

А. Виктор Хоффбранд, Пареш Вьяс,
Элиас Кампо, Торстен Хаферлах, Кейт Гомес

ДВЕТАЙ ПЛАТ

ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ

МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КЛЕТочНАЯ
ОСНОВА ЗАБОЛЕВАНИЙ

Перевод с английского
под редакцией профессора В.В. Птушкина

РУКОВОДСТВО



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие к изданию на русском языке	12
Предисловие к изданию на английском языке	13
Авторы	14
Список сокращений и условных обозначений	15
ГЛАВА 1. МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ КЛЕТКИ	17
Компартментализация клетки	17
<i>Ядро</i>	17
Транскрипция генов и трансляция информационной рибонуклеиновой кислоты: продуцирование и маршрут информационной рибонуклеиновой кислоты	19
Мутации дезоксирибонуклеиновой кислоты могут изменить синтез белков посредством ряда механизмов	26
Транскрипционный контроль экспрессии генов	27
<i>Цис-элементы и факторы транскрипции</i>	27
<i>Хроматиновый и эпигенетический контроль экспрессии генов</i>	29
Факторы транскрипции, контроль экспрессии генов и детерминация линии дифференциации	34
Малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты	36
Регуляторные некодирующие рибонуклеиновые кислоты	36
Репликация дезоксирибонуклеиновой кислоты и теломеры	36
Мутации и как они приводят к заболеваниям	37
Клеточный цикл	39
Апоптоз	40
Органеллы клеток	43
<i>Митохондрии</i>	43
Связь между метаболизмом и экспрессией генов	45
Удаление циркулирующего и клеточного дэбриса лизосомами	45
Убиквитинирование белков	48
ГЛАВА 2. ГЕМОПОЭЗ	49
Участки гемопоэза	49
Принципиальные схемы гемопоэза	50
<i>Клеточные пути по мере дифференциации гемопоэтических стволовых клеток в терминально зрелые клетки</i>	50
Транскрипционный контроль гемопоэза	56
Гемопоэтическая ниша	58
ГЛАВА 3. ПЕРЕДАЧА СИГНАЛОВ ФАКТОРОВ РОСТА. . . 61	61
Передача сигналов на различных стадиях гемопоэза	61
Цитокиновые рецепторы	63
Нисходящие сигнальные пути рецепторов	65
<i>Сигнальный путь WNT</i>	65
<i>Сигнальные пути цитокинов</i>	67
<i>Сигнальный путь RAS/МАР-киназы</i>	68
<i>Сигнальный путь фосфатидилинозитол-3-киназы</i>	71
<i>Сигнальный путь JAK-STAT-киназ</i>	71
Мутации компонентов сигнальных путей, приводящие к клональным гематологическим нарушениям	72
ГЛАВА 4. ЭРИТРОПОЭЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ И КОСТНОГО МОЗГА	73
Эритропоэз	73
Исследование периферической крови и костного мозга	75
Эритроидные клетки костного мозга и периферической крови	78
ГЛАВА 5. ГИПОХРОМНЫЕ АНЕМИИ	80
Метаболизм железа	80
Всасывание железа	81
Гепсидин	82
Гомеостаз железа	82
Железодефицитная анемия	83
<i>Микроскопическая картина крови и костного мозга</i>	86
<i>Причины дефицита железа</i>	86
<i>Железорефрактерная железодефицитная анемия (IRIDA)</i>	90
Сидеробластная анемия	90
<i>Врожденная сидеробластная анемия</i>	92
<i>X-сцепленная</i>	92
<i>Мутации митохондриальной ДНК</i>	93
<i>Аутосомная</i>	94
Алкоголь	96
Отравление свинцом	96
Дифференциальная диагностика микроцитарных гипохромных анемий	97
ГЛАВА 6. ПОРФИРИИ И ПЕРЕГРУЗКА ЖЕЛЕЗОМ 98	98
Врожденная эритропоэтическая порфирия	98
Врожденная эритропоэтическая протопорфирия	100
Перегрузка железом	100
<i>Генетический гемохроматоз</i>	100
<i>Редкие причины перегрузки железом</i>	104
<i>Наследственная гиперферритинемия с аутосомно-доминантным синдромом врожденной катаракты</i>	104
ГЛАВА 7. МЕГАЛОБЛАСТНЫЕ АНЕМИИ	106
Клиническая картина	108
<i>Количество форменных элементов крови и внешний вид мазка крови</i>	111
Микроскопическая картина костного мозга	112
Причины мегалобластной анемии	113
<i>Дефицит витамина В₁₂</i>	113
<i>Дефицит фолатов</i>	115

Нарушения метаболизма	
витамина В ₁₂ и фолата	117
Другие причины	119
ГЛАВА 8. ГЕМОЛИТИЧЕСКИЕ АНЕМИИ	120
Наследственная гемолитическая	
анемия	121
Мембрана нормального эритроцита	121
Эритроцитарные антигены	
групп крови	123
Наследственный сфероцитоз	123
Наследственный эллиптоцитоз	124
Юго-восточноазиатский овалоцитоз	
(стоматоцитарный наследственный	
эллиптоцитоз)	125
Другие редкие наследственные	
дефекты клеточной мембраны	
эритроцитов	125
Нормальный метаболизм	
эритроцитов	128
Гемолитические анемии,	
ассоциированные с наследственными	
дефектами ферментов	128
Дефицит глюкозо-6-	
фосфатдегидрогеназы	128
Дефицит пируваткиназы	131
Дефицит пиримидин-5-	
нуклеотидазы	132
Приобретенная гемолитическая	
анемия	132
Аутоиммунные гемолитические	
анемии	132
Синдром Эванса	135
Лекарственная иммунная	
гемолитическая анемия	135
Изоиммунная гемолитическая	
анемия	135
Синдромы фрагментации	
эритроцитов	135
Вторичные гемолитические анемии	137
Пароксизмальная ночная	
гемоглобинурия	137
Другие гемолитические анемии	138
ГЛАВА 9. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ	
ГЕМОГЛОБИНА	140
Талассемия	140
Большая бета-талассемия	144
Промежуточная бета-талассемия	
(трансфузионно независимая	
талассемия)	149
Малая бета-талассемия	151
Бета-талассемия с доминантным	
фенотипом	151
Аntenатальная диагностика	154
Альфа-талассемия	155
Х-сцепленная альфа-талассемия	
и синдром задержки психического	
развития	158
Структурные варианты гемоглобина	159
Серповидно-клеточная анемия	159
Другие структурные дефекты	
гемоглобина	166
F-клетки	166
Метгемоглобинемия	167
ГЛАВА 10. ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ	
ФАГОЦИТОВ	168
Гранулопоз и выработка моноцитов	168
Нейтрофилы (полиморфноядерные	
лейкоциты)	170
Мононуклеарная фагоцитарная система	175
Ретикулоэндотелиальная система	176
Наследственная изменчивость	
морфологии лейкоцитов	177
Аномалия Пельгера–Хьюэта	177
Аномалия Мея–Хегглина	177
Синдром Чедиака–Хигаси	178
Аномалия Альдера (Альдера–Рейли)	178
Миелопероксидазная	
недостаточность	179
Дефицит специфических гранул	
нейтрофилов	179
Мукополисахаридозы VI и VII типов	179
Синдром Дорфмана–Чанарина	179
Непереносимость белка <i>Lysoinuric</i>	179
Нарушения фагоцитарной функции	180
Хроническая гранулематозная	
болезнь	180
Синдром Папийона–Лефевра	180
Синдром «ленивых» лейкоцитов	180
Дефицит адгезии лейкоцитов	180
Дефицит CARD9	181
Лейкоцитоз	182
Нейтрофильный лейкоцитоз	
(нейтрофилез)	182
Гипертермия	183
Эозинофильный лейкоцитоз	
(эозинофилия)	183
Моноцитоз и базофильный лейкоцитоз	186
Лейкемоидная реакция	186
Лейкоэритробластоз	187
Нейтропения	188
Тяжелая врожденная нейтропения	188
Клинические проявления	
и характеристики костного мозга	190
Идиопатические цитопении	
неясного значения	190
Миелокатексис	191
Синдром WHIM	191
Лизосомные болезни накопления	192
Болезнь Гоше	192
Болезнь Ниманна–Пика	195
Синдром голубых гистиоцитов	195
ГЛАВА 11. ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ	
ЛИМФОЦИТОВ И ПЛАЗМОЦИТОВ	197
T-клетки	197
PD-1-PD-L1	198
Клетки с химерными антигенными	
рецепторами	198
B-клетки	199
Натуральные клетки-киллеры	203
Пролиферация и дифференциация	
лимфоцитов	204
Соматическая гипермутация	
в нормальных B-клетках	207
Циркуляция лимфоцитов	208
Комплемент	208

