

# Složení a funkce krve

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

# Složení krve

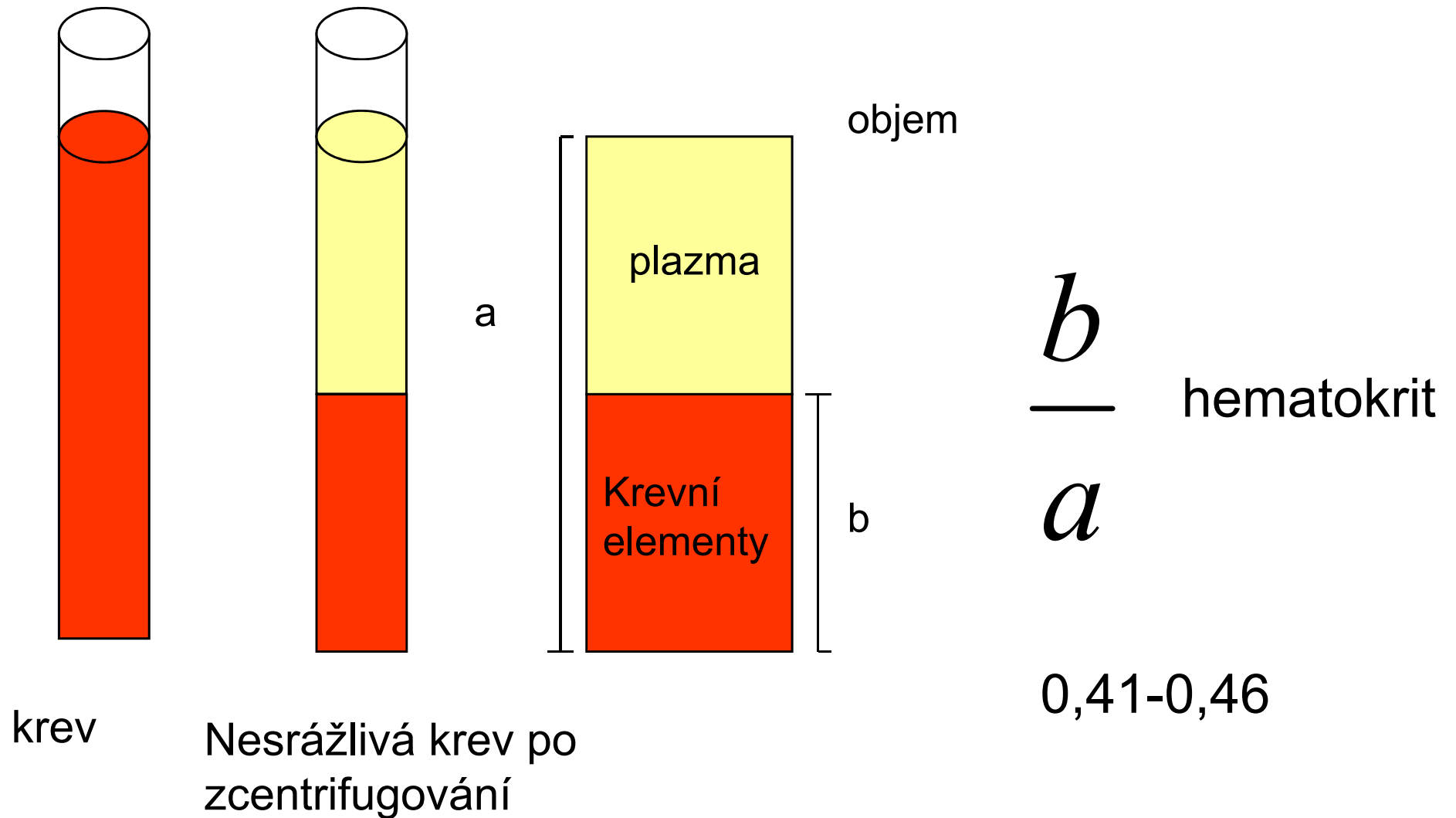
Objem krve – cca 6-8% tělesné hmotnosti

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<sup>+</sup>)

