

Минеральный обмен

**Фосфорно-кальциевый
обмен**

Классификация минеральных соединений

- **Макробиогенные (H, O, N, C, Ca, P)**
содержание более 1%
- **Олигобиогенные (Na, K, Fe, Mg, Cl, S)**
содержание 0,1 – 1%
- **Микробиогенные (Zn, Mn, Co, Cu, I, F)**
содержание менее 0,01%
- **Ультрамикробиогенные (B, Li, Al, Si, Ni)**
содержание 10^{-4} - 10^{-6} %

Биологическая роль минеральных веществ

- Структурная функция
- Обуславливают электрический потенциал мембран клеток
- Оказывают влияние на гидратацию и растворимость белков
- Поддерживают ряд физико-химических констант (осмолярность, вязкость крови, кислотно-основное состояние)
- Участвуют в биохимических процессах

Биологическая роль

1. Структурная (в состав структурных компонентов, клеток и тканей).
2. Физикохимическая:
 - a) Вязкость;
 - b) КОС: буферные системы и регуляция [H^+];
 - c) Осмотическое давление;
 - d) Разность потенциалов.
3. Влияние на биохимические процессы:
 - a) Активация и ингибирование E;
 - b) Входит в состав E;
 - c) Синтез гормонов;
 - d) Транспорт O_2 ;
 - e) Степень дисперсности, растворимость, гидратация белков.

ОБМЕН КАЛЬЦИЯ

Содержание и распределение Са в организме

В организме взрослого – 1200-1400г
(около 2 кг)

90% - в костной ткани (в виде фосфорно-кальциевых солей - гидроксиапатитов)

***В крови постоянный уровень Са –
2,2 – 2,7 ммоль/л***

- 45% связанный с белками (альбуминами)
- 50% в ионизированном состоянии
- 5% в комплексах с цитратом

3 пула кальция в организме

- **Экстрацеллюлярный** (в межклеточном пространстве и гликокаликсе)
- **Внутрицеллюлярный**
- **Внутриклеточных пространств**
(в митохондриях и ЭПР), перемещается с помощью специальных АТФаз

Метаболизм кальция в организме

Потребность: 0,6 -1 г в сутки

для детей 0,6-1,4 г/сутки

Источники: молочные продукты, бобы, овощи с зелеными листьями

Всасывание: в кишечнике (до 200 мг/сут)

Выведение: с калом (0,5-0,8 г/сутки) и мочой (0,1- 0,3 г/сутки)





CALCIUM

Роль кальция в организме



Биологическая роль кальция

- **Обеспечивает прочность костной ткани**
- **Принимает участие в свертывании крови**
- **Обеспечивает тонус и сокращение мышц**
- **Является инициатором клеточной активности**
- **Выполняет функцию вторичного мессенджера**

Кальциевые каналы

- Потенциал - зависимые
- Метаболически - зависимые

Потенциал – зависимые каналы (быстрые)

Структура: 2 части – входные ворота и
собственно канал

Открытие канала – в период возбуждения
клетки

регуляция – мембранным потенциалом

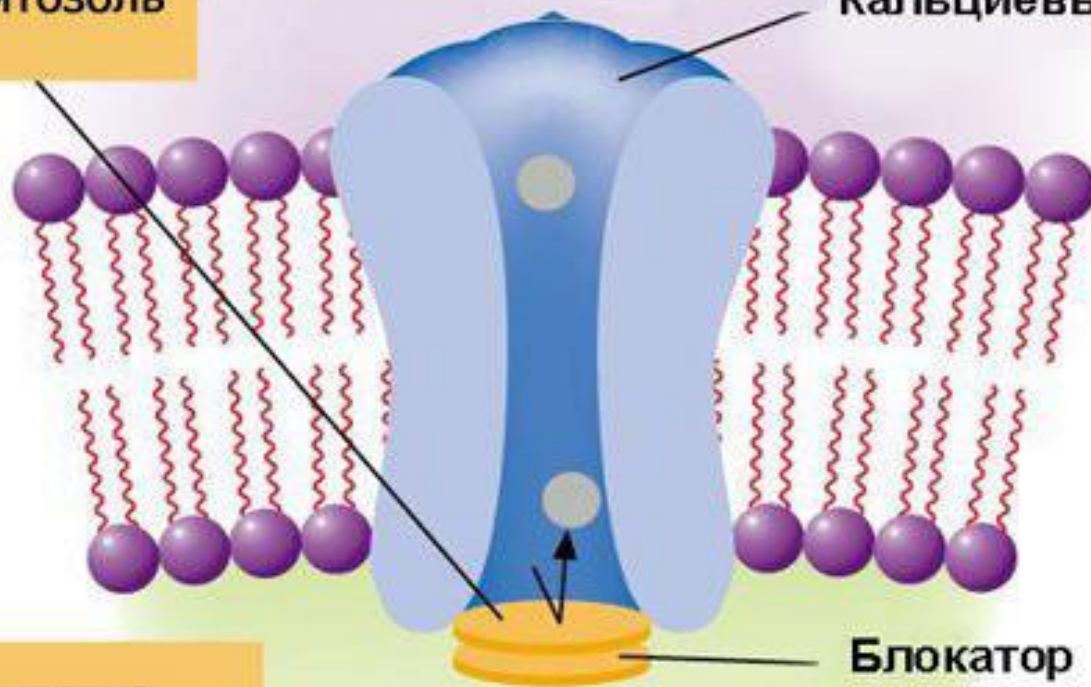
Открыты и закрыты миллисекунды

Блокаторы кальциевых каналов предотвращают высвобождение кальция из внутренних хранилищ в клеточную цитозоль

