

Le proteine plasmatiche

Il **sangue** rappresenta un sistema di:

- **trasporto** e di **distribuzione** attraverso l'organismo, di **nutrienti** essenziali, metaboliti, elettroliti ed ormoni.

- **rimozione dei prodotti di scarto.**

- soluzione acquosa, contenente molecole di diverse dimensioni

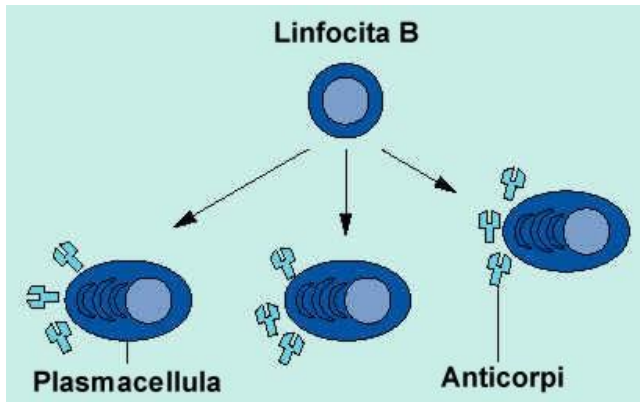
- elementi cellulari

- Il **plasma** è il supernatante ottenuto dalla centrifugazione di un campione di sangue che è stato trattato con un anticoagulante per prevenire la coagulazione.

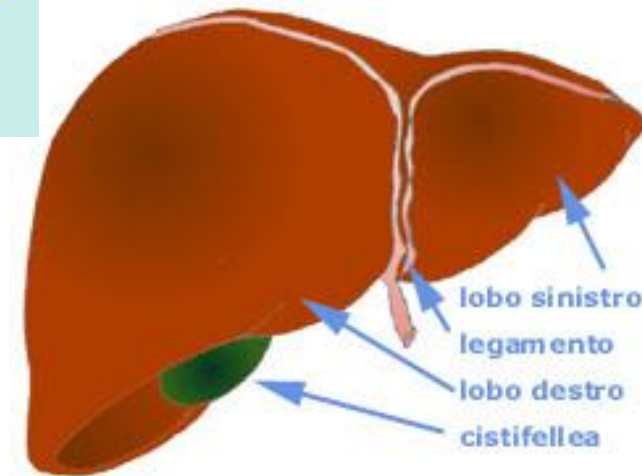
- Il **siero** è il supernatante che viene ottenuto se il sangue viene fatto coagulare (provetta senza anticoagulante). Nel siero è assente il fibrinogeno.

proteine plasmatiche

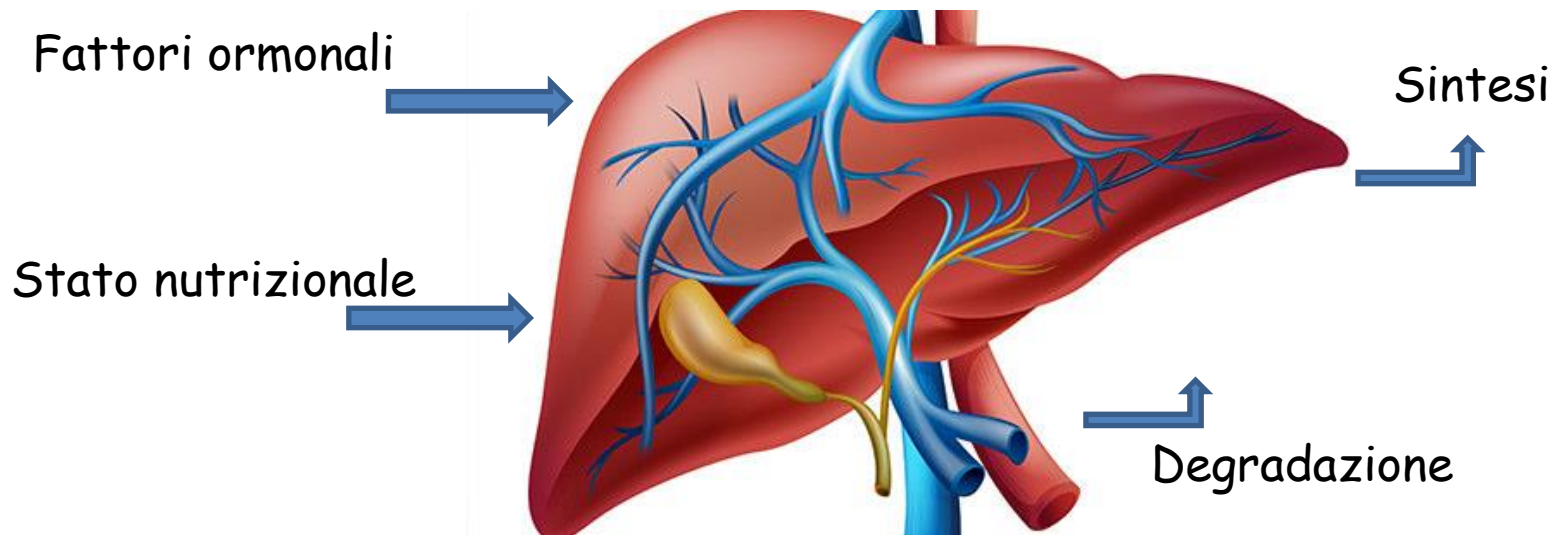
Nel plasma sono contenuti
6-8 g/dl di proteine



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.



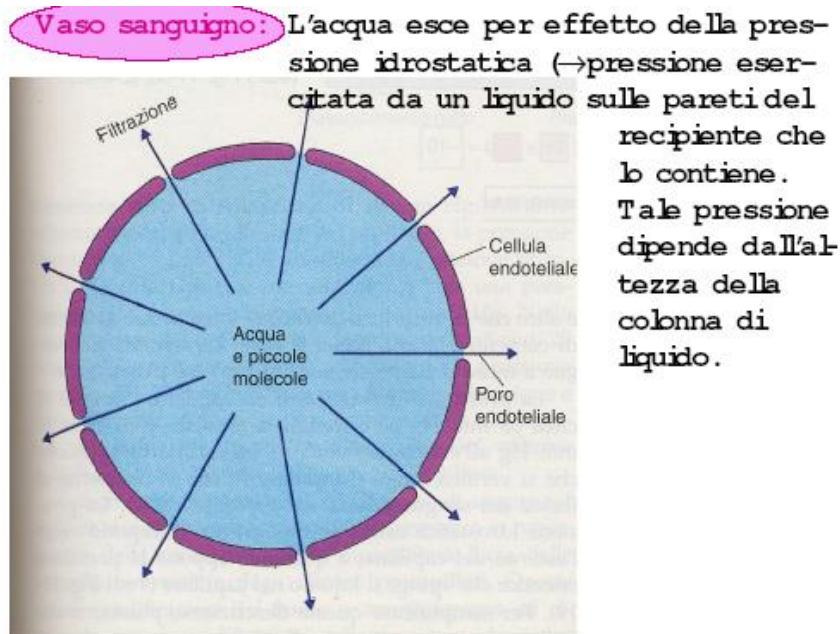
Le proteine plasmatiche consentono di ottenere informazioni sul metabolismo dell'intero organismo:

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

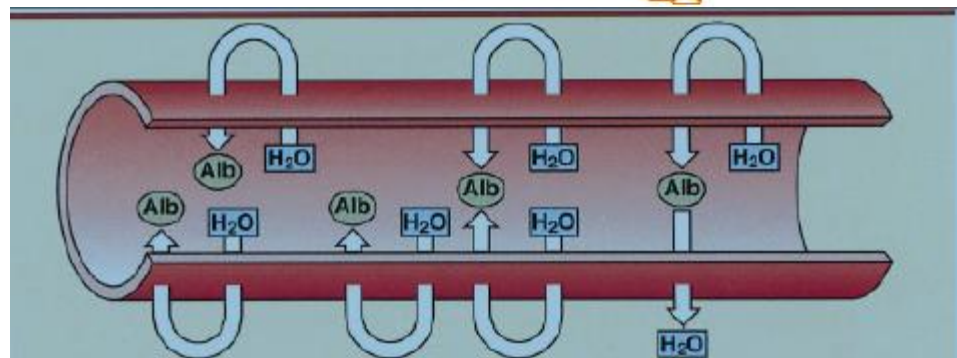
dei **reni**, perchè in condizioni patologiche le proteine possono essere perse con le urine

