

Ο ΜΥΕΛΟΣ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Στην αρχή της εμβρυϊκής ζωής, το αίμα παράγεται στο μεσόδερμα του λεκιθικού ασκού. Από το δεύτερο έως τον έβδομο μήνα το έργο αυτό αναλαμβάνει το ήπαρ και ο σπλήνας. Μόλις τους τελευταίους δύο μήνες της κύησης κύριο όργανο παραγωγής του αίματος καθίσταται ο μυελός των οστών. Κατά την παιδική ηλικία, ο μυελός των πιο περιφερειακών οστών βαθμιαία αντικαθίσταται από λίπος, με αποτέλεσμα πάνω από το 70% του μυελού στον ενήλικο να βρίσκεται στην πύελο, στους σπονδύλους και στο στέρνο (Εικ. 1). Έτσι εξηγούνται οι θέσεις που επιλέγονται για τη λήψη δείγματος του μυελού των οστών (βλέπε σελίδα 102).

ΔΟΜΗ ΤΟΥ ΜΥΕΛΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Η οστεομυελική βιοψία επιτρέπει τη διδιάστατη παρατήρηση του μυελού των οστών με οπτικό μικροσκόπιο (Εικ. 2). Ο χώρος μεταξύ του λίπους και των οστικών δοκίδων πληρούται με αιμοποιητικά κύτταρα διαφόρων γραμμών και ωριμότητας. Η εξέταση της υποδομής αποκαλύπτει συναθροίσεις αιμοποιητικών κυττάρων γύρω από αγγειοκά κολποειδή, διά των οποίων απελευθερώνονται τελικά τα ώριμα κύτταρα στο αίμα. Οι διάφορες κυτταρικές σειρές είναι διαμερισματοποιημένες: για παράδειγμα, οι πιο άωρες προγονικές μορφές βρίσκονται στο βάθος του μυελικού παρεγχύματος, ενώ οι περισσότερο ώριμες μορφές μετακινούνται προς το τοίχωμα του κολποειδούς. Τα λεμφοκύτταρα έχουν την τάση να περιβάλλουν μικρές ακτινωτές αρτηρίες, ενώ τα ερυθροκύτταρα σχηματίζουν νησίδες γύρω από το τοίχωμα των κολποειδών.

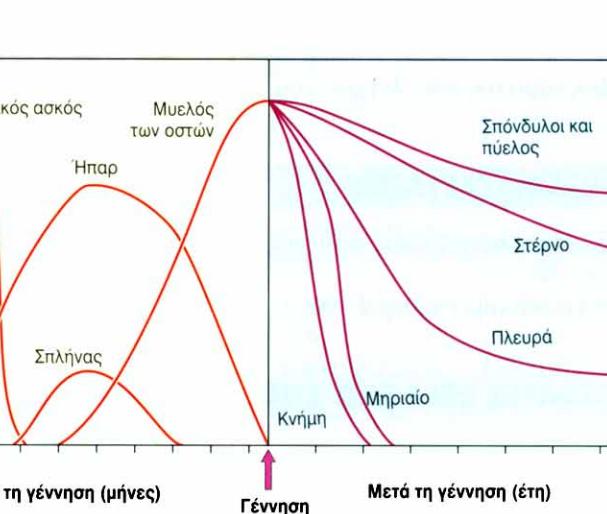
Τα προγονικά κύτταρα του αίματος γειτνιάζουν στενά με τα κύτταρα του στρώματος, δηλαδή εκείνα που δεν μετατρέπονται στους τρεις κύριους τύπους αιμοσφαιρίων του περιφερικού αίματος – περιλαμβάνονταν επομένως μακροφάγα, λιποκύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα και δικτυοκύτταρα.

Τα άωρα αιμοποιητικά κύτταρα προσκολλούνται στα κύτταρα του στρώματος με πολλαπλά μόρια προσκόλλησης [π.χ., ινωδονεκτίνη (fibronectin) και κολλαγόνο]. Τα μόρια προσκόλλησης έχουν ειδικούς υποδοχείς στα κύτταρα του στρώματος και στα αιμοποιητικά κύτταρα. Καθώς τα αιμοποιητικά κύτταρα ωριμάζουν, οι υποδοχείς μειορυθμίζονται (downregulation), τα κύτταρα προσκολλούνται αισθενέστερα και αρχίζει η μετακίνησή τους διαμέσου του τοιχώματος των κολποειδών προς την κυκλοφορία του αίματος.

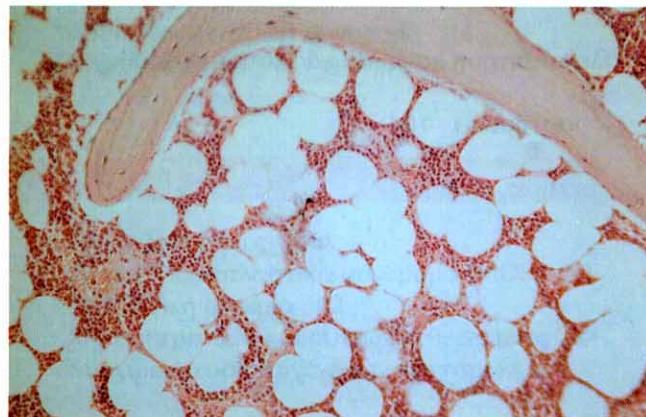
ΑΙΜΟΠΟΙΗΣΗ: Η ΙΕΡΑΡΧΙΑ ΤΟΥ ΑΡΧΕΓΟΝΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΥ

Αιμοποίηση σημαίνει παραγωγή αίματος. Όπως περιγράφηκε παραπάνω, η απελευθέρωση των κυττάρων του αίματος από το μυελό των οστών την κατάλληλη χρονική στιγμή είναι η κορύφωση μιας διεργασίας απλής στη σύλληψη αλλά με περίπλοκη ορολογία.

