

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
Запорожский государственный медицинский университет
Кафедра биологической химии

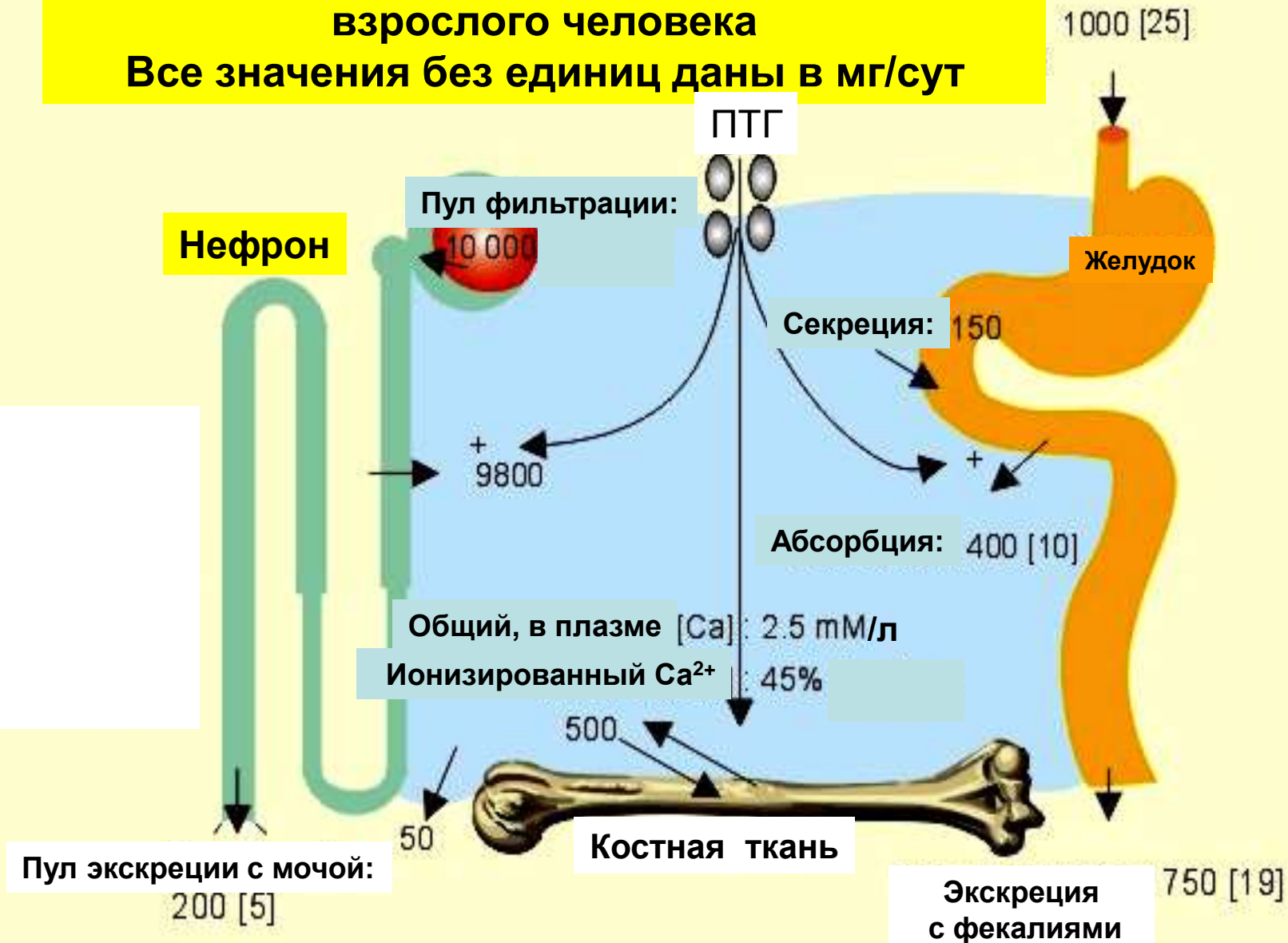
Гомеостаз кальция в организме человека

Факторы контроля и поддержания гомеостаза кальция в норме

Автор лекции: доцент Крисанова Н.В., 2017

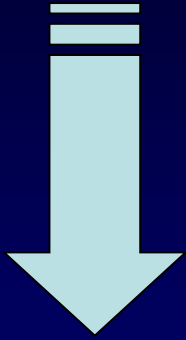
Дневной баланс кальция в организме взрослого человека

Все значения без единиц даны в мг/сут



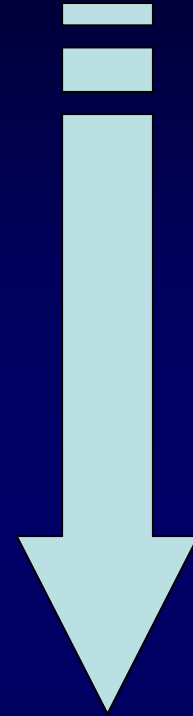
Общий кальций плазмы крови 2.2 - 2.7 mM/л

Кальций общий плазмы крови: 2.2 - 2.7 mM/л



Диффундирующая фракция:

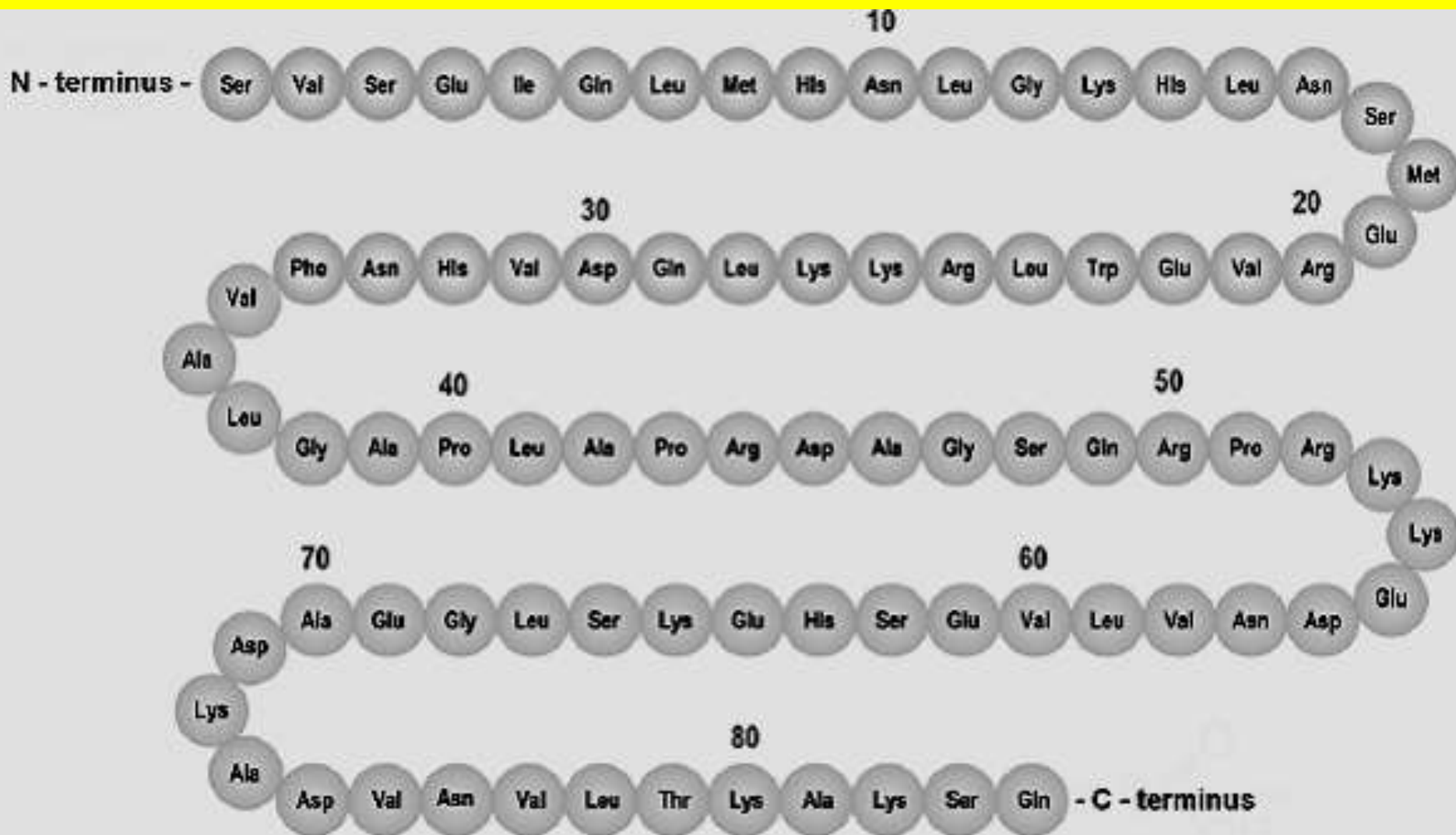
- Ионизированный кальций 45 %
- Хелатные соединения кальция 15%



