

INMUNOGENETICA. SEMBLANZA CONCEPTUAL. SIGNIFICADO E IMPORTANCIA

INDALECIO RODOLFO QUINTEROS (1-2)

Este trabajo fue elaborado durante la vigencia de un subsidio para 1976-1977, otorgado al Instituto de Inmunogenética Animal y Genética por el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (C.O. N.I.C.E.T.) de Buenos Aires.

Originalmente, la INMUNOGENÉTICA nació en los Laboratorios de Genética de la Universidad de Wisconsin, en Madison, USA, en el año 1930, donde M. R. IRWIN realizaba sus trabajos experimentales con distintas especies animales, fundamentalmente con palomas y bovinos. La nueva rama científica surgió como conjunción de la GENÉTICA e INMUNOLOGÍA. Bajo el patrocinio de M. R. IRWIN, esos laboratorios fueron la cuna de investigadores prominentes en Inmunogenética, de la talla gigantesca de Clyde Stormont, E. C. Ferguson, Ray Owen, Wilmer J. Miller, William Stone, Jan Rendel, Mikael Braend, etc., etc., maestros de la INMUNOGENÉTICA a nivel internacional, quienes han prodigado méritos permanentes a esta todavía no muy conocida rama de la Ciencia Genética.

El descubrimiento de variabilidad fenotípica en los Sistemas de Grupos Sanguíneos Eritrocitarios y Serogenéticos, en oportunidades han ocurrido sorpresivamente. Por ejemplo, el Sistema M-N del hombre (Landsteiner and Levine, 1928), durante aproximadamente 20 años, para todos los propósitos de tipificación fue observado como un Sistema

de dos factores sanguíneos (M y N), dos aleles (L^M y L^N) y tres fenotipos (M, MN y N), aun cuando se conocían variantes (N_2) del aglutinógeno N. Con el descubrimiento del factor sanguíneo S, (Walsh and Montgomery, 1947) el Sistema M-N-S-s, se ha expandido y convertido en polifenotípico o polimórfico, que involucra aproximadamente 30 aleles. El Sistema F-V bovino, desde su descubrimiento en 1943, constituyó una perfecta analogía (en especie infrahumana) del Sistema M-N del hombre. De esta manera, F-V apareció como un Sistema de dos factores (F^F y F^V), dos aleles (f^F y f^V) y tres fenotipos (F, FV y V), permaneciendo en esta condición durante 15 años (Stormont, 1952), con posterior expansión como ocurrió con M-N-S-s. Estas variaciones también han ocurrido en otras especies, concomitantemente a su estudio continuado.

Con el descubrimiento de dos nuevos aleles en el locus F-V, mediante múltiples reacciones cruzadas fueron caracterizados los fenogrupos F_1 , F_2 , V_1 , V_2 . Las investigaciones sucesivas han demostrado que prácticamente en casi su totalidad, los locus (loci) de grupos sanguíneos y serogenéticos encierran múltiples aleles (son polimórficos).

(1) Profesor Titular, Cátedra Genética y Biometría, Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional de La Plata.

(2) Director del Instituto de Inmunogenética Animal y Genética.

Aun cuando el número de los locus génicos que afectan la compleja estructura antigénica de las células rojas difícilmente exceda el número de 20, son enormes las potencialidades para la exploración de la diversidad alélica en cada uno de los locus, particularmente en las especies bovinas, equinos, aves, hombre, monos, ovinos y peces. De esta manera, la exploración de esas potencialidades genéticas en las distintas especies, son similares a las tipificaciones de Sistema de Grupos Sanguíneos Eritrocitarios y Serogenéticos de bovinos y ovinos. Investigaciones concretas, en este sentido, sobre Grupos Sanguíneos similares a los de Bovinos, fueron realizados en el Búfalo americano (*Bison bison*) por OWEN et al. (1958) y STORMONT et al. (1961 a). Estudios comparativos de los Sistemas de Grupos Sanguíneos entre bovinos y ovinos fueron publicados por RASMUSEN (1960) y RASMUSEN et al. (1960).

Los Sistemas de Grupos Sanguíneos Eritrocitarios A, B, C, F-V, J, L, M, S y Z del Búfalo americano, son homólogos a los mismos Sistemas del Bovino doméstico. En el Sistema F-V del Búfalo se conoce un único alelo, que no obstante producir reacción cruzada con los reactivos anti-F y anti-V bovinos, este fenogruppo designado FVb es claramente diferente a cualquier fenogruppo F-V bovino.

Todos los Búfalos tipificados han sido "L-positivos". El L del Búfalo se demuestra serológicamente indistinguible del L del Bovino doméstico, exacta homología que también se expresa en los fenogruppos de los Sistemas J, M y Z. Como resultado de esta marcada similitud de las dos especies en éste y otros aspectos, STORMONT et al (1961 a), consideran y proponen que el Búfalo americano y el Bovino doméstico "merecen" ser reconocidos como miembros del mismo Género *Bos*.

Contrariamente a los estudios Búfalo-Bovino, no aparece identificación de fenogruppos entre bovinos y ovinos domésticos, no obstante las numerosas reacciones cruzadas ob-

servadas, particularmente en los Sistemas B de ambas especies, demostrando particulares diferencias en fenogruppos que participan de las mencionadas reacciones cruzadas.

La extensión de las investigaciones de Grupos Sanguíneos Bovinos y Ovinos a otras especies, sobre bases heterogenéticas, constituye uno de los proyectos más fascinantes en el área de la Ciencia Genética (Stormont, 1962). Un intento en este sentido, fue realizado con el Sistema "FORSSMAN" para incluir otras especies en la Familia Bovidae, en adición a la cabra doméstica y ovino (Stormont and Susuki, 1958).

Está demostrado que el Sistema A bovino tiene su análogo en numerosas especies de las Familias Bovidae y Cervidae, evidenciado en parte por la producción de anticuerpos "anti-A" en conejos al inyectarles células rojas de esas especies. Agregado a la producción de "reactivos" A por heteroinmunización de conejos con células rojas de Búfalo (Owen et al., 1958), se han obtenido reactivos "anti-A" provenientes de antisueros contra eritrocitos de Búfalo africano, antilope saltador y otros tipos, gacela, gnu, cabra doméstica, ovino doméstico, ovino "mouthon", ciervo axis, ciervo "mula" y ciervo cola negra. Muchos de estos antisueros pueden ser usados sin absorber, en diluciones de 1/64 hasta 1/1024, como "reactivos" anti-A en las tipificaciones de Bovinos. Por otra parte, se espera obtener una larga serie de subtipos heterogenéticos A₁, A₂, A₃, A₄ ... etc... A_n, los cuales pueden resultar extremadamente útiles en estudios de relaciones taxonómicas en Bovidae y Cervidae (Stormont, 1962). En la actualidad, estos subtipos serológicos están analizados en detalle.

También se ha descubierto que el Sistema J de la cabra doméstica, es mucho más similar al J bovino que el Sistema R-O ovino (Suzuki and Stormont, 1961). Se considera que muchas otras relaciones, tales como estudios comparativos del Sistema F-V en Camélidos con el F-V en bo-

vino, están virtualmente inexploradas. Eventualmente, podría ser prueba de considerable significancia taxonómica (Stormont, 1962).

Resulta de inusitado interés la exploración de diferencias raciales en la mayoría de las razas de *Bos taurus* y *Bos indicus*, como así también los estudios de razas de bovinos silvestres, por ejemplo, Banteng, Gaur, Kouprey, etc. En Argentina se han limitado las investigaciones raciales comparativas del Bovino Criollo con otras razas, fundamentalmente con el Longhorn Americano (Quinteros, 1975).

Mediante innumerables investigaciones inmunogenéticas, se ha demostrado notable diferencia existente entre las distintas razas bovinas, especialmente con respecto a los alelos del locus B.

