

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

گروه‌های خونی انسانی

(جلد دوم)

مترجم :

جهانگیر عبدی

کارشناس ارشد هماتولوژی و بانک خون

سازمان انتقال خون ایران

زیر نظر:

دکتر سهیلا ناسی زاده

متخصص آسیب شناسی تشریحی و بالینی

سازمان انتقال خون ایران

تهیه و تدوین در انتشارات مرکز تحقیقات

سازمان انتقال خون ایران

سرشناسه : دانیلز ، جف

Daniels, Geoff

عنوان و پدیدآور: گروه‌های خونی انسانی / { جف دانیلز } مترجم جهانگیر عبدی: زیر نظر سهیلا ناسی زاده.

مشخصات نشر: تهران : زهد : ۱۳۸۶.

مشخصات ظاهری : ۲ج: مصور ، جدول، نمودار

شابک : (دوره ۵- ۰۵-۲۷۴۰-۹۶۴-۹۷۸ (ج.۲) ۰۴-۲۷۴۰-۹۶۴-۹۷۸ (ج.۱) ۰۶-۲۷۴۰-۹۶۴-۹۷۸

وضعیت فهرست نویسی : فیبا.

یادداشت : عنوان اصلی ۲ nd, ۲۰۰۲ Human blood grou.

یادداشت : کتابنامه .

موضوع : خون - - گروه ها.

شناسه افزوده: عبدی ، جهانگیر، ۱۳۴۸

شناسه افزوده: ناسی زاده ، سهیلا، ۱۳۳۵-

رده بندی کنگره : ۱۳۸۶ ۴ ۲۴۴ QA۹۸/

رده بندی دیویی : ۶۱۲ / ۱۸۲۵

شماره کتابخانه ملی : ۱۰۵۶۳۷۵

گروه های خونی انسانی

(جلد دوم)

مترجم : جهانگیر عبدی

(کارشناس ارشد هماتولوژی و بانک خون)

زیر نظر : دکتر سهیلا ناسی زاده

(متخصص آسیب شناسی تشریحی و بالینی)

ناشر: انتشارات زهد با همکاری مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران

نوبت چاپ : اول ، تابستان ۸۶

شمارگان : ۱۸۰۰ نسخه

لیتوگرافی، چاپ و صحافی : مؤسسه فرهنگی انتشاراتی زهد

شابک دوره ۵ : ۰۵-۲۷۴۰-۹۶۴-۹۷۸

شابک جلد اول : ۰۶-۲۷۴۰-۹۶۴-۹۷۸

قیمت : ۵۳۰۰ تومان

نشانی : تهران - بزرگراه شیخ فضل الله نوری - بزرگراه شهید همت - جنب برج میلاد

www.ibto. ir

سازمان انتقال خون ایران

فهرست مطالب

۵۰۳.....	۶- سیستم گروه خونی لوتران (Lutheran)
۵۳۹.....	۷- سیستم گروه خونی Kell و Kx
۵۹۱.....	۸- سیستم گروه خونی دافی (Duffy)
۶۲۳.....	۹- سیستم گروه خونی کید (Kidd)
۶۴۱.....	۱۰- سیستم گروه خونی دیگو (Diego)
۶۶۹.....	۱۱- سیستم گروه خونی Yt
۶۷۹.....	۱۲- سیستم گروه خونی Xg
	۱۳- سیستم گروه خونی سیانا (Scianna) و
۷۰۳.....	آنتی ژن رادین (Rd)
۷۱۱.....	۱۴- سیستم گروه خونی دامبروک (Dombrock)
۷۲۳.....	۱۵- سیستم گروه خونی کولتون (Colton)
۷۳۵.....	۱۶- سیستم گروه خونی LW
۷۵۵.....	۱۷- سیستم گروه خونی چیدو / راجرز (Chido/Rodgers)
۷۷۵.....	۱۸- سیستم گروه خونی گریچ (Gerbich)
۸۰۵.....	۱۹- سیستم گروه خونی کرومر (Cromer)
	۲۰- سیستم گروه خونی ناپ (Knops) و
۸۲۵.....	آنتی ژنهای Cost
۸۴۱.....	۲۱- سیستم گروه خونی Indian
۸۵۷.....	۲۲- سیستم گروه خونی Ok
۸۶۳.....	۲۳- سیستم گروه خونی RAPH
۸۶۷.....	۲۴- سیستم گروه خونی JMH

- ۲۵- آنتی ژنهای Ii و آگلوتیناسیون سرد..... ۸۷۵
- ۲۶- آنتی ژنهای Er..... ۹۰۳
- ۲۷- آنتی ژنهای با شیوع کم..... ۹۰۷
- ۲۸- آنتی ژنهای با شیوع زیاد..... ۹۱۵
- ۲۹- آنتی ژنهای Sid..... ۹۳۱
- ۳۰- آنتی ژنهای مرتبط با لوکوسیت انسانی (HLA) کلاس I
- بر سطح گلبولهای قرمز..... ۹۴۳
- ۳۱- پلی آگلوتیناسیون و آنتی ژنهای مخفی..... ۹۴۹
- ۳۲- نقشه برداری ژنی گروه خونی..... ۹۶۵
- واژه یاب..... ۹۹۱

کاشکی هستی، زبانی داشتی تا ز هستان پرده ها برداشتی
هرچه گوئی دم هستی از آن پرده ای دیگر بر او بسته بدان «مولانا»

سپاس خداوند یکتا و آفریدگار توانا را که همه خوبی ها از اوست و بزرگی سزاوار او. رشته ایمونوهماطولوژی در زمره آن دسته از علوم پزشکی است که امروزه تحولات قابل توجه خود بویژه در زمینه های مولکولی را پشت سر می گذارد و شاهد پیشرفت روزافزون این حیطه از علم، چه از جنبه پایه ای و چه بالینی در گوشه و کنار جهان هستیم. بدون شک بیماری ها و اختلالات متعددی وجود دارند که مکانیسم های ایمونوهماطولوژیک بخشی از پاتورنز آنها را توضیح می دهد و لازمه تشخیص، درمان و پیگیری آنها پرداختن به آزمایشات تخصصی در زمینه ایمونوهماطولوژی و بانک خون است. کتاب حاضر که حاصل تلاش، دقت و نظارت کارشنا سان سازمان انتقال خون ایران است، ترجمه متن انگلیسی *Human Blood Groups* می باشد که باید پذیرفت یکی از کامل ترین منابع موجود در زمینه ایمونوهماطولوژی و بانک خون است، و مترجم و ناظر محترم این کتاب ضمن بکارگیری اصول صحیح نگارش سعی در امانت داری و حفظ محتوی علمی آن نموده اند. از طرفی نظر به کمبود منابعی از این قبیل در کشورمان، مطالعه این کتاب را به کلیه متخصصین، پزشکان، دانشجویان و کارشناسان علوم آزمایشگاهی بخصوص محققینی که در زمینه ایمونو هماطولوژی و بانک خون تلاش می کنند، توصیه می نمایم.

در پایان امیدوارم که این کتاب مورد استفاده بهینه علاقه مندان این رشته از علم قرار بگیرد و بتواند بعنوان دست آوردی نوین راهگشای پاره ای از مشکلات علمی سر راه دانشمندان و اندیشمندان این مرز و بوم باشد.

دکتر حسن ابوالقاسمی

مدیر عامل سازمان انتقال خون ایران

به نام آنکه جان را فکرت آموخت

سپاس خداوند دو جهان را که به بنده حقیر استطاعت فرمود تا بتوانم یکی از کاملترین منابع تخصصی در زمینه علم ایمنوهماتولوژی به نام *Human Blood Groups* را به زبان فارسی برگردانم که در دو جلد به چاپ خواهد رسید. جلد اول که مشتمل بر پنج فصل است به بحث پیرامون سیستم های گروه خونی ABH، لوئیس، Rh و P می پردازد، در جلد دوم نیز سایر گروه های خونی شامل لوتران، Kidd، Kell، دافی و... مورد بحث قرار می گیرد و امیدوارم که توانسته باشم محتویات علمی کتاب مذکور را در خور بینش علمی دوستداران، دانشجویان و متخصصین این زمینه ترجمه نمایم، آنچنانکه بعنوان یک دست آورد علمی جدید با هدف ارتقاء سطح علمی مورد استفاده قرار گیرد. این مهم را بدون شک مرهون دقت و تلاش دلسوزانه استاد بزرگوارم سرکار خانم دکتر ناسی زاده هستم که بی وقفه کار ویراستاری علمی و ادبی و مطابقت کامل ترجمه و متن اصلی را به انجام رسانده اند. در ضمن وظیفه خود می دانم که از زحمات بیدریغ مدیر کل محترم انتقال خون استان لرستان جناب آقای دکتر حمیدرضا معظمی گودرزی در پیگیری مراحل اولیه تصویب، هماهنگی های ضروری با معاونت آموزشی و پژوهشی سازمان و همکاری های ایشان در جهت رفع موانع، صمیمانه تشکر و قدردانی نمایم. از معاونت محترم آموزشی و پژوهشی سازمان جناب آقای دکتر قره باغیان به خاطر تصویب ترجمه کتاب و پذیرش چاپ آن نهایت تشکر را دارم و همینطور زحمات جناب آقای دکتر کریمی مدیریت محترم پژوهشی سازمان در زمینه راهنمایی های ضروری در این خصوص را ارج می نهیم.

با توجه به اینکه هر دو جلد کتاب چندین بار با متن اصلی مطابقت داده شده تا میزان خطاهای تایپ و ترجمه به حداقل برسد اما با این اوصاف احتمال وجود خطاهای نوشتاری، ادبی و تایپی همواره وجود خواهد داشت، لذا از شما خواننده گرامی درخواست می گردد در صورت مشاهده هر گونه غلط املائی یا ترجمه ای و یا هر گونه پیشنهاد در این خصوص، آن را به آدرس پست الکترونیک زیر ارسال نمائید تا در چاپ بعدی کتاب اصلاح گردد، بدون شک شما با این عمل ما را در ارتقاء هر چه بیشتر کیفیت ترجمه، حفظ و امانت داری محتوی علمی این کتاب که ما حاصل چندین سال تحقیق و تلاش مستمر جناب آقای ژئوف دانیلز (Geoff Daniels) می باشد، یاری خواهید نمود.

e-mail: soheila_nasizadeh @ yahoo.com

در پایان ذکر این نکته را برای خوانندگان محترم ضروری می دانم که بخش عمده این مجموعه نتیجه مطالعات انجام شده از سوی مؤلف و محققین و همکاران مختلف ایشان بوده است، لذا بیشتر افعال بکار رفته مربوط به زمان گذشته می باشند. نکته ای دیگر اینکه در کتاب لاتین از ذکر کلمه دالتون بعد از اوزان مولکولی، که به کرات در سراسر فصول و بخش ها بیان شده اند، خودداری شده است، در متن ترجمه شده نیز ضمن رعایت این اصل، هر جا که لازم دیده شده به منظور فهم بهتر مطلب کلمه دالتون ذکر گردیده است.

جهانگیر عبدی

خرداد ۱۳۸۶

فصل ۶

سیستم گروه خونی لوتران (Lutheran)

- ۱-۶ مقدمه
- ۲-۶ گلیکوپروتئین‌های لوتران (Lu) و ژنی که آنها را رمزدهی می‌نماید
- ۳-۶ Lu^a و Lu^b (LU1 و LU2)
- ۴-۶ فنوتیپ‌های null لوتران (Lu_{null})
- ۵-۶ دیگر آنتی‌ژن‌های لوتران
- ۶-۶ اثرات آنزیم‌ها و عوامل احیاء کننده روی آنتی‌ژن‌های لوتران
- ۷-۶ توزیع و عملکرد گلیکوپروتئین‌های لوتران

۱-۶ مقدمه

سیستم لوتران متشکل از هیجده آنتی‌ژن می‌باشد: آنتی‌ژنهای LU1 تا LU20 در علامت گذاری شماره‌ای، از بین این آنتی‌ژنها دو آنتی‌ژن مطرود شده‌اند (جدول ۶-۱). چهار زوج از این آنتی‌ژنها دارای ارتباطات آللیک می‌باشند: $Lu^a(LU1)$ و $Lu^b(LU20)$ ، LU6 و LU9، LU8 و LU14، $Au^a(LU18)$ و $Au^b(LU19)$. گلبول‌های قرمز یک فنوتیپ null، به نام Lu_{null} یا $Lu(a-b-)$ ، فاقد تمامی آنتی‌ژن‌های سیستم لوتران می‌باشند، این فنوتیپ با تکنیک‌های آگلوتیناسیون معین می‌گردد. LU_{null} ممکن است به واسطه یکی از سه اساس ژنتیکی ظهور یابد: حالت هموزیگوت برای یک ژن آمورف اتوزوم مغلوب، حالت هتروزیگوت برای یک ژن سرکوبگر غالب، یا حالت همیزیگوت برای یک ژن سرکوبگر مغلوب وابسته به X. صرفاً نوع اتوزومی مغلوب Lu_{null} یک فنوتیپ null واقعی می‌باشد، زیرا آنتی‌ژن‌های ضعیف لوتران ممکن است، با استفاده از تکنیک‌های جذب و جداسازی (elution) روی گلبول‌های قرمز دو فنوتیپ دیگر شناسایی شوند، با این حال هر سه نوع در اینجا بعنوان Lu_{null} مطرح می‌شوند. LU3، آنتی‌ژنی با شیوع زیاد، روی تمامی گلبول‌های قرمز به استثنای گلبول‌های فنوتیپ Lu_{null} وجود دارد. نه آنتی‌ژن دیگر که همگی دارای شیوع زیاد هستند روی گلبول‌های Lu_{null} وجود ندارند یا بر سطح آنها بسیار ضعیف عرضه می‌گردند، اما ثابت نشده که توسط لوکوس ژنی LU کنترل می‌شوند.

آنتی‌ژن‌های لوتران بر سطح دو گلیکو پروتئین غشائی گلبول قرمز (CD239) استقرار یافته‌اند، وزن مولکولی ظاهری این دو گلیکو پروتئین ۷۸۰۰۰ و ۸۵۰۰۰^۱ بوده و متعلق به ابر خانواده ایمونوگلوبولینی گیرنده‌ها و مولکول‌های چسبندگی می‌باشند. گلیکو پروتئین‌های لوتران لیگاندهایی برای گلیکو پروتئین ماتریکس خارج سلولی، لامینین، می‌باشند.

لوکوس ژنی لوتران روی کروموزم ۱۹ قرار گرفته و بخشی از یک گروه مرتبط از لوکوس‌ها را تشکیل می‌دهد که شامل لوکوس سکر‌تور، لوئیس، H و LW می‌باشد (فصل ۳۲).

۶-۲ گلیکو پروتئین‌های لوتران و ژنی که آنها را رمزدهی می‌نماید

۶-۲-۱ گلیکو پروتئین‌های لوتران

ایمونوبلاتینگ غشاء گلبول‌های قرمز با استفاده از آنتی - Lu^b مونوکلونال و یا با آلوانتی‌بادی‌های Lu^a ، Lu^b ، Lu^3 ، Lu^4 ، Lu^6 ، Lu^8 ، Lu^{12} ، Lu^a و یا Au^b اجزائی با اوزان مولکولی ۸۵۰۰۰ و ۷۸۰۰۰ را ظاهر ساخت [۳-۱]. متعاقب اثر دهی سیالیداز بر گلبول‌های قرمز، یک کاهش اندک در وزن مولکولی این ساختارها مشاهده شد [۲]. زمانی که گلبول‌های قرمز Lu_{null} استفاده شد، و همچنین در نمونه‌های تهیه شده از اسکلت سلولی، دو جزء مذکور وجود نداشتند. هنگامی که غشاءهای گلبولی تحت شرایط احیاء کننده تهیه شدند، هیچ باندی مشاهده نشد، که این حاکی از اهمیت وجود پیوندهای دی سولفیدی سالم در حفظ قوام آنتی‌ژن می‌باشد. ایمونوبلات‌های مربوط به غشاء گلبول‌هایی که با اندوگلیکوزیداز F مواجه شده بودند، اجزاء ۸۵۰۰۰ و ۷۸۰۰۰ دالتونی را نشان ندادند، اما دو باند جدید ضعیف ۷۳۰۰۰ و ۶۶۰۰۰ دالتونی ظاهر شدند که تفسیر آن به صورت از دست رفتن یک یا چند زنجیره الگوساکاریدی با اتصال N ارائه شد [۱]. پارسونز و همکاران^۲ [۴] گلیکو پروتئین‌های لوتران را با روش کروماتوگرافی میل پیوندی ایمنی^۳ در حضور یک آنتی‌بادی مونوکلونال، BRIC 221، تخلیص نمودند. آنان با استفاده از توالی اسید آمینه‌ای حاصل شده، پرایمرهای اضافی الیگونوکلئوئیدی تولید کردند و محصول PCR را به منظور جداسازی یک کلون ۲۴۱۷ جفت بازی cDNA از یک کتابخانه cDNA جفت^۴ انسانی، مورد استفاده قرار دادند. پروتئین پیش‌بینی شده^۵ کامل، متشکل از ۵۹۷ اسید آمینه بود؛ ۵۱۸ اسید آمینه یک حوزه خارج سلولی، نوزده اسید آمینه یک حوزه منفرد عرض غشائی و ۵۹ اسید آمینه نیز یک حوزه

¹ - ذکر این نکته برای خوانندگان محترم ضروری است که با توجه به اینکه اوزان مولکولی در سراسر این کتاب به کرات بیان شده و در خود کتاب لاتین کلمه دالتون پس از وزن مولکولی در هیچ جایی ذکر نشده است، در ترجمه متن نیز این اصل رعایت شده و صرفاً در بعضی جاها به منظور فهم بهتر مطلب کلمه دالتون بکار رفته است. م

2- Parsons *et al.*
3- Immunoaffinity chromatography
4- placenta

سیتوپلاسمیک را تشکیل می‌دادند. این ساختار نشانگر ایزوفرم ۸۵۰۰۰ دالتونی بود. دنباله سیتوپلاسمی آن ممکن است بطور مستقیم به اسکلت غشاء متصل گردد [۵].

آزمایشات رسوب ایمنی با یک آنتی سرم خرگوشی که علیه یک توالی اسید آمینه‌ای حوزه سیتوپلاسمی تهیه شده بود نشان داد که ساختار دارای وزن مولکولی ۷۸۰۰۰ فاقد بخشی از حوزه سیتوپلاسمی است [۴] (شکل ۶-۱). یک کلون cDNA که آنتی‌ژن روی سلولهای پوششی سرطانی (CB-CAM) را رمزدهی می‌نمود [۶]، مجدداً نشان داده شد که حاکی از ایزوفرم ۷۸۰۰۰ دالتونی است که دارای یک دنباله سیتوپلاسمی نوزده اسید آمینه‌ای می‌باشد [۷].

جدول ۶-۱. آنتی‌ژن‌های سیستم لوتران

شماره	نام	فراوانی	آنتی‌ژن آللیک	حوزه IgSF گلیکوپروتئین لوتران	اساس مولکولی *
LU1	Lu ^a	پلی مرفیک	Lu ^b	۱	His77(Arg)
LU2	Lu ^b	زیاد	Lu ^a	۱	Arg77(His)
LU3	Lu3	زیاد			
LU4	Lu4	زیاد		۲	Arg109(His)
LU5	Lu5	زیاد		۱	Ser275(Phe)
LU6	Lu6	زیاد	Lu9	۳	
LU7	Lu7	زیاد		۴	
LU8	Lu8	زیاد	Lu14	۲	Met204(Lys)
LU9	Lu9	کم	Lu6	۳	Phe275(Ser)
LU11	Lu11	زیاد			
LU12	Lu12	زیاد		۱ یا ۲	
LU13	Lu13	زیاد		۵	Ser447(Leu)
LU14	Lu14	کم	Lu8	۲	Lys204(Met)
LU16	Lu16	زیاد			
LU17	Lu17	زیاد			
LU18	Au ^a	پلی مرفیک	Au ^b	۵	Thr539(Ala)
LU19	Au ^b	پلی مرفیک	Au ^a	۵	Ala539(Thr)
LU20	Lu20	زیاد		۳	Thr302(Met)

*[۱۰ و ۱۱] V.Crew و G.Daniels، مشاهدات منتشر نشده]. درون پراوتزها اسیده‌ای آمینه مرتبط با یک فنوتیپ آنتی ژن منفی نشان داده شده اند.
مطروح: LU10، که سابقاً Singleton نامیده می‌شد؛ LU15، AnWj (امروزه 901009).

۲-۲-۶ گلیکوپروتئین‌های لوتران به ابر خانواده ایمونوگلوبولین (IgSF) تعلق دارند

ابر خانواده ایمونوگلوبولین (IgSF) مجموعه‌ای بزرگ از گلیکوپروتئین‌هاست که به فراوانی در سطح لوکوسیت‌ها یافت می‌شوند اما روی دیگر سلول‌ها نیز وجود دارند، این ترکیبات حاوی حوزه‌های خارج سلولی تکرار شونده و دارای تشابه توالی با حوزه‌های متغیر (V) یا ثابت (C1 یا C2) ایمونوگلوبولین می‌باشند. هر کدام از حوزه‌های IgSF متشکل از تقریباً ۱۰۰ اسید آمینه است و به صورت دو صفحه بتا (β) که توسط یک پیوند دی سولفیدی حفظ شده پایدار می‌گردند، سازماندهی می‌یابد. گلیکوپروتئین‌های IgSF عمدتاً به عنوان گیرنده‌ها و مولکول‌های چسبندگی عمل می‌کنند و ممکن است در انتقال سیگنال نیز مشارکت داشته باشند [۹و۸].

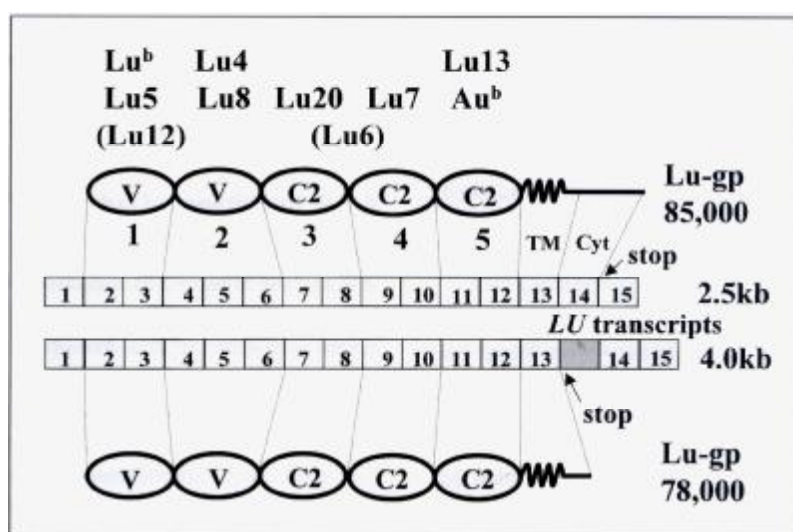
حوزه خارج سلولی گلیکوپروتئین‌های لوتران در دو حوزه V و سه حوزه IgSF C2 سازماندهی شده‌اند [۶و۴] (شکل ۶-۱). پنج جایگاه بالقوه N-گلیکوزیلاسیون نیز وجود دارند که یکی در حوزه سوم و چهارتای دیگر در حوزه چهارم واقع شده‌اند. دست کم چهار گلیکوپروتئین IgSF دیگر در غشاء گلبول قرمز وجود دارند: گلیکوپروتئین LW (فصل ۱۶)، CD147 (گلیکوپروتئین Ok، فصل ۲۲)، CD47 (فصل ۵) و CD58 (LFA-3). به منظور مطالعه بحث‌های انجام شده در خصوص جنبه‌های عملکردی گلیکوپروتئین‌های لوتران به بخش ۶-۷ رجوع شود.

پارسونز و همکاران [۱۰] یک سری قطعات جهش یافته حذفی *LU cdna* را تولید نمودند که هر کدام گلیکوپروتئین‌هایی از لوتران را رمزدهی می‌نمودند که فاقد یک، دو، سه و یا چهارحوزه بودند. کشت‌های بعمل آمده از سلول‌های اریترولوکمیا K562 که یکی از قطعات جهش یافته صناعی یا قطعه کامل *LU cdna* را بیان می‌کرد، با استفاده از فلوسایتمتری در حضور تعداد متنوعی از آنتی‌بادی‌ها بر علیه آنتی‌ژن‌های سیستم لوتران مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند تا با این عمل موقعیت آن آنتی‌ژن‌ها روی گلیکوپروتئین‌های لوتران تعیین گردد. جایگاههای استنباط شده در شکل ۶-۱ نمایش داده شده‌اند.

۳-۲-۶ تشکیلات ژن LU

ژن LU ۱۲/۵ کیلوباز طول دارد که در ۱۵ اگزون (شکل ۶-۱ و جدول ۶-۲) سازماندهی یافته است. اگزون ۱ پپتید سیگنال، اگزون‌های ۱۲-۲ پنج حوزه IgSF (دو اگزون به ازای هر حوزه بجز حوزه ۲، که توسط اگزون‌های ۶-۴ رمزدهی می‌گردد)، اگزون ۱۳ حوزه عرض غشایی و حوزه سیتوپلاسمی مشترک بین هر دو ایزوفرم، اگزون‌های ۱۴ و ۱۵، ۴۰ اسید آمینه انتهای کریوکسیلی ایزوفرم بزرگتر را رمزدهی می‌کنند [۱۰و۱۱]. دو رونوشت *LU* جدا سازی شده‌اند، یکی با طول ۲/۵ کیلوباز که ایزوفرم گلیکوپروتئینی بزرگتر لوتران (۸۵۰۰۰) و دیگری با طول ۴/۰ کیلو باز که ایزوفرم کوچکتر (۷۸۰۰۰، B-CAM) را رمزدهی می‌نمایند. این دو رونوشت بواسطه پیرایش متفاوت اینترون ۱۳ با هم اختلاف دارند. در رونوشت ۲/۵ کیلوبازی، اینترون ۱۳ از طریق برش برداشته شده و اگزون‌های ۱۴ و ۱۵، ۴۰

اسید آمینه انتهای کربوکسیلی ایزوفرم بزرگتر را رمزدهی می نمایند. در رونوشت چهار کلیو بازی ایترون ۱۳ باقی می ماند که همین وضعیت، بزرگتر بودن اندازه آن را توضیح می دهد. انتهای ۵' ایترون حاوی یک کدون توقف ترجمه UGA است، بنابراین ایترون ۱۳ پیرایش نیافته و اگزون های ۱۴ و ۱۵ ترجمه نمی شوند و محصول پروتئینی دارای یک حوزه سیتوپلاسمی متشکل از نوزده اسید آمینه است که توسط اگزون ۱۳ رمزدهی می شوند [۱۱] (شکل ۶-۱). منطقه مجاور ۵' ژن LU حاوی جعبه های TATA و CAAT نمی باشد اما سازماندهی خاصی از ژن های های فراگیر^۱ را نشان می دهد که دارای چندین جایگاه پیوند کننده بالقوه برای فاکتور رونویسی SP1 می باشد. منطقه بین ۶۷۳- و ۷۶۴- در فرادست منطقه کد کننده، حاوی توالی های پیوند کننده برای GATA و CACCC و یا فاکتورهای رونویسی SP1 می باشد [۱۱].



شکل ۶-۱. نمایش نموداری ۱۵ اگزون از رونوشت های ۲/۵ و ۴ کیلو بازی LU و ایترون ۱۳ پیرایش نشده (جعبه سایه دار) در رونوشت ۴ کیلوبازی [۱۱۰ و ۱۱]. دو ایزوفرم گلیکوپروتئین لوتران (Lu-gp) که محصولات این دو رونوشت می باشند نشان داده شده اند. کدون توقف ترجمه در نزدیکی انتهای ۵' اگزون ۱۵ در رونوشت ۲/۵ کیلوبازی و در انتهای ۵' ایترون ۱۳ پیرایش نشده در رونوشت چهار کیلوبازی قرار دارد. این وضعیت طولی تر بودن حوزه سیتوپلاسمی در محصول رونوشت ۲/۵ کیلو بازی را توضیح می دهد [۱۱]. موقعیت آنتی ژن های سیستم لوتران در سطح حوزه های IgSf (V و C2) گلیکوپروتئین های لوتران نیز نشان داده شده است. موقعیت دقیق Lu12 و Lu6 قطعی نبود [۱۰]. TM: حوزه عرض غشائی

جدول ۶-۲. سازماندهی اگزونی / اینترونی LU [۱۱و۱۰]

Exon	Domain encoded	Exon size (bp)	Intron size (kb)
1	5' UT+leader	105	2.0
2	1 IgSF (V)	122	0.7
3	1 IgSF (V)	229	0.09
4	2 IgSF (V)	71	0.5
5	2 IgSF (V)	95	0.09
6	2 IgSF (V)	185	0.53
7	3 IgSF (C2)	137	0.31
8	3 IgSF (C2)	157	3.5
9	4 IgSF (C2)	116	0.1
10	4 IgSF (C2)	142	0.17
11	5 IgSF (C2)	137	0.15
12	5 IgSF (C2)	145	0.09
13	TM+19 residues cyt	145	0.97
14	cyt (85 000 isoform)	118	0.09
15	1 residue cyt (85 000 isoform)	498	

TM : عرض غشائی، cyt : سیتوپلاسمیک.

۳-۶ Lu^a و Lu^b (LU1 و LU2)

اولین آنتی‌بادی لوتران، آنتی- Lu^a ، در سال ۱۹۴۵ از سوی کالندر و همکاران^۱ [۱۲] و در سال بعدی با جزئیات بیشتر توسط کالندر و ریس^۲ [۱۳] توصیف گردید. ده سال بعد آنتی‌بادی متباین، آنتی- Lu^b ، نیز توسط کاتبوش و چانارین^۳ [۱۴] توضیح داده شد.

۱-۳-۶ فراوانی Lu^a و Lu^b

برآوردهای اولیه از فراوانی Lu^a بر اساس مطالعات انجام شده قبل از کشف آنتی- Lu^b بود. برآوردهای مربوط به فراوانی زنی، ژنوتیپی و فنوتیپی که حاصل اولین گزارشات مربوط به آزمایشات بعمل آمده روی افراد انگلیسی غیرخویشاوند بوده‌اند [۱۳، ۱۵ و ۱۶] در جدول ۶-۳ ارائه شده‌اند. نتایج حاصل شده : از ۱۳۷۳ نمونه، ۷/۶۵٪ $Lu(a+)$ بودند. دیگر مطالعات و بررسی‌های بعمل آمده از گوشه و کنار جهان توسط مورانت و همکاران^۴ [۱۷] فهرست شده‌اند.

-
- 1- Callender *et al.*
 2- Callender and Race
 3- Cutbush and Chanarin
 4- Mourant *et al.*

Lu^a در میان اروپایی‌ها، آفریقایی‌ها و آمریکایی‌های شمالی انتشار وسیعی دارد (فراوانی حدود ۸٪)، اما در میان دیگر جمعیت‌های بومی مطالعه شده بسیار نادر است و یا اصلاً وجود ندارد [۱۷].

از میان ۱۴۵۶ نفر سفید پوست Manitoban که با آنتی- Lu^a و آنتی- Lu^b مورد آزمایش قرار گرفتند، ۹۳/۰۶٪ $Lu(a-b+)$ ، ۶/۸۰٪ $Lu(a+b+)$ و ۰/۱۴٪ $Lu(a+b-)$ بودند [۱۸ و ۱۹]. این اطلاعات با اطلاعات پیش بینی شده از فراوانی ژنی جدول ۳-۶ به خوبی مطابقت دارد. آزمایشات بعمل آمده روی ۱۲۰۱ نفر سفید پوست اهل بوستون (Boston) نتایج مشابهی را بدست دادند [۲۰]. از ۹۲۲ چینی ساکن تایوان که با آنتی- Lu^a و آنتی- Lu^b آزمایش شدند همگی $Lu(a-b+)$ بودند [۲۱].

در جریان دو مطالعه وسیع که گلبول‌های قرمز اهدا کنندگان با آنتی- Lu^b مورد غربالگری واقع شده و سپس تمامی نمونه‌های منفی با آنتی- Lu^a آزمایش شدند، نتایج ذیل حاصل گردید: در جنوب انگلستان تقریباً ۲۵۰۰۰۰ نفر آزمایش شدند که ۲۳۰ نفر $Lu(a+b-)$ و ۷۲ نفر $Lu(a-b-)$ بودند [۲۲]. در Wales جنوبی، ۷۵۶۱۴ نفر آزمایش شدند که ۳۹ نفر $Lu(a+b-)$ و ۱۵ نفر $Lu(a-b-)$ بودند [۲۳]. بنابراین در جمعیتی غالباً اروپایی تقریباً از هر هزار نفر یک مورد $Lu(b-)$ است، که حدود دو سوم اینها $Lu(a+b-)$ و یک سومشان $Lu(a-b-)$ می‌باشند (به بخش ۴-۶ مراجعه شود).

جدول ۳-۶. فراوانی‌های ژنی، ژنوتیپی و فنوتیپی که از نتایج آزمایشات انجام شده با آنتی- Lu^a روی گلبول‌های قرمز ۱۳۷۳ فرد انگلیسی، محاسبه شده‌اند [۱۳، ۱۵ و ۱۶].

فراوانی فنوتیپی	فراوانی ژنوتیپی	فراوانی ژنی
$Lu(a+) 0.0750$	$Lu^a/Lu^a 0.0015$ $Lu^a/Lu^b 0.0765$ }	$Lu^a 0.0390$
$Lu(a-) 0.9235$	$Lu^b/Lu^b 0.9235$	$Lu^b 0.9610$

۲-۳-۶ توارث Lu^a و Lu^b

مطالعات خانوادگی متعددی نشان داده‌اند که Lu^a و Lu^b به صورت صفات آللیک هم بارز به ارث می‌رسند [۱۸، ۲۴ و ۲۵]. در یک سری قابل توجه از خانواده‌های کانادایی که با آنتی- Lu^a و آنتی- Lu^b مورد آزمایش قرار گرفتند [۱۸]، تعداد آمیزش‌های مختلف مشاهده شده و فرزندان حاصل از آنها به طور کامل با ارقام مورد انتظار که از اطلاعات مربوط به فراوانی در میان Manitoban ها محاسبه شده بودند همخوانی داشت [۱۸ و ۱۹]. این مشاهدات توارث واضح و ساده Lu^a و Lu^b را حمایت می‌کردند.

۳-۳-۶ اساس مولکولی Lu^a و Lu^b

پلی مرفیسم Lu^a/Lu^b حاصل یک تغییر بازی منفرد در اگزون سوم LU است که یک جایگزینی اسید آمینه‌ای در اولین حوزه IgSF گلیکوپروتئین‌های لوتران را رمزدهی می‌نماید: Lu^a His, A252 Lu^b ; Arg77, G252 [۱۱۰ و ۱۱]. اهمیت این جایگزینی اسید آمینه‌ای در تجلی Lu^a/Lu^b به صورت آزمایشگاهی به کمک آزمایشات جهش زایی هدفدار مورد تأیید قرار گرفت [۱۱]. تغییر نوکلئوتیدی در ارتباط با یک پلی مرفیسم جایگاه محدود شده $Acil$ می‌باشد [۱۱].

۴-۳-۶ تغییر در قدرت آنتی‌ژنی

آنتی‌ژن‌های لوتران از لحاظ قدرت بسیار متغیر هستند. گلبول‌های $Lu(a+)$ از خانواده‌های مختلف ممکن است از لحاظ کمی در مقدار آنتی‌ژنی که حمل می‌کنند با هم تفاوت داشته باشند اما قدرت آنتی‌ژنی ممکن است درون یک خانواده ثابت بماند [۲۴]. قدرت آنتی‌ژن‌های لوتران غالباً وابستگی به وضعیت دوزاژ (هموزیگوت یا هتروزیگوت بودن. م)^۱ نشان می‌دهد [۲۹، ۱۴-۲۶]. گاهی اوقات آزمایشات جذب و جداسازی به منظور شناسایی Lu^b ضعیف در سطح گلبول‌های $Lu(a-b+)$ ضروری می‌باشد.

ناهمگنی قدرت آنتی‌ژن‌های لوتران بین گلبول‌های قرمز یک فرد نیز قابل تشخیص می‌باشد. این حالت می‌تواند علت الگوهای آگلوتیناسیون زمینه مخلوط، توده‌های مشخص از گلبول‌های آگلوتینه شده در حضور گلبول‌های غیر آگلوتینه فراوان، که معمولاً با آنتی سرم‌های لوتران بویژه آنتی- Lu^a مشاهده می‌شود، باشد [۱۳ و ۱۴]. این حالت همچنین محدوده وسیع دوره بقاء گلبول‌های Lu^a+ تزریق شده به فردی $Lu(a+b-)$ و دارای آنتی- Lu^b را توضیح می‌دهد [۵۷].

فراوانی آنتی‌ژن‌های Lu^b در سطح گلبول‌های قرمز که به کمک روش تجزیه و تحلیل Scatchard با استفاده از آنتی- Lu^b مونوکلونال (BRIC108) تعیین گردیده است نسبتاً پایین است و نوسان وسیعی را نشان می‌دهد، ضمن اینکه بسیاری از مطالعات سرولوژیک قبلی را نیز تأیید می‌کند [۳۰]. تعداد جایگاههای Lu^b روی گلبول‌های $Lu(a-b+)$ ، ۴۰۷۰-۱۶۴۰ و روی گلبول‌های $Lu(a+b+)$ حدود ۸۵۰-۱۸۲۰ برآورد شد [۳۰].

۵-۳-۶ تکامل آنتی‌ژن‌های لوتران

گلبول‌های قرمز نمونه‌های بند ناف و کودکان در اولین سال زندگی، در مقایسه با نمونه‌های مربوط به بزرگسالان، آنتی‌ژن‌های Lu^a و Lu^b را بصورت بسیار ضعیف بیان می‌کنند [۲۹، ۳۱ و ۳۱]. از ۱۵۵ نمونه

1- zygosity dosage

خون بندناف، ده مورد دارای فنوتیپ Lu(a-b-) بودند که در بالغین خیلی نادر است [۳۱]. بروز آنتی‌ژنیک Lu^a و Lu^b در سن پانزده سالگی به سطح بالغین می‌رسد [۲۹].

تنها مطالعه وسیعی که در مورد خون جنینی صورت گرفته نیز حاکی از تکامل تدریجی آنتی‌ژن‌های لوتران است [۳۲]. گلبول‌های قرمز چهار جنین از میان ۸۲ جنین در مقایسه با گلبول‌های قرمزهیجده مورد از ۸۷ نفر از والدین آنان، با آنتی-Lu^a واکنش دادند. Lu^a در یک جنین دوازده هفته‌ای شناسایی شده است [۲۴]، Lu^b نیز در دو جنین ده هفته‌ای شناسایی شده اما در جنین‌های شش تا نه هفته‌ای مشاهده نشده است [۳۲].

۶-۳-۶ آنتی-Lu^a و آنتی-Lu^b

۱-۶-۳-۶ آنتی-Lu^a

اولین نمونه آنتی-Lu^a در یک بیمار مبتلا به لوپوس اریتماتوز منتشره^۱ که به دفعات متعدد خون دریافت کرده بود، به همراه آنتی-c، آنتی-C^w، آنتی-Kp^c و آنتی-N شناسایی گردید [۱۳]. این آنتی‌بادی به دنبال تزریق خون از یک اهدا کننده به نام لوتران تولید شده بود. عیار آن متعاقب تزریق خون به سرعت کاهش یافت و تلاش‌های بعمل آمده در جهت بازسازی آن با تزریق مقادیر کم خون بی نتیجه ماند. آنتی-Lu^a به دنبال حاملگی و/یا تزریق خون گزارش شده است [۲۶، ۲۹ و ۳۵-۳۳]، و غالباً به همراه دیگر آنتی‌بادی‌ها [۱۳]، به ویژه آنتی‌بادی‌های ضد HLA گلبول قرمز (آنتی-Bg) [۳۶] ظاهر می‌گردد. آنتی-Lu^a همچنین ممکن است دارای «ظهور طبیعی» باشد [۲۶ و ۳۷] و در بعضی موارد یک آنتی‌بادی «با ظهور طبیعی» ممکن است بواسطه انتقال خون القاء گردد [۳۸ و ۳۹]. نوعی از آنتی-Lu^a که بتوان از آن بعنوان معرف گروه‌بندی استفاده نمود کمیاب است. آنتی‌بادی‌های Lu^a معمولاً IgM هستند، اما غالباً همانند دیگر آنتی‌بادی‌های سیستم لوتران دارای اجزاء IgG و IgA نیز هستند [۴۰ و ۴۱]. آنتی-Lu^a غالب اوقات بطور مستقیم گلبول‌های قرمز Lu(a+) را در یک دمای اپتیمم زیر ۳۷ درجه سانتیگراد کاملاً آگلوتینه می‌کند. بعضی از انواع آن در یک آزمایش آنتی گلبولین نیز واکنش می‌دهند و تعداد معدودی از نمونه‌های آن، بویژه نمونه‌های IgG، فقط در یک آزمایش آنتی گلبولین واکنش می‌دهند [۳۳ و ۴۰].

۲-۶-۳-۶ آنتی-Lu^b

آنتی-Lu^b علی‌رغم اینکه یک آنتی‌بادی نسبتاً نادر است، نمونه‌های فراوانی از آن [۲۹-۲۶ و ۴۸-۴۲] بعد از اولین گزارش در سال ۱۹۵۶ [۱۴] توصیف شده‌اند. آنتی-Lu^b غالباً بصورت یک آنتی‌بادی منفرد

1- Lupus Erythematosus Diffusus

مشاهده می‌شود. ظهور آن به دنبال حاملگی و یا تزریق خون القاء شده است و نمونه‌های با «با ظهور طبیعی» آن گزارش نشده‌اند.

آنتی- Lu^b ها غالباً در آزمایش آنتی گلبولین به صورت اپتیمم فعال هستند [۲۶، ۲۹، ۴۳، ۴۴ و ۵۰ - ۴۸]، اما نمونه‌هایی از آن که مستقیماً گلبول‌های قرمز را آگلوتینه می‌کنند نیز توصیف شده‌اند [۱۴ و ۲۹ - ۲۷] که حرارت اپتیمم فعالیت آنها حدود ۲۰ درجه سانتیگراد بوده است. اکثر نمونه‌های آنتی- Lu^b مخلوطی از IgG و IgM هستند، هر چند که انواع IgA آن نیز ممکن است وجود داشته باشند [۴۰، ۴۱، ۴۵ و ۴۶]. آنتی- Lu^b از نوع IgG ممکن است غالباً IgG1 باشد [۴۶ و ۵۰]، گرچه انواع IgG2 و IgG4 هم ممکن است موجود باشند [۴۸، ۵۰ و ۵۱]. دو نوع آنتی- Lu^b مونوکلونال (LM342/767.31 و BRIC108) از موش‌های مصون شده با گلبول‌های قرمز $Lu(a-b+)$ تولید شده‌اند [۱ و ۵۲]. این آنتی‌بادی‌ها گلبول‌های قرمز $Lu(a-b+)$ و $Lu(a+b+)$ ، اما نه گلبول‌های $Lu(a+b-)$ یا Lu_{null} را آگلوتینه نمودند، هر چند که آزمایشات جذب و جداسازی نشان داد که BRIC108 بصورت ضعیف به گلبول‌های $Lu(a+b-)$ و نیز به انواع غالب و مغلوب گلبول‌های Lu_{null} اتصال می‌یابد [۵۳ - ۵۵].

۳-۳-۳ اهمیت بالینی آنتی- Lu^a و آنتی- Lu^b

آنتی‌بادی‌های لوتران از لحاظ بالینی اهمیتی ندارند. هیچ موردی از بیماری همولیتیک نوزاد^۱ (HDN) که ناشی از آنتی- Lu^a یا آنتی- Lu^b بوده و درمانی غیر از نوردرومانی را نطلبیده باشد گزارش نشده است، گرچه افزایش سطح بیلروبین یا یک DAT^۲ مثبت ممکن است محرز گردد [۲۸، ۳۳، ۳۵، ۴۳، ۴۴ و ۴۶]. [۴۷]. تکامل ضعیف آنتی‌ژن‌های لوتران بر سطح گلبول‌های قرمز نوزاد (بخش ۳-۳-۵) ممکن است دلیل عدم ایجاد HDN توسط آنتی‌بادی‌های لوتران باشد، اما یک توضیح احتمالی دیگر نیز وجود دارد. مشاهده شده مادرانی که عیار بالای آنتی- Lu^b و آنتی- Lu^a از نوع IgG1 دارند (بخش ۳-۵-۱)، نوزادان آنها هیچ علامتی از HDN ندارند، گلبول‌های قرمزشان DAT منفی بوده و در سرم آنها آنتی‌بادی لوتران قابل شناسایی نیست [۵۰]. می‌دانیم که آنتی‌بادی‌های IgG1 مادر معمولاً از طریق انتقال فعال از جفت عبور کرده و در گردش خون جنینی تغلیظ می‌گردند. چون گلیکوپروتئین لوتران در سطح بافت جفتی حضور دارد [۴]، ممکن است آنتی‌بادی‌های لوتران توسط سلول‌های جفتی جذب شوند و از انتقالشان به جنین جلوگیری بعمل آید. آنتی‌بادی‌های لوتران در واکنش‌های همولیتیک سریع انتقال خون مطرح نشده‌اند، گرچه ممکن است مسئول واکنش‌های همولیتیک تاخیری انتقال خون و یرقان پس از تزریق خون بوده باشند [۲۶، ۴۰، ۴۳ و ۵۶]. گلبول‌های قرمز $Lu(a+)$ نشاندار شده با ماده رادیواکتیو که به یک

1- Hemolytic Disease of the Newborn

2- Direct Antiglobulin Test

بیمار دارای آنتی- Lu^a تزریق شدند، بقاء طبیعی داشتند [۳۴]. آزمایش بررسی بقاء مشابهی در بیماران دارای آنتی- Lu^b نشان داد که دست کم نسبتی از گلبول‌های $Lu(b+)$ تزریق شده خیلی سریع از گردش خون حذف می‌گردند [۴۵، ۵۷ و ۵۸].

۴-۶ فنوتیپ‌های null لوتران (Lu_{null})

سیستم لوتران، همانند بیشتر سیستم‌های گروه خونی دارای یک فنوتیپ null است. این فنوتیپ null که ابتدا از سوی کراوفورد و همکاران^۱ [۵۹] در سال ۱۹۶۱ توصیف گردید، غالباً $Lu(a-b-)$ نامیده می‌شود اما در اینجا با عنوان Lu_{null} بدان اشاره می‌شود. Lu_{null} دارای حداقل سه اساس ژنتیکی است:

- ۱- حالت هموزیگوت برای یک آلل مغلوب در لوکوس LU .
 - ۲- حالت هتروزیگوت برای یک ژن سر کو بگر غالب که ارتباطی با LU ندارد
 - ۳- حالت همی‌زیگوت برای یک ژن مغلوب سر کو بگر وابسته به X (جدول ۶-۴)
- نوع بسیار نادر مغلوب، تنها فنوتیپ null واقعی است زیرا گلبول‌های قرمز دیگر فنوتیپ‌ها آنتی‌ژن‌های لوتران را بصورت ضعیف بیان می‌نمایند.

۴-۶-۱ فراوانی Lu_{null}

بررسی‌های وسیع و متعددی در انگلستان و Wales نشان داده که فراوانی Lu_{null} بین ۰/۰۰۵٪ و ۰/۰۳۲٪ در نوسان است [۲۲، ۲۳، ۶۰ و ۶۱] (جدول ۶-۵). یک فراوانی ۰/۰۲۷٪ در آمریکایی‌های آفریقایی تبار اهل دترویت مشاهده شد [۶۲].

نوع غالب Lu_{null} نسبت به سایر انواع شیوع بیشتری دارد. تجزیه و تحلیل خانواده‌های پنجاه فرد مورد مطالعه Lu_{null} نشان داد که ۴۱ مورد آنان از نوع غالب هستند، زمینه ژنتیکی نه مورد دیگر مشخص نبود اما آزمایشات سرولوژیک حاکی از آن بود که اکثر آنها نیز از نوع غالب هستند [۲۲ و ۲۳]. غربالگری گلبول‌های قرمز اهدا کنندگان اهل Houston با استفاده از آنتی‌بادی مونوکلونال آنتی-CD44 یک فراوانی ۰/۰۲٪ برای Lu_{null} بدست داد [۶۳]، اما غربالگری با آنتی- $AnWj$ در Oregon، Portland، یک فراوانی بالاتر (۰/۰۱۲٪) را فراهم نمود [۶۴]. هر دو آنتی‌بادی فقط نوع غالب Lu_{null} را شناسایی می‌کردند (جدول ۶-۵).

1- Crawford et al.

جدول ۶-۴. سه نوع Lu_{null}

شیوه توارث	ژن مسئول	آنتی ژن های سیستم لوتران	AnWj	CD44 i P1 و غیره
مغلوب	Lu	هیچکدام	+	طبیعی
غالب	$In(Lu)$	فوق العاده ضعیف*	*-	کاهش یافته
وابسته به X	$XS2$	فوق العاده ضعیف*	+	طبیعی †

* - آنتی ژن ها ممکن است با آزمایشات جذب و جدا سازی شناسایی شوند.

† - آنتی ژن i ممکن است افزایش داشته باشد.

جدول ۶-۵. فراوانی Lu_{null} در چندین جمعیت

Population	No. tested	No. of Lu_{null}	Incidence of Lu_{null}	Antibodies used for screening	References
South London, UK	250 000	79	0.0003	Anti- Lu^b (- Lu^a)	[22]
Sheffield, UK	18 069	1	0.0001	Anti- $Lu3$	[60]
Cambridge, UK	3 197	1	0.0003	Not stated	[61]
South Wales	75 614	15	0.0002	Anti- Lu^b (- Lu^a)	[23]
Houston, USA	42 000	8	0.0002	Anti-CD44*	[63]
Portland, USA	2 400	3	0.0012	Anti-AnWj*	[64]
Detroit, USA; African Americans	7 314	2	0.0003	Not stated	[62]
Taiwan Chinese	1 922	1	0.0005	Anti- Lu^b , - Lu^a	[21,149]

* صرفاً Lu_{null} از نوع غالب [$In(Lu)$] شناسایی گردید.

۶-۴-۲ Lu_{null} از نوع مغلوب و آنتی- $Lu3$

Lu_{null} با یک شیوه توارث مغلوب نخستین بار توسط دارن بورو و همکاران^۱ [۶۰] در یک زن انگلیسی (خانم L.B) که یک آنتی بادی علیه آنتی ژنی با شیوع زیاد در سرم خود داشت، شناسایی گردید. این آنتی بادی با گلوبول های قرمز اعضای خانواده Lu_{null} اصلی واکنش نمی داد [۵۹]. نمونه دیگری از Lu_{null} در خانواده خانم L.B مشاهده نشد و عیارسنجی با استفاده از آنتی- Lu^b حاکی از این بود که فرزندان $Lu(a-b+)$ وی فقط یک ژن منفرد از Lu^b داشته اند. فنوتیپ Lu_{null} او به نظر می رسید که ناشی از حالت هموزیگوت برای یک ژن مغلوب آمورف (Lu) در لوکوس LU باشد.

1- Darnborough et al.

پس از این مورد، سه عضو Lu_{null} یک خانواده کانادایی (Mo.) [۶۵]، دو عضو Lu_{null} در یک خانواده ژاپنی (Fuj.) [۶۶]، و یک عضو Lu_{null} از هر دو خانواده دیگر ژاپنی [۶۷] شناسایی شدند. سرم پنج مورد از این هفت فنوتیپ Lu_{null} جدید حاوی یک آنتی‌بادی به نام آنتی- $Lu3$ بود که با تمامی گلبول‌های قرمز به استثنای گلبول‌های قرمز فنوتیپ Lu_{null} واکنش می‌داد. در سه خانواده آمیزش‌های همخوانی وجود داشت و توارث مغلوب در گروه‌های لوتران اثبات گردید. یکی از اعضای $Lu(a-b-)$ خانواده Mo. که با یک مرد $Lu(a+b+)$ ازدواج کرده و دارای بچه‌های $Lu(a+b-)$ و $Lu(a-b+)$ بود، به واسطه وجود آنتی- $Lu3$ ، مستقل از فرد مورد مطالعه این خانواده محقق گردید [۶۵]. پنج فرد Lu_{null} که بواسطه تولید آنتی- $Lu3$ شناسایی شده بودند مجموعاً شش فرزند $Lu(a-b+)$ و یک فرزند $Lu(a-b-)$ داشتند. هیچکدام از فرزندان حاصل از آمیزش $Lu_{null} \times non-Lu_{null}$ دارای فنو تیپ Lu_{null} نبود. وجود آنتی- $Lu3$ در سرم یک زن آمریکایی آفریقایی تبار با فنوتیپ Lu_{null} دال بر این بود که وی ممکن است نوع مغلوب را نیز داشته باشد، اما هیچ نوع مطالعه خانوادگی امکان پذیر نبود [۶۸]. شواهد بیشتر مبنی بر وجود یک آلل خاموش در لوکوس لوتران از خانواده‌ای بدست می‌آید که در آن والدین (Lu^a/Lu^b) و $(Lu^a/Lu^b)Lu(a+b-)$ (احتمالی) دو بچه $(Lu^a/Lu^b)Lu(a+b-)$ (احتمالی) داشتند [۶۵].

گلبول‌های Lu_{null} از نوع مغلوب فاقد تمامی آنتی‌ژن‌های سیستم لوتران می‌باشند بطوری که نمی‌توان این آنتی‌ژن‌ها را با کمک آزمایشات جذب و جداسازی در سطح گلبول‌ها شناسایی نمود. در یک خانواده ژاپنی، فرد مورد مطالعه $Lu(a-b-)$ ، که دارای آنتی- $Lu3$ بود، برای یک جهش بد معنی C733A در اگزون Lu6، که کدون Cys237 را به یک کدون توقف ترجمه تبدیل می‌کرد، هموزیگوت بود [۶۷]. والدین وی برای این جهش هتروزیگوت بودند.

۶-۴-۲-۱ آنتی- $Lu3$

تمامی افراد مورد مطالعه Lu_{null} مغلوب، متعاقب ظهور یک آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژنی با شیوع بالا در سریشان شناسایی شده‌اند، این آنتی‌بادی در ابتدا آنتی- $Lu^a Lu^b$ و بعدها آنتی- $Lu3$ نامیده شد [۶۹]. آنتی- $Lu3$ دارای یک ویژگی منفرد است و بطور یکسان با گلبول‌های $Lu(a+b-)$ ، $Lu(a+b+)$ و $Lu(a-b+)$ واکنش قوی می‌دهد. جذب با گلبول‌های $Lu(a+b-)$ ، واکنش علیه گلبول‌های $Lu(a-b+)$ را مهار می‌کند و بالعکس [۶۰ و ۶۶]. $Lu3$ بر روی تمامی گلبول‌های قرمزی که هر کدام از آنتی‌ژن‌های لوتران را بروز می‌دهند، حضور دارد. آنتی- $Lu3$ از طریق آزمایشات آگلوتیناسیون، چه مستقیم و چه غیر مستقیم، با گلبول‌های Lu_{null} واکنش نمی‌دهد، اما با گلبول‌های Lu_{null} از انواع غالب و وابسته به X، می‌توان آنرا جذب و از سطح آنها جداسازی نمود (قسمت‌های ۶-۴-۳ و ۶-۴-۵).

دو آنتی-بادی مونوکلونال موشی (BRIC221 و BRIC224) از لحاظ سرولوژیک همچون آنتی-Lu3 عمل می‌کنند، آنها با تمامی گلبول‌های قرمز بجز گلبول‌های Lu_{null} واکنش می‌دهند [۴].

۳-۴-۶ Lu_{null} از نوع غالب و ژن In(Lu)

بررسی شجره نامه اولین افراد مورد مطالعه Lu_{null} (MNC) نشان داد که این فنوتیپ نادر بصورت غالب در سه نسل به ارث رسیده است [۵۹]. بعد از این خانواده نمونه‌های متعدد دیگری مشاهده شده‌اند [۲۲، ۲۳، ۶۱ و ۷۳-۷۰]. برخلاف افراد Lu_{null} مغلوب، این افراد مورد مطالعه معمولاً در جریان غربالگری اهداکنندگان تصادفی^۱ شناسایی شده‌اند.

پنجاه و دو فرد مورد مطالعه از خانواده‌های دارای Lu_{null} غالب، ۶۳ فرزند Lu_{null} و ۶۱ فرزند غیر Lu_{null} داشتند [۲۴-۲۲ و ۶۱]. یک بررسی بعمل آمده از آمیزش‌های Lu_{null} × non-Lu_{null}، ۶۴ فرزند Lu_{null} و ۶۱ فرزند غیر Lu_{null} را مشخص نمود. هر دوی این ارقام بدست آمده به نسبت ۱:۱ مورد انتظار برای توارث غالب بسیار نزدیک می‌باشند.

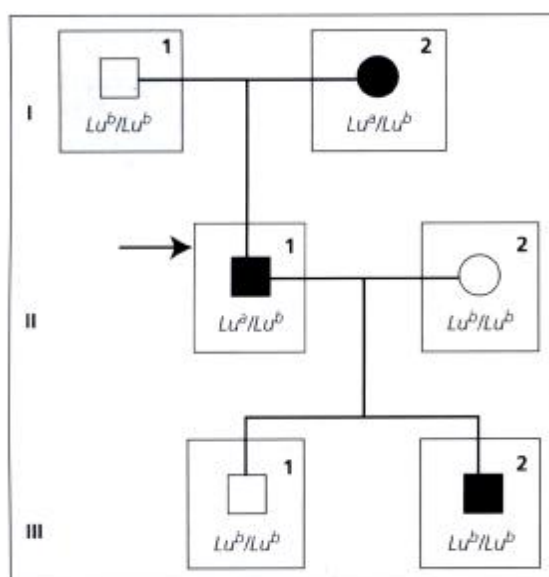
In(Lu) عنوانی بود که از سوی تالیانو و همکاران^۲ [۷۲] به سرکوب کننده نادر غیر مرتبط آنتی‌ژن‌های لوتران، که در حقیقت بر آلل شایع in(Lu) غالب می‌باشد، اطلاق گردید. کشف اینکه In(Lu) از بروز آنتی‌ژن‌های P1 و i نیز جلوگیری بعمل می‌آورد، ریس و سانگر [۲۴] را بر آن داشت که اظهار دارند «البته این یافته جدید باعث شد که اختصاصیت علامت In(Lu) از دست برود و بدون شک شخص به موقع به فکر عنوان بهتری خواهد بود». مارس و همکاران^۳ [۷۴] پیشنهاد نمودند که لوکوس In(Lu) SYN-1 (علامت اختصاری تولید: Synthesis) نامیده شود که دارای دو آلل می‌باشد: SYN-1B، آلل نادر غالب که از تولید طبیعی تعدادی از شاخص‌های گلبول قرمز جلوگیری می‌کند و SYN-1A، آلل شایع که در غیاب SYN-1B، تولید طبیعی را امکان پذیر می‌سازد. یک عنوان جدید با اشاره به اینکه In(Lu) سنتز آنتی‌ژن را اصلاح می‌کند هنوز ناقص است و این در حالی است که مکانیسم تاثیر این ژن مشخص نشده است [۷۵]. به همین دلیل، اصطلاح In(Lu) همچنان در اینجا استفاده خواهد شد و In(Lu) نیز به منظور اشاره به فنوتیپ حاصل از حضور یک ژن In(Lu) بکار می‌رود. گلبول‌های قرمز افرادی که یک ژن In(Lu) دارند، گلبول‌های Lu_{null} واقعی نیستند زیرا به آنتی‌بادی‌های اختصاصی لوتران متصل خواهند شد، که با آزمایشات جذب و جدا سازی مسجل می‌گردد [۷۰ و ۷۸-۷۶]. در هر حال عدم جذب و جداسازی آنتی‌بادی‌های لوتران از گلبول‌های Lu_{null} را

¹ random donors: منظور اهداکنندگانی است که بصورت تصادفی انتخاب شده اند. م

2- Taliano et al.
3- Race and Sanger
4- Marsh et al.

نمی‌توان بعنوان دلیل وراثت مغلوب در نظر گرفت زیرا در پاره‌ای مطالعات آنتی‌بادی‌های لوتران از سطح گلبول‌های $In(Lu)$ جدا نشدند [۵۹ و ۷۱].

با استفاده از آزمایشات جذب و جدا سازی با آنتی- Lu^a و آنتی- Lu^b ، تعیین ژنوتیپ واقعی لوتران در بعضی از اعضای $In(Lu)$ از خانواده‌ها را امکان پذیر ساخته‌اند. شکل ۶-۲ نشان می‌دهد چگونه تعیین فنوتیپ‌های لوتران با این روش نشان داد که $In(Lu)$ یک ژن سرکوبگر است که در لوکوس LU به ارث برده نمی‌شود [۷۲]. خانواده‌های دیگر نو ترکیبی بین $In(Lu)$ و LU و نیز بین $In(Lu)$ و لوکوس‌های کنترل کننده $MNS, ABO, P1, Kell, Rh, Kidd, Yt, Colton$ ، سکر تور و HLA را محرز نموده‌اند [۲۲ و ۲۳]. تجزیه و تحلیل داده‌های آماری در خانواده‌ها حاکی از آن بوده که ارتباطی نزدیک با هیچ لوکوس گروه خونی وجود ندارد [۲۲ و ۲۳].



شکل ۶-۲. بخشی از خانواده‌ای که نشان می‌دهد $In(Lu)$ قسمتی از لوکوس LU نیست [۷۲]. فنوتیپ‌ها با استفاده از آزمایشات آگلوتیناسیون تعیین شدند.

$$Lu(a-b-) Lu_{null} : < \sim$$

$$Lu(a-b+) : TM$$

ژنوتیپ‌ها با کمک آزمایشات جذب و جداسازی در حضور آنتی- Lu^a و آنتی- Lu^b تعیین شدند. II-1، Lu^a را به همراه $In(Lu)$ از مادرش (I-2) به ارث برد، II-1 ژن Lu^b خود را به هر دو بچه‌اش (III-1 و III-2) و $In(Lu)$ را فقط به یکی از آنها منتقل نمود. احتمال می‌رود که نو ترکیبی بین LU و $In(Lu)$ اتفاق افتاده باشد.

هیچ گونه آنتی‌بادی علیه سیستم لوتران در سرم اشخاصی که ژن $In(Lu)$ داشته اند شناسایی نشده است، که احتمالاً علت آن بیان ضعیف آنتی‌ژن‌های سیستم لوتران در سطح گلبول‌های قرمز شان بوده است. سرم دست کم دوازده زن $In(Lu)$ با فرزندان غیر Lu_{null} مورد آزمایش قرار گرفته‌اند [۲۲ و ۷۱].

۴-۴-۶ دیگر اثرات $In(Lu)$

$In(Lu)$ بروز تمامی آنتی‌ژن‌های با شیوع زیاد لوتران را سرکوب می‌سازد. $In(Lu)$ همچنین تعدادی از دیگر آنتی‌ژن‌های گلبول‌های قرمز را که به سیستم لوتران تعلق ندارند و ظاهراً بطور طبیعی در سطح گلبول‌های Lu_{null} مغلوب بیان می‌شوند، سرکوب می‌نماید [جدول ۶-۶].

جدول ۶-۶. آنتی‌ژن‌هایی از گلبول قرمز که تحت تاثیر $In(Lu)$ قرار می‌گیرند.

به شدت کاهش می‌یابند (آنتی‌ژن‌ها معمولاً فقط با تکنیک‌های

جذب و جدا سازی قابل شناسایی اند).

آنتی‌ژن‌های سیستم لوتران

$AnWj$

بطور متوسط کاهش می‌یابند (غالباً مطالعات خانوادگی و

عیارسنجی به منظور آشکار نمودن تضعیف آنتی‌ژنیک مورد نیاز

می‌باشند)

$P1$

i

$CD44$ و In^b

آنتی‌ژن‌های سیستم ناپ^۱ و CS^a (مورد بحث و مناظره)

$MER2$

افزایش می‌یابند

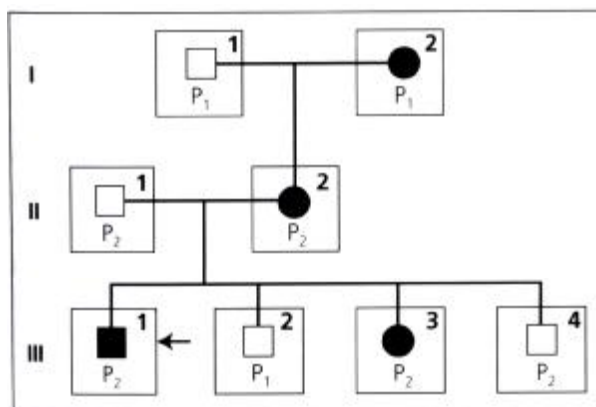
$CDw75$

جدول ۶-۷. سرکوب P_1 توسط $In(Lu)$. افراد مورد مطالعه و خویشاوندان از ۴۱ خانواده [۶۱، ۷۹]. اعداد درون پرانتز حاکی از مقادیر مورد انتظار که از فراوانی‌های داده شده توسط ریس و سانگر [۲۴] محاسبه شده‌اند، می‌باشند.

	P_1	P_2
Lu_{null}	۳۶ (۹۵)	۸۴ (۲۵)
non - Lu_{null}	۸۶ (۹۱)	۳۰ (۲۵)

۶-۴-۱ آنتی‌ژن P_1

تاثیر $In(Lu)$ بر بیان آنتی‌ژن P_1 جلوه ضعیف تری از تاثیر آن روی آنتی‌ژن‌های لوتران دارد. در میان ۲۳۶ عضو از ۴۱ خانواده $In(Lu)$ توزیع P_1 و P_2 در بین اعضای Lu_{null} تفاوت معنی داری با توزیع آن در اعضای غیر $In(Lu)$ و در جمعیت عمومی داشت [۶۱، ۷۹] (جدول ۶-۷). ۳۶ نفر $Lu_{null}P_1$ احتمالاً یک آلل P_1^+ قوی داشتند، یا برای P_1^+ هموزیگوت بودند و یا هر دو حالت را داشتند. هیچ نوع مدرکی دال بر اینکه آنتی‌ژن P_1 در افراد Lu_{null} مغلوب، سرکوب می‌گردد وجود ندارد [۷۹]. سه خانواده که در آنها والدین P_2 Lu_{null} و P_2 $Lu(a-b+)$ دارای یک فرزند P_1 $Lu(a-b+)$ می‌باشند، تاثير $In(Lu)$ بر آنتی‌ژن P_1 را تأیید می‌نمایند [۲۲، ۲۳ و ۷۳] (شکل ۶-۳).



شکل ۶-۳. خانواده ساردینیایی $In(Lu)$ که گروه‌های P_1 را به نمایش می‌گذارد [۷۳].

$Lu(a-b-) Lu_{null}$: ~ <

$Lu(a-b+)$: F

II-2، P_1 است علی‌رغم اینکه دارای والدین P_2 می‌باشد. II-2 احتمال می‌رود دارای یک ژن P_1^+ باشد که توسط $In(Lu)$ سرکوب شده است. I-2 احتمالاً برای P_1^+ هموزیگوت است و در حضور P_1 ، $In(Lu)$ را متجلی می‌سازد.

۶-۴-۲ آنتی ژن i

آنتی ژن مونومرفیک i نیز توسط $In(Lu)$ سرکوب می گردد، آنچنانکه با استفاده از آنتی- i اختصاصی مورد تأیید قرار می گیرد [۷۳، ۷۹ و ۷۹]. گلبول های قرمز نوزادان دارای آنتی ژن i قوی هستند و این در گلبول های قرمز نوزادانی که یک ژن $In(Lu)$ دارند بطور قابل توجهی سرکوب نمی شود [۸۰]. آنتی ژن i در دو شخص Lu_{null} مغلوب دارای قدرت طبیعی بود [۷۹]. آنتی ژن I تحت تاثیر $In(Lu)$ قرار نمی گیرد [۷۹].

۶-۴-۳ آنتی ژن های $CD44$ و In^b

$CD44$ بیانگر گروهی از آنتی بادی های مونوکلونال است که اپیتپ های سطح یک گلیکوپروتئین موجود بر سطح بسیاری از بافت ها از جمله گلبول های قرمز را تشخیص می دهند. گلیکوپروتئین $CD44$ حامل آنتی ژن های In^a و In^b می باشد (فصل ۲۱). بیان $CD44$ و به تبع از آن، آنتی ژن با شیوع بالای In^b ، توسط $In(Lu)$ سرکوب می گردد، هر چند که این شاخص ها هنوز به راحتی در سطح گلبول های $In(Lu)$ شناسایی می شوند [۷۷ و ۸۱]. $CD44$ و In^b بطور طبیعی روی سلول های Lu_{null} از نوع مغلوب بروز می یابند [۸۱ و ۸۲].

۶-۴-۴ آنتی ژن $AnWj$

$AnWj$ آنتی ژنی با شیوع بالاست که ممکن است در ارتباط با گلیکوپروتئین $CD44$ باشد (فصل ۲۱). این آنتی ژن بر سطح گلبول های قرمز افراد دارای ژن $In(Lu)$ بیان نمی شود و یا حداقل بصورت بسیار ضعیف بروز می یابد. $AnWj$ در ابتدا عنوان و شماره $Lu15$ گرفت اما زمانی که ثابت شد $AnWj$ بطور طبیعی روی گلبول های Lu_{null} مغلوب بیان می گردد، این شماره کنار گذاشته شد [۸۳]. خانواده ای که توارث $AnWj$ را نشان می داد، نوترکیبی بین ژن های مربوط به $AnWj$ و Lu^a را نیز ظاهر نمود [۸۴].

۶-۴-۵ آنتی ژن های دیگری که توسط $In(Lu)$ سرکوب می شوند

تجزیه و تحلیل یک سری از خانواده ها حاکی از این بود که گلبول های قرمز $In(Lu)$ در مقایسه با گلبول های قرمز جمعیت عمومی، آنتی ژن های سیستم ناپ^۱: Kn^a ، McC^a ، SL^a و Yk^a و نیز آنتی ژن Cs^a را ضعیفتر بروز می دهند [۸۵]، اما چنین یافته ای تأیید نشد [۷۸]. آنتی ژن های سیستم ناپ روی گیرنده $C3/C4$ ($CR1$ ، فصل ۲۰) مستقر می باشند، اما به نظر نمی رسد که بیان $CR1$ توسط $In(Lu)$ تنظیم گردد [۷۸].

1- Knops

MER2 یک پلی مرفیسم گلبول قرمز است که توسط آنتی‌بادی‌های مونوکلونال و آلوانت‌بادی‌های انسانی تعیین می‌گردد (فصل ۲۳). قدرت بروز MER2 متغیر است. زمانی که آنتی‌بادی‌های MER2 با گلبول‌های قرمز سه نسل اعضای یک خانواده بزرگ ساردینیایی عیارسنجی شدند، نمرات ذیل حاصل شدند: نه عضو Lu_{null} از صفر تا ۱۵ با یک میانگین ۶، دوازده عضو $Lu(a-b+)$ از ۱۲ تا ۲۱ با یک میانگین ۱۶ [۸۶].

گلوبلین ضد لنفوسیتی اسب در مهار دفع ایمونولوژیک پیوندهای اعضاء متعاقب پیوند استفاده می‌شود. این گلوبلین با گلبول‌های قرمز واکنش می‌دهد، اما با گلبول‌های نوع شایع لوتران و یا گلبول‌های Lu_{null} از نوع مغلوب، ضعیفتر از گلبول‌های $In(Lu)$ واکنش می‌دهد [۸۷ و ۸۸]. آگلوتیناسیون گلبول‌های قرمز پنج نفر $In(Lu)$ از دو خانواده با لکتین کان کانوالین A^{1} (con.A)، در مقایسه با گلبول‌های دیگر اعضاء خانواده، کاهش داشت [۶۳]. پروتئین مبادله کننده آنیون، باند ۳، پروتئین اصلی متصل شوند به con.A می‌باشد، بر همین اساس کاهش مشاهده شده در پیوند بصورت وضعیتی حاکی از گلیکوزیلاسیون غیر طبیعی باند ۳ در گلبول‌های $In(Lu)$ تفسیر گردید [۶۳].

۶-۴-۴-۶ CDw75

CDw75 شاخصی بر سطح لنفوسیت‌ها و گلبول‌های قرمز است که توسط چندین آنتی‌بادی مونوکلونال تعریف می‌گردد [۸۹]. اگرچه بیوشیمی و عملکرد آن ناشناخته است، N-گلیکان‌های حاوی ریشه‌های آلفا-۶ و ۲-اسید سیالیک اجزاء اصلی CDw75 محسوب می‌شوند [۹۰]. CDw75 از این لحاظ که در حضور ژن $In(Lu)$ تقویت می‌گردد، یک آنتی‌ژن منحصر به فرد گلبول قرمز است. گای و گرین^۲ [۹۱] با بهره‌گیری از آزمایشات هم‌آگلوتیناسیون و روش‌های اتصال به ماده رادیو اکتیو نشان دادند که یک افزایش قابل ملاحظه در بیان CDw75 روی گلبول‌های قرمز $In(Lu)$ در مقایسه با گلبول‌های نوع شایع لوتران وجود دارد. گلبول‌های قرمز Lu_{null} از نوع مغلوب، CDw75 را بصورت طبیعی بروز می‌دهند، اما گلبول‌های Lu_{null} از نوع وابسته به X (بخش ۶-۴-۵) برای CDw75 منفی هستند [۹۲]. گلبول‌های قرمز بند ناف، از جمله گلبول‌های $In(Lu)$ بند ناف، با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال ضد CDw75 واکنش نمی‌دهند [۹۲]. اثردهی پروتئاز بر گلبول‌های قرمز منجر به تخریب شاخص CDw75 نشد، یک آنتی‌بادی مونوکلونال CDw75 با گلبول‌های قرمزی که با سیالیداز مجاور شده بودند، واکنش داد اما دو آنتی‌بادی دیگر واکنش ندادند [۹۲].

1- concanavalin A
2- Guy and Green

۶-۴-۷ مرفولوژی و متابولیسم غیر طبیعی الکترولیت گلبول قرمز در ارتباط با $In(Lu)$ افرادی که یک ژن $In(Lu)$ دارند معمولاً سالم و بدون کم خونی یا رتیکولوسیتوز واضح می‌باشند، هر چند که درجه‌ای از آکانتوسیتوز در سه خانواده، مرتبط با $In(Lu)$ بوده است [۶۳ و ۹۳]. بقاء گلبول‌های قرمز $In(Lu)$ در داخل بدن خود فرد طبیعی است [۹۳].

شکندگی اسمزی گلبول‌های $In(Lu)$ طبیعی است، گرچه انکوباسیون این سلول‌ها در پلاسما به مدت ۲۴ ساعت در ۳۷ درجه سانتیگراد منجر به افزایش مقاومت آنها در برابر لیز اسمزی شد، در عوض شکندگی اسمزی گلبول‌های قرمز نوع شایع لوتران افزایش یافت [۶۳]. قبل از انکوباسیون، سلول‌های کنترل و $In(Lu)$ دارای غلظت‌های مشابهی از یون‌های سدیم و پتاسیم بودند، در طول انکوباسیون، گلبول‌های $In(Lu)$ اما نه کنترل، یون‌های پتاسیم را از دست دادند و به میزان کمتری یون‌های سدیم کسب کردند. احتمالاً این کاهش در کل محتوی کاتیونی گلبول‌های قرمز $In(Lu)$ دلیل مقاومت نسبی آنها در برابر لیز اسمزی بوده است [۶۳]. ظرف چند روز نگهداری گلبول‌های $In(Lu)$ در ۴ درجه سانتیگراد در محلول اصلاح شده Alsever، همولیز قابل توجهی در آنها مشاهده شد. این همولیز با افزودن گلوکز یا ATP کاهش یافت.

۶-۴-۸ چگونه $In(lu)$ این همه آنتی‌ژن سطح گلبول قرمز را سرکوب می‌نماید؟ ژن‌های غالبی که بیان ژن‌ها در لوکوسی دیگر را سرکوب می‌سازند در ژنتیک انسانی غیر معمول هستند، چنین ژن مهارکننده‌ای که ژن‌های گروه خونی در لوکوس‌های مختلف را تحت تأثیر قرار می‌دهد بی نظیر است. بنابراین هیچ نوع مدلی وجود ندارد که براساس آن بتوان مکانسیم عمل $In(Lu)$ را توضیح داد، لذا همچنان موضوع تفکروتامل است.

مارکوس و همکاران^۱ [۹۴] اظهار داشتند که نوع غالب Lu_{null} ممکن است ناشی از حضور گلیکوزیل ترانسفرازی باشد که یک قند بیگانه را به ساختار مشترک بین شاخص‌های سرکوب شده توسط $In(Lu)$ اضافه می‌نماید. آدن و همکاران^۲ [۶۳] نیز متذکر شدند که کاهش تجلی گیرنده Con.A حاکی از گلیکوزیلاسیون غیر طبیعی باند ۳ می‌باشد، گواهی دیگر براینکه $In(Lu)$ مسئول گلیکوزیلاسیون غیرطبیعی یک توالی کربوهیدراتی مشترک است که در ساختمان بسیاری از گلیکوپروتئین‌ها و بعضی از گلیکولیپیدها وجود دارد. در هر حال باید خاطرنشان کرد که هیچگونه سند و گواهی دال بر اینکه هر ساختار غشائی که تحت تأثیر $In(Lu)$ قرار گیرد دارای گلیکوزیلاسیون غیر طبیعی است وجود ندارد. تأثیر انتخابی دیگر $In(Lu)$ که از سوی شاو و تپیت^۳ [۷۵] پیشنهاد گردید می‌تواند تغییر در آرایش فضائی غشایی بصورت غیرمستقیم باشد که در آن صورت مقدار آنتی‌ژن عرضه شده به آنتی‌بادی را

1- Marcus et al.

2- Udden et al.

3- Shaw and Tippet

کاهش می‌دهد و یا اتصال آن به آنتی‌بادی را تضعیف می‌نماید. توضیح دیگر می‌تواند بدین صورت باشد که $In(Lu)$ یک پروتئین پیوند کننده DNA یا فاکتور رونویسی را رمزدهی می‌نماید که ژن‌های کد کننده آن دسته از ساختارهای غشائی که در فنوتیپ $In(Lu)$ تضعیف می‌شوند را در جهت کاهش فعالیت^۱ و یا ژن‌هایی که آن ساختارها را اصلاح می‌کنند در جهت افزایش فعالیت^۲ تنظیم می‌کند.

۹-۴-۴-۶ اثرات متغیر $In(Lu)$

فنوتیپ بارز افرادی که یک ژن $In(Lu)$ دارند، $Lu(a-b-)$ است که در آن آنتی‌ژن $AnWj$ و آنتی‌ژنهای سیستم لوتران فقط به کمک روش‌های فوق العاده حساس قابل شناسایی می‌باشند، $P1$ ، i و In^b و تعدادی آنتی‌ژن دیگر به میزان کمتری کاهش یافته‌اند. در بعضی خانواده‌ها تنزل آنتی‌ژن‌های لوتران که بصورت غالب به ارث رسیده باشد شدت کمتری دارد و آنتی‌ژن‌های سیستم لوتران و $AnWj$ که بصورت ضعیف کاهش یافته‌اند را می‌توان با آزمایشات مستقیم شناسایی نمود [۹۵ و ۹۶]. فکر اینکه این فنوتیپ Lu_{weak} ناشی از یک آلل $In(Lu)$ با کارایی کمتر می‌باشد، اغفال کننده است.

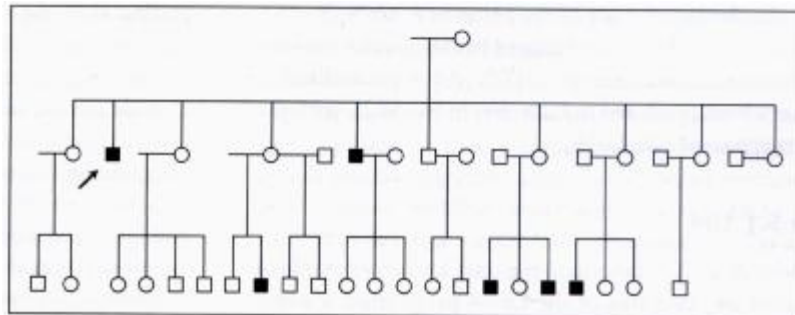
۵-۴-۶-۵ Lu_{null} از نوع وابسته به X

در سال ۱۹۸۶، نورمن و همکاران^۳ [۹۷] یک خانواده بزرگ استرالیایی را توصیف نمودند (شکل ۴-۶) که پنج عضو آن دارای یک فنوتیپ Lu_{null} بودند که خصوصیات سرولوژیک هردو نوع غالب و مغلوب Lu_{null} را داشت. گلبول‌های قرمز، $Lu(a-b-)$ و فاقد دیگر آنتی‌ژن‌های لوتران بودند، با این حال آنتی- Lu^b قابل جذب توسط گلبول‌ها و جداسازی از سطح آنها بود. گلبول‌ها $AnWj+$ بودند و به نظر می‌رسید آنتی‌ژن i آنها اندکی افزایش یافته باشد. این گلبول‌ها همچنین دارای آنتی‌ژن‌های $P1$ ضعیف بودند، گرچه این حالت احتمالاً ناشی از حضور یک ژن $P1^+$ ضعیف در خانواده بوده است.

خصیصه‌ایی که بطور واضح این فنوتیپ جدید Lu_{null} را از سایر انواع Lu_{null} متمایز می‌سازد، شیوه توارث آن است. Lu_{null} در این خانواده نمی‌توانست ناشی از مهار کننده ($In(Lu)$) غالب باشد چون سه مورد از اعضای Lu_{null} ، والدین $Lu(a-b+)$ داشتند و نمی‌توانست ناشی از حالت هموزیگوت برای یک ژن آمورف مغلوب باشد زیرا پنج نفر غیرخویشاوند می‌بایست حامل ژن آمورف فوق العاده نادر مغلوب باشند. شیوه توارث Lu_{null} در این خانواده خصائصی را نشان می‌داد که حاصل یک ژن مهار کننده مغلوب وابسته به X بود. تمامی اعضای Lu_{null} مرد هستند و، هرچند که این فنوتیپ در نسل‌های متوالی ظاهر می‌شود، هیچ موردی از انتقال فنوتیپ از والد به فرزند وجود ندارد (شکل ۴-۶). لوکوس تنظیم کننده XS نامیده می‌شود. $XS1$ آلل شایع و $XS2$ آلل نادر مهار کننده است. اعضای Lu_{null} این خانواده برای $XS2$

1- down-regulation
2- up-regulation
3- Norman et al.

همیزیگوت هستند، زیرا آنها مرد هستند و هیچ لوکوسی برای XS روی کروموزوم Y وجود ندارد و مادران Lu(a-b+) آنها افراد هتروزیگوت XS1 /XS2 می باشند. به منظور مطالعه ارتباطات و پیوستگی های XS به فصل ۳۲ رجوع شود.



شکل ۴-۶. بخشی از خانواده ای که توارث وابسته به X مغلوب Lu_{null} را نشان می دهد [۹۷].

< Lu(a-b-) (Lu_{null})

TM : Lu(a-b+)

تمامی اعضای Lu_{null} مرد هستند : احتمالاً XS2/Y همیزیگوت، که زن XS2 خود را از مادران هتروزیگوت XS1/XS2 دریافت نموده اند.

۶-۴-۶ Lu_{null} اکتسابی

یک مورد عجیب و غریب، بیماری مبتلا به پورپورای ترمبوسیتوپنیک اتوایمیون^۱ (AITP) با یک آنتی بادی شبیه آنتی-Ku، گزارش شده است که گلبول های قرمز موقتاً آنتی ژن های سیستم Kell را از دست داده بودند [۹۸]. این گلبول های قرمز Lu^a، Lu^b و LW^a را بطور طبیعی بیان می کردند. یک سال بعد آنتی ژن های Kell به حالت طبیعی برگشت نموده و آنتی بادی شبیه آنتی-Ku نیز ناپدید شده بود، اما حالا گلبول ها فاقد آنتی ژن های لوتران بودند و بیمار تولید یک آنتی بادی شبیه آنتی-Lu³ نموده بود. بیان LW^a نیز به شدت کاهش یافته بود. گلبول های قرمز Lu(a-b+) مریضی دیگر با AITP تبدیل به Lu(a-b-) شدند، اما بروز طبیعی AnWj و LW را حفظ نمودند [۹۹]. این بیمار نیز دارای یک آنتی بادی مرتبط با Lu بود.

۵-۶ دیگر آنتی‌ژن‌های لوتران

علاوه بر Lu^a ، Lu^b و $Lu3$ ، سیستم لوتران حاوی پانزده آنتی‌ژن دیگر است: یازده آنتی‌ژن با شیوع زیاد، دو آنتی‌ژن با شیوع کم و دو آنتی‌ژن پلی مرفیک (جدول ۶-۱). سه زوج آنتی‌ژن آللیک $Lu6^-$ و $Lu9$ ، $Lu8$ و $Lu14$ ، Lu^a و Au^b - در جایگاه LU به ارث می‌رسند. نو ترکیبی در نتیجه کراسینگ اور هرگز درون سیستم لوتران مشاهده نشده است. $Lu4$ ، $Lu5$ ، $Lu7$ ، $Lu12$ ، $Lu13$ و $Lu20$ آنتی‌ژن‌هایی با فراوانی بسیار بالا می‌باشند. این آنتی‌ژن‌ها در گلبول‌های قرمز Lu_{null} از انواع وابسته به X ، غالب و مغلوب وجود ندارند، به استثنای $Lu20$ که برای گلبول‌های نوع وابسته به X مورد آزمایش قرار نگرفته است، اما اینکه در جایگاه LU به ارث برسند ثابت نشده است. با استفاده از ایمونوبلاتینگ و یا فلوسایتومتری در حضور سلول‌های K562 آلوده شده به LU $cDNA$ نشان داده شده است که همچون Lu^a ، Lu^b و $Lu3$ ، آنتی‌ژن‌های $Lu4$ ، $Lu5$ ، $Lu6$ ، $Lu7$ ، $Lu8$ ، $Lu12$ ، $Lu13$ ، $Lu14$ ، Au^a و Au^b و $Lu20$ روی گلیکوپروتئین‌های لوتران استقرار یافته‌اند [۲، ۳، ۱۰، ۱۰۰، ۱۰۱]. تمامی این آنتی‌ژن‌های لوتران در سطح گلبول‌های قرمز بدن‌اف ضعیف‌تر از گلبول‌های قرمز بالغین بروز می‌یابند.

$Lu11$ ، $Lu16$ ، $Lu17$ آنتی‌ژن‌هایی با شیوع زیاد هستند که در گلبول‌های Lu_{null} از انواع $In(Lu)$ و مغلوب وجود ندارند. فقط $Lu17$ با گلبول‌های Lu_{null} نوع وابسته به X که -17 : Lu هستند آزمایش شده است. استقرار $Lu11$ ، $Lu16$ و $Lu17$ بر سطح گلیکوپروتئین‌های لوتران ثابت نشده است بنابراین شواهد مبنی بر اینکه آنها به سیستم لوتران تعلق دارند محدود است و در اینجا با عنوان آنتی‌ژن‌های پارالوتران به آنها اشاره می‌شود. آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های توصیف شده در این بخش، هیچکدام مسبب واکنش‌های همولیتیک جدی انتقال خون و HDN نبوده‌اند. تمامی این آنتی‌بادی‌ها بجز آنتی $-Lu16$ در افراد $Lu(a-b+)$ تولید شده‌اند.

۱-۵-۶ $Lu4$

بوو و همکاران^۱ [۶۹] تنها مورد شناخته شده آنتی $-Lu4$ را توصیف نمودند. دو فرزند یک فرد مورد مطالعه $-Lu4$: Lu (یک زن سفید پوست)، نیز -4 : Lu بودند. کل ۲۷۰۰ اهداکننده غالباً سفید پوست، -4 : Lu بودند. $Lu4$ در سطح حوزه دوم IgSF گلیکوپروتئین‌های Lu واقع شده است [۱۰] (شکل ۶-۱).

۲-۵-۶ $Lu5$

آنتی‌بادی‌های $Lu5$ ، $Lu6$ و $Lu7$ در ابتدا در یکی از کارگاه‌های AABB شناسایی و از سوی مارش^۲ [۹۵] گزارش شدند. حداقل ده نمونه از آنتی $-Lu5$ شناسایی و در افراد سفید پوست و سیاه‌پوست

1- Bove et al.
2- Marsh

مشاهده شده‌اند [۳۶، ۹۵، ۱۰۲ و ۱۰۳]. دو نفر از افراد مورد مطالعه Lu:-5، هرکدام یک فرزند Lu:-5 داشت [۱۰۳ و ۱۰۲]. از ۴۲۳ اهدا کننده عمدتاً سفیدپوست، هیچکدام Lu:-5 نبودند [۹۵]. Lu^a همانند Lu^b، بر روی حوزه IgSF انتهای آمینی گلیکوپروتئین‌های لوتران قرار گرفته است [۶۵] (شکل ۶-۱). نتایج حاصل از یک روش عملکردی کمیلومینسانس حاکی از آن بود که یک آنتی-Lu⁵ ممکن است منجر به افزایش کلیرانس گلبول‌های قرمز تزریق شده Lu:5 گردد [۱۰۳].

۳-۵-۶ Lu6 و Lu9

Lu6 و Lu9، آنتی‌ژن‌هایی از سیستم لوتران که به ترتیب شیوع زیاد و شیوع کم دارند، دارای یک ارتباط آللیک می‌باشند. آنتی-Lu6 نخستین بار توسط مارش و همکاران [۹۵] توصیف گردید و از آن زمان تاکنون نمونه‌های دیگری از آن نیز گزارش شده‌اند [۵۰ و ۱۰۸-۱۰۴]. Lu6 در گلبول‌های قرمز Lu_{nu11} از هر سه نوع وجود ندارد [۹۵ و ۹۷]. دو فرزند فرد مورد مطالعه Lu:-6 اولیه نیز دارای فنوتیپ Lu:-6 بودند.

مطالعات مربوط به بقاء گلبول قرمز در داخل بدن (in vivo)، روش‌های اتصال به ماکروفاژ و تزریق گلبول‌های قرمز Lu:6 به بیمارانی که آنتی-Lu6 دارند، همگی دال بر این هستند که آنتی-Lu6 فاقد اهمیت بالینی است [۱۰۸ و ۱۰۶]. در هر حال مطالعات مشابه در یک زن سفید پوست حاکی از این بود که آنتی-Lu6 در خون وی از نوع IgG1 و دارای اهمیت بالینی است. گلبول‌های قرمز Lu_{nu11} به او تزریق شدند که دارای بقاء طبیعی (یا تقریباً طبیعی) بودند [۱۰۷]. گلبول‌های قرمز نوزاد زنی با عیار بالای آنتی-Lu6 از نوع IgG1، آزمایش DAT منفی داشتند و در سرم نوزاد آنتی-Lu6 قابل شناسایی نبود. این مشاهده حاکی از این بود که آنتی‌بادی مذکور قادر به عبور از جفت نبوده است [۵۰] (به بخش ۳-۶-۳ مراجعه شود).

آنتی-Lu9 اولیه در سرم یک زن سفید پوست، خانم Mull، به همراه آنتی-Lu^a یافت شد [۱۰۹]. آنتی-Lu9 مسئول یک واکنش آنتی گلبولین مستقیم ضعیف در گلبول‌های قرمز سه فرزند وی بود. گلبول‌های قرمز شوهر خانم Mull، Lu(a+b+) و Lu:9 بودند. مطالعه این خانواده نشان داد که بروز Lu9 توسط لوکوس LU کنترل می‌شود، هرچند که آلل هیچکدام از ژن‌های Lu^a و Lu^b نبود. تنها نمونه دیگر آنتی-Lu9 در سرم یک زن که چندین بار خون گرفته بود مشاهده شد [۱۱۰]. از میان ۵۲۱ اهدا کننده که بطور تصادفی با سرم Mull مورد آزمایش قرار گرفتند، نه نفر (۱/۷٪) بعنوان Lu:9 تلقی شدند [۱۰۹]. در هر حال این رقم ممکن است صحت نداشته باشد زیرا پس از آن زمان مشخص شد که سرم حاوی آنتی-HLA-B7 بوده است (آنتی-Bg^a) [۳۶]. آزمایشات بعمل آمده روی ۲۰۰ نمونه

تصادفی گلبول قرمز با استفاده از آنتی-Lu9 ثانویه، فقط یک مورد Lu:9 (۵/۰٪) را شناسایی نمود [۱۱۰].

گلبول‌های فرد مورد مطالعه Lu:-6 اصلی، گلبول‌های فرزندان Lu:-6 و نیز گلبول‌های فرد مورد مطالعه دوم Lu:-6، همگی با آنتی-Lu9 واکنش قوی داشتند که این حکایت از حالت هموزیگوت برای Lu9 دارد. تمامی افراد Lu:-6 بجز افراد Lu:9، Lu_{nu11} بوده‌اند. گلبول‌های قرمز یک فرد مورد مطالعه Lu:-6 فقط بصورت ضعیف با آنتی-Lu9 واکنش دادند [۱۰۵]. آنتی‌ژن Lu^b او دارای قدرت طبیعی بود. گلبول‌های قرمز یک فرزند Lu:-6 به صورت قوی با آنتی-Lu9 واکنش دادند و گلبول‌های مادرش ضعیفتر از آنچه که برای یک هتروزیگوت Lu6/Lu9 انتظار می‌رفت واکنش نشان دادند. نوسان در قدرت Lu9 در این خانواده بدون توضیح مانده است.

براساس مطالعات انجام شده به نظر می‌رسد که Lu6 روی حوزه سوم یا چهارم IgSF گلیکوپروتئین‌های لوتران قرار گرفته است، اما نتایج حاصل شده قطعی نمی‌باشند [۱۰] (شکل ۶-۱).

۴-۵-۶ Lu7

آنتی-Lu7 اولیه در یک زن Lu:-7 که برادری Lu:-7 داشت مشاهده شد [۹۵]. یک آنتی‌بادی از نوع IgG3 در یک زن لاتینی Lu:-7 Lu(a-b+) نمونه‌ای دیگر از آنتی-Lu7 تلقی شد، اما گلبول‌های Lu:-7 به منظور تأیید در دسترس نبودند [۱۰۱]. گلبول‌های قرمز نوزادش واکنش DAT مثبت ایجاد نمودند. هیچکدام از ۲۸۵ اهدا کننده عمدتاً سفید پوست، Lu:-7 نبود [۹۵].
Lu7 روی حوزه چهارم IgSF گلیکوپروتئین‌های لوتران واقع شده است [۱۰] (شکل ۶-۱).

۵-۵-۶ Lu8 و Lu14

آنتی-Lu8، آنتی‌بادی علیه یک آنتی‌ژن با شیوع زیاد که در گلبول‌های Lu_{nu11} وجود ندارد، ابتدا توسط مکیلروی و همکاران^۱ [۱۱۱] در سال ۱۹۷۲ توصیف گردید. از آن زمان تا کنون چندین نمونه دیگر نیز گزارش شده‌اند [۱۱۲-۱۱۴]. یکی از این نمونه‌ها در روش‌های تک لایه‌ای مونوسیتی^۲ نتایج مثبت داد و مسئول یک واکنش همولیتیک خفیف انتقال خون بود [۱۱۳].

Lu8 روی حوزه IgSF دوم گلیکوپروتئین‌های لوتران قرار گرفته است [۱۰] (شکل ۶-۱).
در سال ۱۹۷۷، جود و همکاران^۳ [۱۱۵] نوعی آنتی‌بادی را در سرم یک بیمار دیالیزی (خانم Hof) با سابقه تزریق خون‌های متعدد شناسایی نمودند که با گلبول‌های قرمز چهارده نفر (۲/۴٪) از ۵۸۰ اهدا کننده تصادفی سفید پوست واکنش می‌داد. این آنتی‌بادی، که شماره آنتی-Lu14 گرفت، با

1- MacIlroy *et al.*

2- Monocyte Monolayer Assay

3- Judd *et al.*

گلوبول‌های قرمز سه فرد غیر خویشاوند Lu:-8 واکنش قوی نشان داد. بدین ترتیب Lu14 و Lu8 ظاهراً متباین^۱ بودند بطوریکه مطالعات خانوادگی نیز آن را تأیید می‌کرد[۱۱۵]. همچنین Lu14 به نظر می‌رسید که در افراد Lu(a-b+) فراوانی بالاتری از افراد Lu(a+b+) داشته باشد که این وضعیت حاکی از ارتباط آللیک بود[۱۱۵]. آنتی-Lu^b مونوکلونال (BRIC 108) هنگام استفاده از گلوبول‌های Lu:14 نمرات عیارسنجی بالاتری از گلوبول‌های Lu:-14 حاصل نمود[۱۱۶].

فراوانی Lu14 در میان ۶۱۰ اهداکننده دانمارکی و ۶۰۰ اهداکننده انگلیسی، به ترتیب ۱/۵٪ و ۱/۸٪ بود: (P.Tippet, C.Green, J.poole, L.Torregiani, J.Jorgensen, F.Skov). مشاهدات منتشر نشده (۱۹۸۲). دو نمونه دیگر از آنتی-Lu14 گزارش شده‌اند [۱۱۷ و ۱۱۸] و دست کم هشت مورد دیگر نیز شناخته شده‌اند [۳۶]. یک آنتی-Lu14 از نوع IgG ظاهراً دارای ظهور طبیعی بود.

۶-۵-۶ Lu12

اولین نمونه آنتی-Lu12 توسط خانم Much، زنی که اصالت لهستانی و اُکراینی داشت، ساخته شد[۱۱۹]. گلوبول‌های قرمز خانم Much، Lu(a-) بودند و Lu^b را صرفاً بصورت ضعیف بیان می‌کردند. گلوبول‌های قرمز پدرش که دارای یک آنتی‌ژن ضعیف Lu12 بود، و خواهرش که Lu:-12 بود، نیز (Lu(a-b+^w) بودند و همچون گلوبول‌های خانم Much دیگر آنتی‌ژن‌های با شیوع زیاد را فقط بصورت ضعیف بروز می‌دادند. گلوبول‌های قرمز تمامی ۱۰۵۰ اهدا کننده کانادایی، بجز یک نفر، واکنش قوی با آنتی-Lu12 نشان دادند. اما گلوبول‌های این یک نفر واکنش ضعیف داده و (Lu(a-b+^w) بودند. شجره نامه خانم Much نوترکیبی بین ژن‌های کنترل کننده Lu12 و ترشح ABH را آشکار نمود، که نسبت ۹:۱ را در مقابل Lu12 از لحاظ کنترل توسط لوکوس LU فراهم کرد [۱۱۹].

دومین مورد آنتی-Lu12 در یک زن سفید پوست Lu:-12 با دو فرزند Lu:-12 شناسایی شد[۱۲۰]. یک آزمایش بقاء گلوبول قرمز در داخل بدن نشان داد که این آنتی‌بادی پتانسیل تشدید تخریب گلوبول‌های Lu:12 تزریق شده را دارا می‌باشد.

تجزیه و تحلیل LU cDNA های جهش یافته (حذفی) در مورد جایگاه دقیق اپیتپ Lu12 روی گلیکوپروتئین‌های لوتران نتیجه‌ای حاصل نکرد، اما یک روش آزمایشگاهی که در آن آنتی‌ژن‌های گلوبول قرمز توسط یک آنتی‌بادی مونوکلونال اختصاصی تثبیت می‌شدند^۲ (MAIEA)، نشان داد که Lu12 در نزدیکی Lu^b روی اولین حوزه IgSF استقرار یافته است [۱۰] (شکل ۶-۱).

1- antithetical

2- Monoclonal Antibody- Specific Immoibilization of Erythrocyte Antigens

۷-۵-۶ Lu13

گزارش مربوط به آنتی-Lu13 اولیه (Hughes) منتشر نشد. آنتی-Lu13 دوم در یک زن فنلاندی یافت شد، اما آنتی-Lu13 به منظور آزمودن گلبول‌های قرمز وی در دست نبود [۱۲۱]. یک خانواده که در آن از پنج فرزند، سه نفر Lu:-13 بودند بطور مختصر توصیف شده است [۱۲۲]. Lu13 بر روی حوزه پنجم IgSF گلیکوپروتئین‌های لوتران واقع شده است [۱۰] (شکل ۶-۱).

۸-۵-۶ آنتی‌ژن‌های اوبرگر (Aubeger)، Au^a (Lu 18) و Au^b (Lu19)

Au^a و Au^b زوج چهارمی از آلل‌ها در جایگاه LU هستند و شماره‌های LU18 و LU19 را به خود اختصاص می‌دهند. در طی سالیان متمادی آنتی‌ژن‌های اوبرگر بصورت سیستمی مستقل از لوتران در نظر گرفته می‌شدند، عمدتاً بدلیل نتایج حاصل از مطالعه یک خانواده که نوترکیبی بین Au^a و Au^b را نشان می‌داد [۱۲۳]. وقتی که خانواده به منظور بررسی Au^a مجدداً آزمایش و از نظر Au^b نیز مورد بررسی قرار گرفت، خطاهای موجود در آزمایش اولیه شناسایی شدند و ارتباط بین اوبرگر و لوتران در خانواده محرز گردید [۱۲۴]. مطالعات خانوادگی کنترل آنتی ژنهای اوبرگر و لوتران توسط یک ژن منفرد را تأیید نمود (نمرات ترکیبی Lod ۱۰/۸۳ در کسر نوترکیبی صفر) [۱۲۵]. گلبول‌های Lu_{n+11} از هر سه نوع، $Au(a-b)$ می‌باشند [۹۷، ۷۹ و ۱۲۶].

اولین آنتی- Au^a توسط سالمون و همکاران^۱ [۱۲۷] در سال ۱۹۶۱ در سرم زنی با سابقه تزریق خون‌های متعدد که حاوی آنتی-E، آنتی-K، آنتی-Fy^b و آنتی-Bg (HLA) نیز بود شناسایی گردید. تنها دو نمونه دیگر از آنتی- Au^a گزارش شده‌اند که آنها نیز در سرم‌های حاوی آنتی‌بادی‌های متعدد علیه آنتی‌ژن‌های گلبول قرمز وجود داشته‌اند [۲۴ و ۱۲۸]. آنتی‌بادی متباین تا سال ۱۹۸۹ شناسایی نشد که در آن سال فراندسون و همکاران^۲ [۱۲۶] آنتی- Au^b را در سرمی که حاوی آنتی- Au^a بود شناسایی نمودند. بزودی سه نمونه دیگر از آنتی- Au^b که همگی در سرم‌های حاوی آنتی- Au^a وجود داشتند، شناسایی شدند [۱۲۹].

Au^a دارای یک میزان بروز بین ۸۰٪ و ۹۰٪ در جمعیت‌های اروپایی می‌باشد [۱۲۷ و ۱۲۸] و در مورد Au^b این رقم حدود ۵۰٪ در جمعیت اروپایی و ۶۸٪ در جمعیت آمریکایی آفریقایی تبار [۱۲۶] می‌باشد (جدول ۶-۸).

با استفاده از تکنیک‌های ایمونوبلاتینگ و راسب سازی ایمنی نشان داده شده که Au^a و Au^b بر سطح گلیکوپروتئین‌های لوتران بروز می‌یابند [۳] و Au^b روی نزدیکترین حوزه IgSF به غشاء قرار گرفته است [۱۰] (شکل ۶-۱). بررسی توالی اگزون‌های ۱۱ و ۱۲ در $LU cDNA$ یک جایگزینی تک بازی

1- Salmon et al.
2- Frandson et al.

A1637G در اگزون ۱۲ را ظاهر نمود که Thr539 در Au^a و Ala 539 در Au^b را رمز دهی می نمود [۱۰].

جدول ۸-۶. فراوانی های فنوتیپی و ژنوتیپی استنباط شده که به کمک آزمایش با آنتی- Au^a و آنتی- Au^b تعیین شده اند.

Population	Phenotypes (numbers tested)				Gene frequencies		References
	$Au(a+)$	$Au(a-)$	$Au(b+)$	$Au(b-)$	Au^a	Au^b	
Paris	315	74			0.5638	0.4362	[127]
London	131	24			0.6065	0.3935	[127]
Copenhagen	362	38			0.6918	0.3082	[128]
London			112	108	0.7006	0.2994	[126]
African American			59	28	0.5673	0.4327	[126]

۹-۵-۶ Lu 20

آنتی-Lu20 در سرم یک بیمار تالاسمیک اسرائیلی شناسایی شد [۱۰۰]. سرم وی همچنین حاوی آنتی-C، آنتی-K و آنتی-Fy^b بود. توارث Lu20 اثبات نشده است. این آنتی ژن روی حوزه سوم IgSF گلیکوپروتئین های لوتران واقع شده است [۱۰] (شکل ۶-۱).

۱۰-۵-۶ آنتی ژن های پارالوتران

۱-۱۰-۵-۶ Lu11

اولین مورد آنتی-Lu11 (یک آنتی بادی IgM) در سرم یک زن سفید پوست مشاهده شد [۱۳۰]. از آن زمان به بعد حداقل دو مورد دیگر نیز شناسایی شده اند [۳۶]. شواهدی مبنی بر اینکه Lu11 به ارث می رسد وجود ندارد. تمامی ۵۰۰ نفر اهدا کننده غالباً سفید پوست، Lu:11 بودند [۱۳۰].

۲-۱۰-۵-۶ Lu 16

آنتی-Lu16 به همراه آنتی-Lu^b در سرم سه زن سیاه پوست Lu(a+b-) پیدا شد [۱۳۱]. مطالعه فقط روی یک خانواده بعمل آمد که آن هم اطلاعاتی را در خصوص توارث Lu16 حاصل نمود.

۳-۱۰-۵-۶ Lu17

تنها مورد آنتی-Lu17 در یک زن ایتالیایی مشاهده شد [۱۳۲]. هیچگونه شاهدهی دال بر توارث Lu17 وجود ندارد. مطالعات بعمل آمده در داخل بدن حاکی از آن بوده است که آنتی-Lu17 ممکن است منجر به یک کاهش متوسط در عمر گلبولهای قرمز Lu:17 تزریق شده گردد [۱۳۳].

۴-۱۰-۵-۶ دیگر آنتیژن‌ها

چندین نمونه دیگر از آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های با فراوانی بالا که بخوبی با شرایط فنوتیپ پارا-لوتران سازگاری دارند، در بسیاری از آزمایشگاه‌ها مورد مطالعه قرار گرفته‌اند، اما چون منتشر نشده و یا فاقد شماره می‌باشند در اینجا توصیف نمی‌شوند. زمانی یک آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژنی با شیوع کم به نام Singleton گمان می‌رفت که یک ارتباط تباینی با آنتی-Lu5 داشته باشد و شماره Lu10 گرفت. از آنجایی که این ارتباط ثابت نشد، LU10 کنار گذاشته شده است.

۶-۶ اثرات آنزیم‌ها و عوامل احیاء کننده بر آنتی‌ژن‌های لوتران

اثر دادن تریپسین یا آلفا-کیموتریپسین بر گلبول‌های قرمز، آنتی‌ژن‌های لوتران را تخریب می‌نماید، اما پاپائین اثر چندانی ندارد [۸۶]. آنتی-Lu^b مونوکلونال گلبول‌های قرمز آغشته به اندوگلیکوزیداز F، که شکافته شدن الیگوساکاریدهای دارای پیوند N-گلیکوزیدی از گلیکوپروتئین‌ها را کاتالیز می‌نماید، آگلوتینه نکرد، گرچه آنتی‌بادی قابل جذب بر سطح گلبول‌های قرمز تغییر یافته و قابل جداسازی از سطح آنها بود [۱].

مواد احیاء کننده سولفیدریل، همچون آمینواتیل ایزوتیوآرونیوم بروماید (AET) و دی تیوتریتول (DTT)، پیوندهای دی سولفیدی بین و داخل زنجیره ای را می‌شکنند و منجر به باز شدن پروتئین می‌شوند. گلبول‌های قرمز آغشته به AET ۶٪ یا ۲۰۰ میلی مول DTT در pH= ۸ با اکثر آنتی‌بادی‌های آزمایش شده لوتران، از جمله بسیاری از نمونه‌های آنتی-Lu^a و آنتی-Lu^b واکنش نشان ندادند [۱، ۸۶ و ۱۳۴]. البته چنین یافته ای نیز انتظار می‌رود، با توجه به اینکه آنتی‌ژن‌های لوتران در حوزه‌های دارای پیوند دی سولفیدی IgSF، در گلیکوپروتئین‌های لوتران اسقرار یافته‌اند.

۷-۶ توزیع و اعمال گلیکوپروتئین‌های لوتران

Lu^b در سطح لنفوسیت‌ها، گرانولوسیت‌ها، مونوسیت‌ها، پلاکت‌ها، یا رده‌های سلولی اریترولوکمیک K562 و HEL شناسایی نشد [۱۳۵، ۱۳۶]. گلیکوپروتئین‌های لوتران توزیع وسیعی داشته و تحت کنترل تکاملی در کبد قرار دارند، بطوری که در طول سه ماهه اول به میزان زیادی بر روی سلول‌های پوششی کبد جنین بروز می‌یابند. این گلیکوپروتئین‌ها همچنین در جفت، دیواره شریانی بافت‌های

متعددی در بالغین شامل: زبان، نای، مری، پوست، دهانه رحم، ایلئوم، روده بزرگ، معده و کیسه صفرا، و نیز در ناحیه غشاء پایه بافت‌های پوششی سطحی و اطراف غدد مخاطی وجود دارند[۴]. در تمامی بافت‌هایی که مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند هر دو رونوشت LU شناسایی شد، ضمن اینکه رونوشت ۲/۵ کیلوبازی که ایزوفرم سنگین تر (با وزن مولکولی ۸۵۰۰۰) را رمزدهی می‌نمود، بجز در یک رده سلولی کارسینومای روده بزرگ، بالاترین میزان را داشت[۷].

گلیکوپروتئین‌های لوتران از اعضای ابرخانواده ایمونوگلوبولین مولکول‌های چسبندگی، گیرنده‌ها و انتقال دهنده‌های سیگنال می‌باشند[۹و۸]. سازماندهی C2- C2- V - V - C2 حوزه‌های IgSF در گلیکوپروتئین‌های لوتران (شکل ۶-۱) مشابه سازماندهی آن در MUC18(CD146) (مارکری برای پیشرای ملانوما)، ALCAM(CD166) (یک آنتی‌ژن انسانی در لوکوسیت‌های فعال شده که به CD6 متصل می‌گردد) و مولکول‌های چسبندگی جوجه و موش (Rat) می‌باشد (بازنگری شده در منبع [۱۳۷]). حوزه سیتوپلاسمی ایزوفرم ۸۵۰۰۰ دالتونی، اما نه ایزوفرم ۷۸۰۰۰ دالتونی، حاوی یک توالی پیوند کننده SH3 و پنج جایگاه بالقوه فسفریلاسیون می‌باشد، که این حاکی از عملکرد احتمالی گیرنده ای و انتقال سیگنال می‌باشد[۴]. برهم کنش بین حوزه سیتوپلاسمی و اسکلت سلولی به منظور انتقال سیگنال بحرانی می‌باشد[۱۳۸]. حوزه سیتوپلاسمی ایزوفرم ۸۵۰۰۰ دالتونی همچنین حاوی یک توالی خاص^۱ (موتیف) Leu-Leu می‌باشد که به منظور هدایت گلیکوپروتئین بروز یافته به سمت غشاء پایه ای- جانبی سلول‌های اپیتلیالی قطبی شده اهمیت دارد[۱۳۹].

لامینین‌ها خانواده ای از گلیکوپروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی هستند که در تمامی غشاهای پایه وجود دارند. این ترکیبات هترودیمرهایی متشکل از سه زنجیره α و β و γ که از لحاظ ژنتیکی مستقل از هم هستند، می‌باشند[۱۴۰]. لامینین احتمالاً دارای دوازده ایزوفرم است که به واسطه ترکیب پنج زنجیره α مختلف، سه زنجیره β و سه زنجیره γ بوجود آمده‌اند. گلیکوپروتئین‌های لوتران روی ایمونوبلات‌ها و با روش MAIEA به لامینین پیوند یافتند [۱۴۱]. گلوبول‌های قرمز Lu_{nu11} از نوع مغلوب که فاقد گلیکوپروتئین‌های لوتران می‌باشند اما دیگر پیوند کننده پیشنهادی لامینین، CD44، را بطور طبیعی بیان می‌کنند، به لامینین متصل نشدند[۱۴۱]. هر دو ایزوفرم گلیکوپروتئین‌های لوتران دارای ظرفیت یکسان در پیوند یافتن به لامینین بودند[۱۴۲و۱۴۳]. آلوده‌سازی رده‌های سلولی اریترولوکمی موشی و انسانی به *LU cdNA* پیوند لامینین محلول و تثبیت شده را القاء نمود [۱۳۸، ۴۱، ۱۴۲]. گلیکوپروتئین‌های لوتران بصورت اختصاصی و با میل پیوندی بالایی به LN-10/11، ایزوفرم‌هایی از لامینین که حاوی زنجیره‌های $\alpha 5$ می‌باشند، پیوند می‌یابند. [۱۳۸]. آزمایشات پیوند با لامینین با استفاده از قطعات ساخته شده گلیکوپروتئین لوتران که فاقد حوزه‌های مختلف IgSF می‌باشند، شواهد متناقضی را فراهم نموده است: دو سری از این آزمایشات حاکی از این بودند که سه حوزه انتهای آمینی به منظور اتصال لامینین بحرانی

می‌باشند [۱۳۸ و ۱۴۴]، بر اساس یک آزمایش دیگر، حوزه پنجم است که به لامینین پیوند می‌یابد [۱۴۳] (به شکل ۶-۱ مراجعه شود). شاید دو جایگاه پیوند کننده لامینین بر روی گلیکوپروتئین‌های لوتران وجود داشته باشند.

گلبول‌های قرمز بیماران مبتلا به بیماری سلول داسی شکل، که گلیکوپروتئین لوتران سطحشان حدوداً ۶۷٪ بیشتر از گلبول‌های طبیعی است، به مقادیر بالایی از لامینین پیوند می‌یابند [۱۴۳-۱۴۱]. احتمال می‌رود که گلیکوپروتئین‌های لوتران در چسبیدن گلبول‌های قرمز به سلول‌های اندوتلیال عروق و متعاقباً انسداد رگ که عاملی مهم در آسیب شناسی این بیماری است، نقش داشته باشند.

در طول اریتروپوئز خارج بدن (in vitro)، گلیکوپروتئین‌های لوتران در سطح سلول‌های اریتروئیدی بعد از پروتئین‌های باند ۳ و Rh ظاهر می‌شوند، یعنی تقریباً در مرحله اریترو بلاست ارتوکروماتیک [۱۴۷-۱۴۵]. این ظهور دیررس گلیکوپروتئین‌های لوتران با پیوند یافتن لامینین همبستگی دارد [۱۴۲]. حضور LN-10/11 در سطح اندوتیلوم سینوزوئیدی مغز استخوان منجر به چنین تصویری شده است که گلیکوپروتئین‌های لوتران ممکن است در تسهیل حرکت سلول‌های در حال بلوغ اریتروئیدی از مغز استخوان یعنی از عرض اندوتیلوم سینوزوئید به خون محیطی مشارکت داشته باشند [۱۳۷، ۱۳۸، ۱۴۵]. گلیکوپروتئین‌های لوتران ممکن است همچنین نقشی را در مهاجرت سلول‌های پیشساز اریتروئیدی از کبد جنین به مغز استخوان ایفا نمایند [۴ و ۱۳۷].

یک ژن موشی، پروتئینی را رمزدهی می‌نماید که ۷۲٪ شباهت با گلیکوپروتئین لوتران انسان دارد و به LN-10/11 پیوند می‌یابد [۱۳۸ و ۱۴۸]. آزمایشات سرکوب ژنی^۱ در موش‌ها ممکن است در تعیین عملکرد گلیکوپروتئین‌های لوتران مفید واقع شوند.

