

СИСТЕМА АВО

Д-р Жанина Йорданова Иванова дм,



ВЪВЕДЕНИЕ

Научните познания за кръвногруповата серология започват с откриването на АВО кръвните групи от Ландщайнер през 1900 година.

През 1910 година се установява, че АВО кръвните групи са наследствени белези.

През 1990 година е бил клониран гена, кодиращ ензими отговорни за синтеза на АВО-антигени.

АВО се приема за кръвногрупова системи, защото е открита в еритроцитите и нейните антигени се доказват лесно чрез хемаглутинационни техники.

Химична природа, биосинтеза и генетична основа на АВН-антигените

- ▶ Огромната част от липидите и белтъците, изграждащи външния слой на клетъчната мембрана, са гликозилирани, т.е. към молекулата им са закачени монозахаридни или (по-често) олигозахаридни остатъци. Знаем, че гликозилирането се извършва на етапи в ендоплазмената мрежа и апарата на Голджи от ензими, наречени гликозилтрансферази. Стърчащите навън захарни остатъци образуват т. нар. гликокаликс - тънка, мека обвивка на животинската клетка, която я предпазва от сливане с други клетки, защитава клетъчната мембрана от протеази и липази и подпомага разпознаването на клетките. Но макар че гликокаликсът като цяло е много необходим, съставът му може да се променя доста, без това да се отрази на функциите му. С други думи, важно е на повърхността на клетката да има достатъчно количество олигозахариди, но не е толкова важно какви са те. Затова съставките на гликокаликса са силно изменчиви не само в еволюцията, а и в рамките на един вид.

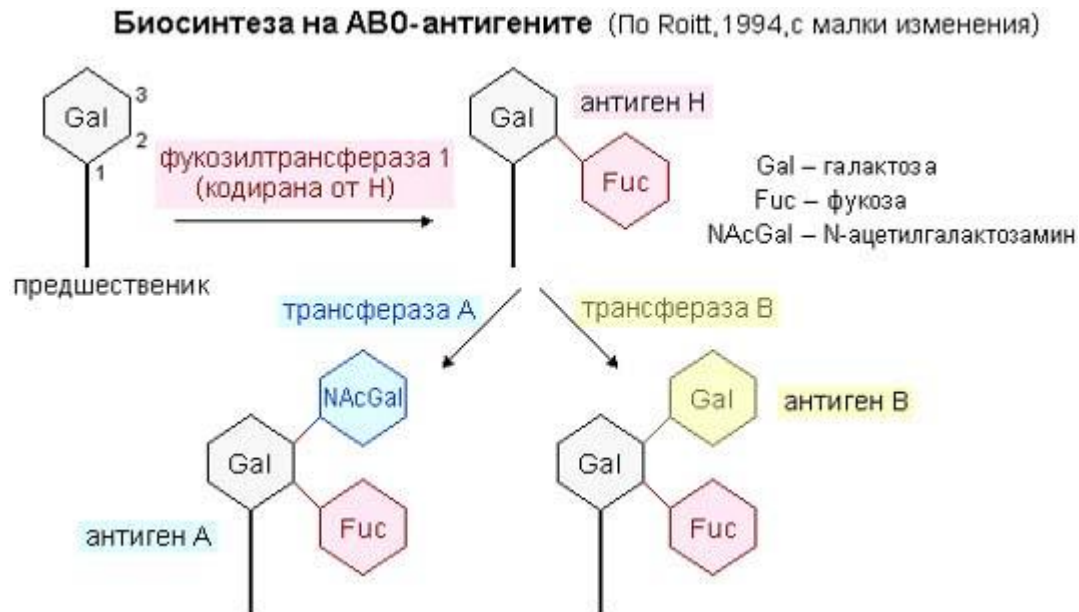
Химична природа, биосинтеза и генетична основа на АВН-антигените