Камера, содержащая внутренние хранилища кальция

Ca^{2+}

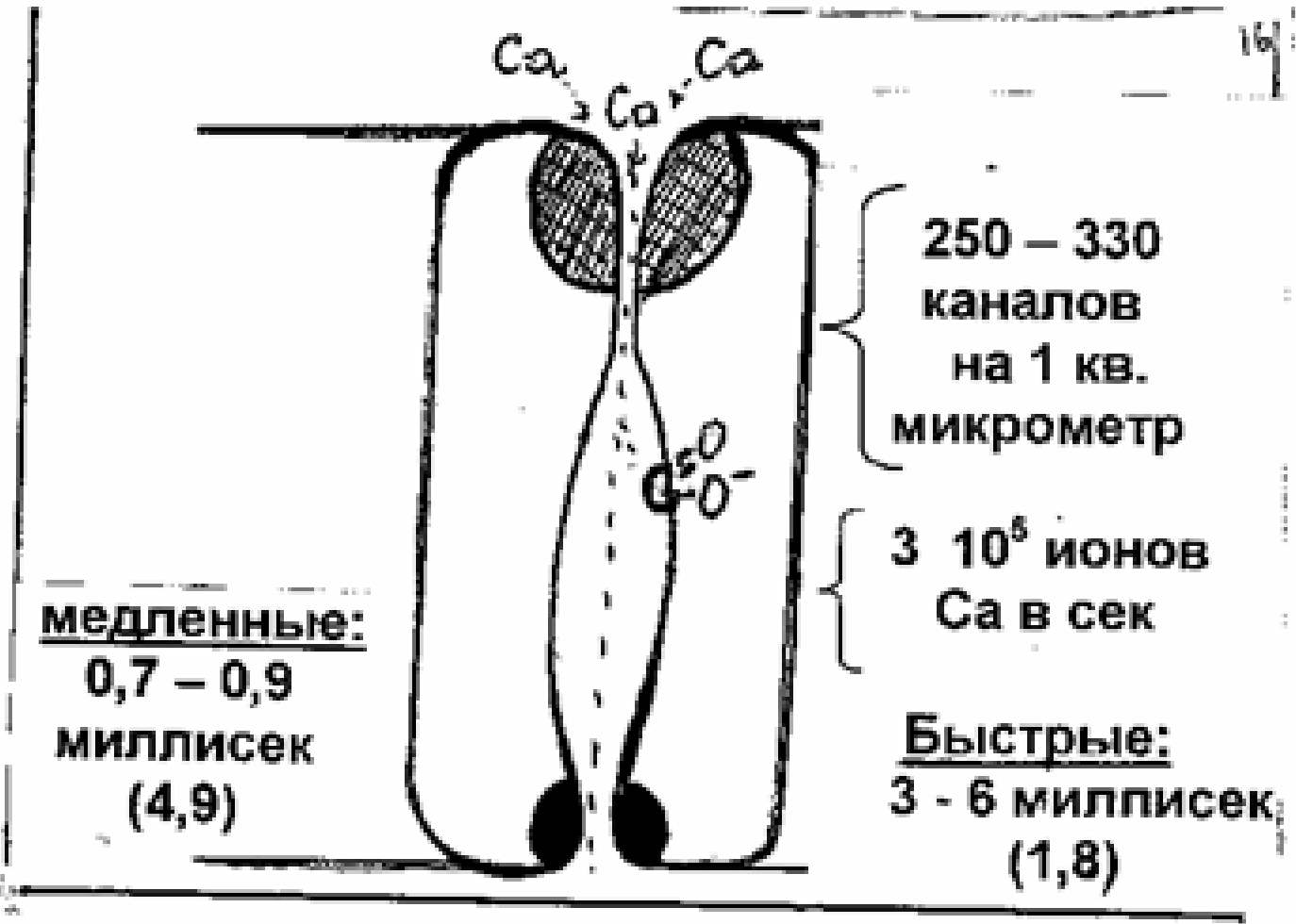
Кальциевый канал



Мышечная клетка сердца не реагирует на ионизированный кальцием сигнал

Блокатор кальциевого канала

Клеточная цитозоль

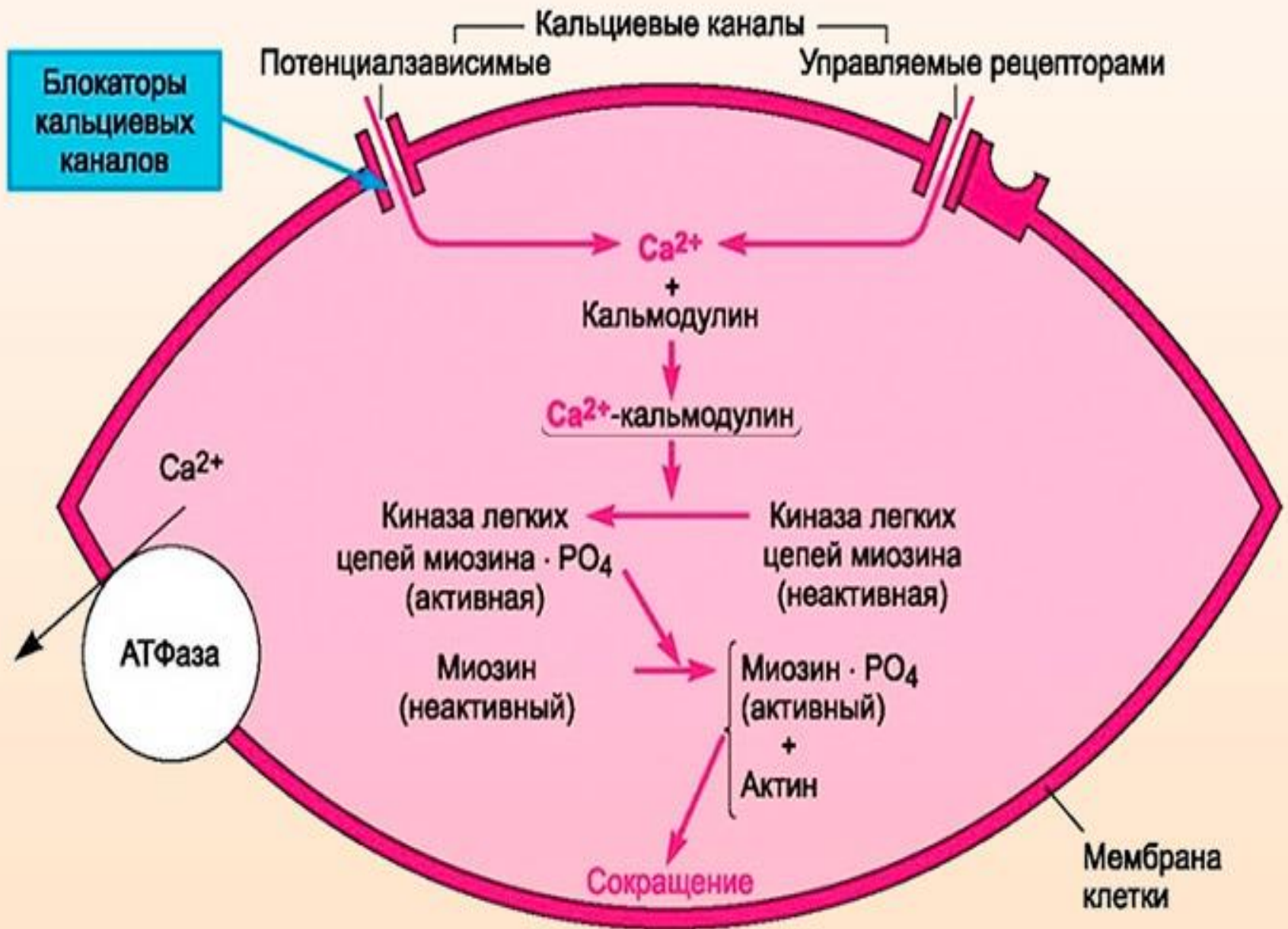


медленные:
0,7 – 0,9
миллисек
(4,9)

250 – 330
каналов
на 1 кв.
микромметр

$3 \cdot 10^6$ ионов
Ca в сек

Быстрые:
3 - 6 милписек;
(1,8)



Метаболически – зависимые каналы (медленные)

Структура: 3 части – входные ворота, собственно канал и запирающая часть

Запирающая часть

открыта в фосфорилированном состоянии при действии протеинкиназ,

закрыта в дефосфорилированном состоянии при действии протеинфосфатаз

Кальций-связывающие белки

