

**ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

Кафедра клинической лабораторной диагностики

**БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ПАТОГЕНЕЗА ВРОЖДЁННОЙ
ДИСФУНКЦИИ КОРЫ
НАДПОЧЕЧНИКОВ**

кандидат медицинских наук, доцент

Беленький Сергей Андреевич

ЗАПОРОЖЬЕ 2016

Врожденная дисфункция коры надпочечников

(*адрено-генитальный синдром*)

группа наследственных болезней,

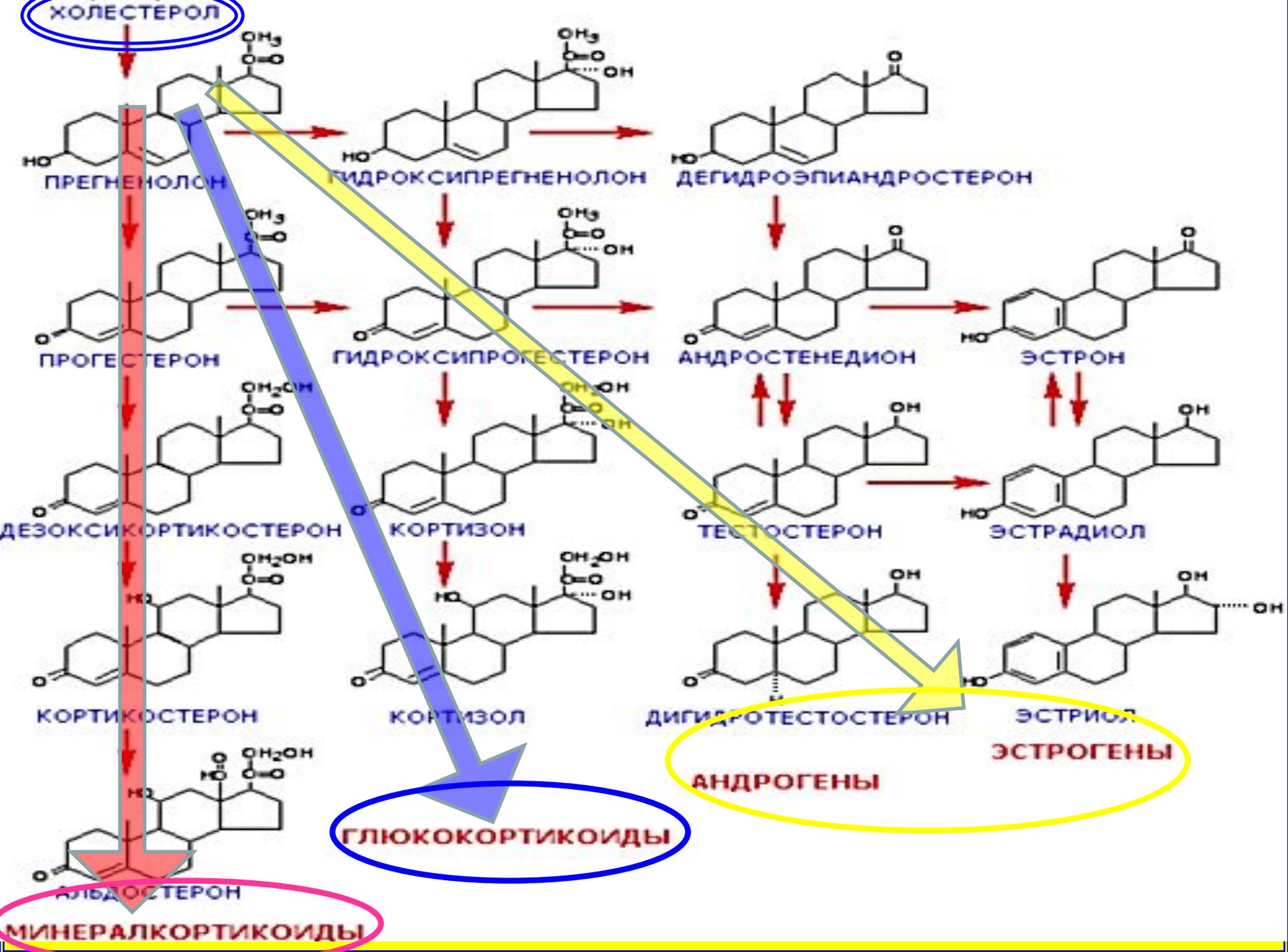
в основе которых лежит
недостаточность ферментов
различных этапов синтеза
стероидных гормонов коры
надпочечников.

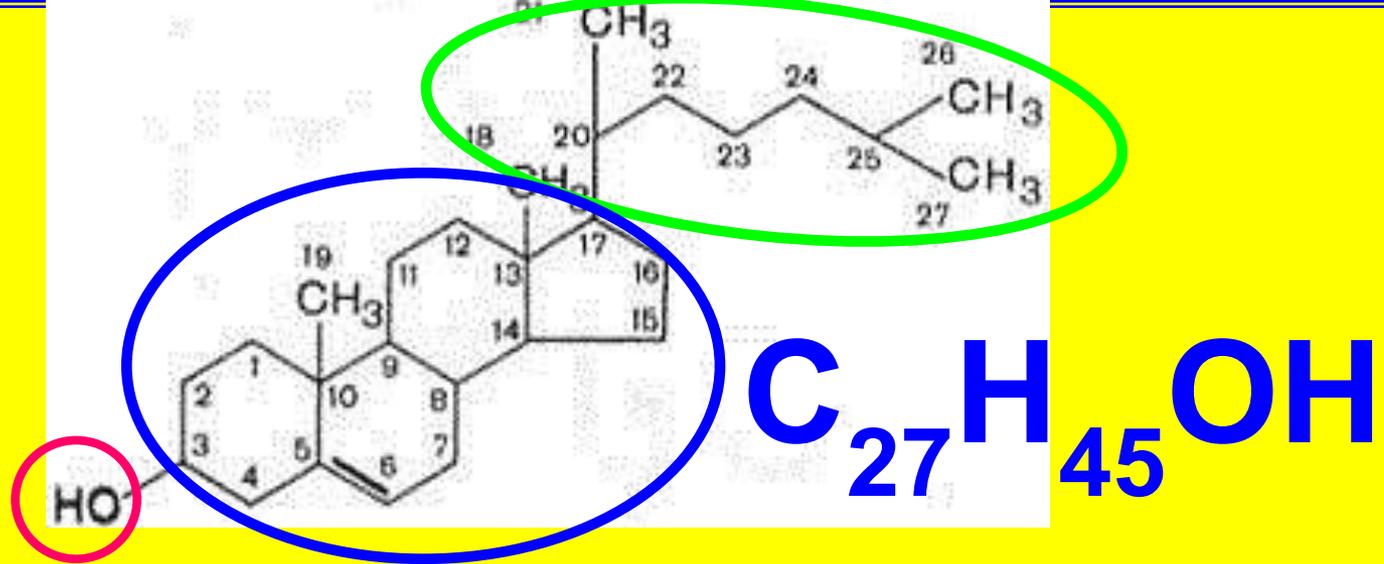
**Тип наследования –
*аутосомно-рецессивный.***

Частота 1:5000-1:12000.

