

MIROSLAW GABRYSZUK

*Instytut Genetyki i Hodowli Zwierząt PAN w Jastrzębcu*

## PODSTAWY METABOLIZMU WAPNIA U ZWIERZĄT

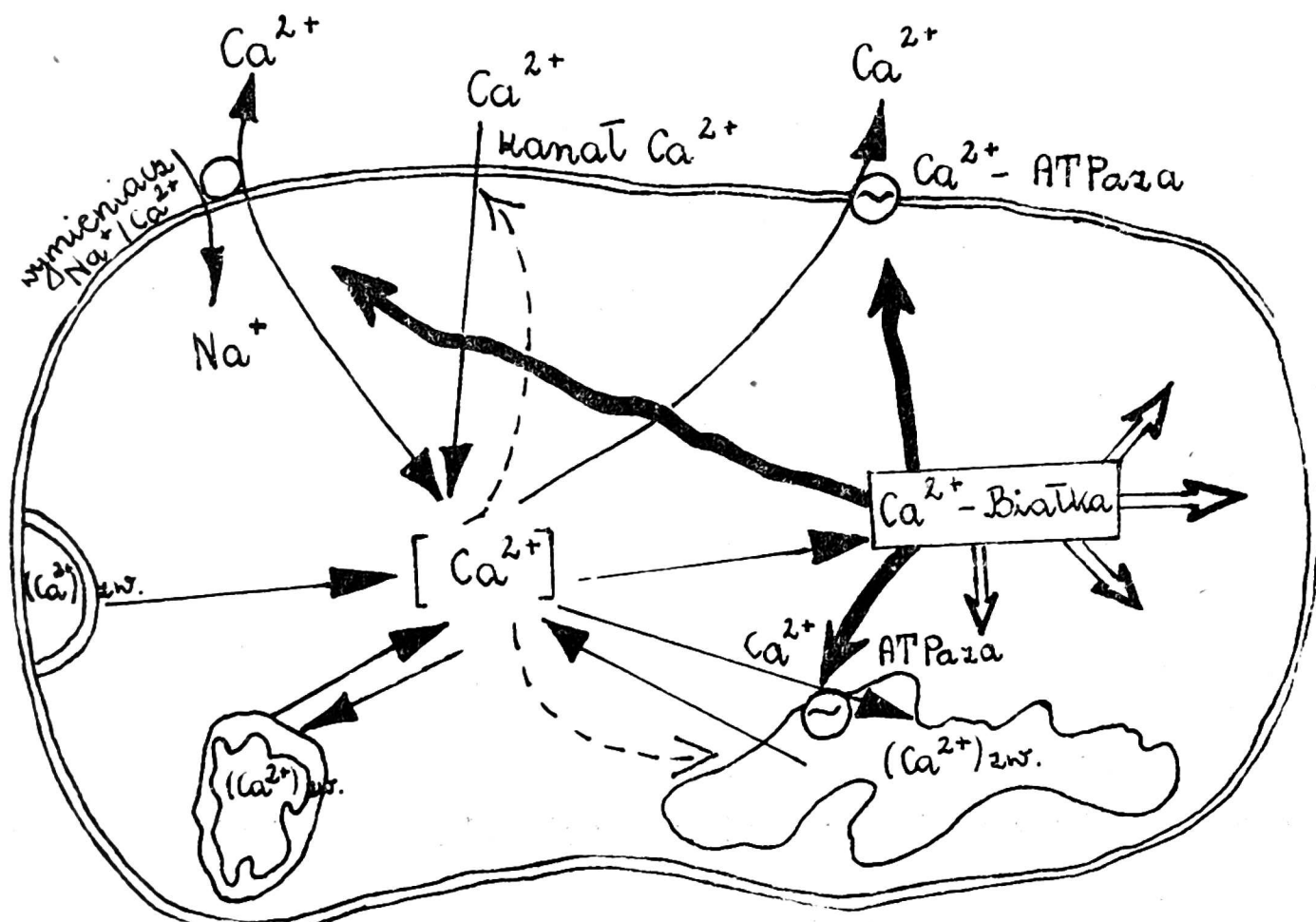
W organizmie zwierzęcym około 99% całego wapnia zawarte jest w układzie kostnym, a pozostała część w tkankach miękkich, ich komórkach, błonach komórkowych i w płynach pozakomórkowych. W płynach ustrojowych pierwiastek ten występuje zarówno w formie jonowej ( $\text{Ca}^{++}$ ), która jest przesączalno-dyfundująca, jak i w postaci połączeń białkowych. Rola wapnia zjonizowanego w organizmie sprowadza się do utrzymania równowagi mineralno-elektrolitowej, aktywacji enzymów, pobudliwości komórek nerwowych i mięśniowych oraz procesów mitotycznych. Wapń reguluje przepuszczalność naczyń włosowatych oraz aktywuje działalność ATP-azy w mięśniach. Znana jest rola wapnia w procesach krzepnięcia krwi. Wapń bierze udział pośredni w wielu innych czynnościach np.: w regulowaniu akcji serca i w regulacji ekspresji wydzielania dokrewnego. Jest również jednym z czynników przeciwwysiękowych, przeciwapalnych i przeciwwuczuleniowych [1, 2, 47]. Można zadać pytanie dlaczego jony wapnia stały się takim wielofunkcyjnym czynnikiem?

Prawdopodobnie zdecydowało o tym to, że wielkość ( $\text{Ca}^{2+} = 0,99\text{A}^\circ$ , a np.  $\text{Mg} = 0,65\text{A}^\circ$ ) oraz ładunek tego jonu czynią go łatwo rozróżnialnym wśród innych kationów występujących w dużej ilości w przyrodzie oraz to, że fosforany wapnia są słabo rozpuszczalne. Przy dużym stężeniu  $\text{Ca}^{2+}$  następowałoby w komórce wytrącenie związków fosforanowych, m.in. ATP. Aby do tego nie dopuścić w komórce (z wyjątkiem retikulum endoplazmatycznego) utrzymywane jest stężenie jonów wapnia poniżej  $10^{-5}$  (stan aktywny komórki), a w większości przypadków poniżej  $10^{-7}$  M (stan spoczynku) chociaż środowisko zewnętrzne zawiera  $\text{Ca}^{2+}$  w stężeniu  $10^{-3}$  M. Aktywacja zależnych od wapnia wymienionych procesów fizjologicznych zachodzi przy stężeniu około  $10^{-5}$  M wolnych jonów wapnia [6, 27].

*Transport i magazynowanie jonów wapnia w komórce*I. Regulacja koncentracji  $\text{Ca}^{2+}$  w cytoplazmie

Regulacja poziomu wapnia w komórce zachodzi dzięki współdziałaniu różnych układów komórkowych, które są zlokalizowane w trzech częś-

ciach komórki: 1) w błonie plazmatycznej, 2) w organelach wewnątrzkomórkowych, takich jak retikulum endoplazmatyczne i mitochondria, oraz 3) w cytoplazmie, w postaci niskocząsteczkowych ligandów: fosforanów, nukleotydów adeninowych oraz białek wiążących wapń [7, 11, 41], (rys. 1). W błonie plazmatycznej znajdują się kanały umożliwiające prze-



Rys. 1. Homeostaza wapnia w komórce. Grube strzałki pokazują miejsca współdziałania błonowych układów transportujących jony wapnia z białkami modulowanymi przez wapń; strzałki przerywane pokazują miejsca aktywacji hamowania kanałów wapniowych przez jony Ca.  $(Ca^{2+})$  — stężenie wolnych jonów wapnia w cytoplazmie;  $(Ca^{2+})$  zw. — związane jony wapnia w organelach komórkowych. Strzałki pojedyncze pokazują kierunek przepływu jonów wapnia; strzałki podwójne wskazują różne procesy aktywowane przez białka modulowane przez  $Ca^{2+}$ , [27].

