

## Лекция 5. Хромосомная теория наследственности. Наследование группы крови

### Содержание учебного материала

#### План

1. Множественные аллели. Наследование групп крови и резус-фактора.
2. Хромосомная теория наследственности Т.Моргана.
3. Наследование признаков, сцепленных с полом.

### 1 Множественные аллели. Наследование групп крови

В диплоидном организме каждый признак контролируется одним геном, который представлен одной из двух аллельных форм. Однако, известно, что один признак может проявляться в нескольких различных формах, контролируется тремя и более аллелями. В таких случаях говорят о **множественных аллелях** – разновидностях одного гена, отвечающих за фенотипическое проявление одного признака.

Целый ряд признаков у человека определяется множественными аллелями.

*Известно около 40 систем групп крови. Они определяются наличием разных белков на мембране эритроцитов (системы АВ0, резус-фактор, система MN, система Даффи, система Лютеран, системы P, Даффи, Kell, Kidd (эти три могут вызывать осложнения и гемолитическую болезнь при переливании крови), Lewis, Xg (кодирующий ее ген расположен в X-хромосоме), Diego (система, которая практически не встречается у жителей Европы и Западной Африки, но изредка выявляется у лиц монголоидной расы, за исключением эскимосов). С практической точки зрения (переливание крови, резус-конфликт матери и плода) наиболее важное значение имеют системы АВ0 и резус-фактор.*

#### А. Наследование системы АВ0

Наследование системы групп крови АВ0 человека контролируется аутосомным геном. Лocus этого гена обозначается буквой I, а три его аллеля буквами А, В, 0. Аллели I<sup>A</sup> и I<sup>B</sup> доминантны в одинаковой степени, а аллель i<sup>0</sup> рецессивен по отношению к ним обоим и наследуются они как аутосомные менделирующие признаки. **Эти гены расположены на длинном плече 9-й хромосомы.**

Группы крови определяются антигенами, расположенными на эритроцитах. Антигены – это высокомолекулярные вещества, характеризующие индивидуальную принадлежность тканей и располагающиеся на поверхности клеток. Попадание в организм чужеродных антигенов провоцирует начало иммунологического процесса, выработку антител.

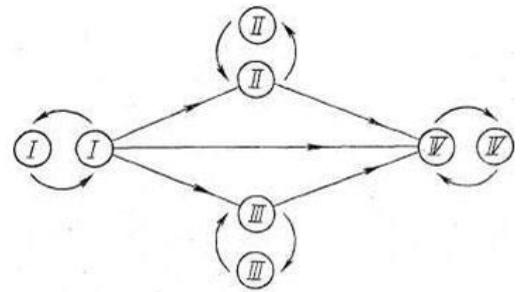
Систему АВ0 составляют 3 антигена и 2 естественных антитела – агглютинины альфа и бета.

### Система групп крови АВ0.

Группы крови	Агглютиногены А и В в эритроцитах	Агглютинины α и β в плазме	Генотипы групп крови
I-0	0	α, β	$i^0i^0$
II-A	A	β	$I^AI^A$ и $I^Ai^0$
III-B	B	α	$I^BI^B$ и $I^Bi^0$
IV-AB	AB	0	$I^AI^B$

Приведенную в таблице информацию о соответствии антигенного содержания эритроцитов и антител плазмы крови у лиц с разными группами крови необходимо учитывать при переливании крови одного индивидуума другому.

При этом следует помнить, что α – антитела способны специфически взаимодействовать с антигенами А, что приводит к разрушению (гемолизу) соответствующих эритроцитов. Аналогичная ситуация возникает в случае β – антител и антигенов В. как видно из таблицы, люди с



группой крови I(0) являются универсальными донорами, так как их кровь с учетом системы АВ0 можно переливать лицам, имеющим любую из четырех указанных групп. Соответственно, индивидуумы с группой крови IV(AB) относятся к категории универсальных реципиентов (им можно переливать кровь любой группы). НО!!!! Сейчас в основном переливают кровь только своей группы.

