

# Кръвообразуване

**1. Хемопоетични тъкани**

**2. Периоди и места на кръвообразуване**

**3. Костен мозък**

**4. Стволови клетки**

**5. Хемопоеза:**

- ✓ Еритроцитопоеза
- ✓ Гранулоцитопоеза
- ✓ Тромбоцитопоеза

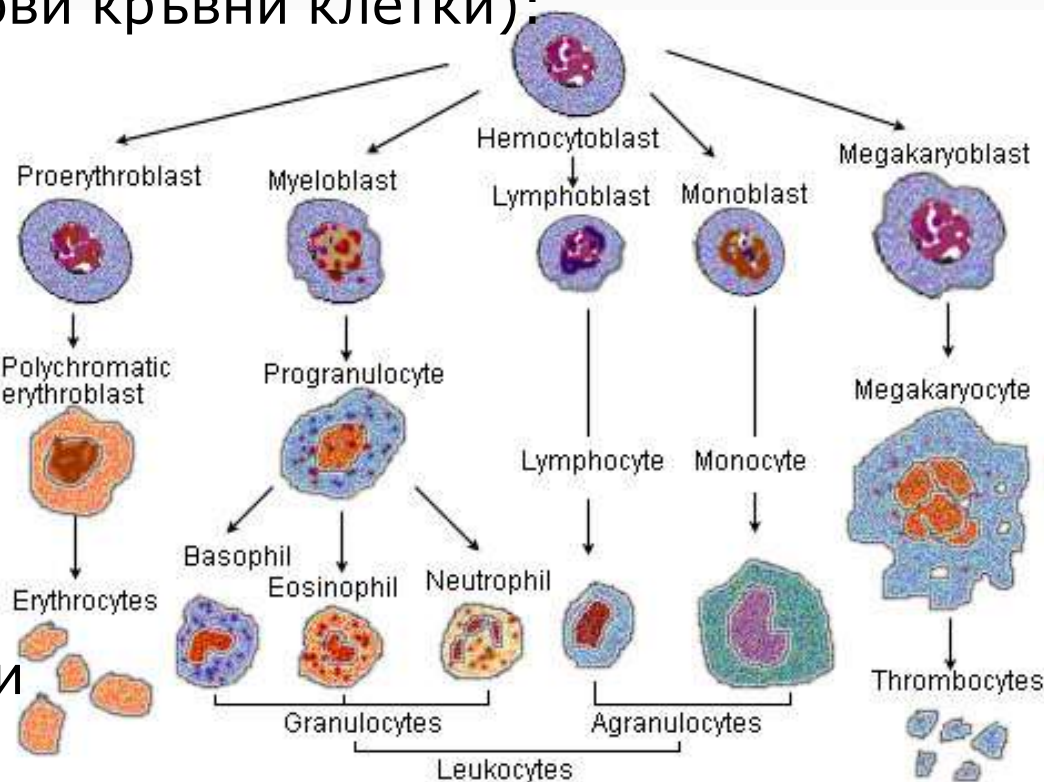
**6. Регулация на хемопоезата**



# Кръвообразуване

✓ Хематопоеза, Gr. *haima*, кръв + *poiesis*, образуване (образуване на нови кръвни клетки):

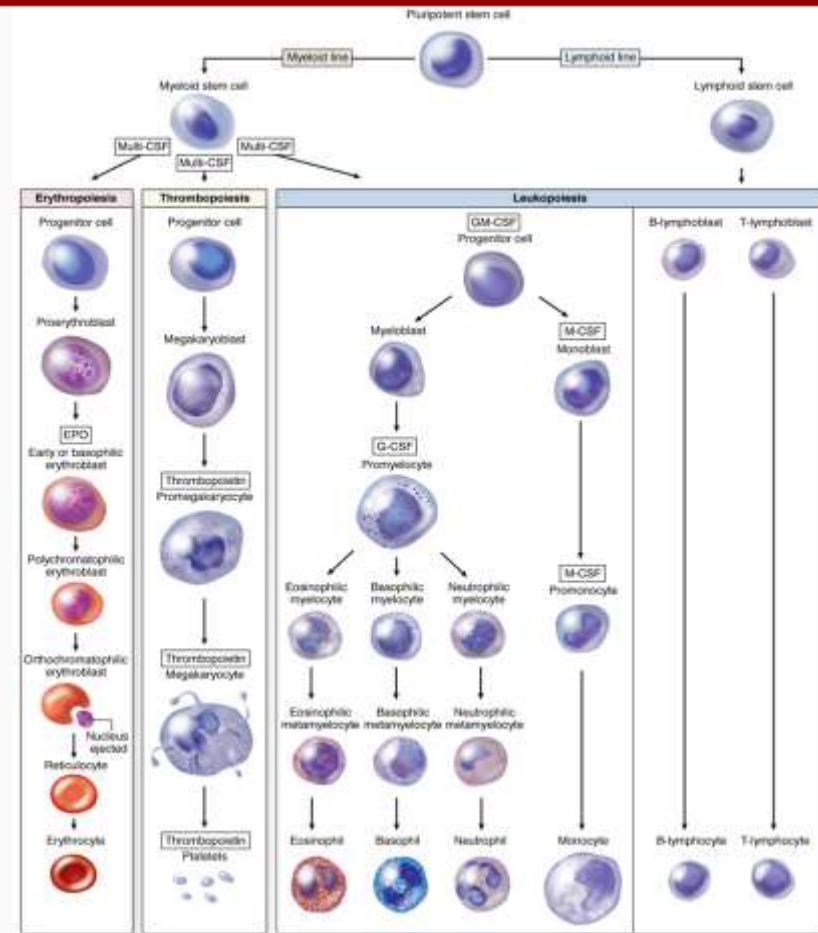
- *erythropoiesis* = образуване на еритроцити
- *granulopoiesis* = образуване на гранулоцити
- *mono-/lymphocytopoiesis* = образуване на агранулоцити
- *megakaryocytopoiesis* = образуване на тромбоцити



# Хемопоетични тъкани



✓ Хемопоетични тъкани – специализирани съединително-тъканни клетки, произлезли от мезенхима и отговорни за образуването на нови кръвни клетки



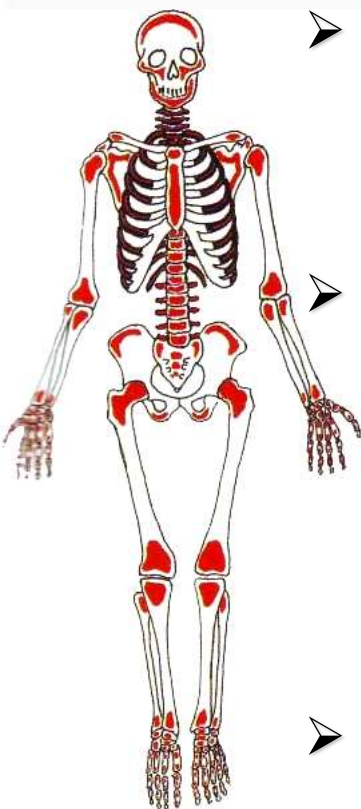
- **миелоидна тъкан**, Gr. *myelos*, мозък (червен костен мозък) = образуване на повечето кръвни клетки: еритроцити, гранулоцити и тромбоцити
- **лимфоидна тъкан** (тимус, слезка и др.) = образуване на Т-лимфоцити, пролиферация на В-лимфоцити, имунна защита (лимфни възли и асоциирана лимфоидна тъкан, MALT, GALT, BALT)



