

SANGUE

Gli elementi cellulari del sangue- globuli bianchi, globuli rossi e piastrine- sono sospesi nel plasma. Il normale volume circolante è circa l'8% del peso corporeo (5600ml in un uomo di 70 Kg); il 55% circa di questo volume è costituito da plasma.

Nell'adulto, gli eritrociti, molti leucociti e le piastrine si formano nel midollo osseo. Nel feto , le cellule del sangue si formano anche nel fegato e nella milza. Il midollo cellulare attivo si chiama **midollo rosso**, il midollo inattivo, che è infiltrato di grasso , si chiama **midollo giallo**.

Globuli bianchi:

Normalmente il sangue umano contiene 4.000-11.000 globuli bianchi per microlitro di sangue. Fra questi i **granulociti** (neutrofilo, basofilo, eosinofilo) sono i più numerosi. Gli altri 2 tipi di leucociti normalmente presenti nel sangue periferico sono i **linfociti** e i **monociti, mastociti**. Agendo assieme, queste cellule forniscono al corpo potenti difese contro i tumori e le infezioni virali, batteriche e parassitarie.

Piastrine:

Le piastrine sono corpuscoli piccoli, granuloso, che si aggregano nelle zone di danno vascolare. Sono prive di nucleo e hanno un diametro di 2-4 micrometri, sono circa 300.000 per microlitro di sangue ed hanno in genere un'emivita di 4 giorni. I **megacariociti**, cellule giganti del midollo osseo, le formano estrudendo nel sangue frammenti del loro citoplasma. La membrana delle piastrine contiene recettori per il collagene, per l'ADP, per il fattore di **Willebrand** e per il fibrinogeno. Il loro citoplasma contiene actina, miosina, glicogeno, lisosomi e 2 tipi di granuli:

- **granuli densi**: contengono sostanze secrete in risposta all'attivazione piastrinica: serotonina, ADP, nucleotidi adeninici.
- **Granuli alfa**: contengono fattori di coagulazione e il fattore di crescita derivato dalle piastrine **PDGF** che stimola la cicatrizzazione delle ferite, ed è un potente fitogeno per la muscolatura liscia.

Le pareti dei vasi sanguigni , così come le piastrine, contengono il fattore di Willebrand che, oltre al suo ruolo nell'adesione piastrinica, regola il livello circolante del fattore VIII. Quando la parete di un vaso sanguigno è danneggiata, le piastrine aderiscono al collagene esposto e al fattore W. Tramite i recettori posti sulla loro membrana. Il legame causa attivazione piastrinica, con liberazione del contenuto dei granuli. Si libera **ADP** che causa ulteriore accumulo di altre piastrine (**aggregazione piastrinica**) . La produzione di piastrine è regolata da fattori stimolanti le colonie che controllano la produzione di megacariociti e inoltre dalla **trombopoietina**. Gli anticorpi circolanti proteggono l'ospite legando e neutralizzando alcune tossine e bloccando il legame di alcuni virus, opsonizzano i batteri. Il sistema linfocito-plasmacellule producono 5 tipi generali di Ig. La componente fondamentale è un'unità simmetrica contenente 4 catene polipeptidiche, 2 pesanti e 2 leggere. Ciascuna catena contiene una sequenza variabile ed una costante. I segmenti variabili formano il sito di legame agli antigeni la porzione costante è la parte effettrice, che media le reazioni.

Eritrociti:

I globuli rossi del sangue trasportano in circolo l'**emoglobina**; sono dei dischi biconcavi che si formano nel midollo osseo. Nei mammiferi, perdono il nucleo prima di entrare in circolo. Nell'uomo, sopravvivono in circolo per circa **120** giorni, la normale conta è in media di **5,4** milioni/microlitro di sangue nell'uomo, e di **4,8** nella donna.

PLASMA

Il plasma è la parte liquida del sangue che contiene un numero immenso di ioni, molecole inorganiche e molecole organiche. La massa plasmatica normale rappresenta circa il 5 % del peso corporeo, quindi circa 3500 ml in un uomo di 70 Kg.

