



**Множественные  
аллели.**

**Иммуногенетика  
(ABO, Rh, HLA).**

**Формы**

**взаимодействия  
генов.**

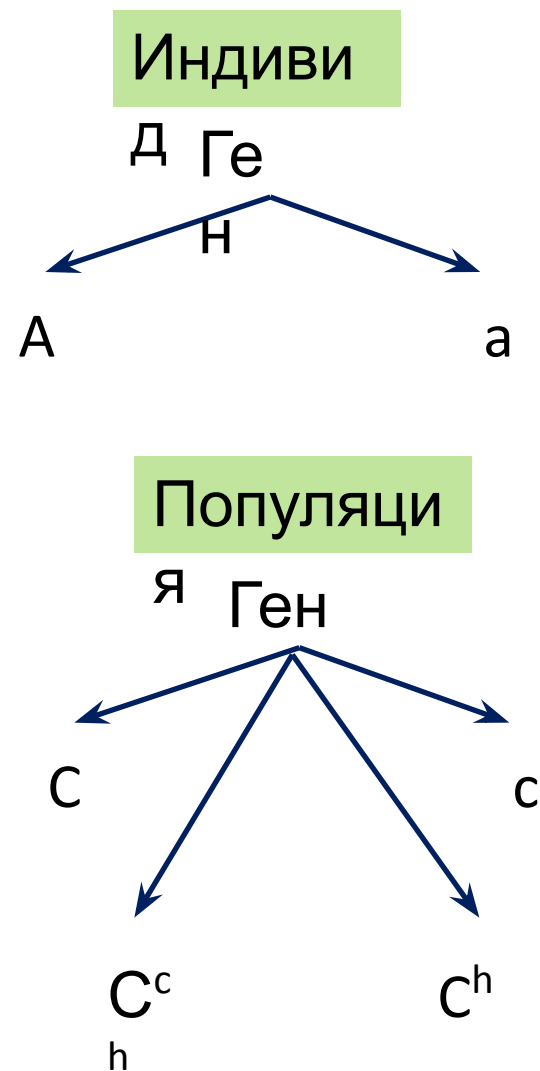


**Лекция 5.**

# Множественные аллели

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

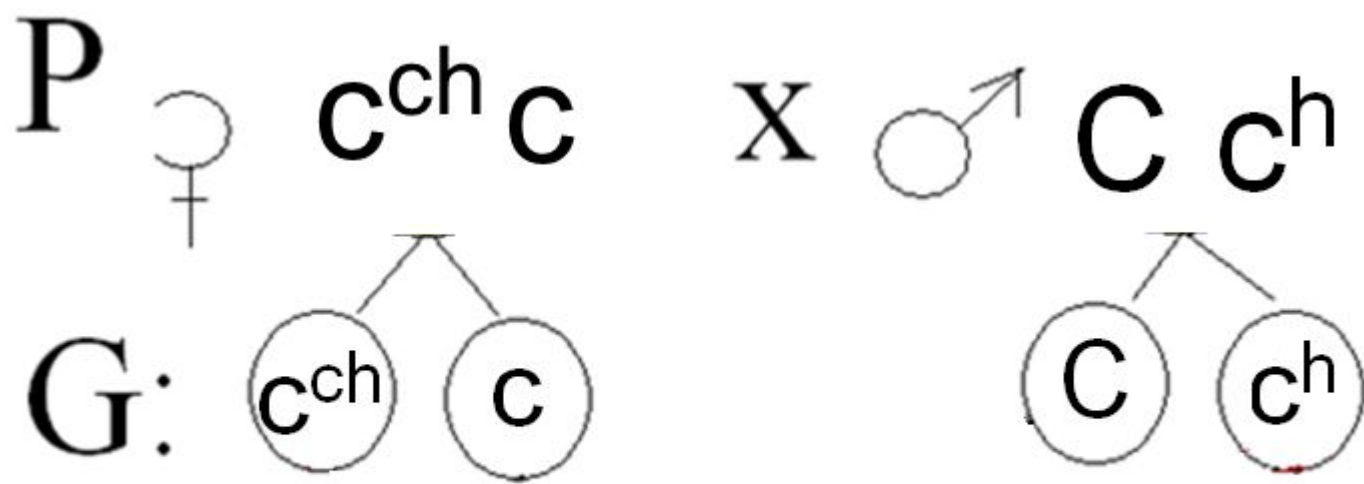
- Множественные аллели характеризуют разнообразие генофонда вида.
- Это видовой признак, а не индивидуальный.
- Они возникают в результате многократного мутирования одного и того же локуса хромосомы.
- Помимо доминантного и рецессивного генов появляются еще и промежуточные аллели, которые по отношению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





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

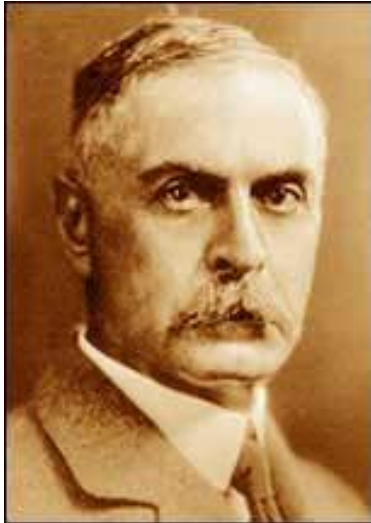
Признак	ген	Генотип	Генотипы 2
Сплошная черная окраска	C	CC, Cc	$Cc^{ch}$ , $Cc^h$
Шиншилловая (сплошная серая)	$c^{ch}$	$c^{ch}c^{ch}$	$c^{ch}c^h$ , $c^{ch}c$
Гималайская (белые, а кончики ушей, хвоста, носа, ног окрашенные)	$c^h$	$c^hc^h$	$c^hc$
Белые	c	cc	



**F<sub>1</sub>**

	$C^{ch}$	$C$
$C$	$CC^{ch}$	$Cc$
$C^h$	$C^h C^h$	$C^h C$

## 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**, которые обнаруживаются в плазме крови



# Антигены и антигенные системы

- Антигены (агглютиногенами) - чужеродные высокомолекулярные вещества, которые при введении в организм животных и человека вызывают образование специфически реагирующих с ними веществ называемых антитела.
- Антитела (агглютинины) – это белки - глобулины содержащиеся в крови и других биологических жидкостях позвоночных животных. Синтезируются В-лимфоцитами.

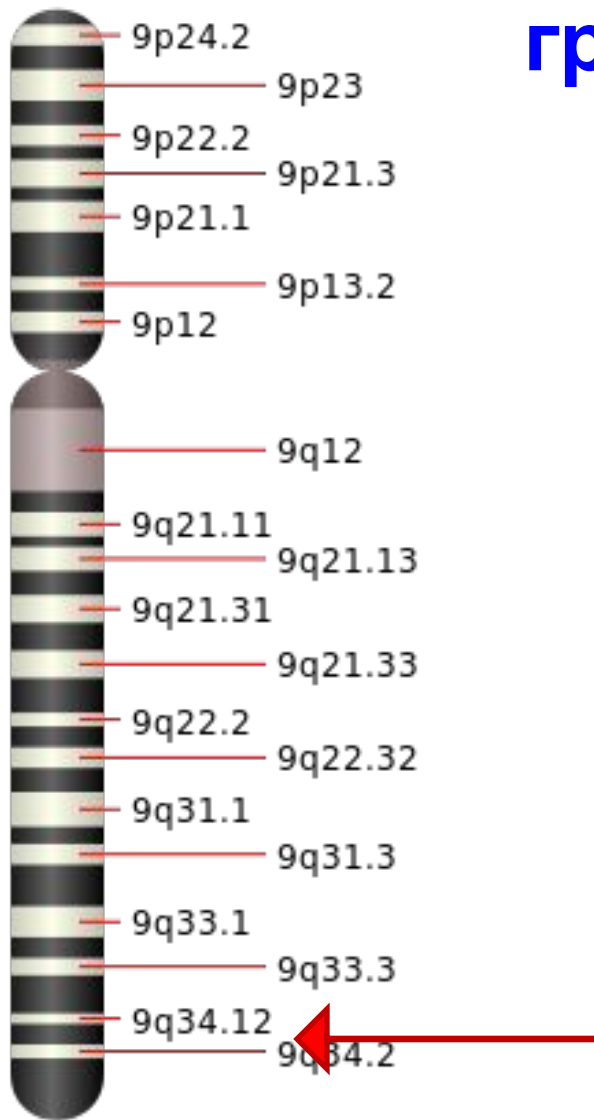
**!!!! Врожденные антитела характерны только для антигенной системы АВ0.**

Врожденный иммунитет: человек обладает видовой невосприимчивостью к ряду инфекционных заболеваний животных (чума рогатого скота и др.)



