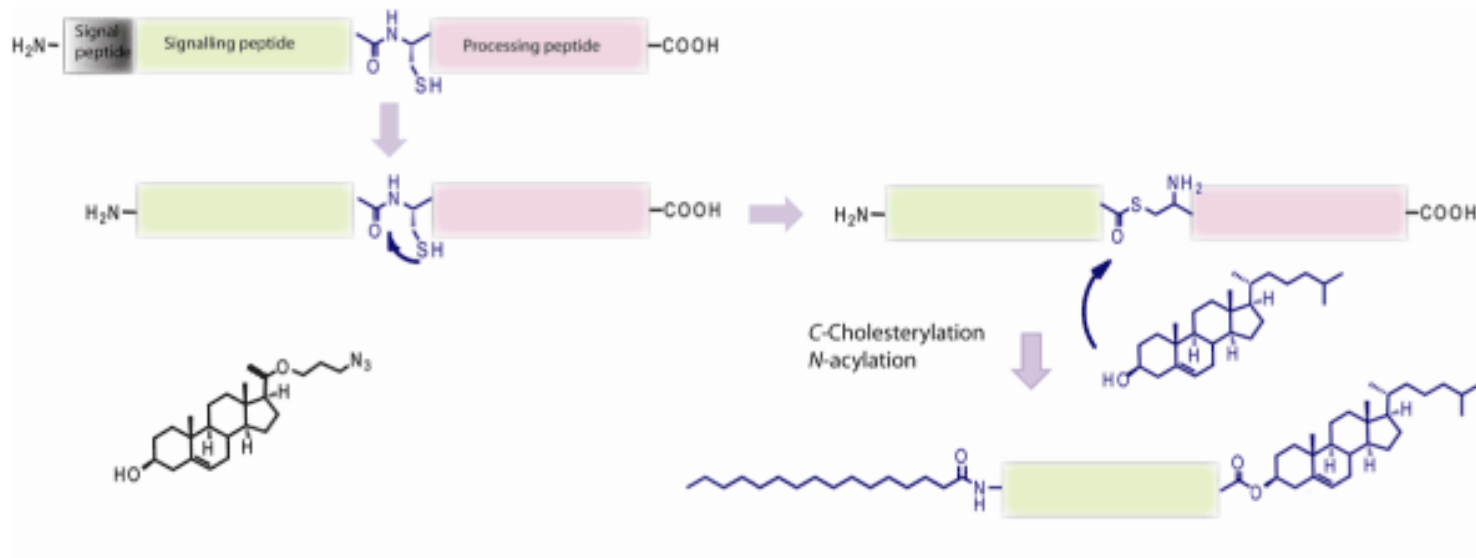
Vezava holesterola na Shh je ključna za aktivacijo Shh proteina in njegovo izločanje

Tvorba in izločanje proteina Shh



Dessaud E et al. Development 2008;135:2489-2503

Dodatek holesterola na protein Shh predstavlja po-translacijsko spremembo (lipidacija proteinov)



Holesterol in bolezni:

Višek holesterola:

- Bolezni srca in ožilja
- Alzheimerjeva bolezen

Pomanjkanje holesterola:

- Embrionalno smrtno!!
- Smith Lemli Opitz sindrom (SLOS)
- Druge redkejše genetske bolezni, ki vodijo do okvare encimov sinteze holesterola

Kakšno vlogo ima v človeškem organizmu holesterol?

- Gradnik membran
- Predhodnik steroidnih hormonov, žolčnih kislin, oksisterolov
- Signalna molekula med embrionalnim razvojem

Če je holesterola preveč....

- Privede do hiperholesterolemije, ki vodi v boleznih srca in ožilja

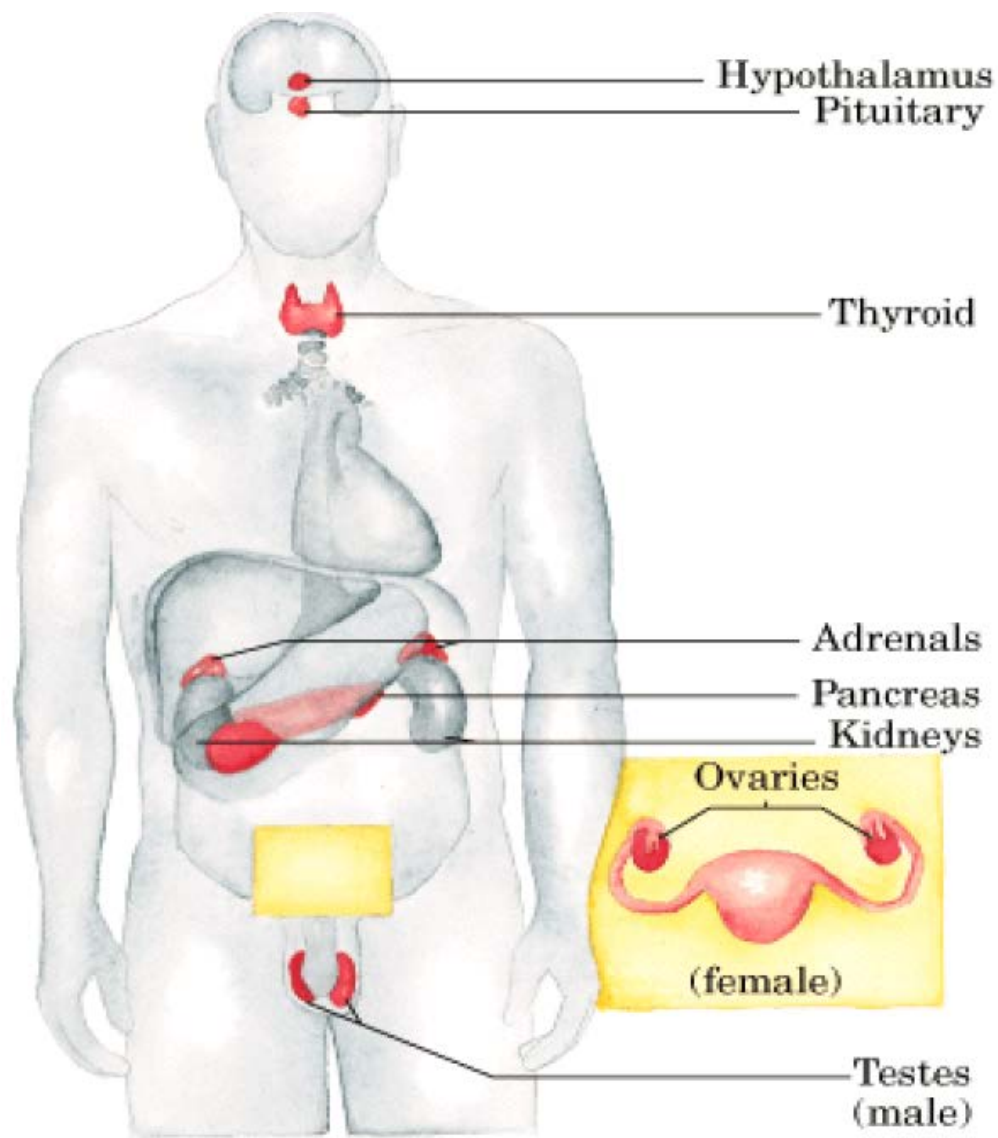
Če je holesterola premalo.....

