

AZIONI METABOLICHE DEL CALCIO

- Extracellulari
- Mineralizzazione osso
- Coagulazione
- Eccitabilita' neuromuscolare

- Intracellulari
- Attivazione neuronale
- Contrazione muscolare
- Secrezione ormoni
- Secondo messaggero per ormoni e fattori di crescita
- Regolazione transcrizione genica ed attivita' metaboliche

RIPARTIZIONE DEL CALCIO NELL'ORGANISMO

- CALCIO MINERALIZZATO DELLE OSSA = 98%
 - un pool labile (0,5%), rapidamente scambiabile
 - un pool stabile, scambiabile molto più lentamente
- CALCIO PLASMATICO = 1%
 - ionizzato (circa 50%) — — — **attivo**
 - legato a Proteine e Sali (circa 50%) — — ▶ INattivo
- CALCIO EXTRACELLULARE
- CALCIO INTRACELLULARE

TABELLA 26-5

Distribuzione del calcio plasmatico

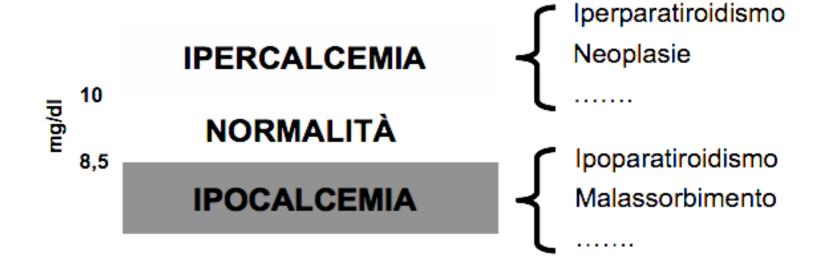
Forma	Concentrazione (mg/100 ml)	% del totale (approssimata)
Calcio filtrabile Calcio ionizzato libero (Ca ²⁺)	4,8	50
Calcio complessato con anioni quali bicarbonato (0,5) citrato (0,3) fosfato (0,4) ed altri ioni	1,2	10
Calcio legato alle proteine quali l'albumina (3,0) le globuline (1,0)	4,0	40
Totale	10,0	100

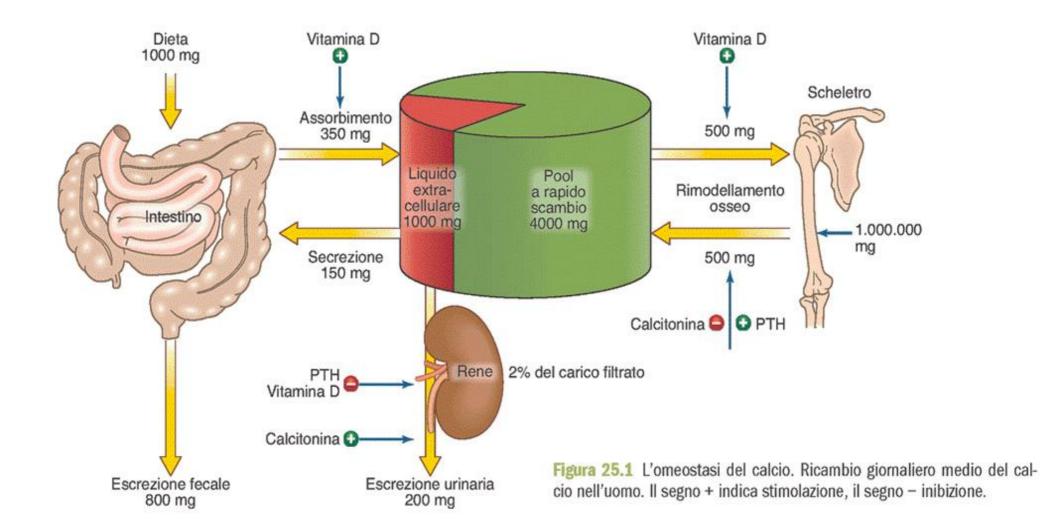
I numeri tra parentesi indicano il contributo (espresso in mg/100 ml) di ciascuna forma all'interno della propria categoria)

Calcio legato alle proteine Ca - proteine 40% Ca - Anioni 10% Ca2+ libero 50%



LA CALCEMIA È UN PARAMETRO ESTREMAMENTE REGOLATO





INTESTINO

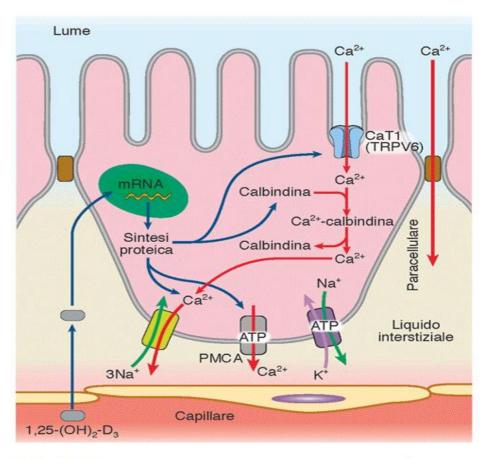


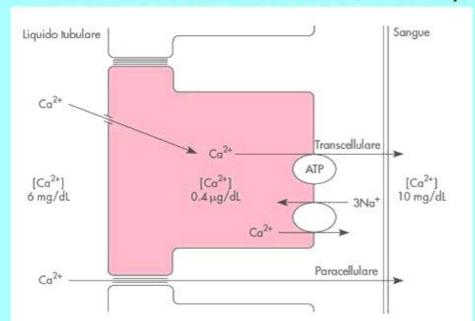
Figura 49.16 Assorbimento transcellulare e paracellare di Ca²⁺ nell'intestino tenue (frecce rosse). La calbindina svolge funzioni di chelante e trasportatore del Ca²⁺. L'1,25-(OH)₂-D₃ (il calcitriolo: la forma attiva della vitamina D) entra per diffusione semplice nell'enterocita, grazie alla sua struttura steroidea e agisce a livello nucleare stimolando la sintesi proteica (frecce blu) dei tre tipi di trasportatori (CaT1, PMCA, 3Na⁺/Ca²⁺) e in particolare della calbindina. La pompa Na⁺/K⁺-ATPasi mantiene i gradienti di Na⁺ necessari per il funzionamento dell'antiporto 3Na⁺/Ca²⁺.

