

Plazma Proteinleri

Prof.Dr.Serenay Elgün Ülkar

Tıbbi Biyokimya A.B.D.

Kaynaklar:

1- Harper's Biochemistry, Lange

2- Lippincott's Illustrated Reviews:Biochemistry, LW&W

3- Tıbbi Biyokimya, S.Elgün Ülkar, Hipokrat/Pelikan

KAN

Kanın İşlevleri

1. Solunum

Akciğerden dokulara O_2 taşıma

Dokulardan akciğere CO_2 taşıma

2. Beslenme

Bağırsaktan dokulara besin taşınması

3. Atılım

Dokulardan böbreğe atık taşınması (üre, ürik asit, su)

4. Düzenleme

Su içeriği (Damar duvarıyla dokular arasında su geçişi)

Vücut sıcaklığı

Asit-baz dengesi (pH 7.35~7.45, $NaHCO_3/H_2CO_3$)

5. Koruma

Antikorlar, beyaz kan hücreleri

6. Pıhtılaşma

Kanın Fiziksel Özellikleri

1. Sudan daha ağır ve vizköz
2. Hafif **alkali** (pH 7.35 - 7.45)
3. Vücut ağırlığının ~%8'i (70 mL/kg)
4. Toplam kan hacmi 5 - 6 L (erkek), 4 - 5 L (kadın)

Kanın Bileşenleri

%55 plazma = su & çözünmüş maddeler

%45 şekilli elemanlar = hücreler & hücre fragmanları

Kan plazması

%91.5 su

%8.5 katılar (%7 proteinler)

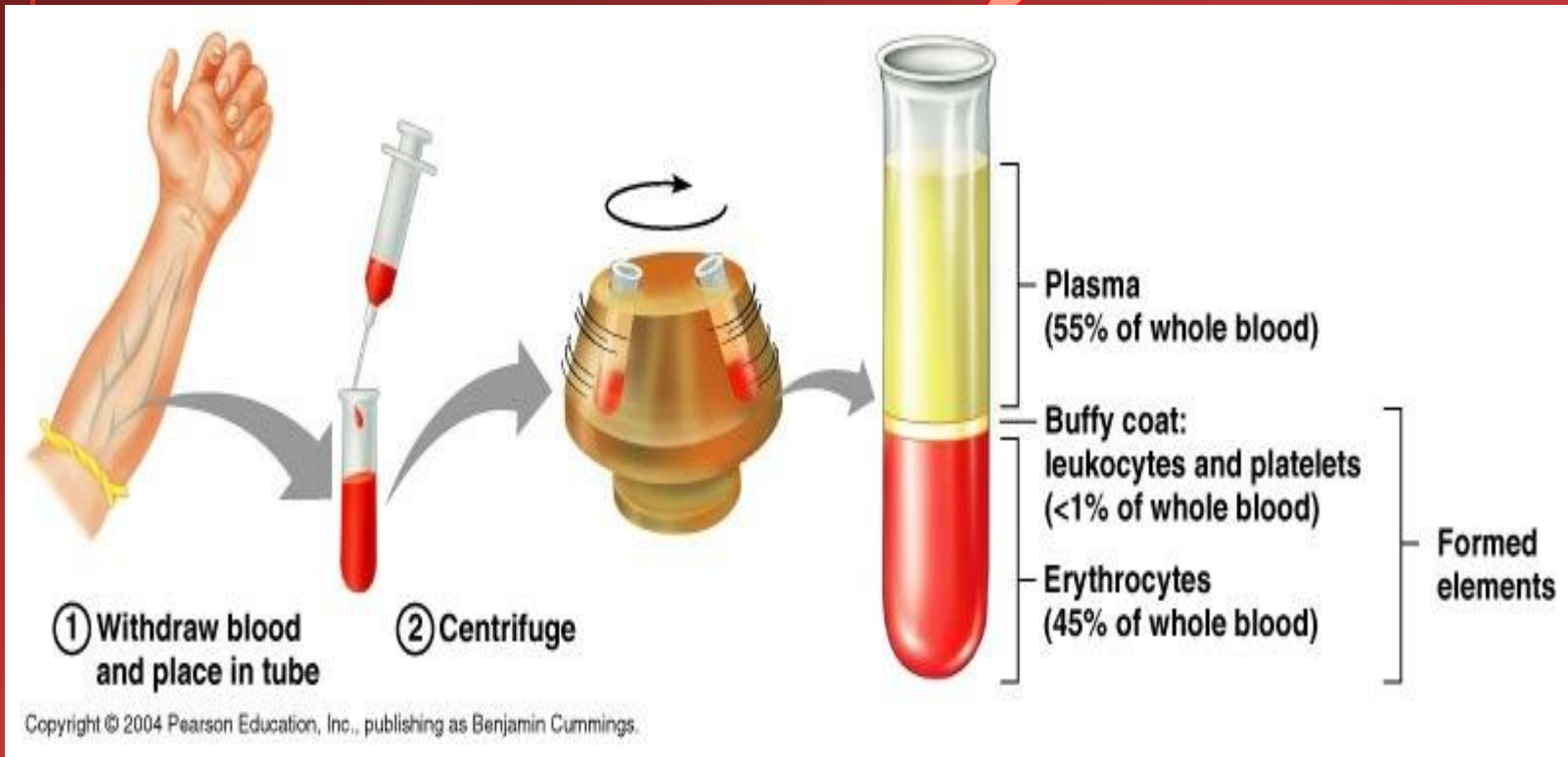
1. Albumin (plazma proteinlerinin %54ü)
2. Globulinler (plazma proteinlerinin %38i)
3. Fibrinojen (plazma proteinlerinin %7si)
4. Elektrolitler (Na^+ ve Cl^-) (1%)