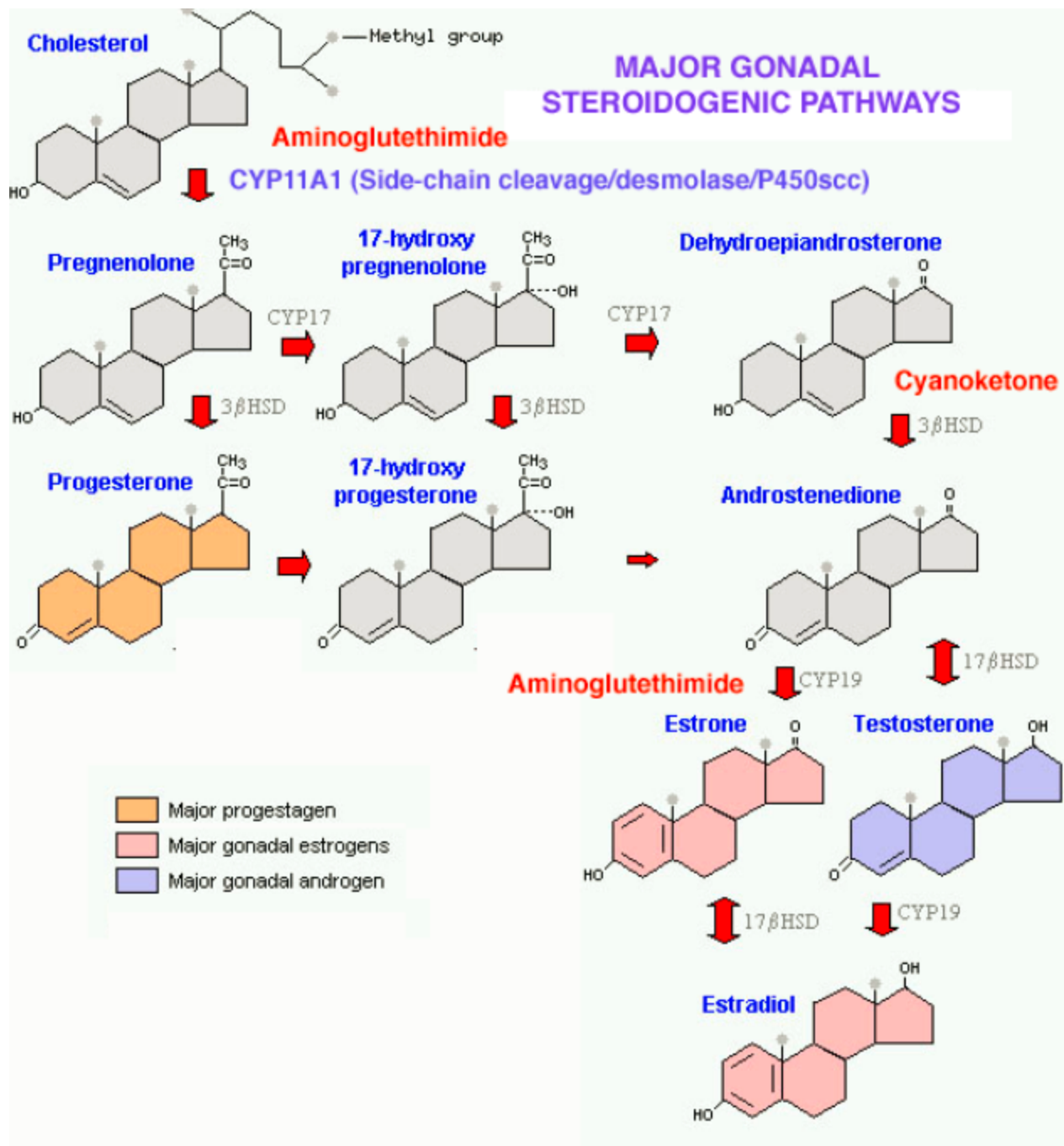
- Privede do hudih duševnih in telesnih okvar

Holesterol je esencialna molekula....

- Med embrionalnim razvojem

Steroidni hormoni nastajajo večinoma v endokrinih organih





Steroidni hormoni

kortikosteroidi - hormoni nadledvične žleze

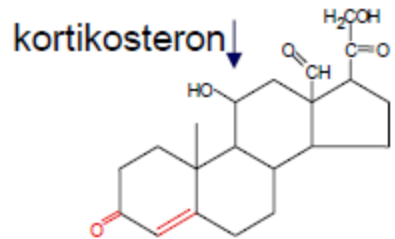
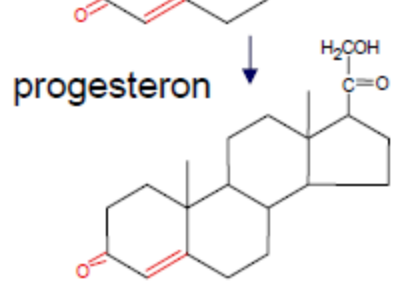
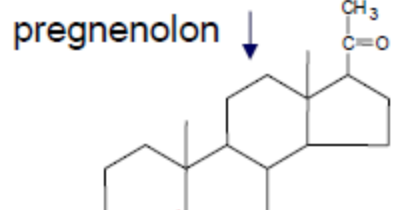
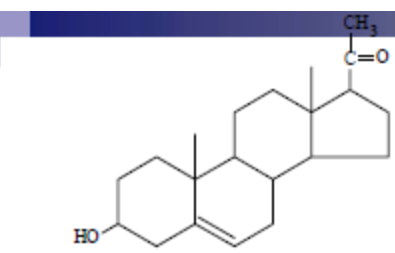
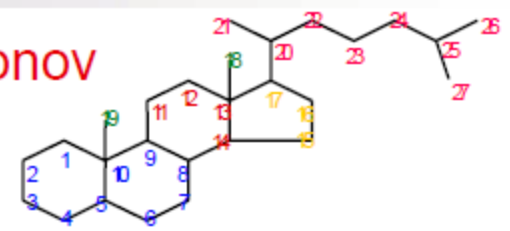
(sinteza poteka v skorji nadledvične žleze)

