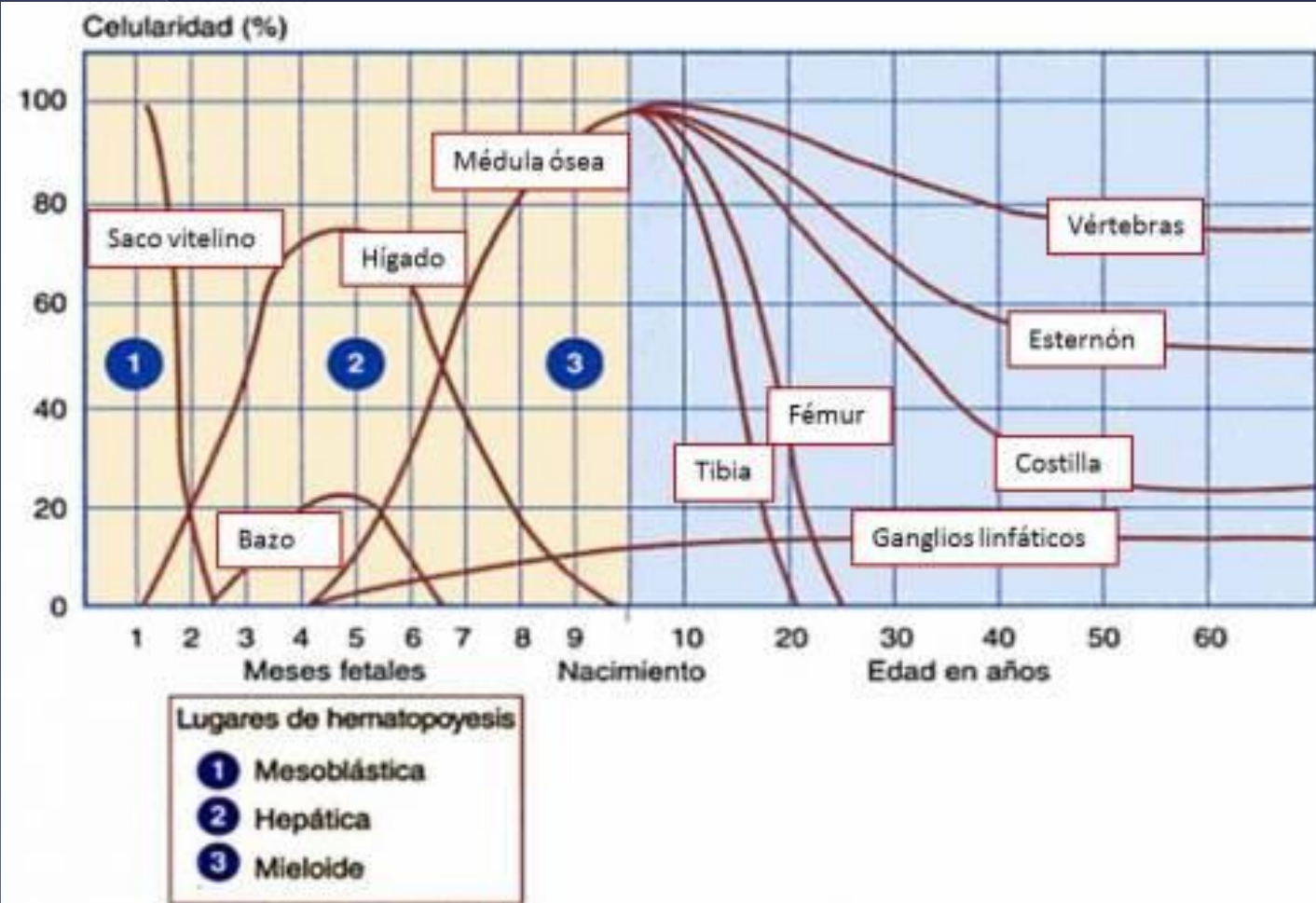


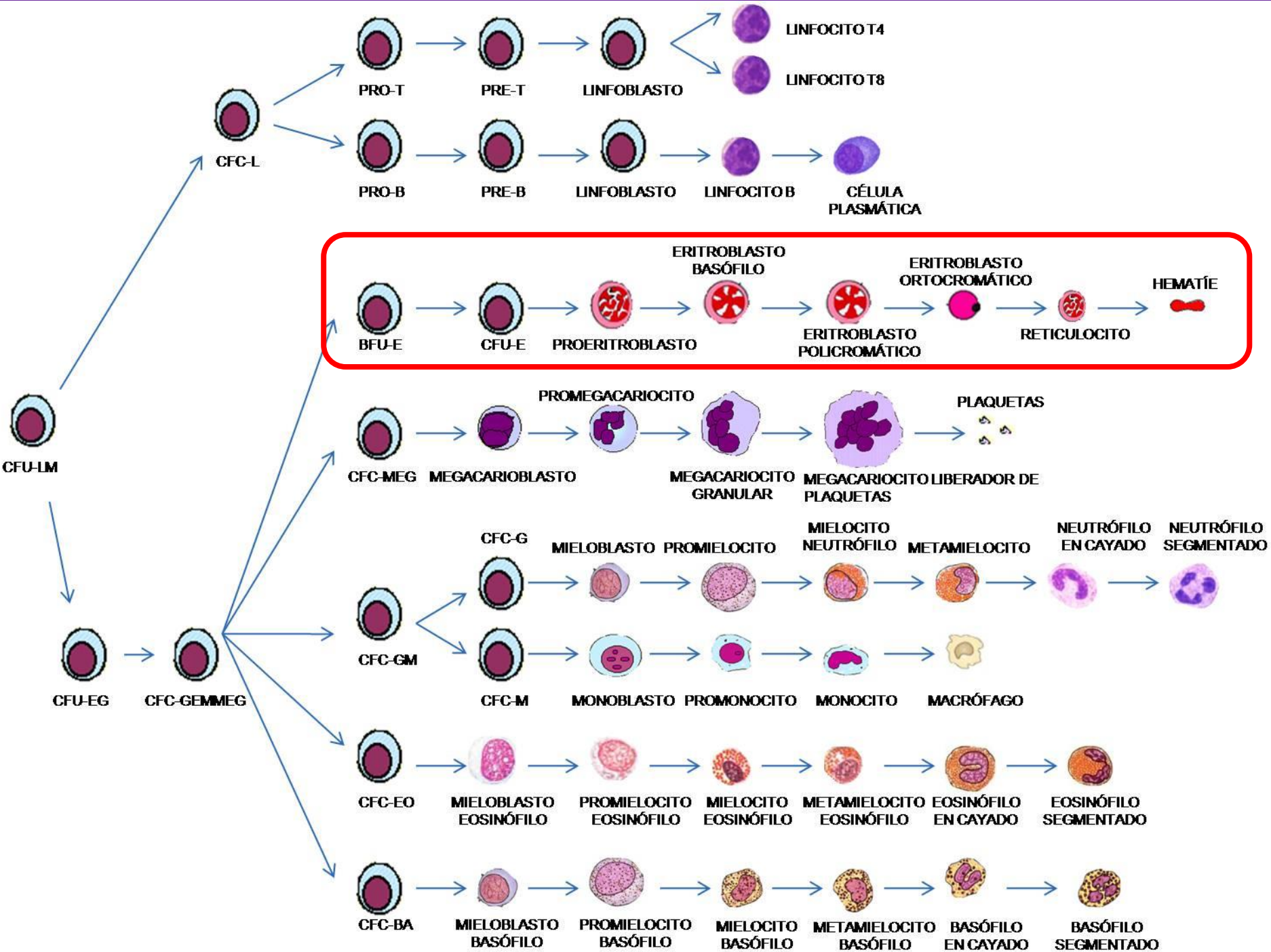
# SISTEMA ERITROIDE, BASES BIOQUÍMICAS Y FISIOLÓGICAS

Bioq. Lilian Negro  
Hospital J.M.Urrutia  
Noviembre 2024

# ERITROPOYESIS

# ERITROPOYESIS





CFU-LM

CFC-L

PRO-T

PRE-T

LINFOBLASTO

LINFOCITO T4

LINFOCITO T8

PRO-B

PRE-B

LINFOBLASTO

LINFOCITO B

CÉLULA PLASMÁTICA

BFU-E

CFU-E

PROERITROBLASTO

ERITROBLASTO BASÓFILO

ERITROBLASTO POLICROMÁTICO

ERITROBLASTO ORTOCROMÁTICO

RETICULOCITO

HEMATÍE

CFC-MEG

MEGACARIOBLASTO

PROMEGACARIOCITO

MEGACARIOCITO GRANULAR

MEGACARIOCITO LIBERADOR DE PLAQUETAS

PLAQUETAS

CFC-GM

CFC-G

MIELOBLASTO

PROMIELOCITO

MIELOCITO NEUTRÓFILO

METAMIELOCITO

NEUTRÓFILO EN CAYADO

NEUTRÓFILO SEGMENTADO

CFC-M

MONOBLASTO

PROMONOCITO

MONOCITO

MACRÓFAGO

CFC-EO

MIELOBLASTO EOSINÓFILO

PROMIELOCITO EOSINÓFILO

MIELOCITO EOSINÓFILO

METAMIELOCITO EOSINÓFILO

EOSINÓFILO EN CAYADO

EOSINÓFILO SEGMENTADO

CFC-BA

MIELOBLASTO BASÓFILO

PROMIELOCITO BASÓFILO

MIELOCITO BASÓFILO

METAMIELOCITO BASÓFILO

BASÓFILO EN CAYADO

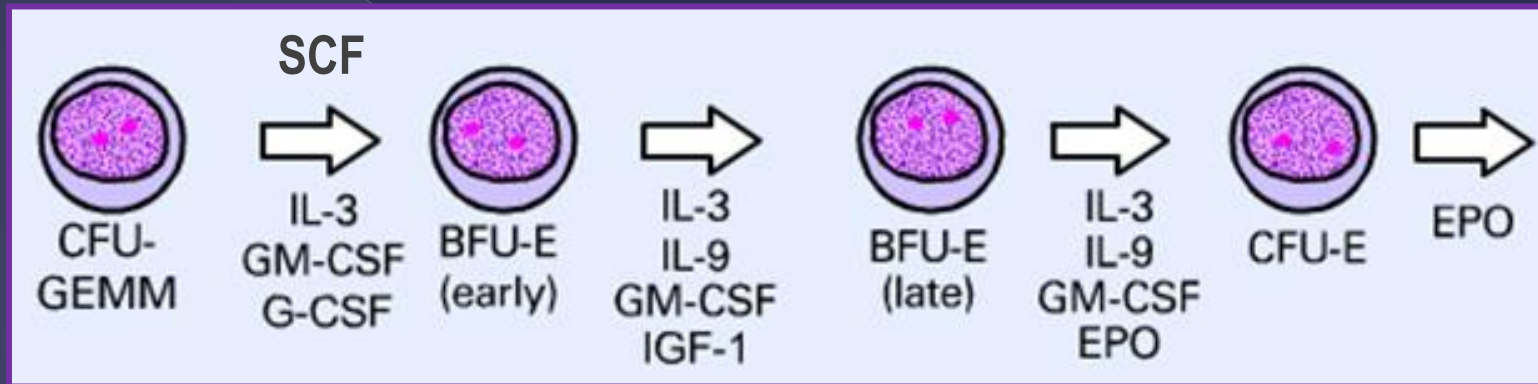
BASÓFILO SEGMENTADO

CFU-EG

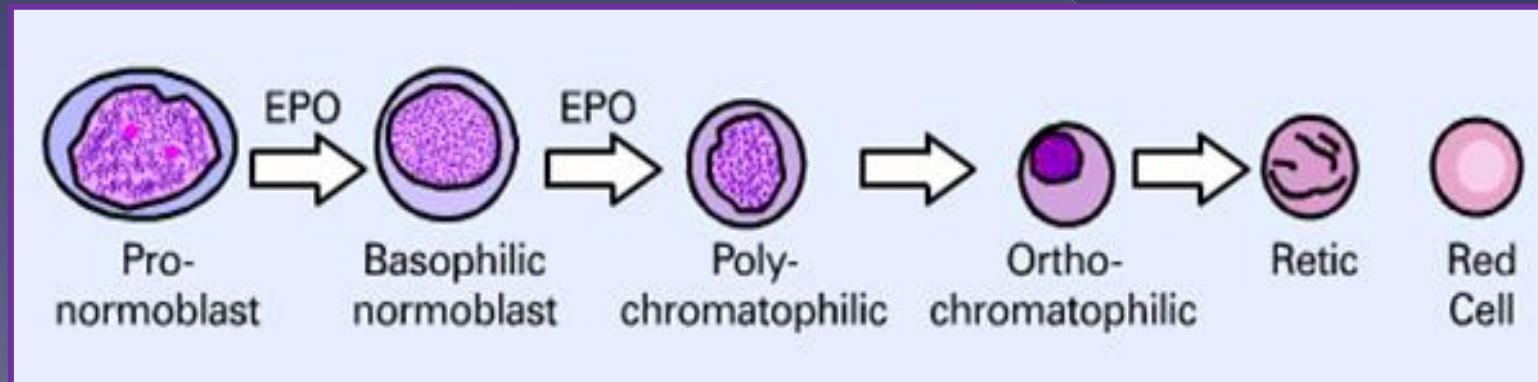
CFC-GEMMEG

# ERITROPOYESIS

## Progenitores eritroides



## Precursores eritroides



# ERITROPOYESIS

Factores de crecimiento:

- Eritropoyetina (EPO)
- Stem cell factor (SCF)
- Insulin-like growth factor 1 (IGF-1)
- IL-3
- G-CSF
- GM-CSF

# ERITROPOYETINA

- Glicoproteína de 30.4 kDa, codificada en el cromosoma 7q11-22
- Factor de crecimiento requerido para la proliferación y maduración de células hematopoyéticas
- Contiene 4 cadenas glicosiladas con cadenas laterales oligosacáridas, necesarias para la actividad biológica de la EPO y la protegen del daño de radicales del O<sub>2</sub>

# ERITROPOYETINA

- La actividad biológica también se basa en dos uniones disulfuro entre cisteínas
- Sintetizada por las células intersticiales peritubulares del riñón (90%) y en menor cantidad por hígado, sistema nervioso, útero y progenitores eritroides
- También secretan EPO: células endoteliales periféricas, células de músculo liso vascular, células productoras de insulina, y otras



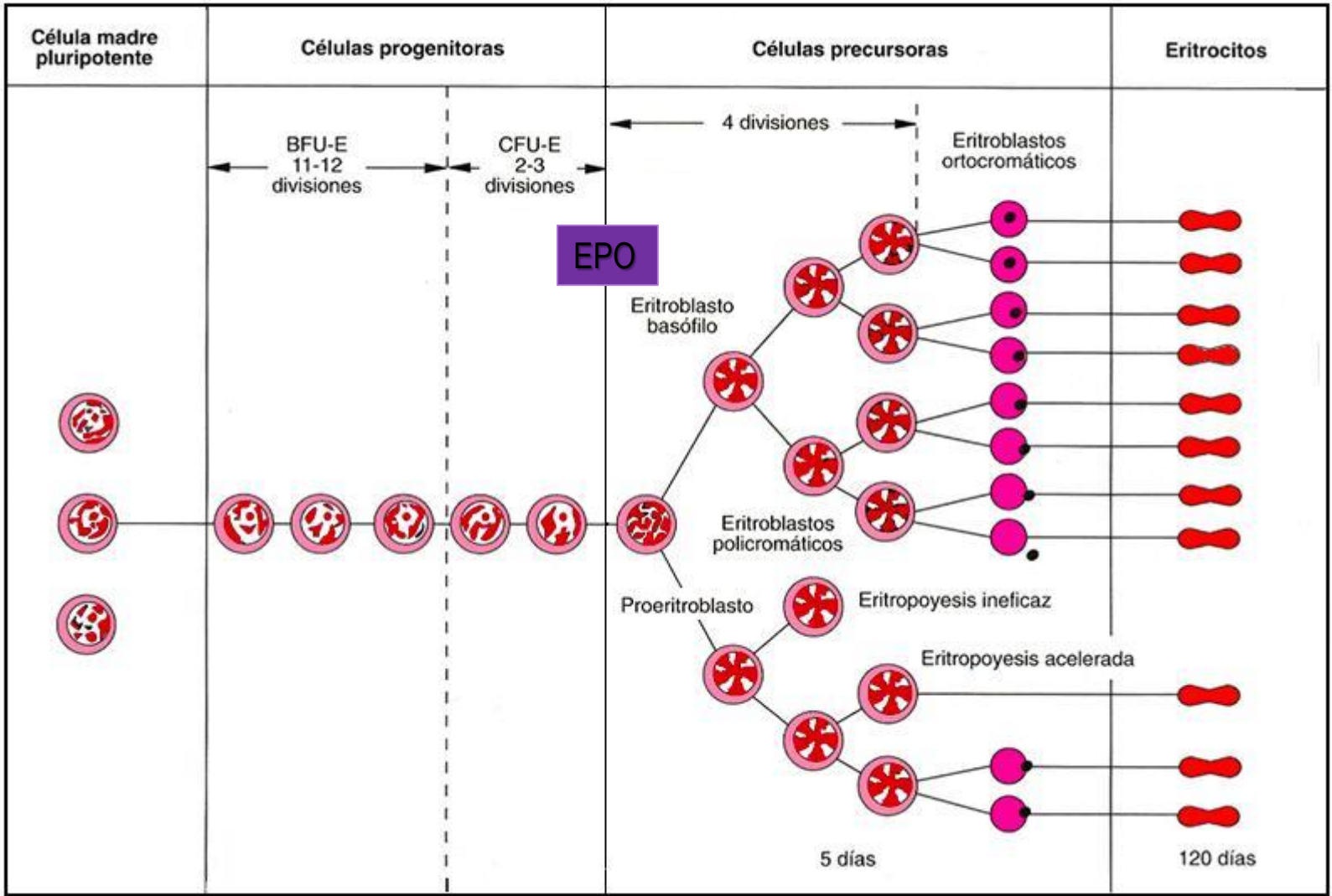
## ERITROPOYETINA

- ❑ Actúa sobre progenitores y precursores eritroides en MO, bazo e hígado fetal, estimulando la formación de colonias eritroides
- ❑ Rápida internalización y degradación de la misma e inicio de los efectos sobre eritropoyesis
- ❑ Transformación de CFU-E a ProEb
- ❑ Activación de la capacidad mitótica de todos los precursores eritroides

