

• 综述 •

Globoside 血型抗原研究进展

胡氏月¹ 李树中^{1△} 李中华² 吴建红¹ 范春丽¹ 李凌波³

【关键词】 GLOB 血型抗原;糖苷脂抗原;基因多态性;B19 细小病毒受体;自发性习惯性流产;新生儿溶血病

doi:10.13201/j.issn.1004-2806-b.2019.10.024

【中图分类号】 R556.6 【文献标志码】 A

Research progress of globoside blood group antigen

Summary The GLOB antigen is a system that has been renamed several times, changed several times, and was finally recognized as a systemic antigen for red blood cells by ISBT in 2010. The GLOB antigen belongs to the glycoside antigen and is synthesized with PK antigen as a precursor. This antigen is also a precursor antigen of NOR antigen, FORS antigen and LKE antigen. The GLOB antigen gene is polymorphic and generally occurs in exon 5. The GLOB antigen is a receptor for the B19 parvovirus and is involved in the red blood cell immune mechanism. The anti-GOLB1 antibody is a relatively rare antibody and has the nature of a D-L antibody and is a causative antibody for spontaneous abortion.

Key words GLOB blood group antigen; glycoside lipid antigen; gene polymorphism; B19 parvovirus receptor; spontaneous habitual abortion; HDN

Globoside (GLOB) 抗原是糖苷类抗原, 2010 年国际输血协会 (ISBT) 确认为血型系统抗原, 系统命名为 GLOB, 系统编号是 028, 该系统有 2 个抗原。GLOB 系统抗原经历了长时间的研究和定义上的混乱, 经过了数次改名和系统变更。

1 抗原的命名和发展史

1.1 GLOB1 抗原

1955 年 Sanger 等发现了一种与 P 抗原相关的 Tj^a 抗原。他们把 Tj^a 抗原命名为 P 抗原, 把 Tj (a-) 红细胞表型命名为 P-表型, 即 P-表型红细胞上没有 Tj^a 抗原 (即没有 P 抗原), 把 Tj (a+) 表型红细胞命名为 P+表型, 即 P+表型红细胞上有 Tj^a 抗原 (即有 P 抗原)。但是这与 Landsteiner 发现的 P 抗原和 P 表型的命名重叠了, 为了区分两者, ISBT 进行了更改命名; 将 Landsteiner 发现的 P 抗原更改命名为 P₁ 抗原, 相应的 P+表型红细胞更改为 P₁ 表型, 将 P-表型更改为 P₂ 表型。将 Sanger 发现的 Tj^a 抗原仍然命名为 P 抗原, 相应的 Tj (a-) 表型仍然命名为 P-表型, 将 Tj (a+) 表型仍然命名为 P+表型。之后这个 Tj^a 抗原被划入了 P1PK 血型系统, 命名为 P1PK3 抗原, 编号为 003003。但后来发现, 这个抗原具有自己独立的基因, 不属于 P1PK 血型系统, 于是 ISBT 更新确认为独立的系统血型抗原, 给予新的命名为 GLOB1, 系统编号

为 028001。到 2018 年 10 月 ISBT 又将这个抗原再次重新命名为 P 抗原。

1.2 GLOB2 抗原

这个抗原是原来的集合抗原 PX2, 当时编号是 209004。2018 年 10 月 ISBT 把这个抗原从原来的集合抗原“升格”为系统抗原, 新的抗原习惯命名是 PX2、系统命名为 GLOB2, 系统编号是 028002, 见表 1。

表 1 部分糖苷类抗原的命名过程

抗原最初名	抗原曾用名 (属于何类抗原)	抗原现在名称 (属于何类抗原)
Tj ^a	P→GLOB1 (集合, 209001)→P1PK3 (系统, 003003)	GLOB1 (028 系统抗原, 028001)→P (又改回原来的抗原名)
PK	GLOB2 (集合, 209002)	P1PK2 (003 系统抗原, PK, 003002)
LKE	GLOB3 (集合, 209003)	LKE (系列高频抗原, 901017)
PX2	GLOB4 (集合, 209004)	PX2 (028 系统抗原, 028002)
P	P1	P1PK1 (003 系统抗原, P1, 003001)
Nor		P1PK4 (003 系统抗原, Nor, 003004)

