

# Ο μυελός των οστών

Στην αρχή της εμβρυϊκής ζωής, το αίμα παράγεται στο μεσόδερμα του λεκιθικού ασκού. Από τον δεύτερο έως τον έβδομο μήνα το έργο αυτό αναλαμβάνει το ήπαρ και ο σπλήνας. Ο μυελός των οστών καθίσταται κύριο όργανο παραγωγής κυττάρων του αίματος μόλις τους τελευταίους δύο μήνες της κύησης. Κατά την παιδική ηλικία, ο μυελός των πιο περιφερικών οστών βαθμιαία αντικαθίσταται από λίπος, με αποτέλεσμα πάνω από το 70% του μυελού στον ενήλικα 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 σελ. 104).

## Η δομή του μυελού των οστών

Η οστεομυελική βιοψία επιτρέπει τη διαδιάστατη παρατήρηση του μυελού των οστών με οπτικό μικροσκόπιο (Εικ. 2). Ο χώρος μεταξύ λίπους και των οστικών δοκίδων πληρούται με αιμοποιητικά κύτταρα διαφόρων σειρών και ωριμότητας. Η εξέταση της υπερδομής αποκαλύπτει συναθροίσεις αιμοποιητικών κυττάρων γύρω από τα αγγειακά κολποειδή, μέσω 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 περισσότεροι 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 — περιλαμβάνουν επομένως μακροφάγα, λιποκύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα και δικτυοκύτταρα.

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

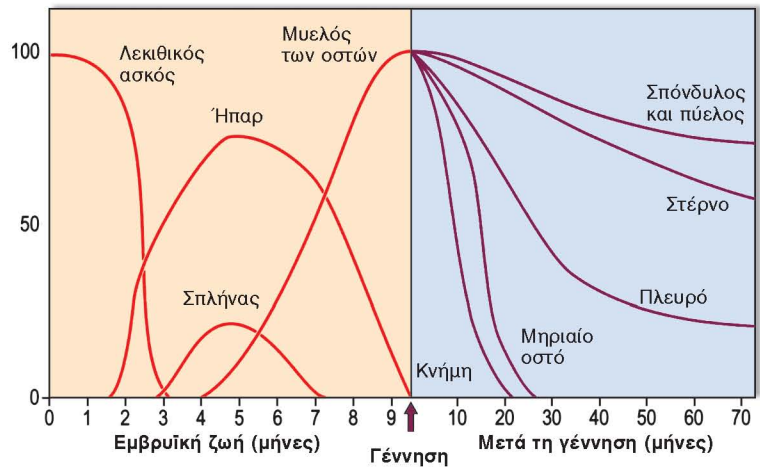
## Αιμοποίηση: η ιεραρχία του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου

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

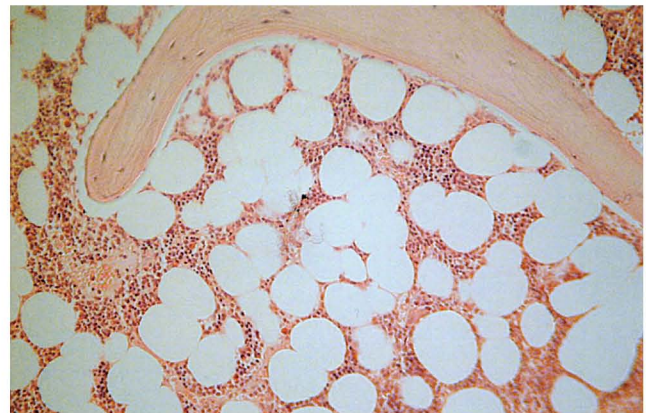
Στην Εικόνα 3 φαίνεται πώς τα αναγνωρίσιμα κύτταρα του αίματος προέρχονται όλα από πολυδύναμα αρχέγονα κύτταρα. Τα αρχέγονα κύτταρα δεν είναι ορατά στο μικροσκόπιο, αλλά η ύπαρξή τους συνάγεται από κυτταροκαλλιέργειες. Η καλλιέργεια τέτοιων πρώιμων κυττάρων σε άγαρ δημιουργεί ομάδες πιο ώριμων, αναγνωρίσιμων, προγονικών κυττάρων, τα οποία αποκαλούνται κύτταρα σχηματισμού αποικιών (CFU, colony forming units). Όσον αφορά στη μυελική παραγωγή, από το πρώτο ανιχνεύσιμο πρόδρομο κύτταρο παράγονται κοκκιοκύτταρα, ερυθροκύτταρα, μονοκύτταρα και μεγακαροκύτταρα και για αυτόν τον λόγο ονομάζεται CFU<sub>GEMM</sub>. Εάν εστιάσουμε στην ανάπτυξη των ουδετερόφιλων θα δούμε ότι από το CFU<sub>GEMM</sub> προκύπτουν τα πιο δεσμευμένα πρόδρομα κύτταρα CFU<sub>GM</sub> και CFU<sub>G</sub> 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 τεράστια ενίσχυση.

