

# VÉR- ÉS VÉRPLAZMAKÉSZÍTMÉNYEK

Dr. Pécs Miklós



Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem,  
Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék



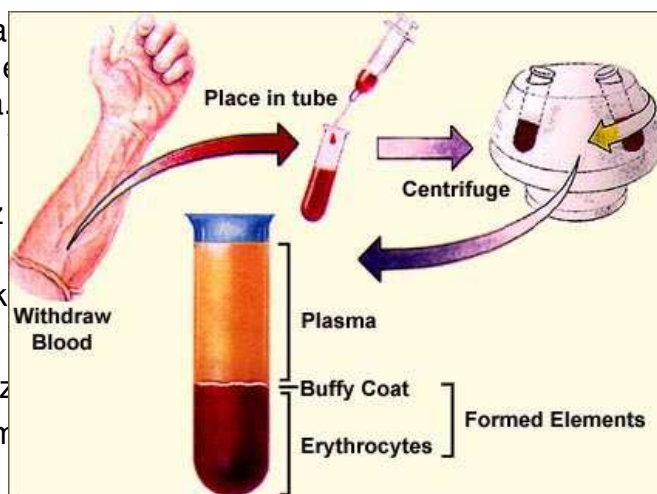
BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

1

## A vér biokémiája

Áramló folyadék  
zeten belül, a  
tek számára  
működik, a  
Kétirányú: a  
elszállítja az  
hőt.

Lazarostos k  
Mennyisége  
Vér = vérplaz  
Vér = szérum

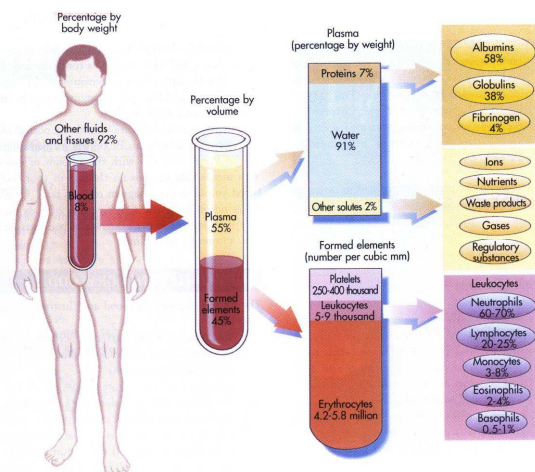


BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

2

## A vér összetétele

Összes szárazanyag: 17 %, de térfogatra az alkos elemek 45-50 %-ot tesznek ki.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

3

## A vér pótlása

A vér egészében is, elemeiben is nélkülözhetetlen a szervezet életben maradásához. Ha tehát ebből/ezekből hiány keletkezik, azt pótolni kell.

Ha a teljes vér hiányzik (sérülés, műtét), akkor vérátömlesztésre van szükség. (A fiziológiás sóoldat, vagy dextrans oldat csak részleges, átmeneti megoldás.)

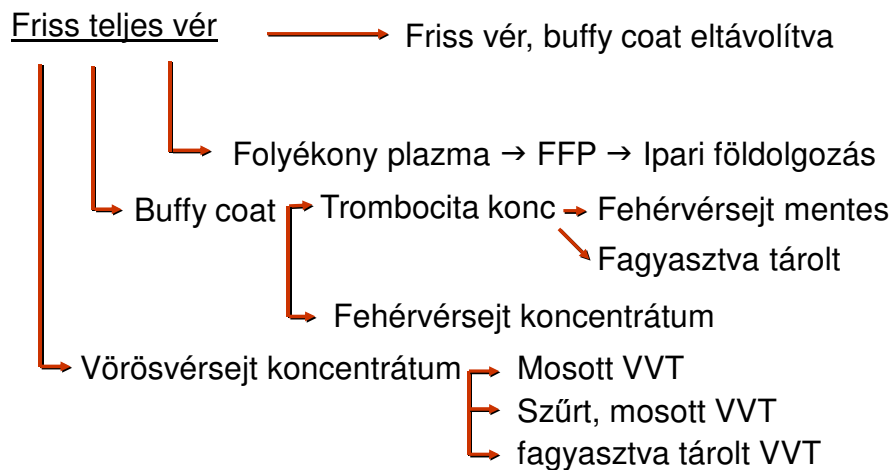
Ha a vérnek csak egyes komponensei hiányoznak (veleszületett vagy szerzett betegség, külső ártalom), akkor a cél annak az összetevőnek a pótlása. Ez származhat donorvérből vagy lehet mesterségesen előállított készítmény (rekombináns fehérje).



