

MUNI
MED

Fyziologie krve. Imunitní systém.

- 76.Složení krve – hodnoty
- 77.Červené krvinky. Hemolýza.
- 78.Hemoglobin a jeho deriváty. Metabolismus železa.
- 79.Suspenzní stabilita erytrocytů (sedimentace)
- 80.Mechanismy nespecifické imunity
- 81.Specifická imunita
- 82.Krevní skupiny
- 83.Funkce trombocytů
- 84.Hemokoagulace
- 85.Inhibice srážení krve a fibrinolýza

Funkce krve

- Transportní funkce
- Homeostáza
- Obrana organismu
- Hemostáza
- Termoregulace
- Humorální řízení

Krevní plazma. Anorganické látky.

- **Na⁺** (137-147 mmol/l): udržení osmotického tlaku, objemu, pH
- **Cl⁻** (98-106 mmol/l): udržení osmotického tlaku, objemu, pH
- **K⁺** (3,8-5,1 mmol/l): činnost svalů (hl. myokardu)
- **Ca²⁺** (2,1-2,7 mmol/l): nervová dráždivost, stažlivost svalu, srážení krve, propustnost membrán, mineralizace kostí
- **P** (0,65-1,62 mmol/l): regulace pH, mineralizace kostí
- **Mg²⁺** (0,75-1,25 mmol/l): aktivita enzymů, nervová dráždivost
- **HCO₃⁻** (25-34 mmol/l): transport CO₂, udržení pH
- **Fe** (16-25 μmol/l): součást hemoglobinu - transport plynů
- **I** (275-630 nmol/l): tvorba hormonů štítné žlázy

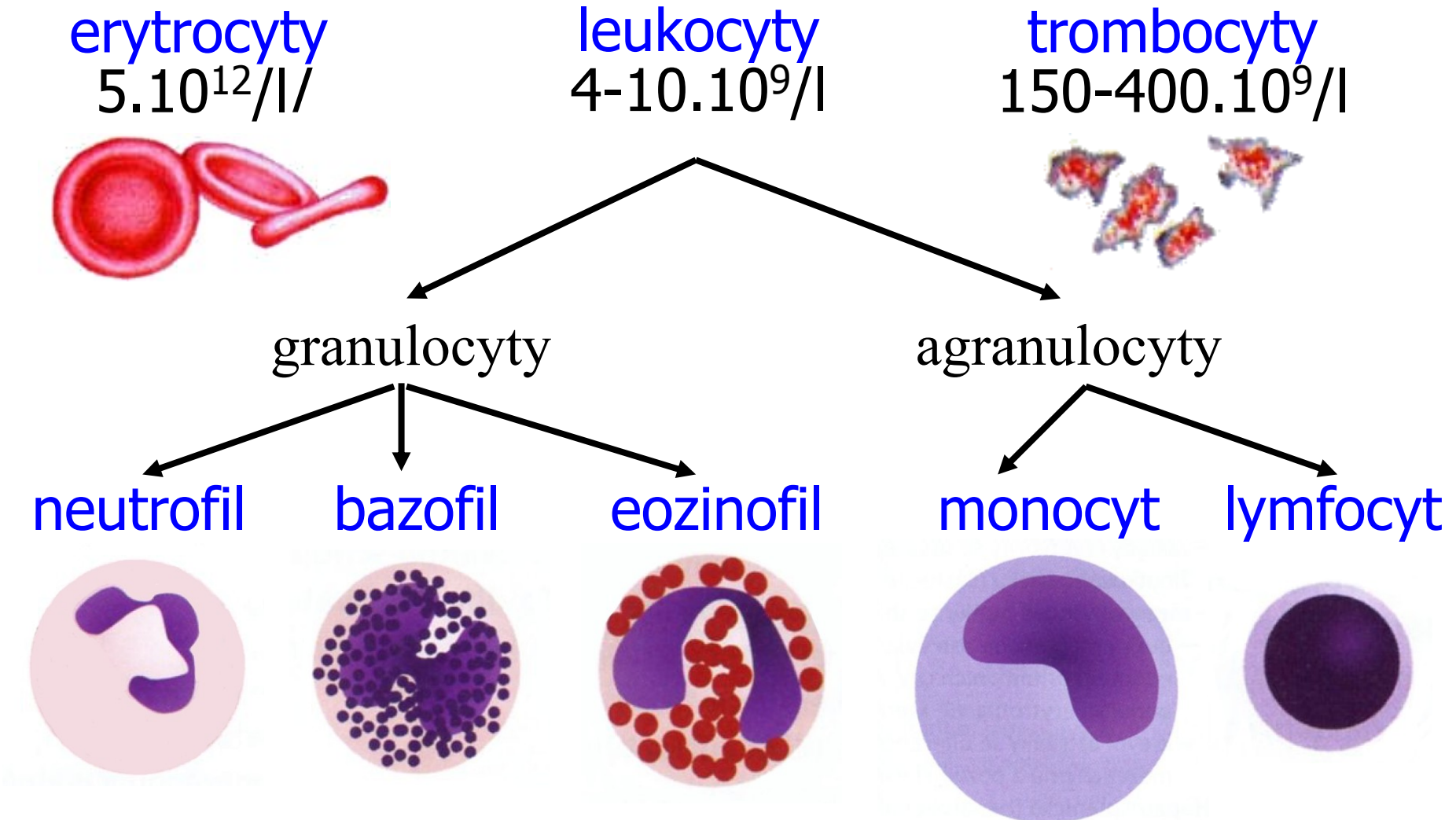
Krevní plazma. Organické látky

- Plazmatické proteiny 60-80 g/l
 - Albuminy (40-48 g/l): onkotický tlak, transport iontů, mastných kyselin, pigmentů, látek tělu cizích, hormonů
 - Globuliny (18-30 g/l)
 - α-globuliny: transport hormonů, kovů, vitamínů
 - β-globuliny: vazba hemu, vit. B12, železa, transport cholesterolu
 - γ-globuliny: protilátky, specifická imunita
 - Fibrinogen (3 g/l): srážení krve
- Tuky (4-10 g/l)
- Glukóza (4-5,5 mmol/l)
- Dusíkaté látky (0,2-0,4 g/l): močovina, bilirubin, aminokyseliny
- Hormony, vitamíny, enzymy, léky

Viskozita krve

- Viskozita neboli vazkost je veličina, která charakterizuje vnitřní tření tekutiny a závisí především na přitažlivých silách mezi částicemi
- **Fibrinogen** (Interakce s Ery, s LDL; hyperfibrinogenémie)
- **Hematokrit** (přímé a nepřímé interakce mezi Ery a mezi Ery a fibrinogenem)
- **Průměr cévy**
- **Rychlost proudění krve**
- **Teplota** (za fyziologických podmínek zanedbatelný parametr)

Formované krevní elementy



Formované krevní elementy

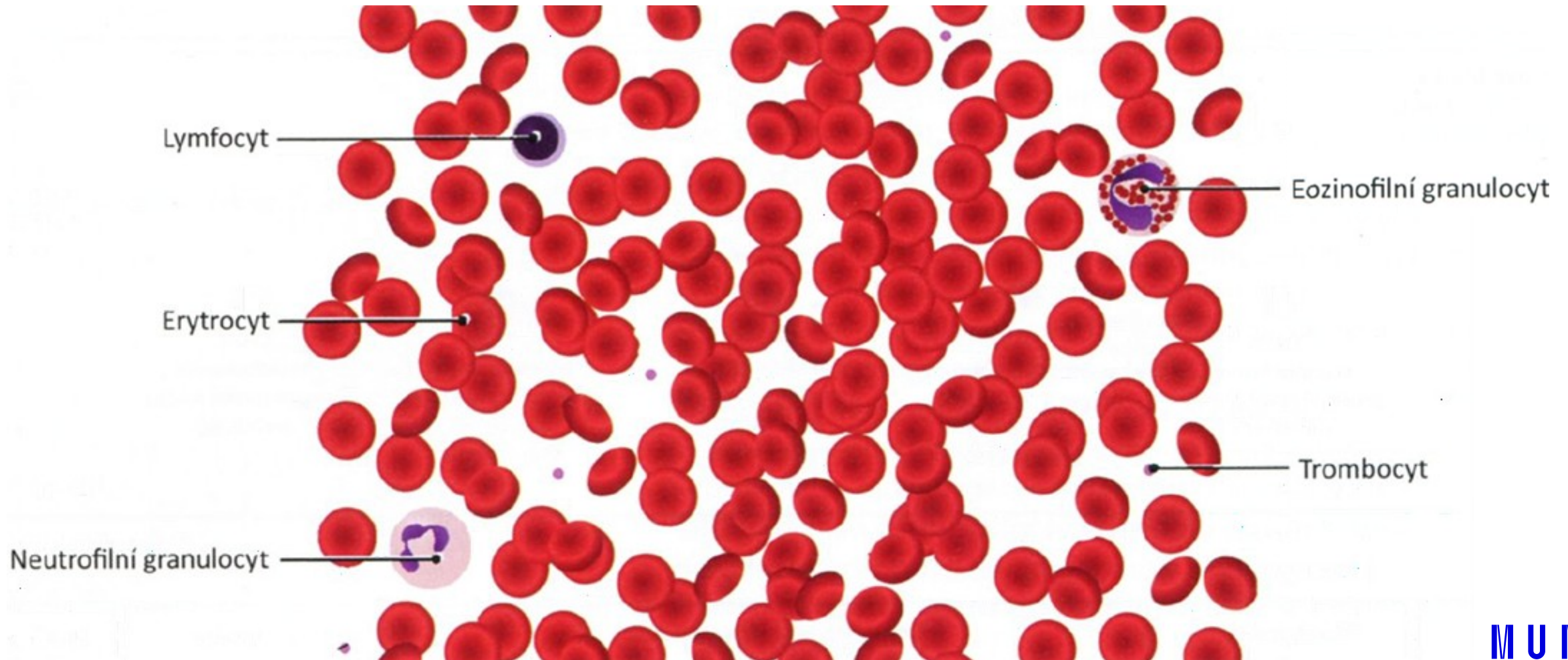
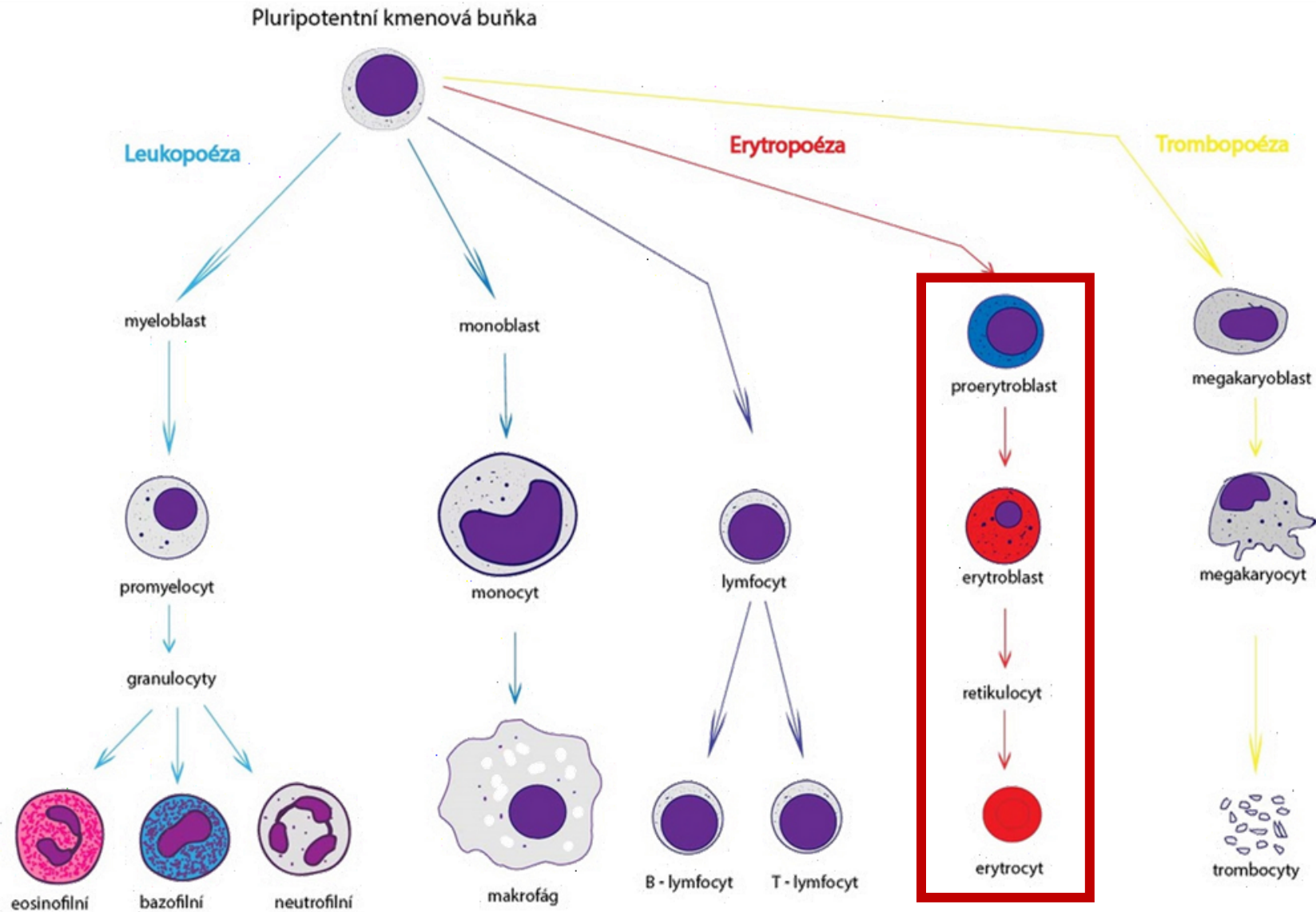


