

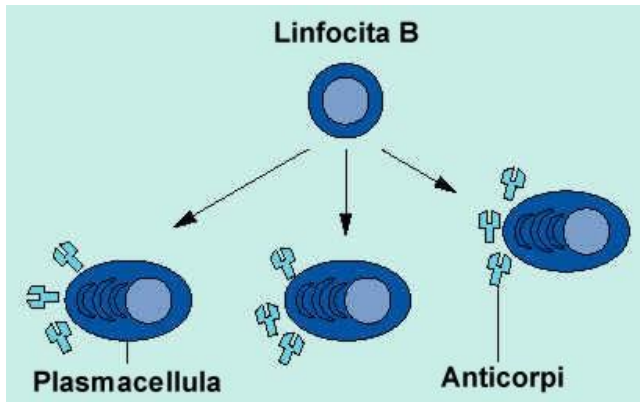
Le proteine plasmatiche

Il **sangue** rappresenta un sistema di:

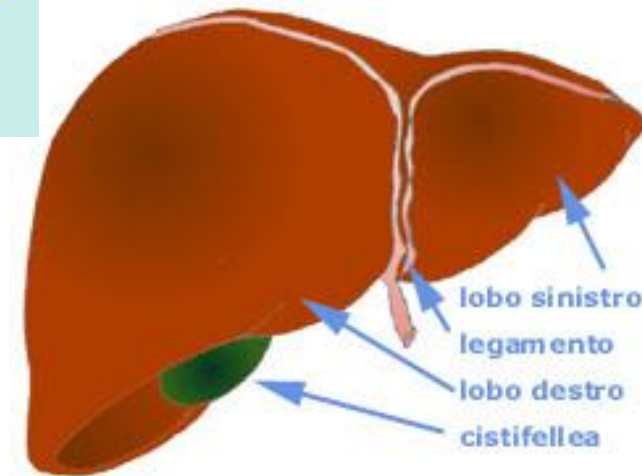
- **trasporto** e di **distribuzione** attraverso l'organismo, che rifornisce i tessuti di **nutrienti** essenziali
- **rimozione dei prodotti di scarto.**
- soluzione acquosa, contenente molecole di diverse dimensioni
- elementi cellulari
- Il **plasma** è il supernatante ottenuto dalla centrifugazione di un campione di sangue che è stato trattato con un anticoagulante per prevenire la coagulazione.
- Il **siero** è il supernatante che viene ottenuto se il sangue viene fatto coagulare (provetta senza anticoagulante). Nel siero è assente il fibrinogeno.

proteine plasmatiche

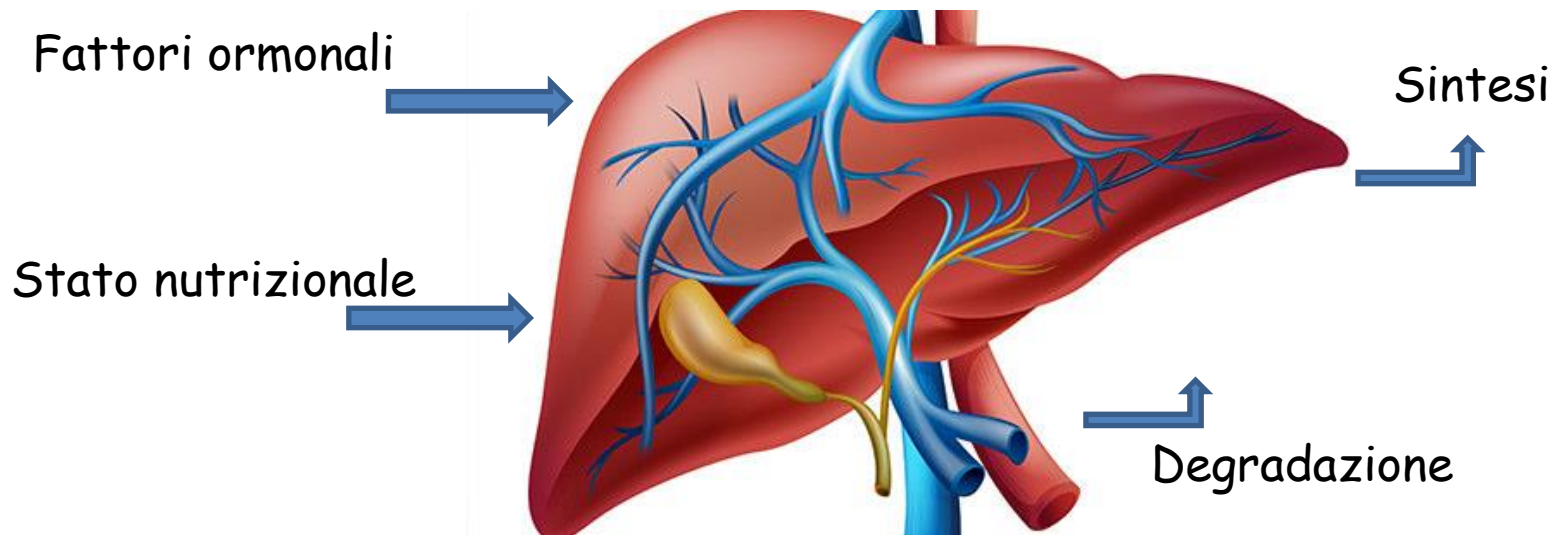
Nel plasma sono contenuti
6-8 g/dl di proteine



Macrofagi
Cellule endoteliali
Cellule intestinali



- ✓ Le proteine plasmatiche sono in equilibrio dinamico con le componenti dei tessuti e dei liquidi biologici.
- ✓ La **sintesi** delle proteine plasmatiche è influenzata da **fattori ormonali**, **stato nutrizionale** e **condizioni generali di salute**.
- ✓ Presentano un turnover peculiare per ogni frazione e sono degradate ed eliminate, principalmente, a livello epatico e gastrointestinale.



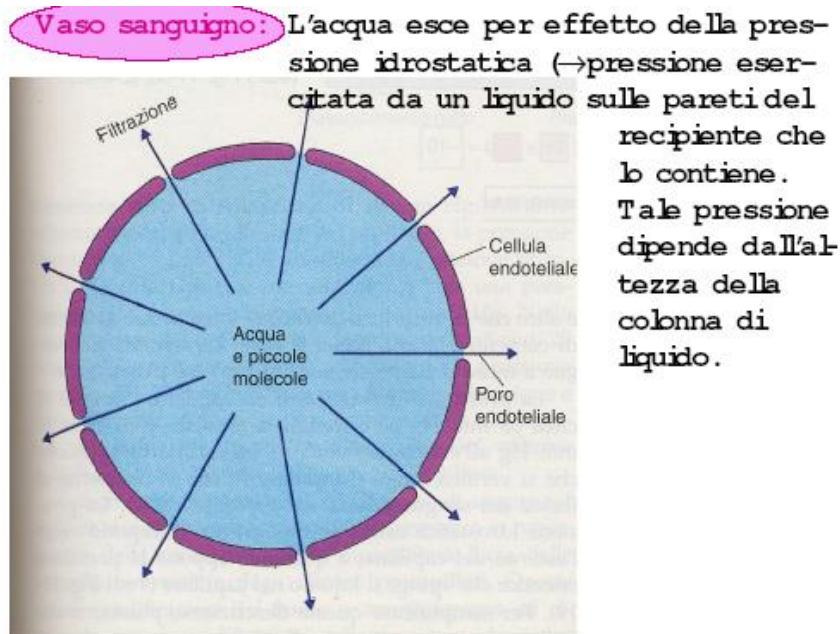
Le proteine plasmatiche consentono di ottenere informazioni sul metabolismo dell'intero organismo:

del **fegato**, che produce la maggior parte delle proteine

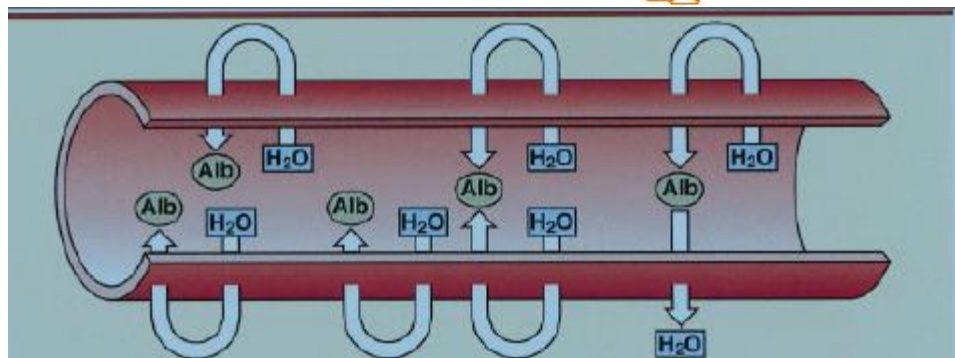
dei **reni**, perchè in condizioni patologiche le proteine possono essere perse con le urine

del **sistema immunitario** (le gamma globuline possono diminuire nelle immunodeficienze o aumentare nel mieloma multiplo)

