

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)
Гормоны гидрофильной природы рецептируются на внешней стороне мембраны и оказывают свое действие через внутриклеточные посредники.
- 2. Гидрофобные: **стероиды, производные жирных кислот, тиреоидные гормоны.**
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** – инсулин (изменение концентрации глюкозы), паратгормон, кальцитонин (изменение концентрации Ca^{2+})
- **4. Транспорт в крови.** Свободные и связанные с белками гормоны. Транспортные белки (тироксин-связывающий глобулин и др.)

Этапы реализации действия гормонов

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

Как гормоны изменяют метаболизм в клетках-мишенях?

Непосредственное действие гормонов (гидрофобные) или с образованием вторичных мессенджеров – посредников (гидрофильные):

- **1. Изменяют функциональную активность уже существующих в клетке белков** (ферментов, рецепторов, факторов транскрипции, 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

- **1) Рецепторы (> 200) сопряженные с G-белковыми комплексами (G-protein coupled receptors – GPCR)**

Несколько десятков первичных сигналов аминокислотной, пептидной и белковой природы взаимодействуют с эффекторными белками клетки через GPCR

Рецепторы – мономерные интегральные белки, которые на внешней стороне взаимодействуют с гормоном, на внутренней – с G-белковым комплексом

G – белковые комплексы

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

G – белковые комплексы

Разные типы G –белков:

- **G_s** – стимулирует аденилатциклазу
- **G_i** – ингибирует аденилатциклазу
- **G_q** – активирует фосфолипазу C

«Выключение» сигнала:

1. Диссоциация гормон-рецепторного комплекса
2. Гидролиз ГТФ до ГДФ
3. Гидролиз циклических нуклеотидов (вторичных мессенджеров) фосфодиэстеразой

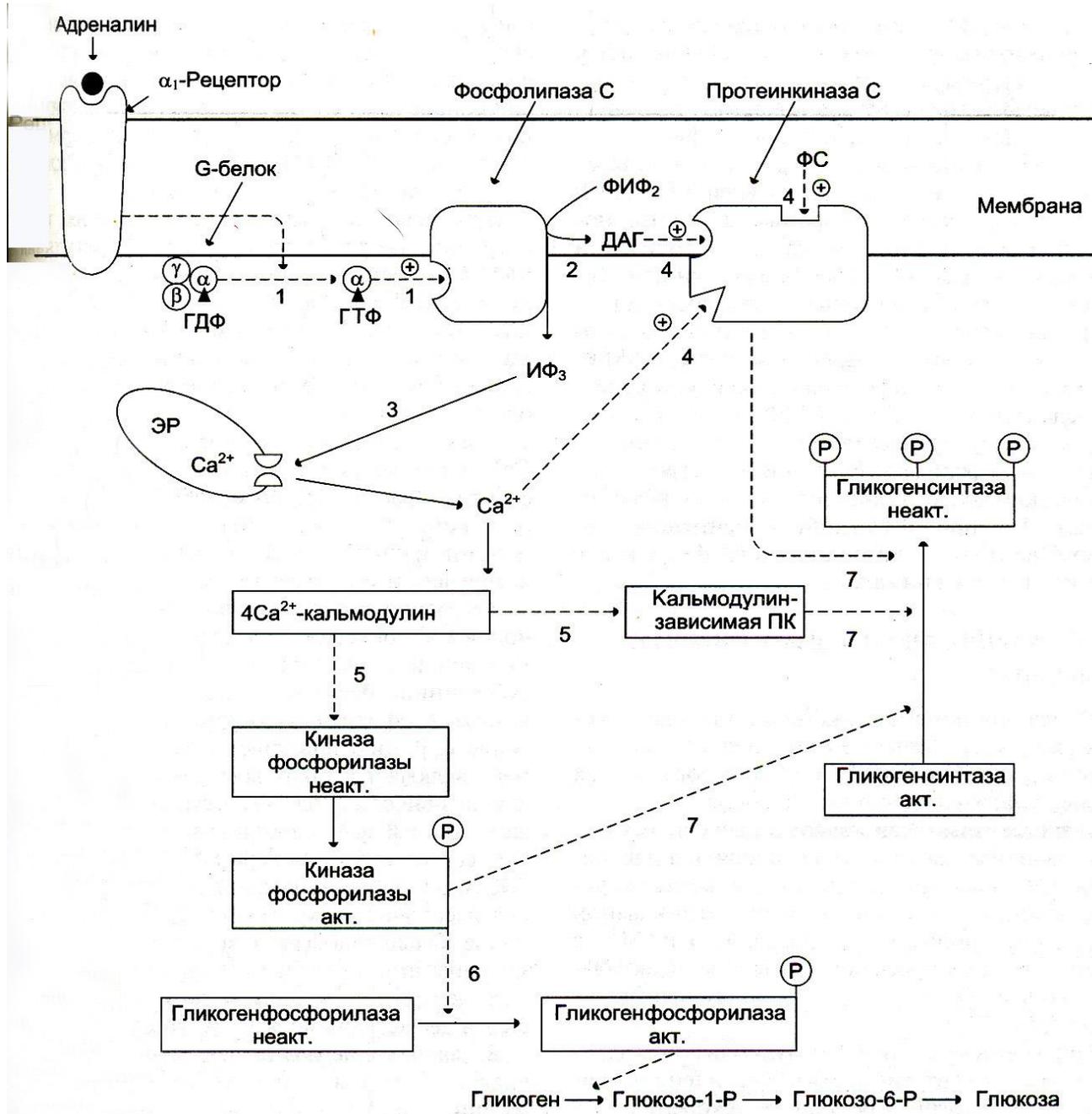
Вторичные мессенджеры биоактивных веществ

