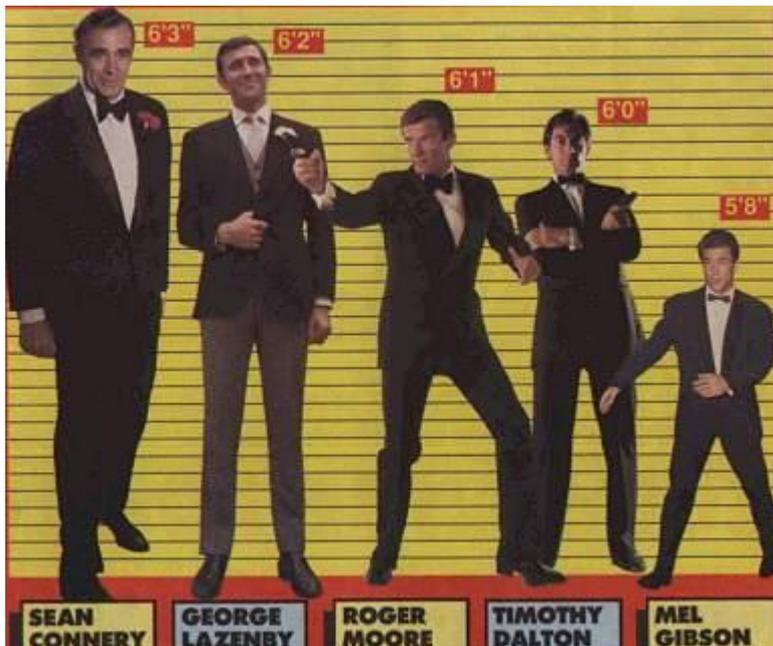




*Множественные аллели.  
Иммуногенетика  
(АВО, Rh, HLA).*

*Формы взаимодействия  
генов.*

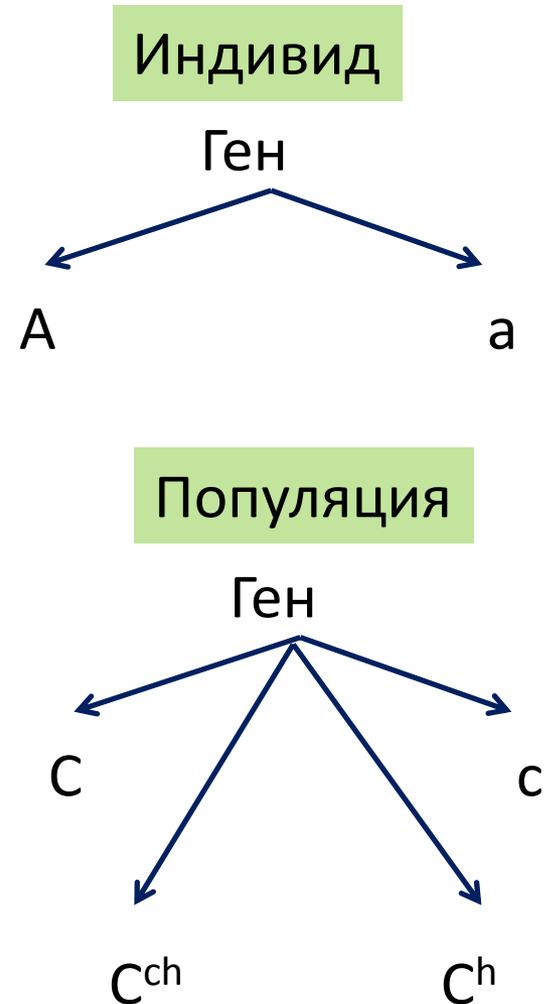


**Лекция 5.**

# Множественные аллели

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

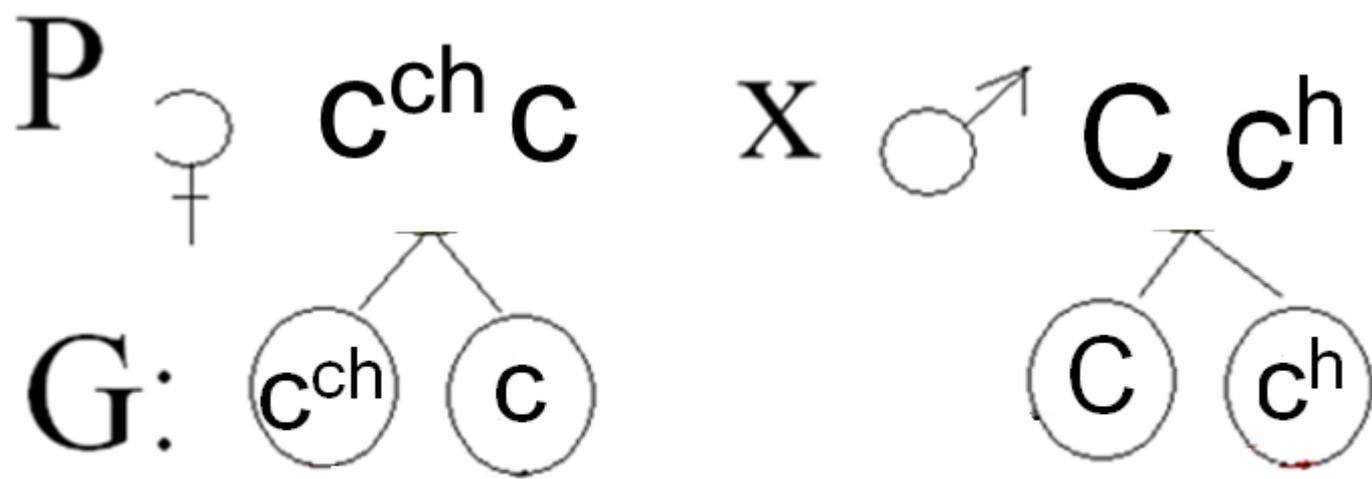
- Множественные аллели характеризуют разнообразие генофонда вида.
- Это видовой признак, а не индивидуальный.
- Они возникают в результате многократного мутирования одного и того же локуса хромосомы.
- Помимо доминантного и рецессивного генов появляются еще и промежуточные аллели, которые по отношению 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 <sup>ch</sup> , Cc <sup>h</sup>                 |
| Шиншилловая (сплошная серая)                                      | c <sup>ch</sup> | c <sup>ch</sup> c <sup>ch</sup> | c <sup>ch</sup> c <sup>h</sup> , c <sup>ch</sup> c |
| Гималайская (белые, а кончики ушей, хвоста, носа, ног окрашенные) | c <sup>h</sup>  | c <sup>h</sup> c <sup>h</sup>   | c <sup>h</sup> c                                   |
| Белые   | c               | cc                              |  |

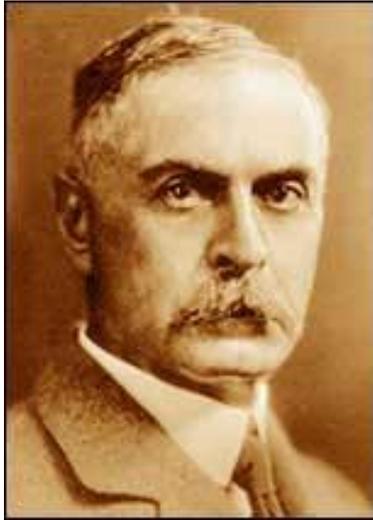
$C > c^{ch} > c^h > c$



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

|       |              |         |
|-------|--------------|---------|
|       | $C^{ch}$     | $C$     |
| $C$   | $C C^{ch}$   | $C C$   |
| $C^h$ | $C^{ch} C^h$ | $C^h C$ |