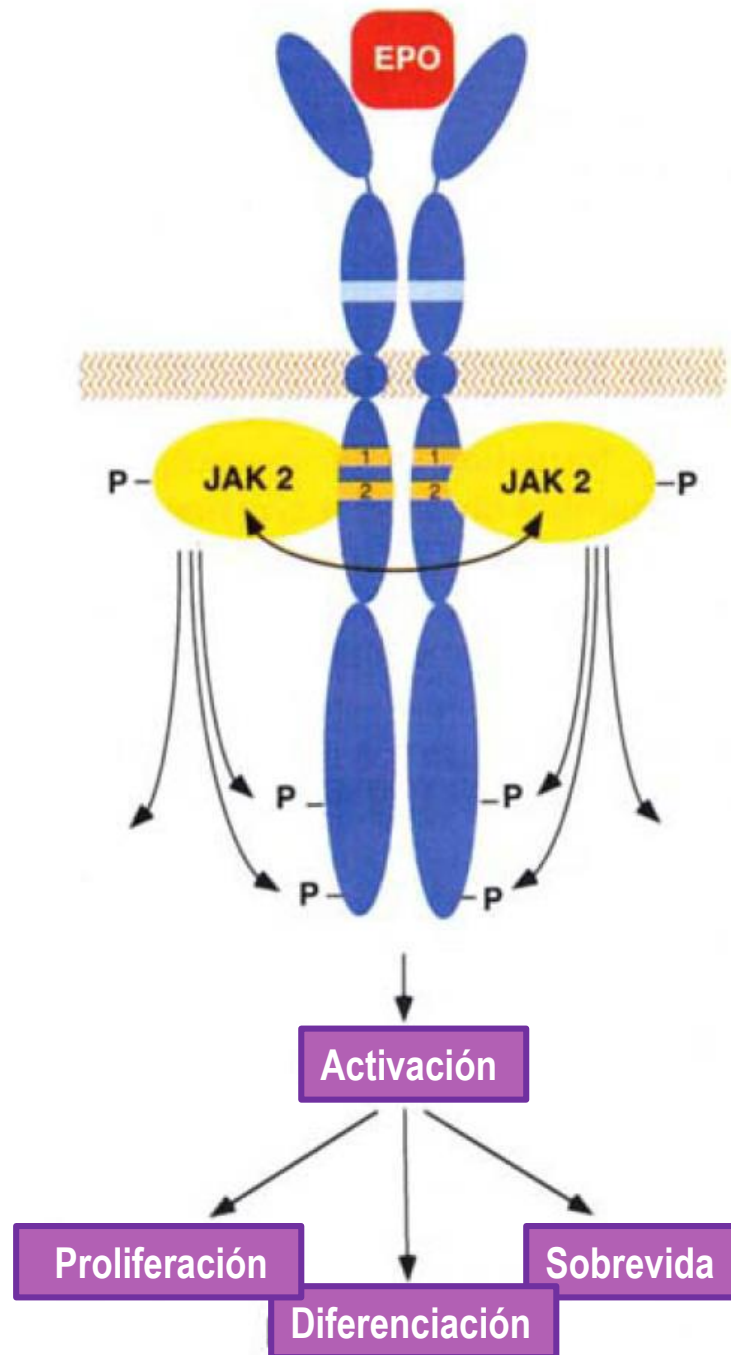
# ERITROPOYETINA

- ❑ Inicio y mantenimiento de la maduración de los precursores eritroides mediante el estímulo de la hemoglobinogénesis
- ❑ Protección de progenitores y precursores frente a la apoptosis
- ❑ Actúa sobre la proliferación de los Eb
- ❑ Incrementa la cantidad de reticulocitos circulantes
- ❑ Acorta el tiempo del paso de Eb a reticulocitos
- ❑ Efecto estimulador en la megacariopoyesis

# ERITROPOYETINA



# ERITROPOYETINA



# FACTORES DE MADURACIÓN

- Maduración nuclear

Cofactores

Ac fólico

Vitamina B12 (cobalamina)

Nucleótidos

Enzimas (ADN pol, Timidilato sintetasa, etc)

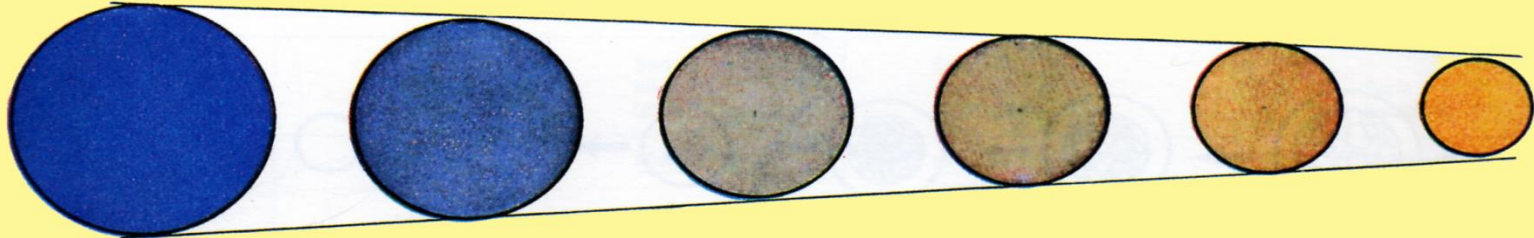
- Maduración citoplasmática

Hierro

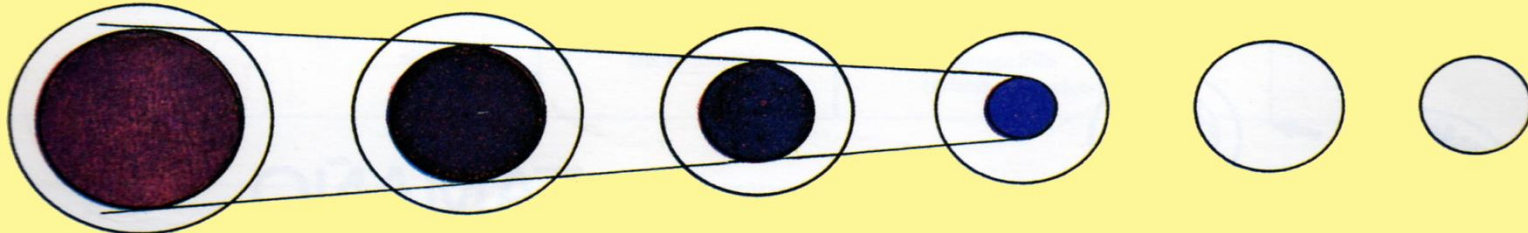
Vitamina B6 (fosfato de piridoxal)

Aminoácidos

# CAMBIOS MORFOLÓGICOS DE LA MADURACIÓN



A Tamaño de la célula y color del citoplasma



B Tamaño y color del núcleo



C Estructura de la cromatina nuclear



# PROERITROBLASTO

15 – 25  $\mu$

N/C: 4:1

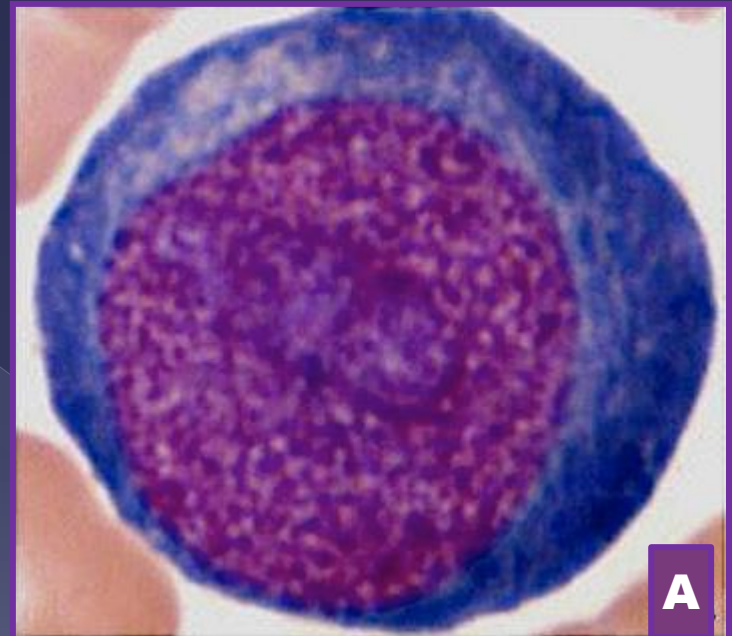
Núcleo central, redondo

Cromatina finamente reticulada

Nucleolos: presentes

Citoplasma: basófilo

No posee gránulos



# ERITROBLASTO BASÓFILO

12 – 17 $\mu$

N/C: 4:1

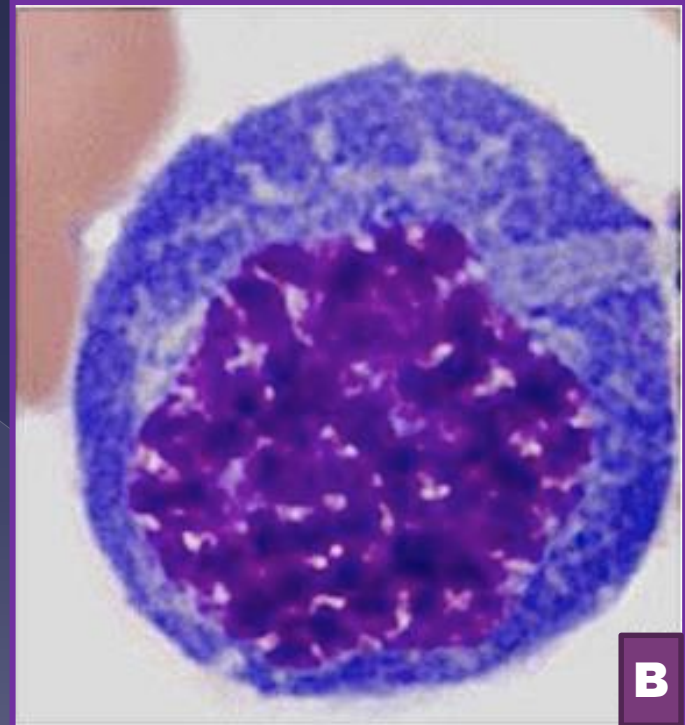
Núcleo: central, redondo

Cromatina condensada  
en grumos

Nucleolos: no posee

Citoplasma fuertemente basófilo

No posee gránulos





# ERITROBLASTO POLICROMATÓFILO

12 – 15 $\mu$

N/C: 4: 1, 2: 1

Núcleo redondo, central o excéntrico

Cromatina: aumento de grumos,  
paracromatina

No posee nucleolos

Citoplasma: basofilia – acidofilia



# ERITROBLASTO ORTOCROMÁTICO

8 – 12 $\mu$

N/C: 1:1

Núcleo redondo central o  
excéntrico

Condensación picnótica de la  
cromatina

No posee nucleolos

Citoplasma : acidófilo

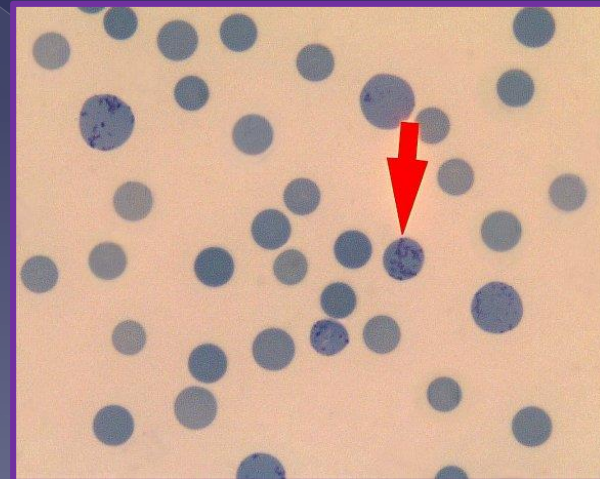
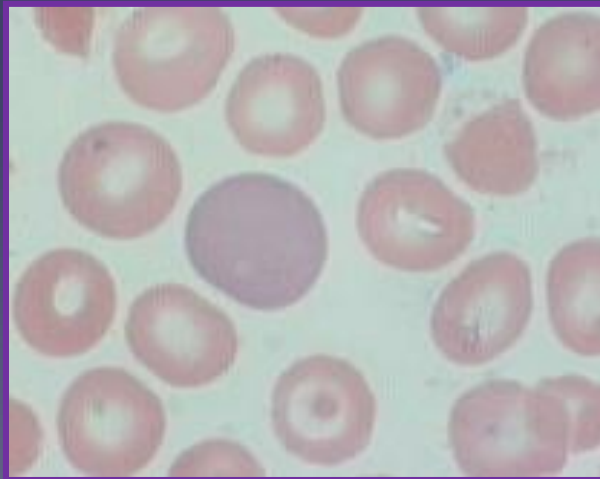


