مجله دانشکده پزشکی ــ دانشگاه ملی ایران
سال سوم ــ شماره چهارم و پنجم ــ صفحه ۲۹۸ ــ ۳۰۳

# بیوسنتز ــ کاتابولیسم ودفع هورمون های کورتکس سورنال *

دکتر احمد موتمنی **

مهمترین هورمونهای استروئیدی ۲۱ کربنی که درغده فوق کلیوی ساخته میشود عبارتند از :

۱ــ ۱۱ ــ داکسی کورتیکوسترون (11 Deoxycorticosterone) یا Cortexone.

۲ــ کورتیکوسترون (Corticosterone) یا Kendall's Compound E

۳ــ ۱۱ دهیدروکورتیکوسترون (11— Dehydrocorticosterone) یا Kendall's Compound A

٤ــ آلدوسترون (Aldosterone) یا الکتروکورتین (Electrocortine)

٥ــ ۱۱ دی اکسی کورتیزول (11— Deoxycortisol) یاترکیب S (Reichs teins Compound S)

٦ــ کورتیزول (Cortisol) یاهیدروکورتیزون (Hydrocortisone)

۷ــ کورتیزون (Cortisone) یا ترکیب E (Kendall's Compound E)

که بیشتر از تبدیل کورتیزول در بافت های دیگر حاصل میشود . مهمترین استروئیدهای ۲۱ کربنی ترشح شده عبارتند از :

**الف ــ کورتیزول ب ــ کورتیکوسترون ج ــ آلدوسترون**

بطور کلی این ساختمانها دارای دو قسمت مشخص یکی گروه Keto 3- Δ4 و دیگری گروه Ketol — 20, 21 میباشد.

نتایج تجربیات وآزمایشات انجام شده in Vitro , In Vivo نشان داده است که کلترول جسم واسطه مهمی دربیوسنتز استروئیدهای غده فوق کلیوی میباشد . همچنین بافت این عده میتواند ملکولهای ساده تری مانند استات رابه استروئید تبدیل نماید . با استفاده از استات رادیواکتیو نشان داده اند که کلسترول اولین استرول تشکیل شده می باشد. باید دانست که کلسترول یك جسم واسطه اجباری نبوده و گذشته از استات سایر استرولها نیز میتوانند بعنوان جسم ابتدائی Precursor بکارروند .

بیشتر دانشمندان معتقدند که منبع عمده سنتز استروئید در بدن کلسترول پلاسما است وبا استفاده از ماده رادیو اکتیونشان داده اند (in Vitro) که بیشتر فرم غیراستریفیه آزاد در سنتز استروئید ها شرکت میکند .

اولین مرحله سنتز استروئیدها از کلسترول تشکیل Hydroxycholesterol میباشد که زنجیر کناری بوسیله آنزیم Desmolase که در میتوکندری وجود دارد برداشته میشود و اولین استروئید با ۲۱ کربن بنام Pregnenolone تشکیل میشود . دراین واکنش NADPH2 بعنوان کوفاکتور لازم است .

با در نظر گرفتن موضوع سخنرانی و رعایت وقت از بیوسنتز وکاتابولیسم ودفع آندروژن‌ها واستروژن های غده فوق کلیوی صرف نظر میشود وفقط به ذکر بیوسنتز مهمترین هورمون های ۲۱ کربنی که قبلا اشاره شد می‌پردازیم.

