

A VÉRPLAZMA FEHÉRJÉI

OKTATÁSI SEGÉDANYAG ORVOSTANHALLGATÓK RÉSZÉRE

BIOKÉMIA INTÉZET

szerkesztette: dr. Keresztes Margit és dr. Görbe Anikó

A VÉRPLAZMA ÉS A VÉRSZÉRUM KÖZTI KÜLÖNBSÉG

vérplazma: vérplazmának nevezzük a vért az alakos elemek nélkül

vérvétel esetén alvadásgátlót tartalmazó vérvételi csövet használunk (citrát, EDTA stb.) és az alakos elemek ülepedése után a plazma alkotja a felülúszó frakciót

vérszérum: vérszérumnak nevezzük a vérplazmát az alvadási faktorok nélkül (pl. fibrinogén és egyes alvadási faktorok bomlástermékei pl.: FDP)

vérvétel esetén ún. natív csövet használunk, melyben nincsen adalékanyag, így az alvadási folyamat azonnal megindul és centrifugálás után a szérum alkotja a felülúszó frakciót

A VÉRPLAZMA FŐ ÖSSZETEVŐI

1. víz
2. ionok
3. gázok (oldott O₂, CO₂, N₂)
4. tápanyagszármazékok (glükóz, szabad zsírsavak /FFA/)
5. anyagcseretermékek/ lebontási termékek (karbamid, kreatinin, húgysav)
6. fehérjék
 - plazmafehérjék (nem enzimek)
 - plazma enzimek (pl.: LPL/lipoprotein lipáz)
 - szöveti enzimek (pl.: ASAT, ALAT, LDH, CK stb.)
 - fehérjehormonok
 - adhéziós fehérjék (pl.: fibronektin)
 - raktárfehérje (pl.: ferritin)
7. nem fehérje hormonok (aminosavszármazékok, szteroidok)

A PLAZMAFEHÉRJÉK ÁLTALÁNOS JELLEMZŐI

szintézis:

- legtöbb fehérje a májban szintetizálódik, kivéve bizonyos hormonokat és a γ -globulinokat, melyeket a plazmasejtek termelnek
- a szintézis általában membránhoz kötött poliriboszómákon történik (rER \rightarrow sER \rightarrow Golgi \rightarrow szekretoros vezikulák)
- a szintetizálódott preproteineken poszttranszlációs módosítások történhetnek
 - \Rightarrow proteolízis
 - \Rightarrow glikoziláció
 - \Rightarrow foszforiláció

glikoproteinek, glikoziláció jelentősége:

- a kapcsolódott oligoszacharid láncok számos funkciót hordoznak
- a terminális cukor általában fukóz vagy szialsav, lehet még galaktóz vagy mannóz
- ⇒ befolyásolják a fehérje fizikokémiai tulajdonságait
- ⇒ védenek a proteolízis ellen pl.: szialsav (lásd féléletidő)
- ⇒ részt vesznek a sejt-sejt, a sejt-extracelluláris mátrix kapcsolat kiépítésében
- ⇒ fehérjefunkcióhoz szükséges (pl.: VIII. faktor, cöruoplazmin)
- ⇒ befolyásolja az antigenitást (szialsav↓, fukóz↑)

polimorfizmus (genetikai variációk):

pl.: α1-antitripszin, haptoglobin, transferrin, cöruoplazmin

jellemző féléletidő (T1/2) a keringésben:

pl.: albumin 20 nap (albuminvesztés esetén →T1/2↓)
 haptoglobin 4 nap
a szialsav lehasítása csökkenti a féléletidőt

A PLAZMA ÖSSZFEHÉRJE SZINT

meghatározás: a hagyományos fehérjemeghatározások nem specifikusak, az összes a mintában jelenlevő fehérje reagál, a lehetséges mérési módszereket lásd a gyakorlati jegyzetben

normál szérumszint: 60-80 g/l, változása csak összegszerű következtetésekre alkalmas

szérumszint csökkenés:

- súlyosan hiányos táplálkozás
- malabsorptio-szindróma (felszívódási zavarok)
- súlyos májparenchyma-károsodás (pl. cirrhózis)
- antitesthiány szindróma
- előrehaladott tumorok
- veleszületett analbuminaemia (igen ritka)
- fokozott fehérjevesztés gyomor-bél csatornán keresztül
- fokozott fehérjevesztés vesén keresztül (nefrózis szindróma)
- súlyos égés, vérzéses sokk

szérumszint emelkedés:

- súlyos exsiccosis
- monoklonális gammopathia, mely esetben a plazmasejtek nagy mennyiségű ún. paraproteint termelnek (pl.: plasmocytoma, Waldenström-féle makroglobulinémia)

AZ ELEKTROFORETIKUS FRAKCIÓK LEGFONTOSABB PLAZMAFEHÉRJÉI

I. PREALBUMIN-TRANSZTIRETIN

funkció: -tiroxinkötés
-retinolkötő fehérjével komplexet képez

szérumszint csökkenés: súlyos májbetegségben

II. ALBUMIN

jellemzői: -molekulatömege 68 kD
-egy polipeptid lánc (13 domén)
-nem tartalmaz oligoszacharid láncot, az egyetlen egyszerű plazmafehérje
-ellipszoid alak (plazmaviszkózitást nem növeli)

szintézis: -májban (12g/nap) (preprotein alakban, rER-szignálpeptid levágása)
-normál szérum koncentráció: 40-60 g/l

funkció: -kolloidozmotikus nyomás 80%-nak fenntartásáért felelős
amennyiben a Starling erők által fenntartott egyensúly megváltozik, ödéma alakulhat ki
(pl.: fehérjehiányos táplálkozás, vénatágulat, nyirokérelvezetési, keringési elégtelenség)

-szállítás -ionok (Ca^{++} , Cu^{++} , Zn^{++})
-indirekt bilirubin
-zsírsavak (FFA)
-bizonyos szteroid hormonok
-methemoglobin
-gyógyszerek (pl.: penicillin, szulfonamidok, aszpirin, dikumarol)

-protein tartalék: éhezésben a fehérjék egy részét is energiatermelésre használja a szervezet, először az albumin és az izomfehérjék lebontása kezdődik meg (glükoneogenezis)

szérumszint csökkenés: -szintézis csökken májbetegségekben
-fokozott veszteség (vesebetegség, bélbetegség, égés, vérzés)
-tumor
-gyulladás

szérumszint emelkedés: -hipoglobulinémiában kompenzatórikus szintézis növekedés
-exszikkózis (kiszáradás) esetén relatív emelkedés

genetikai defektus: ANALBUMINÉMIA
etiológia: mutáció (hibás splicing)
tünet: csak mérsékelt ödéma (más fehérjék pótolják)

terápiás albuminadás: -súlyos égések
-vérzéses sokk

III. α_1 -FRAKCIÓ

1. TRANSZKORTIN

funkció: kortikoszteroid kötés

2. TIROXIN KÖTŐ GLOBULIN

funkció: T3, T4 kötés

3. α_1 -ANTITRIPSZIN

jellemzői: -52-54 kD

-egy polipeptidlánc (3-4 oligoszacharid lánc)

-proteinázkötés helye Met³⁵⁸ (aktív hely központja)

-dohányzás esetén a Met³⁵⁸-ből Met³⁵⁸-szulfoxid keletkezik, ezáltal az antiproteáz aktivitása megszűnik

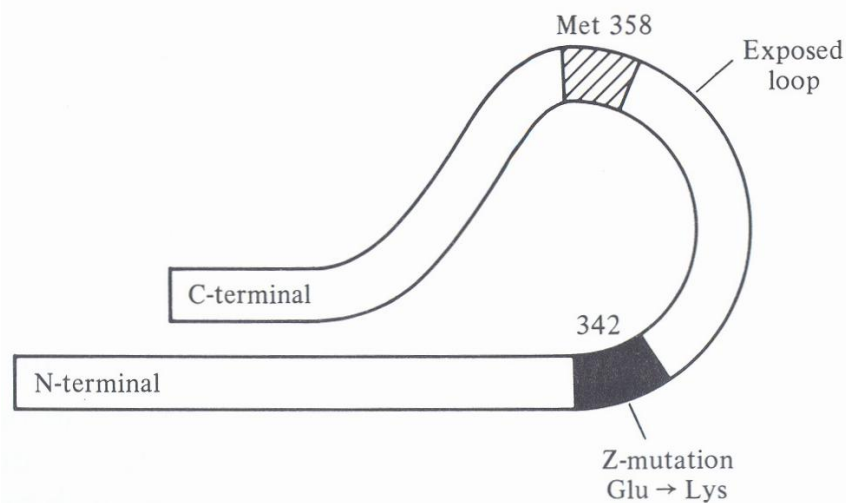


Fig. 1.12. The 'molecular mousetrap' of α_1 -antitrypsin.

