

Гемопозэз

Дорн Ольга Юрьевна

К.М.Н.

Новосибирский
государственный
медицинский университет

ГЕМОПОЭЗ

- ✓ Более 30 млн клеток в минуту образуется в кроветворных органах, а в течение жизни человека это составляет около 7 тонн.
- ✓ Образующиеся в костном мозге клетки по мере созревания равномерно поступают в кровеносное русло, время циркуляции их постоянно - эритроциты циркулируют 110-130 суток, тромбоциты - около 10 суток, нейтрофилы - менее 10 ч.
- ✓ Каждый день теряется 1×10^{11} клеток крови, но эти потери постоянно восполняются клеточной фабрикой - костным мозгом - в течение всей жизни человека.

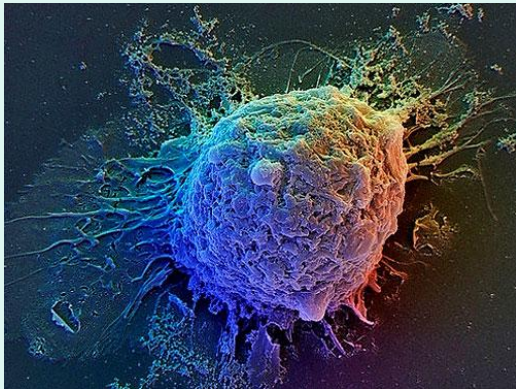
ГЕМОПОЭЗ

- ✓ Кроветворение (гемопоз) - многостадийный процесс дифференцировки клеточных элементов, в результате которого образуются эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, составляющие в норме около 40% объема крови.
- ✓ Развитие кроветворения происходит со сменой преимущественной локализации его в различные периоды жизни человека, а каждый из кроветворных органов играет особую роль в размножении и созревании гемопозитических клеток.

Органы кроветворения – это органы, производящие все компоненты крови.



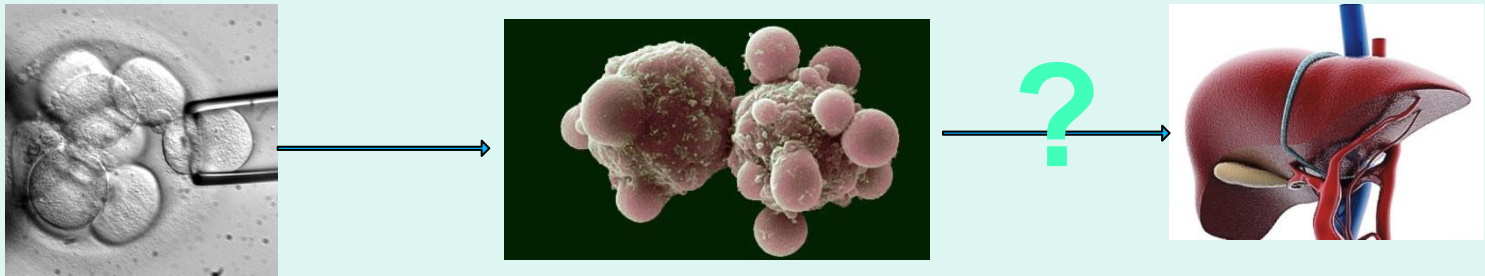
- ❖ Клетки, способные восстанавливать гемопоэз после облучения или токсических воздействий, носят название **«СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК»**.
- ❖ Впервые термин «стволовые клетки» был введен в 1908 году



**Максимов Александр
Александрович**
(04.02.1874 – 04.12.1928)

Мифы и реальность использования «СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК»

- «Из стволовых клеток можно вырастить любой орган ?»
Орган вырастить нельзя но клетки и ткани – вполне реально



- «Стволовые клетки – источник вечной молодости?»

Вечной молодости не будет, но можно улучшить состояние кожи (на время)

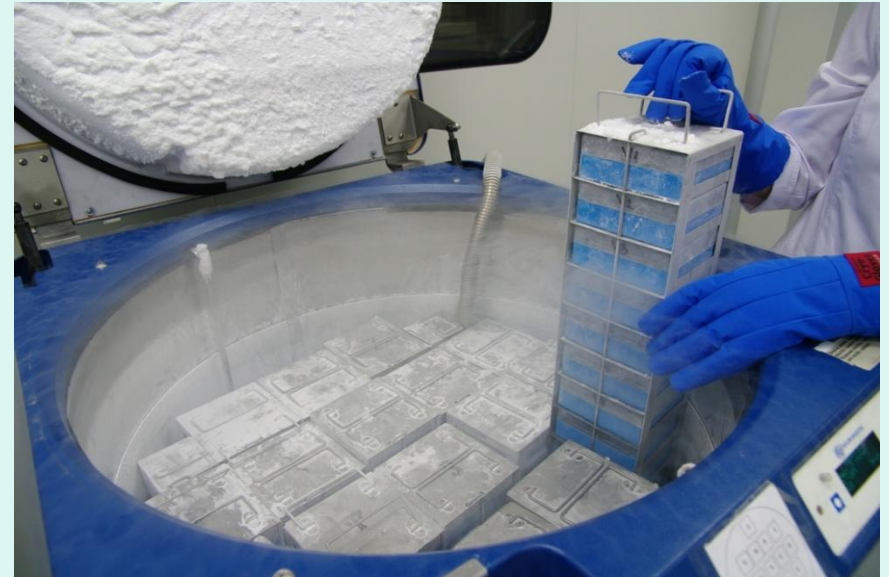


Стволовые клетки. Свойства.

- способность к самообновлению*
- способность к дифференцировке*
- количество стволовых клеток ограничено*

Источники:

1. Костный мозг
2. Пуповинная кровь
3. Периферическая кровь



Медицинское применение стволовых клеток

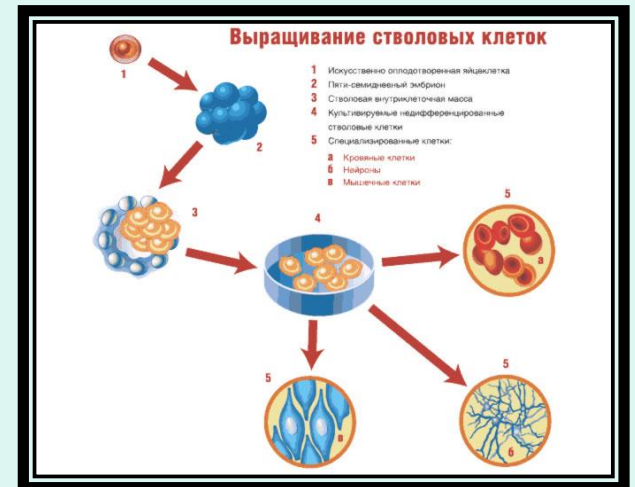
- Для лечения лейкозов и других заболеваний крови
- При лечении рассеянного склероза
- Стволовые клетки кожи используются при восстановлении после ожогов, мезенхимальные - для восстановления костной системы.
- Стволовые клетки активно используются в тканевой инженерии.
- Спектр применения гемопоэтических стволовых клеток расширяется с каждым днем, проводятся исследования в области ревматологии, (аутоиммунное заболевание ревматоидный артрит), кардиологии (ИБС), гепатологии, (токсические циррозы), онкологии, при ишемии конечностей. Даже разрабатывается подход к лечению СПИДа с применением стволовых клеток

Стволовые клетки

1. Кроветорные СК
2. Эмбриональные СК
3. Стромальные (индуцированные) СК

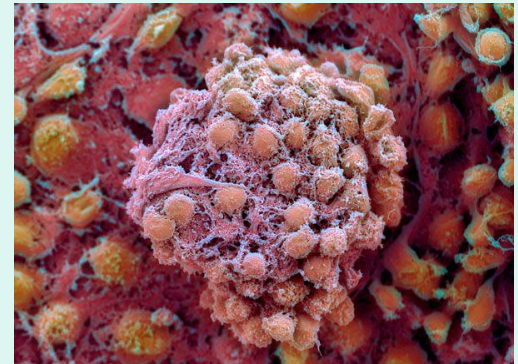
Эмбриональные стволовые клетки

- *Стволовые клетки взрослого организма мультипотентны или унипотентны.*
- *А эмбриональные стволовые клетки плюрипотентны.*
- Стволовые клетки по настоящему плюрипотентны только на самых ранних стадиях развития эмбриона - до 7-10 дней.



«Уникальность и проблемы» эмбриональных СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

- Уникальное свойство эмбриональных стволовых клеток — **ТОТИПОТЕНТНОСТЬ**
- Проблема №1: **как направить их по пути дифференцировки**
- Проблема №2: **иммунологическая несовместимость** тканей трансплантата и реципиента
- Проблема №3: **онкогенность!**
- Проблема №4: **этический барьер**



Индуцированные (стромальные) СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ

Костный мозг состоит из двух видов стволовых клеток:

1. гемопоэтические стволовые клетки
2. стромальные стволовые клетки

У новорожденного – на 10 тыс. КСК-1 стромальная СК

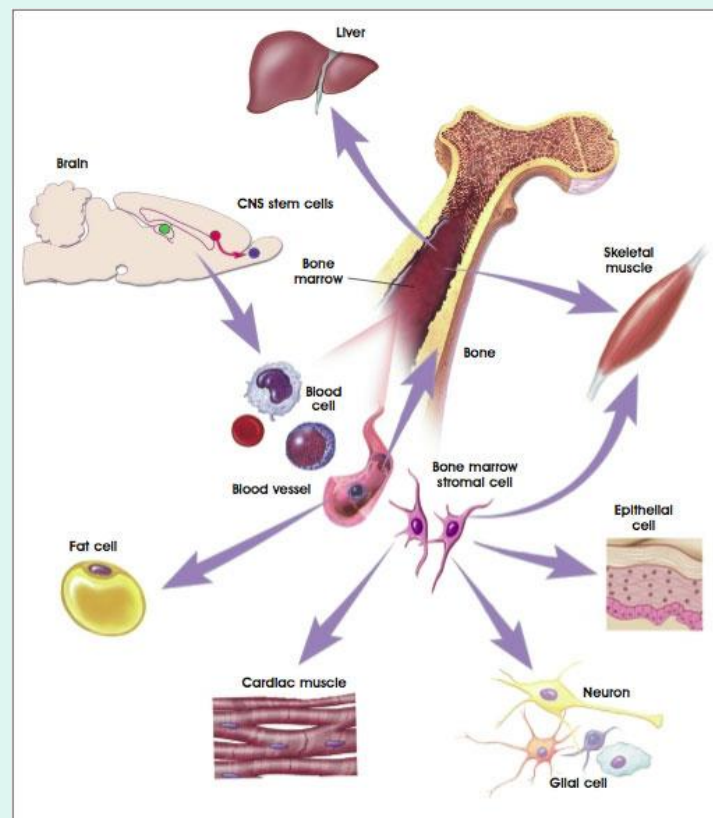
У подростков – на 100 тыс. КСК-1 стромальная СК

К 50 годам – на 500 тыс. КСК -1 стромальная СК

К 70 годам – на 1 млн КСК – 1 стромальная СК

Стромальные стволовые клетки костного мозга

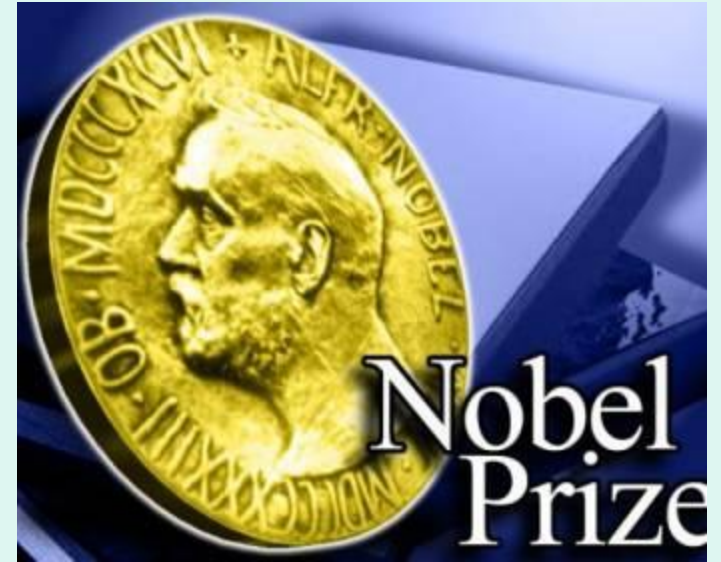
- Стромальные стволовые клетки костного мозга - универсальны. Они поступают с кровотоком в поврежденный орган или ткань и на месте под влиянием различных сигнальных веществ превращаются в нужные специализированные клетки, которые замещают погибшие.
- Собственные стромальные стволовые клетки не отторгаются, кроме того, при их введении низка вероятность их злокачественного перерождения.



Стромальные клетки в клинической практике - это уже реальность.

- Выделены уникальные вещества: особые белки, вызывающие перерождение стромальных клеток в клетки костной ткани (остеобласты). В США 91-летней пациентке с незаживающим в течение 13 лет переломом вживили специальную коллагеновую пластинку с нанесенными на нее этими белками.
- Американские исследователи вырастили стволовые клетки мышечной ткани (миобласты) из бедренных мышц 72-летнего пациента-инфарктника. Затем эти клетки ввели ему непосредственно в зону инфаркта, после чего у больного было отмечено значительное улучшение сократительной способности сердца.

- В 2012 г. в Стокгольме объявили лауреатов Нобелевской премии по физиологии и медицине. Награда присуждена Джону Гардону (Sir John B. Gurdon) и Синъя Яманака (Shinya Yamanaka) за работы в области развития биологии и получения индуцированных стволовых клеток.



Характеристики нормального гемопоэза

- ❖ Гемопоэз поддерживается в течение всей жизни за счёт **«СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК»**
- ❖ Нормальное кроветворение **поликлональное**, т. е. осуществляется одновременно многими клонами.
- ❖ Клетки гемопоэза условно подразделены на 5-6 отделов, границы между которыми весьма размыты, а между отделами содержится много переходных, промежуточных форм.
- ❖ В процессе дифференцировки происходит **постепенное снижение пролиферативной активности клеток** и способности развиваться сначала во все кроветворные линии, а затем во все более ограниченное количество линий.