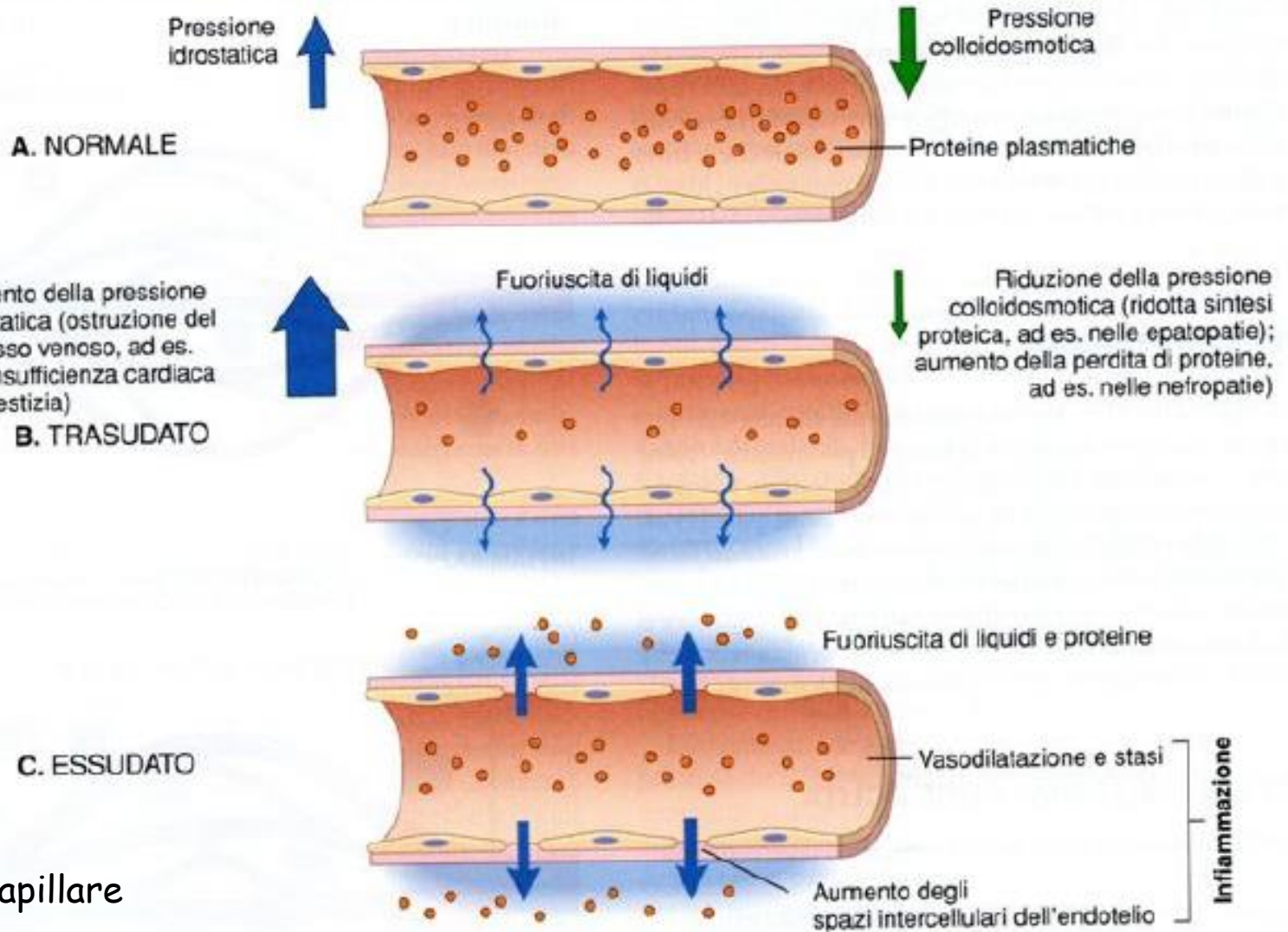
Le proteine plasmatiche contribuiscono alla regolazione della distribuzione dei liquidi tra sangue e tessuti



Chi garantisce il ritorno dell'acqua nel vaso?

