

Состав крови

Плазма крови

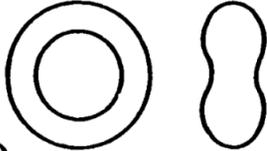
Процентное содержание плазмы в крови составляет 52—61 %.

В среднем 1 литр плазмы человека содержит 900—950 г воды, 65—85 г белка и 20 г низкомолекулярных соединений, рН — 7,34—7,43.

Компонент	Функция
Компоненты, присутствующие в постоянной концентрации	
<u>Вода</u>	Основной компонент лимфы. Служит источником воды для клеток. Разносит по телу множество растворенных в ней веществ. Способствует поддержанию кровяного давления и объема крови
Белки плазмы	
Сывороточный альбумин	Содержится в очень большом количестве. Связывает присутствующий в плазме кальций
Сывороточные глобулины	
α-Глобулин	Связывает тироксин и билирубин
β-Глобулин	Связывает железо, холестерол и витамины А, D и К.
<u>γ-Глобулин</u>	Связывает антигены и играет важную роль в иммунологических реакциях организма (γ-глобулины обычно называют антителами). Связывает также гистамин
Протромбин	Каталитический фактор, участвующий в свертывании крови
Фибриноген	Участвует в свертывании крови
Ферменты	Участвуют в метаболических процессах
Минеральные ионы	
<u>Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, H₂PO₄⁻, PO₄³⁻, Cl⁻, HCO₃⁻, SO₄²⁻</u>	Совместно участвуют в регуляции осмотического давления и рН крови. Оказывают ряд других воздействий на клетки организма; например, Ca ²⁺ может участвовать в свертывании крови, а также в регуляции мышечного сокращения и чувствительности нервных клеток, влияет на коллоидное состояние клеточного содержимого
Компоненты, концентрации которых изменяются	
Растворимые продукты пищеварения	Постоянно транспортируются в клетки и выделяются из них
Растворимые продукты, подлежащие экскреции	
Витамины	
Гормоны	

Форменные элементы крови

Форменные элементы составляют примерно 45% крови по объему.
К ним относят клетки крови и клеточные пластинки

Клетки	Место образования	Число в 1 мм ³	Функция	Строение	
Эритроциты	Костный мозг	5 000 000	Переносят кислород и частично CO ₂		Транспорт газов
Лейкоциты	Костный мозг				
а) Гранулоциты (72% общего количества лейкоцитов) Нейтрофилы (70%)	Костный мозг	4900	Захватывают бактерий		Неспецифический иммунитет Вспомогательные клетки – антиген-представляющие, фагоциты
Эозинофилы (1,5%)		105	Антигистаминное действие		
Базофилы (0,5%)		35	Образуют гистамин и гепарин		
б) Агранулоциты (28%) Моноциты (4%)	Костный мозг	280	Захватывают бактерий		
Лимфоциты (24%)	Костный мозг и лимфоидные ткани, селезенка	1680	Вырабатывают антитела		
Тромбоциты (кровяные пластинки)	Костный мозг	250 000	Иницируют свертывание крови		Свертывание крови

Кроветворение

Все клетки крови имеют ограниченный срок жизни. Поэтому они должны производиться на протяжении всей жизни животного. Все клетки крови порождаются одним типом стволовых клеток, находящихся в костном мозге.

Органы кроветворения:

- 1) центральные (первичные) органы
 - красный костный мозг
 - тимус(вилочковая железа)
- 2) периферические органы кроветворения (или периферическая лимфоидная система):
 - селезенка,
 - лимфоидная система слизистых оболочек (миндалины, узелки в слизистой тонкой кишки, аппендикса),
 - многочисленные лимфатические узлы, располагающиеся по ходу лимфатических сосудов.

Красный костный мозг

- Находится в губчатом веществе
 - a) плоских (грудина,ребра, таз) костей;
 - b) губчатых костей (запястья, предплюсны);
 - c) эпифизов трубчатых костей;
 - d) у детей (до 12-18 лет) - также в диафизах трубчатых костей, где потом красный костный мозг замещается на жёлтый костный мозг.
- Красный костный мозг – это полужидкое вещество общей массой 3 - 3,5 кг.
- Функция:
 - a) в нем происходит созревание всех форменных элементов крови, кроме Т-лимфоцитов; В-лимфоциты образуются не активированными;
 - b) в нем образуются предшественники Т-лимфоцитов, которые далее мигрируют в тимус.

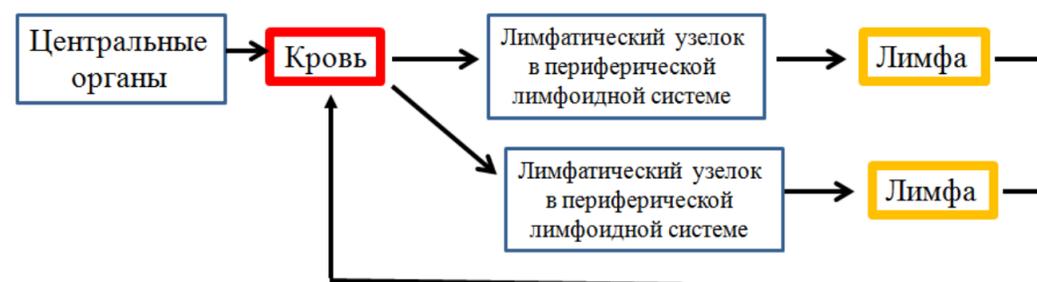
Тимус (вилочковая, или зубная железа)

- Расположен за грудиной.
- Максимальная величина - к 14-15 годам - 35-40г; затем масса органа постепенно снижается.
- Функция:
 - a) в тимусе завершается созревание Т-лимфоцитов и происходит их пролиферация,
 - b) одновременно элиминируются те Т-лимфоциты, которые настроены против собственных антигенов.

Периферические органы кроветворения или периферическая лимфоидная система

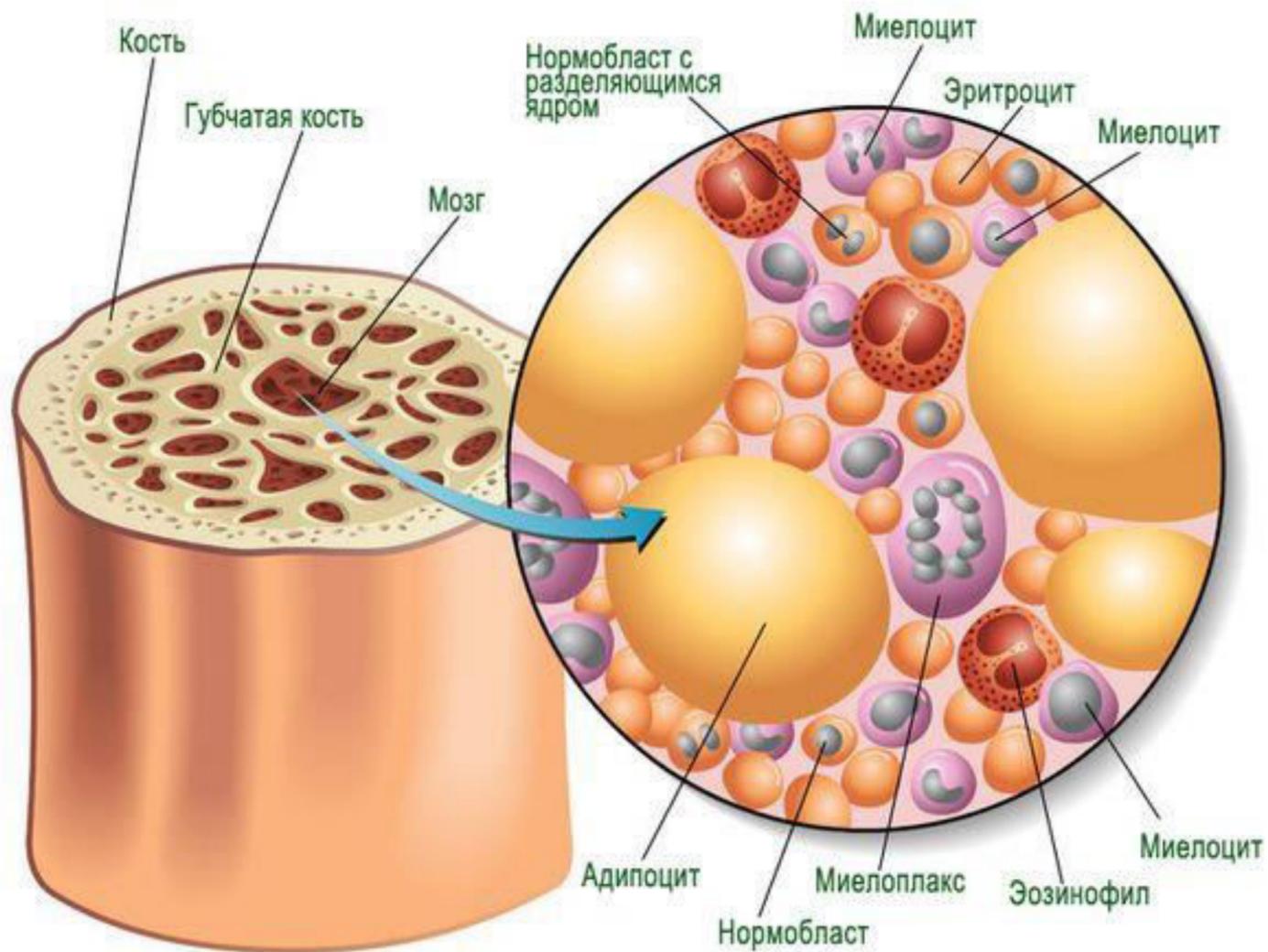
- Общая масса примерно равна массе печени или головного мозга.
- Функции:
 - a) в них оседают В- и Т-лимфоциты из центральных органов кроветворения, образуя лимфоидные узелки;
 - b) здесь происходит встреча лимфоцитов с антигенами, которые могут находиться либо в растворённом состоянии, либо на поверхности клеток);
 - в) здесь происходят иммунные реакции, включая размножение антигенстимулированных клеток.

Кровь и лимфа – место временного пребывания лимфоцитов по пути из центральных в периферические органы и из одного периферического органа в другой
Упрощенная схема движения лимфоцитов:

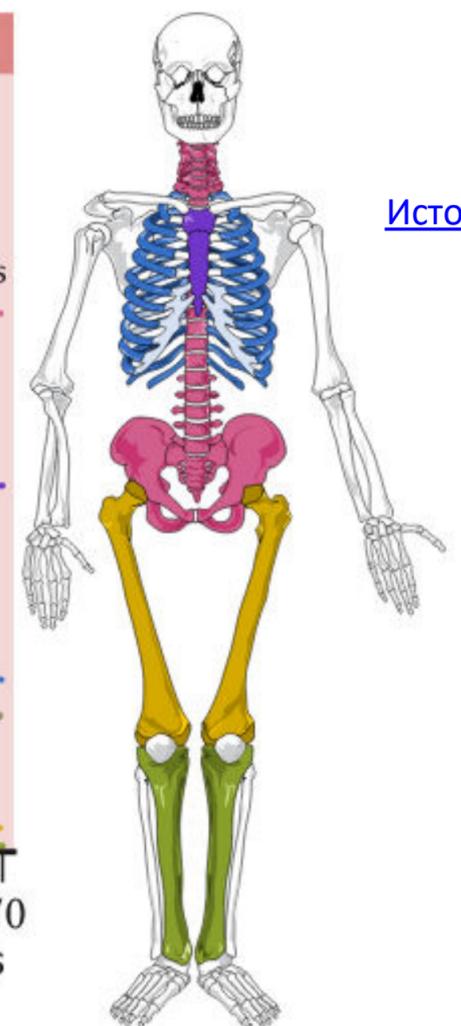
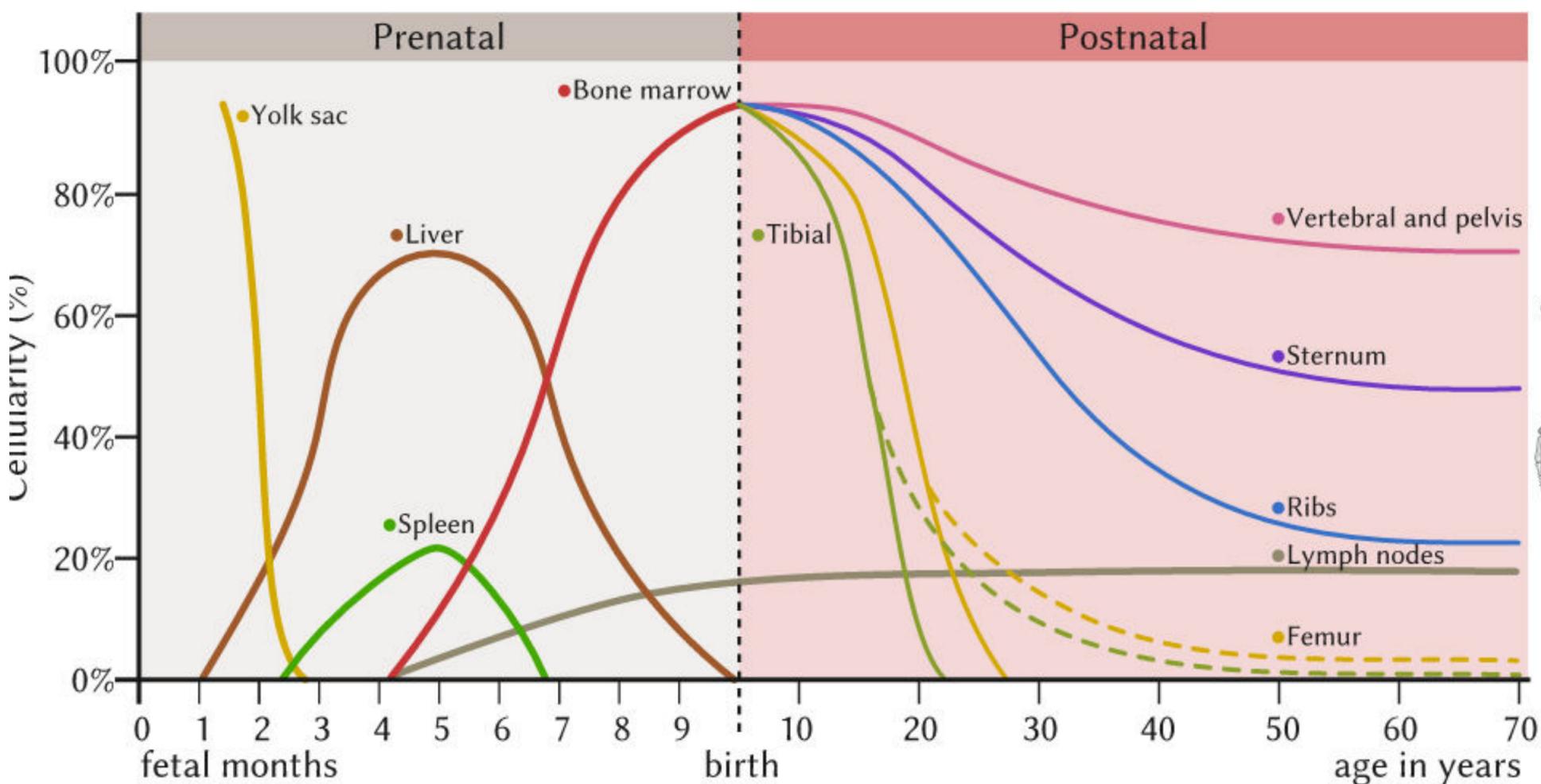


Такая циркуляция лимфоцитов обеспечивает единство иммунного ответа разных частей тела.

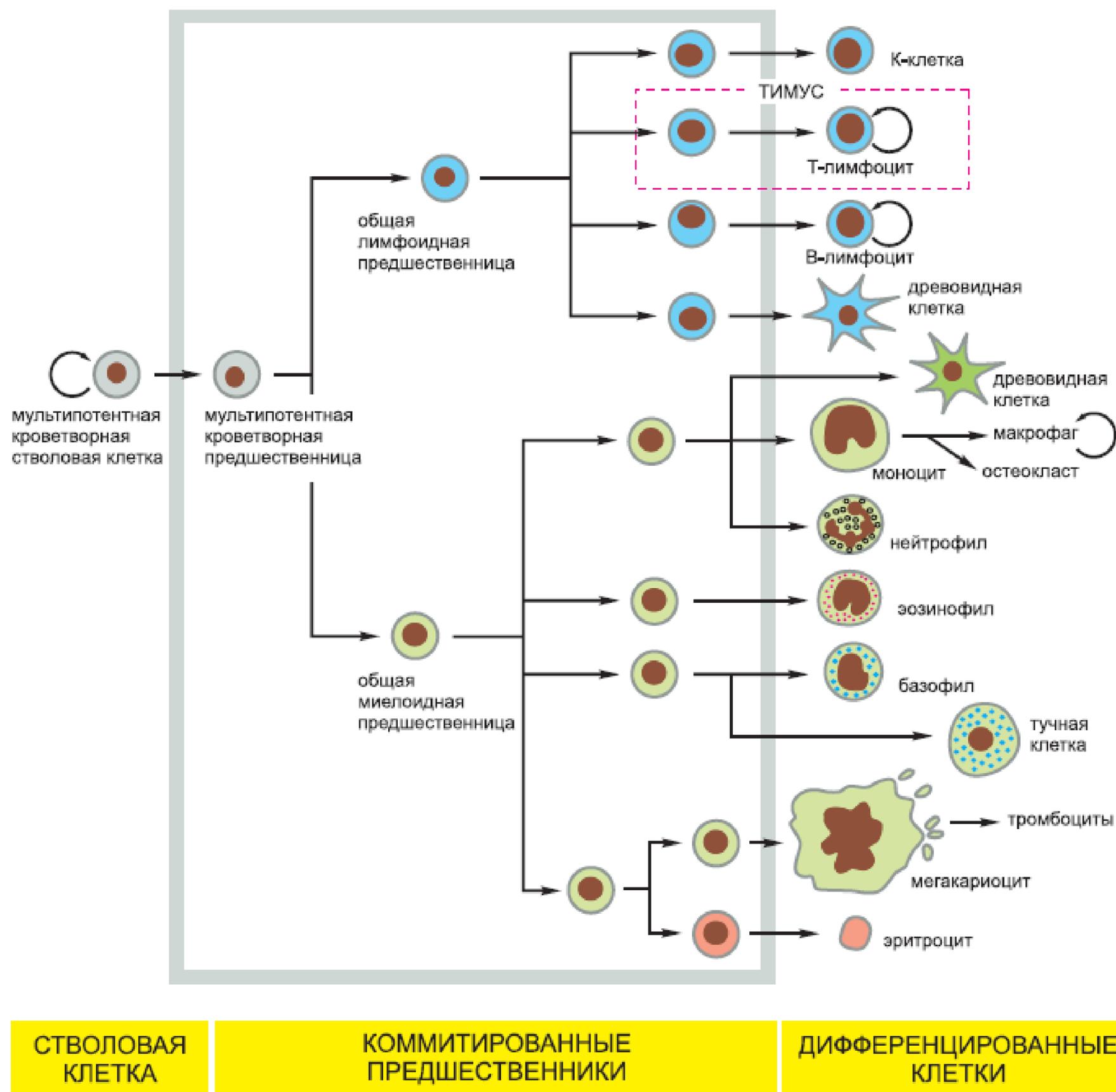
Клетки костного мозга



Органы кроветворения человека на разных этапах его развития



[Источник](#)



Гипотетическая схема кроветворения. Мультипотенциальная стволовая клетка обычно делится нечасто и производит или больше мультипотентных стволовых клеток, которые самообновляются, или направленных клеток-предшественниц, которые могут делиться лишь ограниченное число раз перед окончательной дифференцировкой в зрелые клетки крови. По мере делений предшественницы последовательно становятся все более специализированными в отношении диапазона типов клеток, которые они могут производить, что отражено ветвлением схемы клеточной линии в области, охваченной *серой* рамкой. Однако в этой части схемы многие детали еще не определены. У взрослых млекопитающих все представленные на рисунке клетки развиваются главным образом в костном мозге — за исключением Т-лимфоцитов, которые развиваются в тимусе (вилочковой железе), а также макрофагов и остеокластов, которые развиваются из моноцитов крови. Некоторые дендритные клетки также могут происходить из числа моноцитов.

