

Генетика человека с основами
медицинской генетики

Группы крови.

**Группы крови системы АВ0
как пример
множественного аллелизма
и кодоминирования**

- Группы крови АВО определяются локусом в хромосоме 9.
- Аллели А, В и 0 в этом локусе — классический пример мультиаллелизма, когда три аллеля, два из которых (А и В) наследуются как кодоминантные, а третий (0) — как рецессивный признак, определяют четыре фенотипа.
- Антигены А и В определяются действием аллелей А и В на поверхностный гликопротеид эритроцитов, названный антигеном Н. Специфичность антигенов определяется концевыми углеводами, добавляемыми к субстрату Н.
- Аллель В кодирует гликозилтрансферазу, преимущественно опознающую сахар D-галактозу и добавляющую его к концу цепочки олигосахаридов, содержащейся в антигене Н, тем самым создавая антиген В.
- Аллель А кодирует немного отличающуюся форму фермента, распознающую и добавляющую к субстрату вместо D-галактозы N-ацетилгалактозамин, создавая тем самым антиген А.
- Третий аллель, 0, кодирует мутантную версию трансферазы, не обладающую трансферазной активностью и не влияющую на субстрат Н.

Множественный аллелизм

Возможные аллели женщины

	I^A	I^B	i
Возможные аллели мужчины I^A	$I^A I^A$	$I^A I^B$	$I^A i$
I^B	$I^A I^B$	$I^B I^B$	$I^B i$
i	$I^A i$	$I^B i$	ii

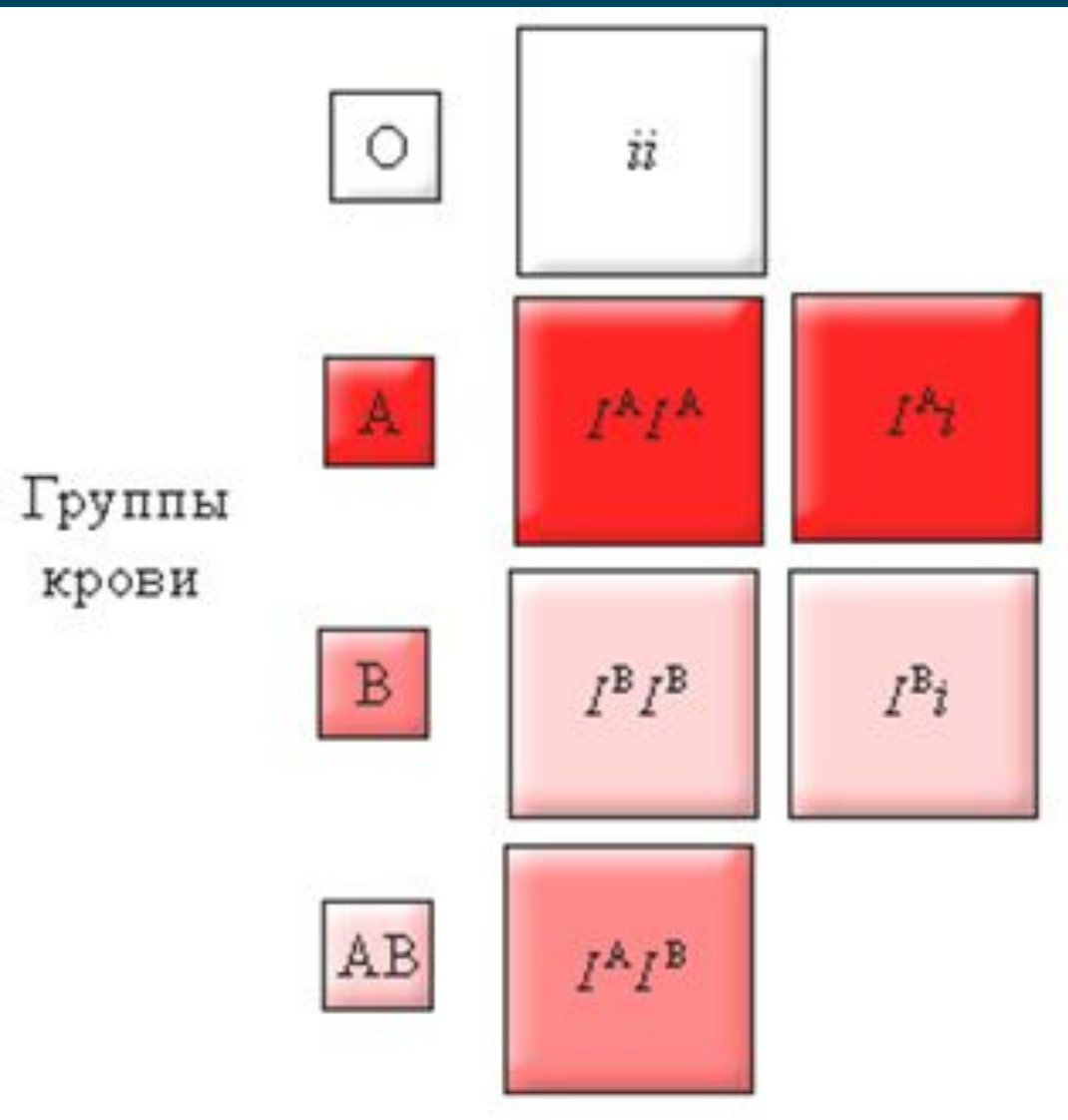
Группы крови

A	B	AB	O
---	---	----	---

The diagram illustrates the inheritance of ABO blood groups. It features a Punnett square with three columns representing the possible alleles from a woman (I^A , I^B , i) and three rows representing the possible alleles from a man (I^A , I^B , i). The resulting genotypes are shown in the cells, and their corresponding blood groups are indicated by colored boxes at the bottom: A (red), B (light red), AB (pink), and O (white).