## Karl Landsteiner



1868-1943

## ABO система

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



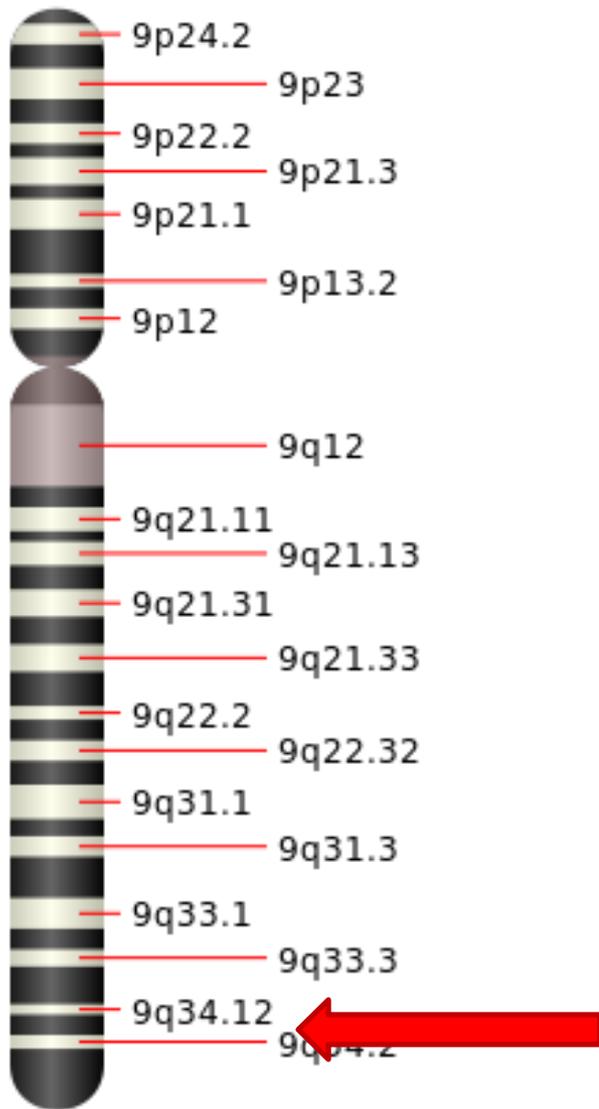
# Антигены и антигенные системы

- 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).

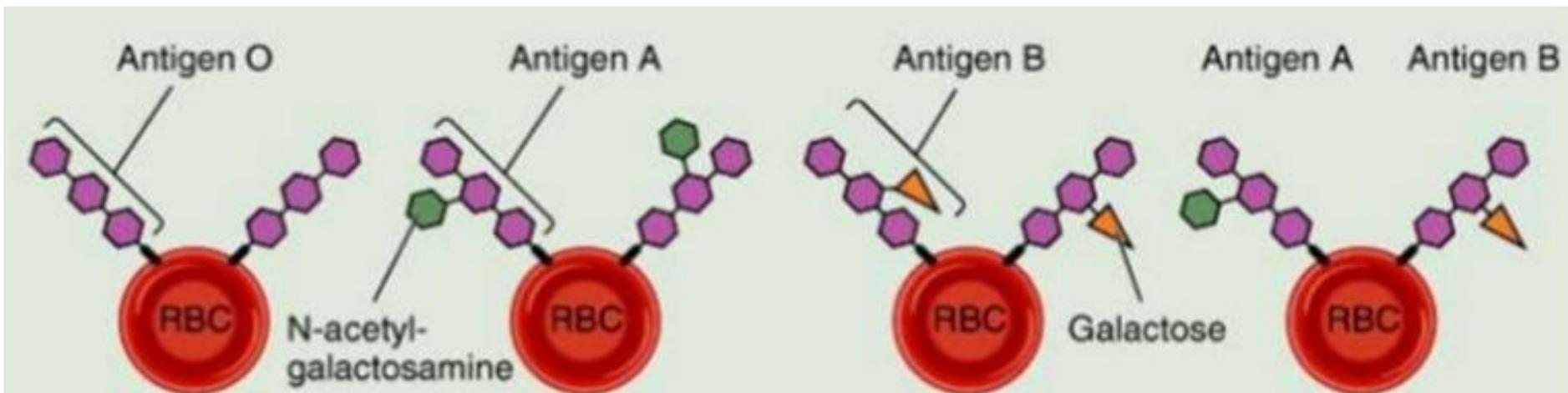
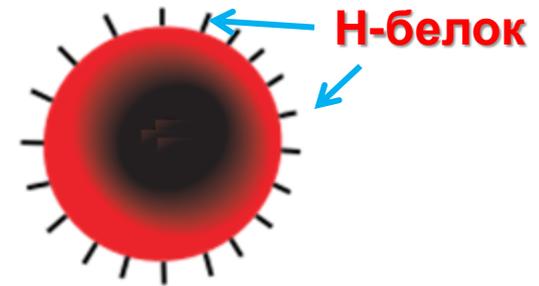
У гена группы крови АВО есть минимум **3 аллели**:

**I<sup>A</sup>, I<sup>B</sup>, and i (I<sup>0</sup>).**

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

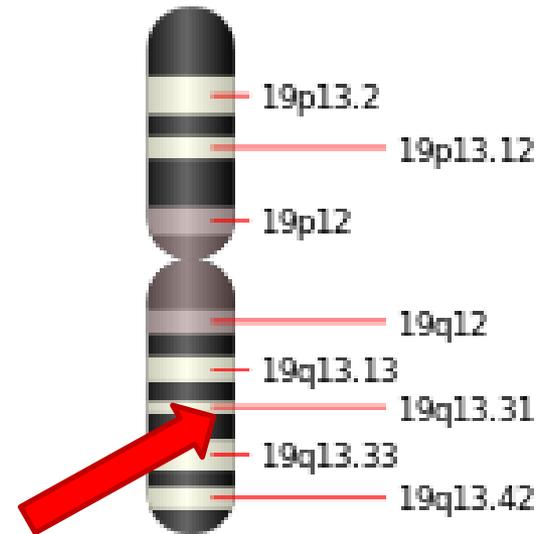
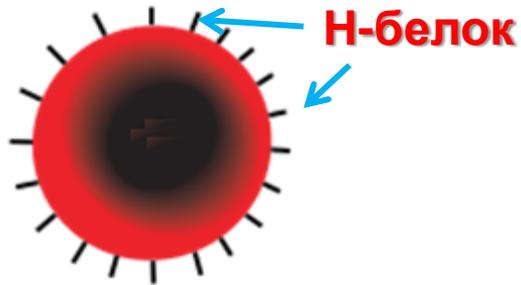
- **Углеводный компонент с белком называется АНТИГЕН**