Παραγωγή αίματος (%)



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



Εικ. 2 Φυσιολογικός μυελός των οστών. Εικόνα από φωτονικό μικροσκόπιο οστεομυελικής βιοψίας.

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. Είναι πιθανόν ότι η ποικίλη έκφραση μεταγραφικών παραγόντων (π.χ. GATA-1) καθορίζει τη σειρά των διαφοροποιούμενων αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Τόσο τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα όσο και τα αρχέγονα κύτταρα του στρώματος έχουν την ικανότητα να παράγουν κύτταρα που σχετίζονται με άλλους ιστούς όπως κύτταρα των οστών, του ήπατος, των πνευμόνων και των μύων. Η έννοια της «πλαστικότητας» έχει θεραπευτική σημασία, καθώς τα αρχέγονα κύτταρα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να διορθώσουν μια ποικιλία κατεστραμμένων ιστών.

## Ρυθμιστές της αιμοποίησης

Τα γεγονότα που περιγράφονται παραπάνω χρειάζονται ρύθμιση, η οποία πραγματοποιείται με τη μεσολάβηση άνω των είκοσι ρυθμιστικών μορίων (ή «αυξητικών παραγόντων») – Πίνακας 1), 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 μίας κυτταρικές σειρές και συχνά εκδηλώνουν αθροιστικές και συνεργικές αλληλεπιδράσεις. Η δράση τους είναι πολλαπλή και συμπεριλαμβάνει προαγωγή του πολλαπλασιασμού, της διαφοροποίησης και της ωρίμασης, καθώς και

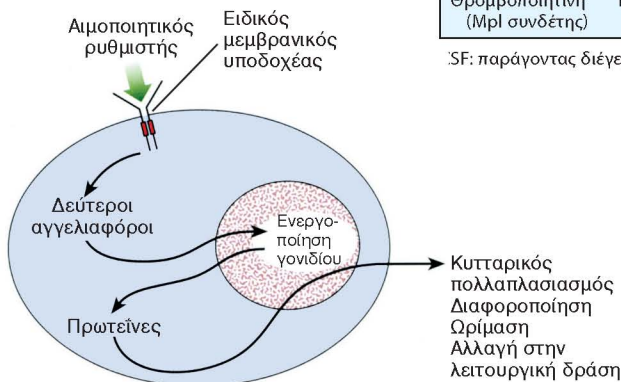


μεταβολή της λειτουργικής δραστηριότητας. Οι ρυθμιστές του πολλαπλασιασμού μεταβάλλουν τη συμπεριφορά των κυττάρων, αλληλεπιδρώντας με ειδικούς υποδοχείς της κυτταρικής επιφάνειας (Εικ. 4).

