

# **Множественный аллелизм. Группы крови, резус-фактор.**



# ***План занятия.***

1. Закономерности наследования множественных аллелей.
2. Группы крови. Наследование групп крови АВО.
3. Наследование резус-фактора.
4. Решение задач.

# 1. Закономерности наследования множественных аллелей.



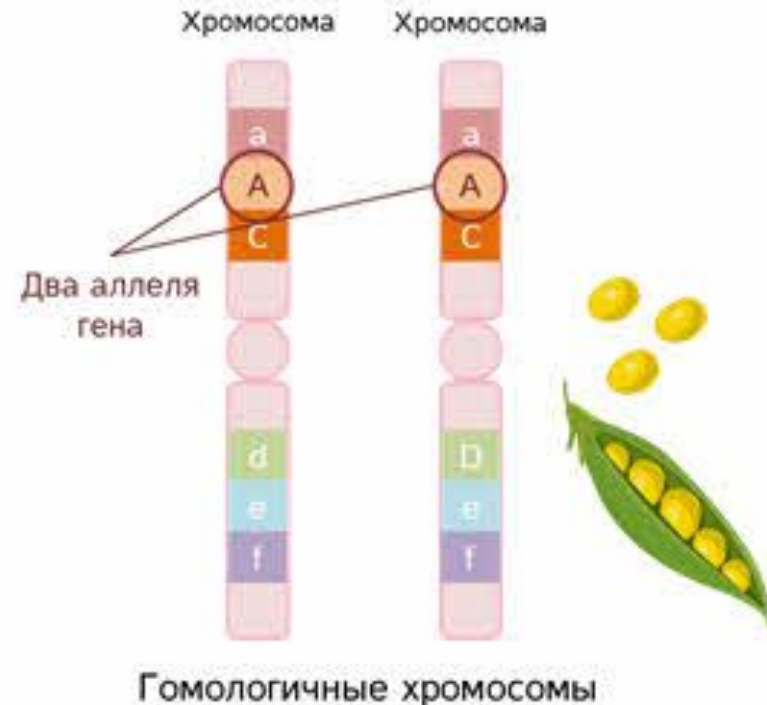
A- свободная мочка уха  
a — сросшаяся мочка уха



12 мутантных генов,  
отвечающих за цвет глаз

**Мно́жественный аллели́зм** — это существование в популяции более двух аллелей данного гена. Возникает в результате многократного мутирования одного и того же гена.

**Аллельные гены**, или аллели — гены, определяющие развитие одной пары альтернативных признаков, расположены в одинаковых локусах двух гомологичных хромосом.



## Множественный аллелизм у дрозофил.

Серия аллельных генов по окраске  
глаз у дрозофилы

white — $w$ — белый	Apricot- $w^a$ - абрикосовый
ecru — $w^{ec}$ — цвета сурового полотна	cherry — $w^c$ — вишневый
tinged — $w^t$ — светло- желтый	blood — $w^b$ — кровавый
ivory — $w^i$ — цвета слоновой кости	coral — $w^{co}$ — коралловый
buff — $w^{bf}$ — рыжий	wine — $w^w$ — винный
eosin — $w^e$ — эозиновый	mottled — $w^m$ — пятнистый



**W** — ген дикого типа. Он доминантен по отношению к любому другому члену серии. Если же в генотипе представлены два мутантных аллеля, то такие особи носят название компаундов. Для них характерно промежуточное состояние признака. Например, у гетерозигот по генам white и apricot окраска глаз желтая.

# Закономерности множественного аллелизма:

1. Каждый ген может иметь большое число аллелей



2. Любой аллель может возникнуть в результате прямой и обратной мутации любого члена серии множественных аллелей или от аллеля дикого типа;



3. В диплоидном организме могут одновременно находиться два любых аллеля из серии множественных аллелей;

### Аллели гена окраски **C** у кроликов



$C > c^{ch}, c^h, c$   
 $c^h > c$   
 $c^{ch} \geq c^h, c$   
неполное домин.