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



# Н-белок

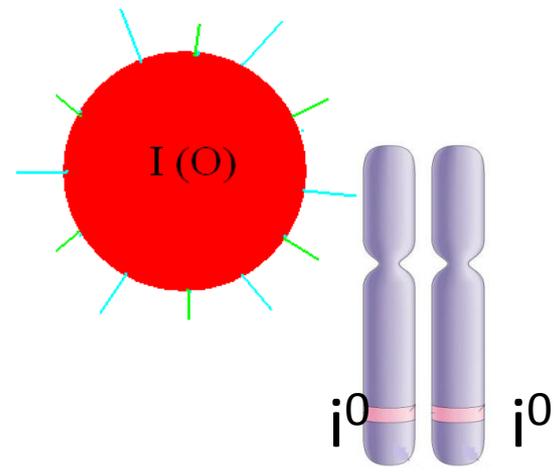
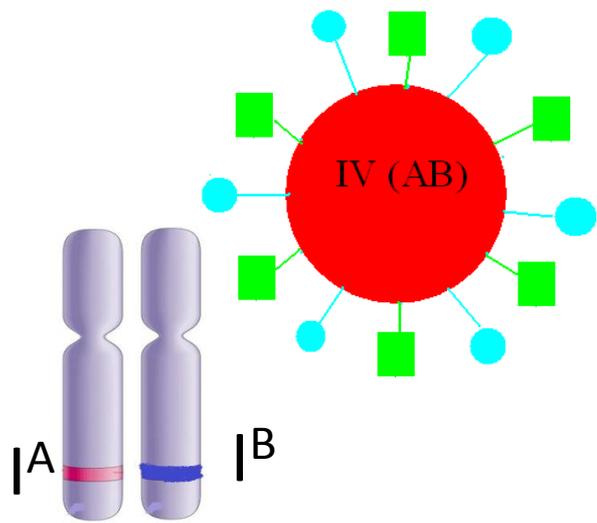
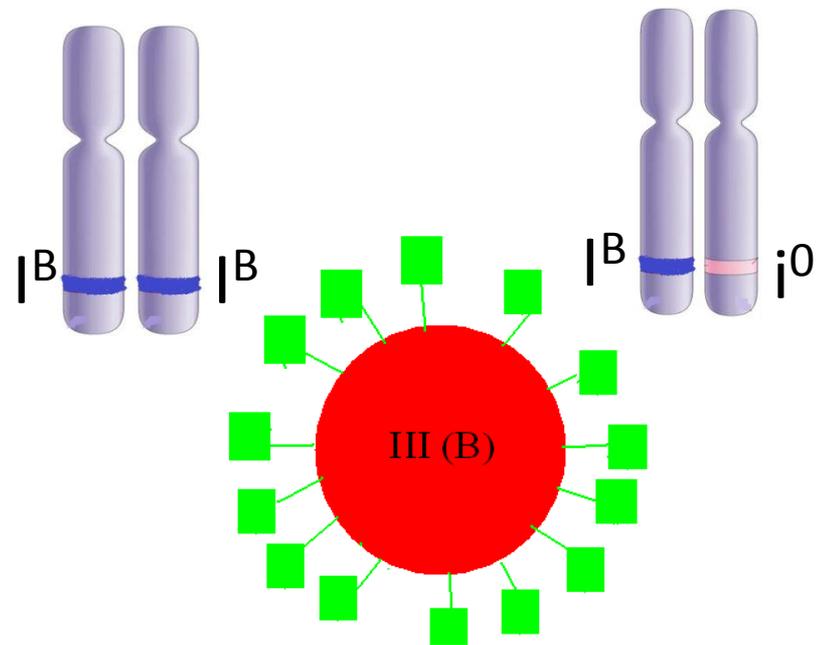
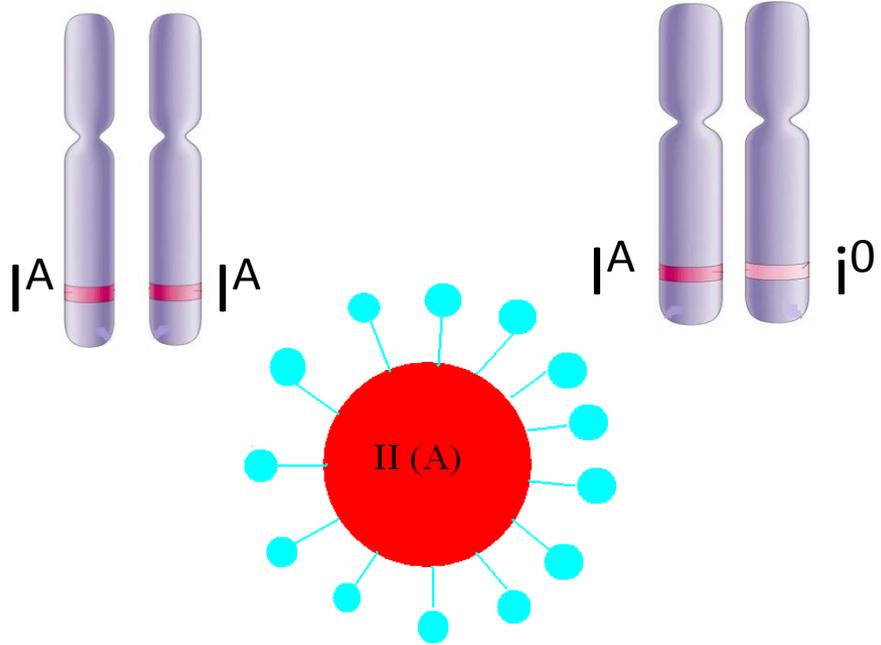
- Структура данного белка закодирована в **19** хромосоме (19q13.2)





# Группы крови

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



# Геногеография

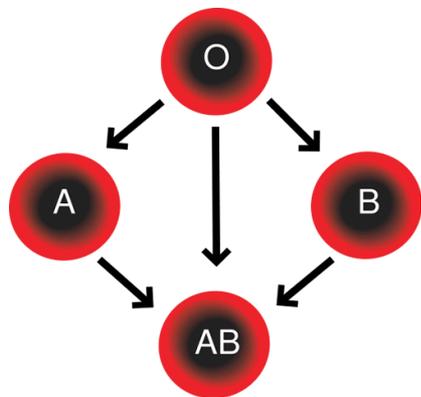
| Группа крови   | Распространенность                    |
|----------------|---------------------------------------|
| <b>I (0)</b>   | Новый свет (Южная и северная Америки) |
| <b>II (A)</b>  | Европа и Австралия                    |
| <b>III (B)</b> | Азия                                  |
| <b>IV (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.

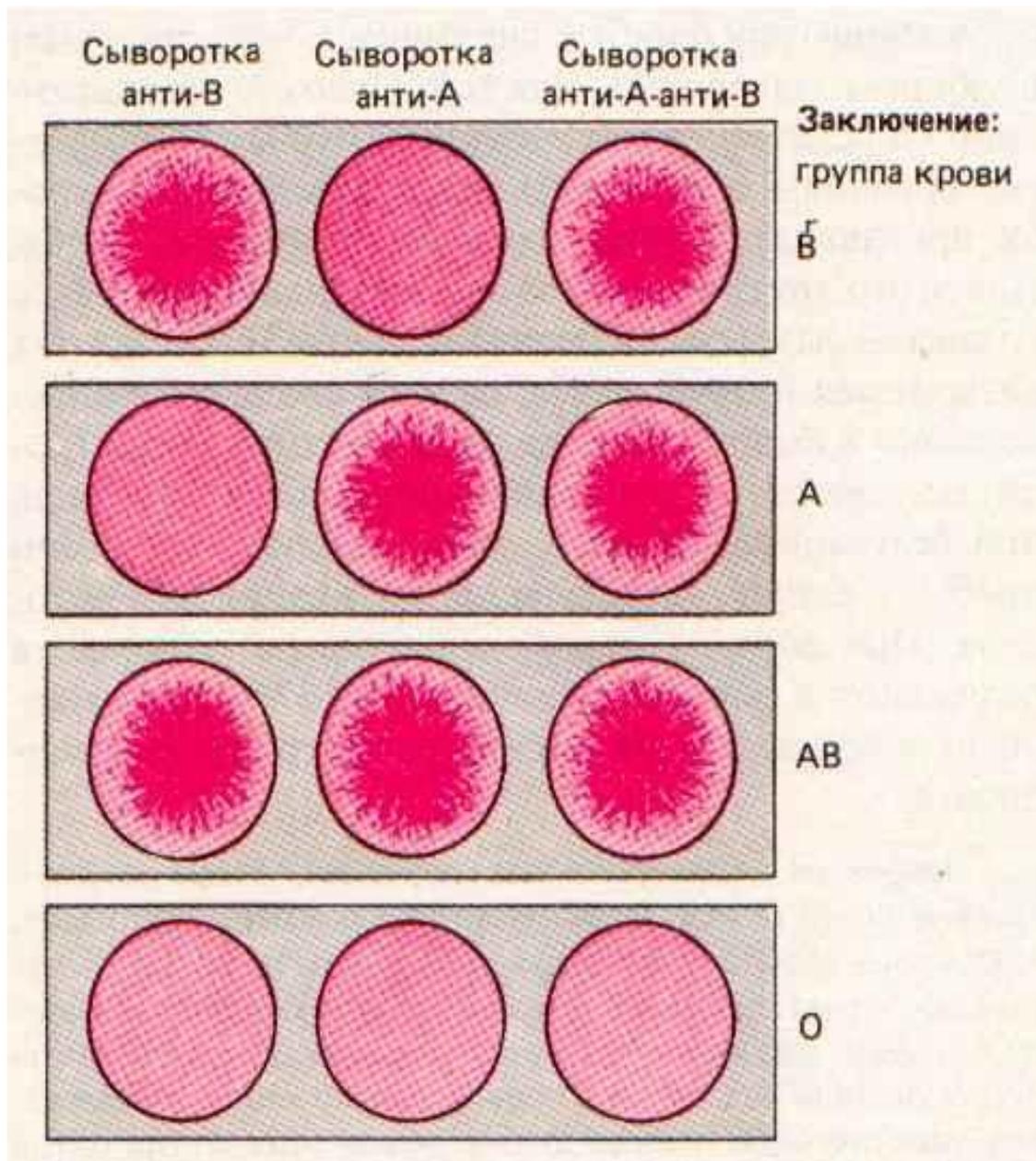
# Переливание крови

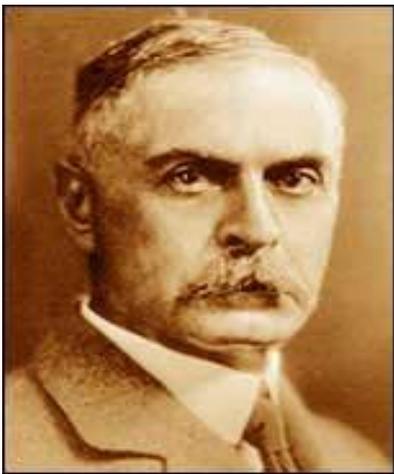
|           |                    | Донор              |              |               |    |
|-----------|--------------------|--------------------|--------------|---------------|----|
|           |                    | О<br>$\alpha\beta$ | A<br>$\beta$ | B<br>$\alpha$ | AB |
| Реципиент | О<br>$\alpha\beta$ |                    |              |               |    |
|           | A<br>$\beta$       |                    |              |               |    |
|           | B<br>$\alpha$      |                    |              |               |    |
|           | AB                 |                    |              |               |    |