El factor sanguíneo Z', y por lo tanto el alelo $a_{A_1D_2Z'}$, puede ser extremadamente útil para los estudios de derivación filogenética en diversas razas de bovinos Europeos, Asiáticos y Africanos. En Estados Unidos, Z' presenta su más alta frecuencia en American Brahman, ocurrido también en American Charolais, Charbrays, Guernsey, Jerseys y Longhorns. Z' no ha sido detectado en bovinos Americanos de raza Ayrshire, Aberdeen-Angus, Brown-Swiss, Shorthorn, Holstein-Friesian y Red Polled.

Z' tampoco fue detectado en las razas Noruegas (Dola y Telemark) estudiadas por Braend (1959), ni en las Danesas (Neimann-Sorensen, 1958), como tampoco en las razas Suecas (Rendel, 1958) ni Germanas (Tolle, 1960).

Z' ocurre en la raza Devon al Sur de Gran Bretaña y en razas francesas.

La actual distribución de Z' en las razas bovinas Europeas, sugiere una línea de demarcación que se extiende desde el extremo Sur de Inglaterra, atraviesa el Norte de Francia, se orienta hacia el Sur bordeando Francia dividiendo Italia hasta Turín y Milán. Trazando esta línea a través de Europa y Asia, mediante investigaciones inmunogenéticas sería posi-

ble obtener información acerca de las primeras migraciones de diversas tribus humanas y del origen de muchas de nuestras razas de bovinos domésticos (Stormont, 1962).

Otro aspecto de interés concierne el Sistema J bovino (segregante) cuyo "reactivo" específico "anti-J" se obtiene del suero natural o normal de bovinos "J-negativos". No obstante ello, en oportunidades se hace por demás dificultoso determinar los diversos intergrados fenotípicos de este factor sanguíneo, por lo cual, deben obtenerse "reactivos" para tipificación del Sistema J capaces de producir lisis de todos los tipos de células "J-positivas", que permita detectar los animales realmente "J-negativos". STORMONT y SUZUKI (1960) descubrieron que los conejos "J-negativos", hiperinmunizados con células rojas humanas del tipo A, producen anticuerpos que reaccionan con singular potencia contra eritrocitos de bovinos "J-positivos". También demostraron que los bovinos "J-negativos" inmunizados con células A humanas, producen antisueros "anti-J" bovino.

Como en esta exposición panorámica sobre Inmunogenética el patrón preferente es la especie bovina, debo aclarar que los Sistemas Genéticos de Grupos Sanguíneos Eritrocitarios (básicos) de Bovino, son los siguientes: A, B, C, F-V, J, L, M, N, S, Z y R' - S'.

Deben agregarse los Sistemas correspondientes a los Grupos Serogenéticos, por ejemplo, Transferrinas, Hemoglobinas, Albúminas, Prealbúminas, Anhidrasa carbónica, etc. De acuerdo con STORMONT (1962), las pautas establecidas, concretamente son como siguen:

- a) Se define como Sistema Genético de Grupos Sanguíneos a los Grupos Sanguíneos que son controlados por los alelos de un solo o único gene. El término Sistema alude a los grupos de factores antigénicos "no-independientes" (Miller, 1976).
- B) Los productos de alelos individuales de cada Sistema (o locus

génico) se refieren o se reconocen como fenogrupos (ejemplo $B^1P^1Q^1E^1_1$, $B^1B^1G^1K^1O^1_2Y^1_1A^1E^1_3G^1K^1Y^1B^1O^1$, etc.).

- c) La cantidad de fenogrupos identificados en cada uno de los Sistemas, especifica el mínimo número de aleles involucrados en el control efectuado por ese Sistema.
- d) Está establecido que los Sistemas Genéticos Sanguíneos, en general son polimórficos, algunos con extenso polimorfismo, como ocurre en el Sistema B bovino que cuenta más de 600 aleles conocidos.

El término "Grupo Sanguíneo" tuvo su origen en la clasificación de poblaciones humanas, como consecuencia de reacciones cruzadas de aglutinación de células rojas y sueros de individuos de esas poblaciones (Landsteiner, 1900, 1945).

Los primeros grupos reconocidos fueron A, B, O, y AB. Los individuos de igual grupo se los consideró del mismo "tipo sanguíneo". Posteriores experimentos revelaron un número creciente de antígenos celulares, lo que incrementó numéricamente la cantidad de tipos sanguíneos. Hallazgos comparables en otras especies, demostraron que el hombre no era "excepcional" en este respecto.

Los genotipos sanguíneos están totalmente controlados por genes que

representan a cada uno de los Sistemas. La multiplicidad de tipos son agrupados por sus reacciones serológicas y transmisión hereditaria Mendeliana. Los grupos serogenéticos también se heredan a la manera Mendeliana, pero su detección se realiza por técnicas bioquímicas.

Como se estableció anteriormente, los Sistemas son controlados por múltiples aleles en correspondencia a cada Sistema independiente (Sistema A-B-O, Sistema Rh, Sistema B Bovino, etc.), no obstante alguna excepción de linkage genético de ocurrencia entre Sistemas (Briles, 1968).

Los antígenos de superficie de las células rojas de vertebrados, representan un "impresionante" atavio de diferencias bioquímicas entre individuos y especies, de tal manera que en el Sistema B bovino existe la posibilidad actual de aproximadamente 45.000 combinaciones diploides de fenogrupos o formas alélicas B (Stormont, 1962), y el número de posibles tipos sanguíneos en Bovinos puede llegar al trillón considerando todos los Sistemas y todas las razas (Stormont, 1967), teniendo en cuenta la existencia de los 11 Sistemas antigénicos de células rojas, que exhiben polimorfismo. De esta manera, el genotipo sanguíneo total individual, es comparable a la impresión digital del humano.

MÉTODOS INMUNOGENÉTICOS

Los sueros normales han sido y son utilizados como fuente productora de determinados anticuerpos específicos, por ejemplo, para detectar los "factores antigénicos" A y B humanos, suero normal bovino como anti-J, etcétera.

No obstante ello, la mayor parte de los antígenos celulares deben ser detectados mediante antisueros específicos, preparados por procesos de "iso-inmunización" (*bovino-anti-bovino*), o por "héteroimmunización"

(conejo anti-bovino, conejo anti-*Macacus rhesus* para Rh, etc.).

En general, el antisuero elaborado por isoimmunización, encierra más de una especificidad (polivalente), por lo cual, para transformarlo en monovalente se lo "absorbe" con células rojas de genotipo conocido, liberándolo de las especificidades no-deseadas, con cuyo procedimiento queda convertido en "reactivo específico".

De acuerdo a la fuente productora de anticuerpos, los tests serológicos

tipos de tipificación sanguínea en inmunogenética, son los siguientes: por "aglutinación", "hemolíticos" y de "inhibición". A partir de aquí, se investigan las bases genéticas por

análisis de datos familiares (toro-familia), en Poblaciones Genéticas con aplicación del principio de Hardy-Weinberg en la distribución alélica, estudio de deriva génica en poblaciones determinadas, etc.

ALGUNOS CONCEPTOS HISTORICOS

En las postrimerías del Siglo XIX, SPILLICH, BORDET, LANDOIS, etc., observaron reactividades serológicas entre células rojas y distintos sueros que indujo al concepto de "especie-especificidad" sanguínea (Wiener, 1943). Sobre el comienzo de 1900,

LANDSTEINER informó sobre los grupos sanguíneos "ABO" humanos. Von DUNGERN y HIRSZFELD (1911), comprobaron peculiares reacciones celulares "asimétricas" en el antígeno A humano, instaurando el concepto de "sub-tipo" (Miller, 1976).

TIPO CELULAR	REACTIVO	
	anti-A ₁	anti-A ₂
A ₁	+ aglutinación	+ aglutinación
A ₂	- no-aglutinación	+ aglutinación

(De acuerdo a Miller, 1976).

LANDSTEINER y Van Der SCHEER (1924) demostraron las diferencias existentes entre el caballo, mula y burro mediante absorción de antisueros contra las células rojas de estos tipos de animales, descubriendo antígenos "especie-específicos", los cuales están presentes en todos los individuos de cada especie.