Proteine plasmatiche:

Le **proteine plasmatiche** sono suddivise in albumina, globulina e fibrinogeno. La frazione **globulinica** è suddivisa in numerose componenti (alfa, beta, gamma e fibrinogeno). Le proteine plasmatiche sono in una concentrazione di **7 gr/ 100ml** e di queste il 63% è albumina. Tali proteine assolvono a funzioni di trasporto (lipoproteine per il trasporto di lipidi, proteine leganti ormoni), funzioni di riserva, influenzano la pressione colloidosmotica (albumina) ed esercitano funzione tampone per la debole ionizzazione dei loro gruppi $-COOH$ e $-NH_2$. Gli anticorpi circolanti nella frazione globulinica gamma delle proteine plasmatiche si formano nelle plasmacellule. Le altre proteine, in prevalenza, sono sintetizzate nel fegato.

Funzioni del sangue:

- **funzione respiratoria:** trasporto di O_2 e della CO_2 operato da eritrociti e plasma.
- **funzione nutritiva:** veicola i principi nutritivi assorbiti attraverso la mucosa intestinale e tramite il sangue pervengono a tutte le cellule dell'organismo (la prima stazione è data dal fegato).
- **funzione depuratrice:** rimuove dai tessuti i cataboliti e li conduce agli organi emuntori (<8 rene, polmone, cute).
- **trasporto di sostanze (ormoni):** gli ormoni prodotti dalle ghiandole endocrine esercitano la loro azione a distanza dall'organo che li produce.
- **funzioni di difesa:** svolge un ruolo nelle reazioni immunitarie
- **conservazione dell'equilibrio idro-salino:** sia l'assunzione che l'eliminazione di H_2O e di Sali è mediata dal sangue.
- **mantenimento della temperatura corporea:** mantiene la temperatura in tutte le parti dell'organismo. Il calore prodotto è disperso dalla vasodilatazione che fa aumentare la quantità di sangue che giunge alla cute.
- **regolazione del Ph:** contiene sostanze tampone (bicarbonato, fosfati e proteine plasmatiche). Sostanza tampone si chiama una sostanza che è capace di legare o liberare H^+ in soluzione, mantenendo così costante il ph. Uno dei sistemi è l'acido carbonico, il quale si trova parzialmente dissociato in H^+ e HCO_3^- , oppure la reazione catalizzata dall'andirasi carbonica presente in alte quantità negli eritrociti $CO_2 + H_2O = H_2CO_3$ che si dissocerà in H^+ e HCO_3^- , poi le proteine plasmatiche con i loro gruppi amminici e carbossilici si dissociano liberando H^+ .
- **regolazione della pressione colloidosmotica:** la presenza di proteine plasmatiche, dipende dal numero e non dal peso delle molecole. Nella norma tale valore è di 25 mm/Hg ed influenzato in gran parte dall'albumina: tale pressione tende a non far uscire l' H_2O dai capillari (la pressione idrostatica è più bassa di quella colloidosmotica e pari a pochi mm/Hg. L'acqua può fuoriuscire in condizioni patologiche causando edema. Nelle arteriose sistemiche la pressione idrostatica supera quella colloidosmotica e determina fuoriuscita di H_2O)
- **regolazione della pressione arteriosa:** questa è influenzata dalla volemia (un'emorragia determina un calo di pressione).

Funzioni proteine plasmatiche più importanti:

- **albumina:** proteina di legame e trasporto, regolatore osmotico lega ormoni, aminoacidi, steroidi, vitamine acidi grassi.
- **fibrinogeno:** precursore della fibrina nella emostasi
- **trasferrina:** trasporta ferro
- **apolipoproteina b:** assembla particelle di lipoproteina
- **angiotensinogeno:** precursore del peptide pressorio angiotensina II
- **fattori della coagulazione:** emocoagulazione
- **antitrombina C, proteina C:** inibisce la coagulazione
- **globulina legante ormoni steroidei:** trasporta ormoni steroidei
- **globulina legante tiroxina:** trasporta ormoni tiroidei nel sangue
- **ceuroloplasmina:** trasporta rame
- **frazione gamma:** sono presenti le immunoglobuline.