**Переливание!**  
**Группа в группу**

# Определение группы крови





**Karl Landsteiner**  
1868-1943

# Система Резус-фактора

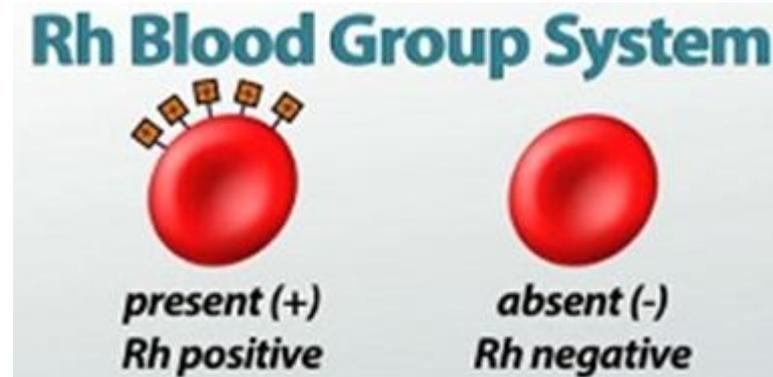
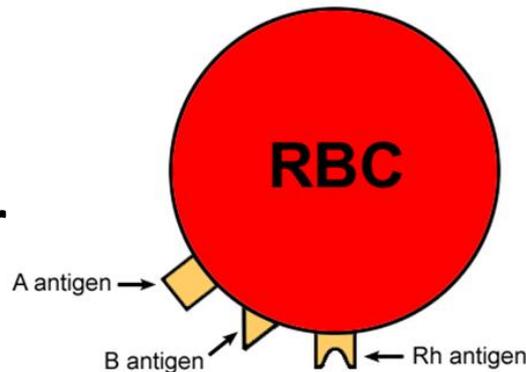
- Антигены Rh названы по имени **обезьяны резуса**, у которой они были сначала обнаружены.



|                 |  |
|-----------------|--|
| <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.

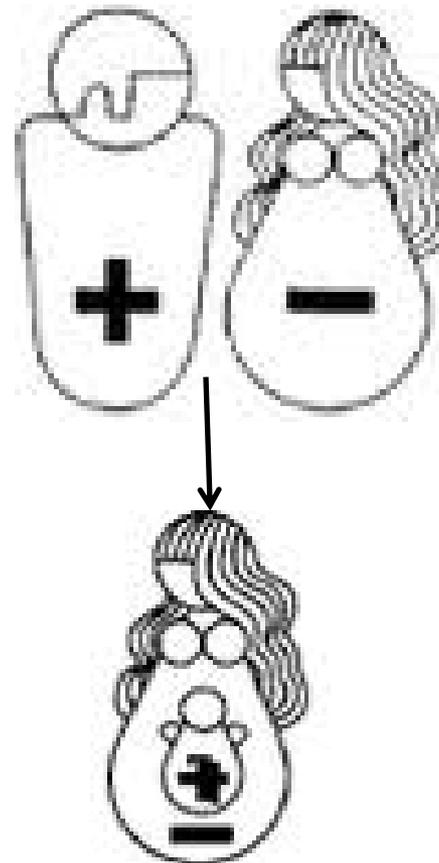
## Гемолитическая болезнь плода и новорожденного

|        |   | father |    |
|--------|---|--------|----|
|        |   | D      | D  |
| mother | d | Dd     | Dd |
|        | d | Dd     | Dd |

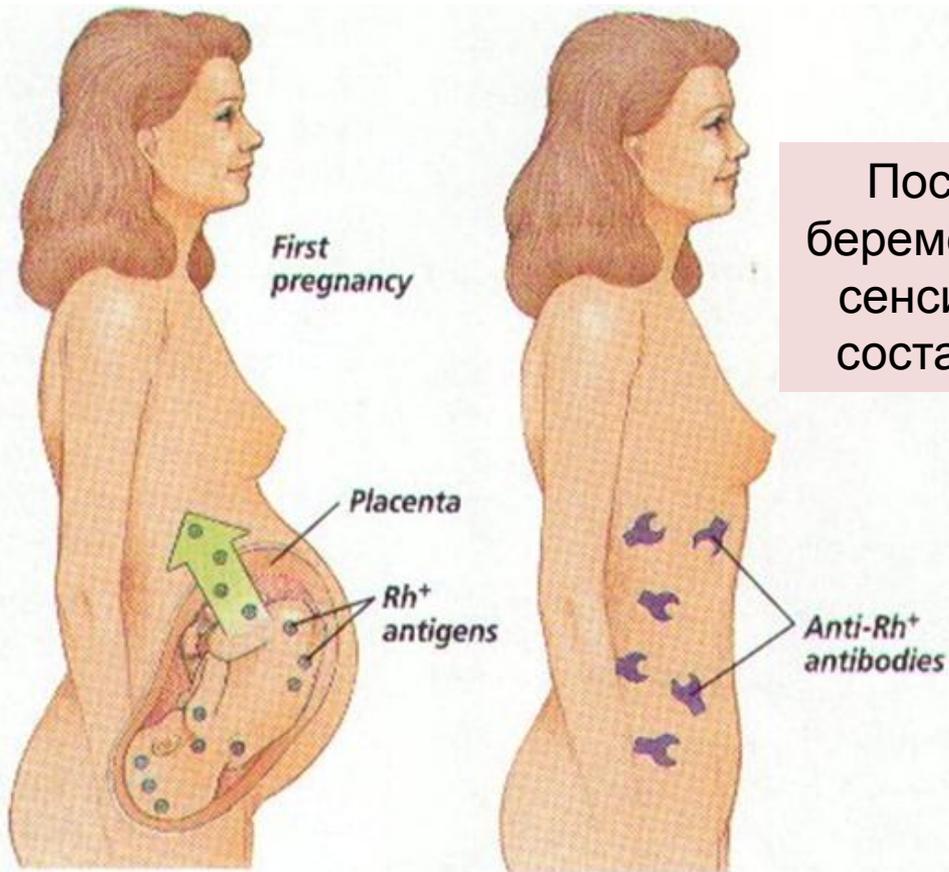
100% Rh+ children

|        |   | father |    |
|--------|---|--------|----|
|        |   | D      | d  |
| mother | d | Dd     | dd |

50% Rh+ children



# Первая беременность Rh+ плодом

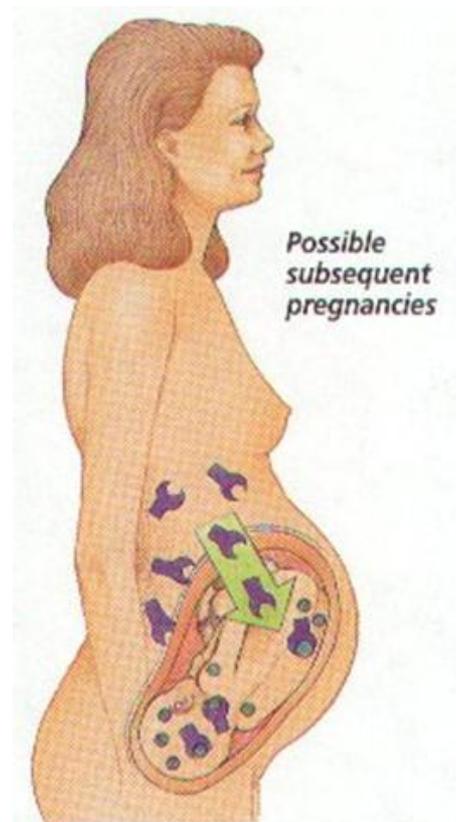


**A** Mother is exposed to Rh antigens at the birth of her Rh<sup>+</sup> baby.

**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

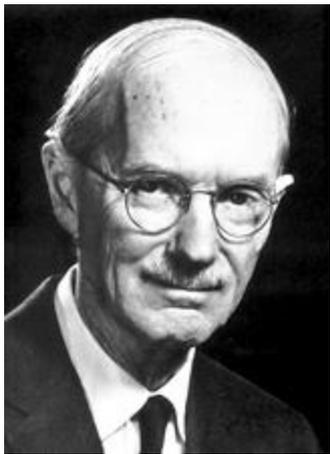
***Система гистосовместимости человека***  
***HLA***  
***– человеческие лейкоцитарные антигены***



