

# Межклеточные сигнальные вещества

- 1. **Гормоны**
- 2. **Нейромедиаторы**
- 3. **Гистогормоны** (т.н. цитокины, факторы роста), выделяются неэндокринными клетками во внешнее пространство и обладают местным действием.
- Классификация условна. т.к. некоторые вещества м.б.классифицированы неоднозначно.

# Гормональная регуляция обмена веществ

- **Гормоны** – биологически активные вещества **разной химической природы**, секретируются железами внутренней секреции и дистантно **регулируют обмен веществ в органах- мишенях**.
- **Особенности истинных гормонов:**
  - **Дистантность действия**
  - **Специфичность (рецепторы)**
  - **«Надежность» действия**
  - **Высокая эффективность при очень низких действующих концентрациях ( $10^{-8}$  –  $10^{-11}$  М), каскадное усиление конечного эффекта.**
  - **Дозозависимость (вплоть до противоположных эффектов при разных дозах)**
  - **Возможность разнонаправленного действия в разных тканях.**

# Химическая природа гормонов

- 1. Гидрофильные: **белки, пептиды, производные аминокислот** (кроме тиреоидов)
- 2. Гидрофобные: **стероиды, производные жирных кислот, тиреоидные гормоны.**
- Гормоны гидрофильной природы рецептируются на внешней стороне мембраны и **оказывают свое действие через внутриклеточные посредники.**
- Гормоны гидрофобной природы **проникают через мембрану и рецептируются внутри клеток- мишеней.**

# Этапы реализации действия гормонов

- 1. **Регуляция синтеза** гормонов (контроль нервной системы; тропная регуляция; механизм обратной связи)
- 2. **Синтез и «созревание»** молекул гормонов;
- 3. **Депонирование и секреция** (**постоянная** – тиреоиды; **эпизодическая** – ЛГ; периодическая – АКТГ, кортизол; **в ответ на какие-либо стимулы** – изменение концентрации глюкозы,  $Ca^{2+}$  - инсулин, паратгормон, кальцитонин).
- 4. **Транспорт в крови**. Свободные и связанные с белками гормоны.

# Этапы реализации действия гормонов

- 5. **Эффекторное звено**: взаимоотношения с рецепторами. Непосредственное действие гормонов или образование вторичных посредников.
- 6. **Биотрансформация и период полужизни гормональных молекул**. Протеолиз пептидов и белков. Микросомальное окисление и образование конъюгатов (сульфатов или глюкуронидов).
- 7. **Взаимоотношения с другими регуляторами и эффекторами** (синергисты, антагонисты)

# Как гормоны изменяют метаболизм в клетках- мишенях?

- Непосредственно или через вторичные мессенджеры:
- **1. Изменяют функциональную активность уже существующих в клетке белков** (ферментов, рецепторов, факторов транскрипции и трансляции и т.д.):
  - посредством ковалентной или аллостерической модификации белков;
  - изменения субъединичных взаимодействий,
  - изменения компарментализации белков-эффекторов (перемещение внутриклеточных сигналов)

# Как гормоны изменяют метаболизм в клетках- мишенях?

- 2. Влияют на транскрипцию и последующий процессинг иРНК
- 3. Влияют на трансляцию и последующий процессинг белковых молекул.

# Основные типы мембранных рецепторов

- **Рецепторы (> 200) сопряженные с G - белковыми комплексами (G –protein coupled receptors).**
- **Несколько десятков первичных сигналов** аминокислотной, пептидной и белковой природы взаимодействуют с эффекторными белками через GPCR.
- **Рецепторы** – мономерные интегральные белки, на внешней стороне взаимодействует с гормоном, на внутренней – с G – белковым комплексом.



# G – белковые комплексы

- **> 20 G- белков (обладают GTP-азной активностью)**
- **Гетеротримеры ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  – субъединицы)**,  $\alpha$  – субъединица м.б. связана с GTP (комплекс активен) или с GDP (комплекс неактивен).
- GDP – GTP сопровождается диссоциацией комплекса на 2 субъединицы:  **$\alpha$  – GTP** и  **$\beta\gamma$** .
- **Далее  $\alpha$  –GTP взаимодействует с эффекторным белком** (аденилатциклаза, гуанилатциклаза, фосфодиэстераза, фосфолипаза C, катионный канал) и **меняет концентрацию вторичного мессенджера в клетке (амплификация первичного сигнала на несколько порядков!)**.