**۱ــ بیوسنتز کورتیزول وکورتیکوسترون**

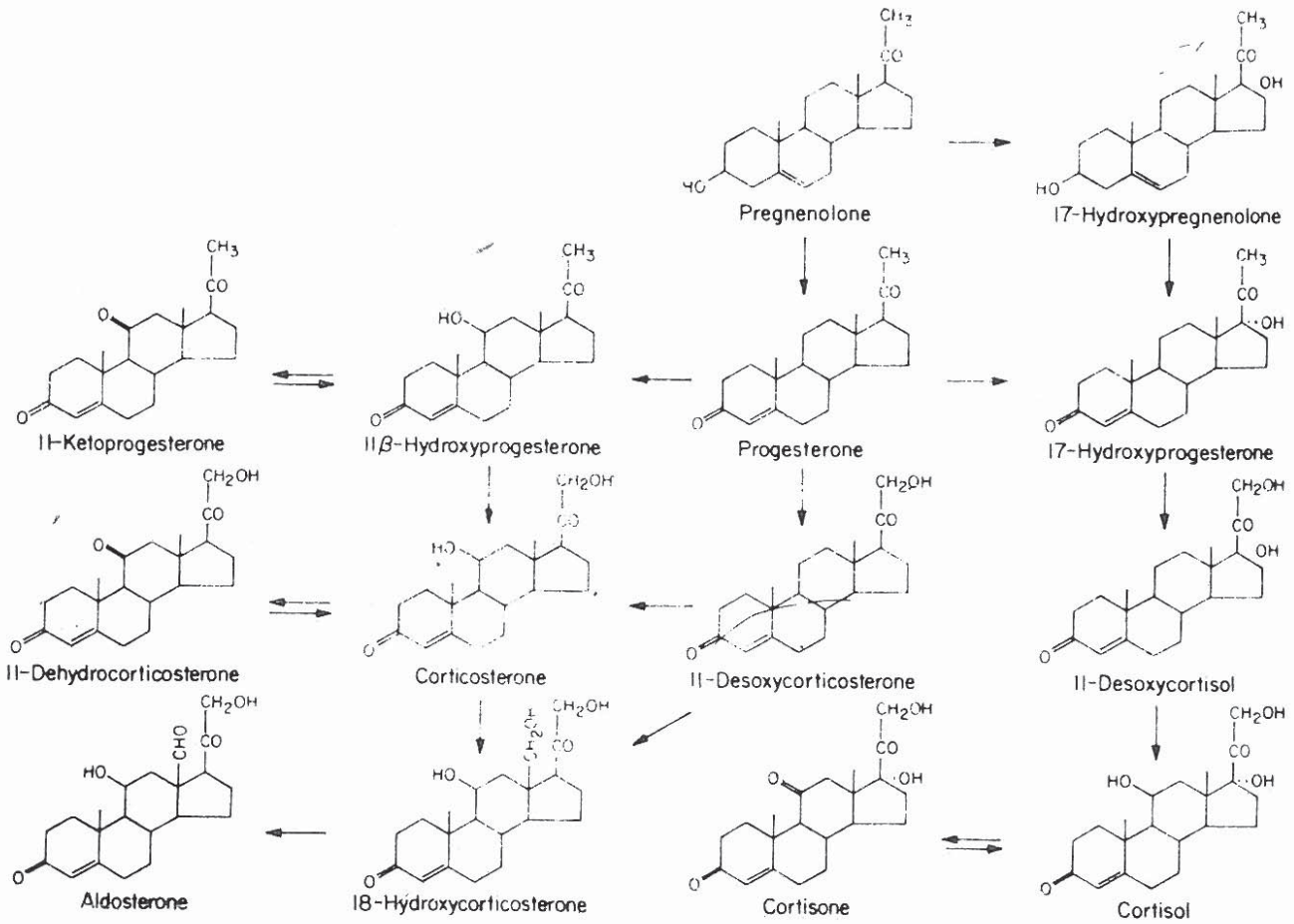
پریگنه نولون Pregnenolone توسط دو سیستم آنزیمی که در میکروزوم های سلولی پیدا شده است ، به پروژسترون تبدیل میشود . یکی از این آنزیمها $\beta$— Hydroxy Steroid dehydrogenase میباشد . این آنزیم گروه $3\beta$— Hydroxy را به گروه 3-Oxo تبدیل میکند . برای این عمل NAD بعنوان قبول کننده ئیدروژن لازم است . آنزیم Oxosteroid isomerase می‌باشد که باند مضاعف را از وضعیت ٦ ــ٥ به ٥ــ٤ منتقل میکند وسرانجام پروژسترون که یکی از مهمترین هورمونهای استروئیدی است ، حاصل میشود .

برای تشکیل کورتیزول وکورتیکوسترون یك سری هیدراکسیلاسیون آنزیمی صورت میگیرد . در بیوسنتز کورتیزول بترتیب عمل هیدراکسیلاسیون در کربنهای ۱۷ــ۲۱ و ۱۱ صورت میگیرد و سرانجام پروژسترون به کورتیزول تبدیل میشود . برای تشکیل کورتیکوسترون

---

* این مقاله اولین بار درسمینار کورتیکوتراپی دانشگاه ملی ایران بصورت سخنرانی ارائه گردید که اکنون با تجدید نظر کافی مطرح می‌گردد

** دانشیار بخش بیوشیمی و سرپرست آزمایشگاه هورمون شناسی دانشکده پزشکی ــ دانشگاه ملی ایران .




شکل ۱ــ بیوسنتز کورتیکوستروئیدها

دوسیستم آنزیمی اخیر لازم است یعنی عمل هیدراکسیلاسیون در پروژسترون بترتیب درکربنهای ۲۱ و ۱۱ انجام میگیرد برای عمل این آنزیمها NAD PH2 بعنوان کوفاکتور بـا اکسیژن ملکولی لازم است .