Транспорт газов

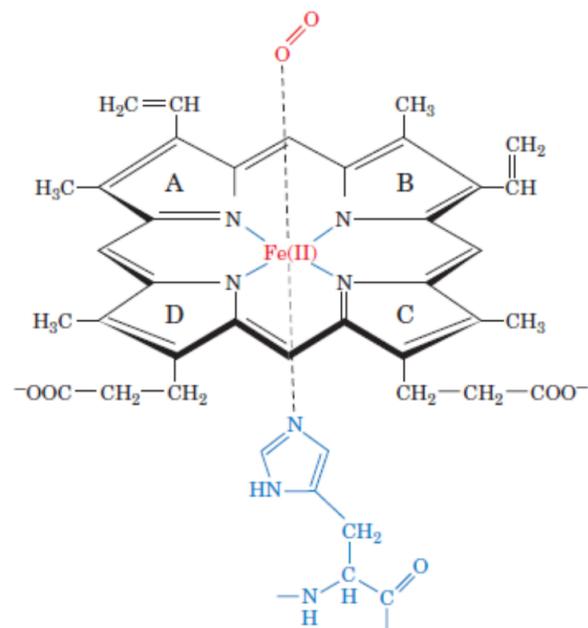
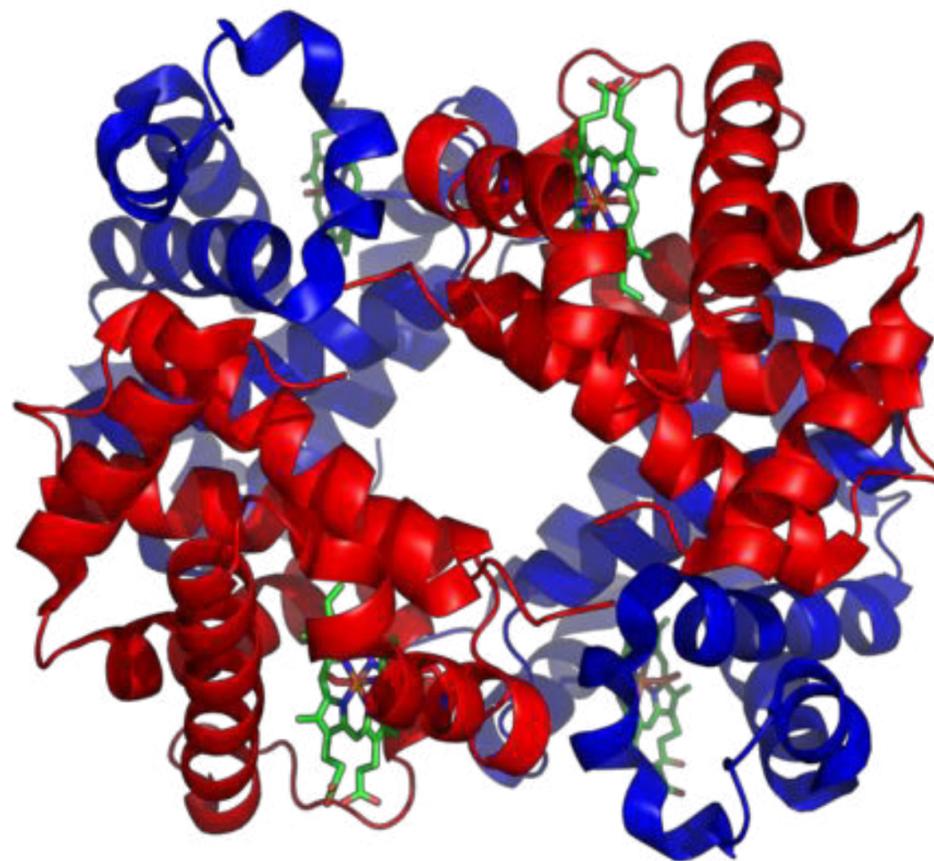


Figure 10-1 The heme group. Fe(II)-heme (ferroprotoporphyrin IX) is shown liganded to His and O₂ as it is in oxygenated myoglobin and oxygenated hemoglobin. Note that the heme is a conjugated system so that, although two of its Fe—N bonds are coordinate covalent bonds (bonds in which the bonding electron pair is formally contributed by only one of the atoms forming the bond), all of the Fe—N bonds are equivalent. The pyrrole ring lettering scheme is shown.



Structure of human hemoglobin. The proteins α and β subunits are in red and blue, and the iron-containing heme groups in green. From [PDB: 1GZX](https://www.rcsb.org/structure/1GZX)
By Zephyris at the English language Wikipedia, CC BY-SA 3.0,
<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=2300973>

Эритроциты - единственные клетки, которые имеют только клеточную мембрану и цитоплазму.

Гемоглобин составляет 95% от общей сухой массы эритроцитов

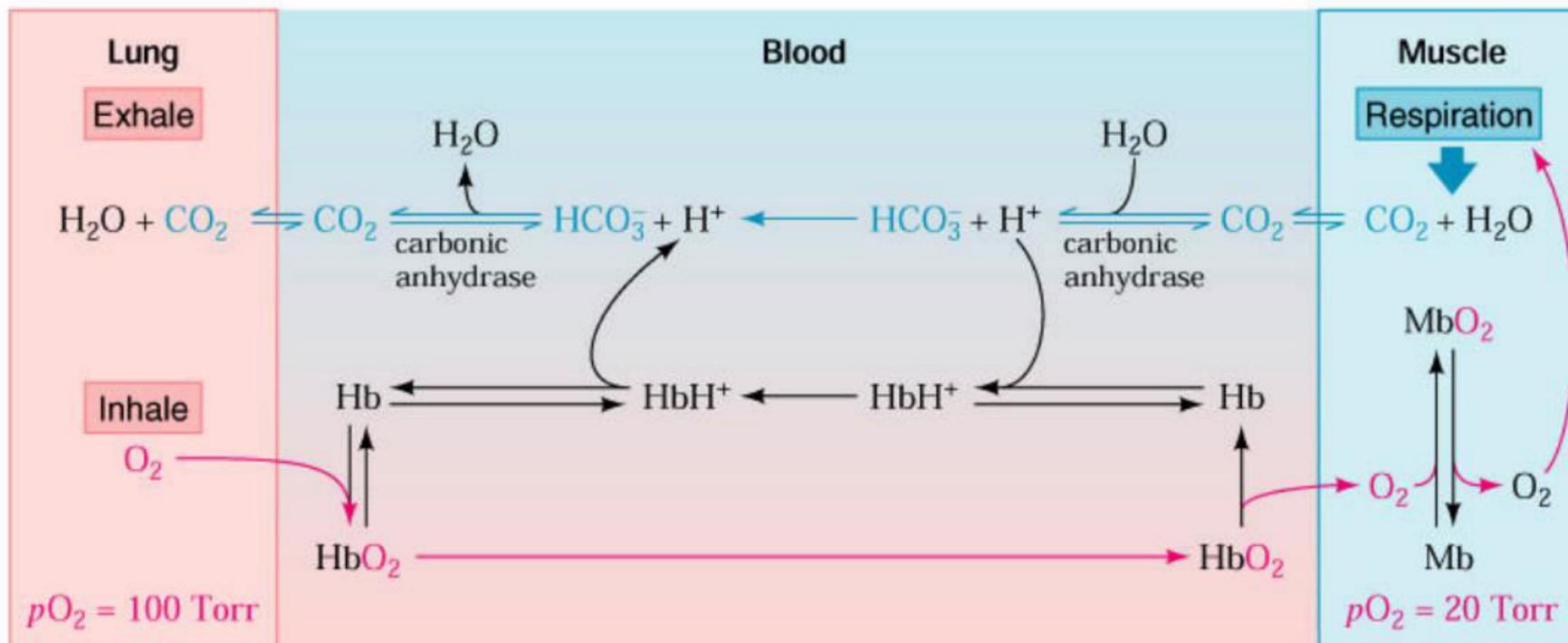
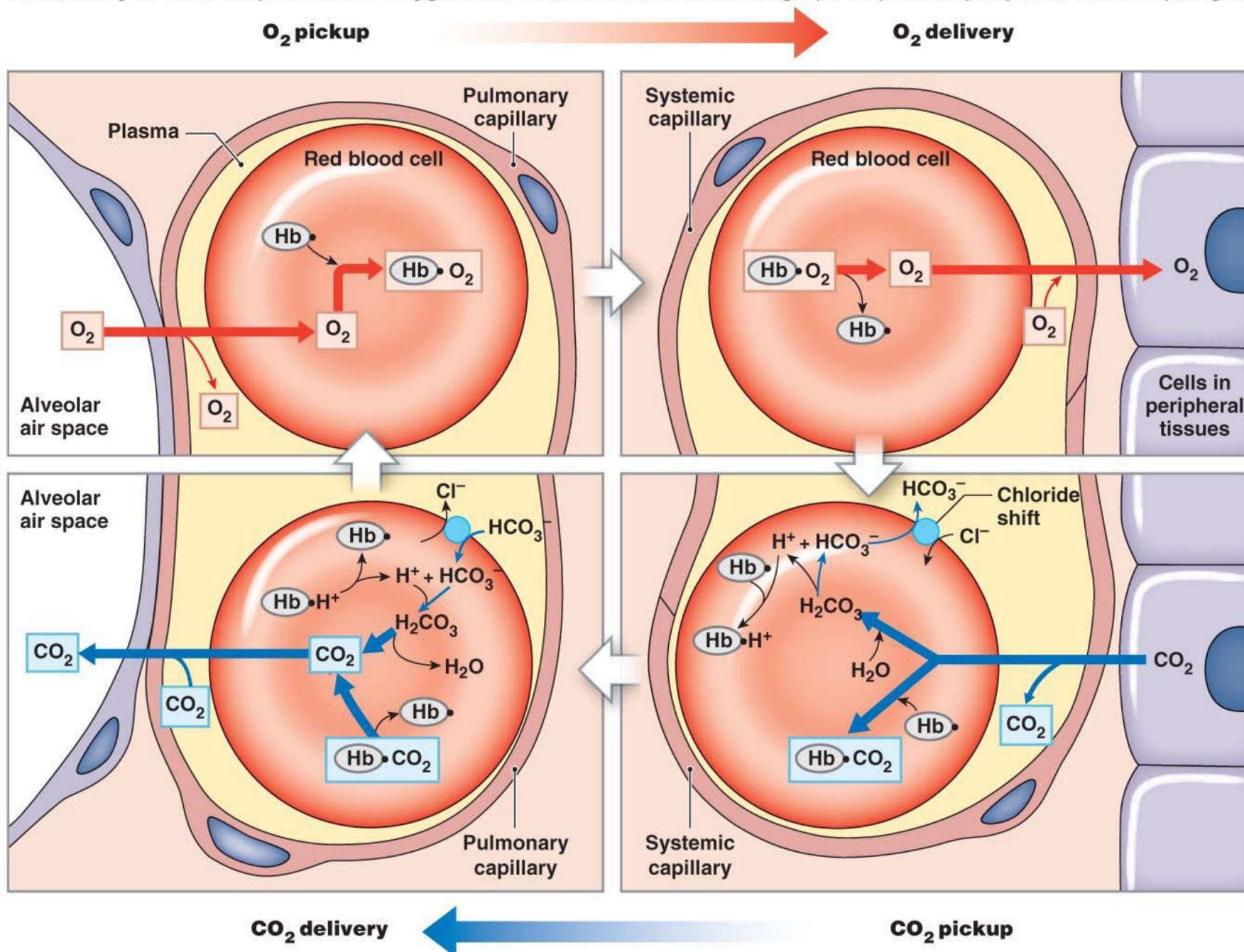


Figure 7-13 Key to Function. The roles of hemoglobin and myoglobin in transporting O_2 from the lungs to respiring tissues and CO_2 (as HCO_3^-) from the tissues to the lungs.

Copyright 1999 John Wiley and Sons, Inc. All rights reserved.

A summary of the transportation of oxygen and carbon dioxide in the lungs (at left) and in peripheral tissues (at right)



Свертывание крови

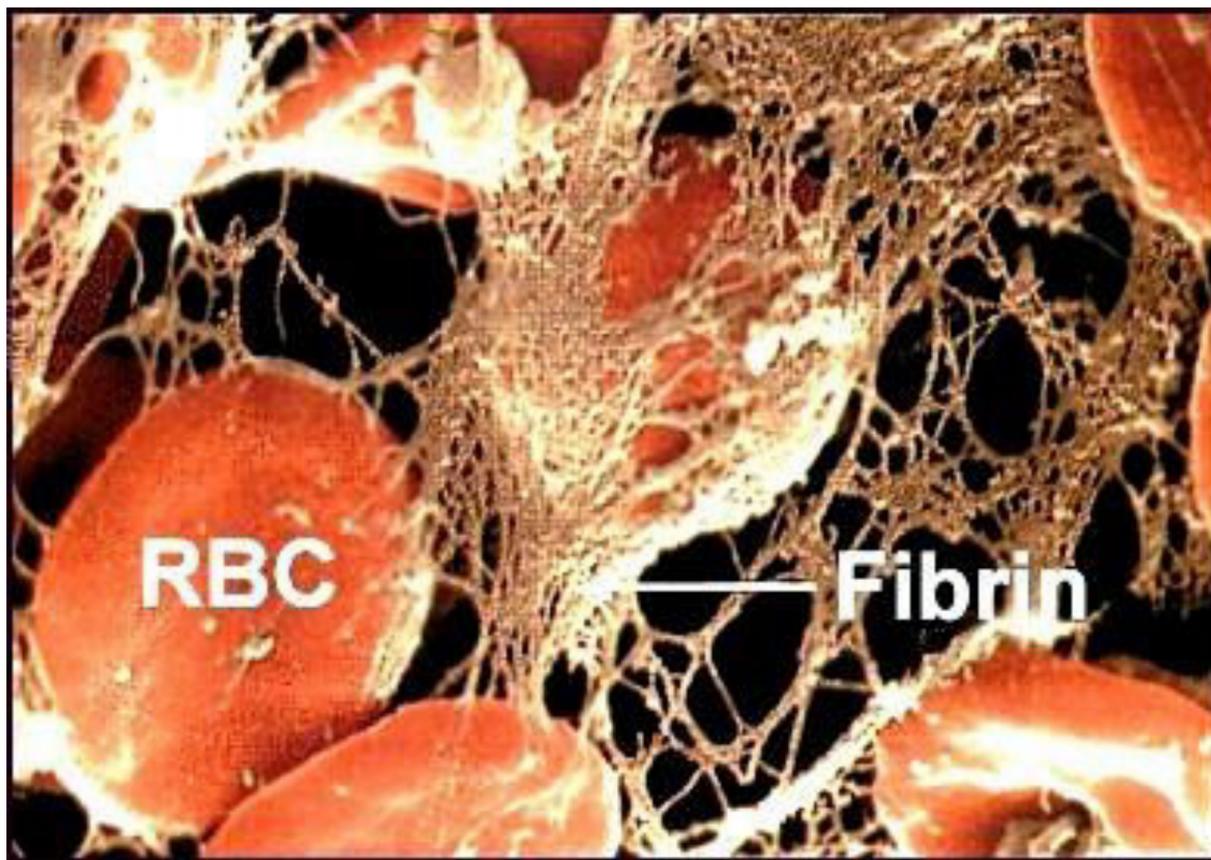
Система свертывания (гемостаза) — это система, функцией которой является остановка кровотечений при повреждениях стенок сосудов и сохранение жидкого состояния крови.

3 причины свертывания:

- 1) травма или патология эндотелия сосудов;
- 2) гиперкоагуляция (патологии состава крови);
- 3) гемодинамические изменения (застой, турбулентность).

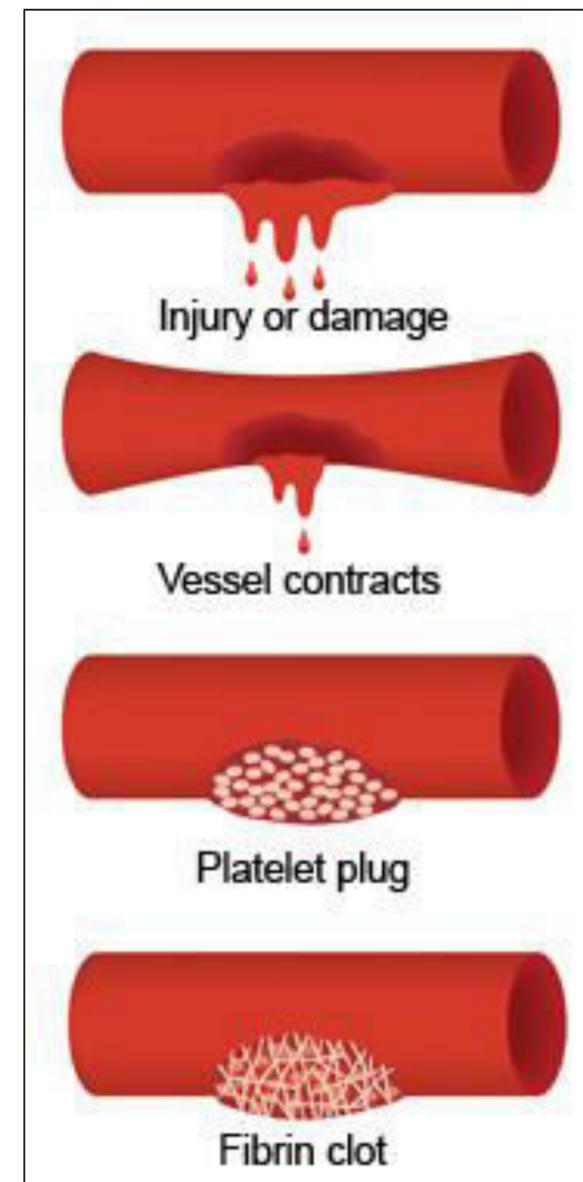
3 механизма свертывания:

- 1) сужение сосудов;
- 2) агрегация тромбоцитов (образование белого непрочного тромба);
- 3) образование сгустка фибрина (красного прочного тромба)



Фазы гемостаза

1. Сужение поврежденного сосуда
2. Образование временной тромбоцитарной пробки
3. Образование красного тромба
4. Растворение (полное или частичное) тромба



Этапы свертывания крови

1. Травма
2. Тромбоциты начинают прилипать к обнажившемуся коллагену окружающей соединительной ткани и активируются.
3. Разрушенные клетки эндотелия и тромбоциты выделяют вещества, сужающие сосуд в месте повреждения
4. Формирование временной рыхлой тромбоцитарной пробки из тромбоцитов и фибрина.
5. Мембраны тромбоцитов становятся способны связывать факторы свертывания крови (ферменты).
6. Связанные факторы вызывают каскад протеолитических реакций с положительной обратной связью. Каждая протеаза в каскаде отщепляет фрагмент от неактивной молекулы следующей, и та становится активной и т.д. Все пути каскада сходятся на образовании активного тромбина.
7. Тромбин отщепляет фрагмент от нейтрального белка фибриногена, и тот превращается в фибрин, способный образовывать сложные агрегаты. Формируется красный кровяной сгусток.
8. Из сгустка отжимается жидкость, в этом участвуют актомиозиновые комплексы и АТФ. (ретракция)
9. Происходит починка стенки сосуда под пробкой.
10. Белок плазмы плазминоген активируется, превращается в активный плазмин и разрушает пробку.

<http://www.wfh.org/en/page.aspx?pid=635>

[Анимация](#)

Для свертывания необходимы катионы кальция и жирорастворимый витамин К

Ca^{2+} нужен для связывания нескольких факторов свертывания с мембранами клеток в зоне поражения

Витамин К - кофактор фермента, превращающего остатки глутаминовой кислоты в остатки гамма-карбоксии-глутаминовой кислоты, последние хорошо связывают катионы кальция. Другими словами, витамин К участвует в процессе создания фактора свертывания, который будет эффективно связывать Ca^{2+} , а такой фактор хорошо прилипает к клеткам.

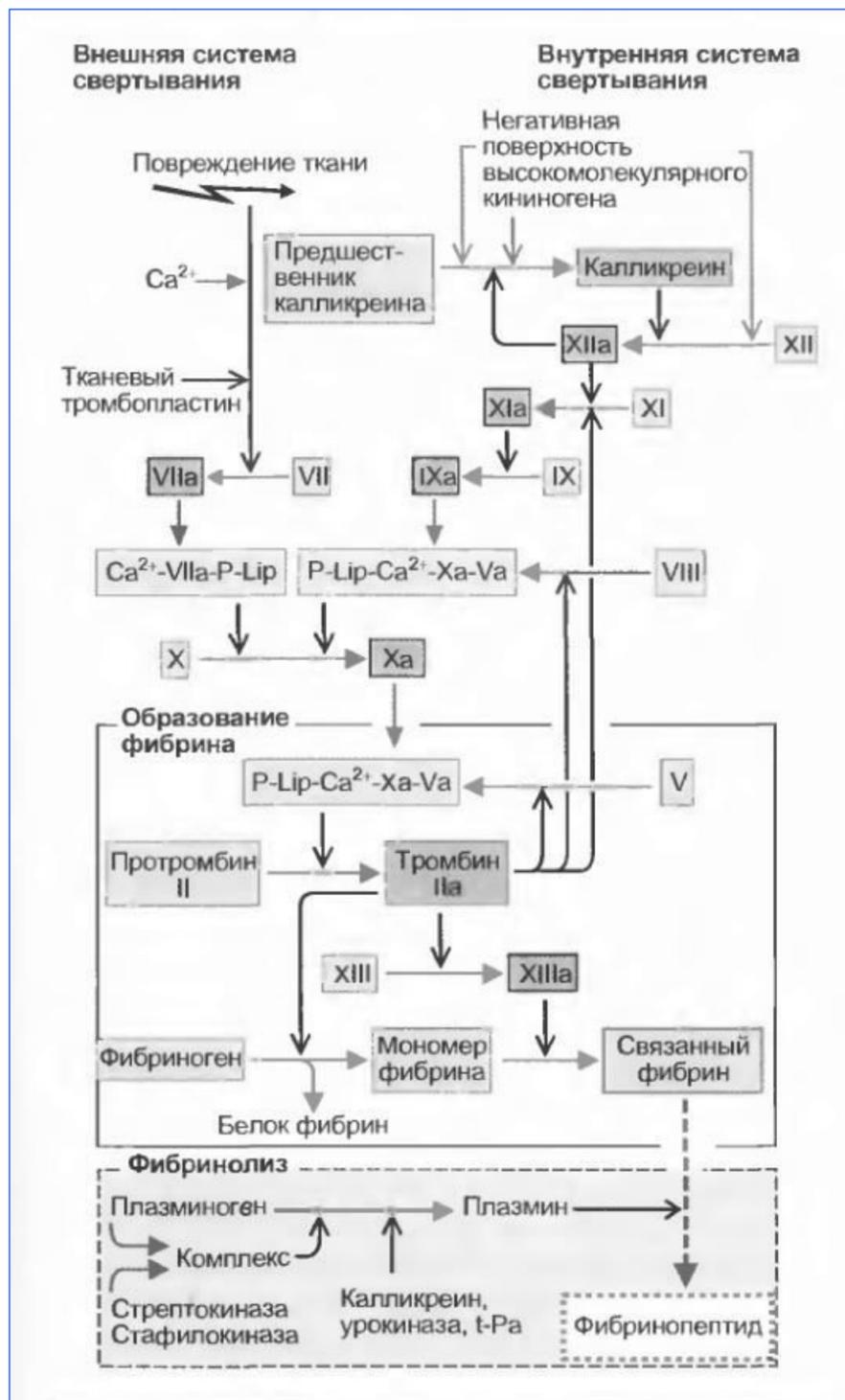


Рис. 62.3. Свертывание крови и фибринолиз. Внешняя система свертывания: повреждение ткани является причиной контакта крови с составными частями разрушенных клеток, в которых находится тканевая тромбопластин. Этот липидно-белковый комплекс активирует фактор VII, образующий комплекс с Ca^{2+} и фосфолипидами (P-Lip), который активирует фактор X. Внутренняя система свертывания: реакция запускается активацией фактора XII (фактор Хагемана) на отрицательно заряженной поверхности. При активации задействованы также еще и другие белки, например, высокомолекулярный кининоген и калликреин. Следом активируются факторы IX и XI. Фактор IXa образует вместе с фосфолипидами (P-Lip), Ca^{2+} и активированным фактором VIII (Fa.VIIIa) ферментативный комплекс, который активирует фактор X. Возникающий после этого комплекс (P-Lip, Ca^{2+} , Xa, Va) обозначается как протромбин активатор или протромбиназа; он запускает образование фибрина.

