

**Оренбургский государственный
медицинский университет
Кафедра Биологии
Дисциплина Биология**

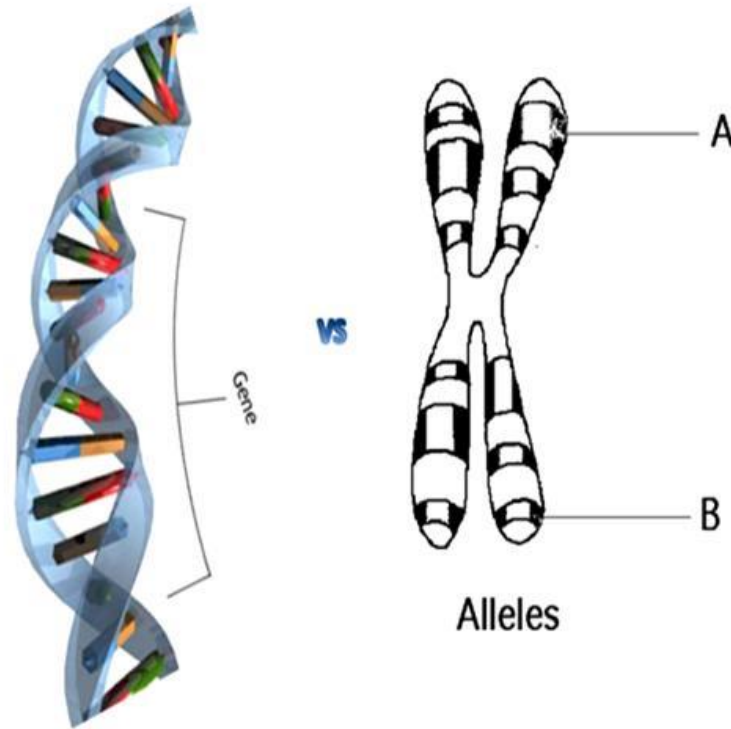
Лекция № 11.

**Множественные аллели.
Иммуногенетика: ABO, Rh, HLA системы.**

**Доцент кафедры биологии, к.б.н.
Тихомирова Галина Михайловна**

Генотип – это система взаимодействующих аллелей, характерных для данного индивидуума. Генотип, характеризует особь. В более узком смысле под генотипом понимают комбинацию аллелей гена или локуса у конкретного организма.

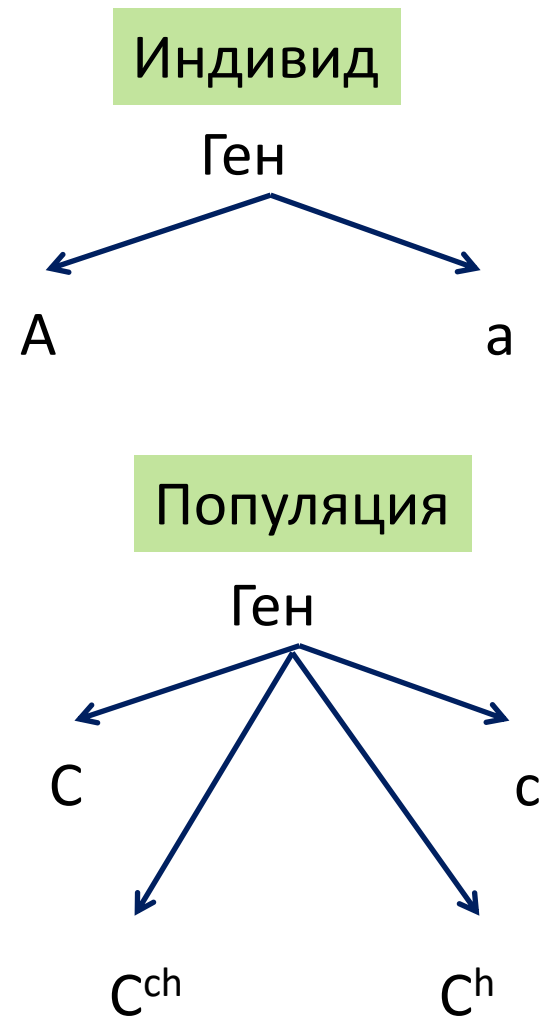
Процесс определения генотипа называется генотипированием.



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.



Множественные аллели.

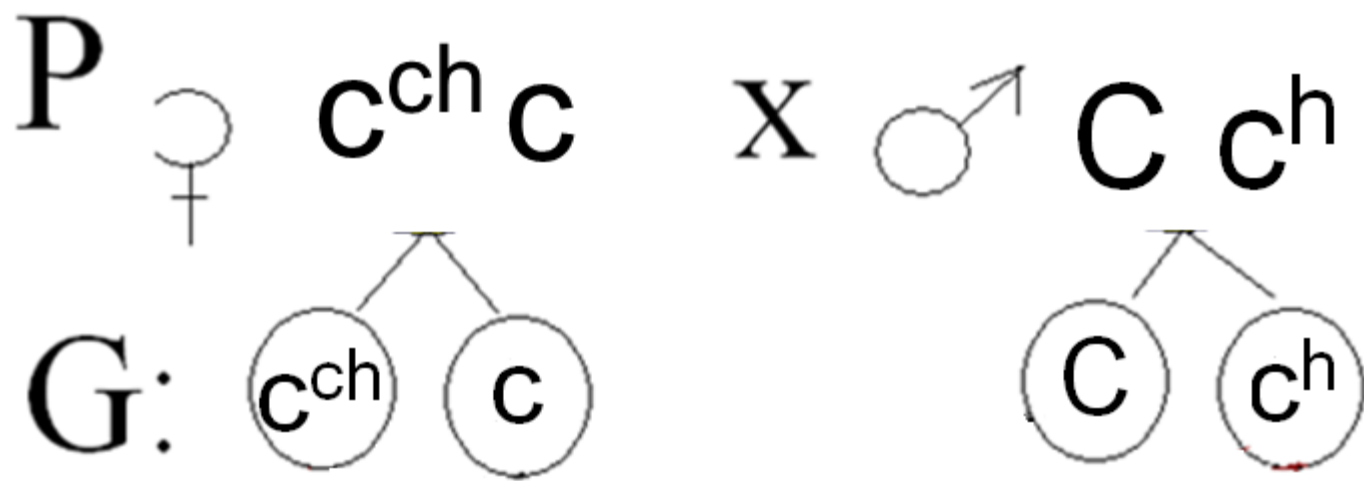
Пример: окрас шерсти у кроликов

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

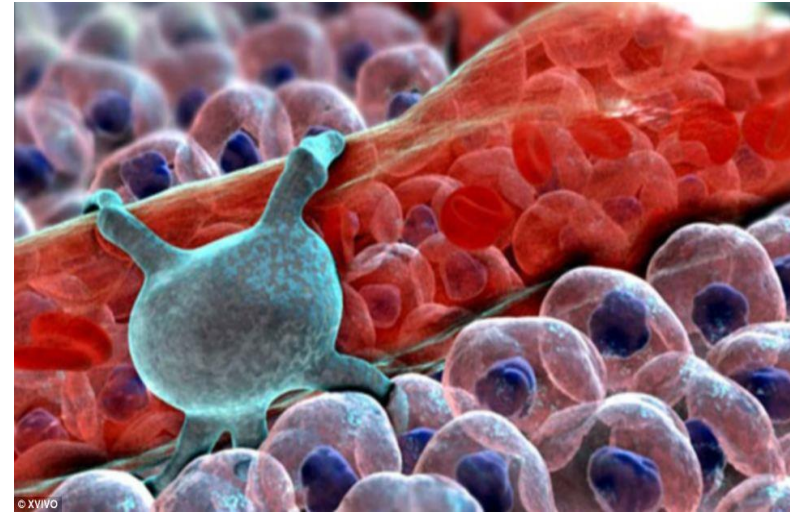
	c^{ch}	c
C	Cc^{ch}	Cc
c^h	$C^h c^h$	$c^h c$

**Иммуногенетика.
Наследование группы крови по системе АВО.**

Иммуногенетика

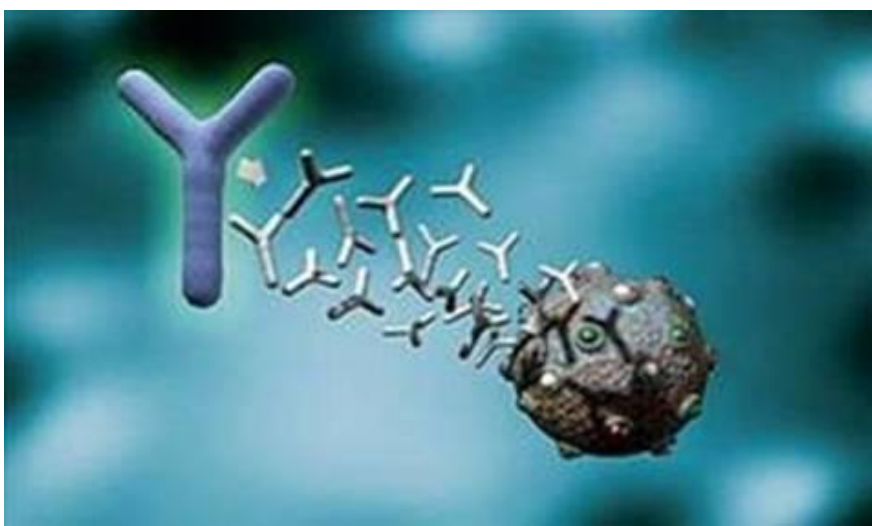


комплексная научная дисциплина, сочетающая методы иммунологии, молекулярной биологии и генетики для изучения наследственных факторов иммунитета, внутривидового разнообразия и наследования тканевых антигенов.



