

• 综述 •

Sd^a 抗原研究进展

张娇¹ 李树中^{1△} 李中华² 李凌波³

[关键词] Sd^a 抗原;基因位点;氨基酸序列;TH 糖蛋白;血型糖蛋白

doi:10.13201/j.issn.1004-2806-b.2019.08.025

[中图分类号] R596 [文献标志码] A

Research progress of Sd^a antigen

Summary Sd^a antigen is a high frequency antigen(901012) in the "series" of antigens, and is a red blood cell antigen associated with GPA/GPB. Sd^a antigen belongs to glycan chain antigen. It is not only expressed on erythrocyte membrane, but also on tissue and cell. It exists in urine in a free state. The free Sd^a antigen in urine is expressed on Tamm-Horsfall protein. At present, this antigen has met the requirements of a "system" antigen and is likely to become the next system antigen.

Key words Sd^a antigen; gene locus; amino acid sequence; TH glycoprotein; blood group glycoprotein

1967 年 Macvie 和 Renton 等同时报道了一个新发现的抗原 Sd^a。首先是从先证者 Sidney Smith 血浆中发现了抗 Sd^a, 然后证明了这是一个新的抗原。原名使用是先证者名字缩写, ISBT 命名为 Sd^a, 编号 901012, 属于系列抗原中的高频抗原。Sd^a 抗原就是原来的多凝聚红细胞 Cad 抗原。

1 基因

Sd^a 抗原的基因位点在 17 号染色体, 17q21.23, 基因名 B4GALNT2, 或称 GALGT2, 基因编号:124872, 基因由 11 个外显子组成(图 1)。11 个外显子长:1 806 bp, 基因库注册号:NM_001159387.1(mRNA 转录体 2)。基因产物是 β-1-4-N-乙酰半乳糖胺转移酶 2(B4GALNT2), 酶蛋白肽链由 506 个氨基酸组成, 蛋白登记编号:NP_001152859.1。

¹ 江苏大学附属昆山医院(江苏昆山, 215300)

² 黑龙江省牡丹江市第二人民医院

³ 长春博讯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



图 1 Sd^a 抗原的外显子

表 1 各个外显子编码段

| 外显子 | 核苷酸/bp | 外显子 | 核苷酸/bp |
|-----|---------|-----|-------------|
| 1 | 1~38 | 7 | 704~790 |
| 2 | 39~239 | 8 | 791~978 |
| 3 | 240~377 | 9 | 979~1119 |
| 4 | 378~484 | 10 | 1 120~1 339 |
| 5 | 485~522 | 11 | 1 340~1 806 |
| 6 | 523~703 | | |

外显子 1 上有 2 个不同的转录本, 被称为 1S 和 1L。目前尚不清楚, 这 2 个不同的转录本是否与编码红系的 Sd^a 和编码组织细胞的 Sd^a 有关。

Sd^a 抗原有多态性。Sd^a 抗原的弱表达和 Sd^a 抗原的阴性表达都是由于单核苷酸突变后, 导致编码的糖基转移酶肽链上氨基酸置换, 使酶的转移活性改变, 造成抗原性发生改变^[1-5]。

人员在出具报告单时, 患者无血型结果, 未进一步查明原因, 未执行患者输血需 2 次血型一致的原则。③工作人员未严格执行输血科交接班制度, 未将发现患者 A 抗原减弱, 已进行吸收放散试验的情况告知配血人员。④ MDS 疾病在发生、发展过程中, 患者的血型抗原可能减弱或丢失或抗体效价降低的情况, 在输血前试验中应引起高度重视。有研究证实疾病导致 ABO 抗原减弱者中的 A 型患者 A 抗原减弱为最多, 其次为 B 型患者 B 抗原减弱, 再其次为 AB 型患者 AB 抗原均减弱和 AB 型患者 A 抗原减弱, 最少见的是 AB 型患者 B 抗原减

弱。对抗原减弱的患者有必要采用吸收放散或分子生物学试验进一步证实, 准确鉴定患者血型。血液病抗原减弱正反定型不一致患者紧急输血时可先输多联袋 O 型洗涤红细胞, 血型确定后应输注同型悬浮红细胞。⑤紧急输注/非同型输注 O 型血时需提前告知临床, 做好沟通, 做到有的放矢。

