

红细胞 KX 血型抗原研究进展

杜建国¹ 李树中^{2△} 李中华³ 李凌波⁴ 田丰⁵

[关键词] KX 抗原; Mcleod 综合征; Kell 抗原; 大内素-3 水解酶; 输血性溶血

DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2021.06.017

[中图分类号] R457.1 [文献标志码] A

Research progress of erythrocyte KX blood group antigen

Summary KX antigen is one of the two "phosphorylated palmitate alcoholated proteins" on the membrane. It is a III transmembrane protein. It is linked to the Kell antigen glycoprotein on the membrane and is related to the Kell glycoprotein penetration through the membrane. The phenotype of red blood cells lacking KX antigen is the Mcleod phenotype. This phenotype is clinically expressed as Mcleod syndrome which is a genetic disease. Anti-KX antibodies can cause transfusion hemolysis.

Key words KX antigen; Mcleod syndrome; Kell antigen; endokinin-3 hydrolase; transfusion hemolysis

KX 血型抗原是一个重要的红细胞膜抗原,在膜上与 Kell 抗原有关联性,二者在抗原表达上相关,且相互影响。KX 抗原的缺失,表型为 Mcleod 综合征,是由于 X 染色突变引起,是一种遗传性疾病。本文就 KX 抗原近年来的研究进展,做一简要综述。

1 基因

KX 抗原的基因位点在 X 染色体长臂 2 区 1 带 1 亚带; Xp21.1。基因名: XK, 基因长: 53 251 bp, 基因编号: 7504, 基因库注册号: NG_007473.1 (DNA 基因组), 有 3 个外显子(图 1)。3 个外显子长: 5174 bp, 基因库注册号: NM_021083.4 (mRNA 转录体 1)。

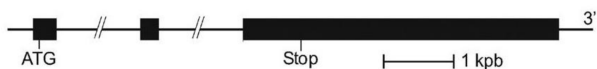


图 1 XK 基因外显子

外显子 1 由 451 bp 核苷酸组成, 外显子 2 由 264 bp 组成, 外显子 3 由 4494 bp 组成(即 1~451, 452~714, 715~5209)。外显子 1 编码 1~82 位氨基酸, 外显子 2 编码 83~168 位氨基酸, 外显子 3 编码 169~444 位氨基酸。编码翻译产物: 磷酸化棕榈醇化蛋白, 蛋白登记编号: NP_006569.1。这是 1 条没有 N-糖化和 O-糖化的多肽链。

KX 抗原基因受 X 染色体携带的 XK 基因调控, 与 X-隐性遗传性疾病有关, 这种遗传病只表达在男性。如 Mcleod 综合征(MLS), 是由于 Mcleod 表型所产生的一种遗传性疾病, 这种表型的红细胞膜上没有 KX 抗原, Mcleod 表型的基因也称为 XKnull 表型基因(表 1)^[1-5]。

2 分子生物学

KX 蛋白是磷酸化棕榈醇化蛋白, 属于 III 跨膜蛋白, 抗原肽链 10 次穿膜, N 端和 C 端留在膜内, 肽链在膜外有 5 个环, KX 抗原表达在膜外第 2 环和膜外第 3 环上(图 2)。

KX 蛋白由 444 个氨基酸组成, 分子量 37 000 D, 没有 N-糖化, 也没有 O-糖化位点, 有 16 个半胱氨酸。KX 蛋白肽链的 347 位 CYS 与 Kell 糖蛋白的 72 位以二硫键相连(图 3)。

KX 抗原与 Kell 抗原有关联性, 二者只有膜上表达强弱的关联, 没有遗传学和分子生物学上的关联(图 4)。

KX 抗原不仅表达在红细胞上, 还表达在婴儿的肝脏、成人的骨骼、肌肉、大脑、心脏等细胞上。

KX 抗原与 Kell 抗原有关联性, 二者只有膜上表达强弱相关联, 没有遗传学和分子生物学上的关联。Kell 糖蛋白在膜外与 KX 蛋白以二硫键相连, 即 Kell 糖蛋白上的半胱氨酸与 KX 蛋白上的半胱氨酸, 通过二硫键形成二聚体(Kell 糖蛋白上 72 位的 cys 和 KX 蛋白 347 位的 cys 以二硫键相连)。