- ▶ Най-важният за практиката кръвногрупов антиген, или по-точно група антигени, е олигозахарид, който се прикача към някои липиди и белтъци от клетъчната мембрана. Получените гликолипиди и гликопротеини присъстват на повърхността на еритроцитите и клетките от съдовия ендотел в доста голямо количество. По-голямата част от олигозахарида е винаги еднаква и следователно не е интересна от имунологична гледна точка. Нарича се сърцевинен олигозахарид, предшественик или предшестващо вещество, защото се синтезира най-напред. След това към него се прибавят още един или два монозахарида, които на повърхността на клетката се оказват "на челна позиция", доста далеч от липидния двуслой, но затова пък съвсем достъпни откъм външната среда. Те именно са антигенните детерминанти, по които се различават хората от различните кръвни групи.
- ▶ Предшественикът (сърцевинният олигозахарид) завършва с галактоза. Незрелите кръвни клетки съдържат ензим, наречен фукозилтрансфераза 1. Той добавя фукоза към споменатата галактоза. Полученият олигозахарид се нарича антиген Н или вещество Н. Генът, който кодира ензима, също се означава с Н.
- ▶ Генът Н има рядък рецесивен алел h , който кодира неактивна фукозилтрансфераза 1. Хомозиготите hh не могат да образуват антиген Н и съответно носят върху еритроцитите си само предшественика. Този рядък фенотип се нарича Бомбай.
- ▶ Наличието или отсъствието на антиген Н определя кръвногруповата система Н. Ако рецесивният фенотип се срещаше по-често, системата Н щеше да е много важна за практиката. Но доколкото почти всички хора носят доминантния фенотип, системата Н има значение само за малобройното малцинство с фенотип Бомбай.

Химична природа, биосинтеза и генетична основа на АВН-антигените

- ▶ Да се върнем на антигена Н. Дали той ще остане в този вид или ще се преработва още, зависи от гена АВ0. Неговият локус е съвсем отделен от локуса Н, дори са в различни хромозоми (локусът Н е в хромозома 19, а АВ0 - в хромозома 9).
- ▶ Генът АВ0 има три основни алела - А, В и 0. Алелите А и В кодират ензими, наречени съответно трансфераза А и трансфераза В. Алелът 0 не кодира полипептид с биологична активност.
- ▶ И двете гликозилтрансферази използват за субстрат антигена Н, като добавят към вече споменатата галактоза още един монозахарид. Трансфераза А добавя N-ацетилгалактозамин, давайки антиген А. (Можете да го запомните така: ацетил - А.) Трансфераза В добавя галактоза, давайки антиген В.

Химична природа, биосинтеза и генетична основа на АВН-антигените



Химична природа, биосинтеза и генетична основа на АВН-антигените

- ▶ Следва да се наблегне, че антигените А, В и Н не са продукти на едноименните гени. За човек, запознат с химичната природа на тези антигени, би било груба грешка да каже, че "алел А кодира антиген А". Гените не кодират въглехидрати, а белтъци. Тези конкретни гени кодират ензими.
- ▶ Алелите А и В имат свои "подалели", означавани с цифрови индекси, напр. А¹. Кодираните от тях ензими се различават донякъде по степента на своята активност, но всички катализират една и съща реакция.
- ▶ Някои автори означават гена АВ⁰ с буквата I, а трите му алела - с I^A, I^B и I^O. Така се избягва неудобството различни алели на един и същ ген да се означават с различни букви. Тук обаче ще предпочетем означението АВ⁰ като по-просто. (В англоезичната литература вместо цифрата 0 се изписва буквата O.)
- ▶ Алелът O, който няма активен продукт, се приема за нормален, понеже има висока честота в популацията и носителите му не страдат. Строго погледнато обаче, той е класически мутантен алел тип "загуба на функция". Като повечето такива алели O е рецесивен - хетерозиготите АO и BO по фенотип приличат съответно на хомозиготите AA и BB.

Химична природа, биосинтеза и генетична основа на АВН-антигените

- ▶ Двата алела А и В са интересен пример за алелни гени, кодиращи ензими с различна специфичност. В хетерозиготата АВ те си поделят субстрата и работят едновременно в една клетка, без да си пречат. Накрая еритроцитът носи на повърхността си както антиген А, така и антиген В. Такова отношение между алелите, при което хетерозиготата проявява и двата белега, се нарича кодومиниране. И така, от трите кръвнотипови алела А и В са кодоминантни, а 0 е рецесивен спрямо тях.
- ▶ Следва да се отбележи, че трансферазите А и В могат да използват като субстрат само антиген Н, но не и предшественика. При фенотип Бомбай тези ензими няма с какво да работят. Ето защо човек с генотип hh не може да има антиген А или В върху еритроцитите си дори ако носи ген А или/и В.
- ▶ Засега не е съвсем изяснено защо в човешката популация се поддържат три алела на гена АВ0, но най-вероятната причина е, че различните кръвни групи имат различна устойчивост към някои заразни болести. Например тропичната малария протича по-леко при хората от група 0. Данните по този въпрос все още са несигурни, но трите алела съществуват в родословието на човека от няколко милиона години, което е необичайно дълго за неутрален полиморфизъм. За някаква полза от тях говори и фактът, че те са възникнали независимо при други примати

ABO антигени, антитела и унаследяване

ABO системата съдържа 2 антигена А и В, които са индиректни продукти на А и В алелите на ABO гена. Третият алел О не продуцира антиген и е рецесивен в сравнение с А и В. Системата притежава 4 фенотипа: А, В, АВ и О.

