

12.

LIPIDY I POCHODNE

Iwona Żak

Lipidy są cząsteczkami nierozpuszczalnymi w wodzie, lecz rozpuszczającymi się w rozpuszczalnikach organicznych. Zazwyczaj są to estry wyższych kwasów tłuszczowych z alkoholami jedno- i wielowodorotlenowymi. Niektóre lipidy są amidami wyższych kwasów tłuszczowych z aminoalkoholami.

Triacyloglicerole to magazyny skondensowanej energii, ponieważ są zredukowane i występują w postaci nieuwodnionej. Jeden gram bezwodnego tłuszczu magazynuje ponad 6-krotnie więcej energii niż taka sama ilość uwodnionego glikogenu. Dlatego triacyloglicerole stanowią główny materiał zapasowy u zwierząt. Mogą być gromadzone w komórkach w znacznych ilościach, nie wywołując efektu osmotycznego. Duże ilości lipidów zmagazynowane są w specjalnie do tego celu przeznaczonych komórkach (adipocytach) tkanki tłuszczowej, np. u człowieka tłuszcz ten stanowi około 17% ciężaru ciała. Zgromadzony tłuszcz stanowi wewnątrzkomórkowy zapas paliwa wysokoenergetycznego w organizmie zwierzęcym. U dorosłego człowieka o wadze 70 kg zapas tłuszczu wystarczy minimum na miesiąc normalnej aktywności życiowej i jest rzędu 565 000 kJ. Triacyloglicerole uruchamiane z tych zapasów są transportowane w płynach ustrojowych w postaci kompleksów lipidowo-białkowych zwanych lipoproteinami, będących formą transportową „paliwa” energetycznego. Zapasowe tłuszcze pełnią również inną rolę – te wokół narządów stanowią poduszki amortyzacyjne, chroniące narządy wewnętrzne przed uciskiem, wstrząsami i urazami mechanicznymi, natomiast tkanka tłuszczowa podskórna stanowi izolację termiczną ustroju.

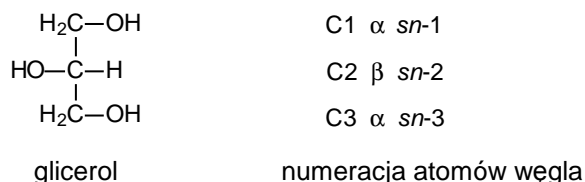
Tłuszcze złożone są składnikami strukturalnymi wszystkich błon biologicznych. Lipidy pełnią funkcję izolacyjną i ochronną, zarówno u roślin, jak i zwierząt, czego przykładem mogą być woski. Znaczenie dla organizmu tłuszczów pokarmowych wynika bezpośrednio z dostarczania przez nie wysokoenergetycznych substratów oddechowych oraz niezbędnych witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E, K).

Podział lipidów

- A. Lipidy proste: estry kwasów tłuszczowych z różnymi alkoholami.
1. Tłuszcze właściwe: estry kwasów tłuszczowych z glicerolem.
 2. Woski: estry kwasów tłuszczowych z alkoholami wyższymi od glicerolu.
- B. Lipidy złożone: estry zawierające dodatkowe grupy.
1. Fosfolipidy: estry lub amidy zawierające resztę ortofosforanu, często również zasadę azotową lub inne składniki.
 2. Glikolipidy: amidy wyższych kwasów tłuszczowych z alkoholem, zawierające węglowodany, w których obecny jest azot, lecz brak ortofosforanu:
 - a) cerebrozydy,
 - b) gangliozydy.
- C. Pochodne lipidów.
1. Lipidy izoprenowe.
 2. Steroidy.

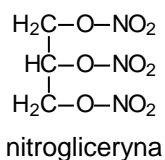
TŁUSZCZE WŁAŚCIWE

Tłuszcze właściwe, czyli acyloglicerole są estrami wyższych kwasów tłuszczowych z alkoholem trójwodorotlenowym, glicerolem. Glicerol jest słodką gęstą cieczą, dobrze rozpuszczalną w wodzie. Atomy węgla w glicerolu numeruje się cyframi od góry do dołu, tak jak w aldehydzie L-glicerynowym:



Atomy węgla w glicerolu można oznakować alfabetem greckim, wówczas skrajne atomy węgla (C1, C3) są α , natomiast środkowy atom węgla (C2), do którego przyłączona jest drugorzędowa grupa alkoholowa, jest β . Chociaż glicerol nie jest związkiem optycznie czynnym, to po estryfikacji jego grup hydroksylowych różnymi kwasami tłuszczowymi, środkowy atom węgla (C2) glicerolu staje się asymetryczny. W acyloglicerolach drugorzędowa grupa hydroksylowa położona jest z lewej strony tego asymetrycznego atomu węgla. Dla oznakowania pozycji kwasów tłuszczowych stosuje się system numeracji stereospecyficznej (*sn*), umieszczając przedrostek *-sn* przed nazwą reszty glicerolowej np. 1,2,3-triacylo-*sn*-glicerol.

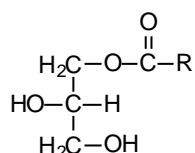
Glicerol powstaje w organizmie z fosfodihydroksyacetonu. Po fosforylacji do fosfoglicerolu może być przekształcony w fosfodihydroksyacetone. Pochodną glicerolu jest nitrogliceryna, czyli triazotan glicerolu, będący silnym materiałem wybuchowym.



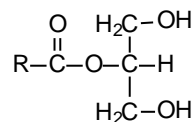
Związek ten, wprowadzony do organizmu, powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych, dlatego ma zastosowanie w leczeniu ataków dusznicy bolesnej.

Acyloglicerole są głównymi składnikami tłuszczów zapasowych.

monoacyloglicerole

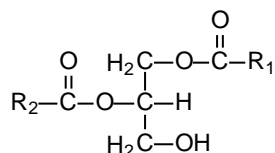


1-acylo-*sn*-glicerol

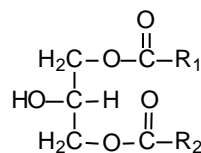


2-acylo-*sn*-glicerol

diacyloglicerole

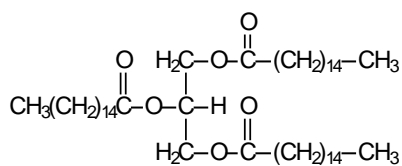


1,2-diacylo-*sn*-glicerol

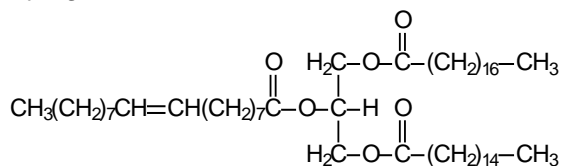


1,3-diacylo-*sn*-glicerol

triacyloglicerole



1,2,3-tripalmitoilo-*sn*-glicerol
(prosty)



1-stearoilo-2-oleilo-3-palmitoilo-*sn*-glicerol
(mieszany)

Triacyloglicerole przeważają znacznie ilościowo nad diacyloglicerolami i monoacyloglicerolami.

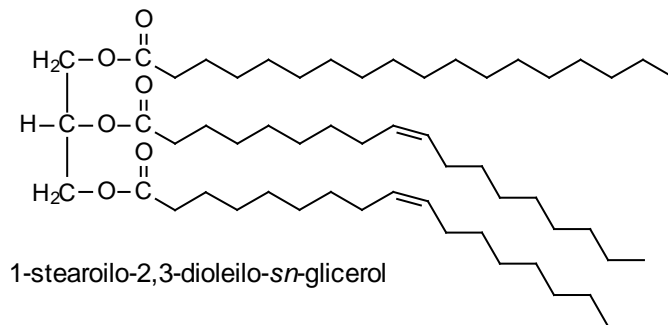
Triacyloglicerole proste zawierają jeden rodzaj kwasu tłuszczowego we wszystkich trzech pozycjach glicerolu, jak np. w tripalmitoiloglicerolu. **Triacyloglicerole mieszane** zawierają dwa lub trzy różne kwasy tłuszczowe, dlatego mogą występować w wielu różnych formach molekularnych. Większość naturalnych tłuszczów stanowi złożone mieszaniny triacylogliceroli prostych i mieszanych.

Triacyloglicerole są hydrofobowe, nierozpuszczalne w wodzie, nie tworzą rozproszonych miceli, są natomiast rozpuszczalne w chloroformie, benzenie, eterze i gorącym etanolu. Monoacyloglicerole i diacyloglicerole, ponieważ posiadają wolne grupy hydroksylowe o charakterze polarnym, mają zdolność tworzenia miceli.

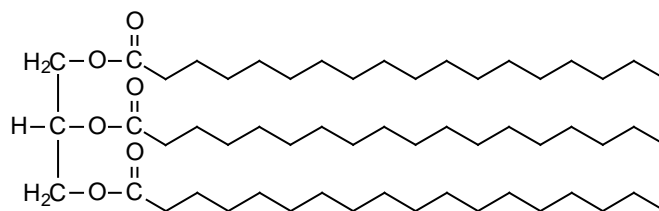
Triacyloglicerole, które zawierają długołańcuchowe, nasycone kwasy tłuszczowe są substancjami stałymi, jak np. tristearoilo-*sn*-glicerol, natomiast te zawierające nienasycone kwasy tłuszczowe są cieciami.

Tłuszcze zwierzęce mają więcej kwasów nasyconych i dlatego w temperaturze pokojowej ich konsystencja jest stała.

Oleje roślinne są ciekłe w temperaturze pokojowej, ponieważ zawierają znacznie więcej kwasów nienasyconych. Obniżenie temperatury topnienia tłuszczów przez kwasy nienasycone jest konsekwencją zgiętego kształtu ich łańcuchów węglowodorowych.



