

Složení a funkce krve

- © Biochemický ústav LF MU 2007 (E.T.)

Složení krve

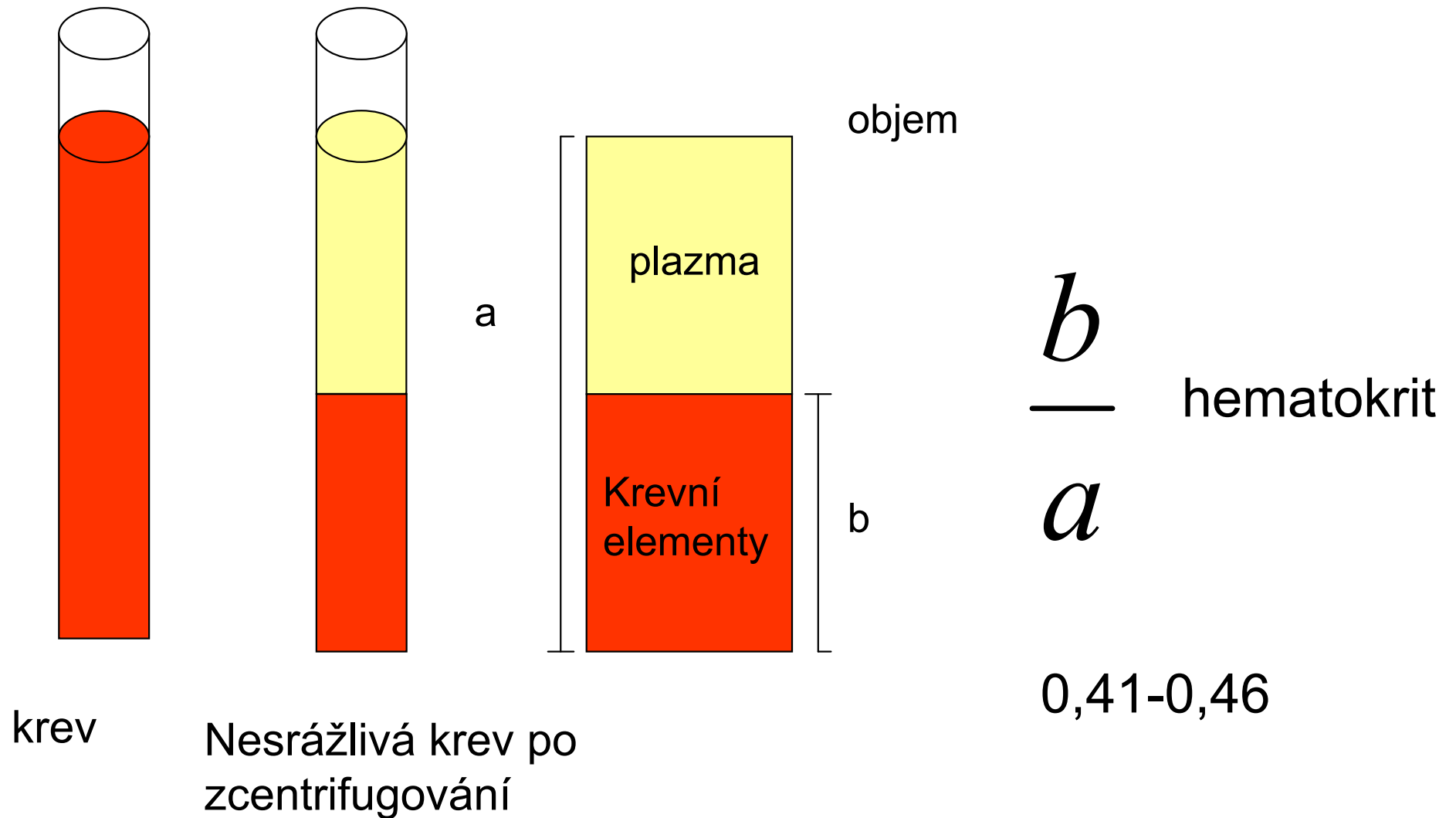
Objem krve – cca 6-8% tělesné hmotnosti

70 kg jedinec – cca 5,6 l krve

- **Plazma** – tekutá fáze krve ($\approx 54\%$ plné krve) obsahuje vodu (90%), ionty, nízkomolekulární neelektrolyty a proteiny

- **Buněčné komponenty** ($\approx 46\%$)
 - erythrocyty ($\approx 45\%$ plné krve)
 - leukocyty (granulocyty, monocyty, lymfocyty)
 - trombocyty

Plazma a krevní elementy



Měření sedimentace erytrocytů

Krev je suspenze krvinek ve viskózní plazmě.

