

• 综述 •

### GIL 血型抗原的研究进展

倪强<sup>1</sup> 李树中<sup>1△</sup> 雒晶<sup>2</sup> 李凌波<sup>3</sup>

[关键词] GIL 抗原;水通道蛋白 3(AQP3);膜转运蛋白;甘油运输通道;溶血反应;HDN

doi:10.13201/j.issn.1004-2806-b.2017.10.025

[中图分类号] R457.1 [文献标志码] A

#### Research progress of GIL blood group antigen

**Summary** GIL has been recognized as an independent blood group antigen of the red blood cell system by IS-BT blood group antigen in 2002, but the current report is not much. GIL antigen is a water channel protein 3 (AQP3), a transmembrane protein of 6 transmembrane protein, which antigen epitope is on the outer membrane of the third ring, and a membrane transport protein, associated with cancer, and malaria related anemia. GIL antigen can cause blood transfusion hemolysis and HDN.

**Key words** GIL antigen;quaporin 3(AQP3); membrane transport protein;glycerol transport channel; hemolytic reaction;HDN

GIL 血型抗原在 2002 年由国际输血协会 (IS-BT) 确认为独立的系统抗原, 编号为 029, 命名为 GIL。该系统只有 1 个抗原, 抗原命名为 GIL1, 编号为 029001。至今只有很少的篇幅报道该抗原, 是目前我们已知的 36 个红细胞血型抗原系统、308 个系统抗原中认知较少的一个系统抗原。但该抗原却是一个可以引起输血性溶血反应和新生儿溶血病有临床意义的抗原。本文就该抗原的最新研究进展, 综述如下。

#### 1 基因

GIL 抗原的基因位点在 9 号染色体长臂, 9P13.3, 有 6 个外显子, 5 个内含子 (见图 1), 基因名 AQP3, 基因长 6 432 bp, 基因编号 360, 基因库注册号 NM-004925, 基因编码产物 GIL 抗原糖蛋白是“水通道蛋白 3”(AQP3), 由 292 个氨基酸组成 (见表 2)。抗原糖蛋白肽链有 6 次穿膜结构, 其 N 端与 C 端都留在膜内 (见图 2)。

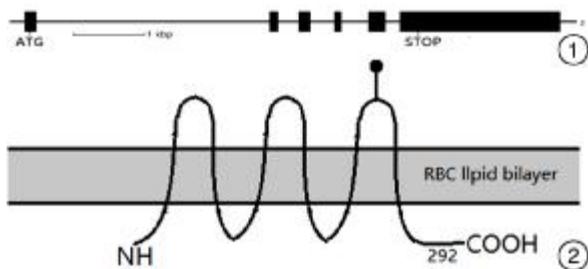


图 1 GIL 抗原的外显子;图 2 GIL 抗原的穿膜结构和抗原表位

外显子 1 编码 1~36 位氨基酸, 外显子 2 编码 37~78 位氨基酸, 外显子 3 编码 79~125 位氨基酸, 外显子 4 编码 126~165 位氨基酸, 外显子 5 编码 166~237 位氨基酸, 外显子 6 编码 238~292 位氨基酸。在编码的起始区有 1 个 TATA 盒子和 2 个 SP1 序列<sup>[1-6]</sup>。

GIL 基因有多态性, 已发现的有启动子区 2 个突变, 在外显子 1、2、4 有同义突变 (见表 1)。

#### 2 分子生物学

抗原糖蛋白肽链有 6 次穿膜, 肽链在膜外留下 3 个环, N 端和 C 端都留在膜内。肽链由 292 个氨基酸组成, 分子量 46 000, 有 1 个 N 糖基化点, 有 6 个半胱氨酸残基。GIL 抗原表位在膜外第 3 环上。 (见图 2)。

GIL 抗原是红细胞膜上的水通道蛋白 3 (AQP3), 是一种膜转运蛋白。AQP3 不仅是甘油运输通道, 还参与尿素、水的转运, 也是疟原虫感染受体。此外还与膀胱癌有统计学上的意义。