Az α_1 -antitripszin szerkezete

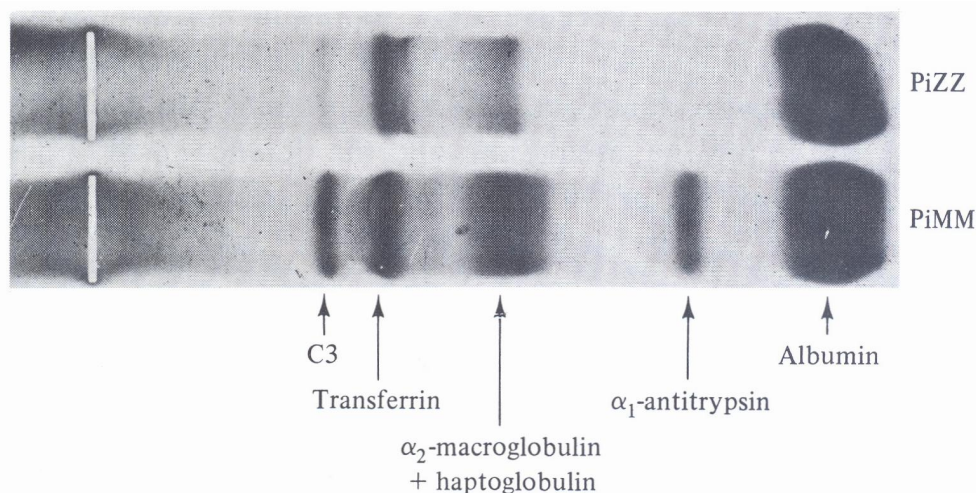
szintézis: májsejtek és makrofágok

funkció:

- fő proteázgátló a vérben (vér antitripszin aktivitásának 90%-át adja)
- Ser proteázgátló -gátolja a tripszint, az elasztázt (komplekképzés 1:1)
- gyulladásos reakció sebességét befolyásolja
- akut fázis fehérje

genetikai polimorfizmus:

- kb. 30 változat
- egészséges fenotípusa: MM (100% aktivitás)
- heterozigóta: MZ, MS, SZ (kb 40-75% aktivitás)
- homozigóta: pl.: ZZ (aktivitás 15%)
- Európában és Amerikában gyakori, főleg az északi területeken



Az α_1 -antitripszin hiány elektroforetikus képe

szérumszint emelkedés: -heveny gyulladás
-terhesség, ösztrogénkezelés

genetikai defektus: EMFIZÉMA/TÜDŐTÁGULAT

etiológia: ZZ fenotípus, kevés fehérje szintetizálódik

patobiokémia: -tüdőgyulladás esetén, a szervezet válaszreakciója során aktiválódnak a makrofágok és a granulociták a tüdőben, és aktív proteázokat termelnek (pl.:elasztáz)
-az antiproteáz védelem csökkent vagy egyáltalán nincsen, így az elasztin tartalmú rostok károsodnak, az alveolusok fala is károsodik
-az alveolusok egybenyílnak, így csökken az aktív légzőfelület és kialakul az emfizéma

terápia: -iv. α_1 -antitripszin
génterápia kísérletek (géninzertálás a légzőhámot fertőző egyik adenovírusba)