Цветовой код: сине-зеленые ячейки соответствуют неактивным (покоящимся) профакторам; фиолетовые — активированным факторам с ферментативной активностью; оранжевые ячейки отображают процесс активации совместно действующих комплексов. Красные стрелки указывают на ферментативно активируемые процессы. В нижней (затененной) части рисунка нарисованы факторы, переводящие при фибринолизе плазминоген в плазмин. Плазмин является протеазой, которая снова может растворить связанный фибрин, возникающий как конечный продукт свертывания. Стрепто- и стафилокиназы — бактериальные активаторы плазминогена, не встречающиеся в физиологических условиях, однако они могут быть применены для растворения тромба терапевтически

Это не учить, только оценить сложность каскада

Схема попроще

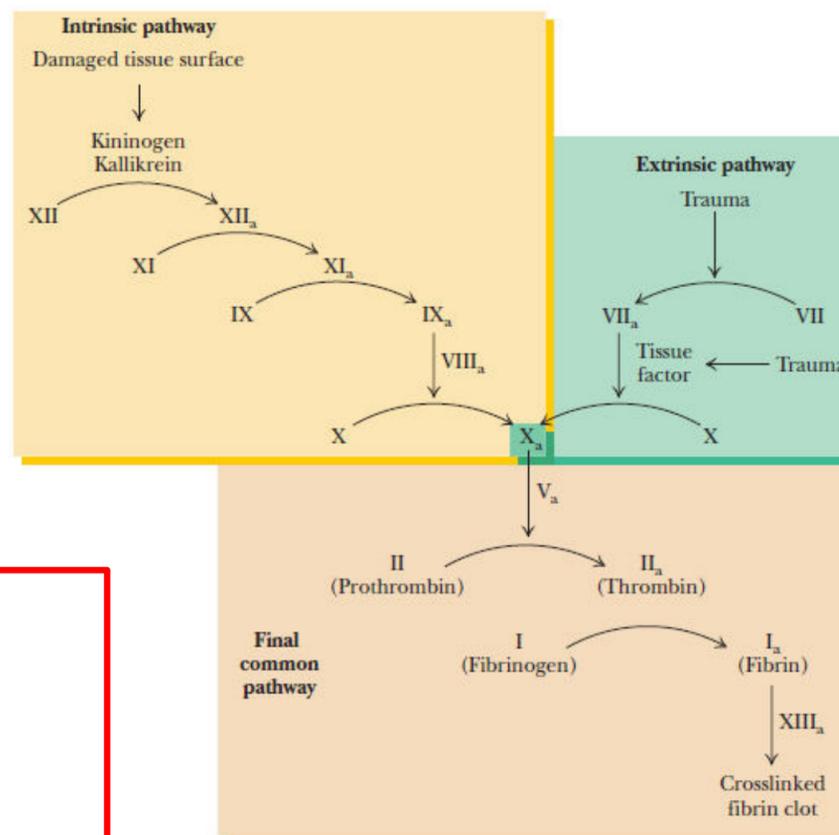


FIGURE 15.4 The cascade of activation steps leading to blood clotting. The intrinsic and extrinsic pathways converge at factor X, and the final common pathway involves the activation of thrombin and its conversion of fibrinogen into fibrin, which aggregates into ordered filamentous arrays that become crosslinked to form the clot.



Для свертывания крови строго необходимы ионы Ca^{2+} и витамин К

А вот это надо выучить!

Иммунитет

Иммунитет – способность организма поддерживать свою целостность и биологическую индивидуальность путем распознавания и удаления чужеродных веществ и клеток.

Иными словами, иммунитет – защита от вторжения чужого.

Или проще:

**Иммунитет – способность организма распознавать и удалить «чужое»
А также в некоторых случаях, запоминать встречу с «чужим»**

Иммунитет – это активная реакция организма на вторжение

Антиген - вещество, которое воспринимается организмом как чужеродное. Обычно антигены – это белки или полисахариды.

Антитела – белки-иммуноглобулины. Способны специфически связываться с антигенами. Антитела могут быть прикреплены, встроены в мембраны лимфоцитов, а могут существовать в растворимой форме в плазме крови

В процессе эволюции иммунитет возник как способ борьбы с патогенами. Патогены – это болезнетворные микроорганизмы (бактерии, грибы, простейшие), вирусы, паразитические черви, белки прионы. **Не известен иммунный ответ только на прионы.**

Типы иммунитета

откуда взялся защитник?		что происходит?	кто воюет?	
			Клеточный	Гуморальный
Врожденный неспецифический	естественный	Барьеры не дают проникнуть врагу	<ul style="list-style-type: none"> многослойный ороговевающий эпителий, фагоциты (макрофаги, дендритные клетки) «родная» микрофлора 	<ul style="list-style-type: none"> кислый pH кожи, гликокаликс слизь (муцин) слизистых эпителиев, лизоцимы, лактоферрин и др
		Враг уже внутри	<ul style="list-style-type: none"> фагоциты (макрофаги, дендритные клетки), естественные киллеры (NK) 	<ul style="list-style-type: none"> интерферон??, система комплемента плазмы/лимфы/тканевой жидкости (30 белков)
Приобретенный специфический (адаптивный)	естественный	активный	В- и Т-лимфоциты и антигенпрезентирующие фагоциты	антитела
		пассивный	-----	антитела матери (в молоке и проникшие через плаценту)
	искусственный	активный (вакцинация)	В- и Т-лимфоциты и антигенпрезентирующие фагоциты	антитела
		пассивный (введение сыворотки)	-----	антитела

Сыворотка= плазма крови, содержащая антитела и очищенная от фибриногена

Сыворотки используют для лечения инфекционных заболеваний (дифтерии, столбняка) и при острых отравлениях (ядом змеи, ботулотоксином)

Вакцина – а) «убитый» или ослабленный возбудитель;

б) фрагменты возбудителя, способные быть антигенами;

в) вирусная векторная вакцина – в геном безопасного вируса вставляется фрагмент, кодирующий антиген патогена («Спутник-V»);

г) новый тип вакцин – вакцины на основе нуклеиновых кислот: вводится нуклеиновая кислота, способная кодировать антиген возбудителя, но испорченная в других местах, сама нуклеиновая кислота помещена в липидную капсулу (Пфайзер)

Системы врожденного и адаптивного иммунитета по-разному распознают «чужое»:

Как создается разнообразие рецепторов, узнающих «антигены»?

При врожденном иммунитете один рецептор распознает сразу целый химический класс антигенов

1) по общему паттерну молекулы;

2) по отсутствию «своего» паттерна

При адаптивном рецепторы собираются из кусочков

У человека примерно 21 000 разных генов.

Разных патогенов значительно больше!

Одна из центральных проблем иммунологии – проблема распознавания «чужого»

В системе врожденного (неспецифического) иммунитета есть 2 механизма распознавания «чужого».

1. Распознавания химических паттернов, характерных для больших групп патогенов, но не встречающихся в организме человека.
2. Распознавание отсутствия «родных» паттернов на клетках

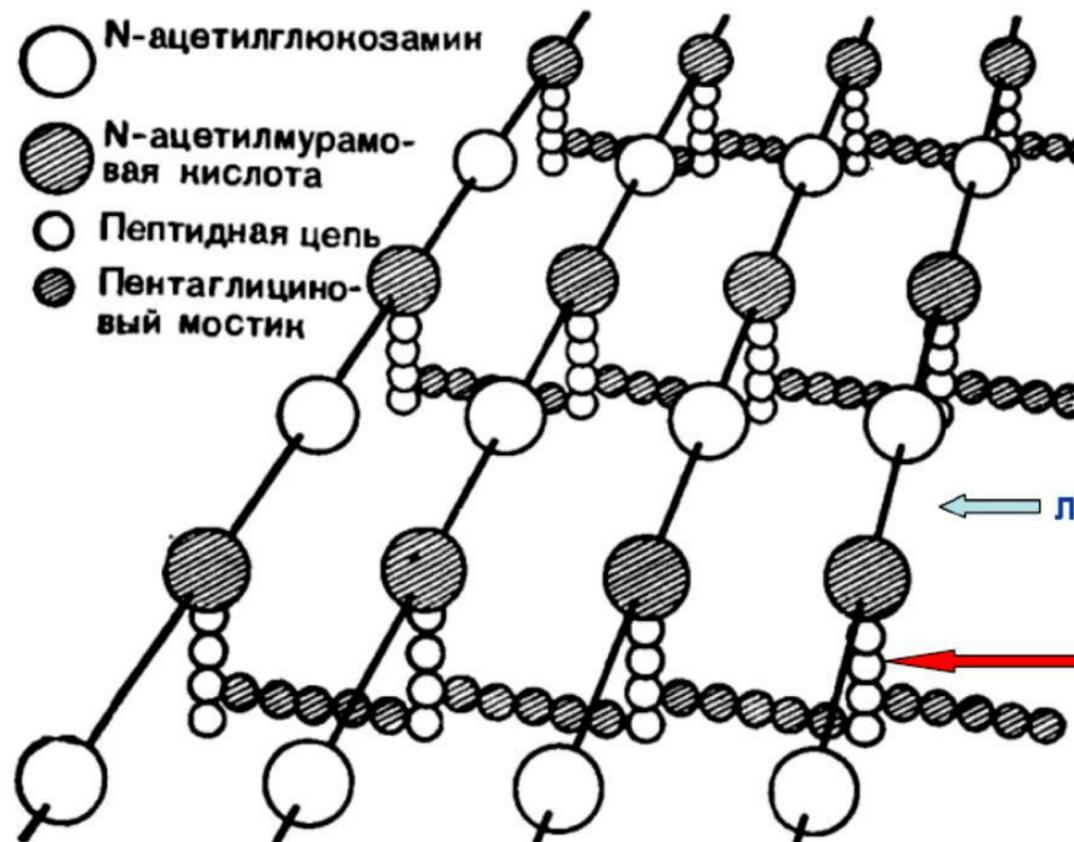
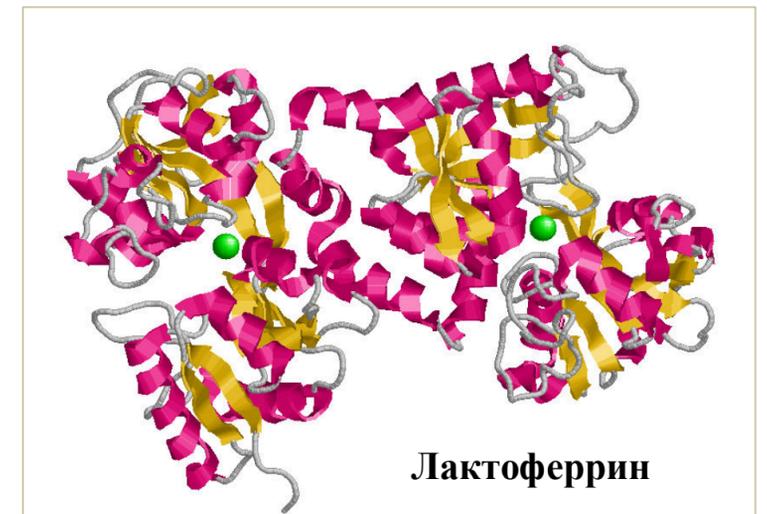
Врожденный иммунитет. Распознавание «чужих» химических паттернов

В нашем организме производится около сотни эндогенных «антибиотиков». Они эффективны против бактерий, грибов, вирусов.

Границы тела с внешним миром вооружены антибиотиками более других тканей.

Эндогенные антибиотики –защитные вещества белковой и пептидной природы:

- дефенсины
- кателицидины
- гистатины
- **лактоферрин**
- **ЛИЗОЦИМ**
- псориазин
- дермцидин
- и многие другие...



Муреин или пептидогликан клеточной стенки бактерий

Лизоцим гидролизует (1,4 β)-гликозидную связь

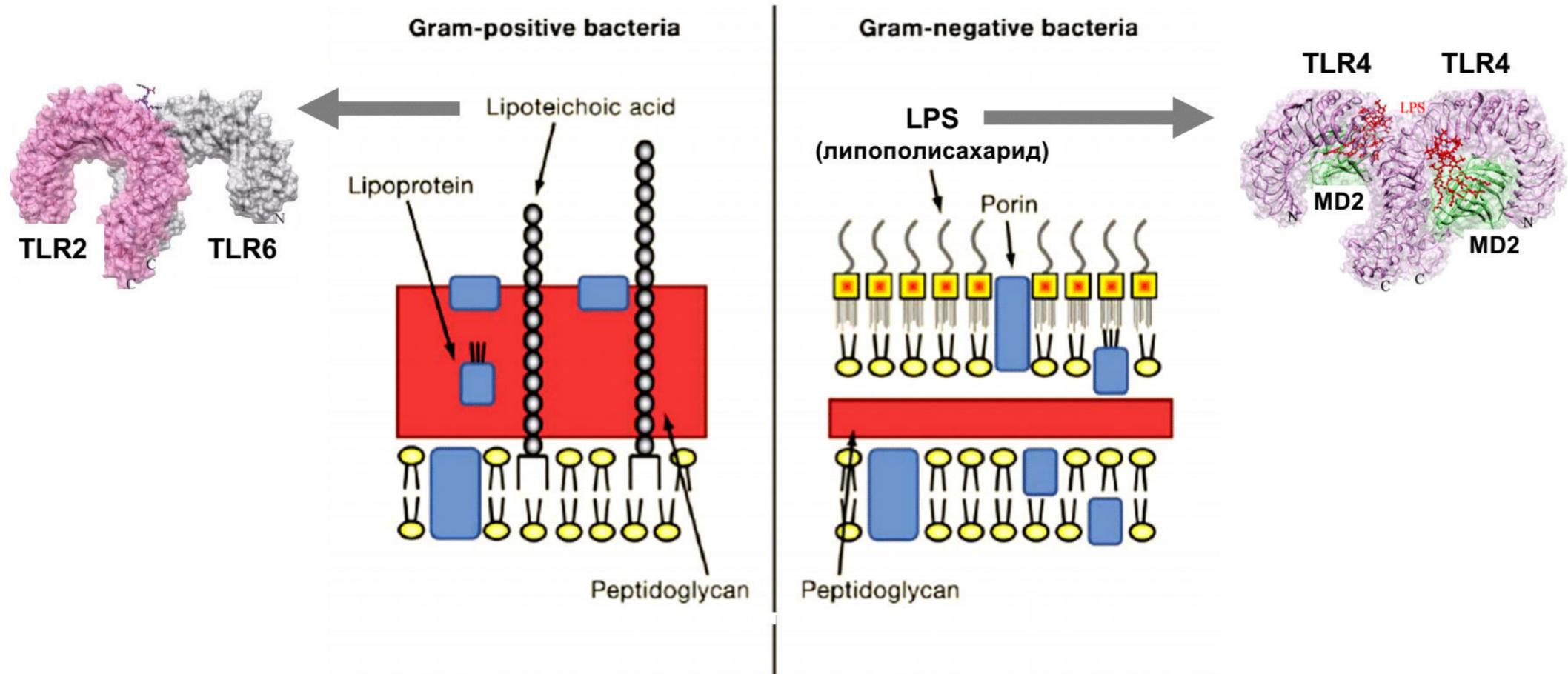
Пенициллин препятствует образованию пептидных поперечных сшивок между цепями полисахаридов, муреин не может обновиться и постепенно разрушается

Рис. 3. Схематическое изображение структуры гликопептида клеточной стенки.

К полисахаридным цепочкам, состоящим из N-ацетилглюкозамина и N-ацетилмурамовой кислоты, присоединены цепочки из аминокислотных единиц — пептиды. Пептиды, связанные друг с другом пентаглициновыми мостиками, образуют поперечные связи полисахаридных цепочек.

«Микробное чужое»:

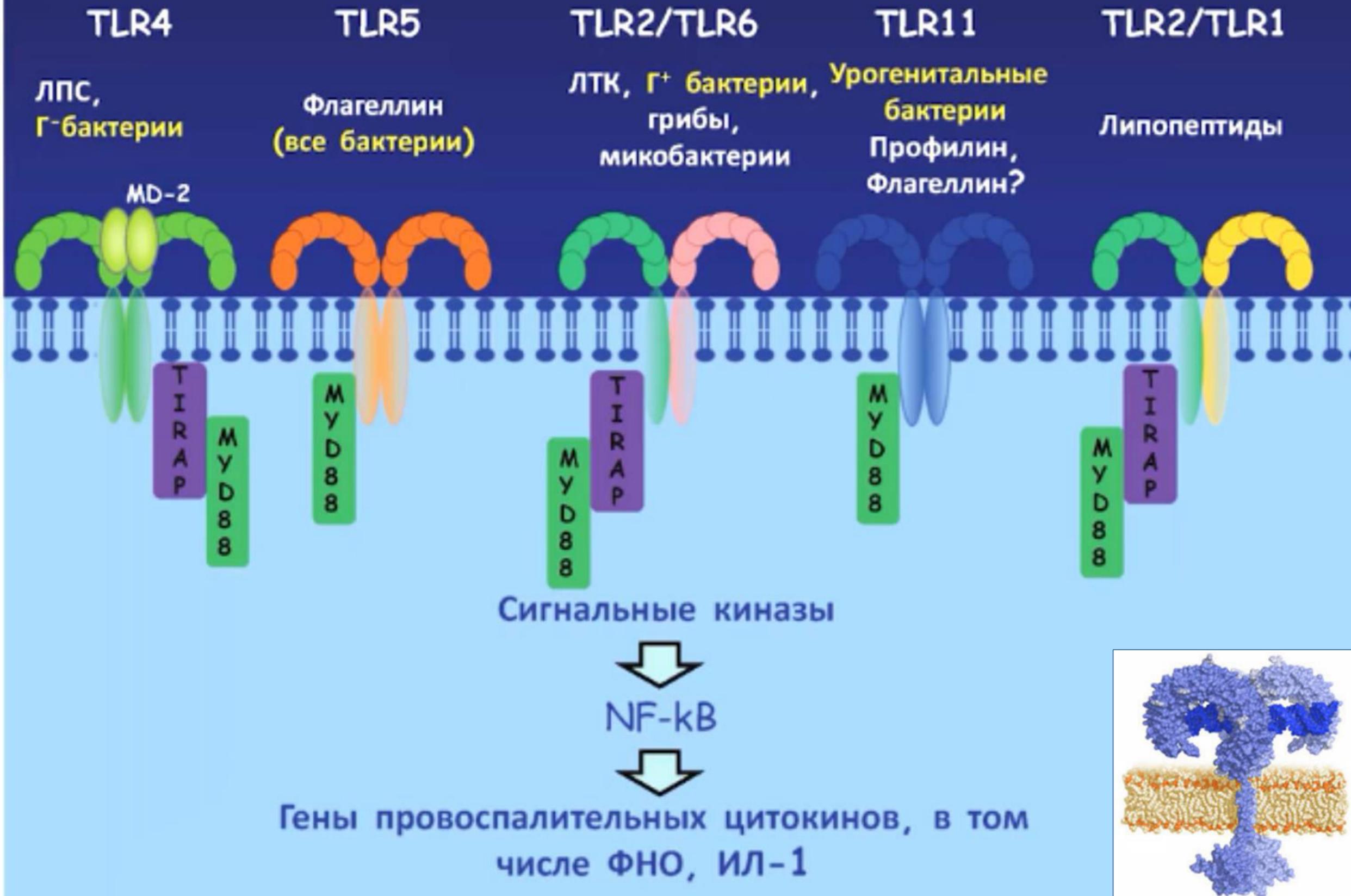
распознавание клеточной стенки различных бактерий



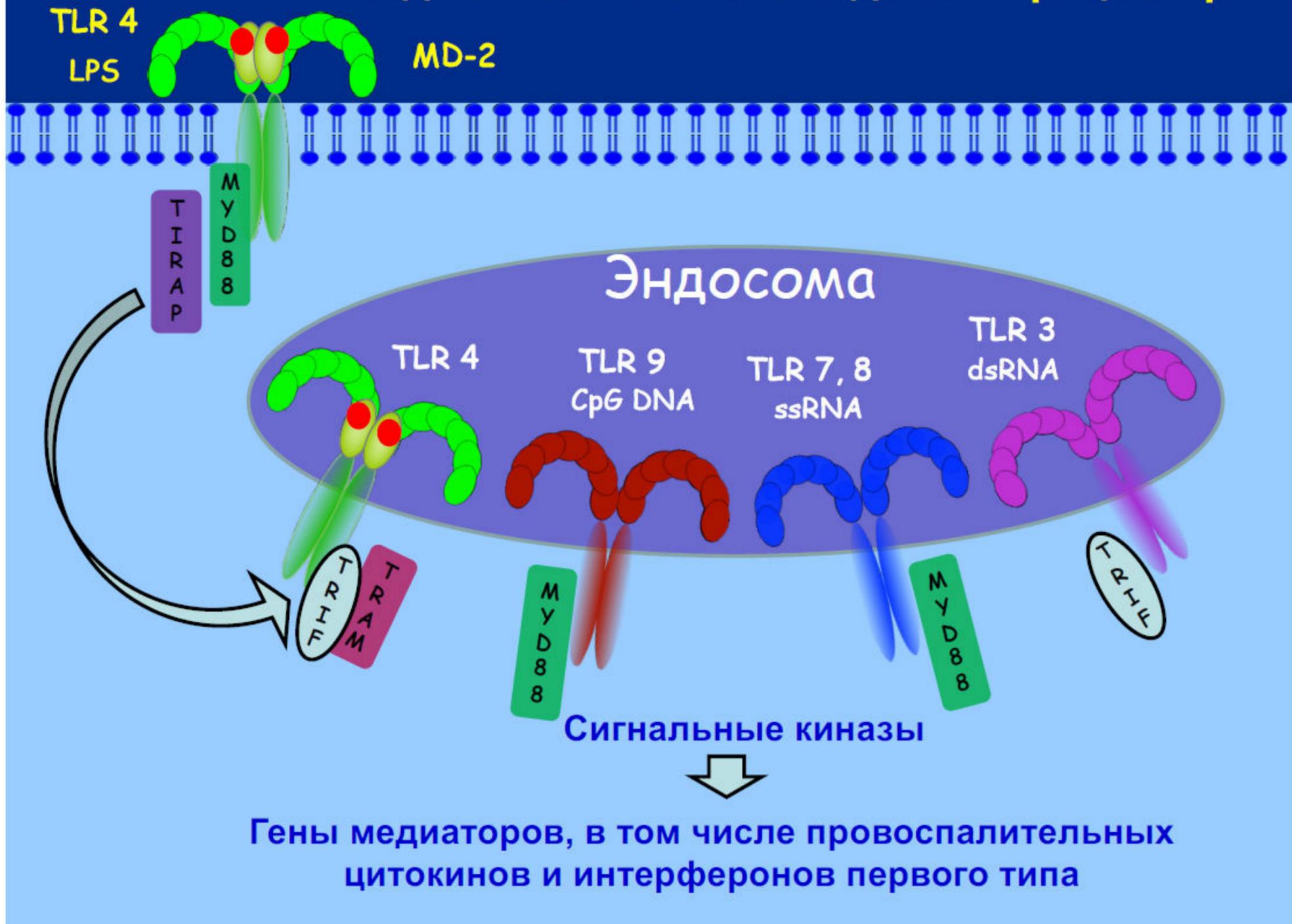
Врожденный иммунитет. Распознавание «чужих» химических паттернов

Любые типы клеток человека имеют рецепторы, распознающие инфекцию. На поверхности клетки и в мембранах эндосом встречаются десятки типов рецепторов. Самые знаменитые из них – это Toll-рецепторы.

