

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

درس هماتولوژی ۱ نظری

مدرس:

نگین شکرگذار

کارشناس ارشد هماتولوژی و بانک خون

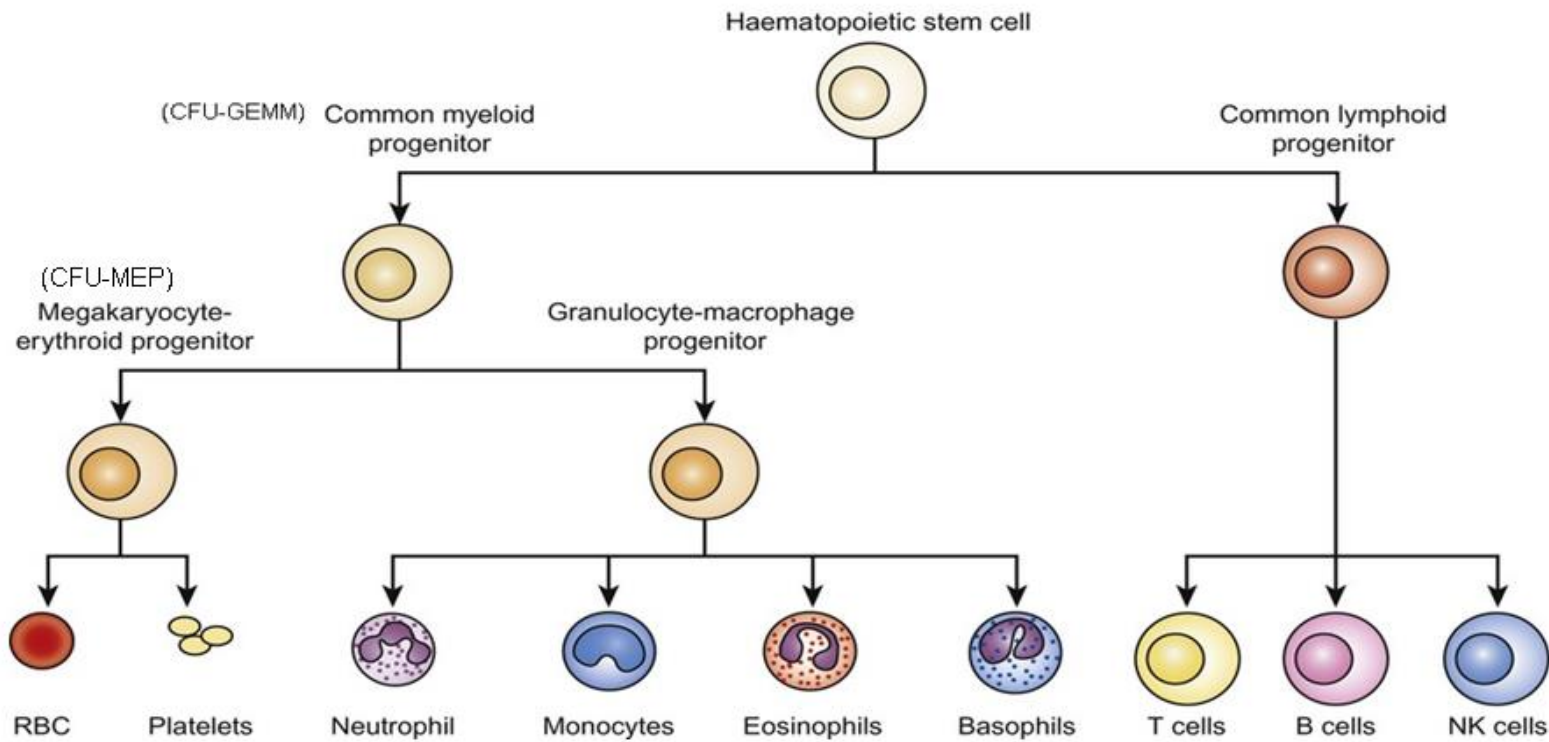
۹۹-۱۳۹۸



خون سازی (تولید رده اریتروئیدی)