Schéma krevního nátěru

Hematopoéza



Erythropoéza

Ontogeneze

- 3. týden: žloutkový vak
- 6. týden: játra (tvorba v žloutkovém vaku zaniká)
- 12. týden: slezina
- 20. týden: kostní dřeň
- 32. týden: přesmyk z embryonálního hemoglobinu na HbF
- novorozenec: krvetvorba pouze v kostech, přesmyk HbF na dospělý hemoglobin HbA
- dospělý člověk: krvetvorba v hrudní kosti, obratlech, žebrech, v klíční kosti, v pánevních kostech, v plochých lebečních kostech, v proximálních epifýzách některých dlouhých kostí

Erythropoéza

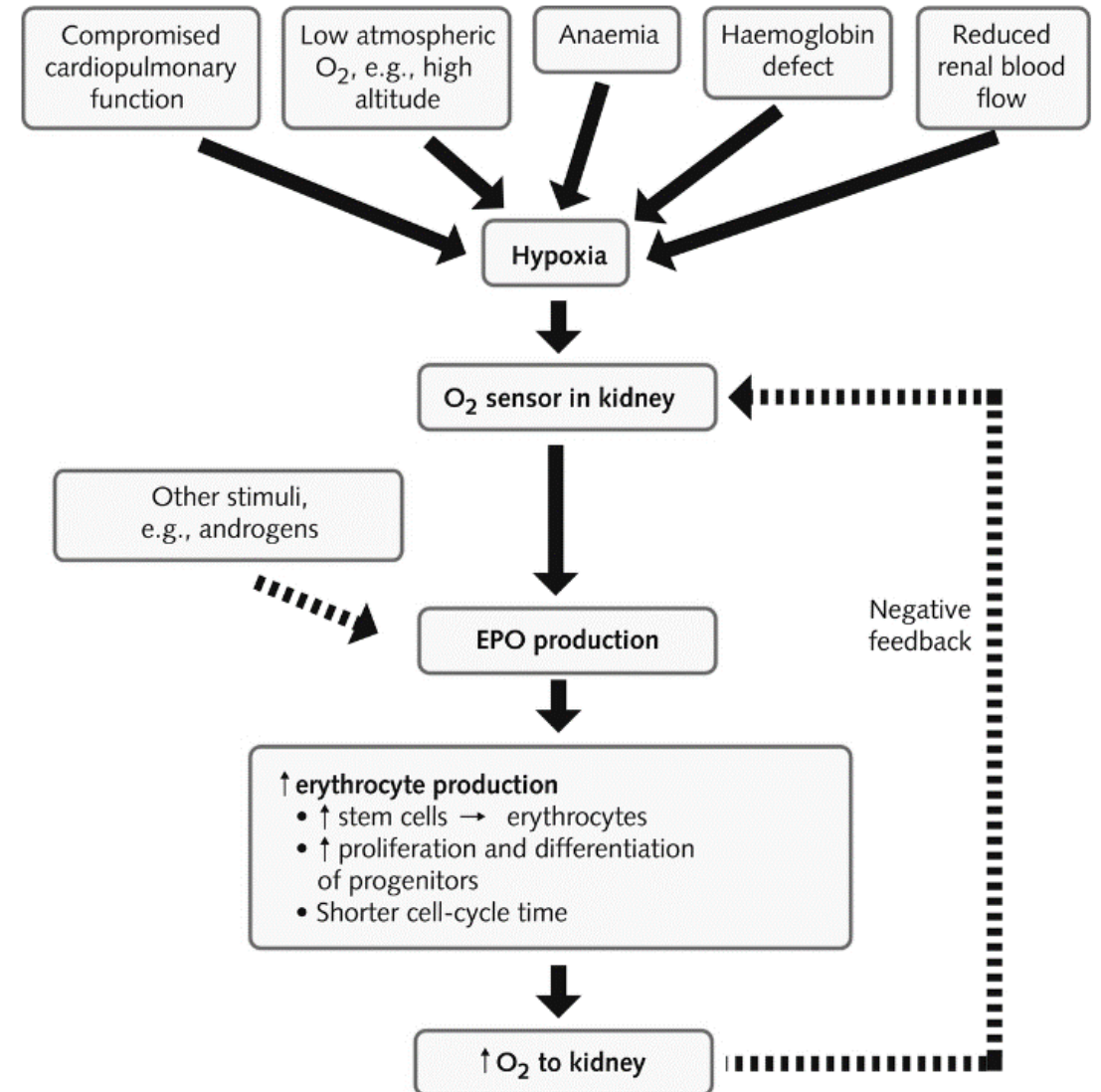
□ Erythropoetin - tvorba v ledvinách

- působí na citlivé determinované progenitorové buňky v kostní dřeni
- stimuluje syntézu nukleových kyselin
- aktivuje geny potřebné k syntéze hemoglobinu
- zvyšuje příjem Fe

□ Látky potřebné pro tvorbu erytrocytů

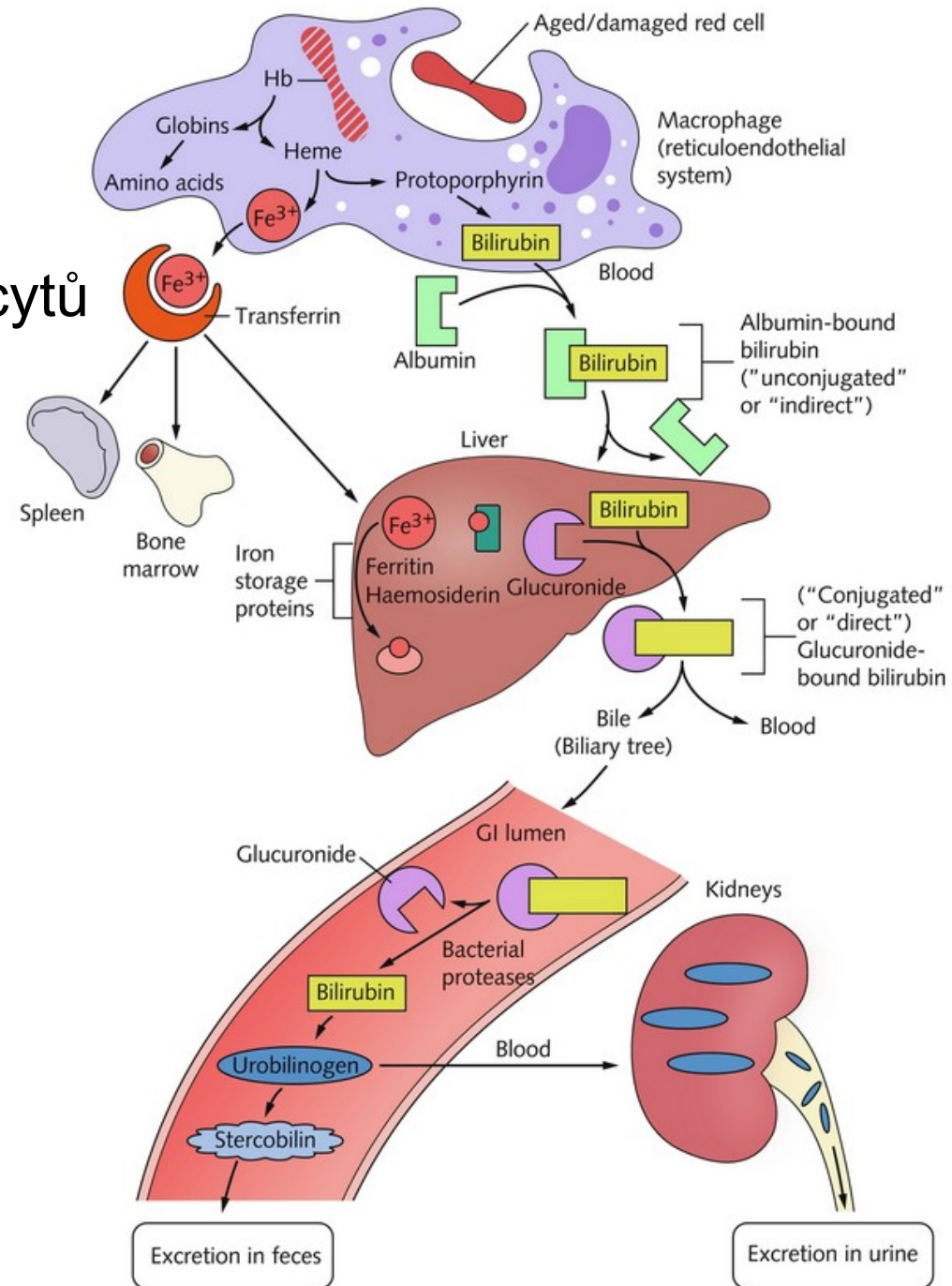
- aminokyseliny: bílkovinná část hemoglobinu
- železo: vazba kyslíku na hemoglobin a myoglobin
- vitamín B12: důležitý pro syntézu DNA
- kyselina listová: důležitý pro syntézu DNA