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

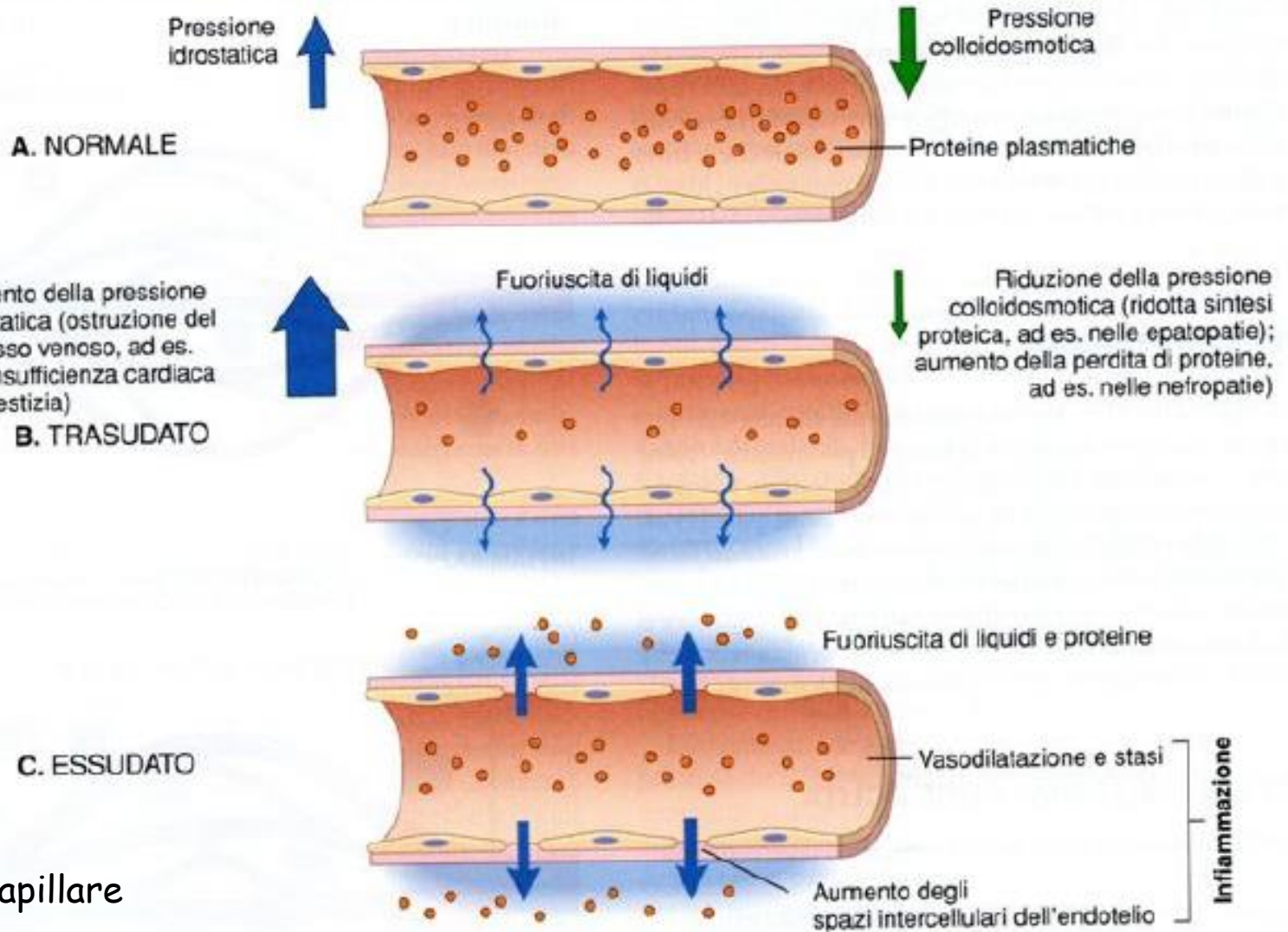
Le proteine plasmatiche contribuiscono alla regolazione della distribuzione dei liquidi tra sangue e tessuti



Chi garantisce il ritorno dell'acqua nel vaso?