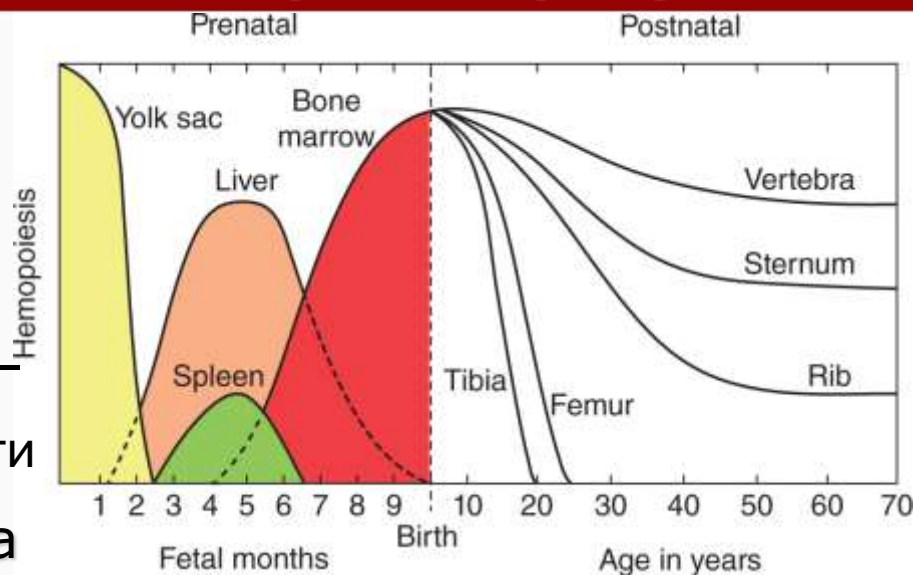
# Периоди на кръвообразуване



## ✓ пренатален период:



- мезобластна (мегалобластна) фаза – от 2 г.с. ⇒ хемоцитобласти
- хепато-сплено-тимична фаза – от 6 г.с.
  - черен дроб ⇒ еритроцити
  - слезка ⇒ Eг+гранулоцити, лимфоцити (след V л.м.)
  - тимус ⇒ Т-лимфоцити
- медуларна фаза – от IV л.м.
  - костен мозък
  - черен дроб и слезка



## ✓ постнатален период:

- миелоидна фаза – в червен костен мозък (*textus myeloides*)
  - червен (хематогенен)
  - ЖЪЛТ КОСТЕН МОЗЪК



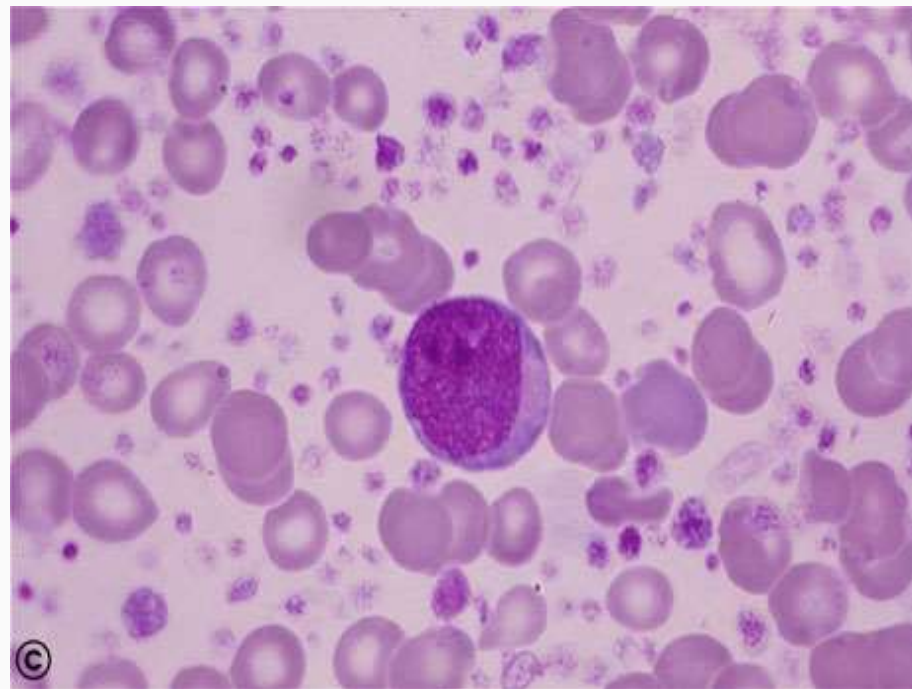
# Мезобластна фаза

- ✓ мегаеритробластно кръвотворене
  - еритроцитопоеза до нормобласт
  - липсва грануло-, моно- и лимфоцитопоеза
- ✓ първите кръвни клетки – хемоцитобласти (*hemocytoblast*) = плурипотентна стволова клетка:

- произхождат от мезодермата на жълтътното мехурче
- големи, сферични, базофилни
- синтезират хемоглобин
- формират примитивни



еритроцити (разположени на острови, запазват ядрата си)

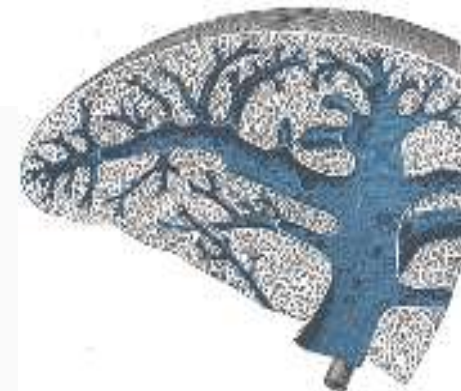
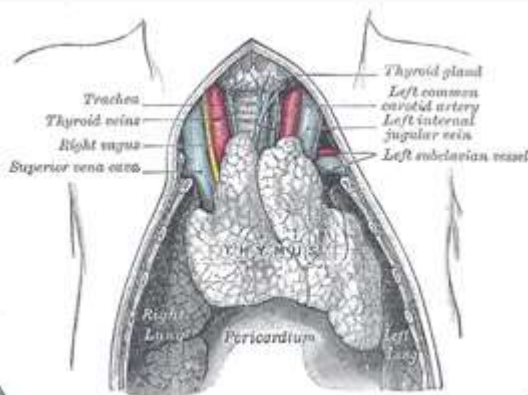
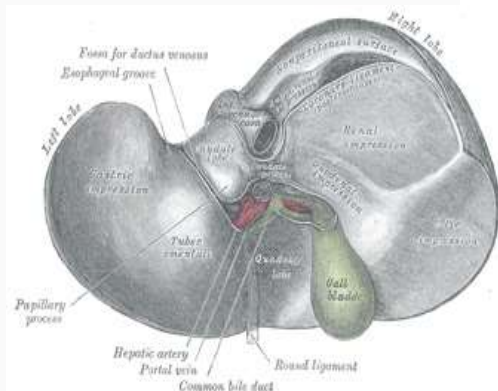


# Хепато-сплено-тимична фаза

**NB!** от II-III л.м. до раждането

✓ хемопоетични органи:

- черен дроб
- слезка
- тимус



- ✓ нормални прекурсорни клетки и еритроцити, липсват мегакариобласти
- ✓ еритробласти (от лимфоидните органи)
- ✓ начало и на левкопоезата
- ✓ поява и на лимфоцити