MÁJBETEGSÉG/HEPATITISZ-CIRRHÓZIS

etiológia: ZZ mutáció Glu³⁴²→Lys³⁴² (a mutáns fehérjében nincsen galaktóz és szialsav, a glükózamin tartalom csökkent, polimerek alakulnak ki)

patobiokémia: a mutáns fehérjék aggregációja a májsejtek ER-ban

tünet: korai (fiatalkori) májbetegség

terápia: májtranszplantáció

4. α_1 -ANTI-KIMOTRIPSZIN

jellemzői: oligoszacharidokban gazdag glikoprotein

funkció: -antiproteáz
-akut fázis fehérje

5. α 1-SAVI GLIKOPROTEIN/OROZOMUKOID

- jellemzői:*
- nagyon magas oligoszacharid tartalom (40%)
 - 16 terminális szíálsav-heterogenitást biztosítja
 - egy polipeptid lánc (hasonlóság immunglobulin és haptoglobin részekkel)
 - felezési ideje 5-6 nap, égéses betegeknél 2 nap
- funkció:*
- akut fázis fehérje
 - immunválasz (T és B limfociták) és bakteriális fagocitózis (granulociták) gátlása
- szérumszint emelkedés:*
- terhesség
 - malignus tumorok (rosszindulatú daganatok)
 - gyulladás

6. α 1-LIPOPROTEIN (HDL)

- jellemzői:* lsd.: lipoprotein anyagcsere
- genetikai defektus:* TANGIER-KÓR (An- α -lipoproteinémia)
- etiológia: hiányoznak a normális nagy sűrűségű lipoproteinek (HDL), csak egészen kis mennyiségű atípusos- α -lipoprotein mutatható ki
- patobiokémia: hiányoznak a normális HDL-t felépítő apoproteinek (A-I, A-II, C-I,-II,-III), az apoC-II, mint LPL aktivátor hiányában elmarad a VLDL-LDL átalakulás, és egy kórosan magas TG tartalmú β -lipoprotein jelenik meg, míg a plazma koleszterin és foszfolipid koncentrációja erősen csökkent
- tünetek:
- tonsillák megnagyobbodása
 - koleszterinészterek lerakódása különböző szövetekben

7. α 1-FÖTOPROTEIN (AFP)

- jellemző:* karcinoembrionális protein
- funkció:* immunszuppresszió
- szérumszint emelkedés:*
- malignus tumorok (máj tumorok tumor markere)
 - terhesség
 - magzati fejlődési rendellenesség (pl.: nyílt gerinc)

IV. ALFA 2 FRAKCIÓ

1. CÖRULOPLAZMIN

- jellemzői:*
- 160 kD, kék színű (réz!) glikoprotein
 - a terminális szabad szíálsav lehasítása után a T1/2 csökken
 - 6 rézatomot köt erős kötésben (az albumin kevésbé erősen köti a rézet, könnyen leadja)

szintézis: májsejtekben polimorfizmus jellemző (10 fenotípus)

funkció: -réz megkötése és szállítása (plazma réztartalom 90%-nak szállításáért felelős)
-Fe⁺⁺ oxidáz aktivitás (Cu függő)/ Fe⁺⁺ → Fe⁺⁺⁺ → transzferrinhez kötődik
-akut fázis fehérje

szérumszint csökkenés: -májbetegségek
-Wilson-kór, Menkes-kór
-kortikoszteroid
-újszülött és gyermekkorban