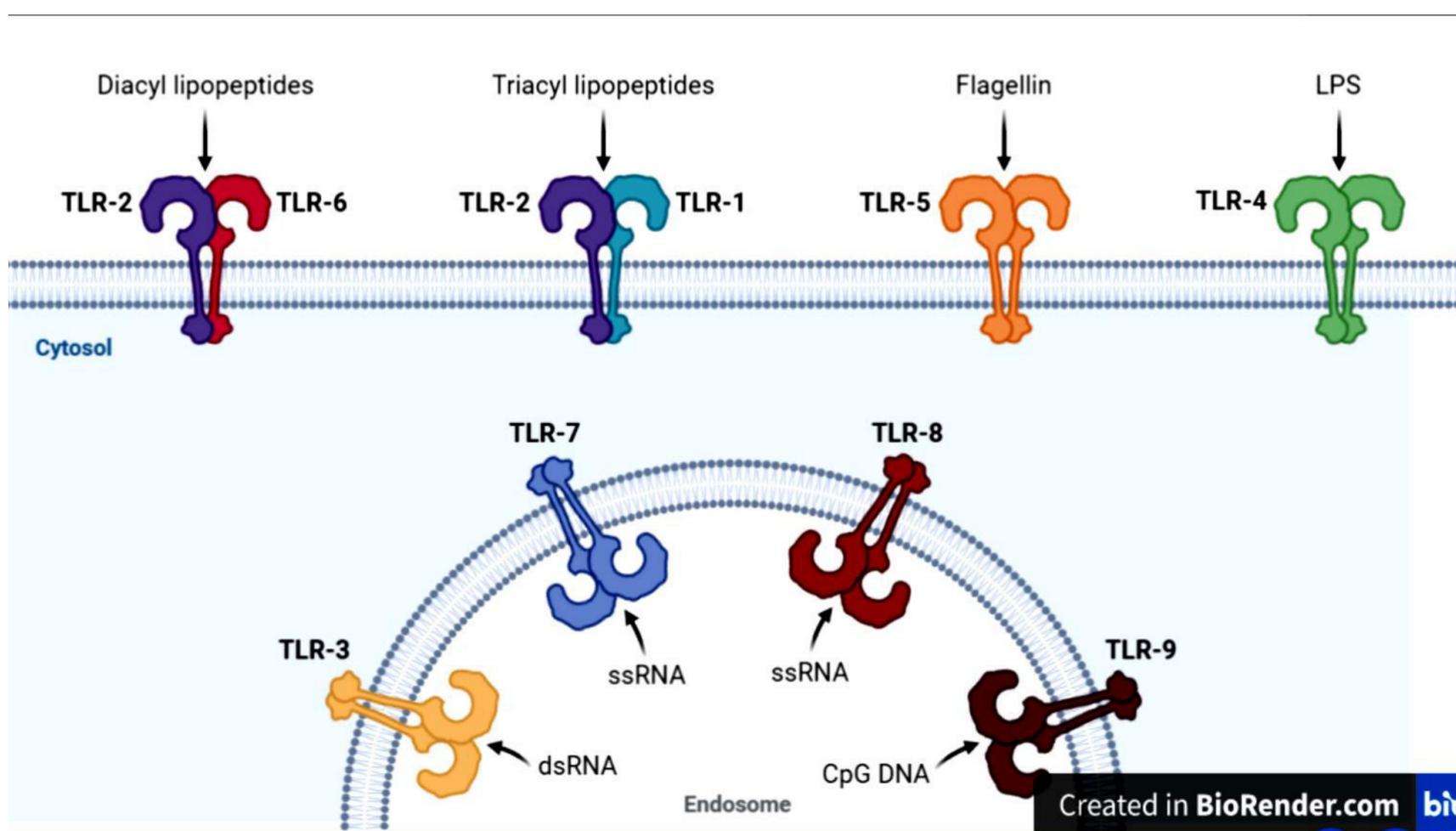
TLR семейство и его лиганды у человека и мыши



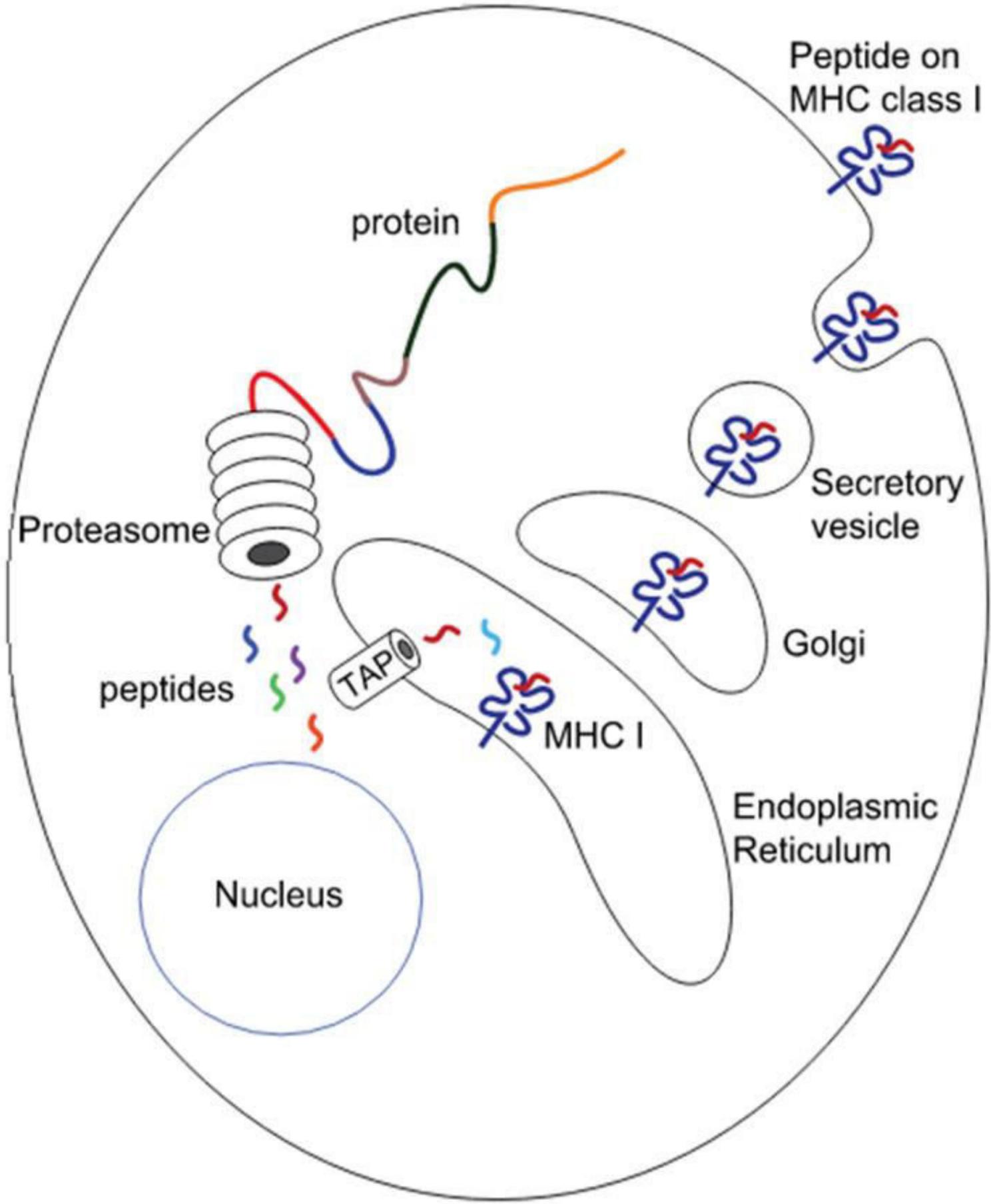
Эндосомальные Toll-подобные рецепторы



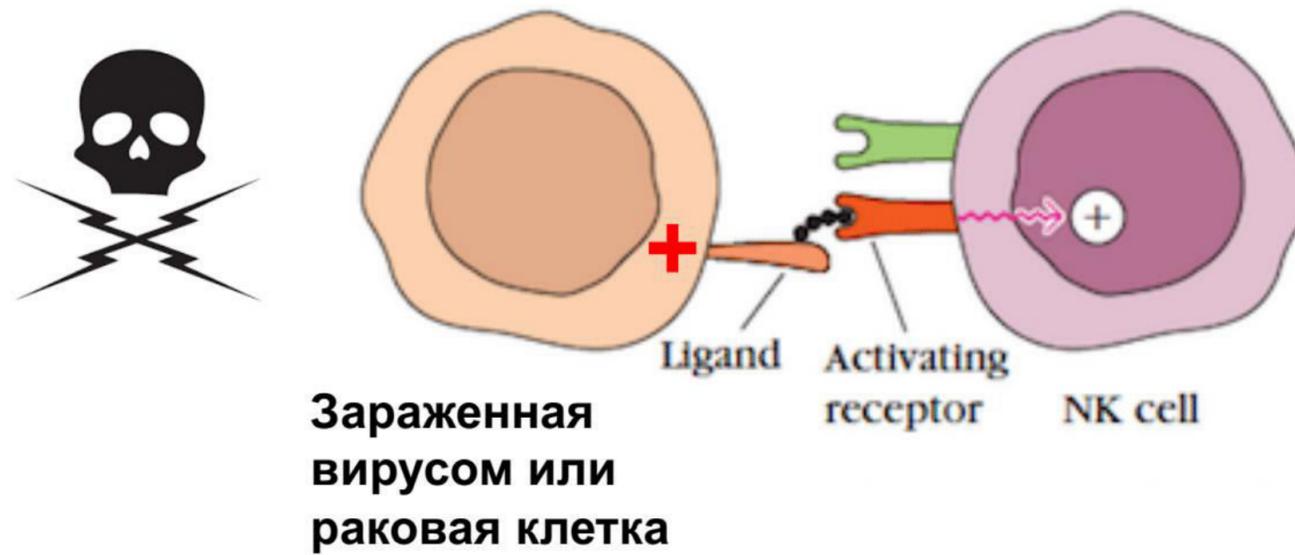
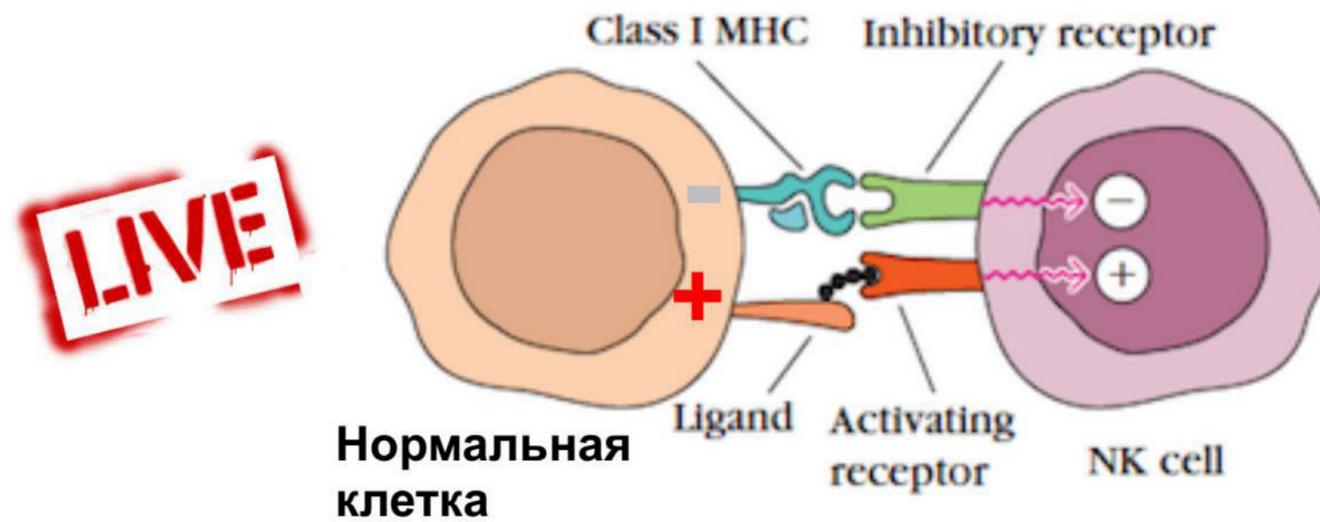
Эндосомальные Toll-подобные рецепторы



МНС (главный комплекс гистосовместимости) – метка «свой/чужой»



Активация NK клеток при отсутствии «своего»

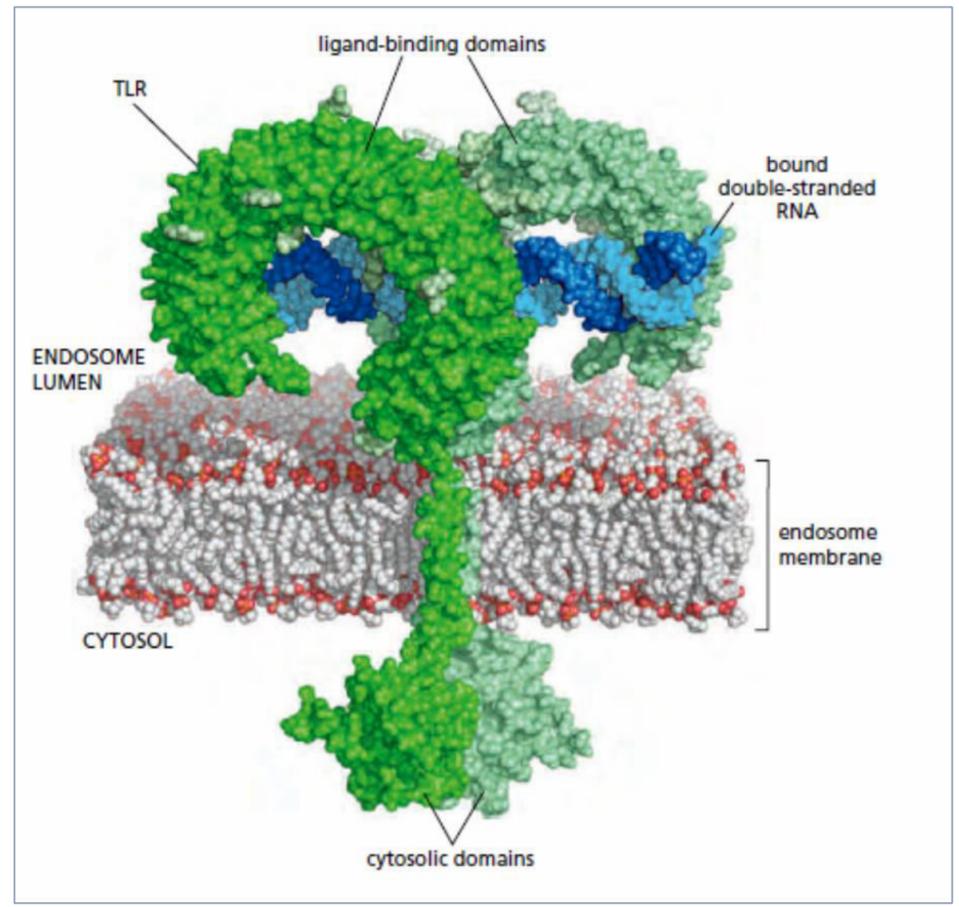


Клетки защищаются. Врожденный иммунитет у млекопитающих. Интерфероны.

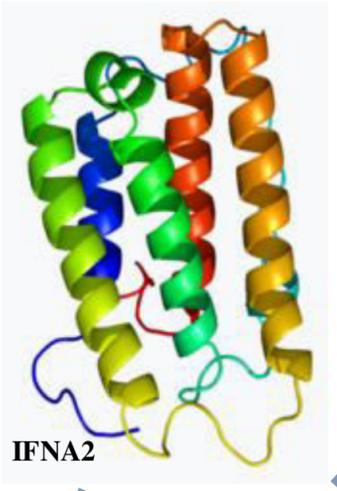
TOLL – подобные рецепторы (TLR) на клеточной мембране и мембранах эндосом могут связывать дц-РНК, неметилированные CpG-участки ДНК...

такие стрелочки обозначают регуляторные каскады/сигнальные пути

биосинтез интерферонов



Интерфероны - сигнальные белки.
Группа белков из семейства цитокинов. Действуют как внутри клетки, так и вне на клетку. Известны многие пути их воздействия.



IFNA2

приостановка трансляции

разрушение оц-РНК

Вирусам трудно размножаться

увеличение экспрессии главного комплекса гистосовместимости, ГКГ (МНС);
увеличение презентации вирусных антигенов на поверхности клетки

некоторые вирусы блокируют синтез ГКГ

НК-клетки (натуральные киллеры) убивают клетки, на которых мало ГКГ

Т-киллеры убивают клетки, на поверхности которых есть вирусные антигены в комплексе с ГКГ

Комплемент - это особая система защиты, которой наделены жидкие среды нашего организма, кровь, лимфа, тканевая жидкость

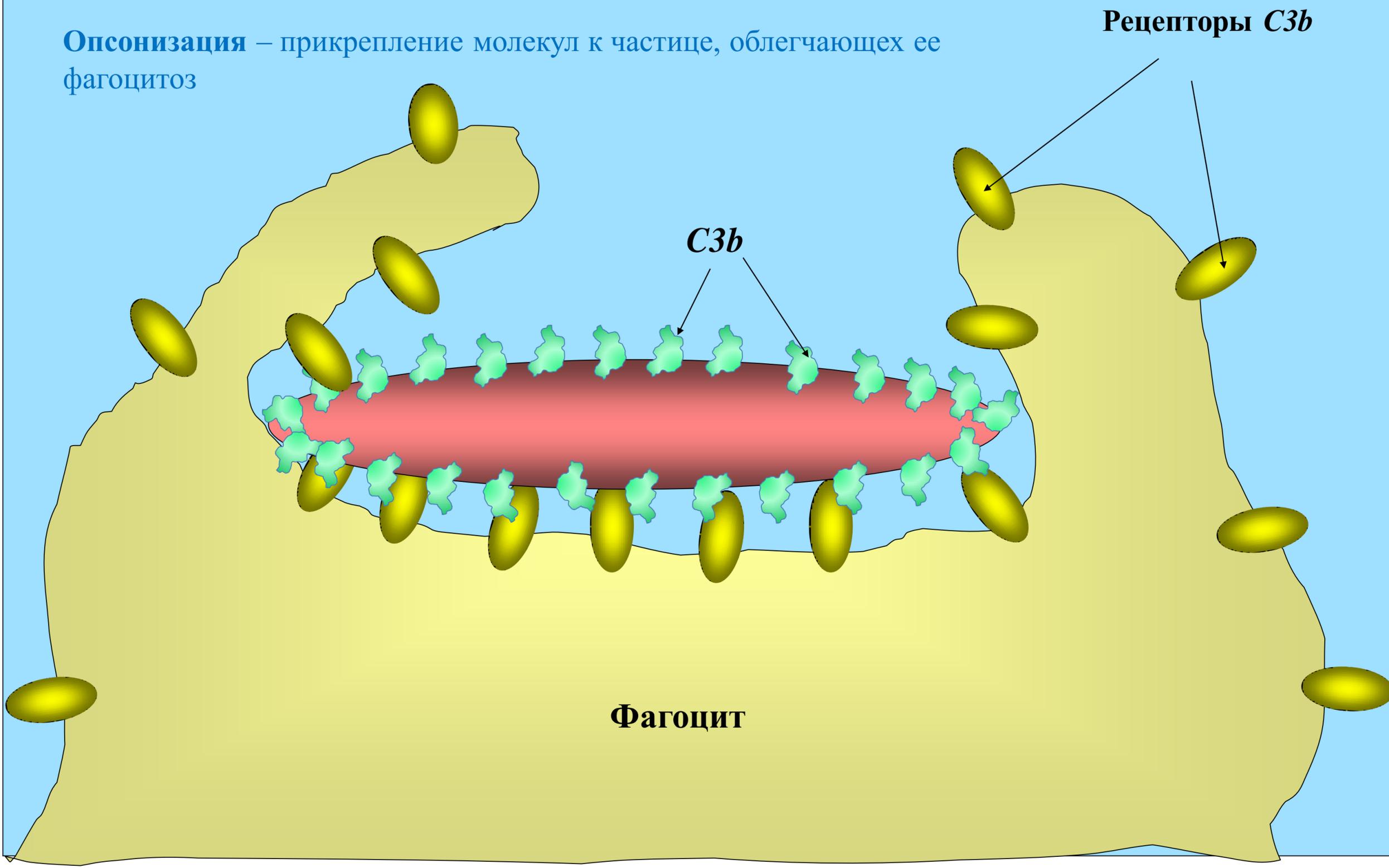
Система комплемента – это около 30 различных белков в крови, тканевой жидкости и лимфе, и на поверхности клеток

Система работает на каскадах протеолитических реакций

ФАГОЦИТОЗ ОПСОНИЗИРОВАННОЙ МИКРОБНОЙ ЧАСТИЦЫ

Опсонин (от греческого *opsōneîn*, приготавливать для поедания) – любая молекула, облегчающая фагоцитоз частицы

