

人 类 血 型

Human Blood Groups

(原书第二版)

主编 [英]杰夫·丹尼尔

主译 朱自严

科 学 出 版 社

北 京

图字:01-2005-5743 号

图书在版编目(CIP)数据

人类血型 / [英]杰夫·丹尼尔主编;朱自严主译. —北京:科学出版社, 2007

ISBN 978-7-03-018066-7

I. 人… II. ①杰…②朱… III. 血型 IV. R394

中国版本图书馆CIP数据核字(2006)第111639号

责任编辑:康 蕾 王 晖 / 责任校对:张 琪

责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

译自:Human Blood Groups, Second edition, Geoff Daniels

ISBN 0-632-056460

Copyright © 1995, 2002 by Blackwell Science Ltd.

This edition is published by arrangement with Blackwell Publishing Ltd, Oxford.

Translated by Science Press from the original English language version. Responsibility of the accuracy of the translation rests solely with Science Press and is not the responsibility of Blackwell Publishing Ltd.

北京市版权局著作权合同登记号#图字:01-2005-5743

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2007年1月第一版 开本:787×1092 1/16

2007年1月第一次印刷 印张:42

印数:1—2 000 字数:1 005 000

定价:128.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈科印〉)

序

我十分高兴能迎来这本关于人类血型方面的新书,尤其是它源于医学研究理事会的血型组。25 年来,该组致力于探索新的血型抗原和已知抗原中仍未揭示的不同问题,特别是人类遗传学方面的问题。这些年我和 Rob Race 也将《人类血型》这本书再版了。

1973 年, Race 博士退休后, Geoff Daniels 博士加入了该组,随后不久,该组迁至 Lister 研究所内,研究的领域也逐步扩大。

由于退休已 12 年,离开血型及相关领域已久,我惊喜地发现近几年来其发展是如此之快。血型基因座的数量已增加到了 23 个,而除了一个之外,其余的都在染色体上找到了它们的归宿。绝大多数相应抗原的生物化学背景也已弄清,部分高频率和低频率抗原也被归入各自应归类的血型系中。多年前所发现的一些易混淆的血清学关系如今也在分子层面上获得了证实和解释。

凭着毅力完成这本内容与参考文献皆很全面的书, Daniels 博士是值得庆贺并受到众多科学家感谢的。

Ruth Sanger

1994 年 12 月

中文版前言

十分高兴我的《人类血型》第二版一书,现已被译为世界上最流行的语言——中文。译者为此付出了巨大的努力。1999 年和 2000 年,我到上海作专题报告和到台湾参加亚太会议时,遇到许多对血型血清学的临床、分子感兴趣的人。因此,现在我十分高兴能通过这本书的中文译本与他们进行更广泛的交流与沟通。

免疫血液学的基本原理是通用的。因此,本书中的大多数资料与信息对中国人群就像对欧洲、美洲和非洲人群一样适用。然而,中国人群中的血型与其他人群也有不同之处,如:①RhD 阴性表型频率很低,同时在这些红细胞不被抗-D 凝集的中国人中有一部分还带有 DEL 抗原(见第五章);②GPMur (Mi. III) 表型的频率很高,同时伴有 Mur 抗原的表达(见第三章);③Diego 血型系统中的 Dia 抗原频率很高(见第十章)。

非常感谢朱自严教授和他的同事们将我的书译成中文。我希望将来能与中国的同仁更多地讨论免疫血液学与输血医学。

杰夫·丹尼尔

2006 年 1 月于英国布里斯托

前 言

与第一版一样,本书的宗旨是想描述人类血型抗原及其遗传、定义这些抗原的抗体、红细胞膜上携带这些抗原巨分子的结构和功能,以及编码这些抗原的基因和生物化学合成。另外,本书也提供有关血型的临床信息,特别是在输血医学中血型抗体的重要性。

《人类血型》第一版出版于 1995 年,这本是七年后的再版。在这七年中,血型领域又有了众多发现,因此第一版需重写。为了不使这本书显得太笨重,我尽量使第二版保持第一版的篇幅。在如此多的新素材中,我尽可能不漏掉任何重要的东西,尽管这很难。

在过去的七年中,人类血型领域的主要成就大部分在分子遗传学方面。除 Scianna、RAPH 和 P 外,所有血型系统的基因都已被克隆,而且大多数多态性的分子背景也已了解。本书中大部分章节现在都以生物化学和分子生物学作为开始,然后对血清学的多态性和各种变异体展开解释,并将二者结合起来描述其发生机制。最近发展较快的另一个领域是红细胞表面蛋白的生物学意义。因此,我在第二版中尽量突出血型抗原的生物学功能。

我要再次感谢在此书第一次出版时协助我的人们,特别感谢 Patrica Tippet、Carole Green 和 Joan Daniels。自第一版出版后,医学研究理事会血型组解散了,我便去了布里斯托输血研究所。我要感谢 David Anstee 在我着手再版时给予的支持。我仍以 Ruth Sanger 为我在第一版作的序为再版的序,并为此而感到自豪。不幸的是在第二版出版前几个星期,他离开了我们。

目 录

序

中文版前言

前言

第一章	引言、血型命名与功能	(1)
第二章	ABO、Hh 和 Lewis 系统	(8)
第三章	MNS 血型系统	(117)
第四章	P 血型	(208)
第五章	Rh 血型基因与蛋白	(232)
第六章	Lutheran 血型系统	(327)
第七章	Kell 和 Kx 血型系统	(352)
第八章	Duffy 血型系统	(388)
第九章	Kidd 血型系统	(409)
第十章	Diego 血型系统	(421)
第十一章	Yt 血型系统	(442)
第十二章	Xg 血型系统	(448)
第十三章	Scianna 血型系统	(465)
第十四章	Dombrock 血型系统	(471)
第十五章	Colton 血型系统	(479)
第十六章	LW 血型系统	(487)
第十七章	Chido/Rodgers 血型系统	(499)
第十八章	Gerbich 血型系统	(513)
第十九章	Cromer 血型系统	(534)
第二十章	Knops 血型系统和 Cost 抗原	(548)
第二十一章	Indian 血型系统和 AnWj 抗原	(560)
第二十二章	Ok 血型系统	(570)
第二十三章	RAPH 血型系统	(574)
第二十四章	JMH 血型系统	(577)
第二十五章	Ii 抗原和冷凝集素	(581)
第二十六章	Er 抗原	(600)

第二十七章	低频率抗原	(602)
第二十八章	高频率抗原	(608)
第二十九章	Sid 抗原	(619)
第三十章	红细胞上的 HLA I 类抗原	(628)
第三十一章	多凝集反应和隐蔽抗原	(632)
第三十二章	血型基因定位	(643)
缩写索引		(661)

第一章 引言、血型命名与功能

一、引言

血型是如何定义的？从广义上说,在血液中能检出的任何多态性皆可称之为血型。然而,血型通常被限定为血细胞表面抗原,而人们一般所称的血型则是指红细胞表面的抗原。本书重点讨论人类红细胞膜蛋白、血型糖蛋白、糖脂的遗传变异。这些变异可通过“天然”产生的同种抗体来检测或通过由妊娠、输血等免疫途径产生的免疫抗体来检测。当然也可以通过其他的方法,如 DNA 序列分析来检测血型,但除非是由抗体所定义的变异,其他方法所测到的变异我们还不能将它们称为血型。

血型是 20 世纪初由兰德斯特纳发现的。他发现一些人的血浆能凝集另一些人的红细胞^[1,2]。在随后的 45 年中,人们只对能直接凝集红细胞的抗体进行了研究。直到 1945 年,Coombs、Mourant 和 Race 发明了抗球蛋白试验,非凝集性抗体才被认识,血型血清学开始腾飞。目前已有 270 个公认的血型抗原。这些血型抗原大部分归类于 29 个血型系统中,它们由一个单一基因座或两个相邻的基因座,或一簇相邻又相关的基因簇所控制(表 1-1)。有些血型系统,特别是 Rh 和 MNS 系统是十分复杂的。

表 1-1 血型系统

编号	名称	标记	抗原数	相关膜结构	基因名称	染色体
001	ABO	ABO	4	碳水化合物	<i>ABO</i>	9
002	MNS	MNS	43	GPA (CD235A), GPB (CD235B)	<i>GYPA</i> , <i>GYPB</i> <i>GYPE</i>	4
003	P	P1	1	碳水化合物	<i>PI</i>	22
004	Rh	RH	46	RhD (CD240D), RhCcEe (CD240CE)	<i>RHD</i> , <i>RHCE</i>	1
005	Lutheran	LU	18	CD239, IgSF	<i>LU</i>	19
006	Kell	KEL	24	CD238, 肽链内切酶	<i>KEL</i>	7
007	Lewis	LE	6	碳水化合物	<i>FUT3</i>	19
008	Duffy	FY	6	CD234, 化学因子受体	<i>FY</i>	1
009	Kidd	JK	3	尿素转运器	<i>SLC14A1</i>	18
010	Diego	DI	21	带 3, 氨转运器 (CD233)	<i>SLC4AE1</i> (<i>AE1</i>)	17
011	Yt	YT	2	乙酰胆碱酯酶	<i>ACHE</i>	7

续表

编号	名称	标记	抗原数	相关膜结构	基因名称	染色体
012	Xg	XG	2	糖蛋白, 包括 CD99	<i>XG, MIC2</i>	X/Y
013	Scianna	SC	3	糖蛋白	<i>SC</i>	1
014	Dombrock	DO	5	ADP-核糖转移酶?	<i>DO</i>	12
015	Colton	CO	3	Aquaporin-1	<i>AQP1</i>	7
016	Landsteiner-Wiener	LW	3	ICAM-4, IgSF [†] , CD242	<i>LW</i>	19
017	Chido/Rodgers	CH/RG	9	C4A, C4B (C [*])	<i>C4A, C4B</i>	6
018	Hh	H	1	CD173 (Type 2 H) 碳水化合物	<i>FUT1</i>	19
019	Kx	XK	1	蛋白	<i>XK</i>	X
020	Gerbich	GE	7	GPC, GPD (CD236)	<i>GYPC</i>	2
021	Cromer	CROM	10	CD55, DAF, C ['] 调整器	<i>DAF</i>	1
022	Knops	KN	7	CD35, CR1, C ['] 调整器	<i>CR1</i>	1
023	Indian	IN	2	CD44	<i>CD44</i>	11
024	Ok	OK	1	CD147, EMMPRIN, IgSF	<i>CD147</i>	19
025	Raph	RAPH	1	糖蛋白	<i>MER2</i>	11
026	John Milton Hagen	JMH	1	CDw108, semaphorin	<i>SEMA7A</i>	15

注: * :补体;†:免疫球蛋白超家族。

大部分血型系统是由红细胞合成的,但 Lewis 和 Chido/Rodgers 抗原是从血浆中吸附到红细胞上去的。有些血型抗原只存在于红细胞上,而另一些血型抗原同时也在身体的其他部位表达。最近,人们将这些不只在红细胞上表达的血型抗原称为组织血型抗原。

通过生物化学分析,可将血型抗原分为两类:①蛋白抗原,即由血型基因的初级产物所产生;②糖蛋白和糖脂上的由碳水化合物决定的抗原,这些抗原是由血型基因控制糖基转移酶,再由糖基转移酶控制抗原。有些血型抗原可由一个单一糖蛋白的氨基酸序列来定义,但同时也取决于其血清学认识区域所带的碳水化合物。

