

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 هماتوپویتیک و پروژنیورها

سلول های بنیادی هماتوپویتیک چند تانه ، به پیش سازهای مشترک رده میلویید و رده لنفویید دگرگون می شوند. پیش سازهای مشترک رده میلویید و لنفویید همان پروژنیورهای آن رده به شمار می آیند. پروژنیوتور مشترک رده میلویید به پروژنیوتورهای گرانولوسیت / ماکروفاژ و پروژنیوتورهای مگاکاریوسیت / اریتروسیت دگرگون می شود. سپس این سلول ها^۱ پیش سازهای ویژه رده ای گرانولوسیت، ماکروفاژ، پلاکت و اریتروسیت ها را می سازند.

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

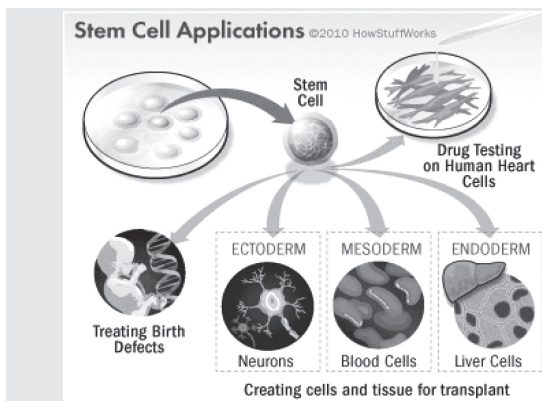
CD34 گلیکوپروتئینی است که بر روی کروموزوم شماره یک کد می شود، و روی سلولهای بنیادی هماتوپویتیک بیان می شود. همچنین سلول های بنیادی هماتوپویتیک، اندازه ی فراوانی از پروتئین MDR1 را بیان می کند، ولی فاقد مارکرهای متعددیتر رده های دیگر است. یعنی CD33، -CD38، -1-thy و CD71- . زودرس ترین سلول پیش ساز شناخته 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 اریتریوید، CD33 برای میلویید، CD10 برای رده لنفویید B و CD7/CD5 برای تمایز رده لنفویید T به کار می رود.

نابالغ ترین پیش ساز میلویید (CFU-GMME)، یا واحد تشکیل دهنده کلونی گرانولوسیت، اریتروسیت، ماکروفاژ است که شاخص های CD33 + , CD34 + 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 - اریتریوید (CFU-Meg-E) دگرگون می شود.

سلول های بنیادی (stem cell)

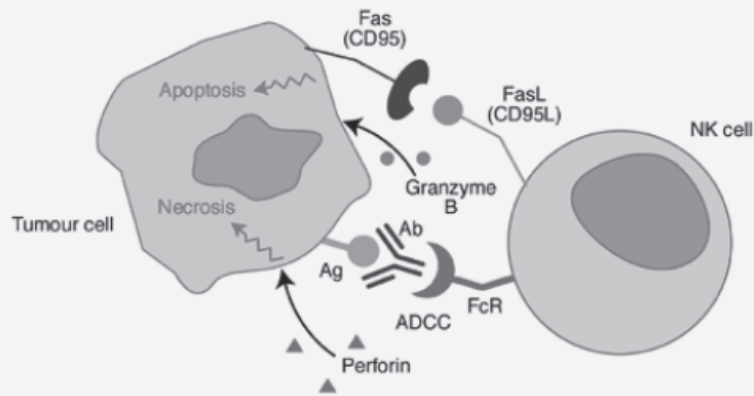
پس از تولد انسان، مغز استخوان، جایگاه ساخت اریتروسیت ها، گرانولوسیت ها، منوسیت ها و پلاکتها است. لنفوسیت ها افزون بر مغز استخوان و غده تیموس در ارگان های لنفاوی ثانویه نیز ساخته می شوند. بیشتر سلول های بنیادی مغز استخوان از لحاظ شکل ظاهری پیش سازهای قابل تشخیص گرانولوسیت ها یا اریتروسیت ها هستند، همچنین 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 هماتوپویتیک (HSC) هستند که توانایی تکثیر و تمایز دارند و پروژنیوتورها در مرحله اختصاصی از آنها تمایز می یابند.