# ГЕН

## группы крови системы АВО



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

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

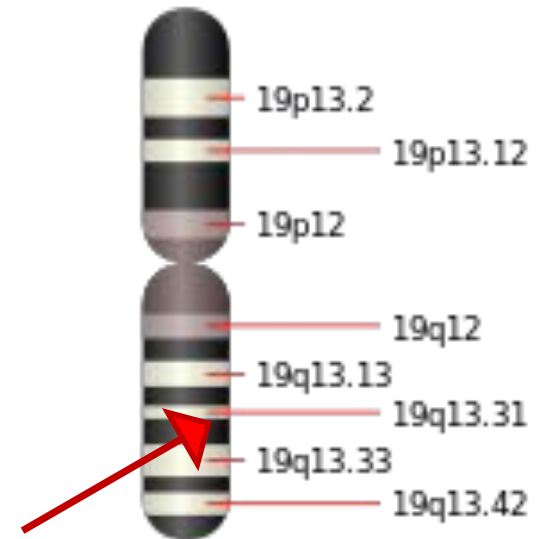
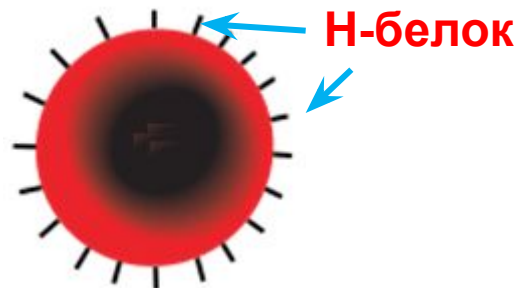
**$I^A$ ,  $I^B$ , and  $i$  ( $I^0$ ).**

**9 chromosome**

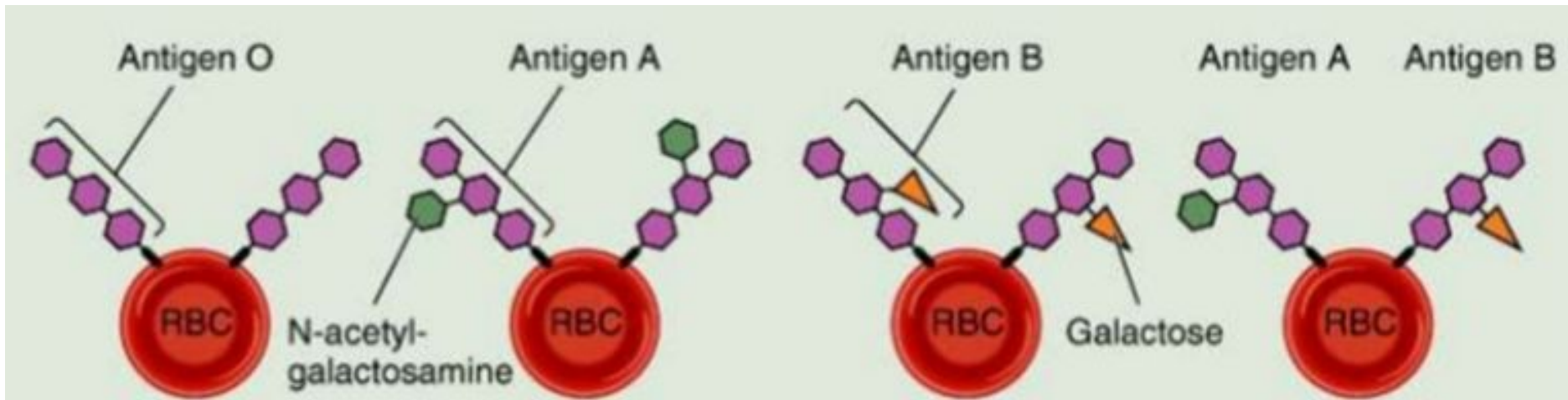
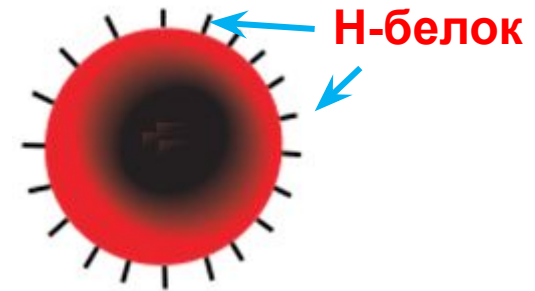
- Аллели (9 хромосомы) управляют синтезом ферментов, которые катализируют соединение специфических углеводных остатков с определенным белком (H белок) в мембранах эритроцитов.
- **Углеводный компонент с белком называется АНТИГЕН**

## H-белок

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



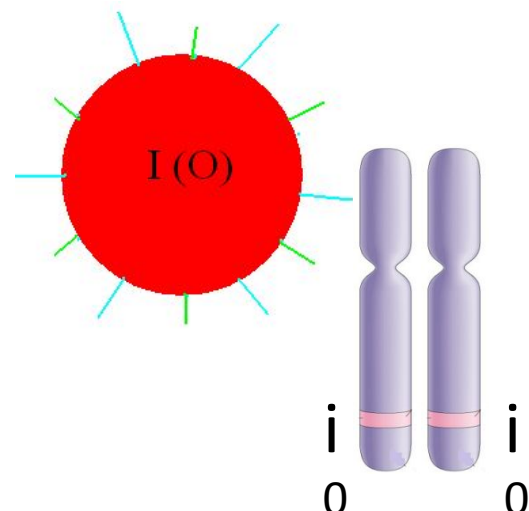
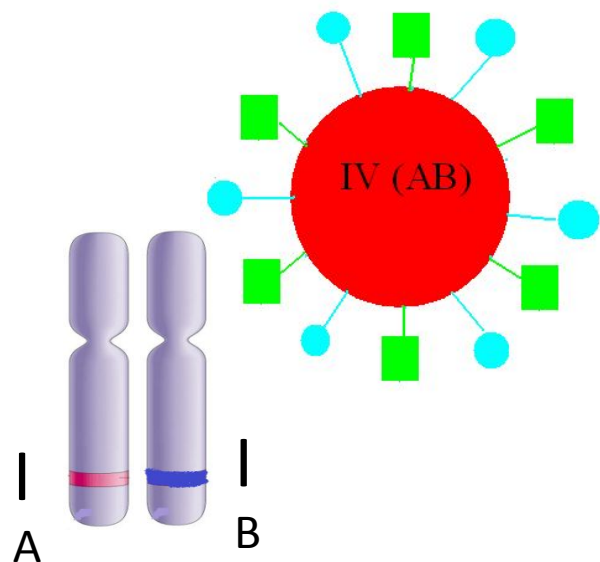
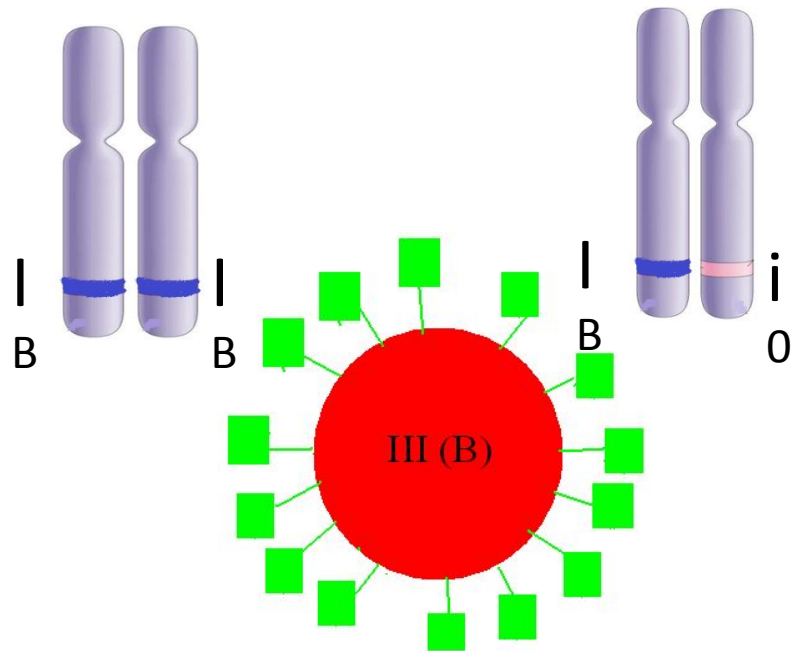
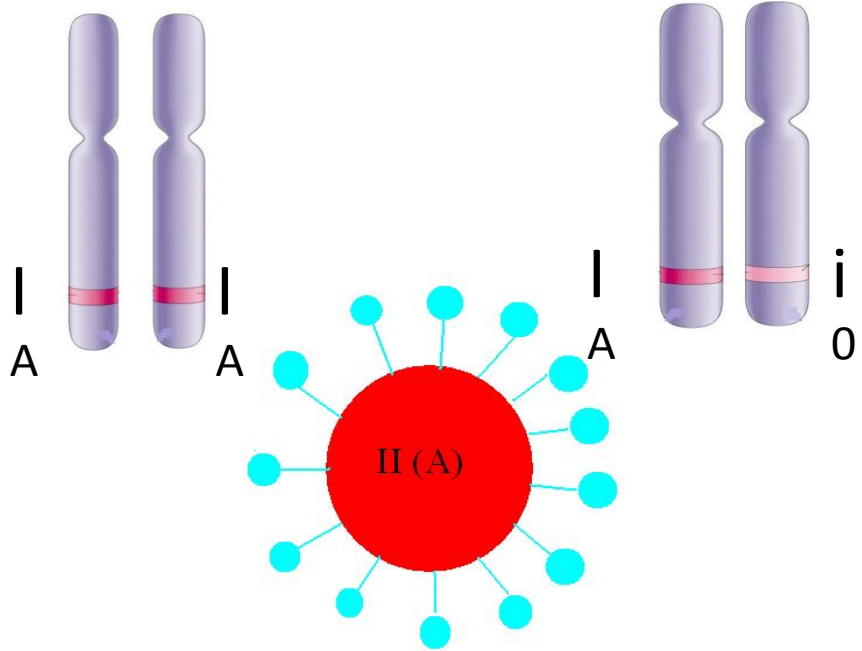
- Аллель  $I^A$  продуцирует антиген А
- Аллель  $I^B$  - антиген В
- Аллель  $i^0$  – не дает антигена





