

KAN HÜCRELERİ BİYOKİMYASI

Prof. Dr. Erdiñç DEVRİM
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya AD
devrim@ankara.edu.tr

DERSİN ÖĞRENME KAZANIMLARI

- Kan hücrelerini sıralar.
- Kan hücrelerinin normal sayılarını bilir.
- Kan hücrelerinin yapı, işlev ve metabolizmalarını açıklar.
- Kan hücrelerindeki metabolizmada yer alan anahtar enzimleri, yapıdaki işlevsel proteinleri ve bunların eksikliğinde görülebilecek durumları açıklar.

KAN HÜCRELERİ

- Eritrositler → ~ $5 \times 10^6 / \mu\text{L}$
- Lökositler → ~ 7500 / μL
- Trombositler (plateletler) → ~ 300000 / μL

ERİTROPOEZ

- Eritrositlerin üretimi dokuların oksijen gereksinimleriyle düzenlenir.
- Doku oksijenlenmesi düşüncü, böbreklerden salınan **eritropoietin** hormonu eritroid hücre öncüllerinin çoğalma ve olgunlaşmasını uyarır.
- Proeritroblastlar ilk eritroid hücrelerdir.
- Çekirdeklerini kaybedince retikulosit haline gelir ve kemik iliğinden dolaşıma geçerler.
- Retikulositler dolaşımda olgunlaşarak mitokondri, ribozom ve mRNA'larını da kaybederler.

ERİTROSİTLER

- Çekirdek (nükleus) ve diğer hücre içi organelleri yoktur.
- Bikonkav disk şeklindedirler, bu yapı yüzey/hacim oranını artırarak gaz alışverişini kolaylaştırır.
- Ortalama eritrosit hacmi (MCV) 80 – 100 fL (1 fL=10⁻¹⁵ litre).
- Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) 32 – 37 g/L.
- Anaerobik glikoliz ve pentoz fosfat yolu aktiftir ve sitozolde gerçekleşirler.
- Glikolitik yolda eritrositlere özgü yan reaksiyonlar (tepkimeler) olur.

Eritrosit hücresindeki önemli iyonlar

Katyonlar

- Potasyum (K^+)
- Sodyum (Na^+)
- Kalsiyum (Ca^{++})
- Magnezyum (Mg^{++})

Anyonlar

- Klorür (Cl^-)
- Bikarbonat (HCO_3^-)

Diğer önemli moleküller

- İnorganik fosfat (PO_4^{-3})
- 2,3-bisfosfogliserat (2,3-BPG)

ERİTROSİT İŞLEVLERİ

- Dokulara oksijen (O_2) taşımaktır.
- Bunun için eritrositlerde yeterli konsantrasyonda hemoglobin (Hb) olmalıdır.
- Hb konsantrasyonu istenen değerlerin altına inerse “**anemi**” denilen durum ortaya çıkar.

ERİTROSİTLERDE BİYOKİMYASAL OLAYLAR

- Enerji kaynağı olarak **glukoza** bağımlıdırlar.
- Zarlarında protein yapısında yüksek affiniteli glukoz taşıyıcıları (**GLUT1**) bulunur.
- Anaerobik glikoliz (*son ürün laktat*) **ATP** üretilen yoldur.

ERİTROSİTLERDE BİYOKİMYASAL OLAYLAR

■ ATP eritrositlerde:

- Eritrosit hücrelerinin bikonkav şeklinin korunması,
- Zar yapısının şekil değiştirme yeteneğinin sürdürülmesi,
- Hücreye su ve iyonların giriş-çıkışının (*Na⁺-K⁺ ATPaz, kalsiyum pompası ve anyon taşıyıcı protein*) düzenlenmesi için önemlidir.

ERİTROSİTLERDE BİYOKİMYASAL OLAYLAR

- Mitokondrisi olmadığı için, oksidatif fosforilasyonla **ATP** sentezlenemez.
- Glikolitik yolda yan ürün olarak sentezlenen **2,3-BPG**, hemoglobinin oksijen taşımalarının düzenlenmesinde önemli role sahiptir.

