

BIOSSÍNTESE DOS ESTROGÊNIOS

HANS WOLFGANG HALBE *

Os hormônios esteróides sexuais representados principalmente pela progesterona, estrogênios e testosterona, estão intimamente correlacionados do ponto de vista bioquímico. Graças ao desenvolvimento dos métodos de estudo da biossíntese hormonal, sabe-se atualmente que êsses hormônios representam etapas de uma longa cadeia de transformações estruturais que se inicia pelo colesterol e termina com o estradiol-17 β . O estudo foi muito facilitado pelo emprêgo dos *esteróides marcados*. De acôrdo com Twombly³⁷, os esteróides marcados têm três vantagens de ordem prática: 1) sendo quimicamente idênticos aos naturais, comportam-se da mesma maneira; 2) seu metabolismo pode ser seguido nas diferentes etapas sem haver necessidade de isolá-los a cada passo; 3) a sensibilidade dos métodos de identificação é tal que pequenas quantidades, dentro de limites fisiológicos, são ainda detectáveis e suas frações isoláveis (tabela).

Principais esteróides marcados empregados no estudo da biossíntese hormonal.

[C₁₄]-4-17 α -hidroxiprogesterona
[C₁₄]-1-acetato
[H₃]-1-acetato
[C₁₄]-4-colesterol
[C₁₄]-26-colesterol
[C₁₄]-4-testosterona
[C₁₄]-4-progesterona
[H₃]-7 α -progesterona
[C₁₄]-21-progesterona
[H₃]-7 α -pregnenolona
[C₁₄]-4-androstenediona
[H₃]-7 α -androstenediona
[C₁₄]-4-19-norandrostenediona

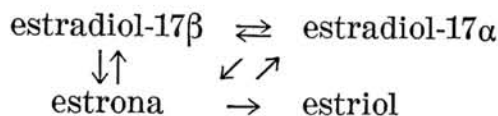
Conceito de estrogênios. Estrogênio é o nome genérico de vários compostos — nem sempre relacionados quimicamente entre si — que diferem na capacidade de produzirem modificações estrais (próprias do estro). Os estrogênios naturais são: estradiol, estrona e estriol. Outros ainda existem, como a equi-

Departamento de Obstetria e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Diretor: Prof. Dr. José B. Medina) — Hospital das Clínicas.

* Médico-Assistente Preceptor.

lina e a equilenina, assinalados por Girard e col. (cit. por Heusghem¹⁵) na urina de éguas prenhes. Tais hormônios, apresentando diferenças importantes na estrutura química, não serão aqui considerados, pois seguem vias de biossíntese diferentes, não havendo interconversão com a estrona.

Heusghem¹⁵ menciona as seguintes relações entre estradiol, estrona e estriol (ver também fig. 1):



O estradiol-17 β e o 17 α são epímeros. A forma predominante no organismo humano é a forma β , sendo 40 vezes mais ativa que a forma α . De acôrdo com Breuer⁴, o estriol apresenta por sua vez mais dois epímeros: o

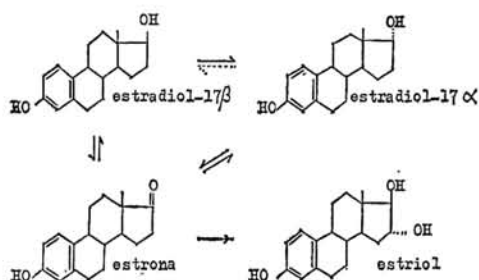


fig. 1 - Relações entre estradiol, estrona e estriol.

16-epiestriol e o 17-epiestriol, êste em menor quantidade (fig. 2). De acôrdo com os estudos de Breuer⁴, Troen³⁶, Ryan²⁹ e Engel e col.¹¹, está fora de dúvida que o estriol e seus epímeros são metabólitos da estrona e do estradiol-17 β .

Com relação à estrona e ao estradiol, sabe-se de acôrdo com Migeon e col.²⁶ que a estrona é ativada no sangue para estradiol, graças à 17 β -ol dehidrogenase, purificada por Jarabak et col.¹⁸ na placenta humana. Portanto, ao que parece, o estradiol-17 β é o composto fundamental que determina a ação estrogênica; uma prova desta hipótese é a presença do composto na fibra uterina em desenvolvimento, em estudo efetuado por Jensen¹⁹.

