

## Prilog sistematici animalnih steroida\*

B. Belia

Medicinski fakultet, Skopje

Primitljeno 12. oktobra 1952.

Izložene su postavke, koje upućuju k racionalnijoj klasifikaciji steroida; animalne steroide treba razmatrati izdvojeno kao jedinstven sistem, jer njihova pojava u životinjskim organizmima ne zavisi od biljnih steroidnih supstancija. Mjesto uobičajenih grupacija (prema fiziološkom djelovanju ili po organima) prikladnija je ona, koja svrstava steroide prema osnovnim ugljikovodicima. Pisac se zalaže za silazni redoslijed počevši od derivata holestana pa do estrana, jer tako bivaju jasnije njihove međusobne pretvorbe *in vivo*, a usto on očiglednije ukazuje na nemogućnost ili malu vjerovatnost nekih pretvorbi. Takva klasifikacija predviđa mjesto i onim steroidnim supstancijama, kojih fiziološko djelovanje još i ne poznajemo, pa su zasad izvan klasifikacije aktivnih hormonalnih supstancija; osim toga ona dopušta interpolaciju međuprodukata, pa čak i ekstrapolaciju derivata viših od holestana. Pisac, najzad, smatra, da je s didaktične strane takva sistematika korisna, jer omogućuje, da se i s manjim brojem prikaza konstitucija pojmovno obuhvati problematika steroida u cjelini.

Sistematika animalnih steroida postaje nužda, pogotovu u nastavi, gdje se teži dati zaokružena predodžba cjelokupne njihove problematike, a pritom se želi izbjeći prikazivanje odveć velikog broja steroidnih individua. Iz originalne i prikazne literature<sup>1</sup> proizlazi, da je velik broj dosad otkrivenih prirodnih animalnih steroida dao mogućnosti, da se sav taj materijal sredi i prikaže kao cjelina, koja obuhvata ne samo supstancije srodne među sobom po strukturi, već se pritom nameće i zaključak, da kompletan ovaj materijal predstavlja i g e n e t s k i jedinstvenu cjelinu. Odgovoriti prednjoj postavci znači imati pred sobom razrađeni sistem, koji će nam omogućiti, da se snademo. I u tom pogledu učinjeno je već mnogo; osobito je bila odlučna stara podjela sterina (sterola) na zoosterine, fitosterine i mikosterine. Čini se, da tada nije bilo još pretenzije, da ta podjela postane osnova za pravu fiziološko-kemijsku sistematiku. Kasnije je, međutim, istraženo u više smjerova, da su životinjski organizmi — isto kao i biljni — sposobni, da sami sintetiziraju supstancije steranskih struktura iz nižih molekula<sup>2</sup>. Osim toga utvrđeno je, da se biljni steroli s hranom ni ne resorbiraju iz digestivnog aparata te ni ne ulaze u metabolizam životinja<sup>3</sup>; životinjski su organizmi, dakle, u sintezi steroida potpuno autonomni. Ta konstatacija i čini spomenutu podjelu sterola danas još opravdanim; teško bi se igdje u biogenom materijalu mogla izvesti

\* Priopćeno na sastanku kemičara FNRJ i I. kongresu za čistu i primijenjenu kemiju NR Hrvatske, Zagreb, u oktobru 1952.

tako izrazita podjela, t. j. da se između procesa pretvorbe biljnih i životinjskih biogenih produkata postavi tako nepremostiva granica. No ne samo to, nego sve se više nižu rezultati istraživanja, koji ukazuju na to, da animalni steroidi u svojim pretvorbama, počevši od holesterola pa dalje do steroidnih hormona, čine jedinstveno razgranano stablo. Smatramo, da bi u udžbenicima i kemije i fiziologije, i u prikaznoj literaturi uopće, trebalo tu genetsku povezanost isticati reljefnije, nego što se to obično provodi ili se čak potpuno zanemaruje. Ova naša izlaganja upravo i teže tome, da se samom klasifikacijom steroida istakne i njihova fiziološko-kemijska povezanost.