Недиффундирующая фракция (40%):

- Комплекс кальция с альбуминами 80%
- Комплекс кальция с глобулинами 20%

Аминокислотная последовательность в полипептидной цепи паратиреоидного гормона (ПТГ)



Метаболизм ПТГ

ПТГ



1

84

Активный фрагмент

Неактивный фрагмент

ПЕЧЕНЬ

Период полураспада гормона

$t_{1/2} = 4$ минуты



1

34

Разрушается в печени



35

84

Возвращается в кровоток
Выводится с мочой

Нормы паратгормона

Количество гормона колеблется в возрастном и половом аспекте:

Нормы у мужчин:

- до 20-22 лет - - 12 - 95 пг/мл
- от 23 до 70 лет – 9.5 - 75 пг/мл
- старше 71 года – 4.7 - 117 пг/мл

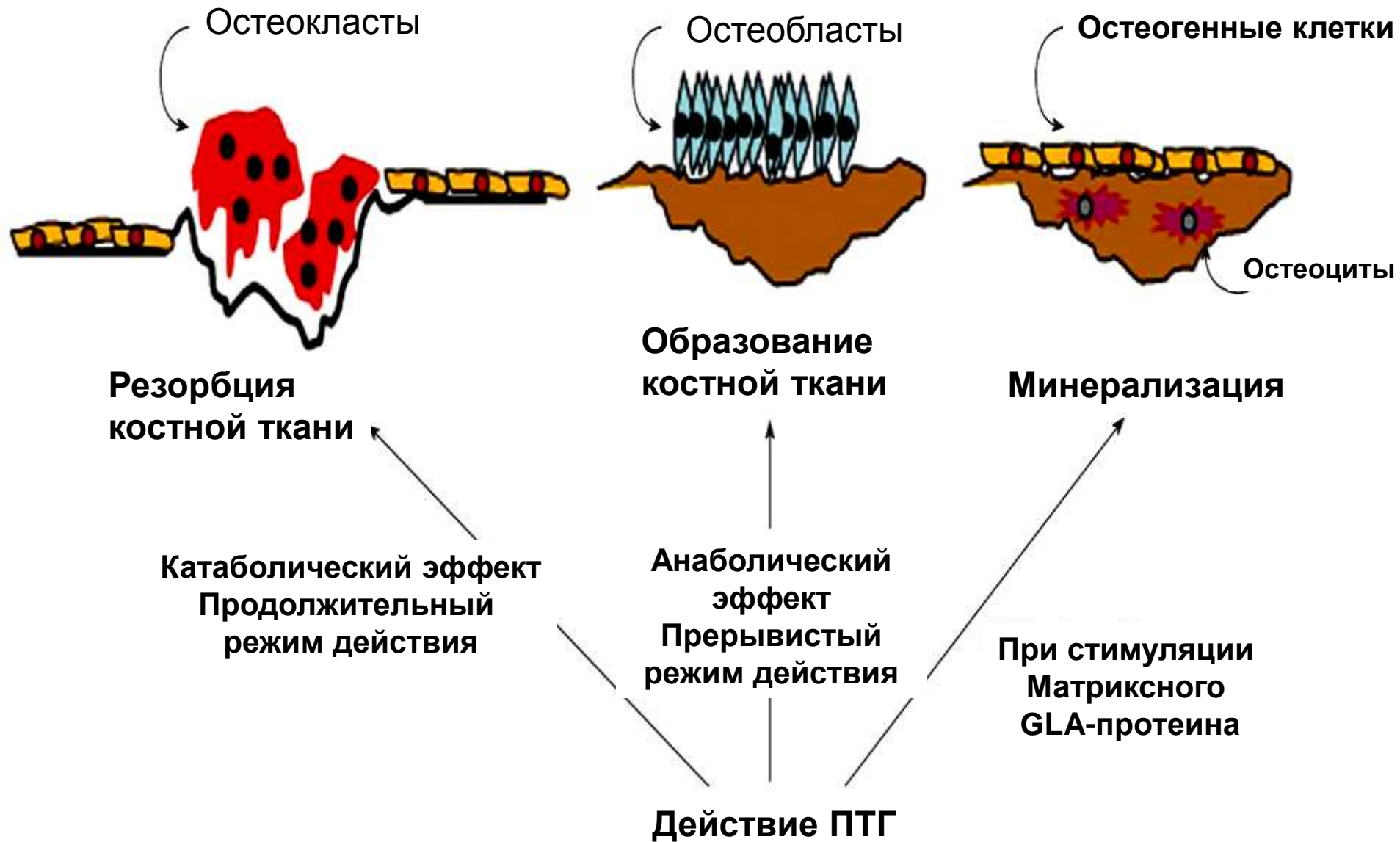
Нормы у женщин:

- до 20-22 лет - 12 - 95 пг/мл
- от 23 до 70 лет – 9.5 - 75 пг/мл
- старше 71 года – 4.7 - 117 пг/мл

Во время беременности уровень паратгормона колеблется от 9.5 до 75 пг/мл.