Os estrogênios foram isolados das gônadas (ovários e testículos), placenta e adrenais. De acôrdo com Wettstein³⁸, nas adrenais existem além dos estrogênios convencionais, aqueles oxigenados em C₁₁, graças à 11-hidroxilase, exclusiva dessas glândulas. Segundo Bulbrook et al.^{5,6}, a persistência de estrogênios urinários após adrenalectomia e ooforectomia bilaterais, é explicada pela presença de tecido adrenal ectópico.

Etapas da biossíntese estrogênica. Admitem-se três etapas nessa biossíntese: 1) Uma via inicial comum compreendida pelo acetato e o colesterol; 2) nas gônadas e na placenta, a via principal que se segue compreende a pregnenolona, progesterona e androstenediona; nas adrenais, a via principal é pregnenolona, deidroepiandrosterona e androstenediona. Ambas podem coe-

xistir nos órgãos mencionados, sendo vias de alternância; 3) a via final comum, representada pela aromatização do anel A da androstenediona ou testosterona com perda do carbono 19, resultando a formação de estrona e/ou estradiol-17 β (fig. 3).

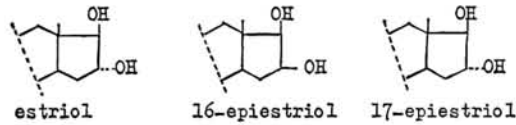


fig. 2 - Estrióis

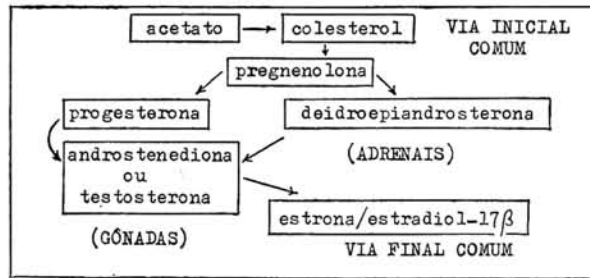


fig. 3 - Etapas da biossíntese estrogênica.

De acordo com Baggett et al.², Hollander & Hollander¹⁶, Huang & Pearlman¹⁷ e Ryan & Smith³⁰, as gonadotrofinas aceleram as diferentes etapas da biossíntese nas gônadas. Já nas adrenais é o ACTH que tem essa função.

Noção preliminar. Esteróides são compostos que apresentam como estrutura fundamental o núcleo ciclopentanofenantreno, denominado por Florkin (cit. por Heusghem¹⁵) de *esterano*. Por comodidade, menos que por sistemática, são os esteróides agrupados em estrogênicos, androgênicos, corticosteróides e progestogênicos, denominações que lembram suas propriedades fundamentais na biologia e sua origem endócrina. Outra classificação considera os esteróides hormonais como derivados do *estrano* (18 átomos de carbono), do *androstano* (19 átomos de carbono) e do *pregnano* (21 átomos de carbono). Todos ocorrem segundo duas configurações espaciais: *cis* e *trans*, exprimindo a posição relativa do hidrogênio do carbono 5 ao hidrogênio do carbono 10 no caso do estrano, ou ao grupo metila do carbono 10 no caso do androstano e do pregnano. Na ocorrência de dupla ligação, o sufixo *ano* é substituído por *eno* (fig. 4).

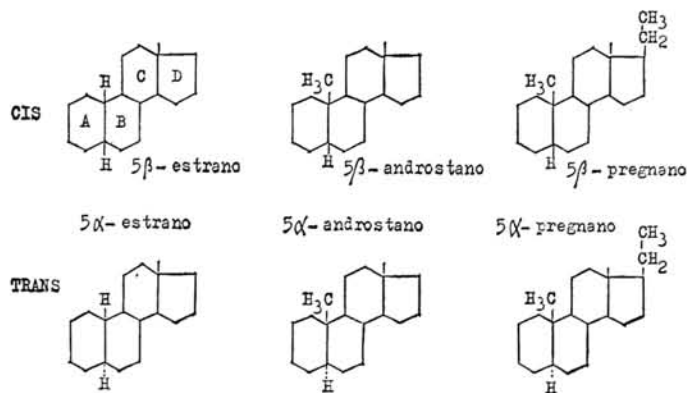


fig. 4 Configuração espacial dos esteróides.