Пример
множественного
аллелизма у
человека –
наследование групп
крови АВО

Кодоминирование



проявление у гибридов нового признака, обусловленного взаимодействием двух доминантных аллелей одного гена.



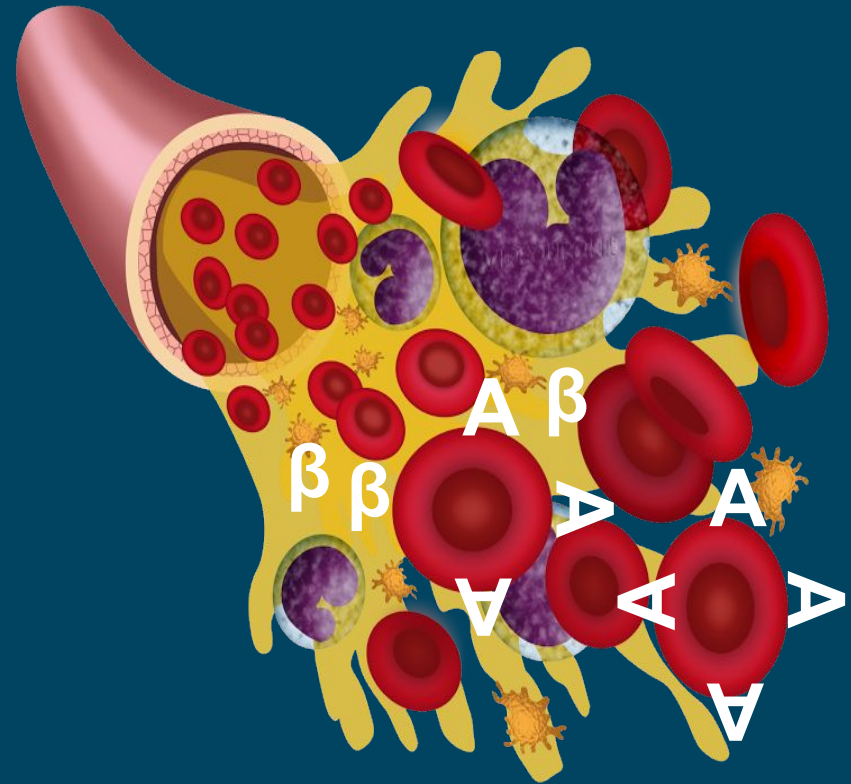
Антигены - вещества белкового или углеводного происхождения. Находящиеся на поверхности клеток (тромбоцитов, лейкоцитов, эритроцитов, белков плазмы) фрагменты обладают антигенностью.



Антитела - это белки-иммуноглобулины, которые циркулируют в плазме крови и специфично связываются с антигенами.

На мембране эритроцитов
располагаются антигены
А и В (агглютиногены).

В плазме крови
растворены антитела α и β
(агглютинины).



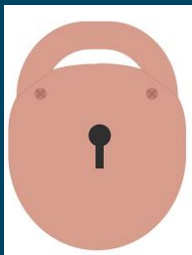
антиген А

+

антитело α

=

агглютинация



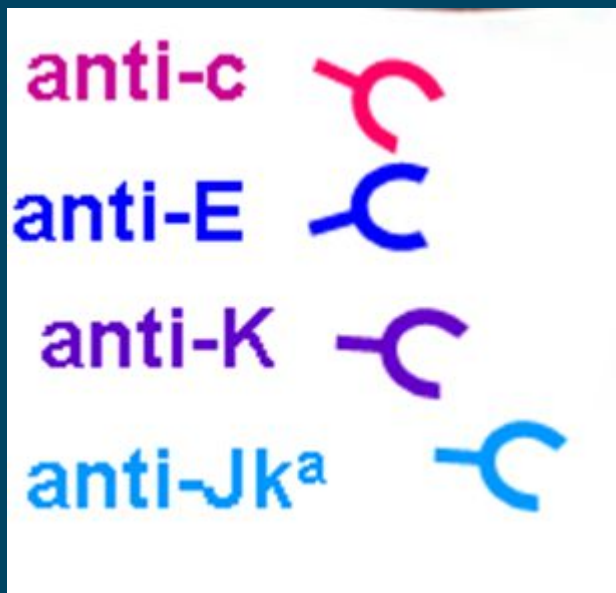
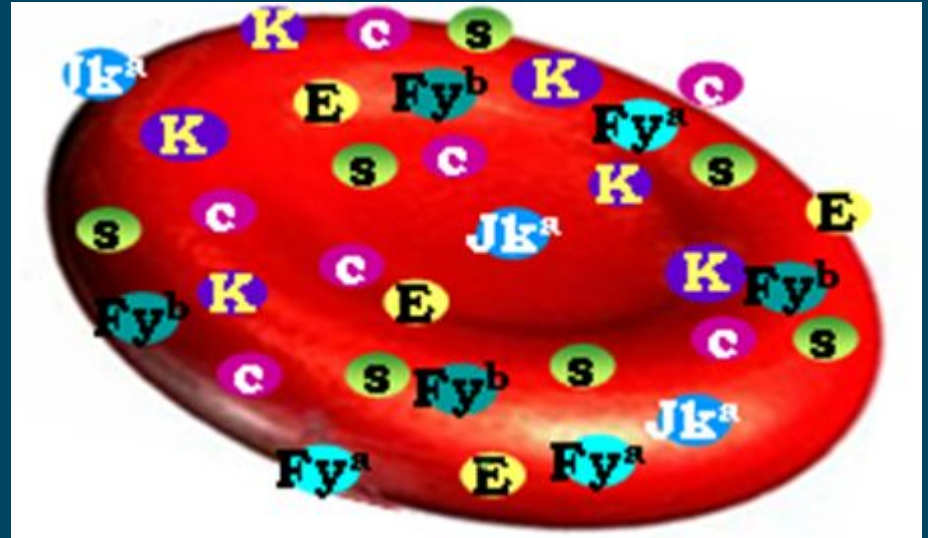