آنزیمهای 21— Hydroxylase, 17— Hydroxylase در میکروزومها وآنزیم 11β — Hydroxylase درمیتوکندری وجود دارند باید داست که تمام استروئیدهای ۱۱ــدی‌اکسی (11—Deoxy)بطورمساوی‌بعنوان‌سوبترابرای‌عمل‌این‌آنزیم‌موثر بطور مساوی بعنوان سوبسترا برای عمل این آنزیم موثـر نیستند . زیرا دی‌اکسی کورتیکوسترون و دی اکسی‌کورـ تیزول بیشتر از Androstenedione هیدراکسیله میشوند. ازاین رو بنظر میرسد که ممکن است‌بیش‌ازیك‌سیستم‌آنزیمی 11β — Hydroxylase وجود داشته باشد .

**۲ــ بیوسنتز آلدوسترون :**

از تجربیات انکوباسیون (Incubation) باسوبستراهای مختلف ولایه خارجی قشرآدرینال (Zona glomeruloza) پیشنهاد شده که‌بیوسنتزآلدوسترون ازکلسترول‌صورت‌میگیرد واز مراحل تشکیل پروژسترون ــ دی اکسی‌کورتیکوسترون وکورتیکوسترون‌میگذرد وپس ازآن‌مشتق 18—Hydroxycorticosterone تشکیل میشود وتوانسته‌اند این مشتق‌را ازمطالعات In Vitro با منطقه خارجی قسمت قشری بدست آورند .

بنابراین آنزیم 18—Hydroxylase منحصربراین منطقـه خارجی میباشد و کورتیزول دراین لایه اخیر تشکیل نمی‌شود سرانـجـام جسم 18—Hydroxycorticosterone دراثرآنزیم 18—Hydroxysteroid dehydroge nase C به آلدوسترون تبدیل میشود .

**۳ــ اثـر ACTH**

استروئیدوژنز (Steroidogenesis) ACTH— تولید استروئیدهای قسمت قشری غده فوق‌کلیوی‌را افزایش‌میدهد این‌اثردرظرف چند دقیقه‌پس‌ازتجویز ACTH صورت‌میگیرد Hechter, Stone در سال ۱۹۵٤ با استفاده از پرفوزیون آدرینال گاوی گزارش دادندکه ACTH روی‌سنتزاستروئیدها اثری ندارد بلکه زنجیر کناری را بوسیله آنزیم دسمولاز برداشت میکند . بر حسب پیشنهاد ACTH, Haynes مقدار Cyclic adenosine 3, 5-AMP

را افزایش میدهد جسم فعال کننده آنزیم Phosphorylase است. گلیکوژن آدرینال تبدیل به گلوکز ــ ۱ ــ فسفات و گلوکز ــ ٦ــ فسفات میشود.

جسم اخیر سپس بطریق Hexose — Monophosphate — Shunt متابولیزه شده و مقدار NADPH2 افزایش میابد . این جسم یك کوفاکتور لازم برای تشکیل Pregnenolone از کلسترول است . همچنین همانطور که قبلا اشاره شد NADph2 برای عمل هیدراکسیلاسیونهای مختلف در سنتز کورتیزول و کورتیکوسترون لازم است . با وجود آنکه عموما قبول دارند که ACTH غلظت 3, 5'—AMP را افزایش میدهد معهذا نتوانسته‌اند همین اثر ACTH را با اضافه کردن گلوکز ٦ــ فسفات به فرآورده‌های آدرینال تولید نمایند. بنابراین بنظر نمیرسد که ACTH بتواند فقط ازطریق افزایش مقدار NADPH2 عمل کند واز طرفی نشان داده‌اند Cyclic 3', 5', AMP فعالیت 11 $\beta$ — Hydroxylase را در آدرینال هموژنیزه افزایش میدهد بنابراین ممکن است ACTH یك اثر تنظیم کننده‌ای در مراحل مختلف بیوسنتز استروئیدها دارا باشد .

