ГЕНОМ ЛЮДИНИ ТА МЕТОДИ ЙОГО ВИВЧЕННЯ
ЛЕКЦІЯ 8

Тема: Генетика груп крові людини

План:
1. Поява та відкриття груп крові
2. Що таке групи крові?
3. Імуногенетика
4. Успадкування груп крові за системою АВО
5. Успадкування резус-фактору

1. Поява та відкриття груп крові

Вчені пов`язують виникнення 4-х груп крові з чотирма етапами розвитку людства.

Приблизно 40000 років тому назад з`являються сучасні люди – кроманьйонці. Головним джерелом енергії цих людей було м`ясо, тобто тваринний білок. Травна система кроманьйонців була найкращим чином пристосована для перетравлювання великої кількості м`яса – тому у сучасних людей з групою крові 0-типу кислотність шлункового соку дещо вища, ніж у людей з іншими типами крові. Кроманьйонці мали стійку імунну систему, яка дозволяла їм протистояти будь-яким інфекціям. Інші групи крові виділились шляхом мутацій з «першокрові» первісних людей

Наприкінці льодовикового періоду (25000 тис. років тому), ріст чисельності населення і неминуче знищення великих тварин призвели до того, що полювання не задовольняло потреби людей в їжі.

Чергова криза в історії людства сприяла розвитку землеробства та переходу до осілого способу життя. Такі зміни викликали зміни в травній та імунній системах. Головним джерелом енергії стає рослинний білок, все це призвело до появи «аграрно-вегетаріанської» групи крові А – типу. Люди з такою групою крові краще пристосовані до виживання в умовах великої скупченості, на відміну від представників з першою групою крові. Під час страшних глобальних епідемій чуми та віспи гарантією виживання була наявність у крові антигенів типу А.

Вважається, що прабатьківщина гену групи В знаходиться у передгір`ях Західних Гімалаїв на території нинішніх Індії та Пакистану. Скотарське господарство, яке вели давні люди тих місць, визначило особливу еволюцію травної системи – джерелом енергії стали молочні продукти.

10000 років тому починає відбуватися міграція скотарських племен зі Східної Африки та розширення експансії войовничих монголоїдів кочівників на північ. Це призвело до розповсюдження нового гену В, який дуже швидко проникає в східноєвропейські популяції.

Група крові АВ виникає (2000 років тому) в результаті змішування індоєвропейців (мали ген А) та варварів кочівників – носіїв гену В. На

сьогоднішній день зареєстровано всього лише 6% європейців з групою крові АВ. Унікальність групи крові АВ полягає в тому, що її носії успадкували імунологічну стійкість двох груп – до автоімунних та алергічних захворювань.

У 1900 році вчений Карл Ландштейнер проводив дослідження еритроцитів. Він помітив одну закономірність: у червоних тільцях одних людей може бути спеціальний маркер, який вчений позначив літерою А, у других – маркер В, у третіх не виявлялось ні А, ні В. Пізніше з`ясувалось, що маркери є особливими білками, які визначають видову специфічність клітин – антигенами. По суті він відкрив 3 групи крові людини. За своє відкриття отримав Нобелівську премію в 1930 році.

Четверта група крові була описана в 1902 році вченим Декастелло.

Не були визнані роботи Яна Янського, який незалежно від Ландшейнера виділив 4 групи крові.

На цьому дослідження еритроцитів не закінчилися. У 1927 році інші вчені виявили ще 4 антигени MNPp на поверхні еритроцитів. У 1940 році був описаний ще один антиген, який отримав назву резус-фактор. У його системі існує 6 антигенів –CDEcde.

Група крові – це не тільки опис антигенних характеристик, які визначаються за допомогою методів визначення специфічних груп вуглеводів та білків, але визначений етап еволюції травної та імунної систем людини, підсумок адаптації наших пращурів до змінних умов життя.

2. Що таке групи крові?

Групи крові – це генетично визначені ознаки, які не змінюються протягом життя за природних умов.