# RETICULOCITO

7 – 10  $\mu$

No posee núcleo

Citoplasma basófilo - acidófilo



# ERITROCITO

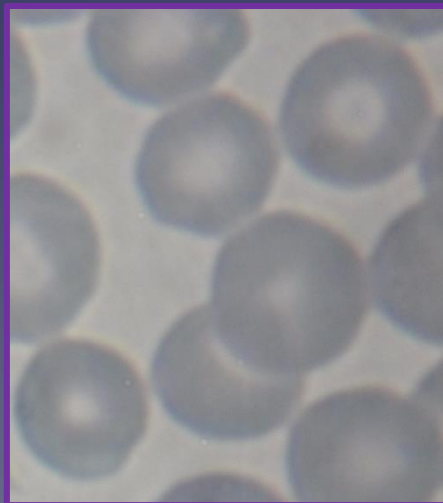


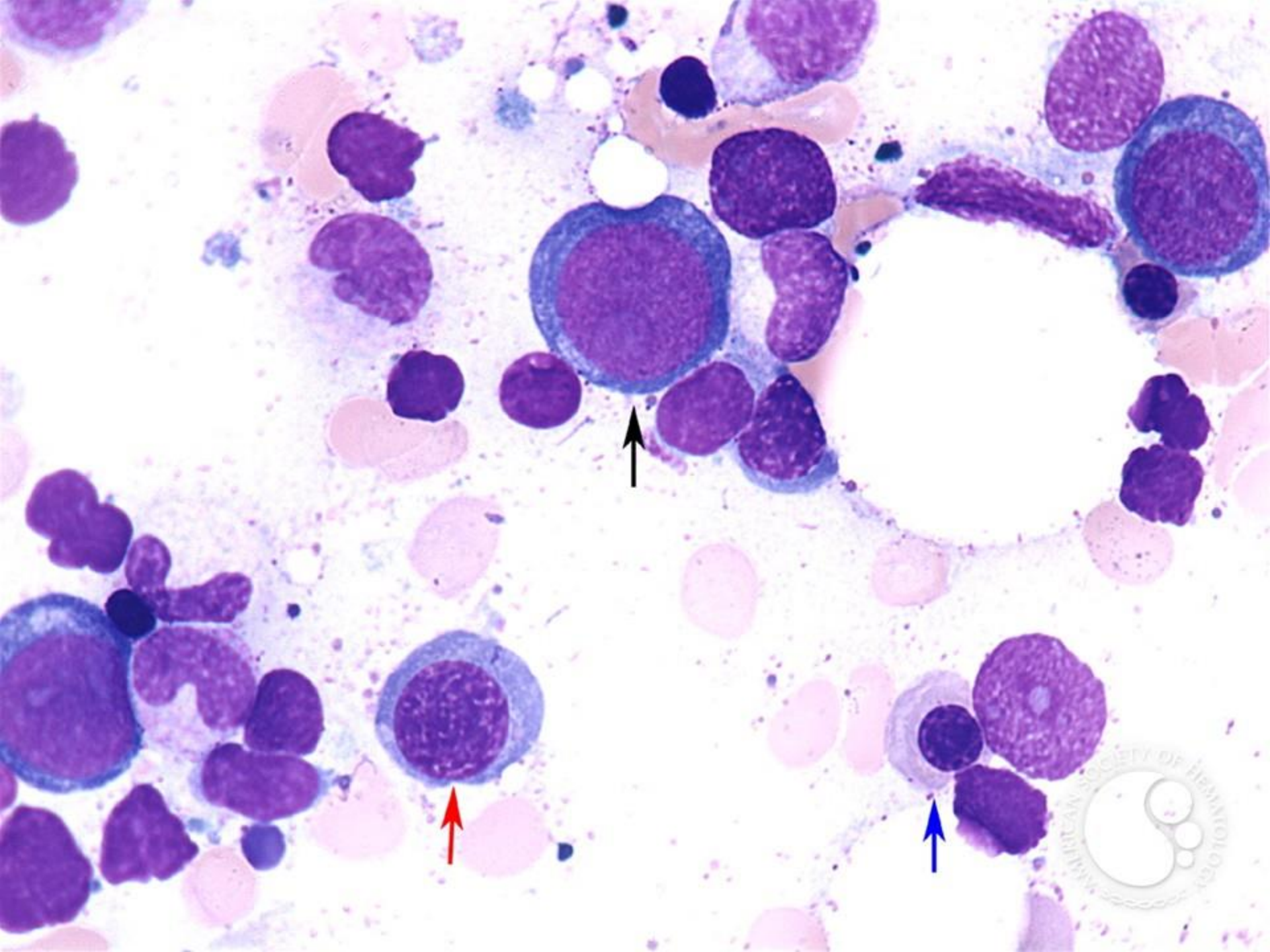
7 $\mu$

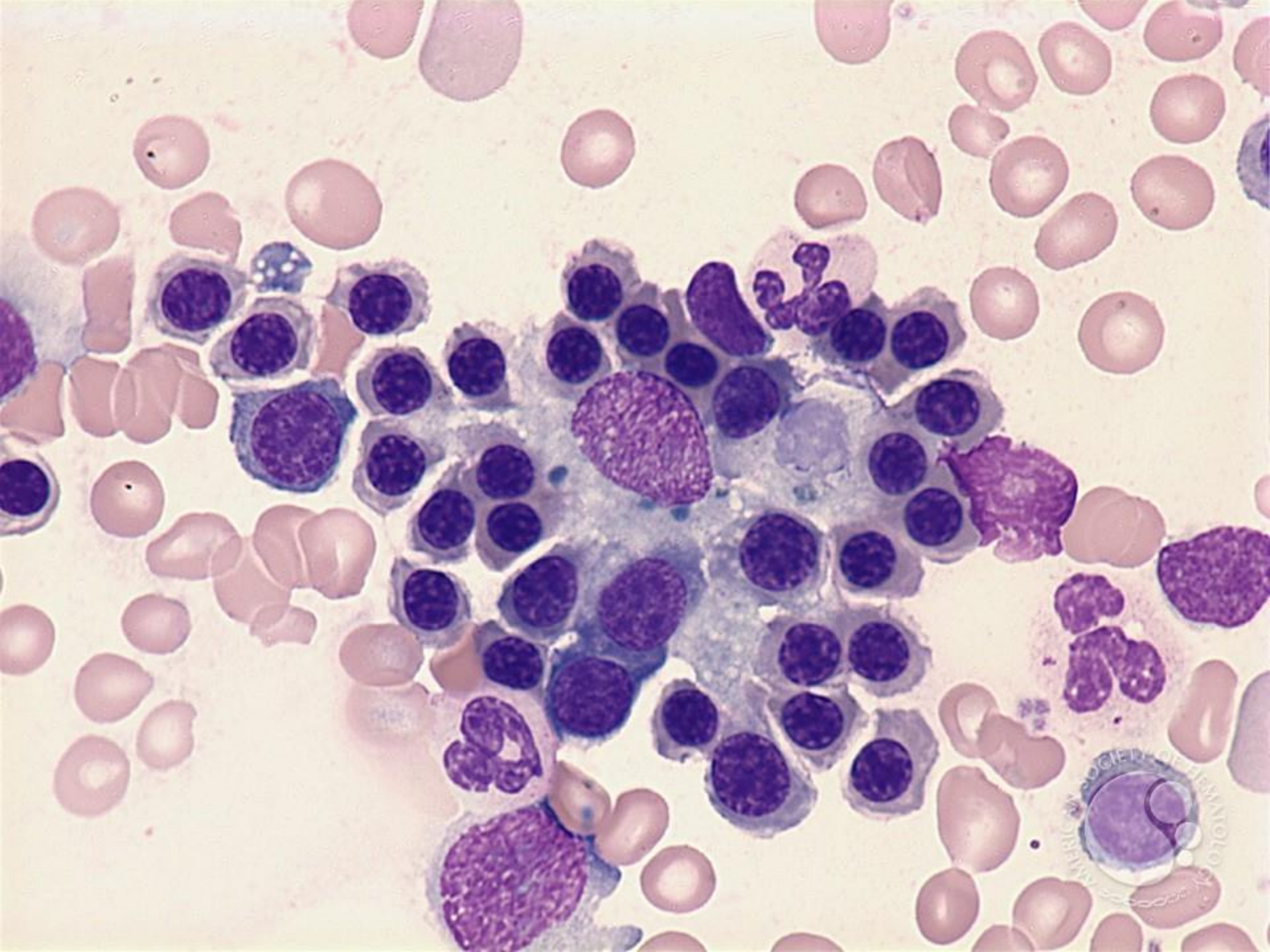
Anucleados

Forma bicóncava

Acidófilos







AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL PATHOLOGISTS

# ESTRUCTURA DEL ERITROCITO

# EL ERITROCITO

- Proteger y transportar la hemoglobina (Hb) para la correcta oxigenación de los tejidos
- El núcleo y otras estructuras citoplasmáticas han sido reemplazadas por Hb y algunas enzimas
- Elevada capacidad de deformabilidad
- Vida media: 120 días
- Eliminación por el SMF del bazo y MO



# MEMBRANA ERITROCITARIA

- Responsable de la forma de disco bicóncavo
- Contribuye a mantener la deformabilidad y la elasticidad
- Constituida por lípidos, proteínas e hidratos de carbono
- Exceso de superficie en relación al volumen

# COMPOSICION DE LA MEMBRANA DEL ERITROCITO

❖ Lípidos: 40% del peso seco de la membrana

Fosfolípidos: forman la bicapa lipídica

Colesterol no esterificado: similar cantidad en ambas capas

Ácidos grasos libres

Glucolípidos: determinantes antigénicos que definen grupos sanguíneos

# COMPOSICION DE LA MEMBRANA DEL ERITROCITO

❖ Proteínas integrales o intrínsecas: atraviesan la bicapa lipídica y se unen a ésta por enlaces apolares

Banda 3

Glucosforinas

ATPasa  $\text{Na}^+$   $\text{K}^+$

❖ Proteínas periféricas o extrínsecas: por debajo de la bicapa lipídica y se unen a ésta por enlaces polares

Espectrina

Actina

Ankirina

Proteína 4,1

Proteína 4,2

Otras

## COMPOSICION DE LA MEMBRANA DEL ERITROCITO

**Espectrina (bandas 1 y 2):** Proteína más abundante del esqueleto, la  $\alpha$  - SP y la  $\beta$  - SP se entrelazan y adoptan una estructura helicoidal

**Actina ó banda 5:** Se une a la espectrina y contribuye a la unión entre las dos subunidades

**Proteína 4,1 (sinapsina):** Estabiliza la espectrina y su unión a la actina

**Ankirina:** Une la banda 3 y la espectrina, contribuye a la unión del esqueleto a la bicapa lipídica

## COMPOSICION DE LA MEMBRANA DEL ERITROCITO

La banda 3 y glucoforinas, participan en el mantenimiento de la forma eritrocitaria mediante su unión al esqueleto

**Banda 3:** Más abundante del total de las proteína de membrana, contribuye al intercambio de iones  $Cl^-$  y bicarbonato  $HCO_3^-$

**Glucoforinas A, B, C, D:** afloran en la superficie y se encuentran intensamente ramificados, contribuyen a determinar los grupos sanguíneos

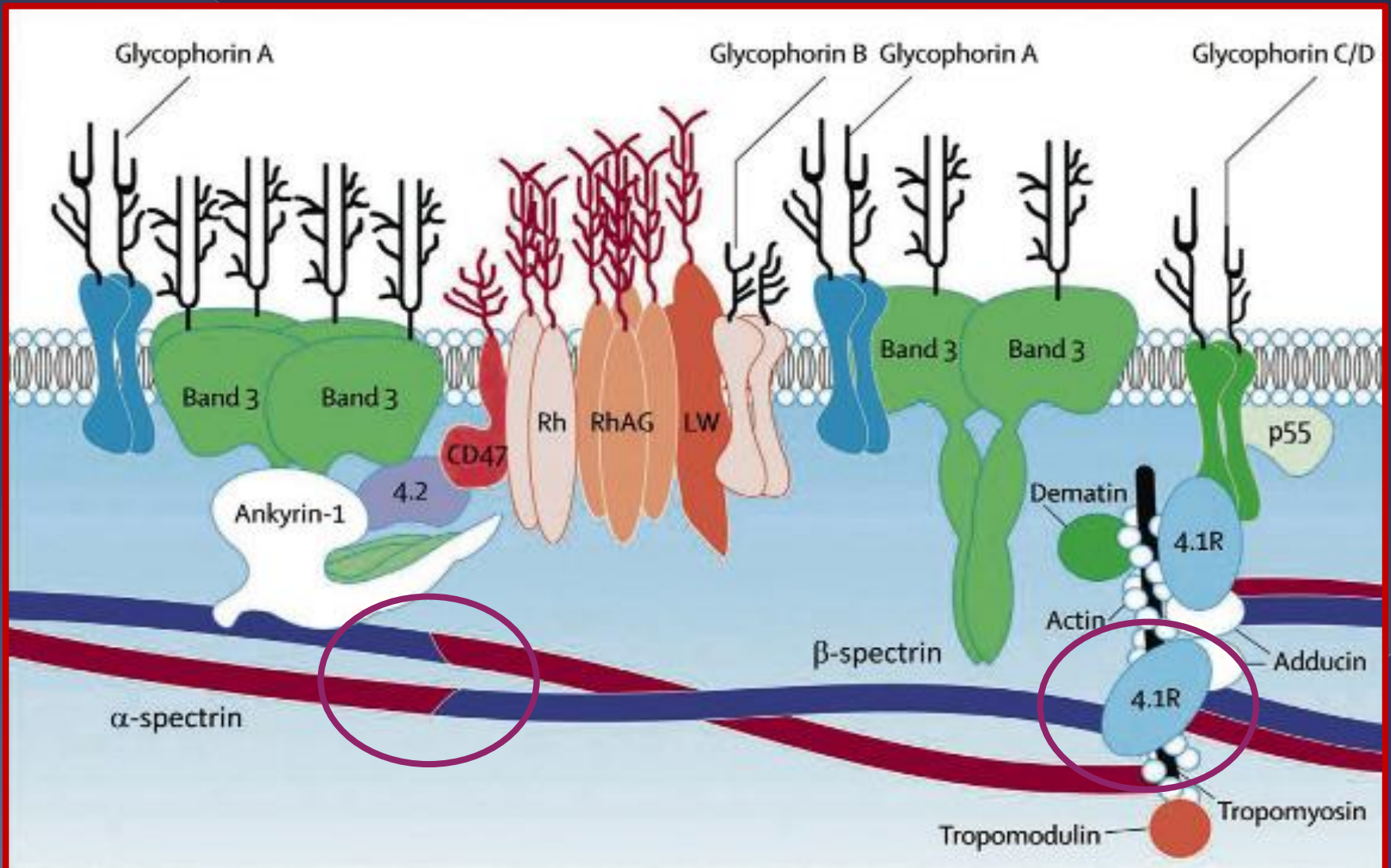
# COMPOSICION DE LA MEMBRANA DEL ERITROCITO

Existen dos tipos de interacciones: entre las proteínas del esqueleto entre sí, y con la bicapa lipídica:

## □ Horizontales

- Contacto entre heterodímeros de espectrina
- Contacto entre  $\beta$  espectrina con actina, unión estabilizada con prot. 4,1 y 4,9

# COMPOSICION DE LA MEMBRANA DEL ERITROCITO



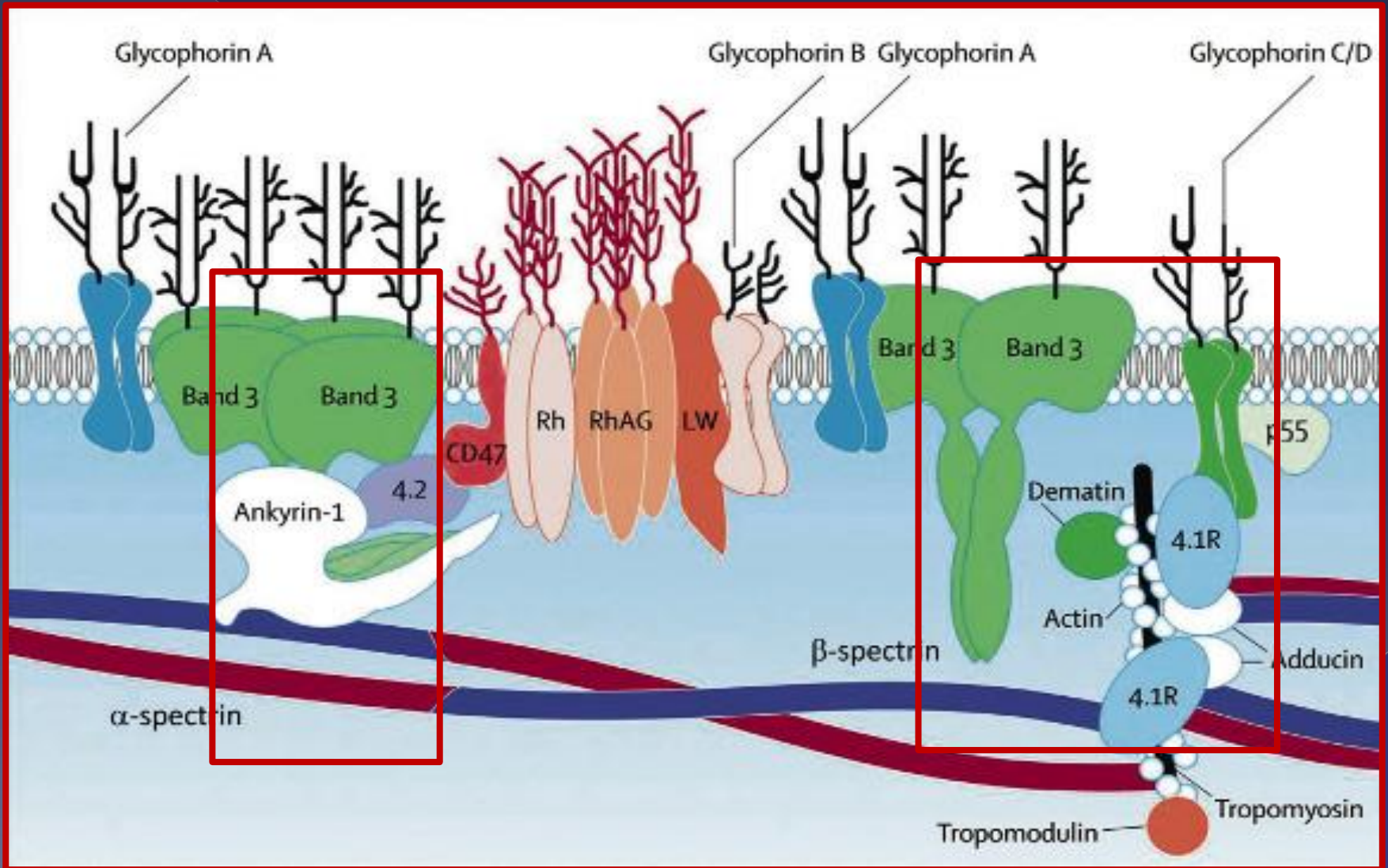
# COMPOSICION DE LA MEMBRANA DEL ERITROCITO

## □ Verticales

- $\beta$  espectrina, ankirina y banda 3
- Unión entre proteína 4,1; banda 3 y glucoforina C
- Proteína 4,2 unida a banda 3
- Interacciones débiles entre proteínas del esqueleto y los lípidos de membrana