References

- 1 Parsons SF, Mallinson G, Judson PA *et al*. Evidence that the Lu^b blood group antigen is located on red cell membrane glycoproteins of 85 and 78 kd. *Transfusion* 1987;27:61-3.
- 2 Daniels G, Khalid G. Identification, by immunoblotting, of the structures carrying Lutheran and para-Lutheran blood group antigens. *Vox Sang* 1989;57:137-41.
- 3 Daniels G. Evidence that the AuBerger blood group antigens are located on the Lutheran glycoproteins. *Vox Sang* 1990;58:56-60 and unpublished observations.
- 4 Parsons SF, Mallinson G, Holmes CH *et al*. The Lutheran blood group glycoprotein, another member of the immunoglobulin superfamily, is widely expressed in human tissues and is developmentally regulated in human liver. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:5496-500.
- 5 Gane P, Le Van Kim C, Bony V *et al*. Flow cytometric analysis of the association between blood group-related proteins and the detergent-insoluble material of K562 cells and erythroid precursors. *Br J Haematol* 2001;113:680-8.
- 6 Campbell IG, Foulkes WD, Senger G *et al*. Molecular cloning of the B-CAM cell surface glycoprotein of epithelial cancers: a novel member of the immunoglobulin superfamily. *Cancer Res* 1994;54:5761-5.
- 7 Rahuel C, Le Van Kim C, Mattei MG, Cartron JP, Colin Y. A unique gene encodes spliceforms of the B-cell adhesion molecule cell surface glycoprotein of epithelial cancer and of the Lutheran blood group glycoprotein. *Blood* 1996;88:1865-72.
- 8 Williams AE, Barclay AN. The immunoglobulin superfamily: domains for cell surface recognition. *Ann Rev Immunol* 1988;6:381-405.
- 9 Barclay AN, Brown MH, Law SKA *et al*. *The Leucocyte Antigen Facts Book*, 2nd edn. London: Academic Press, 1997.
- 10 Parsons SF, Mallinson G, Daniels GL *et al*. Use of domain-deletion mutants to locate Lutheran blood group antigens to each of the five immunoglobulin superfamily domains of the Lutheran glycoprotein: elucidation of the molecular basis of the Lu^a/Lu^b and the Au^a/Au^b polymorphisms. *Blood* 1997;88:4219-25.
- 11 El Nemer W, Rahuel C, Colin Y *et al*. Organization of the human LU gene and molecular basis of the Lu^a/Lu^b blood group polymorphism. *Blood* 1997;89:4608-16.
- 12 Callender S, Race RR, Paykoc ZV. Hypersensitivity to transfused blood. *Br Med J* 1945;ii:83.
- 13 Callender ST, Race RR. A serological and genetical study of multiple antibodies formed in response to blood transfusion by a patient with lupus erythematosus diffusum. *Ann Eugen* 1946;13:102-17.
- 14 Cutbush M, Chanarin I. The expected blood-group antibody, anti-Lu^b. *Nature* 1956;178:855-6.
- 15 Mainwaring UR, Pickles MM. A further case of anti-Lutheran immunization with some studies on its capacity for human sensitization. *J Clin Pathol* 1948;1:292-4.
- 16 Bertinshaw D, Lawler SD, Holt HA, Kirman BH, Race RR. The combination of blood groups in a sample of 475 people in a London hospital. *Ann Eugen* 1950;15:234-42.
- 17 Mourant AE, Kopec AC, Domaniewska-Sobczak K. *The Distribution of Human Blood Groups and Other Polymorphisms*, 2nd edn. London: Oxford University Press, 1976.
- 18 Chown B, Lewis M, Kaita H. The Lutheran blood groups in two Caucasian population samples. *Vox Sang* 1966;11:108-10.
- 19 Chown B, Lewis M, Kaita H, Philipps S. Some blood group frequencies in a Caucasian population. *Vox Sang* 1963;8:378-81.
- 20 Dublin TD, Bernanke AD, Pitt EL *et al*. Red blood cell groups and ABH secretor system as genetic indicators of susceptibility to rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Br Med J* 1964;2:775-9.
- 21 Yung CH, Chow MP, Hu HY *et al*. Blood group phenotypes in Taiwan. *Transfusion* 1989;29:233-5.
- 22 Shaw MA, Leak MR, Daniels GL, Tippett P. The rare Lutheran blood group phenotype Lu(a-b-): a genetic study. *Ann Hum Genet* 1984;48:229-37 and unpublished observations.
- 23 Rowe GP, Gale SA, Daniels GL, Green CA, Tippett P. A study on Lu-null families in South Wales. *Ann Hum Genet* 1992;56:267-72.
- 24 Race RR, Sanger R. *Blood Groups in Man*, 6th edn. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1975.
- 25 Lawler SD. The inheritance of the Lutheran blood groups in forty-seven English families. *Ann Eugen* 1950;15:255-7.
- 26 Greenwalt TJ, Sasaki T. The Lutheran blood groups: a second example of anti-Lu^b and three further examples of anti-Lu^a. *Blood* 1957;12:998-1003.
- 27 Metaxas MN, Metaxas-Bühler M, Dunsford I, Holländer L. A further example of anti-Lu^b together with data in support of the Lutheran-Secretor linkage in man. *Vox Sang* 1959;4:298-307.
- 28 Kissmeyer-Nielsen F. A further example of anti-Lu^b as a cause of a mild haemolytic disease of the newborn. *Vox Sang* 1960;5:532-7.
- 29 Greenwalt TJ, Sasaki TT, Steane EA. The Lutheran blood groups: a progress report with observations on the development of the antigens and characteristics of the antibodies. *Transfusion* 1967;7:189-200.
- 30 Merry AH, Gardner B, Parsons SF, Anstee DJ. Estimation of the number of binding sites for a murine mono-

- clonal anti-Lu^b on human erythrocytes. *Vox Sang* 1987;53:57-60.
- 31 Henke J, Basler M, Baur MP. Further data on the development of red blood cell antigens Lu^a, Lu^b, and Co^b. *Forensic Sci Int* 1982;20:233-6.
 - 32 Toivanen P, Hirvonen T. Antigens Duffy, Kell, Kidd, Lutheran and Xg^a on fetal red cells. *Vox Sang* 1973;24:372-6.
 - 33 Francis BJ, Hatcher DE. Hemolytic disease of the newborn apparently caused by anti-Lu^a. *Transfusion* 1961;1:248-50.
 - 34 Greendyke RM, Chorpenning FW. Normal survival of incompatible red cells in the presence of anti-Lu^a. *Transfusion* 1962;2:52-7.
 - 35 Inderbitzen PE, Windle B. An example of HDN probably due to anti-Lu^a. *Transfusion* 1982;22:542.
 - 36 Crawford MN. The Lutheran Blood Group System: serology and genetics. In: SR Pierce, CR Macpherson, eds. *Blood Group Systems: Duffy, Kidd and Lutheran*. Arlington: American Association of Blood Banks, 1988: 93-117.
 - 37 Hartmann O, Heier AM, Kornstad L, Weisert O, Ørjasæter H. The frequency of the Lutheran blood group antigens, as defined by anti-Lu^a, in the Oslo population. *Vox Sang* 1965;10:234-8.
 - 38 Gonzenbach R, Hässig A, Rosin S. Über posttransfusionelle Bildung von Anti-Lutheran-Antikörpern. Die Häufigkeit des Lutheran-Antigens Lu^a in der Bevölkerung Nord-, West- und Mitteleuropas. *Blut* 1955;1:272-4.
 - 39 Shaw S, Mourant AE, Ikin EW. Hypersplenism with anti-Lutheran antibody following transfusion. *Lancet* 1954;ii:170-1.
 - 40 Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. *Blood Transfusion in Clinical Medicine*, 10th edn. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1997.
 - 41 Adkins D. Immunoglobulin composition of Lutheran system antibodies [Abstract]. *Transfusion* 1989;29(Suppl.):165.
 - 42 Croucher BEE, Scott JG, Crookston JH. A further example of anti-Lu^b. *Vox Sang* 1962;7:492-5.
 - 43 Molthan L, Crawford MN. Three examples of anti-Lu^b and related data. *Transfusion* 1966;6:584-9.
 - 44 Scheffer H, Tamaki HT. Anti-Lu^b and mild hemolytic disease of the newborn: a case report. *Transfusion* 1966;6:497-8.
 - 45 Peters B, Reid ME, Ellis SS, Avoy DR. Red cell survival studies of Lu^b incompatible blood in a patient with anti-Lu^b [Abstract]. *Transfusion* 1978;18:623.
 - 46 Dube VE, Zoes CS. Subclinical hemolytic disease of the newborn associated with IgG anti-Lu^b. *Transfusion* 1982;22:251-3.
 - 47 Boulton FE. No clinical effect of Lutheran antibodies on a susceptible neonate. *Vox Sang* 1990;59:61.
 - 48 Novotny VMJ, Kanhai HHH, Overbeeke MAM *et al*. Misleading results in the determination of haemolytic disease of the newborn using antibody titration and ADCC in a woman with anti-Lu^b. *Vox Sang* 1992;62: 49-52.
 - 49 Chattoraj A, Gilbert R, Josephson AM. On the detection of anti-Lu^b. *Transfusion* 1967;7:355-6.
 - 50 Herron B, Reynolds W, Northcott M, Herborn A, Boulton FE. Data from two patients providing evidence that the placenta may act as a barrier to the maternal-fetal transfer of anti-Lutheran antibodies [Abstract]. *Transfus Med* 1996;6(Suppl.2):24.
 - 51 Hardman JT, Beck ML. Hemagglutination in capillaries: correlation with blood group specificity and IgG subclass. *Transfusion* 1981;21:343-6.
 - 52 Inglis G, Fraser RH, Mitchell R. The production and characterization of a mouse monoclonal anti-Lu^b (LU2) [Abstract]. *Transfus Med* 1993;3(Suppl.1):94.
 - 53 Daniels G. Lutheran related antibodies. *Rev Franc Transfus Immuno-Hémat* 1988;31:447-52.
 - 54 Telen M. Serological and biochemical characterization of monoclonal antibodies against red cell markers related to expression of Lutheran blood group antigens. *Rev Franc Transfus Immuno-Hémat* 1988;31:421-8.
 - 55 Judson PA, Spring FA, Parsons SF, Anstee DJ, Mallinson G. Report on group 8 (Lutheran) antibodies. *Rev Franc Transfus Immuno-Hémat* 1988;31:433-40.
 - 56 Castillo L, Leveque C. Delayed hemolytic transfusion reaction due to anti-Lu^a [Abstract] *Joint Congr Int Soc Blood Transfus and Am Assoc Blood Banks*, 1990:162.
 - 57 Cuthbush M, Mollison PL. Relation between characteristics of blood-group antibodies *in vitro* and associated patterns of red-cell destruction *in vivo*. *Br J Haematol* 1958;4:115-37.
 - 58 Tilley CA, Crookston MC, Haddad SA, Shumak KH. Red blood cell survival studies in patients with anti-Ch^a, anti-Yk^a, anti-Ge, and anti-Vel. *Transfusion* 1977;17: 169-72.
 - 59 Crawford MN, Greenwalt TJ, Sasaki T *et al*. The phenotype Lu(a-b-) together with unconventional Kidd groups in one family. *Transfusion* 1961;1:228-32.
 - 60 Darnborough J, Firth R, Giles CM, Goldsmith KLG, Crawford MN. A 'new' antibody anti-Lu^aLu^b and two further examples of the genotype Lu(a-b-). *Nature* 1963;198:796.
 - 61 Gibson T. Two kindred with the rare dominant inhibitor of the Lutheran and P₁ red cell antigens. *Hum Hered* 1976;26:171-4.
 - 62 Winkler MM, Hamilton JR. Previously tested donors eliminated to determine rare phenotype frequencies [Abstract] *Joint Congr Int Soc Blood Transfus and Am Assoc Blood Banks*, 1990:158.
 - 63 Udden MM, Umeda M, Hirano Y, Marcus DM. New abnormalities in the morphology, cell surface receptors, and electrolyte metabolism of In(Lu) erythrocytes. *Blood* 1987;69:52-7.
 - 64 Lukasavage T. Donor screening with anti-AnWj. *Immunohematology* 1993;9:112.

- 65 Brown F, Simpson S, Cornwall S *et al.* The recessive Lu(a-b-) phenotype: a family study. *Vox Sang* 1974;26: 259-64.
- 66 Myhre B, Thompson M, Anson C, Fishkin B, Carter PK. A further example of the recessive Lu(a-b-) phenotype. *Vox Sang* 1975;29:66-8.
- 67 Mallinson G, Green CA, Okubo Y, Daniels GL. The molecular background of recessive Lu(a-b-) phenotype in a Japanese family [Abstract]. *Transfus Med* 1997; 7(Suppl.1):18.
- 68 Melonas K, Noto TA. Anti-Lu^aLu^b imitating a panagglutinin [Abstract]. *Transfusion* 1965;5:370 and unpublished observations.
- 69 Bove JR, Allen FH, Chiewsilp P, Marsh WL, Cleghorn TE. Anti-Lu4: a new antibody related to the Lutheran blood group system. *Vox Sang* 1971;21:302-10.
- 70 Stanbury A, Francis B. The Lu(a-b-) phenotype: an additional example. *Vox Sang* 1967;13:441-3.
- 71 Wright J, Moore BPL. A family with 17 Lu(a-b-) members. *Vox Sang* 1968;14:133-6.
- 72 Taliano V, Guévin R-M, Tippet P. The genetics of a dominant inhibitor of the Lutheran antigens. *Vox Sang* 1973;24:42-7.
- 73 Contreras M, Tippet P. The Lu(a-b-) syndrome and an apparent upset of P_i inheritance. *Vox Sang* 1974;27: 369-71.
- 74 Marsh WL, Johnson CL, Mueller KA. Proposed new notation for the *In(Lu)* modifying gene. *Transfusion* 1984;24:371-2.
- 75 Shaw MA, Tippet P. Proposed new notation for *In(Lu)* modifying gene: another view. *Transfusion* 1985;25: 170-1.
- 76 Tippet P. A case of suppressed Lu^a and Lu^b antigens. *Vox Sang* 1971;20:378-80.
- 77 Telen MJ, Eisenbarth GS, Haynes BE. Human erythrocyte antigens: regulation of expression of a novel erythrocyte surface antigen by the inhibitor Lutheran *In(Lu)* gene. *J Clin Invest* 1983;71:1878-86.
- 78 Moulds JM, Shah C. Complement receptor 1 red cell expression is not controlled by the *In(Lu)* gene. *Transfusion* 1999;39:751-5.
- 79 Crawford MN, Tippet P, Sanger R. Antigens Au^a, i and P_i of cells of the dominant type of Lu(a-b-). *Vox Sang* 1974;26:283-7.
- 80 Crawford MN, Wilfert K, Tippet P. Cord samples from *In(Lu)* type Lu-null babies: expression of i antigen [Abstract]. *Transfusion* 1992;32(Suppl.):20S.
- 81 Spring FA, Dalchau R, Daniels GL *et al.* The In^a and In^b blood group antigens are located on a glycoprotein of 80,000 MW (the CDw44 glycoprotein) whose expression is influenced by the *In(Lu)* gene. *Immunology* 1988;64:37-43.
- 82 Telen MJ, Green AM. Human red cell antigens. V. Expression of *In(Lu)*-related p80 antigens by recessive-type Lu(a-b-) red cells. *Transfusion* 1988;28: 430-4.
- 83 Poole J, Giles CM. Observations on the Anton antigen and antibody. *Vox Sang* 1982;43:220-2.
- 84 Poole J, Levene C, Bennett M *et al.* A family showing inheritance of the Anton blood group antigen AnWj and independence of AnWj from Lutheran. *Transfus Med* 1991;1:245-51.
- 85 Daniels GL, Shaw MA, Lomas CG, Leak MR, Tippet P. The effect of *In(Lu)* on some high-frequency antigens. *Transfusion* 1986;26:171-2.
- 86 Daniels G. The Lutheran blood group system: monoclonal antibodies, biochemistry and the effect of *In(Lu)*. In: SR Pierce, CR Macpherson, eds. *Blood Group Systems: Duffy, Kidd and Lutheran*. Arlington: American Association of Blood Banks, 1988:119-47.
- 87 Anderson HJ, Aubuchon JP, Draper EK, Ballas SK. Transfusion problems in renal allograft recipients: anti-lymphocyte globulin showing Lutheran system specificity. *Transfusion* 1985;25:47-50.
- 88 Postoway N, Garratty G. Mechanisms causing positive antiglobulin tests subsequent to anti-lymphocyte globulin (ALG) administration [Abstract]. *Transfusion* 1984; 24:427.
- 89 Guy K, Andrew JM. Expression of the CDw75 (β-galactoside α2,6-sialyltransferase) antigen on normal blood cells and in B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Immunology* 1991;74:206-14.
- 90 Bast BJEG, Zhou L-J, Freeman GJ *et al.* The HB-6, CDw75, and CD76 differentiation antigens are unique cell-surface carbohydrate determinants generated by the β-galactoside α2,6-sialyltransferase. *J Cell Biol* 1992;116:423-35.
- 91 Guy K, Green C. The influence of the *In(Lu)* gene on expression of CDw75 antigens on human red blood cells. *Immunology* 1992;75: 713-6.
- 92 Tippet P, Guy K. Apparent lack of CDw75 antigen from red cells of cord bloods and of rare X52 Lu-null phenotype [Abstract]. *Transfusion* 1993;33(Suppl.): 48S.
- 93 Ballas SK, Marcolina MJ, Crawford MN. *In vitro* storage and *in vivo* survival studies of red cells from persons with the *In(Lu)* gene. *Transfusion* 1992;32: 607-11.
- 94 Marcus DM, Kundu SK, Suzuki A. The P blood group system: recent progress in immunochemistry and genetics. *Semin Hematol* 1981;18:63-71.
- 95 Marsh WL. Anti-Lu5, anti-Lu6 and anti-Lu7: three antibodies defining high frequency antigens related to the Lutheran blood group system. *Transfusion* 1972;12: 27-34.
- 96 Tippet P. Regulator genes affecting red cell antigens. *Transfus Med Rev* 1990;4:56-68.
- 97 Norman PC, Tippet P, Beal RW. An Lu(a-b-) phenotype caused by an X-linked recessive gene. *Vox Sang* 1986;51:49-52.
- 98 Williamson LM, Poole J, Redman C *et al.* Transient loss of proteins carrying Kell and Lutheran red cell antigens

- during consecutive relapses of autoimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1994;87:805-12.
- 99 Poole J, Skidmore I, Carter L, Win N, Gillett DS. Transient loss of Lutheran antigens in an AITP patient [Abstract]. *Vox Sang* 2000;78(Suppl. 1):P124.
 - 100 Levene C, Gekker K, Poole J *et al.* Lu20, a new high incidence 'para'-Lu antigen in the Lutheran blood group system [Abstract]. *Rev Paulista Medical* 1992;110:11-13.
 - 101 Reid ME, Hoffer J, Øyen R *et al.* The second example of Lu:-7 phenotype: serology and immunochemical studies. *Immunohematology* 1996;12:66-8.
 - 102 Bowen AB, Haist AL, Talley LL, Reid ME, Marsh WL. Further examples of the Lutheran Lu(-5) blood type. *Vox Sang* 1972;23:201-4.
 - 103 Smart E, Poole J, Banks J, Fogg P, Reddy V. Anti-Lu5 and the rare Lu:-5 phenotype encountered in two patients in South Africa [Abstract]. *VJ Regional Eur Congr Int Soc Blood Transfus*, 1999:82.
 - 104 Wrobel DM, Moore BPL, Cornwall S *et al.* A second example of Lu(-6) in the Lutheran system. *Vox Sang* 1972;23:205-7.
 - 105 Dybkjaer E, Lylloff K, Tippet P. Weak Lu9 antigen in one Lu:-6 member of a family. *Vox Sang* 1974;26:94-6.
 - 106 Gibson M, Devenish A, Daniels GL, Contreras M. A transfusion problem in a thalassaemic infant with anti-Lu6 [Abstract]. *Ann Mtg Br Blood Transfus Soc* 1983; no. 27.
 - 107 Issitt PD, Valinsky JE, Marsh WL, DiNapoli J, Gutsell NS. *In vivo* red cell destruction by anti-Lu6. *Transfusion* 1990;30:258-60.
 - 108 Ellis M, Yahalom V, Yashar Z *et al.* Anti-Lu6: a clinically significant antibody? [Abstract]. *VJ Reg Eur Congr Int Soc Blood Transfus*, 1999:82.
 - 109 Molten L, Crawford MN, Marsh WL, Allen FH. Lu9, another new antigen of the Lutheran blood-group system. *Vox Sang* 1973;24:468-71.
 - 110 Champagne K, Moulds M, Schmidt J. Anti-Lu9: the finding of the second example after 25 years. *Immunohematology* 1999;15:113-16.
 - 111 MacIlroy M, McCreary J, Stroup M. Anti-Lu8, an antibody recognizing another Lutheran-related antigen. *Vox Sang* 1972;23:455-7.
 - 112 Shirey RS, Buck S, Niebyl J *et al.* Anti-Lu8 detected during pregnancy [Abstract]. *18th Congr Int Soc Blood Transfus*, 1984: 168.
 - 113 Kobuszewski M, Wallace M, Moulds M *et al.* Clinical significance of anti-Lu8 in a patient who received Lu:8 red cells [Abstract]. *Transfusion* 1988;28(Suppl.): 37S.
 - 114 Watt J, Jones MI, Rose P, Pepper R. Significance of anti-Lu8 in pregnancy. *Vox Sang* 1995;68:130-1.
 - 115 Judd WJ, Marsh WL, Øyen R *et al.* Anti-Lu14: a Lutheran antibody defining the product of an allele at the Lu8 blood group locus. *Vox Sang* 1977;32:214-19.
 - 116 Zelinski T, Kaita H, Lewis M. Preliminary serological studies of 4 monoclonal antibody samples with 'Lutheran' specificities. *Rev Franc Transfus Immunohémat* 1988;31:429-32.
 - 117 Marsh WL, Øyen R, Rosso M, Gruber D, Cooper J. A second example of anti-Lu14. *Transfusion* 1976;16: 633-5.
 - 118 Cantrell H, Escobar R, Indrikovs AJ. Naturally occurring anti-Lu14 in a pregnant woman [Abstract]. *Proc 50th Ann Mtg Am Assoc Blood Banks*, 1997: 154S.
 - 119 Sinclair M, Buchanan DI, Tippet P, Sanger R. Another antibody related to the Lutheran blood group system (Much.). *Vox Sang* 1973;25:156-61.
 - 120 Shirey RS, Øyen R, Heeb KN, Kickler TS, Ness PM. ⁵¹Cr radiolabeled survival studies in a patient with anti-Lu12 [Abstract]. *Transfusion* 1988;28(Suppl.):37S.
 - 121 Sistonen P, Sareneva H, Siitonen S, Pirkola A. Second example of anti-Lu13 antibody [Abstract]. *Vox Sang* 2000;78(Suppl.1):P019.
 - 122 Marsh WL, Johnson CL, Mueller KA, Mannessier L, Rouger P. First example of the Wj-negative phenotype [Abstract]. *Transfusion* 1983;23:423.
 - 123 Salmon C, Rouger P, Liberge G, Streiff F. A family demonstrating the independence between Lutheran and Auberger loci. *Rev Franc Transfus Immunohémat* 1981;24:339-43.
 - 124 Daniels GL, Le Pennec PY, Rouger P, Salmon C, Tippet P. The red cell antigens Au^a and Au^b belong to the Lutheran system. *Vox Sang* 1991;60:191-2.
 - 125 Zelinski T, Kaita H, Coghlan G, Philipps S. Assignment of the Auberger red cell antigen polymorphism to the Lutheran blood group system: genetic justification. *Vox Sang* 1991;61:275-6.
 - 126 Frandson S, Atkins CJ, Moulds M *et al.* Anti-Au^b: the antithetical antibody to anti-Au^a. *Vox Sang* 1989;56: 54-6.
 - 127 Salmon C, Salmon D, Liberge G *et al.* Un nouvel antigène de groupe sanguin érythrocytaire présent chez 80% des sujets de race blanche. *Nouv Rev Franc Hémat* 1961;1:649-61.
 - 128 Drachmann O, Thyme S, Tippet P. Serological characteristics of the third anti-Au^a. *Vox Sang* 1982;43: 259-62.
 - 129 Moulds M, Moulds J, Frandson S *et al.* Anti-Au^b, the antithetical antibody to anti-Au^a, detected in four individuals [Abstract]. *Transfusion* 1988;28(Suppl.): 20S.
 - 130 Gralnick MA, Goldfinger D, Hatfield PA, Reid ME, Marsh WL. Anti-Lu 11: another antibody defining a high-frequency antigen related to the Lutheran blood group system. *Vox Sang* 1974;27:52-6.
 - 131 Sabo B, Pancoska C, Myers M *et al.* Antibodies against two high frequency antigens of the Lutheran system. Lu:2 and Lu:16, made by Lu(a+b-) Black females [Abstract]. *Transfusion* 1980;20:630.
 - 132 Turner C. Anti-Lu17 (anti-Pataracchia): a new antibody

- to a high frequency antigen in the Lutheran system. *Can J Med Tech* 1979;41:43-7.
- 133 Heddle N, Murphy W. Anti-Lu17. *Transfusion* 1986; 26:306.
 - 134 Levene C, Karniel Y, Sela R. 2-Aminoethylisothiuronium bromide-treated red cells and the Lutheran antigens Lu^a and Lu^b. *Transfusion* 1987;27:505-6.
 - 135 Dunstan RA, Simpson MB, Rosse WF. Erythrocyte antigens on human platelets: absence of Rh, Duffy, Kell, Kidd, and Lutheran antigens. *Transfusion* 1984;24:243-6.
 - 136 Dunstan RA. Status of major red cell blood group antigens on neutrophils, lymphocytes and monocytes. *Br J Haematol* 1986;62:301-9.
 - 137 Parsons SF, Spring FA, Chasis JA, Anstee DJ. Erythroid cell adhesion molecules Lutheran and LW in health and disease. *Baillière's Best Prac Res Clin Haematol* 1999;12:729-45.
 - 138 Parsons SE, Lee G, Spring FA *et al*. Lutheran blood group glycoprotein and its newly characterized mouse homologue specifically bind $\alpha 5$ chain-containing human laminin with high affinity. *Blood* 2001;97:312-20.
 - 139 El Nemer W, Colin Y, Bauvy C *et al*. Isoforms of the Lutheran/basal cell adhesion molecule glycoprotein are differentially delivered in polarized epithelial cells. *J Biol Chem* 1999;274:31903-8.
 - 140 Ayad S, Boot-Handford RP, Humphries MJ, Kadler KE, Shuttleworth CA. *The Extracellular Matrix Facts Book*, 2nd edn. London: Academic Press, 1998.
 - 141 Udani M, Zen Q, Cottman M *et al*. Basal cell adhesion molecule/Lutheran protein: the receptor critical for sickle cell adhesion to laminin. *J Clin Invest* 1998;101: 2550-8.
 - 142 El Nemer WE, Gane P, Colin Y *et al*. The Lutheran blood group glycoproteins, the erythroid receptors for laminin, are adhesion molecules. *J Biol Chem* 1998;273: 16686-93.
 - 143 Zen Q, Cottman M, Truskey G, Fraser R, Telen MJ. Critical factors in basal cell adhesion molecule/ Lutheran-mediated adhesion to laminin. *J Biol Chem* 1999;274:728-34.
 - 144 El Nemer W, Gane P, Colin Y *et al*. Characterization of the laminin binding domains of the Lutheran blood group glycoprotein. *J Biol Chem* 2001;276: 23757-62.
 - 145 Southcott MJG, Tanner MJA, Anstee DJ. The expression of human blood group antigens during erythropoiesis in a cell culture system. *Blood* 1999;93:4425-35.
 - 146 Bony V, Gane P, Bailly P, Cartron J-P. Time-course expression of polypeptides carrying blood group antigens during human erythroid differentiation. *Br J Haematol* 1999;107:263-74.
 - 147 Daniels G, Green C. Expression of red cell surface antigens during erythropoiesis. *Vox Sang* 2000; 78(Suppl.1):149-53.
 - 148 Rahuel C, Colin Y, Goossens D *et al*. Characterization of a mouse laminin receptor gene homologous to the human blood group Lutheran gene. *Immunogenetics* 1999;50:271-7.
 - 149 Broadberry RE, Lin-Chu M, Chang FC. The first example of the Lu(a-b-) phenotype in Chinese [Abstract]. *20th Congr Int Soc Blood Transfus*, 1988:301.

فصل ۷

سیستم‌های گروه خونی Kell و Kx

۱-۷ مقدمه

۲-۷ گلیکوپروتئین Kell و ژنی که آن را رمزدهی می‌نماید

۳-۷ K و k (KEL1 و KEL2)

۴-۷ Kp^a , Kp^b و Kp^c (KEL3 و KEL4 و KEL21)

۵-۷ Js^a و Js^b (KEL6 و KEL7)

۶-۷ $U1^a$ (KEL10)

۷-۷ فنوتیپ null سیستم Kell، K_o و آنتی - Ku (آنتی - KEL5)

۸-۷ دیگر آنتی‌ژن‌های سیستم Kell

۹-۷ ترتیب فضایی آنتی‌ژن‌های Kell بر روی گلیکوپروتئین Kell

۱۰-۷ فنوتیپ‌های Kell تضعیف شده

۱۱-۷ اثرات آنزیم‌ها و مواد احیاء کننده بر آنتی‌ژن‌های Kell

۱۲-۷ آنتی‌ژن‌های Kell روی دیگر سلول‌ها و در دیگر گونه‌ها

۱۳-۷ جنبه‌های عملکردی

۱۴-۷ سیستم Kx

۱-۷ مقدمه

Kell اولین سیستم گروه خونی در میان سیستم‌های فراوانی بود که توسط آزمایش آنتی گلبولین شناسایی شدند [۱]، وقتی که آلن و همکاران^۱ [۲] چهارمین آنتی ژن سیستم Kell، Kp^b ، را توصیف می‌نمودند بصورت پیش بینانه‌ای نتیجه گیری کردند که: «احتمالاً هنوز چیزهای زیادی درباره سیستم گروه خونی Kell وجود دارد که بیاموزیم». در حال حاضر ۲۴ آنتی ژن در این سیستم وجود دارند

(جدول ۷-۱)، و دست کم دو سیستم مستقل، Kx و گریپچ (Gerbich)، از طریق برهم کنش‌های epistatic به هم مرتبط می‌باشند.

پنج مجموعه آنتی ژنی در سیستم Kell وجود دارند که دارای روابط آللیک می‌باشند. K و k، Kp^a و Kp^b، Kp^c، Js^a و Js^b، K11 و K17 (Wk^a)، K14 و K24. هفت آنتی ژن دیگر با شیوع زیاد، TOU، K12، K13، K18، K19، K22 و RAZ و سه آنتی ژن با شیوع پایین، UI^a، K23 و VLAN نیز وجود دارند. ثابت شده است که تمامی این آنتی‌ژن‌ها توسط لوکوس KEL کنترل و یا در سطح گلیکوپروتئین Kell بیان می‌گردند. هیچ نوع هاپلوتیپی از KEL شناسایی نشده که تولید بیش از یک آنتی ژن با فراوانی پایین نماید. نوترکیبی در نتیجه کراسینگ اور هرگز درون کمپلکس KEL مشاهده نشده است. هیچکدام از آنتی‌ژن‌های Kell در سطح گلبول‌های فنوتیپ K₀، Kell_{null}، که ناشی از حالت هموزیگوت برای یک ژن خاموش در لوکوس KEL می‌باشد، بروز نمی‌یابد. آنتی ژن Ku بروی تمامی گلبول‌ها به استثنای گلبول‌های فنوتیپ K₀ بیان می‌گردد (بخش ۷-۷).

چندین فنوتیپ نادر وجود دارند که در آنها تمام یا بیشتر آنتی‌ژن‌های با فراوانی بالای Kell فقط بصورت ضعیف بیان می‌شوند. بعضی از آنها ناشی از epistasis هستند، همچون فنوتیپ مک لئود^۱ و Kell ضعیف شده مرتبط با بعضی از فنوتیپ‌های Gerbich منفی، و بعضی هم بدنبال برهم کنش‌هایی با ژن KEL ایجاد می‌گردند. در مورد بعضی از فنوتیپ‌های ضعیف شده Kell، شیوه دقیق توارث مشخص نیست (K_{mod}). در بیمارانی که اتوآنتی‌بادی‌های وابسته به Kell دارند، فنوتیپ Kell ضعیف شده ممکن است اکتسابی و گذرا باشد (۷-۱۰).

آنتی‌ژن‌های Kell بر روی CD238، یک گلیکوپروتئین عرض غشائی و نیز یک متالوئندوپتیداز با وزن مولکولی ظاهری ۹۳۰۰۰، واقع شده‌اند (بخش ۷-۲). پایه‌های مولکولی اکثر آنتی‌ژن‌های Kell شناخته شده و کلیه پلی مرفیسم‌های سیستم Kell ناشی از جایگزینی‌های تک اسید آمینه‌ای می‌باشند (جدول ۷-۱). ژن KEL در ناحیه کروموزومی 7q32-q36 قرار گرفته است (فصل ۳۲).

سندرم مک لئود^۲ شکلی از آکانتوسیتوز به همراه تظاهرات خاص عصبی است که همراه با یک فنوتیپ غیر طبیعی Kell می‌باشد. گلبول‌های قرمز فنوتیپ مک لئود دارای سطوح تنزل یافته آنتی‌ژن‌های Kell و فاقد آنتی ژن با شیوع بالای Kx می‌باشند. توارث Kx تحت کنترل ژنی به نام XK که روی کروموزم X واقع شده است می‌باشد و نشانگر یک سیستم گروه خونی (سیستم Kx) مستقل از Kell است. پروتئین Kx و گلیکوپروتئین Kell از طریق پیوند دی سولفیدی بهم مرتبط می‌باشند. سیستم Kx به واسطه ارتباطات فنوتیپی و بیوشیمیایی با Kell در این فصل مورد بحث قرار می‌گیرد (بخش ۷-۱۴).

1- McLeod phenotype
2- McLeod syndrome

۱-۱-۷ علامت گذاری

یک علامت گذاری عددی برای سیستم Kell، که ابتدا از سوی آلن و روزنفیلد^[۳] پیشنهاد گردید، امروزه در بسیاری از نشریات مورد استفاده قرار می‌گیرد و به شکل اصلاح شده در جدول ۱-۷ ارائه شده است. گرچه دلایل استفاده از این سیستم علامت گذاری متقاعد کننده هستند، در این فصل عموماً علامت گذاری سنتی استفاده می‌شود زیرا دارای کاربرد وسیعی است و امکان دسترسی اکثر مطالعه کنندگان به این فصل را افزایش می‌دهد. بعلاوه با استفاده از علامت گذاری‌های اولیه، ارتباطات آلکلیک با وضوح بیشتری محرز می‌گردند: بعنوان مثال، علائم Kp^a و Kp^b و Kp^c حاکی از آنتی‌ژن‌های آلکلیک هستند، در صورتی که در مورد $KEL3$ ، $KEL4$ و $KEL21$ چنین نیست.

جدول ۱-۷. آنتی‌ژن‌های سیستم‌های گروه خونی Kell و Kx.

No.	Name	Relative frequency	Allelic antigens	Molecular basis*
KEL1	K	Low	k	Met193 (Thr)
KEL2	k	High	K	Thr193 (Met)
KEL3	Kp^a	Low	Kp^b , Kp^c	Trp281 (Arg or Gln)
KEL4	Kp^b	High	Kp^a , Kp^c	Arg281 (Trp or Gln)
KEL5	Ku	High		Complex
KEL6	Js^a	Low	Js^b	Pro597 (Leu)
KEL7	Js^b	High	Js^a	Leu597 (Pro)
KEL10	UJ ^a	Low		Val494 (Glu)
KEL11	K11 (Côté)	High	K17	Val302 (Ala)
KEL12	K12 (Boc)	High		His548 (Arg)
KEL13	K13	High		
KEL14	K14 (San)	High	K24	Arg180 (Pro, His, or Cys)
KEL16	'k-like'	High		
KEL17	K17 (Wk ^a)	Low		Ala302 (Val)
KEL18	K18	High		Arg130 (Trp or Gln)
KEL19	K19 (Sub)	High		Arg492 (Gln)
KEL20	Km	High		
KEL21	Kp^c	Low	Kp^a , Kp^b	Gln281 (Arg or Trp)
KEL22	K22	High		Ala322 (Val)
KEL23	K23	Low		Arg382 (Gln)
KEL24	K24 (Clis)	Low	K14	Pro180 (Arg)
KEL25	VLAN	Low		Arg248 (Gln)
KEL26	TOU	High		Arg406 (Gln)
KEL27	RAZ	High		Glu299 (Lys)
XK1	Kx	High		Complex

* اسید های آمینه مرتبط با فنوتیپ آنتی ژن منفی درون پرانتزها نشان داده شده اند.
مطروح: KEL8، سابقاً Kw، KEL9، سابقاً KL، KEL15، Kx (امروزه XK1).

۲-۷ گلیکوپروتئین Kell و ژنی که آن را رمزدهی می‌نماید

۱-۲-۷ گلیکوپروتئین Kell

دو گروه تحقیقاتی هرکدام بصورت جداگانه یک گلیکوپروتئین غشاء گلبول قرمز با وزن مولکولی ۹۳۰۰۰ را با استفاده از رسوب دهی ایمنی در حضور آنتی‌بادی‌های سیستم Kell جدا نمودند [۴-۶]. ردمن و همکاران^۱ [۵] گلبول‌های قرمز سالم را با آنتی‌بادی‌های ضد K, k, Js^b یا K22 حساس نمودند. سپس غشاءها را با Triton X-100 و دی اکسی کولات به شکل محلول در آوردند، حال آنکه والاس و همکاران^۲ [۶] آنتی-K را به غشاءهای حل شده گلبول‌های K⁺ اضافه نمودند. مجاور سازی گلیکوپروتئین Kell با یک N-گلیکاناز وزن مولکول را تا حدود ۱۵۰۰۰ کاهش داد، در صورتی که O-گلیکاناز اثر بسیار ضعیفی داشت. بنابراین آنتی‌ژن‌های Kell ظاهراً بر روی یک گلیکوپروتئین حاوی چندین N-گلیکان، اما احتمالاً بدون O-گلیکان، مستقر شده‌اند [۷]. گلیکوپروتئین Kell فسفوریله است، اما فاقد پالمیتک اسید است [۸ و ۹]. تمامی آنتی‌ژن‌های سیستم Kell (بجز K24) در سطح گلیکوپروتئین Kell وجود دارند [۱۰-۱۵]. نشان داده شده که آنتی‌بادی‌های Kell معمولاً با گلیکوپروتئین ایزوله Kell از طریق ایمونوبلاتینگ واکنش نمی‌دهند، گرچه آنتی‌بادی‌های خرگوشی و مونوکلونال موشی، که از طریق مصون سازی حیوانات با گلیکوپروتئین تخلیص شده Kell تولید شده‌اند، گلیکوپروتئین ۹۳۰۰۰ دالتونی Kell را روی ایمونوبلات شناسایی می‌کنند [۴ و ۱۶]. هیچ گونه گلیکوپروتئین Kell روی بلات‌های K₀ آشکار سازی و یا از گلبول‌های K₀ با استفاده از رسوب دهی ایمنی در حضور بسیاری از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال و پلی کلونال Kell جداسازی نگردید [۴ و ۱۶].

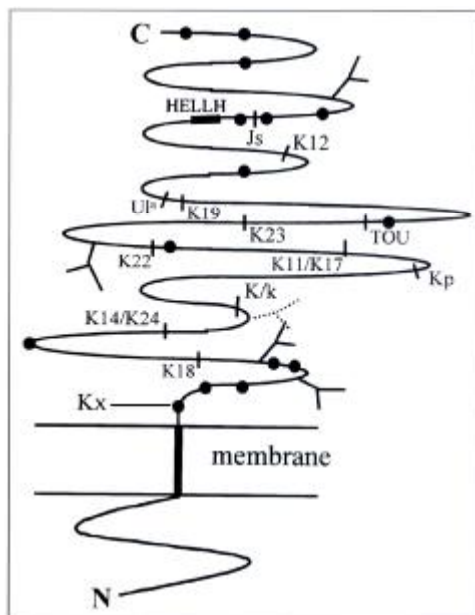
تعیین توالی اسید آمینه ای پلی پپتید تخلیص شده Kell به واسطه بلوکه شدن انتهای آمینی، متوقف گردید. لی و همکاران^۳ [۱۷] سه پپتید حاصل هضم پروتئین را جدا کردند، بر اساس توالی اسید آمینه یکی از این پپتیدها، پرایمرها تولید و یک پروب الیگونوکلئوتیدی اختصاصی به کمک واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR) تهیه شد. این پروب به منظور غربالگری یک کتابخانه cDNA مغز استخوان انسانی مورد استفاده قرار گرفت و یک کلون جداسازی شد، این کلون دارای یک چهارچوب قرائت باز (ORF)^۴ بود که پلی پپتیدی ۷۳۲ اسید آمینه‌ای را رمزدهی می‌نمود، پلی پپتید اخیر حاوی تمامی توالی‌های اسید آمینه‌ای شناخته شده Kell بود. آنتی‌بادی خرگوشی که علیه یک پپتید ۳۰ اسید آمینه‌ای صناعی مشتق از توالی cDNA تولید شده بود، روی ایمونوبلات به گلیکوپروتئین Kell متصل شد.

تجزیه و تحلیل hydropathy حکایت از یک پروتئین غشائی نوع II با یک منطقه سراسر غشائی آبریز، یک حوزه سیتوپلاسمی انتهای آمینی شدیداً آبدوست و دارای ۴۷ اسید آمینه (یا ۲۸ اسید آمینه

1- Redman *et al.*2- Wallas *et al.*3- Lee *et al.*

4- Open Reading Frame

در صورتی که کدون مربوط به Met20 به منظور شروع ترجمه بکار گرفته شود، و یک حوزه خارج سلولی انتهای کربوکسیلی بزرگ و دارای ۶۶۵ اسید آمینه دارد (شکل ۷-۱). ریشه میتونین انتهای آمینی احتمالاً از پروتئین کامل کنده می‌شود. حوزه خارج سلولی دارای شش جایگاه Asn-Xxx-Ser/Thr پیشنهادی به منظور N-گلیکوزیلاسیون می‌باشد (موقعیت‌های ۹۴، ۱۱۵، ۱۹۱، ۳۴۵، ۶۲۷ و ۷۲۴)، گرچه Asn724 ممکن است گلیکوزیله نشود زیرا ریشه ۷۲۵ پرولین است که معمولاً از گلیکوزیلاسیون جلوگیری می‌کند. پانزده ریشه سیستمین خارج سلولی وجود دارند که ضمن اینکه نشان از وجود هفت پیوند دی سولفیدی داخل مولکولی دارند، منجر به تا خوردگی وسیع مولکول می‌شوند. پروتئین Kell دارای شباهت توالی و ساختمانی با خانواده‌ای از اندوپیتیدازهای پیوند کننده روی می باشد (به منظور مطالعه جنبه‌های عملکردی به بخش ۷-۱۳ رجوع شود). گلیکوپروتئین Kell ارتباط نزدیکی با پروتئین Kx در غشاء دارد و با استفاده از رسوب دهی ایمنی تحت شرایط غیر احیاء کننده ممکن است بصورت یک هترودایمر با وزن مولکولی ۱۲۰۰۰۰ جداسازی شوند [۱۸]. این دو پروتئین از طریق پیوند دی سولفیدی بین Cys72 مربوط به Kell و Cys347 مربوط به Kx بهم مرتبط می‌شوند [۱۹] (بخش ۷-۱۴-۲).



شکل ۷-۱. نمایش دیاگرامی گلیکوپروتئین Kell که موقعیت‌های نسبی N-گلیکان‌ها (Y)، ریشه‌های سیستمین (-)، توالی HELLH، که ویژه اندوپیتیدازهای خنثی متصل به روی می‌باشد، و جایگزینی‌های اسید آمینه‌ای مسئول پلی مرفیسم‌های Kell، فقدان آنتی‌ژن‌های با فراوانی بالا یا حضور آنتی‌ژن‌های با فراوانی پایین را نشان می‌دهد. تأکید بر این نکته الزامی است که آرایش فضایی حوزه خارج سلولی ناشناخته است.

۲-۲-۷ سازماندهی ژن KEL

ژن KEL طولی در حدود ۲۱/۵ کیلوباز دارد که در ۱۹ اگزون با توالی کدکننده سازماندهی یافته است [۲۰] (جدول ۲-۷). اگزون ۱ احتمالاً یک ریشه متیونین آغاز کننده ترجمه و جایگاههای پیوندی SP1 و GATA-1 را رمزدهی می‌نماید. ناحیه اگزون ۱ در تنظیم منفی آغازگر (پروموتور) در بافت غیر اریتروئیدی مشارکت دارد [۲۱]. اگزون ۲ حوزه سیتوپلاسمی و احتمالاً یک جایگاه ثانویه شروع ترجمه در Met20، اگزون ۳ حوزه طی کننده غشاء و اگزون های ۴ الی ۱۹ حوزه بزرگ خارج سلولی را رمزدهی می‌نمایند. منطقه ۵ در مجاورت نوکلئید ۱۷۶- حاوی دو جایگاه پیوند کننده GATA-1 و یک جعبه CACCC می‌باشد [۲۰].

۳-۷ K و k (KEL1 و KEL2)

در سال ۱۹۴۶ کوامبس و همکاران^۱ [۱] در اولین گزارش خود مربوط به کاربردهای آزمایش آنتی گلبولین مستقیم (DAT)، نوعی آنتی بادی با ویژگی جدید را توصیف نمودند. این آنتی بادی که در ابتدا آنتی-Kell و سپس آنتی-K یا آنتی-KEL1 نامیده شده بود با گلبولهای قرمز همسر و دو فرزند فرد تولید کننده آن و نیز با حدود هفت درصد نمونه خونهای افرادی که بطور تصادفی انتخاب شده بودند واکنش می‌داد [۲۲].

سه سال بعد، لوین و همکاران^۲ [۲۳] آنتی-Cellano (آنتی بادی متباین آنتی-K) را توضیح دادند. چون k قبلاً به منظور معرفی آلل شایع K استفاده شده بود [۲۴]، متعاقب آن علامت k برای محصول آن ژن پذیرفته شد [۲۳]. K و k محصولات آلل‌های هم بارز هستند همانطوری که با مطالعات خانوادگی متعدد نیز تأیید شده است [۲۴-۲۷].

آنتی‌ژن‌های Kell هنگام تولد کاملاً تکامل یافته هستند. K در جنین‌های ده تا یازده هفته ای و k در هفته های شش تا هفت حاملگی مشاهده شده‌اند [۲۸].

1- Coombs et al.
2- Levine et al.

جدول ۷-۲. سازماندهی اگزونی / ایترونی KEL

Exon	Codons	3' intron size (kb)	Comments
1	5'UT Met1	0.34	
2	2-27	0.29	Cytoplasmic
3	28-74	0.26	Transmembrane
4	75-133	-2.6	K18
5	134-175	0.33	
6	176-224	-3.2	K14/K24 K/k
7	225-245	0.093	
8	246-308	0.23	Kp ^a /Kp ^b / Kp ^c K11/K17 VLAN RAZ
9	309-358	-1.3	K22
10	359-401	-6	K23
11	402-438	-1.6	TOU
12	439-471	0.24	
13	472-497	0.44	K19 UI ^a
14	498-531	0.19	
15	532-568	0.15	K12
16	569-590	0.23	HELLH
17	591-647	0.35	Js ^a /Js ^b
18	648-679	-1.3	
19	680-732 3'UT		

HELLH: توالی هماهنگ مربوط به اندوپیتیدازهای خشتی

UT: ترجمه نشده

جدول ۷-۳. فراوانی آنتی‌ژن‌های سیستم Kell و ژن‌های با فراوانی نسبی کم

Antigen	Population	No. tested	Positive (%)	Gene frequency	References
K	English	9875	9.02	0.0462	[25]
	Parisians	81962	8.55	0.0437	[30]
	Finns	5000	4.10	0.0207	[31]
	African Americans	4079	1.50	0.0075	[32]
	Japanese	14541	0.02	0.0001	[33]
Kp ^a	White people	18934	2.28	0.0114	[25,34,35,36]
Kp ^c	Japanese (Osaka)	4442	0.32	0.0016	[*]
	Japanese (Miyagi)	5974	0.18	0.0009	[37]
Js ^a	African Americans	1298	15.87	0.0828	[32,38,39]
	Black Africans	593	15.68	0.0818	[40]
UI ^a	Finns	2620	2.6	0.0131	[31]
	English	5000	0	0.0000	[31]
	Swedes	501	0.2	0.0011	[31]
	Chinese	12	1 pos.		[31]
	Japanese	8000	0.46	0.0023	[41]
K17	English	11044	0.29	0.0058	[42]

* H.Yamaguchi,Y.Okuba,T.Seno. مشاهدات منتشر نشده.

۱-۳-۷ فراوانی K و k

در آزمایشات بعمل آمده روی ۱۰۰۰۰ اهدا کننده انگلیسی عمدتاً سفید پوست، ۹/۰۲٪ K+ بودند [۲۵]. با استفاده از این رقم فراوانی های ژنی و ژنوتیپی زیر محاسبه شده‌اند: $K=0/0462$ ، $k=0/9538$ ، $K/K=0/0021$ ، $K/k=0/0881$ و $k/k=0/9097$ (با فرض بر اینکه k تنها آلل K است). K در آفریقایی‌ها شیوع کمتری دارد و در آسیای شرقی و آمریکایی‌های بومی فوق العاده نادر است [۲۹] (جدول ۷-۳). K به بالاترین سطح خود در میان شبه جزیره‌های عربستان و Sinai می‌رسد بطوری که در این مناطق تا ۲۵٪ افراد ممکن است K+ باشند.

آنتی ژن k در تمامی جمعیت‌ها شیوع بالایی دارد. با استفاده از فراوانی‌های ژنی ارائه شده در بالا، می‌توان شیوع K+ k- را یک در ۴۷۶ برآورد نمود. شیوع k-، ۱ در ۵۴۹ اهدا کننده جنوب لندن [۴۳]، اما فقط ۱ در ۱۳۴۰ اهدا کننده Wales جنوبی [۴۴] بود.

۲-۳-۷ اساس مولکولی پلی مرفیسم K/k و تعیین ژنوتیپ K/k

پلی مرفیسم K/k ناشی از یک تغییر T698C درون آگرون ششم ژن KEL می‌باشد که منجر به ظهور جایگزینی اسیدآمینه‌ای در گلیکوپروتئین Kell می‌گردد: Met193 در K و Thr193 در k [۴۵ و ۴۶]. این وضعیت، گلیکوزیلاسیون مولکول را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در محصول k، Asn-Arg-Thr193 یک توالی هماهنگ^۱ برای N-گلیکوزیلاسیون Asn191 می‌باشد، حال آنکه Asn-Arg-Met در محصول ژن K این چنین نیست. ایموبلاتینگ نشان داد که گلیکوپروتئین دارای فعالیت K سریعتر از مولکول دارای فعالیت k حرکت می‌کند که این گواهی قوی بر این است که شدت گلیکوزیلاسیون در اولی کمتر از دومی است. این اختلاف در گلیکوزیلاسیون ممکن است ایمنی زائی قوی K در مقایسه با سایر آنتی‌ژن‌های سیستم Kell را توضیح دهد. نقش تغییر تک بازی در بیان k یا K به کمک آزمایشات جهش زائی هدفدار تأیید شده است [۴۷]. آنتی-K یک علت نسبتاً شایع HDN شدید است (بخش ۷-۳-۵-۲). در زنان حامله دارای آنتی-K، پیش بینی فنوتیپ K جنین با استفاده از سلول‌های جنینی مثل آمنیوسیت‌ها مفید خواهد بود. تکنیک‌های متعددی بر پایه PCR با این هدف و به منظور تعیین ژنوتیپ K/k طراحی شده‌اند. بعضی از آنها جایگاه محدود شده BsmI (BsaMI) در K، اما نه در آلل k، را به کار می‌گیرند [۴۵، ۴۸ و ۴۹]، و سایرین از پرایمرهای اختصاصی آلل [۵۱-۴۹] یا هیبریدیزاسیون الیگونوکلوئیدهای اختصاصی آلل [۲۷۰] بعنوان اساس خود استفاده می‌کنند. تمامی این آزمایشات در صورتی که آلل K^o وجود داشته باشد ممکن است منجر به یک پیش بینی کاذب شوند.

1- consensus

۳-۳-۷ تراکم جایگاه آنتی ژنی Kell

با استفاده از آنتی-K پلی کلونال و مونوکلونال نشان دار شده با ید رادیواکتیو، تعداد جایگاه‌های آنتی ژنی K در هر گلبول قرمز، ۶۲۰۰-۴۰۰۰ روی گلبول‌های K+k- و ۳۵۰۰-۲۵۰۰ روی گلبول‌های K+k+ برآورد شده است [۵۲ و ۵۳]. با استفاده از قطعات Fab مربوط به سه آنتی بادی مونوکلونال که علیه اپیتپ‌های سطح گلیکوپروتئین Kell ساخته شده بودند، ارقام ۵۰۰۰-۴۰۰۰ جایگاه در هر گلبول بدست آمد، اما قطعات Fab یک آنتی بادی چهارم، رقم ۱۸۰۰۰ جایگاه در هر گلبول را بدست داد [۵۳].

۴-۳-۷ بیان غیر طبیعی K و k

دو مورد از واریان‌های کیفی به ارث رسیده K گزارش شده‌اند. یک زن K+ در سرم خود آنتی بادی شبیه آنتی-K داشت. گلبول‌های قرمز او و دخترش یک آنتی ژن K ضعیف را بیان می‌کردند که با آنتی بادی شبیه K وی واکنش نمی‌دادند، در حالی که گلبول‌های قرمز پسرش، همچون گلبول‌های قرمز همسر، ظاهراً آنتی ژن K طبیعی داشتند و با آنتی بادی مادری واکنش نمی‌دادند [۵۴]. گلبول‌های قرمز یک مرد سفید پوست با هشت معرف از میان ۷۲ معرف آنتی-K واکنش دادند، ضمن اینکه قدرت واکنش این گلبول‌ها اندکی کمتر از گلبول‌های K+k+ کنترل بود [۵۵]، آزمایشات جذب و جدا سازی (الوشن) تأیید نمود که واکنش ناشی از آنتی-K بود. گلبول‌های قرمز سه خواهر وی دارای همان آنتی ژن K غیر معمول بودند، اما هیچ مورد دیگری به دنبال غربالگری ۵۵۰۰۰ اهدا کننده مشاهده نشد. بیان ضعیف شده K در چهار نسل یک خانواده در ارتباط با بیان طبیعی k, Kp^b و Js^b بود [۵۶]. اصطلاح K_{mod} برای چهار نفر استفاده شد که آنتی ژن K روی گلبول‌های قرمزشان فقط با آزمایشات جذب و جدا سازی قابل شناسایی بود، فاقد آنتی ژن k بودند و بیان ضعیفی از آنتی ژن‌های با فراوانی بالای سیستم Kell داشتند [۵۷]. هر چهار نفر برای یک جهش KEL که Thr193Arg را رمزدهی می‌نمود هموزیگوت بودند. همچون جایگزینی Thr193Met که معمولاً در ارتباط با K بود، این Asn191-N-گلیکوزیلاسیون را حمایت نمی‌کرد. تضعیف دیگر آنتی ژن‌های Kell حاصل کاهش مقدار گلیکوپروتئین Kell بود. بیان ضعیف K همچنین در فنوتیپ‌های مک لئود [۵۸] و گریچ منفی [۵۹] مشاهده شده است (بخش ۷-۱۰).

گلبول‌های قرمز بیماری در مرحله نهایی سپسیس، که سابقاً K+k+ بودند تبدیل به K+ شدند و همین حالت در مورد گلبول‌های قرمز K- تزریق شده نیز اتفاق افتاد [۶۰]. نمونه‌های خون پس از مرگ حاوی یک ارگانیزم گرم مثبت به نام استرپتوکوک فیسوم^۱ بودند. گلبول‌های قرمز انکوبه شده با محیط کشتی که حاوی باکتری‌های استرپتوکوک فیسوم نابود شده بود، تبدیل به گلبول‌های K+ شدند.

1- Streptococcus faecium

تضعیف k در فنوتیپ‌های متنوعی که تمامی آنتی‌ژن‌های با فراوانی بالا در آنها نیز کاهش یافته‌اند (بخش ۷-۱۰) و همین‌طور در فنوتیپ $Kp(a+b+)$ که در آن k نسبت به Kp^a در حالت سیس (cis) قرار گرفته است، نشان داده شده است (بخش ۷-۱۰-۳). یک جهش C1388T در اگزون ۱۱ از ژن KEL، که یک جایگزینی Ala423Val را رمزدهی می‌نماید بعنوان مسئول بیان ضعیف k مورد تأیید قرار گرفته است، اما هیچ گونه جزئیات سرولوژیک در دست نمی‌باشد [۴۶].

۵-۳-۷ آنتی-K

۱-۵-۳-۷ آلوانتی-K

آنتی-K شایع‌ترین آنتی‌بادی ایمنی گلبول قرمز خارج از سیستم‌های ABO و Rh می‌باشد، و حدود دو سوم آنتی‌بادی‌های ایمنی گلبول قرمز غیر از سیستم Rh، آنتی-K هستند [۶۱]. گیبلیت^۱ [۶۲] قدرت (potency) آنتی‌ژن‌ها در تحریک تشکیل آنتی‌بادی‌ها را برآورد نمود و با کنار گذاشتن ABO و D، K بالاترین امتیاز را بدست آورد. قدرت K دو برابر قدرت c، حدود بیست برابر قدرت Fy^a و بیش از صد برابر قدرت S بود. آنتی-K غالباً در سرم‌های حاوی آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های با شیوع زیاد سیستم Kell یافت می‌شود. ۷۵٪ افرادی که اتوانتی‌بادی IgG مربوط به سیستم Kell دارند نیز دارای آلوانتی-K در سرم خود می‌باشند [۶۳].

آنتی-K، همچون دیگر آنتی‌بادی‌های سیستم Kell، عموماً IgG می‌باشد [۶۴]. اگرچه آنتی-K از نوع IgG ممکن است گاهی اوقات گلبول‌های قرمز $K+$ را آگلوتینه نماید، اما معمولاً آزمایش آنتی‌گلوبلین روش انتخابی است. آنتی-K غالباً در محلول با قدرت یونی کم^۲ (LISS) واکنش ضعیف می‌دهد [۶۵ و ۶۶] و در این محلول مولکول‌های کمتری از آنتی-K در مقایسه با محلول سالین با قدرت یونی طبیعی به گلبول‌های قرمز پیوند می‌یابند [۶۷]. در سیستم‌های خودکار نیز مشکلاتی در ارتباط با آشکارسازی آنتی-K وجود داشته است [۶۸].

۲-۵-۳-۷ اهمیت بالینی آنتی-K

تمامی آنتی‌بادی‌های سیستم Kell را باید بعنوان آنتی‌بادی‌های با اهمیت بالینی زیاد در نظر گرفت. آنتی-K می‌تواند مسئول واکنش‌های همولیتیک شدید انتقال خون [۶۱، ۶۹ و ۷۰] باشد، از جمله واکنش‌های حاصل از عدم سازگاری بین واحدهای خونی که به بیمار هم‌گروه تزریق می‌شوند [۷۱ و ۷۲].

1- Giblett
2- Low Ionic Strength Solution

آنتی‌بادی‌های K قادر به ایجاد HDN شدید هستند [۷۳-۷۶، ۶۹، ۶۱، ۲۲، ۱]. در یک سری از آزمایشات [۷۳]، آنتی-K مادری در ۱۲۷ از ۱۲۷۰۷۶ مورد حاملگی (۰/۱٪) شناسایی شد. سیزده مورد از مادران حامله دارای آنتی-K، نوزاد K+ بدنیا آوردند، که پنج نوزاد از آنان (۳۸٪) مبتلا به HDN شدید شدند. اکثر نمونه‌های آنتی-K ظاهراً بواسطه انتقال خون القاء می‌شوند و امروزه تزریق خون صرفاً با گلبول‌های K- به دختران و زنان در سنین بارداری، یک اقدام عمومی است. اعتقاد بر این است که آنتی-K القاء شده توسط انتقال خون در مقایسه با آنتی-K تحریک شده بدنبال حاملگی، بیماری (HDN) که ایجاد می‌کند شدت کمتری دارد، هر چند که این موضوع مورد بحث و مناظره است [۷۶].

بیماریزایی HDN ناشی از آنتی-K با بیماریزایی HDN ناشی از آنتی-D فرق دارد، پیش‌بینی شدت بیماری ناشی از آنتی-K مشکل‌تر است. همبستگی بسیار ضعیفی بین عیار آنتی-K و شدت بیماری وجود دارد [۹۱]، هر چند که HDN شدید ناشی از آنتی-K با عیار کمتر از ۳۲ فوق‌العاده نادر است [۷۵]. HDN ناشی از آنتی-K در ارتباط با غلظت‌های پایین تری از بیلی‌روبین مایع آمنیوتیک در مقایسه با HDN ناشی از آنتی-D با شدت یکسان است، و در نوزادان مبتلا به کم‌خونی ناشی از آنتی-K، افزایش بیلی‌روبین سرم پس از تولد قابل توجه نمی‌باشد [۷۷، ۷۸ و ۷۳]. همچنین شدت رتیکولوسیتوز و اریتروبلاستوز در بیماری ناشی از آنتی-K کمتر از HDN ناشی از آنتی-D است [۷۷ و ۷۸]. این یافته‌ها حاکی از این است که HDN ناشی از آنتی-K با درجه پایین تری از همولیز همراه است. بنابراین به نظر می‌رسد که کم‌خونی جنینی در HDN ناشی از آنتی-K عمده‌تأ ناشی از سرکوب اریتروپوئز است [۷۷ و ۷۸]. گلیکوپروتئین Kell در مراحل بسیار زودرس اریتروپوئز در سطح پیشسازان اریتروئیدی ظاهر می‌گردد، حال آنکه پروتئین‌های Rh در مراحل دیررس ظهور می‌یابند [۷۹-۸۱]. واوکان و همکاران^۱ [۸۲] دریافتند که رشد BFU-E^۲ و CFU-E^۳ که K+ هستند، در خارج از بدن (ex vivo) بطور اختصاصی توسط آنتی-K پلی‌کلونال و مونوکلونال مهار می‌گردد. چون گلیکوپروتئین Kell یک اندوپتیداز است (بخش ۷-۱۳)، آنها فکر می‌کردند که ممکن است در تنظیم رشد و تمایز پیشسازهای اریتروئیدی، احتمالاً از طریق تنظیم (modulation) فاکتورهای رشد پتیدی در سطح سلول، مشارکت داشته باشد. بنابراین اتصال آنتی-K به گلیکوپروتئین Kell ممکن است فعالیت آنزیمی آن را تضعیف و اریتروپوئز را سرکوب نماید. متأسفانه این تئوری فنوتیپ K_o را در نظر نمی‌گیرد که در آن هیچ آثاری از گلیکوپروتئین Kell در سطح سلول اریتروئیدی وجود ندارد، با این حال اریتروپوئز ظاهراً طبیعی است. بنابراین احتمال اینکه آنتی-K اریتروپوئز را از طریق تخریب ایمنی پیشسازهای اولیه اریتروئیدی سرکوب کند، بیشتر است.

1- Vaughan et al.

2- burst forming unit-erythroid

3- colony forming unit-erythroid

۴-۵-۳-۷ آنتی‌بادی‌های «تقلید کننده» از اتوآنتی-K

اتوآنتی‌بادی‌هایی که ظاهراً ویژگی K دارند اما قادر به جذب و جداسازی از گلبول‌های K- هستند در سرم و محلول‌های جداشده (eluate) از سطح گلبول‌های سه بیمار K- تشخیص داده شده‌اند [۹۵-۹۷]. این آنتی‌بادی‌ها ایجاد واکنش‌های قوی آنتی گلبولین مستقیم نمودند و در ارتباط با تضعیف آنتی‌ژن‌های با فراوانی بالای سیستم Kell نبودند.

۵-۵-۳-۷ آنتی-K مونوکلونال

آنتی-K مونوکلونال موشی از طریق مصون سازی موش‌ها با پلاسمیدهای کد کننده K و بدنبال آن تزریق یادآور با سلول‌های آلوده به پلاسمید، تولید شده‌اند [۹۸]. آنتی-K مونوکلونال انسانی از انواع IgM و IgG گزارش شده است [۹۹-۱۰۱].

۶-۳-۷ آنتی-k

کمتر از ۲ در ۱۰۰۰ نفر k- هستند و بنابراین قادر به ساختن آنتی-k خواهند بود، با این حال موارد زیادی از آنتی‌بادی نادر توصیف شده‌اند [۱۰۲]. اکثر انواع آنتی-k، IgG، (غالباً نوع IgG1 [۶۴]) هستند و با آزمایش آنتی گلبولین بهترین فعالیت را نشان می‌دهند، اما نمونه‌های IgM آنتی-k که در دمای سرد آگلوتینه کننده هستند نیز شناخته شده می‌باشند [۱۰۳ و ۱۰۴]. آنتی-k مسئول واکنش‌های همولیتیک انتقال خون [۶۹ و ۱۰۲] از جمله همولیز شدید داخل عروق [۱۰۵]، و نیز HDN [۱۰۶ و ۱۰۲، ۶۹] بوده است.

آنتی-k مونوکلونال از نوع IgG1 و IgG2، که قابل جذب توسط گلبول‌های k- و جداسازی از سطح آنها نمی‌باشند، در موش ایجاد شده‌اند [۱۰۹-۱۰۷]. بعضی از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال موشی با گلبول‌های قرمز تمامی فنوتیپ‌های Kell به استثناء K₀ واکنش می‌دهند، اما با گلبول‌های K+k+ و K+k- قوی‌تر از گلبول‌های K+k- واکنش می‌دهند و ممکن است در یک رقت خاص همچون آنتی-k عمل نمایند [۱۰۹، ۱۰۱، ۹۸ و ۱۱۰].

۴-۷ Kp^a ، Kp^b و Kp^c (KEL3، KEL4 و KEL21)

در سال ۱۹۵۷، آلن و لوئیس^۱ [۳۴] آنتی- Kp^a و آنتی بادی متباین احتمالی آن آنتی- Kp^b را توصیف نمودند. در سال‌های بعدی که ثابت شد آل‌های Kp^a و Kp^b مرتبط با k و K هستند، Kell یک سیستم گروه خونی پیچیده شد [۲]. شواهد خانوادگی این ارتباط نزدیک را تأیید نمود، افراد $K+Kp(a+)$ هرگز Kp^a و Kp^b را از یک والد دریافت نمی‌کنند و هرگز آنها را به یک فرزند انتقال نمی‌دهند [۲، ۳۵، ۱۱۱ و ۱۱۲]. علی‌رغم مطالعات متعدد خانوادگی روی افراد مورد مطالعه $K+Kp(a+)$ ، کمپلکس ژنی KKp^a هرگز مشاهده نشده است: K همیشه نسبت به Kp^b ، و Kp^a همیشه نسبت به k در وضعیت سیس (cis) قرار دارند، کمپلکس ژنی شایع، kKp^b است.

آزمایشات انجام شده با آنتی- Kp^a روی تقریباً ۱۹۰۰۰ نفر سفید پوست از آمریکای شمالی و اروپا [۲۵ و ۳۶-۳۴] نشان داد که ۲/۲۸٪ آنها $Kp(a+)$ هستند و فراوانی ژنی Kp^a ۰/۰۱۱۴ می‌باشد [۲۵] (جدول ۷-۳). فقط ۱/۲۱٪ افراد $K+$ ، $Kp(a+)$ بودند [۲۵]. گرچه حدود ۹٪ افراد سفید پوست $K+$ می‌باشند، تنها ۲/۷٪ افراد $Kp(a+)$ عمدتاً سفید پوست اهل بوستون، $K+$ بودند [۳۴]. در مورد فراوانی Kp^a در دیگر گروه‌های نژادی اطلاعات بسیار کمی در دست است [۲۹]، Kp^a در افراد سیاه‌پوست یا در ژاپنی‌ها مشاهده نشده است. Kp^b در تمامی جمعیت‌های مطالعه شده یک آنتی ژن عمومی^۲ است. اثر سرکوب کنندگی Kp^a بر دیگر آنتی‌ژن‌های Kell که با هم روی یک مولکول بیان شده‌اند در بخش ۷-۱۰-۳ توضیح داده شده است.

در سال ۱۹۷۹، یاماگوچی و همکاران^۳ [۱۱۳] متوجه شدند که گلبول‌های قرمز یک خانم اهدا کننده ژاپنی، $Kp(a-b-)$ هستند و دیگر آنتی‌ژن‌های Kell نیز چشمگیر نبودند. گلبول‌های قرمز او با سرمی که حاوی آنتی بادی Levay بود واکنش می‌دادند [۱۱۴]، این آنتی بادی علیه اولین آنتی ژن اختصاصی^۴ به ارث رسیده گلبول قرمز بود که ابتدا در سال ۱۹۴۵ گزارش گردید [۱۱۵ و ۱۱۶]. مطالعه خانواده فرد مورد مطالعه ژاپنی ثابت نمود که Levay محصول Kp^c ، سومین آلل در زیر لوکوس Kp می‌باشد. چندین فرد Kp^c هموزیگوت دیگر در ژاپن متعاقب مشاهده آنتی- Kp^b در سرمشان شناسایی شده‌اند [۱۱۷، T.Seno, Y.Okubo, H.Yamaguchi]، مشاهدات منتشر نشده. در یک خانواده ژاپنی، دو عضو $Kp(a-b-c+)$ ظاهراً برای Kp^c و ژن Kell-null (K^o) هتروزیگوت بودند [۳۷]. شیوع Kp^c در ژاپن در جدول ۷-۳ ارائه شده است.

1- Allen and Lewis
2- public antigen
3- Yamaguchi et al.
4- private antigen

غیر از فرد مورد مطالعه اصلی Levay مثبت و خانواده‌اش، فقط یک فرد $Kp(c+)$ خارج از ژاپن، یک آمریکایی اسپانیایی $Kp(a+b-c+)$ دارای آنتی- Kp^b شناسایی شده است (J.Gavin, J.Lawson, مشاهدات منتشر نشده).

Kp^a و Kp^b به واسطه تغییرات تک نوکلئوتیدی در جایگاههای مجاور هم دورن یک کدون در اگزون ۸ با آلل شایع، Kp^b تفاوت دارند [۱۱۸]. Kp^b در کدون ۲۸۱ دارای CGG است که آرژنین را رمزدهی می‌نماید، Kp^a در همان کدون TGG دارد که تریپتوفان را رمزدهی می‌کند و Kp^c دارای CAG است که گلوتامین را رمزدهی می‌نماید. جهش‌های Kp^a و Kp^c به ترتیب جایگاههای محدود شده $NlaIII$ و $PvuII$ را بوجود می‌آورند که در روش‌های تعیین ژنوتیپ بر پایه PCR به بکار گرفته می‌شوند [۱۱۸ و ۱۱۹]. آزمایشات جهش زائی هدفدار^۱ به منظور تأیید اینکه یک تغییر تک بازی مسئول پلی مرفیسم Kp^a/Kp^b است، مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۴۷].

۱-۴-۷ آنتی- Kp^a

بسیاری از نمونه‌های آنتی- Kp^a شناخته شده هستند، اولین آنها (Penney) ظاهراً «دارای ظهور طبیعی» بود، اما همچون اکثر آنتی‌بادی‌های Kp^a ، توسط آزمایش آنتی گلبولین بهترین واکنش را ایجاد نمود [۲۵ و ۳۴]. آنتی- Kp^a خیلی بندرت ایجاد HDN شدید درحدی که تعویض خون را بطلبد می‌نماید [۱۲۰]، اما یک مورد هیدروپس جنینی ناشی از آنتی- Kp^a گزارش شده است [۱۲۱]. آنتی- Kp^a ‌های مونوکلونال موشی از طریق مصون سازی موش‌ها با DNA پلاسمید و بدنبال آن تزریق یادآور سلول‌های آلوده به پلاسمید تولید شده‌اند [۹۸].

۲-۴-۷ آنتی- Kp^b

اولین مورد آنتی- Kp^b (Rautenberg) در طول آزمایش سازگاری روتین مشاهده شد [۲]، این سرم حاوی آنتی- K نیز بود [۲۵]. گرچه آنتی- Kp^b معمولاً $IgG(IgG1+IgG4)$ می‌باشد [۶۴]، ریس و سانگر^۲ [۲۵] دو نمونه از آن را متذکر می‌شوند که ظاهراً دارای ظهور طبیعی بودند و در آزمایش آنتی گلبولین واکنش نمی‌دادند.

بیماری HDN شدید ناشی از آنتی- Kp^b خیلی نادر است، اما دو مورد گزارش شده‌اند که در آنها مداخله جراح زنان و در یک مورد تزریق خون ضروری بود [۱۲۲ و ۱۲۳]. هر دوی این مادران در طول دوران بچگی خون دریافت کرده بودند. مطالعات سنجش بقاء گلبول قرمز در داخل بدن (In Vivo) و روش‌های تک لایه مونوسیتی^۳ پیش بینی می‌کنند که آنتی- Kp^b دارای پتانسیل کاستن طول عمر

1- site-directed mutagenesis
2- Race and Sanger
3- Monocyte Monolayer Assays

گلبول‌های $Kp(b+)$ تزریق شده می‌باشد [۱۲۴ و ۱۲۵]. آنتی- Kp^b مسئول یک واکنش همولیتیک تأخیری انتقال خون بوده است [۱۲۴]. واحدهای خونی $Kp(b+)$ به بیماران دارای آنتی- Kp^b تزریق شده‌اند بدون اینکه شواهدی از واکنش انتقال خون یا کاهش بقاء گلبول قرمز مشاهده شود [۱۲۶-۱۲۸]، هر چند که یکی از این آنتی‌بادی‌ها بعداً اهمیت بالینی یافت، بطوریکه با یک آزمایش بقاء گلبول قرمز در داخل بدن و یک روش عملکردی در محیط خارج بدن مشخص شد [۱۲۸].

اتوآنتی- Kp^b ایجاد کم خونی همولیتیک اتوایمیون نموده است [۱۲۹ و ۱۳۰] که یک مورد آن در نوزادی دوازده هفته‌ای بوده است [۱۳۰]. اتوآنتی‌بادی‌های علیه آنتی‌ژن‌های سیستم Kell غالباً در ارتباط با تضعیف بیان Kell هستند (بخش ۷-۱۰-۵). یک آنتی‌بادی مونوکلونال موشی (BRIC 203) اپیتپی را شناسایی می‌نمود که بین Kp^b و Kp^c ، اما نه Kp^a ، مشترک بود [۵۳]. یک قطعه آنتی‌بادی Fv تک زنجیره‌ای انسانی (scFv) که اختصاصی برای Kp^b است از یک کتابخانه نمایش فاز ژن مشتق شده از اهداکنندگان غیر مصون، جداسازی گردیده است [۱۱۷] (به بخش ۵-۱۸-۱-۲ مراجعه شود).

۳-۴-۷ آنتی- Kp^c

اولین آنتی- Kp^c ، که به مدت ۳۴ سال آنتی-Levay نامیده می‌شد، در سرم یک بیمار مبتلا به لوپوس منتشر اریترماتوز در پاسخ به تزریق خون ظاهر شد [۱۱۵ و ۱۱۶]، این بیمار قبلاً اولین نمونه‌های آنتی- c ناقص، آنتی- Lu^a و آنتی- Cw^a و آنتی- N انسانی را ساخته بود. چندین مورد دیگر آنتی- Kp^c ، که همگی ایمیون بوده و در ژاپنی‌ها وجود دارند، از آن زمان به بعد شناسایی شده‌اند [۱۱۷].

۵-۷ Js^a و Js^b (KEL6 و KEL7)

گیبلیت^۱ [۱۳۲] در سال ۱۹۵۸ و گیبلیت و چیس^۲ [۳۸] یکسال بعد، یک آنتی‌ژن جدید، Js^a ، را توصیف نمودند که روی گلبول‌های قرمز حدود ۲۰٪ آمریکایی‌های آفریقایی تبار در منطقه سیاتل وجود داشت. از میان ۵۰۰ فرد سفید پوست هیچ کدام $Js(a+)$ نبودند. Js^a از اکثر سیستم‌های گروه خونی تفکیک شد، اما به واسطه شیوع پایین K و Kp^a در افراد سیاهپوست، پر واضح بود که اثبات عدم وابستگی آن به سیستم Kell مشکل است.

در سال ۱۹۶۳، والکر و همکاران^۳ [۱۳۳ و ۱۳۴] به یک آنتی‌بادی علیه آنتی ژنی با شیوع زیاد در سرم یک زن سیاهپوست $Js(a+)$ با چهار فرزند $Js(a+)$ دست یافتند. این آنتی‌بادی قادر به واکنش با گلبول‌های قرمز سیزده نفر از ۱۲۶۹ اهدا کننده سیاهپوست نبود. از این سیزده نفر، دوازده نفر با

1- Giblett
2- Giblett and Chase
3- Walker et al.

آنتی- J_s^a مورد آزمایش قرار گرفتند که همگی مثبت بودند. این آنتی بادی با گلبول‌های قرمز $J_s(a+)$ دو خواهر واکنش نداد. اعتقاد بر این بود که این دو خواهر برای J_s^a هموزیگوت هستند زیرا تمامی ده فرزند آنها $J_s(a+)$ بودند. لذا آنتی بادی آنتی- J_s^b نامیده شد.

اولین سرنخ مربوط به اینکه J_s^a و J_s^b ممکن است متعلق به سیستم Kell باشند از این مشاهده حاصل شد که گلبول‌های فنوتیپ Kell-null (K_0)، $J_s(a-b-)$ هستند [۳۲]. بررسی بعمل آمده از ۴۰۰۰ اهدا کننده سیاه‌پوست، شش فرد $K+J_s(a+)$ را شناسایی نمود که مورد مطالعه قرار گرفتند و مطالعات خانوادگی بعدی نشان داد که J_s^a و J_s^b در لوکوس *KEL* کنترل می‌شوند. این مشاهده به واسطه وجود چهار خانواده بزرگ برزیلی با افراد مورد مطالعه $K+J_s(a+)$ ، مورد تأیید قرار گرفت [۱۳۵].

J_s^a تقریباً بطور کامل محدود به مردمان آفریقایی الاصل است [۲۹]. شیوع J_s^a در میان آمریکایی‌های آفریقایی تبار حدود ۱۶٪ است که یک فراوانی ۸٪ را برای ژن J_s^a فراهم می‌نماید (جدول ۷-۳). J_s^a در افراد سفید پوست خیلی نادر است، گرچه شناخته نشده نیست [۲۵] و در ژاپنی‌ها مشاهده نشده است [۱۳۶]. از میان ۱۱۰۰۰ آمریکایی آفریقایی تبار که با آنتی- J_s^a آزمایش شدند، ۳۴ نفر $J_s(b-)$ بودند [۱۳۷]. فنوتیپ $J_s(a+b-)$ در افراد دارای منشأ غیر آفریقایی گزارش نشده است.

پلی مرفیسم J_s^a/J_s^b در ارتباط با دو تغییر نوکلئوتیدی در اگزون ۱۷ از ژن *KEL* می‌باشد، که هر کدام یک جایگزینی اسید آمینه‌ای را رمزدهی می‌نماید: J_s^a ، Pro597 C1910 و J_s^b ، G2019Leu633 و T1910Leu597 [۱۳۸]. نقش تغییر C1910 در بروز پلی مرفیسم J_s^a/J_s^b به کمک آزمایشات جهش زائی هدفدار مورد تأیید قرار گرفته است [۴۷]. جهش‌های T1910C و A2019G به ترتیب جایگاه‌های محدود شده *MnII* و *DdeI* در یک آلل J_s^a را حذف نموده بودند. جایگزینی Leu597Pro بین دو ریشه سیستمی است و می‌تواند پیوندهای دی سولفیدی و، به تبع از آن، تا خوردگی مولکول را تحت تأثیر قرار دهد.

۷-۵-۱ آنتی- J_s^a

آنتی بادی‌های J_s^a معمولاً بهترین واکنش را با آزمایش آنتی گلبولین نشان می‌دهند و منشأ ایمون گلوبول قرمز دارند [۲۵]. یک آنتی- J_s^a نوع IgM که ظاهراً دارای «ظهور طبیعی» بود در زن ژاپنی گلبول‌های قرمز $J_s(a+)$ را آگلوتینه نمود [۱۳۶]. آنتی- J_s^a ایجاد HDN نموده است [۱۳۹ و ۱۴۰]. دو نمونه آنتی- J_s^a که به سختی با آزمایشات سرولوژیک معمول قابل شناسایی بودند، ایجاد واکنش‌های همولیتیک تاخیری انتقال خون نمودند [۱۴۱ و ۱۴۲].

۲-۵-۷ آنتی- Js^b

تمامی نمونه‌های آنتی- Js^b در افراد سیاهپوست مشاهده شده‌اند، معمولاً در آزمایش آنتی گلوبلین بهتر واکنش می‌دهند. آنتی- Js^b ایجاد HDN شدید [۱۴۶-۱۴۳]، همراه با هیدروپس جنینی نموده است [۱۴۵ و ۱۴۶]. مادر یک نوزاد مبتلا به هیدروپس، ۲۷۵ میلی لیتر گلوبول قرمز $Js(b+)$ دریافت نمود بدون اینکه علائمی از واکنش انتقال خون را تجربه کند، گرچه میزان بقاء گلوبول‌های $Js(b+)$ بطور قابل توجهی کاهش یافت [۱۴۵]. آلوانتی- Js^b در یک بیمار $Js(a+b+)$ مسئول یک واکنش همولیتیک تاخیری انتقال خون بود [۱۴۷]. اتوانتی- Js^b که توسط پلی اتیلن گلیکول تقویت شده بود، در سرم یک بیمار کلیوی $Js(a-b+)$ که گلوبول‌های قرمز DAT مثبت ضعیف داشتند شناسایی شد [۱۴۸]. یک آنتی- Js^b مونوکلونال قوی موشی از طریق مصون سازی موش با یک رده سلولی اریترولوکمی موش (MEL) که گلیکوپروتئین نو ترکیب Kell انسانی را بیان می‌کرد تولید شد [۱۴۹].

۶-۷ UI^a (KEL10)

آنتی- UI^a توسط فوروجلم و همکاران^۱ [۳۱] در سال ۱۹۶۸ در جریان یک آزمایش کراس مچ ناسازگار شناسایی و مشخص شد که با گلوبول‌های قرمز ۲/۶٪ اهدا کنندگان اهل هلستینکی واکنش می‌دهد. علی رغم فراوانی نسبتاً کم K در هلستینکی (۴/۱٪)، طی سال بعدی در سه خانواده با اعضای $K+UI(a+)$ واقعاً محرز شده بود که UI^a آنتی ژن دیگری است که به سیستم Kell تعلق دارد [۱۵۰]. بین UI^a و k هیچ گونه نو ترکیبی وجود نداشت اما سیزده غیر نو ترکیب وجود داشت، بطوری که امتیاز Lod ۳/۳ در یک کسر نو ترکیبی صفر ایجاد می‌نمود. آنتی بادی که با آنتی- UI^a در تباین باشد یافت نشده است. UI^a بعنوان یک ویژگی غالباً فنلاندی مورد توجه است، اما ۰/۴۶٪ ژاپنی‌ها [۴۱] و یکی از دوازده فرد چینی [۳۱]، $UI(a+)$ بود (جدول ۷-۳).

UI^a ناشی از تغییر A1601T در اگزون ۱۳ ژن *KEL* می‌باشد که یک جایگزینی Glu494Val را رمزدهی می‌کند و یک جایگاه محدود شده *AccI* را ایجاد می‌نماید [۱۱۸].

۱-۶-۷ آنتی- UI^a

آنتی- UI^a بسیار نادر است. در سرم نوزده مادر $UI(a-)$ که فرزندان $UI(a+)$ داشتند، هیچ موردی از آنتی- UI^a شناسایی نشد [۳۱]. یک مورد HDN ناشی از آنتی- UI^a گزارش شده است [۱۵۱].

۷-۷ فنوتیپ K₀, Kell-null و آنتی-Ku (آنتی-KEL5)۱-۷-۷ فنوتیپ K₀

در همان سالی که Kp^a و Kp^b کشف شدند [۳۴]، چاون و همکاران^۱ [۱۵۲] پی به وجود یک فنوتیپ جدید Kell به نام K-k-Kp(a-b-) در دو خواهر بردند. والدین همخون و دو خواهر دیگر دارای فنوتیپ شایع K-k+Kp(a-b+) سیستم Kell بودند. فرد مورد مطالعه نوعی آنتی بادی ساخته بود که با تمامی گلبول‌های قرمز بجز K-k-Kp(a-b-) واکنش می‌داد. این آنتی بادی به منظور جستجوی نمونه‌ای دیگر از فنوتیپ جدید مورد استفاده قرار گرفت [۱۵۳ و ۱۵۴]: از میان ۳۱۲۲ نمونه خون آزمایش شده، فقط یک مورد با این آنتی بادی واکنش نداد که آن هم K-k-Kp(a-b-) بود. والدین این اهدا کننده پسر عمو و دختر عمو بودند و به واسطه این همخونی والدینی، چنین فرض شد که حالت هموزیگوت برای یک ژن نادر، که توسط آلن و همکاران^۲ [۲] K^o نامیده شد، مسئول فنوتیپ K-k-Kp(a-b-) یا K₀ می‌باشد. مطالعات خانوادگی نشان دادند که K₀ ظاهراً ناشی از حالت هموزیگوت برای یک ژن آمورف در لوکوس KEL است [۲۵]. در چندین خانواده حالت هتروزیگوت برای یک ژن خاموش که تولید هیچکدام از آنتی‌ژن‌های K یا k نمی‌کند، وراثت غیر طبیعی را توضیح می‌دهد. اساس مولکولی K₀ در ^۳نُه فرد مورد مطالعه بدون ارتباط خویشاوندی، که برای جهش‌های غیر فعال کننده در ژن KEL هموزیگوت و یا هتروزیگوت هستند، تعیین شده است [۱۵۵ و ۱۵۶] (جدول ۷-۴). جهش‌های جایگاه برش^۳ منجر به Skipping^۴ اگزون ۳ و ظهور یک جابجایی چارچوب قرائت^۵ و اختتام زودرس ترجمه می‌گردد. جهش‌های Ser363Asn و Ser676Asn، که در سلول‌های کلیه جنین انسانی بیان شده بودند، در یک کمپارتمان قبل از گلژی نگهداری شده و به سطح سلول منتقل نشده بودند [۱۵۶]. جهش‌های Arg128Stop که در دو آمریکایی آفریقایی تبار هموزیگوت بودند، در آلل‌های Js^a ژن KEL وجود داشتند. سلول‌های K₀ فاقد تمامی آنتی‌ژن‌های Kell، از جمله Ku و Km، می‌باشند. بر اساس گزارشات، قدرت آنتی ژن Kx در سطح گلبول‌های قرمز K₀ سالم افزایش دارد [۱۵۷]، با این حال مقدار پروتئین Kx کاهش یافته است [۱۵۸] (بخش ۷-۱۴-۲). گلبول‌های قرمز K₀ هیچ نوع ناهنجاری مرفولوژیک [۱۵۹] یا بیان غیر طبیعی آنتی‌ژن‌هایی که به سیستم‌های گروه خونی دیگری غیر از Kx تعلق دارند، نشان نمی‌دهند. هیچ نوع گلیکوپروتئین Kell، چه به شکل کامل و چه به شکل ناقص، در غشاءهای حاصل شده از گلبول‌های قرمز K₀ از طریق ایمونوبلاتینگ در حضور آنتی‌بادی‌های ضد شاخص‌های سطح گلیکوپروتئین Kell شناسایی نشد [۱۵۶ و ۱۶، ۴].

جدول ۷-۴. جهش‌های KEL که مسئول ظهور فنوتیپ K₀ هستند.

1- Chown et al.

2- Allen et al.

3- splice-site mutations

۲-Skipping: از روی آن گذشتن طوری که خوانده نشود.

5- reading frameshift

Mutation	Origin	Reference
Cys83Stop (exon 4)	Yugoslavia	[156]
Arg128Stop (exon 4)	African Americans	[156]
Arg192Stop (exon 6)*	USA	[156]
Gln348Stop (exon 9)	Portugal	[156]
Ser363Asn (exon 10)†	USA	[156]
Ser676Asn (exon 18)	Israel, America	[156]
g to a, intron 3 5' splice site	Réunion Island, USA	[156]
g to c, intron 3 5' splice site	Taiwan	[155]

* در شخص هتروزیگوت دارای Ser363Asn.

† در شخص هتروزیگوت دارای Arg192stop یا دارای جهش در ناحیه ۵ ایترون ۳.

بدنبال آزمایش ۱۶۵۱۸ اهدا کننده سفید پوست با استفاده از سرم فرد مورد مطالعه اصلی K_0 ، فقط یک نفر با فنوتیپ K_0 شناسایی شد [۳۶]. مطالعات متعددی که روی ۲۴۹۵۳ فرد سفید پوست انجام شد فقط یک مورد از کمپلکس پروتئین K_0 را شناسایی نمود [۲۵]. این نتایج حاکی از یک فراوانی حدود ۰/۰۰۷ برای ژن K^0 در مردمان سفید پوست می‌باشد. در میان ۱۴۵۴۱ ژاپنی فقط یک نفر K_0 یافت شد که حاکی از یک فراوانی ژنی مشابه بود [۳۳].

۲-۷-۷ آنتی - Ku (آنتی- $KEL5$)

آنتی- Ku آنتی بادی بارز افراد مصون شده K_0 است و آنتی ژنی را که در سطح تمامی گلبول‌های قرمز، به غیر از گلبول‌های قرمز فنوتیپ K_0 وجود دارد شناسایی می‌کند. به نظر می‌رسد که این آنتی بادی یک ویژگی منفرد است و به کمک جذب و جداسازی قابل تفکیک به اجزاء دیگر ویژگی‌های Kell نمی‌باشد [۱۶۰]. ریس و سانگر [۲۵] ده نمونه از آنتی- Ku را فهرست می‌کنند و از آن زمان موارد بیشتری یافت شده‌اند. افرادی استثنائی با فنوتیپ K_0 گزارش شده‌اند که دارای آنتی- Kp^b یا آنتی- k می‌باشند [۲۵ و ۱۰].

آنتی - Ku اولیه ایجاد HDN و HTR نمود [۱۵۲]. آنتی - Ku همچنین مسئول یک واکنش شدید انتقال خون توأم با زردی، نارسائی کلیوی و بند آمدن ادرار^۱ بود [۱۶۱].

تعدادی از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال موشی بر علیه اپیتپ‌های سطح گلیکوپروتئین Kell، از این نظر که با تمامی گلبول‌های قرمز بجز فنوتیپ K_0 واکنش می‌دهند مشابه آنتی - Ku هستند [۵۳، ۱۰۱، ۱۰۹، ۱۱۰ و ۱۶۲]. دو آنتی‌بادی مونوکلونال موشی مشابه که از طریق مصون سازی یک موش با رده سلولی MEL که KEL cDNA را بیان می‌نمود تولید شده بود، فقط واکنشی ضعیف با گلبول‌های $Kp(a+b-)$ و $K+k-$ ایجاد نمود [۱۴۹].

۸-۷ دیگر آنتی‌ژن‌های سیستم Kell

علاوه بر پلی مرفیسم‌های Kell (U^a و Js^a/Js^b , $Kp^a/Kp^b/Kp^c$, K/k) تعدادی آنتی ژن دیگر در سیستم Kell شناخته شده‌اند که همگی دارای فراوانی زیاد یا کم می‌باشند (جدول ۷-۱). آنتی‌ژن‌های مذکور در گلبول‌های K_0 وجود ندارند و در سطح گلبول‌های فنوتیپ مک لئود بصورت ضعیف ظاهر شده یا اصلاً بروز نمی‌یابند. با استفاده از روش‌های ایمونوشیمیایی نشان داده شده است که تمامی این آنتی‌ژن‌ها به استثناء K24 روی گلیکوپروتئین Kell واقع شده‌اند [۱۵-۱۰] و اساس مولکولی در مورد همه بجز K13 و K25 مشخص شده است.

۱-۸-۷ $K11$ و $K17$ (Wk^a)

آنتی - K11 اصلی توسط گووین و همکاران^۲ [۱۶۳] در سرم یک زن فرانسوی-کانادائی (خانم Côté) پیدا شد. این آنتی‌بادی با تمامی گلبول‌های قرمز آزمایش شده، بجز گلبول‌های قرمز خود و دو فرزندش و گلبول‌های فنوتیپ K_0 ، واکنش می‌داد. گلبول‌های فنوتیپ مک لئود که بیان آنتی‌ژن‌های Kell در آنها کاهش یافته است، در آزمایش آنتی گلبولین مستقیم با سرم Côté واکنش ندادند اما آنتی‌بادی را جذب نمودند. سرم Côté ظاهراً حاوی آنتی‌بادی بود که آنتی ژنی جدید با شیوع بالای مرتبط با سیستم Kell را شناسایی می‌نمود.

استرینج و همکاران^۳ [۴۲] متوجه شدند که یک آنتی‌بادی علیه آنتی ژن با شیوع پایین، آنتی - Wk^a ، با گلبول‌های قرمز ۰/۳٪ اهدا کنندگان انگلیسی (جدول ۷-۳)، اما فقط با ۰/۱٪ اهدا کنندگان $K+$ واکنش می‌دهد. از ۱۰۰۰ اهدا کننده $Kp(a+)$ ، هیچکدام $Wk(a+)$ نبودند. آزمایش تمامی نمونه‌های $K+$ در دو مرکز انتقال خون به مدت شش ماه با استفاده از آنتی - Wk^a ، هفت اهدا کننده $K+Wk(a+)$ را شناسایی نمود. مطالعات انجام شده روی خانواده‌های پنج نفر از هفت اهدا کننده مذکور حاکی از این بود که

1- anuria
2- Gue'vin et al.
3- Strange et al.

Wk^a همیشه به همراه k به ارث برده می‌شود، هیچ نوع نوترکیبی وجود نداشت در حالی که سیزده مورد غیر نوترکیب مشاهده می‌شد. بدین ترتیب به نظر می‌رسید که Wk^a یک آنتی ژن جدید با فراوانی کم است و لذا شماره K17 گرفت.

مشخص شد که گلبول‌های قرمز K:-11 نیز $Wk(a+)$ هستند و حالت آللیک K11 و Wk^a با مطالعات خانوادگی مورد تأیید واقع شد [۱۶۴ و ۴۲]. از آنجایی که K11 هرگز Wk^b نامیده نشده است علامت گذاری عددی K17 در اینجا به جای Wk^a استفاده خواهد شد. K11 و K17 در یک نوکلئوتید منفرد در اگزون هشتم ژن KEL با هم تفاوت دارند. Val302، C1025 و Arg302 را در K17 رمزدهی می‌نماید [۱۱۸]. این جهش یک جایگاه محدود شده اضافی MscI را در آلل K17 ایجاد می‌نماید.

۷-۸-۱ آنتی-K11 و آنتی-K17 (آنتی- Wk^a)

آنتی-K11 یک آنتی بادی نادر است. به یک بیمار با آنتی-K11، یازده واحد گلبول قرمز K:11 تزریق شد بدون اینکه فرجام بالینی نامطلوبی داشته باشد [۱۶۵]. گلبول‌های K:11 که با کروم ۵۱ نشاندار شده بودند بقاء طبیعی داشتند و افزایشی در تعداد مونوسیت‌های واکنشی در روش تک لایه مونوسیتی مشاهد نشد. فرزند دوم زنی با آنتی-K11 مرده بدنیا آمد، نمونه برداری پس از مرگ (اتوپسی) بعضی از علائم و نشانه‌های HDN را نشان داد و گلبول‌های قرمز نوزاد واکنش آنتی گلبولین مستقیم مثبت ایجاد نمودند، گرچه هیچ نوع درمانی مورد نیاز نبود [۱۶۴].

آنتی-K17 اصلی تنها مورد منتشر شده آن است [۴۲] هر چند موارد دیگر نیز شناخته شده‌اند.

۷-۸-۲ K12

پنج نمونه آنتی-K12 و چهار فرد مورد مطالعه K:-14 گزارش شده‌اند [۱۶۶-۱۶۹] که همگی سفید پوست هستند، گرچه یکی از آنها در ابتدا بعنوان سیاهپوست توصیف شده بود [۱۷۰]. دو نفر از افراد مورد مطالعه فوق هر کدام یک فرزند K:-12 داشت [۱۶۸ و ۱۶۹]. یکی از افراد مورد مطالعه K:-12 و خواهر K:-12 او مبتلا به زخم‌های معده‌ای-روده‌ای شده و هر دو خون دریافت کرده بودند و دارای آنتی-K12 بودند [۱۶۸]. به دو فرد مورد مطالعه، خون K:12 تزریق شده بود اما شواهدی از تخریب گلبول‌های قرمز در داخل بدن (in vivo) وجود نداشت [۱۶۸ و ۱۶۹].

دو شخص غیر خویشاوند K:-12 دارای یک تغییر A1763G در اگزون ۱۵ بودند، که Arg548 را به جای هیستیدین رمزدهی و یک جایگاه محدود شده NlaIII را دگرگون می‌نمود [۴۶].

K13 ۳-۸-۷

مارش و همکاران^۱ [۱۷] اولین نمونه آنتی-K13 و تنها فرد مورد مطالعه K:-13 گزارش شده را توصیف نمودند، فرد مورد مطالعه مذکور دارای والدین ایتالیایی و سابقه تزریق خون زیادی بود. آنتی بادی در سرم وی با گلبول‌های قرمز یکی از پنج فرزندش که علی‌رغم داشتن هفت بچه آنتی-K13 نساخته بود، واکنش نداد. گلبول‌های قرمز فرد مورد مطالعه K:-13 و خواهرش بیان ضعیف K^b , J_s^b و Ku را نشان می‌دادند و با آنتی-Kx امتیاز بالایی را حاصل نمودند (خصوصیت بارز گلبول‌های K^o هتروزیگوت). اعتقاد بر این بود که فرزندان K:-13 برای K-13 و K^o هتروزیگوت هستند و عدم وجود K13 در گلیکوپروتئین Kell، منجر به مهار بروز دیگر آنتی‌ژن‌های سیستم Kell روی یک مولکول می‌گردد [۱۷۱]. این اثر سرکوب‌کنندگی مشابه اثری است که بین Kp^a روی یک کروموزوم و K^o روی کروموزوم دیگر مشاهده می‌شود (بخش ۷-۱۰-۳). در مورد هم‌خون بودن یا نبودن والدین فرزندان K:-13 اطلاعاتی در دست نبود.

اساس مولکولی K:-13 مشخص نمی‌باشد، اما با استفاده از رسوب دهی ایمنی ثابت شده که K13 روی گلیکوپروتئین Kell واقع شده است [۱۰]. نمونه دوم آنتی-K13 یک اتو آنتی بادی IgG بود که از سطح گلبول‌های قرمز یک زن K:13 با کم‌خونی همولیتیک اتوایمیون جداسازی (الوت) شد [۱۷۲].

K14 و K24 ۴-۸-۷

آنتی-K14 اصلی که در سرم یک زن سفید پوست پیدا شده بود پس از یک اشاره مختصر اولیه [۱۶۶]، در سال ۱۹۷۶ از سوی والاس و همکاران^۲ [۱۷۳] توصیف گردید. به واسطه یک بررسی گذشته‌نگر نشان داده شد که K14 یک صفت موروثی است زیرا این مطالعه نشان داد که Dp ، آنتی ژنی عمومی که سابقاً توصیف شده بود [۱۷۴]، همان K14 بوده است [۱۷۵]. فرد مورد مطالعه K:-14 که یک زن سفید پوست با والدین هم‌خون بود، چهار فرزند K:14 و دو فرزند K:-14 داشت [۱۷۴]. حداقل سه مورد آنتی-K14 مونوکلونال موشی تولید شده‌اند [۱۰۱ و ۱۰۷].

در سرم یک زن سفید پوست نوعی آنتی بادی وجود داشت که با گلبول‌های قرمز کودکان و خواهر، پدر، عمو و پدر بزرگ پدری کودک واکنش می‌داد. این آنتی بادی ظاهراً متباین با آنتی-K14 بود و شماره آنتی-K24 گرفت [۱۷۶]. آنتی-K24 با هر سه نمونه K:-14 آزمایش شده واکنش داد، اما با هیچکدام از ۷۰۰ نمونه دیگر گلبول قرمز واکنشی نداشت، و با گلبول‌های K:-14,24 عیاری بالاتر از گلبول‌های K:14,24 نشان داد.

1- Marsh et al.
2- Wallace et al.

دو فرد K:-14,24 غیر خویشاوند دارای یک تغییر G659C در اگزون ششم ژن *KEL* بودند که یک جایگاه محدود شده *HaeIII* را ظاهر می‌نمود [۱۷۷]: K14 و K24 به ترتیب نماینگر Arg180, Pro180 می‌باشند. بررسی DNA روی دو ژاپنی K:-14 غیر خویشاوند دو جهش دیگر را آشکار نمود: G659A که Arg180His را کد می‌کرد و C658T که Arg180Cys را رمزدهی می‌نمود [۱۷۸].

K18 ۵-۸-۷

K18 تنها آنتی ژن Kell است که توارث آن به اثبات نرسیده است. تنها دو فرد شناخته شده K:-18 (که فاقد فنوتیپ K_0 بودند) هردو سفید پوست بوده و تنها مورد آنتی-K18 را تولید نمودند [۱۱ و ۱۷۹]. این دو فرد مورد مطالعه غیر خویشاوند علی‌رغم اینکه از لحاظ واکنش‌های سرولوژیک یکسان بودند، دارای جهش‌های تک‌بازی مختلف در یک کدون در اگزون ۴ بودند که جایگزینی‌های اسید آمینه‌ای متفاوتی را رمزدهی می‌نمودند: Arg130Trp, C508T و Arg130Gln, G509A [۴۶].

دو جهش مذکور به ترتیب جایگاه‌های محدود شده *Eco571* و *TaqII* را ایجاد نمودند. هیچ نمونه‌ای از K:-18 متعاقب آزمایشات بعمل آمده روی ۵۴۴۵۰ اهدا کننده شناسایی نشد [۱۸۰]. به کمک مطالعات بقاً گلوبول در بدن (*in vivo*) و روش‌های سنجش فعالیت فاگوسیتی مونوسیت پیش‌بینی شد که آنتی-K18 منجر به ایجاد HTR نمی‌شود اما درمان تزریقی با گلوبول‌های قرمز K:18 در تمامی موارد، بجز در یک مورد اورژانسی، موثر واقع نشد [۱۸۰].

K19 ۶-۸-۷

اولین آنتی-K19 در یک زن K:-19 که یک برادر K:-19 و دو خواهر K:19 داشت مشاهده شد [۱۸۱]. دومین مورد آنتی-K19، که در سرم یک مرد سیاه‌پوست شناسایی شد، ایجاد یک واکنش همولیتیک تأخیری انتقال خون نمود بطوری که منجر به حذف چهار واحد خون ناسازگار شد [۱۸۲]. ضمن آزمایش ۱۰۷۵۷ اهدا کننده با استفاده از آنتی-K19 هیچکدام K:-19 نبودند [۱۸۲]. دو فرد K:-19 غیر خویشاوند در اگزون ۱۳ دارای یک تغییر G1595A بودند که Arg92Gln را رمزدهی می‌نمود [۴۶].

K22 ۷-۸-۷

آنتی-K22 در سرم یک زن اسرائیلی با اصالت یهودی ایرانی شناسایی شد [۱۸۳]. یکی از سه خواهرش نیز K:-22 بود. خانواده فرد دوم مورد مطالعه K:-22، که او نیز یک یهودی ایرانی ساکن اسرائیل بود، شواهدی از ارتباط ژنتیکی بین K22 و k را فراهم نمود [۱۸۴]. سه فرد K:-22 غیر خویشاوند یک تغییر C1085T داشتند که Ala322Val را رمزدهی می‌نمود [۴۶].

آنتی-K22 در فرد دوم مورد مطالعه K:-22 منجر به HDN خفیف در نوزادان چهارم و پنجم وی، و HDN شدید در نوزاد ششم او شد که نیازمند تعویض خون با گلبول‌های قرمز شسته شده مادر بود، گردید [۱۸۴ و ۱۸۵]. ایزوتیپ IgG در طول حاملگی‌های چهارم و پنجم، IgG1 بود و در طول حاملگی ششم IgG1+IgG3 بود.

K23 ۸-۸-۷

در سرم یک زن سفید پوست ایتالیایی تبار نوعی آنتی بادی یافت شد که با گلبول‌های قرمز دو فرزند، همسر و مادرش واکنش می‌داد اما با هیچ کدام از ۲۱۰۰ نمونه آزمایش شده مرجع واکنشی مشاهده نشد [۱۸۶]. این آنتی بادی گلیکوپروتئین Kell مربوط به گلبول‌های قرمز همسر را رسوب داد و عنوان K23 به آنتی ژن ویژه آنتی بادی مذکور اطلاق گردید. گلبول‌های قرمزی که آنتی‌ژن‌های با فراوانی بالای Kell را نداشتند، همگی K:-23 بودند. دو عضو K:23 خانواده برای یک تغییر A1265G که Gln382Arg را رمزدهی و یک جایگاه محدود شده BcnI را ایجاد می‌نمود، هتروزیگوت بودند [۴۶]. آنتی-K23 سبب بروز یک DAT مثبت قوی روی گلبول‌های قرمز فرزند سوم فرد مورد مطالعه شد، اما منجر به HDN نشد [۱۸۶].

(KEL25)VLAN ۹-۸-۷

VLAN آنتی ژنی با فراوانی کم است که در سطح گلبول‌های قرمز یک اهدا کننده هلندی، زمانی که با سرم بیماری با سابقه نامشخص تزریق خون به منظور آزمایش ناسازگاری مواجه شده بودند، شناسایی گردید [۱۵]. هم چنین دو خواهر و خواهرزاده آن اهدا کننده نیز VLAN+ بودند. با استفاده از روش MAIEA مشخص شد که VLAN روی گلیکوپروتئین Kell استقرار یافته است. یک جهش G863A که Arg248Gln را رمزدهی می‌نماید عامل ظهور VLAN می‌باشد [۲۷۲]. آنتی بادی ضد VLAN متشکل از ایزوتیپ‌های IgG1 و IgG2 بود و گلبول‌های قرمز VLAN+ را مستقیماً آگلوتینه نمود. از ۱۰۶۸ اهدا کننده هیچ کدام VLAN+ نبودند.

(KEL26)TOU ۱۰-۸-۷

TOU آنتی ژنی با فراوانی بالاست که در گلبول‌های K₀ وجود ندارد و محل استقرار آن با استفاده از روش MAIEA، سطح گلیکوپروتئین Kell مشخص شده است [۱۴]. دو نمونه از آنتی بادی ضد TOU شناسایی شده‌اند، یکی در مرد آمریکایی بومی و دیگری در یک زن Latino [۱۴]. هر دو بدون سابقه تزریق خون بودند، اما زن دوبار حامله شده بود. در سه مورد TOU- از دو خانواده، یک جهش

G1337A در آگزون ۱۱ شناسایی شد که Arg406Gln را رمزدهی می‌نمود [۴۶]. یک روش تک لایه مونوسیتی حاکی از این بود که آنتی-TOU اصلی (اولیه) اهمیت بالینی ندارد [۱۴].

۱۱-۸-۷ RAZ (KEL27)

RAZ یک آنتی ژن با فراوانی بالاست که در سطح گلبول‌های K_o وجود ندارد و با روش MAIEA^۱ موقعیت آن روی گلیکوپروتئین Kell مشخص شده است [۱۸۷]. آنتی-RAZ در یک زن کنیایی-هندی، تنها فرد شناخته شده -RAZ، شناسایی شد. وی برای G865A که Glu249Lys را رمزدهی می‌کند، هموزیگوت است [۲۷۲].

۹-۷ ترتیب فضایی آنتی‌ژن‌های Kell بر روی گلیکوپروتئین Kell

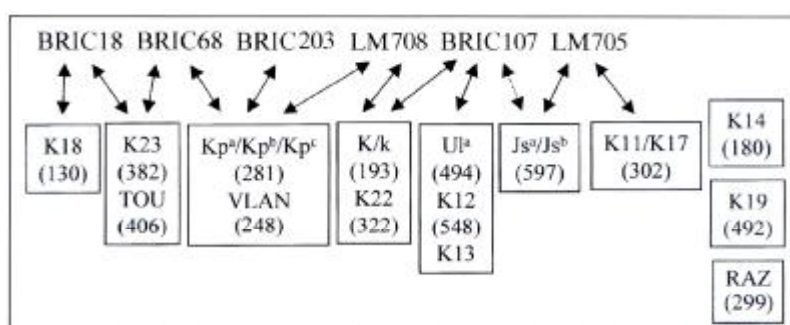
گلیکوپروتئین Kell به شدت تا خورده بوده و شکل حوزه بزرگ خارج سلولی آن ناشناخته است. آنتی‌ژن‌های سیستم Kell توسط مواد احیاء کننده پیوند دی سولفیدی تخریب می‌شوند (بخش ۷-۱۱) و لذا باید به شکل فضایی طبیعی مولکول متکی باشند. بعضی از آنها ممکن است منقطع (ناپیوسته) نیز باشند، بدین مفهوم که متکی به دو منطقه مجزای خطی در زنجیره پلی پپتیدی می‌باشند، این دو منطقه به واسطه تا خوردن پروتئین در مجاورت هم قرار می‌گیرند.

پارسونز و همکاران^۲ [۵۳] با بهره‌گیری از روش‌های پیوندی رقابتی نشان دادند که آنتی‌بادی‌های مونوکلونال BRIC 18, BRIC 68 و BRIC 203 (آنتی-Kp^{bc}), مجموعه‌ای هم پوشان از اپیتپ‌ها را شناسایی می‌کنند در صورتی که BRIC 107 (آنتی بادی شبیه آنتی -k) یک اپیتپ جداگانه و مجزا را شناسایی می‌کند. روش MAIEA که در آن آنتی‌بادی‌ها با گلبول‌های قرمز سالم قبل از محلول شدن انکلو به می‌شوند، به منظور مطالعه آنتی‌ژن‌های سیستم Kell، روشی ایده آل است. آنتی‌ژن‌های سیستم Kell به کمک روش MAIEA در حضور بسیاری از آنتی بادی مونوکلونال علیه اپیتپ‌های سطح گلیکوپروتئین Kell مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. شکل ۷-۲ اطلاعات حاصل شده از چندین مطالعه با MAIEA که در حضور آنتی‌بادی‌های مونوکلونال فوق و دیگر آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، به همراه آلوانتی‌بادی‌های انسانی بر علیه آنتی‌بادی‌های سیستم Kell، صورت گرفته‌اند ارائه می‌نماید [۱۵-۱۳، ۱۶۹، ۱۸۸، ۱۸۷]. نمودار موقعیت آنتی‌ژن‌های سیستم Kell را نسبت به یکدیگر نمایش می‌دهد، با این فرض که یک نتیجه منفی غیر منتظره حاکی از اثر مهار کنندگی دو جانبه بین آنتی‌بادی‌هاست. اگرچه این اطلاعات دال بر یک ارتباط فضایی میان بسیاری از آنتی‌ژن‌های سیستم Kell بر روی گلیکوپروتئین Kell می‌باشد، دو آنتی ژن که روی پروتئین طبیعی در جوار هم قرار گرفته‌اند، ممکن است روی توالی

1- monoclonal antibody-specific immobilization

2- Parsons *et al.*

خطی پروتئین خیلی از هم فاصله بگیرند. K23 و TOU، همانند $Kp^a/Kp^b/Kp^c$ و VLAN، به یک خوشه تعلق دارند و در حالت خطی بهم نزدیک هستند، اما در روش MAIEA و تعیین موقعیت خطی، هیچ نوع ارتباط فضایی دیگر بین موقعیت‌های آنها به چشم نمی‌خورد. علی‌رغم مطالعات خانوادگی متعدد، هیچ نوعی ژن *KEL* که بیش از یک آنتی ژن با فراوانی کم را رمزدهی کند شناسایی نشده است. بیان قطعه cDNA در کلیه جنین انسانی که هر دو آنتی ژن K و Js^a را رمزدهی می‌نماید، حاکی از این است که هیچ گونه محدودیت فضایی بین K و Js^a به منظور بیان روی یک مولکول، وجود ندارد [۴۷].



شکل ۷-۲. نمودار ارتباط فضایی بین آنتی‌ژن‌های سیستم Kell و شش آنتی بادی مونوکلونال بر علیه گلیکوپروتئین Kell را که با روش MAIEA ارائه شده است نشان می‌دهد. پیکان‌های دو سر جایی را که وقفه بین آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های موجود در جعبه‌ها و آنتی بادی مونوکلونال در بالای آنها اتفاق افتاده است نشان می‌دهند. موقعیت‌های اسید آمینه‌ای برای جایگزینی‌هایی که دخیل در بیان آنتی‌ژن‌ها هستند درون پرانتزها نمایش داده شده‌اند و دال بر این هستند که ارتباطات فضایی خطی نمی‌باشند.

۱۰-۷ فنوتیپ‌های Kell ضعیف شده

تعدادی از فنوتیپ‌های نادر وجود دارند که در آنها اکثر یا تمامی آنتی‌ژن‌های با فراوانی بالای Kell، بطور ضعیف بیان می‌گردند. درجه تضعیف آنتی ژنی متغیر است. این فنوتیپ‌های Kell ضعیف شده پایه‌های ژنتیکی مختلفی دارند و بعضی از آنها ظاهراً اکتسابی و احتمالاً گذرا هستند. در ابتدا فنوتیپ‌های ضعیف شده ارثی مورد بحث قرار می‌گیرند.

۱-۱۰-۷ فنوتیپ مک لئود

فنوتیپ مک لئود نتیجه حالت هم‌زیگوت برای آلل‌ها یا حذف‌های نادر در یک لوکوس وابسته به X به نام XK می‌باشد و آنتی‌ژن Kx که دارای شیوع بالا و محصول XK می‌باشد، جزئی از سیستم Kell نیست بلکه تنها آنتی‌ژن سیستم Kx می‌باشد. سیستم Kx به همراه فنوتیپ مک لئود و آنتی‌ژن Kx، در بخش ۱۴-۷ مورد بحث قرار می‌گیرد.

۲-۱۰-۷ گریچ (Gerbich) منفی‌ها

فنوتیپ Kell ضعیف شده دیگر که ناشی از توارث یک ژن نادر در لوکوسی مستقل می‌باشد، فنوتیپی است که با بعضی از فنوتیپ‌های گریچ منفی همراهی می‌کند. این پدیده نخستین بار در یک زن K+ و برادرش که فنوتیپ 2,3-Ge داشتند تشخیص داده شد [۵۹]. هر دوی آنها آنتی‌ژن‌های K, k و Kp^b را بصورت ضعیف بیان می‌کردند.

از بین یازده نمونه گلبول قرمز از افراد 2,3-Ge، نه مورد دست کم درجه‌ای از تضعیف آنتی‌ژن‌های Kell را نشان دادند [۲۷۱]. در بعضی موارد ظاهراً فقط K11 کاهش یافته بود حال آنکه در سایر موارد تمامی آنتی‌ژن‌های Kell ضعیف شده بودند، اگر چه به میزانی کمتر از آنچه که در فنوتیپ مک لئود مشاهده شده بود. هر شش نمونه 2,3-Ge دارای بیان طبیعی آنتی‌ژن‌های Kell بودند. گلبول‌های فنوتیپ 2,3,4-Ge Leach نیز تا حدودی تضعیف بعضی از آنتی‌ژن‌های Kell را نشان می‌دادند [۱۸۹ و ۱۹۰]. گلبول‌های قرمز فنوتیپ‌های K₀, K_{mod} و مک لئود آنتی‌ژن‌های گریچ را بصورت طبیعی بیان می‌سازند. جابر و همکاران^۱ [۱۲] با استفاده از آنتی-K مونوکلونال برآورد نمودند که جایگاه‌های آنتی‌ژن K بر سطح گلبول‌های قرمز 2,3-Ge: K+k+ حدوداً نصف جایگاه‌های آن بر سطح گلبول‌های 2,3-Ge: K+k+ می‌باشد. ماهیت بیوشیمیایی ارتباط فنوتیپی بین گریچ و Kell درک نشده است، اما احتمالاً شامل فقدان اگزون سوم GYPC در فنوتیپ‌های 2,3,4-Ge و 2,3-Ge می‌باشد (فصل ۱۸).

1- Jaber et al.

۳-۱۰-۷ تاثیر Kp^a

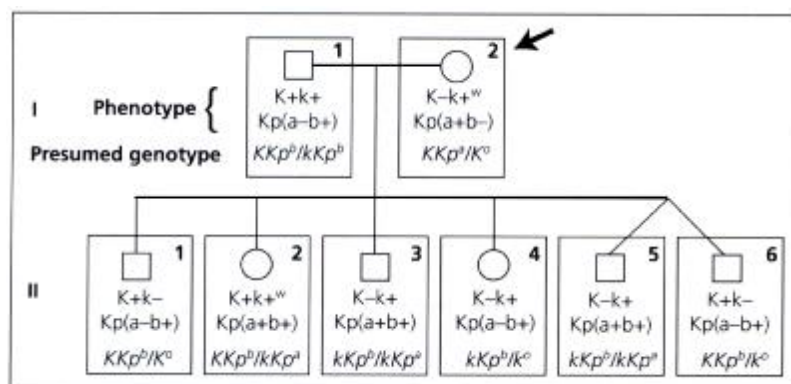
آلن و لوئیس^۱ [۳۴] در توصیف اولیه Kp^a ، متوجه اشکالاتی در تعیین k بعضی از اعضای خانواده $K+kp(a+)$ شدند. این احتمالاً ناشی از ضعیف شدن k بعثت اثر تضعیف کنندگی Kp^a بر k و دیگر آنتی‌ژن‌های سیستم Kell روی یک مولکول است [۲۵]. این تاثیر صرفاً تحت شرایط خاصی قابل تشخیص است:

- ۱- وقتی که یک آل دیگر، همچون K ، روی کروموزوم مقابل قرار گرفته است.
 - ۲- وقتی که یک ژن K^o در وضعیت $trans$ قرار دارد.
 - ۳- زمانی که حالت هموزیگوت برای Kp^a وجود دارد که تشخیص در این حالت مشکل است.
- خانواده‌هایی نظیر نمونه‌ایی که در شکل ۷-۳ معرفی شده است، وجود دارند که بررسی آنها نشان داده تاثیر Kp^a در افراد $Kp(a+b-c-)$ که برای K^o هتروزیگوت هستند (یعنی Kp^a/K^o) بارزتر است [۱۹۱ و ۱۹۲].