**Jean Dausset**  
1916-2009



**Baruj Benacerraf**  
1920-2011

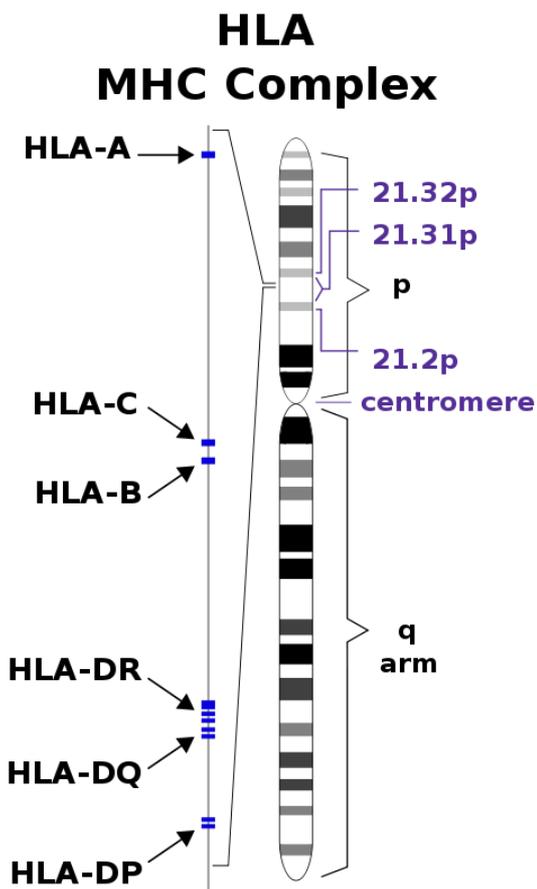


**George Davis Snell**  
1903-1996

Пример множественного аллелизма.

HLA – главный комплекс антигенов тканевой совместимости людей.

Был обнаружен Джин Доссет, Барухом Бенасеррафом и Поводком Джорджа Дэвиса



human chromosome 6

|                 |   |
|-----------------|---|
| <b>Гены</b>     | <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> |
| <b>Антигены</b> | в мембране всех соматических ядродержащих клеток  |
| <b>Антитела</b> | В плазме крови  |

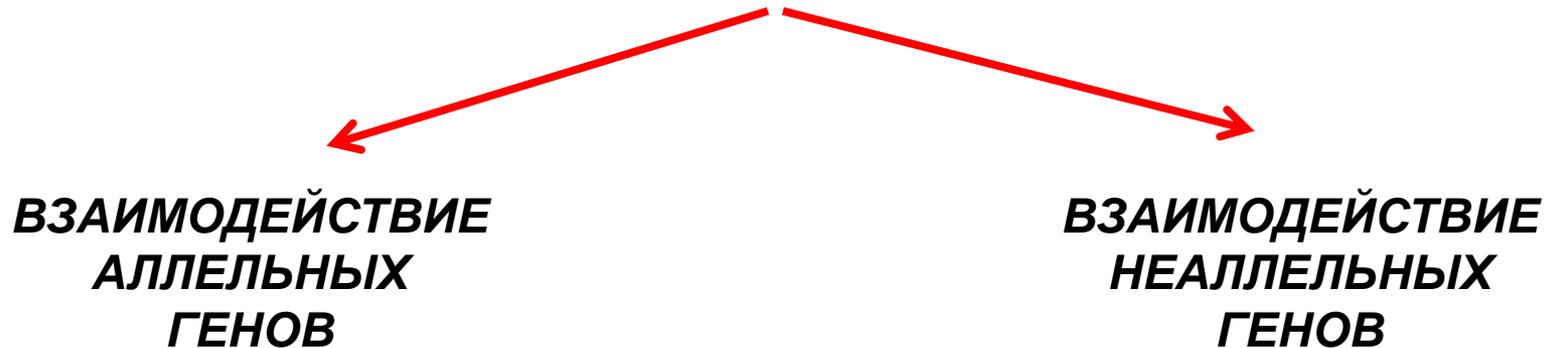
**Медицинское значение в трансплантологии**

# ***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   |
|------------------------------------|---|
| <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 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. |
| <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  |

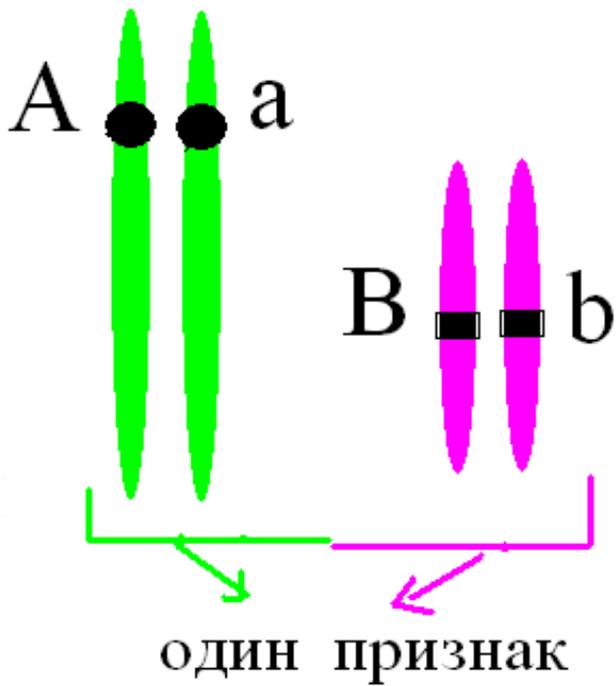
# Межаллельная комплементация

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

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

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

$D'D''$   
*normal trait*

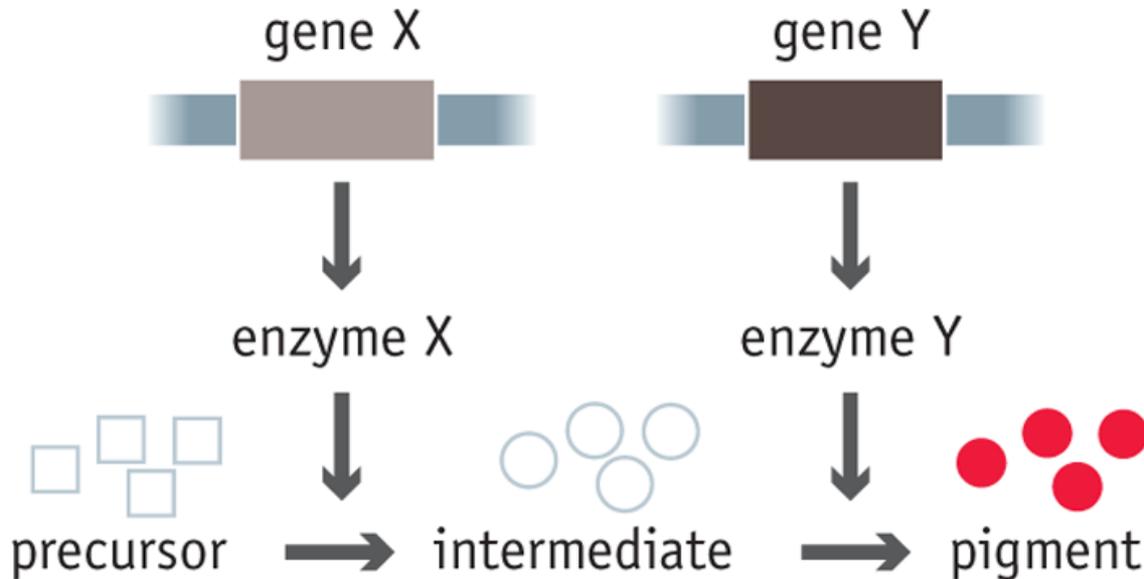


## Взаимодействия не аллельных генов

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              |
| r.e. | 9     | 3     | 4     |       | 9:3:4             |
| p    | 15    |       |       | 1     | 15:1              |