# COMPOSICION DE LA MEMBRANA DEL ERITROCITO



# HEMOGLOBINA

Proteína de 68 kDa

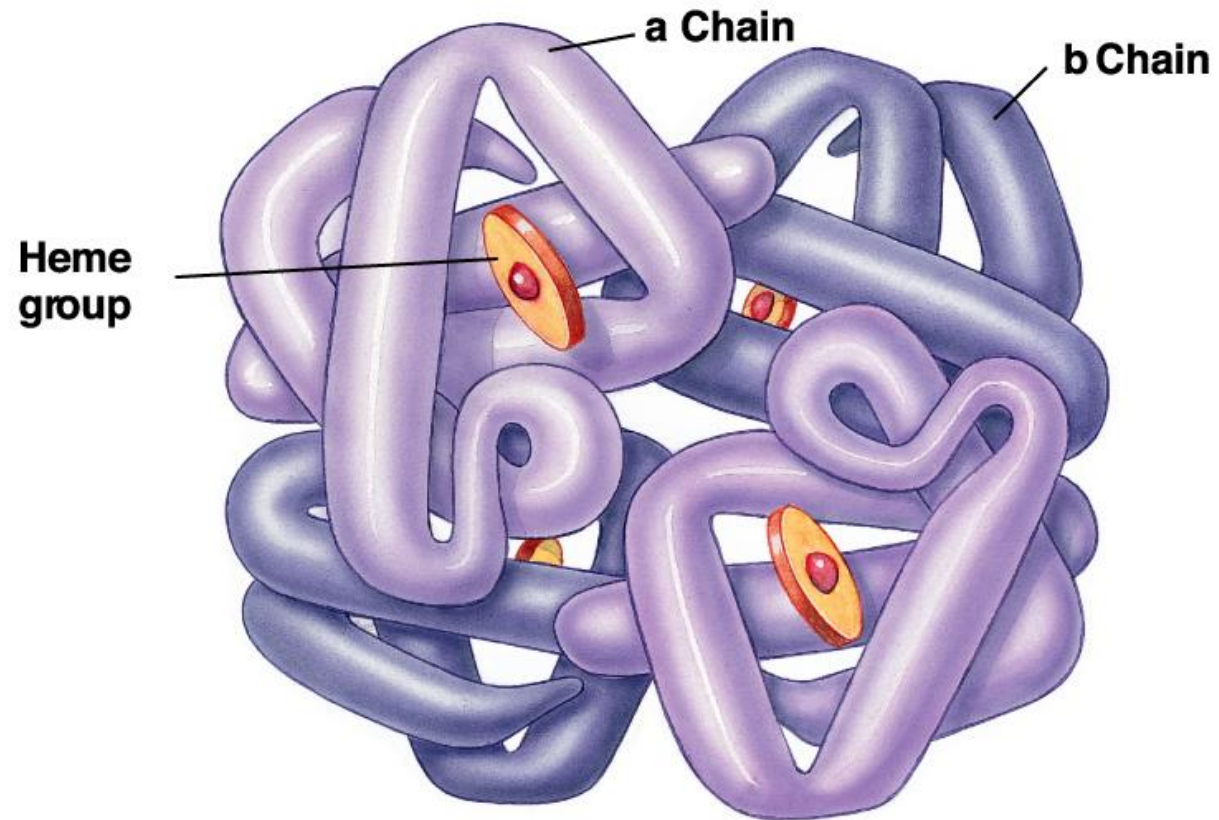
Cuatro globinas y un grupo hemo en cada una

Al unirse forman una estructura globular y en la región central se ubica el 2,3-DPG

Cada hemo está localizado en cavidades cercanas al exterior de la molécula y equidistantes unos de otros

# ESTRUCTURA DE LA HEMOGLOBINA

**Hemoglobin molecule**



# ESTRUCTURA DE LA HEMOGLOBINA

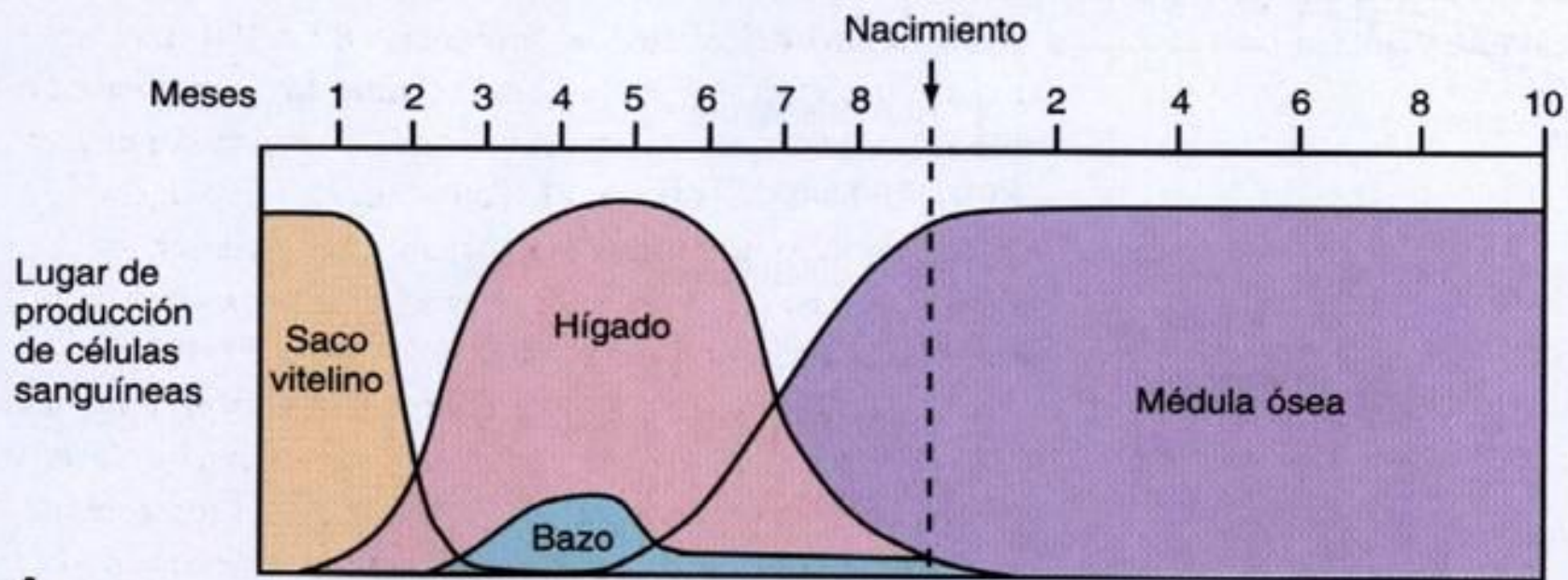
## Cadenas globinas

Existen 6 tipos de globinas:  $\alpha$   $\beta$   $\gamma$   $\delta$   $\epsilon$   $\zeta$

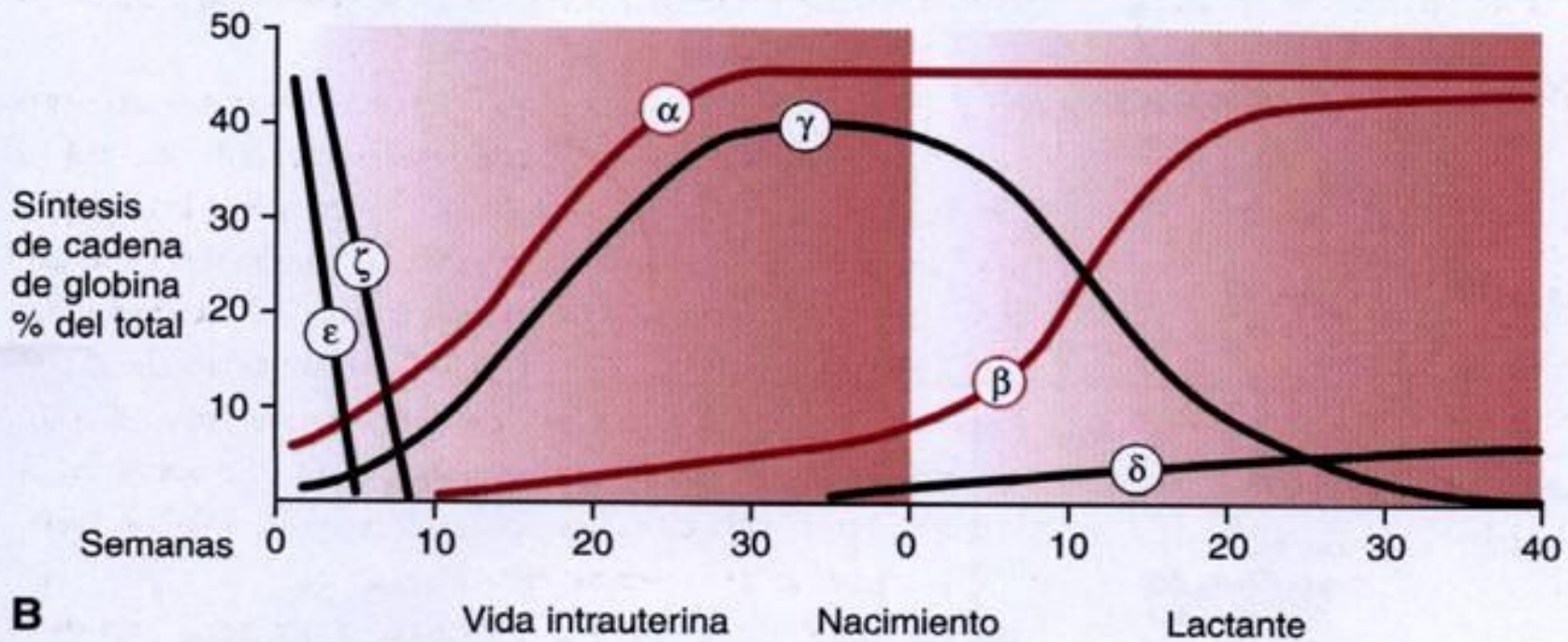
Cada molécula de Hb posee cuatro: iguales dos a dos

$\alpha$   $\zeta$   codificadas en cromosoma 16

$\beta$   $\gamma$   $\delta$   $\epsilon$   codificadas en cromosoma 11

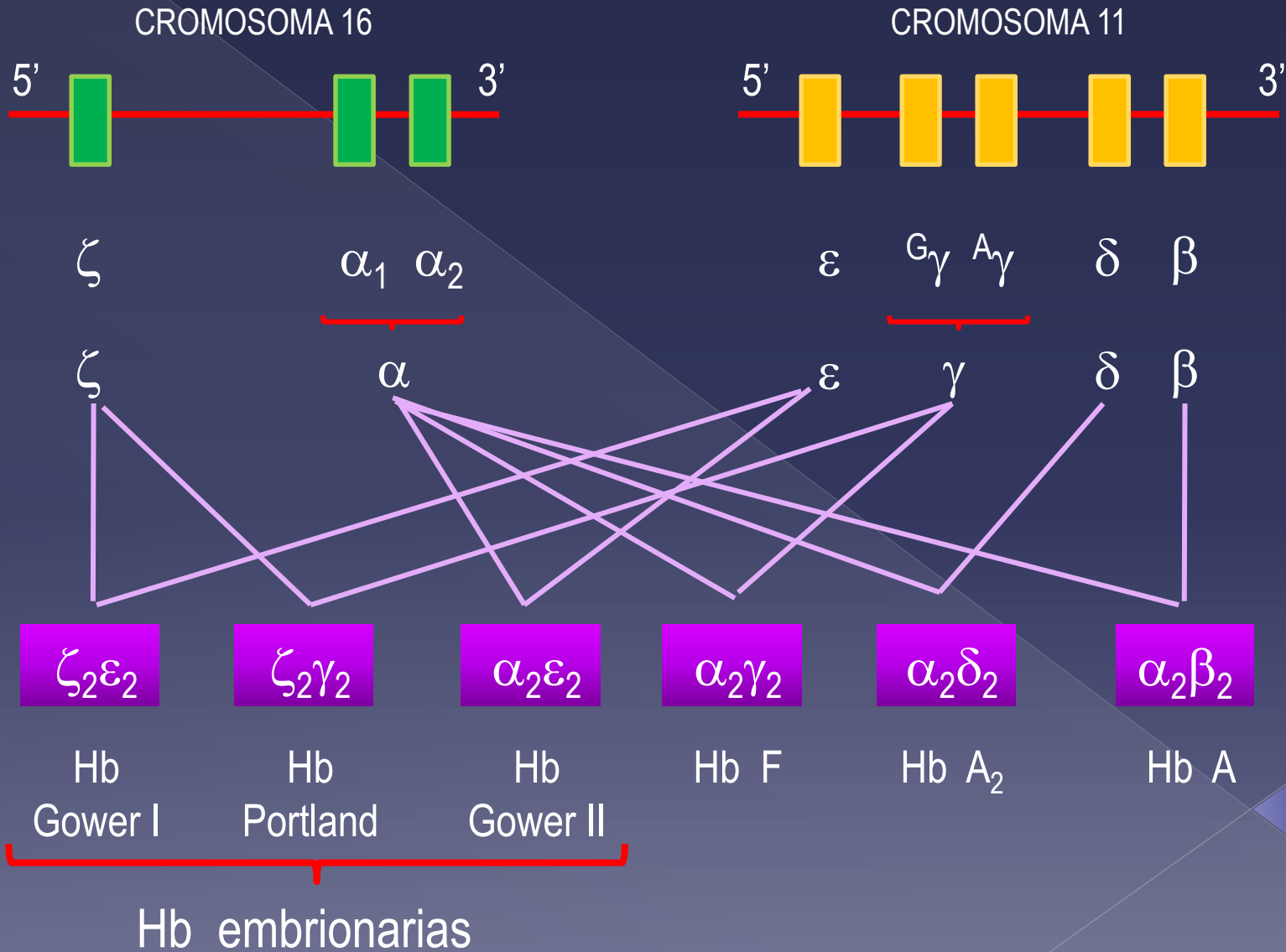


**A**



**B**

# ESTRUCTURA DE LA HEMOGLOBINA



# ESTRUCTURA DE LA HEMOGLOBINA

## Grupo hemo:

- Le confiere a la Hb el color rojo
- La capacidad de la Hb de enlazar  $O_2$  depende de su presencia
- Cada molécula de Hb dispone 4 hemos, ubicados en las cavidades formadas por las globinas
- Los aa de la cavidad son apolares excepto la *His proximal*, que se une covalentemente con el Fe y la *His distal*

# ESTRUCTURA DE LA HEMOGLOBINA

## Grupo hemo:

Consta de una protoporfirina IX y un átomo de Fe en estado reducido:  $\text{Fe}^{++}$

El  $\text{Fe}^{++}$  presenta seis valencias de coordinación, una se une a la cadena de globina y otra fija reversiblemente el  $\text{O}_2$