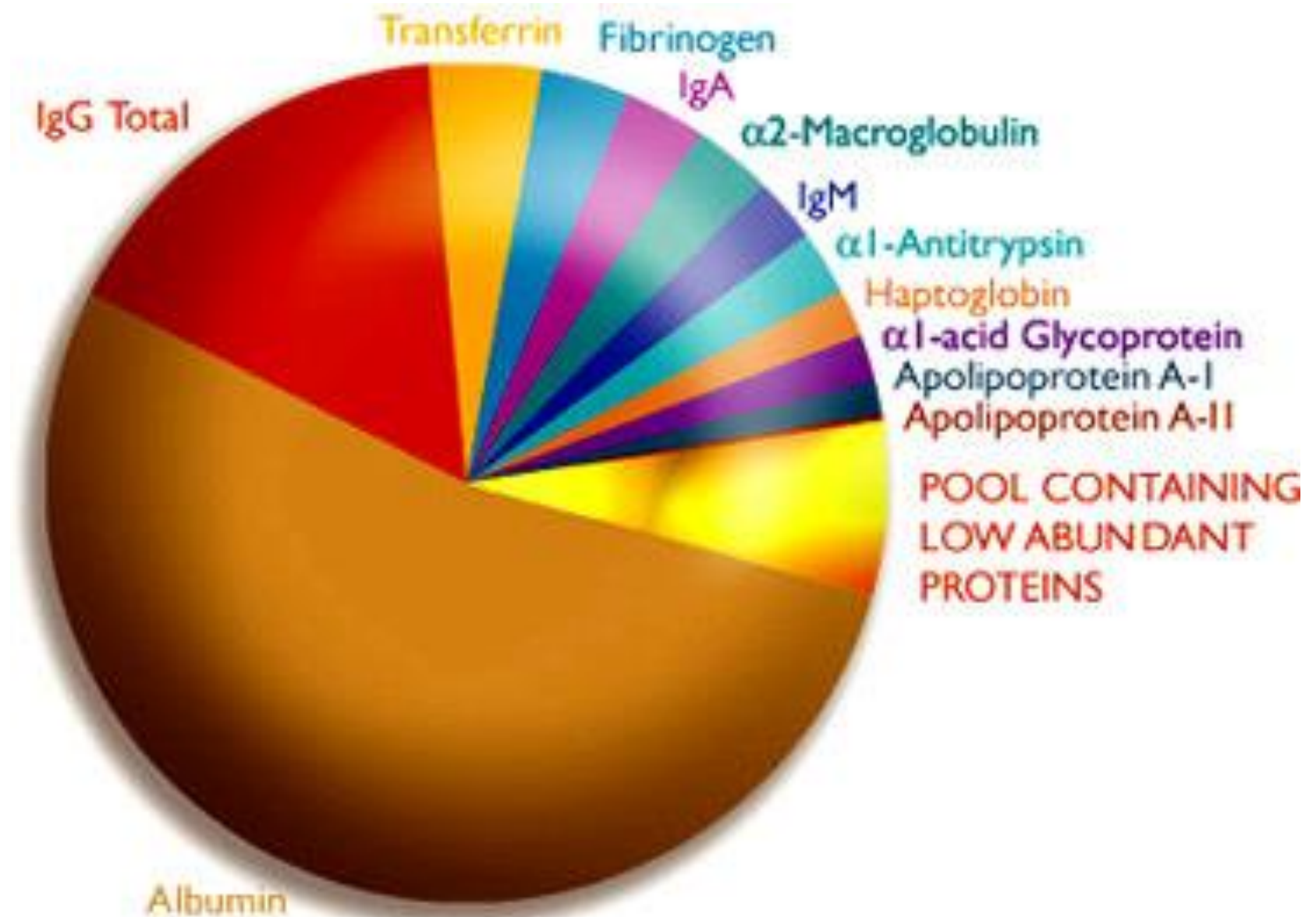


Distribuzione dei liquidi tra sangue e tessuti

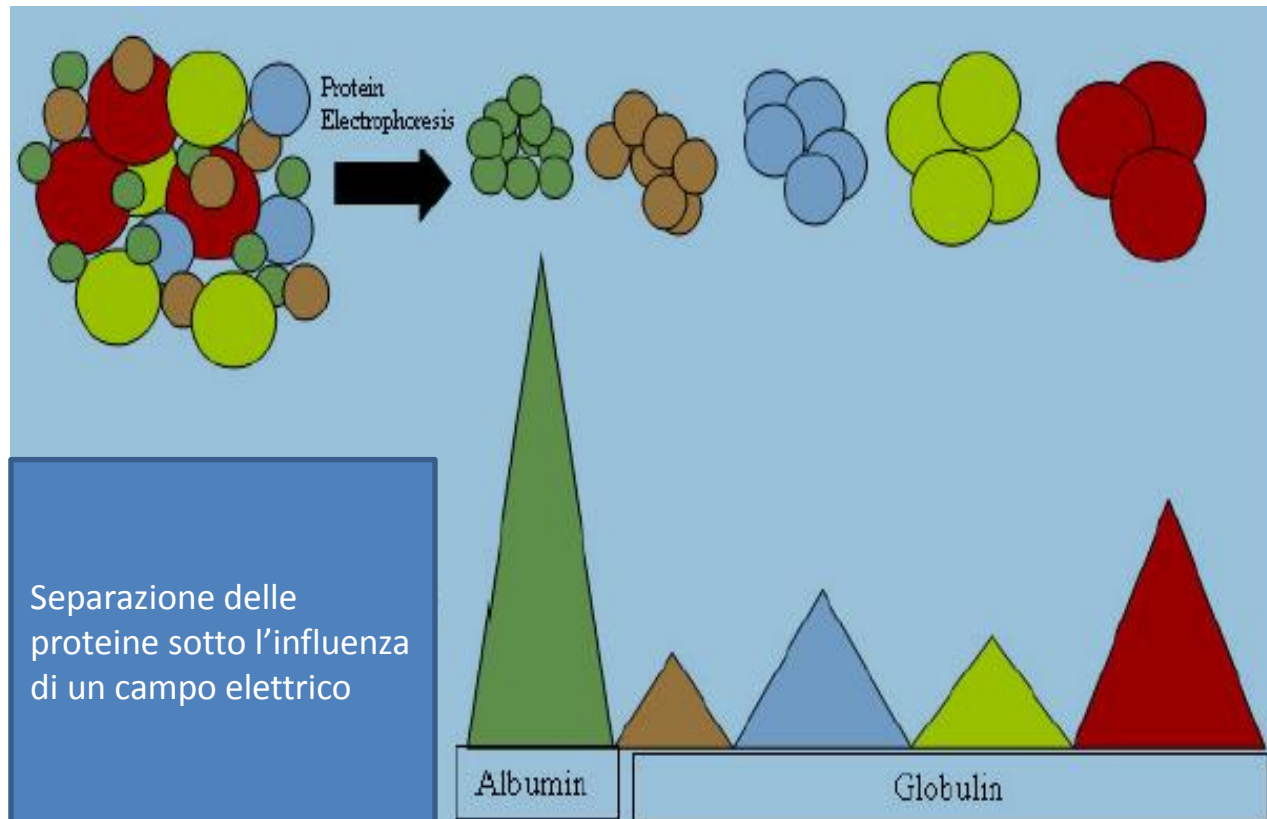


Aumento della permeabilità capillare

Le proteine plasmatiche



Separazione proteine plasmatiche



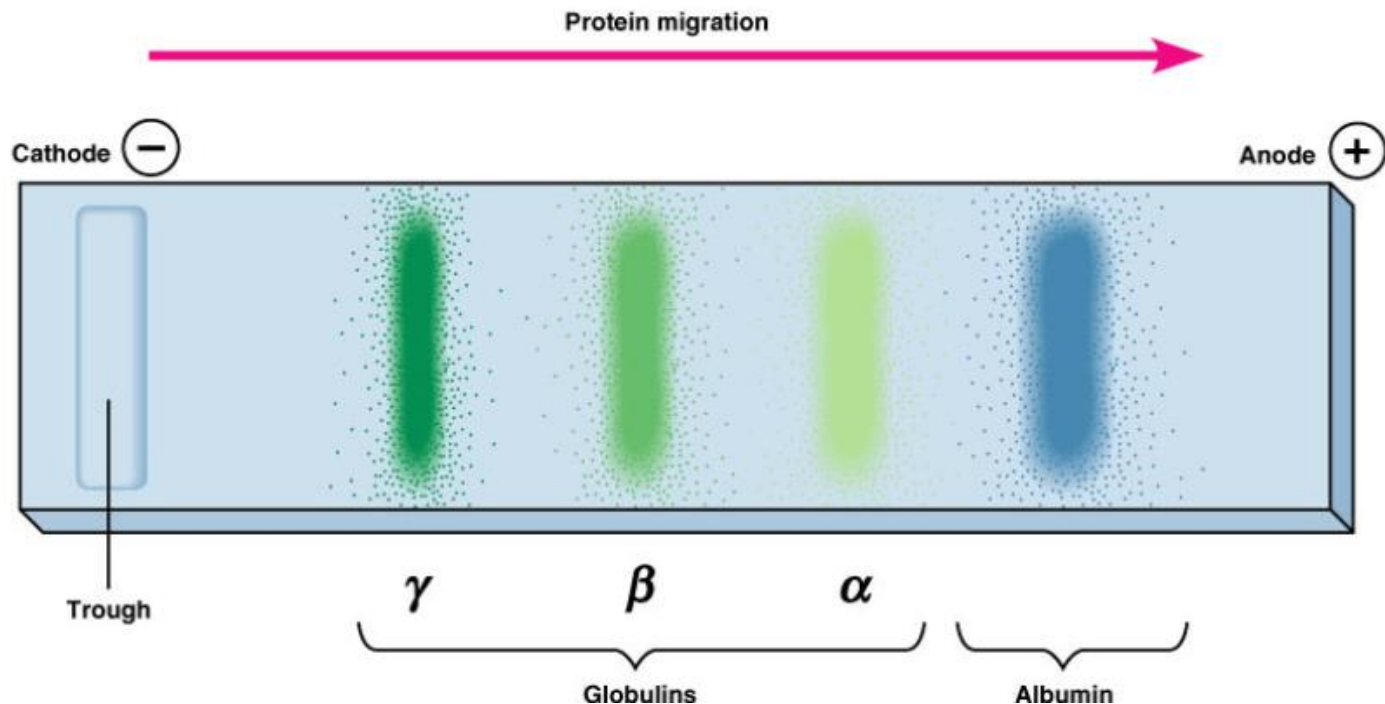
Elettroforesi su acetato di cellulosa

Molecole con carica netta positiva → catodo (-)

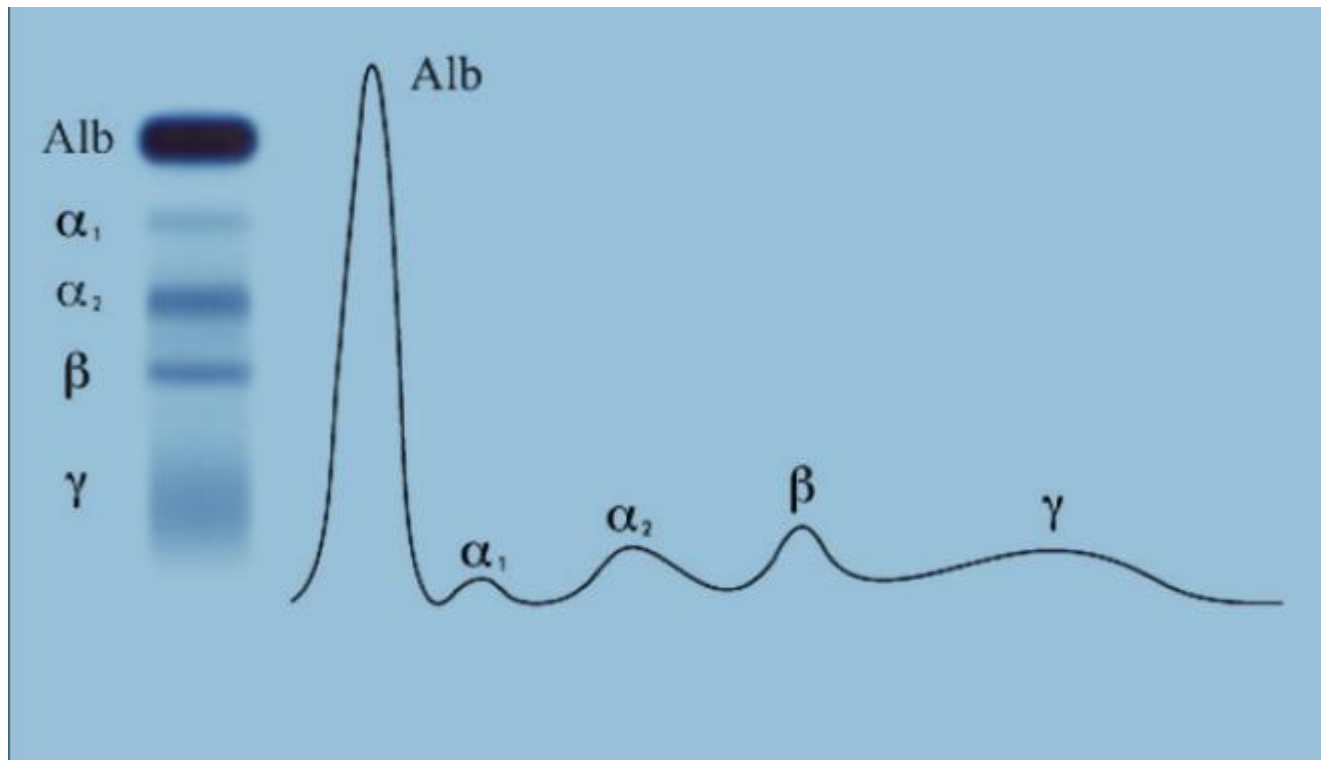
Molecole con carica netta negativa → anodo (+)

La mobilità elettroforetica dipende da:

- Intensità del campo elettrico
- Coefficiente frizionale (dimensione e carica della particella)