Лимфоцитоз	209	Классификация ВОЗ 2016 года	264
Инфекционный мононуклеоз	210	Острый миелоидный лейкоз	
Лимфаденопатия	211	с повторяющимися генетическими	
Болезнь Кикучи	215	аномалиями	264
Синусный гистиоцитоз с массивной		Острый миелоидный лейкоз	
лимфаденопатией (болезнь		с изменениями, обусловленными	
Розали–Дорфмана)	217	миелодисплазией	267
Первичные иммунодефицитные		Миелоидные новообразования,	
заболевания	217	обусловленные предшествующей	
Синдром приобретенного		терапией	267
иммунодефицита	219	Острый миелоидный лейкоз	
Аутоиммунный		без дополнительного уточнения	268
лимфопролиферативный синдром	223	Классификация миелоидных	
ГЛАВА 12. АПЛАСТИЧЕСКАЯ		новообразований с зародышевой	
И ДИЗЭРИТРОПОЭТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ	229	предрасположенностью	274
Апластическая анемия	229	Острые лейкозы неясной линии	
Приобретенная апластическая		дифференциации	276
анемия	229	Аспекты специфической диагностики	
Наследственная апластическая		при остром миелоидном лейкозе	276
анемия	231	Цитохимические исследования	276
Анемия Фанкони	231	Иммунофенотип	277
Врожденный дискератоз	234	Цитогенетика	277
Заболевания, связанные		Молекулярная генетика	278
с дефектами GATA2	236	Минимальное остаточное	
Синдром Швахмана–Даймонда	236	заболевание	285
Ретикулярная дисгенезия	237	ГЛАВА 14. ОСТРЫЙ ЛИМФОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ	293
Микроскопическая картина		Классификация	293
костного мозга	237	В-клеточный лимфобластный лейкоз/	
Эритроцитарная аплазия	238	лимфома, BCR-ABL1-подобный	293
Анемия Даймонда–Блекфена	238	В-клеточный острый лимфобластный	
Врожденные дизэритропоэтические		лейкоз с внутрихромосомной	
анемии	240	амплификацией хромосомы 21	294
ГЛАВА 13. ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ:		Т-клеточный лимфобластный	
ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ		лейкоз/лимфома	294
И ОСТРЫЙ МИЕЛОИДНЫЙ ЛЕЙКОЗ	244	Острый лимфобластный лейкоз из	
Диагностические методы	244	ранних предшественников Т-клеток	295
Иммуногистохимическое		Острый лейкоз из натуральных	
исследование	244	клеток-киллеров	295
Иммунофенотипирование методом		Клиническая картина	295
проточной цитометрии	245	Микроскопическая картина	296
Цитогенетический анализ	248	Иммунология	299
Флуоресцентная гибридизация <i>in situ</i>	248	Цитогенетика	299
Молекулярно-генетический анализ	250	Флуоресцентная гибридизация <i>in situ</i>	301
Определение профиля экспрессии		Молекулярные данные	303
генов	250	В-клеточный острый лимфобластный	
Матричная сравнительная		лейкоз	303
геномная гибридизация	253	Т-клеточный острый лимфобластный	
Секвенирование следующего		лейкоз	303
поколения	254	Минимальное остаточное заболевание	304
Отдельные гены	255	Проточная цитометрия	304
Панельное тестирование	255	Молекулярные методы	304
Полноэкзомное и полногеномное		ГЛАВА 15. МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ	310
секвенирование	257	Клиническая картина	311
Секвенирование рибонуклеиновой		Микроскопические характеристики	311
кислоты	258	Цитогенетические аномалии	317
Цифровая полимеразная цепная		Молекулярная генетика	319
реакция	258	Факторы сплайсинга	319
Свободная циркулирующая		Эпигенетические регуляторы	319
дезоксирибонуклеиновая кислота	258	Когезины	319
Острый миелоидный лейкоз	258	Факторы транскрипции	321
Классификация	258	Передача сигналов	321
Клиническая картина	260	TP53	321
Микроскопическая картина	262		

Молекулярная генетика во время последующего наблюдения	323	Хронический лимфолейкоз	376
Синдром Мираж	323	Клинические признаки	376
Клональный гемопоэз неопределенного потенциала	323	Морфология	378
ГЛАВА 16. МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ	326	Мембранные маркеры	380
Хронический миелоидный лейкоз, BCR-ABL-положительный	326	Цитогенетика	380
Клиническая картина	327	Молекулярные характеристики	381
Фаза акселерации	328	Определение клинической стадии заболевания	383
Бластная трансформация	330	Прогностические маркеры	384
Хронический нейтрофильный лейкоз	331	Синдром Рихтера (трансформация диффузной В-крупноклеточной лимфомы)	385
Нелейкемические миелопролиферативные заболевания	333	В-клеточный пролимфолейкоз	386
Этиология	334	Волосатоклеточный лейкоз	386
Истинная полицитемия	337	Вариантный волосатоклеточный лейкоз	388
Первичная врожденная полицитемия	338	Лейкозы из зрелых Т-клеток	391
Эссенциальная тромбоцитемия	339	Т-клеточный пролимфолейкоз	391
Первичный миелофиброз	344	Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов	392
Бластная трансформация истинной полицитемии и миелофиброза	357	Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых	394
Хронический эозинофильный лейкоз без дополнительных уточнений	358	Агрессивный лейкоз из натуральных клеток-киллеров	396
Миелопролиферативное заболевание, неклассифицируемое	358	ГЛАВА 19. В-КЛЕТОЧНЫЕ ЛИМФОМЫ ИЗ МАЛЫХ ЛИМФОЦИТОВ	397
ГЛАВА 17. МАСТОЦИТОЗ, МИЕЛОИДНЫЕ И ЛИМФОИДНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ С ЭОЗИНОФИЛИЕЙ И СПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИМИ ПЕРЕСТРОЙКАМИ, МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИЕ/МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ	359	Эпидемиология	398
Мастоцитоз	359	Этиологические факторы	398
Типы мастоцитоза	360	Генетические и молекулярные аномалии	399
Кожный мастоцитоз	360	Клинические признаки и диагностика	400
Системный мастоцитоз	360	Визуализация	404
Тучноклеточный лейкоз	365	Диагностика	405
Тучноклеточная саркома	365	Лимфоплазмочитарная лимфома/макроглобулинемия Вальденстрема	410
Внекожная мастоцитома	365	Моноклональная гаммапатия неясного генеза, IgM+	412
Прогноз	366	Болезни тяжелых цепей	413
Паранеопластический пемфигус	367	Лимфома маргинальной зоны селезенки	414
Миелоидные и лимфоидные новообразования с эозинофилией и аномалиями генов PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 и PCM1-JAK2	367	Экстранодальная лимфома маргинальной зоны селезенки из лимфоидной ткани слизистой оболочки (MALT-лимфома)	414
Хронический миеломоноцитарный лейкоз	368	Нодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны	418
Атипичный хронический миелоидный лейкоз, BCR-ABL1-негативный	369	Фолликулярная лимфома	418
Миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования с кольцевидными сидеробластами и тромбоцитозом	372	Другие подтипы фолликулярных лимфом	422
Ювенильный миеломоноцитарный лейкоз	373	Лимфома из клеток мантии	423
Синдром Нуна	374	ГЛАВА 20. АГРЕССИВНЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ИЗ ЗРЕЛЫХ В-КЛЕТОК	428
Нейрофиброматоз I типа	375	Диффузная В-крупноклеточная лимфома без дополнительного уточнения	428
ГЛАВА 18. ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ И ДРУГИЕ ЛЕЙКОЗЫ ИЗ ЗРЕЛЫХ В- И Т-КЛЕТОК	376	В-крупноклеточная лимфома, богатая Т-клетками/гистиоцитами	433
Лейкозы из зрелых В-клеток	376	Первичная кожная диффузная В-крупноклеточная лимфома, тип нижних конечностей	434
		Лимфоматоидный гранулематоз	434
		Первичная В-крупноклеточная лимфома средостения (тимусная)	434
		Внутрисосудистая В-крупноклеточная лимфома	436