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

4

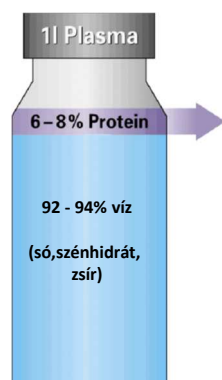
## Vérkészítmények



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

5

## Plazmafehérjék



40 - 50 g/l	Albumin
10 - 25 g/l	Immunoglobulinok
2 - 4 g/l	Fibrinogén
9 - 10 g/l	6 nagy mólsúlyú fehérje (Transzferrin, Haptoglobin, C <sub>3</sub> , α <sub>2</sub> -Makroglobulin, α <sub>1</sub> - Proteinase-Inhibitor, Apoli- poprotein I)
8,5 g/l	kb. 110 különböző plazmafe- hérje (többek között alvadási faktorok és enzim inhibitorok)



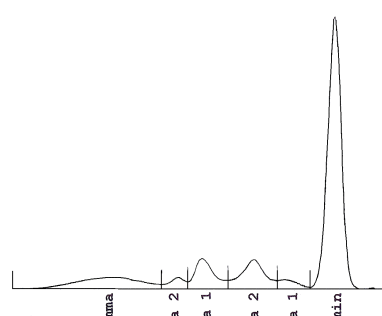
BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

6

## Vért

### Szérum fehérje elektroforézis

On agarose gel ( Hydragel )



Több frakció:

**Albumin:** pufferol, beállítja a pH-t, oszmózisnyomást, apoláros hatású, N tartalék.

**Globulinok** ( $\alpha_1$   $\alpha_2$   $\beta_1$   $\beta_2$ ) Globulin lipoproteinek, szállító funkcióval.


**$\gamma$  globulin:** immunfehérjék, testek, a fehér vérszuszpenzió alkotói.

**Véralvadási faktorok:** fibrinogén, protrombin

Frakciók	%	Normal %	g/l
Albumin	62.1	59,4 - 73,9	73,9
Alpha 1	2.9	1,2 - 3,1	3,1
Alpha 2	11.0	7,0 - 12,2	12,2
Beta 1	9.4	4,9 - 9,4	9,4
Beta 2	2.8	1,6 - 5,6	5,6
Gamma	11.8	6,9 - 14,7	14,7

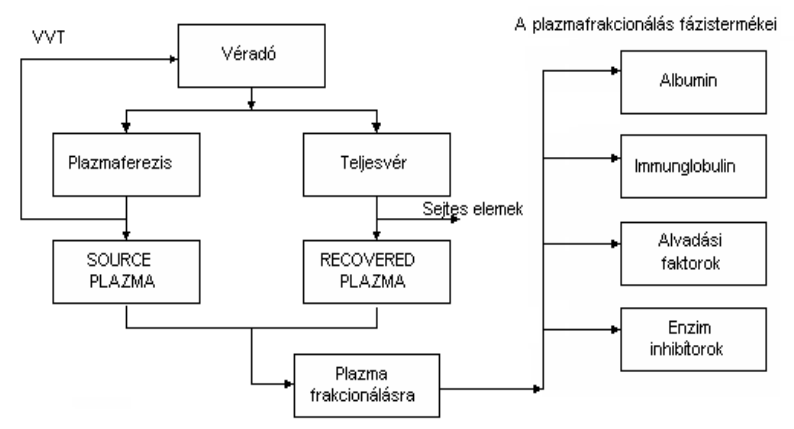
A/G = 1.64

Normális elektroforetikus mintázat.




BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

## A vérplazma frakcionálása



A plazmafrakcionálás fázistermékei

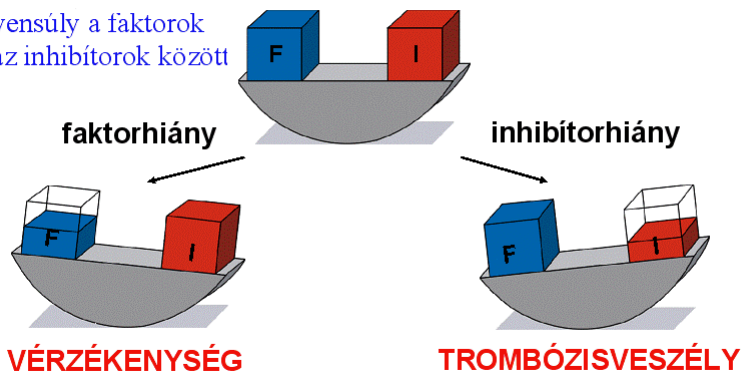
- Albumin
- Immunglobulin
- Alvadási faktorok
- Enzim inhibitorok



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

## Ellentétes hatású faktorok a véralavadásban

Egyensúly a faktorok és az inhibitorok között



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

9

## Alvadási oldal: faktorok

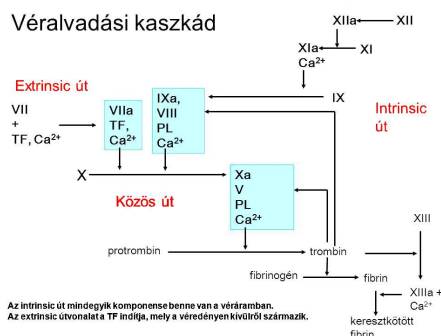
„Kaszád” reakciósor: az egyes lépésekben a faktorok szelektív és részleges proteolízissel aktiválják a következő enzimet.

Két indítási lehetőség:

**Külső (extrinsic) út:** a sérülés következtében kívülről, a szövetekből a vérbe kerülő anyagok váltják ki (TF= tissue factor)