Στην Εικόνα 3 φαίνεται πώς τα τα αναγνωρίσιμα κύτταρα του αίματος προέρχονται όλα από πολυδύναμα αρχέγονα κύτταρα. Τα αρχέγονα κύτταρα δεν είναι ορατά στο μικροσκόπιο αλλά ή ύπαρξή τους συνάγεται από κυτταρικές σειρές και συχνά εκδηλώνουν αθροιστικές και συνεργικές αλληλεπιδράσεις. Η δράση τους είναι πολλαπλή και συμπεριλαμβάνει προαγωγή του πολλαπλασιασμού, της διαφοροποίησης και της ωριμανσης, καθώς και μεταβολή της λειτουργικής δραστηριότητας. Οι ρυθμιστές του πολλαπλασιασμού μεταβάλλουν τη συμπεριφορά των κυττάρων, αλληλεπιδρώντας με ειδικούς υποδοχείς της κυτταρικής επιφανείας (Εικ. 4).



Εικ. 1 Θέσεις παραγωγής αίματος στο έμβρυο και μετά τη γέννηση



Εικ. 2 Φυσιολογικός μυελός των οστών. Δείγμα οστεομυελικής βιοψίας στο οπτικό μικροσκόπιο.

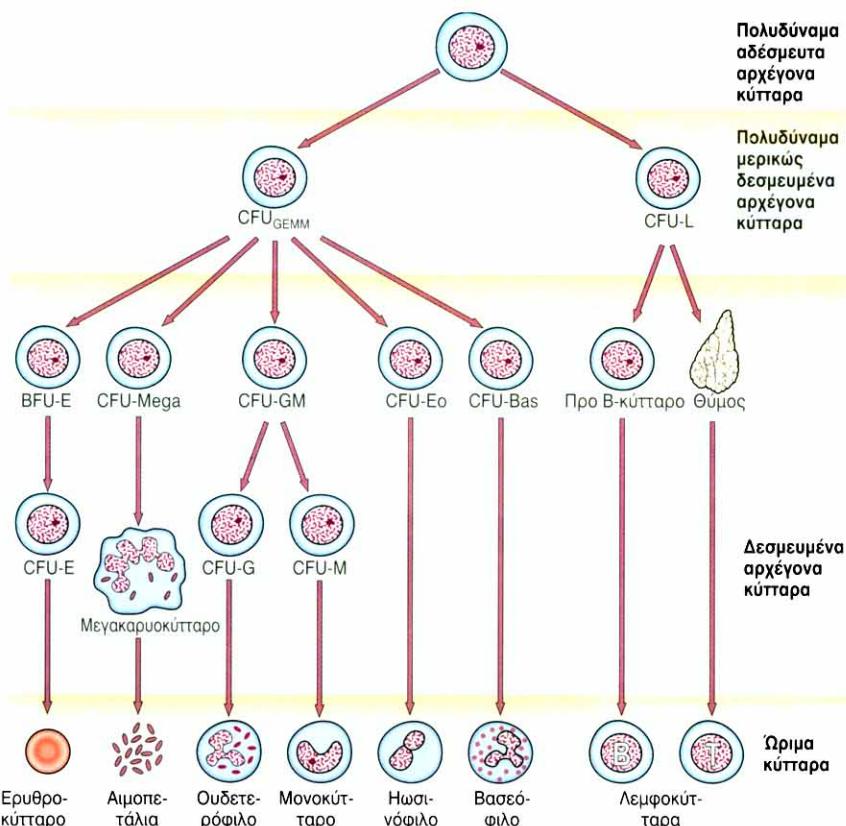
κύτταρα CFU_{GM} και CFU_G πριν αναπτυχθεί η μυελοβλάστη, το πρώτο κύτταρο της σειράς που αναγνωρίζεται στο μικροσκόπιο.

Τα πολυδύναμα κύτταρα διαθέτουν ικανότητα αυτοανανέωσης και διαφοροποίησης και το σύστημα επιδέχεται τεράστιας ενίσχυσης. Η αιμοποίηση καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής του ανθρώπου, με παραγωγή απροσμέτρητων ώριμων κυττάρων, βασίζεται σε μερικές μόνο χιλιάδες αρχέγονων κυττάρων, τα οποία υπάρχουν κατά τη γέννηση.

ΡΥΘΜΙΣΤΕΣ ΤΗΣ ΑΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ

Τα γεγονότα που περιγράφονται παραπάνω χρειάζονται ρύθμιση, η οποία πραγματοποιείται με τη μεσολάβηση άνω των είκοσι ρυθμιστικών μορίων (ή "αυξητικών παραγόντων"), τα οποία συνήθως είναι γλυκοπρωτεΐνες, παραγόμενες από κύτταρα του στρώματος και από διαφοροποιημένα κύτταρα του αίματος. Τα μόρια αυτά μπορεί να δράσουν σε περισσότερες της μιας κυτταρικές σειρές και συχνά εκδηλώνουν αθροιστικές και συνεργικές αλληλεπιδράσεις. Η δράση τους είναι πολλαπλή και συμπεριλαμβάνει προαγωγή του πολλαπλασιασμού, της διαφοροποίησης και της ωριμανσης, καθώς και μεταβολή της λειτουργικής δραστηριότητας. Οι ρυθμιστές του πολλαπλασιασμού μεταβάλλουν τη συμπεριφορά των κυττάρων, αλληλεπιδρώντας με ειδικούς υποδοχείς της κυτταρικής επιφανείας (Εικ. 4).