پیش سازهای سلول های خونی

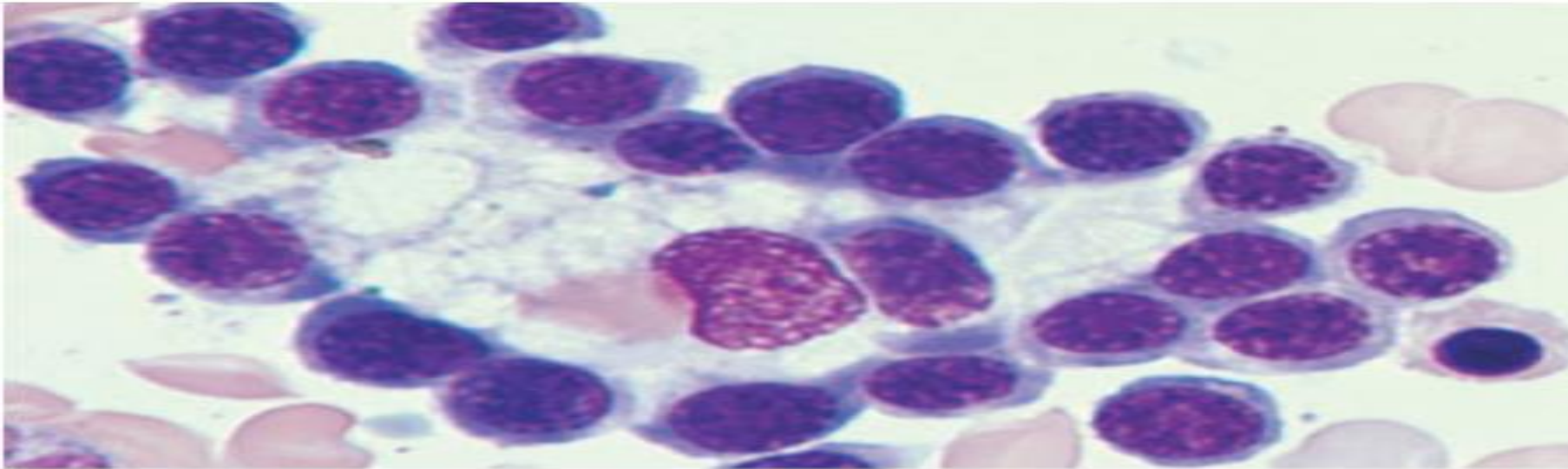
Blood cells progenitors



چرخه تولید گلبول قرمز

Erythropoiesis

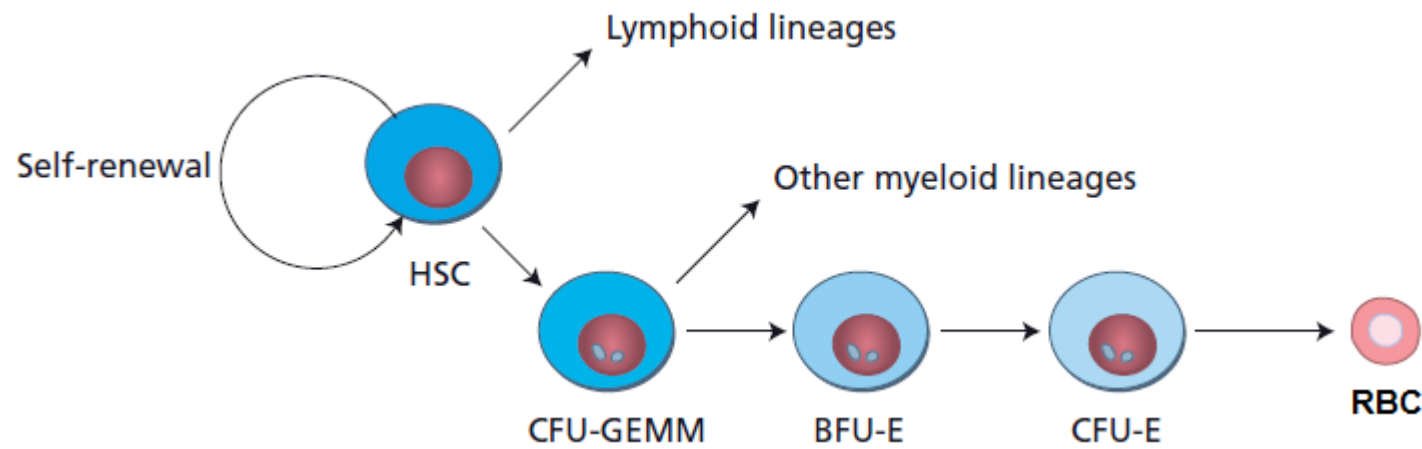
- ▶ گلبول های قرمز موجود در گردش خون محیطی از سلول های مادر خون ساز در مغز استخوان ساخته میشوند
- ▶ کل مجموعه گلبول های قرمز (شامل گلبول های قرمز بالغ در گردش خون محیطی و پیش سازهای آنها در مغز استخوان) را مخزن اریترون (Erythron) مینامند
- ▶ پیش ساز های گلبول های قرمز هسته دار بوده و اصطلاحاً نرموبلاست (Normoblast) نامیده میشوند
- ▶ نرموبلاست های مغز استخوان طی بلوغ در مغز استخوان هسته خود را از دست داده و با تبدیل شدن به گلبول قرمز بالغ وارد گردش خون میشوند