*Задача: Если гомозиготная женщина А (II) группы крови выйдет замуж за мужчину с 0 (I) группой, то какие группы крови возможны у их детей?*

$$\begin{array}{l}
 P \quad \text{♀} \quad I^A I^A \quad \times \quad \text{♂} \quad I^0 I^0 \\
 G \quad I^A \quad \quad \quad I^0 \\
 F \quad I^A I^0
 \end{array}$$

*Ответ: 100 % А(II) группы.*

У человека описан так называемый «бомбейский феномен». Он состоит в том, что в семье, где отец имел первую группу крови, а мать – третью группу, родилась девочка с первой группой крови. Она вышла замуж за мужчину со второй группой крови, и у них родились две девочки: первая – с IV, вторая – с I группой крови. Появление в третьем поколении девочки с IV группой крови от матери с I группой вызвало недоумение. В литературе было описано несколько подобных случаев. При детальном обследовании было показано, что синтез агглютиногена В был подавлен редким эпистатическим рецессивным геном, оказавшимся в гомозиготном состоянии. Бомбейский феномен встречается среди индусов, живущих в окрестностях Бомбея, с частотой 1:13000.

#### Б. Наследование системы резус

Система резус-фактора крови, открытая в 1940 г. Ландштейнером Винером имеет также большое значение.

Резус-фактор – это антигенный белок липопротеид, расположенный на мембранах эритроцитов у 85 % людей. Это резус-положительные люди. У 15 % людей резус-фактора нет,

такая кровь называется резус-отрицательная.

Группы крови Rh<sup>+</sup> и Rh<sup>-</sup> системы резус **определяется генами, которые локализованы в первой паре хромосом человека.** Группа крови Rh<sup>+</sup> может быть гомозиготная (DD) и гетерозиготная (Dd), группа крови Rh<sup>-</sup> - только гомозиготная (dd). Группы крови резус-системы наследуются как менделирующие признаки.

*Задача: при резус-отрицательной крови женщины и мужчины, гомозиготного по резус-положительной группе крови, какой резус-фактор будет у их детей*

$$P \text{ ♀ } dd \times \text{ ♂ } DD$$

$$G \text{ } d, d, D, D$$

$$F \text{ } Dd, Dd, Dd, Dd \text{ } 100 \% \text{ резус-положительная.}$$

От этого брака все дети будут резус-положительные гетерозиготные, так как ген D полностью доминирует над геном d и F<sub>1</sub> – единообразно. Во время беременности Rh<sup>+</sup> эритроциты плода могут попасть в кровь матери, и материнский организм начнет выработку антител против этих эритроцитов. Первая беременность, как правило, заканчивается благополучно. В результате развивается иммунологический конфликт, происходит гемолиз эритроцитов и развивается тяжелая анемия. Состояние плода при резус-конфликте тем тяжелее, чем более высок титр антител у матери. Вторая беременность может закончиться выкидышем, или мертворождением, или родится ребенок с гемолитической болезнью. Для гемолитической болезни характерны гемолитическая желтуха, тяжелая анемия. Чтобы спасти ребенка, ему срочно переливают резус-отрицательную кровь, или вводят антирезус – антитела для предотвращения иммунизации матери. Резус-отрицательным женщинам противопоказано переливание резус-положительной крови, чтобы не возникло бесплодия.

Если женщина с группой Rh<sup>-</sup> вступает в брак с мужчиной гетерозиготным, то вероятность рождения детей от этого брака будет равна 50 % Rh<sup>+</sup> и 50 % Rh<sup>-</sup>.

$$P \text{ ♀ } dd \times \text{ ♂ } Dd$$

$$G \text{ } d \quad Dd$$

$$F \text{ } Dd, dd \text{ } - 50 \% \text{ Rh}^+ \text{ и } 50 \% \text{ Rh}^-$$

Если у женщины Rh<sup>+</sup> группа крови, а у мужчины Rh<sup>+</sup> или Rh<sup>-</sup>, то резус-конфликта не происходит.

### Б. Наследование системы MN

Первый случай кодоминантного взаимодействия аллелей у человека был описан для групп крови системы MN. В этой системе существует три группы M, N и MN. **Гены, отвечающие за этот признак локализованы в коротком плече 4 хромосомы.** Связана с наличием антигенов M и/или N в мембране эритроцитов. В ходе обширного исследования было показано, что у родителей с одинаковой группой крови M или N рождаются дети, с таким же фенотипом, как и у родителей. Это значит, что обладатели группы крови M или N могут быть только гомозиготами MM или NN соответственно. Дети с группой MN появляются тогда, когда

один из родителей имеет группу крови М, а другой N. В этом случае оба аллеля функционируют вместе, и это проявляется в формировании особого фенотипа MN.