Zgięte łańcuchy nie wypełniają szczelnie przestrzeni – tak jak łańcuchy wyprostowane nasyconych kwasów – co pociąga za sobą zmniejszenie oddziaływań międzycząsteczkowych i temperatury topnienia.



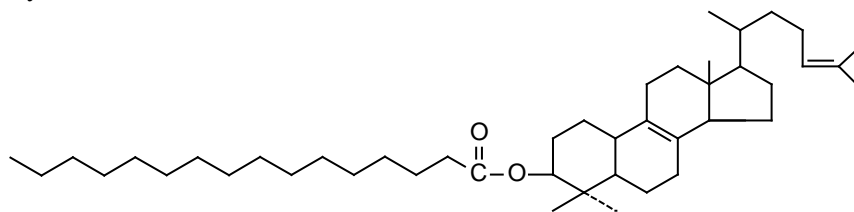
1,2,3-tristearoilo-*sn*-glicerol

Oleje roślinne mogą być utwardzone skutkiem uwodornienia, czyli przekształcone w tłuszcze stałe na podobieństwo tłuszczy zwierzęcych, co ma miejsce np. podczas produkcji margaryny.

WOSKI

Woski, pod względem struktury i właściwości, są blisko spokrewnione z acyloglicerolami. Mają konsystencję stałą i nie rozpuszczają się w wodzie. Są to estry wyższych, nasyconych kwasów tłuszczowych z długołańcuchowymi alkoholami jednowodorotlenowymi lub pierścieniowymi sterolami. U zwierząt, woski tworzą warstwy ochronnej na skórze, sierści i piórach, podobnie jak u roślin na liściach i owocach.

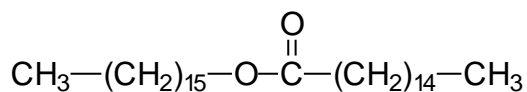
Lanolina to tłuszcz wełny owczej, który jest mieszaniną zawierającą estry wyższych kwasów tłuszczowych ze sterolami: lanosterolem i agnosterolem oraz estry kwasów tłuszczowych z wyższymi nienasyconymi alkoholami jednowodorotlenowymi.



palmitoilanosterol

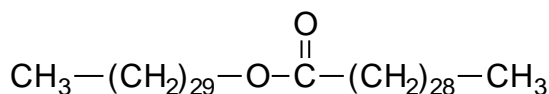
Lanolina jest dobrze wchłaniana przez skórę, dlatego stosuje się ją do wyrobu maści i kosmetyków.

Olbrót to wosk z czaszki kaszalota i innych wielorybów. W jego skład wchodzi głównie ester cetylowy kwasu palmitynowego, choć obecne są również estry cetylowe kwasu mirystynowego oraz kwasu laurynowego. Używany jest w kosmetyce oraz do wyrobu świec i past do podłóg.

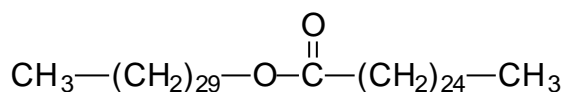


palmitynian cetylowy

Wosk pszczele to mieszanina estrów wyższych kwasów tłuszczowych z długołańcuchowymi (C30–34) alkoholami, składa się głównie z melisynianu mirycylowego, cerotynianu mirycylowego i palmitynianu mirycylowego.



melisynian mirycylowy



cerotynian mirycylowy

FOSFOLIPIDY

Fosfolipidy, główne składniki błon biologicznych, występują w znacznych ilościach w organizmach zwierzęcych, natomiast u roślin stanowią niewielki procent ich suchej masy.

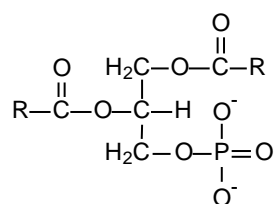
Fosfolipidy to tłuszczowce zawierające w swej strukturze ortofosforan połączony wiązaniem estrowym. W zależności od rodzaju alkoholu obecnego w fosfolipidach wyróżnia się glicerofosfolipidy zawierające glicerol oraz sfingofosfolipidy zawierające sfingozyne.

Glicerofosfolipidy

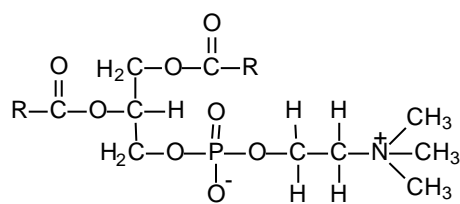
Glicerofosfolipidy są zbudowane z czterech składników: trójwęglowego rdzenia glicerolu, dwóch acyli połączonych wiązaniami estrowymi z atomami C1 i C2 glicerolu oraz ortofosforanu. Ortofosforan jest połączony wiązaniem fosfodiestrowym z atomem C3 glicerolu i z grupą hydroksylową innego alkoholu. Alkoholem tym może być cholina, etanoloamina (kolamina), seryna, inozytol lub też glicerol. Dwa łańcuchy kwasów tłuszczowych, które są obecne w glicerofosfolipidach nie są identyczne, zwykle przy atomie C2 glicerolu znajduje się wyższy kwas tłuszczowy nienasycony, z jednym, dwoma lub większą liczbą wiązań podwójnych, często jest nim kwas arachidonowy.

Najprostszym glicerofosfolipidem jest kwas fosfatydowy, czyli *sn*-3-fosfodiacyloglicerol, który w stanie wolnym rzadko występuje w organizmie, natomiast

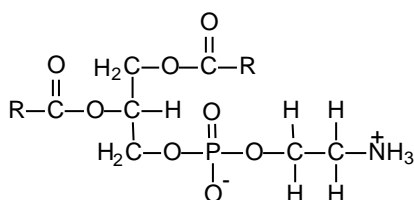
jego estrami są wszystkie inne glicerofosfolipidy. Należą do nich fosfatydylocholina (lecytyna), fosfatydyloetanolamina (kefalina kolaminowa), fosfatydyloseryna (kefalina serynowa), fosfatydyloinozytol (kefalina inozytolowa), fosfatydyloglicerol i difosfatydyloglicerol, czyli kardiolipina. Kardiolipina wyodrębniona z mięśnia sercowego jest podstawowym składnikiem wewnętrznych błon mitochondrialnych.



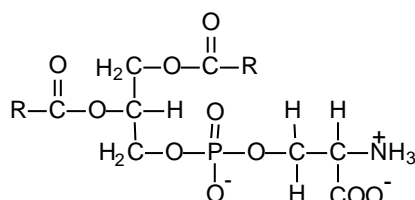
kwasy fosfatydowy



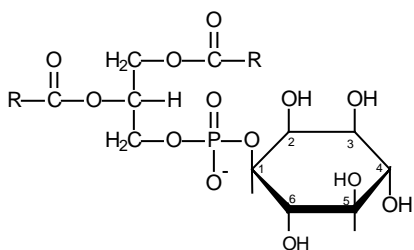
fosfatydylocholina (lecytyna)



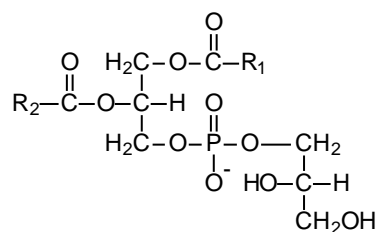
fosfatydyloetanolamina (kefalina kolaminowa)



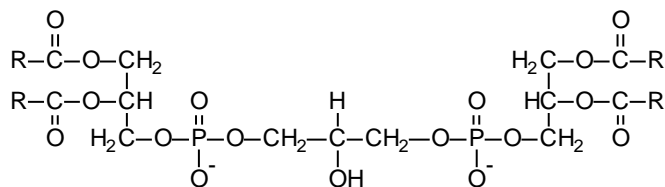
fosfatydyloseryna (kefalina serynowa)



fosfatydyloinozytol (kefalina inozytolowa)



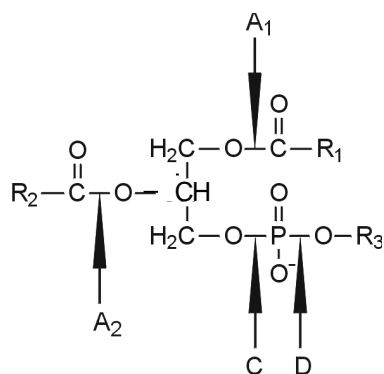
fosfatydyloglicerol



difosfatydyloglicerol (kardiolipina)

Glicerofosfolipidy hydrolizowane są przez specyficzne fosfolipazy, które podzielono na cztery grupy: A₁, A₂, C i D, w zależności od rodzaju i położenia wiązania w obrębie cząsteczki fosfolipidu, na które działają.

Fosfolipaza A₁ hydrolizuje wiązanie estrowe przy pierwszorzędownym atomie węgla C1 glicerofosfolipidów. Fosfolipaza A₂ hydrolizuje wiązanie estrowe przy drugorzędowym atomie węgla C2 glicerofosfolipidów, uwalniając odpowiedni lizofosfolipid (np. lizofosfatydylocholine) i wolny wyższy kwas tłuszczowy.