ływ  $Ca^{2+}$  ze środowiska zewnętrznego do wnętrza komórki, oraz  $Ca^{2+}$ -ATP-aza wypompowująca  $Ca^{2+}$  na zewnątrz komórki. Oprócz tego znajduje się w niej wymiennicz wapniowo-sodowy wynoszący jony wania na zewnątrz komórki, który w pewnych warunkach może działać w przeciwną stronę i wprowadzać jony wapnia do komórki [33]. Organella komórkowe biorące udział w homeostazie wapnia to głównie retikulum endoplazmatyczne i mitochondria. Retikulum endoplazmatyczne zawiera  $Ca^{2+}$ -ATP-azę wypompowującą jony wapnia z cytoplazmy do wnętrza retikulum oraz kanały wapniowe umożliwiające uwalnianie zmagazy-

wanych jonów Ca do cytoplazmy. Mitochondria zawierają różne systemy transportujące jony wapnia i są zdolne do magazynowania dużych ilości Ca [17, 40]. Jednakże rola mitochondriów w regulacji poziomu wapnia jest niejasna [27]. Trzecim głównym elementem regulującym poziom wapnia w komórce są ligandy cytoplazmatyczne. Do nich zaliczają się m.in. białka wiążące wapń.

## II. Białka modulowane przez wapń

Do białek wiążących wapń zalicza się m.in.: kalmodulinę, troponinę C, parawalbuminę, białka zależne od witaminy D, białko S-100 i onkomodulinę. Wszystkie te białka występują w co najmniej dwóch stanach konformacyjnych: nieaktywnym (bez wapnia) i aktywnym (z wapniem) i dlatego nazywa się je białkami modulowanymi przez wapń. Najbardziej poznanym białkiem jest kalmodulina odkryta w 1970 r. jako aktywator fosfodwuesterazy cyklicznych nukleotydów [28]. Do procesów i enzymów regulowanych przez kalmodulinę aktywną zaliczamy: enzymy metabolizmu cyklicznych nukleotydów (fosfodwuesterazy i cyklazy) enzymy transportujące wapń, białka cytoszkieletowe, kinazy i fosfatazy białkowe i inne [32]. Innym białkiem modulowanym przez wapń jest troponina C. Troponina C jest składnikiem kompleksu regulującego skurcz mięśni szkieletowych i mięśnia sercowego [19]. Inne białka to, parawalbumina typu  $\alpha$  ułatwiająca rozkurcz mięśni szybkich [20] oraz onkomodulina (parawalbumina typu  $\beta$ ) występująca w łożysku i komórkach nowotworowych [31]. Stwierdzono, że w komórkach nowotworowych jest wyższy poziom wolnego wapnia oraz białek modulowanych przez wapń niż w komórkach normalnych [54]. W komórkach nowotworowych zmienia się również wrażliwość na wapń niektórych procesów komórkowych [54]. Do tej grupy białek należą również białka wiążące Ca, zależne od witaminy D, które biorą udział w akumulacji wapnia w jelicie cienkim [56] oraz białko S-100 występujące w tkance mózgowej, które reguluje agregację mikrotubul oraz aktywuje aldolazę [16].

### *Wapń — jako jeden z mediatorów działania hormonów*

W ostatnich latach przeprowadza się wiele badań nad udziałem fosfolipidów inozytolowych (trifosfoinozytol i diacyloglicerol) w złożonym schemacie kontroli procesów biologicznych w komórkach [4, 5]. Jednym z wielu funkcji trifosfoinozytolu jest mobilizacja wapnia z retikulum endoplazmatycznego. Natomiast diacyloglicerol zwiększa powinowactwo kinazy białkowej C wobec wapnia do tego stopnia, że pełna aktywność enzymu występuje już w fizjologicznych stężeniach  $\text{Ca}^{2+}$  [29]. Jony wapnia wraz z kalmoduliną mogą zmieniać wzajemny stosunek wewnątrzko-

mórkowych stężeń cyklicznych nukleotydów (cAMP i cGMP) oraz wpływać stymulująco na syntezę prostaglandyn. Z danych zebranych przez Zwierzchowskiego [61] wynika, że jony wapnia obok cyklicznych nukleotydów mogą pełnić rolę wewnątrzkomórkowego mediatora lub modulatora działania hormonów niesterydowych na ekspresję genów białek mleka. Podejmowano również próby zbadania ewentualnego udziału jonów  $\text{Ca}^{2+}$  i kalmoduliny w regulacji wzrostu i różnicowania komórek gruczołu mlekowego przez hormony. Z gruczołu mlekowego krwi wyizolowano kalmodulinę i stwierdzono, że jej stężenie wzrasta w ostatnim tygodniu przed wycieleniem [44]. Wykazano, że w hodowli *in vitro* komórek gruczołu mlekowego myszy usunięcie wolnych jonów  $\text{Ca}^{2+}$  z podłoża hodowlanego przez dodanie specyficznego chelatora wpływa hamująco na indukowaną przez prolaktynę syntezę lipidów, RNA i kazein [10, 43]. Podobne obserwacje poczyniono w doświadczeniach z gruczołem mlekowym szczura i królika. Jony  $\text{Ca}^{2+}$  i kalmodulina uczestniczą w regulacji syntezy DNA i podziałów komórkowych [55] i uważa się, że mogą one odgrywać istotną rolę w mitogennym działaniu hormonów, jak również w działaniu niehormonalnych czynników wzrostowych. Usunięcie jonów wapnia z pełnego podłoża za pomocą EGTA lub zastosowanie specjalnego podłoża nie zawierającego jonów Ca obniża indukowaną przez insulinę lub prolaktynę syntezę DNA o około 80—90%. Dodanie chlorku wapnia w odpowiednim stężeniu (1—2 mM) przywraca syntezę DNA do normalnego poziomu. Inne kationy dwuwartościowe ( $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ) nie zastępują pod tym względem jonów wapnia. Z powyższych danych wynika, że wapń może spełniać funkcję wewnątrzkomórkowego mediatora lub modulatora mitogennego działania prolaktyny. Obecność jonów  $\text{Ca}^{2+}$  jest warunkiem pełnej odpowiedzi komórek na mitogenne działanie prolaktyny i insuliny. Również zmiany transportu jonów wapnia przez błony komórkowe są jednym z elementów złożonego układu wewnątrzkomórkowego mediatorów działania hormonów na gruczoł mleczny [38, 61].

#### *Jony wapnia, a niektóre molekularne aspekty zapłodnienia*

Jony wapnia pełnią istotną funkcję w kapacytacji i reakcji akrosomalnej (RA) plemników. Najbardziej charakterystycznym elementem tego procesu w czasie jego przebiegu „*in vivo*” w drogach rodnych samicy jest przebudowa cytoplazmy plemnika, umożliwiająca przenikanie wapnia. Wapń prawdopodobnie spełnia rolę głównego inicjatora RA i pobudza ruchliwość plemników [3, 39, 46]. Reakcja akrosomalna w połączeniu z kapacytacją stanowi kompleks zmian strukturalnych i czynnościowych zachodzących w plemnikach, które umożliwiają im przenikanie osłonki przejrzystej i łączenie z cytoplazmatyczną błoną oocytu. Bez reakcji ak-

roscmalnej nie doszłoby do zapłodnienia oocyty [59]. W wywołaniu RA ważny jest stosunek  $\text{Ca}^{2+}$  do  $\text{Mg}^{2+}$  i do  $\text{Zn}^{2+}$ . Niewłaściwy stosunek  $\text{Ca}^{2+}$  do  $\text{Mg}^{2+}$  może całkowicie zablokować rozpoczęcie RA [45]. Wykazano również istnienie zależności między koncentracją  $\text{Ca}^{2+}$  w środowisku, pH oraz skalą indukcji RA [34]. Wydaje się również, że wapń odgrywa rolę w pobudzaniu (aktywacji) oocytów bardzo wielu gatunków zwierząt, poprzez gwałtowny wzrost stężenia wolnych jonów wapnia ( $\text{Ca}^{2+}$ ), uwalnianych do cytoplazmy z wewnątrzkomórkowych zasobów [26].