- * □ androgeny ↑ erythropoézu
- hormony štítné žlázy ↑ erythropoézu
- růstový hormon ↑ erythropoézu
- hormony kůry nadledvin ↑ erythropoézu
- prostaglandin E ↑ produkci erythropoetinu v ledvinách



Zánik červenýchrvinek

- Slezina: fagocytóza starých a poškozených erytrocytů
- Hemoglobin=globin+hem
- Globin – aminokyseliny
- Hem= CO_2 +Fe+biliverdin
- Fe – syntéza dalšího hemoglobinu



Červená krvinka (erytrocyt)

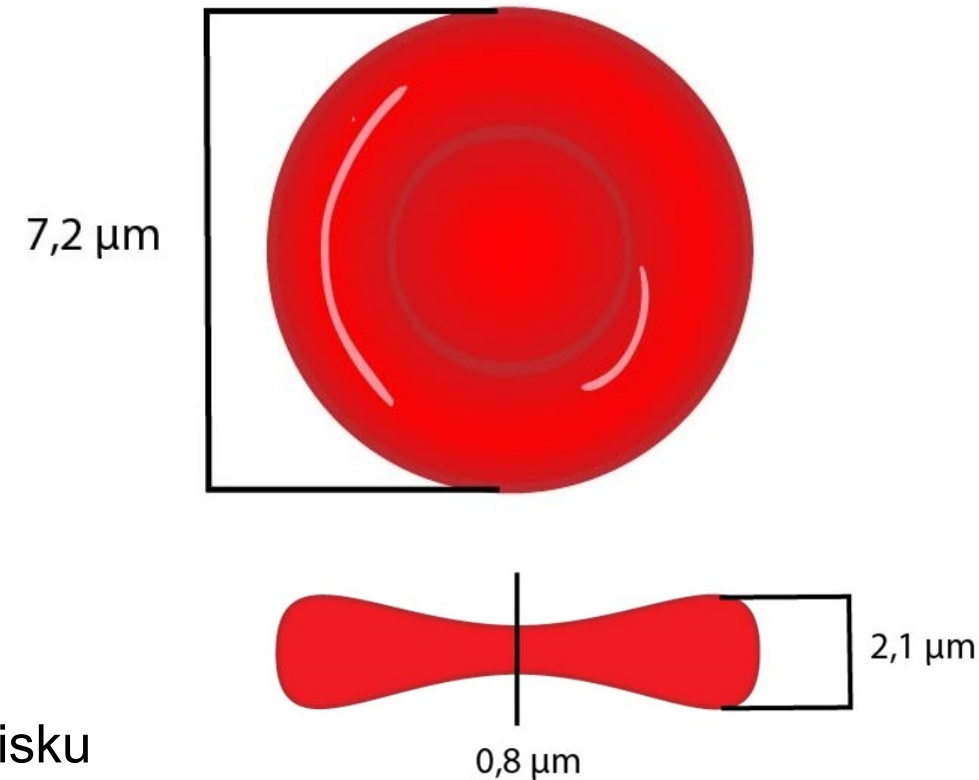
□ Bezjaderná buňka, hlavní část formované složky krve

□ Tvar:

- bikonkávní disk - tvar zvětšuje povrch asi o 30%
- tvar zajišťuje protein spektrin
- plasticita tvaru důležitá pro vstup úzkými kapilárami

□ Velikost:

- Normocyt: $7,2 \mu\text{m}$
- Mikrocyt (-oza): $\leq 7 \mu\text{m}$
- Makrocyt (-oza): $\geq 9 \mu\text{m}$
- Megalocyt: $\geq 20 \mu\text{m}$
- Tloušťka cca $2,5 \mu\text{m}$ na periferii a cca $1 \mu\text{m}$ ve středu disku
- *Anisocytóza



Červená krvinka (erytrocyt)

- Fyziologické rozmezí erytrocytů:
 - ♂: $4,3-5,3 * 10^{12} / l$
 - ♀: $3,8-4,8 * 10^{12} / l$
 - Novorozenec: $4,4-7 * 10^{12} / l$
- Stanovení počtu červených krvinek
- Automatické metody
 - Impedanční
 - Fotooptická
- Klasická metoda
 - Bürkerova komůrka + Hayemův roztok

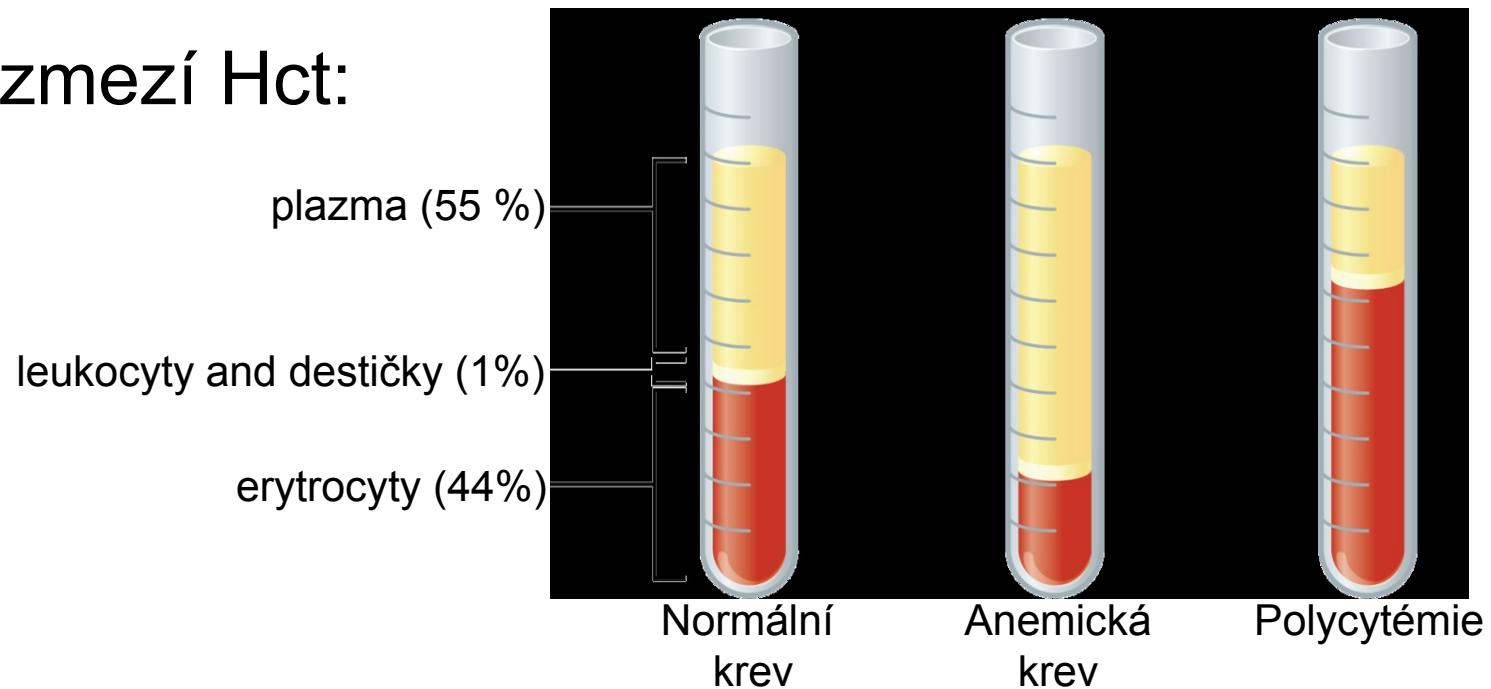


Funkce Ery

- Přenos dýchacích plynů
- Pufrovací systém
- Udržování viskozity krve

Hematokrit (Hct)

- Vyjadřuje procentuální zastoupení objemu erytrocytů v plné krvi
- Zjišťujeme po centrifugaci nesrážlivé krve*
- Fyziologické rozmezí Hct:
 - ♂: 42-52%
 - ♀: 37-47%



*centrifugací srážlivé krve po odstranění krevního koagula získáme krevní sérum (od plazmy se liší chyběním koagulačních faktorů)

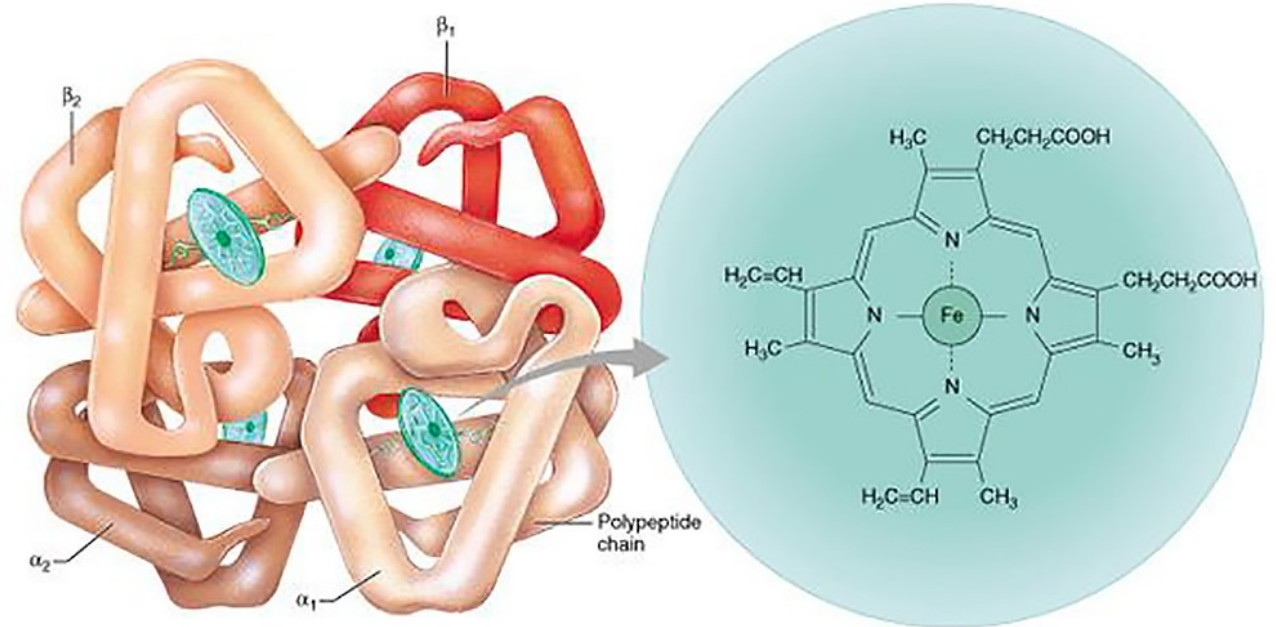
Hemoglobin (Hb)