# Группы крови

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







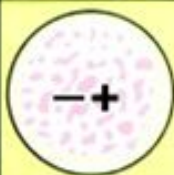







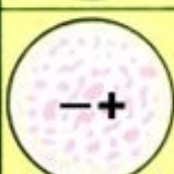
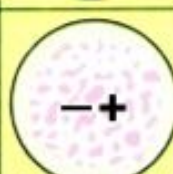


# Геногеография

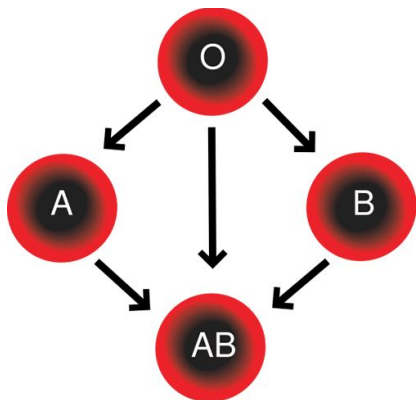
Группа крови	Распространенность
<b>I (0)</b>	Новый свет (Южная и северная Америки)
<b>II (A)</b>	Европа и Австралия
<b>III (B)</b>	Азия
<b>IV (AB)</b>	5% всего населения

## Медицинское значение

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

# Переливани е крови

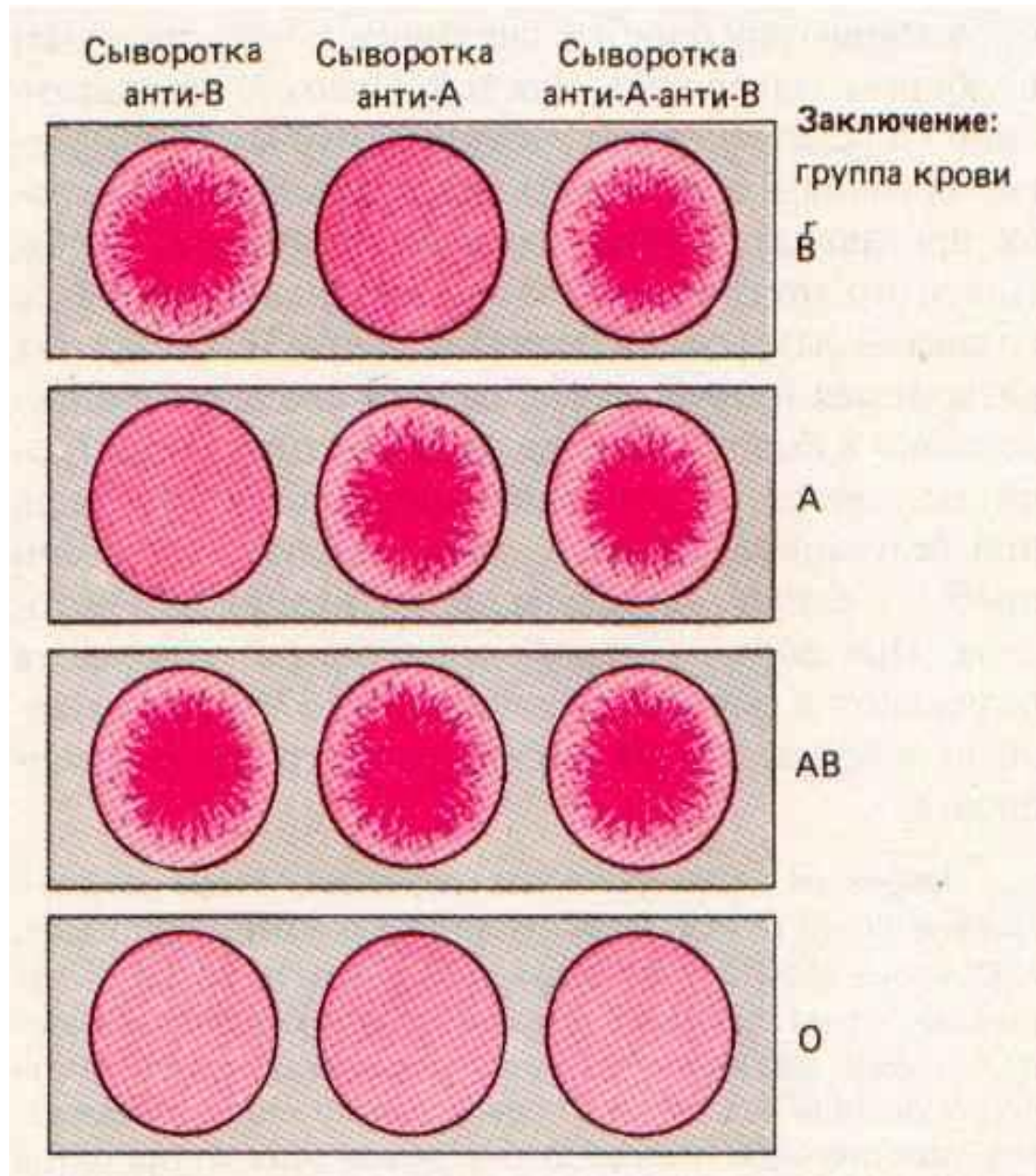
		Донор			
		О $\alpha\beta$	A $\beta$	B $\alpha$	AB
Реципиент	О $\alpha\beta$				
	A $\beta$				
	B $\alpha$				
	AB				



