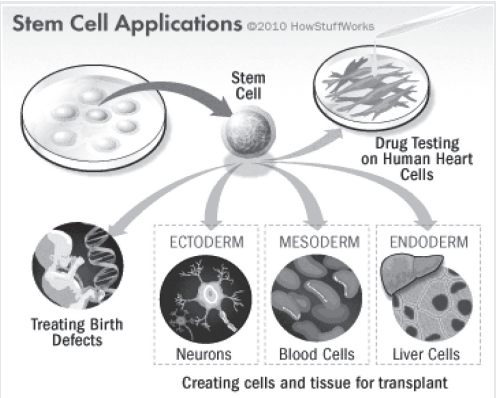
دکتر محمدرضا نهایی (میکروبیولوژیست)
دکتر علی اکبر ابوالفتحی (بیوشیمیست)
دکتر همایون دولتخواه (رزیدنت بیوشیمی بالینی)
نادر نظام دوست شاد باد مشایخ (دانشجوی کارشناسی ارشد میکروبیولوژی)
جواد نورافکن (دانشجوی کارشناسی ارشد بیوشیمی)

گذری بر هماتوپویزیس یا خونسازی

سلول های بنیادی (stem cell)

پس ازتولدانسان، مغز استخوان جایگاه ساخت اریتروسیت ها، گرانولوسیت ها، منوسیت ها و پلاکتها است. لنفوسیت ها افزون بر مغز استخوان و غده تیموس در ارگان های لنفاوی ثانویه نیز ساخته می شوند. بیشتر سلول های بنیادی مغز استخوان از لحاظ شکل ظاهری پیش سازهای قابل تشخیص گرانولوسیت ها یا ارتیروسیت ها هستند، همچنین شمار کمتری دارای پیش سازهای مگاکاریوسیتی، لنفوسیتی و سلول های استرومال هستند. سلول های استرومال شامل سلول های آندوتلیال، فیبروبلاستها، استیوبلاست ها و استیوکلاست ها می شوند. بلاست ها واپسین گروه سلول های بنیادی هماتوپوتیک (HSC) هستند که توانایی تکثیر و تمایز دارند و پروژنیتورها در مرحله اختصاصی از آنها تمایز می یابند.



سلول های بنیادی هماتوپیوتیک و پروژنیتورها

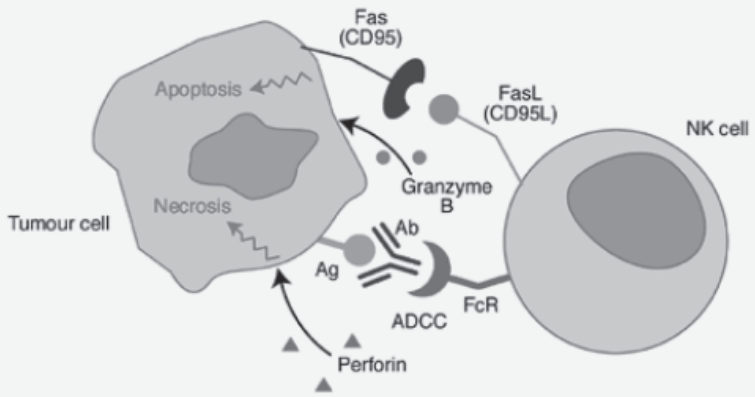
سلول های بنیادی هماتوپویتیک چند توانه ، به پیش سازهای مشترک رده میلویید و رده لنفویید دگرگون می شوند. پیش سازهای مشترک رده میلویید و لنفویید همان پروژنیتورهای آن رده به شمار می آیند. پروژنیتور مشترک رده میلویید به پروژنیتورهای گرانولوسیت / ماکروفاژ و پروژنیتورهای مگاکاریوسیت/ اریتروسیت دگرگون می شود. سپس این سلول هاً پیش سازهای ویژه رده ای گرانولوسیت، ماکروفاژ، پلاکت و اریتروسیت ها را می سازند.

پروژنیتورهای مشترک رده لنفویید به لنفوسیت ها T , B و NKcell دگرگون می شوند. سلولهای HSC انسان CD34 + هستند. یعنی مولکول CD34 را بیان می کنند، اما تهی از آنتی ژنهای MHCII و HLA-DR است.

CD34 گلیکوپروتیینی است که بر روی کروموزوم شماره یک کد می شود، و روی سلولهای بنیادی هماتوپویتیک بیان می شود. همچنین سلول های بنیادی هماتوپویتیک، اندازه ی فراوانی از پروتیین MDR1 را بیان می کند، ولی فاقد مارکرهای متعهدتر رده های دیگر است. یعنی CD38-، CD33-، 1-thy- و CD71- . زودرس ترین سلول پیش ساز شناخته شده یا همان HSC کمتر از 1٪ سلولهای مغز استخوان را تشکیل می دهد. و از نظر شکل مانند بلاست هستند. سلول های HSC همچنین به تعداد کمتر در خون محیطی نیز وجود دارند و با تجویز فاکتورهای رشد مثل G-CSF و برخی عوامل شیمی درمانی سطح آنها در داخل خون محیطی افزایش یافته و برای پیوند مغز استخوان این سلول های بنیادی از داخل خون محیطی جمع آوری می شوند.