Отдел тотипотентных клеток

Отдел стволовых мультипотентных клеток

Отдел полиолигопотентных коммитированных предшественников

Отдел моноолигопотентных коммитированных предшественников

Отдел морфологически узнаваемых клеток

ЭС
СКК

КРКМ-Д
КРКМ-К
КОЕ-с 12дн, КОЕБ 5нед
КОЕ-с 8дн

КОЕ-Бл, КОЕ-ВПП
КОЕ-ЭГММ
2-5 потенциальные КОЕ (в любом наборе)

TAL-1/SCL

rbt12/Ttg2/LMO2

GATA-2

Ikaros

ЭС - эмбриональная стволовая клетка;
СКК - клетка, репопулирующая костный мозг длительно;
КРКМ-Д - клетка, репопулирующая костный мозг кратковременно;
КОЕ-с 12дн (8дн) - колониеобразующая единица селезенки, дающая колонии через 12 дней (8 дней);
КОЕБ 5нед - клетка, образующая в культуре области "бульжника" через 5 недель;
КОЕ-Бл - колониеобразующая единица бластная;
КОЕ-ВПП - колониеобразующая единица высокого пролиферативного потенциала;
КОЕ-ЭГММ - колониеобразующая единица эритроцитарная, гранулоцитарная, мегакариоцитарная и моноцитарная (макрофагальная);
КОЕ-ГМ - колониеобразующая единица гранулоцитарно-моноцитарная (макрофагальная);
КОЕ-Г - колониеобразующая единица гранулоцитарная; КОЕ-М - колониеобразующая единица моноцитарная (макрофагальная); КОЕ-Баз - колониеобразующая единица базофильная и тучноклеточная;
КОЕ-Эоз - колониеобразующая единица эозинофильная; КОЕ-Нейтр - колониеобразующая единица нейтрофильная; КОЕ-Э - колониеобразующая единица эритроцитарная;
КОЕ-Мгкц - колониеобразующая единица мегакариоцитарная;
БОЕ-Э - бурстообразующая единица эритроцитарная; пре-В (Т) - пре-В (Т)-лимфоцит

PU-1

PU-1

КОЕ-ГМ

КОЕ-Г

GATA-1

БОЭ-Э
КОЭ-Э

КОЕ-Мгкц
GATA-5

пре-Т
GATA-3

пре-В
E2A, Pax5

КОЕ-М

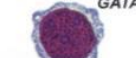
КОЕ-Баз
c-Fos

КОЕ-Эоз

КОЕ-Нейтр

Эритробласт

Мегакариобласт



Т-лимфобласт

В-лимфобласт

Монобласт

Базофильный бласт

Эозинофильный бласт

Нейтрофильный бласт

Пронормоцит

Промегакариоцит

Т-пролимфоцит

В-пролимфоцит

Промоноцит

Промиелоциты

Миелоциты

Базофильный нормоцит

Мегакариоцит

Т-лимфоцит

В-лимфоцит

Моноцит

Метамиелоциты

Палочкоядерные

Нейтрофильный нормоцит

Промегакариоцит

Т-иммунобласт

В-иммунобласт

Моноцит

Тучная клетка

Сегментоядерные

Полихроматофильный нормоцит

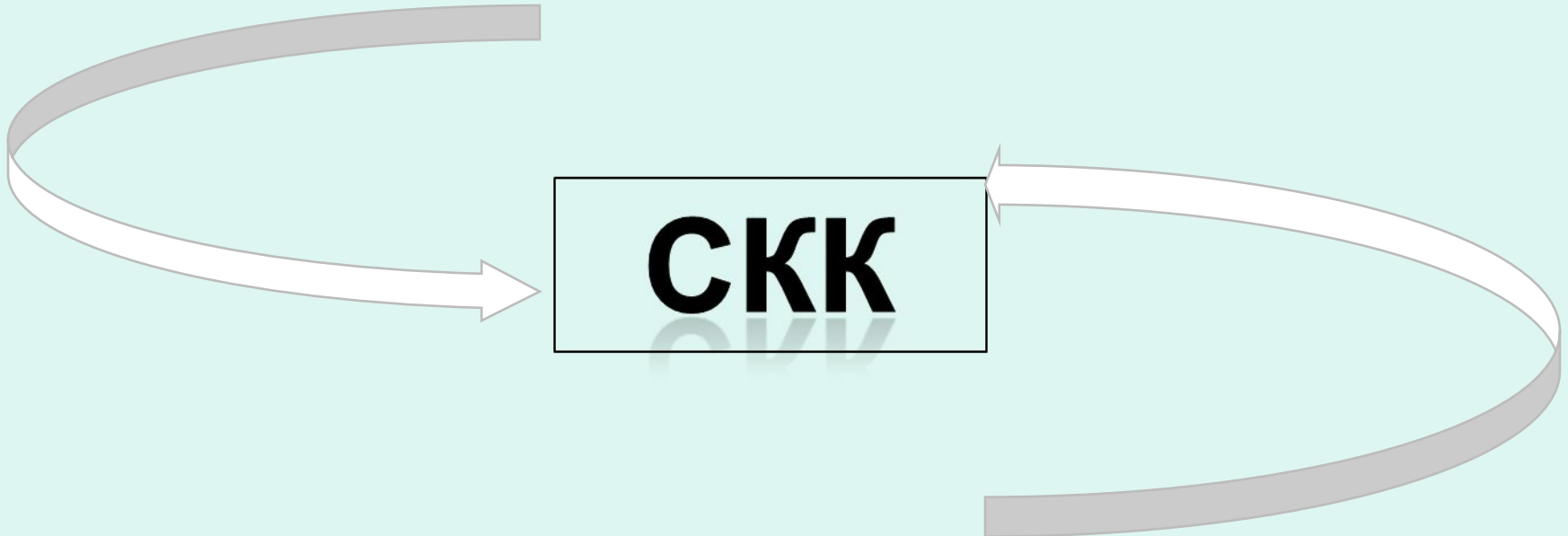
Мегакариоцит



Рис. 12. Схема кроветворения и основные факторы транскрипции (к главе И. Л. Черткова и соавт. "Кроветворение", рисунки клеток М. Г. Абрамова).

Регуляция гемопоэза

Позитивные: КСФ, ИЛ-6,
ИЛ-11, ИЛ-12

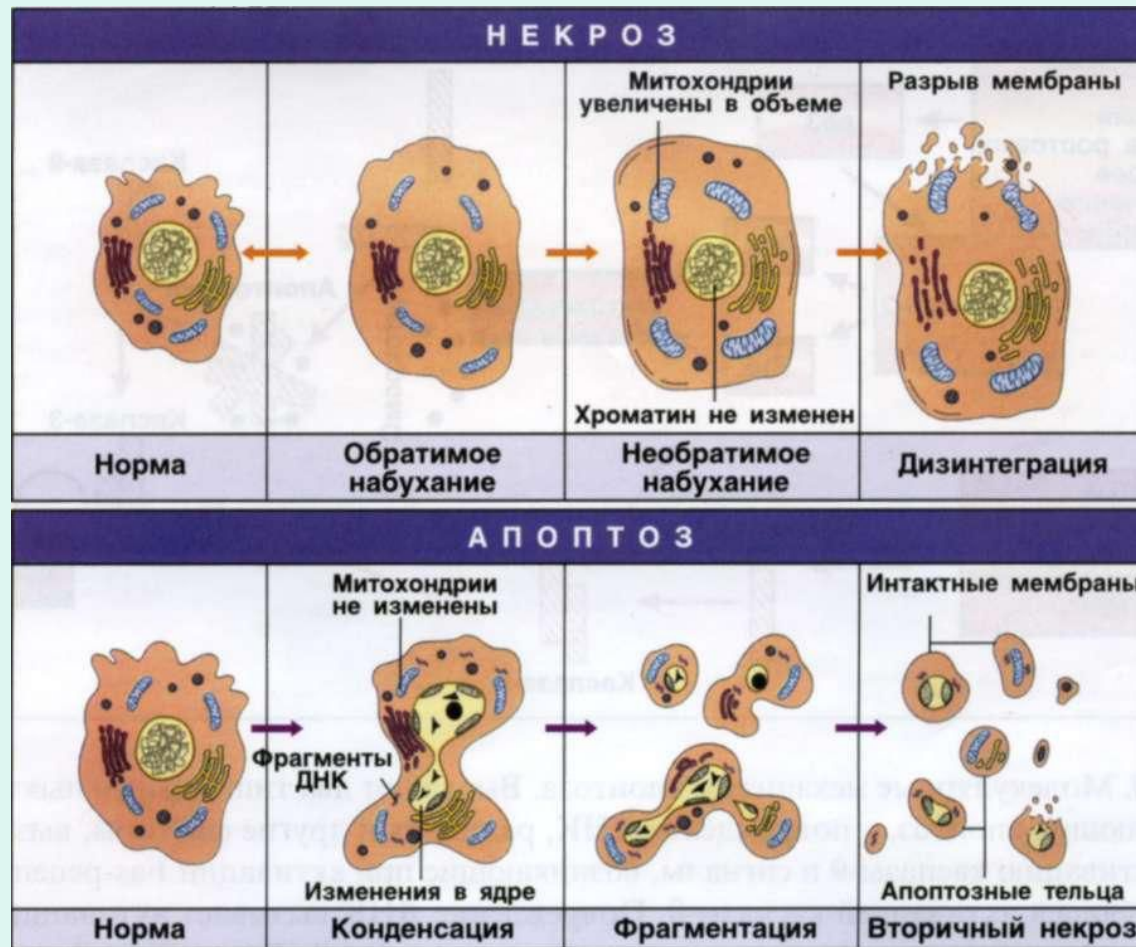


Негативные: TGF- β , MIP-1 α ,
ФНО- α , интерферон- α ,
интерферон- γ , кислые
изоферритины, лактоферрин
и др.

Регуляция гемопоэза

1. Факторы, влияющие на ранние СКК: фактор стволовых клеток (ФСК), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), интерлейкины (ИЛ-6, ИЛ-11, ИЛ-12), а также ингибиторы, которые тормозят выход СКК в клеточный цикл из состояния покоя (MIP-1a, TGF-в ФНО-а, кислые изоферритины и др.). Эта фаза регуляции СКК не зависит от запросов организма.
2. Линейно-неспецифические факторы - ИЛ-3, ИЛ-4, ГМ-КСФ (для гранулоцитомонопоэза).
3. Позднейдействующие линейно-специфические факторы, которые поддерживают пролиферацию и созревание коммитированных предшественников и их потомков. К ним относятся эритропоэтин, тромбопоэтин, колониестимулирующие факторы (Г-КСФ, М-КСФ, ГМ-КСФ), ИЛ-5

Последовательность ультраструктурных изменений в процессе некроза и апоптоза



Молекулярные механизмы апоптоза.

Выделяют два типа сигнальных путей, вызывающих апоптоз, -

*1.повреждение ДНК, радиация и другие факторы, вызывающие активацию **каспазы-9***

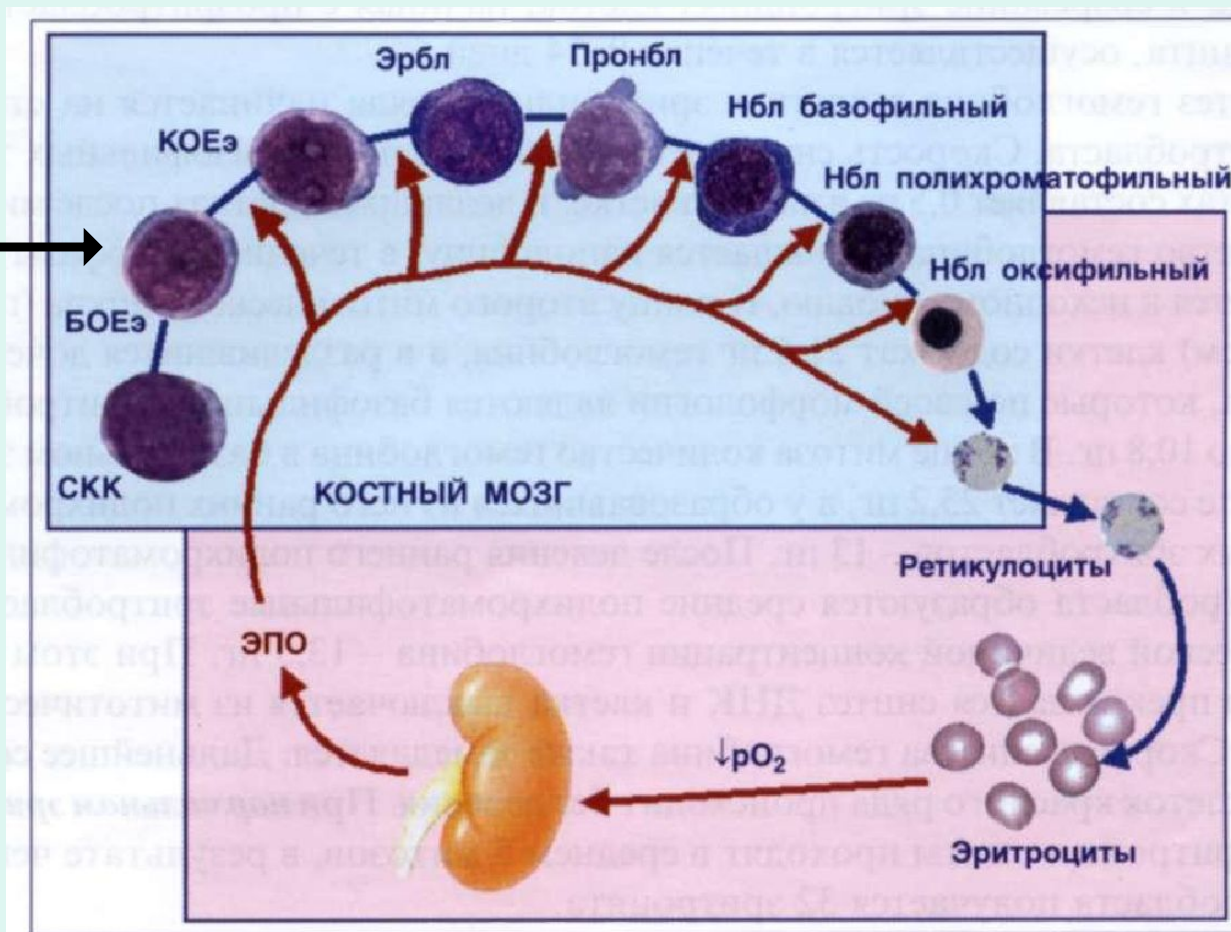
*2.сигналы, возникающие при активации Fas-рецептора с последующей активацией **каспазы-8**.*

Каспазы9 и 8 активируют каспазу-3 и вместе с другими каспазами, протеазами, ДНК-азами вызывают апоптоз.