近几年,人类血型中引入了分子遗传学技术。目前,血型系统的基因大部分已被克隆并测序(表 1-1)。许多复杂的血型血清学问题已分别在基因水平上得到了解释,如点突变、不等交换、基因转换和 RNA 选择性剪并。

ABO 血型的发现使输血变为可能,而 Rh 抗原的揭示使新生儿溶血病获得了救治方法。虽然 ABO 和 Rh 是最重要的血型系统,但其他许多血型系统的抗体也能引起溶血性输血反应和新生儿溶血病。红细胞血型在法医学上也十分重要,虽然这些规律在 HLA 试验的作用下被逐步冲淡,而最近在 DNA“指纹识别”的广泛应用下,红细胞血型在法医学上的应用也越来越少。多年来,红细胞血型是最好的人类遗传标记,在人类基因作图中起到了重要作用。

血型依然使我们学到许多东西。因为红细胞十分容易得到且血凝试验又十分方便、安全,所以在探索红细胞膜蛋白和膜脂的结构与遗传方面将大有可为。随着用分子遗传学技术解开复杂的血型系统,对各种各样的蛋白结构和蛋白中不同氨基酸序列对人体免疫应答所起的作用等机制性问题将会有更多的发现。

二、血型命名学

“最后来的是那对双胞胎,他(她)们真是太像了,以至于如果我们硬要把他(她)们区分开来,肯定会把其中的一个误认作另外一个的”(J. M. Barrie)。

自从发现 ABO 血型以后,血型命名问题一直是一个令血型血清学家关注并长期争论的问题。在做任何事前,明白血型是如何被归类到一个系统、一个集合或一个系列中去是十分重要的。

(一) 国际公认的命名

国际输血协会(ISBT)红细胞表面抗原命名委员会成立于 1980 年。专家们希望建立一个“眼睛与机器都看得懂”的命名系统。该委员会的一项工作便是搞出一个“遵守遗传法则”的血型命名体系。首先,对血型系和血型系中的抗原进行数字化,然后,建立了高频率和低频率抗原组。以后,在 1988 年引入了血型集合这个概念。数字使用从不重复,一个系统或集合中的抗原一旦给予新的数字命名后,原先的数字就被弃用。

血型抗原被归类于 29 个血型系、3 个集合和 2 个系列中。ISBT 命名委员会是如何归类这些抗原,如何定义它们的遗传特异性的在 1995 年首次公布^[5],随后又在<http://www.iccbba.com/page25.htm> 中更新^[6],将在下文中阐述。

(二) 抗原、表型、基因、基因型符号

每一个经证实的血型抗原都给予一个六位数的标志数字。前三个数字代表血型系统(001~026)、集合(205~210)或系列(700 低频率抗原、901 高频率抗原);后三位数字代表抗原。比如 Lutheran 系统是 005,而 Lu^a ,该血型系中的第一个抗原就被写成 005 001。每个血型系统同时也有一个字母符号:如 Lutheran 是 LU。因此, Lu^a 也可写成 LU001 或缩写成 LU1。

对于表型,在血型系符号后加一个冒号,然后列出所带的抗原,每个抗原之间用逗号分开。如果知道一个抗原缺失,则在这个抗原前加一个减号。比如, $Lu(a-b+)$ 是写成 LU:-1,2。在血型中,等位基因的写法是在血型系符号后空一格写上这个基因所编码的抗原,或将空格改为星号,如 Lu^a 基因是写成 LU 1 或 LU * 1。基因型的写法是血型系的符号后两个等位基因间加一斜杠。如, Lu^a/Lu^b 写成 LU 1/2 或 LU * 1/2,而 $Lu^a Lu^6/Lu^b Lu^9$ 将写成 LU 1,6/2,9 或 LU * 1,6/2,9。基因与基因型总是写成斜体字或是加上下划线。表 1-2 所列出的是 Kell 系统中的一些抗原、表型、基因、基因型的写法示例。

表 1-2 Kell 血型系统术语的部分实例

	初始命名	数字命名
抗原	K, k, Kp ^a , Kp ^b	KEL1, KEL2, KEL3, KEL4
表型	K - k + Kp(a - b +)	KEL: -1, 2, -3, 4
基因	K, k, Kp ^a , Kp ^b , k ⁰	KEL1, KEL2, KEL3, KEL4, KEL0
基因型	KKp ^b /kKp ^b , Ul ^a /Ul, kKp ^a /k ⁰	KEL2,4/2,4, KEL10/-10, KEL2,3/0

注:在这个血型系统中,日后可能使用星号来标记基因与基因型,例如:KEL*1。

(三) 血型系统

一个血型系统中可有一个或多个抗原。这些抗原都是由一个单一基因座的基因所控制,或由两个或多个相邻但相互之间无重组发生的一簇基因所控制。每个血型系统之间都不能有关联,即需独立。任何两个血型系统,都必须证实其基因是在不同染色体上,或同一染色体上的不同区域。同时,在减数分裂时,两个血型系的基因需分别独立地遗传给子代。如果要命名一个血型系中的一个新抗原,则必须先证明编码这个抗原的基因居于该血型系的基因座。

在一部分血型系统中,基因直接编码这些系统中的血型抗原,而另一部分血型系统中,基因先编码糖基转移酶,再由酶决定抗原的合成。如 A、B 和 H 抗原,它们可同时位于一个相同的巨分子上,而编码 H 糖基转移酶的基因是位于 19 号染色体上,A 和 B 糖基转移酶则需借助 H 抗原为底物,编码 A 和 B 糖基转移酶的基因则位于 9 号染色体上。因此,H 对于 A 和 B 属于一个独立的血型系统。调节基因可影响多个血型系统抗原的表达,如 *In(Lu)* 对 Lutheran 和 P 系统都有下调作用,造成 Rh_{null} 表型的 *RHAG* 突变,同时也可造成 U(MNS5) 和 Fy5 抗原的缺失。目前,所有血型系统中只有四个是由一个以上基因座控制的,MNS 有三个基因座,Rh、Xg 和 Chido/Rodgers 都是由两个基因座所控制。

(四) 集合

集合这个名词是 1988 年提出的。所谓集合,是指在遗传、生物化学或血清学上有关联的一组抗原,但当时还不能进一步证明其为一个血型系统。比如,在建立 Cromer 集合之前,其等位抗原 Tc^a、Tc^b 和 Tc^c 分别被给定了一组数字即 900 020、700 034、700 036,而 WES^a 和 WES^b 是 700 042 和 900 033;当然,这五种抗原都在同一种巨分子上,与其他 5 个生物化学与血清学相类似的抗原加在一起,便形成了 Cromer 集合。当时,由于在遗传上未证明这些抗原与其他血型系统是否是独立的,因此,不能称之为 Cromer 血型系统。

一共建立了 11 个集合,其中有 6 个在以后被弃用:Gerbich(201)、Cromer(202) 和 Indian(203) 现在都改为血型系统;Auberger(204)、Gregory(206) 和 Wright(211) 现在分别归入 Lutheran、Dombrock 和 Diego 血型系统,其余见表 1-3。

表 1-3 血型集合

序号	名称	符号	抗原数
205	Cost	COST	2
207	Ii	I	2
208	Er	ER	2
209	Globoside	GLOB	3
210	(Le ^c 和 Le ^d)		2

(五) 低频率抗原,700 系列

如果一个红细胞抗原不属于任何血型系统和集合,同时其抗原频率在大多数人群中都小于 1%,则这个抗原可归类于 700 系列(表 27-1)。当前,700 系列中共有 22 个抗原。32 个原来的 700 系列抗原,由于找到了自己的“归属”或因缺乏试剂而无法进一步鉴定而被弃用。

(六) 高频率抗原,901 系列

当初人们将抗原频率大于 99% 的抗原放入 900 系列中,相对应于 700 的低频率抗原系列。随着集合的建立,一大批原先在 900 系列中的抗原被归入集合,剩下的 11 个抗原(表28-1)则被重新命名,建立了 901 系列。

(七) 本书中所用的血型命名体系

本书中所用的命名体系是国际输血协会 (ISBT) 的血型命名体系。该体系可适用于计算机录入相关血型,并易于更新相关血型系和血型抗原的信息。尽管统一的命名和基本的分类对于了解血型是十分重要的,血型命名委员会并不奢望 ISBT 的命名方法能在所有地方得到应用。本书中同时也使用“常用”的血型命名^[5],这只是为了方便大多数不熟悉数字命名的读者。

本书中的章是以血型系统、集合和系来划分的。但是有少数例外,如 ABO、H 和 Lewis,它们被分在同一章中(见第二章),这是因为它们之间的生物化学关系非常相近。

三、血型抗原的结构和功能

在兰德斯特纳发现血型后将近半个世纪中,人类血型一直被认为是遗传上的血清学反应格局。从 1950 年开始,通过生物化学分析获得了部分结构上的信息,先是碳水化合物,以后是蛋白。在 1986 年,随着编码 MN 抗原的 *GYP A* 基因被克隆,导致血型分子时代的到来。目前,许多血型抗原的结构已被认识,而关于它们的功能我们所知甚少,而目前所知的一小部分,也是靠推断其结构而获得的。关于血型抗原的功能,我们在各章节中介绍血型抗原时会列出,这些只对其结构和潜在的功能做一简单回顾。详细资料请参阅文献^[7]。

(一) 膜转运器

膜转运器的作用是使重要的生物分子能容易地进出细胞。在红细胞上,它们为多次穿膜的多肽,N端与C端都在胞质内,而在膜外环上有N-糖基化位点。Diego血型系统抗原(见第十章)带3是一种阴离子转运器,Kidd糖蛋白(见第九章)是尿素转运器,而Cotlan糖蛋白(见第十五章)是水通道。Rh与Rh相关蛋白(RHAG)具有膜转运器的结构。有证据证明Rh复合体可能是胺的转运器(见第五章)。

(二) 受体与黏附分子

Duffy血型糖蛋白在人体内分布较广,其N端在膜外。它是G蛋白超级家族的受体之一,可能具有趋化因子受体的功能。

Lutheran血型糖蛋白(见第六章)、LW血型糖蛋白(见第十六章)和CD147、OK血型糖蛋白(见第二十二章)都属于免疫球蛋白超级家族(IgSF)。IgSF是很大的受体家族。CD47(见第五章)和CD58(见第十九章)也是红细胞IgSF血型糖蛋白,但它们不显示血型活性。红细胞上这些结构的功能目前还不清楚,但它们最初的功能可能与红系发育有关。

其他一些红细胞表面抗原也具有受体和黏附分子的功能,如CD44、Indian抗原(见第二十一章)、Xg和CD99血型糖蛋白(见第十二章)、CDw108、JMH抗原(见第二十四章)和CDw75(见第六章)。

(三) 补体调节蛋白

在红细胞上,至少有三种糖蛋白可以防止细胞被自身补体破坏。两个是衰变加速因素(DAF、CD55),它们位于Cromer血型糖蛋白上(见第十九章),另一个是补体受体-1(CR1,CD35),位于Knops血型糖蛋白上,属于补体调节蛋白超级家族。CD59在防止补体破坏中所起的作用最大,但它没有多态性,也不具血型活性(见第十九章)。CR1的主要功能是结合和加工C3b/C4b-致敏的免疫复合物,并通过脾和肝将其清除。

(四) 酶

有两种血型糖蛋白具有酶的活性。Yt血型糖蛋白是乙酰胆碱酯酶。这是一种维持生命所必需的酶,在神经传递中起着关键作用(见第十一章)。Kell血型糖蛋白是一种肽链内切酶,其作用是将一个无生物活性的肽段裂解为具有活性的血管收缩物,在红细胞上存在的这两种酶的功能目前还不清楚。而根据结构的推断,Dombrock血型糖蛋白属于ADP-核糖基转移酶家族(见第十四章)。