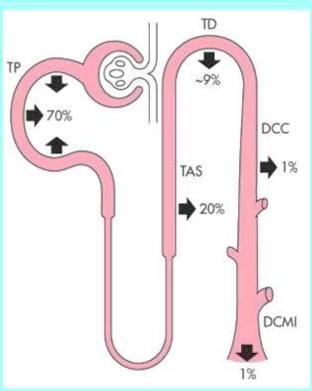
RENE

Assorbimento di Ca a livello renale

A livello renale il riassorbimento del Ca, sia ionizzato, sia in complessi, avviene in tutto il nefrone con percentuali e modalità diverse

Nel tubulo prossimale e nell'ansa di Henle può avvenire sia per via paracellulare, sia per via transcellulare con meccanismo attivo Na-dipendente





Nel tubulo distale è attivo e avviene solo per via transcellulare

TESSUTO OSSEO

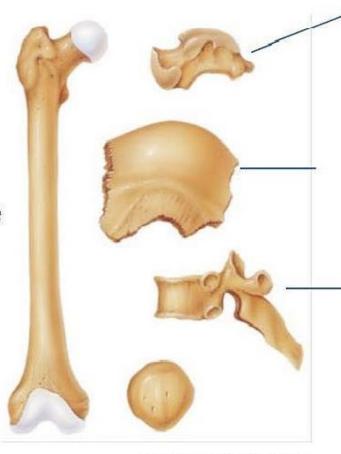
TABELLA 26-4

Le principali sostanze inorganiche che costituiscono il tessuto osseo

Sostanza	Percentuale del Contenuto
	Corporeo Totale Presente
	nall/Osea (%)

99	
85	
80	
50	
35	
9	
	85 80 50 35

OSSA LUNGHE hanno la caratteristica di essere più lunghe che larghe (es. il femore)

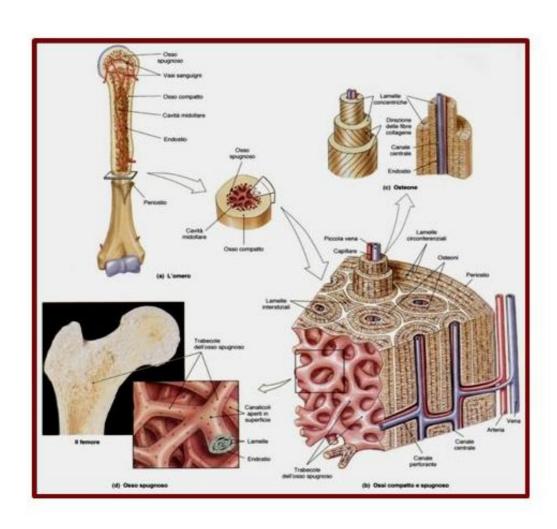


OSSA ROTONDE Sono di forma circolare (es. la rotula) OSSA CORTE
Di forma cubica,
lunghezza e larghezza
si equivalgono

OSSA PIATTE (es. le scapole)

OSSA IRREGOLARI
Sono di varie forme e presentano
punti per l'articolazione con altre
ossa (ad. Esempio nelle vertebre
le faccette articolari per
l'articolazione con le coste)

STRUTTURA DELL'OSSO



- Esistono due tipi di osso che con le dovute eccezioni sono presenti nella composizione generale di tutte le ossa:
- 1. Osso compatto o lamellare la cui unità morfofunzionale è l'osteone.
- 2. Osso spugnoso che ha un aspetto alveolare in cui le lamelle si organizzano a formare una rete tridimensionale che accoglie il midollo osseo.

OMERO

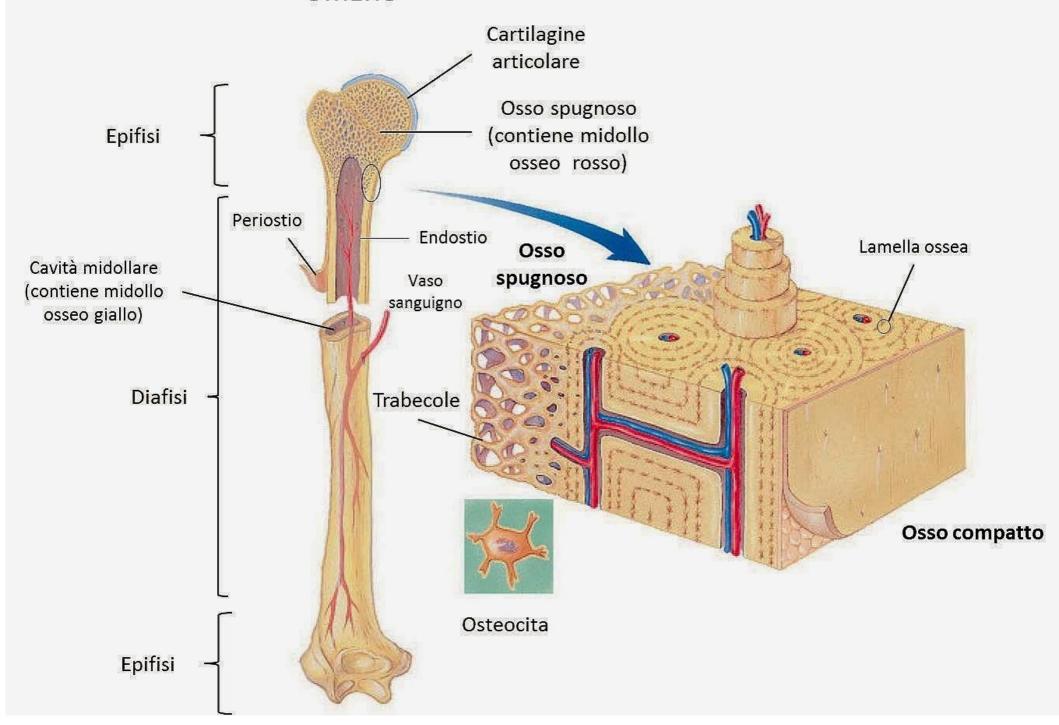


Figura 25.3 Organizzazione dell'osso. A) Regione trabecolare. B) Regione corticale: osteone costituito da osteociti e percorso da un canale di Havers Vaso sanguigno che percorre (che contiene vasi sanguigni); più all'esterno sono rappresentati un osteoun canale di Havers clasto e degli osteoblasti, che intervengono nel rimodellamento osseo (non rappresentato) Canalicoli Osteoide Osteociti Osteoblasto Osteoclasto

idrossiapatite (65%) sostanza organica (35%) TESSUTO OSSEO

MATRICE EXTRACELLULARE

Collagene

Sostanza amorfa

Proteoglicani

 Cristalli di calcio e fosforo (idrossiapatite)