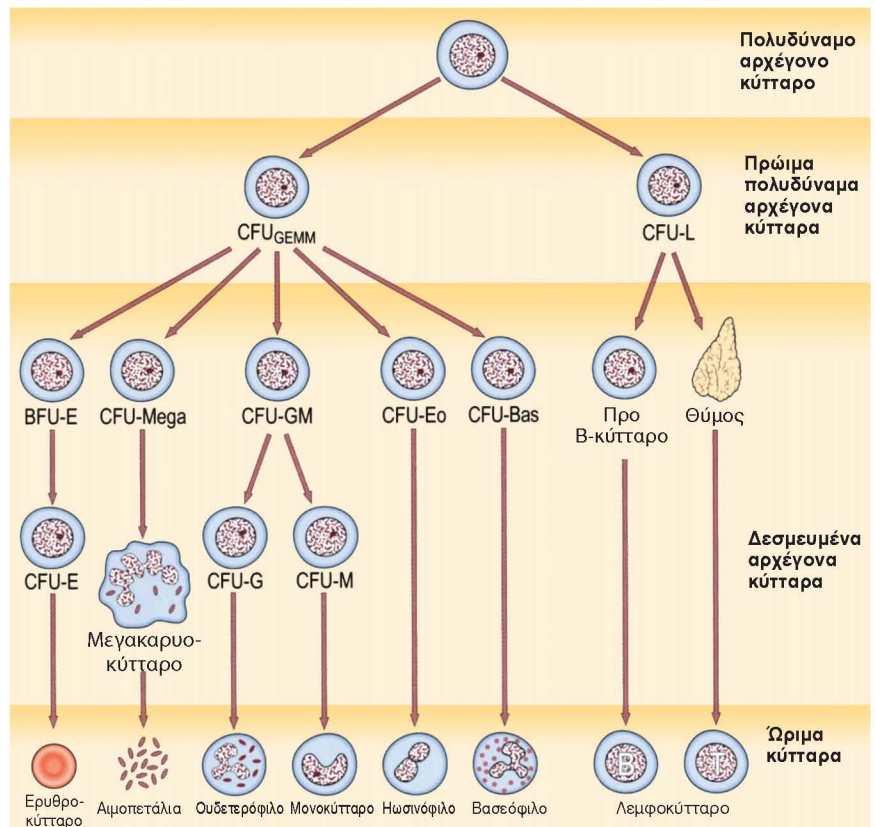
Οι υποδοχείς πολλών ρυθμιστών της αιμοποίησης έχουν κλωνοποιηθεί μοριακά και έχει δείχθει η δομική τους συγγένεια (υπεροικογένεια των αιμοποιητικών υποδοχέων). Η σύνδεση ρυθμιστή και μεμβρανικού υποδοχέα προκαλεί αλλαγή της δομής του τελευταίου και πυροδοτεί περίπλοκη αλληλουχία βιοχημικών γεγονότων (μεταγωγή σήματος). Το τελικό αποτέλεσμα είναι η παραγωγή ενδοκυττάρων ρυθμιστών μέσα στο κυτταρόπλασμα, οι οποίοι έχουν την ικανότητα να ενεργοποιούν γονίδια, τα οποία με τη σειρά τους κωδικοποιούν πρωτεΐνες οι οποίες είναι 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 υποδοχέα 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, ώστε τα επίπεδά τους στην κυκλοφορία έχουν μικρή σημασία. Για παράδειγμα, στον μυελό των οστών, οι ρυθμιστές που δρουν στα πρώιμα στάδια της αιμοποίησης (π.χ. συνδέτης c-kit) απελευθερώνονται από τα κύτταρα του στρώματος που γειτνιάζουν άμεσα με τα αιμοποιητικά πρόδρομα κύτταρα.

Οι παράγοντες διέγερσης αποικιών (CSFs) αρχικά διακρίνονταν ανάλογα με την ικανότητά τους να διεγείρουν προγονικά κύτταρα του αίματος, ενώ οι ιντερλευκίνες (ILs) διακρίνονταν ανάλογα με τη δράση τους στα ώριμα λεμφοκύτταρα. Οι μετέπειτα ανακαλύψεις κατέστησαν αυτή τη διπλή ονοματολογία άχρηστη —έτσι η IL-3 είναι βασικός παράγοντας ανάπτυξης των αρχέγονων κυττάρων και είναι πιο λογικό να υπαχθεί στους CSF. Ο όρος κυτταροκίνη περιλαμβάνει όλους τους αυξητικούς παράγοντες.



Εικ. 4 Σχηματική απεικόνιση της δράσης των ρυθμιστών των αιμοποιητικών κυττάρων. Οι δεύτεροι αγγελιαφόροι περιλαμβάνουν την πρωτεϊνική κίνηση C και τα ιόντα ασβεστίου.



Εικ. 3 Η ιεραρχία των αρχέγονων κυττάρων. CFU: κύτταρα σχηματισμού αποικίας, BFU: κύτταρα αυξημένου πολλαπλασιασμού, G: κοκκιοκύτταρο, E: ερυθροκύτταρο, M: μονοκύτταρο, Eo: ηωσινόφιλο, Mega: μεγακαρυοκύτταρο, L: λεμφοκύτταρο.