Серый (дикий тип)  $C_-$  Шиншилла  $c^{ch}c^{ch}$



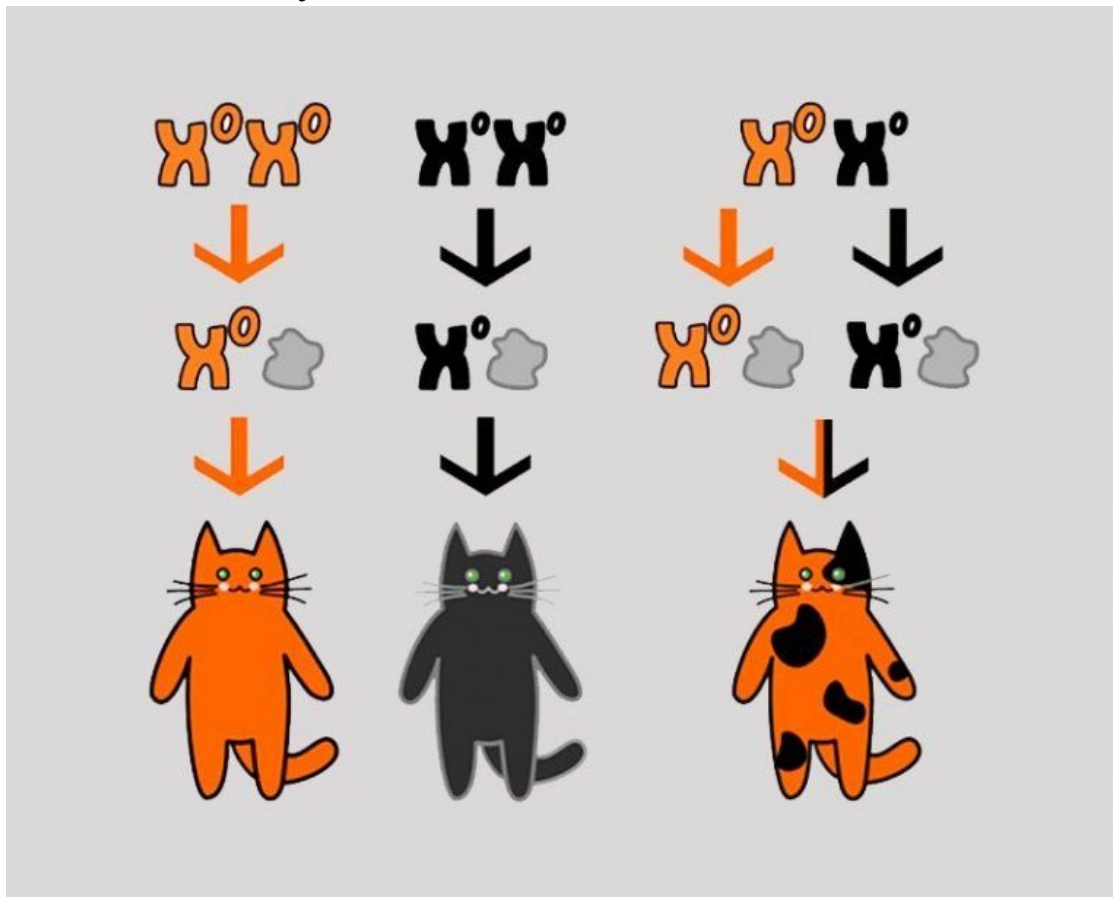
Светло-серый  
 $c^{ch}c^{ch}$   $c^{ch}c$

Гималайский  
 $c^hc$   $c^hc^h$

Альбинос  
 $cc$



4. Аллели находятся в сложных доминантно-рецессивных отношениях между собой: один и тот же аллель может быть доминантным по отношению к одному аллелю и рецессивным по отношению к другому, а между иными аллелями доминирование может отсутствовать, и наблюдается кодоминирование и др.;



5. Члены серии множественных аллелей наследуются так же, как и пара аллелей, т. е. наследование подчиняется менделевским закономерностям (кроме кодоминирования);

## Законы Менделя

**первый закон менделя**

$BB \times bb$



$F_1: Bb$

$Bb \quad Bb \quad Bb \quad Bb$

**третий закон менделя**

$BBLL \times bbll$



$F_1: BbLl$

**второй закон менделя**

сперматозоиды

	$B$	$b$
яйцеклетки	$B$	$b$
	$BB$	$Bb$
	$Bb$	$bb$



**третий закон менделя**

сперматозоиды

	$BL$	$Bl$	$bL$	$bl$
$BL$	$BBLL$	$BbLl$	$BbLl$	$BbLl$
$Bl$	$BbLl$	$Bbll$	$BbLl$	$Bbll$
$bL$	$BbLl$	$BbLl$	$bbLl$	$bbLl$
$bl$	$BbLl$	$Bbll$	$bbLl$	$bbll$

$F_2: 9 : 3 : 3 : 1$



6. Разные сочетания аллелей в генотипе обуславливают различные фенотипические проявления одного и того же признака;