- glukokortikoidi C21 (kortizol, kortizon)
- mineralokortikoidi C21 (aldosteron)

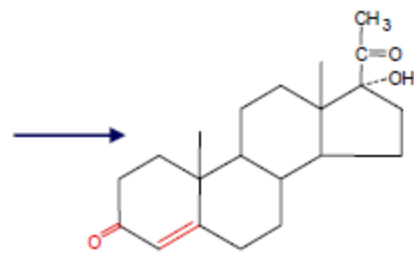
spolni hormoni

- androgeni C19 - sinteza v testisih (testosteron, androstendion)
- estrogeni C18 - sinteza v ovarijih in placenti (estradiol, estron)
- gestageni C21 - corpus luteum (progesteron)

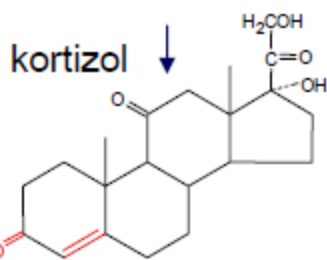
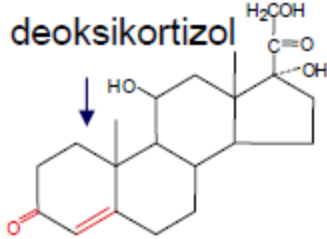
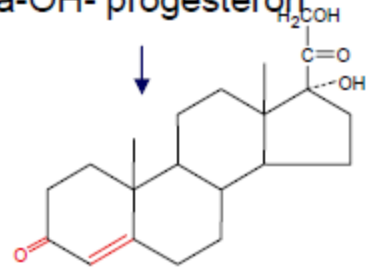
Pregled steroidnih hormonov