Hustota erytrocytů je větší než hustota jejich prostředí.

Sedimentační rychlost - je za fyziologických podmínek stálá a je nepřímo úměrná suspenzní stabilitě krve. Měří se v sedimentační kapiláře. Normální hodnoty:

Muž: 3-6 mm/hod Žena: 8-10 mm/hod

Rychlost sedimentace erytrocytů závisí na vzájemném odpuzování erytrocytů od sebe jejich shodným elektrickým nábojem a na vlastnostech plazmy. Zvyšuje se např. při změně obsahu globulinů (záněty, nádory) nebo změně počtu erc.

Plazma x Serum

Obsahuje fibrinogen a další faktory krevního srážení

Získá se odstředěním po přidání antikoagulantů

Neobsahuje fibrinogen a koagulační faktory

Získá se po odstředění sražené krve

Obsahuje produkty rozpadu trombocytů

(vyšší hladina CP, K⁺)

Funkce krve

Transport

- Transport O_2 z plic a CO_2 ze tkání
- Transport živin ze střeva
- Transport hormonů do cílových tkání
- Transport odpadních metabolitů do ledvin, plic

Obrana

- Udržování hemostázy – koagulace
- Obrana proti infekci – protilátky a leukocyty

- Udržování homeostasy (pH, teplota, voda)

Proteiny krevní plazmy

Koncentrace proteinů v plazmě: 62-82 g /l

Funkce proteinů v plazmě

- Enzymy
- Enzymové inhibitory
- Transportní proteiny
- Obranné
- Faktory srážení a fibrinolýzy
- Udržování onkotického tlaku

Strukturní typy proteinů

- Jednoduché polypeptidy
- Glykoproteiny
- Lipoproteiny
(komplexní)

Nejvýznamější proteiny krevní plazmy

Transportní:

Albumin, transferin, ceruloplasmin, haptoglobin, hemopexin, prealbumin, RBG (retinol binding globulin), TBG (thyroid binding globulin), transkortin, SHBG (sex hormone binding globulin) transcobalaminy

Koagulační faktory

Obranné funkce:

Imunoglobuliny, proteiny komplementu, CRP (C-reaktivní protein)

Proteiny spojené se zánětem:

CRP, C3, C4, C1 INA, alfa 1-antitrypsin, alpha 1-antichymotrypsin, alfa 1-kyselý glykoprotein, haptoglobin, ceruloplasmin, fibrinogen ad.

Albumin

- syntéza: játra 10-12g/den
- hlavní protein plazmy 35-53 g /l (sérum)
- degradace pinocytosou ve všech tkáních
- biologický poločas 20 dní

Význam albuminu

- Transportní funkce:
 - Mastné kyseliny
 - Ca^{2+}
 - Cu^{2+}
 - Steroidní hormony
 - Bilirubin
 - T_4 , T_3
 - Léky (salicyláty, sulfonamidy, penicilin, barbituráty
.....)
- Udržování onkotického tlaku
- Pufrační účinek

Zvláštnosti struktury a funkce erytrocytu

- Bikonkávní tvar
 - 8 μm x 1 μm
- Deformabilní
- Velký povrch
- Neobsahují nitrobuněčné organely ani jádro
- Vzniká z retikulocytů v krevním oběhu
- Obsah hemoglobinu 28-36 pg Hb/erc



Normocyty: $7,2 \pm 0,4 \mu\text{m}$

Mikrocyty

makrocyty

Hemoglobin

Struktura – viz přednáška BPBC

Koncentrace v krvi 2,15-2,65 mmol/l (tetramer)