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

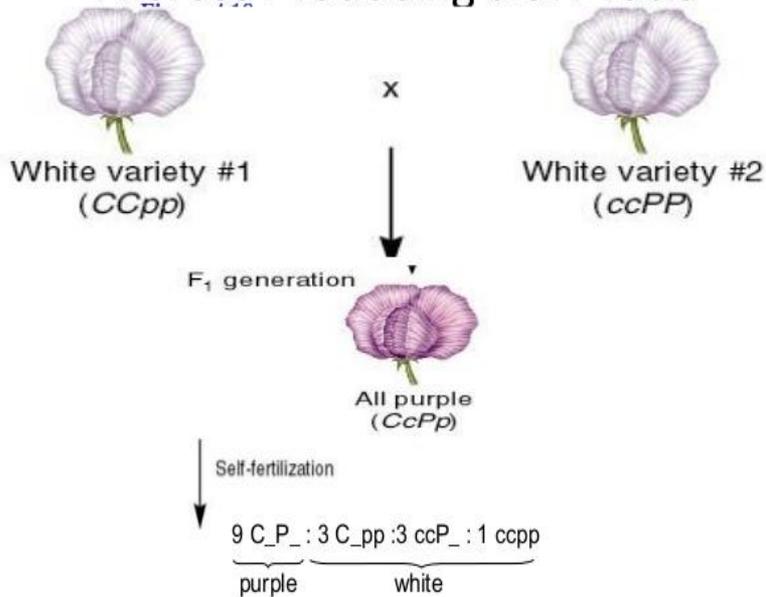
|      |       |        |
|------|-------|--------|
| 9/16 | A_ B_ | Red    |
| 3/16 | A_ bb | Yellow |
| 3/16 | aa B_ | Green  |
| 1/16 | aabb  | Blue   |

|      |       |        |
|------|-------|--------|
| 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 |



## A Cross Producing a 9:7 ratio



## Flower color in Sweet Peas

|      | $CP$             | $Cp$             | $cP$             | $cp$             |
|------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| $CP$ | $CCPP$<br>Purple | $CCPp$<br>Purple | $CcPP$<br>Purple | $CcPp$<br>Purple |
| $Cp$ | $CCPp$<br>Purple | $CCpp$<br>White  | $CcPp$<br>Purple | $Ccpp$<br>White  |
| $cP$ | $CcPP$<br>Purple | $CcPp$<br>Purple | $ccPP$<br>White  | $ccPp$<br>White  |
| $cp$ | $CcPp$<br>Purple | $Ccpp$<br>White  | $ccPp$<br>White  | $ccpp$<br>White  |

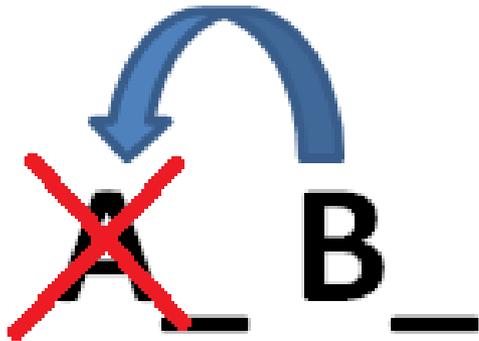
Colorless precursor 1  $\xrightarrow[\text{Pigment change catalyzed}]{\text{Allele A}}$

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**



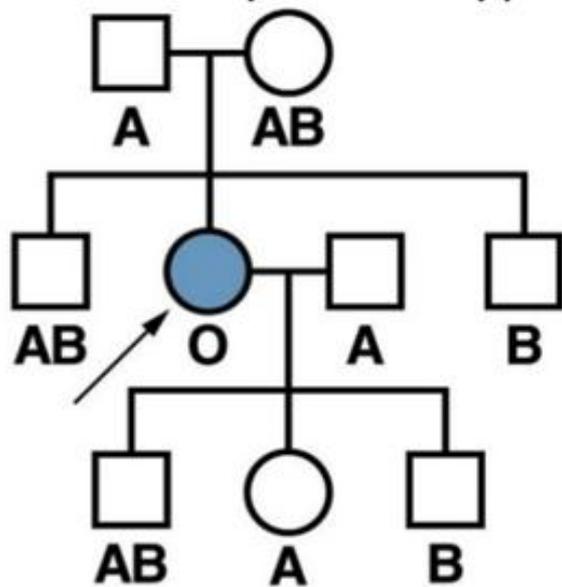
## Доминантный эпистаз

|      |  |    |
|------|--|----|
| 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

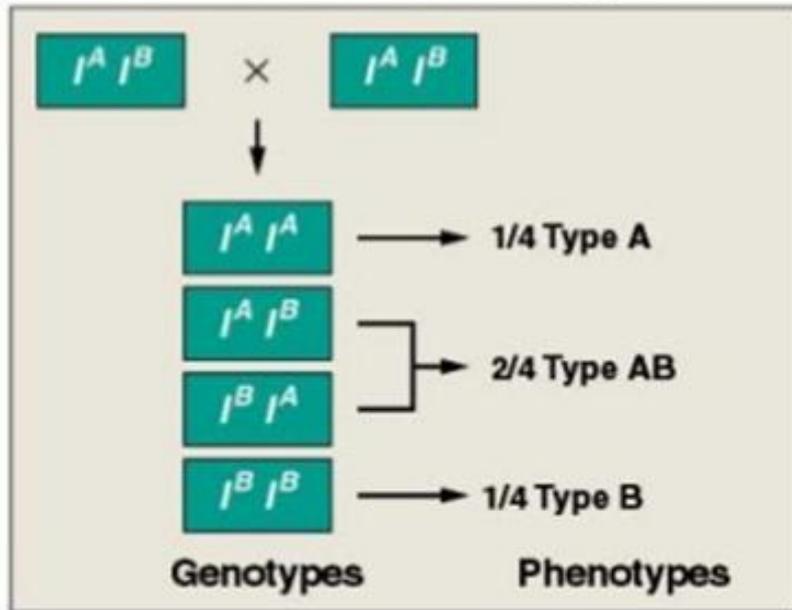
|      |   |   |
|------|---|---|
| 9/16 | A_ B_   | 9 |
| 3/16 | <u>aa</u> B_  | 3 |
| 3/16 | A_ bb         | 4 |
| 1/16 | <u>aa</u> bb  |   |



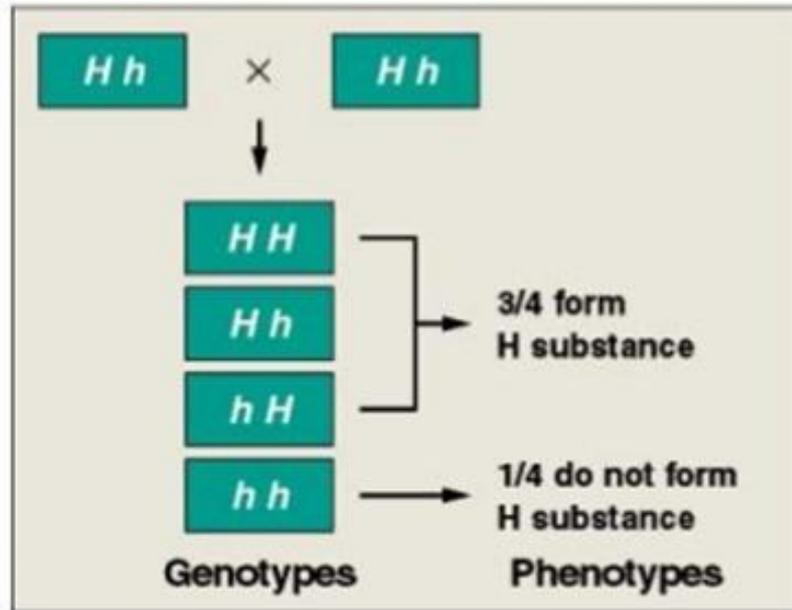
# Рецессивный эпистаз Бомбейский феномен