تیپ^۲ [۱۹۳] نتایج عیار سنجی نمونه‌های انتخاب شده آنتی- k و آنتی- Js^a با پنج نمونه از گلبول‌های قرمز $Kp(a+b-)$ گزارش نمود. یکی از نمونه‌های گلبولی منتهی به نمرات بسیار پایینی شد و بعنوان Kp^a/K^o فرض گردید، چهار نمونه دیگر که احتمالاً Kp^a/Kp^a بودند، کاهش اندکی را در قدرت آنتی‌ژن‌های k و Js^b خود نشان دادند. Kp^c یک آل Kp^a با شیوع پایین، به نظر نمی‌رسد که در وضعیت $trans$ با K^o چنین تاثیری را ایجاد نماید [۳۷].

تاثیر Kp^a ناشی از کاهش میزان گلیکوپروتئین Kell در سطح غشا گلبول قرمز است که توسط آل Kp^a تولید می‌شود، نه بعثت تغییرات آرایش فضایی که از اتصال اپتیمم آنتی‌بادی‌ها به آنتی‌ژن‌های سیستم Kell جلوگیری می‌کند. این مطلب با استفاده از ایمونوبلاتینگ در حضور آنتی‌بادی‌های ضد گلیکوپروتئین واسرشته شده Kell مورد تأیید قرار گرفت [۱۱۹ و ۴۷]. بیان قطعات cDNA در سلول‌های کلیوی رویان انسانی حاکی از این بود که جهش Kp^a منجر به احتباس بخش عمده گلیکوپروتئین Kell در یک کمپارتمان قبل از دستگاه گلژی به واسطه پردازش متفاوت می‌گردد، که این خود دال بر انتقال غیر طبیعی گلیکوپروتئین Kell به سطح سلول می‌باشد [۴۷]. بنابراین به نظر می‌رسد که $Arg281(Kp^b)$ یا $Glu281(Kp^c)$ به منظور انتقال کارآمد گلیکوپروتئین Kell به سطح سلول ضروری هستند.

1- Allen and Lewis
2- Tippett



شکل ۷-۳. خانواده‌ای که اثر تضعیف کننده Kp^a روی k که هر دو روی یک مولکول بیان شده‌اند را نشان می‌دهد [۱۹۱]. تضعیف k در I-2، که یک زن K^o دارد و در II-2، که یک آلل K دارد و نسبت به k در وضعیت *trans* می‌باشد، محرز بود و تمامی آنتی‌ژن‌های با شیوع زیاد Kell در I-2 که دارای ژنوتیپ Kp^a/K^o است تضعیف شده بودند.

در یک مورد غیر معمول، فردی که ظاهراً گلبول‌های قرمز در ابتدا فاقد تمامی آنتی‌ژن‌های Kell بودند ثابت شد که به سه دلیل دارای فنوتیپ K_0 است:

۱- آنتی- k قابل جذب توسط گلبول‌های قرمز وی و جداسازی از سطح آنها بود.

۲- گلبول‌های قرمز Kx منفی بودند.

۳- وی دارای سه فرزند $Kp(a+b+)$ بود و لذا نمی‌توانسته که یک زن K^o را به هر کدام از آنها انتقال دهد [۱۱۹].

بررسی اگزون شماره ۸ ژن *KEL* با استفاده از *NlaIII* مشخص نمود که این شخص برای Kp^a هموزیگوت بوده است. وی همچنین یک جهش جایگاه برش در ژن *XK* خود و لذا فنوتیپ مک لئود داشت (بخش ۷-۱۴-۴). احتمال می‌رود که اثرات تضعیف کننده Kell ناشی از حالت هموزیگوت برای Kp^a و نیز کمبود Kx منجر به فنوتیپ شبیه K_0 وی شده است.

۷-۱۰-۴ فنوتیپ K_{mod}

مارش و ردمان^۱ K_{mod} [۷] را بعنوان یک اصطلاح کلی به منظور توصیف فنوتیپ‌هایی که در آنها آنتی‌ژن‌های Kell بسیار ضعیف بیان می‌شوند، بطوری که غالباً آزمایشات جذب و جداسازی برای شناسایی آنها مورد نیاز است، و بروز آنتی ژن Kx در آنها افزایش می‌یابد، معرفی نمودند [۱۹۸-۱۹۴].

1- Marsh and Redman

گلوبول‌های K_{mod} دارای مقادیر کاهش یافته گلیکوپروتئین Kell هستند [۱۹۸]. بعضی از افراد K_{mod} نوعی آنتی بادی می‌سازند که مشابه آنتی-Ku است اما از آن جهت که با گلوبول‌های K_{mod} واکنشی ندارد، با آن متفاوت است [۱۹۴، ۱۹۵، ۱۹۷ و ۱۹۸].

K_{mod} احتمالاً بصورت یک صفت مغلوب به ارث می‌رسد، اما شیوه توارث دقیق آن مورد تأیید قرار نگرفته است. در یک خانواده فنوتیپ غیر طبیعی در فرد مورد مطالعه و دو نفر از چهار برادرش شناسایی شد، اما در هیچ کدام از هفت فرزند وی و سیزده نوه اش مشاهده نشد [۱۹۵]. یک زن K_{mod} برادری با فنوتیپ Kell ضیف مشابه داشت [۱۹۷].

چهار نفر با آنتی‌ژن‌های Kell ضعیف، از جمله K بسیار ضیف، برای یک جهش KEL که Thr193Arg را رمزدهی می‌نمود هموزیگوت بودند [۵۷] (بخش ۷-۳-۴).

آنتی‌ژن‌های k و Kp^b ضعیف در دو فرزند ($K-k+Kp(a+b+w)$) و فرزند سوم ($K+k+Kp(a+b+w)$) یک خانواده سوئسی، فقط با آزمایشات جذب و جداسازی قابل شناسایی بودند. پول و همکاران^۱ [۱۹۹] ابراز داشتند که افراد فوق برای K^{mod} و یکی از دو ژن kKp^a و KKp^b هتروزیگوت بودند. احتمالاً یک اساس مشابه نیز، فنوتیپ $Kp(a+b+w)$ ، یا فنوتیپ Allen، را توضیح می‌دهد [۲۰۰]. در سیزده مورد از ۷۰ نمونه به ظاهر $Kp(a+b-)$ ، با استفاده از جذب و جداسازی آنتی- Kp^b ، آنتی ژن Kp^b ضعیف قابل شناسایی بود [۱۹۹]. این سیزده نفر احتمالاً برای K^{mod} هتروزیگوت بودند، که این امر حکایت از این دارد که ژن K^{mod} غیر شایع نیست.

۷-۱۰-۵ فنوتیپ‌های اکتسابی و ضعیف شده گذرای Kell

در سال ۱۹۷۲، سیفرید و همکاران^۲ [۱۲۹] موردی از یک پسر با کم خونی همولیتیک شدید اتوایمیون را توصیف نمودند که گلوبول‌های قرمز DAT مثبت ضعیف بودند و آنتی‌ژن‌های Js^b, Kp^b, k و Ku را بصورت ضعیف بیان می‌کردند. سرم وی یک آنتی- Kp^b قوی داشت که مسئول یک HTR بود. DAT مثبت او ظرف شانزده هفته از زمان شروع بررسی واقعاً ناپدید شده بود، هیچ نشانی از آنتی- Kp^b وجود نداشت و قدرت آنتی‌ژن‌های Kell به حالت طبیعی برگشت نموده بود. از آن زمان به بعد موارد مشابه‌ای از اتوآنتی‌بادی‌های وابسته به Kell که در ارتباط با آنتی‌ژن‌های ضعیف Kell بوده‌اند توصیف شده‌اند [۲۰۵-۲۰۱]. تخریب آنتی‌ژن‌های Kell توسط آنزیم‌های میکروبی بعنوان علت این پدیده پیشنهاد شده است [۲۰۱ و ۲۰۲].

آنتی- Kp^b یک DAT مثبت روی گلوبول‌های قرمز بیماری که از لحاظ ژنتیکی $Kp(a+b-)$ بود، ایجاد نمود [۲۰۳]. آنتی‌ژن‌های k و Js^b او بطور ضعیف بیان شده بودند، اما دارای Kp^a قوی بود. نه ماه بعد

1- Poole et al.
2- Seyfried et al.

DAT منفی شده بود، آنتی-Kp^b غیر قابل تشخیص و آنتی ژنهای k و Js^b به قدرتی که در مورد گلبول‌های Kp(a+b-) انتظار می‌رفت برگشت نموده بودند. آنتی-Kp^b خود او، که از زمان مطالعه اولیه به شکل منجمد نگهداری شده بود، دیگر با گلبول‌های قرمز خودش واکنش نمی‌داد. مانی و همکاران^۱ [۲۰۳] معتقد بودند که آنتی ژن شبیه Kp^b منشاء میکروبی داشته که ممکن است جذب گلبول‌های قرمز شده تولید آنتی بادی را تحریک نموده باشد.

بیماری مبتلا به پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک^۲ (ITP) دارای یک آنتی بادی قوی علیه آنتی ژنی با فراوانی بالا بود. گلبول‌های قرمز DAT منفی داشتند و کاهش قابل توجه آنتی ژن‌های Kell را نشان می‌دادند. گلبول‌های تزریق شده نیز آنتی ژن‌های Kell خود را از دست دادند. پنج ماه بعد آنتی بادی ناپدید شده و قدرت آنتی ژن‌های بیمار به وضعیت طبیعی برگشت نموده بود. مجدداً در این مورد به نظر می‌رسید که عامل مسئول یک عامل محیطی، شاید با منشأ میکروبی، باشد [۲۰۶]. مورد مشابه دیگری نیز از یک بیمار ITP گزارش شده است [۲۰۷]. در مرحله بهبودی ظاهری (remission)، آنتی بادی Kell او ناپدید شد، آنتی ژن‌های Kell به حالت طبیعی برگشتند، اما گلبول‌های قرمز در طول یک عود بعدی آنتی ژن‌های لوثران خود را از دست دادند (به فصل ۶ رجوع شود). این احتمال که گلیکوپروتئین Kell در سطح مگاکاریوسیت‌ها بیان می‌گردد [۸۵] ممکن توضیحی بر ITP این بیماران باشد.

۱۱-۷ اثرات آنزیم‌ها و عوامل احیاء کننده روی آنتی ژن‌های Kell

اثر دادن پروتئازهای پاپائین، فیسین یا تریپسین بر گلبول‌های قرمز بیان آنتی ژن‌های Kell را تحت تاثیر قرار نمی‌دهد، اثرات آلفا-کیموتریپسین و پروناز متغیر است [۲۰۸]. مجاورسازی گلبول‌های قرمز با ترکیبی از تریپسین و کیموتریپسین، بطوری که ابتدا تریپسین سپس کیموتریپسین و یا بالعکس استفاده شوند، فعالیت آنتی ژن‌های Kell را از بین می‌برد [۲۰۸ و ۲۰۹]. اما بعضی از آنتی بادی‌های مونوکلونال وابسته به Kell گلبول‌های قرمزی را که بدین نحو متاثر شده‌اند، همچنان آگلوتینه می‌نمایند [۵۳].

گلیکوپروتئین Kell دارای پانزده ریشه سیستمی در حوزه خارج سلولی خود می‌باشد (شکل ۷-۱) و عوامل احیاء کننده تیول، که پیوندهای دی سولفیدی بین ریشه‌های سیستمی را می‌شکنند، آنتی ژن‌های Kell سطح گلبول‌های قرمز طبیعی را تخریب می‌نمایند. تمامی آنتی ژن‌های Kell با استفاده از ۲۰۰-۱۰۰ میلی مول دی تیوتریتول (DTT) و ۲- آمینواتیل ایزوتیوارونیوم بروماید ۶٪ (AET) در pH=۸ تخریب می‌شوند [۲۱۰ و ۲۱۱]. Js^a و Js^b با غلظت‌های خیلی پایین تر DTT (کمتر از ۲ میلی مول) غیر فعال می‌گردند [۲۱۰]. دو ریشه سیستمی در مجاورت جایگزینی اسید آمینه‌ای مرتبط با پلی

1- Manny *et al.*

2- Idiopathic thrombocytopenic purpura

مرفیسم Js^a / Js^b قرار دارند (ریشه ۵۹۷) و احتمالاً بخشی از اپیتپ‌های Js^a و Js^b را تشکیل می‌دهند [۱۳۸] (شکل ۷-۱). گلبول‌های مصنوعی K_0 که به اسطه اثردهی AET بر گلبول‌های قرمز تولید می‌شوند، همچون گلبول‌های K_0 طبیعی، میزان زیادی از آنتی ژن Kx را در سطح خود بیان می‌نمایند [۲۱۱]. مجاور نمودن گلبول‌های قرمز با AET، یک راه قابل اعتماد شناسایی آنتی‌بادی‌های سیستم Kell نمی‌باشد زیرا AET بسیاری از آنتی‌ژن‌های دیگر نظیر لوتران، Yt، دامبروک (Dombrock)، LW، ناپ (Knops) و JMH را از بین می‌برد.

اثر دادن گلیسین-EDTA-HCL بر گلبول‌های قرمز به منظور جداسازی IgG از سطح گلبول نیز آنتی‌ژن‌های سیستم Kell را واسرشته می‌سازد [۲۱۲].

۱۲-۷ آنتی‌ژن‌های Kell روی دیگر سلول‌ها و در دیگر گونه‌ها

۱-۱۲-۷ دیگر سلول‌ها و دیگر بافت‌ها

زمانی Kell بعنوان یک آنتی‌ژن ویژه رده اریثروئیدی در نظر گرفته می‌شد. هیچ نوع آنتی‌ژن سیستم Kell و یا گلیکوپروتئین Kell روی لنفوسیت‌ها، گرانولوسیت‌ها، مونوسیت‌ها، پلاکت‌ها، با استفاده از فلوسایتمتری در حضور چندین آنتی‌بادی مونوکلونال وابسته به Kell [۲۱۳] و یا ایمونوبلاتینگ در حضور یک آنتی‌بادی مونوکلونال علیه گلیکوپروتئین تخلیص شده Kell [۱۶] شناسایی نشد. سلول‌های رده اریثرولوکمی موش، K562، آنتی‌ژن‌های Kell را بیان نمی‌کردند [۲۱۳ و ۲۱۴]، مگر اینکه توسط همین (hemin) تحریک به تولید هموگلوبین می‌شدند که متعاقب آن k ، Kp^b ، Js^b و Ku شناسایی شدند [۲۱۴]. رونوشت‌های KEL mRNA در بافت هموپوئیتیک (مغز استخوان و کبد جنینی) و در لکوسیت‌های خون محیطی آشکارسازی شدند [۲۱۵]. همچنین شواهدی غیر مستقیم مبنی بر اینکه گلیکوپروتئین Kell ممکن است در سطح پیشسازهای گرانولوسیتی، مونوسیتی و مگاکاریوسیتی وجود داشته باشد در دست می‌باشد [۸۴ و ۸۵] (بخش ۷-۳-۵-۲).

رونوشت‌های KEL mRNA در بافت‌های اریثروئیدی و بیضه به مقادیر تقریباً یکسان وجود داشتند و به مقادیر کمتر در گره لنفاوی، مغز، کولون، طحال، ماهیچه مخطط و چندین بافت دیگر شناسایی شدند [۲۱۵ و ۲۱۶]. با استفاده از ایمونوبلاتینگ و ایمونوهیستوشیمی، گلیکوپروتئین Kell در بیضه، بافت‌های لنفوئیدی و عضله مخطط شناسایی گردید [۲۱۵ و ۲۱۶]. گلیکوپروتئین Kell به همراه پروتئین Kx در عضله مخطط جداسازی شد [۲۱۵].

۲-۱۲-۷ جنبه‌های تکاملی

شمپانزه‌ها (*Pan troglodyte*) دارای فنوتیپ Kell به صورت زیر می‌باشند:

$Kx+$ K:11,12,13,14,18,19,22 $Ul(a-)$ $Js(a+b-)$ $Ku+$ $Kp(a-b+)$ $K-k+$ [۲۱۶].

آنتی‌ژن‌های Js^a, Kp^b, k روی گلبول‌های قرمز گوریل و $K, gibbon$ و Js^a روی گلبول‌های قرمز میمون‌های دنیای قدیم، و k روی گلبول‌های قرمز میمون‌های دنیای جدید، وجود دارند [۲۱۷].
Kel همولوگ *KEL* در موش، کلون شده است [۲۱۸]. گلیکوپروتئین *Kell* موش و انسان، ۷۴٪ شباهت توالی اسیدآمینه‌ای دارند و گلیکوپروتئین *Kell* موش از طریق پیوند دی سولفیدی به پروتئین *Kx* اتصال می‌یابد.

۱۳-۷ جنبه‌های عملکردی

پروتئین *Kell* یک توالی خاص (motif) پنتامریک پیوند کننده روی، His-Glu-Xxx-Xxx-His (HELLH, HEXXH) در *Kell*، به شکل ۷-۱ توجّه کنید)، را بصورت مشترک با اندوپپتیدازهای وابسته به روی دارد [۱۷]. بیشترین شباهت آن با خانواده نپریلیزین^۱ است که متشکل از حداقل شش آنزیم دیگر از جمله اندوپپتیداز خشتی ۲۴/۱۱ (NEP یا CD10)، دو آنزیم مبدل اندوتلیومی (ECE-1 و ECE-2) و PEX (آنزیمی که در ارتباط با هیپو فسفاتمی وابسته به *X* است) می‌باشد [۲۱۹]. این آنزیم‌ها تعداد متنوعی از پپتیدهای دارای فعالیت بیولوژیک را فرآوری می‌نمایند.
 ECE-1 و ECE-2 پپتیدهای اندوتلین^۲ (ET) بزرگ ۱، ET بزرگ ۲ و ET بزرگ ۳، که پپتیدهای غیر فعال حدود ۴۰ اسیدآمینه می‌باشند، را می‌شکنند تا تولید پپتیدهای ۲۱ اسیدآمینه‌ای با فعالیت منقبض کنندگی عروق، ET-1، ET-2 و ET-3 نمایند. یک قطعه *KEL* cDNA که فاقد نواحی کدکننده حوزه‌های سیتوپلاسمی و طی کننده غشاء بود در سلول‌های حشره (sf9) بیان شد و یک گلیکوپروتئین ناقص *Kell* ترشح گردید. این گلیکوپروتئین ترشح شده، ET-3 بزرگ را در محل Trp21-Ile22 شکافت تا تولید ET-3 نماید، همچنین قادر به پردازش ET-1 و ET-2 از ET-1 بزرگ و ET-2 بزرگ، اما به میزان خیلی کمتر، بود [۲۲۰]. گلیکوپروتئین ترشح شده *Kell* از طریق ایجاد جهش در توالی HELLH که به منظور فعالیت کاتالیتیک ضروری بود، غیر فعال شده تبدیل به HGLLH گردید. گلبول‌های قرمز فنوتیپ طبیعی *Kell*، اما نه فنوتیپ K_0 ، نیز قادر به فرآوری ET-3 بودند. ET-3 یک پپتید با فعالیت بیولوژیک و دارای وظائف چندگانه است، بنابراین عملکرد گلیکوپروتئین *Kell* همچنان نامشخص است، معلوم نیست که آیا کلیکوپروتئین *Kell* پپتیدهای بیولوژیک دیگری دارد یا خیر؟
 گلیکوپروتئین *Kell* در سطح سلول‌های پیشساز اریتروئیدی در مراحل اولیه اریتروپوئز قبل از گلیکوفورین A یا باند ۳ ظاهر می‌گردد [۷۹-۸۱]. وقتی که رده سلولی اریترولوکمی موش، K562، توسط همین (Hemin) تحریک می‌شود تا بصورت یک رده اریتروئیدی تکامل یابد *Kell*، اما نه NEP،

1- neprilysin
 2- endothelin peptides

را بیان می‌سازد اما وقتی توسط فوربول استر^۱ تحریک شود تا به مگاکاریوسیت تکامل یابد NEP، اما نه Kell را بیان می‌کند [۲۲۱]. بنابراین Kell ممکن است نقشی را در اریتروپوئز بازی کند (اما به بخش ۷-۳-۵ رجوع شود).

۱۴-۷ سیستم Kx

سیستم Kx متشکل از یک آنتی‌ژن، Kx (XK1 یا 019001)، می‌باشد که توسط یک ژن وابسته به X به نام XK رمزدهی می‌گردد. عدم حضور Kx در گلبول‌های قرمز منجر به کاهش شدید بیان آنتی‌ژن‌های Kell و لذا ظهور فنوتیپ مک لئود می‌گردد.

۱-۱۴-۷ پروتئین Kx و ژنی که آن را رمزدهی می‌نماید

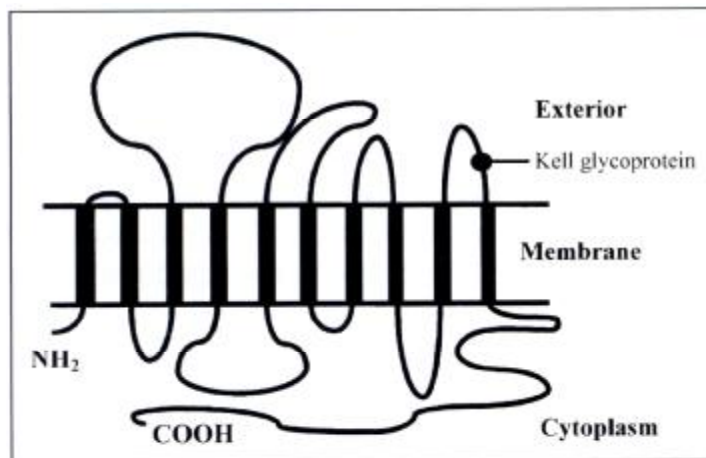
Kx، یک پروتئین غشاء گلبول قرمز با وزن مولکولی ظاهری ۳۷۰۰۰، با استفاده از رسوب دهی ایمنی در حضور آلوانتی-Kx انسانی جداسازی گردید [۲۲۲]. این پروتئین گلیکوزیله نیست [۲۲۳ و ۱۸]، اما فسفوریله و پالمیتویله (حاوی پالمیتیک اسید م) می‌باشد [۸ و ۹].

بیماران مبتلا به سندرم مک لئود^۲ (MLS) فاقد Kx هستند و گاهی اوقات دارای حذف‌های بینابینی^۳ در کروموزوم Xp21 می‌باشند. هو و همکاران^۴ [۲۲۳] یک contig کاسمیدی به طول ۳۶۰ کیلو باز که منطقه بین DXS709 و CYBB (دو ژن که در مجاورت XK هستند) را در بر می‌گرفت مجتمع نمودند. آنها سپس کاسمیدها را با DNA ژنومیک بیماران مبتلا به MLS هیبرید نموده و نقاط شکست یک حذف حدود ۵۰ کیلوبازی را شناسایی کردند. قطعات ژنومیکی که نقاط انتهایی حذف را پوشش می‌دادند به منظور غربالگری کتابخانه‌های cDNA انسانی بکار رفتند و یک رونوشت کامل هماهنگ^۵ برای یک ژن XK کاندید از هفت کلون cDNA مشتق شد. چهارچوب قرائت باز (ORF) یک پلی پپتید ۴۴۴ اسید آمینه بدون جایگاه N-گلیکوزیلاسیون و با وزن مولکولی محاسبه شده ۵۰۹۱۳ را پیش بینی می‌نمود [۲۲۳]. آنتی‌بادی‌های خرگوشی که علیه پپتیدهای صناعی با توالی مشابه کلون XKcdNA ایجاد شده بودند با پروتئین Kx ۳۷۰۰۰ دالتونی روی ایمونوبلات پروتئین‌های غشائی مشتق از گلبول‌های فنوتیپ شایع متصل شدند، اما با بلات پروتئین‌های مربوط به گلبول‌های قرمز فنوتیپ مک لئود، این اتصال مشاهده نشد [۱۵۸]. ۲۲ اسید آمینه انتهایی آمینی پروتئین ۳۷۰۰۰ دالتونی Kx با توالی نوکلئوتیدی مربوطه در کلون cDNA مطابقت داشتند [۱۸].

1- phorbol ester
2- McLeod syndrome
3- interstitial
4- Ho *et al.*
5- consensus

بررسی hydropathy توالی اسید آمینه پروتئین Kx، ده ناحیه آبگریز متشکل از ۲۱ اسید آمینه را آشکار نمود [۲۲۳]. این پروتئین احتمالاً غشاء را ده بار طی می‌کند، پایانه‌های آمینی و کربوکسیلی آن در داخل سلول می‌باشند (شکل ۷-۴) و از ساختار ظاهری یک انتقال دهنده غشائی برخوردار می‌باشد. سازماندهی پیش بینی شده توپوگرافیک، مشابه اعضای خانواده‌ای از پروتئین‌هاست که یک ناقل عصبی^۱ را توأم با یون‌های سدیم و کلراید انتقال می‌دهند [۲۲۴]، ضمن اینکه توالی اسید آمینه‌ای شباهت بسیار نزدیکی با انتقال دهنده گلوتامات وابسته به سدیم دارد [۲۲۳]. پروتئین Kx همچنین شباهتی را با CED-8 دارد، پروتئینی از نماتود *Caenorhabditis elegans* که در تنظیم آپوپتوز شرکت می‌نماید، [۲۲۵].

XK در سه اگزون سازماندهی یافته است، که اسیدهای آمینه ۸۲-۱، ۱۶۸-۸۳ و ۴۴۴-۱۶۹ را به ترتیب رمزدهی می‌نمایند [۲۲۳]. *XK mRNA* توزیع وسیعی را نشان می‌داد و بالاترین سطح بیان آن در کبد جنین و در عضلات مخطط، مغز و قلب بزرگسالان مشاهده شد [۲۲۳]. یک همولوگ موشی *XK* پروتئینی را که ۸۲٪ شباهت با پروتئین Kx انسانی و ده حوزه طی کننده غشایی پیش بینی شده دارد رمزدهی می‌نماید [۲۲۶].



شکل ۷-۴. نمایش ترسیمی توپولوژی پروتئین Kx در غشاء گلبول قرمز که انتهای سیتوپلاسمی، ده حوزه طی کننده غشاء و Cys347C (●) که از طریق پیوند دی سولفیدی به Cys72 در ساختمان پروتئین Kell ارتباط می‌یابد را نشان می‌دهد (شکل ۷-۱).

۷-۱۴-۲ ارتباط پروتئین Kx با گلیکوپروتئین Kell

زمانی که آزمایشات رسوب دهی ایمنی تحت شرایط غیر احیاء کننده با آنتی-K مونوکلونال و گلبول‌های قرمز K+ بعمل آمد، یک هترودیمر با پیوند دی سولفیدی که متشکل از گلیکوپروتئین ۹۳۰۰۰ دالتونی Kell و پروتئین ۳۷۰۰۰ دالتونی Kx بود شناسایی گردید [۱۸]. آنتی‌بادی خرگوشی که علیه کمپلکس تخلیص شده ایجاد شده بود روی ایمونوبلات‌ها با هر دو جزء واکنش داد و پروتئین Kx را از گلبول‌های قرمز K₀، اما نه از گلبول‌های فنوتیپ مک لئود، رسوب داد.

رسوب دهی با استفاده از یک آنتی‌بادی خرگوشی ضد پپتیدی که نمایانگر حوزه خارج سلولی دوم پروتئین Kx بود (شکل ۷-۴) کمپلکس Kell-Kx را از سلول‌های COS-1 پستانداران که بطور همزمان با cDNA مربوطه به K₀ و KEL و XK آلوده شده بودند، جداسازی نمود. تبدیل ریشه‌های سیستمین به سرین از طریق جهش زائی هدفدار نشان داد که Cys347 روی حلقه خارج سلولی پنجم پروتئین Kx توسط یک پیوند دی سولفیدی به Cys72 در گلیکوپروتئین Kell متصل می‌گردد [۱۹]. مطالعات time-course روی سلول‌های COS-1 آلوده به K₀ و KEL و XK حاکی از این بود که کمپلکس Kell-Kx در شبکه آندوپلاسمی تجمع یافته و به سطح سلول منتقل می‌گردد [۲۲۷].

مقدار نسبی پروتئین Kx در K₀ کمتر از مقدار آن در نوع شایع Kell است [۱۵۶ و ۱۵۸]. در عوض آنتی‌ژن Kx، با استفاده از روش‌های سرولوژیک و با آلوانتی-Kx، در سطح گلبول‌های K₀ قوی‌تر از گلبول‌های نوع شایع Kell بیان می‌گردد [۱۵۷]. این یافته حاکی از این است که حضور گلیکوپروتئین Kell ممکن است دسترسی آنتی-Kx به پروتئین Kx در گلبول‌های سالم را مختل نماید. Kx بر خلاف آنتی‌ژن‌های سیستم Kell توسط مواد احیا کننده پیوند دی سولفیدی: DTT و AET، واسرشته نمی‌گردد. در مقابل، گلبول‌های قرمزی که به غلظت‌های مناسب این مواد آغشته شده‌اند مشابه گلبول‌های K₀ بوده بیان سرولوژیک بالایی از Kx را دارا می‌باشند [۲۱۱ و ۲۲۸].

اگر Kx یک انتقال دهنده باشد، این امکان وجود دارد که صرفاً بعنوان زنجیره سبک کمپلکسی از گلیکوپروتئین Kell عمل کند، آنچنانکه در خانواده پرمیاز (permease) انتقال دهنده‌های اسید آمینه دیده می‌شود [۲۲۹].

۷-۱۴-۳ فنوتیپ مک لئود و سندرم مک لئود

آلن و همکاران [۲۳۰] در جریان آزمایشات معمول روی دانشجویان پزشکی، یکی از آنها به نام آقای مک لئود را شناسایی نمودند که دارای یک فنوتیپ غیر معمول Kell بود. در گلبول‌های قرمز فنوتیپ مک لئود تمامی آنتی‌ژن‌های با فراوانی بالای Kell بطور ضعیف بیان می‌شوند. درجه تضعیف این آنتی‌ژن‌ها در افراد مختلف متفاوت است. K نیز در صورت وجود، ضعیف بیان می‌گردد [۵۸]. گلبول‌های قرمز فنوتیپ مک لئود فاقد آنتی‌ژن‌های Kx و Km (KEL20) می‌باشند (بخش ۷-۱۴-۵).

فنوتیپ مک لئود بسیار نادر است و هیچ گزارشی مبنی بر برآورد فراوانی آن منتشر نشده است. در نتیجه آزمایش گلبول‌های قرمز چندین هزار اهدا کننده از جنوب شرقی انگلستان، دو مورد غیر خویشاوند دارای فنوتیپ مک لئود شناسایی شد [۲۳۱]. تمامی افراد گزارش شده دارای این فنوتیپ، سفید پوست [۷] یا ژاپنی [۲۳۲-۲۳۴] بوده‌اند، بجز یک مورد آمریکایی آفریقایی تبار [۲۳۵]. فنوتیپ مک لئود صرفاً یکی از چندین ویژگی است که مجموعاً یک وضعیت جامع تر به نام سندرم مک لئود را بوجود می‌آورند [MLS]. گلبول‌های مک لئود آکانتوسیتیک^۱ هستند [۲۳۶، ۲۳۱ و ۲۳۷] که انعطاف پذیری کلی [۲۳۸] و میزان بقاء آنها در بدن (in vivo) [۲۳۹] کاهش یافته است. تنوعی از نقائص عضلانی و عصبی از جمله: تحلیل رفتن عضله، کاهش رفلکس عمیق تاندونی، حرکات شبیه بیماری کره^۲ (داء الرقص) و کاردیومیوپاتی در ارتباط با MLS بوده‌اند، افزایش سطح سرمی کراتین فسفوکیناز یک مشخصه ثابت است. یک بررسی تحقیقاتی کامل از ۲۲ مرد مبتلا، توسط دانک و همکاران^۳ [۲۴۰] بعمل آمده است. در بعضی موارد علائم ممکن است بحدی شدید باشند که منجر به مرگ زودرس گردند. در یک خانواده، از هفت مرد مبتلا پنج نفر با اختلالات روانی مراجعه نمودند [۲۴۱]. علت ارتباط نقصان Kx با آکانتوسیتوز و علائم عصبی (نورواکانتوسیتوز) و نقائص عضلانی ناشناخته است، اما ارتباط پروتئین Kx با انتقال دهنده‌های ناقل عصبی در پستانداران می‌تواند یک سر نخ باشد. آکانتوسیتوز به همراه اختلالات عصبی بدون وجود فنوتیپ مک لئود، بخوبی شناخته شده است [۲۳۷].

گلبول‌های قرمز MLS از لحاظ بیوشیمیایی و فیزیولوژیک به نظر نسبتاً طبیعی می‌آیند، علی‌رغم مرفولوژی شدیداً غیر طبیعی و فقدان واقعی آنتی‌ژن‌های سیستم Kell. پروفایل پروتئینی که با SDS PAGE تعیین شده طبیعی می‌باشد، که این خود حکایت از عدم وجود نقص در اسکلت غشائی دارد [۲۴۲، ۲۴۳ و ۲۴۴]. محتوی فسفولیپیدی اساساً طبیعی است [۲۴۴ و ۲۴۵]، اما شواهدی مبنی بر وجود ناهنجاری‌ها در ترکیب دو لایه چربی غشاء [۲۴۶] و افزایش تحرک فسفاتیدیل کولین از عرض این دولایه [۲۴۵] موجود می‌باشد. انتقال الکترولیت در سلول‌های مک لئود طبیعی است، اما نفوذ پذیری اسمزی نسبت به آب کاهش دارد [۲۴۴].

۴-۱۴-۷ توارث و ژنتیک مولکولی Kx و فنوتیپ مک لئود

بیان آنتی ژن Kx، که روی تمامی گلبول‌های قرمز بجز گلبول‌های فنوتیپ مک لئود وجود دارد تحت کنترل یک ژن وابسته به X است. بنابراین MLS بصورت یک بیماری مغلوب وابسته به X به ارث

1- acanthocytic
2- choreiform movements
3- Danek et al.

می‌رسد. به استثناء فقط یک مورد [۲۳۷]، مک لئود همواره در مردان مشاهده شده است و ژن نادر از مادر به ارث می‌رسد نه از پدر.

حالت همیزیگوت برای تعداد متنوعی از جهش‌ها، با MLS مرتبط بوده است (جدول ۷-۵). حذف اگزون دوم XK در مردی مبتلا به MLS و پسر بزرگش شناسایی شد، که ابتلا پسر به بیماری در آینده را پیش بینی می‌نمود [۲۴۷]. یک جهش در نوکلئوتید پنجم جایگاه برش دهنده^۱ ۵' در ایترون ۲ (نوکلئوتیدی که در توالی هماهنگ برش^۲، ۸۲٪ حفظ شده است)، در مردی که تقریباً هیچ کدام از آنتی‌ژن‌های Kell را در سطح گلبول‌های قرمز خود نداشت و نیز در دو دخترش، شناسایی گردید [۱۱۹]. این جهش همچنین انتظار می‌رفت که تا حدودی ایجاد پیرایش^۳ غیر طبیعی نماید. این مرد نوروآکانتوسیتوز یا نقائص عضلانی نداشت که احتمالاً بعلت وجود درجه‌ای از پیرایش طبیعی XKmRNA بوده است. کاهش شدید در میزان آنتی ژن Kell به تأثیرات توأم حالت هموزیگوت برای یک آلل Kp^a و نقصان Kx نسبت داده شد [۱۱۹] (بخش ۷-۱۰-۳)، یک جهش بی معنی^۴ در اگزون سوم XK در مردی مبتلا به MLS، احتمالاً جهشی جدید بود زیرا در مادر یا خواهرش وجود نداشت [۲۵۱].

بیماری گرانولوماتوز مزمن^۵ (CGD)، یک اختلال ارثی که ممکن است اتوزومی یا وابسته به X باشد، عملکرد فاگوسیت‌ها را مختل می‌کند که منجر به حساسیت شدید نسبت به عفونت می‌گردد. تعداد اندکی از بیماران CGD که همگی از نوع وابسته به X هستند، مبتلا به MLS می‌باشند. CGD وابسته به X ناشی از حذف ژن (CYBB) مربوط به زیر واحد gp91^{phox} در فلاووسیتوکروم b₅₅₈ یا ناشی از جهش‌های درون آن ژن می‌باشد [۲۵۳]. لوکوس ژنی CGD وابسته به X و لوکوس XK جدا از هم قرار گرفته‌اند و ارتباط MLS با CGD نتیجه حذف بخشی از کروموزوم X است که هر دو ژن را در بر گرفته است [۲۵۳-۲۵۹] (به بخش ۳۲-۳-۱۵-۲ مراجعه شود). از ۴۳ بیمار مبتلا به CGD وابسته به X، سه نفر MLS داشتند. هر سه نفر حذف‌های بزرگ بینابینی در Xp21.1 داشتند، حال آنکه ۴۰ نفر دیگر دارای جهش ساده درون CYBB بودند [۲۵۸].

1- donor splice site
2- splice consensus sequence
3- splicing
4- nonsense
5- Chronic Granulomatous Disease

گلبول‌های قرمز دارای بیان قوی و ضعیف آنتی ژن Kell در بسیاری از زنانی که ناقل ژن مسئول فنوتیپ مک لئود یا حذف‌های ژن XK هستند، شناسایی شده‌اند [۲۳۹، ۲۳۶، ۱۱۷ و ۲۶۱]. نسبت گلبول‌های قرمز فنوتیپ مک لئود در زنان ناقل معمولاً از ۵٪ تا ۸۵٪ متغیر است [۷]. این جمعیت دوگانه گلبول‌های قرمز غالباً به سختی با راهکارهای سرولوژیک تشخیص داده می‌شود، بویژه اگر آنتی‌بادی‌های Kell (نه آنتی-Kx) استفاده شوند، اما فلوسایتومتری برآوردی دقیق‌تر از این دو جمعیت گلبولی را فراهم می‌نماید [۲۶۲ و ۷].

مشخص شد که تنها زن مبتلا به MLs [۲۳۷] برای حذف دو بازی در اگزون دوم XK هتروزیگوت است [۲۴۹] (جدول ۷-۵). نقائص عصبی و عضلانی شدید و تضعیف آنتی‌ژن‌های Kell وی به غیر فعال شدن شدید کرموزوم X که حامل ژن طبیعی XK بوده است نسبت داده شد.

۵-۱۴-۷ آنتی-Kx و آنتی-Km (آنتی-KEL20)

یک پسر پنج ساله مبتلا به عفونت‌های راجعه (که بعداً احتمال CGD در مورد وی مطرح شد) دومین مورد فنوتیپ مک لئود بود که از یک HTR شدید بعلت آنتی-KL رنج می‌برد. این آنتی‌بادی با تمامی گلبول‌های قرمز آزمایش شده، بجز گلبول‌های قرمز خود بیمار و آقای مک لئود، واکنش می‌داد [۲۶۳]. اصطلاح آنتی-KL نمایانگر دو آنتی‌بادی قابل تفکیک بود: آنتی-Kx و آنتی-Km [۲۶۳، ۱۵۷ و ۲۶۴]. آنتی-Kx با گلبول‌های K_o بصورت قوی و با گلبول‌های فنوتیپ شایع K بصورت ضعیف واکنش می‌دهد اما با گلبول‌های فنوتیپ مک لئود اصلاً واکنش نمی‌دهد [۱۵۷] (جدول ۷-۶). جذب سرم «آنتی-KL» با گلبول‌های K_o، آنتی-Kx را حذف نموده و آنتی-Km را بر جای می‌گذارد. آنتی-Kx را می‌توان به کمک جداسازی (الوشن) مجدداً بدست آورد. متأسفانه، جداسازی آنتی-Kx از آنتی-Km غالباً مشکل است و سرم‌های حاوی این آنتی‌بادی‌ها منابع بسیار محدود دارند. آنتی-Km با گلبول‌های قرمز فنوتیپ شایع Kell واکنش می‌دهد، اما با گلبول‌های قرمز فنوتیپ مک لئود یا K_o واکنشی ندارد [۱۵۷] (جدول ۷-۶). Km احتمالاً یک آنتی‌ژن ناپیوسته است که بیان آن مستلزم برهم کنش بین گلیکوپروتئین Kell و پروتئین Kx ی باشد. Km احتمالاً به سیستم Kx تعلق دارد، اگرچه شماره KEL20 گرفته است.

جدول ۷-۶. تجلی Kx، Km و Ku در سطح گلبول‌های قرمز

فنوتیپ‌های K_{mod}، مک لئود، K_o و فنوتیپ شایع Kell.

Phenotype	Kx	Km	Ku*
Common	Weak	Strong	Strong
K _o	Strong	Negative	Negative
McLeod	Negative	Negative	Weak
K _{mod}	Strong	Not tested	Weak

* Ku نمایانگر تمامی آنتی ژنهای با فراوانی زیاد Kell است.

آنتی-Kx به همراه آنتی-Km پاسخ ایمنی بارز بیماران CGD با فنوتیپ مک لئود متعاقب تزریق خون [۱۵۷، ۲۶۳ و ۲۶۵]، و مسئول یک HTR بوده است [۲۳۹ و ۲۶۳]. یک بیمار CGD با فنوتیپ مک لئود بدون سابقه دریافت خون، در طول شوک عفونی (سپتیک) تولید آنتی-Km نمود [۲۶۶]. دو فرد مک لئود با سابقه تزریق خون اما فاقد CGD تولید آنتی-Km نمودند، اما آنتی-Kx نساختند [۲۶۷ و ۲۶۸]. وقتی که یکی از این بیماران نیاز به تزریق خون بیشتری داشت، یک آزمایش تک لایه مونوسیتی شدیداً مثبت شد و هیچ گلبول قرمز فنوتیپ شایع Kell نشاندار شده با ماده رادیواکتیو، در بدن (in vivo) ۲۴ ساعت پس از تزریق زنده نماند. بنابراین بیمار چهار واحد خون K_o و یک واحد خون K_{mod} دریافت نمود. عمل تزریق خون موفقیت آمیز بود و بیمار علی رغم دریافت گلبول‌های قرمز Kx مثبت قوی، آنتی-Kx نساخت [۲۶۸]. مردی که مبتلا به MLS شدید بود متعاقب تزریق چهار واحد خون به منظور کنترل خونریزی معده‌ای-روده‌ای تولید آنتی-Kx ننمود [۲۵۲]. اینکه آیا پاسخ ایمنی بیمار متأثر از اساس مولکولی MLS است یا خیر مشخص نمی باشد.

یک اتوآنتی-Kx از نوع IgG درمردی با فنوتیپ شایع Kell، ایجاد همولیز گلبول‌های Kx مثبت خودی یا تزریق شده نمود [۲۶۹].

References

- 1 Coombs RRA, Mourant AE, Race RR. *In-vivo* isosensitisation of red cells in babies with haemolytic disease. *Lancet* 1946;i:264-6.
- 2 Allen FH, Lewis SJ, Fudenburg H. Studies of anti-Kp^b, a new antibody in the Kell blood group system. *Vox Sang* 1958;3:1-13.
- 3 Allen FH, Rosenfield RE. Notation for the Kell blood-group system. *Transfusion* 1961;1:305-7.
- 4 Redman CM, Avellino G, Pfeffer SR *et al*. Kell blood group antigens are part of a 93 000-Dalton red cell membrane protein. *J Biol Chem* 1986;261: 9521-5.
- 5 Redman CM, Marsh WL, Mueller KA, Avellino GP, Johnson CL. Isolation of Kell-active protein from the red cell membrane. *Transfusion* 1984;24:176-7.
- 6 Wallas C, Simon R, Sharpe MA, Byler C. Isolation of a Kell-reactive protein from red cell membranes. *Transfusion* 1986;26:173-6.
- 7 Marsh WL, Redman CM. Recent developments in the Kell blood group system. *Transfus Med Rev* 1987;1:4-20.
- 8 Carbonnet F, Hattab C, Cartron J-P, Bertrand O. Kell and Kx, two disulphide-linked proteins of the human erythrocyte membrane are phosphorylated *in vivo*. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;247:569-75.
- 9 Carbonnet F, Hattab C, Callebaut I *et al*. Kx, a quantitatively minor protein from human erythrocytes, is palmitoylated *in vivo*. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;250:569-74.
- 10 Marsh WL, Redman CM. The Kell blood group system: a review. *Transfusion* 1990;30:158-67.
- 11 Pehta JC, Valinsky J, Redman C, Marsh WL. Biochemical and flow cytometric analysis of the second example of anti-K18 [Abstract]. *Joint Congr Int Soc Blood Transfus and Am Assoc Blood Banks* 1990;157.
- 12 Jaber A, Blanchard D, Goossens D *et al*. Characterization of the blood group Kell (K1) antigen with a human monoclonal antibody. *Blood* 1989;73:1597-602.
- 13 Petty AC, Daniels GL, Tippett P. Application of the MAIEA assay to the Kell blood group system. *Vox Sang* 1994;66:216-24.
- 14 Jones J, Reid ME, Oyen R *et al*. A novel common Kell antigen, TOU, and its spatial relationship to other Kell antigens. *Vox Sang* 1995;69:53-60.
- 15 Jongerius JM, Daniels GL, Overbeeke MAM *et al*. A new low-incidence antigen in the Kell blood group system: VLAN (KEL25). *Vox Sang* 1996;71:43-7.
- 16 Jaber A, Loirat M-J, Willem C *et al*. Characterization of murine monoclonal antibodies directed against the Kell blood group glycoprotein. *Br J Haematol* 1991; 79:311-15.
- 17 Lee S, Zambas ED, Marsh WL, Redman CM. Molecular cloning and primary structure of Kell blood group protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:6353-7.
- 18 Khamlichi S, Bailly P, Blanchard D *et al*. Purification and partial characterization of the erythrocyte Kx protein deficient in McLeod patients. *Eur J Biochem* 1995;228:931-4.
- 19 Russo D, Redman C, Lee S. Association of XK and Kell blood group proteins. *J Biol Chem* 1998;273: 13950-6.
- 20 Lee S, Zambas E, Green ED, Redman C. Organization of the gene encoding the human Kell blood group protein. *Blood* 1995;85:1364-70.
- 21 Camara-Clayette V, Rahuel C, Lopez C *et al*. Transcriptional regulation of the KEL gene and Kell protein expression in erythroid and non-erythroid cells. *Biochem J* 2001;356:171-80.
- 22 Race RR. A summary of present knowledge of human blood-groups, with special reference to serological incompatibility as a cause of congenital disease. *Br Med Bull* 1946;4:188-93.
- 23 Levine P, Backer M, Wigod M, Ponder R. A new human hereditary blood property (Cellano) present in 99.8% of all bloods. *Science* 1949;109:464-6.
- 24 Sanger R, Bertinshaw D, Lawler SD, Race RR. Les groupes sanguins humains Kell: fréquences géniques et recherches génétiques. *Rev Hémat* 1949;4:32-5.
- 25 Race RR, Sanger R. *Blood Groups in Man*, 6th edn. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1975.
- 26 Lewis M, Chown B, Kaita H. Inheritance of blood group antigens in a largely Eskimo population sample. *Am J Hum Genet* 1963;15:203-8.
- 27 Lewis M, Kaita H, Chown B. The inheritance of the Kell blood groups in a Caucasian population sample. *Vox Sang* 1969;17:221-3.
- 28 Toivanen P, Hirvonen T. Antigens Duffy, Kell, Kidd, Lutheran and Xg^a on fetal red cells. *Vox Sang* 1973;24:372-6.
- 29 Mourant AE, Kopec AC, Domaniewska-Sobczak K. *The Distribution of the Human Blood Groups and Other Polymorphisms*, 2nd edn. London: Oxford University Press, 1976.
- 30 Garretta M, Gener J, Muller A. Analyse de 280 000 déterminations du facteur Kell sur les équipements Groupamatic. *Rev Franc Transfus Immuno-Hémat* 1978;21:379-86.
- 31 Furuholm U, Nevanlinna HR, Nurkka R *et al*. The blood group antigen U^a (Karhula). *Vox Sang* 1968; 15:118-24.
- 32 Stroup M, MacIlroy M, Walker R, Aydelotte JV. Evidence that Sutter belongs to the Kell blood group system. *Transfusion* 1965;5:309-14.
- 33 Hamilton HB, Nakahara Y. The rare Kell blood group phenotype K^o in a Japanese family. *Vox Sang* 1971; 20:24-8.
- 34 Allen FH, Lewis SJ. Kp^a (Penney), a new antigen in the Kell blood group system. *Vox Sang* 1957;2:81-7.
- 35 Dichupa PJ, Anderson C, Chown B. A further search for hypothetical K^p of the Kell-system. *Vox Sang* 1969;17:1-4.
- 36 Chown B, Lewis M, Kaita H, Philipps S. Some blood group frequencies in a Caucasian population. *Vox Sang* 1963;8:378-81.
- 37 Kikuchi M, Endo N, Seno T, Okubo Y, Yamaguchi H. A Japanese family with two Kp(a-b-c+) members, presumed genotype Kp^a/K^o. *Transfusion* 1983;23:254-5.

- 38 Gillelt ER, Chase J. Js^a, a 'new' red-cell antigen found in Negroes; evidence for an eleventh blood group system. *Br J Haematol* 1959;5:319-26.
- 39 Jarkowski TL, Hinshaw CP, Beattie KM, Silberberg B. Another example of anti-Js^a. *Transfusion* 1962;2:423-4.
- 40 Spielmann W, Teixidor D, Renninger W, Matznetter T. Blutgruppen und Lepra bei moçambiquanischen Völkern. *Humangenetik* 1970;10:304-17.
- 41 Okubo Y, Yamaguchi H, Seno T *et al*. The first example of anti-U^b and Uⁱ (a+) red cells found in Japan. *Transfusion* 1986;26:215.
- 42 Strange JJ, Kenworthy RJ, Webb AJ, Giles CM. Wk^a (Weeks), a new antigen in the Kell blood group system. *Vox Sang* 1974;27:81-6.
- 43 Ball M, Cant B, Garwood P *et al*. Evaluation of a murine monoclonal anti-k (BS45). *Biotech Bull* 1989;4:15-18.
- 44 Gale SA, Rowe GP, Northfield FE. Application of a microtitre plate antiglobulin technique to determine the incidence of donors lacking high frequency antigens. *Vox Sang* 1988;54:172-3.
- 45 Lee S, Wu X, Reid M, Zelinski T, Redman C. Molecular basis of the Kell (K1) phenotype. *Blood* 1995; 85:912-16.
- 46 Lee S. Molecular basis of Kell blood group phenotypes. *Vox Sang* 1997;73:1-11 and *Vox Sang* 1998; 74:58.
- 47 Yazdanbakhsh K, Lee S, Lu Q, Reid ME. Identification in a defect in the intracellular trafficking of a Kell blood group variant. *Blood* 1999;94:310-18.
- 48 Murphy MY, Fraser RH, Goddard JP. Development of a PCR-based diagnostic assay for the determination of KEL genotype in donor blood samples. *Transfus Med* 1996;6:133-7.
- 49 Lee SH, Bennett PR, Overton T *et al*. Prenatal diagnosis of Kell blood group genotypes: KEL1 and KEL2. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:455-9.
- 50 Hessner MJ, McFarland JG, Endean DJ. Genotyping of KEL1 and KEL2 of the human Kell gene blood group system by the polymerase chain reaction with sequence-specific primers. *Transfusion* 1996;36: 495-9.
- 51 Avent ND, Martin PG. Kell typing by allele-specific PCR (ASP). *Br J Haematol* 1996;93:728-30.
- 52 Hughes-Jones NC, Gardner B. The Kell system studied with radioactively-labelled anti-K. *Vox Sang* 1971; 21:154-8.
- 53 Parsons SE, Gardner B, Anstee DJ. Monoclonal antibodies against Kell glycoprotein: serology, immunochemistry and quantitation of antigen sites. *Transfus Med* 1993;3:137-42.
- 54 McDowell MA, Mann JM, Milakovic K. Kell-like antibody in a Kell positive patient [Abstract]. *Transfusion* 1978;18:389.
- 55 Skradski K, Reid ME, Mount M *et al*. A novel variant of the human blood group K1 antigen. *Vox Sang* 1994;66:68-71.
- 56 Kline WE, Sullivan CM, Bowman RJ. A rare example of weakened expression of the Kell (K1) antigen. *Vox Sang* 1984;47:170-3.
- 57 Uchikawa M, Onodera T, Tsuneyama H *et al*. Molecular basis of unusual K_{red} phenotype with K+^ak- [Abstract]. *Vox Sang* 2000;78(Suppl.1):O011.
- 58 Marsh WL, Schnipper EF, Johnson CL, Mueller KA, Schwartz SA. An individual with McLeod syndrome and the Kell blood group antigen K (K1). *Transfusion* 1983;23:336-8.
- 59 Muller A, André-Liardet J, Garretta M, Brocteur J, Moule J. Observations sur un anticorps rare, l'anti-Gerbich. *Rev Franc Transfus* 1973;16:251-7.
- 60 McGinniss MH, MacLowry JD, Holland PV. Acquisition of K:1-like antigen during terminal sepsis. *Transfusion* 1984;24:28-30.
- 61 Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. *Blood Transfusion in Clinical Medicine*, 10th edn. Oxford: Blackwell Science, 1997.
- 62 Gillelt ER. A critique of the theoretical hazard of inter vs. intra-racial transfusion. *Transfusion* 1961;1: 233-8.
- 63 Marsh WL, Mueller KA, Johnson CL. Use of AET-treated cells in the investigation of Kell related autoimmunity [Abstract]. *Transfusion* 1982;22:419.
- 64 Hardman JT, Beck ML. Hemagglutination in capillaries: correlation with blood group specificity and IgG subclass. *Transfusion* 1981;21:343-6.
- 65 Molthan L, Strohm PL. Hemolytic transfusion reaction due to anti-Kell undetectable in low-ionic-strength solutions. *Am J Clin Pathol* 1981;75:629-31.
- 66 Voak D, Downie M, Haigh T, Cook N. Improved antiglobulin tests to detect difficult antibodies: detection of anti-Kell by LISS. *Med Lab Sci* 1982;39: 363-70.
- 67 Merry AH, Thomson EE, Lagar J *et al*. Quantitation of antibody binding to erythrocytes in LISS. *Vox Sang* 1984;47:125-32.
- 68 West NC, Jenkins JA, Johnston BR, Modi N. Inter-donor incompatibility due to anti-Kell antibody undetectable by automated antibody screening. *Vox Sang* 1986;50:174-6.
- 69 Schultz MH. Serology and clinical significance of Kell blood group system antibodies. In: B Laird-Fryer, G Daniels, J Levitt, eds. *Blood Group Systems: Kell*. Arlington: American Association of Blood Banks, 1990: 37-68.
- 70 Ottensooser F, Mellone O, Biancalana A. Fatal transfusion reaction due to the Kell factor. *Blood* 1953;8: 1029-33.
- 71 Zettner A, Bove JR. Hemolytic transfusion reaction due to interdonor incompatibility. *Transfusion* 1963; 3:48-51.

- 72 Reiner AP, Sayers MH. Hemolytic transfusion reaction due to interdonor Kell incompatibility. *Arch Pathol Lab Med* 1990;114:862-4.
- 73 Caine ME, Mueller-Heubach E. Kell sensitization in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:85-90.
- 74 Leggat HM, Gibson JM, Barron SL, Reid MM. Anti-Kell in pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1991;98:162-5.
- 75 McKenna DS, Nagaraja HN, O'Shaughnessy R. Management of pregnancies complicated by anti-Kell isoimmunization. *Obstet Gynecol* 1999;93:667-73.
- 76 Grant SR, Kilby MD, Meer *et al*. The outcome of pregnancy in Kell alloimmunisation. *Br J Obstet Gynecol* 2000;107:481-5.
- 77 Vaughan JL, Warwick R, Letsky E *et al*. Erythropoietic suppression in fetal anemia because of Kell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:247-52.
- 78 Weiner CP, Widness JA. Decreased fetal erythropoiesis and hemolysis in Kell hemolytic anemia. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:547-51.
- 79 Southcott MJG, Tanner MJA, Anstee DJ. The expression of human blood group antigens during erythropoiesis in a cell culture system. *Blood* 1999;93:4425-35.
- 80 Bony V, Gane P, Bailly P, Cartron J-P. Time-course expression of polypeptides carrying blood group antigens during human erythroid differentiation. *Br J Haematol* 1999;107:263-74.
- 81 Daniels G, Green C. Expression of red cell surface antigens during erythropoiesis. *Vox Sang* 2000;78(Suppl.1):149-53.
- 82 Vaughan JL, Manning M, Warwick RM *et al*. Inhibition of erythroid progenitor cells by anti-Kell antibodies in fetal alloimmune anemia. *N Engl J Med* 1998;338:798-803.
- 83 Daniels GL, Hadley AG, Green CA. Fetal anaemia due to anti-K may result from immune destruction of early erythroid progenitors [Abstract]. *Transfus Med* 1999;9(Suppl.):16.
- 84 Wagner T, Berer A, Lanzer G, Geissler K. Kell is not restricted to erythropoietic lineage but is also expressed on myeloid progenitor cells. *Br J Haematol* 2000;110:409-11.
- 85 Wagner T, Bernaschek G, Geissler K. Inhibition of megakaryopoiesis by Kell-related antibodies. *N Engl J Med* 2000;343:72.
- 86 Morgan P, Bossom EL. 'Naturally occurring' anti-Kell (K1): two examples. *Transfusion* 1963;3:397-8.
- 87 Clark A, Monaghan WP, Martin CA. Two additional examples of non-transfusion-stimulated anti-Kell. *Am J Med Tech* 1981;47:983-4.
- 88 Marsh WL, Nichols ME, Øyen R *et al*. Naturally occurring anti-Kell stimulated by *E. Coli* enterocolitis in a 20-day-old child. *Transfusion* 1978;18:149-54.
- 89 Savalonis JM, Kalish RI, Cummings EA, Ryan RW, Aloisi R. Kell blood group activity of gram-negative bacteria. *Transfusion* 1988;28:229-32.
- 90 Judd WJ, Walter WJ, Steiner EA. Clinical and laboratory findings on two patients with naturally occurring anti-Kell agglutinins. *Transfusion* 1981;21:184-8.
- 91 Tegoli J, Sausais L, Issitt PD. Another example of a 'naturally-occurring' anti-K1. *Vox Sang* 1967;12:305-7.
- 92 Kanel GC, Davis I, Bowman JE. 'Naturally-occurring' anti-K1: possible association with mycobacterium infection. *Transfusion* 1978;18:472-3.
- 93 Duelman CJA, Westermann WF, van Voorst tot Voorst E, Miedema K. An anti-K apparently induced by *Enterococcus faecalis* in a 30-year-old man. *Transfusion* 1992;32:790.
- 94 Pereira A, Monteagudo J, Rovira M *et al*. Anti-K1 of the IgA class associated with *Morganella morganii* infection. *Transfusion* 1989;29:549-51.
- 95 Garratty G, Sattler MS, Petz LD, Flannery EP. Immune hemolytic anemia associated with anti-Kell and a carrier state for chronic granulomatous disease. *Rev Franc Transfus Immuno-Hémat* 1979;22:529-49.
- 96 Hare V, Wilson MJ, Wilkinson S, Issitt PD. A Kell system antibody with highly unusual characteristics [Abstract]. *Transfusion* 1981;21:613.
- 97 Viggiano E, Clary NL, Ballas SK. Autoanti-K antibody mimicking an alloantibody. *Transfusion* 1982;22:329-32.
- 98 Tearina Chu T-H, Halverson GR, Yazdanbakhsh K, Øyen R, Reid ME. A DNA-based immunization protocol to produce monoclonal antibodies to blood group antigens. *Br J Haematol* 2001;113:32-6.
- 99 Goossens D, Champomier F, Rouger P, Salmon C. Human monoclonal antibodies against blood group antigens: preparation of a series of stable EBV immortalized B clones producing high levels of antibody of different isotypes and specificities. *J Immunol Methods* 1987;101:193-200.
- 100 Paire-Dante J, Martel F, Montchamont P, Vignal M, Rigal D. Generation of a human lymphoblastoid cell line producing anti-Kell monoclonal antibodies. In: P Rouger, C Salmon, eds. *Monoclonal Antibodies Against Human Red Blood Cells and Related Antigens*. Paris: Arnette, 1989:293-5.
- 101 Daniels G, ed. Third International Workshop on Monoclonal Antibodies Against Human Red Blood Cell and Related Antigens. *Transfus Clin Biol* 1997;4:99-114 (4 papers).
- 102 Kluge A, Jungfer H. Anti-K2 (Cellano) blood group antibodies: typing as IgG and IgA with a review of their clinical significance. *Blut* 1970;21:357-65.
- 103 Thomas MJ, Konugres AA. An anti-K2 (Cellano) serum with unusual properties. *Vox Sang* 1966;11:227-9.
- 104 Dinning G, Doughty RW, Collins AK. A further exam-

- ple of IgM anti-K2 (Cellano). *Vox Sang* 1985;48:317-18.
- 105 Mullis NC, Harris DF, Roberts C *et al*. Intravascular hemolysis caused by anti-K2 [Abstract]. *Transfusion* 1999;39(Suppl.):475.
 - 106 Bowman JM, Harman FA, Manning CR, Pollock JM. Erythroblastosis fetalis produced by anti-k. *Vox Sang* 1989;56:187-189 and *Vox Sang* 1990;58:139.
 - 107 Nichols ME, Rosenfield RE, Rubenstein P. Monoclonal anti-K14 and anti-K2. *Vox Sang* 1987;52:231-5.
 - 108 Chester MA, Johnson U, Lundblad A *et al*. *Proceedings of the 2nd International Workshop on Monoclonal Antibodies Against Human Red Blood Cell and Related Antigens* 1990:126-138.
 - 109 Rouger P, Anstee D, Salmon C, eds. *First International Workshop on Monoclonal Antibodies Against Human Red Blood Cell and Related Antigens. Rev Franc Transfus Immuno-Hémat* 1988;31:381-418.
 - 110 Inglis G, Fraser RH, McTaggart S *et al*. Monoclonal antibodies to high incidence Kell epitopes: characterization and application in automated screening of donor samples. *Transfus Med* 1994;4:209-12.
 - 111 Lewis M, Kaita H, Duncan D, Chown B. Failure to find hypothetical K^a (KKp^a) of the Kell blood group system. *Vox Sang* 1960;5:565-7.
 - 112 Wright J, Cornwall SM, Matsina E. A second example of hemolytic disease of the newborn due to anti-Kp^b. *Vox Sang* 1965;10:218-21.
 - 113 Yamaguchi H, Okubo Y, Seno T, Matsushita K, Daniels GL. A 'new' allele, Kp^a, at the Kell complex locus. *Vox Sang* 1979;36:29-30.
 - 114 Gavin J, Daniels GL, Yamaguchi H, Okubo Y, Seno T. The red cell antigen once called Levay is the antigen Kp^a of the Kell system. *Vox Sang* 1979;36:31-3.
 - 115 Callender S, Race RR, Paykoc ZV. Hypersensitivity to transfused blood. *Br Med J* 1945;ii:83.
 - 116 Callender ST, Race RR. A serological and genetical study of multiple antibodies formed in response to blood transfusion by a patient with lupus erythematosus diffusus. *Ann Eugen* 1946;13:102-17.
 - 117 Daniels GL. *Blood group antigens of high frequency: a serological and genetical study*. PhD thesis, University of London, 1980.
 - 118 Lee S, Wu X, Son S *et al*. Point mutations characterize KEL10, the KEL3, KEL4, and KEL21 alleles, and the KEL17 and KEL11 alleles. *Transfusion* 1996;36:490-4.
 - 119 Daniels GL, Weinauer F, Stone C *et al*. A combination of effects of rare genotypes at the XK and KEL blood group loci results in absence of Kell system antigens from the red blood cells. *Blood* 1996;88:4045-50.
 - 120 Costamagna L, Barbarini M, Viarengo GL *et al*. A case of hemolytic disease of the newborn due to anti-Kp^a. *Immunohematology* 1997;13:61-2.
 - 121 Smoleniek J, Anderson N, Poole GD. Hydrops fetalis caused by anti-Kp^a, an antibody not usually detected in routine screening [Abstract]. *Transfus Med* 1994;4(Suppl.1):48.
 - 122 Dacus JV, Spinnato JA. Severe erythroblastosis fetalis secondary to anti-Kp^b sensitization. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:888-9.
 - 123 Gorlin JB, Kelly L. Alloimmunisation via previous transfusion places female Kp^b-negative recipients at risk for having children with clinically significant hemolytic disease of the newborn. *Vox Sang* 1994;66:46-8.
 - 124 Wren MR, Issitt PD. The monocyte monolayer assay and *in vivo* antibody activity [Abstract]. *Transfusion* 1986;26:548.
 - 125 Eby CS, Cowan JL, Ramos RR, Chaplin H. *In-vivo* and *in-vitro* studies of anti-Kp^b allo-antibody [Abstract]. *Joint Congr Int Soc Blood Transfus and Am Assoc Blood Banks* 1990:156.
 - 126 Kohan AI, Reybaud JE, Salamone HJ *et al*. Management of a severe transfusional problem in a patient with alloantibody to Kp^b (K4). *Vox Sang* 1990;59:216-17.
 - 127 Watt JM, Chatfield SY, Moffitt P. Transfusion against anti-Kp^b [Abstract]. *Transfus Med* 1992;2:171.
 - 128 Mazzara R, Lozano M, Salmerón JM *et al*. Transfusion of incompatible RBCs to a patient with alloanti-Kp^b. *Transfusion* 2001;41:611-4.
 - 129 Seyfried H, Górská B, Maj S *et al*. Apparent depression of antigens of the Kell blood group system associated with autoimmune acquired haemolytic anaemia. *Vox Sang* 1972;23:528-36.
 - 130 Win N, Kaye T, Mir N, Damain-Willems C, Chatfield C. Autoimmune haemolytic anaemia in infancy with anti-Kp^b specificity. *Vox Sang* 1996;71:187-8.
 - 131 Hughes-Jones NC, Gorick BD, Bye JM *et al*. Characterization of human blood group scFv antibodies derived from a V gene phage-display library. *Br J Haematol* 1994;88:180-6.
 - 132 Giblett ER. Jr, a 'new' blood group antigen found in Negroes. *Nature* 1958;181:1221-2.
 - 133 Walker RH, Argall CI, Steane EA, Sasaki TT, Greenwalt TJ. Anti-Js^b, the expected antithetical antibody of the Sutter blood group system. *Nature* 1963;197:295-6.
 - 134 Walker RH, Argall CI, Steane EA, Sasaki TT, Greenwalt TJ. J^b of the Sutter blood group system. *Transfusion* 1963;3:94-9.
 - 135 Morton NE, Krieger H, Steinberg AG, Rosenfield RE. Genetic evidence confirming the localization of Sutter in the Kell blood-group system. *Vox Sang* 1965;10:608-13.
 - 136 Ito K, Mukumoto Y, Konishi H. An example of 'naturally occurring' anti-Js^a (K6) in a Japanese female. *Vox Sang* 1979;37:350-1.
 - 137 Beattie KM, Shafer AW, Sigmund K, Cisco S. Mass screening of American Black donors to identify high

- incidence antigen-negative bloods [Abstract]. *19th Congr Int Soc Blood Transfus* 1986;312.
- 138 Lee S, Wu X, Reid M, Redman C. Molecular basis of the K₆-7 [Js(a+b-)] phenotype in the Kell blood groups system. *Transfusion* 1995;35:822-5.
 - 139 Donovan LM, Tripp KL, Zuckerman JE, Konugres AA. Hemolytic disease of the newborn due to anti-Js^a. *Transfusion* 1973;13:153.
 - 140 Levene C, Rudolphson Y, Shechter Y. A second case of hemolytic disease of the newborn due to anti-Js^a. *Transfusion* 1980;20:714-15.
 - 141 Taddie SJ, Barrasso C, Ness PM. A delayed transfusion reaction caused by anti-K₆. *Transfusion* 1982;22:68-9.
 - 142 Anderson RR, Sosler SD, Kovach J, DeChristopher PJ. Delayed hemolytic transfusion reaction due to anti-Js^a in an alloimmunized patient with a sickle cell syndrome. *Am J Clin Pathol* 1997;108:658-61.
 - 143 Lowe RE, Musengezi AT, Moores P. Severe hemolytic disease of the newborn associated with anti-Js^b. *Transfusion* 1978;18:466-8.
 - 144 Purohit DM, Taylor HL, Spivey MA. Hemolytic disease of the newborn due to anti-Js^b. *Am J Obstet Gynecol* 1978;131:755-6.
 - 145 Ratcliff D, Fiorenza S, Culotta E, Arndt P, Garratty G. Hydrops fetalis (HF) and a maternal hemolytic transfusion reaction associated with anti-Js^b. [Abstract]. *Transfusion* 1987;27:534.
 - 146 Gordon MC, Kennedy MS, O'Shaughnessy RW, Waheed A. Severe hemolytic disease of the newborn due to anti-Js^b. *Vox Sang* 1995;69:140-1.
 - 147 Waheed A, Kennedy MS. Delayed hemolytic transfusion reaction caused by anti-Js^b in a Js(a+b+) patient. *Transfusion* 1982;22:161-2.
 - 148 Eveland D. Autoanti-Js^b enhanced by polyethylene glycol [Abstract]. *Joint Congr Int Soc Blood Transfus and Am Assoc Blood Banks* 1990:156.
 - 149 Chu T-H, Yazdankhsh K, Øyen R, Smart E, Reid ME. Production and characterization of anti-Kell monoclonal antibodies using transfected cells as the immunogen. *Br J Haematol* 1999;106:817-23.
 - 150 Furuhielm U, Nevanlinna HR, Nurkka R, Gavin J, Sanger R. Evidence that the antigen U1^a is controlled from the Kell complex locus. *Vox Sang* 1969;16:496-9.
 - 151 Sakuma K, Suzuki H, Ohto H, Tsuneyama H, Uchikawa M. First case of hemolytic disease of the newborn due to anti-U1^a antibodies. *Vox Sang* 1994;66:293-4.
 - 152 Chown B, Lewis M, Kaita K. A 'new' Kell blood-group phenotype. *Nature* 1957;180:711.
 - 153 Kaita H, Lewis M, Chown B, Gard E. A further example of the Kell blood group phenotype K₋k-, Kp(a-b-). *Nature* 1959;183:1586.
 - 154 Chown B, Lewis M, Kaita H, Nevanlinna HR, Soltan HC. The pedigrees of two people already reported as of phenotype K₋, k-, Kp(a-b-). *Vox Sang* 1961;6:620-3.
 - 155 Yu L-C, Twu Y-C, Chang C-Y, Lin M. Molecular basis of the Kell-null phenotype: a mutation at the splice site of human K_{EL} gene abolishes the expression of Kell blood group antigens. *J Biol Chem* 2001;276:10247-52.
 - 156 Lee S, Russo DCW, Reiner AP *et al*. Molecular defects underlying the Kell null phenotype. *J Biol Chem* 2001;276:27281-9.
 - 157 Marsh WL, Øyen R, Nichols ME, Allen FH. Chronic granulomatous disease and the Kell blood groups. *Br J Haematol* 1975;29:247-62.
 - 158 Carbonnet F, Hattab C, Collec E *et al*. Immunochemical analysis of the Kx protein from human red cells of different Kell phenotypes using antibodies raised against synthetic peptides. *Br J Haematol* 1997;96:857-63.
 - 159 Marsh WL, Øyen R, Nichols ME. Kx antigen, the McLeod phenotype, and chronic granulomatous disease: further studies. *Vox Sang* 1976;31:356-62.
 - 160 Corcoran PA, Allen FH, Lewis M, Chown B. A new antibody, anti-Ku (anti-Peltz), in the Kell blood group system. *Transfusion* 1961;1:181-3.
 - 161 Nunn HD, Giles CM, Dormandy KM. A second example of anti-Ku in a patient who has the rare Kell phenotype, K^o. *Vox Sang* 1966;11:611-19.
 - 162 Parsons SE, Judson PA, Anstee DJ. BRIC 18: a monoclonal antibody with a specificity related to the Kell blood group system. *J Immunogenet* 1982;9:377-80.
 - 163 Guévin RM, Taliano V, Waldmann O. The Côté serum (anti-K11), an antibody defining a new variant in the Kell system. *Vox Sang* 1976;31(Suppl.1):96-100.
 - 164 Sabo B, McCreary J, Gellerman M *et al*. Confirmation of K¹¹ and K¹⁷ as alleles in the Kell blood group system. *Vox Sang* 1975;29:450-5.
 - 165 Kelley CM, Karwal MW, Schlueter AJ, Olson JD. Outcome of transfusion of K:11 erythrocytes in a patient with anti-K11 antibody. *Vox Sang* 1998;74:205-8.
 - 166 Heisto H, Guévin R-M, Taliano V *et al*. Three further antigen-antibody specificities associated with the Kell blood group system. *Vox Sang* 1973;24:179-80.
 - 167 Marsh WL, Stroup M, Macilroy M *et al*. A new antibody, anti-K12, associated with the Kell blood group system. *Vox Sang* 1973;24:200-5.
 - 168 Beattie KM, Heinz B, Korol S, Øyen R, Marsh WL. Anti-K12 in the serum of two brothers: inheritance of the K₋12 phenotype. *Rev Franc Transfus Immunohémat* 1982;25:611-8.
 - 169 Reid ME, Øyen R, Redman CM *et al*. K12 is located on the Kell blood group protein in proximity to K/k and Js^a/Js^b. *Vox Sang* 1995;68:40-5.
 - 170 Taylor HL. Anti-K12 in a Black? *Transfusion* 1979;19:787-8.
 - 171 Marsh WL, Jensen L, Øyen R *et al*. Anti-K13 and the K₋13 phenotype. *Vox Sang* 1974;26:34-40.

- 172 Marsh WL, DiNapoli J, Øyen R. Auto-immune hemolytic anemia caused by anti-K13. *Vox Sang* 1979;36:174-8.
- 173 Wallace ME, Bouysou C, de Jongh DS *et al.* Anti-K14: an antibody specificity associated with the Kell blood group system. *Vox Sang* 1976;30:300-4.
- 174 Frank S, Schmidt RP, Baugh M. Three new antibodies to high-incidence antigenic determinants (anti-E1, anti-Dp, and anti-So). *Transfusion* 1970;10:254-7.
- 175 Sabo B, McCreary J, Harris P. Anti-Dp is anti-K14. *Vox Sang* 1982;43:56.
- 176 Escher C, Kirkley K, Porter M, Kao Y. A new low frequency antigen in the Kell system: K24 (CIs) [Abstract]. *Transfusion* 1985;25:448.
- 177 Lee S, Naime Reid M, Redman C. The *KEL24* and *KEL14* alleles of the Kell blood group system. *Transfusion* 1997;37:1035-8.
- 178 Uchikawa M, Onodera T, Tsuneyama H *et al.* Different point mutations in the same codon of *KEL*:14 phenotype [Abstract]. *Transfusion* 1999;39(Suppl.):50S.
- 179 Barrasso C, Eska P, Grindon AJ, Øyen R, Marsh WL. Anti-K18: an antibody defining another high-frequency antigen related to the Kell blood group system. *Vox Sang* 1975;29:124-7.
- 180 Barrasso C, Baldwin ML, Drew H, Ness PM. *In vivo* survival of K:18 red cells in a recipient with anti-K18. *Transfusion* 1983;23:258-9.
- 181 Sabo B, McCreary J, Stroup M, Smith DE, Weidner JG. Another Kell-related antibody, anti-K19. *Vox Sang* 1979;36:97-102.
- 182 Marsh WL, DiNapoli J, Øyen R *et al.* Delayed hemolytic transfusion reaction caused by the second example of anti-K19. *Transfusion* 1979;19:604-8.
- 183 Bar Shany S, Ben Porath D, Levene C, Sela R, Daniels GL. K22, a 'new' para-Kell antigen of high frequency. *Vox Sang* 1982;42:87-90.
- 184 Manny N, Levene C, Harel N *et al.* The second example of anti-K22 and a family genetically informative for K and K²². *Vox Sang* 1985;49:135-7.
- 185 Levene C, Sela R, DaCosta Y, Manny N. Clinical significance of anti-K22 [Abstract]. *20th Congr Int Soc Blood Transfus* 1988:295.
- 186 Marsh WL, Redman CM, Kessler LA *et al.* A low-incidence antigen in the Kell blood group system identified by biochemical characterization. *Transfusion* 1987;27:36-40.
- 187 Daniels GL, Petty A, Reid M *et al.* Demonstration by the MAIEA assay that a new red cell antigen belongs to the Kell blood group system. *Transfusion* 1994;34:818-20.
- 188 Petty AC, Green CA, Daniels GL. The monoclonal antibody-specific immobilisation of erythrocyte antigens assay (MAIEA) in the investigation of human red cell antigens and their associated membrane proteins. *Transfus Med* 1997;7:179-88.
- 189 Anstee DJ, Ridgwell K, Tanner MJA, Daniels GL, Parsons SF. Individuals lacking the Gerbich blood-group antigen have alterations in the human erythrocyte membrane sialoglycoproteins β and γ . *Biochem J* 1984;221:97-104.
- 190 Daniels GL, Shaw M-A, Judson PA *et al.* A family demonstrating inheritance of the Leach phenotype: a Gerbich-negative phenotype associated with elliptocytosis. *Vox Sang* 1986;50:117-21.
- 191 Walsh TJ, Daniels GL, Tippet P. A family with unusual Kell genotypes. *Forensic Sci Int* 1981;18:161-3.
- 192 Ford DS, Knight AE, Smith E. A further example of Kp^a/K^a exhibiting depression of some Kell group antigens. *Vox Sang* 1977;32:220-3.
- 193 Tippet P. Some recent developments in the Kell and Lutheran systems. In: *Human Blood Groups, 5th Int Convoc Immunol, Buffalo NY*. Basel: Karger, 1977: 401-9.
- 194 Brown A, Berger R, Lasko D *et al.* The Day phenotype: a 'new' variant in the Kell blood group system. *Rev Franc Transfus Immuno-Hemat* 1982;25:619-27.
- 195 Peloquin P, Yochum G, Hagy L, Øyen R, Johnson C. The Mullins phenotype: another RBC phenotype characterized by weak Kell antigens [Abstract]. *Transfusion* 1988;28(Suppl.):19S.
- 196 Winkler MM, Beattie KM, Cisco SL *et al.* The K_{mod} blood group phenotype in a healthy individual. *Transfusion* 1989;29:642-5.
- 197 Pehta JC, Johnson CL, Giller RL, Gay A, Marsh WL. Evidence that K_{mod} is an inherited condition [Abstract]. *Transfusion* 1989;29(Suppl.):15S.
- 198 Byrne PC, Deck M, Øyen R *et al.* Serological and biochemical studies on a previously undescribed K_{mod} individual [Abstract]. *Transfusion* 1993;33(Suppl.):55S.
- 199 Poole J, Hustins H, Rodriguez M. Kmod: incidence and inheritance [Abstract]. *Transfus Med* 1995; 5(Suppl.1):28.
- 200 Norman PC, Daniels GL. Unusual suppression of Kell system antigens in a healthy blood donor. *Transfusion* 1988;28:460-2.
- 201 Beck ML, Marsh WL, Pierce SR *et al.* Auto-anti-Kp^b associated with weakened antigenicity in the Kell blood group system: a second example. *Transfusion* 1979;19:197-202.
- 202 Marsh WL, Øyen R, Alicea E, Linter M, Horton S. Autoimmune hemolytic anemia and the Kell blood groups. *Am J Hematol* 1979;7:155-62.
- 203 Manny N, Levene C, Sela R *et al.* Autoimmunity and the Kell blood groups: auto-anti-Kp^b in a Kp(a+b-) patient. *Vox Sang* 1983;45:252-6.
- 204 Puig N, Carbonell F, Marty ML. Another example of mimicking anti-Kp^b in a Kp(a+b-) patient. *Vox Sang* 1986;51:57-9.
- 205 Rowe GP, Tozzo GG, Poole J, Liew YW. The elucidation of a Kell-related autoantibody using ZZAP-treated red cells. *Immunohematology* 1989;5:79-82.

- 206 Vengelen-Tyler V, Gonzalez B, Garratty G *et al*. Acquired loss of red cell Kell antigens. *Br J Haematol* 1987;65:231-4.
- 207 Williamson LM, Poole J, Redman C *et al*. Transient loss of proteins carrying Kell and Lutheran red cell antigens during consecutive relapses of autoimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 1994;87: 805-12.
- 208 Daniels G. Kell related antibodies. *Rev Franc Transfus Immuno-Hémat* 1988;31:395-405.
- 209 Judson PA, Anstee DJ. Comparative effect of trypsin and chymotrypsin on blood group antigens. *Med Lab Sci* 1977;34:1-6.
- 210 Branch DR, Muensch HA, Sy Siok Hian AL, Petz LD. Disulfide bonds are a requirement for Kell and Cartwright (Yr⁺) blood group antigen integrity. *Br J Haematol* 1983;54:573-8.
- 211 Advani H, Zamor J, Judd WJ, Johnson CL, Marsh WL. Inactivation of Kell blood group antigens by 2-aminoethylisothiuronium bromide. *Br J Haematol* 1982;51:107-15.
- 212 Judd WJ. *Methods in Immunohematology*. Miami: Montgomery Scientific Publications, 1988.
- 213 Parsons SE, Judson PA, Spring FA, Mallinson G, Anstee DJ. Antibodies with specificities related to the Kell blood group system. *Rev Franc Transfus Immuno-Hémat* 1988;31:401-5.
- 214 McGinniss MH, Dean A. Expression of red cell antigens by K562 human leukemia cells before and after induction of hemoglobin synthesis by hemin. *Transfusion* 1985;25:105-9.
- 215 Russo D, Wu X, Redman CM, Lee S. Expression of Kell blood group protein in non-erythroid tissues. *Blood* 2000;96:340-6.
- 216 Redman CM, Lee S, Ten Bokkel Huinink D *et al*. Comparison of human and chimpanzee Kell blood group systems. *Transfusion* 1989;29:486-90.
- 217 Blancher A, Reid ME, Socha WW. Cross-reactivity of antibodies to human and primate red cell antigens. *Transfus Med Rev* 2000;14:161-79.
- 218 Lee S, Russo DCW, Pu J, Ho M, Redman CM. The mouse Kell blood group gene (*Kel*): cDNA sequence, genomic organization, expression, and enzymatic function. *Immunogenetics* 2000;52:53-62.
- 219 Turner AJ, Isaac RE, Coates D. The neprilysin (NEP) family of zinc metallopeptidases: genomics and function. *Bioessays* 2001;23:261-9.
- 220 Lee S, Lin M, Mele A *et al*. Proteolytic processing of big endothelin-3 by the Kell blood group protein. *Blood* 1999;94:1440-50.
- 221 Belhacène N, Maulon L, Guérin S *et al*. Differential expression of the Kell blood group and CD10 antigens: two related membrane metallopeptidases during differentiation of K562 cells by phorbol ester and hemin. *FASEB J* 1998;12:531-9.
- 222 Redman CM, Marsh WL, Scarborough A *et al*. Biochemical studies on McLeod phenotype red cells and isolation of Kx antigen. *Br J Haematol* 1988;68:131-6.
- 223 Ho M, Chelly J, Carter N *et al*. Isolation of the gene for McLeod syndrome that encodes a novel membrane transport protein. *Cell* 1994;77:869-80.
- 224 Amara SG, Kuhar MJ. Neurotransmitter transporters: recent progress. *Ann Rev Neurosci* 1993;16:73-93.
- 225 Stanfield GM, Horvitz HR. The *ced-8* gene controls the timing of programmed cell deaths in *C. elegans*. *Mol Cell* 2000;5:423-33.
- 226 Collec E, Colin Y, Carbonnet F *et al*. Structure and expression of the mouse homologue of the XK gene. *Immunogenetics* 1999;50:16-21.
- 227 Russo D, Lee S, Redman C. Intracellular assembly of Kell and XK blood group proteins. *Biochim Biophys Acta* 1999;1461:10-18.
- 228 Branch DR, Sy Siok Hian AL, Petz LD. Unmasking of Kx antigen by reduction of disulphide bonds on normal and McLeod red cells. *Br J Haematol* 1985; 59:505-12.
- 229 Mastroberardino L, Spindler B, Pfeiffer R *et al*. Amino-acid transport by heterodimers of 4F2hc/CD98 and members of the permease family. *Nature* 1998;395:288-91.
- 230 Allen FH, Krabbe SMR, Corcoran PA. A new phenotype (McLeod) in the Kell blood-group system. *Vox Sang* 1961;6:555-60.
- 231 Swash M, Schwartz MS, Carter ND *et al*. Benign X-linked myopathy with acanthocytes (McLeod syndrome): its relationship to X-linked muscular dystrophy. *Brain* 1983;106:717-33.
- 232 Uchida K, Nakajima K, Shima H *et al*. The first example of the McLeod phenotype in a Japanese baby with chronic granulomatous disease. *Transfusion* 1992; 32:691.
- 233 Hanaoka N, Yoshida K, Nakamura A *et al*. A novel frameshift mutation in the McLeod syndrome gene in a Japanese family. *J Neurol Sci* 1999;165:6-9.
- 234 Ueyama H, Kumamoto T, Nagao S *et al*. A novel mutation in the McLeod syndrome gene in a Japanese family. *J Neurol Sci* 2000;176:151-4.
- 235 Fikrig SM, Philipp JCD, Smithwick EM, Øyen R, Marsh WL. Chronic granulomatous disease and McLeod syndrome in a Black child. *Pediatrics* 1980;66:403-4.
- 236 Wimer BM, Marsh WL, Taswell HF, Galey WR. Haematological changes associated with the McLeod phenotype of the Kell blood group system. *Br J Haematol* 1977;36:219-24.
- 237 Hardie RJ, Pullon HWH, Harding AE *et al*. Neuroacanthocytosis: a clinical, haematological and pathological study of 19 cases. *Brain* 1991;114: 13-49.
- 238 Ballas SK, Bator SM, Aubuchon JP *et al*. Abnormal

- membrane physical properties of red cells in McLeod syndrome. *Transfusion* 1990;30:722-7.
- 239 Brzica SM, Rhodes KH, Pineda AA, Taswell HF. Chronic granulomatous disease and the McLeod phenotype: successful treatment of infection with granulocyte transfusions resulting in subsequent hemolytic transfusion reaction. *Mayo Clin Proc* 1977;52:153-6.
 - 240 Danek A, Rubio JP, Rampoldi L *et al*. McLeod neuroacanthocytosis: genotype and phenotype. *Ann Neurol* 2001;50:755-64.
 - 241 Jung HH, Hergersberg M, Kneifel S *et al*. McLeod syndrome: a novel mutation, predominant psychiatric manifestations, and distinct striatal imaging findings. *Ann Neurol* 2001;49:384-92.
 - 242 Tang LL, Redman CM, Williams D, Marsh WL. Biochemical studies on McLeod phenotype erythrocytes. *Vox Sang* 1981;40:17-26.
 - 243 Glaubensklée CS, Evan AP, Galey WR. Structural and biochemical analysis of the McLeod erythrocyte membrane. I. Freeze fracture and discontinuous polyacrylamide gel electrophoresis analysis. *Vox Sang* 1982;42:262-71.
 - 244 Galey WR, Evan AP, Van Nice PS *et al*. Morphology and physiology of the McLeod erythrocyte. I. Scanning electron microscopy and electrolyte and water transport properties. *Vox Sang* 1978;34:152-61.
 - 245 Kuypers FA, van Linde-Sibenius Trip M, Roelofsens B *et al*. The phospholipid organisation in the membranes of McLeod and Leach phenotype erythrocytes. *FEBS Lett* 1985;184:20-4.
 - 246 Redman CM, Huima T, Robbins E, Lee S, Marsh WL. Effect of phosphatidylserine on the shape of McLeod red cell acanthocytes. *Blood* 1989;74:1826-35.
 - 247 Singleton BK, Green CA, Renaud S *et al*. McLeod syndrome: a Swiss family with a novel exon deletion in the XK gene [Abstract]. *Transfus Med* 2000;10(Suppl.1):30.
 - 248 Kawakami T, Takiyami Y, Sakoe K *et al*. A case of McLeod syndrome with unusually severe myopathy. *J Neurol Sci* 1999;166:36-9.
 - 249 Ho MF, Chalmers RM, Davis MB, Harding AE, Monaco AP. A novel point mutation in the McLeod syndrome gene in neuroacanthocytosis. *Ann Neurol* 1996;39:672-5.
 - 250 Dotti MT, Battisti C, Malandrini A *et al*. McLeod syndrome and neuroacanthocytosis with a novel mutation in the XK gene. *Mov Disord* 2000;15:1282-5.
 - 251 Supple SG, Iland HJ, Barnett MH, Pollard JD. A spontaneous novel XK gene mutation in a patient with McLeod syndrome. *Br J Haematol* 2001;115:369-72.
 - 252 Russo DC, Øyen R, Powell VI *et al*. First example of anti-Kx in a person with the McLeod phenotype and without chronic granulomatous disease. *Transfusion* 2000;40:1371-5.
 - 253 Heyworth PG, Curnutte JT, Rae J *et al*. Hematologically important mutations: X-linked chronic granulomatous disease (second update). *Blood Cells Mol Dis* 2001;27:16-26.
 - 254 Francke U, Ochs HD, de Martinville B *et al*. Minor Xp21 chromosome deletion in a male associated with expression of Duchenne muscular dystrophy, chronic granulomatous disease, retinitis pigmentosa, and McLeod syndrome. *Am J Hum Genet* 1985;37:250-67.
 - 255 Frey D, Mächler M, Seger R, Schmid W, Orkin SH. Gene deletion in a patient with chronic granulomatous disease and McLeod syndrome: fine mapping of the Xk gene locus. *Blood* 1988;71:252-5.
 - 256 de Saint-Basile G, Böhler MC, Fischer A *et al*. Xp21 DNA microdeletion in a patient with chronic granulomatous disease, retinitis pigmentosa, and McLeod phenotype. *Hum Genet* 1988;80:85-9.
 - 257 Bertelson CJ, Pogo AO, Chaudhuri A *et al*. Localization of the McLeod locus (XK) within XP21 by deletion analysis. *Am J Hum Genet* 1988;42:703-11.
 - 258 Curnutte J, Bemiller L. Chronic granulomatous disease with McLeod phenotype: an uncommon occurrence [Abstract]. *Transfusion* 1995;35(Suppl.):605.
 - 259 El Nemer W, Colin Y, Collec E *et al*. Analysis of deletions in three McLeod patients: exclusion of the XS locus from the Xp21.1-Xp21.2 region. *Eur J Immunogenet* 2000;27:29-33.
 - 260 Branch DR, Gaidulis L, Lazar GS. Human granulocytes lack red cell Kx antigen. *Br J Haematol* 1986;62:747-55.
 - 261 Symmans WA, Shepherd CS, Marsh WL *et al*. Hereditary acanthocytosis associated with the McLeod phenotype of the Kell blood group system. *Br J Haematol* 1979;42:575-83.
 - 262 Øyen R, Reid ME, Rubenstein P, Ralph H. A method to detect McLeod phenotype red blood cells. *Immunohematology* 1996;12:160-3.
 - 263 van der Hart M, Szaloky A, van Loghem JJ. A 'new' antibody associated with the Kell blood group system. *Vox Sang* 1968;15:456-8.
 - 264 Marsh WL. Letter. *Vox Sang* 1979;36:375-6.
 - 265 Gibling ER, Klebanoff SJ, Pincus SH *et al*. Kell phenotypes in chronic granulomatous disease: a potential transfusion hazard. *Lancet* 1971;i:1235-6.
 - 266 Carstairs K, Ruthledge Harding S, Lue K, Johnson CL, Marsh WL. Anti-K9 in an untransfused McLeod individual [Abstract]. *Transfusion* 1988;28(Suppl.):205.
 - 267 White W, Washington ED, Sabo BH *et al*. Anti-Km in a transfused man with McLeod syndrome. *Rev Franc Transfus Immuno-Hémat* 1980;23:305-17.
 - 268 Sharp D, Rogers S, Dickstein B, Johnson C, Toy E. Successful transfusion of K₀ blood to a Km-Kx-patient with anti-Km [Abstract]. *Transfusion* 1988;28(Suppl.):375.
 - 269 Sullivan CM, Kline WF, Rabin BL, Johnson CL, Marsh

- WL. The first example of autoanti-Kx. *Transfusion* 1987;27:322-4.
- 270 Mifsud NA, Haddad AP, Sparrow RL, Condon JA. Use of the polymerase chain reaction-sequence specific oligonucleotide technique for the detection of the K1/K2 polymorphism of the Kell blood groups system. *Blood* 1997;89:4662-3.
- 271 Daniels GL. Studies on Gerbich negative phenotypes and Gerbich antibodies [Abstract]. *Transfusion* 1982;22:405.
- 272 Lee S, Reid ME, Redman CM. Point mutations in KEL exon 8 determine a high-incidence (RAZ) and a low-incidence (KEL25, VLAN) antigen of the Kell blood group system. *Vox Sang* 2001;81:259-63.

فصل ۸

سیستم گروه خونی دافی (Duffy)

۱-۸ مقدمه

۲-۸ گلیکوپروتئین دافی و ژنی که آن را رمزدهی می‌نماید

۳-۸ Fy^a و Fy^b (FY1 و FY2)

۴-۸ فنوتیپ $Fy(a-b-)$ ، آنتی‌ژن‌های $Fy3$ ، $Fy5$ ، $Fy6$ و $Fy4$

۵-۸ تعیین ژنوتیپ دافی

۶-۸ تراکم جایگاه آنتی‌ژنیک، تکامل و توزیع آنتی‌ژن‌های دافی

۷-۸ گلیکوپروتئین دافی یک گیرنده کموکاینی است

۸-۸ آنتی‌ژن‌های دافی و مالاریا

۱-۸ مقدمه

Fy^a و Fy^b محصولات آلل‌ها هستند و سه فنوتیپ را در افراد سفید پوست بوجود می‌آورند: $Fy(a+b+)$ ، $Fy(a+b-)$ و $Fy(a-b+)$. آلل دیگر، Fy^x ، یک آنتی‌ژن Fy^b ضعیف را تولید می‌کند. در افراد آفریقائی‌الاصل شایع‌ترین فنوتیپ دافی، $Fy(a-b-)$ است که حاصل حالت هموزیگوت برای یک ژن ظاهراً خاموش Fy می‌باشد. $Fy(a-b-)$ در افراد سفید پوست و دیگر نژادها فوق‌العاده نادر است.

$Fy3$ ، $Fy5$ و $Fy6$ آنتی‌ژن‌هایی با فراوانی بالا در مردمان سفیدپوست و مونگلوئید، پلی مرفیک در آمریکایی‌های آفریقایی تبار و آنتی‌ژن‌هایی اختصاصی در بخش‌هایی از غرب آفریقا می‌باشند. $Fy3$ و $Fy6$ در سطح گلبول‌های قرمز تمامی فنوتیپ‌های دافی بجز $Fy(a-b-)$ بیان می‌گردند. $Fy3$ توسط آنتی‌بادی‌هایی که گاهی اوقات توسط افراد $Fy(a-b-)$ ساخته می‌شوند و $Fy6$ توسط آنتی‌بادی‌های مونوکلونال موشی تعیین می‌گردند. $Fy5$ مشابه $Fy3$ است، اما روی گلبول‌های $Rh_{null} : 3 Fy$ وجود ندارد. فقط یک نمونه از آنتی $Fy4$ شناخته شده است و آنهم طوری عمل می‌کند که گویی محصولی از آلل Fy را شناسایی می‌نماید. آنتی‌ژن‌های سیستم دافی در جدول ۸-۱ فهرست شده‌اند.

آنتی‌ژن‌های دافی بر روی گلیکوپروتئینی با وزن مولکولی بین ۳۵۰۰۰ و ۵۰۰۰۰، که یک گیرنده کموکاینی از خانواده مولکول‌های مرتبط با پروتئین G می‌باشد، قرار گرفته‌اند [بخش‌های ۸-۲ و ۸-۷].

Fy^b و Fy^a حاصل یک جایگزینی Gly42Asp درون گلیکوپروتئین دافی می‌باشند (بخش ۸-۳-۲). گلیکوپروتئین دافی روی سلول‌های اندوتلیال وریدچه‌های پس مویرگی و نیز دیگر سلول‌ها در سراسر بدن وجود دارد (بخش ۸-۶).

فنوتیپ $Fy(a-b-)$ در افراد سفید پوست حاصل یک حالت هموزیگوت برای جهش درون جایگاه پیوند کننده فاکتور رونویسی اختصاصی ارتروئید (GATA-1) در فرادست منطقه کد کننده ژن دافی می‌باشد (بخش ۸-۴-۱). این جهش از بیان گلیکوپروتئین دافی در سطح گلبول‌های قرمز، اما نه سلول‌های دیگر، جلوگیری می‌کند.

افرادی که فنوتیپ $Fy(a-b-)$ دارند در برابر آلودگی با انگل پلاسمودیوم ویواکس مقاوم می‌باشند و گلبول‌های قرمز $Fy(a-b-)$ در محیط آزمایشگاه نسبت به تهاجم پلاسمودیوم ویواکس مقاومت نشان می‌دهند. بر هم کنش بین گلیکوپروتئین دافی و گیرنده‌های سطح مروزوئیت‌های پلاسمودیوم ویواکس به منظور حمله به گلبول قرمز ضروری است اما کافی نمی‌باشد (بخش ۸-۸).

لوکوس ژنی دافی (FY) روی کروموزوم ۱ در ناحیه 1q21-q2s می‌باشد (فصل ۳۲).

۸-۲ گلیکوپروتئین دافی و ژنی که آن را رمزدهی می‌نماید

نگهداری گلبول‌های قرمز در سالیان به مدت دو هفته در حرارت دوازده درجه سانتیگراد تا حدودی منجر به از بین رفتن فعالیت Fy^a ، Fy^b و $Fy3$ می‌گردد و موادی با فعالیت مهارکنندگی اختصاصی آنتی‌بادی‌های دافی در سالیان قابل شناسایی می‌باشند [۱]. مور و همکاران [۲] با استفاده از رسوب دهی رادیوایمونولوژیک پی بردند که Fy^a در ارتباط با اجزائی با اوزان مولکولی ۳۹۵۰۰، ۶۴۰۰۰ و ۸۸۰۰۰ می‌باشد. ایمونوبلاتینگ‌ها با استفاده از آنتی- Fy^a یک باند پهن با منطقه‌ای پررنگ و با وزن مولکولی ۴۳۰۰۰ - ۳۵۰۰۰ یا ۵۰۰۰۰ - ۴۰۰۰۰ را آشکار نمود [۴]. مولکول‌هایی که از منطقه ۴۳۰۰۰ - ۳۵۰۰۰ ژل جداسازی (elute) شدند، آنتی- Fy^a را مهار نمودند [۳]. ایمونوبلاتینگ با استفاده از آنتی- $Fy6$ مونوکلونال یک باند پهن مشابه را تولید نمود [۵ و ۶].

آغشته نمودن گلبول‌های قرمز به اندو F^2 ، یک N-گلیکاناز که الیگوساکاریدهای دارای اتصال N را می‌شکند، قبل از محلول سازی و ایمونوبلاتینگ با آنتی- Fy^a ، منجر به یک کاهش قابل توجه در وزن مولکولی و باریک شدن^۳ باند روی بلات گردید [۴]. اثر دادن سیالیداز بر گلبول‌های قرمز وزن مولکولی را تا حدود ۴۰۰۰ کاهش داد [۳ و ۴] و اثردهی سیالیداز بر گلبول‌های قرمز مجاورشده با اندو F هیچگونه تغییری را در حرکت الکتروفورزی ایجاد ننمود. نتایج مشابهی بدنبال اثر دادن سیالیداز بر گلیکوپروتئین

1- Moore et al.

² -endo F: منظور اندوگلیکوزیداز F است. م

3- sharpening

تخلیص شده دافی یا پپتید حاصل از هضم آن حاصل شد [۷و۶]. بنابراین گلیکوپروتئین دافی N-گلیکوزیده است، اما O-گلیکوزیلاسیون در آن یا اصلاً وجود ندارد و یا به مقدار بسیار کمی بچشم می‌خورد. احتمال می‌رود که تغییرات درجه N-گلیکوزیلاسیون علت متغیر بودن وزن مولکولی باشد. گلیکوپروتئین دافی به راحتی در آزمایشگاه توده‌ای^۱ می‌گردد [۸و۳]، و ممکن است به شکل یک مولتی مر در غشاء وجود داشته باشد [۸].

چاودهوری و همکاران^۲ [۸] گلیکوپروتئین دافی را متعاقب ایمونوبلاتینگ با آنتی-Fy6 تخلیص نمودند. آنها پروتئینی با وزن مولکولی ۴۶۰۰۰ - ۳۶۰۰۰ را به همراه الیگومرهای سنگین تر از آن جدا کردند که روی ایمونوبلات‌ها با آنتی-Fy6 واکنش می‌داد. چندین پروتئین دیگر که با جزء ۴۶۰۰۰-۳۶۰۰۰ دالتونی بطور همزمان تخلیص شدند توسط آنتی-Fy6 رنگ نشدند. روی نقشه‌های پپتیدی دوبعدی، تفاوت‌های اندکی بین گلیکوپروتئین دافی حاصل از گلوبول‌های قرمز Fy(a-b+) و Fy(a+b-) تشخیص داده شد.

چاودهوری و همکاران [۹] با استفاده از توالی پپتیدی دافی حاصل شده از گلیکوپروتئین تخلیص شده دافی، پرایمرهای الیگونوکلوئیدی degenerate را طراحی کردند و به کمک PCR قطعه‌ای از cDNA مشتق از افراد Fy(a-b+) را تقویت نمودند. این محصول تقویت شده سپس به منظور جداسازی کلون‌های cDNA از یک کتابخانه مغز استخوان انسانی مورد استفاده قرار گرفت. یک چهارچوب قرائت باز^۳ (ORF) به طول ۱۲۶۷ جفت باز، که یک پلی پپتید ۳۳۸ اسید آمینه‌ای به وزن مولکولی ۳۵۷۳۳ را پیش بینی می‌نمود، شناسایی شد. بررسی hydropathy حاکی از این بود که پروتئین کامل دارای هفت مارپیچ آلفای طی کننده غشاء، یک انتهای آمینی خارج سلولی و یک انتهای کربوکسیلی سیتوپلاسمی است [۱۰] (شکل ۸-۱). این ساختار مشخصه ابرخانواده‌ای از گیرنده‌های مرتبط با پروتئین G است که شامل گیرنده‌های کموکائینی می‌باشد [۱۲و۱۳]. حوزه خارج سلولی ۶۵ اسید آمینه‌ای حاوی سه جایگاه N-گلیکوزیلاسیون بالقوه است که در محل ریشه‌های ۱۶ و ۲۷ و ۳۳ واقع شده‌اند. آنتی-Fy6 با یک پپتید صناعی که نمایانگر بخشی از حوزه انتهای آمینی گلیکوپروتئین دافی بود واکنش داد.

اولین Fy cDNA که کلون شد توسط یک اگزون منفرد رمزدهی می‌شد [۱۶-۱۴]. متعاقباً، ایواموتو و همکاران^۴ [۱۷] نشان دادند که رونوشت غالب در تمامی بافت‌های بررسی شده نمایانگر دو اگزون، که توسط یک اینترون ۴۷۹ جفت بازی از هم جدا می‌شدند، و اولین اگزون رمزدهی کننده هفت اسید آمینه انتهای آمینی گلیکوپروتئین دافی از جمله کدون متیونین (آغازگر ترجمه)، می‌باشد. بعلاوه توالی رونوشت کوچکتر که نه اسید آمینه انتهای آمینی را رمزدهی می‌نماید بخشی از اینترون رونوشت پیرایش

1- aggregate

2- Chaudhuri et al.

3- Open Reading Frame

4- Iwamoto et al.

یافته غالب است. بنابراین توالی انتهای آمینی اکثر مولکول‌های گلیکوپروتئین دافی MGNCLHRAEL است [۱۷] نه MASSGYVLQAEL [۱۴] و پروتئین اولی دو اسید آمینه کوتاهتر از پروتئین دومی است. نقطه شروع رونویسی اصلی اریترئیدی در فاصله ۳۴ جفت بازی ناحیه فرادست اولین کدون متیونین در سلول‌های اریترئیدی اما در فاصله ۸۲ جفت بازی فرادست این کدون در کلیه و شش، واقع شده است [۱۷]. در این فصل نوکلوتیدها و اسیدهای آمینه از سمت ریشه متیونین (آغازگر ترجمه) در شکل اصلی گلیکوپروتئین شماره گذاری می‌شوند.

منطقه فرادست ۵' ژن *FY* فاقد جعبه‌های TATA یا CAAT، اما حاوی چندین توالی خاص^۱ (موتیف) پیوند کننده فاکتورهای رونویسی از جمله SP1 و GATA، می باشد [۱۵و۱۶].

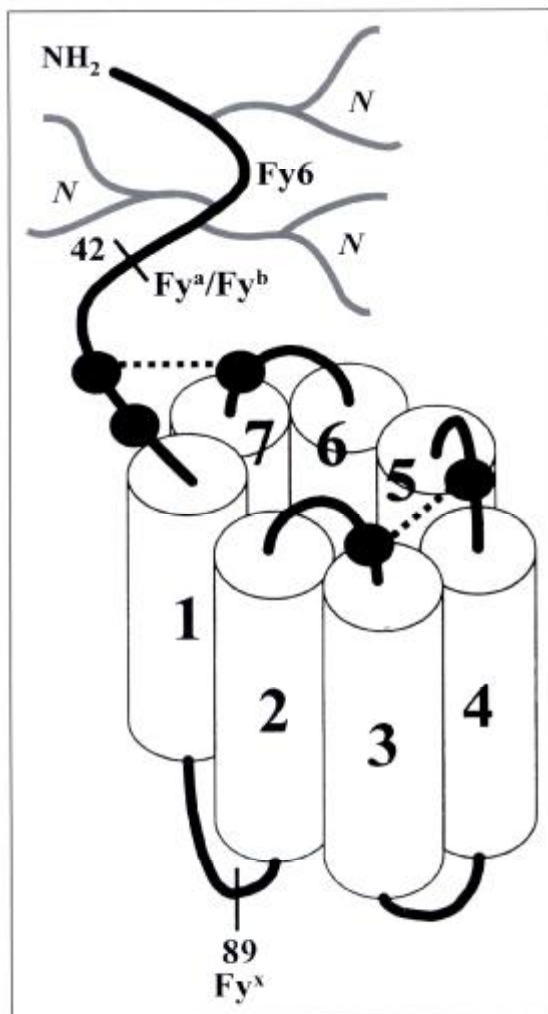
۳-۸ Fy^a و Fy^b (FY1 و FY2)

آنتی- Fy^a در سرم یک بیمار هموفیلی با سابقه تزریق فرآورده به نام آقای دافی (Duffy) توسط کاتبوش و همکاران^۲ [۱۸و۱۹] در سال ۱۹۵۰ کشف گردید. پس از گذشت یکسال ایکین و همکاران^۳ [۲۰] آنتی‌بادی متباین آن، آنتی- Fy^b ، را شناسایی نمودند. Fy^x اسمی است که توسط چاون و همکاران^۴ [۲۱] به یک واریان کمی Fy^b اطلاق گردید.

جدول ۸-۱. آنتی‌ژن‌های سیستم دافی

شماره	اسم	فراوانی نسبی		توضیحات
		افراد سفیدپوست	افراد سیاهپوست	
FY1	Fy^a	پلی مرفیک	پلی مرفیک	آلیک نسبت به $Gly42 (FY2) Fy^b$
FY2	Fy^b	پلی مرفیک	پلی مرفیک	آلیک نسبت به $Asp42(FY1) Fy^a$
FY3	$Fy3$	زیاد	پلی مرفیک	در گلبول‌های $Fy(a-b-)$ وجود ندارد.
FY4	$Fy4$	کم	پلی مرفیک	احتمالاً در تباین با $Fy3$
FY5	$Fy5$	زیاد	پلی مرفیک	در گلبول‌های Rh_{null} , $Fy(a-b-)$ وجود ندارد.
FY6	$Fy6$	زیاد	پلی مرفیک	خیلی شبیه به $Fy3$ است. توسط آنتی‌بادی‌های مونوکلونال تعیین می‌گردد.

1- motif
2- Cutbush *et al.*
3- Ikin *et al.*
4- Chawn *et al.*



شکل ۸-۱. نمایش سه بعدی گلیکوپروتئین دافی در غشاء گلیبول قرمز که از سوی مالینسون و همکاران^۱ [۱۱] پیشنهاد گردیده است. یک حوزه انتهایی آمینسی خارج سلولی با ۶۱ اسید آمینه که حاوی جایگاه‌های N-گلیکوزیلاسیون و جایگاه پلی مرفیسم Fy^a/Fy^b در موقعیت ۴۲ است، توسط هفت حوزه طی کننده غشاء که به شکل استوانه‌هایی نشان داده شده‌اند و یک حوزه انتهایی کربوکسیلی سیتوپلاسمیک دنبال می‌گردد. اولین حلقه سیتوپلاسمیک حاوی جایگاه جایگزینی اسید آمینه‌ای مسئول فنوتیپ Fy^x است. پنج ریشه سیستمی خارج سلولی وجود دارند. خطوط نقطه چین موقعیت احتمالی پل‌های دی سولفیدی بین ریشه‌های سیستمی در حوزه انتهایی آمینسی و حلقه سوم و نیز بین اولین و دومین حلقه‌ها را نشان می‌دهند.

1- Mallinson *et al.*

۱-۳-۸ فراوانی Fy^a و Fy^b

Fy^a و Fy^b شاخص‌هایی مفید در زمینه انسان شناسی می‌باشند (جدول ۸-۲). نتایج حاصل از مطالعات متعدد جمعیتی که با استفاده از آنتی- Fy^a بعمل آمدند، توسط مورانت و همکاران^۱ [۲۲] بصورت جداولی ارائه شده‌اند. مطالعاتی که آنتی- Fy^a و آنتی- Fy^b را مورد استفاده قرار داده‌اند بسیار کم‌ترند زیرا معرف‌های خوب آنتی- Fy^b به ندرت در دسترس می‌باشند. یک مطالعه وسیع روی ۲۱۸۲ کانادایی سفید پوست که در آن نوعی آنتی- Fy^b که قادر به شناسایی Fy^x بود، مورد استفاده قرار گرفته بود (به بخش ۳-۴ مراجعه شود) فراوانی‌های فنوتیپی و ژنی ذیل را بدست داد:

$Fy(a-)$: ۰/۱۸۲۳ ، $Fy(a+b+)$: ۰/۴۷۳۵ ، $Fy(a+b+w)$: ۰/۰۱۳۶ ، $Fy(a-b+)$: ۰/۳۳۰۲ ، $Fy(a-)$: ۰/۰۰۰۴ ، $Fy(a-b-)$: صفر ، $Fy^a = ۰/۴۲۵$ ، $Fy^b = ۰/۵۵۷$ ، $Fy^x = ۰/۰۱۶$ و $Fy^x = ۰/۰۰۲$ [۲۳ و ۲۱].

فراوانی Fy^a و Fy^b در آمریکایی‌های آفریقایی تبار و در آفریقایی‌ها متغیر است، اما در مقایسه با اروپایی‌ها پایین‌تر است زیرا در آنجا فراوانی آلل خاموش Fy بالاست (جدول ۸-۲). در میان اهالی اروپای شمالی، Fy^b شایع‌تر از Fy^a است. در خاور دور، Fy^b فراوانی بسیار کمتری از Fy^a دارد [۲۴، ۲۵ و ۲۶]. (جدول ۸-۲). Fy^a ضعیف در اندونزی شناسایی شد [۲۵].

جدول ۳-۸ فراوانی‌های آللی و ژنوتیپی را در سیاهپوستان آفریقای جنوبی و سفید پوستان سوئدی نشان می‌دهد که با استفاده از یک روش مبتنی بر PCR روی DNA ژنوتیک تعیین شده‌اند [۲۶] (بخش ۵-۸).

۲-۳-۸ توارث Fy^a و Fy^b و اساس مولکولی پلی مرفیسم دافی

Fy^a و Fy^b با یک شیوه ساده مندلی بصورت محصول آلل‌های هم بارز به ارث می‌رسند. در مجموعه‌ای متشکل از ۱۰۹۱ خانواده Manitoban که با استفاده از آنتی- Fy^a و آنتی- Fy^b مورد آزمایش قرار گرفتند، یک همخوانی خوب بین نتایج مشاهده شده و نتایج پیش بینی شده از فراوانی‌های ژنی بدست آمد [۲۳ و ۲۱]. چند خانواده سیاهپوستی که مورد مطالعه واقع شدند در بخش ۸-۴-۱ ذکر خواهند شد.

تعیین توالی محصولات PCR که مشتق از cDNA رتیکولوسیت و حاوی توالی کامل کد کننده گلیکوپروتئین دافی بودند، یک تغییر تک بازی را در موقعیت ۱۵۹ آشکار نمود که یک جایگزینی اسید آمینه‌ای نمایانگر پلی مرفیسم Fy^a/Fy^b را رمزدهی می‌کرد. Fy^a در ارتباط با Gly42 و Fy^b در ارتباط با Asp42 می‌باشند [۱۱، ۱۴، ۱۵ و ۲۷] (جدول ۸-۴ و شکل ۸-۱). این وضعیت به واسطه بیان کلون‌های

1- Mourant *et al.*

خاص cDNA در سلول‌های COS-7 میمون و آشکارسازی Fy^a یا Fy^b به کمک فلوسایتومتری مورد تأیید قرار گرفت [۲۷]. توالی Fy^a ایجاد یک جایگاه محدود شده *BanI* می‌نماید. یک پلی مرفیسم Ala100Thr(G298A) در دومین حوزه طی کننده غشا ظاهراً تأثیری بر بیان آنتی ژنیک ندارد [۹-۱۱]. در اهداکنندگان سوئدی، آلل کدکننده Thr100 در ۲۲٪ افراد $Fy(a-b+)$ ، ۹٪ افراد $Fy(a+b+)$ و در صفر درصد افراد $Fy(a+b-)$ شناسایی گردید [۲۸]. گلیکوپروتئین‌های همسان (هومولوگ) گلیکوپروتئین دافی در پریمات‌های غیرانسانی وجود دارند، بطوری که شباهت توالی اسیدآمینه‌ای ۹۹٪ بین انسان و شمیمپانزه و ۹۴-۹۳٪ بین انسان و میمون‌های Squirrel، rhesus و dourocouli به چشم می‌خورد [۱۴]. تمامی پریمات‌های غیرانسانی دارای ژن‌هایی از دافی هستند که Asp42 را رمزدهی می‌کنند، که این امر حاکی از این است که Fy^b یک آلل اجدادی است [۱۴ و ۲۹].

جدول ۸-۲. فراوانی‌های فنوتیپ دافی و ژنوتیپ‌های مربوطه (گردآوری شده از منبع [۲۲]).

فراوانی‌ها (%)			ژنوتیپ	فنوتیپ
اروپایی‌ها	آفریقایی‌ها	ژاپنی‌ها		
۲۰	۱۰	۸۱	Fy^a / Fy^a یا Fy^a / Fy^b	$Fy(a+b-)$
۴۸	۳	۱۵	Fy^a / Fy^b	$Fy(a+b+)$
۳۲	۲۰	۴	Fy^b / Fy^b یا Fy^b / Fy^a	$Fy(a-b+)$
۰	۶۷	۰	Fy / Fy	$Fy(a-b-)$

جدول ۸-۳. فراوانی‌های آللی و ژنوتیپی در جمعیت‌های سیاهپوست آفریقایی جنوبی و سفیدپوست سوئدی که به کمک بررسی مولکولی ژن‌های دافی در ۱۰۰ نفر از هر جمعیت تعیین شده‌اند. [۲۶].

ژنوتیپ (%)		آلل‌ها (%)		سفیدپوست	سیاهپوست	سفیدپوست	سیاهپوست	فنوتیپ
سیاهپوست	سفیدپوست	سیاهپوست	سفیدپوست					
۰	۲۱	Fy^a	۳	۴۱	Fy^a	۰	Fy^a / Fy^a	$Fy(a+b-)$
۴	۰	Fy^b	۱۷/۵	۵۹	Fy^b	۰	Fy^a / Fy	-
۲	۴۰	Fy	۷۹/۵	۰	Fy	۲	Fy^a / Fy^b	$Fy(a+b+)$
۲	۳۹					۲	Fy^a / Fy^b	$Fy(a-b+)$
۲۹	۰					۲۹	Fy^b / Fy	-
۶۳	۰					۶۳	Fy / Fy	$Fy(a-b-)$

با این روش ژن Fy^x قابل احتراق از ژن Fy^b نمی‌باشد.

جدول ۸-۴. چهار آلل Fy که بیان آنتی‌ژن‌های سطح گلبول قرمز را تحت تأثیر قرار می‌دهند.

آلل	nt-67	nt125 aa42	nt265 aa89	nt298 aa100
Fy^a	T	G Gly	C Arg	G Ala
Fy^b	T	A Asp	C Arg	G or A Ala or Thr
Fy^x	T	A Asp	T Cys	A Thr
Fy	C	A Asp	C Arg	G Ala

Aa: اسید آمینه : nt: نوکلئوتید. شماره گذاری از سمت ریشه اصلی آغازگر ترجمه (متیونین) می‌باشد [۱۷].

۳-۳-۸ تأثیر آنزیم‌ها بر Fy^a و Fy^b

Fy^a و Fy^b نسبت به اکثر آنزیم‌های پروتولیتیک بسیار حساس هستند، توسط پاپائین، فیسین، پروناز و کیموتریپسین کاملاً تخریب می‌شوند، در صورتی که تریپسن فعالیت Fy^a و Fy^b را از بین نمی‌برد (۳۲-۳۰). احتمالاً استفاده از ترکیبات ناخالص تریپسین که حاوی کیموتریپسین می‌باشند علت ارائه گزارشات اولیه مبنی بر اینکه آنتی‌ژن‌های دافی حساس به تریپسن هستند بوده است. اثر دادن سیالیداز بر گلبول‌های قرمز تأثیری بر فعالیت آنتی‌ژن‌های دافی ندارد [۳۳ و ۳۴].