**Поздняя диагностика,
несвоевременная и некорректная
терапия приводят к тяжелым
последствиям:**

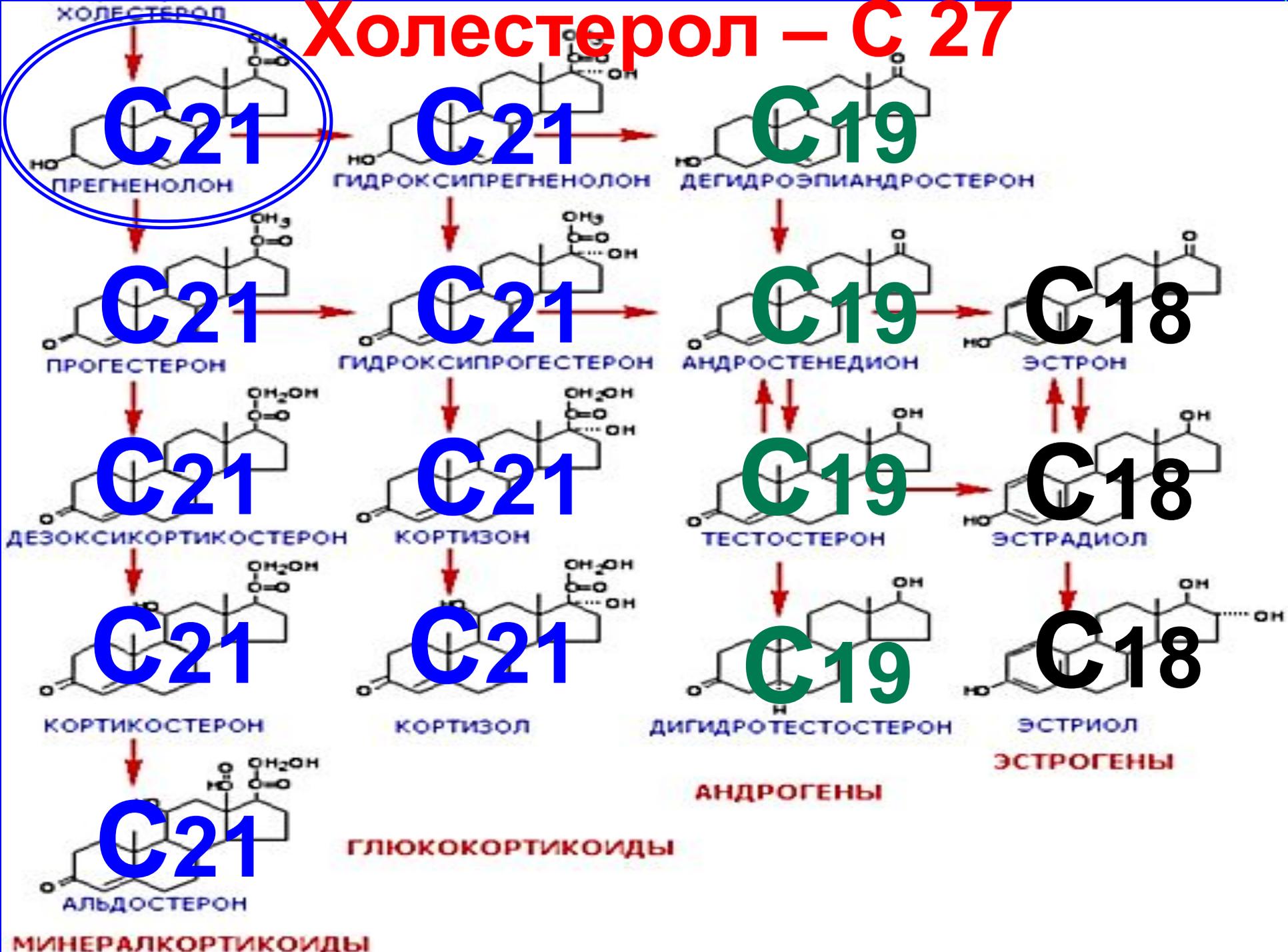
**гибели ребенка от сольтеряющих
кризов, ошибками в выборе
половой принадлежности (*при
выраженной вирилизации
наружных гениталий у девочек*),
нарушениям роста и полового
созревания, бесплодию.**





ХОЛЕСТЕРОЛ – *природный
непредельный
липофильный спирт
(семейство **стиролов**)* –

Холестерол – С 27



Синтез кортикостероидов находится под контролем гипоталамуса и гипофиза.

Гипоталамус в пульсирующем режиме выделяет **кортико-либерин (*стимулы секреции – начало светового дня, прием пищи*).**

Под его влиянием гипофиз образует **АКТГ, активирующий рецепторы на поверхности клеток коры надпочечников.**

Под влиянием **АКТГ** активируются 3 ключевых энзима, участвующих в синтезе глюкокортикостероидов:

Холестеролэстераза – фермент, освобождающий холестерин из эфиров внутриклеточных депо

StAR-протеин (Steroidogenic acute regulatory protein) – челнок, переносящий холестерин в митохондрии

P_{450SCC} – фермент, отщепляющий боковую цепь холестерина при синтезе прегненолона

Синтез стероидов проходит в митохондриях и гладком эндоплазматическом ретикулуме



ФЕРМЕНТЫ СИНТЕЗА СТЕРОИДОВ

C₂₀₋₂₂-лиаза (десмолаза) – митохондрии

C₁₇₋₂₀-лиаза (десмолаза) – митохондрии

3 β -гидроксистероид-дегидрогеназа – гладкая ЭПС

21-гидроксилаза – гладкая ЭПС

17 α -гидроксилаза – гладкая ЭПС

11 β -гидроксилаза – митохондрии

18-гидроксилаза (метилоксидаза I и II)

$\Delta^{5,4}$ -изомераза – гладкая ЭПС

ФЕРМЕНТЫ СИНТЕЗА СТЕРОИДОВ

Новое название	Старое название
P450 scc (<i>side chain cleavage</i>)	20:22-десмолаза
P450 C17	17:20-десмолаза
P450 C21	21-гидроксилаза
P450 C11	11 β -гидроксилаза
P450 агом	Ароматаза

Дефект фермента

Клиническая форма врожденной дисфункции коры надпочечников

20,22-десмолаза

Гиперплазия коры с тотальной стероидной недостаточностью и сольтеряющим синдромом

3 β -гидрокси-стероид-ДГ

Гиперплазия коры с сольтеряющим синдромом и мужским псевдогермафродитизмом

21-гидроксилаза

Гиперплазия коры (сольтеряющая, вирильная, стёртая формы)

