
ПОЛИМОРФИЗМ И ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНОСТЬ АНТИГЕНОВ АВО СИСТЕМЫ КРОВИ

Е.А. Рыскина, Н.Н. Чернов

Кафедра биохимии
Медицинский факультет
Российский университет дружбы народов
ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198

А.А. Епифанова, Н.С. Нефедова

Кафедра фундаментальной и клинической биохимии
Самарский ГМУ
ул. Чапаевская, 89, Самара, Россия, 443099

Групповые антигены эритроцитов являются не только маркерами групп крови, но и выполняют различные функции: рецепторную, транспортную, регуляторную, трофическую, иммунную и др. В геноме человека имеется генный локус АВО, определяющий группу крови и отвечающий за синтез соответствующих антигенов. Гены А и В не продуцируют непосредственно антигены, их прямыми продуктами являются ферменты — гликозилтрансферазы. Трансферазы, кодируемые генами А и В, способны присоединять соответствующие остатки сахара к галактозе Н-антигена, являющегося для них исходным материалом, тем самым формируя антигены А, В или АВ. Антигены А и В неоднородны по своей структуре и могут проявляться в ряде различных аллотипов. Особенность системы АВО заключается в наличии в плазме крови естественных антител к отсутствующему на собственных эритроцитах антигену. При взаимодействии антигена с антителом оба соединения оказывают взаимное влияние на собственную пространственную конформацию.

Ключевые слова: группы крови АВО, антиген, антитело, гликозилтрансферазы.

Открытие групп крови является одним из крупнейших событий XX века. Это открытие, сделанное венским врачом Карлом Ландштейнером, без преувеличения создало новую эпоху в медицине. Оно обеспечило возможность безопасного переливания крови и заложило основу для развития ряда областей медицины, таких как иммуногематология, трансфузиология, трансплантология. Традиционно принято рассматривать эритроциты как клетки, заполненные гемоглобином и предназначенные для доставки кислорода тканям организма. Но дело в том, что функции эритроцита этим не ограничиваются: его наружная клеточная мембрана несет на себе большое число молекул, набор которых предопределен генетически.

В настоящее время около 270 антигенов эритроцитов имеют четкую генетическую характеристику, согласно классификации ISBT (Международное общество переливания крови) их относят к одной из четырех групп:

1. Системы группы крови.
2. Коллекции группы крови.
3. Редко встречающиеся антигены (700-е серии).
4. Часто встречающиеся антигены (901-е серии).

К системам групп крови относятся: система АВ0, Келл, Льюис, Даффи, резус-система и др. Коллекция содержит антигены, которые не отвечают критериям для формирования системы группы крови. Известно 5 коллекций, содержащих 11 антигенов. Эритроцитарные антигены, которые не принадлежат к системам или коллекциям группы крови, сортируются на две серии: если они редки (частота менее 1%), то находятся в 700-й серии, если они являются общими (частоты выше 90%), то помещаются в 901 серии [1].

Известно, что в геноме человека имеется генный локус ABO, определяющий группу крови и отвечающий за синтез соответствующих антигенов. Генный локус располагается на 9-й хромосоме в позиции 9q34.1—q34.2 [2]. Система ABO — первая эритроцитарная система антигенов, которые составляют трехаллельную систему антигенов. Генетически возможны 6 вариантов комбинаций аллельных антигенов: 00, A0, AA, B0, BB, AB. Гетерозиготные и гомозиготные варианты обладают одинаковыми агглютинирующими свойствами и относятся к одной группе крови. Поэтому фенотипически различают 4 группы крови (таблица).

Таблица

Четыре группы крови

Группа крови	Антигены на эритроцитах	Антитела в сыворотке
O(I)	—	Анти-А и Анти-В
A(II)	A	Анти-В
B(III)	B	Анти-А
AB(IV)	A и B	—

Важная особенность системы ABO заключается в наличии в плазме крови естественных антител к отсутствующему на собственных эритроцитах антигену. Эти антитела называются агглютинидами α (анти-А) и β (анти-В). Различные сочетания антигенов и антител образуют четыре группы крови.