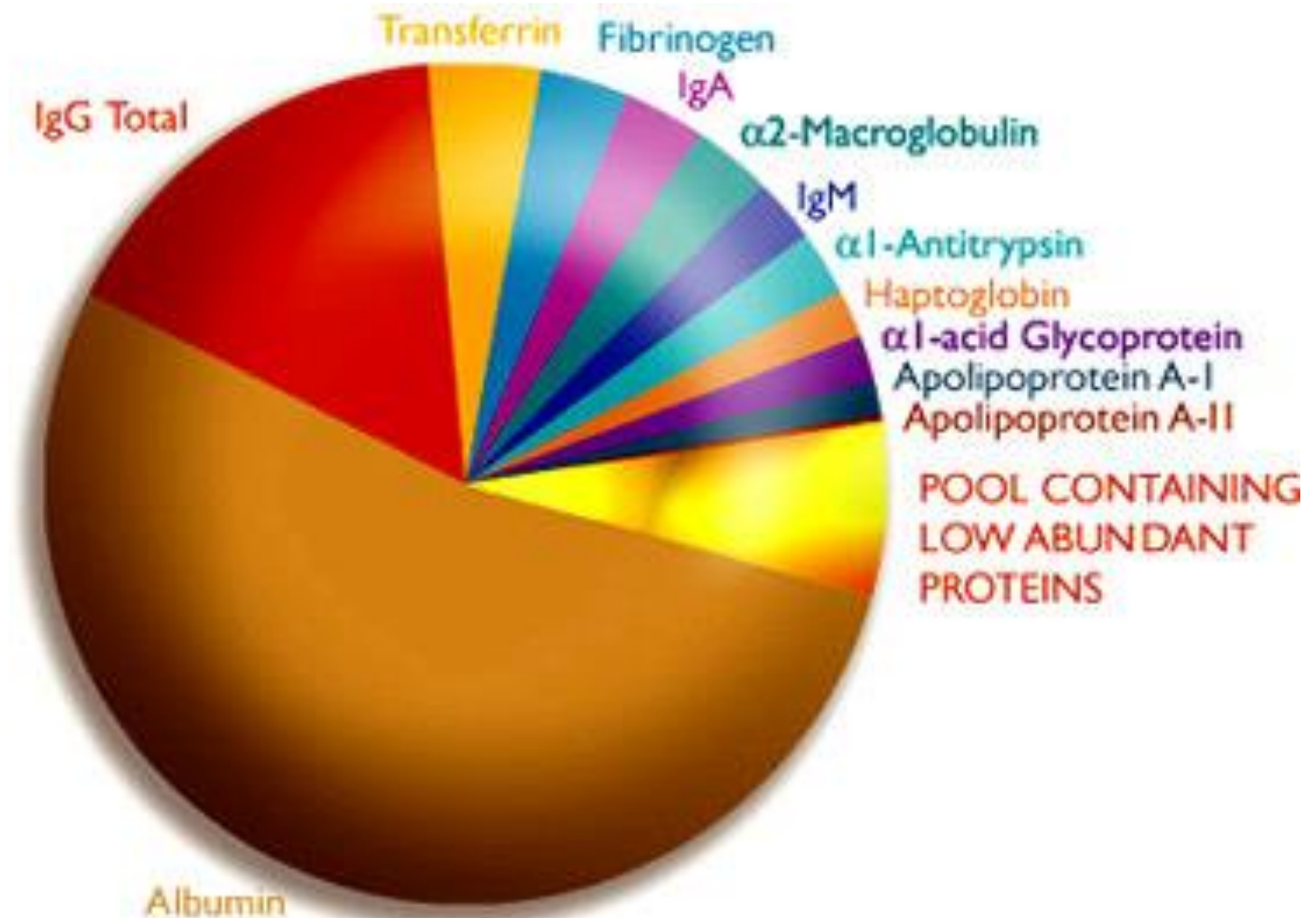


Distribuzione dei liquidi tra sangue e tessuti

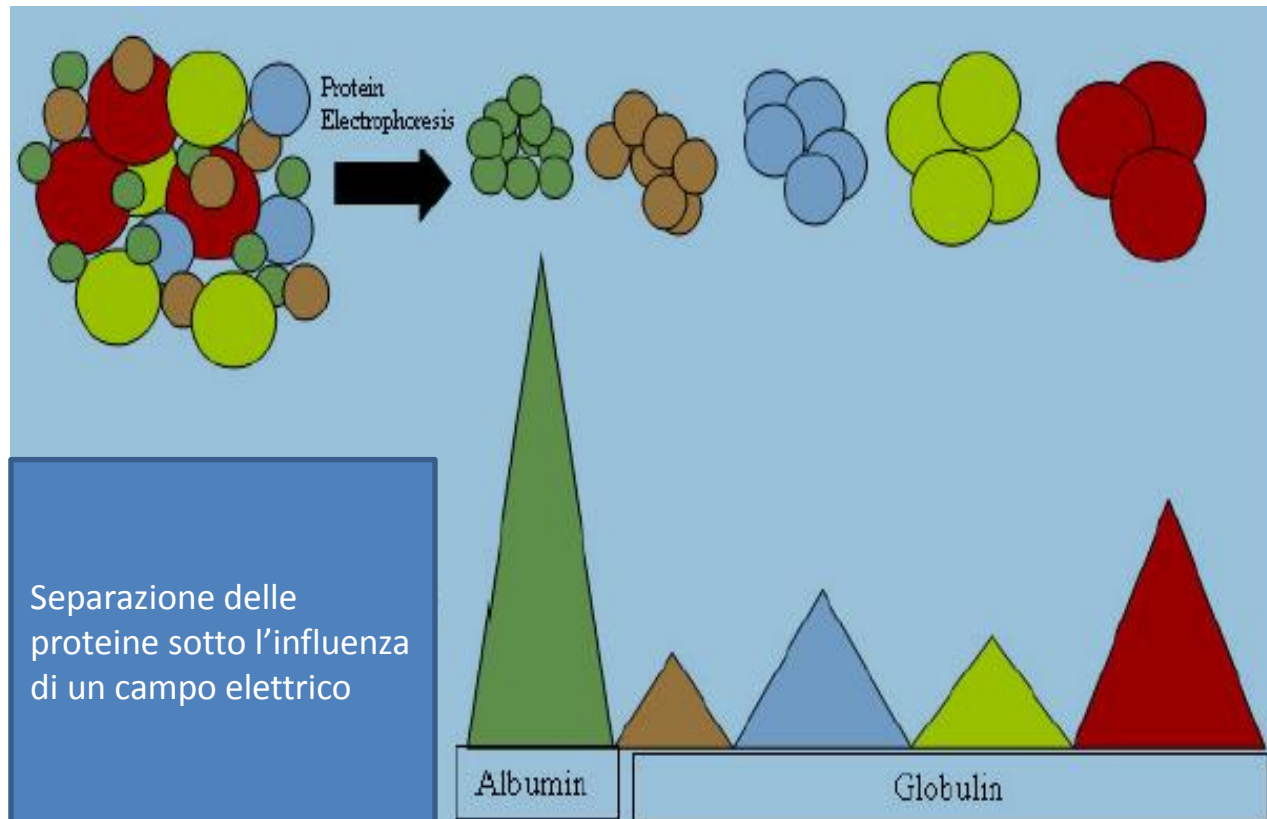


Aumento della permeabilità capillare

Le proteine plasmatiche



Separazione proteine plasmatiche



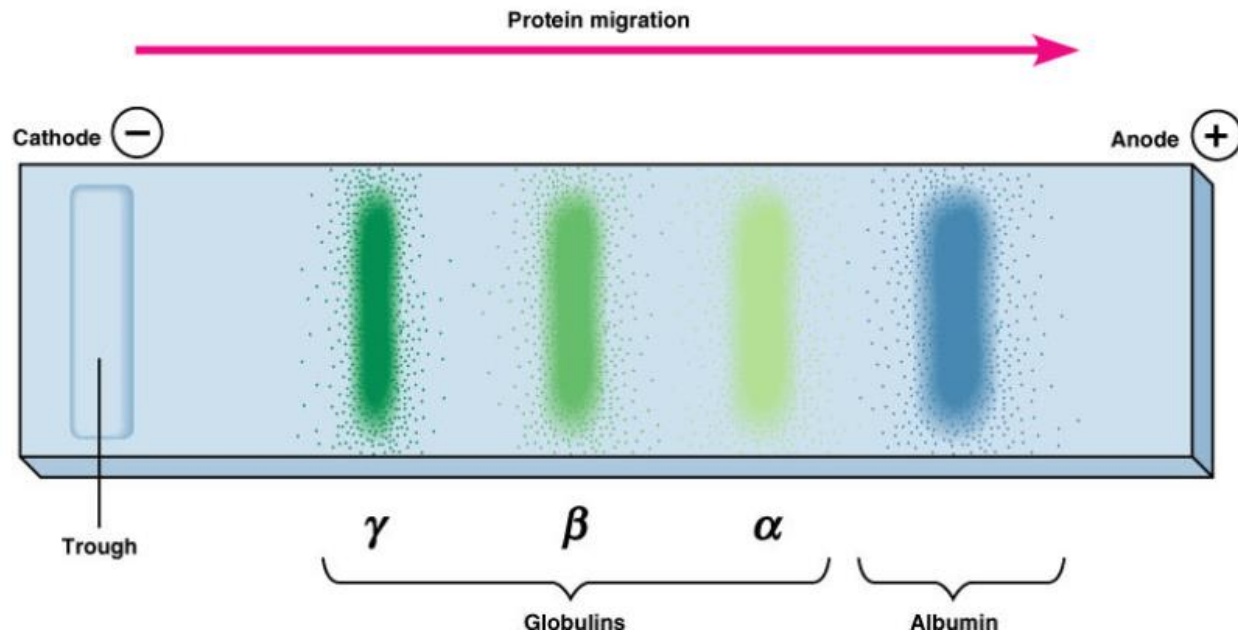
Elettroforesi su acetato di cellulosa

Molecole con carica netta positiva → catodo (-)

Molecole con carica netta negativa → anodo (+)

La mobilità elettroforetica dipende da:

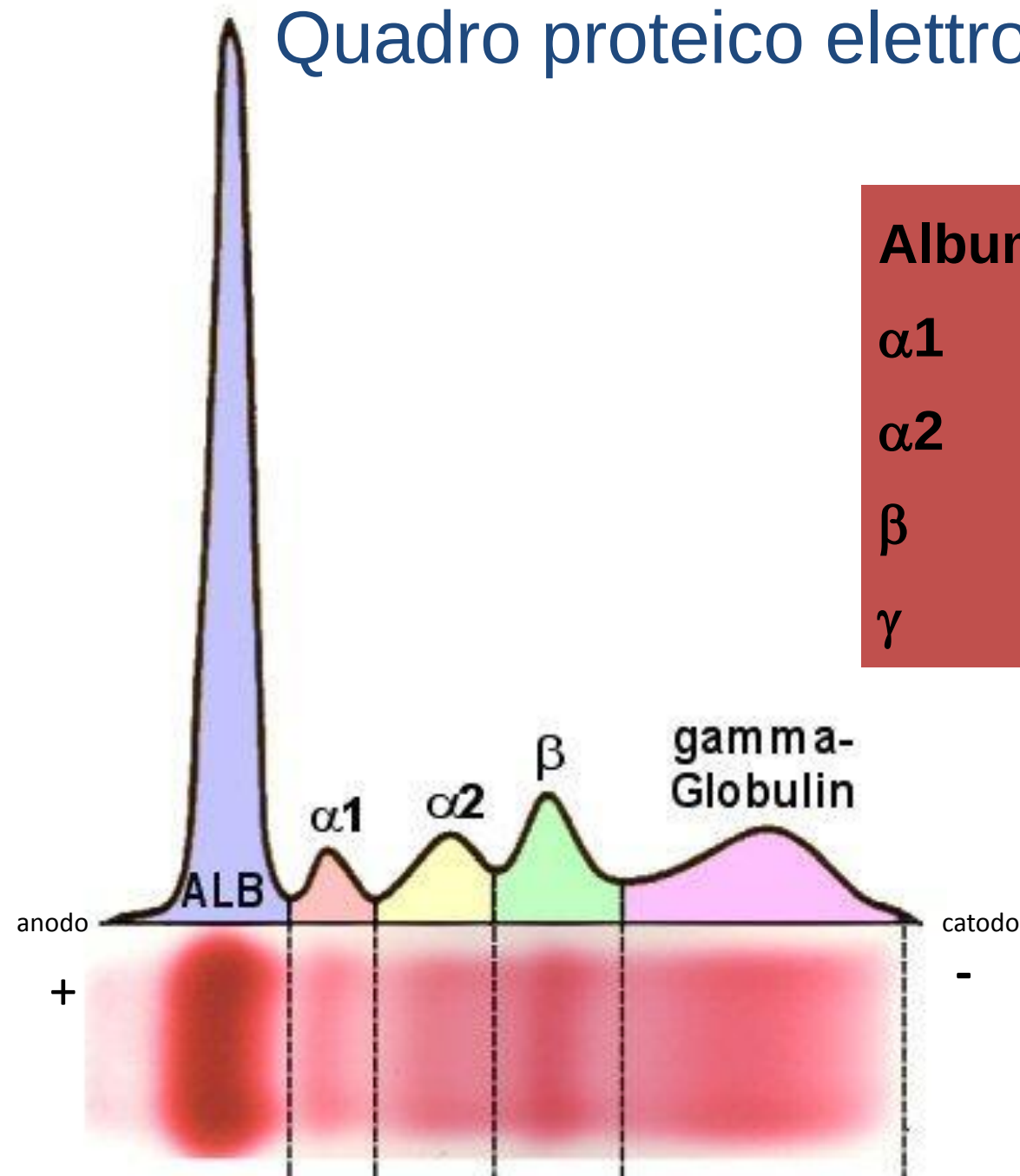
- Intensità del campo elettrico
- Coefficiente frizionale (dimensione e carica della particella)



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.