(五) 结构成分

红细胞的形状与完整性是靠膜骨架来维持的,在网状血型糖蛋白的下方是膜骨架。至少有两种血型糖蛋白具有伸入胞质的结构,通过这些结构将细胞膜与膜骨架连接在一起。这两种糖蛋白是Diego血型抗原(见第十章)带3、糖蛋白C及其同种型糖蛋白D,带有Gerbich血型抗原(见第十八章)。若编码这些蛋白的基因发生突变,则红细胞的形态会发生异常。

(六) 细胞衣的成分

所谓细胞衣,是指细胞膜上多糖与蛋白质的复合物。带 3 与血型糖蛋白 A、MN 抗原(见第三章)是红细胞表面最丰富的两种血型糖蛋白。带 3 的 *N*-多糖与那些葡萄糖转运器一起,为红细胞提供了大部分的 ABH 抗原(见第二章)。血型糖蛋白 A 与其他血型糖蛋白一样,其胞外决定簇被完全 *O*-糖基化。红细胞表面细胞衣中的碳水化合物,对红细胞免受微生物的攻击和机械性损伤起到了重要作用。

(七) 血型多态性的生物学意义

对血型多态性的生物学意义目前了解的还不多。在所有的多态性中,一种等位基因的存在至少表示或曾经表示,这是一个大群体中通过选择性优势而达到的大于 1% 的频率。血型糖蛋白与糖脂上所携带的具有活性的血型抗原常常是致病性微生物攻击红细胞的受体。这对于红细胞可能并不意味着什么,因为这种寄生物的靶也可能存在于其他细胞上。最有可能的是,血型多态性是选择性平衡的遗迹,这种多态性是由于突变而使得细胞表面结构不适应病原体附着,这是一种对寄生物的应答。有一点必须牢记,血型的多态性是选择性压力下的产物,这些选择的因素可能在很久以前就消失了,现在要知道这些因素是很困难的。我们引用查尔斯·达尔文在《物种起源》中(1859)的一段话:“任何生物机体的主要部分都是通过遗传而获得的,并且在自然界中,它们都能证实其本身所处的位置是十分适当的。然而,今天有许多结构已并不十分接近或直接与其生活习性相关”。

(朱自严 译)

参 考 文 献

- [1] Landsteiner K. Zur Kenntnis der antifermentative, lytischen und agglutinierenden Wirkungen des Blutserums und der Lymphe. Zbl Bakt 1900, 27:357 ~ 366
- [2] Landsteiner K. über Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen Blutes. Wien Klin Wschr 1901, 14:1132 ~ 1134
- [3] Coombs RRA, Mourant AE, Race RR. Detection of weak and 'incomplete' Rh agglutinins; a new test. Lancet 1945, 2:15
- [4] Coombs RRA, Mourant AE, Race RR. A new test for detection of weak and 'incomplete' Rh agglutinins. Br J Exp Pathol 1945, 26:255 ~ 266
- [5] Daniels GL and members of the ISBT Working Party on Terminology for Red Cell Surface Antigens. Blood group terminology 1995. Vox Sang 1995, 69:265 ~ 279
- [6] Daniels GL and members of the ISBT Working Party on Terminology for Red Cell Surface Antigens. Reports and guidelines. Vox Sang 2001, 80:193 ~ 196
- [7] Daniels G. Functional aspects of red cell antigens. Blood Rev 1999, 13:14 ~ 35

第二章 ABO、Hh 和 Lewis 系统

一、历史与介绍

本章介绍 3 个血型系统: ABO、Hh 和 Lewis(表 2-1)。Lewis 更像是被“领养的”血型系统,因为红细胞上本身没有 Lewis 抗原, Lewis 抗原是从血浆引入到红细胞膜上的抗原。这 3 个血型系统在遗传上是独立的,将它们放在同一章中讨论是因为三者的表现型与生物合成密切相关。几个不同座位上的基因通过复杂的相互影响来控制红细胞和分泌液中 ABO、H、Lewis 及其他相关抗原的表达。

表 2-1 ABO、Lewis 和 Hh 系统以及 Le^c和 Le^d的数字化命名

ABO(系统 001)		Lewis(系统 007)		Hh(系统 018)	集合 210
ABO1	A	LE1	Le ^a	H1 H	210001 Le ^c
ABO2	B	LE2	Le ^b		210002 Le ^d
ABO3	A,B	LE3	Le ^{ab}		
ABO4	A ₁	LE4	Le ^{bH}		
		LE5	Ale ^b		
		LE5	BLe ^b		
		LE6			

注:弃用的 ABO5,先前的 H。

1900 年, Landsteiner^[1]报道了“健康人的血清不仅能凝集动物的血球,而且也能凝集人类不同个体的红细胞”,从此打开了免疫血液学的大门。第二年, Landsteiner^[2]指出混合不同人的血清和红细胞可以区分 A、B、C(后来称为 O)3 组。A 组个体血清能够凝集 B 组人的细胞,但不凝集同组中其他人的细胞; B 组人的血清凝集 A 组人的细胞,但不凝集同组中其他人的细胞;在 C(O)组的细胞不能被任何人的血清所凝集,但其血清却具有双重凝集能力,既能凝集 A 组又能凝集 B 组的细胞。Decastello 和 Sturli^[3]增加了第 4 组(AB),其血清中无凝集素,但细胞可以被其他所有血型的血清凝集。如果红细胞上缺少 A 或 B 凝集原,健康成人的血清中总是具有相应的凝集素(表 2-2)。

表 2-2 最简单的 ABO 系统

ABO 血型	红细胞上的抗原	血浆中的抗体	基因型
O	无	抗-A, B	<i>O/O</i>
A	A	抗-B	<i>A/A</i> 或 <i>A/O</i>
B	B	抗-A	<i>B/B</i> 或 <i>B/O</i>
AB	A 和 B	无	<i>A/B</i>

Epstein 和 Ottenberg^[4]指出,血型可能是可以遗传的。1910 年, Von Dungern 和 Hirschfeld^[5]证实了 A 和 B 抗原的遗传遵循孟德尔规律, A 或 B 存在即为显性, 缺乏即为隐性。1924 年, Bernstein^[6,7]提出“一个基因座位上只有 3 个等位基因”的理论来解释 ABO 血型系统的遗传(表 2-2)。

因为某些 A 型个体能够产生一种抗体, 可以凝集大多数 A 型个体的红细胞, 所以 A 型被再分为 A_1 和 A_2 , 而 Bernstein 的三等位基因理论被 Thomsen 等^[8]扩展为四个等位基因: A^1 、 A^2 、B 和 O(见本章三)。目前, 已经确认了许多稀有的 A 和 B 亚型等位基因(见本章三)。

主要由于 Morgan 和 Watkins^[9,10]以及 Kabat^[11]在 20 世纪 50 年代(1950s)开拓性的工作, 我们今天才可以充分认识 ABO、H 和 Lewis 血型的抗原结构和生物合成。A 和 B 抗原是糖蛋白和糖脂的糖类决定簇。两者之间由免疫显性单糖末端的性质来区分: A 型末端糖基是 N-乙酰氨基半乳糖, B 型是半乳糖。A 和 B 基因编码糖基转移酶, 催化一个核苷供体的免疫显性单糖转移到一个底物受体 H 抗原上。O 基因产生无活性的转移酶(见本章二)。A 和 B 基因的序列表明: A 和 B 转移酶的区别在于两者有 4 个位置的氨基酸残基种类不同, 最常见的 O 基因包含一个核苷酸缺失突变, 编码一个截短的蛋白质。

H 抗原通过一个糖基转移酶合成, 该转移酶由一个 ABO 位点之外的基因 *FUT1* 编码。极少数个体缺乏 H 基因, 因此, 这种个体的红细胞上无 H 抗原, 即使编码 A 或 B 糖基转移酶的基因是正常的, 亦不能产生 A 或 B 抗原(见本章三)。

群体中大约有 80% 的人属于分泌型, 其分泌液中含有 H 抗原。H 在分泌液中的表达受控于一个独立的但是与 H(*FUT1*) 紧密连锁的基因 *Se*(*FUT2*)。如果有合适的 ABO 基因存在, 那些分泌 H 的个体同样分泌 A 或者 B 抗原。非分泌型个体则不能分泌这些抗原, 即使红细胞上表达 A 或者 B 抗原(见本章三)。H 的分泌在决定 Lewis 表现型中也是重要的。

1946 年, Mourant^[12]最早描述了抗-Lewis(后来称之为抗- Le^a)的两个例子, 这些抗体凝集 25% 英国人的红细胞; Andresen^[13]发现一种抗体, 后来称之为抗- Le^b , 该抗体针对的决定簇仅仅出现在成人 $Le(a-)$ 细胞上。6% 的 O 型成人缺乏上述两种抗原。 Le^a 和 Le^b 不是由红细胞合成的, 而是从血浆中获得的, 它们被当作血型抗原是因为首先从红细胞上被发现的。由于这两种抗原不是由一对等位基因决定的, 因此将它们命名为 Le^a 和 Le^b 比较容易令人产生误解。

Lewis 基因(*FUT3*)编码一种糖基转移酶, 催化一个岩藻糖基到分泌液的 H 物质上, 产生 Le^b 抗原, 如果属非分泌型, 分泌液中无 H 抗原出现, 则催化一个岩藻糖基到 H 前体

物质上,产生 Le^a 抗原。因此,当这些结构被从血浆吸附到红细胞膜上时,多数 H 分泌型红细胞是 $\text{Le}(a-b+)$,而那些 H 非分泌型红细胞多数是 $\text{Le}(a+b-)$ 。这些 Lewis 糖基转移酶也能够将 A 转变为 ALe^b ,将 B 转变成 BLe^b 。大约 6% 的白人和 25% 的黑人在 Lewis 位点是沉默基因纯合子,他们不产生 Lewis 酶,其红细胞为 $\text{Le}(a-b-)$,分泌液中缺乏 Lewis 物质(见本章二和四)。在亚洲,表现型 $\text{Le}(a+b+)$ 很常见,这是由一个弱的分泌型等位基因 Se^w 所致(见本章三)。

Le^c 和 Le^d 抗原代表 Lewis 抗原的前体,在 $\text{Le}(a-b-)$ 个体的血浆中含量增多。在 H 非分泌型 $\text{Le}(a-b-)$ 红细胞上可以检测到 Le^c ,在 H 分泌型 $\text{Le}(a-b-)$ 红细胞上可以检测到 Le^d 抗原。 Le^x 和 Le^y 抗原是 Le^a 和 Le^b 的一种同分异构体,不大量存在于红细胞上(见本章四)。

因为 ABH 和 Lewis 抗原是广泛表达的结构,存在于内皮细胞表面和多数上皮细胞上,所以它们经常被称为组织 - 血型抗原^[14]。由于所涉及的基因之间存在复杂的相互作用,组织血型抗原的表达即使在同一个个体的不同组织中也存在差异。

