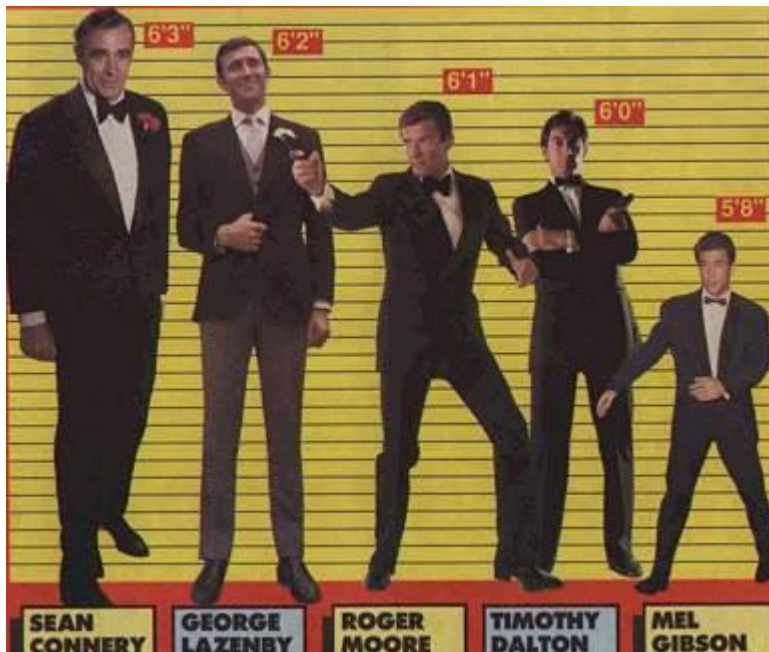




*Множественные аллели.
Иммуногенетика
(АВО, Rh, HLA).*

*Формы взаимодействия
генов.*

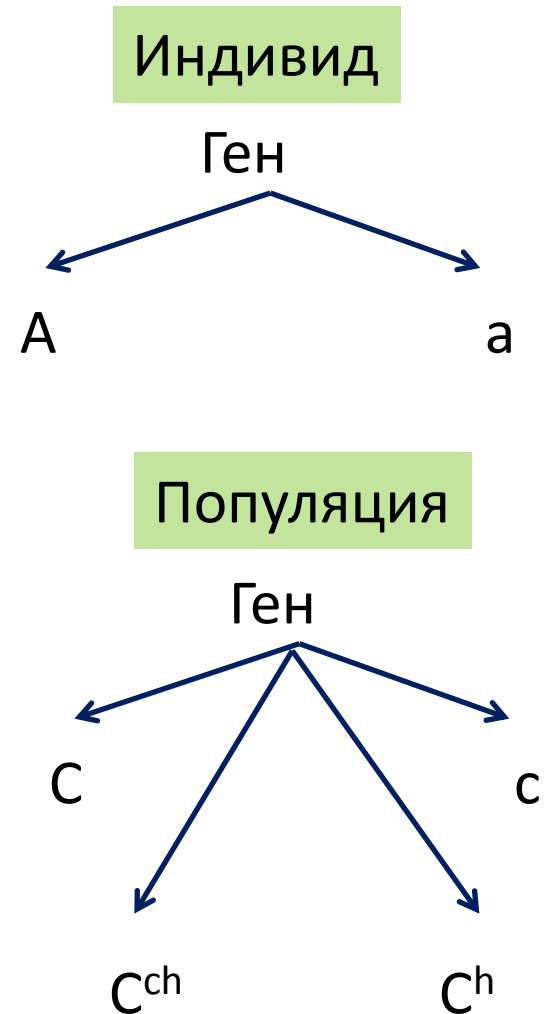


Лекция 5.

Множественные аллели

аллели, которые представлены в популяции более чем двумя аллельными состояниями.

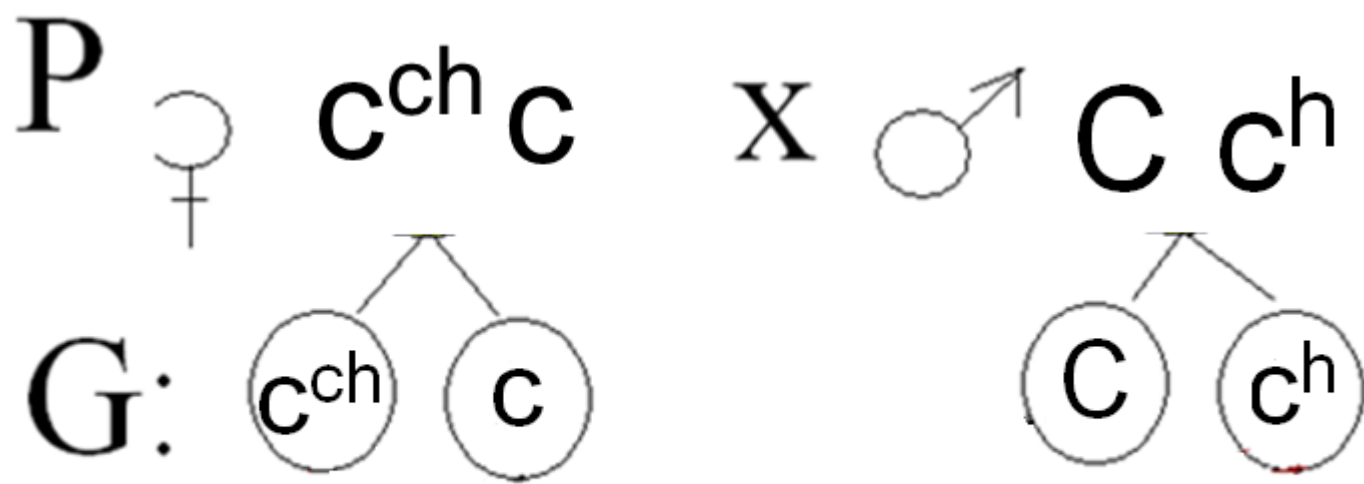
- Множественные аллели характеризуют разнообразие генофонда вида.
- Это видовой признак, а не индивидуальный.
- Они возникают в результате многократного мутирования одного и того же локуса хромосомы.
- Помимо доминантного и рецессивного генов появляются еще и промежуточные аллели, которые по отношению к доминантному ведут себя как рецессивные, а по отношению к рецессивному, как доминантные.





Признак	ген	Генотип	Генотипы 2
Сплошная черная окраска	C	CC, Cc	Cc ^{ch} , Cc ^h
Шиншилловая (сплошная серая)	c ^{ch}	c ^{ch} c ^{ch}	c ^{ch} c ^h , c ^{ch} c
Гималайская (белые, а кончики ушей, хвоста, носа, ног окрашенные)	c ^h	c ^h c ^h	c ^h c
Белые	c	cc	

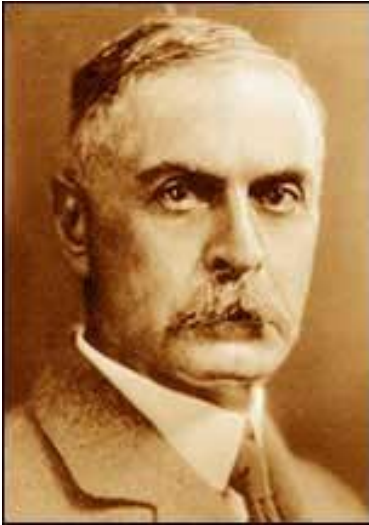
C > c^{ch} > c^h > c



F₁

	c^{ch}	c
C	Cc^{ch}	Cc
c^h	$C^{ch}c^h$	c^hc

Karl Landsteiner



1868-1943

ABO система

- 1900 году, австрийским ученым *Карлом Ландштайнером* была обнаружена и описана **иммунологическая система группы крови ABO**.
- Генетическое основание системы группы крови ABO - **множественного аллелизма**.

Наука иммуногенетика, основные направления

- 1) генетики гистосовместимости;
- 2) генетического контроля структуры иммуноглобулинов и других иммунологически значимых молекул;
- 3) генетического контроля силы иммунного реагирования
- 4) генетики антигенов

Для любой иммунологической системы характерно наличие

- **Генов**, расположенных в хромосомах и кодирующих синтез *белков*.
- Данные белки, способствуют формированию **антигеном** (белково-углеводные комплексы), которые обнаруживаются в мембранах клеток.
- В ответ на «чужеродны» антиген (не свойственный и не встречающийся в данном организме) активируется синтез **антител**.