افزودن یونهای کلسیم یا یخ زدن بافت آدرینال موجب ازدیاد سنتز استروئیدها میشود . این عوامل ممکن است بر میتوکندری‌ها که قابلیت نفوذ دارند اثر نموده وباعث ازدیاد عمل سنتز استروئید گردد . از مشاهدات با میکروسکب الکترونی معلوم شده که ACTH نیز اثر مشابهی دارا میباشد.

**٤ــ انتشار در خون**

کورتیزول پلاسما بیشتر به ترانسکورتین (TRANSCORTIN) که یك آلفاگلبولین است بسته میشود . ترانسکورتین دراثر درمان با استروژن‌ها ویا در حاملگی افزایش میابد و در بیماریهای کبدی کاهش می‌یابد واستروئید وابسته به ترانسکورتین باحتمال قوی فاقد فعالیت بیولوژیکی است.

نیمه عمر (Half — life) کورتیزول پلاسما تقریبا ۹۰ دقیقه است و کمتر تحت اثر تغییرات غلظت قرار میگیرد . تقریبا ۱ درصد توسط کلیه‌ها دفع شده وکورتیزول آزاد در ادرار بوجود میآورد وبقیه آن درکبد متابولیزه میشود .

آلدوسترون مانند کورتیزول پروتئین مخصوصی برای بسته شدن ندارد و نیمه عمر آن تقریبا ٥۰ دقیقه است.

**٥ــ کاتابولیسم**

کاتابولیسم وکونژوگه شدن استروئید های ۲۱ کربنی غده فوق کلیوی عمل دفع آنها را آسان میکند چون میزان استروئید درخون بطور طبیعی در یك حد معین نگاهداری میشود بنابراین کبد وسایر بافت هائی که هورمون‌ها را متابولیزه میکنند بعنوان تنظیم کننده ترشح آنها دانسته‌اند. در بیشتر موارد تغییر شکل شیمیائی در ملکول استروئید منجر به ازبین رفتن فعالیت بیولوژیکی میگردد این تغییر شکل شیمیائی در مورد هورمون های غده فوق کلیوی بیشتر دربافت های محیطی صورت میگیرد واین بافت‌ها امکانا غلظت هورمون فعالی که بسلول‌ها میرسد تعیین میکنند.

**الف ــ کاتابولیسم کورتیزول**

بعد از تجویز یك دوز فیزیولوژیکی کورتیزول نشان‌دار بیش از ۹۰ درصد رادیو اکتیویته ظرف ٤۸ ساعت در ادرار پیدا میشود ولی بیشتر رادیواکتیویته در مدت ۲٤ ساعت اول ترشح میشود . تقریبا ۱ درصد رادیو اکتیویته دفع شده بصورت خود کورتیزول است متابولیتهای عمده کورتیزول مشتقات تتراهیدراکورتیزول و تتراهیدراکورتیزون توام باکورتول ها وکورتولونها میباشند .

اکسیداسیون واحیاء گروه 11 $\beta$—Oxy

تقریبا دوسوم متابولیتهای ادراری کورتیزول بفرم 11—oxo در ادرار وجود دارد واین خود نشان میدهد که اکسیداسیون قابل‌ملاحظه‌ای در گروه 11 $\beta$ — Hydroxyl انجام میگیرد وکورتیزول به کورتیزون تبدیل میشود. این راکسیون نه تنها درکبد بلکه درسایر بافتها مثلا بطورقابل ملاحظه درکلیه‌ها نیز صورت میگیرد . راکسیون برگشت پذیری که بوسیله آن گروه 11—Oxo احیاء شده وبه گروه 11 $\beta$ — Hydroxyl میشود دارای اهمیت است زیرا بوسیله این مکانیزم استروئیدهائیکه دارای عامل کتونی در کربن ۱۱ میباشند مانند کورتیزون به استروئیدهای فعال بیولوژیکی مانند کورتیزول تبدیل میشوند درانسان احیاء گروه 11—Oxo بمقدار قابل ملاحظه فقط درکبد صورت میگیرد .