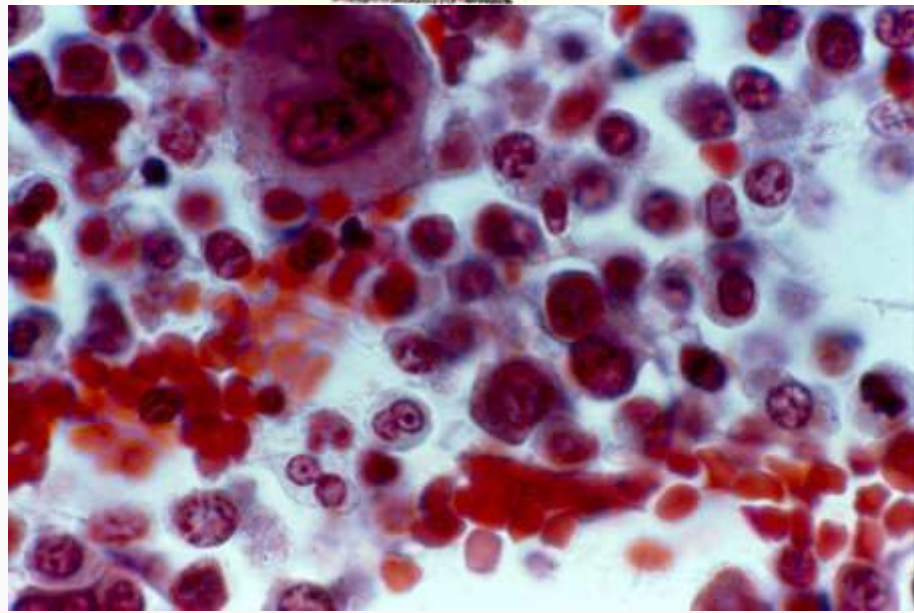
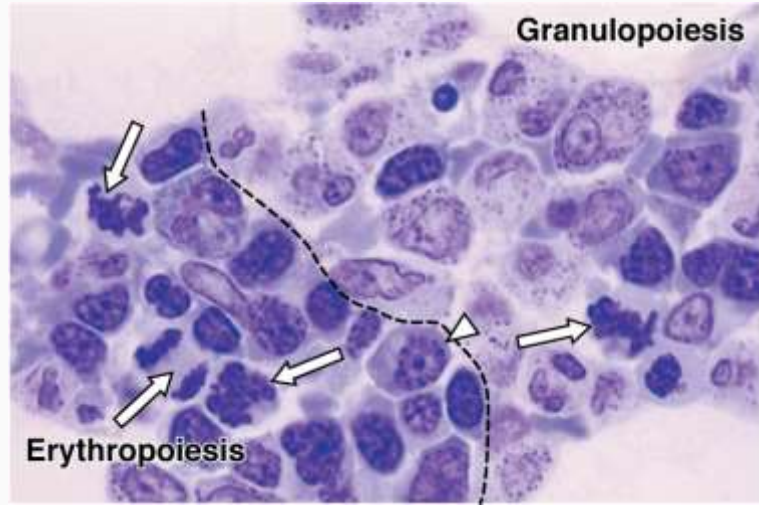
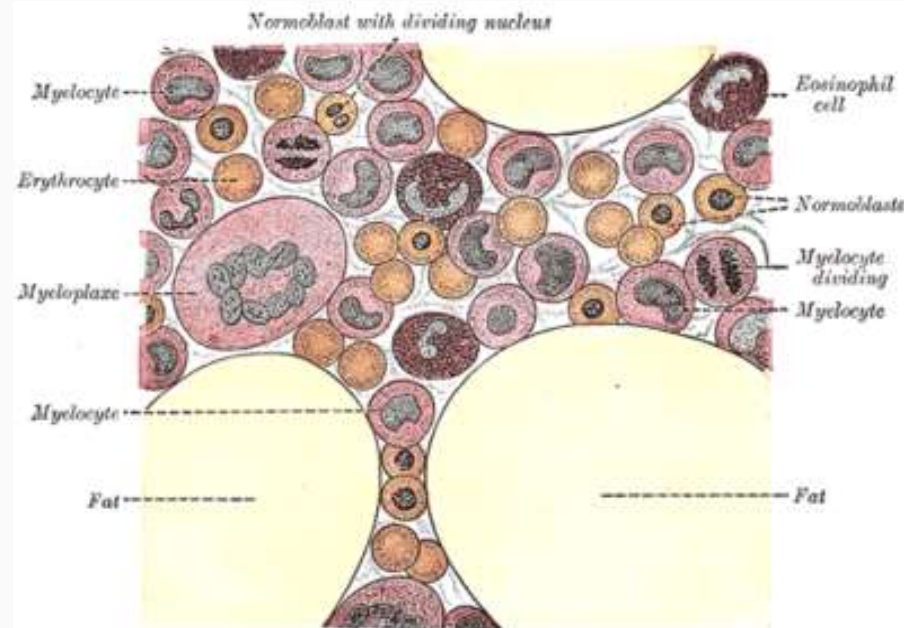


# Медуларна фаза



✓ начало в ключица – II л.м.

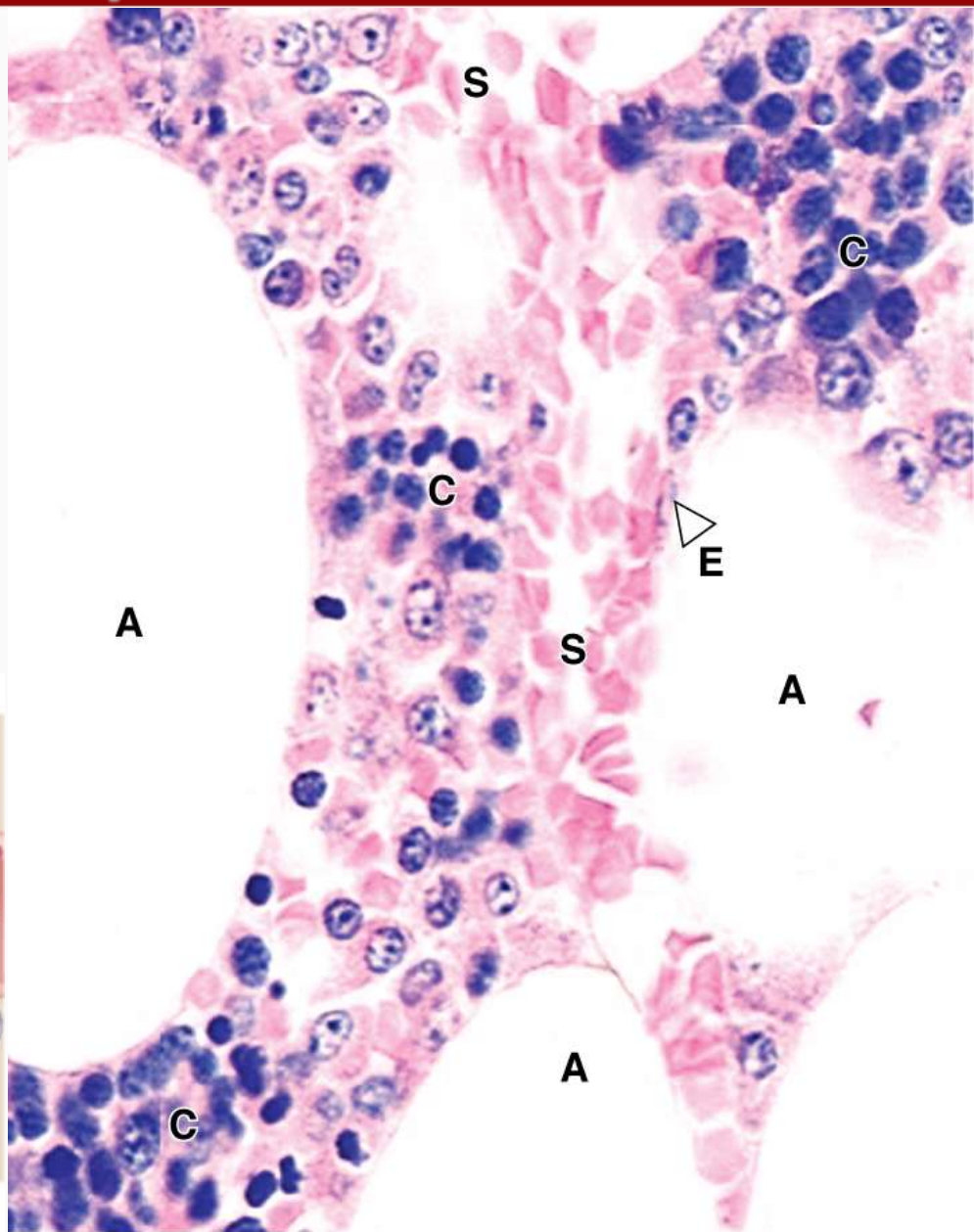
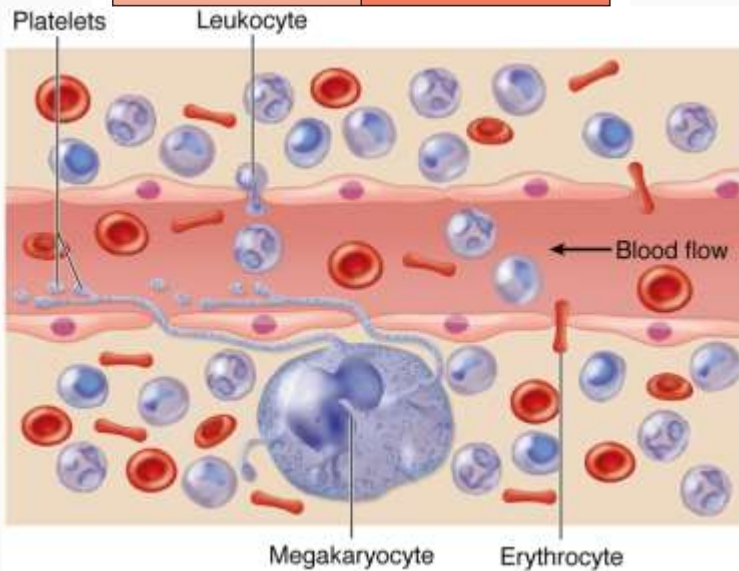
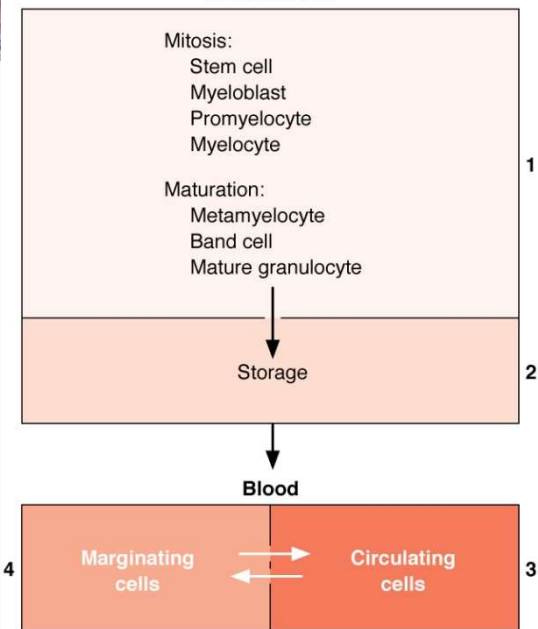
- ✓ от 28 г.с. – основен кръвотворен орган е костния мозък
- ✓ всички клетъчни линии на хемопоеза
- ✓ лимфоидни органи – само лимфобласти



