

**INTERAKCIJE ALELA
MODIFIKACIJE FENOTIPSKIH I
GENOTIPSKIH
OMJERA F2 GENERACIJE**

- križanja hibrida ponekad ne daju klasične Mendelove omjere F_2 generacije (3:1; 9:3:3:1 ...) ?
- geni na istom kromosomu - autosomu, spolnom kromosomu (tzv. vezani geni)
- način na koji su geni eksprimirani u fenotipu te način njihova prijenosa
- djelovanje (ekspresija) gena nije uvijek izravno i jednostavno kao u monohibridnom križanju gdje jedno svojstvo kontrolira jedan par alela od kojih jedan alel pokazuje potpunu dominaciju u heterozigota (Aa)
- aleli gena mogu međudjelovati (interakcija) dajući F_1 fenotipove potpuno različite od roditeljskih ili F_2 s modificiranim fenotipskim omjerom

INTERAKCIJE ALELA ISTOGA GENA

- **POTPUNA DOMINACIJA** – heterozigot Aa ima dominantni fenotip kao i dominantni homozigot (AA); to je ujedno i najjednostavniji odnos

Iznimka!

- ponekad dominantno-recesivan odnos alela nije 100 % precizan:
- autosomno-dominantna bolest čovjeka – ahondroplazija: gen *FGFR3* (*membranski receptor za faktore rasta*) : alel D u čovjeka uzrokuje bolest kostura, ahondroplaziju; heterozigoti (Dd) vs. homozigoti (DD) – različiti fenotip
- dvostruka količina dominantnog alela (dominantni homozigot DD) daje puno jači učinak na fenotip od jednostruke doze (heterozigot Dd)

INTERAKCIJE ALELA ISTOGA GENA

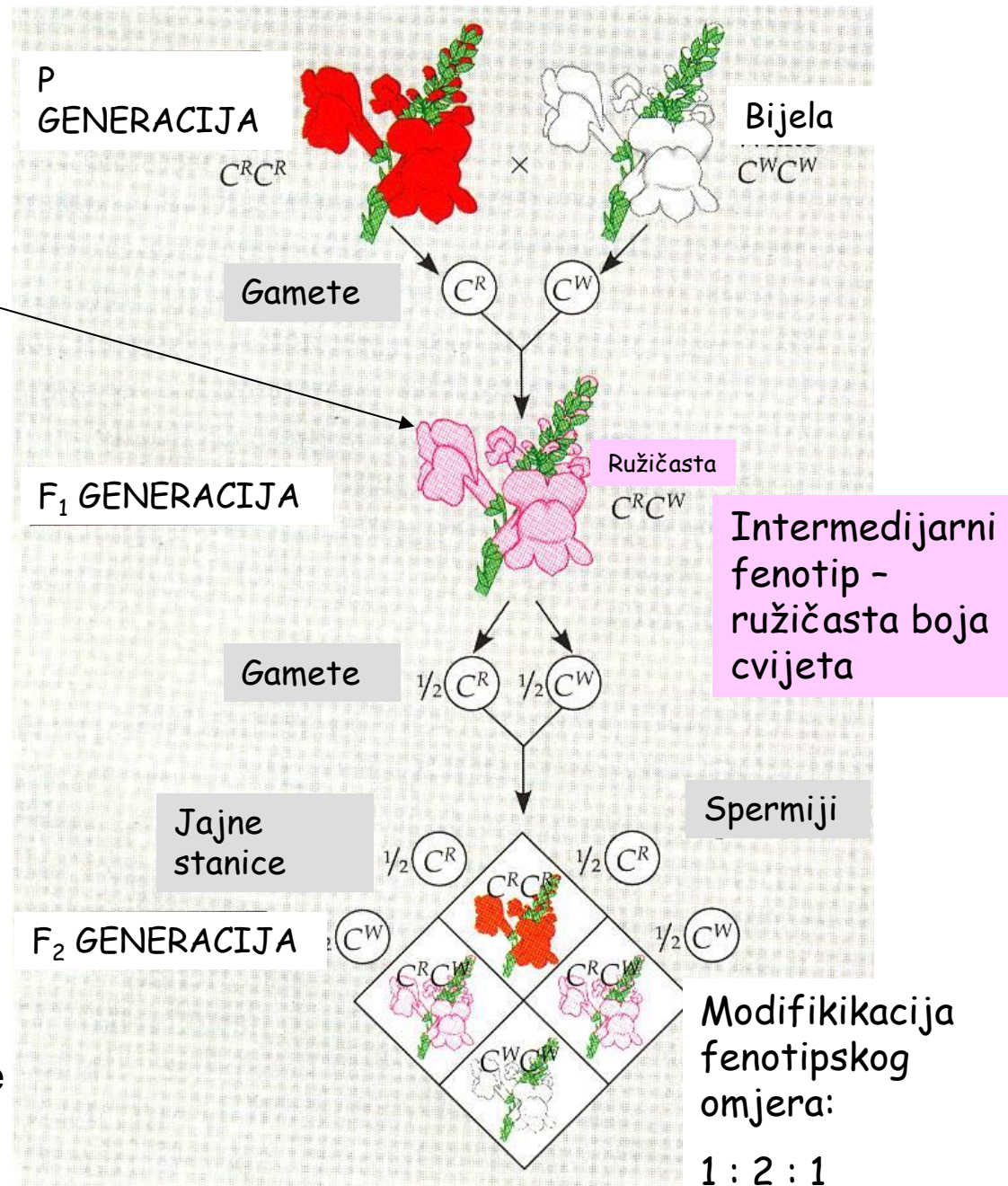
NEPOTPUNA DOMINACIJA (DJELOMIČNA DOMINACIJA)

- heterozigot je fenotipska mješavina (intermedijar) dva homozigotna tipa
- nasljeđivanje boje cvijeta u zijevalice i noćurka; Tay-Sachsova bolest kod čovjeka (metabolizam lipida)
- istraživanja ovih primjera dovela su do ideje o miješanom nasljeđivanju za koju danas znamo da nije točna



- intermedijarni fenotip nastaje kao rezultat interakcije alela, na razini djelovanja gena (ekspresije)
- na molekularnoj razini kod heterozigota količina funkcionalnog proteina za crveni pigment nije dovoljna za crvenu boju cvijeta pa nastaje intermedijarni fenotip ružičaste boje
- roditeljski fenotipovi ponovno se javljaju u F₂ generaciji

Nasljeđivanje boje cvijeta zijevalice

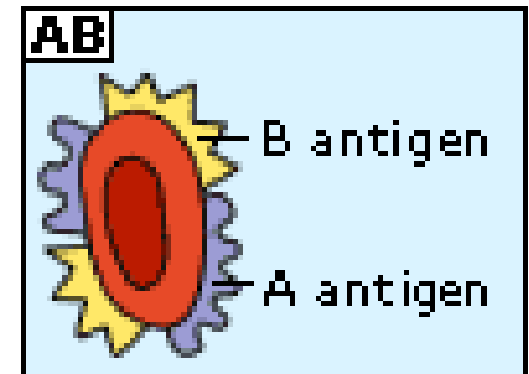


- Tay-Sachsova bolest – biokemijski poremećaj zbog nefunkcioniranja enzima heksoaminidaze (gen *HexA* na 15. kromosomu) koji cijepa lipide ganglioze u živčanim stanicama.
- recesivni genotip – teška letalna bolest; mutirani protein ne može cijepati lipide te se oni nakupljaju u mozgu
- heterozigoti su zdravi iako je samo 50 % aktivnosti enzima prisutno, no to je dovoljno za normalnu funkciju
- granični efekt (*threshold effect*) – najmanje 50 % aktivnosti enzima: zdravlje; manje od 50 %: bolest

KODOMINACIJA

- u heterozigota su oba alela vidljiva u fenotipu
- primjeri: čovjek - krvne grupe *MN* i *ABO* sustava
- krvna grupa (fenotip) osobe ovisi o prisutnosti antigenskih molekula (najčešće glikoproteini) na membrani eritrocita

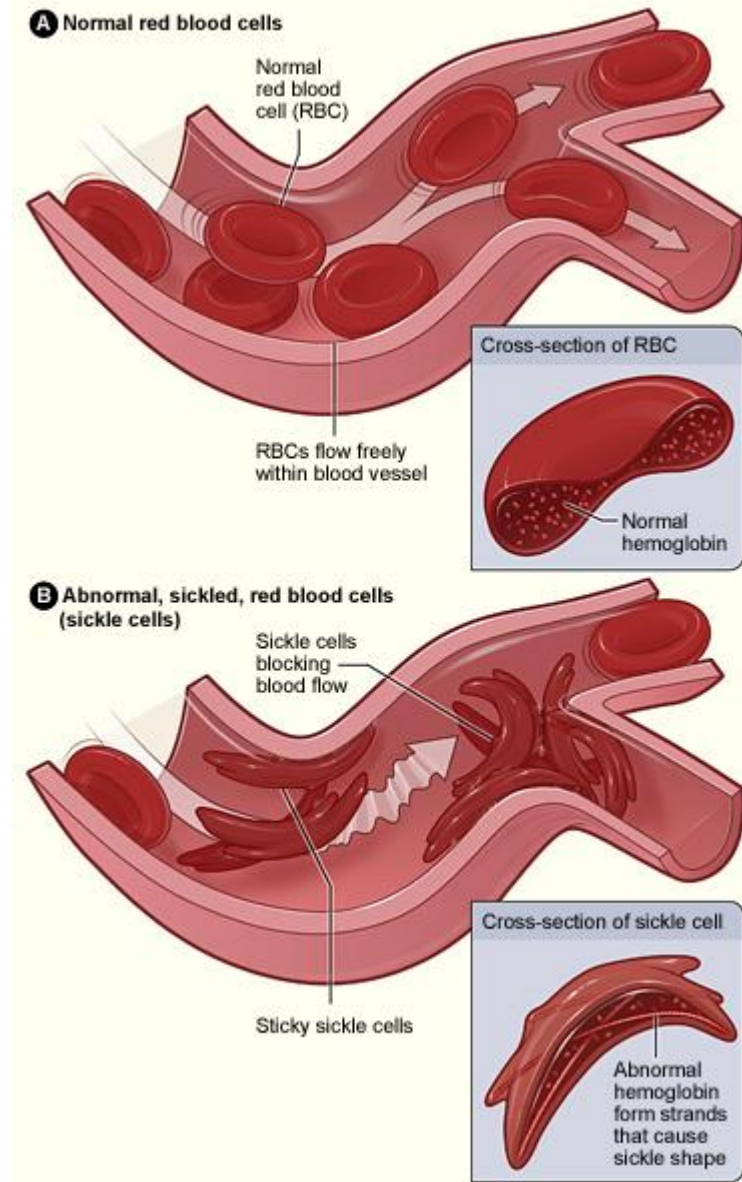
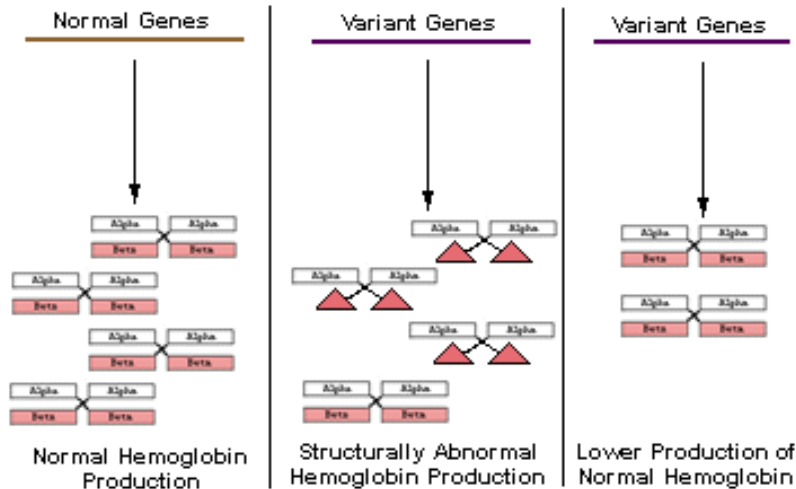
<u>Krvna grupa</u>	<u>Genotip</u>	<u>Antigen</u>
<i>M</i>	<i>MM</i>	<i>M</i>
<i>N</i>	<i>NN</i>	<i>N</i>
<i>MN</i>	<i>MN</i>	<i>M i N</i> - kodominacija
<i>AB</i>	<i>I^AI^B</i>	<i>A i B</i> - kodominacija
<i>A</i>	<i>I^AI^A; I^AI^O</i>	<i>A</i>
<i>B</i>	<i>I^BI^B; I^BI^O</i>	<i>B</i>
<i>O</i>	<i>I^OI^O</i>	-