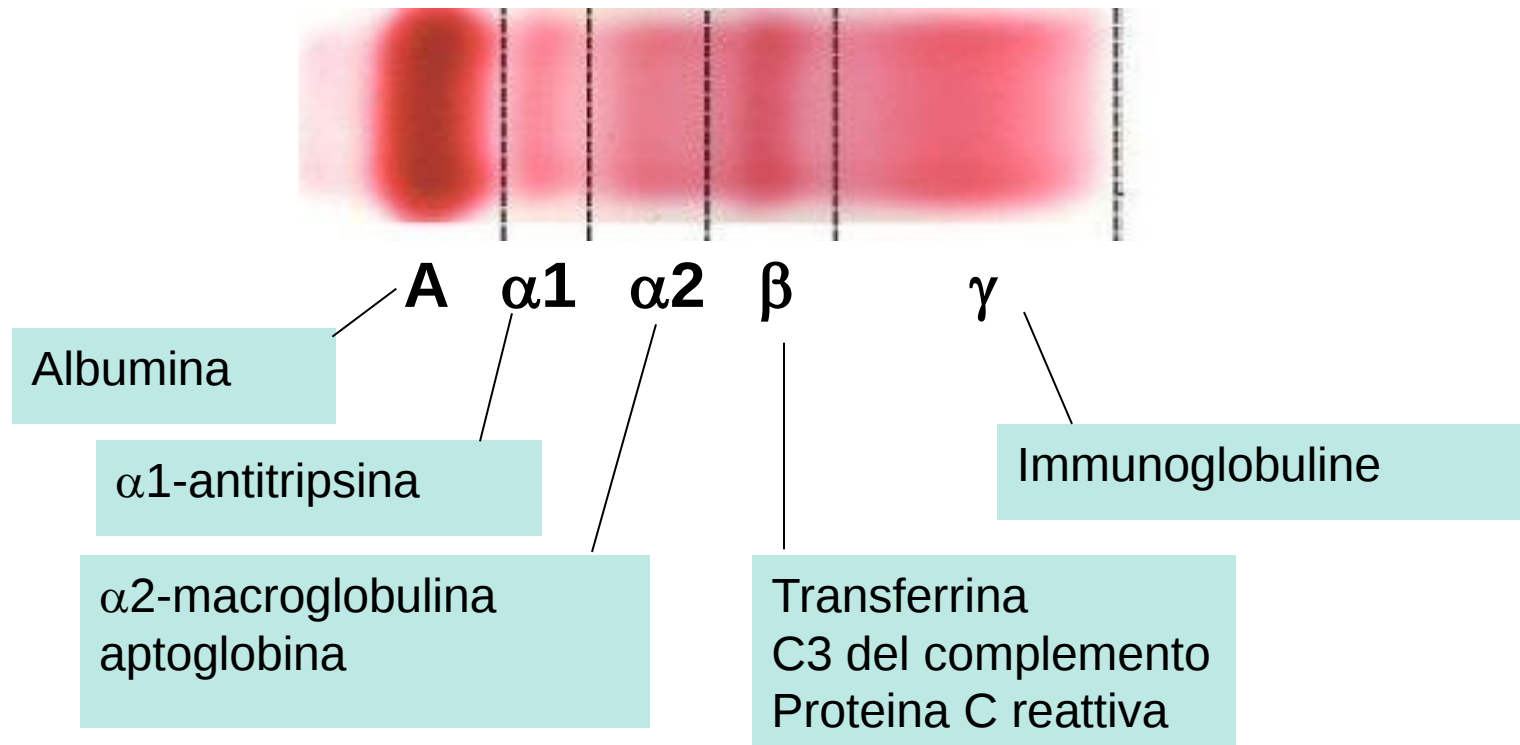
Quadro proteico elettroforetico

Albumina	3.5 – 5.4 g/dL
$\alpha 1$	0.2 – 0.4 g/dL
$\alpha 2$	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)

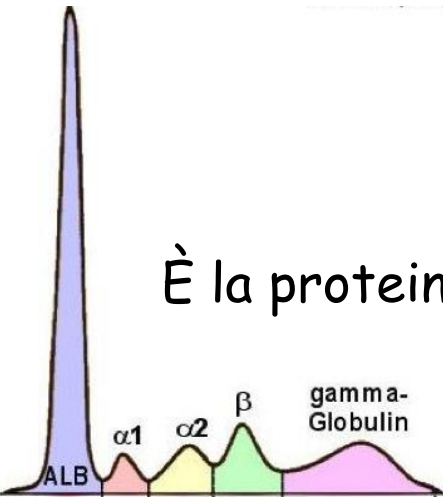
ALBUMINA

- E' la proteina piu' abbondante 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

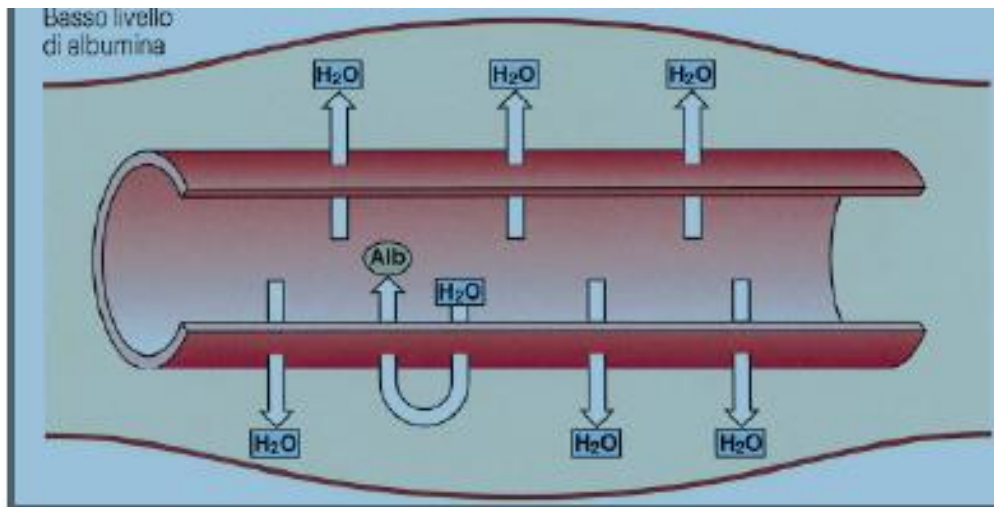
Albumina

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

È la proteina più abbondante tra le proteine plasmatiche



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



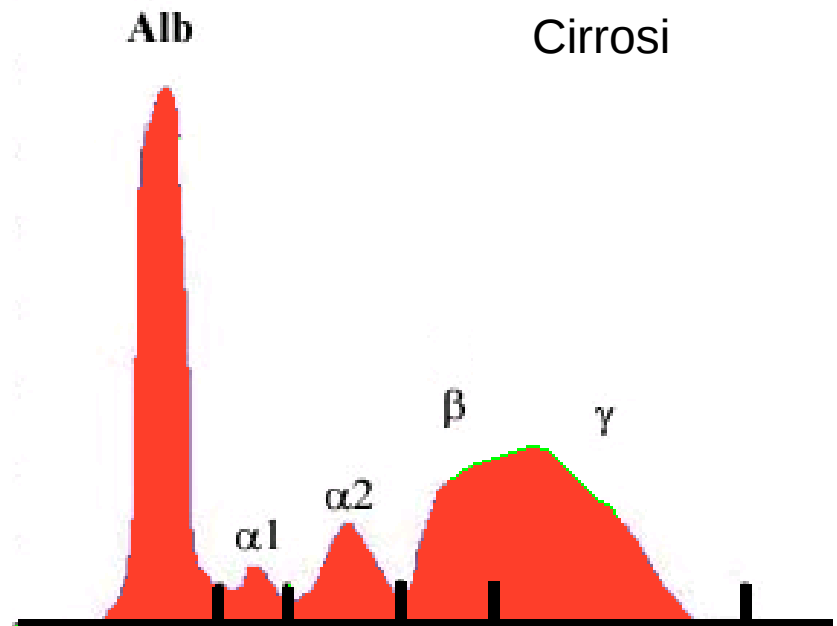
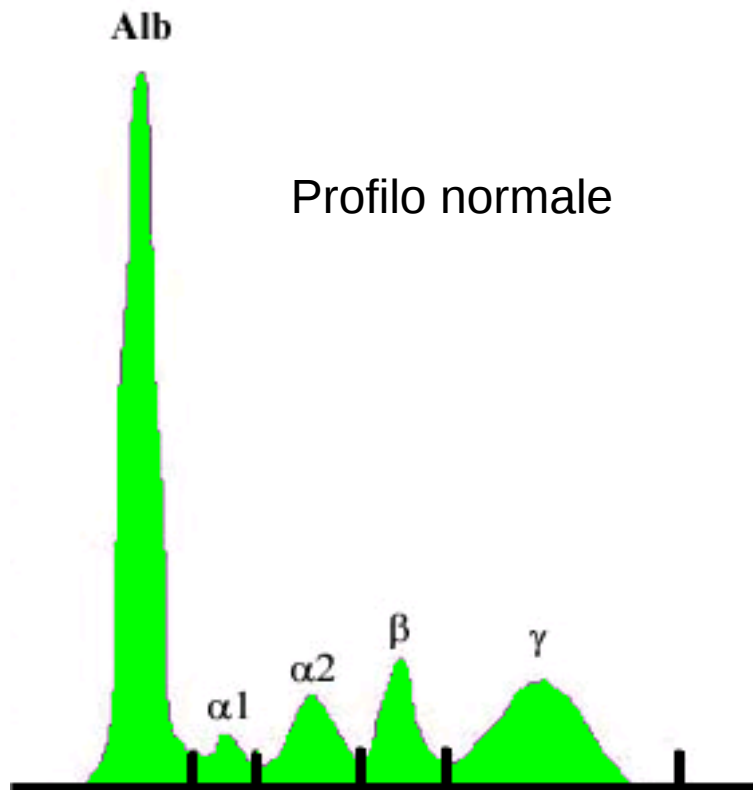
L' ipoalbuminemia > edema



