



Androgene

Siehe

- ▶ Androstendion
- ▶ Dehydroepiandrosteron (DHEA)
- ▶ Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEAS)
- ▶ 5 α -Dihydrotestosteron (DHT)
- ▶ 17-OH-Progesteron
- ▶ Testosteron

Pathophysiologie

Androgene entstehen aus Cholesterol, das durch Endozytose von Low density-Lipoproteinen in die Leydig-Zellen gelangt oder in geringerem Maße dort selbst aus Acetat neu synthetisiert wird. Bei der Testosteronsynthese wird die Seitenkette des Cholesterols in zwei Schritten oxidativ verkürzt, aus Cholesterol (27 C-Atome) entsteht ein Molekül mit 19 C-Atomen. Zur Hydrolyse der Seitenkette muss Cholesterol aus dem Zytosol zu dem in der inneren Mitochondrienmembran gelegenen P450 side chain cleavage enzyme transportiert werden, einem durch LH stimulierten Prozess, bei dem das steroidogenic acute regulatory protein (StAR) eine entscheidende Rolle spielt. Teile des Testosterons werden durch die 5 α -Reduktase zu 5 α -Dihydrotestosteron (DHT) reduziert bzw. durch die P450-Cytochromaromatase zu Östradiol aromatisiert. DHT und Östradiol sind die beiden biologisch aktiven Hauptmetabolite des Testosterons. Sie entstehen in den Zielgeweben (Hoden, Prostata, Nebenhoden, Haarfollikel und Knochen) der Androgene. Testosteron und DHT entfalten ihre Wirkung über den intrazellulären Androgenrezeptor an den sie im Zytoplasma binden. Die Rezeptor-Hormon-Komplexe wandern in den Zellkern und binden dort an spezielle androgen responsive elements der DNA, stromaufwärts von androgenregulierten Genen gelegenen Akzeptorstellen. Hierdurch werden androgenabhängige Gene aktiviert, durch deren Transkription und Translation die für die Androgenwirkung erforderlichen Proteine entstehen.

Der Androgenrezeptor wird von dem auf dem X-Chromosom gelegenen AR-Gen (Xq12) kodiert. Er wird in den Zielgeweben der Androgene, wie den Anhangsorganen des männlichen Reproduktionstraktes, die für ihre Entwicklung eine androgene Stimulierung benötigen, in den Sertoli- und Leydig-Zellen, sowie in peritubulären myoiden Zellen des Hodens (Testosteron induziert hier die Bildung von glatten Muskelfaserkeratin) exprimiert.

Der Androgenrezeptor besteht aus 917 Aminosäuren (M, 99 kDa). Er gehört zur Steroid-Thyroid-Retinoid-Superfamilie der Hormonrezeptoren, die als Transkriptionsregulationsfaktoren wirken und eine konservierte C-terminale Region für die Hormon- und DNA-Bindung besitzen. Die N-terminale Region des Androgenrezeptors, die für die Transaktivierung von Bedeutung ist, enthält drei homopolymere Wiederholungssequenzen. Die Glutaminrepetitionsregion bestehend aus 20 Aminosäuren ist über die ganze Länge hin hoch polymorph. Sowohl eine Expansion dieser Region (Kennedy-Syndrom, spinobulbäre Muskelatrophie), als auch eine Verkürzung der Glutaminrepeats sind mit einer gestörten Androgenwirkung verbunden.

Testosteron und DHT binden an den gleichen Androgenrezeptor. DHT besitzt jedoch eine höhere Affinität für den Rezeptor als Testosteron, was sich auch in der langsameren Dissoziationsrate des DHT-Rezeptor-Komplexes widerspiegelt. Der Testosteron-Rezeptor-Komplex ist verantwortlich für die Gonadotropinregulation, die Stimulierung der Spermatogenese, die Weiterentwicklung der Wolff-Gänge (als Reste des Wolff-Gänge (Urnierengang, primärer Harnleiter) bleiben beim Mann der Appendix epididymidis, Paradidymis, die Ductuli efferentes, der Ductus deferens und die Vesicula seminalis). Der 5 α -Dihydrotestosteron-Rezeptor-Komplex vermittelt die Ausbildung der äußeren Genitalien während der Embryonal- und die Virilisierung während der Pubertätsentwicklung.

H.-P. Seelig