GIL 抗原参与红细胞免疫机制的表达, 很可能也是一种“膜分化抗原 (CD)”。现在已经知道许多红细胞血型抗原都是“膜分化抗原”, 如 Mns 抗原 (002 系统抗原) 是 CD235a/b、Lu 抗原 (005 系统抗原) 是 CD239、KEL 抗原 (006 系统抗原) 是 CD258、Le 抗原 (007 系统) 是 CD174、Duffy 抗原 (008 系统) 是 CD234、Di 抗原 (010 系统) 是 CD233、Do 抗原 (014 系统) 是 CD297、GE 抗原 (020 系统) 是 CD236C/D、Crom 抗原 (021 系统) 是 CD55、Kn 抗原 (022 系统) 是 CD35、In 抗原 (023 系统) 是 CD44、Ok 抗原 (024 系统) 是 CD147、Raph 抗原 (025 系统) 是 CD151、Jmh 抗原 (026 系统) 是 CD108 等, 以及新近确认的 L 抗原 (035 系统) 是 CD59。这些红

<sup>1</sup> 江苏大学附属昆山一院 (江苏昆山, 215300)

<sup>2</sup> 吉林大学第一医院输血科

<sup>3</sup> 长春博迅生物技术有限责任公司

△ 审校者

通信作者: 李树中, E-mail: kssyylsz@sina.cn

细胞抗原均是“膜分化抗原(CD)”,均有穿膜结构, 与红细胞免疫有关。

表 1 GIL 基因编码多态性

1	AQP3	AQP3	参考	参考
2	AQP3	AQP3	参考 5 区域	参考
3	AQP3-19A	AQP3	-19C>A	无变化
4	AQP3-51G	AQP3	-51A>G	无变化
5	AQP3 105G	AQP3	105C>G	L35L
6	AQP3 126T	AQP3	126C>T	S42S
7	AQP3 390C	AQP3	390T>C	Y130Y
8	AQP3 内含子 1A	AQP3	内含子 5 1G>A	外显子 5 跳过; fs + 提前终止

GIL 基因产物是 GIL 抗原糖蛋白,糖蛋白编码 292 个氨基酸:

MGRQKELVSR	CGEMLHIRYR	LLRQALAECL	GTLILVMFGC	GSVAQVVLSR	50
GTHGGFLTIN	LAFGFAVTLG	ILIAGQVSGA	HLNPAVTFAM	CFLAREPWIK	100
LPIYTLAQTL	GAFLGAGIVF	GLYYDAIWHF	ADNQLFVSGP	NGTAGIFATY	150
PSGHLDMING	FFDQFIGTAS	LIVCVLAIVD	PYNNPVPRGL	EAFTVGLVVL	200
VIGTSMGFNS	GYAVNPARDF	GPRLFTALAG	WGSVFTTGQ	HWWWVPIVSP	250
LLGSIAGVFFV	YQLMIGCHLE	QPPPSNEEEN	VKLAHVKHKE	QI	300

AQP3 不仅存在红细胞上,还表达在肾、肺、皮肤、眼球等处,参与其生理生化代谢。AQP3 在红细胞上有多种寡聚体形式,有二聚体、三聚体、四聚体等。GIL 抗原是抗蛋白水解酶抗体和二硫键还原剂。

水通道蛋白(AQP)是一组广泛存在于原核细胞、真核细胞膜上的转运蛋白。是 Agre 在 1988 年研究 RH 抗原多肽时偶然发现的,它是存在于细胞膜上的一个 28 Ku 厚的疏水性蛋白,被称为“形成通道的 28 Ku 膜整合蛋白(Channel-forming integral membrane protein 28 Ku, CHIP28)”,2003 年由此获诺贝尔化学奖,后经人类基因委员会命名为 AQP1。AQP 是一个大家族,目前已经确认的 AQP 有 11 个,命名为 AQP0~AQP10,广泛存在于人体组织各处细胞膜上,它们都有各自的“特殊”功能。如 1,库尔特血型抗原(colton,编号 015)是 AQP1,以四聚体形式在膜上形成一个沙漏状的三维结构,只允许单一的水分子通过、并对甘油和尿素等中小分子的通透性选择性控制(详细请见 colton 血型系统)。2,AQP 是肾脏排出水的重要跨膜转运蛋白,缺少了 AQP 会导致尿崩,在肾脏细胞膜上有 7 种 AQP 表达。在近曲小管有 AQP1,在远曲小管和亨利氏袢支上皮细胞膜有 AQP2,在集合管外髓细胞膜上有 AQP3,在集合管基底细胞膜上有 AQP4,在近曲小管局部上皮细胞膜上有 AQP5、6、7 表达。3,在胃壁泌酸细胞基底膜上有 AQP4,在消化腺多处细胞膜上都有 AQP8。4,AQP 参与呼吸道、肺的湿化过程,在肺泡 I 型细胞、支气管黏膜下腺细胞、浆液腺泡上皮细胞都有 AQP5。5,