۴-۳-۸ Fy^x

Fy^x به صورت یک آنتی‌ژن Fy^b ضعیف عمل می‌کند، آنتی- Fy^x وجود ندارد. Fy^x بصورت آلی از Fy^a و Fy^b ، هم بارز با Fy^a و مغلوب نسبت به Fy^b به ارث می‌رسد [۲۱ و ۲۳]. بعضی از سرم‌های آنتی- Fy^b بصورت ضعیف با گلبول‌های قرمز افراد Fy^a/Fy^x واکنش می‌دهند، حال آن که سایر انواع آن، به ویژه نمونه‌هایی که مستقیماً گلبول‌های قرمز را آگلوتینه می‌کنند، قادر به آگلوتینه کردن گلبول‌های قرمز مذکور نمی‌باشند. وجود Fy^x ممکن است با آزمایشات جذب وجداسازی آنتی- Fy^b تأیید گردد [۲۱ و ۳۵]. تمایز افراد Fy^b/Fy^x از افراد Fy^b/Fy^b معمولاً امکان پذیر نیست مگر با بررسی (تجزیه و تحلیل) شجره نامه یا DNA. Fy^x عمدتاً در جمعیت‌های سفیدپوست توصیف شده است، زیرا در میان آنها معمولاً نادر نیست. یازده فرد $Fy(a+b+w)$ و یک فرد $Fy(a-b+w)$ در بین ۱۱۰۸ نفر سفید پوست شناسایی شدند و فراوانی‌های ژنی برآورده شده عبارت بودند از: Fy^x : ۰/۰۱۵ و Fy : ۰/۰۰۱ [۲۳۰].

Fy^x همچنین در یک سلسله کانادایی به نام Cree مشاهده شده است [۳۶]. چندین فرد هموزیگوت احتمالی برای Fy^x گزارش شده‌اند [۲۳، ۳۵ و ۳۷]، دو نفر از افراد Fy^x/Fy^x در ابتدا گمان می‌رفت که $Fy(a-b-)$ باشند [۳۵ و ۳۹]. علاوه بر Fy^b ، کاهش بسیار شدیدی در آنتی‌ژن‌های $Fy3$ ، $Fy5$ و $Fy6$ افراد Fy^x هموزیگوت وجود دارد [۱۱، ۲۸، ۳۳، ۳۶، ۳۷ و ۴۰-۴۲]. بررسی فلوسایتومتریک، برآوردهای ذیل از تعداد جایگاههای $Fy6$ در سطح گلبول‌های قرمز را فراهم نمود: $Fy(a-b+)$ (Fy^b/Fy^b): ۲۴۰۰-۲۲۰۰، $(Fy^x/Fy)Fy(a-b+^w)$: ۱۵۰ و $(Fy^x/Fy^x)Fy(a-b+^w)$: ۲۵۰ [۴۱]. به کمک ایمونوبلاتینگ گلیکوپروتئین دافی جدا شده از غشا گلبول قرمز، کاهش میزان پیوند یافتن $Fy6$ بعلت وجود Fy^x تشخیص داده شد [۴۱ و ۴۲]. این مشاهده دال بر این است که Fy^x بیشتر از اینکه نمادی از یک شاخص تغییر یافته Fy^b یا تغییرات آرایش فضایی که چندین شاخص را تحت تأثیر قرار می‌دهند باشد، نشانگر سطوح کاهش یافته گلیکوپروتئین دافی است.

Fy^b و Fy^x دارای توالی کد کننده یکسانی هستند بجز یک تغییر تک نوکلئوتیدی (C265T) که یک جایگزینی Arg89Cys را رمزدهی می‌نماید [۲۸، ۲۹، ۴۱ و ۴۳] (جدول ۸-۴). این جایگزینی اسید آمینه در اولین حلقه سیتوپلاسمی گلیکوپروتئین دافی قرار دارد (شکل ۸-۱). جایگزینی یک ریشه آرژنین دارای بار مثبت توسط یک ریشه سیستئین خنثی منجر به ناپایداری پروتئین می‌شود و ممکن است باعث دخول مولکول به درون غشاء گلبول قرمز نیز گردد. سلول‌های پستانداران آلوده شده به FY cDNA که در آن کدون Cys89 از طریق جهش زایی هدفدار ایجاد شده بود، بیان بسیار پایینی از Fy^b ، $Fy3$ و $Fy6$ را در مقایسه با سلول‌های آلوده شده به Fy^b CDNA طبیعی [۴۱ و ۴۲] یا به Fy^b cDNA که در آن Arg89 جای خود را به لیزین بار مثبت داده بود، نشان می‌دادند. جهش Fy^x یک جایگاه محدود شده $Acil$ را از بین می‌برد. Fy^x ترئونین را در جایگاه پلی مرفیسم Ala100Thr رمزدهی می‌نماید (جدول ۸-۴ و بخش ۸-۳-۲) [۲۸ و ۳۹] و همچنین دارای یک تغییر C به T در محل نوکلئوتید شماره ۱۹۰ از ایترون Fy می‌باشد [۴۳]. آزمایشات جهش زائی هدفدار تأیید نمود که پلی مرفیسم Ala100Thr بیان آنتی‌ژن‌های دافی را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد [۴۲]. Fy^x دارای یک فراوانی آللی ۰/۰۲۵ در میان ۱۰۰ اهداکننده سوئدی و ۰/۰۱۵ در میان ۳۰۰ اتریشی سفید پوست بود، اما در میان ۱۰۰ سیاهپوست آفریقای جنوبی مشاهده نشد، یافته‌های فوق به واسطه حضور جهش Arg89Cys حاصل شدند [۲۸ و ۴۳]. در هر حال، به نظر می‌رسد که Fy^x در ارتباط با درجه‌ای از ناهمگونی ژنتیکی باشد. در بعضی از افراد Fy^x ، هیچ گونه تغییری از آلل Fy^x در منطقه کد کننده ژن شناسایی نشد [۱۱] و Fy^x همچنین در ارتباط با یک حذف تک بازی در جایگاه پیوند کننده فاکتور رونویسی SP1 در منطقه فرادست موقعیت شروع رونویسی می‌باشد [۴۵].

۵-۳-۸ آنتی-Fy^a

آنتی-Fy^a اولیه آقای دافی در سال ۱۹۵۰ گزارش شد [۱۹و۱۸] و سه مورد دیگر نیز در یک سال گزارش شدند [۴۸-۴۶]. برآورد شده است که فراوانی آنتی-Fy^a سه برابر کمتر از آنتی-K [۴۹]، و قدرت ایمنی زائی Fy^a چهل برابر کمتر از K است [۳۳]. شواهدی اساسی از چندین مرکز مختلف در ایالات متحده آمریکا ارائه شده‌اند مبنی بر اینکه ایمنی زائی Fy^a در میان سیاهپوستان کمتر از ایمنی زائی آن در سفید پوستان است [۴۹-۵۲]، هرچند که این یافته در یک مطالعه مورد بحث و مشاجره قرار گرفته است [۵۳] (به منظور مطالعه بحث کامل روی این موضوع به منبع [۵۴] مراجعه شود). آنتی-Fy^a غالباً در سیاهپوستان Fy(a-b-) با آنتی-Fy³ همراهی می‌کند و یا قبل از آن ظاهر می‌شود [۵۵-۵۸] (بخش ۴-۲-۲).

بعضی از نمونه‌های آنتی-Fy^a ممکن است بواسطه حاملگی ظاهر شده باشند، اما اکثر آنها ناشی از تزریق خون هستند. نمونه‌های آنتی-Fy^a «با ظهور طبیعی» نادر هستند [۴۸ و ۵۹]. گرچه آنتی-Fy^a ممکن است به تنهایی وجود داشته باشد، غالباً در مخلوطی از آنتی‌بادی‌ها یافت شود. نمونه‌های آنتی-Fy^a معمولاً آنتی‌بادی‌های نوع IgG [۴۹] به ویژه IgG1 [۶۰و۶۱] می‌باشند. حدود ۵۰٪ نمونه‌های آنتی-Fy^a کمپلمان را تا مرحله C3 فعال می‌کنند [۴۹].

آنتی-Fy^a بعنوان مسبب واکنش‌های همولیتیک فوری [۴۸] و تأخیری [۵۳ و ۶۴] انتقال خون مورد توجه قرار گرفته است. چند مورد از واکنش‌های فوری، هرچند عموماً خفیف بوده‌اند، منجر به مرگ شده‌اند [۶۵و۶۶]. بخش عمده گلبول‌های قرمز Fy(a+) نشاندار شده با ماده رادیواکتیو که به بیماری دارای آنتی-Fy^a تزریق شدند ظریف ده دقیقه از گردش خون حذف شدند [۶۷]. آنتی-Fy^a موجود در خون یک اهدا کننده مسئول یک واکنش انتقال خون در مریضی Fy(a+b+) بود [۶۸]. HDN ناشی از آنتی-Fy^a معمولاً خفیف و گاهی اوقات شدید است [۷۱-۶۹]. در جریان بررسی ۶۸ مورد حاملگی که در آنها مادر دارای آنتی-Fy^a بود، سه مورد منتهی به جنین‌های شدیداً کم خون شدند که دو مورد آنها نیازمند تزریق خون داخل رحمی بود [۷۲].

آنتی-Fy^a مونوکلونال موشی از لئوسیت‌های مشتق از موش‌های ترانس ژنیک که Fy^b را بیان می‌سازند و با یک رده سلولی کلیوی رویان انسان که Fy^a را بیان می‌سازند مصون شده‌اند، تولید شده است [۷۳].

۶-۳-۸ آنتی-Fy^b

آنتی-Fy^b، یک آنتی‌بادی نسبتاً نادر، برآورد شده که شیوع حدوداً بیست برابر کمتر از آنتی-Fy^a دارد [۳۳]. این آنتی‌بادی معمولاً فقط در مخلوطی از آنتی‌بادی‌های گلبول قرمز یافت می‌شود. ظهور آنتی-Fy^b به واسطه حاملگی [۲۰و۷۴]، انتقال خون [۷۷] و، در یک مادر، انتقال خون داخل رحمی

[۷۷] اللقاء شده است، دو نمونه از آنتی- Fy^b ظاهر طبیعی یافت شده است [۵۴ و ۷۸]. آنتی‌بادی‌های Fy^b که غالباً بطور کامل متشکل از IgG1 می‌باشند [۶۰ و ۶۱] عموماً بهترین واکنش را در آزمایش آنتی گلبولین نشان می‌دهند، اما نمونه‌های مستقیماً آگلوتینه کننده آنها نیز شناخته شده هستند [۲۱]. بعضی از انواع آنتی- Fy^b به کمپلمان پیوند می‌یابند [۳۳].

آنتی- Fy^b مسئول یک HTR کشنده [۷۹] و نیز یک واکنش تأخیری انتقال خون [۸۰] بوده است. تنها مورد گزارش شده HDN ناشی از آنتی- Fy^b توسط نور درمانی و تزریق دو واحد خون درمان شد [۸۱]. چهار مورد از بیماران $Fy(a+b-)$ دارای اتو آنتی‌بادی شبیه آنتی- Fy^b توصیف شده‌اند [۸۴-۸۲]، که یکی از آنها مسئول کم خونی همولیتیک اتوایمیون بوده است [۸۲]. این آنتی‌بادی‌ها با گلبول‌های قرمز $Fy(a+b+)$ و $Fy(a-b+)$ قوی تر از گلبول‌های $Fy(a+b-)$ واکنش دادند، اما با گلبول‌های $Fy(a-b-)$ اصلاً واکنشی نداشتند. در یک مورد، بعدها ویژگی آنتی- Fy^b خالص شناسایی گردید [۸۲]. آنتی- Fy^b مونوکلونال موشی از طریق مصون سازی موش‌ها با پپتیدهای صناعی (دوازده اسید آمینه‌ای) که نشانگر اپیتپ Fy^b بودند تولید شد [۸۵].

۴-۸ فنوتیپ $Fy(a-b-)$ ، آنتی‌ژن‌های $Fy3$ ، $Fy5$ ، $Fy6$ و $Fy4$

۱-۴-۸ فنوتیپ $Fy(a-b-)$

۱-۴-۸-۱ $Fy(a-b-)$ در مردمان آفریقایی/اصل

فنوتیپ $Fy(a-b-)$ زمانی ظهور یافت که سانگر و همکاران^۱ [۸۶]، که در حال آزمایش گلبول‌های قرمز اهداکنندگان آمریکایی آفریقایی تبار با استفاده از آنتی- Fy^a و آنتی- Fy^b بودند، پی بردند که گلبول‌های قرمز حدود ۷۰٪ آنان قادر به واکنش با هر دو آنتی‌بادی نیستند. Fy ، آلی جدید که نسبت به Fy^a و Fy^b مغلوب می باشد، بعنوان عامل مولد این فنوتیپ null تلقی گردید. $Fy(a-b-)$ دارای یک فراوانی حدود ۶۳٪ در میان سیاهپوستان نیویورکی، اهالی غرب هندوستان [۸۷] و آفریقای جنوبی [۲۶] است، اما فراوانی آن در بعضی از جمعیت‌های آفریقایی بیشتر است [۲۲] (جدول ۸-۲ و ۸-۳). تمامی ۱۱۶۸ اهداکننده اهل روستاهای گامبیا $Fy(a-b-)$ بودند [۸۸].

اطلاعات حاصل از بررسی خانواده‌های سیاه پوست که مجموعاً ۵۳ آمیزش را شامل می‌شدند با استفاده از آنتی- Fy^a و آنتی- Fy^b ، با این یافته که Fy آلی از Fy^a و Fy^b است مطابقت دارد [۸۷]. آنتی- Fy^a که قادر به آشکار سازی دژاژ (dosage) زن می‌باشد، نشان می‌دهد که گلبول‌های $Fy(a+b-)$ افراد سفید پوست معمولاً یک واکنش «دز دوگانه» را ایجاد می‌کنند، در صورتی که در مورد گلبول‌های قرمز دارای همان فنوتیپ در افراد سیاهپوست، واکنش یک «دز منفرد» می‌باشد [۸۶].

1- Sanger et al.

اگرچه گلوبول‌های قرمز Fy(a-b-) فاقد گلیکوپروتئین دافی هستند [۸و۵]، این گلیکوپروتئین در سطح سلول‌های اندوتلیالی افراد سیاهپوست Fy(a-b-) که وریدچه‌های پس مویرگی بافت‌های نرم و سینوزوئیدهای طحالی را مفروش می‌سازند تجلی یافت [۸۹]. mRNA دافی در مغز استخوان افراد Fy(a-b-) تشخیص داده نشد، اما در ریه، طحال و کولون آنها وجود داشت [۱۴]. توالی کد کننده Fy مشابه توالی کد کننده یک آلل Fy^b است [۸۹، ۱۴، ۱۵، ۲۷ و ۸۹]، اما یک تغییر T به C در منطقه آغازگر ژن، یعنی در فاصله ۳۳ جفت بازی فرادست منطقه شروع نسخه برداری اریترئیدی و در فاصله ۶۷ جفت بازی کدون اصلی شروع ترجمه (موقعیت ۶۷-) وجود دارد که یک جایگاه محدود شده StyI را ایجاد می‌نماید [۹۰ و ۹۱]. این جهش درون یک توالی هماهنگ^۱ در GATA است (CTTATCT) به CTTACCT)، که پیوند یافتن فاکتور نسخه برداری اختصاصی اریترئید (GATA-1) را مختل نموده از بیان ژن در سلول‌های اریترئیدی، اما نه سلول‌های دیگر، جلوگیری بعمل می‌آورد. یک رده سلولی اریترئیدی انسانی (HEL) و سلول‌های اندوتلیال عروق ریز انسانی که با یک قطعه متشکل از منطقه آغازگر آلل Fy^b و ژن گزارشگر کلرامفنیکل استیل ترانسفراز (CAT) آلوده شده بودند، سطوح بالایی از فعالیت CAT را نشان می‌دادند. آلوده سازی با یک قطعه حاوی جهش GATA T-33C مربوط به آلل Fy، فعالیت CAT در سلول‌های HEL را مهار نمود [۹۰ و ۹۱]، اما این اثر مهار در سلول‌های اندوتلیال مشاهده نشد [۹۰].

از ۱۰۶۲ نفر ساکن Sepik شرقی پاپوگینه نو، ۲۳ نفر برای یک آلل Fy با توالی Fy^a، که Gly42 را رزمده می‌نمود، هتروزیگوت بودند، اما دارای جهش GATA ویژه Fy بودند، فراوانی آلل ۰/۰۲۲ بود [۹۱]. این آلل احتمالاً در سلول‌های اریترئیدی خاموش است و گلوبول‌های قرمز این افراد در مقایسه با افرادی که برای آلل طبیعی Fy^a هموزیگوت بودند، سطوح پایین تری از Fy6 داشتند. مقاومت افراد دارای فنوتیپ گلوبولی Fy(a-b-) در مقابل انگل مالاریایی پلاسمودیوم ویواکس در بخش ۸-۸ توصیف شده است.

۸-۴-۲ Fy(a-b-) در دیگر گروه‌های نژادی

Fy(a-b-) در گروه‌های نژادی که اصالت آفریقایی ندارند بسیار نادر است [۲۲]. از ۶۰۰۰ اهدا کننده استرالیایی هیچکدام Fy(a-b-) نبودند، با توجه به اینکه گلوبول‌های قرمز با آنتی-Fy3 اولیه مورد آزمایش قرار گرفته بودند [۳۴]. چاون و همکاران^۳ [۲۱ و ۲۳] فراوانی آلل Fy در میان مردمان سفیدپوست را حدوداً ۰/۰۰۱ برآورد نمودند که یک میزان بروز یک در میلیون را برای Fy(a-b-) حاصل می‌نمود. توارث غیرطبیعی Fy^a و Fy^b در بعضی از خانواده‌های سفید پوست با استناد به یک آلل خاموش

1- consensus

2- chloramphenicol acetyltransferase

3- Chown *et al.*

توضیح داده شده است. اما احتمال می رود که ناشی از حضور شناسایی نشده Fy^x باشد. [۲۱]. اکثر نمونه‌های غیرآفریقایی $Fy(a-b-)$ به واسطه حضور آنتی- $Fy3$ قوی شناسایی شده اند. اساس مولکولی فنوتیپ $Fy(a-b-)$ در چهار فرد غیر آفریقایی که همگی سابقه تزریق خون و یا حاملگی داشته‌اند، تعیین شده است. ژن FY در یک زن استرالیایی سفید پوست [۳۴] حاوی یک حذف چهارده جفت بازی است که منجر به یک انتقال چارچوب قرائت و ظهور یک کدون توقف ترجمه می گردد [۱۱]. حالت هموزیگوت برای جهش‌های بی معنی که کدون توقف ترجمه را ایجاد کرده بودند در سه مورد مشاهده شد:

یک زن سفید پوست بریتانیایی که دارای $G408A$ ($Trp136Stop$) در Fy^a بود [۹۲].

یک زن یهودی لبنانی که $G407A$ ($Trp96Stop$) در Fy^b داشت [۹۲].

یک زن کانادایی بومی (Cree) که دارای $G287A$ ($Trp96Stop$) در Fy^a بود [۳۶ و ۹۲].

یک زن ژاپنی $Fy(a-b-)$ بدون آنتی ژن $Fy3$ که هرگز خون دریافت نکرده و یا حامله نشده بود، برای یک آلل Fy^a با حذف $G324$ که یک سیگنال توقف را در فاصله دوازده کدونی فرودست کدون ۱۲۰ ظاهر می ساخت، هموزیگوت بود [۹۳]. هر کدام از این جهش‌ها انتظار می رفت که منجر به عدم بیان آنتی ژن دافی در گلبول‌های قرمز یا برخلاف جهش $GATA$ که مسئول فنوتیپ $Fy(a-b-)$ آفریقایی است، در هر بخشی از بدن گردد.

فنوتیپ $Fy(a-b-)$ فاقد آنتی- $Fy3$ در کولی^۱ های اهل چک [۹۴ و ۹۵] و در یک زن سفیدپوست با اصل و نسب اسکاتلندی و سوئیسی [۹۲]، ناشی از حالت هموزیگوت برای جهش $GATA$ که ویژه $Fy(a-b-)$ آفریقایی است بود.

۸-۴-۲ $Fy3$ و آنتی- $Fy3$

۸-۴-۱ آنتی ژن $Fy3$

آنتی ژن $Fy3$ در سطح کلیه گلبول‌های قرمز بجز فنوتیپ $Fy(a-b-)$ وجود دارد. $Fy3$ یک آنتی ژن عمومی (public) در مردمان اروپایی و آسیایی الاصل، پلی مرفیک در بسیاری از جمعیت‌های سیاهپوست و یک آنتی ژن اختصاصی (private) در بخش‌هایی از آفریقا است. آنتی ژن $Fy3$ برخلاف Fy^a و Fy^b نسبت به اثردهی پروتئازها بر گلبول‌های قرمز مقاوم است [۳۴، ۳۶، ۵۵ و ۹۶]. گلبول‌های قرمز بعضی از پرمات‌ها دارای $Fy3$ اما فاقد Fy^a یا Fy^b می باشند (به جدول ۸-۶ رجوع شود).

۸-۴-۲ آنتی-Fy3

آنتی-Fy3 اولیه توسط آلبری و همکاران^۱ [۳۴] در سرم یک زن استرالیایی سفید پوست (Fy(a-b-)) در طول سومین بارداری شناسایی شد. وی متعاقب زایمان دوم خون دریافت کرده بود. آنتی-بادی با گلبول‌های (Fy(a-b-))، (Fy(a+b+)) و (Fy(a-b+)) واکنش یکسان و قوی می‌داد و قابل تفکیک به اجزاء آنتی-Fy^a و آنتی-Fy^b نبود، با گلبول‌های (Fy(a-b-)) نیز واکنش نداد (جدول ۸-۵). چهار نمونه دیگر از آنتی-Fy3 در افرادی ساخته شده‌اند که سیاهپوست نیستند [۹۲، ۹۶ و ۹۶]. یکی از این آنتی-بادی‌ها ظاهراً تمایل به گلبول‌های (Fy(a+)) داشت [۹۶].

آنتی-Fy3 در افراد سیاهپوست (Fy(a-b-)) نادر است، گرچه چند مورد گزارش شده است [۵۳، ۵۵-۵۷، ۱۰۵ و ۱۰۶]. اکثر نمونه‌های آنتی-Fy3 افراد سیاهپوست در مخلوطی از آنتی-بادی‌های علیه آنتی‌ژن‌های گلبول قرمز که غالباً شامل آنتی-Fy^a هستند، مشاهده می‌شوند. در گروهی از بیماران سیاهپوست دارای آنتی-Fy3، آنتی-Fy^a قبل از تکامل آنتی-Fy3 ظاهر شده بود، اما وقتی که آنتی-Fy3 پدیدار شد، آنتی-Fy^a دیگر قابل شناسایی نبود [۵۸]. آنتی-Fy^a در سرم بیماران سیاهپوست با سابقه تزریق خون‌های متعدد خیلی شایع‌تر از آنتی-Fy3 است. آزمایش‌های غربالگری آنتی-بادی روی سرم‌های ۵۶۶ بیمار سیاهپوست (Fy(a-b-)) با سابقه تزریق خون در فرانسه هیچ نوعی آنتی-بادی دافی را آشکار ننمود [۱۰۷].

جدول ۸-۵. واکنش‌های آنتی-Fy3 (از گروه‌های نژادی مختلف)، آنتی-Fy5 و آنتی-Fy6 مونوکلونال با گلبول‌های قرمز فنوتیپ‌های متعدد.

Race and phenotype	Anti-Fy3		Anti-Fy5	Anti-Fy6
	Black	Other		
<i>All races</i>				
Fy(a+b-)	+	+	+	+
Fy(a+b+)	+	+	+	+
Fy(a-b+)	+	+	+	+
Cord cells*	- or +	+	+	+
Papain-treated cells*	+	+	+	-
<i>Black</i>				
Fy(a-b-)	-	-	-	-
<i>White</i>				
Fy(a-b-)	-	-	+†	nt
Fy(a-b+ ^{xy})	w	w	w	w
(Fy ^{xy} Fy ^a)				
Rh _{null} *	+	+	-	+
D--*	+	+	w	+

* نه سلولهای Fy(a-b-)

† استرالیایی سفیدپوست.

nt: آزمایش نشده، w: مثبت ضعیف.

افراد سیاهپوست Fy(a-b-) برای یک آلل Fy که حاوی جهشی در توالی خاص (موتیف) پیوند کننده فاکتور رونویسی اریتروئیدی GATA-1 می باشد هموزیگوت هستند (بخش ۸-۴-۱-۱). گلبول‌های قرمز این افراد Fy:3 می باشند، اما دارای گلیکوپروتئین دافی در دیگر بخش‌های بدن هستند [۸۹]. Fy مشابه آلل Fy^b است، بجز در جهش GATA، بطوری که احتمال می رود افراد Fy هموزیگوت، Fy3 و Fy^b را در بافت‌های غیر اریتروئیدی بیان کنند، که این مطلب ندرت آنتی-Fy3، عدم وجود آنتی-Fy^b و وجود نسبتاً شایع آنتی-Fy^a در افراد سیاهپوست Fy(a-b-) با سابقه تزریق خون را توضیح می دهد. آنتی-Fy3 ساخته شده در افراد سیاهپوست بایستی قادر به تشخیص یک اختلاف جزئی، شاید یک اختلاف در گلیکوزیلاسیون یا آرایش فضایی، بین گلیکوپروتئین دافی بیان شده در بافت‌های مختلف باشد. این نوع آنتی-Fy3 بصورت بسیار ضعیف با گلبول‌های قرمز بندناف واکنش می دهد و یا اصلاً واکنشی ایجاد نمی کند [۵۶، ۱۰۵ و ۵۷]. حال آنکه آنتی-Fy3 در سه زن غیر سیاهپوست، بطور یکسان با گلبول‌های قرمز بزرگسالان و نوزادان واکنش قوی نشان داد [۳۶ و ۹۶]. احتمال می رود که آنتی‌ژن دافی سطح گلبول‌های قرمز جنین مشابه آنتی‌ژن دافی در سطح سلول‌های اندوتلیال بالغین باشد.

آنتی-Fy3 بطور بالقوه همولیتیک است و مسئول واکنش‌های فوری و تأخیری انتقال خون بوده است [۵۸، ۹۶ و ۱۰۶]. سومین فرزند یک زن سفیدپوست استرالیایی و هشتمین فرزند یک زن Cree، که هر دو دارای آنتی-Fy3 بودند، نشانه‌های HDN را نشان دادند، اما در هر هیچکدام از آنها درمانی فراتر از نوردرمانی مورد نیاز نبود [۳۴ و ۳۶].

آنتی‌بادی‌های مونوکلونال موشی تولید شده‌اند که از لحاظ واکنش دهنده‌گی مشابه آنتی-Fy3 هستند و اپیتپ‌های مقاوم به پروتئاز روی گلیکوپروتئین دافی را شناسایی می‌نمایند [۱۰۸]. مطالعات بعمل آمده روی سلول‌های حشره ای آلوده شده به قطعات cDNA که مولکول‌های کیمریک حاوی مناطق مختلفی از گلیکوپروتئین دافی و یک گیرنده ایترولوکین-۸ را رمزدهی می‌کردند، نشان داد که آنتی‌بادی مونوکلونال شبیه آنتی-Fy3 اپیتپی را بر روی سومین حلقه خارج سلولی شناسایی می‌نماید [۱۰۹] (به شکل ۸-۱ رجوع شود). در هر حال آلوانتی-Fy3 انسانی پلی کلونال احتمالاً اپیتپ‌هایی را بر روی بیش از یک منطقه از مولکول شناسایی می‌نماید.

۳-۴-۸ Fy5 و آنتی-Fy5

آنتی‌ژن Fy5 شباهت نزدیکی با آنتی‌ژن Fy3 دارد (جدول ۸-۵)، اما به واسطه عدم وجودش در گلبول‌های قرمز Fy:3 Rh_{null} (انواع آمورف و تنظیم کننده)، بیان ضعیف روی گلبول‌های قرمز افراد D-- هموزیگوت و حضور آن در سطح گلبول‌های Fy(a-b-) افراد غیر آفریقایی‌الصل، از آنتی‌ژن Fy3 متمایز می‌گردد. Fy5 همچون Fy3 یک آنتی‌ژن مقاوم به پروتئاز است [۱۱۰ و ۱۱۱]. Fy5 بطور یکسان و قوی در سطح گلبول‌های قرمز بالغین و نوزادان بیان می‌گردد [۱۱۰ و ۱۱۱]. واکنش‌های آنتی-Fy5 حاکی از این است که گلیکوپروتئین دافی ممکن است در غشاء با پروتئین‌های Rh یا گلیکوپروتئین وابسته به Rh مرتبط گردد (به فصل ۵ مراجعه شود).

دست کم شش نمونه آنتی-Fy5 گزارش شده است که همگی در بیماران سیاهپوست عمدتاً مبتلا به بیماری سلول داسی با سابقه تزریق خون‌های متعدد بودند [۵۸، ۱۱۳-۱۱۰]. تمامی این آنتی‌بادی‌ها بصورت مخلوط با دیگر آنتی‌بادی‌های گلبول قرمز وجود داشتند، در دو مورد آنتی-Fy^a حضور داشت [۱۱۱ و ۱۱۳] و در دو مورد دیگر آنتی-Fy^a قبل از آنتی-Fy5 ظاهر شده بود اما دیگر قابل شناسایی نبود [۵۸]. آنتی-Fy5 به کمک آزمایش‌های جذب و جداسازی قابل تفکیک به دیگر اجزای آنتی‌بادی نبود. بعلاوه بعضی از گلبول‌های قرمز e واریان در سیستم Rh نیز دارای آنتی‌ژن Fy5 ضعیف هستند [۱۱۴]. گلبول‌های قرمز افراد Fy^x هموزیگوت آنتی‌ژن ضعیف شده Fy5 دارند [۳۳].

آنتی-Fy5 بعنوان عامل مسبب در واکنش‌های همولیتیک تأخیری انتقال خون مطرح شده است [۵۸، ۱۱۲ و ۱۱۳]. یک بیمار دارای دو واکنش مجزا بود، یکی در نتیجه آنتی-Fy^a و دیگری ناشی از آنتی-Fy5 [۱۱۳].

۴-۴-۸ آنتی-Fy6 مونوکلونال

دست کم دو آنتی‌بادی مونوکلونال که از طریق مصون سازی موش‌ها با گلبول‌های قرمز تولید شده‌اند، یک ویژگی بسیار مشابه با ویژگی آنتی-Fy3 دارند [۶۵]. این آنتی‌بادی‌ها آنتی-Fy6 نامیده شدند زیرا برخلاف آنتی-Fy3 شاخصی که شناسایی می‌کنند توسط پاپائین، فیسین و کیموتریپسین تخریب می‌گردد (جدول ۸-۵). آنتی‌ژن Fy6 نسبت به تریپسین مقاوم است. با بهره‌گیری از اسکن نمودن پتید و جهش زائی هدفدار، نشان داده شد که آنتی-Fy6 یک اپیتپ خطی متشکل از ریشه‌های اسید آمینه ای ۱۹-۲۵ (QLDFEDV) روی حوزه انتهایی آمینی خارج سلولی گلیکوپروتئین دافی را شناسایی می‌نماید (به شکل ۸-۱ مراجعه شود) [۱۱۵]. Fy6 از لحاظ توزیع در سطح گلبول‌های قرمز پرمات‌های غیرانسانی، متفاوت از Fy^a ، Fy^b و $Fy3$ است اما قرابت واضحی را با آنها از نظر تهاجم پلاسمودیوم و یواکس نشان می‌دهد. (به بخش ۸-۸ و جدول ۸-۶ رجوع گردد). آنتی-Fy6 مونوکلونال در جداسازی گلیکوپروتئین دافی، بی ارزش جلوه نموده است [۸۶].

۴-۴-۸ آنتی-Fy4 و Fy4

زمانی که سانگر و همکاران^۱ [۸۶] چنین فرض کردند که یک آلل خاموش (Fy) مسئول فراوانی بالای Fy(a-b) در میان مردم سیاهپوست است، تلاش به منظور یافتن «آنتی-Fy^c» یا «آنتی-Fy» در افراد سفیدپوستی که از سیاهپوستان خون دریافت کرده بودند ناموفق بود. در سال ۱۹۷۳ بهزاد و همکاران^۲ [۱۱۶] نوعی آنتی‌بادی را که در یک دختر سیاهپوست Fy(a+b+) و مبتلا به کم خونی سلول داسی شکل ساخته شده بود توصیف نمودند، این آنتی‌بادی اکثر واکنش‌هایی را که از آنتی-Fy^c انتظار می‌رفت نشان می‌داد، گرچه واکنش‌های ضعیف برخی از نتایج را پیچیده می‌کرد. آنتی‌بادی مذکور شماره آنتی-Fy4 گرفت. هیچ مورد دومی از آنتی-Fy4 یافت نشده است. واکنش آنتی-Fy4 با گلبول‌های Fy:4 به واسطه اثر دادن پاپائین بر گلبول‌های قرمز تقویت می‌گردد [۱۱۶].

اطلاعات جمع آوری شده از سه آزمایشگاه در خصوص آزمایشات بعمل آمده با آنتی-Fy4 بر روی ۱۵۰ اهدا کننده سیاهپوست، که شامل ۱۱۴ اهدا کننده با فنوتیپ Fy(a-b-) و ۱۰۷ اهدا کننده سفیدپوست بود، مطابقت کاملاً معقولی با آنتی-Fy4 شبیه «آنتی-Fy» داشت گرچه بعضی واکنش‌های غیرعادی نیز مشاهده شدند [۱۱۶]. متأسفانه هیچ خانواده‌ای مورد آزمایش قرار نگرفت. گلبول‌های قرمز Fy(a-b-) از افراد مورد مطالعه سفید پوست استرالیایی و Cree با آنتی-Fy4 واکنش می‌دادند، هرچند که این واکنش در مورد گلبول‌های افراد مورد مطالعه استرالیایی ضعیف تر بود [۱۱۶ و ۳۶]. گلیکوپروتئین

1- Sanger et al.
2- Behzad et al.

دافی روی گلبول‌های $Fy(a-b-)$ وجود ندارد، اما $Fy4$ ممکن است نمایانگر آرایش فضایی یک جزء وابسته به غشاء باشد که در غیاب گلکوپروتئین دافی مشاهده می‌شود.

۵-۸ تعیین ژنوتیپ دافی

اطلاع از تغییرات نوکلئوتیدی که آلل‌های Fy^a ، Fy^b و Fy را مشخص می‌سازند، امکان طراحی تکنیک‌های مبتنی بر PCR را به منظور تعیین ژنوتیپ و لذا پیش بینی فنوتیپ دافی بوجود آورده است. چنین روش‌هایی به منظور تعیین فنوتیپ دافی جنین‌های مادرانی که دارای آنتی- Fy^a هستند، ارزشمند می‌باشند، به طوری که کمک به ارزیابی خطر HDN می‌نمایند [۷۲]. جایگزینی G159A که مربوط به پلی مرفیسم Fy^a/Fy^b است یک جایگاه محدود شده $BanI$ را در آلل Fy^a ایجاد می‌نماید [۱۱، ۱۴، ۱۵، ۲۷ و ۱۱۷] و جایگزینی T-67C که در ارتباط با پلی مرفیسم Fy/Fy^{ab} است یک جایگاه محدود شده $StyI$ را در آلل Fy بوجود می‌آورد [۹۰ و ۹۱].

روش‌هایی جهت تعیین ژنوتیپ با بکارگیری پرایمرهای اختصاصی آلل ظهور یافته‌اند: دو پرایمر انتخابی sense، اختصاصی برای C-67(Fy) یا T-67(Fy^a یا Fy^b)، و دو پرایمر انتخابی antisense، اختصاصی برای G159(Fy^a) یا A159(Fy^b یا Fy) (شکل ۸-۲) [۱۸، ۲۶ و ۱۱۹]. با استفاده از چهار ترکیب ممکن زوج‌های پرایمری، حضور هر کدام از سه آلل توسط یک محصول تقویت شده به طول حدود ۷۰۰ جفت باز به همراه جفت پرایمر اختصاصی تشخیص داده می‌شود. فراوانی‌های آلل در جمعیت‌های سیاهپوست و سفیدپوست، که با این روش حاصل شده‌اند در جدول ۸-۳ ارائه شده‌اند. بیماران مبتلا به کم خونی سلول داسی بطور منظم خون می‌گیرند و غالباً آنتی‌بادی‌های متعدد علیه گلبول‌های قرمز می‌سازند که تزریق خون‌های بعدی را با مشکل مواجه می‌سازد. بنابراین غالباً خونی که دارای سازگاری فنوتیپی است برای این دسته از بیماران درخواست می‌گردد و تعیین ژنوتیپ دافی ممکن است در فراهم نمودن خون سازگار کمک کننده باشد. بیماران $Fy(a+b-)$ که Fy^a/Fy^b هستند قادر به تولید آنتی- Fy^b خواهند بود، اما آنهایی که Fy^a/Fy هستند قادر نخواهند بود این آنتی‌بادی را بسازند زیرا احتمال می‌رود که آلل Fy تولید Fy^b در بافت‌های غیر اریتروئیدی می‌نماید.

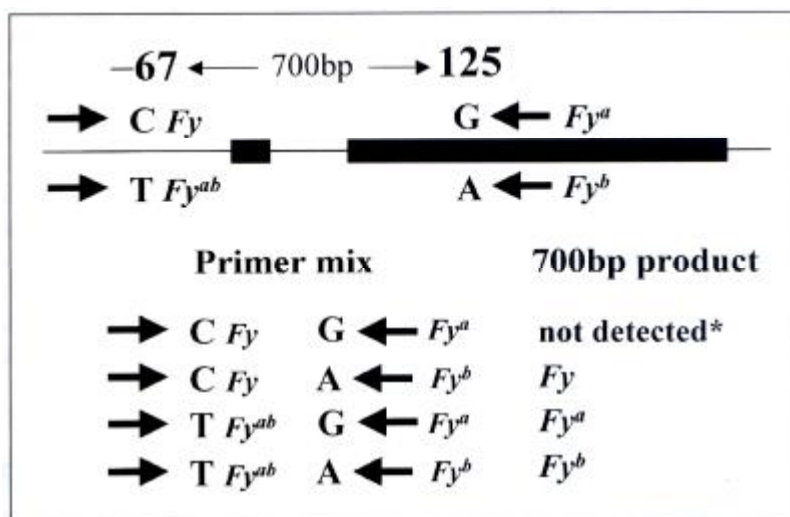
۶-۸ تراکم جایگاه آنتی‌ژنیک، تکامل و توزیع آنتی‌ژن‌های دافی

با استفاده از روش میکروسکوپی کمی ایمونوفلورسنت، تعداد جایگاه‌های Fy^a یا Fy^b در گلبول‌های قرمز $Fy(a+b-)$ و $Fy(a-b+)$ ۱۴۰۰۰-۱۳۰۰۰ عدد برآورد شد، گلبول‌های $Fy(a+b+)$ حدود نصف جایگاه‌های Fy^a را دارند [۱۲۰]. بیش از ۸۵٪ جایگاه‌ها به دنبال اثر دادن پاپائین از بین رفتند. با استفاده

از دو آنتی - Fy مونوکلونال نشاندار شده با ماده رادیو اکتیو، برآوردهای ۱۲۲۰۰ و ۶۰۰۰ جایگاه به ازای هر گلبول حاصل شد [۵ و ۶].

Fy^a و Fy^b در زمان تولد کاملاً تکامل یافته هستند و در سطح گلبول‌های قرمز رویانی در هفته‌های ۶-۷ حاملگی شناسایی شده‌اند [۱۲۱ و ۱۲۲]. بیان Fy^a و Fy^b روی گلبول‌های قرمز جنین‌های خیلی جوان و بزرگسالان به یک اندازه قوی است و در سراسر زندگی جنینی بدون تغییر می‌ماند. بر سر ظهور گلیکوپروتئین دافی ($Fy6$) در طول اریتروپوئز در محیط آزمایشگاه (in vitro) بحث و جدل است. در روش‌های یک مرحله‌ای کشت سلول بدون سرم، $Fy6$ خیلی دیر ظاهر شد، یعنی حدوداً همزمان با گلیکوپروتئین لوتران [۱۲۳ و ۱۲۴]. حال آنکه در یک روش دو مرحله‌ای، $Fy6$ زود تظاهر نمود، حدوداً در زمان ظهور گلیکوفورین C [۱۲۵]. در سطح رتیکولوسیت‌ها بیان $Fy6$ تقریباً ۵۰٪ بیشتر از بیان آن در سطح اریتروسیت‌های بالغ است [۱۲۶].

گلیکوپروتئین دافی، علاوه بر حضور آن روی گلبول‌های قرمز که با استفاده از آنتی - $Fy6$ تشخیص داده شد، در سطح سلول‌های اندوتلیالی که وریدچه‌های پس مویرگی را در سراسر بدن بجز کبد مفروش می‌سازند و نیز در سطح نرون‌های پورکینژ^۱ مخچه به وفور یافت می‌شود [۱۲۹]. بررسی‌های توالی DNA حاکی از این است که ایزوفرم‌های کلیوی و اریتروئیدی پلی پپتید دافی یکسان هستند و هرگونه اختلاف جزئی در وزن مولکولی گلیکوپروتئین‌ها احتمالاً ناشی از تغییر در گلیکوزیلاسیون است [۱۲۷، ۱۲۸ و ۱۳۰]. گلیکوپروتئین دافی همچنین با استفاده از یک آنتی‌بادی پلی کلونال خرگوشی اختصاصی برای گلیکوزیلاسیون گلیکوپروتئین دافی، بر روی بعضی از دیگر سلول‌های اندوتلیال عروقی و سلول‌های اپیتلیال مجاری جمع کننده کلیوی و کیسه‌های هوایی ریه شناسایی شد [۱۲۸]. تاثیر جهش GATA در آلل Fy ویژه رده اریتروئید است. بنابراین گلیکوپروتئین دافی بر روی بافت‌های غیر اریتروئیدی در افراد سیاه پوست دارای فنوتیپ گلبولی $Fy(a-b-)$ حضور دارد [۸۹] (بخش ۸-۴-۱).



شکل ۸-۲. روش مبتنی بر PCR با استفاده از پرایمرهای اختصاصی آلل به منظور تعیین ژنوتیپ دافی [۱۱۸ و ۲۶].
 دو پرایمر sense اختصاصی آلل (→ CFy, → TFy^{ab}) در چهار ترکیب مختلف با پرایمرهای antisense (A ← Fy^b, G ← Fy^a) جفت می‌شوند. یک زوج پرایمر کنترل مثبت داخلی در هر مخلوط پرایمری گنجانده می‌شود. تقویت محصولی با طول حدود ۷۰۰ جفت باز در واکنش‌های اختصاصی، آلل‌های موجود را آشکار می‌سازد و با استفاده از الکتروفورز ژل آگاروز رویت می‌گردد. * یک محصول ۷۰۰ جفت بازی در این واکنش با DNA مربوط به ملانزین‌های دارای آلل‌های G-125 و C-67 انتظار می‌رفت [۹۱].

یک رونوشت mRNA از طریق هیبریدیزاسیون با cDNA دافی در مغز استخوان افرادی که دارای گلبول‌های قرمز (Fy(a-b-), Fy(a-b+)) و (Fy(a+b+)) بودند شناسایی شد، اما در مغز استخوان افراد دارای گلبول‌های (Fy(a-b-)) قابل شناسایی نبود [۱۴ و ۹۱]. mRNA دافی در ریه، عضله، طحال، کولون، قلب، پانکراس، کلیه و مغز شناسایی شده است [۱۴، ۱۰ و ۱۲۷]. این رونوشت در بافت‌های افراد سیاهپوست (Fy(a-b-)) حضور دارد [۱۴]. اگرچه رونوشت اصلی حدود ۱/۳۵ کیلو باز طول دارد، لووان کیم و همکاران^۱ [۱۳۰] پی بردند که یک رونوشت ۷/۵ کیلوبازی به میزان قابل توجهی در مخچه وجود دارد. این دو رونوشت در طول مناطق ترجمه نشده ۵' خود باهم تفاوت دارند، اما هردو یک پلی‌پپتید را رمزدهی می‌نمایند. در هر حال، نیوت و همکاران^۲ [۱۰] گزارش می‌دهند که یک رونوشت ۸/۵ کیلوبازی در مغز جنین به یک رونوشت ۱/۳۵ کیلوبازی در مغز بزرگسال تبدیل می‌یابد. Fy^a و Fy^b در سطح لنفوسیت‌ها، مونوسیت‌ها، گرانولوسیت‌ها یا پلاکت‌ها وجود ندارند [۱۳۱ و ۱۳۲].

1- Le Van Kim et al.
 2- Neote et al.

۷-۸ گلیکوپروتئین دافی یک گیرنده کموکاینی است

گلیکوپروتئین دافی به بسیاری از کموکاین‌های التهابی پیوند می‌یابد و به عنوان گیرنده آنتی‌ژن دافی برای کموکاین‌ها (DARC) شناخته شده است. کموکاین‌ها سیتوکاین‌هایی کموتاکتیک هستند که در بسیاری از فرایندهای التهابی سلول، به ویژه فراخوانی و فعال سازی لکوسیت‌ها، دخالت دارند [۱۳۳]. سه دسته اصلی از کموکاین‌ها وجود دارند که براساس موقعیت ریشه‌های به شدت حفظ شده سیستمین در انتهای آمینی‌اشان، C-X-C, C-C و C نامیده میشوند. بیشتر گیرنده‌های کموکاینی به خانواده خیلی بزرگی از گلیکوپروتئین‌های اصلی (انتگرال) غشاء سلول، یعنی گیرنده‌های مرتبط با پروتئین G که هفت بار غشاء را طی کرده و دارای یک حوزه انتهایی آمینی خارج سلولی می‌باشند، تعلق دارند (شکل ۸-۱) [۱۳۲ و ۱۳۳]. گیرنده‌های مرتبط با پروتئین G نقش سیگنال‌های خارج سلولی متنوع همچون نور، بوها، ناقلین عصبی و هورمون‌های پپتیدی همچون کموکاین‌ها را وساطت می‌نمایند. اکثر گیرنده‌های کموکاینی برای یک یا چند کموکاین از یک دسته معین اختصاصی می‌باشند، اما گلیکوپروتئین دافی که یک گیرنده مختلط است به کموکاین‌های مربوط به دسته‌های C-X-C و C-C پیوند می‌یابد [۱۳۴-۱۳۶]. مثال‌هایی از کموکاین‌های C-X-C، اینترلوکین-۸ و عامل محرک رشد ملانوما^۱ (MGSA) می‌باشند، و از کموکاین‌های C-C، می‌توان کموکاین‌های تنظیم شده در زمان فعال شدن، بیان شده و ترشح شده توسط سلول T طبیعی^۲ (RANTES) و پروتئین کموتاکتیک مونوسیتی^۳ (MCP-1) را نام برد. گلیکوپروتئین دافی به کموکاین C، لنفوتاکتین، اتصال نمی‌یابد [۱۳۷]. برخلاف اکثر گیرنده‌های مرتبط با پروتئین G، گلیکوپروتئین دافی فاقد توالی (DRY) Asp-Arg-Tyr در دومین حوزه سیتوپلاسمی خود می‌باشد و به نظر نمی‌رسد که ارتباطی با یک پروتئین پیوند کننده گوانوزین تری فسفات (پروتئین G) داشته باشد [۱۳۸].

گلوبول‌های قرمز Fy(a-b-) به کموکاین‌ها اتصال نمی‌یابند [۱۳۹ و ۴۱]. گلوبول‌های Fy(a-b+) (Fy^x/Fy^y) به میزان خیلی کمی در مقایسه با گلوبول‌های Fy(a-b+) به کموکاین‌ها پیوند می‌یابند [۴۲ و ۴۱]. حفره پیوند کننده کموکاین در گلیکوپروتئین دافی ظاهراً حاوی توالی‌هایی در حوزه‌های اول و چهارم خارج سلولی است که توسط یک پل دی سولفیدی بین Cys27 و Cys51 در مجاورت هم قرار می‌گیرند [۱۴۰] (شکل ۸-۱). به دنبال مجاورسازی گلوبول‌ها با ماده احیا کننده پیوند دی سولفیدی DDT، اتصال اینترلوکین-۸ تا ۶۰٪ کاهش یافت [۱۴۰]. آنتی-Fy^a، آنتی-Fy^b و آنتی-Fy6 که به اولین حوزه خارج سلولی گلیکوپروتئین دافی و آنتی‌بادی مونوکلونال شبیه آنتی-Fy3 که به حوزه چهارم خارج سلولی آن پیوند می‌یابند، همگی با کموکاین‌ها به منظور این اتصال رقابت می‌کنند [۱۳۷، ۱۴۲، ۱۳۹] (گرچه در یک مطالعه آنتی‌بادی مونوکلونال شبه آنتی-Fy3 پیوند یافتن کموکاین را مهار نمود [۱۰۹]).

1- melanoma growth stimulatory activity

2- regulated on activation, normal T cell expressed and secreted

3- monocyte chemotactic protein-1

ایترلوکین- ۸ به گلبول‌های قرمز مجاور شده با تریپسین، سیالیداز، یا N-گلیکاناز متصل شد، اما به گلبول‌های قرمز مجاور شده با پاپائین یا آلفا - کیموتریپسین که حوزه انتهایی آمینی خارج سلولی گلیکوپروتئین دافی را می‌شکافند پیوند نیافت [۱۴۳] (به بخش ۸-۳-۳ رجوع شود). بنابراین گلیکوزیلاسیون پروتئین برای پیوند یافتن کموکاین ضروری نمی‌باشد.

عملکرد گلیکوپروتئین دافی ناشناخته است. اعتقاد بر این است که احتمالاً به عنوان یک گیرنده پاکسازی (کلیرانس) برای واسطه‌های التهابی عمل می‌کند و این که گلبول‌های قرمز دافی مثبت به عنوان یک «مرداب» و یا به عنوان لاشخورهایی برای جمع آوری و حذف کموکاین‌های ناخواسته وارد عمل می‌شوند [۱۳۴]. با چنین فرضیه‌ای این عملکرد باید از اهمیت محدودی برخوردار باشد زیرا دافی در سطح گلبول‌های قرمز اکثر آفریقایی‌ها وجود ندارد. ایترلوکین- ۸ که متعاقب سکنه حاد قبلی بدرون پلاسما رها می‌گردد، به گلبول‌های قرمز اتصال می‌یابد و با این عمل سطح پلاسمایی آن فقط به صورت موقت افزایش می‌یابد [۱۴۴]. گلیکوپروتئین دافی روی بسیاری از سلول‌ها در سراسر بدن، هم در افراد دافی مثبت و هم در آفریقایی‌های Fy(a-b-) وجود دارد (بخش ۸-۶). ایزوفرم کلیوی آن با یک میل پیوندی مشابه ایزوفرم گلبول قرمز به کموکاین‌ها پیوند می‌یابد [۱۲۷]. هدلی و پیپر^۱ [۱۳۸] حفظ شدن ژن کد کننده گلیکوپروتئین دافی در بین گونه‌ها را به عنوان سند اهمیت آن قلمداد می‌کنند. به اعتقاد آنان گلیکوپروتئین دافی اندوتلیالی ممکن است با دیگر اجزاء غشاء بر هم کنش دهد تا پاسخ‌های بافت را در مقابل اتصال لیگاند برانگیزند. سلول‌های اریترئیدی K562 که به cDNA دافی آلوده شده‌اند به کموکاین‌ها پیوند نمی‌یابند [۱۴۱ و ۱۰] و قادر به اندوسیتوز لیگاند می‌باشند [۸۹]. گلیکوپروتئین دافی به عنوان یک پروتئین عرض غشائی در حفره‌های غشائی^۲ سلول‌های اندوتلیال [۱۲۸] شناسایی شده است و ممکن است در اندوسیتوز با واسطه گیرنده شرکت نماید که احتمالاً با این عمل شیب کموتاکتیک ضروری به منظور جذب لکوسیت را ایجاد می‌نماید [۱۳۸]. در بافت کلیوی بچه‌های مبتلا به نروپاتی ناشی از HIV و سندرم همولیتیک اورمیک گلیکوپروتئین دافی به میزان قابل توجهی بیان شده بود، حاکی از این که این گلیکوپروتئین نقشی را در بیماری‌زایی التهاب کلیوی بازی می‌نماید [۱۴۵]. ژن‌های همولوگ FY از پرمات‌های غیر انسانی؛ گاو، خوکچه، خرگوش و موش کلون شده‌اند [۱۴، ۱۳۸ و ۱۴۶]. گلبول‌های قرمز موشی به کموکاین‌های انسانی و موشی پیوند می‌یابند [۱۳۷]. همانطوری که سلول‌های K562 آلوده شده به cDNA مشتق از DFy، همولوگ موشی FY، پیوند می‌یابند [۱۴۶]. موش‌های Dfy^{-1} (حذف ژن شده^۳)، که نقصان همولوگ دافی دارند، سالم و ظاهراً مشابه موش‌های نوع وحشی بودند [۱۴۷ و ۱۴۸]. تحلیل‌های بعمل آمده از پاسخ آنها به عوامل التهابی، بویژه نسبت به مهاجرت لکوسیتی، نتایج متناقضی را بدست داد [۱۴۷ و ۱۴۸].

1- Hadley and Peiper
2- caveolae
3- knockout

پنج نفر دارای فنوتیپ گلبولی $Fy(a-b-)$ در نتیجه حالت هموزیگوت برای جهش‌های غیر فعال کننده درون منطقه کد کننده ژن‌های دافی هستند (بخش ۸-۴-۱-۲). انتظار نمی‌رفت که هیچکدام از این افراد دارای گلیکوپروتئین دافی در بافت‌های خود باشند، با این حال همگی ظاهراً سالم بودند در نتیجه اگر گلیکوپروتئین دافی عملکرد مهمی داشته باشد، ساختار دیگری باید قادر به ایفای همان نقش باشد.

۸-۸ آنتی‌ژن‌های دافی و مالاریا

پلاسمودیوم و یواکس عامل بیماری زای مسئول مالاریای سه یک (tertiary)، شکلی از مالاریا با انتشار وسیع که شدت آن کمتر از مالاریای ناشی از پلاسمودیوم فالسیپاروم است، می‌باشد (به بخش ۳-۲-۳-۱ رجوع شود). در طول چندین دهه مشخص شده بود که اکثر افراد سیاه پوست در برابر آلودگی پلاسمودیوم و یواکس مقاوم هستند. زمانی که میلر و همکاران^۱ [۳۱] نشان دادند که گلبول‌های قرمز $Fy(a-b-)$ در برابر هجوم انگل میمونی پلاسمودیوم ناولزی^۲، که قادر است در محیط آزمایشگاه گلبول‌های قرمز انسانی را مورد حمله قرار دهد، مقاوم هستند، مدت زیادی نگذشت که ارتباط بین فنوتیپ $Fy(a-b-)$ و مقاومت در برابر عفونت پلاسمودیوم و یواکس محرز گردید [۹۷]. پلاسمودیوم ناولزی بعنوان مدلی برای آزمایشات پلاسمودیوم و یواکس در محیط آزمایشگاه (In vitro) بکار می‌رفت [۱۳۸ و ۱۴۹].

در میان یازده سیاهپوست و شش سفید پوست که بصورت داوطلبانه با پلاسمودیوم و یواکس مواجه شدند، همگی بجز شش نفر سیاهپوست $Fy(a-b-)$ ، آلوده شدند [۹۷]. در یک مطالعه روی ۴۲۰ Honduran، که ۲۴۷ نفرشان $Fy(a-b-)$ بودند، چهارده نفر مبتلا به پلاسمودیوم و یواکس بودند (هفت نفر سیاهپوست و هفت نفر سفیدپوست) اما هیچکدام $Fy(a-b-)$ نبودند [۱۵۰]. آنتی‌بادی‌های ضدپلاسمودیوم و یواکس تقریباً منحصر به افراد دافی مثبت بودند، حال آنکه آنتی‌بادی‌های ضدپلاسمودیوم و یواکس، بین افراد دافی مثبت و افراد دافی منفی توزیع تقریباً یکسانی داشتند [۱۵۰]. احتمال می‌رود که شیوع بالای آلل Fy در آفریقا ناشی از یک برتری انتخابی است که در حالت هموزیگوت به واسطه ایجاد مقاومت در برابر مالاریای پلاسمودیوم و یواکس، نشان می‌دهد. در بخش‌هایی از آفریقای غربی فراوانی Fy تقریباً ۱۰۰٪ است، با این حال پلاسمودیوم و یواکس در این مناطق حضور ندارد [۸۸]. انگل احتمالاً بعلت گسیختگی چرخه زندگی بواسطه کمبود میزبان‌های حساس ریشه کن شده است.

1- Miller et al.

2- plasmodium knowlesi

در محیط آزمایشگاه، گلبول‌های قرمز $Fy(a-b-)$ انسانی در برابر هجوم مروزوئیت‌های پلاسمودوم ناولزی و پلاسمودیوم ویواکس مقاوم هستند، در حالی که گلبول‌های $Fy(a+b+)$ مورد حمله قرار می‌گیرند [۳۱، ۹۸ و ۹۹]. این یک خصوصیت مطلقاً نژادی نیست زیرا گلبول‌های قرمز $Fy(a-b-)$ در دو هندی Cree و یک استرالیایی سفیدپوست (بخش ۸-۴-۱-۲) مورد هجوم پلاسمودیوم ناولزی واقع نشدند [۱۵۱]. مروزوئیت‌های پلاسمودیوم ناولزی قادر به اتصال به گلبول‌های $Fy(a-b-)$ هستند، با این حال نمی‌توانند وارد آنها شوند و در نهایت جدا می‌شوند [۳۱، ۱۰۰ و ۱۵۱]. حمله به گلبول‌های قرمز دافی مثبت توسط پلاسمودیوم ناولزی و پلاسمودیوم ویواکس را می‌توان با استفاده از آنتی- $Fy6$ مونوکلونال مهار نمود، حمله به گلبول‌های قرمز $Fy(a+)$ بصورت جزئی توسط آنتی- Fy^a مهار می‌گردد [۳۱ و ۹۸]. کموکاین‌های ایتروکین-۸ و MGSA، که گلیکوپروتئین دافی گیرنده آنهاست (بخش ۸-۷)، حمله به گلبول‌های دافی مثبت توسط پلاسمودیوم ناولزی را مهار نمودند [۱۳۹]. آغشته نمودن گلبول‌های قرمز دافی مثبت به کیموتریپسین، آنها را در برابر حمله پلاسمودیوم ناولزی و پلاسمودیوم ویواکس مقاوم می‌نماید، در صورتی که اثر دادن تریپسین هیچ تأثیری ندارد [۳۱ و ۹۸]. این به موازات اثرات این پروتئین‌ها بر روی آنتی‌ژن‌های Fy^a ، Fy^b و $Fy6$ می‌باشد، نه روی $Fy3$ و $Fy5$ که نسبت به کیموتریپسین مقاوم هستند. تعجب آور اینکه گلبول‌های $Fy(a-b-)$ مجاور شده با تریپسین یا سیالیداز مورد هجوم مروزوئیت‌های پلاسمودیوم ناولزی قرار گرفتند [۱۵۱]. پلاسمودیوم ویواکس ترجیح می‌دهد که به رتیلولوسیت‌ها که حدود ۵۰٪ بیشتر از اریتروسیت‌های بالغ جایگاه‌های $Fy6$ دارند، حمله نماید [۱۲۶].

جدول ۸-۶ فنوتیپ‌های دافی بعضی از پرمات‌های غیرانسانی و حساسیت گلبول‌های قرمزشان به حمله پلاسمودیوم ناولزی و پلاسمودیوم ویواکس را نشان می‌دهد. گلبول‌های قرمز میمون‌های رزوسی دنیای قدیم علی‌رغم اینکه $Fy(b+)$ و $Fy:3$ هستند، $Fy:6$ بوده و مورد حمله پلاسمودیوم ویواکس واقع نمی‌شوند اما مورد هجوم پلاسمودیوم ناولزی قرار می‌گیرند. گلبول‌های قرمز میمون capuchin دنیای جدید $Fy(a-b-)$ $Fy:3,6$ هستند و مورد حمله مروزوئیت‌های پلاسمودیوم ناولزی و ویواکس واقع نمی‌شوند. این اطلاعات حاکی از این است که اپیتپ $Fy6$ به منظور تهاجم پلاسمودیوم ویواکس اهمیت دارد.

پروتئین‌هایی که به گلبول‌های قرمز انسانی دافی مثبت، اما نه به گلبول‌های $Fy(a-b-)$ پیوند می‌یابند، از عصاره‌های فوقانی حاصل از کشت پلاسمودیوم ناولزی و پلاسمودیوم ویواکس در زمان رهایی و هجوم مروزوئیت جداسازی شده‌اند [۱۰۱ و ۱۰۲] (جدول ۸-۶). پروتئین جدا شده از کشت‌های این دو انگل به ترتیب دارای اوزان مولکولی ۱۳۵۰۰۰ و ۱۴۰۰۰۰ می‌باشند. عمل پیوند با استفاده از آنتی- $Fy6$ و کموکاین‌های ایتروکین-۸ و MGSA مهار می‌گردد [۱۰۳ و ۱۰۱]. اثردهی کیموتریپسین بر گلبول‌های قرمز دافی مثبت، پیوند یافتن پروتئین‌های وابسته به دافی را مهار می‌سازد، حال آنکه اثر دادن

تریپسین تأثیر جری دارد [جدول ۸-۶]. گلبول‌های قرمز $Fy(a-b-)$ مجاور شده با تریپسین، که مورد تهاجم پلاسمودیوم ناولزی قرار می‌گیرند [۱۵۱] به پروتئین جدا شده از این انگل پیوند نیافته‌اند [۱۰۱]. پروتئین‌های انگلی تخلیص شده به طور اختصاصی به گلیکوپروتئین تخلیص شده دافی پیوند یافتند. ژن‌هایی که هردو پروتئین را رمزدهی می‌نمایند کلون شدند و حوزه‌های خارج سلولی هر کدام از آنها به شش منطقه با شباهت اسید آمینه‌ای تقسیم شده‌اند [۱۰۴]. سلول‌های Cos-7 که منطقه II غنی از سیستمین را بیان می‌سازند، با گلبول‌های دافی مثبت، اما نه $Fy(a-b-)$ ، تشکیل روزت^۱ دادند [۱۵۲]. این حالت روزت توسط یک پپتید صناعی که نمایانگر ریشه‌های اسید آمینه‌ای ۴۲-۸ در حوزه انتهای آمینی گلیکوپروتئین دافی است، مهار می‌گردد [۱۵۳]. گلبول‌های قرمز افرادی که برای آلل خاموش Fy هتروزیگوت هستند، اساساً به پروتئین پیوند کننده دافی در پلاسمودیوم ویواکس کمتر از افرادی که دو آلل فعال FY دارند پیوند می‌یابند، که این دال بر این است که حالت هتروزیگوت برای Fy ممکن است یک برتری انتخابی در مناطقی داشته باشد که در آنجا پلاسمودیوم ویواکس آندمیک است [۱۵۴]. منطقه II پروتئین‌های پیوند کننده دافی در پلاسمودیوم ویواکس و پلاسمودیوم ناولزی همچنین دارای شباهت توالی قابل ملاحظه‌ای با پروتئین پیوند کننده گلیکوفورین A، EBA-175، در ساختمان پلاسمودیوم فالسیپاروم می‌باشند [۱۰۴] (بخش ۳-۲۳-۱). تجزیه و تحلیل لیگاند‌های پیوند کننده دافی منجر به شناسایی ژن‌های var ، که پروتئین واریان چسبنده اندوتلیالی پلاسمودیوم فالسیپاروم را رمزدهی می‌نمایند، شده است (به منظور بازنگری به منبع [۱۳۸] مراجعه شود).

سینگ و همکاران^۲ [۱۵۵] روشی را به منظور متجلی نمودن منطقه عملکرد در پروتئین پیوند کننده دافی پلاسمودیوم ویواکس (PvRII) در باکتری اشریشیاکولی طراحی نموده‌اند، در این روش پروتئین مجدداً تا خورده می‌شود تا فعال گردد. PvRII مجدداً تا خورده، یک واکسن کاندید برای مالاریای پلاسمودیوم ویواکس است، زیرا آنتی‌بادی‌های با عیار بالا را که قادر به مهار اتصال پروتئین پیوند کننده پلاسمودیوم ویواکس به گلبول‌های قرمز هستند برمی‌انگیزد. در هر حال هرگونه برتری واکسینه سازی در برابر مالاریای پلاسمودیوم ویواکس باید نسبت به این شواهد که عفونت این انگل در کودکان ممکن است به عنوان یک واکسن طبیعی در برابر مالاریای پلاسمودیوم فالسیپاروم عمل کند سنجیده شود [۱۵].

1- rosette
2- Sing et al.

.....سیستم گروه خونی دافی (Duffy)

جدول ۸-۶. تهاجم به گلبول‌های قرمزفوتیپ‌های متنوع دافی توسط مروزوئیت‌های پلاسمودیوم ناولزی و پلاسمودیوم ویواکس، و پیوند یافتن پروتئین پیوند کننده دافی مشتق از این انگل‌ها، اطلاعات از منابع [۱۵۸، ۱۵۷، ۱۵۱، ۱۴۹، ۱۰۱-۱۰۳، ۹۸، ۳۳، ۳۱، ۵] جمع آوری شده‌اند.

Red cells	Duffy phenotype				Invasion by		Binds Duffy-binding protein from	
	Fy ^a	Fy ^b	Fy3	Fy6	<i>P. knowlesi</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. knowlesi</i>	<i>P. vivax</i>
Human (<i>Homo sapiens</i>)	+	+	+	+	+	+	+	+
	+	-	+	+	+	+	+	+
	-	+	+	+	+	+	+	+
	-	-	-	-	-	-	-	-
Trypsin-treated*	+	+	+	+	+	+	+	+
Chymotrypsin treated*	-	-	+	-	-	-	-	-
Old World monkey								
Rhesus (<i>Macaca mulatta</i>)	-	+	+	-	+	-	+	-
New World monkeys								
Squirrel (<i>Saimiri sciureus</i>)	-	-	+	+	+	+	+	-
Capuchin (<i>Cebus apella</i>)	-	-	+	-	-	-	+	-
Doucouli (<i>Aotus triviratus</i>)	-	+	+	+	+	+	+	+
Subprimate	-	-	-	-	-	-	-	-

* Fy(a+b+)Fy:3,6 قبل از مجاورسازی.

References

- 1 Williams D, Johnson CL, Marsh WL. Duffy antigen changes on red blood cells stored at low temperature. *Transfusion* 1981;21:357-9.
- 2 Moore S, Woodrow CF, McClelland DBL. Isolation of membrane components associated with human red cell antigens Rh(D), (c), (E) and Fy^a. *Nature* 1982;295:529-31.
- 3 Identification of an erythrocyte component carrying the Duffy blood group Fy^a antigen. *Science* 1984;223:597-9.
- 4 Tanner MJA, Anstee DJ, Mallinson G *et al*. Effect of endoglycosidase F-Peptidyl N-glycosidase F preparations on the surface components of the human erythrocyte. *Carbohydr Res* 1988;173:203-12.
- 5 Nichols ME, Rubinstein P, Barnwell J *et al*. A new human Duffy blood group specificity defined by a murine monoclonal antibody. Immunogenetics and association with susceptibility to *Plasmodium vivax*. *J Exp Med* 1987;166:776-85.
- 6 Riwoom S, Janvier D, Navenot JM *et al*. Production of a new murine monoclonal antibody with anti-Fy6 specificity and characterization of the immunopurified N-glycosylated Duffy-active molecule. *Vox Sang* 1994;66:61-7.
- 7 Wasniowska K, Eichenberger P, Kugele F, Hadley TJ. Purification of a 28 kD non-aggregating tryptic peptide of the Duffy blood group protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;192:366-72.
- 8 Chaudhuri A, Zbrzezna V, Johnson C *et al*. Purification and characterization of an erythrocyte membrane protein complex carrying Duffy blood group antigenicity: possible receptor for *Plasmodium vivax* and *Plasmodium knowlesi* malaria parasite. *J Biol Chem* 1989;264:13770-4.
- 9 Chaudhuri A, Polyakova J, Zbrzezna V *et al*. Cloning of glycoprotein D cDNA, which encodes the major subunit

- of the Duffy blood group system and the receptor for the *Plasmodium vivax* malaria parasite. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:10793-7.
- 10 Neote K, Mak JY, Kolakowski LE, Schall TJ. Functional and biochemical analysis of the cloned Duffy antigen: identity with the red blood cell chemokine receptor. *Blood* 1994;84:44-52.
 - 11 Mallinson G, Son KS, Schall TJ, Pisacka M, Anstee DJ. Mutations in the erythrocyte chemokine receptor (Duffy) gene: the molecular basis of the Fy^a/Fy^b antigens and identification of a deletion in the Duffy gene of an apparently healthy individual with the $Fy(a-b-)$ phenotype. *Br J Haematol* 1995;90:823-9.
 - 12 Ji TH, Grossman M, Ji L. G protein-coupled receptors. I. Diversity of receptor-ligand interactions. *J Biol Chem* 1998;273:17299-302.
 - 13 Murdoch C, Finn A. Chemokine receptors and their role in inflammation and infectious diseases. *Blood* 2000;95:3032-43.
 - 14 Chaudhuri A, Polyakova J, Zbrzezna V, Pogo AO. The coding sequence of Duffy blood group gene in humans and simians: restriction fragment length polymorphism, antibody and malarial parasite specificities, and expression in nonerythroid tissues in Duffy-negative individuals. *Blood* 1995;85:615-21.
 - 15 Iwamoto S, Omi T, Kajii E, Ikemoto S. Genomic organization of the glycoprotein D gene: Duffy blood group Fy^a/Fy^b alloantigen system is associated with a polymorphism at the 44-amino acid residue. *Blood* 1995;85:622-6.
 - 16 Tournamille C, Colin Y, Cartron JP, Le Van Kim C. Disruption of a GATA motif in the Duffy gene promoter abolishes erythroid gene expression in Duffy-negative individuals. *Nature Genet* 1995;10:224-8.
 - 17 Iwamoto S, Li J, Omi T, Ikemoto S, Kajii E. Identification of a novel exon and spliced form of Duffy mRNA that is the predominant transcript in both erythroid and postcapillary venule endothelium. *Blood* 1996;87:378-85.
 - 18 Cutbush M, Mollison PL, Parkin DM. A new human blood group. *Nature* 1950;165:188-9.
 - 19 Cutbush M, Mollison PL. The Duffy blood group system. *Heredity* 1950;4:383-9.
 - 20 Ikin EW, Mourant AE, Pettenkofer HJ, Blumenthal G. Discovery of the expected haemagglutinin, anti- Fy^b . *Nature* 1951;168:1077.
 - 21 Chown B, Lewis M, Kaita H. The Duffy blood group system in Caucasians: evidence for a new allele. *Am J Hum Genet* 1965;17:384-9.
 - 22 Mourant AE, Kopec AC, Domaniewska-Sobczak K. *Distribution of Human Blood Groups and Other Polymorphisms*, 2nd edn. London: Oxford University Press, 1976.
 - 23 Lewis M, Kaita H, Chown B. The Duffy blood group system in Caucasians: a further population sample. *Vox Sang* 1972;23:523-7.
 - 24 Lewis M, Kaita H, Chown B. The blood groups of a Japanese population. *Am J Hum Genet* 1957;9:274-83.
 - 25 Shimizu Y, Hiroko A, Soemantri A *et al*. Sero- and molecular typing of Duffy blood group in Southeast Asians and Oceanians. *Huon Biol* 2000;72:511-18.
 - 26 Olsson ML, Hansson C, Arent ND *et al*. A clinically applicable method for determining the three major alleles at the Duffy (FY) blood group locus using polymerase chain reaction with allele-specific primers. *Transfusion* 1998;38:168-73.
 - 27 Tournamille C, Le Van Kim C, Gane P, Cartron J-P, Colin Y. Molecular basis and PCR-DNA typing of the Fy^a/fy^b blood group polymorphism. *Hum Genet* 1995;95:407-10.
 - 28 Olsson ML, Smythe JS, Hansson C *et al*. The Fy^a phenotype is associated with a missense mutation in the Fy^b allele predicting Arg89Cys in the Duffy glycoprotein. *Br J Haematol* 1998;103:1184-91.
 - 29 Li J, Iwamoto S, Sugimoto N, Okuda H, Kajii E. Dinucleotide repeat in the 3' flanking region provides a clue to the molecular evolution of the Duffy gene. *Hum Genet* 1997;99:573-7.
 - 30 Morton JA. Some observations on the action of blood-group antibodies on red cells treated with proteolytic enzymes. *Br J Haematol* 1962;8:134-48.
 - 31 Miller LH, Mason SJ, Dvorak JA, McGinniss MH, Rothman IK. Erythrocyte receptors for (*Plasmodium knowlesi*) malaria: Duffy blood group determinants. *Science* 1975;189:561-3.
 - 32 Judson PA, Anstee DJ. Comparative effect of trypsin and chymotrypsin on blood group antigens. *Med Lab Sci* 1977;34:1-6.
 - 33 Marsh WL. Present status of the Duffy blood group system. *CRC Clin Rev Clin Lab Sci* 1975;5:387-412.
 - 34 Albrey JA, Vincent EER, Hutchinson J *et al*. A new antibody, anti- Fy_3 , in the Duffy blood group system. *Vox Sang* 1971;20:29-35.
 - 35 Cedergren B, Giles CM. An $Fy^a Fy^b$ individual found in Northern Sweden. *Vox Sang* 1973;24:264-6.
 - 36 Buchanan DI, Sinclair M, Sanger R, Gavin J, Teesdale P. An Alberta Cree Indian with a rare Duffy antibody, anti- Fy_3 . *Vox Sang* 1976;30:114-21.
 - 37 Habibi B, Fouillade MT, Levanra I *et al*. Antigène Fy^b : étude quantitative chez les sujets $Fy^b Fy^a$, $Fy^a Fy^b$ et $Fy^b Fy^b$ provenant de deux nouvelles familles. *Rev Franc Transfus Immuno-Hémat* 1977;20:427-38.
 - 38 Cook PJJ, Page BM, Johnston AW, Stanford WK, Gavin J. Four further families informative for 1q and the Duffy blood group. *Cytogenet Cell Genet* 1978;22:378-80.
 - 39 Parasol N, Reid M, Rios M *et al*. A novel mutation in the coding sequence of the FY^B allele of the Duffy chemokine receptor gene is associated with an altered erythrocyte phenotype. *Blood* 1998;92:2237-43.
 - 40 Habibi B, Perrier P, Salmon C. HD50 assay evaluation of the antigen Fy_3 depression in Fy^a individuals. *J Immunogenet* 1980;7:191-3.

- 41 Tournamille C, Le Van Kim C, Gane P *et al*. Arg89Cys substitution results in very low membrane expression of the Duffy antigen/receptor for chemokines in Fy^a individuals. *Blood* 1998;92:2147-2156. Erratum in *Blood* 2000;95:2753.
- 42 Yazdanbakhsh K, Rios M, Storry JR *et al*. Molecular mechanisms that lead to reduced expression of Duffy antigens. *Transfusion* 2000;40:310-20.
- 43 Gassner C, Kraus RL, Dovc T *et al*. Fy^a is associated with two missense point mutations in its gene and can be detected by PCR-SSP. *Immunohematology* 2000;16:61-7.
- 44 Tamaskauskas D, Powell V, Saksela K, Yazdanbakhsh K. A homologous naturally occurring mutation in Duffy and CCR5 leading to reduced receptor expression. *Blood* 2001;97:3651-4.
- 45 Moulds JM, Hayes S, Wells TD. DNA analysis of Duffy genes in American Blacks. *Transfusion* 1998; 74:248-52.
- 46 Ikin EW, Mourant AE, Plaut G. A second example of the Duffy antibody. *Br Med J* 1950;i:584-5.
- 47 van Loghem JJ, van der Hart M. Een nieuwe bloedgroep. *Ned Tijdschr Geneesk* 1950;94:748-9.
- 48 Rosenfield RE, Vogel P, Race RR. Un nouveau cas d'anti-Fy^a dans un sérum humain. *Rev Hémat* 1950;5: 315-7.
- 49 Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. *Blood Transfusion in Clinical Medicine*, 10th edn. Oxford: Blackwell Science, 1997.
- 50 Issitt PD. Production of anti-Fy^a in Black Fy (a-b-) individuals. *Immunohematology* 1984;1:11-13.
- 51 Beattie KM. Letter. *Immunohematology* 1984;1:14.
- 52 Baldwin M, Shirey RS, Coyle K, Kickler TS, Ness PM. The incidence of anti-Fy^a and anti-Fy^b antibodies in Black and White patients [Abstract]. *Transfusion* 1986; 26:546.
- 53 Sosler SD, Perkins JT, Fong K, Saporito C. The prevalence of immunization to Duffy antigens in a population of known racial distribution. *Transfusion* 1989; 29:505-7.
- 54 Issitt PD, Anstee DJ. *Applied Blood Group Serology*, 4th edn. Durham: Montgomery Scientific Publications, 1997.
- 55 Oberdorfer CE, Kahn B, Moore V *et al*. A second example of anti-Fy³ in the Duffy blood group system. *Transfusion* 1974;14:608-11.
- 56 Molthan L, Crawford MN. Anti-Fy³: second example in a Black [Abstract]. *Transfusion* 1978;18:386.
- 57 Kosinski KS, Molthan L, White L. Three examples of anti-Fy³ produced in Negroes. *Rev Franc Transfus Immuno-Hémat* 1984;27:619-24.
- 58 Vengelen-Tyler V. Anti-Fy^a preceding anti-Fy³ or -Fy⁵: a study of five cases [Abstract]. *Transfusion* 1985;25:482.
- 59 Algara M, Barbolla L, Contreras M. Naturally occurring anti-D, anti-K, anti-Fy^a, and anti-Le^{ab}. *Vox Sang* 1991;61:141.
- 60 Hardman JT, Beck ML. Hemagglutination in capillaries: correlation with blood group specificity and IgG subclass. *Transfusion* 1981;21:343-6.
- 61 Szymanski IO, Huff SR, Delsignore R. An autoanalyzer test to determine immunoglobulin class and IgG subclass of blood group antibodies. *Transfusion* 1982; 22:90-5.
- 62 Chown B, Lewis M, Kaita H. Atypical Duffy inheritance in three Caucasian families: a possible relationship to Mongolism. *Am J Hum Genet* 1962;14:301-308 and *Am J Hum Genet* 1965;17:188.
- 63 Race RR, Sanger R, Lehane D. Quantitative aspects of the blood-group antigen Fy^a. *Ann Eugen* 1953; 17:255-66.
- 64 Pineda AA, Taswell HE, Brzica SM. Delayed hemolytic transfusion reaction: an immunologic hazard of blood transfusion. *Transfusion* 1978;18:1-7.
- 65 Freiesleben E. Fatal hemolytic transfusion reaction due to anti-Fy^a ('Duffy'). *Acta Path Microbiol Scand* 1951;29:283-6.
- 66 Badakere SS, Bhatia HM. A fatal transfusion reaction due to anti-Duffy (Fy^a): case report. *Indian J Med Sci* 1970;24:562-4.
- 67 Mollison PL, Cutbush M. Use of isotope-labelled red cells to demonstrate incompatibility *in vivo*. *Lancet* 1955;i:1290-5.
- 68 Gover PA, Morton JR. Transfusion reaction due to anti-Fy^a in donor blood. *Clin Lab Haematol* 1990;12:233-6.
- 69 Baker JB, Grewar D, Lewis M, Ayukawa H, Chown B. Haemolytic disease of the newborn due to anti-Duffy (Fy^a). *Arch Dis Child* 1956;31:298-9.
- 70 Greenwalt TJ, Sasaki T, Gajewski M. Further examples of haemolytic disease of the newborn due to anti-Duffy (anti-Fy^a). *Vox Sang* 1959;4:138-43.
- 71 Weinstein L, Taylor ES. Hemolytic disease of the neonate secondary to anti-Fy^a. *Am J Obstet Gynecol* 1975;121:643-5.
- 72 Goodrick MJ, Hadley AG, Poole G. Haemolytic disease of the fetus and newborn due to anti-Fy^a and the potential clinical value of Duffy genotyping in pregnancies at risk. *Transfusion Med* 1997;7:301-4.
- 73 Halverson GR, Reid ME, Yazdanbakhsh K, Pogo O, Chaudhuri A. The first murine monoclonal anti-Fy^a produced by a transgenic mouse expressing the human Fy^b antigen [Abstract]. *Transfusion* 1999;39(Suppl): 92S.
- 74 Vetter O, Wegner H. A further case of anti-Fy^b and the frequency of Duffy-antigens in the population of the city of Leipzig. *Acta Genet* 1967;17:338-40.
- 75 Levine P, Sneath JS, Robinson EA, Huntington PW. A second example of anti-Fy^b. *Blood* 1955;10:941-4.
- 76 Giblett ER, Hillman RS, Brooks LE. Transfusion reaction during marrow suppression in a thalassemic patient with a blood group anomaly and an unusual cold agglutinin. *Vox Sang* 1965;10:448-59.
- 77 Contreras M, Gordon H, Tidmarsh E. A proven case of

- maternal alloimmunization due to Duffy antigens in donor blood used for intrauterine transfusion. *Br J Haematol* 1983;53:355-6.
- 78 Michalewski B. Naturally occurring anti-Fy^b + C^x. *Vox Sang* 2001;80:235.
- 79 Badakere SS, Bhatia HM, Sharma RS, Bharucha Z. Anti-Fy^b (Duffy) as a cause of transfusion reaction: case report. *Indian J Med Sci* 1970;24:565-7.
- 80 Boyland IP, Mufti GJ, Hamblin TJ. Delayed hemolytic transfusion reaction caused by anti-Fy^b in a splenectomized patient. *Transfusion* 1982;22:402.
- 81 Carreras Vescio LA, Fariña D, Rogido M, Sola A. Hemolytic disease of the newborn caused by anti-Fy^b. *Transfusion* 1987;27:366.
- 82 van't Veer MB, van Leeuwen I, Haas FJLM *et al.* Red-cell auto-antibodies mimicking anti-Fy^b specificity. *Vox Sang* 1984;47:88-91.
- 83 Harris T. Two cases of autoantibodies that demonstrate mimicking specificity in the Duffy blood group system. *Immunohematology* 1990;6:87-91.
- 84 Dickstein B, Kosanke J, Morris D *et al.* Report of an autoantibody with mimicking all anti-Fy^b specificity [Abstract]. *Transfusion* 1998;38(Suppl.):375.
- 85 Colligan DA, Mackie A, Fraser RH. Production of murine monoclonal anti-Fy^b [Abstract]. *Transfus Med* 2000;10(Suppl.1):6.
- 86 Sanger R, Race RR, Jack J. The Duffy blood groups of New York Negroes: the phenotype Fy (a-b-). *Br J Haematol* 1955;1:370-4.
- 87 Race RR, Sanger R. *Blood Groups in Man*, 6th edn. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1975.
- 88 Welch SG, McGregor IA, Williams K. The Duffy blood group and malaria prevalence in Gambian West Africans. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1977;71:295-6.
- 89 Peiper SC, Wang Z, Neote K *et al.* The Duffy antigen/receptor for chemokines (DARC) is expressed in endothelial cells of Duffy-negative individuals who lack the erythrocyte receptor. *J Exp Med* 1995;181:1311-17.
- 90 Iwamoto S, Li J, Sugimoto N, Okuda H, Kajii E. Characterization of the Duffy gene promoter: evidence for tissue-specific abolishment of expression in Fy (a-b-) of black individuals. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;222:852-9.
- 91 Zimmerman PA, Woolley I, Masinde GL *et al.* Emergence of FY* A^{mal} in a *Plasmodium vivax*-endemic region of Papua New Guinea. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:13973-7.
- 92 Rios M, Chaudhuri A, Mallinson G *et al.* New genotypes in Fy(a-b-) individuals: nonsense mutations (Trp to stop) in the coding sequence of either FYA or FYB. *Br J Haematol* 2000;108:448-54.
- 93 Tsuneyama H, Uchikawa M, Shinozaki K *et al.* A deletion in the Duffy gene of an apparently healthy individual with the Fy(a-b-) phenotype [Abstract]. *Transfusion* 2000;40(Suppl.):1165.
- 94 Libich M, Kout M, Giles CM. Fy (a-b-) phenotype in Czechoslovakia. *Vox Sang* 1978;35:423-5.
- 95 Pisacka M, Vytiskova J, Latinakova A, *et al.* Molecular background of the Fy(a-b-) phenotype in gypsy population living in the Czech and Slovak Republics [Abstract]. *Transfusion* 2001;41:155.
- 96 Mannessier L, Habibi B, Salmon C. Un nouvel exemple anti-Fy3 comportant une réactivité pseudo-anti-Fy^a. *Rev Franc Transfus Immunohémat* 1979;22:195-8.
- 97 Miller LH, Mason SJ, Clyde DF, McGinniss MH. The resistance factor to *Plasmodium vivax* in Blacks: the Duffy blood group genotype, Fyfy. *N Engl J Med* 1976;295:302-4.
- 98 Barnwell JW, Nichols ME, Rubinstein P. *In vitro* evaluation of the role of the Duffy blood group in erythrocyte invasion by *Plasmodium vivax*. *J Exp Med* 1989;169:1795-802.
- 99 Miller LH, Haynes JD, McAuliffe FM, Shiroishi T, Durocher JR, McGinniss MH. Evidence for differences in erythrocyte surface receptors for the malarial parasites, *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium knowlesi*. *J Exp Med* 1977;146:277-81.
- 100 Miller LH, Aikawa M, Johnson JG, Shiroishi T. Interaction between cytochalasin B-treated malarial parasites and erythrocytes: attachment and junction formation. *J Exp Med* 1979;149:172-84.
- 101 Haynes JD, Dalton JP, Klotz FW *et al.* Receptor-like specificity of a *Plasmodium knowlesi* malarial protein that binds to Duffy antigen ligands on erythrocytes. *J Exp Med* 1988;167:1873-81.
- 102 Wertheimer SP, Barnwell JW. *Plasmodium vivax* interaction with the human Duffy blood group glycoprotein: identification of a parasite receptor-like protein. *Exp Parasitol* 1989;69:340-50.
- 103 Miller LH, McAuliffe FM, Mason SJ. Erythrocyte receptors for malaria merozoites. *Am J Trop Med Hyg* 1977;26(6):204-8.
- 104 Adams JH, Kim Lee Sun B, Dolan SA *et al.* A family of erythrocyte binding proteins of malaria parasites. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:7085-9.
- 105 Oakes J, Taylor D, Johnson C, Marsh WL. Fy3 antigenicity of blood of newborns. *Transfusion* 1978;18:127-8.
- 106 Jensen N, Crosson J, Grotte D, Anderson D. Severe hemolytic reaction due to anti-Fy3 following partial red cell exchange for sickle cell disease (SCD) [Abstract]. *Transfusion* 1988;28(Suppl.):85.
- 107 Le Pennec PY, Rouger P, Klein MT, Robert N, Salmon C. Study of anti-Fy^a in five black Fy(a-b-) patients. *Vox Sang* 1987;52:246-9.
- 108 Daniels G, ed. Third International Workshop on Monoclonal Antibodies Against Human Red Blood Cell and Related Antigens. *Transfus Clin Biol* 1997;4: 99-114 (4 papers).
- 109 Lu Z, Wang Z, Horuk R *et al.* The promiscuous chemokine binding profile of the Duffy antigen/receptor

- for chemokines is primarily localized to sequences in the amino-terminal domain. *J Biol Chem* 1995;270:26239-45.
- 110 Colledge KL, Pezzulich M, Marsh WL. Anti-Fy5, an antibody disclosing a probable association between the Rhesus and Duffy blood group genes. *Vox Sang* 1973;24:193-9.
 - 111 DiNapoli J, Garcia A, Marsh WL, Dreizin D. A second example of anti-Fy5. *Vox Sang* 1976;30:308-11.
 - 112 Chan-Shu SA. The second example of anti-Duffy⁵. *Transfusion* 1980;20:358-60.
 - 113 Bowen DT, Devenish A, Dalton J, Hewitt PE. Delayed haemolytic transfusion reaction due to simultaneous appearance of anti-Fy^a and anti-Fy5. *Vox Sang* 1988;55:35-6.
 - 114 Meredith LC. Anti-Fy5 does not react with e variants [Abstract]. *Transfusion* 1985;25:482.
 - 115 Wasniowska K, Blanchard D, Janvier D *et al*. Identification of the Fy6 epitope recognized by two monoclonal antibodies in the N-terminal extracellular portion of the Duffy antigen receptor for chemokines. *Mol Immunol* 1996;33:917-23.
 - 116 Behzad O, Lee CL, Gavin J, Marsh WL. A new anti-erythrocyte antibody in the Duffy system: anti-Fy4. *Vox Sang* 1973;24:337-42.
 - 117 Murphy MT, Templeton LJ, Fleming J *et al*. Comparison of Fy^b status as determined serologically and genetically. *Transfus Med* 1997;7:135-41.
 - 118 Mullighan CG, Marshall SE, Fanning GC, Briggs DC, Welsh KL. Rapid haplotyping of mutations in the Duffy gene using the polymerase chain reaction and sequence-specific primers. *Tissue Antigens* 1998;51:195-9.
 - 119 Hessner MJ, Pircon RA, Johnson ST, Luhm RA. Prenatal genotyping of the Duffy blood group system by allele-specific polymerase chain reaction. *Prenat Diagn* 1999;19:41-5.
 - 120 Masouredis SP, Sudora E, Mahan L, Victoria EJ. Quantitative immunoferritin microscopy of Fy^a, Fy^b, Jk^a, U, and Di^b antigen site numbers on human red cells. *Blood* 1980;56:969-77.
 - 121 Toivanen P, Hirvonen T. Fetal development of red cell antigens K, k, Lu^a, Lu^b, Fy^a, Fy^b, Vel and Xg^a. *Scand J Haematol* 1969;6:49-55.
 - 122 Toivanen P, Hirvonen T. Antigens Duffy, Kell, Kidd, Lutheran and Xg^a on fetal red cells. *Vox Sang* 1973;24:372-6.
 - 123 Southcott MJG, Tanner MJA, Anstee DJ. The expression of human blood group antigens during erythropoiesis in a cell culture system. *Blood* 1999;93:4425-35.
 - 124 Daniels G, Green C. Expression of red cell surface antigens during erythropoiesis. *Vox Sang* 2000;78(Suppl.1):149-53.
 - 125 Bony V, Gane P, Bailly P, Cartron J-P. Time-course expression of polypeptides carrying blood group antigens during human erythroid differentiation. *Br J Haematol* 1999;107:263-74.
 - 126 Woolley IJ, Hotmire KA, Sramkoski RM, Zimmerman PA, Kazura JW. Differential expression of the Duffy antigen receptor for chemokines according to RBC age and FY genotype. *Transfusion* 2000;40:949-53.
 - 127 Hadley TJ, Lu Z, Wasniowska K *et al*. Postcapillary venule endothelial cells in kidney express a multispecific chemokine receptor that is structurally and functionally identical to the erythroid isoform, which is the Duffy blood group antigen. *J Clin Invest* 1994;94:985-91.
 - 128 Chaudhuri A, Nielsen S, Elkjaer M-L *et al*. Detection of Duffy antigen in the plasma membranes and caveolae of vascular endothelial and epithelial cells of nonerythroid organs. *Blood* 1997;89:701-12.
 - 129 Horuk R, Martin AW, Wang Z *et al*. Expression of chemokine receptors by subsets of neurons in the central nervous system. *J Immunol* 1997;158:2882-90.
 - 130 Le Van Kim C, Tournamille C, Krowiarski Y, Cartron JP, Colin Y. The 1.35-kb and 7.5-kb Duffy mRNA isoforms are differentially regulated in various regions of the brain, differ by the length of their 5' untranslated sequence, but encode the same polypeptide. *Blood* 1997;70:2851-3.
 - 131 Dunstan RA, Simpson MB, Rosse WF. Erythrocyte antigens on human platelets: absence of Rh, Duffy, Kell, Kidd, and Lutheran antigens. *Transfusion* 1984;24:243-6.
 - 132 Dunstan RA. Status of major red cell blood group antigens on neutrophils, lymphocytes and monocytes. *Br J Haematol* 1986;62:301-9.
 - 133 Rollins BJ. Chemokines. *Blood* 1997;90:909-28.
 - 134 Darbonne WC, Rice GC, Mohler MA *et al*. Red blood cells are a sink for interleukin 8, a leukocyte chemotaxin. *J Clin Invest* 1991;88:1362-9.
 - 135 Neote K, Darbonne W, Ogez J, Horuk R, Schall TJ. Identification of a promiscuous inflammatory peptide receptor on the surface of red blood cells. *J Biol Chem* 1993;268:12247-9.
 - 136 Horuk R, Colby TJ, Darbonne WC, Schall TJ, Neote K. The human erythrocyte inflammatory peptide (chemokine) receptor, biochemical characterization, solubilization, and development of a binding assay for the soluble receptor. *Biochemistry* 1993;32:5733-8.
 - 137 Szabo MC, Soo KS, Zlotnik A, Schall TJ. Chemokine class differences in binding to the Duffy antigen-erythrocyte chemokine receptor. *J Biol Chem* 1995;270:25348-51.
 - 138 Hadley TJ, Peiper SC. From malaria to chemokine receptor: the emerging physiologic role of the Duffy blood group antigen. *Blood* 1997;89:3077-91.
 - 139 Horuk R, Chirnis CE, Darbonne WC *et al*. A receptor for the malarial parasite *Plasmodium vivax*: the erythrocyte chemokine receptor. *Science* 1993;261:1182-4.

- 140 Tournamille C, Le Van Kim C, Gane P *et al*. Close association of the first and fourth extracellular domains of the Duffy antigen/receptor for chemokines by a disulphide bond is required for ligand binding. *J Biol Chem* 1997;272:16274-80.
- 141 Chaudhuri A, Zberezna V, Polyakova J *et al*. Expression of the Duffy antigen in K562 cells. Evidence that it is the human erythrocyte chemokine receptor. *J Biol Chem* 1994;269:7835-8.
- 142 Hausman E, Dzik W, Blanchard D. The red cell chemokine receptor is distinct from the Fy6 epitope. *Transfusion* 1996;36:421-425.
- 143 Wasniowska K, Czerwinski M, Jachymek W, Lisowska E. Expression and binding properties of a soluble chimeric protein containing the N-terminal domain of the Duffy antigen. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;273:705-11.
- 144 de Winter RJ, Manten A, de Jong YP *et al*. Interleukin 8 released after acute myocardial infarction is mainly bound to red cells. *Heart* 1997;78:598-602.
- 145 Liu X-H, Hadley TJ, Xu L, Peiper SC, Ray PE. Up-regulation of Duffy antigen receptor expression in children with renal disease. *Kidney Int* 1999;55:1491-500.
- 146 Luo H, Chaudhuri A, Johnson KR *et al*. Cloning, characterization, and mapping of a murine promiscuous chemokine receptor gene: homolog of the human Duffy gene. *Genome Res* 1997;7:932-41.
- 147 Luo H, Chaudhuri A, Zberezna Yu H, Pogo AO. Deletion of the murine Duffy gene (*Dfy*) reveals that the Duffy receptor is functionally redundant. *Mol Cell Biol* 2000;20:3097-101.
- 148 Dawson TC, Lentsch AB, Wang Z *et al*. Exaggerated response to endotoxin in mice lacking the Duffy antigen/receptor for chemokines (DARC). *Blood* 2000;96:1681-4.
- 149 Hadley TJ, Miller LH, Haynes JD. Recognition of red cells by malaria parasites: the role of erythrocyte-binding proteins. *Transfus Med Rev* 1991;5:108-22.
- 150 Spencer HC, Miller LH, Collins WE *et al*. The Duffy blood group and resistance to *Plasmodium vivax* in Honduras. *Am J Trop Med Hyg* 1978;27:664-70.
- 151 Mason SJ, Miller LH, Shiroishi T, Dvorak JA, McGinniss MH. The Duffy blood group determinants: their role in the susceptibility of human and animal erythrocytes to *Plasmodium knowlesi* malaria. *Br J Haematol* 1977;36:327-35.
- 152 Chitnis CE, Miller LH. Identification of the erythrocyte binding domains of *Plasmodium vivax* and *Plasmodium knowlesi* proteins involved in erythrocyte invasion. *J Exp Med* 1994;180:497-506.
- 153 Chitnis CE, Chaudhuri A, Horak R, Pogo AO, Miller LH. The domain of the Duffy blood group antigen for binding *Plasmodium vivax* and *P. knowlesi* malarial parasites to erythrocytes. *J Exp Med* 1996;184:1531-6.
- 154 Michon P, Woolley I, Wood EM *et al*. Duffy-null promoter heterozygosity reduces DARC expression and abrogates adhesion of the *P. vivax* ligand required for blood-stage infection. *FEBS Lett* 2001;495:111-14.
- 155 Singh S, Pandey K, Chattopadhyay R *et al*. Biochemical, biophysical and functional characterization of bacterially expressed and refolded receptor binding domain of *Plasmodium vivax* Duffy-binding protein. *J Biol Chem* 2001;276:17111-6.
- 156 Williams TN, Mairland K, Bennett S *et al*. High incidence of malaria in α -thalassaemic children. *Nature* 1996;383:522-5.
- 157 Tippet P, Gavin J. Duffy groups and malaria in monkeys [Abstract]. *Transfusion* 1979;19:662.
- 158 Palatnik M, Rowe AW. Duffy and Duffy-related human antigens in primates. *J Hum Evol* 1984;13:173-9.

فصل ۹

سیستم گروه خونی کید (Kidd)

۹-۱ مقدمه

۹-۲ گلیکوپروتئین کید و ژنی که آن را رمز دهی می‌کند

۹-۳ Jk^a و Jk^b (JK1 و JK2)

۹-۴ فنوتیپ $Jk(a-b)$ و آنتی ژن $Jk3$

۹-۵ تکامل و توزیع آنتی ژن‌های کید

۹-۶ گلیکوپروتئین کید انتقال دهنده اوره گلبول قرمز است

۹-۱ مقدمه

Jk^a و Jk^b سیستم کید محصولات آلل‌ها هستند و در تمامی جمعیت‌های آزمایش شده، پلی مرفیک می‌باشند. پلی مرفیسم Jk^a/Jk^b در ارتباط با یک جایگزینی Asp280Asn در آنتی ژن کید است. غالباً با آنتی‌بادی‌های کید به سختی می‌توان کار کرد. این آنتی‌بادی‌ها بالقوه خطرناک هستند، زیرا عامل شایع واکنش‌های همولیتیک تأخیری انتقال خون می‌باشند.

یک فنوتیپ null نادر، $Jk(a-b)$ ، معمولاً به صورت مغلوب به ارث می‌رسد و با شیوع بالایی در پلی‌نزیایی‌ها مشاهده می‌شود. گلبول‌های $Jk(a-b)$ فاقد آنتی ژن با شیوع بالای $Jk3$ می‌باشند. پنج جهش غیرفعال کننده مسئول ایجاد فنوتیپ $Jk(a-b)$ شناسایی شده‌اند.

گلیکوپروتئین کید بعنوان یک انتقال دهنده اوره عمل می‌کند.

لوکوس ژنی $(SLC14A1)JK$ روی کروموزوم ۱۸ در ناحیه 18q11-q12 قرار دارد (فصل ۳۲).

۹-۲ گلیکوپروتئین کید و ژنی که آن را رمز دهی می‌نماید

قبل از اینکه گلیکوپروتئین کید تخلیص یا ژن JK کلون شده بود، عدم لیز گلبول‌های قرمز $Jk(a-b)$ در اوره ۲ مولار منجر به این تصور شده بود که گلیکوپروتئین کید ممکن است یک انتقال دهنده اوره در گلبول قرمز باشد (بخش ۹-۴-۲). یک ساختار غشاء گلبول قرمز با وزن مولکولی ظاهری ۴۵۰۰۰ توسط آنتی- Jk^a ، آنتی- Jk^b و آنتی- $JK3$ نوع IgG تخلیص شده براساس میل پیوندی که به غشاهای نایلونی اتصال یافته بودند، جداسازی گردید [۱]. رسوب دهی ایمنی با استفاده از

آنتی-Jk3- گلیکوپروتئینی با وزن مولکولی ظاهری ۶۰۰۰۰ - ۴۶۰۰۰ را از گلبول‌های قرمز تمامی فنوتیپ‌ها بجز Jk(a-b-) جداسازی نمود [۲]. بدن‌بال حذف N-گلیکوزیلاسیون با استفاده از N-گلیکاناز وزن مولکولی به ۳۶۰۰۰ کاهش یافت [۲]. گلبول‌های قرمز Jk(a+b-) بصورت تخمینی دارای حدود ۱۴۰۰۰ جایگاه آنتی‌ژنیک Jk^a با استفاده از میکروسکوپ ایمونوالکترونی در حضور آنتی-Jk^a و آنتی-IgG انسانی نشاندار شده با فریتین بودند [۳]. این یافته با برآورد کمتر از ۳۲۰۰۰ جایگاه به ازاء هر گلبول که از طریق تعیین مقدار مورد نیاز ترکیب جیوه جهت مهار انتقال تسهیل شده اوره حاصل شده بود، مطابقت دارد [۴].

آلایوز و همکاران^۱ [۵] یک پروپ cDNA را از mRNA اریتروبلاست انسانی به کمک واکنش زنجیره‌ای پلیمرز- ترانسکریپتاز معکوس^۲ و با استفاده از پرایمرهای مشتق از توالی اسید آمینه‌ای یک انتقال دهنده اوره خرگوشی، تولید نمودند. آنها این پروپ را به منظور جداسازی یک کلون (HUT II) cDNA از طریق غربالگری یک کتابخانه مغز استخوان انسانی مورد استفاده قرار دارند. با استفاده از رونویسی و ترجمه توام cDNA در آزمایشگاه (in vitro)، پلی پپتیدی با وزن مولکولی ۳۶۰۰۰ تولید شد که توسط آنتی-Jk3- رسوب داده شد. ایمونوبلاتینگ با استفاده از یک آنتی‌بادی خرگوشی که علیه پپتیدهای مشتق از توالی cDNA ایجاد شده بود، اجزای ۶۰۰۰۰ - ۴۶۰۰۰ دالتونی را در غشا گلبول‌های قرمز انسانی، بجز گلبول‌های فنوتیپ Jk(a-b-) آشکار نمود [۲]. متعاقباً نشان داده شده است که HUTII یک رونوشت غلط یا یک artifact کلون سازی است [۶]. رونوشت دیگر (HUTIIa) که اسید گلوتامیک را بجای لیزین در موقعیت ۴۴، و دو دی پپتید Val-Gly را به جای سه تری پپتید بعد از موقعیت ۲۲۷ رمزدهی می‌کند، گلیکوپروتئین کید و انتقال دهنده اوره گلبول قرمز را تولید می‌نماید [۷و۶]. محصول پیش بینی شده ژن، یک پلی پپتید ۳۸۹ اسید آمینه‌ای و با وزن مولکولی ۴۳۰۰۰ است که حدود ۶۳٪ تشابه با انتقال دهنده اوره خرگوشی دارد. این پروتئین حاوی ده حوزه بالقوه طی کننده غشاء است (شکل ۹-۱). تنها یکی از دو توالی هماهنگ^۳ N-گلیکوزیلاسیون (Asn211) خارج سلولی بوده و بر روی حوزه سوم خارج سلولی واقع شده است.

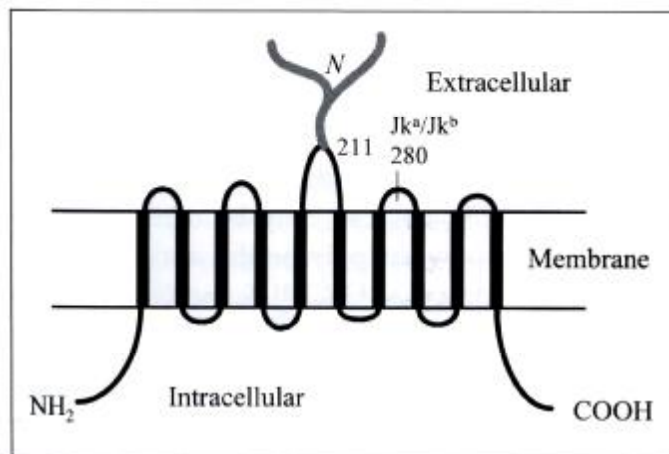
ژن *JK* (*SLC14A1*) ۳۰ کیلو باز طول دارد و حاوی یازده اگزون است [۸و۹]. اگزون‌های ۱-۳ و بخشی از اگزون ۴ نمایانگر منطقه ترجمه نشده^۳ می‌باشند. اگزون‌های ۱۱-۴ پروتئین کامل را رمزدهی می‌نمایند (جدول ۹-۱). جایگاه شروع رونویسی ۳۳۵ جفت باز فرادست کدون آغاز ترجمه در اگزون ۴ واقع شده است. منطقه بین نوکلئوتیدهای ۸۳۷ - و ۳۳۶ - حاوی جایگاه‌های پیوند کننده فاکتورهای رونویسی اختصاصی اریترئوئید، SP14 و CATA-1، به اضافه جعبه‌های TATA و CAAT

1- Olives *et al.*

2- reverse transcriptase- Polymerase Chain Reaction

3- consensus

وارونه می‌باشد [۸]. دو رونوشت ۴/۴ و ۲/۰ کیلوبازی که هر دو به وفور وجود دارند شناسایی شده‌اند، رونوشت کوچکتر حاصل حذف اگزون ۳ می‌باشد [۸].



شکل ۹-۱. نمایش دیاگرامی گلیکوپروتئین کید در غشاء گلبول قرمز، که ده حوزه طی کننده غشاء، پایانه‌های سیتوپلاسمی آمینی و کربوکسیلی، یک N-گلیکان منفرد روی حلقه سوم خارج سلولی و موقعیت پلی مرفیسم Jk^a/Jk^b بر روی حلقه چهارم خارج سلولی را نشان می‌دهد.

جدول ۹-۱. تشکیلات ژن JK

Exon	Size (bp)	Amino acids	Intron size (kb)	
			[8]	[9]
1	93		0.7	
2	64		2.4	
3	157		3.1	
4	172	1-50	0.6	0.543
5	190	51-113	3.55	3.0
6	129	114-156	1.9	2.0
7	193	157-221	2.5	2.5
8	148	222-270	0.27	0.217
9	135	271-315	8.6	9.0
10	50	316-332	1.4	1.4
11	551	333-389		

۳-۹ Jk^a و Jk^b (JK1 و JK2)

یک آنتی بادی در سرم یک زن آمریکایی به نام خانم کید (Kidd)، در سال ۱۹۵۱ از سوی آلن و همکاران^۱ [۱۰]، آنتی- Jk^a نامیده شد، با توجه به اینکه فرزند ششم خانم کید نیز نشانه‌های HDN را نشان می‌داد. این آنتی بادی با گلبول‌های قرمز ۷۷٪ مردمان اهل Boston واکنش داد. آنتی بادی پیش بینی شده متباین آن، آنتی- Jk^b در انگلستان دو سال بعد توسط پلاوت و همکاران^۲ [۱۱] شناسایی شد.

۱-۳-۹ فراوانی Jk^a و Jk^b

فراوانی‌های فنوتیپی ذیل بدنال انجام شش سری آزمایش با استفاده از آنتی- Jk^a روی مجموعاً ۴۲۵۷ اروپایی [۱۲] حاصل گردید: $Jk(a+)$ ۷۶/۴٪ و $Jk(a-)$ ۲۳/۶٪. فراوانی‌های ژنی و ژنوتیپی زیر از ارقام مذکور مشتق شده‌اند: Jk^a ۵۱۴۲/۰، Jk^b ۴۸۵۸/۰، Jk^a/Jk^a ۲۶۴۴/۰، Jk^a/Jk^b ۴۹۹۶/۰ و Jk^b/Jk^b ۲۳۶۰/۰. این فراوانی‌های ژنی با فراوانی‌های حاصل شده از آزمایشات بعمل آمده با آنتی- Jk^a و آنتی- Jk^b روی گلبول‌های قرمز ۲۱۰۲ بیمار از ۱۰۵۱ خانواده کانادایی [۱۲ و ۱۳] شباهت زیادی دارد: $Jk^a = ۵۱۶۲/۰$ و $Jk^b = ۴۸۳۸/۰$. بررسی مولکولی DNA در ۱۰۶ نفر سوئدی، فراوانی‌های آللی، $Jk^a = ۵۳/۰$ و $Jk^b = ۴۷/۰$ را بدست داد [۷]. مطالعات جمعیتی متعدد دیگری که بسیاری از آنها فقط با آنتی- Jk^a انجام شدند، بطور مختصر ارائه شده‌اند [۱۴ و ۱۵]. فراوانی ژنی Jk^a که معمولاً در اروپایی‌ها حدود ۵۰٪ است، به ۷۵٪ در بخش‌هایی از آفریقا افزایش می‌یابد، اما این فراوانی به هیچ وجه قابل تعمیم به تمامی جمعیت‌های آفریقایی نمی‌باشد. فراوانی Jk^a در چین حدود ۳۰٪ است و در بعضی از مطالعات ژاپنی به حدود ۲۰٪ در این کشور کاهش می‌یابد. اما این فراوانی پایین در سراسر آسیا مشاهده نمی‌شود.

۲-۳-۹ توارث Jk^a و Jk^b و اساس مولکولی پلی مرفیسم کید

Jk^a و Jk^b بصورت آلل‌های هم بارز به ارث می‌رسند. بررسی بیش از ۲۰۰۰ خانواده سفید پوست فراوانی‌های فنوتیپی را حاصل نمود که با فراوانی‌های محاسبه شده براساس دو آلل مطابقت خوبی داشت [۱۲ و ۱۳]. فراوانی یک آلل خاموش، Jk ، به حدی پایین است که عملاً تأثیری روی این محاسبات ندارد.

پلی مرفیسم Jk^a/Jk^b ناشی از یک تغییر G838A است، که یک جایگزینی Asp280Asn روی حلقه چهارم خارج سلولی گلیکوپروتئین کید را رمزدهی می‌نماید [۱۶] (شکل ۹-۱). Jk^a/Jk^b همچنین در ارتباط با یک تغییر خاموش G588A در اگزون ۷، و یک پلی مرفیسم تک نوکلئوتیدی دیگر در

1- Allen et al.
2- Plaut et al.

موقعیت ۴۶- انتهای ۳' ایترون ۹ می باشد [۹]. G838 مربوط به آلل Jk^a یک جایگاه محدود شده $MnII$ را ظاهر می سازد که به منظور تعیین ژنوتیپ و پیش بینی فنوتیپ کید مورد استفاده قرار می گیرد [۶]. دیگر روش های تعیین ژنوتیپ شامل PCR با استفاده از پرایمرهای اختصاصی آلل می باشد [۷ و ۱۷]. در یکی از روش ها، Jk^a و Jk^b در یک PCR مولتی پلکس منفرد با استفاده از یک پرایمر مستقیم ویژه Jk^a و یک پرایمر معکوس ویژه Jk^b شناسایی می شوند، ضمن اینکه وضعیت قرارگیری پرایمرهای مربوطه طوری است که محصولات تکثیر با اندازه های مختلف بوجود می آیند [۷].

۳-۳-۹ تأثیر آنزیم ها و مواد احیاء کننده

Jk^a ، Jk^b و $Jk3$ در برابر پائین، فیسین، تریپسین، کیموتریپسین و پروناز مقاوم می باشند. مجاور نمودن گلبول های قرمز با این آنزیم ها، عموماً واکنش با آنتی بادی های کید را تقویت می نماید. آنتی ژن های کید تحت تأثیر سیالیداز یا ۲- آمینو- اتیل- ایزوتیوارونیوم بروماید (AET) قرار نمی گیرند.

۴-۳-۹ آنتی- Jk^a و آنتی- Jk^b

۱-۴-۳-۹ آلوآنتی بادی ها

پس از توصیف آنتی بادی خانم کید در سال ۱۹۵۱ [۱۰]، به زودی گزارشات فراوانی از آنتی- Jk^a [۲۳-۱۸] و آنتی- Jk^b [۱۱ و ۲۷-۲۴] منتشر گردید. نمونه های بسیار دیگری از آن زمان به بعد نیز شناسایی شده اند، اما هیچ کدام از آنها شایع نیستند، آنتی- Jk^b نادرتر از آنتی- Jk^a است. این آنتی بادی ها غالباً در مخلوطی از آنتی بادی ها یافت می شوند، که این خود ایمنی زایی پایین آنتی ژن های کید را منعکس می سازد. آنتی- Jk^a در دو دوقلوی نه ماهه $Jk(a-b+)$ که فقط با روش فاز جامد قابل شناسایی بودند، تنها نمونه های گزارش شده آنتی بادی های «با ظهور طبیعی» کید می باشند [۲۸]. آنتی- Jk^a در طی اولین حاملگی یک زن بدون سابقه تزریق خون مشاهده شده است [۲۰] و موردی از حساس شدن با آنتی- Jk^a متعاقب آمیوستیز و تزریق خون داخل رحمی نیز گزارش شده است [۲۹].

آنتی بادی های کید غالباً به سختی شناسایی می شوند. بعضی از آنها گلبول های آنتی ژن مثبت را مستقیماً آگلوتینه می کنند، اما واکنش ها با این روش معمولاً ضعیف هستند [۱۰، ۲۰، ۲۷، ۳۲-۳۰]. عموماً به منظور شناسایی آنتی بادی های کید، یک آزمایش آنتی گلبولین مورد نیاز است. استفاده از گلبول های مجاور شده با آنزیم نیز ممکن است به منظور آشکار سازی آنتی بادی های ضعیف تر ضروری باشد. آنتی- Jk^a ، که فقط با آزمایش دستی پلی برن قابل شناسایی بود، مسئول یک HTR بود، که این بر اهمیت آشکار سازی آنتی بادی های ضعیف کید تأکید دارد [۳۳]. بسیاری از نمونه های آنتی- Jk^a با گلبول های $Jk(a+b-)$ قوی تر از گلبول های $Jk(a+b+)$ واکنش می دهند [۲ و ۳۴]، و بعضی از انواع آنتی- Jk^a را فقط می توان با گلبول های $Jk(a+b-)$ شناسایی نمود [۲۲]. بنابراین پانل های غربالگری

آنتی‌بادی‌ها در سرم بیماران بایستی حاوی گلبول‌های Jk(a+b-) باشند. بعضی انواع آنتی-Jk^b نیز حالت دژاژ^۱ را آشکار می‌سازند [۱۳ و ۱۱].

آنتی‌بادی‌های کید معمولاً از نوع IgG یا مخلوطی از IgG و IgM و به ندرت IgM خالص هستند [۳۵ و ۳۶]. اکثر نمونه‌های آنتی-Jk^a از نوع IgG یا مخلوطی از IgG1 و IgG3 و گاهی اوقات IgG1 به تنهایی می‌باشند [۳۶ و ۳۷]. نوع IgG2 نیز ممکن است وجود داشته باشد [۳۶]. چهار نمونه آنتی-Jk^b حاوی IgG1 بودند، علاوه بر این یکی از آنها حاوی IgG3 و یکی دیگر حاوی IgG4 بود [۳۷]. حدود ۴۰-۵۰٪ سرم‌هایی که حاوی آنتی‌بادی‌های کید هستند به کمپلمان پیوند می‌یابند، بعضی از آنها فقط در صورتی که از آنتی‌گلوبلین یا آنتی‌کمپلمان چند ویژگی^۲ در آزمایش آنتی‌گلوبلین استفاده شود قابل شناسایی خواهند بود [۳۸ و ۳۹]. بعضی از آنتی‌بادی‌های کید را نمی‌توان به کمک تکنیک‌هایی که در آنها از یک رقیق‌کننده متصل شونده به کلسیم استفاده می‌شود، شناسایی نمود [۴۰]. صرفاً آن دسته از سرم‌های کید که حاوی یک جزء IgM هستند قادر به اتصال به کمپلمان می‌باشند، زیرا آنتی‌بادی‌های کید از نوع IgG در تثبیت کمپلمان ناتوان هستند [۳۹].

۹-۳-۲ اهمیت بالینی

آنتی‌بادی‌های کید که غالباً به سختی شناسایی می‌گردند، در انتقال خون یک مخاطره محسوب می‌شوند. آنتی-Jk^a مسئول واکنش‌های همولیتیک شدید و کشنده همولیتیک انتقال [۱۹، ۳۲، ۳۳، ۴۱ و ۴۲] و بصورت منظم در ارتباط با واکنش‌های همولیتیک تأخیری انتقال خون^۳ (DHTR) بوده است [۳۸، ۴۳ و ۴۴]. این DHTR ممکن است بحدی شدید باشد که منجر به کم‌ادراری (الیگوری)، نارسائی کلیوی و حتی مرگ گردد. [۴۳ و ۴۴]. آنتی-Jk^b در ایجاد DHTR شدید، مسبب قلمداد شده است [۳۱ و ۴۵]. احتمالاً دلیل اصلی اینکه چرا آنتی‌بادی‌های کید یک عامل شایع DHTR هستند این باشد که تمایل به افت سریع تا سطوح پایین یا غیرقابل سنجش در پلاسما دارند [۱۸، ۱۹، ۳۱ و ۴۶]. پیندا و همکاران^۴ [۴۳ و ۴۷] برآورد نموده‌اند که بیش از یک سوم موارد DHTR ناشی از آنتی-Jk^a هستند. گلبول‌های قرمز ناسازگاری که به افراد دارای آنتی‌بادی‌های کید تزریق شده‌اند، معمولاً به سرعت پاکسازی می‌شوند [۳۳، ۴۸ و ۴۹]. واکنش دهندگی آنتی-Jk^a و آنتی-Jk^b در یک روش تک‌لایه‌ای مونوسیتی به واسطه حضور کمپلمان تقویت می‌گردد [۵۰ و ۵۱].