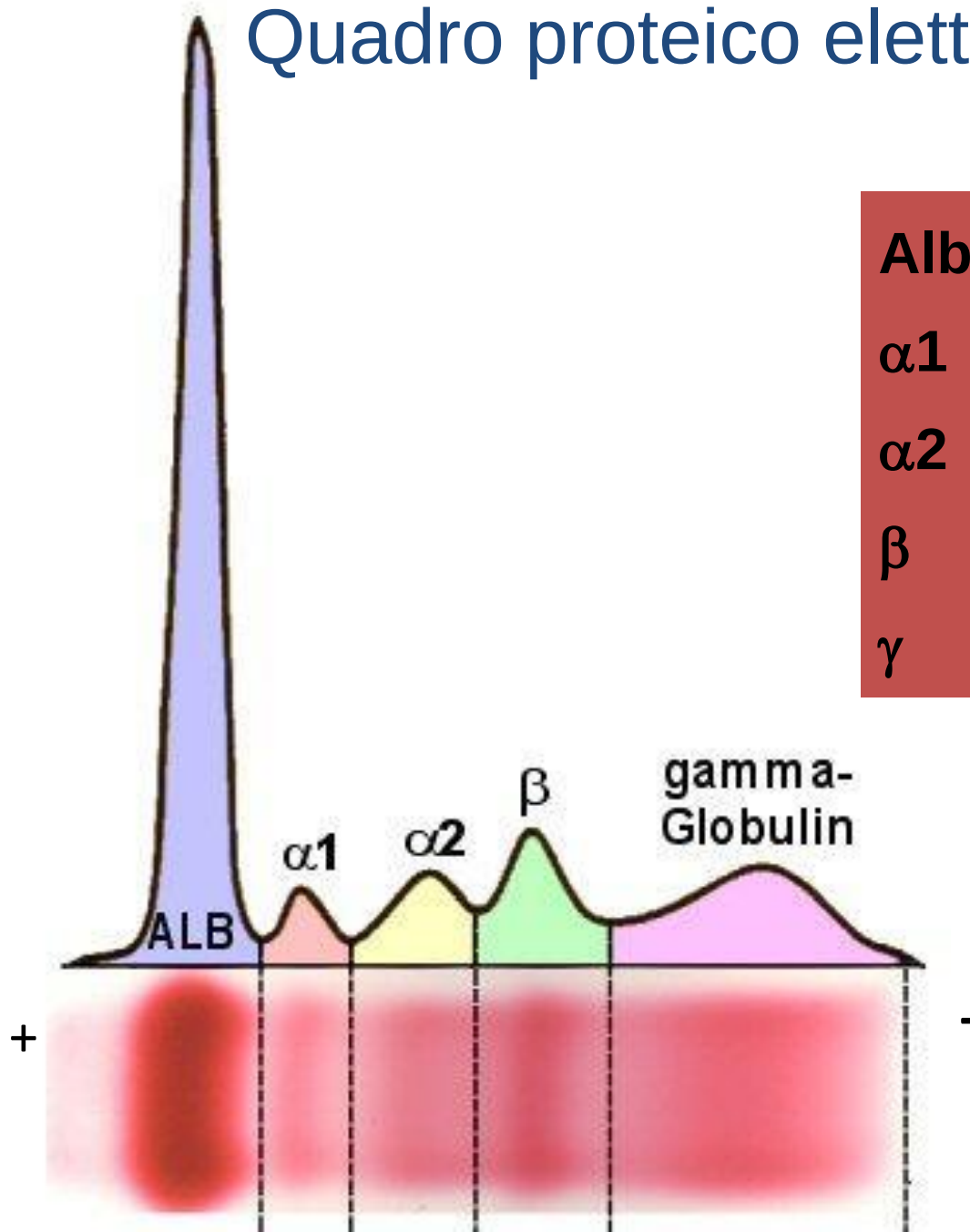


I tracciati elettroforetici, una volta colorati, sono letti mediante il **densitometro**: le bande proteiche vengono trasformate in picchi di diversa altezza, a seconda della loro intensità di colorazione, che rispecchia la quantità proporzionale delle diverse proteine contenute nel plasma.



Tracciato elettroforetico su acetato di cellulosa

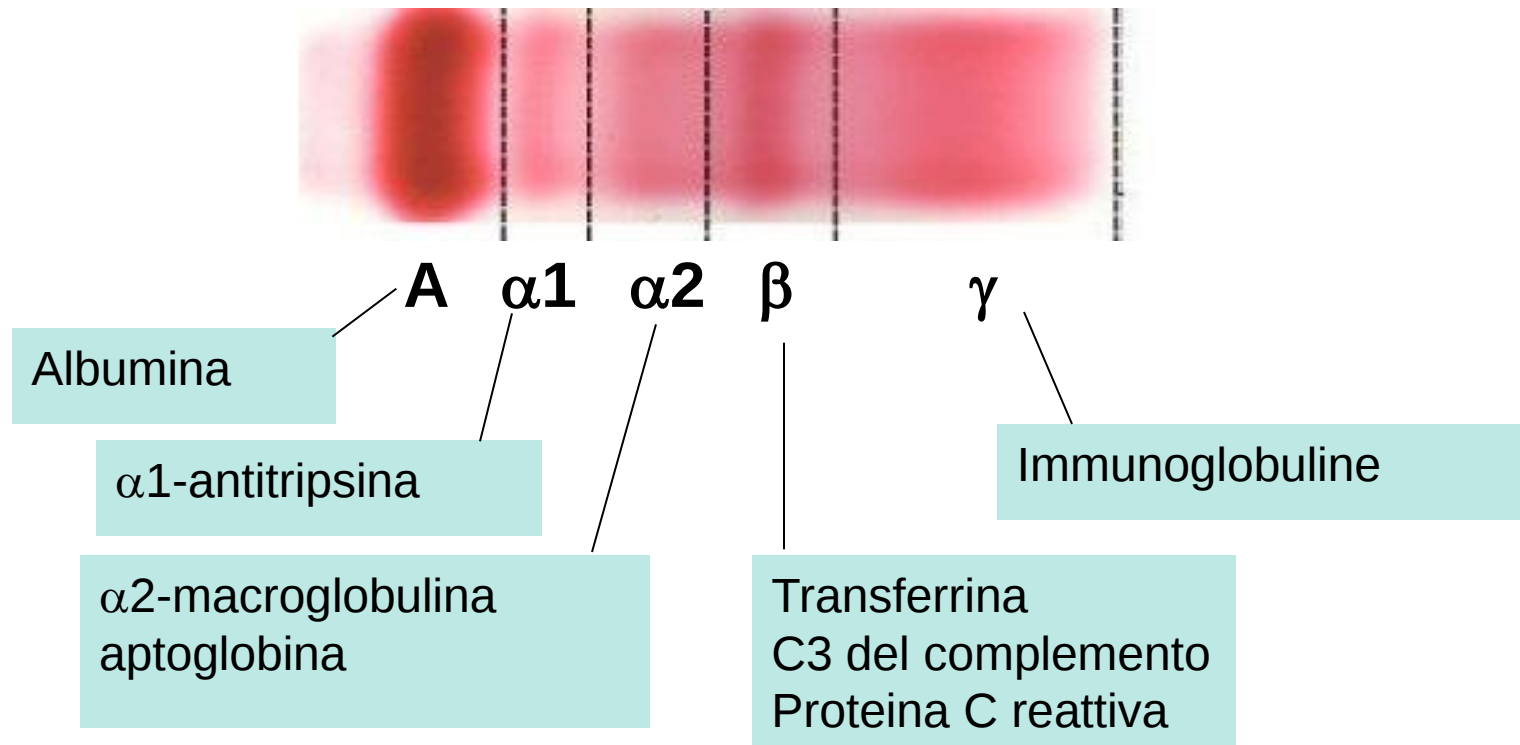
Quadro proteico elettroforetico



Albumina	3.5 – 5.4 g/dL
α_1	0.2 – 0.4 g/dL
α_2	0.5 – 0.9 g/dL
β	0.6 – 1.1 g/dL
γ	0.8 – 1.5 g/dL

Elettroforesi delle proteine plasmatiche

Le principali frazioni proteiche vengono separate in base alla loro diversa velocità di migrazione su gel (di acetato di cellulosa o di agarosio)



PROTEINE PLASMATICHE

- Funzionalmente distinguibili in:

1. **Proteine di trasporto**

(albumina, transferrina, aptoglobina, emopessina
TBG, SHBG, transcortina, ceruloplasmina etc.)

2. **Immunoglobuline** con funzione anticorpale

3. **Inibitori delle proteasi** (alfa-1 antitripsina, etc.)

4. **Fattori del complemento** (C3, etc.)

5. **Proteine della fase acuta** (CRP, etc.)

6. **Fattori della coagulazione** (fibrinogeno, etc.)

7. **Lipoproteine** (HDL, VLDL, LDL)

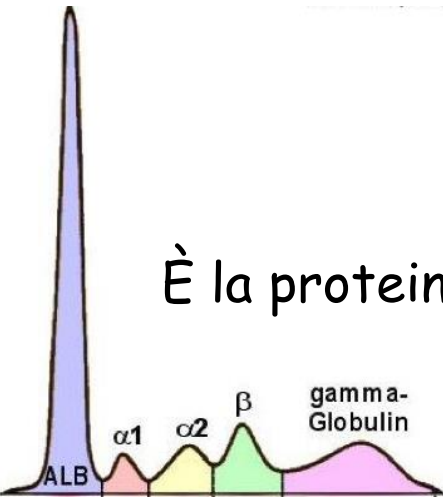
ALBUMINA

- E' la principale proteina del plasma (50-60% delle proteine plasmatiche).
- E' una delle proteine plasmatiche piu' piccole, altamente polare.
- A pH 7,4 possiede molte cariche negative > lega in modo non selettivo numerosi ligandi
- **Funzioni principali:**
- Trasporto di acidi grassi a catena lunga, bilirubina, ormoni, farmaci, ioni
- Regolazione della pressione colloidale-osmotica (80%)
- Sistema tampone del pH del sangue

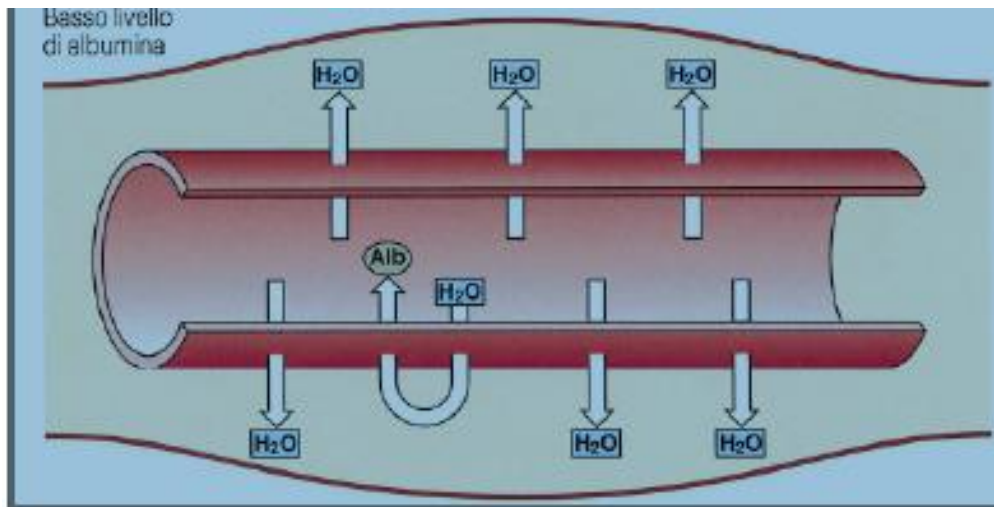
Albumina

Valori di riferimento: 3,6-4,9 g/dl

È la proteina più abbondante tra le proteine plasmatiche



L' ipoalbuminemia è responsabile diipoprotidemia, poiché l' albumina costituisce da sola il 55-64% delle proteine plasmatiche totali