# G – белковые комплексы

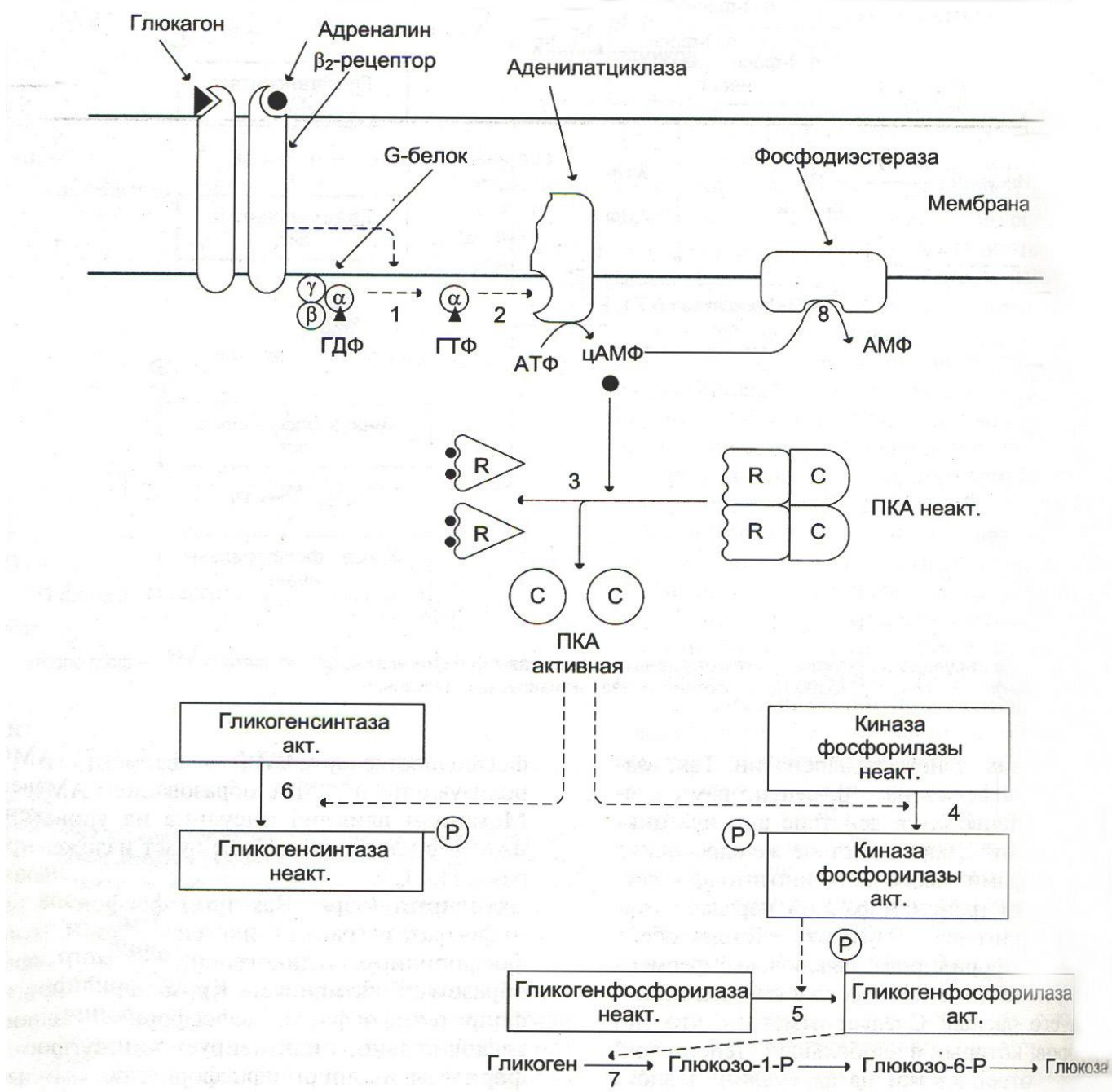
- **Разные типы G –белков:**
- G<sub>s</sub> – стимулирует аденилатциклазу
- G<sub>i</sub> – ингибирует аденилатциклазу
- G<sub>q</sub> – активирует фосфолипазу C
- **«Выключение» сигнала:**
- **1. Диссоциация гормон-рецепторного комплекса**
- **2. Гидролиз ГТФ до ГДФ**
- **3. Гидролиз циклических нуклеотидов (вторичных мессенджеров) фосфодиэстеразой.**