1- dosage
2- polyspecific
3- Delayed Hemolytic Transfusion Reaction
4- Pineda *et al.*

آنتی- Jk^a مسئول همولیز و افت هموگلوبین در یک بیمار $Jk(a+)$ بود که پیوند سلول پیشساز خون محیطی را از خواهر $Jk(a-)$ خود دریافت نموده بود [۵۲]. این آنتی‌بادی احتمالاً توسط لنفوسیت‌های گذرای مشتق از اهداکننده تولید شده بود. بیمار با استفاده از سیکلوسپورین و متوترکسات درمان شد. برخلاف فعالیت همولیتیک آنتی‌بادی‌های کید در انتقال خون ناسازگار، آنتی- Jk^a و آنتی- Jk^b صرفاً در موارد بسیار نادر ایجاد HDN شدید می‌کنند [۵۳]. فقط یک مورد از این قبیل گزارش شده که ناشی از آنتی- Jk^a بود و منجر به کرنیکتروس^۱ گردید [۴۶]. دلیل اینکه چرا آنتی‌بادی‌های کید با چنین ندرتی ایجاد HDN می‌کنند ولو اینکه در عیار نسبتاً بالا وجود داشته باشند، مشخص نیست.

۳-۳-۳-۹ اتوآنتی‌بادی‌ها

چندین مورد از اتوآنتی- Jk^a که در ارتباط با کم خونی همولیتیک اتوایمیون بوده‌اند توصیف شده‌اند [۵۹-۵۴]. در یک مورد گلبول‌های قرمز بیمار، که مبتلا به پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک بود، در ابتدا بصورت $Jk(a-b+)$ تعیین نوع شده بودند، اما بعداً این گلبول‌ها $Jk(a+b+)$ شدند، این فنوتیپ واقعی آنها بود که به کمک مطالعه خانوادگی تعیین شده بود [۵۹]. کم خونی همولیتیک اتوایمیون در یک بیمار $Jk(a+)$ که آلدومت (متیل دوپا) مصرف می‌نمود، و در سرم و eluate گلبول‌های قرمز خود آنتی- Jk^a داشت، با قطع مصرف دارو رو به زوال نهاد و اتوآنتی‌بادی به تدریج ناپدید گردید [۵۵]. یک بیمار $Jk(a+b+)$ که کلرپروپامید، یک داروی کاهش دهنده قند خون می‌گرفت، ظاهراً در سرم خود آنتی- Jk^a داشت و مبتلا به کم خونی همولیتیک حاد بود [۵۷]. در نمونه خونی که پس از تزریق خون گرفته شد، آنتی- Jk^a فقط با گلبول‌های $Jk(a+b+)$ در حضور کلرپروپامید یا ترکیبات وابسته واکنش داد. این آنتی‌بادی با کلرپروپامید قابل خنثی سازی نبود و کمپلکس‌های دارو-آنتی‌بادی که ترجیحاً به گلبول‌های قرمز $Jk(a+)$ می‌چسبیدند، به عنوان مسبب این پدیده پیشنهاد شدند [۵۷]. زمانی که مصرف کلرپروپامید قطع شد شدت کم خونی همولیتیک اتوایمیون کاهش یافت. آنتی‌ژن کبد یک انتقال دهنده اوره است (بخش ۹-۶)، این نقش ممکن است مختص و مربوط باشد زیرا کلرپروپامید حاوی یک ساختار اوره است.

اتوآنتی- Jk^a همچنین در افراد سالم یافت شده است [۶۰ و ۶۱]. چهار نمونه خوش خیم از این اتوآنتی‌بادی، ترجیحاً در حضور پارابن‌ها (استرهای بوتیل، اتیل، متیل و پروپیل پارا-هیدروکسی بنزوئات) یا ترکیبات آروماتیک خاص دیگر، با گلبول‌های قرمز واکنش دادند [۶۲ و ۶۳]. آنتی‌بادی‌ها به واسطه حضور پارابن‌ها به عنوان محافظ در محلول تجارتي با قدرت یونی کم، شناسایی شدند. جود و همکاران^۲ [۶۲] اظهار داشتند که پارابن‌ها یا منجر به یک تغییر ساختمانی غیر قابل برگشت در

1- kernicterus

2- Judd *et al.*

آنتی ژن Jk^a می‌شوند که توسط اتوآنتی‌بادی‌ها تشخیص داده می‌شود، یا اینکه حلقه‌های بنزنی پارابن‌ها با واحدهای اسید آمینه‌ای آروماتیک که هم در ساختمان آنتی ژن Jk^a و هم در جایگاه پیوند کننده آنتی‌بادی‌ها وجود دارند، برهم کنش می‌دهند.

یک بیمار $Jk(a-b+)$ نفرکتومی شده که از عفونت‌های مزمن پروتئوسی رنج برده بود، نشانه‌های یک HTR را نشان می‌داد، گرچه اصلاً انتقال خونی صورت نگرفته بود [۶۴]. سرم وی حاوی اتوآنتی- Jk^b بود. گلبول‌های قرمز $Jk(b-)$ نیز که با پروتئوس میرابیلیس^۱ انکوبه شده بودند با معرف‌های آنتی- Jk^a واکنش می‌دادند.

۴-۳-۹ آنتی‌بادی‌های مونوکلونال

آنتی- Jk^a و آنتی- Jk^b مونوکلونال IgM انسانی، از طریق دگرگون سازی لنفوسیت‌های اهداکنندگان مصون شده، با استفاده از ویروس ایشیتین بار و الحاق با سلول‌های میلومایی موش به منظور تشکیل هتروهیبریدوماها، تولید شده‌اند [۶۵ و ۶۶]. بعضی از این آنتی‌بادی‌ها به عنوان معرف‌های آگلوتینه کننده بسیار عالی در تعیین گروه خون کاربرد دارند [۶۶]. آلو آنتی‌بادی‌های کید به واسطه این که ناپایدار و غیر قابل اعتمادند و در مخلوط‌هایی از آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های گلبول قرمز وجود دارند، شهرت خوبی ندارند. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال، در صورتی که به عنوان معرف استفاده شوند، جایگزین‌های مناسبی خواهند بود.

۴-۹ فنوتیپ $Jk(a-b-)$ و آنتی ژن $Jk3$

فنوتیپ null کید، $Jk(a-b-)$ ، ابتدا توسط پینکرتون و همکاران^۲ [۶۷] در سال ۱۹۵۹ توصیف گردید. یک زن فیلیپینی با اصل ونسب چینی و اسپانیایی، متعاقب انتقال خون دچار زردی شد. سرم با تمامی گلبول‌ها به جز گلبول‌های خودش که دارای فنوتیپ جدید $Jk(a-b-)$ بودند، واکنش می‌داد. جذب سرم وی با گلبول‌های قرمز $Jk(a+b-)$ ، مقداری آنتی‌بادی ضد گلبول‌های $Jk(a-b+)$ را بر جای گذاشت، اما جذب با گلبول‌های $Jk(a-b+)$ ، کل آنتی‌بادی را برداشت (حذف نمود). الویت‌های (eluate) حاصل از گلبول‌های جذب کننده با گلبول‌های $Jk(a+b-)$ و $Jk(a-b+)$ واکنش داد. بدین ترتیب سرم او حاوی مخلوطی از اولین نمونه آنتی- $Jk3$ به اضافه آنتی- Jk^b بود.

1-Proteus mirabilis
2- Pinkerton et al.

۹-۴-۱ $Jk(a-b-)$ از نوع مغلوب

در این بخش تعدادی از افراد $Jk(a-b-)$ از گروه‌های نژادی متنوع ذکر می‌گردند. مطالعات سرولوژیک روی بعضی از خانواده‌ها حاکی از این بوده است که فنوتیپ مذکور ناشی از حالت هموزیگوت برای یک ژن مغلوب است [۶۸-۷۲]. به عنوان مثال، در یک خانواده، سه فرزند $Jk(a-b-)$ خود دارای فرزندان با فنوتیپ‌های $Jk(a+b-)$ ، $Jk(a-b+)$ و $Jk(a+b+)$ بودند، که این دال بر این بود که والدینشان ژنوتیپ‌های Jk^b/Jk و Jk^a/Jk داشتند [۶۹]. نمونه‌هایی از فنوتیپ $Jk(a-b-)$ در پلی‌نزی‌ها^۱ [۹، ۶۸، ۷۶، ۷۱-۷۳]، فیلیپینی‌ها و اندونزیایی‌ها [۷۷، ۷۸]، چینی‌ها [۸ و ۷۹]، ژاپنی‌ها [۸۰]، هندی‌های آسیایی [۱۵ و ۸۱]، برزیلی‌های بومی [۱۵ و ۸۲]، یک فرد آمریکایی آفریقایی تبار [۸۳]، یک تونسسی [۸۴]، و در اروپایی‌ها، از جمله در خانواده‌های فنلاندی [۷۶، ۷۸ و ۸۵]، فرانسوی [۷۰]، سوئیسی [۷۲] و انگلیسی [۷۲] گزارش شده‌اند، که بسیاری از آنها بواسطه تولید آنتی- $Jk3$ محقق شده‌اند [۷۰-۷۲، ۷۳، ۷۴، ۷۸، ۷۹ و ۸۵].

$Jk(a-b-)$ دارای بیشترین فراوانی در میان پلی‌نزی‌ها می‌باشد. از میان ۱۷۳۰۰ اهدا کننده خون تصادفی پلی‌نزی که با روش لیز اوره مورد غربالگری قرار گرفته گرفتند (بخش ۹-۴-۲) و به طور سرولوژیک تأیید شدند، ۴۷ نفر (۰/۲۷٪) $Jk(a-b-)$ بودند [۷۵]. بیشترین فراوانی در میان Niuean و Tonganها مشاهده شد که به ترتیب ۱/۴٪ و ۱/۲٪ بود [۷۵].

روش لیز اوره به منظور جستجوی $Jk(a-b-)$ در دیگر گروه‌های نژادی نیز به کار رفته است. از میان ۶۳۸۴۶۰ اهدا کننده ژاپنی در ازاکا، چهارده نفر $Jk(a-b-)$ بودند، که دوازده نفرشان (۰/۰۰۲٪) ظاهراً از نوع مغلوب بودند [۸۰]. غربالگری ۱۳۸۱۷ اهدا کننده آفریقایی جنوبی (ناتال)، یک اهدا کننده $Jk(a-b-)$ (با اصالت هندی را آشکار نمود [۸۱]. غربالگری ۵۲۹۰۸ اهدا کننده انگلیسی و ۱۲۰۰۰۰ اهدا کننده غالباً نیوزیلندی اروپایی با استفاده از آزمایش لیز اوره هیچ مورد $Jk(a-b-)$ اروپایی [۷۸ و ۸۶] را آشکار نمود، اما ۲۴ نفر (۰/۰۳٪) از ۷۹۳۴۹ فنلاندی $Jk(-3)$ بودند [۸۵]. توارث غیر عادی Jk^a و Jk^b که با مطالعات دژاژ تأیید شده بود، حضور یک آلل Jk را در خانواده Lu_{null} اصلی، یک خانواده سفیدپوست آمریکایی [۳۴]، و در یک خانواده آمریکایی آفریقایی تبار [۸۷] اثبات نمود.

نشان داده شده که حالت همزیگوت برای پنج جهش مختلف، مسئول فنوتیپ $Jk(a-b-)$ است.

۱- جهش پلی‌نزی‌ها، یک تغییر G به A در جایگاه ثابت پذیرنده برش^۲ ۳' ایترون پنجم مربوط به یک آلل Jk^b است که منجر به از دست رفتن اگزون ۶ از رونوشت‌های mRNA می‌گردد [۸ و ۹]. گلیکوپروتئین پیش بینی شده ناقص کید، در اووسیت‌های زنوپوس (Xenopus) که به رونوشت غیر طبیعی آلوده شده بودند، قابل شناسایی نبود [۸]. از میان ۴۶ پلی‌نزی، هشت نفر

1- Polynesians

2- invariant 3' acceptor splice site

برای جهش اینترون ۵ هتروزیگوت بودند، این یک فراوانی ژنی ۸/۷٪ را به دست می‌داد، که میزان بروز ۰/۷۶٪ را برای Jk(a-b-) پیش بینی می‌نماید [۹]. این جهش همچنین در افراد Jk(a-b-) چینی، استرالیایی، آمریکایی و اروپایی مشاهده شد [۷۶].

۲- جهش فنلاندی، یک تغییر T871C در آلل Jk^b است، که Ser291Pro را رمزدهی می‌نماید [۹ و ۷۶]. اگرچه این جایگزینی، یک جایگاه بالقوه N-گلیکوزیلاسیون (Asn289-Ser-Ser→Asn-Ser-Pro) را تخریب می‌کند، Asn289 در حوزه هشتم پیش بینی شده طی کننده غشاء استقرار یافته و گلیکوزیله نمی‌باشد [۷۶]. پروتئین جهش یافته، هرگاه در اووسیت‌های زنوپوس بیان گردد، به عنوان یک انتقال دهنده اوره عمل می‌کند، اما ظاهراً به غشاء سلول‌های اریثروئیدی نمی‌رسد [۷۶].

۳- در یک فرد فرانسوی سفیدپوست Jk(a-b-)، یک تغییر G به T در جایگاه دهنده برش اینترون ۷ یک آلل Jk^b منجر به حذف اگزون ۷ از رونوشت mRNA گردید [۸].

۴- حذف قطعه‌ای به طول تقریبی ۱/۶ کیلوباز که اگزون‌های ۴ و ۵ یک آلل Jk^b در دو خواهر انگلیسی Jk(a-b-) و یک تونسسی را در بر می‌گرفت [۷۲ و ۸۴]. در خواهران انگلیسی، هیچ رونوشتی حاوی اگزون ۳ نبود و فراوان ترین رونوشت فاقد اگزون‌های ۳-۵ بود (اگزون ۴ حاوی کدون آغاز ترجمه است) [۷۲]. در فرد تونسسی، اگزون‌های ۴ و ۵ در رونوشت وجود نداشتند اما توسط ۱۳۶ جفت باز از توالی اینترون ۳ که در مجاورت جایگاه‌های برش مخفی (cryptic) قرار داشت، جایگزین گردیدند [۸۴].

۵- یک جهش بی معنی در اگزون هفتم یک آلل Jk^b که کدون مربوط به Tyr194 را به یک کدون توقف در سه خواهر سوئسی Jk(a-b-) تبدیل نموده بود. این جهش، یک پلی پپتید ناقص متشکل از ۱۹۳ اسید آمینه را پیش بینی می‌نماید [۷۲].

این پنج جهش را می‌توان با یک تکنیک مبتنی بر PCR مولتی پلکس شناسایی نمود [۷۲].

۹-۴-۲ آزمایش لیز اوره برای فنوتیپ Jk(a-b-)

آزمایش لیز اوره به منظور شناسایی فنوتیپ Jk(a-b-) در سال ۱۹۸۲ توسط هیتون و مک لوقلین^۱ [۷۴] به صورت تصادفی کشف گردید، یک مرد Samoan مبتلا به کم خونی آپلاستیک، ظاهراً در یک سیستم خودکار شمارش‌های بسیار بالای پلاکت را نشان می‌داد، و سیستم مذکور نیز متکی به لیز نمودن گلبول‌های قرمز در اوره ۲ مولار بود. مشخص شد که این شمارش‌های کاذب پلاکتی ناشی از عدم لیز شدن گلبول‌های قرمز Jk(a-b-) اوست. گلبول‌های قرمز فنوتیپ‌های شایع کید ظرف یک دقیقه در اوره ۲ مولار لیز شدند، گلبول‌های قرمز Jk(a-b-) نیاز به حداقل ۳۰ دقیقه وقت جهت لیز شدن داشتند. آزمایش

1- Heaton and McLoughlin

لیز اوره، به عنوان یک آزمایش مفید در غربالگری $Jk(a-b-)$ وارد عمل شده است [۸۵، ۸۱، ۸۰، ۷۵، ۷۱]. گلبول‌های قرمز افرادی که برای آلل Jk هتروزیگوت بودند زمان لیز حدود واسط را در یک آزمایش اصلاح شده لیز اوره نشان دادند [۸۸].

۳-۴-۹ آنتی- $Jk3$

آنتی- $Jk3$ ، آنتی‌بادی که در سرم فرد مورد مطالعه اولیه $Jk(a-b-)$ ظاهر شد، به صورت آنتی- $Jk^a Jk^b$ غیر قابل تفکیک عمل می‌کرد، بدون اینکه تمایلی به گلبول‌های $Jk(a-b+)$ یا $Jk(a+b-)$ نشان دهد [۶۷]. آنتی- $Jk3$ یک آنتی‌بادی نادر است، با این حال نمونه‌های بسیاری از آن توصیف شده‌اند [۶۹، ۶۸، ۷۱، ۷۳، ۷۹-۷۷، ۸۱ و ۸۳].

آنتی- $Jk3$ معمولاً در مخلوط‌های آنتی‌بادی یافت نمی‌شود، اما ممکن است توأم با آنتی- Jk^a [۷۹] قابل جدا سازی یا آنتی- Jk^b [۶۷ و ۷۸] باشد. فقط تعداد کمی از افراد $Jk(a-b-)$ مصون شده تولید آنتی- $Jk3$ می‌نمایند [۷۱ و ۸۰]. یک آنتی- $Jk3$ از نوع IgM ظاهراً «طبیعی» در یک مرد بدون سابقه تزریق خون، یافت گردید (تنها نمونه گزارش شده)، خواهر $Jk(a-b-)$ او هفت بار بدون ساختن آنتی- $Jk3$ حامله شده بود [۶۹].

آنتی‌بادی‌های $Jk3$ واکنش اپتیمم خود را در آزمایش آنتی گلبولین نشان می‌دهند و واکنش آنها به واسطه مجاور نمودن گلبول‌ها با آنزیم تقویت می‌گردد. گلبول‌های آغشته به آنزیم ممکن است در حضور سرم تازه همولیز شوند [۶۸]. آنتی‌بادی‌های $Jk3$ معمولاً IgG هستند [۷۳، ۷۱ و ۷۴]. آنتی- $Jk3$ همچون دیگر آنتی‌بادی‌های کید ممکن است به سرعت در داخل بدن (*In vivo*) تنزل یابد [۷۹]. آنتی- $Jk3$ مسئول واکنش‌های همولیتیک تأخیری [۷۷، ۷۱ و ۷۹] و فوری شدید [۸۹] انتقال خون بوده است. اکثر نوزادان متولد شده از مادران دارای آنتی- $Jk3$ از لحاظ بالینی مشکل نداشته‌اند، هرچند که گلبول‌های قرمز نوزاد ممکن است یک آزمایش آنتی گلوبوتین مستقیم مثبت بدهند و در موارد معدودی نوردرومانی تجویز شده است [۷۱، ۷۳، ۷۸ و ۸۱].

دو نمونه از اتوآنتی- $Jk3$ یا مشابه اتوآنتی- $Jk3$ در طول حاملگی ظاهر شده‌اند [۹۱، ۹۰]، در یکی از این دو مورد، که در ارتباط با آنمی همولیتیک اتوایمیون بود، مشابه اتوآنتی- Jk^b نیز وجود داشت [۹۰]. آنتی- $Jk3$ در بیماری که فنوتیپ گذرای $Jk(a-b-)$ داشت، در بخش ۹-۴-۵ توصیف شده است.

۴-۴-۹ $Jk(a-b-)$ از نوع غالب

گلبول‌های قرمز دو نفر از چهارده اهداکننده ژاپنی $Jk(a-b-)$ که با آزمایش لیز اوره شناسایی شدند (بخش ۹-۴-۲)، با گلبول‌های قرمز دوازده نفر دیگر و گلبول‌های قبلاً گزارش شده $Jk(a-b-)$ متفاوت بودند [۸۰]. یک مطالعه خانوادگی حاکی از شیوه غالب توارث بود: وجود مادر $Jk(a+b+)$ برای دو

دختر $Jk(a-b-)$ که هردو فرزندان $Jk(a-b-)$ داشتند، حالت هموزیگوت برای یک ژن خاموش رامستثنی می سازد. ژن مهارکننده غالبی که به عنوان عامل بروز این یافته‌ها پیشنهاد گردید $In(Jk)$ نامیده شد، زیرابه عنوان آنالوگ $In(Lu)$ در سیستم لوتران مورد توجه بود (فصل ۶). گرچه دو نمونه دیگر در ژاپن یافت شده‌اند، برآورد شده است که نوع مغلوب $Jk(a-b-)$ فراوانی شش برابر فراوانی نوع غالب در ژاپن دارد [۸۰].

گلبول‌های قرمز $Jk(a-b-)$ از نوع غالب قادرند به آنتی- $Jk3$ و آنتی- Jk^a یا آنتی- Jk^b پیوند یابند که در آزمایشات جذب و جداسازی (الوشن) تشخیص داده می‌شود. ژنوتیپ‌های کید که بر این اساس استنتاج شدند نشان دادند که $In(Jk)$ در لوکوس Jk به ارث برده نمی‌شود. در آزمایش لیز اوره، گلبول‌های $In(Jk)$ مشکل‌تر از گلبول‌های نوع شایع کید لیز می‌گردند و مقاومت گلبول‌های $In(Jk)$ در برابر لیز کمتر از مقاومت گلبول‌های $Jk(a-b-)$ نوع مغلوب است [۸۰].

۹-۴-۵ $Jk(a-b-)$ گذرا

یک زن روسی ۸۵ ساله مبتلا به میلو فیروز و خونریزی متعاقب کارسینومای کولون، مشخص شد که $Jk(a-b-)$ بوده و دارای آنتی- $Jk3$ است که مسئول یک HTR شدید بود [۸۹]. هیچ کدام از دو آنتی‌بادی Jk^a و Jk^b قابل جذب توسط گلبول‌های قرمز خودی و جداسازی از سطح آنها نبود. پنج هفته بعد گلبول‌های قرمز آنتی-ژن Jk^a ضعیف داشتند که به صورت فزاینده‌ای قوی‌تر شد، سرم او اکنون حاوی آنتی- Jk^b و آنتی- $Jk3$ ضعیف بود. سال بعد گلبول‌هایش مجدداً $Jk(a-b-)$ بودند (هر چند که این حالت می‌توانست ناشی از تزریق گلبول‌های $Jk(a-b-)$ باشد) اما هیچ آنتی- $Jk3$ قابل شناسایی نبود. پس از یک سال دیگر، گلبول‌های قرمز به نظر می‌رسید که دارای فنوتیپ طبیعی $Jk(a+b-)$ باشند و آثاری از آنتی- $Jk3$ یا آنتی- Jk^b نبود.

۹-۵ تکامل و توزیع آنتی‌ژن‌های کید

Jk^a و Jk^b روی گلبول‌های قرمز نوزادان کاملاً تکامل یافته‌اند. گلبول‌های جنینی دارای توزیع فنوتیپ‌های کید مشابه جمعیت بالغ می‌باشند [۱۲ و ۹۲]. آنتی‌ژن‌های Jk^a و Jk^b به ترتیب در سطح گلبول‌های قرمز جنین‌های یازده و هفت هفته‌ای شناسایی شده‌اند [۹۲].

گلیکوپروتئین کید بر روی سلول‌های اندوتلیال vasa recta، شبکه عروقی بخش مرکزی کلیه، شناسایی شده است، اما در توپول‌های کلیوی وجود ندارد [۹۳]. آنتی‌بادی‌های خرگوش که علیه پپتیدهایی در انتهای آمینی و کربوکسیلی پروتئین کید ایجاد شده بودند به منظور شناسایی ساختار این پروتئین مورد استفاده قرار گرفتند. روی برش‌های کلیه انسان، الگوی مشابهی از توزیع Jk mRNA

آشکار سازی شد [۹۳]. یک واریان پیرایش یافته *JKmRNA* بر روی استئوکلاست‌های موجود در کشت‌های explant استخوان وجود دارد، اما بیان آن همچنانکه سلول‌ها متحمل آدیپوژنز (تولید چربی) می‌شوند، کاهش می‌یابد [۹۴].

آنتی‌ژن‌های کید در سطح لنفوسیت‌ها، مونوسیت‌ها، گرانولوسیت‌ها، یا پلاکت‌ها شناسایی نشدند [۹۸] و *Jk3* [۹۵] در ابتدا روی اریتروبلاست‌ها در مراحل انتهایی اریتروپوئز ظهور می‌یابد [۹۹].

۹-۶ گلیکوپروتئین کید، انتقال دهنده اوره در گلبول قرمز است

عدم لیز گلبول‌های قرمز *Jk(a-b-)* در محلول‌های اوره، اولین سر نخ حاکی از این بود که گلیکوپروتئین کید ممکن است به عنوان یک انتقال دهنده اوره عمل کند (بخش ۹-۴-۲). لیز گلبول قرمز در حضور اوره ناشی از عدم تعادل اسمزی است. در گلبول‌های فنوتیپ شایع کید، اوره با سرعت بسیار بالایی از غشاء گلبول قرمز انتقال می‌یابد، بنابراین در اوره ۲ مولار، این گلبول‌ها به سرعت اوره را جذب کرده هیپرتونیک می‌شوند و به دلیل انتشار سریع آب به درون سلول لیز می‌گردند [۱۰۰]. گلبول‌های قرمز *Jk(a-b-)* فاقد گلیکوپروتئین کید می‌باشند. آنها اوره را به کندی جذب کرده و لذا در محلول اوره ۲ مولار خیلی آهسته لیز می‌شوند. آغشته نمودن گلبول‌های طبیعی به پارا-کلرومرکوری بنزن سولفونیک اسید^۱ (*pCMBS*)، یک مهار کننده انتقال آب و اوره، منجر به کاهش قابل توجه لیز در اوره ۲ مولار (محلول آبی) گردید [۱۰۱]. سنجش‌های به عمل آمده از انتشار (*Flux*) یک طرفه اوره و تیوره نشان داد که اوره غشاء گلبول‌های قرمز *Jk(a-b-)* را تقریباً ۱۰۰۰ برابر آهسته تر از گلبول‌های طبیعی طی می‌نماید [۱۰۲].

گلیکوپروتئین کید تشابه قابل توجه در توالی را با دیگر انتقال دهنده اوره انسانی (*HUT2*)، که صرفاً روی گلبول‌های کلیوی حضور دارد [۱۰۱]، و با یک انتقال دهنده اوره خرگوشی [۵] نشان می‌دهد. سطوح فیزیولوژیک بیان *cDNA* مربوط به کید (*HUT11A*) در اووسیت‌های زنوپوس، قویاً انتقال اوره را تسهیل نمود اما تأثیری روی نفوذ پذیری نسبت به آب نداشت [۶]. این فعالیت توسط مهار کننده‌های انتقال اوره، *pCMBS* و فلوریتین (*Phloretin*) مهار می‌گردد [۵]. در سطوح بالاتر بیان، میزان انتقال اوره و به همراه آن نفوذپذیری نسبت به آب افزایش یافته و جذب انتخابی مواد حل شونده کوچک نیز مشاهده شد [۶].

انتقال دهنده‌های اوره در کلیه نقش مهمی را در تخلیه نمودن اوره در بخش میانی کلیه دارند، در حالی که آب را حفظ می‌کنند تا تولید یک ادرار غلیظ نمایند [۱۰۴]. یک انتقال دهنده اوره در گلبول‌های قرمز دارای دو عملکرد اصلی است :

- (۱) - انتقال سریع اوره به داخل و خارج گلبول‌ها به منظور جلوگیری از چروکیدگی آنها هنگام عبور از غلظت بالای اوره در بخش میانی کلیه، و جلوگیری از تورم آنها هنگام خروج، و
- (۲) - جلوگیری از حمل اوره توسط گلبول‌ها به نقاط دورتر از بخش میانی کلیه، زیرا در غیر این صورت کارایی کلیه در تغلیظ نمودن اوره کاهش خواهد یافت [۱۰۵].

فنوتیپ null کید در ارتباط با هیچ نقص بالینی نیست، گرچه دو فرد $Jk(a-b-)$ غیر خویشاوند دارای یک نقص تغلیظ کنندگی کلیوی بودند [۱۰۶]. این ممکن است بدین دلیل باشد که دیگر انتقال دهنده‌های اوره، عدم حضور انتقال دهنده اوره کید در کلیه را جبران خواهند نمود، و نیز اینکه تحت شرایط طبیعی، ماکزیمم توانایی تغلیظ کنندگی کلیه به ندرت مورد نیاز است.

References

- 1 Sinor LT, Eastwood KL, Plapp FV. Dot-blot purification of the Kidd blood group antigen. *Med Lab Sci* 1987;44:294-6.
- 2 Olivès B, Mattei M-G, Huet M *et al*. Kidd blood group and urea transport function of human erythrocytes are carried by the same protein. *J Biol Chem* 1995; 270:15607-10.
- 3 Masouredis SP, Sudora E, Mahan L, Victoria EJ. Quantitative immunoferritin microscopy of Fy^a, Fy^b, Jk^a, U, and Di^b antigen site numbers on human red cells. *Blood* 1980;56:969-77.
- 4 Mannuzzo LM, Moronne MM, Macey RI. Estimate of the number of urea transport sites in erythrocyte ghosts using a hydrophobic mercurial. *J Membr Biol* 1993; 133:85-97.
- 5 Olives B, Neau P, Bailly P *et al*. Cloning and functional expression of a urea transporter from human bone marrow cells. *J Biol Chem* 1994;269:31649-52.
- 6 Sidoux-Walter F, Lucien N, Olivès B *et al*. At physiological expression levels the Kidd blood group/urea transporter protein is not a water channel. *J Biol Chem* 1999;274:30228-35.
- 7 Irshaid NM, Thureson B, Olsson ML. Genomic typing of the Kidd blood group locus by a single-tube allele-specific primer PCR technique. *Br J Haematol* 1998; 102:1010-14.
- 8 Lucien N, Sidoux-Walter F, Olivès B *et al*. Characterization of the gene encoding the human Kidd blood group/urea transporter protein: evidence for splice site mutations in Jk_{null} individuals. *J Biol Chem* 1998; 273:12973-80.
- 9 Irshaid NM, Henry SM, Olsson ML. Genomic characterization of the Kidd blood group gene: different molecular basis of the Jk(a-b-) phenotype in Polynesians and Finns. *Transfusion* 2000;40:69-74.
- 10 Allen FH, Diamond LK, Niedziela B. A new blood-group antigen. *Nature* 1951;167:482.
- 11 Plaut G, Ikin EW, Mourant AE, Sanger R, Race RR. A new blood-group antibody, anti-Jk^b. *Nature* 1953;171:431.
- 12 Race RR, Sanger R. *Blood Groups in Man*, 6th edn. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1975.
- 13 Chown B, Lewis M, Kaita H. The Kidd blood group system in Caucasians. *Transfusion* 1965;5:506-7.
- 14 Mourant AE, Kopec AC, Domaniewska-Sobczak K. *The Distribution of the Human Blood Groups and Other Biochemical Polymorphisms*, 2nd edn. London: Oxford University Press, 1976.
- 15 Tills D, Kopec AC, Tills RE. *The Distribution of the Human Blood Groups and Other Polymorphisms* (Suppl. 1). Oxford: Oxford University Press, 1983.
- 16 Olivès B, Merriman M, Bailly P *et al*. The molecular basis of the Kidd blood group polymorphism and its lack of association with type 1 diabetes susceptibility. *Hum Mol Genet* 1997;6:1017-20.
- 17 Hessner MJ, Pircon RA, Johnson ST, Luhm RA. Prenatal genotyping of Jk^a and Jk^b of the human Kidd blood group system by allele-specific polymerase chain reaction. *Prenat Diagn* 1998;18:1225-31.
- 18 Rosenfield RE, Vogel P, Gibbel N, Ohno G, Haber G. Anti-Jk^a: three new examples of the isoantibody-frequency of the factor in Caucasians, Negroes and Chinese of New York City. *Am J Clin Pathol* 1953;23:1222-5.
- 19 Lundevall J. The Kidd blood group system: investigated with anti-Jk^a. *Acta Path Microbiol Scand* 1956;38:39-42.
- 20 Hunter L, Lewis M, Chown B. A further example of Kidd (Jk^a) hæmagglutinin. *Nature* 1951;168:790-1.
- 21 Milne GR, Wallace J, Ikin EW, Mourant AE. The Kidd (anti-Jk^a) hæmagglutinin: a third example. *Lancet* 1953;i:627.

- 22 van der Hart M, van Loghem JJ. A further example of anti-Jk^a. *Vox Sang* 1953;3:72-3.
- 23 Greenwalt TJ, Sasaki T, Sneath J. Haemolytic disease of the newborn caused by anti-Jk^a. *Vox Sang* 1956;1:157-60.
- 24 Rosenfield RE, Ley AB, Haber G, Harris JP. A further example of anti-Jk^b. *Am J Clin Pathol* 1954;24:1282-4.
- 25 Sanger R, Race RR, Rosenfield RE, Vogel P. A serum containing anti-s and anti-Jk^b. *Vox Sang (old series)* 1953;4:71.
- 26 van Loghem JJ, Heiser A-M, van der Hart M, Sanches VR. A serum containing anti-Jk^b, anti-C and anti-M. *Vox Sang (old series)* 1953;3:115-17.
- 27 Geczy A, Leslie M. Second example of hemolytic disease of the newborn caused by anti-Jk^b. *Transfusion* 1961;1:125-7.
- 28 Rumsey DH, Nance SJ, Rubino M, Sandler SG. Naturally-occurring anti-Jk^a in infant twins. *Immunohematology* 1999;15:159-62.
- 29 Harrison KL, Popper EI. Maternal Jk^a sensitization following amniocentesis and intrauterine transfusion. *Transfusion* 1981;21:90-1.
- 30 Simmons RT, Graydon JJ, Jakobowicz R, Santamaria J, Garson M. Immunization by the blood antigen Kidd (Jk^a) in pregnancy and in blood transfusion. *Med J Aust* 1957;ii:933-5.
- 31 Morgan P, Wheeler CB, Bossom EL. Delayed transfusion reaction attributed to anti-Jk^b. *Transfusion* 1967;7:307-8.
- 32 Krønenberg H, Kooptzoff O, Walsh RJ. Haemolytic transfusion reaction due to anti Kidd. *Aust Ann Med* 1958;7:34-5.
- 33 Maynard BA, Smith DS, Farrar RP, Kraetsch RE, Chaplin H. Anti-Jk^a, -C, and -E in a single patient, initially demonstrable only by the manual hexadimethrine bromide (Polybrene) test, with incompatibilities confirmed by ⁵¹Cr-labeled red cell studies. *Transfusion* 1988;28:302-6.
- 34 Crawford MN, Greenwalt TJ, Sasaki T *et al*. The phenotype Lu(a-b-) together with unconventional Kidd groups in one family. *Transfusion* 1961;1:228-32.
- 35 Polley MJ, Mollison PL, Soothill JE. The role of 19S gamma-globulin blood-group antibodies in the antiglobulin reaction. *Br J Haematol* 1962;8:149-62.
- 36 Szymanski IO, Huff SR, Delsignore R. An autoanalyzer test to determine immunoglobulin class and IgG subclass of blood group antibodies. *Transfusion* 1982;22:90-5.
- 37 Hardman JT, Beck ML. Hemagglutination in capillaries: correlation with blood group specificity and IgG subclass. *Transfusion* 1981;21:343-6.
- 38 Mollison PL, Engelbriet CP, Contreras M. *Blood Transfusion in Clinical Medicine*, 10th edn. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1997.
- 39 Yates J, Howell P, Overfield J *et al*. IgG anti-Jk^a/Jk^b antibodies are unlikely to fix complement. *Transfus Med* 1998;8:133-40.
- 40 O'Brien P, Hopkins L, McCarthy D, Murphy S. Complement-binding anti-Jk^a not detectable by DiaMed gels. *Vox Sang* 1998;74:53-5.
- 41 Degnan TJ, Rosenfield RE. Hemolytic transfusion reaction associated with poorly detectable anti-Jk^a. *Transfusion* 1965;5:245-7.
- 42 Polesky HF, Bove JR. A fatal hemolytic transfusion reaction with acute autohemolysis. *Transfusion* 1964;4:285-92.
- 43 Pineda AA, Taswell HF, Brzica SM. Delayed hemolytic transfusion reaction: an immunologic hazard of blood transfusion. *Transfusion* 1978;18:1-7.
- 44 Ness PM, Shirey RS, Thoman SK, Buck SA. The differentiation of delayed serologic and delayed hemolytic transfusion reactions: incidence, long-term serologic findings, and clinical significance. *Transfusion* 1990;30:688-93.
- 45 Holland PV, Wallerstein RO. Delayed hemolytic transfusion reaction with acute renal failure. *J Am Med Assoc* 1968;204:1007-8.
- 46 Matson GA, Swanson J, Tobin JD. Severe hemolytic disease of the newborn caused by anti-Jk^a. *Vox Sang* 1959;4:144-7.
- 47 Pineda AA, Vamvakas EC, Gorden LD, Winters JL, Moore SB. Trends in the incidence of delayed hemolytic and delayed serologic transfusion reactions. *Transfusion* 1999;39:1097-1103 and corrections in *Transfusion* 2000;40:891.
- 48 Cutbush M, Mollison PL. Relation between characteristics of blood-group antibodies *in vitro* and associated patterns of red-cell destruction *in vivo*. *Br J Haematol* 1958;4:115-37.
- 49 Howard JE, Winn LC, Gottlieb CE *et al*. Clinical significance of the anti-complement component of antiglobulin antisera. *Transfusion* 1982;22:269-72.
- 50 Nance SJ, Arndt PA, Garratty G. The effect of fresh normal serum on monocyte monolayer assay reactivity. *Transfusion* 1988;28:398-9.
- 51 Zupanska B, Brojer E, McIntosh J, Seyfried H, Howell P. Correlation of monocyte-monolayer assay results, number of erythrocyte-bound IgG molecules, and IgG subclass composition in the study of red cell alloantibodies other than D. *Vox Sang* 1990;58:276-80.
- 52 Leo A, Mytilineos J, Voso MT *et al*. Passenger lymphocyte syndrome with severe hemolytic anemia due to an anti-Jk^a after allogeneic PBPC transplantation. *Transfusion* 2000;40:632-6.
- 53 Dörner I, Moore JA, Chaplin H. Combined maternal erythrocyte autosensitization and materno-fetal Jk^a incompatibility. *Transfusion* 1974;14:212-19.
- 54 van Loghem JJ, van der Hart M. Varieties of specific auto-antibodies in acquired haemolytic anaemia. *Vox Sang (old series)* 1954;4:2-11.
- 55 Patten E, Beck CE, Scholl C, Stroope RA, Wukasch C.

- Autoimmune hemolytic anemia with anti-Jk^a specificity in a patient taking aldomet. *Transfusion* 1977; 17:517-20.
- 56 Strikas R, Seifer MR, Lentino JR. Autoimmune hemolytic anemia and *Legionella pneumophila* pneumonia. *Ann Intern Med* 1983;99:345.
 - 57 Sosler SD, Behzad O, Garratty G *et al*. Acute hemolytic anemia associated with a chlorpropamide-induced apparent auto-anti-Jk^a. *Transfusion* 1984;24:206-9.
 - 58 Sander RP, Hardy NM, Van Meter SA. Anti-Jk^a autoimmune hemolytic anemia in an infant. *Transfusion* 1987;27:58-60.
 - 59 Ganly PS, Laffan MA, Owen I, Hows JM. Auto-anti-Jk^a in Evans' syndrome with negative direct antiglobulin test. *Br J Haematol* 1988;69:537-9.
 - 60 Holmes LD, Pierce SR, Beck M. Autoanti-Jk^a in a healthy blood donor [Abstract]. *Transfusion* 1976; 16:521.
 - 61 Issitt PD, Pavone BG, Frohlich JA, McGuire Mallory D. Absence of autoanti-Jk3 as a component of anti-dl. *Transfusion* 1980;20:733-6.
 - 62 Judd WJ, Steiner EA, Cochran RK. Paraben-associated autoanti-Jk^a antibodies: three examples detected using commercially prepared low-ionic-strength saline containing parabens. *Transfusion* 1982;22:31-5.
 - 63 Halima D, Garratty G, Bueno R. An apparent anti-Jk^a reacting only in the presence of methyl esters of hydroxybenzoic acid. *Transfusion* 1982;22:521-4.
 - 64 McGinniss MH, Leiberman R, Holland PV. The JK^b red cell antigen and gram-negative organisms [Abstract]. *Transfusion* 1979;19:663.
 - 65 Lecointre-Coatmelec M, Bourel D, Ferrette J, Genetet B. A human anti-Jk^b monoclonal antibody. *Vox Sang* 1991;61:255-7.
 - 66 Thompson K, Barden G, Sutherland J, Beldon I, Melamed M. Human monoclonal antibodies to human blood group antigens Kidd Jk^a and Jk^b. *Transfus Med* 1991;1:91-6.
 - 67 Pinkerton FJ, Mermod LE, Liles BA, Jack JA, Noades J. The phenotype Jk(a-b-) in the Kidd blood group system. *Vox Sang* 1959;4:155-60.
 - 68 Yokoyama M, Mermod LE, Stegmaier A. Further examples of Jk(a-b-) blood in Hawaii. *Vox Sang* 1967; 12:154-6.
 - 69 Arcara PC, O'Connor MA, Dimmette RM. A family with three Jk(a-b-) members [Abstract]. *Transfusion* 1969;9:282.
 - 70 Habibi B, Avril J, Fouillade MT *et al*. Jk(a-b-) phenotype in a French family: quantitative evidence for the inheritance of a silent allele (Jk). *Haematologia* 1976;10:403-10.
 - 71 Woodfield DG, Douglas R, Smith J *et al*. The Jk(a-b-) phenotype in New Zealand Polynesians. *Transfusion* 1982;22:276-8.
 - 72 Irshaid NM, Eicher NI, Hustinx H, Poole J, Olsson ML. Novel alleles at the JK blood group locus explain the absence of the erythrocyte urea transporter in European families. *Br J Haematol* 2002;116:445-54.
 - 73 Kuczmarski CA, Berggren MO, Perkins HA. Mild hemolytic disease of the newborn due to anti-Jk3: a serologic study of the family's Kidd antigens. *Vox Sang* 1982;43:340-4.
 - 74 Heaton DC, McLoughlin K. Jk(a-b-) red blood cells resist urea lysis. *Transfusion* 1982;22:70-1.
 - 75 Henry S, Woodfield G. Frequencies of the Jk(a-b-) phenotype in Polynesian ethnic groups. *Transfusion* 1995;35:277.
 - 76 Sidoux-Walter E, Lucien N, Nissinen R *et al*. Molecular heterogeneity of the Jk_{null} phenotype: expression analysis of the Jk(S291P) mutation found in Finns. *Blood* 2000;96:1566-73.
 - 77 Marshall CS, Dwyre D, Eckert R, Russell L. Severe hemolytic reaction due to anti-JK3. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:949-51.
 - 78 Pierce SR, Hardman JT, Steele S, Beck ML. Hemolytic disease of the newborn associated with anti-Jk3. *Transfusion* 1980;20:189-91.
 - 79 Day D, Perkins HA, Sams B. The minus-minus phenotype in the Kidd system. *Transfusion* 1965;5:315-19.
 - 80 Okubo Y, Yamaguchi H, Nagao N *et al*. Heterogeneity of the phenotype Jk(a-b-) found in Japanese. *Transfusion* 1986;26:237-9.
 - 81 Smart EA, Moores PP, Reddy R, Calvert M. Anti-Jk3 and the Jk:-3 phenotype in Natal, South Africa [Abstract]. *Transfus Med* 1993;3(Suppl.1):84.
 - 82 Silver RT, Haber JM, Kellner A. Evidence for a new allele in the Kidd blood group system in Indians of Northern Mato Grosso, Brazil. *Nature* 1960;186:481.
 - 83 Oliver CK, Sexton T, Joyner J. Case study: a Jk:-3 phenotype in an African-American family [Abstract]. *Transfusion* 1993;33(Suppl.):235.
 - 84 Lucien N, Chiaroni J, Cartron J-P, Bailly P. Partial deletion of the JK locus causing a JK_{null} phenotype. *Blood* 2002;99:1079-81.
 - 85 Sareneva H, Pirkola A, Siitonen S, Sistonen P. Exceptionally high frequency of a gene for recessive Jk blood group null phenotype among the Finns [Abstract]. 6th Reg Eur Cong Int Soc Blood Transfus 1999:96.
 - 86 McDougall DCJ, McGregor M. Jk:-3 red cells have a defect in urea transport: a new urea-dependent lysis test. *Transfusion* 1988;28:197-8.
 - 87 Behzad O, Wong C, Gaucys G, Lee CL. A possible Kidd antigen variant. *Transfusion* 1980;20:119-20.
 - 88 Edwards-Moulds J, Kasschau MR. Methods for the detection of Jk heterozygotes: interpretations and applications. *Transfusion* 1988;28:545-8.
 - 89 Issitt PD, Obarski G, Hartnett PL, Wren MR, Prewitt PL. Temporary suppression of Kidd system antigen expression accompanied by transient production of anti-Jk3. *Transfusion* 1990;30:46-50.
 - 90 Ellisor SS, Reid ME, O'Day TO *et al*. Autoantibodies mimicking anti-Jk^b plus anti-Jk3 associated with

- autoimmune hemolytic anemia in a primipara who delivered an unaffected infant. *Vox Sang* 1983;45: 53-9.
- 91 O'Day T. A second example of autoanti-Jk3. *Transfusion* 1987;27:442.
- 92 Toivanen P, Hirvonen T. Antigens Duffy, Kell, Kidd, Lutheran and Xg^a on fetal red cells. *Vox Sang* 1973;24:372-6.
- 93 Xu Y, Olivès B, Bailly P *et al*. Endothelial cells of the kidney vasa recta express the urea transporter HUT11. *Kidney Int* 1997;51:138-46.
- 94 Prichett WF, Patton AJ, Field JA *et al*. Identification and cloning of a human urea transporter HUT11, which is downregulated during adipogenesis of explant cultures of human bone. *J Cell Biochem* 2000;76:639-50.
- 95 Marsh WL, Øyen R, Nichols ME. Kidd blood-group antigens of leukocytes and platelets. *Transfusion* 1974;14:378-81.
- 96 Dunstan RA, Simpson MB, Rosse WF. Erythrocyte antigens on human platelets: absence of Rh, Duffy, Kell, Kidd, and Lutheran antigens. *Transfusion* 1984;24:243-6.
- 97 Dunstan RA. Status of major red cell blood group antigens on neutrophils, lymphocytes and monocytes. *Br J Haematol* 1986;62:301-9.
- 98 Gaidulis L, Branch DR, Lazar GS, Petz LD. The red cell antigens A, B, D, U, Ge, Jk3 and Yr^a are not detected on human granulocytes. *Br J Haematol* 1985;60:659-68.
- 99 Bony V, Gane P, Bailly P, Cartron J-P. Time-course expression of polypeptides carrying blood group antigens during human erythroid differentiation. *Br J Haematol* 1999;107:263-74.
- 100 Moulds JM. The Kidd blood group and urea transport. In: J-P Cartron, P Rouger, eds. *Blood Cell Biochemistry*, Vol. 6. New York: Plenum Press, 1995:267-79.
- 101 Edwards-Moulds J, Kasschau MR. The effect of 2 Molar urea on Jk(a-b-) red cells. *Vox Sang* 1988;55: 181-5.
- 102 Fröhlich O, Macey RI, Edwards-Moulds J, Gargus JJ, Gunn RB. Urea transport deficiency in Jk(a-b-) erythrocytes. *Am J Physiol* 1991;260:C778-83.
- 103 Olivès B, Martial S, Mattie M-G *et al*. Molecular characterization of a new kidney urea transporter in the human kidney. *FEBS Lett* 1996;386:156-60.
- 104 Sands JM, Timmer RT, Gunn RB. Urea transporters in kidney and erythrocytes. *Am J Physiol* 1997;273: F321-39.
- 105 Macey RI, Yousef LW. Osmotic stability of red cells in renal circulation required rapid urea transport. *Am J Physiol* 1988;254:C669-74.
- 106 Sands JM, Gargus JJ, Fröhlich O, Gunn RB, Kokko JB. Urinary concentrating ability in patients with Jk(a-b-) blood type who lack carrier-mediated urea transport. *J Am Soc Nephrol* 1992;2:1689-96.

فصل ۱۰

سیستم گروه خونی دیگو (Diego)

- ۱-۱۰ مقدمه
- ۲-۱۰ باند ۳، مبادله کننده آنیونی-۱ (AE1) گلبول قرمز و ژنی که آن را رمزدهی می‌نماید
- ۳-۱۰ Di^a و Di^b (DI1 و DI2)
- ۴-۱۰ آنتی‌ژن‌های رایت (Wright)
- ۵-۱۰ آنتی‌ژن‌های با شیوع کم دیگو، DI5 تا DI21
- ۶-۱۰ جنبه‌های عملکردی باند ۳
- ۷-۱۰ فقدان باند ۳ (فنوتیپ null دیگو)
- ۸-۱۰ اووالوسیتوز آسیای جنوب شرقی

۱-۱۰ مقدمه

سیستم دیگو متشکل از ۲۱ آنتی‌ژن می‌باشد؛ دو جفت آنتی‌ژن متباین Di^a و Di^b ، Wr^a و Wr^b ، به اضافه هفده آنتی‌ژن با شیوع بسیار کم (جدول ۱-۱۰). Di^a یک شاخص انسان شناسی مفید است زیرا در اکثر جمعیت‌های مونگلوئید، پلی مرفیک است اما در دیگر گروه‌های نژادی واقعاً وجود ندارد. Di^a نمایانگر Leu854 و Di^b نمایانگر Pro854 در مبادله کننده آنیونی گلبول قرمز^۱، باند ۳ یا AE1 (CD233)، می‌باشند. آنتی‌ژن با شیوع کم Wr^a (DI3) و آنتی‌ژن با شیوع زیاد Wr^b (DI4) به ترتیب نمایانگر Lys658 و Glu658 در باند ۳ می‌باشند. گلبول‌های قرمز فاقد گلیکوفورین A (GPA)، $Wr(a-b-)$ هستند، زیرا Wr^b برای اینکه بروز یابد، نیاز به حضور باند ۳ و GPA دارد. دیگر آنتی‌ژن‌های با شیوع کم سیستم دیگو، همگی در ارتباط با جایگزینی‌های اسید آمینه‌ای در باند ۳ می‌باشند. هیچ فرد سالمی که فنوتیپ null دیگو داشته باشد گزارش نشده است، که این اهمیت عملکردی باند ۳ را منعکس می‌سازد.

$SLC4A1$ ، ژنی که باند ۳ را رمز دهی می‌نماید، در ناحیه کروموزومی 17q12-q21 واقع شده است (فصل ۳۲).

۱۰-۲ باند ۳، مبادله کننده آنیونی^۱ (AE1) گلبول قرمز، و ژنی که آن را رمزدهی

می نماید

باند ۳، یا مبادله کننده آنیونی^۱ (AE1)، یا CD233، یک گلیکوپروتئین اصلی درونی غشاء گلبول قرمز است که تقریباً ۱/۲ میلیون نسخه از آن در هر گلبول وجود دارد. متعاقب الکتروفورز عصاره غشاء گلبول‌های قرمز با تکنیک SDS PAGE، باند ۳ به راحتی توسط رنگ آمیزی کوماسی آبی^۲ آشکارسازی می‌گردد. این پروتئین به صورت یک باند پهن (متشتر) با وزن مولکولی حدود ۱۰۰۰۰۰ مهاجرت می‌نماید (مقالات بازنگری راجع به باند ۳ در منابع [۱-۳]).

ژن باند ۳ (*SLC4A1*) هیجده کیلو باز از DNA را در بر گرفته و حاوی بیست اگزون است [۴] (جدول ۱۰-۲). کلون سازی و تعیین توالی cDNA مربوط به باند ۳، وجود سه حوزه را تأیید نمود: حوزه انتهای آمینی سیتوپلاسمیک با ۴۰۳ اسید آمینه، یک حوزه آبگریز عرض غشایی با ۴۷۹ اسید آمینه، و یک دنباله سیتوپلاسمیک انتهای کربوکسیلی با ۲۹ اسید آمینه [۵ و ۶] (شکل ۱۰-۱). حوزه انتهای آمینی با آنکرین^۳ اسکلت سلولی بر هم کنش می‌دهد. در مدل اولیه، حوزه عرض غشایی خود دارای چهارده حوزه غشایی مارپیچ آلفا^۴ که غشاء را طی می‌نمایند، و نیز پایانه‌های آمینی و کربوکسیلی است [۱ و ۶]، اما این مدل اخیراً با اختلاف نظرهایی مواجه شده است [۷ و ۸] (شکل ۱۰-۱). یک الیگوساکارید منفرد که دارای اتصال N روی Asn642 است و بر روی حلقه چهارم خارج سلولی واقع شده است، حامل آنتی‌ژن‌های A، B، H، I و i می‌باشد. تغییر پذیری در تعداد واحدهای تکرار شونده N-استیل لاکتوز آمین، علت پهن بودن باند در SDS PAGE است. باند ۳ در غشاء گلبول قرمز به صورت دیمرها و الیگومرهای بزرگتری وجود دارد و تترامرهای آن ترجیحاً به آنکرین پیوند می‌یابند [۹]. ارتباطات بین باند ۳ و گلیکوفورین A در بخش ۱۰-۴-۲ و در فصل ۳ بحث خواهند شد.

1- anion exchanger

2- Coomassie blue

3- ankyrin

4- α -helix

۳-۱۰ Di^a و Di^b (DI1 و DI2)

Di^a نخستین بار توسط لیریس و همکاران^۱ [۱۰] در سال ۱۹۵۵ در یک خانواده ونزوئلایی توصیف گردید. به زودی محرز شد که Di^a در هندی‌های آمریکای جنوبی نسبتاً شایع اما در مردمان اروپایی الاصل نادر است [۱۱ و ۱۰]. دو نوع آنتی‌بادی که یک آنتی‌ژن متباین، Di^b ، را شناسایی می‌کردند در سال ۱۹۶۷ توسط تامپسون و همکاران^۲ [۱۲] توصیف شدند.

۱-۳-۱۰ فراوانی‌ها

مطالعات بعمل آمده در خصوص فراوانی Di^a ، به واسطه سودمندی آن بعنوان یک مارکر انسان شناسی، جالب توجه هستند. Di^a تقریباً منحصر به مردمان مونگولوئید است و حذف اجداد مونگولوئید در استثنائات نادر غالباً مشکل است. مقالات گسترده حاوی اطلاعات فراوان در جایی دیگر ارائه شده‌اند [۱۳-۱۵]، نتایج مطالعات به عمل آمده روی جمعیت‌های انتخابی در جدول ۳-۱۰ نشان داده شده‌اند.

لیریس و همکاران [۱۰ و ۱۱] در مقالاتی که در آنها اولین آنتی- Di^a توصیف شده بود، شیوع بالایی از آنتی‌ژن Di^a را در میان هندی‌های ونزوئلایی گزارش کردند. از سال ۱۹۹۵، مطالعات متعددی که روی هندی‌های آمریکای جنوبی به عمل آمد نشان داد که Di^a در اکثر این جمعیت‌ها وجود دارد. فراوانی $Di(a+)$ متغیر است، به طوری که در بعضی از جمعیت‌ها به ۶۰-۷۰ درصد می‌رسد. Di^a همچنین در بیشتر جمعیت‌های بومی آمریکای شمالی و مرکزی یافت می‌شود، هرچند میزان بروز آن در قاره شمالی معمولاً به اندازه بروز آن در قاره جنوبی نیست. تعجب آور اینکه Di^a در میان Inuit های آلاسکا و کانادا نادر، اما در Inuit های سیبری نسبتاً شایع است. این آنتی‌ژن همچنین در جمعیت‌های جنوب شرقی آسیا وجود دارد و فراوانی آن در این مناطق بین دو و دوازده درصد متغیر است، میزان بروز آن در ژاپن معمولاً بیشتر از چین است [۱۷ و ۲۸]. افراد سفیدپوست بسیار کمی گزارش شده‌اند که با اینکه $Di(a+)$ هستند اما هیچ گونه ترکیب ظاهری مونگولوئید را نشان نمی‌دهند [۱۰، ۲۹ و ۳۰]. تهاجم تاتارها به بخش‌هایی از لهستان در قرون سیزدهم تا هفدهم، علت بروز Di^a در ۴۶٪ لهستانی‌ها تلقی گردید [۲۵]. به نظر می‌رسد که Di^a در بومی‌های استرالیایی و بسیاری از جمعیت‌های اقیانوس آرام وجود نداشته باشد، و در میان آفریقایی‌ها وجود ندارد، یا فوق العاده نادر است (جدول ۳-۱۰). بررسی‌های محدود و عمده‌ای با استفاده از آنتی- Di^a به عمل آمده است [۱۳، ۱۴ و ۳۱]. تمامی افراد $Di(b-)$ ، $Di(a+)$ بودند، فنوتیپ $Di(a-b-)$ تا کنون توصیف نشده است.

1- Layrisse et al.
2- Thompson et al.

جدول ۱۰-۱. آنتی‌ژن‌های سیستم گروه خونی دیگو

No.	Name	Relative frequency	Antithetical antigen	Molecular basis*
Di1	Di ^a	Low†	Di ^b (Di2)	Leu854 (Pro)
Di2	Di ^b	High	Di ^a (Di1)	Pro854
Di3	Wr ^a	Low	Wr ^b (Di4)	Lys658 (Glu)
Di4	Wr ^b	High	Wr ^a (Di3)	Glu658
Di5	Wd ^a	Low		Met557 (Val)
Di6	Rb ^a	Low		Leu548 (Pro)
Di7	WARR	Low		Ile552 (Thr)
Di8	ELO	Low		Trp432 (Arg)
Di9	Wu	Low		Ala565 (Gly)
Di10	Bp ^a	Low		Lys569 (Asn)
Di11	Mo ^a	Low		His656 (Arg)
Di12	Hg ^a	Low		Cys656 (Arg)
Di13	Vg ^a	Low		His555 (Tyr)
Di14	Sw ^a	Low		Gln or Trp646 (Arg)
Di15	BOW	Low		Ser561 (Pro)
Di16	NFLD	Low		Asp429 (Glu); Ala561 (Pro)
Di17	Jn ^a	Low		Ser566 (Pro)
Di18	KREP	Low		Ala566 (Pro)
Di19†	Tr ^a	Low		Asn551 (Lys)
Di20	Fr ^a	Low		Lys480 (Glu)
Di21	SW1	Low		Trp646 (Arg)

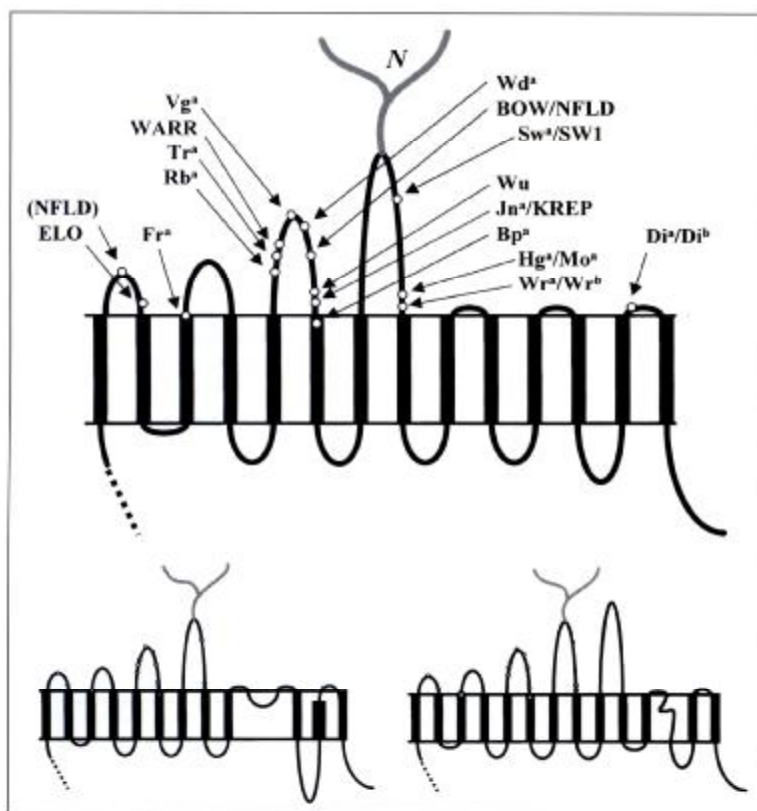
* ریشه اسید آمینه ای مشترک درون پرانتزها نشان داده شده است.

† پلی مرفیک در مردمان نژاد مونگولنید

‡ تخصیص مشروط (تعیین شماره فعلاً بصورت مشروط انجام شده است. م)

جدول ۱۰-۲. تشکیلات ژن باند ۳، *SLC4A1* [۴]

Exon	Size (bp)	Amino acids	Intron size (kb)
1	582		> 3
2	83	1-5	0.125
3	91	6-36	0.998
4	62	36-56	0.757
5	181	57-117	0.095
6	136	117-162	0.472
7	124	162-203	0.227
8	85	204-232	0.152
9	182	232-292	0.539
10	211	293-363	0.232
11	195	363-428	0.178
12	149	428-477	0.114
13	195	478-542	1.503
14	174	543-600	0.377
15	90	601-630	0.543
16	167	631-686	1.126
17	254	686-771	1.527
18	170	771-827	0.086
19	174	828-885	0.620
20	2146	886-911	



شکل ۱۰-۱. سه مدل برای توپوگرافی حوزه غشایی گلیکوپروتئین باند ۳. در مدل قراردادی (بالا)، پروتئین غشاء را چهارده بار طی می‌کند و دارای حوزه‌های انتهایی آمینی و کربوکسیلی سیتوپلاسمی است [۱، ۶ و ۷]. موقعیت جایگزینی‌های اسید آمینه‌ای مربوط به آنتی‌ژن‌های سیستم دیگو نشان داده شده است. N نمایانگر N-گلیکان منفرد در محل Asn642 است. حوزه بزرگ سیتوپلاسمی انتهایی آمینی نشان داده نشده است. در قسمت پایین نیز دو مدل انتخابی دیگر ارائه شده‌اند (چپ [۷]، راست [۸]).

۱۰-۳-۲ توارث و اساس مولکولی پلی مرفیسم دیگو

تجزیه و تحلیل‌های خانوادگی نشان داده است که Di^a بصورت یک صفت ساده غالب مندلی به ارث می‌رسد [۳۰، ۱۶ و ۳۲-۳۵].

در صورتی که گلبول‌های قرمز قبل از تکنیک SDS PAGE با پروناز یا کیموتریپسین مجاور شوند، یک پلی مرفیسم باند ۳ را می‌توان شناسایی نمود [۳۶]. در اکثریت موارد، یک باند با وزن مولکولی ۶۰۰۰۰ که حاکی از منطقه انتهایی آمینی باند ۳ است رنگ می‌پذیرد، اما در افراد معدودی یک

باند دوم با حرکت کند (و وزن مولکولی ۶۳۰۰۰) نیز تظاهر می‌نماید. باند واریان، که باند ۳ ممفیس^۱ نامیده می‌شود، ناشی از یک جهش تک بازی درون اگزون ۴ است که یک جایگزینی Lys56Glu درون حوزه انتهایی آمینی سیتوپلاسمی باند ۳ را رمزدهی می‌نماید [۳۷ و ۳۸]. در افراد نادری که برای آلل باند ۳ ممفیس هموزیگوت هستند، فقط باند ۶۳۰۰۰ دالتونی وجود دارد [۳۹ و ۴۰]. باند ۳ ممفیس در ابتدا در ۶-۷٪ نمونه خون‌هایی که بصورت تصادفی انتخاب شده بودند، شناسایی شد [۳۷]. بروز بیشتر آن در آمریکایی‌های آفریقایی تبار (۱۶٪)، آمریکایی‌های بومی (۱۷-۲۵٪)، چینی‌ها (۱۳٪)، فیلیپینی‌ها (۱۷٪)، و ژاپنی‌ها (۲۹٪) مشاهده شده است [۳۹ و ۴۰]. مهارکننده‌های تبادل آنیونی گلبول قرمز، دی ایزوتیو سیاناتوستیل بن^۲ (DIDS) و مشتق دی هیدروی آن، H2 DIDS، به صورت کووالانس به Lys539 در باند ۳ پیوند می‌یابند [۵]. در بعضی افراد دارای باند ۳ ممفیس، باند ۳ واریان به میزان بسیار بالایی به H2 DIDS پیوند می‌یابد [۴۱]. این واریان II باند ۳ ممفیس نامیده می‌شود، که در این صورت از واریان I آن که اتصال طبیعی به H2 DIDS را نشان می‌دهد افتراق داده می‌شود.

اسپرینگ و همکاران^۳ [۴۲] یک ارتباط بین باند ۳ و سیستم دیگو را شناسایی نمودند و این زمانی بود که آنان با استفاده از SDS-PAGE و اتصال به H2 DIDS پی بردند که گلبول‌های قرمز Di(a+) همیشه دارای واریان II ممفیس می‌باشند. باند ۳ ممفیس از گلبول‌های قرمز Di(a+) حدوداً سه برابر میزان طبیعی H2 DIDS نشاندار شده با ماده رادیواکتیو را به خود متصل نمود، در حالی که باند ۳ ممفیس از گلبول‌های قرمز Di(a-) به مقادیر طبیعی H2 DIDS اتصال یافت. Di^a در ارتباط با واریان II باند ۳ ممفیس است، Di^b هم در ارتباط با باند ۳ طبیعی و هم واریان I باند ۳ ممفیس می‌باشد.

بروس و همکاران^۴ [۴۳] متعاقب تقویت منطقه کامل کد کننده cDNA باند ۳، نشان دادند که واریان II ممفیس و بیان Di^a در ارتباط با یک تغییر C2561T در اگزون ۱۹ می‌باشند: Di^a، Leu854 و Di^b، Pro854 را رمزدهی می‌نمایند. آلل Di^a در ارتباط با از دست رفتن جایگاه‌های محدود شده MspI و NaeI می‌باشد. بر اساس مدل چهارده حوزه عرض غشایی، این جایگزینی اسید آمینه‌ای در حلقه خارج سلولی هفتم اتفاق می‌افتد (شکل ۱۰-۱). اسید آمینه ۸۵۴ همچنین در دو مدل انتخابی ارائه شده در شکل ۱۰-۱، در سطح گلبول نمایان شده است. افزایش پیوند H2DIDS با Di^a (Leu854) می‌تواند ناشی از یک تغییر متمرکز در آرایش فضایی باشد که میزان اتصالات عرضی کووالانس بین Lys851 در حلقه هفتم خارج سلولی و Lys539 در حوزه پنجم عرض غشایی را تحت تأثیر قرار می‌دهد [۴۴].

شکافتن فرآورده‌های PCR توسط MspI به منظور تعیین ژنوتیپ Di^a/Di^b در ۷۲ هندی Parakana (آمازونی)، ۲۷ مورد Di^a/Di^a، ۲۶ مورد Di^a/Di^b و ۱۹ مورد Di^b/Di^b را آشکار سازی نمود و

1- Memphis
2- diisothiocyanatostilbene
3- Spring *et al.*
4- Bruce *et al.*

فراوانی‌های ژنی $Di^a = 0/56$ و $Di^b = 0/44$ نیز تعیین گردید [۴۵]. نتایج آزمایشات شکافت $MnII$ به منظور تجزیه و تحلیل Lys56Glu (پلی مرفیسم ممفیس)، با Di^a و Di^b که به ترتیب مرتبط با کدون‌های Glu56 و Lys56 بودند مطابقت داشت، بجز چهار نفر Di^a / Di^b که برای کدون‌های Glu56 و Lys56 هتروزیگوت بودند.

دو فرد $Di(a+b-)$ با اصالت اروپایی، به کمک بررسی‌های مولکولی مشخص شد که Di^a / Di^b هتروزیگوت هستند. آلل به ظاهر خاموش Di^b حاوی یک جهش انتقال چهارچوب در یک نفر و یک جهش بی معنی در فرد دیگر بود [۴۶].

۳-۳-۱۰ تأثیر آنزیم‌ها و عوامل احیاء کننده

Di^b و Di^a نسبت به مجاور سازی سازی گلوبول‌های قرمز با پاپائین، تریپسین، آلفاکیموتریپسین، پروناز، سیالیداز و ۲-آمینو ایزوتیواورونیوم بروماید (AET) مقاوم هستند [۴۷].

۴-۳-۱۰ Di^b ضعیف

یک زن مکزیکی سالم با تعداد زیادی از آنتی‌ژن‌های ضعیف گلوبول قرمز، در ابتدا به نظر می‌رسید که دارای گلوبول‌های قرمز $Di(a-b-)$ باشد، اما با بررسی بیشتر مشخص شد که Di^b ضعیف دارد [۴۸]. با استفاده از گلوبول‌های قرمز چندین آمریکایی مکزیکی $Di(a+)$ ، نشان داده شد که واکنش‌های Di^b ضعیف تر از حد مورد انتظار هستند [۱۹]. ایسیت و همکاران^۱ [۳۱] متوجه شدند که تمامی ۷۸۴ آمریکایی Hispanic، $Di(b+)$ هستند، یازده نفرشان آنتی‌ژن‌های Di^b ضعیف تر از حد متوسط داشتند و با آنتی- Di^a مورد آزمایش قرار گرفتند، اما فقط یکی از آنها $Di(a+)$ بود. Di^b در اووالوسیتوز آسیای جنوب شرقی کاهش می‌یابد [۴۹] (بخش ۱۰-۸).

۵-۳-۱۰ آنتی- Di^a و آنتی- Di^b

آنتی‌ژن‌های Di^a و Di^b در زمان تولد کاملاً تکامل یافته هستند [۱۲، ۱۹، ۲۳، ۳۲ و ۵۲-۵۰]. اولین سه نمونه آنتی- Di^a مسئول HDN شدید بودند، آنتی- Di^a اولیه ایجاد HDN کشنده نمود [۱۱ و ۳۴ و ۵۰]. نمونه‌های فراوان دیگری از آنتی- Di^a از آن زمان تا کنون شناسایی شده‌اند که عمدتاً به دنبال حاملگی برانگیخته شده و غالباً ایجاد HDN نموده‌اند [۲۴، ۲۵، ۳۰، ۵۳ و ۵۴]. یک مورد آنتی- Di^a در یک استرالیایی سفیدپوست، ظاهراً «دارای ظهور طبیعی» بود [۲۹]. آنتی- Di^a ممکن است ایجاد یک واکنش همولیتیک سریع انتقال خون نموده باشد، اما وجود آنتی- c و اطلاعات ناقص وضعیت را گیج کننده نمود [۵۰]، و در یک واکنش همولیتیک تأخیری انتقال خون وضعیت پیچیده تر می‌گردد [۵۶]. پانل‌های گلوبول قرمز که به منظور غربالگری آنتی‌بادی استفاده می‌شوند غالباً حاوی گلوبول‌های $Di(a+)$ نیستند

1- Issitt et al.

و نمونه‌های آنتی- Di^a پوشیده می‌مانند، به ویژه در آمریکا که شیوع $Di(a+)$ در میان جمعیت بومی بسیار بالاست [۵۳]. در برزیل، از میان ۱۱۲ بیمار با سابقه تزریقات متعدد خون، چهار نفر (۳/۶٪) دارای آنتی- Di^a بودند [۵۷].

ممکن است یکی از دو مورد آنتی- Di^b اصلی، مسئول یک واکنش همولیتیک تأخیری انتقال خون بوده باشد [۱۲]. نمونه‌های بسیار دیگری شناسایی شده‌اند، اما گزارشی دیگر مبنی بر وجود یک واکنش انتقال خون وجود نداشته است. سه گزارش از HDN ناشی از آنتی- Di^b که نیاز به تعویض خون داشته‌اند، در دست می‌باشد [۵۸-۶۰]. یک نمونه آنتی- Di ایجاد HDN ننمود، علی‌رغم اینکه از نوع IgG3 و مسئول یک DAT مثبت قوی در گلبول‌های قرمز نوزاد بود [۶۱]. در روش‌های تک لایه مونوسیتی با استفاده از آنتی- Di^b ، گلبول‌های قرمز $Di(a+b+)$ نمرات بسیار بالاتری را برای چسبندگی و بیگانه خواری در مقایسه با گلبول‌های $Di(a+b+)$ ، به دست دادند [۶۲]. هیچ نمونه‌ای از آنتی- Di^b «با ظهور طبیعی» گزارش نشده است. از میان ۷۴ نمونه سرم که حاوی اتوآنتی‌بادی ضد گلبول قرمز بودند، دو سرم دارای اتوآنتی- Di^b به همراه دیگر اتوآنتی‌بادی‌ها بودند [۶۳]. یکی از این دو نمونه اتوآنتی- Di^b احتمالاً مسئول کم خونی همولیتیک بوده است.

اگرچه آنتی- Di^a در سرم‌هایی که حاوی چندین آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های با شیوع کم بوده‌اند شناسایی شده است، آنتی- Di^a و آنتی- Di^b در اکثریت موارد به تنهایی یافت می‌شوند. این آنتی‌بادی‌ها معمولاً برای آگلوتینه نودن گلبول‌های قرمز به معرف آنتی گلبولین نیاز دارند، اما آنتی- Di^a [۲۹] و آنتی- Di^b [۶۴] که گلبول‌ها را مستقیماً آگلوتینه می‌کنند، نیز توصیف شده‌اند. آنتی- Di^a و آنتی- Di^b غالباً از انواع IgG1 و IgG3 هستند [۲۴، ۲۵، ۵۳، ۵۴ و ۶۱] و گاهی اوقات آنتی- Di^a به کمپلمان پیوند می‌یابد و ممکن است گلبول‌های قرمز دستکاری نشده (مجاور نشده با آنزیم) را همولیز نماید [۲۵ و ۶۵]. دو آنتی- Di^a مونوکلونال با استفاده از هتروهبیدروماهای انسانی-موشی، که در آنها لنفوسیت‌های مشتق از افراد دارای آنتی- Di^a با هم ترکیب شده بودند، تولید شدند [۲۰]. یک نمونه IgM آن، مستقیماً گلبول‌های $Di(a+)$ را آگلوتینه نمود و دیگری (IgG1) به معرف آنتی گلبولین انسانی نیاز داشت.

۴-۱۰ آنتی ژن های رایت (Wright)

۱-۴-۱۰ W_r^a و W_r^b (DI3 و DI4)

آنتی ژن W_r^a ، که نخستین بار در سال ۱۹۵۳ توسط هولمان^۱ [۶۶] توصیف گردید، دارای یک شیوع حدوداً ۱ در ۱۰۰۰ در جمعیت های سفیدپوست می باشد (جدول ۱۰-۴). روی دیگر گروه های نژادی مطالعات و بررسی های عمده بسیار کمی به عمل آمده است. در بین ۲۰۰۰ بومی استرالیایی و یا ۲۰۰۰ پاپوئوگینه ای، هیچ مورد $W_r(a+)$ مشاهده نشد [۲۷].

بررسی خانواده های زیادی نشان داده است که W_r^a به صورت یک صفت اتوزومی مندلی به ارث می رسد [۶۶، ۶۸، ۷۰، ۷۱، ۷۷ و ۷۸]. در یک خانواده نتایج مطالعه حاکی از ارتباط نزدیک بین ژن های کنترل کننده W_r^a و $Sd(a++)$ بود [۷۷]. W_r^a نوسان خاصی را در قدرت بروز خود نشان می دهد و در هنگام تولد کاملاً تکامل یافته است.

نام آنتی- W_r^b بصورت مشروط از سوی آدامس و همکاران^۲ [۷۹] در سال ۱۹۷۱ در مورد یک آنتی بادی، در سرم یک زن $(Fr)W_r(a+)$ ، که آنتی ژنی با شیوع بالا را شناسایی می نمود، مورد استفاده قرار گرفت. گلبول های قرمز وی ظاهراً دارای یک دژ دوگانه از آنتی ژن W_r^a بودند و آنتی بادی با گلبول های $W_r(a-)$ قویتر از گلبول های $W_r(a+)$ واکنش می داد. گلبول های قرمز یک شخص $W_r(a+b-)$ دوم که دارای آنتی- W_r^b بود، اندکی با گلبول های قرمز Fr تفاوت داشتند زیرا با چندین آنتی- W_r^b مونوکلونال واکنش ضعیف دادند [۸۰]. مقدار (دژاز) W_r^a و W_r^b در سطح گلبول های $W_r(a+b+)$ و $W_r(a-b+)$ و $W_r(a+b-)$ با استفاده از یک آزمایش آنتی گلبولین مرتبط با آنزیم مورد تأیید قرار گرفت [۸۱].

تعیین توالی cDNA باند ۳ تقویت شده با PCR از فرد مورد مطالعه $W_r(a+b-)$ اصلی یک تغییر G1972A را در اگزون ۱۶ آشکار نمود، که یک جایگزینی Glu658Lys درون چهارمین حلقه خارج سلولی باند ۳ را پیش بینی می نمود [۸۲] (شکل ۱۰-۱). سه فرد $W_r(a-b+)$ دارای توالی طبیعی (Glu658) بودند، هفت فرد $W_r(a+b+)$ برای کدون های Glu658 و Lys658 هتروزیگوت بودند.

W_r^a و W_r^b نسبت به مجاورسازی گلبول های قرمز با تریپسین، کیموتریپسین، پروناز، پاپائین و سیالیداز و نیز ماده احیاء کننده، AET، مقاوم می باشند [۴۷ و ۸۳]. هیچ کدام از دو آنتی ژن W_r^a و W_r^b بر روی لنفوسیت ها، گرانولوسیت ها و مونوسیت های خون محیطی شناسایی نشد [۸۴].

1- Holman
2- Adams et al.

جدول ۱۰-۳. نتایج برخی مطالعات انتخاب شده پیرامون فراوانی Di^a

Population	No. tested	No. $Di(a+)$	Di^a frequency	References
Carib Indians (Venezuela)	121	43	0.3554	[11]
Arawaco Indians (Venezuela)	152	8	0.0526	[11]
Kainganges Indians (Brazil)	48	26	0.5416	[11]
Mayan Indians (Guatemala)	255	57	0.2235	[16]
Chippewa Indians (USA)	148	16	0.1081	[17]
Penobscot Indians (USA)	249	20	0.0803	[18]
Inuits (Alaska, Canada)	1477	2	0.0014	[13]
Inuits (Siberia)	86	18	0.2093	[13, 14]
Mexicans (USA)	1685	172	0.1021	[19]
Japanese	2427	244	0.1005	[20]
Chinese	617	32	0.0519	[13]
Chinese (Taiwan)	1000	32	0.0320	[21]
Koreans	277	17	0.0614	[22]
Indian (North India)	377	15	0.0400	[13]
Europeans	4462	1	0.0002	[11, 19, 23, 24]
Poles	9661	45	0.0047	[25]
White Americans	1000	0	0	[11]
African Americans	827	1	0.0012	[13]
Ghanaians	107	0	0	[26]
Australian Aborigines	1374	0	0	[27]
Papua New Guineans	1741	0	0	[27]

۱۰-۴-۲ ارتباط باندد ۳ با گلیکو فورین A (GPA) و اهمیت این ارتباط در بیان Wr^b

شواهدی اساسی دال بر این وجود دارد که باندد ۳ و GPA در غشاء ارتباط نزدیکی با هم دارند. یک آنتی بادی مونوکلونال علیه حوزه انتهای کوبوکسیلی سیتوپلاسمی باندد ۳، بطور همزمان باندد ۳ و GPA را رسوب داد [۸۵]، هر چند که اکثر آنتی بادی های ضد باندد ۳ یا GPA با هم رسوب نمی کنند [۲]. اتصال آنتی بادی های GPA به گلبول های قرمز تحرک باندد ۳ را بطور قابل توجهی کاهش داد [۸۸-۸۶]. GPA ممکن است جابجایی باندد ۳ تازه ساخته شده را به غشاء تسهیل نماید [۸۹]. GPA به منظور بیان باندد ۳ در سطح گلبول ضروری نمی باشد، اما در گلبول های قرمز فاقد GPA، باندد ۳ بطور ناقص تا خورده و به آهستگی به طرف سطح گلبول حرکت می نماید. در گلبول های فاقد GPA، N-گلیکان سطح باندد ۳ وزن مولکولی بالایی دارد و علی رغم مقادیر طبیعی باندد ۳، انتقال آنیون مختل می گردد (بخش های ۳-۶-۱ و ۳-۲۵). گلبول های قرمز موش هایی که در آنها ژن باندد ۳ بصورت هدفدار غیر فعال شده است (موش های حذف ژن شده^۱)، نقصان باندد ۳ و GPA را تماماً نشان می دهند، که این حکایت از این امر دارد که باندد ۳ یک نقش شبیه چپرون^۲ را بازی می کند و به منظور تجلی GPA در سطح گلبول قرمز ضروری است [۹۰]. این مشاهده قابل تعمیم به انسان ها نیست: GPA قبل از باندد ۳ بر روی سلول های

1- knockout mice

2 - chaperon: مولکول های نگهدارنده یا پشتیبان که در انتقالات داخل سلولی (ظور یک پپتید در سطح سلول) ایفای نقش می کنند. م

پیشساز اریتروئیدی در طول اریتروپوئز انسانی ظاهر می‌گردد [۹۱ و ۹۲]، یک رده سلولی اریترولوکمی انسانی (K562)، GPA، اما نه باند ۳، را بیان می‌نماید [۹۳ و ۹۴]، و کودکی با نقصان کامل باند ۳، GPA بسیار پایین داشته، اما GPA قابل سنجش بوده است [۹۵]. موش‌های ترانسژنی^۱ که GPA انسانی را بیان می‌کردند، گلبول‌های قرمزشان میزان GPA موشی کمی داشتند، که خود تا حدودی دلالت بر رقابت میان GPA انسانی و موشی برای باند ۳ دارد [۹۶].

جدول ۱۰-۴. فراوانی W_r^a در جمعیت‌های غالباً سفیدپوست

Population	No. tested	No. $W_r(a+)$	W_r^a frequency (%)	References
English	45 631	36	0.0008	[67,68]
English	5 253	2	0.0004	[69]
Scots	1 000	1	0.0010	[33]
Norwegians	5 138	0	0	[70]
Norwegians	3 140	2	0.0006	[70]
Swiss	3 753	2	0.0005	[71]
Italians	6 350	7	0.0011	[72]
Czechs	1 500	1	0.0007	[73]
Americans (Boston)	2 784	3	0.0011	[74]
Americans (New York)	5 000	5	0.0010	[75]
Americans (Ohio)	7 000	0	0	[76]

علی‌رغم اینکه یک جایگزینی تک اسید آمینه‌ای علت اولیه دی مرفیسم W_r^a/W_r^b است، W_r^b در غیاب GPA بروز نمی‌یابد، گلبول‌های قرمز فاقد GPA، $En(a-)$ و $W_r(a-b-)$ هستند [۹۷ و ۹۸]. تنها گلبول‌های $W_r(a-b-)$ دیگر، آنهایی هستند که فنوتیپ‌های نادر با گلیکوفورین‌های هیبرید دارند، این گلیکوفورین‌ها فاقد بخشی از GPA، که با آنتی‌بادی‌هایی به نام آنتی- En^aFR (بخش‌های ۳-۶ و ۳-۱۱) واکنش می‌دهند، هستند. گلبول‌های قرمز دو بیمار $W_r(a+b-)$ هیچ گونه ناهنجاری در بیان آنتی‌ژن‌های MNSsU یا En^a و نیز GPA و یا سطوح اسیدسیالیک گلبول قرمز، نشان ندادند [۹۹]. هیچ نوع ناهنجاری در توالی cDNA $GYPa$ یک شخص $W_r(a+b-)$ وجود نداشت [۸۲].

بیشتر آنتی‌بادی‌های مونوکلونال علیه GPA و باند ۳، هردو پروتئین را رسوب نمی‌دهند، اما آنتی- W_r^b مونوکلونال، GPA [۱۰۰ و ۱۰۱] و یا GPA به همراه باند ۳ [۱۰۲ و ۱۰۳] را رسوب داد. شش نمونه سرم که حاوی اتوانتی‌بادی‌های گلبول قرمز بودند، باند ۳ و GPA را به صورت همزمان رسوب دادند [۱۰۴]. سه تا از این سرم‌ها حاوی اتوانتی- W_r^b بودند، که این امر حاکی از این است که اپیتپ‌هایی دیگر ممکن است وجود داشته باشند که متکی به برهم کنش باند ۳ و GPA هستند. داهر و همکاران^۲ [۹۹] دریافتند که هم‌اگلوتیناسیون حاصل از آلوانتی- W_r^b قابل مهار با قطعات تخلیص شده GPA است اما، همچون آنتی- En^aFR ، فعالیت مهار کنندگی پایین و صرفاً در حضور چربی قابل تشخیص بود. یک

1- transgene

2- Dahr *et al.*

آنتی- W_r^b مونوکلونال توسط یک پپتید صناعی که حاوی اسیدهای آمینه ۶۵-۷۰ در GPA بود مهار گردید، آلوانتی- W_r^b ، اتوانتی- W_r^b و دو آنتی- W_r^b مونوکلونال دیگر، مهار نشدند [۱۰۵]. آنتی- W_r^b مونوکلونال به رده‌های سلولی انسانی که هر دو پروتئین باند ۳ و GPA را بیان نمی‌کنند اتصال نمی‌یابد [۱۰۲]. رده سلولی اریترولوکمی (K562) GPA، اما نه باند ۳ یا W_r^b ، را بیان می‌سازد، از طرفی آلوده سازی آن با cDNA باند ۳، بیان W_r^b را القاء می‌نماید [۹۴]. در طول اریتروپوئز خارج بدن (ex vivo)، W_r^b همزمان با باند ۳ (و اندکی بعد از GPA) در سطح سلول ظاهر می‌گردد [۹۲]. اتصال آنتی‌بادی‌ها به حوزه خارج سلولی GPA باعث بیحرکت شدن باند ۳ می‌گردد، تأثیری که در گلبول‌های $W_r(a+b-)$ بسیار ضعیف است [۸۸].

توالی‌های اسیدآمینه‌ای GPA و گلیکوفورین هیبرید GP(B-A)Sch، که در ارتباط با بیان W_r^b هستند، با توالی‌های GP(A-B)Hil و GP(B-A)Dantu، که در ارتباط با فنوتیپ $W_r(a-b-)$ می‌باشند، مقایسه شدند. نتایج حاکی از این بود که ریشه‌های اسید آمینه‌ای ۵۵-۶۸، یک منطقه مارپیچ آلفا در نزدیکی محل دخول GPA به درون غشاء، ممکن است در بیان W_r^b اهمیت داشته باشند [۸۲ و ۱۰۶]. جایگزینی‌های Gln63Lys و Ala65Pro درون GPA هر دو در ارتباط با تجلی غیر طبیعی W_r^b هستند (بخش ۳-۱۶). در هر حال گلیکوفورین‌های هیبریدی که SAT را بیان می‌کنند، علی‌رغم اینکه اسیدهای آمینه ۱-۷۰ یا ۱-۷۱ مشتق از GPA، به همراه یک حوزه عرض غشایی مشتق از GPB را دارند، W_r^b را بروز نمی‌دهند (بخش ۳-۱۱-۳) [۱۰۶]. بنابراین احتمال دارد که ارتباط میان باند ۳ و GPA، در بین حوزه منفرد طی کننده غشایی GPA و حوزه هشتم طی کننده غشایی باند ۳، و مناطق خارج سلولی مجاور این حوزه‌ها، بوجود آید.

اینکه GPA برای بیان W_r^a ضروری است یا خیر مشخص نمی‌باشد. تلاش‌های به عمل آمده در جهت شناسایی هر نوع جزء غشایی از طریق رسوب دهی ایمنی با آنتی- W_r^a به ناکامی انجامید [۱۰۳].

۱۰-۴-۳ آنتی- W_r^a

آنتی- W_r^a یک آنتی‌بادی نسبتاً شایع است. شیوع گزارش شده آن در سرم اهداکنندگان طبیعی در مطالعات مختلف متفاوت است؛ بالاترین فراوانی آن ۱ در ۱۳ سرم بود [۷۶]، اما مطالعات دیگر ارقام بین ۱ در ۵۶ و ۱ در ۱۰۰۰ را ارائه نموده‌اند [۶۹، ۷۵ و ۱۰۷]. شیوع آن بطور قابل ملاحظه‌ای در بیماران، زنان پس از زایمان، و در افرادی که آلوانتی‌بادی‌های دیگری دارند، افزایش می‌یابد [۶۹ و ۷۵]. از هر سه بیمار مبتلا به کم خونی همولیتیک اتوایمنیون، تقریباً یک نفر دارای آنتی- W_r^a است [۶۸ و ۷۵]. بعضی از نمونه‌های آنتی- W_r^a ، آنتی‌بادی‌هایی هستند که مستقیماً گلبول‌های قرمز را آگلوتینه می‌کنند، با این حال اکثراً با یک آزمایش آنتی گلبولین شناسایی می‌گردند. از ۴۴ نمونه آنتی- W_r^a ، نوزده مورد

(IgG/۰.۴۳)، شانزده مورد (IgG/۰.۳۶)، و نه مورد (۰.۲۰٪) مخلوطی از IgG و IgM بودند [۱۰۷]. تمام نه نمونه آنتی-Wr^a که به منظور تعیین ایزوتیپ IgG مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند، IgG1 بودند [۱۰۸]. اولین دو مورد آنتی-Wr^a، و دو نمونه دیگر پس از آن زمان، ایجاد HDN شدید نموده‌اند [۶۶، ۱۱۱-۱۰۹]، گرچه با کمال تعجب، HDN ناشی از آنتی-Wr^a با در نظر گرفتن شیوع آنتی‌بادی، رویدادی نادر است [۱۰۷]. آنتی-Wr^a در ایجاد واکنش‌های همولیتیک انتقال خون نیز مطرح شده است [۷۱ و ۱۱۲]. آنتی-Wr^a مونوکلونال موشی از نوع IgG1 (BGU1-WR) در نتیجه مصون سازی موش‌ها با گلبول‌های قرمز Wr(a+) تولید گردید [۸۳].

۴-۴-۱۰ آنتی-Wr^b

آنتی-Wr^b در سرم دو بیمار (Wr(a+b-)) و نیز بعضی افراد (Wr(a-b-)) با فنوتیپ‌های خاص و نادر MNS یافت شده است [۷۹ و ۸۰] (بخش‌های ۳-۶ و ۳-۱۱). در مورد اهمیت بالینی آلوانتی-Wr^b اطلاعات ناچیزی در دست است. یک بیمار (En(a-) با آنتی-Wr^b و آنتی-En^a از یک واکنش همولیتیک تاخیری انتقال خون خفیف متعاقب دریافت شش واحد خون En(a+) رنج می‌برد [۱۱۳] و گلبول‌های قرمز یک نوزاد که از مادری با آلوانتی-Wr^b متولد شده بود یک DAT مثبت ایجاد نمودند، اما نیازی به تزریق خون نبود [۱۱۴]. یک روش عملکردی کمیلومینسانس^۱ حاکی از این بود که آلوانتی-Wr^b احتمالاً منجر به افزایش تخریب گلبول‌های (Wr(b+)) تزریق شده می‌گردد [۱۱۵].

آنتی-Wr^b یک ویژگی اتوانتی‌بادی نسبتاً شایع است [۱۱۶ و ۱۱۷]. ایسیت و همکاران^۲ [۱۱۷] eluateهای حاصل از گلبول‌های قرمز DAT مثبت ۱۵۰ نفر را مورد مطالعه قرار دادند: از میان ۱۱۰ آنتی‌بادی غیر مرتبط با Rh، ۴۶ مورد حاوی آنتی-Wr^b بودند که چهارتای اینها فقط آنتی-Wr^b داشتند، ۳۴ مورد از eluateهای حاوی آنتی-Wr^b مربوط به بیمارانی بودند که کم خونی همولیتیک اتوایمیون داشتند. دو مورد آنتی-Wr^b در بیماران دارای گلبول‌های قرمز DAT مثبت مسؤل همولیز داخل عروقی کشنده بوده‌اند [۱۱۵ و ۱۱۹].

نمونه‌های فراوانی از آنتی-Wr^b مونوکلونال موشی [۱۰۰، ۱۲۳-۱۲۰] و یک آنتی-Wr^b مونوکلونال رزوسی [۱۲۳] گزارش شده‌اند.

1- chemiluminescence
2- Issitt *et al.*

۵-۱۰ آنتی‌ژن‌های با شیوع کم دیگو: DI5 تا DI21

سیستم گروه خونی دیگو از سال ۱۹۶۷ بعنوان یک سیستم ساده متشکل از یک جفت آنتی‌ژن آللیک، Di^a و Di^b ، شناخته شده بود تا اینکه آنتی‌ژن‌های Wt^a و Wt^b در سال ۱۹۹۵ به این سیستم ملحق شدند. از سال ۱۹۹۶، هفده آنتی‌ژن دیگر به سیستم دیگو پیوسته‌اند. تمامی این آنتی‌ژن‌ها شیوع بسیار کم دارند (جدول ۵-۱۰) و در ارتباط با جایگزینی‌های اسیدآمینه‌ای درون یا نزدیکی حلقه‌های خارج سلولی باند ۳ می‌باشند (جدول ۶-۱۰ و شکل ۱۰-۱). تمامی این آنتی‌ژن‌ها به استثنای KREP [۱۴۴] سابقاً متعلق به سری 700 از آنتی‌ژن‌های با شیوع کم بودند (فصل ۲۷).

آنتی‌ژن‌های با شیوع کم DI5 تا DI21 (جدول ۱۰-۱) متعاقب شناسایی ارتباط بین بیان آنتی‌ژن و یک جهش بد معنی^۱ در ژن باند ۳، به سیستم دیگو تخصیص داده شدند [۱۴۴ و ۱۵۹-۱۴۹]. در تمامی موارد یک متدولوژی اتخاذ گردید. تحلیل پلی مرفیسم آرایش فضایی رشته منفرد^۲ (SSCP) تفاوت‌های مربوط به حرکت الکتروفورزی را که در رشته‌های منفرد قطعات DNA تقویت شده با PCR بعلاوه تغییر آرایش فضایی بدنال تغییرات تک نوکلئیدی حاصل می‌شوند، آشکار می‌سازد [۱۶۱]. آگزون‌های ۱۱ تا ۲۰ *SLC4A1* کل حوزه غشایی باند ۳ را رمزدهی می‌نمایند. تجزیه و تحلیل SSCP به منظور غربالگری این آگزون‌ها از لحاظ وجود جهش‌هایی در DNA ژنومیک افرادی که آنتی‌ژن‌های با شیوع کم گلبول قرمز دارند مورد استفاده قرار گرفت. در صورتی که جهشی درون یک آگزون شناسایی می‌شد به بدنال آن تعیین توالی نوکلئوتیدی صورت می‌گرفت.

نشان داده شد که در اکثریت موارد حداقل دو نفر غیر خویشاوند دارای آنتی‌ژن با شیوع کم، جهش مرتبط را نشان می‌دهند. فقط یک فرد $Tr(a+)$ در دسترس بود [۱۵۳]، لذا نسبت دادن Tr^a به سیستم دیگو همچنان مشروط است. جهش WARR در یک سلسله بومی آمریکای شمالی مشاهده شد، در واقع تنها خانواده‌ای که دارای اعضای WARR+ است [۱۵۴]، و جهش‌های مرتبط با Vg^a [۱۵۰] و KREP [۱۴۴] فقط در خانواده‌های منفرد شناسایی شدند.

تمامی آنتی‌ژن‌ها در ارتباط با یک جایگزینی اسید آمینه‌ای هستند، بجز NFLD که در آن دو جایگزینی وجود دارد و Sw^a که نمایانگر دو اسیدآمینه در یک موقعیت است (جدول ۱۰-۶). جایگزینی‌ها در حلقه‌های خارج سلولی پیشنهادی باند ۳ حادث می‌شوند (جدول ۱۰-۱)، به استثنای جایگزینی مربوط به Bp^a که در یک حوزه طی کننده غشایی اما خیلی نزدیک به حلقه سوم، وجود دارد [۱۵۰]. بنابراین Bp^a ممکن است نشانگر یک تغییر در آرایش فضایی حلقه سوم باشد. عمده تغییرات اسیدآمینه‌ای روی حوزه‌های سوم و چهارم خارج سلولی متمرکز شده‌اند، اما جایگزینی ELO و یکی از جایگزینی‌های NFLD بر روی نخستین حلقه بوجود آمده‌اند. Fr^a در نزدیکی حلقه دوم، و پلی مرفیسم Di^a/Di^b بر

1- missense

2- Single Strand Conformation Polymorphism

روی حلقه هفتم وجود دارند. موقعیت هیچکدام از این تغییرات اسیدآمینهای، تضادی با مدل‌های پروتئینی ارائه شده در شکل ۱۰-۱ ندارد. هیچگونه شاهدهی مبنی بر اینکه هر یک از این جایگزینی‌ها تأثیری روی عملکرد مولکول باند ۳ یا روی میزان اتصال مهار کننده تبادل آنیونی گلوبول قرمز (H2DIDS) دارد در دست نمی‌باشد (به بخش ۱۰-۳-۲ مراجعه شود). لذا این احتمال وجود دارد که حلقه‌های سوم و چهارم خاج سلولی در تبادل آنیونی نقشی نداشته باشند [۱۵۰]. بیشتر اسیدهای آمینه جایگزین شده در سیر تکاملی جاندار حفظ نشده‌اند، اما Asn569 که در جایگزینی مربوط به Bp^a ، به لیزین تغییر می‌یابد، در دوازده نوع مبادله کننده آنیونی همسان (هومولوگ) محفوظ می‌باشد [۱۵۰].

جذب بعضی از سرم‌های حاوی آنتی-Wu، آنتی-NFLD و آنتی-BOW، با گلوبول‌های Wu+، NFLD+ یا BOW+، غالباً هر سه آنتی‌بادی را حذف می‌نماید [۱۶۲]. BOW و NFLD جایگزینی‌های مختلف از Pro561 را نشان می‌دهند، در حالی که Wu یک جایگزینی Gly565 را نشان می‌دهد [۱۴۴، ۱۵۰، ۱۵۶ و ۱۵۷]. NFLD در ارتباط با تغییرات اسیدآمینهای در اولین و سومین حلقه‌های خارج سلولی می‌باشد [۱۵۶]. ارتباطات سرولوژیکی NFLD با BOW و Wu حاکی از این است که Ala561 در تعیین بیان NFLD بیشترین اهمیت را دارد. واکنش متقاطع مشابهی بین Jn^a و KREP، که جایگزینی‌های متفاوت Pro566 را نشان می‌دهند، اتفاق می‌افتد [۱۴۴ و ۱۵۸]. بعضی از گلوبول‌های قرمز $Sw(a+)$ از نظر SW1 مثبت هستند، حال آنکه بقیه از نظر آن منفی می‌باشند [۱۴۷ و ۱۵۹]. آنتی- Sw^a ظاهراً تغییرات مرتبط با تبدیل Arg646 به گلوتامین یا تریپتوفان را شناسایی می‌کند، در حالی که آنتی-SW1 برای جایگزینی Arg646Trp اختصاصی است [۱۵۹]. آنتی ژنهای Hg^a و Mo^a جایگزینی‌های متفاوتی از Arg656 را نشان می‌دهند [۱۵۰]، اما هیچ گونه ارتباط سرولوژیکی بین آنها گزارش نشده است.

اثر پروتئازها بر آنتی‌ژن‌های با شیوع کم دیگو در جدول ۱۰-۶ نشان داده شده است. باند ۳ دارای دو جایگاه شکافت در حلقه سوم خارج سلولی، یعنی در Tyr553 و Tyr555، می‌باشد. لذا آنتی‌ژن‌های موجود در حلقه سوم عمدتاً نسبت به آلفا کیموتریپسین حساس، و آنهایی که در حلقه‌های چهارم و هفتم واقع شده‌اند، نسبت به آن مقاوم می‌باشند. این یافته خود گواهی دیگر بر این مدعاست که Pro561Ala مهم ترین جایگزینی در تعیین بیان NFLD می‌باشد. دو نوع تأثیر غیر متظره مشاهده می‌شود. نمونه‌ای از آنتی-ELO با گلوبول‌های مجاور شده با کیموتریپسین واکنش نداد، گرچه ELO بر روی اولین حلقه واقع شده است. امکان دارد که جایگزینی Arg432Trp مربوط به ELO ایجاد یک جایگاه اثر جدید کیموتریپسین نماید که منجر به شکافته شدن جزئی باند ۳ و از بین رفتن فعالیت آنتی-ELO مذکور گردد. تغییرات آرایش فضایی باند ۳ ناشی از هضم پروتئازی، ممکن است این مسئله را توضیح دهد که چرا Bp^a ، که در ارتباط با یک جایگزینی اسیدآمینهای در حوزه ای عرض غشایی و

نزدیک به حوزه سوم خارج سلولی است، نسبت به آلفا- کیموتریپسین، تریپسین و پاپاین حساس می باشد [۱۵۰].

به استثناء آنتی- ELO، آنتی بادی های ضد آنتی ژن های با شیوع کم DI5 تا DI21، اهمیت بالینی ندارند. بچه دوم ELO+ یک زن دارای آنتی- ELO، HDN خفیف و بچه سوم ELO+ و HDN شدید که لزوم تعویض خون را می طلبید، داشتند [۱۶۳ و ۱۶۴]. آنتی- ELO، از نوع IgG (عمدتاً IgG3) و IgM همولیتیک بود. آنتی- Fr^a منجر به مثبت شدن DAT بر روی گلبول های قرمز بند ناف شد، اما نشانه های دیگری از HDN مشاهده نشد [۱۶۵].

پاره ای از آنتی سرم ها حاوی آنتی بادی هایی علیه آنتی ژن های متعدد با شیوع کم گلبول قرمز می باشند. این آنتی بادی ها بدون وجود محرک واضح مصون کننده ای تولید می شوند (به فصل ۲۷ مراجعه شود). آنتی بادی های ضد آنتی ژن های با شیوع کم دیگو (شاید به استثناء آنتی- DI^a) در سرم های چند ویژگی^۱ یافت شده اند. آنتی- ELO [۱۶۳]، آنتی- Sw^a و آنتی- Fr^a [۱۶۵] همچنین در نتیجه مصون سازی با گلبول های قرمز آنتی ژن مثبت تولید شده اند. هیچ نوع آنتی- Rb^a در پنج مادر $Rb(a+)$ شناسایی نشد [۱۲۷]، در سرم شش مادر $Hutterite\ Wd(a-)$ مربوط به مجموعاً ۳۰ فرزند $Wd(a+)$ ، هیچ آنتی- Wd^a وجود نداشت [۱۲۴] و در یک مادر $NFLD-$ مربوط به سه فرزند $NFLD+$ نیز هیچ آنتی- $NFLD-$ مشاهده نشد [۱۴۲].

جدول ۱۰-۵. دیگر آنتی‌ژن‌های با شیوع کم سیستم دیگو و فراوانی آنها در جمعیت‌های متعدد

Antigen			Population	No. tested	No. positive	Antigen frequency	References
DI5	Wd ^a	Waldner	North American	4000	0		[124]
			Norwegian	7 151	0		[125]
			African Hel/om	114	2*	0.0175	[126]
DI6	Rb ^a	Redelberger	English	10200	1	0.0001	[127]
DI7	WARR	Warrior	North American	8 275	1†		[128]
DI8	ELO		Canadian		958	0	[129]
			English	16 223	1	<0.0001	[129]
DI9	Wu	Wulfsberg	Norwegian	7 000	1	0.0001	[130]
			English	1 323	0		[130]
			Danish	2 021	4‡	0.0020	[131]
			Australian	16 472	4	0.0002	[132]
DI10	Bp ^a	Bishop	English	75 000	1	<0.0001	[11]
			Norwegian	7 151	0		[125]
DI11	Mo ^a	Moen	Norwegian	9 000	0		[133]
			Belgian	9 793	2	0.0002	[133]
DI12	Hg ^a	Hughes	Welsh	5 434	2	0.0004	[134]
DI13	Vg ^a	Van Vugt	Australian	17 209	1	<0.0001	[135]
DI14	Sw ^a	Swann	English	55 410	9	0.0002	[67,68,136,††]
			English	17 661	1	<0.0001	[137]
**			Swiss	7 000	3	0.0004	[138]
			Canadian	5 000	3	0.0006	[139]
DI15	BOW	Bowyer	English	> 55 000	0	<0.0001	[140]
DI16	NFLD	Newfoundland	North American	1 125	0		[141]
			Japanese	45 825	2	<0.0001	[142]
DI17	Jn ^a	Nunhart	Norwegian	13 824	0	<0.0001	[125,131,143]
DI18	KREP						[144]
DI19§	Tr ^a	Traversu	English	38 069	2	<0.0001	[††]
			Norwegian	9 500	0		[33]
DI20	Fr ^a	Froese	Canadian	1 400	1**	0.0007	[145,146]
DI21	SW1						[147]

* خواهرها. تنها افراد Wd(a+) دیگر، که Hutterite های کانادایی با شهرت Waldner [۱۲۴] و یک سیاهپوست آفریقایی جنوبی [۱۲۶] بوده اند.

† خواهر فرد مورد مطالعه WARR+

‡ Hov+ . بعدها ثابت شد که همان Wu است [۱۴۸].

§ تخصیص شماره به صورت مشروط.

** Mennonite . اکثر افراد مورد مطالعه Fr(a+) در میان Mennonite های کانادایی یافت شده اند [۱۴۵ و ۱۴۶].

†† TE.Cleghorn، مشاهدات منتشر نشده ، ۶۷-۱۹۶۲. مذکور در منبع [۳۳].

جدول ۱۰-۶. اثرات مجاور سازی با آنزیم و اساس مولکولی آنتی ژن های با شیوع کم سیستم دیگو، که به ترتیب جایگزینی های اسید آمینه ای از سمت انتهای آمینی باند ۳ ارائه شده اند.

Antigen	Effects of enzymes*		Nucleotide change	Exon	Restriction enzymest	Amino acid substitution	Loop‡	References
	Pap/tryp	Chym						
ELD	Resistant	Variable	C1294T	12	<i>Bst</i> NI (<i>Msp</i> I)	Arg432Trp	1	[149,150]
Fr ^a			G1438A	13	(<i>Bsm</i> AI)	Glu480Lys	2	[151,152]
Rb ^a	Resistant	Variable	C1643T	14		Pro548Leu	3	[153]
Ti ^a	Resistant	Sensitive	G1653C	14	(<i>Bbs</i> I)	Lys551Asn	3	[153]
WARR	Resistant	Sensitive	C1655T	14	(<i>Bbs</i> I)	Thr552 Ile	3	[154]
Vg ^a	Resistant	Sensitive	T1663C	14	<i>Dr</i> allI	Tyr555His	3	[150]
Wd ^a	Resistant	Sensitive	G1669A	14	<i>M</i> sII (<i>Ma</i> ellI)	Val557Met	3	[152,155]
BOW	Resistant	Sensitive	C1681T	14	(<i>B</i> anI)	Pro561Ser	3	[144,150, 156]
NFLD	Resistant	Sensitive	C1681G (A1287T)	14 (12)	<i>Hae</i> III (<i>B</i> anI)	Pro561Ala (Glu429Asp)	3 (1)	[156]
Wu	Resistant	Sensitive	G1694C	14	(<i>A</i> paI)	Gly565Ala	3	[150,157]
Jn ^a	Resistant	Sensitive	C1696T	14	(<i>A</i> paI) (<i>Hae</i> III)	Pro566Ser	3	[158]
KREP	Resistant	Sensitive	C1696G	14	<i>C</i> foI (<i>B</i> sp1286I)	Pro566Ala	3	[144]
Bp ^a	Sensitive	Sensitive	C1707A	14		Asn569Lys	3	[150]
Sw ^a	Resistant	Resistant	G1937A or C1936T	16	(<i>M</i> spI)	Arg646Gln or Arg646Trp	4	[159]
SW1			C1936T	16	(<i>M</i> spI)	Arg646Trp	4	[159]
Hg ^a	Resistant	Resistant	C1966T	16	(<i>C</i> ac81)	Arg656Cys	4	[150]
Mo ^a	Resistant	Resistant	G1967A	16		Arg656His	4	[150]
Wr ^a	Resistant	Resistant	G1972A	16		Glu658Lys	4	[82]
Dp ^a	Resistant	Resistant	C2561T	19	(<i>M</i> spI) (<i>Nae</i> I)	Pro854Leu	7	[43]

* Pap/tryp: پاپائین، فیسین و تریپسین؛ Chym: آلفا-کیموتریپسین. اطلاعات عمدتاً مأخوذ از آقای Poole [۱۶۰] می باشند.

† برخی جایگاه های محدود شده که توسط جهش، ایجاد (یا تخریب) شدند.

‡ حلقه خارج سلولی.

۱۰-۶ جنبه های عملکردی باند ۳

در طول سال های اخیر بطور فزاینده ای محرز گردیده است که عملکرد گلبول های قرمز فراتر از انتقال گازهای تنفسی است، با این حال حمل اکسیژن به بافت و برگشت دادن دی اکسید کربن (CO_2) به ریه ها، اعمال اصلی گلبول قرمز محسوب می شوند. کربنیک آنهیدراز، که در سیتوپلاسم گلبول قرمز استقرار یافته است، CO_2 موجود در خون را به بیکربنات (HCO_3^-) هیدراته می کند که محلول تر از خود CO_2

است. باند ۳ بعنوان یک مبادله کننده آنیونی عمل می‌کند، یعنی یک حامل متضاد (antiporter) که به HCO_3^- اجازه می‌دهد در تبادل با یون‌های Cl^- از غشاء عبور نماید و با این عمل از انباشتگی HCO_3^- در گلبول‌های قرمز جلوگیری بعمل آورد. این نقش باند ۳، انتقال HCO_3^- در پلاسما را تسهیل می‌نماید و میزان دی‌اکسیدکربنی را که خون قادر است به ریه‌ها تحویل دهد به شدت افزایش می‌دهد [۳-۱]. آزمایشاتی که بیان همزمان قطعات ناقص باند ۳ را شامل می‌شود شواهدی مبنی بر اینکه قوام حلقه خارج سلولی باند ۳ به منظور فعالیت نقل و انتقال ضروری است فراهم نموده است [۱۶۶]. اهمیت عملکردی هیچ کدام از جایگزینی‌های اسیدآمینه‌ای مرتبط با فعالیت گروه خونی، ثابت نشده است. فقط Fr^a در نزدیکی حلقه خارج سلولی دوم واقع شده و گلبول‌های قرمز $\text{Fr}(a^+)$ دارای سطوح طبیعی انتشار درونی (influx) بودند [۱۵۲] (بخش ۱۰-۵ و شکل ۱۰-۱).

باند ۳ علاوه بر اینکه یک انتقال دهنده غشایی است، عملکرد ساختمانی نیز دارد. حوزه طویل انتهای آمینی از طریق گلیکوپروتئین‌های آنکرین، باند ۲/۴ و باند ۴/۱ با اسکلت غشایی^۱ گلبول قرمز بر هم کنش می‌دهد [۱]. اسکلت غشایی، شبکه‌ای تورمانند از گلیکوپروتئین‌ها در زیر غشاء گلبول قرمز، در حفظ شکل و پایداری گلبول‌های قرمز اهمیت بسزایی دارد (به منظور بازنگری به بخش ۱۸-۷ رجوع شود). بسیاری از جهش‌های باند ۳ منجر به ظهور گلبول‌های قرمز با شکلی غیر طبیعی می‌گردد. حدود ۲۰٪ موارد اسفروسیتوز ارثی، یک کم خونی همولیتیک شایع خانوادگی که با وجود گلبول‌های قرمز کوچک کروی شکل مشخص می‌گردد، ناشی از کاهش سطوح باند ۳ در گلبول‌های قرمز به واسطه حالت هتروزیگوت برای جهش‌های متنوع درون ژن باند ۳، می‌باشد. کمبود پروتئین جهش یافته در غشاء گلبول قرمز معمولاً ناشی از جهش‌های بی معنی^۲، جهش‌های انتقال چارچوب، یا جهش‌های جایگاه پیرایش^۳ که پایداری mRNA را تحت تأثیر قرار می‌دهند، و یا جهش‌های بد معنی^۴ که پایداری پروتئین را تحت تأثیر قرار می‌دهند، می‌باشد [۲ و ۳] (به بخش ۱۰-۸ نیز رجوع شود). شواهدی مبنی بر اینکه یکی از جهش‌های مسئول آنتی‌ژن‌های با شیوع کم دیگو مرفولوژی گلبول قرمز را تحت تأثیر قرار می‌دهد در دست نمی‌باشد.

باند ۳ همچنین ممکن است نقشی را در حذف گلبول‌های قرمز پیر از گردش خون ایفا نماید. عده‌ای را اعتقاد بر این است که آنتی‌ژن گلبول قرمز پیر، که به اتوآنتی‌بادی‌های IgG فیزیولوژیک پیوند یافته و منجر به بیگانه خواری این گلبول‌ها می‌گردد، یک محصول تجزیه باند ۳ است [۱۶۷].

1- cytoskeleton

2- nonsense

3- splice site mutations

4 - missense: منظور نوعی جهش است که دارای مفهوم بد یا غلط است. م

آنتی‌ژن‌های مخفی^۱ اطراف حلقه‌های ۳ و ۷ در باند ۳، که صرفاً در زمان آلودگی گلبول‌های قرمز با انگل مالاریایی پلاسمودیوم فالسیپاروم ظاهر می‌گردند، ممکن است گیرنده‌هایی چسبیده باشند که در جداسازی (sequestration) گلبول‌های قرمز آلوده شرکت می‌کنند [۱۶۸].

باند ۳ در تجلی پروتئین‌های Rh و گلیکوپروتئین وابسته به Rh (RhAG) مشارکت دارد و ممکن است جابجایی کمپلکس کامل Rh به غشاء را تقویت نموده یا آرایش فضایی آن را در غشا تحت تأثیر قرار دهد. سلول‌های اریترولوکمی K562 که با cDNA مربوط به باند ۳ و RhcDNA آلوده شده بودند، RhAG و پروتئین Rh بسیار بیشتری از کلون‌هایی که فقط آلوده به Rh cDNA شده بودند، بیان نمودند [۱۶۹ و ۹۴].

باند ۳ توزیع بافتی بسیار محدودی دارد، به طوری که علاوه بر سلول‌های اریتروئیدی، فقط در سلول‌های در هم رفته^۲ ترشح کننده اسید در مجاری جمع کننده ادرار در کلیه‌ها شناسایی شده است. ایزوفریم کلیوی باند ۳ فاقد ۶۵ ریشه اسیدآمینهای انتهایی آمینی باند ۳ است، که احتمال می‌رود ناشی از آغاز رونویسی در یک منطقه آغازگر متفاوت در ایترون ۳ باشد. ایزوفریم فوق نقش مهمی را ترشح اسید از طریق حذف H⁺ به شکل یون‌های HCO₃⁻ بازی می‌کند [۱۷۰]. اسیدوز کلیوی لوله دور^۴ (dRTA) حالتی است که مرتبط با اختلال ترشح اسید در نفرون دور و ناتوانی در اسیدی نمودن ادرار می‌باشد، علائم شامل، اسیدوز متابولیک، کاهش پتاسیم خون، نفروکلسینوز، سنگ‌های کلیوی و بیماری متابولیک استخوان می‌باشند (بازنگری شده در منبع [۱۷۱]). حالت هتروزیگوت برای جهش‌های بد معنی در منطقه حوزه‌های ظاهر شده ششم و هفتم طی کننده غشاء در حوزه انتهایی کربوکسیلی باند ۳، علت dRTA اتوزومی غالب است. dRTA مغلوب در ارتباط با حالت هموزیگوت برای جهش‌های بد معنی (Gly701Asp یا Ala858Asp) یا حذف کدون مربوط به Val850 می‌باشد [۱۷۲ و ۱۷۳]. کاهش انتقال آنیون مرتبط با این جهش‌ها در اووسیت‌های آلوده شده زنوپوس^۵، حداقل تا حدودی از طریق آلوده سازی همزمان با GPacDNA جبران می‌گردد [۱۷۱-۱۷۳]، که این توضیح احتمالی بر عدم وجود هر گونه نقص اریتروئیدی در ارتباط با dRAT می‌باشد. حالت هتروزیگوت برای این ژن‌ها و برای ژن باند ۳ بدون فعالیت انتقالی مرتبط با اووالوسیتوز آسیای جنوب شرقی (بخش ۱۰-۸) نیز منجر به dRTA می‌گردد [۱۷۳].

1- cryptic
2- Rh associated glycoprotein
3- intercalated
4- distal renal tubule acidosis
5- *Xenopus*

۱۰-۷ فقدان باند ۳ (فنوتیپ null دیگو)

نقصان کامل (فقدان) باند ۳ در گلبول‌های قرمز معمولاً تا روزهای اخیر کشنده تلقی شده است. گرچه فنوتیپ null دیگو از این قبیل گزارش نشده است، یک نوزاد با نقصان کامل باند ۳ که ناشی از حالت هموزیگوت برای یک جهش باند ۳، Val488Met، بوده توصیف شده است [۹۵]. نوزاد شدیداً هیدروپیک و کم خون بود، با عمل اورژانس سزارین متولد و به کمک تزریق خون زنده نگهداشته شد. یک گسترش خونی از نمونه بندناف، اریتروبلاستوز و پوئیکیلوسیتوز شدید را نشان می داد. گلبول‌های قرمز کودک فاقد باند ۳ و باند ۴/۲ و حاوی سطوح پایین گلیکوفورین A بودند. در سه ماهگی کودک dRAT را بروز داد. بنابراین فقدان باند ۳ با حیات سازگاری دارد اما فقط در صورتی که مداخله جدی پزشکی به عمل آید. موش‌های دچار کمبود باند ۳، که در آنها ژن باند ۳ به صورت هدفدار تخریب شده بود، و گوسفندان دارای یک جهش بی معنی باند ۳، قادر به زنده ماندن بودند (علی رغم وجود استفرسیتوز، کم خونی همولیتیک و کندی رشد) [۱۷۶-۱۷۴].