- ▶ تبدیل شدن سلول مادر خون ساز به یک گلبول قرمز تحت تاثیر فاکتورهای رشد و نسخه برداری خاص رده اریتروئید صورت میگیرد
- ▶ واحد آناتومیک اریتروپویزیس در مغز استخوان اصطلاحاً جزایر اریتروبلاستیک (Erythroblastic islands) نامیده میشوند
- ▶ جزایر اریتروبلاستیک شامل یک یا دو ماکروفاژ است که گلبول های قرمز هسته دار دور آنها حلقه زده اند
- ▶ این نشان دهنده این است که پیش سازهای گلبول های قرمز آماده بلوغ و از دست دادن هسته هستند. هسته دفع شده توسط ماکروفاژها تجزیه میشود



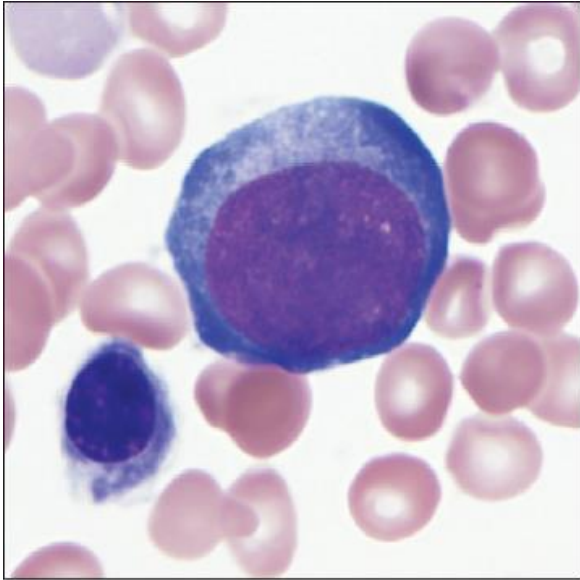
جزایر اریترو بلاستیک در مغز استخوان

پیش سازهای گلبول قرمز

- تبدیل CFU-MEP به BFU-E (Burst forming unit erythroid)
- BFU-E: اولین پیش ساز متعهد به رده اریتروئیدی
- تبدیل BFU-E به CFU-E (Colony forming unit erythroid)