У большинства людей антигены А и В хорошо выражены на мембране эритроцитов, что позволяет достаточно уверенно их дифференцировать. В ряде случаев могут возникать трудности, обусловленные слабовыраженной способностью эритроцитов вступать в реакцию агглютинации с антисыворотками. Это связано с тем, что антигены А и В неоднородны по своей структуре и могут проявляться в ряде различных аллотипов: A1, A2, A3 и т.д., — всего в настоящее время описано 12 субтипов антигена [3]. У 88% людей с группой крови А встречается аллотип или разновидность A1, у 11% — аллотип A2. Антиген В не столь сложен и разнообразен по строению [4]. Loghem E. van и соавторы описали утрату антигена А на эритроцитах у больного острым миелолейкозом [5]. В.Н. Шабалин и С.И. Шерман своими исследованиями установили утрату антигена В у больного хроническим лимфолейкозом [6]. Возможно, при злокачественных новообразованиях изменяются гликолипиды клеточных мембран и нарушается активность гликозилтрансфераз — ферментов, определяющих синтез групповых антигенов.

Антигены групп крови системы ABO содержат общий компонент — вещество Н. Антиген Н эритроцитов формируется из вещества-предшественника (церамидпентасакхарид). Различают четыре основных структурных типа цепи-предшественника. Наиболее распространен тип 2 цепи (Гал β 1 — 4ГлзNAц β 1 — 3Гал β 1 — R), на котором образуются антигенные детерминанты ABO. К терминальной галактозе вещества-предшественника присоединяется фукоза, что ведет к образованию антигена Н. Катализирует реакцию фермент α 1,2-фукозилтрансфераза. Ген, который отвечает за синтез фермента α 1,2-фукозилтрансферазы, расположен на длинном плече хромосомы 19 в позиции 19q13.3 и, как выяснилось, представляет другую антигенную систему, не зависимую от ABO [7].

Гены А и В через активность контролируемых ими ферментов формируют из Н-антигена, являющегося для них исходным материалом, антигены А, В или АВ (рисунок).

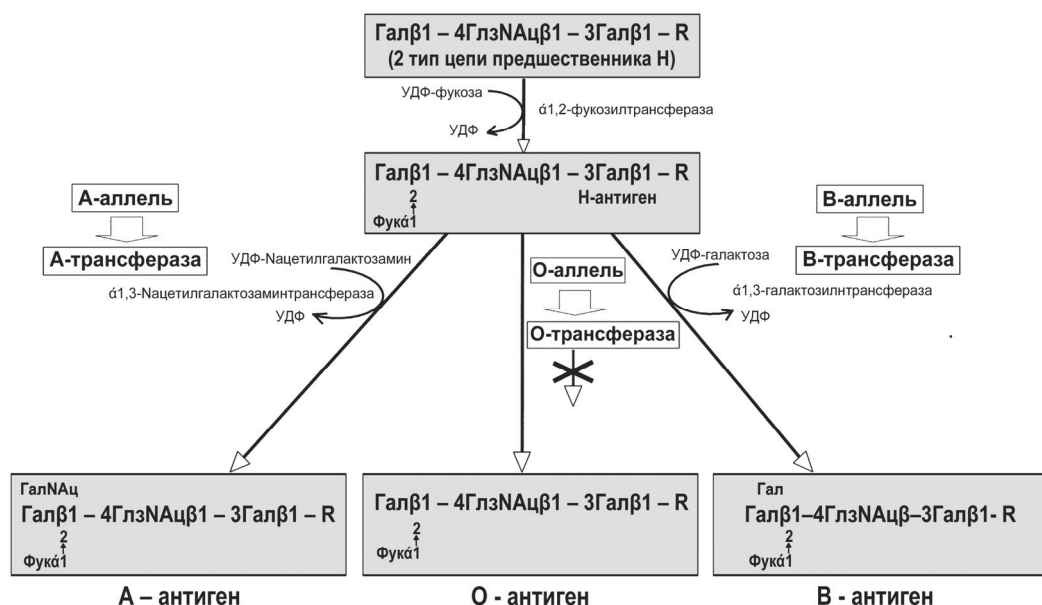


Рис. Биосинтез антигенов ABO (Hosoi E., 2008г., [12])