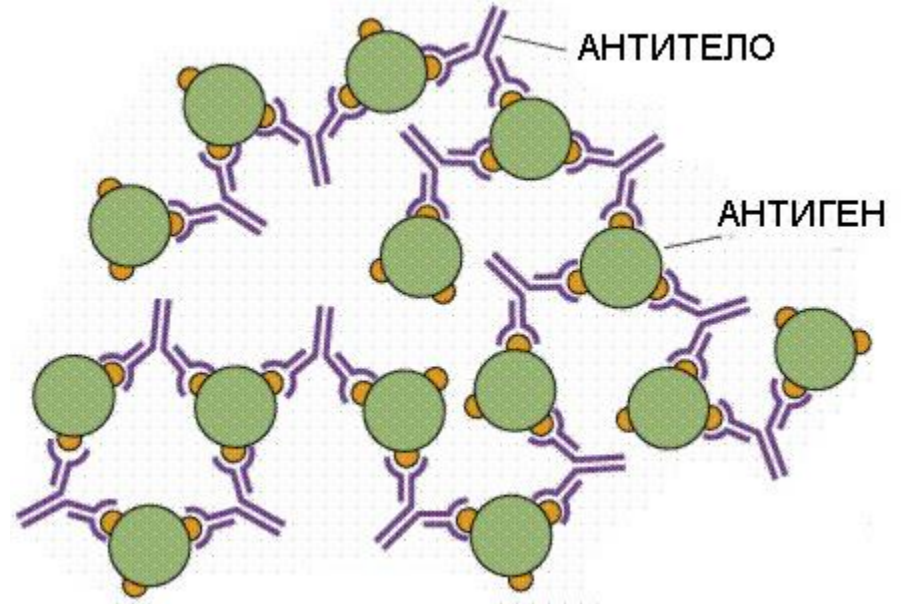
Наука иммуногенетика, основные направления

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



Понятия иммуногенетики
Антигены (агглютиногены) - чужеродные высокомолекулярные вещества, которые при введении в организм животных и человека вызывают образование специфически реагирующих с ними веществ называемых **антитела**.

Антитела (агглютинины) – это белки относящиеся к классу γ -глобулинов содержащиеся в крови и других биологических жидкостях позвоночных животных. Синтезируются В-лимфоцитами.



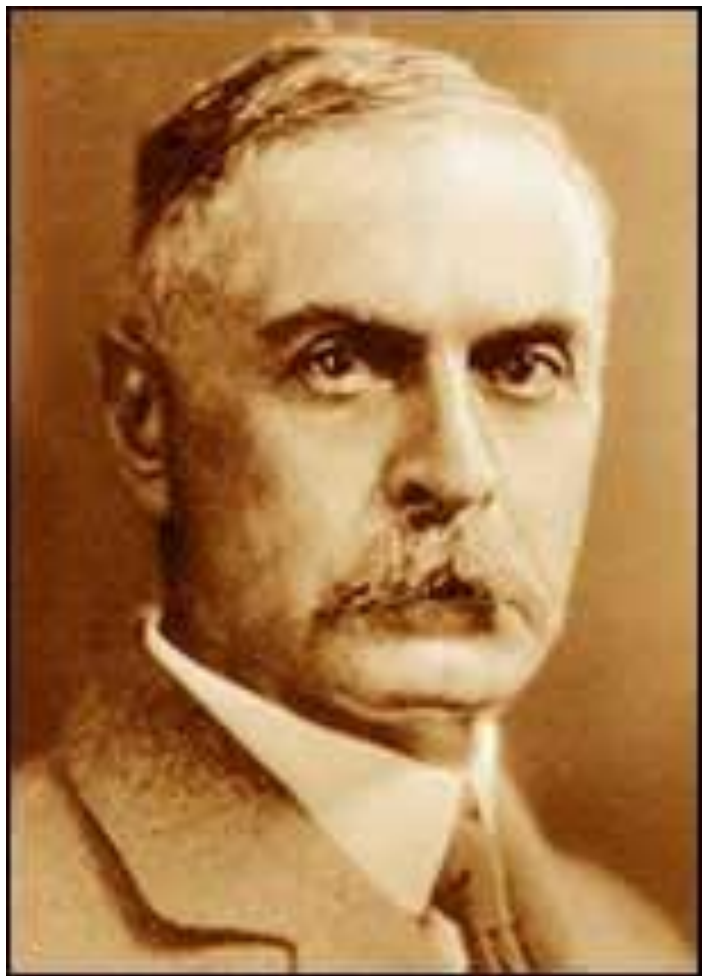
Для любой иммунологической системы характерно наличие

- **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



Имунологическая система ABO система

Karl Landsteiner



1868-1943

В 1900 году, австрийским ученым *Карлом Ландштайнером* была обнаружена и описана иммунологическая система группы крови ABO.

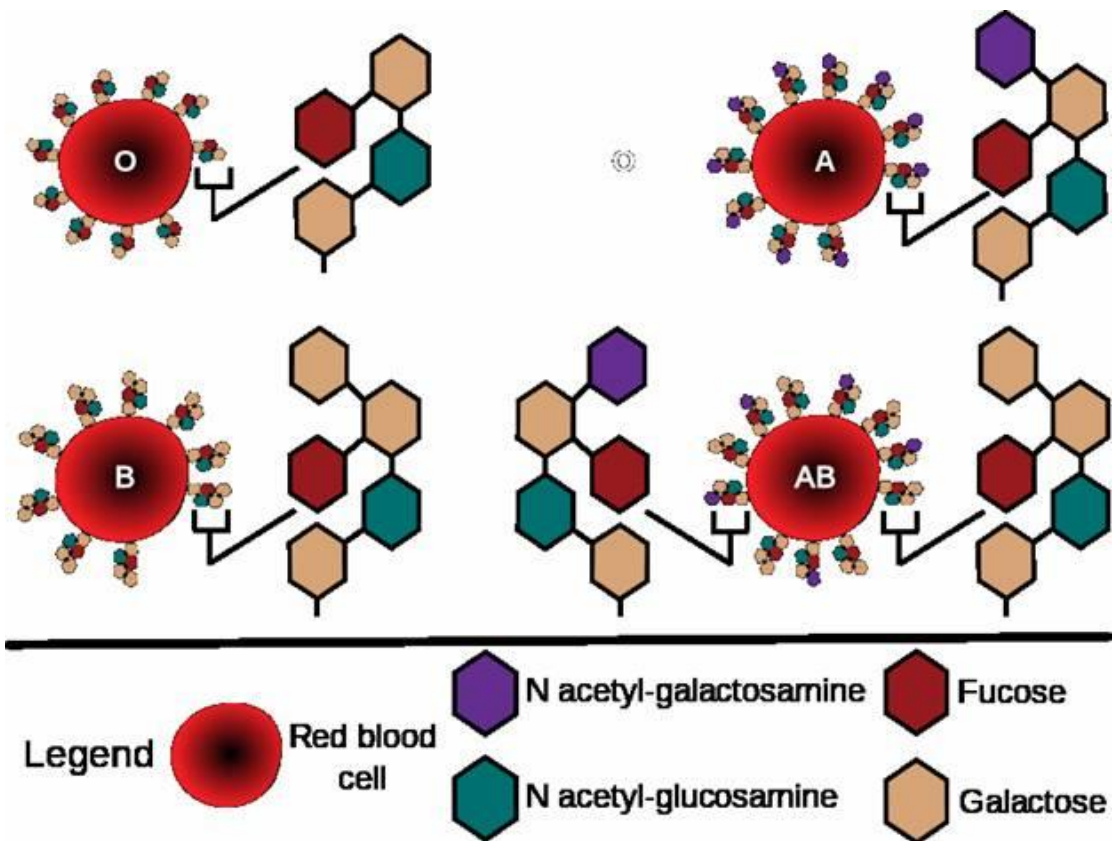
Генетическое основание системы группы крови ABO - множественного аллелизма.