**Belső (intrinsic) út:** negatív töltésű felület (az érfal kollagénje, kémcső üvege) váltja ki.

Véralvadási kaszkád

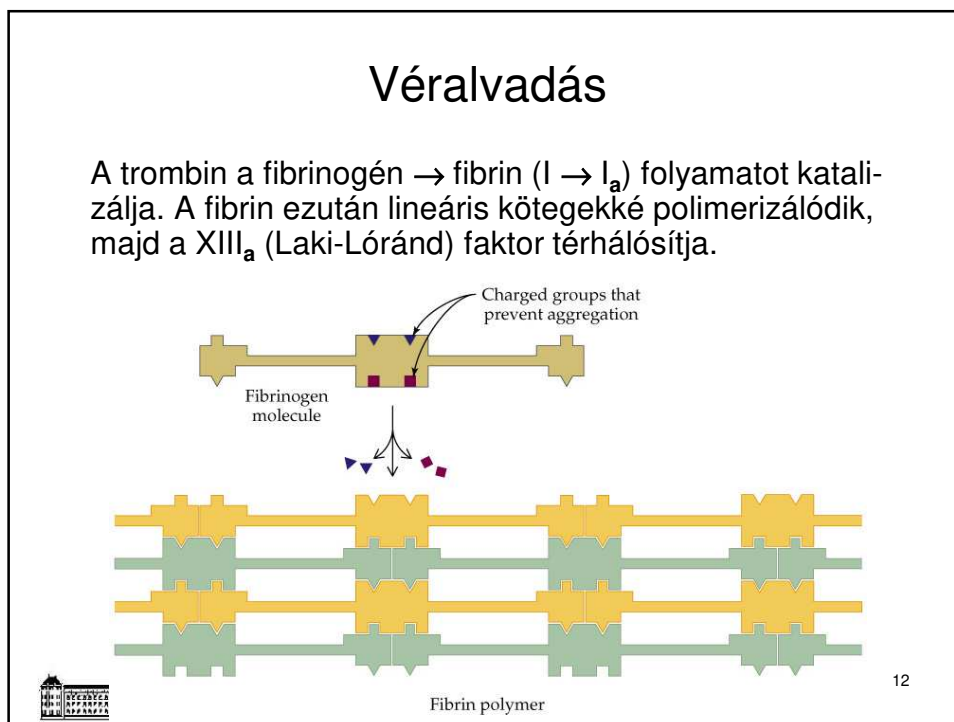
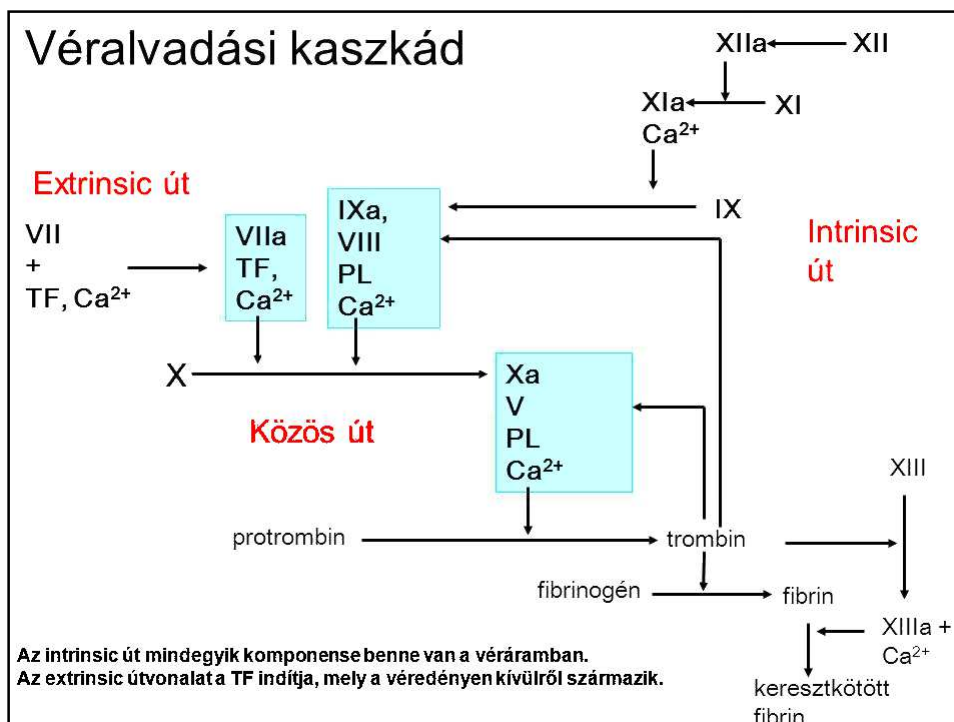


Az intrinsic út mindegyik komponense benne van a véráramban.  
Az extrinsic út vonalát TF indítja, mely a véredényen kívülről származik.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

10



## Inhibitor oldal

Inhibitor	Gátolt fehérje
Antithrombin III (+heparin)	Thrombin F Xa F XIIa, F XIa, F VIIa
Protein C és Protein S	F VIIIa F Va

