

Dr. Farkas Tamás

A belső környezet (homeosztázis, kiválasztás)

Segédlet a BSc záróvizsgára való felkészüléshez

Jelen tananyag a Szegedi Tudományegyetemen készült az Európai Unió támogatásával.

Projekt azonosító: EFOP-3.4.3-16-2016-00014



21 B. A belső környezet (homeosztázis, kiválasztás)

Segédlet a BSc záróvizsgára való felkészüléshez, Készítette: Dr. Farkas Tamás, SZTE, 2020.

CLAUDE BERNARD: A BELSŐ KÖRNYEZET FOGALMA (MILIEU INTÉRIEUR, 1878) Fizikai-kémiai alapfogalmak (1) kémiában a tömegegység a moláris tömeg, (2) molális koncentráció (molalitás) megjelölése mol/kg: 1 kg oldószerben oldott molok mennyisége, (3) moláris koncentráció (molaritás) a biológiában a koncentrációkat gyakran mol/literben adjuk meg vagy gyakrabban mmol/liter = 10⁻³mol/l, (4) ozmotikus nyomás Hgmm-ben vagy kPa-ban, (5) ozmolalitás : a koncentráció egysége Osm/kg H₂O, valamennyi oldott részecske molális koncentrációjának az összege, élettanban mértékegysége 10⁻³ Osm/kg H₂O, (6) ozmolaritás: biológiában gyakran Osm/l oldat-ban adják meg. **A szervezet folyadékterei:** (1) Intracelluláris, (2) Extracelluláris (intravasalis és interstitialis, (3) Transzcelluláris. **A sejtek és az extracelluláris folyadék közötti vízmegoszlás:** (1) A plazmamembrán szemipermeabilis: ionok permeabilitása erősen korlátozott, míg a víz viszonylag szabadon áramlik, így a sejtmembrán két oldala között nincs ozmotikus koncentrációkülönbség. (2) A sejtek alakját és térfogatát alapvetően a sejteken belüli és kívüli ozmotikus részecskék száma határozza meg a sejtek ozmométerként működnek. **Izozmotikus és izotóniás oldatok** Az extracelluláris folyadék ozmolalitása 290 mOsm/kg H₂O. Az ezzel azonos ozmolalitású oldatot izozmotikusnak nevezünk. Az élettanban, orvostudományban a vérplazmával azonos ozmolalitású oldatra használatos az izotóniás oldat kifejezést, ez megfelel 154 mM-os (illetve 0,9%-os) NaCl oldatnak. **A vérplazma és a szervezet többi folyadékkompartmentje** A vérplazma gyors kicserélődésű rendszer: víz, ionok, sav-bázis pufferek, tápanyagok, fehérjék, hormonok, anyagcsere végtermékek, toxinok, hő stb. Az Interstitialis folyadék lassú kicserélődésű rendszer: itt található minden olyan diffúzibilis anyag, ami kijut a sejtekből és átjut az erek falán. **Az emberi vérplazma főbb ionjai:** lásd kiadott előadásanyag. **A vérplazma kation- és anion-összetevői** A diffúzibilis kationok pozitív töltését nem kötik le teljesen a diffuzibilis anionok negatív töltései. A negatív töltések deficitjét a plazma nem diffuzibilis fehérje anionjai egyenlítik ki. A vérplazma pH-ján (7,4), valamennyi plazmafehérjének nettó negatív töltése van. **Folyadékkompartmentek (vízterek) meghatározása** hígítással módszerrel: $V = S/C$ g/g/cm. Az intravasalis térhez az Ovalbumin és Evans-kék, az extracelluláris térhez az Inulin és a Rodanid, míg az összvízter meghatározásához az antipyrin, a deutérium oxid és a trícium oxid használatos. **Néhány organikus összetevő plazmabeli koncentrációja:** koleszterin: 3,1-5,7 mmol/l, glukóz: 4,0-4,6 mmol/l (80-110 mg%), (össz)fehérje: 60-80 g/l. Az emberi plazma teljes moláris koncentrációja kb.: 300 mmol. Alakos elemek normálértékei (emberen) sejt szám/μl vörösvérsejt nő: 4,8 x 10⁶, férfi: 5,4 x 10⁶. Hematokrit érték (humán): 44% . **A homeosztázis fogalma (W.B. CANNON):** a szervezetnek az a képessége, hogy megőrizze belső állapotának szükséges állandóságát. A belső környezet (extracelluláris folyadék) állandósága tette lehetővé a környezettől független létet. W.B. CANON mindezen stabilizáló funkciókat homeosztázisnak nevezte. Jellemzői: áramlásra való képesség (vér, nyirok) és viszonylagos állandóság (több szerv összehangolt működését feltételezi). **A homeosztázis fő tényezői:** (1) izoozmózis (moláris cc állandósága – sejt alak és forma biztosítása), (2) izoionia (anorganikus összetétel állandósága), (3) izovolémia (térfogati állandóság), (4) izotermia (állandó testhőmérsékletűeknél), (5) pH állandóság. Az ozmotikusan aktív anyag hatása akkor érvényesül, ha vele szemben a membrán nem átjárható, de a víz számára átjárható. **A vvs sejtmembránja a Na⁺ -ra nézve nem permeabilis,** míg a víz számára permeabilis, tehát a vvs hiperozmotikus oldatban zsugorodik, izoozmotikus oldatban (0,9% NaCl) megtartja alakját, míg hipozmotikus oldatban duzzad majd hemolizál. A sejtek nagy része ozmométerként működik. Az extra- és intracelluláris tér közötti vízmegoszlás az extracelluláris folyadék össz ozmotikus koncentrációjától, fiziológiás körülmények között a Na⁺ - koncentrációtól függ. Fiziológiás körülmények között a 290 mOsm/kg H₂O össz-ozmotikus koncentráció legnagyobb hányadéért a Na⁺, a Cl⁻ és a HCO⁻ ionok a felelősek. **Izoionia** Az ionkoncentrációkat sejtszinten különböző ionpumpák tartják set point közelében. A szervezetben az ionkoncentrációk szinten tartásában a kiválasztó működés, az enterális rendszer, a légzőrendszer játszik meghatározó szerepet. A sejten belüli és kívüli ionösszetétel kialakításához hozzájárulnak a sejtek membránjában lévő ioncsatornák, pumpák, de nagymértékben a vese, tüdő és bélhámsejtek is. A K⁺-, Na⁺ -pumpa (K-Na-ATP-ase) blokkolható Ouabain (más néven strophanthin) Szomáliából, waabaaayo –nyílméreg, a K⁺- Na⁺ -ATP-ázt blokkolja.