Srpasta anemija

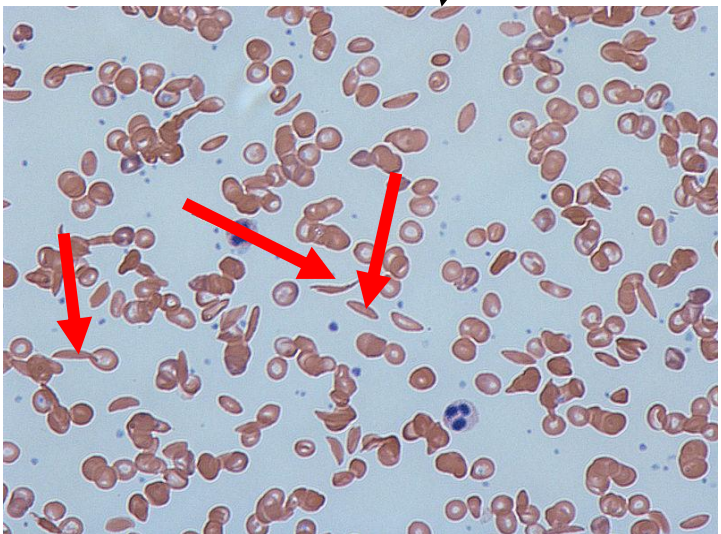
Srpasta anemija nastaje zbog mutacije u genu za sintezu β -lanca hemoglobina na kromosomu 11.

Heterozigot $Hb^A Hb^S$ - dolazi do ispoljavanja oba alela u fenotipu tako da u uvjetima niske koncentracije kisika u krvi nalazimo eritrocite diskoidnog (Hb^A) i srpastog (Hb^S) oblika.

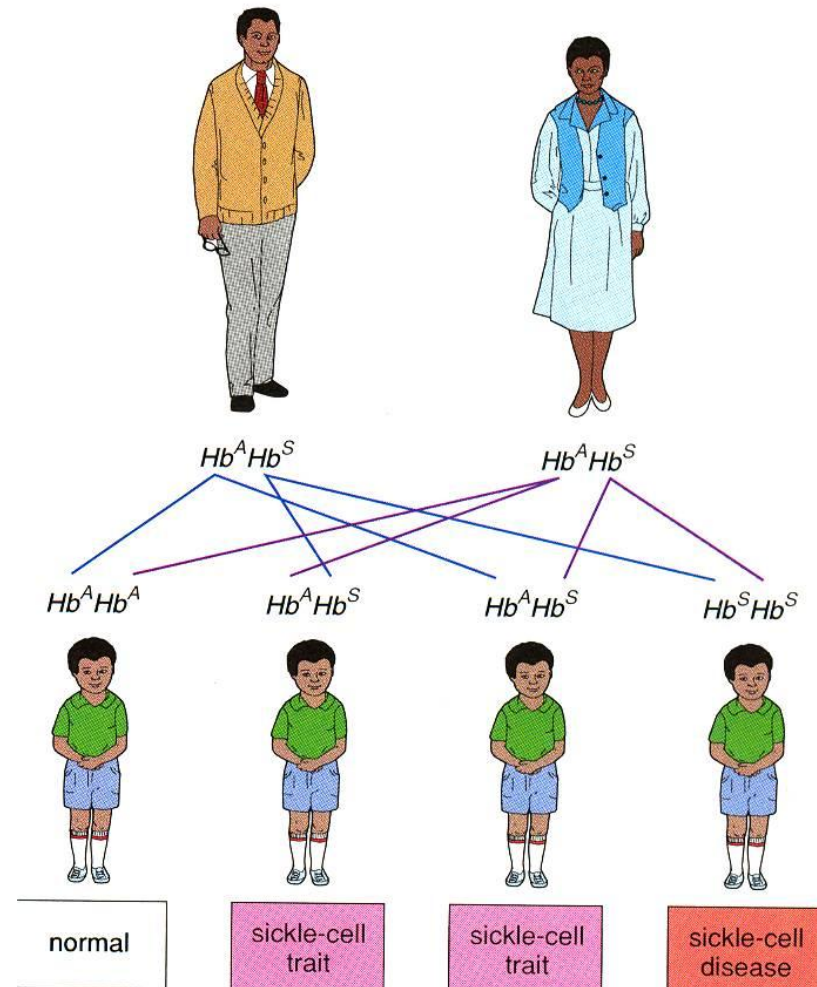


Nasljeđivanje srpaste anemije

heterozigoti $Hb^A Hb^S$ - krvni razmaz:
eritrociti su normalnog diskoidnog oblika i srpastog oblika (crvene strelice)



Zdravi roditelji; nositelji alela za srpastu anemiju



Srpasta anemija

Kod nekih gena, heterozigotni genotip ima prednost za preživljavanje i razmnožavanje organizma u određenim okolišnim uvjetima što nazivamo **seleksijska prednost**.

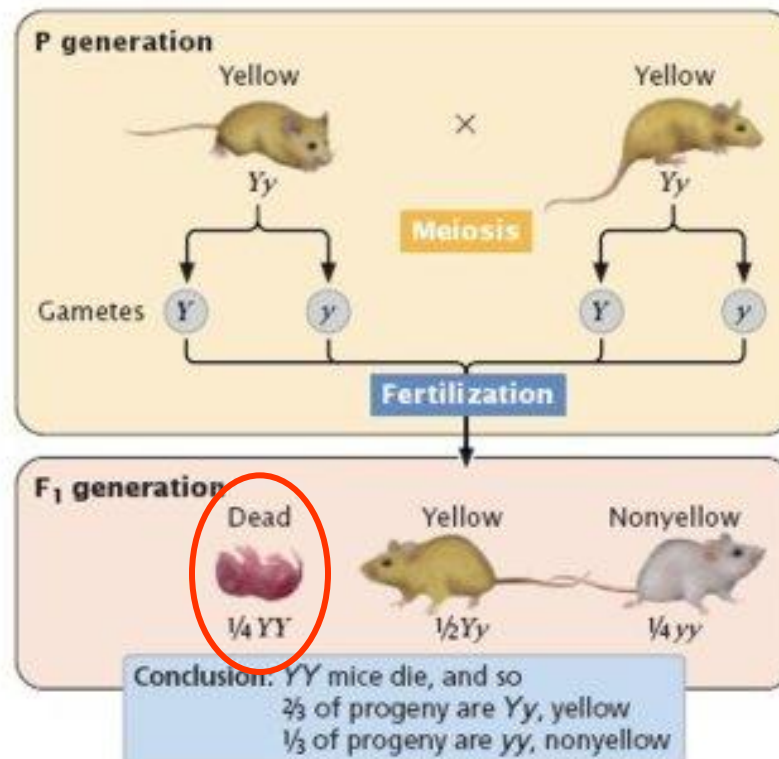
Fenomen **NADDOMINACIJA** ili **PREDNOST HETEROZIGOTA**.

Primjer: alel Hb^S za β -lanac hemoglobina koji uzrokuje bolest srpastu anemiju.

Heterozigoti ne obolijevaju od srpaste anemije, a otporni su na malariju jer se uzročnik te bolesti parazit *Plasmodium falciparum* ne može razmnožavati u eritrocitima. To je **dvostruka prednost za heterozigota**.

LETALNI ALELI

- uzrokuju modificirani F_2 omjer te utječu na preživljavanje jedinke
- 1905. g. Francuski genetičar Lucien Cuénot - nasljeđivanje boje krzna u miševa:
 - križajući dva žuta heterozigotna miša (monohibridno križanje) dobio neočekivani modificirani **omjer 2 : 1?**



Y = žuto krzno
 y = sivo krzno

2 (žuta) : 1 (sivi)

YY = letalnosti
Recesivna letalnost

RECESIVNA LETALNOST – potrebna dva ista alela (homozigotni genotip) da bi došlo do letalnosti (primer dominantnog homozigota YY)

DOMINANTNA LETALNOST – dovoljan samo **jedan dominantni alel** da se **letalnost eksprimira**; npr. Hungtintonova bolest, genotip ***Hh***

LETALNOST:

POTPUNA LETALNOST: jedinke ugibaju prije spolne zrelosti.

Npr. genotip YY (žuta boja krzna miševa) i Tay-Sachsova bolest u ljudi (autosomno-recesivna bolest; nedostatak enzima heksoaminidaze : nakupljanje lipida gangliozida u mozgu)

SUBLETALNOST – umire se nakon razmnožavanja, dakle kada je letalni alel prenesen na potomstvo: npr. Hungtingtonova bolest.

UVJETNA LETALNOST – letalnost se eksprimira samo u određenim okolišnim uvjetima.

Mnogi letalni geni nemaju značajnijeg učinka na fenotip, ali mogu smanjiti životni vijek nositelja.