KX 抗原与 Kell 抗原(009)是两个不同的系统, 但 Kell 糖蛋白与 KX 蛋白在分子生物学结构上是一个整体, 两个抗原相互依赖, 相互影响。Kell 抗原的表达依赖于 KX 蛋白的存在, KX 抗原的表达依赖于 Kell 糖蛋白的存在。如果缺少了

¹ 江苏省徐州市妇幼保健院(江苏徐州, 221000)

² 江苏大学附属昆山医院

³ 黑龙江省牡丹江市第二人民医院

⁴ 长春博讯生物技术有限责任公司

⁵ 江苏省昆山市第三人民医院

△ 审校者

通信作者: 李树中, E-mail: kssyylsz@sina.cn

KX 蛋白的表达,即使 Kell 基因正常表达,也使 Kell 抗原不表达或弱表达,如 Mcleod 表型、KO 表型(Knull、Kmod)。如果 Kell 糖蛋白缺陷,也使 KX 抗原不表达或弱表达。膜上的 KEL-KX 抗原连接体,是一种酶功能的复合体,具有切割大内素-3 的水解酶功能,生成的内皮素是血管收缩剂,也参与细胞有丝分裂和神经脊细胞迁移。

KX 抗原不仅表达在红细胞上,还表达在婴儿

的肝脏、成人的骨骼、肌肉、大脑、心脏等细胞上。

KX 抗原基因与 X 基因连锁,当 KX 抗原基因突变时,表型为遗传性疾病,如慢性肉肿(CGD),伴莱昂化现象(X 染色体失活)。KX 抗原缺失的 Mcleod 表型红细胞都有棘形,寿命减短,运送水、盐能力减弱,与肌营养不良症、心肌病有关,都有血清肌酸磷酸激酶活性升高。表现有精神功能损伤、舞蹈症等^[6-9]。

表 1 XK_{Null} 表型基因

基因型	基因名	核苷酸	外显子	氨基酸改变
XK:-1 或 KX-(McLeod)	XK * N. 01	基因删除	1,2,3	删除外显子 1~3
XK:-1 或 KX-(McLeod)	XK * N. 02	删除外显子 1	1	删除外显子 1
XK:-1 或 KX-(McLeod)	XK * N. 03	删除启动子+外显子	1	删除外显子 1
XK:-1 或 KX-(McLeod)	XK * N. 04	删除外显子 2	2	删除 82~170
XK:-1 或 KX-(McLeod)	XK * N. 05	删除内含子 2+外显子 3	3	删除 170~444
XK:-1 或 KX-(McLeod)	XK * N. 06	-272_119 删除	1	删除 1~40fs
XK:-1 或 KX-(McLeod)	XK * N. 07	172 删除 G	1	Val58Tyr fs * 72
XK:-1 或 KX-(McLeod)	XK * N. 08	269 删除 A	2	Tyr90Ser fs * 40
XK:-1 或 KX-(McLeod)	XK * N. 09	268 删除 T	2	Tyr90Thrfs * 40
XK:-1 或 KX-(McLeod)	XK * N. 10	450_451insC	2	Gln151Pro fs * 48
XK:-1 或 KX-(McLeod)	XK * N. 11	686_687 删除 TT	3	Phe229Tyr fs * 36
XK:-1 或 KX-(McLeod)	XK * N. 12	771 删除 G	3	Trp257Cys fs * 11
XK:-1 或 KX-(McLeod)	XK * N. 13	856_860 删除 CTCTA	3	Leu286Tyr fs * 16
XK:-1 或 KX-(McLeod)	XK * N. 14	938_951 删除	3	Asn313Thr fs * 24
XK:-1 或 KX-(McLeod)	XK * N. 15	1013 删除 T	3	Phe338Ser fs * 71
XK:-1 或 KX-(McLeod)	XK * N. 16	107G>A	1	Trp36Ter
XK:-1 或 KX-(McLeod)	XK * N. 17	397C>T	2	Arg133Ter
XK:-1 或 KX-(McLeod)	XK * N. 18	463C>T	2	Gln155Ter
XK:-1 或 KX-(McLeod)	XK * N. 19	707G>A	3	Trp236Ter
XK:-1 或 KX-(McLeod)	XK * N. 20	895C>T	3	Gln299Ter
XK:-1 或 KX-(McLeod)	XK * N. 21	941G>A	3	Trp314Ter
XK:-1 或 KX-(McLeod)	XK * N. 22	245+1G>C	内含子 1	可变剪接
XK:-1 或 KX-(McLeod)	XK * N. 23	246-1G>A	内含子 1	可变剪接
XK:-1 或 KX-(McLeod)	XK * N. 24	508+1G>A	内含子 2	可变剪接
XK:-1 或 KX-(McLeod)	XK * N. 25	508+5G>A	内含子 2	可变剪接
XK:-1 或 KX-(McLeod)	XK * N. 26	509-1G>A	内含子 2	可变剪接
XK:-1 或 KX-(McLeod)	XK * N. 27	664C>G	3	Arg222Gly
XK:-1 或 KX-(McLeod)	XK * N. 28	880T>C	3	Cys294Arg
XK:-1 或 KX-(McLeod)	XK * N. 29	979G>A	3	Glu327Lys