2 GLOB 抗原基因^[1-6]

GLOB 抗原的基因位点, 在 3 号染色体长臂; 3q26.1, 基因名: B3GALNT1, (过去曾用名:

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

B3GALT3), 基因编号 8706, 基因库注册号: NG_007854.1 (DNA 基因组)。基因长: 26 490 bp, 有 5 个外显子。5 个外显子长 3 318 bp, 4 个内含子长 17 723 bp, 基因库注册号: NM_003781.3 (mRNA 转录本 2)。基因编码产物是: β -1,3-N-乙酰半乳糖胺转移酶, 酶蛋白登记编号: NP_003772.1, 见图 1。

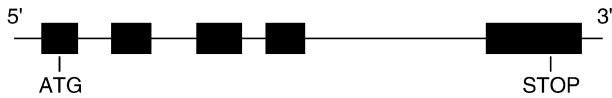


图 1 B3GALT1 基因外显子

外显子 1~4 只编码一段引导肽。糖蛋白肽链编码从外显子 5 开始 (只有 993 bp 参加编码翻

译), 见表 2。

基因突变产生多态性表达, 不同种族突变类型有不同, 但主要都表达在外显子 5 上。已有报道的多态性基因, 见表 3。

3 GLOB 抗原分子生物学特性^[1-3]

GLOB 抗原基因产物是: β -1,3-N-乙酰半乳糖胺转移酶 (β -1,3-N-acetylGalactosaminyltransferase I)。转移酶由 331 个氨基酸组成。糖基转移酶的酶编号是: EC, 2, 4, 1, 79。酶作用底物是: 二磷酸半乳糖胺 (UDP-GalNAC)。糖基转移酶负责将 N-乙酰半乳糖胺转移到糖链末端, 形成 GLOB 抗原 (图 2)。

GLOB1 抗原是糖苷类抗原, GLOB2 抗原是副糖苷脂抗原, 抗原的合成过程见图 3^[1-9]。

表 2 外显子序列

	DNA 序列		mRNA 转录本
	外显子 (长)	内含子 (长)	外显子 (长)
起始区: 1~5 449			
外显子 (或内含子) 1	5 450~5 588 (138)	5 589~5 966 (378)	1~138 (138)
外显子 (或内含子) 2	5 967~6 054 (88)	6 055~6 855 (801)	139~226 (88)
外显子 (或内含子) 3	6 856~6 946 (91)	6 947~9 139 (2 193)	227~317 (91)
外显子 (或内含子) 4	9 140~9 234 (95)	9 235~23 584 (14 350)	318~412 (95)
外显子 5	23 585~26 490 (2 906)		413~3 318 (2 906)
总长	3 318 bp	17 723 bp	3 318 bp