PLEIOTROPNI UČINAK GENA (grčki *pleion* = više)

- **spособnost gena za višestruki fenotipski učinak**
- povezanost biosintetskih puteva proteina (enzima): npr. jedan enzim je esencijalan za nekoliko biosintetskih puteva
- zastoј u jednom biosintetskom putu izaziva mnogobrojne fenotipske učinke (bolesti: fenilketonurija PKU; srpasta anemija; alkaptonurija; Marfanov sindrom, bolest vezivnog tkiva; porfirija, metabolizam porfirina produkta razgradnje hemoglobina)

Hb^A = normalni hemoglobin
Hb^S = abnormalni hemoglobin

Jedinka homozigotna za
lokus Hb

Abnormalni hemoglobin

Abnormalni hemoglobin kristalizira i uzrokuje
pretvorbu normalnog oblika eritrocita u srpasti

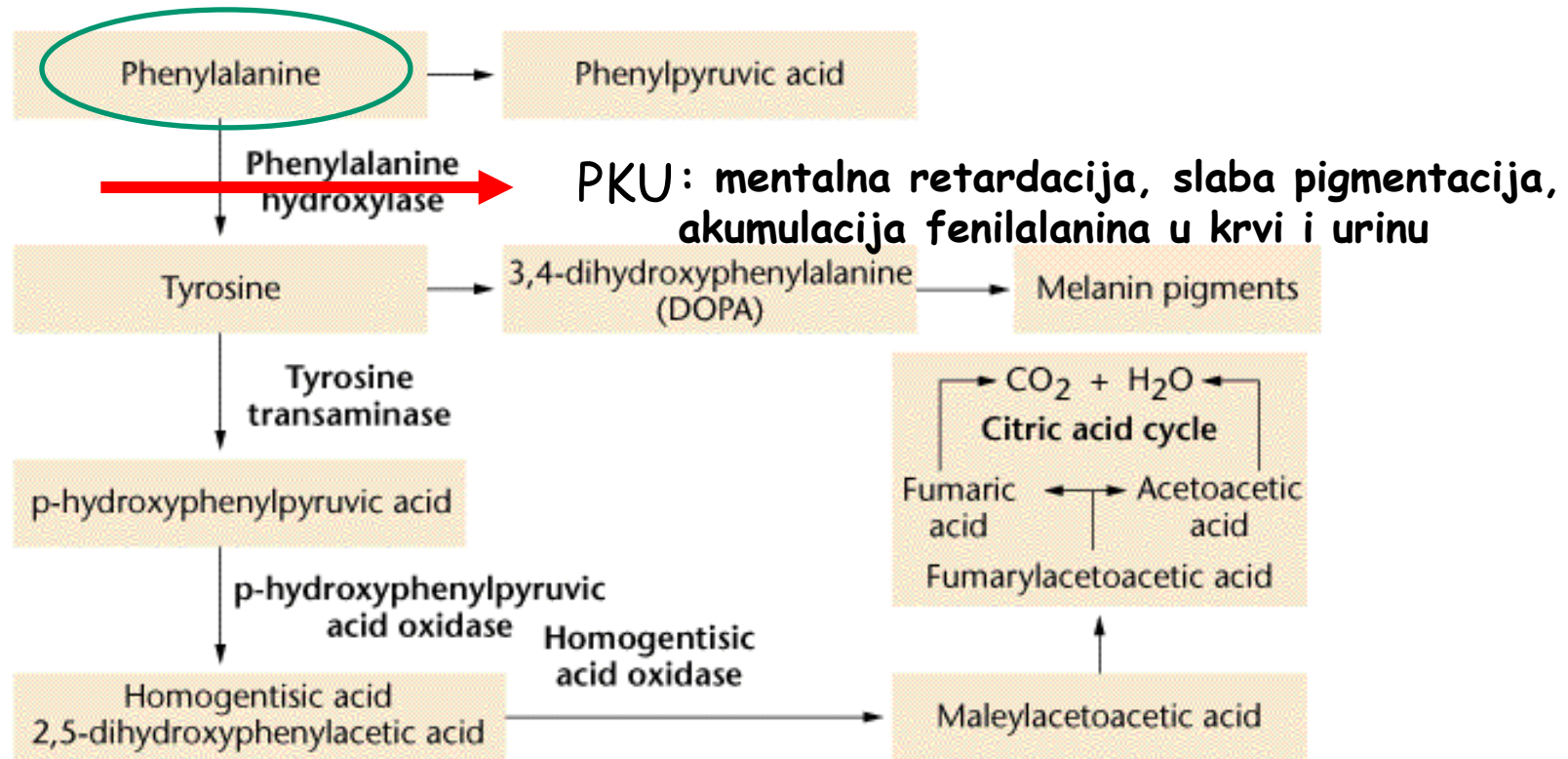
Srpasti
eritrociti



Copyright © 2003 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

Primjer: Pleiotropni učinak gena za srpastu anemiju

Primjer: pleiotropni učinak gena za enzim fenilalanin-hidroksilazu
Mutacija gena uzrokuje bolest fenilketonuriju (PKU).

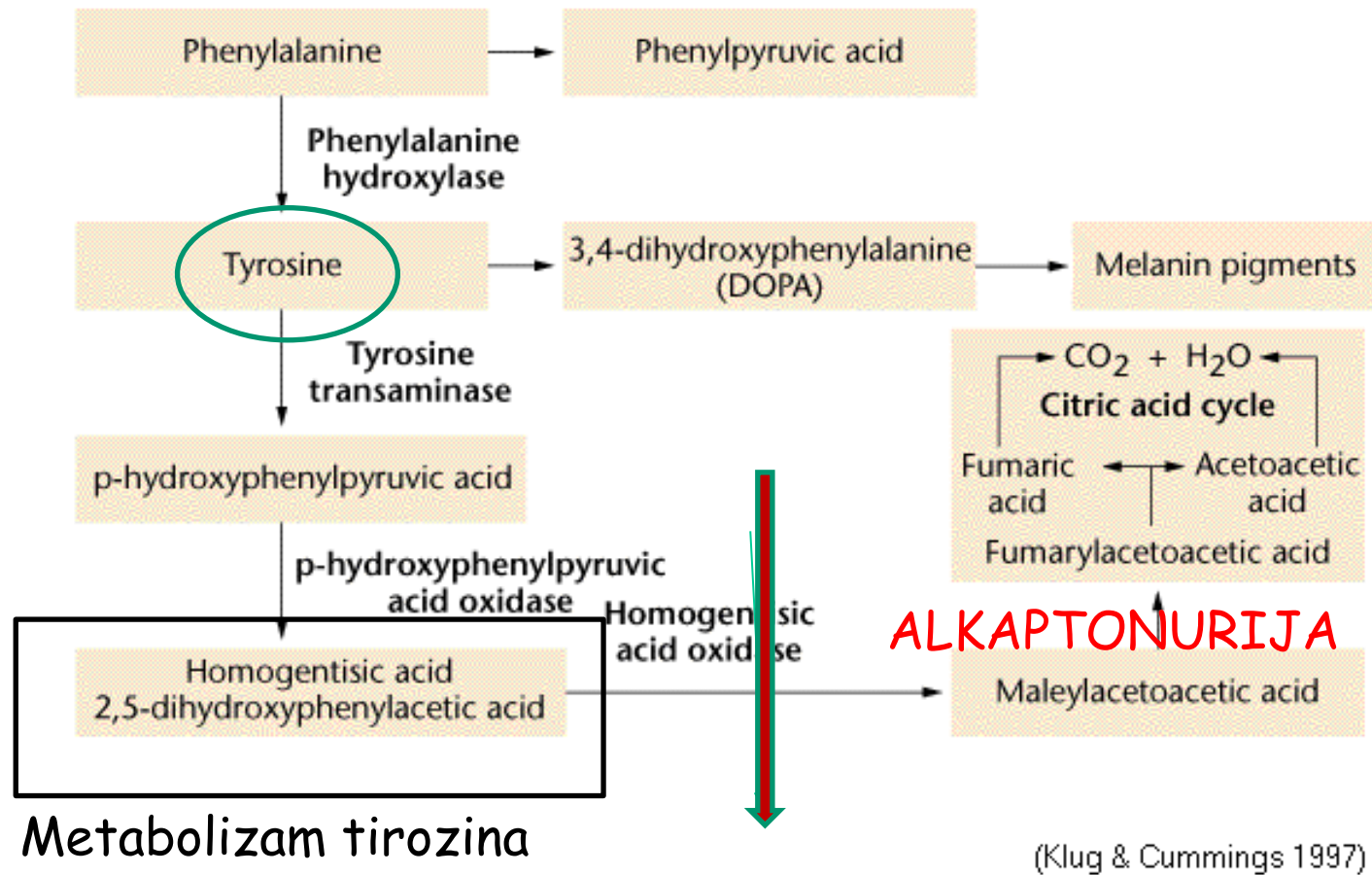


Metabolizam fenilalanina

(Klug & Cummings 1997)

PKU - akumulacija toksičnog metabolita fenilalanina (fenilpiruvična kiselina)

Primjer: pleiotropni učinak gena za enzim oksidazu homogentizinske kiseline
Mutacija uzrokuje metaboličku bolest alkaptonuriju.



Homogentizinska kiselina se izlučuje urinom koji je zbog oksidacije te kiseline crne boje.

FENOTIP JE NAJČEŠĆE REZULTAT AKTIVNOSTI VIŠE GENA

INTERAKCIJE ALELA RAZLIČITIH GENA

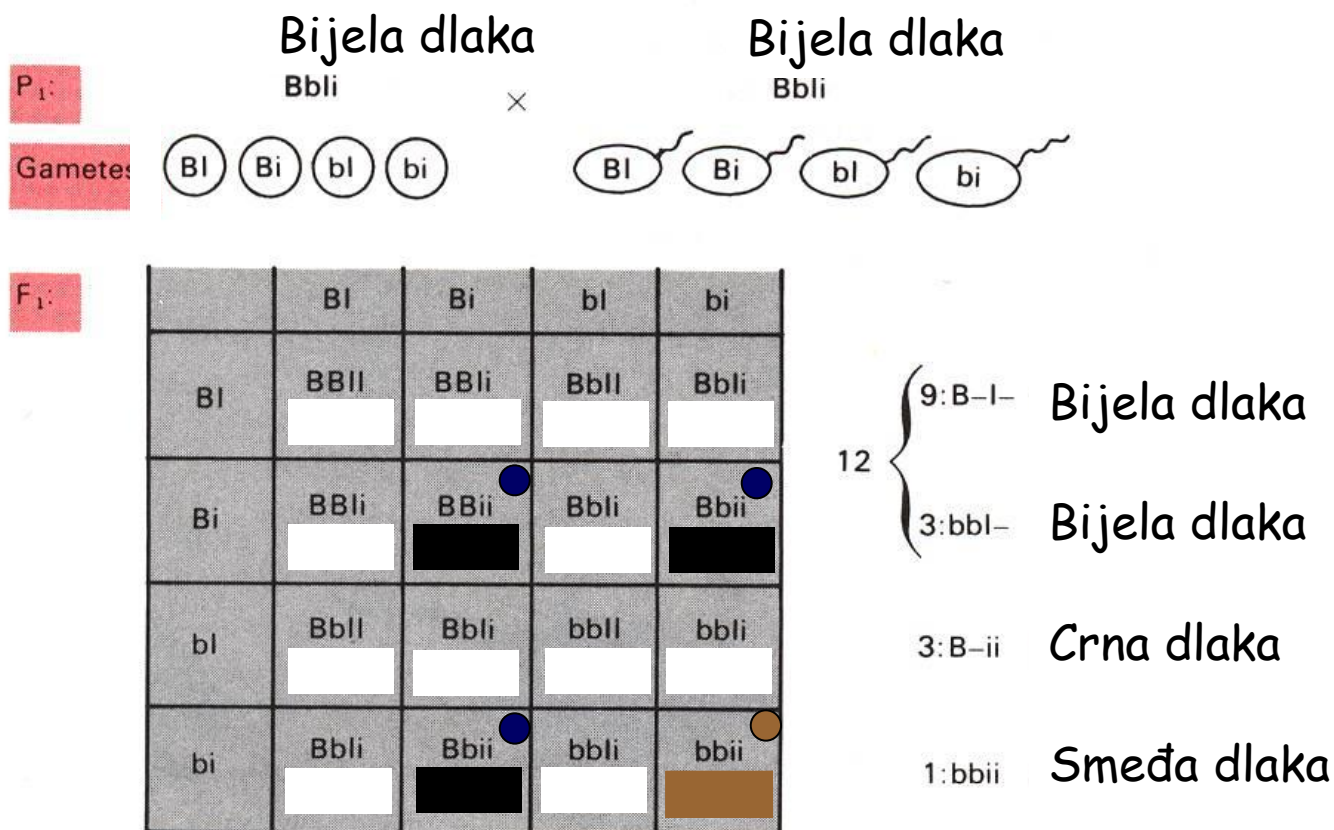
- interakcijom više gena te okoliša nastaje određeni fenotip
- procesi međudjelovanja gena na molekularnoj razini odnose se na genetsku kontrolu biosintetskih puteva
- modificirani fenotipski omjeri F2 generacije dihibridnog križanja - 9:3:4; 15:1; 12:3:1; 13:3; 9:6:1; 10:3:3; 6:3:3:4

EPISTAZA

- međudjelovanje dva ili više gena ili njihovih produkata
- ekspresija jednog svojstva u fenotipu ovisi o ekspresiji dva ili više gena – komplementarni učinak
- ekspresija gena na jednom mjestu suprimira ekspresiju gena na drugom mjestu u genomu
- kada epistaza obuhvaća međudjelovanje 2 različita gena broj fenotipova F_2 generacije uvijek je manji od 4 (3 ili 2)

DOMINANTNA EPISTAZA (fenotipski omjer 12:3:1)

Nasljeđivanje boje dlake u pasa; odgovorna su 2 lokusa: *B* za boju (*B*-crno; *b*-smeđe) i lokus *I* (inhibitor) čiji dominantni alel inhibira ekspresiju na *B* lokusu te je bez obzira na genotip *B* lokusa boja dlake bijela.