د) EPO (اریتروپویتین): این فاکتور تکثیر و تمایز و رشد پیش سازهای اریتروئید را بر می انگیزد. بیشترین اثر EPO بر روی CFU-E و پرونروموبلاست می باشد. EPO پروتئینی 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 تانه 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 پروتئین روی



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 دندریتیک 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-CSF (فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت - ماکروفاژ):

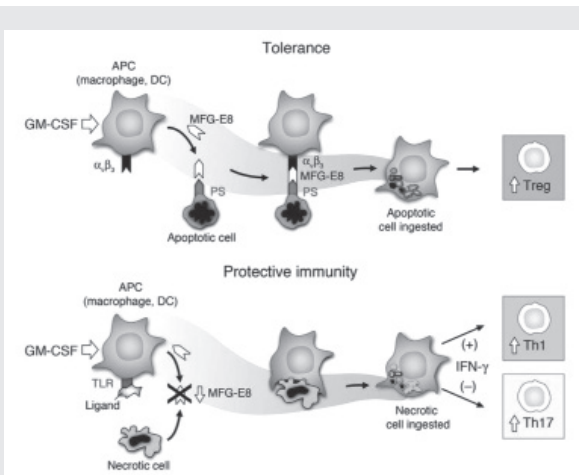
یک فاکتور رشد پان میلوئید است که باعث تحریک بیشتر پیش سازها خونی، بویژه رده ی نوتروفیل و منوسیت - ماکروفاژی می شود. این فاکتور یک گلیکوپروتئینی است که روی کروموزوم شماره ۵ کد می شود. از نظر بالینی برای مقابله با نوتروپنی در بیمارانی که پیوند مغز استخوان شده اند، یا تحت شیمی درمانی قرار دارند استفاده می شود. ولی حالت توکسیک داشته و سبب هایپرپلازی میلوئید می شود.

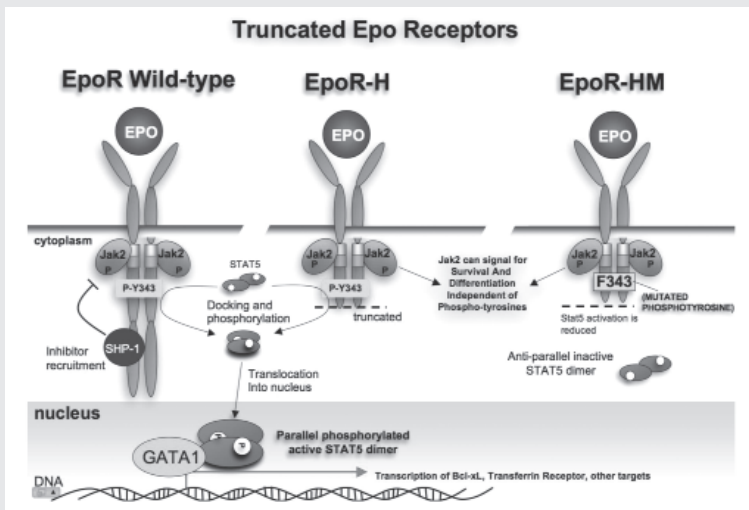
ب) G-CSF (فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت): یک پروتئینی است که

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 به 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 گلیکوپروتئین 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.





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

نکته: ژن IL-3 بر روی کروموزوم شماره 5 بسیار نزدیک ژنهای IL-4, GM-CSF و IL-5 است.

IL-5: این فاکتور سبب تحریک تولید ایوزینوفیل ها می شود (مهم ترین عملکرد) و نیز فعالیت سلول های T سایتوتوکسیک را افزایش می دهد. و این فاکتور روی کروموزوم شماره 5 کد شده و توسط Tcell های فعال شد تولید می شود.

IL-6: باعث تسهیل و تمایز Bcell ها می شود به عنوان فاکتور رشد برای پلاسماسل های بدخیم عمل می کند. این فاکتور روی کروموزوم شماره 7 کد می شود. **IL-11:** با IL-3 جهت تحریک تولید مگاکاریوسیت ها اثر هم افزایی دارند. یک گلیکوپروتئین است که روی کروموزوم 19 کد می شود و با IL-4 تکثیر سلول بنیادی یا Stem cell را افزایش می دهند.