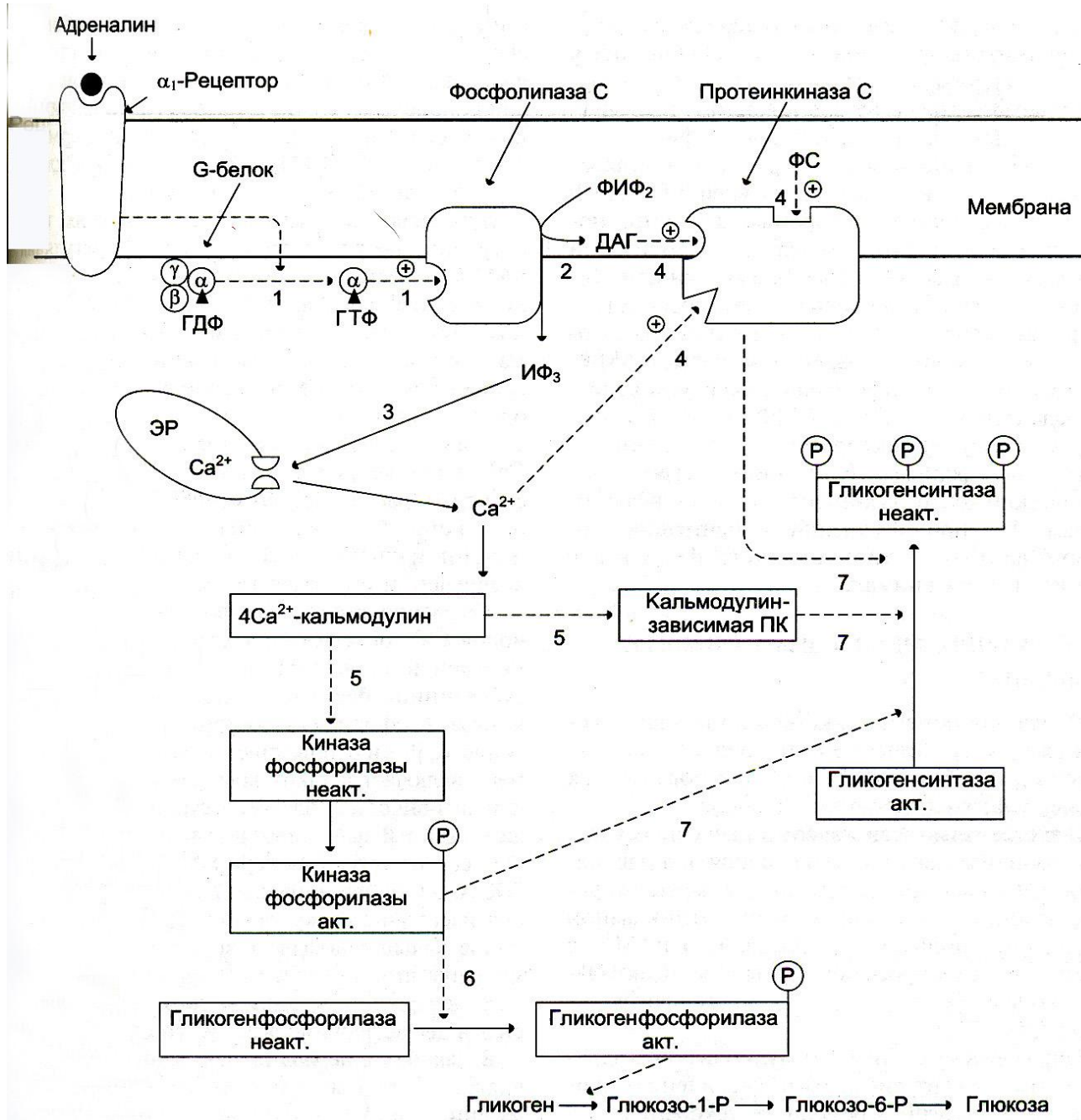
# Вторичные мессенджеры биоактивных веществ

- **Мессенджер**      **Источник**      **Эффект**
- **цАМФ** –аденилатциклаза - Активирует протеинкиназу А
- **цГМФ** – гуанилатциклаза – активирует протеинкиназу G, фосфодиэстеразу, ионные каналы
- **Ca<sup>2+</sup>** - ионные каналы плазматической мембраны и ЭПР – активирует протеинкиназу Ca<sup>2+</sup>/кальмодулин зависимую

# Вторичные мессенджеры биоактивных веществ

- **Инозитолтрифосфат** – фосфолипаза C – активирует  $Ca_2^+$  -каналы
- **Диацилглицерол** – фосфолипаза C – активирует протеинкиназу C
- **Фосфатидная кислота** – фосфолипаза D – активирует  $Ca_2^+$  каналы, ингибирует аденилатциклазу
- **Церамид** – фосфолипаза C сфингомиелина – активирует протеинкиназы
- **NO** – NO-синтаза – активирует цитоплазматическую гуанилатциклазу





Адреналин

$\alpha_1$ -Рецептор

Фосфолипаза C

Протеинкиназа C

Мембрана

G-белок

ФИФ<sub>2</sub>

ДАГ

$\gamma$   
 $\beta$   
ГДФ

$\alpha$   
ГТФ

ЭР  
Ca<sup>2+</sup>

4Ca<sup>2+</sup>-кальмодулин

Кальмодулин-зависимая ПК

Киназа фосфорилазы неакт.