### *Endokrynologiczny mechanizm metabolizmu wapnia*

Poziom wapnia w osoczu i płynie międzykomórkowym przede wszystkim jest regulowany przez 3 hormony: parathormon przytarczycy (PTH), kalcytoninę (CT) i 1,25-dwuhydroksycholekalcyferol ( $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ ).

#### a) hormon przytarczycy — parathormon

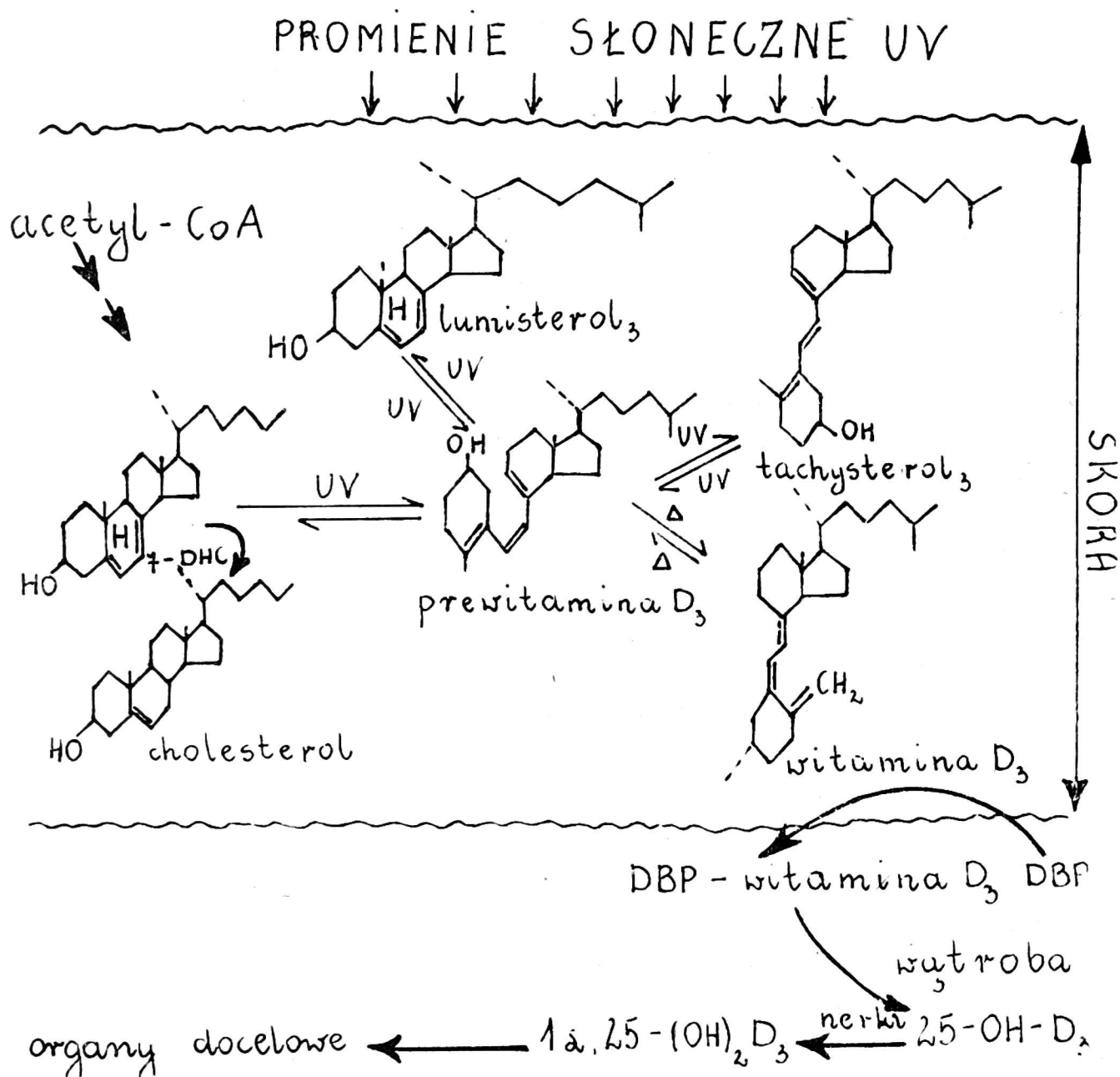
Hormon ten wydzielany jest przez gruczoł przytarczycy. Biosynteza PTH składa się z kilku pośrednich etapów. Znaczna część nowo wytworzonego hormonu PTH nie jest wydzielana, a ulega wewnątrzkomórkowej degradacji. Wewnątrzkomórkowa degradacja PTH jest stymulowana przez wysoki poziom międzykomórkowego wapnia. Natomiast niski poziom międzykomórkowego Ca hamuje ten proces [12]. Oprócz peptydu PTH zawierającego 84 reszty aminokwasowe występuje również PTH (1—34) złożony z 34 reszt aminokwasowych, który jest również biologicznie aktywny [53]. PTH (1—34) stanowi tylko 1—10% krążącego aktywnego PTH [49].

#### b) kalcytonina

Kalcytonina (CT) jest polipeptydem złożonym z 32 reszt aminokwasowych a jej ciężar cząsteczkowy wynosi 3000 [53]. Budowa chemiczna kalcytoniny owcy i bydła jest dabrze poznana. Hormon ten jest wydzielany przez komórki C tarczycy. Najbardziej poznany czynnik pobudzający wydzielanie CT u ssaków jest wzrost stężenia wapnia w płynie międzykomórkowym. Pobudzająco na wydzielanie CT oprócz wapnia może działać glukagon i inne hormony przewodu pokarmowego np.: gastryna, cholecystokinina [13].

#### c) 1,25-dwuhydroksycholekalcyferol

1,25-dwuhydroksycholekalcyferol ( $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ ) jest aktywną formą witaminy  $\text{D}_3$ , a zaliczany jest do hormonów sterydowych. Cholekalcyferol (witamina  $\text{D}_3$ ) jest syntetyzowana w skórze z 7-dehydrocholesterolu pod



Rys. 2. Fotochemiczne i termiczne procesy powstawania witaminy D<sub>3</sub> z 7-dehydrocholesterolu w skórze, [24].

DBP — wyjaśnienie w tekście.

wpływem promieni UV i reakcji termicznej (izomerii) — rys. 2, lub jest przyswajany z pokarmu w postaci witaminy D<sub>2</sub> lub D<sub>3</sub> [24, 30]. Witamina D<sub>2</sub> jest syntetyzowana pod wpływem promieni UV w materiale roślinnym. Witaminy D<sub>2</sub> i D<sub>3</sub> są wchłaniane w jelicie cienkim, gdzie następnie wchodzi do układu limfatycznego. U przeżuwaczy, metabolizm witaminy D pochodzącej z paszy rozpoczyna się w żwaczu. Mikroorganizmy będące w żwaczu zamieniają witaminę D na 10-keto 19 par witaminę D. Ten metabolit witaminy D nie ma znanych funkcji [35]. Witamina D jest zawarta we krwi w stężeniu 1—3 ng/ml. Ta niska koncentracja odbija się szybkim jej wychwytywaniem przez wątrobę, gdzie zachodzi hydroksylacja przy węglu — 25 do formy 25-hydroksywitaminy D (25-OHD) [23]. 25-OHD jest podstawową formą witaminy D krążącą wraz z krwią. U przeżuwaczy normalny poziom 25-OHD wynosi od 15 do 70 ng w ml.