Vazba kyslíku: při úplném nasycení 4 mol O₂/mol Hb

120 - 180 g Hb/l

1g Hb váže 1,34 ml O₂

Saturace Hb kyslíkem: arteriální krev ~97%

Venózní krev ~ 0,73%

Produkce červených krvinek

- Během embryonálního vývoje (2 . - 3. týden) se tvoří na povrchu žloutkového vaku v tzv. krevních ostrůvcích.
- V 6. týdnu krvetvorba přichází do jater a zaniká ve žloutkovém vaku.
- Ve 12. týdnu se připojuje krvetvorba ve slezině.
- Ve 20. týdnu prenatálně začíná krvetvorba v kostní dřeni a zaniká v játrech a slezině.
- Po narození je krvetvorba lokalizována v kostní dřeni všech kostí a až do 4. - 5. roku života.
- V dospělosti jsou červené krvinky vytvářeny pouze v proximálních částech dlouhých kostí a v axiálním skeletu.
- Proliferace a diferenciaci několik dnů až týden.
- Regulace tvorby erythropoetinem

Erythropoetin

- Glykoprotein, $M_r \approx 30\ 000$
- Produkce: ledviny (játra, kostní dřeň)
- Signál k syntéze: stav hypoxie
- Epo se váže na receptor na membráně progenitorových buněk a vyvolává proliferaci a diferenciaci

Počet erytrocytů

Muž: $5,5 \cdot 10^6/\text{mm}^3$ 4,3-5,3 $\cdot 10^{12}/\text{l}$

Žena: $4,8 \cdot 10^6/\text{mm}^3$ 3,8-4,8 $\cdot 10^{12}/\text{l}$

Pohlavní rozdíly jsou dány vlivem pohlavních hormonů (testosteronu a estrogeneru) na erytropoetin.

Počet erc u dospělého člověka je stálá hodnota, mění se jen v nepatrném rozmezí.

Hypererythrocytoza (polycytemie) – zvýšení počtu erc

Erythrocytopenie (oligocytemie) – snížení počtu erc

Novorozenci – $6-7 \cdot 10^6$ erc, rychle klesá

Faktory nezbytné pro tvorbu erc

- aminokyseliny
- železo
- kyseliny listová (obsažená v zelenině, ovoci, v játrech) -
nutná pro syntézu DNA
- kobalamin

Vitamin B12

- obsažen v živočišných bílkovinách
- je důležitý pro syntézu nukleových kyselin vrc i leukocytech
- využití v organizmu závislé na přítomnosti vnitřního faktoru
- vnitřní faktor je specifický glykoprotein, tvořený parietálními buňkami žaludeční sliznice. Vitamin B12 se musí před resorpcí navázat na vnitřní faktor, pro který mají buňky sliznice ilea specifický receptor.
- po resorpci je kobalamin ke tkáním dopravován navázaný na plazmatický protein (transkobalamin).
- Při nedostatku kobalaminu (nejčastěji z nedostatku vnitřního faktoru) vzniká anemie.