Vörösvértest membránjának kiemelten fontos transzportere az un. anion-kicserélő fehérje (vagy 3. sáv fehérje). A homeosztázis fenntartása szempontjából lényegesek a hámsejtekben lezajló szekréciós és reabszorpciós folyamatok, úgymint az emésztőcsatorna, a légutak, és a vesecsatornák hámja valamint a bőr (extrém mértékben pl. a béka bőre).

A pH állandóság biztosítása (pH szabályozás) Az anyagcsere során számos helyen, óriási mennyiségben szabadul fel hidrogén, pl. a gáztranszport során: $O_2 + Hb \rightarrow HbO_2 + H^+$ és $CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow HCO_3^- + H^+$. A H^+ -ok rendkívül reakcióképesek. Állandó (közel) szinten tartásuk életfontosságú, amit a vérplazma és a vörösvérsejtek puffer rendszerei végeznek. A puffer összetevők állandóságáról a légzés és a veseműködés gondoskodik. Mivel a H^+ koncentráció több nagyságrenddel is változhat, Sørensen javaslatára a mol/l-ben kifejezett koncentráció negatív logaritmusának, az un. **pH-skálának a használata** terjedt el. $pH = -\log [H^+] \text{ (mol/l)}$. A fiziológiai pH tartomány: 7,38 – 7,42. A H^+ koncentráció a konjugált sav/bázis párok összetevőinek arányából a Henderson-Hasselbalch egyenlet alapján határozható meg. $pH = -\log [H^+] \text{ (mol/l)}$ Konjugált sav/bázispárt alkot a disszociálatlan sav és a disszociációjakor keletkező anion, a bázis együttese: Sav \leftrightarrow H^+ + bázis (deprotonált sav). A disszociáció mértékét: a $K_d = \frac{[H^+][bázis]}{[sav]}$, azaz a disszociációs konstans szabja meg. Logaritmálva: $\log K_d = \log [H^+] + \log [bázis] - \log [sav]$, továbbrendezve: $-\log [H^+] = -\log K_d + \log [bázis] - \log [sav]$ tovább haladva $pH = pK_d + \log [bázis] - \log [sav]$, mivel $-\log [H^+] = pH$ és $-\log K_d = pK_d$.