Киназа фосфорилазы акт.

Гликогенсинтаза неакт.

Гликогенсинтаза акт.

Гликогенфосфорилаза неакт.

Гликогенфосфорилаза акт.

Гликоген → Глюкозо-1-Р → Глюкозо-6-Р → Глюкоза

# Фосфопротеинкиназы

- Активация протеинкиназ и последующее фосфорилирование ими разнообразных белковых субстратов обуславливает широкий спектр эффектов вторичных мессенджеров и первичных сигналов.

- $\text{ФПК}_A$  - (цАМФ-зависимая):

- $R_2 C_2$  – неактивный тетрамер;

- $R_2 + 4 \text{ цАМФ}$  освобождает каталитически активный димер  $C_2$  ; т.е. цАМФ аллостерический активатор  $\text{ФПК}_A$ .

$\text{ФПК}_A$  фосфорилирует белки по остаткам сер или тре.

# Фосфопротеинкиназы

- **ФПК<sub>G</sub>** – гомодимер, активируется аллостерически 4 молекулами цГМФ.
- **ФПК<sub>C</sub>** – гетеродимер (RC), **R** – субъединица взаимодействует с **ДАГ, Ca<sup>2+</sup>**, **фосфатидилсерином** мембран, что переводит фермент в активную форму.
- **C субъединица** катализирует фосфорилирование белков по остаткам серина и треонина.
- **Янус-киназы** – автофосфорилируются и фосфорилируют рецепторные белки.



# Рецепторы = ионные каналы

- Связывание с лигандом приводит к изменению конформации рецептора, что позволяет специфическим ионам проходить через канал (**ацетилхолин, ангиотензин**).

# Рецепторы, обладающие ферментативной активностью

- 1. **Рецепторы**, ассоциированные с **гуанилатциклазной активностью**
- 2. **Рецепторы**, ассоциированные с **фосфатазной активностью**
- 3. **Рецепторы**, проявляющие **протеинкиназную активность** (автофосфорилирование по остаткам серина/треонина или тирозина) и фосфорилирование субстратных белков и изменение их активности (**инсулиновый рецептор**).

# Рецепторы, не обладающие собственной каталитической активностью

- После связывания лиганда рецепторы связывают цитоплазматические протеинкиназы, фосфорилирующие рецептор ( по тирозину); затем следует связывание с другими эффекторами и передача сигнала. (цитокины, интерфероны, факторы роста).

# Передача сигнала через внутриклеточные рецепторы

- **Тиреоидные гормоны** (иодированные производные тирозина) и **стероиды** проникают через цитоплазматическую мембрану и **взаимодействуют с рецепторами в цитозоле** (глюкокортикоиды) **или в ядре** (андрогены, эстрогены и тиреоиды).
- **Взаимодействие с ДНК (непосредственно или через транскрипционные факторы) приводит к изменению скорости транскрипции и далее биосинтеза белков.**

# Гормоны гипоталамуса

- **Нейропептиды** гипоталамуса объединяют высшие отделы ЦНС и эндокринную систему.
- По системе портальных сосудов **поступают в аденогипофиз** и регулируют синтез и секрецию тропных гормонов.
- **Образуются в виде крупных белковых предшественников, созревают путем лимитированного протеолиза.**

# Гормоны гипоталамуса

- **Либерины:** **тиреолиберин** (трипептид), **гонадолиберин** (декапептид), **кортиколиберин** (41 аминокислота), **соматолиберин** (40 -44 аминокислотных остатка);
- **Статины:** **соматостатин** (14-28 аминокислот), **меланостатин**.
- **Соматостатин** (как и некоторые другие нейропептиды) синтезируется в поджелудочной железе, ЖКТ, паращитовидных железах и подавляет их внешнюю и внутреннюю секреторную функцию.

# Гормоны гипоталамуса

- **Нейропептиды** рецептируются на поверхности соответствующих клеток гипофиза и **активируют (либерины) или ингибируют (статины) аденилатциклазу**. соответственно увеличивая или снижая  $[Ca^{2+}]$  в клетках.
- **Гонадолиберин** действует через **фосфатидилинозитольный** комплекс посредников и увеличивает  **$[Ca^{2+}]$** .
- **$Ca^{2+}$**  активирует **экзоцитоз** (микротрубочки) и соответственно **секрецию** гормонов.