Эритропоэз

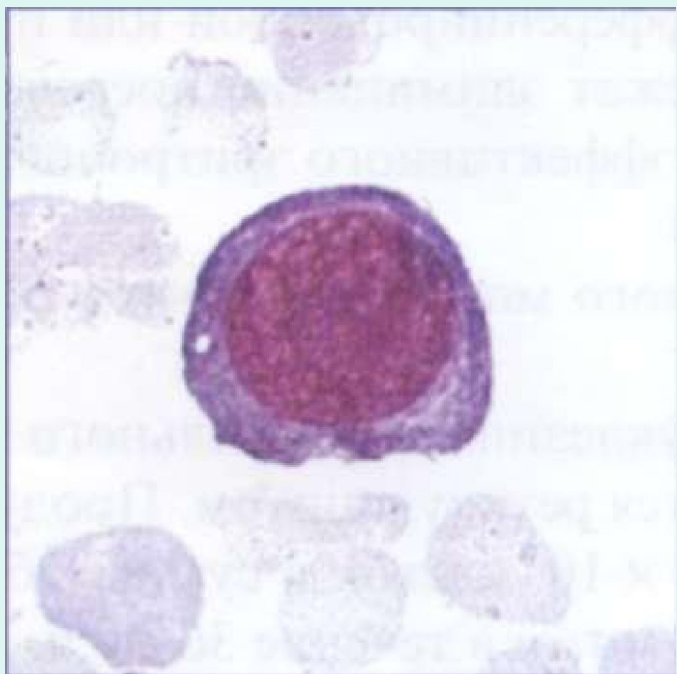
Витамин В₁₂, фолиевая кислота, железо, медь

Бурстстимулирующая активность

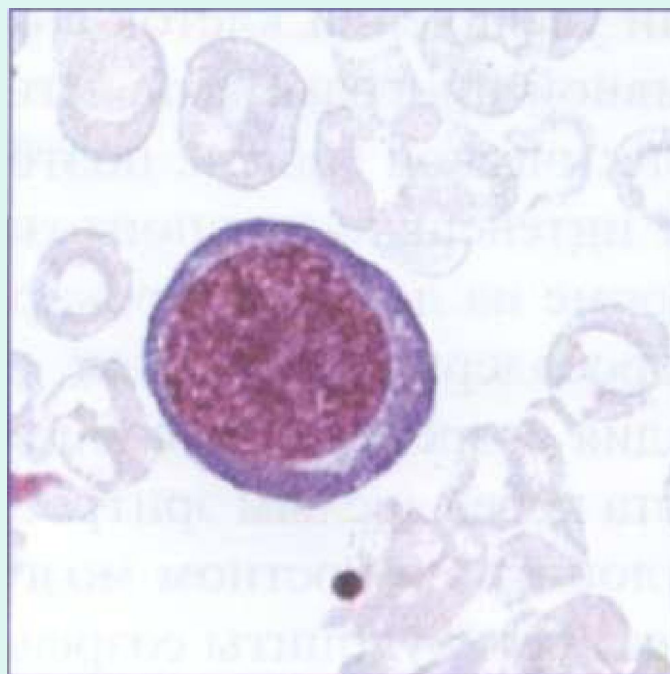


- Иммунологический маркёр эритробластов – *гликофорин А*
- Дифференцировка и созревание эритроидных клеток от проэритробласта до эритроцита - в течение *9-14 дней*
- Способность к пролиферации сохраняется до *ранних полихроматофильных эритробластов*
- В норме эритрокариоциты проходят 5 митозов, в результате чего из 1 эритробласта получается 32 эритроцита

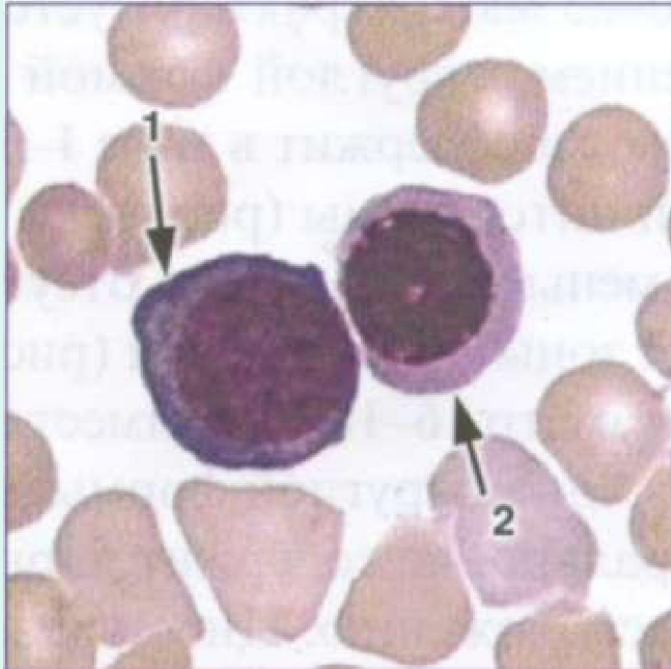
- Синтез гемоглобина начинается на стадии *проэритробласта*
- В норме **ранний полихроматофильный эритробласт** подходит к последнему митозу с количеством гемоглобина 27 пг. Если количество гемоглобина более 27 пг – теряется способность к делению – образуется крупный ретикулоцит, затем макроцит. Это – *терминальное деление* (в норме не более 5%).
- Если количество гемоглобина более 27 пг на стадии **базофильного эритробласта** – завершение дифференцировки и апоптоз. Это – *неэффективный эритропоэз*. В норме 3-8% таких эритрокариоцитов (PAS-положительные эритрокариоциты).
- При нехватке железа эритрокариоцит не достигает критической массы гемоглобина для деления и делится преждевременно, образуя микроциты.



Проэритробласт
(эритробласт)



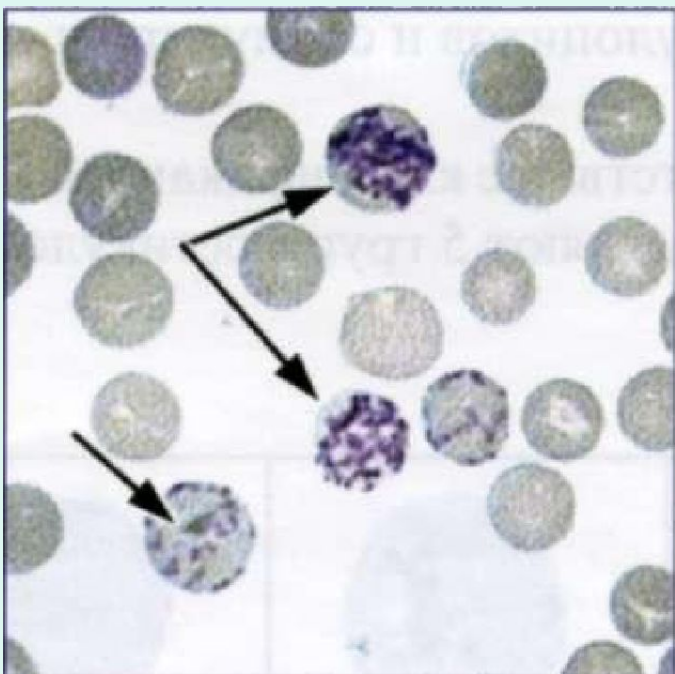
Пронормобласт



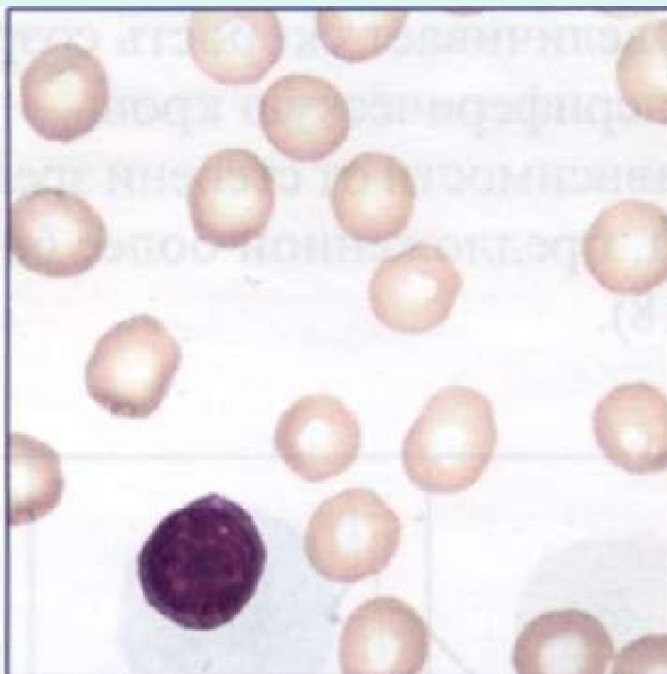
Базофильный (1) и полихроматофильный (2) эритробласты



Оксифильный эритробласт



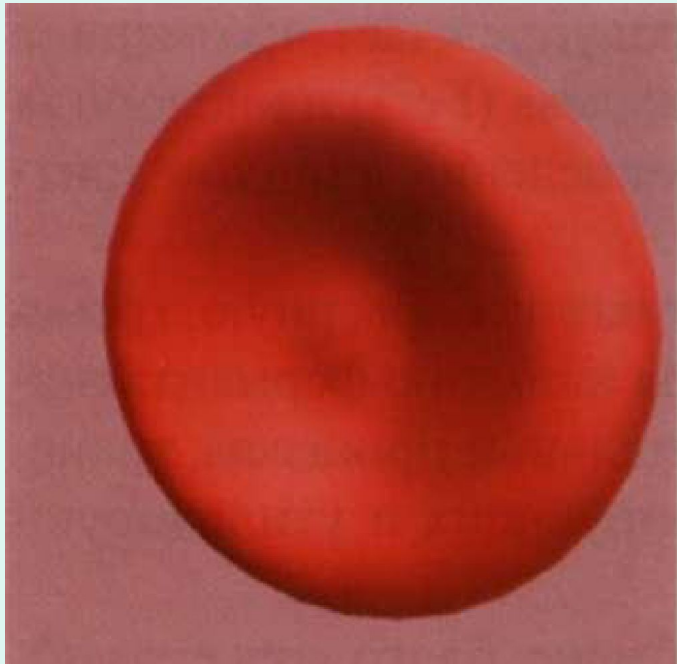
Ретикулоциты



Эритроциты

Распределение популяции ретикулоцитов по степени зрелости

				
0 группа	I группа	II группа	III группа	IV группа
Ядросодержащие эритроидные клетки с густой ретикулофиламентозной сетью в центре (оксифильный нормобласт)	Ретикулоциты с грубой шарообразной сетью в центре	Ретикулоциты с менее густой сетью, распространенной по всей цитоплазме	Клетки с обрывками ретикулофиламентозной сети в разных участках цитоплазмы	Ретикулоциты с единичными нитями или гранулами ретикулофиламентозной сети в отдельных участках цитоплазмы