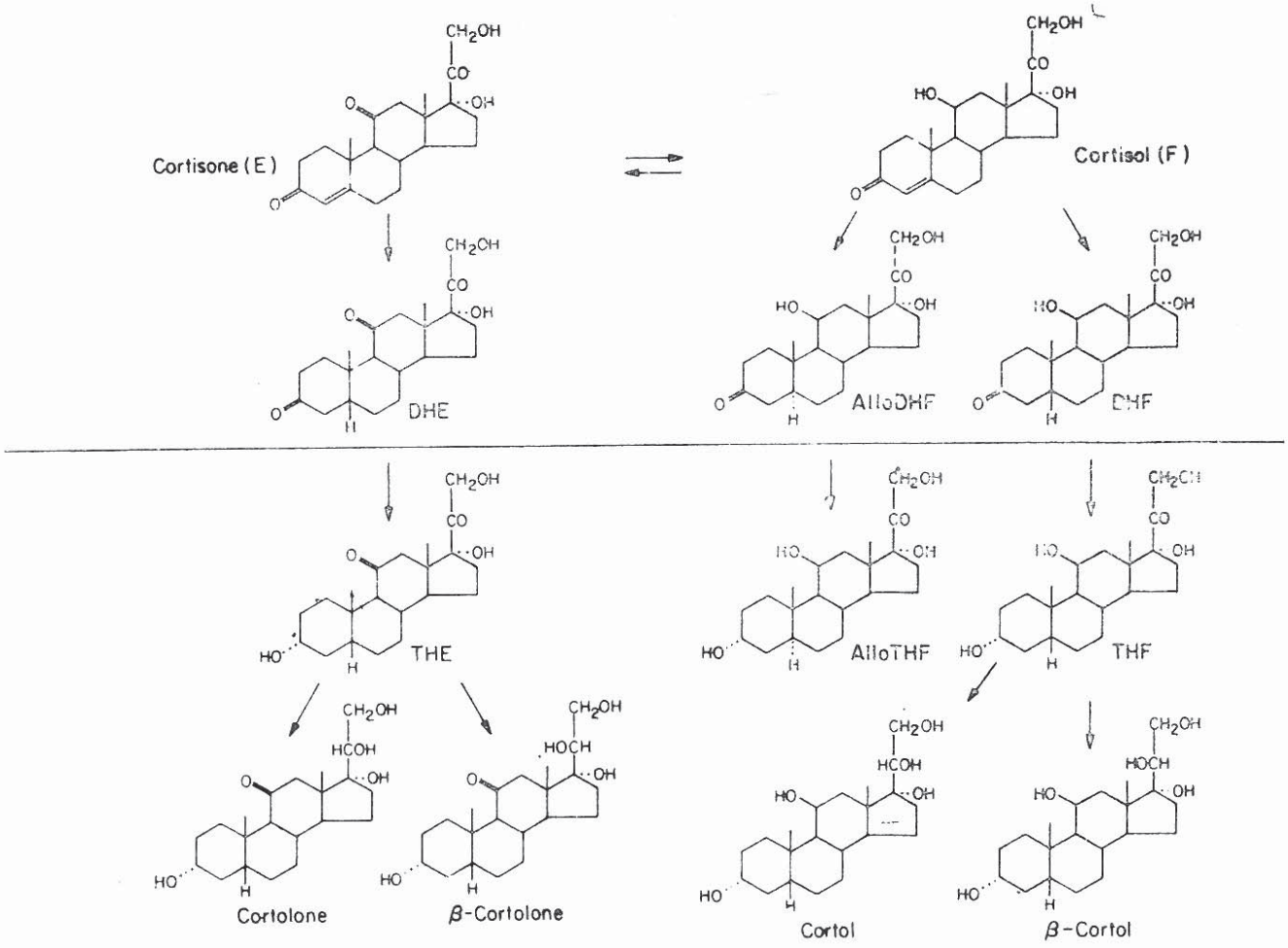
**احیاء حلقه A** : ایند باند مضاعف بین کربن شماره ٤ و٥ احیاء شده وکورتیزول به دی هیدروکورتیزول تبدیل میشود . این جسم اخیر بسرعت در گروه کتونی کربن شماره ۳ احیاء شده و ترکیب 3$\alpha$ — Hydroxytetrahydre تولید میشود . هیدرژن درکربن شماره ٥ تتراهیدروکورتیزول بیشتر در وضعیت $\beta$ است وفقط مقدار جزئی ایزومر 5 $\alpha$ تولید میگردد . ایزومر اخیر بعضی اوقات Allotetrahydrocortisol نامیده میشود باید دانست که کورتیزون تشکیل شده از کورتیزول نیز بهمین ترتیب متابولیزه میشود .

**احیاء گروه کتونی کربن شماره ۲۰** : تشکیل دی‌هیدروکورتیزول در بیشتر بافتها صورت میگیرد این ترکیبات در ادرار بمقدار جزئی پیدا میشوند زیرا بسرعت درحلقه A احیاء شده وتشکیل کورتول وبتاکورتول میدهند .