ALK-положительная диффузная	
В-крупноклеточная лимфома	436
Плазмобластная лимфома	438
Первичная эффузионная лимфома и другие ВГЧ-8-ассоциированные заболевания	438
Лимфома Беркитта	440
В-клеточная лимфома высокой степени злокачественности	441
ГЛАВА 21. МИЕЛОМА И РОДСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ	444
Множественная миелома (плазмоцитома)	444
<i>Плазмноклеточный лейкоз</i>	453
<i>Прогноз</i>	455
<i>Глеющая (бессимптомная) миелома</i>	455
Другие плазмноклеточные опухоли	457
<i>Солитарная плазмоцитома кости</i>	457
<i>Внекостная (экстрamedулярная) плазмоцитома</i>	458
Синдром повышенной вязкости крови	458
Другие причины М-протеина в сыворотке	458
<i>Моноклональная гаммапатия неясного генеза</i>	459
<i>Криоглобулинемия</i>	460
Амилоидоз	461
<i>Первичный (AL) амилоидоз</i>	461
<i>Локализованный AL-амилоидоз</i>	464
<i>Реактивный системный (AA) амилоидоз</i>	465
<i>Болезнь отложения легких цепей</i>	466
ГЛАВА 22. ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ИЗ Т-КЛЕТОК И НАТУРАЛЬНЫХ КЛЕТОК-КИЛЛЕРОВ	469
Новообразования из зрелых Т-клеток и натуральных клеток-киллеров	469
Т-клеточные лимфопролиферативные заболевания детского возраста, положительные в отношении вируса Эпштейна–Барр	471
<i>Хроническая активная инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр: лимфопролиферативное заболевание, подобное световой оспе</i>	471
<i>Системная ВЭБ+ Т-клеточная лимфома детского возраста</i>	472
Экстранодальная лимфома назального типа из натуральных клеток-киллеров/Т-клеток	472
Ассоциированная с энтеропатией Т-клеточная лимфома	473
Гепатоспленическая Т-клеточная лимфома	474
Первичные кожные Т-клеточные лимфомы	475
Подкожная панникулитоподобная Т-клеточная лимфома	475
Грибовидный микоз	476
<i>Фолликулотропный грибовидный микоз (ассоциированный с грибовидным микозом фолликулярный муциноз)</i>	477
<i>Педжетоидный ретикулез</i>	479
<i>Гранулематозная болезнь вялой кожи</i>	479
Синдром Сезари	479
Первичные кожные CD30+ Т-клеточные лимфопролиферативные заболевания	480
<i>Лимфоматоидный папулез</i>	481
<i>Первичная кожная анапластическая крупноклеточная лимфома</i>	481
Первичная кожная γδ Т-клеточная лимфома	481
Первичная кожная агрессивная эпидермотропная CD8+ Т-клеточная лимфома (условная категория)	482
Первичное кожное CD4+ Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание из малых/средних лимфоцитов (условная категория)	483
Периферическая Т-клеточная лимфома без дополнительного уточнения	484
Ангиоиммуобластная Т-клеточная лимфома	485
Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-положительная	487
Анапластическая крупноклеточная лимфома, ALK-отрицательная	490
ГЛАВА 23. ЛИМФОМА ХОДЖКИНА	491
Презентация и эволюция	491
Гистология	492
<i>Клетки Рид–Штернберга лимфомы Ходжкина</i>	493
Классификация лимфомы Ходжкина	494
<i>Нодулярная склерозирующая лимфома Ходжкина</i>	495
<i>Смешанно-клеточная форма лимфомы Ходжкина</i>	496
<i>Классическая лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием</i>	496
<i>Лимфома Ходжкина с лимфоидным истощением</i>	497
<i>Нодулярная лимфома Ходжкина с лимфоидным преобладанием</i>	497
Методы определения стадии	498
<i>Шкала Довиль</i>	499
Прогностические факторы	505
ГЛАВА 24. ГИСТИОЦИТОЗЫ	509
Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (гемофагоцитарный синдром)	509
Ксантогранулема	510
Болезнь Розай–Дорфмана	512
Гистиоцитарные и дендритные клеточные новообразования	514
Гистиоцитарная саркома	515
Гистиоцитоз из клеток Лангерганса	517
Саркома из клеток Лангерганса	519
Опухоль из промежуточных дендритных клеток	520
Саркома из переплетающихся дендритных клеток	520
Саркома из фолликулярных дендритных клеток	521
Опухоль из фибробластных ретикулярных клеток	523
Диссеминированная ювенильная ксантогранулема	523
Болезнь Эрдгейма–Честера	523

Новообразование из бластных плазматоидных дендритных клеток . . .	524	<i>Нарушения функции тромбоцитов . . .</i>	568
ГЛАВА 25. ТРАНСПЛАНТАЦИЯ		Наследственные заболевания	568
СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК	527	Дефекты рецепторов тромбоцитов . . .	571
Система человеческих лейкоцитарных антигенов	527	Аномалии гранул	572
<i>Номенклатура человеческих</i> <i>лейкоцитарных антигенов</i>	527	Приобретенные нарушения	573
<i>Типирование человеческих</i> <i>лейкоцитарных антигенов</i>	528	ГЛАВА 28. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ И ПРИОБРЕТЕННЫЕ	
Другие человеческие лейкоцитарные антигены	529	НАРУШЕНИЯ СВЕРТЫВАЕМОСТИ КРОВИ . . .	576
Трансплантация стволовых клеток	530	Наследственные нарушения свертываемости крови	576
<i>Немиелоаблятивные трансплантации</i> <i>(после кондиционирования пониженной</i> <i>интенсивности)</i>	535	<i>Гемофилия</i>	576
<i>Донорские лейкоциты</i>	535	Обнаружение носителей и антенатальная диагностика	584
<i>Осложнения трансплантации</i> <i>стволовых клеток</i>	536	<i>Болезнь фон Виллебранда</i>	586
<i>Реакция «трансплантат против</i> <i>хозяина»</i>	538	<i>Другие наследственные нарушения</i> <i>свертываемости крови</i>	588
<i>Посттрансплантационные</i> <i>лимфопролиферативные заболевания . . .</i>	542	Приобретенные нарушения свертываемости крови	588
ГЛАВА 26. НОРМАЛЬНЫЙ ГЕМОСТАЗ,		<i>Заболевания печени</i>	589
ВЫРАБОТКА И ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ		<i>Передозировка антикоагулянтами . . .</i>	589
ТРОМБОЦИТОВ	547	<i>Диссеминированное внутрисосудистое</i> <i>свертывание крови</i>	590
Система свертывания крови	549	<i>Приобретенный ингибитор факторов</i> <i>свертывания крови</i>	591
Регуляция свертывания крови	550	<i>Тромбоэластометрия</i> <i>и тромбоэластография</i>	593
Образование мегакариоцитов и тромбоцитов	553	ГЛАВА 29. ТРОМБОЗ И АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ	
Функции тромбоцитов и фактора фон Виллебранда	553	ТЕРАПИЯ	595
ГЛАВА 27. СОСУДИСТЫЕ И ТРОМБОЦИТАРНЫЕ		Атеротромбоз	595
НАРУШЕНИЯ СВЕРТЫВАЕМОСТИ КРОВИ . . .	559	Венозный тромбоз	596
Сосудистые нарушения свертываемости крови	559	<i>Тромбофилия</i>	597
<i>Наследственная геморрагическая</i> <i>телеангиэктазия (синдром</i> <i>Рандю–Вебера–Ослера)</i>	559	Лейденовская мутация фактора V . . .	597
<i>Синдром Элерса–Данло</i>	559	Дефицит протеина С	598
<i>Сенильная пурпура</i>	559	Дефицит протеина S	599
<i>Цинга</i>	559	Дефицит антитромбина	599
<i>Пурпура, ассоциированная</i> <i>с отложением белков</i>	562	Гипергомоцистеинемия	599
<i>Пурпура, связанная с</i> <i>иммуноопосредованным</i> <i>поражением стенок сосудов</i>	562	Гиперпротромбинемия	600
Тромбоцитарные нарушения свертываемости крови	563	Другие заболевания	600
<i>Тромбоцитопения</i>	563	Приобретенные факторы риска венозного тромбоза	600
Иммунная тромбоцитопеническая пурпура	565	Антифосфолипидный синдром	601
Медикаментозная иммунная тромбоцитопения	566	Диагностика венозного тромбоза	601
Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и гемолитико-уремический синдром	566	<i>Оценка клинической вероятности</i>	601
		Анализ на D-димер	602
		Ультразвуковое исследование и рентгеновская визуализация	602
		Диагностика легочной эмболии	604
		<i>Клиническая оценка</i>	604
		Антитромбоцитарные препараты	604
		<i>Аспирин</i>	605
		<i>Дипиридамол (персантин)</i>	605
		<i>Ингибиторы рецепторов</i> <i>аденозиндифосфата</i>	605
		<i>Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa . . .</i>	606
		<i>Простаглицлин</i>	606
		Антикоагулянтная терапия	606
		<i>Гепарин</i>	606
		<i>Варфарин</i>	607
		<i>Непрямые ингибиторы фактора Ха</i>	611
		<i>Прямые ингибиторы фактора Ха</i>	611
		<i>Прямые ингибиторы тромбина</i>	612
		Фибринолитические средства	612
		Посттромботический синдром	614

ГЛАВА 30. ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

СИСТЕМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ 616

Анемия хронических заболеваний 616

Злокачественные заболевания (помимо лейкозов, лимфом, гистиоцитарных и миелопролиферативных заболеваний) ... 617

Ревматоидный артрит и другие заболевания соединительной ткани 625

Почечная недостаточность 626

Заболевания печени 627

Гипотиреоз 628

Инфекции 629

Бактериальные инфекции 629

Вирусные инфекции 630

Токсоплазмоз 631

Паразитарные инфекции, диагностируемые в крови 631

Кала-азар (висцеральный лейшманиоз) 631

Поражение костного мозга при других инфекциях 632

Гранулематозное воспаление 632

Саркоидоз 632

Другие гранулемы 632

Остеопетроз (болезнь Альберса–

Шенберга, или мраморная болезнь) 634

Нервная анорексия 634

Цистиноз 635

Первичная оксалатурия 636

ГЛАВА 31. ПАРАЗИТАРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ 639

Малярия 639

Действие малярии на различные органы 642

Сравнительные методы диагностики малярии 643

Резистентность к противомалярийной терапии 644

Токсоплазмоз 644

Бабезиоз 644

Трипаносомоз 645

Филяриоз Бэнкрофта 646

Лоаоз 646

Бартоонеллез 647

Возвратная лихорадка 647

ГЛАВА 32. ПЕРЕЛИВАНИЕ КРОВИ 648

Эритроцитарные антигены 648

Антитела к эритроцитам 650

Система АВО 650

Резус-система 650

Определение группы крови и перекрестная проба

на совместимость крови 651

Эритроцитные компоненты крови 652

Клиническое переливание крови 652

Осложнения переливания крови 654

Инфекции 654

Вирусы 654

Прионные инфекции 655

Перегрузка железом 656

Острое трансфузионное поражение легких 656

Реакция «трансплантат против хозяина» 656

Другие компоненты крови 657

Тромбоцитарная масса 657

Лейкоциты 660

Свежезамороженная плазма 660

Производные плазмы 661

Приложение. Классификация Всемирной организации здравоохранения лимфоидных и миелоидных новообразований (2016) 662

Предметный указатель 666

Задача первой главы заключается в предоставлении первоначальной информации, охватывающей наше понимание об основных клеточных и молекулярных процессах клетки, что позволит составить научное представление о гематологических заболеваниях.