Základní rysy metabolismu zralých erytrocytů

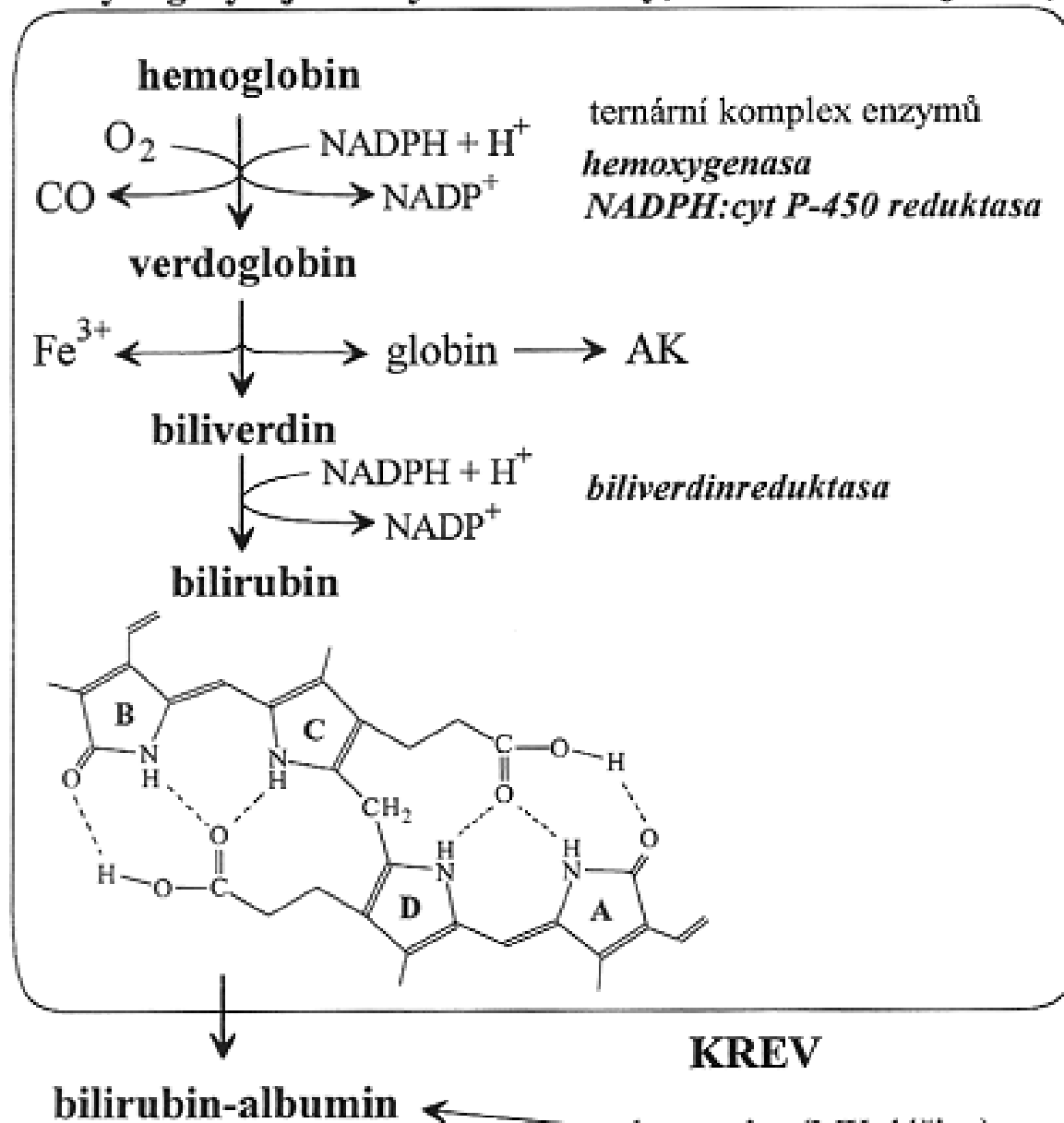
- Zdrojem energie je anaerobní glykolýsa
- Probíhá pentosový cyklus
- Probíhá syntéza 2,3-BPG
- Probíhá redukce methemoglobinu
- Je udržována hladina glutathionu v redukováném stavu
- Probíhá částečný metabolismus nukleotidů
- Významná funkce transportních systémů
- Nepochází syntéza glykogenu, mastných kyselin, bílkovin, nukleových kyselin, cholesterolu.
- Lipidy mohou být vyměňovány s plazmou

Zánik erytrocytů

- Doba života červených krvinek je okolo 120 dnů.
- Hlavní příčinou stárnutí je ztráta aktivity enzymů, nutných pro transport látek přes membránu a pro metabolické děje, vyvolaná působením nahromaděných kyslíkových radikálů.
- Klesá schopnost deformace červených krvinek a staré krvinky jsou ve slezinových sinusech odstraňovány z oběhu a degradovány.
- Fragmenty jsou odbourávány v retikuloendotelovém systému (RES) sleziny, jater, kostní dřeni aj.