*** пг – пикограмм $=10^{-14}$ г**

Особенности действия ПТГ на костную ткань



Механизм действия ПТГ в костной ткани

Прерывистый режим действия

Постоянный режим действия

ОПГ - остеопротегерин - белок, подавляющий дифференциацию остеокластов

ПТГ

ПТГ1R

ОПГ

RANKL

RANK

Дифференциация остеокластов

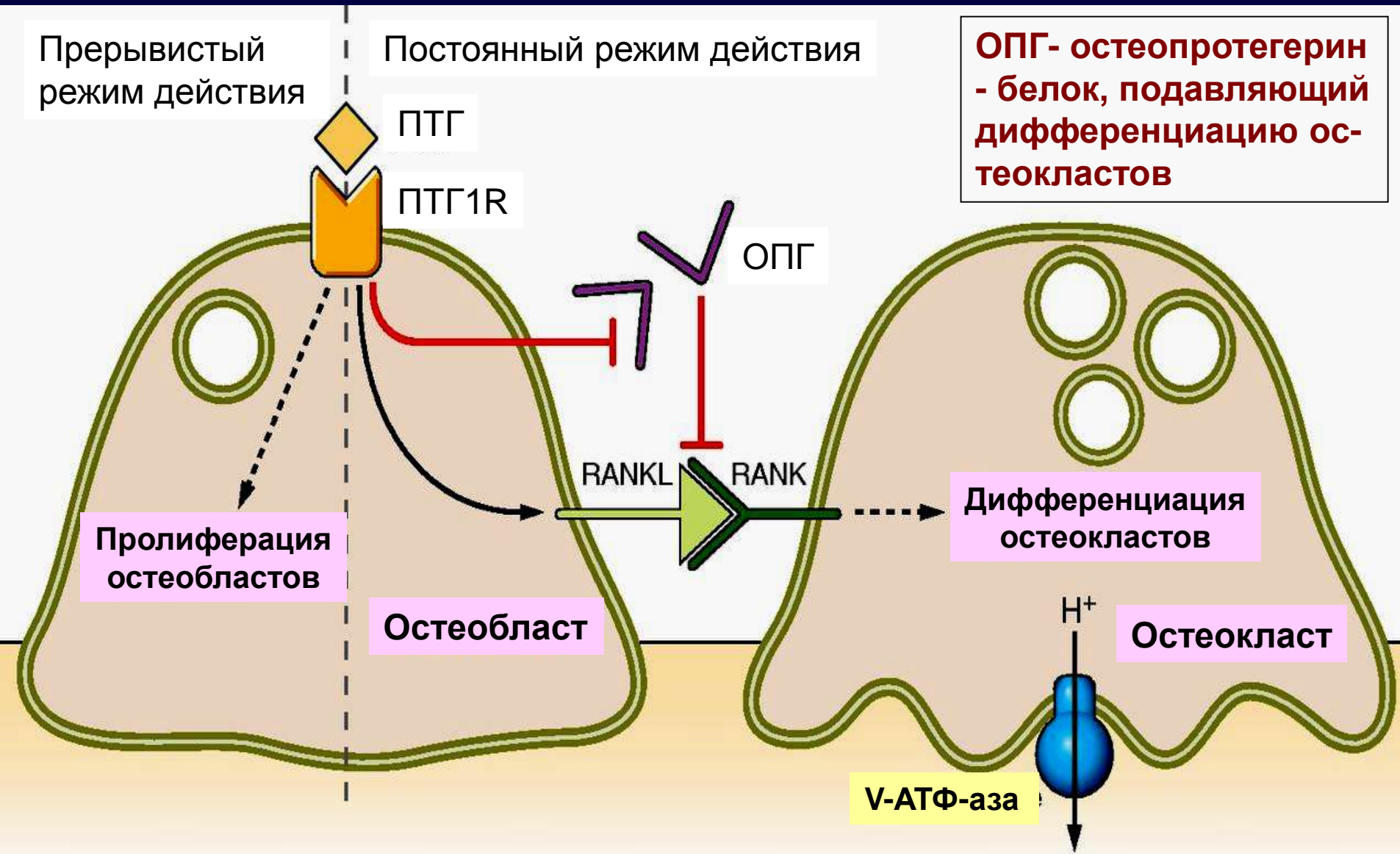
Пролиферация остеобластов

Остеобласт

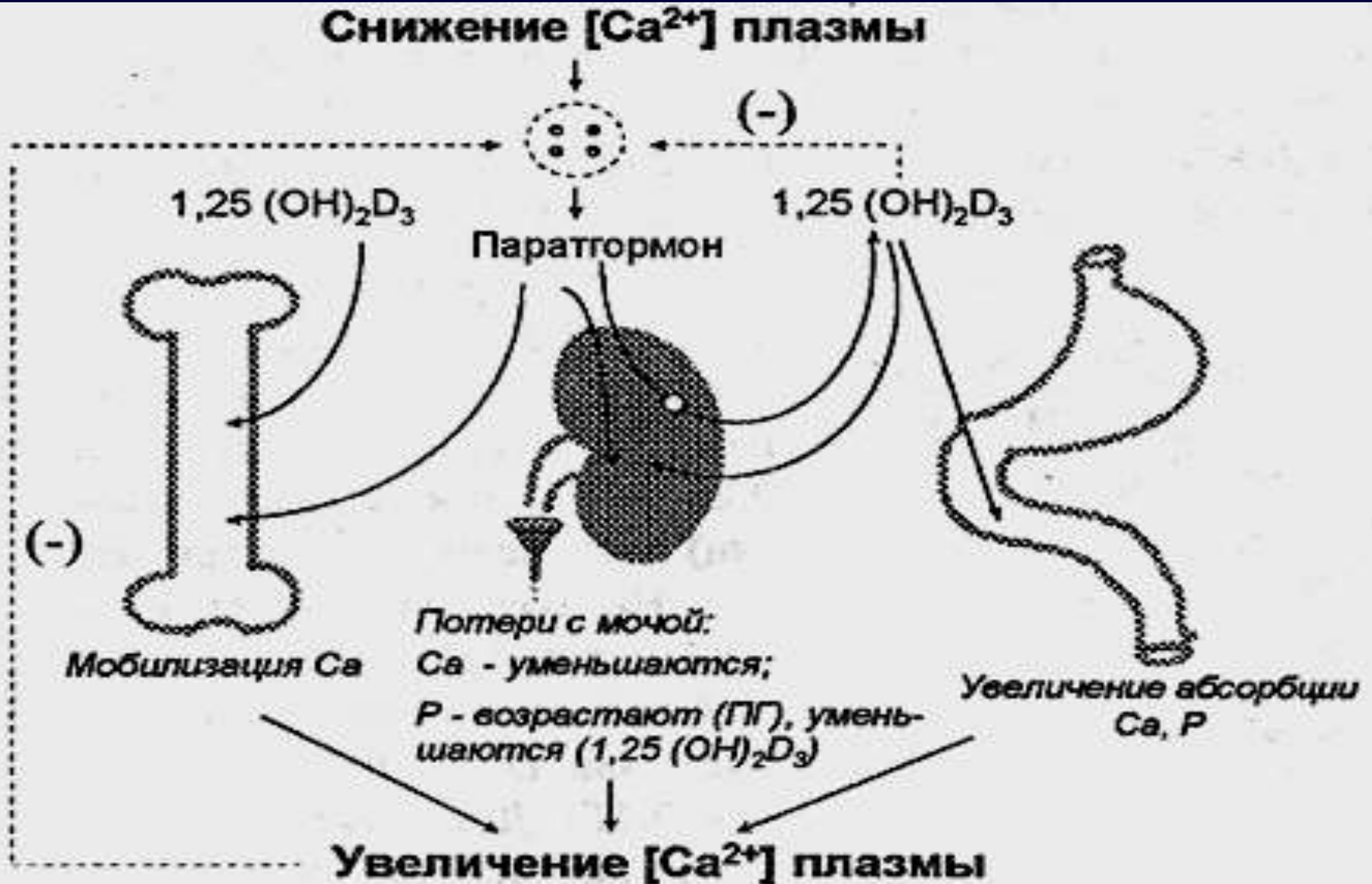
Остеокласт

V-ATФ-аза

H⁺

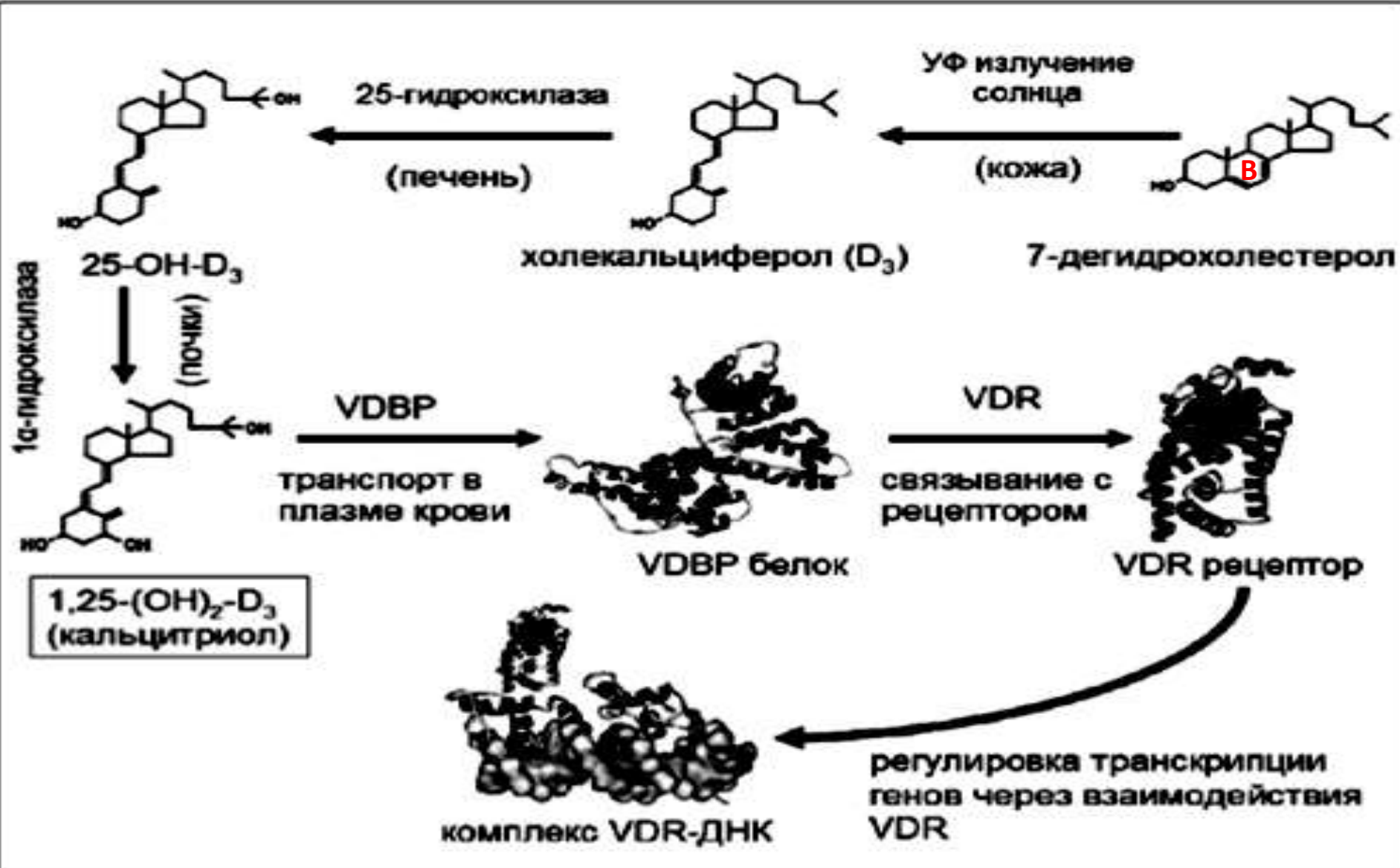


ПТГ и Кальцитриол



Синтез кальцитриола и его механизм действия

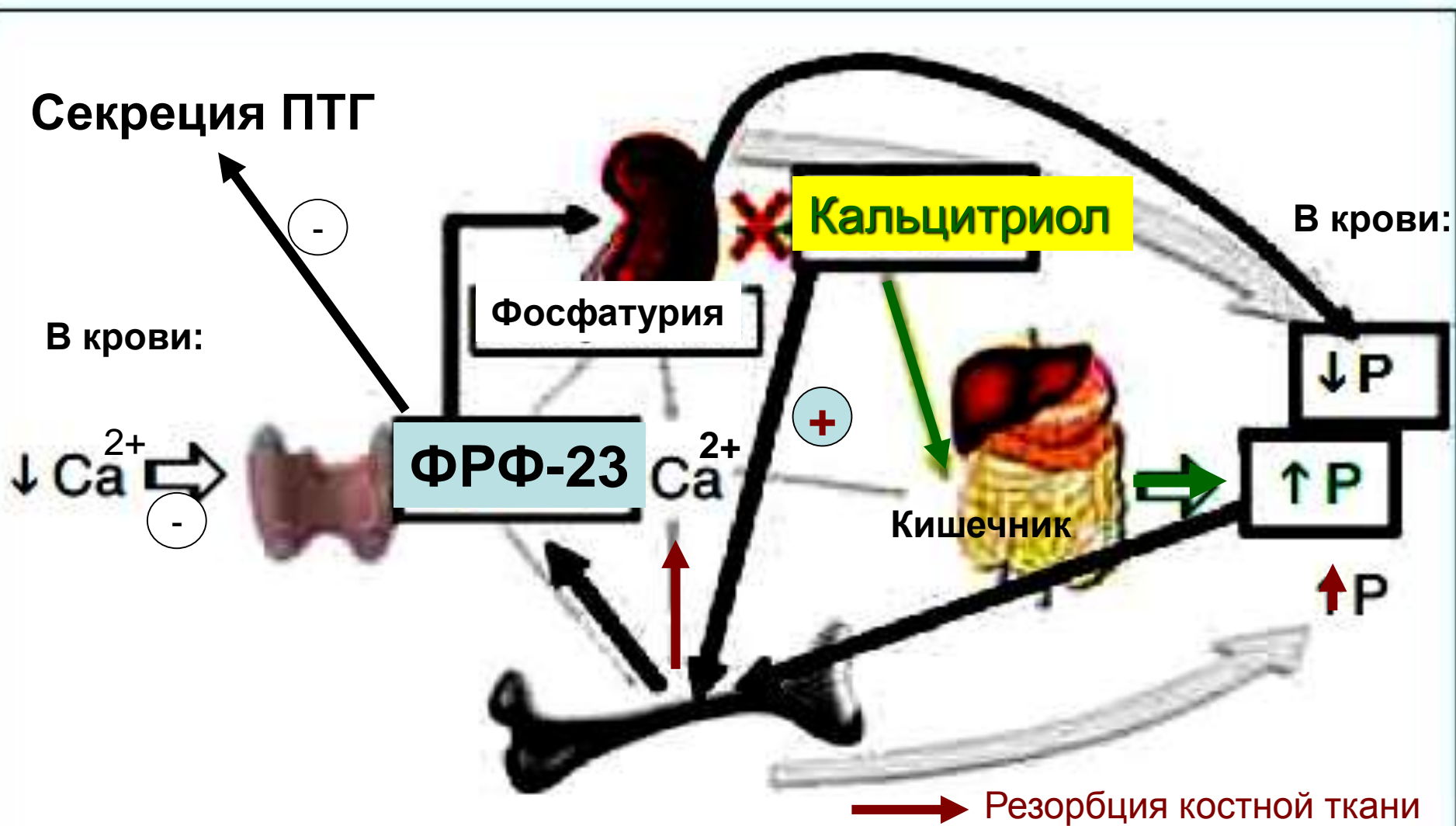
Период полураспада гормона $t_{1/2} = 8-24$ часа



Влияние кальцитриола на костную ткань

- **В условиях гипокальциемии** кальцитриол временно увеличивает резорбцию костной ткани, активизируя образование остеокластов из предшественников и стимулируя их дифференцировку.
- **В условиях нормокальциемии** кальцитриол активирует остеобласты по продукции тканевых факторов роста, коллагена 1 и матриксных белков (например, остеокальцина).