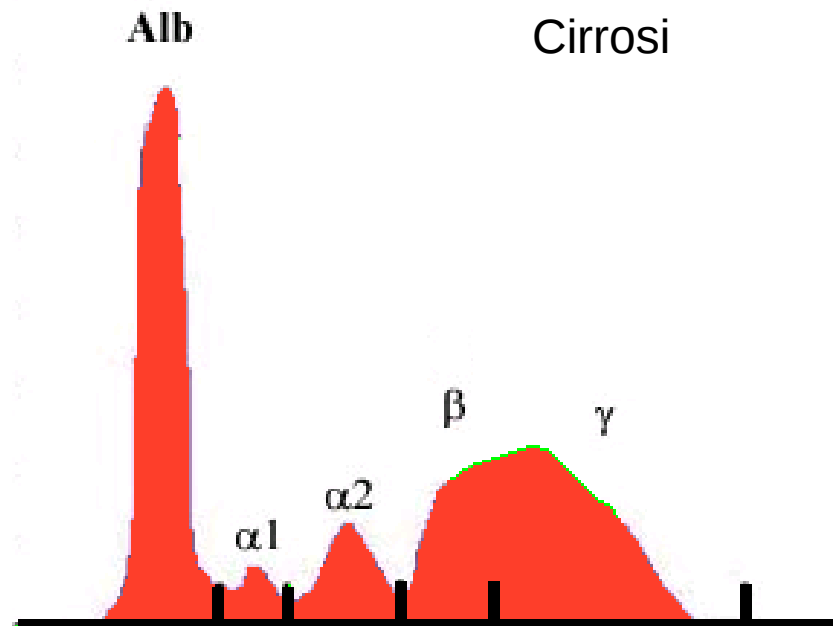
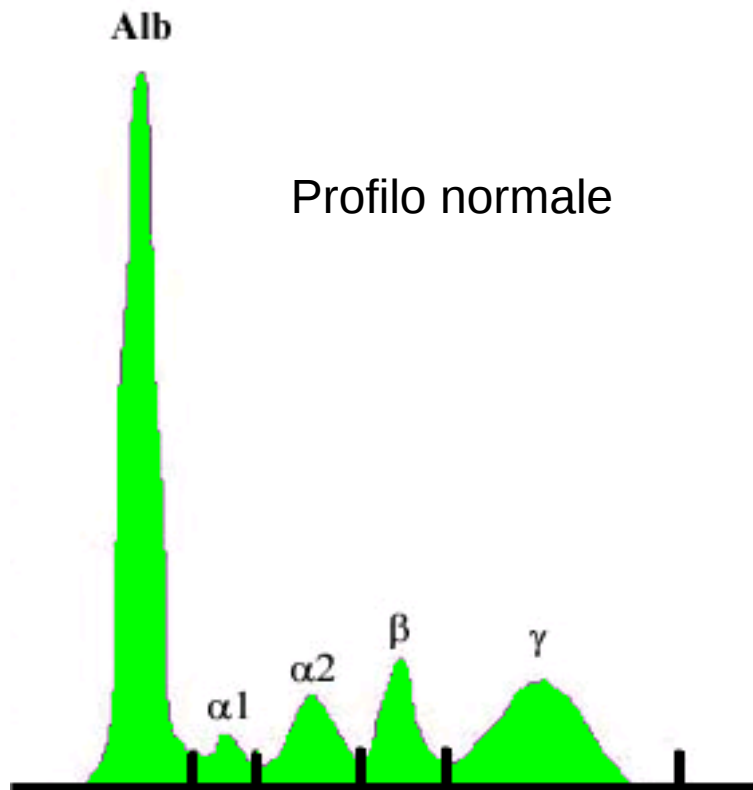
L' ipoalbuminemia > edema



Albumina

Diminuzione di concentrazione:

- ridotta sintesi (es epatopatie e malnutrizione)
- aumento delle perdite (ustioni, malattie renali, etc.)



Proteine di trasporto

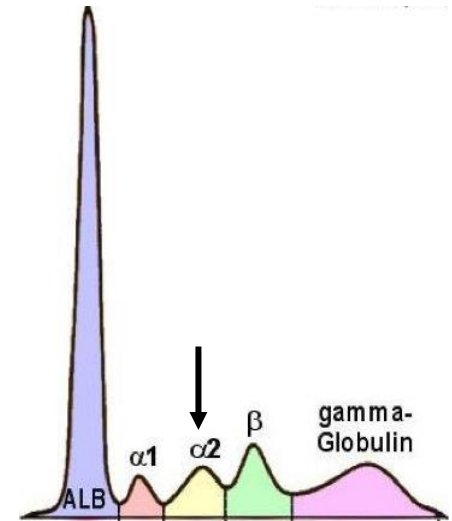
Aptoglobina

Lega dimeri di **emoglobina** rilasciata dall'emolisi prematura degli eritrociti.

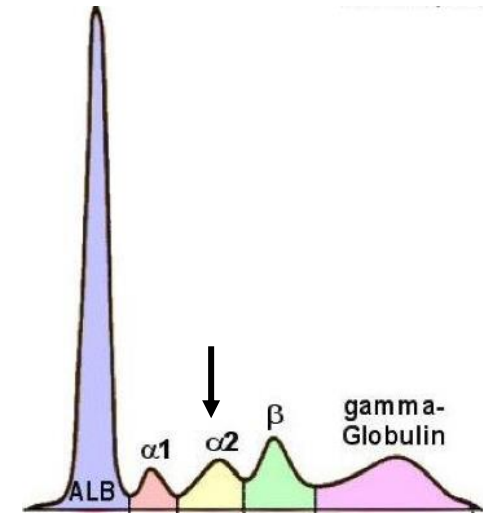
Il complesso emoglobina-aptoglobina viene metabolizzato dal fegato e dal sistema reticolo endoteliale.

Questo meccanismo previene la perdita di ferro nelle urine.

L'aptoglobina è una proteina della fase acuta



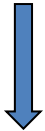
- Principale proteina di trasporto per il **rame**.
- Prodotta nel fegato. Nell'epatocita il rame (portato al fegato dall'albumina) viene incorporato nell'apoceruloplasmina tramite un enzima (ATP7B).
- Essa partecipa al trasporto del rame dal fegato ai tessuti periferici.
- Ha anche attività ferro-ossidasi: lo ione Cu^{++} ossida lo ione Fe^{2+} a Fe^{3+} che può essere legato alla transferrina.



Il **rame** è associato a diversi **enzimi**: es citocromo ossidasi (**catena respiratoria mitocondriale**), superossido dismutasi (**rimozione dei radicali dell' O_2**), lisil ossidasi (sintesi legami crociati nel **collagene**).



Aumenta nelle malattie epatiche e in caso di danni tissutali



Morbo di Wilson:

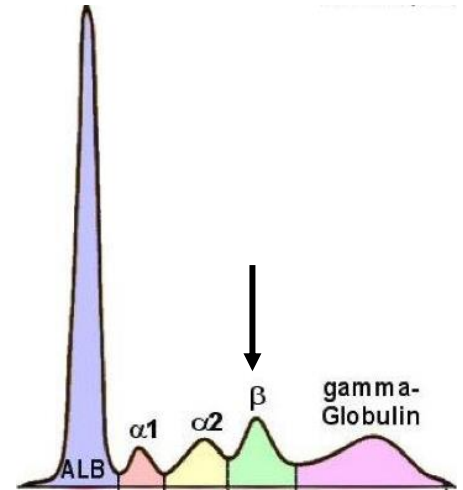
ridotta incorporazione del rame nella ceruloplasmina per una mutazione nell'enzima ATP7B.

L'apoceruloplasmina viene degradata,
Il **rame si accumula** > danni tissutali (encefalo, cornea) > disturbi neurologici