# Червен костен мозък



Bone marrow





# Унитарна теория

✓ Александър А. Максимов, 1901

✓ Обща недиференцирана стволова клетка (хемоцитобласт):

- една от 1000 ядрени клетки в костния мозък
- произход: мезенхима на ембрионалния сак (3 г.с.)
- слабо деляща се
- самовъзпроизвежда се през целия живот
- морфологично неразграничима

плюрипотентна  
стволова клетка

прогениторна  
клетка  
(КОЕ, КОК)

(уни- и бипотентна)

прекурсорна  
(бластна) клетка

функционална  
кръвна клетка

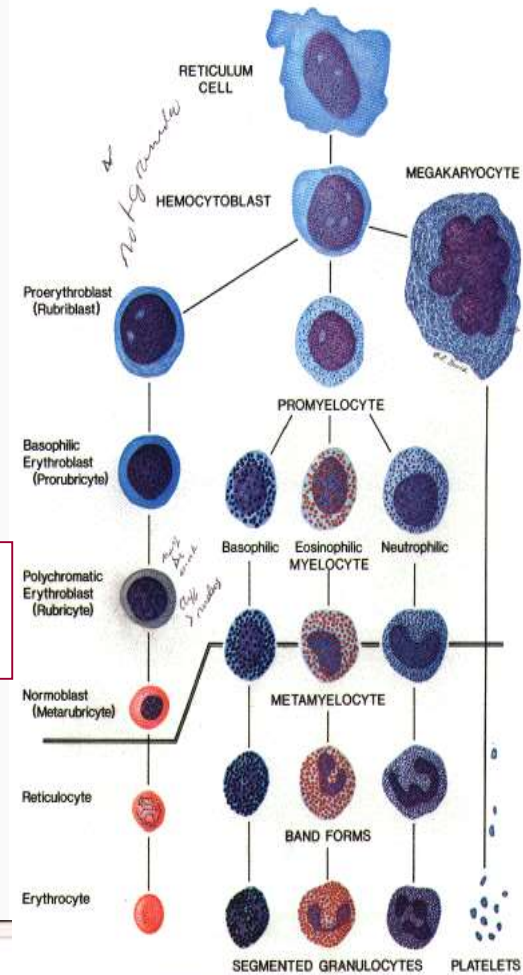
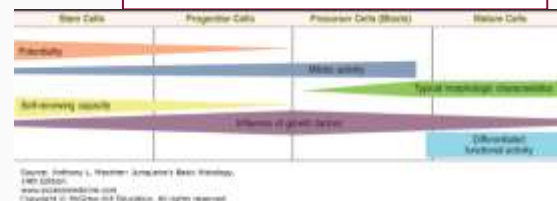


Figure 5-15 See legend on opposite page



Source: Anthony A. Weston, *Immunology: Basic Principles*, 1993 Edition, www.immunology.com Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

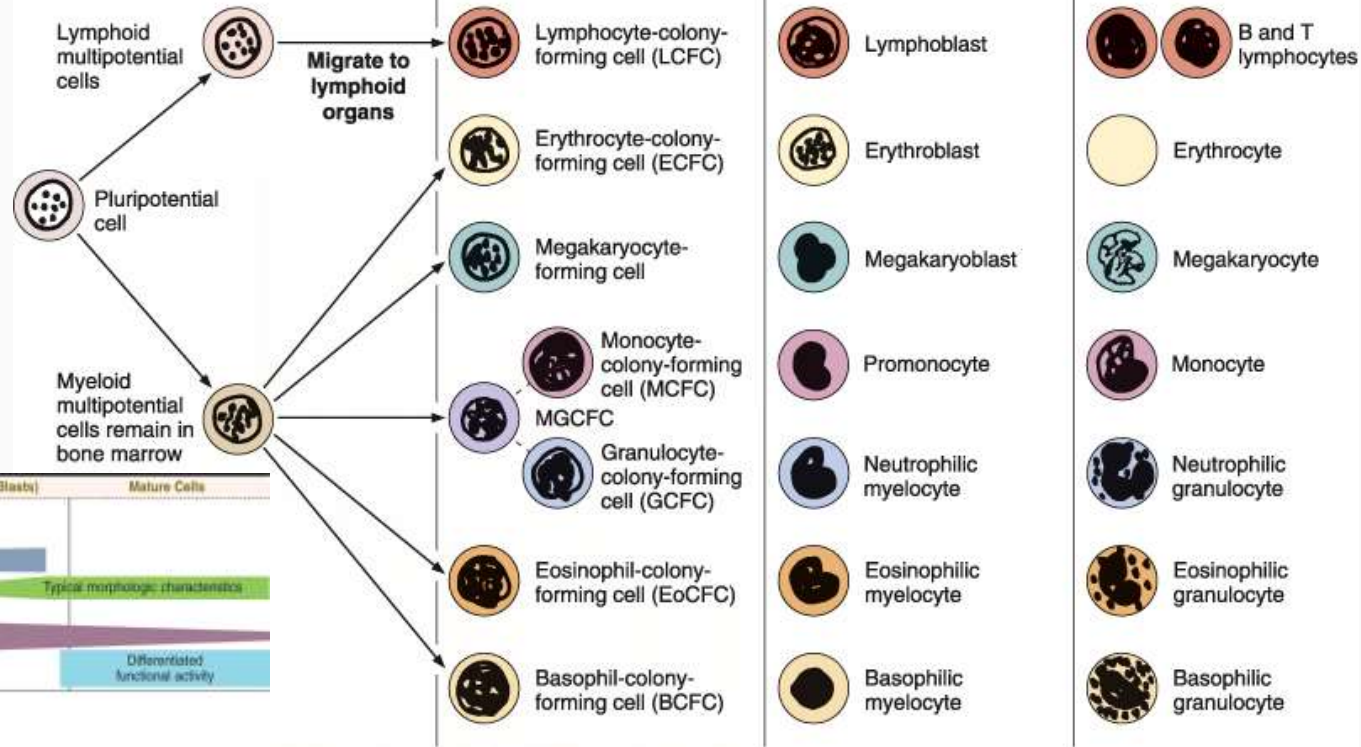
# СТВОЛОВИ КЛЕТКИ



Прогениторни клетки  
(*colony-forming units*)