表 3 多态性基因

基因名	外显子	核苷酸	氨基酸	发生人群
GLOB* 01N. 01	5	202C>T	Arg67Stop	芬兰人 (很少)
GLOB* 01N. 02	5	292_293insA	Arg97fs102Stop	意大利人 (稀有)
GLOB* 01N. 03	5	433C>T	Arg145Stop	北美 (罕见)
GLOB* 01N. 04	5	537_538insA	Asp180fs182Stop	阿拉伯人 (少数)
GLOB* 01N. 05	5	648A>C	Arg216Ser	加拿大人 (稀有)
GLOB* 01N. 06	5	797A>C	Glu266Ala	法国人 (稀有)
GLOB* 01N. 07	5	811G>A	Gly271Arg	欧洲人 (稀有)
GLOB* 01N. 08	5	959G>A	Trp320Stop	瑞士人 (稀有)
GLOB* 01N. 09	5	203delG	Arg68fs84Stop	马格里布人 (稀有)
GLOB* 01N. 10	5	376G>A	Asp126Asn	法国人 (稀有)
	5	598delT	Ser200fs209Stop	
GLOB* 01N. 11	5	456T>G	Tyr152Stop	沙特阿拉伯人
GLOB* 01N. 12	5	449A>G	Asp150Gly	土耳其人 (稀有)

```

MASALWTVLP SRMSLRSLKW SLLLSL LLSF FVMWYLSLPH YNVI ERVNWM 50
YFYEYEP IYR QDFHFTLREH SNCSHQ NPFL VILVT SHPSD VKARQA IRVT 100
WGEKKS WWGY EVLTF FLLGQ EAEKEDKMLA LSLEDEHLLY GDIIR QDFLD 150
TYNNLT LKTI MAFRWVTEFC PNAKYVMKTD TDVFINTGNL VKYLLNLNHS 200
EKFFT GYPLI DNYSYRGFYQ KTHISYQEYP FKVFPPYCSG LGYIMSRDLV 250
PRIYEMMGHV KPIKFEDVYV GICLNLLKVN IHIPEDTNLF FLYRIHLDVC 300
QLRRVIAAHG FSSKEIITFW QVMLRNTTCH Y 331