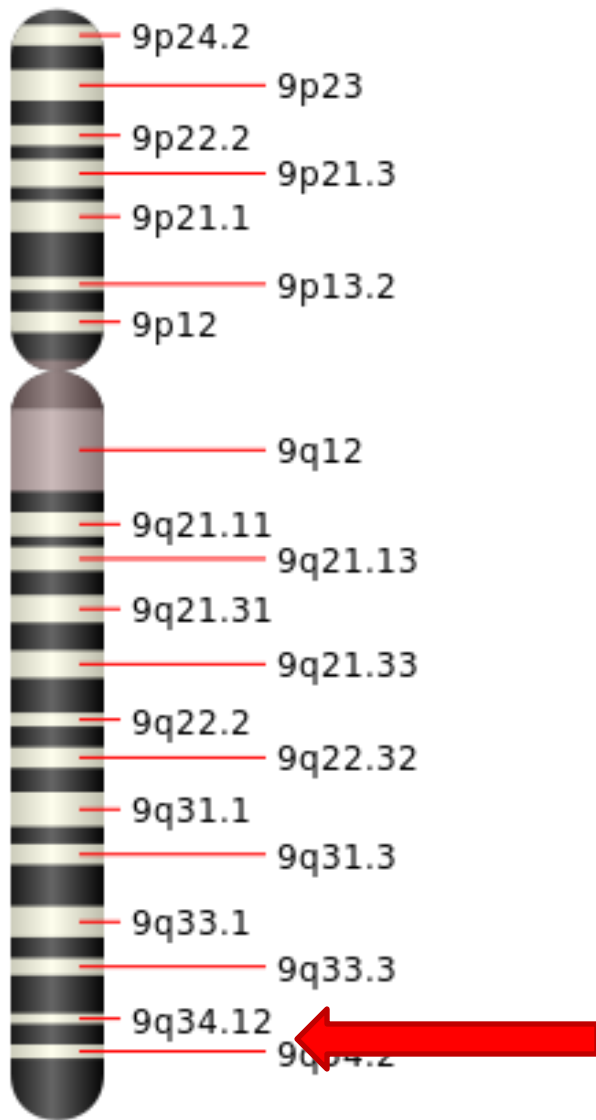


Антигены и антигенные системы

- Антигены - чужеродные высокомолекулярные вещества, которые при введении в организм животных и человека вызывают образование специфически реагирующих с ними веществ называемых антитела.
 - Антитела – это белки - глобулины содержащиеся в крови и других биологических жидкостях позвоночных животных. Синтезируются В-лимфоцитами.
- !!!! Врожденные антитела характерны только для антигенной системы АВ0.

ГЕН

группы крови системы АВО



9 chromosome

Ген группы крови по системе АВО расположен в длинном плече **9 хромосомы** (9q34).

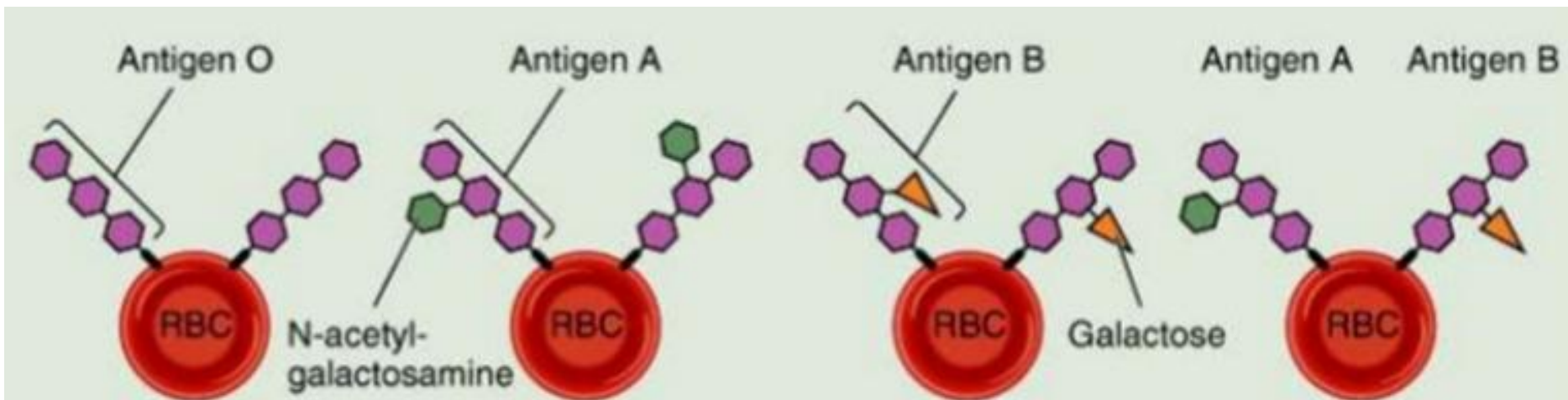
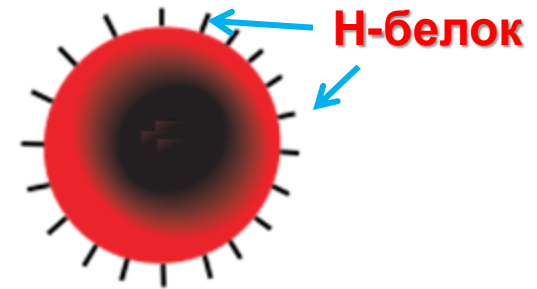
У гена группы крови АВО есть минимум **3 аллели**:

I^A, I^B, and i (I⁰).

- Аллели (9 хромосомы) управляют синтезом ферментов, которые катализируют соединение специфических углеводных остатков с определенным белком (**Н белок**) в мембранах эритроцитов.

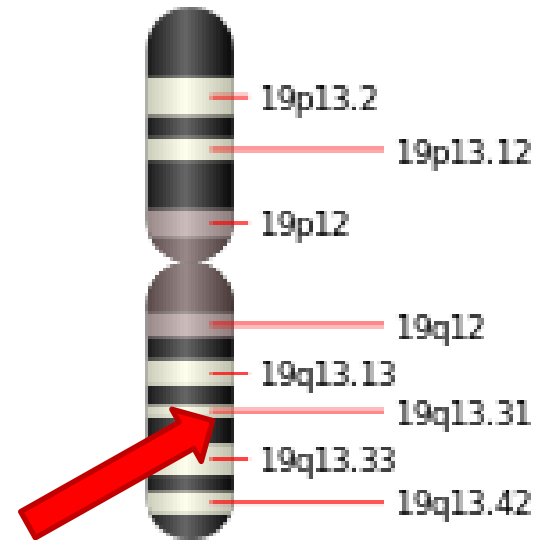
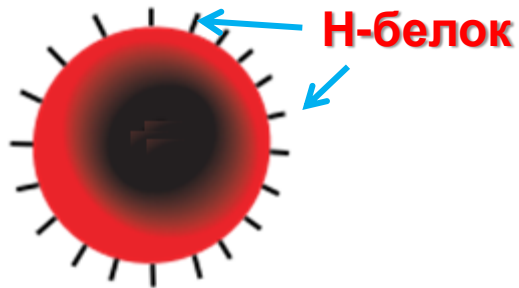
- **Углеводный компонент с белком называется АНТИГЕН**

- Аллель I^A продуцирует антиген **A**
- Аллель I^B - антиген **B**
- Аллель i^0 – не дает антигена



Н-белок

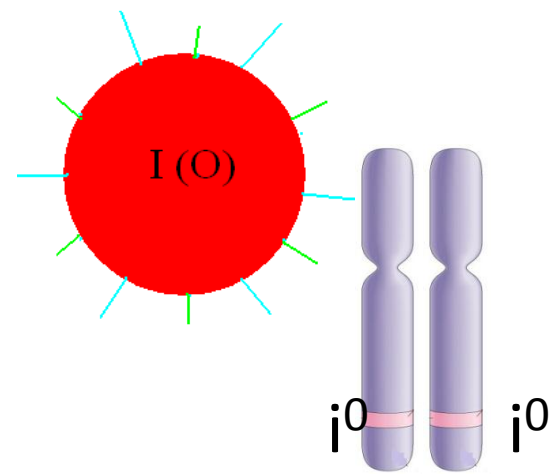
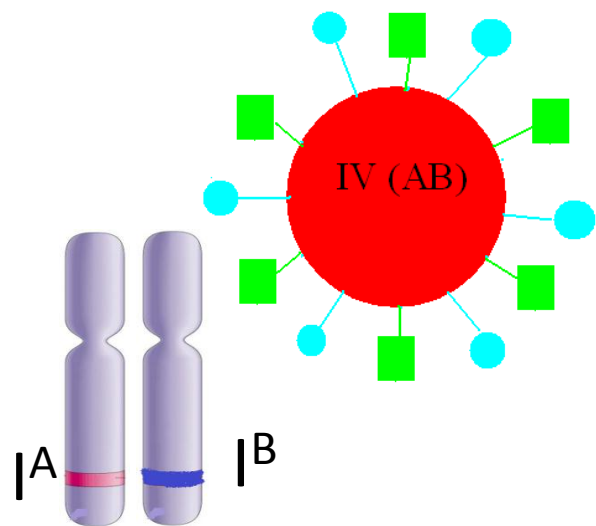
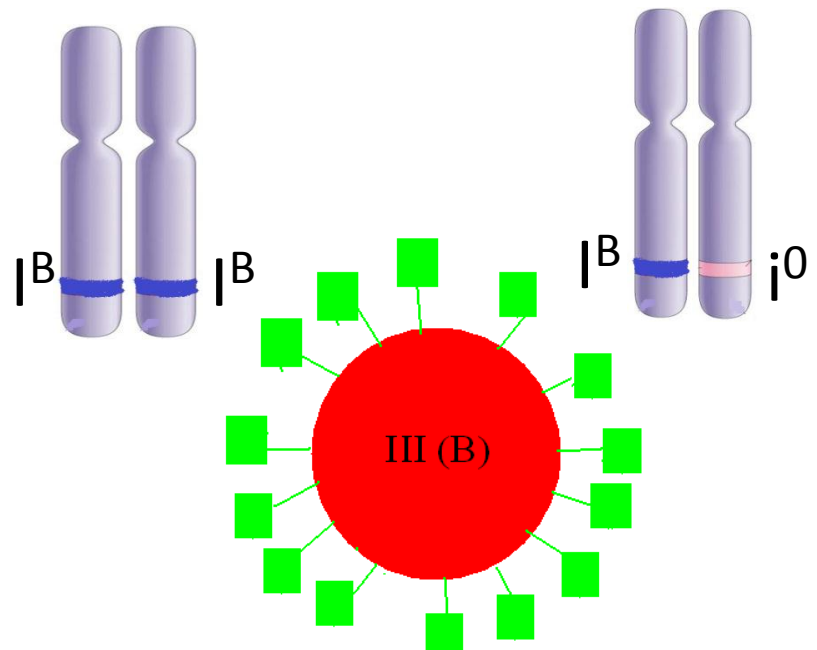
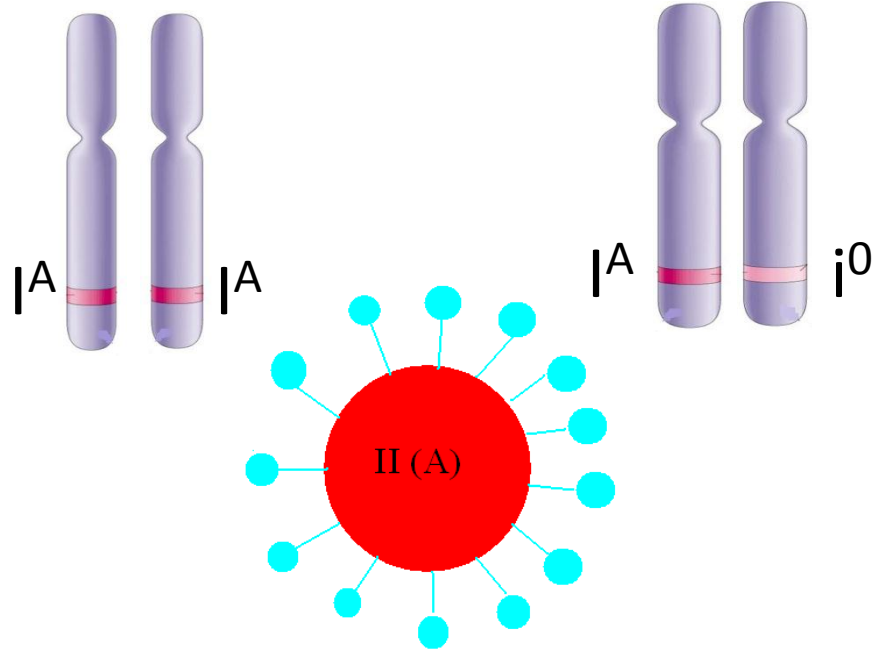
- Структура данного белка закодирована в **19** хромосоме (19q13.2)