综上所述, 我们认为, 此事件属于差错性非同型输注, 虽未输注, 也未造成严重后果, 但会造成患者和临床医生的误解和不信任, 极易引起纠纷, 需引起高度重视, 应避免血型鉴定错误导致的血液误发。

(收稿日期: 2019-01-29)

2 分子生物学

Sd^a 抗原的基因产物是 B4GALNT2, 由 506 个氨基酸组成, 见图 2。

转移酶负责将底物二磷酸-N-乙酰半乳糖转移到糖链末端, 以 β1~4 连接方式, 形成 Sd^a 抗原。

Sd^a 抗原表达在红细胞膜上, 有 2 种连接方式: 一种是连接在 GPA/GPB 上, 另一种是连接在神经节苷脂上(图 3)。

| | | | | | |
|--------------|----------------|-------------|------------|--------------|-----|
| MTSGGSRFLW | LLKILV I I L V | LGIVGFMFGS | MFLQAVFSSP | KPELPSPAPG | 50 |
| VQKLKLLPEE | RLRNLF SYDG | IWLFPKNQCK | CEANKEGGY | NFQDAYGQSD | 100 |
| LPAVKARRQA | EFEHFQRREG | LPRPLPLLVQ | PNLPFGYPVH | GVEVMPLHTV | 150 |
| PI PGLQFEGP | DAPVYEVTLT | ASLGT LNTLA | DVPDSVVQGR | GQKQLI I STS | 200 |
| DRKLLKFILQ | HVTYTSTGYQ | HQKVDIVSLE | SRSSVAKFPV | TIRHPV I PKL | 250 |
| YDPGPERKLR | LVTIATKTEN | LRPHKLMIML | RSIREYYPDL | TVIVADDSQK | 300 |
| PLEIKDNHVE | YYTMPFGKGW | FAGRNLAI SQ | VTTKYVLWVD | DDFLFNEETK | 350 |
| I EVLVDVLEK | TELDVVGGSV | LGNVFQFKLL | LEQSENGACL | HKRMGFFQPL | 400 |
| DGF PSCV VTS | GVVNFFLAHT | ERLQRVGFDP | RLQRVAHSEF | FIDGLG TLLV | 450 |
| SCPEVI IGHG | QSRSPVVDSE | LAALEKTYNT | YRSNTLTRVQ | FKLALHYFKN | 500 |
| HLQCAA | | | | | 506 |

图 2 β-1-4-N-乙酰半乳糖胺转移酶 2 的氨基酸序列

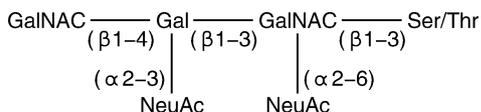


图 3 表达在 GPA 戊多糖上的 Sd^a 抗原

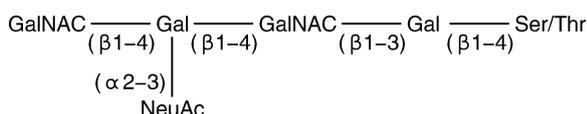


图 4 表达在神经节苷脂上的 Sd^a 抗原

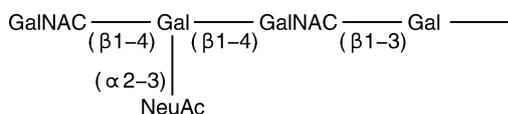


图 5 表达在 Tamm-Horsfall 蛋白上的 Sd^a 抗原

尿中的糖蛋白大多数都是 THP 糖蛋白, 并广泛表达在组织细胞上, 特别是表达在肾细胞上。THP 糖蛋白也有以游离状态存在于尿中的, 而尿中的 THP 糖蛋白表达有游离状态 Sd^a 抗原最多的抗原。

尿中的 THP 具有特异性结合致病性大肠杆菌作用, 是致病性大肠杆菌的关键黏附因子, 具有黏附病性大肠杆菌防止尿路感染的作用。尿中的 Sd^a 抗原增多, 与炎症、免疫性疾病有关。Sd^a 抗原表达在肾曲小管、肾收集管末端等处细胞膜上。表达在红细胞膜上的 Sd^a 抗原, 具有抵御恶性疟原虫入