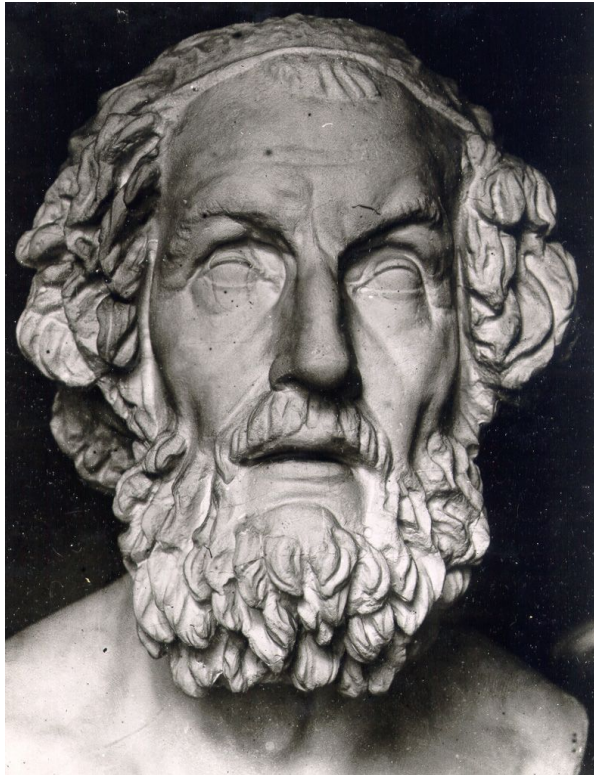
# 7. Серии аллелей увеличивают комбинативную изменчивость.



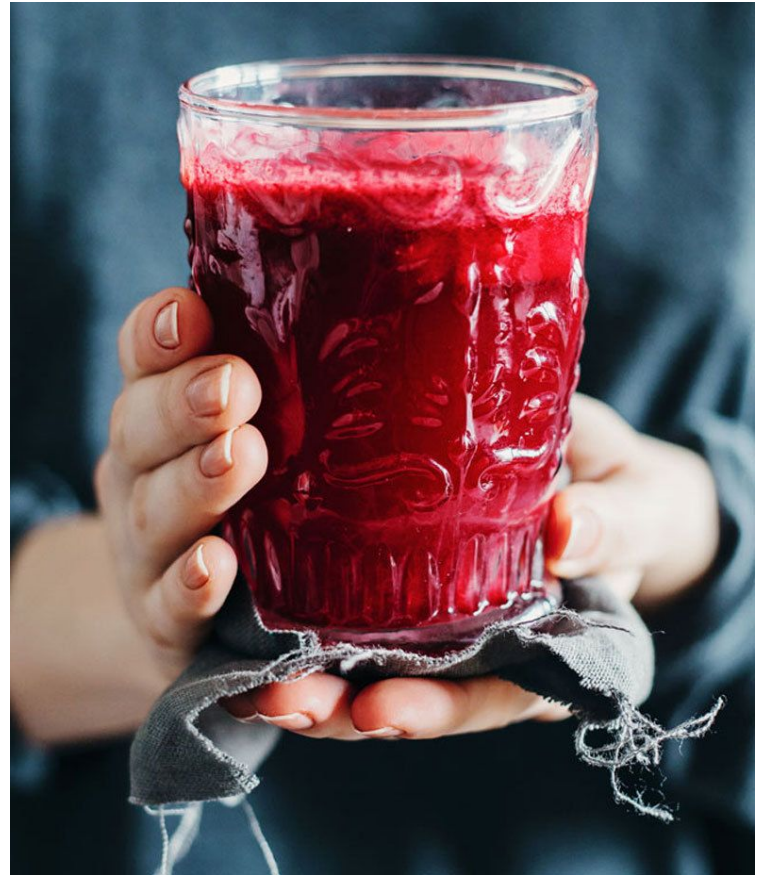
## 2. Группы крови. Наследование групп крови системы АВО.



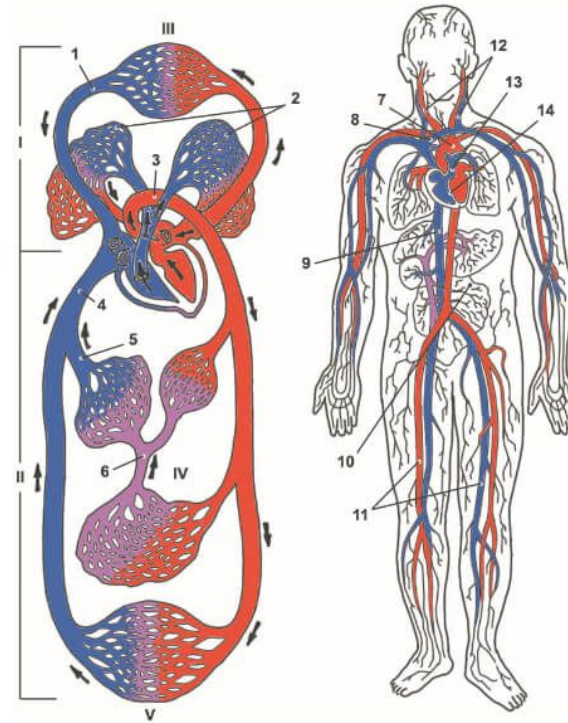
Впервые использование крови в лечебных целях описывается в произведениях греческого поэта Гомера (VIII век до н. э) и в трудах греческого учёного и философа Пифагора (VI век до н. э).