Группы крови

Группа крови	Фенотип		Гены	Генотипы
	Антигены	Антитела		
	В мембране эритроцитов	В плазме крови	в локусе 9 хромосомы	
I (0)	O	α, β	I^O	$I^O I^O$
II (A)	A	β	I^A	$I^A I^A, I^A I^O$
III (B)	B	α	I^B	$I^B I^B, I^B I^O$
IV (AB)	A, B	-	I^A, I^B	$I^A I^B$



Геногеография

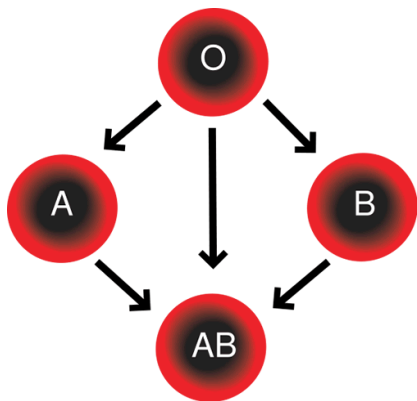
Группа крови	Распространенность
I (0)	Новый свет (Южная и северная Америки)
II (A)	Европа и Австралия
III (B)	Азия
IV (AB)	5% всего населения

Медицинское значение

- Судебная экспертиза – для *исключения* отцовства.
- Переливание крови – трансплантация крови.
- Предупреждение и лечение ГБН.
- Связь групп крови и заболеваний.

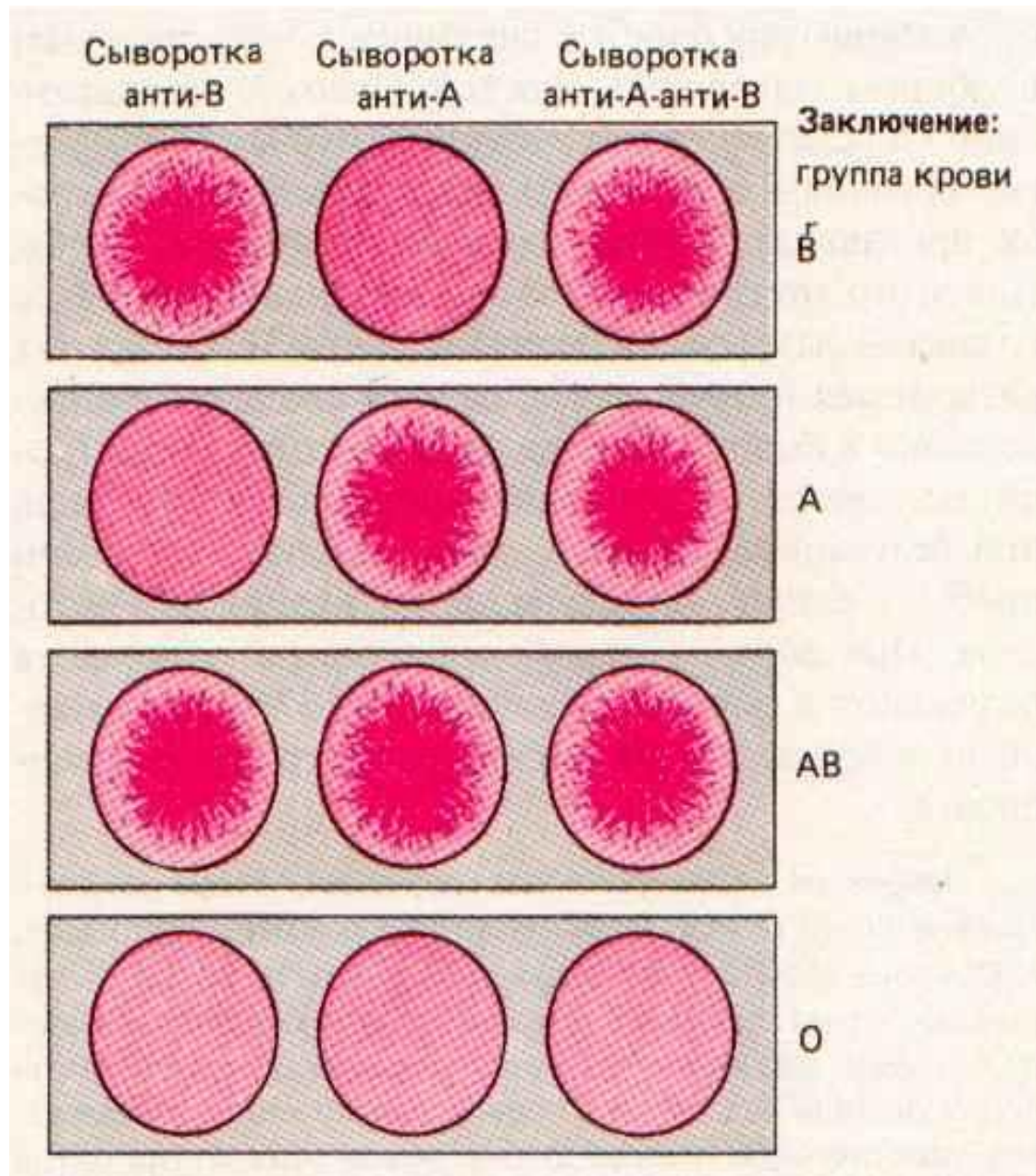
Переливание крови

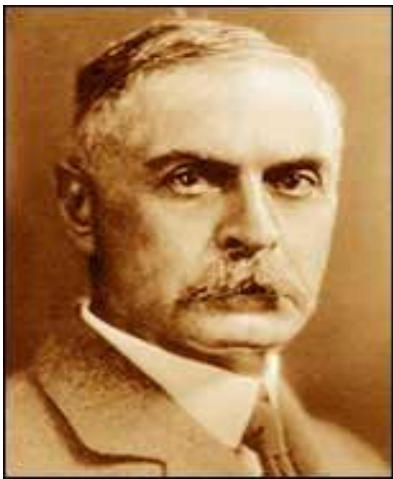
		Донор			
		О $\alpha\beta$	A β	B α	AB
Реципиент	О $\alpha\beta$				
	A β				
	B α				
	AB				



Переливание!
Группа в группу

Определение группы крови





Karl Landsteiner
1868-1943

Система Резус-фактора

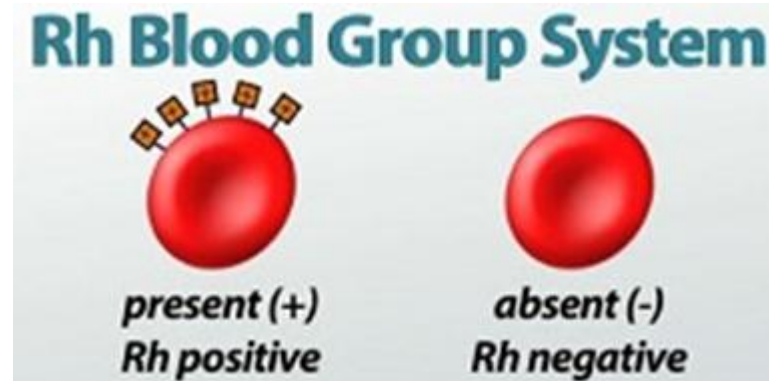
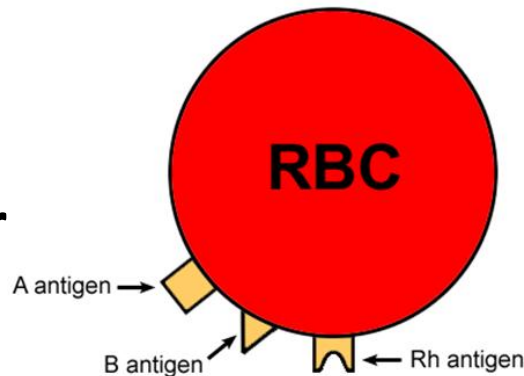
- Антигены Rh названы по имени **обезьяны резуса**, у которой они были сначала обнаружены.