ERİTROSİTLERDE BİYOKİMYASAL OLAYLAR

- Pentoz fosfat yolu aktif olup **NADPH** üretimini sağlar (antioksidan savunmada önemlidir).
- Pentoz fosfat yolunun ilk tepkimesini katalizleyen **glukoz 6-fosfat dehidrogenaz (G6PD)** enzimi eritrositler için çok önemlidir.
- Çünkü, indirgenmiş glutatyon (**GSH**) eritrositlerin antioksidan savunması için gereklidir ve okside glutatyonu (GSSG) indirgemek için de **NADPH** gereklidir.

ERİTROSİTLERDE BİYOKİMYASAL OLAYLAR

- Hemoglobindeki demir, ferröz (Fe^{+2}) formda olmalıdır; bunun sağlanması için, gerektiğinde **NADH bağımlı methemoglobin redüktaz** sistemi görev yapar.
- Hemoglobindeki demir ferrik (Fe^{+3}) forma oksitlendiğinde (methemoglobin oluşur), NADH bağımlı methemoglobin redüktaz sistemi, sitokrom b_5 redüktaz ve sitokrom b_5 kullanarak yükseltgenmiş demiri ferröz forma indirger.

NADH bağımlı methemoglobin redüktaz sistemi

- Hb'deki demir ferrik forma oksitlenince methemoglobin adını alır.
- Methemoglobin oksijen bağlayamaz ve taşıyamaz.
- Methemoglobin redüktaz sistemi ferrik formdaki demiri ferröz forma indirgeyerek methemoglobini hemoglobine çevirir.
- Bu nedenle eritrositlerde görev yapan methemoglobin redüktaz sistemi önemlidir.
- Kanda methemoglobin düzeyinin artması methemoglobinemi olarak bilinir, kalıtsal ve edinilmiş nedenlerle olabilir.

ERİTROSİTLERDE BİYOKİMYASAL OLAYLAR

- Glikojen, yağ asitleri, lipitler, proteinler ve nükleik asitler eritrositlerde sentezlenemezler.
- Nükleotid metabolizmasının bazı enzimleri eritrositlerde de bulunur, bunlar;
 - Adenozin deaminaz
 - Primidin nükleotidaz
 - Adenilat kinaz

Eritrositlerin ömrü ~ 120 gündür

- Eritrosit yaşamının sonuna geldiğinde;
 - Globin amino asitlere yıkılır (yeniden kullanılmak üzere).
 - Demir “**hem**”den ayrılır (yeniden kullanılmak üzere).
 - “**Hem**”in tetrapireol yapısı da bilirubine yıkılır.

ERİTROSİT MORFOLOJİSİNE GÖRE ANEMİLERİN SINIFLANDIRMASI

Eritrosit morfolojisi	İşlevsel eksiklik	Olası nedenler
Mikrositik, hipokromik	Bozulmuş hemoglobin sentezi	Demir eksikliği, talasemi, kurşun zehirlenmesi
Makrositik, normokromik	Bozulmuş DNA sentezi	B ₁₂ vitamini veya folik asit eksikliği,
Normositik, normokromik	Eritrosit kaybı	Akut kan kaybı, orak hücreli anemi, eritrosit enzim eksiklikleri, eritrosit zar hasarı