# Гормоны гипоталамуса

- Нейрогормоны (**вазопрессин(АДГ) и окситоцин**) попадают через аксоны в заднюю долю гипофиза (в комплексе с транспортными белками – нейрофизинами) и секретируются в кровь (**стимул – повышение осмотического давления плазмы**).
- Сходные по структуре **нонапептиды** с дисульфидными мостиками.
- Рецепторы для АДГ ( $V_1$ ) – на **клетках гладких мышц сосудов**–активация фосфолипазы C – ИФ<sub>3</sub> – повышение  $[Ca^{2+}]$  - сокращение сосудов;
- **на нефроцитах почечных канальцев ( $V_2$ )** – активация аденилатциклазы – фосфорилирование факторов транскрипции – синтез белков-каналов и увеличение реабсорбции воды.



# Гормоны гипоталамуса

- Мишенью для **окситоцина** являются клетки гладких мышц (более всего рецепторов на мускулатуре **матки** и миоэпителиальных клетках **МОЛОЧНЫХ желез**).
- Вероятно рецепторы аналогичны  $V_1$  для вазопрессина.

# Гормоны гипофиза

- **Соматотропный гормон и пролактин** – сходные по структуре белки (191 и 199 остатков аминокислот). Гомологичны также ХГ (хорионическому гонадотропину) и плацентарному лактогену. Имеют сходное строение. Результат дупликации 1 гена. **Образуются из крупных белковых предшественников.**
- Гормоны **анаболического действия**, с похожим механизмом действия и множеством мишеней.

# Гормон роста, СТГ

- Единственный **видоспецифичный** из всех гормонов гипофиза.
- Синтез и секреция стимулируются **соматолиберином, тиреолиберином, эндорфином, серотонином, ацетилхолином, катехоламинами, эстрогеном, вазопрессинном, глюкагоном**. Ингибируется соматостатином.
- Секреция импульсно, 4-10 эпизодов в сутки. **Усиливается при физических нагрузках, стрессе, гипогликемии, в период медленного сна. При беременности преобладает плацентарный «маммотропин».**

# Гормон роста, СТГ

- **Рецепторы** – на плазматической мембране скелетных и мышечных тканей и практически всех внутренних органах.
- СТГ имеет ряд **собственных эффектов** и спектр эффектов, обусловленных **инсулиноподобными факторами роста(ИФР)**.
- **Активация рецептора СТГ** запускает фосфорилирование Янус-киназ, **активацию STAT-белков (факторов транскрипции)** и далее – синтез белков, деление и рост клеток.
- СТГ может действовать и через **активацию фосфолипазы С** и образование **ДАГ** и **ИФ<sub>3</sub>**, **активацию ферментов клеточного метаболизма (липолиз, окисление жирных кислот, синтез белков)**.

# Гормон роста, СТГ

- **Первичные эффекты СТГ** сходны с инсулином: запасание клетками глюкозы и активация липогенеза.
- **Вторичные эффекты СТГ** в основном противоположны инсулину: усиление липолиза, активация энергетического обмена и запуск анаболических процессов. Активация глюконеогенеза в печени **(растем, худея и не расплачиваясь гипогликемией!!!)**

# Гормон роста, СТГ

- **СТГ** способствует биосинтезу **инсулина** в поджелудочной железе и **соматомединов (ИФР)** в клетках-мишенях.
- **ИФР** (инсулиноподобные факторы роста – нейтральные или кислые пептиды, гомологичные инсулину) опосредуют действие СТГ во внутренних органах.
- Рецепторы к ИФР, обладая тирозинкиназной активностью фосфорилируют белки, в том числе и геномные, **активирующие транскрипцию и соответственно трансляцию белков.**

# Пролактин

- **Эстрогены** в период беременности резко увеличивают количество лактотрофных клеток гипофиза.
- Импульсная секреция пролактина возрастает во время сна, увеличивается под влиянием **тиреолиберина, серотонина, окситоцина, ацетилхолина. Ингибируется дофамином.**
- **Мишени:** печень, почки, надпочечники, яички (увеличивается чувствительность к ЛГ и секрецию тестостерона), яичники, матка.
- **Пролактин** стимулирует синтез белков (лактальбумина , казеиногена), фосфолипидов и нейтральных жиров.

# ТТГ, ФСГ, ЛГ, ХГ

- Гликопротеины, димеры из  $\alpha$  –и  $\beta$ -субъединиц.
- $\alpha$  - субъединицы идентичны,  $\beta$  – различны и определяют гормональную активность.



# Проопиомеланокортин (ПОМК)

- Под влиянием кортиколиберина гипоталамуса в аденогипофизе синтезируется **крупный белковый предшественник (265 аминокислот)**.
- **Лимитированный протеолиз предшественника дает серию биологически активных молекул:**  
липотропных гормонов,  
меланоцитстимулирующих гормонов,  
кортикотропиноподобных гормонов и  
эндорфинов.