*Если родители имеют группы крови M N, то какие группы крови могут иметь их дети?*

$P \text{ ♀ } MM \times \text{♂ } NN$

$G \quad M \quad N$

$F \quad MN - 100 \%$

## 2 Хромосомная теория наследственности Т. Моргана

Концепция этой теории заключается в том, что передача наследственной информации в ряду поколений осуществляется путем передачи хромосом, в которых в определенной линейной последовательности расположены гены.

Открыта Г.Т. Морганом и его учениками в 1911-1926 г. Они изучали **закономерности наследования признаков, контролируемых неаллельными генами одной пары гомологичных хромосом**, и было доказано, что III закон Менделя требует дополнений: наследственные задатки не всегда наследуются независимо, иногда они передаются целыми группами - сцеплены друг с другом. Такие группы могут перемещаться в другую гомологичную хромосому при конъюгации во время профазы I мейоза.

Положения хромосомной теории были доказаны цитологически и экспериментально Морганом на плодовой мушке дрозофиле. Она имеет 4 пары хромосом и около 10000 генов.

Томас Морган хотел вначале ставить опыты не на дрозофиле, а на кроликах. Но отцы – попечители его университета сочли кроликов дорогим объектом, и ему пришлось работать с дрозофилами. Остается их поблагодарить за скупость. Займись Морган кроликами, он бы утонул в миллионах генетических рекомбинаций и группы сцепления были открыты позже.

### Положения хромосомной теории:

1. Гены расположены в хромосомах в линейном порядке
2. Каждый ген занимает в хромосоме определенное место - локус
3. Гены, расположенные в одной хромосоме, образуют группу сцепления
4. Сцепление генов может нарушаться в результате кроссинговера
5. Частота кроссинговера между генами прямо пропорциональна расстоянию между ними
6. Расстояние между генами измеряется в морганидах (1 морганида - 1% кроссинговера).  
1 морганида = 1 % кроссинговера = 1 % кроссоверных гамет = 1 % рекомбинантных особей

Для обозначения сцепленных генов применяется немного иная запись. Генотип организма, содержащего две пары несцепленных генов (например, *Aa* и *Bb*), в случае его гомозиготности по

обеим парам (дигомозиготности) может быть символически обозначен как  $AABB$  или  $aabb$ , тогда как при гетерозиготности по каждой из этих пар (дигетерозиготности) будет сделана запись  $AaBb$ . Для дигетерозиготного организма, имеющего две пары сцепленных генов (например,  $Aa$  и  $Cc$ ), производится несколько иная запись возможных генотипов:  $AC//ac$  (если гены  $A$  и  $C$  лежат в одной хромосоме гомологичной пары, а гены  $a$  и  $c$  – в другой хромосоме) или  $Ac//aC$  (если в одной хромосоме расположены гены  $A$  и  $c$ , а в другой – гены  $a$  и  $C$ ).

Изучение групп сцепления и определение расстояния между генами по частоте кроссинговера лежит в основе составления карт хромосом – схема взаимного расположения генов, находящихся в одной группе сцепления, с указанием расстояния между ними в процентах кроссинговера.

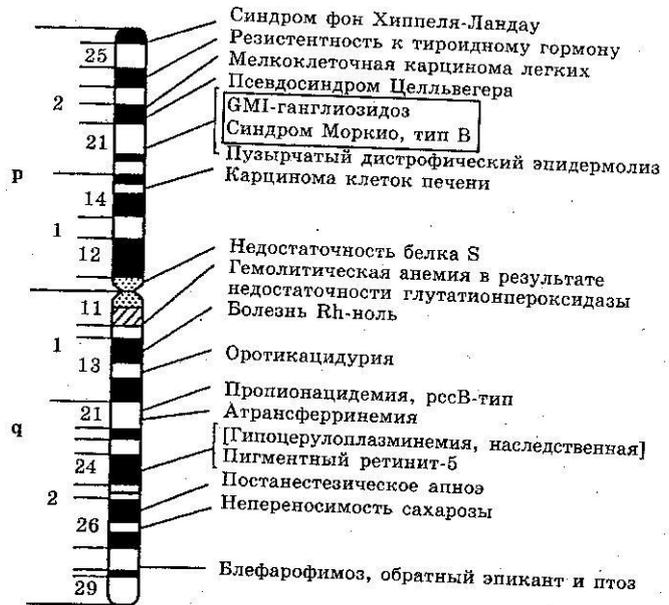


Рис. 5.3. Карта 3-й хромосомы человека

*Задача: Катаракта и полидактилия у человека обусловлены доминантными аутосомными генами, расположенными в одной хромосоме. Гены полностью сцеплены. Какова вероятность родить здорового ребенка в семье, где муж нормален, жена гетерозиготна по обоим признакам, мать жены также страдала обеими аномалиями, а отец был нормален.*