CELLULE

Osteoblasti



Osteociti



Osteoclasti



MATRICE ORGANICA

OSTEOIDE

Fibre collagene 95 %

Sostanza fondamentale amorfa 5%

MATERIALE INORGANICO

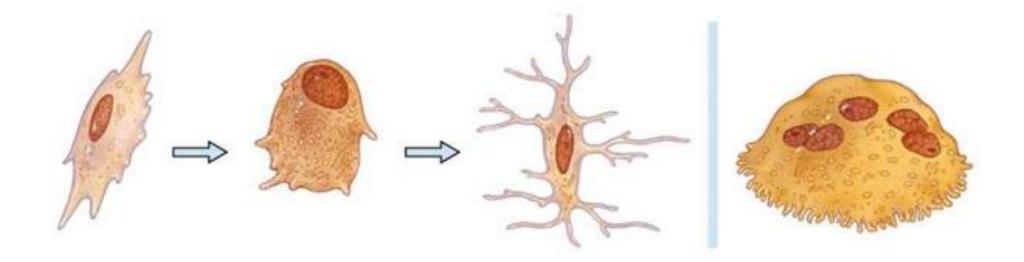
CRISTALLI DI IDROSSIAPATITE

 $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$

Le cellule dell'osso

Sono presenti tre tipi di cellule:

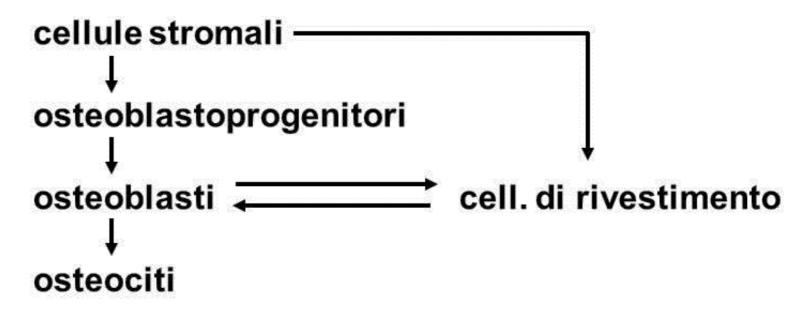
- Osteoblasti: sintetizzano e secernono collagene
- Osteociti: principali componenti del tessuto osseo
- Osteoclasti: secernono enzimi e acidi lisosomiali per digerire la matrice extracellulare



Cellula osteoprogenitrice (dà origine a un osteoblasto) Osteoblasto (sintetizza la matrice extracellulare dell'osso) Osteocita (costituente principale dell'osso con funzione di mantenimento del tessuto osseo) Osteoclasto (rimuove la matrice ossea per riassorbimento)

CELLULE OSSEE

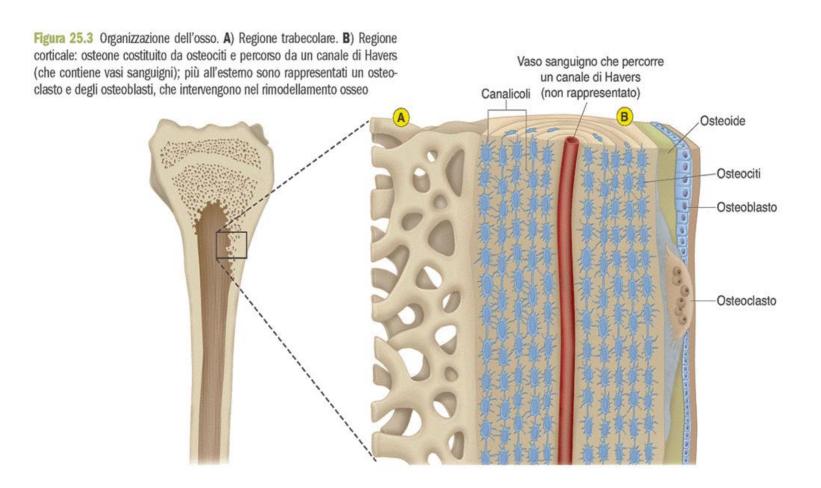
CELLULE DELLA LINEA OSTEOGENICA:



CELLULE DELLA LINEA OSTEOCLASTICA:



Osteoblasti producono: monomeri del collagene, proteine della sostanza fondamentale, e secernono microvescicole che contengono fosfatasi alcalina, osteonectina, osteocalcina



MARCATORI DI OSTEOSINTESI

OSTEOCALCINA

Prodotta dagli osteoblasti, è la principale proteina della matrice ossea. Lega il Ca ed ha affinità per la idrossiapatite. Interviene nel processo di mineralizzazione

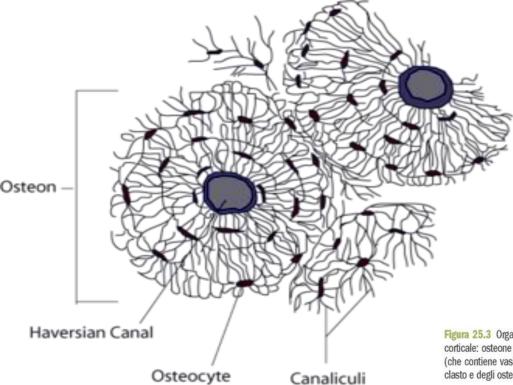
FOSFATASI ALC OSSEA

Glicoproteina che idrolizza monoesteri fosforici. Si trova negli osteoblasti ed interviene nel processo di mineralizzazione

COLLAGENE TIPO 1

(frammenti terminali)

Rappresenta il 90% della componente organica dell'osso. Prodotto dagli osteoblasti ed anche dalle cellule endoteliali.