و) **Kit Ligand:** لیگاند کیت، کینازی برای رسپتور تیروزین کینازی C-kit می باشد. از آن به عنوان (Stem cell factor) SCF یا Steel factor نام می برند که با بسیاری از فاکتورهای دیگر اثر هم افزایی دارد. C-kit بر روی کروموزوم شماره 4 کد می شود، ولی KL بر روی کروموزوم شماره 12 کد می شود. KL سبب انگیزش پیش سازهای میلوئید، اریتروئید و لنفویید می شود.

FLT3 لیگاند: FLT3 سلول های پیش ساز اولیه را تحریک می کند. یک تیروزین کیناز است که به شیوه ی هم افزایی با دیگر فاکتورهای رشد سبب برانگیختن Tcell, Bcell, Nkcell می شود. برخلاف لیگاند FLT3, Kit لیگاند mast cell ها را بر می انگیزد.

نکته: از دیگر تنظیم کننده های HSCها TNF- α و TGF- β است. همچنین HSC گیرنده های خانواده Notch-1 و Wnt را بیان می کنند که گمان می رود که در خون سازی یا Self-renewal و تمایز دارای اهمیت باشند.

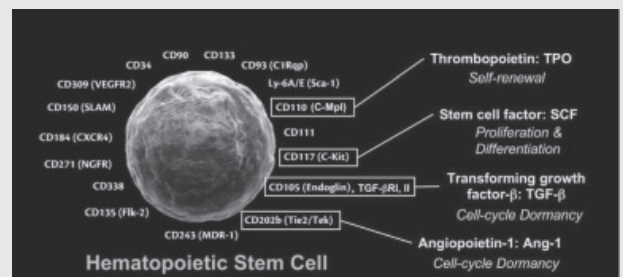
نکته: مهم ترین فاکتور برای تمایز ایوزینوفیل ها IL-5 است. برای تمایز بازوفیل ها IL-3 و KL مهم بوده ولی برای تمایز mast cell ها KL برتری دارد.

نکته: نمو پیش سازهای اولیه رده اریتروئید مثل BFU-E مستقل از EPO بوده، اما تمایز متعاقب آن به شدت وابسته به EPO است. همچنین نمو مگاکاریوسیت ها وابسته به TPO به همراه سایتوکاین های IL-6, IL-3, IL-11, KL است.

مولکول های چسبان در خونسازی

این مولکول ها در تنظیم بسیاری از کارآیی های برهمکنش میان سلول های خونساز، فاکتورهای رشد و سلولهای استرومال، آندوتلیوم و ماتریکس برون سلولی نیاز است. همچنین آنها لقاء، تمایز و عملکرد سلول های خونساز را تحت تاثیر قرار می دهند. این مولکولها شامل: 1- مولکول های چسبندگی خانواده سوپر ژن Ig (ایمنوگلوبولینی). 2- انتگرین ها. 3- سلکتین ها و 4- مولکول های شبه موسینی است. مولکول های شبه موسینی نماینده خانواده گلیکوپروتئین هایی هستند که بر روی بافت خونساز بیان می شوند. پژوهش ها نشان می دهد مولکول CD164 نقش مهمی در چسبندگی سلول های پیشساز خونساز به سلول های استرومال مغز استخوان ایفا می کند.

بسیاری از اجزای ماتریکس برون سلولی با گیرنده های روی سلول های خونساز کارایی دو سویه دارند، که شامل فیرونکتین،

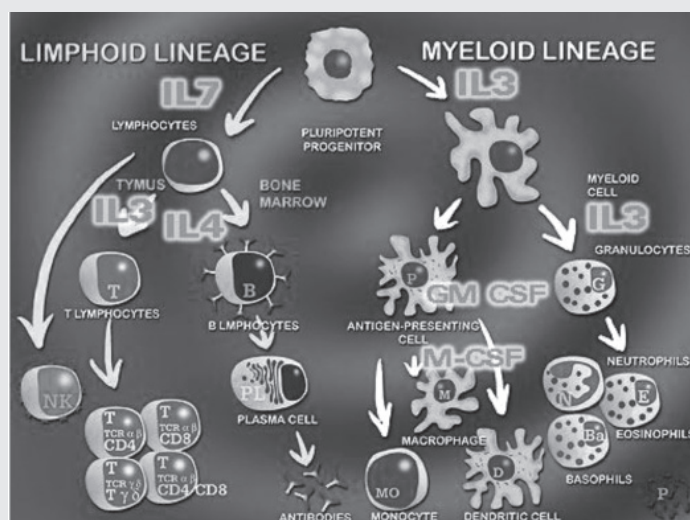


خونسازی پس از تولد

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 گردد.