Hemolitik anemi tanısında kullanılan laboratuvar testleri ve bulguları

Genel testler ve bulgular

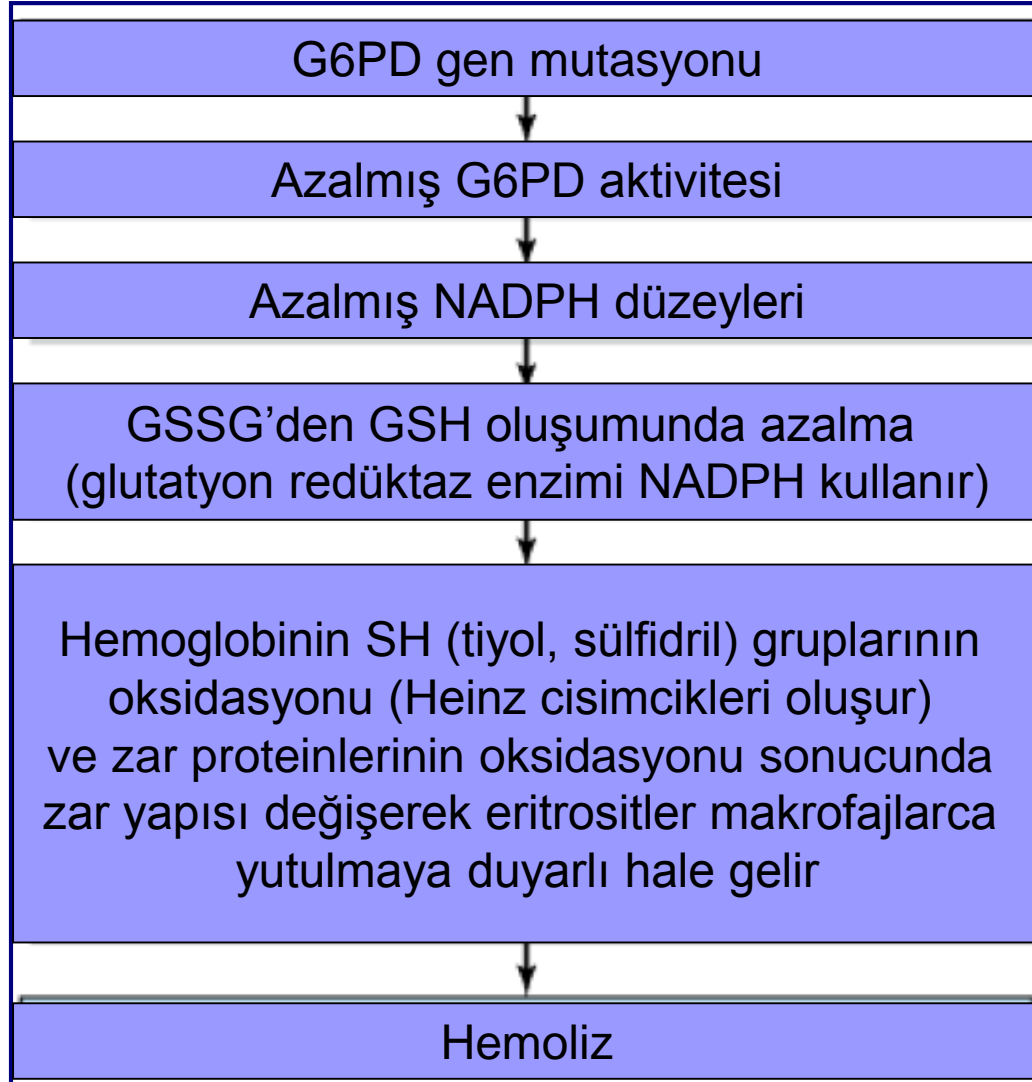
- Artmış indirekt bilirubin
- Kısalmış eritrosit ömrü
- Retikulositoz
- Hemoglobinemi
- Düşük plazma haptoglobin düzeyleri

Özel testler ve bulgular

- Hb elektroforezi (HbS)
- Eritrosit enzimleri (G6PD veya piruvat kinaz eksikliği)
- Ozmotik fragilite (Hereditör sferositoz)
- Coombs testi *
- Soğuk agglutininler

* Direkt Coombs testi eritrositlerdeki antikor varlığını belirlerken, indirekt Coombs testi eritrositlerdeki antijenlere karşı oluşan dolaşımdaki antikorları belirler.

G6PD eksikliğine bağlı hemolitik anemi



Eritrosit hücre zarı ve iskeleti

- Eritrosit hücre zarı yüksek derecede şekil değiştirebilme yeteneğine sahip olmalıdır.
- Bunu sağlayan da hücre iskeletinin yapısıdır.
- Hücre zarı çift katmanlı bir yapıda olup; yarıya yakını protein, yaklaşık yarısı lipit ve az miktarda karbonhidrattan oluşur.