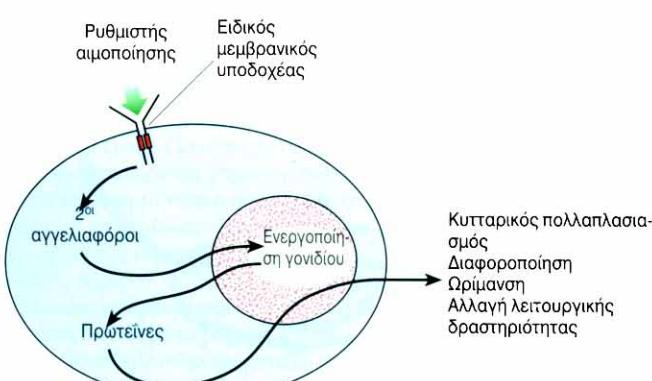
Οι υποδοχείς πολλών ρυθμιστών της αιμοποίησης έχουν κλωνοποιηθεί μοριακά και έχει καταδειχθεί η δομική τους συγγένεια. Η συνένωση ρυθμιστή και μεμβρανικού υποδοχέα προκαλεί αλλα-



Εικ. 3 Ιεραρχία των αρχέγονων κυττάρων. CFU, μονάδα παραγωγής αποικιών· BFU, μονάδα παραγωγής μικρών αποικιών (bursts); G, κοκκιοκύτταρο· E, ερυθρό· M, μονοκύτταρο· Eo, ηωσινόφιλο· Bas, βασεόφιλο· Mega, μεγακαρυοκύτταρο· L, λεμφοκύτταρο.

Πίνακας 1 Κύριες δράσεις μερικών ρυθμιστών της αιμοποίησης

Αυξητικός παράγων	Κύριες δράσεις
Ιντερλευκίνη 1	Μεσολαβεί στις απαντήσεις της οξείας φάσης: συμπαράγων άλλων αυξητικών παραγόντων
Ιντερλευκίνη 2	Αυξητικός παράγων για ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα
Ιντερλευκίνη 3	Ενισχύει την πρώιμη αιμοποίηση πράγαντας την αναπτυξη των αρχέγονων κυττάρων Αλληλεπίδρα με άλλους παράγοντες για να διεγείρει πολυδύναμα αδέσμευτα αρχέγονα κύτταρα
Σύνδεσμος c-kit (παράγων αρχέγονων κυττάρων) Ερυθροποιητινή	Αυξητικός παράγων με ειδικότητα σε κυτταρική σειρά που προάγει την παραγωγή ερυθροκυττάρων
GM-CSF	Αυξητικός παράγων που προάγει την παραγωγή ουδετεροφιλών, μονοκυττάρων, μακροφάγων, ηωσινοφιλών, ερυθροκυττάρων και μεγακαρυοκυττάρων
G-CSF	Αυξητικός παράγων με ειδικότητα σε κυτταρική σειρά που προάγει την παραγωγή ουδετεροφιλών
M-CSF	Αυξητικός παράγων με ειδικότητα σε κυτταρική σειρά που προάγει την παραγωγή μονοκυττάρων και μακροφάγων
Θρομβοποιητινή (σύνδεσμος Mpl)	Αυξητικός παράγων με ειδικότητα σε κυτταρική σειρά που προάγει την παραγωγή αιμοπεταλίων



Εικ. 4 Σχηματική παράσταση της δράσης ενός ρυθμιστή σε αιμοποιητικό κύτταρο. Οι δεύτεροι αγγελιαφόροι περιλαμβάνουν την πρωτεϊνική κινάση C και ιόντα ασβεστίου.

γή της δομής του τελευταίου και πυροδοτεί περίπλοκη αλληλουχία βιοχημικών γεγονότων (μεταγωγή σήματος). Συνήθης μηχανισμός είναι η ενεργοποίηση περιοχών της τυροσινικής κινάσης στο ενδοκυττάριο τρήμα του υποδοχέα (π.χ., υποδοχής για M-CSF και συνδέσμου c-kit), αλλά υπάρχουν και άλλοι. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η παραγωγή ενδοκυττάριων ρυθμιστών μέσα στο κυτταρόπλασμα (π.χ., πρωτεϊνική κινάση C, ιόντα ασβεστίου), οι οποίοι έχουν την ικανότητα να ενεργοποιούν γονιδία, τα οποία με τη σειρά τους κωδικογραφούν πρωτεΐνες απαραίτητες για την ενεργοποίηση του κυττάρου.