با رشد در دوران نوزادی این فضا کوچکتر شده و مابقی فضا از آدیپوسیت ها پر می شود. در دوران کودکی تنها استخوانهای پهن (جمعیه، 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

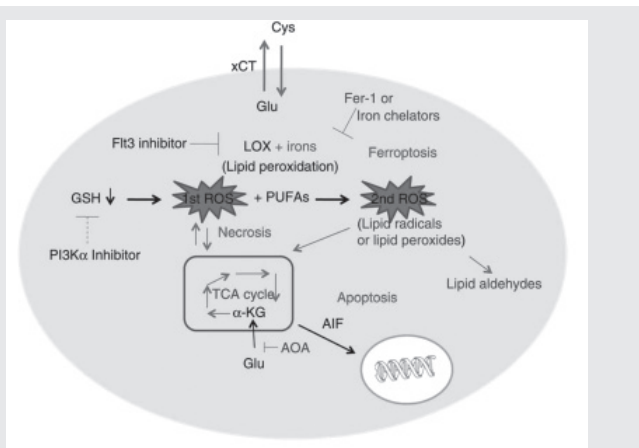


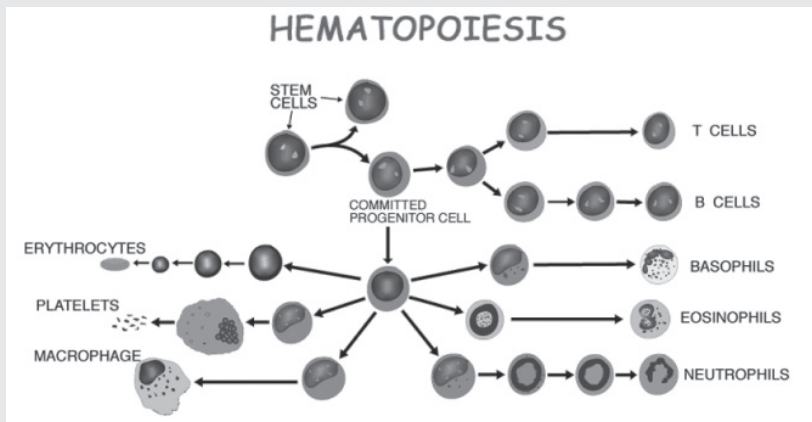
ترومبواسپوندین، اسیدهیالورونیک، لامینین و هیپاران سولفات هستند. CD44 گیرنده اسیدهیالورونیک است که بر روی تمام لکوسیت ها بیان می شود. این گیرنده برای گرانولوپویز زودرس و نیز تردد لنفوسیت های بالغ مورد نیاز است. گروه دیگری از ترکیبات مثل کموکاین ها در تنظیم و تردد و لانه گزینی سلولهای خونی نقش مهمی دارند.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





فیبرهای رتیگولار 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 اریترویید قابل شناسایی پرونرموبلاست است که سلولی با قطر $20\mu\text{m}$ و بزرگترین پیش ساز اریترویید است. دارای الگوی کروماتین یکنواخت ظریف بوده و یک یا چند هستک دارد. این سلول فاقد گرانول می باشد. پس از پرونرموبلاست دومین سلول بازوفیلیک نرموبلاست 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 کروماتوفیلیک 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 نرموبلاست ایجاد می شود که توانایی میتوز ندارد. دارای هسته فشرده شده و پیکنوتیک

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

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

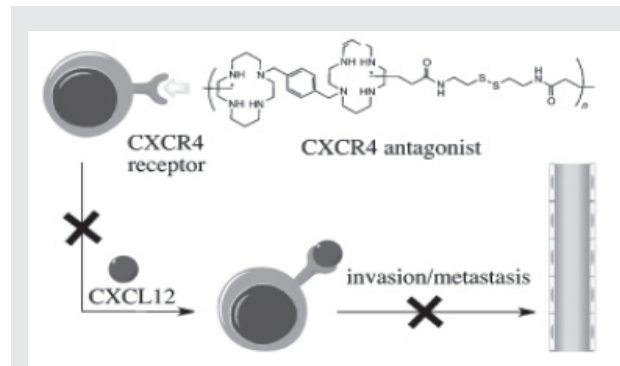
نکته: در طی بلوغ نرموبلاستی از هر پرونرموبلاست ۱۶ رتیگولوسیت ایجاد می شود.