Дефект фермента

Клиническая форма врожденной дисфункции коры надпочечников

17-гидрокси-лаза

Гиперплазия коры с гипертензией и мужским псевдогермафродитизмом

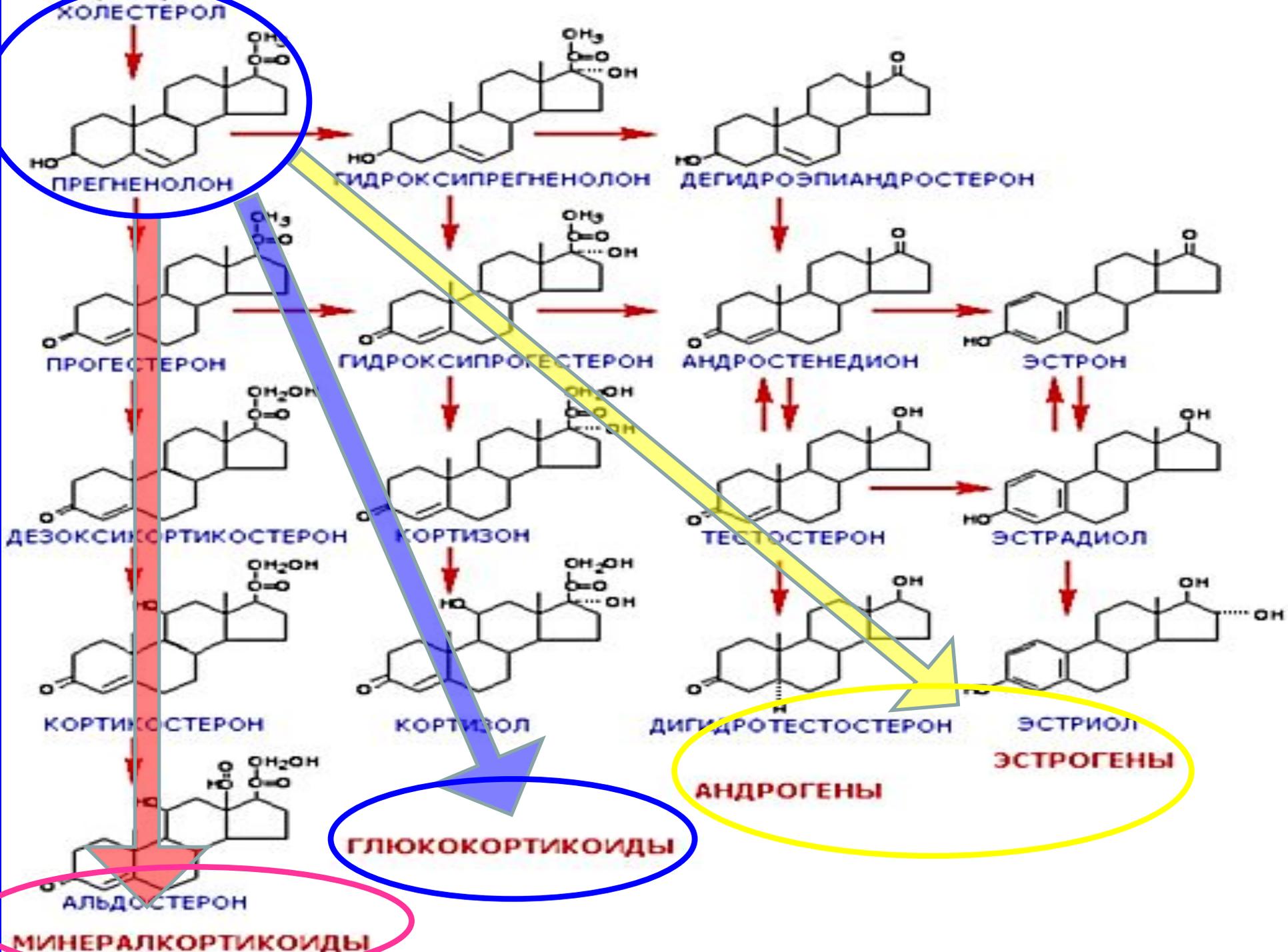
11 β -гидрокси-лаза

Гиперплазия коры с гипертензией и вирилизацией

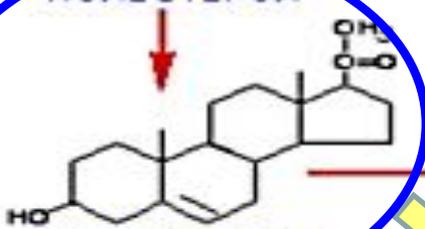
18-гидрокси-лаза

Лёгкая степень соль-теряющего синдрома без гиперплазии коры (!)

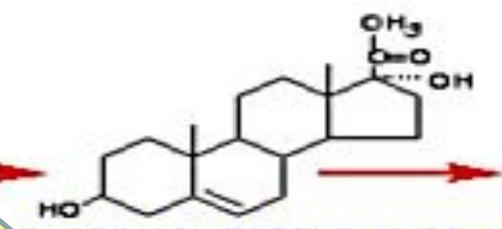
Дефект фермента	Изменения содержания стероидов		
	глюкокортикоиды	минералокортикоиды	андрогены
20,22-десмолаза	- - -	- - -	- - -
3-β-гидрокси-стероид-ДГ	- - -	- - -	+
21-гидроксилаза	- - -	N/- - -*	+ + +
17-α-гидроксилаза	- -	+ + +	+ + / +
11-β-гидроксилаза	- - -	+ +	+ + +
18-гидроксилаза	N	- / - -	N



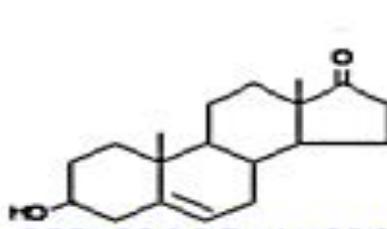
ХОЛЕСТЕРОЛ



ПРЕГНЕНОЛОН



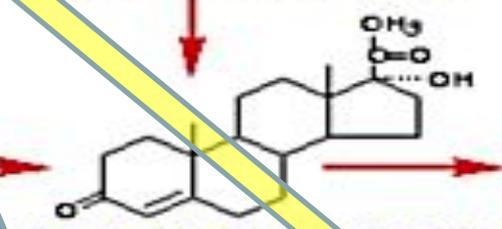
ГИДРОКСИПРЕГНЕНОЛОН



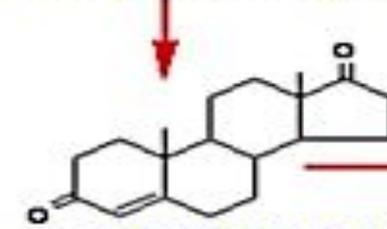
ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОН



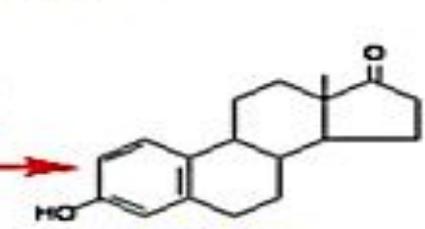
ПРОГЕСТЕРОН



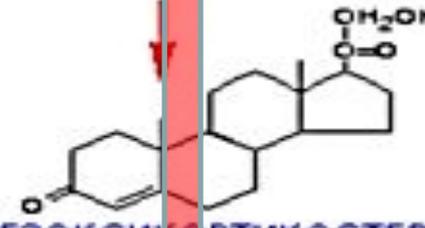
ГИДРОКСИПРОГЕСТЕРОН



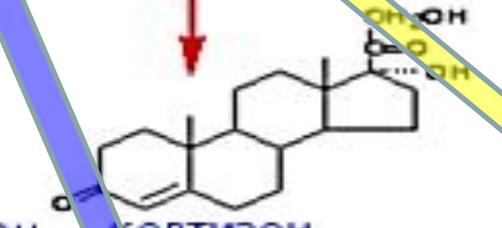
АНДРОСТЕНЕДИОН



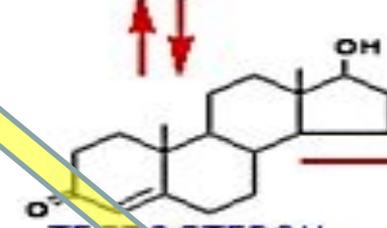
ЭСТРОН



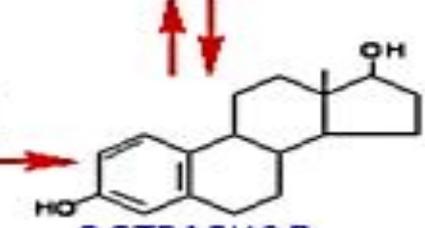
ДЕЗОКСИКОРТИКОСТЕРОН



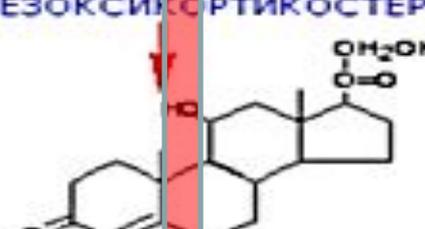
КОРТИЗОН



ТЕСТОСТЕРОН



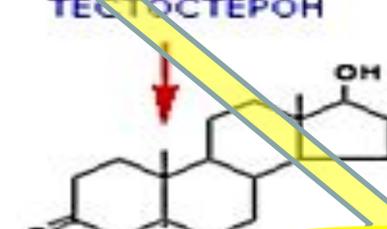
ЭСТРАДИОЛ



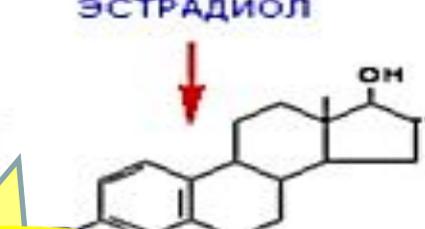
КОРТИКОСТЕРОН



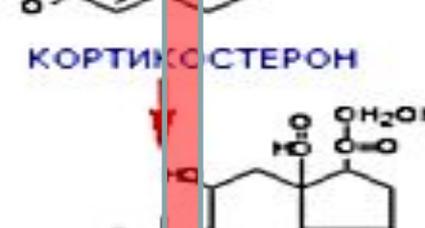
КОРТИЗОЛ



ДИГИДРОТЕСТОСТЕРОН



ЭСТРИОЛ



АЛЬДОСТЕРОН

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

АНДРОГЕНЫ

ЭСТРОГЕНЫ

МИНЕРАЛКОРТИКОИДЫ

СИНТЕЗ ПРЕГНЕНОЛОНА

Митохондриальный фермент –

P450_{SCC} (**C₂₀₋₂₂-лиаза**)

два кофактора – адренодоксин и адренодоксинредуктаза.