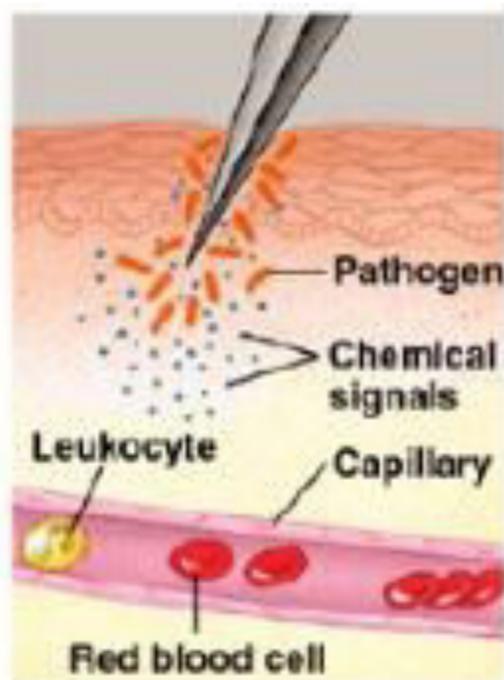
Опсонизация – прикрепление молекул к частице, облегчающих ее фагоцитоз



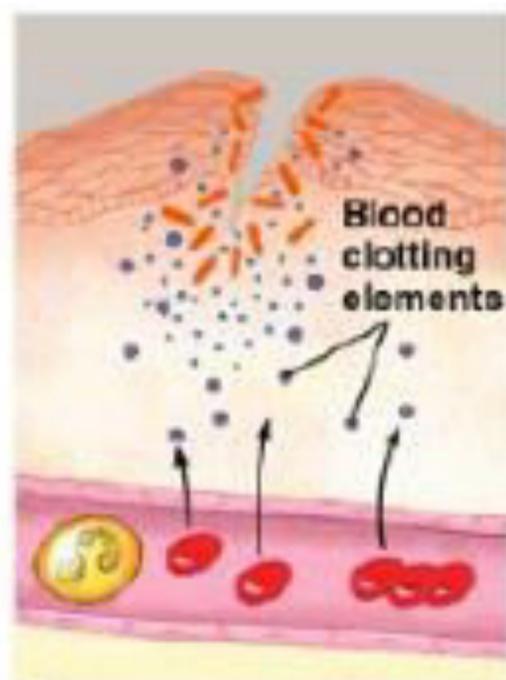
Реакция воспаления как пример врожденного иммунитета

Признаки воспаления:

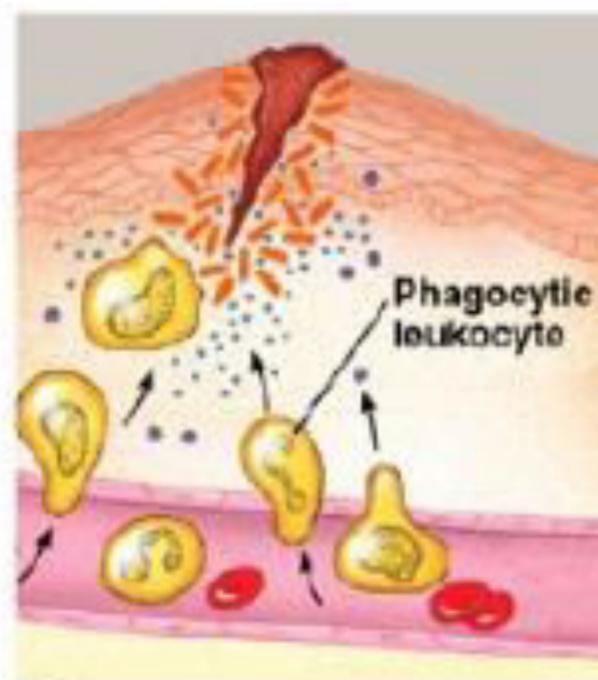
покраснение, припухлость, повышенная местная температура, болезненность, нарушение функции



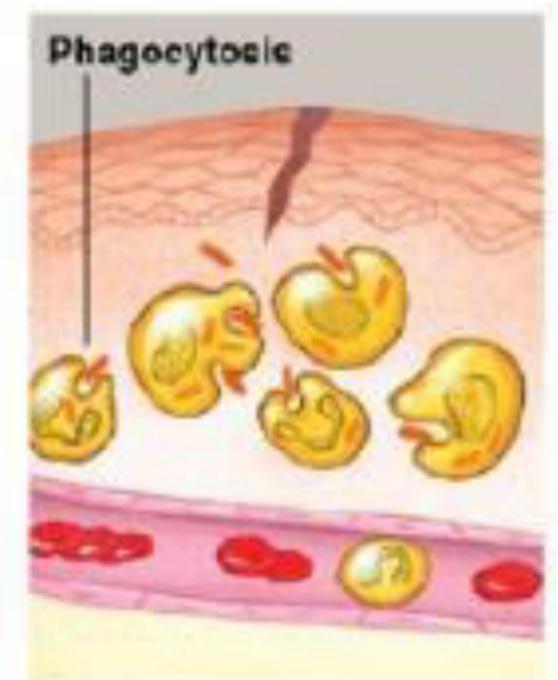
1



2



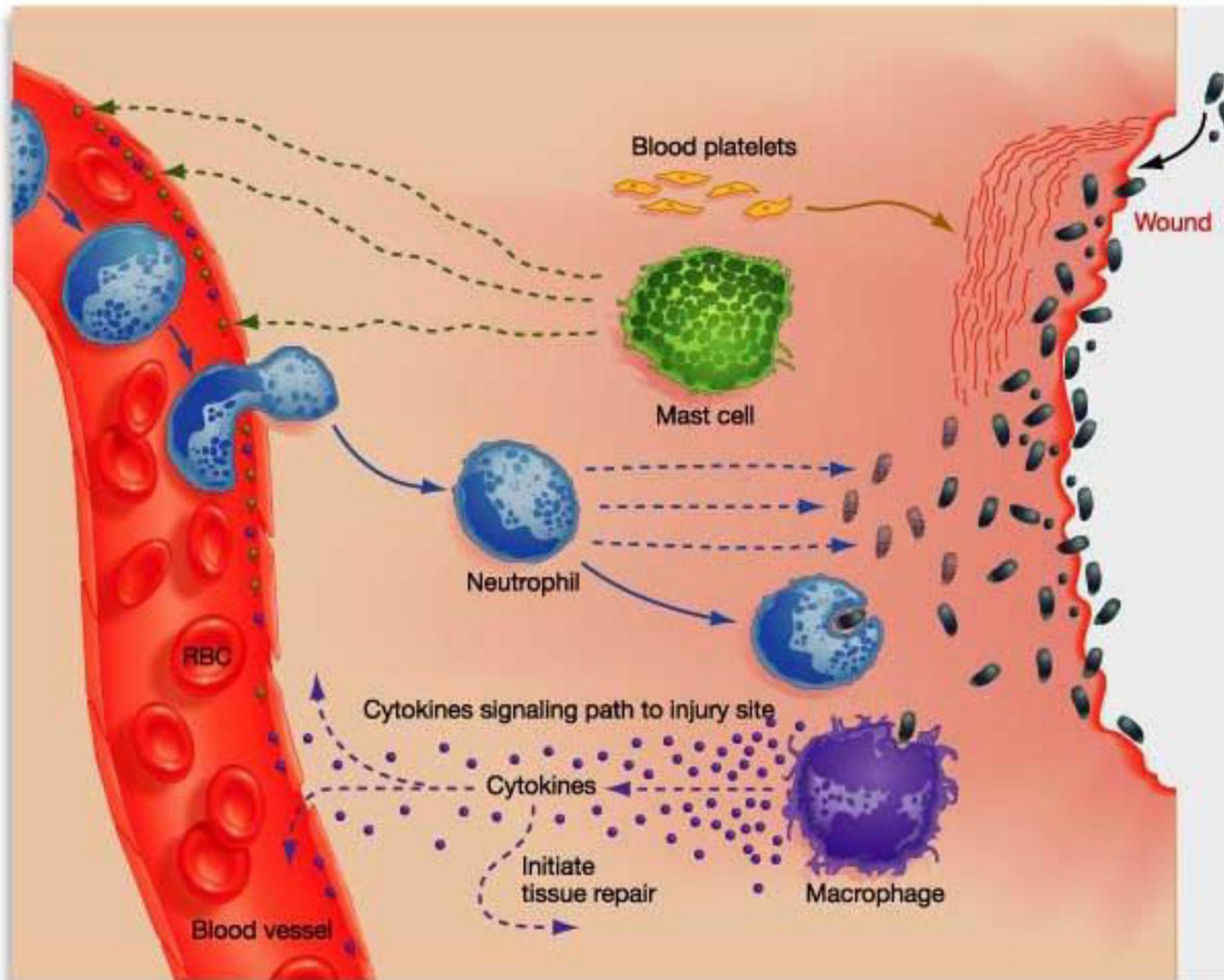
3



4

1. Damaged cells release chem signals (histamine, prostaglandins)
2. Nearby capillaries dilate & become more permeable; fluid and clotting agents move from the blood to the site
3. Chemokines & other chemotactic factors attract phagocytes from the blood
4. Phagocytes consume pathogens & cell debris, producing pus

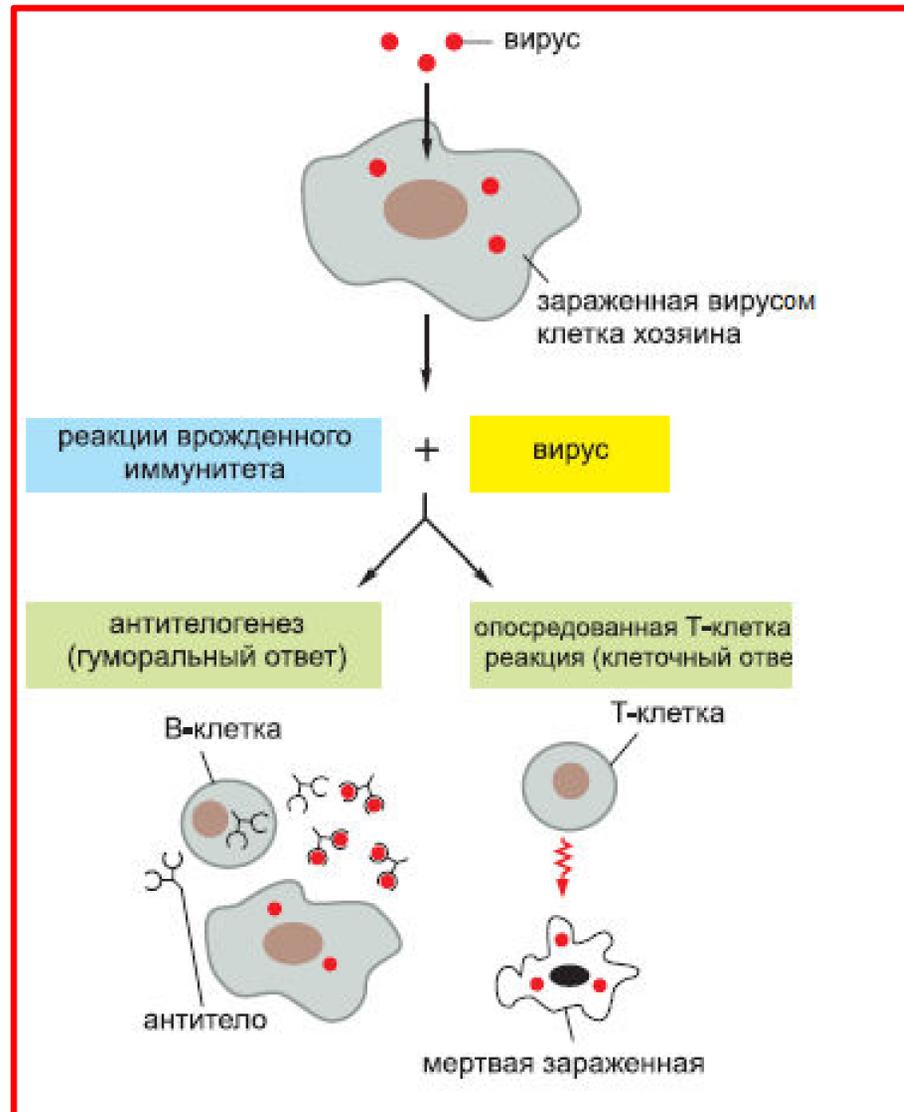
Реакция воспаления как пример врожденного иммунитета, поподробнее



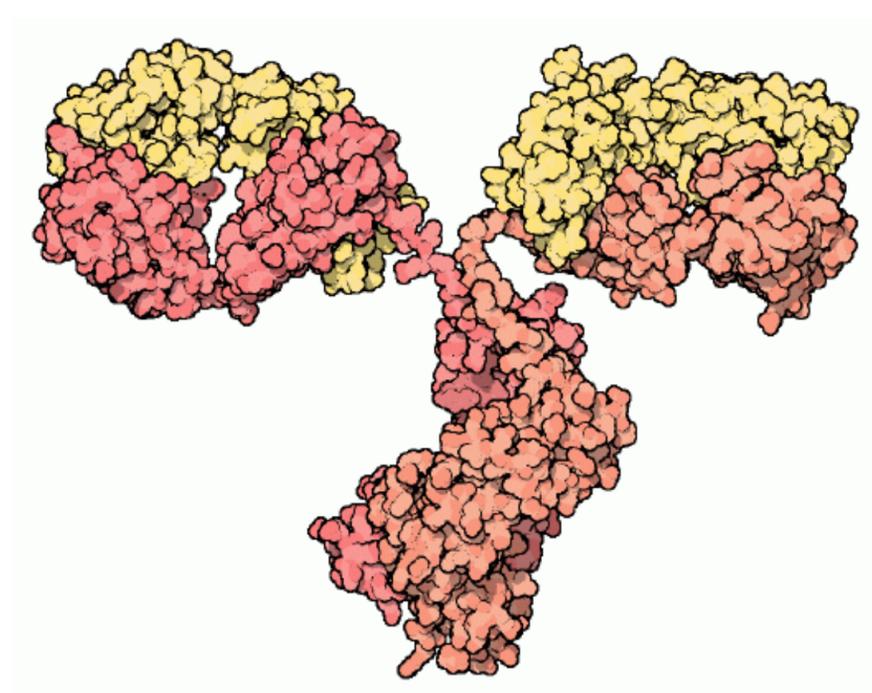
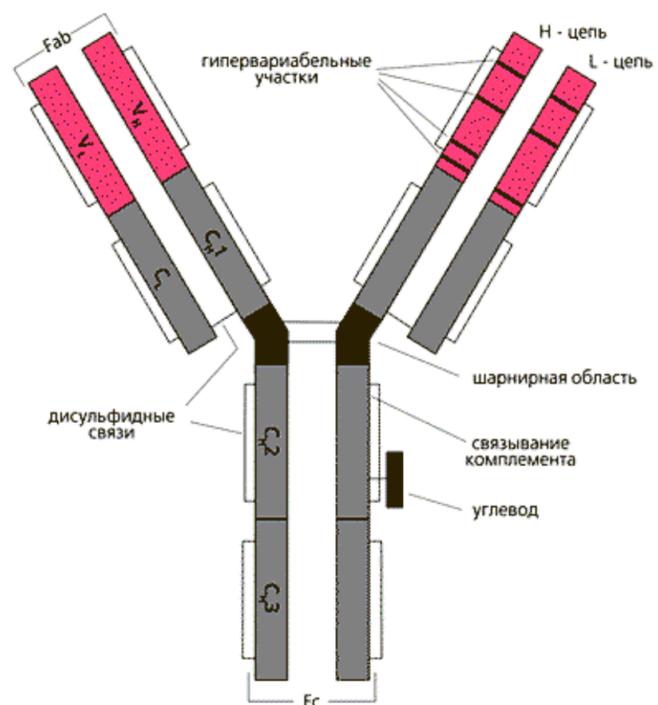
1. Bacteria and other pathogens enter wound.
2. Platelets from blood release blood-clotting proteins at wound site.
3. Mast cells secrete factors that mediate vasodilation and vascular constriction. Delivery of blood, plasma, and cells to injured area increases.
4. Neutrophils secrete factors that kill and degrade pathogens.
5. Neutrophils and macrophages remove pathogens by phagocytosis.
6. Macrophages secrete hormones called cytokines that attract immune system cells to the site and activate cells involved in tissue repair.
7. Inflammatory response continues until the foreign material is eliminated and the wound is repaired.

Приобретенный иммунитет

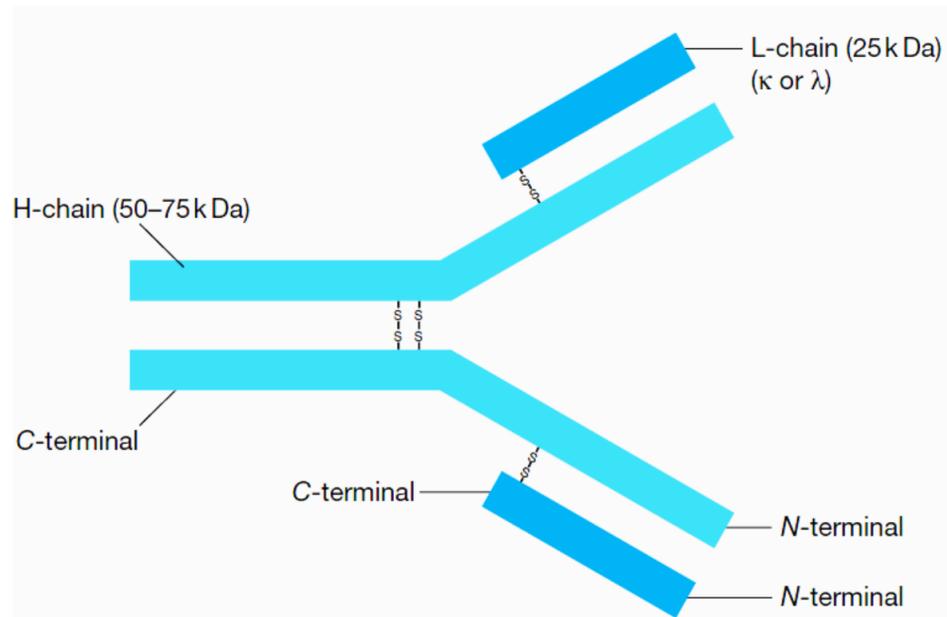
2 основных класса реакций
приобретенного иммунитета



Антитело == иммуноглобулин

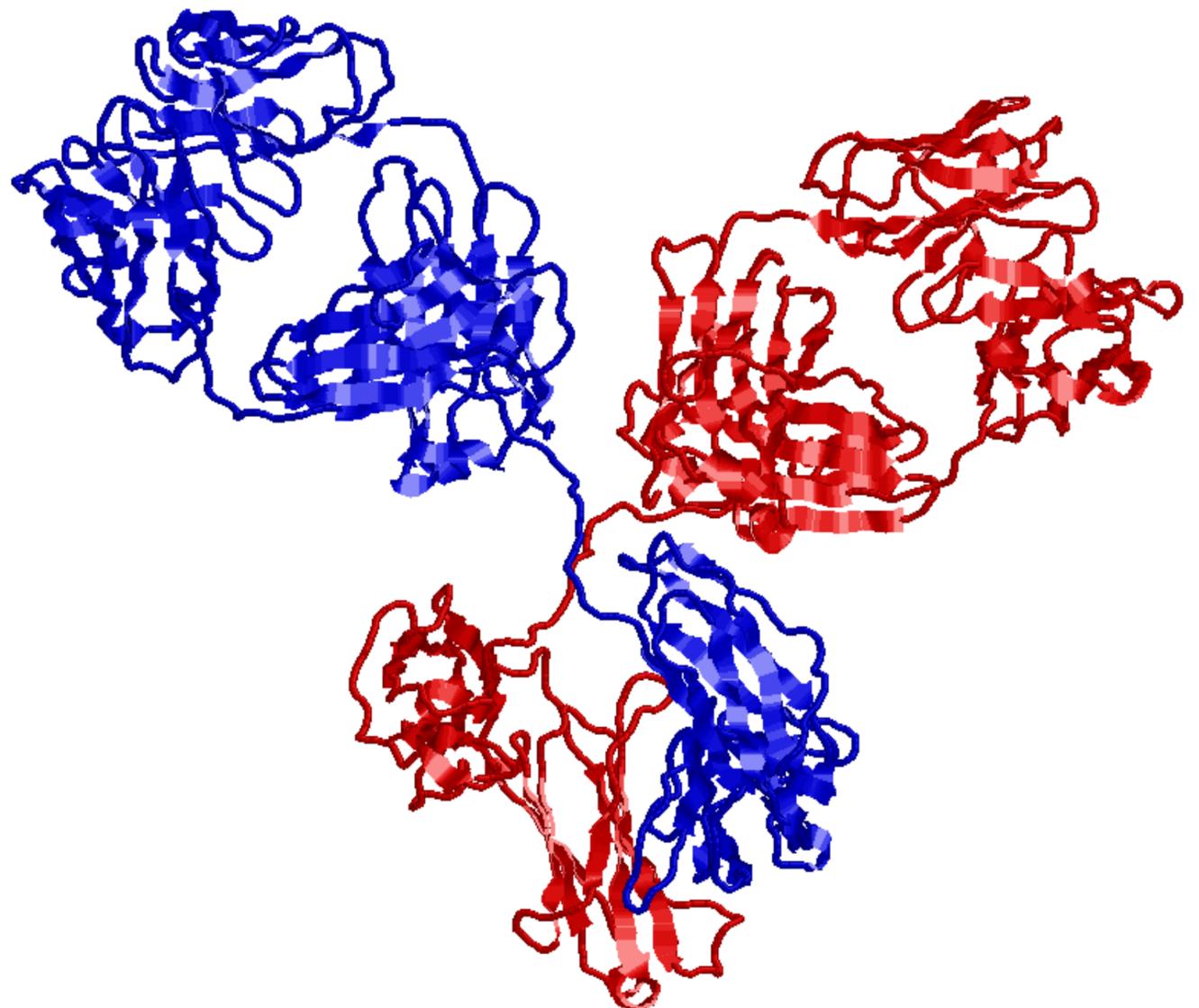
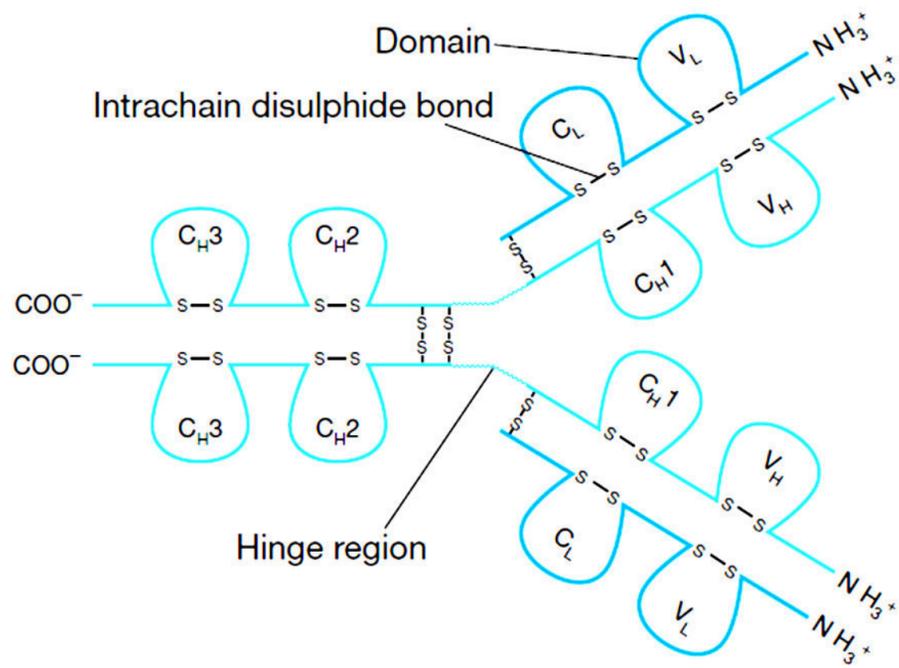