بلوغ مگالوبلاستی

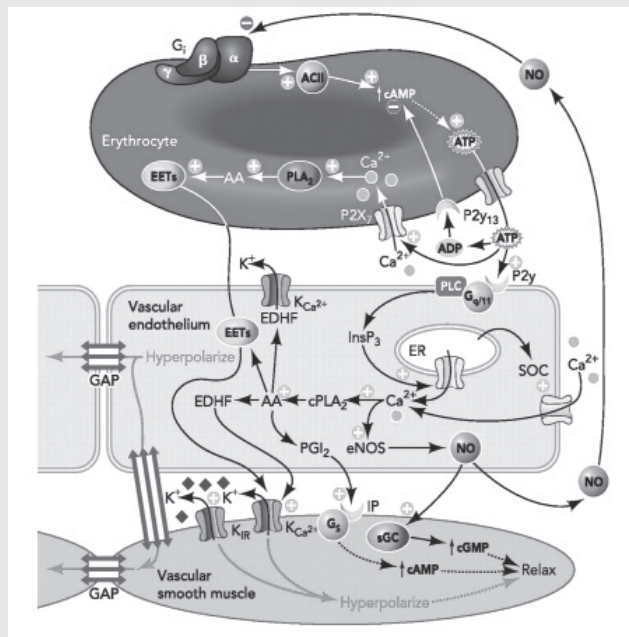
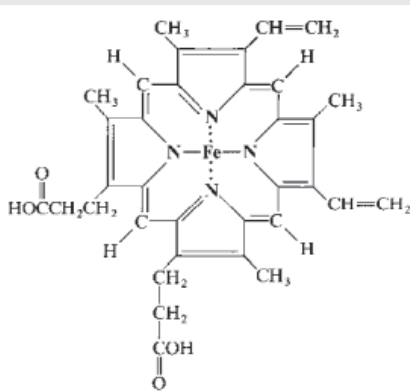
بلوغ غیرطبیعی پیش سازهای اریترویید که در نقایص ویتامین B12 یا اسیدفولیک رخ می دهد بلوغ مگالوبلاستی می نامند و به سلولهای اریترویید غیرطبیعی مگالوبلاست گویند. این امر به دلیل اختلال و عدم توانایی سلول در تولید و سنتز DNA بوده که سبب می شود فازهای بین میتوزی طولانی گشته و بلوغ هسته عقب تر از بلوغ سیتوپلاسمی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



ترکیب شده و اسید ناپایدار و حدواسط - آمینو کتوآدپیک اسید را ایجاد می کند که این ترکیب به سرعت به اسید -آمینولولینک (γ -ALA) دکربوکسیله می شود. کوآنزیم این واکنش دکربوکسیلاسیون vitB_6 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 آلدئیدی 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 پروتوپورفیرین آزاد اریتروسیتهی (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.



فرد تزریق شود.

افینیتی یا میل Hb به O_2 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 O_2 کاهش می دهد. در نواحی هایپوکسیک که O_2 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 O_2 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 O_2 می شود. هایپوکسی بافتی تشکیل EPO را از طریق تولید فاکتور (1-Hypoxia inducible factor) HIF القاء می کند. 1-HIF یک هتروایمر است که شامل زیر واحدهای است که زیر واحد به وسیله هایپوکسی تنظیم می شود. تحت شرایط فشار O_2 طبیعی 1-HIF در پروتوزوم تجزیه می شود اما تحت شرایط هایپوکسی ثابت می ماند. EPO اثر خود را از طریق کوتاه کردن زمان تولید نورموپلاستها و از طریق تسریع در رهاسازی رتیکولوسیت ها در خون می گذارد که نتیجه آن افزایش تعداد نورموپلاستها مغز استخوان با نسبت طبیعی انواع سلولی است که به آن وضعیت هایپرپلازی نورموپلاستیک 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 در افراد 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

سنتز Heme در بسیاری از سلولهای بدن بجز اریتروسیته ها بالغ دیده شده و به مقدار زیاد در پیش سازهای اریترویید رخ می دهد. پیش ساز سنتز Heme سوکسینیل کوآنزیم A و گلیسین است که با هم

سنتر گلوبین

سنتر 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 کند 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 فرسوس 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 سیگموئیدی تجزیه 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 2,3-DPG بیشتر به Hb منجر به شیفت منحنی به سمت راست می شود و باعث آزاد شدن O₂ از Hb می شود.