Гены	в локусе 1 хромосомы (1p36.2 – 34). Это группа сцепленных генов – CDE . Самый сильный ген – D .
Антигены	В мембране эритроцитов
Антитела	В плазме крови



Alexander S. Wiener
1907–1976



Распределение резус – фактора в человеческой популяции

Европейская раса

84% - резус-положительных людей;

16% - резус-отрицательных людей;

Негроидная раса

16% - резус-положительных людей;

84% - резус-отрицательных людей;

- Монголоидная раса:

около 99% - резус-положительных людей;

около 1% - резус-отрицательных людей;

Медицинское значение

- При переливании крови: ***резус в резус.***
- Профилактика ***гемолитической болезни плода и новорожденных (ГБН).***

Резус-конфликт.

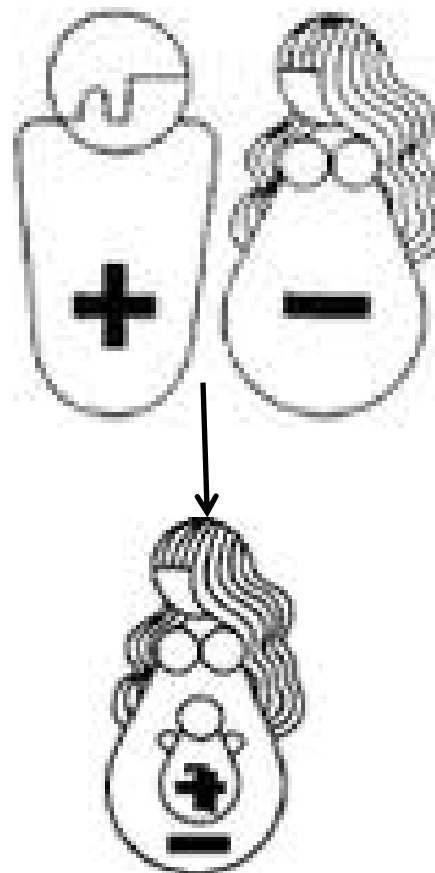
Гемолитическая болезнь плода и новорожденного

		father	
		D	D
mother	d	Dd	Dd
	d	Dd	Dd

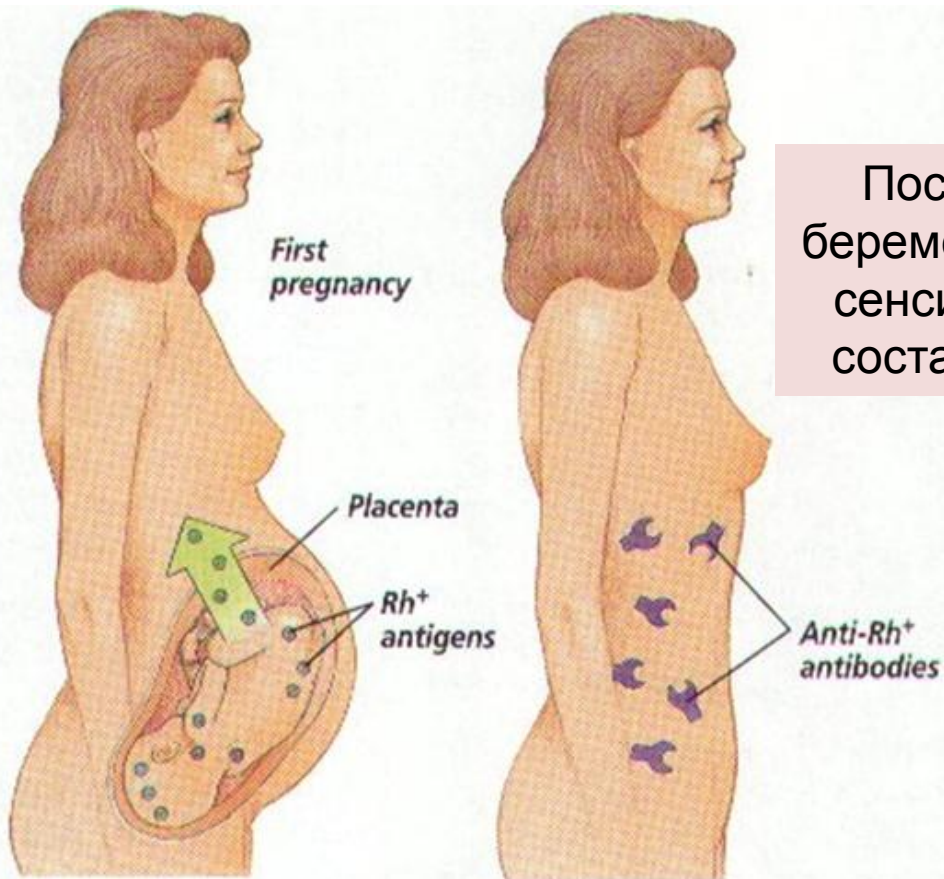
100% Rh+ children

		father	
		D	d
mother	d	Dd	dd

50% Rh+ children



Первая беременность Rh+ плодом

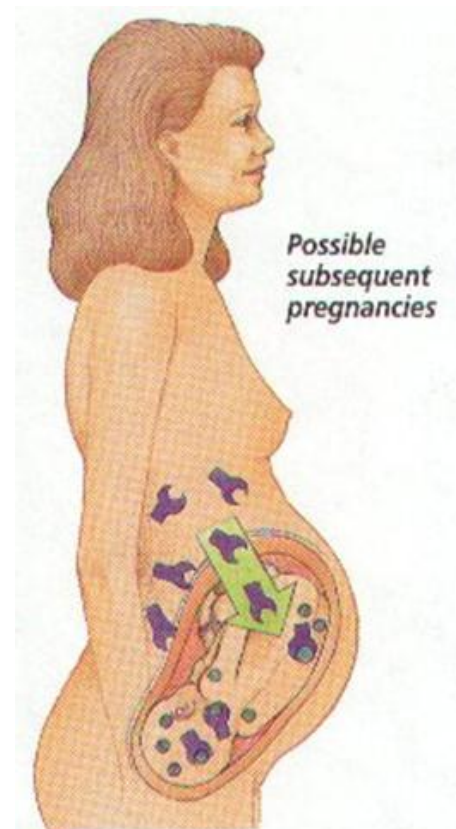


A Mother is exposed to Rh antigens at the birth of her Rh⁺ baby.

B Mother makes anti-Rh⁺ antibodies.

После первой беременности риск сенсбилизации составляет **10%**.

Вторая беременность Rh+ плодом



C During the mother's next pregnancy, Rh antibodies can cross the placenta and endanger the fetus.

Гемолитическая болезнь плода

Healthy baby



Baby with severe jaundice



Признаки и симптомы:

- **Анемия**, которая создает бледность новорожденного (бледное появление).
- **Желтуха** или желтое обесцвечивание кожи или склеры новорожденного. Это вызвано билирубином (один из конечных продуктов разрушения эритроцита).
- Увеличение печени и селезенки новорожденного.
- Одышка или затрудненное дыхание.
- Поражение головного мозга

Система гистосовместимости человека
HLA
– человеческие лейкоцитарные антигены



Jean Dausset
1916-2009



Baruj Benacerraf
1920-2011

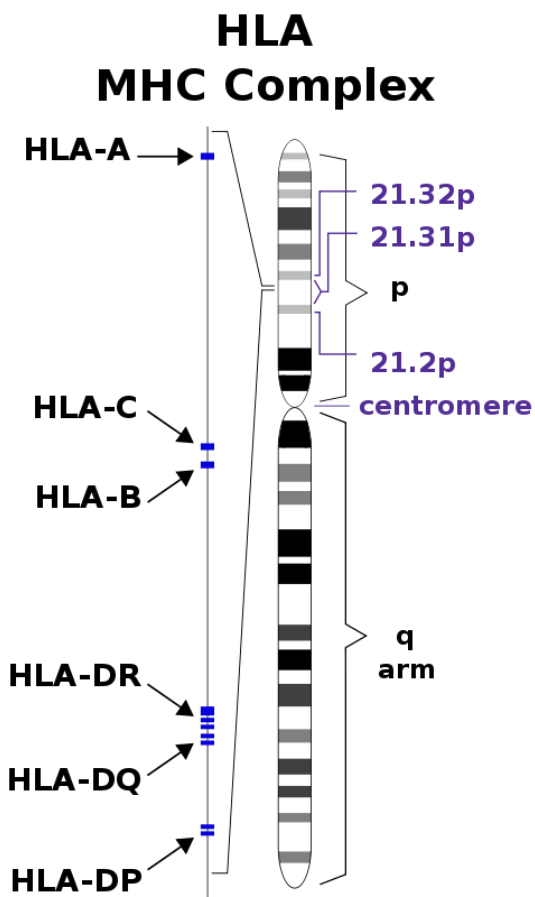


George Davis Snell
1903-1996

Пример множественного аллелизма.