# Адренокортикотропный гормон (АКТГ)

- **Пептид (39 аминокислот).**
- Стимулируется синтез кортиколиберином, стрессовыми воздействиями.
- **Циркадный ритм:** минимум – вечером, максимум – утром, в момент пробуждения.
- Рецептируясь на поверхности клеток коры надпочечников, **запускает синтез прегненолона** (предшественника серии биоактивных стероидов) **из холестерина.**

# Адренкортикотропный гормон (АКТГ)

- **ХЛ** □ **ПРЕГНЕНОЛОН**
- **АКТГ** имеет срочные и отдаленные механизмы, надежно обеспечивающие эту реакцию:
- **Стимулируя аденилатциклазу**, цАМФ-зависимые фосфопротеинкиназы активирующие эстеразу ХЛ, белки рибосом, синтезирующие ферменты микросом (гидроксилазы и метилглутарил-КоАредуктазы), фосфорилазу гликогена (увеличение концентрации глюкозы и образование НАДФН, кофактора гидроксилазы).
- **АКТГ** увеличивает транспорт **глюкозы и  $Ca^{2+}$**  в клетку, **эндоцитоз ЛПНП (эфиры ХЛ)**.

# Гормоны щитовидной железы

- **Под влиянием ТТГ** в фолликулах синтезируется **тиреоглобулин** (гликопротеин) и секретируется во внеклеточное пространство, где **иодируется по ОН-группам тирозина**.
- **Иод** активным транспортом попадает в клетки железы, окисляется **тиреопероксидазой** и во внеклеточном пространстве иодирует тирозин в составе глобулина.
- **Моно-** и **диiodпроизводные** тирозина конденсируются.
- Иодтиреоглобулин эндоцитозом захватывается клетками, гидролизуется и освобождает **T<sub>3</sub>** и **T<sub>4</sub>**.

## Три- и тетраiodтиронин (тироксин)

- Большая часть гормонов находится в плазме **в связанном с белком (неактивном)** состоянии.
- $T_4$  секретируется в 20 раз больше, чем  $T_3$ , но сродство к рецепторам больше у  $T_3$ .
- Период «полужизни» равен 1,5-7 суткам (больше у  $T_4$ ),  $T_3$  может образовываться из  $T_4$  при деиодировании.
- **Большинство тканей являются мишенью для тиреоидных гормонов ( в том числе и нервная).**

# Три- и тетраiodтиронин (тироксин)

- **Липофильные** иодированные производные тирозина проникают в клетки и связываются с **ядерными рецепторами, ассоциированными с ДНК.**
- Результат – **индукция синтеза более 100 ферментов энергетического обмена**, кроме того – усиление транскрипции гена СТГ (синергист!).
- **Другой тип рецептора** – на плазматической мембране, ассоциирован с аденилатциклазой (удержание гормона вблизи поверхности клеток-мишеней).

# Паратиреоидный гормон

- **Белок, 84 аминокислоты** (синтез идет в виде препрогормона 115 АК).
- Секреция стимулируется снижением уровня ионизированного кальция в крови.
- **Мишени: кости (остеобласты) и почки.**
  - рецепция на плазматической мембране
  - повышение  [цАМФ]  [Ca<sup>2+</sup>]
  - активация фосфопротеинкиназ
  - индукция транскрипции и трансляции белков, участвующих в обмене кальция.

# Паратиреоидный гормон

- Стимулированные паратгормоном **остеобласты** секретируют ИФР и цитокины, **индуцирующие в остеокластах синтез коллагеназы и фосфатазы** □ **резорбция кости** □ **повышение в крови  $[Ca^{2+}]$  и  $[P^{5+}]$ .**
- В почках ПТГ **усиливает реабсорбцию кальция** и снижает реабсорбцию фосфора.
- В почках ПТГ **стимулирует синтез гидроксилазы, способствующей образованию 1,25 дигидроксиголекальциферола (кальцитриола)!!! (гормоноподобный витамин, стимулирует синтез Са – АТФазы и кальцийсвязывающего белка в клетках-мишенях).**



# Кальцитонин

- Низкомолекулярный белок (предшественник из 136 аминокислот).
- Синтезируется в щитовидной железе, паращитовидной, тимусе, опухолевых клетках.
- **Секретируется в ответ на увеличение  $[Ca^{2+}]$  в крови.**
- **Кальцитонин (антагонист ПТГ) снижает активность остеокластов, ингибируя резорбцию кости. В почках подавляет реабсорбцию кальция.**
- **Недостаток эстрогенов снижает секрецию кальцитонина (остеопороз!).**

# Гормоны поджелудочной железы

В островках Лангерганса:

А клетки – глюкагон;

В –клетки- инсулин

Д клетки – соматостатин

F клетки – панкреатический полипептид

# ИНСУЛИН

- Белок из двух полипептидных цепей (21 и 30 аминокислот), соединенных 2 дисульфидными мостиками.
- Может образовывать ди- и гексамеры, стабилизированные ионами цинка.
- Синтезируется в виде **препроинсулина**, две стадии лимитированного протеолиза образуют **инсулин и С-пептид** (35 аминокислот) секретирующиеся в кровь.
- **С-пептид** не обладает гормональной активностью, период  $T_{1/2}$  в 5 раз больше, чем у инсулина (до 30 мин).
- Разрушается гормон под действием **инсулиназы** печени.