План строения молекул иммуноглобулинов

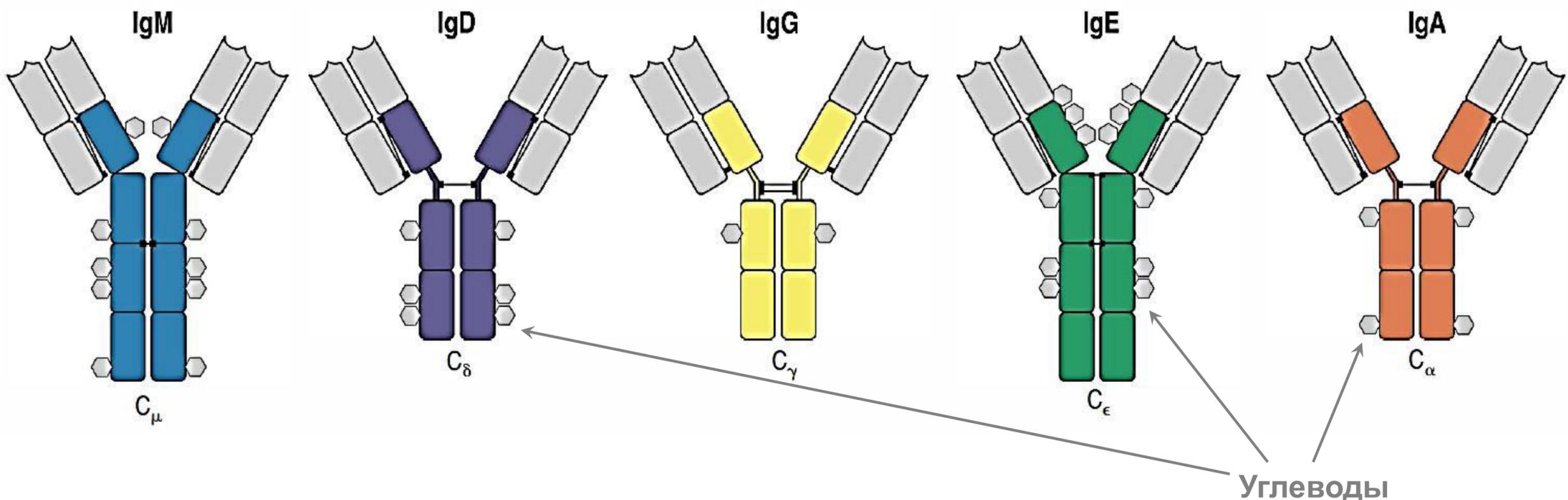


Иммуноглобулины:

- сложные белки, это гликопротеины, см. следующий слайд;
- имеют четвертичную структуру, состоят из 4-х полипептидных цепей (двух тяжелых и 2-х легких), соединенных S-S-мостиками;
- большое количество S-S-мостиков указывает на то, что это секретируемые белки;
- это β-структурные белки с характерной укладкой антипараллельных β-тяжей



Классы антител (=иммуноглобулинов)



Свойства иммуноглобулинов определяются их константной частью:

- IgM** - первая линия защиты, эти антитела активированный В-лимфоцит производит первыми
- IgD** - присутствует на наивных В-лимфоцитах, необходим для корректной активации В-клеток.
- IgG** - основные иммуноглобулины крови. Долгосрочный иммунитет, нейтрализация токсинов, проникновение через плаценту, активация комплемента, активация фагоцитов.
- IgE** - нейтрализация паразитов. Аллергические реакции.
- IgA** - секретируемое антитело. Защита на слизистых поверхностях.

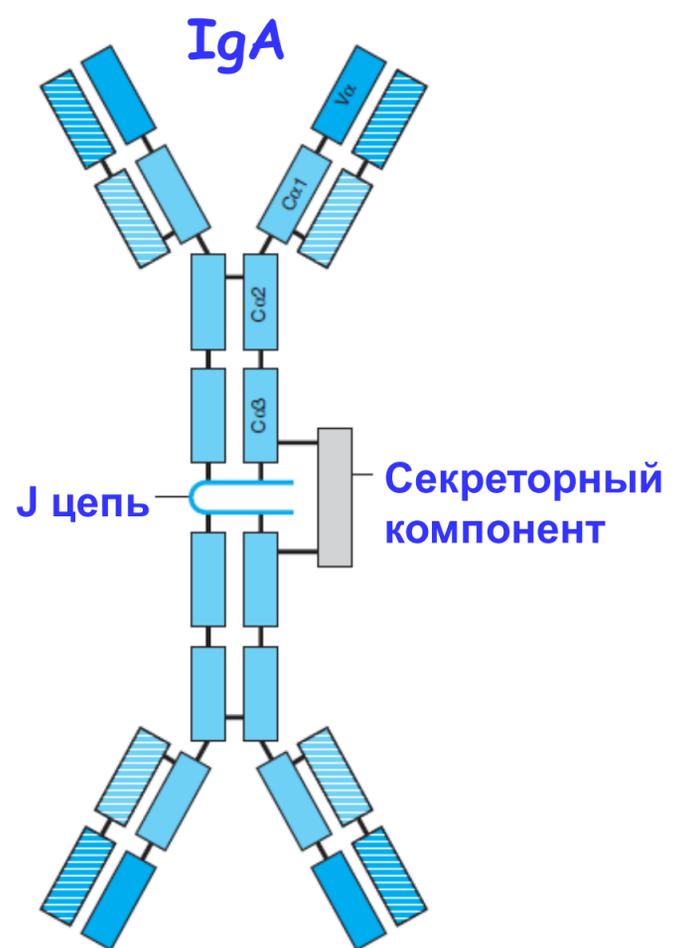
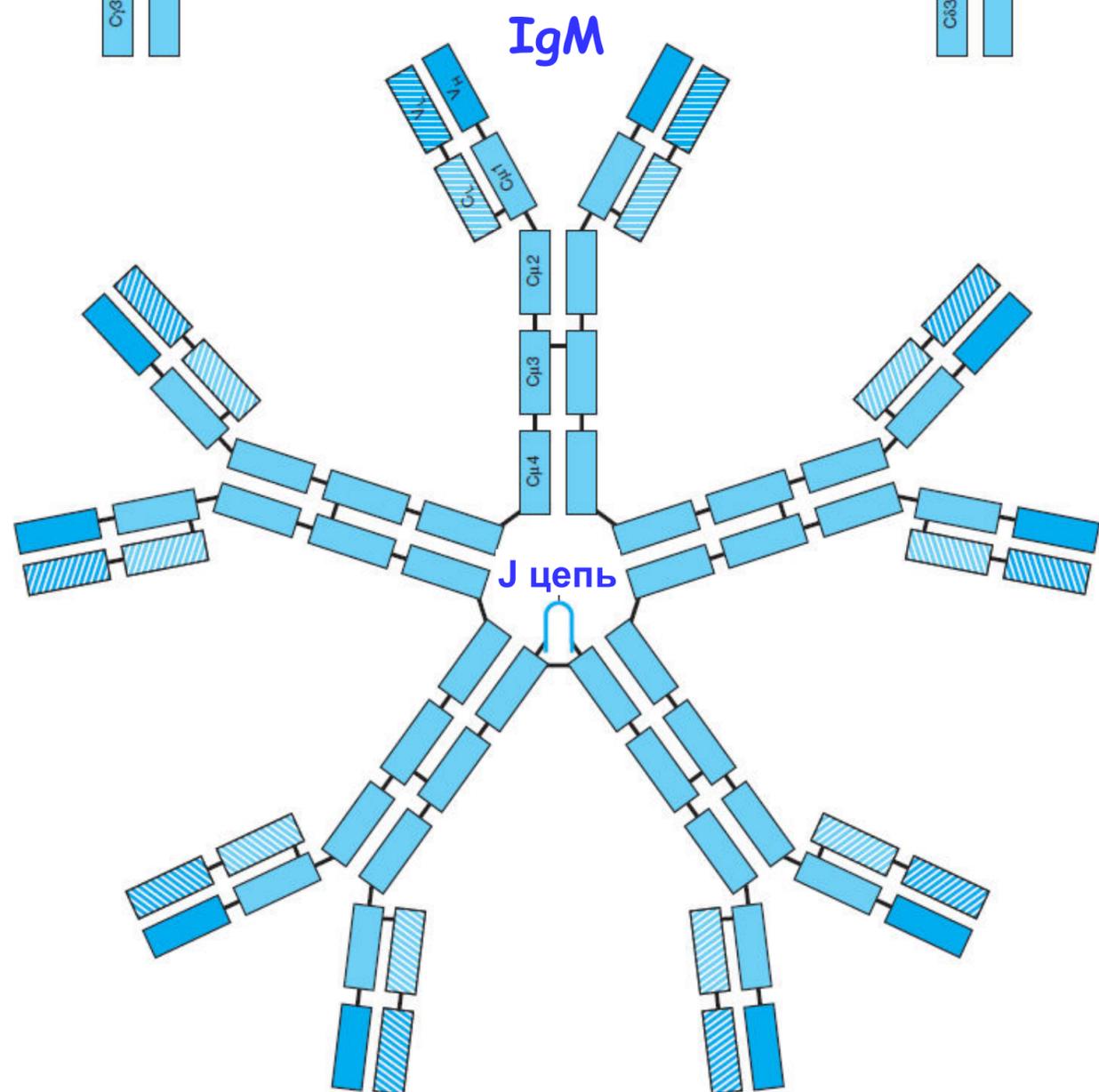
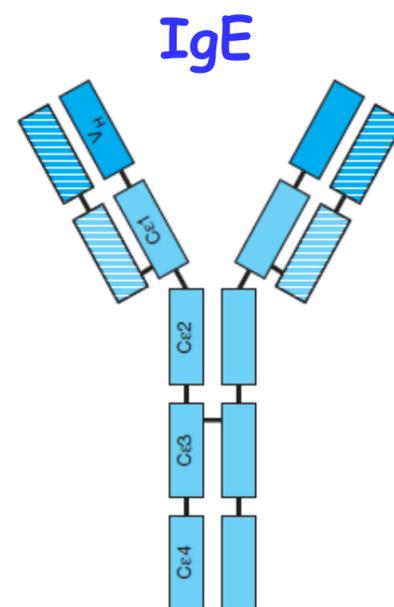
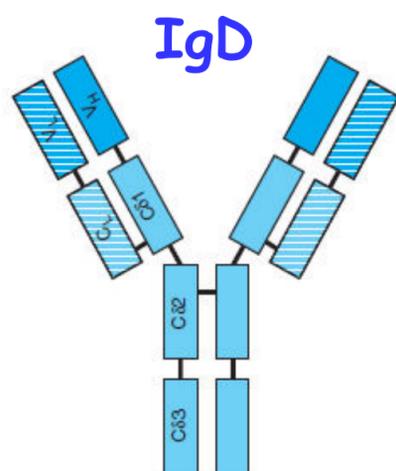
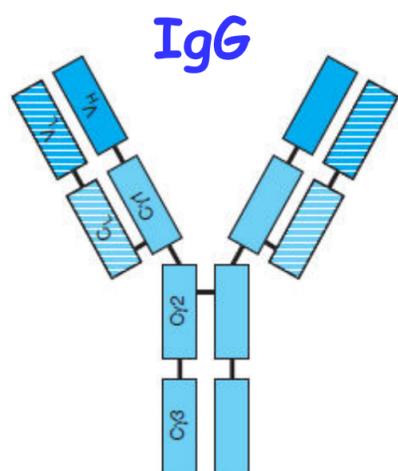
Мышь: IgM, IgD, IgG1, IgG2a, IgG2b, IgG3, IgE, IgA

Человек: IgM, IgD, IgG1, IgG2a, IgG2b, IgG3, IgE, IgA1, IgA2

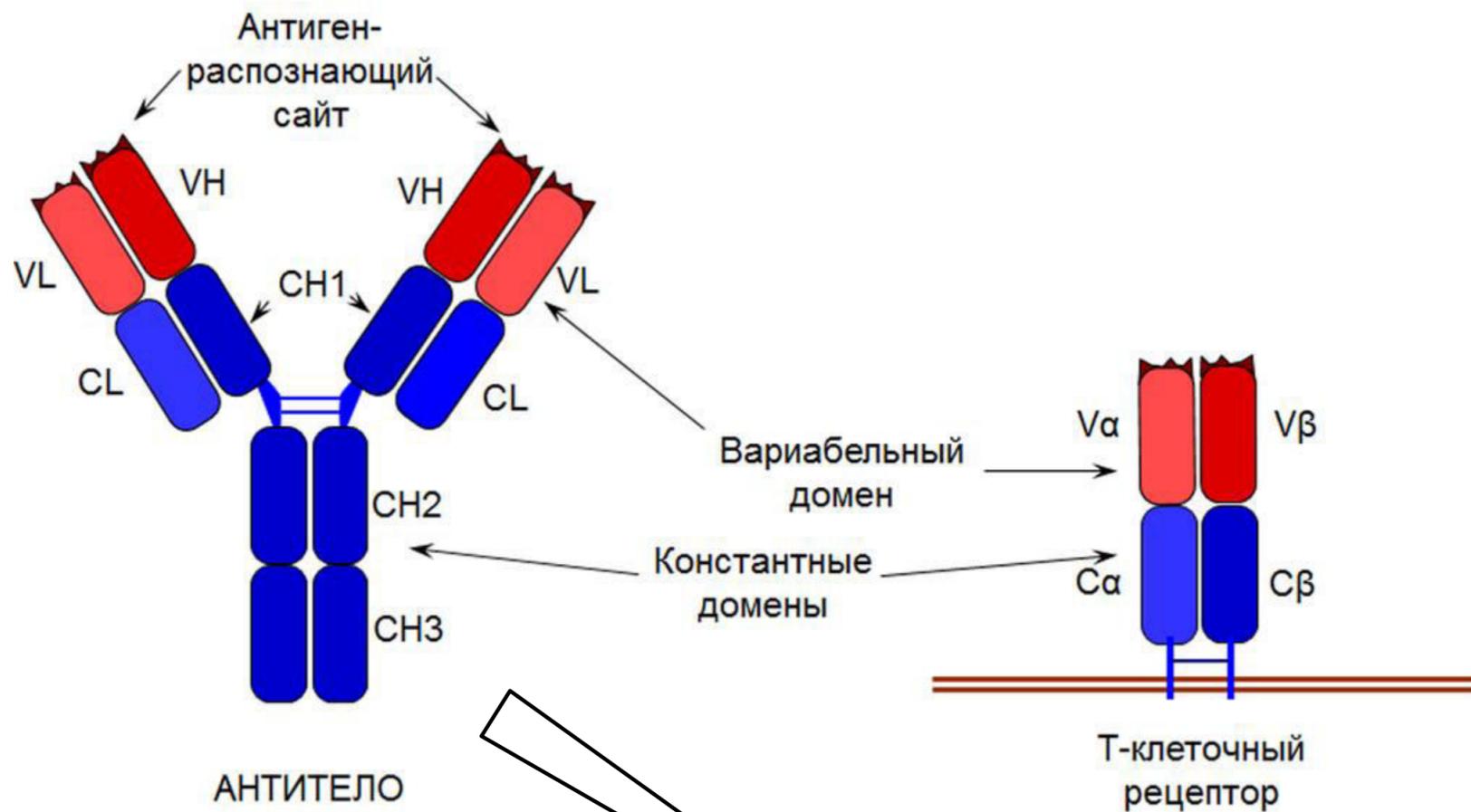
Курица: IgM, -, IgY, -, IgA

Хрящевые рыбы: IgM, IgNAR, IgW, IgW (long)

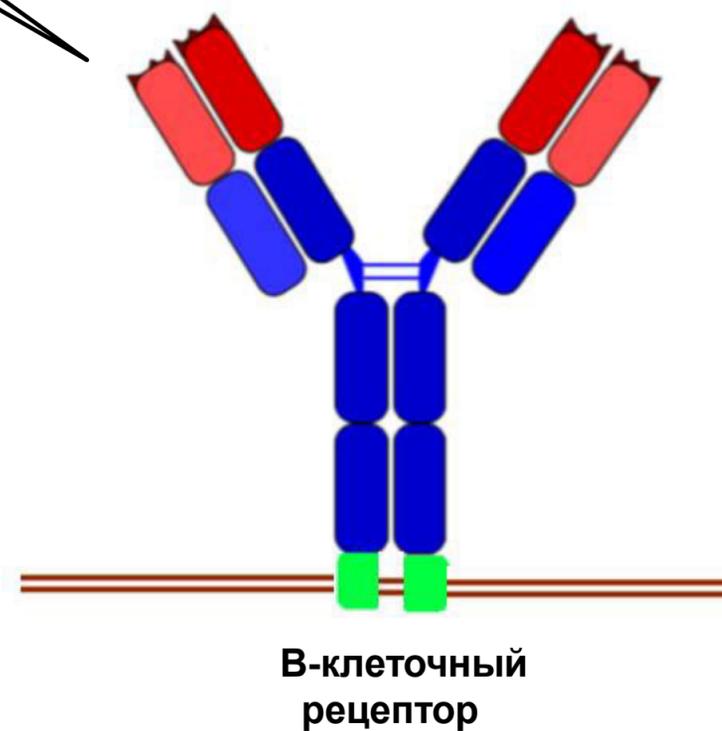
Классы антител

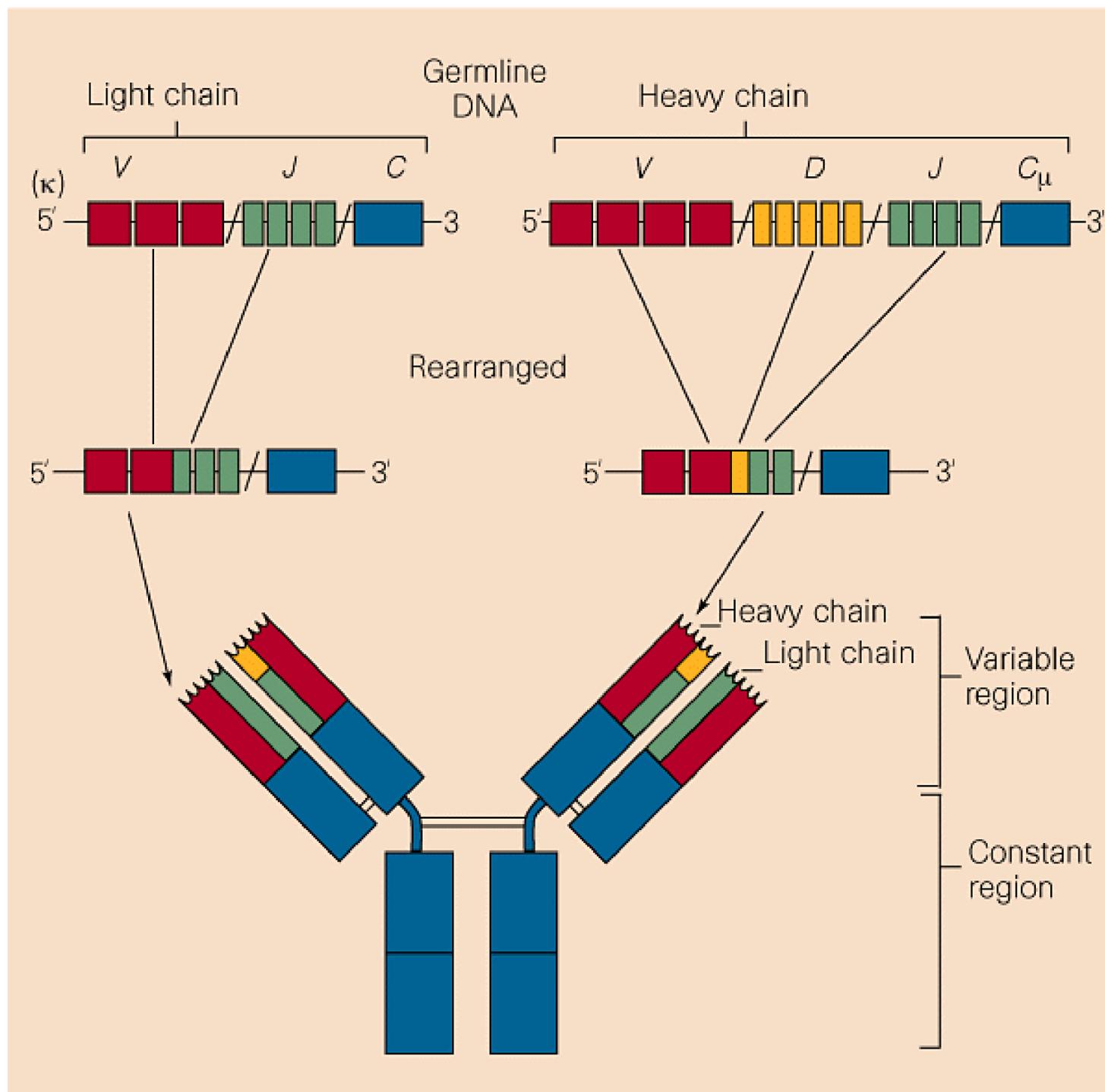


Антигенраспознающие рецепторы лимфоцитов



Рецепторы на поверхности В-лимфоцитов настолько похожи на антитела в плазме крови, что антитела называют растворимыми формами В-клеточных рецепторов