ERİTROSİT ZARINDAKİ TEMEL PROTEİNLER

■ Periferel proteinler

- Spektrin
- Ankirin
- Bant 4.1 proteini (protein 4.1)
- Aktin
- Gliseraldehit 3-fosfat dehidrogenaz
- Tropomiyozin
- Bant 8 proteini

■ İntegral proteinler

- Anyon deęiş tokuő (*exchange*) proteini (Bant 3 proteini)
- Glikoforin A, B ve C

NÖTROFİLLERDE BİYOKİMYASAL OLAYLAR

- Glikoliz ve pentoz fosfat yolu çok aktif
- Orta düzeyde oksidatif fosforilasyon
- Lizozomal enzim aktiviteleri yüksek
- Miyeloperoksidaz ve NADPH oksidaz gibi özgün enzim ve proteinler mevcut
- Hücre zarında CD11/CD18 integrinler bulunmakta

Solunum Patlaması (*Respiratory Burst*)

1. NADPH oksidaz aktivasyonu ile $O_2^{\cdot-}$ üretilir.
2. $O_2^{\cdot-}$ kendiliğinden ya da enzimatik olarak H_2O_2 oluşturur.
3. Miyeloperoksidaz hipokloröz asit (HOCl) üretir.
4. H_2O_2 Fenton tepkimesiyle hidroksil radikali oluşturur.
5. iNOS aktiflenerek NO üretir.
6. NO süperoksitle birleşerek RNOT oluşturur.

ÖZET

- Eritrositler basit yapı ve işlevlere sahip hücrelerdir, zarla çevrilmiş konsantre bir hemoglobin çözeltisi içerirler.
- Eritrositlerin üretimi eritropoietin hormonu tarafından düzenlenir.
- Eritrositler enerji kaynağı olarak glukoza bağımlıdırlar.
- Eritrositler, metabolizmaları sırasında oluşan oksidan türleri yok etmek için sitozolik antioksidan enzimlere sahiptirler (süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz ile glutatyon redüktaz).
- NADPH üretimini sağlayan G6PD enziminin kalıtsal eksikliği hemolitik aneminin önemli nedenlerinden biridir.
- Piruvat kinaz eksikliği enzim eksikliğine bağlı bir başka önemli hemolitik anemi nedenidir.

ÖZET

- Methemoglobin oksijen bağlayamaz ve oksijeni dokulara taşıyamaz; methemoglobineminin kalıtsal ve edinilmiş nedenleri vardır.
- Eritrosit zar yapısı hakkında kayda değer bilgiler edinilmiştir. Spektrin, ankirin ve aktin hücre zarının özel proteinleriyle birlikte eritrosit hücresi ve zarının şekil ve esnekliğinin düzenlenmesine yardımcı olurlar.
- Spektrin proteininin veya diğer hücre zarı ve iskeleti proteinlerinin eksikliği veya yapısındaki bozukluk sonucunda herediter sferositoz ve herediter eliptositoz gibi önemli hemolitik anemi nedenleri ortaya çıkar.
- Eritrosit zarlarındaki ABO kan grubu yapıları kompleks glikosfingolipitlerdir. A grubundaki immün-baskın şeker *N*-asetil-galaktozamin, B grubundaki ise galaktozdur.

ÖZET

- Lökositler bakteri, kemotaktik faktörler veya antijen-antikor kompleksi gibi uyarılara maruz kaldıklarında aktive olurlar.
- NADPH oksidaz enzimi aktivasyon sürecinde anahtar rol oynar (solunum patlaması).
- Bu enzim ve ilgili proteinlerdeki mutasyonlar kronik granülomatöz hastalığa yol açar.
- Nötrofiller vücudun savunma mekanizmalarında önemli role sahiptir, yüzey membranlarındaki integrinler çeşitli hücre ve doku yapılarıyla olan etkileşimlerini belirler.
- Nötrofillerin proteinazları çoğu doku proteinini yıkabilir, ancak bu durum antiproteinazlar tarafından kontrol altında tutulur.
- Plateletler kan koagülasyonunda temel role sahiptirler.

KAYNAKLAR

- *Harper's Illustrated Biochemistry*, 27th, 28th & 29th Editions. Murray RK, et al. (eds.). The McGraw-Hill Companies, Inc., 2006, 2009 & 2012; Chapter 51 & 52.
- *Marks' Basic Medical Biochemistry A Clinical Approach*, 2nd Edition. Smith C, Marks A, Lieberman M (eds.). Lippincott Williams & Wilkins, 2005; Chapter 44.
- *İnsan Biyokimyası*. Onat T, Emerk K, Sözmen EY (ed.). 2002; 642-647.