**Переливание!  
Группа в группу**

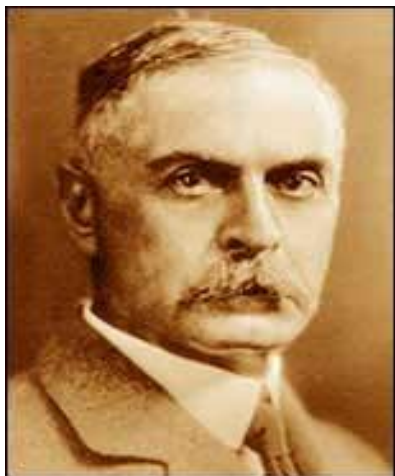


# Определение группы крови



# Система Резус-фактора

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

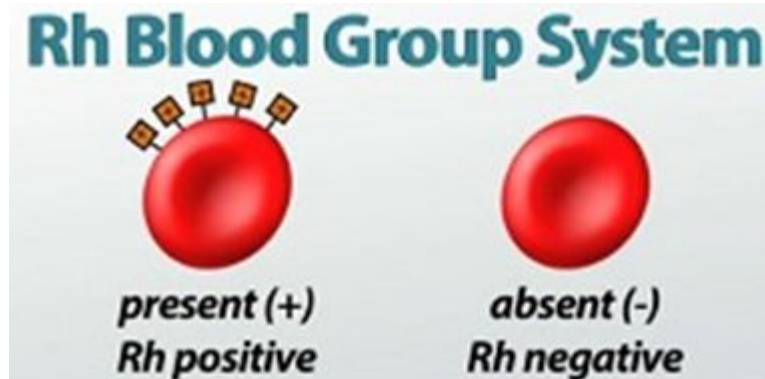
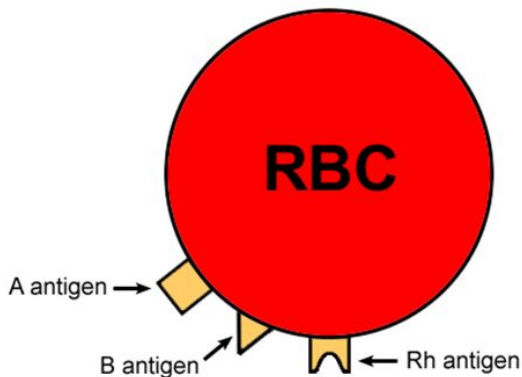


**Karl Landsteiner**  
1868-1943

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

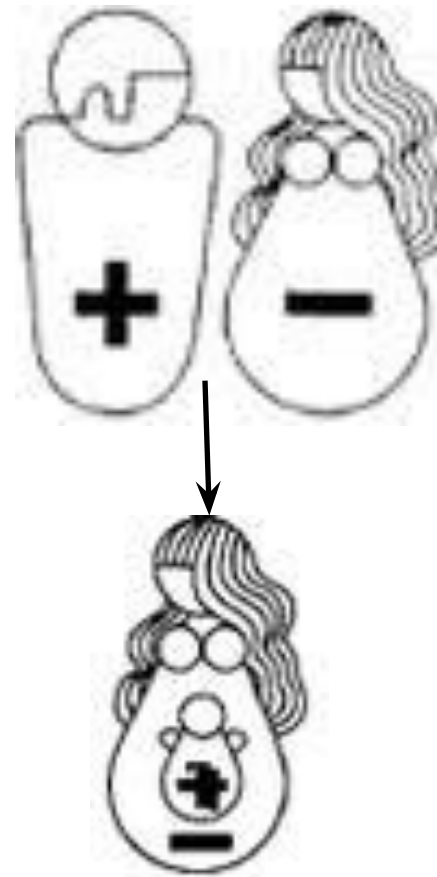
# Резус-конфликт. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного

		father	
		D	D
mother	d	Dd	Dd
	d	Dd	Dd

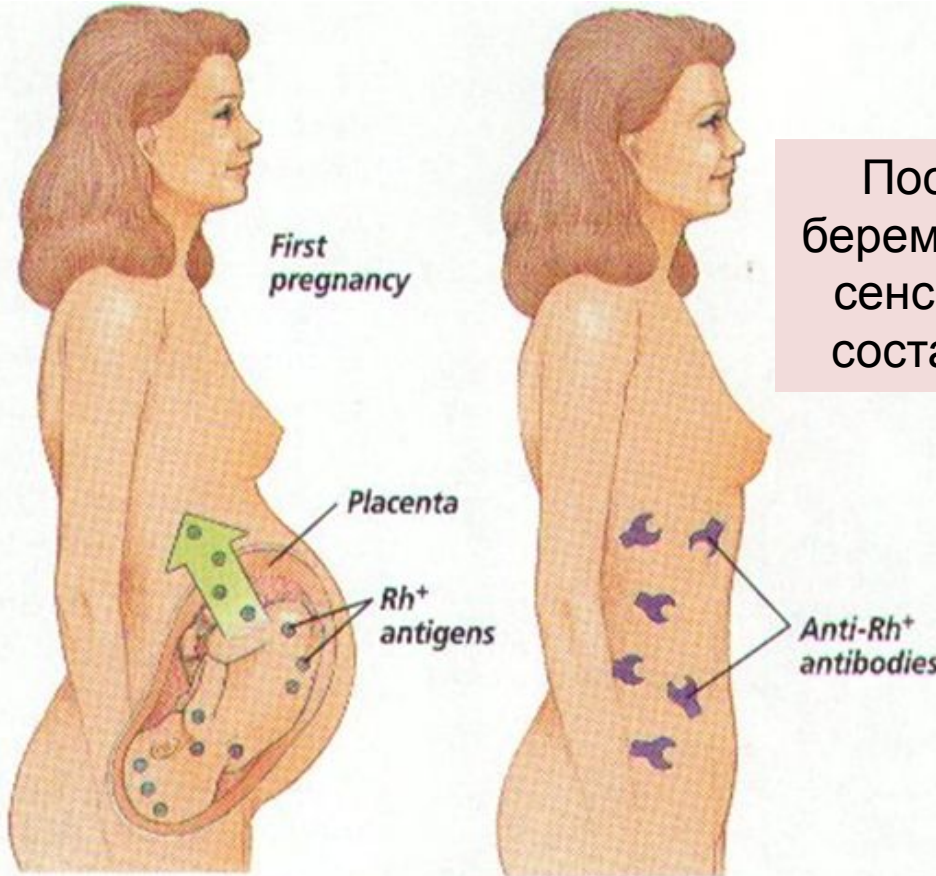
100% Rh+ children

		father	
		D	d
mother	d	Dd	dd

50% Rh+ children



# Первая беременность Rh+ плодом

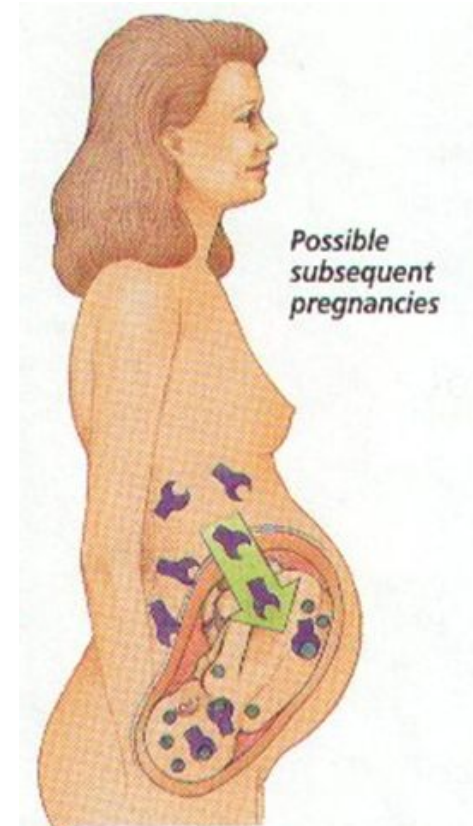


**A** Mother is exposed to Rh antigens at the birth of her Rh<sup>+</sup> baby.

**B** Mother makes anti-Rh<sup>+</sup> 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**

Пример множественного аллелизма.

HLA – главный комплекс антигенов тканевой совместимости людей.