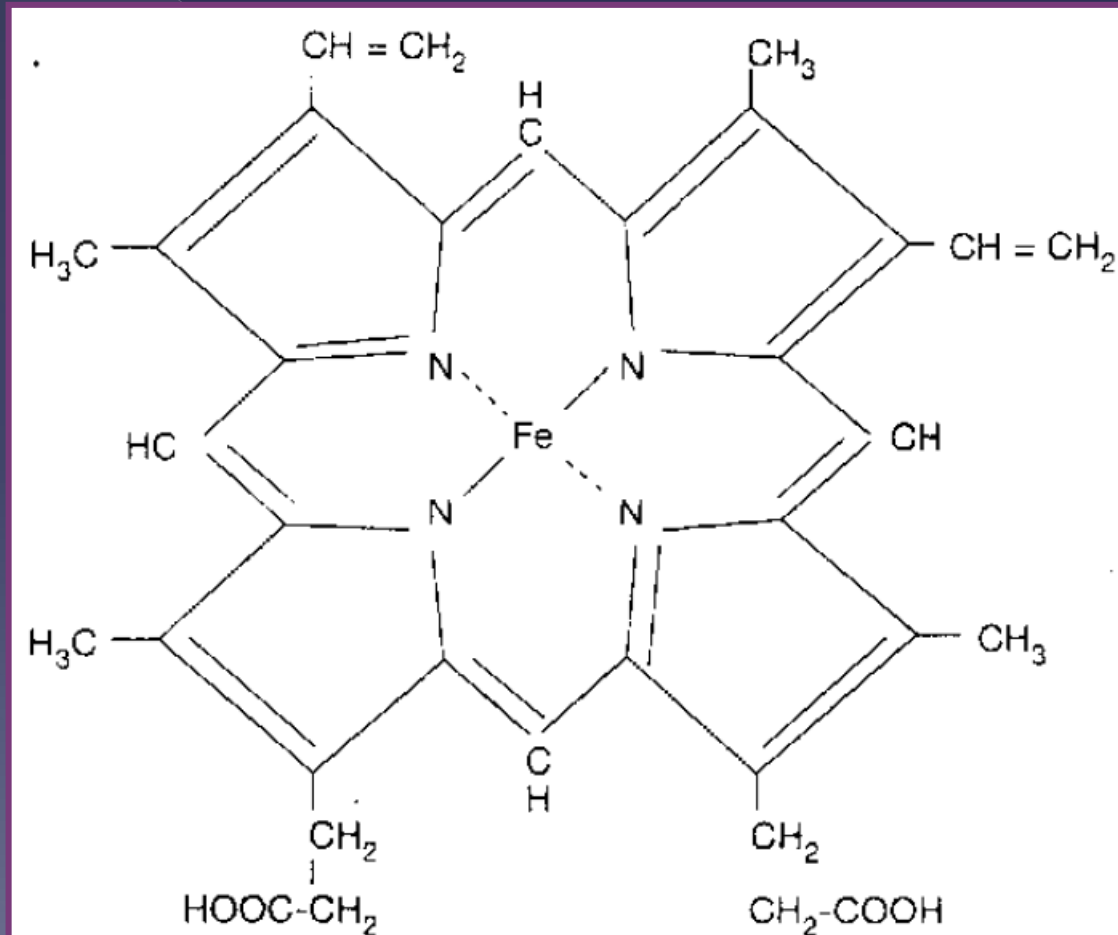
Hemo +  $\text{Fe}^{++}$   une  $\text{O}_2$   ferro-Hb

Hemo +  $\text{Fe}^{+++}$   No une  $\text{O}_2$   meta-Hb



# ESTRUCTURA DE LA HEMOGLOBINA

## Grupo hemo:



# ESTRUCTURA DE LA HEMOGLOBINA

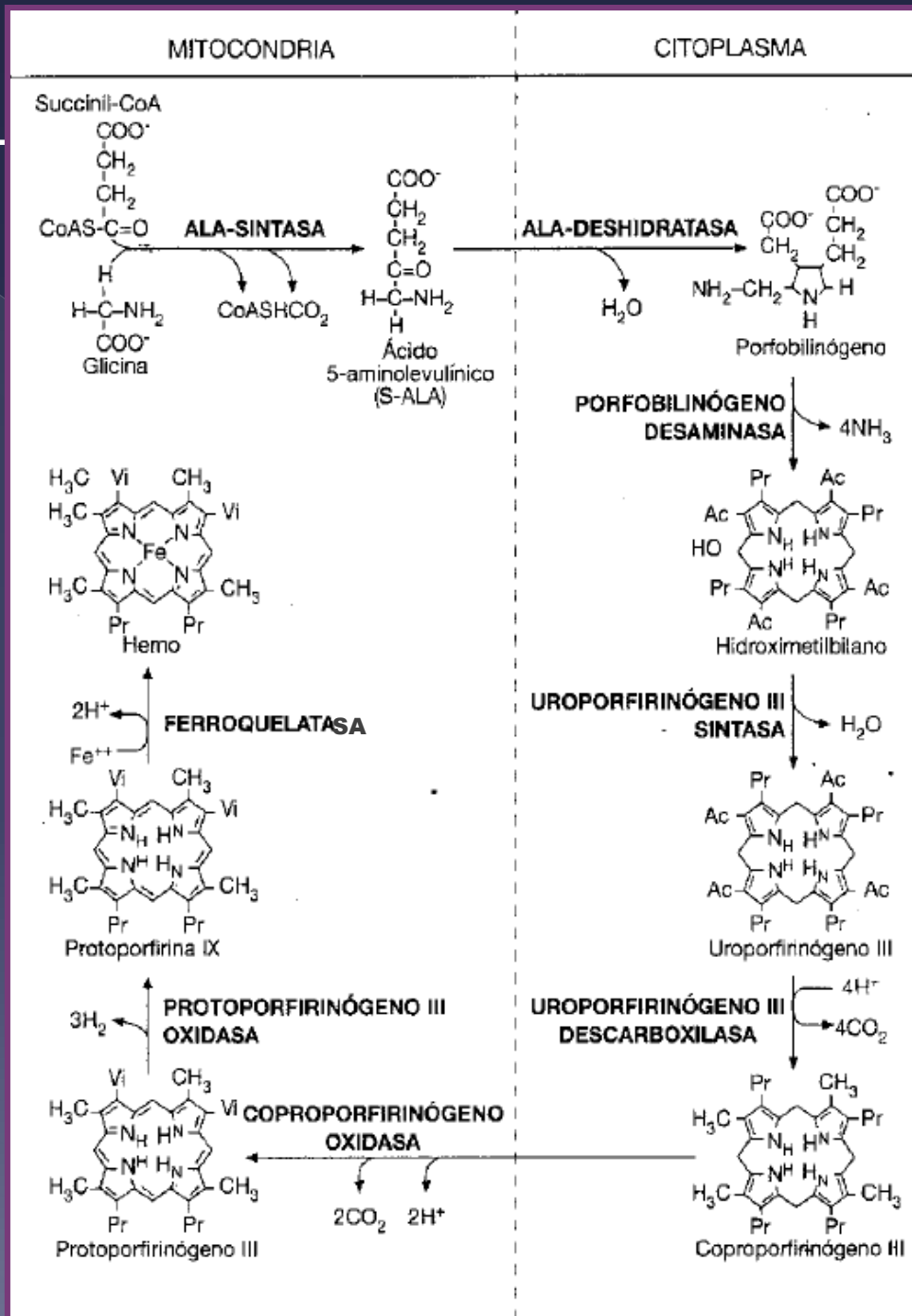
## Grupo hemo:

Síntesis: ocurre en los eritroblastos

La primera etapa es intramitocondrial y es reguladora de toda la vía

La  $\delta$ -ALA sintetasa es inhibida por el grupo hemo (retro-inhibición)

# Síntesis del



# FUNCIONES DE LA HEMOGLOBINA

- ✓ Función principal: oxigenación de los tejidos
- ✓ Fija en forma reversible el oxígeno molecular
- ✓ Contribuye al transporte del dióxido de carbono
- ✓ Regulación del pH sanguíneo


## FUNCIONES DE LA HEMOGLOBINA

La Hb capta y libera  $O_2$  en respuesta a presión parcial de  $O_2$

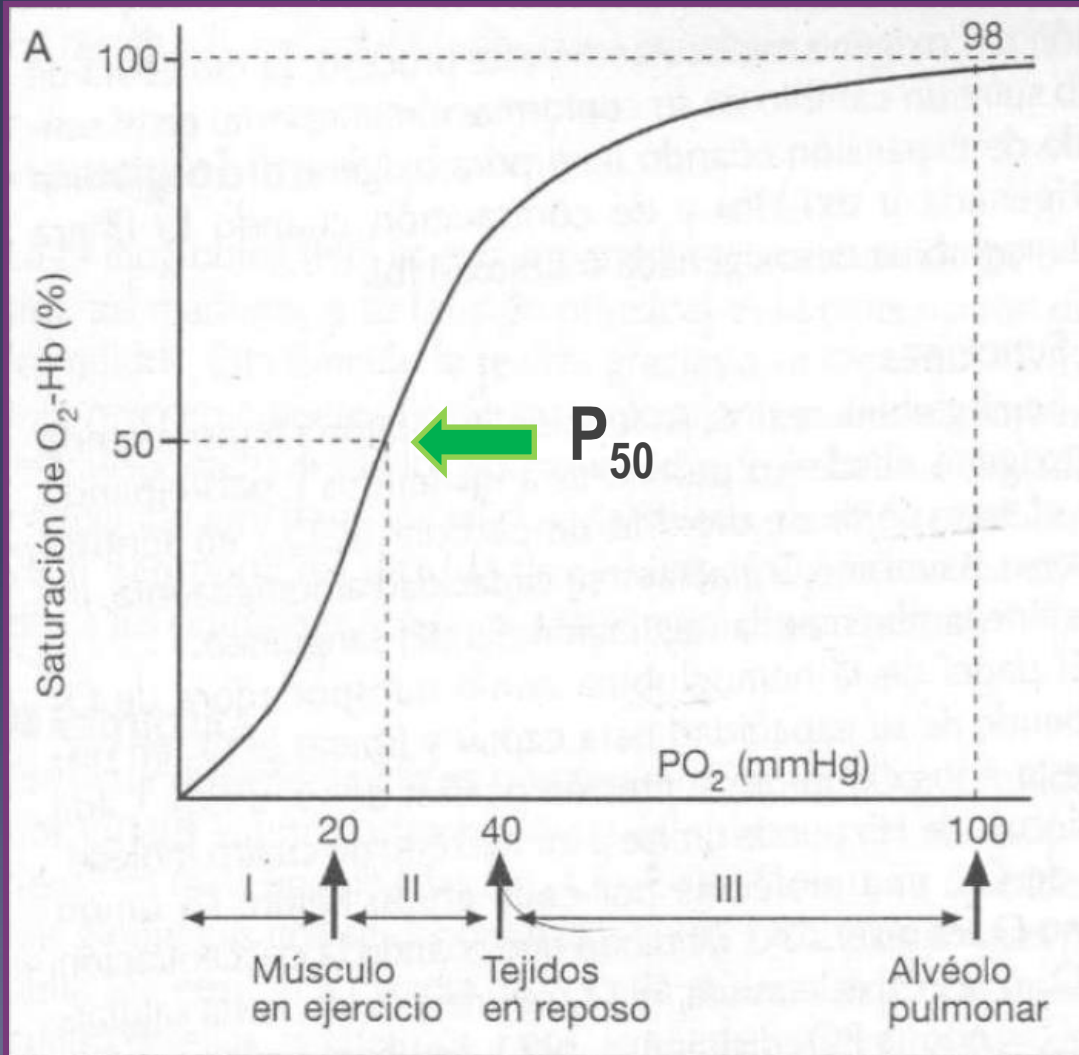
La unión hemo-  $O_2$  es reversible

$PO_2 \uparrow$    $O_2$  se une Hb, hasta saturarla

$PO_2 \downarrow$    $O_2$  se libera en los tejidos

La unión del  $O_2$  a la Hb sigue una cinética sigmoidea, que resulta de la interacción de las cuatro subunidades: cuando una fija  $O_2$ , favorece la fijación de las otras tres y viceversa en la liberación  EFECTO COOPERATIVO

# FUNCIONES DE LA HEMOGLOBINA



Curva de disociación  
hemoglobina-  
oxígeno

# FUNCIONES DE LA HEMOGLOBINA

La afinidad de la Hb por el O<sub>2</sub> es regulada por factores intraeritrocitarios:

1. La unión O<sub>2</sub> ↓ cuando ↑ la temperatura: estados febriles
2. Pequeños cambios de pH modifican en forma importante la unión de la Hb con el O<sub>2</sub>



3. La Hb transporta el 10% del CO<sub>2</sub>, éste se une más fácilmente a la desoxi Hb y facilita la liberación del O<sub>2</sub>

# FUNCIONES DE LA HEMOGLOBINA

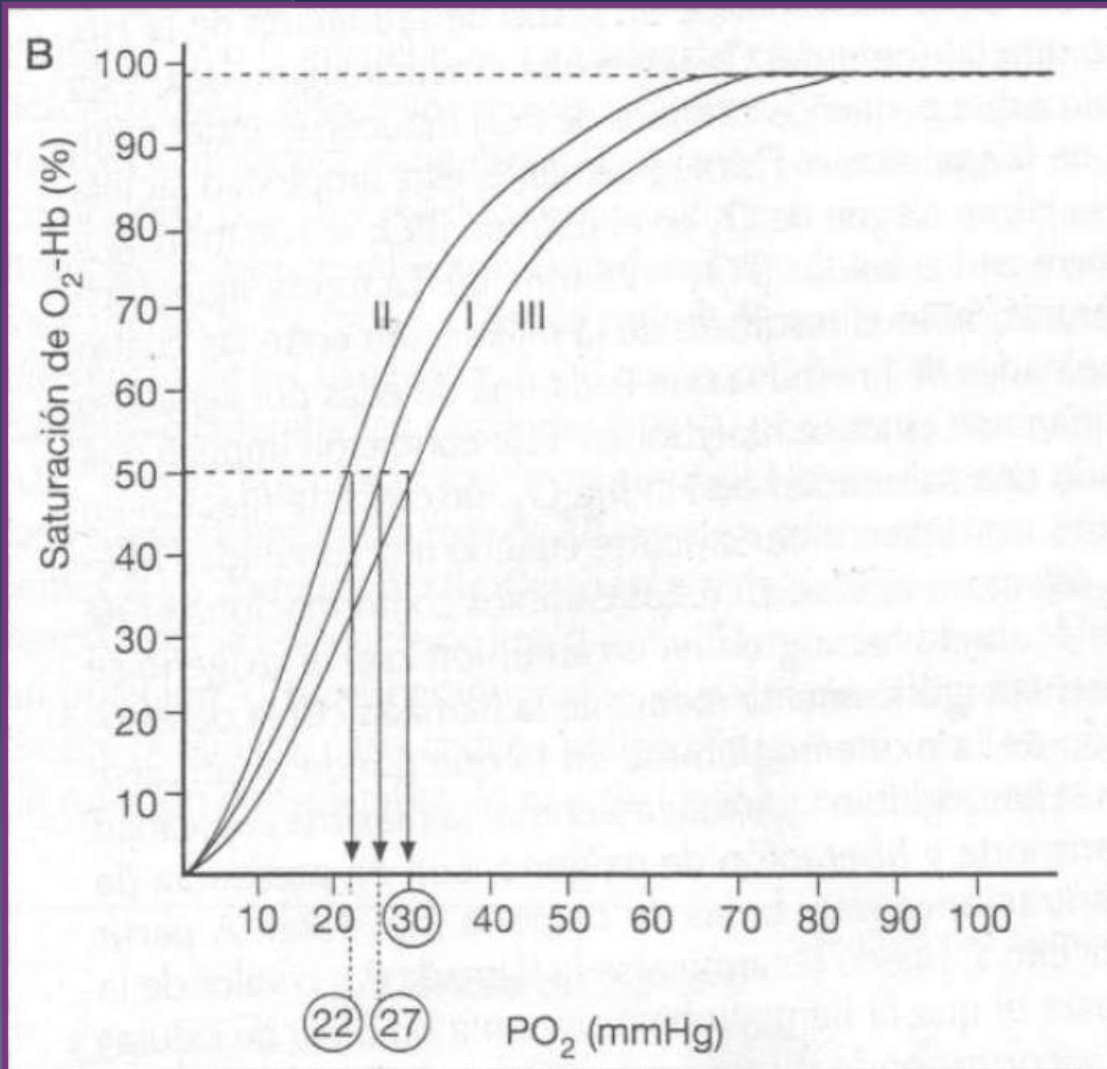
4. El 2,3-DPG se introduce en la cavidad central de la desoxiHb, modificando su disposición espacial y dificultando la entrada de  $O_2$

$PO_2 \uparrow$  desplaza al 2,3-DPG

El 2,3-DPG reduce la afinidad de la Hb por el  $O_2$ , favoreciendo la liberación de  $O_2$



# FUNCIONES DE LA HEMOGLOBINA



Curva de disociación  
Hb-O<sub>2</sub>, a distintas  
concentraciones de  
2,3-DPG