### A véralvadás gátlása:

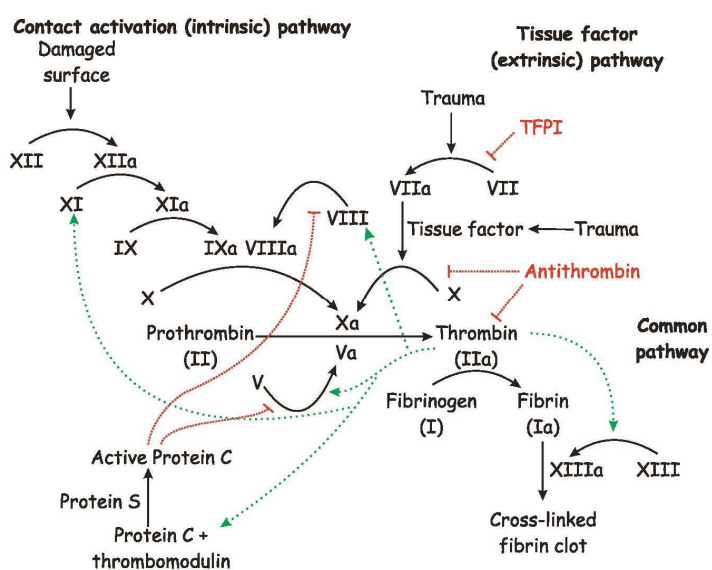
- Ca megkötése, oxaláttal vagy citráttal
- heparin (poliszacharid, állati szervekből)
- hirudin (pióca, rek. fehérje)
- kumarin-származékok (rágcsálóirtó szer, antidotum: K-vitamin)



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

13

## Inhibitor oldal



14

## Technológiák

### Technológiák kialakulása, fejlődése

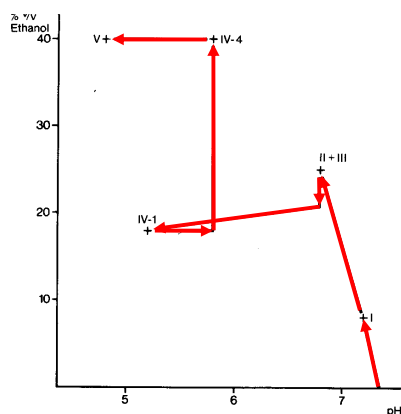
- 1940 USA Hadügyminisztérium kutató csoport
- 1941 Pilot Plant laboratórium (Harvard)
- 1946 COHN 6. Method (E.J. Cohn and co-workers  
J.Am.Chem. Soc. 68. 459-475 1946)
- 1962 KISTLER & NITSHMANN Method
- 1960-70 egyéb kicsapószer
- 1970- Kromatográfiás technológia,
- 1970- Alvadási faktorok iv IgG
- 1980- Nagy tisztaságú faktor készítmények
- 1990- Rekombináns készítmények



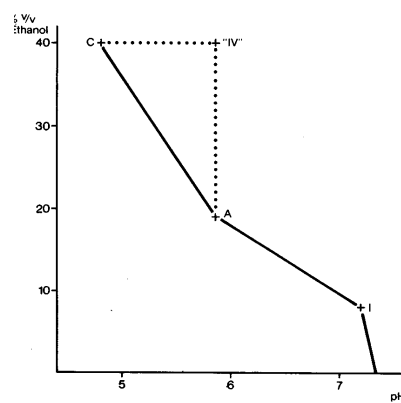
BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

15

## Etanosos kicsapási eljárások



Cohn 6 (1946)



Kistler/ Nitschmann (1962)