Como se dijo más arriba, IRWIN comenzó en 1930 la expansión de conocimientos sobre grupos sanguíneos, tomando el nombre de INMUNOGENETICA a esta rama de investigación genética. IRWIN y COLE (1936) separaron antígenos "especie-específicos" de palomas, por "back-cross" de híbridos "inter-especies". Mediante técnicas más refinadas, MILLER y BRYAN (1953) demostraron que los antígenos "especie-específicos" usualmente presentaban relaciones conexas en las especies contras-

tantes, conocimiento posibilitado por el estudio que realizaron sobre el momento de aparición de los antígenos "especie-específica" de Columba guinea en los embriones de híbridos por back-cross, efectuando también la diferenciación serológica de homocigotes y heterocigotes en back-cross de individuos fruto de cruzamiento de especies Columbidae (Miller, 1953; Miller, 1958; Miller and Bryan, 1953; Irwin and Miller, 1961).

STORMONT et al. (1951) mostraron que las diferencias individuales en los antígenos de células rojas de bovinos "encajaban" en "Sistemas genéticos", a menudo compuestos de agrupamientos de factores heredados en "bloque" (fenogrupos o Haplotipos). Un expresivo ejemplo es el fenogrupa BGK₂Y₁A'B'E₃G'K'O'Y' del Sistema B, con una frecuencia de 27 por ciento en ganado Jersey.

Los fenogrupos han sido descubiertos en cada especie estudiada. BRILES et al. (1959) lo hizo en la gallina doméstica, RASMUSEN (1965) en cerdos, RIDGWAY (1966) en salmón y trucha. De manera similar, los fenogrupos han sido encontrados en los sistemas sanguíneos humanos (Wiener, 1954). BRYAN e IRWIN (1961), realizaron absorciones cruzadas de reactivos específicos con células rojas de 18 especies relacionadas, demostrando que los antígenos C "especie-específicos" de Columba guinea se integran con no menos de 15 componentes antigénicos, los que re-

velaron combinaciones particulares de especificidades antigénicas (fenogrupos).

Un sistema inmunogenético "especie-específico" puede exhibir diferencias individuales, por ejemplo, en búfalo y bovino. STORMONT et al. (1951), comprobaron que X_1 (incluye los subtipos X_2 y X_3), el cual exhibe diferencias individuales en bovino, tiene ocurrencia en todos los búfalos testados. No obstante ello, el búfalo puede poseer uno, dos o tres fenogrupos (por combinaciones diploides), C_2WX_1 , WX_1 , o X_1 (Miller, 1958).

HERENCIA DE LOS FACTORES ANTIGENICOS SANGUINEOS

La regla predominante establece que un antígeno celular, se expresa como dominante Mendeliano a su ausencia, codominante con otros antígenos alélicos y no hipostático.

Aún cuando esta afirmación es válida, en ovinos el Tipo O es recesivo al R (Stormont, 1951). Las interacciones no son frecuentes, pero se las ha observado entre los sistemas Lewis (secretor) y ABO (Walkins, 1966). RENDEL et al. (1954) observaron control epistático del gene "ii" sobre el locus R-O en ovinos. LEVINE et al. (1955), descubrieron la epistasis de "xx" e "yy" sobre A y B humanos, descubrimiento también debido a WIENER et al. (1957).

Especificidades de interacción alélica son de ocurrencia en grupos sanguíneos en algunas especies híbridas de palomas (Irwin, 1932), en los cuales el heterocigote demuestra especificidades serológicas que sobrepasan los tipos antigénicos homocigóticos (Bryan and Miller, 1953), induciendo que estas "sustancias híbridas" pueden tener alguna relación con el vigor híbrido (Miller, 1976). Algunas especificidades de interacciones no-alélicas se "fijan" como caracteres de especies, habiéndose demostrado que los productos de interacción alélica son registrados para ciertas diferencias individuales en conejos (Palm and Irwin, 1962; Miller and Weber, 1969; Cohen, 1962; Miller, 1976).

ONTOGENIA

El tiempo de desarrollo de los factores y sistemas sanguíneos varía desde el primer estado embrionario a etapas distintas de incubación o posteriormente al nacimiento (Briles et al., 1948; Miller, 1953). OWEN (1962), comprobó que en la rata los antígenos C y E eritrocitarios, aparecen sobre el décimo día de gesta-

ción, pero en antígeno A se expresa a los 32 días posteriores al nacimiento. El antígeno celular P_1 es más potente en el primer estado fetal humano (Ikin et al., 1961).

TOIVANEN y HIRVONEN (1969), describieron el desarrollo ontológico de diversos antígenos de células rojas en humanos, algunos de los cua-

Ellos mostraron la misma frecuencia y potencia a las nueve semanas de gestación que en el estado adulto (antígeno k). Otros antígenos (f, Au^a y Eba) aparecen con el nacimiento.

Un aspecto de interés es que "no todos los factores adultos" dentro del mismo fenogruppo, se expresan simul-

táneamente en la ONTOGENIA (Miller and Hubbert, 1975; Shaw and Stone, 1962). Se considera que tales diferencias de desarrollo, presumiblemente están en correspondencia a su función (Hubbert and Miller, 1974; Miller, 1976).

INMUNOQUIMICA Y BIOSINTESIS

Actualmente se estudian los detalles de la naturaleza bioquímica de los grupos sanguíneos (Sharon, 1974; Watkins, 1966). Diversos grupos sacáridos terminales y subterminales conectan con un sustrato aminoácido, conformando una glucoproteína. El ácido siálico interviene como componente de los antígenos M-N y Rh humanas, como así también del Sistema F-V bovino (Hines et al., 1972).

Presumiblemente, en la traducción genética, el RNA mensajero permite

el "acordonamiento" de aminoácidos en los poli-ribosomas, de tal manera que la estructura antigénica producida en el retículo endoplásmico puede tener carbohidratos agregados, provenientes por acción de transferasas del aparato de Golgi (Miller, 1976). Ello significa la existencia de alguna entidad de transporte o de acción sobre la membrana lipídica (Jamieson y Palade, 1967; Morré et al., 1971; Quinteros y Miller, 1968).

RESULTANTES FISIOLÓGICAS

Existen correlaciones fisiológicas en el Sistema ABO humano, asociadas a rasgos de importancia médica (Allison, 1964). Se presume que la úlcera duodenal es 40% más frecuente en el tipo O que en otros grupos. Los individuos con tipo A presentan mayor susceptibilidad al carcinoma de estómago (Aird et al., 1954). BARNERJES y SABA (1968), llegaron a la conclusión que los Chinos de tipo O son más resistentes a la tuberculosis pulmonar, en relación a otros grupos.

Actualmente se conocen muchas otras asociaciones, pero en su mayoría descubiertas solamente por métodos estadísticos, sobre muestreos de poblaciones numerosas (miles de individuos en cada población), con lo que no concuerda gran número de biólogos, quienes exigen rigurosa asociación comprobada fehacientemente y no deducida (Miller, 1976).

Otra consecuencia fisiológica involucra la incompatibilidad materno-fetal conocida como enfermedad hemolítica de Rh. No obstante ello, el Sistema ABO puede ser más importante en cuanto a incompatibilidad, aun cuando menos dramático. De esta manera MATSUNGA e ITOH (1958) confirmaron que la incompatibilidad materno-fetal ABO constituye la mayor causa de muerte fetal, presumiéndose que la pérdida muy temprana de cigotes incompatibles es de aproximadamente el 2% del total de concepciones (Chung and Morton, 1961).

LEVINE (1958) descubrió que en incompatibilidades simultáneas en los Sistemas Rh y ABO, está excluida la ocurrencia de enfermedad hemolítica Rh, presumiblemente en base a pérdida embrionaria temprana. No obstante la presencia de tales presiones selectivas, las frecuencias de O,

A, B y AB en las poblaciones conforman el equilibrio de HARDY-WEINBERG, implicando, en consecuencia,

adicionales selecciones oposicionales no diagnosticadas (Miller, 1976).