Гомер (VIII век до н. э)



1628 г. - Уильям Гарвей, система кровообращения, основные принципы движения крови в организме.



1667 г . Жан-Батист Дени, первое переливание крови 15-летнему мальчику.



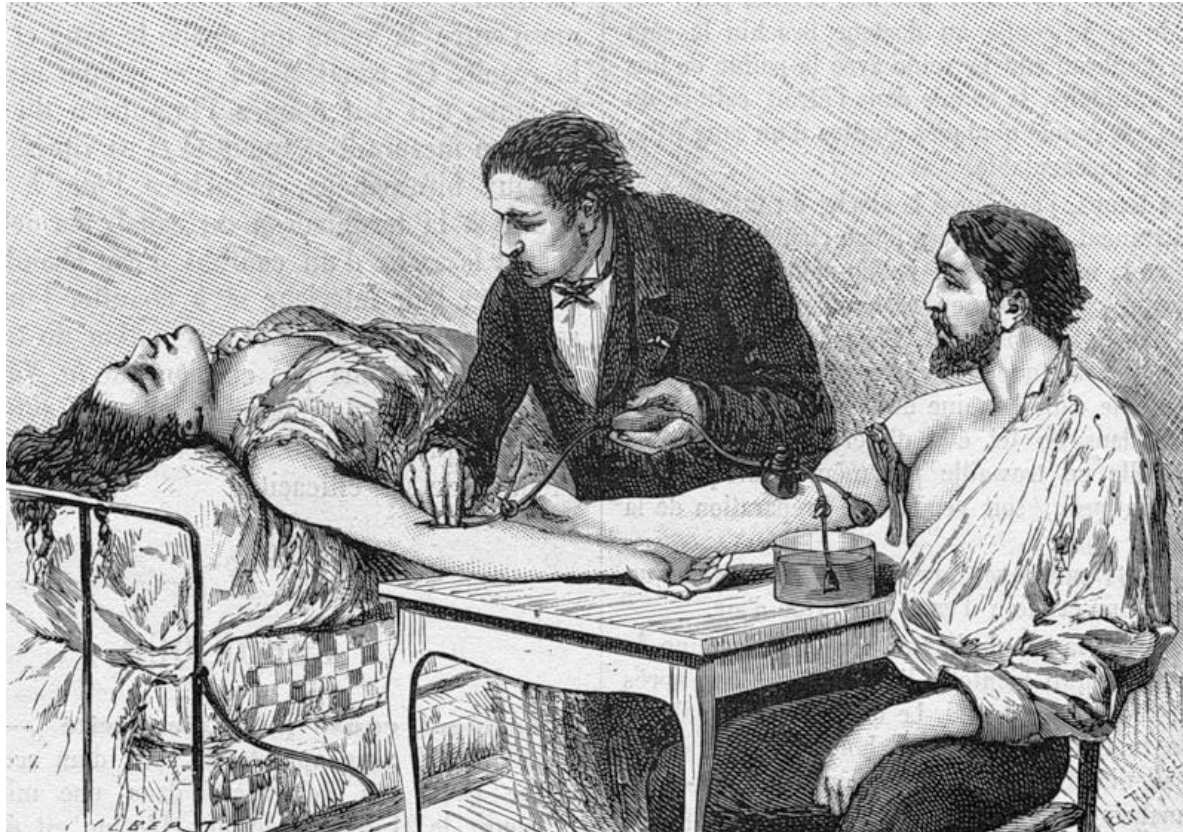
Гравюра, изображающая переливание крови от ягненка человеку



Конец XVIII века - доказано, что неудачи и тяжёлые смертельные осложнения, которые возникали при переливаниях крови животных человеку, объясняются тем, что эритроциты животного склеиваются и разрушаются в кровяном русле человека. При этом из них выделяются вещества, действующие на человеческий организм как яды.



1819 г. - Джеймс Бланделл(Англ.) спас жизнь одной из своих пациенток, перелив ей кровь мужа.



В 1901 году австрийский врач Карл Ландштейнер и чех Ян Янский открыли 4 группы крови.



- **Агглютина́ция** (лат. agglutinatio — «приклеивание») — склеивание и выпадение в осадок из однородной взвеси эритроцитов и др. клеток, несущих антигены, под действием специфических веществ — агглютининов.