Gli acidi grassi non esterificati possono circolare liberamente a differenza dei trigliceridi.

Concentrazioni plasmatiche ottimali dei principali parametri lipidici:

- **colesterolo totale:** < 200 microgrammi/dl (tende ad aumentare con l'età)
- **colesterolo LDL:** < 130 microgrammi/dl
- **colesterolo HDL:** > 40 donne, > 45 uomini microgrammi/dl
- **trigliceridi:** < 200 microgrammi/dl
- **fosfolipidi:** < 280 microgrammi/dl
- **ac. Grassi liberi:** < 15 microgrammi/dl

Con l'alimentazione mangiamo centinaia di grammi di trigliceridi (mentre 400-600 mg di colesterolo al giorno) : colesterolo e trigliceridi sono legati a lipoproteine. La densità cresce all'aumentare della quota proteica, le **LDL** correlano in modo positivo sugli accidenti cardiovascolari incidendo sul processo dell'arteriosclerosi, mentre l'**HDL** correlano negativamente.

Chilomicroni	VLDL	IDL	LDL	HDL2	HDL3
< 0,95	0,95-1,006	1,006	1,019-1,063	1,063-1,120	1,120-1,210

Lipidi plasmatici e trasporto dei lipidi:

I principali lipidi presenti nel plasma non circolano in forma libera. Gli acidi grassi liberi sono legati all'albumina, mentre colesterolo, trigliceridi e i fosfolipidi sono trasportati sotto forma di complessi lipoproteici, che aumentano notevolmente la solubilità dei lipidi. Esistono 6 famiglie di lipoproteine, che vengono classificate in base alla dimensione e al contenuto lipidico. La densità di queste proteine è inversamente proporzionale al loro contenuto lipidico. In generale sono formate da un nucleo idrofobo formato da **trigliceridi** e **esteri di colesterolo**, circondato da **fosfolipidi** e **proteine**. I costituenti principali delle lipoproteine sono definiti **apoproteine**.

Le principali **apoproteine** sono chiamate **APO-E, APO-C, APO-B (APO-B-48 basso P.M. APO-B-100 ad alto P.M.)**. I **chilomicroni** sono formati nella mucosa intestinale durante l'assorbimento dei prodotti della digestione dei lipidi. Essi sono complessi **lipoproteici** molto grandi, che entrano in circolo attraverso i dotti linfatici. Dopo i pasti, nel sangue la concentrazione di questi composti è elevatissima, vengono eliminati dal plasma dall'azione della **lipoproteine- lipasi**, questo enzima catalizza la demolizione dei **trigliceridi**, presenti nei **chilomicroni** ad acidi grassi liberi (FFA) e glicerolo che entrano nei lipoidi e vengono riesterificati. In alternativa, gli FFA rimangono in circolo legati all'Albumina. I **chilomicroni** privati dei loro trigliceridi rimangono in circolo come lipoproteine ricche di colesterolo. Essi e i loro residui costituiscono un sistema di trasporto per i lipidi esogeni (dall'intestino al fegato) ingeriti. Un sistema endogeno (da e verso i tessuti) formato da **VLDL, IDL, LDL e HDL** trasporta anche trigliceridi e colesterolo in tutto il corpo.

- **VLDL** : formate nel fegato e trasportano ai tessuti extraepatici i **trigliceridi** formati nel fegato. Dopo che i loro **trigliceridi** sono stati rimossi per azione della lipoprotein lipasi essi diventano IDL, che cedono i fosfolipidi e, mediante l'azione della **lecitin- colesterol- acil**

trasferasi, assumono esteri dell'colesterolo, formati dal colesterolo nelle **HDL**. Una parte dell' **IDL** viene captata dal fegato, mentre la restante parte perde trigliceridi e proteine e diventa **LDL**, che forniscono colesterolo ai tessuti.