Οι ίδιοι οι υποδοχείς αυτορυθμίζονται με αλλαγή του αριθμού τους κατά τη διάρκεια της κυτταρικής διαφοροποίησης. Πολλοί ρυθμιστές της αιμοποίησης έχουν κοινές υπομονάδες υποδοχέας και μηχανισμούς σηματοδότησης. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, οι ρυθμιστές κυκλοφορούν στο πλάσμα σχεδόν σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα. Οι ενέργειες πολλών παραγόντων ενδέχεται να είναι εντοπισμένες και παροδικές, γι' αυτό τα επίπεδά τους στην κυκλοφορία μικρή σημασία έχουν. Για παράδειγμα, στο μετάλλω των οστών, οι ρυθμιστές που δρουν στα πρώιμα στάδια της αιμοποίησης (π.χ., σύνδεσμος c-kit) απελευθερώνονται από τα κύτταρα του στρώματος που γειτνιάζουν άμεσα με τα αιμοποιητικά πρόδρομα κύτταρα.

Ορισμένοι ρυθμιστές της αιμοποίησης και η κύρια δράση τους περιλαμβάνονται στον Πίνακα 1. Οι παραγόντες διέγερσης αποικιών (CSF) αρχικά διακρίνονται ανάλογα με την ικανότητά τους να διεγείρουν προγονικά κύτταρα του αίματος, ενώ οι ιντερλευκίνες διακρίνονται ανάλογα με τη δράση τους στα ώριμα λεμφοκύτταρα. Οι μετέπειτα ανακαλύψεις κατέστησαν αυτή τη διπλή ονοματολογία άχρηστη – έτσι η IL-3 είναι βασικός παράγων ανάπτυξης των αρχέγονων κυττάρων και είναι πιο λογικό να υπαχθεί στους CSF. Ο όρος κυτταροκίνη περιλαμβάνει όλους τους αυξητικούς παράγοντες.

Ο μυελός των οστών

- Ο μυελός των οστών είναι η θέση παραγωγής αίματος (αιμοποίησης) μετά τη γέννηση.
- Τα αναγνωρίσιμα κύτταρα αίματος τελικώς προέρχονται όλα από πολυδύναμα αδέσμευτα αρχέγονα κύτταρα του μυελού των οστών.
- Τα άωρα αιμοποιητικά κύτταρα στο μυελό των οστών είναι προσκολλημένα σε κύτταρα του στρώματος διά πολλαπλών κυτταρικών προσκολλητικών μορίων. Εν τέλει, τα ώριμα κύτταρα του αίματος διέρχονται τα τοιχώματα των αγγειακών κολπειδών και εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος.
- Ο έλεγχος της αιμοποίησης πραγματοποιείται με ομάδα ρυθμιστών – δι' αλληλεπίδρασης με ειδικούς υποδοχείς στην επιφάνεια των αιμοποιητικών κυττάρων.

ΤΑ ΕΡΥΘΡΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ

Τα ώριμα ερυθρά του αίματος μεταφέρουν τα αέρια της αναπνοής, οξυγόνο και διοξειδίο του άνθρακα (CO_2). Το οξυγόνο μεταφέρεται από τους πνεύμονες στους ιστούς, όπου ανταλλάσσεται με CO_2 . Τα ερυθροκύτταρα είναι ικανά να εκτελούν αυτή τη λειτουργία επί 120 μηρές, στη διάρκεια των οποίων διανύουν απόσταση άνω των 450 χιλιομέτρων μέσα στη μικροκυκλοφορία.

Τα ερυθρά, πριν εξέλθουν στο περιφερικό αίμα από τα κολποειδή του μυελού των οστών, αποβάλλουν τον πυρήνα τους. Έτσι αποκτούν μικρότερο βάρος και σχήμα αμφίκοιλο δίσκου με ουχημένη παραμορφωματισμόττα, σε σύγκριση με τους περισσότερο δύσκαμπτους σφαιρικούς εμπύρηνους προγόνους τους (Εικ. 1).

Ο όγκος του αίματος απαρτίζεται από τη μάζα των ερυθρών αιμοσφαιρίων και το πλάσμα. Ο όγκος του πλάσματος ρυθμίζεται από τασεούποδοχείς στην καρδιά και τους νεφρούς, οι οποίοι επηρεάζουν την έκριση αντιδιυρητικής ορμόνης (ADH) και αλδοστερόνης. Η ερυθροποίηση ρυθμίζεται κυρίως από τον αυξητικό παράγοντα ερυθροποιητίνη.

ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗ

Η ερυθροποιητίνη, σε αντίθεση με άλλους παράγοντες της ερυθροποίησης, συντίθεται κυρίως από τα περισωληναριακά ενδοθηλιακά κύτταρα του νεφρού. Η παραγωγή της πυροδοτείται από την ιστική υποξεία (έλλειψη οξυγόνου), μολονότι ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι γνωστός. Τα μόρια της ερυθροποιητίνης συνδέονται με ειδικούς μεμβρανικούς υποδοχείς των άρων ερυθροκυττάρων στο μυελό των οστών και επάγουν την ωρίμανσή τους. Μόλις αποκατασταθεί η φυσιολογική μεταφορά οξυγόνου στους ιστούς παύει η αυξημένη απελευθέρωση ερυθροκυττάρων στο αίμα – αυτός ο μηχανισμός ανάδρασης εμφανίζεται στην Εικ. 2.