# 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

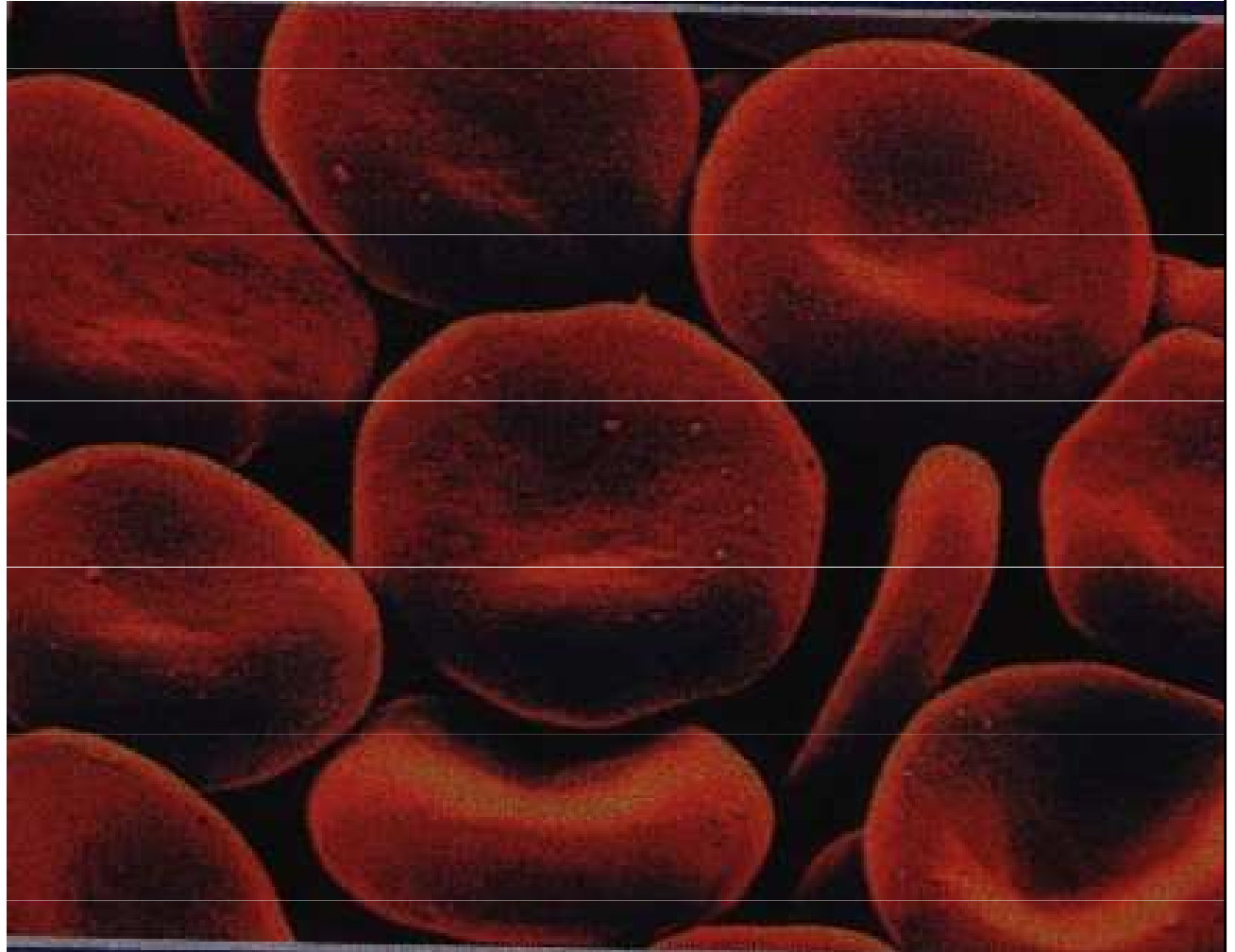
- syntéza: játra 10-12g/den
- hlavní protein plazmy 35-53 g /l (sérum)
- degradace pinocytosou ve všech tkáních
- biologický poločas 20 dní

# Význam albuminu

- Transportní funkce:
  - Mastné kyseliny
  - $\text{Ca}^{2+}$
  - $\text{Cu}^{2+}$
  - Steroidní hormony
  - Bilirubin
  - $\text{T}_4$ ,  $\text{T}_3$
  - Léky (salicyláty, sulfonamidy, penicilin, barbituráty  
.....)
- Udržování onkotického tlaku
- Pufrační účinek

# Zvláštnosti struktury a funkce erytrocytu

- Bikonkávní tvar
  - 8  $\mu\text{m}$  x 1  $\mu\text{m}$
- 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 O<sub>2</sub>/mol Hb

120 - 180 g Hb/l

1g Hb váže 1,34 ml O<sub>2</sub>

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 estrogenu) na erythropoetin.