Влияние фактора роста фибробластов ФРФ-23 на секрецию кальцитриола, ПТГ и уровень фосфатов в крови



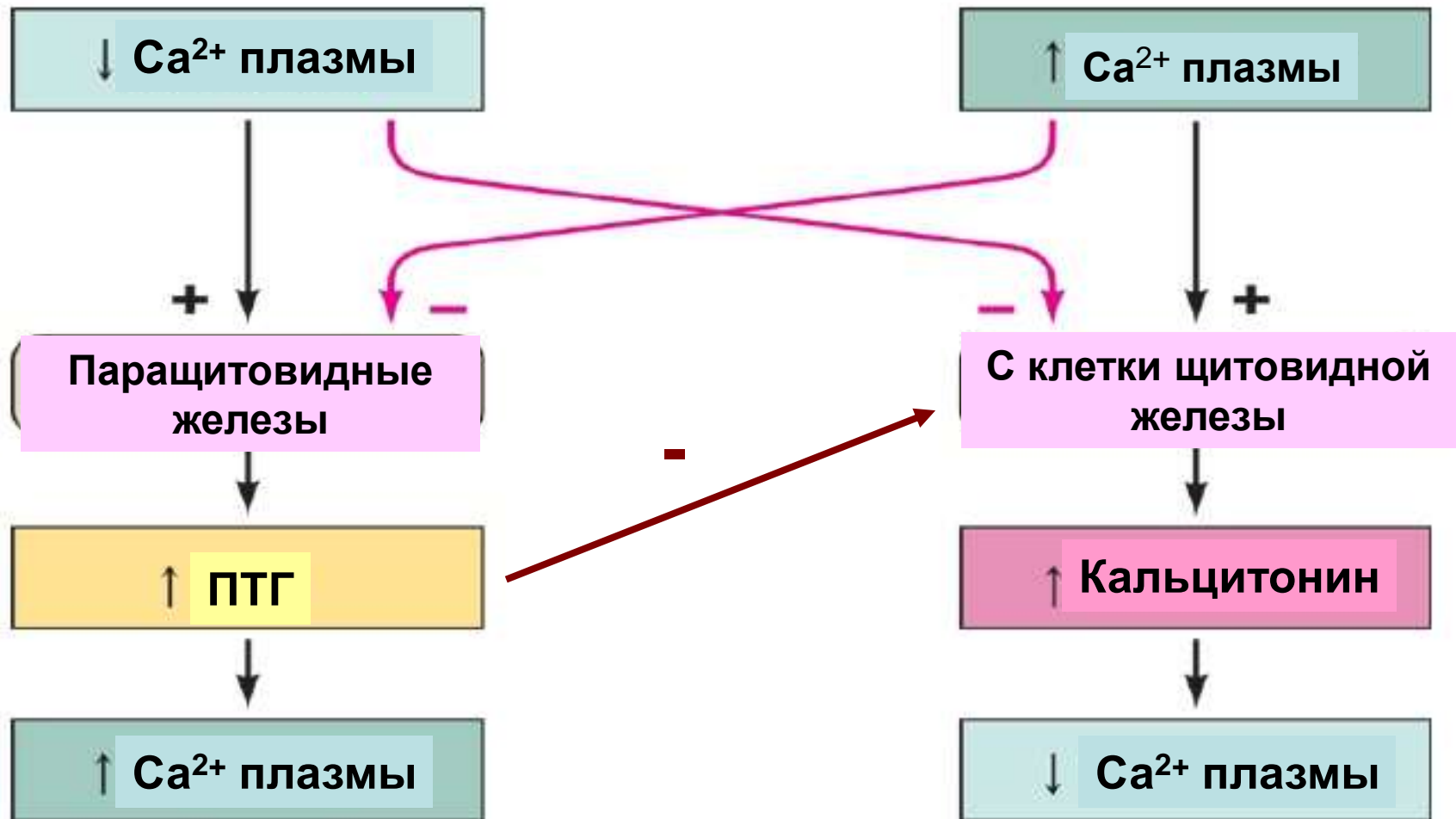
Потребности в витамине D оценивают по содержанию 25(OH)-производного D₃

Содержание 25(OH)–витамина D в сыворотке крови (Inst. Of Med., Food and Nutr. Board, USA, 2010)

Нмоль/л	Нг/мл	Статус
<30	<12	Дефицит витамина D, приводящий к рахиту и остеомаляции
30–50	12–20	Недостаточность (уровень неадекватен для кости и не соответствует понятию «полного здоровья»)
≥50	≥20	Адекватное содержание (норма)
>125	>50	Возможно появление нежелательных явлений, связанных с избытком витамина D (<150)

Примечание: 1 нмоль/л = 0,4 нг/мл

ПАРАТИРЕОИДНЫЙ ГОРМОН И КАЛЬЦИТОНИН



Основными стимулами секреции кальцитонина считают повышение уровня кальция в плазме (выше 2,25 ммоль/л). Ингибирующее действие на его секрецию оказывают повышенные концентрации ПТГ