ΔΟΜΗ

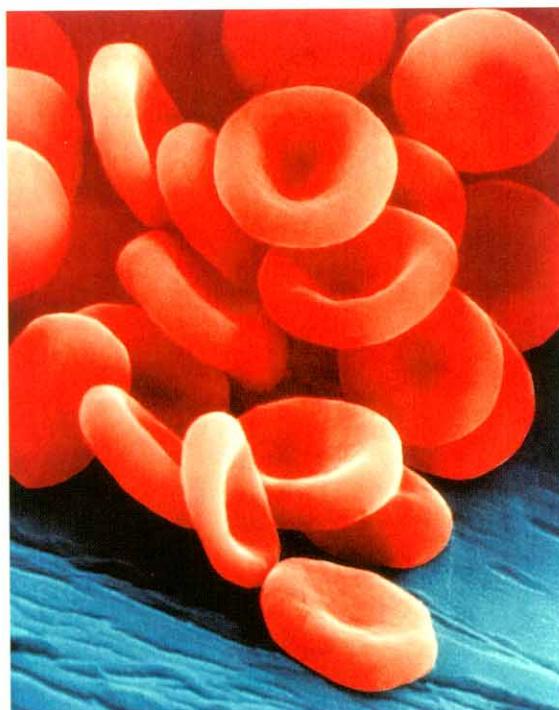
Το ώριμο ερυθρό έχει διάμετρο περίπου 7,8 μμ και πάχος 1,7 μμ. Λόγω του αμφίκοιλου σχήματος διαθέτει μεγάλη ευκαμψία και αποκτά το σχήμα ομπρέλας όταν διέρχεται από τα μικρότερα τριχοειδή, διαμέτρου μόλις 5 μμ. Η ικανότητα των ερυθροκυττάρων να ανακάμπτουν από τις επανειλημμένες καταπονήσεις της στροβιλώδους κυκλοφορίας οφείλεται στην κατασκευή της μεμβράνης τους.

Η μεμβράνη του ερυθρού αποτελείται από ένα πτυσσόμενο δίκτυο ειδικών πρωτεΐνων ("κυτταροσκελετός") και από μια εξωτερική λιπιδική διπλοστιβάδα (Εικ. 3). Ο πρωτεϊνικός σκελετός είναι υπεύθυνος για τη διατήρηση του σχήματος του ερυθρού, ενώ η λιπιδική διπλοστιβάδα προσφέρει υδρόφοβη επικαλύψη. Οι τέσσερις σκελετικές πρωτεΐνες είναι σπεκτρίνη, ακτίνη, πρωτεΐνη 4,1 και αγκυρίνη. Η σπεκτρίνη είναι η αφθονότερη και αποτελείται από άλφα και βήτα αλυσίδες περιελιγμένες μεταξύ τους. Τα ετεροδιμερή της σπεκτρίνης είναι δυνατόν να συνενωθούν και να σχηματίσουν τετραμερή (δηλ., τέσσερις αλυσίδες). Τα τετραμερή της σπεκτρίνης συνδέονται μεταξύ τους με ακτίνη και πρωτεΐνη 4,1. Αυτός ο εύκαμπτος σκελετός προσκολλάται στην υπόλοιπη μεμβράνη με αγκυρίνη, η οποία συνδέει τις βήτα αλυσίδες της σπεκτρίνης με το κυτταροπλασματικό άκρο της διαμεμβρανικής πρωτεΐνης Ζώνης 3. Η λιπιδική διπλοστιβάδα αποτελείται κυρίως από φωσφολιπίδια και χοληστερόλη. Τα μόρια της χοληστερόλης διειδύνουν μεταξύ των φωσφολιπιδικών μορίων, προσδίνοντας ακαμψία στη μεμβράνη, αλλά επιτρέποντας κάποιο βαθμό ρευστότητας μεταξύ των διπλοστιβάδων.

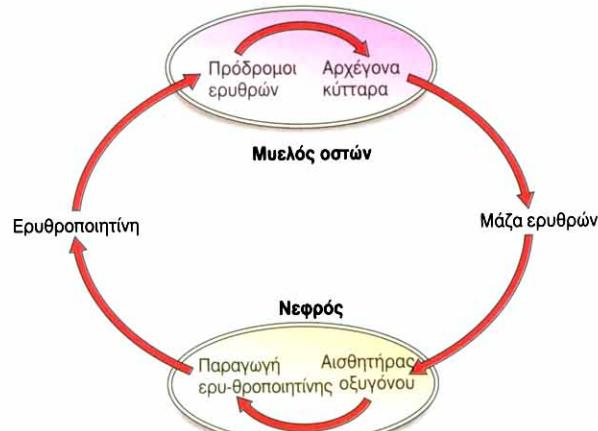
Οι ατέλειες των μεμβρανικών πρωτεΐνων και λιπιδίων ενδέχεται να προκαλέσουν αλλογές στο σχήμα και πρόωρη καταστροφή των ερυθροκυττάρων.