Obično se klasifikacija provodi tako, da se steroidi grupiraju kao produkti pojedinih organa ili kao nosioci pojedinih fizioloških djelovanja. Takva nas podjela ne može sasvim zadovoljiti, stoga što se na pr. pojedini steroidni hormoni ne stvaraju samo u jednom organu<sup>4</sup>, a i stoga, što isti hormoni nemaju samo jedno fiziološko djelovanje u organizmu. Ali (pored holesterola, žučnih kiselina i steroidnih hormona) iz animalnog su materijala izolirani i kemijski definirani i drugi steroidi<sup>5</sup>, kojih fiziološku ulogu još točno ne poznajemo, kao i takvih, koji se ponašaju u organizmu indiferentno. Njih ne bismo mogli sretno uvrstiti u grupe po rečenom kriteriju: t. j. po organima ili prema fiziološkom djelovanju, no oni svakako predstavljaju intermedijere ili neaktivne rezerve na putu pretvorbe jednih steroida u druge. Potrebno je i takve supstance uvrstiti na način, koji bi zadovoljio. Poteškoća u tome može se savladati, ako se klasifikacija steroida provede onako, kako je uobičajeno u sistematskoj organskoj kemiji kod ostalih temeljnih struktura. Zapažamo, međutim, da se u biokemijskoj literaturi zazire od takvog šematiziranja. Pa čak ni u udžbenicima opće organske kemije nije dosljedno proveden takav način kao kod drugih klasa spojeva, a to baš otežava snalaženje. Stoga se ovim predlaže, da se cjelokupni animalni steroidni materijal već u naslovima grupira po temeljnim ugljikovodicima, iz kojih izvodimo njihove oksid-derivate, oksid-derivate, karboksidi-derivate i dehidro-derivate. To bi bilo tim opravdanije, što je već dosta uobičajeno nazive nekih steroidnih struktura izvoditi iz imena temeljnog steroidnog ugljikovodika, pa bi takvu nomenklaturu trebalo naprosto proširiti. Tako bismo mjesto uobičajenih naslovnih grupa (na pr. estrogeni hormoni, kortiko-steroidi, androgeni hormoni i dr.) imali naslovne grupe kao derivate: holestana, holana, pregnana, androstana i najzad estrana. Naročito ističemo netom navedeni redoslijed grupa; iz tih se ugljikovodika izvode svi dosad poznati animalni steroidi, a vjerojatno i oni još nepoznati. Ženski seksualni hormoni, kao pretežno dehidro-derivati estrana, došli su, dakle, na posljednje mjesto ove grupacije; oni i predstavljaju krajnje (niže) produkte bio-oksidativnih zahvata, gdje nam je još ušćuvana steroidna struktura.

Već su izolirani animalni steroidi i sa 28 C atoma, t. j. za 1 C atom više od najvišeg animalnog steroida, holesterola<sup>6</sup>. To ne bi mijenjalo suštinu našeg prijedloga. Trebalo bi samo u nizu iznad holestana ekstrapolirati viši homolog, čiji bi derivati bili zasebna grupa u našoj klasifikaciji. Ništa se u našem prijedlogu ne bi bitno mijenjalo, ako se ukaže potreba, da se interpolira i grupa između holestana i estrana.

Takva klasifikacija po silaznom redoslijedu osnovnih ugljikovodika pruža nam osim toga jasniji uvid u mogućnost kemijsko-fizioloških pretvorbi viših steroida u niže<sup>7</sup>, imajući pritom na umu i steričke odnose, za koje je već utvrđeno, da kod steroida nisu nepromjenljivi<sup>8</sup>. Butenandt dopušta mogućnost, da