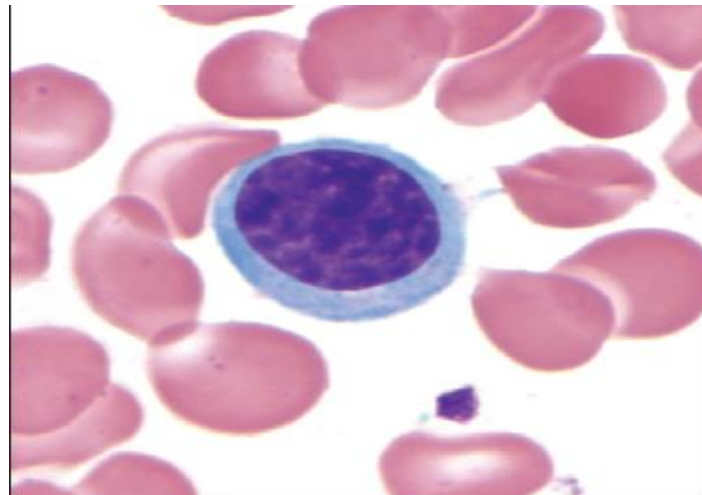
پیش سازهای گلبول قرمز



- تبدیل CFU-E به پرونرموبلاست (Pronormoblast)
- پرونرموبلاست: اولین پیش ساز گلبول قرمز
- بزرگترین پیش ساز رده اریتروئیدی (قطر حدود ۲۰ میکرون)
- هسته بزرگ
- ۱ تا ۳ هستک
- سیتوپلاسم آبی رنگ

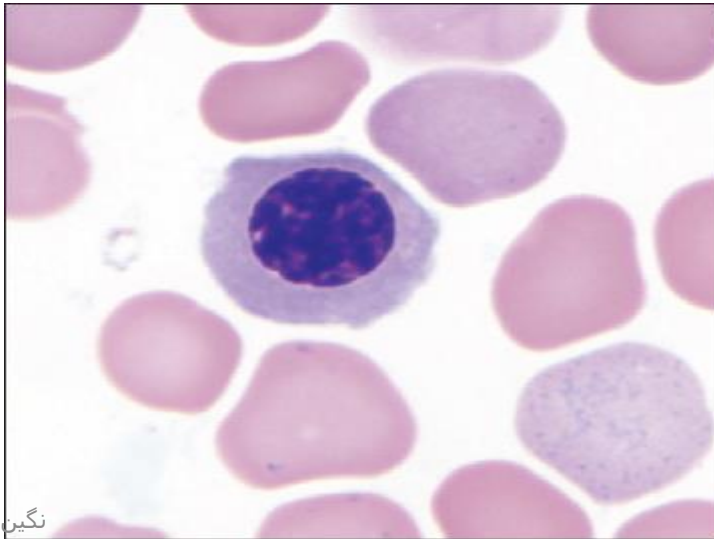
پیش سازهای گلبول قرمز

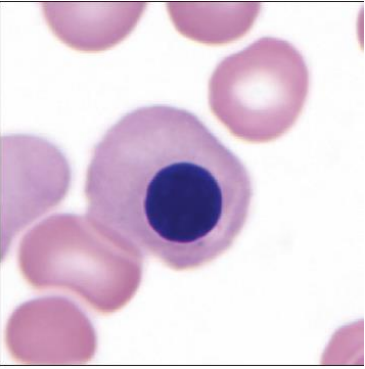
- پرونرموبلاست با انجام تقسیمات میتوزی تبدیل می شود به سلولی به نام بازوفیلیک نرموبلاست (Basophilic normoblast)
- کوچکتر از پرونرموبلاست
- هسته سلول متراکم تر و کوچکتر و هستک ممکن است دیده شود یا نشود
- سیتوپلاسم سلول آبی سیر رنگ میگیرد که نشان دهنده فراوانی RNA و ریبوزوم است