ABO 基因位于第 9 号染色体,*FUT1*、*FUT2* 和 *FUT3* 在 19 号染色体上(见第三十二章)。

二、ABH 和 Lewis 抗原的生物化学、遗传和生物合成

(一) ABH、Lewis 和相关抗原的结构

ABH 和 Lewis 抗原是糖链结构。这些寡糖链通常与多肽结合形成糖蛋白,或者与神经酰胺结合形成鞘糖脂。寡糖以一种逐步的方式合成,每增加一种单糖,由一种特殊的糖基转移酶催化。表 2-3 是一部分与 ABH、Lewis 和其他抗原表达有重要关系的寡糖。单糖的缩写见表 2-4,有关这些结构的生物合成见本章二,图解法表示的内容见图 2-1。有大量文献介绍这些血型抗原的生物合成,在此仅列出一些相关的参考文献,并特别推荐以下综述^[10,14~24]。

表 2-3 A、B、H 和 Lewis 及相关抗原(缩写词参见表 2-4)

1 型		2 型	
前体 (Le^c)	$\text{Gal}\beta 1 \rightarrow 3 \text{GlcNAc}\beta 1 \rightarrow \text{R}^*$	前体	$\text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4 \text{GlcNAc}\beta 1 \rightarrow \text{R}$
H (Le^d)	$\text{Gal}\beta 1 \rightarrow 3 \text{GlcNAc}\beta 1 \rightarrow \text{R}^*$	H (CD173)	$\text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4 \text{GlcNAc}\beta 1 \rightarrow \text{R}^\dagger$
	2		2
	↑		↑
	Fuc α 1		Fuc α 1
A	$\text{GalNAc}\alpha 1 \rightarrow 3 \text{Gal}\beta 1 \rightarrow 3 \text{GlcNAc}\beta 1 \rightarrow \text{R}^*$	A	$\text{GalNAc}\alpha 1 \rightarrow 3 \text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4 \text{GlcNAc}\beta 1 \rightarrow \text{R}^\dagger$
	2		2
	↑		↑
	Fuc α 1		Fuc α 1
B	$\text{Gal}\alpha 1 \rightarrow 3 \text{Gal}\beta 1 \rightarrow 3 \text{GlcNAc}\beta 1 \rightarrow \text{R}^*$	B	$\text{Gal}\alpha 1 \rightarrow 3 \text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4 \text{GlcNAc}\beta 1 \rightarrow \text{R}^\dagger$
	2		2
	↑		↑
	Fuc α 1		Fuc α 1

续表

1 型		2 型	
Le ^a	Galβ1→3GlcNAcβ1→R [*] 4 ↑ Fucα1	Le ^x	Galβ1→4GlcNAcβ1→R 3 ↑ Fucα1
Le ^b	Galβ1→3GlcNAcβ1→R [*] 2 4 ↑ ↑ Fucα1 Fucα1	Le ^y	Galβ1→4GlcNAcβ1→R 2 3 ↑ ↑ Fucα1 Fucα1
ALe ^b	GalNAcα1→3Galβ1→3GlcNAcβ1→R [*] 2 4 ↑ ↑ Fucα1 Fucα1	ALe ^y	GalNAcα1→3Galβ1→4GlcNAcβ1→R 2 3 ↑ ↑ Fucα1 Fucα1
BLe ^b	Galα1→3Galβ1→3GlcNAcβ1→R [*] 2 4 ↑ ↑ Fucα1 Fucα1	BLe ^y	Galα1→3Galβ1→4GlcNAcβ1→R 2 3 ↑ ↑ Fucα1 Fucα1
sialyl-Le ^a	Galβ1→3GlcNAcβ1→R 3 4 ↑ ↑ NeuAcα2 Fucα1	sialyl-Le ^x	Galβ1→4GlcNAcβ1→R 3 3 ↑ ↑ NeuAcα2 Fucα1
前体 (T 抗原) 3 型 O-连接黏蛋白类型			
A	GalNAcα1→3Galβ1→3GalNAcα1→O-Ser/Thr 2 ↑ Fucα1	B	Galβ1→3GalNAcα1→O-Ser/Thr 2 ↑ Fucα1
Type 3: 重复型			
H	Galβ1→3GalNAcα1→3Galβ1→4GlcNAcβ1→R [†] 2 ↑ Fucα1		2 ↑ Fucα1
A	GalNAcα1→3Galβ1→3GalNAcα1→3Galβ1→4GlcNAcβ1→R [†] 2 ↑ Fucα1		2 ↑ Fucα1
Type 4: globo-系列			
Globo-H			Galβ1→3GalNAcβ1→R 2 ↑ Fucα1
Globo-A			GalNAcα1→3Galβ1→3GalNAcβ1→R 2 ↑ Fucα1

注: * :从不同表现型个体的血浆吸附到红细胞上。

†:红细胞本身固有,但是不同表现型个体红细胞上,可以检测到的抗原数量有明显差异。

表 2-4 单糖以及与之连接的一些结构的缩写

Asp	天冬酰胺
Cer	酰基鞘氨醇
Fuc	L-岩藻糖
Gal	D-半乳糖
GalNAc	N-乙酰氨基-D-半乳糖
Glc	葡萄糖
GlcNAc	N-乙酰氨基-D 葡萄糖
Man	甘露糖
NeuAc	唾液酸(N-乙酰神经氨酸)
R	分子残基
Ser	丝氨酸
Thr	苏氨酸

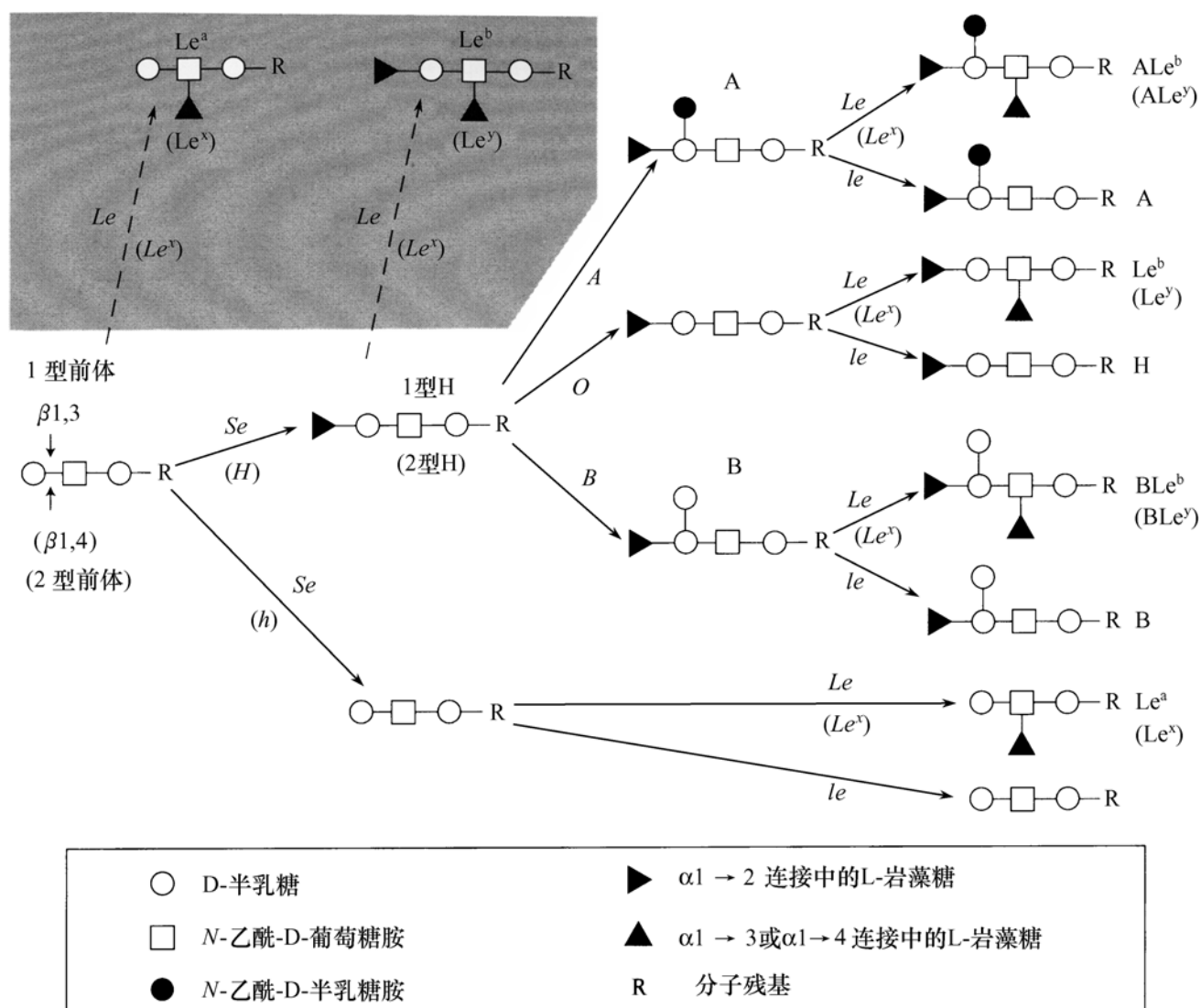


图 2-1 ABH、Lewis、Le^x 和 Le^y 抗原从 1 型和 2 型核心链开始的生物合成

基因用斜体表示,基因产物见表 2-6。1 型和 2 型前体的区别在于非还原的末端半乳糖和 *N*-乙酰氨基葡萄糖之间连接的性质不同:1 型为 $\beta 1 \rightarrow 3$ 键,2 型为 $\beta 1 \rightarrow 4$ 键。括号中为 2 型结构及作用于 2 型结构的基因。破折号表明 Le^a (Le^x) 和 Le^b (Le^y) 是如何从 H 以及其前体合成的,由于它们不是 H、Se 或 ABO 转移酶的底物,因而仍然是未转化的。

1. 表达 ABH 和 Lewis 抗原的糖结合物

表达 ABH 抗原的糖蛋白主要有两种类型的糖链：

(1) *N*-型糖苷键是一种具有多分枝链的结构,通过 *N*-乙酰氨基葡萄糖连接到天冬酰胺的酰胺基氮原子上,形成的糖苷键;

(2) *O*-型糖苷键是一种单一或复杂的结构,通过 *N*-乙酰氨基半乳糖连接到丝氨酸或苏氨酸的羟基氧原子上。

鞘糖脂是指碳水化合物连接到神经酰胺上的结构。根据碳水化合物链的性质,又可将其进一步细分为:Lacto-系、globo-系或 ganglio-系。虽然在 globo-系和 ganglio-系糖脂上亦能检出 ABH 抗原,但是带有 ABH 和 Lewis 抗原的鞘脂糖主要出现在 Lacto-系列的糖脂上。多数带有 ABH 糖蛋白的糖链和 Lacto-系糖链是以多聚 *N*-乙酰氨基乳糖结构为基础的,比如它们通过重复的 $\text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4\text{GlcNAc}\beta 1 \rightarrow 3$ 双糖而延伸(举例见表 2-5)。

1980 年以前,人们通常认为红细胞的 ABH 决定簇主要存在于鞘糖脂分子上^[10,15],但是,1980 年发表的几篇报道指出:糖脂与糖蛋白相比,在 ABH 抗原决定簇中仅扮演次要角色^[25~29]。红细胞上的多数 ABH 抗原都位于离子交换蛋白、带 3 蛋白、葡萄糖转运蛋白以及带 4.5 蛋白的单个高度分枝的多聚 *N*-乙酰氨基乳糖的 *N*-型糖苷键上^[30]。

每个成人红细胞上大约有 100 万单体的带 3 蛋白和 50 万单体带 4.5 蛋白^[30]。另外一种主要的红细胞糖蛋白——血型糖蛋白 A,看起来似乎不携带任何 ABH 抗原^[29,32],但是,在 Rh 相关糖蛋白(RH-AG)上已检出 ABH 决定簇。红细胞上的 Lewis 抗原不表达在糖蛋白上,它们不是红细胞固有的,而是从血浆中获得的^[33]。