А фенотип е резултат от генотип А/А и А/О.

В фенотип е резултат от генотип В/В и В/О.

АВ фенотип е резултат от генотипи А/В.

О феноти е резултат от генотипи О/О.

Освен тези съществуват и множество вариации на ABO фенотип, които се основават на количествени модификации на А и В антигени.

Антигенна, фенотипна и генна честоти

Четири фенотипа А, В, АВ и О присъстват в повечето човешки популации, но тяхната честота на разпространение е различна в различните части на света.

Честотата на популациите с групов фенотип О надвишава 60% от местното население на Америка, някои области на Африка, Австралия и не толкова много в Европа и Азия.

Честотата на А антигена е доста висока (40-60%) в Европа и по-специално в Скандинавия и в отделни части от Централна Европа.

Висока честота на В антигена се отчита в Централна Азия (40%). В Европа честотата на В антигена варира между 8 и 12%.

ABO антитела

Правилото на Ландщайнер гласи, че: индивиди с липсващи А или В антиген в техните еритроцити, притежават антитела в плазмата си, насочени към липсващите антигени. Тази особеност на ABO системата е уникална в кръвнотруповия полиморфизъм. Нарушението на правилото на Ландщайнер е рядко и се среща при възрастни индивиди

Анти-А и Анти-В антителата обикновено се окриват, когато липсва кореспондиращия антиген. С изключение на новородените, отклонения от това правило са редки.

ABO антителата, установявани в серума на новородените, обикновено са IgG и са с майчин произход, по-рядко са IgM и са продуцирани от плода.

ABO антителата се окриват основно след 3 месечна възраст и постепенно повишават титъра си, достигайки нивата при възрастните между 5та и 10та година.

Промяната в характеристиката на Анти-А и Анти-В антителата настъпва вследствие на имунизация при бременност или по изкуствен начин при несъвместима трансфузия на кръв или кръвни продукти.

ABO антигени и антитела

ABO група	Антигени върху еритроцитите	Антитела в серума	Генотип
O	няма	Anti-A,B	O/O
A	A	Anti-B	A/A или A/O
B	B	Anti-A	B/B или B/O
AB	A и B	няма	A/B

Редки кръвногрупови системи

- ▶ Фенотип „Bombay“ Oh- описан е за първи път от Y. Bhende през 1952 г. и е открит в лице с генотип hh,sese. При изследване на кръвната група, еритроцитите с този фенотип реагират като кръвна група O, но не се аглутинират с анти-H, анти-A и анти-B. Серумът на тези индивиди съдържа анти-A, анти-B и анти-H антитела. В секретите не се откриват групово специфични субстанции H, A или B. Oh индивидите обикновено са Le(a+ b-) и в секретите им се открива Le a субстанция. Намирането на съвместима кръв за преливане на пациенти с такъв фенотип практически е невъзможно. Еритроцитите от кръвна група O са крайно неподходящи. Единствено съвместими са еритроцитните концентрати от донор с фенотип „Bombay“ или автохемотрансфузия при планирани медицински манипулации.

A1 и A2

- ▶ Фенотипът А може да бъде представен като A_1 и A_2 . A_1 е по-често срещаният фенотип във всички популации хора. При A_1 и A_1B еритроцити има по-силна експресия на А антигена отколкото при A_2 и A_2B . A_1 еритроцитите се аглутинират по-бързо от повечето anti-A реагенти, отколкото A_2 еритроцитите. Те образуват по-здрави аглутинати и се аглутинират от по-високи разреждания на anti-A отколкото A_2 еритроцитите. Установеният брой на антигените върху еритроцитите може да се представи по следният начин: $A_1(8-12 \times 10^5)$, $A_2(1-4 \times 10^5)$, $A_1B(5-9 \times 10^5)$, $A_2B(1 \times 10^5)$.
- ▶ Освен количествена има и качествена разлика между A_1 и A_2 . Около 2% от A_2 и 25% от A_2B индивидите образуват anti- A_1 антитела, които реагират с A_1 и A_1B еритроцити, но не реагират с A_2 и A_2B еритроцити. Обичайната серологична интерпретация на това е, че A_1 и A_2 еритроцити притежават А антиген, но A_1 еритроцити притежават допълнителен антиген A_1 , който липсва в A_2 еритроцити
- ▶ Някои лектини, които са протеини, свързващи захари от неимунен произход и от нечовешки произход, аглутинират червените кръвни клетки. Подходящо разреждания лектин от семената на растението *Dolichos biflorus* е много ефективен anti- A_1 реагент, аглутиниращ както A_1 , така и A_1B еритроцити, но не и A_2 и A_2B еритроцити

A_1 и A_2 фенотипове.