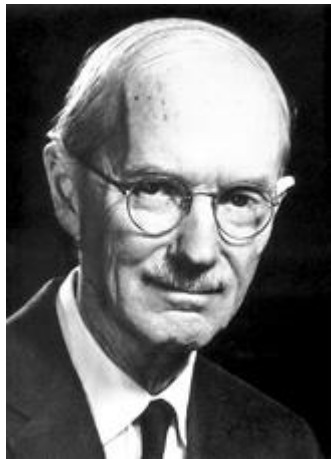
Был обнаружен Джин Доссет, Барухом Бенасеррафом и Поводком Джорджа Дэвиса



**Jean Dausset**  
1916-2009

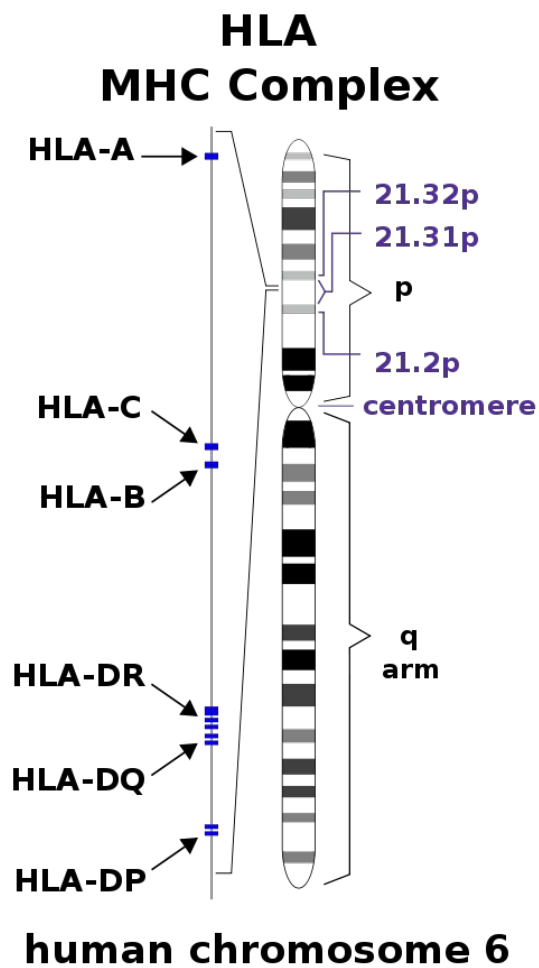


**Baruj Benacerraf**  
1920-2011



**George Davis Snell**  
1903-1996





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

**Медицинское значение в трансплантологии**

# ***Маркеры НЛА***

- 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

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ  
АЛЛЕЛЬНЫХ  
ГЕНОВ**

- Полное доминирование:
- Неполное доминирование:
- Сверхдоминирование
- Кодоминирование (IV группа крови)
- Межаллельная комплементация
- Аллельное исключение

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ  
НЕАЛЛЕЛЬНЫХ  
ГЕНОВ**

- Комлементарность
- Эпистаз:  
доминантный и  
рецессивный
- Полимерия

Форма взаимодействия	Определение
<b>полное доминирование</b>	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.
<b>неполное доминирование</b>	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.
<b>сверхдоминирование</b>	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.
<b>кодоминирование</b>	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 АВО- (группа АВ) и MN- (группа MN) системам. Одновременное присутствие в генотипе генов $J^A$ и $J^B$ обуславливает наличие в эритроцитах антигенов А и В (IV группа крови). Гены $J^A$ и $J^B$ не подавляют друг друга — они являются равноценными.
<b>межаллельная комплементация</b>	редкое взаимодействие генов, при котором возможно формирование нормального признака у организма гетерозиготного по двум мутантным генам.
<b>аллельное исключение</b>	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

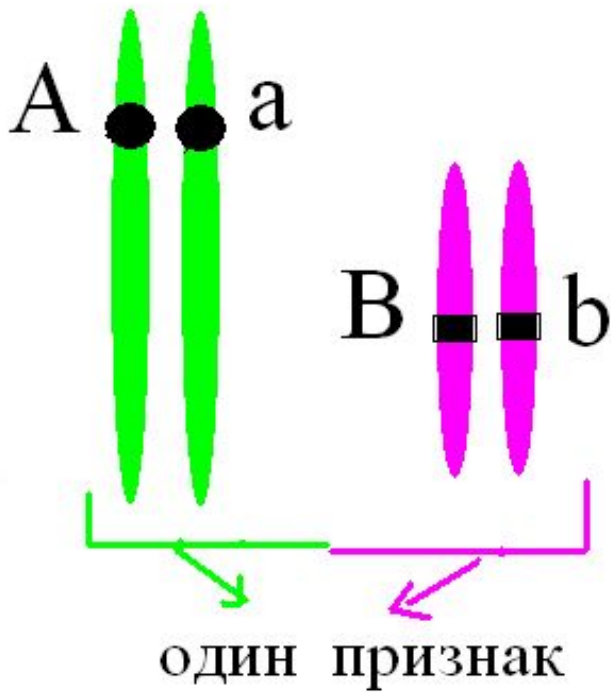
$D \rightarrow D' \rightarrow D''$   
*normal*      *mutation 1*      *mutation 2*

$DD$   
 $DD'$   
 $DD''$  } *normal*

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

$D'D''$   
*normal trait*

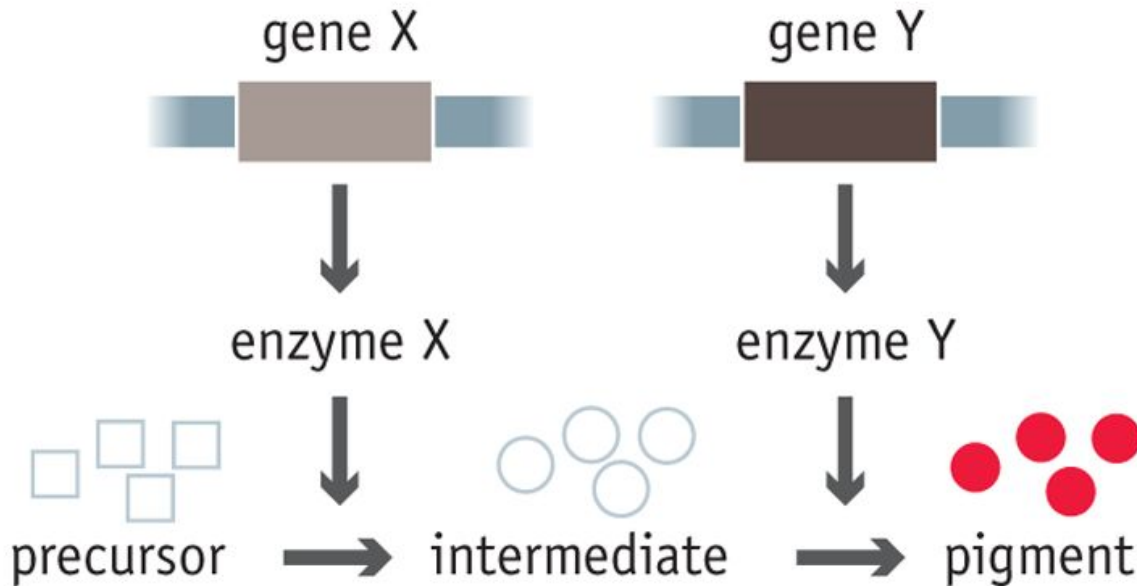
# Взаимодействия не аллельных генов



Комплементарность

Эпистаз: доминантный и  
рецессивный

Полимерия



<b>Форма взаимодействия</b>	<b>определение</b>
<b>комлементарность</b>	<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>
<b>доминантный эпистаз</b>	<p>доминантный ген (в гомо- или гетерозиготном состоянии) одной аллельной пары подавляет действие генов другой аллельной пары</p>
<b>рецессивный эпистаз</b>	<p>рецессивный ген (в гомозиготном состоянии) одной аллельной пары подавляет действие генов другой аллельной пары</p>
<b>некумулятивная полимерия</b>	<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>
<b>кумулятивная полимерия</b>	<p>на проявление признака оказывают влияние доминантные гены из разных аллельных пар, при этом число доминантных генов влияет на степень выраженности признака</p>
<b>плейотропия</b>	<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
re	9	3	4		9:3:4
p	15			1	15:1



# Комплементарность: 9:3:3:1; 9:6:1;

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_	Yellow
1/16	aabb	Blue

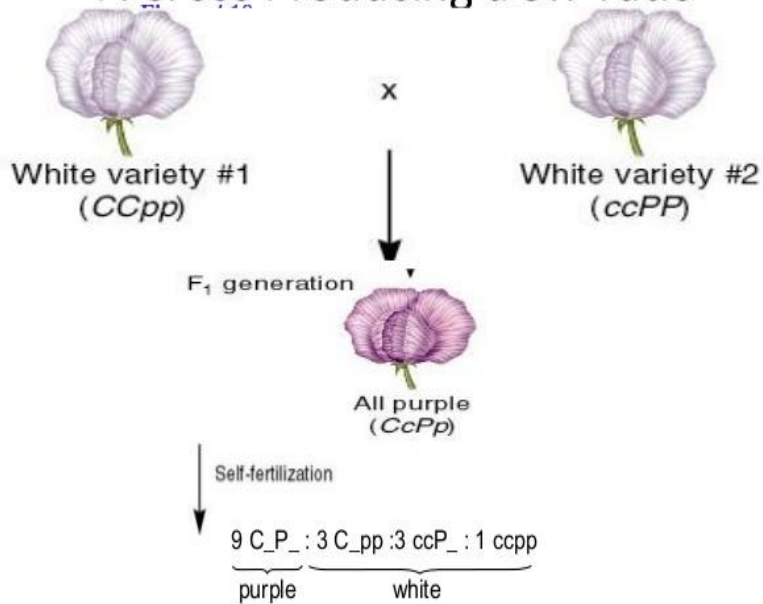
9/16	A_ B_	Red
3/16	A_ bb	Green
3/16	aa B_	Green
1/16	aabb	Green