Он описал четыре группы крови, за что в 1930 г. ему была присуждена Нобелевская премия.

Наследование группы крови по системе АВО

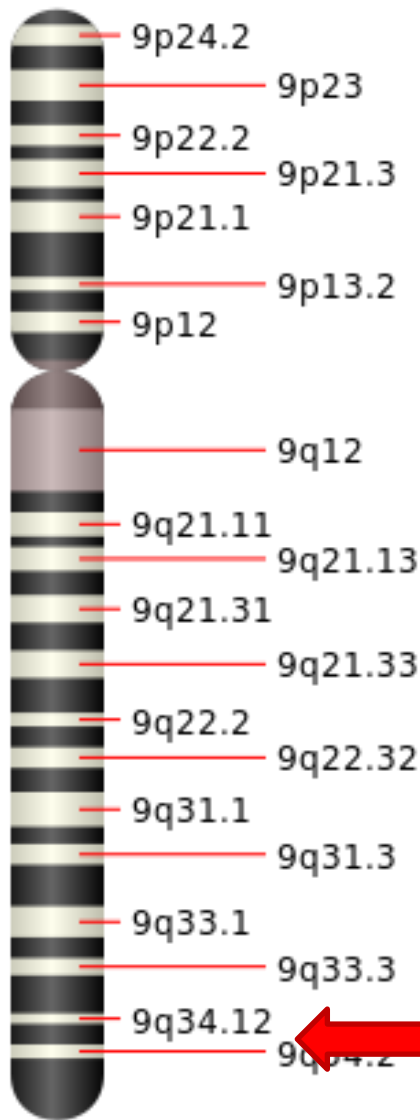
Эритроцит покрыт плазмалеммой толщиной около 7 нм, в которую встроены антигены системы АВО.

В плазме крови каждого человека имеются антитела против антигенов эритроцитов, которые не содержатся в его собственной крови.



!!!! Врожденные антитела характерны только для антигенной системы АВО.

Наследование группы крови по системе АВО



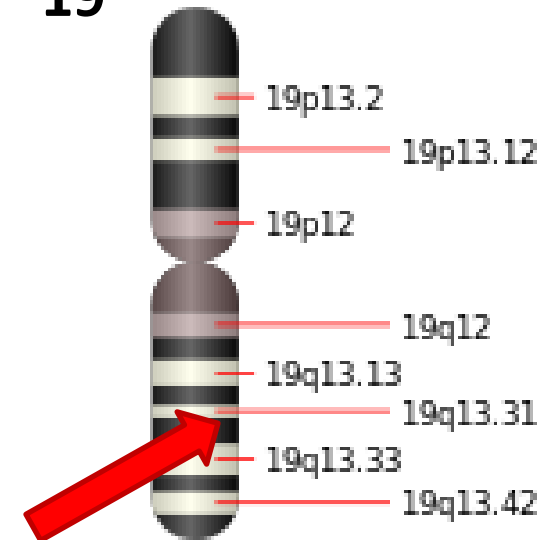
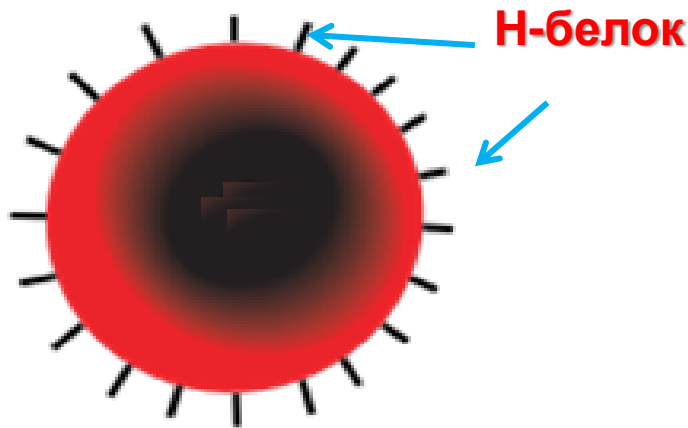
Ген группы крови по системе АВО расположен в длинном плече **9 хромосомы** (9q34).