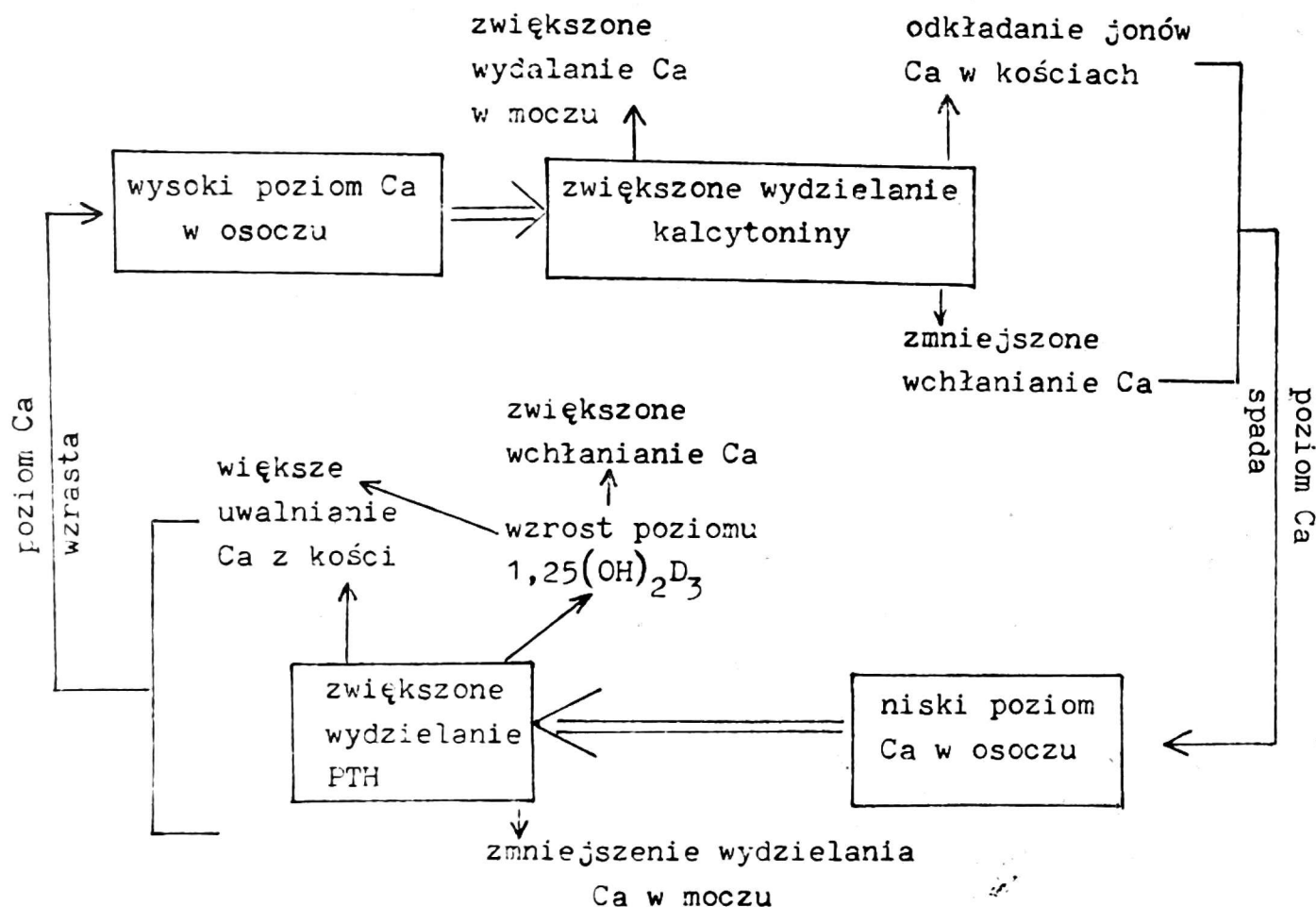
Dokładne zmierzenie poziomu 25-OHD we krwi jest najbardziej wiarygodnym wskaźnikiem poziomu witaminy D u zwierząt [22]. 25-hydroksywitamina D wiąże się we krwi z białkiem osocza tworząc jeden kompleks (DBP) i w tej postaci jest transportowana do nerek. W nerkach hormon ten może być przekształcony w więcej niż 30 znanych metabolitów [21, 36]. W wyniku hydroksylacji 25-OHD<sub>3</sub> w nerkach powstaje hormon sterydowy 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, oraz 24,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, (rys. 4). Hormon 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> jest najbardziej znaną formą witaminy D o aktywności biologicznej. Działanie biologiczne innych form witaminy D nie jest znane.

#### d) inne hormony

Pewien wpływ na przemiany wapnia wywierają somatotropina, tyroksyna, testosteron i estrogeny [2, 53]. Hormon wzrostu przysadki mózgowej (somatotropina) przyspiesza tworzenie się i przekształcenie kości. Hormon ten sprzyja syntezie kolagenu i ułatwia przemiany dostarczające odpowiednich ilości wapnia i fosforanów potrzebnych do mineralizacji kolagenu. Sterydy wytworzone przez gonady oddziałują na wzrost i dojrzewanie kości. Działanie estrogenów uwidoczni się w kościach zmniejszeniem syntezy kolagenu i przyspieszeniem resorpcji Ca, może to prowadzić do porowatości kości. Hormony tarczycy (tyroksyna) są niezbędne do normalnego wzrostu i dojrzewania układu kostnego. Przyspieszają one zarówno tworzenie się jak i resorpcję kości, prawdopodobnie także zwiększają reaktywność komórek osteolitycznych na PTH. Możliwe, że hormony tarczycy działają także na jelitowy i nerkowy transport wapnia i fosforanów, jednak doniesienia na ten temat nie są zgodne [53].

#### e) działanie hormonów

Szybkość syntezy PTH zwiększa się przy niskim, a zmniejsza przy wysokim poziomie wapnia [53, 47]. Głównymi narządami docelowymi PTH są kości i nerki. PTH stymuluje resorpcję wapnia z kości, a hamuje jego retencję. Jego działanie w nerkach objawia się tym, że wzrasta wydalanie P w moczu a hamowane jest wydalanie Ca i Mg [50]. PTH jest niezbędny do stymulowania produkcji 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> w nerkach, co powoduje zwiększone wchłanianie Ca z przewodu pokarmowego [52]. Konsekwencją działania PTH jest wzrost poziomu Ca w osoczu (rys. 3). Zupełnie inne działanie ma kalcytonina, która powoduje obniżenie poziomu Ca w osoczu krwi (rys. 3). Działanie jej powoduje hamowanie resorpcji Ca z osteoklastów kości [58] i obniżenie absorpcji zwrotnej Ca, i Mg z kanalików nerkowych. Wydzielanie CT szczególnie stymuluje hiperkalcemia lub hipermagnezemia. Oprócz tego wydzielanie CT jest stymulowane przez wysoki poziom Ca w diecie, dzięki czemu poziom Ca w osoczu