متعهد شدن یک رده با بروز سایر مارکرها مثل CD38 در کنار مارکر خاص برای هر رده شناسایی می شود مثلاً مارکر CD71 برای تمایز اریتروییـد، CD33 برای میلوییـد، CD10 برای رده لنفوییـد B و CD7/CD5 برای تمایز رده لنفویید Tبه کار می رود.

نابالغ ترین پیش ساز میلوییـد (CFU-GMME)، یا واحد تشکیل دهنده کلونی گرانولوسیت، اریتروسیت، ماکروفاژ است که شاخص های CD۳۳+ , CD۳۴+ می باشد، که تحت اثر فاکتورهای رشد و سایتوکاین ها به واحد تشکیل دهنده کلونی گرانولوسیت – ماکروفاژ (CFU-GM) و واحد تشکیل دهنده کلونی مگاکاریوسیت –اریتروییـد (CFU-Meg-E) دگرگون می شود.



The natural killer (NK)-cell response to tumour cells

Expert Reviews in Molecular Medicine © 2003 Cambridge University Press

سلول های CFU-GM به واحد تشکیل دهنده کلونی گرانولوسیت یا CFU-G که پیش ساز نوتروفیل و واحد تشکیل دهنده کلونی ماکروفاژ CFU-M که پیش ساز منوسیت – ماکروفاژ و ودندریتیک سل ها است تمایز پیدا می کند.واحد تشکیل دهنده کلونی اریتروسیت – مگاکاریوسیت یا (CFU-Meg-E) به واحد تشکیل دهنده اریتروسیت یا BFU-E و سپس CFU-E، و واحد تشکیل دهنده کلونی مگاکاریوسیت یا CFU-Meg تبدیل می شوند.همچنین پیش سازها ویژه ی سازنده ی سلولهای ایوزینوفیل، بازوفیل و mast cell تمایز می یابند، که در پی به آن می پردازیم.

عوامل رشد خونساز

الف) GM-GSF(فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت – ماکروفاژ): یک فاکتور رشد پان میلویید است که باعث تحریک بیشتر پیش سازها خونی، بویژه رده ی نوتروفیل و منوسیت – ماکروفاژی می شود. این فاکتور یک گلیکوپروتیینی است که روی کروموزوم شماره ۵ کد می شود. از نظر بالینی برای مقابله با نوتروپنی در بیمارانی که پیوند مغز استخوان شده اند، یا تحت شیمی درمانی قرار دارند استفاده می شود. ولی حالت توکسیک داشته و سبب هایپرپلازی میلویید می شود.

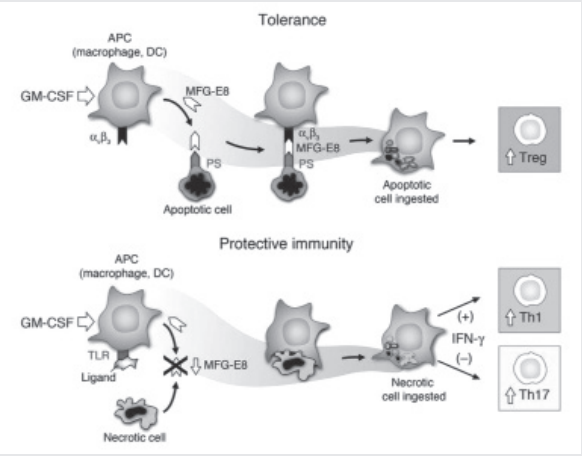
ب)G-CSF (فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت): یک پروتیینی است که روی کروموزوم شماره 17 کد می شود، و سبب تحریک تولید گرانولوسیت و افزایش کارکرد آنها می شود. بیشتر در درمان نوتروپنی استفاده می شود، و مسمومیت کمتری نسبت GM-CSF دارد. از آن برای به حرکت در آوردن سلولهای بنیادی CD34+ به درون خون محیطی نیز استفاده می شود.

ج)M-CSF (فاکتور محرک کلونی منوسیت – ماکروفاژ): به آن CSF-1 یا فاکتور محرک کلونی نیز می گویند. این فاکتور از دو نوع گلیکوپروتیین تشکیل شده که روی بازوی بلند کروموزوم شماره 5 کد می شود. این فاکتور سبب تحریک ماکروفاژ برای ساخت IL1 می شود. رسپتور 1-CSF محصول ژن FMS است که به عنوان یک تیروزین کیناز برای میانجی گری فعالیت سلول عمل می کند.

د)EPO (اریتروپویتین): این فاکتور تکثیر و تمایز و رشد پیش سازهای اریترویید را بر می انگیزد. بیشترین اثر EPO بر روی CFU-E و پرونروموبلاست می باشد. EPO پروتیینی است که روی کروموزوم شماره ۷ کد می شود. بیشتر در کلیه و به اندازه ی کمتر در کبد ساخته می شود، و ساخت تولید آن با هایپوکسی برانگیخته می شود. از EPO نوترکیب برای درمان آنمی همراه با نارسایی کلیوی یا آنمی همراه با نارسایی های مغز استخوان استفاده می شود.

چ)TPO (ترومبوپویتین): یک پلی پپتیدی است که لیگاندی برای محصول پروتوانکوژن C-mpl است. بیشتر، تولید پلاکت ها را تنظیم می کند این فاکتور توسط کبد، کلیه و استرومای مغز استخوان تولید می شود و تکثیر و تمایز پیش سازهای مگاکاریوستی را القاء می کند.