A vér pufferrendszerei (1) Szénsav/bikarbonátpár: a szervezetben a legfontosabb sav/bázis pár $H_2CO_3 \leftrightarrow H^+ + HCO_3^-$ és $pH = pK_d + \log \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}$ Henderson-Hasselbalch egyenletben a H_2CO_3 közvetlenül nehezen mérhető, de a H_2CO_3 egyensúlyt tart a fizikailag oldott CO_2 -vel, ezért a CO_2 -vel számolunk: összevont konstans (K) vezetünk be $K = 10^{-6,1}$ $pH = 6,1 + \log \frac{[HCO_3^-]}{[CO_2]}$, $HCO_3^- = 24 \text{ mmol/l}$, $pH = 6,1 + \log(24/0,03 \times 40)$, $PCO_2 = 40 \text{ Hgmm}$, $pH = 6,1 + \log(24/1,2)$, alfa $CO_2: 0,03 \text{ mmol/l}$ azaz $pH = 6,1 + 1,3 = 7,4$ (2) Plazmafehérjék $RCOOH \leftrightarrow RCOO^- + H^+$ és $pH = pK_{RCOOH} + \log \frac{[RCOO^-]}{[RCOOH]}$, (3) **Hemoglobin** A hisztidin maradékok imidazol csoportjainak disszociációja révén alkot puffer rendszert.

AZ INTERSTITIALIS FOLYADÉK KÉPZŐDÉSE, ill. NYIROKKÉPZŐDÉS A nyirok képződése során ható Starling-féle erők. Az effektív filtrációs nyomás változása a kapilláris hosszában. A nyirokerek ugyanolyan finom eloszlású hálózatot képeznek a szervezetben, mint a vérerek. Néhány jellegzetesség: nyílt vég az interstitium felé, egyirányú (szív felé) áramlás, alacsony (negatív) nyomás, nyirokmirigyeken történő átáramlás (szűrő funkció), vissza a vénás rendszerbe: ductus thoracicuson és a truncus lymphaticus dexterén keresztül. **A nyirokáramlásnak kettős funkciója van:** az interstitialis folyadék mennyiségének állandó szinten tartása – keringésdinamikai funkció és lymphocytá-örjárat – védekező, immunológiai funkció. **Oedema képződés:** ha a mikroerekben nő a hidrosztatikai nyomás, ennek 3 fő oka lehet: (1) prekapilláris rezisztenciaerek tágulnak, (2) posztkapilláris rezisztenciaerek simaizmai összehúzódnak, (3) fokozódik a vénás nyomás (jobb szívfél elégtelenség); és ha csökken a kolloid-ozmotikus nyomás. Krónikus oedema kimutatása ujj-benyomásal: „pitting oedema”.

Áttekintés (1) Belső környezet (milieu intérieur) fogalma – Claude Bernard. (2) Intra és extracelluláris tér között ozmotikus egyensúly van; ha valamelyik ozmotikus koncentrációja megváltozik, az a sejt alak- és térfogatváltozásával jár, az extracell fő szabályozója: Na^+ , Cl^- , bikarbonát, míg az intracell fő szab.: K^+ , foszfát vegyületek. (3) Az extracell folyadék mobilisabb kompartmentje a vér (anyag és hő szállítás). (4) Extra- és intracell folyadék között egyik fő különbség a fehérjekoncentrációban (plazmafehérjék: anyagtranszport, pufferrendszer része, immunreakciók, kolloid ozmotikus nyomás biztosítása). (5) Homeosztázis: a változó külső körülmények között is biztosítja a sejtek környezetének viszonylagos állandóságát. Szabályozó reakciókat a „normális”-tól való eltérés, az un. „hibajel” indítja meg.

VÉR, VÉRALVADÁS Plazma: víz (90%) és diffúzibilis anyagok: ionok és nem ionok, összesen 290 mosmol/kg. Nem diffúzibilis plazmafehérjék "kolloidok": (1) albumin (35-45 g/l) - kolloidozm. nyomás, hidrofób anyagok, szabad zsírsavak transzportja, (2) α_1 -globulinok (3-6 g/l) - retinol, tiroxin transzport, (3) α_2 -globulinok (4-9 g/l) - réztranszp, szabad Hb megkötés, (4) β -globulinok (6-11 g/l) - vastranz, szabad Hb megkötés, (5) γ -globulinok (7-15 g/l) - antitestek, (6) fibrinogén (3 g/l) - véralvadás. **Alakos elemek:** (1) vörösvérsejtek (erythrocyták): gáztranszport, pufferfunkció, 4,5-5,4 millió/ μ l, (2) fehérvérsejtek (leukocyták): 9000/ μ l, (fajtaikat lásd később), (3) vérlemezkék (thrombocyták): vérzéscsillapodás, 150 000 -300 000/ μ l. **A fehérvérsejtek (leukocyták) fajtái és funkciói:** Mieloperoxidáz található minden granulocytában, ClO- (hipohalogenit) keletkezését katalizálja.