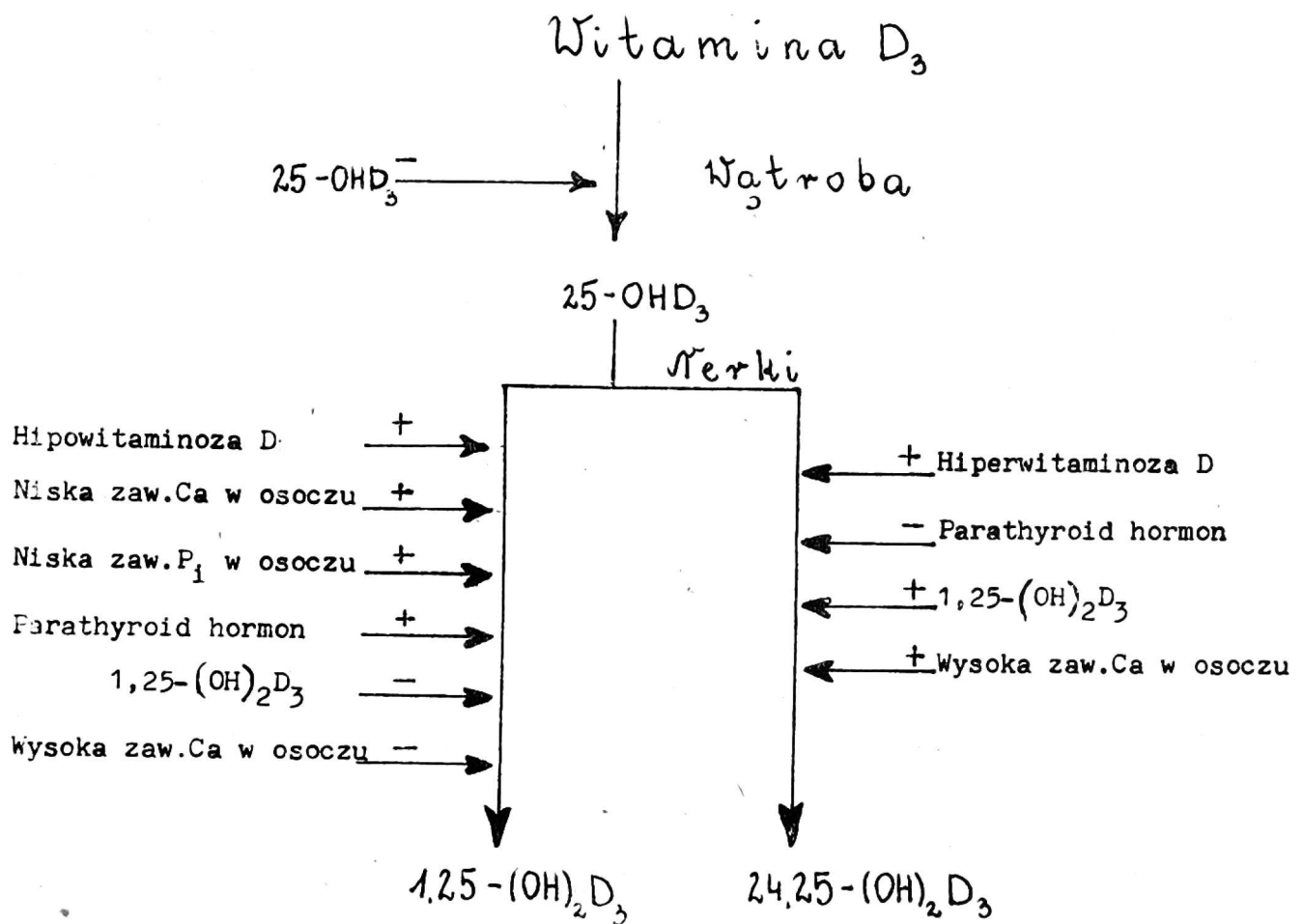


Rys. 3. Współzależność między stężeniem wapnia w osoczu krwi a wydzielaniem kalcytoniny, parathormonu i aktywnej witaminy D<sub>3</sub> (hormonu) 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>.

nie ulega gwałtownemu podwyższeniu i nie rozwija się hiperkalcemia. Natomiast działanie 1,25-dwuhydroksycholekalcyferolu wyraża się w następujący sposób: wspólnie z PTH reguluje mineralizację kości, zwiększa wchłanianie zwrotne wapnia i fosforanów w kanalikach nerkowych, zwiększa transport wapnia i zależny od niego transport fosforanu przez komórki błony śluzowej jelita [51].

Produkcja aktywnej formy witaminy D<sub>3</sub> 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> i nieaktywnej 24,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> w nerkach stymulowana jest i hamowana przez czynniki przedstawione na rys. 4 [21]. Komórkowy mechanizm działania hormonu 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> opisuje rys. 5. 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> krążący wraz z krwią jest początkowo związany z białkiem (DBP). We krwi krąży również mniej niż 5% hormonu w wolnej postaci, która łatwo przenika do komórek posiadających wewnątrzkomórkowe receptory dla 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Powstanie połączenia receptor—hormon indukuje lub hamuje transkrypcję specyficznego mRNA. W wyniku tej specyficznej regulacji transkrypcji mRNA zachodzi biosynteza białek, które utrzymują homeostazę Ca w docelowych tkankach jelit, kości i nerek [22, 36]. Liczba receptorów 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> w docelowych tkankach i metabolizm połowicznego rozpadu