خ)IL-3: یک فاکتور محرک کلونی و چند توانه می باشد که فعالیتش مشابه یا آنالوگ GM-CSF است، اما آستانه ی واکنش آن سطح زودرس تری نسبت به GM-CSF عمل می کند. این پروتیین روی



کروموزوم شـــماره 5 نزدیک ژن GM-CSF کد می شود.

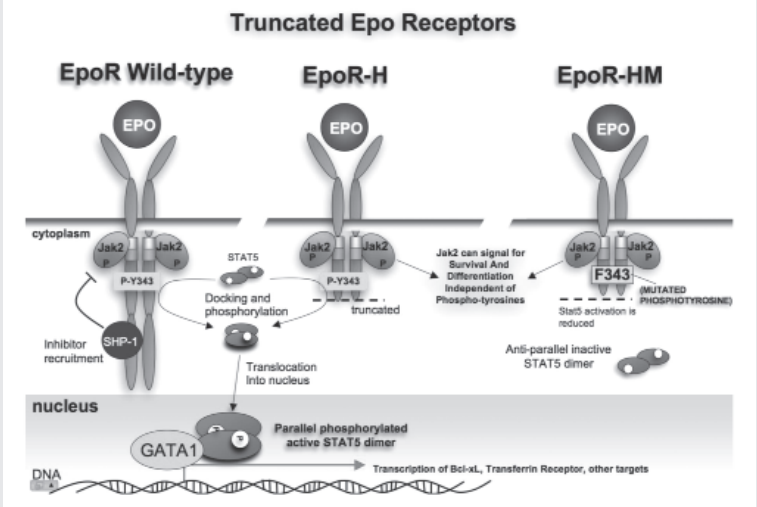
نکتـــه: ژن 3-IL بـــر روی کروموزوم شماره 5 بســـیار نزدیک ژنهای 4-IL, GM-CSF و 5-IL است.

ر)5-IL: این فاکتور سبب تحریک تولید ایوزینوفیل ها می شـــود(مهم ترین عملکرد) و نیز فعالیت ســـلول های T سایتوتوکسیک را افزایـــش می دهـــد. و ایـــن فاکتور روی کروموزوم شماره 5 کد شده و توسط Tcell های فعال شد تولید می شود.

ز)6-IL: باعث تســـهیل و تمایز Bcell ها می شـــود به عنـــوان فاکتور رشـــد برای پلاسماســـل های بدخیم عمل می کند. این فاکتور روی کروموزوم شماره 7 کد می شود.

ه)11-IL: 11-IL با 3-IL جهت تحریک تولید مگاکاریوسیت ها اثر هم افزایی دارند. یک گلیکوپروتیینی است که روی کروموزوم 19 کد می شود و با 4-IL تکثیر سلول بنیادی یا Stem cell را افزایش می دهند.

و)Kit Ligand: لیگانـــد کیـــت، کینازی برای رســـپتور تیروزین کینازی C-kit می باشد. از آن به عنوان (Stem cell factor یا Steel factor) SCF نام می برند که با بسیاری از فاکتورهای دیگر اثر هم افزایی دارد. C-kit بر روی کروموزوم شـــماره ۴ کد می شود ، ولی KL بر روی کروموزوم شـــماره ۱۲ کد می شـــود. KL ســـبب انگیـــزش پیش ســـازهای میلویید، اریتروید و لنفوید می شود.



ن)FLT3 لیگانـــد: لیگانـــد FLT3 ســـلول هـــای پیـــش ســـاز اولیـــه را تحریـــک می کند. یک تیروزین کیناز اســـت که به شیوه ی هم افزایی با دیگر فاکتورهای رشد ســـبب برانگیختن Tcell ,Bcell, Nkcell می شـــود. برخلاف لیگاند FLT3, Kit لیگاند mast cell ها را بر می انگیزد.

نکته: از دیگر تنظیم کننده های HSCها TNF-α و TGF- است. همچنیـــن HSC گیرنده هـــای خانـــواده Notch-۱ و Wnt را بیان می کنند که گمان می رود که در خون ســـازی یا Self-renewal و تمایز دارای اهمیت باشند.

نکته: مهـــم ترین فاکتـــور بـــرای تمایـــز ایوزینوفیل ها 5-IL اســـت. بـــرای تمایـــز بازوفیـــل هـــا 3-IL و KL مهـــم بـــوده ولـــی بـــرای تمایز mast cellها KL برتری دارد.

نکتـــه: نمـــو پیـــش ســـازهای اولیـــه رده اریتروییـــد مثـــل BFU-E مســـتقل از EPO بـــوده، اما تمایـــز متعاقب آن به شـــدت وابســـته به EPO اســـت.همچنین نمـــو مگاکاریوســـیت هـــا وابســـته بـــه TPO بـــه همـــراه سایتوکاین های 6-IL, 3-IL, 11-IL, KL است.