Гены А и В не продуцируют непосредственно антигены, их прямыми продуктами являются ферменты — гликозилтрансферазы. Ген А кодирует синтез α1,3N-ацетилгалактозаминтрансферазы, а ген В кодирует α1,3-галактозилтрансферазы [8]. Трансферазы, кодируемые генами А и В, способны присоединять соответствующие остатки сахара к галактозе, но только в том случае, если уже присоединен остаток фукозы (т.е. сердцевинная цепь уже преобразована в Н-антиген). Так, если к терминальной галактозе антигена Н присоединен N-ацетилгалактозамин, то это А-антиген. Если вместо N-ацетилгалактозамина присоединена галактоза, то образующаяся структура — В-антиген. Функционирование сразу обоих ферментов формирует АВ-антиген, группа крови АВ [9].

Ген «О» не контролирует трансферазу, и Н-антиген остается неизменным, формируя группу крови О(I). Таким образом, на мембране эритроцитов человека присутствуют антигены А, В, О(Н) и АВ [10]. АВН антигены представляют собой олигосахаридные структуры, состоящие из фукозы, галактозы и N-ацетилгалактозамина. Минимальными антигенными детерминантами являются дисахариды для Н-антигена и трисахариды для А и В. Углеводы, определяющие группоспецифические детерминанты ABO в организме, существуют в различных молекулярных формах: гликолипиды в основном экспрессированы на мембране клеток (эритроциты, эпителий), гликопротеины главным образом находятся в экскретах организма (тканевые жидкости, выделения), свободные олигосахариды экскретируются преимущественно в мочу.

Генный локус ABO состоит из 7 экзонов; каталитический участок фермента кодируется экзоном 7. Первым был секвенирован ген А. Гены В и О, а также ал-

тельные варианты A_2 , A_3 и другие оказались высокоомологичными А-гену и отличались от него несколькими единичными заменами или делециями. Таким образом, гены гликозилтрансфераз представляют собой семейство очень сходных между собой последовательностей. Так, разница в составе аминокислот между А- и В-гликозилтрансферазами состоит всего в 4 аминокислотах, из которых только две в позициях 266 и 268 определяют специфичность А-трансферазы, переносящей N-ацетилгалактозамин. При замене лейцина на метионин в позиции 266 и глицина на аланин в позиции 268 А-гликозилтрансфераза превращается в фермент, переносящей галактозу с образованием В-антигена [11]. Ген «О» не кодирует синтез функциональных ферментов, для него характерна делеция нуклеотида 261, что приводит к сдвигу рамки считывания и преждевременному прекращению трансляции полипептида [12].

Группоспецифические антигены крови на протяжении онтогенеза подвергаются разветвлению и усложнению, в результате чего создается полиморфизм антигенных детерминант. Вещества А, В и Н содержатся не только на эритроцитах, но и в биологических жидкостях организма (плазме, лимфе у 78% людей) и называются выделительными, или секреторными [13]. Способность трансформировать групповые антигены в секреты является наследственной характеристикой, которая контролируется двумя генами *Se* и *se*, находящимися в 19-й хромосоме. Ген *Se* кодирует α 1,2-фукозилтрансферазу, специфичность которой отличается от Н-трансферазы. *Se*-трансфераза переносит остаток фукозы на тип 1 цепи-предшественника [14].