□ Embryo: $\epsilon 4$ nebo $\alpha 2 \epsilon 2$

□ Plod: Hb \underline{F} $\alpha 2 \gamma 2$

□ Dospělý: Hb \underline{A} $\alpha 2 \beta 2$

Hb \underline{A}_2 $\alpha 2 \delta 2$



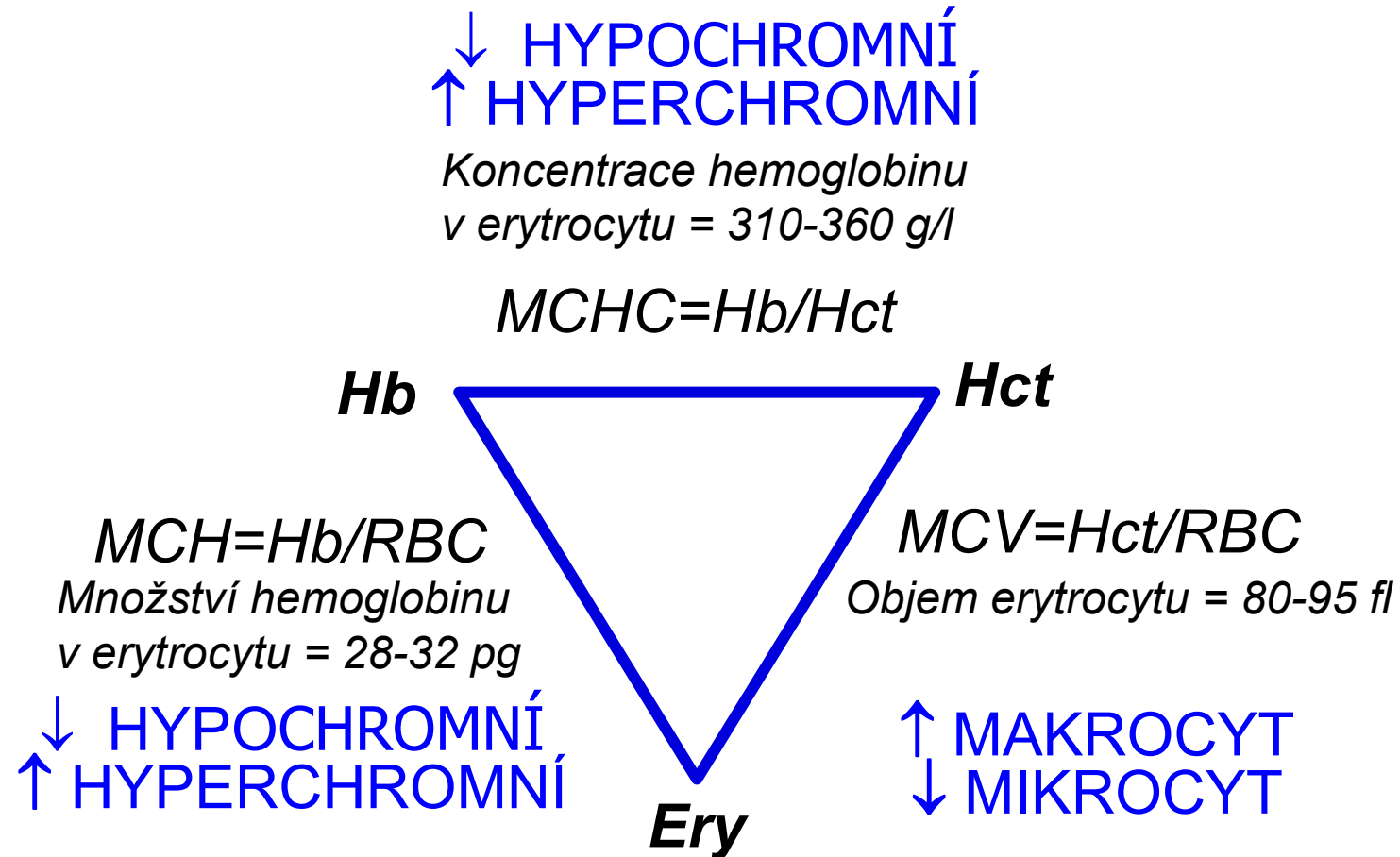
□ Oxyhemoglobin: vazba O_2 na Fe^{2+} v hemu

□ Karbaminohemoglobin: vazba CO_2 na NH_2 konce bílkoviny

□ Karboxyhemoglobin: vazba CO na Fe^{2+} v hemu

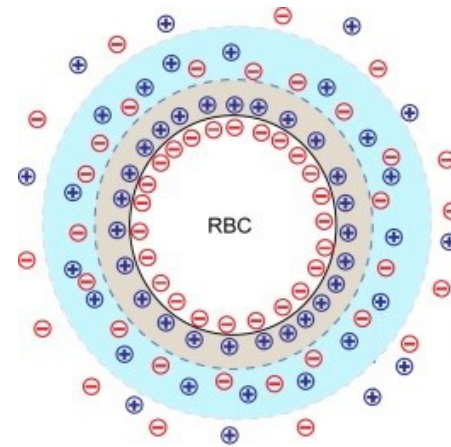
□ Methemoglobin: hem s Fe^{3+} - nemůže vázat O_2

Vypočítané hodnoty červené složky



Sedimentace erytrocytů

- Rychlost poklesu krvinek v nesrážlivé krvi
- Helmholtzova elektrická dvojvrstva
- Sedimentační rychlost je nepřímo úměrná suspenzní stabilitě krve
- Fyziologické hodnoty
 - ♂: 2-8 mm/h
 - ♀: 7-12 mm/h
 - Novorozenci: 2 mm/h
 - Kojenci: 4-8 mm/h



Sedimentace erytrocytů

☐ Metody vyšetření sedimentační rychlosti:

☐ dle Fahraeus-Westergrena(FW, přímá metoda):

kapilára postavená kolmo
odečítá se po 1 hodině

☐ dle Wintroba(šikmá sedimentace):

kapilára sešikmená pod úhlem 45°
odečítá se po 15 minutách



☐ Faktory, ovlivňující sedimentaci:

☐ Množství Ery

☐ Rozměr Ery

☐ Přítomnost bílkovin

☐ pH

☐ Tuky, cholesterol

Vliv na rychlost sedimentace	↑ hodnota	↓ hodnota
Erytrocyty		
Počet ery	zpomaluje	zrychluje
Velikost ery	zrychluje	zpomaluje
Plazma		
Albumin	zpomaluje	zrychluje
Imunoglobuliny	zrychluje	zpomaluje
Fibrinogen	zrychluje	zpomaluje
Tuk	zrychluje	zpomaluje

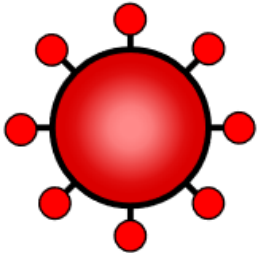
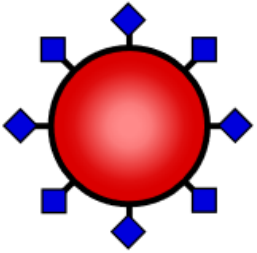
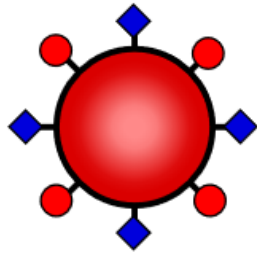
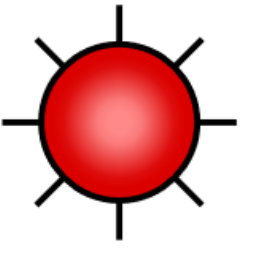








Hemolýza

- Rozpad červených krvinek
- Fyzikální
 - Mechanické poškození membrány, třepání, ultrazvuk, extrémní změny teplot, UV záření
- Osmotická
 - Ery v hypotonickém roztoku nasává vodu a praská
- Chemická
 - Chemická reakce lipidů v membráně s chemickou látkou –silné kyseliny a zásady, tuková rozpouštědla, povrchově aktivní látky (detergenty)
- Toxická
 - Bakteriální toxiny, jedy (rostlinné, hadí, hmyzí, pavoučí,...), paraziti (Plasmodium spp. -malárie)
- Imunologická
 - Transfúze nekompatibilní krve -imunitní systém hemolyzuje erythrocyty (komplementem)



System AB0

- Antigen na povrchu erytrocytu (aglutinogen): A, B
- Protilátka v krvi (aglutinin): anti-A, anti-B (IgM)

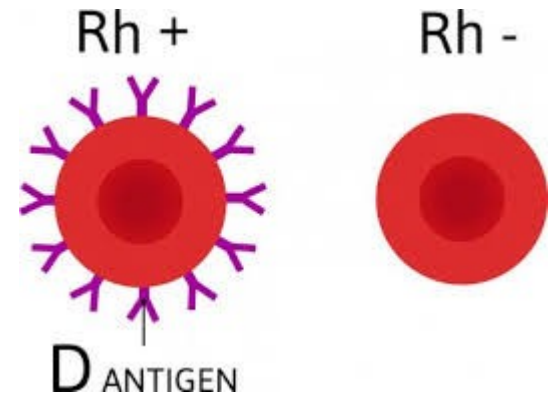
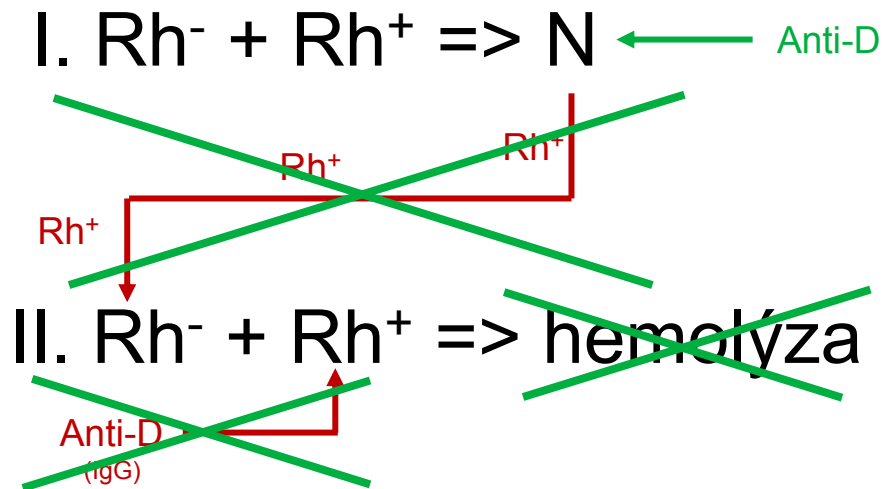
Krevní skupiny	Skupina A	Skupina B	Skupina AB	Skupina 0
Zastoupení v ČR	41%	18%	9%	32%
Erytrocyty				
Antigeny na erytrocytech	A 	B 	A a B  	žádné
Protilátky v krvi	anti-B 	anti-A 	žádné	anti-A a anti-B  