Фенотип	Anti-A (серум от В група)	Anti- A_1 (серум от A_2 или A_2B група)	Dolichos Biflorus (подходящо разреден)
A_1	+++	++	+++
A_2	++	0	0
A_1B	+++	++	++
A_2B	+	0	0

Честота на A_1 , A_2 , В, О сред местната британска популация..

Фенотип	Ген	Генотип
О 47%	О 68%	О/О 46,7%
А 42%	А 26%	А/А 6,6%
		А/О 35,1%
В 8%	В 6%	В/В 0,3%
		В/О 8,2%
АВ 3%		А/В 3,1%

A₁, A₂, B и O фенотипни честоти при шест подбрани популации

- ▶ Честотата на популациите с групов фенотип O надвишава 60% от местното население на Америка, някои области на Африка, Австралия и не толкова много в Европа и Азия. Някои местни жители в южна и централна Америка са само от кръвна група O и най-вероятно са били такива изцяло преди пристигането на европейците. Честотата на A антигена е доста висока (40-60%) в Европа и по специално в Скандинавия и в отделни части от централна Европа. Относително висока честота на A антигена се открива сред аборигените от южна Австралия (над 77%) и сред местните племена на в Америка (50%). A₂ се установява основно в Европа, Близкия Изток и Африка, но липсва или много рядко се открива при туземци от различни племена по света. Висока честота на B антигена се отчита в централна Азия (40%). В Европа честотата на B антигена варира между 8 и 12 %.

ABO антитела

- ▶ Anti-A и Anti-B антителата обикновено се откриват, когато липсва кореспондиращия антиген. С изключение на новородените, отклонения от това правило са редки. Липсващите антитела насочват за наличие на слаба подгрупа А или В, наличие на химеризъм, хипогамаглобулинемия, левкемия, лимфом или понякога при възрастни индивиди. АВО антителата, установявани в серума на новородените, обикновено са IgG и са с майчин произход, по рядко са IgM и са продуцирани от плода. АВО антителата се откриват основно след 3 месечна възраст и постепенно повишават титъра си, достигайки нивата при възрастните между 5-та и 10-та година. АВО антителата се описват обикновено като „естествени“, но те вероятно се появяват при децата като резултат от имунизация с А и В субстанции, съществуващи в заобикалящата ни среда.
- ▶ Промяна в характеристиката на Anti-A и Anti-B антителата се получава като следствие от имунизация при бременност или по изкуствен начин вследствие на несъвместима трансфузия на кръв или кръвни продукти. В такива случаи се регистрират типични серологични промени, като нарастване на титъра и авидитета на аглутинините и повишена хемолитична активност, особено при 37°C.

ABO антитела

- ▶ Anti-A и Anti-B молекулите могат да са IgM, IgG или IgA. Някои серуми съдържат всичките три класа имуноглобулини. Anti-A и Anti-B при нестимулирани индивиди са преобладаващо IgM, но могат да присъстват и IgG, и IgA. Най-често срещаните класове на IgG за anti-A и anti-B са IgG₁ и IgG₂, а IgG₃ и IgG₄ играят минимална роля. Серумите от хора с кръвна група O не съдържат две отделни антитела anti-A и anti-B, а кръстосано реагиращо антитяло, означавано като Anti-A и -B, което разпознава и двете детерминанти A и B. Anti-A,B молекулите най-често са IgG, но могат да бъдат и IgM или IgA.
- ▶ Моноклоналните ABO антитела се получават главно от хибридомни линии на миеломни миши клетки и от лимфоцити на имунизирани мишки с ABO субстанции или с еритроцити. Моноклоналните anti-A и anti-B са се доказали като много добри и са главни реагенти по избор както за мануални, така и за автоматични техники на изследване.