Мессенджер	Источник	Эффект
• цАМФ	– аденилатциклаза	- активирует протеинкиназу А
• цГМФ	– гуанилатциклаза	– активирует протеинкиназу G, фосфодиэстеразу, ионные каналы
• Ca²⁺	– ионные каналы плазматической мембраны и ЭПР	– активирует протеинкиназу Ca ²⁺ /кальмодулин зависимую

Вторичные мессенджеры биоактивных веществ

Мессенджер – Источник – Эффект

- **Инозитолтрифосфат** – фосфолипаза C – активирует Ca^{2+} -каналы
- **Диацилглицерол** – фосфолипаза C – активирует протеинкиназу C
- **Фосфатидная кислота** – фосфолипаза D – активирует Ca^{2+} -каналы и ингибирует аденилатциклазу
- **Церамид** – фосфолипаза C сфингомиелина – активирует протеинкиназы
- **NO** – NO-синтаза – активирует цитоплазматическую гуанилатциклазу



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

Фосфопротеинкиназы (ФПК)

- Активация протеинкиназ и последующее фосфорилирование ими разнообразных белковых субстратов **вызывает широкий спектр эффектов** вторичных мессенджеров.
- **ФПК_А (цАМФ-зависимая)**. Существовая в виде **R₂C₂** – неактивный тетрамер; присоединение к **R₂ + 4 цАМФ** → освобождает каталитически активный димер **C₂**. Следовательно, цАМФ – это аллостерический активатор ФПК_А.
Активная ФПК_А фосфорилирует белки по остаткам серина или треонина

Фосфопротеинкиназы

- **ФПК_G** – гомодимер, активируется аллостерически 4 молекулами цГМФ.
- **ФПК_C** – гетеродимер (RC),
R – субъединица взаимодействует с ДАГ, Ca^{2+} , 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.

2) Рецепторы = ионные каналы

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

3) Рецепторы, обладающие ферментативной активностью

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

4) Рецепторы, не обладающие собственной каталитической активностью

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

Передача сигнала через внутриклеточные рецепторы

- **Тиреоидные гормоны** (йодированные 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 (7 шт): тиролиберин** (трипептид), **гонадолиберин** (декапептид), **кортиколиберин** (41 аминокислота), **соматолиберин** (40-44 аминокислот) и др.
- **Статины (4 шт): меланостатин**, **соматостатин** (14-28 аминокислот) и др.

Соматостатин (как и некоторые другие нейропептиды) синтезируется также в ЖКТ, поджелудочной железе, паращитовидных железах и подавляет их внешнюю и внутреннюю секреторную функцию.

Гормоны гипоталамуса

Действие:

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

Гормоны гипоталамуса

- **3)** Нейрогормоны (**вазопрессин = АДГ и окситоцин**) – сходные по структуре **нонапептиды** с дисульфидными мостиками.
Через аксоны попадают **в заднюю долю гипофиза** (в комплексе с транспортными белками – нейрофизинами) **и секретируются в кровь** (**стимул – повышение осмотического давления плазмы**).
- **Рецепторы для АДГ: (V_1)** на **клетках гладких мышц сосудов** → активация фосфолипазы C → $ИФ_3$ → повышение $[Ca^{2+}]$ → сокращение сосудов;
(V_2) на **нефроцитах почечных канальцев** → активация аденилатциклазы → фосфорилирование факторов транскрипции → синтез белков-каналов и увеличение реабсорбции воды.

Гормоны гипоталамуса

- **Рецепторы для вазопрессина**, вероятно, аналогичны (V_1) для АДГ.
- **Мишенью для окситоцина** являются **клетки гладких мышц** – более всего рецепторов на
 - 1) мускулатуре **матки**,
 - 2) миоэпителиоцитах **молочных желез**.

Гормоны гипофиза

1) соматотропный гормон, 2) пролактин

- сходные по структуре белки (191 и 199 остатков аминокислот). Гомологичны также ХГ (хорионическому гонадотропину) и плацентарному лактогену – 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 **ИФ₃**, **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.**

2) 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, ЛГ, ФСГ (ХГ)

- тиреотропный, лютеинизирующий, фолликулостимулирующий гормоны (ХГ – хорионический гонадотропин)
- Гликопротеины, димеры из α - и β -
субъединиц.