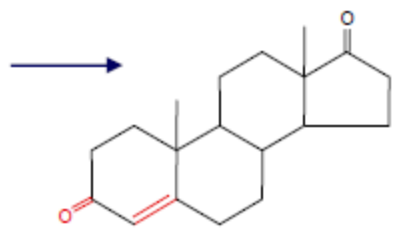
aldosteron



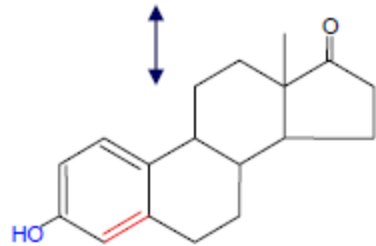
17a-OH- progesteron



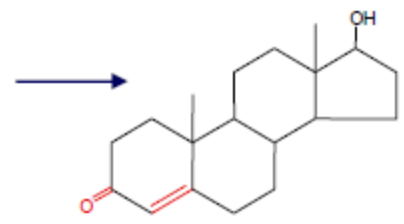
kortizon



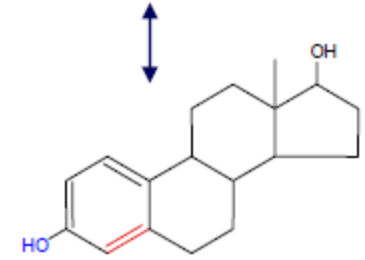
androstendion



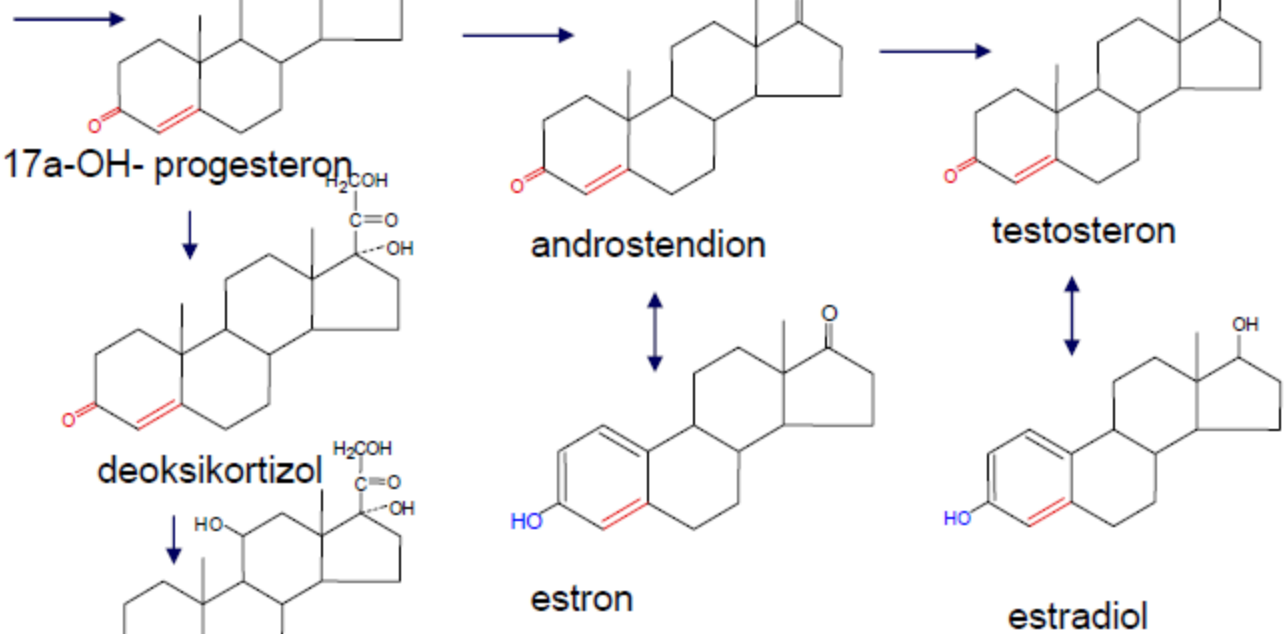
estron



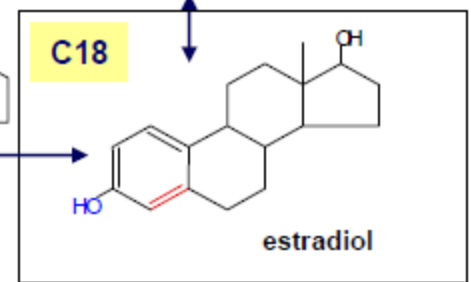
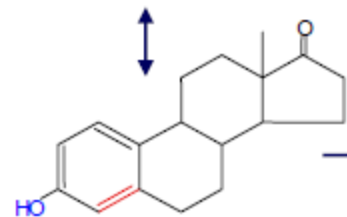
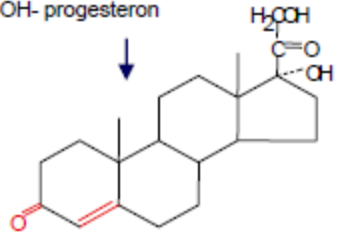
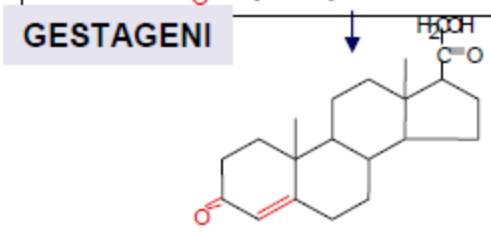
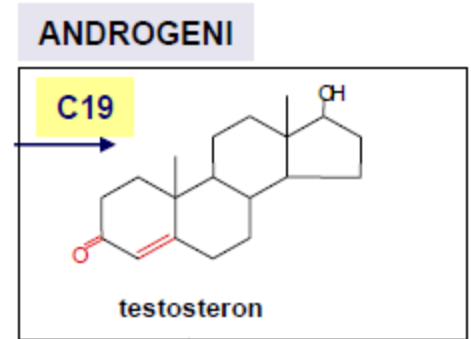
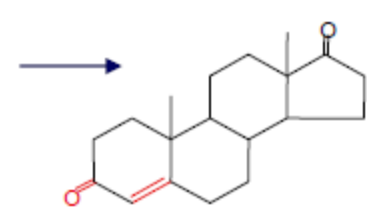
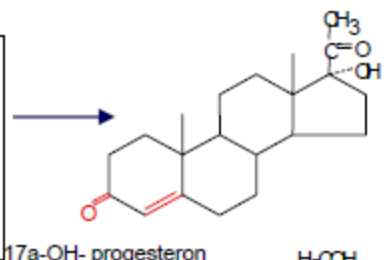
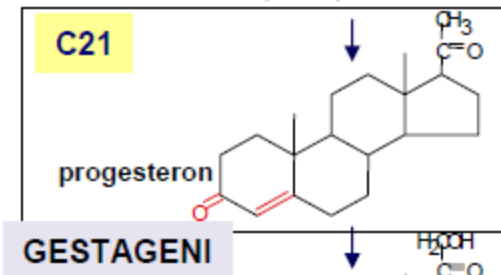
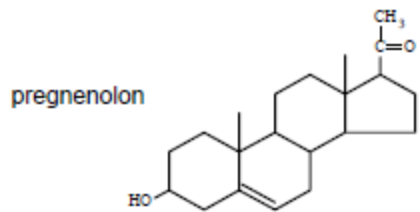
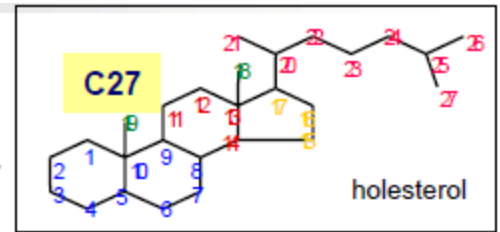
testosteron



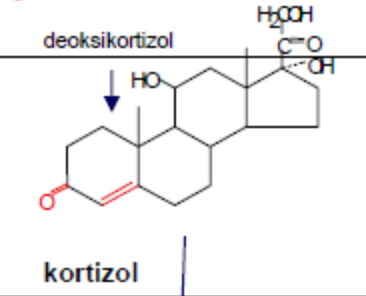
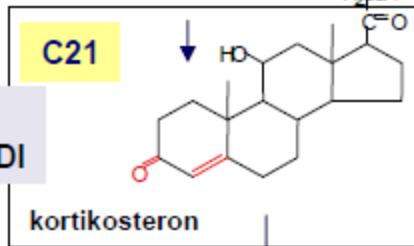
estradiol



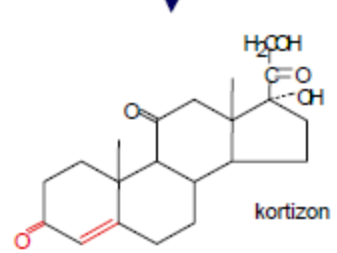
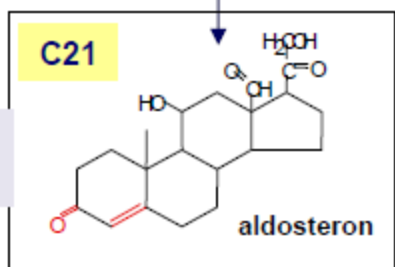
Pregled steroidnih hormonov