se djelomično viši steroidi mogu i izgrađivati od nižih, a ne samo razgrađivati u niže<sup>9</sup>. Ako osmotrimo redosljed temeljnih steroidnih ugljikovodika onako, kako je ovdje predložen, te ako ovamo uvrstimo poznate njihove derivate, postat će nam jasnije predodžbe o mogućnosti sinteze (biosinteze!) viših steroida iz nižih, koje predviđa Butenandt. Moglo bi, na pr. doći do kondenzacije na karbonilnim derivatima androstana do derivata pregnana ili još dalje (dosad još nepoznato), no teško bismo se mogli složiti s pretpostavkom, da bi i derivati estrana mogli biogenom sintezom prijeći u derivate višeg homologa. Tu apodiktičnost zasnivamo na tome, što su nam nepoznata metiliranja ove vrste, t. j. metiliranja na samoj jezgri karbociklusa. Osim toga nam se i kondenzacija karboksiliranjem čini ovdje malo vjerojatnom.

Najzad, u steroide još uvijek ubrajaju i supstancije, koje zovemo vitamini D. Njih bi zapravo trebalo prikazivati u zasebnoj klasi spojeva, bliskih steroidima, iz kojih nastaju; ne bismo ih, dakle, smjeli nazivati steroidima, jer je kod njih steranski ciklus poništen, a s tim u vezi i reakcije, koje zavise od steroidne strukture.

Kao nastavnik, prikazujući animalni steroidni materijal po izloženim principima, uočio sam, da se izlaganja mogu vremenski znatno skratiti, a da to ne ide na štetu shvatanja problematike steroida. Smatram, da tako obuhvaćen problem predstavlja uopće, a za studenta napose, veću vrijednost nego razbacano ili nedovoljno povezano izlaganje i memoriranje velikog broja konstitucija steroidnih individua, jer omogućuje brzo i egzaktno snalaženje, kad se želi steći pregled ovog zamašnog materijala.

Možda bi ovom načinu prikazivanja trebalo prigovoriti, da krije u sebi mjestimično izvjesna prejudiciranja, jer rezultati istraživanja steroida nisu ni izdaleka još u završnoj fazi, no naše poglede izložili smo u nadi, da oni nisu štetni ni onda, kada ih praksa pobije.

#### LITERATURA

- 1) A. Butenandt i G. Schram, *Die Steroide*, iz B. Flaschentraeger i E. Lehnartz, *Physiologische Chemie*, I. Berlin 1951. Str. 391. F. Haurowitz, *Fortschritte der Biochemie* 1938—1947, Basel 1948. str. 76. H. Lettre, H. H. Inhofen, *Über Sterine, Gallensäuren und verwandte Naturstoffe*, Stuttgart 1936. H. W. Strain, *The steroids* iz: H. Gilman, *Organic Chemistry*, II, New-York 1943, str. 1344. P. Karrer, *Lehrbuch der organischen Chemie*, X Aufl., Zürich 1948, str. 753. F. Bubanović, *Kemija*, II/2, III izd., Zagreb, str. 24, 30, 43, 108, 237. A. Režek, *Organska kemija za medicinare*, Zagreb 1949, str. 276, 285, 401, 414. A. V. Paladin, *Udžbenik biološke kemije*, prijevod sa ruskog, Medgiz, 1946, Beograd 1951, str. 117, 346, 353. E. Lehnartz, *Einführung in die chemische Physiologie*, VII Aufl., Berlin 1947, str. 44, 201, 219. M. Florkin, *Introduction a la biochimie générale*, 4 édit., Paris 1946, str. 208. G. Florence i J. Enselme, *Précis de chimie biologique et médicale*, Paris 1950, str. 87. S. Edlbacher, *Fiziološka kemija*, prijevod sa njemačkog, Zagreb 1947, str. 54, 167, 295, 302. A. Hahn, *Grundriss der physiologischen Chemie*, IV Aufl., Stuttgart 1946, str. 60. K. Felix, *Physiologische Chemie*, Heidelberg 1951, str. 37, 330, 339. E. Abderhalden, *Lehrbuch der physiologischen Chemie*, Berlin 1944, str. 47. F. C. Whitmore, *Organic Chemistry*, II ed., New-York 1951, str. 590. G. Pinkus i W. H. Pearlman, *Vitamins a. Hormones*, I, 1943, str. 293. T. Reichstein i C. W. Schoppee, *ibid.*, 1943, str. 345. T. Reichstein i H. Reich, *Ann. Rev. of Biochem.* 15 (1946) 155. L. H. Saret i E. S. Wallis, *Ann. Rev. of Biochem.* 16 (1947) 655. A. Wettstein i F. Benz, *Ann. Rev. of Biochem.* 18 (1949) 355, G. Pinkus, *Ann. Rev. of Biochem.* 19 (1950) 111.