В 1907 году в Нью-Йорке было произведено первое переливание крови больному от здорового человека, с предварительной проверкой их крови на совместимость.



Врач Рубен Оттенберг, производивший переливание, со временем обратил внимание на универсальную пригодность I группы крови.

**Система АВ0** была предложена Карлом Ландштейнером в 1900 году.

**Агглютиногены** (склеиваемыми веществами) - вещества белковой природы в эритроцитах. 2 вида: А и В.

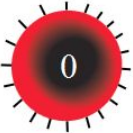
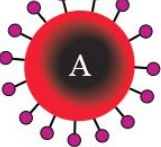
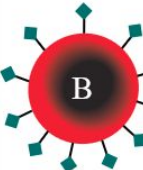
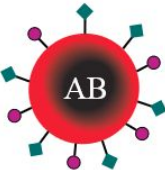






**Агглютинины** (склеивающие вещества) — вещества в плазме крови. 2 вида —  $\alpha$  и  $\beta$ .

**Агглютинация** происходит тогда, когда встречаются одноимённые



# Группы крови по системе АВО

Фенотип, гр. крови	Генотип	Агглютиногены	Агглютинины
O(I)	$I^O I^O$ гомозиготные	нет	анти-A ( $\alpha$ ) анти-B ( $\beta$ )
A(II)	$I^A I^A$ $I^A I^O$	A	анти-B ( $\beta$ )
B(III)	$I^B I^B$ $I^B I^O$	B	анти-A ( $\alpha$ )
AB(IV)	$I^A I^B$ гетерозиготные	A, B	нет

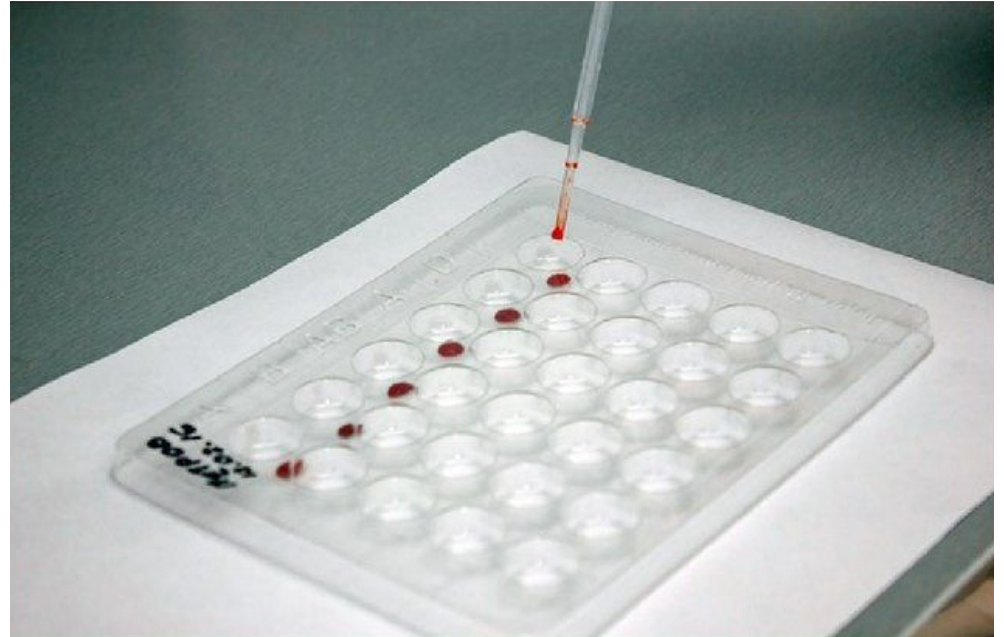
	Группа 0 (I)	Группа A (II)	Группа B (III)	Группа AB (IV)
Тип эритроцитов				
Антитела в плазме	 $\alpha$ - и $\beta$ -агглютинины	 $\beta$ -агглютинины	 $\alpha$ -агглютинины	Нет
Антигены на эритроцитах	Нет	 A-агглютиноген	 B-агглютиноген	 A- и B-агглютиногены

**Агглютинация**— склеивание и выпадение в осадок эритроцитов, несущих антигены, под действием специфических веществ плазмы крови — **агглютининов**.