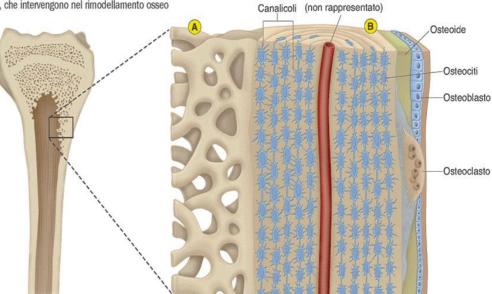


OSTEOCITI

Vaso sanguigno che percorre

un canale di Havers

Figura 25.3 Organizzazione dell'osso. A) Regione trabecolare. B) Regione corticale: osteone costituito da osteociti e percorso da un canale di Havers (che contiene vasi sanguigni); più all'esterno sono rappresentati un osteoclasto e degli osteoblasti, che intervengono nel rimodellamento osseo



L'attività degli osteoclasti determina la liberazione di calcio e fosfato dal tessuto osseo. Inoltre vengono liberati aminoacidi (idrossiprolina ed idrossilisina) che derivano dalla demolizione del collagene.

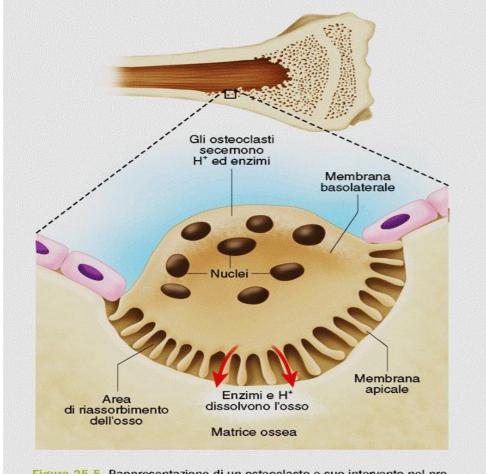
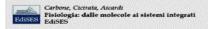


Figura 25.5 Rappresentazione di un osteoclasto e suo intervento nel processo di riassorbimento osseo.



osteoclasti

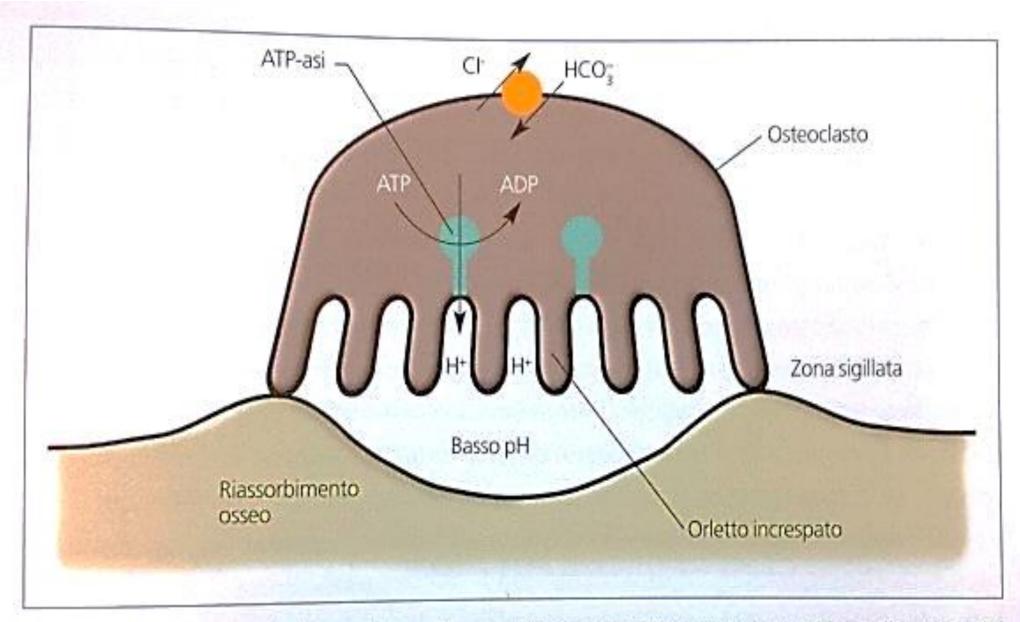


Figura 2.17 L'adesione dell'osteoclasto alla superficie ossea realizza un volume chiuso all'interno del quale sono estrusi ioni H+ che degraderanno la componente minerale ossea.

MARCATORI DI OSTEOLISI

FOSFATASI ACIDA TARTRATO

Prodotta dagli osteoclasti, ma anche dalle cellule ematiche. Pertanto può essere aumentata anche in caso di emolisi

IDROSSIPROLINA

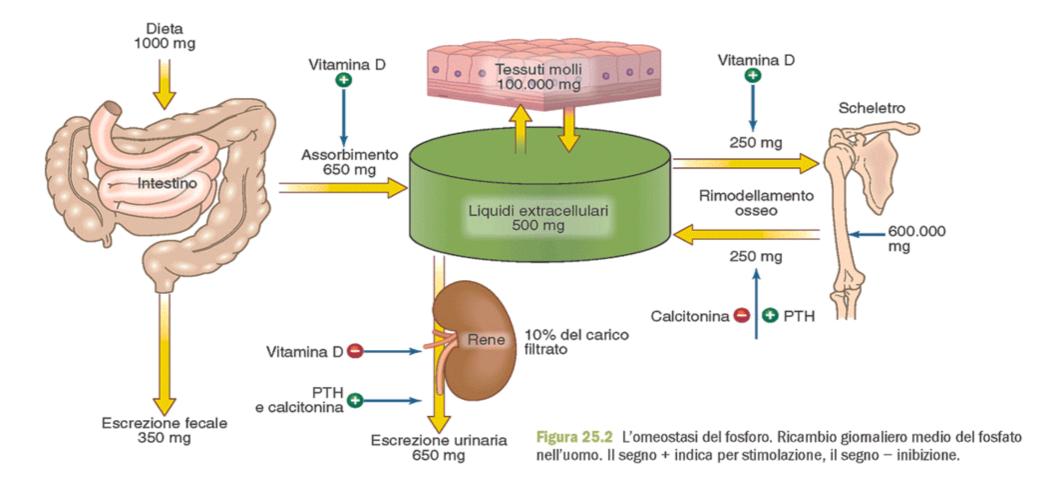
RESISTENTE (TRAP)