# Инсулин

- **Стимулируется синтез** и секреция под влиянием глюкозы, аргинина и лизина, гормонов ЖКТ, СТГ, кортизола, эстрогенов.
- **Снижает секрецию** адреналин, сам инсулин (по механизму обратной связи).
- Мишеней много, **больше всего рецепторов в жировой ткани, мышцах и печени.**
- **Связанный с транспортным белком рецептируется только адипоцитами.**

# Рецептор к инсулину

- **Гликопротеиновый рецептор (IR) с тирозинкиназной активностью** и способностью к автофосфорилированию и фосфорилированию целого ряда белковых субстратов (**IRS**): **ферментов, факторов транскрипции генов, митогенактивирующие факторы (анаболик!)**.
- **Фосфорилирование фосфоинозитол -3 киназы** приводит к активации **фосфодиэстеразы (цАМФ  $\square$  АМФ)**, снижающей [цАМФ]. (т.е. эффект, противоположный адреналину и глюкагону).

# Глюкагон

- **Полипептид (35 аминокислот).**
- Препроглюкагон – белок (124 аминокислоты).
- Не найден транспортный белок.
- **Угнетается секреция приемом пищи** (повышенной концентрацией глюкозы, аминокислот, жирных кислот).
- **Мишень** - главным образом печень, слабо чувствительны жировая ткань и мышцы.
- **Механизм действия - активация аденилатциклазы**, цАМФ, ФПК<sub>А</sub>, фосфорилирование фосфорилазы гликогена и гликогенсинтетазы. Стимулирует липолиз и протеолиз. **(контринсулярный гормон!)**

# надпочечники

- **Адреналин** оказался первым гормоном, который удалось выделить, идентифицировать, синтезировать in vitro (1900г., Абель)
- 1899г. (Левандовский) выявил **сходство эффектов экстракта надпочечников и активации симпатической нервной системы.** (мозговой слой надпочечников является **производным нервной ткани**, как задняя доля гипофиза и скопления хромоаффинной ткани вне нервной системы).

# адреналин

- **Катехоламины (адреналин** в большей степени) осуществляют первую линию защиты организма при стрессе (**гормон «бегства и огня»**).
- **Органы –мишени:** печень, скелетные мышцы, жировая ткань.
- **4 типа рецепторов:  $\alpha_{1,2}$  и  $\beta_{1,2}$**  (в разных тканях, возбуждаются разными агонистами и ингибируются разными антагонистами).
- **$\alpha_1$  –активирует фосфолипазу C,  $\alpha_2$  – ингибирует аденилатциклазу,  $\beta$  –активирует.**
- Изучение гипергликемического эффекта адреналина **привело к открытию цАМФ** как внутриклеточного посредника гормонов



# адреналин

- **Секреция адреналина стимулируется** тревожным состоянием, психическим возбуждением, гипоксией, гипогликемией.
- **Тиреоидные гормоны** увеличивают число  $\beta$  – адренорецепторов.
- **Глюкокортикоиды** увеличивают число рецепторов, их чувствительность к катехоламинам и сродство к аденилатциклазе и индуцируют синтез тирозингидроксилазы (поддерживают гипергликемию).

# Синтез катехоламинов

- фенилаланин → ДОФА → дофамин – норадреналин → адреналин (НАДФ – гидроксилазы, метилтрансфераза).
- Катехоламины запасаются в гранулах и затем секретируются.
- **Быстрая регуляция секреции:** ацетилхолин
  - деполяризация мембран, увеличение  $[Ca^{2+}]$ , протеинкиназа C □
  - фосфорилирование тирозинкиназы.
- **Хроническая стимуляция:** индукция синтеза тирозингидроксилазы глюкокортикоидами.

# Инактивация катехоламинов

- Концентрация в крови – **0,05 нг/л**, при стрессе – до **0,3 нг/л**. при тяжелом стрессе с мочой выделяется продуктов деградации катехоламинов как при феохромоцитоме.
- **Период полураспада 20 сек.**
- Катехоламины могут частично захватываться постсинаптическими мембранами, но в большей степени инактивируются в печени: дезаминирование, деметилирование, окисление и конъюгация в микросомах ( с мочой выводится оксоадренохром или адренохромглюкуронид).