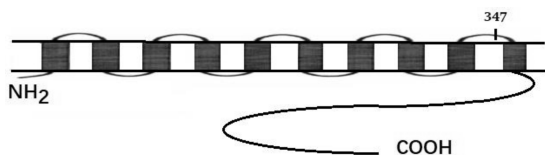


图 2 KX 肽链跨膜结构

3 免疫血型学

KX 系统只有 1 个抗原,XK1,019001。抗原表达在膜外第 2 环、第 3 环上。每个红细胞上约有 1000 个抗原。KX 抗原表达受 Kell 抗原影响。

3.1 XK1,019001

1975 年发现,1994 年 ISBT 确认是独立的系

统抗原,这是一个与 Kell 抗原有相关性的抗原,基因在 X 染色体上。KX 是高频抗原,Kell 弱表达时,KX 抗原也弱表达,抗原表达在膜外第 2 环和第 3 环上。

抗 KX 抗体:通常是 IgG,大多是免疫产生的,能引起轻度的迟发性输血性溶血。抗 KX 与 KO 细胞强反应,与 Kell 细胞弱反应,与麦克劳德表型红细胞不反应。

3.2 与 KX 抗原相关的表型

KX 抗原与 Kell 抗原都是独立的系统抗原,都有独立的基因。但是两个抗原糖蛋白在膜上以共价形式互联,相互影响抗原性。当 KX 抗原基因突

变时,KX 抗原不表达或弱表达,进而影响到 Kell 抗原的表达。最为典型的就是麦克劳德表型

(Mcleod 表型)。此外,还有 KO 表型、Kmod 等,见表 2。

MKFPASVLAS	VFLFVAETTA	ALSLSSTYRS	GGDRMWQALT	LLFSLLLPCAL	50
VQLTLLFVHR	DLSRDRPLVL	LLHLLQLGPL	FRCFEVFCIY	FQSGNNEEPY	100
VSITKKRQMP	KNGLSEEIEK	EVGQAEGLI	THRSAFSRAS	VIQAFLGSAP	150
QLTLQLYISV	MQQDVTVGRS	LLMTISLLSI	VYGALRCNIL	AIKIKYDEYE	200
VKVKPLAYVC	IFLWRSFEIA	TRVVVLVLF	SVLKTWVVVI	ILINFFSFFL	250
YPWILFWCSG	SPFPENIEKA	LSRVGTTIVL	CFLTLLYTGI	NMFCWSAVQL	300
KIDSPDLISK	SHNWYQLLVY	YMIRFIENAI	LLLLWYLFKT	DIYMYVCAPL	350
LVLQLLIGYC	TAILFMLVFY	QFFHPCCKLF	SSSVSEGFQR	WLRCFCWACR	400
QQKPCEPIGK	EDLQSSRDRD	ETPSSSKTSP	EPGQFLNAED	LCSA	444