szérumszint emelkedés: -ösztrogén hatásra

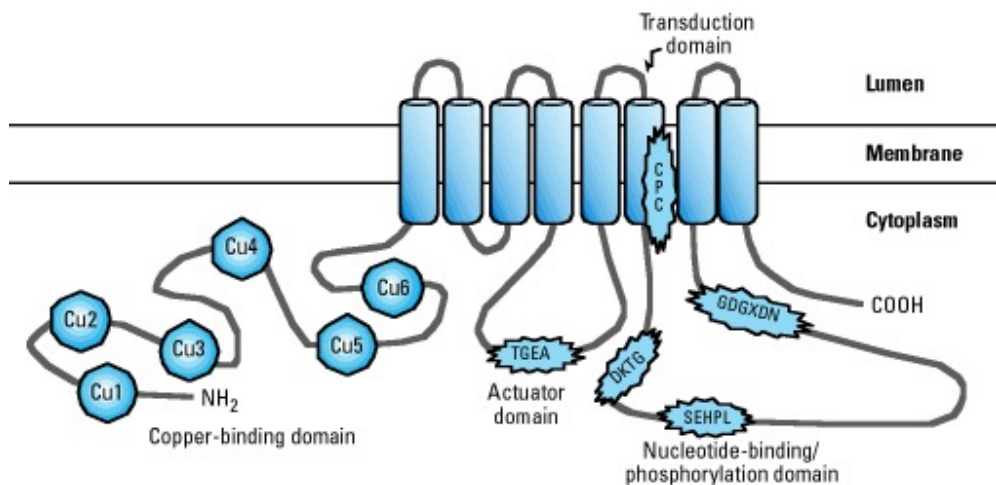
réz

funkció: -elektrontranszport (akceptor, donor)
-reakciók: diszmutáció (Cu függő SOD)
oxigenizáció (citokrom c oxidáz, mono-amino-oxidáz /MAO/, Lys oxidáz)
szabadgyökös reakciók (Fenton, Haber-Weiss, lipidperoxidáció /LPO/)

forgalom: -szervezet réztartalma: kb. 100 mg (csont, máj, vese, izom)
-napi bevitel: 2-4 mg
-felszívódás: 50% gyomor, vékonybél eleje

sejtekben: -metallotioneinek találhatóak, nagy Cu tartalmú fehérjék (főleg máj, vese, bél)
-a tárolás nem toxikus formában történik a Cu szabadgyök reakciók megelőzésére

transzport a sejtekből: **Cu-ATPáz** felelős érte (ATP függő export)
típusai a) általános (májban kevésbé, mindenütt máshol)
b) májra jellemző (+vese, placenta)



A Cu-ATPáz szerkezete

- genetikai defektus:** WILSON-KÓR
- etiológia: -b típusú Cu-ATPáz mutációja
-autoszomális recesszív öröklésment
- patobiokémia: -a Cu nem választódik ki az epével, rézmérgezés következik be
-a réz kapcsolódása az apo-cöruoplazminal gátolt
-rézfelhalmozódás: máj, agy, kornea
- tünetek: késői gyermekkortól figyelhetők meg
-májbetegség (hepatitisz, cirrhózis)
-IR tünetek (réz felhalmozódás a bazális ganglionokban)
-hemolitikus anémia
-jellegzetes szemtünet a Kayser-Fleischer gyűrű a korneán (zöld vagy aranyszínű lerakódás a Descemet membránban)
- MENKES KÓR (kinky, steely hair disease/göndör, acélos haj betegség)
- etiológia: - a típusú CuATPáz mutációja
-X-hez kötött öröklésment (csak fiúk betegszenek meg)
- patobiokémia: -intracelluláris réz mérgezés (sejtekben felhalmozódik a Cu, bélhámsejtekben is)
-a rézdependens enzimek aktivitása csökken, mert a rézbeépülés csökken
- tünetek: születéstől fogva
-abnormális haj (mint rézhiányos diéta esetén a juhok abnormális gyapjúja)
-idegrendszeri károsodás-degeneráció
-kötőszövet, erek degenerációja

<u>diagnózis</u>	<u>Wilson</u>	<u>Menkes</u>
se Cu ⁺⁺	↓	↓
se cöruoplazmin	↓	↓
májbiopsia Cu	↑ (>250 µg/g)	↓

2. HAPTOGLOBIN

- jellemzői:** -90 kD
-4 alegységből áll: 2 nehéz (β) és 2 könnyű (α) lánc
-Ig- és tripszinszerű szakaszok
-polimorfizmus : 3 forma (Hp1-1, 2-1,2-2)
-polimerizációs hajlam (2-1,2-2)
- funkciói:** -a hemoglobinnal nem kovalens komplexet képez (globin résszel kapcsolódik)
-felezési ideje 4 nap, a Hp-Hb komplexnek kb. 90 perc
-akut fázis fehérje
- szintézis:** -máj (lép, nyirokcsomók)

anyagcsere: -Hp-Hb komplexek→máj (lép, csontvelő)→felvétel és lebontás

szérumszint emelkedés:
-gyulladás
-tumor
-szövetkárosodás

szérumszint csökkenés:
-súlyos hemolízis
-májkárosodás

3. α_2 MAKROGLOBULIN

jellemzői: -720 kD
-4 AE, kis oligoszacharid tartalom
-különleges belső ciklikus tioészter kötés (Cys-Glu)
-polimorfizmus
-az α_2 frakció fő komponense

funkció: -panproteáz inhibitor (irreverzibilis kötést képez)
-Ser proteázok pl.: tripszin, kimotripszin, trombin, elasztáz, kallikrein
-tiolproteázok pl.: katepszin B
-karboxilproteázok pl.: katepszin D, sav. proteázok
-fémproteázok pl.: kollagenáz, bakteriális neutrális proteáz
-egyéb pl.: karboxipeptidáz A