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ

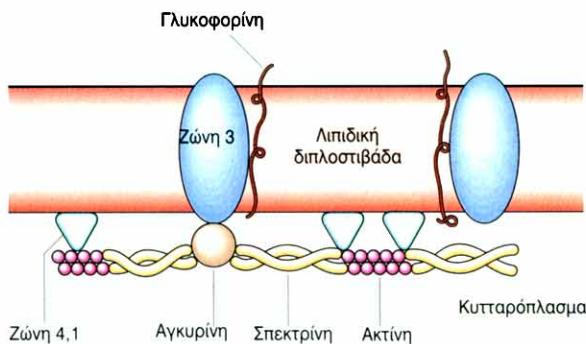
Τα ερυθρά αιμοσφαιρία χρειάζονται κάποια πηγή ενέργειας για να διατηρήσουν τη δομή τους καθώς και κάποιο μηχανισμό εξουδετέρωσης των οξειδωτικών τοξικών ουσιών. Η ενέργεια παρέχεται από την οδό Embden-Meyerhof, διά της οποίας η γλυκόζη μεταβολίζεται προς γαλακτικό με παραγωγή δύο μορίων ATP. Το ATP διατηρεί την ωσμωτική πίεση του κυττάρου, κινώντας τις αντλίες νατρίου και ασβεστίου της μεμβράνης. Παρέχει επίσης την ενέργεια που χρειάζεται ο κυτταροσκελετός για να αποκαταστήσει το σχήμα του κυττάρου. Η οδός Embden-Meyerhof δεν απαιτεί οξυγόνο ως υπόστρωμα, αλλά κάποια μικρή οξειδωτική γλυκόλυση γίνεται με τον κύκλο της μονοφασορικής εξόζης, διά του οποίου η 6-φωσφορική γλυκόζη μεταβολίζεται παράγοντας



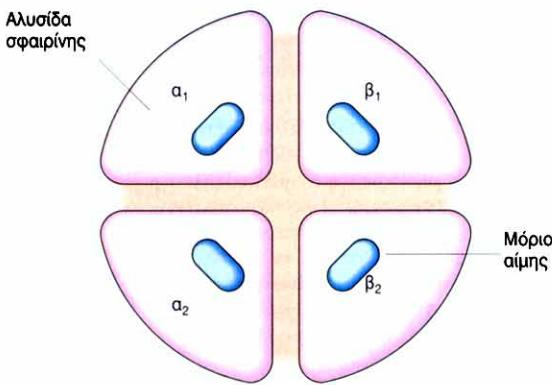
Εικ. 1 Εικόνα από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης στην οποία φαίνεται καθαρά το χαρακτηριστικό αμφίκοιλο σχήμα των ώριμων ερυθροκυττάρων. (Αναδημοσιεύεται με άδεια του Dennis Kunkel)



Εικ. 2 Κύκλωμα ανάδρασης για την παραγωγή ερυθροποιητίνης.



Εικ. 3 Η μεμβράνη του ερυθρού αιμοσφαιρίου.

Εικ. 4 Τα βασικά στοιχεία του μορίου της αιμοσφαιρίνης. Στην ουσία, κάθε αλυσίδα σφαιρίνης έχει περίπλοκη ελικοειδή δομή. Η α-αλυσίδα έχει 141 αμινοξέα και η β-αλυσίδα 146. Το μόριο της αίμης αποτελείται από τέσσερις πυρρολικούς δακτυλίους, διατεταγμένους γύρω από ένα ιόν σιδήρου.

NADPH. Ο κύκλος της μονοφωσφορικής εξόζης διαδραματίζει ζωτικό ρόλο στην αποτοξικώση του οξυγόνου και όταν στο κύτταρο συσσωρεύονται οξειδωμένα υποστρώματα αυξάνει τη δραστηριότητα σημαντικά. Οι κληρονομικές ανεπάρκειες ερυθροκυτταρικών ενζύμων τόσο της οδού Embden-Meyerhof (π.χ., πυροσταφυλική κινάση) όσο και του κύκλου της μονοφωσφορικής εξόζης (π.χ., αφυδρογόναση της 6-φωσφορικής γλυκόζης) οδηγούν σε μειωμένη επιβίωση των ερυθρών και αιμολυτική αναιμία (βλέπε σελ. 29).

ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΟΞΥΓΟΝΟΥ

Η βασική λειτουργία των ερυθροκυττάρων, δηλ. η μεταφορά οξυγόνου στους ιστούς και CO_2 από τους ιστούς στους πνεύμονες, εξαρτάται από την ειδική πρωτεΐνη αιμοσφαιρίνη, η οποία είναι άφθονη στα ώριμα κύτταρα. Το μόριο της φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης των ενηλίκων (HbA) περιέχει τέσσερις πολυπεπτιδικές αλυσίδες ("αλυσίδες σφαιρίνης"): δύο άλφα και δύο βήτα αλυσίδες γ' αυτό και συχνά παριστάνεται ως $\alpha_2\beta_2$. Με κάθε πολυπεπτιδική αλυσίδα είναι συνδεδεμένο ένα μόριο "αίμης" το οποίο περιέχει δισθενή σιδηρό (Fe^{2+}) και πρωτοπορφυρίνη (Εικ. 4). Ο σιδηρός συνδέεται αναστρέψιμα με το οξυγόνο και έτσι το τμήμα της αίμης στο μόριο αποτελεί το μεταφορέα του οξυγόνου. Το έμβρυο σχηματίζει άλλου είδους αλυσίδες σφαιρίνης και η αλλαγή από την εμβρυϊκή στην αιμοσφαιρίνη του ενηλίκου λαμβάνει χώρα τους πρώτους 3-6 μήνες της ζωής. Ωστόσο, οι υπομονάδες που χαρακτηρίζονται γάρμα και δέλτα διατηρούνται στη μετέπειτα ζωή και στους ενηλίκους ανευρίσκονται μικρές ποσότητες εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης (HbF : $\alpha_2\gamma_2$) και HbA_2 ($\alpha_2\delta_2$).

