

## VEL 血型抗原研究进展

俞黎娅<sup>1</sup> 李树中<sup>1△</sup> 雒晶晶<sup>2</sup> 刘芸<sup>1</sup> 李凌波<sup>3</sup>

[关键词] VEL 抗原; ISBT 新系统抗原; 输血性溶血; 新生儿溶血病

doi: 10.13201/j.issn.1004-2806-b.2018.02.027

[中图分类号] R556 [文献标志码] A

### Research progress of VEL blood group antigen

**Summary** VEL antigen is a newly recognized system antigen of ISBT in 2014. It is the high frequency antigen in original "family" antigens. VEL antigens are expressed on the outer membrane segment of the glycoprotein peptide on the cell membrane. At present, the loci and exons of the antigen have been identified, as well as the molecular biological structure and the glycoprotein peptide sequence. The antigen system currently recognizes 2 antigens that can cause both transfusion hemolysis and hemolytic disease of the newborn (HDN).

**Key words** VEL antigens; ISBT newly identified system antigens; transfusion hemolysis; hemolytic disease neonatal

VEL 血型系统抗原是国际输血协会 (ISBT) 于 2014 年确认为独立的系统抗原。系统编号: 034, 系统命名: VEL。目前已经确认该系统有 2 个抗原, 分别命名为: Vel1, 编号 034001; Vel2, 编号 034002。

VEL 抗原是原来的“系列”抗原中的高频抗原, 是 1952 年 Sussman 和 Miller 发现的, 当时划入“系列”抗原。2014 年发现该抗原属于独立的“系统”抗原, 之后 ISBT 将该抗原由原来的“系列”抗原重新划入“系统”抗原。

红细胞抗原的研究, 自 2010 年之后有了很大的进展, 陆续发现了许多新的“系统”抗原。2012 年发现了 Forssman 抗原 (031 血型系统) 和 Junier 抗原 (032 血型系统)。2013 年发现了 Langereis 抗原 (033 血型系统)。2014 年发现了 VEL 抗原 (034 血型系统), 2015 年发现了 L 抗原 (即 CD59, 035 血型系统)。2016 年发现了 Augustine 抗原 (036 血型系统)。

由于基因测序技术的进展和基因试剂盒的广泛应用, 以及质谱仪、流式细胞仪的普及使用, 使我们对红细胞抗原的研究和发现有了便利的条件, 也使我们对红细胞抗原有了更深刻的认知和理解, 红细胞抗原在人体免疫机制和生理生化代谢中有着重要作用。如 Forssman 抗原属糖苷类抗原, 是重要的免疫机制参与者。Junier 抗原是半分子转运蛋白, 是“乳腺癌耐药蛋白” (BCRP)。Langereis 抗原是转运蛋白 (ABCB6) 大家族成员, 是吡咯质转运

体, 参与生成亚铁血红素。L 抗原 (即 CD59) 是“同种限制因子” (HRF), 是一种补体限制性因子, 具有保护膜不受补体破坏的作用。Augustine 抗原, 是一种核苷转运蛋白, 是细胞内核苷酸合成的重要转运工具<sup>[1-4]</sup>。

虽然 VEL 抗原不是新近发现的抗原, 但却是在最近才确认其基因位点、外显子序列、分子生物学特征的、并由 ISBT 新命名的系统抗原。本文就 VEL 抗原的一些研究和进展, 在此做一简略介绍。

#### 1 基因

VEL 抗原的基因位点在 1 号染色体短臂 3 区 6 带上, 1p36, 32。基因名“SMIM1”。基因长 40 553 bp, 基因编号: 388588, 基因库注册号: NM\_001163724。基因由 4 个外显子组成, 4 个外显子长: 556 bp, 见图 1。



图 1 VEL 抗原的 4 个外显子

基因编码产物是“SMIM1 跨膜蛋白”。也称 VEL 糖蛋白, 是一种单次跨膜的糖蛋白。4 个外显子各长: 外显子 1 长 55 bp, 外显子 2 长 119 bp, 外显子 3 长 185 bp, 外显子 4 长 197 bp。

VEL 抗原的基因 SMIM1 与 RH 抗原的基因位点紧密相邻 (RH 基因在 1p36), 但目前还不知道是否与 RH 抗原有关联性。SMIM1 基因有多态性, 已知的多态性如下。

外显子 3 上 152 位单核苷酸突变, 导致氨基酸

<sup>1</sup> 江苏大学附属昆山市第一人民医院 (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