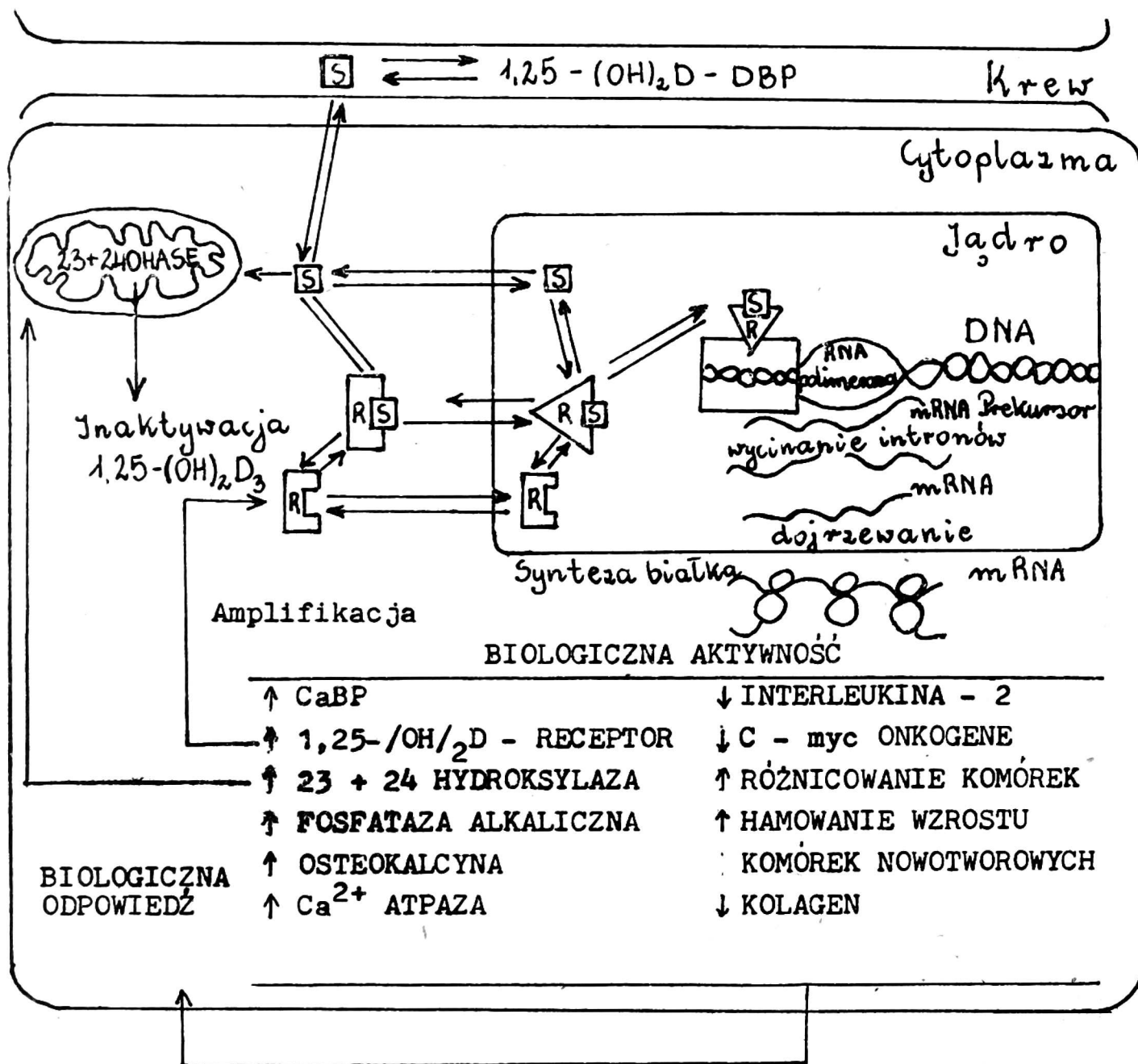


Rys. 4. Główne drogi metabolizmu witaminy D<sub>3</sub> i czynniki wpływające na produkcję 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> i 24,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, [21].

1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> w tych tkankach determinowany jest występowaniem okresów kryzysowych. Większa liczba receptorów tkankowych powoduje zwiększoną odpowiedź na hormon. 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sam stymuluje wzrost syntezy swoich własnych receptorów, które mogą wzmacniać czułość tkanek na ten hormon (rys. 5) [14]. Jak widzimy na tym rysunku, zwiększenie syntezy własnych receptorów działa na zasadzie sprzężenia zwrotnego. Dzieje się tak dlatego, że wzrost aktywności 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> w wyniku zwiększonej liczby receptorów stymuluje również syntezę enzymów (23+24 hydroksylazę), które mogą inaktywować hormon. Wynik biologicznej odpowiedzi na działanie 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> przedstawia rysunek 5. Również inne czynniki takie jak wiek zwierzęcia i dieta mogą prowadzić do redukcji liczby receptorów komórkowych [42]. Mechanizm działania wyżej wymienionych hormonów w regulacji poziomu wapnia w osoczu krwi zwierząt został przedstawiony schematycznie na rysunku 3.

#### *Wchłanianie wapnia z przewodu pokarmowego*

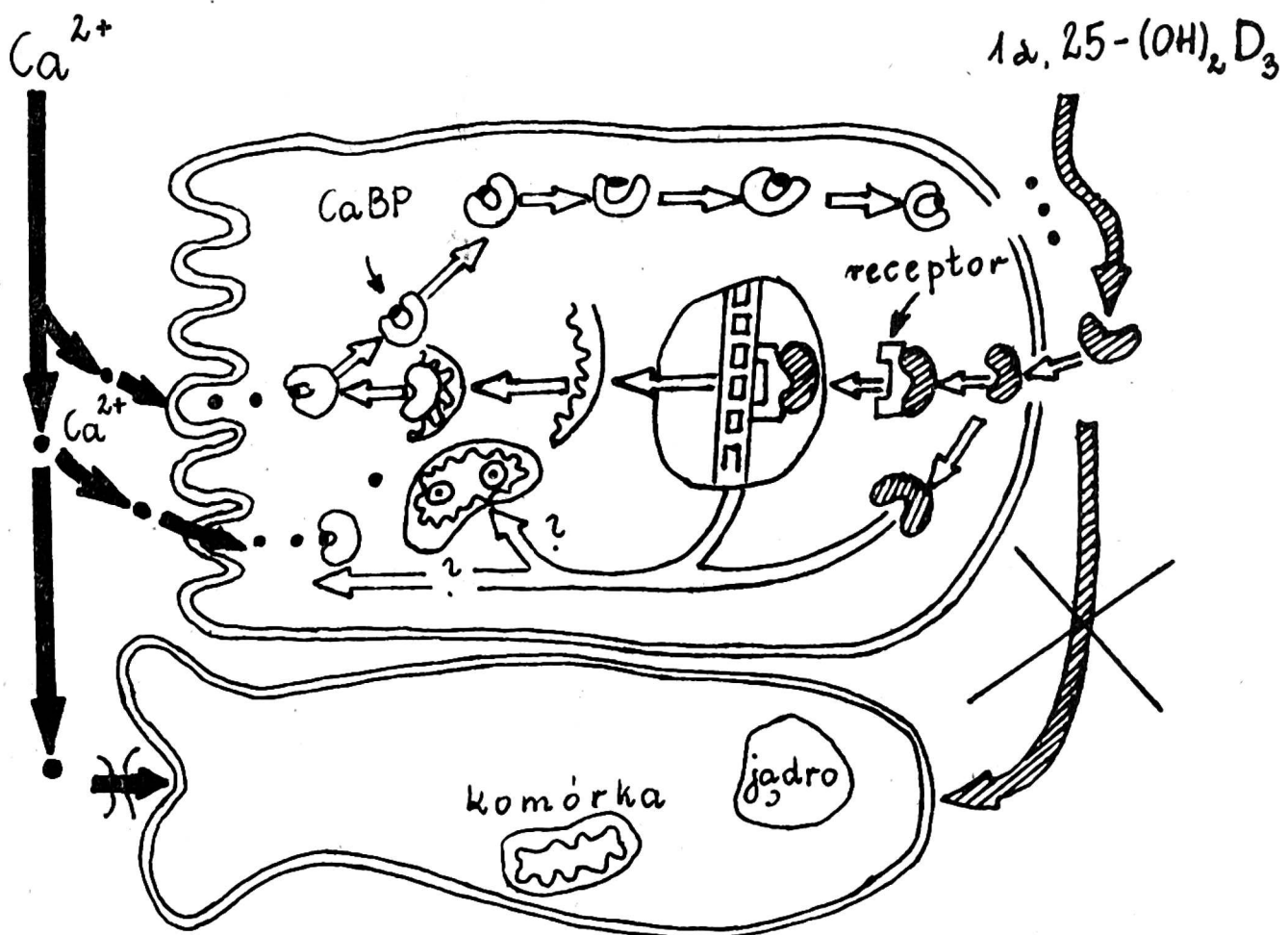
Głównym miejscem wchłaniania wapnia w organizmie zwierzęcym jest jelito cienkie. U przeżuwaczy część wapnia wchłaniana jest w trawieńcu



Rys. 5. Schematyczny model interakcji 1,25-dwuchydroksywitamiны D<sub>3</sub> z receptorami i indukcja odpowiedzi komórkowej, [42].