图 3 KX 蛋白的氨基酸序列

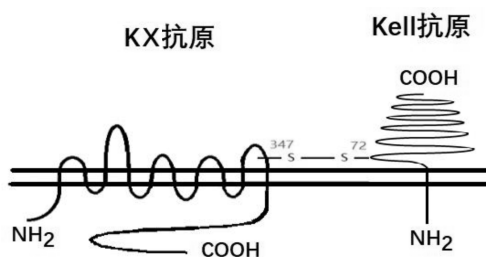


图 4 KX 抗原与 Kell 抗原

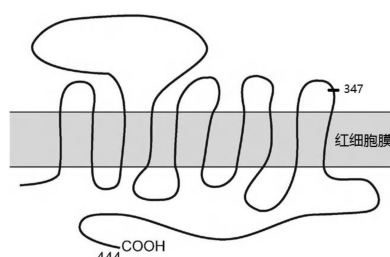


图 5 KX 抗原

表 2 KO、Mcleod-CGD、Mcleod-非 CGD 表型

	正常 Kell 表型	KO 表型	Mcleod-非 CGD 表型	Mcleod-CHD 表型
Kell 系统抗原	+4	0	弱表达	弱表达
KX 系统抗原	+1	+2	0	0
KM 抗原	+2	0	0	0
抗体	没有对应抗体	抗 KU	抗 KM	抗 KX+抗 KM
输血	抗原阴性	KO	Mcleod 或 KO	Mcleod
基因缺陷	无	KEL 突变	XK 突变	删除 XK/CGD
红细胞形态	双凹圆盘状	双凹圆盘	棘性红细胞	棘性红细胞
病理表现	没有	没有	肌神经缺陷	肌神经缺陷
CPK 水平	无变化	无变化	升高	正常/升高

3.3 Mcleod 表型

Mcleod 表型是由于 X 染色体携带的 XK 基因缺失造成,表达为缺少 KX 抗原,并且使 Kell 抗原弱表达(因为 KX 蛋白与 Kell 糖蛋白共价相连)。发现者是 Allen 等,表型的命名取自先证者 Mcleod 先生名字(表 2)。

Mcleod 表型在临床上表达为麦克劳德综合征(Mcleod syndrome,MLS),Mcleod 细胞的变形能力减小,多呈棘状,不仅表达在红细胞,还表达在组织细胞、心肌细胞、神经细胞等处。在临床上表型为肌肉萎缩、肌腱反射衰退、舞蹈病、心肌萎缩、运动神经失调、血清 ck 酶增高等。

Mcleod 表型是 XK 基因外显子突变,导致剪切拼接时发生错误,使 KX 蛋白上无 KX 抗原表

达,而 Kell 系统抗原的弱表达,是受到了 KX 蛋白的影响。此表型红细胞膜及骨架结构异常,是由于 KX 蛋白结构异常造成的。已发现的 Mcleod 表型,其 XK 基因突变的类型有数种(表 3)。

表 3 KX 抗原与 Kell 抗原

表型	KX	KM	KU(Kell 等位)
正常	弱	强	强
KO	强	阴性	阴性
Meleod	阴性	阴性	弱
Kmod	强		弱

XK 基因突变能引起 X 染色体失活现象,这种失活现象被称为莱昂化作用,即一条 X 染色体正

常,另一条失活变成染色质。这种现象多发生在女性,所以 Mcleod 表型基因多为女性携带者(可达 5%~85%)。Mcleod 表型与临床疾病研究最早的是慢性肉芽肿(CGD),早年曾经把 Mcleod 表型按是否为 CGD 来分类,故在此做一简介。CGD 是一种 X 基因连锁,或常染色体突变造成,一部分 CGD 与 X 染色体缺失有关,被称为 Mcleod-CGD 关联型,一部分与常染色体突变有关,被称为 Mcleod-非 CGD 型。与 X 染色体有关的 Mcleod-CGD 表型,是由于 CYBB 基因(也称细胞色素 b558 基因)缺失,造成 X 连锁的 CGD 基因位点与 XK 抗原基因位点分离,使 X 染色体(Xp^{21.1})上出现缺失空隙,而使 X 染色体失活。Mcleod 变型个体血浆中都有抗 KM,CGD 型是抗 KL(实际上这是 2 个抗体,即抗 KX+抗 kM)。

抗 KX 与 KO 细胞强反应,与 Kell 细胞弱反应。抗 KM 是抗 KEL20。抗 KX、抗 KM 都是 Mcleod 表型个体输血后才产生的^[7,10-11]。

4 结语

综上所述,KX 血型抗原与临床疾病有着重要的关联性,与临床输血医学有着重要关系,但目前还缺乏对这个抗原的深度了解和详细的研究报道,以及更多的临床应用报道。本文的目的就是希望能为同行提供一些 KX 抗原的最新研究报道。