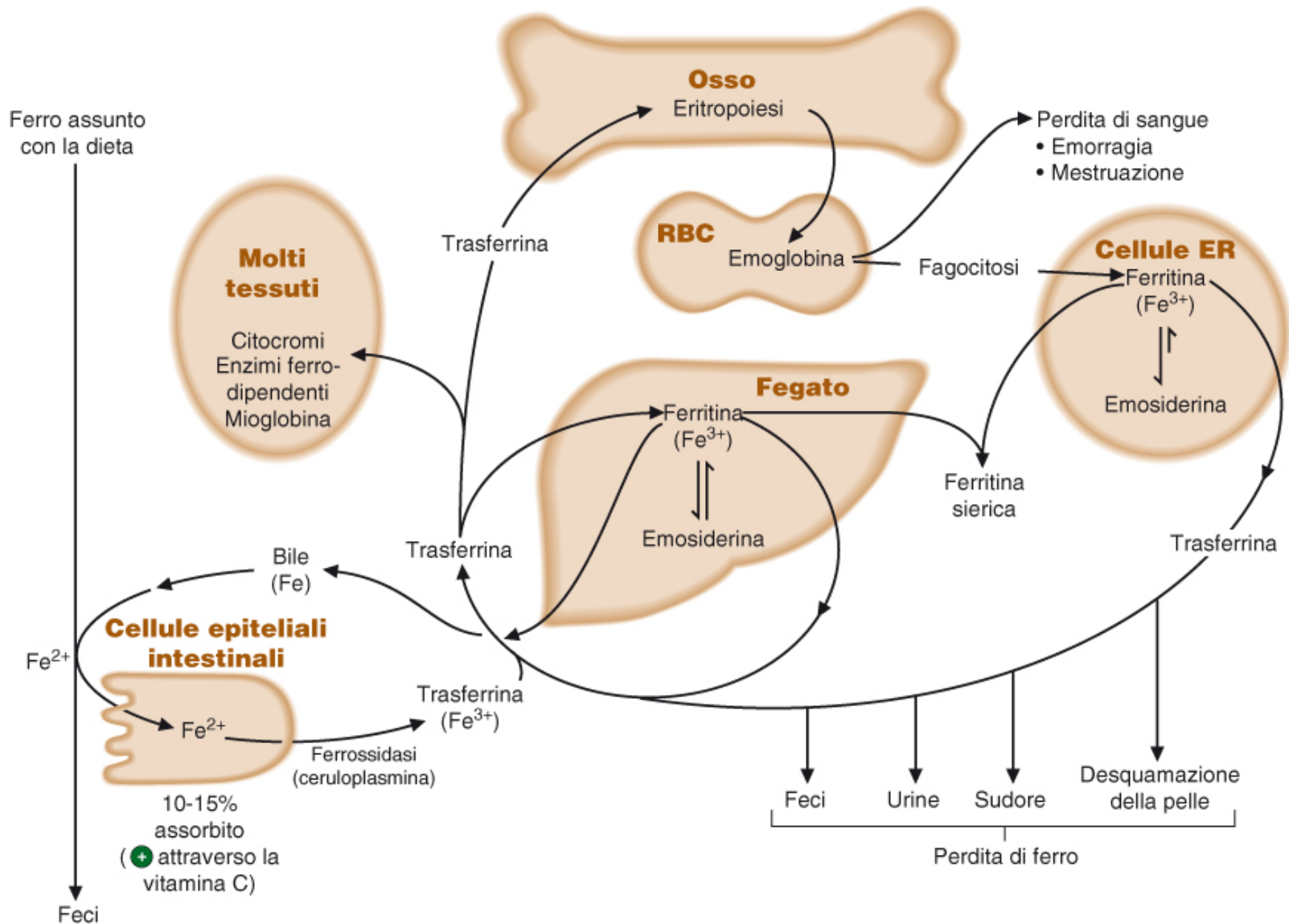
Transferrina

- È deputata al trasporto del ferro nel plasma, ai siti di deposito (fegato e cellule reticolo-endoteliali) ed ai tessuti che utilizzano ferro.

- Il complesso **Fe-transferrina** è legato da **recettori** posti sulla membrana cellulare, viene internalizzato e scisso

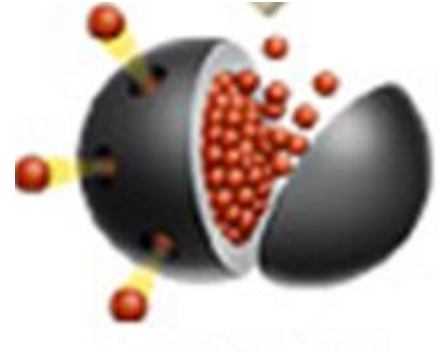


Metabolismo del ferro



Proteina di deposito

Ferritina



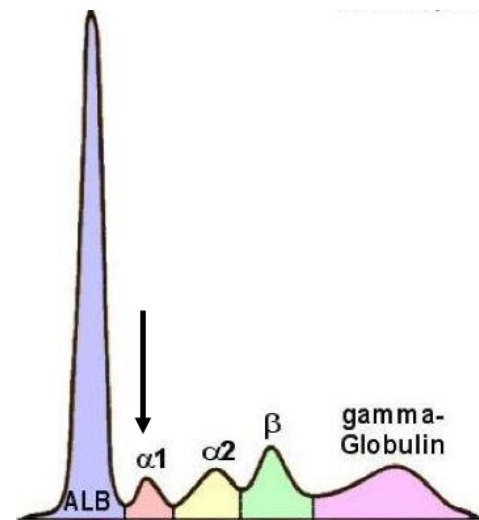
Proteina di deposito del ferro (Fe^{3+})
intracellulare (fegato, milza, midollo osseo).

Normalmente il livello di ferritina plasmatica è basso, si eleva quando aumentano i depositi di ferro.

Il valore della **ferritina plasmatica** rappresenta un indicatore sensibile della quantità di **ferro** contenuta nell'organismo (**deposito**).

Alfa1-antitripsina

- Importante **inibitore** dell' **elastasi** dei neutrofili e di altre serina proteasi (chimotripsina, trombina, proteina C attivata, fattore XI).
- $\uparrow$ nell' infiammazione e nella necrosi dei tessuti



Deficit di Alfa1-antitripsina

OMOZIGOSI per l' allele Z (Lys53Glu)

Si può manifestare con:

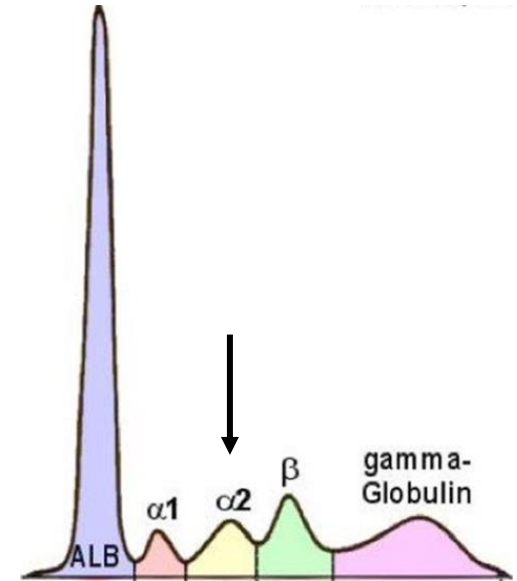
- Epatite neonatale
- Cirrosi epatica nell' adulto
- Enfisema polmonare nella seconda-terza decade di età

ETEROZIGOSI

Si può manifestare con $\uparrow$ suscettibilità a malattie polmonari

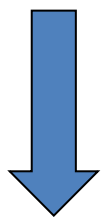
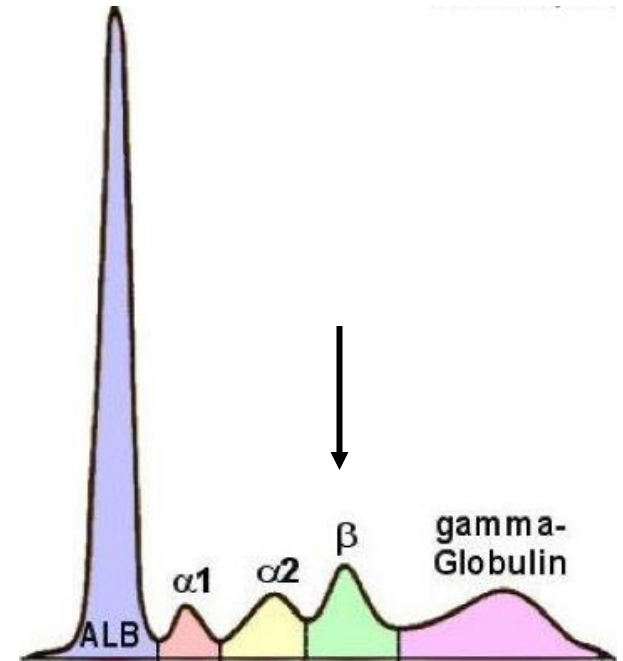
Alfa2-macroglobulina

È un potente inibitore di proteasi della coagulazione e della fibrinolisi (trombina e plasmina).

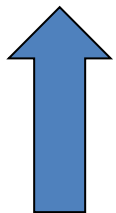


Frazione C3 del Complemento

Con il termine di **Complemento** si comprendono un insieme di proteine, alcune delle quali con attività enzimatica, che insieme agli Anticorpi svolgono un ruolo di primaria importanza nei meccanismi di difesa dell'immunità umorale.



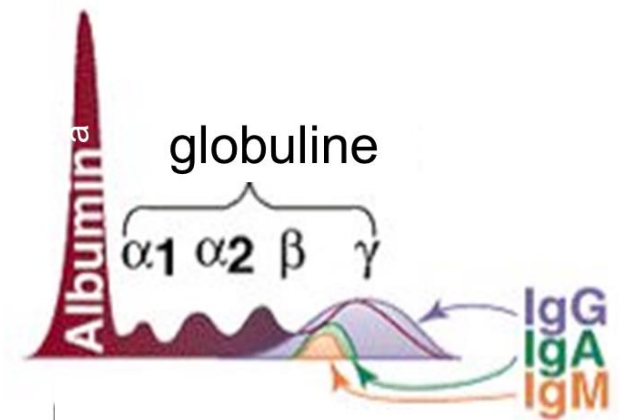
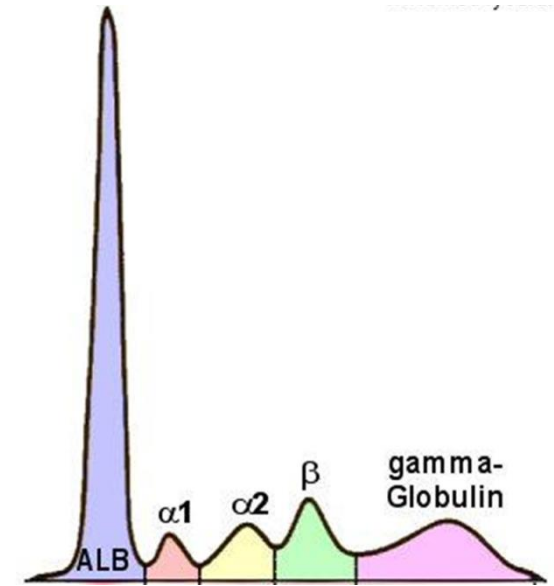
Es Malattie autoimmuni



Es. Fase acuta (dopo 5-6 giorni)

Immunoglobuline

- Le **Immunoglobuline** (G, M, A, D, E) sono un gruppo di proteine eterogenee che migrano principalmente nella zona γ .
- Costituiscono gli **anticorpi umorali** in grado di riconoscere e reagire con un'ampia varietà di **antigeni** innescando il processo di distruzione dell'antigene stesso da parte del sistema immunitario.
- Sono sintetizzate e secrete dalle plasmacellule (derivanti dai linfociti B)
- La frazione IgG, in condizioni normali, è prevalente sulle altre.
- La concentrazione delle immunoglobuline aumenta progressivamente fin dalla nascita.