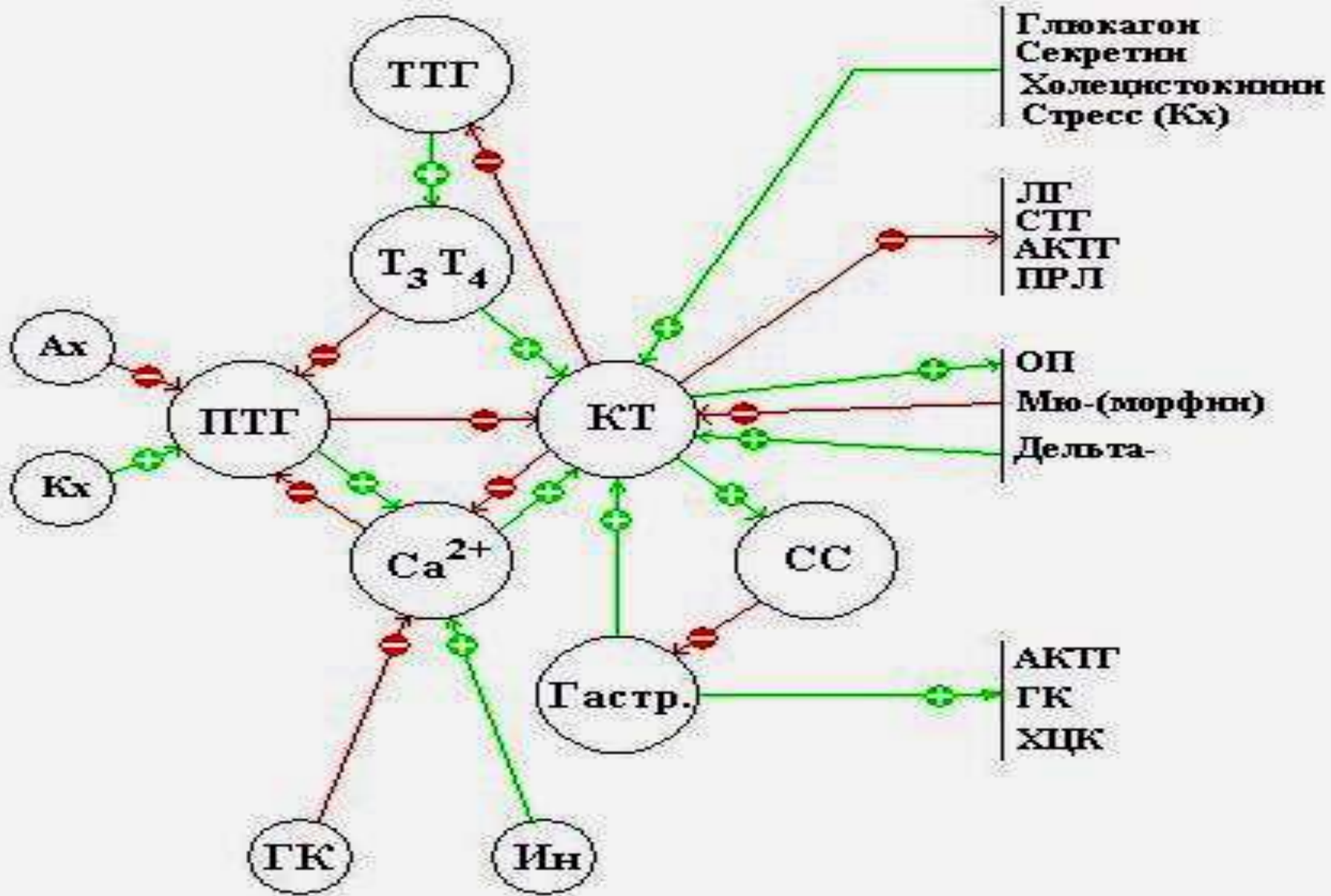
Кальцитонин – полипептид, состоящий из 32-х аминокислот, из которых 7 остатков на N-конце замкнуты дисульфидной связью в кольцо.

Период полураспада гормона $t_{1/2} = 5 - 15$ минут.

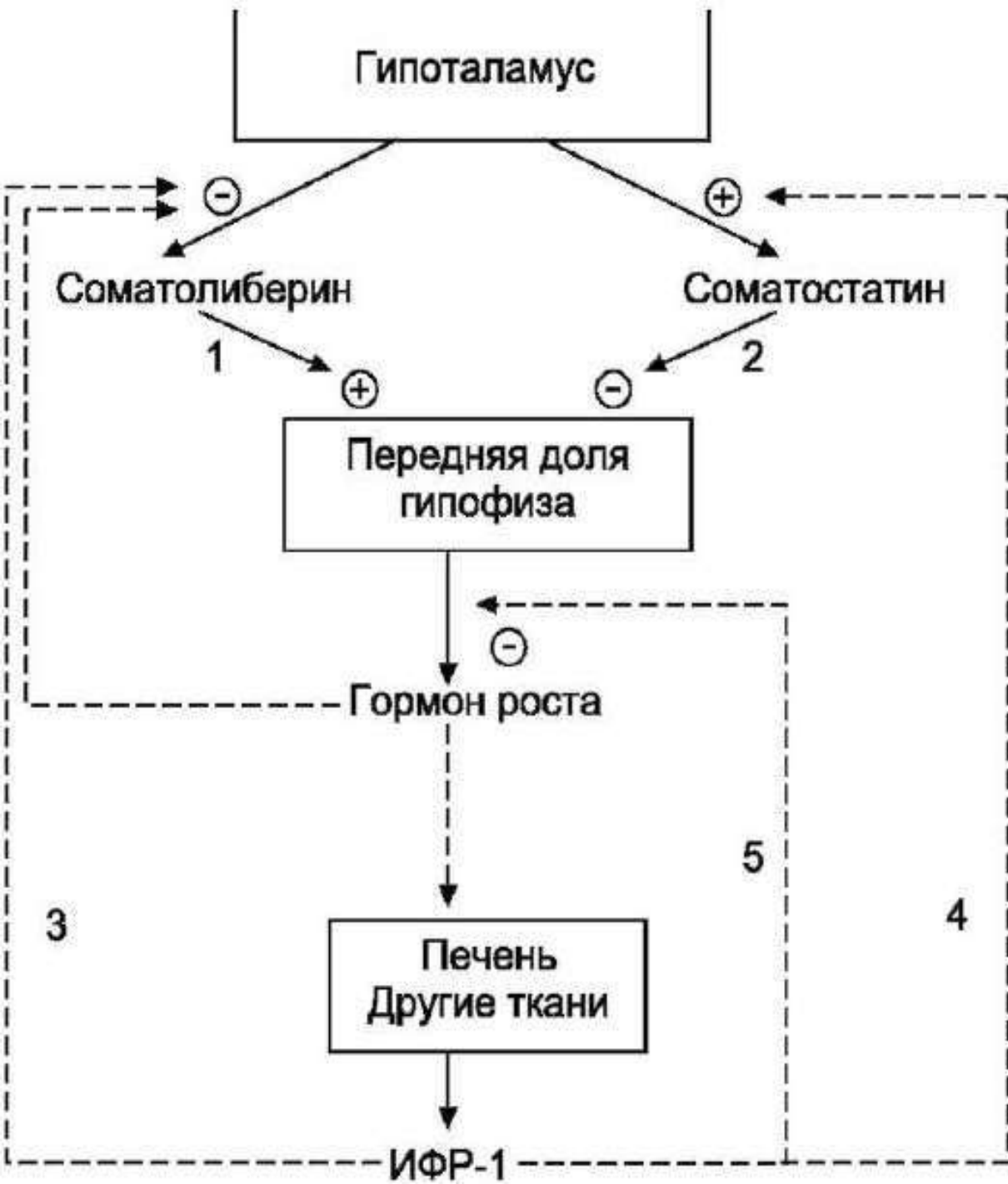
Рецепторы кальцитонина определяются в остеокластах и в почечных канальцах (дистальный отдел, восходящая часть петли Генле).