**ВАЖНО!!!** "гены полностью сцеплены" - это говорит об отсутствии кроссинговера.

Исследуемый признак:

- $A$  – катаракта
- $a$  – норма
- $B$  – полидактилия
- $b$  – норма

$P:$  ♀  $AaBb$  → ♂  $aabb$

$G:$   $(AB)$   $(ab)$   $(ab)$

$F_1:$   $AaBb$   $aabb$

Расщепление по генотипу: 1 : 1  
 Расщепление по фенотипу 1 : 1

Поскольку гены полностью сцеплены (кроссинговер отсутствует), женщина с

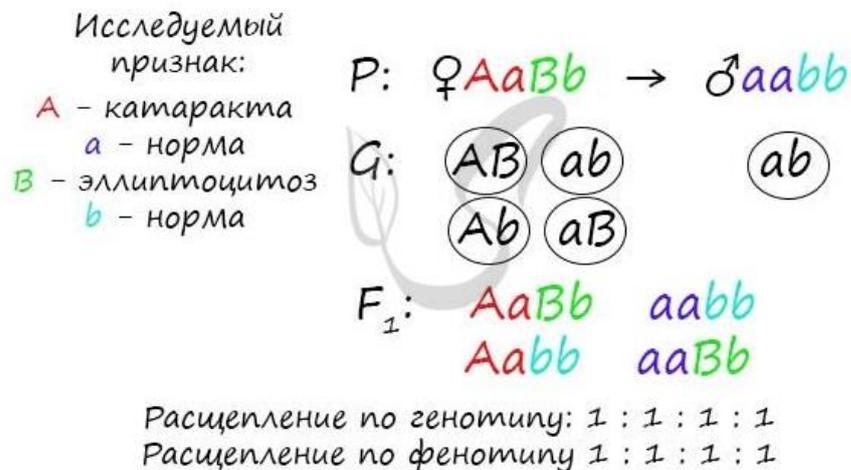
генотипом  $AaBb$  может образовать только два типа гамет -  $AB$ ,  $ab$ . Кроссоверные гаметы ( $Ab$ ,  $aB$ ) не образуются. Всего возможных генотипов потомков получается два, из которых здоров только один -  $aabb$ .

Ответ: родить здорового ребенка в такой семье  $\frac{1}{2}$  (50%).

Задача: Гены доминантных признаков катаракты и эллиптоцитоза (эритроциты имеют овальную форму, анемия легкой степени) локализованы в 1-й аутосоме. Гены неполностью сцеплены. Женщина, болеющая катарактой и эллиптоцитозом, отец которой был здоров, выходит замуж за здорового мужчину. Определите возможные фенотипы потомства и вероятность рождения больного обеими аномалиями ребенка в этой семье".

ВАЖНО: "гены неполностью сцеплены". Это означает, что между ними происходит кроссинговер.

Генотип женщины остается неясен из текста задачи. Раз она больна, то он может быть:  $AaBb$ ,  $AABB$ ,  $AABb$ ,  $AaBB$ . Однако в тексте дано то, что развеет сомнения: "отец которой был здоров". Если ее отец был здоров, то его генотип был  $aabb$ , значит он передал дочери гамету  $ab$ . Теперь становится очевидно, что генотип дочери  $AaBb$  - она дигетерозиготна.



В данном случае между генами  $A$  и  $B$  произошел кроссинговер, их сцепление нарушилось. В результате образовались кроссоверные гаметы  $Ab$ ,  $aB$  - которые привели к образованию особей с со смешанными признаками ( $Aabb$ ,  $aaBb$ ).

Ответ: вероятность рождения в этой семье ребенка, больного обеими аномалиями, составляет  $\frac{1}{4}$  (25%).