```

图 2 糖基转移酶的氨基酸序列

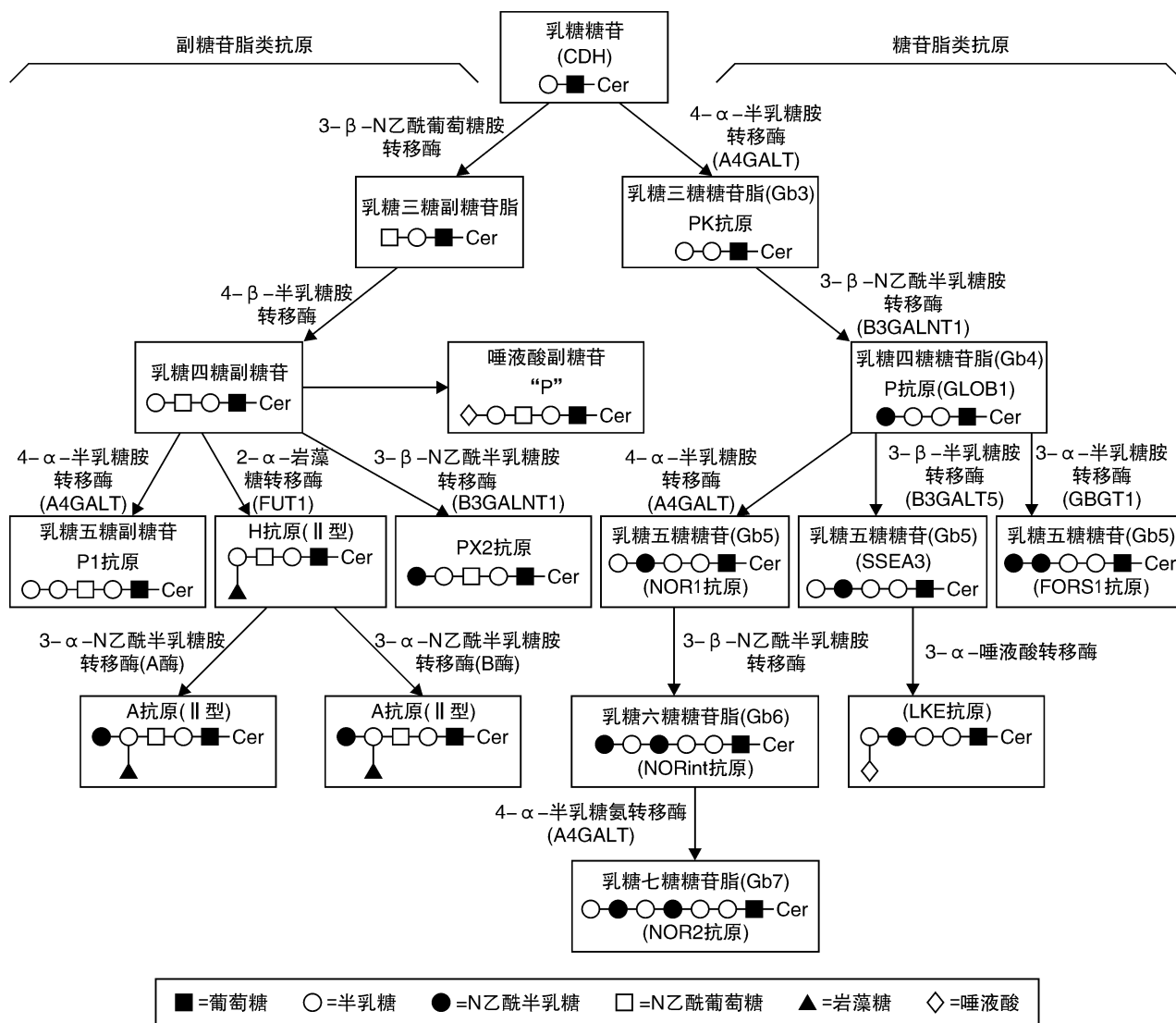


图 3 GLOB 抗原与其他糖苷脂、副糖苷脂类抗原的合成

4 GLOB 抗原免疫血型学反应格局

GLOB1, 028001, P。也就是过去的 T_j^a 、P、P1PK3。GLOB1 是高频抗原, 所有人群中分布 > 99%。GLOB1 抗原是 1955 年发现的, 1959—2002 年年度更名、更改所属系统, 2010 年确认属于独立的 GLOB 血型系统抗原(图 3)。抗原曾用名有: T_j^a , P1PK3, Globoside, Gb4Cer, 003003, 209001。GLOB1 抗原是糖苷类抗原, 是乳糖四糖糖苷脂, 抗原表位是 N 乙酰半乳糖胺(图 4)。

抗-GOLB1 抗体: 有 IgG, 也有 IgM, 是比较稀有的抗体。

IgG 类抗-GOLB1, 大多数是免疫产生的抗体, 是自发性习惯性流产的诱因抗体, 一般不会引起输血性溶血反应。但能引起轻度的新生儿溶血病(HDN), 引发 HDN 的 IgG 类抗-GOLB1 是同种抗体, 都是因为母婴血型不合, 母体是 GOLB1 抗原(-), 而胎儿是正常 GOLB1 抗原(+), 胎儿红细胞抗原进入母体后免疫产生的。

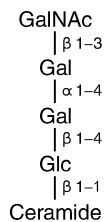


图 4 GLOB1 抗原

IgM 类抗-GOLB1, 大多数都是冷自身抗体, 一般在 37℃ 没有临床意义, 但能引起直接抗球蛋白实验(IAT)阳性。目前尚无 IgM 类抗-GOLB1 抗体引起临床疾病的报告。

在 IgG 类抗-GOLB1 中, 有一部分抗体是具有 D-L 抗体性质的血型抗体。D-L 抗体全称是 Donath-Landsteiner 抗体。是一种 IgG 类自身冷抗体, 属于自身抗体性质的红细胞抗体。在 20℃ 以下反应良好, 37℃ 无反应。在 20℃ 时 D-L 抗体结

合到膜上,并同时吸附补体 C_3 到膜上,当达到 37°C 时,D-L 抗体从膜上脱落,但已结合到膜上的补体 C_3 不会脱落,并激活补体系统的瀑布反应。D-L 抗体是“阵发性睡眠性血红蛋白尿”(PCH、PNHⅢ)的病因。大多数的自身免疫性溶血性贫血(AIHA)中,基本都是由温抗体引起的,只有少数的是冷抗体引起的。而抗 P 是较多见的 D-L 抗体,而 IgG 类抗-GOLB1 是一种比较少见的抗体。