A etapa inicial. A biossíntese de todos os hormônios esteróides inicia-se com o acetato, o qual após cêrca de 30 reações enzimáticas — as principais representadas na fig. 5 — se converte no colesterol. Essa síntese foi efetuada

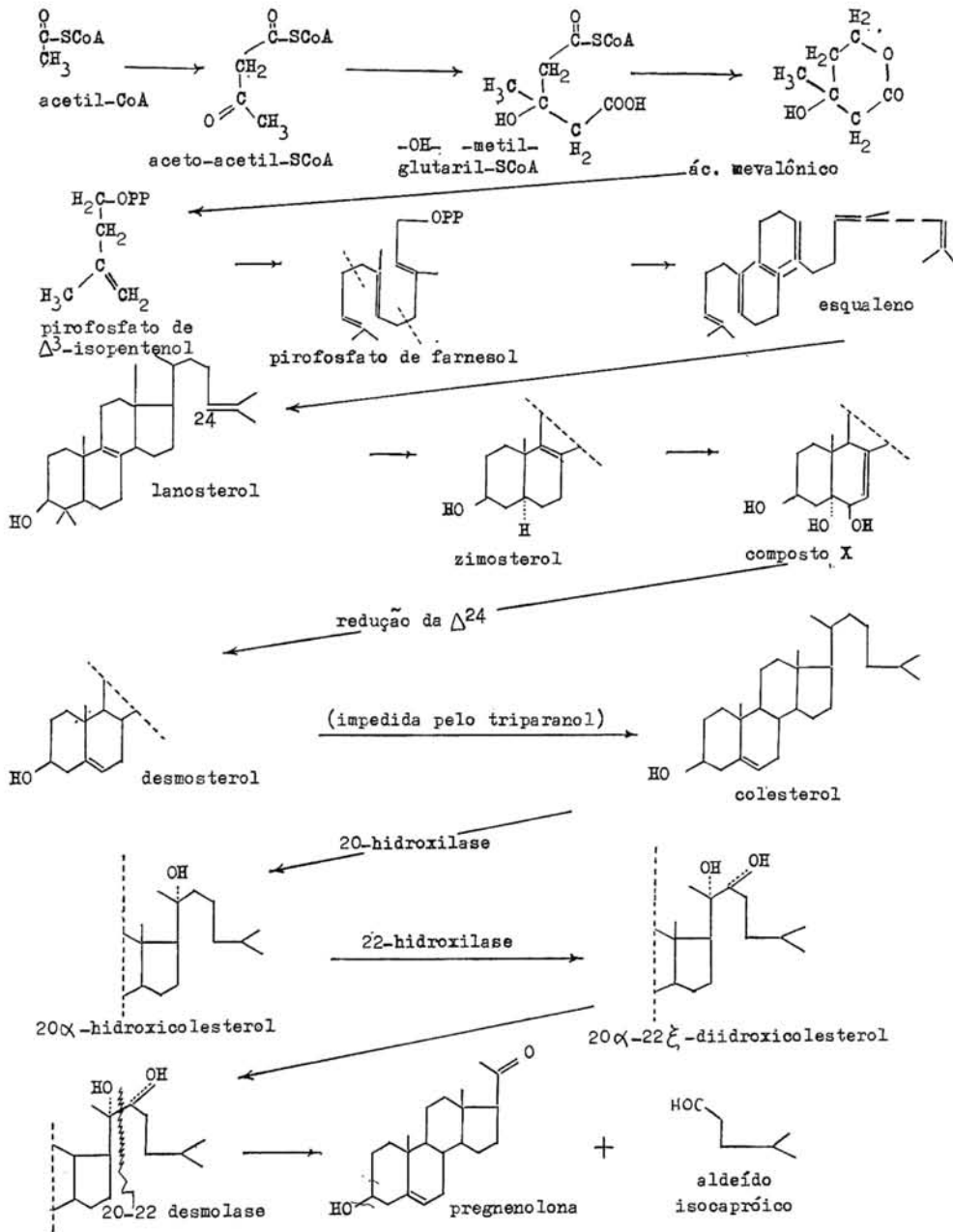


fig. 5 - Formação do colesterol e da pregnenolona.

pela primeira vez por Bloch & Rittenberg em 1942 (cit. por Twombly³⁷) no tecido hepático empregando o acetato de sódio marcado pelo deutério. O colesterol não é estadio obrigatório entre o acetato e os esteróides hormonais. Havendo perturbações na via principal, a célula secretora recorre à vias de alternância, ainda não bem definidas.