Група крові являє собою визначене поєднання поверхневих антигенів еритроцитів (аглютиногенів).

Термін «група крові» характеризує системи еритроцитарних антигенів, які контролюються певними локусами, які містять різне число алельних генів, наприклад, А, В, 0. Термін «група крові» визначає її антигенний фенотип – сукупність всіх групових антигенних характеристик крові.

Мембрана еритроцитів несе більш ніж 300 антигенів, які мають здатність викликати проти себе утворення імунних антитіл. Частина цих антитіл з`єднана в 20 генетично контрольованих систем груп крові (ABO, RHRH^{+}, MNS, Дафі, Леві, Дієго та інші).

Дві найважливіші класифікації груп крові людини – це ***система АВО*** та ***резус-система. Система антигенів АВО*** відрізняється від інших груп крові тим, що містить у сироватці крові природні анти-А та анти-В антитіла – аглютиніни. Генетичний локус АВ0 розташований в довгому плечі 9-ої хромосоми та представлений генами А, В,0. Антиген Н є важливим попередником антигенів АВ0. Локус Н знаходиться на 19-й хромосомі.

Гени А, В, Н контролюють синтез ферментів – гліколізтрасфераз, які формують особливі моносахариди, що створюють антигенну специфічність мембрани еритроциту - А, В, Н.

Їх утворення починається на ранніх етапах формування еритроцитів. Антигени А, В, Н формуються під впливом ферментів з речовини попередника. Спочатку ген Н через свій фермент формує з попередника антиген Н еритроцитів. Цей антиген, в свою чергу, є вихідним матеріалом для формування антигенів А та В еритроцитів. Тобто, кожний з генів А та В через активність свого ферменту формує з Н-антигену антигени А та В. Ген 0 не контролює трансферазу, тому Н залишається без змін, внаслідок чого формується група крові 0.

Систему групи крові АВ0 складають два еритроцитарні аглютиногени А та В та два відповідних антитіла – аглютиніни плазми α та β. Комбінація цих речовин визначає групу крові:

Група крові	***Аглютиногени***	***Аглютиніни***
I (O)	-	α та β
II (A)	A	β
III (B)	B	α
IV (AB)	AB	-

Визначення групової належності крові людини, широко застосовується в клінічній практиці при переливаннях крові та її компонентів, у гінекології та акушерстві при плануванні та супроводженні вагітності. Система груп крові АВО є основною системою, яка визначає сумісність та несумісність крові для переливання, тому що її складові антигени найбільш імуногенні.

Для правильного переливання крові повинна бути умова – ***не повинні співпадати А і α, В і β в крові реципієнта.***

Якщопереливання крові здійснюється неправильно в організмі відбувається ***аглютинація*** – склеювання та руйнування еритроцитів, що може призвести до смерті людини.

Наступна система групи крові – ***система резус-фактора***. Резус – фактор (Rh-фактор) – це білок (антиген), був виділений з еритроцитів мавпи макаки-резуса (Macacus resus). Він виявлений в 1940 році К. Ландштейнером та А. Вінером. Біля 85% європейців мають цей білок у своїй крові і відповідно називаються резус-позитивними (Rh^+). Останні 15%, у яких його немає – резус-негативні (Rh^-). Відсутність білка резус-фактора є рецесивною ознакою. Резус-фактор зумовлений трьома домінантними тісно зчепленими генами – C, D, E, які розміщені в одній хромосомі. Оскільки вони тісно зчеплені, то їхнє успадкування моногенне.

Резус – фактор обов`язково визначають у разі переливання крові і трансплантації органів, тому що до нього в організмі резус-негативної людини виробляються антитіла, які призводять теж до аглютинації, ускладнень і до смерті. Тому при переливаннях враховують, що до резус-негативної крові не можна переливати резус-позитивну.