- Поверхность эритроцитов покрыта антигенами. Идентифицировано более 400 эритроцитарных антигенов – крови [MNS, P, Lutheran (LU), Kell, Lewis (LE), Duffy (FY), Kidd (JK), Diego (DI)] и т.д



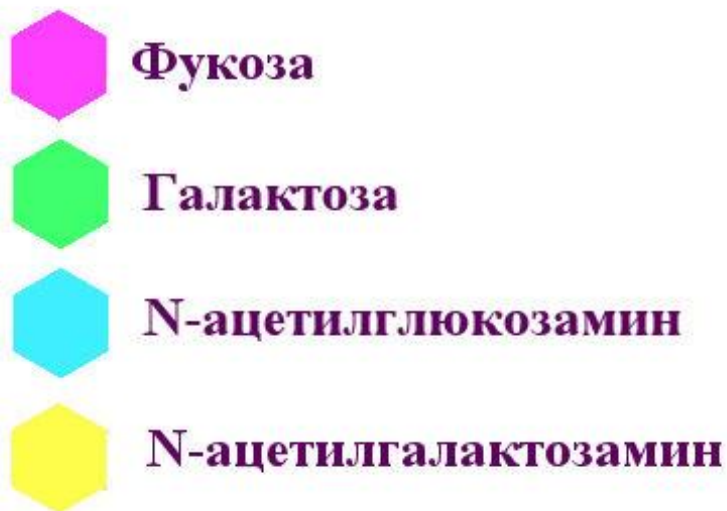
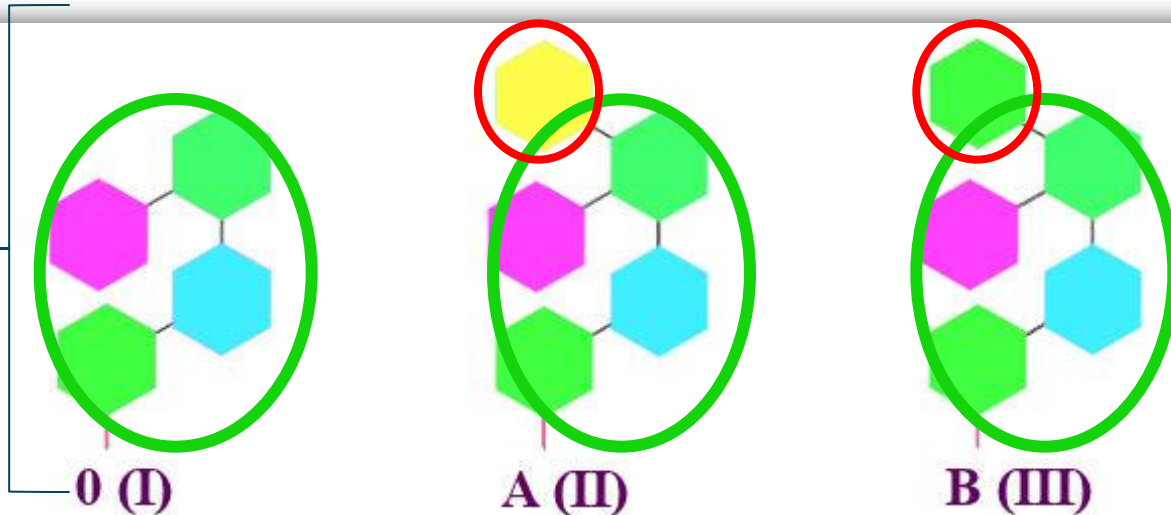
- Антитела к антигенам эритроцитов систем АВО, Резус и других клинически значимых систем групп по своей химической структуре являются иммуноглобулинами и синтезируются иммунокомпетентными клетками. Антитела по отношению к групповым антигенам системы АВО бывают:
 - «нормальные», естественно возникающие в процессе формирования организма, и
 - «иммунные», проявляющиеся в результате иммунизации человека.

Антигены эритроцита



Группы крови АВ0.

Олигосахарид Н –
часть, одинаковая у
всех групп крови



Ген I кодирует фермент, модифицирующий базовый олигосахарид Н

Антигенные детерминанты групп крови АВ0 – это олигосахариды на поверхности эритроцитов и других клеток

Антигены эритроцитов человека являются структурными образованиями, расположенными на внешней поверхности мембраны эритроцитов, обладающими способностью взаимодействовать с соответствующими антителами и образовывать комплекс антиген-антитело.

В настоящее время известно более 400 антигенов эритроцитов, которые объединяются в 27 систем. Для каждого человека характерен свой набор этих антигенов, представленный на мембране эритроцитов, который называется фенотипом.