پیش سازهای گلبول قرمز

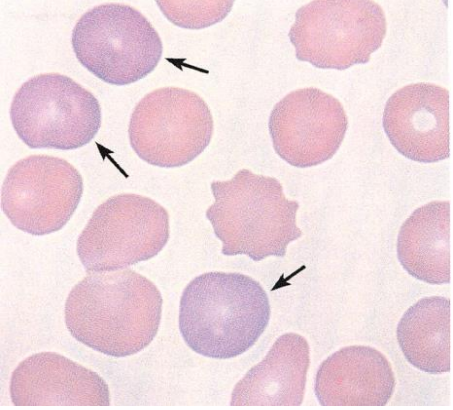
- بازوفیلیک نرموبلاست با انجام تقسیم میتوز تبدیل به سلولی به نام پلی کروماتوفیلیک نرموبلاست (Polychromatophilic normoblast) می شود
- از نظر اندازه خود سلول و همچنین از نظر اندازه هسته کوچکتر می شود
- رنگ سیتوپلاسم ترکیبی از رنگ قرمز و آبی (چند رنگی یا پلی کروم) است که وجود رنگ قرمز نشان دهنده شروع هموگلوبین سازی در این مرحله است
- پلی کروماتوفیلیک نرموبلاست آخرین مرحله ای است که در آن تقسیم میتوزی رخ میدهد و در سایر مراحل بلوغ گلبول قرمز تقسیم میتوزی دیده نمی شود





پیش سازهای گلبول قرمز

- پلی کروماتوفیلیک نرموبلاست یک یا دو تقسیم میتوز انجام می دهد و تبدیل به سلولی می شود به نام ارتوکروماتوفیلیک نرموبلاست (Orthochromic normoblast)
- از نظر اندازه کوچکتر می شود و هسته کوچکتر و متراکم می شود و در گوشه سیتوپلاسم قرار می گیرد
- قرار گرفتن هسته در گوشه سیتوپلاسم نشان دهنده آمادگی سلول برای دفع هسته است
- رنگ سیتوپلاسم قرمزی بیشتری دارد که نشان دهنده شدت گرفتن هموگلوبین سازی است
- ارتوکروماتوفیلیک نرموبلاست ها هنگام دفع هسته دور ماکروفاژها قرار میگیرند و تشکیل جزایر اریتروبلاستیک میدهند
- ارتوکروماتوفیلیک نرموبلاست قدرت انجام تقسیم میتوز ندارد
- سلول در نهایت با حرکات موجی سیتوپلاسم، هسته را دفع میکند و تبدیل به سلولی میشود به نام رتیکلوسیت