۱۰-۸ اووالوسیتوز آسیای جنوب شرقی

شکلی از اووالوسیتوز ارثی، که به اووالوسیتوز آسیای جنوب شرقی^۱ (SAO) معروف است، در منطقه جنوب اقیانوس آرام نسبتاً شایع است و در بچه‌ها ایجاد محافظت در برابر مالاریای مغزی می‌نماید (بازنگری در [۲ و ۳]). SAO ناشی از حالت هتروزیگوت برای یک ژن باند ۳ با یک حذف ۲۷ جفت بازی است، که یک پروتئین واریان (باند ۳ SAO) را رمزدهی می‌نماید که یک حذف ۴۰۸-۴۰۰ اسید آمینه‌ای دارد، یعنی منطقه‌ای از پروتئین در مرز حوزه انتهایی آمینی سیتوپلاسمی و اولین حوزه طی کننده غشاء (شکل ۱۰-۱). باند ۳ SAO همچنین دارای واریان I ممفیس است و از لحاظ انتقال آنیون غیرفعال است. این جهش علی رغم شایع بودن، در حالت هموزیگوت در هیچ فردی شناسایی نشده است، بدین معنی که چنین ادعایی که حالت هموزیگوت برای هر نوع جهشی که باند ۳ را غیر فعال می‌سازد کشنده خواهد بود، حمایت می‌گردد.

بوت و همکاران^۲ [۴۹] متوجه شدند که بسیاری از آنتی‌ژن‌های گلبول قرمز در سطح گلبول‌های قرمز افراد ملانزیایی^۳ مبتلا به SAO تضعیف شده اند و این آنتی‌ژن‌ها شامل: Di^b و Wr^b و نیز U ، s ، S ، En^a ، C ، D ، e ، Kp^b ، Jk^a ، Jk^b ، Xg^a ، $Sc1$ ، LW ، $Ge2$ ، $Ge3$ ، $Ge4$ ، I^T و I^F می‌باشند [۴۹ و ۱۷۷]. علاوه بر این کاهش اتصال به گلبول‌های SAO، در مورد آنتی‌بادی‌های مونوکلونال چونندگان بر علیه اپیتپ‌های خارج سلولی سطح باند ۳ و نیز در مورد آنتی- Wr^b مونوکلونال تشخیص داده شد [۱۷۸].

1- South East Asian ovalocytosis

2- Booth *et al.*

3- Melanesians

رکود آنتی‌ژن‌های سطح باند ۳ در SAO ممکن است ناشی از اختلال در برهم کنش‌های دو جانبه بین حوزه‌های طی کننده غشاء، که در حفظ قوام ساختاری باند ۳ حائز اهمیت هستند، باشد. کاهش آنتی‌ژن‌های کمپلکس غشائی (SsU, LW, RhCcEe, RhD)Rh نیز می‌تواند نتیجه کاهش جابجایی کمپلکس به سطح سلول باشد [۱۶۹]. بعلاوه ممکن است اثرات وسیعتری روی دیگر پروتئین‌های غشائی نیز مشاهده شود که ناشی از فروپاشی کمپلکس‌های پروتئینی در برگیرنده باند ۳، و نیز یک بر هم کنش غیر طبیعی بین باند ۳ SAO (و دیم‌رهای باند ۳ و باند SAO) و اسکلت سلولی است [۱۷۷ و ۱۷۸].

References

- 1 Tanner MJA. Molecular and cellular biology of the erythrocyte anion exchanger (AE1). *Semin Hematol* 1993;30:34-57.
- 2 Tanner MJA. The structure and function of band 3 (AE1): recent developments (review). *Mol Mem Biol* 1997;14:155-65.
- 3 Bruce LJ, Tanner MJA. Erythroid band 3 variants and disease. *Baillière's Best Prac Res Clin Haematol* 1999;12:637-54.
- 4 Schofield AE, Martin PG, Spillet D, Tanner MJA. The structure of the human red blood cell anion exchanger (EPB3, AE1, Band 3) gene. *Blood* 1994;84:2000-12.
- 5 Tanner MJA, Martin PG, High S. The complete amino acid sequence of the human erythrocyte membrane anion-transport protein deduced from the cDNA sequence. *Biochem J* 1988;256:703-12.
- 6 Lux SE, John KM, Kopito RR, Lodish HF. Cloning and characterization of band 3, the human erythrocyte anion-exchange protein (AE1). *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:9089-93.
- 7 Popov M, Tam LY, Jing L, Reithmeier RAE. Mapping the ends of transmembrane segments in a polytopic membrane protein: scanning N-glycosylation mutagenesis of extracytosolic loops in the anion exchanger, band 3. *J Biol Chem* 1997;272:18325-32.
- 8 Fujinaga J, Tang X-B, Casey JR. Topology of the membrane domain of human erythrocyte anion exchange protein, AE1. *J Biol Chem* 1999;274:6626-33.
- 9 Van Dort HM, Moriyama R, Low PS. Effect of band 3 subunit equilibrium on the kinetics and affinity of ankyrin binding to erythrocyte membrane vesicles. *J Biol Chem* 1998;273:14819-26.
- 10 Layrisse M, Arends T, Dominguez Sisico R. Nuevo grupo sanguíneo encontrado en descendientes de Indios. *Acta Med Venezolana* 1955;3:132-8.
- 11 Levine P, Robinson EA, Layrisse M, Arends T, Dominguez Sisico R. The Diego blood factor. *Nature* 1956;177:40-1.
- 12 Thompson PR, Childers DM, Hatcher DE. Anti-Di^b: first and second examples. *Vox Sang* 1967;13:314-18.
- 13 Mourant AE, Kopec AC, Domaniewska-Sobczak K. *The Distribution of the Human Blood Groups and Other Polymorphisms*, 2nd edn. London: Oxford University Press, 1976.
- 14 Tills D, Kopec AC, Tills RE. *The Distribution of the Human Blood Groups and Other Polymorphisms* (Suppl. 1). Oxford: Oxford University Press, 1983.
- 15 Zafar M, Reid ME. Review: the Diego blood group system. *Immunohematology* 1993;9:35-40.

- 16 Cann HM, Van West B, Barnett CR. Genetics of Diego blood groups in Guatemalan Indians: use of antisera to Diego a and Diego b antigens. *Science* 1968; 162:1391-2.
- 17 Lewis M, Ayukawa H, Chown B, Levine P. The blood group antigen Diego in North American Indians and in Japanese. *Nature* 1956;177:1084.
- 18 Allen FH, Corcoran PA. Blood groups of the Penobscot Indians. *Am J Phys Anthropol* 1960;18:109-14.
- 19 Edwards-Moulds JM, Alperin JB. Studies of the Diego blood group among Mexican-Americans. *Transfusion* 1986;26:234-6.
- 20 Miyazaki T, Sato S, Kato T, Ikeda H. Human anti-Di^a monoclonal antibodies for mass screening. *Immunohematology* 2000;16:78-81.
- 21 Lin-Chu M, Broadberry RE, Chang FJ. The distribution of blood group antigens and alloantibodies among Chinese in Taiwan. *Transfusion* 1988;28:350-2.
- 22 Won CD, Shin HS, Kim SW, Swanson J, Matson GA. Distribution of hereditary blood factors among Koreans residing in Seoul, Korea. *Am J Phys Anthropol* 1960;18:115-24.
- 23 Layrisse M, Arends T. The 'Diego' blood factor distribution: genetic, clinical and anthropological significance. *Proc 6th Congr Int Soc Blood Transfus* 1958;114-6.
- 24 Riches RA, Laycock CM, Poole J. Anti-Di^a causing HDN in an English family: non-linkage of Diego and Colton genes is demonstrated [Abstract]. *20th Congr Int Soc Blood Transfus* 1988:299.
- 25 Kusnierz-Alejska G, Bochenek S. Haemolytic disease of the newborn due to anti-Di^a and incidence of the Di^a antigen in Poland. *Vox Sang* 1992;62:124-6.
- 26 Layrisse M, Arends T. The Diego blood factor in Negro populations. *Nature* 1957;179:478-9.
- 27 Simmons RT. The apparent absence of the Diego (Di^a) and the Wright (Wr^a) blood group antigens in Australian Aborigines and in New Guineans. *Vox Sang* 1970;19:533-6.
- 28 Layrisse M, Arends T. The Diego blood factor in Chinese and Japanese. *Nature* 1956;177:1083-4.
- 29 Simmons RT, Albrey JA, Morgan JAG, Smith AJ. The Diego blood group: anti-Di^a and the Di (a+) blood group antigen found in Caucasians. *Med J Aust* 1968;1:406-7.
- 30 Graninger W. Anti-Di^a and the Di^a blood group: antigen found in an Austrian family. *Vox Sang* 1976;31:131-5.
- 31 Issitt PD, Wren MR, Rueda E, Maltz M. Red cell antigens in Hispanic blood donors. *Transfusion* 1987;27:117.
- 32 Lewis M, Kaita H, Chown B. The blood groups of a Japanese population. *Am J Hum Genet* 1957;9:274-83.
- 33 Race RR, Sanger R. *Blood Groups in Man*, 6th edn. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1975.
- 34 Levine P, Robinson EA. Some observations of the new human blood factor Di^a. *Blood* 1957;12:448-53.
- 35 Layrisse M, Sanger R, Race RR. The inheritance of the antigen Di^a: evidence for its independence of other blood group systems. *Am J Hum Genet* 1959;11: 17-25.
- 36 Mueller TJ, Morrison M. Detection of a variant of protein 3, the major transmembrane protein of the human erythrocyte. *J Biol Chem* 1977;252:6573-6.
- 37 Yannoukakos D, Vasseur C, Driancourt C *et al*. Human erythrocyte band 3 polymorphism (band 3 Memphis): characterization of the structural modification (Lys 56→Glu) by protein chemistry methods. *Blood* 1991; 78:1117-20.
- 38 Jarolim P, Rubin HL, Zhai S *et al*. Band 3 Memphis: a widespread polymorphism with abnormal electrophoretic mobility of erythrocyte band 3 protein caused by a substitution AAG→GAG (Lys→Glu) in codon 56. *Blood* 1992;80:1592-8.
- 39 Ranney HM, Rosenberg GH, Morrison M, Mueller TJ. Frequencies of band 3 variants of human red cell membranes in some different populations. *Br J Haematol* 1990;75:262-7.
- 40 Ideguchi H, Okubo K, Ishikawa A, Futata Y, Hamasaki N. Band 3-Memphis is associated with a lower transport rate of phosphoenolpyruvate. *Br J Haematol* 1992;82: 122-5.
- 41 Hsu L, Morrison M. A new variant of the anion transport protein in human erythrocytes. *Biochemistry* 1985; 24:3086-90.
- 42 Spring FA, Bruce LJ, Anstee DJ, Tanner MJA. A red cell band 3 variant with altered stilbene disulphonate binding is associated with the Diego (Di^a) blood group antigen. *Biochem J* 1992;288:713-6.
- 43 Bruce LJ, Anstee DJ, Spring FA, Tanner MJA. Band 3 Memphis variant II: altered stilbene disulphonate binding and the Diego (Di^a) blood group antigen are associated with the human erythrocyte band 3 mutation Pro⁸¹⁴→Leu. *J Biol Chem* 1994;269:16155-8.
- 44 Salhany JM, Sloan RL, Schopfer LM. Characterization of the stilbenedisulphonate binding site on band 3 Memphis variant II (Pro-854→Leu). *Biochem J* 1996;317:509-14.
- 45 Castilho L, Rios M, Soares M, Menezes R, Costa FE. High frequency of the Di^aA allele associated with the mutation Lys56Glu in Amazonian Indians [Abstract]. *Blood* 1999;94(Suppl.1):458a.
- 46 Jarolim P, Rubin HL, Moulds JM. Multiple molecular mechanisms resulting in the Di(a+b-) phenotype [Abstract]. *Transfusion* 1996;36(Suppl.):49S.
- 47 Daniels G. Effect of enzymes on and chemical modifications of high-frequency red cell antigens. *Immunohematology* 1992;8:53-7.
- 48 Biro V, Garratty G, Johnson CL, Marsh WL. Depressed blood group antigens on red cells from a Mexican donor. *Transfusion* 1983;23:65-6.
- 49 Booth PB, Serjeantson S, Woodfield DG, Amato D. Selective depression of blood group antigens associated with hereditary ovalocytosis among Melanesians. *Vox Sang* 1977;32:99-110.

- 50 Tatarsky J, Stroup M, Levine P, Ernochazy WS. Another example of anti-Diego (Di^a). *Vox Sang* 1959;4:152-4.
- 51 Feller CW, Shenker L, Scott EP, Marsh WL. An anti-Diego^b (Di^b) antibody occurring during pregnancy. *Transfusion* 1970;10:279-80.
- 52 Nakajima H, Hayakawa Z, Ito H. A new example of anti-Di^b found in a Japanese woman. *Vox Sang* 1971;20:271-3.
- 53 Alves de Lima LM, Berthier ME *et al*. Characterization of an anti-Di^a antibody causing hemolytic disease in a newborn infant. *Transfusion* 1982;22:246-7.
- 54 Zupanska B, Brojer E, McIntosh J, Seyfried H, Howell P. Correlation of monocyte-monolayer assay results, number of erythrocyte-bound IgG molecules, and IgG subclass composition in the study of red cell alloantibodies other than D. *Vox Sang* 1990;58:276-80.
- 55 Hinckley ME, Huestis DW. An immediate hemolytic transfusion reaction apparently caused by anti-Di^a. *Rev Franc Transfus Immuno-Hémat* 1979;22:581-5.
- 56 Yasuda H, Ohno H, Yamaguchi O *et al*. Three episodes of delayed hemolytic transfusion reactions due to multiple red cell antibodies, anti-Di^a, anti-Jk^a and anti-E. *Transfus Sci* 2000;23:107-12.
- 57 Zago-Novaretti MC, Soares MOC, Dorliac-Llacer PE, Chamone DAF. Anti-Diego in multitransfused patients [Abstract]. *Rev Paulista Med* 1992;110(5):IH52.
- 58 Ishimori T, Fukumoto Y, Abe K *et al*. Rare Diego blood group phenotype Di(a+b-). I. Anti-Di^b causing hemolytic disease of the newborn. *Vox Sang* 1976;31:61-3.
- 59 Örlina AR, DiMauro J, Unger PJ. Hemolytic disease of the newborn due to anti-Di^b. *Am J Clin Pathol* 1979;71:713-4.
- 60 Uchikawa M, Shibata Y, Tohyama H *et al*. A case of hemolytic disease of the newborn due to anti-Di^b antibodies. *Vox Sang* 1982;42:91-2.
- 61 Habash J, Devenish A, Macdonald S, Garner S, Contreras M. A further example of anti-Di^b not causing haemolytic disease of the newborn. *Vox Sang* 1991;61:77.
- 62 Lin CK, Mak KH, Chan NK *et al*. Report on anti-Di^b encountered in two Hong Kong Chinese. *Immunohematology* 1997;13:17-19.
- 63 Issitt PD, Combs MR, Allen J, Melroy-Carawan H. Anti-Di^b as a red cell autoantibody. *Transfusion* 1996;36:802-4.
- 64 Daniels GL. *Blood group antigens of high frequency: a serological and genetical study*. PhD thesis, University of London, 1980.
- 65 Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. *Blood Transfusion in Clinical Medicine*, 10th edn. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1997.
- 66 Holman CA. A new rare human blood-group antigen (Wr^a). *Lancet* 1953;ii:119.
- 67 Cleghorn TE. The frequency of the Wr^a, By and M^h blood group antigens in blood donors in the South of England. *Vox Sang* 1960;5:556-60.
- 68 Cleghorn TE. *The occurrence of certain rare blood group factors in Britain*. MD thesis, University of Sheffield, 1961.
- 69 Wallis JP, Hedley GP, Charlton D *et al*. The incidence of anti-Wr^a and Wr^a antigen in blood donors and hospital patients. *Transfus Med* 1996;6:361-4.
- 70 Kornstad L. Some observations on the Wright blood group system. *Vox Sang* 1961;6:129-35.
- 71 Metaxas MN, Metaxas-Bühler M. Studies on the Wright blood group system. *Vox Sang* 1963;8:707-16.
- 72 Liotta I, Purpura M, Dawes BJ, Giles CM. Some data on the low frequency antigens Wr^a and Bp^a. *Vox Sang* 1970;19:540-3.
- 73 Kout M. The incidence of the C⁺, M^h and Wr^a agglutinogens in the population of Prague. *Vox Sang* 1962;7:242-4.
- 74 Walker ME, Tippet PA, Roper JM *et al*. Tests with some rare blood-group antibodies. *Vox Sang* 1961;6:357.
- 75 Greendyke RM, Banzhaf JC. Occurrence of anti-Wr^a in blood donors and in selected patient groups, with a note on the incidence of the Wr^a antigen. *Transfusion* 1977;17:621-4.
- 76 McGuire D, Funkhouser JW. A study of the Wright blood group system as found in a normal donor population [Abstract]. *Transfusion* 1967;7:385.
- 77 Lewis M, Kaita H, Chown B *et al*. A family with the rare red cell antigens Wr^a and 'super' Sd^a. *Vox Sang* 1973;25:336-40.
- 78 Lewis M, Kaita H, Philipps S, McAlpine PJ. The low-incidence red cell antigen Wr^a: genetic studies. *Transfusion* 1991;31:47-51.
- 79 Adams J, Broviac M, Brooks W, Johnson NR, Issitt PD. An antibody, in the serum of a Wr(a+) individual, reacting with an antigen of very high frequency. *Transfusion* 1971;11:290-1.
- 80 Dahr W, Schütt KH, Arndt-Hanser A *et al*. A novel phenotype within the Wright blood group collection [Abstract]. *Transfusion* 1992;32(Suppl.):55S.
- 81 Wren MR, Issitt PD. Evidence that Wr^a and Wr^b are antithetical. *Transfusion* 1988;28:113-8.
- 82 Bruce LJ, Ring SM, Anstee DJ *et al*. Changes in the blood group Wright antigens are associated with a mutation at amino acid 658 in human erythrocyte band 3: a site of interaction between band 3 and glycophorin A under certain conditions. *Blood* 1995;85:541-7.
- 83 Ring SM, Green CA, Swallow DM, Tippet P. Production of a murine monoclonal antibody to the low incidence red cell antigen Wr^a: characterization and comparison with human anti-Wr^a. *Vox Sang* 1994;67:222-5.
- 84 Ring SM. *An immunochemical investigation of the Wr^a and Wr^b blood group antigens*. PhD thesis, University of London, 1992.
- 85 Wainwright SD, Tanner MJA, Martin GEM, Yendle JE, Holmes C. Monoclonal antibodies to the membrane domain of the human erythrocyte anion transport protein.

- Localization of the C-terminus of the protein to the cytoplasmic side of the red cell membrane and distribution of the protein in some human tissues. *Biochem J* 1989;258:211-20.
- 86 Nigg EA, Bron C, Giradet M, Cherry RJ. Band 3-glycophorin A association in erythrocyte membranes demonstrated by combining protein diffusion measurements with antibody-induced cross-linking. *Biochemistry* 1980;19:1887-93.
 - 87 Che A, Cherry RJ. Loss of rotational mobility of band 3 proteins in human erythrocyte membranes induced by antibodies to glycophorin A. *Biophys J* 1995;68:1881-7.
 - 88 Paulitschke M, Nash GB, Anstee DJ, Tanner MJA, Gratzer WB. Perturbation of red blood cell membrane rigidity by extracellular ligands. *Blood* 1995;86:342-8.
 - 89 Groves JD, Tanner MJA. Glycophorin A facilitates the expression of human Band 3-mediated anion transport in *Xenopus* oocytes. *J Biol Chem* 1992;267:22163-70.
 - 90 Hassoun H, Hanada T, Lutchman M *et al*. Complete deficiency of glycophorin A in red blood cells from mice with targeted inactivation of the band 3 (AE1) gene. *Blood* 1998;91:2146-51.
 - 91 Southcott MJG, Tanner MJA, Anstee DJ. The expression of human blood group antigens during erythropoiesis in a cell culture system. *Blood* 1999;93:4425-35.
 - 92 Daniels G, Green C. Expression of red cell surface antigens during erythropoiesis. *Vox Sang* 2000;78(Suppl.1):149-53.
 - 93 Gahmberg CG, Andersson LC. K562; a human leukemia cell line with erythroid features. *Semin Hematol* 1981;18:72-7.
 - 94 Beckman R, Smythe JS, Anstee DJ, Tanner MJA. Functional cell surface expression of band 3, the human red blood cell anion exchange protein (AE1), in K562 erythroleukemia cells: band 3 enhances the cell surface reactivity of Rh antigens. *Blood* 1998;92:4428-38.
 - 95 Ribeiro ML, Alloisio N, Almeida H *et al*. Severe hereditary spherocytosis and distal renal tubular acidosis associated with total absence of band 3. *Blood* 2000;96:1602-4.
 - 96 Auffray I, Marfatia S, de Jong K *et al*. Glycophorin A dimerization and band 3 interaction during erythroid membrane biogenesis: in vivo studies in human glycophorin A transgenic mice. *Blood* 2001;97:2872-8.
 - 97 Issitt PD, Pavone BG, Goldfinger D, Zwicker H. An En(a-) red cell sample that types as Wr(a-b-). *Transfusion* 1975;15:353-5.
 - 98 Issitt PD, Pavone BG, Wagstaff W, Goldfinger D. The phenotypes En(a-), Wr(a-b-), and En(a+), Wr(a+b-), and further studies on the Wright and En blood group systems. *Transfusion* 1976;16:396-407.
 - 99 Dahr W, Wilkinson S, Issitt PD *et al*. High frequency antigens of human erythrocyte membrane sialoglycoproteins. III. Studies on the En^aFR, Wr^b and Wr^c antigens. *Biol Chem Hoppe-Seyler* 1986;367:1033-45.
 - 100 Ridgwell K, Tanner MJA, Anstee DJ. The Wr^b antigen, a receptor for *Plasmodium falciparum* malaria, is located on a helical region of the major membrane sialoglycoprotein of human red blood cells. *Biochem J* 1983;209:273-6.
 - 101 Ridgwell K, Tanner MJA, Anstee DJ. The Wr^b antigen in Se^a-positive and Dantu-positive human erythrocytes. *J Immunogenet* 1984;11:365-70.
 - 102 Telen MJ, Chasis JA. Relationship of the human erythrocyte Wr^b antigen to an interaction between glycophorin A and band 3. *Blood* 1990;76:842-8.
 - 103 Ring SM, Tippet P, Swallow DM. Comparative immunochemical analysis of Wr^c and Wr^b red cell antigens. *Vox Sang* 1994;67:226-30.
 - 104 Leddy JP, Wilkinson SL, Kissel GE *et al*. Erythrocyte membrane proteins reactive with IgG (warm-reacting) anti-red blood cell autoantibodies. II. Antibodies coprecipitating band 3 and glycophorin A. *Blood* 1994;84:650-6.
 - 105 Rearden A. Reactivity of monoclonal anti-Wr^b with a synthetic peptide. *Transfusion* 1989;29:187.
 - 106 Huang C-H, Reid ME, Xie S-S, Blumenfeld OO. Human red blood cell Wright antigens: a genetic and evolutionary perspective on glycophorin A-band 3 interaction. *Blood* 1996;87:3942-7.
 - 107 Lubenko A, Contreras M. The incidence of hemolytic disease of the newborn attributable to anti-Wr^c. *Transfusion* 1992;32:87-8.
 - 108 Hardman JT, Beck ML. Hemagglutination in capillaries: Correlation with blood group specificity and IgG subclass. *Transfusion* 1981;21:343-6.
 - 109 Wiener AS, Brancato GJ. Severe erythroblastosis fetalis caused by sensitization to a rare human agglutinin. *Am J Hum Genet* 1953;5:350-5.
 - 110 Daw E. Haemolytic disease of the newborn due to the Wright antigen. *J Obstet Gynaecol* 1971;78:377-8.
 - 111 Jørgensen J, Jacobsen L. Erythroblastosis fetalis caused by anti-Wr^c (Wright). *Vox Sang* 1974;27:478-9.
 - 112 van Loghem JJ, van der Hart M, Bok J, Brinkerink PC. Two further examples of the antibody anti-Wr^c (Wright). *Vox Sang (old series)* 1955;5:130-4.
 - 113 Foruhjelm U, Nevanlinna HR, Pirkola A. A second Finnish En(a-) propositus with anti-En^a. *Vox Sang* 1973;24:545-9.
 - 114 Langley JW, Issitt PD, Anstee DJ *et al*. Another individual (J.R.) whose red blood cells appear to carry a hybrid MNs sialoglycoprotein. *Transfusion* 1981;21:15-24.
 - 115 Poole J, Banks J, Kjeldsen-Kragh J *et al*. Second example of MiV/MiV phenotype with anti-Wr^b: a case study [Abstract]. *Transfus Med* 1997;7(Suppl.1):27.
 - 116 Goldfinger D, Zwicker H, Belkin GA, Issitt PD. An autoantibody with anti-Wr^b specificity in a patient with warm autoimmune hemolytic anemia. *Transfusion* 1975;15:351-2.

- 117 Issitt PD, Pavone BG, Goldfinger D *et al.* Anti-Wr^b, and other autoantibodies responsible for positive direct antiglobulin tests in 150 individuals. *Br J Haematol* 1976;34:5-18.
- 118 Ainsworth BM, Fraser ID, Poole GD. Severe haemolytic anaemia due to anti-Wr^b [Abstract]. *20th Congr Int Soc Blood Transfus*, 1988:82.
- 119 Dankhar DT, Pierce SR, Issitt PD, Gutsell NS, Beck ML. Fatal intravascular hemolysis associated with auto anti-Wr^b [Abstract]. *Transfusion* 1987;27:534.
- 120 Anstee DJ, Edwards PAW. Monoclonal antibodies to human erythrocytes. *Eur J Immunol* 1982;12:228-32.
- 121 Rouger P, Anstee D, Salmon C, eds. First International Workshop on Monoclonal Antibodies Against Human Red Blood Cell and Related Antigens. *Rev Franc Transfus Immun-Hémat* 1988;31:261-364 (11 papers).
- 122 Gardner B, Parsons SF, Merry AH, Anstee DJ. Epitopes on sialoglycoprotein α: evidence for heterogeneity in the molecule. *Immunology* 1989;68:283-9.
- 123 Reid ME, Lisowska E, Blanchard D, eds. Third International Workshop on Monoclonal Antibodies Against Human Red Blood Cell and Related Antigens. *Transfus Clin Biol* 1997;4:57-96 (9 papers).
- 124 Lewis M, Kaita H. A 'new' low incidence 'Hutterite' blood group antigen Waldner (Wd^b). *Am J Hum Genet* 1981;33:418-20.
- 125 Kornstad L. A rare blood group antigen, O^p (Oldeide), associated with weak Rh antigens. *Vox Sang* 1986; 50:235-9.
- 126 Moores P, Smart E, Marks M, Botha MC. Wd(a+) red blood cells in two sisters of a Heil/om Khoisan family in Namibia. *Hum Hered* 1990;40:257-61.
- 127 Contreras M, Stebbing B, Mallory DM *et al.* The Redelberger antigen Rb^a. *Vox Sang* 1978;35:397-400.
- 128 Coghlan G, Crow M, Spruell P, Moulds M, Zelinski T. A 'new' low-incidence red cell antigen, WARR: Unique to native Americans? *Vox Sang* 1995;68:187-90.
- 129 Coghlan G, Green C, Lubenko A, Tippett P, Zelinski T. Low-incidence red cell antigen ELO (700.51): evidence for exclusion from thirteen blood group systems. *Vox Sang* 1993;64:240-3.
- 130 Kornstad L, Howell P, Jorgensen J, Larsen AMH, Wadsworth LD. The rare blood group antigen, Wu. *Vox Sang* 1976;31:337-43.
- 131 Kornstad L, Jerne D, Tippett P. The Haakestad antigen is identical with the Hov antigen. *Vox Sang* 1987; 52:120-2.
- 132 Young S, Mallan M, Case J, Moulds J, Beal RW. Further examples of the Wulfsberg antigen. *Vox Sang* 1980; 38:213-5.
- 133 Kornstad L, Brocteur J. A new, rare blood group antigen, Mo^a (Moen) [Abstract]. *Joint Congr Int Soc Blood Transfus Am Assoc Blood Banks* 1972:58.
- 134 Rowe GP, Hammond W. A new low-frequency antigen, Hg^a (Hughes). *Vox Sang* 1983;45:316-19.
- 135 Young S. Vg^b: a new low incidence red cell antigen. *Vox Sang* 1981;41:48-9.
- 136 Cleghorn TE. A 'new' human blood group antigen, Sw^b. *Nature* 1959;184:1324.
- 137 Contreras M, Lubenko A, Armitage S, Cleghorn T, Jenkins J. Frequency and inheritance of the Bx^a (Box) antigen. *Vox Sang* 1980;39:225-8.
- 138 Metaxas MN, Metaxas-Buehler M. A Swiss family showing independent segregation of the Lutheran and Swann genes. *Vox Sang* 1976;31(Suppl.1):39-43.
- 139 Lewis M, Kaita H, Philipps S *et al.* The Swann phenotype 700.4, -41; genetic studies. *Vox Sang* 1988; 54:184-187.
- 140 Chaves MA, Leak MR, Poole J, Giles CM. A new low-frequency antigen BOW (Bowyer). *Vox Sang* 1988;55:241-3.
- 141 Lewis M, Kaita H, Allderdice PW, Berggren M, McAlpine PJ. A 'new' low incidence red cell antigen, NFLD. *Hum Genet* 1984;67:270-1.
- 142 Okubo Y, Yamaguchi H, Seno T *et al.* The NFLD antigen in Japan. *Hum Hered* 1988;38:122-4.
- 143 Kornstad L, Kout M, Larsen AMH, Ørjasæter H. A rare blood group antigen, Jn^a. *Vox Sang* 1967;13:165-70.
- 144 Poole J, Bruce LJ, Hallewell H *et al.* Erythrocyte band 3 mutation Pro561→Ser gives rise to the BOW antigen and Pro566→Ala to a novel antigen KREP [Abstract]. *Transfus Med* 1998;8(Suppl.1):17.
- 145 Lewis M, Kaita H, McAlpine PJ, Fletcher J, Moulds JJ. A 'new' blood group antigen Fr^a: incidence, inheritance and genetic linkage analysis. *Vox Sang* 1978;35:251-4.
- 146 Kaita H, Lewis M, McAlpine PJ. Exclusion of the red blood cell antigen Fr^a from the Colton blood group system. *Transfusion* 1980;20:217.
- 147 Contreras M, Teesdale P, Moulds M *et al.* Sw^b: a subdivision. *Vox Sang* 1987;52:115-19.
- 148 Moulds M, Kaita H, Kornstad L, Lubenko A. Evidence that the low-incidence antigens termed Wu (700.13) and Hov (700.38) are identical. *Vox Sang* 1992; 62:53-4.
- 149 Zelinski T, Punter F, McManus K, Coghlan G. The ELO blood group polymorphism is located in the putative first extracellular loop of human erythrocyte band 3. *Vox Sang* 1998;75:63-5.
- 150 Jarolim P, Rubin HL, Zakova D, Storry J, Reid ME. Characterization of seven low incidence blood group antigens carried by erythrocyte band 3 protein. *Blood* 1998;92:4836-43.
- 151 McManus K, Lupe K, Coghlan G, Zelinski T. An amino acid substitution in the putative second extracellular loop of RBC band 3 accounts for the Froese blood group polymorphism. *Transfusion* 2000;40:1246-9.
- 152 Jarolim P, Reid ME. Substitution 480Glu→Lys in erythrocyte band 3 underlies the Fr^a blood group antigen and supports the existence of the second ectoplasmic loop of band 3 [Abstract]. *Blood* 2000;96:593a.

- 153 Jarolim P, Murray JL, Rubin HL, Smart E, Moulds JM. Blood group antigens Rb^a, Tr^a, and Wd^a are located in the third ectoplasmic loop of erythroid band 3. *Transfusion* 1997;37:607-15.
- 154 Jarolim P, Murray JL, Rubin HL, Coghlan G, Zelinski T. A Thr₅₅₂→Ile substitution in erythroid band 3 gives rise to the Warrior blood group antigen. *Transfusion* 1997;37:398-405.
- 155 Bruce LJ, Zelinski T, Ridgwell K, Tanner MJA. The low-incidence blood group antigen, Wd^a, is associated with the substitution Val₅₅₇→Met in human erythrocyte band 3 (AE1). *Vox Sang* 1996;71:118-20.
- 156 McManus K, Pongoski J, Coghlan G, Zelinski T. Amino acid substitutions in human erythroid protein, band 3 account for the low-incidence antigens NFLD and BOW. *Transfusion* 2000;40:325-9.
- 157 Zelinski T, McManus K, Punter F, Moulds M, Coghlan G. A Gly₅₆₅→Ala substitution in human erythrocyte band 3 accounts for the Wu blood group polymorphism. *Transfusion* 1998;38:745-8.
- 158 Poole J, Hallowell H, Bruce L *et al*. Identification of two new Jn(a+) individuals and assignment of Jn^a to erythrocyte band 3 [Abstract]. *Transfusion* 1997;37(Suppl.):90S.
- 159 Zelinski T, Rusnak A, McManus K, Coghlan G. Distinctive Swann blood group genotypes: molecular investigations. *Vox Sang* 2000;79:215-18.
- 160 Poole J. Red cell antigens on band 3 and glycophorin A. *Blood Rev* 2000;14:31-43.
- 161 Orita M, Suzuki Y, Sekiya T, Hayashi K. Rapid and sensitive detection of point mutations and DNA polymorphisms using the polymerase chain reaction. *Genomics* 1989;5:874-9.
- 162 Kaita H, Lubenko A, Moulds M, Lewis M. A serologic relationship among the NFLD, BOW, and Wu red cell antigens. *Transfusion* 1992;32:845-7.
- 163 Ford DS, Stern DA, Hawksworth DN *et al*. Haemolytic disease of the newborn probably due to anti-ELO, an antibody to a low frequency red cell antigen. *Vox Sang* 1992;62:169-72.
- 164 Better PJ, Ford DS, Frascarelli A, Stern DA. Confirmation of anti-ELO as a cause of haemolytic disease of the newborn. *Vox Sang* 1993;65:70.
- 165 Harris PA, De la Vega MS, Clinton BA, Miller WV. Positive direct antiglobulin test due to anti-Fr^a in a newborn infant. *Transfusion* 1983;23:394-5.
- 166 Wang L, Groves JD, Mawby WJ, Tanner MJA. Complement studies with co-expressed fragments of the human red cell anion transporter (band 3; AE1): the role of some exofacial loops in anion transport. *J Biol Chem* 1997;272:10631-8.
- 167 Kay MMB. Cellular and molecular biology of senescent cell antigen. In: G Garratty, ed. *Immunobiology of Transfusion Medicine*. New York: Marcel Dekker, 1994: 173-98.
- 168 Oh SS, Chisti AH, Palek J, Liu S-C. Erythrocyte membrane alterations in *Plasmodium falciparum* malaria sequestration. *Curr Opin Hematol* 1997;4:148-54.
- 169 Beckmann R, Smythe JS, Anstee DJ, Tanner MJA. Coexpression of band 3 mutants and Rh polypeptides: differential effects of band 3 on the expression of the Rh complex containing D polypeptide and the Rh complex containing CcEe polypeptide. *Blood* 2001;97:2496-505.
- 170 Kollert-Jöns A, Wagner S, Hübner S, Appelhans H, Drenckhahn D. Anion exchanger 1 in human kidney and oncocyoma differs from erythroid AE1 in its NH₂ terminus. *Am J Physiol* 1993;265:F813-21.
- 171 Bruce LJ, Unwin RJ, Wrong O, Tanner MJA. The association between familial distal renal tubular acidosis and mutations in the red cell anion exchanger (band 3, AE1) gene. *Biochem Cell Biol* 1998;76:723-8.
- 172 Tanphaichitr VS, Sumboonnanonda A, Ideguchi H *et al*. Novel AE1 mutations in recessive distal renal tubular acidosis: loss-of-function is rescued by glycophorin A. *J Clin Invest* 1998;102:2173-9.
- 173 Bruce LJ, Wrong O, Toye AM *et al*. Band 3 mutations, renal tubular acidosis and South East Asian ovalocytosis in Malaysia and Papua New Guinea: loss of up to 95% band 3 transport in red cells. *Biochem J* 2000;350:41-51.
- 174 Peters LL, Shivdasani RA, Lui SC *et al*. Anion exchanger 1 (band 3) is required to prevent erythrocyte membrane surface loss but not to form the membrane skeleton. *Cell* 1996;86:917-27.
- 175 Southgate CD, Chisti AH, Mitchell B, Yi SJ, Palek J. Targeted disruption of the murine erythroid band 3 gene results in spherocytosis and severe haemolytic anaemia despite a normal membrane skeleton. *Nature Genet* 1996;14:227-30.
- 176 Inaba M, Yawata A, Koshino I *et al*. Defective anion transport and marked spherocytosis and membrane instability caused by hereditary total deficiency of red cell band 3 in cattle due to a nonsense mutation. *J Clin Invest* 1996;97:1804-17.
- 177 Daniels GL, Johnson PH, Coetzer TL *et al*. Depressed Gerbich (glycophorin C/D) red cell antigens associated with Southeast Asian ovalocytosis (SAO) in a South African kindred. [Abstract]. *24th Congr Int Soc Blood Transfus, Makuhari, Japan*, 1996:110.
- 178 Smythe JS, Spring FA, Gardner B *et al*. Monoclonal antibodies recognizing epitopes on the extracellular face and intracellular N-terminus of the human erythrocyte anion transporter (band 3) and their applications to the analysis of South East Asian ovalocytes. *Blood* 1995;85:2929-36.

فصل ۱۱

سیستم گروه خونی Yt

۱-۱۱ مقدمه

۲-۱۱ آنتی‌ژن‌های Yt و استیل کلینستراز (AChE) گلبول قرمز

۳-۱۱ Yt^a و Yt^b

۴-۱۱ آنتی-Yt^a و آنتی-Yt^b

۵-۱۱ فنوتیپ گذرای Yt(a-b-), آنتی-Yt^{ab}, و نقصان AChE گلبول قرمز

۱-۱۱ مقدمه

آنتی-Yt^a، نوعی آنتی‌بادی که آنتی‌ژنی با شیوع بالا را شناسایی می‌کند، در حین انجام آزمایش سازگاری ظهور یافت و توسط ایتون و همکاران^۱ [۱] در سال ۱۹۵۶ گزارش گردید. آنتی‌بادی متباین آن، آنتی-Yt^b، که برای آنتی‌ژنی در سطح گلبول‌های قرمز حدود هشت درصد افراد سفید پوست اختصاصی است، هشت سال بعد توسط گایلز و متاکزاس^۲ [۲] شناسایی گردید. سیستم Yt، که تحت عنوان سیستم کارت رایت (Cartwright) نیز شناخته می‌شود، یک سیستم دو آللی است (جدول ۱-۱۱)، فنوتیپ ارثی Yt(a-b-) مشاهده نشده است.

Yt^a و Yt^b نمایانگر جایگزینی اسید آمینه‌ای His353Asn در استیل کولینستراز^۳ (AChE) سطح گلبول‌های قرمز می‌باشند. ژنهای Yt و ACHE (ژنی که AChE را رمزدهی می‌نماید)، مستقلاً به ناحیه کروموزومی 7q22.1 تخصیص داده شده‌اند (فصل ۳۲).

1- Eaton *et al.*

2- Giles and Metaxsas

3- acetylcholinesterase

۱۱-۲ آنتی‌ژن‌های Yt و استیل کولینستراز گلبول قرمز

جمعیت حساس به کمپلمان گلبول قرمز (PNH III) در بیماران مبتلا به هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه^۱ (PNH) نقصان گلیکو پروتئین‌هایی دارند که از طریق گلیکوفسفولیپیدی به نام گلیکوزیل فسفا تیدیل اینوزیتول^۲ (GPI) به غشا اتصال می‌یابند (به فصل ۱۹ رجوع شود). تلن و همکاران^۳ [۳] نشان دادند که اکثر نمونه‌های آنتی-Yt^a با گلبول‌های PNH III واکنشی ندارند، اما با جمعیت تقریباً طبیعی و غیر حساس به کمپلمان گلبول‌های قرمز (PNH I) همان بیمار واکنش می‌دهند. به علاوه، در دو بیمار PNH، گلبول‌های PNH I، Yt(b+) بودند، با این حال گلبول‌های PNH III آنها قادر به واکنش با آنتی-Yt^b نبودند. تفسیر این نتایج حاکی از این بود که Yt^a و Yt^b روی یک گلیکوپروتئین متصل به GPI واقع شده‌اند.

در سال ۱۹۹۱ اسپرینگ و همکاران^۴ [۴] نشان دادند که Yt^a و Yt^b بر سطح استیل کلینستراز (AChE) که یک گلیوپروتئین متصل به GPI گلبول قرمز است، قرار دارند. رسوب دهی ایمنی با استفاده از آنتی-Yt^a و آنتی-Yt^b، ساختارهایی با وزن مولکولی ظاهری ۷۲۰۰۰ تحت شرایط احیا کننده و ۱۶۰۰۰۰ تحت شرایط غیر احیا کننده را جداسازی نمود، ساختارهایی با حرکت الکتروفورزی مشابه نیز از طریق رسوب دهی ایمنی در حضور آنتی‌بادی‌های مونوکلونال علیه AChE حاصل شدند. ساختارهایی که توسط آنتی-Yt^a و آنتی-Yt^b رسوب داده شدند، دارای فعالیت آنزیمی استیل کلینستراز بودند. دلیل دیگر مبنی بر اینکه آنتی‌ژن‌های Yt بر روی استیل کلینستراز وجود دارند، با استفاده از روش تثبیت آنتی‌ژن‌های گلبول قرمز با آنتی‌بادی اختصاصی مونوکلونال^۵ (MAIEA) در حضور آلوانتی-Yt^a و آلوانتی-Yt^b و نیز آنتی-AChE- مونوکلونال حاصل گردید [۵].

AChE گلبول قرمز N-گلیکوزیده است: مجاورسازی ساختارهایی که با استفاده از آنتی-Yt^a یا آنتی-AChE جدا شده‌اند، با N-گلیکاناز، وزن مولکولی ظاهری را از ۷۲۰۰۰ به ۶۳۰۰۰ کاهش داد [۴]. برآوردهای ۳۰۰۰-۵۰۰۰ جایگاه آنتی ژنیک در هر گلبول قرمز با تجزیه و تحلیل‌های کمی با استفاده از آنتی-AChE- مونوکلونال (از نوع IgG)، و برآوردهای ۱۰۰۰۰-۷۰۰۰ جایگاه به ازای هر گلبول با استفاده از قطعات Fab حاصل شدند، این یافته‌ها حاکی از این است که آنزیم در غشا گلبول قرمز به شکل دیمریک وجود دارد [۴].

AChE نقش اساسی را در انتقال پیام عصبی ایفا می‌نماید. استیل کولین نوعی ناقل عصبی است که در زمان رها شدن از یک پایانه عصبی در محل اتصال عصب-عضله انتقال یک پیام عصبی را امکان

1- paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

2- glycosylphosphatidyl inositol

3 - Telen *et al.*

4 - Spring *et al.*

5 - monoclonal antibody-specific erythrocyte antigens immobilization

پذیر می‌سازد. AChE به سرعت استیل کولین را هیدرولیز می‌نماید تا به انتقال پیام خاتمه دهد و AChE در بافت‌های مختلف به اشکال متنوعی وجود دارد که حاصل اصلاحات پس از ترجمه و پیرایش متفاوت می‌باشند [۶ و ۷]. عملکرد AChE متصل به غشاء گلبول قرمز ناشناخته است. کلون‌های جزئی cDNA AChE انسانی، از طریق غربالگری یک کتابخانه cDNA ساخته شده از RNA عضله جنینی و مغز بالغ، با استفاده از یک الیگونوکلوئوتید، که مکمل توالی اسیدهای آمینه یک پپتید مشتق از *Torpedo AChE* بود، حاصل شدند [۸]. ژن کامل رمزدهی کننده AChE انسانی، به واسطه غربالگری یک کتابخانه کاسمیدی ژنومیک انسانی با استفاده از یک پروب الیگونوکلوئوتیدی کلون گردید، پروب مذکور از طریق تقویت DNA انسانی توسط PCR و پرایمرهای مربوط به یک منطقه حفظ شده از ژن *ACHE* موش تهیه گردید [۷]. سه اگزون، پپتید سیگنال و ۵۳۵ اسید آمینه انتهای آمینی را رمزدهی می‌نمایند، پیرایش متفاوت اگزون بعدی منجر به اختلاف ساختاری در حوزه انتهای کوبوکسیلی می‌گردد به طوری که یک لنگر گلیکوزیل فسفاتیدیل اینوزیتول (GPI) ممکن است به سلول‌های اریتروئیدی بچسبد، اما نه به سلول‌های بافت عصبی [۷].

۳-۱۱ Yt^a و Yt^b

۱-۳-۱۱ فراوانی

آزمایش‌های به عمل آمده با آنتی-Yt^a روی ۱۵۶۸ اهدا کننده آکسفوردی، پنج نمونه Yt(a-) را آشکار نمود، که یک فراوانی ۹۹/۸٪ برای Yt(a+) و یک فراوانی ژنی ۰/۹۵۵۹ را برای ژن Yt^a بدست داد (جدول ۲-۱۱). گایلز و همکاران^۱ [۹] دریافتند که هشت درصد اروپایی‌ها Yt(b+) هستند، و فراوانی‌های محاسبه شده ژنی با فراوانی‌های حاصل از مطالعات اکسفورد مطابقت کاملی داشت (جدول ۲-۱۱). فراوانی‌های ژنی Yt^a/Yt^a ۰/۸۹۶۶، Yt^a/Yt^b ۰/۱۰۰۶ و Yt^b/Yt^b ۰/۰۰۲۸ که از نتایج آزمایش‌های بعمل آمده با آنتی-Yt^a و آنتی-Yt^b بر روی ۶۵۹ کانادایی سفید پوست (جدول ۲-۱۱) محاسبه شده بودند، همبستگی خیلی نزدیکی با ارقام مشاهده شده داشت، حاکی از اینکه آلل سومی وجود ندارد [۱۲].

برخی مطالعات جمعیتی دیگر در جدول ۲-۱۱ ارائه شده‌اند. آزمایش‌های به عمل آمده با آنتی-Yt^a و آنتی-Yt^b روی اعراب اسرائیلی و Druse و روی جمعیت‌های متنوعی از یهودیان اسرائیلی، یک فراوانی نسبتاً بالایی از Yt^b را آشکار نمود [۱۴]. از میان ۵۰۰۰ ژاپنی هیچکدام Yt(a-) نبود و Yt^b در نمونه‌های نسبتاً کوچک ژاپنی، Inuit، تائی‌ها و آمریکایی‌های بومی شناسایی نشده است [۱۵ و ۱۶].

جدول ۱-۱۱. آنتی‌ژن‌های سیستم گروه خونی Yt

1 - Giles et al.

شماره	نام	فراوانی نسبی	اساس مولکولی
YT1	Yt ^a	زیاد	His353
YT2	Yt ^b	کم	Asn353

جدول ۱۱-۲. مطالعات جمعیتی با استفاده از آنتی-Yt^a و آنتی-Yt^b

Population	No. tested	Phenotype frequencies		Gene frequencies		Reference
		Yt(a+)	Yt(b+)	Yt ^a	Yt ^b	
English	2 568	0.998	nt	0.9559	0.0441	[1,9]
South Welsh	29 802	0.999	nt	0.9761	0.0239	[10]
European	1 399	nt	0.081	0.9587	0.0413	[9]
French	7 510	0.997	0.081	0.958	0.042	[11]
White Canadians	659	1.000	0.106	0.9469	0.0531	[12]
African Americans	714	nt	0.084	0.9571	0.0429	[13]
Israeli Jews	2 549	0.986	0.213	0.8845	0.1154	[14]
Israeli Arabs	85	0.976	0.235	0.8706	0.1294	[14]
Israeli Druse	77	0.974	0.260	0.8571	0.1429	[14]
Japanese	5 000	1.000	nt			
	70*		0	1.0000	0.0000	[15]

* این ۷۰ اهداکننده ژاپنی نیز جزء ۵۰۰۰ فرد آزمایش شده با آنتی-Yt^a هستند.
Nt: آزمایش نشده.

۱۱-۳-۲ توراث و اساس مولکولی پلی مرفیسم Yt

نتایج دو سری مطالعه وسیع خانوادگی، با توراث ساده مندلی Yt^a و Yt^b به شیوه‌ای غالب و عدم وجود یک آلل خاموش توافق دارند [۹ و ۱۲].

دو تغییر تک نوکلئوتیدی در *ACHE* در ارتباط با پلی مرفیسم Yt^a/Yt^b هستند. یکی از آنها، C1057A در اگزون ۲، جایگزینی His353 را رمزدهی می‌کند، و دیگری، C1432T، یک آلل خاموش در اگزون ۳ و کدون مربوط به Pro477 می‌باشد [۱۷] (جدول ۱۱-۱). یک پلی مرفیسم تک بازی سوم، در اگزون ۵، ارتباطی با ژنوتیپ Yt نداشت و در پروتئین کامل نیز ظاهر نشده بود [۱۷]. در مقایسه با *Torpedo AChE*، شکلی از آنزیم که بیشترین مطالعات روی آن در مقایسه با سایر اشکال انجام شده

است، انتظار می‌رفت که جایگزینی اسید آمینه در موقعیت ۳۵۳ قابل دسترسی برای آنتی‌بادی‌ها باشد. جایگزینی هیچ تأثیری روی فعالیت کاتالیزوری آنزیم ندارد [۱۸].

۱۱-۳-۳ اثرات آنزیم‌ها و مواد احیاء کننده

آنتی‌ژن Yt^a تحت تأثیر تریپسین قرار نمی‌گیرد، اما به واسطه مجاورسازی گلبول‌های قرمز با آلفا-کیموتریپسین از بین می‌رود، پاپائین و فیسین نیز ممکن است آنتی‌ژن را تخریب نمایند اما این ظاهراً بستگی به آنتی- Yt^a استفاده شده دارد [۱۹-۲۲]. Yt^a به سیالیداز حساس نیست [۲۱ و ۲۲]. Yt^a و Yt^b نسبت به مواد احیا کننده پیوند دی سولفیدی حساس نمی‌باشند. هشت نمونه آنتی- Yt^a با گلبول‌های قرمز آغشته به ۲۰۰ میلی مول دی تیو تریتول^۱ (DTT) واکنش ندادند [۲۳]. از پانزده نمونه آنتی- Yt^a، نه مورد با گلبول‌های قرمز آغشته به ۲- آمینو اتیل ایزو تیوارونیوم بروماید^۲ [AET] واکنشی نشان ندادند، شش نمونه دیگر واکنش ضعیفی دادند [۲۴]. Yt^b که با استفاده از دو آنتی- Yt^b تعیین گردید، توسط ۲۰۰ میلی مول DTT و ۵۰۰ میلی مول ۲-مرکاپتواتانول^۳ تخریب گردید [۲۵].

۱۱-۳-۴ تکامل و توزیع آنتی‌ژن‌های Yt^a و Yt^b

آنتی‌ژن‌های Yt روی گلبول قرمز نمونه‌های خون بند ناف وجود دارند. Yt^b به نظر می‌رسد که در زمان تولد کاملاً تکامل یافته باشد [۲۶]، اما قدرت Yt^a روی گلبول‌های بند ناف ضعیف تر از قدرت آن در سطح گلبول‌های قرمز بالغین است [۲۶، ۲۷]. از میان ده نمونه گلبول قرمز جنینی، که قبل از هفته ۳۲ بارداری جمع آوری شده بودند، هشت مورد با آنتی- Yt^a واکنش ندادند و دوتای دیگر صرفاً واکنش بسیار ضعیفی نشان دادند [۲۷].

AchE در بافت عصبی و روی سلول‌های اریتروئیدی وجود دارد [۶]، اما در خصوص توزیع بافتی آنتی‌ژن‌های Yt اطلاعات ناچیزی در دست است. Yt^a به کمک فلوسایتومتری روی لنفوسیت‌ها، گرانولوسیت‌ها یا مونوسیت‌ها شناسایی نشد [۲۸].

1 - dithiothreitol
2 - 2-aminoethylisothiuronium bromide
3 - 2-mercaptoethanol

۴-۱۱ آنتی- Yt^a و آنتی- Yt^b

علی رغم شیوع نسبتاً کم فنوتیپ $Yt(a+b)$ نمونه‌های زیادی از آنتی- Yt^a تو صیف شده‌اند [۱، ۲۷، ۲۹-۳۹]. از میان ۷۹ سرم حاوی آنتی- Yt^a ، ۵۷ مورد تک ویژگی^۱ بودند و ۲۲ مورد حاوی مخلوطی از آنتی‌بادی‌ها بودند [۳۹]. به نظر می‌رسد Yt^b محرک آنتی‌ژنیک ضعیفی باشد زیرا آنتی- Yt^b نادر است و عموماً در مخلوطی از آنتی‌بادی‌ها یافت می‌شود، صرفاً چند مورد آن گزارش شده است [۲، ۹، ۲۶، ۴۰-۴۲]. آنتی- Yt^a و آنتی- Yt^b بدنال حاملگی یا انتقال خون ظاهر شده‌اند، و هیچ کدام دارای «ظهور طبیعی» نبوده‌اند.

آنتی‌بادی‌های Yt عمدتاً از نوع IgG هستند و به منظور آگلوتینه نمودن گلبول‌های قرمز نیاز به یک آزمایش آنتی گلوبلین دارند. از میان آن دسته از سرم‌های آنتی- Yt^a که قابل تقسیم‌بندی به زیر کلاس^۲ بودند، اکثراً حاوی IgG1 و غالباً IgG4 بودند، بعضی‌ها منحصراً دارای IgG4 بودند و هیچ کدام حاوی IgG3 نبودند [۳۵، ۱۹، ۴۳]. بعضی از نمونه‌های آنتی- Yt^a به کمپلمان پیوند می‌یابند [۲۹]، و سایر انواع آن پیوند نمی‌یابند [۲۷ و ۳۳].

آنتی‌بادی‌های Yt ایجاد HDN ننموده‌اند، علی‌رغم اینکه گزارشات متعددی از زنان دارای آنتی- Yt^a که فرزندان $Yt(a+)$ داشته‌اند [۱۳، ۲۷، ۲۹، ۳۰، ۳۲ و ۳۴]، و نیز موردی از یک زن دارای آنتی- Yt^b که فرزند $Yt(b+)$ داشته است [۲۶] ارائه شده‌اند. اعتقاد بر این است که آنتی- Yt^a مسئول یک واکنش همولیتیک تأخیری انتقال خون در یک بیمار مبتلا به بیماری سلول داسی شکل بوده است [۴۴]، و در بروز واکنش همولیتیک سریع انتقال خون نیز مطرح شده است [۴۵]، در هر حال بسیاری از بیماران دارای آنتی- Yt^a چندین واحد خونی از گلبول‌های قرمز $Yt(a+)$ دریافت داشته‌اند بدون اینکه عوارض بدی را نشان دهند [۳۱، ۳۵ و ۳۹]. از میان هیجده بیمار دارای آنتی- Yt^a که گلبول‌های قرمز $Yt(a+)$ دریافت نموده بودند، فقط سه نفر آنها شواهد مربوط به کاهش بقاء گلبول قرمز را نشان دادند [۳۹]. مطالعات بقاء گلبول قرمز با استفاده از گلبول‌های قرمز آنتی‌ژن مثبت نشاندار شده با ماده رادیواکتیو، نتایج بسیار متغیری را در مورد آنتی‌بادی‌های Yt حاصل نموده است [۲۷، ۳۰، ۳۱، ۳۳-۳۵، ۳۸ و ۴۶]، در چند مورد پیش بینی شد که گلبول‌های قرمز ناسازگار به سرعت از گردش خون حذف خواهند شد [۲۷، ۳۰ و ۳۳]. روش‌های سلولی نیز نتایج متغیری را به دست داده‌اند، اما هیچ کدام به روشنی اهمیت بالینی را پیش بینی ننموده‌اند [۲۷، ۳۶، ۳۹، ۴۲، ۴۳، ۴۵ و ۴۶]. بنابراین به نظر می‌رسد که هر موردی از آنتی- Yt^a باید مستقلاً ارزیابی گردد. یک نمونه از آنتی- Yt^a قبل از تزریق خون ناسازگار، خوش خیم به نظر می‌رسید، اما بعد از آن، روش‌های آزمایشگاهی انجام شده در داخل بدن و در محیط آزمایشگاه، نشانه‌هایی از پتانسیل همولیتیک این آنتی‌بادی را نشان دادند [۳۶].

1 - monospecific

2 - subclass

Yt(a+) بایستی به منظور تزریق به بیماران دارای آنتی- Yt^a فقط در موارد اورژانس، یعنی زمانی که گلبول‌های قرمز Yt(a-) به راحتی در دسترس نیستند، استفاده شود. در اکثر موارد، استفاده از گلبول‌های قرمز Yt(a+) برای بیماران دارای آنتی- Yt^a که نیاز به جراحی انتخابی یا تزریق خون منظم دارند بایستی مؤثر باشد، اما ابتدا و در هر رویداد بعدی یک روش عملکردی همچون روش تک لایه مونوسیتی^۱ باید به عمل آید تا بتوان ارزش و اهمیت بالینی آنتی‌بادی را ارزیابی نمود.

یک آلوانتی‌بادی به ظاهر آنتی- Yt^a در بیماری Yt(a+) منجر به تصور وجود یک واریان Yt^a اثری گردید [۴۷]. این آنتی‌بادی با گلبول‌های قرمز خود بیمار یا با گلبول‌های قرمز پدر Yt(a+) او واکنش نمی‌داد، اما با گلبول‌های قرمز مادرش وارد واکنش شد. این آنتی‌بادی نه روز پس از تزریق پنچ واحد خون ظاهر و پس از چند ماه ناپدید گردید.

۱۱-۵ فنوتیپ گذرای Yt(a-b-), آنتی- Yt^{ab} و نقصان AChE گلبول قرمز

نظر به نقش حیاتی AChE در انتقال پیام عصبی، تعجب آور نیست اگر هیچ نوع فنوتیپ null به ارث رسیده ناشی از حذف یا جهش غیر فعال کننده ژن *ACHE* شناسایی نشده است. یک کاندیدای پیوند قلب به ظاهر فنوتیپ Yt(a-b-) داشت، اما از گلبول‌هایش مقداری آنتی- Yt^a قابل جذب وجداسازی بود [۴۸]. سرم وی حاوی یک آنتی‌بادی به نام آنتی- Yt^{ab} بود که با گلبول‌های قرمز خود او یا گلبول‌های قرمز PNH II (که فاقد پروتئین‌های متصل به GPI هستند) واکنش نمی‌داد. کاهش بقاء ۲۴ ساعته گلبول‌های قرمز Yt(a-b+) و Yt(a+b-) نشاندار شده با ماده رادیواکتیو در داخل بدن حاکی از این بود که فقط گلبول‌های قرمز خودی به منظور تزریق مناسب خواهند بود. گلبول‌های قرمز بیمار حدوداً ۱۰٪ AChE طبیعی را داشتند و تقریباً ۱۵٪ فعالیت آنزیمی طبیعی AChE محرز گردید [۴۸]. چهار ماه پس از بررسی اولیه، فعالیت Yt^a به کمک یک آزمایش آنتی گلوبلین ظاهر شد و محتوای AChE گلبول قرمز ۶۰-۵۴٪ میزان طبیعی بود.

References

- Eaton BR, Morton JA, Pickles MM, White KE. A new antibody, anti-Yt^a, characterizing a blood group of high incidence. *Br J Haematol* 1956;2:333-41.
- Giles CM, Metaxas MN. Identification of the predicted blood group antibody anti-Yt^b. *Nature* 1964;202:1122-3.
- Telen MJ, Rosse WF, Parker CJ, Moulds MK, Moulds JJ. Evidence that several high-frequency human blood group antigens reside on phosphatidylinositol-linked erythrocyte membrane proteins. *Blood* 1990;75:1404-7.
- Spring FA, Gardner B, Anstee DJ. Evidence that the antigens of the Yt blood group system are located on human erythrocyte acetylcholinesterase. *Blood* 1992;80:2136-41.
- Petty AC. Monoclonal antibody-specific immobilization of erythrocyte antigens (MAIEA): a new technique to selectively determine antigenic sites on red cell membranes. *J Immunol Methods* 1993;161:91-5.
- Taylor P. The cholinesterases. *J Biol Chem* 1991;266:4025-8.
- Li Y, Camp S, Rachinsky TL, Getman D, Tayler P. Gene structure of mammalian acetylcholinesterase: alternative 1771;400:123083-90.
- Soreq H, Ben-Aziz R, Prody CA *et al*. Molecular cloning and construction of the coding region for human acetylcholinesterase reveals G+C-rich attenuating structure. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:9688-92.
- Giles CM, Metaxas-Bühler M, Romanski Y, Metaxas MN. Studies on the Yt blood group system. *Vox Sang* 1967;13:171-80.
- Gale SA, Rowe GP, Northfield FE. Application of a microtitre plate antiglobulin technique to determine the incidence of donors lacking high frequency antigens. *Vox Sang* 1988;54:172-3.
- Salmon C, Cartron J-P, Rouger P. *The Human Blood Groups*. New York: Masson, 1984.
- Lewis M, Kaita H, Philipps S *et al*. The Yt blood group system (ISBT, 011): genetic studies. *Vox Sang* 1987;53:52-6.
- Wurzel HA, Haesler WE. The Yt blood groups in American Negroes. *Vox Sang* 1968;15:304-5.
- Levene C, Bar-Shany S, Manny N, Moulds JJ, Cohen T. The Yt blood groups in Israeli Jews, Arabs, and Druse. *Transfusion* 1987;27:471-4.
- Nakajima H, Saito M, Murata S. The Yt blood group antigens in Japanese: the apparent absence of Yt^b. *J Anthropol Soc Nippon* 1980;88:455-6.
- Mourant AE, Kopec AC, Domaniewska-Sobczak K. *The Distribution of the Human Blood Groups and Other Polymorphisms*, 2nd edn. London: Oxford University Press, 1976.
- Bartels CF, Zelinski T, Lockridge O. Mutation at codon 322 in human acetylcholinesterase (ACHE) gene accounts for YT blood group polymorphism. *Am J Hum Genet* 1993;52:928-36.
- Masson P, Froment M-T, Sorenson RC, Bartels CF, Lockridge O. Mutation His322Asn in human acetylcholinesterase does not alter electrophoretic and catalytic properties of the erythrocyte enzyme. *Blood* 1994;83:3003-5.
- Vengelen-Tyler V, Morel PA. Serologic and IgG subclass characterization of Cartwright (Yt) and Gerbich (Ge) antibodies. *Transfusion* 1983;23:114-16.
- Morton JA. Some observations on the action of blood-group antibodies on red cells treated with proteolytic enzymes. *Br J Haematol* 1962;8:134-47.
- Rouger P, Dosda F, Girard M, Fouillade MT, Salmon C. Étude de la sensibilité de l'antigène Yt^a aux enzymes protéolytiques. *Rev Franc Transfus Immuno-Hémat* 1982;25:45-7.
- Daniels G. Effect of enzymes on and chemical modifications of high-frequency red cell antigens. *Immunohematology* 1992;8:53-7.
- Branch DR, Muensch HA, Sy Siok Hian AL, Petz LD. Disulfide bonds are a requirement for Kell and Cartwright (Yt^b) blood group antigen integrity. *Br J Haematol* 1983;54:573-8.

- 24 Levene C, Harel N. 2-Aminoethylisothiouonium-treated red cells and the Cartwright (Yt^a) antigen. *Transfusion* 1984;24:541.
- 25 Shulman IA, Nelson JM, Lam H-T. Loss of Yt^b antigen activity after treatment of red cells with either dithiothreitol or 2-mercaptoethanol. *Transfusion* 1986;26:214.
- 26 Ferguson SJ, Boyce F, Blajchman MA. Anti-Yt^b in pregnancy. *Transfusion* 1979;19:581-2.
- 27 Göbel U, Drescher KH, Pöttgen W, Lehr HJ. A second example of anti-Yt^b with rapid *in vivo* destruction of Yt(a+) red cells. *Vox Sang* 1974;27:171-5.
- 28 Dunstan RA. Status of major red cell blood group antigens on neutrophils, lymphocytes and monocytes. *Br J Haematol* 1986;62:301-9.
- 29 Bergvalds H, Stock A, McClure PD. A further example of anti-Yt^b. *Vox Sang* 1965;10:627-30.
- 30 Bettigole R, Harris JP, Tegoli J, Issitt PD. Rapid *in vivo* destruction of Yt(a+) red cells in a patient with anti-Yt^b. *Vox Sang* 1968;14:143-6.
- 31 Dobbs JV, Prutting DL, Adebahr ME, Allen FH, Alter AA. Clinical experience with three examples of anti-Yt^b. *Vox Sang* 1968;15:216-21.
- 32 Lavallée R, Lacombe M, Charron M, D'Angelo C. Un cas d'allo-immunisation foeto-maternelle due à un antigène de haute fréquence Yt^a. *Rev Franc Transfus Immunohémat* 1970;13:71-6.
- 33 Ballas SK, Sherwood WC. Rapid *in vivo* destruction of Yt(a+) erythrocytes in a recipient with anti-Yt^b. *Transfusion* 1977;17:65-6.
- 34 Davey RJ, Simpkins SS. ⁵¹Chromium survival of Yt(a+) red cells as a determinant of the *in vivo* significance of anti-Yt^b. *Transfusion* 1981;21:702-5.
- 35 Mohandas K, Spivack M, Delehanly CL. Management of patients with anti-Cartwright (Yt^a). *Transfusion* 1985;25:381-4.
- 36 AuBuchon JP, Brightman A, Anderson HJ, Kim B. An example of anti-Yt^a demonstrating a change in its clinical significance. *Vox Sang* 1988;55:171-5.
- 37 Hillyer CD, Hall JM, Tiegerman KO, Berkman EM. Case report and review: alloimmunization, delayed hemolytic transfusion reaction, and clinically significant anti-Yt^a in a patient with β -thalassemia/sickle cell anemia. *Immunohematology* 1991;7:102-6.
- 38 Nance SJ, Arndt P, Garratty G. Predicting the clinical significance of red cell alloantibodies using a monocyte monolayer assay. *Transfusion* 1987;27:449-52.
- 39 Eckrich RJ, Mallory DM, Sandler SG. Correlation of monocyte monolayer assays and posttransfusion survival of Yt(a+) red cells in patients with anti-Yt^b. *Immunohematology* 1995;11:81-4.
- 40 Ikin EW, Giles CM, Plaut G. A second example of anti-Yt^b. *Vox Sang* 1965;10:212-13.
- 41 Wurzel HA, Haesler W. Another example of anti-Yt^b. *Vox Sang* 1968;14:460-1.
- 42 Levy GJ, Selset G, McQuiston D *et al*. Clinical significance of anti-Yt^b: report of a case using a ⁵¹Chromium red cell survival study. *Transfusion* 1988;28:265-7.
- 43 Pierce SR, Hardman JT, Hunt JS, Beck ML. Anti-Yt^b: characterization by IgG subclass composition and macrophage assay [Abstract]. *Transfusion* 1980;20:627-8.
- 44 Reed W, Walker P, Haddix T, Perkins HA. Fatal delayed hemolytic transfusion reaction (DHTR) due to anti-Yt^a in a patient with sickle cell disease (SCD) [Abstract]. *Transfusion* 1998;38:785.
- 45 Hadley A, Wilkes A, Poole J, Arndt P, Garratty G. A chemiluminescence test for predicting the outcome of transfusing incompatible blood. *Transfus Med* 1999;9:337-42.
- 46 Kakaiya R, Sheahan E, Julleis J *et al*. ⁵¹Chromium studies with an IgG1 anti-Yt^b. *Immunohematology* 1991;7:107.
- 47 Mazzi G, Raineri A, Santarossa L, De Roia D, Orazi BM. Presence of Yt^a antibody in a Yt(a+) patient. *Vox Sang* 1994;66:130-2.
- 48 Rao N, Whitsett CE, Oxendine SM, Telen MJ. Human erythrocyte acetylcholinesterase bears the Yt^b blood group antigen and is reduced or absent in the Yt(a-b-) phenotype. *Blood* 1993;81:815-19.

فصل ۱۲

سیستم گروه خونی Xg

- ۱-۱۲ مقدمه
- ۲-۱۲ فراوانی‌های Xg^a
- ۳-۱۲ توارث Xg^a
- ۴-۱۲ آنتی‌ژن Xg^a
- ۵-۱۲ آنتی- Xg^a
- ۶-۱۲ CD99، یک پلی مرفیسم کمی مرتبط با Xg
- ۷-۱۲ غیر فعال شدن کروموزوم X و منطقه اتوزومی کاذب
- ۸-۱۲ ژن‌های $MIC2$ و XG
- ۹-۱۲ مدلی برای توضیح ارتباط بین Xg و پلی مرفیسم‌های CD99
- ۱۰-۱۲ مردان XX و آنتوپلوئیدی کروموزوم جنسی
- ۱۱-۱۲ جنبه‌های عملکردی و ارتباط با بیماری
- ۱۲-۱۲ Xg^a و CD99 در حیوانات

۱-۱۲ مقدمه

کروموزوم‌های جنسی انسان همزمان با کشف یک لوکوس گروه خونی وابسته به X، XG ، در سال ۱۹۶۲، تمایل تعیین کنندگان گروه خونی را برانگیختند. مان و همکاران^۱ [۱] در سرم یک مرد سفیدپوست (آقای And.) که چندین بار خون دریافت کرده بود، به نوعی آنتی‌بادی برخورد کردند که آنتی‌ژنی را شناسایی می‌کرد که فراوانی آن، برخلاف دیگر گروه خون‌های قبلی، در مردان و زنان متفاوت بود. مطالعات خانوادگی این تردید را که بیان آنتی‌ژنی به نام Xg^a ($XG1$) تحت کنترل یک ژن وابسته به X است تأیید نمود. آنتی‌ژن متباین Xg^a یافت نشده است، بنابراین آلل Xg^a ($XG1$) با علامت Xg ($XG0$) مشخص می‌گردد.

1- Mann et al.

CD99 (12E7)، آنتی ژنی که توسط ژن *MIC2* که روی هر دو کروموزوم X و Y وجود دارد، ساخته می شود، ارتباط نزدیکی با گروه خونی Xg دارد [۲]. به خاطر اینکه Xg^a و CD99 توسط ژن های همسان (همولوگ) مرتبط به هم رمزدهی می گردند، CD99 به عنوان XG2 در سیستم Xg مد نظر قرار گرفته است. آنتی ژن های Xg^a و CD99 در مطالعه پیوستگی^۱ X و Y، جفت شدن و نو ترکیبی X-Y، غیر فعال شدن X، تعیین جنسیت، آنتوپلوئیدی X و Y، و موارد متعدد غیر طبیعی جنسی بویژه مردانگی XX، ابزارهای غیر مؤثری شده اند.

۱۲-۲ فراوانی های Xg^a

مکمل کروموزومی طبیعی انسان یا کاریوتیپ، 46,XX در زنان و 46,XY در مردان می باشد. (کاریوتیپ ها بدین صورت نوشته می شوند که ابتدا تعداد کل کروموزوم ها سپس به دنبال آن مکمل کروموزوم های جنسی می آید). ژن XG روی کروموزوم X مستقر است، نه روی کروموزوم Y. اگر مردی یک آل Xg^a روی کروموزوم X خود داشته باشد گلبول های قرمزش $Xg(a+)$ و اگر دارای یک آل Xg باشد، $Xg(a-)$ خواهند بود. زنان Xg^a/Xg^a هموزیگوت و Xg^a/Xg هتروزیگوت، $Xg(a+)$ هستند، فقط زنان Xg/Xg ، $Xg(a-)$ می باشند. لذا زنان بیشتر از مردان Xg^a را در سطح گلبول های قرمز خود بیان می نمایند. نتایج آزمایش ۶۷۸۴ اروپایی شمالی غیر خویشاوند با آنتی- Xg^a به صورت ذیل بود: مردان ۶۶٪ $Xg(a+)$ و ۳۴٪ $Xg(a-)$ ، زنان ۸۹٪ $Xg(a+)$ و ۱۱٪ $Xg(a-)$ [۳]. فراوانی های فنوتیپی، ژنی و ژنوتیپی در جدول ۱۲-۱ ارائه شده اند. فراوانی های ژنی با استفاده از فرمول Haldane [۴] (یا به منبع شماره [۵] رجوع شود) محاسبه شد. نتایج دیگر مطالعات Xg^a بین اکثر جمعیت های مطالعه شده تفاوت فوق العاده کمی نشان می دهد.

۱۲-۳ توارث Xg^a

تجزیه و تحلیل گروه Xg مربوط به ۲۵۴۰ خانواده از اروپای شمالی با تعداد کل ۵۸۲۴ فرزند [۳]، به همراه بسیاری از خانواده های دیگر [۲۵] از جمله کانادایی سفید پوست [۸]، ساردینیایی^۲ [۱۴]، اسرائیلی [۱۵]، و ژاپنی [۲۱]، ثابت نمود که لوکوس XG وابسته به کروموزوم X است. Xg، بجز در موارد بسیار نادر، به شیوه ای که در مورد یک صفت ایجاد شده توسط ژن غالب وابسته به X انتظار داریم به ارث می رسد. این الگوی مورد انتظار توارث در جدول ۱۲-۳ به نمایش درآمده است. اگرچه اکثریت قریب به اتفاق خانواده هایی که کاریوتیپ طبیعی دارند با مدل ساده ارائه شده در جدول ۱۲-۳ به خوبی سازگاری دارند، خانواده های انگشت شماری بوده اند که ظاهراً قوانین توارث

1-linkage
2-Sardinian

وابسته به X را نقض کرده اند. مطابق این قوانین یک مرد $Xg(a+)$ باید زن Xg^a خود را از مادرش دریافت کرده باشد، با این حال شانزده پسر $Xg(a+)$ که از مادران $Xg(a-)$ متولد شده اند، ثبت گردیده اند [۸، ۳ و ۲۷-۲۵]. ریس و سانگر^۱ [۲۶] معتقدند که بخش کوچکی از کروموزوم X پدر، از جمله لوکوس XG ، ممکن است به کروموزوم Y او جابجا شده باشد، و این کروموزوم Y جدید به پسرانش منتقل شده است. یک توضیح محتمل تر نیز شامل نوترکیبی $X-Y$ است، که به دنبال آن بیان Xg^a در پسران توسط یک زن (XGR) مشتق از کروموزوم Y پدری تنظیم می گردد (بخش ۱۲-۷). در یکی از خانواده ها، یکی از دو مرد $Xg(a+)$ با مادری $Xg(a-)$ ، فرزندی $Xg(a-)$ دارد [۲۶]. مردان $Xg(a+)$ باید دختران $Xg(a+)$ داشته باشند زیرا تنها کروموزوم X پدرشان را به ارث می برند، مواردی از دختران $Xg(a-)$ با پدران $Xg(a+)$ به عنوان انحرافات کم اهمیت توارث X به خاطر مشکلات موجود در رد کردن عدم ابوت، تلقی شده اند [۳ و ۲۵].

۴-۱۲ آنتی زن Xg^a

۱-۴-۱۲ بیوشیمی Xg^a و اثرات مجاور سازی با آنزیم

Xg^a به واسطه مجاور سازی گلبول های قرمز با پروتئازهای بروملین، فیسین، پاپائین، پروناز، تریپسین و کیموتریپسین تخریب می گردد [۲۸ و ۲۹]، Xg^a توسط سیالیداز از بین نمی رود. هرون و اسمیت^۲ [۲۹] با استفاده از ایمونوبلاتینگ در حضور آلوانتی- Xg^a نشان دادند که Xg^a بر روی یک جزء غشاء گلبول قرمز (شاید یک سیالوگلیکوپروتئین) با وزن مولکولی ظاهری ۲۸۰۰۰-۲۲۵۰۰ استقرار یافته است، مجاور سازی گلبول های قرمز با سیالیداز وزن مولکولی این ساختار را حدود ۱۵۰۰ کاهش داد. اینکه گلیکوپروتئین Xg با CD99 در غشاء گلبول قرمز مرتبط است یا خیر، موضوعی مورد بحث و مناظره است (به بخش ۱۲-۶ مراجعه گردد). توالی زن XG (بخش ۱۲-۸) یک پپتید ۱۸۰ اسید آمینه ای با حوزه انتهایی آمینی خارج سلولی دارای حدود ۱۴۲ ریشه اسید آمینه را پیش بینی می نماید که حاوی شانزده جایگاه بالقوه O-گلیکوزیلاسیون و بدون جایگاه N-گلیکوزیلاسیون، دارای یک حوزه عرض غشایی بیست اسید آمینه ای و یک حوزه انتهایی کربوکسیلی سیتوپلاسمی ۲۴ اسید آمینه ای می باشد [۳۲]. یک پپتید رهبر ۲۱ اسید آمینه ای پیشنهادی، متعاقب دخول پروتئین ۱۸۰ اسید آمینه ای مذکور به درون غشاء جدا می شود.

1 - Race and Sanger
2 - Herron and Smith

جدول ۱۲-۱. فراوانی‌های ژنی، ژنوتیپی و فنوتیپی که از نتایج آزمایش‌های به عمل آمده روی ۶۷۸۴ نفر غیرخویشاوند ساکن اروپای شمالی محاسبه شده‌اند [۳].

		All	Males	Females
Phenotype	Xg(a+)	0.767	0.656	0.887
	Xg(a-)	0.233	0.344	0.113
Gene	Xg ^a	0.659		
	Xg	0.341		
Genotype	Xg ^a		0.659	
	Xg		0.341	
	Xg ^a /Xg ^a			0.434
	Xg ^a /Xg			0.450
	Xg/Xg			0.116

جدول ۱۲-۲. فراوانی ژنی Xg در جمعیت‌های گوناگون

Population	No.	Xg ^a	Xg	References
Northern European*	15 716	0.66	0.34	[3,6-11]
Spaniards	636	0.59	0.41	[12]
Greeks	638	0.55	0.45	[13]
Sardinians	322	0.76	0.24	[14]
Israelis, non-Ashkenazi	201	0.68	0.32	[15]
White Brazilians	1078	0.74	0.26	[16]
Black New Yorkers and Jamaicans	219	0.55	0.45	[17]
Black Brazilians	827	0.57	0.43	[16]
Brazilian Mulattoes	786	0.62	0.38	[16]
Indians, Bombay	100	0.65	0.35	[18]
Indians, Singapore	91	0.57	0.43	[19]
Malays, Singapore	72	0.54	0.46	[19]
Thais	181	0.57	0.43	[20]
Japanese	529	0.68	0.32	[21]
Chinese, mainland	171	0.60	0.40	[7]
Chinese, Singapore	165	0.45	0.55	[19,22]
Chinese, Taiwan	178	0.53	0.47	[7]
Chinese, Hong Kong	1300	0.49	0.51	[23]
Taiwanese (Aboriginal)	164	0.38	0.62	[7]
Native Americans, Navajo	308	0.77	0.23	[7]
Australian Aborigines	352	0.79	0.21	[24]
New Guineans	263	0.85	0.15	[24]

* تمامی مطالعات انجام شده روی مردمان دارای اصالت اروپای شمالی، که شامل افرادی از آمریکای شمالی نیز میشد، نتایج فراوانی ژنی بسیار مشابهی را حاصل نمود.

جدول ۱۲-۳. فنوتیپ‌ها و ژنوتیپ‌های مربوط به آمیزش‌های ممکن و فرزندان مورد انتظار از آنها

Father		Mother		Sons		Daughters	
Xg(a+)	Xg ^a	Xg(a+)	Xg ^a /Xg ^a	Xg(a+)	Xg ^a	Xg(a+)	Xg ^a /Xg ^a
Xg(a+)	Xg ^a	Xg(a+)	Xg ^a /Xg ^a	Xg(a+)	Xg ^a	Xg(a+)	Xg ^a /Xg ^a
Xg(a+)	Xg ^a	Xg(a-)	Xg/Xg	Xg(a-)	Xg	Xg(a+)	Xg ^a /Xg
Xg(a-)	Xg	Xg(a+)	Xg ^a /Xg ^a	Xg(a+)	Xg ^a	Xg(a+)	Xg ^a /Xg ^a
Xg(a-)	Xg	Xg(a+)	Xg ^a /Xg ^a	Xg(a+)	Xg ^a	Xg(a+)	Xg ^a /Xg ^a
Xg(a-)	Xg	Xg(a-)	Xg/Xg	Xg(a-)	Xg	Xg(a-)	Xg/Xg

۱۲-۴-۲ تکامل و از دست رفتن Xg^a

Xg^a هنگام تولد تکامل یافته است، اما گلبول‌های قرمز بند ناف ممکن است واکنش‌هایی ضعیف‌تر از گلبول‌های قرمز بالغین بدهند [۱۰ و ۳۳]. به نظر می‌رسد که Xg^a در زندگی جنینی خیلی دیر تکامل یابد: از میان ۵۴ نمونه گرفته شده از جنین‌های بین هفته‌های ششم و بیستم بارداری، فقط نوزده مورد Xg(a+) بودند، به عبارتی یک فراوانی خیلی کمتر از آنچه که در بالغین وجود دارد [۳۴]. جوان‌ترین جنین Xg(a+)، دوازده هفته‌ای بود.

بیان Xg^a به موازات عمر گلبول قرمز به صورت نمایی^۱ کاهش می‌یابد و نیمه عمر آن در داخل بدن ۴۷ روز است [۳۵]. بین پنج و ده درصد گلبول‌های قرمز یک مرد Xg(a+) فاقد آنتی‌ژن Xg^a هستند [۳۶]. در طول اریتروپوئز در آزمایشگاه، گلیکوپروتئین Xg بر روی اریتروبلاست‌ها بعد از گلیکوفورین A و باند ۳، اما قبل از پروتئین‌های Rh، ظاهر می‌گردد [۳۷].

۱۲-۴-۳ دُز (dosage) و تراکم جایگاه آنتی‌ژنیک

Xg^a به طور قوی و یکسان روی گلبول‌های قرمز مردان همزیگوت و زنان هموزیگوت بروز می‌یابد، اما بیان آن روی گلبول‌های قرمز زنان هتروزیگوت ممکن است ضعیف‌تر باشد [۲۶]. حدود ۱۰-۵٪ زنان Xg(a+)، همگی هتروزیگوت، Xg^a را بسیار ضعیف بیان می‌کنند. Xg^a ضعیف در مردان خیلی نادر است.

تعداد جایگاه‌های پیوندی Xg^a به اِزاء هر گلبول قرمز Xg(a+) در یک مطالعه حدود ۹۰۰۰ عدد [۳۶]، اما تنها ۱۵۹ عدد در مطالعه‌ای دیگر [۴۸]، تخمین زده شد.

۱۲-۴-۴ Xg^a روی سلول‌های دیگر

در سال ۱۹۷۴ فلوس و همکاران^۱ [۳۸] با استفاده از یک آزمایش تثبیت ریز کمپلمان^۲، Xg^a را در سطح فیروپلاست‌های کشت داده شده اهداکنندگان Xg(a+) و نیز هیبریدهای سلول سوماتیک انسان- جونده شناسایی نمودند. Xg^a همراه با تعدادی از صفات شناخته شده وابسته به X، تفکیک^۳ شده است، این مطلب کنترل بیان Xg^a توسط یک لوکوس وابسته به X را تأیید می‌نماید. نتایج همچنین حاکیست که Xg^a سطح فیروپلاست‌ها، همچون گلبول‌های قرمز، در معرض غیرفعال شدن X قرار ندارد (به بخش ۱۲-۷-۱ مراجعه شود). متأسفانه فلوس و همکاران قادر به تکرار شاهرکار خود، یعنی شناسایی Xg^a بر سطح سلول‌هایی غیر از گلبول‌های قرمز نبودند و همین طور بعد از آنان، هسو و همکاران^۴ [۳۹] نیز از عهده آن برنیامدند.

رونوشت‌های ژن XG در فیروپلاست‌ها [۲۵] و همچنین در بافت‌های اریترئیدی و در قلب، جفت، عضله مخطط، پروستات، تیروئید، طناب نخایی و نای [۳۱] شناسایی شدند. همچنین سطوح پایین XG mRNA در بعضی از بافت‌های جنینی و در قلب، ریه، کلیه و بیضه افراد بزرگسال و بعضی از رده‌های سلولی لنفوئیدی نیز آشکارسازی شد [۳۱ و ۴۰].

۱۲-۵ آنتی-Xg^a

آنتی-Xg^a اولیه توسط مان و همکاران^۵ [۱] در سرم مردی با سابقه تزریقات متعدد خون کشف شد. از آن زمان به بعد نمونه‌های بیشتری از آن شناسایی شده‌اند [۲۹، ۲۶، ۲۳، ۲۱، ۹، ۶ و ۴۱-۴۴]. با این حال Xg^a ظاهراً خیلی ایمونوژن نیست، بر خلاف دیگر آنتی‌بادی‌های گروه خونی، اکثر سرم‌هایی که حاوی آنتی-Xg^a هستند با آنتی‌بادی‌های دیگر گروه‌های خونی «آلوده نشده‌اند». دوازده مورد از چهارده نمونه آنتی-Xg^a اولیه [۲۶] و یازده مورد از سیزده نمونه آنتی-Xg^a در اهداکنندگان داوطلب ژاپنی [۴۴]، در مردان مشاهده شدند، که تا حدودی تعجب برانگیز است حتی اگر فراوانی‌های متفاوت فنوتیپ Xg(a-) در مردان و زنان را در نظر بگیریم. در هنگ کنگ، چهار نمونه آنتی-Xg^a در ۳۲۵ نمونه سرم که به منظور بررسی آنتی‌بادی ارجاع داده شده بودند شناسایی شدند، و یک مورد آنتی-Xg^a در سرم ۶۰۱۰۸ اهداکننده خون یافت شد [۲۳]، هر پنج آنتی‌بادی مذکور در مردان بودند. غالباً به نظر می‌رسد که آنتی-Xg^a دارای «ظهور طبیعی» باشد. گرچه آنتی‌بادی‌های Xg^a گاهی اوقات گلبول‌های قرمز را مستقیماً

1 - Fellous *et al.*
2 - microcomplement fixation
3 - segregate
4 - Hesu *et al.*
5 - Mann *et al.*

آگلوتینه می‌کنند، آنها عموماً از نوع IgG هستند، با روش آنتی گلوبولین واکنش می‌دهند، و غالباً قادر به تثبیت کمپلمان هستند. یک نمونه آنتی- Xg^a متشکل از زیر کلاس‌های IgG1 و IgG2 بود [۶]. آنتی- Xg^a هرگز مسؤل HDN یا واکنش همولیتیک انتقال خون^۱ (HTR) نبوده است. یک بیمار دارای آنتی- Xg^a ، شش واحد خون $Xg(a+)$ دریافت نمود بدون اینکه نشانه‌هایی از یک واکنش همولیتیک نشان دهد [۴۱]. تزریق مکرر حجم‌های کوچک از گلبول‌های قرمز $Xg(a+)$ نشان دار شده با ماده رادیواکتیو به بیماری دارای آنتی- Xg^a ، حاکی از بقاء طبیعی گلبول‌ها بود [۴۲]. اتوآنتی- Xg^a در یک زن حامله شناسایی شده است [۴۳ و ۴۵]. آنتی- Xg^a مونوکلونال موشی از طریق مصون سازی موش‌ها با پپتیدی که مشابه قسمتی از انتهای آمینی گلیکوپروتئین Xg بود تولید شد [۴۰].

۱۲-۶. یک پلی مرفیسم کمی مرتبط با Xg

در سال ۱۹۸۱ گودفلو و تپیت^۲ [۲] فصل جدیدی از داستان Xg را باز نمودند، یعنی زمانی که مشاهده کردند یک آنتی‌بادی مونوکلونال علیه شاخص کنترل شده توسط ژنی وابسته به X ($MIC2$), یک پلی مرفیسم مربوط به گروه خونی Xg را تعریف می‌نماید. این آنتی‌بادی مونوکلونال، که 12E7 نامیده می‌شد، به دنبال مصون سازی موش‌ها با سلول‌های T لوکمیک انسانی تولید شد [۴۱]. CD99، آنتی‌ژنی که توسط آنتی‌بادی 12E7 تعریف می‌شود، بر روی تمامی بافت‌های انسانی بررسی شده بیان می‌گردد [۴۷]، اما بیان آن در سطح گلبول‌های قرمز، بر خلاف دیگر سلول‌ها، نوسان خاصی را نشان می‌دهد، با بکارگیری آزمایش آنتی گلوبولین، رادیوایمونواسی یا فلوسایتومتری، یک پلی مرفیسم کمی مشاهده می‌شود و می‌توان افراد را به دو دسته تقسیم بندی نمود: بیان کننده‌های سطح بالای CD99 و بیان کننده‌های سطح پایین CD99 [۲ و ۴۸].

آزمایش گلبول‌های قرمز بیش از ۳۰۰ اروپایی، ارتباط ذیل بین Xg و CD99 را به اثبات رساند [۲]:

تمامی افراد $Xg(a+)$ بیان کننده‌های سطح پایین CD99 هستند;

تمامی زنان $Xg(a-)$ بیان کننده‌های سطح پایین CD99 هستند;

از مردان $Xg(a-)$ حدود ۶۸٪ بیان کننده‌های سطح بالای CD99 و ۳۲٪ بیان کننده سطح پایین CD99 هستند.

گودفلو و تپیت [۲] یک توضیح جدید در مورد این داده‌ها ارائه دادند. آنها یک لوکوس را بر روی کروموزوم Y، به نام YG، پیشنهاد نمودند که سطح بیان $MIC2$ ، که ژن ساختمانی CD99 است، را کنترل می‌کند. لوکوس YG دارای دو آلل Yg^a و Yg است. افراد، بیان کننده سطح بالای CD99 خواهند

1 - hemolytic transfusion reaction

2 - Goodfellow and Tippett

بود اگر یک ژن Xg^a یا Yg^a داشته باشند و بیان کننده سطح پایین CD99 خواهند بود اگر هیچ کدام از این دو ژن را نداشته باشند. گرچه مطالعات خانوادگی تا حدودی این تئوری را حمایت نمود [49]، گودفلو و همکاران¹ [50] به کمک اطلاعات جمع آوری شده از تعدادی خانواده استثنایی، مدل را اصلاح نمودند تا لوکوسی را بر روی کروموزوم های X و Y دخالت دهند که بیان هر دو آنتی ژن Xg^a و CD99 را تنظیم می نماید (توصیف شده در بخش ۱۲-۹). این لوکوس تنظیم کننده پیشنهادی، XGR نامیده می شود.

دو نمونه از آلوانتی-CD99 در اهداکنندگان خون ژاپنی سالم یافت شده است [51]. این آنتی بادی ها الگوی واکنشی مشابه واکنش آنتی-CD99 مونوکلونال با گلبول های قرمز افراد بیان کننده سطح پایین CD99 و افراد بیان کننده سطح بالای CD99 داشتند. بنابراین CD99 را می توان یک گروه خونی حقیقی در نظر گرفت و در حال حاضر عنوان XG2 گرفته است.

CD99، همچون Xg^a ، روی یک سیالوگلیکوپروتئین قرار گرفته است. CD99 توسط پروتئازهای پاپائین، پروناز، تریپسین و کیموتریپسین تخریب می گردد [47 و 52]، اما یک آنتی بادی استثنایی شبیه آنتی-CD99 با گلبول های مجاور شده با سیالیداز واکنش ندارد [53]. ایموبلاتینگ گلبول های قرمز، لنفوسیت ها، رده های سلولی متعدد انسانی و سلول های هیبرید انسان-جونده که حاوی یک کروموزوم X یا Y انسانی بودند، نشان داد که CD99 در ارتباط با گلیکوپروتئینی با وزن مولکولی تقریبی ۳۲۰۰۰ است [31، 30 و 55-52]، مجاور سازی گلبول های قرمز با سیالیداز منجر به کاهش وزن مولکولی ظاهری ساختار CD99 گردید [31، 30 و 55]. ایمونوبلاتینگ رسوبات ایمنی بطور قطع نشان داد که CD99 و Xg^a روی ساختارهای جداگانه ای استقرار یافته اند [30 و 31]. گلیکوپروتئین نسبتاً تخلیص شده CD99، آنتی-CD99 و آنتی- Xg^a را مهار نمود [54]. در آزمایشات رسوب دهی ایمنی، پتی و تپت² [30] پی بردند که آلوانتی- Xg^a ، گلیکوپروتئین های Xg^a و CD99 را توأماً رسوب می دهد، یافته ای دال بر اینکه این دو ساختار هومولوگ احتمالاً به شکل یک هترودایمر در غشاء به هم می پیوندند. در هر حال فوشت و همکاران³ [31] قادر به تکرار این نتیجه با استفاده از یک آنتی بادی مونوکلونال علیه گلیکوپروتئین Xg نبودند. کلون سازی MIC2 نشان داد که CD99 روی پروتئینی دارای تقریباً ۱۸۶ اسید آمینه واقع شده است، این پروتئین متشکل از یک پپتید سیگنال انتهای آمینی با ۲۰ یا ۲۱ اسید آمینه (که پس از دخول پروتئین بدرون غشا، این پپتید جدا می شود)، یک منطقه آبگریز عرض غشایی، و یک دنباله سیتوپلاسمی ۳۶ اسید آمینه ای می باشد [56 و 57]. بین اشکال رمزدهی شده مولکول توسط ژنهای X و Y، هیچ گونه تفاوتی در اندازه یا بار الکتریکی مشاهده نشد [54].

1 - Goodfellow *et al.*
2 - Petty and Tippett
3 - Fouchet *et al.*

بطور تخمینی، ۲۷۰۰۰ جایگاه پیوند کننده برای آنتی-CD99 بر سطح لنفوسیت‌ها، ۴۰۰۰ جایگاه روی پلاکت‌ها و فقط ۱۰۰ جایگاه روی سلول‌های بیان کننده سطح پایین CD99 وجود دارند [۵۲]. رتیکولوسیت‌های مربوط به افراد بیان کننده سطح پایین CD99، دارای سطوح پایین تری از رونوشت‌های MIC2 در مقایسه با رتیکولوسیت‌های افراد بیان کننده سطح بالای CD99 می‌باشند [۴۸].

۷-۱۲ غیر فعال شدن کروموزوم X و منطقه اتوزومی کاذب

۱-۷-۱۲ غیر فعال شدن کروموزوم X

سلول‌های سوماتیک طبیعی پستانداران دارای دو کروموزوم X در زنان اما فقط یک کروموزوم X در مردان می‌باشند. چون اکثر ژن‌های روی کروموزوم X فاقد هومولوگ خود روی کروموزوم Y می‌باشند، اختلاف پیش بینی شده در ژاز ژن‌های وابسته به X و Y بین سلول‌های مردان و زنان، به واسطه فرآیندی به نام غیر فعال شدن X یا «لیونیزاسیون»^۱ جبران می‌گردد (بازنگری‌ها در منابع [۵۸ و ۵۹]). در هر سلول سوماتیک یک زن XX، فقط یکی از کروموزوم‌های X فعال است و دیگری در مرحله‌ای ابتدایی از تکامل رویانی، زمانی که چند میلیون سلول تولید می‌شوند، به صورت دائمی غیر فعال شده است. اینکه در هر سلول کروموزوم X مادری است یا پدری که غیر فعال می‌شود، معمولاً امری تصادفی است اما مادامی که غیر فعال شدن اتفاق افتاده است، تمامی نسل‌های آن سلول دارای همان کروموزوم X غیر فعال شده خواهند بود. بنابراین زنان موزائیک‌هایی با تعداد تقریباً برابر از سلول‌ها هستند که در آنها کروموزوم X مادری و یا پدری غیر فعال شده اند. غیر فعال شدن X یک پدیده «cis» است که از یک مرکز غیر فعال شدن در طول کروموزوم گسترش می‌یابد، در این نقطه ژن *Xist* تولید یک mRNA بزرگ با طول هفده کیلوباز می‌نماید که ظاهراً X غیر فعال را می‌پوشاند [۵۹].

در ابتدا گمان می‌رفت که احتمالاً تمامی ژن‌های مربوط به X در معرض غیر فعال شدن هستند اما امروزه مشخص شده است که حداقل بیست ژن روی کروموزوم X وجود دارند که از این غیر فعال شدن می‌گریزند (بازنگری شده در منبع [۶۰]). اولین لوکوس که معلوم شد از قانون غیر فعال شدن X طفره می‌رود، *XG* بود. اگر *XG* متحمل غیر فعال شدن می‌شد و با فرض اینکه Xg^a محصول ژن Xg^a است و خارج از گلبول قرمز ساخته نمی‌شود، انتظار می‌رفت که زنان Xg^a/X جمعیت مخلوطی از گلبول‌های قرمز $Xg(a+)$ و $Xg(a-)$ داشته باشند. در حقیقت چنین موزائیکی هرگز ایجاد نمی‌شود. مطالعه کیمراهای طبیعی نشان داده است که مخلوطی از گلبول‌های قرمز $Xg(a+)$ و $Xg(a-)$ می‌تواند توسط یک مغز استخوان تولید شود [۶۱، ۶۲ و ۶۳] و تبدیل $Xg(a-)$ به $Xg(a+)$ و بالعکس متعاقب پیوند مغز استخوان، گواه دیگری است مبنی بر اینکه تولید Xg^a محدود به مغز استخوان می‌باشد [۶۳].

$MIC2$ ، ژن ساختمانی CD99، نیز از غیرفعال شدن می‌گیرزد [۶۴]. رده‌های سلولی هیبریدی که حاوی فقط یک کروموزوم X غیرفعال شده انسانی بودند، CD99 را بیان کردند و آنتی‌ژن بر سطح سلول‌های هیبریدی که چندین کروموزوم X غیرفعال داشتند به میزان زیاد بیان گردید. هرگاه یکی از کروموزوم‌های X در یک زن ساختار غیرطبیعی داشته باشد، به عنوان مثال وقتی که حذف قابل توجه بازوی بلند یا یک ایزوکروموزوم بازوی کوتاه وجود دارد، قوانین غیرفعال شدن تصادفی نقض شده و ترجیحاً کروموزوم X غیرطبیعی غیرفعال می‌گردد. اگرچه در این مورد که Xg^a به طور کامل روی کروموزوم‌های طبیعی غیرفعال شده X بیان می‌گردد تردیدی وجود ندارد، شواهدی در دست است مبنی بر اینکه XG بر روی کروموزوم‌های غیرطبیعی X که ترجیحاً غیرفعال شده اند، در معرض غیر فعال شدن قرار می‌گیرد [۶۵]. آنتی ژن Xg^a بر سطح هیبریدهای سلول سوماتیک قابل شناسایی نیست، لذا اثبات این نیز خیلی مشکل است. لوکوس XG روی بازوی کوتاه کروموزوم X واقع شده است. سیزده نفر از بیست فرد مورد مطالعه دارای حذف‌های بازوی بلند یا ایزوکروموزوم‌های بازوی کوتاه کروموزوم X، $Xg(a+)$ بودند [۶۶ و ۶۷]. این فراوانی ۰/۶۵ مربوط به Xg^a ، خیلی نزدیک به فراوانی آن در مردان و اندکی متفاوت از توزیع ۰/۸۸ آن در زنان است، حاکی از اینکه فقط یک ژن XG در این زنان فعال است. ژن $MIC2$ روی کروموزوم‌های غیرطبیعی ترجیحاً غیرفعال شده X، غیرفعال نمی‌شود [۶۴].

۲-۷-۱۲ منطقه اتوزومی کاذب

در طول تقسیم میوز در مردان، تفکیک شدن^۱ کروموزوم‌های X و Y به منظور جدا شدن اسپرماتوسیت‌ها اهمیت دارد. بنابراین کروموزوم‌های X و Y، همچون اتوزوم‌ها، در طول اولین تقسیم میوزی متحمل جفت شدن می‌گردند. در هر حال این جفت شدن فقط مناطق تلومریک بازوهای کوتاه و بلند هر کروموزوم را در بر می‌گیرد. درون مناطق جفت شدن، ژن‌ها به اشتراک گذاشته شده و نوترکیبی اتفاق می‌افتد. مناطق جفت شدن، مناطق اتوزومی کاذب^۲ (PAR: PAR1 روی بازوی کوتاه و PAR2 روی بازوی بلند) نامیده می‌شوند، زیرا ژن‌های درون آنها ممکن است از قواعد حاکم بر توارث وابسته به X تبعیت نکنند و به راحتی با ژن‌های مربوط به کروموزوم‌های اتوزوم (واقعی) اشتباه شوند [۶۸-۷۱].

PAR1 دارای یک میزان نوترکیبی تقریباً بیست برابر میزان متوسط آن برای کل ژنوم است. بعضی از ژن‌های درون PAR1 و خیلی نزدیک به تلومر، متحمل ۵۰٪ نوترکیبی می‌شوند و با شواهد خانوادگی، قابل افتراق از ژن‌های اتوزومی نمی‌باشند. $MIC2$ ، ژن ساختمانی CD99، اتوزومی کاذب است، اما در

1 - segregation

2 - pseudoautosomal regions

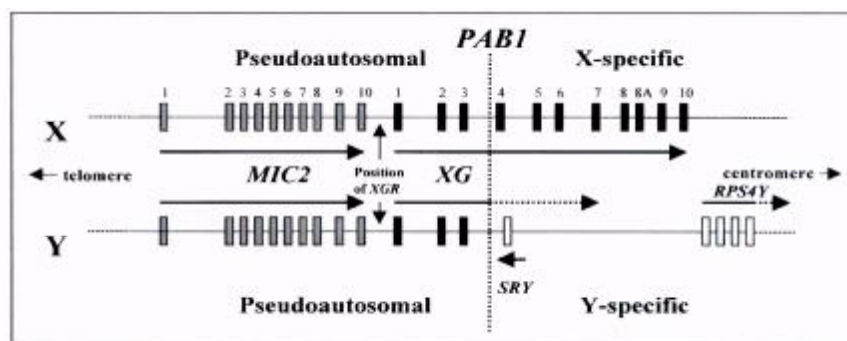
ارتباط خیلی نزدیکی با مرز اتوزومی کاذب واقع شده است و در حدود دو درصد تقسیم‌های میوز مردان، صرفاً با ژن‌های وابسته به X و Y روی هر دو سمت مرز نوترکیبی انجام می‌دهد [۷۲]. ژن‌های اتوزومی کاذب روی هر دو کروموزوم X و Y قرار دارند، بنابراین نیازی به جبران دژاژ نیست و این دو ژن در غیرفعال شدن X شرکت نمی‌کنند.

ژن XG اتوزومی کاذب نیست، اما در هر دو سمت مرز اتوزومومی کاذب روی کروموزوم X استقرار یافته است [۳۲]. احتمال می‌رود که در مواردی بسیار نادر، XG در نوترکیبی با Y شرکت کند، و لذا توضیحی برای خانواده‌های نادری که در آنها مادران Xg(a-)، پسران Xg(a+) دارند فراهم نماید [۳، ۸، ۲۷-۲۵] (بخش ۱۲-۳).

۸-۱۲ ژن‌های MIC2 و XG

CD99 توسط ژنی در لوکوس MIC2 رمزدهی می‌گردد. ژنتیک سلول سوماتیک هیبرید انسان- جونده (به بخش ۳۲-۲-۳-۳ رجوع گردد) حاکی از این است که MIC2 روی هر دو کروموزوم X و Y واقع شده است [۷۳-۷۵]. سلول‌های هیبرید، CD99 را، زمانی که X یا Y تنها کروموزوم حفظ شده انسانی باشد، بروز می‌دهند [۷۴]. MIC2 cDNA از طریق غربالگری یک کتابخانه بیان cDNA با استفاده از مخلوطی از دو آنتی‌بادی مونوکلونال علیه اپتپ‌های CD99 (RFB-1,12E7) کلون شد [۵۶ و ۷۶]. با استفاده از یک پروب cDNA، نشان داده شد که ژن‌های MIC2 روی کروموزوم‌های X و Y یکسان هستند [۷۶]. با استفاده از ژنتیک سلول سوماتیک [۷۴] و هیبریدیزاسیون موضعی^۱ (ISH) [۷۷]، موقعیت MIC2، نوک بازوی کوتاه کروموزوم‌های X و Y یعنی مناطق: Xpter → Xp22.32 و Ypter → Yp11.2 تعیین گردید (فصل ۳۲).

جداسازی ۹۵ کیلوباز از DNA ژنومیک که کل ژن MIC2 را در برمی‌گرفت، یک ژن ۵۲ کیلوبازی را که به سمت سانترومر جهت یافته بود و انتهای ۵' آن ۹۵ کیلوباز از مرز اتوزومی کاذب فاصله داشت (PAB1X)، آشکار نمود [۷۸] (شکل ۱۲-۱). این ژن متشکل از ده اگزون کوچک است: اگزون ۱ پپتید راهنما را رمزدهی می‌کند، اگزون‌های ۲-۹ و ۲۳ جفت باز از اگزون ۱۰ پروتئین CD99 را رمزدهی می‌نمایند (جدول ۱۲-۴). هیچ نوع اختلافی بین تشکیلات آلل‌های وابسته به X و Y مشاهده نشد.



شکل ۱۲-۱. منطقه‌ای با حدود ۲۵۰ کیلوباز که کروموزوم‌های X و Y در مرز اتوزومی کاذب (PAB1) را طی می‌کند، و تشکیلات MIC2 و XG را نشان می‌دهد [۷۹ و ۳۲]. هر دو زن دارای ده آگزون بر روی کروموزوم X هستند، اما فقط سه آگزون برای XG روی کروموزوم Y وجود دارد، MIC2 و آگزون‌های ۱ تا ۳ در XG اتوزومی کاذب هستند، آگزون‌های ۴ تا ۱۰ در XG مختص X می‌باشند. آگزون 8A مربوط به XG در RNA اریترئیدی موجود نبود [۲۵]. SRY و RSP4Y ژن‌های اختصاصی Y هستند. موفقیت XGR که یک تنظیم کننده پیشنهادی بیان ژن‌های XG و MIC2 روی گلبول‌های قرمز است [۵۰]، بین MIC2 و XG نمایش داده شده است.

توالی‌های ژنومیک بین انتهای ۳' ژن MIC2 و منطقه غنی از CpG در مجاورت مرز اتوزومی کاذب، به منظور جداسازی یک کلون ۶۰۰ جفت بازی از یک کتابخانه cDNA مغز استخوان بکار گرفته شد. این cDNA به نوبه خود برای جداسازی یک رونوشت ۸۲۰ جفت بازی مورد استفاده قرار گرفت، این رو نوشت یک چهار چوب قرائت آزاد ۵۴۰ جفت بازی داشت که قادر به رمزدهی یک پلی‌پپتید ۱۸۰ اسید آمینه‌ای بود که شباهت بسیار زیادی به پروتئین CD99 داشت اما فاقد توالی مربوط به اپیتپ CD99 بود [۳۲]. آنتی‌بادی‌های پلی کلونال خرگوشی و مونوکلونال موشی که علیه یک پپتید چهارده اسید آمینه‌ای دارای توالی مربوط به انتهای آمینی این cDNA ایجاد شده بودند، در آزمایش‌های هم‌آگلوتیناسیون به صورت آنتی-Xg^a رفتار نمودند و با بکارگیری یک روش تثبیت آنتی‌ژن‌ها با آنتی‌بادی‌های اختصاصی (شکل اصلاح شده‌ای از MAIEA) مشخص شد که به همان ساختار غشایی که به آنتی-Xg^a متصل می‌شود، پیوند می‌یابند [۴۰]. این آنتی‌بادی‌ها بر روی ایمونوبلات غشاء گلبول قرمز، یک الگوی باندهی شبیه آنتی-Xg^a انسانی ایجاد نمودند. بنابراین XG هومولوگ MIC2 است. رونوشت‌های XG اریترئیدی همچون رونوشت‌های MIC2، متشکل از ده آگزون می‌باشند: آگزون ۱، پپتید راهنما و آگزون‌های ۲ تا ۱۰ نیز پروتئین کامل را رمزدهی می‌کنند (جدول ۱۲-۴). یک آگزون اضافه، 8A، در رونوشت‌های مشتق از فیبروبلاست‌ها وجود دارد [۲۵ و ۳۲].

جدول ۱۲-۴. تشکیلات ژنهای MIC2 و XG

Exon	MIC2			XG		
	Exon size (bp)	Amino acids*	Intron size (kb)	Exon size (bp)	Amino acids*	Intron size (kb)
1	~244	1-23	23	246	1-21	12.5
2	33	23-34	3.2	42	21-35	3.3
3	48	34-50	2.4	24	35-43	8.3
4	45	50-65	0.6	63	43-64	7.0
5	69	65-88	1.0	63 (66)†	64-85	7.0
6	48	88-104	1.2	69	85-108	2.0
7	51	104-121	4.1	51	108-125	10.0
8A‡				45	(125-140)‡	
8	114	121-159	6.8	36	125-137 (140-152)	5.0
9	57	159-178	7.7	117	137-176 (152-191)	4.0
10	533	178-186		67 (244)	176-180 (191-195)	

* اسیدهای آمینه در CD99 توسط ژن MIC2 و در شکل اصلی اریترئیدی پروتئین Xg (شکل فیروبیلاستی درون پرانتزها) توسط ژن XG رمزدهی می‌شوند.

† در تعداد کمی از کلون‌های XG cDNA یک قطعه سه جفت بازی، که یک اسید آمینه سرین را وارد موقعیت ۸۶ می‌کند، بین اگزون‌های ۵ و ۶ ظاهر می‌گردد [۲۵]

‡ اگزون 8A در RNA فیروبیلاست وجود دارد، اما در RNA اریترئیدی مشاهده نمی‌شود [۲۵].

ژن XG مرز اتوزومی کاذب (PAR1X) را طی می‌کند. اگزون‌های ۱ تا ۳ درون منطقه اتوزومی کاذب (PAR1) واقع شده‌اند، در حالیکه اگزون‌های ۴ تا ۱۰ ویژه X می‌باشند (شکل ۱۲-۱). اگزون‌های ۱ تا ۳ در XG روی کروموزوم Y نیز وجود دارند. رونویسی از آغازگر XG روی Y، رونوشت‌های معدودی را ایجاد می‌کند که حاوی اگزون‌های ۱ تا ۳ مربوط به XG به اضافه توالی‌هایی از دو ژن فرودست وابسته به Y، ژن عامل تعیین کننده بیضه (SRY) و RPS4Y، می‌باشند. توالی SRY یک آرایش antisense است و اکثرین رونوشت‌ها حاوی یک چهارچوب قرائت آزاد نمی‌باشند [۷۹]. XGPY که یک ژن کاذب بیان شده XG با یک جهش انتقال چهارچوب در اگزون ۵ می‌باشد، بر روی بازوی بلند کروموزوم Y و در ناحیه Yp11.21 واقع شده است [۷۹].

ژن XG دارای دو شیوه توارث است: انتهای ۵' در معرض یک سرعت نوترکیبی بیست برابر سرعت آن در ژنوم متوسط است و در نوترکیبی X/Y نیز شرکت می‌کند، انتهای ۳' فقط در معرض نوترکیبی X/Y با یک سرعت نوترکیبی متوسط واقع می‌شود.

بین CD99 و پروتئین XG، شباهت توالی اسید آمینه‌ای اساسی وجود دارد، به طوریکه در هر کدام بلوک‌هایی از مناطق غنی از اسیدهای آمینه اسیدی، اسیدهای آمینه بازی، ریشه‌های پرولینی و ریشه‌های گلایسینی وجود دارد [۲۵]. توالی Asp61-Gly-Glu-Asn مربوط به CD99 که توسط آنتی‌بادی 12E7

(آنتی-CD99) شناسایی می‌شود، در منطقه‌ای واقع شده که غنی از اسیدهای آمینه‌ای است که در پروتئین Xg وجود ندارند.

مطالعات انتقال XG cDNA یا MIC2 cDNA به فیبربلاست‌های موش نشان داد که پروتئین‌های Xg و CD99 به طور مستقل و به یک میزان در سلول‌های آلوده شده به یک یا هر دو cDNA مذکور بیان می‌گردند [۳۱]. این یافته حاکی از این است که ارتباط فنوتیپی بین پلی مرفیسم‌های Xg^a و CD99، اصولاً در سطح رونویسی و نه به واسطه پیوستگی گلیکوپروتئین‌ها در غشاء، تنظیم می‌گردد.

۱۲-۸-۱ پلی مرفیسم Xg

آنتی‌بادی‌های مونوکلونال ضد دست کم دو اپیتپ جداگانه بر روی گلیکوپروتئین Xg، آنتی-Xg^a انسانی، و آنتی‌بادی‌های خرگوشی ایجاد شده علیه یک پپتید چهارده اسیدآمینه‌ای مربوط به توالی انتهای آمینی پلی پپتید Xg، همگی با گلبول‌های قرمز Xg(a+)، اما نه Xg(a-)، واکنش دادند [۴۰]. بر اساس این مشاهدات، فنوتیپ Xg(a-) ناشی از فقدان گلیکوپروتئین Xg در گلبول قرمز است. واکنش زنجیره‌ای پلی مرز ترانس کریپتاز معکوس^۱ (RT-PCR)، با استفاده از پرایمرهای اختصاصی اگزون‌های ۱ و ۶، و ۱ و ۱۰ در ژن XG، قطعاتی را از خون بندناف Xg(a+) تقویت نمود، اما این نتیجه در مورد خون بند ناف Xg(a-) مشاهده نشد [۲۵]، این نشان می‌دهد که در مقایسه دو آلل Xg و Xg^a، که هر دو آلل‌های XG هستند، آلل Xg مقدار بسیار کمتری از RNA را در مقایسه با آلل دیگر تولید می‌نماید.

۱۲-۹ مدلی به منظور توضیح ارتباط بین پلی مرفیسم‌های Xg و CD99

زمانی که گودفلو و تپیت^۲ [۲] برای اولین بار پی به وجود ارتباط غیر معمول بین بیان Xg^a و CD99 در سطح گلبول‌های قرمز بردند، فرضیه دخالت یک ژن (YG) روی کروموزوم Y را مطرح نمودند. هر دو ژن XG و YG، بیان CD99، که توسط ژن ساختمانی MIC2 رمزدهی می‌گردد، را تنظیم می‌کنند. در هر حال خانواده‌هایی که نوترکیبی بین MIC2 و YG، و بین YG و کروموزوم‌های X و Y را ظاهر می‌ساختند، گودفلو و همکاران^۳ [۵۰] را وا داشت که مدل خود را اصلاح نمایند.

در یک خانواده، یک زن 46,XX طبیعی، ظاهراً ژن Xg^a پدرش را بر روی یکی از کروموزوم‌های X خود دریافت نموده بود، با این حال یک پروپ MIC2 DNA نشان داد که وی منطقه اتوزومی کاذب کروموزوم Y پدر را که شامل ژن MIC2 از کروموزوم Y نیز می‌شد دریافت کرده بود. به احتمال زیاد نوترکیبی، MIC2 را از لوکوس کنترل کننده بیان Xg^a جدا کرده است.

1 - Reverse TranScriptase-Polymerase Chain Reaction

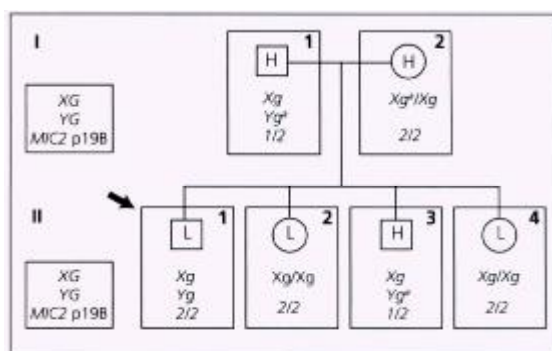
2 - Goodfellow and Tippet

3 - Goodfellow et al.

برادرها یک کروموزوم Y را از پدرشان می‌گیرند، با این حال هفت نفر از ۱۷۲ مرد Xg(a-) آلل YG مشابه برادران خود نداشتند، یعنی اینکه آنها علی‌رغم Xg(a-) بودن، از لحاظ سطح بیان CD99 گلوبول قرمز خود با هم تفاوت داشتند [۴۹]. در خانواده‌ای، که بخشی از آن در شکل ۱۲-۲ به نمایش درآمده است، تمامی مردان یک کروموزوم Y یکسان داشتند، اما تمامی مردان Xg(a-) بیان کننده‌های سطح بالای CD99 نبودند، یکی از آنها (II-1) بیان کننده سطح پایین بود [۵۰]. یک MIC2 RFLP نشان داد که II-1 همان ژن MIC2 را که روی یک کروموزوم X به دوتا خواهرش (II-2, II-4) منتقل شده، از پدر خود دریافت نموده است و نیز اینکه وی بر روی یک کروموزوم Y، یک ژن MIC2 را که متفاوت از ژن MIC2 دریافت شده توسط برادرش (II-3) بود، از پدرش دریافت کرده است. بنابراین، هر دو ژن MIC2 و YG در مبادله X-Y شرکت نموده‌اند، بر روی کروموزوم Y اتوزوم کاذب هستند و در فاصله دوری از ژن تعیین کننده جنس مرد، SRY، واقع شده‌اند.