Широкое типирование антигенов эритроцитов для реципиентов гемокомпонентов не требуется. В норме к антигенам всех эритроцитарных систем, за исключением системы АВО, антител быть не должно.

- Антигены АВ0 присутствуют на эритроцитах, лейкоцитах, тромбоцитах, тканевых клетках, жидкостях организма, секретах. Антигены системы АВ0 развиваются на эритроцитах ещё до рождения ребёнка.
- Клиническая роль многочисленных антигенов эритроцитов крови человека неодинакова. Клиническое значение антигенов определяется способностью аллоантител к данным антигенам вызывать разрушение эритроцитов в организме реципиента. В этом аспекте первостепенное клиническое значение имеют антигены системы АВ0 и Резус. Меньшее клиническое значение других антигенов эритроцитов объясняется низкой иммуногенностью антигенов и, соответственно, редкой выработкой антител.

Антитела, агглютинины

Изоиммунные - врожденные антитела

Иммунные антитела возникают вследствие

- 1.Изоиммунизации при парентеральном поступлении в организм несовместимого в отношении антигена,при ошибочном переливании крови, несовместимым по системе АВО,резус-фактору (С,с,Е,е) и другим антигенам М,Н, S, Келл,Кидд,Даффи,Левис и т.д.
- 2.При проведении некоторых прививок, иммунизаций

- Иммуные антитела различают полные и неполные антитела.
- Полные антитела

Относятся преимущественно к классу IgM

- Неполные антитела принадлежат в основном к иммуноглобулинам класса IgG, они способны фиксироваться на эритроцитах, не вызывая аглютинации.
- Тогда аглютинация (склеивание) происходит только в присутствии протеолитических ферментов, коллоидных растворов, при введении антиглобулиновой сыворотки.

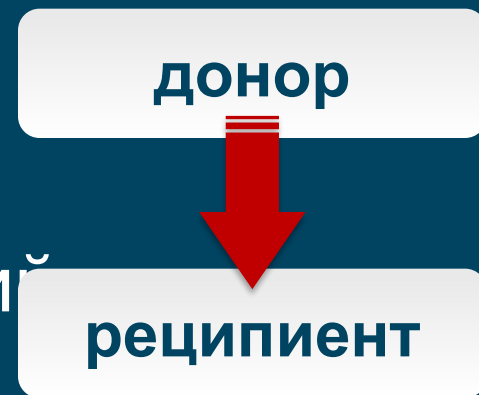


Потеря большого количества крови опасна для жизни.

Единственный способ помочь пострадавшему –
переливание крови.

Донор – человек, отдающий свою кровь.

Реципиент – человек, получивший переливание крови от донора.



Осложнения, вызванные переливанием крови, эритроцитной массы, несовместимой по групповым факторам системы АВО

- Причиной таких осложнений в подавляющем большинстве случаев является невыполнение правил, предусмотренных инструкциями по технике переливания крови, по методике определения групп крови АВО и проведения проб на совместимость.




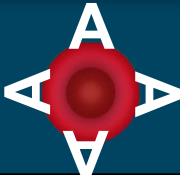

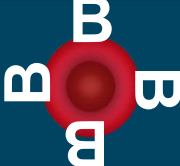

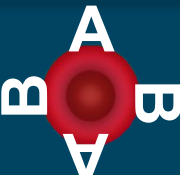
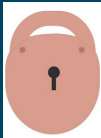

Иммунная гемолитическая трансфузионная реакция- АВО- несовместимость

Последствия переливания АВО-несовместимой крови может начаться уже после введения нескольких миллилитров крови.

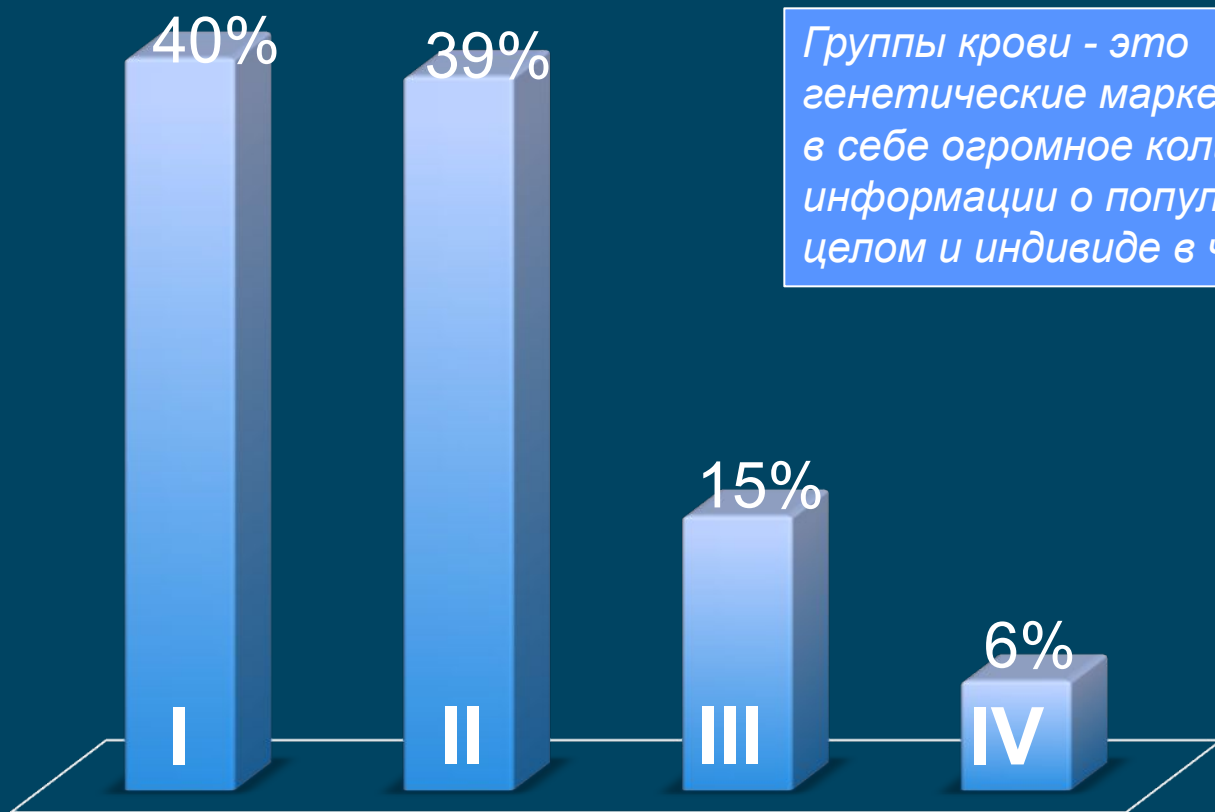
Высвобождение белков комплемента С5,С6,С7,С8,С9 ведет к разрушению эритроцитов –гемолиз (в мембране эритроцитов образуются отверстия)