HLA – главный комплекс антигенов тканевой совместимости людей.

Был обнаружен Джин Доссет, Барухом Бенасеррафом и Поводком Джорджа Дэвиса



human chromosome 6

Гены	<p>в 6 хромосоме: 4 локуса</p> <ul style="list-style-type: none"> • А - 21 аллель, • В – 47, • С – 8, • Локус D имеет 3 сублокуса: DR – 14, DQ – 36, DP - 6.
Антигены	в мембране всех соматических ядродержащих клеток
Антитела	В плазме крови

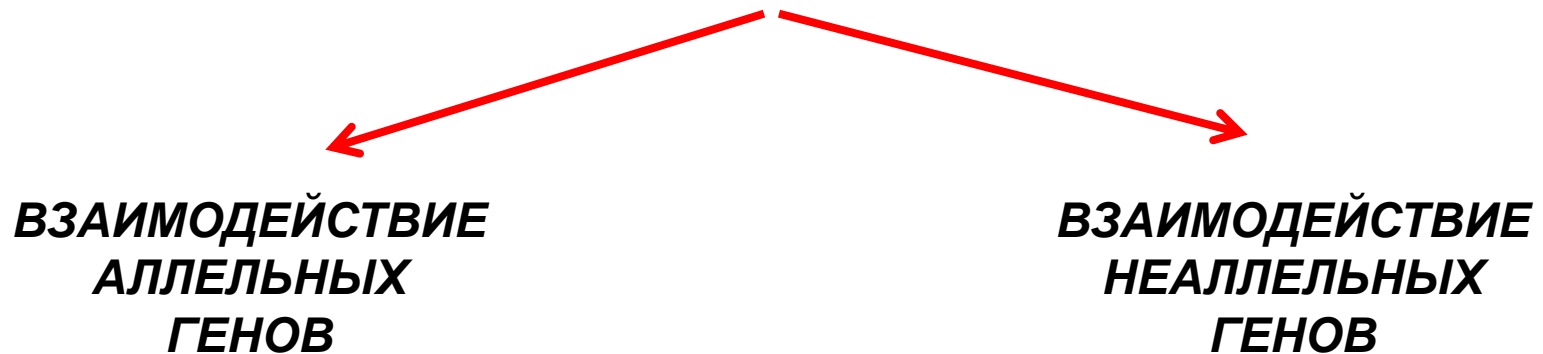
Медицинское значение в трансплантологии

Маркеры HLA

- Антигены, отвечающие за достоверное снижение степени риска, за относительную устойчивость к болезни назвали **антигенами «протекторами»**,
- антигены, увеличивающие риск заболевания - **антигены – провокаторы.**



- Генотип – это целостная система.
- Генотип – это система взаимодействующих генов



Взаимодействия аллельных генов:

- Полное доминирование:
 - По генотипу - 1:2:1
 - По фенотипу - 3:1
- Неполное доминирование:
 - По генотипу - 1:2:1
 - По фенотипу - 1:2:1
- Сверхдоминирование
- Кодоминирование (IV группа крови)
- Межаллельная комплементация
- Аллельное исключение

Форма взаимодействия	Определение
полное доминирование	один ген полностью подавляет проявление другого гена (признак наследуется по законам Менделя), при этом гомозиготы по доминантному признаку и гетерозиготы фенотипически неотличимы. Например, ген желтого цвета семян гороха полностью подавляет ген зеленой окраски, ген карих глаз у человека подавляет ген голубой их окраски.
неполное доминирование	доминантный ген не полностью подавляет проявление действия рецессивного гена. У гибридов первого поколения наблюдается промежуточное наследование, а во втором поколении — расщепление по фенотипу и генотипу одинаковое. Например, если скрестить растения душистого горошка с красными и белыми цветами первое поколение будет иметь розовые цветки.
сверхдоминирование	доминантный ген в гетерозиготном состоянии проявляет себя сильнее, чем в гомозиготном. У мухи дрозофилы имеется рецессивный летальный ген (a) — гомозиготы (aa) погибают. Мухи, гомозиготные по гену A (AA) имеют нормальную жизнеспособность, а гетерозиготы (Aa) — живут дольше и более плодовиты, чем доминантные гомозиготы. Объяснить это можно взаимодействием продуктов генной активности.
кодоминирование	гены одной аллельной пары равнозначны, ни один из них не подавляет действия другого; если они оба находятся в генотипе, оба проявляют свое действие. Типичным примером кодоминирования является наследование групп крови человека по ABO- (группа AB) и MN- (группа MN) системам. Одновременное присутствие в генотипе генов J^A и J^B обуславливает наличие в эритроцитах антигенов A и B (IV группа крови). Гены J^A и J^B не подавляют друг друга — они являются равноценными.
межаллельная комплементация	редкое взаимодействие генов, при котором возможно формирование нормального признака у организма гетерозиготного по двум мутантным генам.
аллельное исключение	форма взаимодействия, заключающаяся в инактивации одного из аллелей, расположенных в X-хромосоме, что связано с переходом одной из X-хромосом в спирализованное состояние (тельце Барра). Происходит у гомогаметного пола на ранних этапах онтогенеза. Процесс случайный в разных типах клеток инактивируются разные их X-хромосомы, что в случае гетерозиготности может привести к мозаичному проявлению признака