Wiązania w fosfolipidach hydrolizowane przez fosfolipazy

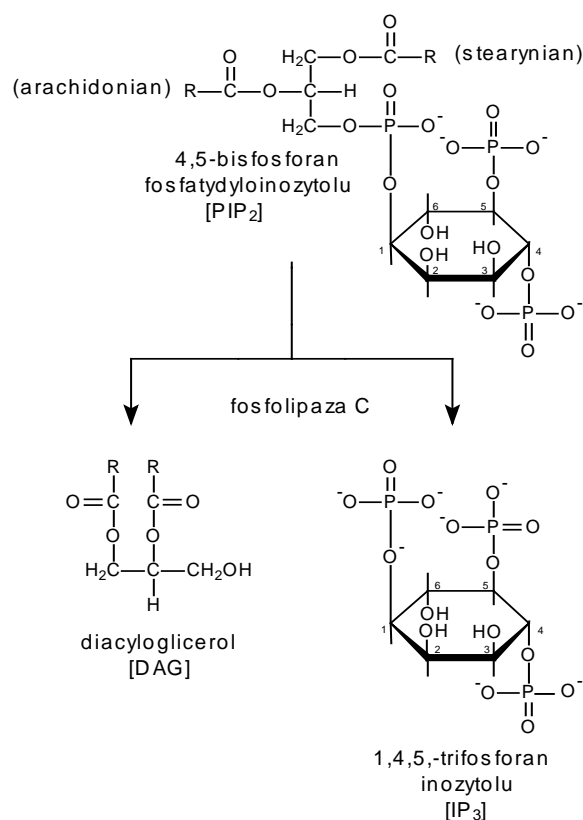
Lizofosfolipidy powodują hemolizę erytrocytów, która następuje np. po ukąszeniu przez węże lub pszczoły; w ich jądzie znajduje się fosfolipaza A₂. Lizofosfatydylocholina może także powstać bez udziału fosfolipazy A₂, lecz w obecności acylotransferazy lecytyna:cholesterol (LCAT), enzymu, który przenosi resztę acylową z pozycji C2 lecytyny na cholesterol, wytwarzając acylocholesterol. W ten sposób powstają estry cholesterolu występujące w lipoproteinach.

Fosfolipaza D hydrolizuje wiązanie fosfoestrowe z zasadą, uwalniając kwas fosfatydowy i zasadę azotową.

Fosfolipazy, poza funkcjami trawiennymi, mogą także uruchamiać powstawanie bardzo aktywnych cząsteczek sygnałowych lub ich bezpośrednich prekursorów. Fosfolipaza A₂ uwalnia np. kwas arachidonowy, który jest bezpośrednim prekursorem prostaglandyn, leukotrienów i tromboksanów, natomiast fosfolipaza C uwalnia dwa wtórne przekazywniki informacji hormonalnej.

Wśród glicerofosfolipidów błonowych występują takie, które poza funkcją budulcową błon pełnią również rolę substancji macierzystych związków biologicznie czynnych o charakterze wtórnych przekazywników. Należą do nich fosfolipidy inozytolowe, które zawierają kwas stearynowy w pozycji *sn*-1 i kwas arachidonowy w pozycji *sn*-2 glicerolu.

Fosfatydyloinozytol błonowy jest jedynym znanym fosfolipidem, który w obecności ATP i określonych kinaz ulega fosforylacji do fosfatydyloinozytolo-4,5-difosforanu, z którego powstają wtórne przekaźniki informacji hormonalnej. Pod wpływem substancji sygnałowej (hormonu), działającej poprzez układ efektorowy fosfolipazy C, następuje hydroliza fosfatydyloinozytolo-4,5-difosforanu, uwalniająca dwa wtórne przekaźniki informacji hormonalnej: 1,2-diacyloglicerol (DAG) i 1,4,5-trifosforan inozytoli (IP₃).



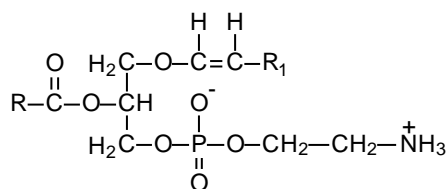
Powstawanie DAG i IP₃

Diacyloglicerol (DAG) pozostaje w błonie i pełni funkcję naturalnego aktywatora kinazy białkowej C, która fosforylując swoiste białka, uruchamia szlak przemian właściwy dla komórki efektorowej, np. może aktywować wymianę jonów H⁺ pochodzących z wnętrza komórki na jony Na⁺ pozakomórkowe, doprowadzając do wzrostu pH cytoplazmy.

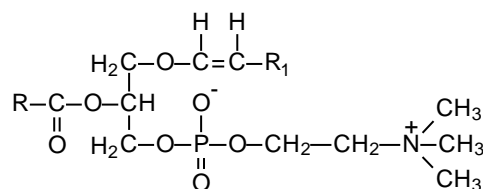
DAG jest szybko metabolizowany albo z udziałem fosfolipazy A₂, albo ulega fosforylacji do kwasu fosfatydowego, z którego ostatecznie odtwarzany jest fosfatydyloinozytol.

Drugi, wtórny przekaźnik, **1,4,5-trifosforan inozytoli (IP₃)**, uwolniony z błony dostaje się do cytoplazmy i otwiera wewnątrzkomórkowe kanały wapniowe w siateczce śródplazmatycznej, uwalniając jony Ca⁺⁺ do cytoplazmy. Z drugiej strony, IP₃ może być fosforylowany do **1,3,4,5-tetrafosforanu inozytoli (IP₄)**, który z kolei powoduje otwarcie kanałów wapniowych w błonie plazmatycznej komórki i umożliwia napływ pozakomórkowych jonów Ca⁺⁺ do wnętrza komórki.

Degradacja tych wtórnych przekaźników polega na kolejnych reakcjach defosforylacji, aż do fosforanu inozytoli i inozytoli. Tę ostatnią reakcję defosforylacji (przejście fosforanu inozytoli do inozytoli) hamują jony litu. Wśród glicerofosfolipidów znajdują się również **fosfolipidy eterowe**, w strukturze których, poza wiązaniami estrowymi, występują również wiązania eterowe. Należą do nich plazmalogeny, np. cholinowe, kolaminowe oraz czynnik aktywujący płytki krwi.



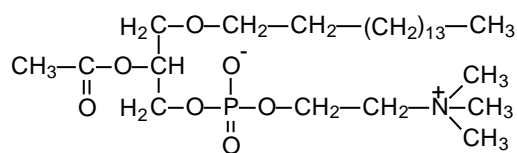
plazmalogen kolaminowy



plazmalogen cholinowy

R₁-aldehyd heksadekanowy lub oktadekanowy

W plazmalogenach, w odróżnieniu od typowych glicerofosfolipidów, występuje długołańcuchowy aldehyd w formie enolowej, zazwyczaj jest nim aldehyd heksadekanowy lub oktadekanowy, połączony z atomem C1 glicerolu wiązaniem eterowym.

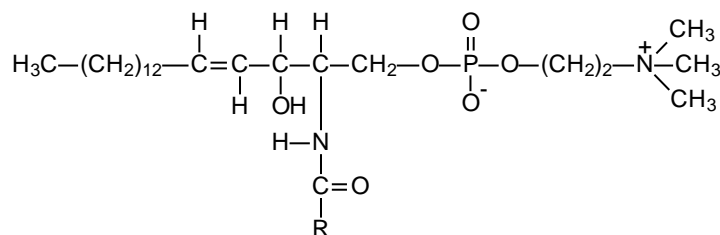
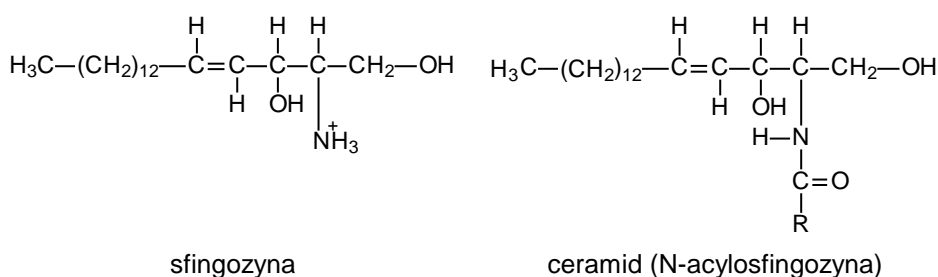


czynnik aktywujący płytki

Czynnik aktywujący płytki krwi jest 1-alkilo-2-acetyloeterowym analogiem fosfatydylocholiny, który już w stężeniu subnanomolowym powoduje agregację płytek krwi i rozszerzenie naczyń krwionośnych.

Sfingofosfolipidy

Sfingofosfolipidy są amidami długołańcuchowych kwasów tłuszczowych i sfingozy, które dodatkowo zawierają ortofosforan, a także cholinę. Sfingozy- na jest długołańcuchowym, jednonienasyconym, aminoalkoholem dihydroksylowym, o wzorze sumarycznym $C_{18}H_{36}O_2$. N-acylosfingozy- na nazywa się ceramidem, będącym prekursorem sfingomielin i glikolipidów sfingozynowych. W ceramidzie reszta kwasu tłuszczowego połączona jest wiązaniem amidowym (peptydowym) ze sfingozy- ną. Ceramid zestryfikowany fosfocholiną jest sfingomieliną, jedynym przedstawicielem sfingofosfolipidów.

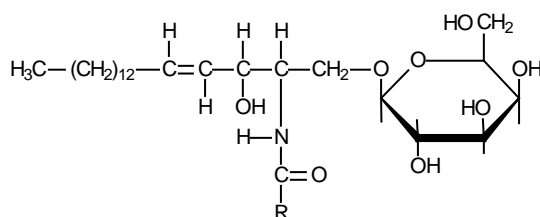


sfingomielina

Sfingomieliny mogą różnić się między sobą rodzajem reszty kwasu tłuszczowego, przyłączonego do sfingozy- ny. Mogą to być reszty kwasów stearynowego, palmitynowego, lignocerynowego lub nerwonowego, zwykle jednak przeważają kwasy tłuszczowe nasycone. Sfingomieliny pochodzące z różnych źródeł różnią się acylem, np. sfingomieliny pochodzące z tkanki nerwowej najczęściej mają kwas stearynowy, natomiast z wątroby kwas palmitynowy. Sfingomieliny szczególnie obficie występują w osłonkach mielinowych włókien nerwowych, stanowią dobre izolatory tkanki nerwowej. Są bardziej odporne na utlenianie niż lecytyny i kefaliny. Wynika to z niskiej zawartości kwasów monoenowych i praktycznie braku kwasów polienowych w strukturze sfingomieliny.