КОМПАРТМЕНТАЛИЗАЦИЯ КЛЕТКИ

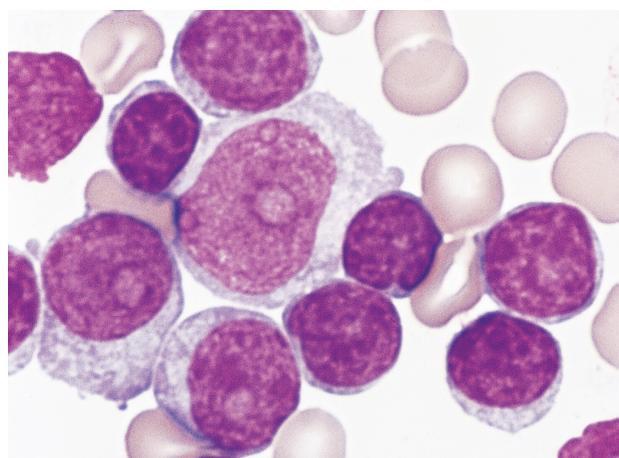
Как показано на рис. 1.1, главным эволюционным достижением была компартментализация клеток. Клетка ограничена комплексом клеточной мембраны, позволяющим регулировать поступление молекул в клетку и выход из нее. В цитоплазме ряд различных органелл выполняет ключевые функции. Например, описанные ниже в этой главе митохондрии имеют решающее значение для выработки аденозинтрифосфата (АТФ) и биосинтеза гема. Белки транслируются из аминокислот и подвергаются посттрансляционной модификации в комплексе Гольджи и гранулярном эндоплазматическом ретикулуме. В зависимости от типа клетки в цитоплазме есть специализированные структуры, которые позволяют клетке играть ее специфическую роль.

ЯДРО

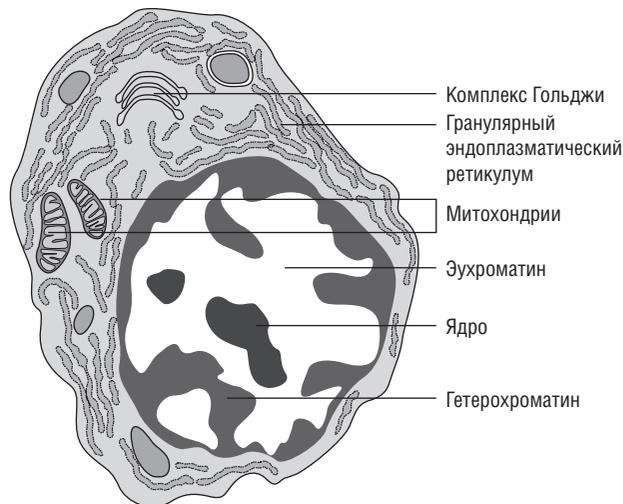
Если мы сосредоточимся на ядре, то станет ясно, что оно также ограничено специализированной ядерной оболочкой и мембраной (рис. 1.2). Вход в ядро и выход из него регулируются ядерными порами. Внутри ядра дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) плотно упакована с помощью белков, и комплекс ДНК-белок называется хроматином. При исследовании с помощью светового и электронного микроскопов хроматин выглядит по-разному. Когда ДНК плотно упакована (и гены, вероятно, не экспрессируются), он называется гетерохроматином. Под световым/электронным микроскопом он выглядит темнее. Когда ДНК упакована менее плотно, он называется эухроматином и выглядит светлее. В некоторых клетках другой видимой структурой ядра является ядрышко, в котором транскрибируются рибосомальные гены и происходит сборка рибосом (что будет рассмотрено ниже).

В ядре ДНК распределена среди 22 пар аутосомных хромосом (пронумерованных по размеру от 1 до 22) и двух половых хромосом (рис. 1.3, а). Когда клетки находятся в метафазе клеточного цикла,

хромосомы уплотняются и могут быть визуализированы с помощью метода, называемого карิโอ-типированием. Хромосомы делятся на два плеча: короткое плечо, обозначенное буквой р, и длинное, обозначенное буквой q. Участок соединения хромосом называется центромерой. Дополнительно каждая хромосома подразделяется на светлые и темные



а



б

Рис. 1.1. Микрофотография, показывающая морфологию многих клеток с четко выраженными ядрышками, в данном случае В-клеток (а). Схематическое представление внутриклеточного состава, визуализированного с помощью электронной микроскопии (б). Ядро состоит из эухроматина, который менее конденсирован, более светлый и более транскрипционно активен, и гетерохроматина, который более конденсирован, темнее и транскрипционно менее активен. В цитоплазме показаны внутриклеточные органеллы, в том числе митохондрии, гранулярный эндоплазматический ретикулум и комплекс Гольджи. Функции этих органелл рассматриваются ниже (с разрешения профессора J.V. Melo)

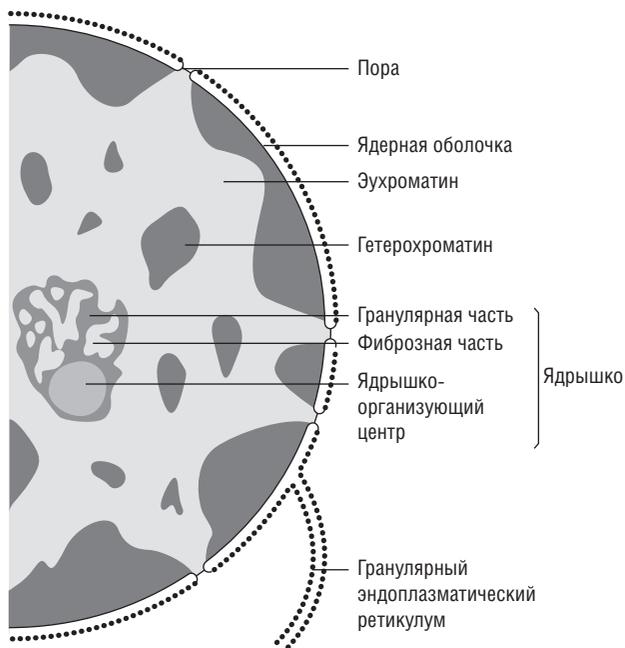


Рис. 1.2. Схематическое представление участка ядра. Ядро является высококомпартиментализованным и содержит специализированные структуры. Оно состоит из гранулярной части, фиброзной части и ядрышкоорганизующего центра и вырабатывает транспортную рибонуклеиновую кислоту. Ядро ограничено ядерной оболочкой, выстланной гранулярным эндоплазматическим ретикулумом. Вход в ядро и выход из него контролируют ядерные поры

полосы (в зависимости от того, как они окрашиваются красителем Гимза) (рис. 1.3, б). Когда клетки не находятся в метафазе, хромосомы более свободно распределяются по ядру. Самые последние данные свидетельствуют о том, что хромосомы и в ядре занимают ограниченные территории (хромосомные территории) (рис. 1.3, в). Эти территории необязательно являются замкнутыми и могут быть общими для нескольких хромосом. Однако все еще остаются невыясненными множество аспектов, касающихся того, как организованы хромосомы. Например, что ограничивает хромосомы территориями и как территории влияют на регуляцию активности генов? Последние работы указывают на то, что на хромосомных территориях хроматин находится в топологически ассоциированных доменах (ТАД) и что активно экспрессируемые гены одной хромосомы и даже, возможно, из разных хромосом могут соединяться в специализированных структурах, где из генов образуется (транскрибируется) рибонуклеиновая кислота (РНК). Этот процесс называется транскрипцией, а специализированные структуры именуется транскрипционными фабриками (см. ниже).