VENTAJA HETEROCIGOTICA

La ventaja heterocigótica (heterosis) ha sido postulada para explicar la sustentación de la gran variedad de grupos sanguíneos, como así también, de otros polimorfismos. De acuerdo a BRUES (1963), todos los heterocigotes en el Sistema ABO, demuestran alguna ventaja selectiva sobre los homocigotes. Otros ejemplos han sido informados en bovinos (Plum, 1959), en gallina doméstica (Shultz and Briles, 1953).

Hay dos hipótesis acerca de la ventaja heterocigótica, ellas son:

- a) Acción alélica independiente, vale decir, que el producto de cada alele es adaptable concurrentemente o en tiempos diferentes.

- b) Los efectos de interacción alélica en heterocigosis, son cuantitativa o cualitativamente diferentes a lo que ocurre en homocigosis. En este modelo se incluye el concepto de "sustancias híbridas".

PALM (1970), encontró sobrevivencia diferencial en favor de ratas heterocigóticas, y posteriormente (Palm, 1974 observó que la "incompatibilidad" en antígenos del "locus-B" favorece los procesos reproductivos, lo que fue confirmado por BEER et al. (1975) en lauchas y ratas. Contrariamente, BRILES y ALLEN (1961), informaron que los dos tipos homocigóticos en pollos, diferían con respecto al tiempo de mortalidad durante el desarrollo.

INSTANCIA MOLECULAR

Los parásitos y bacterias pueden poseer antígenos tan similares a los de algunos huéspedes, que las posibilidades de protección inmunológica contra tales agentes están notablemente reducidas. Por ejemplo, *Ascaris lumbricoides*, *Necator Americanus*, *Tenia solium* y *Schistosoma mansoni*, tienen iguales polisacáridos a los de A y B humanos, demostrado por tests de inhibición serológica.

Salmonella Typhimurium posee antígenos semejantes a los de la laucha. *Escherichia coli* O₈₆ tiene actividad que se asemeja al B humano (Springer et al., 1953).

Aproximadamente el 50% de las especies bacterianas "gram negativas" demuestran alguna actividad A, B o H (= O). La sustancia del grupo sanguíneo humano P₁, ha sido detec-

tado en alto porcentaje en Enterobacteriaceas (Roland, 1973).

Las poblaciones de especies huéspedes encierran un amplio rango de tipos alternativos de antígenos celulares, de tal suerte que se reduce la probabilidad de que cualquier parásito en particular aparezca su estructura antigénica con la del individuo huésped. De esta manera, la mayor parte de los integrantes de la especie huésped puede crear inmunidad o resistencia suficiente, como defensa vital.

Teniendo en cuenta la gran cantidad de especies parasíticas actuantes, para "escapar" a los efectos de parásitos o bacterias más frecuentes, se hace necesaria la respuesta mediante una "gran variación polimórfica alternativa" en los antígenos de las

células del huésped. Esto significa que la variación alternativa existe dentro de un sistema inmunogenético (alelismo).

Uno de los "sistemas complejos", con varios centenares de formas alélicas comprendidas en el locus o Sistema B en bovino, contiene suficiente variación para proveer protección y

continuación de la especie (Miller, 1976).

La evolución de los sistemas genéticamente independientes es oscura, en relación a huésped y parásito, pero ya ha sido postulada una "oscilación" de selección de estructura antigénica "parásito - huésped" (Damián, 1964).

FUNCION DE LA MEMBRANA ANTIGENETICA

El rol funcional de los antígenos como estructuras en o sobre la membrana celular, constituye el interrogante central, puesto que, de acuerdo a SUNDQVIST (1972) los antígenos pueden movilizarse, de tal manera que podría producirse un efecto primario funcional buscado por los antígenos de membrana.

CHUBA (1971), sugirió que la mitad de los heterosacáridos específicos funcionan como estructuras complementarias, que representan a un sistema de codificación, para macromoléculas "transportadoras - receptoras", en el real rol fisiológico de los grupos sanguíneos.

NEMMO y HALL (1971), sugirieron que el mecanismo de translación depende de la diferenciación de los antígenos de membrana. Por otra parte, STEIN (1972) propuso que una proteína "ubicada" en la membrana celular, con diferentes afinidades por el sustrato, funciona en el traslado de carbohidratos por acción de los "sitios" transportadores de superficie.

RENDEL et al. (1964), expone un excelente ejemplo de antígenos conectados con "función". Demostró que en ovinos las células rojas Tipo O ayudaban o "mediaban" en la producción y liberación de la fosfatasa alcalina B, con la alternativa que las células rojas Tipo R siempre liberaban fosfatasa alcalina A, la cual ha sido definida como una forma molecular más veloz que el tipo B, por electroforesis en gel de almidón hidrolizado.

Otro efecto sorpresivo de asociación (100%) fue observado entre el "bombeo" sodio-potasio correlacionado a los tipos sanguíneos L-M de ovinos (Brewer et al., 1970). Pasado el estado fetal inicial de "alta tasa potásica", algunos ovinos exhiben células rojas transportadoras de gran dosaje de potasio (con actuación de un gene recesivo), pero ovinos de genotipo dominante, transportan escaso potasio en sus glóbulos rojos. El tipo sanguíneo L está siempre asociado con "bajo potasio" y su alternativa genética Tipo M, se asocia con alto potasio, habiéndose demostrado mediante reacciones de "anti-L" con "células L" de bajo potasio, que estas células son convertidas a K-transportadoras de dosis alta. De este modo, la estructura antigénica "afecta" el transporte metabólico celular (Miller, 1976).

Igualmente, la función depende de algunas estructuras que atraen nutrientes al interior celular o para excretar productos a su exterior. Coincidentemente, algunas de esas estructuras son también antigénicas. Las Glucoproteínas son de ocurrencia en las membranas celulares y diferenciables serológicamente. Esto significa que la función primaria de los antígenos de membrana, podría ser de transporte e interacción celular, cuyas funciones dependen de una suerte de código para reconocimiento estructural. De esta manera, los antígenos celulares servirían a la especificidad de los requerimientos del código (Hubbert and Miller, 1974).

Probablemente, las funciones de transporte están aun más relacionadas que lo que se conoce actualmente, donde estarían involucrados los "súper-genes" (Ford, 1964).

De acuerdo con MILLER (1976), el polimorfismo puede resultar de cambios ocurridos en locus génicos independientes que afectan el carácter, o bien de dos o más formas alélicas, ya sean "homoaleles" tales como las Hemoglobinas S y C de humanos que obedecen a modificaciones ocurridas en la posición del mismo codon, o bien a heteroaleles tales como la hemoglobina S (o C) comparada con G y O Arabia, que son la expresión de cambios ocurridos en diferentes codones codificados por determinado cistrón o "gene funcional".

Los "grupos sanguíneos" y "grupos serogenéticos" son ejemplos CLASICOS DE POLIMORFISMOS, desconociéndose todavía la razón esencial de existencia.

Algunas formas alélicas podrían ser "isoaleles" (neutrales), vale decir, que no se aparearían a la función primaria, pero también podrían actuar como "homoaleles" o "heteroaleles" para efectos secundarios "no-neutrales" (pleiotropismo). Esta explicación "multifuncional" parece ser la actitud correcta.

Básicamente, los antígenos de membrana pueden servir como códigos de reconocimiento en transporte celular y en interacción "célula-célula". Probablemente, cada tipo de código está controlado por un sistema genético diferente, en cambio, la variedad mayor es controlada por aleles múltiples. La variedad puede tener consecuencias innatas diferentes en enfermedades y reacciones fisiológicas superficiales con ventajas heterocigóticas en interacciones complejas, en correspondencia a distintas presiones selectivas.

GRUPOS SEROGENETICOS

Está demostrado que los caracteres genéticos sanguíneos "polimórficos" resultan fehacientemente útiles para investigaciones de evolución, como también en relaciones y estructura de razas. Algunos de los "sistemas" son particularmente valiosos cuando no existen datos en pedigrées familiares, por cuanto los "genotipos" pueden ser "directamente determinados" (Braend and Khanna, 1968).