- ✓ КОЕ – еритроцит (CFU-E)
- ✓ КОЕ – грануло-моноцит (CFU-GM)
- ✓ КОЕ – лимфоцит (CFU-L)
- ✓ КОЕ – мегакариоцит (CFU-Me)

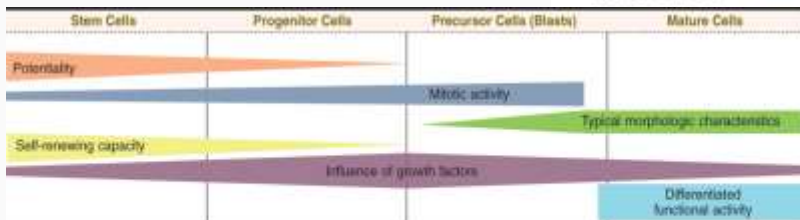
Phase	Stem Cells	Progenitor Cells	Precursor Cells (Blasts)	Mature Cells
Early morphologic	Not morphologically distinguishable; have the general aspect of lymphocytes		Beginning of morphologic differentiation	Clear morphologic differentiation
Mitotic activity	Low mitotic activity; self-renewing; scarce in bone marrow	High mitotic activity; self-renewing; common in marrow and lymphoid organs; mono- or bipotential	High mitotic activity; not self-renewing; common in marrow and lymphoid organs; monopotential	No mitotic activity; abundant in blood and hematopoietic organs



Два типа плурипотентни стволови клетки:

✓ **тип I** – 10%  
в постоянна митоза

✓ **тип II** – 90%  
в G<sub>0</sub> фаза



Source: Anthony L. Mescher: Junqueira's Basic Histology, 14th Edition, www.accessmedicine.com Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.



## The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2012

Sir John B. Gurdon, Shinya Yamanaka

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2012

Sir John B. Gurdon

Shinya Yamanaka



Photo: Creative Commons Attr. 2.0  
Generic license

Sir John B. Gurdon



Photo: Creative Commons Attr. 2.0  
Generic license

Shinya Yamanaka

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2012 was awarded jointly to Sir John B. Gurdon and Shinya Yamanaka *"for the discovery that mature cells can be reprogrammed to become pluripotent"*





Българска академия на науките и Посолство на Япония в България  
с подкрепата на Министерството на образованието и науката  
Организират публична лекция на  
Нобеловия лауреат по физиология и медицина

**проф. Шиня Яманака**  
Директор на Център за изследване и приложение  
на плурипотентни стволови клетки, Университета в Киото

*„Индукцирани плурипотентни стволови клетки – нова ера в медицината“*

*На тържествена церемония, проф. Яманака ще бъде удостоен с почетното звание „Доктор хонорис кауза“ на Българската академия на науките*

20 август (понеделник) 2018 г., 11:00 часа  
Зала „Проф. Марин Дринов“, ул. „15 Ноември“ № 1



**Host: Bulgarian Academy of Sciences Co-host: Embassy of Japan in Bulgaria  
with the support of the Ministry of Education and Science**

Lecture of the Nobel Laureate in Physiology or Medicine

**Prof. Shinya Yamanaka**  
(Director of Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto University)

*„New Era of Medicine with iPS Cells“*

*At official ceremony Prof. Yamanaka will be awarded honorary degree  
of the Bulgarian Academy of Sciences “Doctor Honoris Causa”*

20 August (Monday) 2018, 11:00 a.m.  
Venue: Lecture Hall "Prof. Marin Drinov", Bulgarian Academy of Sciences,  
15 November Str. № 1



## ✓ Основни принципи при образуване на червени кръвни клетки:

- намаляване на размера на клетките
- загуба на ядрен материал и изчезване на клетъчни органели:
  - увеличаване на кондензирания хроматин
  - намаляване на броя на ядърцата
  - базофилията се сменя с ацидофилия
- синтез и натрупване на хемоглобин

= намаляване на дележните процеси

= загуба на пролиферативните способности

= намаляване на синтетичните процеси



Proerythroblast



Basophilic erythroblast



Polychromatophilic erythroblast



Orthochromatophilic erythroblast



Reticulocyte



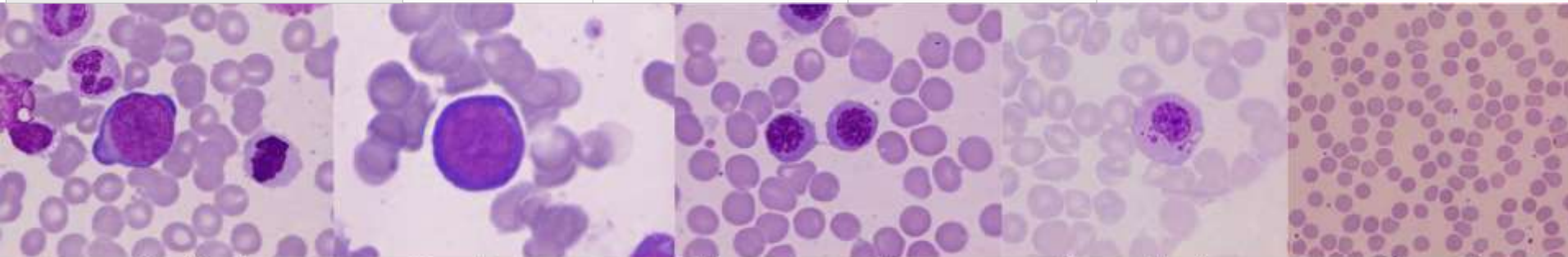
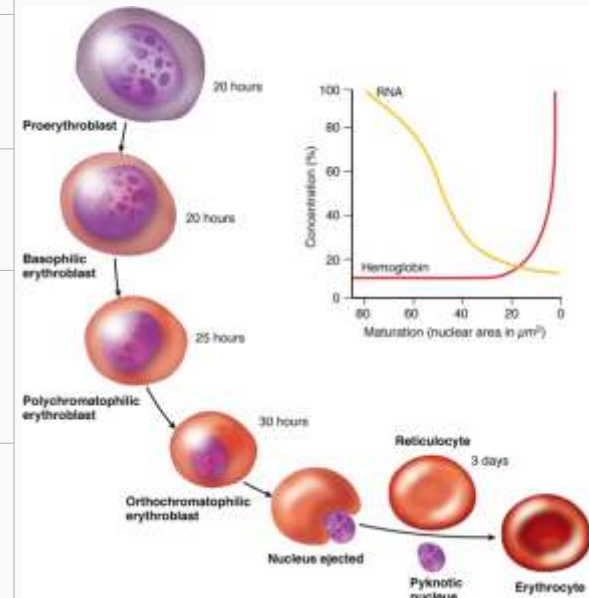
Erythrocyte



# Еритроцитопоеза

- ✓ осъществява се за около 3 дни
- ✓ деленето спира на ниво нормобласт
- ✓ стимулира се от хипоксия, еритропоетин, фолиева киселина, желязо, витамин B<sub>12</sub>