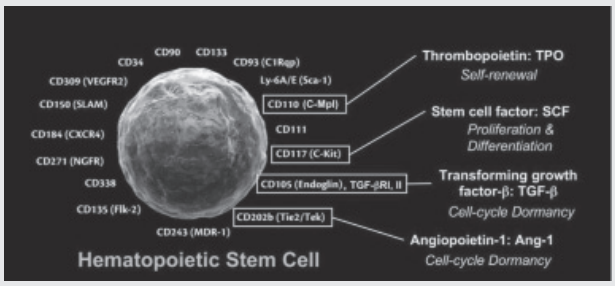
مولکول های چسبان در خونسازی

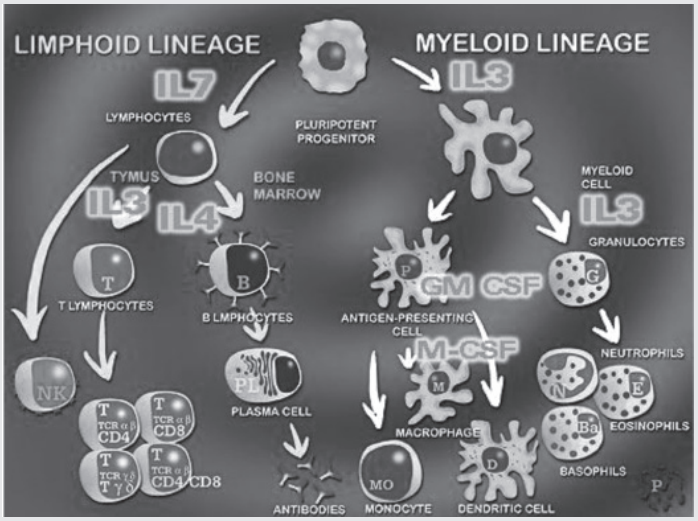
ایـــن مولکول هـــا در تنظیم بســـیاری از کارآیی های برهمکنش میان ســـلول هـــای خونســـاز، فاکتورهـــای رشـــد و ســـلولهای اســـترومال، آندوتلیوم و ماتریکس برون ســـلولی نیاز اســـت. همچنیـــن آنها القاء، تمایـــز و عملکرد ســـلول های خونســـاز را تحت تاثیر قرار مـــی دهند. این مولکولها شـــامل:

1- مولکـــول هـــای چســـبندگی خانـــواده ســـوپر ژن Ig(ایمنوگلوبولینی).

2- انتگرین ها. 3- ســـلکتین ها و 4- مولکول های شـــبه موســـینی اســـت. مولکول های شـــبه موســـینی نماینده خانواده گلیکوپروتیین هایی هســـتند که بر روی بافت خونســـاز بیان می شـــوند.پژوهش ها نشـــان می دهد مولکول CD164 نقـــش مهمـــی در چســـبندگی ســـلول های پیشســـاز خونســـاز به سلول های استرومال مغز استخوان ایفا می کند.

بســـیاری از اجـــزای ماتریکس بـــرون ســـلولی با گیرنـــده های روی ســـلول های خونســـاز کارایـــی دو ســـویه دارند ، کـــه شـــامل فیبرونکتین،





ترومبواسپوندین، اسیدهیالورونیک، لامینین و هپاران سولفات هستند. CD44 گیرنده اسیدهیالورونیک است که بر روی تمام لکوسیت ها بیان می شود. این گیرنده برای گرانولوپویز زودرس و نیز تردد لنفوسیت های بالغ مورد نیاز است. گروه دیگری از ترکیبات مثل کموکاین ها در تنظیم و تردد و لانه گزینی سلولهای خونی نقش مهمی دارند. مثل کموکاین CXCL12(یا 1-SDF) که توسط سلولهای استرومال مغز استخوان و سلول های آندوتلیوم میکرواسکولار بیان شده و HSC که کموکاین رسپتور CXCR4 را بیان می کند گیرنده CXCL12 است.

برهمکنش بین CXCL12 و CXCR4 در پیوند HSC نقش مهمی دارد و G-CSF حرکت HSCها را به دلیل کاهش فعالیت CXCL12 و CXCR4 القاء می کند.

بافت خونساز (خونسازی جنینی و رویانی)

در آغاز ماه نخست زندگی پیش از تولد سلول های خونی خارج از رویان در مزانشیم کیسه زرده در محلی به نام جزایر خونی به وجود می آیند. این سلولها بیشتر اریتروبلاست های اولیه هستند که بزرگ و مگالوبلاست بوده و در درون عروق ایجاد می شوند و هسته دار نیز است.در هفته ششم، خونسازی در کبد آغاز شده و این عضو، اندام اصلی خونساز در آغاز و اواسط زندگی جنینی است. اریتروبلاست های که در این مرحله تولید می شوند اریتروبلاست های پایانی بوده که به RBCهای بی هسته دگرگون می شوند. اینها در کبد و خارج از عروق تشکیل می شوند.در این مرحله گرانولوپویز و مگاکاریوپویز نیز به میزان کمتری وجود دارد. در میانه زندگی جنینی طحال و تا حد کمتری گره های لنفاوی نقش جزیی در خونسازی دارند اما نقش کبد همچنان فراگیر است.

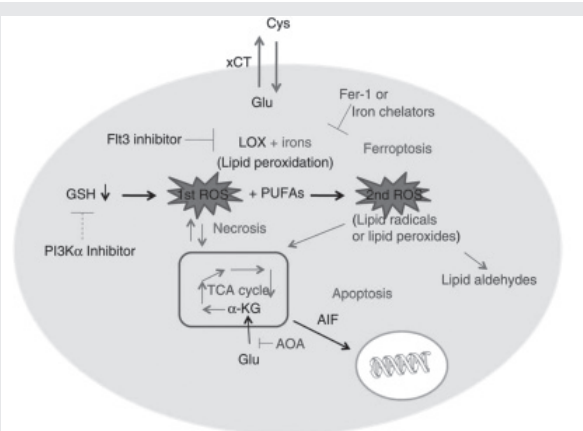
پس از میانه های زندگی جنینی مغز استخوان به عنوان جایگاه تولید سلول های خونی روز به روز نقش مهم تری پیدا می کند.