- 2) H. Knauer, *Z. physiol. Chem.* **176** (1928) 151. — R. Schönheimer, *Z. physiol. Chem.* **185** (1929) 119. D. Rittenberg i R. Schönheimer, *J. biol. Chem.* **121** (1937) 235. — R. Sonderhoff i H. Thomas, *Ann.* **530** (1937) 195. A. O. Schally, *Ergeb. inn. Med. u. Kinderheilk.* **50** (1936) 480. T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta* **20** (1937) 978. K. Bloch i D. Rittenberg, *J. biol. Chem.* **143** (1942) 297. K. Bloch i D. Rittenberg, *J. biol. Chem.* **145** (1942) 625.; **159** (1945) 45; **160** (1945) 417. K. Bloch, E. Borek i D. Rittenberg, *J. biol. Chem.* **162** (1946) 441. H. Little i K. Bloch, *J. biol. Chem.* **183** (1950) 33.
- 3) R. Schönheimer, *Z. physiol. Chem.* **180** (1929) 1. R. Schönheimer i D. Yuasa, *Z. physiol. Chem.* **180** (1929) 19. J. T. Basneur i L. Bauman, *J. biol. Chem.* **121** (1937) 1. G. Schramm i A. Wolf, *Z. physiol. Chem.* **263** (1940) 73. A. Butenandt, 1. cit. F. Haurowitz, 1. cit.
- 4) A. Butenandt, 1. cit.
- 5) R. Schönheimer, *Z. physiol. Chem.* **160** (1926) 61.; **177** (1928) 143. R. Schönheimer, D. Rittenberg i M. Graff, *J. biol. Chem.* **111** (1935) 183. V. Prelog, L. Ruzicka i P. Stein, *Helv. Chim. Acta* **26** (1943) 2222. V. Prelog, E. Tagmann, L. Ruzicka i S. Liebermann, *Helv. Chim. Acta* **30** (1947) 1080.
- 6) A. Butenandt, 1. cit. H. Wieland i S. Kishi, *Z. physiol. Chem.* **214** (1933) 47. T. Kazuno, *Z. physiol. Chem.* **266** (1940) 11.
- 7) K. Yamasaki i K. Kyogaky, *Z. physiol. Chem.* **233** (1935) 29.; **235** (1935) 34. K. Bloch, B. N. Berg i D. Rittenberg, *J. biol. Chem.* **149** (1943) 511. K. Bloch, *J. biol. Chem.* **157** (1945) 667.
- 8) A. Butenandt, 1. cit. C. W. Schoppee, 1. cit.
- 9) A. Butenandt, 1. cit.

## RÉSUMÉ

### Contribution à la classification des stéroïdes animaux

par

B. Belia

À la classification la plus usuelle des stéroïdes (stérols et dérivés) animaux d'après leur origine et leur action physiologique, l'auteur préfère le classement rationnel de ces corps, qui tient compte uniquement de leur constitution chimique. En traitant les stéroïdes comme dérivés des hydrocarbures saturés correspondants, on obtient les groupes suivants (par ordre descendant): dérivés du cholestane, du cholane, du pregnane, de l'androstane et de l'oestrane. L'auteur souligne la possibilité d'élargir ce système dans l'avenir, ainsi que sa valeur dans l'enseignement de chimie biologique.