- **Калбиндин** (участвует во всасывании Са в кишечнике)
- Парвальбумины, тропонин С, легкие цепи миозина
- Онкомодулин
- Визинин

Наиболее широко распространен -
кальмодулин

Кальмодулин

Является универсальным регулятором процессов в клетке, инициатором клеточной активности

Механизм действия:

Гормон (или нейромедиатор) связывается с рецептором на мембране, происходит открытие кальциевых каналов и Ca^{2+} заходит внутрь клетки по градиенту концентрации

**В это же время Са выходит из
внутриклеточных органелл -
ЭПР и митохондрий.**

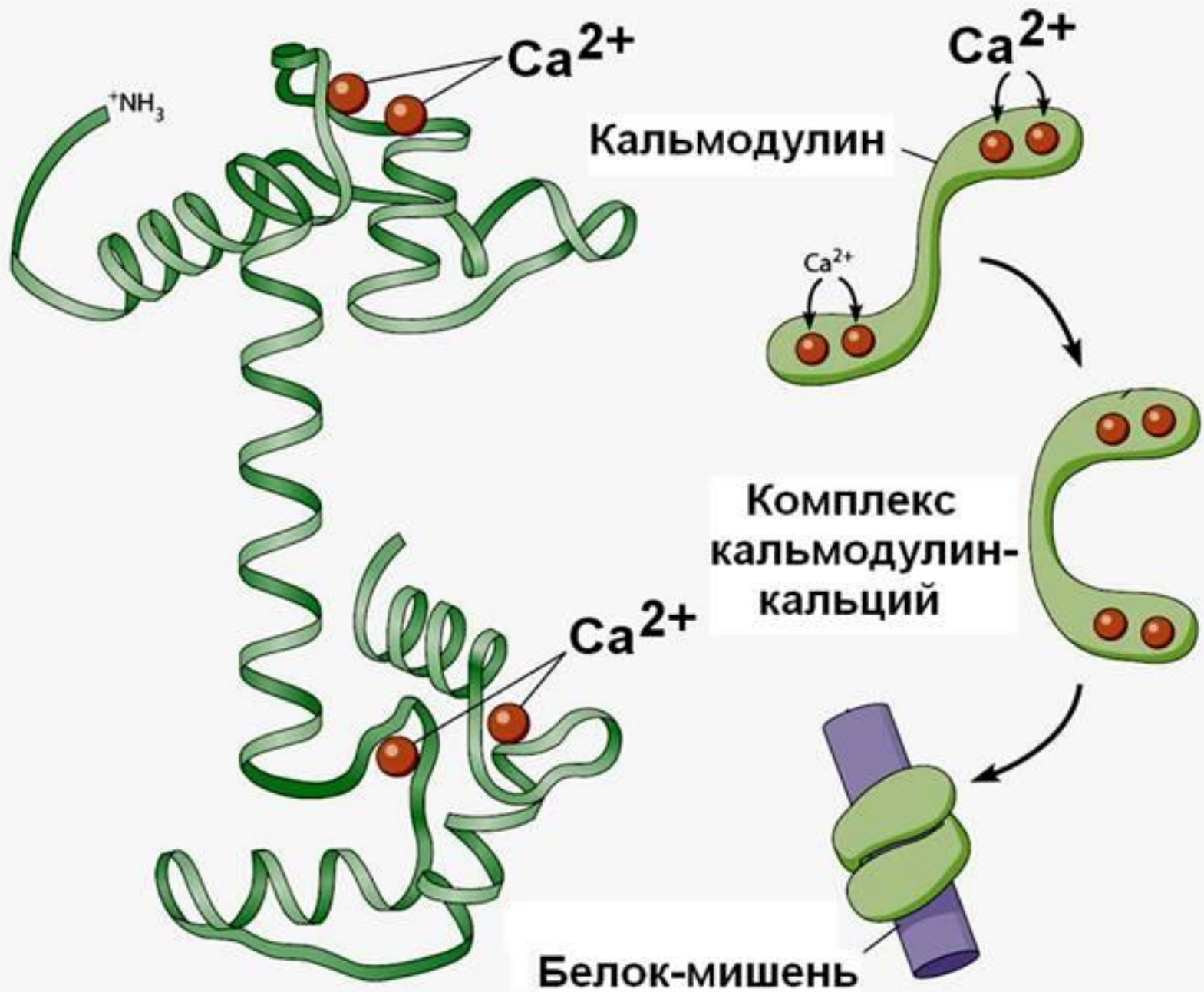
**Концентрация его внутри клетки
повышается и он связывается с
кальмодулином.**

Кальмодулин

имеет 4 центра- сайта, которые в состоянии покоя связаны с магнием (CaM-Mg_4).