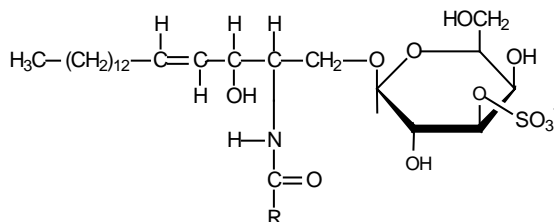
GLIKOLIPIDY

Wśród glikolipidów mających istotne znaczenie w budowie błon biologicznych są glikosfingolipidy. Należą do nich **cerebrozydy**, zbudowane z ceramidu i reszty monocukrowej, np. galaktopiranozy lub glukopiranozy. Poszczególne cerebrozydy różnią się między sobą rodzajem kwasu tłuszczowego, który w nich występuje.



galaktocerebrozyd

W przykładowych cerebrozydach nazywanych: cerebron – obecny jest kwas cerebronowy; nerwon – kwas nerwonowy; kerazyn – kwas lignocerynowy. Powszechnie występują przede wszystkim w tkance nerwowej mózgowia.

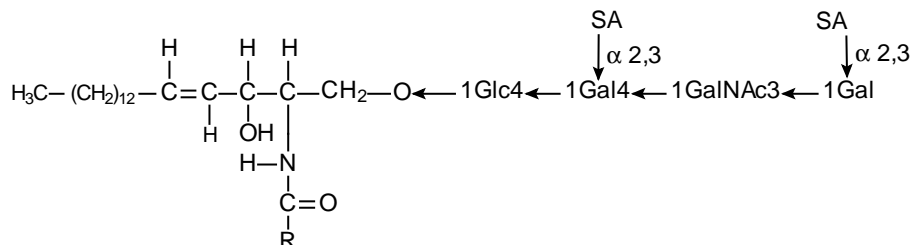


3-O-sulfogalaktocerebrozyd

Cerebrozydy mogą występować również w postaci estrów siarczanowych, tak jak przedstawiony 3-O-sulfogalaktocerebrozyd, który jest przedstawicielem sulfoglikozylosfingolipidów, czyli **sulfolipidów**.

Poszczególne sulfolipidy różnią się resztą kwasu tłuszczowego, połączonego ze sfingozyną, mogą to być acyle od 14 do 26 atomów węgla w łańcuchu. Zazwyczaj są nimi kwasy 24-węglowe, np. kwas nerwonowy i lignocerynowy.

Gangliozydy, czyli sjałozylglikozylosfingolipidy, tym różnią się od cerebrozydów, że zamiast pojedynczej reszty monocukrowej, zwykle zawierają mniej lub bardziej rozbudowany oligosacharyd, w którym zawsze występują reszty kwasów sjałowych, tak jak np. w disjałogangliozydzie przedstawionym poniżej.



disialogangliozyd

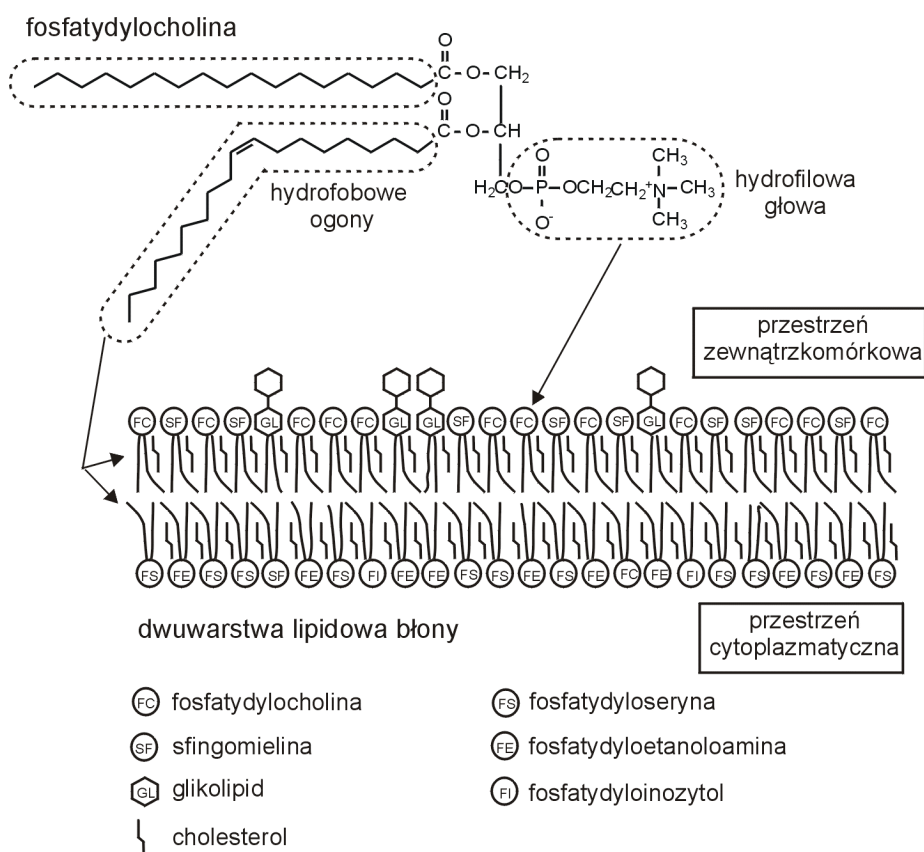
Najbardziej typowym kwasem występującym w gangliozydach jest kwas stearynowy, natomiast rzadziej występują kwasy nerwonowy i lignocerynowy. Gangliozydy w znacznych ilościach są obecne w substancji szarej mózgowia.

Pojedyncze cząsteczki lipidów złożonych mają dwie odmienne własności, z jednej strony są hydrofilowe (wykazujące powinowactwo do wody), a z drugiej hydrofobowe (nie tolerujące wody, lecz wykazujące powinowactwo do środowiska hydrofobowego). Cząsteczki takie nazywane są amfipatycznymi. W lipidach złożonych charakter hydrofilowy nadają naładowane atomy lub grupy o nierównomiernie rozmieszczonych dodatnich i ujemnych ładunkach (grupy polarne), które tworzą wiązania elektrostatyczne lub wodorowe z cząsteczkami wody. W fosfolipidach są to fosfocholina, fosfoetanolamina, fosfoseryna, fosfoinozytol, które stanowią hydrofilową głowę pojedynczej cząsteczki. W glikolipidach hydrofilowe głowy stanowią reszty węglowodanowe. W lipidach złożonych charakter hydrofobowy mają węglowodorowe łańcuchy kwasów tłuszczowych lub singozyn (hydrofobowe ogony), ponieważ w ich strukturze brak atomów lub grup obdarzonych ładunkiem, dlatego nie mogą tworzyć wiązań z cząsteczkami wody. Fosfolipidy umieszczone w wodzie podlegają wpływowi dwóch sprzecznie działających sił. Hydrofilowe głowy poszczególnych cząsteczek fosfolipidów są przyciągane przez wodę, natomiast ich hydrofobowe ogony, unikając wody, oddziałują wzajemnie, agregują na zasadzie ogon z ogonem, tworząc upakowaną, hydrofobową przestrzeń wewnętrzną dwuwarstwy lipidowej. Dwuwarstwa fosfolipidowa jest tak ułożona w błonie, że hydrofilowe głowy poszczególnych fosfolipidów są skierowane zawsze do środowiska wodnego.

Dwuwarstwa lipidowa jest płynna. Stopień jej płynności zależy od temperatury, a w danej temperaturze, od składu lipidowego, zwłaszcza od rodzaju kwasów tłuszczowych. Dwuwarstwy lipidowe są tym bardziej płynne, im więcej zawierają nienasyconych łańcuchów węglowodorowych, których upakowanie nie jest ścisłe, ze względu na ich wygięcie w miejscu podwójnego wiązania. Nasycone ogony węglowodorowe zmniejszają płynność dwuwarstwy, która dzięki nim jest bardziej upakowana. Jej płynność zależy od długości ogonów węglowodorowych, im dłuższe są łańcuchy, tym dwuwarstwa bardziej upakowana, mniej płynna. Krótsze łań-

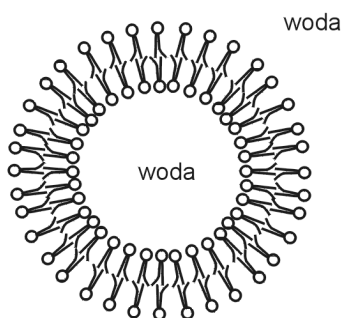
cuchy węglowodorowe, to mniejsze wzajemne oddziaływania hydrofobowe między ogonami, przez co większa płynność dwuwarstwy.

Na płynność dwuwarstwy ma wpływ zawartość cholesterolu, który nieobecny jest w błonach bakterii, drożdży i roślin. U roślin zamiast cholesterolu występuje kilka innych steroidów, głównie β -sitosterol i stigmasterol, różniących się od cholesterolu tylko bocznymi łańcuchami alifatycznymi. Cholesterol w dużej ilości stwierdza się w dwuwarstwie lipidowej u zwierząt, z wyjątkiem błon mitochondrialnych. Najobfitsza w cholesterol jest błona komórkowa. W dwuwarstwie lipidowej cholesterol wypełnia wolne przestrzenie między cząsteczkami fosfolipidów powstałe na skutek obecności wygiętych ogonów nienasyconych łańcuchów węglowodorowych. Cholesterol usztywnia dwuwarstwę lipidową, zmniejszając płynność i przepuszczalność.