(1) neutrofil granulocyták (50-70%) - fagocitózis: diapedezis, (2) eozinofil granulocyták (1-4%) - allergiás reakciók, (3) basofil granulocyták (0.4%) - histamin, heparin, (4) lymphocyták (20-40%) - csontvelőben, nyirokban, lépben, thymusban képződik, (5) monocyták (2-8%) - szöveti makrofágok, máj Kupffer sejtjei, (a RES részei). Vérulemezzék (thrombocyták): 300.000/ μ l, (1) denz granulomok: szerotonin, ADP, más aktiváló faktorok, (2) α -granulomok: alvadási faktorok PDGF, (3) denz tubulusok: kalcium-raktár. A mieloperoxidáz segítségével a fagocitózis során bekebelezett (un. fagoszómába került) pl. baktérium oxigénfüggő lebontása folyik NADPH felhasználásával. **VÉRSEJTEK KELETKEZÉSE** 1 μ l vérben: 5 x 10⁶ erythrocyta és 5-8 x 10³ leucocyta található. Élettartamok: erythrocytak-120 nap, thrombocytak-10 nap és granulocytak 10-12 óra. Egészséges állapot (homeosztázis) fenntartásához másodpercenként több millió sejtet kell képezni. Ezt a folyamatos véresejtképzést konstitutív haematopoesis-nek nevezzük. **Vérképzés szervei:** (1) szikzacskó area vasculosa-ja - embrionális 15 – 18. napon, (2) máj: őssejtek fokozatosan a májba kerülnek, a magzati májban a vér képződés a 35 – 42. napon kezdődik, (3) csontvelő: fokozatosan veszi át a máj vérképző szerepét. Közben a primitív sejtek egy része a thymusba vándorol. A születés idején a vérképzés kizárólag a csontvelőben történik: myeloerythroid sejtek B-lymphoid sejtek révén. Felnőttben a csontvelő 1500 g (kb. mint a máj) a helye. Vérképződés születés után a lapos csontokban ill. a csőves csontok epifiziseiben történik. Magzati korban a vérképződés helye a szikzacskó area vasculosa-ja, ill. a mesenchimában, májban, lépben majd a csontvelőben található. Vérképződés születés után a lapos csontokban ill. a csőves csontok epifiziseiben történik. Magzati korban a vérképződés helye a szikzacskó area vasculosa-ja, ill. a mesenchimában, májban, lépben majd a csontvelőben található. **Csontvelői őssejtek fejlődése** (1) A csontvelőből normál körülmények között csak érett sejtek kerülnek ki a keringésbe. (2) Csontvelőből a thymus-ba, a vérbe és a perifériás nyirokszervekbe jutnak. (3) Stromasejtek: a csontvelőben a véresejtek mellett más sejtek is vannak, melyek elengedhetetlenek a vérképzéshez. Így pl. fibroblastok, endothelsejtek, macrophagok, osteoblastok. Megtermelt faktoraikkal, közvetlen sejt-sejt kapcsolatokkal befolyásolják a véresejtek fejlődését (véresejt képző zugok). **A haemopoesis szabályozása** (1) helyi humorális faktorok (stromasejtek termelte citokinek), (2) sejt felszíni molekulák közti kapcsolat (stromasejt \leftrightarrow véresejt), (3) véráram útján hormonok, citokinek, (4) sejt-sejt kapcsolatban osteoblastokból származó jelek kiemelten fontosak, (5) őssejtek – progenitorsejtek sok szabályozó faktor – redundancia a rendszerben, (6) szabályozó faktorok apoptózisgátlás, proliferációs, differenciációs jelátviteli utak aktiválása, (7) differenciálódás előrehaladtával egyre kevesebb féle szabályozó faktorra van szükség, viszont érzékenységük fokozódik a megmaradt faktorokra. **A véresejtképződés (haemopoesis) szabályozása:** (1) őssejtfaktor (SCF, MGF, Kit ligand), receptora a c-Kit, egy receptor tirozinkináz, a HSC jellegzetes markere, érés során eltűnik, (2) IL-3 (multikolónia stimuláló faktor –mCSF) myeloid progenitorok szaporodását segíti, (3) granulocyta-macrophag kolóniastimuláló faktor (GM-CSF) a teljes myeloid fejlődési vonalat serkenti. **Vörösvéresejtek képződése:** (1) a közös megakaryocyta/erythroid progenitor sejtéből (MEP) indul, (2) aktiválódik az Epo-receptor és a β -globin génje, (3) az osztódási képesség egyre szűkül, de egyre differenciáltabb alakok jönnek létre, (4) nő a hemoglobinszintézis intenzitása, egyre savanyúbb (rózsaszínűbb) a festődés, (5) Változik a sejtmag alakja, végül kialakul a reticulocyta állapot (hálózatos sejtmag). Érés befejezése a csontvelőben, egy-egy makrofág felszínén, un. erythroid szigeteken-ben történik. Érett vvs-ben már nincs semmi sejtorganellum, energiaszükséglet glikolízisből. **Csontvelői őssejtek fejlődése** lásd kiadott előadásanyag. **Vörösvéresejtek képződése:** (1) a közös megakaryocyta/erythroid progenitor sejtéből (MEP) indul, (2) aktiválódik az Epo- receptor és a β -globin génje, (3) az osztódási képesség egyre szűkül, de egyre differenciáltabb alakok jönnek létre, (4) nő a hemoglobinszintézis intenzitása, egyre savanyúbb (rózsaszínűbb) a festődés, (5) Változik a sejtmag alakja, végül kialakul a reticulocyta állapot (hálózatos sejtmag). Az érés befejezése a csontvelőben, egy-egy makrofág felszínén, un. erythroid szigeteken-ben történik. Érett vvs-ben már nincs semmi sejtorganellum, energiaszükséglet glikolízisből. **Vörösvéresejt érés a makrofágok felszínén** A makrofágon történő érés során a sejtmag a makrofág felőli oldalra húzódik (citoszkeleton szerepe), ide vándorolnak a sejtmembrán HLA-jai is. A mag és a HLA visszamarad, és a makrofág fagocitálja. **Eritropoetin (EPO):** (1) vvs-t képződését irányító hormon, (2) 85-90%-ban a vesében keletkezik (10-15%-ban a májban), (3) képződése a szervezet oxigéntranszport-igényéhez igazodik, (4) annál több EPO szintetizálódik, minél kisebb a vese oxigén-ellátottsága, (5) oxigén-ellátottság csökkenése \rightarrow eritropoetin gén átíródásának sebessége nő \rightarrow eritropoetin mRNS mennyisége fokozódik, (6) emelkedett EPO szint \rightarrow fokozódó vvs képzés (érés) \rightarrow nő a vér oxigén szállító kapacitása \rightarrow enyhül a vese szöveti hipoxiája.