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 v erc i leukocytech
- využití v organismu 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

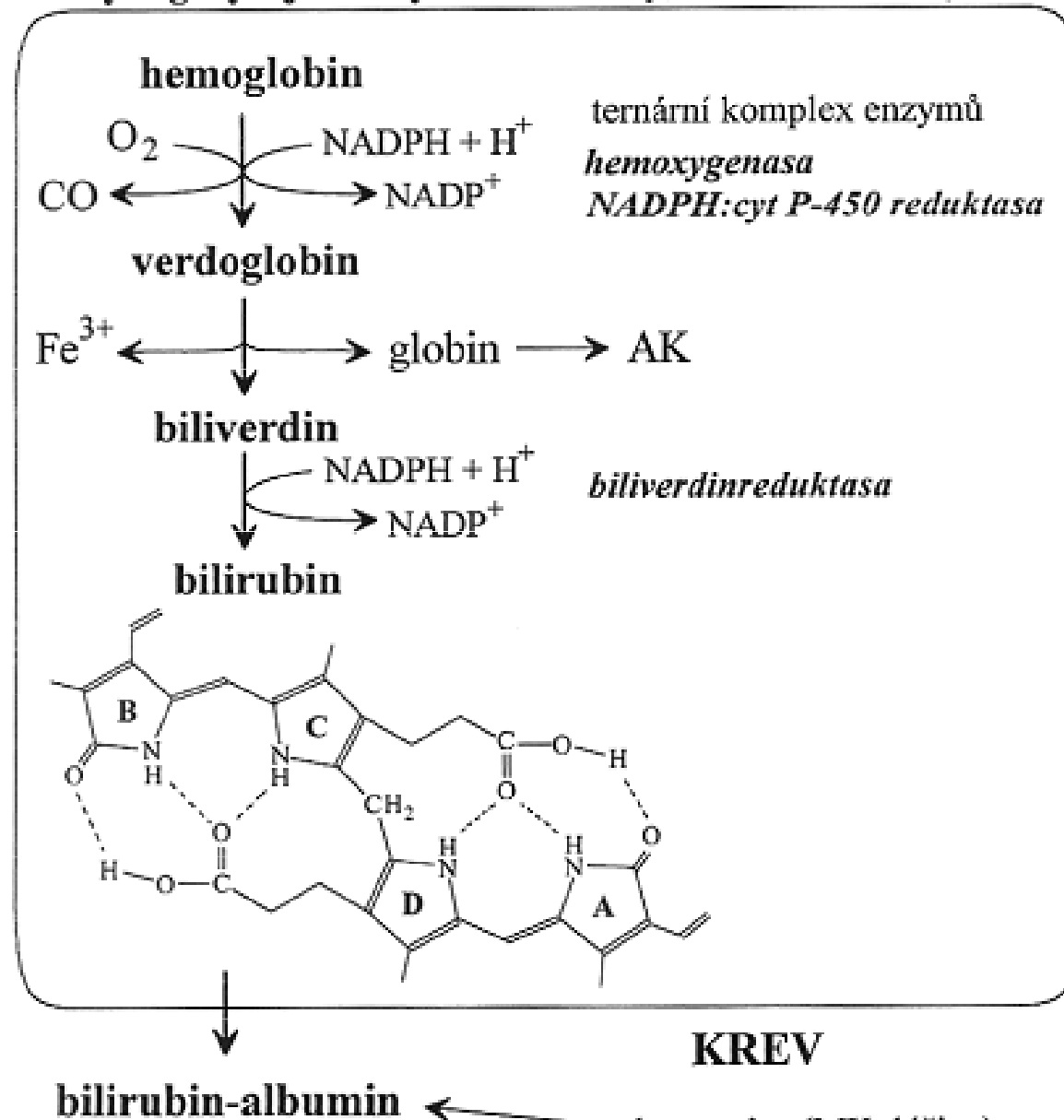
- Zdrojem energie je anaerobní glykolýza
- Probíhá pentosový cyklus
- Probíhá syntéza 2,3-BPG
- Probíhá redukce methemoglobinu
- Je udržována hladina glutathionu v redukovaném stavu
- Probíhá částečný metabolismus nukleotidů
- Významná funkce transportních systémů
- Nepochází syntéza glykogenu, mastných 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  $\beta$ -glukuronidasy  
pocházející z mateřského mléka → 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