Белки комплемента С3а,С5а запускают воспалительный ответ (падение АД, шок, почечная недостаточность, ДВС)

Группы крови

Группа крови	Антигены (агглютиногены)	Антитела (агглютинины)
I (0)	 —	α и β  
II (A)		β 
III (B)		α 
IV (AB)	  	—

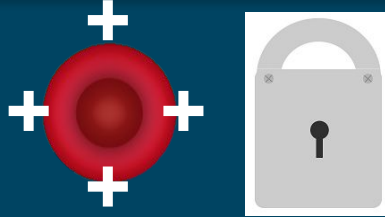
Распределение групп крови у населения нашей страны



Группы крови - это генетические маркеры, несущие в себе огромное количество информации о популяции в целом и индивиде в частности.

Разные группы крови встречаются во всех популяциях, но неравномерно распределены по всему миру

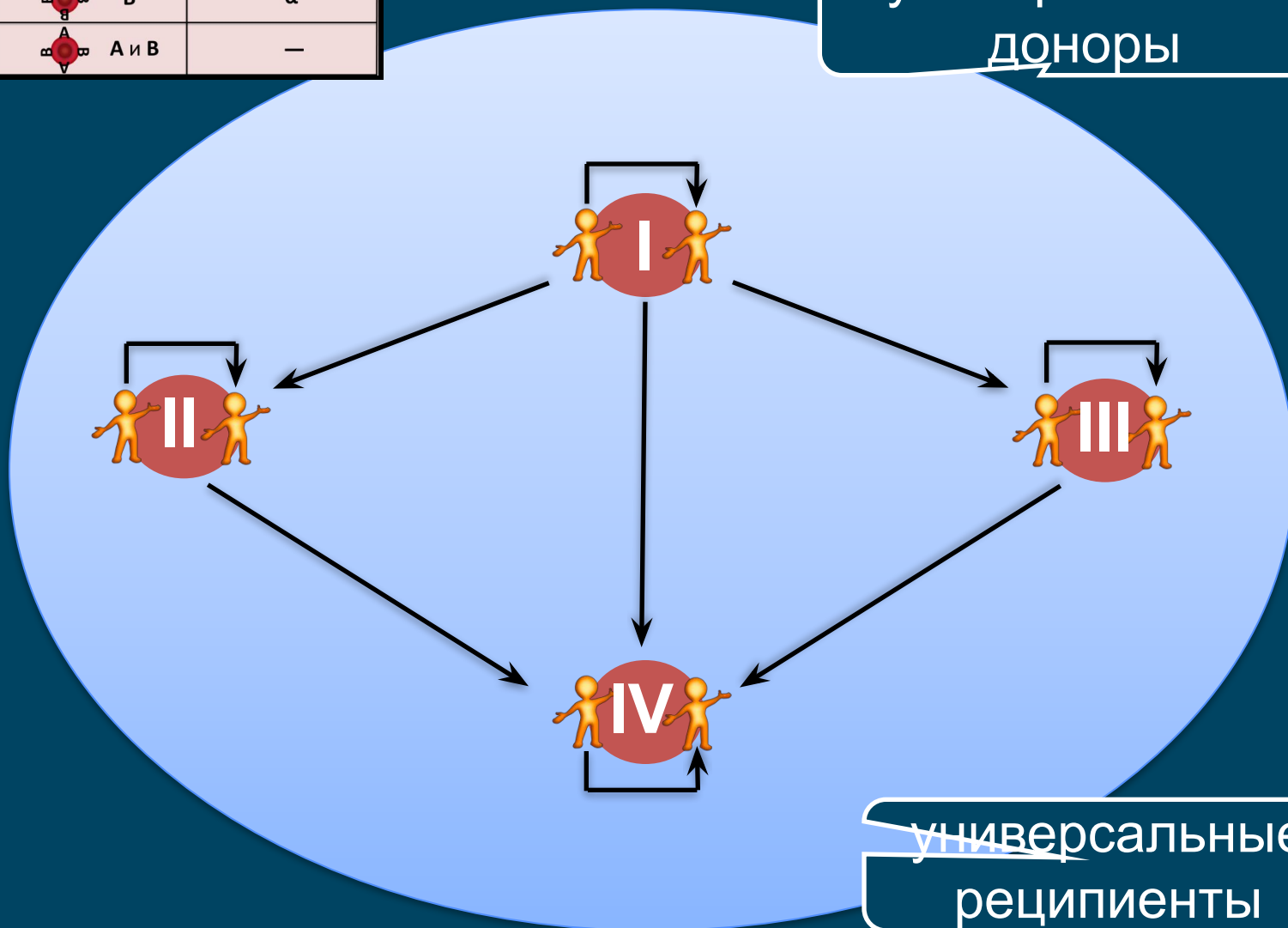
Резус-фактор

Резус	Антигены	Частота встречаемости
Rh (+)		85%
Rh (—)		15%

NB! В отличие от системы АВ0 естественные антитела в системе Резус крови не встречаются. Они относятся к иммунным антителам.

Группа крови	Антигены (агглютиногены)	Антитела (агглютинины)
I (0)	—	α и β
II (A)	A	β
III (B)	B	α
IV (AB)	A и B	—

универсальные
доноры



универсальные
реципиенты

Таблица совместимости крови донора и реципиента по системам АВО и резус.

Группа крови	Донор для людей с...	Реципиент для людей с...
A+	A+, AB+	A+, A-, O+, O-
O+	O+, A+, B+, AB+	O+, O-
B+	B+, AB+	B+, B-, O+, O-
AB+	AB+	Любая группа
A-	A+, A-, AB+, AB-	A-, O-
O-	Любая группа	O-
B-	B+, B-, AB+, AB-	B-, O-
AB-	AB+, AB-	AB-, A-, B-, O-

- Даже если донорская кровь совместима с кровью реципиента по системе АВО, остается риск гемолитической трансфузионной реакции при наличии в плазме пациента других эритроцитарных антител (С,с, Е,е, Д, Келл, Даффи, Кидд)
- При попадании в организм антигена, отсутствующего у данного индивида, создаются предпосылки для выработки антител и развития аллосенсибилизации.