RECESIVNA EPISTAZA

(fenotipski omjer 9:3:4)

Nasljeđivanje boje dlake u miša: odgovorna dva lokusa A (agouti)/a (crno) i C (ne suprimira ekspresiju alela A lokusa)/c (suprimira ekspresiju A lokusa i boja dlake je bijela, bez pigmenta).



Crno krzno

aaCC

Black hair

Albino krzno

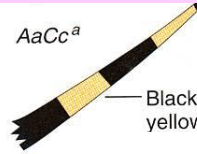
AAc^ac^a



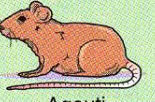
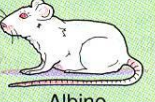
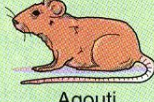
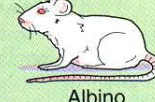
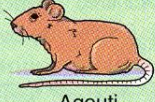
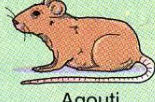
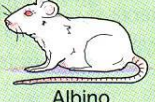
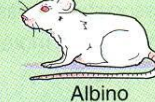
Agouti krzno

AaCc^a

Black hair with yellow stripes



F₂

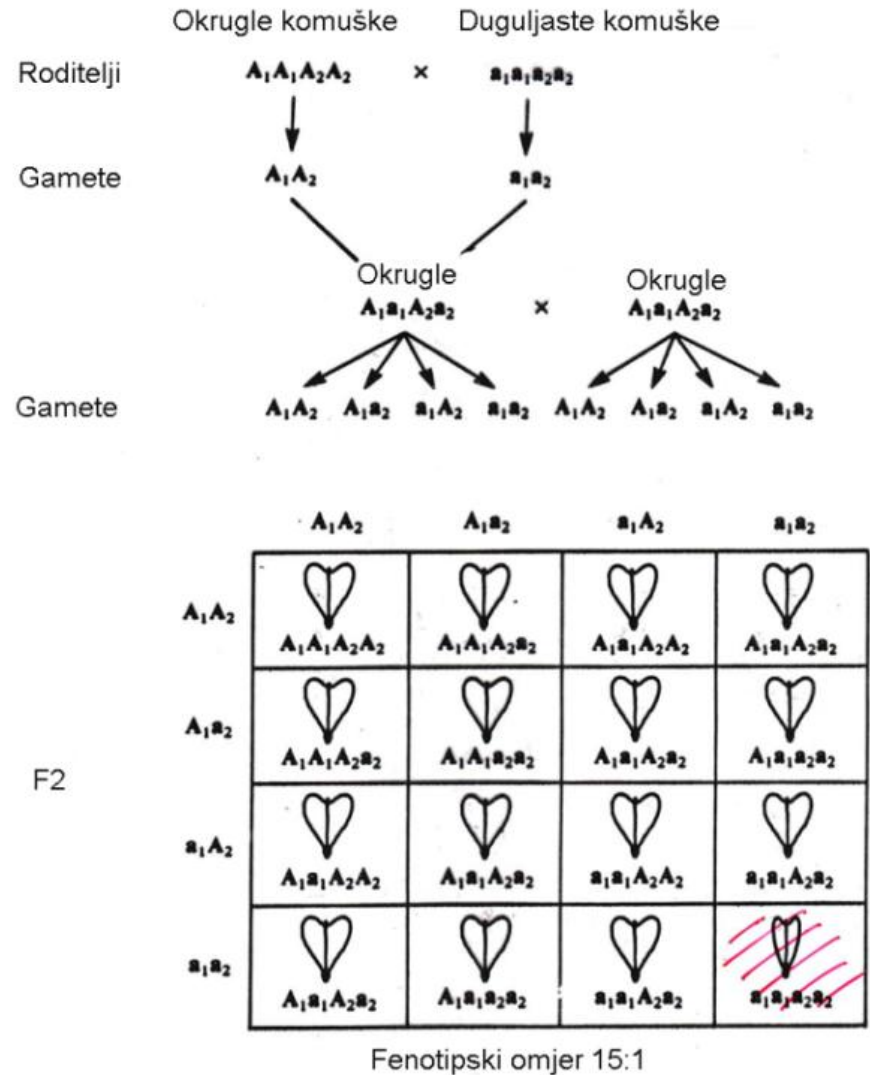
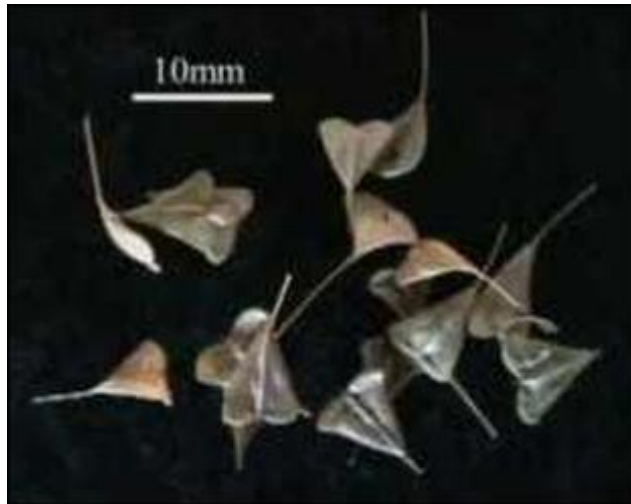
	AC	Ac ^a	aC	ac ^a
AC	 AACC Agouti	 AACc ^a Agouti	 AaCC Agouti	 AaCc ^a Agouti
Ac ^a	 AACc ^a Agouti	 AAC ^a c ^a Albino	 AaCc ^a Agouti	 Aac ^a c ^a Albino
aC	 AaCC Agouti	 AaCc ^a Agouti	 aaCC Black	 aaCc ^a Black
ac ^a	 AaCc ^a Agouti	 Aac ^a c ^a Albino	 aaCc ^a Black	 aac ^a c ^a Albino

Agouti: Crno: Bijelo

9 : 3 : 4

SUVIŠNI GENI ili DUPLICIRANI GENI (engl. *gene redundancy*) = fenotipski omjer **15:1**

- različiti geni koji na jedno svojstvo utječu na isti način
- nasljeđivanje oblika ploda (komuška) kod rusomače (*Capsella bursa pastoris*)



PENETRABILNOST I EKSPRESIVNOST GENA

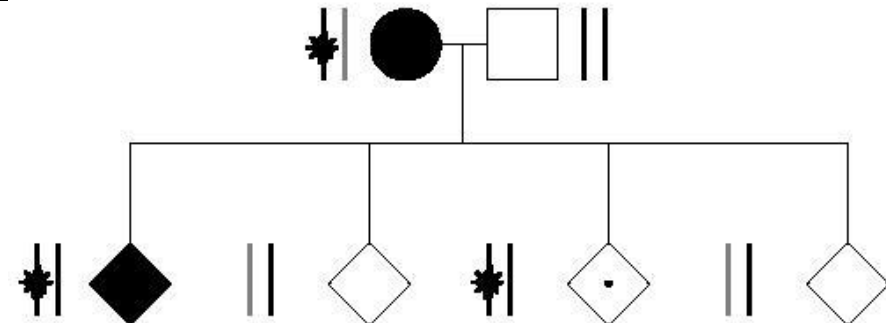
- **PENETRABILNOSTI** – sposobnost gena da se izrazi u fenotipu
- gen se ne mora uvijek izraziti u fenotipu (iako je dominantan) – različita penetrabilnost (izražajnost) za različite gene
- alel koji se uvijek izražava u fenotipu svih jedinki u populaciji je 100 % **penetrabilan**
- **EKSPRESIVNOST** – način na koji se gen izražava u fenotipu
- gen može pokazivati **VARIJACIJE** u svojoj ekspresiji pa isti genotip ne mora nužno dati isti fenotip
- faktori koji mijenjaju fenotipsku ekspresiju genotipa: genetski faktori (geni modifikatori i supresori) i okoliš

Polidaktilija – dominantno svojstvo u čovjeka; u osoba koje su heterozigoti to se svojstvo može ali i ne mora ispoljiti u fenotipu

- nepotpuna ili reducirana penetrabilnost (90 %; u 9 od 10 osoba se ispolji polidaktilija)
- alel za polidaktiliju ima varijabilnu ekspresivnost



PENETRANCE (ALL OR NONE)



Osteogenesis imperfecta – bolest krhkih kostiju

- dominantni alel reducirane penetrabilnosti koji pokazuje i pleiotropni efekt s varijabilnom ekspresivnošću
- fenotip sindroma: krhke kosti, bjeloočnica od svijetlo-plave do crne boje, gluhoća
- 9 od 10 osoba (heterozigota) ima barem jedan navedeni simptom što znači da alel ima **reduciranu penetrabilnost** (90 %)
- **varijabilna ekspresivnost**

Hungtingtonova bolest – broj ponavljanja sekvencije CAG u genu: 10-26 – normalno; 27-35 asimptomatski nositelji; 36-39 – reducirana ili nepotpuna penetrabilnost; 40 – više ponavljanja - puna penetrabilnost

Vinska mušica

Penetrabilnost: ako **15 %** mušica mutiranog genotipa u populaciji ima **divlji fenotip** gen je **penetrabilan 85 %**.

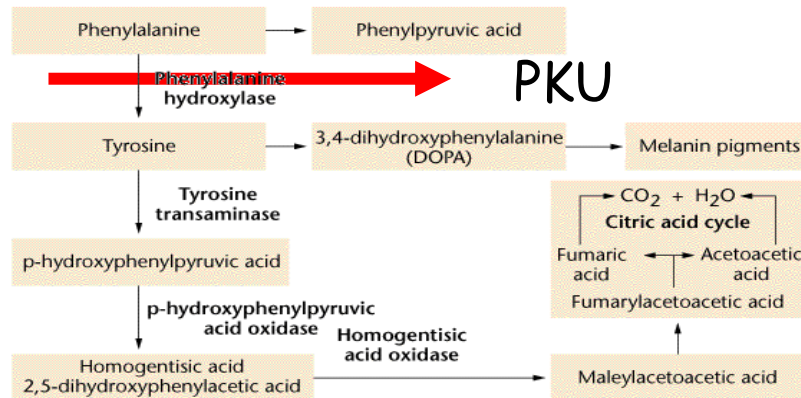
Varijabilna ekspresivnost: Npr. fenotip mušica koje su recesivni homozigoti za ***eyeless* gen** (mutacija) je od normalno —————> razvijenih očiju preko parcijalne redukcije veličine oka/očiju pa sve do nedostatka oka/očiju.