## Наследование окраски у норки

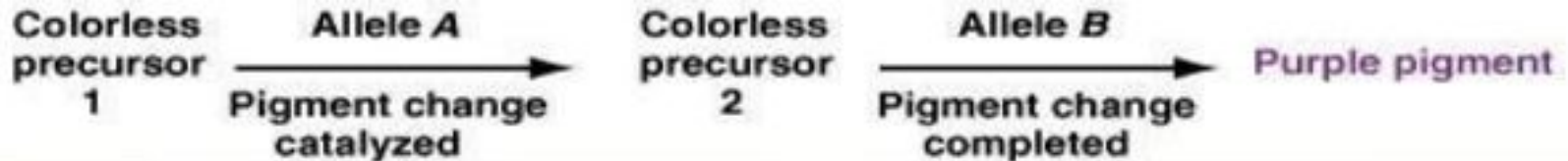


## A Cross Producing a 9:7 ratio



## 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



# Эпистаз:

гены одной аллельной пары подавляют проявление генов другой аллельной пары



- доминантный:  
**12:3:1; 13:3**





- рецессивный:  
**9:3:4**





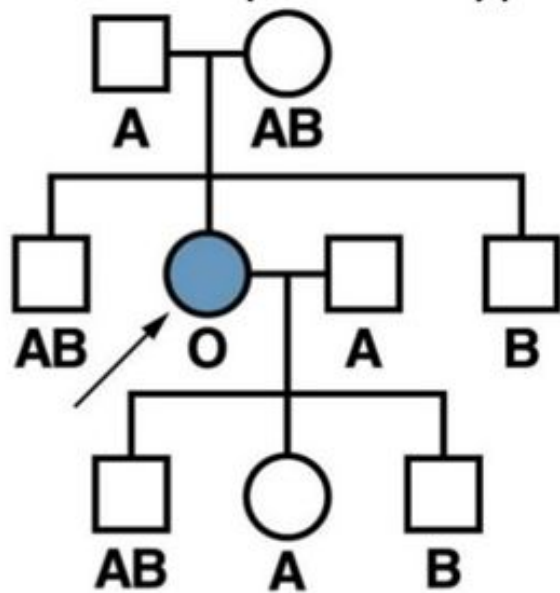
## Доминантный эпистаз

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

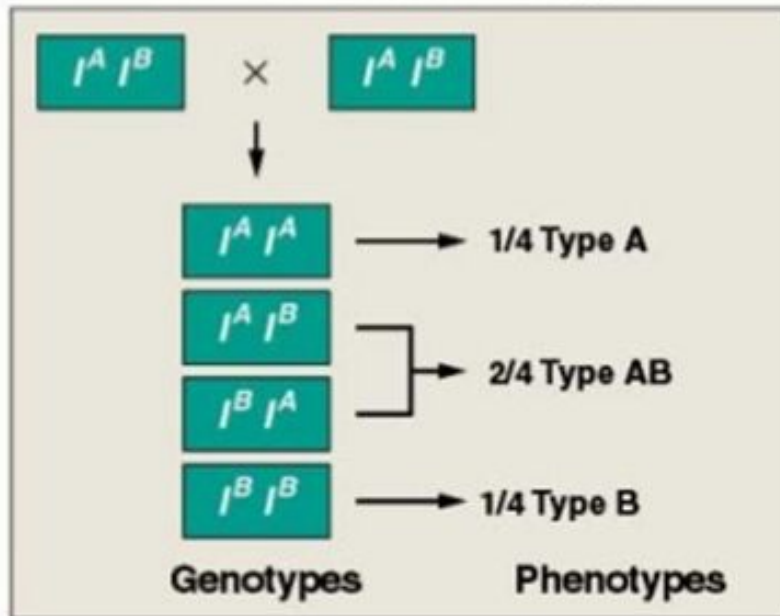
9/16	A_ B_	9
3/16	<u>aa</u> B_	3
3/16	A_ bb 	4
1/16	<u>aa</u> bb 	



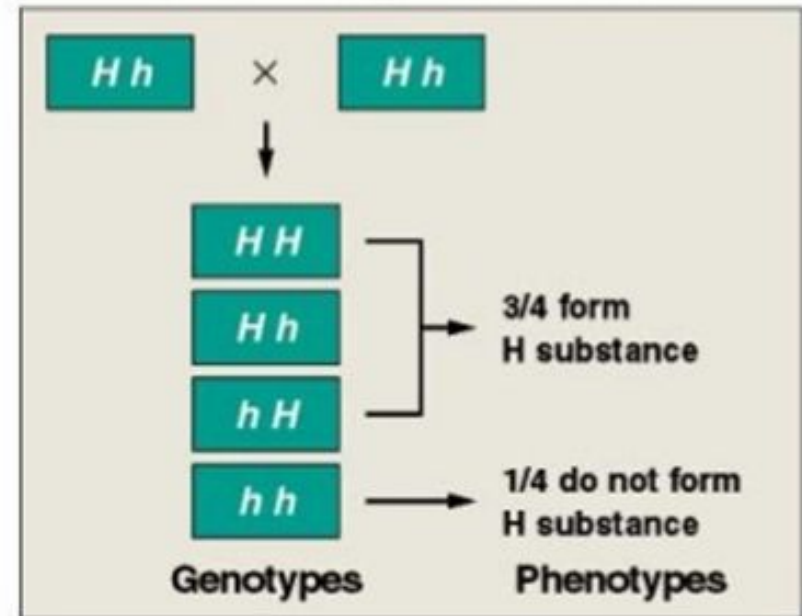
## Рецессивный эпистаз Бомбейский феномен