Антигени М та N були описані в 1927 році. Вони можуть бути присутні в організмі людини одночасно (MN), або порізно (або M, або N), але ніколи не

можуть бути відсутні одночасно. За хімічним складом вони ймовірно відносяться до полісахаридів. Система MN належить до найскладніших та нараховує біля декількох десятків антигенів, які складно взаємодіють між собою. Проте ця система має невелике практичне значення, тому що антигенність її факторів невелика.

Система Дафі складається з 2 антигенів: Fy^a (66%) та Fy^b (83%), які контролюються парою алельних генів. У цілому система представлена трьома генотипами: Fy (a + b -) (17%), Fy (a + b +) (49%), Fy (a - b +) (34%). Активність антигенів Даффі невелика.

Система Дієго складається з двох груп – Di^+ та Di^-. Належність до Дієго-позитивної групи властива особам монголоїдної раси, серед яких Di^+ - 36%. У крові європейців цей антиген не зустрічається. Фактор Di може бути причиною гемолітичної хвороби плода.

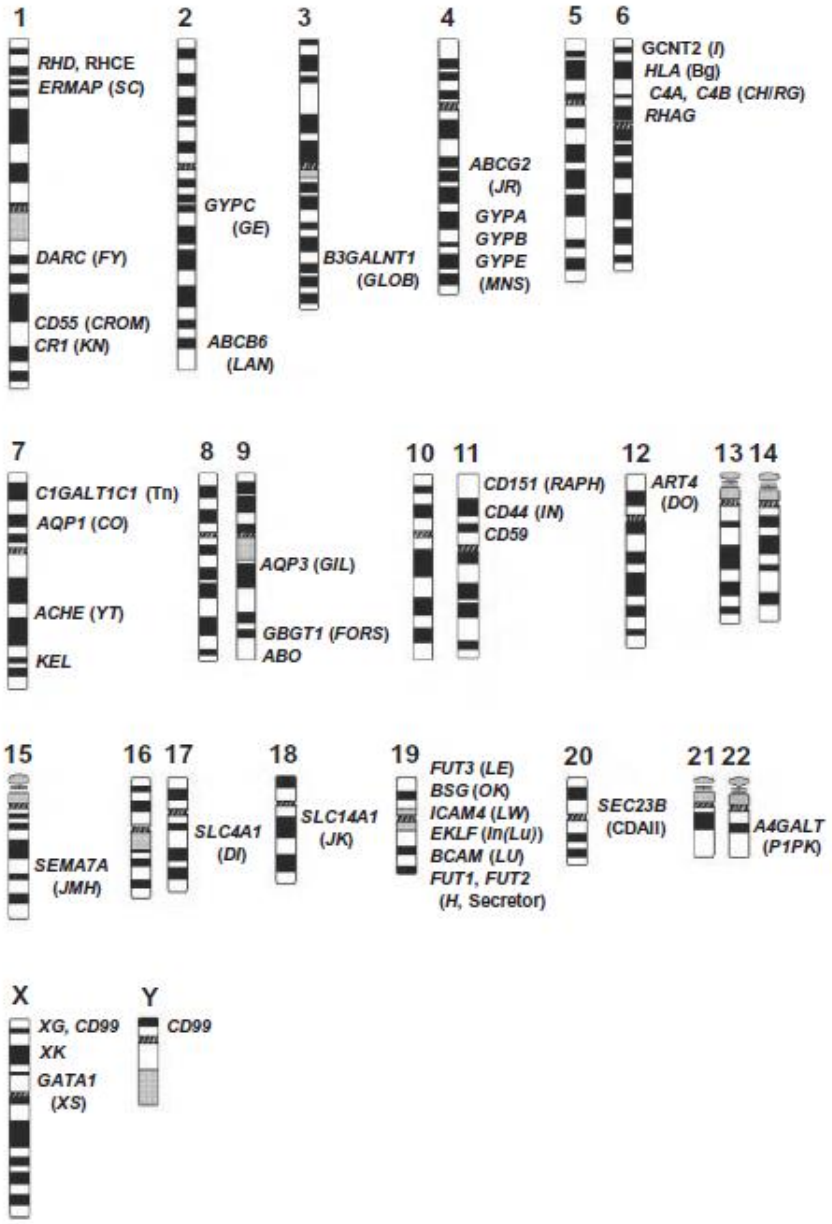


Figure 1.1 Human male chromosomes, showing location of blood group and related genes.