i w zwaczu. Gdy zwierzęta otrzymują w paszy mniej wapnia niż wynika to z ich zapotrzebowania to wzrasta wchłanianie Ca z przewodu pokarmowego. Natomiast gdy w paszy jest dużo wapnia to wchłanianie jego do organizmu zmniejsza się. Dzieje się tak dlatego, że w wyniku niskiego poziomu wapnia w surowicy wzrasta poziom hormonu przytarczycy PTH, który stymuluje wzrost syntezy  $1,25 - (OH)_2 D_3$  w nerkach. Wzrost zawartości  $1,25 - (OH)_2 D_3$  w surowicy powoduje wzrost sprawności wchłaniania Ca. Odwrotnie jest gdy poziom wapnia w surowicy jest wysoki. Wówczas to zawartość PTH obniża się, a w konsekwencji zmniejsza się zawartość  $1,25 - (OH)_2 D_3$  w surowicy i sprawność wchłaniania wapnia maleje [21]. Jony wapnia pobierane z pożywieniem przechodzą przez dwie błony komórek nabłonka. Najpierw zgodnie z gradientem stężeń przez błonę luminalną, a potem przez błonę bazolateralną, przeciwko gradientowi stężeń. Przy-

puszcza się, że przechodzenie wapnia do wnętrza komórki odbywa się przez kanały wapniowe. Wyizolowano z błony luminalnej białko wiążące wapń o ciężarze około 20000, które stanowi element systemu pobierającego wapń [48]. Transport wapnia z jednego końca komórki do przeciwnego odbywa się przy udziale białek wiążących wapń, lub przy udziale organelli wewnątrzkomórkowych [27]. Znane są dwa białka wiążące wapń, występujące w cytoplazmie komórek nabłonka jelit. Ich synteza zależy bezpośrednio od aktywnej witaminy D [27, 53, 57].  $1,25-(OH)_2D_3$  działa w sposób analogiczny jak inne hormony sterydowe, np. sterydy gonad lub kory nadnerczy (rys. 6). Najpierw hormon ten łączy się z receptorem



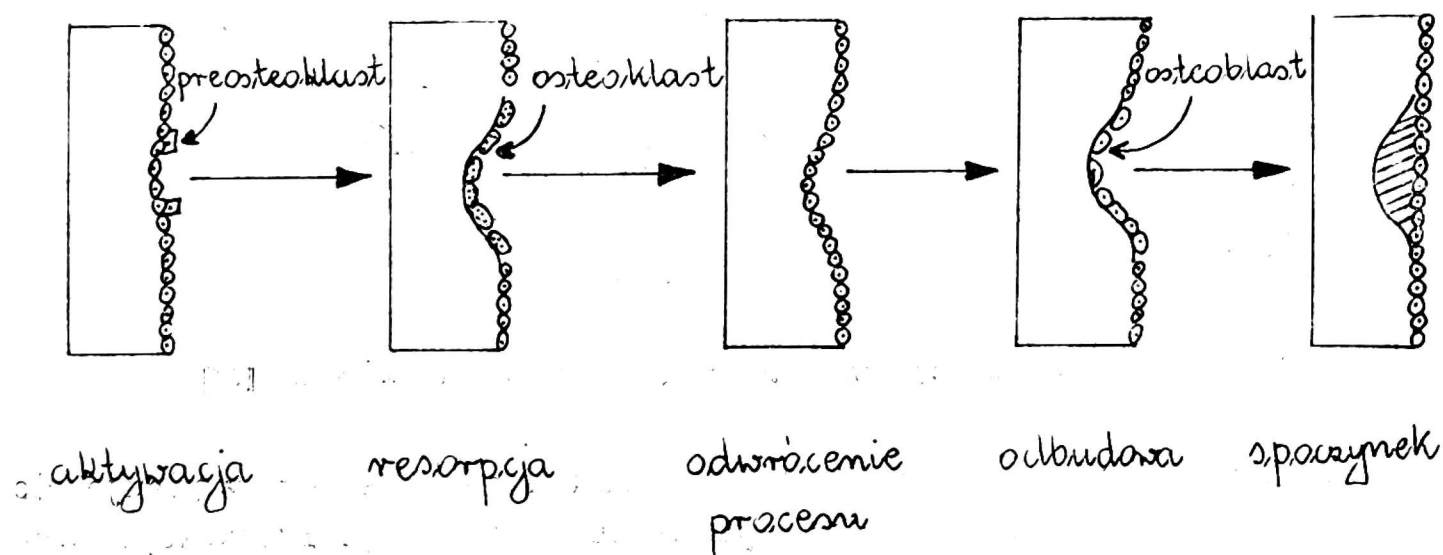
Rys. 6. Możliwy mechanizm jelitowego wchłaniania wapnia, [24].

cytoplazmatycznym, następnie kompleks hormon—receptor wędruje do jądra i wiąże się z chromatyną. W wyniku tego następuje aktywacja swego genu, synteza mRNA, biosynteza białek wiążących wapń i w końcu zwiększony transport wapnia przez komórkę [25, 53], (rys. 6). Białko wiąże wapń i podąża do błony bazolateralnej, lub przekazuje wapń takim organellom komórkowym jak mitochondria, retikulum endoplazmatyczne i aparat Golgiego [42]. Transport Ca na zewnątrz komórki do krwi, jak już pisałem, odbywa się przeciwko gradientowi stężeń. Odbywa się to

za pomocą pompy  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPaza i (lub przez wymiennicz wapniowo-sodowy)  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ , [27, 42].

### Retencja i resorpcja Ca z kości

W przeciwieństwie do rozpowszechnionego poglądu, kości są strukturami wysoce aktywnymi i ulegają ciągłej przebudowie dzięki tworzeniu się nowej tkanki i resorpcji starej tkanki. Procesy te przebiegają z różnym nasileniem w każdej kości [25, 60]. Szkielet zawiera około 99% Ca i 80%  $\text{PO}_4$  znajdującego się w organizmie. Szczyt największego odkładania Ca w kościach u przeżuwaczy występuje około 1 roku życia, a następnie znacznie zmniejsza się spadając do w miarę wyrównanego poziomu w wieku 9 lat [42]. U młodych zwierząt tworzenie się kości następuje w wyniku mineralizacji macierzy produkowanej przez osteoblasty. Ten proces w kościach długich jest znany jako kostnienie śródchrzęstne [60]. W trakcie kostnienia śródchrzęstnego dochodzi do powstania punktu kostnienia a następnie mankietu kostnego, który odcina chrząstkę od źródła substancji odżywczych. Następnie wyróżnicowuje się zespół komórek tkanki mezenchymalnej, zwany pączkiem okostnowym. Pączek okostnowy zawiera naczynia krwionośne, niezróżnicowane komórki mezenchymalne oraz osteoklasty i komórki chrząstkogubne — chondroklasty. Z tkanki mezenchymalnej wyróżnicowują się komórki kościotwórcze — osteoblasty, które wytwarzają substancję kostną [24, 42, 60] (rys. 7). Rola



Rys. 7. Przebudowa kości, [24].

$1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$  w procesie mineralizacji sprowadza się do utrzymywania odpowiedniej koncentracji Ca i  $\text{PO}_4$  w płynie międzykomórkowym. Jednakże sam proces mineralizacji kierowany przez odpowiednie metabolity

witaminy D<sub>3</sub> jest niejasny. 24,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> lub metabolity inne niż 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> mogą odgrywać kluczową rolę w procesie mineralizacji [8, 37]. Retencja Ca w kościach zachodzi również przy udziale PTH i CT. Wszystkie komórki wyścielające kość (osteoblasty) łączą się wypustkami cytoplazmatycznymi z osteocytami w jamkach kostnych, tworząc układ. Zespół osteoblast-osteocyt w kościach zbitych reaguje bardzo szybko na PTH i CT. Zarówno 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> jak PTH są potrzebne dla optymalnej resorpcji Ca z kości [15]. PTH przyspiesza wchłanianie zwrotne wapnia do pozakomórkowego przedziału płynu, CT zaś hamuje wędrówkę wapnia z kostnego przedziału płynu. Przy nagłym zapotrzebowaniu na wapń mogą go dostarczyć osteocyty (poprzez rozpuszczone kości). Jeżeli zapotrzebowanie na wapń trwa dłużej, PTH może pobudzić resorpcję kości przez osteoklasty [53]. Podczas laktacji, szkieletowe zapasy wapnia są zredukowane, ale później następuje ich odnowienie w końcowym okresie laktacji i po jej zakończeniu [9].