System AB0

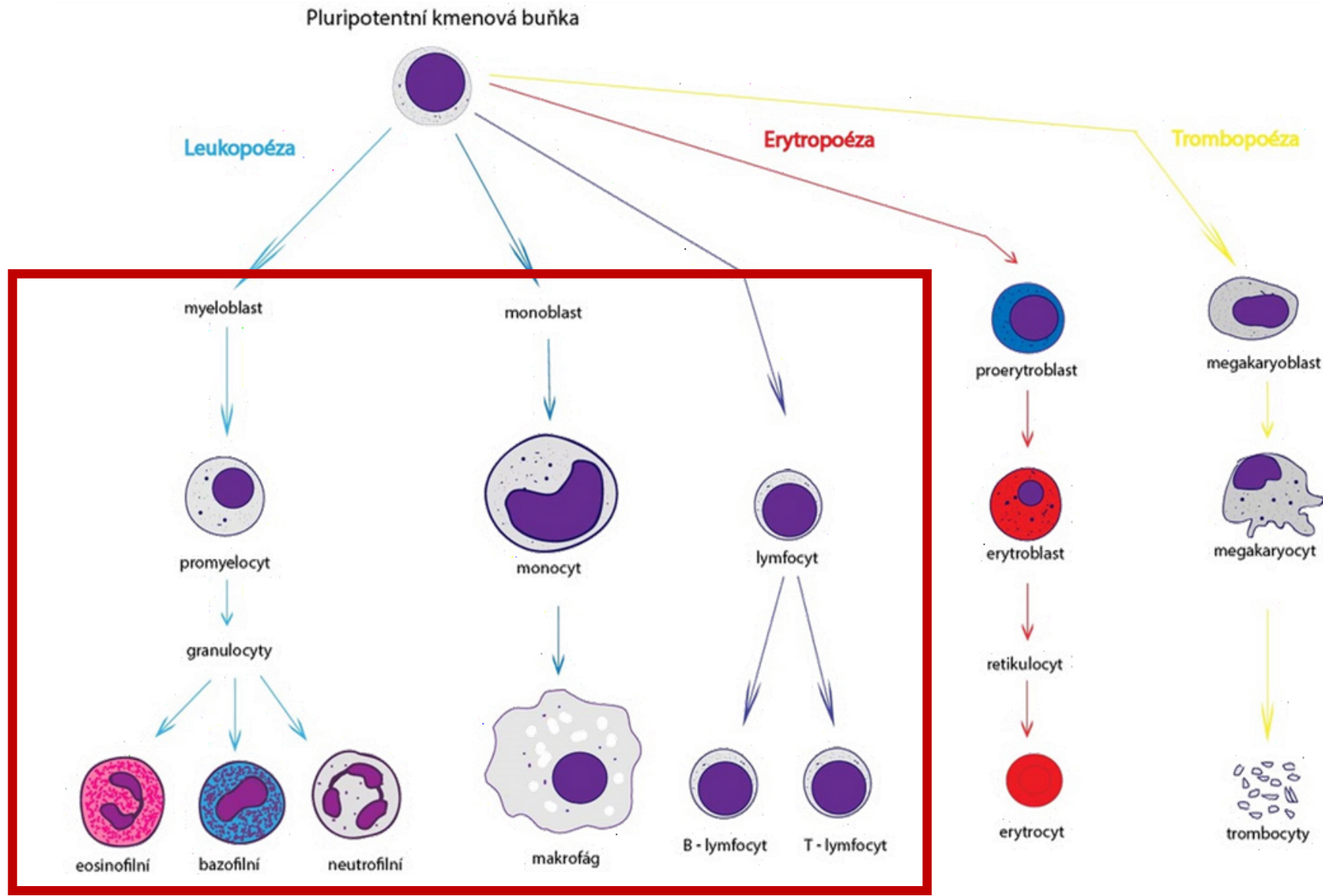
		0 (-, anti AB)	A (A, anti B)	B (B, anti A)	AB (AB,-)
ERY	0 (-)	V	V	V	V
	A (A)	-	V	-	V
	B (B)	-	-	V	V
	AB (AB)	-	-	-	V
Plazma	0(anti AB)	V	-	-	-
	A(anti B)	V	V	-	-
	B(anti A)	V	-	V	-
	AB(-)	V	V	V	V

System Rh

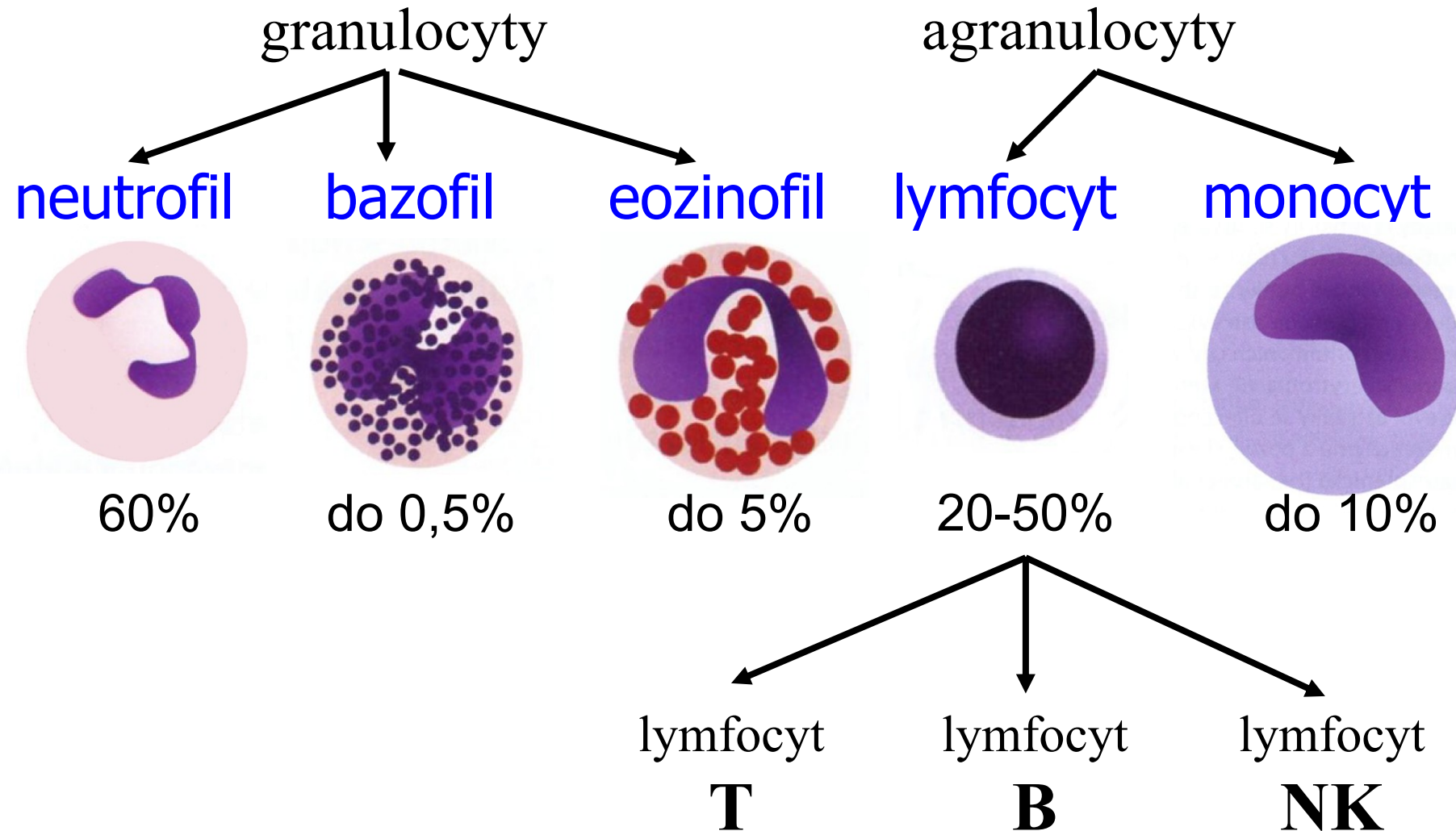
- Antigeny D, d (také C, c, E, e, které jsou slabší) - přítomné jen na erythrocytech → Rh⁺ (83%)
- u Rh⁻ krve vznikají protilátky (anti-D, IgG) až po imunizaci