کورتولون وبتاکورتولون نیز بطور مشابه از کورتیزون حاصل میشوند تتراهیدروکورتیزول ــ تتراهیدروکورتیزون ــ کورتول هاوکورتولون ها در ادرار بصورت گلوکورونید دفع شده ، و بیش از ۸۰ درصد فراکسیون گلوکورونید تام را تشکیل میدهند .

**هیدراکسیلاسیون در کربن شماره ٦ :**

در سالهای اخیر پیشرفتهائی در روش استخراج وجدا کردن متابولیتهای استروئیدی بعمل آمده و توانسته‌اند وجود ترکیبات خیلی قطبی(Polar)که کونژوگه نیستند در ادرار تشخیص دهند . مهمترین متابولیت غیر کونژوگه کورتیزول‌همان $\beta$—Hydroxy Cortisol ، است که‌بیشتر در کبد وبمقدار کمتر در آدرینال و کلیه‌ها تشکیل میشود. بطور طبیعی تقریبا ۳ درصد کورتیزول باینصورت ترشح میشود اما در مواردیکه احیاء حلقه Aبطور کامل صورت نمیگیرد مثلا در نوزادان تازه متولد شده $6\beta$— Hydroxy cortisol بیشتر دفع میشود .




شکل ۲ــ کاتابولیسم کورتیزول

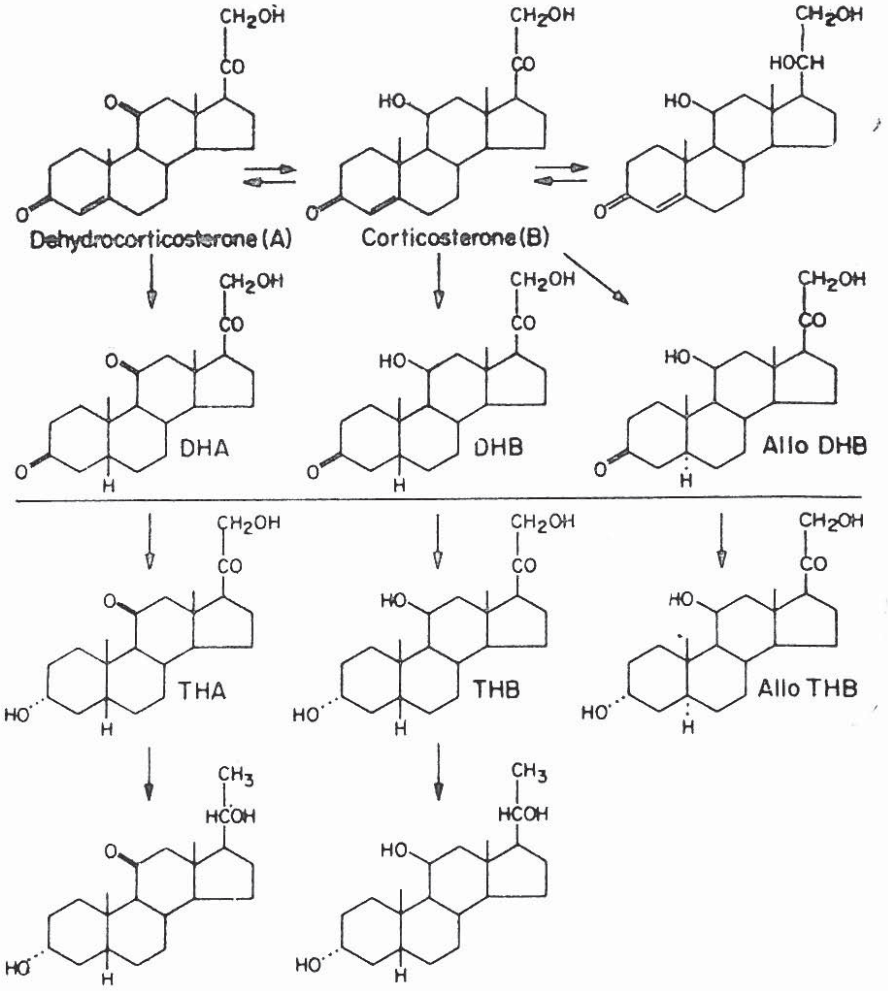
**تبدیل کورتیزول به ۱۷ کتوستروئیدها :**

با از دست رفتن زنجیر کناری‌ــ کورتیزول به‌ترکیبات ۱۹ کربنی تبدیل میشود. این عمل بعد از احیاء حلقه A صورت میگیرد . چون استروئیدهای ۱۹ کربنی حاصله‌بصورت $5\beta$ میباشند بنابراین ۱۷ کتوستروئید های حاصله بفرم $11\beta$ — Hydroxy یا 11—Oxoaetiocholanolone خواهد بود . ایزومر $5\alpha$ مربوط به $11\beta$— Hydroxyandrosterone نیز بمقدار کم تشکیل میشود . تقریبا۱۲ــ۲ درصدکوروتیزول به ۱۷کتوستروئید تبدیل میشود . با شرح فوق باید دانست‌که ۱۷ کتوستروئیدهای با منشاء آدرینال از کتوستروئید های منابع دیگر متفاوت‌اند واین اختلاف را با گروه11—OXY در ملکول ۱۷ کتوستروئید های آدرینال نشان میدهند .

**٦ــ کاتابولیسم کورتیکوسترون :**

رآکسیونهای عمده‌ای‌که در متابولیسم کورتیکوسترون صورت میگیرد شبیه رآکسیونهائی است که درمتابولیسم کورتیزول انجام میگیرد . ابتداء اکسیدا سیون گروه

11B — Hydroxyl صورت گرفته و در نتیجه
11—Dehydrocorticosterone
حاصل میشود . اجسام حاصله پس از احیاء شدن در حلقه A تبدیل به مشتقات تتراهیدره میگردند . بعلاوه از احیاء گروه هیدراکسیل کربن شماره ۲۱ نیز ترکیبات 21— Deoxy مانند پریگنان تریول گزارش داده‌اند .