Hem je odbouráván na bilirubin

Buňky fagocytujícího systému sleziny, kostní dřeně a jater (RES)



Transport bilirubinu

- Bilirubin je transportován v plazmě navázaný na albumin do jater.
- Ve formě žlučového barviva je secernován do žluče a vylučuje se do tenkého střeva.
- V tlustém střevě z něho vznikají sterkobilinogen a urobilinogen.
- Po přeměně na sterkobilin a urobilin se vylučuje stolící a močí z těla ven, část se vrací enterohepatálním oběhem do jater.

Hyperbilirubinemie

Koncentrace bilirubinu v krvi nad 20 $\mu\text{mol/l}$. Klinicky se projevuje ikterem, žlutým zbarvením sklér, později kůže a sliznic.

Příčiny:

- 1) zvýšená tvorba bilirubinu
- 2) snížené vychytávání bilirubinu hepatocyty
- 3) snížená konjugace bilirubinu
- 4) porucha vylučování bilirubinu do žluče
- 5) extrahepatální porucha odtoku žluče

Hyperbilirubinemie u novorozence

Fyziologická hyperbilirubinemie - 45-65% zdravých novorozenců, objevuje mezi 3.-5. dnem života a mizí do konce prvního týdne

Patologická hyperbilirubinemie – je projevem závažného onemocnění novorozence

Příčiny fyziologické hyperbilirubinemie u novorozenců

- zvýšená tvorba bilirubinu rozpadem erc
- snížená konjugace bilirubinu hepatocyty
- porucha vylučování bilirubinu do žluče
- absence střevní mikroflóry + zvýšená aktivita β -glukuronidasy
pocházející z mateřského mléka \rightarrow zvýšená resorpce
nekonjugovaného bilirubinu

Hyperbilirubinemie u novorozence může vyvolat toxickou encefalopatii – jádrový ikterus

Bilirubin se akumuluje v v buňkách CNS → mentální retardace

Fototerapie

Hlavní způsob léčby novorozenecké hyperbilirubinemie.

Ozařování modrým nebo zeleným světlem.

Ozáření bilirubinu vyvolá fotoizomerizaci bilirubinu.

Izomer je polárnější, lépe rozpustný ve vodě a vylučuje se lépe žlučí

Bílé krvinky - leukocyty

Granulocyty

Neutrofilní (40-70%)

Eozinofilní (2-10%)

Bazofilní (0-1%)

Agranulocyty

Lymfocyty (20-40%)

Monocyty (2-10%)

Počet leukocytů v krvi:

Novorozenec $9-30 \cdot 10^9/l$

Děti $13-18 \cdot 10^9/l$

Dospělí do $\sim 1 \cdot 10^9/l$

Metabolismus neutrofilů (polymorfonukleárních leukocytů - PMN)

- 40-70% cirkulujících leukocytů
- zajišťují obranu proti mikroorganismům
- aktivně pohlcují malé částice - **mikrofágy**
- poločas v krvi 6-7 hodin, ve vazivové tkáni 1-4 dny
- obsahují dva typy granul (primární lyzosomy a specifická granula)

Hlavní metabolické rysy neutrofilů

Aktivní glykolýza a syntéza glykogenu

Aktivní pentosafosfátový cyklus

Nízká úroveň oxidativní fosforylace a citrátového cyklu (malý počet mitochondrií), jsou schopny přežít i v anaerobním prostředí

Málo vyvinutý proteosyntetický aparát

Obsaženy speciální enzymy (myeloperoxidasa, NADPH-oxidasa)

Role neutrofilů při eliminaci mikroorganismů

Při průniku bakterie do tkáně migrují PMN z kapilár k napadenému místu

Jejich tok je iniciován **chemotaxí** (chemotaktické faktory – leukotrieny, komplement C5a ad.)