Эффекты кальцитонина (КТ):

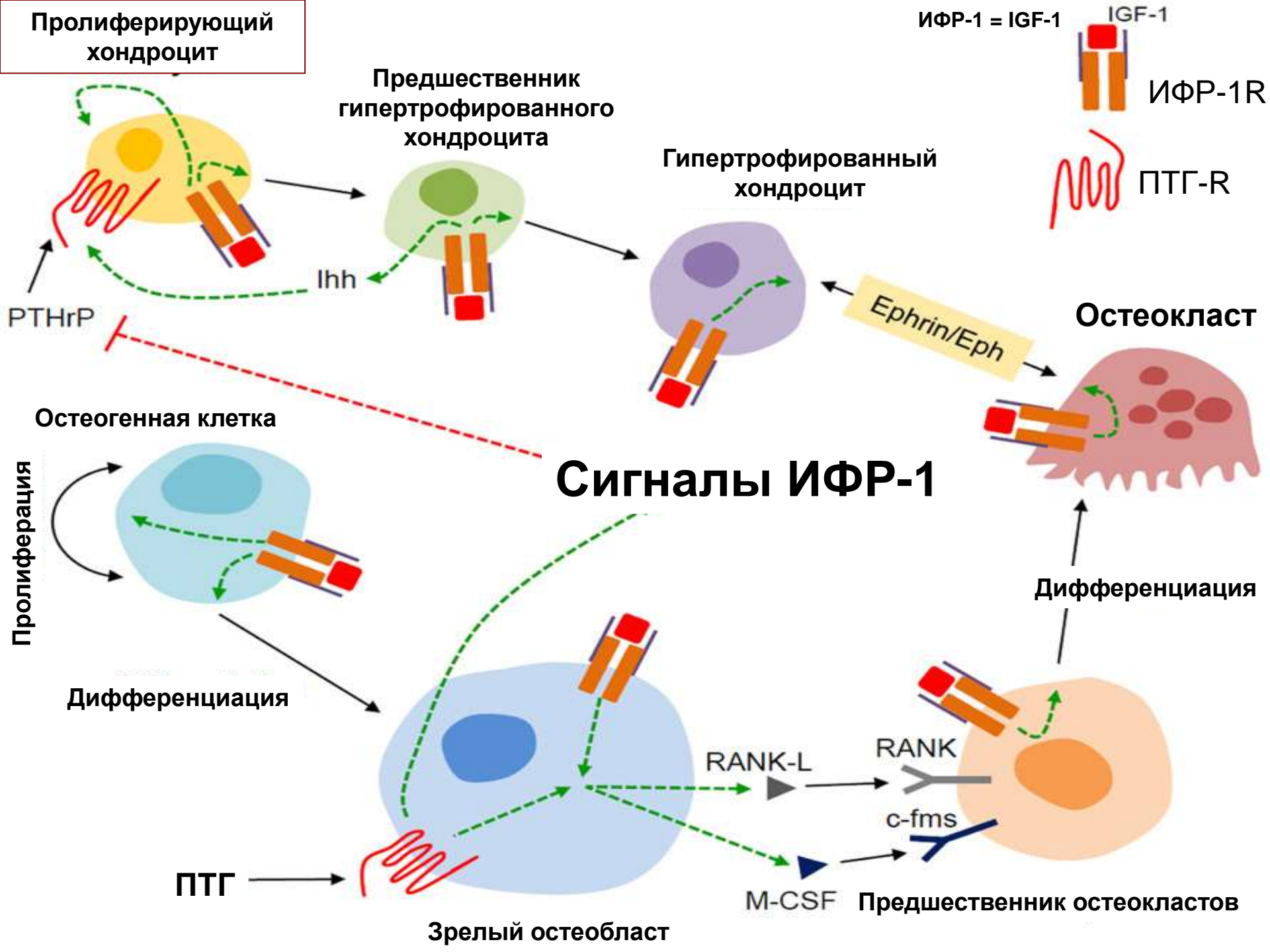
- подавляется функция остеокластов по резорбции костного вещества;**
- подавляется реабсорбция ионов кальция и фосфатов (а также Mg^{2+}) в почечных канальцах ;**
- возможно (это предположение) КТ тормозит активацию макрофагов с целью их трансформации в остеокласты**



ГК – глюкокортикоиды; **Кх** – катехоламины; **Ах** – ацетилхолин; **СС** – соматостатин; **ОП** – опиаты; **Гастр.** – гастрин; **Ин** – инсулин; **ПРЛ** – пролактин.



**Эффекты
гормона роста
на костную
ткань опосредованы через
функцию инсулиноподобного фактора
роста 1 (ИФР-1):
продуцируется
печенью,
остеобластами,
хондроцитами**



Тиреоидные гормоны: Т3 и Т4

- Рецепторы к Т3 и Т4 экспрессируются в хондроцитах, в стволовых клетках красного костного мозга, в остеобластах и в предшественниках остеокластов .

Их эффекты:

- Стимуляция транскрипции м-РНК белков-ферментов, участвующих в создании межклеточного матрикса костной ткани.
- В остеобластах Т3 увеличивает количество рецепторов к ИФР-I и повышает способность ИФР-I стимулировать пролиферацию остеобластов.
- Воздействие Т3 на остеокласты осуществляется через паракринные факторы: интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухолей (TNF), простагландин E2 и другие цитокины, ростовые факторы, модулирующие остеокластогенез.

Глюкокортикоиды

В остеобластах: снижение скорости транскрипции м-РНК для коллагена 1 и остеокальцина

В остеобластах: снижение образования остеопротегерина

Стимуляция синтеза RANKL

Снижение почечной реабсорбции ионов кальция

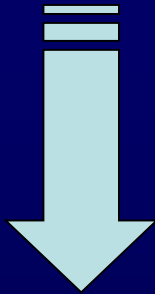
Подавление эффектов кальцитонина

Снижение скорости остеогенеза и стимуляция остеолиза

Половые гормоны

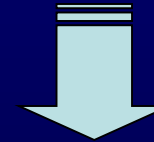
Андрогены

- индуцируют синтез белка в хондроцитах хрящевой зоны роста, в остеобластах
- усиливают синтез ингибитора остеоиндукции



Эстрогены

- стимулируют синтез ОПГ остеобластами и ингибируют продукцию M-CSF, IL-1, IL-6 и TNF α
- стимулируют синтез коллагена 1, активность щелочной фосфатазы и, в меньшей степени, синтез остеопонтин.



**Ранняя минерализация,
закрытие ростовых зон,
интраскелетная оссификация**

Прогестерон оказывает стимулирующее влияние на экспрессию RANKL и образование остеокластов

Механизм стимуляции пролиферации перицитов в скелетогенные клетки

Активирующие факторы (+)

Ингибирующие факторы (-)

Паратгормон в низких физиологических концентрациях



Синтез морфогенетических белков кости (МБК)

**Андрогены
Эстрогены**



Синтез ингибитора остеиндукции (ИО)