Значение на АВО системата за трансфузионната и трансплантационна медицина

- ▶ АВО е най-важната кръвногрупова система в трансфузионната медицина, защото трансфузията на АВО несъвместими еритроцити предизвиква винаги симптоми на хемолитична трансфузионна реакция и може да причини дисеминирана интраваскуларна коагулация (ДИК), бъбречна недостатъчност и смърт.
- ▶ Различават се два типа АВО несъвместимост:
- ▶ Тежка несъвместимост, когато антителата на реципиента предизвикват разрушаване на трансфузираните еритроцити (например преливане на кръв от А на О или на В; кръв от В на О и на А)

Значение на АВО системата за трансфузионната и трансплантационна медицина

- ▶ Лека несъвместимост, когато антителата от прелятата кръв разрушават еритроцитите на реципиента (например преливане на кръв от О на А или на В)
- ▶ Тежката несъвместимост при хемотрансфузия трябва да се избягва и да не се допуска. Въпреки, че леката несъвместимост може да не се наблюдава, когато донорът не притежава изключително високи нива на анти-А и анти-В антитела, всеки път когато се извършва хемотрансфузия, кръвта на дарителя трябва да е от същата АВО група както на пациента.

Значение на АВО системата за трансфузионната и трансплантационна медицина

- ▶ Всички IgG анти-А, анти-В и анти-А,В антитела са способни да предизвикат хемолитична болест на новороденото (ХБН), въпреки че ХБН причинена от АВО антитела е наобичайна и почти единствено се среща при бебета от кръвна група А1, В или А1В от майки с кръвна група О.
- ▶ АВО антителата причиняват отхвърляне на несъвместими бъбречни, чернодробни и сърдечни трансплантати, но при тъканни трансплантати като корnea, кожа и кости, АВО съвместимостта може да бъде пренебрегната.

Значение на АВО системата за трансфузионната и трансплантационна медицина

- ▶ Хемопоетичните стволови клетки нямат експресия на АВО антигени, така че АВО съвместимостта често се пренебрегва при селекцията на стволови клетки. Тежка АВО несъвместимост може да предизвика хемолiza на прелятите еритроцити, съпътстващи костномозъчната присадка. Това води до чиста аплазия на еритроцитите със задържане на химеризъм на клетките в неотстранените миелоидни клетки.

Значение на АВО системата за трансфузионната и трансплантационна медицина

- ▶ Появата на несъвместими авто анти-А и анти-В антитела след трансплантация на солидни органи с малка степен на съвместимост (например орган с кръвна група О на реципиент от кръвна група А) е резултат от присъствие на трансплантирана лимфоретикуларна тъкан заедно с присъдения орган. Типично за тези антитела е, че те са IgG, появяват се на 7-10 ден след присаждането и се задържат за около един месец. Те често са отговорни за настъпването на хемолиза с последващо развитие на остра бъбречна недостатъчност, а понякога са причина и за настъпване на смърт.
- ▶ Хемолизата, причинена от антитела произхождащи от присадката, също може да е усложнение на лека АВО несъвместимост при трансплантацията на стволови клетки, особено при пациенти, третирани с циклоспорин за профилактика срещу болестта на трансплантата срещу приемателя.

Биохимична природа на АВО антигените

- ▶ А и В антигените са олигозахариди. Най-многобройните структури на еритроцитите, които носят АВО активността са N-свързани олигозахариди като гликопротеини върху еритроцитната повърхост. АВО активни олигозахариди са представени и като гликолипиди.
- ▶ Олигозахаридите са вериги от монозахаридни захари: D-глюкоза (Glc), D-галактоза (Gal), D-маноза (Man), N-ацетил-D-глюкозамин (GlcNAc), N-ацетил-D-галактозамин (GalNAc), L-фукоза (Fuc). Даден олигозахарид има А-активност, когато терминалният монозахарид е N-ацетил-D-галактозамин и е свързан с алфа 1→3 връзка за галактозен остатък, който пък има алфа 1→2 връзка с L-фукоза. Даден олигозахарид има В-активност, когато терминалният монозахарид е D-галактоза и е свързан с алфа 1→3 връзка към алфа 1,2-фукозилиран D-галактозен остатък

Биохимична природа на АВО антигените

- ▶ N-ацетил-D-галактозамин и D-галактоза са имунодоминантни захари на А и В антигените. При еритроцитите от кръвна група О липсват двата определящи монозахарида N-ацетил-D-галактозамин и D-галактоза, които се прикрепват към алфа 1,2-фукозилирания D-галактозен остатък, така че няма експресия нито на А, нито на В антигени. А и В тризахаридите може би се прикрепят към няколко различни сърцевидни олигозахаридни вериги, но в еритроцитите фукозилираните D-галактозни остатъци са обикновено свързани с алфа 1→4 връзки за N-ацетил-D-глюкозамин. Това подреждане на захарите се означава като втори тип сърцевидна структура. Другите сърцевидни структури, които са по-редки и означавани като трети(3) и четвърти(4) тип, са представени само като гликолипиди и вероятно също се включват в А и В активностите. Тип 3 и тип 4 структурите определят експресията на А антигена в еритроцитите с А₁ фенотип, но не и на А₂ еритроцитите, което вероятно определя качествените разлики между А₁ и А₂.