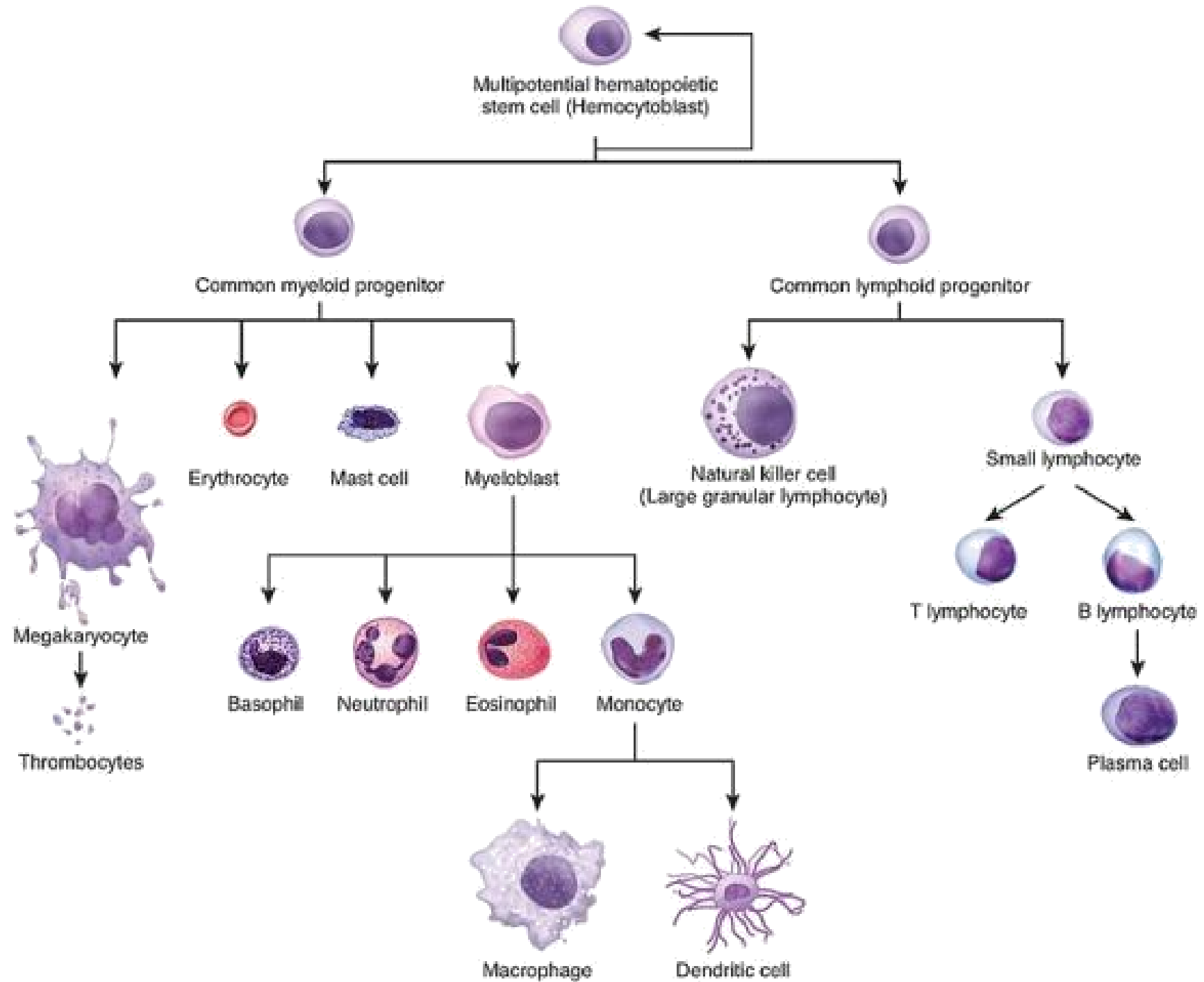


Hematopoéza



Bílé krvinky (leukocyty)





Granulocyty

Neutrofilní granulocyty

- Tvoří 60–70 % leukocytů periferní krve
- Obrana proti extracelulárním bakteriím
- Hlavní funkcí neutrofilů je fagocytóza
- Odumřelé neutrofilny vytvářejí hnis

Eozinofilní granulocyty

- Tvoří 1–5 % leukocytů periferní krve
- Hrají důležitou roli při alergických reakcích (fagocytují komplex alergen-protilátka) a při ochraně proti parazitárním onemocněním (ze svých granul vypouštějí látky, které poškozují parazity)

Bazofilní granulocyty (bazofily)

- Tvoří 0,5 % leukocytů periferní krve
- Mají granula v cytoplazmě, která obsahují heparin a histamin
- Uplatňují se při vzniku alergické reakce a dále se podílejí na likvidaci parazitárních onemocnění

Agranulocyty

□ Lymfocyt:

- Tvoří 20–50 % z celkového počtu všech bílých krvinek

- **B-lymfocyty:**

 - Základní buňky protilátkové imunity

 - Vznikají v kostní dřeni, kde i dozrávají

 - Konečným diferenciačním stadiem jsou plazmatické buňky produkující protilátky proti bílkovinným a glykoproteinovým antigenům a toxinům

- **T-lymfocyt:**

 - Jsou podstatou specifické (získané) buněčné imunity

 - Vznikají v kostní dřeni a migrují do brzlíku, ve kterém dozrávají

 - Vylučují do krve cytokiny

 - Nesou CD3, CD8 nebo CD4 znaky

- **Natural killers, NK:**

 - Hlavní část cytotoxické buněčné imunity.

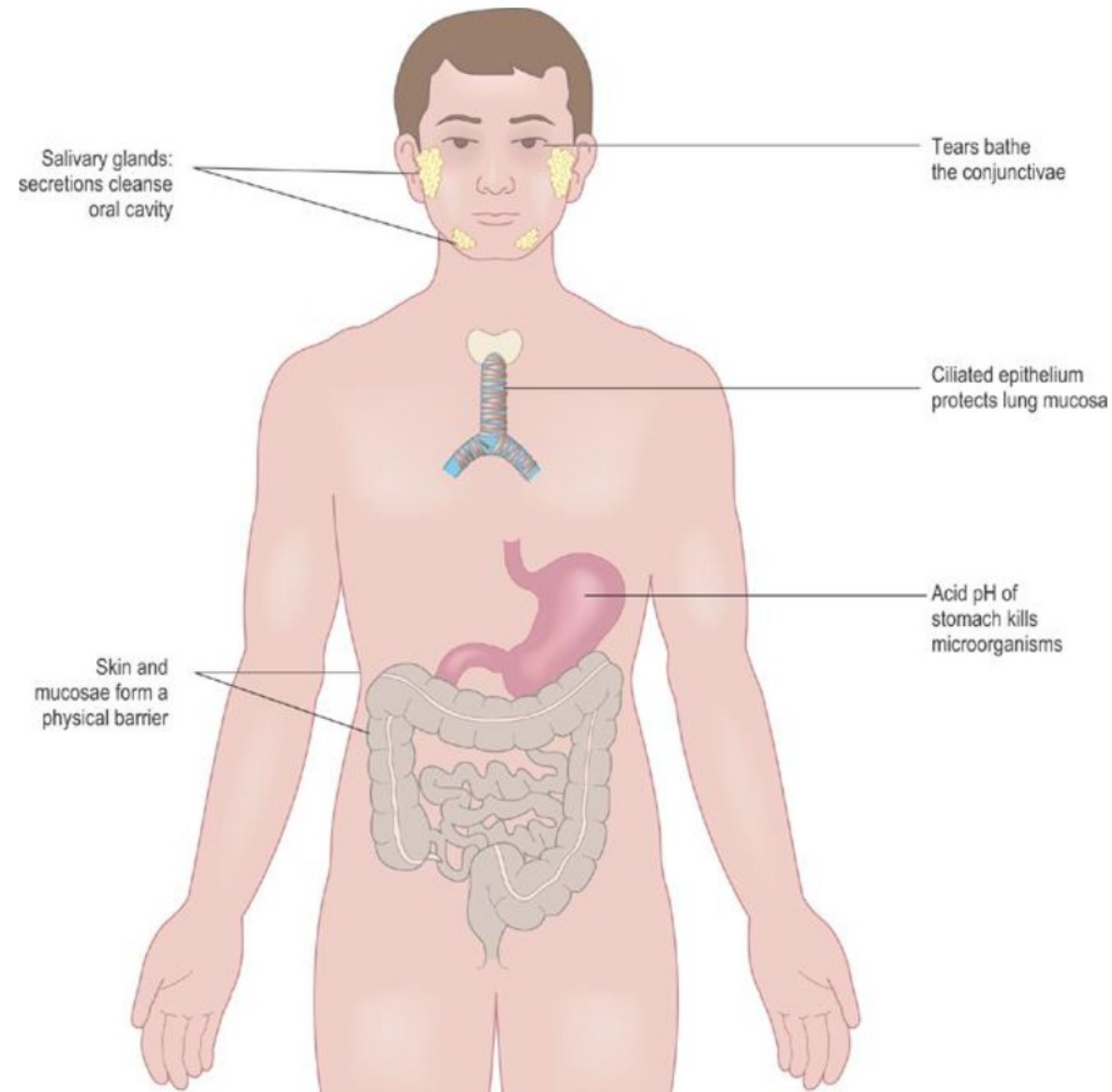
 - Jsou schopni ničit i bez předchozího setkání s antigenem (to se uplatňuje u novorozenců)

 - Nenesou CD-3 znak

Imunita

- **OBRANYSCHOPNOST** - ochrana před vnějšími škodlivinami, patogenními mikroorganismy a jejich produkty
- **AUTOTOLERANCE** – rozpoznává co je tělu vlastní
- **IMUNITNÍ DOHLED** – odstranění vnitřních škodlivin, starých, poškozených a zmutovaných buněk

Nespecifické ochranné bariéry lidského těla



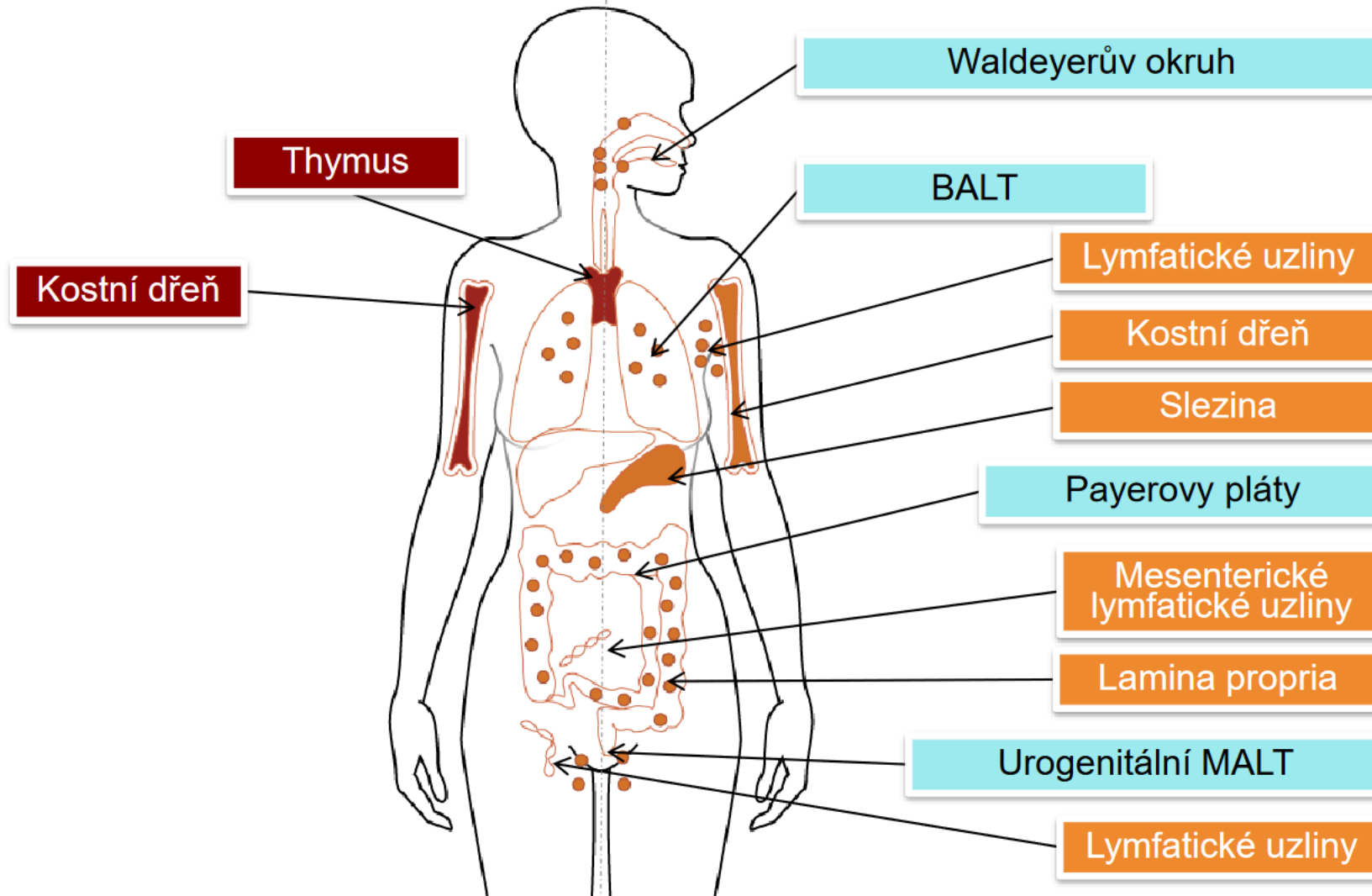
Epitelové buňky – první linie imunity

- Mechanická a chemická bariéra
- Pohyb řasinek
- Hlen – muciny
- Lysozym, fosfolipáza A,
- Defensiny (a,b)
- Surfaktantové proteiny (A,D)

Orgány imunitního systému

Primární lymfatické orgány

Sekundární lymfatické orgány



Imunita

VROZENÁ (nespecifická)

Už se s ní rodíme – obranné reakce jsou stále stejné, zasahují stejnou rychlostí, stejným způsobem

BUNĚČNÁ HUMORÁLNÍ

VS.