CO₂ هم در اریتروسیت ها و هم در پلاسما جایجا می شود اما بیشتر آن به شکل بیکربنات است. اما بخش کمی از CO₂ در RBC حل شده و به گروه آمین Hb به صورت CO₂-کربامینو می پیوندد. تبدیل دی اکسیدکربن به بیکربنات در RBC های بستر مویرگی بافت و واکنش عکس آن توسط آنزیم کربنیک انیدراز کاتالیز می شود.

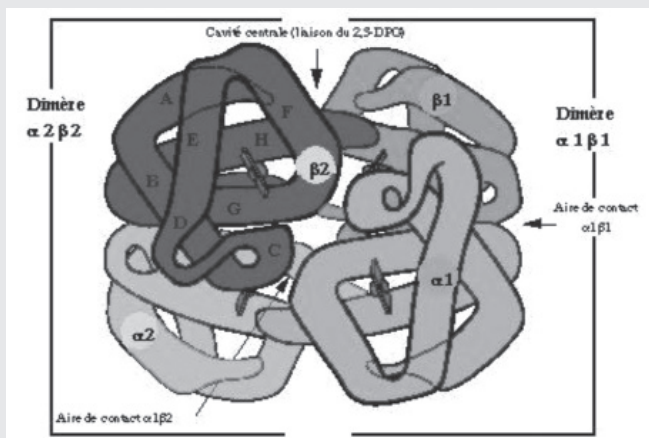
تخریب اریتروسیت ها

با پیر شدن RBC فعالیت آنزیم های گلیکولاتیک کاهش می یابد. RBC های پیرتر نسبت به RBC های جوانتر مساحت کمتر و MCHC بیشتری دارند. همچنین RBC های پیر اسید سیالیک غشای سطح خود را از دست داده و یک آسیالو گلیکوفورین ظاهر می سازند. این آسیالو گلیکوفورین به عنوان Ag پیری شناخته شده و بر علیه آن Auto Ab (اتو آنتی بادی) ساخته می شود. پس از اتصال Auto Ab 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 اریتروافگوستیوز 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، پروتوپورفیرین، 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 همولاپتیک مقدار اوروبیلینوژنها افزایش می یابد. در افراد نرمال 80-90% 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 اریتروپوئیتیک 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 اریتروپوئیز غیر موثر گویند. آنمی زمانی رخ می دهد که حذف اریتروسیت ها از خون افزایش یافته و نتوان آن را توسط افزایش تولید جبران کرد یا زمانی که رهاسازی اریتروسیت ها به خون کاهش یابد ایجاد می شود. هنگامی که آنمی گسترش یابد هایپوکسی بافتی منجر به افزایش سطح EPO پلاسما شده و حاصل سبب هایپرپلازی نورموپلاستی می شود. در افراد سالم مغز استخوان هنگام تحریک شدید تولید اریتروسیت ها را ۶-۸ برابر حالت طبیعی افزایش می دهد.

نکته: جهت ارزیابی اریتروپوئیز تام، موثر و غیرموثر از باز گردش آهن پلاسما از سطح سرم و سرعت برداشت آهن رادیواکتیو تزریق شده به پلاسما استفاده می شود. چون ۲۰-۳۰٪ آهن در خون سازی استفاده نمی شود و به طور عمده توسط کبد برداشت می شود ولی ۷۵-۷۰٪ باقیمانده توسط سلول های خونساز برداشته می شود.

نکته: برای ارزیابی تخریب کل اریتروسیت ها یا Hb از تعیین اوروبیلینوزن مدفوع که تخمینی از دفع تام پیگمانهای صفاوی ناشی از محصولات شکستن heme هستند استفاده می شود.

منابع:

- 1-Hoffbrand, Allan Victor text book medical hematology 6th edition 2011.
- 2-Henry & Dayvidson hematology text book 2010.
- 3-Rabins medical Patologh

y text book 7th editaion 2012.

4-Teatz Biochemistry text book editaion 2009.

5-Mc grow biology in texas medical university text book for student.

6-Kobay immunology original text book 4th editation 2008.

7-Emery medical Genetics original text book 12th editation 2009.