При переходе клетки в активное состояние 3 иона магния замещаются на кальций ($\text{CaM-Ca}_3\text{Mg}_1$).

При этом изменяется конформация кальмодулина и он взаимодействует с белками- мишенями и выполняет роль вторичного мессенджера



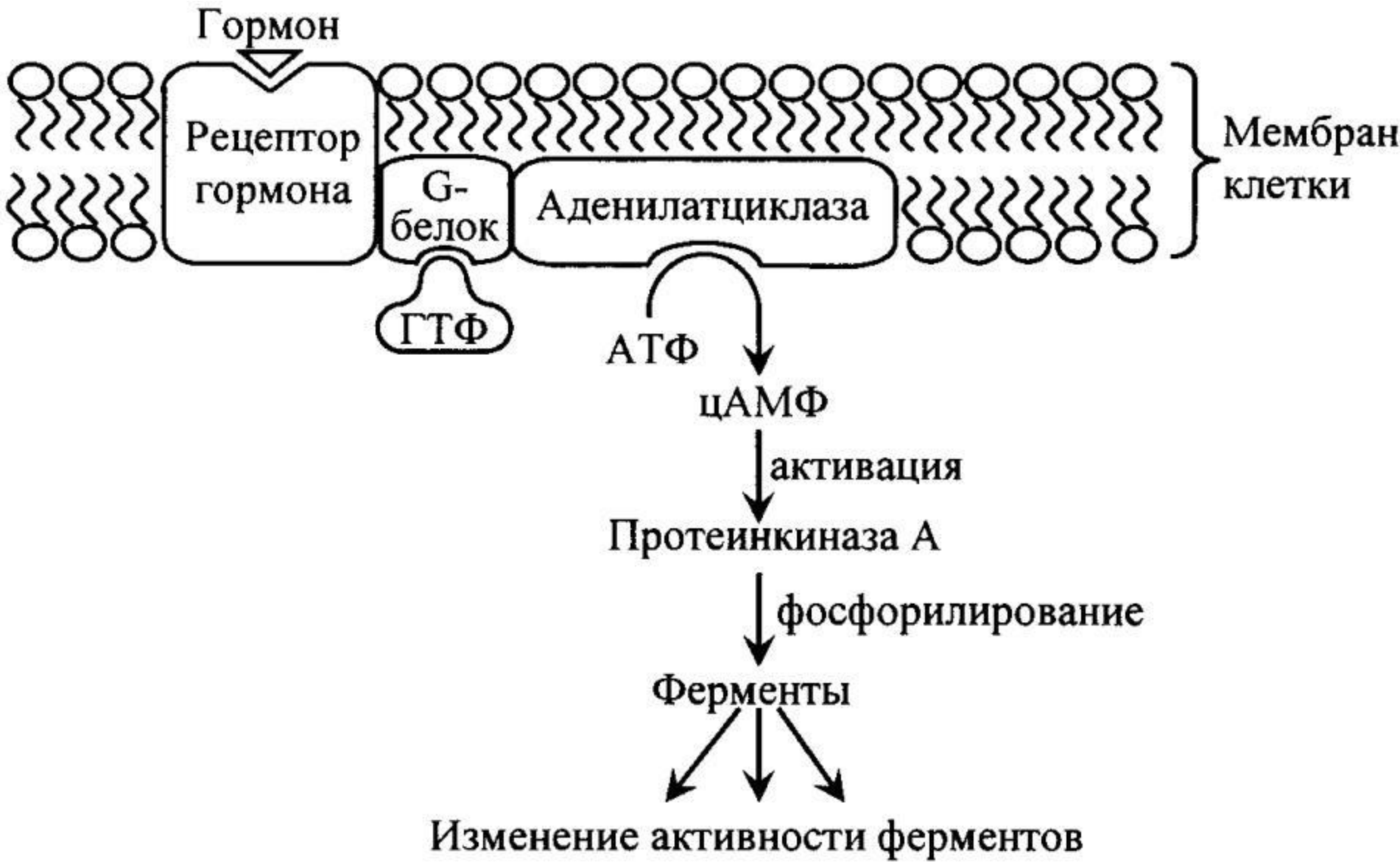
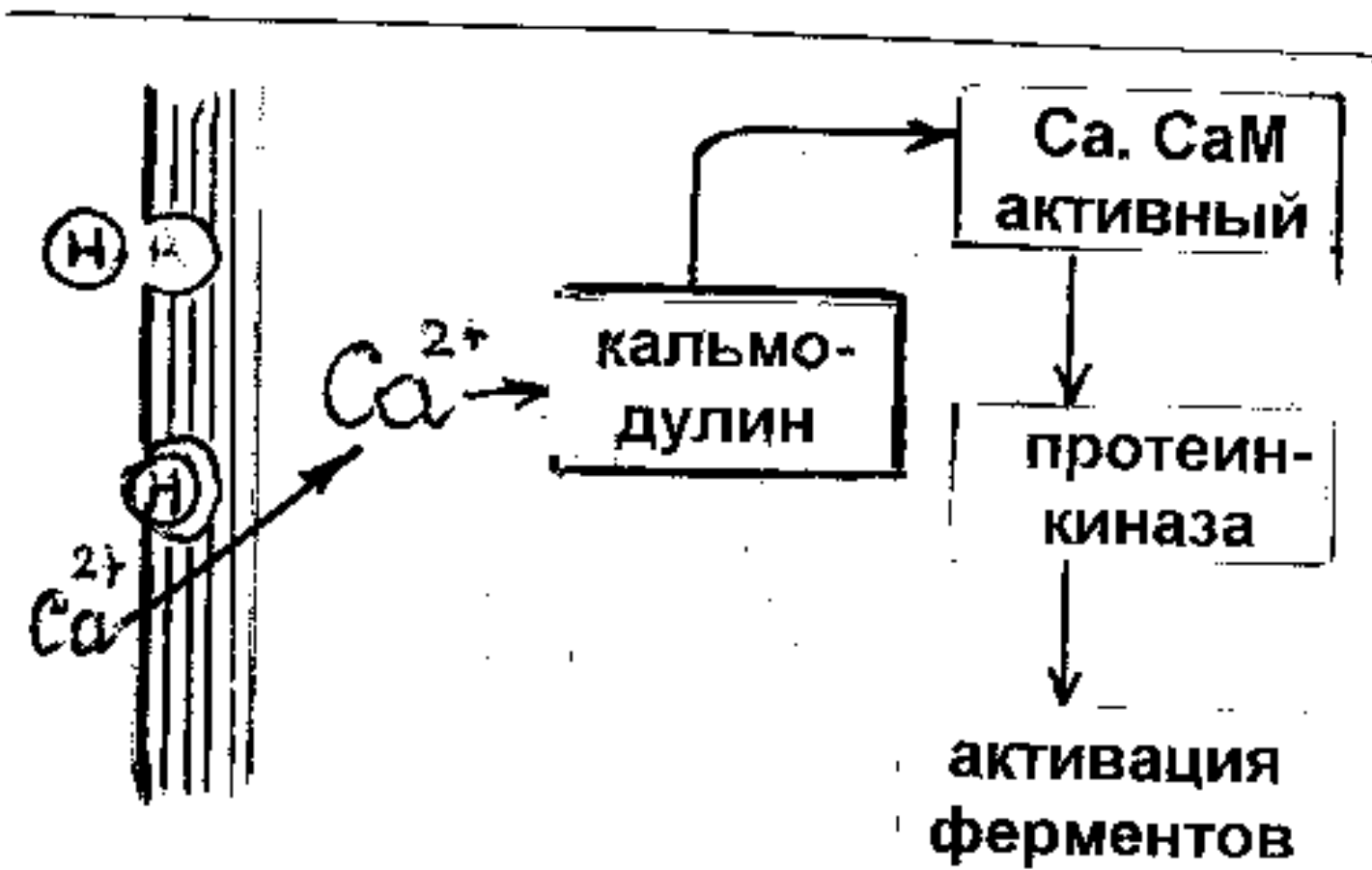