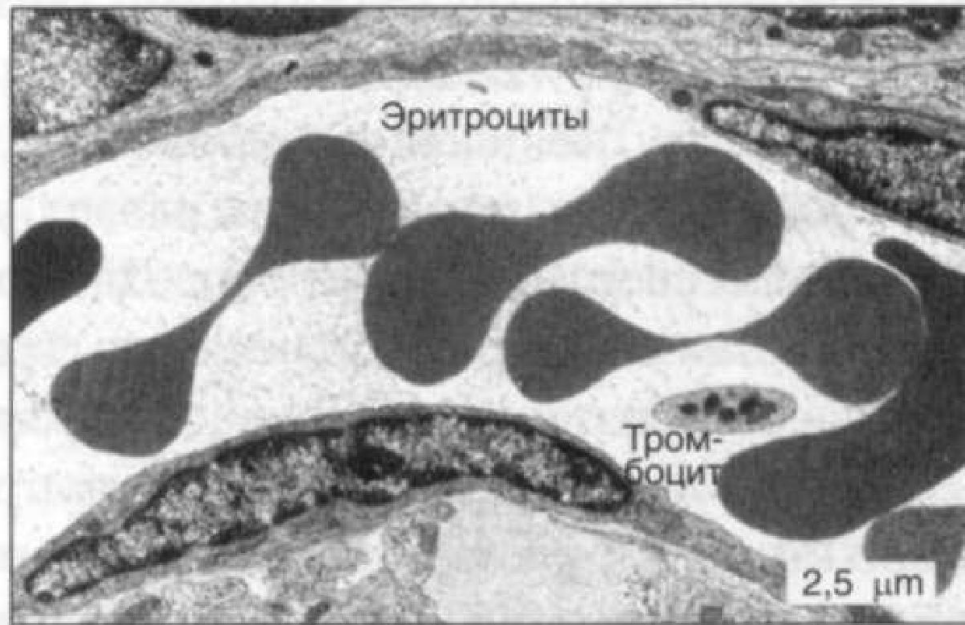
Нормоцит-нормальный эритроцит

Диаметр – 7,2-8,0 мкм

Площадь поверхности – 140мкм²

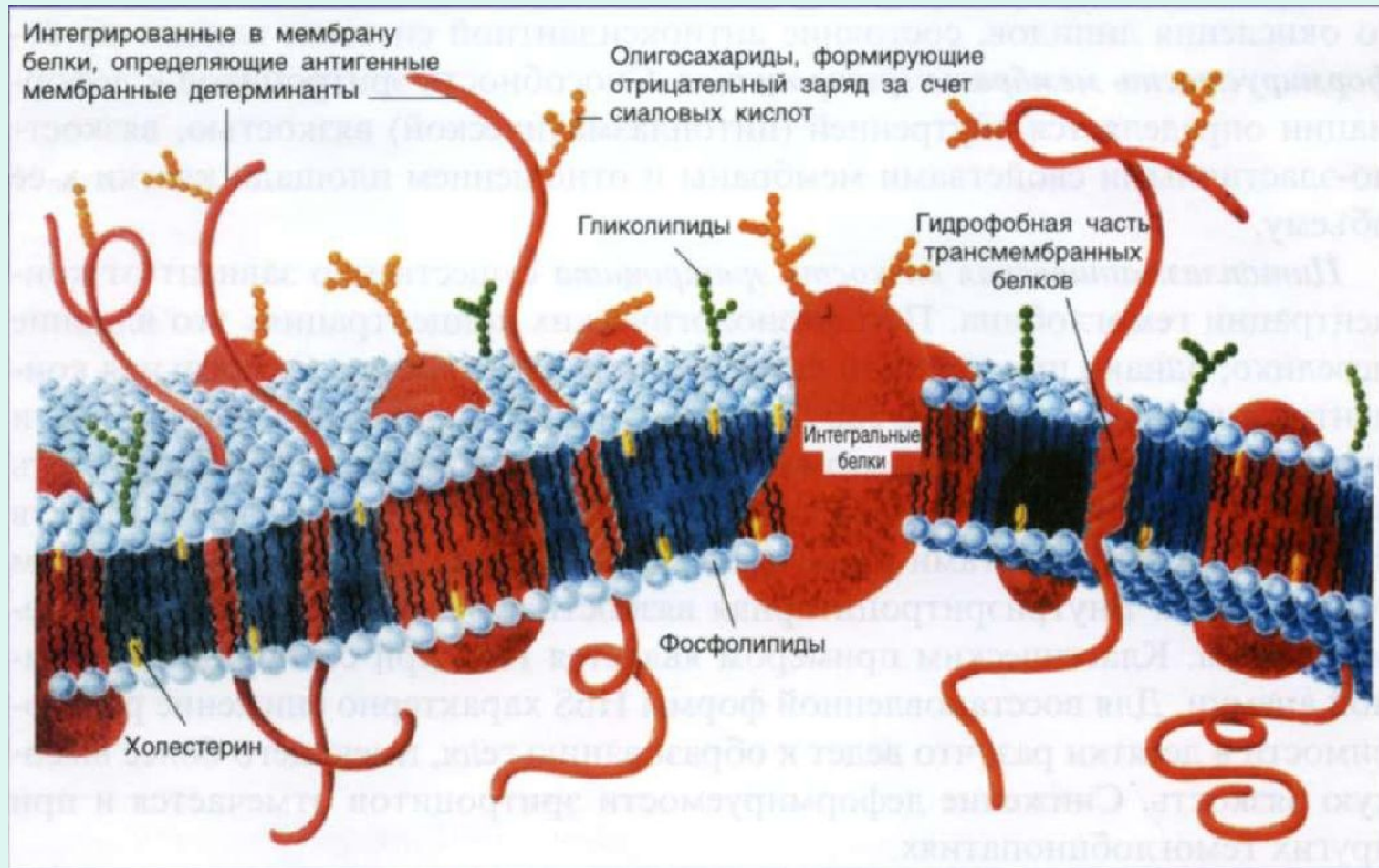
Объём – 90мкм³

Нормохромные



Эритроциты в капилляре существенно меняют форму за счет деформируемости мембраны, что позволяет им проходить сквозь узкие места и увеличивает способность к газообмену с окружающей тканью

Схема мембраны эритроцита



Функции эритроцитов

1. Участие в газообмене и поддержании буферного кислотно-основного равновесия крови
2. Определяют реологию крови
3. Участвуют в гемостазе
4. Участвуют в иммунных процессах, взаимодействуя с циркулирующими иммунными комплексами
5. Адсорбируют токсины, липиды, аминокислоты
6. Источник оксидантной и антиоксидантной систем

Гранулоцитопоз

В процессе созревания (в течение 10-13 дней) происходит:

1. Уменьшение ядра
2. Конденсация хроматина
3. Исчезновение ядрышек
4. Сегментация ядра
5. Появление специфической зернистости (на стадии поздних миелобластов и промиелоцитов)
6. Утрата базофилии и увеличение объёма цитоплазмы

Цитохимические маркёры: МП, ЩФ, липиды, хлорацетатэстераза. PAS-положит. субстанция

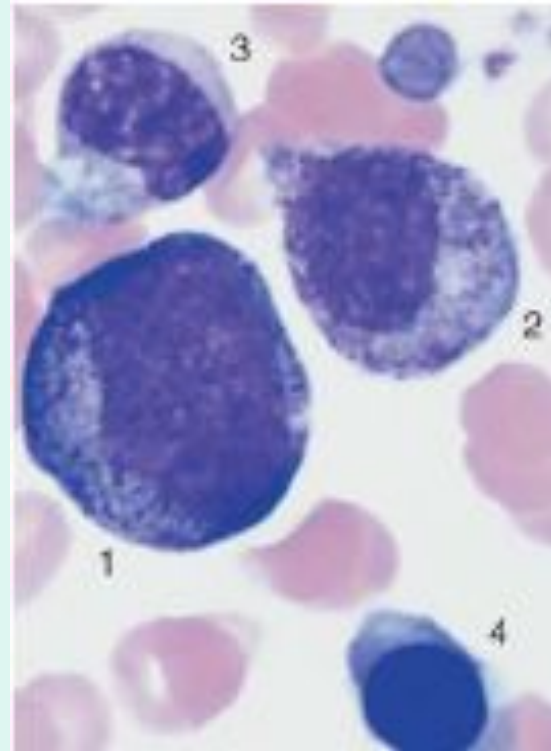
Гранулогенез

- *Первичные гранулы* – азурофильные. Маркёр – миелопероксидаза. Содержат: лизоцим, катепсин, эластазу, миелопероксидазу, антибактериальные катионные белки, кислые гидролазы.
- *Вторичные гранулы* – базофильные. Маркёры: лактоферрин, катионный белок кателицидин, V_{12} – связывающий белок и др.
- *Третичные гранулы* – желатиназа
- *Четвертичные гранулы* – эндоплазматические органеллы: ЩФ, тетранектин, $\beta 2$ -микроглобулин.

Миелоидный росток

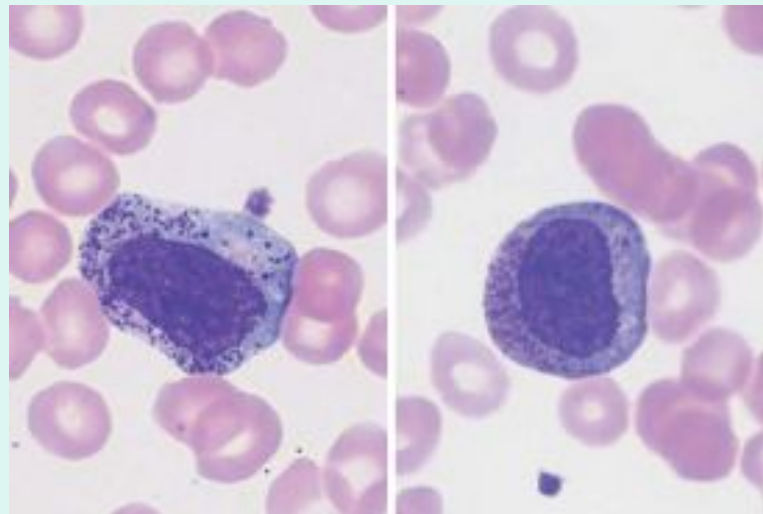
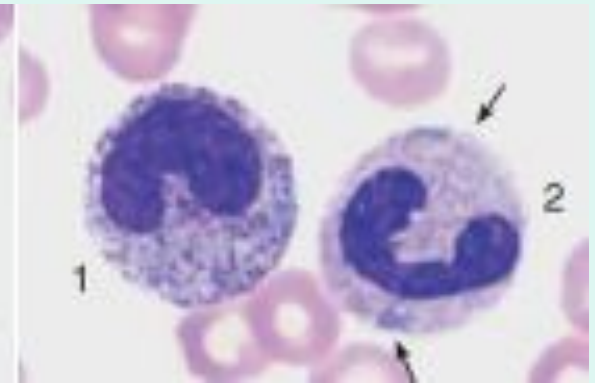
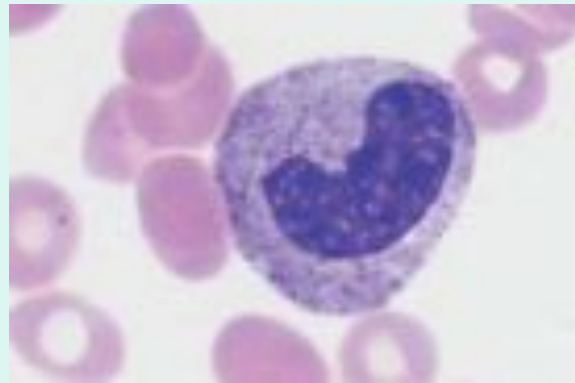
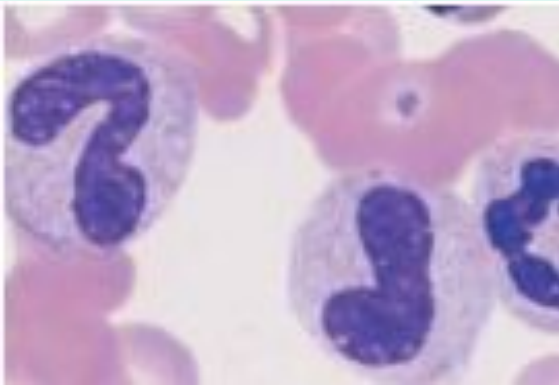