红细胞鞘糖脂的多聚 *N*-乙酰氨基乳糖类型可以是相对简单的线型或分枝状的糖链^[15],也可以是高度复杂的分枝结构,称之为多聚糖神经酰胺(polyglycosylceramides),其每一分子最多可有多达 60 个碳水化合物残基^[34]。

所有关于 ABH 和 Lewis 决定簇结构的早期工作,都是建立在对体液研究的基础之上,特别是从人类卵巢囊肿的病理性体液中发现含有丰富的可溶性 A、B 和 H 物质^[35]。分泌液中的 ABH 和 Lewis 抗原是糖蛋白,寡糖链通过 *O*-型糖苷键的丝氨酸或苏氨酸连接到黏蛋白(mucin)分子^[9,10]。这些巨大的分子相对分子质量从 2 万至数百万不等。在乳液和尿液中也曾发现含有 ABH 和 Lewis 活性的游离寡糖。在血浆中的鞘糖脂上存在 ABH 和 Lewis 决定簇,它们中的一部分结合到红细胞膜上^[36,37](见本章四)。

2. 糖类决定簇

H、A 和 B 抗原表达的前提是特异性单糖连接到各种前体二糖的糖链末端,目前已知至少有 6 种前体二糖,也称之为外周核心结构^[14,18,21,24,38]。

1 型 $\text{Gal}\beta 1 \rightarrow 3\text{GlcNAc}\beta 1 \rightarrow \text{R}$ (血清)

2 型 $\text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4\text{GlcNAc}\beta 1 \rightarrow \text{R}$ (红细胞)

3 型 $\text{Gal}\beta 1 \rightarrow 3\text{GalNAc}\alpha 1 \rightarrow \text{R}$ (红细胞)

4 型 $\text{Gal}\beta 1 \rightarrow 3\text{GalNAc}\beta 1 \rightarrow \text{R}$ (红细胞)

5 型 $\text{Gal}\beta 1 \rightarrow 3\text{Gal}\beta 1 \rightarrow \text{R}$ (人工合成)

6 型 $\text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4\text{Glc}\beta 1 \rightarrow \text{R}$

1~4 型及 6 型前体均见于人类,5 型仅见于人工合成。

H-活性结构由 L-岩藻糖 α -连接到半乳糖 C-2 末端^[39,40];A 和 B 活性结构分别是 *N*-

乙酰氨基-*D*-半乳糖和 *D*-半乳糖,以 α 连接结合到 $\alpha 1 \rightarrow 2$ 岩藻糖基化的半乳糖残基的 C-3(表 2-3)。虽然岩藻糖不能代表整个 H 决定簇,但它是 H 免疫显性单糖,因为它的丢失将导致 H 活性的丢失。同样地,*N*-乙酰氨基半乳糖是 A 的免疫显性单糖;半乳糖是 B 的免疫显性单糖。

当岩藻糖连接在 1 型前体和 1 型 H 的 *N*-乙酰氨基葡萄糖上时,分别形成 Le^a 和 Le^b 抗原^[41~45]。 Le^x 和 Le^y 是 Le^a 和 Le^b 的 2 型异构体^[40,44,46,47],在 Le^a 和 Le^b 中,岩藻糖以 $\alpha 1 \rightarrow 4$ 糖苷键连接到 1 型 H 的 *N*-乙酰氨基葡萄糖;而 Le^x 和 Le^y 则是通过 $\alpha 1 \rightarrow 3$ 糖苷键连接到 2 型 H 的 *N*-乙酰氨基葡萄糖。 Le^x 和 Le^y 不大量出现在红细胞上^[48],单次岩藻糖基化的 Le^a 和 Le^x 结构可能在半乳糖的 C-3 被唾液酸化^[49~51](表 2-3)。

1 型 ABH 和 Lewis 结构存在于分泌液、血浆和内胚层起源的组织^[21],它们不是由红细胞合成的,而是从血浆中结合到红细胞膜上^[52]。Lewis 抗原(Le^a 和 Le^b)仅表达在 1 型结构,1 型外周结构的糖链延伸通常是在 2 型($\beta 1 \rightarrow 4$)连接的基础上,通过加上重复的二糖多聚 *N*-乙酰氨基乳糖来实现(表 2-5)。血浆中已检出具有 Le^a 和 Le^b 活性的延伸的 1 型结构,特别是在红细胞表现型为 $Le(a+b+)$ 的个体^[54~56]以及肿瘤细胞株中^[57,58]。

表 2-5 带有 2 型前体链的 H-活性糖结合物举例(缩写词见表 2-4)

鞘糖脂(简单线型)
$Fuc\alpha 1 \rightarrow 2Gal\beta 1 \rightarrow 4GlcNAc\beta 1 \rightarrow 3Gal\beta 1 \rightarrow 4Glc\beta 1 \rightarrow Cer$
鞘糖脂(分枝型)
$Fuc\alpha 1 \rightarrow 2Gal\beta 1 \rightarrow 4GlcNAc\beta 1 \rightarrow 3(Gal\beta 1 \rightarrow 4GlcNAc\beta 1 \rightarrow 3)_n^* Gal\beta 1 \rightarrow 4Glc\beta 1 \rightarrow Cer$
6
↑
$Fuc\alpha 1 \rightarrow 2Gal\beta 1 \rightarrow 4GlcNAc\beta 1$
N-连接糖蛋白
$Fuc\alpha 1 \rightarrow 2Gal\beta 1 \rightarrow 4GlcNAc\beta 1$
↓
6
$Fuc\alpha 1 \rightarrow 2Gal\beta 1 \rightarrow 4GlcNAc\beta 1 \rightarrow 3(Gal\beta 1 \rightarrow 4GlcNAc\beta 1)_n 1 \rightarrow 2Man$
Man-GlcNAc-GlcNAc-Asn
$Fuc\alpha 1 \rightarrow 2Gal\beta 1 \rightarrow 4GlcNAc\beta 1 \rightarrow 3(Gal\beta 1 \rightarrow 4GlcNAc\beta 1)_n 1 \rightarrow 2Man$
6
↑
$Fuc\alpha 1 \rightarrow 2Gal\beta 1 \rightarrow 4GlcNAc\beta 1$
O-连接糖蛋白(复杂的黏液素型)
$Fuc\alpha 1 \rightarrow 2Gal\beta 1 \rightarrow 4GlcNAc\beta 1$
↓
6
$Fuc\alpha 1 \rightarrow 2Gal\beta 1 \rightarrow 4GlcNAc\beta 1 \rightarrow 3(Gal\beta 1 \rightarrow 4GlcNAc\beta 1 \rightarrow 3)_n GalNAc\alpha 1 \rightarrow Ser/Thr$
6
↑
$Fuc\alpha 1 \rightarrow 2Gal\beta 1 \rightarrow 4GlcNAc\beta 1$

注: * :n = 0 ~ 5 或更多。

2 型链是红细胞上主要的 ABH 活性寡糖,也可以在分泌液中及大量外胚层或中胚层起源的组织中检测到^[15,21]。与单次岩藻糖基化的 H、A 和 B 相比,分泌液中的 2 型结构可能常常是两次岩藻糖基化的(Le^y 、 ALe^y 、 BLe^y)^[59,60]。

3 型 ABH 抗原有两种形式:*O* 连接的黏蛋白类型和重复的 A-相关类型。在 *O* 连接黏蛋白型中,其前体以双糖形式通过 *O* 型糖苷键直接连到黏蛋白残基的丝氨酸或苏氨酸残基,这个前体代表 T 隐匿型抗原(T cryptantigen)(见第三章十八),由于被唾液酸残基或其他糖基替换而掩盖,这个 T 抗原通常不表达。在红细胞上没有发现 *O* 连接的黏蛋白类型的 3 型 ABH 抗原^[62]。重复的 3 型链表达在 A 型红细胞的糖脂和分泌液的黏蛋白中,它们限制性表达在 A 型个体,因为其生物合成是由额外的半乳糖通过 $\beta 1 \rightarrow 3$ 键连接到具有 A 活性的 2 型链末端的 *N*-乙酰氨基半乳糖^[48,62~65],这个 A 相关的 3 型链将在本章三中充分讨论。

4 型 ABH 结构仅出现在糖脂中。globo-系的 4 型前体链是由于红细胞糖苷酯上连接了额外的末端半乳糖^[66](P 抗原,见第四章)。已在红细胞上检出少量 4 型 globo-H 和 globo-A^[66,67],但上述两种成分在肾脏中的含量比较丰富^[68]。仅在肾脏上发现极微量的 4 型 globo-B^[69],带有 P 表现型的 A 型个体的肾脏^[68],因阻止 globo-系结构的延伸而缺乏 4 型 A^[70](见第四章)。

在乳汁和尿液^[36,37]中找到以游离寡糖形式存在的 6 型链。

内部的糖链表达 I 和 i 抗原,胎儿细胞的糖链以线型为主,表达 i 抗原,而成人糖蛋白和糖脂则在内部核心链上高度分枝,表达 I 抗原(见第二十五章)。

(二) 生物合成、遗传及分子遗传学

ABO、Hh、Lewis 三个血型系统的抗原物质是多糖复合物,不是基因的初级产物。多糖抗原链是按顺序连接不同单糖分子构建而成,每一步反应都由特异的糖基转移酶催化。在这些酶的催化作用下,供体糖分子的一分子单糖被转移并连接到受体分子的糖链末端。糖基转移酶代表了 ABO、H(*FUT1*)、Secretor(*FUT2*)、Lewis(*FUT3*)基因的初级编码产物(表 2-6)。

表 2-6 一些糖基转移酶基因及其编码的酶产物

位点	等位基因	转移酶
<i>FUT1</i> (H)	<i>H</i>	$\alpha 1,2$ -L-岩藻糖基转移酶
	<i>h</i>	无
<i>FUT2</i> (SE)	<i>Se</i>	$\alpha 1,2$ -L-岩藻糖基转移酶
	<i>se</i>	无
ABO	<i>A</i>	$\alpha 1,3$ -N-乙酰氨基-D-半乳糖基转移酶
	<i>B</i>	$\alpha 1,3$ -D-半乳糖基转移酶
	<i>O</i>	无
<i>FUT3</i> (LE)	<i>Le</i>	$\alpha 1,3/4$ -L-岩藻糖基转移酶
	<i>Le</i>	无

续表

位点	等位基因	转移酶
<i>FUT4</i>	}	$\alpha 1,3$ -L-岩藻糖基转移酶
<i>FUT5</i>		
<i>FUT6</i>		
<i>FUT7</i>		
<i>FUT8</i>		$\alpha 1,6$ -L-岩藻糖基转移酶

据估计,催化已知人类多糖合成的糖基转移酶多达 100 种以上,其中许多酶(包括 ABO、H、Lewis 血型的催化酶和 H 分泌型的有关酶)的编码基因已被克隆和测序。这些基因编码产物属于高尔基复合体的跨膜蛋白,它们具有共同的结构特点:有短的 N 末端胞内段,16~20 个氨基酸残基组成的跨膜结构域,并有一段延伸的杆状区域连接一段庞大的 C 端催化活性区。可溶性的糖基转移酶可能源于膜结合的酶,经内源性蛋白酶水解释放,或者在其他部位进行 mRNA 翻译启动,导致上述跨膜区域的缺失^[22,71,72]。