Nel valutare i livelli di colesterolo plasmatico in relazione all' **aterosclerosi**, è importante analizzare i livelli di **LDL e HDL**. **LDL** distribuiscono il colesterolo ai tessuti periferici, e la Concentrazione plasmatici della **LDL** correlano positivamente con l' infarto dell' miocardio e l'ictus. L' **HDL** captano il colesterolo dai tessuti periferici e lo trasportano al fegato riducendo quindi il colesterolo plasmatico .

Emostasi

L' emostasi è il processo per cui si formano dei coaguli nelle pareti dei vasi danneggiati e si impedisce la perdita di sangue .

Risposta a una lesione

Quando un piccolo vaso viene leso, il danno avvia una serie di eventi che portano alla formazione di un coagulo. L' evento iniziale è la costrizione del vaso e la formazione di un tappo emostatico temporaneo di piastrine, innescata quando le piastrine aderiscono al collagene e si aggregano. Ciò è seguito dalla conversione dell' tappo in **coagulo** definitivo. La vasocostrizione è dovuta alla serotonina e gli altri vasocostrittori liberati dalle **piastrine**.

I meccanismi della coagulazione

Il **tappo piastrinico** è convertito in coagulo dalla **fibrina** . La conversione del **fibrinogeno** in fibrina è catalizzata dalla **trombina**, proteasi che si forma a sua volta da un precursore , la **protombina**, per azione dell' **fattore X** , che può essere attivato da reazioni che procedono lungo due sistemi, **uno intrinseco e l' altro estrinseco** .

Sistema intrinseco

La reazione iniziale è la conversione dell' **fattore XII** da inattivo ad attivo catalizzato dal **chininogeno** e dalla **callicreina** . Si verifica quando il sangue viene esposto alle fibre di collagene

che stanno sotto endotelio dei vasi . Il **fattore XIIa** attiva il **fattore XI** che attiva il **fattore IX** , che forma un complesso con il **fattore VIII** che attivato quando viene separato al **fattore di von willebrand**. questo complesso attiva il **fattore X** che richiede anche fosfolipidi e calcio liberati dalle piastrine . Il sistema estrinseco è innescato dalla liberazione della **tromboplastina tissutale** che attiva il **fattore VII** che attiva i **fattori IX e X**. In presenza di fosfolipidi calcio e **fattore V** attivato catalizza la conversione della **protombina in trombina** che trasforma il **fibrinogeno in fibrina** che con il **fattore VIII** viene trasformata in fibrina tenace che imbriglia le piastrine ed i globuli rossi. La **trombina** è importante anche per l' attivazione dei **fattori limitanti**. Le reazioni limitanti coinvolgono il **plasminogeno** che viene attivato a **plasmina** che va ad idrolizzare la **fibrina**, e tale reazione è innescata dalla **trombina** che va a attivare la **proteina C** che a sua volta va ad inibire il **fattore V e il fattore VIII** , inoltre va ad inattivare **gli inibitori del plasminogeno** favorendo la formazione di **plasmina**.

Quando c'è l'eiezione di sangue dal ventricolo sinistro, esso irrompe nell'arco dell'aorta. Giacchè l'arco poggia sul bronco di sinistra, il sangue gonfia la parte superiore dell'arco.

Il sangue ricade subito dopo per gravita sulla parte inferiore, quella che poggia sul bronco e si divide in due parti una parte finisce l'arco e una parte torna indietro e va ad aprire le valvole semilunari che impediscono il reflusso nel ventricolo.

L'**elettroforesi** è una tecnica analitica e separativa basata sul movimento di particelle elettricamente cariche immerse in un fluido per effetto di un campo elettrico applicato mediante una coppia di elettrodi al fluido stesso. Le particelle si spostano verso il catodo se hanno carica positiva e verso l'anodo se hanno carica negativa.