Por otra parte, la importancia de la variación genética en las proteínas del suero no está absolutamente restringida a la genética, evolución y relaciones de poblaciones, sino que induce a una mayor comprensión de las diferencias básicas existentes en los individuos, dentro y entre las especies, por ejemplo, funciones fisiológicas y resistencia a las enfermedades (Braend and Efremov, 1965).

TRANSFERRINAS

Las primeras comunicaciones sobre polimorfismo de Transferrinas en bovinos, detectados por electroforesis sobre el gel de almidón hidrolizado, fueron realizados por SMITHIES e HICKMAN (1958) y ASHTON (1958), quienes describieron tres aleles en razas europeas, Tf^a, Tf^d, Tf^e. MAKARECHIAN y HOWELL (1966), comprobaron que todas las bandas visualizadas en la región de transferrinas eran transportadoras de hierro, certificado por autorradiografía.

Investigaciones realizadas en distintas especies animales y hombre, sobre proteínas transportadoras de hierro, han demostrado que las mismas son heterogéneas y donde el "ácido siálico" es el máximo responsable de la heterogeneidad, la cual,

Investigaciones realizadas en distintas especies animales y hombre, sobre proteínas transportadoras de hierro, han demostrado que las mismas son heterogéneas y donde el "ácido siálico" es el máximo responsable de la heterogeneidad, la cual,

en dependencia del número residual por molécula proteica, generalmente produce dos o tres bandas (Williams, 1964; Baker et al., 1968; Stratil, 1970).

Aun cuando el problema de subunidades en transferrinas de bovino no se ha estudiado adecuadamente, los resultados preliminares indican que las transferrinas de esta especie están representadas por una "única" cadena polipeptídica (Stratil and Spooner, 1971).

Minuciosas investigaciones realizadas sobre transferrinas anormales (Spooner and Baxter, 1969), y transferrinas fetales (Spooner et al., 1970), sugieren que al menos "tres locus" diferentes controlan la biosíntesis de la transferrina en bovino.

En primer término, se considera la existencia de un locus responsable para la síntesis de la cadena polipeptídica (Tf_p), de manera que las variantes genéticas más comunes controladas por este locus son Tf^A , Tf^{D_1} , Tf^{D_2} y Tf^E . Parece ser que la naturaleza diferencial existente entre las variantes individuales está basada en las sustituciones de un "único" aminoácido y que estas variantes son "secuencias aloméricas primarias" comparables a las variantes genéticas de las hemoglobinas y transferrinas humanas, extensivamente estudiadas (Stratil and Spooner, 1971).

La herencia codominante de estas variantes ha sido demostrada por ASHTON (1958), SMITHIES e HICKMAN (1958), KRISTJANSSON e HICKMAN (1965), etc.

STRATIL y SPOONER (1971), diferencian un posible "segundo locus" que controla el ordenamiento del ácido siálico en la cadena polipeptídica (Tf_{SA}). Estos autores sostienen que la mayoría de las transferrinas anormales poseen dos "residuos" de ácido siálico, pero advierten que "tres y cuatro residuos" son comparables en intensidad con la transferrina normal de "cuatro y cinco residuos". SPOONER y BAXTER (1969) evidenciaron que este ordenamiento de ácido siálico, probablemente lo

controla un locus separado del locus responsable de la síntesis de la cadena polipeptídica o locus Tf_p . Por otra parte, inducen que la distribución normal de ácido siálico (O-5) está controlada por un gene dominante, Tf_{SA}^S , y el tipo anormal (O-4) por un gene recesivo Tf_{SA}^s (Spooner and Baxter, 1969).

También STRATIL y SPOONER (1971) postulan un "tercer locus" que controla la formación de "bandas b", en un "par único" de bandas (Tf_b), considerando que debe existir una "determinante genética" particular para su control, por cuanto las "bandas b" no se manifiestan en los primeros estadios de la vida fetal (Spooner et al., 1970).

De acuerdo a ASHTON et al. (1967), en transferrina se conocen nueve o diez aleles codominantes correspondientes a un solo locus. Algunos de estos aleles son característicos de razas bovinas, por ejemplo, Tf^B y Tf^F en Cebú, aun cuando no en Jersey, Hereford o Shorthorn, pero otros aleles tales como Tf^A , Tf^{D_1} , Tf^{D_2} y Tf^E están ampliamente difundidos (Quinteros and Miller, 1968).

En bovinos, los fenotipos de transferrinas de mayor diferenciación y sus combinaciones son: A, AD_1 , AD_2 , AE, D_1 , D_1D_2 , D_2 , D_1E , D_2E y E. Cada tipo homocigota, en gel de almidón hidrolizado, migra a la manera de "cuatro proteínas diferentes" (Ashton, 1959; Quinteros and Miller, 1968). Los heterocigotes exhiben combinaciones de cuatro tipos de bandas, con distintas posiciones en la placa gelificada.

Los autores sugieren que la síntesis y expresión de las transferrinas en bovinos están controladas por ocho aleles, conformando la serie alélica Tf^{A1} , Tf^{A2} , Tf^B , Tf^{D_1} , Tf^{D_2} , Tf^E y Tf^G . Los ocho aleles conocidos se comportan como "codominantes", vale decir, que todas las combinaciones genotípicas posibles pueden ser evidenciadas mediante electroforesis, por cuanto, normalmente, siempre se expresan. No obstante, se han descrito casos de transferrinas con ex-

presión anormal, observadas en bovinos Hereford, donde las dos bandas de proteínas de mayor velocidad, aparentemente demuestran la misma movilidad correspondientes a las dos bandas lentas de ese mismo alele de transferrina en que aparece el carácter (Tfa₂, Tfd₁ y Tfd²), cuya aparición se explicaría por la presencia de un *gene epistático recesivo*, que se supone afecta el transporte de ácido siálico a las bandas proteicas normalmente más veloces (Spooner and Baxter, 1969).

Se ha demostrado que en la mayoría de las razas bovinas, hay neta predominancia de frecuencias génicas correspondientes a Tf^{A2}, TfD¹ y TfD², no ocurriendo lo mismo con Tf^E, cuya frecuencia es muy baja en las razas europeas, en las que tampoco son frecuentes Tf^{A1}, Tf^G, Tf^B y Tf^F, sosteniéndose hasta muy recientemente que las dos últimas estaban confinadas a las razas Cebú.

La escasa frecuencia del alele Tf^E observada en las razas europeas, contrariamente a su alta frecuencia en el Cebú, indujo a la sugerencia formulada por ASHTON (1958), de que el fenómeno podría estar asociado con mayor tolerancia a determinadas condiciones ecológicas.

En equinos fueron descubiertos, en gel de almidón hidrolizado, previa marcación con Fe⁵⁹, seis aleles codominantes (Braend and Stormont, 1964), denominados Tfd, Tff^F, Tff^H, Tff^M, Tff^O y Tff^R. Cada alele es responsable de dos bandas, una de ellas relativamente densa seguida de una banda tenue, habiéndose detectado 16

diferentes fenotipos, lo que indica marcado polimorfismo.

En peces de la Familia Siluridae (Ictalurus melas), utilizando gel de almidón hidrolizado, se descubrió evidente polimorfismo en transferrinas del suero previamente marcado con Fe⁵⁹ (Fine et al., 1970). Este polimorfismo está basado en la existencia de 4 tipos de transferrinas que demuestran distinta velocidad electroforética. Los tipos detectados A, B, C y D se corresponden con los aleles de un solo locus, con observación de 7 fenotipos diferentes en un muestreo de 140 individuos provenientes de dos lagos ubicados en Sologne, Francia.

FINE et al. (1964a) descubrió la existencia de polimorfismo en el suero de la anguila (*Anguilla anguilla*) estableciendo que la característica de esta proteína transportadora de hierro es la misma para vertebrados en general y peces (Fine et al., 1964b).