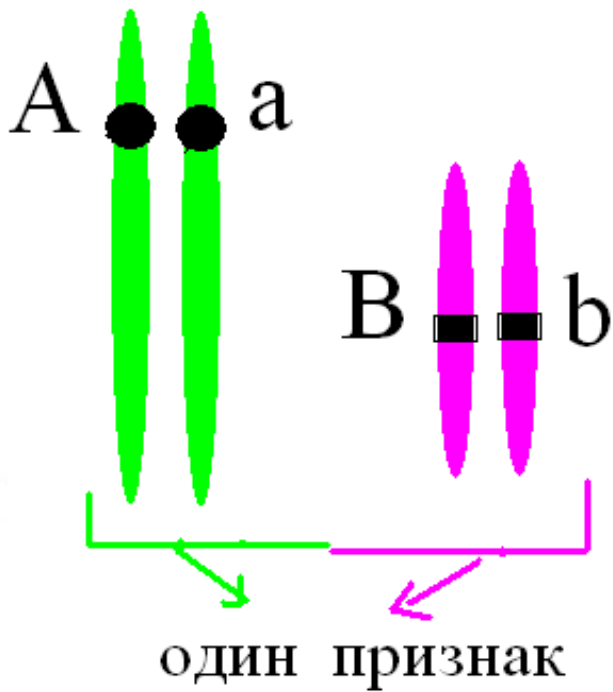
Межаллельная комплементация

$D \rightarrow D' \rightarrow D''$
normal *mutation 1* *mutation 2*

DD
 DD'
 DD'' } *normal*

$D'D'$
 $D''D''$ } *non-normal*

$D'D''$
normal trait

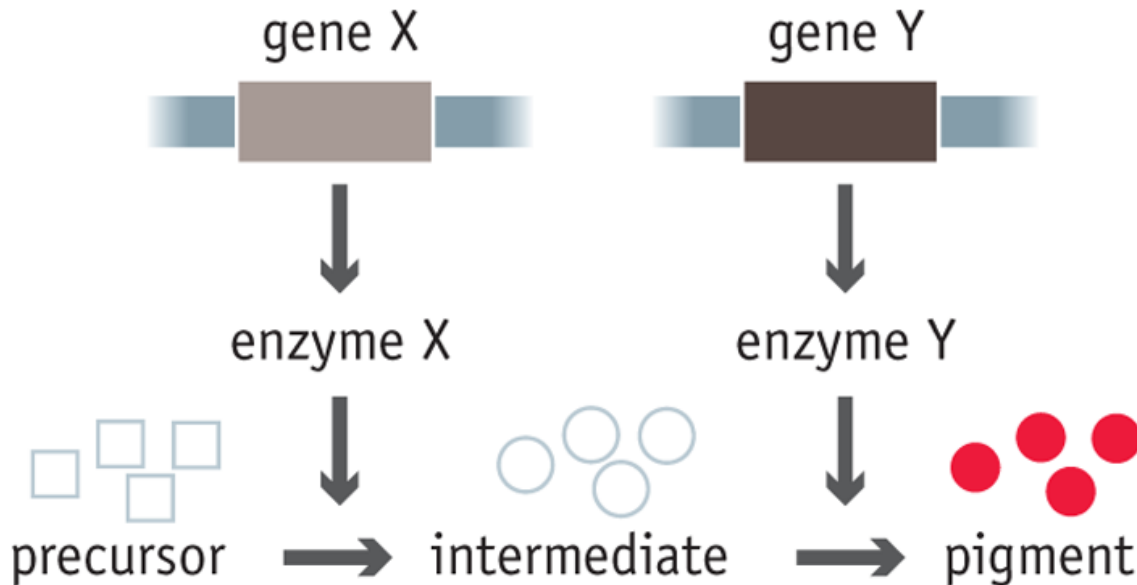


Взаимодействия не аллельных генов

Комплементарность

Эпистаз: доминантный и рецессивный

Полимерия



Форма взаимодействия	определение
комлементарность	<p>присутствие в одном генотипе двух доминантных (в гомо- или гетерозиготном состоянии) или рецессивных (в гомозиготном состоянии) генов из разных аллельных пар приводит к появлению нового варианта признака.</p>
доминантный эпистаз	<p>доминантный ген (в гомо- или гетерозиготном состоянии) одной аллельной пары подавляет действие генов другой аллельной пары</p>
рецессивный эпистаз	<p>рецессивный ген (в гомозиготном состоянии) одной аллельной пары подавляет действие генов другой аллельной пары</p>
некумулятивная полимерия	<p>на проявление признака оказывают влияние доминантные гены из разных аллельных пар, при этом важно не количество доминантных аллелей в генотипе, присутствие хотя бы одного из них</p>
кумулятивная полимерия	<p>на проявление признака оказывают влияние доминантные гены из разных аллельных пар, при этом число доминантных генов влияет на степень выраженности признака</p>
плейотропия	<p>это воздействие одного гена на проявление нескольких признаков. Например, мутация одного гена может привести к развитию трех признаков, характерных для синдрома Марфана: врожденного порока сердца, подвывиха хрусталика и длинных паучьих пальцев. Известно несколько форм взаимодействия генов в зависимости от их расположения в хромосомах.</p>

Modified phenotypic ratios produced by gene interaction

	A_ B_	aa B_	A_ bb	aa bb	phenotypic ratios
k	9	3	3	1	9:3:3:1
	9	6		1	9:6:1
	9	7			9:7
d.e.	12		3	1	12:3:1
	12		3	1	13:3
r.e.	9	3	4		9:3:4
p	15			1	15:1

Комплементарность: 9:3:3:1; 9:6:1; 9:7

9/16	A_ B_	Red
3/16	A_ bb	Yellow
3/16	aa B_	Green
1/16	aabb	Blue

9/16	A_ B_	Red
3/16	A_ bb	Yellow
3/16	aa B_	
1/16	aabb	Blue

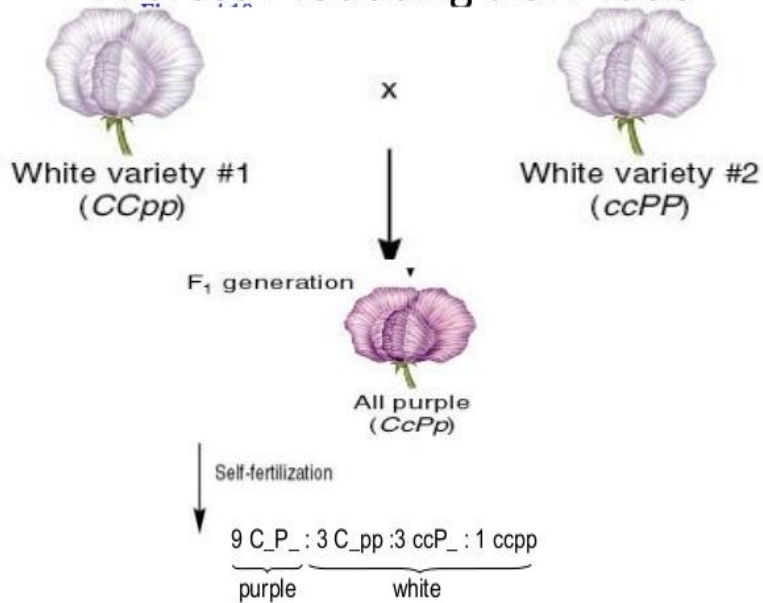
9/16	A_ B_	Red
3/16	A_ bb	Green
3/16	aa B_	
1/16	aabb	Green



Наследование окраски у норки



A Cross Producing a 9:7 ratio



Flower color in Sweet Peas

	CP	Cp	cP	cp
CP	$CCPP$ Purple	$CCPp$ Purple	$CcPP$ Purple	$CcPp$ Purple
Cp	$CCPp$ Purple	$CCpp$ White	$CcPp$ Purple	$Ccpp$ White
cP	$CcPP$ Purple	$CcPp$ Purple	$ccPP$ White	$ccPp$ White
cp	$CcPp$ Purple	$Ccpp$ White	$ccPp$ White	$ccpp$ White

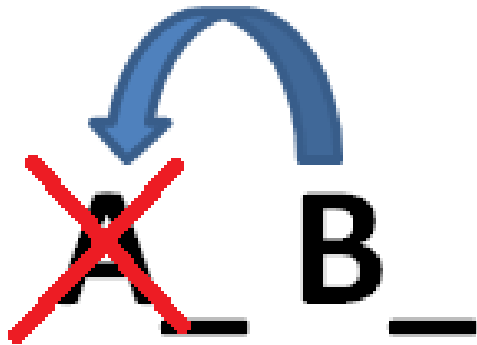
Colorless precursor 1 $\xrightarrow[\text{Pigment change catalyzed}]{\text{Allele A}}$

Colorless precursor 2 $\xrightarrow[\text{Pigment change completed}]{\text{Allele B}}$ Purple pigment

Эпистаз:

гены одной аллельной пары подавляют проявление генов другой аллельной пары



- доминантный:
12:3:1; 13:3





- рецессивный:
9:3:4





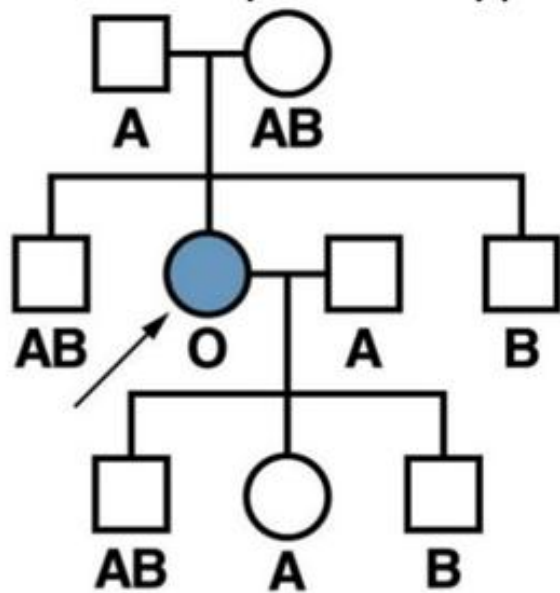
Доминантный эпистаз

9/16	A_ B_ 	12
3/16	<u>aa</u> B_ 	
3/16	A_ bb	3
1/16	<u>aa</u> bb	1

9/16	A_ B_ 	12
3/16	<u>aa</u> B_ 	
3/16	A_ bb	3
1/16	<u>aa</u> bb	1

Рецессивный эпистаз

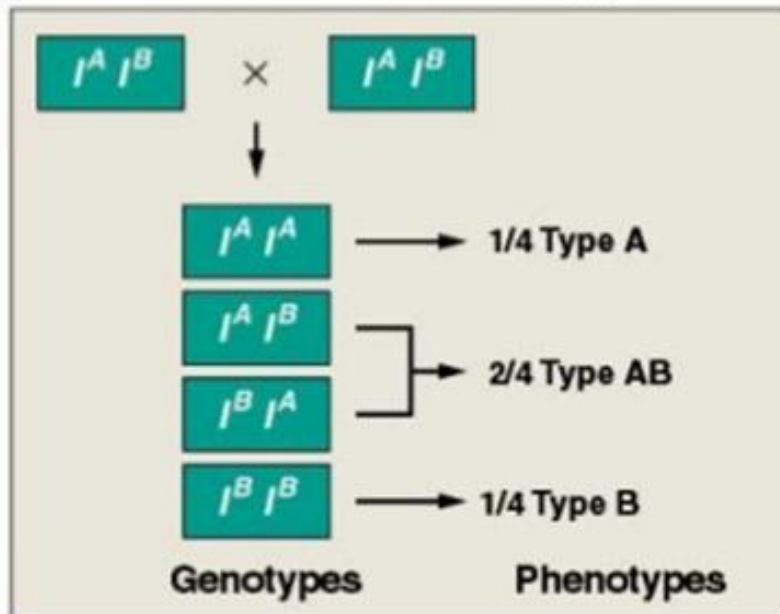
9/16	A_ B_	9
3/16	<u>aa</u> B_	3
3/16	A_ bb 	4
1/16	<u>aa</u> bb 	