O composto que se segue ao colesterol, não importando o produto final, é a pregnenolona. A degradação da cadeia lateral do colesterol converte um composto de 27 átomos de carbono em um de 21 átomos. De acôrdo com Chaudhuri et al.⁷, Shimizu et al.³¹ e Tamaoki & Pincus³⁵, intervêm no pro-

cesso no mínimo três enzimas: a 20-hidroxilase, a 22-hidroxilase e a 20,22-desmolase. De acordo com Ryan²⁹, o TPNH e o oxigênio são elementos essenciais nessas reações. O aldeído isocapróico aparece como produto secundário, resultando da cadeia lateral. Ao lado da pregnenolona, forma-se também cerca de 20% de progesterona, segundo Constantopoulos & Tchen⁸. As principais reações na degradação da cadeia lateral do colesterol acham-se representadas na fig. 5.

Via progesterona-androstenediona. Além de apresentar efeitos biológicos próprios, a progesterona constitui um dos metabolitos intermediários na síntese esteróide hormonal. De acordo com Wettstein³⁸, a progesterona é a etapa inicial da via principal que leva à formação de estrogênios e androgênios nas gônadas e na placenta. Assim, não ocorre nas adrenais onde a progesterona é a etapa inicial da via de biossíntese dos hormônios corticosteróides. A síntese dos androgênios e estrogênios nas adrenais segue, de preferência, a via pregnenolona-deidroepiandrosterona.

Em sua maior parte, a progesterona (Δ^4 -pregnene-3,20-diona) provém da pregnenolona (Δ^5 -pregnene-3 β -ol,20-ona). Ocorre inicialmente, de acordo com Harloc & Talalay¹⁴, a deidrogenação reversível da função 3 β -ol em função cetona, sob influência de 3 β -ol deidrogenase. A seguir, em reação irreversível, o deslocamento da dupla ligação 5(6) para a posição 4 obtém o produto em questão. A reação é catalizada pela Δ^5 -isomerase, isolada em estado cristalino por Kawahara & Talalay²¹.

A degradação da cadeia lateral da progesterona leva à formação da androstenediona (Δ^4 -androstene-3,17-diona) e subseqüentemente a da testosterona (Δ^4 -androstene-17 β -ol,3-ona). Ocorre de início a hidroxilação do carbono 17, catalisada pela 17 α -hidroxilase, dando origem à 17 α -hidroxiprogesterona. Em seguida, ou às vezes precedendo a 17-hidroxilação, dá-se a 20-redução, promovida pela 20-redutase. Essa conversão da função 20-ona em 20-ol, é de importância capital na remoção da cadeia lateral, como o demonstraram Slaunwhite & Samuels³². Quando a redução precede a hidroxilação, obtém-se a 20 α -hidroxi- Δ^4 -pregnene-3-ona, caso contrário forma-se a 17 α ,20 α -dihidroxi- Δ^4 -pregnene-3-ona. Os isômeros 20 β -ol e 17 α , 20 β -ol formam-se em menor quantidade porque a 20-redução obtém de preferência um composto 20 α -ol. Lynn^{22, 23} demonstrou que essas reações exigem o TPNH e oxigênio.

Uma vez obtida a 17 α ,20 α -dihidroxi- Δ^4 -pregnene-3-ona, graças à ação de uma nova enzima, a 17,20-desmolase, há cisão da cadeia lateral formando-se a *androstenediona*. Aparece como produto secundário o ácido acético (fig. 6). Kase et al.²⁰ observaram, como via de alternância, a formação do acetato de testosterona diretamente da progesterona e, a seguir, testosterona e ácido acético.

A testosterona é androgênio mais potente que a androstenediona. Pode derivar diretamente da progesterona por quebra da cadeia lateral ou então, da androstenediona, graças a uma 17 β -ol deidrogenase específica, de acordo com Endahl et al.¹⁰.

Via pregnenolona-deidroepiandrosterona. A formação de androgênios e estrogênios nas adrenais se faz de preferência conservando a dupla ligação na