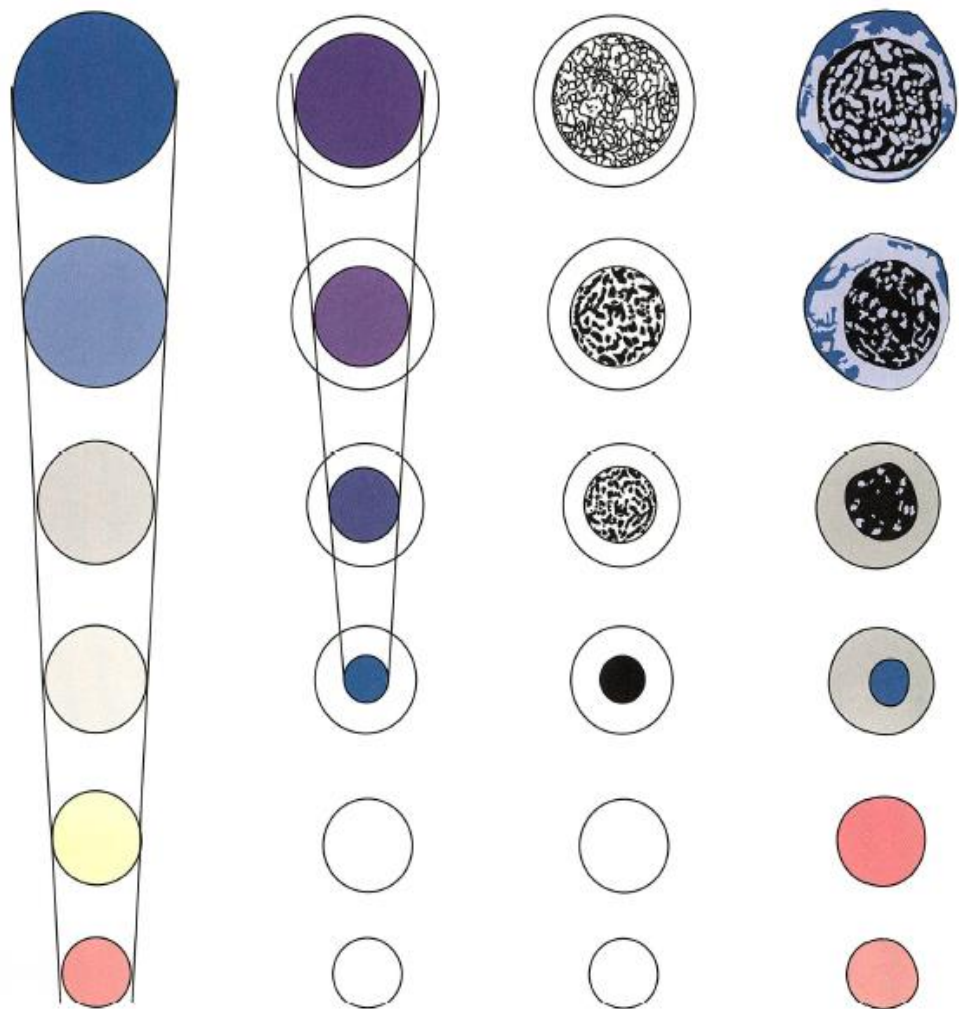


پیش سازهای گلبول قرمز

- ارتوکروماتوفیلیک نرموبلاست با از دست دادن هسته تبدیل میشود به رتیکلوسیت (Reticulocyte)
- رتیکلوسیت یک مرحله قبل از گلبول قرمز بالغ بوده و فاقد هسته است
- رتیکلوسیت با اینکه هسته را از دست داده ولی هنوز دارای بقایای ریبوزوم و RNA بوده و هنوز مقدار کمی توانایی سنتز هموگلوبین را دارد
- رتیکلوسیت از نظر اندازه از ارتوکروماتوفیلیک نرموبلاست کوچکتر بوده ولی از RBC بالغ بزرگتر است
- رتیکلوسیت ۲ تا ۳ روز را در مغز استخوان سپری میکند و سپس وارد گردش خون میشود. سپس حدود یک روز را در گردش خون سپری میکند و با از دست دادن بقایای ریبوزوم، RNA، میتوکندری و بقیه ارگانل های سلولی به RBC بالغ تبدیل میشود
- رتیکلوسیت به میزان ۱-۲ درصد در گردش خون به صورت نرمال وجود دارد و شمارش آنها در بررسی برخی کم خونی ها حائز اهمیت است