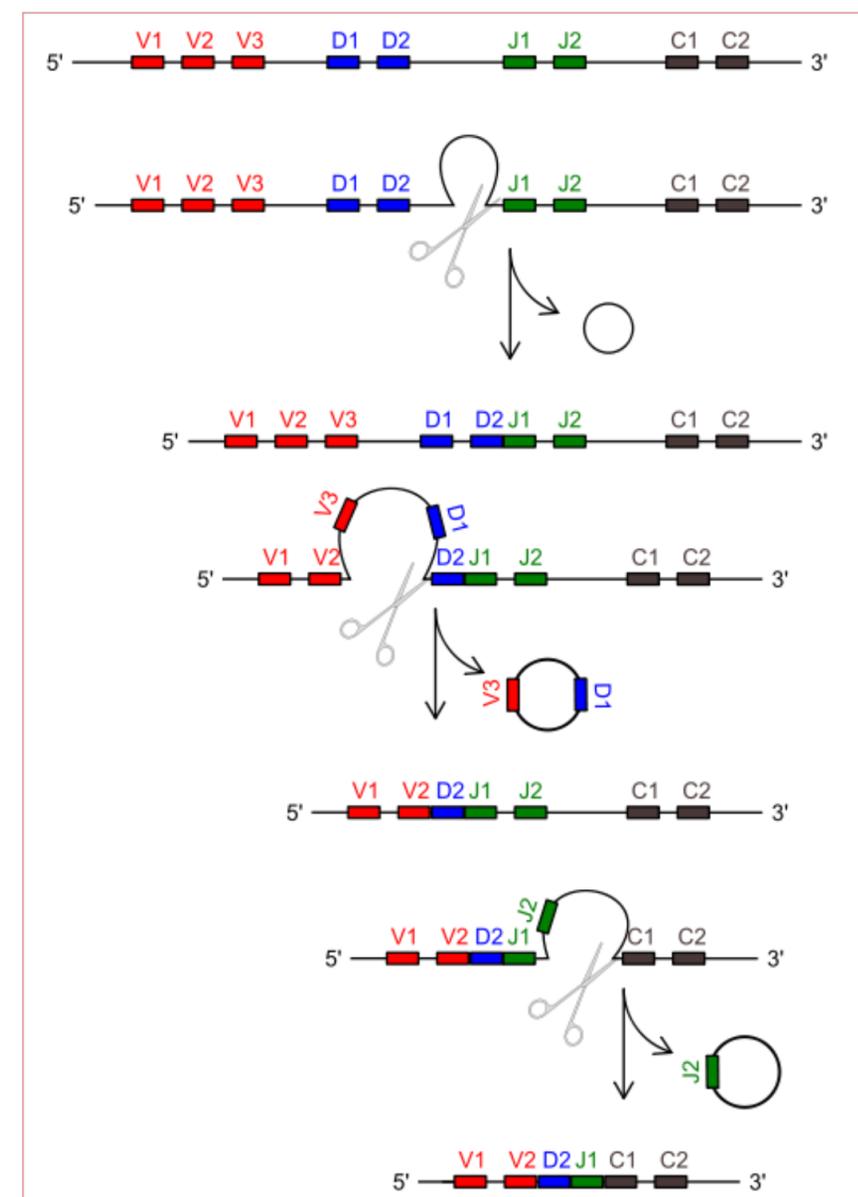


За счет уникальных генетических механизмов рецепторы адаптивного иммунитета могут распознавать, что угодно, даже «свое»

Т-лимфоциты распознают «чужое в контексте своего»

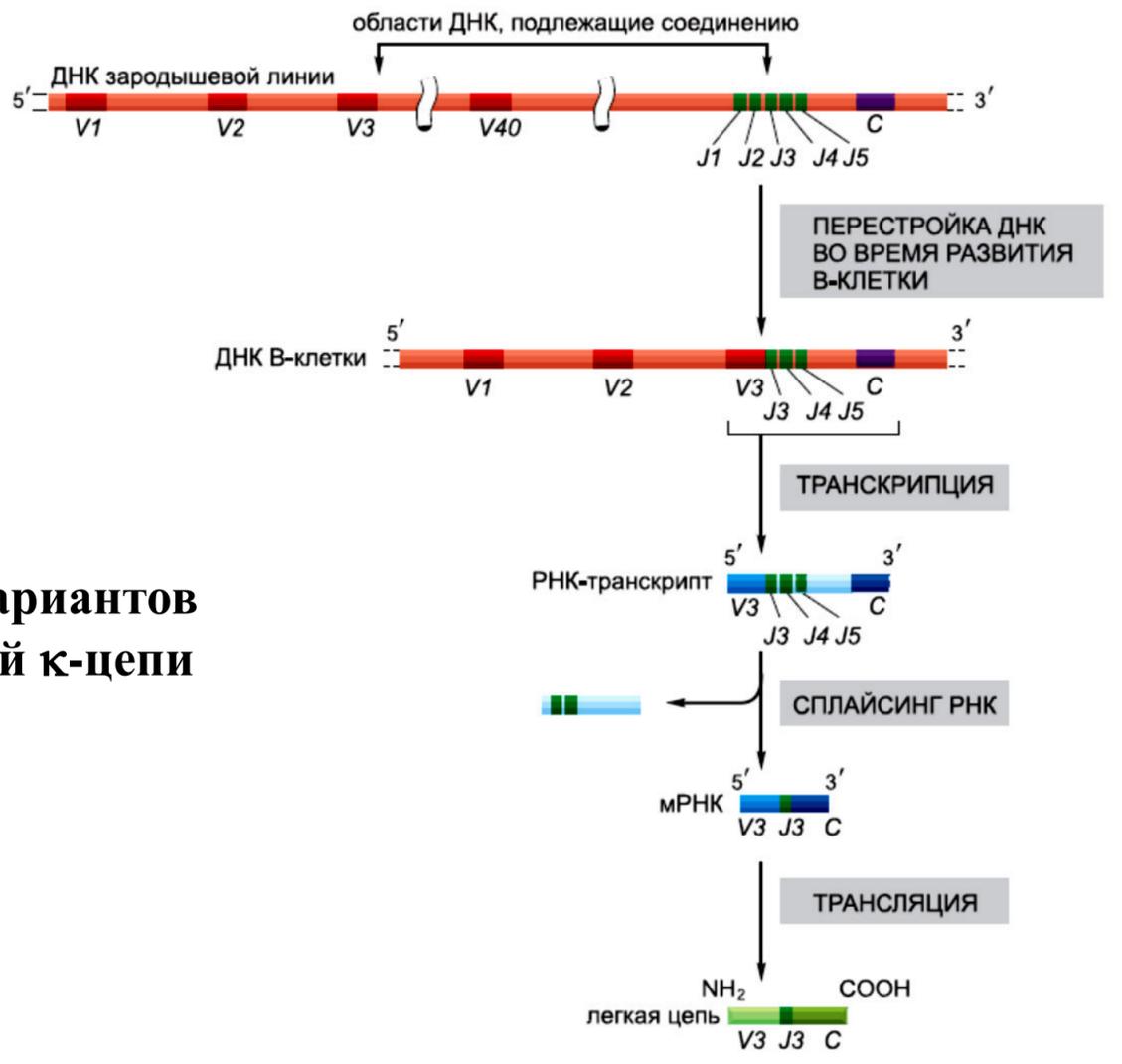
Даже в отсутствие стимуляции антигеном, у человека может, по имеющимся оценкам, вырабатываться более 10^{12} различных молекул антител, которые составляют его преиммунный, или **первичный, репертуар антител**. Первичный репертуар состоит из антител IgM и IgD и, очевидно, достаточно велик для того, чтобы в нем всегда нашелся подходящий участок связывания антигена для почти любой потенциально возможной антигенной детерминанты (хотя бы и с низким сродством).

Число возможных вариантов антител больше общего количества В-клеток (10^{12})



Источники многообразия антител

1. V(D)J-рекомбинация

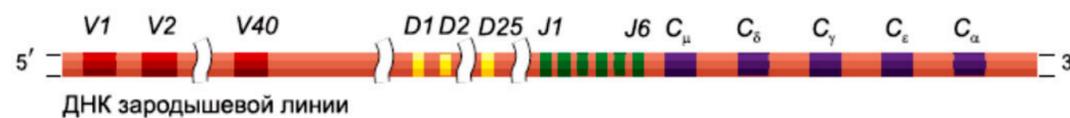


200 вариантов легкой к-цепи

Процесс соединения V–J как необходимое звено в ходе синтеза легкой к-цепи человека.

В ДНК «зародышевой линии» (где гены антител не перестроены и поэтому не экспрессируются) кластер из пяти J-генных сегментов отделен от кодирующей последовательности C-области коротким интроном, а от 40 V-генных сегментов — тысячами пар нуклеотидов. В ходе развития В-клетки выбранный наугад V-генный сегмент (в данном случае V3) перемещается и располагается в точности рядом с одним из J-генных сегментов (в данном случае J3). «Лишние» J-генные сегменты (J4 и J5) и последовательность интрона транскрибируются (наряду с соединенными V3 и J3 сегментами гена и с кодирующей последовательностью C-области) и затем удаляются в ходе сплайсинга РНК, в результате чего образуются молекулы мРНК с примыкающими друг к другу V3, J3 сегментами гена и кодирующей последовательностью C-области, как показано на рисунке. Далее такие молекулы мРНК транслируются в легкие к-цепи. J-генный сегмент кодирует 15 или около того C-концевых аминокислот V-области, а короткая последовательность, содержащая участок соединения V- и J-сегментов, кодирует треть гипервариабельную область легкой цепи, которая является наиболее изменчивой частью V-области.

? вариантов тяжелой цепи антитела класса IgM



Локус тяжелой цепи человека.

Существует 40 V-сегментов, 25 D-сегментов, 6 J-сегментов и упорядоченный кластер кодирующих последовательностей C-области, при этом каждый кластер кодирует тяжелые цепи определенного класса. D-сегмент (и часть J-сегмента) кодирует аминокислоты третьей гипервариабельной области, которая является наиболее изменчивой частью V-области тяжелой цепи.

В образовании тяжелых цепей задействованы те же генетические механизмы, что и в образовании легких цепей, за исключением того, что в данном случае требуется не один, а два этапа перестройки ДНК. Сначала D-сегмент соединяется с J-сегментом, а затем V-сегмент соединяется с перестроенным DJ-сегментом. Единый масштаб на рисунке не выдержан, многие детали опущены: например, полная длина локуса тяжелой цепи составляет более 2 млн п. н.

Сколько функциональных вариантов антител IgM с к-цепью?

2. Неточное соединение генных сегментов

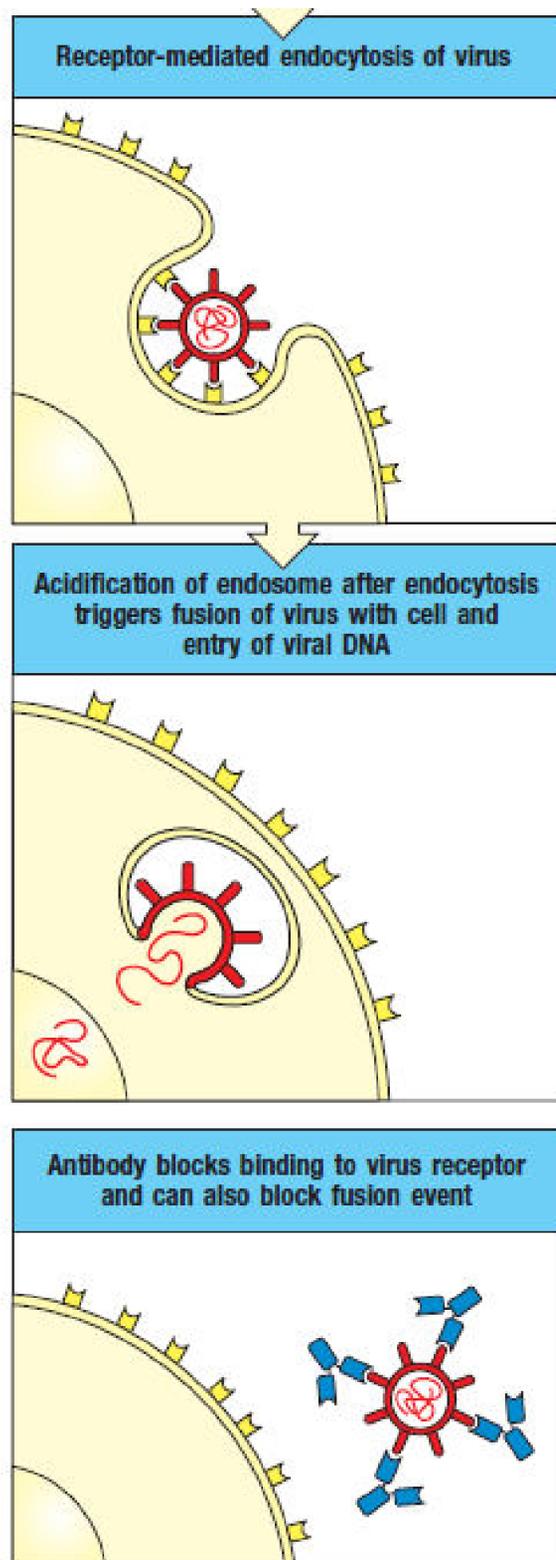
Во время соединения генных сегментов антитела (и рецептора Т-клеток) нередко на концах рекомбинирующих генных сегментов теряется то или иное число нуклеотидов, или/и может произойти вставка одного или нескольких случайных нуклеотидов. Во многих случаях это приводит к сдвигу рамки считывания и к образованию неработающего гена. Поскольку примерно две из каждых трех перестроек оказываются по этой причине «непродуктивными», многие развивающиеся В-клетки никогда не вырабатывают функционально активных молекул антител и впоследствии умирают в костном мозге. Но зато разнообразие антител возрастает во много раз.

3. Антигензависимое соматическое гипермутирование

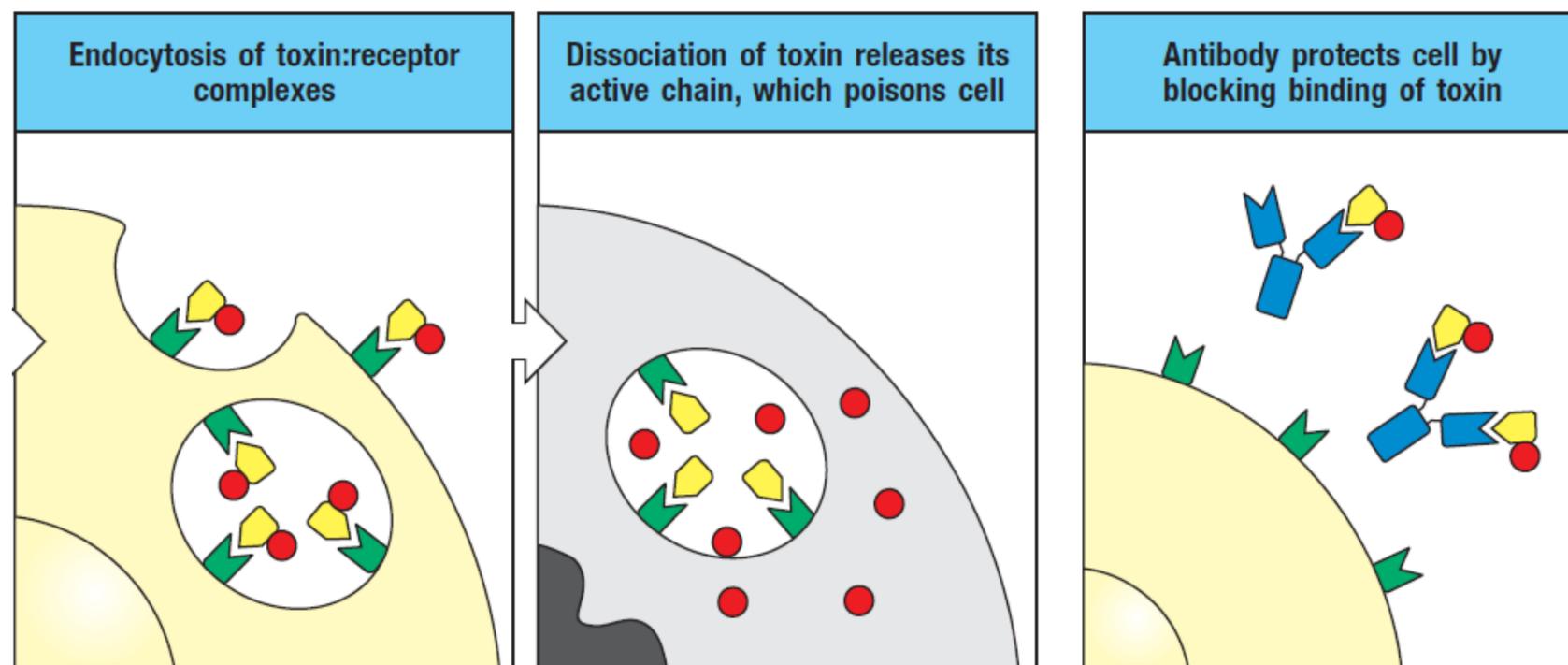
Некоторые варианты В-клеток оказались способны связать определенный антиген. Такое связывание происходит в лимфатических узлах, оно активирует В-клетки и заставляет их делиться. В этот момент в определенных позициях переменных областей генов иммуноглобулинов происходят мутации со скоростью приблизительно одна мутация на кодирующую последовательность V-области за одну клеточную генерацию. Поскольку такая скорость приблизительно в миллион раз выше, чем скорость спонтанного мутирования в других генах, и происходит в соматических клетках, этот процесс называют **соматическим гипермутированием**.

Из числа видоизмененных антител, образовавшихся за счет гипермутирования, лишь совсем немногие будут обладать повышенным сродством к антигену. Поскольку с тех же самых генов антитела продуцируются рецепторы антигена на поверхности В-клетки, антиген будет стимулировать предпочтительно те немногие В-клетки, которые вырабатывают антитела с повышенным сродством к нему. Клоны таких видоизмененных В-клеток будут преимущественно продолжать жить и разрастаться, особенно на поздней стадии иммунного ответа, когда количество стимулирующего антигена снижается до очень низкого уровня. Большинство же других В-клеток в лимфатическом узле умрет апоптозом.

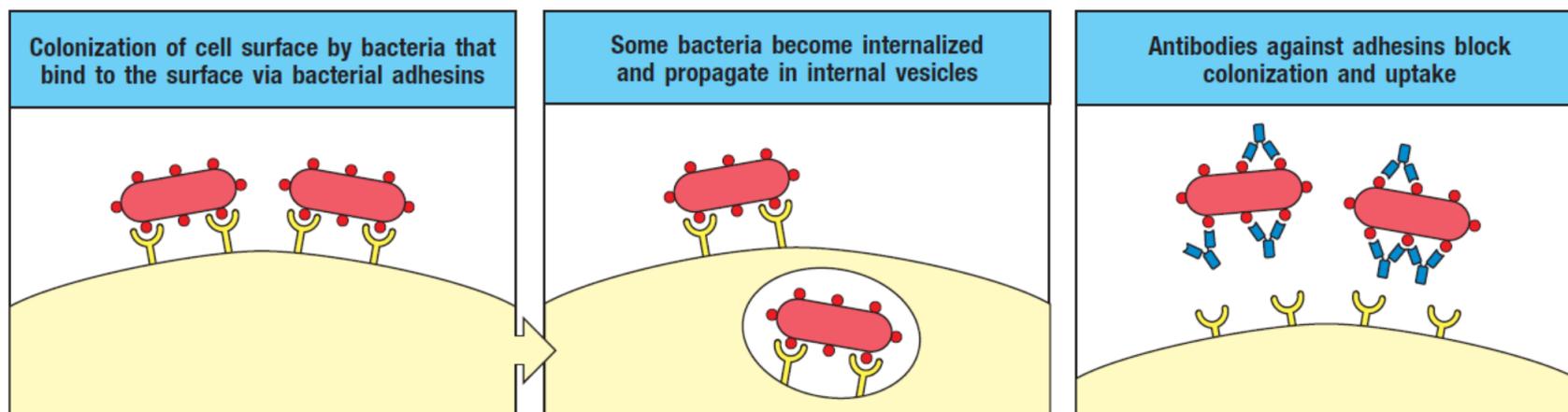
Антитела нейтрализуют токсины, вирусы и бактерии



Janeway's 9th Fig. 10.33



Janeway's 9th Fig. 10.32

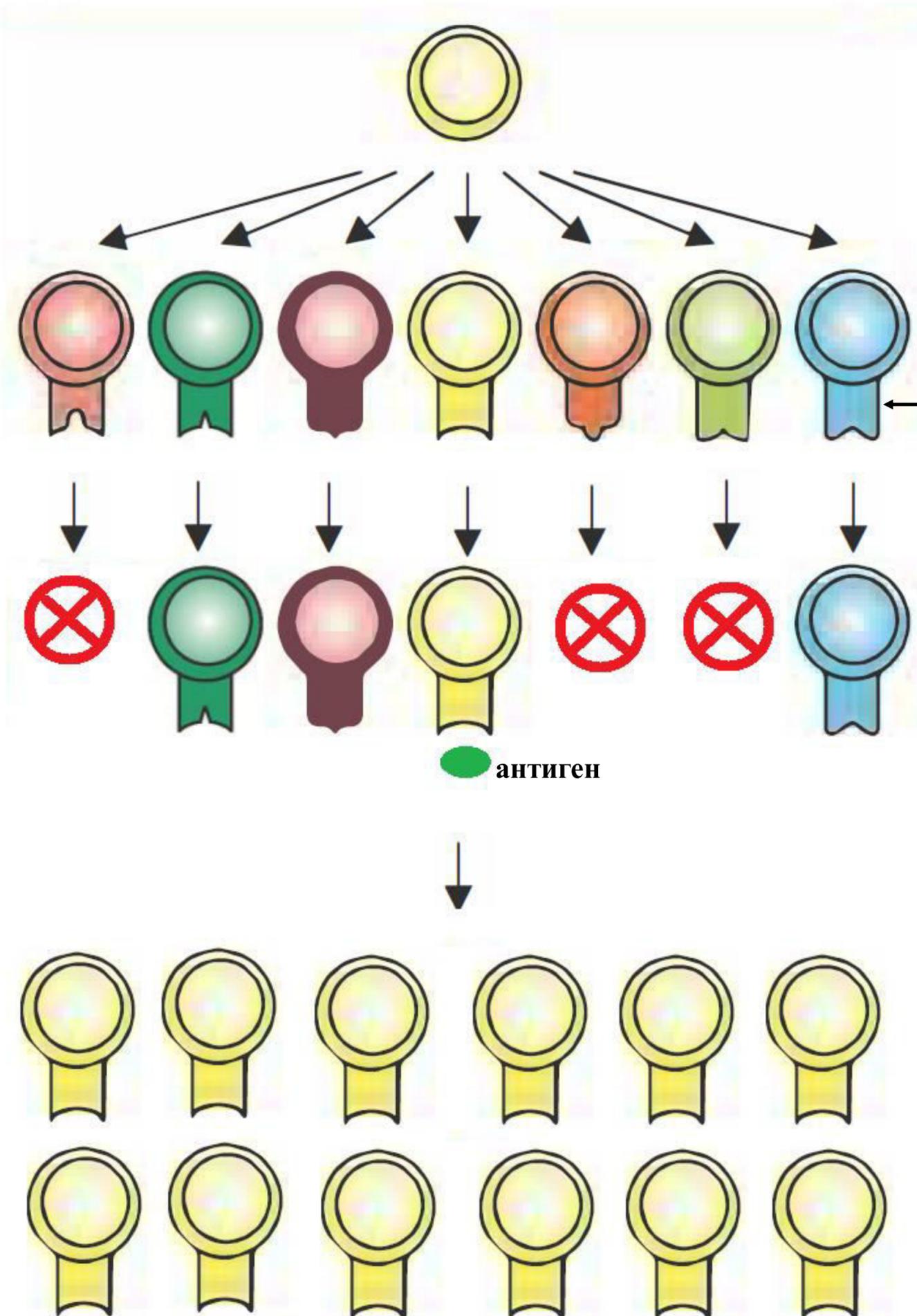


Janeway's 9th Fig. 10.34

Клональная селекция лимфоцитов

Внимание! Рисунок не в масштабе.