# FUNCIONES DE LA HEMOGLOBINA

Hb F < afinidad por el 2,3-DPG que Hb A



> afinidad por el O<sub>2</sub>



facilitando el transporte de O<sub>2</sub> de la madre al feto

# ENZIMAS ERITROCITARIAS

El eritrocito es incapaz de sintetizar lípidos o proteínas y de obtener energía a través del ciclo del ácido tricarboxílico y la fosforilación oxidativa

Presenta cuatro vías metabólicas principales:

- Glicólisis anaerobia
- Metabolismo óxido-reductor
- Metabolismo nucleotídico
- Sistema diaforásico

# ENZIMAS ERITROCITARIAS

## ➤ Glicólisis anaerobia

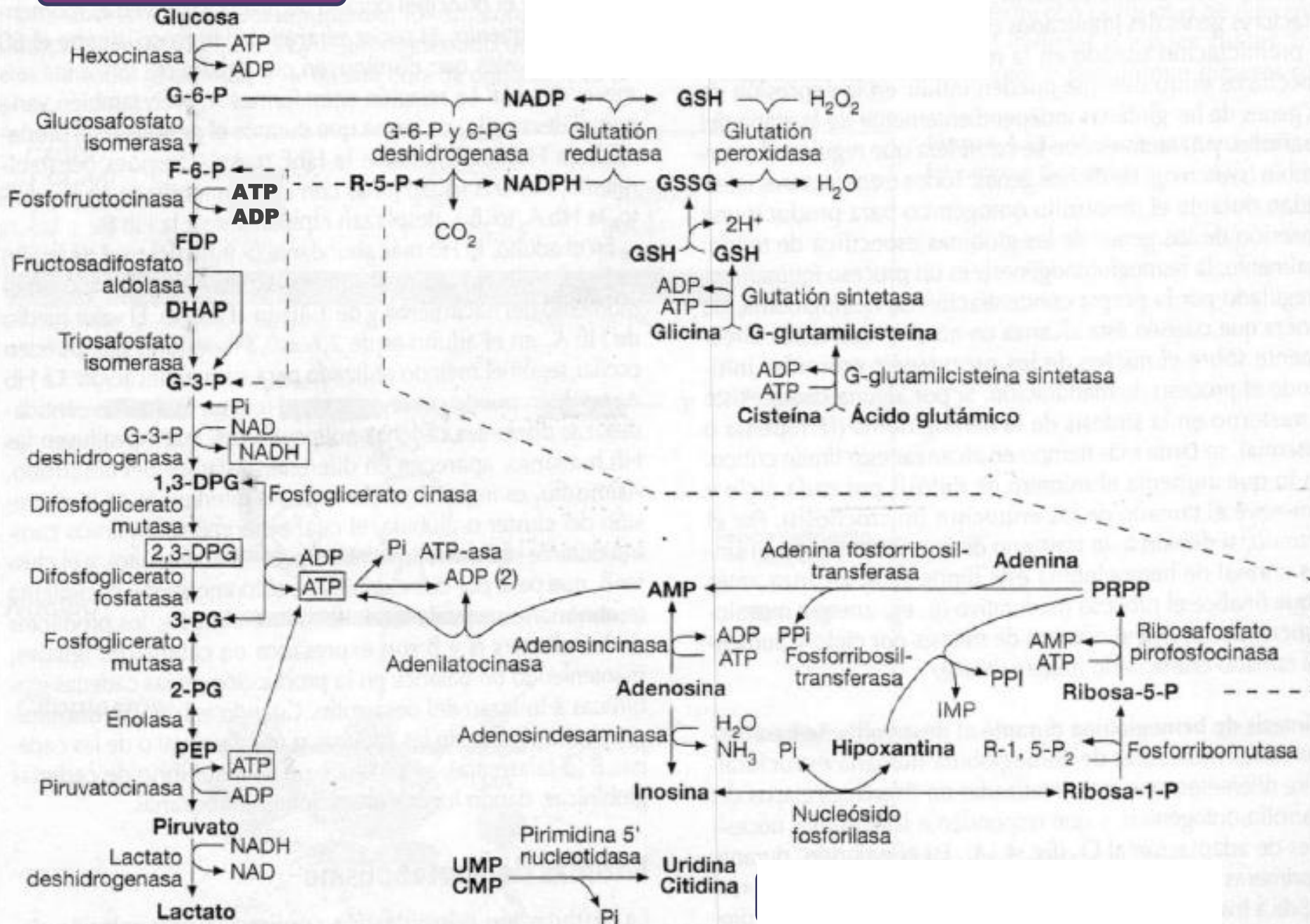
La glucosa es oxidada a lactato por la glicólisis sin consumo de oxígeno con formación de 2 moléculas de ATP

Las 3 enzimas principales son:

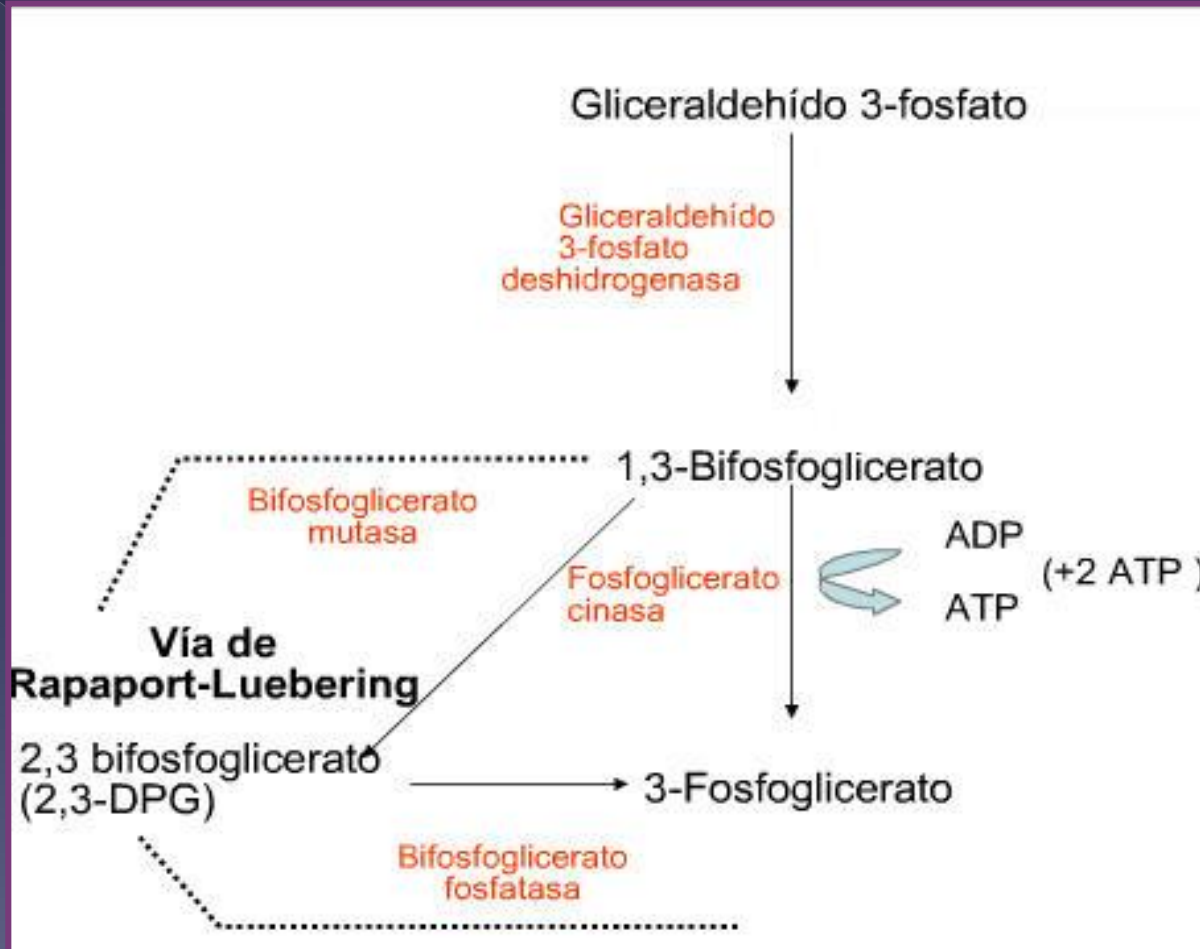
1. Hexocinasa (HK)
2. Fosfofructocinasa (PFK)
3. Piruvatocinasa (PK)

El déficit de cualquiera de estas enzimas pueden causar una anemia hemolítica

# I. Glucólisis anaerobia

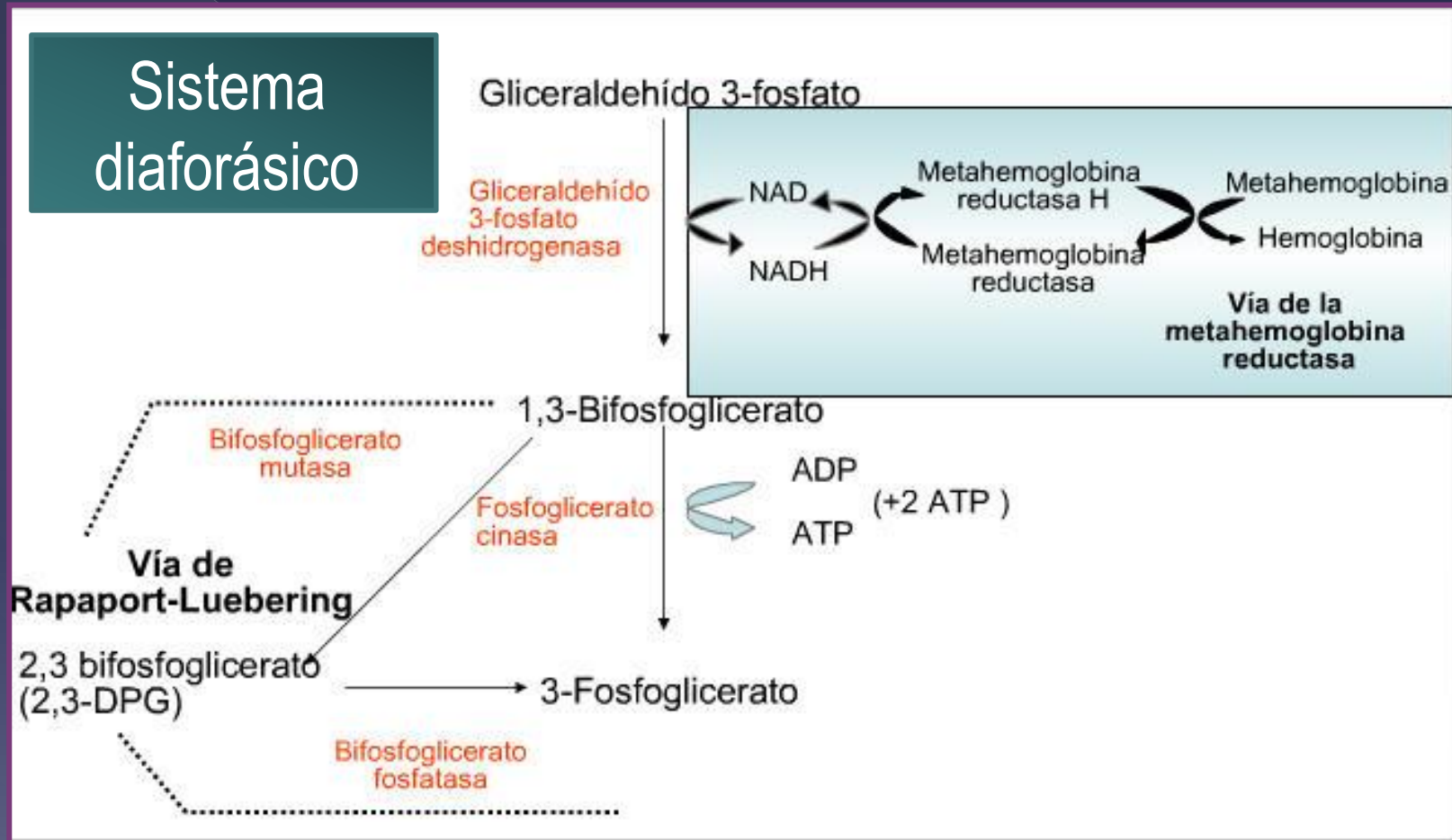


# ENZIMAS ERITROCITARIAS



Facilita la liberación de  $O_2$  a los tejidos por disminución de la afinidad por la Hb

# ENZIMAS ERITROCITARIAS



Imprescindible para mantener el Fe en estado reducido

# ENZIMAS ERITROCITARIAS

## ➤ Metabolismo óxido-reductor

Consumo de oxígeno

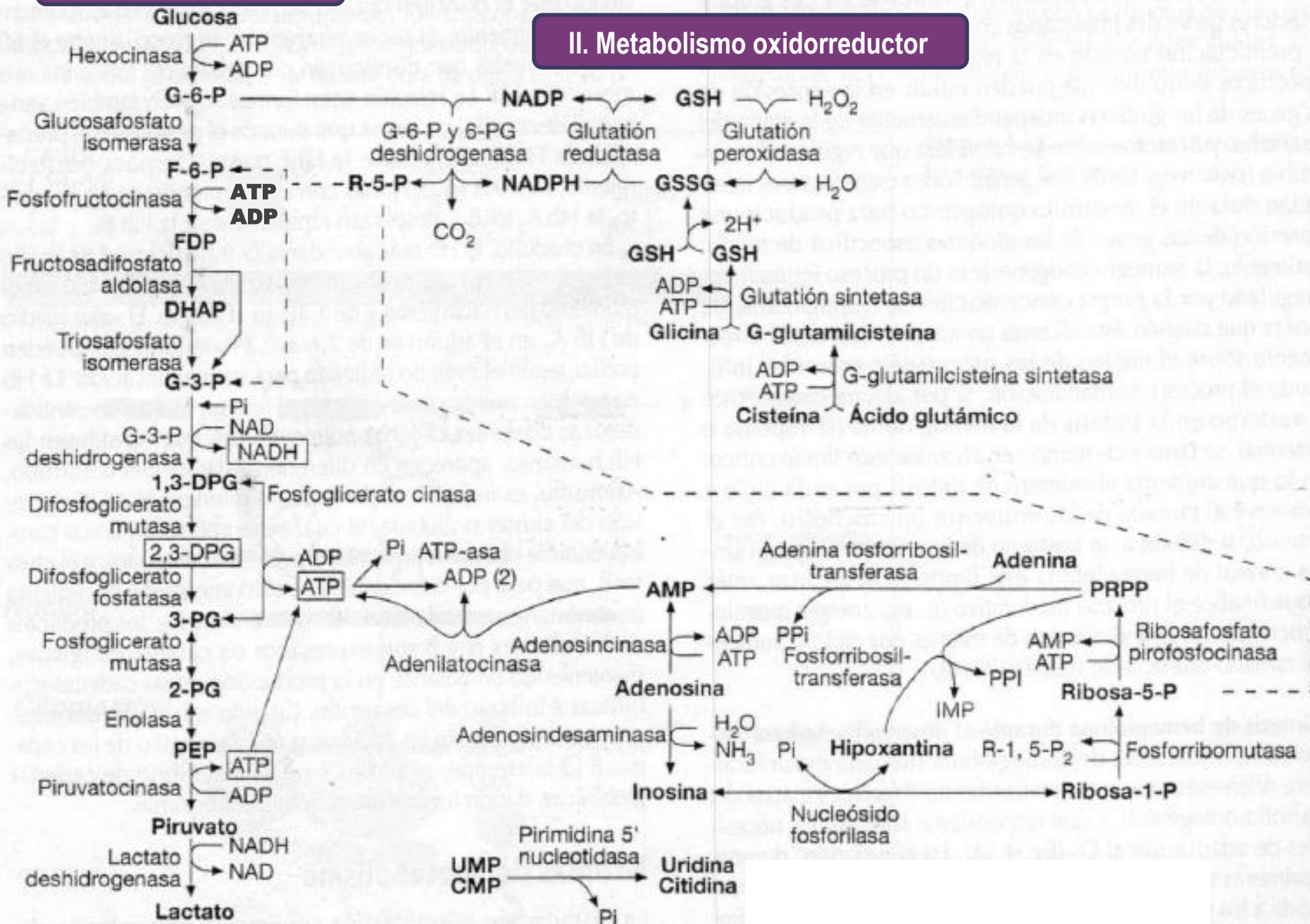
La enzima principal es la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH)

Función: eliminar los peróxidos de hidrógeno para mantener el estado reducido del eritrocito