Si libera durante il riassorbimento osseo. Ha dei <u>limiti</u> come marcatore di osteolisi: infatti si libera anche durante la formazione di collagene (neoformazione osso). Può inoltre essere assunta con la dieta (alimenti di origine animale)

PIRIDINOLINA & DEOSSIPIRIDINOLINA Derivano dalla digestione del collagene e non sono influenzate dalla dieta. La deossipir. è più specifica del tessuto osseo. Livelli molto elevati si osservano ad es. in metastasi osteolitiche.

N-TELOPEPTIDE CROSS-LEGATO DEL COLLAGENE DI TIPO I (NTx)

Derivano dalla digestione del collagene



Metabolismo del fosfato

- ~ 700 g depositati nei tessuti molli e duri
- ~ 500 mg nei fluidi extracellulari
- i reni filtrano 6 g al giorno di fosfato; il 10% del quale viene perso con le urine
- l'escrezione urinaria di fosfato è sotto controllo ormonale

Forme di fosfato nel sangue

Concentraz. Plasmatica

0.81 - 1.45 mM

HPO₄2- (80%)

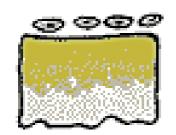
H₂PO₄- (20%)

TABELLA 26-2

Alcune delle azioni fisiologiche del fosfato

- Svolge funzioni di sistema tampone nel compartimento intracellulare
- È un importante costituente di varie macromolecole quali gli acidi nucleici, i fosfolipidi, alcuni intermedi metabolici e le fosfoproteine
- 3. È un componente del tessuto osseo

LE FASI DEL RIMODELLAMENTO OSSEO



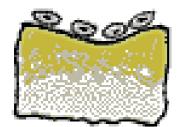
Quiescenza cellule (osteoblasti) allineate in riposo



Attivazione I precursori degli osteoclasti iniziano la loro attività



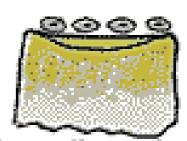
Riassorbimento Gli osteoclasti erodono l'osso vecchio



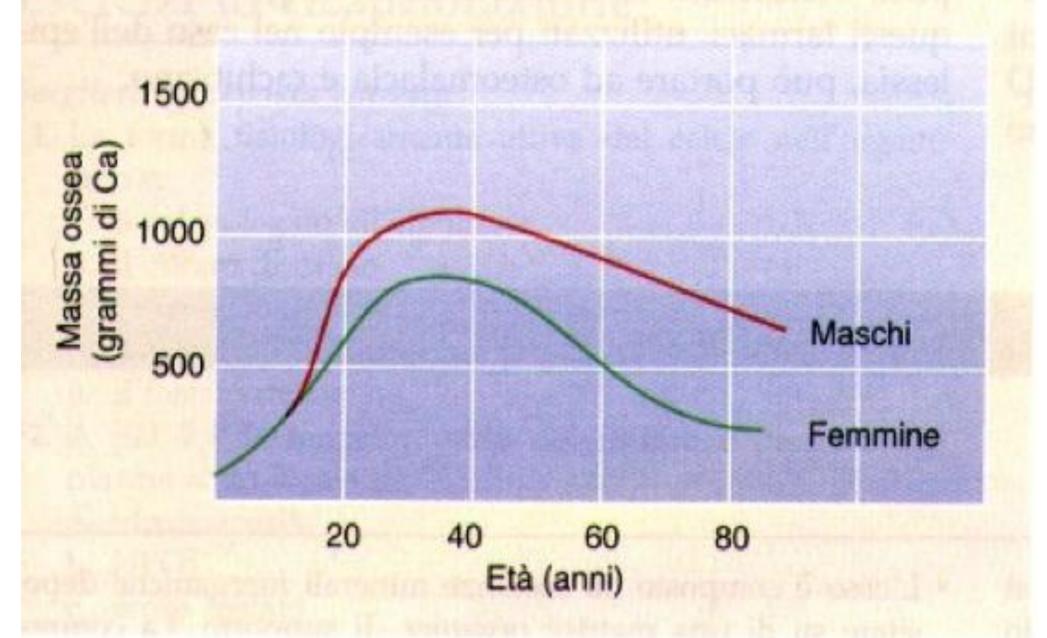
Inversione Gli osteoclasti hanno completato il riassorbimento Inizia l'attività degli osteoblasti



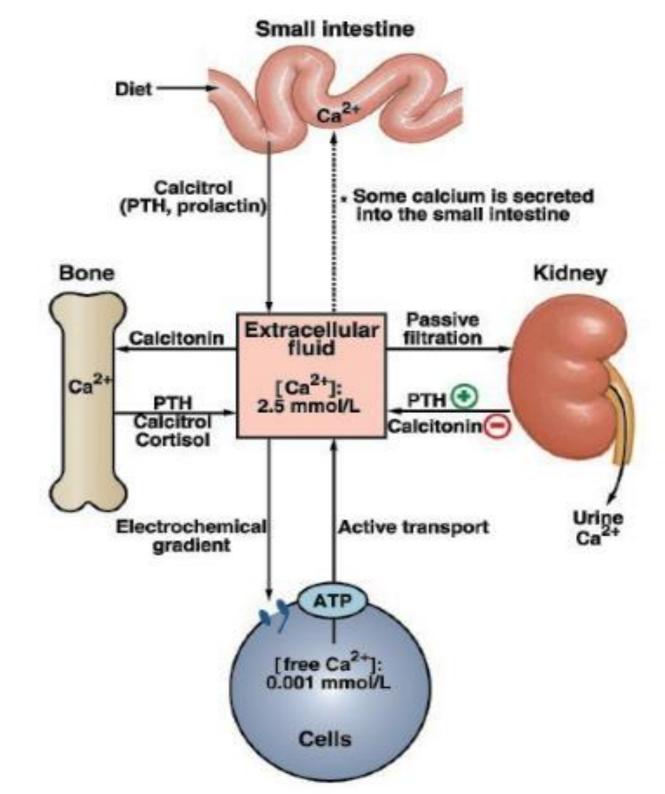
Formazione Gli osteoblasti ricostruiscono l'osso