Neutrofily přilnou na stěnu kapilár – **marginace**

Pronikají přes stěnu kapilár – **diapedeza**

Putují směrem k narušenému místu, zde pohltnou cizorodou částici **fagocytózou**

Organické látky jsou v granulocyту stráveny

Proces fagocytózy

Cizorodá částice (bakterie) je obklopena pseudopodiemi

Vzniká fagosom

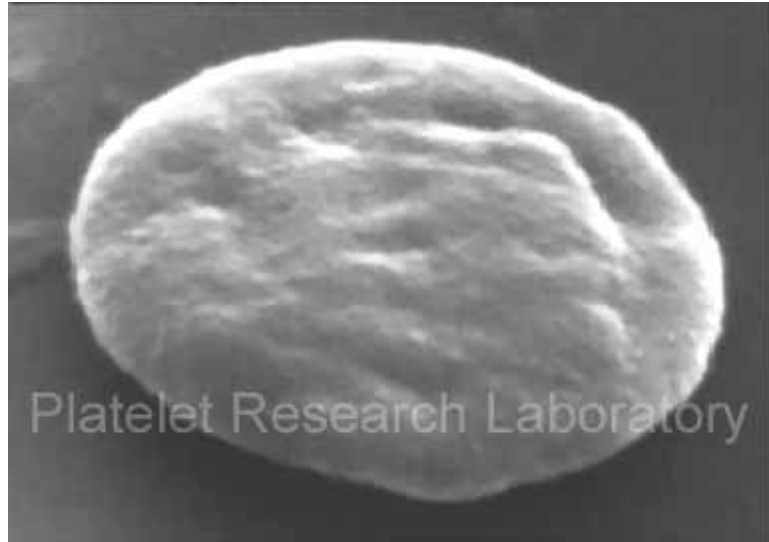
Fagosom splývá se specifickými granuly (primárními a sekundárními) – uvolňují se hydrolytické enzymy

Protonové pumpy okyselují prostředí vakuoly na $\text{pH} \approx 4$

Organické komponenty nežádoucí částice jsou odbourány

Krevní destičky - trombocyty

- bezjaderné buněčné fragmenty, mají mitochondrie, obsahují granula se specifickými látkami
- vznikají fragmentací z megakaryocytů kostní dřeně
- průměrná doba existence 10 dní
- během přilnutí na cévní stěnu mění destičky svůj tvar - stávají se sferické, objevují se pseudopodie.
- z granulí uvolňují: serotonin, ADP, fibronektin, PDGF (platelet derived growth factor), tromboxan A_2 a PAF

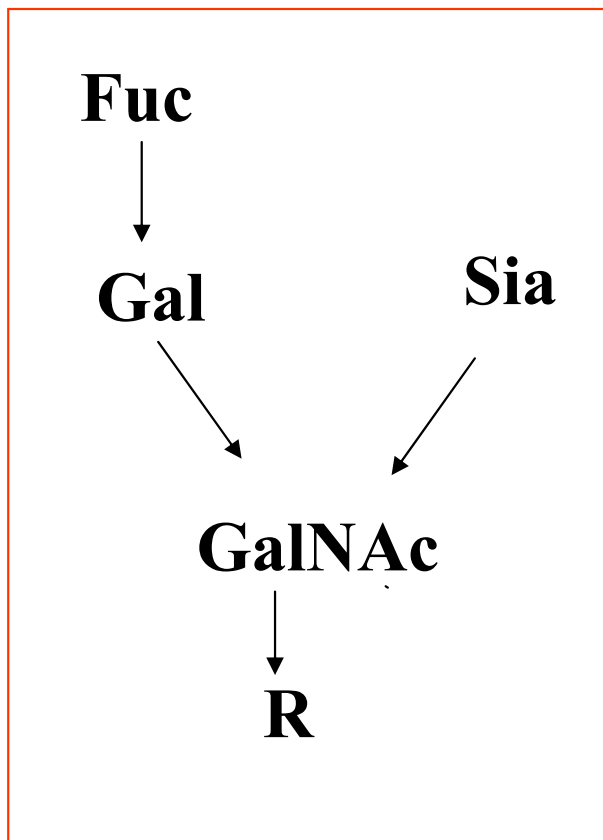


Aktivace destiček zahrnuje změny tvaru, zvýšený pohyb, uvolnění obsahu granul a agregaci