# I. Glucólisis anaerobia

# II. Metabolismo oxidorreductor



# ENZIMAS ERITROCITARIAS

## ➤ Metabolismo nucleotídico

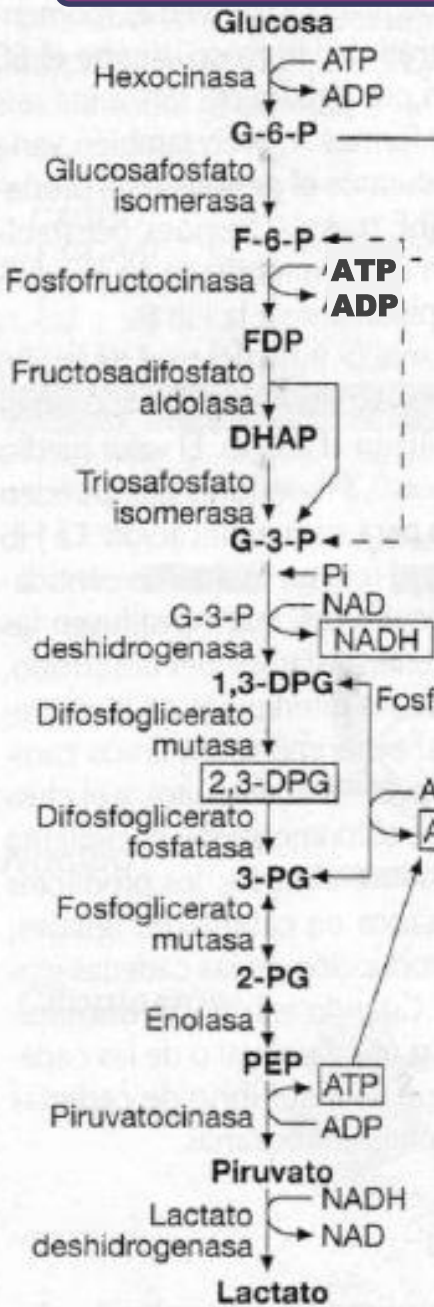
Enzimas que contribuyen al mantenimiento del ATP

Actúa sobre los nucleótidos adenílicos: ATP, ADP y AMP

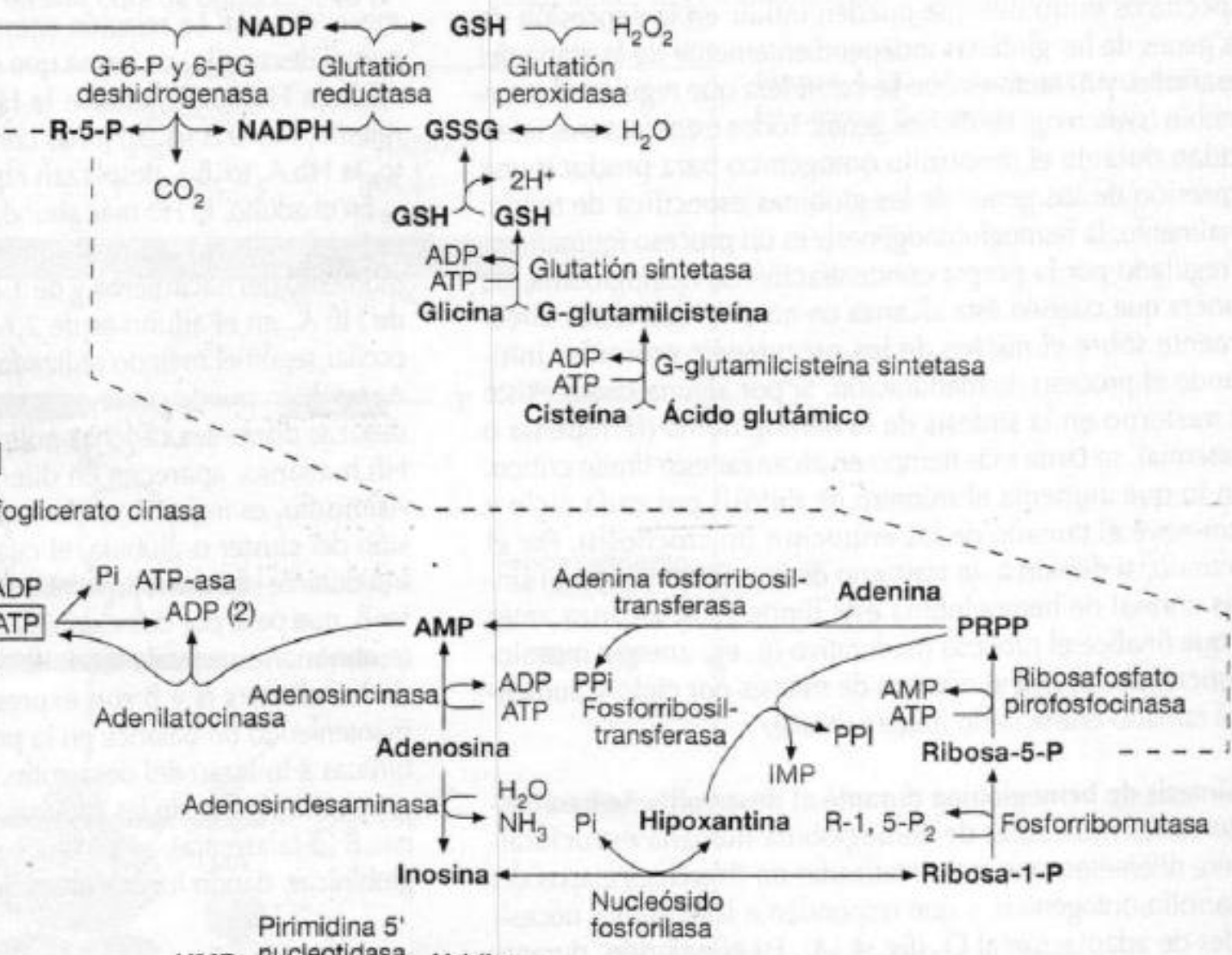
Las principales enzimas son:

- Adenilatocinasa (AK)
- ATPasa
- Adenosina desaminasa (ADA)
- Pirimidina 5'-nucleotidasa (P5'N)