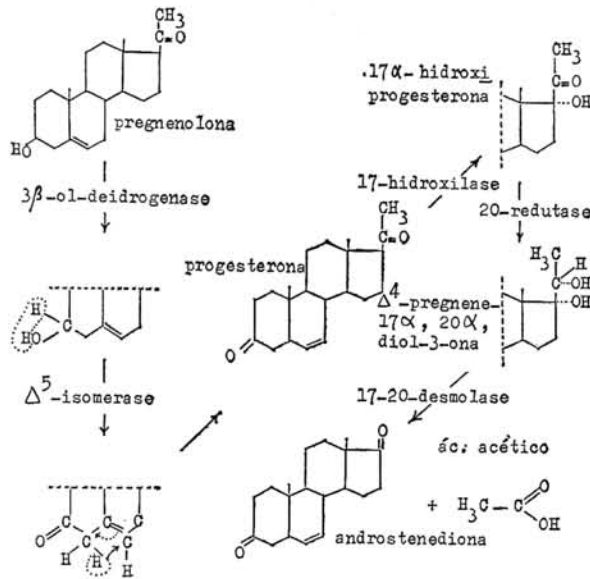


fig. 6 - Formação da progesterona e da androstenediona

posição 5(6) do esterano na etapa inicial. Poder-se-ia argumentar que na posição 4, como acontece no caso da progesterona, o metabolismo adrenal encaminha os esteróides às vias de produção dos mineralocorticóides e glicocorticóides, função principal dessas glândulas.

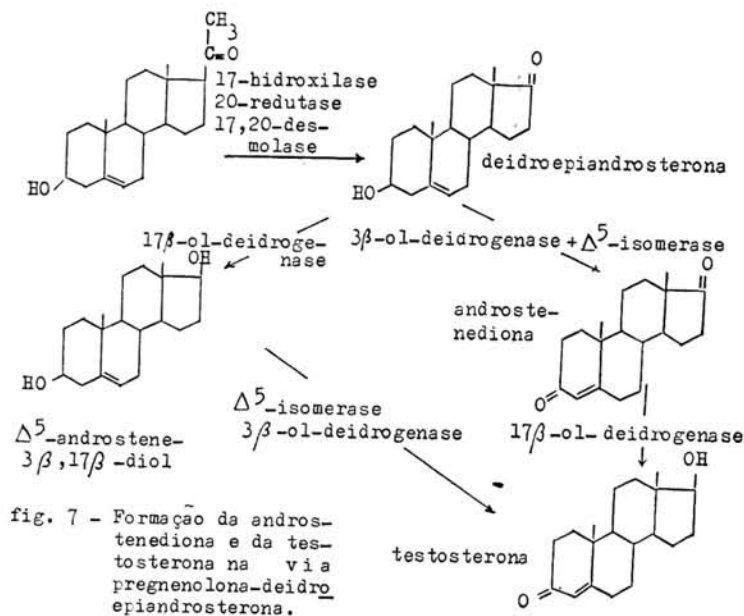
A deidroepiandrosterona era considerada como de origem exclusivamente adrenal, até que Neher e Wettstein²⁷ isolaram esse composto no testículo bovino. Posteriormente Mahesh & Greenblatt^{23a} e Stárka et al.³⁴ isolaram a deidroepiandrosterona de ovários policísticos. Destarte, admite-se para as gônadas e, possivelmente, para a placenta, uma via de alternância, antigamente considerada como sendo só existente nas adrenais, onde é preferencial.

De acôrdo com Acevedo et al.¹, Goldstein et al.¹² e Gual et al.¹³, a deidroepiandrosterona provém da pregnenolona por degradação da cadeia lateral, seguindo o mesmo mecanismo já descrito para a quebra da cadeia lateral da progesterona.

A conversão da deidroepiandrosterona para estrogênios faz-se através da androstenediona (fig. 7). Baulieu et al.³ observaram que a 17β-ol deidrogenase, que transforma a androstenediona em testosterona, poderia atuar diretamente na deidroepiandrosterona, formando o Δ⁵-androstene-3β, 17β-diol. Esse composto, sofrendo a ação da 3β-ol deidrogenase e da Δ⁵-isomerase seria transformado em testosterona; o mesmo mecanismo ocorre na conversão da deidroepiandrosterona para androstenediona.

De acôrdo com Smith & Ryan³³, as duas vias de biossíntese da androstenediona acima descritas, não são estanques. A 17α-hidroxiprogesterona, por exemplo, pode ser obtida diretamente da 17α-hidroxipregnenolona.

Seguindo o princípio da alternância das vias de biossíntese, o colesterol não é obrigatoriamente o intermediário entre o acetato e os hormônios esteróides, nem a pregnenolona o é entre o colesterol e a deidroepiandrosterona. De acôrdo com Dorfman⁹ e Gual e col.¹³, a deidroepiandrosterona pode derivar diretamente do 17α,20α-diidroxicolesterol.