клетка	размер	ядро	цитоплазма
<i>Proerythroblast</i>	20-30 $\mu\text{m}$	голямо, проминираща нуклеола	базофилна
<i>Базофилен erythroblast</i>	15-20 $\mu\text{m}$	по-малко кондензиран хроматин	базофилна
<i>Полихроматофилен erythroblast</i>	12-15 $\mu\text{m}$	намалва под 50%	базофилна към ацидофилна
<i>Normoblast</i> ортохроматофилен еритробласт	8-10 $\mu\text{m}$	кондензирано, малко	розово-синя
<i>Reticulocyte</i> полихроматофилен еритроцит	8-10 $\mu\text{m}$	без ядро	ацидофилна



Proerythroblast

Базофилен

Полихроматофилен

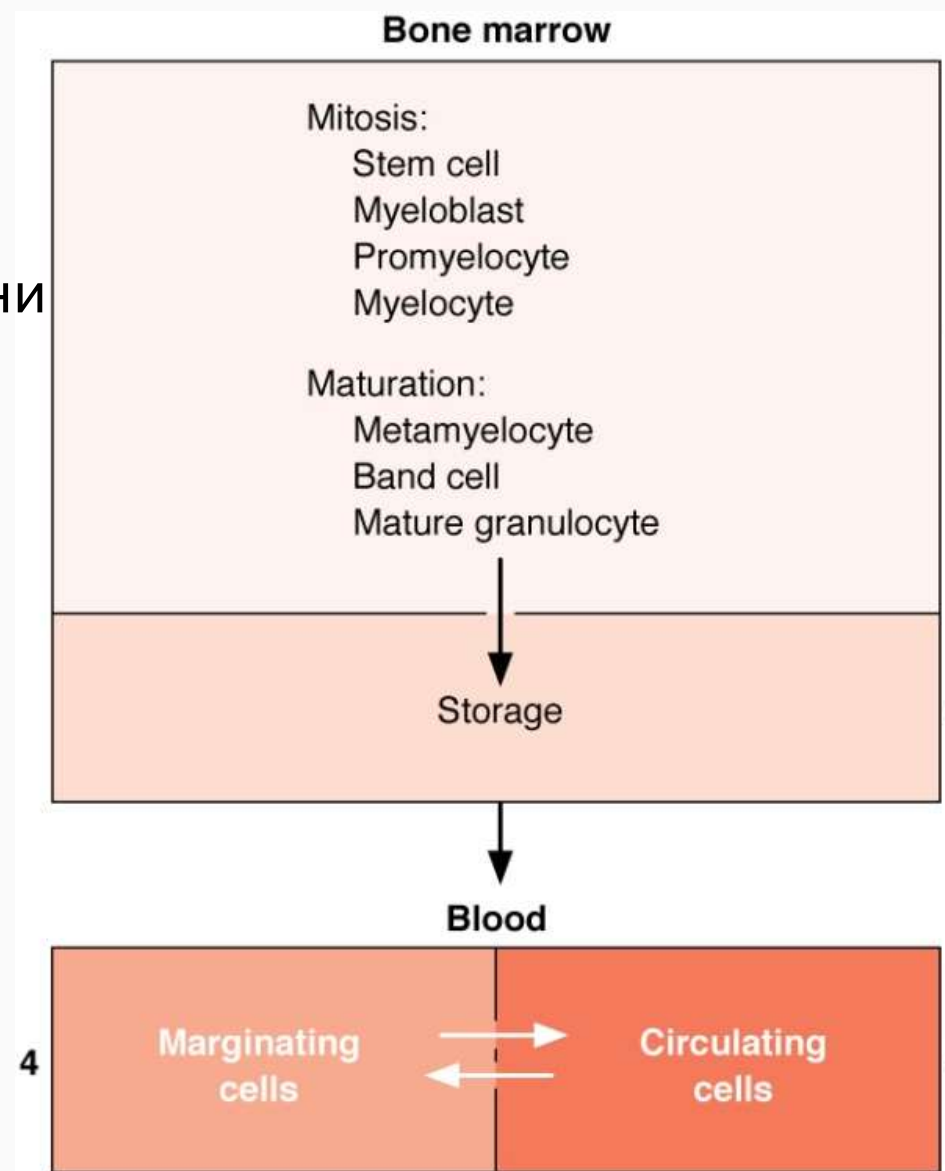
Normoblast

erythrocyte

# Гранулоцитопоеза



- ✓ цитоплазмени промени:
  - синтез на протеини за азурофилните и специфични гранули
- ✓ митотично делене в костния мозък
- ✓ диференциране и матурация – в костния мозък за минимум 11-14 дни
- ✓ съхранение в червения костен мозък



# Гранулоцитопоеза

- ✓ Основни принципи при образуване на гранулоцитите:
  - умерено намаляване на размера на клетката
  - нараства плътността и налобеността на ядрото
  - натрупват се специфични гранули