<http://www.platelet-research.org/>

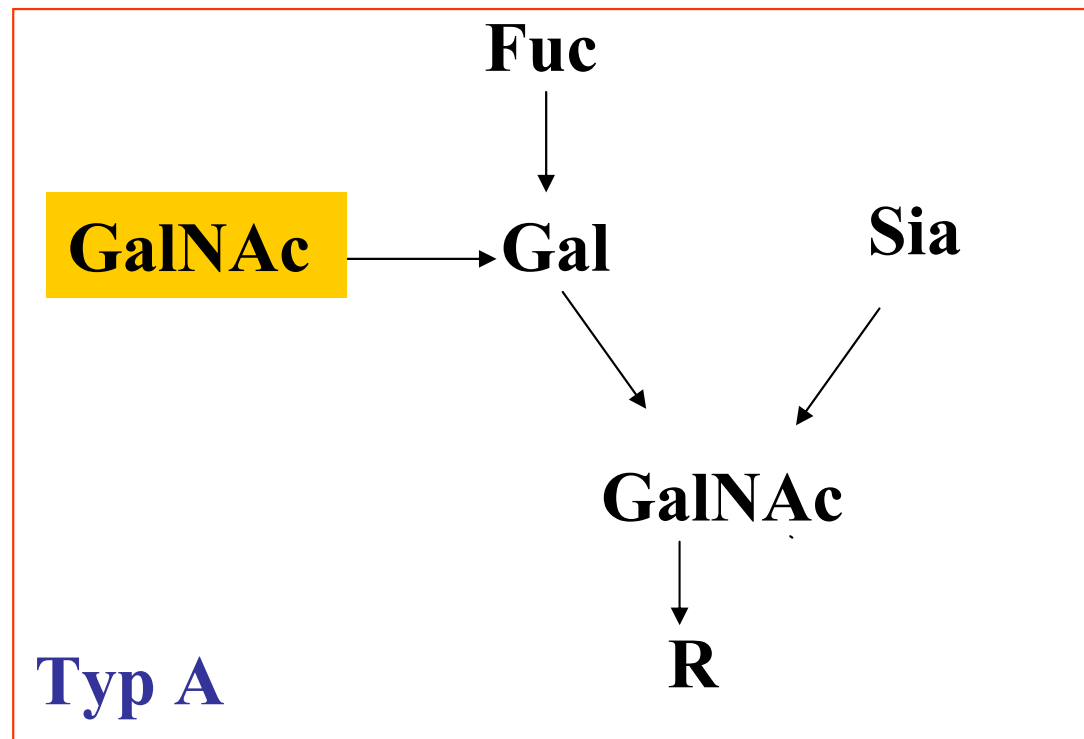
Oligosacharidy jako antigeny krevních skupin

- oligosacharidy vázané na povrchu buněk na proteiny (**O-glykosidová vazba**) nebo lipidy
- nejznámější systém ABO, je však známo kolem 14 geneticky charakterizovaných systémů krevních skupin
- jsou přítomny i u jiných buněk a tkání