$$I^A I^B H h \times I^A I^B H h$$

Consideration of blood types



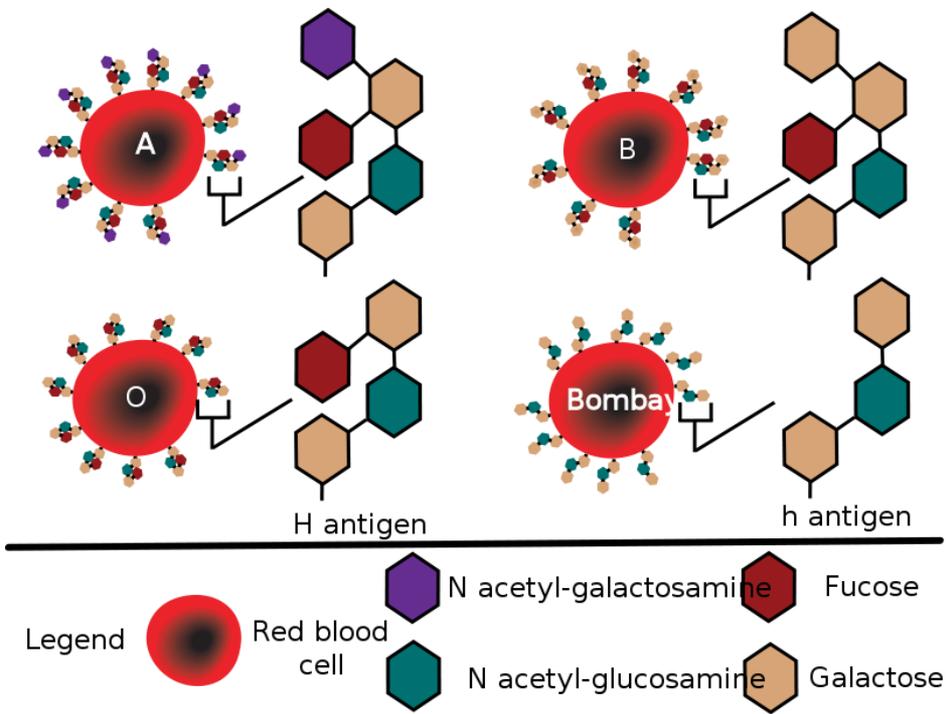
Consideration of H substance



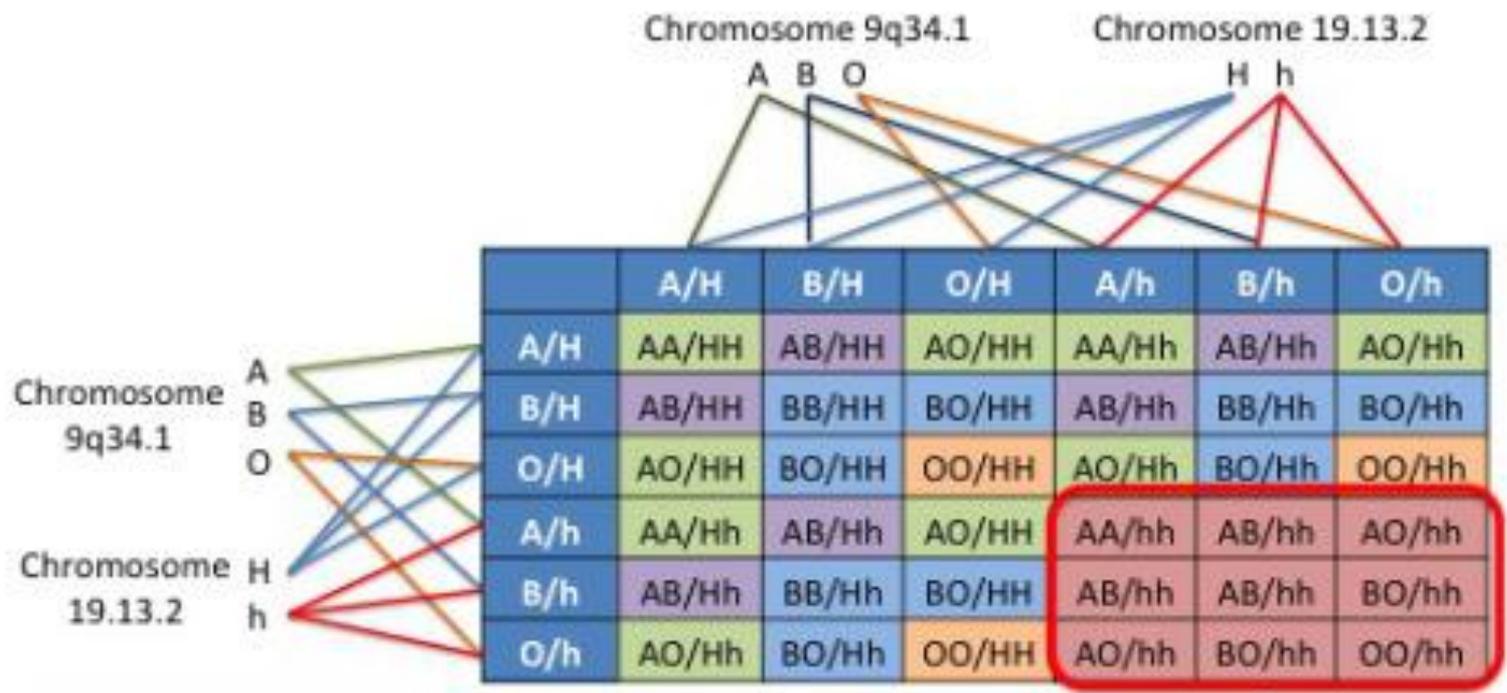
**Hh антигенная система** – также известна как Бомбейский феномен (Бомбейская тип группы крови).

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

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

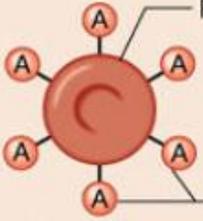
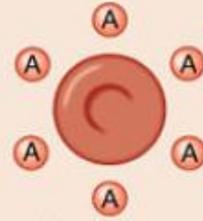
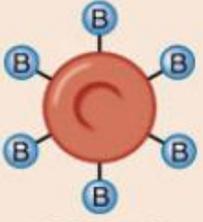
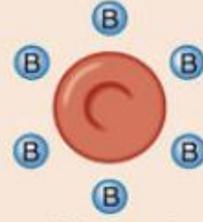
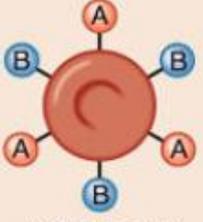
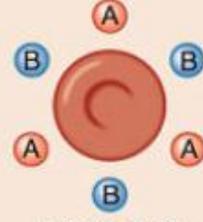
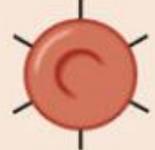


| Blood Group      | Antigen of Erythrocytes | Natural Antibody in the serum   | Genes at 9q34.1 | Genes at 19q13.2 |
|------------------|-------------------------|---|-----------------|------------------|
| A                | A                       | Anti-B  | AA, AO          | HH               |
| 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               |



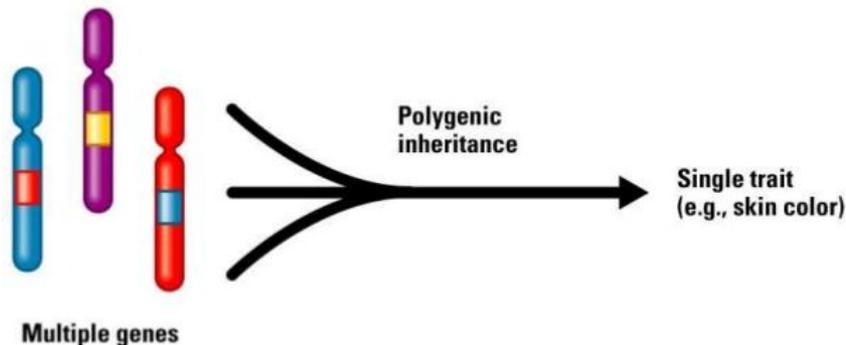
|  |                  |
|--|------------------|
|  | <b>Group A</b>   |
|  | Group B          |
|  | Group AB         |
|  | Group O (H)      |
|  | Bombay Phenotype |