خونسازی پس از تولد

مدت کوتاهی پس از تولد خونسازی در کبد پایان می یابد و مغز استخوان تنها جایگاه تولید اریتروسیت ها گرانولوسیت ها، پلاکت ها می شود و سلول های بنیادی خونساز و سلول های متعهد در مغز استخوان باقی می ماند. در زمان تولد کل فضای مغز استخوان با مغز استخوان قرمز اشغال می گرد.

با رشد در دوران نوزادی این فضا کوچکتر شده و مابقی فضا از آدیپوسیت ها پر می شود. در دوران کودکی تنها استخوانهای پهن(جمجمه، مهره ها، قفسه، شانه و لگن) و قسمتهای پروگزیمال استخوانهای دراز جایگاه تشکیل سلول های خونی هستند.

گردش خون مغز استخوان به صورت بسته بوده یعنی سرخرگهای منشعب از سرخرگهای طولی – مرکزی مستقیماً به سینوسهای دراز سیاهرگی متصل می شوند و سرانجام در رگهای طولی مرکزی خالی می گردند. آندوتلیوم پهن شده سینوسی به وسیله سلولهای فیبروبلاستی و

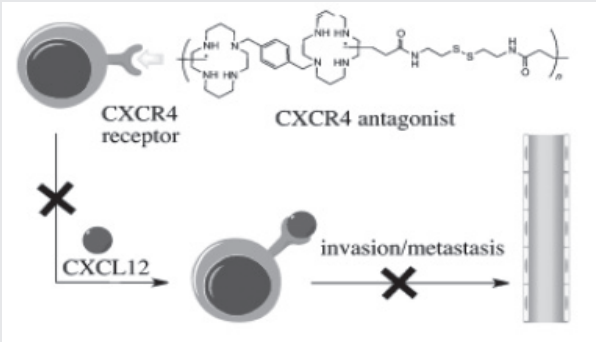


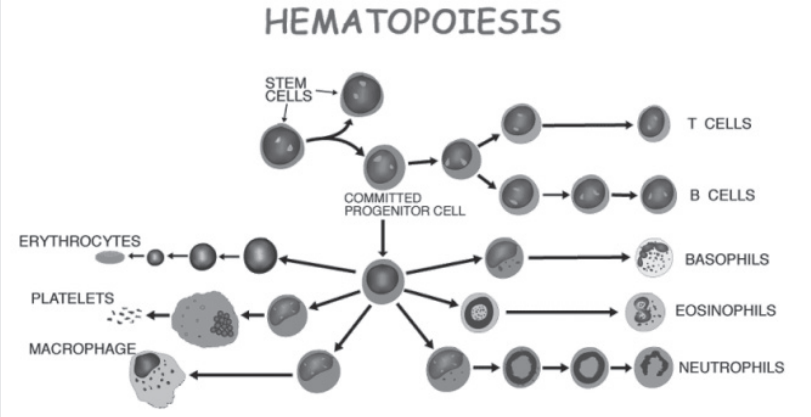
فیبرهای رتیکولار پوشانده شده و شبکه حمایت از استرومای مغز استخوان را تشکیل می دهند.

سنتز اریتروسیت ها

اریتروسیت ها وسیله جابجایی هموگلوبین (Hb) هستند که در پیش ساز اریتروییدی تولید می شوند. اولین پیش ساز اریتروید قابل شناسایی پرونروموبلاست است که سلولی با قطر ۲۰μm و بزرگترین پیش ساز اریتروید است. دارای الگوی کروماتین یکنواخت ظریف بوده و یک یا چند هستک دارد. این سلول فاقد گرانول می باشد.پس از پرونروبلاست دومین سلول بازوفیلیک نروموبلاست است که تا حدی کوچکتر بوده و کروماتین آن الگوی چرخ درشکه ای را دارد. هستک وجود دارد ولی بیشتر دیده نمی شود و سیتوپلاسم به علت وفور RNA به شدت بازوفیلیک است. سلول پسی پلی کروماتوفیلک نرموبلاست است که به علت ظهور و تولید مداوم Hb در سیتوپلاسم آن اصطلاح پلی کرومازی یا ترکیبی از رنگ قرمز Hb با رنگ آبی RNA است.

پس از آخرین تقسیم میتوز سلول اورتوکروماتوفیلیک نروموبلاست ایجاد می شود که توانایی میتوز ندارد. دارای هسته فشرده شده و پیکنوتیک





است. با انقباضات صورت گرفته هسته از اورتوکروماتوفیلیک نروموبلاست خارج شده و سلول رتیکولوسیت ایجاد می شود و پس از ۲-۱ روز در خون محیطی رتیکولوسیت ها بالغ شده و RBC نامیده می شوند.

نکته: پرونرموبلاست و بازوفیلیک نرموبلاست بالاترین محتوی RNA را دارند، از مرحله ارتوکروماتوفیلیک سنتز RNA تدریجاً کاهش می یابد. در رتیکولوسیت با اینکه سلول فاقد هسته بوده و RNA سازی رخ نمی دهد ولی با RNA باقی مانده از قبل، سنتز Heme و پروتیین در رتیکولوسیت رخ می دهد.