Albumina

Diminuzione di concentrazione:

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



Proteine di trasporto

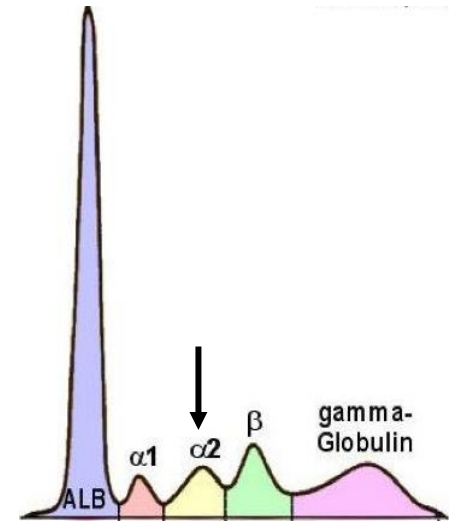
Aptoglobina

Glicoproteina sintetizzata dal fegato.
Lega in rapporto stechiometrico
l'**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

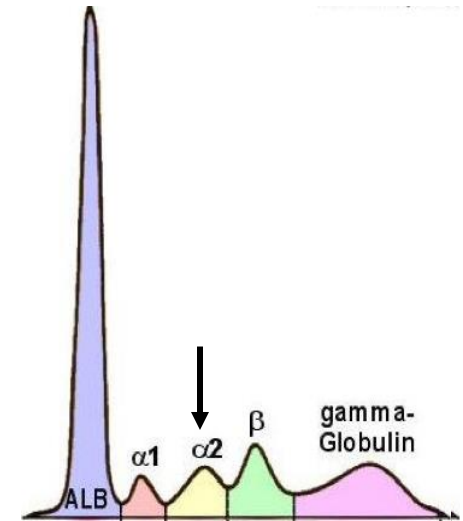


Emopessina

Glicoproteina prodotta dal fegato.

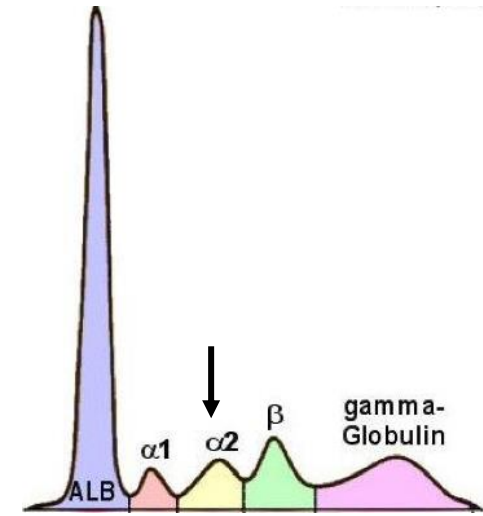
Lega il **gruppo eme libero** che si distacca dall'emoglobina quando essa va incontro ad ossidazione e diventa metaemoglobina.

Il complesso eme-emopessina viene degradato dal fegato.



- Principale proteina di trasporto per il **rame**.
 - Prodotta nel fegato.
 - Essa partecipa al **trasporto del rame** dal fegato ai tessuti periferici.
- Nell'epatocita il rame (portato al fegato dall'albumina) viene incorporato nell'apoceruloplasmina.

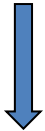
- Ha anche **attività ferro-ossidastica**: lo ione Cu^{++} ossida lo ione Fe^{2+} a Fe^{3+} che può essere legato alla transferrina.



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:

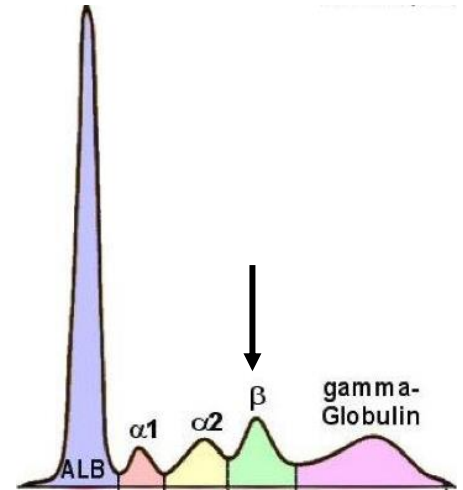
ridotta incorporazione del rame nella ceruloplasmina per una mutazione nell'enzima ATP7B.

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

Transferrina

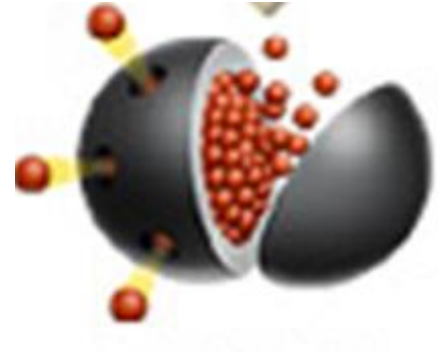
- È deputata al trasporto del ferro nel plasma, ai siti di deposito (fegato e cellule reticolo-endoteliali) ed ai tessuti che utilizzano ferro.

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



Proteina di deposito

Ferritina

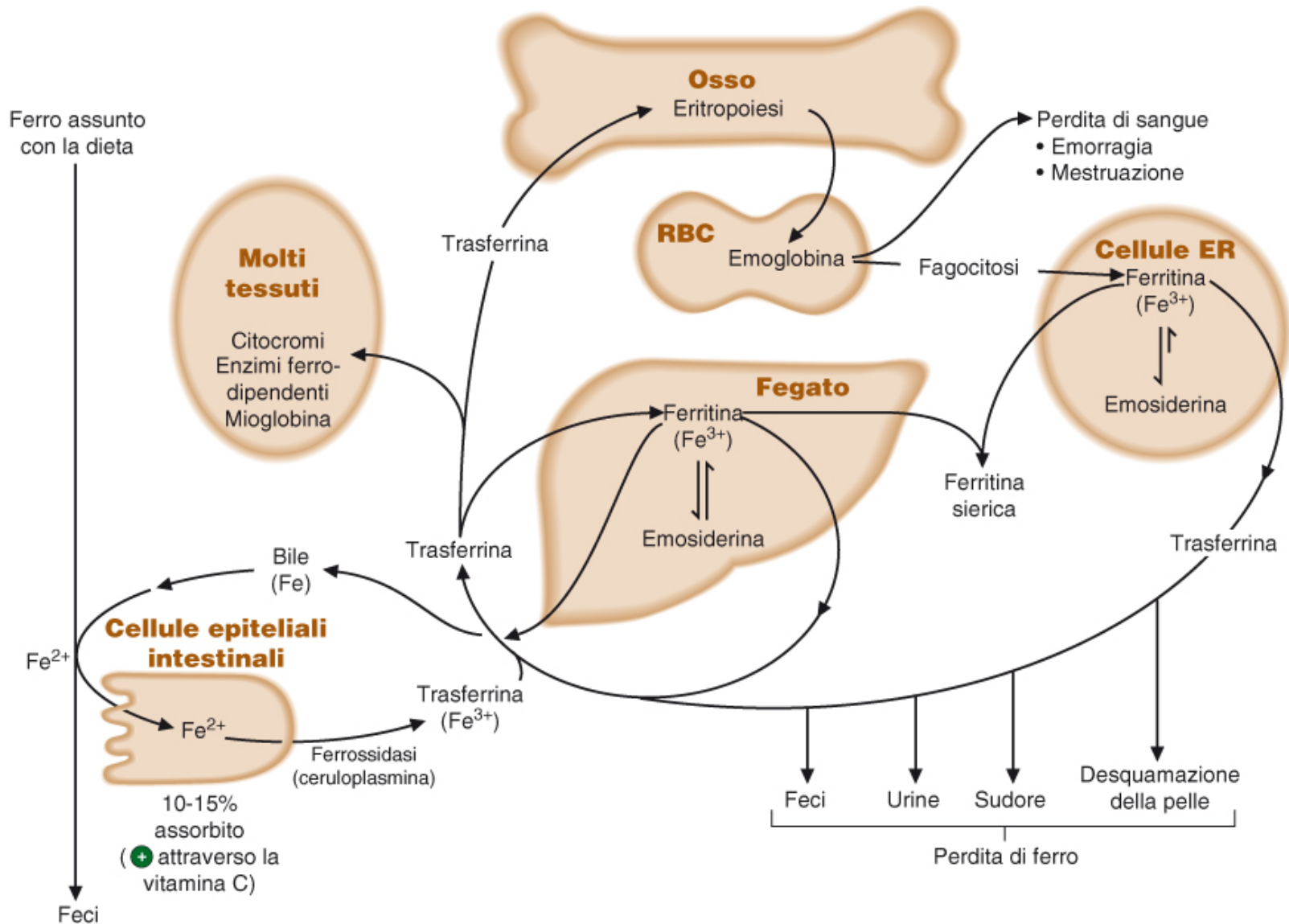


Proteina di deposito del ferro (Fe^{3+})
intracellulare (fegato, milza, midollo osseo).