Myeloblast



Promyelocyte



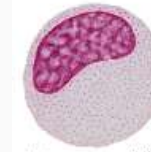
Early neutrophilic myelocyte



Early eosinophilic myelocyte



Early basophilic myelocyte



Late neutrophilic myelocyte



Late eosinophilic myelocyte



Late basophilic myelocyte



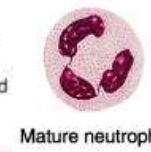
Neutrophilic metamyelocyte



Eosinophilic metamyelocyte



Band cell



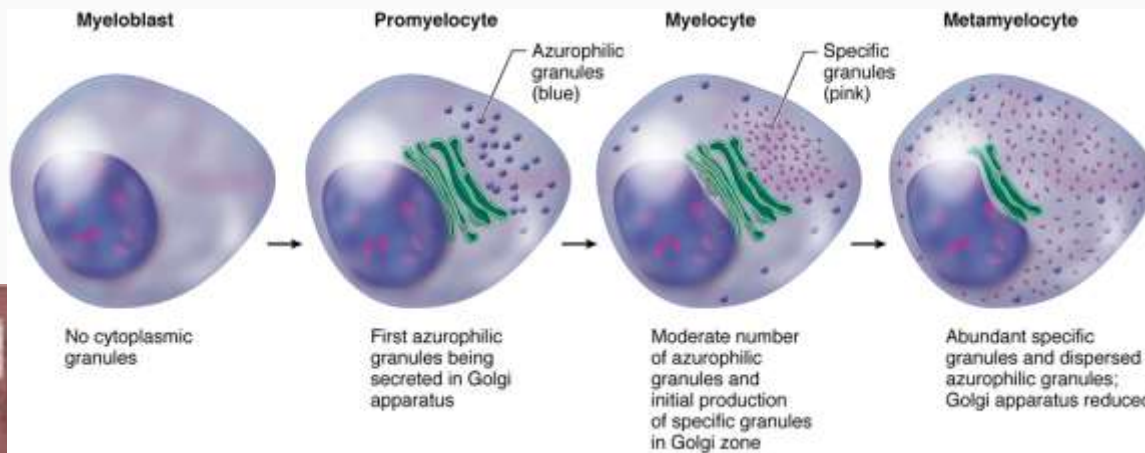
Mature neutrophil



Mature eosinophil



Mature basophil

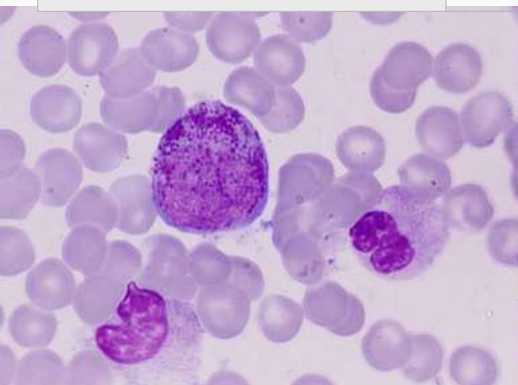




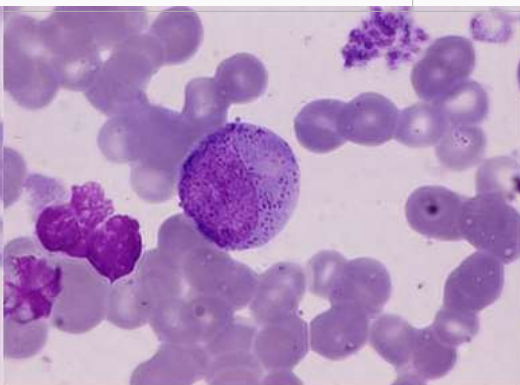
# Гранулоцитопоеза

✓ деленето спира на ниво миелоцит

клетка	размер	ядро	цитоплазма
<i>Myeloblast</i>	15-21 $\mu\text{m}$	бледо голямо	без гранули, светло-синя
<i>Promyelocyte</i>	18-30 $\mu\text{m}$	овално с кондензиран хроматин	синя с набелязани азурофилни гранули
<i>Myelocyte</i>	12-15 $\mu\text{m}$	овално малко	специфични гранули
<i>Metamyelocyte</i>	12-15 $\mu\text{m}$	бъбрековидно	изпълнена с гранули



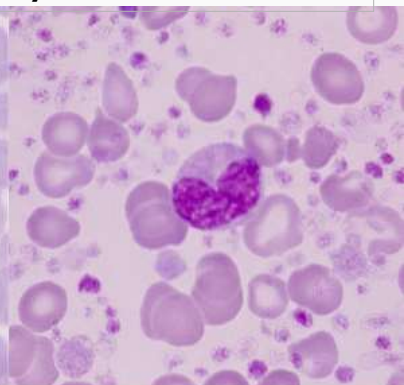
Myeloblast



Promyelocyte



Myelocyte

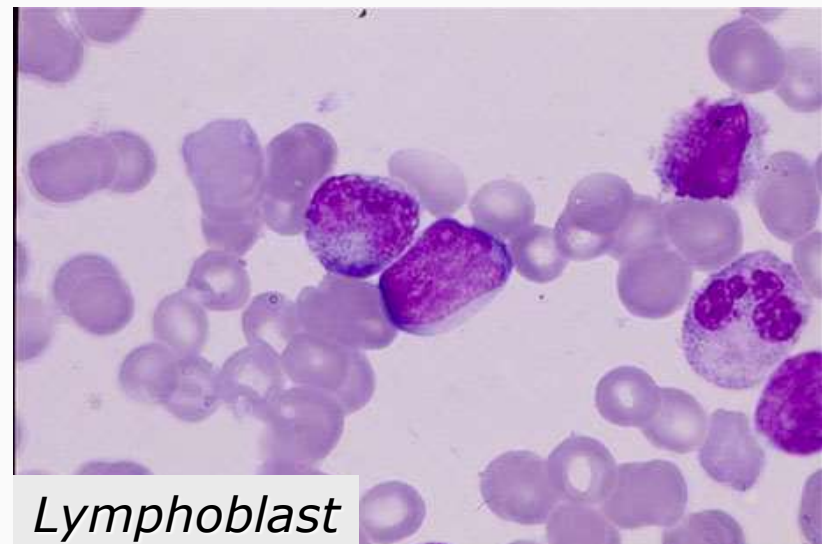


Metamyelocyte

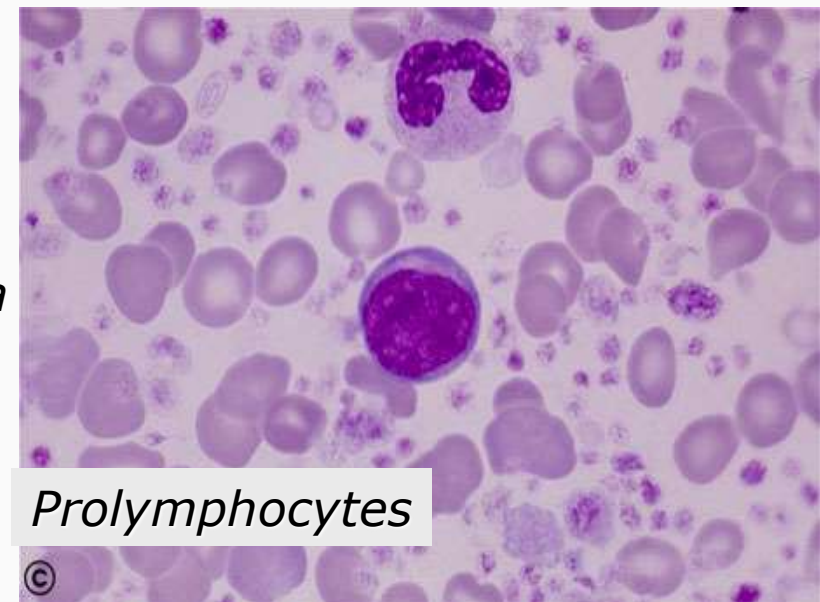
# Лимфоцитопоеза



- ✓ в лимфоидната тъкан:
  - тимус
  - лимфни възли
  - слезка
- ✓ матурация:
  - кондензация на хроматина
  - намаляване на размера
  - способност за дедиференциране
- ✓ липсва изразена морфологична промяна при диференциацията:
  - *плюрипотентна стволова клетка*
  - *унипотентна прогениторна клетка*
  - *B- и T-клетъчна стволова клетка*
  - *lymphoblast (15-20  $\mu\text{m}$ )*
  - *prolymphocytes*
  - *B- и T-lymphocytes*



*Lymphoblast*



*Prolymphocytes*

©

# Моноцитопоеза

- ✓ **матурация (55 часа):**
  - намаляване на клетъчния размер
  - поява на малък брой ацидофилни гранули
- ✓ **моноцитите се развиват от плурипотентна стволова клетка в костния мозък:**
  - *мултипотентна прогениторна клетка*
  - *бипотентна прогениторна клетка (за неутрофили и моноцити)*
  - *monoblast*
  - *promonocyte*
  - *monocyte*

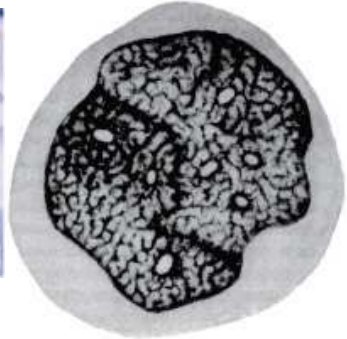
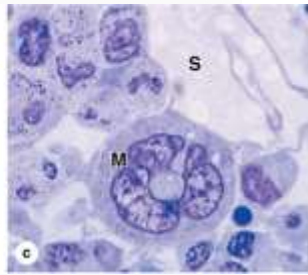
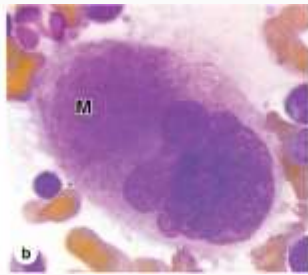
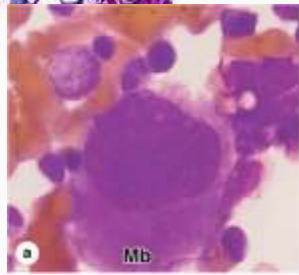