Via final comum — Uma vez demonstrada a conversão dos Δ^4 Δ^5 androstenos para estrogênios ou fenolesteróides, assim chamados por apresentarem um núcleo benzênico, a experimentação orientou-se para a descoberta do mecanismo pelo qual há perda do carbono 19 e aromatização do anel A do núcleo do esterano. Os estudos de Ryan²⁸ demonstraram que êsses processos também exigem TPNH e oxigênio.

A eliminação do carbono 19 inicia-se por sua hidroxilação. A 19-hidroxição, realizada pela hidroxilase correspondente, foi observada pela primeira vez por Meyer^{24, 25} na adrenal bovina. Resulta a 19-hidroxiandrostenediona ou 19-hidroxitestosterona, conforme o composto de partida seja a androstenediona ou a testosterona, respectivamente.

A fase seguinte, mediada por uma 19-aldolase, consiste na deidrogenação da função 19-ol e formação de um 19-al derivado (fig. 8). Dorfman⁹ de-

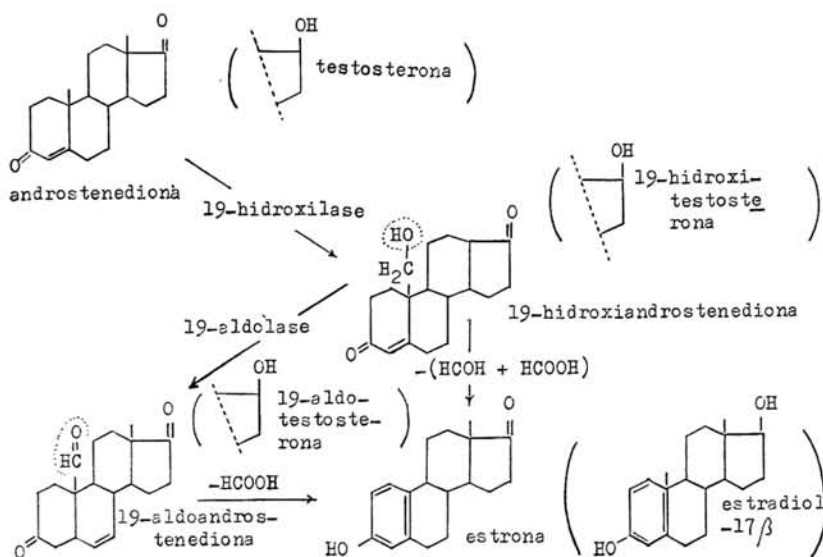


fig. 8 - Aromatização e eliminação do carbono 19.

monstra que tanto o 19-ol como o 19-al podem passar diretamente para estrona ou estradiol-17 β , conforme seja a androstenediona ou a testosterona o composto inicial. O carbono 19 degradado da forma descrita é encontrado como aldeído fórmico ou ácido fórmico. Com a eliminação do carbono 19 resta uma estrutura instável que, de imediato, encontra seu equilíbrio aromatizando o núcleo A. Forma-se assim um fenolesteróide ou estrogênio, estrona ou estradiol-17 β , livremente interconvertíveis graças à 17 β -ol deidrogenase.

Conclusões. Os estrogênios representam do ponto de vista da biossíntese hormonal a última etapa de intrincado processo de síntese e de degradação. A formação intermediária da progesterona, deidroepiandrosterona, androstenediona e testosterona, substâncias de per si biologicamente ativas, implica em um delicado mecanismo de controle ainda não bem conhecido, de tal forma que o organismo sempre tenha à disposição o hormônio necessário para um determinado estado funcional. Isso é bem evidente no menacme e na gravidez.

Portanto, os órgãos secretores dos hormônios sexuais, do ponto de vista da biossíntese, diferem apenas quantitativamente, pois as vias de síntese são as mesmas em linhas gerais.

Do ponto de vista prático, as íntimas relações entre os hormônios esteróides sexuais devem ser levadas em conta quando se administram terapêuticamente determinados hormônios. Assim, o pilosismo que pode ocorrer em decorrência de um tratamento prolongado pela progesterona, é explicado por um aumento do nível de androstenediona ou testosterona, dado pela conversão da progesterona. Da mesma forma, as metrorragias em mulheres menopausadas tratadas com testosterona também ficam esclarecidas pela conversão em estrogênios.

RESUMO

A síntese dos hormônios sexuais no organismo apresenta duas vias principais comuns aos órgãos secretores. A via progesterona-androstenediona é preferencial nas gônadas e placenta, ao passo que a via pregnenolona-deidroepiandrosterona é preferencial nas adrenais.