ГЕНОМ ЛЮДИНИ ТА МЕТОДИ ЙОГО ВИВЧЕННЯ

Існуючі системи груп крові людини: ABO, H, and Lewis systems, MNS blood group system, P1PK, Globoside, and FORS blood group systems, plus some other related blood groups, Rh and RHAG blood group systems, Lutheran blood group system, Kell and Kx blood group systems, Duffy blood group system, Kidd blood group system, Diego blood group system, Yt blood group system, Xg blood group system, Scianna blood group system, Dombrock blood group system, Colton blood group system, LW blood group system, Chido/Rodgers blood group system, Gerbich blood group system, Cromer blood group system, Knops blood group system and the Cost antigens, Indian blood group system and the AnWj antigen, Ok blood group system, Raph blood group system, JMH blood group system, I and i antigens, and cold agglutination, Gill blood group system, Junior and Langereis blood group systems, Er antigens, Low frequency antigens, High frequency antigens, including Vel, Sid antigen, HLA (Human Leucocyte-Associated) Class I antigens on red cells, Polyagglutination and cryptantigens.

3. Імуногенетика

Імуногенетика **–** наука, яка поєднує імунологічні та генетичні методи дослідження. Вона вивчає спадкову обумовленість груп крові, ферментів, білків сироватки крові. Ця наука здатна вирішувати важливі сучасні проблеми: генетичний контроль імунної відповіді, генетика несумісності при трансплантації тканин, генетичний гомеостаз внутрішнього середовища людини. Кожний орган, тканина, біологічна рідина, містять тільки їм властиві антигенні речовини. Антигени успадковуються від батьків. Їхній синтез визначається генами, які успадковуються за менделівськими правилами, незалежно один від одного або зчеплено. Впродовж життя антигени залишаються сталими; вони не змінюються з віком, не залежать від дії факторів зовнішнього середовища. У різних організмів одного виду, за винятком монозиготних близнюків, набір антигенів різний.

В організмі у відповідь на введений антиген виробляється специфічний захисний компонент – антитіло, яке зв`язується з антигеном і нейтралізує його. Антитіла – це білки, синтез яких контролюється генами.

Тому всі імунологічні процеси, які відбуваються в організмі, зумовлені спадковістю.

Організм ніколи не виробляє антитіл проти тих антигенів, які є у нього, а тільки проти чужорідних. Антитіла завжди специфічні і взаємодіють тільки з тими антигенами, проти яких вони утворилися в організмі. Для виявлення антигенів використовують спеціальні сироватки, які місять певні антитіла (моноспецифічні сироватки).

Антиген та антитіло взаємодіють між собою, що супроводжується гемолізом, реакцією осадження, відторгнення трансплантату.

Імуногенетика вивчає успадкування групових факторів крові (ізоантигенів). Відкрито більш ніж 70 антигенів людських еритроцитів, біля 30 лейкоцитарних ізоантигенів, десяток сироваткових глобулінів. Вивчення

ізоантигенів призвело до появи трасплантаційної імуногенетики, яка розв`язує питання про механізми взаємодії тканин донора та реципієнта.

Досягнення імуногенетики дозволяють розробляти нові підходи до виготовлення вакцин і подолання несумісності тканин . Один з таких підходів полягає в тому, щоб створити диференційовані вакцини з урахуванням генотипів хворих. Підвищення імуногенності вакцин, крім ефективного попередження захворювань, може виявитися важливим і для попередження можливих імунопатологій, що викликаються багаторазовим введенням антигенів .

4. Успадкування груп крові за системою АВО

За системою АВО існують чотири різних фенотипи, що відрізняються один від одного сукупністю антигенів (аглютиногенів) А і В, що містяться еритроцитах крові й антитіл (аглютинінів) α і β, які знаходяться у сироватці крові.