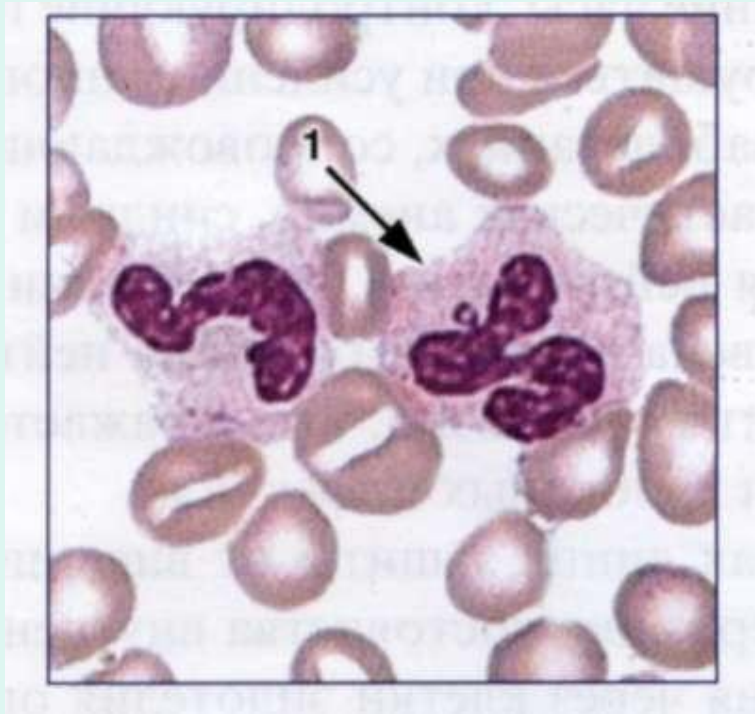
Миелобласт



Промиелоцит

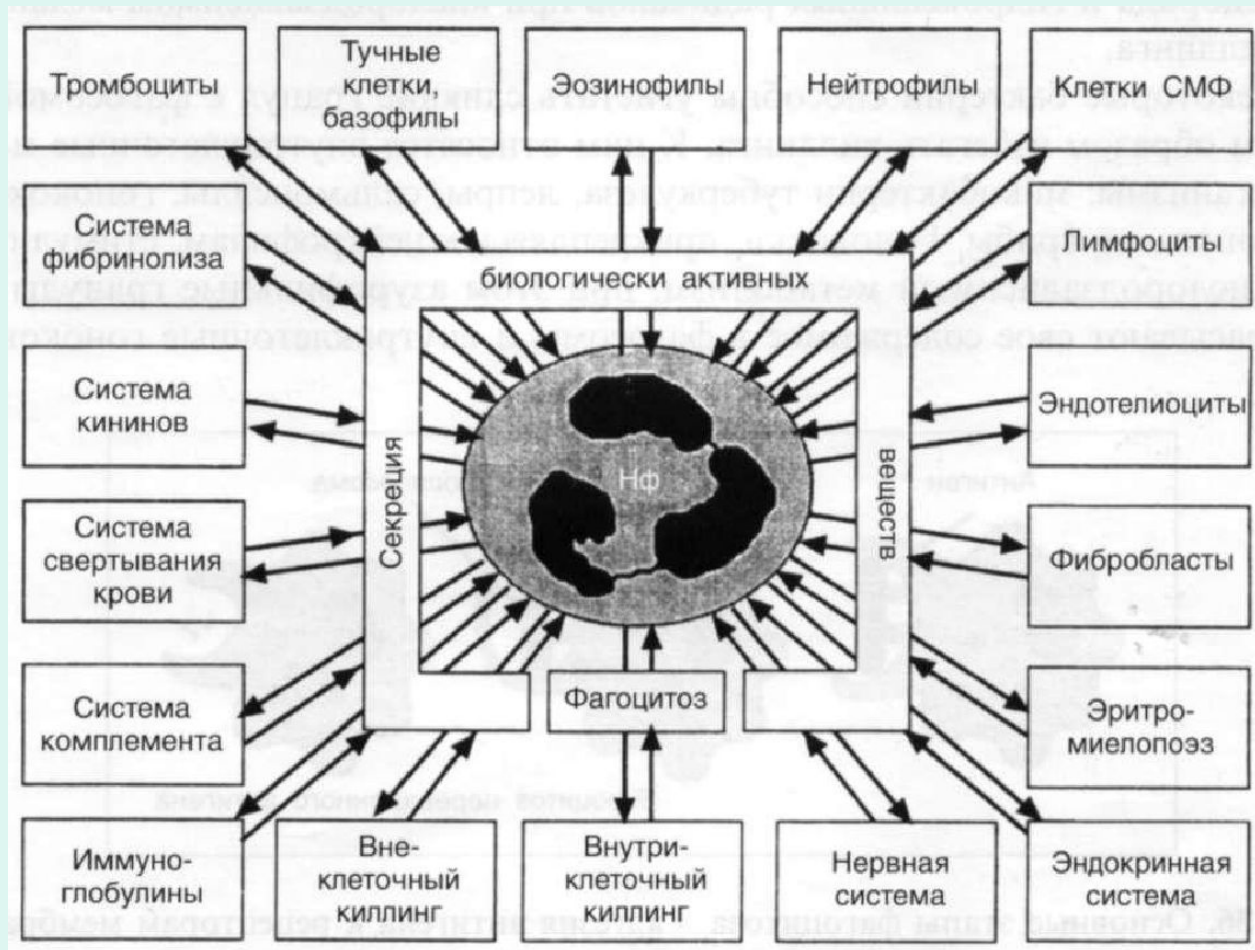
Клетки нейтрофильного ростка



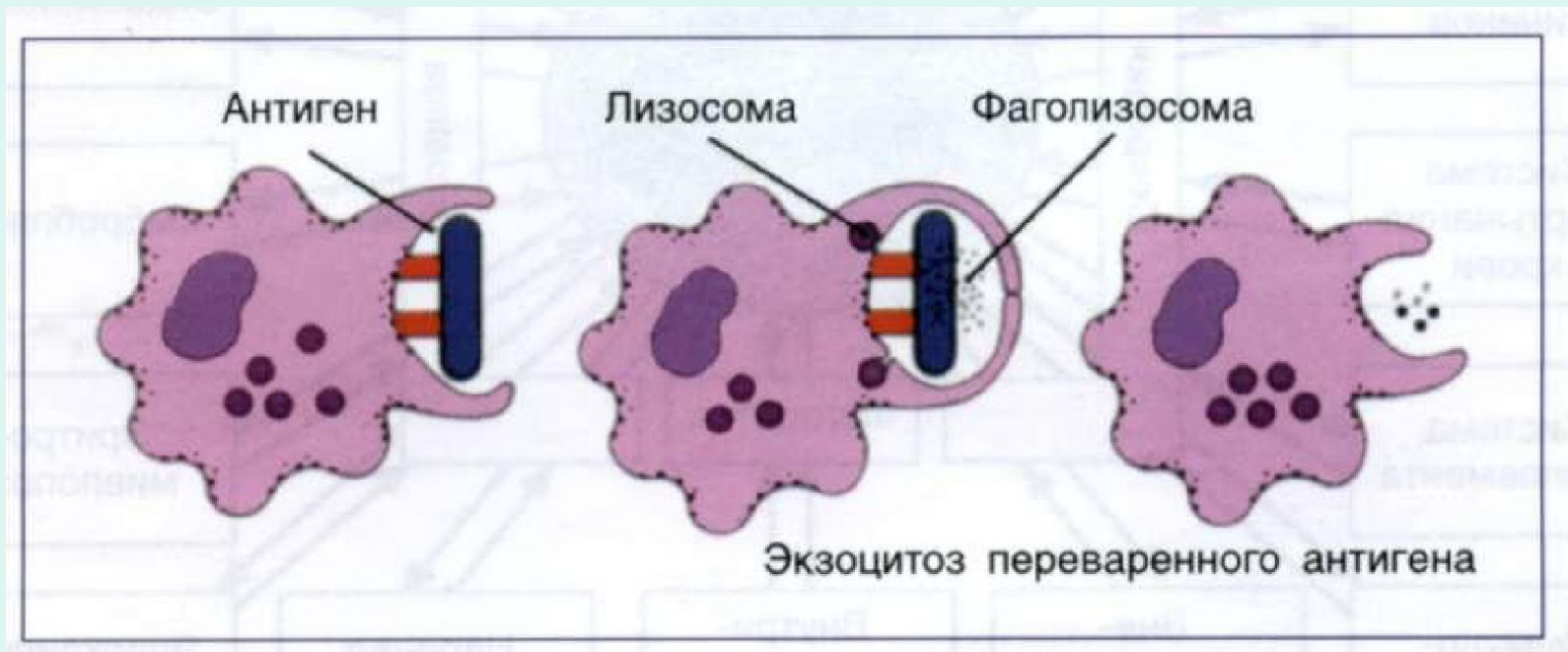


сегментоядерные нейтрофилы,
Тельце Барра (1)

Клеточно-гуморальные контакты нейтрофилов

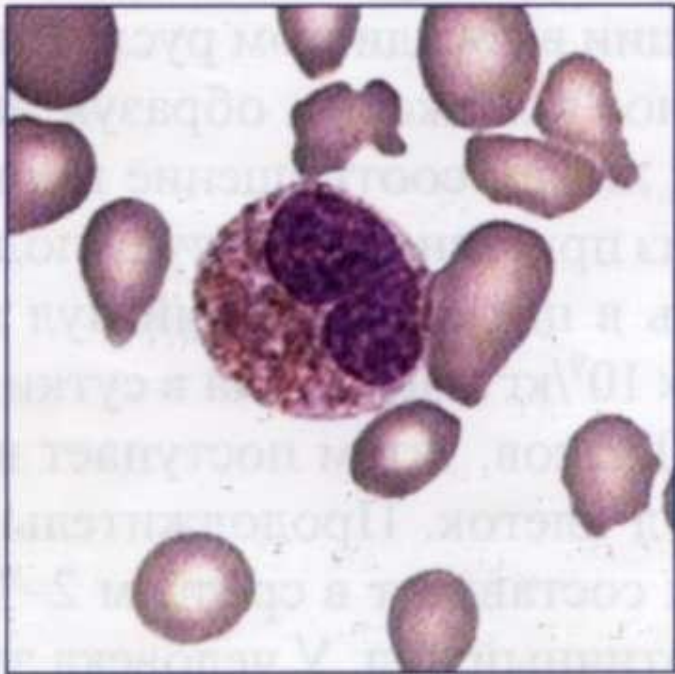


Основные этапы фагоцитоза – хемотаксис, адгезия антигена к рецепторам мембраны фагоцита, погружение в цитоплазму (эндоцитоз), образование фагосомы и фаголизосомы, переваривание антигена и дегрануляция

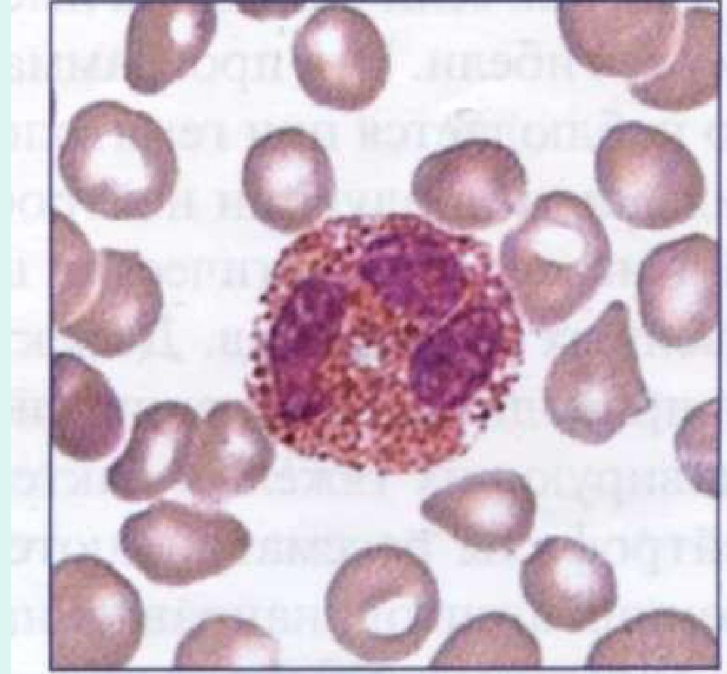


Эозинофилы

- На мембране есть рецепторы к Fc-фрагменту иммуноглобулинов, рецепторы для компонентов комплемента, молекулы адгезии. CD52, CD69, CD40 и др.
- В специф. гранулах – катионный белок и перекиси, кислая фосфатаза, коллагеназа, эластаза, катепсин, арилсульфатаза, простагландины и др.
- Инактивируют БАВ из базофилов и тучных клеток
- Обуславливают внеклеточный цитолиз, участвуя в противогельминтном иммунитете
- Секретируют ИЛ-2, ИЛ-3, ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-5