گودفلو و همکاران [۵۰] به منظور توضیح این پدیده‌ها وجود یک لوکوس تنظیم کننده، XGR، را پیشنهاد نمودند که بیان ژن‌های XG و MIC2 روی کروموزوم X و ژن MIC2 روی کروموزوم Y را در حالت cis کنترل می‌نماید. این ژن پلی مرفیک است. یک آلل آن (XGR^{high}) بیان آنتی ژن Xg^a از لوکوس XG و بیان سطح بالای CD99 از لوکوس MIC2 را القا می‌نماید، آلل دیگر آن (XGR^{low}) از بیان Xg^a جلوگیری می‌کند و منجر به بیان سطح پایین CD99، احتمالاً از طریق تنظیم رونویسی، می‌گردد. تمامی افراد Xg(a+) باید دارای XGR^{high} روی حداقل یک کروموزوم X باشند و لذا CD99 را در سطح بالایی بیان می‌نمایند. زنان Xg(a-) روی هر دو کروموزوم X خود باید XGR^{low} و لذا بیان سطح پایین CD99 داشته باشند. مردان Xg(a-) باید XGR^{low} روی کروموزوم X خود داشته باشند، اما می‌توانند دارای XGR^{high} و یا XGR^{low} روی کروموزوم Y خود و به همین ترتیب بیان سطح بالا یا پایین CD99 باشند (جدول ۱۲-۵). گرچه XGR اتوزومی کاذب است، اما باید خیلی نزدیک به مرز اتوزومی کاذب باشد (شکل ۱۲-۱)، زیرا نوعی نوترکیبی که منجر به توارث Xg^a با نقض قوانین توارث وابسته به X گردد بسیار نادر است (بخش ۱۲-۳). این مدل، که بر اساس آن بیان Xg^a و CD99 روی گلوبول‌های قرمز توسط یک ژن (XGR) کنترل می‌گردد، توضیح می‌دهد که چرا فراوانی Xg^a و فراوانی CD99 (با بیان سطح بالا)، آنقدر مشابه می‌باشند.

این مدل همچنین توضیحی را در مورد خانواده‌هایی که در آنها یک مادر Xg(a-)، پسری Xg(a+) دارد ارائه می‌دهد [۸۳، ۲۷-۲۵]. پسر ژن XG مادر را بر روی کروموزوم X خود دریافت می‌کند اما همین کروموزوم آلل XGR^{high} مشتق از Y پدرش را به واسطه نوترکیبی X-Y بین XG و XGR دریافت می‌نماید. بایستی تأکید نمود که این تئوری بر پایه حدس و گمان است، اما مدلی مفید را به منظور توضیح داده‌ها فراهم می‌نماید.



شکل ۱۲-۲. بخشی از یک خانواده که ژنوتیپ‌های XG و YG و ژنوتیپ‌های MIC2 Taq1 RFLP (صفحه ۱۹۸) را نشان می‌دهد، ضمن اینکه نوترکیبی MIC2 و ژنی که بیان CD99 گلبول قرمز را تعیین می‌کند (YG) با باقیمانده کروموزوم‌های جنسی به نمایش درآمده است [۵۰]. پدر (II-1) یک کروموزوم X دارای آلل 2 MIC2 را به دو دختر خود (II-2, II-4)، و یک کروموزوم Y دارای آلل‌های 1 MIC2 و Xg^a (بیان کننده سطح بالای CD99) را به پسرانش (II-3) انتقال داده است، اما یک کروموزوم Y با آلل‌های 2 MIC2 و YG (بیان کننده سطح پایین CD99) به پسر دیگر (II-1) انتقال یافته است. H : بیان کننده سطح بالای CD99 و L : بیان کننده سطح پایین CD99

جدول ۱۲-۵. تأثیر آلل‌های دارای سطوح بالا و پایین XGR بر فنوتیپ‌های گلبول قرمز Xg^a و CD99

آلل XGR		فنوتیپ	
زنان	X	X	
	بالا	بالا	Xg(a+) سطح بالای CD99
	پایین	بالا	Xg(a+) سطح بالای CD99
	پایین	پایین	Xg(a-) سطح پایین CD99
مردان	Y	X	
	بالا	بالا	Xg(a+) سطح بالای CD99
	پایین	بالا	Xg(a+) سطح بالای CD99
	پایین	پایین	Xg(a-) سطح پایین CD99

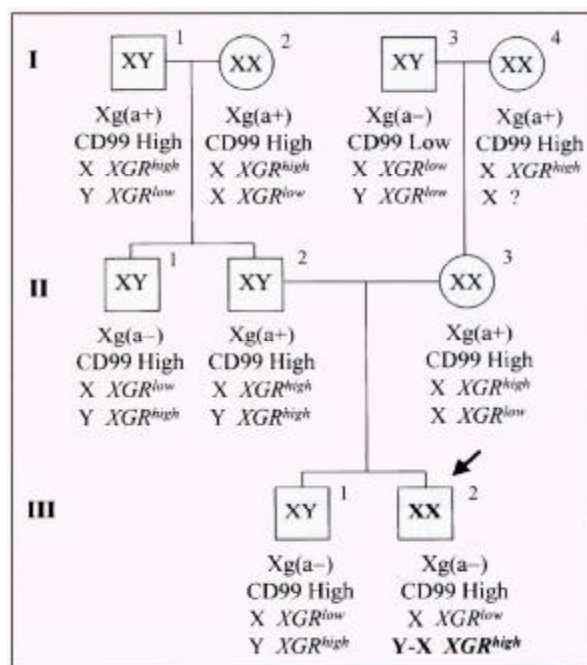
۱۰-۱۲ مردان XX و آنثوپلوئیدی کروموزوم جنسی

۱-۱۰-۱۲ مردان XX

برای اینکه اساس کروموزومی تعیین جنسیت حفظ گردد، ژنهای مشتق از کروموزوم Y نباید خارج از منطقه اتوزومی کاذب به طور طبیعی در نوترکیبی X-Y شرکت کنند، به ویژه SRY که ژن کنترل کننده عامل تعیین کننده بیضه‌هاست. تنها موردی که ظاهراً این قانون نقض می‌گردد، مورد بسیار نادر مردان XX است، یعنی مردانی که به ظاهر کاریوتیپ طبیعی زنانه دارند. تقریباً از هر ۲۰۰۰۰ مرد یک نفر XX⁴⁶ است، با این حال از نظر فنوتیپی و روانی - جنینی، مرد است (بازنگری‌ها در منابع [۸۰ و ۸۱]). آنتی ژنهای Xg و CD99 نقش مهمی را در تعیین علت این پدیده ایفا نموده‌اند.

در شش خانواده دارای گروههای Xg، که منبع اطلاعات مهمی شد، مرد مورد مطالعه XX، ژن Xg^a پدرش را دریافت نکرده بود، که این ظاهراً حاکی از این بود که هر دو کروموزوم X منشأ مادری داشتند [۲۶]. فرگوسون - اسمیت^۲ [۸۲] اظهار داشتند که یک تبادل جزئی ماده ژنتیکی در نوک بازوی کوتاه کروموزومهای X و Y می‌تواند منجر به ظهور یک کروموزوم X مشتق از پدر گردد که لوکوس XG خود را از دست داده و ژنهای تعیین کننده بیضه مشتق از کروموزوم Y را کسب نموده است. این نظریه با توزیع مشاهده شده Xg در مردان XX توافق دارد زیرا بیشتر از اینکه به توزیع Xg در زنان XX نزدیک باشد با توزیع Xg در مردان XY همخوانی دارد [۶۶ و ۶۷]. بررسی خانواده‌ای که منبع اطلاعات بسیار مهمی بود (شکل ۱۲-۳)، نشان داد که تبادل دوجانبه X-Y یک علت مردانگی XX است [۸۳]. مرد مورد مطالعه XX (II-2)، از لحاظ آنتی ژن Xg^a منفی بود و در عین حال CD99 را در سطح بالا بیان می‌نمود، یعنی در واقع اولین شخص 46,XX که با این فنوتیپ شناسایی شد. پدر $Xg(a+)$ (II-2) باید یک ژن Xg^a داشته باشد (XGR^{high} مشتق از کروموزوم Y)، چون که برادر پدر (II-1)، که باید دارای همان کروموزوم Y باشد، $Xg(a-)$ بوده و بیان کننده سطح بالای CD99 است. محتمل‌ترین توضیح بر این مطلب این است که نوترکیبی غیرطبیعی بین کروموزومهای X و Y پدر فرد مورد مطالعه خارج از منطقه اتوزومی کاذب، نوعی کروموزوم X را به وجود آورده است که در آن بخشی از بازوی کوتاه، از جمله لوکوس XG و منطقه اتوزومی کاذب، توسط بخشی از بازوی کوتاه کروموزوم Y که شامل ژن تعیین کننده بیضه (SRY) و منطقه اتوزومی کاذب می‌باشد، جایگزین گردیده است. حضور ماده کروموزومی Y در اکثر مردان XX (که به صورت مردان XX(+) معرفی می‌شوند) با استفاده از پروب‌های DNA اختصاصی Y مورد تأیید قرار گرفته است [۸۴]. در هر حال، در اقلیت مردان XX، هیچگونه DNA ویژه Y شناسایی نشد [۸۴].

1 - testes determining factor
2 - Ferguson-Smith



شکل ۱۲-۳. بخشی از خانواده یک مرد XX که نوترکیبی X-Y [۸۳]. فنوتیپ‌های Xg و CD99 گلبول قرمز و ژنوتیپ‌های پیشنهاد شده XGR را نمایش می‌دهد. مرد مورد مطالعه (II-2) XX، $Xg(a-)$ است و باید یک کروموزوم X دارای آلل XGR^{low} را از مادر (II-3) و یک کروموزوم X غیر طبیعی را از پدر خود (II-2) دریافت نموده باشد، کروموزوم X غیر طبیعی مذکور ژن XG خود را از دست داده و ژن‌های $MIC2$ و XGR^{high} و ژن تعیین کننده جنسیت مرد را به واسطه نوترکیبی X-Y بدست آورده بود. II-2 باید XGR^{high} مشتق از Y داشته باشد زیرا برادرش (II-1)، که دارای کروموزوم Y است، $Xg(a-)$ بوده و CD99 را در سطح بالا بیان می‌کند.

گاهی اوقات مردان XX یک ژن Xg^a مشتق از پدر را متجلی می‌سازند، بدین مفهوم که نوترکیبی X-Y همیشه لوکوس XG را در بر نمی‌گیرد [۸۵ و ۸۱، ۲۶]. اوانس و همکاران^۱ [۸۵] توانستند با روش‌های سیتوژنتیک اکثر مردان XX را از زنان XX افتراق دهند، بدین صورت که در مردان XX بازوی کوتاه یک کروموزوم X به طور قابل توجهی طولیتر از بازوی کوتاه کروموزوم دیگر X بود. بنابراین نوترکیبی X-Y ممکن است شامل تبادل مقادیر مختلفی از ماده ژنتیکی باشد، که این توضیح می‌دهد چگونه کروموزوم نوترکیب می‌تواند دارای هر دو لوکوس XG و SRY باشد.

1 - Evans et al.

در حدود ۸۰٪ موارد می‌توان مردانگی XX را نتیجه یک تبادل ماده ژنتیکی بین کروموزوم‌های X و Y تلقی نمود، اما به نظر می‌رسد مکانیسم‌های دیگری که تاکنون تعریف نشده‌اند نیز در اقلیت موارد این شکل از دگرگونی جنسی دخالت داشته باشند.

۱۲-۱۰-۲ آنوپلوئیدی کروموزوم جنسی

اصطلاح آنوپلوئیدی به کاریوتیپ‌هایی اطلاق می‌گردد که در آنها تعداد کروموزوم‌ها یک ضریب واقعی از عدد هاپلوئید (۲۳ در انسان‌ها) نیست. آنوپلوئیدی‌هایی که در آنها یک تا پنج کروموزوم X درگیر می‌شوند، می‌توانند با توانایی زیستی فرد همراه باشند، احتمالاً بدین دلیل که در سلول‌های سوماتیک فقط یک کروموزوم X فعال است (بخش ۱۲-۷-۱). یک یا چند کروموزوم Y نیز ممکن است در این پدیده درگیر شوند. گروه خونی Xg اطلاعات زیادی را پیرامون عدم انفصال^۱ (عدم جداسازی کروماتیدهای خواهر در طول تقسیم میوز. م) که منجر به این آشفتگی‌های کروموزومی شده فراهم نموده است، در بعضی موارد به تقسیم میوزی که در آن عدم انفصال اتفاق افتاده اشاره دقیق شده است. ریس و سانگر^۲ [۲۶] نقش Xg در فهم ما از آنوپلوئیدی کروموزوم جنسی را به طور مفصل تشریح نموده‌اند، که توسط سانگر و همکاران [۶۷] به روز شده [۶۷] و در چاپ اولیه این کتاب نیز موجود است [۵]. شواهد جدیدتر در خصوص منشأ کروموزوم‌های X در آنوپلوئیدی کروموزوم جنسی از مطالعات انجام گرفته با پروب‌های DNA استخراج شده است [۸۶].

۱۲-۱۱ جنبه‌های عملکردی و ارتباط با بیماری

آنتی ژن CD99 ظاهراً به عنوان یک گیرنده و مولکول چسبندگی عمل می‌کند، گرچه لیگاندهای طبیعی آن شناخته نشده‌اند. به کارگیری آنتی‌بادی‌های مونوکلونال خاص علیه CD99، آپوپتوز تیموسیت‌ها و سلول‌های T بالغ را احتمالاً از طریق یک مسیر جدید مستقل از کاسپاز^۳ القاء می‌نماید [۸۷ و ۸۸]. از طرفی دیگر به نظر می‌رسد که CD99 در فعالسازی سلول T نیز ایفای نقش نماید. اتصال متقاطع CD99 بر سطح سلول‌های T توسط آنتی-CD99، تکثیر این سلول‌ها و بیان CD25 (گیرنده IL-2) و مارکرهای اولیه فعالسازی سلول T، CD99 و CD40L، را تقویت نمود [۸۹].

CD99 در تمامی وقایع چسبندگی سلولی دخالت دارد. نوع خاصی از آنتی-CD99 مونوکلونال تشکیل روزت خود به خودی سلول T با گلبول‌های قرمز انسان و گوسفند را مهار می‌سازد [۹۰]. برانگیختن CD99 با استفاده از آنتی-CD99 منجر به انبوهش همساخت^۴ تیموسیت‌های CD4+CD8+ می‌گردد.

1 - non-disjunctions

2 - Race and Sanger

3 - caspase

4 - homotypic aggregation

و سلول‌های لنفوبلاستوئید B گردید [۹۱ و ۹۲]. مکانیسم این انبوهش ناشی از CD99 ممکن است در تیموسیت‌ها و سلول‌های B متفاوت باشد. یک ایزوفرم ناقص از CD99، که فاقد بخش عمده حوزه سیتوپلاسمی در نتیجه پیرایش متفاوت رونوشت‌های CD99 می‌باشد، ممکن است به طریقی متفاوت از CD99 کامل، یعنی با مهار کردن انبوهش همساخت سلول‌های B، عمل نماید [۹۲].

بیان سطح بالای CD99 بعنوان مارکری برای سارکوم اوینگ^۱ و تومرهای نرواکتودرمال محیطی ابتدائی^۲ (تومرهای سلول گرد کوچک دوران بچگی و بلوغ) عمل می‌کند [۹۳]. درگیر شدن CD99 سطح سلول توموری اوینگ توسط یک آنتی-CD99 مونوکلونال به صورت معنی‌داری رشد سلول را در محیط آزمایشگاه (In vitro) و در بافت (In vivo)، از طریق انتقال یک محرک آپوپتوتیک بدرون سلول کاهش داد، که این عمل پتانسیلی را به منظور مداخله درمانی فراهم نموده است [۹۴].

کاهش بیان CD99 یک رویداد بحرانی در تکامل بیماری هوجکین است [۹۵]. بعلاوه، سلول‌های فاقد CD99 در این بیماری، مولکول‌های سازگاری بافتی کلاس I (MHC-I) را در سطح پایینی بیان می‌کنند زیرا این مولکول‌ها درون دستگاه گلژی انباشته می‌شوند [۹۶]. CD99 ممکن است در نقل و انتقالات پس از دستگاه گلژی، از طریق تنظیم انتقال به سطح غشاء، دخالت نماید و این ممکن است یک مکانیسم گریز ایمنولوژیک را برای سلول‌های بدخیم ایجاد کند [۹۶].

بر خلاف CD99، از عملکرد Xg^a تقریباً هیچ اطلاعی در دست نیست. شباهت ساختاری بین Xg^a و CD99 ممکن است حکایت از اعمال مشابه نیز داشته باشد اما به واسطه وجود اطلاعات بسیار کم در خصوص توزیع Xg^a بر سطح سلول‌هایی غیر از گلبول‌های قرمز، عملکرد آن همچنان یک معماست.

۱۲-۱۲ Xg^a و CD99 در حیوانات

جدای از انسان‌ها، تنها حیواناتی که ثابت شده بر سطح گلبول‌های قرمز خود Xg^a دارند گیون‌ها هستند (*Hylobates lar lar*). از این حیوانات ۵۲ نمونه مورد آزمایش قرار گرفتند. ۳۰٪ نرها و ۵۳٪ ماده‌ها Xg(a+) بودند که این خود شاهی قوی بر وابستگی به کروموزوم X است. دیگر بوزینه‌های بزرگ [۶۷ تا شمپانزه، دوتا گوریل، ۲۰ تا اورانگ-گوتان و پنج تا گیون (از گونه *Hylobates pileatus*)] به همراه شمار زیادی از میمون‌ها (از جمله ۶۰ مورد بابون) و تعداد کمی غیر پرمات، همگی Xg(a-) بودند. CD99 بر روی گلبول‌های قرمز یا لنفوسیت‌های خون محیطی ده گیون، صرف نظر از فنوتیپ Xg آنها، شناسایی نشد، اما بر سطح گلبول‌های قرمز و فیروپلاست‌های شمپانزه‌ها و گوریل‌ها، اما نه اورانگ گوتان‌ها و یا هر کدام از دیگر پستانداران آزمایش شده، شناسایی گردید [۹۷، ۹۸].

1 - Ewing's sarcoma

2 - peripheral primitive neuroectodermal tumour

تجزیه و تحلیل‌های ژنومیک و cDNA, *XG* و *MIC2* را در پریمات‌های غیر انسانی آشکار نمود [۲۵]. *XG* در بعضی از پستانداران دیگر نیز وجود داشت و به نظر می‌رسد که موقعیت *XG* در مرز اتوزومی کاذب در پریمات‌های عالیت‌ر، حفظ شده باشد [۲۵]. تشکیلات کروموزومی دو ژن همسان (هومولوگ) پشت سرهم (شکل ۱۲-۱)، احتمالاً حاصل یک واقعه مضاعف شدگی^۱ است، که مطابق عقیده و نگرش الیس و تیپت^۲ [۲۵] بیش از ۱۵۰ میلیون سال پیش و قبل از ایجاد شاخه پستانداران اتفاق افتاده است.

1 - duplication
2 - Ellis and Tippet

References

- Mann JD, Cahan A, Gelb AG *et al*. A sex-linked blood group. *Lancet* 1962;i:8-10.
- Goodfellow PN, Tippet P. A human quantitative polymorphism related to Xg blood groups. *Nature* 1981; 289:404-5.
- Sanger R, Tippet P, Gavin J. The X-linked blood group system Xg: Tests on unrelated people and families of Northern European ancestry. *J Med Genet* 1971;8: 427-33.
- Haldane JBS. Tests for sex-linked inheritance on population samples. *Ann Hum Genet* 1963;27:107-11.
- Daniels G. *Human Blood Groups*. Oxford: Blackwell Science, 1995.
- Devenish A, Burslem MF, Morris R, Contreras M. Serologic characteristics of a further example of anti-Xg^a and the frequency of Xg^a in North London blood donors. *Transfusion* 1986;26:426-7.
- Dewey WJ, Mann JD. Xg blood group frequencies in some further populations. *J Med Genet* 1967;4:12-15.
- Chown B, Lewis M, Kaita H. The Xg blood groups system: data on 294 white families, mainly Canadian. *Can J Genet Cytol* 1964;6:431-4.
- Metaxas MN, Metaxas-Bühler M. An agglutinating example of anti-Xg^a and Xg^a frequencies in 558 Swiss blood donors. *Vox Sang* 1970;19:527-9.
- Mayr WR. Das Blutfaktorensystem Xg. *Schweiz Med Wochenschr* 1969;99:1837-44.
- Herbich J, Meinhardt K, Szilvassy J. Verteilung 18 verschiedener Blutmerkmalsysteme bei 2440 Personen aus Wien und Umgebung. *Arztl Lab* 1972;18:341-8.
- Valls A. Los grupos sanguíneos del sistema Xg en españoles. *Trab Inst Bernardino Sahagun Antrop Etnol* 1973;16:261-8.
- Fraser GR, Steinberg AG, Defarinas B *et al*. Gene frequencies at loci determining blood-group and serum-protein polymorphisms in two villages in Northwestern Greece. *Am J Hum Genet* 1969;21:46-60.
- Siniscalco M, Filippi G, Latte B *et al*. Failure to detect linkage between Xg and other X-borne loci in Sardinians. *Ann Hum Genet* 1966;29:231-52.
- Adam A, Tippet P, Gavin J *et al*. The linkage relation of Xg to g-6-pd in Israelis: the evidence of a second series of families. *Ann Hum Genet* 1967;30:211-18.
- Novaretti MC, Morganti L, Dorlhiac-Llacer PE, Chamone DAF. Xg^a gene frequencies in Caucasian, Mulattoes and Black blood donors [Abstract]. *Blood* 1996;88(Suppl. 1):95B.
- Gavin J, Tippet P, Sanger R, Race RR. The Xg blood groups of Negroes. *Nature* 1963;200:82-3. [In the 6th line of this paper there is a confused heading: it should be 'male' for the first two columns of figures and 'female' for the second two.]
- Bhatia HM. Frequency of sex-linked blood group Xg^a in Indians in Bombay: preliminary study. *Indian J Med Sci* 1963;17:491-2.
- Saha N, Banerjee B. Xg^a blood group in Chinese, Malays and Indians in Singapore. *Vox Sang* 1973;24:542-4.
- Rantanaubol K, Ratanasirivanich P. Xg blood groups in Thais. *Nature* 1971;229:430.
- Nakajima H, Murata S, Seno T. Three additional examples of anti-Xg^a and Xg blood groups among the Japanese. *Transfusion* 1979;19:480-1.
- Boon WH, Noades J, Gavin J, Race RR. Xg blood groups of Chinese. *Nature* 1964;204:1002.
- Mak KH, Chua KM, Leong S, Devenish A. On the incidence of Xg^a and anti-Xg^a in Hong Kong Chinese. *Transfusion* 1993;33:443-4.
- Simmons RT. X-linked blood groups, Xg, in Australian Aborigines and New Guineans. *Nature* 1970;227:1363.
- Tippet P, Ellis N. The Xg blood group system: a review. *Transfus Med Rev* 1998;12:233-57.
- Race RR, Sanger R. *Blood Groups in Man*, 6th edn. Oxford: Blackwell Scientific, 1975.
- Sanger R, Race RR, Tippet P *et al*. Unexplained inheritance of the Xg groups in two families. *Lancet* 1964; i:955-6.
- Habibi B, Tippet P, Lebesnerais M, Salmon C. Protease inactivation of the red cell antigen Xg^a. *Vox Sang* 1979;36:367-8.
- Herron R, Smith GA. Identification and immunochemical characterization of the human erythrocyte membrane glycoproteins that carry the Xg^a antigen. *Biochem J* 1989;262:369-71.

- 30 Petty AC, Tippet P. Investigation of the biochemical relationship between the blood group antigens Xg^a and CD99 (12E7 antigen) on red cells. *Vox Sang* 1995; 69:231-5.
- 31 Fouchet C, Gane P, Huet M *et al.* A study of the coregulation and tissue specificity of XG and MIC2 gene expression in eukaryotic cells. *Blood* 2000;95:1819-26.
- 32 Ellis NA, Ye T-Z, Patton S *et al.* Cloning of PDBX, an MIC2-related gene that spans the pseudoautosomal boundary on Xp. *Nat Genet* 1994;6:394-9.
- 33 Toivanen P, Hirvonen T. Fetal development of red cell antigens K, k, Lu^a, Lu^b, Fy^a, Fy^b, Vel and Xg^a. *Scand J Haematol* 1969;6:49-55.
- 34 Toivanen P, Hirvonen T. Antigens Duffy, Kell, Kidd, Lutheran and Xg^a on fetal red cells. *Vox Sang* 1973; 24:372-6.
- 35 Campana T, Szabo P, Piomelli S, Siniscalco M. The Xg^a antigen on red cells and fibroblasts. *Cytogenet Cell Genet* 1978;22:524-6.
- 36 Szabo P, Campana T, Siniscalco M. Radioimmune assay for the Xg(a) surface antigen at the individual red cell level. *Biochem Biophys Res Commun* 1977;78:655-62.
- 37 Daniels G, Green C. Expression of red cell surface antigens during erythropoiesis. *Vox Sang* 2000; 78(Suppl.1):149-53.
- 38 Fellous M, Bengtsson B, Finnegan D, Bodmer WF. Expression of the Xg^a antigen on cells in culture and its segregation in somatic cell hybrids. *Ann Hum Genet* 1974;37:421-30.
- 39 Hsu SH, Migeon BR, Bias WB. Unreliability of the micro-complement fixation method for Xg^a typing of culture fibroblasts. *Cytogenet Cell Genet* 1976;16:382-6.
- 40 Ellis NA, Tippet P, Petty A *et al.* PBDX is the XG blood group gene. *Nat Genet* 1994;8:285-9.
- 41 Cook IA, Polley MJ, Mollison PL. A second example of anti-Xg^a. *Lancet* 1963;i:857-9.
- 42 Sausais L, Krevans JR, Townes AS. Characteristics of a third example of anti-Xg^a [Abstract]. *Transfusion* 1964;4:312.
- 43 Yokoyama M, Eith DT, Bowman M. The first example of auto-anti-Xg^a. *Vox Sang* 1967;12:138-9.
- 44 Azar PM, Saji H, Yamanaka R, Hosoi T. Anti-Xg^a suspected of causing a transfusion reaction. *Transfusion* 1982;22:340-1.
- 45 Yokoyama M, McCoy JE. Further studies on auto anti-Xg^a antibody. *Vox Sang* 1967;13:15-17.
- 46 Levy R, Dille J, Fox RI, Warnke R. A human thymus-leukemia antigen defined by hybridoma monoclonal antibodies. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979;76:6552-6.
- 47 Goodfellow P. Expression of the 12E7 antigen is controlled independently by genes on the human X and Y chromosomes. *Differentiation* 1983;23:535-9.
- 48 Fouchet C, Gane P, Cartron J-P, Lopez C. Quantitative analysis of XG blood group and CD99 antigens on human red cells. *Immunogenetics* 2000;51:688-94.
- 49 Tippet P, Shaw M-A, Green CA, Daniels GL. The 12E7 red cell quantitative polymorphism: control by the Y-borne locus, Yg. *Ann Hum Genet* 1986;50:339-47.
- 50 Goodfellow PJ, Pritchard C, Tippet P, Goodfellow PN. Recombination between the X and Y chromosomes: implications for the relationship between MIC2, Xg and Yg. *Ann Hum Genet* 1987;51:161-7.
- 51 Uchikawa M, Tsuneyama H, Tadokoro K *et al.* An alloantibody to 12E7 antigen detected in 2 healthy donors [Abstract]. *Transfusion* 1995;35:235.
- 52 Latron F, Blanchard D, Cartron J-P. Immunochemical characterization of the human blood cell membrane glycoprotein recognized by the monoclonal antibody 12E7. *Biochem J* 1987;247:757-64.
- 53 Daniels G, Tippet P. MAh 161: a monoclonal antibody detecting the 12E7 glycoprotein [Abstract]. *Proc 2nd Int Workshop Monoclonal Antibodies Against Human Red Blood Cells Related Antigens* 1990;127.
- 54 Banting GS, Pym B, Goodfellow PN. Biochemical analysis of an antigen produced by both human sex chromosomes. *EMBO J* 1985;4:1967-72.
- 55 Anstee DJ, Parsons SE, Mallinson G *et al.* Characterization of monoclonal antibodies against erythrocyte sialoglycoproteins by serological analysis, immunoblotting and flow cytometry. *Rev Franc Transfus Immuno-Hémat* 1988;31:317-32.
- 56 Goodfellow PN, Pym B, Pritchard C *et al.* MIC2: a human pseudoautosomal gene. *Phil Trans R Soc Lond B* 1988;322:145-54.
- 57 Banting GS, Pym B, Darling SM, Goodfellow PN. The MIC2 gene product: epitope mapping and structural prediction analysis define an integral membrane protein. *Mol Immunol* 1989;26:181-8.
- 58 Lyon MF. X-chromosome inactivation and developmental patterns in mammals. *Biol Rev* 1972;47:1-35.
- 59 Lyon MF. X-chromosome inactivation. *Curr Biol* 1999;9:R235-7.
- 60 Davies K. The essence of inactivity. *Nature* 1991; 349:15-16.
- 61 Klinger R, Miggiano VC, Tippet P, Gavin J. Diabete mellito e nanismo ipofisario in chimera XX, XY. *Atti Acad Med Lomb* 1968;23:1392-6.
- 62 Ducos J, Marty Y, Sanger R, Race RR. Xg and X chromosome inactivation. *Lancet* 1971;ii:219-20.
- 63 Sparkes RS, Crist M, Sparkes MC. Evidence of autonomous red cell expression of Xg^a antigen in human bone marrow transplantation. *Vox Sang* 1984;46: 119-21.
- 64 Goodfellow P, Pym B, Mohandas T, Shapiro LJ. The cell surface antigen locus, MIC2X, escapes X-inactivation. *Am J Hum Genet* 1984;36:777-82.
- 65 Polani PE, Angell R, Giannelli F *et al.* Evidence that the Xg locus is inactivated in structurally abnormal X chromosomes. *Nature* 1970;227:613-16.
- 66 Sanger R, Tippet P, Gavin J. Xg groups and sex abnormalities in people of Northern European ancestry. *J Med Genet* 1971;8:417-26.

- 67 Sanger R, Tippet P, Gavin J, Teesdale P, Daniels GL. Xg groups and sex chromosome abnormalities in people of Northern European ancestry: an addendum. *J Med Genet* 1977;14:210-11.
- 68 Burgoyne PS. Genetic homology and crossing over in the X and Y chromosomes of mammals. *Hum Genet* 1982; 61:85-90.
- 69 Burgoyne PS. Mammalian X and Y crossover. *Nature* 1986;319:258-9.
- 70 Ellis N, Goodfellow PN. The mammalian pseudoautosomal region. *Trends Genet* 1989;5:406-10.
- 71 Rappold GA. The pseudoautosomal regions of the human sex chromosomes. *Hum Genet* 1993;92:315-24.
- 72 Goodfellow PJ, Darling SM, Thomas NS, Goodfellow PN. A pseudoautosomal gene in man. *Science* 1986;234: 740-3.
- 73 Goodfellow P, Banting G, Levy R, Povey S, McMichael A. A human X-linked antigen defined by a monoclonal antibody. *Somat Cell Genet* 1980;6:777-87.
- 74 Goodfellow P, Banting G, Sheer D *et al*. Genetic evidence that a Y-linked gene in man is homologous to a gene on the X chromosome. *Nature* 1983;302:346-9.
- 75 Curry CJR, Magenis RE, Brown M *et al*. Inherited chondrodysplasia punctata due to a deletion of the terminal short arm of an X chromosome. *N Engl J Med* 1984; 311:1010-5.
- 76 Darling SM, Banting GS, Pym B, Wolfe J, Goodfellow PN. Cloning an expressed gene shared by the human sex chromosomes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:135-9.
- 77 Buckle V, Mondello C, Darling S, Craig IW, Goodfellow PN. Homologous expressed genes in the human sex chromosome pairing region. *Nature* 1985;317:739-41.
- 78 Smith MJ, Goodfellow PJ, Goodfellow PN. The genomic organization of the human autosomal gene MIC2 and the detection of a related locus. *Hum Mol Genet* 1993;2: 417-22.
- 79 Weller PA, Critcher R, Goodfellow PN, German J, Ellis NA. The human Y chromosome homologue of XG: transcription of a naturally truncated gene. *Hum Mol Genet* 1995;4:859-68.
- 80 de la Chapelle A. The etiology of maleness in XX men. *Hum Genet* 1981;58:105-16.
- 81 de la Chapelle A, Savikurki H, Herva R *et al*. Aetiological studies in males with the karyotype 46,XX. In: *Aspects of Human Genetics*. Basel: Karger, 1984:25-42.
- 82 Ferguson-Smith MA. X-Y chromosomal interchange in the aetiology of true hermaphroditism and of XX Klinefelter's syndrome. *Lancet* 1966;ii:475-6.
- 83 de la Chapelle A, Tippet PA, Wetterstrand G, Page D. Genetic evidence of X-Y interchange in a human XX male. *Nature* 1984;307:170-1.
- 84 Petit C, de la Chapelle A, Leviliers J *et al*. An abnormal terminal X-Y interchange accounts for most but not all cases of human XX maleness. *Cell* 1987;49:595-602.
- 85 Evans HJ, Buckton KE, Spowart G, Carothers AD. Heteromorphic X chromosomes in 46,XX males: evidence for the involvement of XY interchange. *Hum Genet* 1979;49:11-31.
- 86 Jacobs PA, Hassold TJ. The origin of numerical chromosome abnormalities. *Adv Genet* 1995;33:101-33.
- 87 Bernard G, Breittmayer J-P, de Matteis M *et al*. Apoptosis of immature thymocytes mediated by E2/CD99. *J Immunol* 1997;158:2543-50.
- 88 Pettersen RD, Bernard G, Olafson MK, Pourtein M, Lie SO. CD99 signals caspase-independent T cell death. *J Immunol* 2001;166:4931-42.
- 89 Wingett D, Forcier K, Nielson CP. A role for CD99 in T cell activation. *Cell Immunol* 1999;193:17-23.
- 90 Bernard AF, Aubrit B, Raynal D, Pham D, Boumsell A. A T cell surface molecule different from CD2 is involved in spontaneous rosette formation with erythrocytes. *J Immunol* 1988;140:1802-7.
- 91 Bernard G, Zoccola D, Deckert M *et al*. The E2 molecule (CD99) specifically triggers homotypic aggregation of CD4⁺ CD8⁺ thymocytes. *J Immunol* 1995;154:26-32.
- 92 Hahn J-H, Kim MK, Choi EY *et al*. CD99 (MIC2) regulates the LFA-1/ICAM-1-mediated adhesion of lymphocytes, and its gene encodes both positive and negative regulators of cellular adhesion. *J Immunol* 1997;159: 2250-8.
- 93 Ambros IM, Ambros PF, Strehl S *et al*. MIC2 is a specific marker for Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors: evidence for a common histogenesis of Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors from MIC2 expression and specific chromosome aberration. *Cancer* 1991;67:1886-93.
- 94 Scotlandi K, Baldini N, Cerisano V *et al*. CD99 engagement: an effective therapeutic strategy for Ewing tumors. *Cancer Res* 2000;60:5134-42.
- 95 Kim SH, Choi EY, Shin YK *et al*. Generation of cells with Hodgkin's and Reed-Sternberg phenotype through downregulation of CD99 (Mic2). *Blood* 1998;92: 4287-95.
- 96 Sohn HW, Shin YK, Lee I-S *et al*. CD99 regulates the transport of MHC Class I molecules from the Golgi complex to the cell surface. *J Immunol* 2001;166:787-94.
- 97 Gavin J, Noades J, Tippet P, Sanger R, Race RR. Blood group antigen Xg^a in gibbons. *Nature* 1964;204: 1322-3.
- 98 Shaw MA, Tippet P, Delhanty JDA, Andrews M, Goodfellow P. Expression of Xg and the 12E7 antigen in primates. *J Immunogenet* 1985;12:115-18.

فصل ۱۳

سیستم گروه خونی سیانا (Scianna) و آنتی ژن رادین (Radin)

۱-۱۳ مقدمه

۲-۱۳ Sc2 و Sc1

۳-۱۳ Sc3 و فنوتیپ Sc:-1,-2,-3

۴-۱۳ آنتی بادی ها

۵-۱۳ بیوشیمی

۶-۱۳ آنتی ژن رادین (Radin)

۱-۱۳ مقدمه

سیستم سیانا متشکل از یک جفت آنتی ژن متباین می باشد، آنتی ژن Sc1 با شیوع زیاد و آنتی ژن Sc2 با شیوع کم و آنتی ژنی با فراوانی بسیار بالا به نام Sc3 که فقط در گلبول های فنوتیپ Sc:-1,-2,-3 null وجود ندارد. Sc1 و Sc2 بر روی گلیکوپروتئینی با وزن مولکولی حدود ۶۰۰۰۰ واقع شده اند. آنتی ژن با شیوع کم رادین از لحاظ بیوشیمیایی مرتبط با سیاناست، اما اینکه بخشی از آن باشد ثابت نشده است. لوکوس های سیانا و رادین بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱ بصورت مرتبط با RH قرار دارند (فصل ۳۲).

۲-۱۳ Sc2 و Sc1

در سال ۱۹۶۲ اشمیت و همکاران^۱ [۱] نوعی آنتی بادی را در سرم یک زن سفیدپوست (خانم N.S.) شناسایی کردند که یک آنتی ژن به ارث رسیده جدید با شیوع بسیار زیاد را تعریف می نمود. آنها این آنتی ژن را Sm نام نهادند. سال بعد، آندرسون و همکاران^۲ [۲] یک آنتی ژن جدید با شیوع کم به نام Bu^a را توصیف نمودند. لوئیس و همکاران^۳ [۳] سریعاً متوجه شدند که گلبول های اولیه Sm- از نظر

1- Schmidt *et al.*

2- Anderson *et al.*

3- Lewis *et al.*

آنتی ژن Bu^a ، مثبت بودند. آنتی ژنهای Sm و Bu^a به ترتیب $Sc1$ و $Sc2$ نامیده شدند ضمن اینکه قبلاً تأیید شده بود که این دو آنتی ژن محصول آلفا هستند [۴ و ۵].

در خانواده خانم N.S.، گلبولهای قرمز فرد مورد مطالعه، $Sc1$ و $Sc2$ و گلبولهای قرمز سه فرزند $Sc1$ ، $Sc2$ بودند، یکی از فرزندان $Sc1$ ، او، $Sc2$ و فرزند دیگر $Sc1$ ، او، $Sc2$ بودند. گلبولهای قرمز $Sc1$ ، $Sc2$ واکنشی قویتر از گلبولهای $Sc1$ ، $Sc2$ با آنتی- $Sc2$ ایجاد نمودند [۳]. سه آمیزش همخون $Sc1$ ، $Sc2 \times Sc1$ ، $Sc1$ ، $Sc2$ از یک خانواده بزرگ Menonite، فرزندان با سه فنوتیپ زیر را بوجود آورد: سه فرزند $Sc1$ ، $Sc2$ ، یازده فرزند $Sc1$ ، $Sc2$ و هفت فرزند $Sc1$ ، $Sc2$ [۴]. در همان شجره نامه دو آمیزش $Sc1$ ، $Sc2 \times Sc1$ نیز وجود داشت که مجموعاً پنج فرزند $Sc1$ ، $Sc2$ را بوجود آورده بود.

در آزمایش ۲۶۹۰۰۰ اهداکننده خون ساکن جنوب لندن با استفاده از آنتی- $Sc1$ ، یک فرد $Sc1$ شناسایی شد [۶]، و فراوانیهای ژنی ذیل پیشنهاد گردید: $Sc1 = ۰/۹۹۸۱$ و $Sc2 = ۰/۰۰۱۹$. بدنبال آزمایش گلبولهای قرمز ۱۶۰۰ اهداکننده آمریکای شمالی [۱ و ۵] یا ۲۹۷۳۷ اهداکننده Welsh [۷]، هیچ فرد $Sc1$ شناسایی نشد. مطالعات بعمل آمده در خصوص فراوانی با استفاده از آنتی- $Sc2$ در جدول ۱-۱۳ ارائه شده است. تغییراتی که در میان کاناداییها گزارش شده [۲ و ۵] می تواند روش نمونه گیری را منعکس سازد. در آزمایشهای به عمل آمده با آنتی- $Sc1$ و آنتی- $Sc2$ روی گلبولهای قرمز ۱۰۰۰ کانادایی سفیدپوست، ۹۸۳ نفر $Sc1$ ، $Sc2$ ، هفده نفر $Sc1$ ، $Sc2$ بودند و هیچکدام $Sc1$ ، $Sc2$ نبودند [۵].

فراوانیهای ژنی و ژنوتیپی ذیل محاسبه گردید:

$$\begin{aligned} Sc1/Sc1 &= ۰/۹۸۳۱, & Sc1 &= ۰/۹۹۱۵ \\ Sc1/Sc2 &= ۰/۰۱۶۸, & Sc2 &= ۰/۰۰۸۵ \\ Sc2/Sc2 &= ۰/۰۰۰۱ \end{aligned}$$

ترکیب دو سری از دادههای بدست آمده از جنوب انگلستان یک فراوانی ژنی $۰/۰۰۴$ را برای $Sc2$ فراهم نمود [۸ و ۹]. در کانادا، فراوانی $Sc2$ در میان جامعه Menonite بالاست که ممکن است مسئول بالاتر بودن فراوانی $Sc2$ در کانادا در مقایسه با اروپای شمالی باشد.

آنتی ژن $Sc1$ در هنگام تولد کاملاً تکامل یافته است [۲]. فلوسایتمتری فلورسان نشان داد که $Sc1$ روی لنفوسیتها، گرانولوسیتها یا مونوسیتها وجود ندارد [۱۵].

۳-۱۳ Sc3 و فنوتیپ Sc:-1,-2,-3

فنوتیپ Sc:-1,-2 توسط مک کریری و همکاران^۱ [۱۶] در یک بیمار ساکن جزایر مارشال، در اقیانوس آرام (میکرونزی^۲) شناسایی گردید. دخترعموی بیمار، Sc:-1,-2 بود، والدین و دیگر اعضای خانواده وی نیز Sc:1,-2 بودند. سرم فرد مورد مطالعه، که هفت ماه قبل خون گرفته بود، حاوی یک آنتی بادی بود که با تمامی گلبول‌های قرمز بجز گلبول‌های خود بیمار و دختر عموی Sc:-1,-2 او واکنش می‌داد. در سرم دخترعمو هیچ نوع آنتی بادی مشابه‌ای شناسایی نشد، علی‌رغم اینکه چهار دوره حاملگی را پشت سر گذاشته بود.

یک مرد سفید پوست که قبلاً خون دریافت کرده و دارای فنوتیپ Sc:-1,-2 بود، نوعی آنتی بادی داشت که با تمامی گلبول‌های قرمز بجز گلبول‌های قرمز خودش و میکرونزیایی‌های Sc:1,-2 واکنش می‌داد [۱۷]. به کمک مطالعات جذب با استفاده از گلبول‌های Sc:1,-2 و Sc:-1,-2، مشخص شد که آنتی بادی، مخلوطی از آنتی-Sc1 و آنتی-Sc2 نیست و آنتی-Sc3 نام گرفت. یک فرد مورد مطالعه Sc:-1,-2 سوم دارای آنتی-Sc3، که دختری چهار ساله با سابقه تزریق خون بود، در پاپوگینه نو مشاهده شد [۱۸]. مادرش نیز Sc:-1,-2 بود. تحقیق و بررسی روی ۲۹ عضو دیگر خانواده و روستایی‌های ساکن منطقه او، شش فرد Sc:-1,-2 دیگر را که دو نفرشان ظاهراً ارتباطی با بیمار نداشتند، شناسایی نمود.

جدول ۱۳ - ۱. فراوانی Sc2 در جمعیت‌های گوناگون

Population	No. tested	No. Sc:2	Sc2 frequency	References
Canadian donors	1000	1	0.0010	[1]
White Canadians	348	5*	0.0144	[2]
White Canadians	1000	17	0.0170	[5]
Londoners	1039	7	0.0067	[8]
Oxford donors	5306	41	0.0077	[9]
Warsaw donors	1025	9	0.0088	[8]
Berlin donors	2015	15	0.0074	[10]
Czech donors	2100	7	0.0033	[11]
Black Canadians	212	0		[12]
Manitoban Indians	100	0		[5]
Inuit	75	0		[5]
Japanese	4900	5	0.0005	[13]
Taiwanese	161	0		[14]

* شامل سه Mennonite می‌باشد.

1- McCreary *et al.*

2- Micronesia

سه آنتی بادی ضد آنتی ژن های دارای شیوع زیاد در مردان سفیدپوست با سابقه قبلی تزریق خون و گلبول های قرمز Sc:1,-2، قادر به واکنش با گلبول های Sc:-1,-2 نبودند [۱۹]. هیچ کدام از این سه آنتی بادی با گلبول های خودی نیز واکنشی نداشت، اما هر کدام از آنها با گلبول های قرمز افراد سازنده دو آنتی بادی دیگر وارد واکنش می شدند و لذا دارای ویژگی های متفاوتی بودند. یکی از این آنتی بادی ها با گلبول های قرمز فرزند Sc:1,-2 فرد سازنده آن واکنش نداد. دو تا از آنتی بادی ها با ۱۰۰ نمونه تصادفی گلبول قرمز و سومی با ۸۰۰۰ نمونه واکنش دادند. تلاش های به عمل آمده در جهت ایمونوبلاتینگ با استفاده از این آنتی بادی ها ثمربخش نبود (G.L.Daniels، مشاهدات منتشر نشده ۱۹۹۳). یک آنتی بادی علیه آنتی ژنی با شیوع زیاد که به همراه چندین آنتی بادی Rh، در سرم یک بیمار سنگالی Sc:1,-2 یافت شد، با گلبول های Sc:-1,-2 و گلبول های فرزند خود بیمار واکنش نداد [۲۰]. احتمال می رود که این چهار آنتی بادی شاخص های با شیوع زیاد سطح گلیکو پروتئین سیانا را شناسایی نمایند.

۱۳-۴ آنتی بادی ها

آنتی بادی های سیستم سیانا بسیار نادر هستند، بهترین واکنش خود را با آزمایش آنتی گلبولین می دهند و کمپلمان را تثبیت نمی کنند. نوعی آنتی -Sc1 که مستقیماً گلبول های قرمز را آگلوتینه می کند نیز شناخته شده است. هیچ نوع آلوآنتی بادی سیانا که «دارای ظهور طبیعی» باشد توصیف نشده است.

آنتی -Sc2 اولیه در مردی با سابقه تزریق خون شناسایی شد، سه نفر از اهداکنندگان ردیابی شدند و گلبول های قرمز یکی از آنها با آنتی بادی واکنش داد [۲]. چهار نمونه آنتی -Sc2 در میان چهارده سرم آنتی -D یافت شد. این سرم های آنتی -D از طریق مصون سازی داوطلبین -D با نمونه های گلبول قرمز +D، که یکی از آنها SC:2 نیز بود، تولید شده بودند [۸]. از بین نوزده فرد -D-SC:2 که به آنها حداقل دو بار گلبول قرمز D+SC:2 تزریق شده بود، هشت نفر آنتی -D ساختند اما یکی از آنها تولید آنتی -Sc2 نمود [۲۱].

هیچ کدام از آنتی بادی های سیانا ایجاد HTR یا HDN ننموده است. آنتی -SC1 از نوع IgG مسئول مثبت شدن DAT روی گلبول های قرمز یک نوزاد بود اما نیازی به درمان وجود نداشت [۶]. گزارشی از HDN خفیف که توسط آنتی -Sc2 ایجاد شده نیز وجود دارد [۲۲]. مطالعات بقاء گلبول قرمز با استفاده از گلبول های Sc:1,-2 نشاندار شده با ماده رادیواکتیو حاکی از این بود که آنتی -Sc3 ممکن است اهمیت بالینی داشته باشد [۱۶]. این آنتی بادی اندکی پس از شناسایی ناپدید شد و با تزریق گلبول های قرمز Sc:1,-2 مجدداً ظاهر نشد. آنتی -Sc3 در یک بچه ملانزیایی^۱ متعاقب برداشتن طحال، حتی بعد از تزریق خون Sc:1,-2، قابل شناسایی نبود [۱۸]. یکی از سه آنتی بادی وابسته به سیانا که از سوی دیواین

1- Melanesian

و همکاران^۱ [۱۹] توصیف شده بودند، بر اساس گزارش ایجاد یک واکنش همولیتیک تأخیری انتقال خون نمود.

چندین نمونه از اتوآنتی-Sc1 توصیف شده اند [۲۳-۲۷]، دوتا از آنها در افرادی مشاهده شدند که گلبول‌های قرمزشان بیان ضعیفی از Sc1 داشتند [۲۴]. دو مورد از این آنتی‌بادی‌ها فقط در سرم (نه در پلاسما) قابل شناسایی بودند [۲۳ و ۲۷]. کم خونی همولیتیک اتوایمون ناشی از اتوآنتی-Sc1 در یک بچه جوان، مقاوم به درمان استروئیدی بود اما به برداشتن طحال واقعاً جواب داد [۲۵]. دو بیمار مبتلا به کم خونی، که یکی لنفوم و دیگری بیماری هوچکین داشت، اتوآنتی-Sc3 داشتند و آنتی‌ژن‌های Sc1 و Sc3 را به صورت ضعیف بر سطح گلبول‌های قرمز بیان می‌کردند [۲۸]. هر دو آنتی‌بادی واکنش ضعیفی را با گلبول‌های Sc:1,2 در مقایسه با گلبول‌های Sc:1,2- ایجاد نموده‌اند.

۱۳-۵ بیوشیمی

۱-۵-۱ تأثیر آنزیم‌ها و مواد احیاء کننده

مجاورسازی گلبول‌های قرمز Sc:1 با پروتئازهای پاپائین، تریپسین، و کیموتریپسین تأثیری روی واکنش آنها با آنتی-Sc1 در آزمایش‌های هماگلوتیناسیون نداشت، پروناز و مخلوطی از تریپسین و کیموتریپسین واکنش دهنده‌گی این گلبول‌ها را تضعیف نمود [۲۹]. عیارسنجی آنتی-Sc1 و آنتی-Sc2 با گلبول‌های قرمز مجاور شده با مواد احیاء کننده پیوند دی سولفیدی نشان داد که آنتی ژن‌های Sc1 و Sc2 با استفاده از ۲۰۰ میلی مول دی تیوتریتول^۲ (DTT) تا حدودی، و با استفاده از ۲- آمینواتیل ایزوتیوارونیوم بروماید^۳ (AET) شدیداً، تضعیف می‌گردند [۳۰].

۱۳-۵-۲ گلیکوپروتئین سیانا

اسپرینگ و همکاران^۴ [۳۰] با استفاده از ایمونوبلاتینگ غشاء گلبول‌های قرمز در حضور آنتی-Sc1 و آنتی-Sc2 ثابت نمودند که آنتی‌ژن‌های سیانا روی یک گلیکوپروتئین با وزن مولکولی ظاهری بین ۶۰۰۰۰ و ۶۸۰۰۰ قرار گرفته‌اند. در صورتی که گلبول‌های قرمز با پروناز مجاور می‌شدند و یا غشاءها در حضور یک ماده احیاء کننده تهیه می‌شدند هیچ باندهی ظاهر نمی‌شد، که این نکته دلالت بر این داشت که یک یا چند پیوند دی سولفیدی به منظور حفظ قوام و پایداری آنتی‌ژن مورد نیاز است. مجاور سازی گلبول‌های قرمز با اندوگلیکوزیداز F، که N-گلیکان‌ها را می‌کند، اتصال آنتی-Sc1 به گلیکوپروتئین سیانا را صرفاً اندکی کاهش داد اما از اتصال آنتی-Sc2 کاملاً جلوگیری بعمل آورد. این احتمال وجود

1- Devine *et al.*

2- dithiotreitol

3- 2-aminoethylisothiuronium bromide

4- Spring *et al.*

دارد که یک جایگزینی اسید آمینه ای مسئول پلی مرفیسم Sc1/Sc2، N-گلیکوزیلاسیون مولکول را تحت تأثیر قرار دهد. تغییر پذیری در محتوی اسید سیالیک N-گلیکانها احتمالاً دلیل ماهیت منتشر باندهایی است که نمایانگر گلیکوپروتئین هستند. مجاور نمودن گلبولهای قرمز با سیالیداز اثر ناچیزی روی حرکت گلیکوپروتئین داشت، به طوری که وزن مولکولی ظاهری لبه پیشرونده باند را ۵۰۰-۱۰۰۰ دالتون کاهش داد و با کاهش دادن وزن مولکولی لبه دنباله رو به میزان ۳۰۰۰، باعث تیز شدن^۱ باند گردید. قسمتی از مولکولهای گلیکوپروتئین سیانا ممکن است متصل به اسکلت سلولی باشند. گلیکوپروتئین سیانا همچنین روی بلاتهای پروتئینی با استفاده از اتوانتی-Sc1 رنگ پذیرفت [۲۵].

۱۳- ۶ آنتی ژن رادین (Rd)

شواهد قوی ایمونوشیمی و ژنتیکی در دست است حاکی از اینکه آنتی ژن دارای شیوع کم رادین (Rd) به سیستم سیانا تعلق دارد. در هر حال بدون دلیل، Rd استقلال خود را به عنوان بخشی از سری 700 آنتی ژنهای با شیوع کم حفظ نموده و دارای شماره 70015 می باشد. راوزن و همکاران^۲ [۳۱] اولین پنج نمونه آنتی-Rd را که ظاهراً به دنبال حاملگی ظاهر شده بودند شناسایی نمودند. در پنج خانواده، ژن Rd قابل ردیابی به یهودیهای روسی، مردمان سیاهپوست، ساکنین اروپایی شمالی و یک آمریکایی بومی بود. فراوانیهای Rd در جدول ۱۳-۲ ارائه شده است. آنتی ژن Rd به صورت یک صفت اتوزومی غالب به ارث می رسد [۳۱، ۳۲، ۳۴]. آنتی ژن Rd روی سلولهای بندناف به خوبی تکامل یافته است [۳۱]. این آنتی ژن تحت تاثیر پاپائین، فیسین و سیالیداز قرار نگرفت، توسط تریپسین و کیموتریپسین تخریب شد، و تا حدود زیادی توسط AET تضعیف گردید (C.A.Green مشاهدات منتشر نشده ۱۹۸۳). ظهور آنتی-Rd به واسطه حاملگی و انتقال خون القاء شده است [۳۱ و ۳۲]. نمونه ای از آن با ظهور طبیعی در سرم مردی بدون سابقه تزریق خون شناسایی شد [۳۲]. از میان ۳۰۰۰ سرم که در دانمارک آزمایش شدند، هیچ کدام حاوی آنتی-Rd نبود [۳۲]. اولین پنج نمونه آنتی-Rd همگی ایجاد HDN خفیف تا متوسط نمودند، اما فقط یک نوزاد نیاز به تعویض خون داشت [۳۱].

1- sharpening
2- Rausen et al.

جدول ۱۳-۲. فراوانی Rd در جمعیت‌های گوناگون

Population	No. tested	No. Rd+	Rd frequency	References
Various ethnic groups	6773	0		[31]
New York Jews	562	3	0.0053	[31]
Danes	4933	24	0.0049	[32]
Canadians	770	3	0.0039	[33]
Manitoban Slavs	170	1	0.0059	[33]
Winnipeg donors	2864	9	0.0031	[33]

اولین نظریه مبنی بر اینکه آنتی ژن Rd ممکن است به سیستم سیانا تعلق داشته باشد برخاسته از این مشاهده بود که لوکوس کنترل کننده Rd با لوکوس *RH* مرتبط است و به احتمال زیاد در لوکوس *SC* و یا در ارتباط نزدیک با آن می باشد [۳۳ و ۳۵] (فصل ۳۲). اتصال به *RH* ثابت می نماید که Rd نمی تواند به هیچ کدام از سیستم های گروه خونی رایج بجز سیانا تعلق داشته باشد. اسپرینگ^۱ [۳۶] با استفاده از ایمونوبلاتینگ نشان داد که آنتی -Rd یک باند وسیع با وزن مولکولی ظاهری حدود ۶۰۰۰۰ را که شباهت نزدیکی با گلیکوپروتئین سیانا دارد رنگ آمیزی می نماید. وقتی که گلبول های مجاور شده با سیالیداز مورد استفاده قرار گرفت، یک کاهش اندک در وزن مولکولی ظاهری به وجود آمد و بعضی از مولکول ها به اسکلت غشائی متصل شدند. در هر حال، دلیل نهایی اینکه آنتی ژن های *Sc1*، *Sc2* و *Rd* روی یک گلیکوپروتئین وجود دارند مشخص نمی باشد. گلیکوپروتئین سیانا که از طریق رسوب دهی ایمنی با آنتی -*Sc1*، از گلبول های *Rd+* جداسازی گردید، بر روی یک بلات پروتئینی توسط آنتی -Rd رنگ پذیرفت. شخصی با فنوتیپ *Rd+ Sc:1,2* شناسایی شده است [۳۵]، لذا اگر *Rd* روی گلیکوپروتئین سیانا وجود داشته باشد، پس موقعیت آن با *Sc1* و *Sc2* فرق می کند.

گلبول های قرمز چهار فرد *Sc:1,2* که فاقد آنتی ژن های با شیوع زیاد مرتبط با سیانا بودند و در بخش ۱۳-۳ توصیف شدند، *Rd-* بودند [۲۰] (P.Spruell ارتباط شخصی ۱۹۹۷)، به همین ترتیب آنتی ژن *Rd* متباین با هیچ کدام از این آنتی ژن ها نیست.

References

- Schmidt RP, Griffiths JJ, Northman FF. A new antibody, anti-Sm, reacting with a high incidence antigen. *Transfusion* 1962;2:338-40.
- Anderson C, Hunter J, Zipursky A, Lewis M, Chown B. An antibody defining a new blood group antigen, Bu^a. *Transfusion* 1963;3:30-3.
- Lewis M, Chown B, Schmidt RP, Griffiths JJ. A possible relationship between the blood group antigens Sm and Bu^a. *Am J Hum Genet* 1964;16:254-5.
- Lewis M, Chown B, Kaita H. On the blood group antigens Bu^a and Sm. *Transfusion* 1967;7:92-4.
- Lewis M, Kaita H, Chown B. Scianna blood group system. *Vox Sang* 1974;27:261-4.
- Kaye T, Williams EM, Garner SF, Leak MR, Lumley H. Anti-Sc1 in pregnancy. *Transfusion* 1990;30:439-40.
- Gale SA, Rowe GP, Northfield FE. Application of a microtitre plate antiglobulin technique to determine the incidence of donors lacking high frequency antigens. *Vox Sang* 1988;54:172-3.
- Seyfried H, Frankowska K, Giles CM. Further examples of anti-Bu^a found in immunized donors. *Vox Sang* 1966;11:512-16.
- Noades JE, Corney G, Cook PJJ *et al*. The Scianna blood group lies distal to uridine monophosphate kinase on chromosome 1p. *Ann Hum Genet* 1979;43:121-32.
- Fünfhausen G, Gremplewski K. Die Verteilung des Blutgruppenantigens Bu^a in Berlin. *Z Ärztl Fortbild Qualitatssich* 1967;61:769.
- Calkovská Z. Mitteilung über zwei weitere Familien mit einem Vorkommen von Bu^a. *Folia Haematol* 1974;101:661-6.
- Lewis M, Chown B, Kaita H, Philipps S. Further observations on the blood group antigen Bu^a. *Am J Hum Genet* 1964;16:256-60.
- Nagao N, Tomita T, Okubo Y, Yamaguchi H. Low frequency antigen, Do^a, Co^b, Sc2, in Japanese [Abstract]. *24th Congr Int Soc Blood Transfus* 1996;145.
- Yung CH, Chow MP, Hu HY, Mou LL, Lyuu JY, Lee TD. Blood group phenotypes in Taiwan. *Transfusion* 1989;29:233-5.
- Dunstan RA. Status of major red cell blood group antigens on neutrophils, lymphocytes and monocytes. *Br J Haematol* 1986;62:301-9.
- McCreary J, Vogler AL, Sabo B, Eckstein EG, Smith TR. Another minus-minus phenotype: Bu(a-)Sm-. Two examples in one family [Abstract]. *Transfusion* 1973;13:350.
- Nason SG, Vengelen-Tyler V, Cohen N, Best M, Quirk J. A high incidence antibody (anti-Sc3) in the serum of a Sc-1,-2 patient. *Transfusion* 1980;20:531-5.
- Woodfield DG, Giles C, Poole J, Oraka R, Tolani T. A further null phenotype (Sc-1-2) in Papua New Guinea [Abstract]. *19th Congr Int Soc Blood Transfus* 1986;651.
- Devine P, Dawson FE, Motschman TL *et al*. Serologic evidence that Scianna null (Sc-1,-2) red cells lack multiple high-frequency antigens. *Transfusion* 1988;28:346-9.
- Banks J, Poole J, Lighthart PC, Saez M. A complex serological investigation involving antibodies to two high frequency antigens [Abstract]. *Transfus Med* 1998;8(Suppl.1):28 and personal communication.
- Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. *Blood Transfusion in Clinical Medicine*, 10th edn. Oxford: Blackwell Science, 1997.
- DeMarco M, Uhl L, Fields L *et al*. Hemolytic disease of the newborn due to the Scianna antibody, anti-Sc2. *Transfusion* 1995;35:58-60.
- Tregellas WM, Holub MP, Moulds JJ, Lacey PA. An example of autoanti-Sc1 demonstrable in serum but not in plasma [Abstract]. *Transfusion* 1979;19:650.
- McDowell MA, Stocker I, Nance S, Garratty G. Auto anti-Sc1 associated with autoimmune hemolytic anemia [Abstract]. *Transfusion* 1986;26:578.
- Owen I, Chowdhury V, Reid ME *et al*. Autoimmune hemolytic anemia associated with anti-Sc1. *Transfusion* 1992;32:173-6.
- Issitt PD, Anstee DJ. *Applied Blood Group Serology*, 4th edn. Durham, Montgomery Scientific Publication, 1998.
- Pierce SR, Orr DL, Brown PJ, Tillman G. A serum-reactive/plasma-nonreactive antibody with Scianna specificity [Abstract]. *Transfusion* 1998;38:365.
- Peloquin P, Moulds M, Keenan J, Kennedy M. Anti-Sc3 as an apparent autoantibody in two patients [Abstract]. *Transfusion* 1989;29:495.
- Daniels G. Effect of enzymes on and chemical modifications of high-frequency red cell antigens. *Immunohematology* 1992;8:53-7.
- Spring FA, Herron R, Rowe G. An erythrocyte glycoprotein of apparent M_r 60 000 expresses the Sc1 and Sc2 antigens. *Vox Sang* 1990;58:122-5.
- Rausen AR, Rosenfield RE, Alter AA *et al*. A 'new' infrequent red cell antigen, Rd (Radin). *Transfusion* 1967;7:336-42.
- Lundsgaard A, Jensen KG. Two new examples of anti-Rd: a preliminary report on the frequency of the Rd (Radin) antigen in the Danish population. *Vox Sang* 1968;14:452-7.
- Lewis M, Kaita H. Genetic linkage between the Radin and Rh blood group loci. *Vox Sang* 1979;37:286-9.
- Race RR, Sanger R. *Blood Groups in Man*, 6th edn. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1975.
- Lewis M, Kaita H, Philipps S *et al*. The position of the Radin blood group locus in relation to other chromosome 1 loci. *Ann Hum Genet* 1980;44:179-84.
- Spring FA. Characterization of blood-group-active erythrocyte membrane glycoproteins with human antisera. *Transfus Med* 1993;3:167-78.

فصل ۱۴

سیستم گروه خونی دامبروک (Dombrock)

۱-۱۴ مقدمه

۲-۱۴ بیوشیمی و ژنتیک مولکولی گلیکوپروتئین دامبروک

۳-۱۴ آنتی‌ژن‌های دامبروک

۴-۱۴ آنتی‌بادی‌های سیستم دامبروک

۵-۱۴ جنبه‌های عملکردی

۱-۱۴ مقدمه

تا قبل از سال ۱۹۹۲، دامبروک بعنوان یک سیستم گروه خونی ساده پلی مرفیک با دو آنتی‌ژن DO^a و DO^b (DO2)، که محصول آلل‌ها بودند، شناخته شده بود. کشف بانکس و همکاران^۱ [۱] مبنی بر اینکه گلبول‌های قرمز فنوتیپ نادر $Gy(a-)Hy-Jo(a-)$ نیز $Do(a-b-)$ هستند، منجر به این شد که آنتی‌ژن Gy^a ، $DO3$ نامیده شود و آنتی‌ژن‌های Hy و Jo^a که دارای ارتباط فنوتیپی و بیوشیمیایی هستند با عناوین $DO4$ و $DO5$ معرفی گردند (جدول ۱-۱۴). جدول ۲-۱۴ فنوتیپ‌های شناخته شده دامبروک را نشان می‌دهد. آنتی‌ژن‌های سیستم دامبروک بر روی یک گلیکو پروتئین متصل به گلیکوزیل فسفاتیدیل اینوزیتول^۲ (GPI)، عضوی از خانواده ADP-ریبوزیل ترانسفراز، قرار گرفته‌اند، و $Asn265Asp$ نیز نمایانگر پلی مرفیسم Do^a/Do^b است. ژن DO بر روی ناحیه کروموزومی 12p13.2-12.1 قرار گرفته است (به فصل ۳۲ رجوع شود).

۲-۱۴ بیوشیمی و ژنتیک مولکولی گلیکوپروتئین دامبروک

آنتی‌ژن‌های سیستم دامبروک بر روی پروتئینی که از طریق GPI به غشاء گلبول قرمز متصل شده واقع شده‌اند. پروتئین‌های غشائی از این قبیل در فصل ۱۹ توصیف شده‌اند. گلبول‌های قرمز PNH III که جمعیت حساس به کمپلمان گلبول‌های قرمز در بیماران مبتلا به هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه^۳ (PNH)

1-Banks *et al.*

2-Glycosyl phosphatidyl inositol

3-Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

می‌باشند، فاقد پروتئین‌های مرتبط با GPI هستند. این دسته از گلبول‌ها، کمبود پنج آنتی‌ژن سیستم دامبروک را نشان می‌دهند، در صورتی که این آنتی‌ژن‌ها بر سطح جمعیت طبیعی گلبول‌ها (PNH I) از همان مریض بیان می‌گردند [۲-۴].

اسپرینگ و رید^۱ [۲] به کمک ایمونوبلاتینگ تحت شرایط غیر احیا کننده نشان داد که Gy^a و Hy بر روی گلیکو پروتئین‌های با وزن مولکولی ظاهری ۵۷۵۰۰-۴۶۷۵۰ استقرار یافته‌اند. آزمایشات رسوب دهی ایمنی متقاطع^۲ و ایمونوبلاتینگ نشان داد که Gy^a ، Do^a ، Hy و Jo^a همگی بر روی یک پروتئین واقع شده‌اند [۱-۳]. مجاورسازی گلبول‌های قرمز سالم با اندوگلیکوزیلاز F، وزن مولکولی گلیکوپروتئین را حدود ۱۱۰۰۰ کاهش داد، حاکی از این که گلیکوپروتئین مذکور N-گلیکوزیده است، و هیچ اثری از O-گلیکوزیلاسیون مشاهده نمی‌شود. این گلیکوپروتئین که از طریق رسوب دهی ایمنی جداسازی شده است، روی الکتروفورز ژل پلی آکرلامید در حضور سدیم ددسیل سولفات^۳ (SDS-PAGE) تحت شرایط احیا کننده سریعتر حرکت می‌کند (وزن مولکولی ۵۴۰۰۰-۴۵۰۰۰) و پیوندهای دی سولفیدی دست نخورده به منظور بیان کامل Gy^a و Hy ضروری هستند. یک دیمر پیشنهادی نیز با استفاده از رسوب دهی ایمنی شناسایی گردید [۲].

گوبین و همکاران^۴ [۵] با غربالگری یک پایگاه داده متشکل از تقریباً ۵۰۰۰ برجسب توالی بیان شده^۵ (EST) مشتق از سلول‌های اریتروئیدی در حال تمایز، ویژه ژن‌هایی که بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱۲ متمرکز شده و یک توالی خاص (motif) مربوط به لنگر GPI^۶ را رمزدهی می‌کنند، کاندیدی را برای ژن DO (که آن را $DOK1$ می‌نامیدند) شناسایی نمودند. وارد نمودن چهار چوب قرائت آزاد DO کاندید بدرون یک رده سلولی اریترولوکمی K562، منجر به بیان Gy^a ، Do^a ، Hy و Jo^a در سطح گلبول گردید [۵]. ژن DO چهارده کیلو باز طول دارد و حاوی سه اگزون است که یک پروتئین ۳۱۴ اسید آمینه‌ای به همراه پنج جایگاه پیشنهادی N-گلیکوزیلاسیون و یک ریشه سیستین (از جمله یکی در پپتید سیگنال) را رمزدهی می‌نمایند. اگزون ۲، ریشه‌های ۲۸۵-۴۹ و اگزون ۳، ریشه‌های ۳۱۴-۲۸۶ شامل یک توالی هفده اسید آمینه‌ای تکیه گاه GPI، را رمزدهی می‌کنند.

1-Spring and Reid
2-cross-immunoprecipitation
3-Sodium dodecyl sulphate-polyacrylamide gel electrophoresis
4-Gubin *etal.*
5-Expressed Sequence Tag
6-GPI anchor

۳-۱۴ آنتی‌ژن‌های دامبروک

۱-۳-۱۴ Do^a و Do^b ($DO1$ و $DO2$)

در سال ۱۹۶۵ سوانسون و همکاران^۱ [۶] نوعی آنتی‌بادی در سرم خانمی به نام دامبروک را شناسایی نمودند که یک آنتی‌ژن جدید (Do^a) را بر سطح گلبول‌های قرمز ۶۵٪ از اروپایی‌ها تعریف می‌نمود. به زودی نشان داده شد که ژن کنترل‌کننده این آنتی‌ژن متمایز از اکثر لوکوس‌های گروه خونی دیگر است [۶ و ۷]. قبل از سال ۱۹۷۳ آنتی‌بادی متباین آن، آنتی- Do^b ، توسط مولتان و همکاران^۲ شناسایی گردید [۸].

مطالعات مربوط به فراوانی دامبروک محدود هستند. تقریباً تمامی داده‌ها حاصل بررسی‌های به عمل آمده با آنتی- Do^a به تنهایی می‌باشند. بخش عمده اطلاعات در جدول ۳-۱۴ خلاصه شده است. با استفاده از فراوانی‌های ژنی اروپای شمالی [۹]، فراوانی‌های ژنوتیپی ذیل محاسبه شده است:

$$Do^a/Do^a : 0.1764, Do^a/Do^b : 0.4872, Do^b/Do^b : 0.3364$$

(با فرض اینکه Do^b تنها آلل Do^a است). فراوانی Do^a در افراد سیاه پوست اندکی کمتر از فراوانی آن در افراد سفید پوست است و حتی در مردمان مونگلوئید خیلی کمتر است (جدول ۳-۱۴). خانواده‌های زیادی با آنتی- Do^a آزمایش شده‌اند که شامل بیست خانواده از اروپای شمالی (۵۷۳ فرزند) [۹] ۷۶ خانواده اسرائیلی (۲۲۴ فرزند) [۱۰] و ۷۹ خانواده ژاپنی (۱۵۹ فرزند) [۱۱] می‌باشند. در تمامی این خانواده‌ها، Do^a بصورت یک صفت اتوزومی غالب عمل می‌کرد و فراوانی‌های مربوط به آمیزش‌های متعدد و فرزندان $Do(a+)$ و $Do(a-)$ ، مطابقت معقولی با ارقام مورد انتظار از فراوانی‌های ژنی داشت. تعداد معدودی خانواده کوچک از دیگر گروه‌های نژادی نیز با این الگوی ساده توارث سازگاری داشتند [۹].

جدول ۱۴-۱. آنتی‌ژن‌های سیستم دامبروک

شماره	نام	فراوانی (%)	توضیحات
DO1	Do^a	*۶۶	متباین با $(DO2)Do^b$ ، Asn265
DO2	Do^b	*۸۲	متباین با $(DO1)Do^a$ ، Asp265
DO3	Gy^a	>۹۹	در گلبول‌های null دامبروک وجود ندارد
DO4	Hy	>۹۹	فقدان آن در ارتباط با بیان ضعیف $(DO2)Do^b$ و $(DO3)Gy^a$ و نیز Gly108Val و Leu300Val می‌باشد
DO5	Jo^a	>۹۹	در تمامی گلبول‌های Hy-(Do:-4) وجود ندارد

* اهالی اروپای شمالی، Do^b با استفاده از فراوانی ژنی محاسبه شده است.

1-Swanson et al.
2-Molthan et al.

جدول ۱۴ - ۲. فنوتیپ‌های شناخته شده سیستم دامبروک و فراوانی تقریبی آنها

Do ^a	Do ^b	Gy ^a	Hy	Jo ^a	مردمان سفیدپوست (%)	مردمان سیاهپوست (%)
+	-	+	+	+	۱۸	۱۱
+	+	+	+	+	۴۹	۴۴
-	+	+	+	+	۳۳	۴۵
-	-	-	-	-	نادر	صفر
-	w	w	-	-	صفر	نادر
w	vw	+	w	-	صفر	نادر

W : بیان ضعیف شده آنتی‌ژن، vw : بیان بسیار ضعیف آنتی‌ژن

جدول ۱۴ - ۳. شیوع Do^a و فراوانی‌های محاسبه شده ژن‌های Do^a و Do^b در جمعیت‌های گوناگون

Population	Total tested	No. Do(a+)	Do ^a frequency	Gene frequencies		References
				Do ^a	Do ^b	
Northern Europeans	755	501	0.6636	0.4200	0.5800	[6,7,9]
White North Americans	700	446	0.6371	0.3976	0.6024	[10]
White Americans	391	250	0.6394	0.3995	0.6005	[11]
African Americans	161	89	0.5528	0.3313	0.6687	[11]
African Americans	76	34	0.4474	0.2566	0.7434	[9]
Japanese	760	179	0.2355	0.1257	0.8743	[12,13]
Thais	423	57	0.1348	0.0698	0.9302	[14]

- فراوانی ژن Do^p مفروض بر این است که Do^p تنها آلی Do^a است.

آزمایشات به عمل آمده روی بیش از ۱۰۰ نفر نشان داده است که پلی مرفیسم DNA در ارتباط با یک تغییر A793G در اگزون دوم DO می‌باشد [۱۵]. Do^a، Asn265 و Do^b، Asp265 را رمزدهی می‌نمایند، دو تغییر نوکلئوتیدی خاموش در موقعیت‌های Tyr126 و Leu208 نیز ممکن است با پلی مرفیسم Do^a/Do^b مرتبط می‌باشند [۵].

۱۴-۳-۲ Gy^a (Do3) و فنوتیپ‌های null دامبروک

یک خانواده آمریکایی با اصالت چک که در آن چهار تا از هفت فرزند حاصل ازدواج پسر عمو و دختر عموی دوم فاقد یک آنتی‌ژن عمومی^۱ جدید به نام Gy^a بودند، از سوی سوانسون و همکاران^۲ [۱۶] در سال ۱۹۶۷ توصیف گردید. فرد مورد مطالعه و خواهرش در سرم خود دارای آنتی- Gy^a بودند. فرد مورد مطالعه در دوران حاملگی چهارم بسر می‌برد و خواهرش دارای دو فرزند بود. یک خانواده دومی که آن نیز اصل و نصب چکی داشت، حاوی دو خواهر $Gy(a-)$ بود که هر دو آنها باردار شده بودند و در سرم خویش آنتی- Gy^a داشتند [۱۷]. شش فرد $Gy(a-)$ دیگر در یک خانواده انگلیسی که احتمالاً اصالت رومانیایی داشت یافت شدند [۱۸]. چهار خواهر مولتی پاروس^۳ (multiparous) دارای آنتی- Gy^a بودند، حال آنکه دو برادر $Gy(a-)$ آنها این آنتی‌بادی را نداشتند. شش فرد مورد مطالعه $Gy(a-)$ در ژاپن یافت شدند [۱۹] که همگی زن بودند و شناسایی آنها بواسطه حضور آنتی- Gy^a در سرمشان محقق گردید. یک مرد چینی هنگ کنگی که $Gy(a-)$ و دارای آنتی- Gy^a بود، احتمال می‌رفت که چهل سال قبل خون دریافت نموده باشد [۲۰].

در میان ۹۳۵۰ اهدا کننده ژاپنی [۱۹] یا ۱۰۱۴۵ آمریکایی شامل ۷۵ آمریکایی آفریقایی تبار و ۶۱۱ آمریکایی بومی [۱۶] هیچ فرد $Gy(a-)$ یافت نشد. $Gy(a-)$ در میان مردمان آفریقایی الاصل مشاهده نشده است.

$Gy(a-)$ به صورت یک صفت مغلوب به ارث می‌رسد. چندین خانواده با بیش از یک فرزند $Gy(a-)$ شناخته شده‌اند که در آنها هر دو والد $Gy(a+)$ هستند [۱۶، ۱۸، ۱۹ و ۲۱]. در اکثر موارد والدین همخون بوده‌اند [۱۹، ۱۶ و ۲۱].

گلوبول‌های قرمز $Gy(a-)$ همچنین فاقد آنتی‌ژن‌های با شیوع زیاد Hy و Jo^a می‌باشند [۲۲ و ۲۳]. کشف اینکه هشت نفر $Gy(a-)$ غیر خویشاوند، دارای فنوتیپ قبلاً نا شناخته $Do(a-b-)$ بودند منجر به این شد که Hy ، Gy^a و Jo^a بخشی از سیستم دامبروک محسوب شوند و فنوتیپ $Gy(a-)$ به عنوان یک فنوتیپ null دامبروک شناخته شود [۱].

سه فرد $Gy(a-)$ غیر خویشاوند دارای یک جهش در جایگاه پیرایش ثابت اینترون اول Do بودند [۲۴]. ظاهراً رونوشت DO فاقد اگزون ۲ است. جهش، ایجاد یک جایگاه محدود شده $AluI$ می‌نماید.

1-public antigen
2-Swanson et al.

۲- خانمی که چندین حاملگی داشته است (خانم چند زا)، م

۱۴-۳-۳ Hy (DO4)

اولین آنتی-Hy، که در سرم یک زن آمریکایی آفریقایی تبار در هنگام وضع حمل فرزند چهارم شناسایی شد، به صورت بسیار مختصری توسط اشمیت و همکاران^۱ [۲۵] گزارش گردید. نمونه‌های دیگری از آنتی-Hy متعاقباً گزارش شد [۲۲، ۲۶ و ۲۷] که همگی در سرم افراد مورد مطالعه سیاهپوست Hy- که اکثر آنها فرزندان Hy- داشتند، ظاهر شدند.

مولدز و همکاران^۲ [۲۲] به یک ارتباط فنوتیپی بین Hy و Gy^a پی بردند. بیان Gy^a در افراد سیاه پوست Hy- ضعیف است. درحالی که مردمان Hy- با اصالت اروپایی یا ژاپنی، Gy(a-) نیز هستند (جدول ۱۴-۲). در صورتی که افراد Gy(a-)Hy- مصون شوند آنتی-Gy^a می‌سازند، حال آنکه افراد Hy-Gy(a⁺)Hy- اگر مصون شوند، آنتی-Hy می‌سازند. آنتی-Gy^a حاوی آنتی-Hy قابل جداسازی نمی‌باشد: جذب آنتی-Gy^a با گلبول‌های Hy-Gy(a⁺) در سه دور کل آنتی‌بادی را حذف نمود، درحالی که eluate حاصل از جذب گلبول‌ها بصورت سرم اولیه عمل کرد [۲۲]. تمامی پانزده نفر Hy-Gy(a⁺)، Do(a-) بوده و بیان ضعیفی از Do^b داشتند [۱].

غربالگری با استفاده از آنتی-Gy^a، که به گونه‌ای رقیق شده بود که با گلبول‌های Hy-Gy(a⁺) واکنش نمی‌داد، هیچ مورد منفی را در میان ۴۵۳۰ سفید پوست ساکن آمریکا شمالی، ۷۳۵ چکسلواکیایی، ۶۸۳ سفید پوست ساکن آفریقایی جنوبی، ۶۳۳ هندی آسیایی ساکن آفریقایی جنوبی، ۱۶۷۹ آمریکایی بومی pima شناسایی ننمود [۲۲]. از ۵۷۹ آپاچی، دو نفر Hy-Gy(a⁺) بودند [۲۲]، تنها دو فرد گزارش شده‌ای که اصالت آفریقایی نداشتند، هر چند که شک به مقداری ترکیب نژادی وجود داشت.

در هفت نفر، فنوتیپ Hy-Gy(a⁺) در ارتباط با G232T بود که Gly108Val را رمزدهی می‌کرد، G232T در اگزون دوم یک آلل Do^b بود (که Asp265 را رمزدهی می‌نمود) [۲۸]. در اکثر این موارد یک جهش C898G نیز در اگزون ۳ که یک جایگزینی Leu300Val را در توالی مربوط به لنگر GPI رمزدهی می‌نمود وجود داشت، که می‌توانست مسئول کاهش بیان Gy^a و Do^b باشد.

۱۴-۳-۴ Jo^a (DO5)

آنتی-Jo^a (Joseph) اولین بار از سوی جنسن و همکاران^۳ [۲۹] گزارش شد یعنی زمانی که آنها متوجه شدند گلبول‌های قرمز و سرم دو بیمار آمریکایی آفریقایی تبار که دارای آنتی‌بادی‌هایی علیه آنتی‌ژن‌های با شیوع زیاد بودند، بصورت دو جانبه سازگار هستند. نمونه سومی در یک بیمار آفریقایی تبار مبتلا به بیماری سلول داسی پیدا شد که یک برادر Jo(a-) داشت [۳۰]. هر سه نفری که آنتی-Jo^a ساخته بودند،

1-Schmidt et al.

2-Moulds et al.

3-Jensen et al.

سابقه تزریق خون داشتند و دو نفر نیز حامله بودند. آنتی‌بادی‌هایی که در سرم پنج زن آمریکایی آفریقایی تبار مشاهده و در ابتدا آنتی- Jc^a نامیده شدند [۲۳]، بعدها مشخص شد که آنتی- Jo^a بوده‌اند [۳۱]. گلبول‌های قرمز ۳۰۰۰ نیویورکی عمده‌تأ سفید پوست و ۷۶۸۹ آمریکایی آفریقایی تبار با آنتی- Jo^a مورد آزمایش قرار گرفت: هیچکدام - Jo^a نبود [۲۹].

لیرد-فریر و همکاران^۱ [۲۳] دریافتند که تمامی گلبول‌های قرمز - Hy ، چه - $Gy(a-)Hy$ و چه - $Gy(a+^w)Hy$ ، $Jo(a-)$ هستند. تمامی افرادی که آنتی- Jo^a ساخته بودند، $Gy(a+^w)Hy+Jo(a-)$ بودند [۲۳، ۳۲ و ۳۳]. آنتی‌ژن Hy بر سطح گلبول‌های $Gy(a+^w)Hy+Jo(a-)$ تا حدودی ضعیف‌تر از گلبول‌های $Gy(a+^w)Hy+Jo(a+)$ بیان می‌گردد [۳]. از بیست نمونه $Jo(a-)$ ، چهار نمونه - Hy بودند [۳۲]. از شش نفر $Jo(a-)$ که همگی سیاهپوست بودند، پنج نفر Do^a ضعیف و Do^b غیر قابل شناسایی داشتند، یک نفر دیگر که یک Hispanic بود، فنوتیپ $Do(a+b-)$ به همراه Do^a ضعیف داشت (جدول ۱۴-۲).

۱۴-۳-۵ تکامل و توزیع آنتی‌ژن‌های دامبروک

Do^a ، Do^b و Jo^a بطور کامل بر سطح گلبول‌های قرمز بند ناف بیان می‌گردند [۲۳، ۲۸، ۲۹]. در عوض گزارش شده است که Gy^a و Hy صرفاً به صورت ضعیف بر سطح گلبول‌های قرمز بند ناف بروز می‌یابند [۱۸ و ۲۲].

ژن DO قبل از چهار روز کشت سلول هسته دار خون محیطی در حضور اریتروپوئیتین بروز نیافت [۵]. $DOMRNA$ در طحال، گره لنفاوی، مغز استخوان و کبد جنین شناسایی شد، اما در تیموس یا لوکوسیت‌های خون محیطی قابل شناسایی نبود [۵].

۱۴-۳-۶ تأثیر آنزیم‌ها و مواد احیا کننده

آنتی‌ژن‌های سیستم دامبروک نسبت به اثر دادن پاپائین یا فیسین بر گلبول‌های قرمز مقاوم هستند، و یک آزمایش آنتی گلبولین با گلبول‌های مجاور شده با فیسین یا پاپائین غالباً روش مناسب در استفاده از معرف‌های دامبروک بویژه آنتی- Do^a و آنتی- Do^b می‌باشد. آنتی‌ژن‌های سیستم دامبروک نسبت به تریپسین، کیموتریپسین و پروناز حساس هستند، این آنزیم‌ها یا آنتی‌ژن‌ها را تخریب می‌کنند و یا بیان آنها را بشدت کاهش می‌دهند [۱-۳]. مجاور سازی با سیالیداز تأثیری ایجاد نمی‌کند. آنتی‌ژن‌ها همچنین نسبت به مواد احیا کننده، AET و DTT، حساس می‌باشند [۳-۱ و ۳۳].

۴-۱۴ آنتی بادی های سیستم دامبروک

۱-۴-۱۴ آنتی- Do^a و آنتی- Do^b

از زمان اکتشافات اولیه [۸۶]، نمونه های دیگری از آنتی- Do^a [۳۴-۴۱] و آنتی- Do^b [۴۵-۴۱] گزارش و موارد بسیار دیگری نیز شناخته شده اند. موارد آنتی- Do^a و آنتی- Do^b با تعداد تقریباً یکسانی ظاهر می شوند، این بدین معنی است که Do^a و Do^b با توجه به اینکه فراوانی های مشابهی دارند تفاوت قابل ملاحظه ای را در ایمنی زائی (ایمونوژنیسیته) نشان نمی دهند. آنتی- Do^a و آنتی- Do^b معمولاً در سرم هایی که حاوی مخلوطی از آنتی بادی های متعدد علیه آنتی ژن های گلبول قرمز هستند مشاهده می شوند، گرچه نمونه هایی از آنتی- Do^a [۳۷ و ۴۰] و آنتی- Do^b [۴۵] خالص نیز شناسایی شده اند. هیچ نوع آنتی بادی دامبروک که «ظهور طبیعی» داشته باشد گزارش نشده است، اما یک نمونه آنتی- Do^a در خانمی در طول اولین حاملگی Do^a+ خود تولید شد [۳۶].

آنتی- Do^a و آنتی- Do^b عموماً به واسطه یک آزمایش آنتی گلوبلین واکنش می دهند و گلبول های مجاور شده با پائین یا فیسین بهترین شکل واکنش را نشان می دهند. این آنتی بادی ها معمولاً از نوع IgG بوده و قادر به تثبیت کمپلمان نمی باشند [۳۷، ۱۱ و ۴۲].

آنتی بادی های دامبروک در ایجاد HDN مطرح نشده اند، هر چند که آنتی- Do^a ایجاد واکنش های آنتی گلوبلین مستقیم مثبت با گلبول های قرمز نوزاد نموده است [۳۶، ۳۷ و ۴۰]. آنتی- Do^a [۳۸، ۳۹ و ۴۱] و آنتی- Do^b [۴۱ و ۴۵-۴۳] مسئول واکنش های همولیتیک سریع و تاخیری انتقال خون بوده اند، و ممکن است یک عارضه خاص انتقال خون در بیماری سلول داسی باشند [۴۱]. مطالعات بقاء گلبول قرمز در داخل بدن (In vivo)، توانائی آنتی- Do^a و آنتی- Do^b در تسریع تخریب گلبول های قرمز را تأیید می نماید [۱۱ و ۴۵]. در هر حال در یک مورد از آنتی- Do^a ، بقاء گلبول ها طبیعی بود و تزریق بعدی خون ناسازگار واکنش مغایری ایجاد نمود [۴۶]. شناسایی آنتی- Do^a و آنتی- Do^b در مخلوط های آنتی بادی غالباً با تأخیر صورت گرفته است زیرا این آنتی بادی های همولیتیک به راحتی با آلوانتی بادی ها یا اتوانتی بادی هایی که دارای اهمیت بالینی هستند و یا با آنتی بادی های HLA اشتباه می شوند [۳۸، ۳۹، ۴۱ و ۴۴].

۲-۴-۱۴ آنتی- Gy^a (آنتی- $DO3$)، آنتی- Hy (آنتی- $DO4$) و آنتی- Jo^a (آنتی- $DO5$)

آنتی ژن Go^a ظاهراً قدرت ایمنی زائی بالایی دارد، زیرا تمامی زنان $Gy(a-)$ گزارش شده که حامله بوده اند، در سرم خود آنتی- Gy^a داشته اند [۱۸-۲۲]. یک مرد مسن که هرگز خون دریافت نکرده بود، آنتی- Gy^a گذرا داشت که پس از سه ماه نا پدید شد [۴۷]. گلبول های قرمز وی بر خلاف اکثر گلبول های $Gy(a-)$ ، قادر به جذب و رها سازی آنتی- Hy بودند و لذا منجر به این نظریه شد که چنین

مریضی احتمالاً فنوتیپ $Gy(a-)$ اکتسابی داشته است [۴۸]. بغیر از این مورد، نمونه گزارش شده دیگری از آنتی- Gy^a ، آنتی- Hy و یا آنتی- Jo^a که «ظهور طبیعی» داشته باشد ارائه نشده است.

آنتی- Gy^a ، آنتی- Hy و آنتی- Jo^a معمولاً از نوع IgG هستند، بهترین واکنش را در یک آزمایش آنتی گلبولین دارند و کمپلمان را تثبیت نمی کنند [۱۸، ۲۲، ۲۶، ۲۷، ۲۹، ۳۰، ۳۳، ۴۷ و ۴۹]. یک نمونه آنتی- Gy^a حاوی مقداری IgA نیز بود و به کمپلمان پیوند یافت به طوری که با یک آزمایش آنتی گلبولین دو مرحله‌ای مشخص شد [۱۸]. یک مورد آنتی- Hy نیز که مستقیماً گلبول‌های Hy^+ را آگلوتینه نمود، از نوع IgM به اضافه IgG بود [۴۹].

همچون آنتی- Do^a و آنتی- Do^b ، دیگر آنتی‌بادی‌های سیستم دامبروک هرگز در ایجاد HDN به عنوان عامل مسبب مطرح نشده‌اند، علی‌رغم اینکه فرصت‌های بیشماری برای این آنتی‌بادی‌ها وجود داشته است. یک آنتی- Hy منجر به ایجاد HTR در مردی که دو واحد خون Hy^+ دریافت نموده بود گردید [۲۶]. مردی که دارای آنتی- Gy^a بود، ده واحد خون $Gy(a+)$ را بدون هیچ گونه واکنش مغایری تحمل نمود [۲۰]. بیماری که آنتی- Gy^a گذرا داشت، دارای بقاء طبیعی گلبول‌های Gy^a+ در داخل بدن (in vivo) بود [۴۷]. آنتی- Hy مسئول کاهش بقاء گلبول‌های قرمز در داخل بدن (in vivo) بود [۲۷] و آنتی- Jo^a در یک بیمار مبتلا به بیماری سلول داسی منجر به حذف قابل توجه گلبول‌های $Jo(a+)$ ، در مقایسه با گلبول‌های $Jo(a-)$ ، از گردش خون گردید [۵۰].

یک آنتی‌بادی مونوکلونال موشی (5B10) به تمامی گلبول‌های قرمز اتصال یافت، اما با گلبول‌های قرمز فنوتیپ $Gy(a-)$ (فنوتیپ null دامبروک) صرفاً پیوند بسیار ضعیفی ایجاد نمود [۵۱].

۱۴-۵ جنبه‌های عملکردی

اگزون دوم DO حاوی یک توالی کوتاه است که مشخصه خانواده‌ای از آدنوزین دی فسفات (ADP)-ریبوزیل ترانسفرازهاست [۵]، این آنزیم‌ها انتقال ADP-ریبوز از نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید (NAD^+) را به یک سوبسترای پروتئینی کاتالیز می نمایند [۵۲]. گلیکوپروتئین دامبروک می تواند نقشی را در اصلاح پروتئین‌ها در سطح گلبول قرمز بعهدہ داشته و ممکن است در پاکسازی NAD^+ از سرم نیز مشارکت داشته باشد [۵].

محصول آلل Do^b حاوی یک توالی خاص (موتیف) Arg-Gly-Asp است که مشخصه مولکول‌های چسبندگی مداخل در برهم کنش سلولی می باشد [۵]. در هر حال این توالی در محصول آلل Do^a به هم می‌ریزد بطوری که به Arg-Gly-Asn تبدیل می گردد.

References

- 1 Banks JA, Hemming N, Poole J. Evidence that the Gy^a, Hy and Jo^a antigens belong to the Dombrock blood group system. *Vox Sang* 1995;68:177-82.
- 2 Spring FA, Reid ME. Evidence that the human blood group antigens Gy^a and Hy are carried on a novel glycosylphosphatidylinositol-linked erythrocyte membrane glycoprotein. *Vox Sang* 1991;60:53-9.
- 3 Spring FA, Reid ME, Nicholson G. Evidence for expression of the Jo^a blood group antigen on the Gy^a/Hy-active glycoprotein. *Vox Sang* 1994;66:72-7.
- 4 Telen MJ, Rosse WF, Parker CJ, Moulds MK, Moulds JJ. Evidence that several high-frequency human blood group antigens reside on phosphatidylinositol-linked erythrocyte membrane proteins. *Blood* 1990;75:1404-7.
- 5 Gubin AN, Njoroge JM, Wojda U *et al*. Identification of the Dombrock blood group glycoprotein as a polymorphic member of the ADP-ribosyltransferase gene family. *Blood* 2000;96:2621-7.
- 6 Swanson J, Polesky HF, Tippett P, Sanger R. A 'new' blood group antigen, Do^a. *Nature* 1965;206:313.
- 7 Tippett P, Sanger R, Swanson J, Polesky HF. The Dombrock blood group system. *Proc 10th Congr Europ Soc Haematol* 1965;II:1443-6.
- 8 Molthan L, Crawford MN, Tippett P. Enlargement of the Dombrock blood group system: the finding of anti-Do^b. *Vox Sang* 1973;24:382-4.
- 9 Tippett P. Genetics of the Dombrock blood group system. *J Med Genet* 1967;4:7-11.
- 10 Lewis M, Kaita H, Giblett ER, Anderson JE. Genetic linkage analysis of the Dombrock (Do) blood group locus. *Cytogenet Cell Genet* 1978;22:313-18.
- 11 Polesky HF, Swanson JL. Studies on the distribution of the blood group antigen Do^a (Dombrock) and the characteristics of anti-Do^a. *Transfusion* 1966;6:268-70.
- 12 Nakajima H, Skradski K, Moulds JJ. Do^a (Dombrock) blood group antigen in the Japanese. *Vox Sang* 1979;36:103-4.
- 13 Nakajima H, Moulds JJ. Do^a (Dombrock) blood group antigen in the Japanese: tests on further population and family samples. *Vox Sang* 1980;38:294-6.
- 14 Chandanayingyong D, Sasaki TT, Greenwalt TJ. Blood groups of the Thais. *Transfusion* 1967;7:269-76.
- 15 Rios M, Hue-Roye K, Lee AH *et al*. DNA analysis for the Dombrock polymorphism. *Transfusion* 2001;41:1143-6.
- 16 Swanson J, Zweber M, Polesky HF. A new public antigenic determinant Gy^a (Gregory). *Transfusion* 1967;7:304-6.
- 17 Race RR, Sanger R. *Blood Groups in Man*, 6th edn. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1975.
- 18 Clark MJ, Poole J, Barnes RM, Miller JE, Smith DS. Study of the Gregory blood group in an English family. *Vox Sang* 1975;29:301-5.
- 19 Okubo Y, Nagao N, Tomita T, Yamaguchi H, Moulds JJ. The first examples of the Gy[a-], Hy- phenotype and anti-Gy^a found in Japan. *Transfusion* 1986;26:214-5 and personal communication.
- 20 Mak KH, Lin CK, Ford DS, Cheng G, Yuen C. The first example of anti-Gy^a detected in Hong Kong. *Immunohematology* 1995;11:20-1.
- 21 Massaquoi JM. Two further examples of anti-Gy^a. *Transfusion* 1975;15:150-1.
- 22 Moulds JJ, Polesky HF, Reid M, Ellis SS. Observations on the Gy^a and Hy antigens and the antibodies that define them. *Transfusion* 1975;15:270-4.
- 23 Laird-Fryer B, Moulds MK, Moulds JJ, Johnson MH, Mallory DM. Subdivision of the Gy^a-Hy phenotypes [Abstract]. *Transfusion* 1981;21:633.
- 24 Rios M, Hue-Roye K, Miller JL, Reid ME. Molecular basis associated with the Dombrock null phenotype [Abstract]. *Blood* 2000;96:452a.
- 25 Schmidt RP, Frank S, Baugh M. New antibodies to high incidence antigenic determinants (anti-So, anti-El, anti-Hy and anti-Dp) [Abstract]. *Transfusion* 1967;7:386.
- 26 Beattie KM, Castillo S. A case report of a hemolytic trans-

- fusion reaction caused by anti-Holley. *Transfusion* 1975; 15:476-80.
- 27 Hsu TCS, Jagathambal K, Sabo BH, Sawitsky A. Anti-Holley (Hy): characterization of another example. *Transfusion* 1975;15:604-7.
 - 28 Rios M, Hue-Roye K, Øyen R, Reid ME. Molecular basis of the Gy(a+⁺) Hy- phenotype [Abstract]. *Transfus Clin Biol* 2001;8(Suppl.1):14S.
 - 29 Jensen L, Scott EP, Marsh WL *et al*. Anti-Jo^b: an antibody defining a high-frequency erythrocyte antigen. *Transfusion* 1972;12:322-4.
 - 30 Morel P, Myers M, Marsh WL, Bergren M. The third example of anti-Jo^a: inheritance of the Jo^a red cell antigen [Abstract]. *Transfusion* 1976;16:531.
 - 31 Weaver T, Lacey P, Carty L. Evidence that Jo^a and Jc^a are synonymous [Abstract]. *Transfusion* 1986;26:561.
 - 32 Weaver T, Kavitsky D, Carty L *et al*. An association between the Jo^a and Hy phenotypes [Abstract]. *Transfusion* 1984;24:426.
 - 33 Brown D. Reactivity of anti-Jo^a with Hy- red cells [Abstract]. *Transfusion* 1985;25:462.
 - 34 Webb AJ, Lockyer JW, Tovey GH. The second example of anti-Do^a. *Vox Sang* 1966;11:637-9.
 - 35 Williams CH, Crawford MN. The third example of anti-Do^a. *Transfusion* 1966;6:310.
 - 36 Polesky HF, Swanson J, Smith R. Anti-Do^a stimulated by pregnancy. *Vox Sang* 1968;14:465-6.
 - 37 Moulds J, Futrell E, Fortez P, McDonald C. Anti-Do^a: further clinical and serological observations [Abstract]. *Transfusion* 1978;18:375.
 - 38 Kruskall MS, Greene MJ, Strycharz DM, Getman EM, Cawley A. Acute hemolytic transfusion reaction due to anti-Dombrock^a (Do^a) [Abstract]. *Transfusion* 1986;26:545.
 - 39 Judd WJ, Steiner EA. Multiple hemolytic transfusion reactions caused by anti-Do^a. *Transfusion* 1991;31:477-8.
 - 40 Roxby DJ, Paris JM, Stern DA, Young SG. Pure anti-Do^a stimulated by pregnancy. *Vox Sang* 1994;66:49-50.
 - 41 Strupp A, Cash K, Uehlinger J. Difficulties in identifying antibodies in the Dombrock blood group system in multiply alloimmunized patients. *Transfusion* 1998;38:1022-5.
 - 42 Yvart J, Cartron J, Fouillade MT *et al*. Un nouvel exemple d'anti-Do^b. *Rev Franc Transfus Immuno-Hémat* 1977;20:395-400.
 - 43 Moheng MC, McCarthy P, Pierce SR. Anti-Do^b implicated as the cause of a delayed hemolytic transfusion reaction. *Transfusion* 1985;25:44-6.
 - 44 Halverson G, Shanahan E, Santiago I *et al*. The first reported case of anti-Do^b causing an acute hemolytic transfusion reaction. *Vox Sang* 1994;66:206-9.
 - 45 Shirey RS, Boyd JS, King KE *et al*. Assessment of the clinical significance of anti-Do^b. *Transfusion* 1998;38:1026-9.
 - 46 Gudino M, Kranwinkel R, Lenart S, Harrison L. Successful transfusion of Dombrock [Do(a+)] red blood cells to a patient with anti-Do(a) [Abstract]. *Transfusion* 1986;26:546.
 - 47 Ellisor SS, Reid ME, Avoy DR, Toy PTCY, Mecoli J. Transient anti-Gy^a in an untransfused man: serologic characteristics and cell survival study. *Transfusion* 1982; 22:166-8.
 - 48 Reid ME, Ellisor SS, Sabo B. Absorption and elution of anti-Hy from one of four Gy(a-) human red blood cell samples. *Transfusion* 1982;22:528-9.
 - 49 Barrett VJ, O'Brien MM, Moulds JJ *et al*. Anti-Holley detected in a primary immune response. *Immunohematology* 1996;12:62-5.
 - 50 Viggiano E, Jacobson G, Zurbito F. A Chromium⁵¹ survival study on a patient with anti-Jo^a/Jc^a [Abstract]. *Transfusion* 1985;25:446.
 - 51 Rao N, Udani M, Nelson J, Reid ME, Telen MJ. Investigations using a novel monoclonal antibody to the glycosylphosphatidylinositol-anchored protein that carries Gregory, Holley, and Dombrock blood group antigens. *Transfusion* 1995;35:459-64.
 - 52 Koch-Nolte F, Haag F. Mono(ADP-ribosyl)transferases and related enzymes in animal tissues: emerging gene families. *Adv Exp Med Biol* 1997;419:1-13.

فصل ۱۵

سیستم گروه خونی کولتون (Colton)

۱-۱۵ مقدمه

۱۵-۲ گلیکوپروتئین کولتون

۱۵-۳ Co^a و Co^b (CO_1 و CO_2)

۱۵-۴ Co_3 و فنوتیپ $Co(a-b)$

۱۵-۵ آنتی‌ژن‌های کولتون و مونوزومی^۱

۱۵-۶ آنتی‌بادی‌های کولتون

۱۵-۷ جنبه‌های عملکردی

۱-۱۵ مقدمه

کولتون یک سیستم گروه خونی نسبتاً ساده است. این سیستم متشکل از یک پلی مرفیسم منفرد و دارای آلل‌های با شیوع کم و زیاد است که به ترتیب مربوط به آنتی‌ژن‌های Co^a و Co^b می‌باشند. یک آنتی‌ژن سوم Co_3 ، بر روی تمامی سلول‌ها بجز فنوتیپ $Co(a-b)$ ، $null$ ، وجود دارد (جدول ۱-۱۵).
لوکوس CO روی بازوی کوتاه کروموزوم ۷ قرار دارد (فصل ۳۲) و فنوتیپ $Co(a-b)$ گاهی اوقات در ارتباط با مونوزومی اکتسابی کروموزوم ۷ می‌باشد. آنتی‌ژن‌های کولتون بر روی آکواپورین-۱^۱، یک پروتئین سازنده کانال آبی، قرار گرفته‌اند. یک جایگزینی اسید آمینه‌ای علت پلی مرفیسم کولتون است (جدول ۱-۱۵).

۱۵-۲ گلیکوپروتئین کولتون، آکواپورین-۱، و ژنی که آنرا رمزدهی می‌کند

آکواپورین-۱ ($AQP1$)، یک پروتئین اصلی (اینتگرال) غشاء گلوبول‌های قرمز و سلول‌های کلیوی، عضوی از خانواده آکواپورینی کانال‌های آبی است (بازنگری شده در منابع [۱ و ۲]). آکواپورین‌ها بخشی از ابرخانواده پروتئین ذاتی اصلی^۲ (MIP) مربوط به پروتئین‌های کانال غشائی حیوانات، گیاهان و باکتری‌ها می‌باشند (بازنگری شده در منبع [۳]). $AQP1$ دارای وزن مولکولی ۲۸۰۰۰ در شکل غیر گلیکوزیله و

1- aquaporin-1

2- major intrinsic protein

۶۰۰۰۰-۴۰۰۰۰ در شکل گلیکوزیله خود می‌باشد. بین ۱۲۰۰۰۰ و ۱۶۰۰۰۰ مولکول به ازای هر گلبول قرمز وجود دارد که به صورت تترامرهای ترتیب یافته‌اند و هر تترامر حاوی یک مولکول گلیکوزیله است [۴]. تقویت الگوی cDNA کبد جنینی در واکنش زنجیره‌ای پلی مرارز (PCR) با استفاده از پرایمرهای الیگونوکلوئیدی degenerate، که نمایانگر توالی اسید آمینه منطقه انتهای آمینی AQP1 بود، یک پروب را به منظور جداسازی AQP1 cDNA از یک کتابخانه cDNA مغز استخوان انسان فراهم نمود. توالی چهار چوب قرائت باز ۸۰۷ جفت بازی، یک پلی پپتید ۲۶۹ اسید آمینه‌ای را پیش بینی می‌نماید که شش بار غشاء را طی نموده و دارای پایانه‌های آمینی و کربوکسیلی سیتوپلاسمیک است [۵] (شکل ۱-۱۵). دو نیمه AQP1 دارای ارتباط توالی هستند و هر کدام از آنها سه حوزه طی کننده غشاء و یک حلقه دارد، از این حلقه‌ها یکی خارج سلولی (E در شکل ۱-۱۵) و یکی سیتوپلاسمی (B در شکل ۱-۱۵) است، که حاوی توالی خاص (موتیف) Asn-Pro-Ala (NPA)، مشخصه خانواده MIP، می‌باشند. بر اساس چندین مدل ساختمانی این دو توالی خاص NPA ممکن است درون غشاء با هم برکنش داده و تشکیل یک کانال آبی منفرد که دو لایه غشاء را طی می‌کند، بدهند [۶-۸]. اولین حلقه خارج سلولی ممکن است N-گلیکوزیله باشد، الیگوساکارید مشابه N-گلیکان باند ۳ بوده و فعالیت ABH را بروز می‌دهد [۹].

ژن هفده کیلو بازی AQP1 متشکل از چهار اگزون است که اسیدهای آمینه ۱ تا ۱۲۸، ۱۲۹ تا ۱۸۳، ۱۸۴ تا ۲۱۰ و ۲۱۱ تا ۲۶۹ را رمزدهی می‌نمایند و به کمک هیبریدیزاسیون موضعی^۱ موقعیت آن بر روی کروموزوم ۷، ناحیه p14 تعیین شده است [۱۰]. آغاز گر AQP1 حاوی جعبه‌های TATA و CCAAT، عناصر AP1، SP1، AP2 و E-box، و عناصر CACCC (ویژه اریثروئید) و شبیه کروپیل^۲ (CACCCA)، بود [۱۱].

از آنجائی که موقعیت کروموزومی AQP1 روی کروموزوم ۷ همان موقعیت CO بود (فصل ۳۲)، این واقعیت که آنتی‌ژن‌های کولتون بر روی AQP1 قرار دارند محرز گردید. اسمیت و همکاران^۳ [۹] پی بردند که AQP1 را می‌توان بصورت انتخابی با استفاده از آنتی-Co^a یا آنتی-Co^b از میان گلبول‌های قرمزی که فنوتیپ‌هایی مشابه فنوتیپ‌های کلتون دارند رسوب داد. آنتی-Co3، AQP1 را از گلبول‌های Co(a+b-) و Co(a-b+) رسوب داد.

1- in situ hybridization

2- Kruppel-like

3- Smith et al.

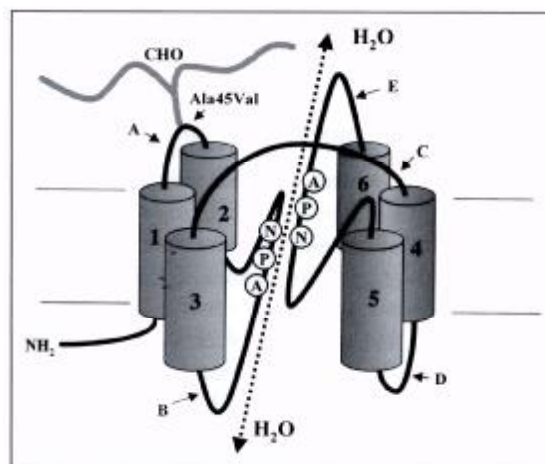
۳-۱۵ Co^a و Co^b

در سال ۱۹۶۷، هیستو و همکاران^۱ [۱۲] عنوان آنتی-Co^a را به سه آنتی‌بادی که یک آنتی‌ژن عمومی^۲ به ارث رسیده جدید را تعریف می‌کردند، اطلاق نمودند. سه سال بعد گایلز و همکاران^۳ [۱۳] آنتی‌بادی متباین، آنتی-Co^b، را شناسایی نمودند و یک پلی مرفیسم جدید گروه خونی ظهور یافت. در جریان هفت سری مطالعه جداگانه با استفاده از آنتی-Co^a روی مجموعاً ۱۳۴۶۰ اهدا کننده سفید پوست از اروپای شمالی [۱۲، ۱۴ و ۱۵]، ایالات متحده آمریکا [۱۵] و کانادا [۱۶ و ۱۷]، ۲۷ نفر Co^a- بودند که یک فراوانی ۹۹/۸٪ را برای آنتی ژن Co^a حاصل نمود.

جدول ۱۵-۱. آنتی‌ژن‌های سیستم کولتون

شماره	نام	فراوانی نسبی	توضیحات
CO1	Co ^a	زیاد	آلیک نسبت به Co ^b (CO2) Ala45
CO2	Co ^b	کم	آلیک نسبت به Co ^a (CO1) Val45
CO3	Co3	زیاد	در گلبول‌های Co(a-b-) وجود ندارد

1- HeistÖ *et al.*
 2- public antigens
 3- Giles *et al.*



شکل ۱۵-۱. مدل سه بعدی برای AQP1 در غشاء پلاسمایی [۶-۸،۲،۱]. شش حوضه طی کننده غشاء به صورت استوانه هایی نشان داده شده و از سمت انتهای آمینی شماره گذاری شده اند. C،A و E نمایانگر سه حلقه خارج سلولی و B و D نمایانگر دو حلقه سیتوپلاسمی هستند. B و E حلقه های ممتدی هستند که با عبور از میان غشاء، روزنه ای را جهت ورود و خروج مولکول های آب بوجود می آورند. NPA حاکی از توالی های خاص (موتیف های) Asn-Pro-Ala در حلقه های B و E می باشد. حوضه های انتهای آمینی و کربوکسیلی به پایانه های سیتوپلاسمی اولین و ششمین حوضه طی کننده غشاء متصل می گردند، گر چه انتهای کربوکسیلی نشان داده نشده است.

CHO : N- گلیکان در موقعیت Asn42. Ala45: جایگاه پلی مرفیسم کولتون.

جدول ۱۵-۲. فراوانی های آنتی ژنی، ژنی و ژنوتیپی در مردمان سفید پوست که نتیجه آزمایشات انجام شده با آنتی- Co^a [۱۷-۱۶] و آنتی- Co^b [۱۹-۱۷، ۱۳] می باشند.

آنتی ژن ها	Co^a	با استفاده از آنتی- Co^a	با استفاده از آنتی- Co^b
آنتی ژن ها	Co^a	۰/۹۹۸	-
	Co^b	-	۰/۰۸۵
ژن ها	Co^a	۰/۹۵۵	۰/۹۵۶
	Co^b	۰/۰۴۵	۰/۰۴۴
ژنوتیپ ها	Co^a/Co^a	۰/۹۱۲	۰/۹۱۴
	Co^a/Co^b	۰/۰۸۶	۰/۰۸۴
	Co^b/Co^b	۰/۰۰۲	۰/۰۰۲

در نتیجه پنج سری از آزمایشات به عمل آمده با آنتی- Co^b بر روی ۵۱۸۶ اهدا کننده سفید پوست از انگلستان [۱۳]، کانادا [۱۷]، استرالیا [۱۹ و ۱۸] و نیوزیلند [۱۸]، ۴۴۳ نفر (۸/۵٪) $Co(b+)$ بودند. فراوانی‌های ژنی و ژنوتیپی محاسبه شده از این داده‌ها (با فرض اینکه Co^b و Co^a تنها آلل‌های موجود هستند) در جدول ۱۵-۲ ارائه شده‌اند، فراوانی‌های محاسبه شده از نتایج آزمایشاتی که با آنتی- Co^a بعمل آمدند، همبستگی قابل ملاحظه‌ای با فراوانی‌های حاصل از آزمایشات آنتی- Co^b داشت. در مورد دیگر گروه‌های نژادی مطالعات بسیار کمی گزارش شده است. تمامی ۱۷۰۶ آمریکایی آفریقایی تبار، $Co(a+)$ بودند [۱۵]. فراوانی‌های Co^b بصورت زیر حاصل شدند: ۴/۶٪ در Hispanic های میامی (۷۹۹ نفر آزمایش شدند) [۲۰]، دو درصد در هندی‌های Cree (۱۰۰ نفر آزمایش شدند) [۲۱]، ۰/۵۸٪ در ژاپنی‌ها (۲۴۴ نفر آزمایش شدند) [۲۲].

فراوانی‌های ژنی در جدول ۱۵-۲ شواهد بسیار قوی را مبنی بر اینکه Co^a و Co^b هم بارزند و اینکه هر نوع آلل سومی در آن لوکوس باید بسیار نادر باشد، فراهم می‌کنند. این مطلب بواسطه بررسی‌ها و مطالعات خانوادگی تأیید شده است [۱۲، ۱۵ و ۱۷]. مستثنی سازی‌های واضح والدین بر پایه فنوتیپ کولتون در دو خانواده ممکن است به واسطه حضور یک آلل خاموش نادر، Co توضیح داده شود [۲۳ و ۲۴]. نمرات دژ منفرد^۱ حاصل از عیارسنجی‌ها با آنتی- Co^a و آنتی- Co^b این موضوع را حمایت می‌کند (بخش ۱۵-۴).

پلی مرفیسم کولتون در ارتباط با یک تغییر C134T در اگزون ۱ می‌باشد، آلل Co^a ، آلانین را در موقعیت ۵۴ و آلل Co^b ، والین را رمزدهی می‌کنند [۹]. این تغییر روی اولین حلقه خارج سلولی AQP1 (حلقه A) در مجاورت جایگاه N-گلیکوزیلاسیون (Asn42) اتفاق می‌افتد (شکل ۱۵-۱). گلیکوزیلاسیون مختل ممکن است بیان آنتی‌ژن‌های کولتون را مهار نماید، اووسیت‌های *Xenopus* که AQP1 انسانی را بیان می‌کنند به آنتی- Co^a اتصال نمی‌یابند [۹]. یک جایگاه محدود شده PfiMI توسط آلل Co^b ایجاد می‌گردد. آنتی‌ژن‌های Co^a و Co^b نسبت به اثر تخریب کنندگی پروتئازهای پاپائین، تریپسین، کیموتریپسین و پروناز، و نیز سیالیداز و ماده احیاء کننده پیوندهای دی سولفیدی، ۲-آمینواتیل-ایزوتیوارونیوم بروماید (AET)، مقاوم می‌باشند.

آنتی‌ژن Co^a با استفاده از فلوسایتومتری بر سطح لنفوسیت‌ها، مونوسیت‌ها یا گرانولوسیت‌ها قابل شناسایی نبود [۲۵].

۴-۱۵ Co3 و فنوتیپ Co(a-b-)

در سال ۱۹۷۴ روگرز و همکاران^۱ [۲۶] فنوتیپ null مورد انتظار کولتون، Co(a-b-), را در یک زن فرانسوی-کانادایی و دو تا از چهار فرزندش شناسایی نمودند. والدین این زن و دو فرزند دیگرش، Co(a+b-) بودند. سرم فرد مورد مطالعه حاوی یک آنتی بادی، آنتی-Co3، بود که با تمامی گلبول‌های قرمز بجز گلبول‌های فنوتیپ Co(a-b-) واکنش می‌داد و قابل تفکیک به اجزای آنتی-Co^a و آنتی-Co^b با تکنیک‌های جذب و جدا سازی نبود. پنج فرد غیر خویشاوند دیگر با فنوتیپ Co(a-b-)Co3 نیز گزارش شده‌اند که همگی بواسطه حضور آنتی-Co3 در سرمشان شناسایی شده و اصل و نسب اروپایی دارند [۲۷-۳۱]. یکی از آنها یک برادر Co(a-b-)Co3 با آنتی-Co3 در سرم داشت [۲۷]. در نتیجه آزمایش ۴۰۰۰۰ اهدا کننده (۲۹۰۰۰ نفر از آمریکای شمالی، ۹۰۰۰ استرالیایی، ۲۰۰۰ فنلاندی) با استفاده از آنتی-Co3 هیچ مورد منفی از لحاظ Co3 مشاهده نشد [۳۰]. بررسی‌های ژنتیک مولکولی روی چهار فرد مورد مطالعه Co(a-b-)Co3 بعمل آمده است و مشخص شده که هر کدام اساس ژنتیکی متفاوتی دارند:

۱- حالت هموزیگوت برای حذفی که قسمت عمده یا تمام اگزون ۱ را در بر می‌گیرد [۳۲].