Właściwości amfipatyczne fosfolipidów i glikolipidów leżą u podstaw ich zdolności do samoorganizacji w dwuwarstwy lipidowe, gdy znajdują się w środowisku wodnym. Dwuwarstwy lipidowe mają zdolność samozasklepania się. Sa-

mozasklepanie niweluje otwarte hydrofobowe krawędzie dwuwarstwy, które byłyby wystawiane na niekorzystne energetycznie oddziaływanie z wodą. Dwuwarstwy lipidowe mogą zamykać się w małe pęcherzyki z hydrofilnym przedziałem wewnętrznym. Takie zamknięte struktury (liposomy) są bardziej stabilne, ponieważ uniemożliwiają kontakt hydrofobowych ogonów węglowodorowych z wodą. Liposomy są sztucznymi pęcherzykami dwuwarstwy lipidowej, które posiadają wewnątrz zamkniętą część roztworu wodnego, w którym zostały utworzone.



przekrój poprzeczny liposomu

Skład roztworu wodnego stosowany do wytwarzania liposomów może być różny, można umieszczać w nim te substancje, które chcemy zamknąć wewnątrz liposomów.

Skład lipidowy błony liposomalnej (w zakresie typów fosfolipidów, obecności glikolipidów, cholesterolu) można łatwo zmieniać, dostosowując do potrzeb. Możliwe jest wbudowanie nawet funkcjonalnego białka błonowego w dwuwarstwę lipidową liposomu.

Średnica liposomów może wynosić od 20 nm do 10 μm , przy grubości pojedynczej dwuwarstwy lipidowej wynoszącej 5–6 nm. Największe (400 nm–10 μm) są liposomy wielowarstwowe, które tworzy od kilku do kilkunastu wewnętrznych przestrzeni wodnych oddzielonych od siebie zamkniętymi, koncentrycznymi dwuwarstwami fosfolipidowymi. Duże jednowarstwowe liposomy mają średnicę w granicach 50 nm–1 μm , a małe jednowarstwowe 20–30 nm.

Liposomy są użytecznymi modelami *in vitro* w badaniach struktury, właściwości fizyko-chemicznych i funkcji błon biologicznych. Ponadto, liposomy mogą być wykorzystywane do wprowadzania różnorodnych substancji w nich zamkniętych, w tym leków, do komórek. Połączenie (fuzja) liposomów z błonami komórkowymi sprawia, że substancje uprzednio zamknięte w liposomach dostają się do wnętrza komórki.

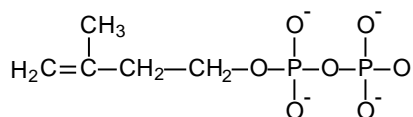
IZOPRENOIDY

Izoprenoidy i ich pochodne – steroidy są zespołami strukturalnie różnorodnych, hydrofobowych związków nierozpuszczalnych w wodzie, za to rozpuszczalnych w tłuszczach i rozpuszczalnikach organicznych. Zwykle są ekstrahowane z tkanek wraz z lipidami, ale stanowią tzw. frakcję niezmydlających się lipidów.

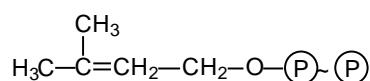
Izoprenoidy stanowią dużą grupę związków szczególnie obficie występujących w roślinach. Należą do nich składniki olejków eterycznych, żywic, pochodne karotenowców, witaminy A, E, K, kauczuk, regulatory wzrostu roślin – cytokiny, gibbereliny i kwas abscysynowy.

Pokrewieństwo izoprenoidów i sterydów wynika ze wspólnego, początkowego etapu ich szlaku biosyntetycznego, który ostatecznie rozchodzi się. Zarówno izoprenoidy, jak i sterydy pochodzą z aktywnej pięciowęglowej jednostki zwanej pirofosforanem izopentenylu lub jej formy izomerycznej, zwanej pirofosforanem 3,3-dimetyloallilu. Aktywna jednostka pięciowęglowa pochodzi natomiast z kondensacji trzech cząsteczek aktywnego octanu (acetylo-S-CoA) z wytworzeniem kolejno, acetoacetylo-S-CoA, 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-S-CoA (HMG-CoA) i mewalonianu.

Mewalonian, stopniowo fosforylowany (kosztem 3ATP), dekarboksylowany ostatecznie zostaje przekształcony w pirofosforan izopentenylu, który sam nie jest zdolny do wzajemnej kondensacji, dlatego następuje jego izomeryczna przemiana do pirofosforanu 3,3-dimetyloallilu.

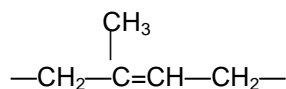


pirofosforan izopentenylu



pirofosforan 3,3-dimetyloallilu

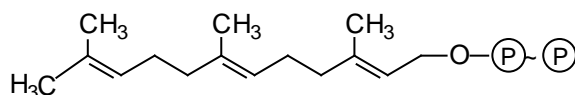
Kondensacja tych pięciowęglowych jednostek (lub ich wielokrotności) prowadzi do powstawania rozgałęzionych, nienasyconych łańcuchów węglowodorowych lub związków cyklicznych, zwanych terpenami, czyli związków zbudowanych z wielokrotnych jednostek izoprenylowych, z ewentualnymi dalszymi ich modyfikacjami.



jednostka izoprenylova

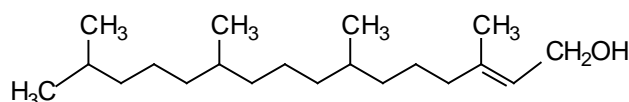
Hemiterpeny, najprostsze związki z grupy terpenów, są pochodnymi pojedynczej jednostki izoprenylowej, należą do nich np. cytokiny roślinne. **Mono-**

terpeny składają się z dwóch jednostek izoprenylowych, czyli z dziesięciu atomów węgla (C₁₀), np. pirofosforan geranylu, który jest metabolitem pośrednim w syntezie dolicholi, skwalenu i sterydów; u roślin przedstawicielami ich są różne olejki eteryczne. **Seskwiterpeny** składają się z trzech jednostek izoprenylowych, zatem z C₁₅, np. pirofosforan farnesylu, który jest metabolitem pośrednim w syntezie dolicholi, skwalenu i sterydów; u roślin ich przedstawicielami są różne olejki eteryczne.



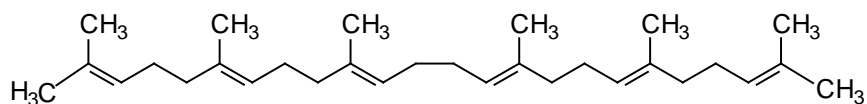
pirofosforan farnesylu (seskwiterpen)

Diterpeny zawierają cztery jednostki izoprenylowe (C₂₀), należą do nich fitol obecny w chlorofilu i witaminie E, diterpenami są też witaminy A, retinal, kwas retinowy. Ponadto są związkami prekursorowymi w syntezie karotenoidów i ksantofili.



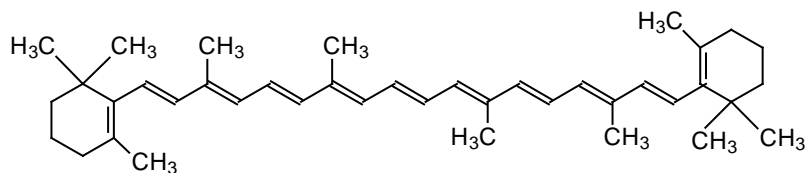
fitol (diterpen)

Triterpeny zawierają sześć jednostek izoprenylowych (C₃₀), np. może je reprezentować skwalen, który jest ostatnim izoprenoidem łańcuchowym w szlaku syntezy cholesterolu.



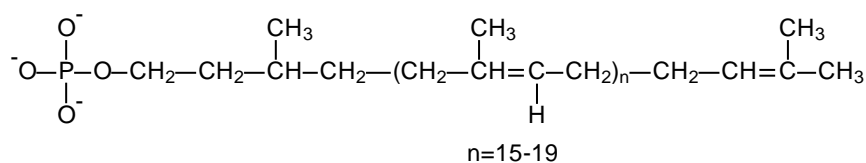
skwalen (triterpen)

Skwalen po cyklizacji do lanosterolu może przekształcić się w cholesterol, lub jest prekursorem w szlaku syntezy łańcuchowych dolicholi. Stanowi on składnik oleju z wątroby rekina. **Tetraterpeny** zawierają osiem jednostek izoprenylowych (C₄₀), należą do nich karotenoidy (np. β-karoten jako prowitamina A) i ksantofile, które zawierają układ sprzężonych wiązań podwójnych (na ogół all-trans) odpowiedzialnych za barwę tych hydrofobowych barwników roślinnych.



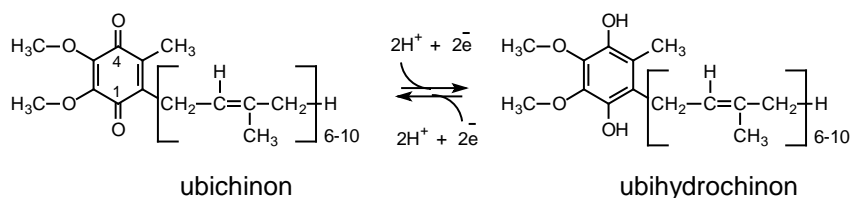
β -karoten (tetraterpen)

Grupę poliizoprenoli tworzą związki o długości łańcucha powyżej 20 atomów węgla, czyli począwszy od diterpenów.



fosfodolichol (poliizoprenol)

Łańcuchowymi poliizoprenolami są dolichole ($\text{C}_{85}\text{-C}_{105}$), najdłuższe naturalne węglowodorowe łańcuchy, występujące w błonach szorstkiej siateczki śródplazmatycznej u zwierząt i roślin. Fosfodolichole pełnią rolę przenośników aktywnych form monocukrów, np. mannozy i glukozy podczas syntezy prekursorowych N-glikanów w cyklu fosfodolicholowym. Difosforan dolicholu jest nośnikiem prekursorowego oligosacharydu, głównego donora w reakcji N-glikozytacji białek. Do poliizoprenoli należą również ubichinony, witaminy E i K oraz kauczuk. Ten ostatni utworzony jest z ponad 1000 jednostek izoprenylowych.