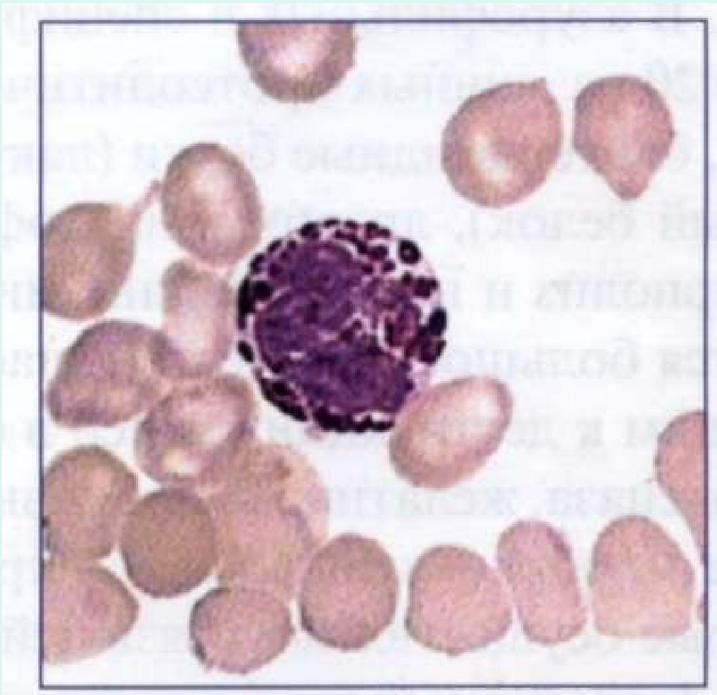


Палочкоядерный эозинофил

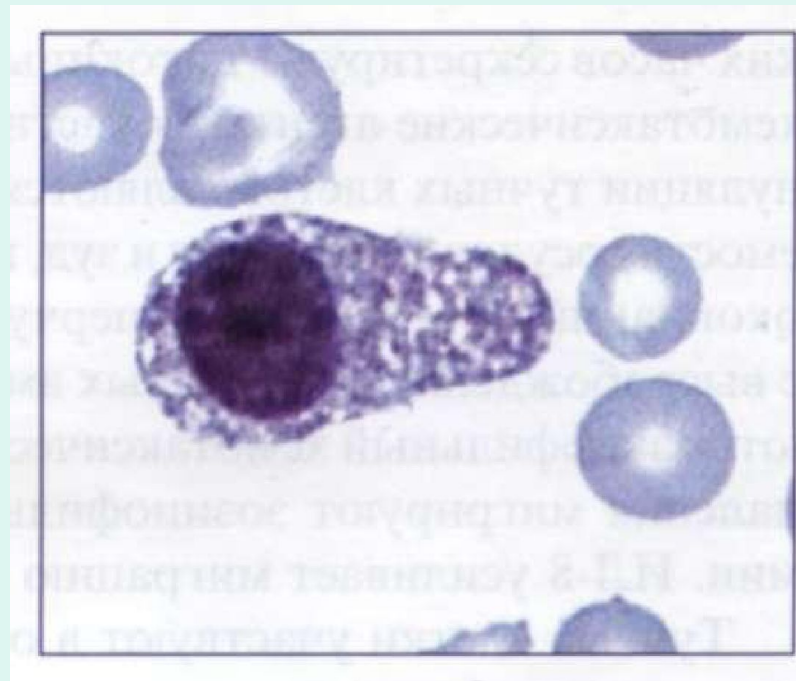


эозинофил

Базофил



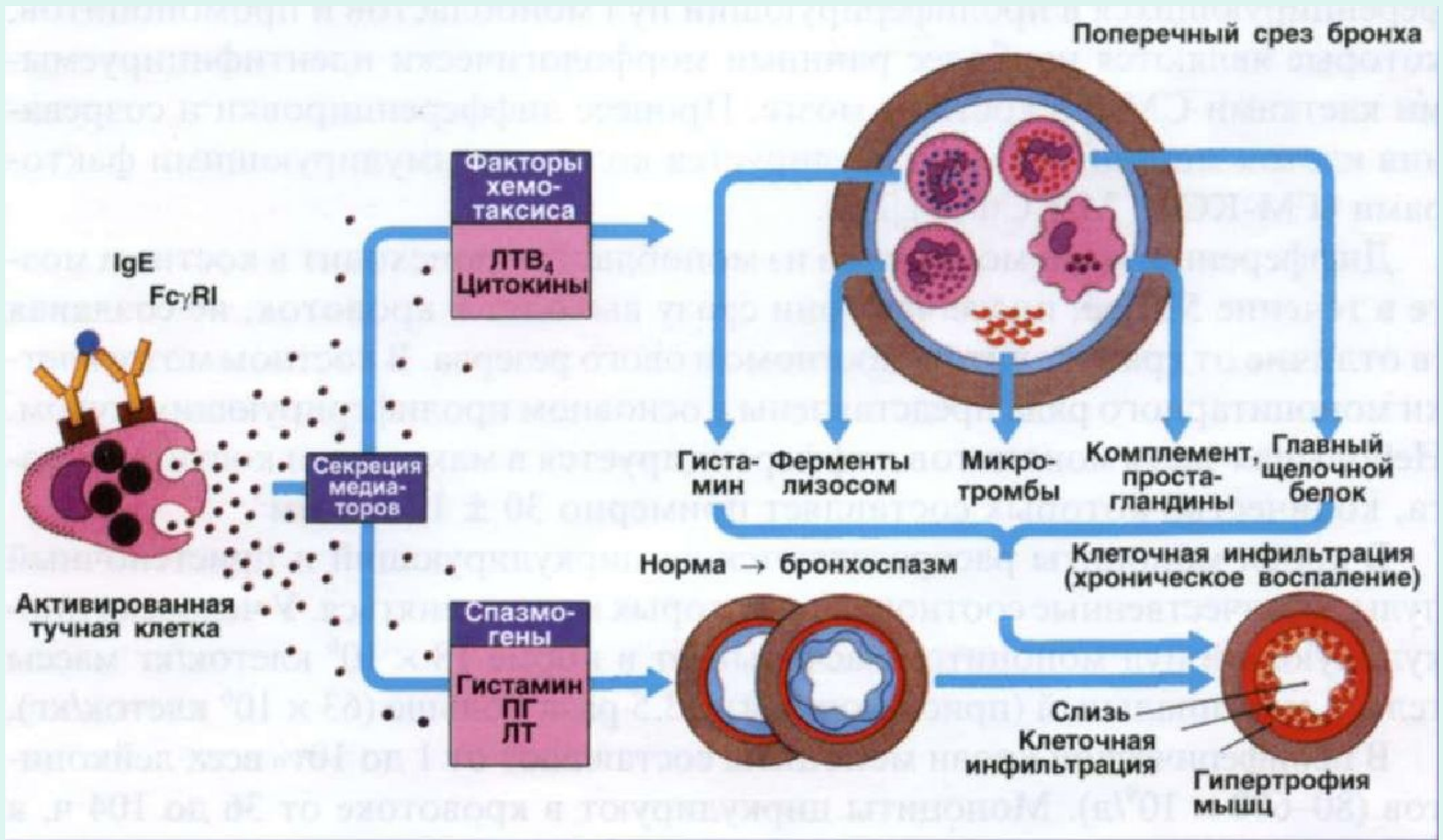
Тучная клетка



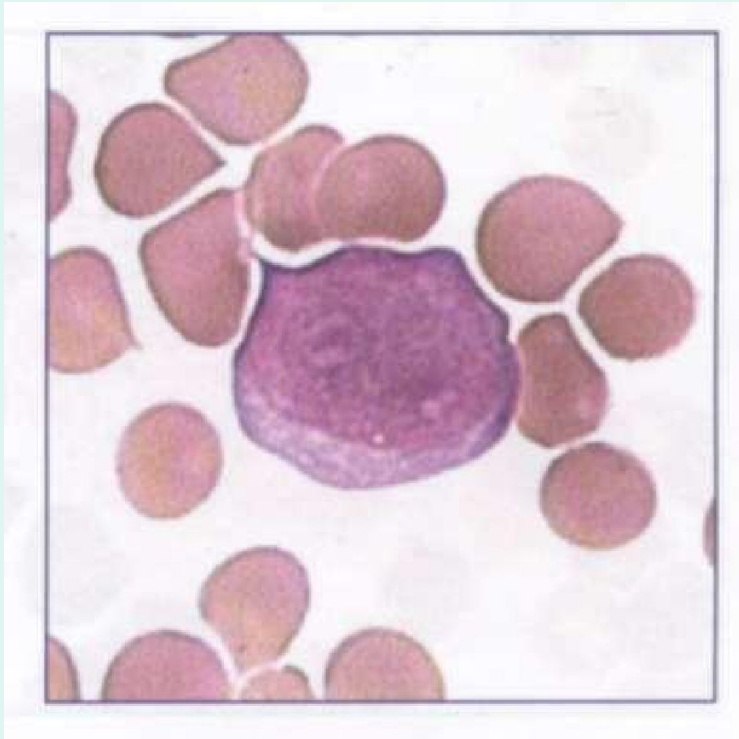
Базофилы

- В гранулах: гистамин, гистидин, гепарин, серотонин, ферменты, лейкотриены, тромбоксаны, простогландины, фактор хемотаксиса эозинофилов, фактор активации тромбоцитов, фактор хемотаксиса нейтрофилов, интерлейкины 3,4,5,6 и др.
- На мембране есть рецепторы для комплемента, высокой плотности рецепторы к IgE.

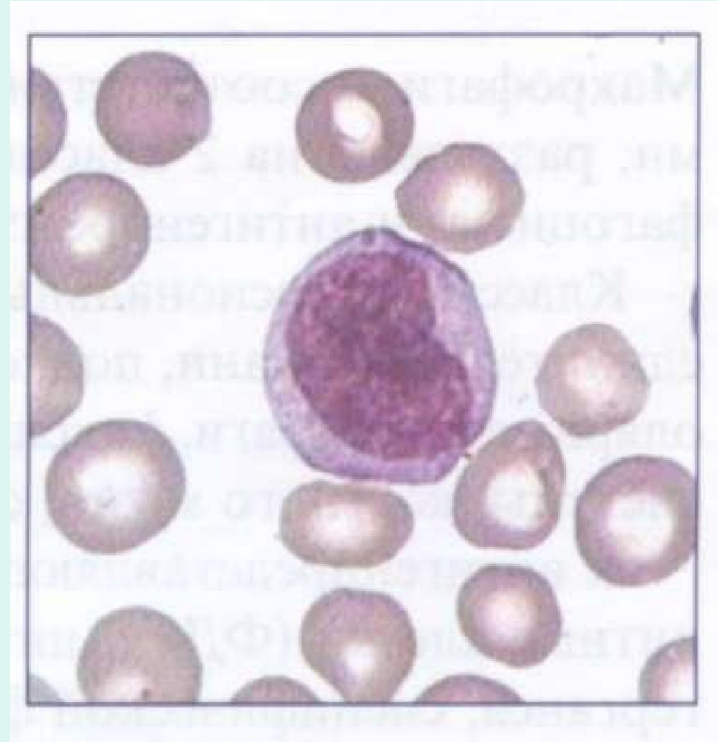
Участие тучных клеток в реакции гиперчувствительности немедленного типа.
ПГ - простагландины, ЛТ - лейкотриены, ЛТВ4 - лейкотриен В4



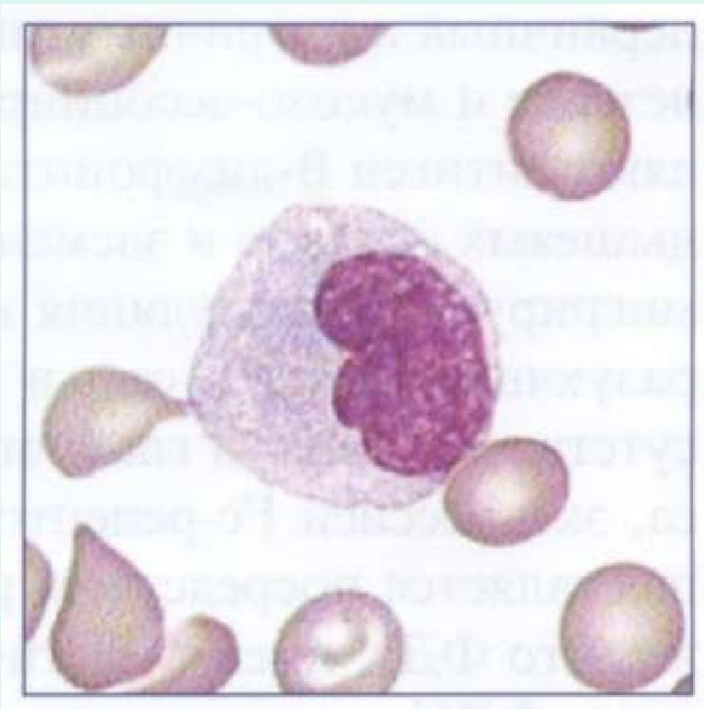
Моноцитопоз. Моноцитарный росток



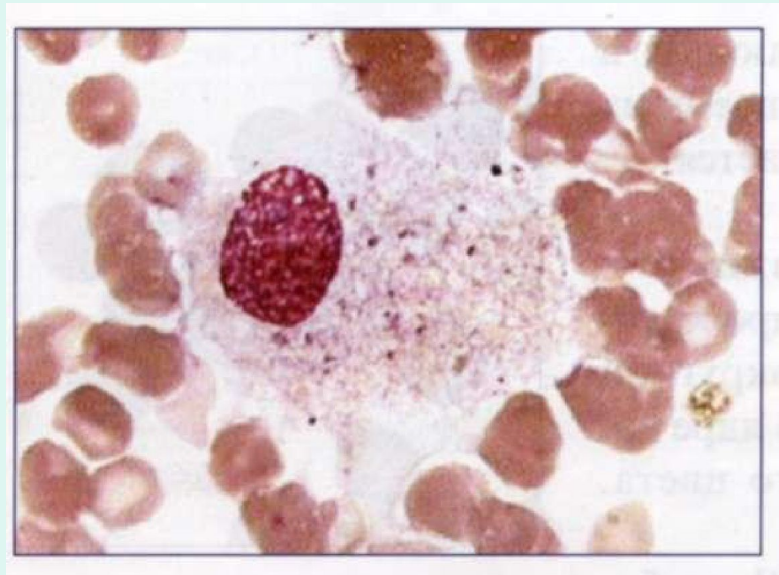
Монобласт



Промоноцит



Моноцит



Макрофаг

Цитохимические маркёры клеток моноцитарно-макрофагальной линии

- *Неспецифическая эстераза, подавляемая фторидом натрия*
- *Кислая фосфатаза*
- *В процессе дифференцировки уменьшается активность миелопероксидазы*
- *Незначительное содержание липидов и гликогена*

Мононуклеарные фагоциты

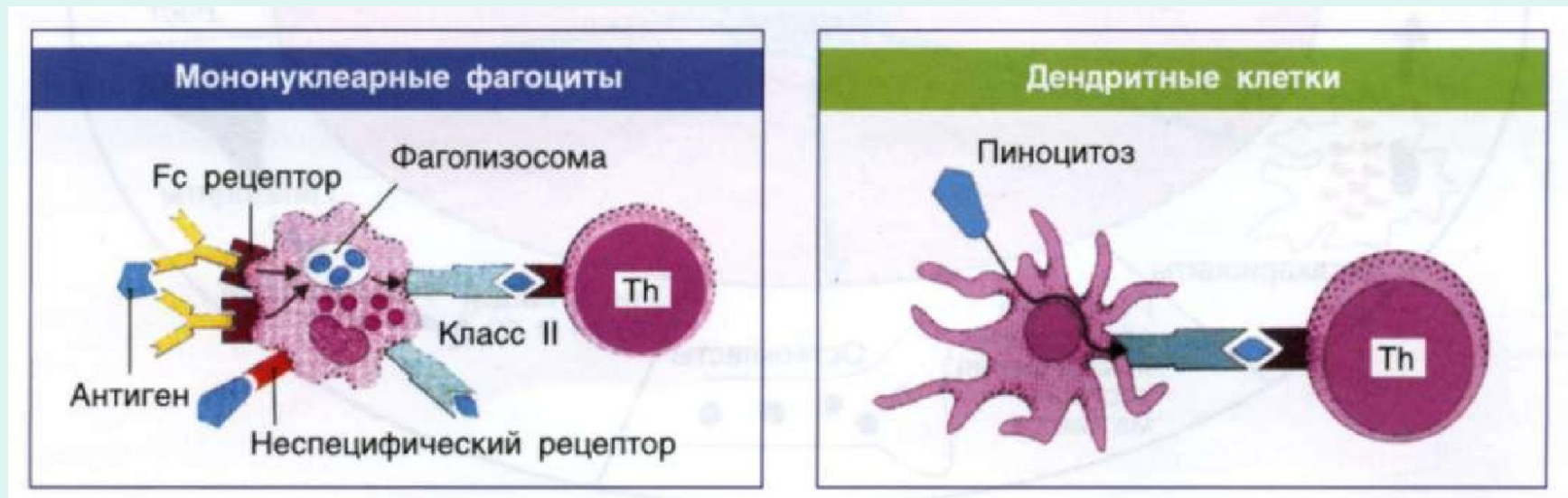
Обновление тканевых макрофагов происходит за счёт притока моноцитов крови

- 56% - макрофаги печени (клетки Купфера)
- 15% - макрофаги в лёгких
- 15% - макрофаги в селезёнке
- 8% - в перитонеальной полости
- 6% - в других тканях

Макрофаги разделены на 2 класса:

1. Антигенперерабатывающие (профессиональные фагоциты)
2. Антигенпредставляющие (дендритные клетки)

Презентация антигена антигенпредставляющими клетками



Фолликулярные дендритные клетки

Локализация:

1. В В-клеточных зонах лимфоузлов
2. В селезёнке
3. В мукозо-ассоциированной лимфоидной ткани (MALT)

Представляют антиген В-лимфоцитам

ФДК – хранилище антигенов, обеспечивающие длительное поддержание иммунологической памяти

Интердигитальные дендритные клетки

Локализация:

1. В парокортикальных зонах лимфоузлов
2. В Т-зависимых зонах селезёнки, миндалин
3. В мозговом веществе тимуса