Πίνακας 1 Δράσεις κλειδιά ορισμένων αιμοποιητικών ρυθμιστών	
Αυξητικός παράγοντας	Δράσεις-κλειδιά
Ιντερλευκίνη-1	Μεσολαβεί αποκρίσεις της οξείας φάσης, συν-παράγοντας παραγωγής άλλων αυξητικών παραγόντων
Ιντερλευκίνη-2	Αυξητικός παράγοντας των ενεργοποιημένων T-λεμφοκυττάρων
Ιντερλευκίνη-3	Στηρίζει την πρώιμη αιμοποίηση μέσω προώθησης της ανάπτυξης των αρχέγονων κυττάρων
Συνδέτης c-kit	Αλληλεπιδρά με άλλους αυξητικούς παράγοντες για να προκαλέσει (παράγοντας αρχέγονων κυττάρων) την παραγωγή πολυδύναμων αρχέγονων κυττάρων
Ερυθροποιητίνη	Αυξητικός παράγοντας που δρα ειδικά στα δεσμευμένα αρχέγονα κύτταρα και επάγει την παραγωγή ερυθροκυττάρων
GM-CSF	Ειδικός αυξητικός παράγοντας που δρα στα δεσμευμένα αρχέγονα κύτταρα και επάγει την παραγωγή ουδετερόφιλων, μονοκυττάρων, μακροφάγων, ηωσινόφιλων, ερυθροκυττάρων και μεγακαρυοκυττάρων
G-CSF	Ειδικός αυξητικός παράγοντας που δρα στα δεσμευμένα αρχέγονα κύτταρα και επάγει την παραγωγή ουδετερόφιλων
M-CSF	Ειδικός αυξητικός παράγοντας που δρα στα δεσμευμένα αρχέγονα κύτταρα και επάγει την παραγωγή μονοκυττάρων και μακροφάγων
Θρομβοποιητίνη (Mpl συνδέτης)	Ειδικός αυξητικός παράγοντας που δρα στα δεσμευμένα αρχέγονα κύτταρα και επάγει την παραγωγή αιμοπεταλίων

CSF: παράγοντας διέγερσης αποικιών, G: κοκκιοκύτταρο, M: μακροφάγο

Ο μυελός των οστών

- Ο μυελός των οστών είναι η θέση παραγωγής κυττάρων του αίματος (αιμοποίησης) μετά τη γέννηση.
- Όλα τα αναγνωρίσιμα κύτταρα του αίματος προέρχονται τελικά από αδέσμευτα πολυδύναμα αρχέγονα κύτταρα του μυελού των οστών.
- Τα άωρα αιμοποιητικά κύτταρα στον μυελό των οστών είναι προσκολλημένα σε κύτταρα του στρώματος διά πολλαπλών κυτταρικών μορίων προσκόλλησης. Εντέλει, τα ώριμα κύτταρα του αίματος διέρχονται τα τοιχώματα των αγγειακών κολλοειδών 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 ερυθρά αιμοσφαίρια

Τα ώριμα ερυθρά αιμοσφαίρια μεταφέρουν τα αέρια της αναπνοής, οξυγόνο και διοξείδιο του άνθρακα ( $\text{CO}_2$ ). Το οξυγόνο μεταφέρεται από τους πνεύμονες στους ιστούς, όπου ανταλλάσσεται με  $\text{CO}_2$ . Τα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι ικανά να εκτελούν αυτή τη λειτουργία επί 120 ημέρες, στη διάρκεια των οποίων διανύουν απόσταση άνω των 450 χιλιομέτρων μέσα στη μικροκυκλοφορία.

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια, πριν εξέλθουν στο περιφερικό αίμα από τα κολλοειδή του μυελού των οστών, αποβάλλουν τον πυρήνα τους. Έτσι αποκτούν μικρότερο βάρος και σχήμα αμφίκιουλου δίσκου με αυξημένη παραμορφωσιμότητα, σε σύγκριση με τους περισσότερους δόσκαμπτους 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 στους νεφρούς, οι οποίοι επηρεάζουν την έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH) και αλδοστερόνης. Η ερυθροποίηση ρυθμίζεται κυρίως από τον αυξητικό παράγοντα ερυθροποιητίνη.

## Ερυθροποιητίνη

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

## Δομή

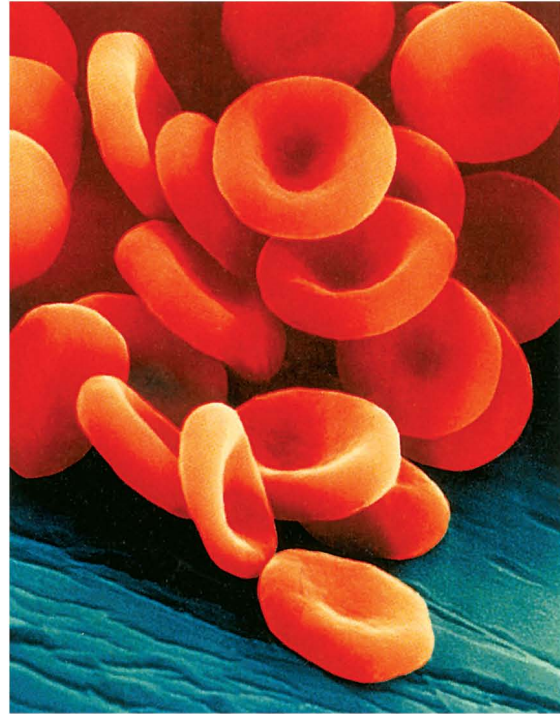
Το ώριμο ερυθρό αιμοσφαίριο έχει διάμετρο περίπου 7,8  $\mu\text{m}$  και πάχος 1,7  $\mu\text{m}$ . Λόγω του αμφίκιουλου σχήματος διαθέτει μεγάλη ευκαμψία και αποκτά το σχήμα ομπρέλας όταν διέρχεται από τα μικρότερα τριχοειδή, διαμέτρου μόλις 5  $\mu\text{m}$ . Η ικανότητα των ερυθροκυττάρων να ανακάμπτουν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