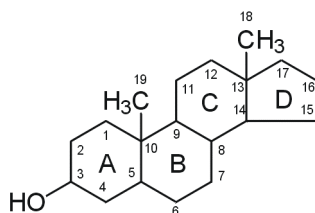


Ubichinony są przenośnikami elektronów i protonów w łańcuchu oddechowym. Strukturalnie różnią się między sobą liczbą jednostek izoprenylowych, których w cząsteczce może być od 5 do 10. Kręgowce i rośliny wyższe zawierają ubichinon z 10 jednostkami izoprenyloowymi (Q_{10}), natomiast niższe zwierzęta i rośliny częściej zawierają ubichinon składający się z 6 jednostek izoprenylowych (Q_6).

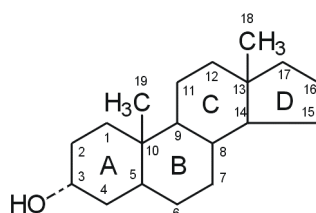
STEROIDY

Sterydy zawierają wspólny wielopierścieniowy element strukturalny zwany steranem, czyli cyklopentanoperhydrofenantrenem. Steran zawiera cztery połączo-

ne ze sobą pierścienie, które oznacza się literami A, B, C, D. Sposób numerowania atomów węgla we wzorach sterydów został przedstawiony na rycinach. Do pierścieni steranu przyłączone są podstawniki metylowe, jedna grupa metylowa C18 jest połączona z atomem C13, a druga grupa metylowa C19 łączy się z atomem C10, obie usytuowane są ponad płaszczyzną wyznaczoną przez cztery pierścienie. Zgodnie z przyjętą konwencją do pozycji grupy metylowej przy C10 odnosi się konfigurację przestrzenną wszystkich podstawników, włącznie z atomami wodoru w miejscach połączenia pierścieni. We wszystkich sterydach naturalnych, z wyjątkiem glikozydów nasercowych, pierścienie B i C oraz C i D są połączone ze sobą w pozycji *trans*, natomiast połączenie między pierścieniami A i B może być różne.



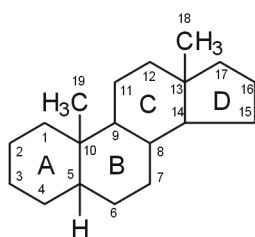
3-beta-hydroksy



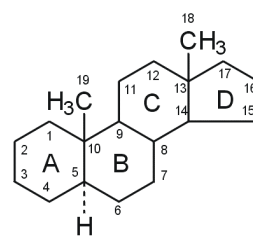
3-alfa-hydroksy

10,13-dimetylosteran

Położenie podstawnika w pozycji β , czyli ponad płaszczyzną wyznaczoną przez cztery pierścienie steranu, przedstawia się linią ciągłą. Wówczas ma on położenie *cis* w stosunku do grupy metylowej przy C10, jak np. w 3- β -hydroksy-10,13-dimetylosteranie. Położenie podstawnika w pozycji α , czyli pod płaszczyzną wyznaczoną przez cztery pierścienie steranu, przedstawia się linią przerywaną lub kropkowaną. Wówczas ma on położenie *trans* w stosunku do grupy metylowej przy C10, jak np. w 3- α -hydroksy-10,13-dimetylosteranie.



wodór 5-beta
konformacja *cis*



wodór 5-alfa
konformacja *trans*

pierścieni A i B

W przypadku, gdy atom wodoru przy C5 (miejscu połączenia pierścieni A i B) jest w położeniu α to pierścienie A i B sterydu łączą się w konformacji *trans*.

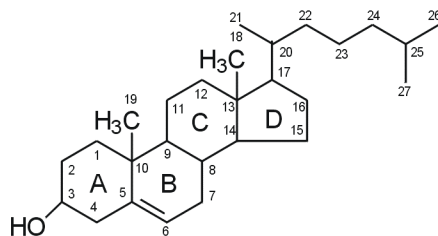
Jeśli natomiast wodór jest w położeniu β , to pierścienie łączą się w konformacji *cis*. Konformacja *cis* pierścieni A i B jest charakterystyczna dla soli kwasów żółciowych, a *trans* dla tych hormonów steroidowych, które mają atom wodoru przy C5. Jeżeli brak atomu wodoru przy C5 (gdzie jest wiązanie podwójne), wówczas w tym steroidalnym nie występuje izomeria połączenia pierścieni A i B, jak np. w cholesterolu.

Biologicznie ważnymi sterydami są sterole, kwasy żółciowe i hormony steroidowe. Różnice strukturalne między nimi dotyczą podstawników i położenia wiązań podwójnych. Wiele sterydów posiada grupę hydroksylową lub ketonową przy C3 i łańcuch węglowodorowy lub jego tlenową pochodną przy C17, poza grupami metylowymi. Wiązania podwójne najczęściej występują przy C4 lub C5 i dodatkowo przy C7.

Sterole

Najważniejszy sterol zwierzęcy to cholesterol, który może mieć pochodzenie egzogenne (z pokarmu) lub endogenne, ponieważ jest syntetyzowany *de novo*, głównie w wątrobie. W płynach ustrojowych transportowany jest w lipoproteinach. Występuje we wszystkich komórkach zwierzęcych jako składnik błon biologicznych, z wyjątkiem błon mitochondrialnych, natomiast w cytoplazmie obecny jest w postaci estrów cholesterolu z kwasami tłuszczowymi. Najbogatsze w cholesterol są nadnercza i mózg. Stwierdza się go również w osłonkach mielinowych. Nadmiar cholesterolu staje się szkodliwy dla organizmu, gdyż przyspiesza rozwój zmian miażdżycowych w naczyniach krwionośnych. W hipercholesterolemii (wysoki poziom cholesterolu we krwi) znacznie wzrasta ilość niekorzystnych lipoprotein bogatych w cholesterol (LDL), które sprzyjają odkładaniu cholesterolu w ścianach naczyń krwionośnych. Jego nadmiar może być odkładany w postaci kamieni żółciowych.

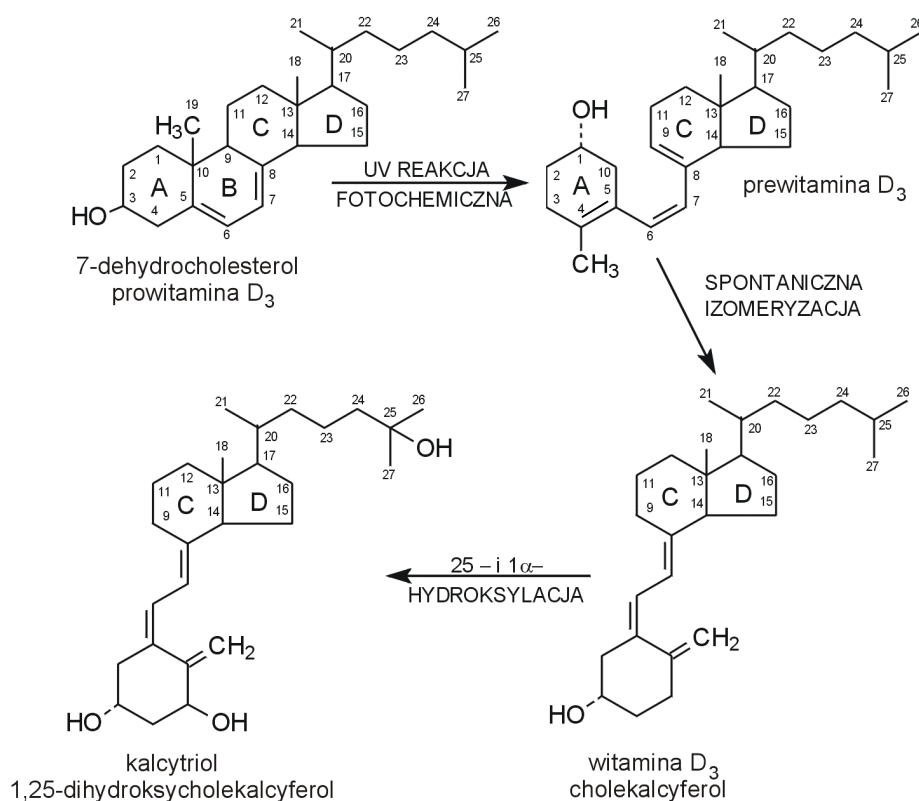
Cholesterol jest cyklicznym, nienasyconym jednowodorotlenowym alkoholem. Grupa hydroksylowa znajduje się przy atomie C3 w położeniu beta, a wiązanie podwójne (między C5 i C6) w pierścieniu B.



cholesterol

Poza dwoma podstawnikami metylowymi (przy C10 i C13) występuje również ośmiowęglowy łańcuch węglowodorowy (przy C17). Struktura wielopierścieniowa cholesterolu jest sztywna i ma charakter hydrofobowy, podobnie jak ośmiowęglowy podstawnik węglowodorowy. Rejon polarny w cząsteczce cholesterolu stanowi jedynie grupa hydroksylowa przy atomie C3, będąca hydrofilową „główką” cząsteczki. Cholesterol rozpuszcza się w chloroformie, eterze i benzenie.