El estudio de las transferrinas en la anguila, basado en la distribución de diferentes fenotipos, facilitó la "diferenciación" de dos especies, las que habían sido consideradas como una sola (Fine et al., 1967; Drilhon and Fine, 1968). También se observaron diferencias en la distribución de fenogrupos de transferrinas, de acuerdo con el área donde fueron capturados los especímenes (Drilhon et al., 1966, 1967, 1968), FINE et al. (1970), consideran que el objetivo fundamental de la primera etapa experimental es tipificar cada tipo de transferrinas y comparar su diferencia de expresión estructural.

ALBUMINAS Y HEMOGLOBINAS

En los últimos años, los autores han descubierto polimorfismos en Albúminas y Hemoglobina, controladas por locus (loci) diferentes en las distintas especies estudiadas, con presentación de codominancia. Su manera de herencia es igual a la de transferrinas. La detección de estos

grupos se hace por electroforesis sobre gel de almidón hidrolizado.

Albúminas

BRAEND y EFREMOV (1965), comunicaron el hallazgo de tres fenotipos de albúmina sérica en bovinos

del Sur de Europa, cuya distribución fue explicada por la existencia de dos alelos codominantes, denominados Alb^F y Alb^S (F=rápida y S=lenta).

En un estudio comparativo diferencial de plasma bovino con otras especies efectuado en Davis, California, al investigar el posible polimorfismo en proteínas plasmáticas de Pavos (*Melleagris gallopavo* y *Melleagris ocellata*), se descubrió diferencias de migración electroforética en la región de albúminas, con expresión de tres fenotipos que fueron denominados A, B y AB, proponiéndose que dichos fenotipos son controlados por un par de "alelos autosomales codominantes" Alb^A y Alb^B (Quinteros, Stevens, Stormont and Asmundson, 1964).

ASHTON y LAMPKIN (1965), describieron polimorfismos de Albúminas en suero de Bovinos Africanos, con hallazgo de cinco fenotipos, por ocurrencia de tres alelos que denominaron Alb^A , Alb^B y Alb^C . En Bovinos criollos y Longhorn Americano se han identificado los genogrupos F y FS (Quinteros, 1976).

Hemoglobinas

SCHROEDER et al. (1967), describieron variantes en la parte proteica de la estructura primaria de la Hb^A y Hb^B .

La cadena "alfa" tiene 141 aminoácidos residuales, y 145 la cadena "beta". Las moléculas de cadenas "alfa" de Hb^A y Hb^B son idénticas, pero la cadena "beta" de Hb^B difiere de Hb^A en tres lugares (posiciones 15, 18 y 119), que en Hb^B son Serina, Histidina y Asparagina, respectivamente (Braend, 1971).

Se presume que cada cadena polipeptídica está gobernada por un locus, habiendo acuerdo que la variación ocurrida en Hb^A y Hb^B se controla por el locus para la cadena "beta".

La variación correspondiente a las moléculas de Hb^C (Africa) y Hb^D , probablemente también ocurre a nivel del locus para la cadena "beta", aun cuando la secuencia completa de aminoácidos de estas dos moléculas de hemoglobina, todavía no se la conoce totalmente (Efremov and Braend, 1965b).

EFREMOV y BRAEND (1965a) y BRAEND et al. (1965), informaron sobre el descubrimiento de una variante a la que denominaron Hb^D , cuya migración electroforética es ligeramente más lenta que la Hb^A . BRAEND (1971), descubrió un nuevo tipo de hemoglobina que denominó Hb^G .

MILLER (1966) detectó en Longhorn Americano los fenotipos Hb^A , Hb^B y Hb^AB (Mendeliana, Quinteros, 1976).

OBSERVACIONES FINALES

En los últimos años se han descubierto gran número de factores de grupos sanguíneos, determinados genéticamente en distintas especies. Estos grupos pueden utilizarse en el estudio de diferentes problemas de herencia, reproducción, análisis de filogénesis y procesos evolucionarios. Se ha demostrado que los grupos sanguíneos sirven para establecer semejanzas y diferencias entre poblaciones independientes (líneas y razas), como también en el análisis de

cambios que ocurren como consecuencia de los sistemas de reproducción y selección (Johansson y Rendel, 1972).

Algunas sustancias de la sangre, para las que se han establecido diferencias genéticas, ejercen funciones fisiológicas fundamentales en el individuo. Los estudios continuados de los efectos de estas diferencias cualitativas, probablemente puedan contribuir sustancialmente a la explicación de causas de variación en

muchas características cuantitativas (Johansson y Rendel, 1972).

Los grupos sanguíneos incrementarán su ya ganada importancia en los Centros Científicos de avanzada, en relación a diferentes aspectos de investigación vinculados a transfusiones, incompatibilidades materno-

fetal, trasplante de tejidos, cáncer (reversión a los antígenos embrionarios), medicina forense, diagnóstico de monocigosis en mellizos, freemartinismo en bovinos, estudios antropológicos, contribución en la ubicación sistemática de las especies, evolución y muchos aspectos teóricos de base inmunogenética.

BIBLIOGRAFIA

- AIRD, I., BENTALL, H. H., MEHIGAN, J. A. and ROBERTS, J. A. F. 1954. — The Blood groups in relation to peptic ulceration and carcinoma of colon, rectum, breast and bronchus. *Br. Med. j.*, 4883:315.
- ALLISON, A. C. 1964. — Polymorphism and natural selection in human populations. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Bio.*, 29:137.
- ASHTON, G. C. 1957. — Serum protein differences in cattle by starch gel electrophoresis. *Nature*, 180:197.
- ASHTON, G. C. 1958. — Genetics of beta-globulin polymorphism in British cattle. *Nature*, 182:370.
- ASHTON, G. C. 1959. — Beta-globulin alleles in Zebu cattle. *Nature*, 124:1135.
- ASHTON, G. C. 1965. — Cattle serum transferrins: a balanced polymorphism. *Genetics*, 5:983.
- ASHTON, G. C. and LAMPQUIN, G. H. 1965. — Serum albumin transferrin polymorphism in East African Cattle. *Nature*, 205:209.
- ASHTON, G. C., GILMOUR, D. G., KIDDY, C. A. and KRISTJANSSON, F. K. 1967. — Proposals on nomenclature of protein polymorphism in farm livestock. *Genetics* 56:353.
- BAKER, E., SHAW, D. C. and MORGAN, E. H. 1968. — Isolation and characterization of rabbit serum and milk transferrins. Evidence for difference in sialic acid content only. *Biochemistry*, 7:1371.
- BANERJEE, B. and SAHA, N. 1968. — Incidence of ABO and Rh blood groups in pulmonary tuberculosis in different ethnic groups. *J. Med. Genet.* 5:306.
- BRAEND, M. 1959. — Blood groups of cattle in Norway. *Skand. Bladforlang.* :144.
- BRAEND, M. and STORMONT, C. 1964. — Studies on Hemoglobin and transferrin types of Horses. *Nord. Med.*, 16:31.
- BRAEND, M., EFREMOV, G. and RAASTAD, A. 1965. — Genetics of bovine Hemoglobin D. *Hereditas*: 255.
- BRAEND, M. and EFREMOV, G. 1965. - Polymorphism of cattle serum Albumin. *Nord. Vet. Med.*, 17:585.
- BRAEND, M. and KHANNA, D. 1968. — Hemoglobin and transferrin types of some west African Cattle. *Animal Production*, Vol. 10, Part 2:129.
- BRAEND, M. 1971. — Hemoglobin variants in cattle. *Animal Blood Groups and Biochemical Genetics* 2 (1971):15.
- BEER, A. E., BILLINGHAM, R. E. and SCOTT, J. R. 1975. — Immunogenetic aspects of implantation, placentation and feto-placental growth rates. *Biol. Reprod.* 12:176.
- BREWER, G. J., COAN, C. E., EATON, J. W., SHREFFLER, D. C., SING, B. A., RASMUSEN, B. A. and BECK, C. C. 1970. — Blood groups and sodium potassium stimulated ATPase. *Academic Press*, New York.
- BRILES, W. E., MCGIBBON, W. H. and IRWIN, M. R. 1948. — Studies of time of development of cellular antigens in the chicken. *Genetics* 33:97 (Abstr.).