Антиген А і антитіло L ніколи не можуть бути одночасно наявними, тому що під час взаємодії відбувається склеювання і випадання в осад еритроцитів (кров донора і реципієнта не сумісна). Слід пам`ятати, що сироватка реципієнта склеює еритроцити донора, тому в разі переливання крові потрібно, щоб антигени донора не зустрілися з однойменними антитілами реципієнта. Система груп крові АВО успадковується за типом множинних алелів одного гена, локус якого позначають літерою І (від слова «ізогемаглютиноген»). Множинних алелів три – I^A, I^B, які домінують над третім алелем I^0, а між собою алелі I^A і I^B кодомінантні.

Групи крові батьків		**Можливі групи крові дітей**			
Мати	**Батько**	**I**	**II**	**III**	IV
O	O	O	-	-	-
O	A	O	A	-	-
O	B	O	-	B	-
O	AB	-	A	B	-
A	A	O	A	-	-
A	B	O	A	B	AB
A	AB	-	A	B	AB
B	B	O	-	B	-
B	AB	-	A	B	AB
AB	AB	-	A	B	AB

Алель I^A в еритроцитах крові людини контролює синтез антигену (аглютиногени) А, тому особи з генотипом I^AI^A, а також з генотипом I^AI^0 матимуть однаковий фенотип – другу групу крові II (А). Алель I^B контролює в еритроцитах крові синтез антигену (аглютиногени) В, тому особи з генотипом I^BI^B, а також з генотипом I^BI^0 матимуть теж однаковий фенотип – третю групу

крові – III (B). Особи з генотипом I^AI^B матимуть четверту групу крові – IV (AB), оскільки алелі I^A і I^B кодомінантні. Кожна людина може успадкувати будь-які з трьох можливих алелів, але не більше ніж два. Успадкування двох алелів із трьох можливих відбувається за законами Менделя і незалежно від статі. Групи крові I(O), II (A), III (B) успадковуються за АД-типом. Четверта група крові успадковується за типом кодомінування.

Наприклад, якщо один з батьків має I (O), а другий – IV (AB), їхні діти матимуть або III (B) – третю групу, або другу групу – II (A) крові.

Якщо батьки матимуть II (AA) і III (BB) , то всі діти матимуть IV (AB) групу крові.

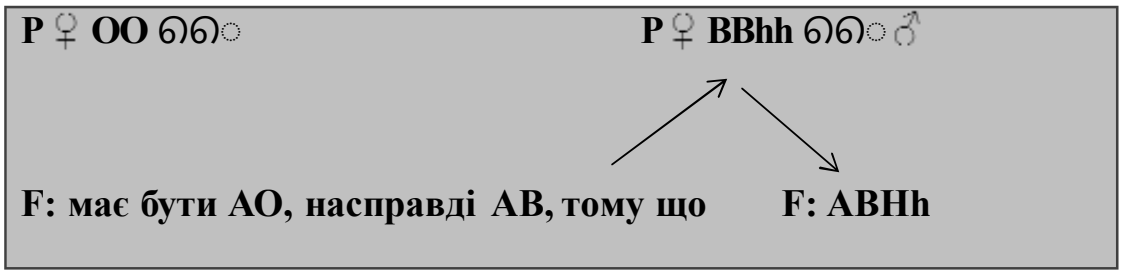
У деяких випадках діти народжуються з групою крові, якої за правилами успадкування ознак, бути не може. Це явище назвали ***бомбейським феноменом.***

Перші відомості про це явище з`явились у 1952 році, коли індійський лікар Вхенд проводив дослідження груп крові в одній сім`ї: у батька була перша група крові, у матері друга, а у сина – третя. Тільки наприкінці двадцятого сторіччя знайшли пояснення цьому явищу: якщо у людини на еритроцитах не утворюється вихідного антигену H, людина не буде мати антигени A або B, тому що їм немає з чого утворитися.