Gammapatia Policlonale: con aumento di molte classi di immunoglobuline

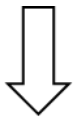
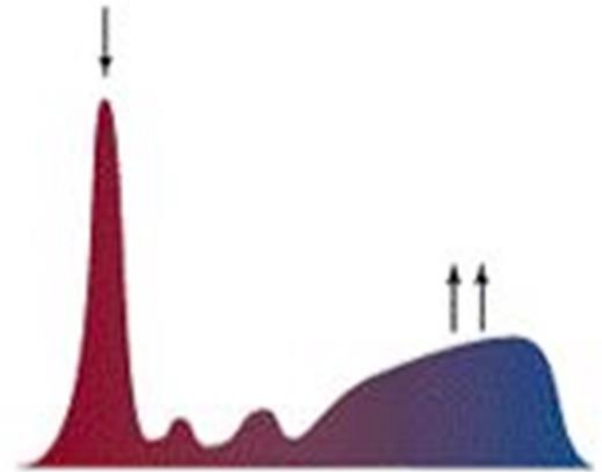


Epatopatie croniche (epatite cronica, cirrosi epatica)

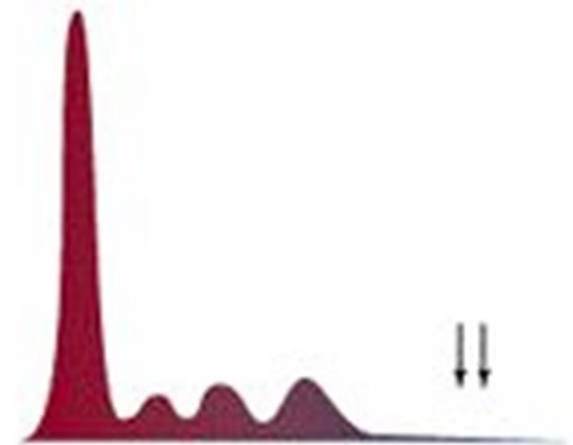
Infezioni congenite

Infezioni batteriche acute e croniche

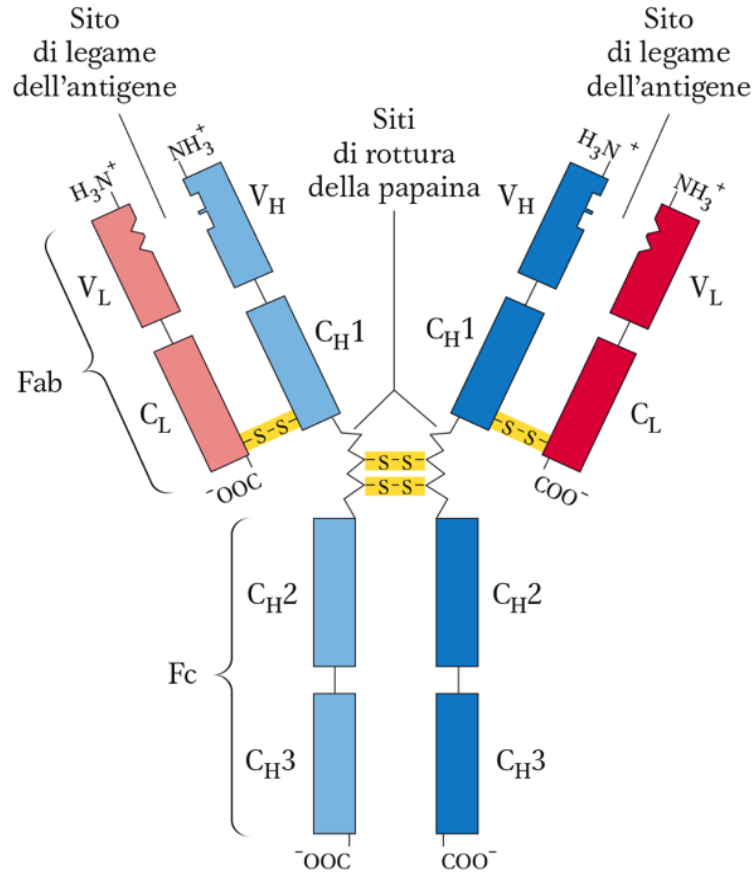
Parassitosi



La diminuzione della sintesi di immunoglobuline è clinicamente associata ad una **ridotta resistenza alle infezioni** (deficit immunitari)

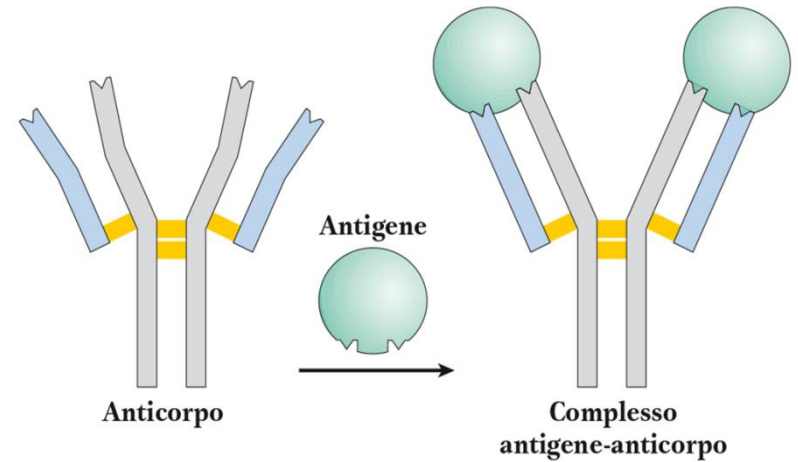


Struttura di una immunoglobulina G



C = dominio costante
V = dominio variabile
H, L = catena pesante, catena leggera

(a)



I domini variabili forniscono il sito di legame per l'antigene

Le immunoglobuline

IgG

- sono le immunoglobuline piu' comuni, circa il 75% delle Ig nell'adulto.
- sono presenti in tutti i liquidi extracellulari
- mediano l'eliminazione di piccole proteine antigeniche > formazione di aggregati > eliminazione da parte del sistema reticolo endoteliale.
- sono attivamente trasportate attraverso la **placenta** > forniscono l'immunità umorale al feto e al neonato prima della maturazione del sistema immunitario.

IgA

- sono presenti nelle secrezioni, lacrime, saliva, latte
- sono una barriera antiseptica di protezione per le mucose

IgM

- Sono la prima forma di anticorpo prodotto dai linfociti B, fase precoce della risposta immunitaria primaria

Le immunoglobuline

IgE

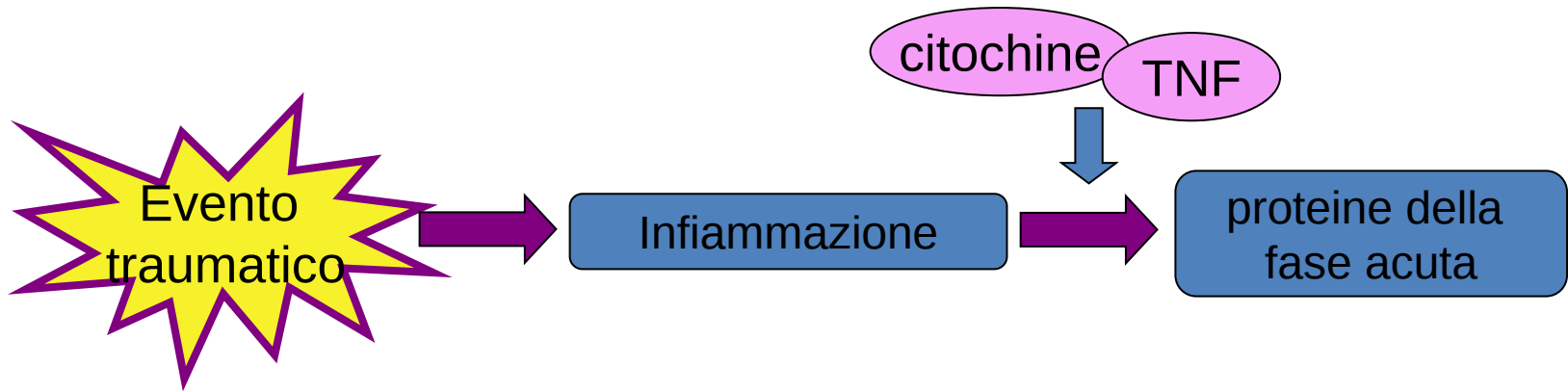
- hanno un ruolo importante nella **risposta allergica**, interagendo con i basofili (leucociti fagocitici) nel sangue e con le cellule che secernono istamina (mastociti).

Ig D

- componente di membrana dei linfociti B
- ruolo, recettori ?

Proteine della fase acuta

Risposta non specifica in seguito a intervento chirurgico, a trauma, durante processi infettivi o durante lo sviluppo di tumori