Genetički okoliš – drugi geni ili geni modifikatori utječu na fenotip
Okolišni uvjeti u laboratoriju – temperatura, vlaga, nutrijenti mogu također utjecati na ekspresiju gena



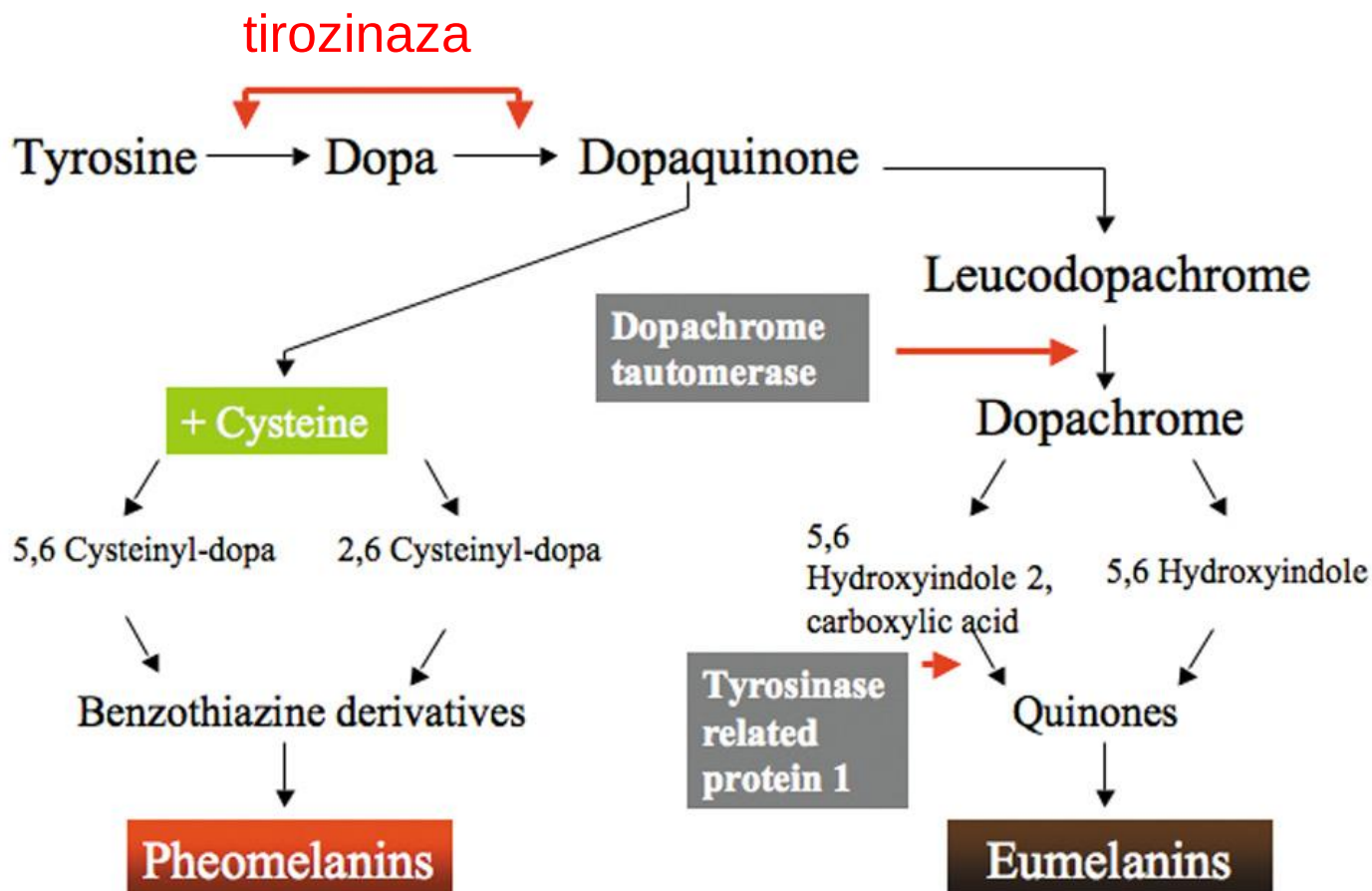
UTJECAJ OKOLIŠA NA EKSPRESIJU GENA

- **Temperaturno-osjetljivi geni:** toplina može mijenjati penetrabilnost alela te stoga ima vidljiv utjecaj na fenotip (boja krzna u sijamske mačke ili himalajskog kunića). Enzim tirozinaza je aktivan na nižoj temperaturi.
- **Ishrana:** ako se u organizam unosi hrana bogata fenilalaninom dolazi do razvijanja fenilketonurije u osoba s odgovarajućim genotipom.



Metabolizam fenilalanina i tirozina

Sinteza melanina



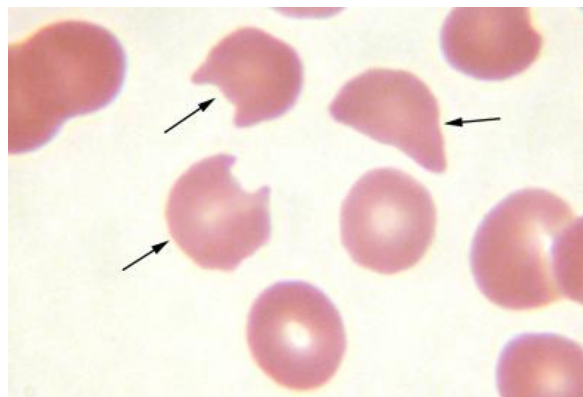
Metabolički put sinteze melanina iz tirozina;
eumelanin – crni pigment; feomelanin –
žuti/narančasti pigment.

UTJECAJ OKOLIŠNIH ČIMBENIKA NA EKSPRESIJU GENA

- Ishrana bogata sjemenkama boba uzrokuje bolest uzrokuje **favizam** – anemija uzrokovana hemolizom eritrocita, najčešće se javlja u muškaraca (gen *Gd* vezan za X-kromosom)



Vicia faba



- Anemija uzrokovana nedostatkom ili smanjenom funkcijom enzima glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze (G6PD) koji sudjeluje u staničnoj obrani od oksidansa.
- G6PD oksidira glukoza-6-fosfat, pri čemu reducira NADP^+ u NADPH , a NADPH je nužan za održavanje reduciranog oblika glutaciona koji održava membranu eritrocita intaktnom

FARMAKOGENETIKA – bavi se istraživanjem genskih varijacija (genotip) odgovornih za različite odgovore na lijek (G6PD i antibiotici)

VIŠEFAKTORSKI POREMEĆAJI

- kod ljudi su mnogo češće bolesti koje imaju višefaktorsku osnovu: bolesti srca, rak, dijabetes, shizofrenija i dr.
- za razvoj ovih bolesti potrebna je genetska komponenta no presudan je okolišni učinak (ishrana, fizička aktivnost, stres ...; epigenetika)

ŠTO JE VAŽNIJE: NASLJEĐE ILI OKOLIŠ

- ponekad ekspresija „dobrog” genotipa može biti suprimirana nepovoljnim okolišem
- npr. niti najpovoljniji uvjeti okoliša ne mogu stvoriti „genija” ako nema nasljedne osnove za to



- **Genotip je osnova, a fenotip nastaje interakcijom svih gena organizma i okoliša.**

SAŽETAK

- Aleli nekih gena su u međusobnoj interakciji dajući fenotipove F_1 generacije koji pokazuju NEPOTPUNU DOMINACIJU i KODOMINACIJU. Fenotipski omjer F_2 generacije je u tom slučaju 1:2:1.
- Do odstupanja od fenotipskog omjera 3:1 također dolazi kada je jedna od homozigotnih klasa u F_2 generaciji kontrolirana letalnim alelom.
- Geni najčešće imaju višestruki fenotipski učinak - PLEIOTROPNI UČINAK. Razlog tome je povezanost biosintetskih putova proteina (enzima).
- EPISTAZA je međudjelovanje alela različitih gena u kojem ekspresija gena na jednom mjestu suprimira ekspresiju gena na drugom mjestu u genomu.
- PENETRABILNOST GENA - sposobnost da se alel izrazi u fenotipu
- EKSPRESIVNOST GENA (način na koji se alel izražava u fenotipu, što može uzrokovati fenotipsku varijabilnost
- Okoliš igra veliku ulogu u oblikovanju konačnog fenotipa.



MULTIPLI ALELI

A microscopic view of numerous red blood cells (erythrocytes) against a dark background. The cells exhibit a variety of shapes and sizes, including normal biconcave discs, elongated forms, and some with irregular or sickle-like shapes. This visual diversity represents the concept of multiple alleles in a population.

- **na razini diploidnog organizma: gen ima dva alela!**
- **na razini populacije** geni su:
 - monomorfni: jedan alel
 - polimorfni (dva i više alela) što daje mnogobrojne fenotipske varijacije
- **multipli aleli: gen sa 3 tri ili više alela na razini populacije**
- kako nastaju multipli aleli?
- mutacijama u nukleotidnoj sekvenciji nastaju različiti alelni oblici
- **s povećanjem broja alela u populaciji (3 i više), povećava se i broj genotipova, a broj fenotipova ovisi o međusobnom odnosu alela**

PRIMJERI

- **boja krzna u kunića**
- **autosterilnost (samoinkompatibilnost)** u biljaka: gametofitska i sporofitska
- **krvne grupe čovjeka: *ABO*; *MN*; Rhesus krvne grupe**
- **enzim glukoza-6-fosfat-dehidrogenaza (G6PD)** – gen ima oko 300 alela u ljudskoj populaciji
- ***white* lokus** (mutacija bijele oči) kod vinske mušice – više od 100 alela u populaciji

BOJA KRZNA KUNIĆA

➤ pod kontrolom **4 alela u populaciji** sa specifičnom hijerarhijom dominacije, pa se stoga javljaju **4 različita fenotipa**: agouti, činčila, himalajski i albino