Групповые антигены определяют в слюне, желудочном соке, семенной и амниотической жидкости [15]. АВО-антигены присутствуют во всех тканях, кроме хряща, хрусталика глаза и компактной кости.

Антитела против антигенов А и В начинают формироваться после рождения человека иммунной системой в ответ на стимуляцию ее антигенами пищи и бактерий, поступающих, например, в организм с вдыхаемым воздухом. Максимум продукции анти-А и анти-В антител приходится на 8—10-летний возраст.

Естественные анти-А- и анти-В-антитела принадлежат к иммуноглобулинам класса М. Первичный иммунный ответ связан преимущественно с IgM-антителами (в отличие от вторичного, в котором участвуют преимущественно антитела класса IgG). Выработанные в процессе иммунизации А или В антигеном анти-А- и анти-В-антитела являются иммунными и относятся к иммуноглобулинам класса G [16]. При взаимодействии антигена с антителом (реакция агглютинации) образуются иммунные комплексы. Иммунный комплекс — это структура, представляющая собой соединение одной или более молекул антигена с одной или более молекулами антитела. При изучении механизма взаимодействия антител с антигеном с помощью спектрополяриметрии и других физико-химических методов установлено, что в момент связывания антителом антигена возникает конформационная перестройка молекулы антитела [17]. При этом молекула антитела становится более устойчивой к действию различных денатурирующих агентов, а также и к гидролизу протеолитическими ферментами. Очевидно, в процессе связывания детерминантной группы антигена происходит адаптационная перестройка активно-

го центра антитела. Взаимодействие антитела с молекулой антигена сопровождается, в свою очередь, изменениями пространственной структуры антигена. Таким образом, при взаимодействии антигена с антителом оба соединения оказывают взаимное влияние на собственную пространственную конформацию [18].

Групповые антигены эритроцитов являются не только маркерами групп крови, но и выполняют различные функции: рецепторную (для хемокининов, микробов), транспортную (аквапорины, транспортеры глюкозы), структурную (GPA, GPC), регуляторную (ферменты), осуществляют активацию комплемента (CD35, CD55, CD59), трофическую, а также переносят на себе ферменты, гормоны и белки плазмы [19]. Некоторые антигены содержат большое количество сиаловых кислот, вследствие чего поверхность эритроцита приобретает отрицательный заряд, что предотвращает агрегацию эритроцитов. Специфическое связывание некоторыми антигенами возбудителей тяжелых заболеваний позволяет рассматривать их как один из элементов иммунной системы человека [20].