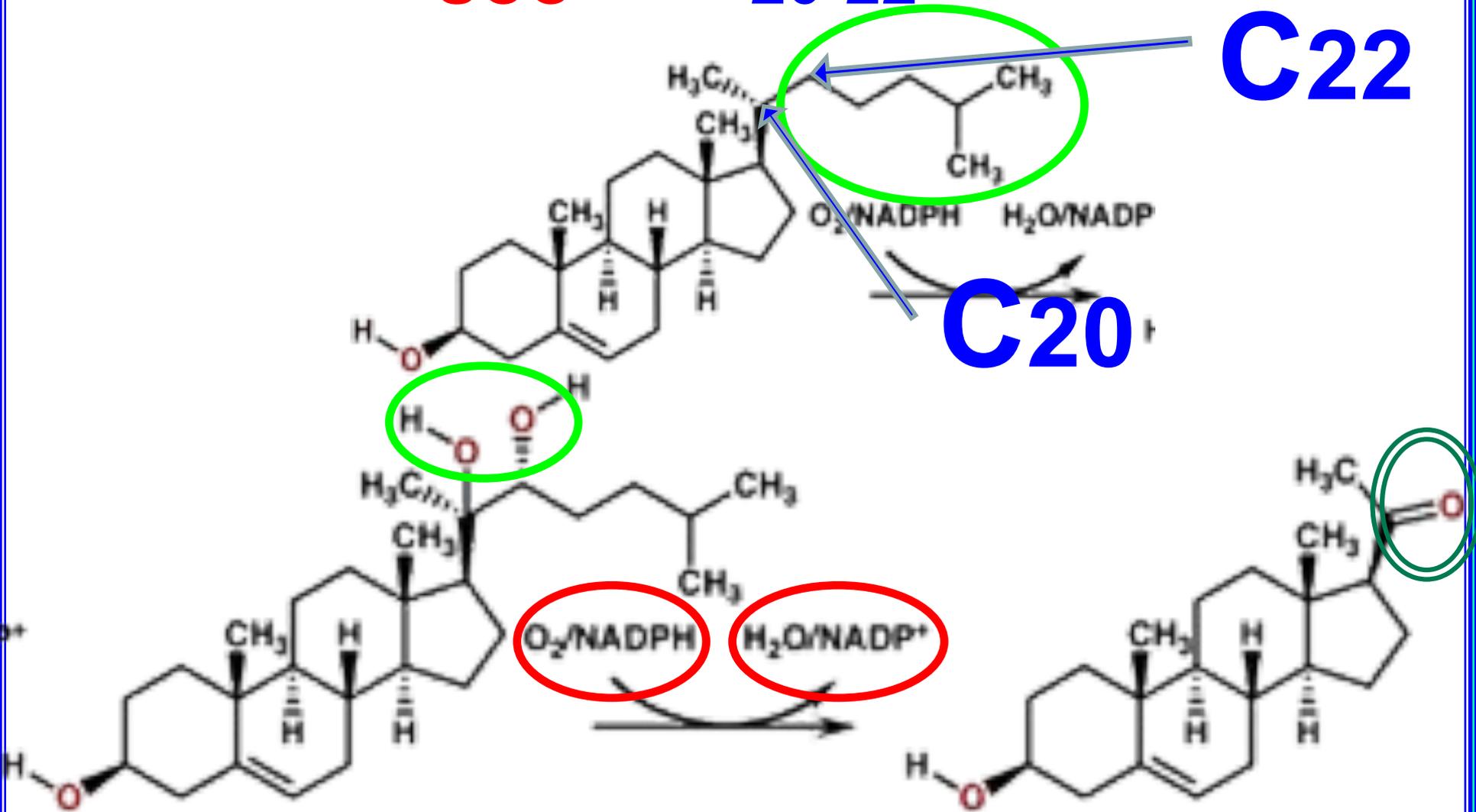
При преобразовании холестерина в прегненолон происходит:

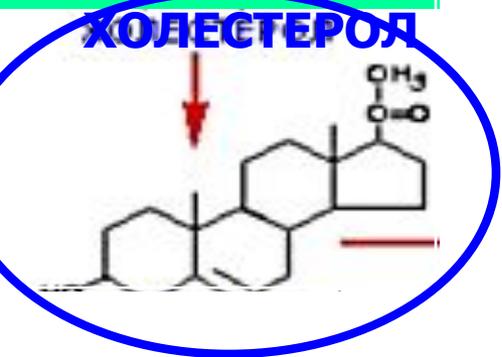
- 20-гидроксилирование
- 22-гидроксилирование
- разрыв связи между углеродами 20 и 22.

СИНТЕЗ ПРЕГНЕНОЛОНА

P450_{scc} (C₂₀₋₂₂-лиаза)

C22





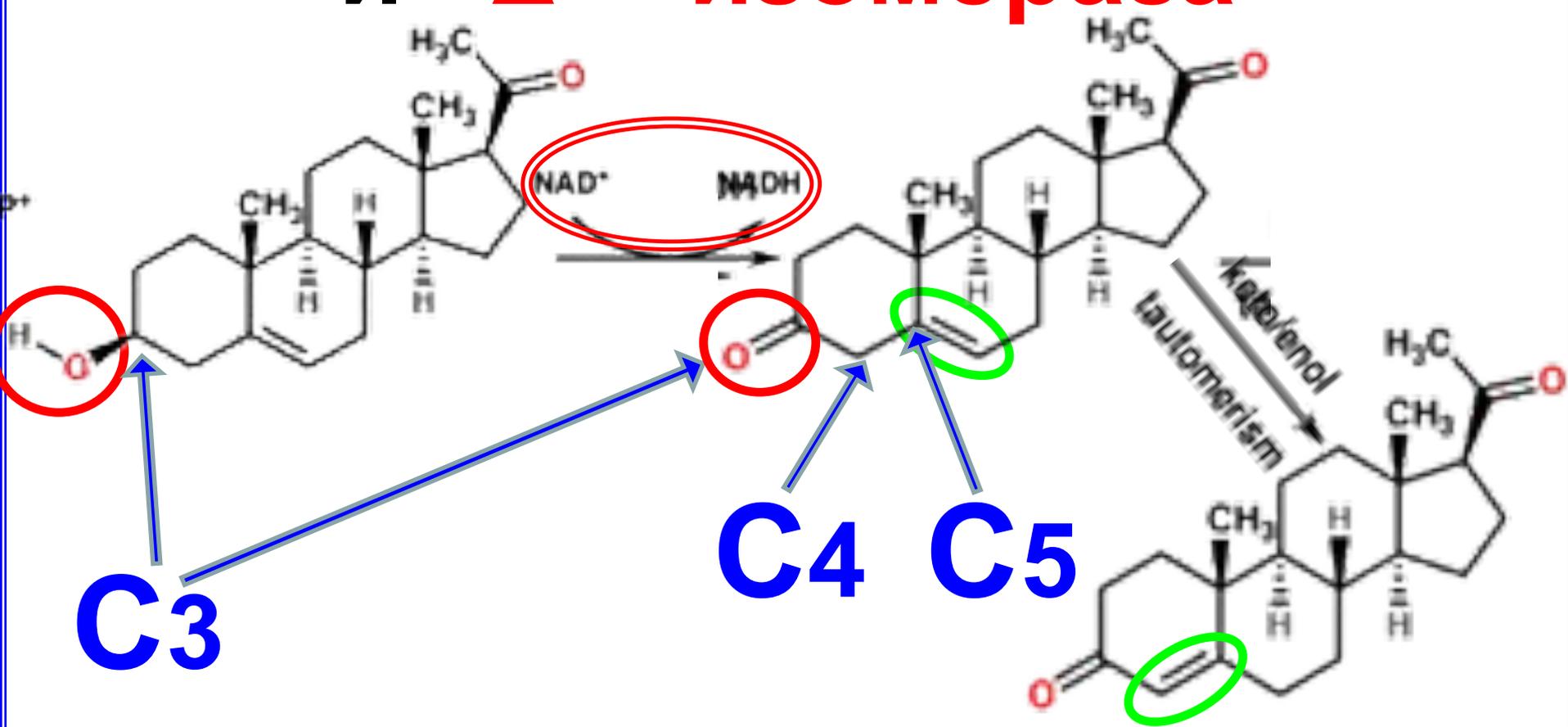
**Дефицит C_{20-22} -лиазы –
липоидная гиперплазия
надпочечников с
тотальной кортикальной
недостаточностью**