Consideration of blood types



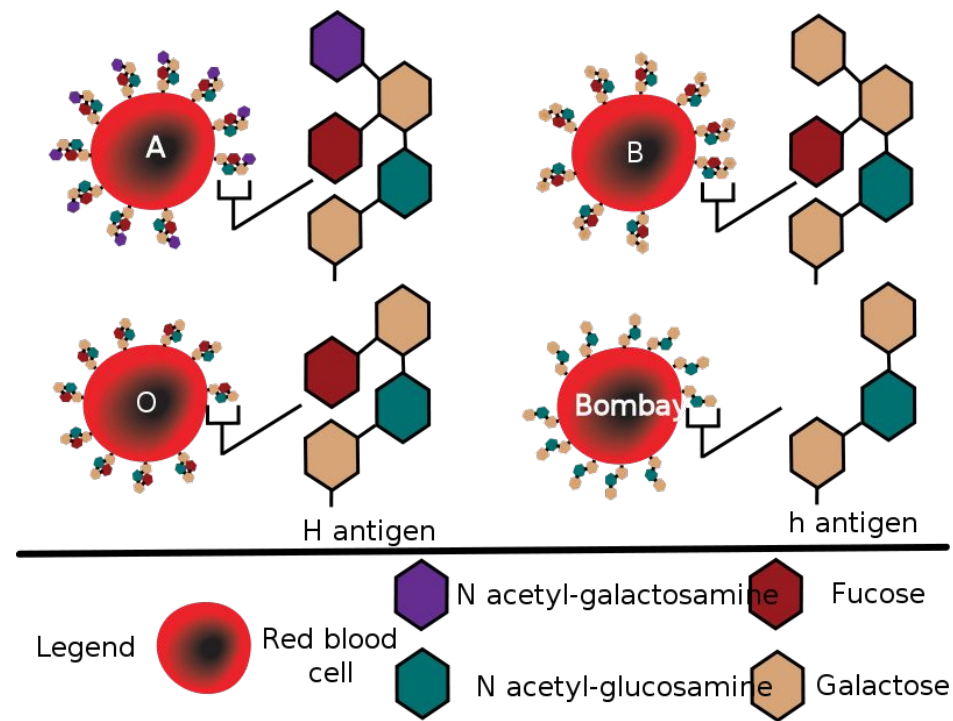
Consideration of H substance



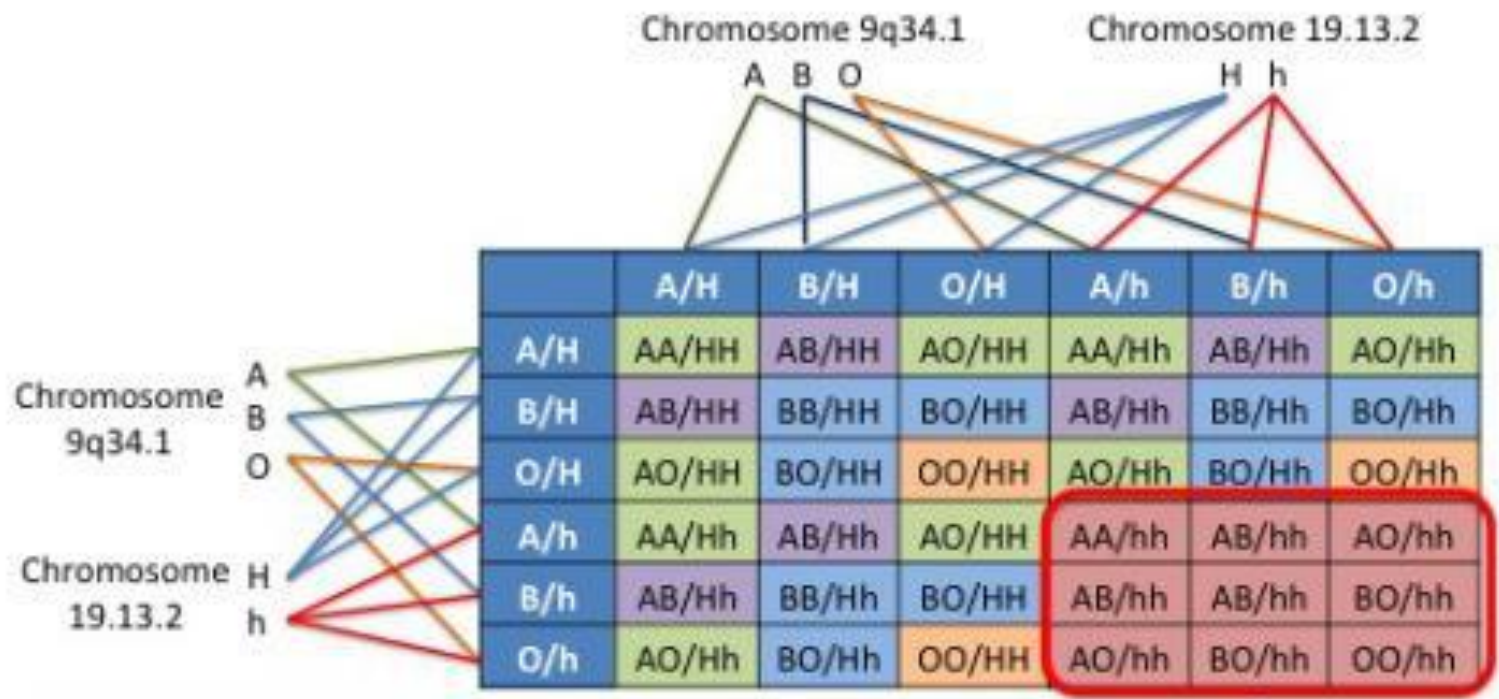
**Hh антигенная система** – также известна как Бомбейский феномен (Бомбейская тип группы крови).

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

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

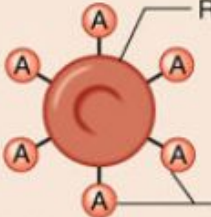
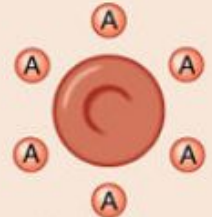
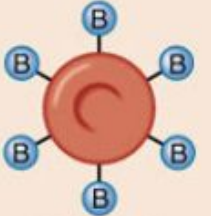
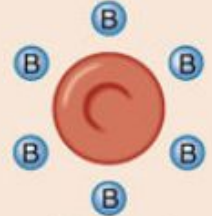
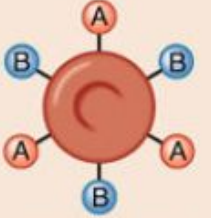
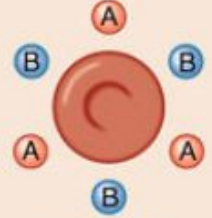




Blood Group	Antigen of Erythrocytes	Natural Antibody in the serum	Genes at 9q34.1	Genes at 19q13.2
A	A	Anti-B	AA, AO	HH
B	B	Anti-A	BB, BO	HH
AB	AB	None	AB	HH
O	Neither (H)	Anti-A and Anti-B	OO	HH
Bombay Phenotype	No ABH antigen	Anti-A, Anti-B, Anti-H	any	hh
CisAB	AB	Anti-B antibody may be found in sufficiently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



	<b>Group A</b>
	Group B
	Group AB
	Group O (H)
	Bombay Phenotype

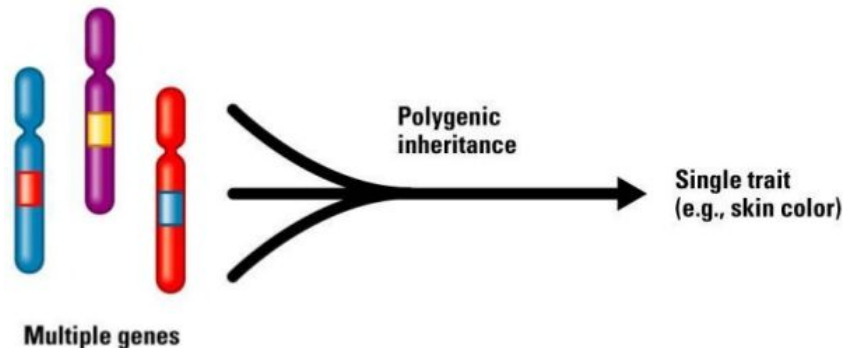
The H antigen gene at 19q13.2 has two alleles. The H allele is dominant and codes for FUT1 which synthesizes the H antigen. The h allele codes for an inactive FUT1 and is recessive. Individuals who are hh have the Bombay phenotype irrespective to the ABO alleles they carry

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>	$ii hh$



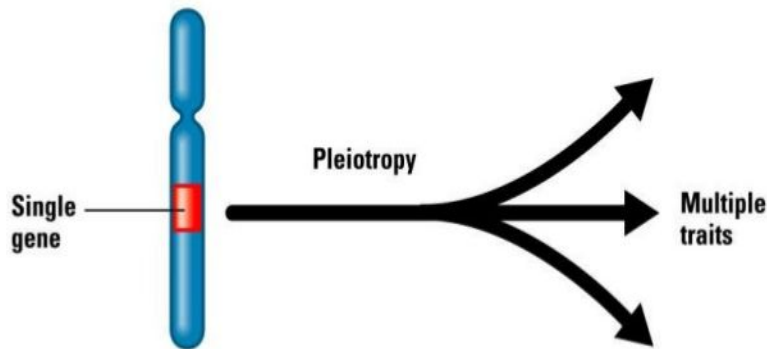
# Полимерия:

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



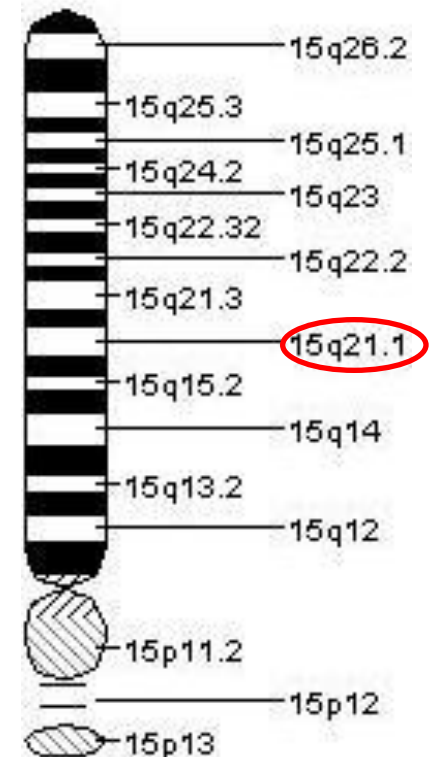
# Плейотропия

— явление множественного действия гена.