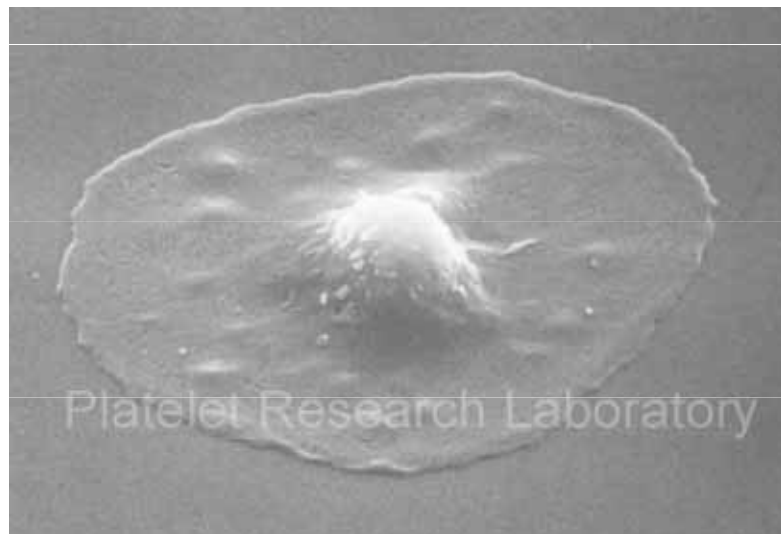
Protonové pumpy okyselují prostředí vakuoly na  $\text{pH} \approx 4$

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, fibronectin, PDGF (platelet derived growth factor), tromboxan A<sub>2</sub> a PAF



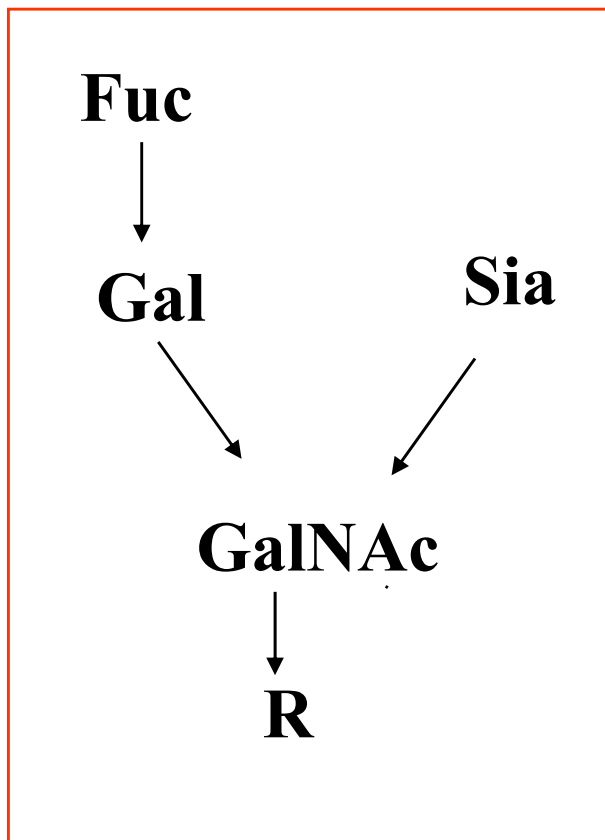


Aktivace destiček zahrnuje změny tvaru, zvýšený pohyb, uvolnění obsahu granul a agregaci