نکته: در طی بلوغ نروموبلاستی از هر پرونرموبلاست ۱۶ رتیکولوسیت ایجاد می شود.

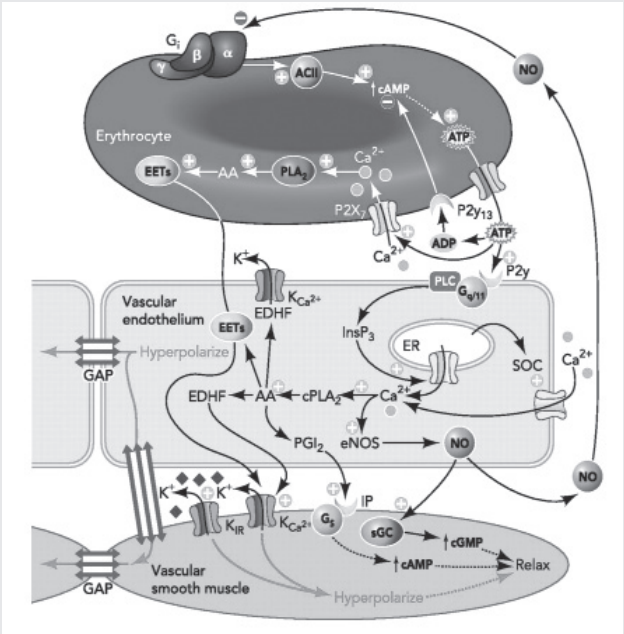
بلوغ مگالوبلاستی

بلوغ غیرطبیعی پیش سازهای اروتیروید که در نقایص ویتامین B12 یا اسیدفولیک رخ می دهد بلوغ مگالوبلاستیک می نامند و به سلولهای ارتیروید غیرطبیعی مگالوبلاست گویند. این امر به دلیل اختلال و عدم توانایی سلول در تولید و سنتز DNA بوده که سبب می شود فازهای بین میتوزی طولانی گشته و بلوغ هسته عقب تر از بلوغ سیتوپلاسمی شود(جدایی هسته ای- سیتوپلاسمی)

نکته: در بلوغ مگالوبلاستی کاریوکسی یا قطعه قطعه شدن هسته و شکسته شدن آن و اجسام هاول جولی بیشتر مشاهده می شود. همچنین بلوغ مگالوبلاستی به موازات بلوغ نرموبلاستی است.

کنترل سنتز اریتروسیت ها

افزایش تولید اریتروسیت ها زمانی رخ می دهد که انتقال اکسیژن به بافت ها مختل شود مانند آنمی ها، اختلالات قلبی -ریوی و فشار پایین اکسیژن در ارتفاعات. در عوض کاهش تولید اریتروسیت ها زمانی رخ می دهد که فرد در معرض فشار بالای اکسیژن بوده یا خون زیادی به



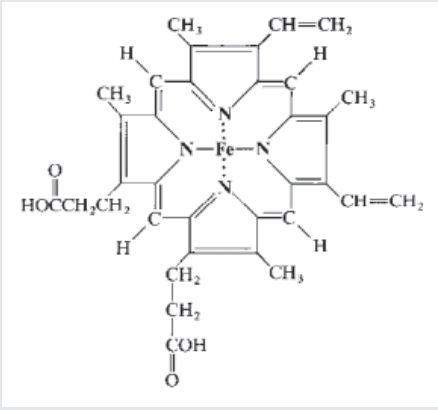
فرد تزریق شود.

افینیتی یا میل Hb به O2 به واسطه غلظت 2 و 3 -دی فسفوگلیسرات در RBCها تنظیم می شود این ترکیب با زنجیره گلوبین احیاء شده ترکیب شده و میل ترکیبی آن را برای O2 کاهش می دهد. در نواحی هایپوکسیک که O2 از Hb بداخل بافت حرکت می کند مقدار Hb احیاء شده در RBC افزایش یافته و به DPG–2.3 بیشتری متصل شده و باعث کاهش میل ترکیبی O2 می شود. اگر هایپوکسی ادامه یابد کاهش DPG-2,3 آزاد منجر به افزایش گلیکولیز و تولید بیشتر DPG-2,3 و کاهش مداوم میل ترکیبی Hb به O2 می شود.هایپوکسی بافتی تشکیل EPO را از طریق تولید فاکتور (1-Hypoxia inducible factor) HIF القاء می کند. 1-HIF یک هتروررایمر است که شامل زیر واحدهای است که زیر واحد به وسیله هایپوکسی تنظیم می شود. تحت شرایط فشار O2 طبیعی 1-HIF در پروتیوزوم تجزیه می شود اما تحت شرایط هایپوکسی ثابت می ماند.

EPO اثر خود را از طریق کوتاه کردن زمان تولید نورموبلاستها و از طریق تسریع در رهاسازی رتیکولوسیت ها در خون می گذارد که نتیجه آن افزایش تعداد نورموبلاستها مغز استخوان با نسبت طبیعی انواع سلولی است که به آن وضعیت هایپرپلاری نورموبلاستیک می گویند.افزایش بیان سلولی 1-HIF به صورت غیرطبیعی ناشی از موتاسیون در ژن von Hippel lindua حاصل می شود. محصول ژن VHL در تجزیه 1-HIF نقش داشته و این حالت منجر به افزایش سطح EPO شده و یک فرم اتوزومال مغلوب از پلی سایتمی ارثی معروف به پلی سایتمی Chuvash را ایجاد می کند.مقدار افزایش یافته EPO در بیماران مبتلا به پلی سایتمی ثانیه و در آنمی آپلاستیک مشاهده می شود در حالی که سطوح کاهش یافته آن درافراد طبیعی پس از انتقال خون و در پلی سایتمی اولیه(پلی سایتمی ورا) دیده می شود. Ab (آنتی بادیهای) ضد EPO در آپلازی خالص RBC و در SLE(لوپوس) دیده شده است.