GLUKO-KORTIKOIDI



MINERALO-KORTIKOIDI



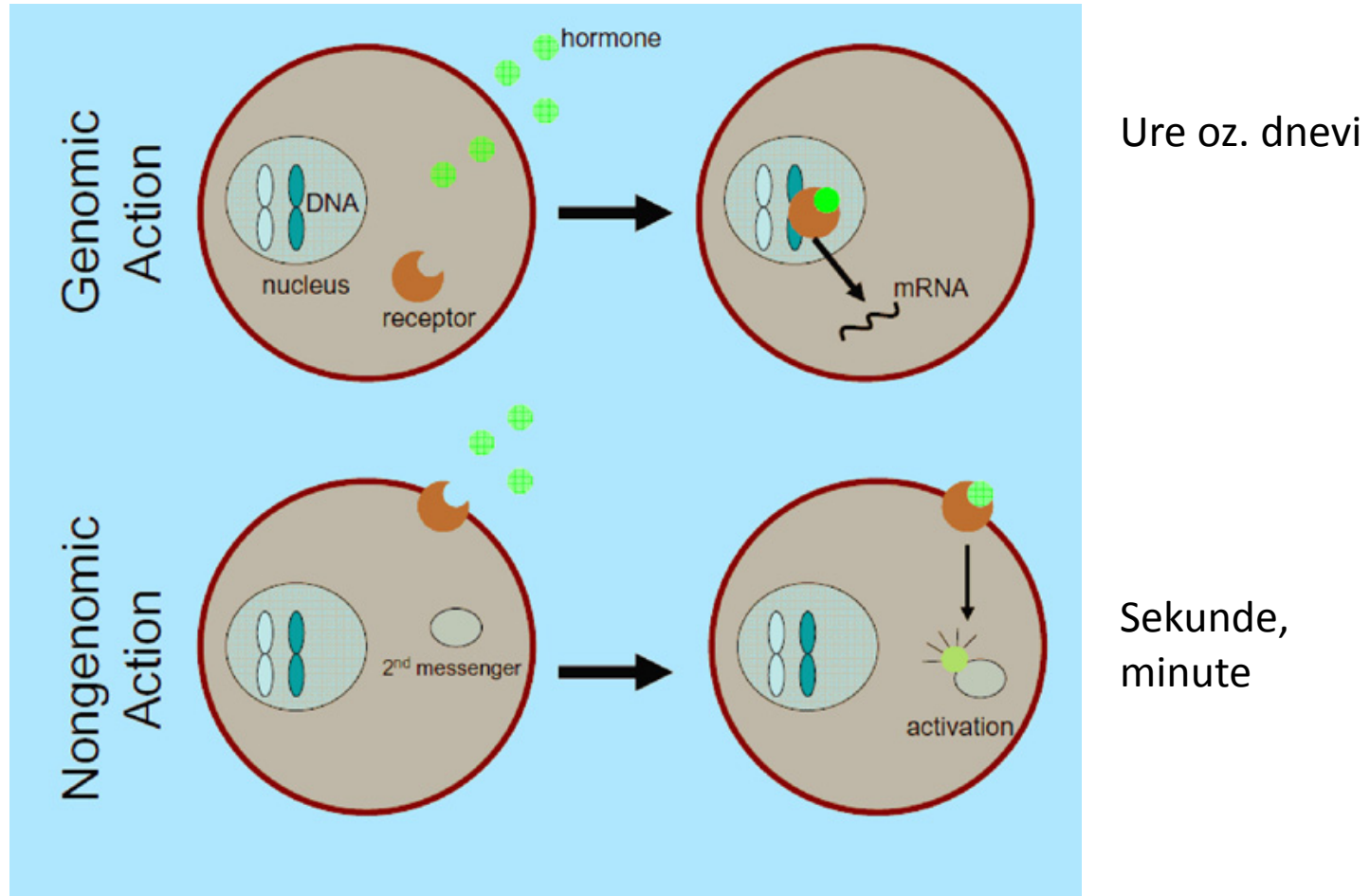
Mehanizem delovanja steroidnih hormonov

- potujejo do tarčnih tkiv s pomočjo prenašalnih proteinov
- difundirajo preko membrane
- vezava na ustrezni receptor v celici
- vezava receptorja z vezanim steroidom na specifično zaporedje DNA (HRE)
- omogočajo prepisovanje (transkripcijo) določenih genov

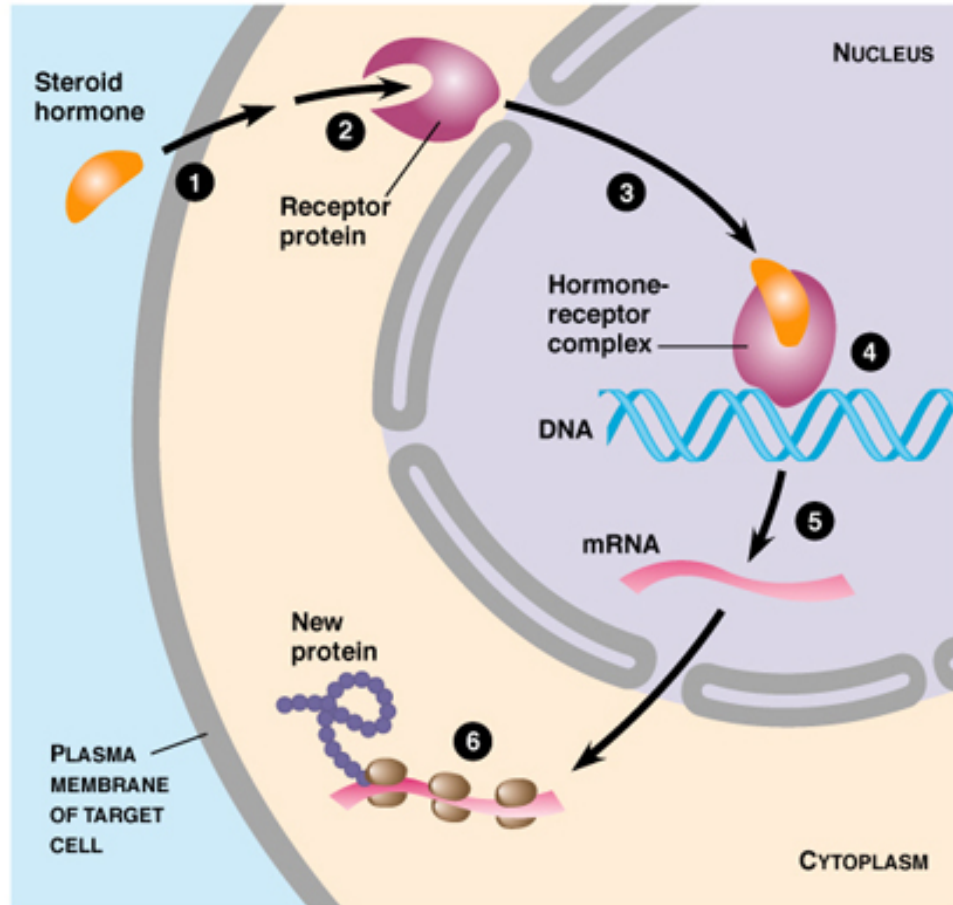
Lahko delujejo tudi preko membransko vezanih receptorjev.

Učinek je lahko endokrin ali intrakrin.

Genomski in ne-genomski način delovanja steroidnih hormonov



Receptorski (genomski) mehanizem delovanja steroidnih hormonov



©1999 Addison Wesley Longman, Inc.