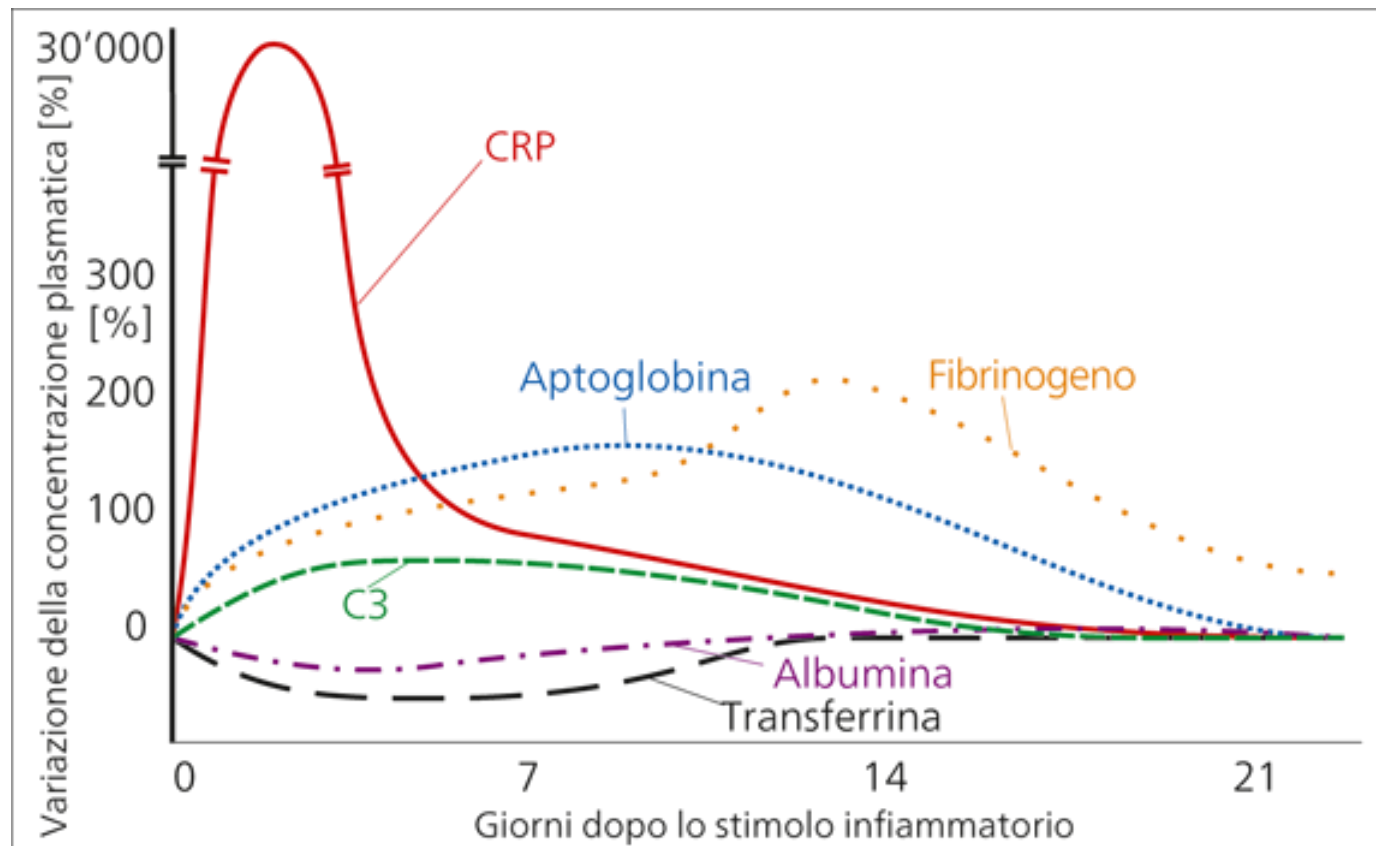


- **Proteina C reattiva**
- Amiloide A
- Alfa-1 antitripsina
- Aptoglobina
- C3
- fibrinogeno

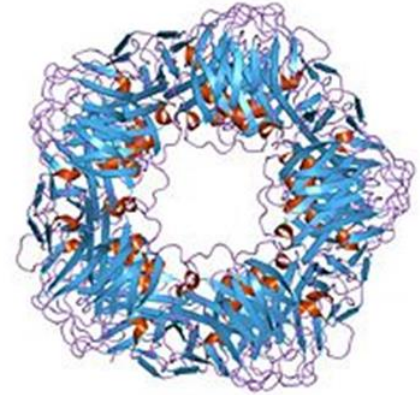
aumentano

- Albumina
- Transferrina

diminuiscono nella fase acuta dell' infiammazione, poiché sono piccole proteine che passano al di fuori dei vasi per la maggiore permeabilità indotta dalla flogosi



Proteina C reattiva



- Proteina pentamerica
- È presente in piccole quantità nel plasma normale
- Probabilmente è coinvolta nel legame di sostanze estranee (polisaccaridi, fosfolipidie complessi polianionici)
- Poco specifica per un singolo processo morboso

Quali sono le
possibili **cause**
dell'aumento della
proteina C
reattiva?

Artrite reumatoide

Pneumocistosi

Tumori

Ictus

Ascessi

Toxoplasmosi

Infarto

Tubercolosi

Traumi

Pielonefriti

Monucleosi

Scarlattina

Meningite

Polmoniti

Epatiti

Faringiti e
tonsilliti

Funzione di trasporto

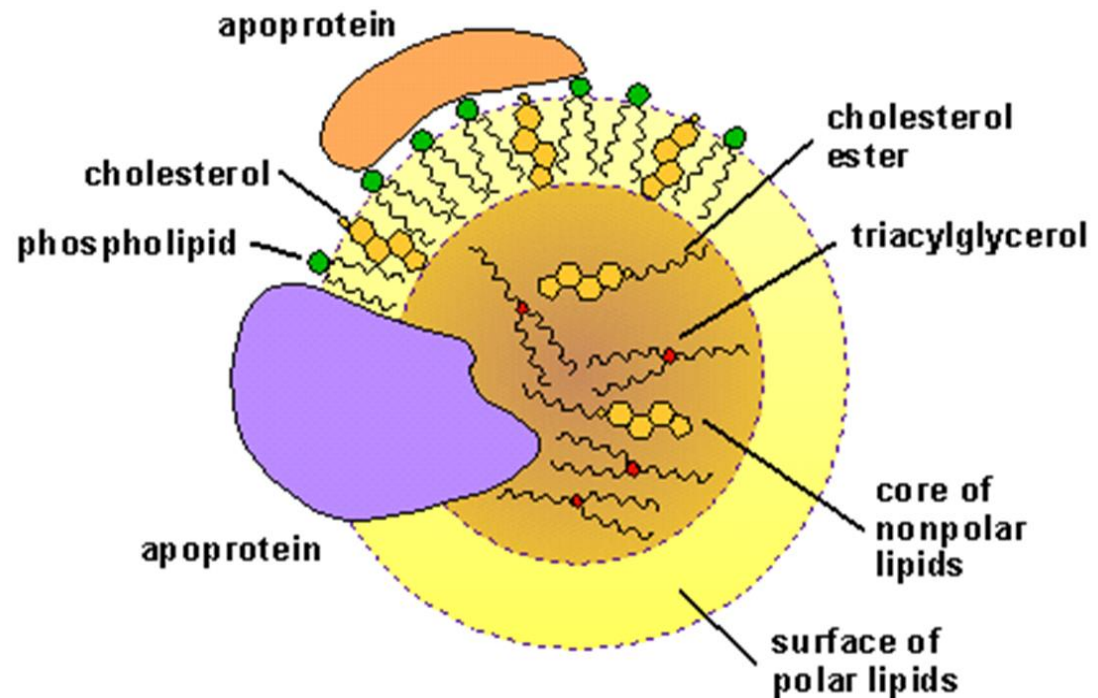
Le lipoproteine

Associazione dei lipidi del plasma (colesterolo, esteri del glicerolo, trigliceridi e fosfolipidi) con apolipoproteine

Funzione principale: trasporto dei lipidi e delle sostanze idrofobiche nel sangue ai vari tessuti e organi.

Struttura globulare, differiscono per densità, composizione lipidica e proteica (apolipoproteine).

Sintetizzate principalmente nel fegato e nell'intestino

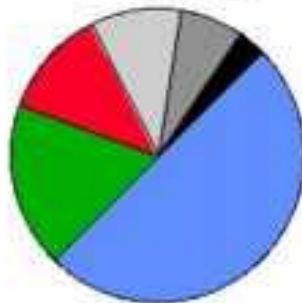


Composition of complex lipoproteins

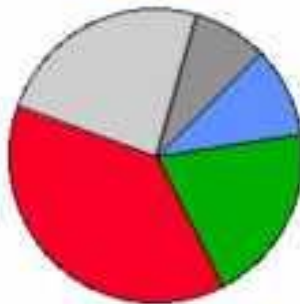
Chylomicron



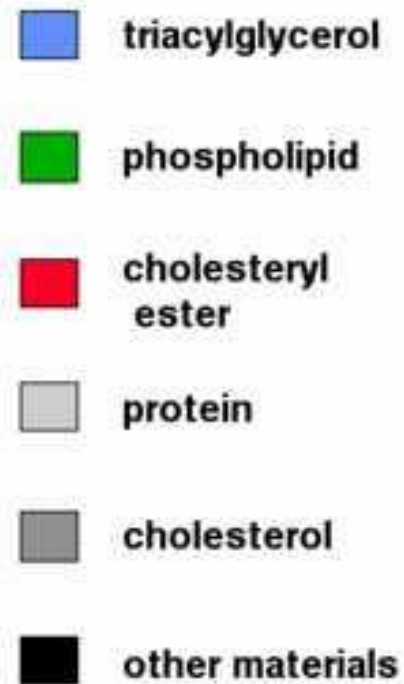
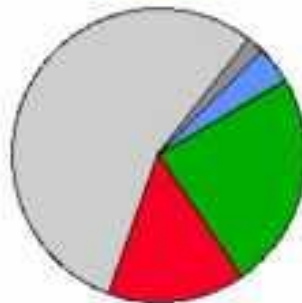
VLDL



LDL



HDL



Classificazione delle lipoproteine

Mediante ultracentrifugazione sono separabili in base alla loro diversa densità:



**Maggiore
proteina**

ApoB 48

ApoC-III

ApoE

ApoB100

ApoA-I (70%)
ApoA-II (20%)
ApoA-IV, ApoC,
ApoD, ApoE (10%)

**Maggior
lipide**

TG

TG

CE

CE

CE

CM = chilomicroni, tra le lipoproteine hanno < densità e > diametro. Raccolgono i TG e il colesterolo a livello dell'intestino tenue. Sono presenti pressoché solo dopo i pasti.

VLDL = (*very low density lipoproteins*) raccolgono TG e CE a livello del fegato

IDL = (*intermediate density lipoproteins*) ciò che resta delle VLDL dopo che hanno dato TG al tessuto adiposo e muscolare

LDL = (*low density lipoproteins*) ciò che resta delle IDL, definite colesterolo "cattivo"

HDL = (*high density lipoproteins*) definite colesterolo "buono"

Apo = apolipoproteina

TG=triglyceride

CE= cholesteryl ester