- BREES, C. O., MCGIBBON, W. H. and IRWIN, M. R. 1959. — Additional alleles affecting red blood cell antigens in the chicken. *Genetics* 44: 355.
- BREES, C. O. 1968. — New evidence for close linkage between the A and E blood group loci in the chicken. *Genetics* 60:164.
- BREES, W. E. and ALLEN, C. P. 1961. — The B blood group system of chicken II: The effects of genotype on livability and egg production in seven commercial inbred lines. *Genetics* 46:1273.
- BREES, A. M. 1963. — Stochastic tests of selection in the ABO groups. *Am. J. Phys. Antropol.* 21:287.
- BRYAN, C. R. and MILLER, W. J. 1953. — Interaction between alleles affecting cellular antigens following a species cross in Columbidae. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 39:412.
- BRYAN, C. R. and IRWIN, M. R. 1961. The relationship of cellular antigen C of Columba Guineato antigenic characters in other species of Columbidae. *Genetics*, 46:323.
- CHUBA, J. V. 1971. — Physiological "ecology" of blood groups. *Exp. Med. Surg.* 29:4.
- CHUNG, C. S. and MORTON, N. E. 1961. — Selection at the ABO locus. *Am. J. Hum. Genet.* 13:9.
- COHEN, C. 1962. — Blood groups in rabbits. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 97: art. 1.
- DAMIAN, R. T. 1964. — Molecular mimicry: antigen sharing by parasite and host and its consequences. *Am. Nat.* 98:129.
- DRILHON, A., FINE, J. M., BOFFA, G. A., AMOUCHE, P. and DROUET, J. 1966. — Les groupes de transferrines chez l'anguille. Différences phénotypiques entre les anguilles de l'Atlantique et les anguilles méditerranéennes. *C. r. Acad. Sci. (Paris)* 262: 1315.
- DRILHON, A., FINE, J. M., AMOUCHE, P. and BOFFA, G. A. 1967. — Les groupes de transferrines chez Anguilla anguilla. Etude de deux populations méditerranéennes d'origine géographique différente. *C. R. Acad. Sci. (Paris)*, 265:1096.
- DRILHON, A. and FINE, J. M. 1968. — Importance de l'étude des transferrines sériques dans l'étude de la différenciation des espèces. Résultats acquis dans la genre Anguilla (Bale) 555.
- EFREMOV, G. and BRAEND, M. 1965 a. — A new hemoglobin in cattle. *Acta Vet. Scand.*, 6:109.
- EFREMOV, G. and BRAEND, M. 1965 b. — Differences in cattle globins. *Biochem. J.* 97:867.
- FINE, J. M., DRILHON, A., MARNEUX, M., MAZEAUD, F. and AMOUCHE, P. 1970. — Polymorphism of transferrins in *Ictalurus melas*. *Anim. Blood Groups and Biochem. Genetics.* 1:235.
- FINE, J. M., DRILHON, A., AMOUCHE, P. and BOFFA, G. A. 1964 a. — Existence de groupes sériques chez *Anguilla vulgaris*. Mise en évidence par électrophorese et autoradiographie de plusieurs types de transferrines. *C. r. Acad. Sci. (Paris)*, 265:1096.
- FINE, J. M., DRILHON, A., BOFFA, G. A. and AMOUCHE, P. 1964 b. — Les types de transferrines chez certains poissons migrateurs. *Protides biol. fluids*: 165.
- FINE, J. M., DRILHON, A., RIDGWAY, G., AMOUCHE, P. and BOFFA, G. A. 1967. — Les groupes de transferrines dans le genre Anguilla. Différences dans les fréquences phénotypiques de transferrines chez *Anguilla anguilla* et *Anguilla rostrata*. *C. r. Acad. Sci. (Paris)* 265:58.
- FORD, E. B. 1964. — *Ecological Genetics*. Methuen, London.
- FORD, E. B. 1965. — *Genetic Polymorphism*. MIT Press, Cambridge, Mass.
- HINES, H. C., SALFNER, B., UHLENBRUCK, G. and SCHMID, D. O. 1972. — Bovine erythrocyte membrane composition: association with the F-V and other glycoprotein systems. *Vox Sang.* 22:488.
- HUBBERT, W. T. and MILLER, W. J. 1974. — Immunogenetic ontogeny of cellular membrana function: a review. *J. Cell. Physiol.* 84:429.

- IKIN, E., KAY, H. W. M., PLAYFAIR, J. H. L. and MOURANT, A. E. 1961. — P₁ antigen in the human fetus. *Nature*, 192:883.
- IRWIN, M. R. — 1932. — Dissimilarities between antigenic properties of red blood cells of dove hybrids and parents. *Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y.* 29:850.
- IRWIN, M. R. and COLE, L. J. 1936. — Immunogenetic studies of species and of species hybrids in doves, and the separation of *species specific* substances in the back-crosses. *J. Exp. Zool.*, 73:85.
- IRWIN, M. R. and MILLER, W. J. 1961. Interrelationships and evolutionary patterns of cellular antigens in Columbidae. *Evolution*, 15:30.
- JAMIESON, J. D. and PALADE, G. F. 1967. — Intracellular transport of secretory proteins in the pancreatic exocrine cell. I: Role of the peripheral elements of the Golgi complex. *J. Cell Biol.* 34:577 (I): 597 (II).
- JOHANSSON, I. and RENDEL, J. 1972. -- *Genética y mejora animal*. Ed. Acribia. España.
- KRISTJANSSON, F. K. and HICKMAN, C. G. 1965. — Subdivision of the allele Tf D for transferrins in Holstein and Ayrshire cattle. *Genetics* 52: 627.
- LANDSTEINER, K. 1900. — *Zentralbl. Bakteriol. Parasitenkd. Infektioskr. Hyg.* 27:357.
- LANDSTEINER, K. and VAN DER SCHEER, 1924. — Serological examination of a species hybrid. *J. Immunol.* 3: 213.
- LANDSTEINER, K. and LEVINE, P. 1928. — On the inheritance of agglutinogens in human blood demonstrable by immune agglutinins. *J. Exptl. Med.* 48:731.
- LANDSTEINER, K. 1945. — *The specificity of serological reaction*. Harvard University Press. Cambridge, Mass.
- LANDSTEINER, K. 1962. — *The Specificity of Serological Reactions*. Dover Publications, Inc. New York.
- LEVINE, P. 1958. — The influence of the ABO system on Rh hemolytic disease. *Hum. Biol.* 30:14.
- LEVINE, P., ROBINSON, E., CELANO, M., BRIGGS, O. and FALKINBURG, L. 1955. — Gene interaction resulting in suppression of blood group substance B. *Blood* 10:1100.
- MAKARECHIAN, M. and HOWELL, W. E. 1966. — Improved technique for separation and identification of bovine beta-globulins by starch gel electrophoresis. *Can. J. Biochem. Physiol.* 44:1089.
- MATSUNAGA, E. and ITOH, S. 1958. -- Blood groups and fertility in a Japanese population, with special reference to intra-uterine selection due to maternal-foetal incompatibility. *Ann. Human. Genet.* 22:111.
- MILLER, W. J. 1953. — The time of appearance of species-specific antigens of Columba guinea in the embryos of backcross hybrids. *Physiol. Zool.* 26:124.
- MILLER, W. J. 1958. — Subtypes in cattle blood typing. *X Int. Congr. Genet. Proc.*, 2:190 (Abstr.).
- MILLER, W. J. and BRYAN, C. R. 1953. — Serological differentiation of the homozygotes and heterozygotes in backcross birds following a species cross in Columbidae. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 39:407.
- MILLER, W. J. 1966. — Blood groups in Longhorn cattle. *Genetics.* 54, 2: 391.
- MILLER, W. J. and HUBBERT, W. T. 1975. — Adult isoantigen and lectin reactivity of bovine fetal red cells. *Biol. Neonate* 27:23.
- MILLER, W. J. and WEBER, J. L. 1969. — First case a nonallelic interaction product as a species-specific red cell antigen. *Genetics*, 62:619.
- MILLER, W. J. 1976. — Blood groups: Why do they exist? *Bio Science*, Vol. 26, N° 9:557.
- MORRE, D. J., MOLLENHAUER, H. and BRACKER, C. E. 1971. — Origin and continuity of Golgi apparatus. Springer-Verlag, Berlin.
- NIMMO, I. A. and HALL, J. G. 1971. — Differences in the permeability of