Plazmanın Bileşenleri

Plazma	Fonksiyon	Kaynak
Su (%90-92)	Kan hacmini sağlar, molekülleri taşır	Bağırsaktan emilir
Plazma proteinleri (%7-8): Albumin, globulinler, fibrinojen	Kanın ozmotik basıncı ve pH; kan hacmi ve basıncı; pıhtılaşma, taşıma, enfeksiyonla savaş	Karaciğer ve B hücreleri
Tuzlar (%1 den az)	Kanın ozmotik basıncı ve pH; metabolizmaya destek	Bağırsak villuslarından emilir
Gazlar: O ₂ , CO ₂	Hücresel solunum, metabolizma son ürünleri	Akciğerler, dokular
Besinler: yağ, glukoz, amino asit	Hücreler için gerekli	Bağırsak villuslarından emilir
Üre	Azotlu atık	Karaciğer
Hormonlar, vitaminler vb.	Metabolizmaya destek	Çeşitli

Plazma elde edilmesi

Antikoagülan eklenir
(heparin, sitrat,
okzalat, EDTA)



Plazma vs. serum

Plazma kanın pıhtılaşmayı önlemek için antikoagülan eklendikten sonra santrifüj edilerek hücrelerden ayrılmış bölümü

Antikoagülanlı

Serum pıhtılaşmanın ardından santrifüjle ayrılan sıvı bölüm, fibrinojen içermez

Pıhtılaşmış

serum= plazma - fibrinojen

Plazma Proteinlerinin Özellikleri

1. Çoğu karaciğerde sentezlenir, B hücrelerinde sentezlenen Ig'ler dışında
2. Hücrede: zara bağlı poliribozomlar-RER-Golgi-salgı vezikülleri yolunu izlerler. Birçok PTM'a uğrarlar; proteoliz, glikozilasyon, fosforilasyon vb.
3. Hemen hepsi glikoproteindir. Albumin dışında. Özellikle sialik asit takısı proteinin plazma yarı ömrünü belirler.

4. Hepsinin plazma yarı ömrü farklıdır. Ör. albumin 20 gün. Bazı hastalıklarda bu değişebilir. Protein kaybettiren gastroenteropatilerde, bu süre 1 güne iner.