- Синтез антител может наблюдаться в ответ на гемотрансфузии или беременность. При последующих гемотрансфузиях может произойти взаимодействие антигенов эритроцитов доноров и антител реципиентов, что приводит к посттрансфузионному осложнению.
- Образование антител достигает максимума на 5-7-10-25 день (повышение титра в 3-8 ступеней) с последующим падением титра. Разрушение эритроцитов может вызвать анемию и умеренную желтуху.

- Одним из основных факторов безопасности гемотрансфузионной терапии является обеспечение переливания иммунологически совместимой среды.
- Для этого необходимо соблюдать правила подбора крови донора и реципиента по антигенам эритроцитов системы АВ0 и антигенам системы Резус, что обеспечивает безопасность **95-98 %** гемотрансфузий.

Определение группы крови перекрестным методом

Моноклональные антитела- «цоликлоны*»- типизирующие реагенты нового поколения для определения антигенов эритроцитов человека. Наиболее часто используются цоликлоны анти-А (красная жидкость), анти-В (синяя жидкость) и анти-D (прозрачная жидкость). Первые два цоликлона предназначены для определения группы крови по системе АВ0, последний — для определения группы крови по системе резус.

* Название препаратов происходит от названия института, где изобрели и изготовили эти растворы —
Центральный Ордена Ленина Институт Клинической Онкологии



ЭРИТРОТЕСТ™-ЦОЛИКЛОН
Анти-А
Только для in vitro диагностики
Хранить при 2-8° С
ООО Гематолог

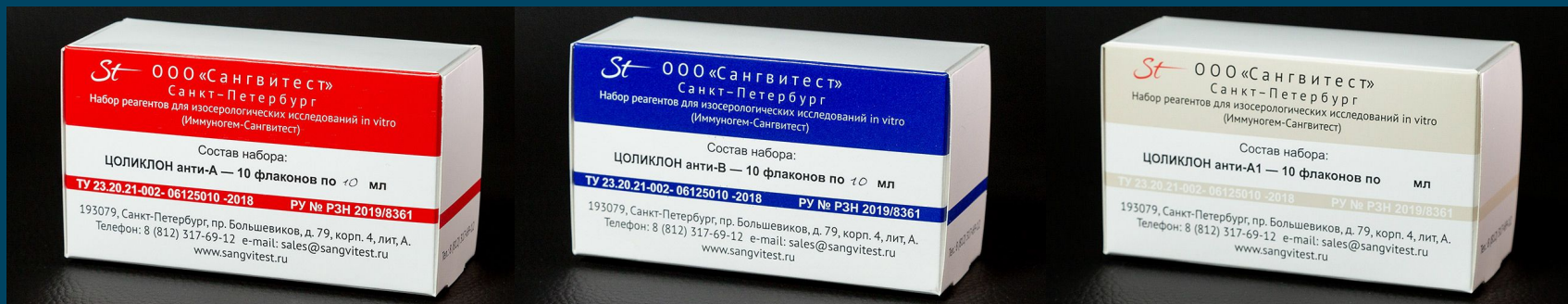
ЭРИТРОТЕСТ™-ЦОЛИКЛОН СМ
М-А1 (лектин)
Только для in vitro диагностики
Хранить при 2-8° С
ООО Гематолог

ЭРИТРОТЕСТ™-ЦОЛИКЛОН
Анти-В
Только для in vitro диагностики
Хранить при 2-8° С
ООО Гематолог