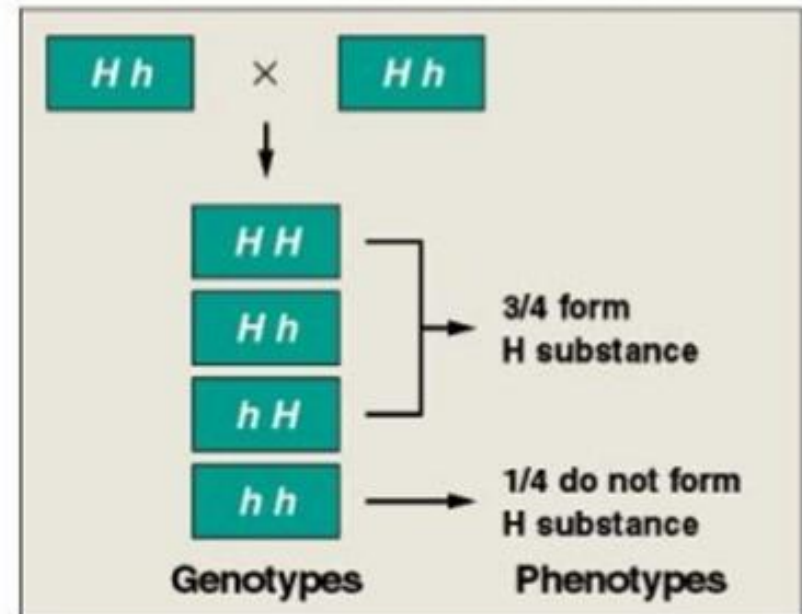
Рецессивный эпистаз Бомбейский феномен



Consideration of blood types



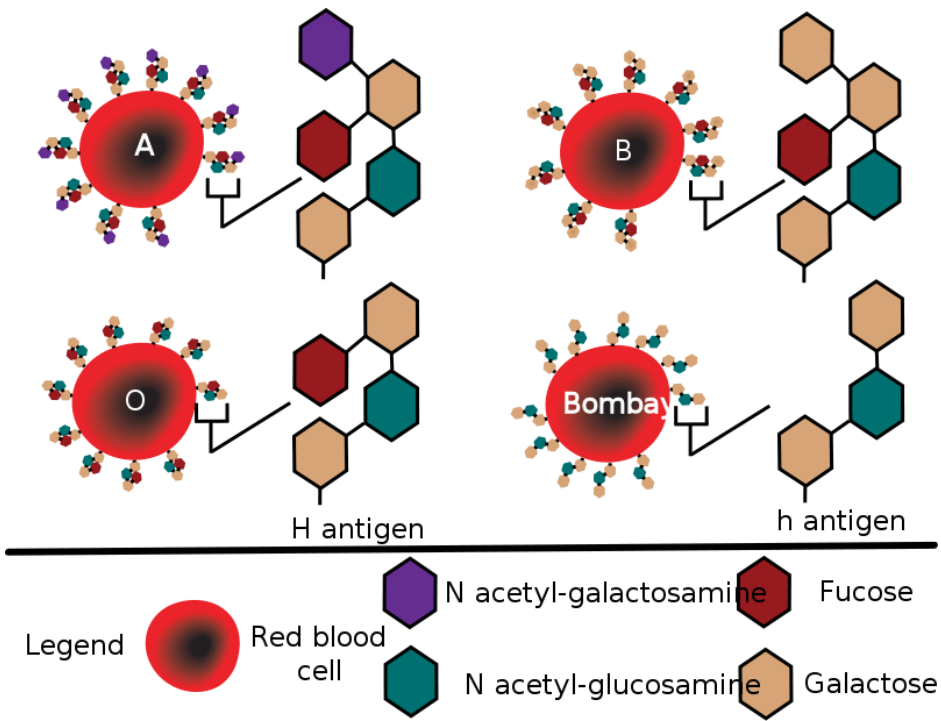
Consideration of H substance



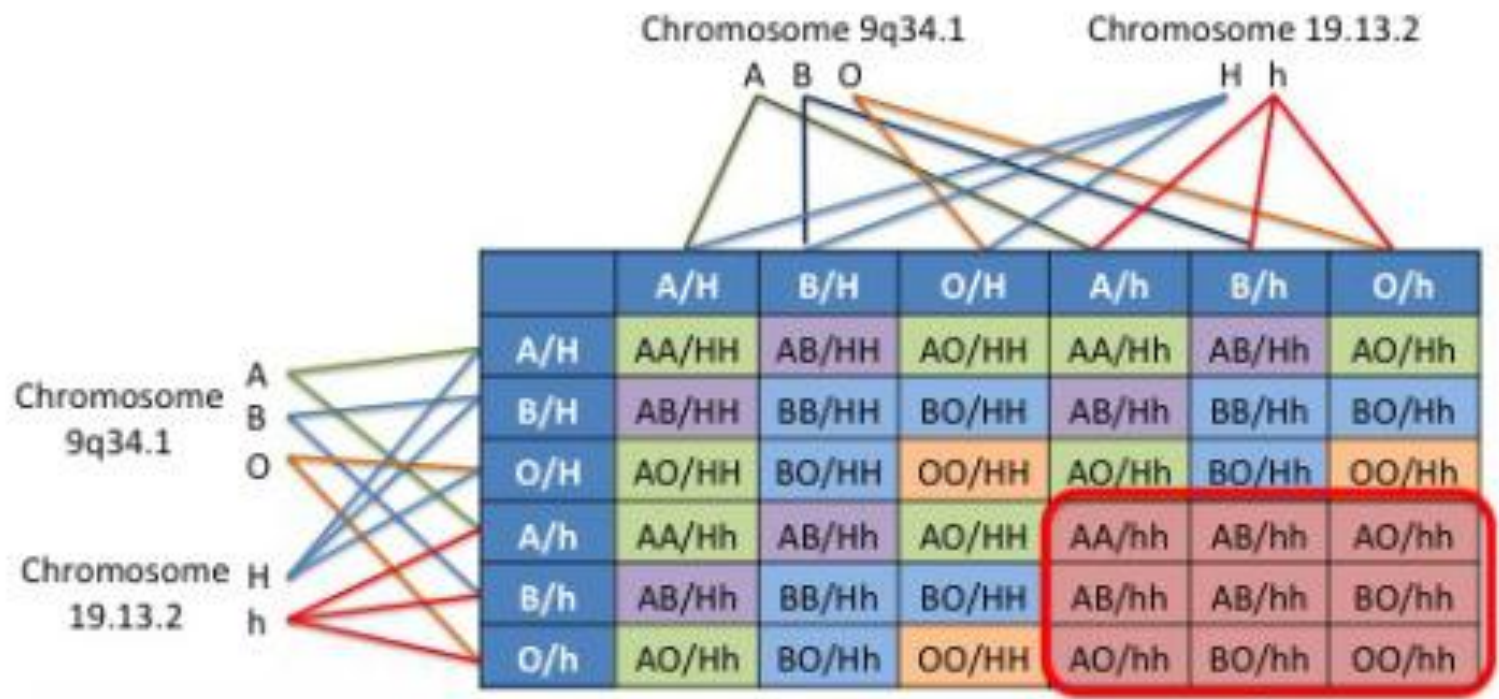
Hh антигенная система – также известна как Бомбейский феномен (Бомбейская тип группы крови).

Этот фенотип впервые был обнаружен в Бомбее (совр. Мумбай, Индия) в 1952 году.

Это очень редкий фенотип – около 0,0004%. В Мумбаи 0,01%.

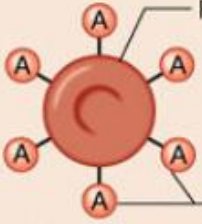

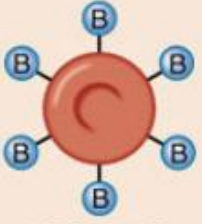
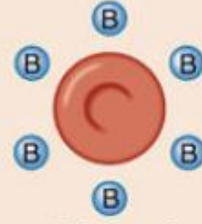
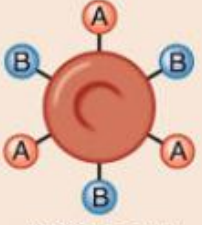
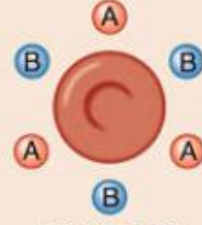
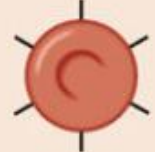



Blood Group	Antigen of Erythrocytes	Natural Antibody in the serum	Genes at 9q34.1	Genes at 19q13.2
A	A	Anti-B	AA, AO	HH
B	B	Anti-A	BB, BO	HH
AB	AB	None	AB	HH
O	Neither (H)	Anti-A and Anti-B	OO	HH
Bombay Phenotype	No ABH antigen	Anti-A, Anti-B, Anti-H	any	hh
CisAB	AB	Anti-B antibody may be found in sufficiently high titres in patnets who express weak B (B3) antigen	CisAB0	HH



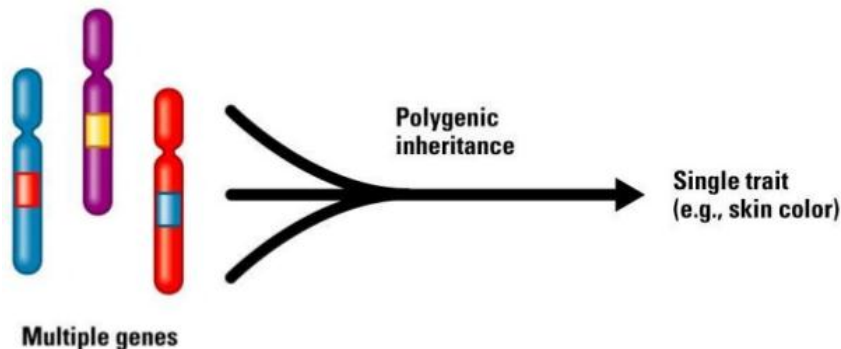
Group A
Group B
Group AB
Group O (H)
Bombay Phenotype