近 10 年来红细胞血型抗原的研究有了很大的进展,到目前为止国际输血协会(ISBT)已经确认了 400 个红细胞抗原,其中归属于 43 个系统的有 343 个抗原。归属于集合和系列的有 33 个抗原。同时,在这几年里对一些原有的血型抗原的研究,也有了很大的进展。如:P1PK、MNS、Duffy、CO、以及本文介绍的 KX 抗原等,在血型遗传学、血型分子生物学、血型免疫学方面都有了许多研究成果和重要的认知。KX 抗原的深入研究不仅在输血医学上重要意义,而且在红细胞抗原的分子生物学、血型遗传学方面都有着重要的意义^[12-21]。

参考文献

[1] Marion E. The Blood Group Antigen [M]. Facts Book. 2012:499-504.
 [2] Geoff Daniels. Human Blood Groups [M]. 3rd. edition. 2013:278-297.
 [3] Crottet SL. Clinical significance of antibodies to antigens in the Scianna, Dombrock, Colton, Landsteiner-Weiner, Chido/Rodgers, H, Kx, Cromer, Gerbich, Knops, Indian, and Ok blood group systems [J]. Immunohematology, 2018, 34(3): 103-108.
 [4] Denomme GA, et al. Kell and Kx blood group systems [J]. Immunohematology. 2015, 31(1): 14-19.
 [5] Beaulieu GP, Ward DC, Panch SR, et al. Acanthocytes in the McLeod phenotype of X-linked chronic granulo-

matous disease [J]. Transfusion, 2017, 57(10): 2307-2308.
 [6] Costa DC, Schinaider AA, Santos TM, et al. Erratum to "Frequencies of polymorphisms of Rh, Kell, Kidd, Duffy and Diego systems of Santa Catarina, southern Brazil" [J]. Rev Bras Hematol Hemoter, 2016, 38(4): 371-372.
 [7] Bansal I, Jeon HR, Hui SR, et al. Transfusion support for a patient with McLeod phenotype without chronic granulomatous disease and with antibodies to Kx and Km [J]. Vox Sang, 2008, 94(3): 216-220.
 [8] Salomao M, Zhang X, Yang Y, et al. Protein 4.1R-dependent multiprotein complex: new insights into the structural organization of the red blood cell membrane [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(23): 8026-8031.
 [9] Brumbaugh JE, Morgan S, Beck JC, et al. Blueberry muffin rash, hyperbilirubinemia, and hypoglycemia: a case of hemolytic disease of the fetus and newborn due to anti-Kp(a) [J]. J Perinatol, 2011, 31(5): 373-376.
 [10] Peng J, Redman CM, Wu X, et al. Insights into extensive deletions around the XK locus associated with McLeod phenotype and characterization of two novel cases [J]. Gene, 2007, 392(1-2): 142-150.
 [11] Clapéron A, Rose C, Gane P, et al. The Kell protein of the common K2 phenotype is a catalytically active metalloprotease, whereas the rare Kell K1 antigen is inactive. Identification of novel substrates for the Kell protein [J]. J Biol Chem, 2005, 280(22): 21272-21283.
 [12] 张志琴, 李树中, 李中华, 等. Duffy 血型抗原的 G-蛋白偶联受体作用 [J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(2): 162-166.
 [13] 王鹤, 李树中, 李中华, 等. RHAG 血型抗原研究进展 [J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(6): 479-482.
 [14] 叶小英, 李树中, 李中华, 等. CD59-血型抗原的研究新进展 [J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(6): 487-489.
 [15] 孙长杰, 王晓宁, 卢伟伟, 等. 红细胞 Kidd 血型抗原研究现状及进展 [J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(2): 340-343.
 [16] 唐新, 李树中, 李中华, 等. Lewis 血型抗原研究进展 [J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(4): 289-296.
 [17] 段厚全, 李树中. 红细胞 LW 血型抗原研究进展 [J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(6): 435-440.
 [18] 王晓宁, 李树中, 李中华, 等. Knops 血型系统抗原研究进展 [J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(8): 582-588.
 [19] 何欣, 李树中, 李中华, 等. 3JMH 血型抗原研究进展 [J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(10): 733-736.
 [20] 陈玲, 李树中, 李中华. 红细胞血型 Gerbich 抗原研究进展 [J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(12): 876-882.
 [21] 张黎雯, 李树中, 田丰, 等. 红细胞血型抗原的最新研究进展 [J]. 临床血液学杂志, 2020, 34(2): 135-144.

(收稿日期:2020-07-07)