STEROIDNI HORMONI in NJIHOVI RECEPTORJI

-Gestageni: progesteron, pregnenolon – progesteronski receptor (PR)

-Androgeni: testosteron, 5-DHT, androstendion - androgenski receptor (AR)

-Estrogeni: estradiol, estron – estrogenski receptor (ER)

-Kortikosteroidi : glukokortikoidi: kortizol, kortikosteron - glukokortikoidni receptor (GR);
mineralokortikoidi: aldosteron – mineralokortikoidni receptor (MR)

DNA vezavna mesta steroidnih receptorjev

6 bp dolgi **palindromi** ali **direktne ponovitve**, ločene za 0 – 4 bp.

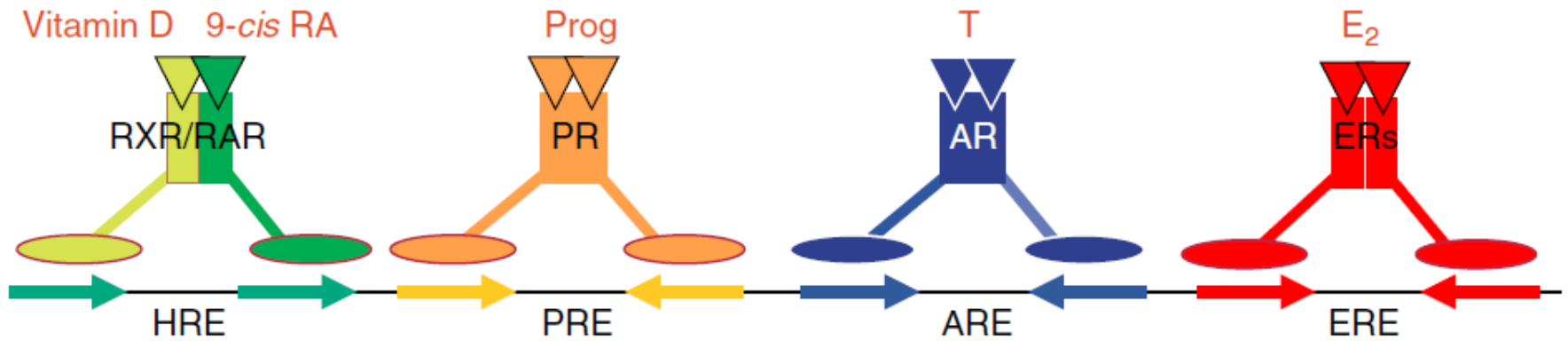
GR, MR, AR, PR – homodimeri, ki spoznajo elemente, katerih polovica ima zaporedje TGTTCT (oziroma TGACCT za ER).

Polovici sta organizirani kot palindrom, dolžina vmesnika pa določa tip elementa.

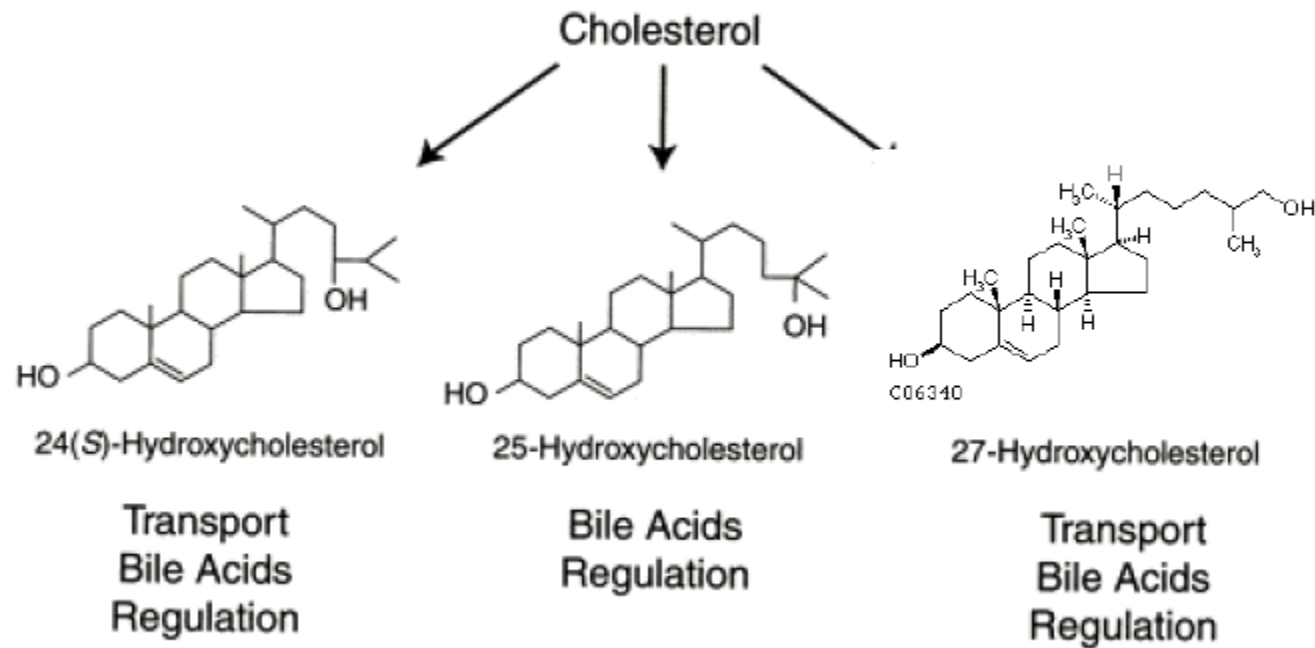
T3R, VDR, RAR, RXR – tvorijo heterodimere in prepoznajo elemente, katerih polovica ima zaporedje TGACCT. Polovici sta organizirani kot direktna ponovitev, dolžina vmesnika pa določa tip elementa:
RXR-1bp, VDR-3bp, T3R-4bp, RAR-5bp.



Steroidi kot ligandi za jedrne receptorje



Oksisteroli so oksidirani derivati holesterola z raznolikimi biološkimi vlogami



Najbolj poznana je vloga v transportu in uravnavanju žolčnih kislin.