Представляют антиген Т-лимфоцитам, вызывая антигенспецифический иммунный ответ

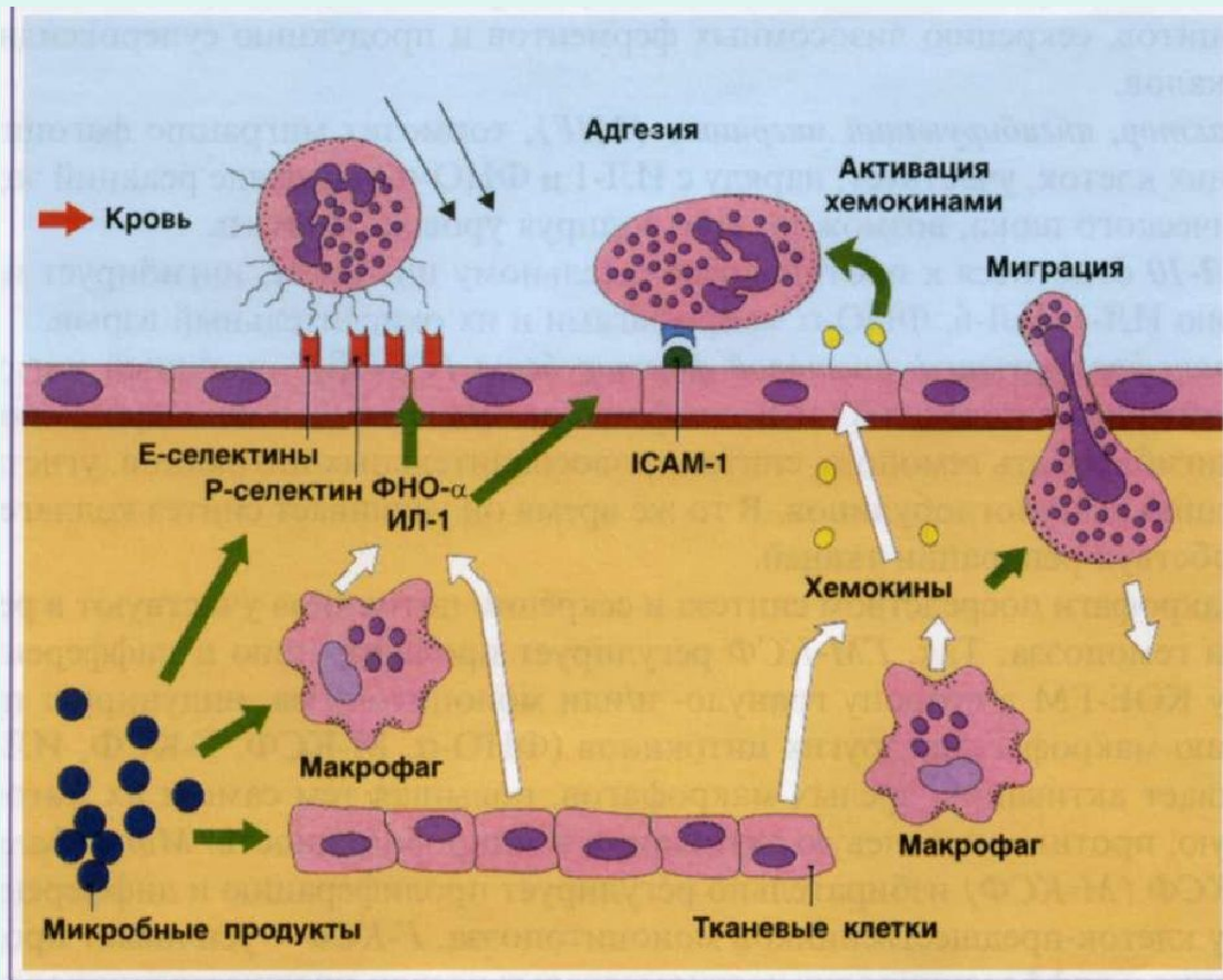
Биологическая роль СМФ в процессах обмена веществ

- Участие в углеводном обмене (рецепторы к инсулину и способность к синтезу медиатора, усиливающего окисление глюкозы жировой тканью)
- Активная роль в патогенезе атеросклероза (рецепторы для ЛПНП → образование «пенистых» клеток)
- Метаболизм металлов: железа, цинка, меди

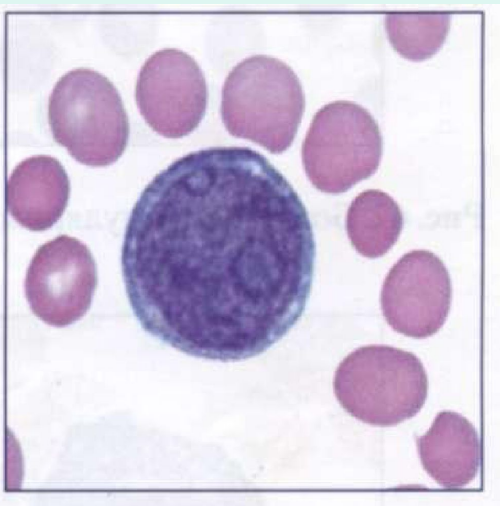
Секреторные факторы макрофагов

- *Провоспалительные цитокины* (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-18, ФНО- α , интерферон- α , моноцитарный хемотаксический протеин, миграцию ингибирующий фактор)- запуск и поддержание воспаления
- *Противовоспалительные цитокины* (ИЛ-10, трансформирующий ростовой фактор)-иммуносупрессия, фиброз

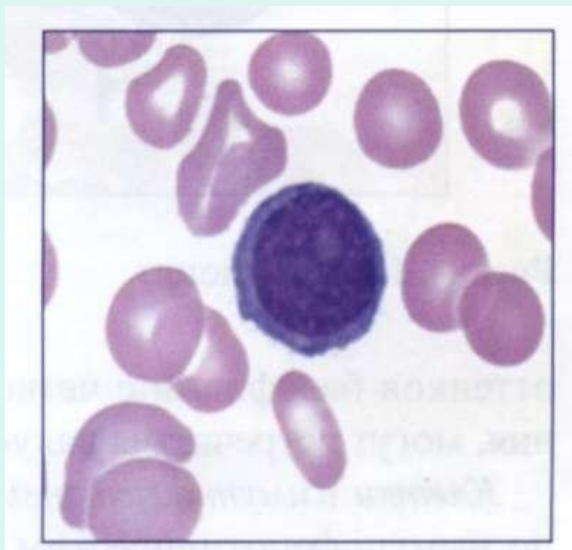
Роль цитокинов в воспалении. Активация эндотелиальных клеток, повышение экспрессии молекул адгезии - E-селектин, P-селектин, активация нейтрофилов, усиление адгезии и миграции нейтрофилов в ткани