# Метаболические эффекты адреналина

- **Печень:** активация гликогенфосфорилазы, нейрогенная острая гипергликемия.
- Одновременно – снижение секреции инсулина и продление гипергликемии.
- **Мышцы:** стимуляция гликогенолиза и гликолиза, наработка лактата (энергетическое топливо в миокарде и субстрат для глюконеогенеза в печени)
- **Жировая ткань:** активация липазы, увеличение в крови СЖК (через  $\beta_1$  рецепторы); антилиполитическое действие через  $\alpha_2$  – рецепторы.
- **Т.о. адреналин обеспечивает быструю мобилизацию энергетических ресурсов для преодоления острой фазы стресса.**

# Стероиды коры надпочечников

- Под влиянием **кортиколиберина** гипоталамуса и **АКТГ** гипофиза (max утром и min вечером) из холестерина синтезируется **прегненолон** – предшественник более 40 стероидных производных.
- **Стероиды не накапливаются**, секретируются сразу после образования, в крови связаны с **транскортином**.
- **Мишени:** печень, жировая, мышечная, лимфоидная, соединительная ткани.
- **Цитозольные рецепторы.** Стероиды могут метаболизировать в клетках-мишенях, образовывать **гормон-рецепторный** комплекс и **проникать в ядро**, где влияют на процессы транскрипции.

# Инактивация стероидов

- Период полужизни: 0,5 – 1,5 часа.
- Кортикостероиды и андрогены выделяются в виде 17-кетостероидов (окисление 17 - ОН группы).
- Другие стероиды гидроксилируются цитохромом P<sub>450</sub> в микросомах.
- Большая часть образует парные соединения с ФАФС или УДФ глюкуроновой кислотой.

# КОРТИКОСТЕРОИДЫ

- Для кортикостероидов характерна **дозозависимость**, вплоть до противоположных эффектов, различное влияние на разные мишени (**тканеспецифичность**).
- **Метаболические эффекты:**
- **Печень:** индукция ферментов глюконеогенеза и аминотрансфераз, ↑ гликогенеза, ↑ глюкозо - 6 - фосфатазы.
- наряду со снижением поглощения глюкозы другими органами это создает ситуацию **«стероидного диабета»**

# Метаболические эффекты кортикостероидов

- **Белковый обмен:**
- ↓ поглощения аминокислот (кроме печени), ↑ протеолиза, ↓ транскрипции и трансляции (иммунодепрессия), ↑ экскреции аминокислот,  $\text{NH}_3$ , мочевины (вплоть до отрицательного азотистого баланса).
- **Липидный обмен:** в основном ↑ липолиза, мобилизации жирных кислот и глицерина в кровь. М.б. ↑ липогенеза в верхней части туловища .



# альдостерон

- Регуляция синтеза и секреции: **АКТГ** (в меньшей степени), в большей степени **↓[Na<sup>+</sup>] в крови и ↑ангиотензина**.
- Мишень: **клетки эпителия дистальных канальцев нефрона**.
- **Цитозольный рецептор** □ гормон - рецепторный комплекс □ ядро – **транскрипция генов** белков, отвечающих за транспорт **Na<sup>+</sup>**.
- **Результат: ↑реабсорбции Na<sup>+</sup>**, ↑осмотического давления плазмы, выброс вазопрессина и ↑реабсорбции воды (увеличение объема плазмы и ↑артериального давления).

# Половые стероиды

- **Гонадолиберины** гипоталамуса и **гонадотропные** гормоны гипофиза стимулируют синтез (через стимуляцию стероидгидроксилазных ферментов) и секрецию **андрогенов, эстрогенов и прогестерона** (суточная и месячная цикличность). С наступлением половой зрелости ↓ секреция мелатонина эпифиза и ↑ ФСГ, ЛГ гипофиза.
- **Мишени: репродуктивные органы, мышцы, скелет, мозг.**
- **Цитозольные рецепторы и непосредственное взаимодействие с ДНК.**
- **Период полужизни в плазме – 20 минут.**

# Метаболические эффекты половых стероидов.

- **Анаболические эффекты:** обеспечение положительного  $N_2$  баланса, ↑транскрипции и трансляции. ↑синтеза коллагена и минерализации костей. (катаболический эффект только в тимусе – как у кортикостероидов!).
- ↑гликолиз, ПФП, наработка НАДФН (синтез!).
- **Липидный обмен:** эстрогены ↑биосинтез ФЛ, ↓ТАГ, ингибируют холестеролгидроксилазу печени; ↑липолиз в жировой ткани.