AQP4 抑制剂与治疗脑损伤、脑中卒、脑肿瘤呈正相关,是目前研究治疗脑科疾病的热门课题。

红细胞抗原的根本,就是人体免疫机制及人体生理生化代谢的一部分,对于 GIL 抗原的认知,深刻揭示了这一点。许多红细胞抗原都是“膜分化抗原(CD)”和“膜转运蛋白(ABC)”。2012—2014 年国内外陆续报道了新发现的红细胞血型抗原 Junier 抗原(032 系统,Jr 抗原)和 Langereis 抗原(033 系统,Lan 抗原),这两个系统抗原都是“膜转运蛋白”,Jr 抗原是 ABCG2, Lan 抗原是 ABCB6<sup>[4,7-11]</sup>。

### 3 免疫血型学

GIL1 抗原在 1981 年被发现,2002 国际输血协会(ISBT)确认命名。目前 ISBT 确认 GIL 系统只有 1 个抗原,抗原命名为 GIL1,编号 029001。每个红细胞上约有 25 000 个抗原,抗原的表位在 AQP3 的膜外第 3 环上。

抗原在各人种人群分布不详,缺少这方面的调查报告。从目前已有的报道来看,GIL1 抗原是一个频率比较高的抗原,但不属于“高频抗原”(即在人群中分布达不到 99%)。

频率较高的抗原,比“高频抗原”更容易在人群中碰上对应抗体,也比“高频抗原”在输血上也更容易找到相容性血液。所以对 GIL 血型做抗原抗体常规检测尤为重要。

GIL1 抗原对所有常用试剂酶均不反应(包括木瓜酶、菠萝蛋白酶、链霉菌蛋白酶、糜蛋白酶、胰蛋白酶、唾液酸酶等)。

抗 GIL1 抗体大多数是 IgG,多为免疫产生。是一个有临床意义的抗体,可引起输血性溶血反应

和新生儿溶血病,但目前还没有更多的这方面报道<sup>[4,10-12]</sup>。

#### 4 临床意义

GIL1 抗原是频率很高的抗原,但目前已知的调查报告认为不属于高频抗原,这意味着有相当多的一部分人是 GIL1 抗原(一),这比高频抗原更容易产生输血性反应和新生儿溶血病。

表达 GIL 抗原的水通道蛋白 3(AQP3)是一个与肿瘤相关的跨膜蛋白,AQP3 缺乏可能会导致膀胱癌。AQP3 基因突变与疟疾性贫血呈正相关,这可能与 AQP3 的细胞膜对甘油和水的转运功能有关,基因的突变导致了红细胞在转运功能上的受损,也导致了红细胞膜结构的完整性。这方面研究表明,AQP3 低水平表达与疟疾性贫血呈正相关。

GIL 抗原还广泛存在于骨髓质、肾皮质、肾基底膜外侧收集小细胞,以及肾、脾、结肠、眼、皮肤等细胞膜上<sup>[1-5,12-14]</sup>。

GIL 抗原与 Duffy 抗原同样都参与疟疾感染,以往研究较多的是 Duffy 抗原作为膜分化抗原(CD234)和趋化因子受体(DARC),是间日疟原虫侵入红细胞的直接原因,缺少 DARC 的 Fy(a-b-)表型红细胞则不受间日疟原虫感染。而 GIL 抗原也是疟原虫侵入红细胞的受体,也参与疟原虫的感染和免疫,但目前还缺少这方面更多研究报道<sup>[15-22]</sup>。