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

16

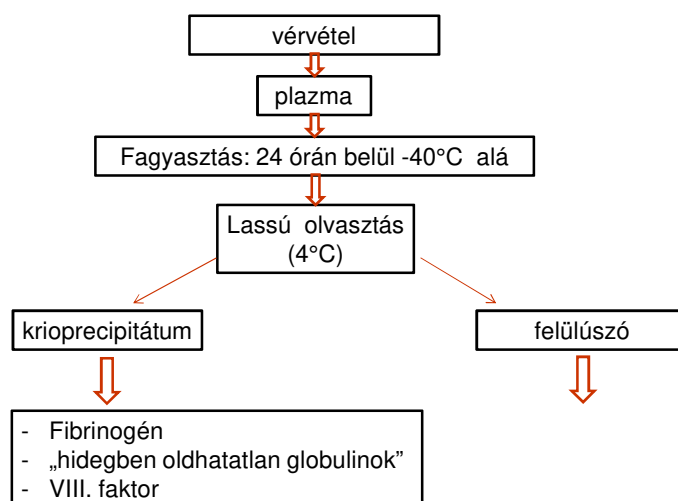


## Cohn 6 plazma frakciók

Frakció	Etanol %	pH	Fehérjék
I	8	7,2	Fibrinogén, <u>Faktor VIII</u> , Fibronectin, Komplement komponensek
II-III	25	6.9	IgG, IgA, IgM, Faktor II, VII, IX, X, globulinok
IV-1	18	5,2	$\alpha$ - és $\beta$ -globulinok, AT-III, $\alpha$ 1-antitrypsin, IgM
IV-4	40	5,8	$\alpha$ - és $\beta$ -globulinok, transferrin, ceruloplasmin, haptoglobin
V	40	4,8	<u>Albumin</u> ( $\alpha$ - és $\beta$ -globulinok)



## A krioprecipitátum előállítása



## Tiszta faktorok gyártása vérből: IX-es faktor = antihemofiliás faktor B = Christmas faktor

Humafactor 9:

humán koagulációs IX-es faktor koncentrátum, speciális intravénásan alkalmazható vérzésesillapító szer hemofília-B kezelésére



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

## A IX-es faktor a szervezetben

A májban szintetizálódik.

Szintéziséhez K-vitaminra van szükség, a vitamin hiányában funkcionálisan inaktív → alvadási zavar

Koncentrációja a plazmában 3-5 µg/ml.

Az egyik legstabilabb véralvadási faktor.

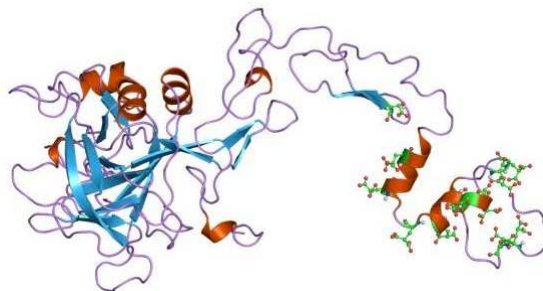
A vérkeringésben féléletideje 18-24 óra.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

## A IX-es faktor fehérjeszerkezete

Egyláncú glikoprotein, molekulásúlya 56 000 Dalton.  
415 aminosavból áll, az aminosavak sorrendje ismert.  
A fehérje kb. 20% szénhidrátot tartalmaz.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

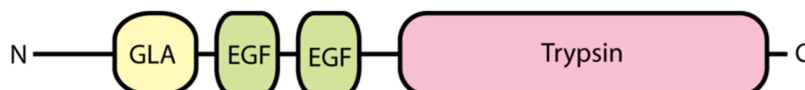
## A IX-es faktor fehérjeszerkezete

Domének:

Gla-domén: az N-terminális szakaszon 12 gamma-karboxi-glutaminsavat (Gla) tartalmaz.

EGF (Epidermal Growth Factor) domén: itt egy másik szokatlan aminosav, hidroxiaszparaginsav található.

Ser-proteáz domén: analóg a tripsinnel és a többi alvadási proteázzal.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

## A IX-es faktor hiánya

Hiánya vérzéses hajlamot okoz, a betegség neve Hemofília B, vagy Christmas betegség.