Oxysterols:

- regulate expression of genes involved in lipid and sterol biosynthesis through the sterol regulatory element binding protein (SREBP) pathway (25-hydroxy-cholesterol)
- are substrates for the formation of bile acids (24, 25 and 27-oxysterols)
- 24-hydroxy-cholesterol is a potent ligand of the liver X receptor LXR.
- are involved in the reverse cholesterol transport from the periphery to the liver (27-hydroxy cholesterol)
- Mutations in CYP27A1 gene lead to sterol storage disorder cerebrotendinous xanthomatosis (CTX) which is characterized by abnormal deposition of cholesterol

Žolčne kisline

Strukturne značilnosti

C24, A/B obroča cis, OH skupine v položaji alfa, amfipatičnost - delujejo kot **detergenti**, aktivirajo **lipaze**

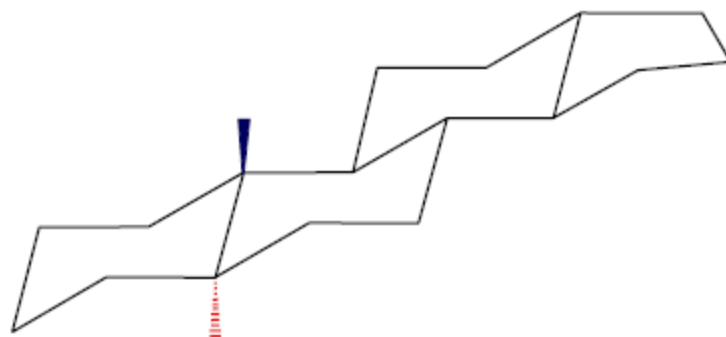
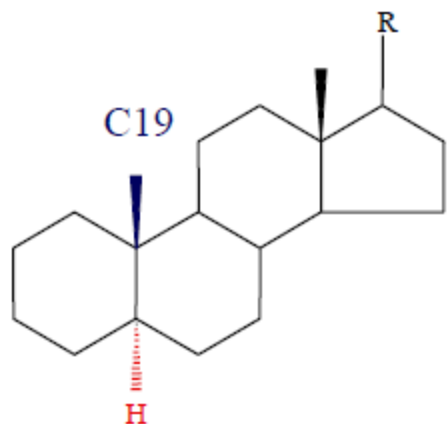
primarne žolčne kisline: holna, henodeoksiholna kislina (biosinteza v jetrih iz holesterola)

sekundarne žolčne kisline: deoksiholna, litholna kislina (rezultat bakterijske dehidroksilacije na položaju C7)

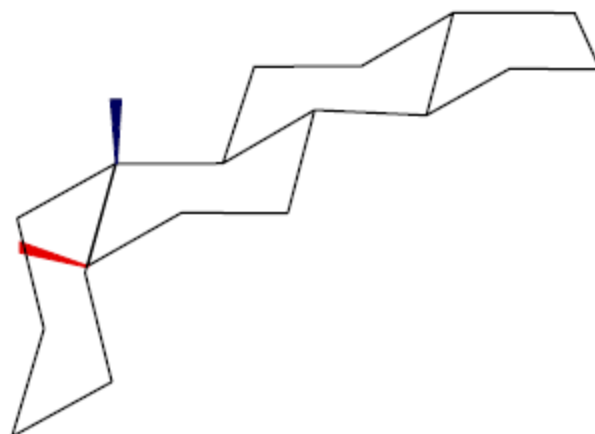
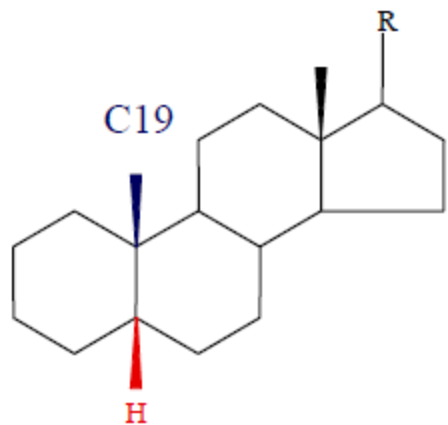
konjugirane žolčne kisline: glikoholna, tauroholna, glikodeoksiholna, taurodeoksiholna kislina...

Povezava med obročema A in B pri steroidih

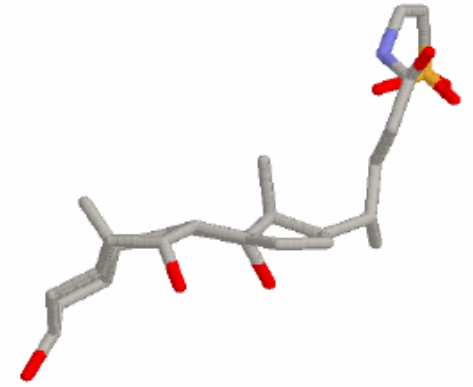
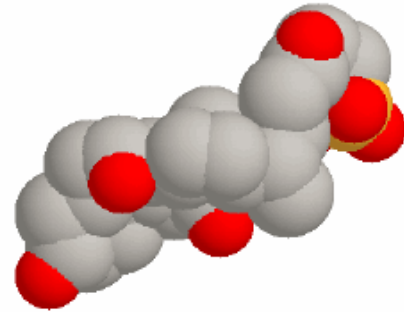
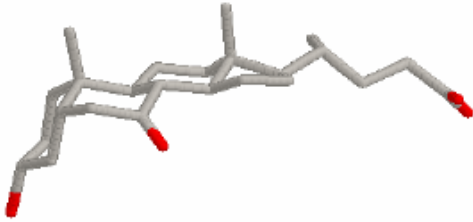
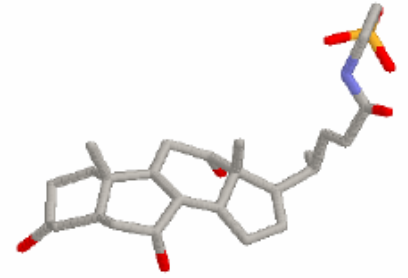
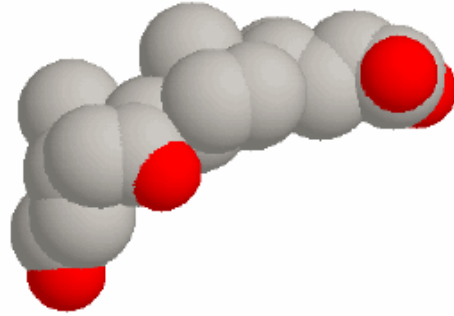
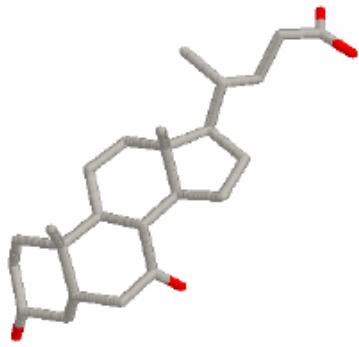
- trans - 5a H atom - steroli, steroidni hormoni