**Реакцию агглютинации** применяют для определения групп крови.

**Донор** — человек, дающий свою кровь для переливания.

**Реципиент** — человек.



## Вид взаимодействия генов в группах крови по системе АВО

Группа крови	Генотип	Фенотип	Вид взаимодействия генов у гетерозигот
I	$i^0i^0$	Отсутствие эритроцитарных антигенов А и В (0)	
II	$I^A I^A, I^A i^0$	Наличие эритроцитарных антигенов А (А)	Полное доминирование
III	$I^B I^B, I^B i^0$	Наличие эритроцитарных антигенов В (В)	Полное доминирование
IV	$I^A I^B$	Наличие эритроцитарных антигенов А и В (АВ)	Кодоминирование

**Группа крови** — описание индивидуальных антигенных характеристик эритроцитов, определяемое с помощью методов идентификации специфических групп углеводов и белков, включённых в мембраны эритроцитов.

Группы крови наследуются по законам Г. Менделя; в течение жизни группы крови не изменяются. Принадлежность к той или другой группе крови не зависит от расы или национальности.

Генотипы ♀ и ♂ одинаковы, т.к. эти аллели находятся в аутосоме (9-ая пара хромосом).



# Распространенность групп крови

0	47%
A	41%
B	9%
AB	3%

Самые  
распространенные  
группы крови по  
этнической  
принадлежности

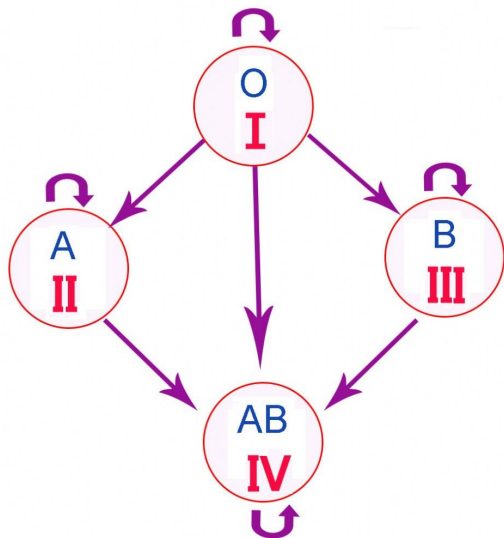
- Рейтинг групп крови в России возглавляет вторая, после нее наиболее распространенной является 3, и лишь потом идут 1 и 4 группы.

- **Афроамериканцы:**  
47% — 0

ЕВРОПЕЙЦЫ — 21%

В XX веке считали, что кровь O(I) можно переливать O(I), A(II), B(III), AB(IV). Кровь A(II) можно переливать A(II), AB(IV). Кровь B(III) можно переливать B(III), AB(IV). Кровь AB(IV) можно переливать AB(IV).

Схема переливания крови XX века



**ВНИМАНИЕ!!!**

В настоящее время кровь:  
кровь O(I) переливают O(I).  
кровь A(II) переливают A(II).  
кровь B(III) переливают B(III).  
кровь AB(IV) переливают AB(IV).

## БАНК КРОВИ

- отделение (в больнице, центре переливания крови) или самостоятельное мед. учреждение, где осуществляется хранение консервированных крови для последующих переливаний крови. Кровь (а также её компоненты - эритроциты и др. клетки) может храниться в замороженном виде (метод криоконсервирования) годами, что позволяет создавать запасы крови редких групп.



# Группы крови других систем

На данный момент изучены и охарактеризованы десятки групповых антигенных систем крови, таких, как системы Даффи, Келл, Кидд, Льюис и др. Количество изученных и охарактеризованных групповых систем крови постоянно растёт.

## •Келл

[Групповая система Келл \(Kell\)](#) состоит из 2 антигенов, образующих 3 группы крови (K—K, K—k, k—k). Антигены системы Келл по активности стоят на втором месте после системы резус. Они могут вызвать [сенсбилизацию](#) при беременности, переливании крови; служат причиной гемолитической болезни новорождённых и гемотрансфузионных осложнений.

## •Кидд

Групповая система Кидд (Kidd) включает 2 антигена, образующих 3 группы крови: I<sub>k</sub> (a+b-), I<sub>k</sub> (A+b+) и I<sub>k</sub> (a-b+). Антигены системы Кидд также обладают изоиммунными свойствами и могут привести к гемолитической болезни новорождённых и гемотрансфузионным осложнениям. Также это зависит от гемоглобина в крови.

## •Даффи

Групповая система Даффи (Duffy) включает 2 антигена, образующих 3 группы крови F<sub>y</sub> (a+b-), F<sub>y</sub> (a+b+) и F<sub>y</sub> (a-b+). Антигены системы Даффи в редких случаях могут вызвать сенсбилизацию и гемотрансфузионные осложнения.

## •MNSs

Групповая система MNSs является сложной системой; она состоит из 9 групп крови. Антигены этой системы активны, могут вызвать образование изоиммунных антител, то есть привести к несовместимости при переливании крови. Известны случаи гемолитической болезни новорождённых, вызванные антителами, образованными к антигенам этой системы.