A vörösvérsejtek képződésének szabályozása az EPO képzés szabályozásán keresztül valósul meg. **Thrombocyták keletkezése** lásd kiadott előadásanyag. **Csontvelői őssejtek fejlődése** lásd kiadott előadásanyag. **Thrombocyták keletkezése (thrombopoiesis)** A csontvelői megakaryocytákból lefűződő részletek, CFU-Meg promegakaryoblast (50 x), megakaryoblast (endoreduplikációk sorozata; 2n, 4n, 8n, 16n, 32n) megakaryocyta (átmérő 60 µm, lebonyozott citoplazmáról fűződnek le a thrombocyták. 2/3 kering a vérpályában 1/3 a lép vörös pulpájában pihen, szabályozó faktoruk a thrombopoetin (1994-ben fedezték fel). **Thrombocyták letöredezése a megakaryocytáról** A megakaryocytaképzés korai elkötelezett progenitor sejtjeinek (MkP-nek) nincs felismerhető morfológiai jellegzetessége, de rendelkezik trombopoetinreceptorral (cMlp). Endoreduplikációk sorozatában óriás sejtek, lebonyozott óriás sejtmagok. Csontvelői szinuszoidokat bélelő endothel sejtek között állabakat (pszeudopódiumokat) bocsátanak a szinuszoidok lumenébe – lefűzések (vérlemezkék) jönnek létre. **Áttekintés** A vérsejtek a haemopoeticus őssejtekből (HSC) keletkeznek, melyek önreprodukcióra is, és valamennyi más sejt vonal irányában való differenciálódásra is képesek, azaz multipotensek. A differenciálódás során oligopotens sejtekké, majd monospecifikus progenitor sejtekké alakulnak, végül belőlük érett vérsejtek keletkeznek. A vérsejtek képződésük során a csontvelői stromasejtekkel való közvetlen kontaktust is igénylik, de a környező sejtek által elválasztott szabályozó molekulákat, az un. Citokineket is. A vörösvérsejtek képződés késői szakaszában az un. eritropoetinnek (EPO) van nagy szerepe, melyet főként a vese (kisebb részben a máj) termel, a vesén átáramló vér oxigénhiányától függően.