**monoblast**

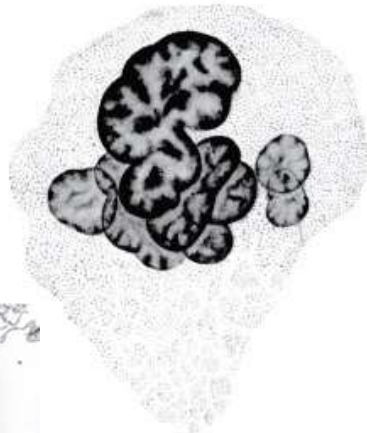
**promonocyte**

**monocyte**

# Тромбоцитопоеза



Megakaryoblast



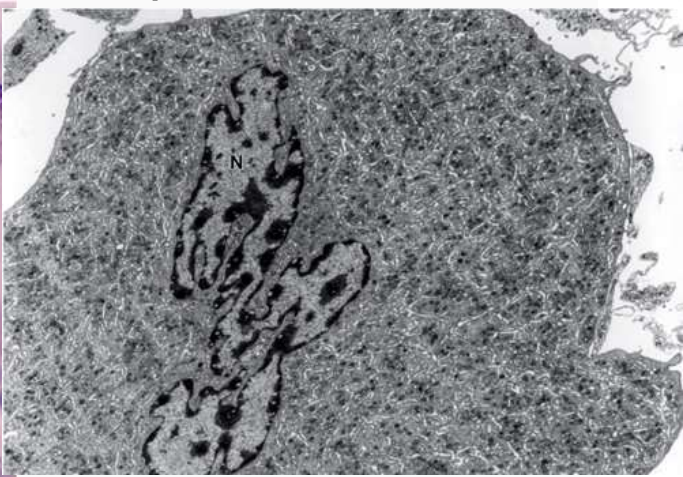
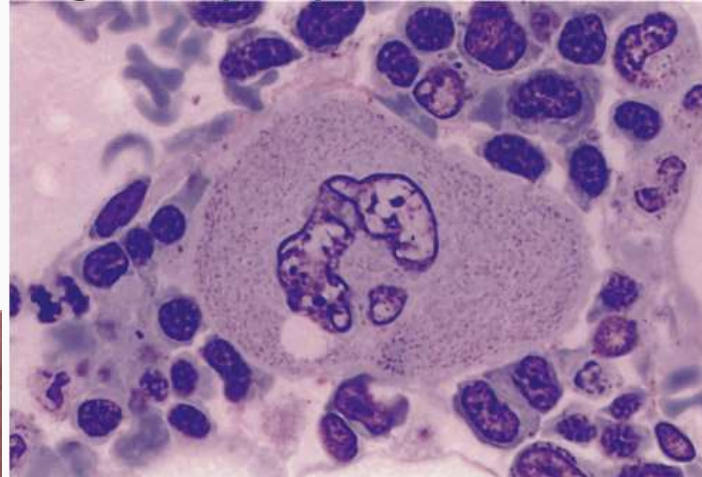
Megakaryocyte



Platelets

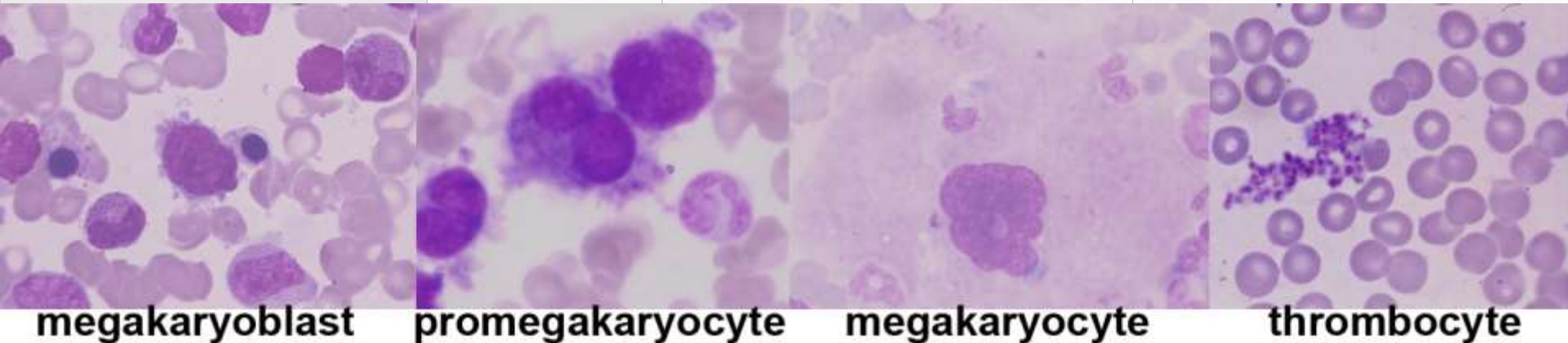
✓ *megakaryocyte* = (Gr. *megas*, голям, + *karyon*, ядро, + *kytos*, клетка) гигантска клетка (35-150  $\mu\text{m}$ ) в червения костен мозък

- ✓ стадии на развитие:
- *megakaryoblast*
  - *promegakaryocyte*
  - *megakaryocyte* – 500 до 5000 тромбоцита



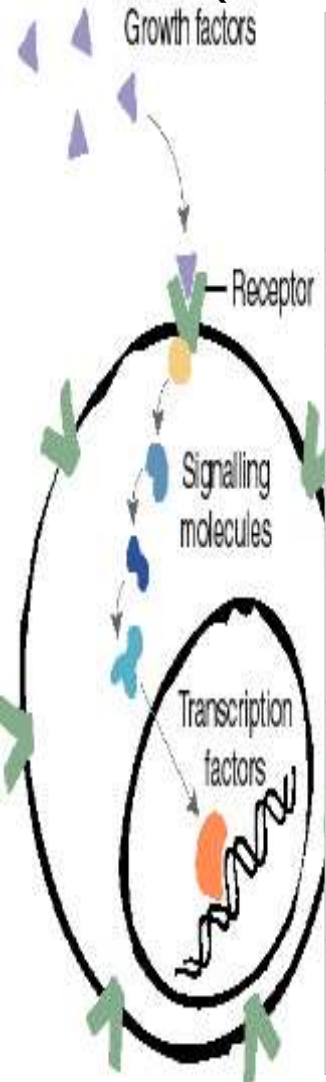
# Тромбоцитопоеза

клетка	размер	ядро	цитоплазма
<i>megakaryoblast</i>	15-60 $\mu\text{m}$	голямо овално или бъбрековидно, многобройни нуклеоли, периферно плътен хетерохроматин	базофилна
<i>promegakaryocyte</i>	30-70 $\mu\text{m}$	голямо силно налобено	светла с централно разположени азурофилни гранули
<i>megakaryocyte</i>	35-150 $\mu\text{m}$	налобено полиплоидно (4N-64N), кондензиран хроматин	петнисто базофилна с азурофилни гранули



# Регулация на хемопоезата

✓ хуморални растежни фактори – гликопротеини, стимулиращи пролиферацията на прогениторни и бластни клетки (колонии-стимулиращи фактори, цитокини, **хемопоетини, поетини**)



Растежен фактор	Клетъчен произход	Таргетни клетки
<b>SCF</b>	фибробласти, макрофаги	стволови клетки, мастоцити
<b>Flt 3-ligand</b>	фибробласти, ендотел	стволови клетки
<b>GM-CSF</b>	T-лимфоцити, макрофаги	неутрофили, еозинофили, моноцити
<b>G-CSF</b>	макрофаги, фибробласти, ендотел	неутрофили
<b>M-CSF</b>	макрофаги, хепатоцити, ендотел	моноцити
<b>IL-1</b>	макрофаги, фибробласти, ендотел	стволови клетки, T-лимфоцити, терморегулаторни неврони, хепатоцити
<b>IL-3</b>	T-лимфоцити	неутрофили, еозинофили, моноцити, мегакариоцити, ствoлови клетки, мастоцити
<b>Еритропоетин (ЕРО)</b>	фибробласти (бъбрек)	еритробласти
<b>Тромбопоетин (ТРО)</b>	фибробласти (бъбрек), хепатоцити	мегакариоцити, ствoлови клетки, тромбоцити, ендотел



I DIED WAITING FOR EMBRYONIC STEM CELL RESEARCH TO FIND A CURE. WHAT ABOUT YOU?

I WAS THE EMBRYO

Help Guide Your Cells with abm's Growth Factors

*Благодаря ...*