Η μεμβράνη του ερυθρού αιμοσφαιρίου αποτελείται από ένα δίκτυο ειδικών πρωτεϊνών («κυτταροσκελετός») και από μια εξωτερική λιπιδική διπλοστιβάδα (Εικ. 3). Ο πρωτεϊνικός σκελετός είναι υπεύθυνος για τη διατήρηση του σχήματος του ερυθρού αιμοσφαιρίου, ενώ η λιπιδική διπλοστιβάδα προσφέρει υδρόφοβη επικάλυψη. Οι τέσσερις σκελετικές πρωτεΐνες είναι η σπεκτρίνη, η ακτίνη, η πρωτεΐνη 4,1 και η 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 την ακτίνη και την πρωτεΐνη 4,1. Αυτός ο εύκαμπτος κυτταροσκελετός προσκολλάται στην υπόλοιπη μεμβράνη με την αγκυρίνη, η οποία συνδέει τις βήτα αλυσίδες της σπεκτρίνης με το κυτταροπλασματικό άκρο της διαμεμβρανικής πρωτεϊνικής ζώνης 3. Η λιπιδική διπλοστιβάδα αποτελείται κυρίως από φωσφολιπίδια και χοληστερόλη. Τα μόρια της χοληστερόλης διεισδύουν μεταξύ των φωσφολιπιδικών μορίων, προσδίδοντας ακαμψία στη μεμβράνη, αλλά επιτρέποντας κάποιο βαθμό ρευστότητας μεταξύ των διπλοστιβάδων.

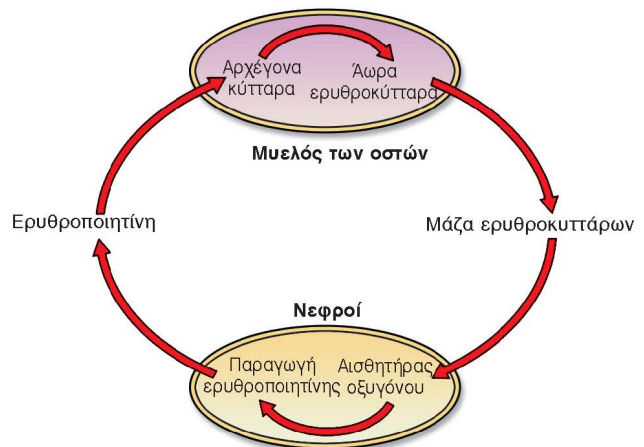
Οι ατέλειες των μεμβρανικών πρωτεϊνών και λιπιδίων ενδέχεται να προκαλέσουν αλλαγές στο σχήμα και πρόωρη καταστροφή των ερυθροκυττάρων.

## Μεταβολισμός

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια χρειάζονται κάποια πηγή ενέργειας για να διατηρήσουν τη δομή τους καθώς και κάποιον μηχανισμό εξουδετέ-



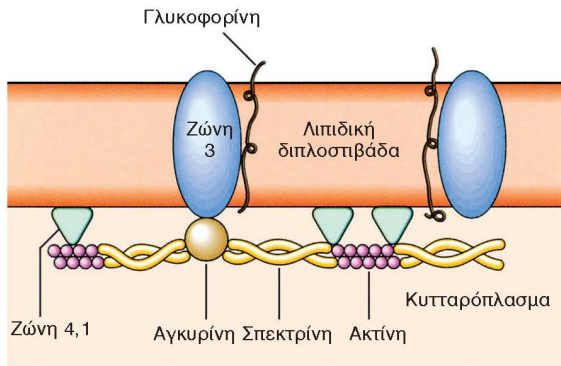
Εικ. 1 Εικόνα από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης ώριμων ερυθροκυττάρων όπου φαίνεται καθαρά το χαρακτηριστικό αμφίκιουλο σχήμα τους. (Αναπαραγωγή μετά από άδεια του Dennis Kunkel)



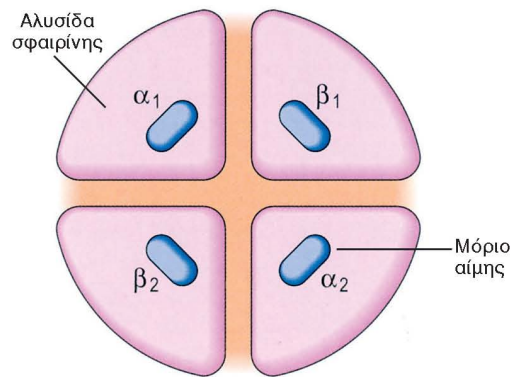
Εικ. 2 Ο μηχανισμός ανάδρασης παραγωγής ερυθροποιητίνης.