改变,使 VEL 抗原弱表达。

外显子 2 上 64~80 bp 的核苷酸,由于移码缺

失,导致编码产物 VEL 糖蛋白有 17 个氨基酸丢失,使 VEL 抗原表达为(-),见表 1<sup>[5-10]</sup>。

表 1 SMIM1 基因的多态性

| 基因名                    | 外显子 | 核苷酸       | 氨基酸   | 表型        |
|------------------------|-----|-----------|-------|-----------|
| SMIM1 参考(vel/SMIM1 参考) |     | 参考        | 参考    | VEL(+)    |
| SMIM1,152A             | 3   | 152T>A    | M51K  | VEL 抗原弱表达 |
| SMIM1,152G             | 3   | 152T>G    | M51R  |           |
| SMIM1,60~80 del        | 2   | 64~80 del | s22fs | VEL(-)    |

## 2 分子生物学

VEL 抗原是一次性跨膜的小分子糖蛋白,糖蛋白肽链由 78 个氨基酸组成:MQPQESHVHV SRWEDGSRDG VSLGAVSSTE EASRCRRISQ RLCTGKLGIA 50 MKVLGGVALF WIIFILGYLT GYYVHKCK78。分子量约 18 KD,肽链的 N 端和 1~52 位在膜外,53~74 位跨膜,75~78 位及 C 端在膜内,肽链一次性穿过膜,而 VEL 抗原表位都表达在膜外部分的肽链上见图 2。



图 2 VEL 抗原糖蛋白的肽链

VEL 抗原只表达在红系细胞以及白血病细胞株上,不表达在粒、淋、单系细胞上<sup>[11-14]</sup>。

## 3 免疫血型学

VEL 系统有 2 个抗原,都是高频抗原,其中 Vel1,编号:034001;Vel2,编号:034002。VEL 抗原在胎儿 12 周即有表达。但在胎儿、脐血、新生儿期的抗原表达数量低于正常成人。不同个体上 VEL 抗原表达数量有一定不同。

### 3.1 Vel1 抗原

也称 Vel,系统编号 034001。1952 年发现,当时命名:Ve9,900001;Vel,212001,2014 年确认为独立的系统抗原,编入 034 系统。Vel1 是高频抗原,所有人群中分布在 99.9%。抗原化学性质为,无花果酶/木瓜酶:不破坏抗原性(显著增强抗原的反应);胰蛋白酶:不破坏抗原性(显著增强抗原的反应); $\alpha$ -糜蛋白酶:不破坏抗原性(显著增强抗原的反应);200 mmol/L DTT:可能破坏抗原性或破坏;酸:不破坏抗原性。

抗 Vel1:多数都是 IgG+IgM 混合存在的,可

造成不很严重的输血性溶血。也能使红细胞致敏,使 DAT 呈强阳性反应。抗 Vel1 在单核细胞单层测定中,都呈阳性反应。

### 3.2 Vel2 抗原

也称 ABT1,编号:034002。于 1996 年发现,当时命名为 ABT1,编号为 212002。抗原名“ABT”,取自先证者,先证者是阿拉伯裔以色列人。2014 年划入独立的,034 血型系统,编号为 034002。Vel2 是高频抗原,在所以人群中分布都在 99%以上。抗原化学性质为,无花果酶/木瓜酶:不破坏抗原性;胰蛋白酶:不破坏抗原性; $\alpha$ -糜蛋白酶:不破坏抗原性;200 mmol/L DTT:不破坏抗原性。

抗 Vel2:主要是 IgG,有 IgG<sub>1</sub>,和 IgG<sub>3</sub>。能引起输血性溶血和严重的新生儿溶血病(HDN)。抗 Vel2 在单核细胞单层试验中,都呈强烈的阳性反应<sup>[13-17]</sup>。

## 4 结束语

截止 2017 年,国际输血协会(ISBT)已经确认的系统抗原共有 320 个,它们分属于 36 个系统。在此之前,我们已经陆续介绍了 Forssman 抗原(031 血型系统)、Junier 抗原(032 血型系统)以及 Langereis 抗原(033 血型系统)。本文介绍了 VEL 抗原(034 血型系统)。今后我们还将陆续介绍 L 抗原(CD59,035 血型系统)和 Augustine 抗原(036 血型系统)。

近几年来,血型抗原的研究有了不小的进展。过去很多抗原在多年来的研究进展不大,但近年来却有了不小的很多进展。如 Sda 抗原(编号 901012,现在仍属于系列抗原中的高频抗原),目前已经确认了该抗原的基因位点和外显子序列、以及分子生物学性状和糖蛋白肽链的氨基酸序列,并且在抗原的临床意义上也有了新的认识。这个抗原很有可能成为下一个系统抗原<sup>[14-17]</sup>。

## 参考文献

[1] 李树中,卞洁,徐姿,等. Junier 血型系统[J]. 临床血液学(输血与检验),2014,27(10):913-915.  
 [2] 方莹,李树中,李凌波,等. forssman 血型系统[J]. 临床血液学(输血与检验),2016,29(2):171-174.  
 [3] 卞洁,李树中,李凌波,等. 一个新的血型抗原-Lan-