سنتز هموگلوبین

سنتزHeme در بسیاری از سلولهای بدن بجز اریتروسیت ها بالغ دیده شده و به مقدار زیاد در پیش سازهای اریتروییـد رخ می دهد. پیش ساز سنتز Heme سوکسینیل کوآنزیم A و گلیسین است که با هم ترکیب شده و اسید ناپایدار و حدواسط – آمینو کتوآدیپک اسید را ایجاد می کند که این ترکیب به سرعت به اسید -آمینولولینک (γ-ALA) دکربوکسیله می شود. کوآنزیم این واکنش دکربوکسیلاسیون vitB۶ یا پیرودوکسال فسفات بوده و در میتوکندری رخ می دهد. ALA به طور طبیعی به مقدار کم از ادرار دفع می شود ولی در مسمومیت با سرب میزان دفع آن افزایش می یابد.دو مولکول ALA با هم ادغام شده و تحت اثر آنزیم ALA دهیدراتاز پورفوبیلینوژن منوپیرول را تشکیل می دهند. پورفوبیلینوژن نیز به طور طبیعی به مقدار کم از ادرار دفع می شود ولی در پورفیریایی دوره ای حاد (AIP) به مقدار زیاد در ادرار ظاهر می شود که با واکنش رنگی معرف آلدهیدی ارلیخ قابل تشخیص است.پروتوپورفیرین از محصولات نهایی سنتز Heme به طور طبیعی در RBCهای بالغ یافت می شود ولی در مسمومیت با سرب و در آنمی فقر آهن میزان پرتوپورفیرین آزاد اریتروسیتی (FEP) افزایش می یابد. مرحله نهایی سنتز Heme اضافه شدن Fe به وسیله آنزیم فروشلاتاز در داخل پروتوپورفیرین است تا نیمه کامل شده heme را تشکیل دهد.



سنتز گلوبین

سنتز گلوبین در سیتوپلاسم نورموبلاستها و رتیکولوسیت ها رخ می دهد. از آنجا که رتیکولوسیت می تواند Hb را حداقل ۲ روز پس از فقدان هسته نیز سنتز کنند به نظر می رسد mRNA هموگلوبین پایدار است. کنترل سنتز Heme در وهله اول از طریق فعالیت Heme از طریق اثر آن بر روی آنزیم ALA سنتاز اعمال می شود.

ساختار و عملکرد Hb

در مولکول Hb یک گروه Heme به درون یک پاکت هیدروفوبیک زنجیره پلی پپتیدی چین خورده اضافه می شود. HbA طبیعی بالغین شامل 4 گروه heme و 4 زنجیره پلی پپتیدی (2 زنجیره و 2 زنجیره) است. اتم های Fe فروس در مولکول heme دارای 6 پیوند هستند که 4 پیوند خود را با نیتروژن های حلقه پیرول و 1 پیوند خود را با نیتروژن ایمیدازول اسید آمینه هیستیدین و یک پیوند خود را به طور برگشت پذیر با O2 برقرار می کنند.منحنی سیگموییدی تجزا یا تفکیک O2 از Hb میل ترکیبی Hb به O2 را منعکس می کند. در بافت ها، تبدیل HbO2 (اکسی هموگلوبین) به Hb احیاء، کاهش PH، افزایش دما، اتصال 3-DPGو2 بیشتر به Hb منجر به شیفت منحنی به سمت راست می شود و باعث آزاد شدن O2 از Hb می شود.

CO۲ هم در اریتروسیت ها و هم در پلاسما جابجا می شود اما بیشتر آن به شکل بیکربنات است. اما بخش کمی از CO۲ در RBC حل شده و به گروه آمین Hb به صورت CO۲- کربامینو می پیوندد.تبدیل دی اکسیدکربن به بیکربنات در RBCهای بستر مویرگی بافت و واکنش عکس آن توسط آنزیم کربنیک انیدراز کاتالیز می شود.

تخریب اریتروسیت ها

با پیر شدن RBC فعالیت آنزیم های گلیکولاتیک کاهش می یابد. RBCهای پیرتر نسبت به RBCهای جوانتر مساحت کمتر و MCHC بیشتری دارند. همچنین RBCهای پیر اسید سیالیک غشای سطح خود را از دست داده و یک آسیالو گلیکوفورین ظاهر می سازند. این آسیالوگلیکوفورین به عنوان Ag پیری شناخته شده و بر علیه آن Auto Ab(اتو آنتی بادی) ساخته می شود. پس از اتصال Auto Ab به آن سلول توسط سیستم رتیکولوآندوتلیال طحال از گردش خون حذف می شود. هر ثانیه حدود ۳ میلیون RBC به طور طبیعی از خون حذف می شود و بدون اینکه مدرک آشکاری مبنی بر اریتروفاگوسیتوز موجود باشد.