### 3 Наследование признаков, сцепленных с полом

**Пол** определяется в момент оплодотворения. В генотипе 22 аутосомы и 23-я пара половых хромосом, у женщин XX, у мужчин - XY. В процессе мейоза каждая из пары гомологичных хромосом уходит в разные гаметы. Так как у женщин 23 пары гомологичных хромосом, то во все гаметы попадает 22 аутосомы и одна X-хромосома (гаметы одинаковы), поэтому женский пол гомогаметный. У мужчин образуется два типа гамет: 22+X и 22+Y, поэтому мужской пол гетерогаметный. При оплодотворении яйцеклетки с X-хромосомой сперматозоидом с X-хромосомой, появится зигота XX, из которой разовьется женский организм. А если от отца достанется Y-хромосома, от матери X-хромосома, то появится XY - мужской организм. Вероятность рождения девочек так же, как и мальчиков, составляет 50 %.

Половые хромосомы тоже содержат гены, объединенные в группы сцепления.

Помимо генов, детерминирующих развитие женского или мужского пола организма, в половых хромосомах находятся также гены некоторых других признаков, не имеющих прямого отношения к половой принадлежности индивидуума. Однако наследование таких признаков может иметь определенную взаимосвязь с полом будущего потомства, поэтому их называют признаками, сцепленными с полом. В случае генотипа человека чаще всего приходится иметь дело с наследованием детьми признаков родителей, сцепленных с X-хромосомой (с X - сцепленным наследованием).

Для записи генотипа индивидуума при наследовании, сцепленном с полом, принято использовать символы половых хромосом с индексами содержащихся в них анализируемых генов:  $X^H X^h$ ,  $X^H Y$  и др.

Например, у человека в X-половой хромосоме находятся рецессивные гены дальтонизма и гемофилии. Рассмотрим наследование гемофилии у человека:

*h* - ген гемофилии (кровоточивости);

*H* - ген нормальной свертываемости крови.

Доминантный ген нормального признака и его рецессивный аллель находятся в идентичных локусах участков X – хромосом, не имеющих гомологии с участками хромосомы Y.

Индивидуумы женского пола (XX) могут быть гомозиготными как по доминантному, так и по рецессивному аллелю, или гетерозиготными по этим двум аллелям. В генотипе мужского пола (XY) может присутствовать лишь один из двух аллельных вариантов этого гена (H или h). Такое состояние организма называется гемизиготным.

*Задача: Гемофилия передается как рецессивный сцепленный с X-хромосомой признак. Какова вероятность рождения больного ребенка от брака здоровой женщины, чей отец страдал гемофилией, со здоровым мужчиной.*

*Р  $X^H X^h \times X^H Y$*

$G \quad X^H, X^h \quad X^H, Y$   
 $F1 \quad X^H X^H - \text{девочка здоровая}$   
 $X^H X^h - \text{девочка-носитель}$   
 $X^H Y - \text{мальчик здоровый}$   
 $X^h Y - \text{мальчик больной.}$

Рецессивный признак проявляется у мальчиков, у девочек он подавляется аллельным доминантным H-геном. Наследование признака происходит перекрестно - от пола к полу, от матери - сыновьям, от отца - дочерям.

### Задания домашнего задания

Решить задачи:

1. Отсутствие потовых желез у человека передается как рецессивный признак, сцепленный с X-хромосомой. Не страдающий этим недостатком юноша женился на девушке, отец которой лишен потовых желез, а мать и ее предки здоровы. Какова вероятность, что сыновья и дочери от этого брака будут страдать отсутствием потовых желез?

2. У матери первая группа крови, а у отца – четвертая. Могут ли дети унаследовать группу крови одного из своих родителей?

3. Определить резус-фактор, если мать –резус-положительная гетерозигота, отец – резус-положительная гетерозигота. Будет ли наблюдаться резус-конфликт?

4. В одной семье один ребенок имеет группу крови M, другой - N, а третий – MN. Каковы генотипы и группы крови у родителей.

5. У человека доминантный ген эллиптоцитоза и ген, обуславливающий наличие резус-антигена в эритроцитах, располагаются в одной аутосоме на расстоянии 3 морганид. Один из родителей гетерозиготен по обоим признакам. При этом Rh+ он унаследовал от одного родителя, а эллиптоцитоз – от другого. Второй супруг Rh- и имеет нормальные эритроциты. Определите процентное соотношение вероятных генотипов и фенотипов детей в этой семье.