Η αιμοσφαιρίνη είναι κάτι παραπάνω από ένας απλός μεταφορέας. Οι αλυσίδες σφαιρίνης αλληλεπιδρούν μεταξύ τους για να διευκολύνουν την απελευθέρωση οξυγόνου σε συνθήκες χαμηλού κορεσμού με οξυγόνο. Ο μεταβολίτης 2,3-διφωσφορογλυκούριδος (2,3-DPG), παραγόμενος από

The graph plots the oxygen saturation (Kορεσμός %) against the partial pressure of oxygen (Πίεση οξυγόνου kPa). The curve shows a sigmoidal relationship, characteristic of the Bohr effect. A horizontal dashed line at 50% saturation intersects the curve at a partial pressure of approximately 3.6 kPa, which is labeled as P_{50} .

Εικ. 5 Καμπύλη διάστασης οξυγόνου. Το P_{50} ισούται με 3,6 kPa στα φυσιολογικά ερυθρά αιμοσφαιρία.

ΓΗΡΑΝΣΗ ΚΑΙ ΘΑΝΑΤΟΣ

Μετά τις 100 ημέρες τα ερυθρά αιμοσφαιρία αρχίζουν να δείχνουν σημεία γήρανσης, π.χ. μειωμένο ρυθμό γλυκόλυσης, χαμηλότερα επίπεδα ATP και λιπιδίων της μεμβράνης και απώλεια της ευκαμψίας. Το μοιραίο γεγονός δεν είναι γνωστό, αλλά τα ετοιμοθάνατα κύτταρα απομακρύνονται από την κυκλοφορία από τα μακροφάγα του ήπατος και του σπλήνα. Το μεγαλύτερος μέρος της καταβολίζομενης αιμοσφαιρίνης, κυρίως ο σιδηρός, χρησιμο-

ποιείται εκ νέου (βλέπε επίσης σελ. 24). Η πρωτοπορφυρίνη της αίμης μεταβολίζεται στην κίτρινη χρωστική χολερυθρίνη, η οποία συνδέεται με λευκωματίνη στο πλάσμα. Η χολερυθρίνη συζεύγνυται στο ήπαρ προς υδατοδιαλυτό γλυκουρονίδιο, το οποίο μετατρέπεται σε κοπροχολίνη και κοπροχολινογόνο και αποβάλλεται στα κόπρανα. Μέρος της κοπροχολίνης και του κοπροχολινογόνου επαναρροφάται στο έντερο και απεκκρίνεται στα ούρα ως ουροχολίνη και ουροχολινογόνο.

Ερυθρά αιμοσφαιρία

- Η ερυθροποίηση (παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων) ρυθμίζεται από τον αυξητικό παράγοντα ερυθροποιητίνη.
- Τα ώριμα ερυθρά έχουν σχήμα αμφίκοιλου δίσκου και στερούνται πυρήνα.
- Η μεμβράνη των ερυθρών αποτελείται από δίκτυο ειδικών πρωτεΐνων και εξωτερική λιπιδική διπλοστιβάδα.
- Τα ερυθρά αποκομίζουν ενέργεια κυρίως από το μεταβολισμό της γλυκόζης σε γαλακτικό (οδός Embden-Meyerhof).
- Τα ερυθρά περιέχουν την ειδική πρωτεΐνη αιμοσφαιρίνη, δια της οποίας μεταφέρεται οξυγόνο στους ιστούς και επιστρέφεται CO_2 από τους ιστούς στους πνεύμονες.

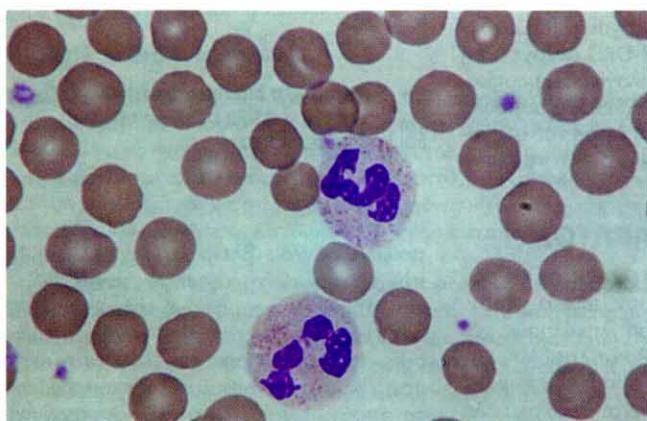
ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΑ, ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΑ, ΒΑΣΕΟΦΙΛΑ ΚΑΙ ΜΟΝΟΚΥΤΤΑΡΑ

Ο όρος “λευκά αιμοσφαίρια” ή “λευκοκύτταρα” περιλαμβάνει τα εμπύρηνα κύτταρα του αίματος – ουδετερόφιλα, λευκοκύτταρα, μονοκύτταρα, ηωσινόφιλα και βασεόφιλα. Όλα παίζουν ρόλο στην άμυνα του οργανισμού κατά των λοιμώξεων και άλλων προσβολών. Τα ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα, ηωσινόφιλα και βασεόφιλα είναι φαγοκύτταρα. Φαγοκυτταρώνουν και καταστρέφουν ξένο υλικό και κατεστραμμένα κύτταρα. Ο όρος “κοκκιοκύτταρα” μπορεί να χρησιμοποιηθεί ειδικά για να περιγράψει τα ουδετερόφιλα, τα ηωσινόφιλα και τα βασεόφιλα.

ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΑ

Το ουδετερόφιλο του αίματος (Εικ. 1α) είναι τελικό προϊόν μιας ενορχηστρωμένης αλληλουχίας διαφοροποίησης των μυελικών κυττάρων του μυελού των οστών. Το ώριμο κύτταρο διαθέτει πολύλιθο πυρήνα και πέντε διαφορετικούς τύπους κοκκίνων στο κυτταρόπλασμα. Τα ουδετερόφιλα έχουν μικρή διάρκεια ζωής, περίπου 12-24 ώρες στο αίμα. Τα μισά περίπου από αυτά καταμετρούνται κατά την εξέταση του αίματος (δεξαμενή της κυκλοφορίας), ενώ τα υπόλοιπα βρίσκονται στην “περιθωριακή δεξαμενή” (marginal pool). Η βασική λειτουργία όλων αυτών των κυττάρων είναι να εισέρχονται στους ιστούς και να καταπολεμούν λοιμώξεις. Για να γίνει αυτό πρέπει πρώτα να μεταναστεύσουν στη θέση της λοιμώξης ή της ιστικής βλάβης (χημειοταξία) και μετά να καταστρέψουν το ξένο υλικό (φαγοκυττάρωση). Η φυσιολογική χημειοταξία εξαρτάται από την απελευθέρωση χημειοτακτικών παραγόντων που παράγουν τα μικρόβια και τα λευκοκύτταρα που ήδη βρίσκονται στη θέση της λοιμώξης. Αυτοί οι παράγοντες αποτελούν το ερέθισμα για τα ουδετερόφιλα να εγκαταλείψουν την κυκλοφορία και να εισέλθουν στον εξωγειακό χώρο.

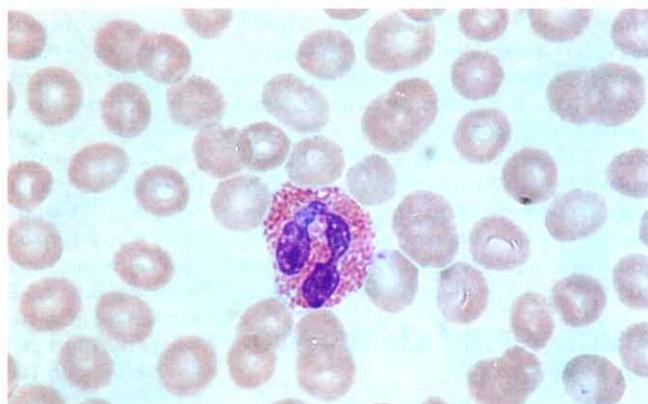
Η κινητικότητα των ουδετεροφιλών οφείλεται τόσο στην παρουσία προσκολλητικών μορίων στην κυτταρική επιφάνεια όσο και σε σύμπλεγμα ακτίνης-μυοσίνης στην κυτταρική μεμβράνη. Το τελευταίο είναι υπεύθυνο για την μετακίνηση στο χώρο και τη φαγοκυττάρωση. Μόλις το κύτταρο καταφθάσει στη θέση-στόχο, εγκλείει το ξένο αντιγόνο ή σωματίδιο σε φαγοκυτταρικό κενοτόπιο. Υπάρχουν διάφοροι τρόποι να φουνεύθει ο εισβολέας, με κυριότερους την παραγωγή οξειδίου του αζώτου και αντιμικροβιακών πρωτεΐνών και τον οξειδωτικό μεταβολισμό, κατά τον



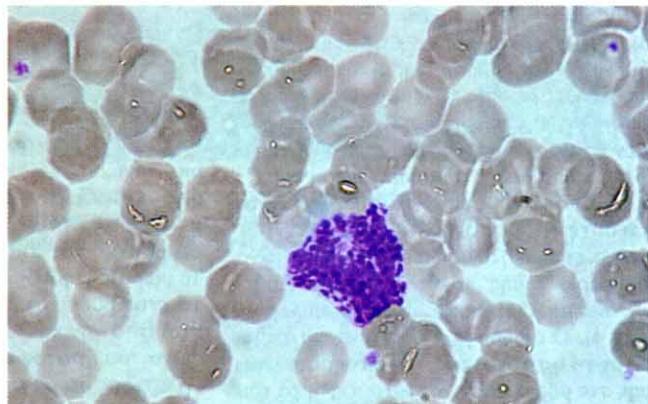
(α)



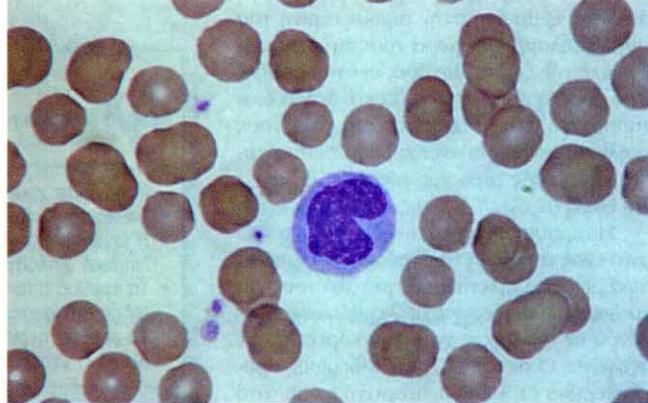
(β)



(γ)



(δ)



(ε)

Εικ. 1 Λευκοκύτταρα του αίματος. (α) Ουδετερόφιλα· (β) ουδετερόφιλο με φαγοκυτταρωμένα μικρόβια· (γ) ηωσινόφιλο· (δ) βασεόφιλο· (ε) μονοκύτταρο.