## •Лангерайс и Джуниор

В феврале 2012 года учёные из Вермонтского университета (США) в сотрудничестве с японскими коллегами из Центра крови Красного Креста и учёными из французского Национального института переливания крови, открыли две новые «дополнительные» группы крови, включающие два белка на поверхности эритроцитов — ABCB6 и ABCG2. Эти белки относят к транспортным белкам (участвуют в переносе метаболитов, ионов внутри клетки и из неё).

## •Вел-отрицательная группа

Впервые была обнаружена в начале 1950-х годов, когда у страдающей раком толстого кишечника пациентки после повторного переливания крови началась тяжёлая реакция отторжения донорского материала. В статье, опубликованной в медицинском журнале *Revue D'Hématologie*, пациентку называли миссис Вел. В дальнейшем было установлено, что после первого переливания крови у

# Резус-фактор

- В 1940 г. Ландштейнер и Винер инъецировали кровь *Macacus rhesus* кроликам и морским свинкам. Из крови этих животных получили сыворотку, которая агглютинировала эритроциты макак и эритроциты 85% белого населения Нью-Йорка.
- Эритроциты 15% населения не агглютинировали.
- Следовательно, эритроциты 85% населения содержат антиген резус (как у макак) и они были названы резус «+», положительным ( $Rh^+$ ), 15% населения резус «-», отрицательным ( $Rh^-$ ), т.е. наличие антигенов резус.



# Резус-фактор

Резус – положительность наследуется доминантно и обусловлена четырьмя доминантными аллелями ( $Rh_o$ ,  $Rh_o'$ ,  $Rh_o''$ ,  $Rh_o'''$ ).

Отсутствие резус антигенов обусловлено рецессивными аллелями ( $rh$ ,  $rh'$ ,  $rh''$ ,  $rh'''$ ).

Упрощённо пользуются двумя аллелями ( $Rh - rh$  или  $R - r$ ).

**Rh<sup>+</sup>** (резус-положительные люди) имеют генотип  $RR$ ,  $Rr$ ;

**Rh<sup>-</sup>** (резус-отрицательные люди) имеют генотип  $rr$ .

## Генотипы и аллели резус-фактора

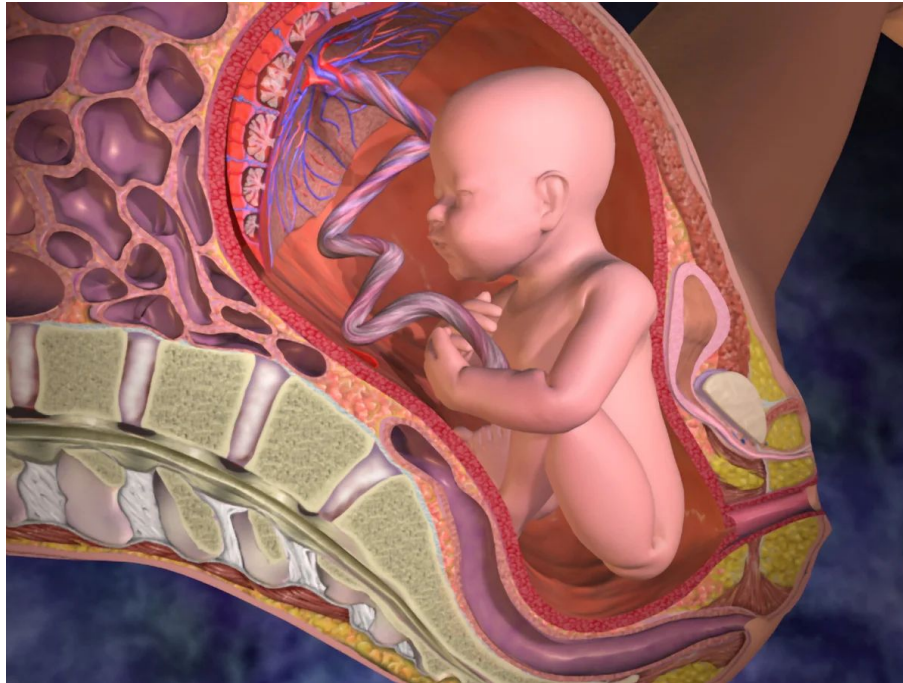
$Rh^+$  имеют генотипы  $RR$ ,  $Rr$ , доминантные аллели ( $Rh_o$ ,  $Rh_o'$ ,  $Rh_o''$ ,  $Rh_o'''$ ).

$Rh^-$  имеют генотип  $rr$ , рецессивные аллели ( $rh$ ,  $rh'$ ,  $rh''$ ,  $rh'''$ ).