ρωσης 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 οδό *Embden-Meyerhof* δεν απαιτεί οξυγόνο ως υπόστρωμα, αλλά κάποια μικρή οξειδωτική γλυκόλυση γίνεται με τον κύκλο της μονοφωσφορικής εξόζης, διά της οποίας η 6-φωσφορική γλυκόζη μεταβολίζεται παράγοντας NADPH. Ο κύκλος της μονοφωσφορικής εξόζης διαδραματίζει ζωτικό ρόλο στην αποδέσμευση του οξυγόνου και όταν στο κύτταρο συσσωρεύονται οξειδωμένα





Εικ. 3 Η μεμβράνη των ερυθροκυττάρων.



Εικ. 4 Τα απαραίτητα στοιχεία του μορίου αιμοσφαιρίνης. Στην πραγματικότητα κάθε αλυσίδα σφαιρίνης έχει μια σύνθετη ελικοειδή δομή. Η αλυσίδα α έχει 141 αμινοξέα και η αλυσίδα β 146. Το μόριο της αίμης αποτελείται από τέσσερις πυρολικούς δακτυλίους, οι οποίοι τοποθετούνται γύρω από ένα ιόν δισθενούς σιδήρου.

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. αφυδρογονάση της 6-φωσφορικής γλυκόζης) οδηγούν σε μειωμένη επιβίωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμολυτική αναιμία (βλέπε σελ. 29).

### Αιμοσφαιρίνη και μεταφορά οξυγόνου

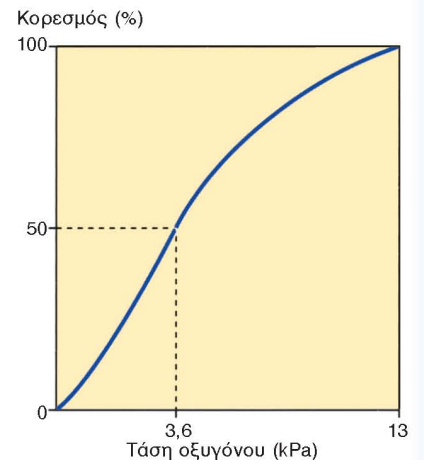
Η βασική λειτουργία των ερυθροκυττάρων, η οποία είναι η μεταφορά οξυγόνου στους ιστούς και CO<sub>2</sub> από τους ιστούς στους πνεύμονες, εξαρτάται από την ειδική πρωτεΐνη αιμοσφαιρίνη, η οποία είναι άφθονη στα ώριμα ερυθροκύτταρα. Το μόριο της φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης των ενηλίκων (HbA) περιέχει τέσσερις πολυπεπτιδικές αλυσίδες («αλυσίδες σφαιρίνης»): δύο άλφα και δύο βήτα αλυσίδες γι' αυτό και συχνά παριστάνεται ως α<sub>2</sub>β<sub>2</sub>. Με κάθε πολυπεπτιδική αλυσίδα είναι συνδεδεμένο ένα μόριο «αίμης» το οποίο περιέχει δισθενή σίδηρο (Fe<sup>2+</sup>) και πρωτοπορφυρίνη (Εικ. 4). Ο σίδηρος συνδέεται αναστρέψιμα με το οξυγόνο και έτσι το τμήμα της αίμης στο μόριο αποτελεί τον 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 γάμα και δέλτα διατηρούνται στη μετέπειτα ζωή και στους ενηλίκους ανευρίσκονται μικρές ποσότητες εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης HbF (α<sub>2</sub>γ<sub>2</sub>) και HbA<sub>2</sub> (α<sub>2</sub>δ<sub>2</sub>).