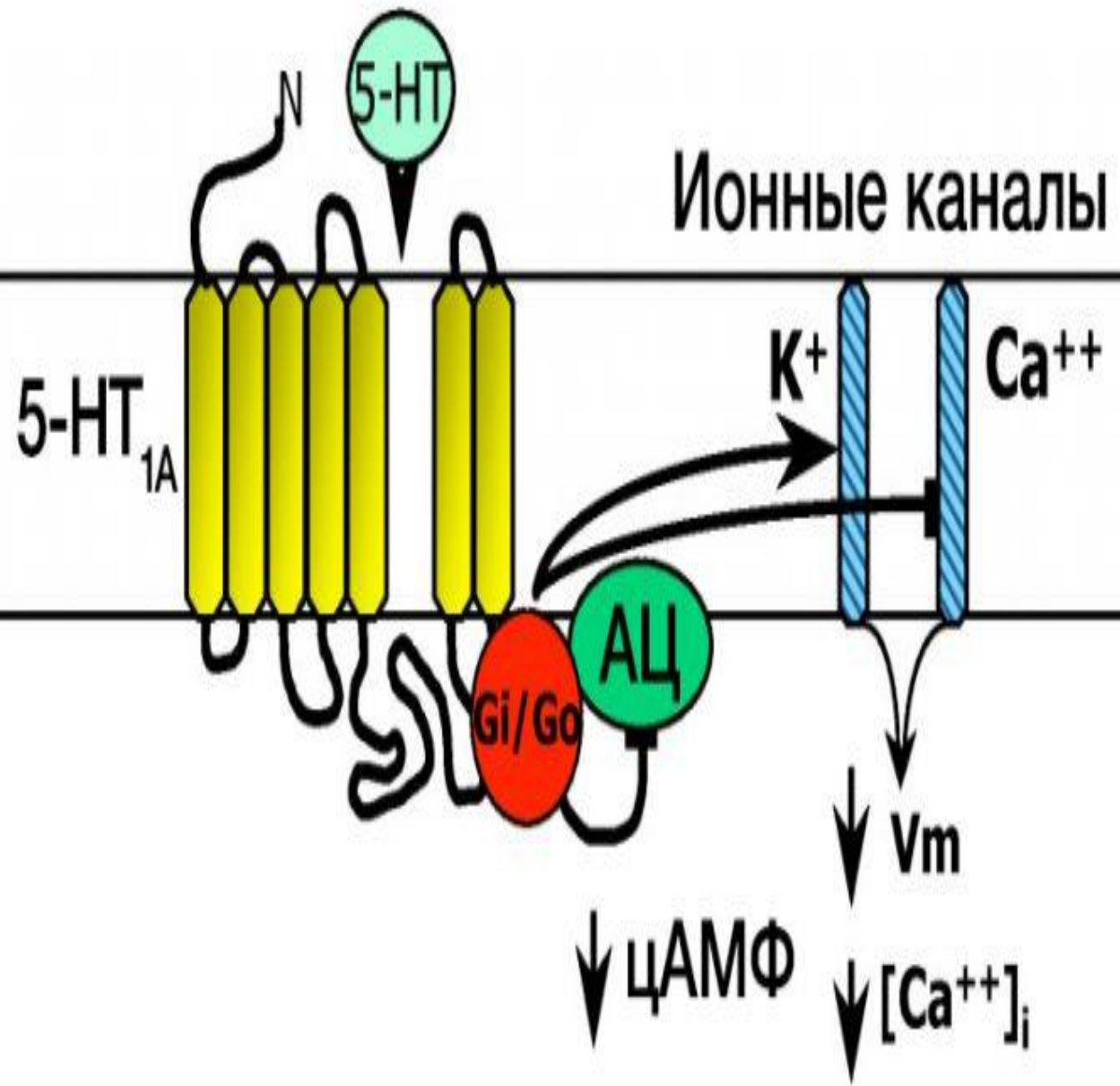
Рис. 2. Аденилатциклазная система



Внеклеточное пространство

Плазматическая мембрана

Внутриклеточное пространство



Плазмолемма

Медленный

Ca²⁺-канал

Ca²⁺

Ca²⁺+
кальмодулин

Протеин-киназа

+ P

G_q

ИФ₃

ИФ₃

αЭГС

ФЛ-С

ФИФ₃

ДАГ

Протеин-киназа-С

Фосфо-белки

Функционально-метаболические
эффекты

Протеинкиназы
Фосфорилирование

Протеинфосфатазы
Дефосфорилирование

Аденилатциклаза, ФДЭ
Метаболизм цАМФ

Ca⁺⁺ АТФ-аза
Выход Ca из клетки

Структурные белки цитоскелета (эндо-
экзоцитоз, перемещение органелл)