У гена группы крови АВО есть минимум 3 аллели: **I^A , I^B , i (I^0).**

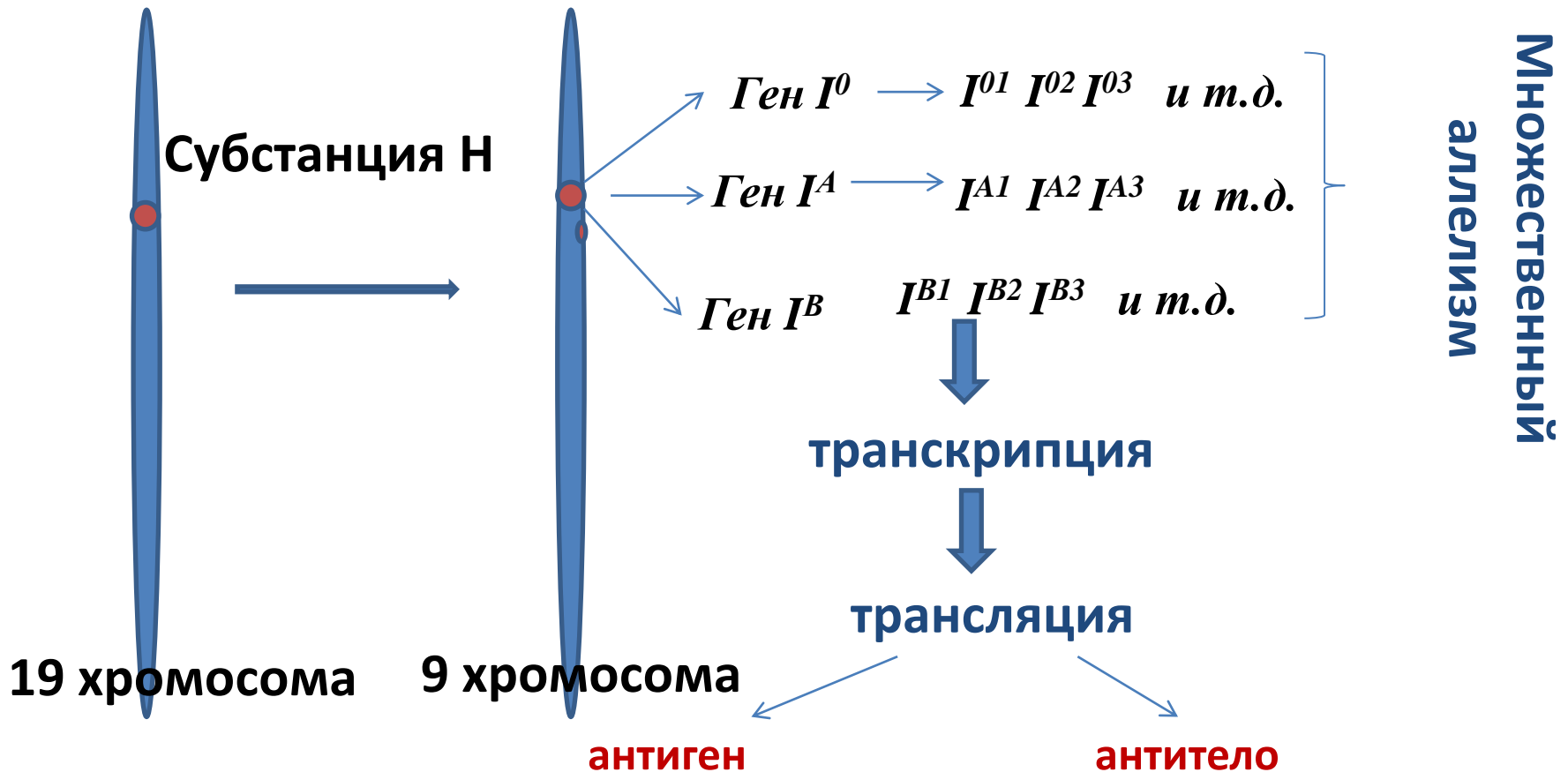
9 chromosome

- 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

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

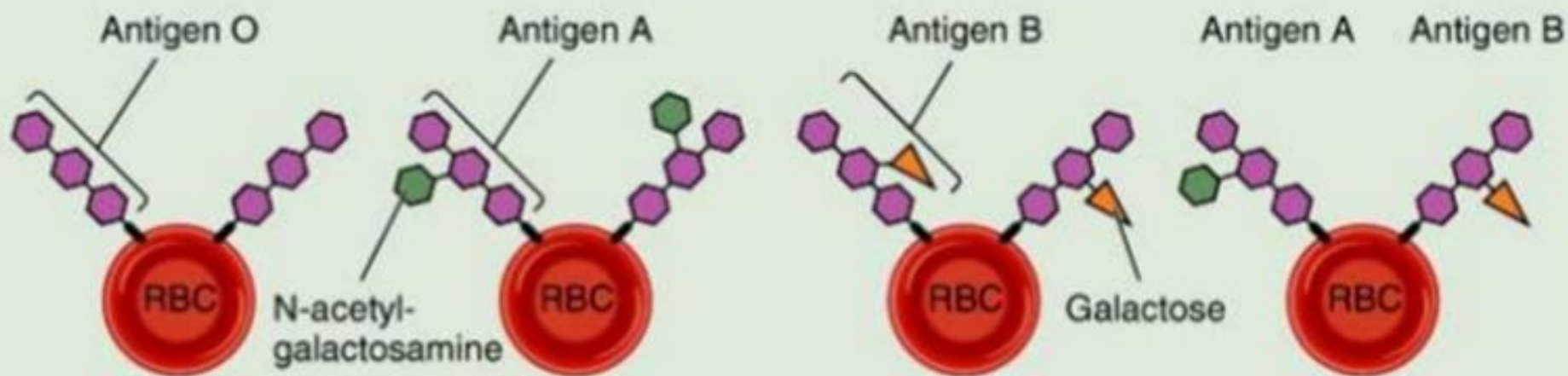
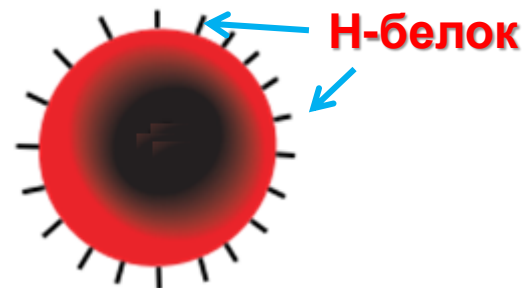


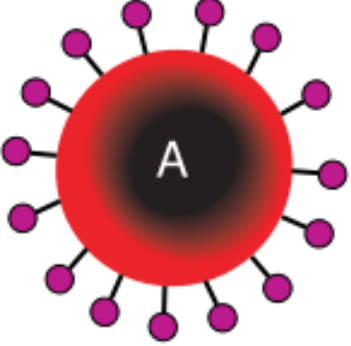
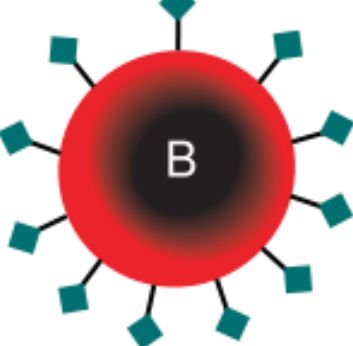
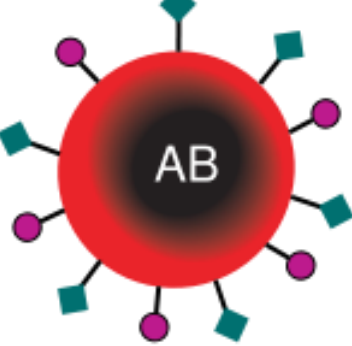
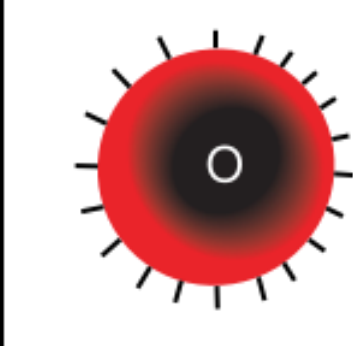


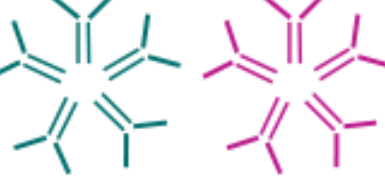



Наследование группы крови по системе АВО



Изначально общим предшественником всех антигенов является **субстанция Н** (19 хромосоме). В локусе 9 хромосомы имеется ген, который определяет развитие **антигенов А и В**. К субстанциям **Н** и **О** антител нет.

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

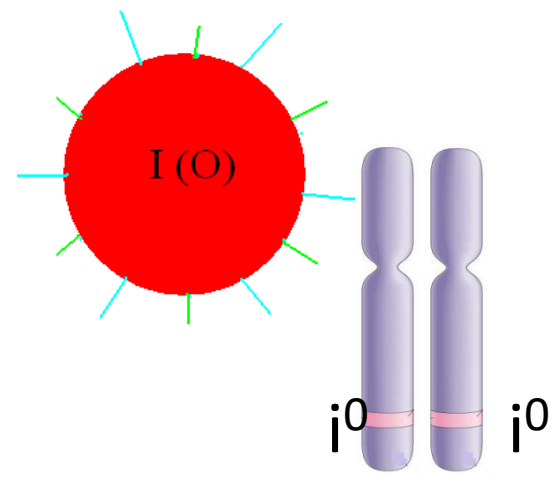
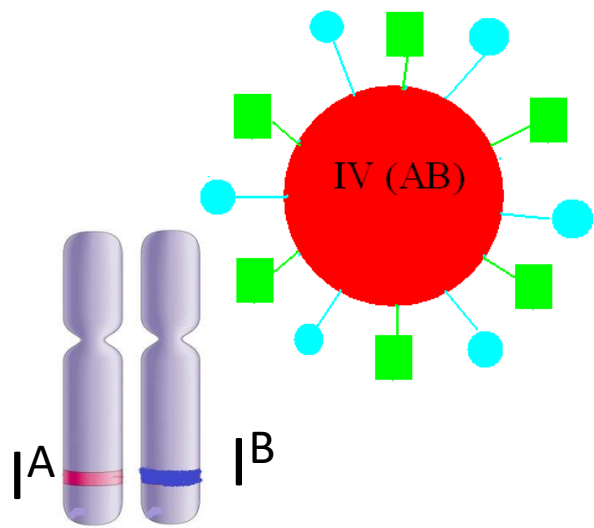
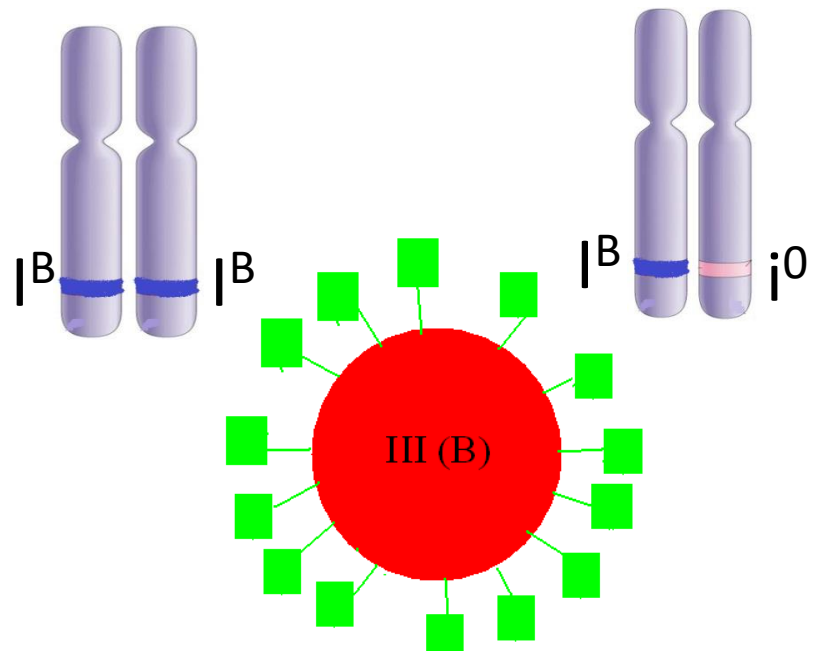
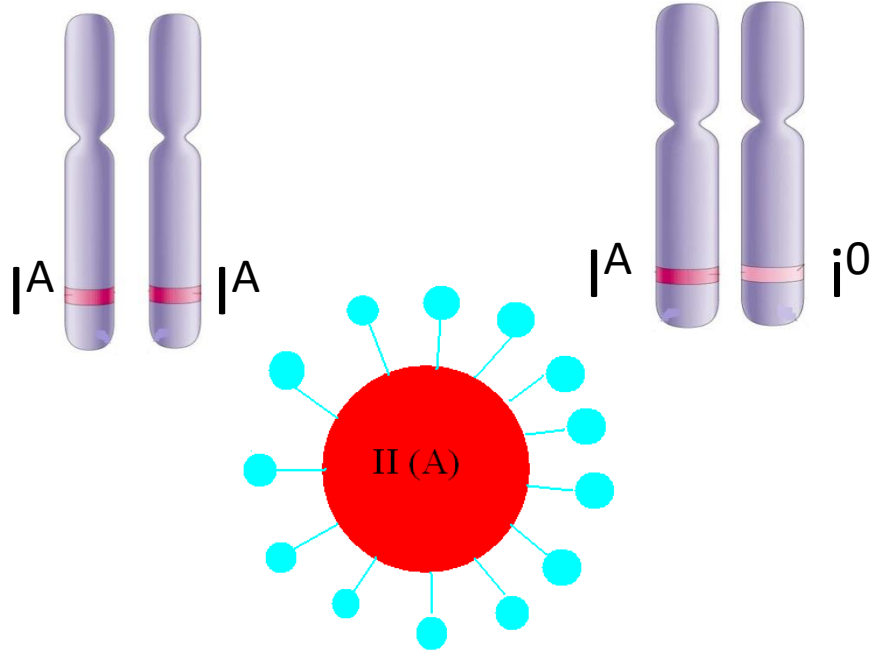