BIBLIOGRAFIA

1. ACEVEDO, H. F.; AXELROD, L. R.; ISHIKAWA, TAKAKI, F. — Steroidogenesis in the human testis. *J. Clin. Endocr.*, 21:1611-1613, 1961.
2. BAGGETT, B.; ENGEL, L. L.; SAVARD, K. DORFMAN, R. I. — Conversion of testosterone-3-[C₁₄] to [C₁₄]-estradiol-17 β by human ovarian tissue. *J. biol. Chem.*, 221:931-941, 1956.
3. BAULIEU, E. E.; WALLACE, E.; LIEBERMAN, S. — The conversion in vitro of Δ^4 -androstene-3 β ,17 β ,diol-17 α -[H₃] to testosterone-17 α -[H₃] by human adrenal and placental tissue. *J. biol. Chem.*, 238:1316-1319, 1963.
4. BREUER, H.; KNUPPEN, R.; PANGELS, G. — Stoffwechsel von 16-ketooestron in menschlichen gewebe. *Acta endocrinol.*, 30:247-258, 1959.
5. BULBROOK, R. D. & GREENWOOD, F. C. — Persistence of urinary oestrogen excretion after oophorectomy and adrenalectomy. *Brit. med. J.*, 1:662-666, 1957.
6. BULBROOK, R. D.; GREENWOOD, F. C.; WILLIAMS, P. C. — II. Urine from patients with breast cancer maintained on cortisone after oophorectomy, adrenalectomy or hypophisectomy. *J. Endocr.*, 20:220-228, 1960.
7. CHAUDHURI, A. C.; HARADA, Y.; SHIMIZU, K. GUT, M.; DORFMAN, R. I. — Biosynthesis of pregnenolone from 22-hydroxycholesterol. *J. biol. Chem.*, 237:703-704, 1962.
8. CONSTANTOPOULOS, G. & TCHEN, T. T. — Cleavage of cholesterol side chain by adrenal cortex. I. Cofactor requirement and product of cleavage. *J. biol. Chem.*, 236:65-69, 1961.
9. DORFMAN, R. I. — Steroid hormones in Gynecology. *Obst. & Gynec. Survey*, 18:65-116, 1963.
10. ENDAHL, G. L.; KOCHA-