Секвенирование генома человека стало эпохальным событием в биологии. Оно позволило каталогизировать все гены человека, сгруппированные вдоль хромосом (табл. 1.1). Гены делятся на гены, кодирующие белки (их примерно 21 тыс.),

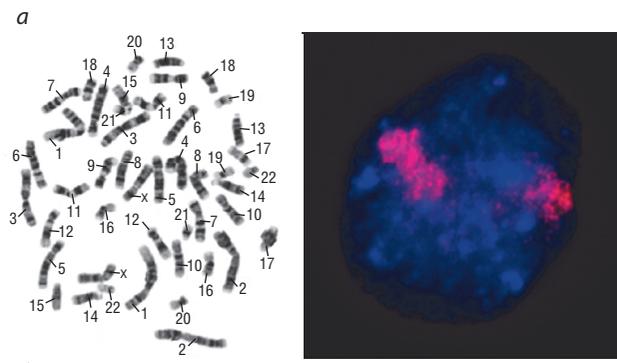
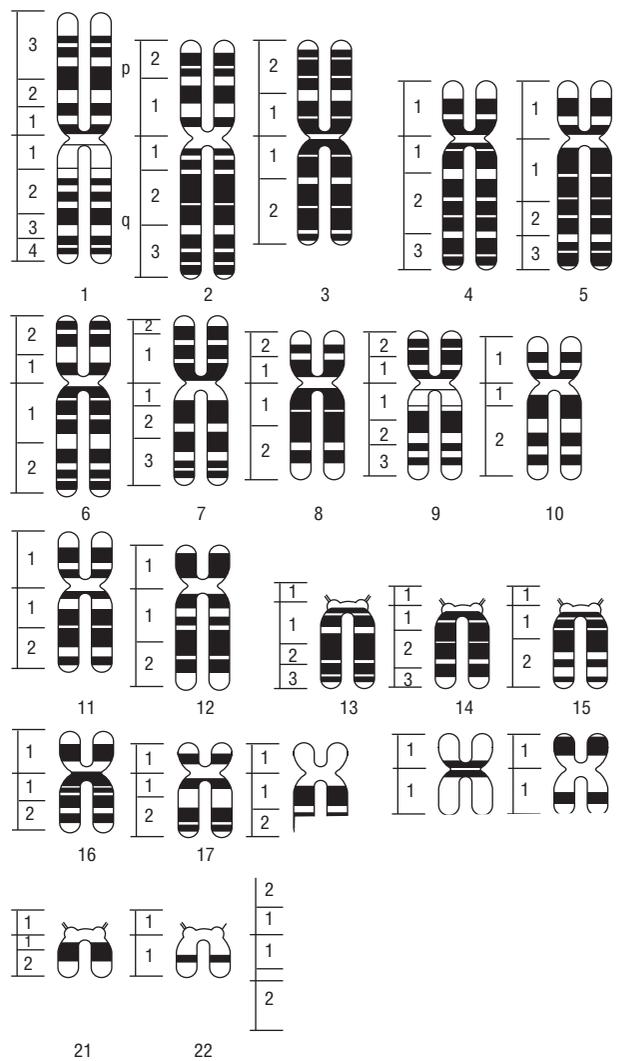


Рис. 1.3. В ядре клеток человека ДНК организована в 46 хромосом. Есть по две копии хромосом 1–22 и две половые хромосомы (XX или XY). Каждая хромосома делится на короткое плечо (p) и длинное плечо (q), а затем подразделяется на цифровые подсекции. Например, короткое плечо хромосомы 1 (1p) имеет три подсекции, а длинное плечо (1q) — четыре подсекции (а). Макроскопическое подразделение хромосомы можно визуализировать с помощью окрашивания по Гимза хромосом, которые подвергнуты краткому протеолитическому расщеплению (б — с разрешения профессора Н. Lodish). В интерфазе хромосомы ядра занимают дискретные территории. На рисунке показана территория, занятая хромосомой 11 (красный цвет) в первичном эритробласте (в — с разрешения Jo Green and Dr. Veronica Buckle)

гены, которые кодируют различные типы РНК (например, рибосомальную РНК, микроРНК, низкомолекулярную ядерную РНК), и фрагменты РНК, которые не транслируются в функциональный белок или РНК (псевдогены). Геном также определяет последовательность других видов РНК, которые не вырабатывают белки, а регулируют либо транскрипцию, либо продукцию белков из РНК (процесс, называемый трансляцией). Эти РНК-последовательности включают микроРНК, длинные и короткие некодирующие РНК. Есть также последовательности, предназначенные для регуляции транскрипции отдельных генов и банков генов; они называются промоторами и энхансерами. Это первичное описание нашего набора генов. Характеризация генома человека продолжает совершенствоваться по мере того,

Таблица 1.1. Все гены и открытые рамки считывания генома человека были охарактеризованы с помощью секвенирования генома человека. В таблице приведены размеры каждой хромосомы (в мегабазах) и количество генов и псевдогенов в каждой хромосоме

Номер хромосомы	Размер (мегабаз)	Гены	Псевдогены
1	248,96	5078	1372
2	242,19	3862	1166
3	198,3	2971	887
4	190,22	2441	799
5	181,54	2578	766
6	170,81	3000	876
7	159,35	2774	896
8	145,14	2152	661
9	138,4	2262	702
10	133,8	2174	631
11	135,09	2920	835
12	133,28	2521	680
13	114,36	1381	477
14	107,04	2055	583
15	101,99	1814	555
16	90,34	1920	451
17	83,26	2432	541
18	80,37	988	295
19	58,62	2481	514
20	64,44	1349	329
21	46,71	756	202
22	50,82	1172	348
X	156,04	2158	859
Y	57,23	577	395
MT	0,016569	37	–

как мы больше понимаем, как организуются гены и как контролируется транскрипционная экспрессия и трансляция белков.

Сами гены состоят из ДНК, которая образована четырьмя нуклеотидами. Каждый нуклеотид состоит из фосфатной группы, соединенной посредством фосфоэфирной связи с молекулой пентозного сахара (рибозы), в которой отсутствует гидроксильная группа (то есть она является дезоксирибозой) и которая затем прикрепляется к одному из четырех гетероциклических углерод- и азотсодержащих органических колец: аденозину (А), цитозину (С), гуанину (G) и тимидину (Т). С и Т называются пиридинами, А и G – пуринами. Затем они посредством фосфоэфирных связей соединяются друг с другом, образуя полинуклеотиды. Как верно предположили Джеймс Уотсон и Фрэнсис Крик, они организованы в две связанные друг с другом антипараллельные полинуклеотидные цепи, которые имеют 5'–3'-направление и образуют двойную спираль. Цепи удерживаются вместе за счет спаривания оснований между двумя цепями, так что каждый А спарен с Т посредством двух водородных связей, а каждый С – с G посредством трех водородных связей. Гидрофобные и ван-дер-ваальсовы взаимодействия в сочетании с тысячами водородных связей придают двойным спиральям значительную стабильность. В распространенной В-форме спираль является правовращающейся и делает полный оборот каждые 3,4 нм (примерно 10 пар оснований) (рис. 1.4, а, б). Пространство между цепями образует большую и малую бороздки. При низкой влажности ДНК может принять более компактную форму с 11 парами оснований на оборот спирали (А-форма) (рис. 1.4, в). Наконец, короткие фрагменты ДНК, состоящие из альтернативных пуринов и пиримидинов, могут образовать альтернативно сложенную Z-структуру.

ТРАНСКРИПЦИЯ ГЕНОВ И ТРАНСЛЯЦИЯ ИНФОРМАЦИОННОЙ РИБОНУКЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ: ПРОДУЦИРОВАНИЕ И МАРШРУТ ИНФОРМАЦИОННОЙ РИБОНУКЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Копия ДНК генов транскрибируется в РНК в ядре. РНК подвергается процессингу и транспортируется в цитоплазму. Затем в цитоплазме транслируется РНК, соответствующая генам белков. Неудивительно, что эти процессы очень сложные и дают клетке возможность точно регулировать набор вырабатываемых белков, но они также подвержены ошибкам, которые приводят к заболеваниям.

Гены транскрибируются одной из трех различных РНК-полимераз (Pol I, II и III). РНК Pol II