## LITERATURA

1. Aleksandrowicz J., Duda H.: U progu medycyny jutra. PZWL, Warszawa, 1988.
2. Barej W.: Wchłanianie oraz przemiana wody, substancji mineralnych i witamin. W: Fizjologiczne podstawy użytkowania bydła. Barej W. i wsp. (red.) s. 139. PWRiL, Warszawa, 1986.
3. Bedford J.M.: Biol. Reprod. 28, 108, 1983.
4. Berridge M.J.: Ann. Rev. Biochem., 56, 159, 1987.
5. Berridge M.J.: Phil. Trans. R. Soc. Lond., B 317, 525, 1987.
6. Bevan J.A., Hwa J.J., Owen M.P., Winqvist R.J.: Calcium and myogenic or stretch — dependent vascular tone. W: Calcium in biological systems. Rubin R.P. i wsp. (red.), s. 391. Plenum Press, New York—Londyn, 1985.
7. Blaustein M.P.: Intracellular calcium as a second messenger: What's so special about calcium? W: Calcium in biological systems. Rubin R.P. i wsp. (red.), s. 23. Plenum Press, New York—Londyn, 1985.
8. Bordier P., Rasmussen H., Marie P., et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 46, 284, 1978.
9. Braithwaite G.D.: J. Dairy Res. 43, 501, 1976.
10. Cameron C.M., Rillema J.A.: Endocrinology, 113, 1596, 1983.
11. Casteels R., Wuytack B., Himpes B., Raeymaekers L.: Biomed. Biochim. Acta, 45, 147, 1986.
12. Chu L.L.H., MacGregor R.R.: Endocrinology, 93, 915, 1973.
13. Cooper C.W., Schwesinger W.M., Ontjes D.A., Mabghub A.M., Munson P.I.: Endocrinology, 91, 1079, 1972.
14. Costa E.M., Hirst M.A., Feldman D.: Endocrinology 117, 2203, 1985.
15. DeLuca H.F.: Physiol. 43, 199, 1981.
16. Donato R.: Cell Calcium, 7, 123, 1986.

17. Exton J.H.: Adrenergic agonist and  $Ca^{2+}$  movement. W: Calcium and cell function. Cheung W.Y. (red.), s. 64. Academic Press, New York—London, 1985.
18. Gabryszuk M.: Owczarstwo, 11—12, 1989.
19. Grabarek Z., Kuźnicki J.: Post. Biochem. 26, 209, 1980.
20. Heizman C.W.: Experientia 40, 910, 1984.
21. Horst R.L.: J. Dairy Sci. 69, 604, 1986.
22. Horst R.L., Littledike E.T.: Comp. Biochem. Physiol. 73 B, 485, 1982.
23. Horst R.L., Reinhardt T.A.: J. Dairy Sci. 66, 661, 1983.
24. Kobayashi T.: Eisei Kagaku. 33, 300, 1987.
25. Krysiak K.: Anatomia zwierząt. T 1, PWN, Warszawa 1981.
26. Kubiak J.: Regulacja procesów inicjujących rozwój myszy. W: Podstawy embriologii stosowanej. IZ, s. 82, Kraków 1988.
27. Kuźnicki J.: Kosmos, 37, 197, 1988.
28. Kuźnicki J., Drabikowski W.: Post. Bioch. 26, 265, 1980.
29. Kwiatkowska J.: Post. Biochem. 32, 329, 1986.
30. Littledike E.T., Goff J.: J. Anim. Sci. 65, 1727, 1987.
31. MacManus J.P., Whitfield J.F.: Oncomodulin: A calcium binding protein form hepatoma. W: Calcium and cell function t. 4. Cheung W.Y. (red.), s. 412. Academic Press, New York—London, 1983.
32. Manalan A.S., Klee C.: Adv. Cyc. Nucl. Prot. Phosph. Res. 18, 227, 1984.
33. McCleskey E.W., Fox A.P., Feldman P., Tsien R.W.: J. Exp. Biol. 124, 177, 1986.
34. Murpy S.J., Yanagimachi R.: Gamete Res. 10, 1, 1984.
35. Napoli J.L., Sommerfeldt J.L., Pramanik P.C.: Biochemistry 22, 3636, 1983.
36. Norman A.W.: Vitamin D: The calcium homeostatic hormone.
37. Norman A.W.: Contrib. Nephrol. 18, 1, 1980.
38. Ollivier-Bousquet M.: Bioll. Cell. 49, 127, 1983.
39. Pavlok A.: Zapłodnienie in vitro oocytów ssaków. W: Podstawy embriologii stosowanej. IZ, s. 49, Kraków 1988.
40. Rasmussen H.: Calcium ion: A synarchic and mercurial but minatory messenger. W: Calcium in biological systems. Rubin R.P. (red.), s. 13. Plenum Press, New York—London, 1985.
41. Rasmussen H., Waisman D.M.: Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol, 95, 111, 1983.
42. Reinhardt T.A. Horst R.L., Goff J.P.: Vet. Cl. of North Am.: Food Anim. Pract. 4, 331, 1988.
43. Rillema J.A.: Endocrinology, 106, 1360, 1980.
44. Riss T.L., Baumrucker C.R.: J. Dairy Sci. 65, 1722, 1982.
45. Rogers B.J., Yanagimachi R.: Biol. Reprod. 15, 614, 1976.
46. Ruknudin A., Dadoune J.P., Silver I.A.: Anim. Reprod. Sci. 16, 145, 1988.
47. Rutkowiak B.: Zaburzenia trawienne i metaboliczne w stadach krów mlecznych. PWRiL, Warszawa, 1987.
48. Schachter D., Kowarski S.: Vitamin D and the intestinal calcium-binding protein. W: Calcium in biological systems. Rubin R.P. i wsp. (red.), s. 513. Plenum Press, New York—London 1985.
49. Slatopolsky E., Martin K., Morrissey J., Hruska K.: Semin. Nephrol. 1, 319, 1981.
50. Sutton R.A.L., Dirks J.M.: Fed. Proc. 37, 2112, 1978.

51. Sznajd J. (red.) i inni: *Biochemia kliniczna w praktyce lekarskiej*, PZWL, Warszawa, 1983.
42. Trechsel U., Eisman J.A., Fischer J.A., Bonjour J.P., Fleisch M.: *Am. J. Physiol.* 239, E 119, 1980.
53. Turner C.D., Bagnara J.T.: *Endokrynologia ogólna*. PWRiL, Warszawa 1978.
54. Veigl M.L., Vanaman T.C., Sedwick W.D.: *Biochim. Biophys. Acta.* 738, 21, 1984.
55. Vicentini L.M., Villereal M.L.: *Life Science*, 38, 2269, 1986.
56. Wasserman R.H. Fullmer C.S.: *Ann. Rev. Physiol.* 43, 375, 1984.
57. Wasserman R., Fullmer C.S., Shimura F.: Calcium absorption and the molecular effects of vitamin D<sub>3</sub>. In Kumar R. (red.): *Vitamin D: Basic and clinical aspects*. Boston, Martinus Nijhoff Publishing, s. 233, 1984.
58. Weisbrode S.E., Capen C.C.: *Am. J. Physiol.* 77, 395, 1974.
59. Yanagimachi R., Noda Y.D.: *J. Ultrastruct. Res.* 31, 465, 1970.
60. Zarzycki J.: *Histologia zwierząt domowych i człowieka*. PWRiL, Warszawa, 1971.
61. Zwierzchowski L.: *Hormonalna regulacja ekspresji genów białek mleka*. Praca hab. Zakład Narodowy im. Ossolińskich. Wrocław, 1987.