	Group A	Group B	Group AB	Group O
Red blood cell type				
Antibodies present	 <p>Anti-B</p>	 <p>Anti-A</p>	None	 <p>Anti-A and Anti-B</p>
Antigens present	 <p>A antigen</p>	 <p>B antigen</p>	 <p>A and B antigens</p>	No antigens



Наследование групп крови по системе АВ0

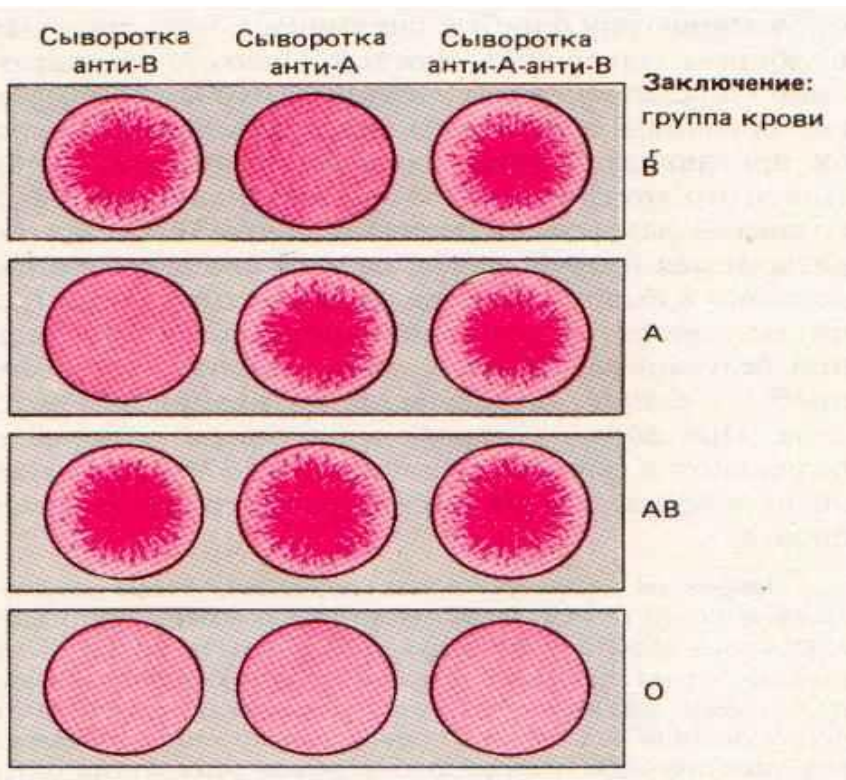
Группа крови	Фенотип		Гены в локусе 9 хромосомы	Генотипы
	Антигены В мембране эритроцитов	Антитела В плазме крови		
I (0)	-	α, β	I^0	I^0I^0
II (A)	A	β	I^A	I^AI^A, I^AI^0 <i>полное доминирование</i>
III (B)	B	α	I^B	I^BI^B, I^BI^0
IV (AB)	A B	-	I^A, I^B	I^AI^B <i>кодоминирование</i>



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

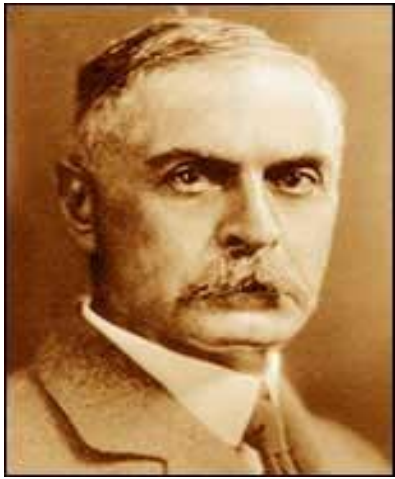
Значение групп крови по системе АВО



!!!!Врожденные антитела характерны только для антигенной системы АВО.

- При переливании группы крови (из группы в группу).
- Установление зиготности близнецов.
- Для картирования хромосом и установления групп сцепления
- Установлены ассоциации антигенов системы АВО с различными инфекционными и неинфекционными заболеваниями (маркеры заболеваний).
- Конфликт по системе АВО.
- В судебно-медицинской экспертизе (установление отцовства и т.д.)