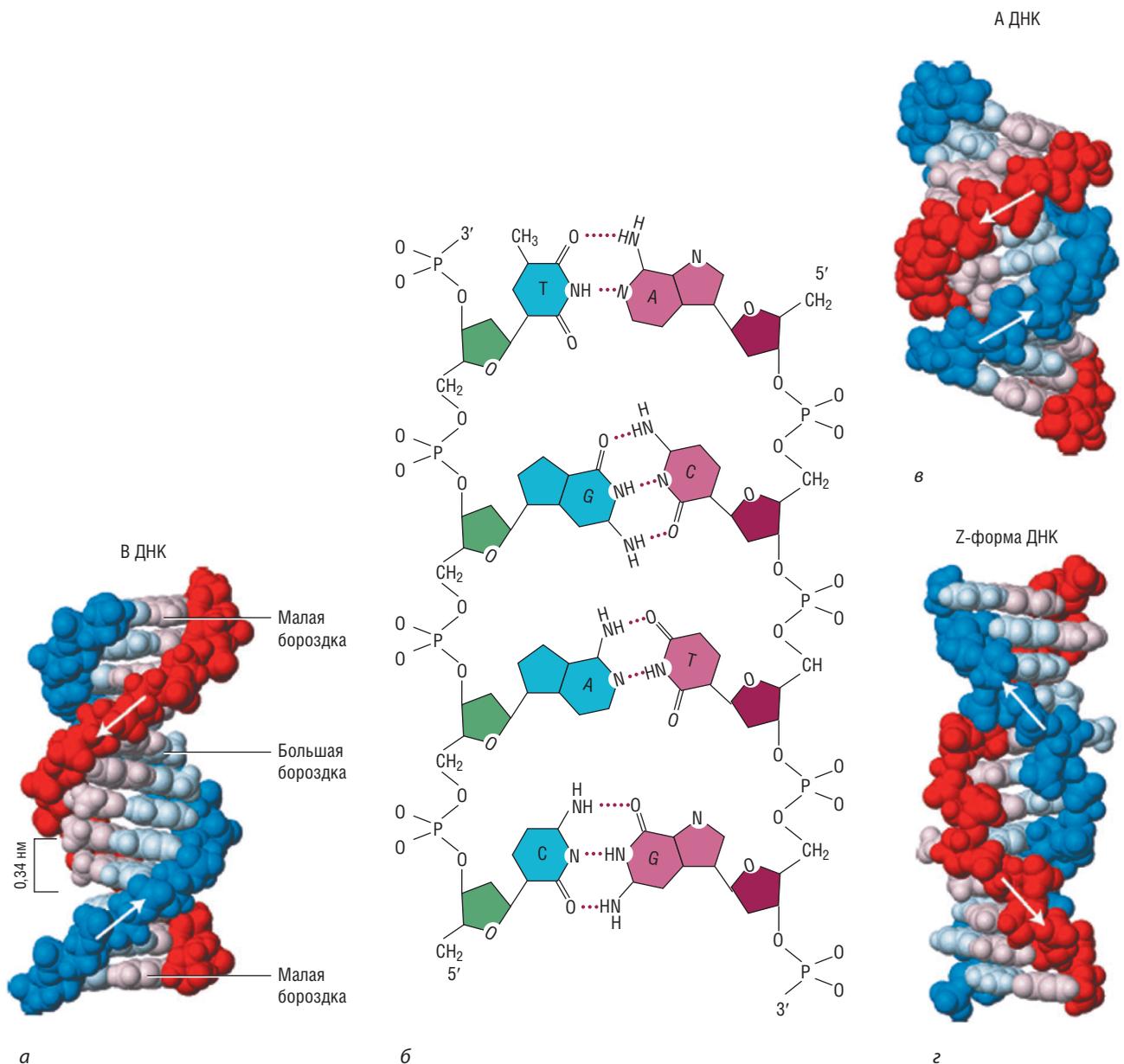


Рис. 1.4. Модели различных структур, принимаемых дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК): *а* — пространственная модель В-формы ДНК; это распространенная форма ДНК с оборотом спирали на каждые 10 пар оснований, видны большая и малая бороздки; *б* — шаростержневая модель показывает, что ДНК состоит из сахарофосфатного остова с основаниями («А», «С», «G» и «Т»), обращенными внутрь (синие и светло-коричневые); *в* — более компактная А-форма ДНК с 11 парами оснований на оборот спирали; *г* — Z-форма ДНК — это левозакрученная спираль (с разрешения профессора Н. Lodish)

транскрибирует большинство генов, кодирующих белки. Остальные гены транскрибируются РНК Pol I и Pol III. К ним относятся гены, кодирующие рибосомальные РНК (образуют рибосомы; см. ниже), низкомолекулярные ядерные РНК (участвующие в процессинге РНК в ходе процесса, называемого сплайсингом; см. ниже) и некоторые транспортные РНК (участвующие в трансляции белков; см. ниже). Гены, транскрибированные полимеразы Pol I и Pol II, не будут далее подробно рассматриваться в этой книге. Однако важно запомнить, что в обычно быстро растущих клетках млекопитающих примерно 80% всех РНК составляют рибосомальные РНК, а приблизительно 15% — транспортные РНК.

Когда РНК транскрибируется, говорят, что ген «экспрессируется». Транскрипция каждого гена начинается в 5'-конце гена на сайте старта транскрипции (ССТ) (рис. 1.5). У любого гена ССТ могут быть представлены одним нуклеотидом или несколькими соседними нуклеотидами. 5'-конец последовательности ДНК гена помогает регулировать транскрипцию и называется промотором. Эта последовательность действует совместно с другими последовательностями (называемыми регуляторными последовательностями или *цис*-элементами; см. ниже), обеспечивая точный контроль количества продуцируемой информационной РНК (иРНК). В главе 9 описаны

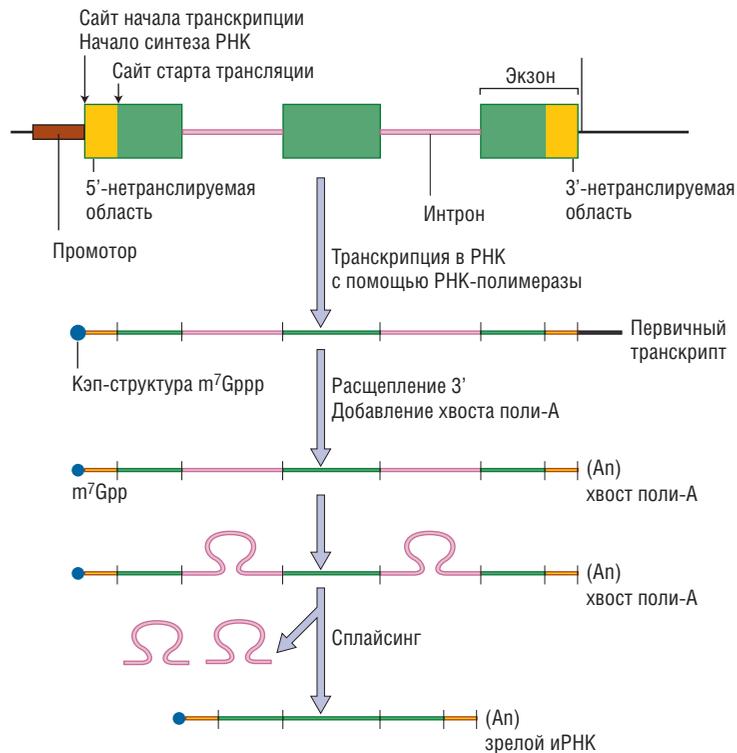


Рис. 1.5. Большинство генов, кодирующих белки, вначале транскрибируются в зрелую информационную РНК (иРНК) посредством множества этапов. Вверху: гены делятся на экзоны (показаны в виде прямоугольников), разделенные интронами (показаны в виде розовых линий). Транскрибируемому участку предшествует промоторная область (коричневый прямоугольник), которая помогает регулировать время и скорость транскрипции. Сайт инициации транскрипции обозначает начало транскрипции. Начало и конец транскрибируемых участков обычно не транслируются в белок и называются 5'- и 3'-нетранслируемыми областями (UTRs) (изображены в виде желтых прямоугольников). Транслируемые области показаны в виде зеленых прямоугольников. Целиком ген из сайта старта транскрипции транскрибируется РНК-полимеразой, образуя первичный транскрипт. У него есть специализированная кэп-структура на 5'-конце для защиты транскрипта от деградации. Затем 3'-конец транскрипта расщепляется, и к 3'-концу транскрипта добавляется хвост остатков нуклеотида А (называемый хвостом поли-А, An) (для защиты конца от деградации). Затем интроны выпетливаются (подробности приведены ниже) и сплайсируются наружу, образуя фрагмент иРНК

регуляторные последовательности, участвующие в экспрессии генов глобина.

Тело гена сегментировано на экзоны, разделенные вставочными последовательностями (интронами). Последовательности экзонов делятся на кодирующие белки и не кодирующие последовательности. РНК-полимераза Pol II образует копию РНК всего гена (первичный транскрипт). Затем этот вид РНК подвергается процессингу в ядре. По мере образования растущего элонгированного первичного транскрипта к 5'-концу добавляется 5'-7-метилгуаниновый кэп для защиты РНК от ферментативного расщепления. Кроме того, когда из РНК-полимеразы Pol II возникает растущий транскрипт РНК [гетерогенная РНК (гРНК)], он помещается в оболочку из большого набора ядерных белков в структурах, называемых гетерогенными рибонуклеарными частицами (hnRNPs). Белки, ассоциированные с hnRNP, важны для транспорта разновидностей РНК и, возможно, содействуют процессингу РНК. Как только образуется первичный транскрипт, 3'-конец транскрипта распознается белковым комплексом, включающим фермент

под названием «эндонуклеаза», который расщепляет РНК-транскрипт с образованием 3'-конца РНК. Затем это позволяет ферменту полиаденилат-полимеразе прикрепить гомополимерные нити А-остатков к 3'-концу транскрипта, называемому поли-А-хвостом. Все больше новейших данных указывает на то, что процессы инициации транскрипции, элонгации посредством РНК-полимеразы II и процессинг 3'-конца могут быть корегулированными.