A VÉRZÉSCSILLAPODÁS (HAEMOSTASIS) FOLYAMATA A vérzéscsillapodás három fázisa **Thrombocyták működése – kitapadása** (1) Thrombocyták felszíne kitapadáshoz szükséges sejtadéziós glikoproteineket ill. aktiválásukhoz szükséges receptorokat tartalmaz. (2) Thrombocytákban: - sötét, denz tubulusok Ca raktárak, IP3-érzékeny Ca²⁺-csatornák, -sötét granulumokban többi thrombocitát aktiváló molekulák, - α -granulumok alvadási faktorok találhatóak. (3) Thrombociták első rétegének kitapadása közvetlen úton: GPIa -IIa komplex és GP VI., míg közvetett úton: GP Ib-IX-V komplex + vWF történik. A közvetett út különösen nagy véráramlási sebesség mellett fontos, mert a vWF és a glikoproteinek közötti reakció gyors. A vWF natívan nem tud thrombocitát aktiválni (kitapadni), csak ha a subendotheliális kollagénnel érintkezik (megfelelő konf.vált.). **Thrombocyták kitapadása, majd aktiválódása közvetlenül és közvetetten** Primer adhézióban a thrombocyták vagy közvetlenül a kollagénnel rögzül a GP Ia-IIa, GP VI glikoproteineken keresztül vagy a GP Ib-IX-V glikoprotein a szövetben fixált von Willebrand (vWF) faktor köti a kollagénnel. Aktiválódás után a thrombocytákon megjelenik a IIb-IIIa glikoprotein (lásd a B ábrarészt!) Az aktivált thrombocyták aggregálódása: az aktiválódás és alakváltozás következtében exponálódott GP IIb-IIIa glikoprotein köti a fibrinogén molekula α -alegységein levő RGD (- arginin-glicin-aszparaginsav-) szekvenciákat. A fibrinogén hidat képez két thrombocyták között. **Thrombocyták aktiválódása:** -Kitapadás -Cytoskeleton átrendeződése, -Szekréciós folyamatok, -Kitapadás után folyamatok felgyorsulása (amplifikáció), melyben jelentős szerepe van a foszfolipáz A2-nek (PLA2), -PLA2 membránlipidekből arachidonsavat hasít le, -Ciklooxygenáz (COX) az arachidonsavat endoperoxidokká (prostanoid vegyületekké) alakítja, -Ezekből TXA2 keletkezik, -TXA2 az egyik leghatásosabb további thrombocyták-aktiváló szer, -A thrombocytán belüli Ca²⁺-szintnek központi szerepe van a thrombocyták aktiválódásában: az ADP, TXA2, 5-HT, Adr, kollagénnel kontaktus, trombin növeli a Ca²⁺-szintet, azaz, az aktiválódás irányába hat. A ciklikus nukleotidok (cAMP, cGMP) viszont fokozza a Ca²⁺ eltávolítását a citoplazmából (vissza a raktárakba), így gátolják a thrombocyták aktiválódását. Ezen hatásokat kiváltó prosztaciklin (PGI₂) és NO az ép endothel sejtekben keletkeznek. Véralvadás (koaguláció): (1) alvadék (vörös trombus) - fibrinhálózatból és a fibrinszálak közé zárt vérsejtekből, (2) több lépésből áll; egy-egy proenzim alakul át enzimmé, (3) az egyes enzimek egy kivételével szerinproteázok. **Alvadási faktorok elnevezése és hiányállapotaik** (WHO név - Előző név - Hiányállapot formátumban): I. - Fibrinogén - Afibrinogénaemia, II. - Protrombin - Protrombinhiány, III. - Trombokínáz/tromboplastin TF - nincs, IV. Kalcium - nincs - nincs, V. - Proakcelerin/Owren-faktor - Parahaemophilia, VI. - nincs - nincs, VII. - Prokonvertin/SPCA - VII. faktor/SPCA hiány, VIII. - Antihaemophilias globulin(AHG) - Haemophilia A, IX. - Christmas-faktor - Haemophilia B, X. - Stuart-Prower-faktor - Stuart-Prower-faktor hiány, XI. - Plazmatromboplastin antecedens (PTA) - Haemophilia C, XII. - Hageman-faktor - nincs véralvadási zavar, XIII. - Fibrinstabilizáló faktor - XIII. faktor hiány, transzglutamináz.