The H antigen gene at 19q13.2 has two alleles. The H allele is dominant and codes for FUT1 which synthesizes the H antigen. The h allele codes for an inactive FUT1 and is recessive. Individuals who are hh have the Bombay phenotype irrespective to the ABO alleles they carry

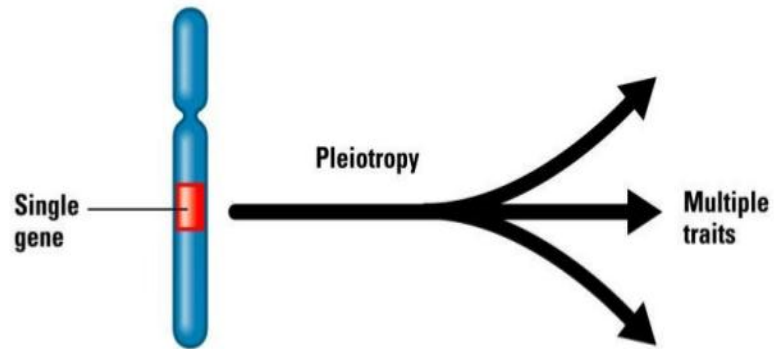
If person is H_+ :	Possible genotypes	If person is hh :	Possible genotypes
 <p>Red blood cell</p> <p>Antigens</p> <p>ABO blood type A</p>	$I^A I^A H_+$ $I^A i H_+$	 <p>ABO type O</p>	$I^A I^A hh$ $I^A i hh$
 <p>ABO type B</p>	$I^B I^B H_+$ $I^B i H_+$	 <p>ABO type O</p>	$I^B I^B hh$ $I^B i hh$
 <p>ABO type AB</p>	$I^A I^B H_+$	 <p>ABO type O</p>	$I^A I^B hh$
 <p>ABO type O</p>	$ii H_+$	 <p>ABO type O</p>	$ii hh$

Полимерия:

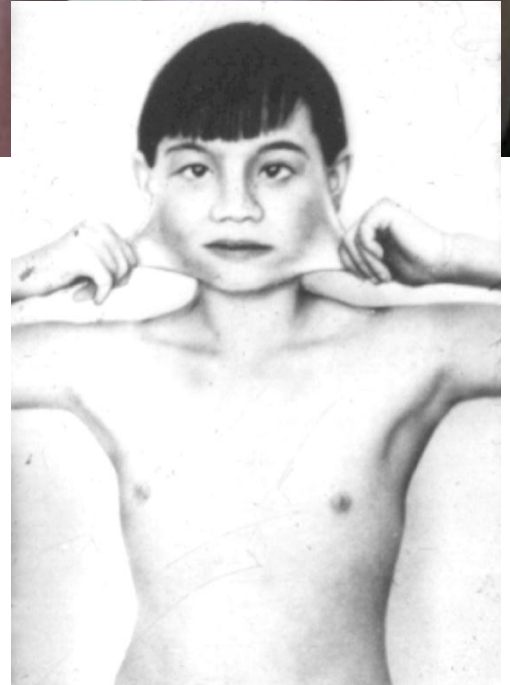
- кумулятивная - **1:4:6:4:1**
- некумулятивная – **15:1**



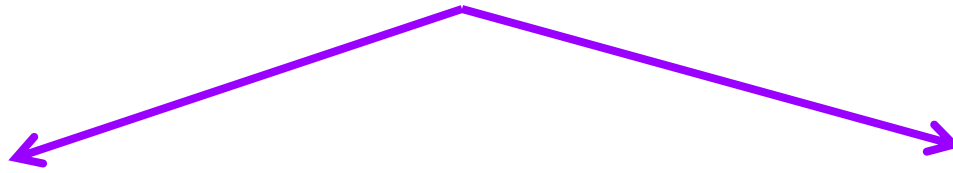
Плейотропия



Синдром Марфана



Генотип и среда



Пенетрантность

Частота проявления гена, которая выражается в процентном отношении числа особей, имеющих данный признак к числу особей имеющих данный ген.

Экспрессивность

Степень выраженности данного гена, которая зависит от факторов внешней среды и влияния других генов.

Полидактилия

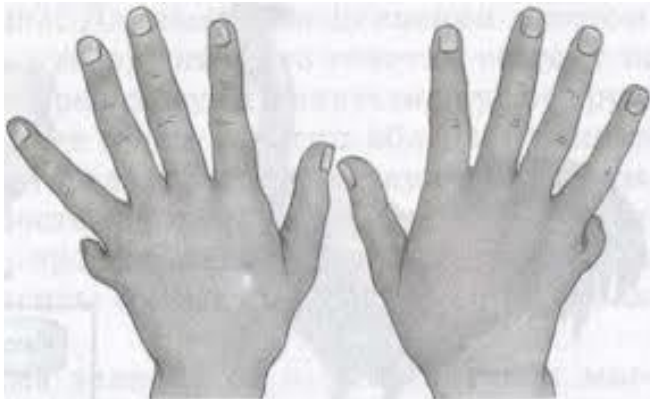


		шестипалая		пятипалый
P:		<u>Aa</u>	X	<u>aa</u>
G:				
F ₁ :		<u>Aa</u>	<u>aa</u>	
		шестипалые	пятипалые	

Пенетрантность полидактилии 65%: только у 65% из тех, кто несет доминантную аллель полидактилии, есть дополнительный палец.

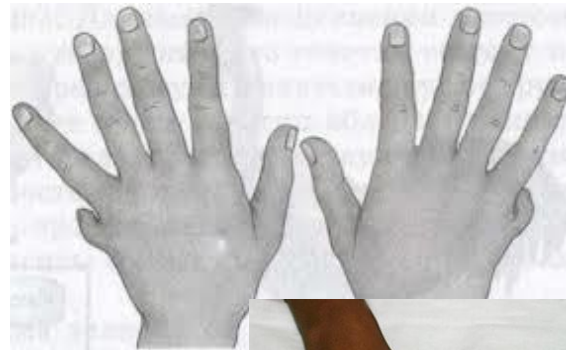
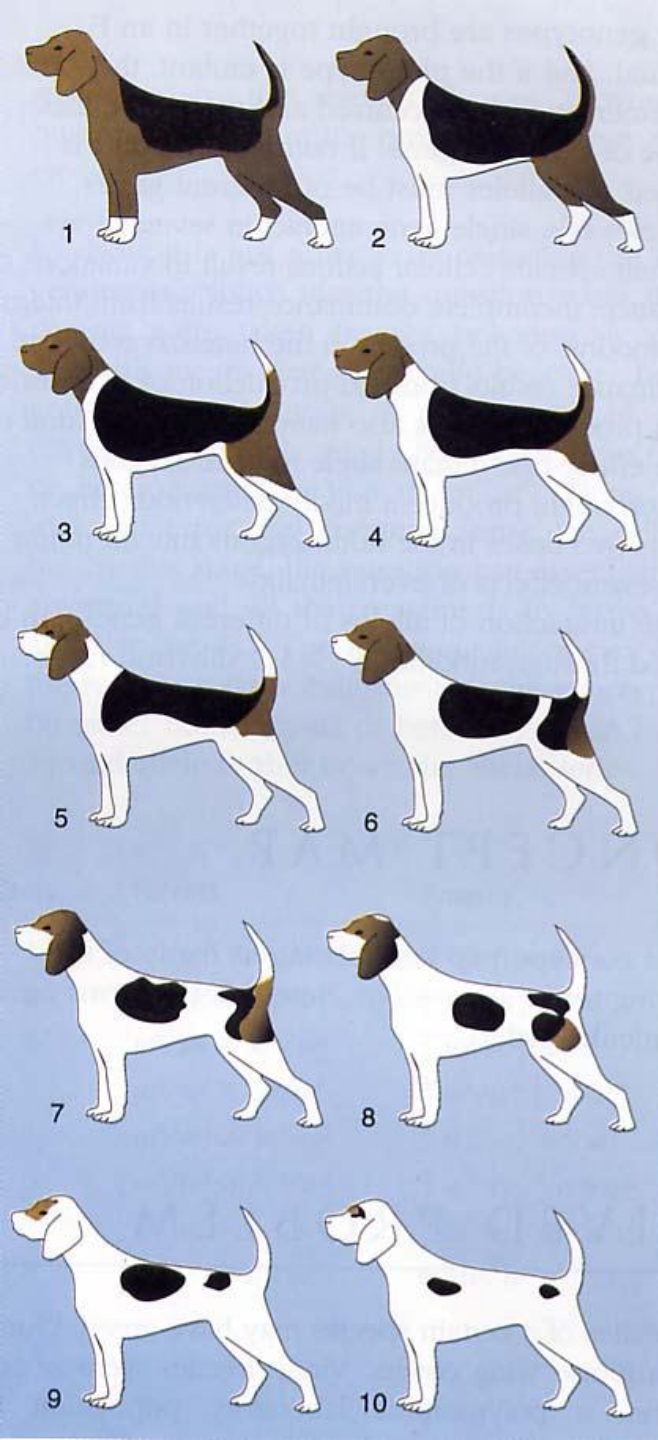
Aa – 50%, но только у 65% из них будет полидактилия

$$50 * 0,65 = 32,5\%$$



Expressivity

- **Expressivity** – the degree to which a genotype is expressed in the phenotype
- Each of these dogs (beagles) has the dominant allele for piebald (black and white) spotting
- The degree of spotting varies among individuals



Спасибо за внимание