СИНТЕЗ ПРОГЕСТЕРОНА

Ферменты гладкой ЭПС –

3 β -гидроксистероид-ДГ

и $\Delta^{5,4}$ -изомераза



Дефицит C_{21} -гидроксилазы

Наиболее часто встречающийся ферментативный дефект стероидогенеза (>90%)

Фермент гладкой ЭПС – $P450_{C21}$

Участвует в синтезе

минерало- и

глюкокортикоидов

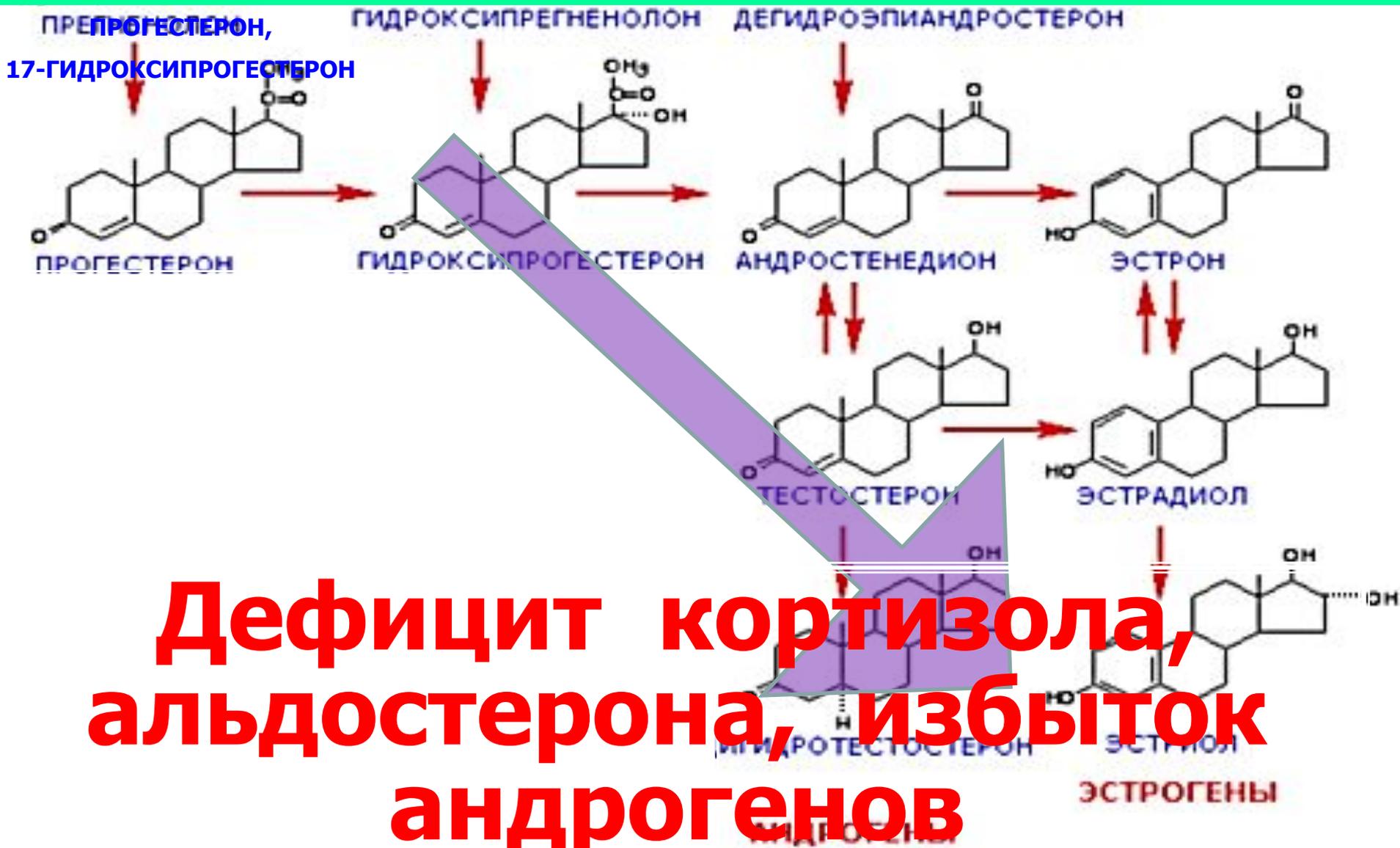
(стероидов $C21$)

Клинические формы

1. Вирильная – 25%
(простая,
компенсированная)

2. Сольтеряющая – > 70%

3. Стертая
(неклассическая)



дефицит кортизола

- гипогликемии,
- судороги,
- вялость,
- пигментация,
- низкое АД

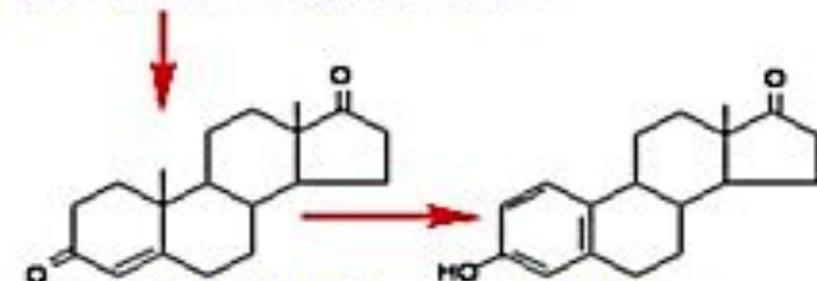
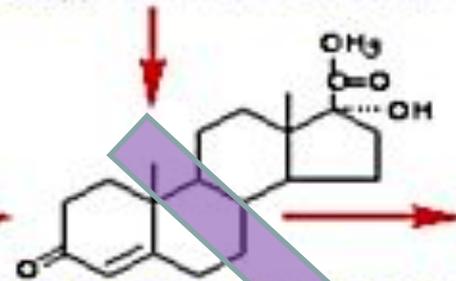
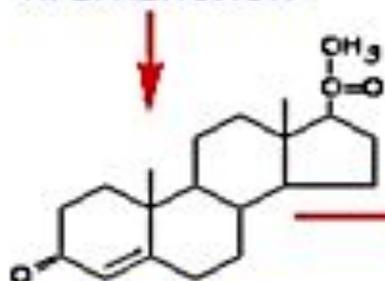
дефицит альдостерона

- потеря веса, рвота
- ↑ T тела,
- ↓ Na, ↑ K,
- метаболический ацидоз
- задержка роста