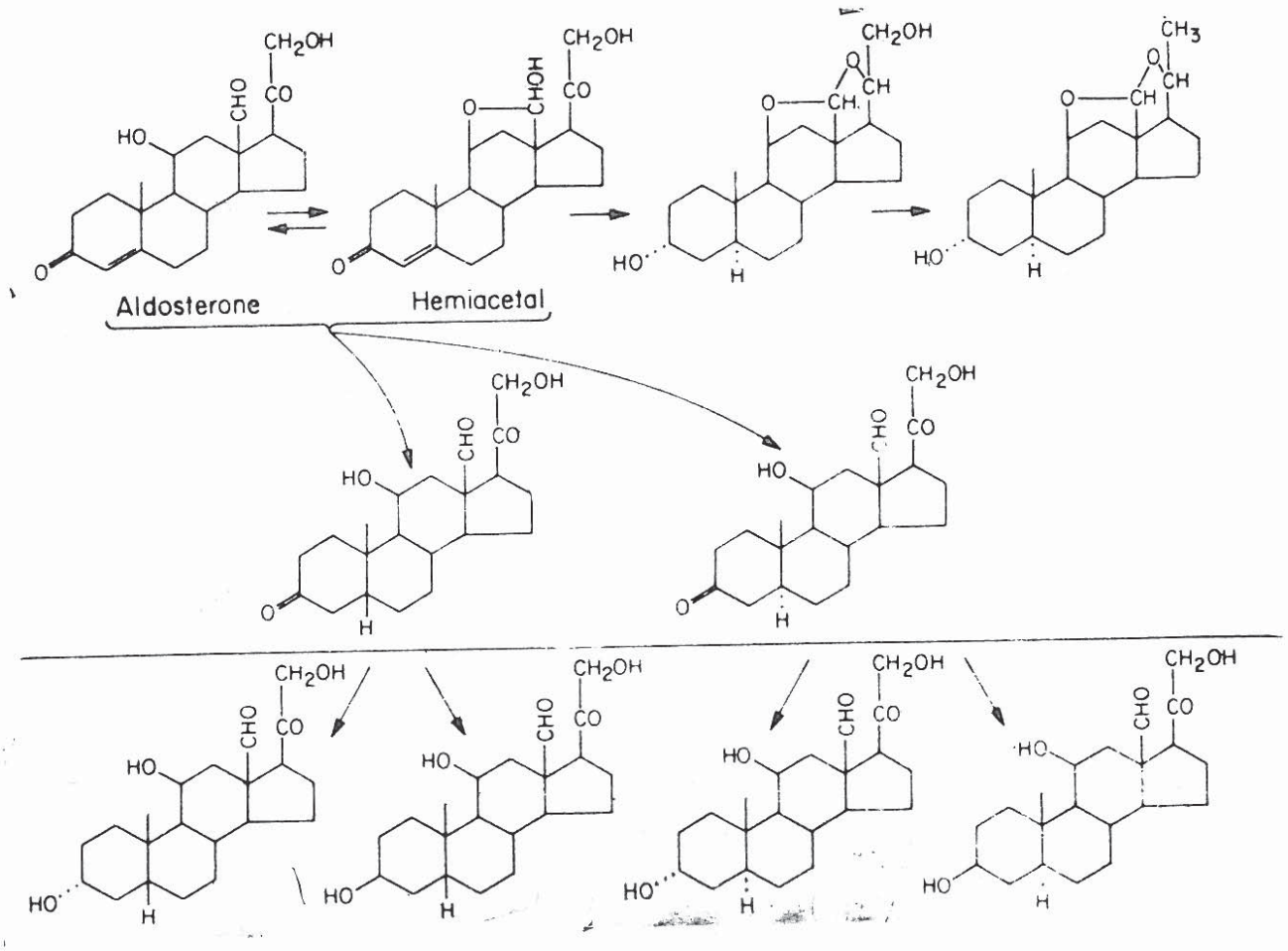

شکل ۳ــ کاتابولیسم کورتیکوتیزون

**۷ــ کاتابولیسم آلدوسترون :**

اگرآلدوسترون رادیواکتیو بمریض تجویزشودبیش‌از ۹۰ درصد رادیو اکتیویته ظرف ٤٨ ساعت در ادرار پیدا میشود و تقریبا ٦٠ درصد رادیواکتیویته بصورت متابولیتهای کونژوگه با اسید گلوکورونیك موجود است. از نقطه نظر کمی‌احیاء حلقه A دارای اهمیت است ودرنتیجه‌تتراهیدرو‌آلدسترون تشکیل میشود که در آن گروه آلدئیدی ۱۸ دست نخورده باقی میماند این متابولیت ٤٠ــ٢٠ درصد آلدوسترون ترشح شده را تشکیل میدهد .

مشتق عمده دیگر آلدوسترون که در ادرار پیدامیشود ازنوع غیرعادی است . دراین مشتق بدون اینکه حلقه A قبلا احیا شود آلدوسترون کونژوگه میشود . این‌گونژوگه بصورت Oxo-Aldosterone —3شناخته‌شده‌است. امروزه‌بیشتر معتقدند آلدوسترونی که با اسید گلوکورونیك در کربن شماره ۱۸ بصورت کونژوگه در میآید برخلاف کونژوگــه تتراهیدروآلدسترون این کونژو بوسیله آنزیم
$\beta$ — Glucuronidase
کاملا هیدرولیز نمیشود ولی به‌آسانی در درجه حــرارت