5. Bazı proteinlerin miktarı akut inflamatuvar durumlarda ve doku hasarı sonrasında değişiklik gösterebilir. Bunlara "akut faz proteinleri" denir.

Plazma proteinlerinin görevleri

Antiproteaz	Antikimotripsin, α_1 -antitripsin, α_2 -makroglobulin
Pıhtılaşma	Pıhtılaşma faktörleri, fibrinojen
Enzimler	Kanda görev yapanlar: pıhtılaşma faktörleri. Dokulardan sızanlar: enzimler, ör. aminotransferazlar
Hormonlar	Çeşitli
Bağışıklık	Ig'ler, komplemanlar
İnflamatuar yanıt	Akut faz proteinleri
Onkofötal	α_1 -fetoprotein
Taşıma-bağlama	Albumin, serüloplazmin, haptoglobin, lipoprotein, transferrin vb.

Protein Elektroforezi

- Elektriksel yük, boyut ve şekil gibi fiziksel özelliklere göre dağılım olur.
- Serum örneği katoda yakın yere uygulanır.
- pH=8.6 lık tampon kullanılır.
- Proteinler anoda yürürler.
- 5 ayrı bant şeklinde dağılırlar:
Albumin, α_1 , α_2 , β ve γ -globulinler
- Plazma ile yapılırsa β - γ arasında *fibrinojen* de ayrı bir bant olarak çıkar.
- Her bantın tuttuğu boya miktarı protein miktarıyla doğru orantılıdır.

Normal serum protein elektroforezi

<https://www.homeopathy.gr/homeopathy/electrophoresis-levels-health-en.shtml>

PREALBUMİN

- Transtretin
- Elektroferezde albuminin önünde ama aynı bantta
- Kanda tiroid hormonları ile retinolü (A vit) taşır.
- Albuminle birlikte *negatif* akut faz reaktanıdır.

ALBUMIN

- Plazma proteinlerinin ~%50 den fazlasını oluşturur (3.5-5.0 g/dL).
- Karaciğer her gün 12g kadar albumin üretir. Bu karaciğerdeki protein sentezinin %25'i, salınan proteinlerin de %50'sine karşılık gelir.
- Bu nedenle serum albumin konsantrasyonu karaciğer fonksiyon testi olarak kullanılır.
- Yarı ömrü ~ 20 gün
- Oldukça polar
- pH 7.4 te negatif yüklüdür.

Albuminin Görevleri

- Uzun zincirli yağ asitleri, safra asitleri, metaller (bakır, çinko gibi), iyonlar (kalsiyum, magnezyum), steroidler ve bazı diğer hormonları (ör. tiroid hormonu) taşır.
- Bilirubini taşır.
- İlaçları bağlar ve çözünür hale getirir.

- Kolloid basıncı düzenler. **Kolloid osmotik basınç**, plazmadaki proteinlerden kaynaklanan ve suyun dolaşım sistemine çekilmesini sağlayan osmotik basınçtır.
- Albumin konsantrasyonu azalırsa ödem olur.

Plazma albumin düşükliđünün nedenleri:

- I. Sentez azalması
 - A. Malnutrisyon
 - B. Malabsorpsiyon
 - C. Ağır kronik karaciğer hastalığı

- II. Anormal dağılım veya dilusyon
 - A. Aşırı hidrasyon

- III. Anormal atılım veya yıkılım
 - A. Nefrotik sendrom
 - B. Yanık
 - C. Kanama
 - D. Katabolizmanın artması
 - E. Protein kaybettiren enteropatiler

- IV. Ender görülen konjenital defektler
 - A. Hipoalbuminemi
 - B. Analbuminemi

Globulinler; α , β ve γ

α_1 -antitripsin (α_1 -antiproteinaz):

- α_1 -globulin bandının büyük bölümü
- Hepatosit ve makrofajlarca üretilir.
- Plazmanın başlıca serin proteaz inhibitörüdür. Bazı proteazlarla bağlanarak, onları inhibe eder; tripsin, elastaz vb.
- Eksikliği dejeneratif akciğer hastalığına(amfizem) yol açabilir.
- Pozitif akut faz reaktanıdır.