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

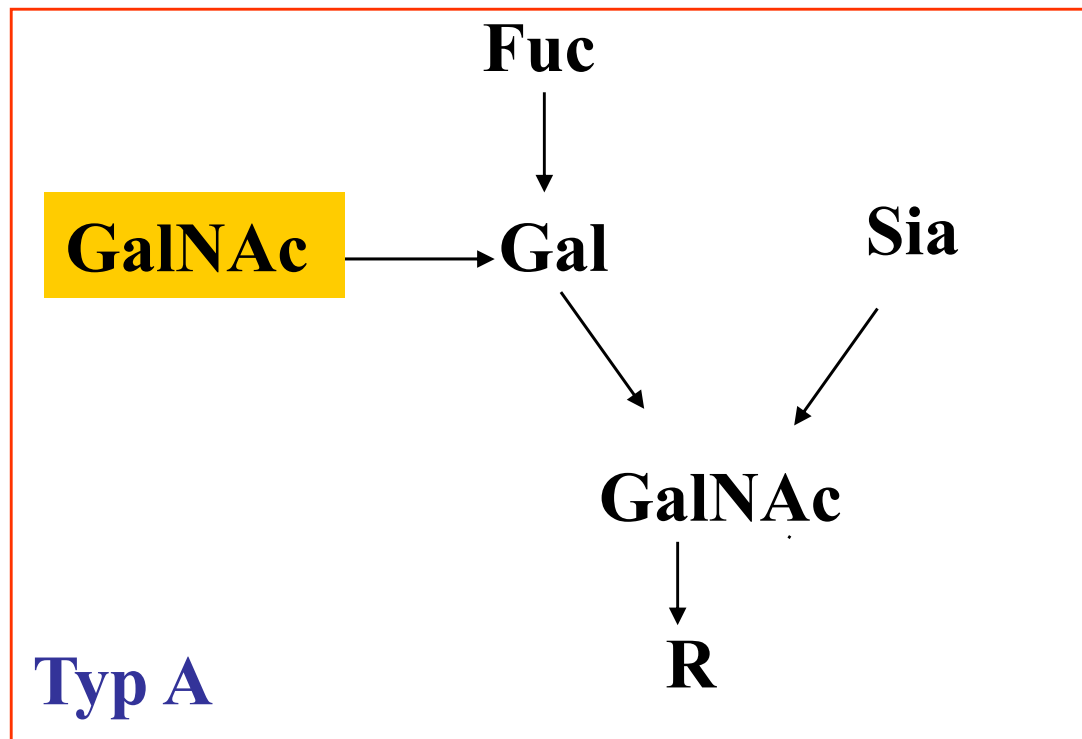
# Oligosacharidy jako antigeny krevních skupin

- 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

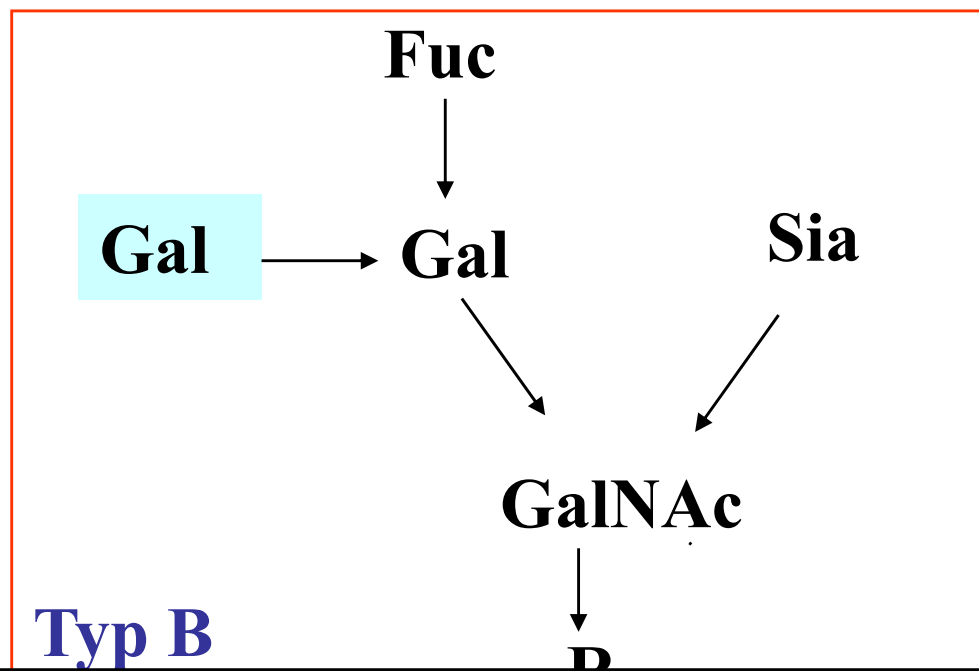


**Typ O**

**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<sup>+</sup> (přítomnost D-faktoru)

15% Rh<sup>-</sup> (nedostatek D-faktoru)

50% jedinců s Rh<sup>-</sup> má předpoklad vytvářet protilátky již po první transfuzi krve Rh<sup>+</sup>

80% po opakovaných transfuzích

plod Rh<sup>+</sup> může stimulovat u matky Rh<sup>-</sup> produkci protilátek proti fetálním erytrocytům.

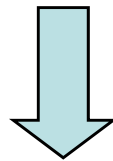
V závislosti na velikosti reakce matky vznikají pak u plodu různé stupně hemolýzy a žloutenky. Při extrémní hemolýze může být poškození plodu ireverzibilní.

# Rh-inkompatibilita

Při transfuzi

Při těhotenství (matka Rh+, dítě Rh-)

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



vznik Rh inkompatibility

imunizace Rh-negativní ženy Rh-positivními erytrocyty

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<sup>+</sup> 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.