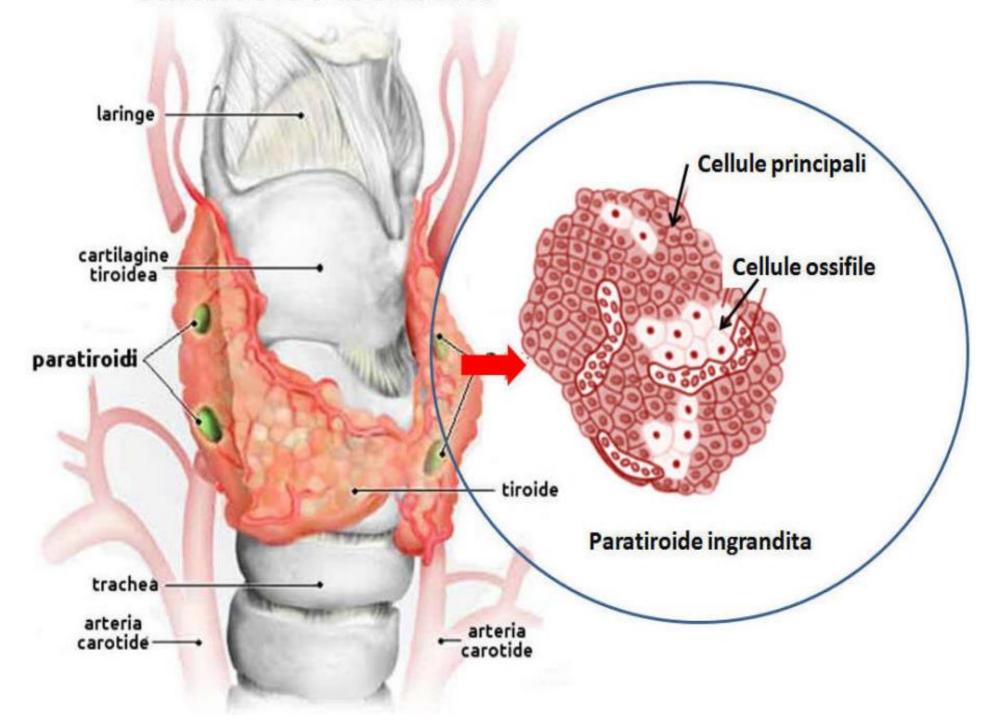
Mineralizzazione della matrice (il ciclo ricomincia)



CONTROLLO
ORMONALE
DELL'OMEOSTASI
DEL CALCIO E DEL
FOSFORO



Ghiandole Paratiroidi



Ormone Paratitoideo

Ormone proteico di 84 aa. Circola in forma libera nel plasma Concentrazione 10-55 pg/ml Emivita 20 minuti Esistono 3 recettori: R1; R2, R3 II PTH agi