تخریب Hb

پس از حذف RBC از گردش خون Hb درون ماکروفاژهای سیستم RE به سه جز شکسته می شود که شامل آهن، پروتورپورفیرین، گلوبین است.آهن ذخیره می شود. گلوبین تجزیه شده و به ذخیره آمینواسیدی باز می شود و در مقابل حلقی پروتوپورفیرین از هم جدا شده و به بیلی روبین تبدیل می شود و از بدن دفع می شود. در ماکروفاژها پروتوپورفیرین از محل پل - متن توسط آنزیم هم اکسیداز شکسته می شود و یک مول CO و یک مول بیلی وردین حاصل می شود. CO در خون به صورت HbCo(کربوکسی هموگلوبین) ظاهر شده و از طریق بازدم دفع می شود ولی بیلی وردین در ماکروفاژها به بیلی روبین احیا می شود و بیلی روبین توسط آلبومین پلاسما به کبد منتقل می شود.

بیلی روبین در کبد با اسید گلوکورونیک کونژگه می شود و از طریق صفرا دفع می شود. در داخل روده تجزیه بیلی روبین توسط باکتری ها صورت گرفته و بیلی روبین به اوروبیلینوژن، مزو بیلی روبینوژن و استرکوبیلینوژن تبدیل می شود، ترکیباتی که در کل اوروبیلینوژن ها نامیده می شوند. از تخمین CO، HbCO یا اوروبیلینوژن مدفوع می توان جهت اندازه گیری تخریب تام هموگلوبین استفاده کرد.در آنمی آپلاستیک بخاطر کاهش Hb و کاهش تولید RBC دفع اوروبیلینوژن کاهش می یابد. ولی در آنمی همولایتیک مقدار اوروبیلینوژنها افزایش می یابد. در افراد نرمال90-80% از رنگدانه صفراوی دفع شده به صورت اوروبیلینوژن مدفوع از تخریب RBC پیر که 120 روز عمر کرده اند حاصل می شود.20-10% از رنگدانه صفراوی از تخریب heme غیرهموگلوبینی تشکیل شده در کبد و نیز heme تازه تشکیل شده در مغز استخوان است. این Heme ناشی از قطعات سیتوپلاسم اورتوکروماتوفیلیک نرموبلاست می باشد که در طی فرآیند خروج هسته تخریب شده است.در بیماریهای خاص مثل تالاسمی، آنمی مگالوبلاستیک، آنمی مقاوم به درمان و پورفیریای اریتروپوییتیک مقادیر رنگدانه های صفراوی به طور قابل ملاحظه ای افزایش می یابند.

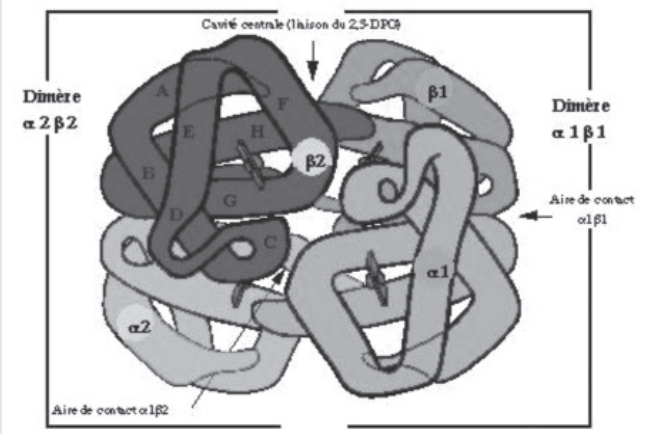
نکته: به تخریب Hb داخل مدولار که هیچگاه در اریتروسیت های

در گردش ظاهر نمی شود اریتروپویز غیر موثر گویند.

آنمی زمانی رخ می دهد که حذف اریتروسـیت ها از خون افزایش یافته و نتوان آن را توسط افزایش تولید جبران کرد یا زمانی که رهاسازی اریتروسـیت ها به خون کاهش یابد ایجاد می شـود. هنگامی که آنمی گسترش یابد هایپوکسی بافتی منجر به افزایش سطح EPO پلاسما شده و حاصل سـبب هایپرپلازی نورموبلاسـتی می شود. در افراد سالم مغز اسـتخوان هنگام تحریک شدید تولید اریتروسیت ها را ۸-۶ برابر حالت طبیعی افزایش می دهد.

نکته: جهت ارزیابـی اریتروپویزیس تام، موثر و غیرموثر از باز گردش آهن پلاسـما از سطح سرم و سرعت برداشـت آهن رادیواکتیو تزریق شده به پلاسما استفاده می شود. چون 30-20% آهن در خون سازی استفاده نمی شود و به طور عمده توسط کبد برداشت می شـود ولی 75-70% باقیمانده توسط سلول های خونساز برداشته می شود.

نکتـه: برای ارزیابی تخریب کل اریتروسـیت ها یـا Hb از تعیین اوروبیلینوژن مدفوع که تخمینی از دفع تام پیگمانهای صفراوی ناشی از محصولات شکستن heme هستند استفاده می شود.



منابع:

1-Hoffbrand,Allan Victor text book medical hematologhy 6th edition 2011.
2-Henry & Dayvidson hematologhy text book 2010.

3-Rabins medical Patologh y text book 7th editaion 2012.
4-Teatz Biochemistry t ext book editaion 2009.
5-Mc grow biologhy in texas medical university text book for student.
6-Kobay immunuloghy original text book 4th editation 2008.
7-Emery medical Genetics original text book 12th editation 2009.