**Иммуногенетика.
Наследование резус фактора.**



Karl Landsteiner
1868-1943



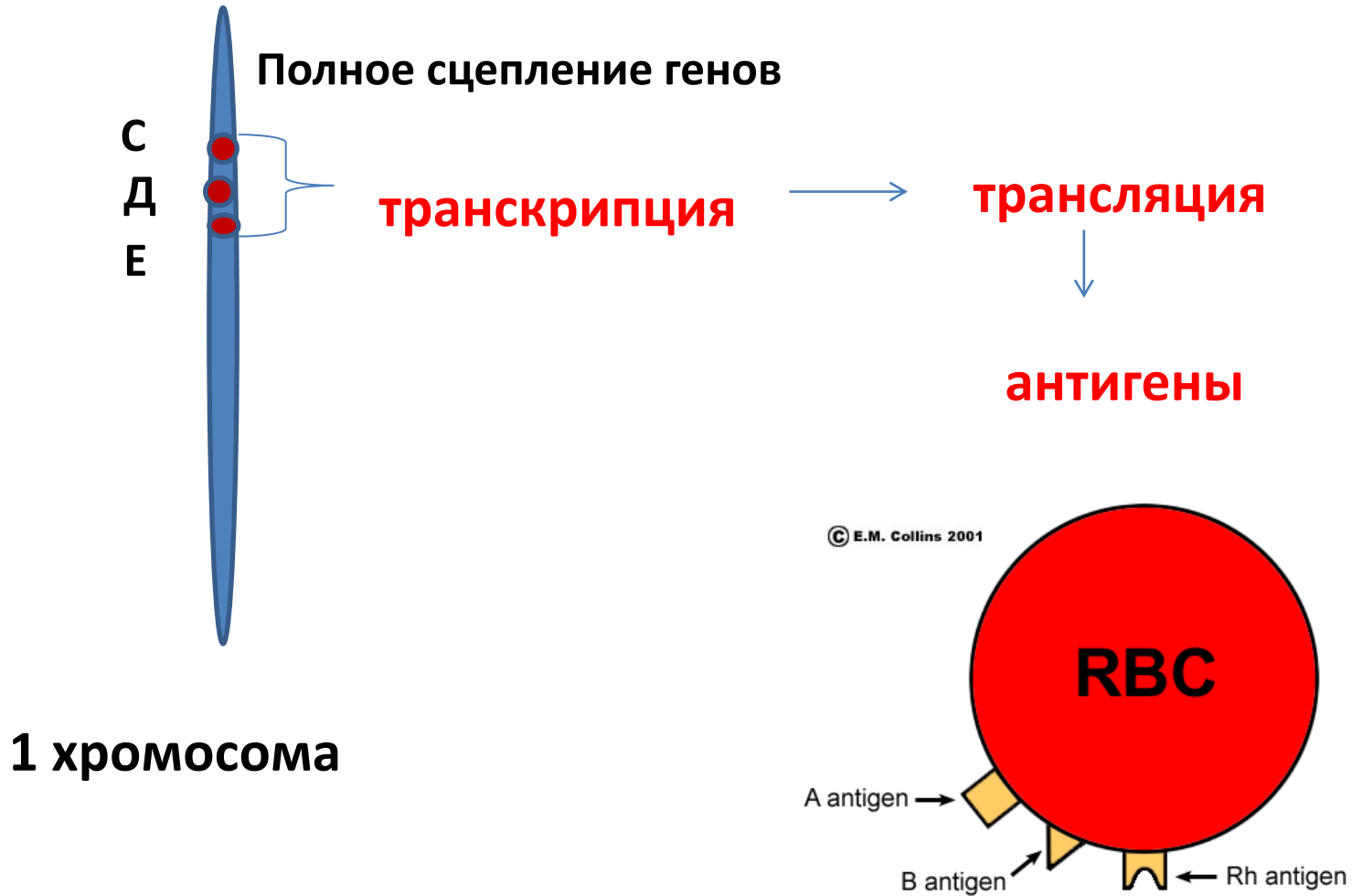
Alexander S. Wiener
1907-1976

Наследование Rh-фактора

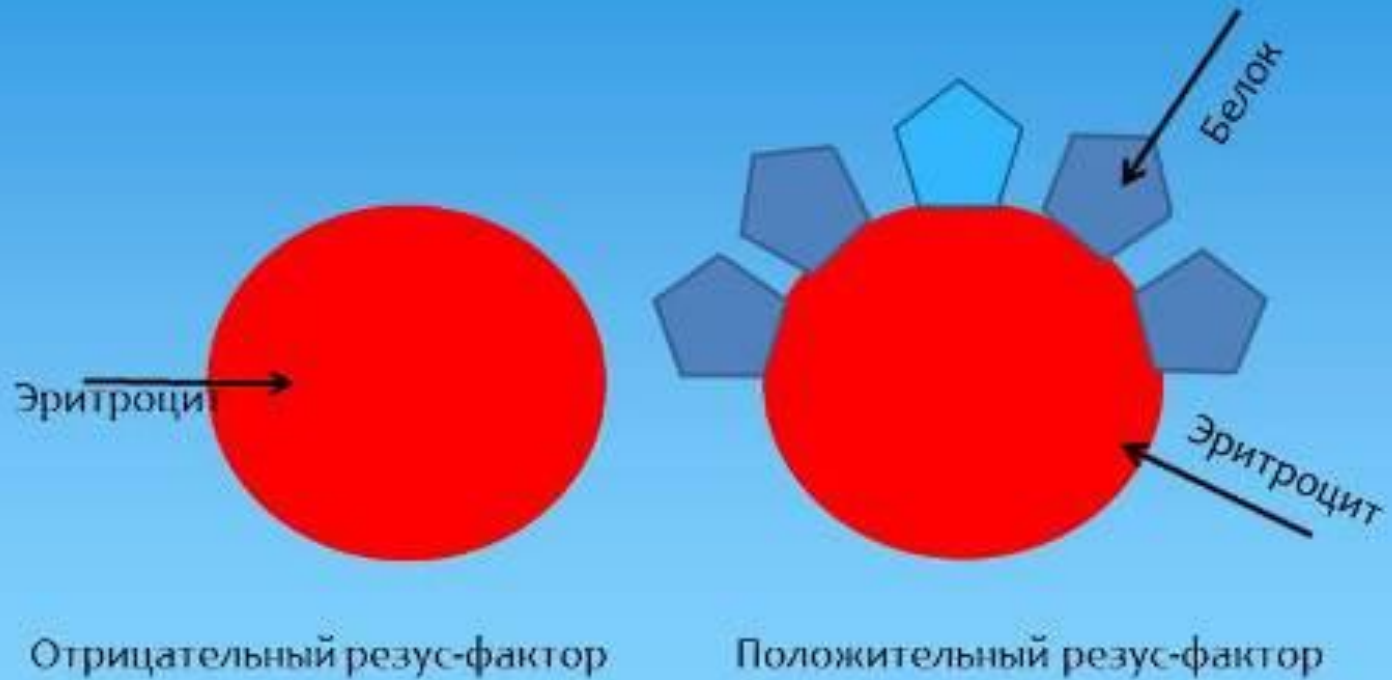


- Ученые открывшие систему К. Ландштайнер и А. Винер.
- Система Rh-фактора названа в честь макак-резус, на эритроцитах которых впервые были обнаружены антигены.

Наследование Rh-фактора



Резус-фактор



Понятие Rh – фактор, и его наследование

Rh -фактор	Гены	Генотипы	Фенотип	
			антигены	антитела
Rh - фактор положительный	C, D, E	C_D_E_	CDE	-
Rh - фактор положительный	C, D, e	C_D_ee	CD	-
Rh - фактор положительный	c, D, E	ccD_E_	DE	-
Rh - фактор положительный	c, D, e	ccD_ee	D	-
Rh - фактор «прима»	C, d, e	C_ddee	C	-
Rh – фактор «прима»	c,d,E	ccddE_	E	-
Rh – фактор «секунда»	C,d,E	C_ddE_	C,E	-
Rh - фактор отрицательный	c,d,e	ccddee	-	-

Распределение резус – фактора в человеческой популяции

- Европейская раса

84% - резус-положительных людей;

16% - резус-отрицательных людей;

- Негроидная раса

16% - резус-положительных людей;

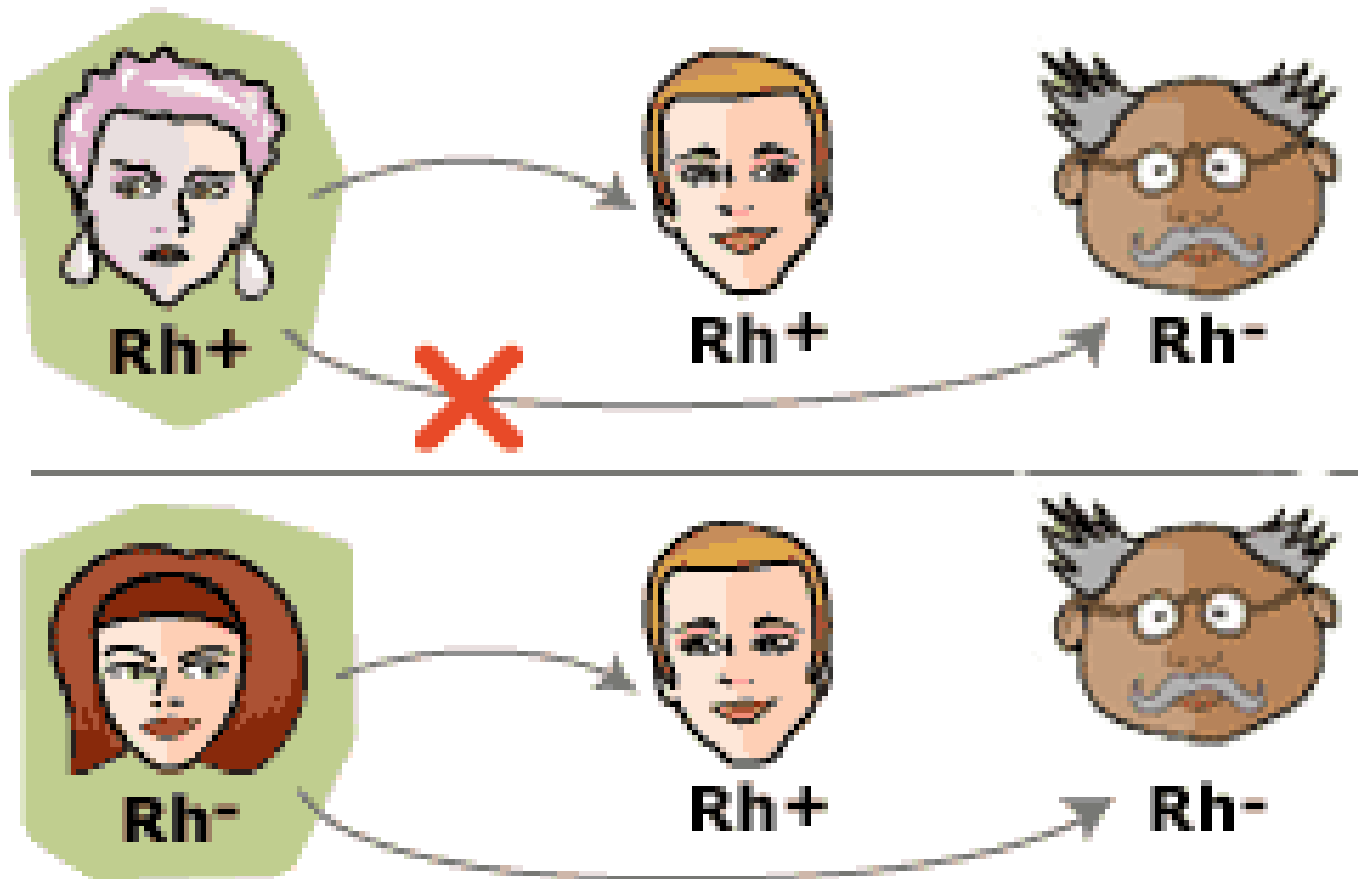
84% - резус-отрицательных людей;