Обмен фосфора

Содержание в организме – 500-900г

90% - в костной и хрящевой ткани

(соотношение Са:Р – 2:1)

В крови содержание фосфора

0,7 – 1,4 ммоль/л

У детей – 1,1 – 1,8 ммоль/л

Суточная потребность: 1200 мг для взрослых и 1200-1800 мг для детей

Источники: фосфопротеины, фосфолипиды и нуклеиновые кислоты пищи

Всасывание: в кишечнике с помощью щелочной фосфатазы

Выведение: с калом и мочой

Биологическая роль фосфора

- Структурный компонент костной ткани
- Регулирует кислотно-основное состояние (в составе буферных систем)
- Входит в мембраны клеток
- Участвует в синтезе фосфопротеинов, фосфолипидов и нуклеиновых кислот
- Необходим для синтеза АТФ
- Регулирует активность ферментов путем фосфорилирования-дефосфорилирования
- Превращает витамины в активные формы

- I. Фосфопротеины
 - 1. казеиноген молока
 - 2. овальбумин
 - 3. вителлин
 - 4. вителлинин
 - 5. фосвитин
 - 6. ихтуллин
- II. Фосфолипиды
- III. Фосфаты
- IV. Нуклеиновые кислоты

~ 1,2 г/сутки

Регуляция фосфорно-кальциевого обмена

Содержание фосфора и кальция поддерживаются на постоянном уровне двумя системами

- **гиперкальциемической** (витамин Д и паратгормон)
- **гипокальциемической** (кальцитонин)

Гиперкальциемическая система

Витамин Д

D_2 – эргокальциферол

D_3 – холекальциферол

Д₂ – эргокальциферол

Холестериноподобное вещество – эргостерин в растениях при действии УФО превращается в витамин Д₂.

Д₃ – холекальциферол

В коже под действием УФО из 7-дегидрохолестерина образуется витамин Д₃ (холекальциферол).

Суточная потребность:

- 1 МЕ – 0,025 мкг
- у детей 0,013-0,025 мг (500-1000 МЕ)
- беременные женщины – 400 МЕ
- взрослые – 100 МЕ

Есть мнение, что также, как и у детей, у старых людей повышенная потребность

Источники:

Большинство продуктов содержит мало витамина

Очень богаты: рыбий жир

печень (мясо) глубоководных морских рыб

до 100тыс. МЕ/ 100г (палтус, тунец, треска)

Продукты животного происхождения говяжья

печень – 100 МЕ/100г

желтки яиц – 300МЕ/100г

сливочное масло – 100МЕ/100г

сыр - 200МЕ/100г

молоко – 4 МЕ/100г

Дрожжи и растительное масло - эргостерин

До 80% потребности организм может синтезировать в коже из

7-дегидрохолестерина – в макрофагах дермы, базальном слое эпидермиса и адипоцитах подкожно-жировой клетчатки.

Меньше: с возрастом, при потемнении кожи, кахексии, гиповитаминозе А.

Смог городов, обычное стекло уменьшает воздействие УФО

Метаболизм:

Является жирорастворимым:

- всасывается в кишечнике при участии желчных кислот
- поступает в кровь через лимфу в составе хиломикронов
- переносится:

в печень (образование активной формы)

в комплексе с Д-связывающим α -₁глобулином

и в депо – жировую ткань

Образовавшийся в коже витамин проникает в кровеносные сосуды и переносится с витамин-Д-связывающим белком в печень.

Происходит образование активных форм витамина путем **микросомального окисления (гидроксилирования)** **в печени и почках**

Образование активных форм

В печени:

холекальциферол $\xrightarrow{\text{25-}\alpha \text{ гидроксилаза}}$

25-оксихолекальциферол (кальцидиол)

В почках

1-α гидроксилаза

25-оксихолекальциферол 

1,25-диоксихолекальциферол
(кальцитриол)