Sd^a 抗原原有游离状态的抗原, 如在尿、唾液中的 Sd^a 抗原, 是连接在 Tamm-Horsfall 蛋白上(图 4)。

Tamm-Horsfall 蛋白(THP)是一种糖蛋白, 在 1951 年由 Tamm 和 Horsfall 发现。THP 糖蛋白相对分子量 78 000 D, 有 8 个 N-聚糖位点, 其中 7 个已经糖基化, 约 70% 是蛋白, 约 30% 是糖(图 5)。

侵的作用。Sd^a 抗原除了表达在红细胞膜上, 还以游离状态存在于唾液中, 但是 Sd^a 抗原不表达在肝、脾、小肠、肌肉、脑等处^[6-10]。

3 免疫血型学

Sd^a 抗原在不同个体上差异较大, 差异从 +~+++ 不等, 这与红细胞 GPA/GPB 携带 Sd^a 数量不同有关。有的 GPA/GPB 分子携带 2~3 个 Sd^a, 而有的 GPA/GPB 分子可以携带 12 个 Sd^a, 此外, 还与 GPA/GPB 在膜上的表达数量有关。

Sd^a 抗原是一个频率比较高的抗原, 所有人群分布都在 90% 左右, 其中, 英国人 91.4%, 意大利人 89.3%。

Sd^a 抗原在胎儿、新生儿不表达, 出生 10 周后才开始有表达, 出生 6 个月后可以达到成人水平。但是新生儿的唾液、尿中有游离状态的 Sd^a 抗原表达。

抗原化学性质, 花果酶/木瓜酶: 不破坏抗原性; 胰蛋白酶: 不破坏抗原性; α 糜蛋白酶: 不破坏抗原性; 200 mmol/L DTT: 一般不破坏抗原性; 酸: 不破坏抗原性。

抗-Sd^a 抗体有 IgM 和 IgG, 大多是 IgM 类抗体, 有的在 20℃ 有活性, 可能引起输血性溶血反应。少数有免疫产生的 IgG 类抗-Sd^a 抗体也会引发输血溶血反应, 目前还缺这方面的报道。外源性抗-Sd^a 抗体都是用双花扁豆的盐水研磨物提取的。

这种外源性抗-Sd^a 作为试剂, 特异性不高, 与 N-型乙酰半乳糖胺都有一定的非特异性反应。例

如: A1 红细胞抗原表位、Tn 多凝集红细胞抗原表位, 都是 N-型乙酰半乳糖胺, 用的外源性抗体试剂都是双花扁豆提取物, 区别就是稀释成不同浓度的双花扁豆提取物, 所以特异性有限。此外, 彩苞鼠尾草种子、益母草种子、罗马蜗牛、螺旋蜗牛、鸡血清、非洲岩蟒血清都具有与 N-型乙酰半乳糖胺反应特性。

但是, 能与 A1 红细胞反应的菜豆、大菜豆, 不与 Sd^a 抗原反应。这一点作为外源性试剂, 具有一定鉴别作用^[11-15]。

4 结束语

Sd^a 抗原目前还属于集合抗原中的高频抗原, 但是, 目前这个抗原已经满足了一个系统抗原的 3 个方面要求: ①有明确的基因位点和转录翻译序列; ②有清楚的分子生物学结构和功能; ③有独立的免疫血型学反应格局和对应的抗体。所以, 这个抗原很有可能成为下一个系统抗原。

自 2010 年以后, 新发现的系统抗原里, 大都是从系列中的高频抗原升格为系统抗原, 如 forssman 抗原、Junier 抗原、Langeris 抗原、VEL 抗原、Augustine 抗原等^[16-23]。