机体拥有一套复杂的调控机制保障多糖链的有序合成,其中涉及在不同组织不同发育阶段不同催化酶基因的表达与否,并与个体的基因型即遗传背景是相关的。不同转移酶之间对共同的糖分子供体以及多糖前体物的竞争结合,在决定糖链合成的过程中也发挥重要作用^[16]。

1. H 抗原

H 抗原的生成是由 $\alpha 1,2$ -L-岩藻糖基转移酶催化,由 GDP-L-半乳糖提供糖基到前体分子末端半乳糖基的 C-2 位见本章二(表 2-3,图 2-1)。两种 $\alpha 1,2$ -L-岩藻糖基转移酶由 *FUT1*(H) 和 *FUT2*(Se) 基因分别编码,催化不同组织内 H 活性结构的生物合成。*FUT1*(H) 的产物是 H-转移酶,在外胚层和中胚层起源的组织中有活性,并催化 H 合成。Se 转移酶是 *FUT2* 的产物,在内胚层起源的组织具有活性,并催化分泌液中可溶性 H 抗原的合成^[72]。*FUT1* 对 2 型受体结构比 1 型结构具有更高的亲和力,*FUT2* 与其相反^[73~76]。这两个基因位于 19 号染色体长臂上,位置相距 35kb,具有 70% 同源性^[77,78](见第三十二章),提示它们可能由共同的祖先基因经复制而形成。*FUT1* 有 4 个外显子,*FUT2* 有 2 个外显子,但两个基因均只有一个外显子是编码蛋白产物的。*FUT1* 的第 4 外显子和 *FUT2* 的第 2 外显子具有编码能力^[79,80]。

(1) 红细胞

Ernst、Rajan、Larsen 等^[81~83]使用一种基因转染方法来分离 *FUT1*(H) 基因,因为 H 转移酶在组织中的含量较低所以难以纯化。人基因组 DNA 被转染到培养的小鼠细胞,除了 H 基因特异的 $\alpha 1,2$ -岩藻糖基转移酶以外,后者具有全套的合成 H 活性多糖链的条件。用 H 特异性单克隆抗体分离转染细胞表达的 H 抗原,那些转染细胞中的人 DNA 被用来在小鼠细胞中产生次级转染物,细胞产生的 H 抗原再次用免疫学的方法分离。选择表达 H 物质的次级转染物共同的 *EcoR* I 限制性识别片段作为探针,可筛选哺乳动物 cDNA 文库,分离 H 基因,进一步克隆测序,并在培养的猴细胞(COS-1)中表达^[81,82]。表达的酶蛋白是一种 $\alpha 1,2$ -L-岩藻糖基转移酶,并且与 H 转移酶具有相似的 K_m 值,与公认的 Se 基因

的产物是不同的(见下文),DNA 印迹结果显示,该 cDNA 相对应的基因组序列即是 19 号染色体的 *FUT1* 基因座位。

稳定转染人类 *FUT1* cDNA 序列的仓鼠卵巢细胞所表现出的 H 转移酶活性,具有针对岩藻糖化的多聚乳糖胺 (polylactosamine) 序列优先反应的特性^[84]。因此,该酶对于类似糖分子有选择性作用,对具有多聚乳糖胺序列的糖蛋白具有优先反应性,这可以解释为什么 ABH 限制性表达在红细胞表面相对较少的糖蛋白分子上。

绝大多数个体的红细胞具有 H 物质, *FUT1* 基因座位上的少数等位基因产生极少量或不产生有活性的转移酶,具有这些等位基因的纯合子个体,则在他们的红细胞上仅表达很少或基本不表达 H 抗原(见本章三)。

(2) 分泌型

几乎所有人的红细胞上都表达 H 抗原,但是仅有 80% 欧洲人在其体液中含有 H 抗原,这些人被叫做 ABH 分泌型。如果他们表达 A 和(或)B 基因,他们也能分泌相应的 A 和(或)B 抗原,剩下的 20% 被叫做非分泌型,不管他们是哪种 ABO 基因型,都不分泌 ABH 抗原。欧裔人的 ABH 分泌与否受控于 *FUT2* 座位上的一对等位基因: *Se* 和 *se*, *Se* 负责 H 的分泌,相对于隐性基因 *se*, *Se* 是显性基因^[85,86] (见本章三)。

1980 年以前,通常认为 *Se* 以调节基因的身份在分泌液组织中控制 H 基因的表达。由于 1 型二糖 (Gal β 1 $\rightarrow$ 3GlcNAc) 与 2 型二糖 (Gal β 1 $\rightarrow$ 4GlcNAc) 在二级结构上存在巨大差异, Lemieux^[87] 提出新的假设,他认为可能存在两种完全不同的岩藻糖基转移酶,分别对两种键的合成起催化作用。红细胞只能产生 2 型 H 结构,而 ABH 分泌型个体的分泌液中含有 1 型和 2 型两种 H^[11]。 Oriol 等^[88-90] 推测 H 基因编码一种 α 1,2-岩藻糖基转移酶,作用于造血组织,特异性催化 2 型 H 形成, *Se* 基因编码 α 1,2-岩藻糖基转移酶存在于分泌腺中,可以利用 1 型和 2 型物质。两种人类岩藻糖基转移酶的性质稍有差别。通过对两种 α 1,2-岩藻糖基转移酶基因的克隆,已经证实了存在两个结构基因的概念。

Le Pendu 等^[73] 比较了非分泌个体血清中的 α 1,2-岩藻糖基转移酶与非常罕见的 H 缺乏的 ABH 分泌型(即类孟买表现型,见本章三)个体血清中的转移酶。前一种酶主要来源于造血组织,是 H 基因的产物;后者被认为是 *Se* 基因的产物^[73,91]。两类不同来源的岩藻糖基转移酶具有不同的理化特性,如对 GDP-岩藻糖的 K_m 值及对热变性耐受等。两类酶对于不同的底物(I 型和 II 型)具有不同的亲和力,已从混合的人血清中纯化分离出来^[92]。非分泌型血清中的转移酶(H 基因产物)对 2 型受体亲和力高,而 H 缺乏的分泌型血清中的转移酶(*Se* 基因的产物)则优先作用于 1 型物质。此外,类似的研究提供了可比较的结果^[74,75],从混合人血清中纯化的两种 α 1,2-岩藻糖基转移酶具有不同的 K_m 值和电泳迁移率。

1995 年, Rouquier 等^[77] 用 *FUT1* cDNA 对 19 号染色体黏粒文库交叉杂交,克隆了 *FUT2* (*Se*) 基因,阐明了这两类岩藻糖基转移酶的高度同源性。*FUT2* 编码 332 个氨基酸组成的多肽,与 *FUT1* 基因产物序列高度同源,由于 N 末端多出 11 个氨基酸组成的短肽,所以增加了这段异构体^[78]。*FUT2* 表达的产物是具有最适 pH 和 K_m 值的 α 1,2-岩藻糖基转移酶,属于分泌型转移酶。Trp143Stop 的无义突变与非分泌表现型相关^[78]。除了 *FUT2*,还分离到一个假基因 *Sec1*^[77,78]。*Sec1* 与 *FUT2* 相距 12kb,有 80% 同源序列,但

Sec1 带有翻译终止密码子,潜在的读码框(ORF)受损。*FUT1* 和 *FUT2* 及 *Sec1* 分布在 19 号染色体上 50kb 范围内,很可能起源于基因复制^[72]。

Se 基因编码的 $\alpha 1,2$ -岩藻糖基转移酶在体外对红细胞仍然能起作用。孟买型红细胞缺乏 H 转移酶,因此红细胞上没有 H、A 和(或)B 抗原(见本章三),在 GDP-岩藻糖存在的条件下,使用来源于 O 型分泌型个体胃黏膜的岩藻糖基转移酶处理后,可以使孟买型红细胞具备 H 活性,但是来源于非分泌型的岩藻糖基转移酶则不是处理转化的必要条件^[93]。另外,只有经唾液酸酶处理过的红细胞才可以发生转变,提示孟买型的 H 前体物质被唾液酸所遮盖。在 A 转移酶和适当的糖分子供体存在的条件下,经转化的孟买型 H 物质随后可以再被转变为 A 型物质^[93]。

欧洲人和非洲裔人非分泌型个体具有相同的 *FUT2* 非分泌等位基因 *Se*⁴²⁸, G428A 无义突变导致了 Trp143 突变为翻译终止密码子,因此糖基转移酶失去活性^[78,94~96](表 2-7)。*Se*⁴²⁸ 等位基因也包含一个 Gly247Ser 置换,但是当该突变单独存在时不影响 $\alpha 1,2$ -岩藻糖基转移酶的活性^[76,78]。日本和台湾人中没有发现 *Se*⁴²⁸^[95,98,99,102],另外 6 种非分泌型等位基因中,4 种含有无义突变,2 种为三核苷酸缺失,已在远东、玻利尼西亚、菲律宾裔的非分泌型中被发现^[76,94,98,101~104](表 2-7)。在对 101 位南非黑人的研究中发现其中 2 人具有单碱基缺失的等位基因^[96]。

表 2-7 可能导致 ABH 非分泌型(*se*)或部分分泌型(*Se*^w)的 *FUT2* 等位基因

等位基因	突变	氨基酸取代	人群	参考文献
<i>Se</i> ^{w385}	A385 T	Ile129Phe	中国台湾,日本,印尼,玻利尼西亚,菲律宾人	[76,97~101]
<i>se</i> ⁴²⁸	G428 A	Trp143 Stop	欧洲人,非洲人	[78,96,99]
<i>se</i> ⁵⁷¹	C571T	Arg191Stop	玻利尼西亚,中国台湾,日本,欧洲,菲律宾人	[76,94,96,98,101,102]
<i>se</i> ⁶²⁸	C628T	Arg210Stop	日本	[98]
<i>se</i> ⁶⁵⁸	C658T	Arg220Stop	中国人	[103]
<i>se</i> ⁶⁸⁵	del* GTG685~689	del Val229 或 230	中国台湾人	[104]
<i>se</i> ⁶⁸⁸	del GTC 688~690	del Val230	菲律宾人	[101]
<i>se</i> ⁷⁷⁸	del C778	RFS [†] Pro260, Stop at 275	非洲人	[96]
<i>se</i> ⁸⁴⁹	G849 A	Trp283 Stop	中国台湾人,菲律宾人	[101,102]
<i>se</i> ^{del}	del exon 2		印度人	[105,106]
<i>se</i> ^{fus}	<i>Sec1</i> - <i>FUT2</i> 融合		日本人	[98]

注: *: 缺失;†: 读码框移码。

另一类非分泌型等位基因在日本人中被发现,是假基因 *Sec1* 5'端与 *FUT2* 3'端形成融合基因^[98],融合基因转染的 COS 细胞仅含有正常基因活性的 20%,且无 H 抗原表达。尽管融合基因序列似乎能够编码有结构功能的蛋白,但预期的启动子区与假基因一致。这或许可以解释为什么基因虽然可以在转染的 COS 细胞表达,却不能在天然组织中表达^[98]。

在印度人群中有一种罕见的孟买血型(Bombay),红细胞或分泌液中均无 H 抗原表

达(见本章三)。这个表现型是由于两个位点的隐性基因纯合子所致:*FUT1* 基因中含有一个致该基因失活的错义突变,*FUT2* 基因的第 2 外显子缺失,而第 2 外显子是整个基因的全部编码序列^[105,106]。在 Reunion 岛上的一个印度家庭中发现 *FUT2* 缺失与看上去有活性的 *FUT1* 基因顺式(Cis)存在^[106]。*FUT2* 缺失很可能在非分泌型的印度人中较为常见。