Биосинтеза на АВО антигени и АВО молекулярна генетика

- ▶ Олигозахаридите се изграждат като постепенно една след друга се прибавят монозахариди. Прибавянето на всеки монозахарид изисква специфична трансфераза - ензим. Този ензим катализира преноса на монозахарид от неговия донорския субстрат (нуклеотидна молекула, която е важен монозахарид) към приемащия субстрат - края на растящата олигозахаридна верига. А-трансферазата, която е продукт на А алела, е N-ацетил-D-галактозамин-трансфераза, която катализира преноса на N-ацетил-D-галактозамин и прикрепването му към фукозилирания D-галактозен остатък (приемащ субстрат)

Биосинтеза на АВО антигени и АВО молекулярна генетика

- ▶ В-трансферазата, която е продукт на В алела е D-галактоза-трансфераза, която катализира преноса на D-галактоза към фукозилирания D-галактозен остатък (приемащ субстрат). Алела О продуцира неактивен ензим и фукозилирания D-галактозен остатък остава несубституиран т.е. непроменен и се експресира Н-антиген. Генетичната основа за олигозахаридните кръвни групи е фундаментално различна от тази на протеиновите кръвни групи. Протеиновите антигени се кодират директно от кръвногрупови гени; Гените, управляващи карбохидратния полиморфизъм, кодират трансферни ензими, които катализират биосинтезата на кръвногруповите антигени. А и В алелите на АВО гена кодират А- и В-трансферази. Тези два ензима се различават по четири аминокиселини, две от които (позиции 266 и 268) са важни за определянето дали ензима ще има N-ацетил-D-галактозамин-трансферазна активност (А) или D-галактоза-трансферазна (В) активност. Най-често срещаната форма на О алела (O^1) има същата последователност както A^1 , но се отличава с делеция на единичен нуклеотид в частта на гена, кодиращ стем клетката на езима. Това разрушава тринуклеотидния аминокиселинен код и представлява също код за прекратяване трансляцията на иРНК. Следователно O^1 алела кодира ствола на протеин, който няма да притежава ензимна активност. Продукта на друга много по-рядко срещана форма на алела О (O^2), притежава единична промяна на аминокиселина в позиция 268, която се появява, за да разруши каталитичното място и да доведе до липса на ензимна активност или възможност за „следа“ от някаква А-трансферазна активност

H, прекурсор на A и B

- ▶ Антигенът, означаван като H, присъства в почти всички еритроцити, но най-много е експресиран в еритроцитите от групите O и A₂ и по-малко в еритроцитите от групите A₁ и B. H е биосинтетичният прекурсор на A и B; фукозилираната D-галактозна структура се превръща в A-активен тризахарид чрез добавяне на N-ацетил-D-галактозамин или в B-активен тризахарид чрез добавяне на D-галактоза. При индивидите от кръвна група O, H антигена остава непревърнат и затова е най-силно експресиран. При A₁ и B индивиди голямата част от H антигените са превърнати в A или B структури, но при A₂ индивиди, при които A-трансферазата е слабо ефикасна в сравнение с A₁ индивиди, много от H-активните структури остават.
- ▶ Основният ензим в биосинтезата на H в еритроцитите е фукозил-трансферазата, която катализира фукозилирането на D-галактозния остатък на H прекурсора. FUT 1 е гена, който кодира тази фукозил-трансфераза. Той е генетично независим от ABO гена. FUT 1 се намира в 19 хромозома, а ABO гена в 9 хромозома. Следователно ABO и H са отделни групови системи. Много рядко съществуват фенотипи, в които хомозиготни мутации във FUT 1 водят до отсъствие на H в еритроцитите и следователно липсват и A и B антигени в еритроцитите.

Секреция на АВН

- ▶ Освен като антигени в еритроцитите А, В и Н, антигените са широко разпространени в човешкото тяло под формата на разтворими гликопротеини в телесните секрети. Генетичният полиморфизъм определя дали Н антиген и производните А и В антигени ще присъстват в секретите. Около 80% от населението са секретори: техните секрети съдържат А плюс малки количества Н, ако са от А група; В плюс малко количество Н, ако са от В група и голямо количество Н, ако са от група О. Секретите на АВН несекреторите, които представляват около 20% от популацията, не съдържат Н и съответно нито А, нито В.