Характерный размер лимфоцита - 10 мкм, а пары лиганд-рецептор – 20 нм



1. Из клетки-предшественника развивается большое количество лимфоцитов, каждый со своей "случайной" специфичностью рецептора

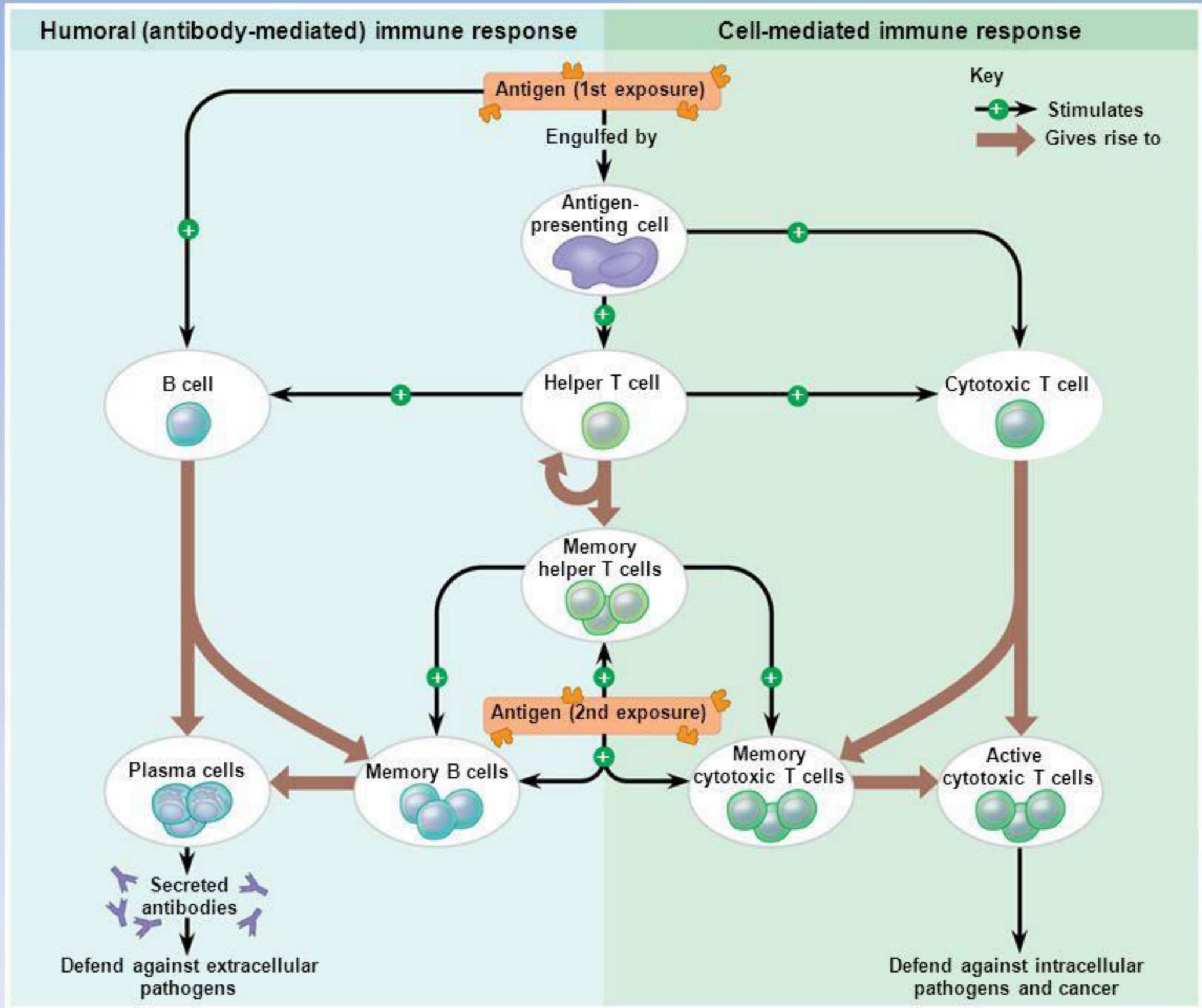
2. Лимфоциты, случайно способные узнавать «свои» клетки, погибают. Это называют клональной селекцией.

Этапы 1 и 2 лимфоциты проходят в первичных лимфоидных органах, В-лимфоциты в костном мозге, а Т-лимфоциты в тимусе.

Выжившие (нативные) лимфоциты попадают в кровь и накапливаются во вторичных лимфоидных органах.

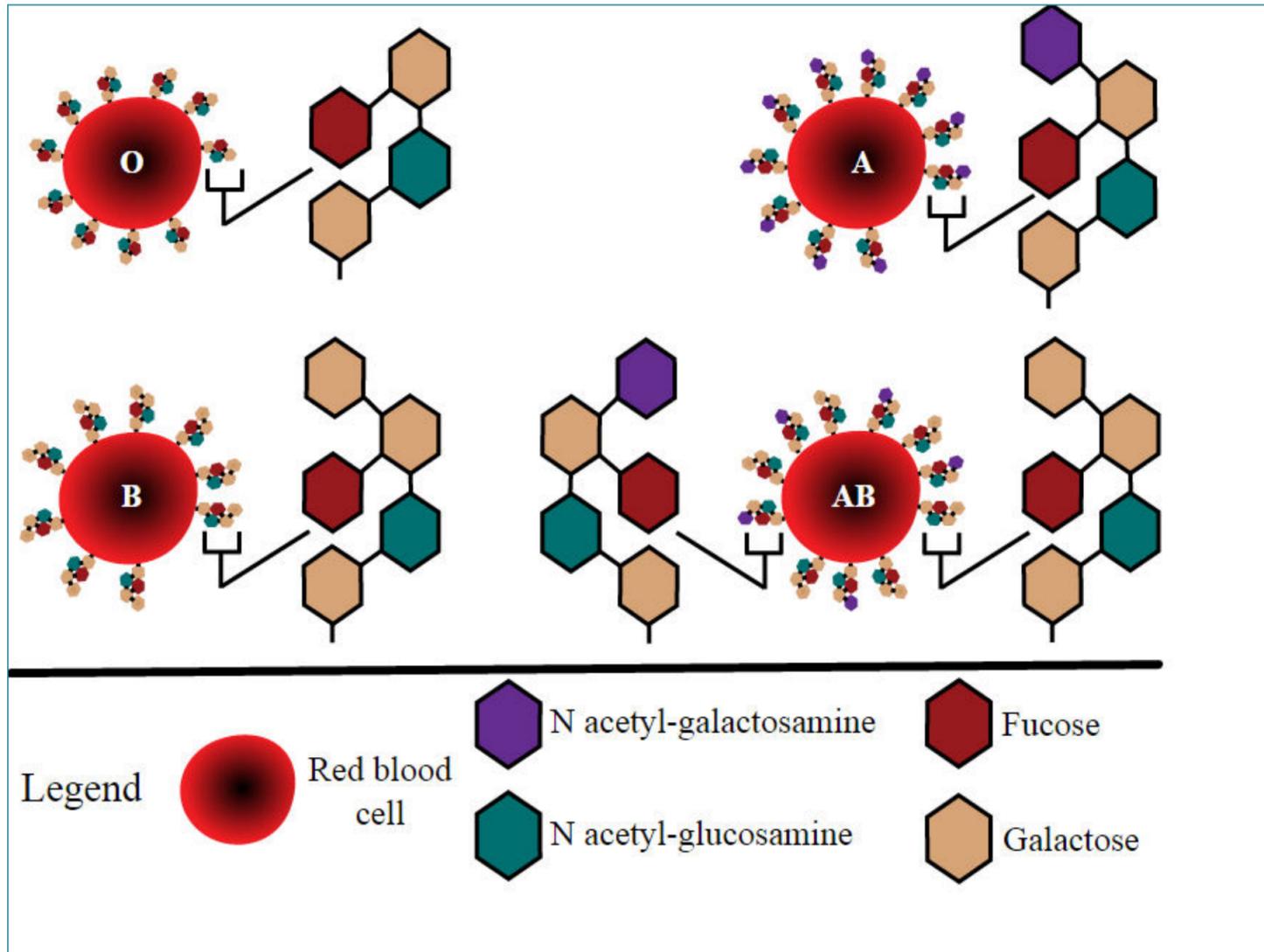
3. Лимфоцит в лимфатическом узле может встретить и связать «свой» антиген. Это активирует лимфоцит, он начинает делиться. Активированный В-лимфоцит начинает производить антитела, поступающие в кровь.

Приобретенный иммунитет



Группы крови у человека

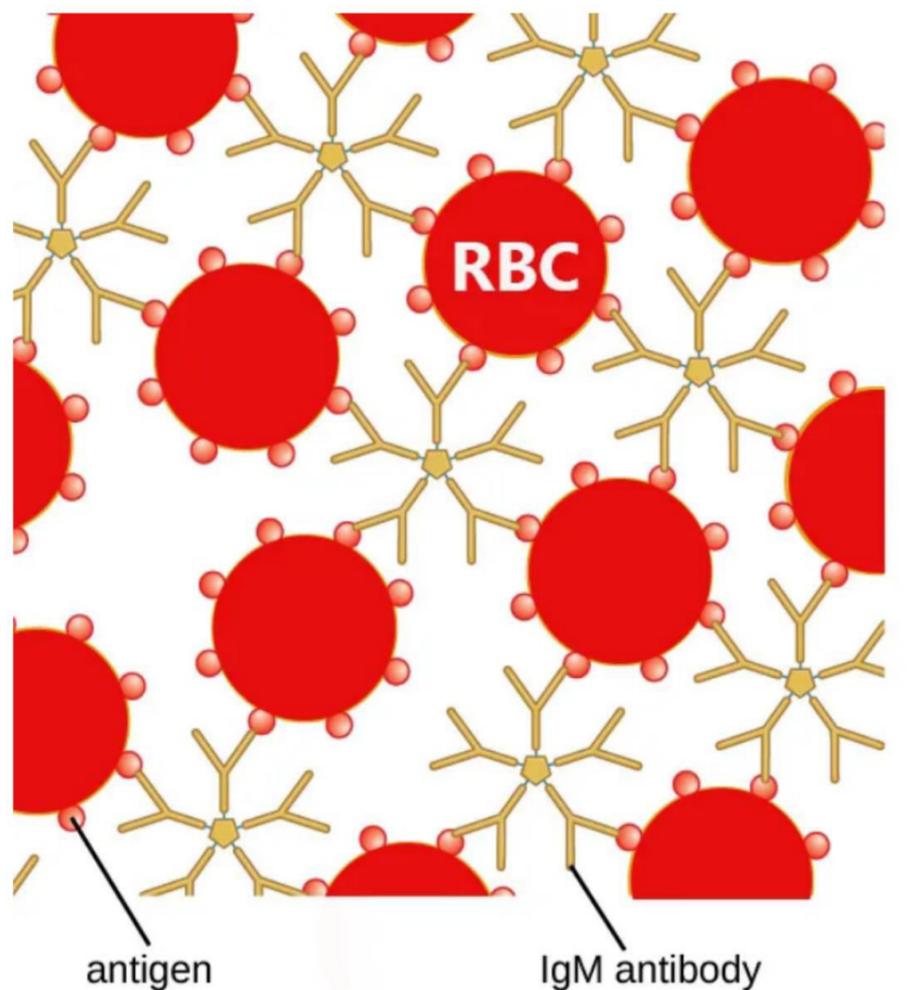
Система АВ0



Группы крови

Группы крови	Эритроциты	Плазма или сыворотка
	Агглютиногены	Агглютинины
I (0)	0	α, β
II (A)	A	β
III (B)	B	α
IV (AB)	AB	0

При переливании крови, чтобы не произошло склеивания красных кровяных телец, нужно, чтобы эритроциты донора не содержали агглютиногенов, к которым в плазме крови реципиента есть агглютинины.



Реакция агглютинации

Система Rh-фактора

Известно, что резус крови — это сложная система, включающая более 40 антигенов, обозначаемых цифрами, буквами и символами. Чаще всего встречаются резус-антигены типа D (85 %), C (70 %), E (30 %), e (80 %) — они же и обладают наиболее выраженной антигенностью.

Система резус не имеет в норме одноимённых агглютининов, но они могут появиться, если человеку с резус-отрицательной кровью перелить резус-положительную кровь.

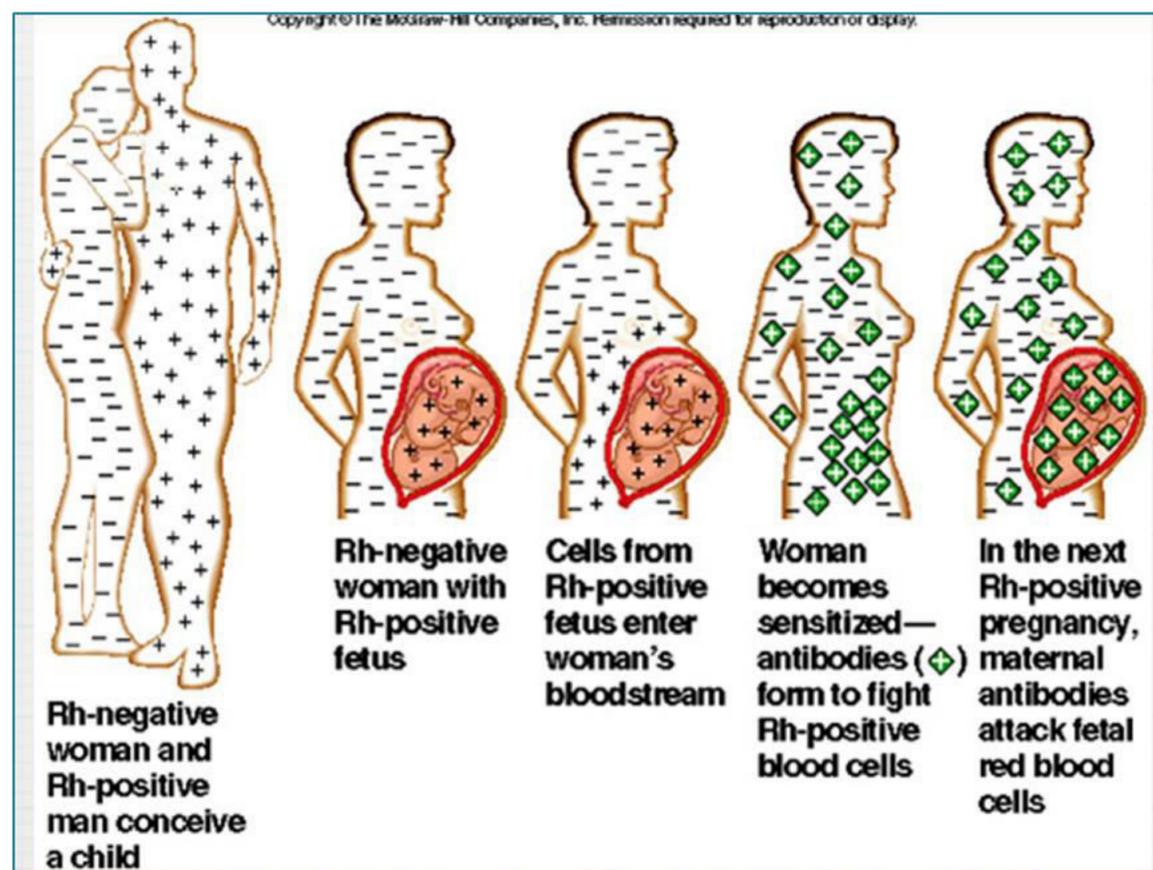
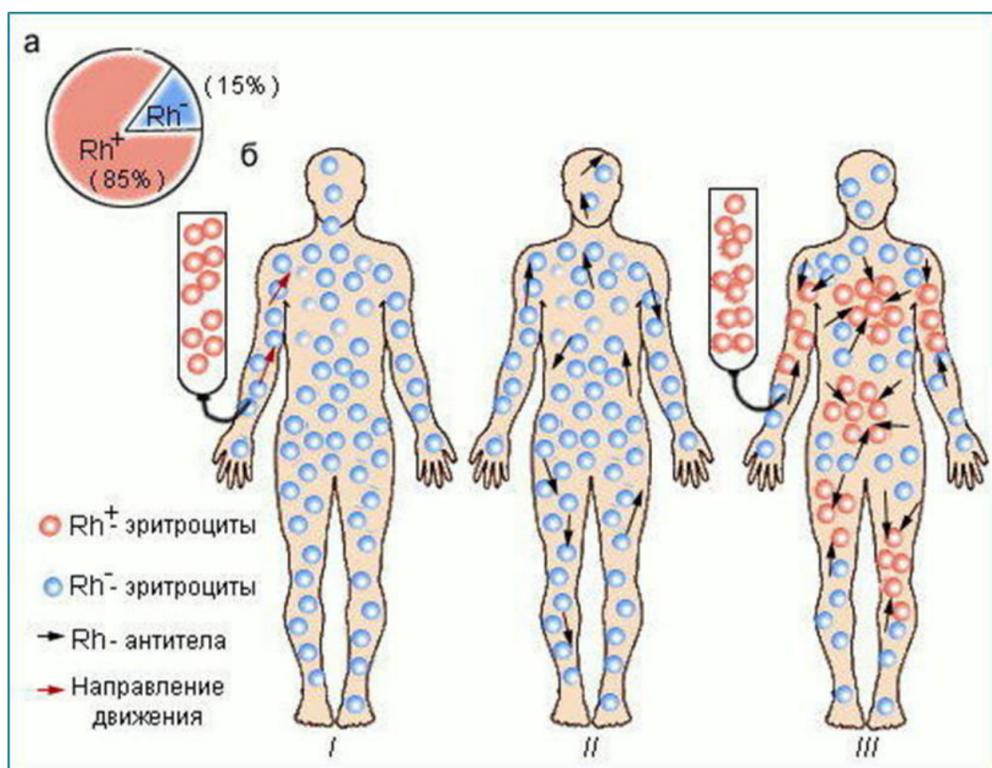
Rh-антигены – трансмембранные белки, предположительно выполняющие функции ионных каналов. Антитела к ним – иммуноглобулины класса IgG.

При взаимодействии антител с Rh-антигенами реакции агглютинации не бывает, антитела просто разрушают эритроциты с Rh-антигенами, вызывая симптомы гемолитической желтухи.

Наиболее частый вариант резус-конфликта – это конфликт между Rh-отрицательной матерью и Rh-положительным плодом при повторной беременности.

Предупреждение такого конфликта – введение матери сразу после первых родов или в период повторной беременности специальных антител к к резус-фактору. Такие антитела разрушат эритроциты плода до того, как среагирует иммунная система женщины, а сами исчезнут из крови матери в течении 4-6 недель.

Иммунной реакции между Rh-положительной матерью и Rh-отрицательным плодом не бывает.



Наиболее важные функции крови

1. Транспортная

- 1) транспорт газов (O_2 , CO_2);
- 2) транспорт питательных веществ от пищеварительного тракта к тканям;
- 3) транспорт веществ, подлежащих выделению, от тканей к органам выделения;
- 4) транспорт метаболитов, например, молочной кислоты от мышц к печени;
- 5) транспорт гормонов и других сигнальных молекул (регуляторная функция);
- 6) транспорт клеток иммунной системы (лейкоцитов) как проявление защитной функции.

2. Гомеостатическая : поддержание постоянства внутренней среды (гомеостаза), подходящей для клеток в отношении рН, ионного состава, питательных веществ.

3. Регуляторная

- 1) участие в теплообмене, перенос тепла из глубоко лежащих органов к поверхности тела;
- 2) транспорт гормонов.

4. Гидравлическая функция, придание тургорного напряжения органам за счет прилива к ним крови.

5. Защитная

- 1) свертывание крови (гемостаз) – защита от потери крови;
- 2) участие в процессах иммунитета.

->>-

Большую часть этих функций могла бы выполнять любая другая циркулирующая в организме жидкость. Исключение составляют газообмен и свертывание, которые связаны с чрезвычайно сложными химическими особенностями крови.