$C > c^{\check{c}} > c^h > c$

Divlji tip

(agouti): CC, Cc^č, Cc^h, Cc

C-funkcionalna tirozinaza



Činčila: c^čc^č, c^čc^h, c^čc

Parcijalna funkcija tirozinaze

Himalajski: c^hc^h, c^hc

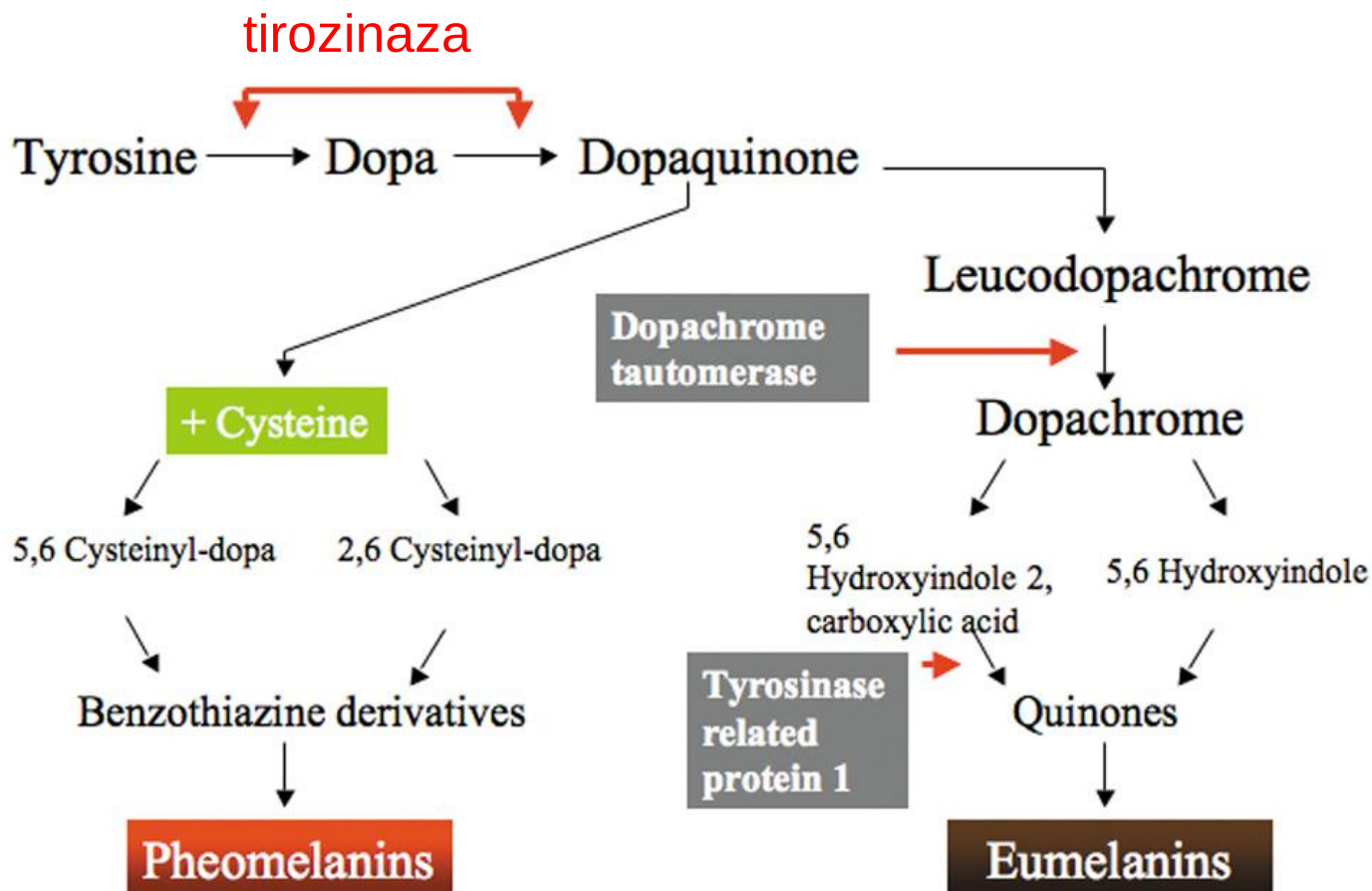
Temperaturno osjetljivi alel; promjena strukture tirozinaze – funkcionalan samo pri niskim temperaturama



Albino: cc

Nema tirozinaze

Sinteza melanina



Metabolički put sinteze melanina iz tirozina;
eumelanin – crni pigment; feomelanin –
žuti/narančasti pigment.

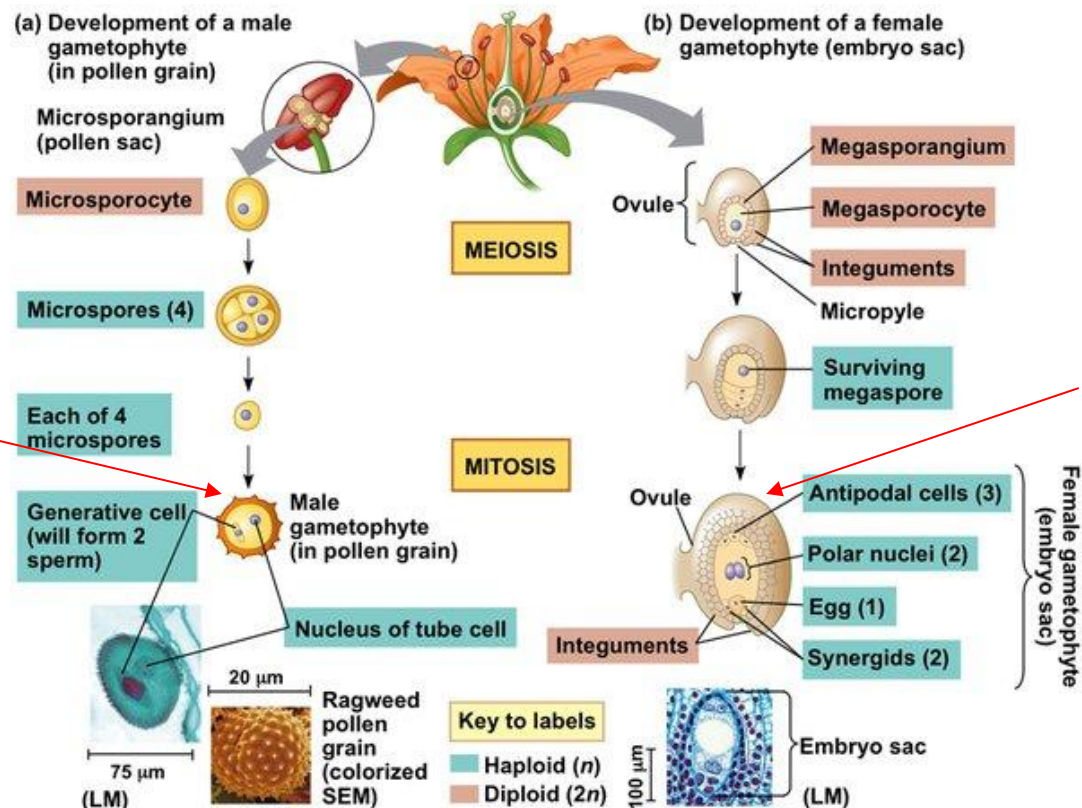
AUTOSTERILNOST KOD BILJAKA CVJETNICA (SAMOINKOMPATIBILNOST) - homomorfni sustav reguliran multialelnim S-lokusom

- oblik osiguravanja stranooplodnje (porodice Rosaceae, Primulaceae, Asteraceae, Orchidaceae itd.)

GAMETOFITSKA AUTOSTERILNOST – VAŽAN GENOTIP MUŠKOG GAMETOFITA

- nastaje zbog prepoznavanja genotipa **muškog gametofita (pelud)** od strane diploidnih stanica njuške i vrata tučka
- kada pelud padne na njušku tučka dolazi do izlaska S-ovisnih glikoproteina (gen S) koji se vežu za papile
- u slučaju prepoznavanja (inkompatibilnosti) dolazi do inhibiranja zone rasta peludne mješnice zbog nakupljanja šećera kaloze.