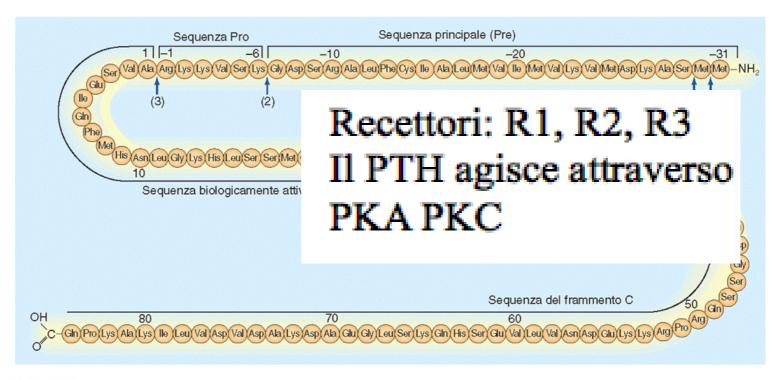
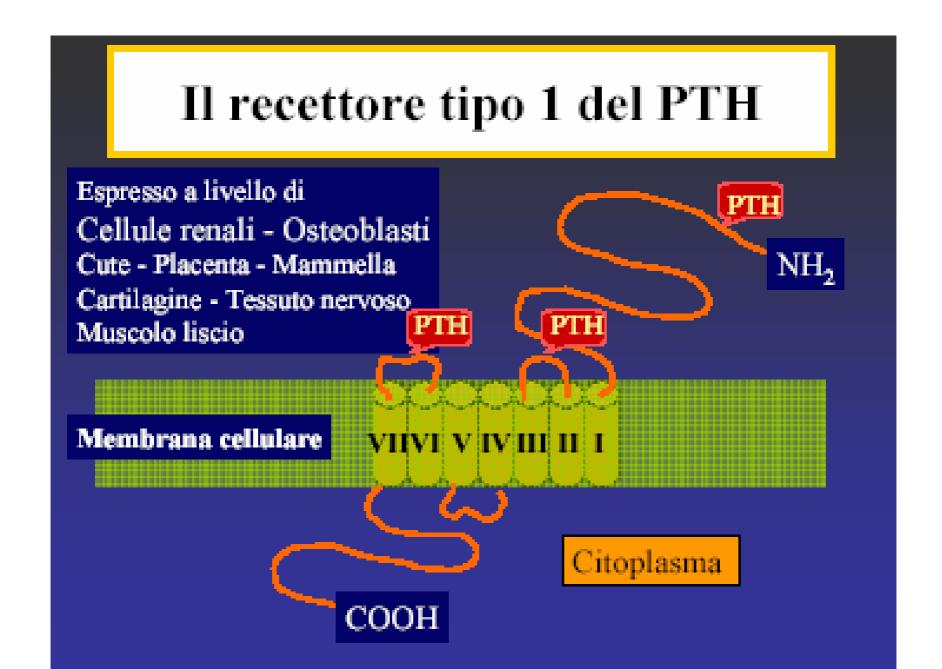
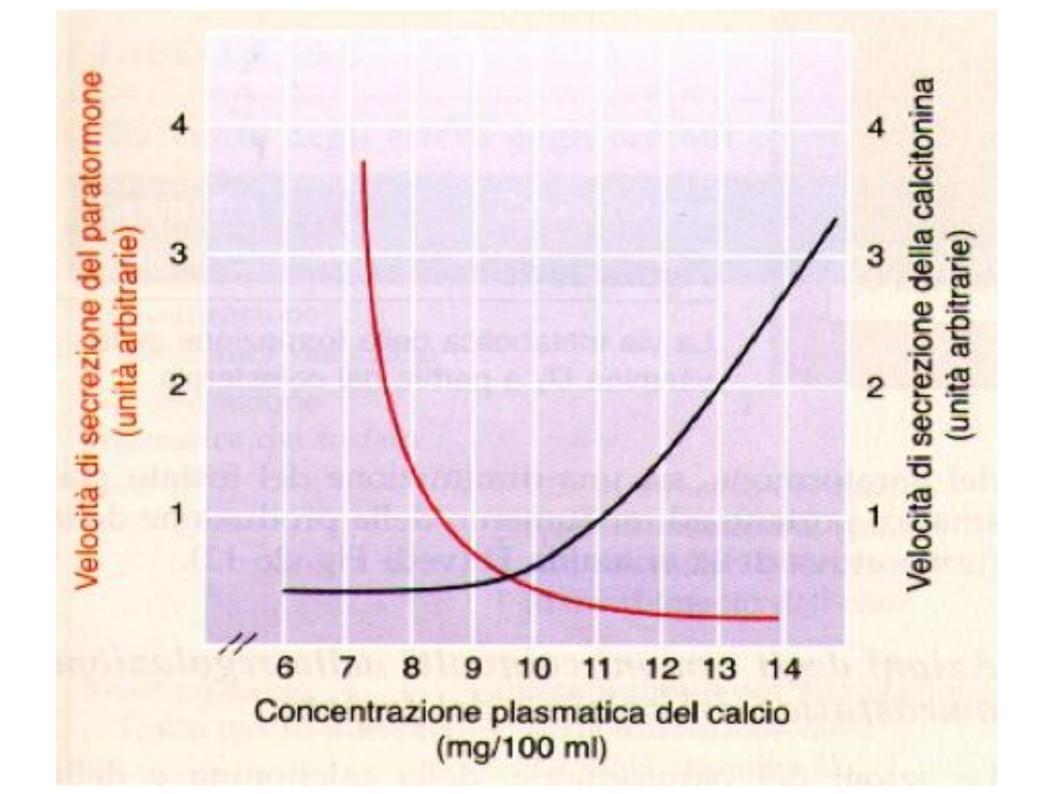


Figura 25.8 Struttura del pre-pro-PTH a 115 aminoacidi, come viene formato nei ribosomi. Qui viene staccata enzimaticamente in due stadi (1 e 2) la sequenza "pre", quindi il pro-PTH viene trasferito nell'apparato del Golgi dove si stacca (3) anche la sequenza "pro", generando così il PTH. Nella ghiandola e nei tessuti periferici avviene anche il distacco (4) del frammento C, biologicamente inattivo.

Identificati 3 recettori: R1; R2, R3. Il PTH agisce attraverso PKA e PKC





CaSR

Calcium-sensing receptor

Glicoproteina di 1078 aa a 7 domini transmembrana appartenente alla famiglia dei recettori accoppiati alle proteine G

È espresso in molti tipi cellulari (paratiroidi, tiroide, rene, osso, tessuto nervoso, ecc.), incluse le cellule paratiroidee, le cellule parafollicolari della tiroide e le cellule del tubulo prossimale renale

CaSR

G protein

Effetti:

attivazione diretta della PLC ed inibizione dell'adenilato ciclasi (AC) → aumento produzione IP₃, aumento mobilizzazione Ca²+ intracellulare, e riduzione secrezione PTH

IPOCALCEMIA

TIPO DI RISPOSTA

TEMPO DI RISPOSTA

Esocitosi del PTH contenuto nelle cellule paratiroidee

SECONDI - MINUTI

Riduzione della degradazione intracellulare del PTH

MINUTI - 1 ORA

Aumento dell'attività

ORE – GIORNI

del gene del PTH

Aumento della proliferazione GIO

delle cellule paratiroidee

GIORNI - SETTIMANE

Siti di azione del PTH

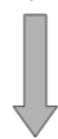
Direttamente:

- **OSSO**
- RENE

Indirettamente:

- INTESTINO TENUE

(attraverso la VIT. D)



Mobilizzazione del Ca⁺⁺ nel fluido extracellulare



Sistemi-bersaglio del PTH

Il PTH stimola l'attività osteoclastica, e quindi

- Aumenta il riassorbimento di calcio dall'osso;
- Aumenta i livelli plasmatici di calcio;

Il PTH stimola il riassorbimento di ioni calcio nel tubulo renale distale, e quindi

- Riduce la quantità di calcio perso con le urine
- Aumenta i livelli di calcio plasmatici.