آزمایشگاه در PH=1 هیدرولیز شده و آلدوسترون آزاد تولید میگردد ، که اساس سنجش این هورمون است. این کونژوگه ۱۰ تا ۲۰ درصد آلدوسترون ترشح شده راتشکیل میدهد وتقریبا نصف مقدار فوق در کلیه‌ها تشکیل میشود وبهمین علت است که از طریق تجویز داخل وریدی بیشتر از طریق خوراکی بدست میآید زیرا موقعیکه آلدوسترون از راه خوراکی تجویز میگردد بطور کامل توسط کبد متابولیت میشود و نتیجتا کلیه‌ها نقش موثری دراین‌متابولیسم ندارند .




شکل ٤ــ کاتابولیسم آلدوسترون

## References:


1— Stone, D. and Hechter, O. (1954). Arch. Biochem. Biophys. 51, 457.
2— Haynes, R.C. and Berthet, L. (1957). J. Biol chem. 225, 115.
3— Fukushima, D.K, Bradlow, H.L., Hellman, L., (1960). J. Biol. Chem. 234, 2246.
4— Jenkins, J.S. (1962) Endocrinology, 70, 267.
5— Dorfman, R.L and Ungar, F. (1965) Metabolism of steroid Hormones Academic Press. London.
6— Jenkins, J.S. (1966). J. Endocr. 34, 51.
7— Jenkins, J.S. and Sampson, P.A. (1967) Brit, Med. J. 2.205.
8— Grant, J.K. (1968) J. Endocrinol, 41, 111.
9— Catt, K.J. (1970) Lancet i, 1097-1104.
10— Lindholm, J. (1973) Acta Endocr, Suppl. 172.