ПРЕГНЕНОЛОН

ГИДРОКСИПРЕГНЕНОЛОН

ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОН

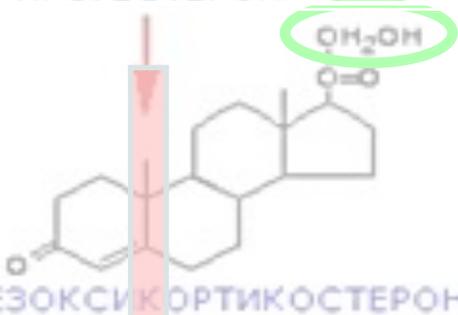


ПРОГЕСТЕРОН

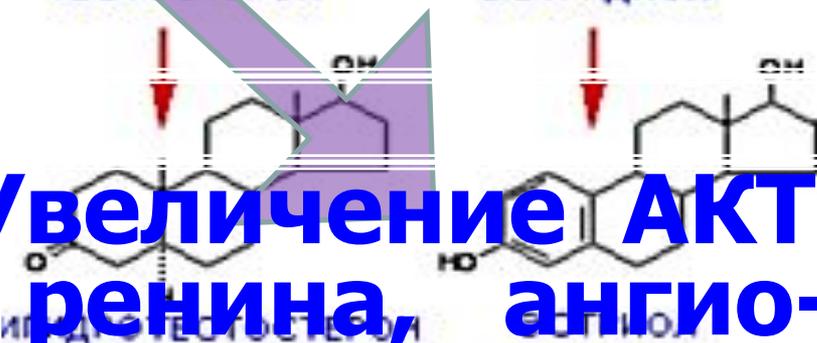
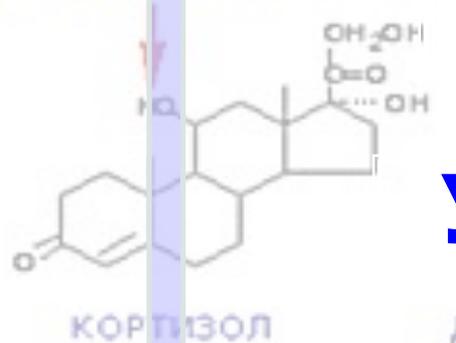
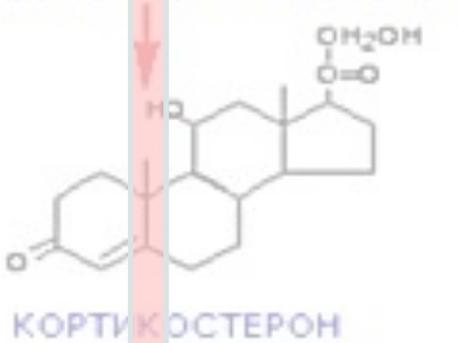
ГИДРОКСИПРОГЕСТЕРОН

АНДРОСТЕНЕДИОН

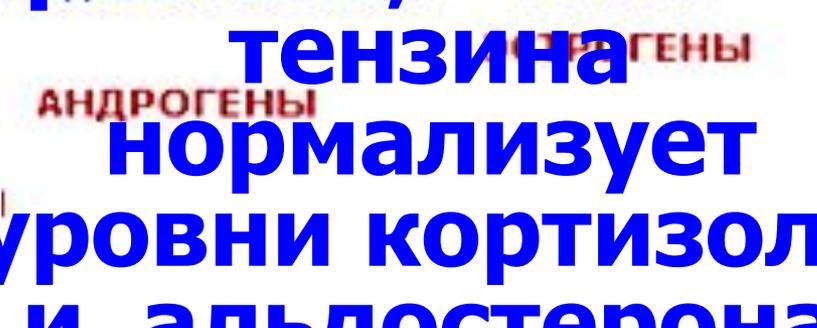
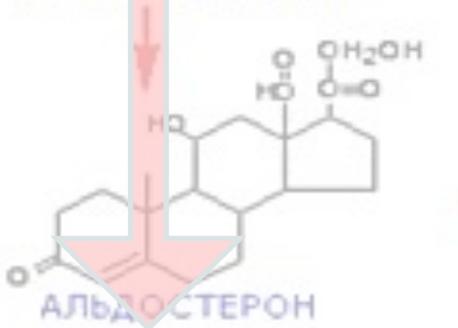
ЭСТРОН



Избыток андрогенов



Увеличение АКТГ, ренина, ангиотензина



нормализует уровни кортизола и альдостерона

МИНЕРАЛКОРТИКОИДЫ

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

АНДРОГЕНЫ

Этиологический фактор

патологии –

мутации в гене **CYP21A2** (цит. P₄₅₀,

семейство **21**, подсемейство **A**,

полипептид **2 – 6 хромосома**),

отвечающего за синтез **P-450c21**,

который катализирует превращение:

– прогестерона в ДОКС

– 17-гидроксипрогестерона в 11-

дезоксикортизол (кортизон).

В этом же регионе находится

псевдоген **CYP21P !!!**

Высокая степень гомологии гена и псевдогена (*они содержат по 10 экзонов и отличаются по 87 нуклеотидам.*) способствует нерцепрокному спариванию и неравному кроссинговеру между сестринскими хроматидами в мейозе, что приводит к **генной конверсии** (*перемещению участка активного гена на псевдоген*) или **делеции**.

Типы мутаций в гене CYP21A2:

- ▶ **делеции** – около 40%
- ▶ **генная конверсия** – 20%
- ▶ **точковые мутации** – 25%.

CYP21A2 локализован на хромосоме
6p21.3 **внутри мультигенного
комплекса HLA**, включающего гены,
продукты которых обеспечивают
иммунные реакции организма.

Кроме того, ген и псевдоген
находятся в тандемной дупликации
с генами, кодирующими
C4A- и **C4B-компоненты
комплемента.**

Клинические формы врожденной дисфункции коры надпочечников и активность P450_c21



Мутации в гене СУР 21А2 и формы ВДКН

Замены АК, локализация	Гомозиготное состояние	Гетерозиготное состояние
Gln 318 Stop		сольтеряющая
Intron 2- сплайсинг		сольтеряющая вирильная
Ile 172 Asn		вирильная
Val 281 Leu		неклассическая
Pro 30 Leu		неклассическая
Pro 453 Ser		неклассическая

Мутации в гене СУР 21А2 и формы ВДКН

Замены АК, локализация	Замены нуклеотидов, локализация	Форма ВДКН
Gln 318 Stop	локус 1996	сольтеряющая
Ile 172 Asn	локус 1100	вирильная
Val 281 Leu	локус 1685	неклассическая
Pro 30 Leu	локус 89	неклассическая
Pro 453 Ser	локус 2580	неклассическая

Мутации в гене CYP 21A2 и формы ВДКН



Неонатальный скрининг дефицита P450_c21

Определение 17-гидроксипрогестерона из пятна крови на фильтровальной бумаге

Цель:

- Доклиническое выявление дефицита 21-гидроксилазы
- Предупреждение сольтеряющего криза
- Выявление случаев ложного женского гермафродитизма