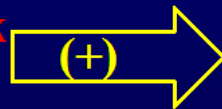


Секреция кальцитонина



Глюкагон

Паратгормон в низких физиологических концентрациях



МБК-ИО комплекс



**Андрогены
Эстрогены**

Кальцитриол



МБК

ИО

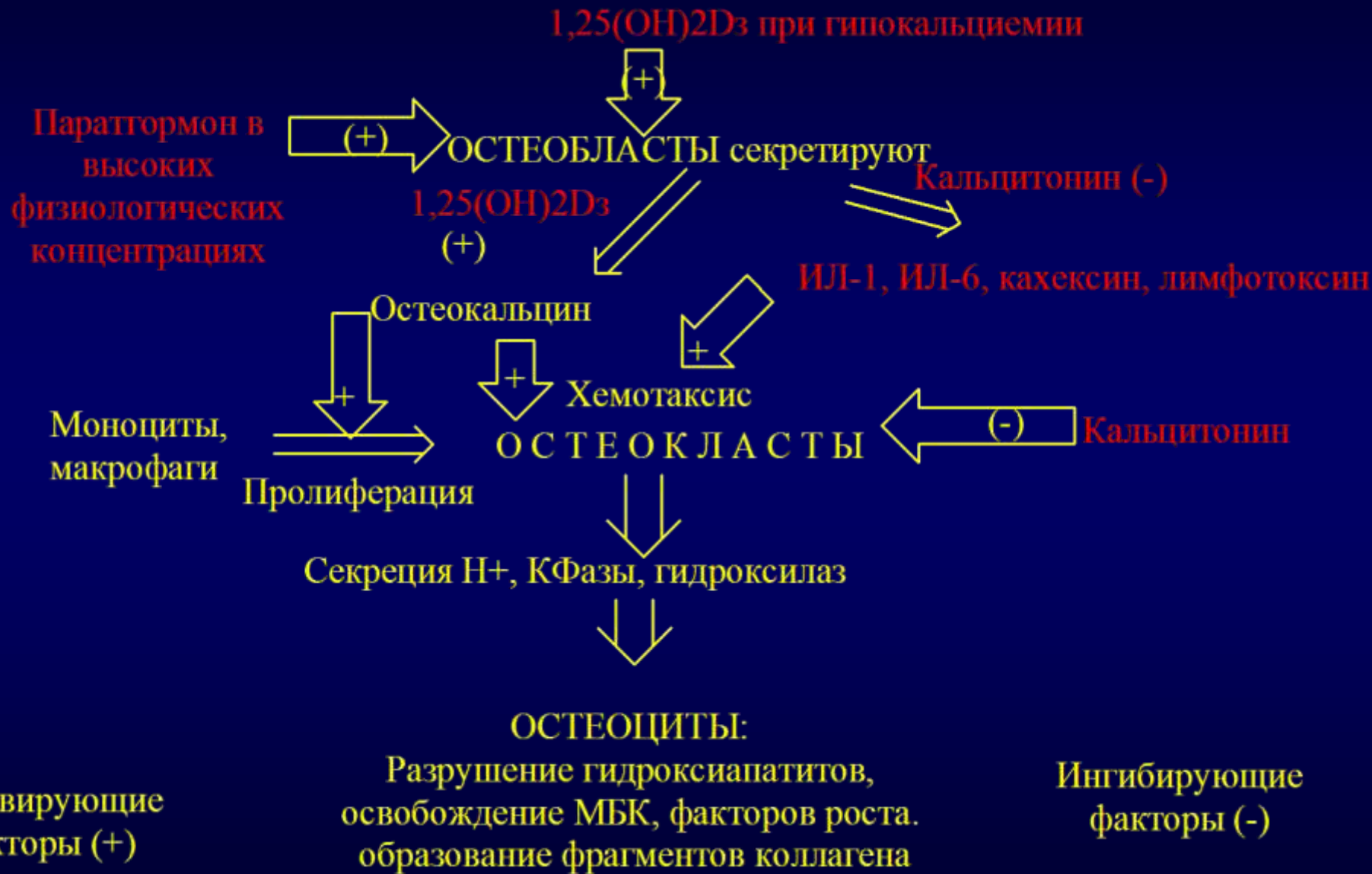


Перициты → Скелетогенные клетки

Гормональный контроль остеогенеза



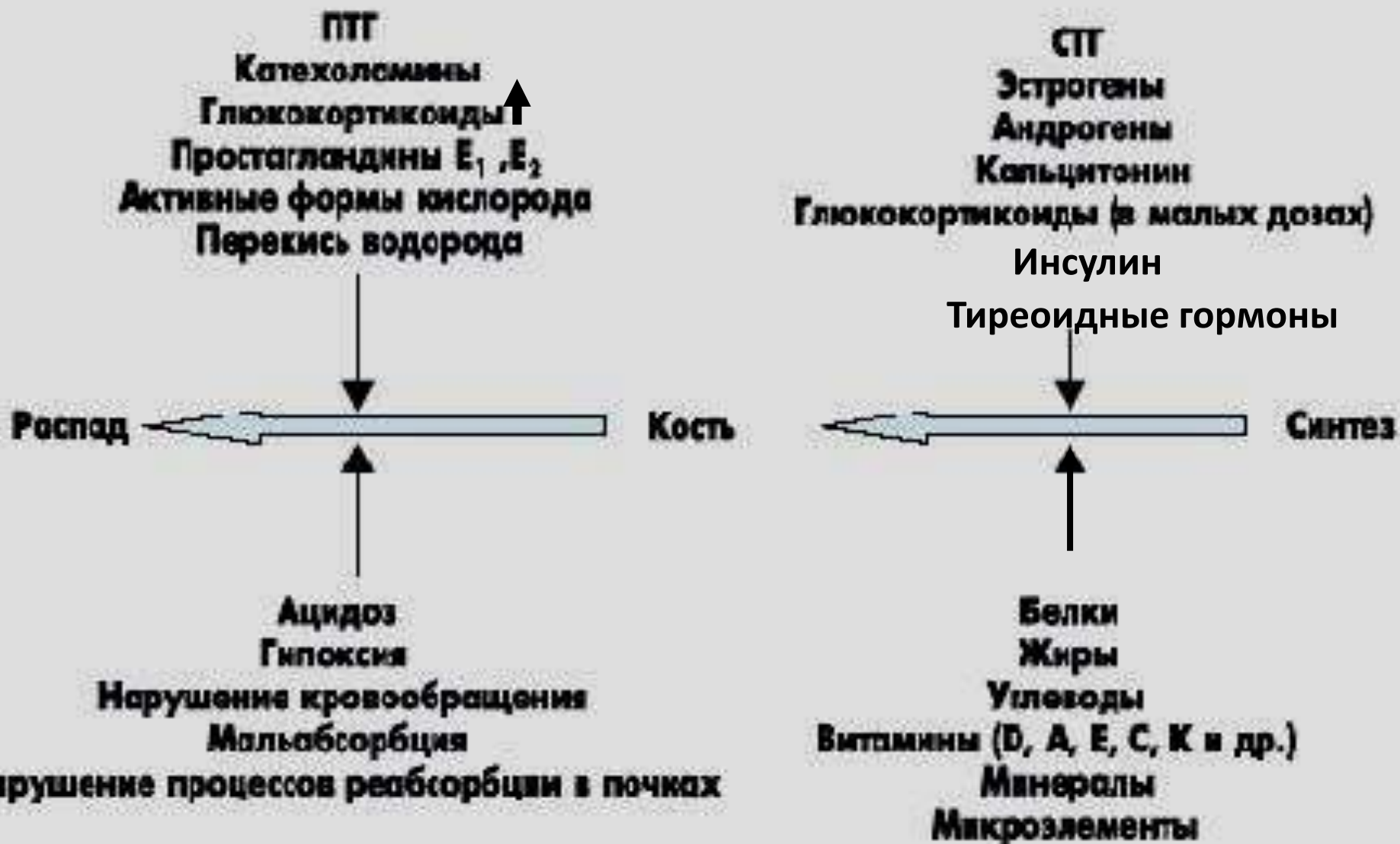
Гормональный контроль остеолиза



Факторы, регулирующие процессы ремоделирования кости

Факторы	Резорбция (остеолиз)	Остеогенез
Системные	Паратгормон 1,25(OH) ₂ -D3 : при гипокальциемии Тироксин↑ Кортизол↑	СТГ Кальцитонин 1,25(OH) ₂ -D3 : при нормокальциемии Тироксин (физ.конц-я) Кортизол (физ.конц-я) Инсулин Эстрогены, Андрогены
Локальные	Интерлейкины α ₁ β ₃ - Интегрины Повышенная концентрация витамина А	γ-Интерферон Остеопротегерин Лактоферрин Паротин

Факторы, участвующие в ремоделировании костной ткани



Стресс, катехоламины, глюкокортикоиды, остеопения



Анамелогенез

(процесс формирования эмали зубов)

Эктодерма (клетки внутреннего эмалевого эпителия)



Презнамелобласты



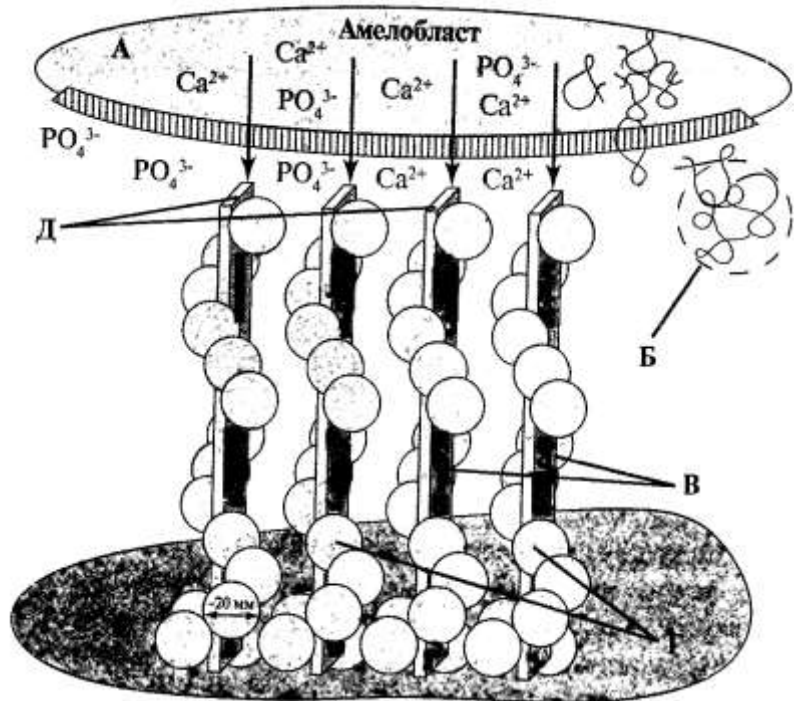
Энамелобласты

Дифференцировка клеток эктодермы в энамелобласты регулируется факторами роста: ТФР- β , ИФР-1, эпидермальный фактор роста (ЭФР)

Созревание эмали

В энамелобластах:

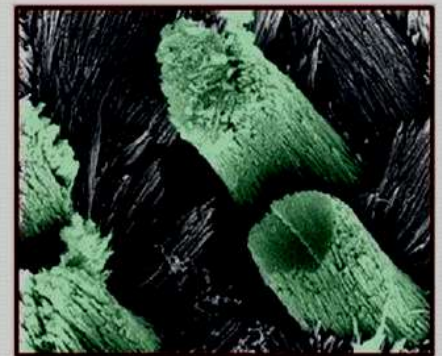
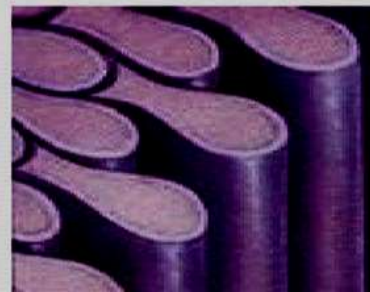
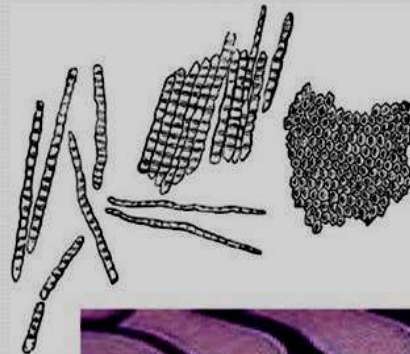
- Синтез белков энамелинов и амелогенинов
- Ограниченный протеолиз энамелинов с разворачиванием полипептидной цепи с раскрытием центра инициации минерализации и с частичной дегенерацией энамелобластов.
- Начало минерализации с помощью амелогенинов, которые упаковываются в наносферы: образование первичных центров кристаллизации, эпитакия, формирование призматической структуры эмали
- Полная гибель энамелобластов при действии ряда протеиназ.



**Амелогенины упаковываются в наносферы (Б, Г):
образование первичных центров кристаллизации (Д),
эпитаксия (↓),
формирование призматической структуры эмали (В)**

Уровни структурной организации эмали

- I - молекула гидроксиапатита,
- II - кристалл гидроксиапатита (около 2 500 молекул),
- III - эмалевая призма (от нескольких тысяч до 1 млн. кристаллов)
- IV - пучки эмалевых призм



Эмалевые призмы,
Цепочки кристаллов гидроксиапатита.

Соотношение Ca / P

весовое

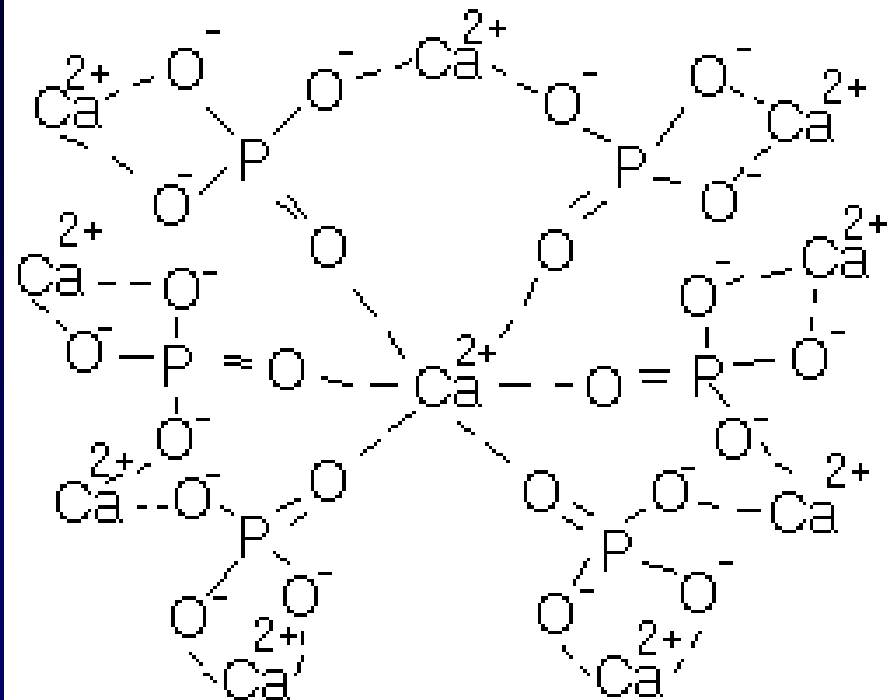
молярное

2,1 – 2,3

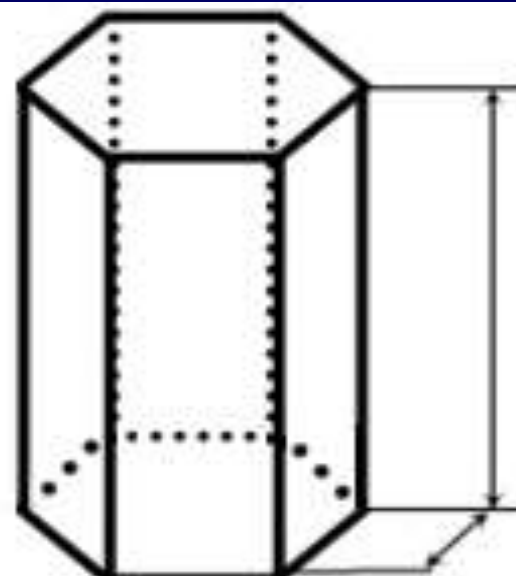
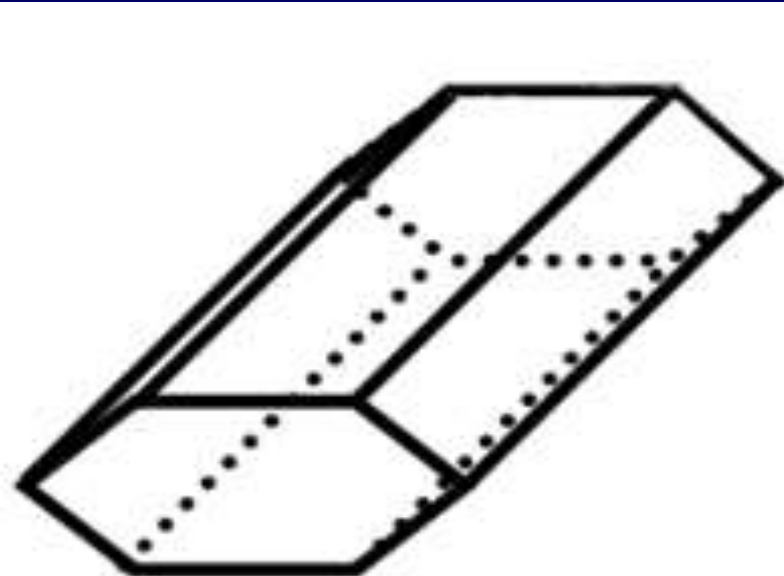
1,33 – 2,00
оптимальное для
минерализации
соотношение – 1,67

- в норме всегда постоянное;
- чем больше показатель, тем устойчивее эмаль.

Соотношение Ca / P падает при замещении Ca^{2+} в ГА на близкие по свойствам другие элементы:
Ba, Mg, Sr, реже Na, K, Mg, Zn, OH^- .



Строение кристалла $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$



60-70 нм (дентин)
160 нм (эмаль)

15-20 нм (дентин)
20-40 нм (эмаль)

Причины нарушения амелогенеза (формирования эмали) в раннем детском возрасте:

1. Снижение поступления кальция и фосфатов в энамелобласты
2. Недостаточное количество витаминов А, С, D, Е, К в организме матери и ребенка
3. Дефицит, либо избыток фторидов в питьевой воде
4. Лечение антибиотиками тетрациклинового ряда

Образование фторапатитов кальция повышает прочность эмали в кислых средах:



При избытке фтора образуется фторид кальция CaF_2 , который исчезает с поверхности эмали при $\text{pH} > 7$. Это ведет к флюорозу.

Влияние pH слюны на процесс реминерализации эмали

В кислой среде (pH слюны снижается до 6,0):

-заряд мицеллы меньше, стабильность мицеллы меньше

-увеличение концентрации H_2PO_4^- - не участвуют в реминерализации

В щелочной среде (pH слюны повышается до 8,0):

увеличение концентрации PO_4^{3-} в слюне - стимуляция

образования ортофосфата кальция в виде зубного камня

Причины деминерализации эмали:

1. увеличение количества органических кислот и снижение рН слюны до 5,0

2. повышение вязкости слюны приводящее к снижению скорости диффузии кальция и фосфатов в эмаль

3. увеличение активности ферментов гиалуронидазы лактобактерий и стрептококков, нейраминидазы

Дентогенез

Пролиферация и дифференцировка одонтобластов контролируется фактором роста фибробластов (ФРФ), ИФР-1, ТФР- β , ФНО- α (фактор некроза опухоли), МБК (-2, -4), ИЛ-1- β .

Причины нарушения дентогенеза (формирования дентина) в раннем детском возрасте:

1. нарушение гомеостаза кальция в организме
2. генетические нарушения синтеза фосфофорина
3. недостаточное количество витаминов А, С, D, Е, К в организме матери и ребенка