- KIAN, C. D.; HAMM, D. — Separation of a TPN-specific from a DPN-specific 17β -hydroxy(testosterone) dehydrogenase of guinea pig liver. *J. biol. Chem.*, 235:2792-2796, 1960. 11. ENGEL, L. L.; BAGGETT, B.; HALLA, M. — In vitro metabolism of estradiol, 17β by human fetal liver: formation of estriol, 16-epiestriol, estrone and an estriol glucosiduronic. *Endocrinology*, 70:907-914, 1962. 12. GOLDSTEIN, M.; GUT, M.; DORFMAN, R. I. — Conversion of pregnenolone to dehydroepiandrosterone. *Biochim. biophys Acta (Amst.)*, 38:190-191, 1960. 13. GUAL, C.; MORATO, T.; HAYANO, M. Gut. M.; DORFMAN, R. I. — Biosynthesis of estrogens. *Endocrinology*, 71:920-925, 1962. 14. HARLOCK, B. & TALALAY, P. — 3α -Hydroxysteroids as coenzymes of hydeojen transfers between di-and triphosphopyridine nucleotides. *J. bio. Chem.*, 233:886-893, 1958. 15. HEUSGHEM, C. — Contribution a l'étude analytique et biochimique des estrogènes naturels. Masson, Paris, 1957. 16. HOLLANDER, N. & HOLLANDER, V. P. — The effect of follicle-stimulating hormone on the biosynthesis in vitro of estradiol- 17β from acetate-1- $[C_{14}]$ and testosterone-4- $[C_{14}]$. *J. biol. Chem.*, 233:1097-1099, 1958. 17. HUANG, W. Y. & PEARLMAN, W. H. — The corpus luteum and steroid formation. II. Studies on the human corpus luteum in vitro. *J. biol. Chem.*, 238:1308-1315, 1963. 18. JARABAK, J.; ADAMS, J. A.; ASHMAN, H. G. W.; TALALAY, P. — Purification of a 17β -hydroxysteroid dehydrogenase of human placenta and studies on its transhydrogenase function. *J. biol. Chem.*, 237:345-357, 1962. 19. JENSEN, E. V. — Fate of steroid estrogens in target tissues. *Acta endocrinol., suppl.* 51, 733, 1960. 20. KASE, N.; FORCHIELLI, E.; DORFMAN, R. I. — In vitro production of testosterone and androst-4-ene-3, 17-dione in a human ovarian homogenate. *Acta endocrinol.*, 37:19,23, 1961. 21. KAWAHARA, F. S. & TALALAY, P. — Crystalline Δ^5 -3-ketosteroid isomerase. *J. biol. Chem.*, 235:PCL, 1960. 22. LYNN JR., W. S. — Progesterone side-chain oxidation. *Fed. Proc.*, 15:305, 1956. 23. LYNN, JR., W. S.; BROWN, R. — Conversion of progesterone to androgens by the testis. *J. biol. Chem.*, 232:1015-1030, 1958. 23a. MAHESH, V. B. & GREENBLATT, R. B. — Isolation of dehydroepiandrosterone and $17d$ -hydroxy- Δ^5 -pregnenolone from the polycystic ovaries of the Stein-Leventhal syndrome. *J. clin. Endocr.*, 22:441-448, 1962. 24. MEYER, A. S. — Conversion of 19-hydroxy- Δ^4 -androstenedione to estrone by endocrine tissue. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)*, 17:441-442, 1955. 25. MEYER, A. S. — Nineteen-hydroxylation of Δ^4 -androstene-3,17-dione and dehydroepiandrosterone by ovine adrenals. *Experientia (Basel)* 11:99-102, 1955. 26. MIGEON, C. J.; LESCURE, O. L.; SIDBURY, J. B. Jr. — In vitro studies with 16- $[C_{14}]$ -estrone: conversion to estradiol by red blood cells of man. *Acta endocrinol., suppl.* 51, 731, 1960. 27. NEHER, R. & WETTSTEIN, A. — Occurrence and significance of Δ^5 -hydroxysteroids in adrenal and testicular tissue. *Acta endocrinol., suppl.* 51, 693, 1960. 28. RYAN, K. J. — Conversion of androstenedione to estrone by placental hormones. *Biochim. biophys. Acta (Amst.)*, 27:658-659, 1958. 29. IDEM — Estrogen formation by the human placenta: studies on the mechanism of steroid aromatization by mammalian tissue. *Acta endocrinol., suppl.* 51,697, 1960. 30. RYAN, K. J.; SMITH, O. W. — Biogenesis of estrogens by the human ovary. 30. RYAN, K. J.; SMITH, O. W. — Biogenesis of estrogens by the human ovary. I: Conversion of acetate-1- $[C_{14}]$ to estrone and estradiol. *J. biol. Chem.*, 236:705-709, 1961; II: Conversion of progesterone-4- $[C_{14}]$ to estrone and estradiol. *Idem*, 236:710-714, 1961; III: Conversion of cholesterol-4- $[C_{14}]$ to estrone. *Idem*, 236:2204-2206, 1961; IV: Formation of neutral steroid intermediates. *Idem*, 236:2207-2212, 1961. 31. SHIMIZU, K.; HAYANO, M.; GUT, M.; DORFMAN, R. I. — The transformation of 20α -hydroxy-cholesterol to isocaproic acid and C_{22} -steroids. *J. biol. Chem.*, 236:695-699, 1961. 32. SLAUNWHITE JR., W. R.; SAMUELS, L. T. — Progesterone as a precursor of testicular androgens. *J. biol. Chem.*, 220:341-352, 1956. 33. SMITH, O. W.; RYAN, K. J. — Estrogen in the human ovary. *Amer. J. Obstet. & Gynec.*, 84:141-153, 1962. 34. STARKA, L.; MATYS, Z.; JANATA, J. — Der Nachweis von Dehydroepiandrosteron in menschlichen sklerocystischen. *In Biol. Abstr.*, 43:5463, 1963. 35. TAMAOKI, B. I.; PINCUS, G. — Biogenesis of progesterone in ovarian tissues. *Endocrinology*, 69:527-633, 1961. 36. TROEN, P. — Perfusion studies of the human placenta. II. Metabolism of $[C_{14}]$ - 17β -estradiol with and without added human chorionic gonadotropin. *J. clin. Endocr.* 21:895-908, 1961. 37. TWOMBLY, G. H. — The synthesis and metabolism of radioactively labeled steroids. *Vitam. and Horm.*, 1951. 38. WETTSTEIN, A. — Biosynthese des hormones steroïdes. *Experientia (Basel)*, 17:329-344, 1961.