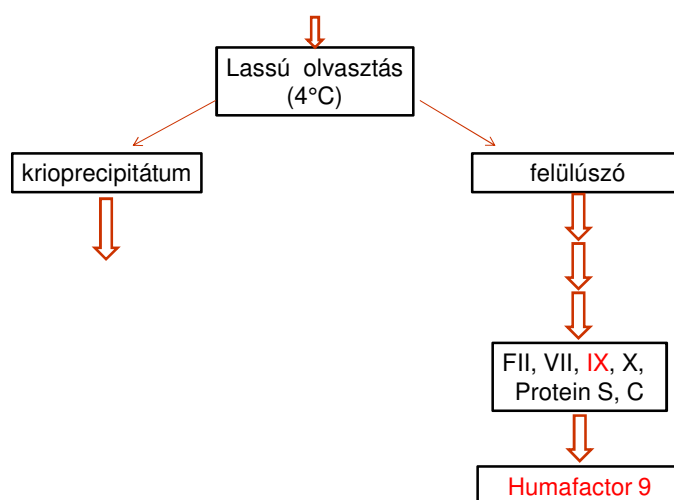
A vérzéses tünetek szoros korrelációban vannak a faktorhiány mértékével.

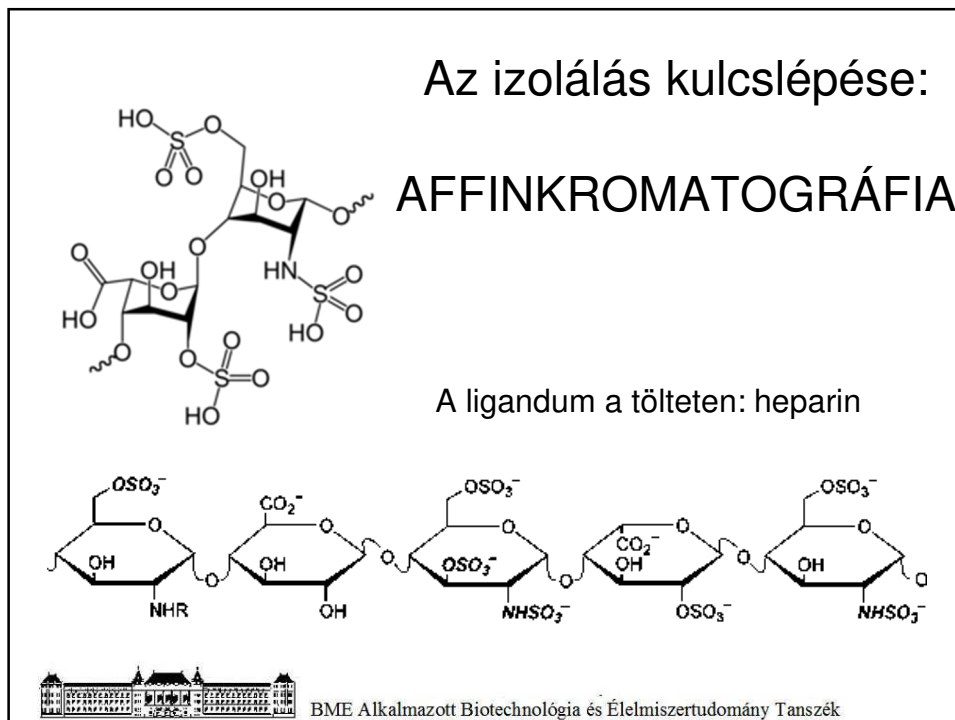
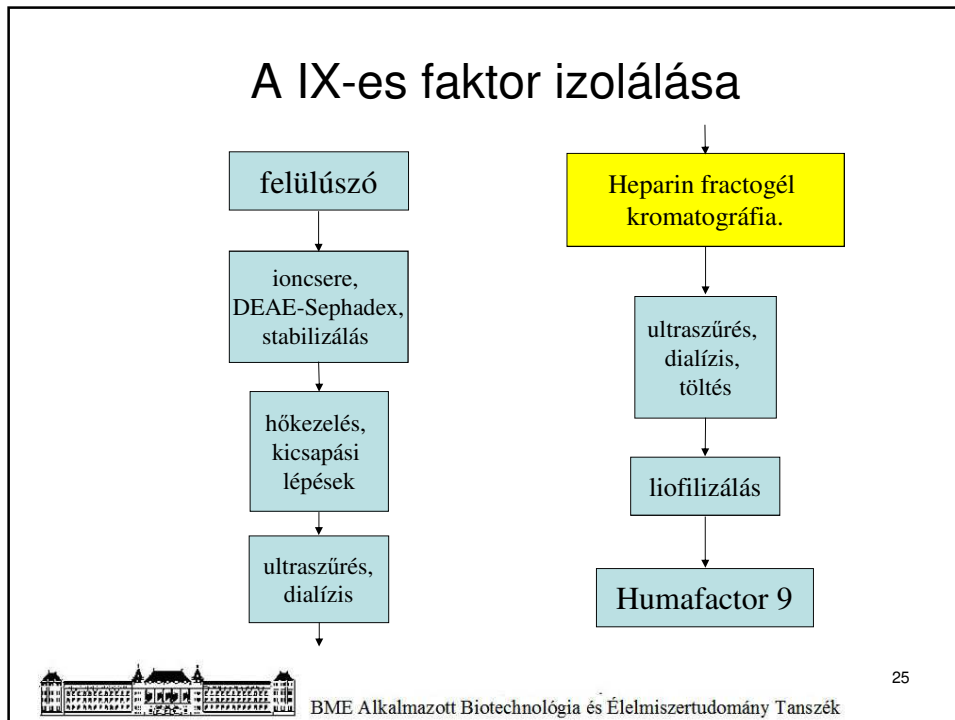
A IX-es faktor génje az X kromoszóma hosszú karján helyezkedik el.