**Может также быть гидроксилирование в
24 положении с образованием
24, 25 – диоксихолекальциферола**

**Активность 1- α –гидроксилазы
повышается под действием:**

паратгормона

СТГ

пролактина

а также при гипофосфатемии

Холекальциферол

25 α -гидроксилаза ↓ печень

25-гидрокси ХКФ

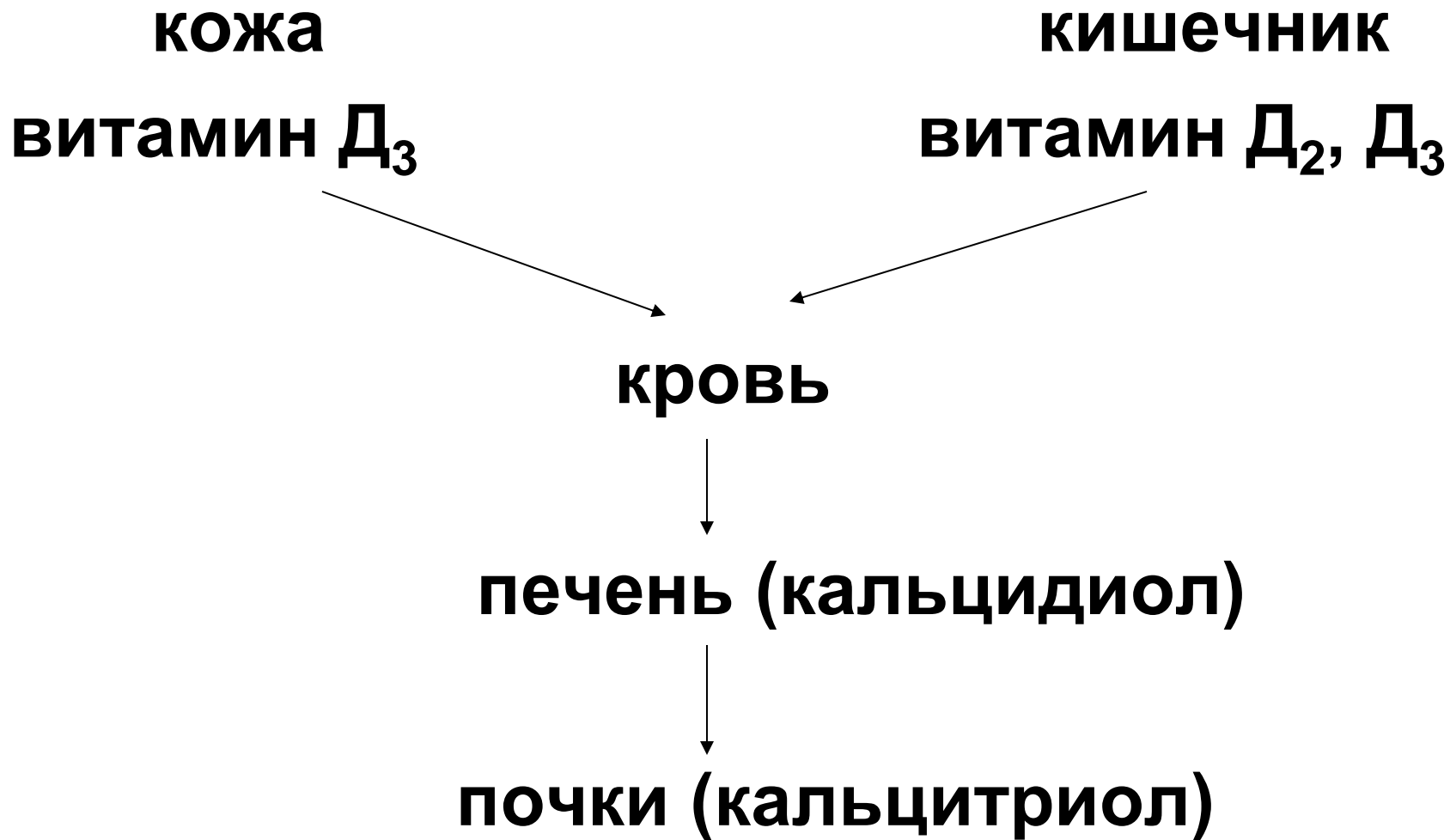
(кальцидиол)

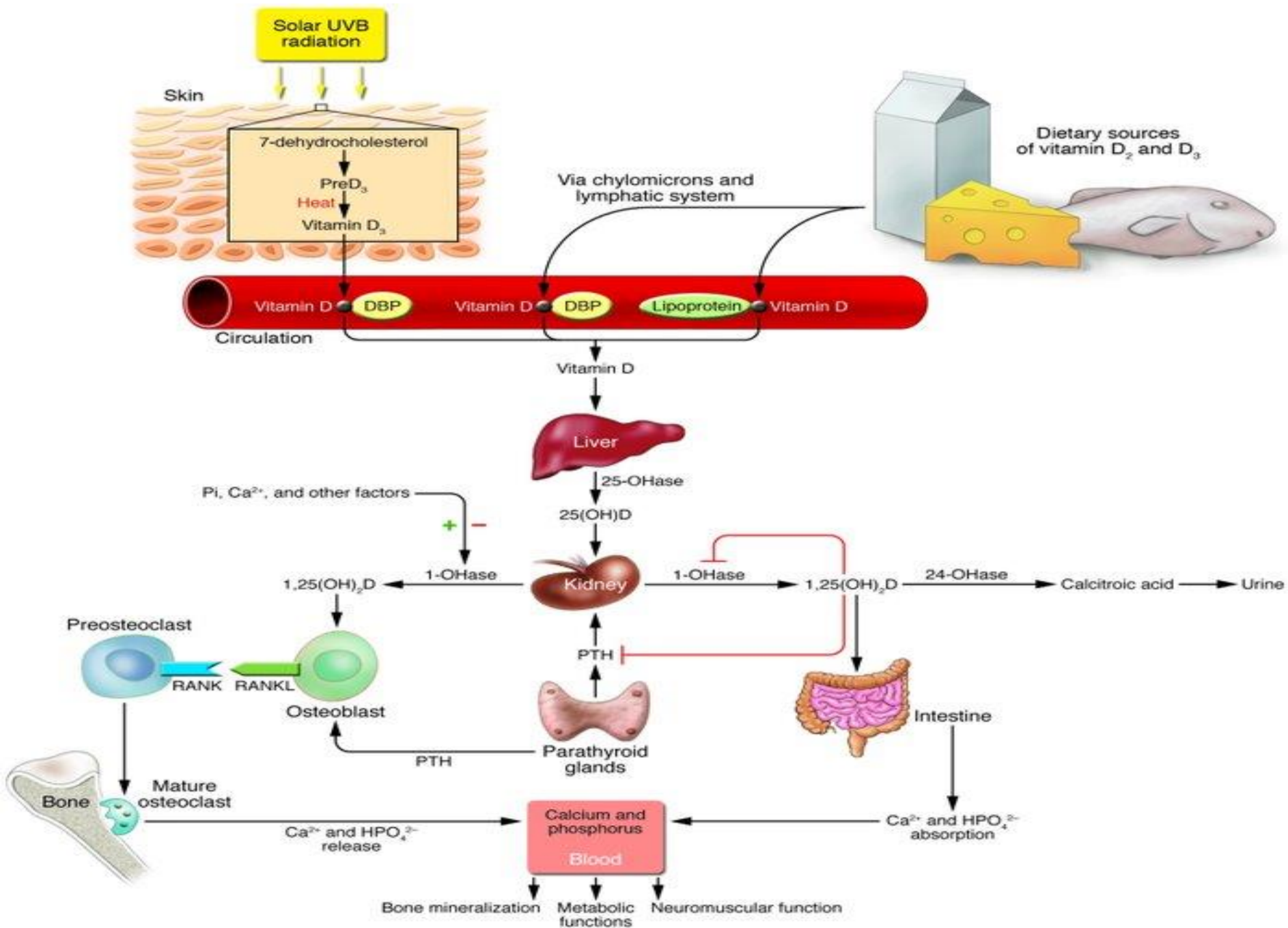
1 α -гидроксилаза ↓ почки

1,25-дигидрокси ХКФ

24,25-дигидрокси ХКФ

(кальцитриол)





Разрушение витамина Д

- В печени под действием микросомальных оксидаз с участием цитохрома Р450.
- Может усиливаться под действием ряда лекарственных средств (барбитуратов, некоторых антибиотиков, мочегонных).