W skórze człowieka z cholesterolu powstaje 7-dehydrocholesterol, inny sterol, który jest prowitaminą D₃. W reakcji fotochemicznej, pod wpływem słonecznego promieniowania ultrafioletowego, w cząsteczce 7-dehydrocholesterolu następuje fotoliza wiązania między atomami C9 a C10, skutkiem czego jest przestawienie wiązań podwójnych i wytworzenie prewitaminy D₃. Następnie spontaniczna izomeryzacja prowadzi do wytworzenia witaminy D₃, czyli cholekalcyferolu. Natomiast w wątrobie i nerkach witamina D₃ ulega kolejnym reakcjom hydroksylacji, które doprowadzają do wytworzenia hormonu witaminowego, tzw. kalcytriolu, czyli 1,25-dihydroksycholekalcyferolu.

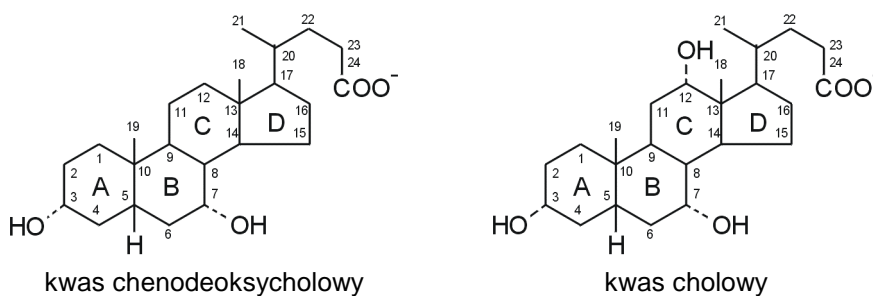


Witaminy D i kalcytriol utrzymują homeostazę wapniowo-fosforanową w organizmie poprzez stymulujące działanie na jelitowe wchłanianie z pokarmu,

na odkładanie w (lub resorpcję z) kościach oraz absorpcję w nerkach. Dlatego witaminy D (współdziałając z parathormonem) zapewniają utrzymanie ściśle określonego, w miarę stałego stężenia wapnia we krwi. Spadek stężenia wapnia we krwi może być uzupełniany, ponieważ hormon witaminowy, kalcytriol, sprzyja resorpcji wapnia z kości, szybko sprowadzając stężenie wapnia w płynach ustrojowych do fizjologicznie stałego poziomu. Niedobór witaminy D zmniejsza wchłanianie wapnia w jelicie cienkim, absorpcję wapnia i fosforanów w nerkach oraz ich zawartość we krwi. Konsekwencją jest demineralizacja kości, która u dzieci prowadzi do krzywicy, a u dorosłych do osteomalacji, czyli zmiękczenia kości.

Kwasy żółciowe

Kwasy żółciowe powstają z cholesterolu w wątrobie. Głównym etapem ograniczającym nasilenie szlaku syntezy kwasów żółciowych jest 7- α -hydroksylacja cholesterolu zależna od obecności tlenu cząsteczkowego, NADPH+H⁺, cytochromu P-450 i witaminy C. W wyniku tej reakcji powstaje 3,7- α -dihydroksykoprostanian, czyli kwas chenodeoksycholowy. Dalsza 12- α -hydroksylacja prowadzi do wytworzenia 3,7,12- α -trihydroksykoprostanianu, czyli kwasu cholowego, który jest głównym kwasem żółciowym u człowieka.

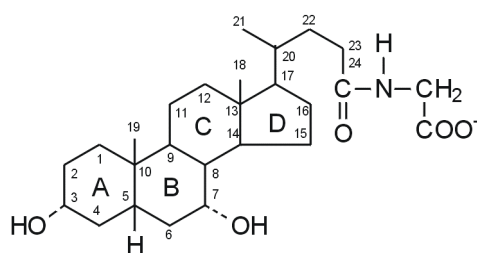


Niedobór witaminy C może zaburzyć tworzenie kwasów żółciowych, czego konsekwencją jest spichrzenie cholesterolu oraz miażdżyca naczyń, doświadczalnie udokumentowane u świnek morskich chorych na gnilec.

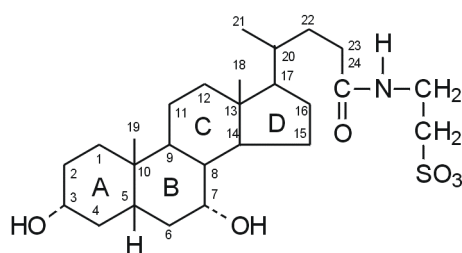
Kwasy żółciowe w wątrobie przekształcane są w sole żółciowe po połączeniu z grupą aminową glicyny lub tauryny (H₂N-CH₂-CH₂-SO₃⁻).

Glikocholan, glikochenodeoksycholan, taurochenodeoksycholan, taurocholan są **pierwotnymi kwasami żółciowymi**, występującymi w postaci soli, które są magazynowane i zagęszczane w pęcherzyku żółciowym, zanim zostaną wydzielone do jelita cienkiego. Sole żółciowe stanowią główną postać wydzielania cholesterolu, mają własności amfipatyczne, czyli wykazują powinowactwo zarówno do środowiska hydrofilnego, jak i hydrofobowego, ponieważ ich cząsteczki zawierają regiony polarne, a także hydrofobowe. Dzięki temu są bardzo skutecznymi natural-

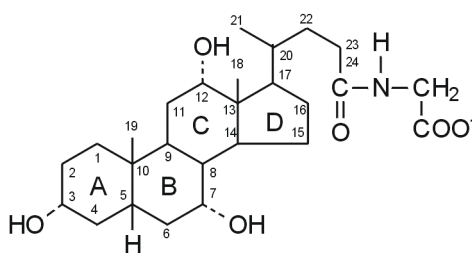
nymi detergentami, które obniżając napięcie powierzchniowe cieczy, emulgują tłuszcze pokarmowe (czyli rozbijają na bardzo małe kropelki o dużej powierzchni w stosunku do małej masy) w jelicie cienkim. Emulgacja tłuszczów zwiększa ich powierzchnię kontaktu ze środowiskiem wodnym jelita, w którym znajduje się lipaza trzustkowa, ułatwiając jej w ten sposób dostęp do substratu i trawienie tłuszczów. Ponadto, sole żółciowe są niezbędne do wchłaniania w jelicie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A,D,E,K).



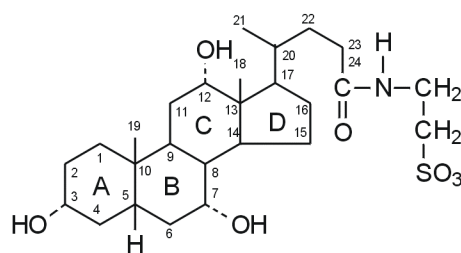
glikochenodeoksycholan



taurochenodeoksycholan

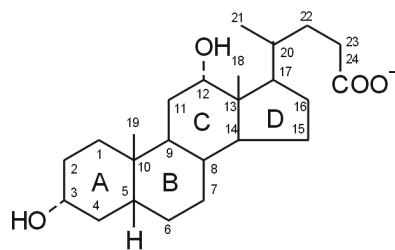


glikocholan

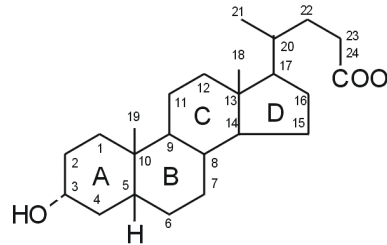


taurocholan

Wtórne kwasy żółciowe powstają w jelicie dzięki aktywności bakterii jelitowych. Reakcje te polegają na dekonjugacji, czyli odszczepieniu glicyny lub tauryny oraz na 7-dehydroksylacji. Wtórny kwas żółciowy powstającym z gliko- lub taurocholanu jest kwas deoksycholowy. Wtórny kwas lithocholowy powstaje z gliko- lub taurochenodeoksycholanu. Wtórne kwasy żółciowe w 98–99% wracają do wątroby, dzięki wchłanianiu zwrotnemu, wyłącznie w jelicie krętym, tylko niewielka ich ilość, rzędu 1–2%, jest wydalana wraz z kałem.



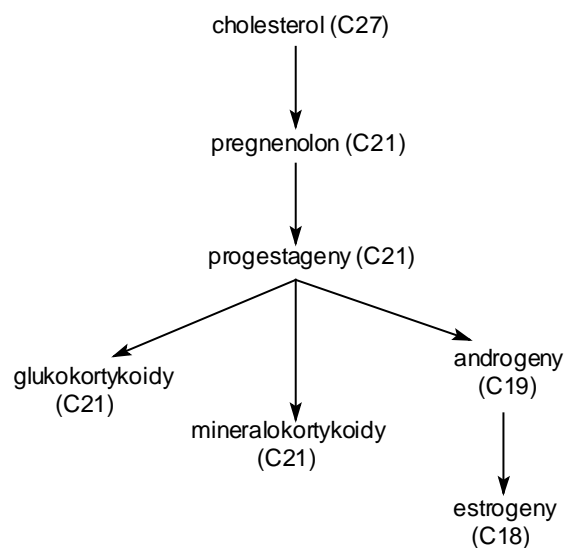
kwas deoksycholowy



kwas lithocholowy

Hormony steroidowe

Cholesterol jest prekursorem pięciu głównych klas hormonów steroidowych.