Il PTH inibisce il riassorbimento di fosfati nel tubulo prossimale renale e quindi

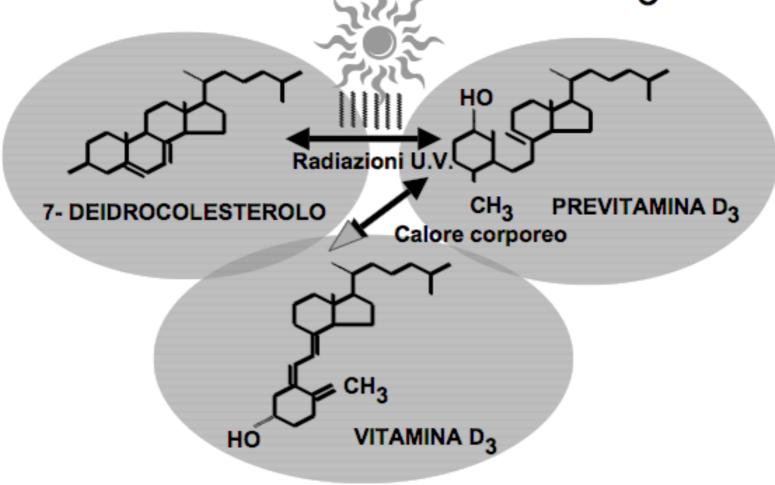
- Aumenta la clearance urinaria di fosfati
- Elimina l'eccesso di fosfati sierici generati dall'attività del PTH sull'osso e sull'intestino tenue.

II PTH stimola la produzione di 1,25-diidrossivitamina D3 (calcitriolo, forma attiva della vitamina D) nel rene che, a sua volta:

- Stimola l'assorbimento di calcio nell'intestino tenue
- Aumenta i livelli plasmatici di calcio.

VITAMINA D

SINTESI CUTANEA DELLA VITAMINA D₃



LA VITAMINA D NEGLI ALIMENTI

Alimento	U.I. Vit D/10	00 g
Salmone fresco	650	
Olio di fegato di merluzzo	8500	
Uova	200	1000
Latte vaccino	0,5-4	
Latte umano	0,4-9.7	
Formaggio Emmenthal	100	
Burro	40	

L'80% del fabbisogno di vitamina D è garantito dalla irradiazione solare. La vitamina D è contenuta soprattutto nei grassi animali

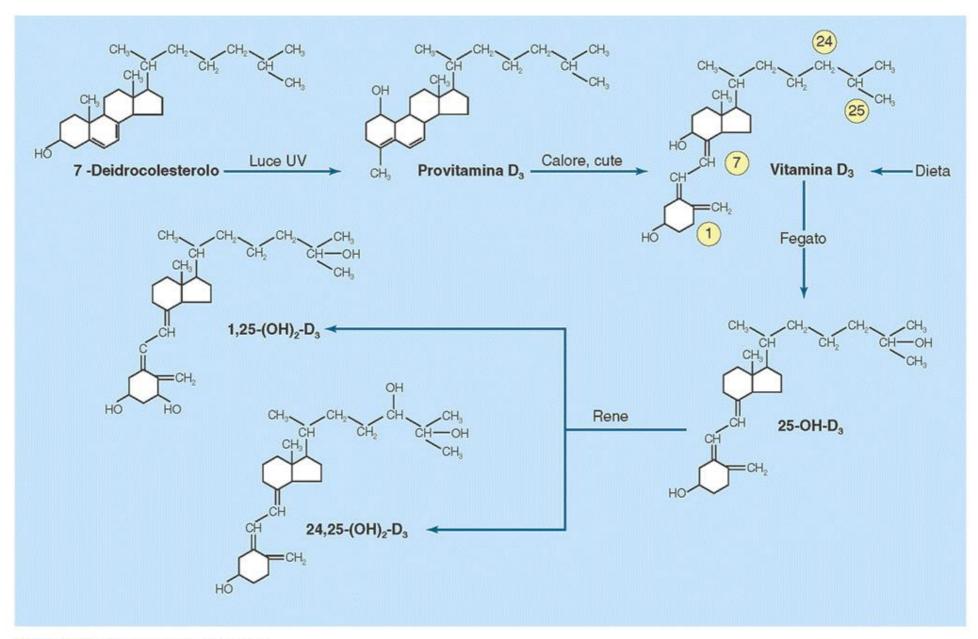
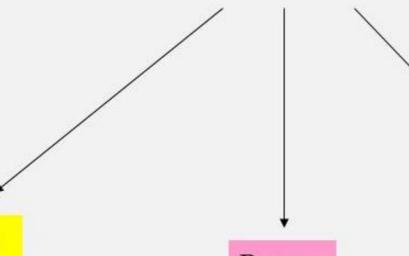


Figura 25.6 Biosintesi della vitamina D.

Azioni della vitamina D

1-25-diidrossi-colecalciferolo (calcitriolo)



Intestino

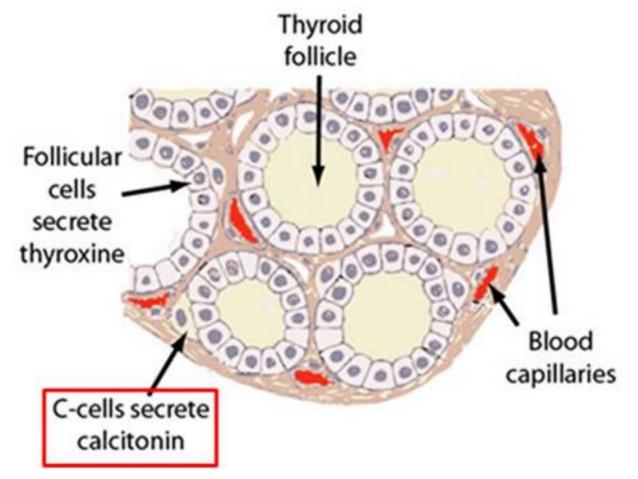
aumento
dell'assorbimento
di calcio (sintesi di
una proteina legante il
calcio)

Rene

aumento del riassorbimento di fosfato Tessuto osseo

deposizione di calcio e fosfato

(in forti dosi, però l'effetto è opposto)



La calcitonina è un ormone costituito da un polipeptide di 32 aminoacidi che viene prodotto, negli esseri umani, dalle cellule parafollicolari della tiroide (note anche come cellule C, da clear, chiaro, per la loro scarsa colorabilità al microscopio ottico rispetto ai tireociti), dalle cellule K dell'epitelio respiratorio].

La principale funzione della calcitonina è l'abbassamento della concentrazione di calcio nel sangue (Ca2+), contrasta gli effetti dell'ormone paratiroideo paratormone (PTH)[3].