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**).

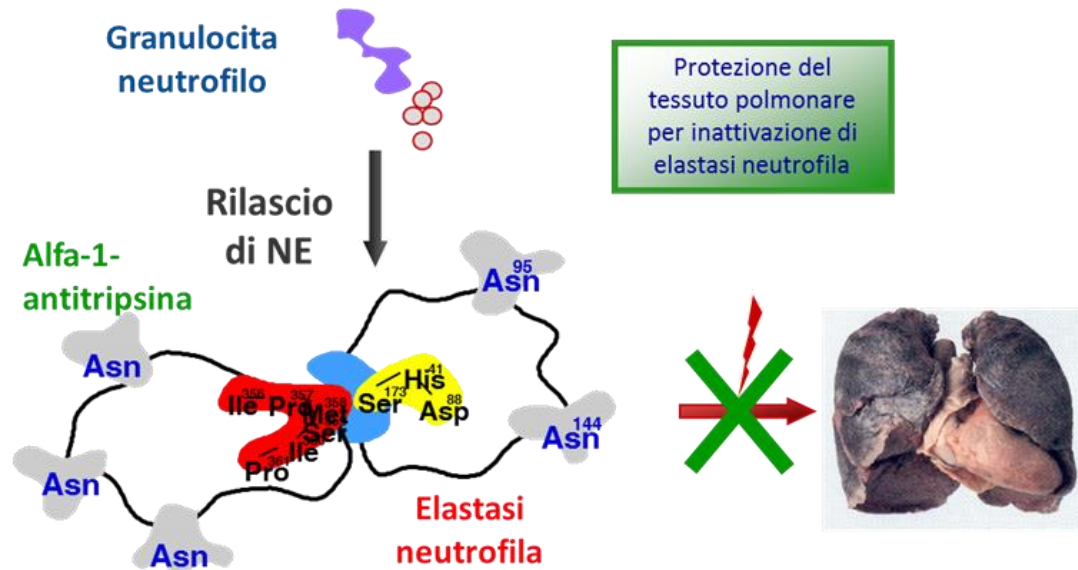
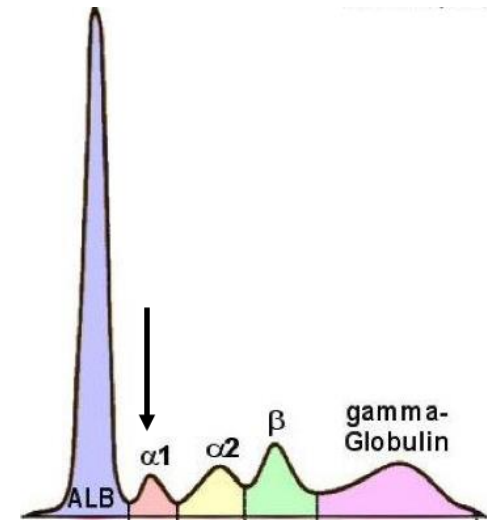
Metabolismo del ferro



Inibitori di proteasi

Alfa1-antitripsina (frazione alpha 1 globuline)

- Importante **inibitore** dell' **elastasi** dei neutrofili e di altre serina proteasi (es chimotripsina, trombina, proteina C attivata, fattore XI). E' la principale serpina del plasma.



Alfa1-antitripsina

↑ 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

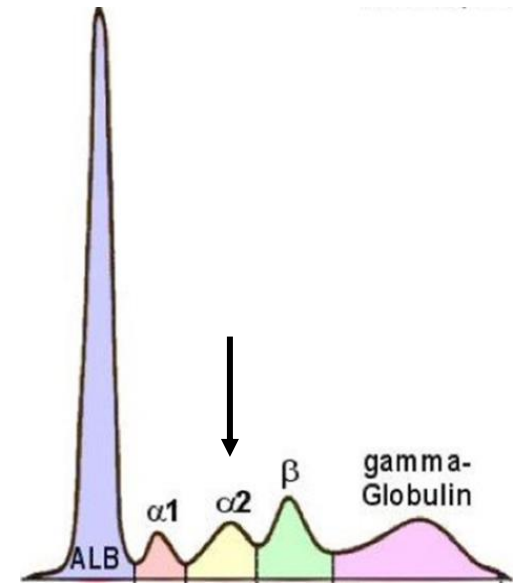
ETEROZIGOSI

Si può manifestare con ↑ suscettibilità a malattie polmonari

Alfa2-macroglobulina

(frazione alpha 2 globuline)

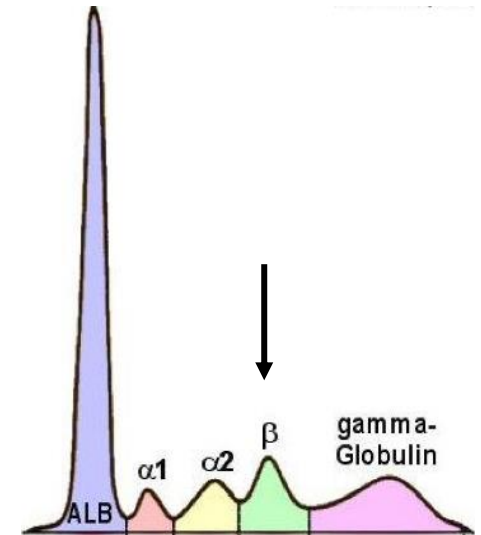
È un potente **inibitore di proteasi** della coagulazione, della fibrinolisi (plasmina) e di proteasi rilasciate dai neutrofili durante i processi infiammatori, che degradano il collagene, l'elastina e altre proteine della matrice extracellulare



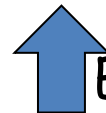
Componente C3 del Complemento

Complemento: 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'**.

Interagendo con le membrane conducono alla lisi delle cellule batteriche o virali, promuovendo il reclutamento di cellule fagocitarie, di linfociti B e T.



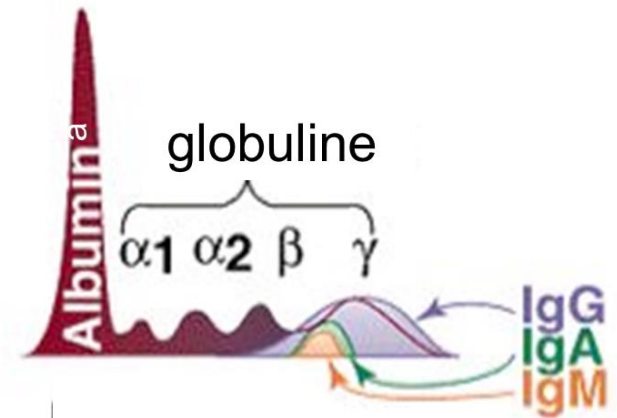
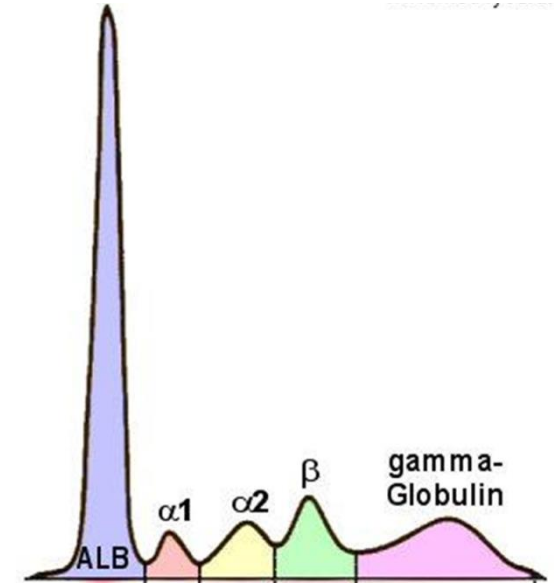
Es Malattie autoimmuni