Инхибиторен, хемаглутинационен тест за определяне на АВН секреторен статус от слюнка.

	Anti-A + Слюнка + А еритроцити	Anti-B + Слюнка + В еритроцити	Anti-H* + Слюнка + О еритроцити
А секретор	отрицателен	положителен	Отрицателен
В секретор	положителен	отрицателен	Отрицателен
АВ секретор	отрицателен	отрицателен	Отрицателен
О секретор	положителен	положителен	Отрицателен
Несекретор (всички групи)	положителен	положителен	Положителен

АВО

Секреция на АВН

- ▶ Секреторните фенотипове обикновено се определят чрез откриване на АВН субстанции в слюнката чрез хемаглутинационно-инхибиторни техники. Преварен секрет от слюнка се смесва с anti-A, anti-B и anti-H реагенти и допълнително еритроцити от кръвни групи А, В и О се добавят към съответните смеси. Лектина, който се получава от растението *Ulex europaeus* се използва основно като anti-H реагент. При секреторите (индивидите секретирани АВН субстанции), разтворимите кръвнорупови субстанции се свързват с антителата или лектина и така блокират аглутинацията с добавените в сместта еритроцити, които служат като индикаторна система. При несекреторите антителата не се свързват и аглутинират добавените еритроцити в сместта.

Секреция на АВН

- ▶ Както вече бе споменато по-горе, ензима отговорен за синтеза на Н антигена в еритроцитите е фукозилтрансфераза продуцирана от FUT 1 гена. Този ген е активен в мезодермални по произход тъкани, които включват хемопоетичната тъкан отговорна за продукцията на червените кръвни клетки. FUT 1 е неактивен в ендодермалните клетки, които са отговорни за телесните секрети, като слюнката например. Друг ген FUT 2, който продуцира фукозилтрансфераза много близка до продуцираната от FUT 1, е активен в ендодермални тъкани и контролира секрецията на Н. Хомозиготността за инактивиращи мутации в FUT 2 гена е причина за несекретирания фенотип. Такива инактивиращи мутации са обичайни в FUT 2. Най-честата FUT 2 инактивираща мутация сред населението е превръщането на кодона за триптофан-143 в спиращ кодон за трансляция. При несекреторите от група А и В, А и В гените са активни в ендодермалните клетки и продуцират активни трансферази в секретите, но тези ензими са неспособни да катализират синтезиране на А и В антигени, защото техния акцепторен субстрат, Н-антигена, отсъства. Биохимичната връзка с Lewis системата е описана в глава 5.

Еритроцити с дефицит на H

- ▶ Фенотипове с дефицит на H в еритроцитите са редки. Хомозиготни инактивиращи мутации в FUT 1 (гена, който кодира фукозилтрансферазната активност за биосинтеза на H в еритроцитите) водят до липса на H антиген в еритроцитите. Еритроцитите с H дефицит губят прекурсора за A и B и затова винаги са от кръвна група O. Ако A и B гените са в наличност, активните A- и B-трансферази ще са в наличност, но ще бъдат неспособни да образуват A и B антигени поради липса на техния прекурсорен субстрат: H-антигена.
- ▶ Индивиди, притежаващи H-дефицитни еритроцити, могат да бъдат както АВН секретори, така и несекретори. Несекретори с H-дефицитни еритроцити (Bombay фенотип) продуцират anti-H, anti-A и anti-B антитела. Anti-H антитела са клинично значими и имат потенциал да предизвикат тежки хемолитични реакции и ХБН. Следователно anti-H могат да доведат до сериозен трансфузионен проблем, защото H-дефицитните фенотипове са изключително рядки и е трудно да се намери съвместима кръв. Секреторите с H-дефицитни еритроцити имат H антиген в секретите си, но не и в своите еритроцити. Те не продуцират, но могат да образуват „свързани“ антитела, означавани като anti-HI, които обикновено не са активни на 37°C и не се смятат за клинично значими. Anti-HI са също доста срещани антитела при индивиди с A₁ фенотип.

ДОПЪЛНИТЕЛНИ КОМПЛЕКСИ

- ▶ Съществуват доста редки подгрупи на А и В групи, в които А и В антигените имат различна по степен сила на изява. В някои случаи се установяват неочаквани секреци на А и В субстанции. Най-често използваните означения за фенотипи на подгрупите на А са A_3 , A_{end} , A_x , A_m , A_y и A_{el} . Те се определят според характеристиките на серологичните им прояви и за повечето от А подгрупите има установени една или повече мутации в АВО гена, но няма винаги строга корелация между генотипа и фенотипа.
- ▶ Подгрупите на В - B_3 , B_x , B_m , B_{el} са серологични аналози на подгрупите на А. Те са изключително редки.