Globulinler;

α_1 -fetoprotein:

- İlk önce f3tal yolk kesesi sonra karaciğerde üretilir.
- Fetüste en çok bulunan proteindir, doğum sonrasında düzeyi hızla düşer.
- Amniyon sıvısında ve anne serumunda yüksekse nöral tüp defekti, düşükse Down sendromu akla gelir.
- Serumda tümör belirteci (hepatosellüler karsinoma, germ hücreli tümör)

Globulinler;

α_1 -asit glikoprotein (orosomukoid):

- Uyarılmış makrofajlardan salınan lipopolisakkaridler tarafından sentezi uyarılır.
- Başlıca hepatositlerde sentezlenir.
- Fizyolojik rolü endojen/ekzojen lipofilik maddeleri ve ilaçları taşımaktır.
- Serumda sistemik doku hasarı, inflamasyon ve infeksiyonda yükselir.
- Pozitif akut faz proteiniidir.

Globulinler;

α 1-antikimotripsin:

- Karaciğerde sentez edilir.
- Serin proteaz inhibitörüdür. Katepsin G, pankreatik elastaz ve kimotripsini inhibe ederek proteolitik hasarı engeller.
- Pozitif akut faz reaktanıdır.

Globulinler:

Haptoglobin:

- α_2 -globulin
- Damar içi hemolizle açığa çıkan Hb' i bağlar. Serbest Hb geçerken, Hb-Hp kompleksi glomerüllerden geçemez. İdrarla Hb kaybı önlenir.
- Pozitif akut faz reaktanıdır.

Globulinler:

α_2 -makroglobulin:

- α_2 -globulinlerin büyük bölümünü oluşturur.
- En büyük non-immünoglobulin proteindir, başlıca damar içi boşlukta bulunur.
- Proteaz inhibitörüdür.
- Plazmadaki çinkonun %10'unu taşır.
- Karaciğer, monosit, hepatosit ve astrositlerde üretilir.
- Bazı sitokinleri (platelet-derive büyüme faktörü, TGF- β gibi) bazı doku ve hücrelere yönlendirir.
- Nefrotik sendromda 10 kattan fazla artar.
- Pozitif akut faz reaktanıdır.

SERÜLOPLAZMİN

- α_2 -globulindir.
- Plazmadaki bakırın %90'nı sıkı bağlar ve taşır.
- Cu-bağımlı oksidaz aktivitesi vardır ve Fe^{+2} 'yi, Fe^{+3} 'e okside eder.
- Karaciğer hastalığında plazma düzeyi azalır. Otoz. resesif Wilson hastalığında plazmada serüloplazmin ve bakır azalır, idrarda artar. Karaciğer, beyin, böbrek ve eritrositlerde bakır depolanır, serüloplazmine bağlanamaz.
- Pozitif akut faz reaktanıdır.

Serüloplazminin demir oksidasyonu:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S089158491200408X>

<https://www.liberaldictionary.com/kayser-fleischer-ring/kayser-fleischer-rings-5/>

TRANSFERRİN

- β -globulin
- Plazmada Fe^{+3} taşır- her transferrin 2 Fe^{+3} bağlar.
- Serbest demirin zararlı etkilerine karşı koruyucudur.
- Normalde %30 Fe^{+3} ile doymuştur-artmış veya azalmış doygunluk sırasıyla, aşırı demir yüklemesini veya eksikliği gösterir.
- İnflamatuvar durumlarda transferrin- Fe^{+3} kompleksinin aşırı yıkılmasına miktarı azalır (Negatif akut faz reaktanı).