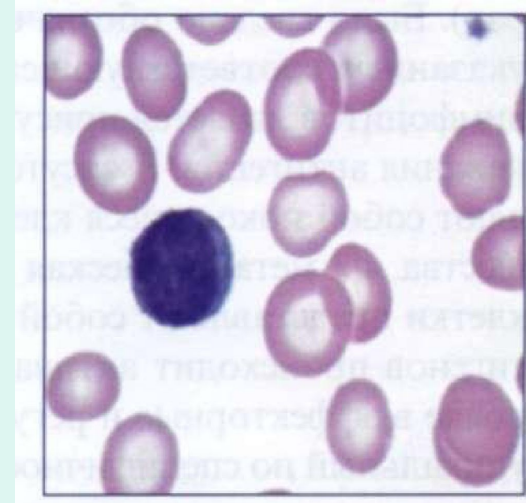
Лимфоцитопоз. Лимфоцитарный росток



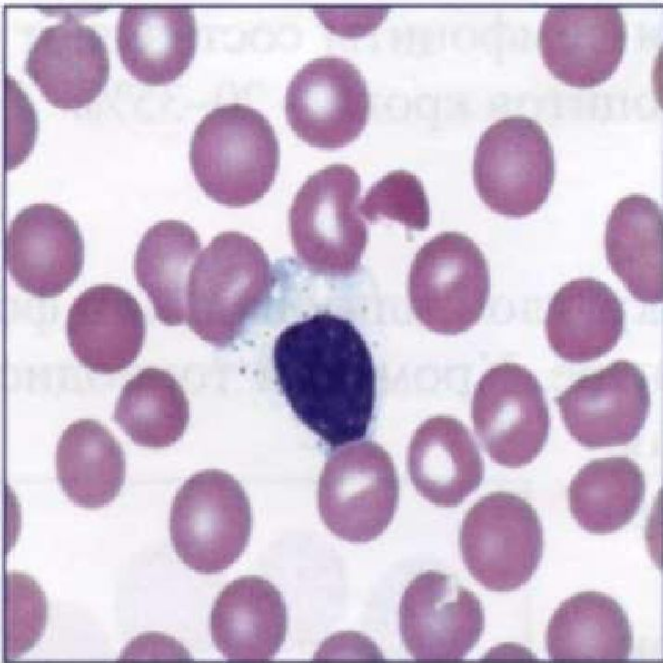
лимфобласт



пролимфоцит



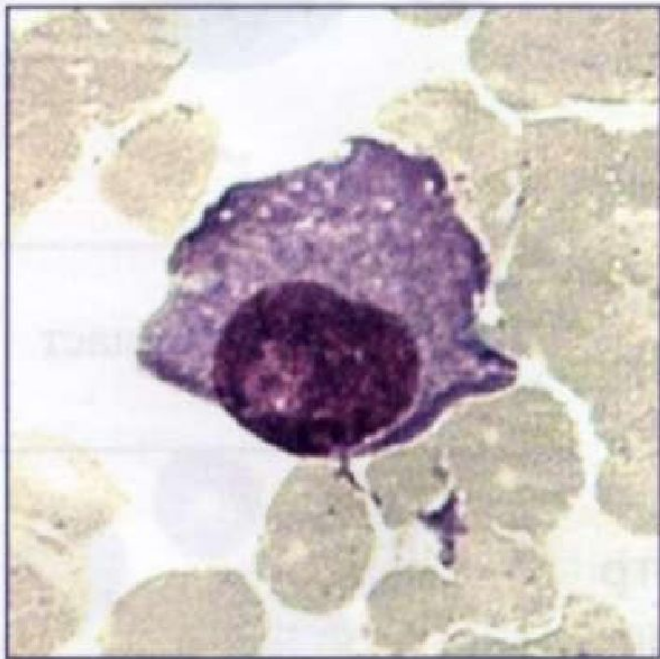
лимфоцит



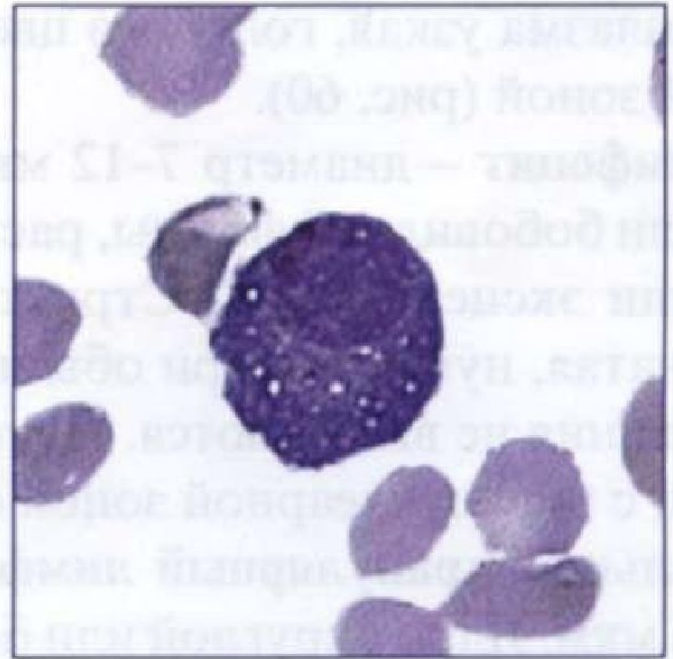
Большой гранулярный
лимфоцит



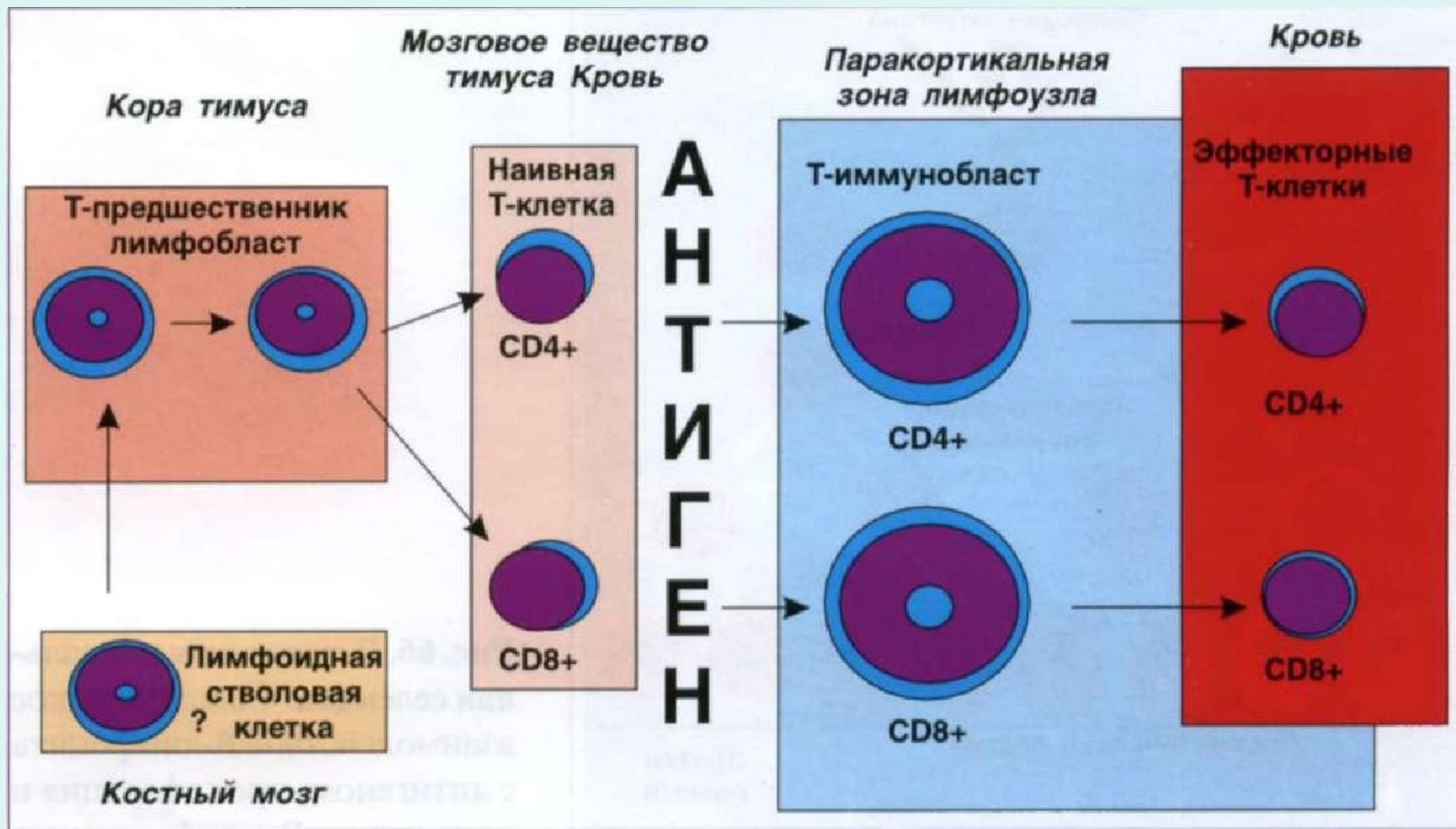
Плазмобласт



Проплазмоцит

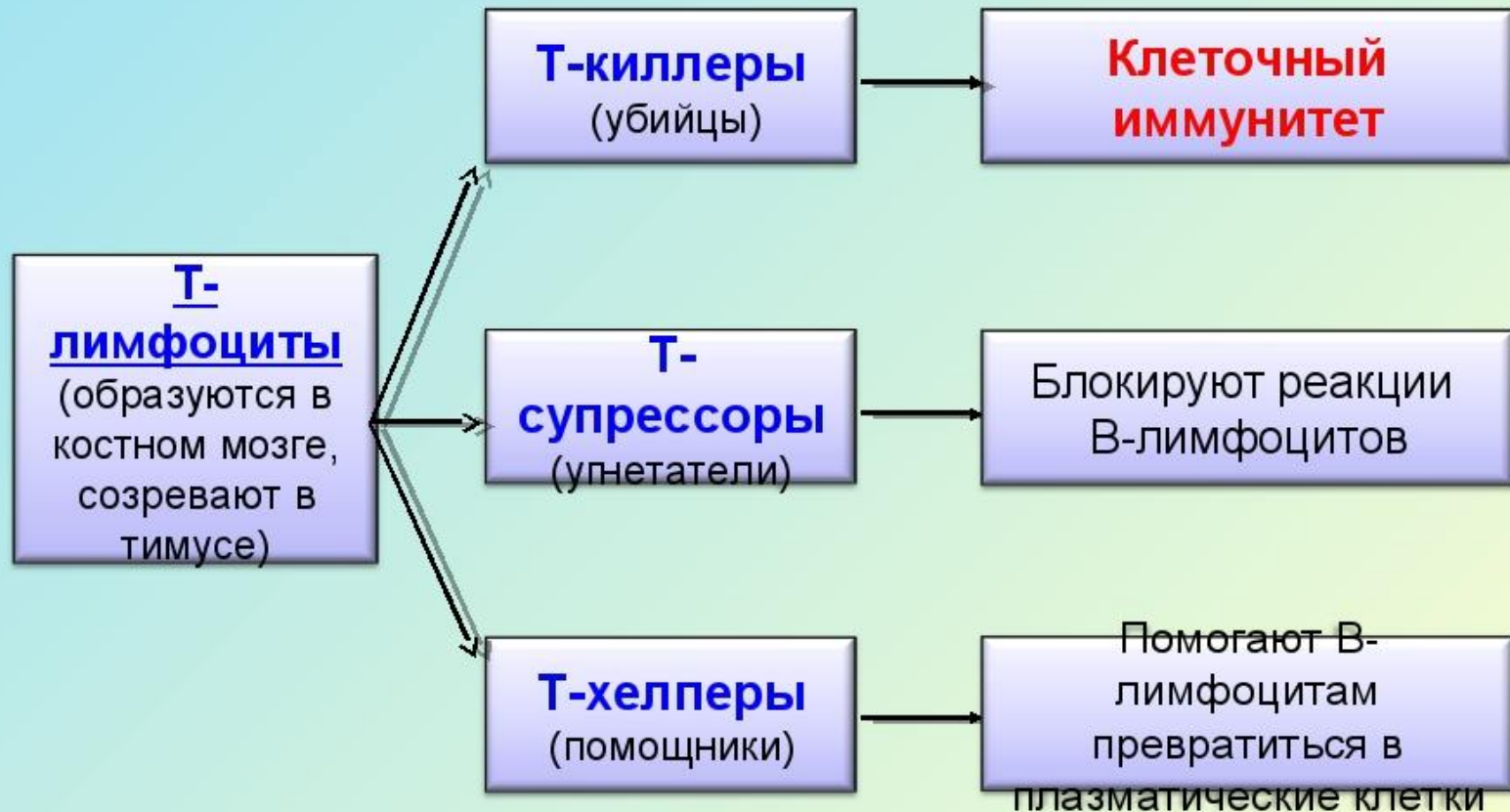


Плазмотическая клетка



Антигеннезависимые и антигензависимые этапы дифференцировки Т-лимфоцитов

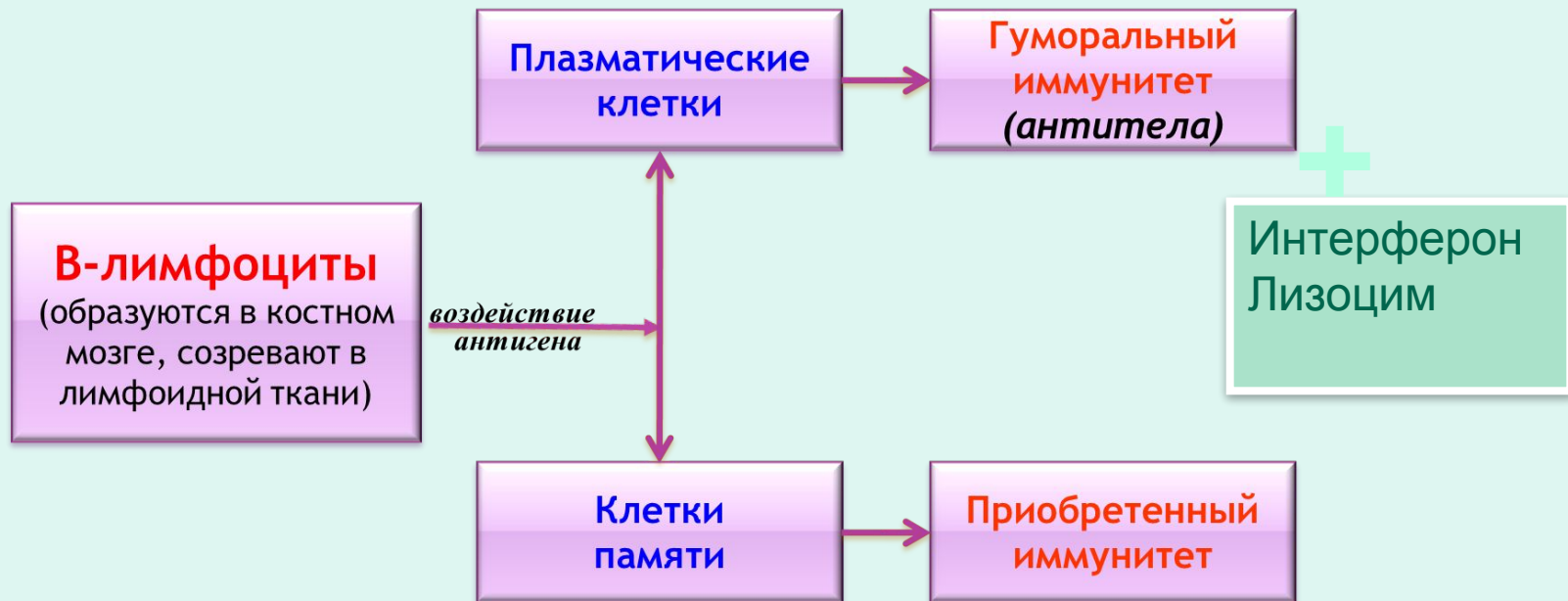
Механизм клеточного иммунитета:



Дифференцировка В-лимфоцитов

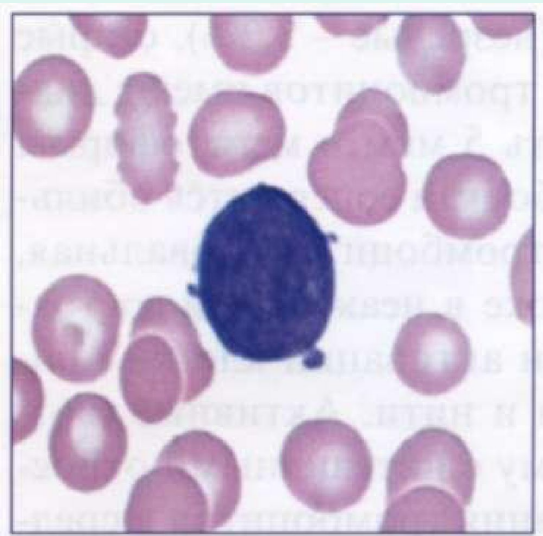
- Основной характеристикой В-лимфоцитов является наличие на их мембране рецепторов для распознавания антигенов, основу которых составляют молекулы иммуноглобулинов.
- В-лимфоциты в костном мозге проходят *этап антигеннезависимой дифференцировки-формирование зрелой (наивной) В-клетки*. С момента завершения формирования рецепторного комплекса В-клетка приобретает способность взаимодействовать с антигеном
- Зрелые В-лимфоциты покидают костный мозг, попадают в циркуляцию и поступают в периферические лимфоидные органы, где при встрече с антигеном они проходят *этап антигензависимой дифференцировки*.

Механизм гуморального иммунитета:

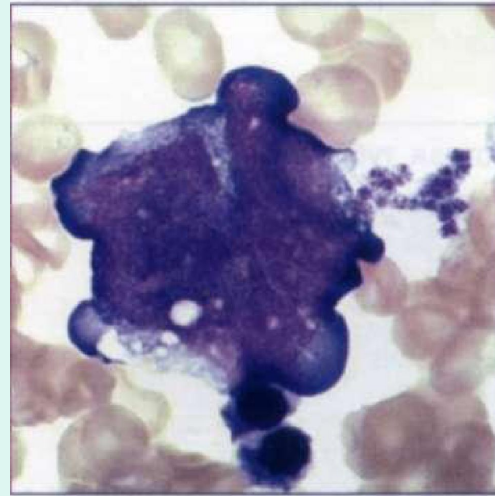




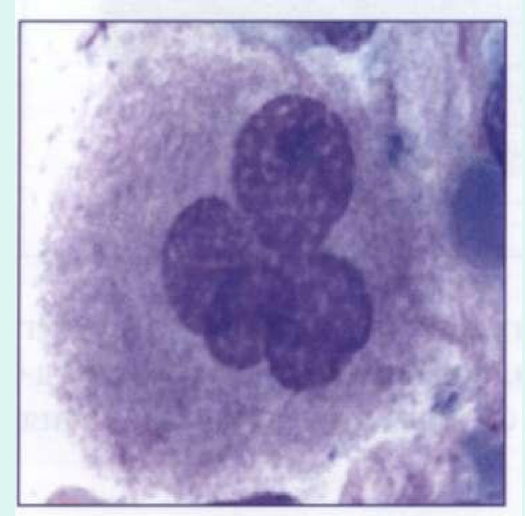
Мегакариоцитарный росток



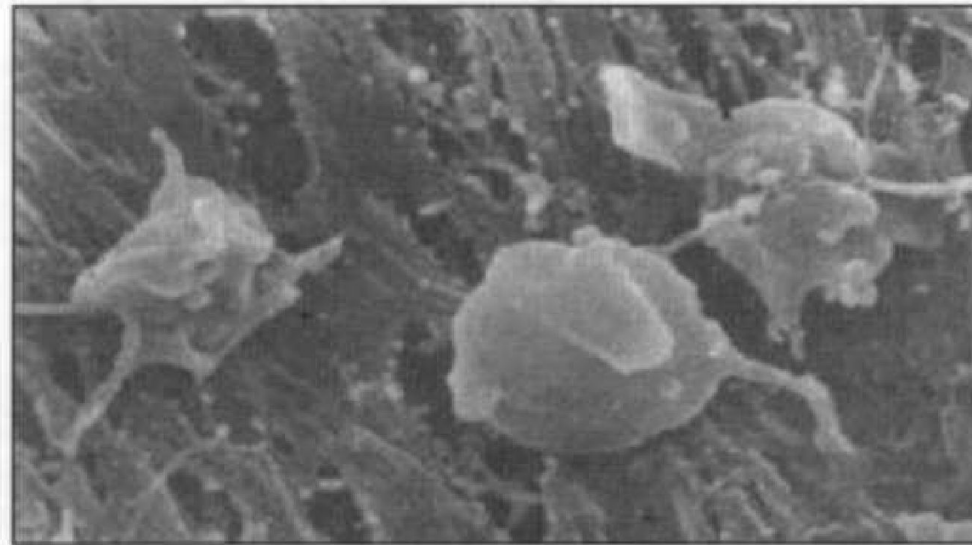
мегакариобласт



промегакариоцит



мегакариоцит



Активированные тромбоциты на поврежденной сосудистой стенке.

При активации происходит округление тромбоцитов и образование псевдоподий, с помощью которых они способны агрегировать между собой или адгезироваться на поверхности

Спасибо за внимание!