Затем интроны сплайсируются (сращиваются) наружу с образованием зрелого вида иРНК (упрощенный вариант этого процесса представлен на рис. 1.6). Сплайсинг — это сложный процесс, включающий большое количество этапов, катализируемых комплексом сплайсинга (или сплайсосомой), который содержит низкомолекулярные ядерные РНК (няРНК) и белки и продуцирует малые ядерные рибонуклеарные частицы (snRNPs). По имеющимся данным, в сплайсинге участвуют более 100 белков. В первом приближении этот процесс, вероятно, столь же сложный, что и регуляция инициации транскрипции, и трансляция. Одной из причин того, почему клетки прилагают столько усилий для

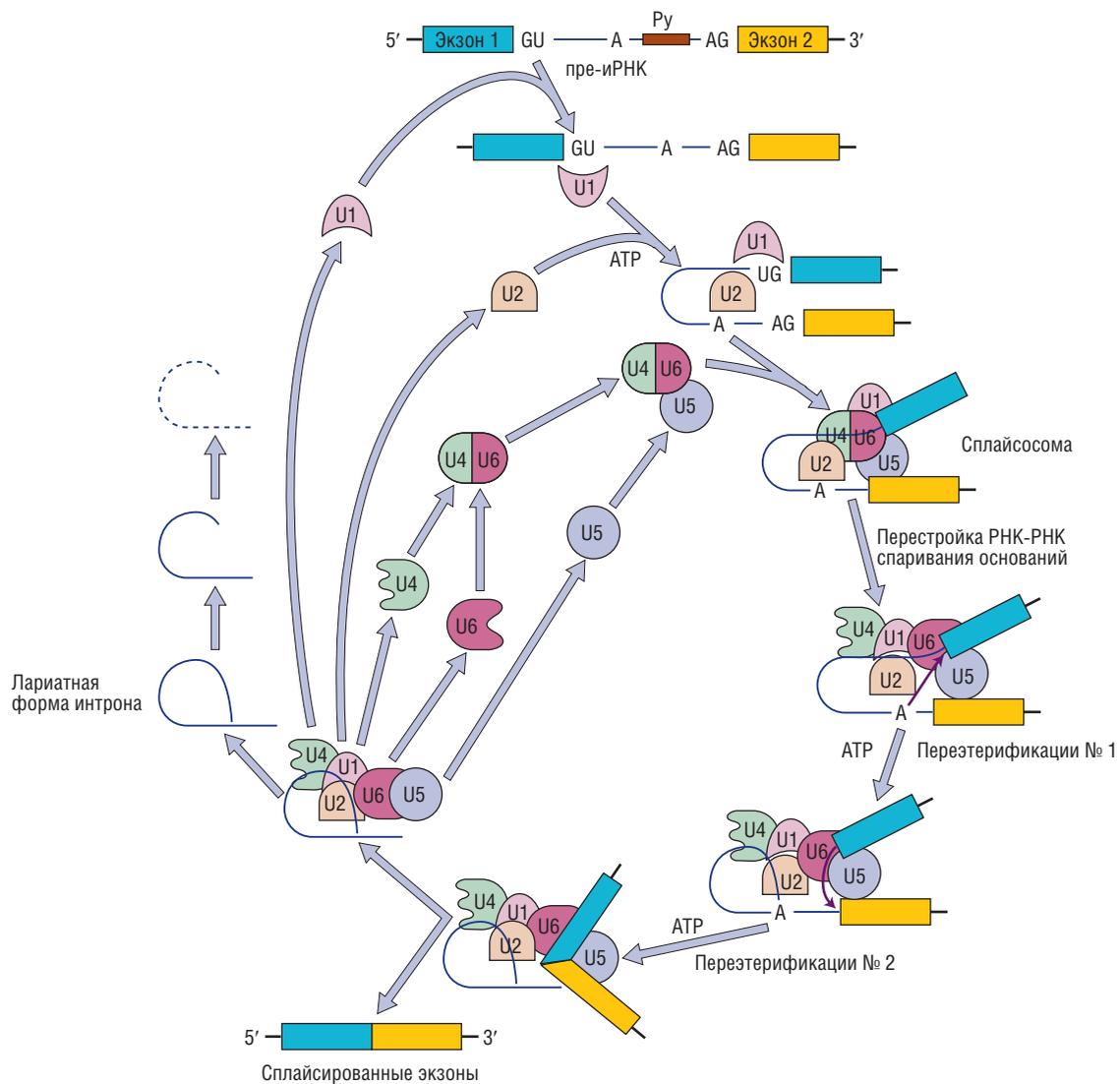


Рис. 1.6. Подробности сплайсинга интронов наружу, координируемого малыми ядерными рибонуклеарными белковыми частицами (snRNPs) U1, U2 и U4–U6. snRNPs U1 и U2 связываются с не подвергшимся сплайсингу транскриптом в упорядоченной последовательности в специфических нуклеотидах (GU) на 5'-конце границы интрон–экзон и пиримидинового тракта (Py) вблизи нуклеотида А, называемого точкой разветвления. Затем происходит сборка U4–U6, катализирующих АТФ-зависимую перестройку структуры спаривания оснований РНК. Затем snRNPs катализируют две реакции перезетерификации, которые дают эксонам возможность соединиться. Промежуточный интрон образует лариатную (петлевую) структуру, которая подвергается деградации. snRNPs используются повторно. При миелоидных злокачественных новообразованиях регулярно обнаруживают мутации в генах, контролирующих сплайсинг (главы 13 и 15)

сплайсинга, является то, что он позволяет клеткам генерировать множество различных видов иРНК из одного гена, что способствует биологической сложности, которую организм может достичь из ограниченного набора генов. Однако в генах, кодирующих белки, контролирующих сплайсинг, могут происходить мутации, и мутантные белки могут вызвать aberrantный сплайсинг, что приводит к развитию гематологических заболеваний. Один из важных аспектов сплайсинга: два нуклеотида, которые лежат в интроне и маркируют границу экзон–интрон, почти всегда являются инвариантными (см. рис. 1.6). Таким образом, 5'-конец интрона обычно маркируют динуклеотидом «GU», а 3'-конец имеет маркировку «AG».

Подобно нЯРНК, иРНК инкапсулирована белками-шаперонами, образуя информационные рибонуклеарные частицы (mRNPs), которые экспортируются из ядра через водонепроницаемый двойной фосфолипидный слой, ядерную оболочку, покрытую белками и порами (рис. 1.7, 1.8). Ядерный поровый комплекс (ЯПК) — это крупная структура (~125 млн Да), примерно в 30 раз превышающая размер рибосомы. Она составлена из множества копий большого количества (~100) белков. Имеет структуру кольцевой корзины. Кольцо обращено в ядро, а филаменты образуют корзинку. Затем структура погружается в ядерную оболочку. Информационные рибонуклеарные частицы через ЯПК транспортируются в цитоплазму

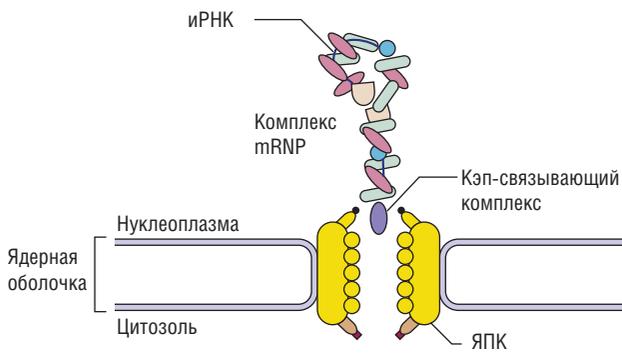


Рис. 1.7. Образующиеся первичные транскрипты и иРНК связываются с ядерными белками, образуя гетерогенные рибонуклеарные белковые частицы (hnRNPs). Некоторые из этих hnRNPs помогают транспортировать иРНК из ядра. 5'-конец комплекса иРНК–hnRNP (mRNP) связывается с кэп-связывающим комплексом (СВС), который экспортируется через специализированный ядерный поровый комплекс (ЯПК). Некоторые из hnRNPs остаются в ядре и используются повторно. Затем иРНК взаимодействует с mRNP-связывающими белками, которые сопровождают mRNP в рибосомы для трансляции. Экспорт mRNP — это активный, контролируемый и координированный процесс

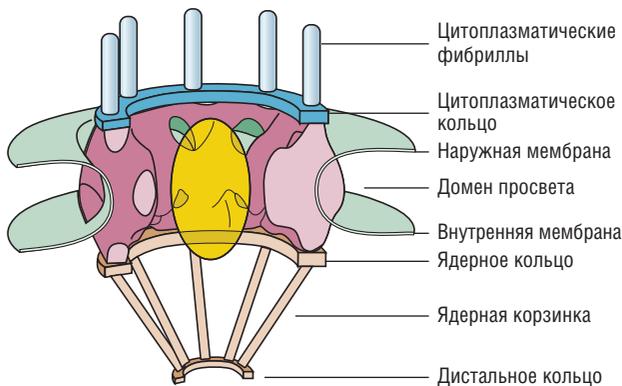


Рис. 1.8. Подробное схематическое изображение ядерного порового комплекса эукариот. Это высокоупорядоченная структура, которая погружена в мембраны ядра и цитозоля

посредством ГТФ-зависимого процесса. Этому способствует подгруппа белков рибонуклеопротеинов, которые содержат аминокислотные последовательности, выполняющие функцию сигналов ядерного экспорта (NES). Аналогично, белки, образуемые в цитозоле, должны быть импортированы в ядро через ЯПК. Такие белки часто, но не всегда имеют последовательности клеточных сигналов ядерной локализации (NLS).