Биологическая роль витамина Д

Имеет как гормон 3 органа-мишени:

- **кости**
- **кишечник**
- **почки**

Механизм действия:

как жирорастворимый, является гидрофобным соединением, проникает через билипидный слой мембраны клеток (см. действие гормонов цитоплазматического типа рецепции)

В цитоплазме образует комплекс с рецепторами, проникает в ядро, связывается с хроматином и влияет на синтез различных белков

Основная функция – повышение содержания кальция и фосфора в крови

**В кишечнике: стимулирует всасывание
кальция и фосфора**

- **В энтероцитах способствует синтезу кальций-связывающего белка – калбиндина**
- **Повышает активность Ca^{2+} - АТФазы**
- **и щелочной фосфатазы**
- **Активирует фитазу**

В костной ткани:

- **Активирует цитратсинтазу**
(способствует образованию лимонной кислоты и выведению Са в кровь в виде хорошо растворимой соли)
- **Стимулирует поглощение Са** (за счет 24, 25 – диоксихолекальциферола)
- **Способствует синтезу коллагена**
(активирует гидроксилирование пролина)

В почках:

Усиливает реабсорбцию кальция и фосфора (а также аминокислот)

Действует и на другие органы, например, стимулирует отложение гликогена в печени

Паратгормон

Место синтеза: паращитовидные
железы

Структура: полипептид
(84 аминокислотных остатка) М.м. 9000

Образование: синтезируется в неактивном
виде

Механизм активации: ограниченный протеолиз
препропаратиреоидин (131 а.к.) →
пропаратиреоидин (90 а.к.) → паратиреоидин

Биологическая роль

Органы – мишени: кости и почки

Механизм действия: через цАМФ

Костная ткань:

Стимулирует мобилизацию кальция и фосфора

- усиливает остеолиз
- ослабляет синтез коллагена
- понижает кальций-связывающую способность кости

В почках:

- Способствует реабсорбции кальция, но не влияет на фосфор
- Активирует образование кальцитриола (активирует 1- α гидроксилазу)

Регуляция выделения ПГ

по принципу обратной связи

содержанием кальция в крови

время полувыведения из крови 20-30 мин

Нарушения фосфорно-кальциевого обмена

Рахит

развивается у детей от 2 до 24 месяцев как результат временного несоответствия между высокой потребностью растущего организма в фосфоре и кальции и недостаточностью систем их доставки

Основные причины рахита

- Дефицит витамина Д или нарушения его метаболизма
- Экзогенная недостаточность кальция
- Повышенное выделение кальция с мочой

Д – дефицитный рахит

Дефицит витамина Д → нарушение всасывания Са и Р в кишечнике → гипокальциемия и гипофосфатемия → секреция паратгормона, его действие на органы-мишени → временное повышение Са в крови при общем его дефиците в организме, выведение Р с мочой → гипофосфатемия, фосфатурия и активация щелочной фосфатазы костей

Проявления рахита

Нарушение энхондрального остеогенеза

- Craniotabes - размягчение костей черепа с уплощением затылочных костей,
- лордоз или кифоз
- Х- или О- образное искривление ног по мере развития моторики ребенка;
- Периостальные наслоения в области лобных и теменных бугров - «квадратная голова», «лоб Сократа», при выздоровлении окостеневающие
- Снижение мышечного тонуса, в частности диафрагмы и, связанная с этим, деформация грудной клетки - «куриная грудь» (с выступающей грудиной и сдавленной по бокам)



- Утолщение эпифизов длинных трубчатых костей – «рахитические браслеты», и на грудных концах ребер – «рахитические четки» (не болезненны в отличие от скорбутных);
- Задержка закрытия родничков и прорезывания зубов
- Развитие нервно-мышечной симптоматики – ребенок раздражительный, плохо спит, испытывает дисгидроз и мышечный гипотонус



Лабораторная диагностика

- **Гипофосфатемия**
- **Гипокальциемия (в тяжелых случаях) или нормокальциемия**
- **Высокая активность щелочной фосфатазы сыворотки крови**
- **Гипоцитратемия**
- **Фосфатурия и гипокальциурия**

Кальцитонин

Место синтеза: щитовидная железа

Структура: полипептид

(32 аминокислотных остатка)

Образование: синтезируется в
неактивном виде

Механизм активации: ограниченный
протеолиз

прокальцитонин → кальцитонин

Время полувыведения: 2-15 мин.

Биологическая роль

Относится к **гипокальциемической системе** (понижает уровень кальция и фосфора в крови)

Органы – мишени: кости и почки

Костная ткань:

- тормозит выход кальция из костей
- ингибирует активность остеокластов
- стимулирует отложение фосфорно-кальциевых солей в коллагене

В почках:

уменьшает реабсорбцию кальция и фосфора (увеличивает их экскрецию с мочой), а также натрия, калия и магния

Регуляция выделения КТ

Увеличивается в пожилом возрасте и в период лактации,
а также под действием гастрина и глюкагона

Другие эффекты кальцитонина:

- Снижает секрецию соляной кислоты и гастрина в желудке
- Уменьшает секрецию трипсина и амилазы поджелудочной железой
- Обладает анальгетическим действием
- Ингибирует освобождение в кровь ТТГ, ЛГ, АКТГ, пролактина, ГлК, инсулина

Его продукция повышается при длительных стрессах –

гормон утомления

Спасибо за внимание!

**Пройдите пожалуйста тестирование по
ссылке**

<https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLScv4FynwNx62THqFaLATgYhVmF7NnixUYXUIWKcZcEH9uavbw/viewform>