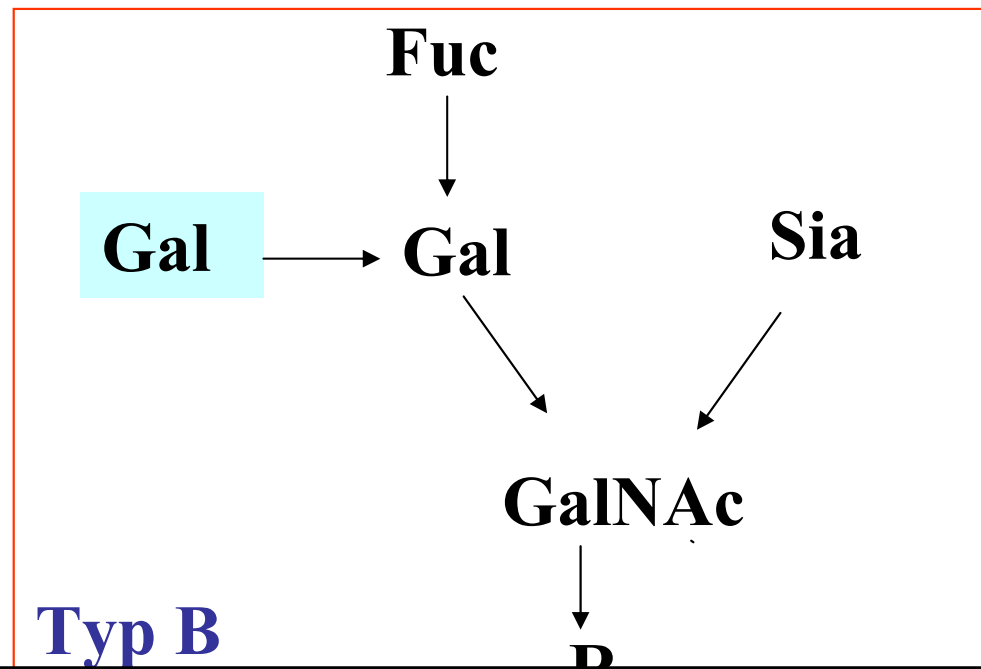


Typ O

**Typy A a B vznikají
připojením GalNAc,
resp. Gal**



Typ A



Typ B

Vztahy mezi typy A,B a O

- téměř všichni lidé jsou vybaveni enzymovým systémem pro syntézu oligosacharidu typu O
- pouze někteří jedinci mají enzymové vybavení pro připojení galaktosy (typB) nebo N-acetylgalaktosy (typA)
- heterozygoti mohou tvořit oba typy
- typ O je neantigení, člověk proti němu netvoří protilátky
- jedinec netvoří protilátky proti vlastnímu typu
- jedinec typu A však bude tvořit protilátky proti typu B a naopak, jedinec typu O bude tvořit protilátky proti A i B
- tvorba protilátek vyvolává shlukování a precipitaci buněk

Význam krevních skupin pro transfuzi

Jedinec s typem	Tvoří protilátky	Může bezpečně získat krev	Může bezpečně darovat krev
O	A,B	O	O,A,B,AB
A	B	O,A	A,AB
B	A	O,B	B,AB
AB	žádné	O,A,B,AB	AB

Rh systém (rhesus systém)

Druhý nejčastěji vyšetřovaný antigenní systém

Vysoce komplexní antigenní systém v erc membráně (faktory C,D,E,c,d,e). Nejvýznamější antigen D.

V Evropě 85% populace Rh⁺ (přítomnost D-faktoru)

15% Rh⁻ (nedostatek D-faktoru)

50% jedinců s Rh⁻ má předpoklad vytvářet protilátky již po první transfuzi krve Rh⁺

80% po opakovaných transfuzích

plod Rh⁺ může stimulovat u matky Rh⁻ produkci protilátek proti fetálním erytrocytům.

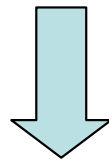
V závislosti na velikosti reakce matky vznikají pak u plodu různé stupně hemolýzy a žloutenky. Při extrémní hemolýze může být poškození plodu ireverzibilní.

Rh-inkompatibilita

Při transfuzi

Při těhotenství (matka Rh+, dítě Rh-)

Rh+ pozitivní erythrocyty se dostávají z krve plodu do krve matky po porodu nebo během přerušování těhotenství



vznik Rh inkompatibility

imunizace Rh-negativní ženy Rh-positivními erythrocyty

imunitní systém matky vytváří anti-Rh protilátky proti antigenu D (primární imunitní reakce)

Rh-inkompatibilita

Při dalším těhotenství i malé množství fetálních erytrocytů plodu Rh⁺ vyvolá tvorbu protilátek (sekundární imunitní reakce)

Protilátky matky přecházejí transplacentárně a ničí erytrocyty plodu.

Prevence Rh-isoimunizace: nejpozději do 72 hodin aplikovat anti-D-imunoglobulin Rh-negativním matkám, které porodily Rh-positivní dítě (anti-D profylaxe).

Dodané protilátky navážou Rh-positivní fetální erytrocyty, které pronikly do krve matky a zabrání vzniku imunitní reakce.