GLOB2, PX2, 028002。即原来集合抗原 PX2, 以前的编号是;209004。2018 年 10 月由 ISBT 划入本系统。GLOB2 抗原是高频抗原,在所有人群中分布 $>99.9\%$ 。GLOB2 抗原是副糖苷脂抗原,也称为乳糖六糖副糖苷脂。抗原表位是 N 乙酰半乳糖胺(图 5)。

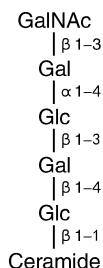


图 5 GLOB2 抗原

抗-GLOB2 抗体:主要是 IgM 类抗体,大多数是自然存在的抗体。目前尚无引起输血反应和 HDN 的报道^[10-15]。

5 临床意义

GLOB 抗原是 B19 细小病毒的受体,参与红细胞免疫,是病毒感染—免疫的主要环节。缺少 GLOB 抗原的红细胞具有对 B19 病毒天然抵抗作用,不受 B19 细小病毒感染。B19 细小病毒是由 3 500 个碱基组成的单链 DNA,病毒颗粒直径约 23 nm,属细小病毒科、红细胞病毒属成员,是常见的病毒。B19 病毒对人红细胞有特别嗜好,但也可以在许多组织、血细胞内繁殖,对红细胞的特别嗜好与 GLOB 抗原有关,感染病毒后的红细胞,可引起细胞内超微结构改变。B19 细小病毒是先天性心脏病的重要病因之一,因该病毒对胎儿心肌细胞有亲嗜性。B19 细小病毒是阵发性睡眠性血红蛋白尿(PCH)的病原,患者血浆中都有抗 GLOB 抗体,D-L 试验都呈阳性^[5,16-20]。

6 结束

GLOB 血型系统抗原不是新发现的抗原但却研究比较多、更改归属比较多的抗原,这在 36 个血型系统抗原中绝无仅有。多年来随着抗原名的更改,许多论文在不同时期的抗原名称都不一样,造成了一定的困惑和错误。

自 2010 年以后,红细胞血型抗原的研究有了很大的进步,许多新抗原被发现,许多原有的抗原在基因、分子生物学、免疫血型学等方面有了很大的进展。新发现的系统抗原有 FORSSMAN 抗原(031)、Junier 抗原(032)、Langereis(033)、VEL(034)、CD59(035)、AUG(036)等。目前 ISBT 已经确认的红细胞抗原有 360 个。其中,归属于 36 个血型系统的抗原有 322 个。归属于“集合”和“系列”抗原有 38 个。下一个系统抗原,很有可能就是 sd^a 抗原,因为这个抗原在已经在基因、分子生物学、免疫血型学等方面具备了一个系统抗原的要求,我们也将适时予以介绍^[21-29]。

参考文献

- [1] Ricci Hagman J, Hult AK, Westman JS, et al. Multiple miscarriages in two sisters of Thai origin with the rare Pk phenotype caused by a novel nonsense mutation at the B3GALNT1 locus [J]. Transfus Med, 2019, 29: 202—208.
- [2] Qin WY, Gan LN, Xia RW, et al. Promoter identification and analysis of key glycosphingolipid biosynthesis-globo series pathway genes in piglets [J]. Genet Mol Res, 2017, 16.
- [3] Westman JS, Benktander J, Storry JR, et al. Identification of the Molecular and Genetic Basis of PX2, a Glycosphingolipid Blood Group Antigen Lacking on Globoside-deficient Erythrocytes [J]. J Biol Chem, 2015, 290: 18505—18518.
- [4] Cooling L, Dake LR, Haverty D, et al. A hemolytic anti-LKE associated with a rare LKE-negative, “weak P” red blood cell phenotype; alloanti-LKE and alloanti-P recognize galactosylgloboside and monosialogalactosylgloboside (LKE) antigens [J]. Transfusion, 2015, 55: 115—128.
- [5] Moghaddam M, Naghi AA. Clinical significance of antibodies to antigens in the Raph, John Milton Hagen, I, Globoside, Gill, Rh-associated glycoprotein, FORS, JR, LAN, Vel, CD59, and Augustine blood group systems [J]. Immunohematology, 2018, 34: 85—90.
- [6] Kaczmarek R, Szymczak-Kulus K, Bereźnicka A, et al. Single nucleotide polymorphisms in A4GALT spur extra products of the human Gb3/CD77 synthase and underlie the P1PK blood group system [J]. PLoS One, 2018, 13: e0196627.
- [7] Cooling L, Dake LR, Haverty D, et al. A hemolytic anti-LKE associated with a rare LKE-negative, “weak P” red blood cell phenotype; alloanti-LKE and alloanti-P recognize galactosylgloboside and monosialogalactosylgloboside (LKE) antigens [J]. Transfusion, 2015, 55: 115—128.
- [8] Ricci Hagman J, Hult AK, Westman JS, et al. Multiple miscarriages in two sisters of Thai origin with the rare Pk phenotype caused by a novel nonsense muta-