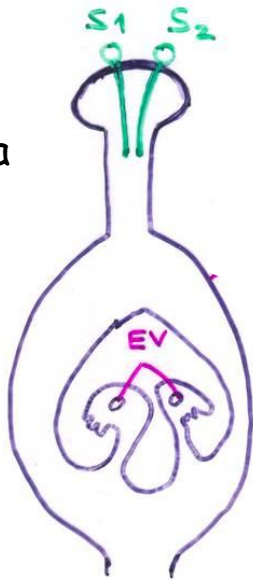
Muški gametofit: u peludnom zrnu



Ženski gametofit: u embrijskoj vreći

Genotip muškog roditelja S_1S_2

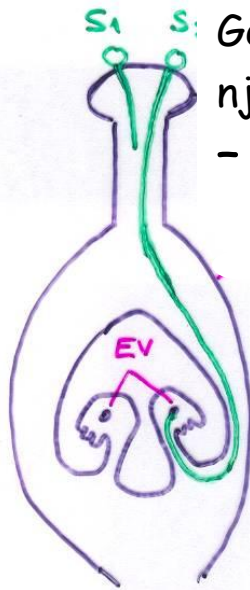
Genotip
njuške tučka
- S_1S_2



Potomstvo

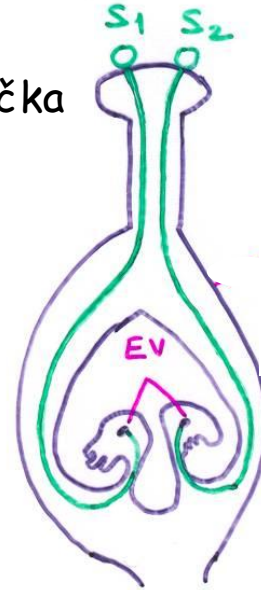
-

Genotip
njuške tučka
- S_1S_3



S_2S_1 ; S_2S_3

Genotip
njuške tučka
- S_3S_4

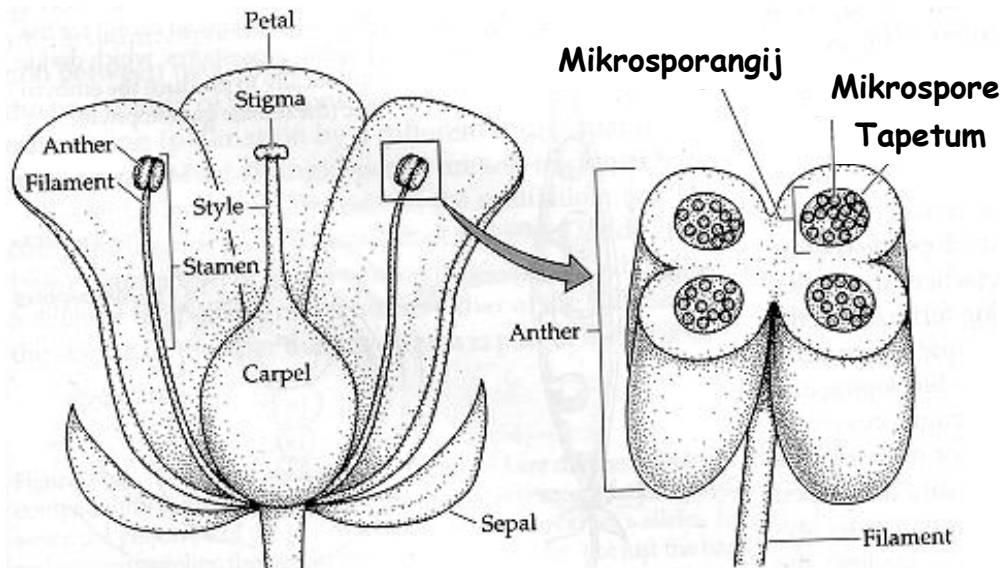


S_1S_3 ; S_1S_4 ; S_2S_3 ; S_2S_4

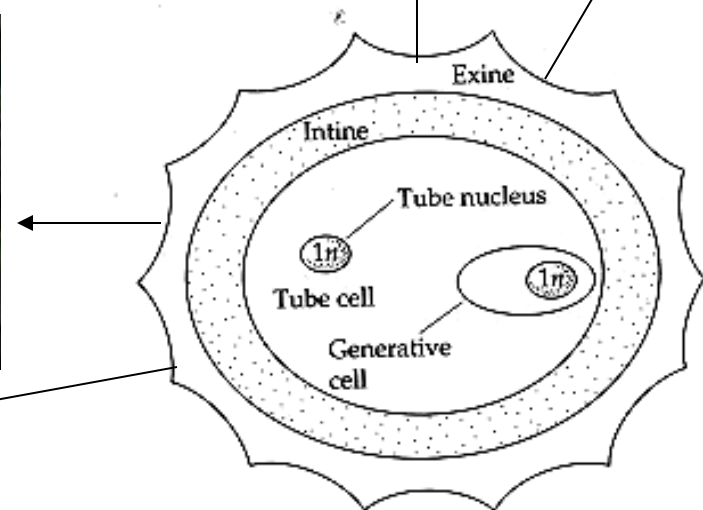
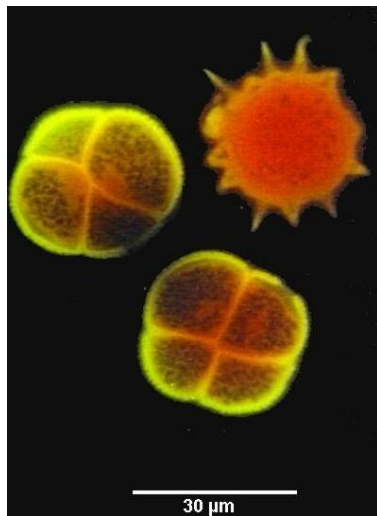
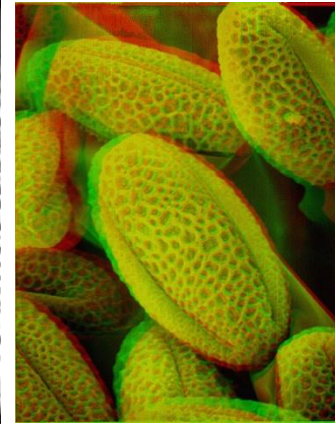
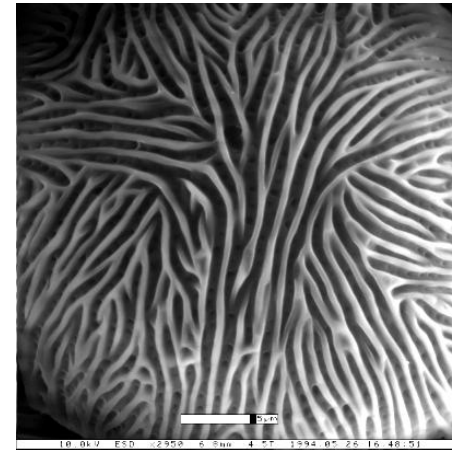
Gametofitska autosterilnost – važan genotip muškog gametofita (peludno zrno)!

SPOROFITSKA AUTOSTERILNOST

- ponašanje peludnog zrna ovisi o **genotipu muškog sporofita** (sporofit je diploidan!)
- na ženskoj strani odgovor ovisi o genotipu stanica njuške tučka (diploidne!)
- peludno zrno ima dvije ovojnice: unutarnju (intina) koja je građena od pektoceluloze i vanjsku (eksina) građenu od sporopolenina
- na eksinu se tijekom razvitka peludnog zrna umeću glikoproteini (ovisni o genotipu S-lokusa) iz stanica tapetuma (diploidno tkivo koje okružuje mikrosporocite)



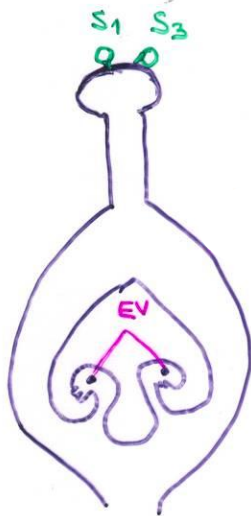
Poprečni presjek kroz prašnice (antere):
mikrospore u mikrosporangiju su okružene
diploidnim tkivom kojeg čine stanice tapetuma.



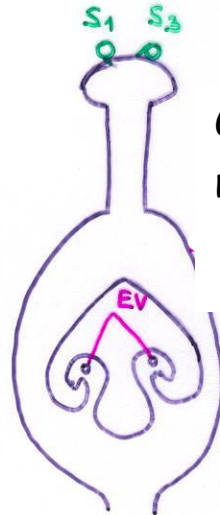
Peludno zrno ima dvije ovojnice: eksinu i intinu

Genotip muškog roditelja/sporofita S_1S_3

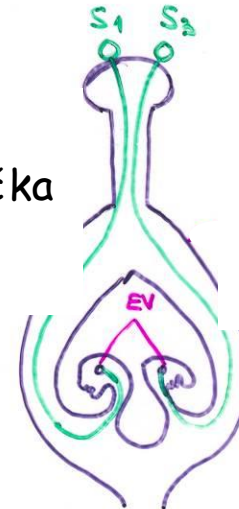
Genotip
njuške tučka
- S_1S_2



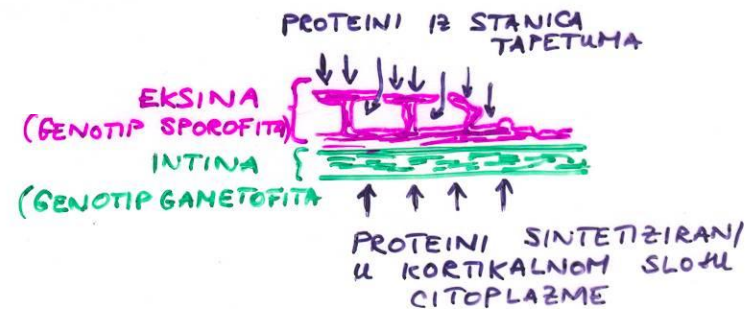
Genotip
njuške tučka
 S_2S_3



Genotip
njuške tučka
- S_2S_4



Potomstvo: S_1S_2 ;
 S_1S_4 ; S_3S_2 ; S_3S_4

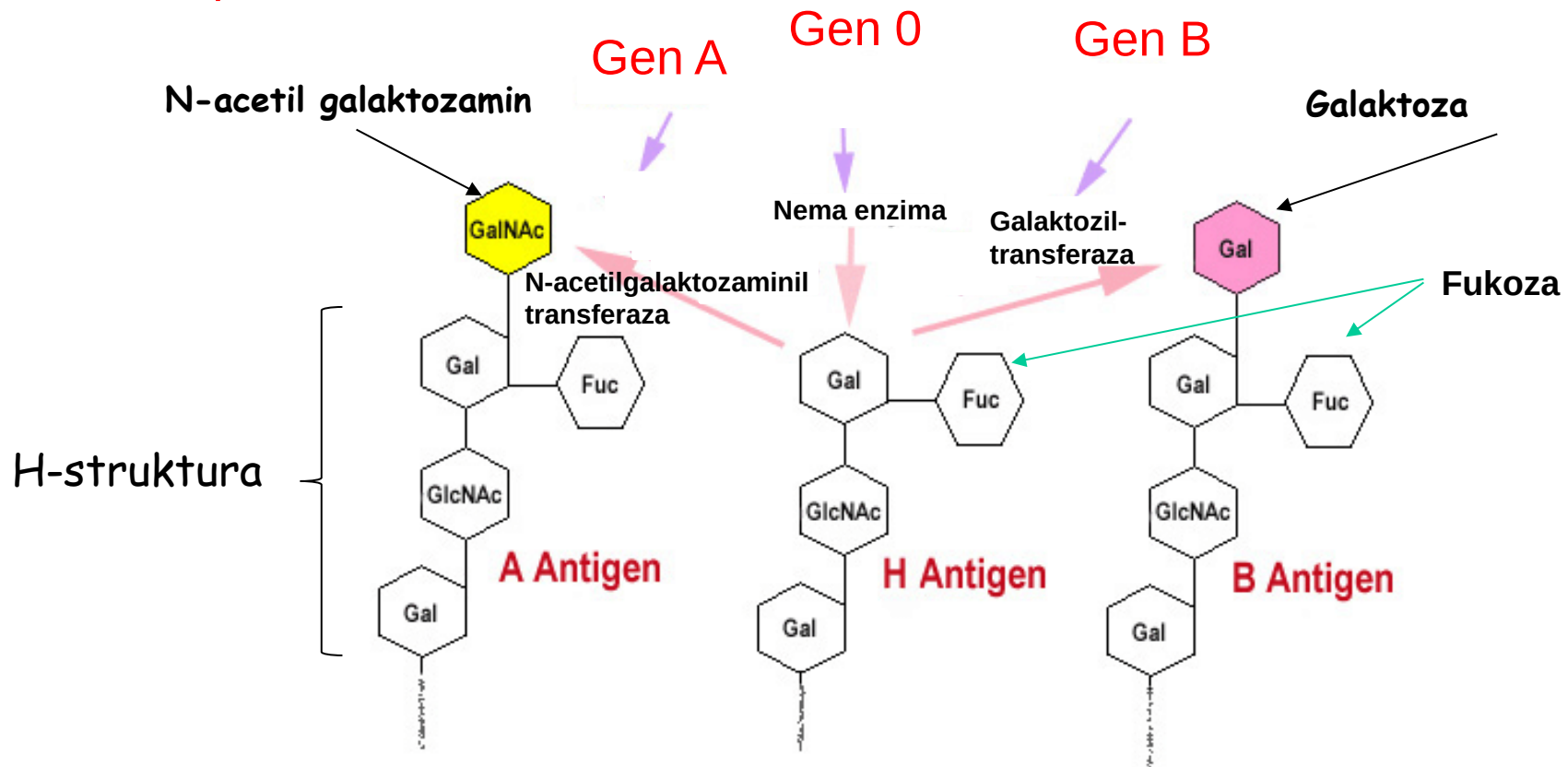


Sporofitska autosterilnost - važan genotip muškog sporofita!

KRVNE GRUPE

- krvna grupa ili fenotip - antigenski glikoprotein na površini eritrocita
- **ABO** sustav - jedan od dvadesetak sustava krvnih grupa čovjeka
- **gen I kontrolira ABO sustav; gen s 3 alela u ljudskoj populaciji:**
 - I^A , I^B i i (kromosom 9);
 - antigen A (alel I^A); antigen B (alel I^B); bez antigena (alel i)
- gen I – odgovoran za sintezu enzima glikozil-transferaze, enzima koji dodaje posljednji šećer na supstrat od četiri šećera (oligosaharid) da nastane antigen A ili B
- **hijerarhija dominacije alela: $(I^A=I^B)>i$**
- u serumu krvi su prirodna antitijela (anti-A i anti-B)

- antigeni A i B razlikuju se u posljednjem šećeru
- supstrat od 4 šećera (3 različita) na koji se veže posljednji šećer nazivamo **H antigen**; pod kontrolom je gena *H/h* koji se nalazi na kromosomu 19
- geni *I* i *H* su u epistatskom odnosu – **recesivna epistaza: Bombayski fenotip**



Recesivna epistaza

Majka A

$I^A i Hh$

X

Otac AB

$I^A I^B Hh$



Potomak O – Bombayski fenotip

$I^B i hh$

Bombayski fenotip (učinak); ako je osoba recesivna za gen H (hh) bez obzira na genotip ABO ima fenotip krvne grupe O.