ZÍSKANÁ (specifická)

Vybudováváme si ji při setkávání se s různými antigeny; poprvé reaguje systém pomalu, ale při dalším setkání již rychleji a efektivněji

BUNĚČNÁ HUMORÁLNÍ

Vrozená (přirozená, nespecifická) imunita

- Přetrvává ve fylogeneze
- Dokonale odlišuje vlastní od cizího
- Reakce na cizorodý materiál je bezprostřední
- Nevzniká (klasická) imunitní paměť
- Propojení s adaptivní imunitou
- První linie obrany proti patogenům
- Účast v normálních fyziologických procesech

„Trained immunity“

některé mechanismy nespecifické imunity mají schopnost po opakované stimulaci nespecifickými podněty reagovat intenzivněji, efektivněji



Signály nebezpečí

- **Exogenní** (PAMPs - Pathogen-associated molecular patterns):
molekulární motivy (vzory) asociované s patogenitou
- **Endogenní** (DAMPs - Damage (Danger) associated molecular patterns):
molekulární vzory asociované s postižením buněk těla
- PRRs (Pattern recognition receptors):
receptory na buňkách hostitele, rozeznávající PAMPs, DAMPs

Buněčná nespecifická imunita

- Fagocyty – neutrofilý, monocýty, makrofágy, eozinofily
- Fagocytóza – pohlcení antigenu buňkou
 - Migrace - fagocyty cestují směrem k částicím, které mají být pohlceny. Při cestě z cév přilnou k endotelu (**adherují**) a protáhnou se mezi jednotlivými endotelovými buňkami (**diapedéza**).
 - Fagocytóza - fágy sérií postupných kroků rozpoznají cizorodou částici, přilnou (**adherují**) a pohltní ji (**ingesce**). Následně uvolní obsah granul do fagocytárních vakuol (**degranulace**) a zintenzivní svůj oxidativní metabolismus (respirační vzplanutí).
 - Fagocytóza může být usnadněna navázáním „ochucovadel“ - **OPSONINŮ** (protilátky nebo komplement)

migrace



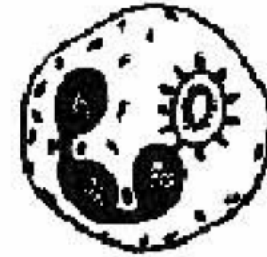
adheze



ingesce



degradace



Funkce fagocytů

- Eliminace mikroorganismů (antigenu)
 - enzymy
 - reaktivní radikály
- Sekrece cytokinů – aktivace buněk, rozvoj imunitní odpovědi
- Prezentace antigenu – (MHC II. třídy) stimulace specifické imunity

NK buňky

- „Přirození zabíječi“ – cytotoxické
- Morfologicky se jedná o velké granulované lymfocyty
- Zabíjí pozmeněné buňky (napadené viry, rakovinné buňky)
- Nemají antigenní specifitu, nemají imunologickou paměť
- Snadno zabíjí buňky „ochuceny“ protilátkou

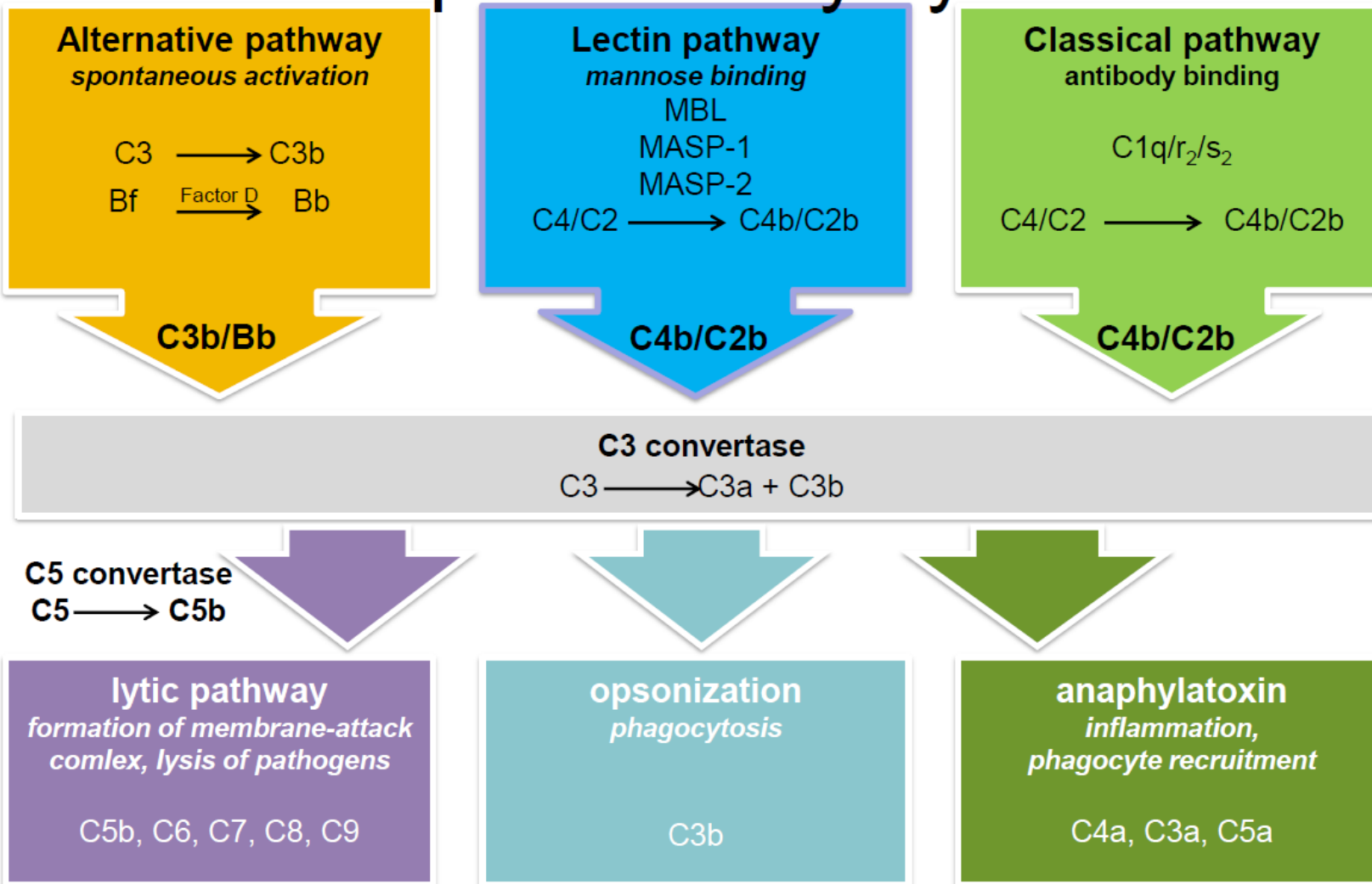
Nespecifická humorální imunita

- Bazické polypeptidy – spermin, defenziny – které se vážou na mukopolysacharidy ve stěně bakterií – narušují jejich strukturu, tím nespecificky zabíjejí mikroba
- Kyselá látky – laktát, HCl v žaludku apod. – mohou navodit takové prostředí v našem organismu pro patogenní bakterie, které způsobí zpomalení jejich růstu až zánik
- Lysozym – enzym ve slinách, na sliznicích, v slzách – nám neublíží – štěpí peptidoglykan, který najdeme ve stěně bakterií
- Cytokiny – látky zajišťující komunikaci mezi buňkami

Komplementový systém

- Skupina bílkovin v krevním séru (C1-C9) aktivovaných na určitý podnět kaskádovitým způsobem, za normálních okolností neaktivní
- Komplement po vazbě na antigen v povrchu buněk vede k nezvratnému poškození buňky - cytolýze

Komplementový systém



□ Klasická cesta :

- Komplexy IgG antigen, IgM antigen,
- C - reaktivní protein

□ Alternativní cesta

- Lipopolysacharid bakterií
- Buněčná stěna některých bakterií
- Buněčná stěna kvasinek

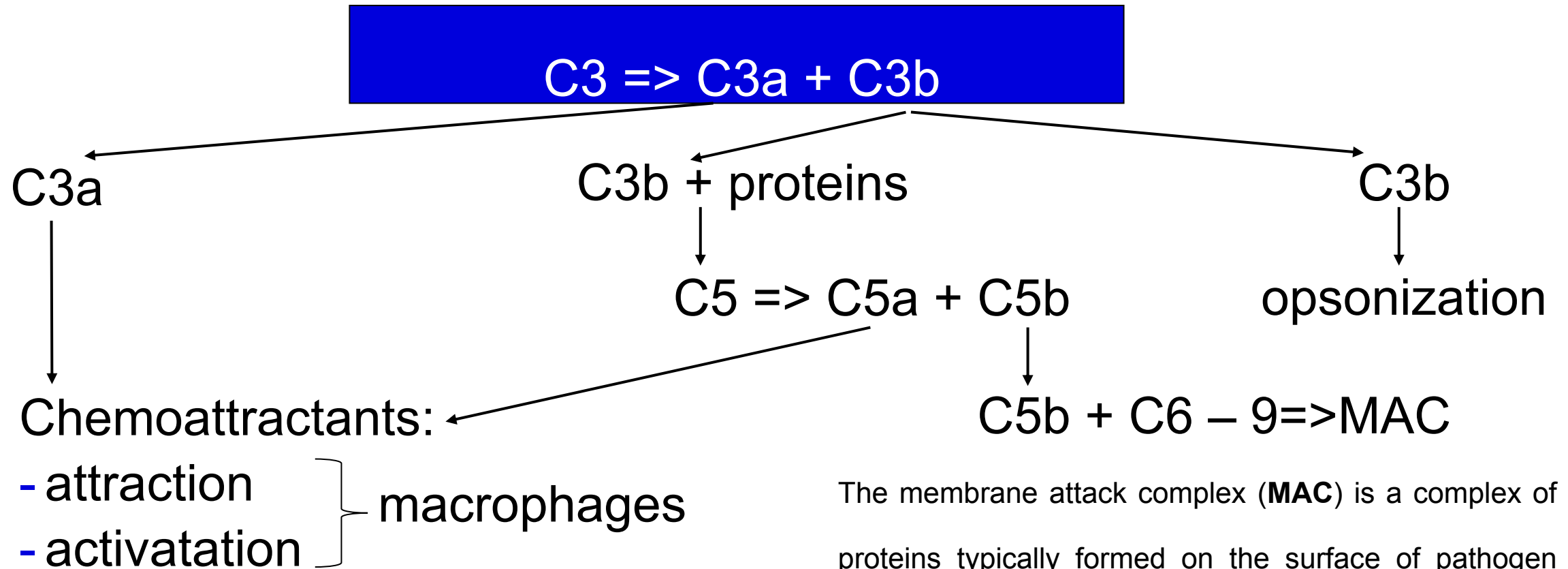
□ Lektinová cesta

- Manóza a další sacharidy

□ Základní 3 funkce komplementu:







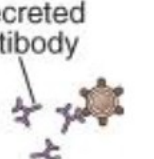


- Oponizace (označení „toto je cizí“+ zchutnění)
- Chemotaxe (nalákání ostatních buněk)
- Osmotická lýza mikroba

Komplementový systém



The membrane attack complex (**MAC**) is a complex of proteins typically formed on the surface of pathogen cell. Assembly of the MAC leads to pores that disrupt the cell membrane of target cells, leading to cell lysis and death.

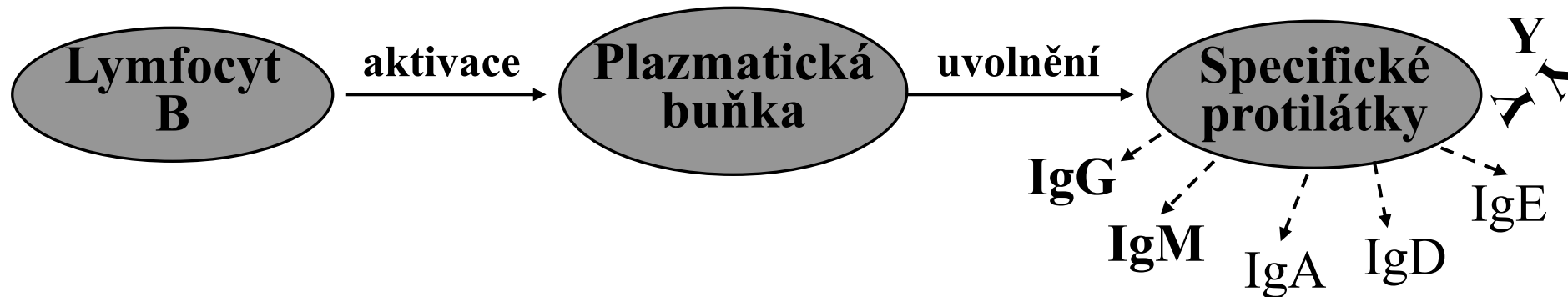
Získaná (specifická) imunita

	Humoral immunity	Cell-mediated immunity	
Microbe	 Extracellular microbes	 Phagocytosed microbes in macrophage	 Intracellular microbes (e.g., viruses) replicating within infected cell
Responding lymphocytes	 B lymphocyte	 Helper T lymphocyte	 Cytolytic T lymphocyte
Effector mechanism	 Secreted antibody		
Functions	Block infections and eliminate extracellular microbes	Activate macrophages to kill phagocytosed microbes	Kill infected cells and eliminate reservoirs of infection

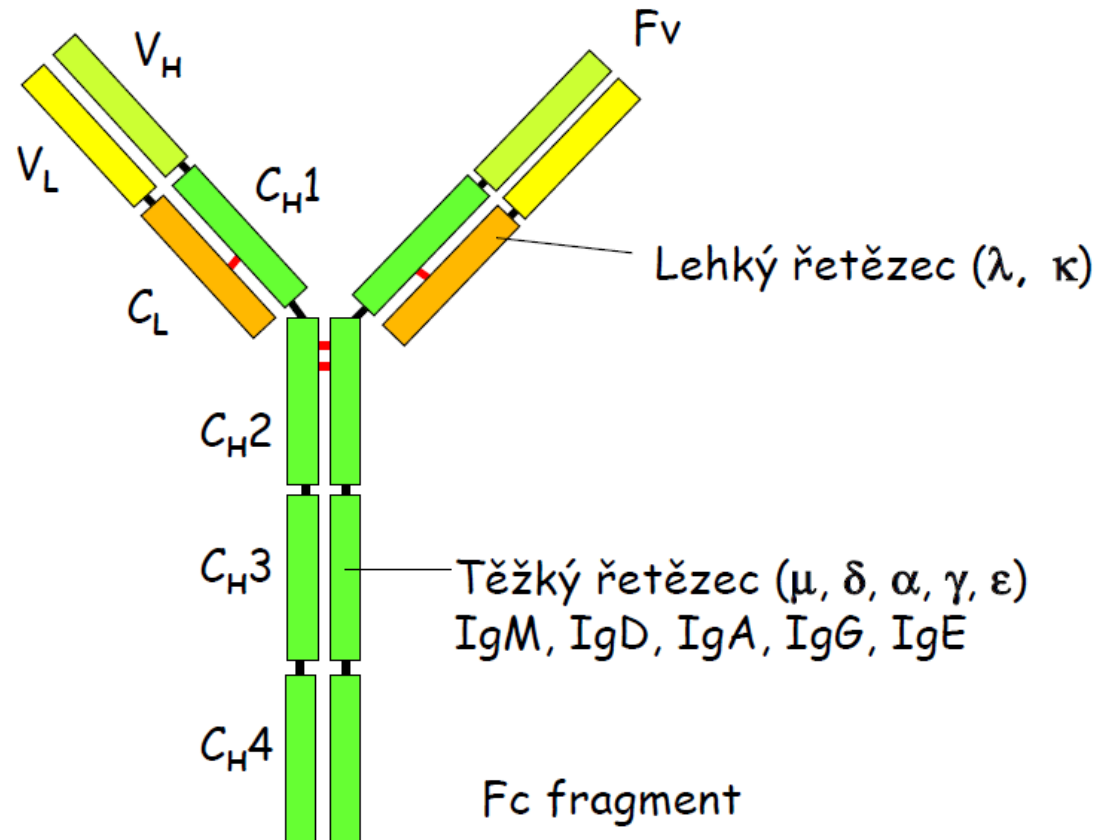
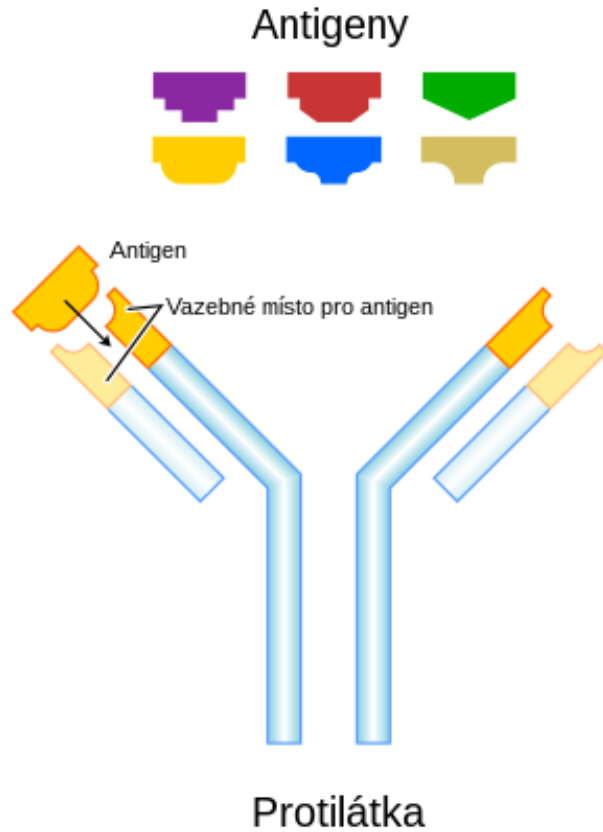
- Charakteristika lymfocytů pomocí povrchových antigenů
- CD antigeny – jedná se o antigeny exprimované na povrchu leukocytů
 - CD3+ – všechny T-lymfocyty
 - CD3+ CD4+ – pomocné a většina regulačních T-lymfocytů
 - CD3+ CD8+ – především cytotoxické T-lymfocyty
 - CD19+ – B-lymfocyty
 - CD16+/CD56+ – NK buňky

Získaná (specifická) imunita

- HUMORÁLNÍ – zprostředkována B lymfocyty



Imunoglobuliny



Imunoglobuliny

- IgG (75% z celkového množství) - prochází placentou a zajišťuje obranu novorozence v prvních měsících života
 - fixují komplement (aktivace klasické cesty)
 - OPSONIN - usnadňují pohlcení bakterie fágem
- IgA (15%) - dominantní třída slizničního imunitního systému
- IgM (10%) - prvá protilátka časné imunitní odpovědi
- IgD (0,2%) - nejasný význam
- IgE (0,004%) - obrana proti parazitárním bakteriím
 - vazba na žírné buňky způsobuje uvolnění histaminu (alergie)

Imunizace

Pasivní imunizace

- podání specifických protilátek (IgG)
- okamžitá reakce s antigenem, omezená délka ochrany
- neaktivuje se vlastní imunitní systém
- nevznikají paměťové buňky

Aktivní imunizace

- podání antigenního materiálu (mrtvé/oslabené viry, bakterie, toxiny)
- nutnost podání dlouho před stykem s antigenem
- aktivace vlastního imunitního systému
- vznikají paměťové buňky – dlouhodobá imunita

Hlavní histokompatibilní komplex (MHC)

I. třída

- přítomný na všech jaderných buňkách
- předkládá „cizí“ molekulu (virovou, nádorovou) cytotoxickým T lymfocytům
- buňky specifické imunity se na HLA I. tř napojí a zkontrolují, zda protein(antigen) vystavený patří našemu organismu

II. Třída

- na povrchu antigen prezentujících buněk
- lymfocyty B, makrofágy; po aktivaci buňky T, buňky štítné žlázy, endotelové buňky
- předkládá cizí molekuly pomocným buňkám T

<https://www.youtube.com/watch?v=k9QAYp3bYmc>

<https://www.youtube.com/watch?v=d6qFPegEYV0>

NinjaNerd