پیش سازهای گلبول قرمز

- از هر پرونرموبلاست طی ۵ روز و با ۳ تا ۵ تقسیم میتوز حدود ۸ تا ۳۲ گلبول قرمز (با میانگین ۱۶) تولید میشود
- پرونرموبلاست بزرگترین پیش ساز گلبول قرمز بوده و هرچه سلول بالغ تر میشود اندازه سلول و هسته کمتر میشود
- هرچه سلول بالغ تر میشود از شدت رنگ آبی سیتوپلاسم کم شده و رنگ قرمز که نشانه هموگلوبین سازی است بیشتر میشود
- بیشترین میزان RNA در مرحله پرونرموبلاست و بازوفیلیک نرموبلاست وجود دارد که از مرحله پلی کروماتوفیلیک نرموبلاست از میزان آن کاسته میشود
- رتیکلوسیت بیشترین تعداد پیش سازهای گلبول قرمز در مغز استخوان را تشکیل میدهد و در صورت نیاز بدن مثل کم خونی شدید میتوانند به میزان بیشتری وارد خون محیطی شوند
- در شرایط طبیعی رتیکلوسیت تنها پیش ساز گلبول قرمز است که به میزان ۱ تا ۲ درصد در خون محیطی دیده میشود. مشاهده پیش سازهای هسته دار در خون محیطی غیر طبیعی است