α -субъединицы идентичны,

β -субъединицы 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 → **эндорфинов, энкефалинов,**
 - **меланоцитостимулирующих гормонов,**
 - **АКТГ и кортикотропиноподобных гормонов.**

Адренокортикотропный гормон (АКТГ)

Пептид (39 аминокислот).

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

Адренокортикотропный гормон (АКТГ)

- АКТГ имеет срочные и отдаленные механизмы, надежно обеспечивающие реакцию

Холестерол \Rightarrow ПРЕГНЕНОЛОН

Активирует аденилатциклазу, цАМФ - фосфопротеинкиназы, 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 йодируется по ОН-группам тирозина.
- **Йод** активным транспортом попадает в клетки железы, окисляется **тиреопероксидазой** и во внеклеточном пространстве йодирует тирозин в составе глобулина.
- **Моно-** и **дийодпроизводные** тирозина конденсируются.
- Йодтиреоглобулин эндоцитозом захватывается клетками, гидролизуется и освобождает **T₃** и **T₄**.

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 дейодировании.
- **Большинство тканей являются мишенью для тиреоидных гормонов (в том числе и нервная).**

Три- и тетраiodтиронин (тироксин)

- **Липофильные** йодированные 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] □ [Ca²⁺] □ 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 1,25дигидроксиголекальциферола (кальцитриол – гормоноподобный витамин, стимулирует синтез Са-АТФазы и кальций-связывающего белка в клетках-мишенях).

Кальцитонин

- Низкомолекулярный белок (синтез в виде препрогормона из 136 аминокислот)
- Синтезируется в щитовидной, паращитовидных железах, 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

- **Стимулируют его синтез и секрецию** – глюкоза, аргинин и лизин, гормоны ЖКТ, СТГ, кортизол, эстрогены.
- **Снижают секрецию** адреналин и сам инсулин (по механизму обратной связи).
- Мишеней много – **рецепторов больше всего в жировой ткани, мышцах, печени.**

Инсулин, 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_А, фосфорилирование фосфорилазы гликогена и гликогенсинтетазы. Стимулирует липолиз и протеолиз. **(контринсулярный гормон!)**

Надпочечники (МОЗГОВОЙ СЛОЙ)

- Левандовский (1899г.) 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** – первый гормон, который удалось выделить, идентифицировать и синтезировать *in vitro* (Абель в 1900г.)

адреналин

- **Катехоламины** (адреналин в большей степени) осуществляют первую линию защиты организма при стрессе (**гормон «бегства и огня»**)
- **Органы–мишени**: печень, скелетные мышцы, жировая ткань
- **Рецепторы**: 4 типа – $\alpha_{1,2}$ и $\beta_{1,2}$. (в разных тканях, возбуждаются разными агонистами и ингибируются разными антагонистами)
 α_1 – активирует фосфолипазу C, α_2 – ингибирует аденилатциклазу, β – активирует ее
- 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 β -адренорецепторов.
- **Глюкокортикоиды** увеличивают число рецепторов, их чувствительность к катехоламинам, сродство к аденилатциклазе и индуцируют синтез тирозингидроксилазы (поддерживают гипергликемию).

Синтез катехоламинов

- фенилаланин □ ДОФА □ дофамин □ норадреналин □ адреналин (ферменты – 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 количество выделяемых с мочой 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, рост в крови СЖК (через β_1 -рецепторы); антилиполитическое действие (через α_2 -рецепторы).
- **Так адреналин обеспечивает быструю мобилизацию энергетических ресурсов для преодоления острой фазы стресса.**

Стероиды коры надпочечников

- Под влиянием **кортиколиберина** гипоталамуса и **АКТГ** гипофиза (max – утром, min – вечером) из холестерина синтезируется **прегненолон** – предшественник более 40 стероидных гормонов.
- **Стероиды не накапливаются**, секретируются сразу после образования, в крови связаны с **транскортином**.
- **Мишени:** печень, жировая, мышечная, лимфоидная, соединительная ткани.
- **Рецепторы: в цитозоле.** 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 в микросомах цитохромом P₄₅₀.
- Большая часть образует парные соединения с ФАФС или УДФГК.

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, NH_3 , мочевины (вплоть до
отрицательного азотистого баланса).

- **Липидный обмен:**

в основном ↑ липолиза, мобилизации жир-
ных кислот и глицерина в кровь. Может
↑ липогенез в верхней части туловища.

Минералокортикоид альдостерон

- Регуляция синтеза и секреции:
АКТГ (в меньшей степени), в большей степени ↓
[Na⁺] в крови и ↑ ангиотензина.
- Мишень: **клетки эпителия дистальных канальцев нефрона.**
- **Рецепторы:** в **цитозоле** □ гормон-рецепторный комплекс □ ядро □ **транскрипция генов** белков, отвечающих за транспорт Na⁺.
- **Результат:** ↑ **реабсорбции Na⁺**, ↑ 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 активацию 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.**
- **Рецепция: рецепторы в цитозоле и непосредственное взаимодействие с ДНК.**
- **Период полужизни в плазме – 20 минут.**

Метаболические эффекты половых стероидов

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