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

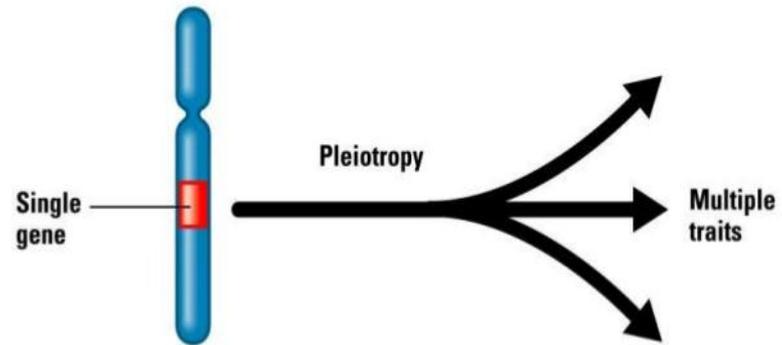
| If person is $H_+$ :  | Possible genotypes           | If person is $hh$ :   | Possible genotypes         |
|---|------------------------------|---|----------------------------|
|  <p>Red blood cell</p> <p>Antigens</p> <p>ABO blood type A</p> | $I^A I^A H_+$<br>$I^A i H_+$ |  <p>ABO type O</p>   |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

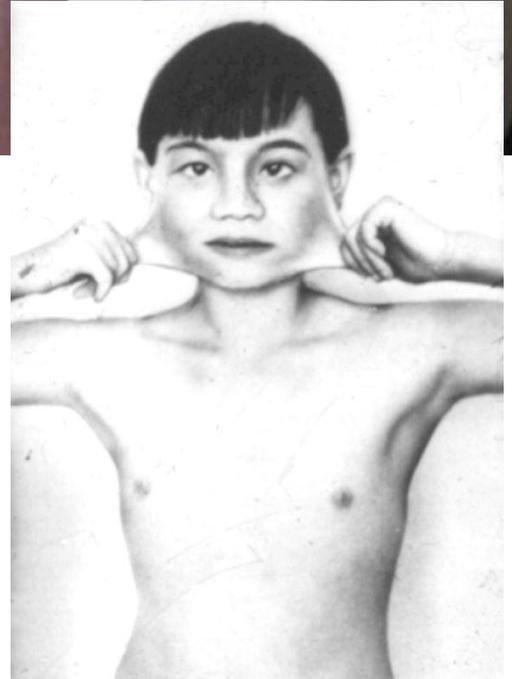
- кумулятивная - **1:4:6:4:1**
- некумулятивная – **15:1**



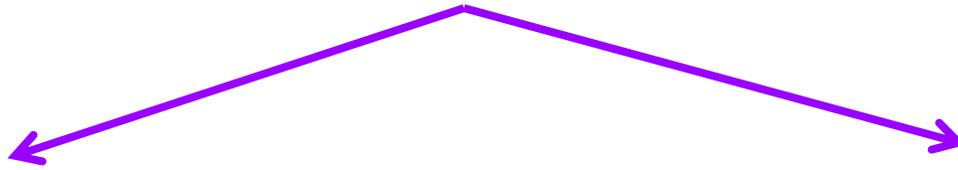
# Плейотропия



# 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

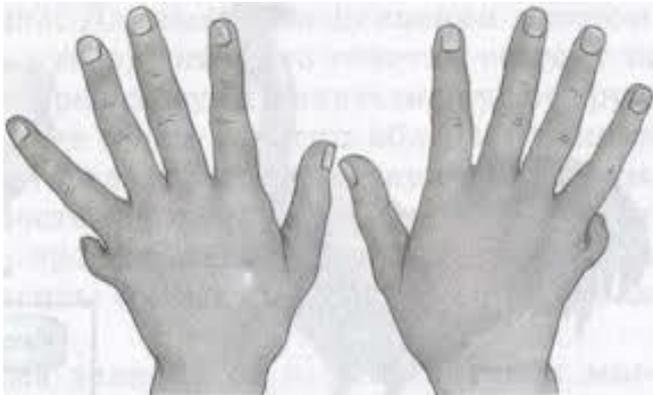


|                  |  |            |           |           |
|------------------|--|------------|-----------|-----------|
|                  |  | шестипалая |           | пятипалый |
| P:               |  | <u>Aa</u>  | X         | <u>aa</u> |
| G:               |  |            |           |           |
| F <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.

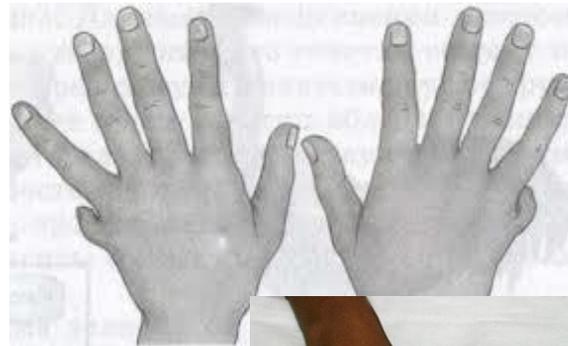
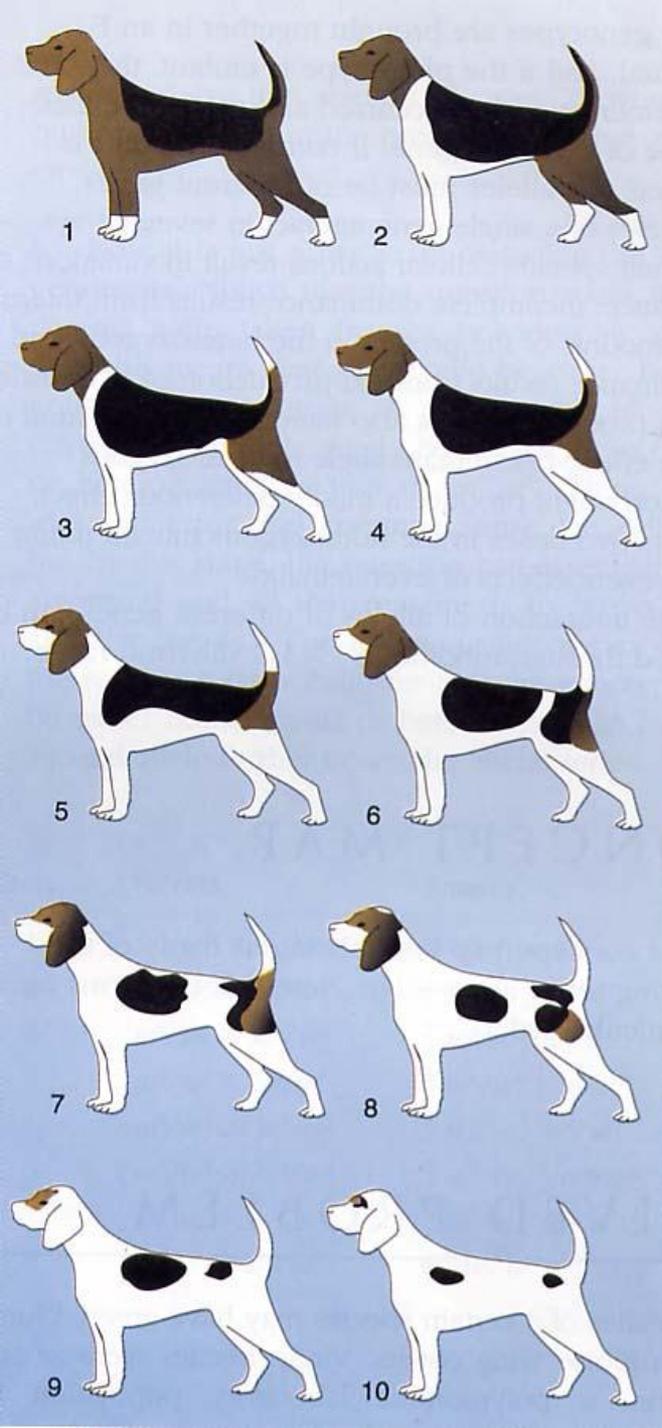
Aa – 50%, но только у 65% из них будет полидактилия

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



# *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*