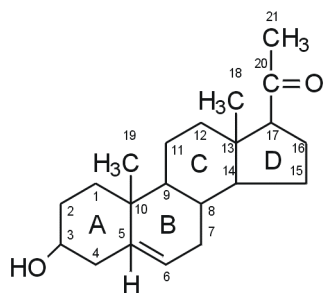


Cholesterol jako prekursor hormonów steroidowych

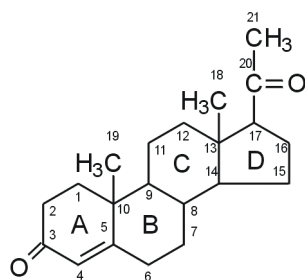
Głównymi miejscami ich powstawania są: ciało żółte, a podczas ciąży łożysko dla progestagenów, jajnik dla estrogenów, jądra dla androgenów i kora nadnerczy dla glukokortykoidów i mineralokortykoidów.

Progesteron, główny gestagen, powstaje z pregnenolonu w wyniku utlenienia jego grupy 3-hydroksylowej do grupy 3-ketonowej, a ponadto w wyniku izomeryzacji podwójnego wiązania Δ^5 do wiązania Δ^4 . Progesteron odpowiedzialny jest za zmiany w endometrium macicy, przygotowujące do implantacji zapłodnionej komórki jajowej podczas fazy lutealnej cyklu płciowego. Ponadto, progesteron

hamuje dojrzewanie pęcherzyków jajnikowych i uwalnianie folitropiny (FSH). Progesteron łożyskowy przyczynia się do utrzymania ciąży. Jednocześnie progesteron jest metabolitem pośrednim w syntezie wszystkich pozostałych hormonów steroidowych.

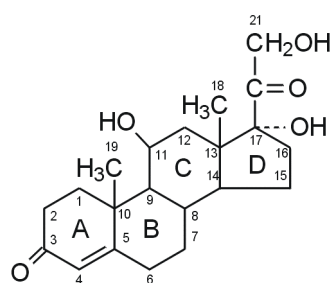


pregnenolon

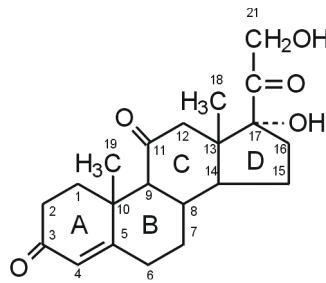


progesteron

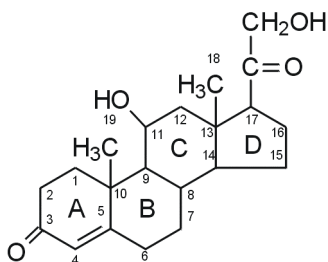
Kortyzol, główny glukokortykoid, powstaje z progesteronu w wyniku jego hydroksylacji przy atomach C17, C21 i C11, przy czym atom C17 musi być 17- α -hydroksylowany przed atomem C21. Jeśli jednak najpierw nastąpi hydroksylacja przy atomie C21, to nie powstanie kortyzol, lecz po 11- β -hydroksylacji (C11) otrzymujemy **kortykosteron**. Utlenienie w kortyzolu grupy 11-hydroksylowej do grupy 11-ketonowej przekształca go w **kortyzon**.



kortyzol



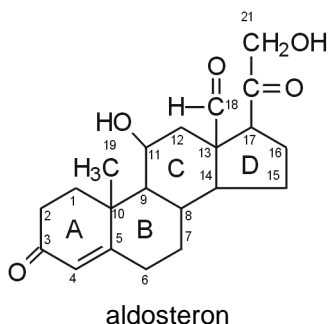
kortyzon



kortykosteron

Glukokortykoidy, wyrażone aktywnością biologiczną głównego hormonu u człowieka, kortyzolu, stymulują glukoneogenezę, szczególnie z aminokwasów, gdyż jednocześnie zwiększają rozkład białek w tkankach pozawątrobowych, szczególnie w mięśniach. Wywołują wzrost poziomu glukozy we krwi i pobudzają tworzenie glikogenu. Zwiększają rozkład tłuszczu w tkance tłuszczowej. Hamują reakcje immunologiczne, procesy zapalne i alergiczne. Wydzielane są w dużych ilościach w czasie stresu, umożliwiając adaptację organizmu i przetrwanie stresu. U człowieka kortykosteron wydzielany jest w ilościach kilkakrotnie mniejszych od kortyzolu, chociaż u niektórych zwierząt (królik, szczur) stanowi główny glukokortykoid. Nadmiar kortykosteronu w organizmie działa niszcząco na dzielące się komórki chrząstki w nasadach kości długich i hamuje wzrost młodych zwierząt. Kortyzon należy do środków immunosupresyjnych, stosowanych przy przeszczepach.

Główny **mineralokortykoid, aldosteron**, powstaje z progesteronu poprzez metabolit pośredni – kortykosteron. Utlenienie w kortykosteronie grupy metylowej C18 do aldehydu dostarcza aldosteronu.

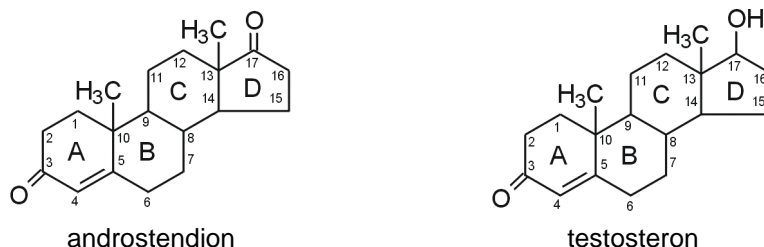


Aldosteron zwiększa resorpcję zwrotną Na^+ przez kanaliki nerkowe, tym samym zapobiega nadmiernemu wydalaniu jonów sodu, natomiast zwiększa wydalanie jonów K^+ i H^+ z moczem. Przeciwdziała również nadmiernej utracie wody z komórek i tkanek, utrzymując odpowiednie ich środowisko osmotyczne.

Androgeny zawierają tylko 19 atomów węgla, dlatego podczas ich syntezy z progesteronu usuwane są dwa atomy węgla, C20 i C21. Następuje to po reakcji 17-hydroksylacji, w wyniku której powstaje 17- α -hydroksyprogesteron, z którego dopiero odzaczepiany jest dwuwęglowy łańcuch boczny i ostatecznie powstaje androgen, **androstendion**.

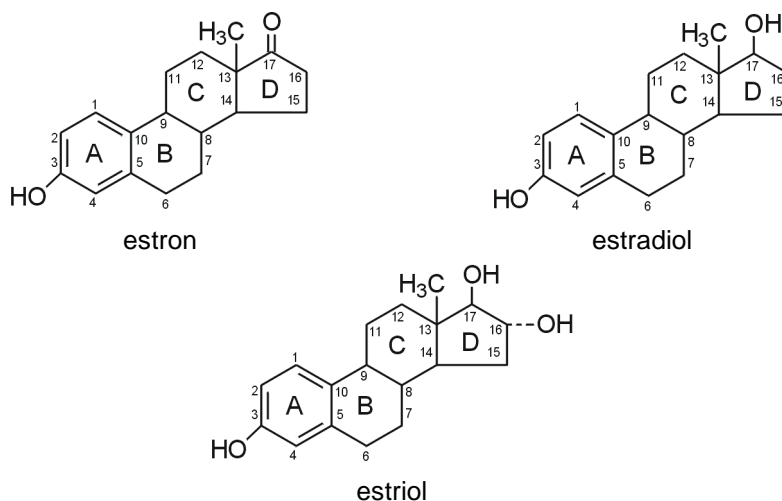
Główny i najsilniejszy androgen, **testosteron**, tworzony jest z androstendionu w reakcji redukcji grupy ketonowej do grupy hydroksylowej przy atomie C17. **Androsteron**, znacznie mniej aktywny androgen, posiada grupę hydroksylową przy atomie C3 i strukturalnie tylko tym różni się od androstendionu, posiadające-

go grupę ketonową w tej pozycji. Redukcja w pierścieniu A inaktywuje męskie hormony, takim metabolitem jest właśnie androsteron.



Androgeny, męskie hormony płciowe, wytwarzane głównie w komórkach Leydiga jąder, decydują o wykształceniu się cech charakterystycznych dla osobnika męskiego i wpływają na rozwój drugorzędowych cech płciowych męskich. Androgeny, szczególnie testosteron, mają działanie anaboliczne w mięśniach, stymulują biosyntezę białek, zmniejszając ich rozpad. Testosteron odpowiedzialny jest za normalny przebieg spermatogenezy i dojrzewania plemników. Androgeny wytwarzane są również w korze nadnerczy u obu płci (androstendion) oraz w małych ilościach w jajnikach u osobników żeńskich jako metabolity pośrednie w procesie syntezy estrogenów.

Estrogeny, żeńskie hormony płciowe, powstają w pęcherzykach jajnikowych z androgenów w reakcji tworzenia aromatycznego pierścienia A, z towarzyszącym usunięciem grupy metylowej C19 przy atomie C10. Dzięki aromatyzacji pierścienia A grupa hydroksylowa przy atomie C3 nabiera charakteru fenolowego. W ten sam sposób również powstaje znaczna ilość estrogenów poza jajnikami, w tkankach obwodowych (np. w tkance tłuszczowej, skórze, wątrobie), u mężczyzn głównie z testosteronu, a u kobiet z androgenów nadnerczowych. Reakcje te wymagają O_2 i $NADPH+H^+$.



Estron powstaje z androstendionu, natomiast **estradiol** z testosteronu. Inny estrogen, **estriol**, tym różni się od estradiolu, że posiada dodatkową grupę 16- α -hydroksylową przy atomie C16. Najbardziej aktywnym biologicznie hormonem jest estradiol, kilkakrotnie słabszym – estron, od którego około stukrotnie słabszym jest estriol.

Estrogeny odpowiedzialne są za: rozwój drugorzędowych cech płciowych żeńskich, żeńskie zachowanie się, cykliczne zmiany w nabłonku płciowym, endometrium macicy, gruczołach sutkowych oraz warunkują prawidłowy przebieg cyklu płciowego.