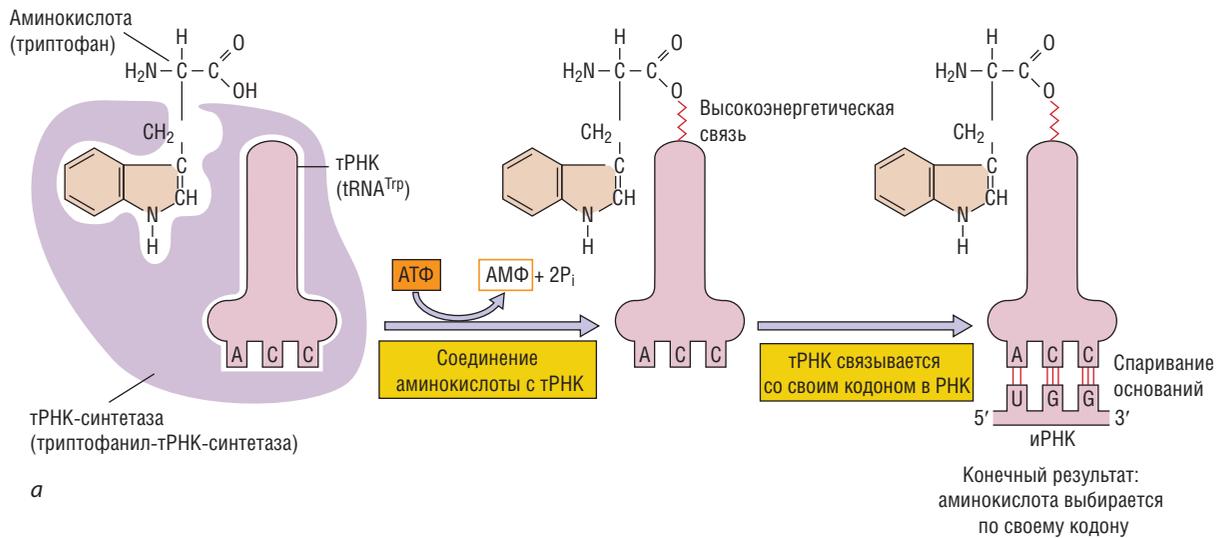
В цитоплазме иРНК покрывается цитозольными белками. Стабильность иРНК варьирует и может регулироваться. Это может помочь определить количество иРНК, доступной для синтеза белков.

Так же как и для выработки ДНК и иРНК необходимы большие макромолекулярные механизмы, белки транслируются из иРНК в большой

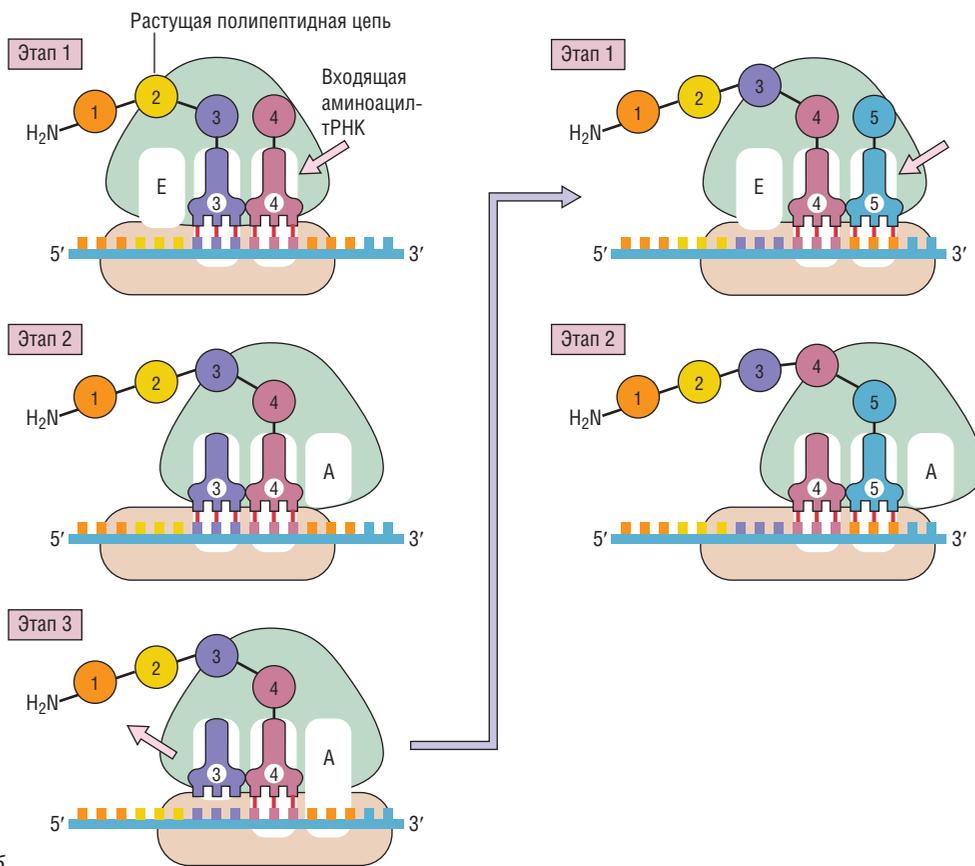
структуре, называемой рибосомой. Подробности трансляции проиллюстрированы на рис. 1.9. Большие и малые рибосомальные субъединицы при поддержке специфических белков инициации трансляции (факторов) определяют локализацию сайта старта трансляции, который обычно является первым кодоном (три нуклеотида РНК) аминокислоты метионина в АТФ- и ГТФ-зависимом процессе. Поскольку кодоны состоят из триплетов нуклеотидов иРНК, существуют три разные рамки считывания, или способа, посредством которых триплеты иРНК могут считываться рибосомой.

Выбор рамки определяется позицией иницирующего кодона. Будучи привлеченной, рибосома перемещается вдоль иРНК и последовательно добавляет аминокислоты к растущей пептидной цепи посредством распознавания последовательных триплетов нуклеотидов (кодонов) иРНК (рис. 1.9, б). Добавляемая к пептиду аминокислота определяется по выбранному кодону РНК и, как показано на рис. 1.10, есть код того, как разные кодоны РНК устанавливают конкретные аминокислоты. Следует отметить, что некоторые кодоны РНК устанавливают стоп-сигналы (а также сигналы старта; см. выше), которые вызывают прекращение роста пептидной цепи. В клетках эукариот (то есть организмов, клетки которых имеют внутренние компартменты, например клетки млекопитающих) обычно привлекается множество рибосом, которые одновременно транслируют одну иРНК, образуя кольцевую полисому для повышения эффективности трансляции белков. Поскольку рибосомы заканчивают трансляцию на 3'-конце, субъединицы быстро собираются вновь для повторной инициации синтеза на 5'-конце иРНК.

Образующиеся полипептидные цепи должны быть соответствующим образом сложены, а аминокислоты — модифицированы, а затем либо направлены в соответствующие клеточные компартменты, либо маркированы для экспорта. Белки со специфической последовательностью сигналов направляют рибосому в эндоплазматический ретикулум, где завершается синтез белков, а пептиды направляются в комплекс Гольджи и сортируются для различного предназначения (секреторный путь) (рис. 1.11, 1.12). В других случаях белки завершают синтез в цитозольных рибосомах и направляются в другие компартменты (ядро, митохондрии, пероксисому). Транспорт белков зависит от сигнальных последовательностей (например, от клеточного сигнала ядерной локализации) и от взаимодействия со специфическими рецепторными/транспортными белками.



а



б

Рис. 1.9. Информационная РНК транслируется в белки: *а* — иРНК, состыковавшиеся с рибосомой, взаимодействуют с транспортными РНК (тРНК), которые связывают аминокислоты; разные аминокислоты связывают специфические молекулы тРНК; здесь аминокислота триптофан соединяется со специфической триптофан-тРНК с помощью адаптерной аминоксил-тРНК-синтетазы в ходе АТФ-зависимой реакции, затем происходит спаривание оснований триплетной нуклеотидной последовательности РНК «АСС» триптофан-тРНК (последовательность антикодона) с триплетной нуклеотидной последовательностью РНК «UGG» иРНК (кодон); таким образом, аминокислота выбирается посредством специфического распознавания кодон–антикодон; *б* — для образования в рибосоме удлиняющегося полипептида белка из иРНК последовательно добавляются аминокислоты по мере того, как специфические тРНК рекрутируются, посредством спаривания оснований кодона–антикодона. На рисунке на этапе 1 с левой стороны уже добавлены аминокислоты 1, 2 и 3. Аминокислота стыкуется (посредством специфической тРНК) рядом с аминокислотой 3. На этапе 2 аминокислота 4 связывается с аминокислотой 3, и для причаливания следующей тРНК доступна новая позиция стыковки тРНК (А). На этапе 3 иРНК проталкивается и располагается напротив позиции А, внося аминокислоту 3 и вынося из рибосомы освободившуюся тРНК. Затем эти этапы повторяются с правой стороны, чтобы обеспечить стыковку тРНК, приносящей аминокислоту 5, которая добавляется к растущей полипептидной цепи. АТФ — аденозинтрифосфат; АМФ — аденозинмонофосфат