- Монголоидная раса:

около 99% - резус-положительных людей;

около 1% - резус-отрицательных людей;

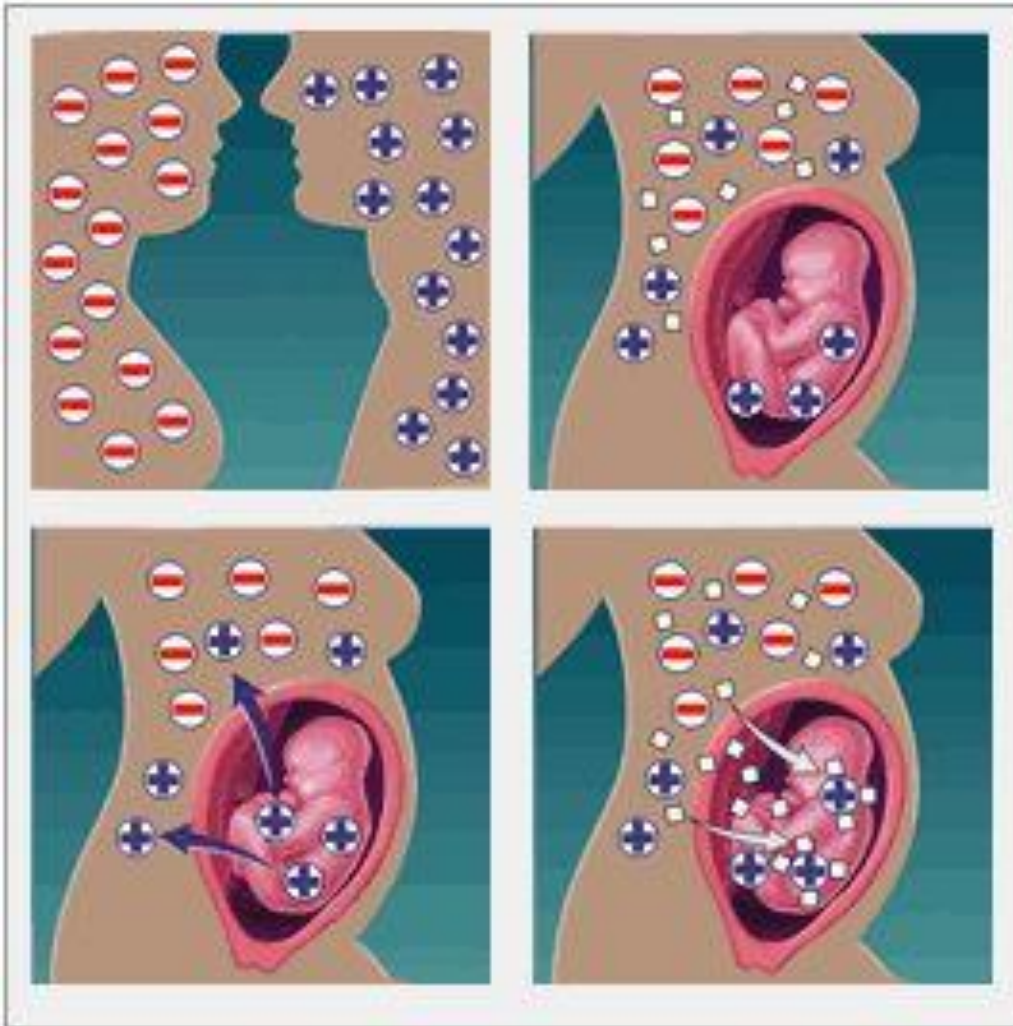
Значение Rh-фактора



1. Переливание крови

Резус-положительную кровь нельзя переливают резус-отрицательному человеку, т.к. вырабатываются антитела, называемые анти-Rh агглютинины, происходит агглютинация. В конечном итоге происходит разрушение клеток (гемолиз).

Значение Rh-фактора



2. Резус-конфликт между матерью и плодом.

Резус-конфликт.

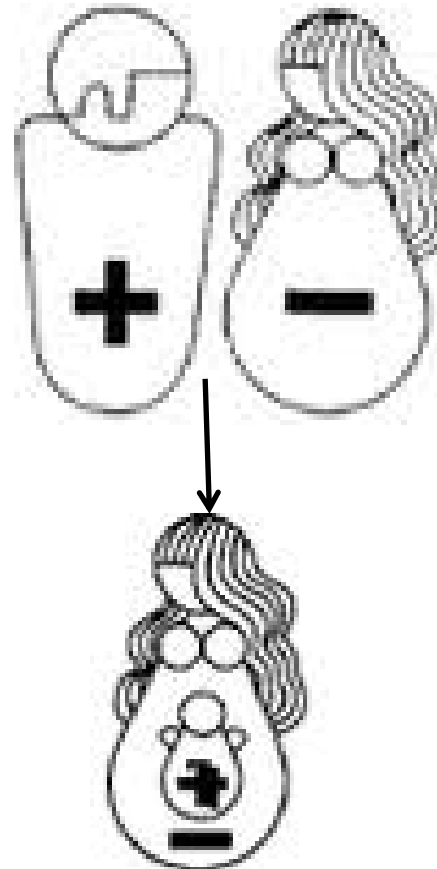
Гемолитическая болезнь плода и новорожденного

		father	
		D	D
mother	d	Dd	Dd
	d	Dd	Dd

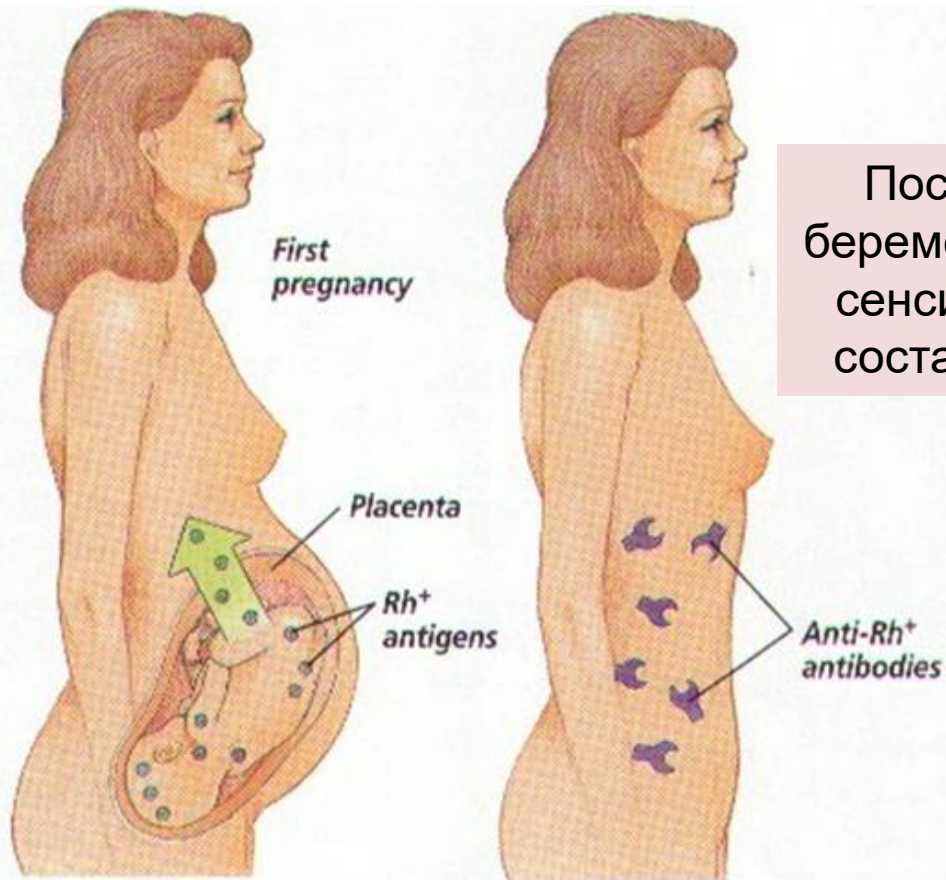
100% Rh+ children

		father	
		D	d
mother	d	Dd	dd

50% Rh+ children



Первая беременность Rh+ плодом

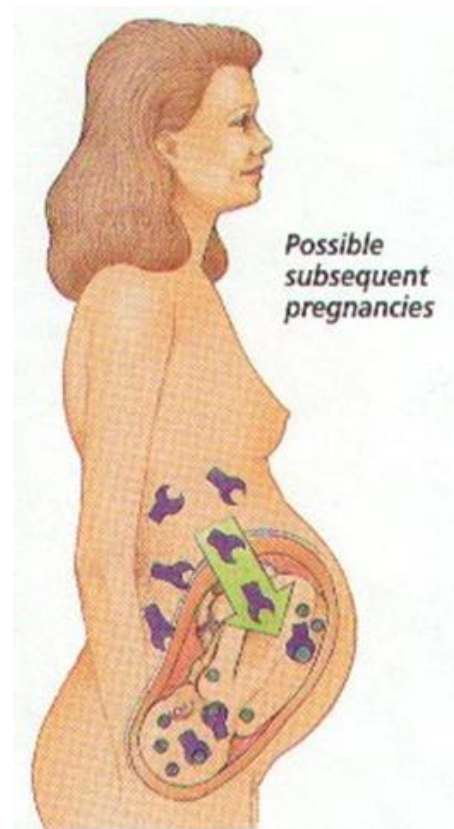


A Mother is exposed to Rh antigens at the birth of her Rh⁺ baby.