参考文献

- [1] Ben Jemaa S, Ruesche J, Sarry J, et al. The high prolificacy of Dman sheep is associated with the segregation of the FecLL mutation in the B4GALNT2 gene [J]. *Reprod Domest Anim*, 2019, 54: 531-537.
- [2] Guo X, Wang X, Liang B, et al. Molecular Cloning of the B4GALNT2 Gene and Its Single Nucleotide Polymorphisms Association with Litter Size in Small Tail Han Sheep [J]. *Animals (Basel)*, 2018, 8: E160.
- [3] Groux-Degroote S, Schulz C, Cogez V1, et al. The extended cytoplasmic tail of the human B4GALNT2 is critical for its Golgi targeting and post-Golgi sorting [J]. *FEBS J*, 2018, 285: 3442-3463.
- [4] Byrne G, Ahmad-Villiers S, Du Z, et al. B4GALNT2 and xenotransplantation: A newly appreciated xenogeneic antigen [J]. *Xenotransplantation*, 2018, 25: e12394.
- [5] Zhao C, Cooper DKC, Dai Y, et al. The Sda and Cad glycan antigens and their glycosyltransferase, β 1, 4GalNAcT-II, in xenotransplantation [J]. *Xenotransplantation*, 2018, 25: e12386.
- [6] Vallier M, Abou Chakra M, Hindersin L, et al. Evaluating the maintenance of disease-associated variation at the blood group-related gene B4galnt2 in house mice [J]. *BMC Evol Biol*, 2017, 17: 187.
- [7] Martens GR, Reyes LM, Li P, et al. Humoral Reactivity of Renal Transplant-Waitlisted Patients to Cells From GGTA1/CMAH/B4GalNT2, and SLA Class I Knockout Pigs [J]. *Transplantation*, 2017, 101: e86-e92.
- [8] Thomas PJ, Xu R, Martin PT. B4GALNT2 (GALGT2) Gene Therapy Reduces Skeletal Muscle Pathology in the FKRP P448L Mouse Model of Limb Girdle Muscular Dystrophy 2I [J]. *Am J Pathol*, 2016, 186: 2429-2448.
- [9] Byrne G, Ahmad-Villiers S, Du Z, et al. B4GALNT2 and xenotransplantation: A newly appreciated xenogeneic antigen [J]. *Xenotransplantation*, 2018, 25: e12394.
- [10] Geoff Daniels. *Human Blood Groups* [M]. 3rd edition. A John Wiley & Sons, Ltd, Publication, 2013: 505-511.
- [11] Reid, ME, Lomas Francis, C. *The blood group antigen* [M]. Academic Press is an imprint of Elsevier, 2012: 685-687.
- [12] 朱自严, 译. *人类血型* [M]. 2 版. 科学出版社, 2007: 619-627.
- [13] Vallier M, Abou Chakra M, Hindersin L, et al. Evaluating the maintenance of disease-associated variation at the blood group-related gene B4galnt2 in house mice [J]. *BMC Evol Biol*, 2017, 17: 187.
- [14] Rausch P, Steck N, Suwandi A, et al. Expression of the Blood-Group-Related Gene B4galnt2 Alters Susceptibility to Salmonella Infection [J]. *PLoS Pathog*, 2015, 11: e1005008.
- [15] 徐姿, 李树中, 卞洁, 等. 红细胞血型抗原的研究进展 [J]. *临床血液学杂志*, 2016, 29(4): 345-350.
- [16] 刘芸, 陆敏, 徐姿, 等. 多凝集红细胞的研究进展 [J]. *临床血液学杂志*, 2016, 29(6): 215-217.
- [17] 方莹, 李树中, 李凌波. forssman 血型系统 [J]. *临床血液学杂志*, 2016, 29(2): 171-174.
- [18] 张志琴, 张黎雯, 谢怡萍, 等. Duffy 血型系统抗原研究进展 [J]. *临床血液学杂志*, 2017, 30(4): 327-330.
- [19] 倪强, 李树中, 雒晶, 等. GIL 抗原研究进展 [J]. *临床血液学杂志*, 2017, 30(10): 812-814.
- [20] 俞黎娅, 李树中, 雒晶晶, 等. VEL 血型抗原研究进展 [J]. *临床血液学杂志*, 2018, 31(2): 161-163.
- [21] 刘芸, 李树中, 李凌波, 等. AUG 血型抗原研究进展 [J]. *临床血液学杂志*, 2018, 31(6): 485-490.
- [22] 范春丽, 李树中, 李中华, 等. P1PK 血型抗原研究进展 [J]. *临床血液学杂志*, 2018, 31(8): 643-644.

(收稿日期: 2018-12-20)