-citokinek, limfokinek reverzibilis kötése pl.: PDGF, TGF- β
-immunkomplexek kötése, immunreakciók befolyásolása
-ionok kötése (pl.: Zn, Ni, Li)

anyagcsere: α_2 -MG-proteináz komplex → makrofágok (receptoruk LRP típusú /LDL receptor related protein/)
-féléletidő α_2 -MG esetében 10 nap, komplex esetében 8 perc

szintézis: -májsejtek
-monociták, limfociták, megakariociták
-asztrociták
-fibroblasztok

szérumszint emelkedés:
-gyermekkor
-májbetegségek
-diabetes mellitus
-gammopátiák

szérumszint csökkenés: akut pankreatitisz (hasnyálmirigy gyulladás)

4. PROTROMBIN

5. ANTITROMBIN III

6. ERITROPOETIN

funkció: „vérképző” hormon, hatására emelkedik a vvt szám

szintézis: vese

V. BETA FRAKCIÓ

1. HEMOPEXIN

jellemzői: -57 kD
-erősen glikozilált fehérje

funkció: -szabad hem megkötése
-akut fázis fehérje

szérumszint emelkedés: tumorok

szérumszint csökkenés: vese és máj megbetegedések

2. TRANSZFERRIN

jellemzői: -80 kD, glikoprotein
-több mint 20 formája létezik

funkció: Fe³⁺ szállítás (2/mol), melynek jelentősége egyrészt a vasmentés, másrészt a sejtek megóvása a mérgező szabadvastól

vasforgalom: -vasfelvétel 1 mg/nap
-vasvesztés 1 mg/nap
-naponta kb. 20 ml vvt kerül lebontásra, melyből 25 mg vas származik
-a keringésbe jutó hemoglobint a haptoglobin, a szabad hem csoportot a hemopexin szállítja a máj felé
-a keringésben a transferrin szállítja a vasat, mely komplex a transferrin receptoron keresztül, receptor mediált endocitózissal jut a sejtbe, ott a lizoszómákban a vas felszabadul és a raktározásra kerülő vas a ferritinhez kötődik

szintézis: -májban történik
-transzlációs kontroll alatt áll: a tárolt mRNS vas érzékeny elemet tartalmaz, így magas vasszint esetén a Tf receptor szint csökken, a ferritin emelkedik, míg alacsony vasszint esetén fordítva

szintézis↑: -vérvesztés
-ösztrogén
-csecsemőkor
-akut hepatitisz
-vashiány (főleg nőknél, időseknél, vegetáriánusoknál alakul ki könnyedén), ilyen esetben nő a teljes vaskötő kapacitás

3. FERRITIN

jellemzői: -440 kD, 24 alegységből áll
-micelláris fázisban vesz körül 3-4500 Fe⁺⁺⁺ iont (23% a vastartalma)

funkció: -vastárolás
-Fe⁺⁺ oxidáz aktivitás

szintézis: -máj, lép
-csontvelő
-tumor sejtek
-monociták, limfociták, granulociták

4. FIBRINOGEN

5. ALVADÁSI FAKTOROK VIII, IX, X, XIII

6. PLAZMINOGEN

7. C-REAKTÍV PROTEIN (CRP)

jellemző: reakció Pneumococcus C poliszachariddal

funkció: gyulladásos reakcióban a komplement rendszer aktiválása

8. FIBRONEKTIN

funkció: adhéziós fehérje

9. SZEX HORMON KÖTŐ GLOBULIN (SHBG)

funkció: tesztoszteron, ösztradiol kötése

10. β2 MIKROGLOBULIN

funkciói: -immunfolyamatokban vesz részt
-a HLA antigén alkotóeleme

11. KOMPLEMENT

12. β -LIPOPROTEIN (LDL)

jellemzői: lsd.: lipoprotein anyagcsere

genetikai defektus: A- β -LIPOPROTEINÉMIA

etiológia: -az apolipoprotein B teljes hiánya

patobiokémia: -minden lipoprotein, mely tartalmazza ezt az apoproteint, hiányzik a plazmából

-orális zsírbevitel után elmarad a normális posztprandiális hiperlipémia

-a trigliceridek nem szállítódnak el a szintézis helyéről, hanem felhalmozódnak a szervekben (máj, bélfal)

-a plazmában csökken a lipidek koncentrációja

tünetek: -hasmenés, zsírszéklet

-idegrendszeri tünetek (izomgyengeség, tremor, ataxia stb.)