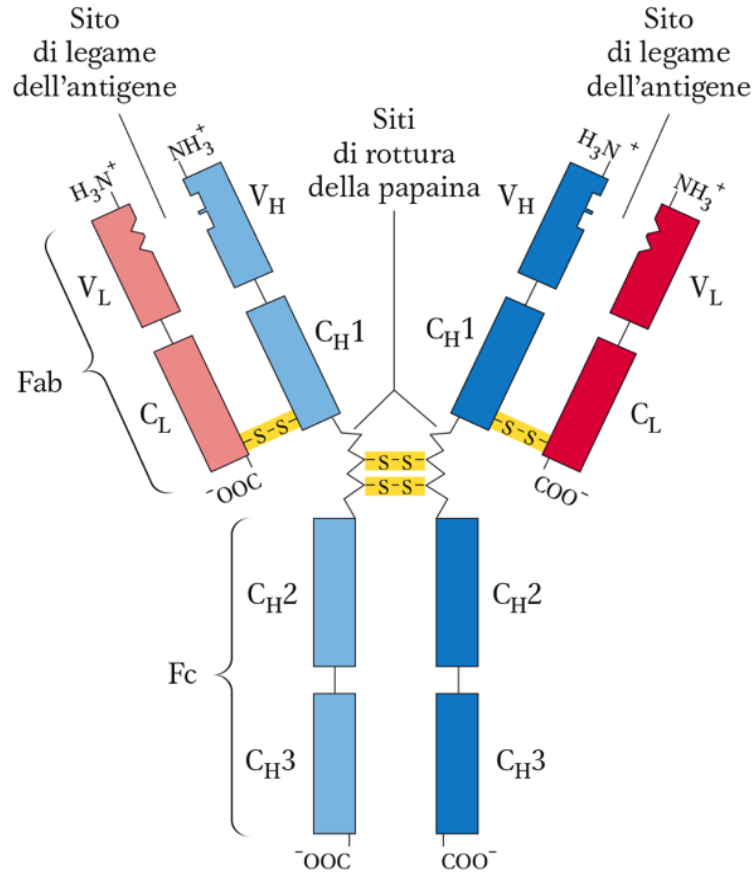
Es. Fase acuta (dopo 5-6 giorni)

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.

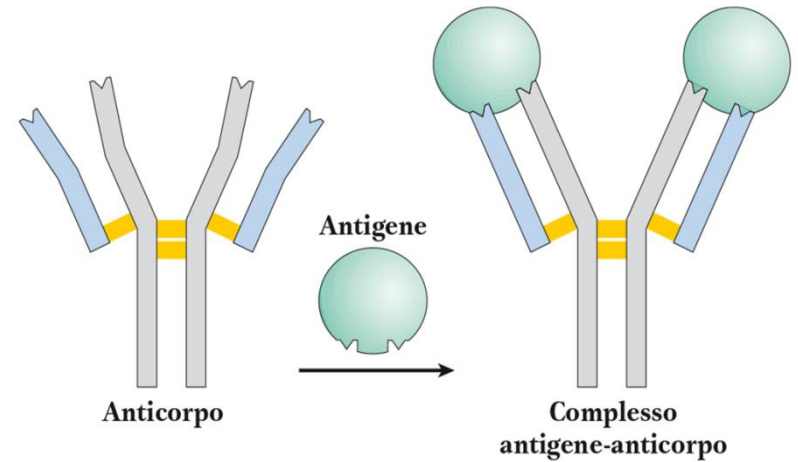


Struttura di una immunoglobulina G



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' abbondanti, 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 principalmente nelle secrezioni, lacrime, saliva, latte, muco intestinale e bronchiale
- sono una barriera antiseptica di protezione per le mucose

Le immunoglobuline

IgM

- Sono la prima forma di anticorpo prodotto dai linfociti B, fase precoce della risposta immunitaria primaria.
- Sono prevalentemente intravascolari (struttura pentamerica ad elevata massa molecolare)

IgE

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

Ig D

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

Gammapatia Policlonale: con aumento di molte classi di immunoglobuline

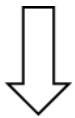
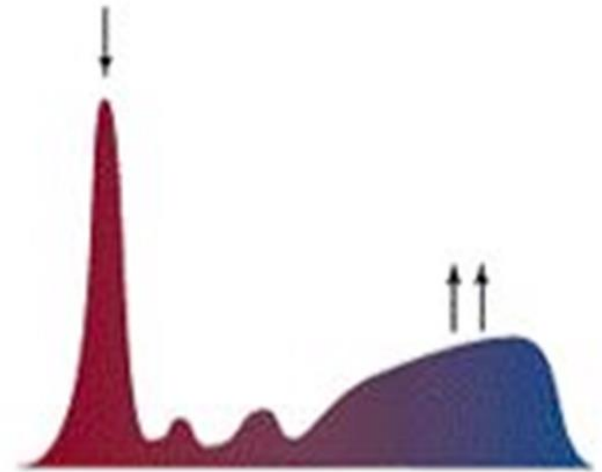


Epatopatie croniche (epatite cronica, cirrosi epatica)

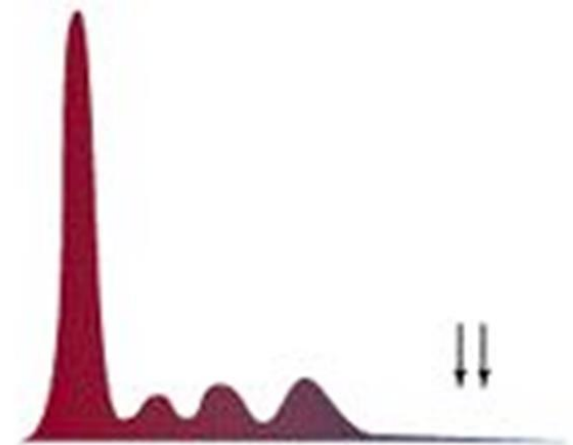
Infezioni congenite

Infezioni batteriche acute e croniche

Parassitosi

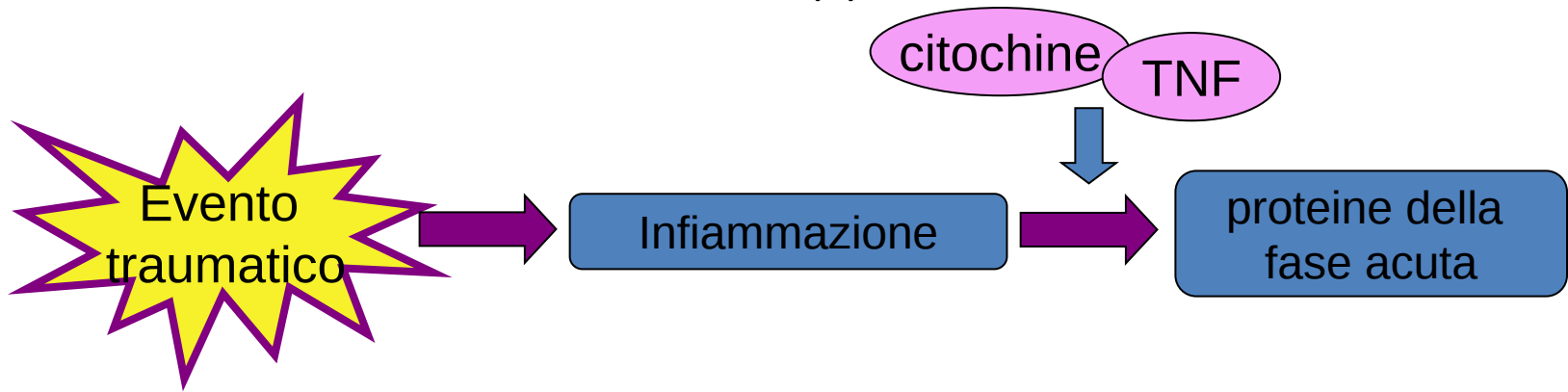


La diminuzione della sintesi di immunoglobuline è clinicamente associata ad una **ridotta resistenza alle infezioni** (deficit immunitari)



Proteine della fase acuta

La "risposta di fase acuta" e' una risposta sistemica non specifica in seguito a stress o infiammazione causati da un intervento chirurgico, un trauma, durante processi infettivi o durante lo sviluppo di tumori