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-διφωσφογλυκερικό οξύ (2,3-DPG), παραγόμενος από παράπλευρο κλάδο της οδού Embden-Meyerhof, έχει σημαντικό ρόλο στη διεργασία, όπως φαίνεται από τη σιγμοειδή καμπύλη κορεσμού

του οξυγόνου (Εικ. 5). Η συγγένεια της αιμοσφαιρίνης με το οξυγόνο είναι υψηλή στους πνεύμονες και πολύ χαμηλότερη στους ιστούς. Η καμπύλη κορεσμού του οξυγόνου μετατοπίζεται προς τα αριστερά όταν αυξάνει η συγγένεια με το οξυγόνο, πράγμα που συμβαίνει όταν ελαττώνεται η συγκέντρωση των ιόντων H<sup>+</sup> ή αυξάνει η αιμοσφαιρίνη F (η οποία αδυνατεί να συνδεθεί με 2,3-DPG). Η καμπύλη μετατοπίζεται προς τα δεξιά όταν ελαττώνεται η συγγένεια με το οξυγόνο· π.χ. όταν η συγκέντρωση του 2,3-DPG αυξάνεται ή επί παρουσία της παθολογικής αιμοσφαιρίνης της δρεπάνωσης (HbS). Το σύμβολο P<sub>50</sub> παριστάνει τη μερική πίεση του οξυγόνου στην οποία είναι κορεσμένο το ήμισυ της αιμοσφαιρίνης.

### Γήρανση και θάνατος

Μετά τις 100 ημέρες τα ερυθρά αιμοσφαίρια 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 μεγαλύτερο μέρος της καταβολιζόμενης αιμοσφαιρίνης, κυρίως ο σίδηρος, χρησιμοποιείται εκ νέου (βλέπε επίσης σελ. 24). Η πρωτοπορφυρίνη της αίμης



Εικ. 5 Η καμπύλη κορεσμού του οξυγόνου. Η P<sub>50</sub> είναι 3,6 kPa στα φυσιολογικά ερυθροκύτταρα.

μεταβολίζεται στην κίτρινη χρωστική χολερυθρίνη, η οποία συνδέεται με λευκοματίνη 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 αιμοσφαίρια

- Η ερυθροποίηση (παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων) ρυθμίζεται από τον αυξητικό παράγοντα ερυθροποιητίνη.
- Τα ώριμα ερυθρά αιμοσφαίρια έχουν σχήμα αμφίκυλλου δίσκου και στερούνται πυρήνα.
- Η μεμβράνη των ερυθρών αιμοσφαιρίων αποτελείται από δίκτυο ειδικών πρωτεϊνών και εξωτερική λιπιδική διπλοστιβάδα.
- Τα ερυθρά αιμοσφαίρια αποκομίζουν ενέργεια κυρίως από τον μεταβολισμό της γλυκόζης σε γαλακτικό (οδός Embden-Meyerhof).
- Τα ερυθρά αιμοσφαίρια περιέχουν την ειδική πρωτεΐνη αιμοσφαιρίνη, διά της οποίας μεταφέρεται οξυγόνο στους ιστούς και επιστρέφεται CO<sub>2</sub> από τους ιστούς στους πνεύμονες.



# Ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα, βασεόφιλα και μονοκύτταρα

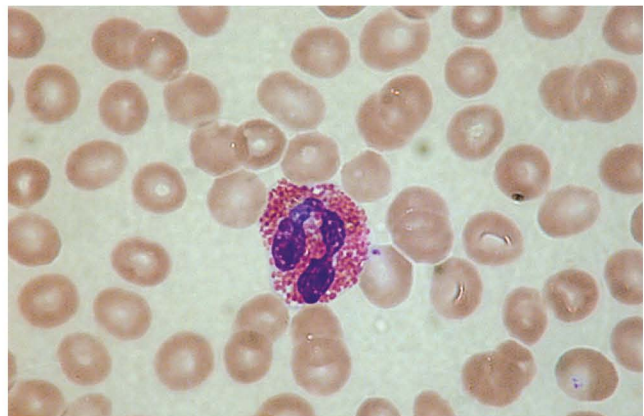
Ο όρος «λευκά αιμοσφαίρια» ή «λευκοκύτταρα» περιλαμβάνει τα εμπύρνα κύτταρα του αίματος –ουδετερόφιλα, λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα, ηωσινόφιλα και βασεόφιλα. Όλα παίζουν ρόλο στην άμυνα του οργανισμού κατά των λοιμώξεων και άλλων απειλών. Τα ουδετερόφιλα, μονοκύτταρα, ηωσινόφιλα και βασεόφιλα είναι φαγοκύτταρα. 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.