#### 5 总结

红细胞血型抗原的研究在近 3、4 年来进展迅速,新的抗原不断被发现,目前国际输血协会(ISBT)已经确认的红细胞血型系统有 36 个、系统抗原 308 个。大多数的系统抗原都有一定篇幅的报道,只有为数不多的几个抗原鲜有报道,而 GIL 抗原就是一个我们认知不多的系统抗原。虽然在 2002 年国际输血协会就已经确认 GIL 抗原是一个独立的系统血型抗原,但截止到目前为止,国内外的研究报告不多,也没有关于各个人群分布的调查报告。从目前已有的报告来看,这是一个有临床意义的抗原,能引起输血性溶血和新生儿溶血病。由于这个抗原是一个频率较高的但又不属于高频抗原,所以也比较容易产生抗体和比较容易找到相匹配的血液。

#### 参考文献

[1] Rumsey. GIL: a blood group system review[J]. Immunohematology, 2013, 29: 141-144.  
 [2] Tena-Tomás C. Genetic conservation of the GIL blood group determining aquaporin 3 gene in African and Caucasian populations [J]. Transfusion, 2015, 18: 164-166.  
 [3] Ishibashi K. Structure and chromosomal localization of a human water channel (AQP3) gene [J]. Genomics, 2012, 27: 352-354.  
 [4] Ledvinova. Blood group B glycosphingolipids in  $\alpha$ -

galactosidase deficiency (Fabry disease): influence of secretor status [J]. Biochim Biophys Acta, 2011, 1: 180-187.

- [5] Ianase N. Isolation of human aquaporin 3 gene [J]. J Biol Chem, 2011, 270: 17913-17916.  
 [6] Roudier N. Evidence for the presence of aquaporin-3 in human red blood cells [J]. J Biol Chem, 2008, 273: 8407-8412.  
 [7] Miller EW. Aquaporin-3 mediates hydrogen peroxide uptake to regulate downstream intracellular signaling [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107: 15681-15686.  
 [8] Johnson ST. GIL: a red cell antigen of very high frequency [J]. Immunohematology, 2014, 11: 129-132.  
 [9] Geoff Daniels. Human Blood Groups [M]. 3rd. 2013: 485-486.  
 [10] Marion E Reid, PhD. The Blood Group Antigen [M]. Press is an imprint of Elsevier. 3rd. 2012: 615-618.  
 [11] Dickinson BC. Aquaporin-3 mediates hydrogen peroxide uptake to regulate downstream intracellular signaling [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107: 681-686.  
 [12] 徐姿, 李树中. 红细胞血型抗原的研究进展 [J]. 临床血液学(输血与检验), 2016, 29(4): 345-350.  
 [13] 李树中. Junier 血型系统 [J]. 临床血液学(输血与检验), 2014, 27(10): 913-915.  
 [14] 卞洁, 李树中. Langereis 血型系统 [J]. 临床血液学杂志(输血与检验), 2015, 28(12): 1096-1100.  
 [15] 刘芸, 李树中. 多凝集红细胞的研究进展 [J]. 临床血液学杂志(输血与检验), 2016, 29(6): 215-217.  
 [16] 方莹, 李树中. forssman 血型系统 [J]. 临床血液学(输血与检验) 2016, 29(2): 171-174.  
 [17] Agre. Aquaporin water channels: from atomic structure to clinical medicine [J]. Physiol London, 2015, 42: 3-16.  
 [18] Ishibashi. Molecular cloning and expression of a member of the aquaporin family with permeability to glycerol and urea in addition to water expressed at the basolateral membrane of kidney collecting duct cells [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 11: 269-273.  
 [19] Roudier N. AQP3 deficiency in humans and the molecular basis of a novel blood group system [J]. GIL J Biol Chem 2015, 277: 854-859.  
 [20] Daniels GL. GIL: a red cell antigen of very high frequency [J]. Immunohematology, 2012, 14: 49-52.  
 [21] Hara-Chikuma M, Verkman AS. Physiological roles of glycerol-transporting aquaporins: the aquaglyceroporins [J]. Cell Mol Life Sci, 2006, 63: 1386-1392.  
 [22] Qin. Aquaporin-3 in keratinocytes and skin: its role and interaction with phospholipase D2 [J]. Arch Biochem Biophys, 2011, 508: 138-143.