A WHO listán számokkal nem szereplő faktorok Prekallikrein, Nagy molekulatömegű kininogén, Szöveti faktor (TF egy integráns membránfehérje). **A faktorok egy része K-vitamin-dependens** (1) prokoagulánsok: protrombin, II, VII, IX, X faktorok, (2) antikoaguláns: protein C. A molekula biz. szakaszán halmozottan fordul elő bennük glutaminsav-maradékok. A polipeptid lánc kialakulása után γ -helyzetben karboxileződnek \rightarrow γ -karboxiglutaminsav (Gla – fehérjék). Gla-maradékon keresztül Ca^{2+} -t kötnek vagy foszfolipidhez kötődnek. Az utólagos karboxileződéshez K-vitamin szükséges K-vitamin zsírban oldódó, felszívódásához epesavas sók kellene. Szerkezeti analógja (dikumarolszármazékok) a májban megakadályozza a K-vitamin hatását (nem jön létre a karboxileződés). **A véralvadás (koaguláció) folyamata** Extrinsic út: (1) Sérülés \rightarrow szöveti faktor (TF) felszabadulás, (2) TF kötődik a VIIa-hoz, (3) VIIa proteolitikus aktivitása ezzel megnő, (4) Vegyük észre! a VII faktor kezdeti aktiválását a nyomnyi mennyiségben jelen lévő Xa is katalizálja, (5) A keletkező VIIa csak az exponálódott TF-al együtt indítja meg az alvadás kaszkád folyamatát, (6) A VIIa-TF tehát elősegíti a további VIIa keletkezését, $\text{IX} \rightarrow \text{IXa}$ és a $\text{X} \rightarrow \text{Xa}$ keletkezését (extrinsic tenase). Intrinsic út (kékekkel jelölt): (1) A Xa keletkezése tehát történhet az előbb tárgyalt extrinsic úton is, de intrinsic úton is. (2) Utóbbi esetben aktivált trombocyták membránfelszínén (mely sok negatív töltést tartalmaz) létrejön az un. Intrinsic tenase komplexben, mely folyamat további Xa keletkezését eredményezi. A IXa is és a X faktor is Gla-protein, azaz sok negatív töltéssel bírnak, melyet a Ca^{2+} ion az aktivált trombocyták membránjához kötnek. A két különböző úton keletkezett Xa molekulák azonosak. Az intrinsic úton a X faktor hasítása kb. 50-szer gyorsabb, tehát az intrinsic út sokkal több trombin generál. Intrinsic úton a trombin keletkezése az alvadék belsejében még tart, akkor is, amikor az extrinsic út már régen befejeződött. Az alvadék belsejében keletkező magas trombinszint stabilizálja az alvadékot. Az intrinsic út tehát lényegében egy pozitív visszacsatolás, ami stabilizálja az alvadékot (lásd az egyszerűsített ábrát!). **Miért is kulcselemek a Ca^{2+} és a trombocyták a véralvadás folyamatában?** Mind a Xa, mind pedig a IIa aktivátor komplexben keletkezik. A Xa (Stuart-Power-faktor aktív formája) úgy jön létre, hogy az inaktív X-faktort Ca^{2+} -ionok trombocytá felszínéhez kapcsolják, úgy hogy az un. aktivátor komplexben részt kell vegyen a VIIIa faktor (antihemofiliás faktor A) is. Hasonlóképpen, a IIa létrejöttéhez, (azaz a protrombin \rightarrow trombin átalakuláshoz) aktivátorkomplex szükséges, ami a II-faktorból, trombocytából, Ca^{2+} -ionból és az Va-faktorból áll. A komplex lejöttékora Xa lehasítja a megfelelő szakaszt a protrombinról (II-faktor) és létrejön a IIa-faktor, azaz a trombin. A II-faktor is és a X-faktor is K-vitamin függő (dependens). A koagulációs folyamatok „fékmentartása” rendkívül fontos. Ebben egy lényeges elem az aktivált V-ös és VIII-as faktorok inaktiválása. Az V-ös és VIII-as faktorok aktiválása a trombin segítségével történik, míg az Va és VIIIa inaktiválása az ép endothel sejtek felszínén lévő trombomodulinhoz kötődik. Az ép endothelhez kötődött trombomodulin és trombin Ca^{2+} -jelentlétében aktiválja a protein C-t. Az aktivált protein C proteolitikusan hasítja, így inaktiválja az Va és VIIIa faktorokat. **A véralvadás folyamatának befejező lépése** a stabil (keresztkötéseket is tartalmazó) fibrinháló kialakulása Fibrinpolimer kialakulása Trombin hatására a fibrinogénmolekulából lehasad 4 kisebb peptid, és a keletkezett kis oldékonyságú fibrinmonomerek az ábrán látható elrendezés szerint (vég a véghez) helyezkednek el. A monomereket elektrosztatikus kötések rögzítik. A XIIIa-faktor (fibrin stabilizáló faktor – transzglutamináz) a szomszédos monomerek glutamin- és lizin-oldalláncai között transzamidáció megy végbe, így a szomszédos láncok kovalens kötéssel rögzülnek egymáshoz. **Áttekintés** A vérzéscsillapodás 3 fázisa: érkontrakció, trombocyták aktivációja és a véralvadás. A sérüléskor exponálódott subendotheliumhoz kitapadnak a trombocyták (glikoproteinjeik segítségével), ezt követően aktiválódnak. Az aktiválódott trombocytákból felszabaduló mediátor anyagok (pl. thromboxán A₂) további trombocytákat aktivál. A véralvadás proteolitikus folyamatok sorozata, melyet a sérüléskor felszabaduló szöveti faktor indít be. Kulcsenzime a trombin, mely bontja a fibrinogént, stabilizálja a fibrinhálót, elősegíti saját keletkezését, aktiválja a trombocytákat, de antikoaguláns hatást is kifejt. Egyes véralvadásban kulcsszerepű fehérjék szintéziséhez K-vitamin szükséges. Alvadást követően a kialakult fibrin a plazmin feloldja (fibrinolízis). A plazmin a plazmában jelenlévő plazminogénből alakul ki, különböző plazminogén aktivátorok hatására. **Az emberi vércsoportrendszer** Biológiai szerepe nem ismert. Vvs-ek külső membránfelszínén található makromolekulák (fehérjék glikolipidek, glikoproteinek) különböző antigéndetermináns csoportokat tartalmaznak. Ezek a vércsoportantigének (agglutinogének) kémiai szerkezetük alapján csoportokba sorolhatók. A rokon antigének egy-egy vércsoportrendszerhez tartoznak. Emberben 15 vércsoportrendszer ismert, a legjelentősebbek az AB0(H)- rendszer és az Rh-vércsoportrendszer. Más sejtek felszínén is megtalálhatók.