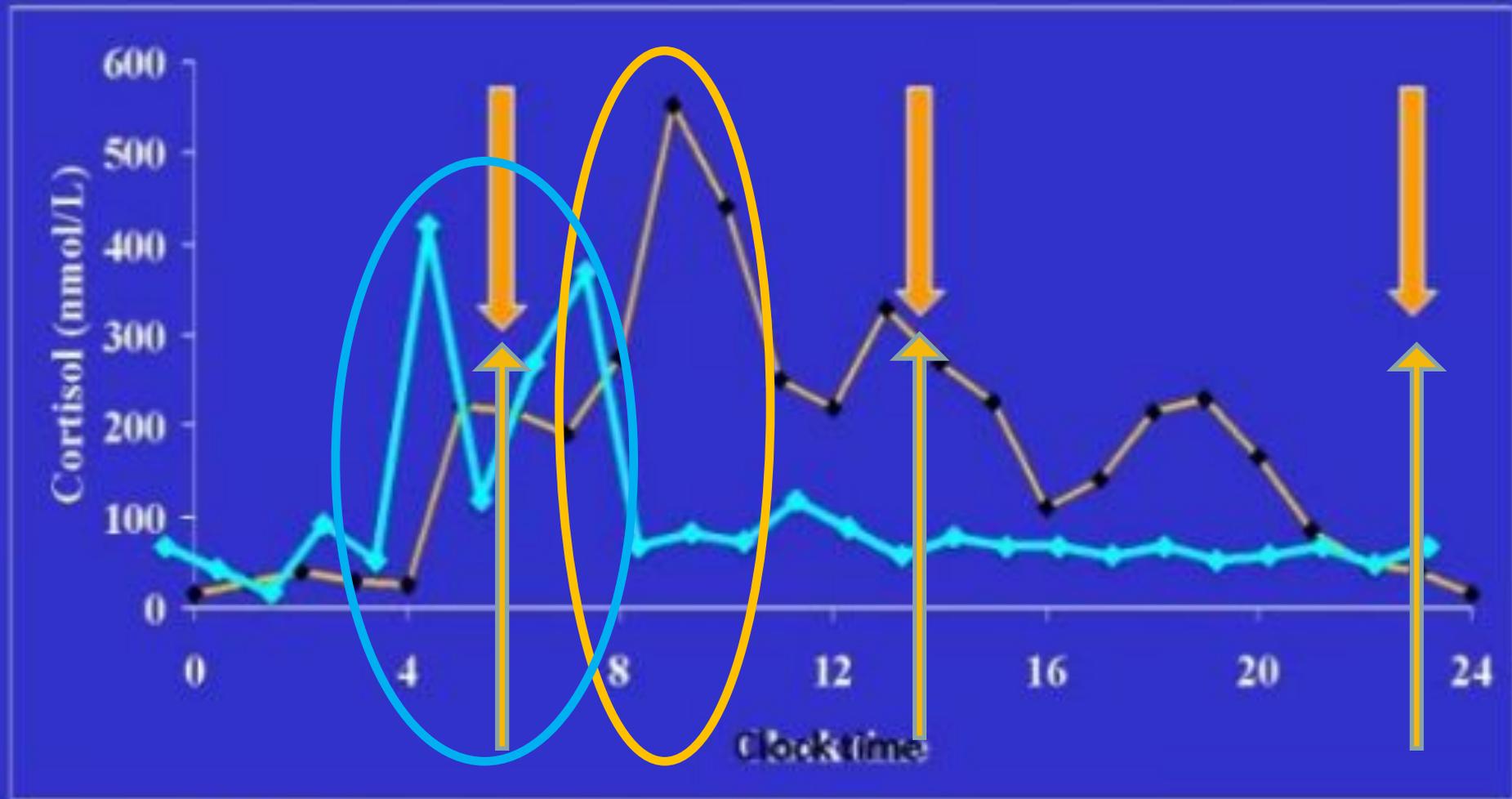
**ВЕРИФИКАЦИЯ В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВЫХ 2 НЕД
ЖИЗНИ!!!**

Мультистероидный анализ

Гормон	Содержание	Норма	
21-Дезоксикортизол	10,4	1,1-5,0	нмоль/л
11- Дезоксикортизол	5,01	1-7,9	нмоль/л
17-ОН-Прегненолон	46,65	0-10.5	нмоль/л
17-ОН-Прогестерон	39,3	0.27-9.08	нмоль/л
Андростендион	4,36	0.5-3.2	нмоль/л
Кортизол	144	150-650	нмоль/л
Кортикостерон	54	3.8-66.5	нмоль/л
Прогестерон	2,07	0-3.0	нмоль/л
Тестостерон	0,96	0.2-1.0	нмоль/л



Компенсация дефицита кортизола



— АКТГ — кортизол

Дефицит C₁₁-гидроксилазы

Митохондриальный фермент –

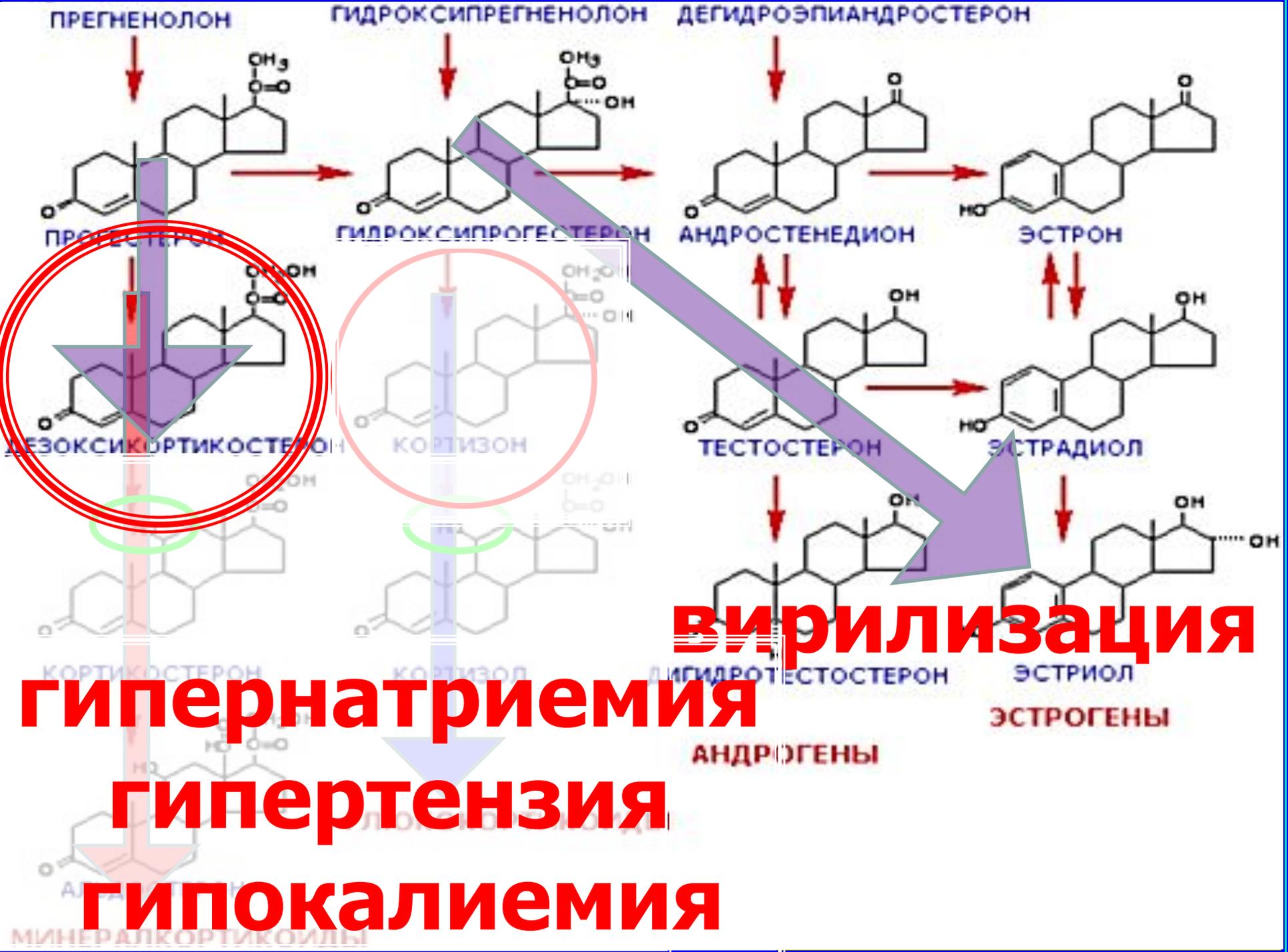
P450_c11

Участвует в синтезе

минерало- и

глюкокортикоидов

(стероидов C21)