Итак, учение о группах крови, основанное К. Ландштейнером, развивается и представляет собой огромный пласт современной науки.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Донсков С.И., Мороков В.А., Дубинкин И.В. Групповые антигены эритроцитов. Концепция совместности. Руководство для иммуносерологов и трансфузиологов. — М., 2008. — С. 104.
- [2] Bennett E., Steffensen R., Clausen H. et al. Genomic cloning of the human histo-blood ABO locus // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1995. — Vol. 206. — P. 318—325.
- [3] Минеева Н.В., Меркулова Н.Н., Хромова Е.А. и др. Случаи выявления редких вариантов антигена А // «Гематология и трансфузиология». — М., 2003. — Т. 48. — № 1. — С. 39—41.
- [4] Шабалин В.Н., Серова Л.Д. Современные представления об антигенах крови человека // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 1996. — № 6. — С. 35—43.
- [5] Loghem E. van, Wang A.C., Shuster J. A new genetic marker of human immunoglobulins determined by an allele at the 2 locys // *Vox Sang.* — 1973. — 24. — С. 481.
- [6] Шабалин В.Н., Шерман С.И. Некоторые особенности групповых (ABO) свойств крови у больных лейкозом // *Сб. Вопросы лейкологии.* — Рига, 1969. — № 1. — С. 317—321.
- [7] Schenkel-Brunner H. Human blood groups // *Chemical and Biochemical Basis of Antigen Specificity.* — New-York, 2000. — P. 1001—1011.
- [8] Yamamoto F., Marken J., Tsuji T. et al. Cloning and characterization of DNA complementary to human UDP-GalNAc: Fuc alpha 1----2Gal alpha 1----3GalNAc transferase (histo-blood group A transferase) mRNA // *J. Biol. Chem.* — 1990. — Vol. 265. — P. 1146—1151.
- [9] Льюис С.М. Практическая и лабораторная гематология. — М.: ГЕОТАР-медиа, 2009. — С. 672.
- [10] Hosoi E. Biological and clinical aspects ABO blood group system // *Journal of Medical Investigation.* — 2008. — V. 55. — P. 174—182.
- [11] Yamamoto F., Mcnell P.D. Amino acid residue at codon 268 determines both activity and nucleotide-sugar donor substrate specificity of human histo-blood group A and B transferase // *J. Biol. Chemical.* — 1996. — Vol. 271. — P. 10515—10520.
- [12] Оловникова Н.И., Николаева Т.Л. Антигены эритроцитов человека // *Гематология и трансфузиология.* — 2001. — Т. 46. — № 5. — С. 95—99.
- [13] Минеева Н.В. Группы крови человека. Основы иммуногематологии. — СПб., 2004. — С. 188.

- [14] *Henry S.M.* Frequencies of the Le(a-b-) phenotype in Polynesian ethnic groups // *Transfusion*. — 1957. — Vol. 35. — №.3. — P. 62—69.
- [15] *Донсков С.И.* Группы крови в биологии человека — факты и предположения // *Гематология и трансфузиология*. — 2001. — Т. 48. — № 5. — С. 32—36.
- [16] *Федосеева В.Н., Порядин Г.В., Ковальчук Л.В. и др.* Руководство по аллергологии и клинической иммунологии. — Львов, 1997. — С. 301.
- [17] *Мейл Д., Бростофф Дж., Ром Д.Б. et al.* Иммунология / Пер. с англ.— М.: Логосфера, 2007. — С. 568.
- [18] *Иммунология* / Под ред. У. Пола. — М.: Мир, 1987. — Т. 1. — С. 317.
- [19] *Anstee D.J.* Blood-group active surface molecular of the human red blood cell // *Vox Sang*. — 1990. — V. 58. — P. 1—20.
- [20] *Сахаров Р.С., Кондратова И.В., Федулова М.В. и др.* Современные представления о структуре и функции эритроцитарных антигенов // *Судебно-медицинская экспертиза*. — 1999. — № 6. — С. 29—32.

POLYMORPHISM AND MULTIFUNCTIONALITY OF BLOOD GROUP ANTIGENS

E.A. Ryskina, N.N. Chernov

Department of Biochemistry
Peoples' Friendship University of Russia
Miklukho-Maklay str., 8, Moscow, Russia, 117198

A.A. Epifanova, N.C. Nefedova

Department of basic and clinical biochemistry
State Medical University of Samara
Shapaevskaya str., 89, Samara, Russia, 443099

Group antigens of red blood cells are not only markers of blood groups, but also have different functions: receptor, transport, regulatory, trophic, immune, etc. The human genome has a gene locus ABO, which determines the blood group and regulates synthesis of the corresponding antigens. Genes A and B do not produce antigens directly, and their direct products are enzymes — glycosyltransferases. Transferases are able to attach the respective residues of glucose to the H-antigen galactose, thereby forming antigens A, B or AB. A and B antigens are heterogeneous in their structure and can be manifested in a number of different allotype. The main feature of the ABO system is the presence of natural antibodies to the missing red blood cell's antigen in plasma. In the interaction of antigen with antibody, both compounds exert mutual influence on their own conformation.

Key words: ABO blood group, antigen, antibody, glycosyltransferases.