FUT2 的 Se^{w385} 等位基因在远东和南太平洋地区是常见的,编码 129 位的 Ile 被 Phe 替换,该置换发生在 $\alpha 1,2$ -岩藻糖基转移酶的柄部结构^[76,97~100],这种酶的特异性不变,活力下降 5 倍以上^[76,98,99]。日本人群中该基因的频率是 44%^[98],欧洲人群与非洲人群中尚未测到 Se^{w385} ^[76,96]。 Se^{w385} 纯合子(或与其他非分泌型的杂合)导致 H 分泌水平下降,红细胞 Lewis 血型表现为 Le(a+b+),在远东及太平洋地区是常见的(见本章三)。

一种简便的多重 PCR 技术加上限制性片段长度多态性(RFLP)分析已被用于检测几乎所有已知的 *FUT2* 突变^[107]。四种 *FUT2* 等位基因替代可造成 50%~80% 的酶活力下降^[96],其中三种在南非黑人中发现,分别是 Se^{40} Ile14Val; Se^{481} Asp161Asn; $Se^{40,481}$ Ile14Val, Asp161Asn,另外一个等位基因 Se^{379} Arg127Cys 在南非白人中发现^[96]。

(3) 其他组织

在人体不同组织中,H 抗原的表达调控遵循一般规律,总结如下:

在中胚层和外胚层起源的组织(如初级感应神经元、皮肤、血管内皮和骨髓)的 H 物质是 2 型,由 *FUT1*(H) 基因控制;由内胚层起源的组织(如消化道、呼吸道黏膜、唾液腺)是 1 型及 2 型 H 的混合,由 *FUT2*(Se) 催化^[21]。但也有不符合上述规则的例外情况:血浆 $\alpha 1,2$ -岩藻糖基转移酶主要是来源于造血组织^[108],很可能是直接起源于循环红细胞和血小板^[109]。*FUT2* 转录本在小肠和大肠内高表达,而在肺脏是低表达的,在肝和肾内未检测到 *FUT2* 的表达^[77]。

2. ABO 抗原

(1) A 和 B 转移酶

无论是 H-转移酶还是 Se-转移酶起源的 H 抗原,都可以作为 A、B 转移酶的受体底物(图 2-1)。A 基因产物是 N-乙酰氨基半乳糖转移酶,功能是从尿苷二磷酸(UDP)-N-乙酰氨基半乳糖转移一个 N-乙酰氨基半乳糖到 H 物质的岩藻糖化半乳糖残基上。B 基因的产物是 $\alpha 1,3$ -D-半乳糖基转移酶,其功能是从 UDP-半乳糖转移一个 D-半乳糖到 H 物质的岩藻糖化半乳糖残基上。A 和 B 等位基因位于 9 号染色体的 ABO 座位上。第 3 个等位基因 O 基因不能编码有活性的转移酶,若为纯合子 O,则 H 物质不被修饰。另一方面,若因缺乏 H 或 Se 转移酶,没有 H 物质,即使有适合的 A 或 B 转移酶,也不能产生相应的 A 或 B 抗原。这一情况发生在稀有的 H 缺乏型(孟买型)的红细胞上以及 ABH 非分泌型的分泌液中。有关 A₁ 及 A₂ 表型的不同 A 转移酶将在本章三中叙述。

抗-H 与 O 细胞的凝集反应要比与 A 或 B 细胞强得多,因为 A 或 B 结构中,H 抗原的活性被 N-乙酰氨基半乳糖和 D-半乳糖遮蔽了。A、B 和 H 转移酶的活性已在体外被证实了。从人体胃黏膜制备的 A 转移酶能将 O 或 B 红细胞转变成具有 A 或 AB 活性的红细胞,但这一过程必须有 UDP-N-乙酰氨基半乳糖存在。B 型个体的胃黏膜、血清、唾液及乳汁被用作 B 转移酶的提取原料,可以将 O 细胞转化为 B 细胞^[110~113]。孟买型由于缺乏 H 抗原,因而不能被转换^[111]。

糖基转移酶是具有抗原性的结构,血型转移酶的抗体常在器官移植后产生^[114~117],已在人类乳汁的半乳糖基转移酶的糖链上检测到 B、H、Le^a、Le^x 和 Le^y 决定簇^[118]。兔源性^[119]及鼠源性^[120]的针对 A 转移酶的单克隆抗体对 B 转移酶也有交叉反应性。

(2) 分子遗传学

A-转移酶已被从肺和胃组织中分离纯化并作部分的氨基酸测序^[121,122]。Yamamoto 等^[123]用降解合成的寡脱氧核苷酸分离和克隆 A 基因的 cDNA。从一个高表达 A 抗原的胃癌患者细胞株分离的 RNA 建立得到 cDNA 文库,1062bp 的序列编码 353 个氨基酸组成的蛋白质,符合糖基转移酶的 3 个结构域的结构特点^[123],后来发现这个来自胃癌细胞株的原始克隆包含一个独特的 3 个碱基对的缺失^[124]。本章及许多其他文献所涉及的基因序列是没有这 3 个碱基对缺失的通用序列。

在编码 A-转移酶的 cDNA 被克隆的基础上,O 和 B 基因的 cDNA 也被分离克隆和测序^[125,126],A 和 B 基因的 cDNA 序列有 7 个碱基不同,其中 4 个造成氨基酸的替换,分别位于 176、235、266 和 268 位(见本章二)。除了 O 基因在 261 位单碱基缺失造成移码突变外,O 和 A 序列相同,由于终止密码提早出现,O 基因的产物在 116 位氨基酸后终止。此种基因编码截短的蛋白质无催化结构域,mRNA 转录本稳定性亦有所下降^[127]。

克隆的 A 和 B cDNA 被转染到表达 H 抗原的受者细胞,后者表达相应 A 和 B 物质并可用免疫方法检测到。共同的 A' 序列通常被称为“共有序列”(consensus sequence),作为所有 ABO 等位基因的参比顺序。A² 等位基因在 A' 序列终止密码子之前的位置有一个单碱基缺失,使终止密码子失效,因此,A² 转移酶在 C 端多了 21 个氨基酸^[128](见本章三)。

O 等位基因被 Yamamoto 描述为 nt261 位单碱基缺失的 A' 序列^[125,126],除了 nt261 位单碱基缺失外,其余序列同 A',现在被称为 O';另外有两种 O 等位基因也有较高的频率。O' 变异体(O'^v)除了在 nt261 位单碱基缺失,至少还有 9 个核苷酸不同于 A' 和 O' 的序列,不产生任何有活性的转移酶^[129]。O'^v 的频率如下:瑞典人 42%^[129]、澳洲人 42%^[130]、巴西黑人 31%^[131]、巴西土著人 91%^[131]、日本人 49%~55%^[132~133]、中国人 39%^[134]。O² 变异体在 nt261 位无异常,但是,另外 2 个位点发生改变并影响到所编码的氨基酸:Arg176Gly(该氨基酸置换与 B-转移酶性质相同)以及 Gly268Arg^[135,136](图 2-2)。268 位氨基酸替换可能破坏催化部位(图 2-3)。体外定点突变技术产生的具有 Gly268Arg 置换的 A₁ 蛋白,既无转移酶活性也不表达 A 抗原物质。欧洲、澳洲、美洲的白人中有 2%~6% 的 O 等位基因为 O² 等位基因,该等位基因在日本及中国尚未被发现^[132~134]。符号 *O101 和 *O201 分别用来代表 O' 和 O'^v 等位基因^[133]。

Yamamoto 和 Hakomori^[126]构建了 A-B cDNA 嵌合体,包含了所有 16 种 A 和 B cDNA 之间有差异的 4 个关键位置氨基酸置换的组合。在对人类 O 细胞株的转染试验中,证实第 3 个即 266 位和第 4 个即 268 位的氨基酸替代对决定转移酶的性质最为重要(图 2-2)。当第 266 位蛋氨酸和第 268 位甘氨酸同时存在时,糖基转移酶具有 A 和 B 双重特异性。体外突变试验在 268 位分别表达不同氨基酸,证实 268 位侧链氨基酸同时对活性和底物特异性起决定作用^[137]。

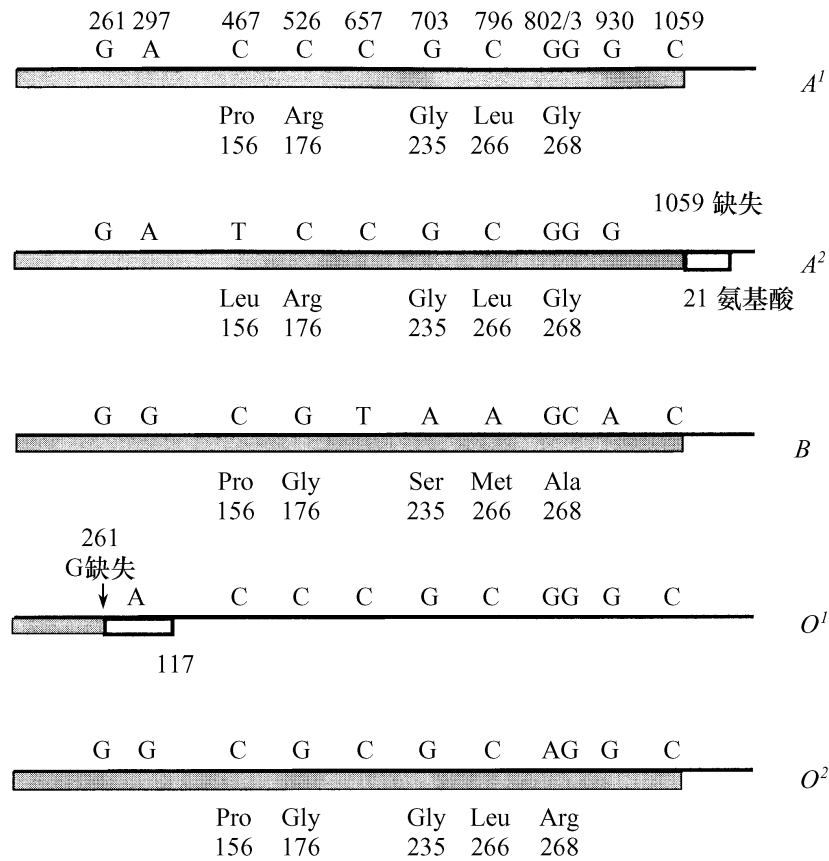


图 2-2 常见的 5 个 ABO 等位基因的 cDNA 和蛋白质产物

A 和 B 等位基因有 7 个核苷酸的差异, 导致 A 和 B 糖基转移酶有 4 个氨基酸不同, A^2 和 O^1 等位基因的单碱基缺失导致移码突变, 终止密码分别提早或延后出现。第 268 位氨基酸置换是导致 O^2 基因产物失活的原因。