پرو نروموبلاست

بازوفیلیک نروموبلاست

پلی کروماتوفیلیک
نروموبلاست

ارتو کروماتوفیلیک
نروموبلاست

رتیکولوسیت

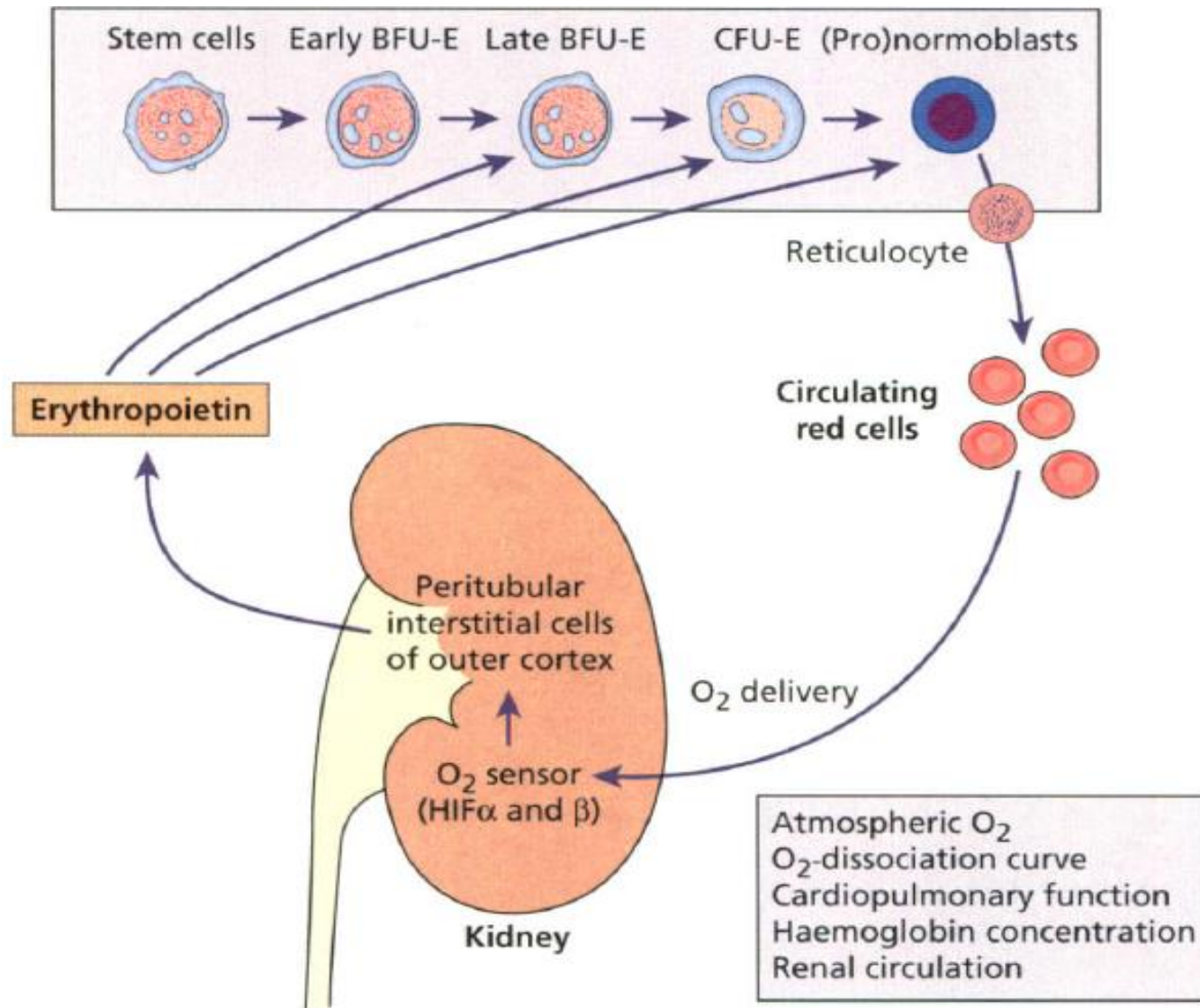
گلبول قرمز

فاکتورهای رشد و نسخه برداری اریتروپوئیز

- تنظیم تولید و میزان تولید گلبول های قرمز از سلول های مادر خون ساز تحت تاثیر فاکتورهای رشد و نسخه برداری قرار دارد
- فاکتورهای نسخه برداری (Transcription factors) ترکیباتی پروتئینی هستند که با اتصال به پروموتور ژنهای خاص موجب بیان آن ژنها و نهایتا تکثیر و تمایز سلولهای هدف میشوند
- مهمترین فاکتورهای نسخه برداری که در تکثیر و تمایز رده اریتروئید نقش دارند عبارتند از : FOG1، GATA1، EKLf و NFE2
- مهمترین فاکتور رشد موثر در بلوغ رده اریتروئیدی هورمونی است به نام اریتروپویتین
- ژن هورمون اریتروپویتین روی کروموزوم ۷ قرار دارد و عمدتا توسط کلیه تولید میشود
- پیش سازهای گلبول های قرمز دارای گیرنده برای اریتروپویتین هستند
- اریتروپویتین باعث مهار مرگ سلولی (آپوپتوز) پیش سازهای گلبول قرمز میشود و همچنین باعث تحریک سنتز آنها و ورود آنها به گردش خون محیطی در مغز استخوان میشود
- بیشترین حساسیت به اریتروپویتین در بین پیش سازهای گلبول های قرمز مربوط به CFU-E است

تولید و اثر اریتروپویتین

- مهمترین فاکتور تحریک کننده اریتروپویتین هیپوکسی بافتی است (کاهش اکسیژن رسانی به بافتها) چون در این زمان بدن نیاز به تحریک بیشتر تولید گلبول های قرمز برای افزایش اکسیژن رسانی به بافتها را دارد
- هیپوکسی باعث تحریک تولید پروتئینی به نام $HIF-1\alpha$ (Hypoxia inducible factor) میشود. HIF با اثر بر ژن اریتروپویتین روی کروموزوم ۷ باعث تحریک تولید آن توسط کلیه میشود و اریتروپویتین تولید شده نیز باعث تحریک تولید گلبول های قرمز میشود
- پروتئین HIF در نهایت توسط پروتئین دیگری به نام وان هیپل لینداو (Von hippel lindau) تخریب میشود
- جهش ژنتیکی در ژن وان هیپل لینداو میتواند باعث مهار تخریب اریتروپویتین شده که در نتیجه آن سطح بالای اریتروپویتین میتواند منجر به نوعی پرخونی ژنتیکی به نام پرخونی (پلی سیتمی) چواش (Chuvash) شود



موفقیت به سه چیز نیاز دارد:



زهد (مثبت)

روح متواضع

و افکار متمرکز شما !!