## Ουδετερόφιλα

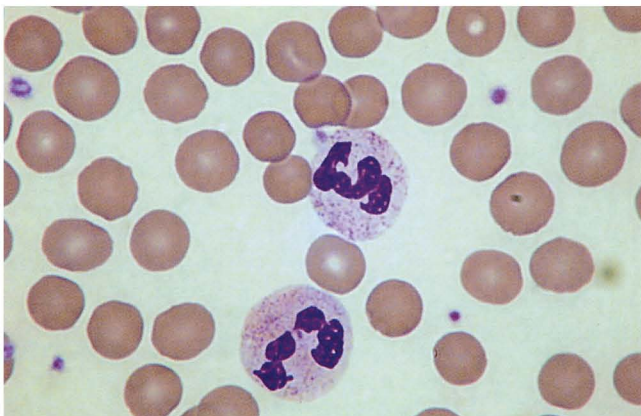
Το ουδετερόφιλο του αίματος (Εικ. 1α) είναι τελικό προϊόν μιας ενορρηστρωμένης αλληλουχίας διαφοροποίησης των κυττάρων της μυελικής σειράς του μυελού των οστών. Το ώριμο κύτταρο διαθέτει πολύλοβο πυρήνα και πέντε διαφορετικούς τύπους κοκκίων στο κυτταρόπλασμα. Τα ουδετερόφιλα έχουν μικρή διάρκεια ζωής, 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 «περιφερική 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 μεταναστεύουν στη θέση της λοίμωξης 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 βακτήρια και τα λευκοκύτταρα που ήδη βρίσκονται στη θέση της λοίμωξης. Αυτοί οι παράγοντες αποτελούν το ερέθισμα για τα

ουδετερόφιλα να εγκαταλείψουν την κυκλοφορία και να εισέλθουν στον εξωαγγειακό χώρο.

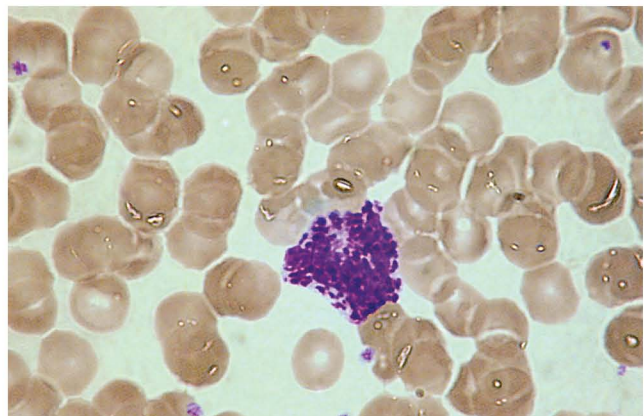
Η κινητικότητα των ουδετερόφιλων οφείλεται τόσο στην παρουσία μορίων προσκόλλησης στην κυτταρική επιφάνεια όσο και σε σύμπλεγμα ακτίνης-μυοσίνης στην κυτταρική μεμβράνη· το τελευταίο είναι υπεύθυνο για τη μετακίνηση στο σημείο φαγοκυττάρωσης. Μόλις το κύτταρο καταφθάσει στη θέση-στόχο, εγκλείει το ξένο αντιγόνο ή σωματίδιο σε φαγολυσόσωμα. Υπάρχουν διάφοροι τρόποι να φονευθεί ο εισβολέας, με κυριότερους την παραγωγή οξειδίου του αζώτου και αντιμικροβιακών πρωτεϊνών και τον οξειδωτικό μεταβολισμό, κατά τον οποίο σχηματίζονται αντιμικροβιακές οξειδωτικές ουσίες («αναπνευστική έκρηξη»). Οι κυτταροκίνες, π.χ. G-CSF και GM-CSF (βλέπε σελ. 3), όχι μόνο αυξάνουν την παραγωγή ουδετε-



(γ)



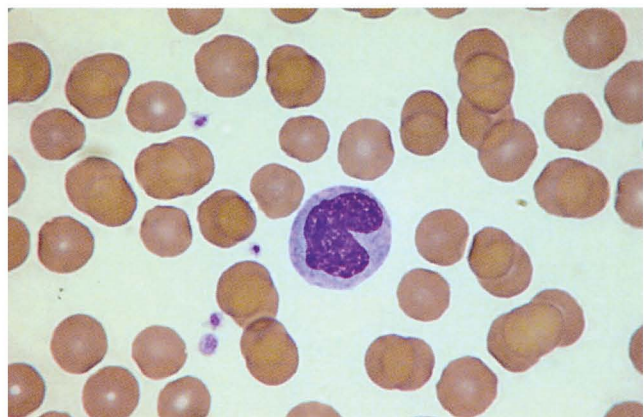
(α)



(δ)



(β)



(ε)

Εικ. 1 **Λευκοκύτταρα στο αίμα.** (α) Ουδετερόφιλα, (β) ουδετερόφιλα με βακτήρια που έχουν φαγοκυτταρωθεί, (γ) ηωσινόφιλα, (δ) βασεόφιλα, (ε) μονοκύτταρα.