Вихідний антиген H кодується геном, який теж позначається H:



Наприклад, людина з генотипом **AA** повинна мати II групу крові, але якщо генотип буде **AAhh**, група крові буде I, тому що антигену **A** немає з чого утворитися. Якщо батьки матимуть II (AO) та III (BO), то всі їхні діти матимуть будь-яку групу крові.

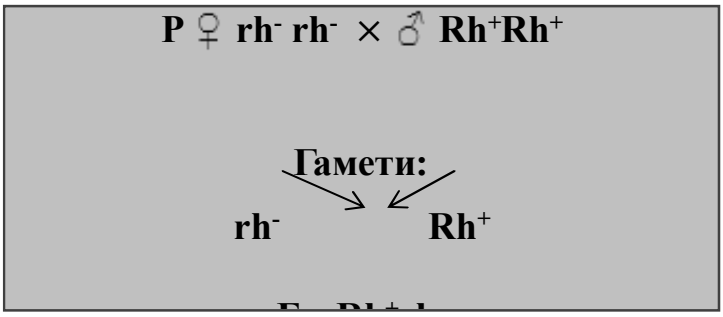


Відповідно статистики – в Індії таку кров мають 0,01% населення, в Європі – 0,0001% населення. Рідкісна група крові не приносить людині, у якої вона є, ніяких незручностей, крім однієї – при переливанні такій людині необхідно переливати таку ж кров.

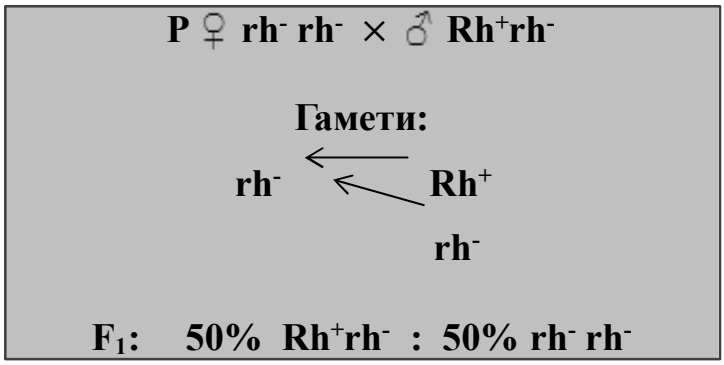
ГЕНОМ ЛЮДИНИ ТА МЕТОДИ ЙОГО ВИВЧЕННЯ

5. Успадкування резус-фактору

Резус-фактор – це білок, який теж є в еритроцитах. Резус-фактор зумовлений трьома домінантними генами, які тісно зв`язані між собою, тому їх успадкування можна вважати близьким до моногенного. Якщо жінка резус-негативна, а її чоловік резус-позитивний, гомозиготний, всі їхні діти будуть резус-позитивні.



Якщобатько резус-позитивний, але гетерозиготний, ймовірність народження резус-позитивної дитини становить 50%.



Резус-фактор потрібно враховувати у вагітних, тому що він може спричинити резус-конфлікт між матір`ю і плодом і призвести до гемолітичної хвороби новонароджених, самовільних викиднів, мертвонародження. Якщо у матері кров – резус-негативна, а у батька – позитивна, скоріш за все дитина успадкує резус – крові батька, тому що – домінуюча ознака. Тоді виникає резус-конфлікт. Це явище пов`язане з тим, що резус-фактор плода є антигеном, до якого в крові матері утворюються антитіла, що вступають в реакцію аглютинації з резус-фактором плода. Це призводить до руйнування еритроцитів плода. Кров матері і дитини не змішується, тому перша вагітність завершується нормально.

Але під час народження першої дитини, коли плацента відшаровується, еритроцити дитини потрапляють до організму матері, де резус-антиген утворює антитіла. Ці антитіла під час наступної вагітності крізь бар`єр плаценти проникають у кров плода і склеюють еритроцити та спричиняють їх лізис, що призводить до гемолітичної хвороби.