В отличие от агглютиногенов, для резус-фактора в плазме крови людей готовых антител не имеется, но они могут образоваться, если резус-отрицательному человеку перелить резус-положительную кровь. Поэтому при

# Резус-конфликт

Конфликт возникает у резус-отрицательной женщины (Rh-) при повторной беременности резус-положительным (Rh+) плодом. Rh<sup>+</sup> плод унаследовал от Rh<sup>+</sup> отца. У плода начинают синтезироваться резус-антигены, которые через плаценту проникают в организм Rh<sup>-</sup> матери. У матери синтезируются антитела анти-резус, которые через плаценту поступают в организм плода и вызывают разрушение его эритроцитов (гемолитическая болезнь новорожденных, или эритробластоз).



# Факторы развития резус-конфликта

Все факторы развития резус-конфликта связаны с попаданием резус положительной крови в организм резус — отрицательной женщины:

- Переливание крови без учета резус–совместимости.
- Предшествующие прерывания беременности: искусственные (аборты) и самопроизвольные (выкидыши).
- Поступление в кровоток матери пуповинной крови ребенка в процессе родов, делая материнский организм восприимчивым к Rh-антигену и создавая риск резус-конфликта в следующей беременности.
- Вероятность увеличивается при родоразрешении путем кесарева сечения.
- Кровотечения при беременности или в родах вследствие отслойки или повреждения плаценты, ручное отделение плаценты могут провоцировать развитие резус-конфликта.
- После проведения инвазивных процедур пренатальной диагностики (биопсии хориона, кордоцентеза или амниоцентеза)
- У беременной с Rh (-), страдающей гестозом, диабетом, перенесшей грипп и ОРЗ, может наблюдаться нарушение целостности ворсин хориона и, как следствие, активация синтеза антирезусных антител.
- Причиной резус – конфликта может быть давняя внутриутробная сенсбилизация Rh(-) женщины, произошедшая при ее рождении от Rh(+) матери (2% случаев).



# Профилактика развития резус-конфликта

- Учет резус совместимости с донором при переливании крови
- Сохранение первой беременности, отсутствие в анамнезе аборт.
- Планирование беременности, с обследованием женщины на группу крови, Rh- фактор, на наличие антирезусных антител в крови.
- Специфической профилактикой резус-конфликта является внутримышечная инъекция антирезусного иммуноглобулина (RhoGAM) донорской крови, которая назначается женщинам с Rh (-), не сенсibilизированным (не имеющим повышенной чувствительности) к Rh-антигену. Препарат разрушает Rh (+) эритроциты, которые возможно попали в кровоток женщины, тем самым, предотвращает ее изоиммунизацию и снижает вероятность резус-конфликта при последующих беременностях.

# Решение задач на группы крови

Задача 1: какую группу крови могут иметь дети, если у отца третья гомозиготная группа крови, а у матери вторая гетерозиготная?

**Дано:**

♀ -  $I^A I^O$

♂ -  $I^B I^B$

$F_1$  группа крови

по фенотипу?

**Решение:**

P: ♀  $I^A I^O$  × ♂  $I^B I^B$

A(II)    B(III)

G:  $I^A, I^O$      $I^B$

$F_1$ :  $I^A I^B$  × ♂  $I^B I^O$

A(IV)    B(III)

1 : 1    ( $\frac{1}{2}$  :  $\frac{1}{2}$ )

Ответ: у детей будут  $\frac{1}{2}$  A(IV) и  $\frac{1}{2}$  B(III) по фенотипу.

# Решение задач на резус-фактор

Задача 3. Какой резус-фактор может быть у детей, если мать резус-отрицательная (Rh -), а отец резус-положительный (Rh+) гомозиготный?

Дано:

R – Rh+ (+ резус-фактор)

r – Rh- (- резус-фактор)

F<sub>1</sub> резус-фактор?

Ответ: 100% Rh+ (+ резус-фактор) у детей

Решение 1.

P: ♀ rr x ♂ RR - генотип

Rh- Rh+ - фенотип

G: r R

F<sub>1</sub> Rr - генотип

Rh+ - фенотип

100% (или все)

# Закрепление

1. Отец имеет третью группу крови (гетерозигота), а мать первую. Какая группа крови может быть у их детей? Рассмотрите оба случая.
2. Может ли пара с первой группой крови иметь ребенка с четвертой группой крови?
3. Один из родителей имеет вторую группу крови, ребенок – четвертую. Какая группа крови может у второго родителя?
4. Женщина имеет четвертую группу крови, муж первую, а их сын – тоже четвертую. Кому из родителей этот ребенок приходится неродным?
5. У матери первая группа крови с положительным резус-фактором (гетерозигота), у отца – третья (гомозигота) с отрицательным. Какими могут быть их дети по указанным признакам?