- bovine erythrocytes to fructose. *Biochem. J.*, 122:55.
- NEIMANN-SORENSEN, A. 1958. — Blood Groups of Cattle: 117. A/S Carl. Fr. Motensen. Copenhagen, Denmark.
- OWEN, R. D., STORMONT, C. and IRWIN, M. R. 1958. — Studies on blood groups in the American bison (buffalo). *Evolution*, 12:102.
- OWEN, R. D. 1962. — Earlier studies of blood groups in the rat. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 97:art. 1.
- PALM, J. and IRWIN, M. R. 1962. — Interaction of nonallelic genes on cellular antigens in species hybrids of Columbidae. *Genetics*. 47:1409.
- PALM, J. 1970. — Maternal-fetal interaction and histocompatibility antigen polymorphisms. *Transplant. Proc.*, 2:162.
- PALM, J. 1974. — Maternal-fetal histocompatibility in rats—an escape from adversity. *Cancer Res.* 34: 2061.
- PLUM, M. 1959. — Hetero blood types and breeding performance. *Science*, 129:781.
- QUINTEROS, I. R., STEVENS, R. W., STORMONT, C. and ASMUNDSON, V. S. 1964. — Albumin phenotypes in turkeys. *Genetics*, 50:579.
- QUINTEROS, I. R. and MILLER, W. J. 1968. — An alternative method in distinguishing cattle transferrin phenotypes. *Biochemical. Genetics*, 2:213.
- QUINTEROS, I. R. 1976. — Estudio racial comparativo de marcadores genéticos en Bovinos Criollos. *Mendeliana* 1(1976):9.
- RASMUSEN, B. A. 1960. — Blood groups in sheep. II. The B system. *Genetics* 45:1405.
- RASMUSEN, B. A., STORMONT, C. and SUZUKI, Y. 1960. — Blood groups in sheep. III. The A, C, D and M systems. *Genetics*, 45:1595.
- RASMUSEN, B. A. 1965. — $E^{aef}(E^6)$, a sixth allele at the E blood group locus in Yorkshire pigs. *Vox Sang.*, 10:242.
- RENDEL, J., NEIMANN-SORENSEN and IRWIN, M. R. 1954. — Evidence for epistatic action of genes for antigenic substances in sheep. *Genetics* 39:396.
- RENDEL, J. 1958 b. — Studies of cattle blood groups. IV. The frequency of blood group genes in Swedish cattle breeds, with special reference to breed structure. *Acta Agr. Scand.* 8:191.
- RENDEL, J., AALAND, O., FREEDLAND, R. A. and MOLLER, F. 1964. — The relationship between the alkaline phosphatase polymorphism and blood group O in sheep. *Genetics* 50:973.
- RIDGWAY, G. J. 1966. — A complex blood group system in salmon and trout. *Proc. of Tenth European conference on Blood Groups and Biochemical Polymorphism: 31.* Paris.
- ROLAND, F. 1973. — Presence of the human blood group substance P_1 in Gram negative bacilli. *Ann. Microbiol. (Paris)*, 124:375.
- SCHROEDER, W. A., SHELTON, J. R., SHELTON, J. B., ROBERSON, B. and BABIN, D. R. 1967. — A comparison of amino acid sequences in the Beta chains of adult bovine hemoglobins A and B. *Archs. Biochem. Biophys.*, 120:124.
- SHARON, N. 1974. — Glycoproteins. *Sci. Am.*, 230:78.
- SHAW, S. H. and STONE, W. H. 1962. — Time of appearance of antigenic factors on cattle erythrocytes. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 111:105.
- SHULTZ, F. T. and BRILES, W. E. 1953. — The adaptative value of blood group genes in chickens. *Genetics*, 38:34.
- SMITHIES, O. 1955. — Zone electrophoresis in starch gels. *Bioc. J.* Vol. 61:629.
- SMITHIES, O. and HICKMAN, C. G. 1953. — Inherited variations in the serum proteins of cattle. *Genetics*, 43:374.
- SPOONER, R. L. and BAXTER, G. 1969. — Anormal expression of normal transferrin alleles in cattle. *Biochemical Genetics*, 2:371.
- SPOONER, R. L., LAND, R. B., OLIVER, R. A. and STRATIL, A. 1970. — Foetal

- and neonatal transferrins in cattle. *Animal Blood Groups Biochem. Genetics*, 1:241.
- SPRINGER, G. P., HORTON, R. E. and FOBES, M. 1958. — Immunogenic origin of antihuman blood group agglutinins in germ free chicks. *Fed. Proc.*, 17:535.
- STEIN, W. D. 1972. — The mechanism of sugar transfer across erythrocyte membranes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 195:412.
- STORMONT, C. 1951. — An example of a recessive blood group in sheep. *Genetics.*, 36:577.
- STORMONT, C., OWEN, R. D. and IRWIN, M. R. 1951. — The B and C systems of bovine blood groups. *Genetics*, 36:186.
- STORMONT, C. 1952. — The F-V and Z systems of bovine blood groups. *Genetics*, 37:39.
- STORMONT, C. and SUZUKI, Y. 1958. — The distribution of Forssman blood factors in individuals of various Artiodactyl species. *J. Immunol.* 81: 276.
- STORMONT, C. and SUZUKI, Y. 1960. — On the "J" classification of rabbits and production of anti-J in "J-negative" rabbits. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 105:123.
- STORMONT, C., MILLER, W. J. and SUZUKI, Y. 1971 a. — Blood groups and the taxonomic status of American buffalo and domestic cattle. *Evolution*, 15:196.
- STORMONT, C. 1962. — Current status of blood groups in cattle. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 97:251.
- STORMONT, C. 1967. — Contributions of blood typing to dairy science progress. *J. Dairy Sci.* 50:253.
- STRATIL, A. 1970. — Studies on proteins of seminal fluid from vasa deferentia of cock, *Gallus gallus* L. *Intern. J. Biochem.* 1:728.
- STRATIL, A. and SPOONER, R. L. 1971. — Isolation and properties of individual components of cattle transferrin: The role of sialic acid. *Biochemical genetics*, 5:347.
- SUNDQVIST, K. G. 1972. — Redistribution of surface antigens: a general property of animal cells? *Nat. New Biol.* 239:147.
- SUZUKI, Y. and STORMONT, C. 1961. — The J system of goats. *Immunogenetics Letter*, 2:41.
- TOIVANEN, P. and HIRVONEN, T. 1969. — Fetal development of red cell antigens K, k, Lu^a, Fy^a, Vel and Xg^a. *Scand. J. Haematol.* 6:49.
- TOLLE, A. 1960. — Die Blutgruppen des Rindes: 196. Verlag M.-H. Schaper. Hanover, Germany.
- VON DUNGERN, R. V. and HIRSZFELD, L. 1911. — Ueber gruppenspezifische Strukturen des Blutes III. *Z. Immunitaetsforsch. Exp. Ther.* 8:526.
- WALSH, R. J. and MONTGOMERY, C. 1947. — A new human isoagglutinin subdividing the MN blood groups. *Nature*, 160:504.
- WATKINS, W. M. 1966. — Blood group substances. *Science*, 152:172.
- WIENER, A. S. 1943. — Blood groups and transfusion. Charles C. Thomas Springfield, III.
- WIENER, A. S. 1954. — An Rh-Hr syllabus. *Modern Medical Monographs*. Grune and Stratton, New York.
- WIENER, W., LEWIS, H. B. M., MOORES, P., SANGER, R. and RACE, R. R. 1957. — A gene, y, modifying the blood group antigen A. *Vox Sang.*, 2:25.
- WILLIAMS, J. 1962. — A comparison of conalbumin and transferrin in the domestic fowl. *Biochem. J.* 83:355.