вирилизация

гипернатриемия

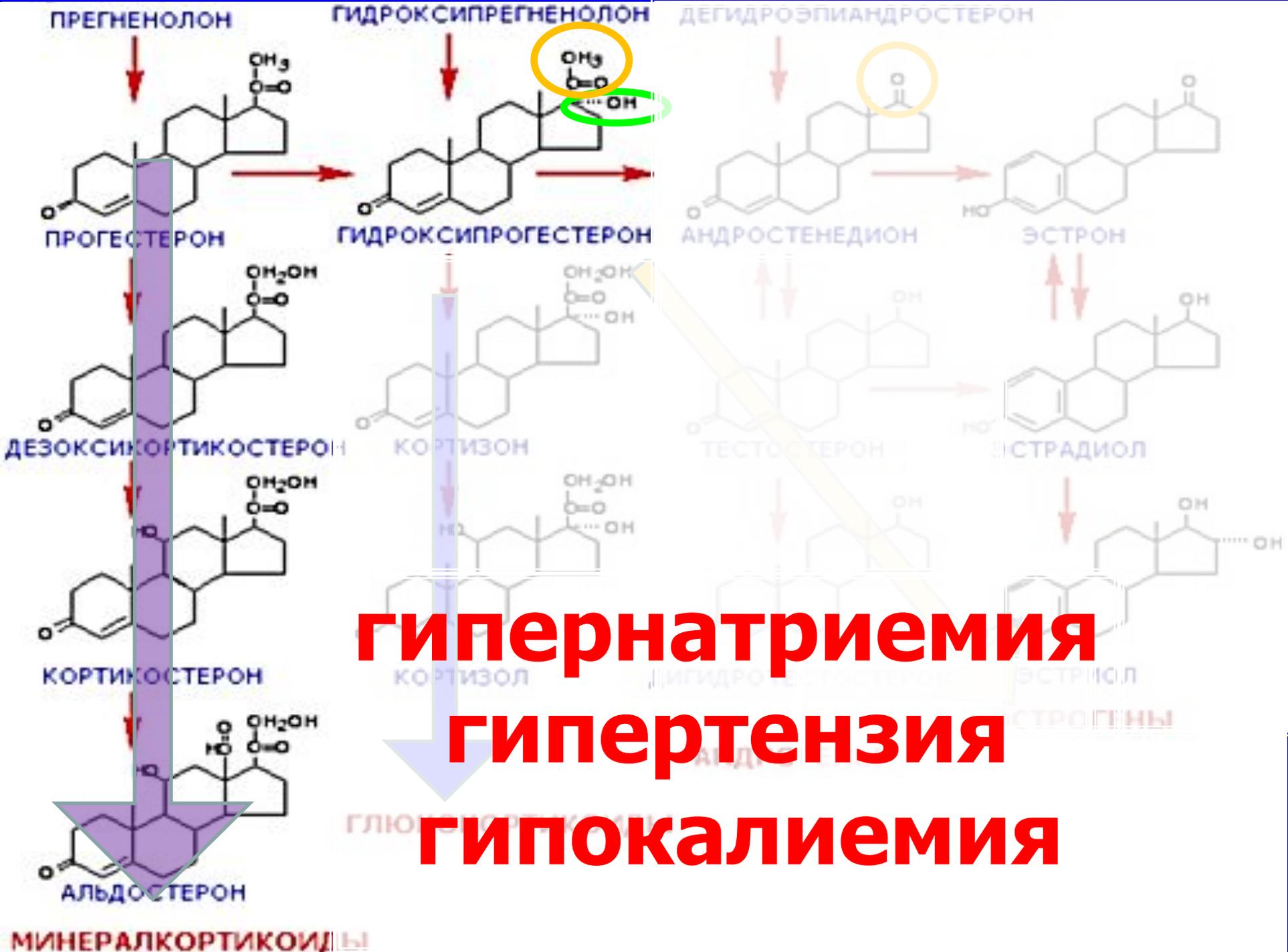
гипертензия

гипокалиемия

Сочетанный дефицит C_{17} -гидроксилазы и C_{17-20} -лиазы

Ферменты гладкой ЭПС и
митохондрий

Участвуют в синтезе
глюкокортикоидов и
андрогенов



Дефицит C₁₈-гидроксилазы (кортикостерон- метилоксидазы I и II)

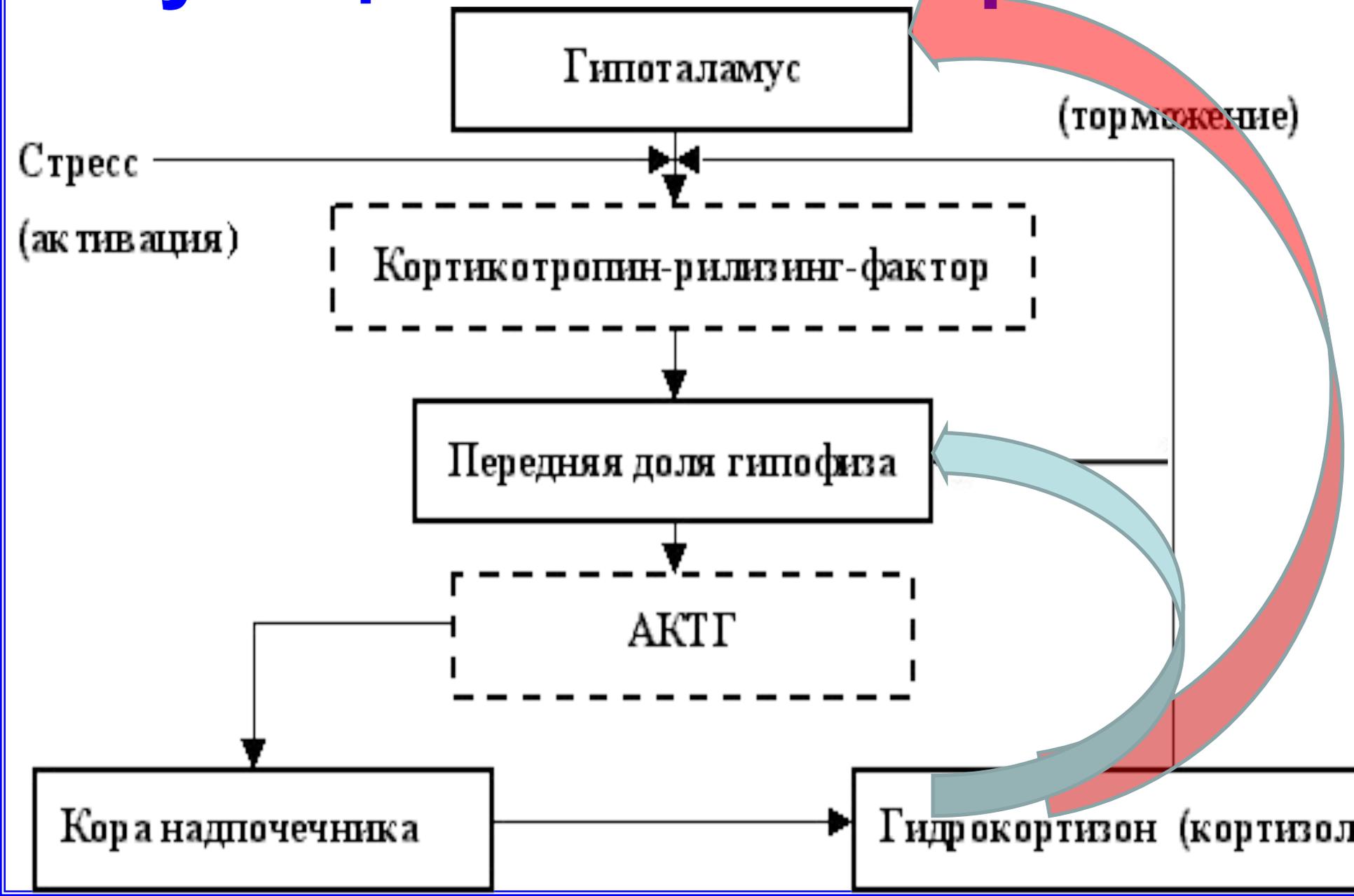
**Ферменты гладкой ЭПС и
митохондрий**

**Участвуют в синтезе
альдостерона**



**Легкий или умеренный
 сольтеряющий синдром,
 АКТГ – в норме,
 нет вирилизации**

Регуляція синтезу кортизола



Процессинг проопиомеланокортина