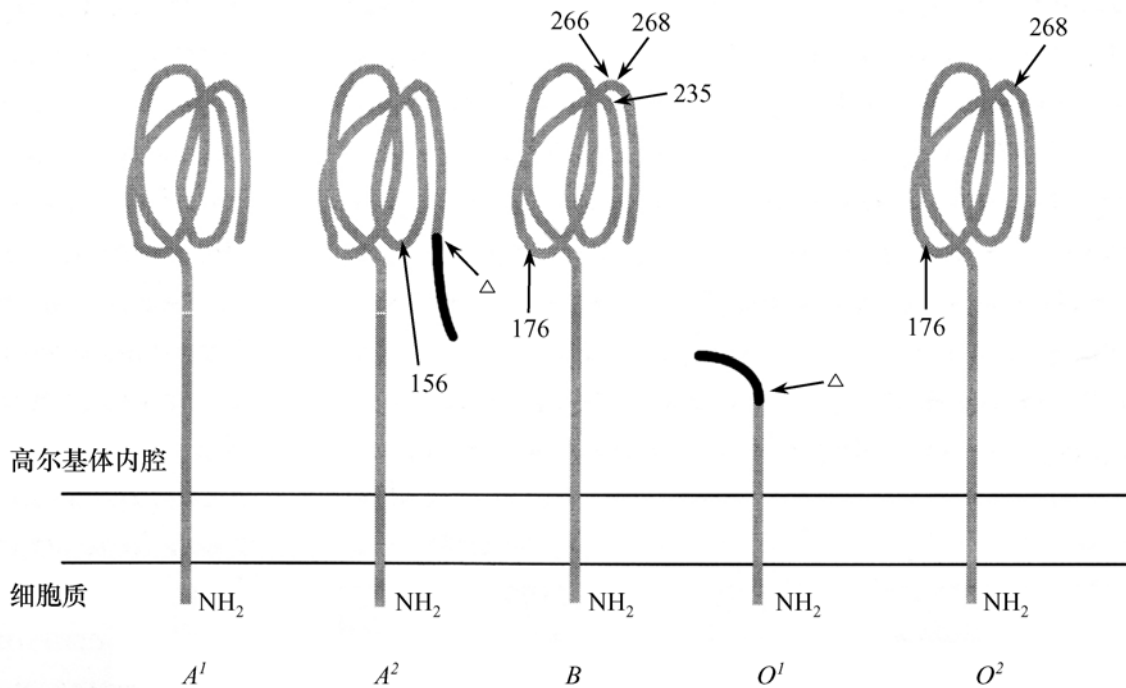


图 2-3 图示高尔基体内腔膜中的 5 种 ABO 基因产物 (Clausen *et al.* [20])

箭头所指的是与 A_1 转移酶不同的氨基酸位置以及 A^2 和 O^1 基因中的核苷酸缺失位置 (Δ)。黑色方框区域是 A_2 转移酶中比 A_1 多出的 21 个氨基酸以及 O^1 基因单碱基缺失位点到终止密码子之间的核苷酸序列的产物。

ABO 基因的编码区分为 7 个外显子,跨越染色体 18kb 的长度。第 6 和第 7 外显子包含糖基转移酶 77% 的氨基酸序列^[124,142] (图 2-4)。 O^I 和 $O^{I'}$ 在 261 位的缺失位于第 6 外显子。区别 A 、 B 、 O^2 的关键核苷酸变化在第 7 外显子。

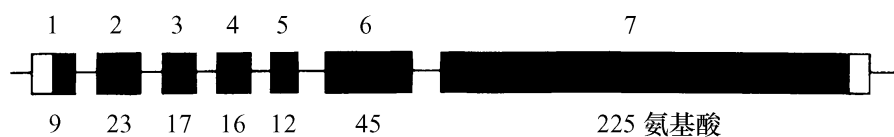


图 2-4 *ABO* 基因结构图

说明 7 个编码外显子和每个外显子编码的氨基酸数目。

转录起始点上游有数个 GC 盒,但不存在组织特异性 DNA 结合蛋白结构域^[124]。在基因启动子区 CpG 岛的甲基化可能在不同组织中调控 *ABO* 表达方面发挥重要作用^[143]。转录调控依赖于翻译起始区上游 4kb 的小卫星结构,包含 CBF/NFY 转录因子结构域^[144]。这一小卫星结构包含 43bp 重复序列的 4 个拷贝(A^2 、 B 、 O^I 、 $O^{I'}$),而在 A^I 和 O^2 仅 1 个拷贝。瞬间转染试验提示, A 基因增强子的转录诱导活性要比 B 基因低 100 倍以上^[146]。这一现象在体内的生理意义有待阐明。

已经观察到许多 *ABO* 基因的复杂情况,绝大多数是少见的,但是有些变异型在某种人群中则较为常见。如日本人 80% 的 A^I ($A * 102$) 基因与欧洲人 A^I ($A * 101$) 不同 (Leu156Pro),这一差别对于表现型无明显影响。某些不常见的 *ABO* 基因可以影响产物的活性 (见本章三),并形成 A 和 B 的亚型。 O^3 是由于单碱基插入造成移码突变所致^[147],在 A^2 等位基因 nt798-804 一串 7 个 G (鸟嘌呤核苷) 中插入了一个核苷导致移码突变,从而产生无酶活性的 O^3 ^[141],已明确许多基因是由一个 *ABO* 等位基因的部分序列与另外一个 *ABO* 等位基因的部分序列杂交组成^[139, 141, 148 ~ 150]。许多融合基因是由于减数分裂时交叉互换所造成。这些杂交基因的重组多发生于第 6 内含子中。Olsson 和 Chester^[150] 提到第 6 内含子 3' 末端 *Chi* 或 *Chi-like* 序列的存在,该序列与重组热点有关。杂交基因第 6 外显子具有来源于 O^I 或 $O^{I'}$ 的 G261 缺失,因此,不论第 7 外显子来源于何处,杂交基因的产物都将没有活性。杂交基因第 6 外显子若来源于 A 或 B 基因则通常是有活性的,其特异性由第 7 外显子决定。当第 7 外显子来源于 A^I 或 O^I 时表现为 A_1 活性, $O^{I'}$ 来源的第 7 外显子形成的杂交基因表现为减弱的 A 活性 (A_2 或者 A_x)。

Suzuki 等^[149] 报道了一例亲子鉴定案例:母亲是 B 型,孩子是 A 型,假定的父亲是 O 型,显而易见这是一级排斥父权现象,但是许多其他多态性标志都不支持这一排除现象。测序结果表明,孩子的 *ABO* 基因第 6 外显子 (可能还有 1 ~ 5) 是 B 基因来源,第 7 外显子为 O^I 来源,这一杂合基因很可能是由母亲体内生殖细胞在减数分裂时染色体交换而形成 (图 2-5)。这种 B - O^I 杂交基因将具有 A 转移酶活性,因为 O^I 和 A^I 在第 7 外显子无差别,该区编码催化部位,而 B 基因的第 6 外显子无 G261 缺失,因此能够翻译有活性的酶。所以,这个孩子带有 A 型红细胞,尽管父母都不是 A 型。这种遗传现象可能较少见,但 Suzuki 等估计在日本人群中的频率为 1%^[149]。

ABO 基因在进化中被较好地保留下来^[151 ~ 153]。人类 *ABO* 基因与非灵长类动物的

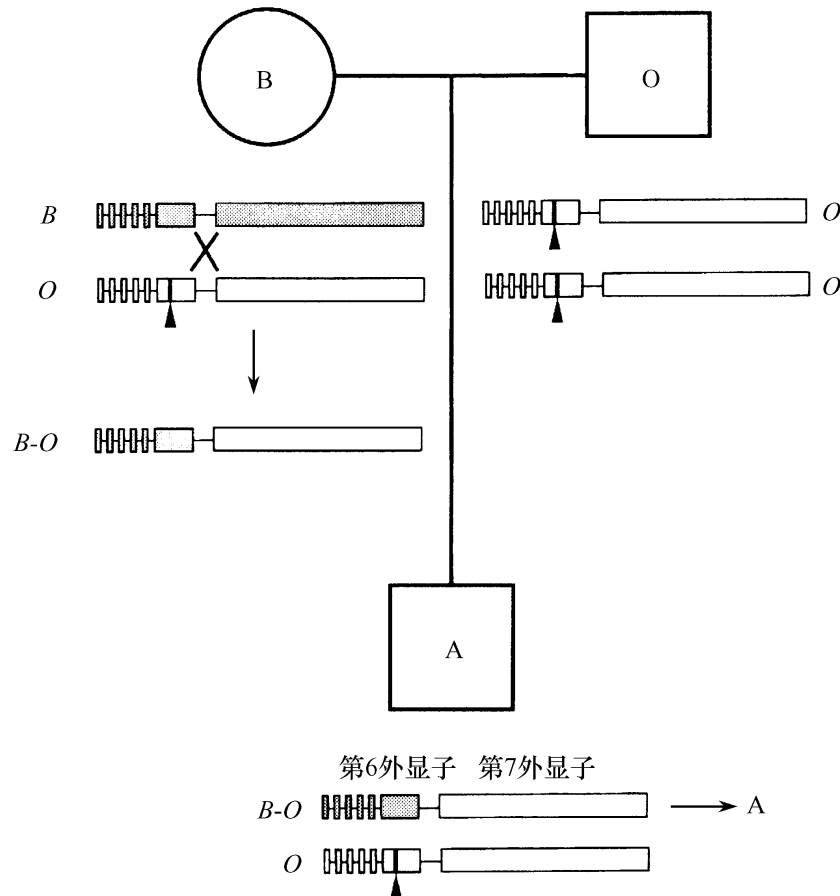


图 2-5 母亲 B 型,父亲 O 型,孩子 A 型,属于明显的一级父源排斥关系(Suzuki *et al*^[149])

提出母亲生殖细胞系形成时发生 B 和 O^I 等位基因交换,形成 $B-O$ 融合基因,编码一个有 A 转移酶活性的基因产物,因为第 7 外显子来自 O^I 基因,与 A^I 基因第 7 外显子具有相同的序列。 $\times$ 代表重组位点; $\blacktriangle$ 代表 O^I 基因核苷酸缺失位点;空心方框代表来源于 O^I 等位基因的外显子;阴影方框代表来源于 B 基因的外显子。

$\alpha 1,3$ -岩藻糖基转移酶基因及人类的两个假基因(分别位于 9q33~34)的序列具有高度同源性^[154,155],人类的 ABO 基因与灵长类 ABO 基因及推测的氨基酸序列至少具有 95% 以上的同源性^[151]。在人类、黑猩猩、大猩猩、猩猩分化之前就已发生了 A 基因和 B 基因的分化^[144]。这一多态性已经存在 1300 万年,并极有可能经历了自然选择^[144]。标记的 ABO 基因探针可以分别与不同动物的 ABO 基因组进行杂交,如长尾猴、仓鼠、小鼠、羊、母牛、兔、猫和狗^[151]。小鼠 ABO 基因具有与人 ABO 基因相似的结构,但小鼠 ABO 基因具有双重 A 和 B 转移酶活性^[156]。

(3) ABO 的 DNA 分型

ABO 血型系统 DNA 分型方法有许多种,多数使用 PCR-RFLP^[125,129,132,136,138,157~161] 或 ASP-PCR^[139~141,161],也可使用 PCR-DGGE^[163,164]、SSCP^[133,134] 或 SSOP(序列特异寡核苷酸探针)^[130],或长度多态性引物 PCR^[165]。最初仅有 ABO 可以被区分出来,后来可进一步鉴别 A^I 、 A^2 、 B 、 O^I 、 O^2 (包括 O^{IV})等亚型^[129,130,134,138~141,160]。由于众多变异型及融合基因发生较为常见,这些方法有时并不精确。然而,由于能够检测第 6 外显子的 G261 缺失突变,加上 A 、 B 和 O^2 基因可以在第 7 外显子被区分,使得这些试验变得更加准确了。Olsson 等^[166] 设计了跨越 ABO 基因第 6 内含子等位基因特异性引物检测重组杂交 ABO 等位基