Выражается в способности одного гена влиять на несколько фенотипических признаков.

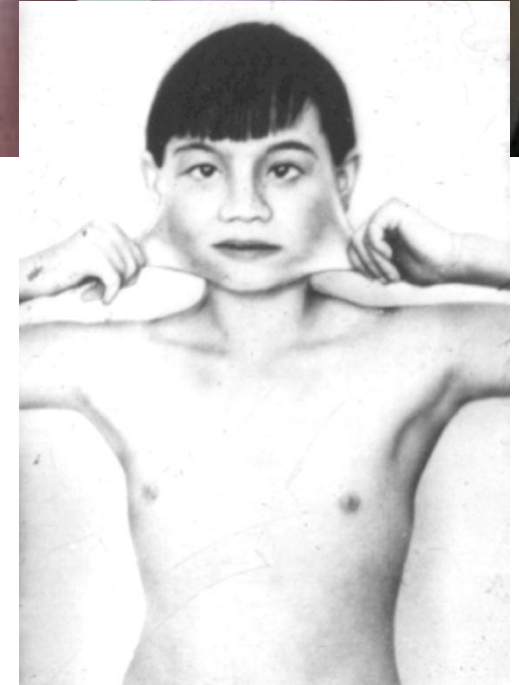
Если в 15 хромосоме дефект гена, ответственного за синтез фибриллина-1, то развивается наследственная патология соединительной ткани – **СИНДРОМ МАРФАНА**



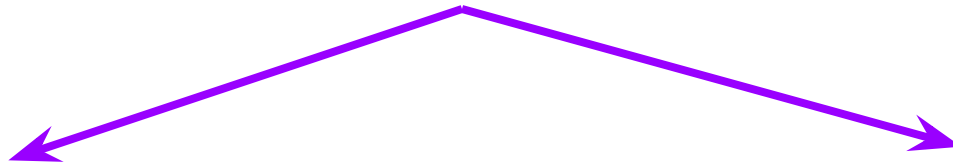
# Синдром Марфана

- **Органы зрения:** у половины больных диагностируется подвывих хрусталика; у лиц с выраженной миопией повышен риск отслойки сетчатки.
- **Мышечно-скелетная система:** арахнодактилия, долихостеномелия, деформации позвоночника (сколиоз, лордоз, гиперкифоз), деформация передней стенки грудной клетки (вдавленная грудь, «куриная грудь»), гипермобильность суставов, плоская стопа, высокое готическое небо, недоразвитие вертлужной впадины, врожденные контрактуры локтей и пальцев, мышечная гипотония.
- **Сердечно-сосудистая система:** пролапс митрального клапана отмечается в 80% случаев; со временем створки клапанов утолщаются, становясь гистологически миксоматозными; дилатация корня аорты начинается с синуса Вальсальвы и прогрессирует с возрастом (у женщин отмечается более медленное прогрессирование) и в конечном итоге может приводить к расслаивающейся аневризме аорты.
- **Другие системы органов:** у 5% больных отмечаются спонтанные пневмотораксы; характерны стрии на коже (striae atrophicae) в областях плеч, груди, поясницы; у большинства больных наблюдается сужение нервного канала в пояснично-крестцовом отделе; нередко диагностируются кистозные образования в печени и почках, которые увеличиваются с возрастом и обычно клинически не значимы.

# 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

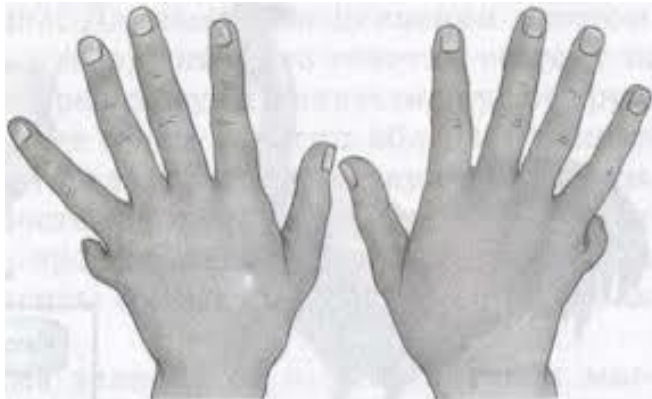


		шестипалая		пятипалый
P:		<u>Aa</u>	X	<u>aa</u>
G:				
F <sub>1</sub> :		<u>Aa</u>	<u>aa</u>	
		шестипалые	пятипалые	

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

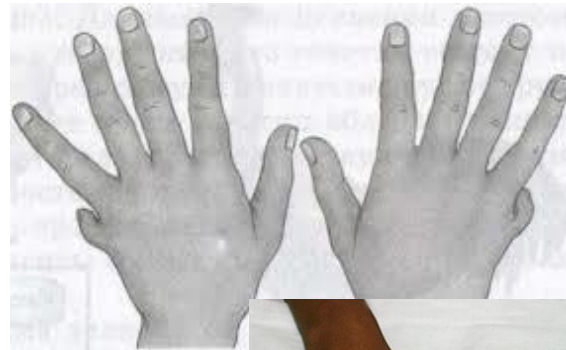
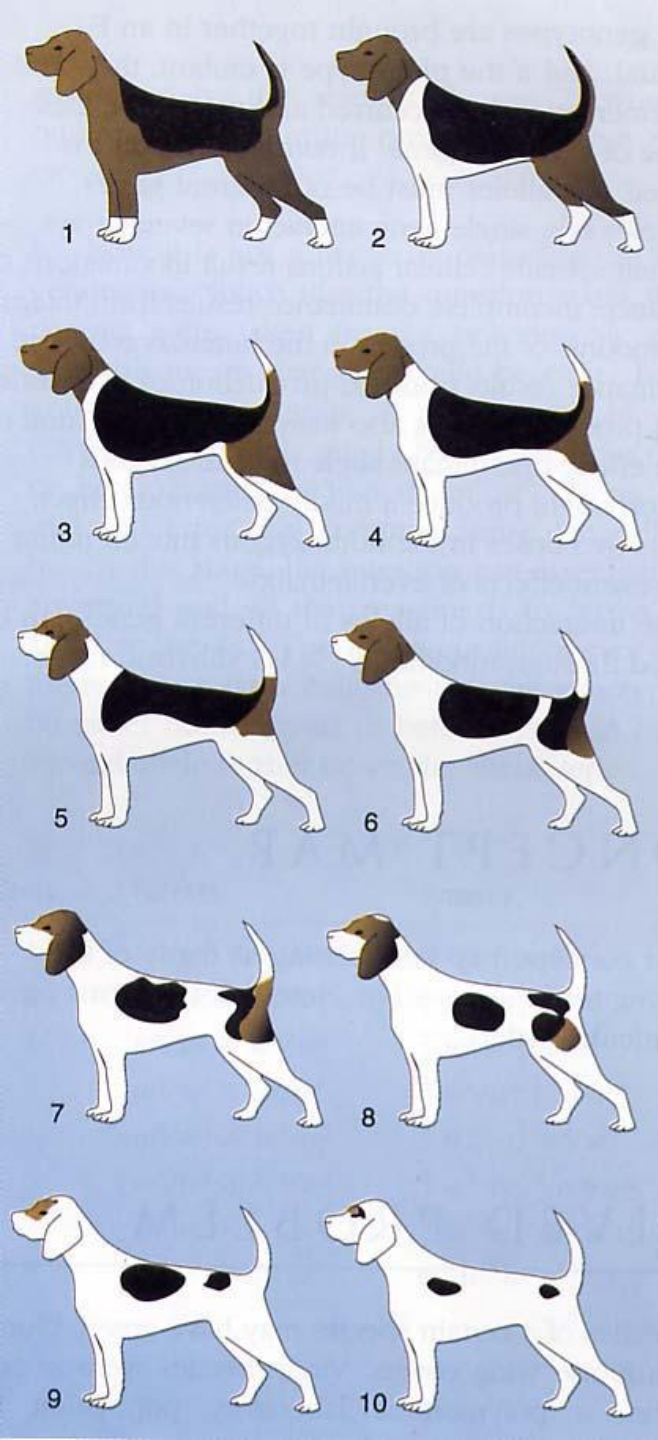
Aa – 50%, но только у 65% из них будет полидактилия

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



# *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***