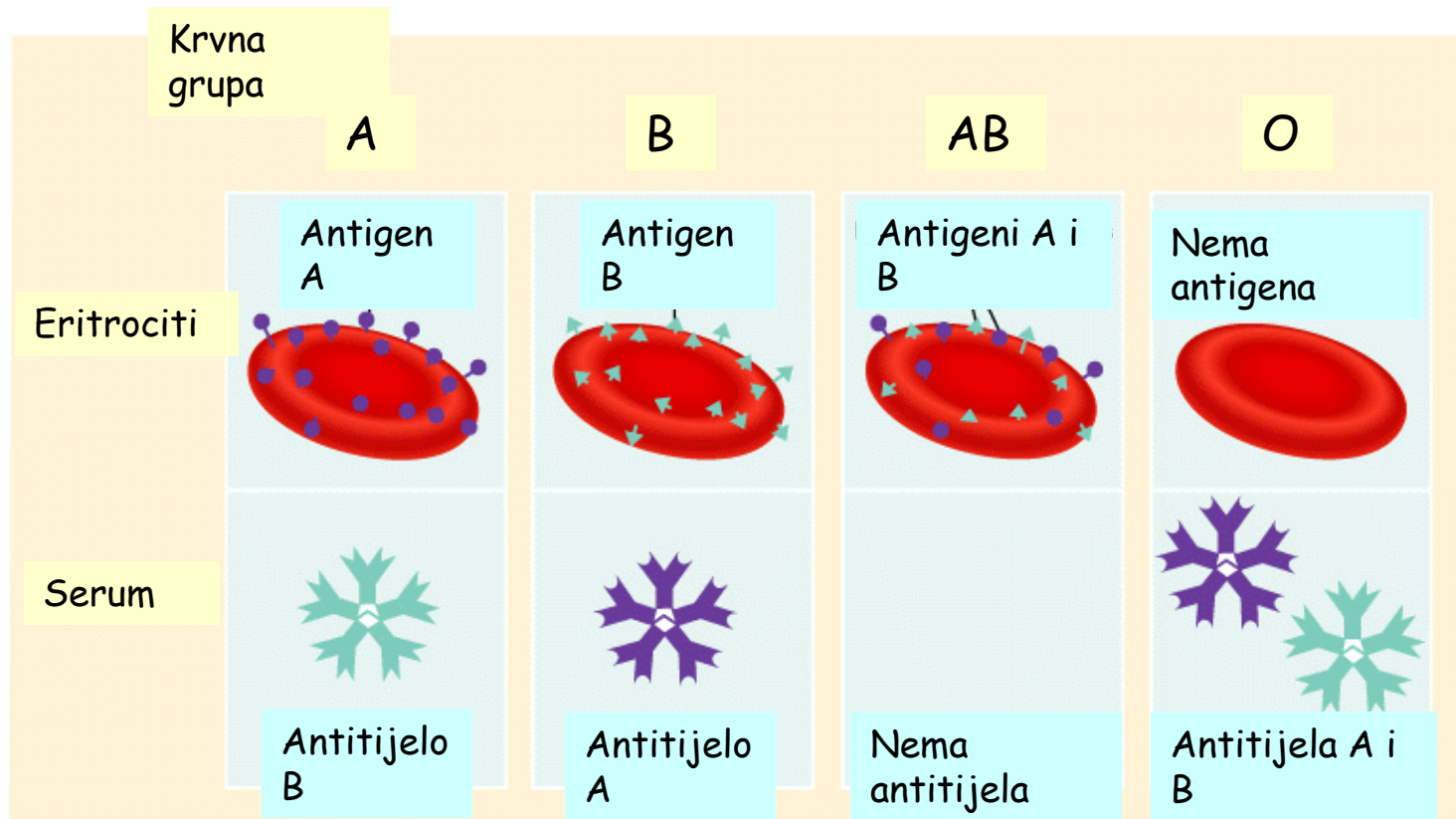
- molekularna osnova: recesivna mutacija gena *FUT1* (fukozil-transferaza) koji sintetizira kompletnu H-strukturu

- antigeni A, B i H nisu ograničeni samo na eritrocite čovjeka
- drugi organizmi imaju iste antigene, npr. bakterije – što objašnjava antitijela, u serumu ljudi, nastala imunizacijom na te antigene bakterija

U genomu čovjeka je važan i **sekretorski lokus** - za izlučivanje vodenotopivih oblika antigena A, B i H u tjelesne tekućine poput suza, sline i sjemene tekućine:

- 78 % osoba je dominantno za Se gen (SeSe ili Sese);
- mogućnost određivanja krvne grupe bez uzorka krvi;
- u osoba koje su recesivne, sese nema sekrecije antigena.

Antigeni ABO sustava nalaze se na eritrocitima, a prirodna antitijela u serumu krvi



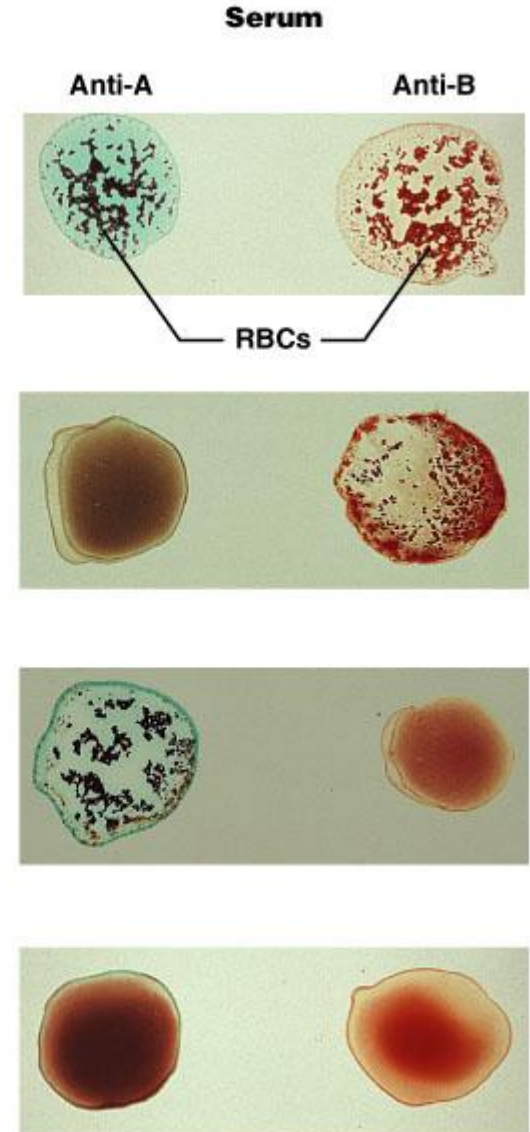
Princip određivanja krvne grupe
zasniva se na imunološkoj reakciji
istoimenog antitijela s antigenom:
npr. anti-A s antigenom A: vidljivo
sljepljivanje eritrocita

AB - krvna grupa:
Antigen A i
antigen B

B - krvna grupa:
Antigen B

A - krvna grupa:
Antigen A

O – krvna grupa:
Nema antigena



MN-KRVNE GRUPE

- dva glavna alela *M* i *N*, mnogo podvrsta unutar te dvije glavne grupe alela
- u serumu nema prirodnih antitijela na *M* i *N* antigene, nema problema kod transfuzije krvi
- da bi se odredile krvne grupe MN-sustava potrebno je prirediti antiserume (anti-*M* i anti-*N*) tako da se kuniću ubrizgaju eritrociti čovjeka kako bi počela proizvodnja antitijela (imunizacija)

RHESUS-KRVNE GRUPE



- 1940. Landsteiner i Wiener: imunizacija kunića i zamorca ubrizgavanjem krvi majmuna vrste *Macaca mulatta*
- 85 ljudske % populacije nosi **antigen D** na eritrocitima i to su Rh⁺ osobe; 15 % nema antigen D, to su Rh⁻ osobe
- u Rh-sustavu **nema prirodnih antitijela**
- nasljeđivanje prati Mendelov model nasljeđivanja gena s 2 alela (imunološkim testovima mogu detektirati mnoge podvrste ova dva glavna tipa alela)

KRVNE GRUPE I TRANSFUZIJA

- najbolje je dati identičnu krvnu grupu, no ukoliko nije moguće može se dati i **krvna grupa O** koja je **univerzalni davatelj** (antigeni -; antitijela +)
- grupa AB **univerzalni primatelj** (antigeni +; antitijela -)

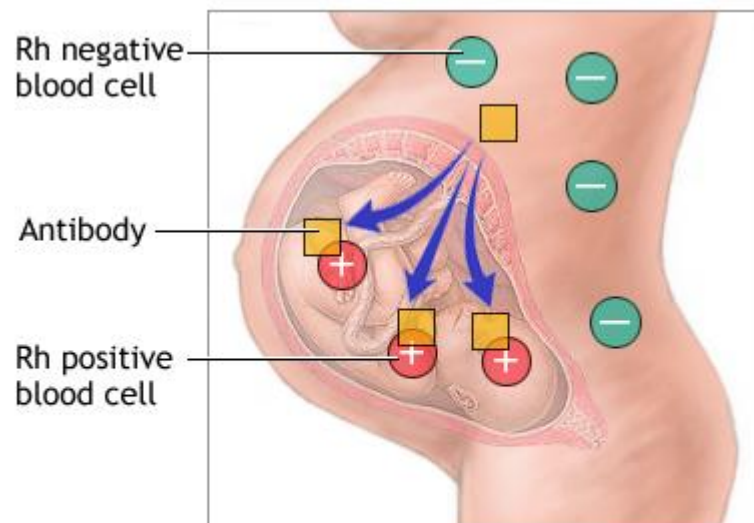
		DONOR			
		A	B	AB	O
RECIPIENT	A	☒			☒
	B		☒		☒
	AB	☒	☒	☒	☒
	O				☒

- Rh- osoba može tolerirati samo jednu Rh+ transfuziju; nakon toga zbog stvorenih Rh antitijela (senzibilizacija), druga Rh+ transfuzija može biti fatalna

Inkompatibilnosti krvi majke i fetusa

- majka Rh-, a dijete Rh+, a majka je otprije senzibilizirana (transfuzija ili trudnoća):

majčina antitijela mogu prijeći kroz posteljicu, ući u djetetovu cirkulaciju te uzrokovati fetalnu eritroblastozu (uništavanje eritrocita, začepljivanje krvnih žila jetre, ulazak žučnih pigmenata u krvotok)



- ako majka nije senzibilizirana, neće se ništa dogoditi, jer većina fetalnih stanica prijeđe u majčinu cirkulaciju pred sam kraj trudnoće ili pri porodu
- senzibilizirana majka mora nakon poroda primiti injekciju Rh antitijela koja će uništiti fetalne stanice s D antigenom koje su ušle u njenu cirkulaciju
- poznavanje krvnih grupa važno je i u isključivanju/dokazivanju očinstva ili pak kod sumnje na ubojstvo

SAŽETAK

- gen može imati više od dva alela na razini populacije!
- takve alele nazivamo **multiplim alelima**
- multipli aleli nastaju mutacijom, a kontroliraju različite oblike istoga (jednoga) svojstva
- ako gen ima više od dva alela, a drugi se alel javlja s učestalošću većom od 5 % u populaciji, lokus (gen) je **polimorfan**