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 новорожденного

В результате несовместимости возникает эритробластоз плода.

Healthy baby



Baby with severe jaundice



Симптомы и признаки гемолитической болезни у новорожденных:

- Анемия, что создает бледность новорожденного).
- Желтуха или пожелтение кожи новорожденного или склеры. Это вызвано наличием билирубина (один из конечных продуктов разрушения эритроцитов).
- Расширение печени новорожденного и селезенки.
- Одышка или затрудненное дыхание.



Значение Rh-фактора



3. Судебной экспертизе.

**Иммуногенетика.
Наследование системы HLA.**

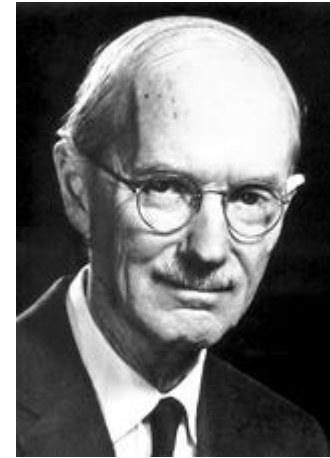
Система HLA (человеческий лейкоцитарный антиген)



Jean Dausset
1916-2009



Baruj Benacerraf
1920-2011



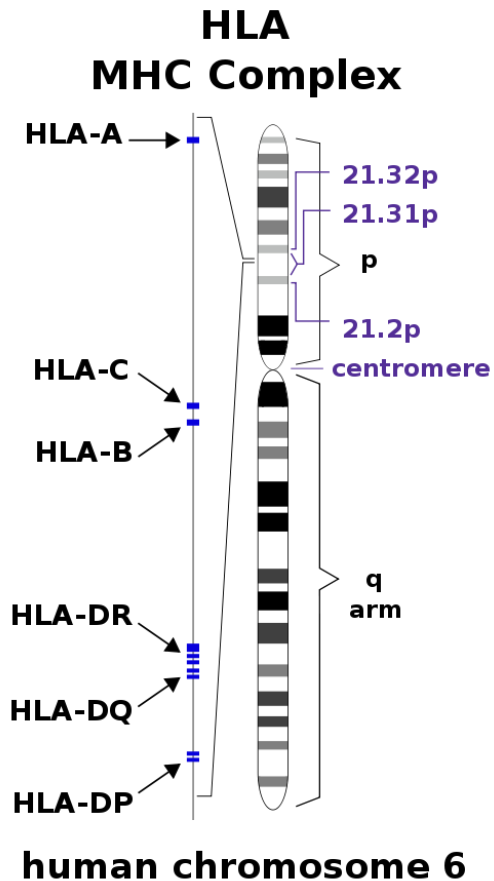
George Davis Snell
1903-1996

Ученые открывшие систему

- На поверхности лейкоцитов были обнаружены специальные антигены.

Система гистосовместимости человека

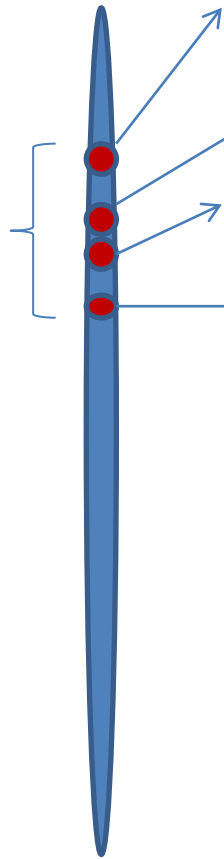
HLA – человеческие лейкоцитарные антигены



- Гены – в 6 хромосоме: 4 локуса (A, B, C,D) и 4 сублокуса D.
- Антигены – в мембране всех ядросодержащих клеток
- более 100 белков
- Антитела – в сыворотке крови

Система гистосовместимости (система HLA)

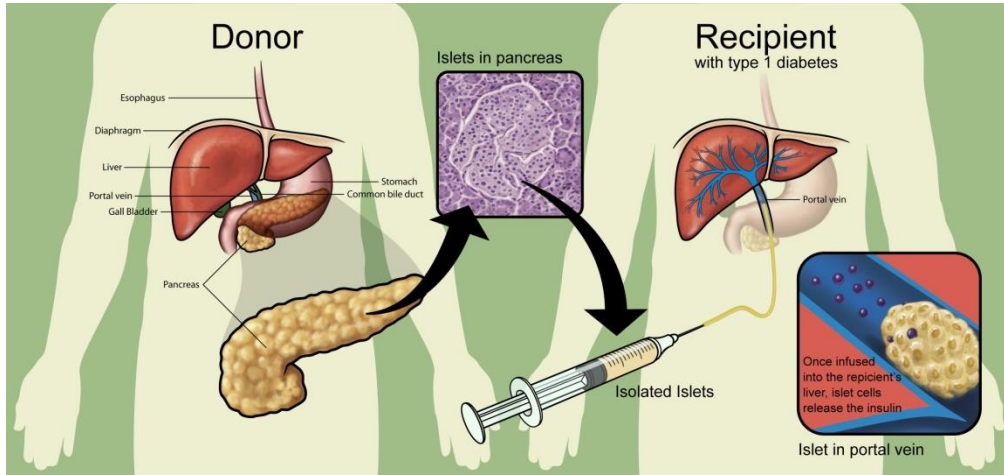
Сцепленное наследование



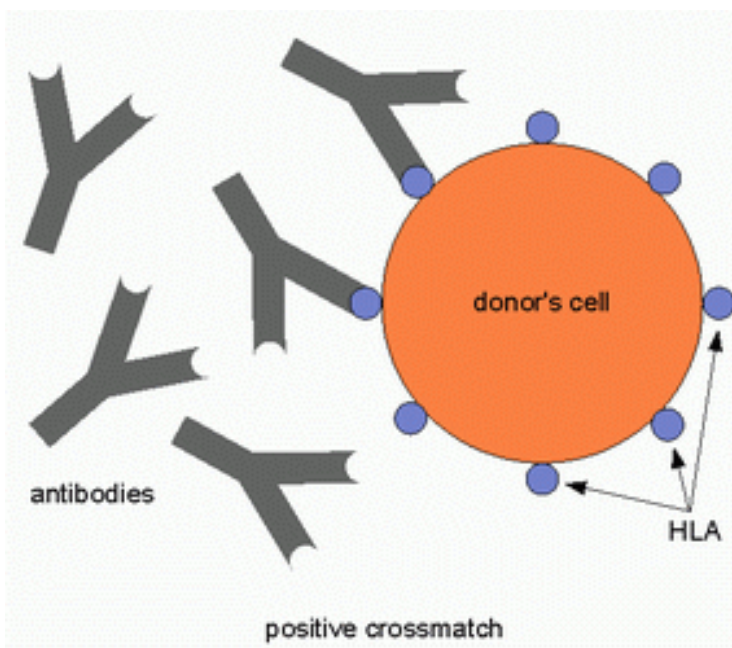
- **A- 21 аллель,**
- **B- 47 аллелей,**
- **C- 8 аллелей,**
- **D- 19 аллелей,**
 - **DR-14 аллелей,**
 - **DQ- 36 аллелей**
 - **DP- 6 аллелей**

6 хромосома

Значение HLA системы



1. Трансплантация органов и тканей:
определяет совместимость доноров для пересадки органов.



Значение HLA системы

2. Маркеры HLA

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



ДУМА О ГЕНЕТИКЕ.

Какие сами мы, природа все учтет.
И в гены нам запишет очень четко.

Тот не от старости, увы, умрет,
Его погубит, к сожаленью, водка.

Тот был лентяй, а тот творец,
Разбойник был того отец.
Все видела природа - мать,
Стремясь на генах записать.



Спасибо за внимание!