Az AB0(H)-rendszer A csoporttulajdonságok a membrán glikolipidjeinek a vvs külső felszínén elhelyezkedő szénhidrát összetevőire vezethető vissza. Az antigéndetermináns csoportokat az oligoszacharidláncok terminális cukormolekulái (N-acetil-glukózamin, N-acetil-galaktózamin, galaktóz, fruktóz) képezik. Ezek a láncvégi monoszacharidok felelősek az A-, B- és H-antigének közötti különbségekért. Sokaknál a terminális galaktózhoz egy specifikus transzferáz a fukóz nevű monoszacharidot kapcsolja. A transzferáz a H gén terméke, a keletkezett N-acetil-glukózamin-galaktóz-fukóz maga a H-antigén. A 0-vércsoportú egyének vvs-jén csak H-antigén jelenik meg. Az A-gén terméke egy specifikus transzferáz, ami a H-antigén galaktózához egy N-acetil-galaktózamint kapcsol. Kialakul az A-antigén (A vércsoport). B vércsoport esetében pedig egy második galaktóz kapcsolódik a H-antigénhez.

Az A-, ill. B-vércsoportantigénekkal reagáló természetes antitestek Az antigéndetermináns csoportok széles körben elterjedtek az élővilágban (pl. mikroorganizmusokon, növényeken). Az újszülött bélrendszerén felszívódnak, antitestképzést indítanak el (kivéve a saját vércsoportantigéneket – immuntolerancia). Ezek a természetes antitestek az immunglobulinok M-alosztályába (IgM) tartoznak, nem jutnak át a placentán, ezért ha az anya és a magzat vércsoportja különbözik is, az anyai antitestek nem reagálnak a magzati vvs-sejtekkel. Inkompatibilitás esetén hemolízis, veseelégtelenség.

Az Rh-vércsoportrendszer Az Rh-antigének sejt felszíni fehérjék, csak a vvs-eken fejeződnek ki, 3 allél génpárral öröklődnek: c/C, d/D, e/E. Egyedül a D-gén terméke erősen immunogén. Az európai rassz egyedeinek 85% hordozza a D-antigént, őket nevezzük Rh-pozitív (RhD+) egyedeknek. Kétféle úton jöhet létre antitest (immunválasz): (1) Rh-negatív egyed Rh-pozitív vért kap, vagy (2) Rh-negatív anya Rh-pozitív magzatot hordoz. Legkésőbb szüléskor kerül be antigén az anya keringésébe, antitest termelődést vált ki (4-6 hét). Ezek az antitestek (IgG) átmennek a placentán, következő terhesség esetén probléma: hemolízis, lebomló Hb bilirubinja a magzati központi idegrendszert károsítja.

A kiválasztást lásd: 15 B. tétel