- tion at the B3GALNT1 locus [J]. *Transfus Med*, 2019,29:202—208.
- [9] Yamamoto M, Cid E, Yamamoto F. ABO blood group A transferases catalyze the biosynthesis of FORS blood group FORS1 antigen upon deletion of exon 3 or 4[J]. *Blood Adv*, 2017,1:2756—2766.
- [10] Sorbolini S, Gaspa G, Steri R, et al. Use of canonical discriminant analysis to study signatures of selection in cattle[J]. *Genet Sel Evol*, 2016,48:58.
- [11] Dong WH, Dai CH, Sun L, et al. Expression of key glycosphingolipid biosynthesis-globo series pathway genes in *Escherichia coli* F18-resistant and *Escherichia coli* F18-sensitive piglets[J]. *Anim Genet*, 2016,47:428—435.
- [12] Lan X, Hong X, Xu X, et al. A rare Pk phenotype caused by a 433 C>T mutation of the β -1,3-N-acetyl-galactosyltransferase gene[J]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2015,32:381—384.
- [13] Ducro BJ, Schurink A, Bastiaansen JW, et al. A non-sense mutation in B3GALNT2 is concordant with hydrocephalus in Friesian horses[J]. *BMC Genomics*, 2015,16:761.
- [14] Volynsky P, Efremov R, Mikhalev I, et al. Why human anti-Gal α 1-4Gal β 1-4Glc natural antibodies do not recognize the trisaccharide on erythrocyte membrane? Molecular dynamics and immunochemical investigation[J]. *Mol Immunology*, 2017,90:87—97.
- [16] Patnaik SK, Helmberg W, Blumenfeld OO. BGMUT: NCBI dbRBC database of allelic variations of genes encoding antigens of blood group systems[J]. *Nucleic Acids Res*, 2012,40,:D1023—9.
- [17] Marion E. Reid. The Blood Group Antigen[M]. *Facts-Book*, 2012:609—613.
- [18] Geoff Daniels. Human Blood Groups[M]. 3rd edition, 2012:162—174.
- [19] Kaczmarek R, Mikolajewicz K, Szymczak K, et al. Evaluation of an amino acid residue critical for the specificity and activity of human Gb3/CD77 synthase[J]. *Glycoconj J*, 2016,33:963—973.
- [20] Cooling L, Dake LR, Haverty D, et al. A hemolytic anti-LKE associated with a rare LKE-negative, “weak P” red blood cell phenotype; alloanti-LKE and alloanti-P recognize galactosylgloboside and monosialogalactosylgloboside (LKE) antigens [J]. *Transfusion*, 2015,55:115—128.
- [21] 卞洁, 李树中, 李凌波, 等. 一个新的血型抗原——Langereis 血型系统[J]. *临床血液学杂志*, 2015,28(12):1096—1100.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 方莹, 李树中, 李中华, 等. forssman 血型系统[J]. *临床血液学杂志*, 2016,29(2):171—174.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 刘芸, 李树中, 李中华, 等. AUG 血型抗原研究进展[J]. *临床血液学杂志*, 2018,31(6):485—490.
- [29] 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—648.

(收稿日期:2019-01-10)