-szemészeti lelet (látásromlás, látótérbeszűkülés)

terápia: -közepes szénláncú zsírok bevitele és zsírolékony vitaminok adása

13. pre- β -LIPOPROTEIN (VLDL)

jellemzői: lsd.: lipoprotein anyagcsere

VI. GAMMA FRAKCIÓ

IMMUNGLOBULINOK

jellemzői: -4 alegység, 2 nehéz lánc és 2 könnyű lánc
-hiperváltozó szakaszok, génátrendeződések

szintézis: B limfociták (plazmasejtek)

a többi megtalálható az élettan könyvekben...

...no és még egy kis tudomány

KLINIKAI DIAGNOSZTIKAI JELENTŐSÉG

1. AKUT FÁZIS FEHÉRJÉK (AFP)

funkció: -részvétel a gyulladásos reakcióban: a testidegen anyag (pl. baktérium) izolálása, elpusztítása, a szövetkárosodás minimalizálása, a szöveti védő mechanizmusok és a regeneráció beindítása

komponensei:

<u>1. proteináz gátlók</u> - α 1-antitripszin - α 1-antikimotripszin	<u>2. fémkötők</u> haptoglobin hemopexin cöruoplazmin	<u>3. komplement rendszer</u> C2, C3, C4, C5, C9 C1 gátló C4 kötő fehérje
<u>4. véralvadási tényezők</u> fibrinogén von Willebrand faktor	<u>5. más fehérjék</u> orozomukoid C reaktív protein	<u>6. negatív</u> albumin transzferrin AFP

szérumszin változás:

- akut gyulladásos reakció
- krónikus gyulladásos reakció
- tumорок
- szövetkárosodás

szintézis: -máj (transzkripció fokozása citokinek pl. interleukin-1, -6 hatására ; fehérjeszint-emelkedés: 1,5-1000 x)

- 4-8 óra után emelkedik: CRP, orozomukoid, α 1-antikimotripszin
- 12 óra után emelkedik: α 1-antitripszin, haptoglobin, cöruoplazmin

leállás: kortikoszteroidok, citokin antagonisták hatására (24-48 óra után, normál körülmények között)

2. DIFFÚZ, KRÓNIKUS MÁJKÁROSODÁS

- albumin szintézis csökken
- többi frakció szintézise is csökken
- β - γ bridge képződés figyelhető meg az elektroforetikus képen, melyet főleg a magas IgA szint okoz

3. NEFRÓZIS

szérumszint csökkenés figyelhető meg: -albumin
-Ig

szérumszint növekedés figyelhető meg: -LDL
- α 2-makroglobulin
-haptoglobin

4. TERHESSÉG - ÖSZTROGÉNKEZELÉS

szérumszint növekedés figyelhető meg:

- α 1-antitripszin
- α 2-makroglobulin
- cöruoplazmin
- transzferrin
- orozomukoid
- AFP

szérumszint csökkenés figyelhető meg:

- albumin
- prealbumin
- haptoglobin

5. ÚJSZÜLÖTT - GYERMEK

alig található:

- haptoglobin
- cöruoplazmin
- IgA, IgM
- komplement

magasabb szérumszint: - α 2 makroglobulin

6. MALIGNUS TUMOROK

- akut fázis reakció
- megváltozott glikoziláció (a betegek 80%-ban fokozott)
 - szialiltranszferáz aktivitás \uparrow \rightarrow a sejtmembrán antigenitása \downarrow (máj, tüdőmetasztázis)
 - fukoziltranszferáz aktivitás \uparrow (gastrointesztinális tumorok, emlőkarcinoma)
 - galaktoziltranszferáz aktivitás \uparrow (jó- és rosszindulatú tumorok, pl.: kolon tumor)
- tumor marker fehérjék
 - karcinoembrionális fehérjék pl: AFP