C-REAKTİF PROTEİN (CRP)

- Akut faz yanıtının başlıca bileşenidir ve bakteriyel enfeksiyonun işaretidir.
- Pnömonokların C polisakkaridiyle reaksiyona girer.
- Makrofaj ve adipositler tarafından salınan faktörlere yanıt olarak karaciğerde sentez edilir. Kompleman sisteminin aktivasyonunu ve makrofaj fagositozunu uyarır.

- Akut inflamasyonda 50000 kat artabilir. İlk 6 saatte yükselir ve 48 saat yüksek kalır.

- Düşük düzeydeki CRP'yi ölçmek için geliştirilen **hs-CRP testi**, kardiyovasküler hastalık riskini yansıtır.

β_2 -mikroglobulin

- Pek çok çekirdekli hücre ile özellikle lenfositlerin yüzeyinde bulunur.
- Serum/plazmada artması hücresel immün sistem aktivasyonunu gösterir. Bazı hematolojik malignitelerde tümör belirtecidir.
- Tübüler böbrek hasarında idrarla atılır.

Fibrinojen

- Plazmadaki en büyük proteinlerden birisidir.
- Karaciğerde sentezlenir.
- Elektroforezde β - γ arasında görülür.
- Pıhtılaşma sırasında trombin tarafından fibrine çevrilir ve serumda bulunmaz.
- Pozitif akut faz reaktanıdır.

Globulinler:

Hemopeksin:

- β -globulin
- Damar içi Hb yıkımı sonrasında açığa çıkan serbest hemi bağlar.
- Serbest hemin neden olacağı oksidatif hasarı önler.
- Hemin karaciğere alınmasını sağlar ve demir kaybını önler.

Lipoproteinler:

- Protein ve lipidden (kolesterol, trigliserid ve fosfolipid) oluşur.
- Lipidleri kanda taşır.
- HDL α_1 , VLDL α_2 , LDL β bölgesinde yürür.
- Koroner kalp hastalığının izleminde kullanılır.

İMMÜNOGLOBULİNLER

- Yabancı partikül uyarısıyla B hücrelerinde üretilen ve salınan proteinlerdir.
- γ -globulin
- Disülfid bağıyla bağlı iki hafif (L) iki ağır (H) zincirden oluşurlar.
- Hafif zincirin amino ucuna kadar olan yarısına değişken, kalanına sabit bölge denir. Ağır zincirin amino ucundaki $\frac{1}{4}$ lük bölümü değişken, kalanı sabit bölgedir.
- Antijeni bağlayan, her iki zincirin amino ucundaki değişken bölgelerin oluşturduğu bölgedir.
- Fab fragmanı
- Fc bölgesi kompleman aktivasyonu gibi diğer işlevlerden sorumludur.

https://www.slideshare.net/ranajni_09/immunoglobulins-42896475

- Hafif zincir kappa (insanda en sık) ya da lambda tipinde olur. Ağır zincirler 5 tip olabilir, λ , α , μ , δ ve ϵ . Ig sınıfı bu ağır zincir tipine göre belirlenir.
- 5 sınıf Ig var, G, A, M, D, E
- IgG, en çok bulunan, kompleman aktivasyonu, bakteriyel toksin ve virusların nötralizasyonunu, plasentaya geçen tek Ig
- IgA, vücut salgılarında bulunan başlıca Ig. Mukozal yüzeyleri korur.

- IgM, en büyük, hemen tamamı intravasküler alanda, kompleman aktivasyonu yapar.
- IgD, B hücre yüzey bileşeni
- IgE, en az bulunan, allerjik reaksiyon ve parazitik infeksiyonlarda

Plazma total protein düzeyi yüksekliği genellikle γ -globulin artışına bağlıdır ve hipergamaglobinemi (gamopati) olarak adlandırılır. Birden fazla tipte Ig üretimi olursa poliklonal gamopati denir, inflamatuvar durumlar, infeksiyon gibi.

Multiple myeloma: Kemik iliğindeki plazma (B) hücrelerinin anormal proliferasyonu, kanseri. Monoklonal gamopatidir. Üretilen Ig e paraprotein denir.