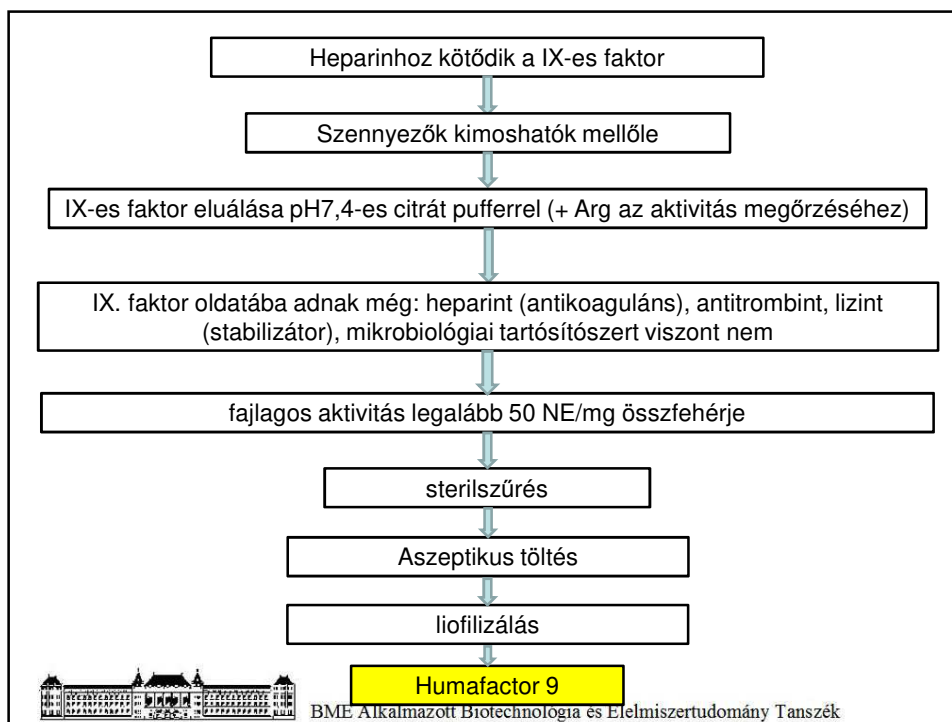
A hemofília recesszív jelleggel öröklődik, tehát a betegség nem expresszálódik, ha a normális allél is jelen van → nemhez kötött betegség, csak férfiakat betegít meg, a nők tünetmentes hordozók.



## A IX-es faktor izolálása







## Alvadásifaktor-termelő üzem