- gereis 血型系统[J]. 临床血液学(输血与检验), 2015, 28(12):1096-1100.
- [4] 徐姿, 李树中, 卞洁, 等. 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.
- [5] Storry J. Investigation into the Carrier Molecule of the Vel Blood Group Antigen[J]. Aabb Meeting, 2010, 16: 28A-28A.
- [6] Rainer T. The effects of dithiothreitol-tested red blood cells with anti-Vel[J]. Transfusion, 2004, 44 (Suppl.):122A.
- [7] Wieckhusen C, Rink G, Scharberg EA, et al. Molecular Screening for Vel- Blood Donors in Southwestern Germany[J]. Transfus Med Hemother, 2015, 42: 356-360.
- [8] Costa DC, Dezan M, Santos T, et al. Screening for the SMIM1 \* 64\_80 del Allele in blood donors in a population from Southern Brazil [J]. Transfusion Med, 2016, 26: 355-359.
- [9] Coghlan G, Zelinski T. The c. 64\_80del SMIM1 allele is segregating in the Hutterite population[J]. Transfusion, 2016, 56: 946-949.
- [10] Arnaud L, Kelley LP, Helias V, et al. SMIM1 is a type II transmembrane phosphoprotein and displays the Vel blood group antigen at its carboxyl-terminus [J]. Febs Letters, 2015, 589: 3624-3630.
- [11] Haer-Wigman L, Stegmann TC, Solati S, et al. Impact of genetic variation in the SMIM1 gene on Vel expression levels[J]. Transfusion, 2015, 55: 1457-1466.
- [12] Storry JR, Jöud M, Christophersen MK, et al. Homozygosity for a null allele of SMIM1 defines the Vel-negative blood group phenotype[J]. Nat Genetics, 2013, 45: 537-541.
- [13] Issitt P. Phenotypic association between Ge and Vel [J]. Transfusion, 2014, 34 (Suppl): 60S.
- [14] Banks J. Two new cases of anti-ABTI showing an association between ABTI and Vel [J]. Vox Sang, 2010, 87 (Suppl. 3): 38.
- [15] Le Masne A, Vachée A, Horbey C, et al. Severe form of neonatal hemolytic disease by anti-Vel allo-immunization [J]. Arch Fr Pediatr, 1992, 49: 899-901.
- [16] Geoff Daniels. Human Blood Groups[M]. 3rd edition, 2013: 500-502.
- [17] Cvejic A, Haer-Wigman L, Stephens JC, et al. SMIM1 underlies the Vel blood group and influences red blood cell traits[J]. Nat Genet, 2013, 45: 542-545.

(收稿日期: 2017-08-16)

## 表观遗传修饰与急性髓系白血病关系的研究进展\*

白英英<sup>1</sup> 董昌虎<sup>2</sup> 晁旭<sup>2</sup> 翟冬芝<sup>1</sup> 郭雨晨<sup>1</sup> 崔胜楠<sup>1</sup> 李宏<sup>2</sup>

[关键词] 白血病, 髓系, 急性; 表观遗传学修饰  
doi: 10.13201/j.issn.1004-2806-b.2018.02.028  
[中图分类号] R733.71 [文献标志码] A

### Progress on relationship between epigenetic modification and acute myeloid leukemia

**Summary** Acute myeloid leukemia (AML) is a rather common disease, which is characterized by proliferation of impaired-function hematopoietic progenitor cells. In tradition standpoint, AML had been considered a genetic-alteration disease, but more and more experimental evidence showed that epigenetic modifications would play an important role in the development and maintenance of leukemia cells. In this article, we summarized the relationship of epigenetic alterations and acute myeloid leukemia.

**Key words** acute myeloid leukemia; epigenetic modifications

急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 是一种较为常见的疾病, 主要为功能受损的造血祖细胞增殖活跃, 这种改变导致血细胞分化成熟异常, 由于缺乏有效治疗, 患者通常在诊断的1年

以内死于感染, 出血以及器官浸润。世界卫生组织<sup>[1]</sup>将 AML 定义为一种造血祖细胞异质性克隆性疾病。传统意义上认为 AML 为一种基因改变导致的基因功能不可逆性损伤, 可以导致增殖、分化、凋亡以及转录等异常, 从而引起白血病的发生。但近几年, 有相关报道认为 AML 表型与表观遗传学改变有关<sup>[2-3]</sup>。事实上, 表观遗传学改变在基因表达中同样扮演重要角色, 一些研究表明: 表观遗传

\* 基金项目: 陕西省科技厅自然科学基金 (No: 2017JM8176)  
<sup>1</sup> 陕西中医药大学 (陕西咸阳, 712046)  
<sup>2</sup> 陕西中医药大学第二附属医院血液科  
通信作者: 李宏, E-mail: sxefyf. ly@163. com