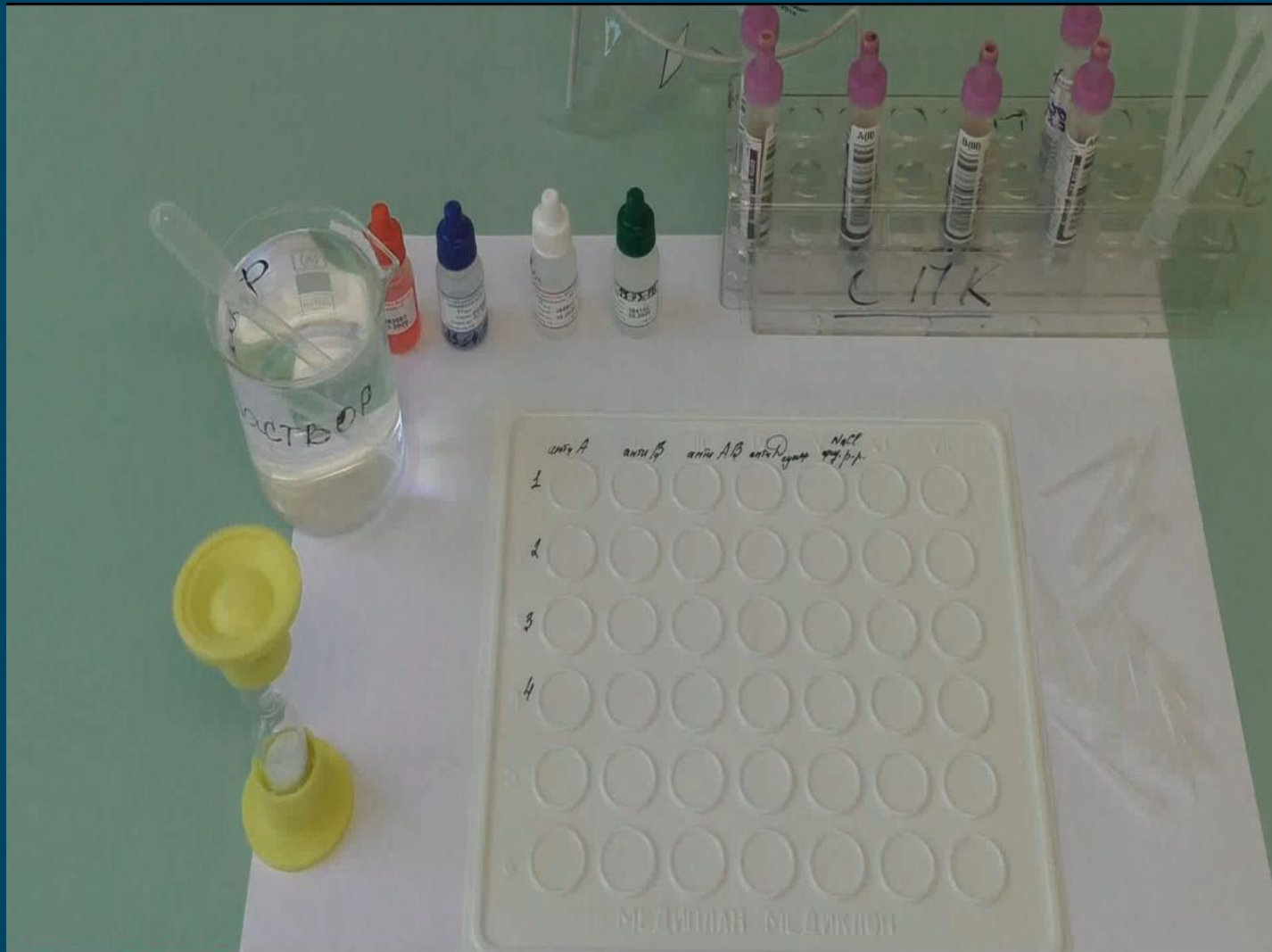
ЭРИТРОТЕСТ™-ЦОЛИКЛОН
Анти-АВ
Только для in vitro диагностики
Хранить при 2-8° С
ООО Гематолог

ЭРИТРОТЕСТ™-ЦОЛИКЛОН
Анти-D Супер
Только для in vitro диагностики
Хранить при 2-8° С
ООО Гематолог

Цоликлоны диагностические жидкие — моноклональные реагенты для типирования крови человека по антигенам эритроцитов. Исследование проводят посредством смешивания реагента с анализируемыми эритроцитами. Принцип теста основан на реакции гемагглютинации. Наступает в результате специфического взаимодействия антигенов эритроцитов с соответствующими реагентами. Положительный результат характеризуется образованием агглютинатов и просветлением поля реакции. В случае отсутствия антигена агглютинация не наблюдается.



определение групп крови с помощью цоликлонов



Группа крови	ЦОЛИКЛОНЫ				Стандартные Эритроциты+сывортка		
	Анти-А1	Анти-А	Анти-В	Анти-АВ	О(I)	А(II)	В(III)
О	-	-	-	-	-	+	+
В	-	-	+	+	-	+	-
А	+	+	-	+	-	-	+
А2	-	+	-	+	-	-	+
АВ	+	+	+	+	-	-	-
А2В	-	+	+	+	-	-	-

Фенотип и генотип

- Международное общество переливания крови установило определенные правила для обозначения фенотипов антигенов.
- Понятие фенотипа обозначает **антигены**, присутствующие или отсутствующие на эритроцитах индивида, что определяется по взаимодействию исследуемых эритроцитов с сыворотками.
- Эритроциты можно фенотипировать, но нельзя генотипировать. До тех пор пока не выполнено семейное исследование, генотип всегда интерпретируется из фенотипа.

ТРАНСФУЗИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

осложнение	проявления
Причина: несовместимость-антитела к лейкоцитам в плазме	Недостаточность функции легких возникает в течении 1-4 часов после начала трансфузии. На рентгеновском снимке диффузное затемнение легких.
Посттрансфузионная пурпура (при переливании тромбоцитов, чаще у женщин)	Через 5-10 дней после трансфузии. Тромбоцитопения. Повышенная тенденция к кровоточивости.
Гемолитические при переливании эритромаcсы, свежзамороженной плазмы. Причина: несовместимость по АВО, резус, Кидд, Келл, Даффи	Немедленные - возникают во время или спустя несколько часов после трансфузии. Отстроченные - возникают через 5-10 дней после трансфузии (температура, анемия, желтуха. Увеличение содержания билирубина).

Развитие техники бескровных хирургических операций, бережное и настороженное отношение к клиническому использованию компонентов крови, опора на лабораторные показатели крови при назначении компонентов крови становятся характерной чертой современного подхода к переливанию крови (её компонентов).

Таблица наследования групп крови, в % указана вероятность генотипа потомства

Группа крови матери ↓	Группа крови отца →					
	I(00)	II(A0)	II(AA)	III(B0)	III(BB)	IV(AB)
I(00)	I(00) — 100 %	I(00) — 50 % II(A0) — 50 %	II(A0) — 100 %	I(00) — 50 % III(B0) — 50 %	III(B0) — 100 %	II(A0) — 50 % III(B0) — 50 %
II(A0)	I(00) — 50 % II(A0) — 50 %	I(00) — 25 % II(A0) — 50 % II(AA) — 25 %	II(AA) — 50 % II(A0) — 50 %	I(00) — 25 % II(A0) — 25 % III(B0) — 25 % IV(AB) — 25 %	IV(AB) — 50 % III(B0) — 50 %	II(AA) — 25 % II(A0) — 25 % III(B0) — 25 % IV(AB) — 25 %
II(AA)	II(A0) — 100 %	II(AA) — 50 % II(A0) — 50 %	II(AA) — 100 %	IV(AB) — 50 % II(A0) — 50 %	IV(AB) — 100 %	II(AA) — 50 % IV(AB) — 50 %
III(B0)	I(00) — 50 % III(B0) — 50 %	I(00) — 25 % II(A0) — 25 % III(B0) — 25 % IV(AB) — 25 %	IV(AB) — 50 % II(A0) — 50 %	I(00) — 25 % III(B0) — 50 % III(BB) — 25 %	III(BB) — 50 % III(B0) — 50 %	II(A0) — 25 % III(B0) — 25 % III(BB) — 25 % IV(AB) — 25 %
III(BB)	III(B0) — 100 %	IV(AB) — 50 % III(B0) — 50 %	IV(AB) — 100 %	III(BB) — 50 % III(B0) — 50 %	III(BB) — 100 %	IV(AB) — 50 % III(BB) — 50 %
IV(AB)	II(A0) — 50 % III(B0) — 50 %	II(AA) — 25 % II(A0) — 25 % III(B0) — 25 % IV(AB) — 25 %	II(AA) — 50 % IV(AB) — 50 %	II(A0) — 25 % III(B0) — 25 % III(BB) — 25 % IV(AB) — 25 %	IV(AB) — 50 % III(BB) — 50 %	II(AA) — 25 % III(BB) — 25 % IV(AB) — 50 %

- Существование нескольких групп крови:
- 1) повышение устойчивости популяции к различным заболеваниям;
- 2) регуляция взаимодействия с симбиотическими организмами, населяющими наше тело.

Так, антигены АВ0 чаще всего встречаются в частях тела, занятых симбиотическими микроорганизмами, либо на «входных воротах» инфекций. Местонахождение этих антигенов не только эритроциты, и эволюционировали они сначала в других тканях организма — слюнных железах, желудочно-кишечном тракте (и там их намного больше, чем в крови). Однако точные механизмы этого феномена еще не ясны.

В случае вируса это является средством молекулярной мимикрии: вирус имитирует клетку крови человека и таким образом не уничтожается клетками инфицированного организма, например вирус ВИЧ размещает на своей оболочке многие антигены лимфоцита, из которого он вышел. Если же вирус попадает в кровь человека с другой группой крови, он будет атакован антителами нового хозяина к чужеродным антигенам. Поэтому получается, что заразиться ВИЧ от несовместимого по группе крови человека менее вероятно, чем от человека с тождественной.

- Черная оспа в Европе до изобретения вакцин убивала в первую очередь людей со второй группой крови, что повысило количество людей с первой и третьей группами.
- А чума в Средневековье убивала в первую очередь людей с первой группой крови.
- Теперь, зная это, можно легко сказать, зачем организм отторгает кровь несовместимой группы. Переливание такой крови для организма равноценно инфекции такого «замаскированного» микроорганизма, и, пытаясь этот микроорганизм истребить, иммунитет запускает посттрансфузионную реакцию.
- Такой же механизм селекции групп крови можно проследить и на примере, относящемся к бактерии *Helicobacter pylori*. Эта бактерия в первую очередь вызывает такие очень распространенные желудочные болезни, как гастрит и язва. Хеликобактер лучше связывается с H-антигеном (антигеном 0 (I) группы крови), чем с антигенами A и B, в связи с чем люди с первой группой крови более подвержены гастродуоденальным заболеваниям, чем все остальные.