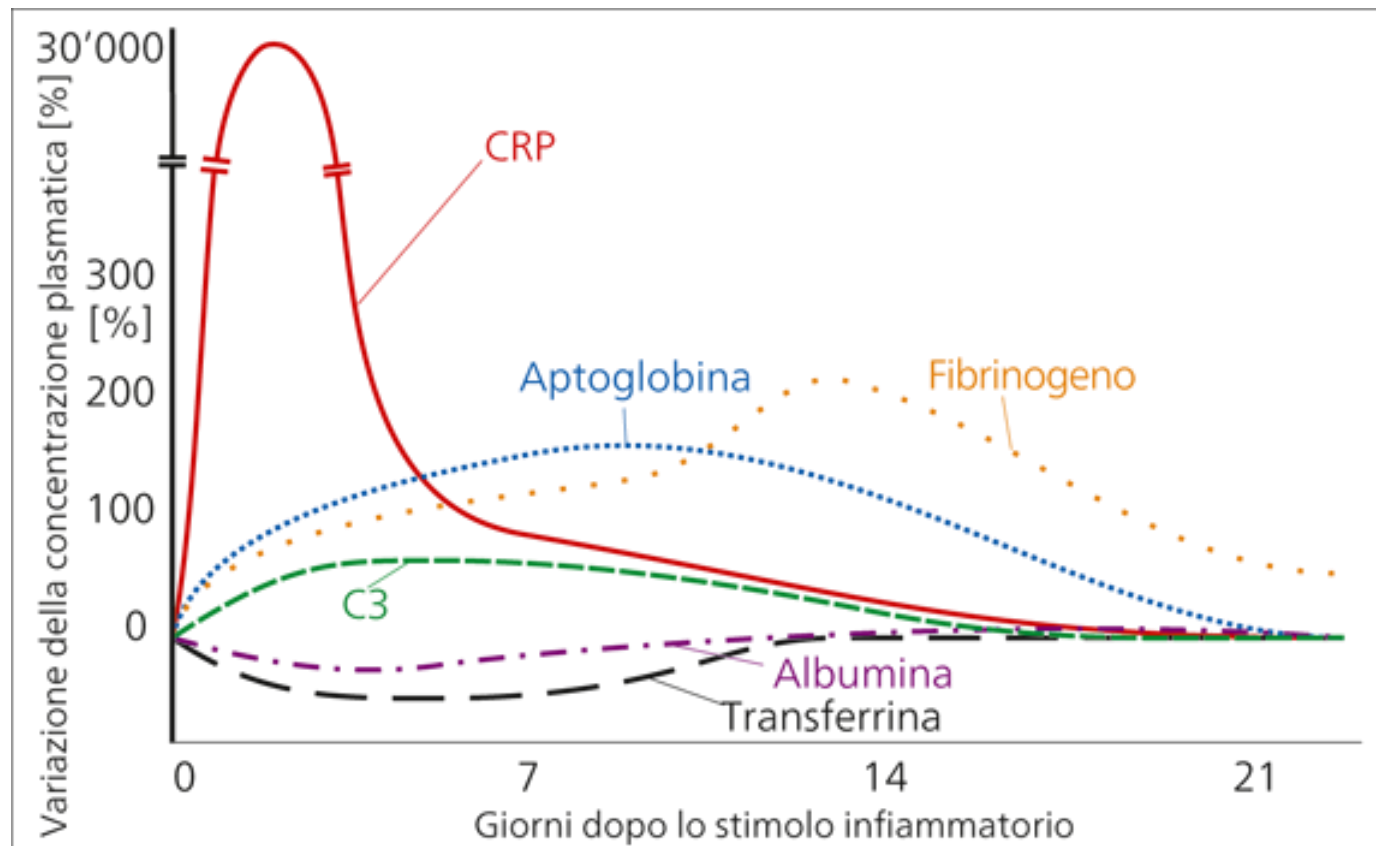


- Proteina C reattiva
- Amiloide A
- Alfa-1 antitripsina
- Aptoglobina
- C3
- Fibrinogeno

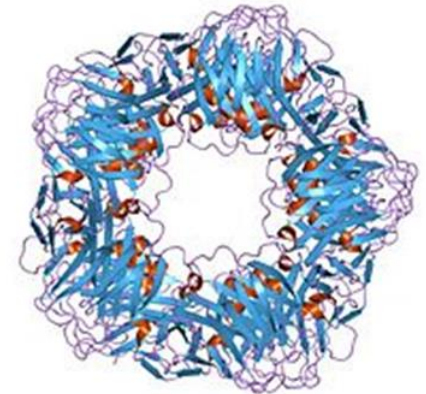
aumentano

- 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. I suoi livelli possono aumentare anche di decine-centinaia di volte durante la fase acuta.
- La sua emivita è costante e i suoi livelli sierici sono correlati al tasso di produzione.
- E' coinvolta nel legame con polisaccaridi, fosfolipidi e complessi polianionici, presenti sulla membrana di cellule morte, batteri etc) **stimolando** l'attacco delle proteine del **complemento** e la **fagocitosi** mediata dai macrofagi.
- Il dosaggio della PCR è usata per valutare la presenza e l'entità della **risposta flogistica**.
- **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

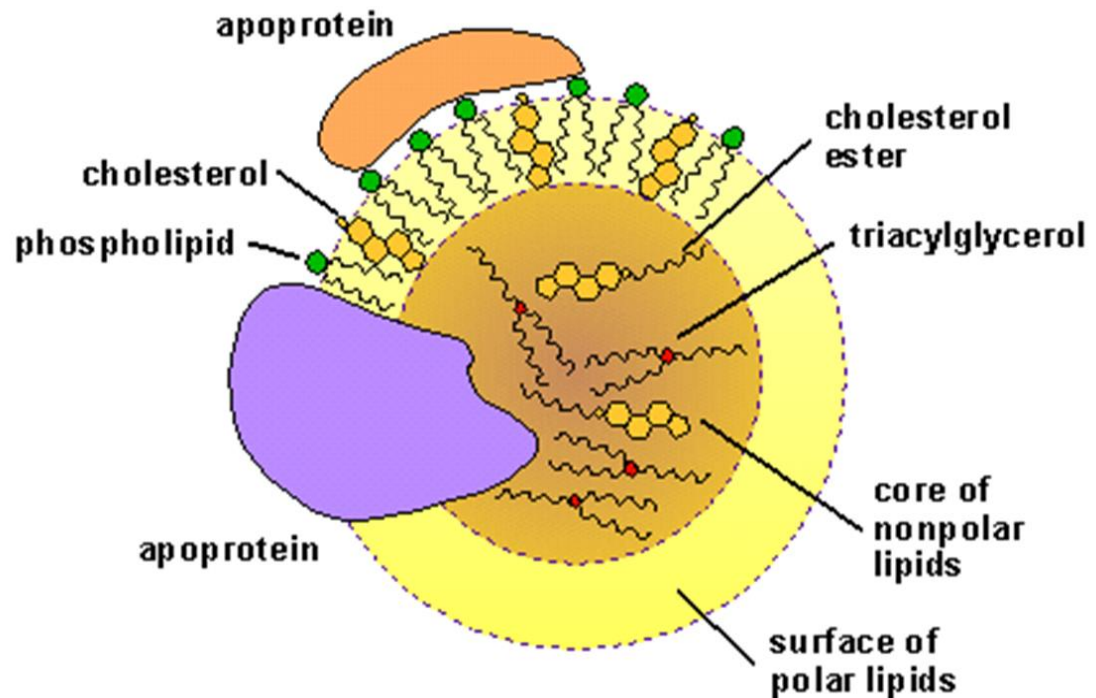
Le lipoproteine

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

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

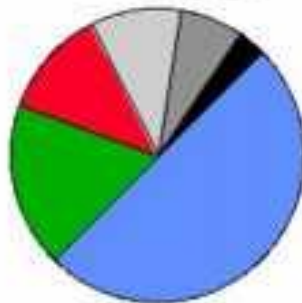


Composition of complex lipoproteins

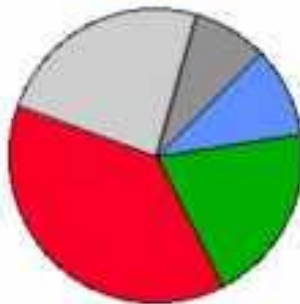
Chylomicron



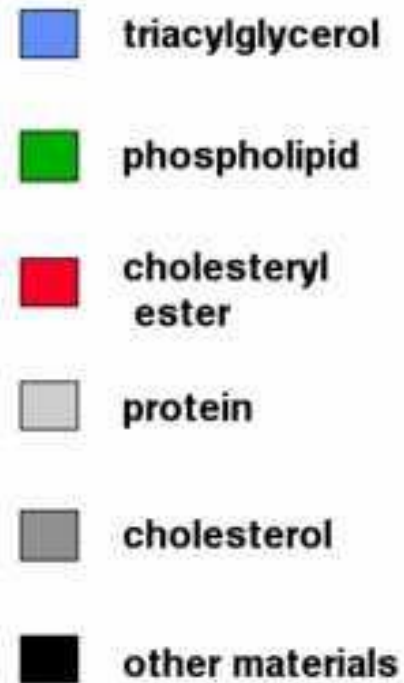
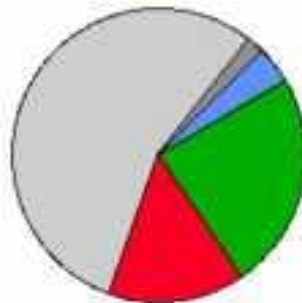
VLDL



LDL



HDL



Classificazione delle lipoproteine

Mediante ultracentrifugazione sono separabili in base alla loro diversa densità:



CM



VLDL



IDL



LDL



HDL

**Maggiore
proteina**

ApoB 48
ApoCII

ApoC-III
ApoCII

ApoE
ApoCII

ApoB100
ApoCII

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 pressochè 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