- cis - 5 b H atom - žolčne kisline



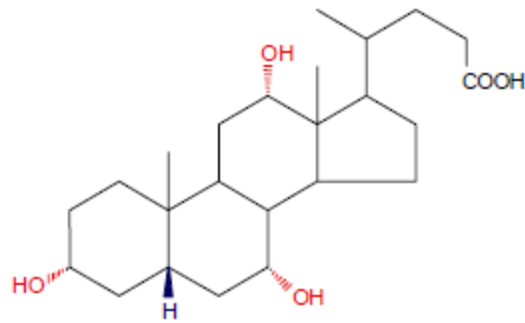
Struktura žolčnih kislin



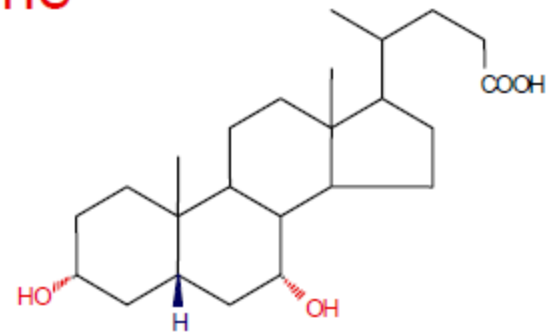
henodeoksiholna k.

tauroholna k.

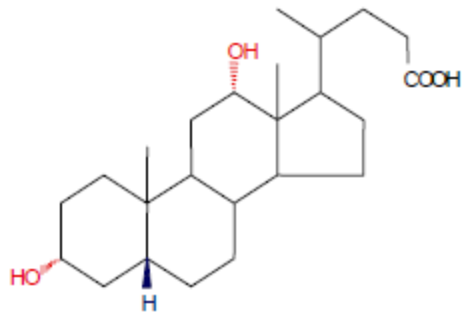
Žolčne kisline



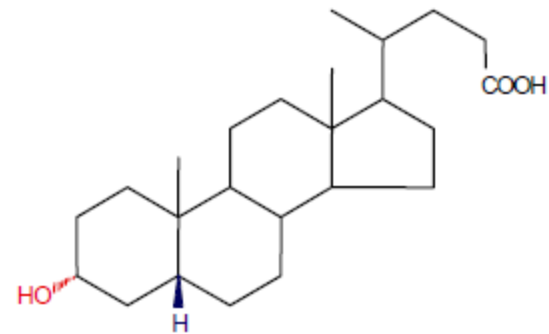
holna kislina
(3a,7a,12a-trihidroksiholanska k.)



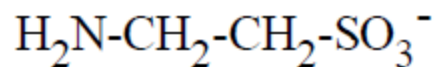
henodeoksiholna kislina
(3a,7a-dihidroksiholanska k.)



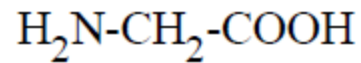
deoksiholna kislina
(3a,12a-dihidroksiholanska k.)



litoholna kislina
(3a-hidroksiholanska k.)

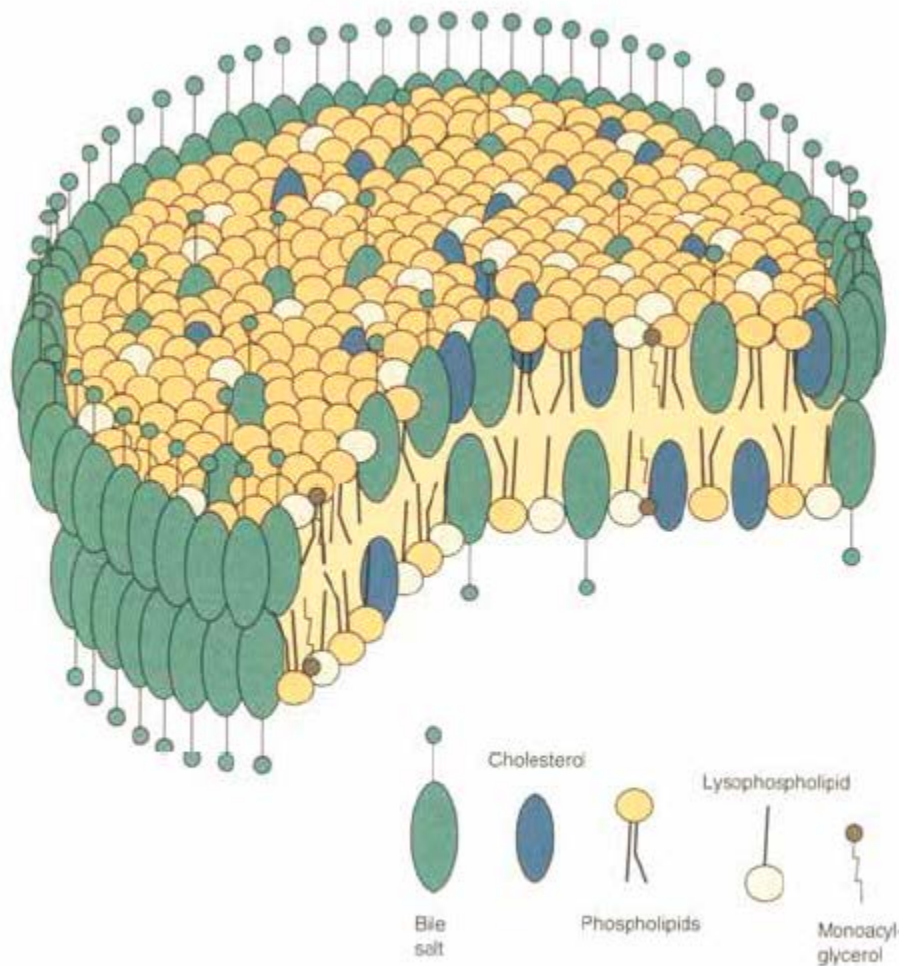


taurin



glicin

Žolčne kisline so naravni detergenti, ki pomagajo pri raztapljanju maščob



Pomen žolčnih kislin

Bile acids are physiological agents important for absorption and transport of lipid soluble vitamins, steroids and xenobiotics.

Over 50% of excess cholesterol in the body is eliminated by the bile acid pathway.

Bile acids are ligands for the FXR (BAR) and PXR receptors.

PXR is a lithocholic acid receptor that controls the biosynthesis and metabolism of bile acids.

FXR and PXR cooperate to control biliary and urinary bile acid excretion, suggesting that potent PXR and FXR ligands may offer a new approach to the treatment of cholestatic liver disease

PXR – pregnana X receptor

Vitamin D nastaja iz 7-dehidroholesterola

holesterol ←