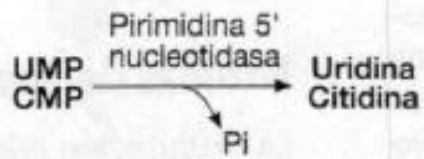
# I. Glucólisis anaerobia



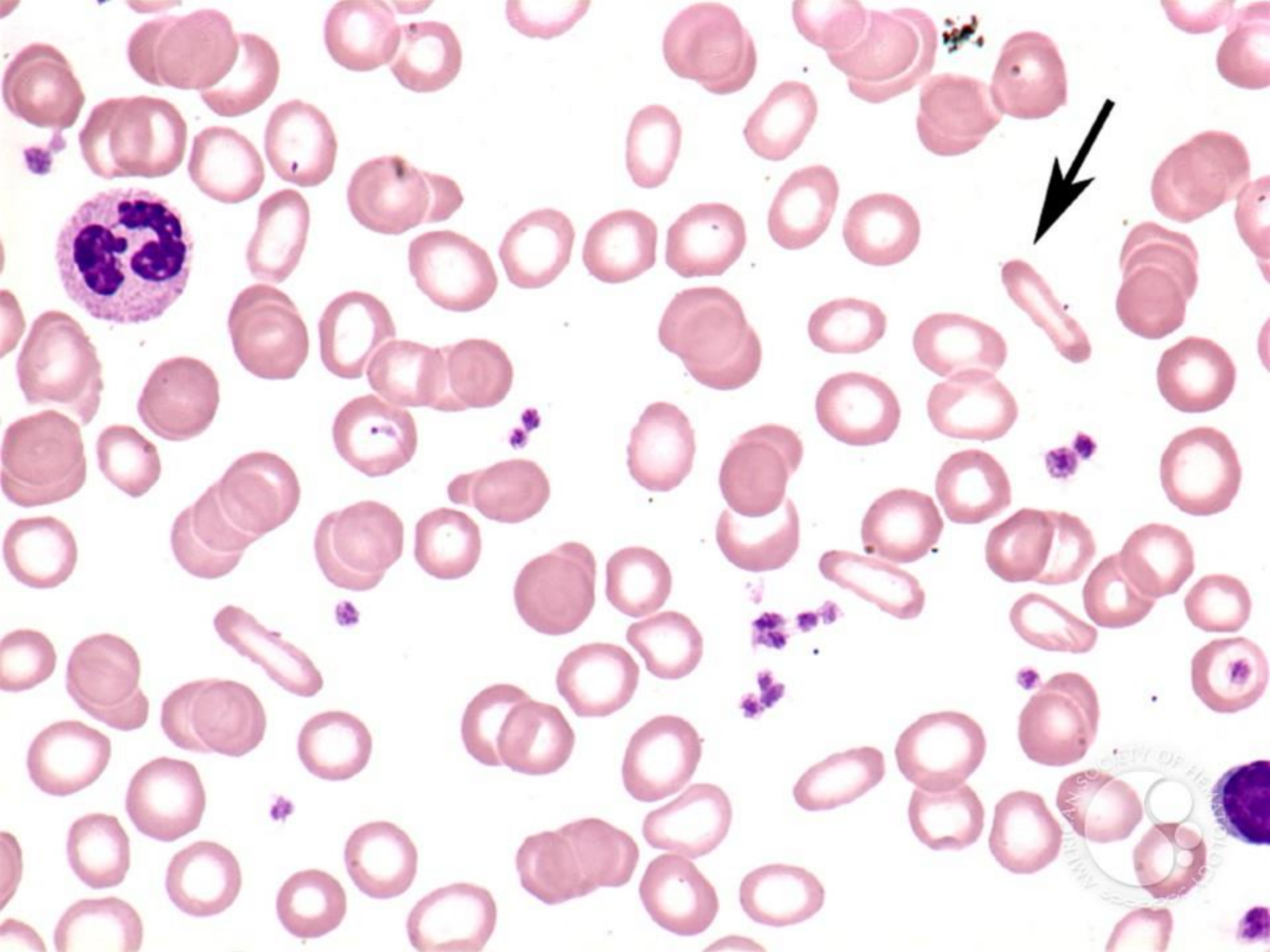
# II. Metabolismo oxidorreductor

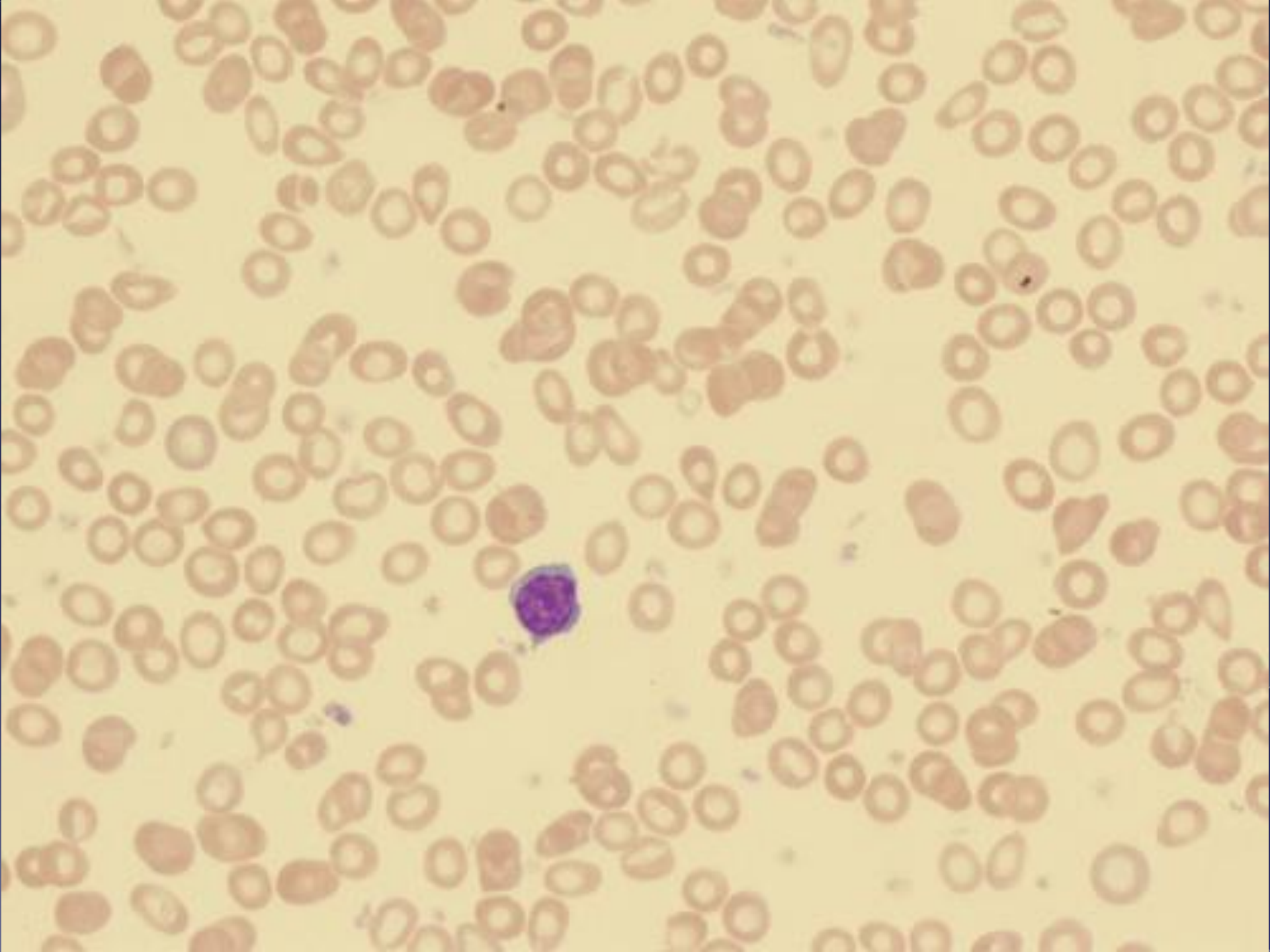


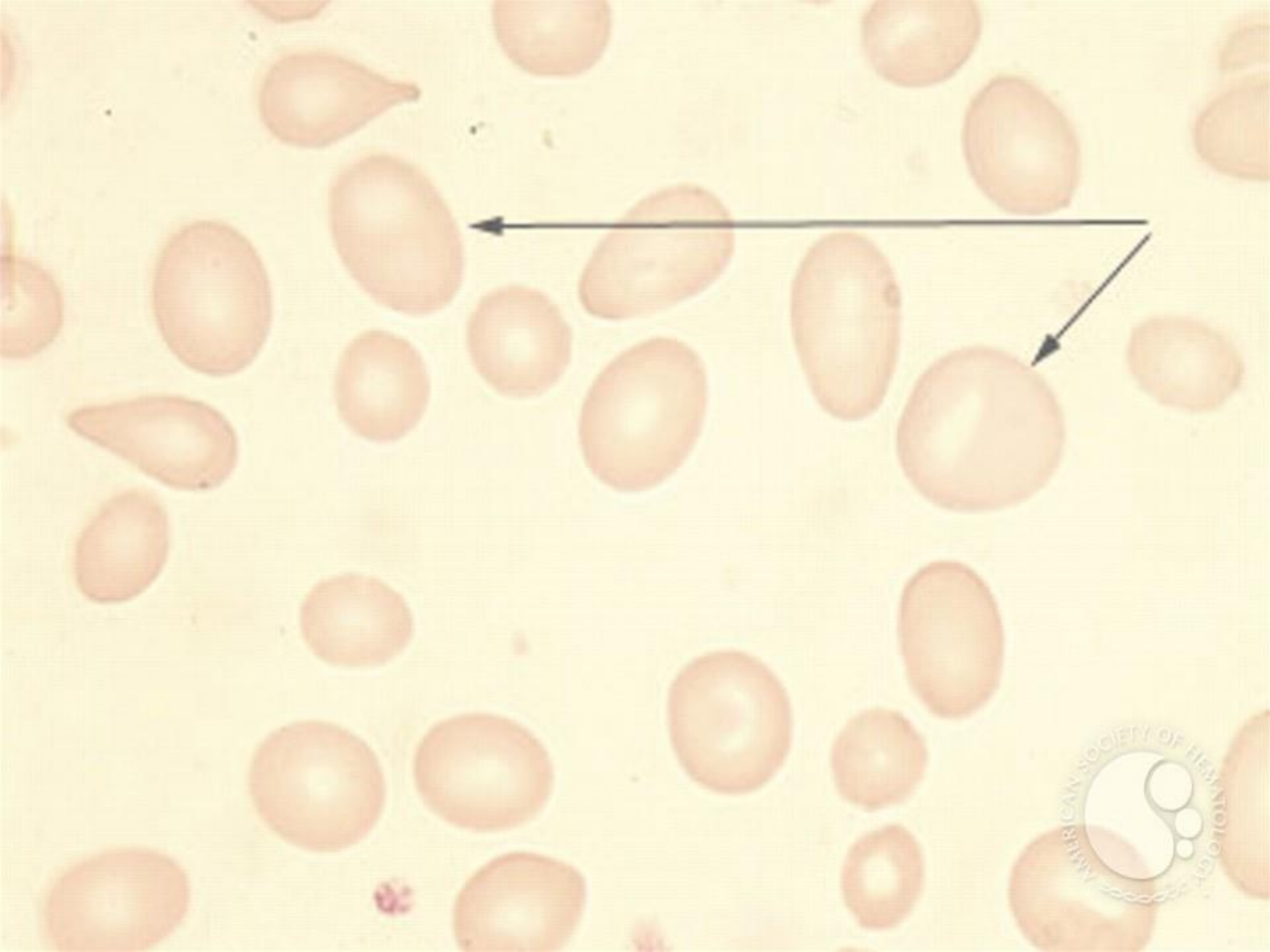
# III. Metabolismo nucleotídico

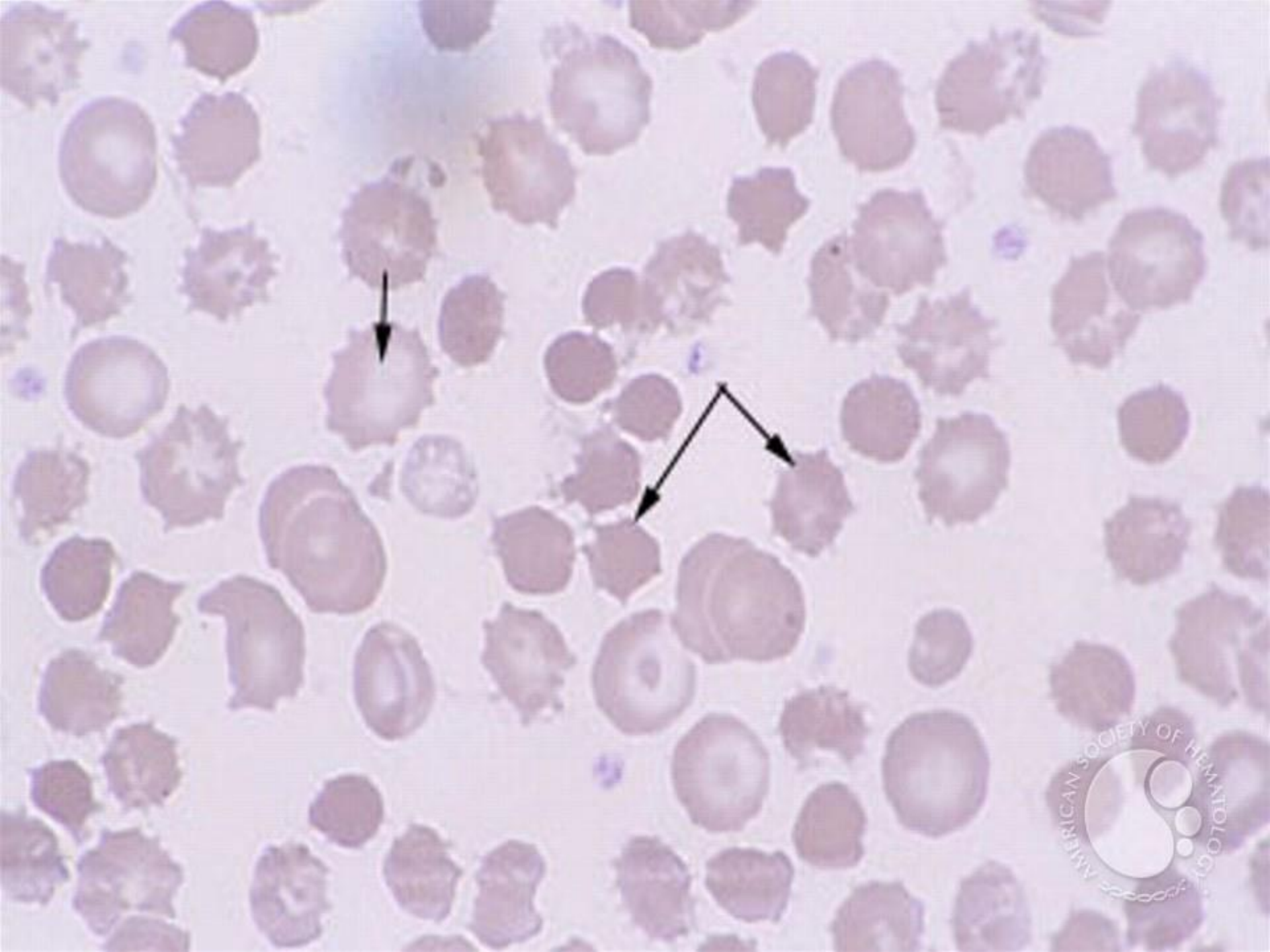






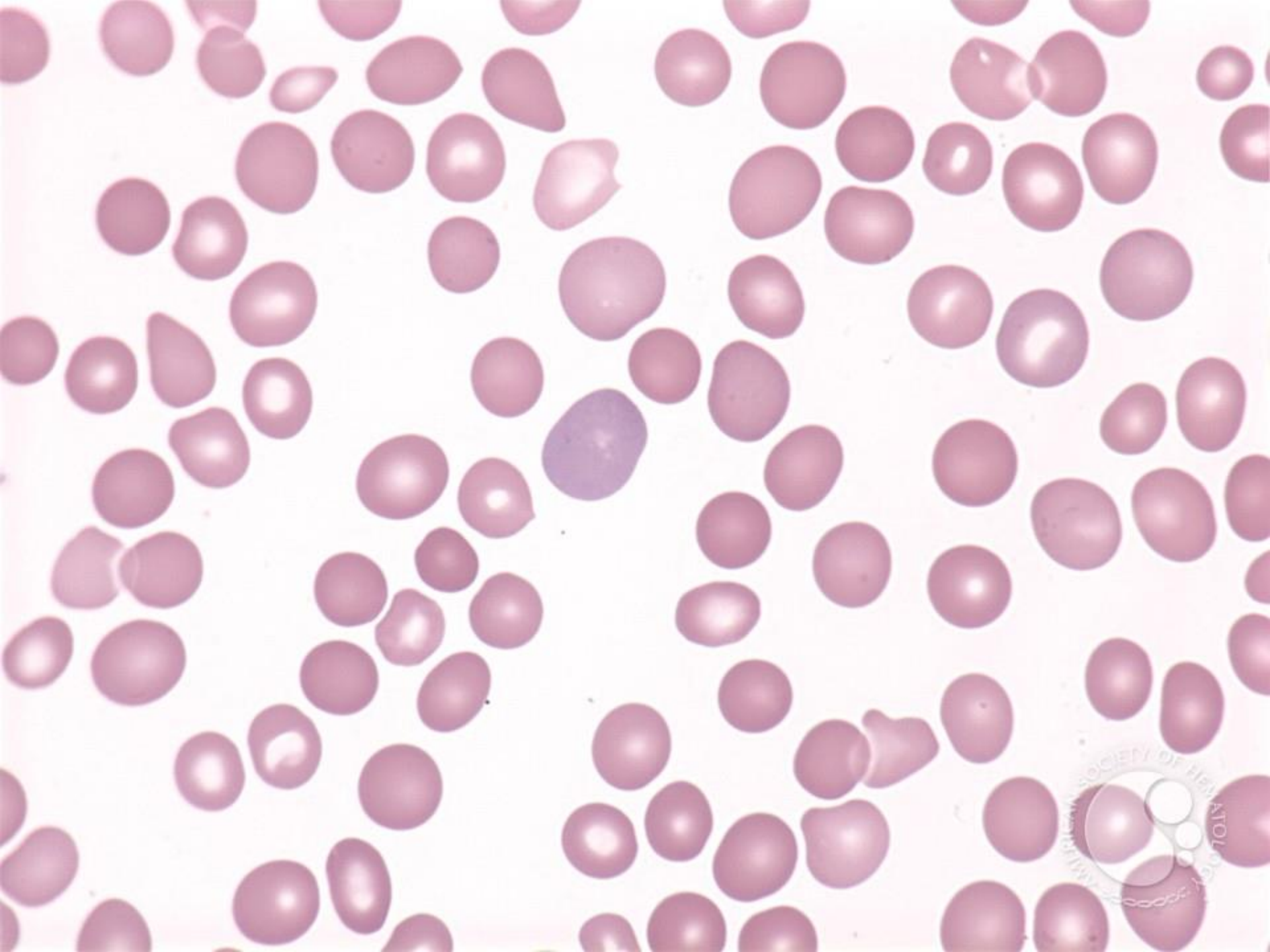


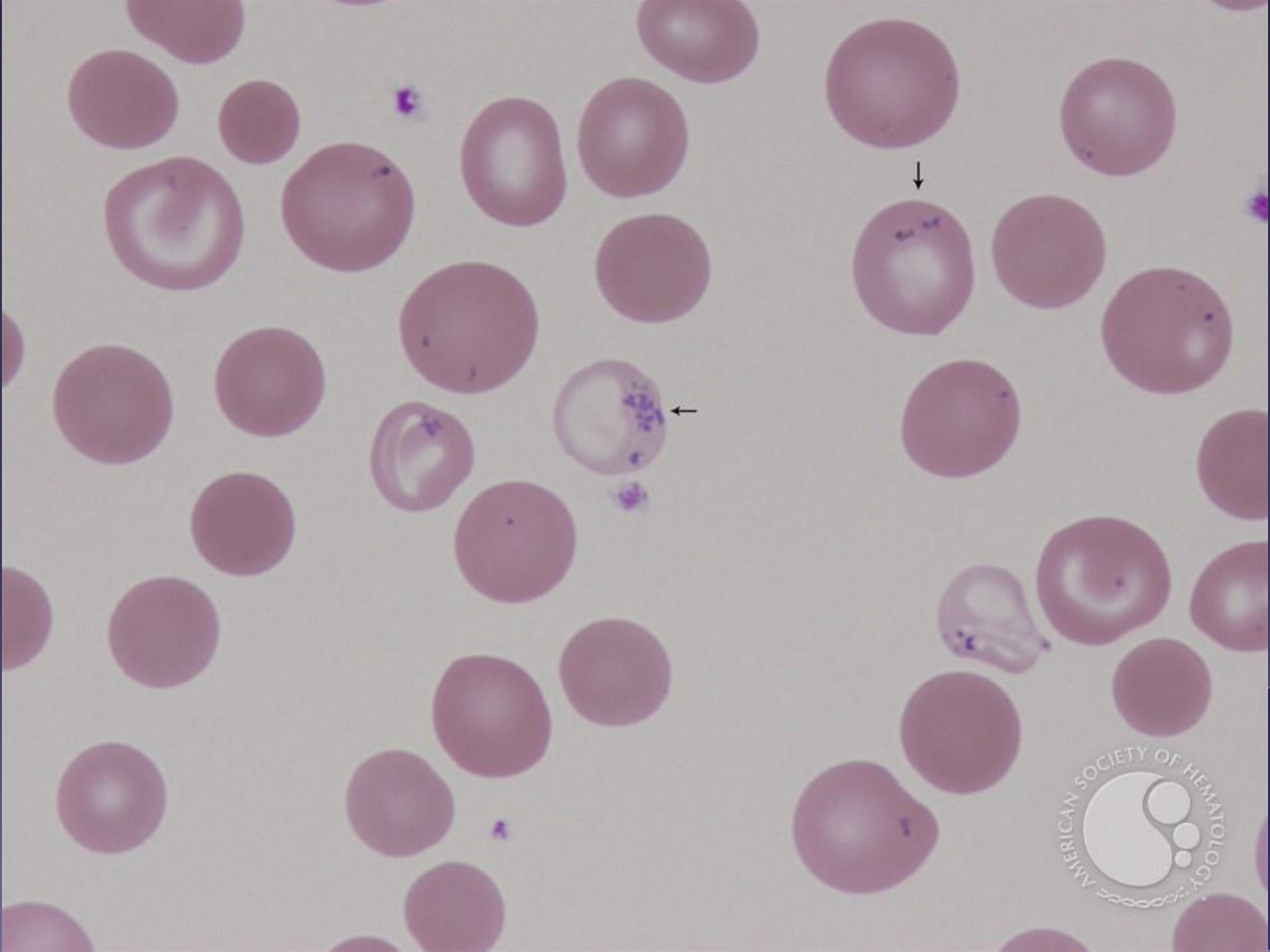


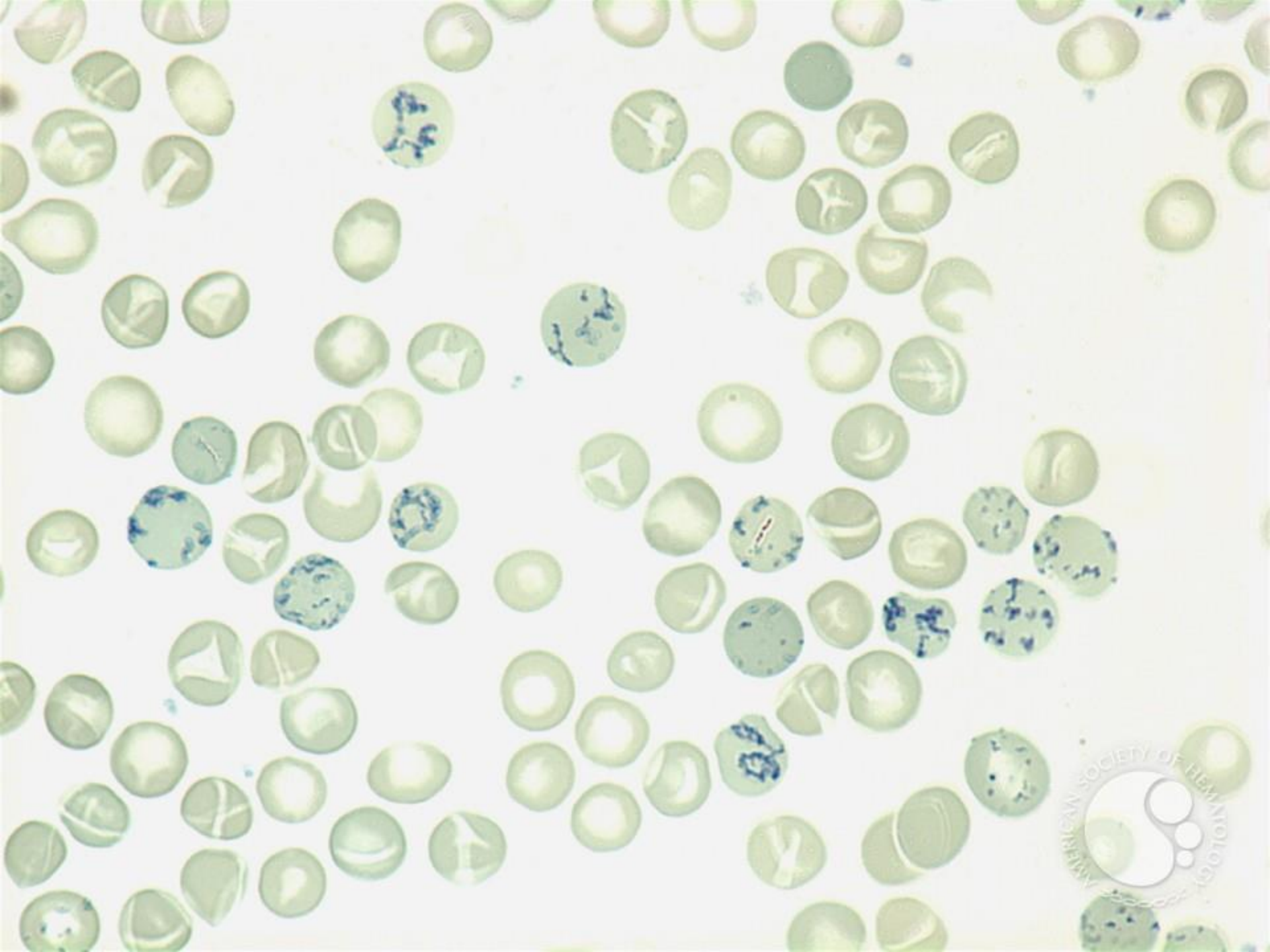












**MUCHAS GRACIAS**

[linaneg@hotmail.com](mailto:linaneg@hotmail.com)

351-5053687