ДОПЪЛНИТЕЛНИ КОМПЛЕКСИ

- ▶ В много редки случаи ABO групите се проявяват като се нарушават правилата на Мендел за унаследяване. Например родител от кръвна група O има дете с със слаб A фенотип (A_x). В едно такова семейство, където бащата има генотип A/O^1 и A алела продуцира толкова малко количество A антиген, че не се открива със стандартните серологични методи, има дете с генотип A/O^2 , при което експресията на същия A алел се изявява и се е унаследил с O^2 алела в *транс* позиция.
- ▶ Фенотипът, означаван като cis AB, е много рядък и интересен. Еритроцитите с cis AB фенотип са от кръвна група AB, въпреки че двата антигена A и B обикновено са слабо експресирани. Интересното в случая е това, че при cis AB и двата антигена A и B се унаследяват заедно и така могат да се предават от родител на дете. Причината за това е, че cis AB се представя от единичен алел в ABO локуса, който кодира единичен трансферазен ензим с двойна A- и B-трансферазна активност. Тази cis AB-трансфераза има левцин на 266 позиция, типична за A-трансферазата, но има и аланин на 268 позиция, типична за B-трансферазата.

Придобити изменения

- ▶ В редки случаи индивиди от А група могат да придобият В антиген и да станат АВ група, въпреки че В антигена е доста слаб, а има и известна слабост в А антигена. В повечето случаи този феномен се получава при пациенти с болести на храносмилателния тракт, обикновено при карцином на дебелото черво. Обяснението за придобит В е, че бактериални ензими в кръвта отцепват ацетилна група от N-ацетил-D-галактозамин, т.е. имунодоминантната захар за А антигена, за да се образува галактозамин, който е подобен на структурата на D-галактоза, която е имунодоминантна захар за В антигена и се получава кръстосана реакция с някои anti-B. Слаб А антиген обикновено се среща при пациенти от А група с остра левкемия (AML). В някои случаи всички еритроцити са със слабост на А антигена, докато в другите две популации на А и О еритроцитите са очевидно от А и О група. Промени в В и Н антигените са по-рядко свързани с левкемия. Между 17% и 37% от пациентите с левкемия имат значимо понижена експресия на А, В и Н антигените в сравнение със здравите контроли. Понякога модификации на АВН антигените се проявяват преди диагнозата на злокачественото заболяване и така подсказват предлевкемични състояния.

Придобити изменения

- ▶ А и В антигените могат да бъдат премахнати от еритроцитите *in vitro* чрез превръщането им в Н антиген чрез отстраняване на имунодоминантната захар с преобразуващ ензим екзогликозидаза: алфа-N-ацетилгалактозаминидаза (A-zyme) или алфа галактозидаза (B-zyme). Такива ензими са получени от различни източници като *Chryseobacterium* (A-zyme) и от зелени кафени зърна (B-zyme). Към това се стремят продължителни проучвания в тази област, а именно създаване на универсални донорски еритроцити за всички АВО групи.

Асоциации с болести и функционални аспекти

- ▶ Някои примери за връзки между АВО групи и болестите вече бяха споменати - ХБН, левкемия, бактериално индуцирана придобита В група. Докладвани са многобройни други наблюдения за връзки между АВО групи и болести. Те се базират главно на наблюдения върху честотата на АВО фенотипа при несъответствие между пациенти със заболяване и здравата популация. Например хората от кръвна група А са по-податливи, отколкото хора от другите АВО групи за карцином на колона; хора от група О са по-податливи на улцерации на стомаха и доуденума; хора от група В са склонни към инфекции със *streptococcus pneumoniae* и *Escherichia coli*.
- ▶ Почти нищо не се знае за функцията на АВО антигените върху еритроцитите, или където и да е в тялото. АВН антигените са в изобилие върху еритроцитите. Те участвуват в гликокаликса на клетъчната обвивка, в екстрацелуларния матрикс на карбохидратите, които предпазват клетката от механични увреждания и атаки от патогенни микроорганизми.
- ▶ А/В полиморфизма вероятно съществува от милиони години и безспорно е поддържан чрез селекция. Природата на селекцията засега остава мистерия.

БЛАГОДАРЯ

ЗА ВНИМАНИЕТО