۲- حالت هموزیگوت برای یک باز منفرد وارد شده در نوکلئوتید ۳۰۷ (اگزون ۱)، که یک انتقال چهار چوب قرائت را بعد از Gly104 در سومین حوزه طی کننده غشاء آغاز می‌نماید [۳۲]. جهش‌ها در موارد ۱ و ۲ منجر به عدم تولید بخش قابل توجهی از پروتئین می‌شوند. بنابر این انتظار نمی‌رفت که AQP1 در غشاء گلبول قرمز وجود داشته باشد و هیچ آثاری از آن در ایمونوبلاستینگ نیز قابل شناسایی نبود [۳۲].

۳- حالت هموزیگوت برای C614A در اگزون ۳ که Asn192Lys را رمز دهی می‌نمود [۳۱]. این جایگزینی توالی خاص Asn-Pro-Ala در سومین حلقه خارج سلولی (E در شکل ۱۵-۱) را به Lys-Pro-Ala تبدیل می‌نماید. پیش بینی می‌شود که چنین تغییری در این توالی مهم می‌تواند منجر به ناتوانی پروتئین در رسیدن به غشاء گردد [۳۱]. دو فرزند فرد مورد مطالعه، Co(a+b-) و در کدون ۱۹۲ هتروزیگوت بودند.

۴- حالت هموزیگوت برای C113T در اگزون ۱ که Pro38Leu را رمز دهی می‌نماید [۳۲]. مقادیر بسیار کم AQP1 به ظاهر طبیعی، بر روی ایمونوبلات‌های غشاء گلبول‌های قرمز در حضور پروب آنتی-AQP1 مونوکلونال شناسایی گردید. گلبول‌های قرمز با یک آنتی-Co3 فوق العاده قوی (عیار ۳۲۰۰۰) به صورت ضعیف واکنش دادند [۳۰]. ناپایداری پروتئین ناشی از جایگزینی اسید آمینه، احتمالاً دلیل پایین بودن سطح AQP1 در غشاء گلبول‌های قرمز این

1- Rogers et al.

زن می‌باشد. اووسیت‌های *Xenopus* که با *AQP1cDNA* حاوی جهش Pro38Leu آلوده شده بودند، نفوذ پذیری آبی اسمزی بالاتر از اووسیت‌هایی که با *AQP1cDNA* آلوده نشده بودند داشتند، اما میزان این نفوذ پذیری خیلی کمتر از اووسیت‌های آلوده شده با *AQP1cDNA* طبیعی بود [۳۲].

گلبول‌های قرمز فرد مورد مطالعه ۱ (مذکور در فوق) دارای مرفولوژی، هماتوکریست و هموگلوبین طبیعی بودند اما طول عمر آنها در بدن اندکی کاهش یافته بود [۳۳]. گلبول‌های قرمز یک بچه مبتلا به شکل منحصر بفردی از کم خونی دیس اریتروپوئیتیک مادرزادی^۱ (CDA) اما فاقد هر گونه جهش *AQP1*، کمتر از ۱۰٪ سطوح *AQP1* طبیعی را داشتند و Co(a-b-) بودند، اما با آنتی- Co3- قوی، بطور طبیعی واکنش می‌دادند [۳۴ و ۳۵]. گلبول‌های قرمز بیمار همچنین نقصان CD44 داشتند و AnWj- ، In(a-b-) و دارای LW^{ab} ضعیف (به فصل ۲۱ مراجعه شود) و نفوذ پذیری آبی اسمزی بسیار پایین بودند. گلبول‌های قرمز مربوط به دیگر اشکال CDA آنتی‌ژن‌های کولتون طبیعی دارند. والدین و خواهر بیمار، Co(a+b-) بودند. آنتی ژن Co3 همچون Co^{a} و Co^{b} ، نسبت به اثردهی پروتئاز، سیالیداز و AET بر گلبول‌های قرمز مقاوم می‌باشد.

۱۵- ۵ آنتی‌ژن‌های کولتون و مونوزومی ۷

مونوزومی ۷ در مغز استخوان، که از دست رفتن کروموزوم ۷ از سلول‌های بنیادی خونساز می‌باشد، یک ناهنجاری کروموزومی نادر است که در ارتباط با لوسمی میلوئیدی حاد و سندروم‌های پره لوسمی دیس میلوپوئیتیک می‌باشد. مونوزومی ۷ غالباً مرتبط با فنوتیپ $\text{Co(a-b-)}\text{Co3-}$ و یا تضعیف Co^{a} و Co^{b} می‌باشد [۳۶-۳۸]. از میان ۳۵ بیمار مونوزومی ۷، هشت نفر گلبول‌های قرمز $\text{Co(a-b-)}\text{Co3-}$ و یا گلبول‌های قرمز $\text{Co(a}^{\text{w}}+\text{b-)}$ با Co3 ضعیف داشتند [۳۸]. هیچکدام از این هشت نفر به تازگی خون دریافت نکرده بود، حال آنکه گلبول‌های قرمز تزریق شده در گردش خون ۲۱ نفر از ۲۷ بیمار Co(a+b-) باقیمانده وجود داشتند. ضعیف شدن آنتی‌ژن‌های کولتون در حضور گلبول‌های تزریق شده قابل تشخیص نیست و یا اینکه تزریق خون تأثیر سودمندی بر بیان آنتی‌ژن‌های کولتون به جای می‌گذارد [۳۸].

CO بر روی کروموزوم ۷ قرار گرفته است (فصل ۳۲). زلینسکی و همکاران^۲ [۳۹] اعتقاد داشتند که عدم وجود آنتی‌ژن‌های کولتون در بعضی از بیماران مونوزومی ۷، حاصل از دست رفتن یک آلل بعلت مونوزومی و بیان مختل محصول آلل دیگر بواسطه وجود اختلال هماتولوژیک همراه می‌باشد.

1- Congenital dyserythropoietic anemia
2- Zelinski et al.

۱۵-۶ آنتی‌بادی‌های کولتون

۱۵-۶-۱ آنتی- Co^a

نمونه‌های زیادی از آنتی- Co^a شناسایی شده‌اند. آنها نیز همچون آنتی- Co^b و آنتی- $Co3$ عموماً از نوع IgG هستند و بهترین واکنش خود را در آزمایش آنتی گلبولین می‌دهند، بویژه اگر گلبول‌های قرمز مجاور شده با پروتئاز استفاده شود، گرچه یک مورد آنتی- Co^a آگلوتینه کننده از نوع IgM گزارش شده است [۴۰].

آنتی- Co^a ایجاد HDN شدید نموده است [۴۱] و در موارد منفرد واکنش‌های همولیتیک حاد [۴۲] و تأخیری [۴۳] انتقال خون مطرح شده است. یک مطالعه بقاء گلبول قرمز در داخل بدن (in vivo) با استفاده از گلبول‌های قرمز $Co(a+b-)$ نشاندار شده با ماده رادیواکتیو، حاکی از این بود که برای بیماران دارای آنتی- Co^a باید خون سازگار تهیه شود [۴۰].

آنتی- Co^a در یک بیمار $Co(a+b+)$ که با استفاده از تجزیه و تحلیل ژنومی ثابت شد ژنوتیپ Co^a/Co^b دارد، به عنوان نوعی آنتی‌بادی که یک آنتی‌ژن Co^a جزئی را شناسایی می‌کند و یا یک اتوانتی‌بادی، مد نظر قرار گرفت [۴۴]. با توجه به نقش AQP1 در کلیه (بخش ۱۵-۷)، اتو آنتی- Co^a ممکن است توضیحی بر نارسائی مزمن کلیوی بیمار باشد.

۱۵-۶-۲ آنتی- Co^b

آنتی- Co^a ، یک آنتی‌بادی نسبتاً نادر، در سرم ۱۴۳۰ بیمار بدون سابقه تزریق خون، یا در سرم هفت بیمار که خون $Co(a-)$ دریافت کرده بودند، شناسایی نشد [۱۲]. آنتی- Co^b غالباً در سرم‌هایی که حاوی آنتی‌بادی‌های دیگر گروه‌های خونی هستند یافت می‌شود.

آنتی- Co^b متصل شونده به کمپلمان منجر به یک واکنش همولیتیک حاد در بیماری که خون $Co(a+b+)$ دریافت کرده بود، شد [۴۵]. همچنین یک واکنش تأخیری و خفیف انتقال خون نیز به آنتی- Co^b نسبت داده شده است [۴۶]. مطالعات بقاء گلبول قرمز در داخل بدن، تخریب شدت یافته گلبول‌های $Co(b+)$ نشاندار شده با ماده رادیواکتیو در بیماران دارای آنتی- Co^b را محرز نمود [۴۷ و ۴۸]. Co^b در هنگام تولد کاملاً تکامل یافته است [۴۹] اما هیچ گزارشی از HDN شدید ناشی از آنتی- Co^b وجود ندارد.

۱۵-۶-۳ آنتی- $Co3$

آنتی- $Co3$ ایجاد HDN شدید، که تزریق خون مادر به نوزاد را می‌طلبد، نموده است [۲۹ و ۳۰]. تزریق خون $Co(a+b-)$ به بیماری که آنتی- $Co3$ داشت منجر به یک واکنش همولیتیک خفیف گردید اما هیچ

گونه اختلال کلیوی مشاهده نشد [۳۱]. نوعی آنتی-Co3 با عیار خیلی بالا که متشکل از IgG1 و IgG3 بود، قدرت اتصال به کمپلمان داشت و در آزمایشگاه (in vitro)، همولیتیک بود [۳۰].

یک آنتی بادی «تقلید کننده از اتوآنتی-Co3» در یک بیمار مبتلا به لنفوم غیر هوچکین و دارای گلبول‌های قرمز Co(a-b)-Co:3، اکثر گلبول‌های قرمز را مستقیماً آگلوتینه می‌کرد، اما به منظور آشکار نمودن واکنش آن با گلبول‌های خود بیمار و با گلبول‌های Co(a-b)-Co:3، نیاز به یک آزمایش آنتی گلبولین در حضور پائین بود [۵۰].

۱۵-۶-۴ نوعی آنتی بادی که فقط در صورتی واکنش می‌دهد که هر دو آنتی بادی آنتی-Co^a و آنتی-Co^b وجود داشته باشند

نوعی آنتی بادی که در بدن یک بیمار Co(a+b-) ظاهر شد در آزمایش آنتی گلبولین با دوازده نمونه از گلبول‌های قرمز Co(a+b+) واکنش داد، اما با هشت نمونه از گلبول‌های Co(a-b+) یا نمونه‌های متعددی از گلبول‌های Co(a+b-) واکنش نشان نداد [۵۱]. در افراد Co^a/Co^b هتروزیگوت، این امکان وجود دارد که اتصال این آنتی بادی، متکی به تأثیرات فضایی^۱ بر هم کنش بین والین و آلانین در موقعیت ۴۵ در مولکول‌های مختلف از تترامرهای AQP1 غشاء گلبول‌های قرمز باشد.

۱۵-۷ جنبه‌های عملکردی

AQP1 در غشاء پلاسمایی کانال‌هایی را به منظور تقویت انتقال اسمزی آب تشکیل می‌دهد. بر اساس مدل موراتا و همکاران^۲ [۷]، حلقه‌های بسیط B و E در شکل ۱-۱۵ کانالی را در میان غشاء ایجاد می‌کنند که قطر روزنه آن حدود سه آنگستروم است و به عبارتی فقط اندکی بزرگتر از قطر ۲/۸ آنگسترومی یک مولکول آب. بر هم کنش با ریشه‌های آسپاراژینی در توالی خواص Asn-Pro-Ala، انتقال مولکول‌های آب را تقویت و انتقال H⁺ را مهار می‌نماید [۷]. AQP1، علاوه بر گلبول‌های قرمز، در لوله‌های خمیده مجاور و مجاری ظریف پائین رو در کلیه به شکلی قوی بیان می‌گردد و در بافت‌های پوششی و اندوتلیال متعدد دیگر نیز شناسایی شده است. AQP1 نقشی را در بازجذب آب از صاف شده گلو مرولی در لوله مجاور و بخش پائین رو در حلقه ظریف هنله^۳ بعهد دارد [۱۰۲]. AQP1 همچنین ممکن است گلبول‌های قرمز را قادر نماید که پس از چروکیدگی در محیط هیپرتونیک بخش مرکزی کلیه، به سرعت آبیگری مجدد نمایند [۵۲]. این عمل، هماهنگ با انتقال دهنده اوره، که آن نیز در جهت کاهش دادن چروکیدگی گلبول در بخش مرکزی کلیه با افزایش نفوذ پذیری گلبول قرمز

1- conformational effects

2- Murata et al.

3- loop of Henle

نسبت به اوره وارد عمل می‌شود (بخش ۹-۶)، انجام می‌پذیرد. AQP1 گلبول قرمز نقشی را در انتقال دی اکسید کربن در خون محیطی نیز بازی می‌کند. اووسیت‌های *Xenopus* که AQP1 را بیان می‌کردند، در حضور کربنیک آنهیدراز افزایش معنی داری را در نفوذپذیری نسبت به دی اکسید کربن نشان دادند، در مقایسه با اووسیت‌هایی که AQP1 را بروز ندادند [۵۳]. در هر حال، در نفوذپذیری نسبت به دی اکسید کربن، هیچ اختلافی بین گلبول‌های قرمز موش‌های نوع وحشی و انواعی که در آنها ژن AQP1 غیر فعال^۱ شده بود، مشاهده نشد [۵۴]. AQP1 در چندین بافت و اندام دیگر نیز شناسایی شده است: شش، که در آن می‌تواند در حفظ تعادل آب مشارکت نماید، مغز که در آن می‌تواند نقشی را در تنظیم مایع مغزی-نخاعی ایفا نماید و چشم، جایی که ممکن است AQP1 در ترشح و جذب مایع ذجاجیه ایفای نقش نماید [۵۱].

سه فرد مورد مطالعه Co(a-b-) دارای یک کاهش حدوداً ۸۰٪ در نفوذپذیری آبی اسمزی گلبول‌های قرمز بودند، و بدنبال بررسی رسوب ادراری آنها با ایمونوبلات، هیچ اثری از AQP1 در لوله‌های کلیوی مشاهده نشد [۳۲]، با این اوصاف، هیچ گونه نقص سلامتی در ارتباط با نقصان AQP1 تظاهر ننمود (به بخش ۱۵-۴ رجوع شود). موش‌های AQP1-null از بسیاری جوانب سالم بودند، اما متعاقب محروم شدن از آب به مدت ۳۶ ساعت در مقایسه با موش‌های کنترل، شدیداً بی آب و دچار رخوت (لتارژی^۲) شدند [۵۵]. بنابراین احتمال دارد که AQP1 در بازوی ظریف پائین رو هنله، به منظور تغلیظ ادرار در طول ساعات کمبود آب ضروری باشد [۵۶]. AQP1 ممکن است بصورت مشترک با دیگر اعضای خانواده آکواپورین، احتمالاً AQP2 که فقدان آن منجر به شکلی نادر از دیابت بی مزه نفروژنیک می‌گردد [۵۱]، در لوله‌های کلیوی ایفای نقش نماید، در گلبول‌های قرمز این عملکرد ممکن است بصورت مشترک با AQP3 که احتمالاً عمدتاً بعنوان یک کانال آب و گلیسرول عمل می‌کند، صورت پذیرد [۵۷].

1- knockout mice

2- lethargy

References

- Agre P, Bonhivers M, Borgnia MJ. The aquaporins, blueprints for cellular plumbing systems. *J Biol Chem* 1998;273:14659-62.
- Borgnia M, Nielsen S, Engel A, Agre P. Cellular and molecular biology of the aquaporin water channels. *Annu Rev Biochem* 1999;68:425-58.
- Park JH, Saier MH Jr. Phylogenetic characterization of the MIP family of transmembrane channel proteins. *J Membr Biol* 1996;153:171-80.
- Denker BM, Smith BL, Kuhajda FP, Agre P. Identification, purification, and partial characterization of a novel M_r 28 000 integral membrane protein from erythrocytes and renal tubules. *J Biol Chem* 1988;263:15634-42.
- Preston GM, Agre P. Isolation of the cDNA for erythrocyte integral membrane protein of 28 kilodaltons: member of an ancient channel family. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:11110-14.
- Jung JS, Preston GM, Smith BL, Giggino WB, Agre P. Molecular structure of the water channel through aquaporin CHIP: the hourglass model. *J Biol Chem* 1994;269:14648-54.
- Murata K, Mitsuoka K, Hirai T *et al*. Structural determinants of water permeation through aquaporin-1. *Nature* 2000;407:599-605.
- de Groot BL, Heymann JB, Engel A *et al*. The fold of aquaporin 1. *J Mol Biol* 2000;300:987-94.
- Smith BL, Preston GM, Spring F, Anstee DJ, Agre P. Human red cell Aquaporin CHIP. I. Molecular characterization of ABH and Colton blood group antigens. *J Clin Invest* 1994;94:1043-9.
- Moon C, Preston GM, Griffin CA, Jabs EW, Agre P. The human Aquaporin-CHIP gene: structure, organization, and chromosomal localization. *J Biol Chem* 1993;268:15772-8.
- Umenishi F, Verkman AS. Isolation of the human aquaporin-1 promoter and functional characterization in human erythroleukemia cell lines. *Genomics* 1998;47:341-9.
- Heistø H, van der Hart M, Madsen G *et al*. Three examples of new red cell antibody, anti-Co^a. *Vox Sang* 1967;12:18-24.
- Giles CM, Darnborough J, Aspinall P, Fletton MW. Identification of the first example of anti-Co^b. *Br J Haematol* 1970;19:267-9.
- Smith DS, Stratton F, Howell P, Riches R. An example of anti-Co^a found in pregnancy. *Vox Sang* 1970;18:62-6.
- Race RR, Sanger R. *Blood Groups in Man*, 6th edn. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1975.
- Wray E, Simpson S. A further example of anti-Co^a and two informative families with Co(a-) members. *Vox Sang* 1968;14:130-2.
- Lewis M, Kaita H, Chown B, Giblett ER, Anderson J. Colton blood groups in Canadian Caucasians: frequencies, inheritance and linkage analysis. *Vox Sang* 1977;32:208-13.
- Case J. A pure example of anti-Co^b and frequency of the Co^b antigen in New Zealand and Australian blood donors. *Vox Sang* 1971;21:447-50.
- Brackenridge CJ, Case J, Sheehy AJ. Distributions, sex and age effects, and joint associations between phenotypes of 14 genetic systems in an Australian population sample. *Hum Hered* 1975;25:520-9.
- Issitt PD, Wren MR, Rueda E, Maltz M. Red cell antigens in Hispanic blood donors. *Transfusion* 1987;27:117.
- Lucciola L, Kaita H, Anderson J, Emery S. The blood groups and red cell enzymes of a sample of Cree Indians. *Can J Genet Cytol* 1974;16:691-5.
- Nagao N, Tomita T, Okubo Y, Yamaguchi H. Low frequency antigen, Do^a, Co^b, Sc², in Japanese [Abstract]. *24th Congr Int Soc Blood Transfus* 1996: 145.
- Moulds JJ, Dykes D, Polesky HF. A silent allele in the Colton blood group system [Abstract]. *Transfusion* 1974;14:508.
- Swanson JL, Eckman JR. Co(a-b⁺) phenotype in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: association with unusual Colton phenotypes in other family members [Abstract]. *Transfusion* 1978;18:376.
- Dunstan RA. Status of major red cell blood group antigens on neutrophils, lymphocytes and monocytes. *Br J Haematol* 1986;62:301-9.
- Rogers MJ, Stiles PA, Wright J. A new minus-minus phenotype: three Co(a-b-) individuals in one family [Abstract]. *Transfusion* 1974;14:508.
- Fuhrmann U, Kloppenburg W, Krüger H-W. Entbindung einer Schwangeren mit einem seltenen Phänotyp im Colton-Blutgruppensystem. *Geburtsh Frauenheilk* 1979;39:66-7.
- Theuriere M, de la Camara C, DiNapoli J, Øyen R. Case report of the rare Co(a-b-) phenotype. *Immunohematology* 1985;2:16-17.
- Savona-Ventura C, Grech ES, Zieba A. Anti-Co³ and severe hemolytic disease of the newborn. *Obstet Gynecol* 1989;73:870-2.
- Lacey PA, Robinson J, Collins ML *et al*. Studies on the blood of a Co(a-b-) propoita and her family. *Transfusion* 1987;27:268-71.
- Chrétien S, Cartron JP, de Figueiredo M. A single mutation inside the MPA motif of aquaporin-1 found in a Colton-null phenotype. *Blood* 1999;93:4021-3.
- Preston GM, Smith BL, Zeidel ML, Moulds JJ, Agre P. Mutations in aquaporin-1 in phenotypically normal humans without functional CHIP water channels. *Science* 1994;265:1585-7.
- Mathai JC, Mori S, Smith BL *et al*. Functional analysis of aquaporin-1 deficient red cells: the Colton-null phenotype. *J Biol Chem* 1996;271:1309-13.
- Parsons SF, Jones J, Anstee DJ *et al*. A novel form of congenital dyserythropoietic anemia associated with defi-

- ciency of erythroid CD44 and a unique blood group phenotype [In (a-b-), Co(a-b-)]. *Blood* 1994;83:860-8.
- 35 Agre P, Smith BL, Baumgarten R *et al*. Human red cell Aquaporin CHIP. II. Expression during normal fetal development and in a novel form of congenital dyserythropoietic anemia. *J Clin Invest* 1994;94:1050-8.
- 36 de la Chapelle A, Vuopio P, Sanger R, Teesdale P. Monosomy-7 and the Colton blood-groups. *Lancet* 1975; ii:817.
- 37 Boetius G, Hustinx TWJ, Smits APT *et al*. Monosomy 7 in two patients with a myeloproliferative disorder. *Br J Haematol* 1977;37:101-9.
- 38 Pasquali F, Bernasconi P, Casalone R *et al*. Pathogenetic significance of 'pure' monosomy 7 in myeloproliferative disorders: analysis of 14 cases. *Hum Genet* 1982; 62:40-51.
- 39 Zelinski T, Kaita H, Gilson T *et al*. Linkage between the Colton blood group locus and ASSP11 on chromosome 7. *Genomics* 1990;6:623-5.
- 40 Kurtz SR, Kusaj T, Oeller R, Valeri CR. Survival of homozygous Co^a (Colton) red cells in a patient with anti-Co^a. *Vox Sang* 1982;43:28-30.
- 41 Simpson WKH. Anti-Co^a and severe haemolytic disease of the newborn. *S Afr Med J* 1973;47:1302-4.
- 42 Covin RB, Evans KS, Olshock R, Thompson HW. Acute hemolytic transfusion reaction caused by anti-Co^a. *Immunohematology* 2001;17:45-9.
- 43 Kitzke HM, Julius H, Delaney M, Studnicka L, Landmark J. Anti-Co^a implicated in delayed hemolytic transfusion reaction [Abstract]. *Transfusion* 1982; 22:407.
- 44 Leo A, Cartron JP, Strittmatter M, Rowe G, Roelcke D. Case report: anti-Co^a in a Co-(a+)-typed patient with chronic renal insufficiency. *Beitr Infusionsther Transfusionsmed* 1997;34:185-9.
- 45 Lee EL, Bennett C. Anti-Co^b causing acute hemolytic transfusion reaction. *Transfusion* 1982;22:159-60.
- 46 Squires JE, Larison PJ, Charles WT, Milner PE. A delayed hemolytic transfusion reaction due to anti-Co^b. *Transfusion* 1985;25:137-9.
- 47 Dzik WH, Blank J. Accelerated destruction of radio-labeled red cells due to anti-Colton^b. *Transfusion* 1986;26:246-8.
- 48 Hoffmann JJML, Overbeeke MAM. Characteristics of anti-Co^b *in vitro* and *in vivo*: a case study. *Immunohematology* 1996;12:11-13.
- 49 Henke J, Basler M, Baur MP. Further data on the development of red blood cell antigens Lu^a, Lu^b, and Co^b. *Forensic Sci Int* 1982; 20: 233-6.
- 50 Moulds M, Strohm P, McDowell MA, Moulds J. Auto-antibody mimicking alloantibody in the Colton blood group system [Abstract]. *Transfusion* 1988;28:365.
- 51 Campbell G, Williams E, Skidmore I, Poole J. A novel Colton-related antibody reacting only with Co(a+b+) cells [Abstract]. *Transfus Med* 1999;9(Suppl.1):30.
- 52 Smith BL, Baumgarten R, Nielsen S *et al*. Concurrent expression of erythroid and renal aquaporin CHIP and appearance of water channel activity in perinatal rats. *J Clin Invest* 1993;92:2035-41.
- 53 Nakhoul NL, Davis BA, Romero ME, Boron WF. Effect of expressing the water channel aquaporin-1 on the CO₂ permeability of *Xenopus* oocytes. *Am J Physiol* 1998; 274:C543-8.
- 54 Yang B, Fukuda N, van Hoek A *et al*. Carbon dioxide permeability of aquaporin-1 measured in erythrocytes and lung of aquaporin-1 null mice and in reconstituted proteoliposomes. *J Biol Chem* 2000;275:2686-92.
- 55 Ma T, Yang B, Gillespie A *et al*. Severely impaired urinary concentrating ability in transgenic mice lacking aquaporin-1 water channels. *J Biol Chem* 1998; 273:4296-9.
- 56 Chou C-L, Knepper MA, van Hoek AN *et al*. Reduced water permeability and altered ultrastructure in thin descending limb of Henle in aquaporin-1 null mice. *J Clin Invest* 1999;103:491-6.
- 57 Roudier N, Verbavatz J-M, Maurel C, Ripoche P, Tacnet F. Evidence for the presence of aquaporin-3 in human red blood cells. *J Biol Chem* 1998;273:8407-12.

فصل ۱۶

سیستم گروه خونی LW

- ۱-۱۶ مقدمه و تاریخچه
- ۲-۱۶ گلیکوپروتئین LW (ICAM-4) و ژنی که آن را رمزدهی می‌کند
- ۳-۱۶ LW^a و LW^b (LW5 و LW6)
- ۴-۱۶ LW^{ab} (LW7) و $LW(a-b)$
- ۵-۱۶ بیان LW و تأثیر آنزیم‌ها و عوامل احیاء کننده
- ۶-۱۶ فنوتیپ‌های اکتسابی LW منفی و آنتی-LW گذرا
- ۷-۱۶ آنتی‌بادی‌های LW
- ۸-۱۶ جنبه‌های عملکردی
- ۹-۱۶ آنتی‌ژن‌های LW

۱-۱۶ مقدمه و تاریخچه

یک ارتباط فنوتیپی بین LW و آنتی‌ژن D سیستم Rh، شناخت LW به عنوان یک سیستم گروه خونی مستقل را به مدت حداقل بیست سال تا سال ۱۹۶۳ به تعویق انداخت. صرفاً در سال ۱۹۸۲ بود که LW بصورت یک سیستم سه آنتی‌ژنی شکل گرفت (جدول ۱-۱۶).

اولین آنتی-LW که از سوی لنداشتاینر و وینر^۱ در سال ۱۹۴۰ توصیف گردید، آنتی-رزوس^۲ نامیده شد و حاصل تزریق خون میمون *Macacus rhesus* به خرگوش و بعدها به خوکچه هندی بود. به نظر می‌رسید که این آنتی‌بادی از یک ویژگی مشابه با آلوانتی‌بادی توصیف شده، نه نامگذاری شده، توسط لوین و استسون^۳ در سال ۱۹۳۹ برخوردار باشد. هر دو آنتی‌بادی انسانی و حیوانی، آنتی-Rh نامیده شدند.

در اوایل سال ۱۹۴۲، فیسک و فورد^۴ ثابت نمودند که آنتی-Rh خوکچه هندی متفاوت از آنتی-Rh انسانی (که بعداً آنتی-D نامیده شد) است، یعنی زمانی که مشاهده کردند گلبول‌های قرمز

1- Landsteiner and Wiener
2- anti-Rhesus
3- Levine and Stetson
4- Fisk and Foord

تمامی نوزادان، چه Rh^+ (D+) و چه Rh^- منفی (D-)، آنچنانکه توسط آنتی-Rh انسانی تعریف شده بودند با آنتی-Rh خوکچه هندی مثبت هستند. در سال ۱۹۵۲ موری و کلارک^۱ [۴] آنتی-Rh را از طریق تزریق گلبول‌های قرمز انسان‌های بالغ Rh^+ مثبت یا Rh^- منفی و یا عصاره تهیه شده از آن گلبول‌ها در حضور حرارت به خوکچه‌های هندی، تولید نمودند. لوین و همکاران^۲ [۵و۶] این کار را تکرار و تأیید نمودند، و آنان نیز نشان دادند که آنتی-Rh حیوانی گلبول‌های D^+ را که آنتی‌ژن D آنها توسط آنتی-D غیرآگلوتینه کننده «بلوک شده بود»، آگلوتینه می‌نماید، بلوک شدن موثر به واسطه عدم آگلوتینه شدن این گلبول‌ها توسط آنتی-D انسانی اثبات گردید. بعلاوه آزمایشات جذب و جداسازی نشان داد که آنتی‌بادی حیوانی که امروزه «شبه آنتی-D» نامیده می‌شود، به گلبول‌های D^- متصل می‌گردد، گرچه صرفاً گلبول‌های D^+ را آگلوتینه نمود.

دو زن D^+ آلوانتی‌بادی‌هایی ساختند که بنظر می‌رسید آنتی-D باشند، اما به صورت غیر معمول عمل می‌کردند زیرا براحتی توسط گلبول‌های D^- جذب می‌شدند و بنابر این مشابه آنتی‌بادی‌های حیوانی «شبه آنتی-D» بودند [۷]. گلبول‌های قرمز این زن با آنتی-Rh خوکچه هندی، حتی بکمک جذب- جداسازی واکنش ندادند [۸]. چون نام Rh در نوشته‌ها و مقالات و در مورد استفاده عمومی از گروه‌های دارای اهمیت بالینی CDE کاملاً تثبیت گردید، لوین و همکاران^۳ [۸] پیشنهاد نمودند آنتی‌ژنی که توسط آنتی‌بادی‌های حیوانی و انسانی نادر «شبه آنتی-D» تعریف می‌گردد، به افتخار لنداشتاینر و وینر، LW نامیده شود.

گرچه LW و D آنتی‌ژن‌های متفاوتی هستند، از لحاظ فنوتیپی بهم مرتبط می‌باشند. گلبول‌های D^+ بزرگسالان LW را قوی‌تر از گلبول‌های D^- بیان می‌سازند، بطوری که آنتی-LW براحتی با آنتی-D اشتباه می‌شود مگر اینکه آزمایشات جذب انجام شود و یا گلبول‌های نادر D^+LW^- مورد استفاده قرار گیرند. گلبول‌های Rh_{null} که فاقد تمامی آنتی‌ژن‌های Rh هستند، LW را نیز ندارند [۸].

لوین و سلانو^۴ [۹] به منظور افتراق فنوتیپ‌های LW^+ مختلف گلبول‌های D^+ و D^- ، اولی را LW_1 و دومی را LW_2 نامیدند. سوانسون و همکاران^۵ [۱۰] مشاهده نمودند که گلبول‌های قرمز افراد LW^- که در سرم خود آنتی-LW دارند [۱۱و۱۲]، همیشه سازگاری دوجانبه نشان نمی‌دهند. به منظور پذیرش این وضعیت، شماره گذاری فنوتیپ‌های LW گسترش یافت [۱۳]: گلبول‌های قرمز LW^- (دارای آنتی‌ژن‌های طبیعی Rh) به صورت LW_3 و LW_4 تقسیم بندی شدند. گلبول‌های قرمز LW_3 با آنتی-LW ساخته شده در افراد LW_3 واکنش نمی‌دادند، اما با آنتی-LW ساخته شده در افراد LW_4 وارد واکنش می‌شدند، در صورتی که گلبول‌های LW_4 با هیچ کدام از آنتی‌بادی‌های LW واکنش نمی‌دادند.

1- Murray and Clark
2- Levine *et al.*
3- Levine *et al.*
4- Levine and Cellano
5- Swanson *et al.*

مسئله بغرنج دیگر فنوتیپ گذرای LW- است [۱۴]. این فنوتیپ بدون توارث، که LW- اکتسابی نامیده می‌شود، غالباً از LW₃ یا LW₄ غیرقابل افتراق است (به بخش ۱۶-۶ رجوع شود). یک آنتی‌ژن جدید با شیوع کم، Ne^a، که در ۵-۶٪ جمعیت فنلاندی وجود دارد [۱۵] مشخص شد که یک ارتباط فنوتیپی با D، مشابه ارتباط فنوتیپی با LW، دارد [۱۶]. سیستونن و تیپت [۱۷] مشاهده نمودند که آنتی-آنتی Ne^a و آنتی-آنتی LW- ساخته شده در افراد LW₃، محصول آلل‌ها را شناسایی می‌کنند. این مشاهده منجر به نامگذاری مجدد آنتی‌ژن‌های سیستم LW گردید: آنتی‌ژنی که توسط آنتی-آنتی LW- مربوط به افراد LW₃ شناسایی می‌شد، عنوان LW^a گرفت، آنتی‌ژن Ne^a، عنوان LW^b گرفت و فنوتیپ LW₄ نیز LW(a-b-) نامیده شد، و به آنتی‌ژنی که توسط آنتی-آنتی LW- مربوط به افراد LW₁ شناسایی می‌شد، عنوان LW^{ab} داده شد (جدول ۱۶-۲).

جدول ۱۶-۱. آنتی‌ژن‌های سیستم LW

شماره	نام	فراوانی نسبی	توضیحات
LW5	LW ^a	زیاد	متباین با (LW ^b)LW6، Gln70
LW6	LW ^b	کم	متباین با (LW ^a)LW5، Arg70
LW7	LW ^{ab}	زیاد	

جدول ۱۶-۲. فنوتیپ‌ها و ژنوتیپ‌های LW

علامت گذاری قدیمی			علامت گذاری جدید		واکنش‌ها با آنتی -		
فنوتیپ			ژنوتیپ		LW ^a	LW ^b	LW ^{ab}
LW ₂ یا LW ₁	LW+	LW(a+b-) LW(a+b+)	LW ^a /LW ^a یا LW ^a /LW ^b		+	-	+
			LW ^a /LW ^b		+	+	+
LW ₃	LW-	LW(a-b+)	LW ^b /LW یا LW ^b /LW ^b		-	+	+
LW ₄	LW-	LW(a-b-)	LW/LW		-	-	-
LW ₀	Rh _{null}	LW(a-b-)			-	-	-

در این فصل هر جا که ممکن باشد از علائم LW^a ، LW^b و LW^{ab} استفاده خواهد شد، گرچه این گاهی اوقات مشکل است زیرا در بسیاری از نشریات و مقالات تاریخ کشف آنتی- LW^b ، قبل از کشف دو آنتی بادی دیگر اعلام شده است و تصمیم گیری در مورد اینکه آیا «آنتی- LW ها» واقعاً آنتی- LW^a بودند یا آنتی- LW^b ، همیشه امکان پذیر نمی باشد. در سیستم علامت گذاری ISBT، استفاده از شماره های LW1 تا LW4 ممنوع شده است تا از اشتباه شدن آنها با علائم قدیمی فنوتیپی جلوگیری بعمل آید (جدول ۱۶-۱).

آنتی ژن های LW بر سطح یک گلیکوپروتئین غشاء گلبول قرمز با وزن مولکولی حدود ۴۰۰۰۰، که CD242 یا ICAM-4 (یک مولکول چسبندگی بین مولکولی) نامیده می شود، استقرار یافته اند (بخش ۱۶-۸). پلی مرفیسم LW^a/LW^b در ارتباط با یک جایگزینی Gln70Arg می باشد (بخش ۱۶-۳-۲). لوکوس LW روی کروموزوم ۱۹ در ناحیه 19p13.3 واقع شده است (فصل ۳۲).

۱۶-۲ گلیکوپروتئین LW (ICAM4) و ژنی که آن را رمزدهی می کند

بررسی های ایونوشیمی با استفاده از آلوانتی- LW^{ab} (سرم خانم Big) و آنتی- LW^{ab} مونوکلونال نشان داد که آنتی ژن های LW بر سطح یک جزء غشائی گلبول های قرمز با وزن مولکولی ۴۰۰۰۰ قرار گرفته اند [۲۱-۱۸]. یک باند پهن که وزن مولکولی ۴۷۰۰۰-۳۷۰۰۰ را نشان می داد و از طریق ایمونوبلاتینگ با آنتی- LW^{ab} مونوکلونال تحت شرایط غیر احیاء کننده حاصل شده بود، زمانی که از بقایای غشای گلبول های مجاور شده با سیالیداز استفاده گردید «باریک تر» شده به باندی با وزن مولکولی ۴۳۰۰۰-۳۶۰۰۰ تبدیل شد، این امر حاکی از این بود که اختلاف در اندازه ناشی از ناهمگونی در سیالیسیون (سیالیه شدن) است [۱۸]. گلیکوپروتئین LW، O-گلیکوزیده و N-گلیکوزیده می باشد. متعاقب مجاور سازی با O-گلیکاناز و N-گلیکاناز، وزن مولکولی آن به ترتیب ۲۰۰۰ و ۱۷۰۰۰ دالتون کاهش یافت [۲۱]. در حضور EDTA (اتیلن دی آمین تتراستیک اسید) بیان آنتی ژن های LW^a ، LW^b و LW^{ab} بر سطح گلبول های قرمز مهار می گردد [۱۹]. بیان آنتی ژن را می توان توسط یون های منیزیم به حالت طبیعی برگرداند، اما در حضور یون های کلسیم یا منگنز امکان پذیر نمی باشد.

مقایسه گلیکوپروتئین LW با پروتئین Rh با استفاده از نقشه برداری دو بعدی یدوپتید^۱ حاصل از هضم کیموتریپسین، هر گونه احتمالی را مبنی بر اینکه گلیکوپروتئین LW یک شکل گلیکوزیده از پروتئین Rh است و یا پلی پپتید Rh پیش سازی از گلیکوپروتئین LW است، رد نمود [۲۱ و ۲۲]. یک پروتئین Rh با وزن مولکولی ۳۱۰۰۰ بنظر می رسد که همراه با گلیکوپروتئین LW رسوب نماید و لذا

1- iodopeptide

این ساختارها ممکن است درون غشاء گلوبول بصورت بخشی از یک کمپلکس عملکردی، خوشه Rh، که با پیوندی غیر کووالانسی اتصال یافته است، با هم مرتبط گردند.

بیلی و همکاران^۱ [۲۳] توالی‌های اسید آمینه‌ای جزئی را از گلیکوپروتئین LW، که با استفاده از ایمونوآفینیتی^۲ در حضور آنتی-LW^{ab} مونوکلونال (BS46) تخلیص گردیده بود، بدست آوردند. پرایمرهای الیگونوکلئوتیدی بر پایه این توالی‌ها طراحی شدند و محصول تقویت سازی واکنش زنجیره‌ای پلی مرز (PCR) به منظور غربالگری یک کتابخانه cDNA مغز استخوان انسانی مورد استفاده قرار گرفت. توالی نوکلئوتیدی یک کلون cDNA جداسازی شده، پلی پپتیدی با وزن مولکولی ۲۶۵۰۰ را پیش بینی می‌نمود. یک آنتی‌بادی خرگوشی، که علیه پپتیدی صناعی دارای توالی مربوط به پانزده اسید آمینه انتهایی آمینی ایجاد شده بود، با گلیکوپروتئین LW تخلیص شده روی ایمونو بلات‌ها واکنش داد و در یک آزمایش آگلوتیناسیون تمامی گلوبول‌های قرمز بجز گلوبول‌های قرمز فنوتیپ LW(a-b-) را آگلوتینه نمود. گلوبول‌های D+ با شدتی بیشتر از گلوبول‌های D- آگلوتینه شدند. گلوبول‌های LW(a-b+)D+ صرفاً واکنش ضعیفی داشتند. توالی اصلی LW [۲۳] حاوی خطاهایی بود که سه باز را در بر می‌گرفت و توالی شانزده اسید آمینه‌ای در پپتید سیگنال را تحت تأثیر قرار می‌داد [۲۴].

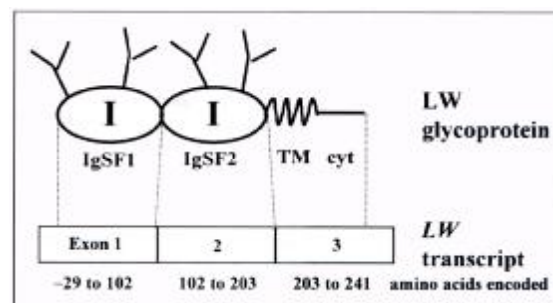
LWcDNA یک پروتئین ۲۷۱ اسید آمینه‌ای را که دارای یک پپتید سیگنال ۳۰ اسید آمینه‌ای، یک حوضه خارج سلولی ۲۰۸ اسید آمینه‌ای انتهایی آمینی، یک حوضه ۲۱ اسید آمینه‌ای آبگریز طی کننده غشاء، و یک حوضه سیتوپلاسمی دوازده اسید آمینه‌ای انتهایی کربوکسیلی است رمزدهی می‌نماید [۲۳]. جایگاههای N- گلیکوزیلاسیون بالقوه‌ای در نقاط Asn38، Asn48، Asn160، Asn193 (شماره گذاری از سمت انتهایی آمینی پروتئین کامل) وجود دارند [۲۳]. N- گلیکوزیلاسیون معمول در هر چهار جایگاه، تولید گلیکو پروتئینی با وزن مولکولی ۴۶۰۰۰-۳۸۰۰۰ خواهد نمود. نظریه وجود سه پیوند دی سولفیدی در سه جفت از ریشه‌های سیستمی (Cys39-Cys83، Cys123-Cys180، Cys43-Cys87) به واسطه حساسیت آنتی‌ژن‌های LW به عامل احیاء کننده، تأیید می‌گردد.

گلیکو پروتئین LW عضوی از ابر خانواده ایمونوگلوبولین (IgSF) است که دو حوضه خارج سلولی ایمونوگلوبولینی دارد (شکل ۱۶-۱) (به بخش ۶-۲-۲ مراجعه شود). این گلیکو پروتئین از لحاظ ساختاری مرتبط با مولکول چسبندگی بین سلولی ICAM-2 و نیز در ارتباط با دو حوضه IgSF اول در ICAM-1 و ICAM-3 می‌باشد. مدل‌های سه بعدی گلیکو پروتئین LW بر اساس ساختمان بلوری ICAM-2 ساخته شده‌اند [۲۵ و ۲۶]. عملکرد بالقوه گلیکو پروتئین LW که بعنوان ICAM-4 نیز شناخته می‌شود، در بخش ۱۶-۸ مورد بحث قرار می‌گیرد. ژن ۲/۶۵ کلیکوبازی LW در سه اگزون سازماندهی یافته است [۲۷] (شکل ۱۶-۱). اگزون ۱، توالی ترجمه نشده ۵ (۹۶ جفت باز)، که در واقع پپتید سیگنال می‌باشد، و

1- Bailly *et al.*

2- immunoaffinity

اولین حوزه IgSF را رمزدهی می‌نماید. اگزون ۱ توسط یک اینترون ۱۲۹ جفت بازی از اگزون ۲ جدا می‌گردد. اگزون ۲، دومین حوزه IgSF را رمزدهی می‌کند و توسط یک اینترون ۱۴۷ جفت بازی از اگزون ۳ جدا می‌گردد و اگزون ۳ نیز حوزه عرضی غشائی، دنباله سیتوپلاسمی و توالی ترجمه نشده ۳ را رمزدهی می‌نماید. منطقه آغازگر فاقد جعبه‌های TATA یا CAAT است، اما دارای جایگاههای بالقوه پیوند کننده برای فاکتورهای رونویسی از جمله آنهایی که در بیان اریتروئیدی و مگاکاریوسیتی دخالت دارند می‌باشد [۲۷]. آنتی ژن LW بر سطح مگاکاریوسیت‌ها شناسایی نشده است.



شکل ۱۶-۱. نمایش دیاگرامی گلیکوپروتئین LW (ICAM-4) که دو حوضه خارج سلولی ایمونوگلوبولینی IgSF (I) را که هر کدام دارای دو N-گلیکان، حوزه عرضی غشائی (TM)، و دنباله سیتوپلاسمی (cyt) می‌باشند نشان می‌دهد. همچنین ارتباط ساختار پروتئین با سه اگزون ژن LW مشخص شده است.

۱۶-۳ LW^a و LW^b (LW5 و LW6)

۱-۳-۱۶ فراوانی

در اکثر جمعیت‌ها LW^a و LW^b ، به ترتیب آنتی‌ژن‌هایی با شیوع بسیار زیاد و شیوع بسیار کم می‌باشند. پلی مرفیسم LW در ابتدا در جمعیت فنلاندی مشاهده شد [۱۵ و ۱۷]. بالاترین فراوانی LW^b در Latvian های بالتیک و لیتوانیایی‌ها مشاهده شده است و به نظر می‌رسد که LW^b یک مارکر بالتیکی باشد، وجود آن در دیگر جمعیت‌ها، نشانگری از درجه نفوذ ژنتیکی بالتیک است [۲۸] (جدول ۱۶-۳). فراوانی‌های محاسبه شده ژنوتیپی در مورد جمعیت فنلاندی به شرح ذیل می‌باشند:

LW^a	۰/۹۷۱	LW^a / LW^a	$LW(a+b-)$	۰/۹۴۲۹
		LW^a / LW^b	$LW(a+b+)$	۰/۰۵۶۳
LW^b	۰/۰۲۹	LW^b / LW^b	$LW(a-b+)$	۰/۰۰۰۸

۱۶-۳-۲ توارث LW^a و LW^b و اساس مولکولی پلی مرفیسم LW

قبل از شناسایی آنتی- LW^b ، شناسایی تمامی افراد مورد مطالعه $LW(a-)$ دارای گروههای طبیعی Rh، به واسطه وجود آنتیبادیشان محقق گردید (به منظور بازنگریهای LW در این زمینه به منابع [۷، ۱۳ و ۲۹ رجوع شود). فنوتیپ به ارث رسیده $LW(a-)$ فقط با مطالعات خانوادگی، قابل افتراق از فنوتیپ اکتسابی است. مطالعات خانوادگی تأیید نموده است که LW^a و LW^b آللهای هم بارز هستند [۱۵ و ۳۰]. قبل از اینکه ارتباط بین LW و Ne^a فهمیده شود، ثابت شده بود که ژنهای مسئول تولید آنها مستقل از لوکوس کمپلکس RH میباشند [۸، ۱۰، ۱۱، ۱۵، ۳۱، ۳۲] و این از طریق مطالعات صورت گرفته روی خانواده فنلاندی مورد تأیید قرار گرفت [۳۰].

جدول ۱۶-۳. فراوانی آلل LW^b در جمعیتهای گوناگون

Population	No. tested	LW^b frequency
Latvians	677	0.059
Lithuanians	829	0.057
Estonians*	800	0.040
Finns	6270	0.029
Russians (Vologda area)	383	0.022
Poles (Poland and USA)	747	0.020
Swedes (Gotland)	199	0.010
Swedes* (Lund)	395	0.003
Hungarians (Budapest)	421	0.004
Swiss*	502	0.001
Belgians (Liège)	211	0
Japanese (Osaka)	500	0
African Somali	1020	0

* فقط برای LW^b آزمایش شدند.

پلی مرفیسم LW^a / LW^b در ارتباط با یک تغییر بازی A308G در اگزون اول LW ، که یک جایگزینی Gln70Arg را در اولین حوزه IgSF گلیکو پروتئین LW کد می کند، می باشد [۲۴]. این موضوع به واسطه شناسایی LW^a و LW^b روی سلولهای میمونی COS-7 که به صورت گذرا به ترتیب با cDNA مربوط به LW^a و LW^b آلوده شده بودند مورد تأیید قرار گرفت. آلل LW^b فاقد یک جایگاه محدود شده $PvuI$ می باشد. آنتی- LW^{ab} مونوکلونال با قدرت بیشتری به سلولهای COS-7 که آلوده به LW^a cDNA شده بودند، در مقایسه با آنهایی که آلوده به LW^b cDNA شده بودند، اتصال یافت [۲۴].

۴-۱۶ $LW(a-b-)$ و LW^{ab} (LW7)

فنوتیپ توارث یافته $LW(a-b-)$ فوق العاده نادر است. از میان ۱۰۵۵۲ کانادایی که با آنتی- LW^{ab} مورد آزمایش قرار گرفتند هیچکدام منفی نبودند [۱۲]. فرد مورد مطالعه اولیه، یک مریض کانادایی سفید پوست (خانم Big) در دوران قبل از زایمان بود که در سرم خود آنتی- LW^{ab} داشت و دارای یک برادر $LW(a-b-)$ بود [۱۷ و ۱۲]. گلبول‌های قرمز سه فرزندش با آنتی- LW^{ab} او واکنش دادند، اما گلبول‌های دو نفر از آنها صرفاً واکنش ضعیفی داشتند. فنوتیپ $LW-null$ خانم Big ناشی از حالت هموزیگوت برای یک حذف ده جفت بازی در اگزون اول (کدون‌های ۸۹-۸۶) ژن LW^a است، که یک کدون توقف زودرس ایجاد نموده و یک پروتئین ناقص را که فاقد حوزه‌های عرض غشائی و سیتوپلاسمی است، رمزدهی می‌کند [۲۷].

تنها فرد مورد مطالعه دیگر، یک بیمار اهل پاپوگینه نو با سابقه تزریق خون بود که به واسطه وجود آنتی- LW^{ab} در سرمش مورد تأیید قرار گرفت [۳۳]. وی دارای یک خواهر $LW(a-b-)$ بود. پسر وی که $LW(a+b-)$ بود، آنتی‌ژن‌های طبیعی LW^a و LW^{ab} گلبول قرمز را داشت، در حالی که گلبول‌های قرمز دختر $LW(a+b-)$ ، بصورت ضعیف LW^a و LW^{ab} را بیان کرده بودند.

۵-۱۶ بیان LW و اثرات دخالت آنزیم و عوامل احیاء کننده

۱-۵-۱۶ ارتباط فنوتیپی با D

واکنش‌های قوی تر با گلبول‌های $D+$ در مقایسه با گلبول‌های $D-$ ، در موارد زیادی از آنتی‌بادی‌های LW^a و LW^{ab} مشاهده شده است [۹، ۱۱، ۱۲ و ۱۳]. در مورد بعضی از سرم‌ها این اختلاف بحدی قابل توجه است که آنتی‌بادی اشتباهاً بعنوان آنتی- D شناسایی می‌گردد. عدم ثبات در توانایی آنتی‌بادی‌های LW در افتراق گلبول‌های $D+$ از $D-$ ، ممکن است نسبت‌های متفاوتی از $IgM:IgG$ را منعکس سازد (به بخش ۱۶-۷-۱-۲ رجوع شود). برآورد چگالی جایگاه آنتی‌ژنی با استفاده از آنتی- LW^{ab} مونوکلونال نتایج زیر را حاصل نمود: $D+$ بالغین ۴۴۰۰، $D-$ بالغین ۲۸۳۵، $D+$ بند ناف ۵۱۵۰، $D-$ بندناف ۳۶۲۰ [۱۸].

گزارش شده که شدت بیان LW روی گلبول‌های قرمز $D+$ تحت تأثیر ژن‌های $CcEe$ یا زیگوسیت (هموزیگوت یا هتروزیگوت بودن. م) قرار نمی‌گیرد [۳۴]. در هر حال گیبس [۳۵] نشان داد که قدرت LW منعکس کننده قدرت آنتی‌ژن D است: گلبول‌های DcE/DcE ، آنتی‌ژن‌های D و LW بیشتری از گلبول‌های DcE/dce ، و این گلبول‌ها نیز آنتی‌ژن‌های D و LW بیشتری از گلبول‌های Dce/dce داشتند. گلبول‌های قرمزی که D ضعیف (D^u) داشتند قدرت واکنش مشابه با گلبول‌های $D-$

در عیار سنجی‌های مربوط به آنتی- LW^a نشان دادند [۳۴]. LW^b نیز چنین ارتباطی را با آنتی‌ژن D دارد [۱۶]، اما چون LW^b یک آنتی‌ژن با شیوع کم است، آنتی- LW^b هیچگاه با آنتی-D اشتباه نخواهد شد.

۱۶-۵-۲ ظهور و تکامل LW

آنتی‌ژن LW بر سطح گلبول‌های قرمز نوزادان بصورت قوی بیان می‌گردد. آنتی-LW حیوانی با گلبول‌های قرمز نمونه‌های بند ناف، هم D+ و هم D-، قوی تر از گلبول‌های قرمز بالغین واکنش می‌دهد، آنتی-LW انسانی همیشه با این وضوح، چنین افتراقی را بعمل نمی‌آورد [۳۴]. قدرت آنتی‌ژن‌های LW، آنچنانکه با آنتی-LW خوگچه هندی مورد قضاوت قرار گرفته است، از تولد تا زمانی که به سطح بالغین در حدود پنج سالگی می‌رسد کاهش می‌یابد [۳۴]. در طول اریتروپوئز در آزمایشگاه، LW در مرحله واحد کلنی ساز-اریتروئید^۱ (CFU-E) [۳۶] یا بعد از این در مرحله پرواریتروبلاست [۳۷] ظاهر می‌گردد.

۱۶-۵-۳ اثرات دُزاژ (مقدار)

سیستون و همکاران [۳۰] درجه‌ای از تأثیر دُزاژ ژن را مشاهده نمودند: از ۱۰۰۱۴ نمونه گلبول قرمز LW(a+) در فنلاندی‌ها، ۷۲۲ نمونه واکنش‌های ضعیفی را با آنتی-LW^a نشان دادند و متعاقباً با آنتی-LW^b مورد آزمایش قرار گرفتند، که ۳۷۴ نمونه از این‌ها LW(b+) بودند. با توجه به فراوانی‌های ژنی، فقط ۴۱ نفر از ۷۲۲ فنلاندی LW(a+)، در صورتی که بطور جزئی توسط دُزاژ ژنی انتخاب شده بودند، انتظار می‌رفت که LW(b+) باشند. قدرت آنتی‌ژنی D در تعیین قدرت آنتی‌ژن‌های LW^a و LW^b، از هموزیگوت / هتروزیگوت بودن برای LW^a و LW^b بسیار مهم تر است.

۱۶-۵-۴ تأثیر آنزیم‌ها و عوامل احیاء کننده

آنتی‌ژن‌های LW^a، LW^b و LW^{ab} تحت تأثیر مجاور سازی گلبول‌های قرمز سالم با پروتئازهای پاپائین، فیسین، تریپسین یا کیموتریپسین قرار نمی‌گیرند، اما توسط پروناز تخریب می‌گردند [۳۸]. مجاور سازی گلبول‌های قرمز کامل با سیالیداز هیچ تأثیری روی واکنش آنها با آنتی-LW^a یا آنتی-LW^{ab} ندارد [۳۹]. عوامل احیا کننده پیوند دی سولفیدی، دیتیوتریتول (DTT) و ۲-آمینو اتیل ایزوتیوارونیوم بروماید (AET)، فعالیت LW^a و LW^{ab} بر سطح گلبول‌های قرمز را از بین برده یا فعالیت آنها را بشدت کاهش می‌دهند [۳۹ و ۴۰].

1- colony forming unit-erythroid
2- Sistonen *et al.*

۱۶-۶ فنوتیپ‌های LW منفی اکتسابی و آنتی-LW گذرا

بیان LW بر سطح گلبول‌های قرمز می‌تواند تحت تأثیر عوامل غیر ژنتیکی قرار گیرد. فنوتیپ LW منفی اکتسابی در ارتباط با از دست رفتن LW^a و احتمالاً LW^{ab} و LW^b می‌باشد و عموماً بواسطه وجود آنتی- LW^a یا آنتی- LW^{ab} در سرم بیمار شناسایی می‌گردد. از دست رفتن آنتی‌ژن و تولید آنتی‌بادی ممکن است هر دو گذرا باشند.

اولین و کامل‌ترین توصیف ارائه شده از این پدیده، در قالب گزارش گایلز و لوندسگارد^۱ [۱۴] از آنتی-LW موقت در سرم یک زن D- در طول اولین بارداری وی، می‌باشد. درست قبل از زایمان، سرم او حاوی آنتی-C+D و آنتی-LW بود و گلبول‌های قرمز LW منفی تلقی شدند، گرچه یک DAT ضعیف نشان دادند. یکسال پس از زایمان گلبول‌های قرمز، LW^+ بودند و آنتی-LW ناپدید شده بود. چاون و همکاران^۲ [۴۱] معتقد بودند که ظهور موقت آنتی-LW ممکن است خیلی نادر نباشد و این زمانی بود که آنان سه مورد دیگر، دو زن حامله D- و یک مریض D+ که خون دریافت کرده بود را گزارش نمودند. آنان اظهار داشتند که گلبول‌های قرمز به طور واقعی آنتی‌ژن‌های LW را از دست داده‌اند و فنوتیپ، حاصل مهار شدن جایگاه‌های آنتی‌ژن توسط آنتی-LW نبود.

از میان هیجده مرد D- که به آنها گلبول‌های D+ تزریق شده بود، یازده نفر بطور گذرا نوعی آنتی‌بادی ساختند که شبیه آنتی-LW بود، حاکی از اینکه آنتی-LW ممکن است در پاسخ ایمنی که منجر به تولید آنتی-D گردد، پیشگام باشد [۴۱]. سه ماه پس از آنکه یک پسر D+، پیوند مغز استخوان از خواهر D- خود دریافت نمود، آنتی-LW و آنتی-D ظاهر شدند که احتمال می‌رود ناشی از یک پاسخ ایمنی اولیه از سوی لنفوسیت‌های پیوند شده بوده است [۴۲]. پس از دو سال، آنتی-LW ناپدید شده و آنتی-D بسیار ضعیف باقی می‌ماند.

بیان LW روی گلبول‌های قرمز ممکن است در طول بعضی از بیماری‌ها تضعیف گردد و در مرحله بهبودی ظاهری (رمیسیون^۳)، مجدداً با قدرتی طبیعی برگشت نماید. چندین مثال از این قبیل در بیماران مبتلا به لنفوم، لوسمی، سارکوم و دیگر اشکال بدخیمی شناخته شده‌اند [۲۹، ۴۳-۴۵]. چنین بیمارانی، که بواسطه وجود آنتی- LW^a یا آنتی- LW^{ab} در سرمشان شناسایی می‌شوند، بدون اینکه آنتی‌ژن‌های LW با قدرت طبیعی را مجدداً کسب نمایند، غالباً می‌میرند. دو چرخه بازگشت^۴ در ارتباط با فنوتیپ LW(a-) و تولید آنتی- LW^a ، بدنبال آن کسب مجدد آنتی ژن LW^a و ناپدید شدن آنتی‌بادی در طول بهبودی ظاهری ناشی از شیمی درمانی، در یک ژاپنی مبتلا به لنفوم بدخیم اتفاق افتاد [۴۵]. گاهی اوقات،

1- Giles and Lundsgaard

2- Chown *et al.*

3- remission

4- relapse

فنوتیپ گذرای $LW(a-)$ در غیاب بدخیمی، اختلال ظاهری ایمونولوژیک، یا حاملگی، ظاهر می‌گردد [۴۶ و ۴۷].

گلبول‌های قرمز اکثر افراد دارای یک فنوتیپ اکتسابی $LW(a-b-)$ ، آنچنانکه انتظار می‌رود با آنتی- LW^{ab} واکنش نمی‌دهند، که این مطلب حاکی از این است که یا تغییراتی در شکل فضایی گلیکوپروتئین LW ایجاد شده است یا اینکه یک پروتئین ناقص، که احتمالاً فاقد اولین حوزه IgSF است، وجود دارد.

بنظر می‌رسد که یک ارتباط دوجانبه بین میزان آنتی‌ژن LW بیان شده بر سطح گلبول‌های قرمز و وسعت ویژگی آنتی- LW در سرم وجود داشته باشد [۴۱]. گلبول‌های قرمز بعضی از بیماران $LW(a-b-)$ از نظر LW^{ab} ، مثبت هستند و آنتی‌بادی‌های گذرایشان بصورت آنتی- LW^a عمل می‌کنند، سایر آنها LW^{ab} منفی هستند و آنتی- LW^{ab} می‌سازند. بسیاری از موارد «آنتی- LW » موقت را نمی‌توان بدرستی به ویژگی آنتی- LW^a یا آنتی- LW^{ab} نسبت داد، که احتمال می‌رود یک مرحله حدواسط را منعکس سازد. یک بیمار $LW(a-) LW^{ab+}$ وقتی که برای اولین بار مورد آزمایش قرار گرفت در سرم خود آنتی- LW^a داشت، بعدها در طول مراحل انتهایی بیماری LW^{ab} شد [۳۰]. دو برادر و دو خواهر این بیمار، $LW(a-) LW^{ab+}$ بودند (بیمار با دختر عموی خود ازدواج کرده بود). متعاقباً اعضای قابل دسترسی خانواده با استفاده از آنتی- LW^b مورد آزمایش قرار گرفتند. یک برادر و هر دو خواهر، $LW(b+)$ بودند. گلبول‌های بیمار که از حالت منجمد بازیافت شده بودند، با آزمایش مستقیم، $LW(b-)$ بودند، اما آنتی- LW^b را جذب نمودند، حاکی از اینکه LW^b ممکن است به همراه دیگر آنتی‌ژن‌های LW از بین برود.

۷-۱۶ آنتی‌بادی‌های LW

۱-۷-۱۶ آلوآنتی‌بادی‌ها

۱-۱-۷-۱۶ آنتی- LW^a

آلو آنتی‌بادی‌های LW^a در سرم افراد مصون شده $LW(a-b+)$ یافت می‌شوند. افتراق آلوآنتی- LW^a واقعی از نوعی که در ارتباط با یک فنوتیپ $LW(a-)$ اکتسابی است تقریباً غیر ممکن می‌باشد، مگر اینکه گلبول‌های قرمز شخص سازنده آنتی‌بادی با آنتی- LW^{ab} آزمایش شوند، یا با آزمایش ژنتیک ثابت شود که سازنده آنتی‌بادی LW^b / LW^b است. اکثر نمونه‌های آلوآنتی- LW^a احتمالاً بواسطه انتقال خون ظاهر شده‌اند، یک مورد از این آنتی‌بادی، منحصرأً به حاملگی [۲۹]، و مورد دیگر آن به مصون سازی یک داوطلب مرد به منظور تولید آنتی-D [۴۸]، نسبت داده شده‌اند.

۲-۱-۷-۱۶ آنتی- LW^{ab}

فقط دو مورد آلو آنتی- LW^{ab} وجود دارند، آنتی‌بادی‌های تنها دو فرد مورد مطالعه که معلوم شده یک فنوتیپ توارث یافته $LW(a-b-)$ دارند [۳۳ و ۱۲]. اولین فرد مور مطالعه (خانم Big)، سه بار حامله شده اما هرگز خون دریافت نکرده بود. در ابتدا، آنتی- LW^{ab} خیلی قوی بود، با گلبول‌های $D+$ خیلی قوی تر (رقت ۱:۳۲۰۰۰) از گلبول‌های $D-$ (رقت ۱:۱۰۰۰) واکنش می‌داد. زمانی که عیار آنتی‌بادی کاهش یافت، دیگر قادر به افتراق گلبول‌های $D+$ از $D-$ نبود [۱۲]. پراولت [۴۹] سرم را به دو جزء IgM و IgG تفکیک نمود و دریافت که اجزائی که بیشترین میزان IgM را دارند در افتراق گلبول‌های $D+$ از $D-$ بیشترین کارایی را دارند.

۳-۱-۷-۱۶ آنتی- LW^b

چندین نمونه آنتی- LW^b در فنلاند یافت شده‌اند [۵۰]. گر چه سرم آنتی- LW^b اولیه حاوی هیچ نوع آنتی‌بادی نامنظم دیگر نبود، دیگر معرف‌ها حاوی آنتی‌بادی‌های اضافی همچون آنتی- K ، آنتی- Kp^a و آنتی- Ula بودند. تمامی افراد فنلاندی که آنتی- LW^b ساخته بودند، از بیماری هماتولوژیک مزمن رنج می‌بردند و سابقه تزریقات متعدد خون داشتند [۵۰].

۴-۱-۷-۱۶ آنتی‌بادی‌های گذرا

آنتی‌بادی‌های گذرا را احتمالاً بایستی اتوآنتی‌بادی در نظر گرفت زیرا توسط افرادی که از لحاظ ژنتیکی $LW+$ هستند تولید می‌شوند. گر چه گلبول‌های قرمز افرادی که آنتی‌بادی‌های گذرای LW دارند غالباً یک DAT مثبت می‌دهند، در بعضی موارد گلبول‌های قرمز دارای یک فنوتیپ $LW-$ اکتسابی هستند و آنتی- LW بصورت یک آلوآنتی‌بادی رفتاری می‌کند (بخش ۱۶-۶). افتراق این آنتی‌بادی‌ها از آلوآنتی‌بادی‌های واقعی مشکل است و از نقطه نظر انتقال خون، عموماً به یک شیوه مورد بررسی قرار می‌گیرند. آلوآنتی‌بادی‌های واقعی، آنتی‌بادی‌های گذرا و آنتی‌بادی‌هایی که وضعیت نامشخص دارند از لحاظ اهمیت بالینی با هم در نظر گرفته خواهند شد.

۵-۱-۷-۱۶ اهمیت بالینی

هیچ کدام از آنتی‌بادی‌های LW ، مسئول یک واکنش انتقال خون و یا HDN نبوده است. بسیاری از بیمارانی که آنتی- LW^a یا آنتی- LW^{ab} داشته‌اند، بطور موفقیت آمیزی گلبول‌های قرمز $D-$ سازگار از نظر کراس کچ را دریافت داشته‌اند [۴۳، ۴۷-۴۵، ۵۱ و ۵۲] و آنتی- LW^{ab} بسیار قوی خانم Big، صرفاً ایجاد HDN با حداقل علائم و نشانه‌ها در سومین فرزند $D-$ وی نمود [۱۲].

آنتی‌بادی‌های LW عمدتاً از نوع IgG هستند و IgG1 جزء اصلی تشکیل می‌دهد [۴۸، ۴۶ و ۵۱]. یک مورد آنتی-LW^a، از نوع IgM و IgG بود [۱۱] و مورد دیگر در یک آزمایش آنتی گلبولین غیر فعال بود که احتمالاً از نوع IgM بود [۳۲]. در اکثر بیمارانی که آنتی-LW^a یا آنتی-LW^{ab} داشتند، و در مورد آنها روش‌های بیگانه خواری در آزمایشگاه (in vitro) و مطالعات بقاء گلبول قرمز در داخل بدن (in vivo) انجام شده بود، نتایج پیش بینی می نمود که انتقال خون با گلبول‌های D- سودمند خواهد بود [۴۵، ۴۶، ۴۸، ۵۱ و ۵۲]. استثنائات در این مورد دو نمونه آنتی-LW^{ab} از نوع IgG3 بودند [۴۳ و ۵۴]. در یکی از آنها، فقط ۵۳٪ گلبول‌های قرمز D-LW+ نشاندار شده با ماده رادیواکتیو، یکساعت پس از تزریق به بیمار در بدن او باقی ماندند و هر دو آنتی‌بادی نمرات بالایی را در روش‌های سنجش فعالیت بیگانه خوارهای تک هسته‌ای فراهم نمودند. آزمایشات بقاء گلبول قرمز در داخل بدن در بیماری با آنتی-LW^b قوی منجر به حذف سریع گلبول‌های LW(b+) (نوع D مشخص نشده بود) نشاندار با نیمه عمری برابر با ۲-۵ ساعت گردید [۱۵]. گاهی اوقات یک آنتی‌بادی LW ممکن است پتانسیل همولیتیک بودن داشته باشد، اما این در داخل بدن اثبات نشده است.

۱۶-۷-۲ اتوآنتی‌بادی‌ها

۱۶-۷-۲-۱ اتوآنتی-LW سرد

پراولت [۴۹] در جریان غربالگری ۴۵۰۰۰ نمونه خون، به ده مورد از اتوآنتی‌بادی LW دست یافت. بیشتر افرادی که آنتی‌بادی ساخته بودند، اهدا کنندگان سالم خون یا حامله بودند، اگر چه یک نفر کویت زخمی و یک نفر دیگر تومور دهانی داشت. آنتی‌بادی‌ها در ارتباط با افزایش تخریب گلبول قرمز نبودند. این آنتی‌بادی‌ها فقط با یک روش پلی برن^۲ در محیطی با قدرت یونی کم و با استفاده از یک اتوآنالایزر در حرارت‌های زیر ۳۷ درجه سانتی گراد قابل شناسایی بودند، این آنتی‌بادی‌ها با تکنیک‌های دستی قابل شناسایی نبودند.

1- Perrault
2- polybrene

۱۶-۷-۲ کم خونی همولیتیک اتوایمیون

لوین^[۵۴] معتقد بود که آنتی-LW شایع ترین آنتی بادی در موارد کم خونی همولیتیک اتوایمیون به همراه یک DAT مثبت می باشد. سلانو و لوین^[۵۵] با استفاده از گلبول های LW(a-b+), eluate های تهیه شده از گلبول های قرمز شش بیمار مبتلا به کم خونی همولیتیک اتوایمیون را جذب نمودند و در هر شش نفر به آنتی-LW^a دست یافتند، یکی از eluate ها فقط حاوی آنتی-LW بود. وس و همکاران^[۵۶] با استفاده از گلبول های LW(a-b-) LW^{ab} پی بردند که از هشت eluate تهیه شده از گلبول های قرمز بیمارانی که کم خونی همولیتیک اتوایمیون گرم داشتند، شش مورد حاوی آنتی-LW هستند، هر چند که این تنها آنتی بادی نبود.

۱۶-۷-۳ آنتی بادی های حیوانی

آنتی-LW ابتدا در خرگوش ها [۱] و بعدها با موفقیت بیشتری در خوکچه های هندی تولید گردید. ظهور آنتی-LW در این حیوانات از طریق تزریق گلبول های قرمز میمون های رزوس (*Macaca mulatta*)، بابون ها و نیز انسان های D+ و D-، القاء گردید [۶-۱، ۹، ۳۴، ۵۹-۵۷]. عصاره تهیه شده از گلبول های D+ و D- در حضور گرم، تولید آنتی-LW را تحریک می کند [۶-۴]. آنتی-LW خوکچه هندی و خرگوش قادر به واکنش با گلبول های LW(a-b+) نبود و لذا همچون آنتی-LW^a رفتار می کرد. هیچ گونه مدرکی دال بر اینکه آنتی-LW^a توسط این حیوان تولید شده وجود ندارد زیرا هیچ مطالعه ای که روی هر دو گلبول قرمز LW(a-b+) و LW(a-b-) انجام شده باشد گزارش نشده است.

گلبول های قرمز LW(a-b+) و LW(a-b-) (خانم Big) قادر به برانگیختن آنتی-LW در خوکچه های هندی می باشند [۵۶ و ۵۷]. فقط گلبول های قرمز Rh_{null} هستند که قادر به برانگیختن چنین پاسخی در حیوانات نمی باشند [۵۴، ۵۷ و ۶۰]. پاسخ به گلبول های قرمز خانم Big تعجب بر انگیز است. با در نظر گرفتن ماهیت جهشی که مسئول فنوتیپ LW-null وی بوده است، انتظار نمی رفت که هیچ گونه گلیکوپروتئین LW در غشاء گلبول های قرمز او وجود داشته باشد.

۱۶-۷-۴ آنتی-LW^{ab} مونوکلونال

از چهار آنتی بادی مونوکلونال که بعنوان آنتی-LW^{ab} شناخته شدند، سه مورد (BS87, BS56, BS46) (از نوع IgG1) از موش های مصون شده با گلبول های قرمز انسانی حاصل شدند [۶۱ و ۶۲] و یک مورد (NIM-M8) (از نوع IgM) از یک موش مصون شده با گلبول های قرمز میمون رزوس بدست آمد

1- Levine

2- Celano and Levine

3- Vos et al.

[۶۳]. چهار آنتی بادی مذکور با تمامی گلبولهای قرمز بجز گلبولهای قرمز فنوتیپهای LW(a-b-) و Rh_{null} واکنش دادند، گلبولهای LW(a-b+) با سه تا از آنتی بادیها واکنشهای قوی ایجاد نمودند، اما BS87 فقط با گلبولهای مجاور شده با پاپائین واکنش داد[۶۲]. سه مورد از معرفها با گلبولهای D+ واکنش قوی تر از گلبولهای D- دادند[۶۱ و ۶۲]. پیوند آنتی-LW^{ab} موش به گلبولهای قرمز به طور کامل توسط آنتی-LW^{ab} انسانی و به صورت جزئی توسط آنتی-LW^a انسانی مهار گردید، اما آنتی-D این واکنش را مهار ننمود[۶۱]. آزمایشات حذف حوزه ایمونوگلوبولینی^۱ حاکی از این بود که اپیتپهای ویژه سه آنتی بادی IgG بر روی اولین حوزه IgSF وجود دارند[۲۵]. پنج آنتی بادی مونوکلونال دیگر علیه گلیکوپروتئین LW که همگی به حوزه ۱ و یکی از آنها به حوزه ۲ پیوند یافتند، از طریق مصون سازی موشها با یک پروتئین کیمریک نو ترکیب که متشکل از دو حوزه IgSF از LW و قطعه Fc از IgG1 بود، تولید شدند[۶۴].

۸-۱۶ جنبه‌های عملکردی

ICAM ها مولکولهای چسبندگی بین سلولی^۲ هستند، گروهی متشکل از پنج ساختمان مرتبط که به ابرخانواده ایمونوگلوبولین (IgSF) تعلق دارند [به بخش ۶-۲-۳ رجوع شود][۶۵ و ۶۶]. حوزه انتهایی آمینو ICAM-4، گلیکوپروتئین LW (CD242)، یک حوزه IgSF ایمونوگلوبولین است که حدود ۳۰٪ تشابه توالی با حوزه مذکور در دیگر ICAM ها دارد[۲۳]. ICAM-2 (CD102)، همچون ICAM-4، دارای دو حوزه IgSF است، ICAM-1 (CD54) و ICAM-3 (CD50) هر کدام پنج حوزه IgSF دارند و ICAM-5 دارای نه حوزه است [۶۶].

ICAM ها لیگاندهایی برای اینتگرینها^۳ هستند، گروهی از مولکولهای چسبندگی که متشکل از هترودیم‌هایی از زیر واحدهای α و β عرض غشائی مختلف می‌باشند. هیجده زیر واحد α مختلف با هشت زیر واحد β مختلف ترکیب شده تشکیل بیست اینتگرین مختلف می‌دهند[۶۷]. ICAM ها به اینتگرین $\alpha_L\beta_2$ CD11a/CD18 یا آنتی ژن مرتبط با عملکرد لنفوسیت -۱ (LFA-1) که بر سطح لنفوسیتها، گرانولوسیتها، مونوسیتها و ماکروفاژها وجود دارد، اتصال می‌یابند[۶۶]. در هر حال روی این موضوع که کدامیک از اینتگرینها بعنوان لیگاندهایی برای ICAM-4 عمل می‌کنند تا حدودی بحث وجدل وجود دارد[۲۵، ۲۶، ۶۶ و ۶۸]. گرچه این عدم توافق نظر می‌تواند ناشی از تکنیکهای آزمایشگاهی متفاوتی باشد که از سوی تیمهای تحقیقاتی مختلف بکار گرفته می‌شوند، ممکن است منعکس کننده نوعی بی نظمی در اتصال ICAM-4 به لیگاند مربوطه نیز باشد. علی رغم عدم وجود یک

1- domain-deletion experiments

2- intercellular adhesion molecule

3- integrins

4- leukocyte function -related antigen-1

توالی خاص (موتیف) حفظ شده که جهت اتصال LFA-1 بحرانی تلقی شده و در ICAM-1، ICAM-2، ICAM-3 و ICAM-5 وجود دارد، گروه پاریس^۱ [۶۸ و ۲۵] متوجه شدند که ICAM-4 یک لیگاند برای LFA-1 و نیز برای اینتگرین CD11b/CD18 یا Mac1 ($\alpha_m\beta_2$)، که لیگاندی برای ICAM-1 است، می باشد. اتصال رده های سلولی لوکوسیتی، از جمله مونوسیت ها و سلول های T، B، NK و T یاریگر نوع-۱^۲ (THP-1) به ICAM-4 جدا شده از گلبول های قرمز، توسط آنتی بادی CD18 مهار گردید و اتصال به سلول های T نیز توسط آنتی بادی CD11a مهار شد [۶۸]. فیروبلاست های موش که به آنها ژن های مربوط به ICAM-4 و Mac-1 منتقل شده بود و مولکول های مذکور را بر سطح خود بیان کرده بودند، به یک قطعه صناعی ICAM-4-Fc نو ترکیب تثبیت شده چسبیدند [۲۵]. این چسبندگی می توانست توسط آنتی بادی های CD18، CD11a/CD18 و LW^{ab} مهار گردد و نتایج آزمایشات حذف حوزه حاکی از این است که LFA-1 به اولین حوزه IgSF در ICAM-4 اتصال می یابد، حال آنکه جهت اتصال Mac-1 وجود هر دو حوزه ضروری است. اینتگرین های تثبیت شده LFA-1 و Mac1 به گلبول های قرمز، که فاقد ICAM-1، ICAM-2 یا ICAM-3 هستند، اتصال یافتند [۶۸].

گروه بریستول^۳ [۶۶ و ۲۶] دریافتند که ICAM-1، لیگاندی برای اینتگرین آنتی ژن بسیار دیررس-۴^۴ (VLA-4، $\alpha_4\beta_1$ ، CD49d/CD29) بر روی سلول های خون ساز و نیز برای اینتگرین های $\alpha_v\beta_1$ (غالباً $\alpha_v\beta_5$) بر سطح سلول های غیر خونساز می باشد. این مشاهده از طریق بی حرکت نمودن یک پروتئین الحاقی^۵ ICAM-4-Fc نو ترکیب، که حاوی هر دو حوزه IgSF مربوط به ICAM-4 می باشد، و نیز مهار چسبندگی رده های سلولی خونساز و غیر خونساز با پپتیدها و آنتی بادی های مونوکلونال، اثبات گردید. جهش زائی هدفدار نشان داد هیچ کدام از توالی های خاص (موتیف) پیوند کننده پیشنهادی در اولین حوزه IgSF به منظور اتصال اینتگرین بحرانی نمی باشند، لذا باید یک مکانیسم جدید در پیوند اینتگرین شرکت داشته باشد.

اگر چه ICAM های دیگر، مولکول های چسبندگی لنفوسیت ها، گرانولوسیت ها و مونوسیت ها هستند و ممکن است در سطح وسیعی بیان شوند، بنظر می رسد که ICAM-4 (LW) محدود به سلول های اریترئیدی و احتمالاً جفت باشد [۶۶]. رونوشت های LW صرفاً در اریتروبلاست ها و کبد جنین شناسایی شدند، اما در یک رده سلولی لنفوسیتیک B قابل شناسایی نبودند [۶۱] (هر چند که گزارشی از تجلی LW بر سطح زیر مجموعه هایی از لنفوسیت های T و B در دست می باشد [۶۳]). در طول اریتروپوئز در آزمایشگاه، LW یا در مرحله CFU-E [۳۶] و یا در مرحله بعدی، یعنی پرو اریتروبلاست [۳۷]، ظاهر می گردد. یک مرحله مهم در اریتروپوئز، خوشه ای شدن اریتروبلاست ها

1- Paris group

2- T helper-1

3- Bristol group

4- Very Late Antigen-4

5- fusion protein

در اطراف ماکروفاژهای مغز استخوان به منظور تشکیل جزایر ایتروبلاستیک می‌باشد. ایتروبلاست سپس می‌تواند هسته خود را خارج کند که توسط ماکروفاژها بلعیده می‌شود. بر هم کنش‌های چسبنده بین ICAM-4 و VLA-4 بر سطح ایتروبلاست‌های مجاور و بین ICAM-4 سطح ایتروبلاست‌ها و ایتتگرین‌های α_v روی ماکروفاژها ممکن است کمک به پایداری جزایر ایتروبلاستی نماید [۶۶ و ۶۷]. اتصال گلبول‌های قرمز به ماکروفاژها در طحال از طریق بر هم کنش‌های چسبنده که با شرکت ICAM-4 صورت می‌پذیرد نیز می‌تواند نقشی را در حذف گلبول‌های قرمز پیر ایفا نماید [۶۶]. در هر حال، اهمیت عملکردی LW باید در غیاب هر نوع آسیب شناسی واضح مرتبط با عدم وجود ICAM-4 در فنوتیپ توارث یافته LW(a-b-) و در Rh_{null} مورد توجه قرار گیرد.

بیان ICAM-4، همچون گلیکوپروتئین لوتران، ممکن است بر سطح گلبول‌های قرمز داسی شکل افزایش یابد و آنتی‌بادی‌های ضد ICAM-4 چسبندگی گلبول‌های قرمز داسی شکل به اندوتلیوم فعال شده را بصورت جزئی مهار می‌کنند [۶۶]. بر هم کنش‌های بین ICAM-4 سطح گلبول‌های قرمز و ایتتگرین‌های α_v سطح سلول‌های اندوتلیال دیواره رگ ممکن است در انسدادهای عروق ریز که مسبب کریزهای دردناک در بیماری سلول داسی شکل می‌باشند، مشارکت داشته باشند.

۹-۱۶ آنتی‌ژن‌های LW در حیوانات

بررسی‌های مختصر با آنتی-LW حیوانی که در چندین آزمایشگاه بعمل آمده است نشان می‌دهد که آنتی‌ژن LW بر سطح گلبول‌های قرمز تمامی گونه‌های پرماتای آزمایش شده نظیر: شپانزه، گوریل، اورانگوتان، بابون و گونه‌های متنوعی از میمون‌ها شناسایی شده است [۱، ۶، ۵۸، ۷۰ و ۷۱]. آنتی‌ژن‌های LW بر سطح گلبول‌های قرمز هیچکدام از گونه‌های غیر پرماتای آزمایش شده همچون خرگوش، موش، rat، گوسفند، بز، اسب و گاو شناسایی نشده‌اند.

References

- Landsteiner K, Wiener AS. An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for rhesus blood. *Proc Soc Exp Biol NY* 1940;43:223.
- Levine P, Stetson RE. An unusual case of intragroup agglutination. *J Am Med Assoc* 1939;113:126-7.
- Fisk RT, Foord AG. Observations on the Rh agglutino-gen of human blood. *Am J Clin Pathol* 1942;12:545-52.
- Murray J, Clark EC. Production of anti-Rh in guinea pigs from human erythrocyte extracts. *Nature* 1952; 169:886-7.
- Levine P, Celano M, Fenichel R, Singher H. A 'D'-like antigen in rhesus red blood cells and in Rh-positive and Rh-negative red cells. *Science* 1961;133:332-3.
- Levine P, Celano M, Fenichel R, Pollack W, Singher H. A 'D-like' antigen in rhesus monkey, human Rh positive and human Rh negative red blood cells. *J Immunol* 1961;87:747-52.
- Race RR, Sanger R. *Blood Groups in Man*, 6th edn. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1975.
- Levine P, Celano MJ, Wallace J, Sanger R. A human 'D-like' antibody. *Nature* 1963;198:596-7.
- Levine P, Celano MJ. Agglutinating specificity of LW factor in guinea pig and rabbit anti-Rh serums. *Science* 1967;156:1744-6.
- Swanson JL, Azar M, Miller J, McCullough JJ. Evidence for heterogeneity of LW antigen revealed in a family study. *Transfusion* 1974;14:470-4.
- Swanson J, Matson GA. Third example of a human 'D-like' antibody or anti-LW. *Transfusion* 1964;4:257-61.
- deVeber LL, Clark GW, Hunking M, Stroup M. Maternal anti-LW. *Transfusion* 1971;11:33-5.
- Beck ML. The LW system: a review and current concepts. In: *A Seminar on Recent Advances in Immunohematology*. Arlington: American Association of Blood Banks, 1973:83-100.
- Giles CM, Lundsgaard A. A complex serological investigation involving LW. *Vox Sang* 1967;13:406-16.
- Sistonen P, Nevanlinna HR, Virtaranta-Knowles K *et al*. Ne^a, a new blood group antigen in Finland. *Vox Sang* 1981;40:352-7.
- Sistonen P. A phenotypic association between the blood group antigen Ne^a and the Rh antigen D. *Med Biol* 1981;59:230-3.
- Sistonen P, Tippet P. A 'new' allele giving further insight into the LW blood group system. *Vox Sang* 1982; 42:252-5.
- Mallinson G, Martin PG, Anstee DJ *et al*. Identification and partial characterization of the human erythrocyte membrane component(s) that express the antigens of the LW blood-group system. *Biochem J* 1986; 234:649-52.
- Bloy C, Hermand P, Blanchard D *et al*. Surface orientation and antigen properties of Rh and LW polypeptides of the human erythrocyte membrane. *J Biol Chem* 1990;265:21482-7.
- Moore S. Identification of red cell membrane components associated with rhesus blood group antigen expression. In: J-P Cartron, C Rouger, C Salmon, eds. *Red Cell Membrane Glycoconjugates and Related Genetic Markers*. Paris: Librairie Arnette, 1983:97-106.
- Bloy C, Blanchard D, Hermand P *et al*. Properties of the blood group LW glycoprotein and preliminary comparison with Rh proteins. *Mol Immunol* 1989;26: 1013-19.
- Bloy C, Hermand P, Cherif-Zahar B, Sonneborn HH, Cartron J-P. Comparative analysis by two-dimensional iodopeptide mapping of the RhD protein and LW glyco-protein. *Blood* 1990;75:2245-9.
- Bailly P, Hermand P, Callebaut I *et al*. The LW blood group glycoprotein is homologous to intercellular adhesion molecules. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:5306-10.
- Hermand P, Gane P, Mattei MG *et al*. Molecular basis and expression of the LW^a/LW^b blood group polymorphism. *Blood* 1995;86:1590-4.
- Hermand P, Huet M, Callebaut I *et al*. Binding sites of leukocyte β_2 integrins (LFA-1, Mac-1) on the human ICAM-4/LW blood group proteins. *J Biol Chem* 2000;275:26002-10.
- Spring FA, Parsons SF, Ortlepp S *et al*. Intercellular adhesion molecule-4 binds $\alpha_4\beta_1$ and α_v -family integrins through novel integrin-binding mechanisms. *Blood* 2001;98:458-66.
- Hermand P, Le Pennec PY, Rouger P, Cartron J-P, Bailly P. Characterization of the gene encoding the human LW blood group protein in LW^a and LW^b phenotypes. *Blood* 1996;87:2962-7.
- Sistonen P, Virtaranta-Knowles K, Denisova R *et al*. The LW^b blood group as a marker of prehistoric Baltic migrations and admixture. *Hum Hered* 1999; 49:154-8.
- Giles CM. The LW blood group: a review. *Immunol Commun* 1980;9:225-42.
- Sistonen P, Green CA, Lomas CG, Tippet P. Genetic polymorphism of the LW blood group system. *Ann Hum Genet* 1983;47:277-84.
- White JC, Rolih S, Wilkinson SL, Hatcher BJ, Issitt PD. A new example of anti-LW and further studies on heterogeneity of the system. *Transfusion* 1975;15:368-72.
- Tippet P. *Serological study of the inheritance of unusual Rh and other blood group phenotypes*. PhD thesis, University of London, 1963.
- Poole J, Ford D, Tozer R *et al*. A case of LW(a-b-) in Papua New Guinea [Abstract]. *24th Congr Int Soc Blood Transfus*, 1996:144.
- Swanson J, Polesky HF, Matson GA. The LW antigen of adult and infant erythrocytes. *Vox Sang* 1965;10:560-6.
- Gibbs MB. The quantitative relationship of the Rh-like (LW) and D antigens of human erythrocytes. *Nature*

- 1966;210:642-3.
- 36 Southcott MJG, Tanner MJA, Anstee DJ. The expression of human blood group antigens during erythropoiesis in a cell culture system. *Blood* 1999; 93:4425-35.
 - 37 Bony V, Gane P, Bailly P, Cartron J-P. Time-course expression of polypeptides carrying blood group antigens during human erythroid differentiation. *Br J Haematol* 1999;107:263-74.
 - 38 Lomas CG, Tippett P. Use of enzymes in distinguishing anti-LW^a and anti-LW^{ab} from anti-D. *Med Lab Sci* 1985;42:88-9.
 - 39 Daniels G. Effect of enzymes on and chemical modifications of high-frequency red cell antigens. *Immunohematology* 1992;8:53-7.
 - 40 Königshaus GJ, Holland TI. The effect of dirithromycin on the LW antigen. *Transfusion* 1984;24:536-7.
 - 41 Chown B, Kaita H, Lowen B, Lewis M. Transient production of anti-LW by LW-positive people. *Transfusion* 1971;11:220-2.
 - 42 Swanson J, Scofield T, Krivit W *et al*. Donor-derived LW, Rh and M antibodies in post BMT chimera [Abstract]. *Joint Congr Int Soc Blood Transfus and Am Ass Blood Banks*, 1990:34.
 - 43 Perkins HA, McIlroy M, Swanson J, Kadin M. Transient LW-negative red blood cells and anti-LW in a patient with Hodgkin's disease. *Vox Sang* 1977;33:299-303.
 - 44 Villalba R, Ceballos P, Fornés G, Eisman M, Gómez Villagrán JL. Clinically significant anti-LW^{ab} by monocyte monolayer assay. *Vox Sang* 1995;68:66-7.
 - 45 Komatsu E, Kajiwara M. Transient depression of LW^a antigen with coincident production of anti-LW^{ab} repeated in relapses of malignant lymphoma. *Transfus Med* 1996;6:139-43.
 - 46 Reid ME, O'Day TM, Toy PTCY, Carlson T. Anti-LW in a transient LW(a-b-) individual: serologic characteristics and clinical significance. *J Med Technol* 1986; 3:117-19.
 - 47 Devenish A. An example of anti-LW^a in a 10-month-old infant. *Immunohematology* 1994;10:127-9.
 - 48 Napier JAF, Rowe GP. Transfusion significance of LW^a allo-antibodies. *Vox Sang* 1987;53:228-30.
 - 49 Perrault R. 'Cold' IgG autologous anti-LW: an immunological comparison with immune anti-LW. *Vox Sang* 1973;24:150-64.
 - 50 Sistonen P. *The LW (Landsteiner-Wiener) blood group system: elucidation of the genetics of the LW blood group based on the finding of a 'new' blood group antigen*. PhD thesis, University of Helsinki, 1984.
 - 51 Cummings E, Pisciotto P, Roth G. Normal survival of Rh₀(D) negative, LW(a+) red cells in a patient with allo-anti LW^a. *Vox Sang* 1984;46:286-90.
 - 52 Chaplin H, Hunter VL, Rosche ME, Shirey RS. Long-term *in vivo* survival of Rh(D)-negative donor red cells in a patient with anti-LW. *Transfusion* 1985;25:39-43.
 - 53 Herron R, Bell A, Poole J *et al*. Reduced survival of isotope-labelled Rh(D)-negative donor red cells in a patient with anti-LW^{ab}. *Vox Sang* 1986;51:314-17.
 - 54 Levine P. Rh and LW blood factors. *Int Convoc Immunol*, Buffalo NY, 1968. Basel: Karger 1969, 140-3.
 - 55 Celano MJ, Levine P. Anti-LW specificity in autoimmune acquired hemolytic anemia. *Transfusion* 1967;7:265-8.
 - 56 Vos GH, Petz LD, Garratty G, Fudenberg HH. Auto-antibodies in acquired hemolytic anemia with special reference to the LW system. *Blood* 1973;42:445-53.
 - 57 Polesky HF, Swanson J, Olson C. Guinea pig antibodies to ? Rh-Hr precursor. *Proc 11th Congr Int Soc Blood Transfus*, 1966. *Bibl Haemat* 1968;29(1):384-7.
 - 58 Wiener AS, Moor-Jankowski J, Brancato GJ. LW factor. *Haematologia* 1969;3:385-93.
 - 59 Wiener AS, Socha WW, Gordon EB. Fractionation of human anti Rh₀ sera by absorption with red cells of apes. *Haematologia* 1971;5:227-40.
 - 60 Levine P, Celano MJ, Vos GH, Morrison J. The first human blood, ---/--, which lacks the 'D-like' antigen. *Nature* 1962;194:304-5.
 - 61 Sonneborn H-H, Uthemann H, Tills D *et al*. Monoclonal anti-LW^{ab}. *Biotech Bull* 1984;2:145-8.
 - 62 Sonneborn H-H, Ernst M, Voak D. A new monoclonal anti-LW (BS 87) [Abstract]. *Vox Sang* 1994;67 (Suppl.2):114.
 - 63 Oliveira OLP, Thomas DB, Lomas CG, Tippett P. Restricted expression of LW antigen on subsets of human B and T lymphocytes. *J Immunogenet* 1984;11:297-303.
 - 64 Blanchard D, Hermand P, Petit-Le Roux Y, Cartron JP, Bailly P. Preparation of monoclonal antibodies directed against the ICAM-4/LW blood group protein [Abstract]. *Vox Sang* 2000;78(Suppl.1):P024.
 - 65 Wang J, Springer TA. Structural specializations of immunoglobulin superfamily members for adhesion to integrins and viruses. *Immunol Rev* 1998;163: 197-215.
 - 66 Parsons SF, Spring FA, Chasis JA, Anstee DJ. Erythroid cell adhesion molecules Lutheran and LW in health and disease. *Bailliere's Best Prac Clin Haematol* 1999; 12:729-45.
 - 67 Hynes RO. Integrins: versatility, modulation and signaling in cell adhesion. *Cell* 1992;69:11-25.
 - 68 Bailly P, Tontri E, Hermand P, Cartron J-P, Gahmberg CG. The red cell LW blood group protein is an intercellular adhesion molecule which binds to CD11/CD18 leukocyte integrins. *Eur J Immunol* 1995;25:3316-20.
 - 69 Hermand P, Gane P, Lucien N, Cartron JP, Bailly P. Erythrocyte restricted expression of the LW blood group antigens [Abstract]. *Transfus Clin Biol* 1996;3:52S.
 - 70 Levine P, Celano MJ. Presence of 'D-like' antigens on various monkey red blood cells. *Nature* 1962; 193:184-5.
 - 71 Shaw M-A. Monoclonal anti-LW^{ab} and anti-D reagents recognize a number of different epitopes: use of red cells of non-human primates. *J Immunogenet* 1986; 13:377-86.

فصل ۱۷

سیستم گروه خونی چیدو (Chido) و راجرز (Rodgers)

۱-۱۷ مقدمه

۲-۱۷ سرولوژی پایه

۳-۱۷ آنتی‌ژن‌های Ch و Rg روی C4 واقع شده‌اند

۴-۱۷ پیچیدگی‌های بیشتر C4

۵-۱۷ پیچیدگی‌های بیشتر چیدو/ راجرز

۶-۱۷ اصطلاحات مربوط به ISBT

۷-۱۷ آنتی‌بادی‌های چیدو/ راجرز

۸-۱۷ ارتباطات با بیماری

۱-۱۷ مقدمه

آنتی‌ژن‌های چیدو و راجرز روی ساختارهای درونی گلبول قرمز واقع نشده‌اند، اما روی جزء چهارم کمپلمان (C4)، که از پلاسما بر سطح غشاء گلبول قرمز جذب می‌گردد، قرار دارند. چون آنتی‌ژن‌های چیدو/ راجرز به راحتی با روش‌های رایج گروه بندی خون روی گلبول‌های قرمز شناسایی می‌شوند و قبل از اینکه ارتباط آنها با C4 روشن شود بعنوان آنتی‌ژن‌ها گروه خونی تلقی می‌شدند، آنها را بعنوان هفدهمین سیستم گروه خونی پذیرفته‌اند. در حال حاضر، نه آنتی‌ژن چیدو/ راجرز تعریف شده‌اند [۱]: Ch1 تا Ch6، Rg1 و Rg2 که فراوانی بیشتر از ۹۰٪ دارند، و W.H که فراوانی حدود ۱۵٪ دارد. یک ارتباط پیچیده بین این نه شاخص و تغییر پذیری پلی مرفیک زنجیره آلفای C4 وجود دارد. در بخش ۲-۱۷، آنتی-Ch و آنتی-Rg بعنوان آنتی‌بادی‌های ساده تک ویژگی^۱ مد نظر قرار می‌گیرند و پیچیدگی‌های آنها در بخش ۵-۱۷ مورد بحث قرار می‌گیرد.

1- monospecific

۱۷-۲ سرولوژی پایه

آنتی‌بادی‌هایی که علیه یک آنتی‌ژن با شیوع زیاد ساخته شده و از سوی هریس و همکاران^۱ [۲] آنتی‌بادی چیدو (آنتی-Ch) نامیده شده بودند، «غیر قابل توصیف» اعلام شدند زیرا قدرت آنتی‌ژن متغیر بود و مشکل افتراق گلبول‌های قرمزی که واکنش مثبت ضعیف داشتند از گلبول‌هایی که دارای واکنش منفی بودند، با آزمایشات جذب قابل حل نبود. هر هفت سرم آنتی-Ch اولیه، در بیماران دارای سوابق تزریق خون متعدد، یافت شدند. در شش مورد آنها هیچ نوع آنتی‌بادی غیر معمول دیگر شناسایی نشد [۲]. میدلتون و کروکستون^۲ [۳] دریافتند که واکنش آنتی-Ch با گلبول‌های قرمز Ch+ توسط پلاسمای افراد Ch+، نه Ch-، مهار می‌گردد. بعلاوه پلاسمای افرادی که آنتی‌ژن Ch را بصورت ضعیف بر سطح گلبول‌های قرمز خود بیان می‌کردند در آزمایشات مهار سازی کارایی یکسانی با پلاسمای افرادی که Ch را بصورت قوی بیان می‌کردند نشان می‌داد. بنابراین تکنیک‌های مهار سازی از آزمایش نمودن گلبول‌های قرمز بمنظور تعیین فنوتیپ مؤثرتر می‌باشند. گلبول‌های قرمز-Ch را میتوان با انکوباسیون در پلاسمای Ch+ به گلبول‌های قرمز Ch+ تبدیل نمود [۳و۶]. ژنی که تولید Ch را کنترل می‌کند بشکل یک صفت اتوزومی غالب به ارث می‌رسد و لوکوس آن ارتباط قوی با HLA دارد [۷].

زمانی که لانگستر و گایلز^۳ [۸] آنتی-Rg (آنتی‌بادی راجرز) را توصیف نمودند، شباهت آن به آنتی-Ch روشن شد: آنتی‌بادی با گلبول‌های قرمز حدود ۹۷٪ مردمان سفید پوست واکنش داد، قدرت بیان Rg گلبول قرمز متغیر بود، و واکنش با گلبول‌های قرمز Rg+ بطور اختصاصی توسط پلاسمای Rg+ مهار گردید. فراوانی‌های زیاد هر دو آنتی‌ژن Rg و Ch با نظریه وجود یک ارتباط آللیک تضاد داشت، با این حال ندرت شدید فنوتیپ Rg- و Ch- حکایت از یک ارتباط ژنتیکی داشت. لوکوسی که بیان Rg را کنترل می‌کند نیز ارتباط بسیار قوی با HLA دارد، ضمن اینکه ارتباط قوی بین Rg- و HLA-B8 به اثبات رسیده است [۹و۱۰]. ژنی که آنتی‌ژن Rg را تولید می‌نماید به شیوه اتوزومی غالب به ارث می‌رسد [۸و۹].

حدود ۲/۵٪ پلاسماهای Rg+ در مهار نمودن آنتی-Rg بصورت جزئی کار آمد بودند و در ابتدا بنظر می‌رسید که حاکی از یک واریان کمی باشند [۸]. بعدها نشان داده شد که مهار جزئی آنتی-Rg و آنتی-Ch، ناشی از بعضی آنتی سرم‌های Ch/Rg می‌باشد که حاوی آنتی‌بادی‌هایی علیه بیش از یک شاخص هستند [۱۱-۱۵]. این حالت چند ویژگی، بعنوان پایه و اساس قسمت عمده پیچیدگی توصیف شده در بخش ۱۷-۵ مطرح شد.

1- Harris *et al.*

2- Middleton and Crookston

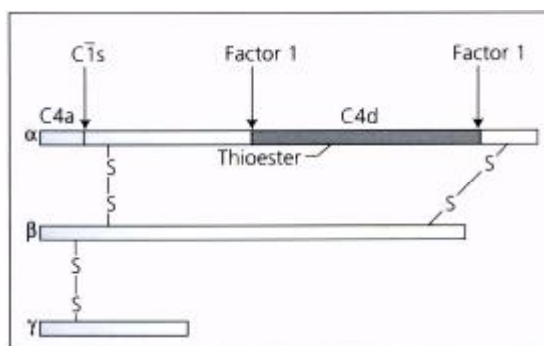
3- Longster and Giles

نتایج مورد اعتمادی را می‌توان از طریق آزمایش گلبول‌های قرمز با آنتی-Ch یا آنتی-Rg، در صورتی که یک تکنیک مناسب استفاده شود، بدست آورد [۱۶ و ۱۷]. آنتی‌ژن‌های Ch و Rg بر روی گلبول‌های قرمز بند ناف با قدرتی کمتر از گلبول‌های قرمز بالغین بروز می‌یابند، هر چند که پلاسمای بند ناف و پلاسمای بالغین به یک اندازه در مهار آنتی‌بادی‌های Ch/Rg کارآمد و مؤثر می‌باشند [۱۳، ۱۸ و ۱۹]. تاثیر آنزیم‌ها روی آنتی‌ژن‌های Ch و Rg در بخش ۱۷-۳ توصیف خواهد شد.

۱۷-۳ آنتی‌ژن‌های Ch و Rg بر روی C4 واقع شده‌اند

C4 جزء چهارم کمپلمان است که در مسیر کلاسیک فعالیت کمپلمان مشارکت دارد. فعال شدن C1 از طریق پیوند با مولکول‌های IgG یا IgM که معمولاً بر یک سطح سلولی قرار دارند منجر به شکسته شدن C4 به یک قطعه کوچک C4a و یک قطعه بزرگتر C4b می‌گردد. C4b بلافاصله با سطح سلولی پیوند کوالانسی برقرار می‌کند زیرا پیوند تیواستری درون مولکول شکسته می‌شود، پیوند اخیر نوعی پیوند نادر است که با دخالت زنجیره‌های جانبی سیستمین و گلوتامین شکل می‌گیرد. پیوند تیواستری زمانی که شکسته می‌شود تولید گروه بسیار فعال کربنیل می‌کند که قادر است بطور آنی با یک ماکرومولکول متصل به غشاء جفت گردد. سپس C4b می‌تواند به C2 اتصال یابد. کمپلکس فعال شده C2، C4b2a، C3 را می‌شکند و یک واکنش آبشاری را آغاز می‌کند که C5-9 را در بر گرفته و به سوراخ کردن غشاء سلول خاتمه می‌یابد.

محصول ژن C4، یک مولکول pro-C4 است، یک زنجیره پلی پپتیدی منفرد با وزن مولکولی ۲۰۰۰۰۰ که متعاقباً به زنجیره‌های α (۹۵۰۰۰)، β (۷۵۰۰۰) و γ (۳۰۰۰۰) شکسته می‌شود. این سه پلی پپتید گلیکوزیله بوده و از طریق پیوندهای دی سولفیدی بهم اتصال می‌یابند (شکل ۱۷-۱). زنجیره α بخش اعظم سطح مولکول را اشغال می‌کند و مسئول بخش عمده فعالیت‌های بیولوژیکی مولکول می‌باشد. C4b نمایانگر مولکول کامل منهای یک قطعه کوتاه انتهای آمینی، C4a، می‌باشد. تجزیه C4b متصل به غشاء که اصولاً توسط عامل I صورت می‌گیرد، بخش عمده مولکول را آزاد می‌کند و C4b را بصورت متصل به غشاء با پیوند کووالانسی بر جای می‌گذارد. یک تأثیر مشابه، بواسطه اثر دادن تریپسین بر C4b متصل به غشاء ایجاد می‌گردد (بازنگری‌ها در مورد کمپلمان و C4 در منابع [۲۰ و ۲۱]).



شکل ۱۷-۱. مولکول C4، که سه زنجیره پلی پپتیدی که از طریق پیوندهای سولفیدی بهم متصل می‌شوند، قطعه C4a که با عمل C1s شکافته می‌شود، جایگاه پیوند تیواستر که باعث می‌شود مولکول با پیوند کووالانسی به یک سطح سلولی متصل گردد و منطقه C4d که حامل شاخص‌های Ch و Rg بوده و پس از شکسته شدن مابقی مولکول توسط عامل I، متصل به سلول باقی می‌ماند را نشان می‌دهد. بعد از [۲۰].

پلی مرفیسم ساختمانی C4 در ابتدا به کمک الکتروفورز تشخیص داده شد [۲۲]. اکثر مطالعات مربوط به پلی مرفیسم C4، تکنیک الکتروفورز تثبیت ایمنی^۱ را بکار گرفته‌اند، که در آن پروتئین‌های پلاسما در ژل‌های آگاروز تفکیک شده و C4 با استفاده از رنگ آمیزی آبی درخشان کوماسی^۲ قابل رؤیت می‌شود، رنگ آمیزی مذکور آنتی‌بادی متصل شده را آشکار می‌نماید. با استفاده از این روش C4 اکثر افراد ظاهراً در یکی از سه الگوی ذیل قرار می‌گیرد:

- ۱- چهار باند با سرعت حرکت بالا (C4A)؛
- ۲- چهار باند با سرعت حرکت پائین (C4B) و یا
- ۳- هر دو مجموعه باندهای فوق با هم [۲۳ و ۲۴] (شکل ۱۷-۲).

براساس داده‌های خانوادگی، آنیل و همکاران^۳ [۲۵ و ۲۶] اظهار داشتند که C4A و C4B محصولات آلل‌های هم بارز نیستند، بلکه در عوض نمایانگر ژن‌هایی در دو لوکوس با ارتباط بسیار نزدیک، C4A و C4B، می‌باشند. این دو ژن در هر لوکوس آلل‌های خاموش مشترکی دارند. افرادی که فقط باندهای با سرعت حرکت بالاتر را دارند، برای آلل خاموش در لوکوس C4B هموزیگوت می‌باشند (C4B*Q0 مقدار صفر) و آنهایی که صرفاً باندهای کند تر را دارند، برای یک آلل خاموش در لوکوس C4A

1- immunofixation electrophoresis
2- Coomassie brilliant blue
3- O'Neill et al.

($C4A^*Q0$) هموزیگوت می‌باشند. افرادی که هر دو باند را دارند، دارای حداقل یک آلل فعال در هر لوکوس می‌باشند. از آنجایی که سطح بالایی از عدم تعادل پیوستگی^۱ بین دو لوکوس وجود داشت، چنین استنباط گردید که نقصان C4 بعلت حالت هموزیگوت برای آلل‌های خاموش در هر دو لوکوس، فوق العاده نادر است، بطوری که هاپلوتیپ $C4A^*Q0 B^*Q0$ تقریباً هرگز ایجاد نمی‌گردد. برای آنهایی که تمایل به مطالعه مقالات اصلی دارند، بایستی خاطر نشان نمود که آنیل و همکاران [۲۴ و ۲۵] علائم C4F (سریع) و C4S (کند) را به ترتیب در مورد C4A (اسیدی) و C4B (بازی) استفاده کردند. آنیل و همکاران [۲۵] همزمان با فرموله نمودن تئوری دو لوکسی خود نشان دادند که آنتی‌ژن‌های Ch و Rg مرتبط با C4 هستند. پلاسمای Ch+Rg+ حاوی هردو ایزوتیپ C4A و C4B است، پلاسمای Ch+Rg- فقط حاوی C4B و پلاسمای Ch+Rg+ فقط حاوی C4A می‌باشند (شکل ۱۷-۲). بنابراین به نظر می‌رسد که آنتی‌ژن‌های Ch و Rg به ترتیب بر روی محصول لوکوس‌های C4A و C4B استقرار یافته‌اند. پلاسمای فاقد C4، فاقد هر دو آنتی‌ژن Ch و Rg بود، چه این پلاسما از افراد نادر فاقد C4 تهیه می‌شد [۲۸-۲۵] و چه از طریق حذف C4 از پلاسمای طبیعی با استفاده از آنتی- Ch- بزی^۲ روی یک ستون میل پیوندی تولید می‌شد [۲۵]. (فعالیت ظاهری Ch/Rg در گلبول‌های قرمز افراد فاقد C4 که پلاسمای Ch+Rg- دارند) [۲۶، ۲۸ و ۲۹]، احتمالاً به واسطه حضور آنتی‌بادی‌های آلوده کننده HLA در معرف‌های Ch/Rg بوده است [۲۸]. گلبول‌های قرمزی که در آزمایشگاه (in vitro) از C4 پوشیده شده اند، مستقیماً توسط آنتی- Ch- و آنتی- Rg- آگلوتینه میشوند، آنتی‌بادی‌هایی که در حالت طبیعی به منظور آگلوتینه نمودن همان گلبول‌های قرمز اما به شکل پوشیده نشده نیاز به آنتی‌بادی ضد گلبولین انسانی دارند [۳۰]. گلبول‌های قرمز پوشیده شده از C4، فنوتیپ Ch/Rg دهنده سرم را کسب می‌نمایند. شاخص‌های Ch و Rg سطح گلبول‌های قرمز پوشیده از C4 در مقابل تریپسین نسبتاً مقاومند و باید روی قطعه C4d، که پس از شکافته شدن C4b توسط تریپسین متصل به غشاء می‌ماند، مستقر گردند [۳۰]. فعالیت Ch/Rg گلبول‌های قرمز پوشیده نشده احتمالاً ناشی از جذب ضعیف C4 در داخل بدن، یا از طریق مسیر کلاسیک کمپلمان و یا با شکسته شدن خود به خودی تیواستر^۳ می‌باشد [۳۱]. تئوری دو لوکوسی آنیل و همکاران در خصوص کنترل ژنتیکی بیان C4 و بیان Ch/Rg مورد تأیید قرار گرفته است، اما وضعیت بسیار پیچیده شده است. برخی از این پیچیدگی‌ها در بخش‌های ۱۷-۴ و ۱۷-۵ مورد بحث قرار خواهند گرفت.

1- linkage disequilibrium

2- goat anti-Ch

3- thioester

						
Phenotype	C4A		C4AB		C4B	
	Rg+	Ch-	Rg+	Ch+	Rg-	Ch+
Locus	C4A	C4B	C4A	C4B	C4A	C4B
Possible genotypes	A/A	Q0/Q0	A/A A/A A/Q0 A/Q0	B/B B/Q0 B/B B/Q0	Q0/Q0	B/B

شکل ۱۷-۲. الگوهای شایع الکتروفورز C4 که فنوتیپ‌های C4 و Ch/Rg، و ژنوتیپ‌های پیشنهاد شده C4 را نشان می‌دهد [۲۵]. هاپلوتیپ فوق العاده نادر $C4A^*Q0 B^*Q0$ گنج‌نیده نشده است.

تکنیک معمول پوشاندن گلبول‌های قرمز از C4 برای بررسی‌های سرولوژیک، شامل مخلوط نمودن خون سیراته تازه گرفته شده با یک محلول ساکاروز ۱۰٪ با قدرت یونی کم می‌باشد [۳۰ و ۳۲]. این گلبول‌های قرمز با C3 و C4 پوشیده می‌شوند و بمنظور تعیین نوع Ch/Rg از طریق آگلوتیناسیون مستقیم با آنتی‌بادی‌های اختصاصی و یا به عنوان گلبول‌های نشانگر در آزمایشات مهار سازی با پلاسمای Ch/Rg مفید می‌باشند. در صورتی که گلبول‌های قرمز پوشیده شده از C4 شخص دیگری مورد نیاز باشد، گلبول‌های شسته شده با پلاسمای تازه مورد نیاز (سازگار از لحاظ ABO) مخلوط و به محلول ساکاروز اضافه می‌شوند. مجاور سازی گلبول‌های قرمز پوشیده از C3 و C4 با تریپسین، C4b را شکسته و گلبول‌های پوشیده از C4d را بر جای می‌گذارد، همچنین گلبول‌های قرمز را می‌توان در محیط آزمایشگاه و یا در داخل بدن به کمک آنتی‌بادی‌های IgM تثبیت کننده کمپلمان، از C4 پوشاند [۳۰].

آزمایشات سرولوژیک حاکی از این است که آنتی‌ژن‌های Ch و Rg روی گلبول‌های قرمز «پوشیده نشده» طبیعی، اما نه روی گلبول‌هایی که در روش ساکارز ۱۰٪ از C4 پوشیده شده‌اند، توسط پروتئازهای تریپسین، کیموتریپسین، پاپائین، فیسین و پروناز تخریب می‌شوند [۳، ۸، ۱۸، ۱۹ و ۳۰]. گایلز و همکاران [۳۳] به کمک شمارش مولکول‌های C4d متصل به گلبول‌های قرمز با استفاده از یک آنتی-C4d مونوکلونال نشاندار شده با ماده رادیواکتیو نشان دادند که مجاور سازی با تریپسین تعداد

مولکول‌های قابل آشکار سازی C4d را تا حدود ۵۰٪ کاهش می‌دهد. این وضعیت تعداد مولکول‌های C4d سطح گلبول‌های طبیعی را به سطح پائین تر از آستانه آشکار سازی مورد نیاز در آزمایشات آگلوتیناسیون با آنتی-Ch و آنتی-Rg کاهش می‌دهد، اما در مورد گلبول‌های پوشیده شده این حالت اتفاق نمی‌افتد. آنتی‌ژن‌های Ch و Rg سطح گلبول‌های طبیعی و پوشیده شده، در مقابل اثر تخریبی معرف‌های کلروکین یا سولفیدریل مقاوم می‌باشند، و این خود شاهی بر این مدعاست که مقادیر کم C4d با پیوندی کوالانسی به گلبول‌های قرمز طبیعی اتصال دارند. به نظر می‌رسد که پیوند یافتن C4 به گلبول‌های قرمز، متکی به اسید سیالیک باشد. مجاور سازی گلبول‌های قرمزی که در آزمایشگاه با C4 پوشیده شده بودند با سیالیداز، هیچ تأثیری روی بیان Ch/RG نداشت، اما گلبول‌های طبیعی مجاور شده با سیالیداز، در روش ساکاروز ۱۰٪، دیگر از C4 پوشیده نشدند [۳۴]. گلبول‌های قرمز فنوتیپ‌های En(a-) و M^k، که فاقد گلیکو پروتئین اصلی غنی از اسید سیالیک گلبول قرمز، یعنی گلیکوفورین GPA(A، بخش ۳-۶) می‌باشند، بیان ضعیف شده Ch داشتند و بعضی از نمونه‌ها واکنش ضعیفی نیز با آنتی-Rg نشان می‌دادند [۳۵].

چهار روش سرولوژیکی پایه به منظور تعیین فنوتیپ‌های Ch/Rg وجود دارند:

- ۱- آزمایش گلبول‌های قرمز فرد با آنتی-Ch و آنتی-Rg ;
- ۲- مهار آنتی-Ch و آنتی-Rg با استفاده از پلاسما فرد؛
- ۳- آزمایش گلبول‌های قرمز پوشیده از C4 موجود در پلاسما خود شخص، و
- ۴- آزمایش گلبول‌های قرمز همسان (همولوگ)^۱ پوشیده از C4 فرد.

۴-۱۷ پیچیدگی‌های بیشتر C4

۱-۴-۱۷ پلی مرفیسم‌های پیچیده C4

متعاقب شناسایی دو لوکس ساختمانی برای C4 [۲۴ و ۲۵] و ظهور روش‌های اصلاح شده جداسازی الکتروفورزی پروتئین‌های دسیالیه (بدون اسید سیالیک) C4، گروهی از واریان‌های C4 شناسایی شده و علائم مختلف متعددی مورد استفاده قرار گرفت [۳۶-۳۹]. در سال ۱۹۸۳ ماوف^۲ و ۲۱ مؤلف دیگر [۴۰] به نمایندگی از تمامی آزمایشگاه‌های اصلی که روی ژنتیک C4 کار می‌کردند، روی یک نامگذاری منفرد برای C4 به توافق رسیدند که بعداً اصلاح شده است [۴۱-۴۳]. چون نامگذاری سال ۱۹۸۳ در اکثر انتشارات و مقالات مربوط به پیچیدگی‌های C4 و Ch/Rg استفاده شده است، همان نامگذاری نیز در این فصل مورد استفاده قرار می‌گیرد. محصولات پروتئینی C4A عموماً اسیدی (آندی) ترین مهاجرت و محصولات C4B معمولاً بازی (کاتدی) ترین حرکت را روی الکتروفورژل آگاروز

1- homologous
2- Mauff

دارند. واریان‌ها یا آلوتیپ‌های C4 شماره گذاری شده‌اند، که شایع‌ترین آنها C4A3 و C4B1 می‌باشند. ژن‌های آنها به ترتیب با علائم $C4A^*3$ و $C4B^*1$ مشخص می‌شوند. C4A Q0 و C4B Q0 نمایانگر آلوتیپ‌های بیان نشده می‌باشند. حداقل ۲۴ آلل در لوکوس C4A و ۲۷ الل در لوکوس C4B از جمله یک آلل خاموش $C4A^*Q0$ و یک آلل خاموش $C4B^*Q0$ در هر کدام، وجود دارند [۴۳]. در افراد سفید پوست چهار آلل C4A و سه الل C4B وجود دارند که فراوانی بیش از ۱٪ دارند و تولید واریان‌هایی با حرکات الکتروفورزی مختلف می‌نمایند:

$C4A^*2, C4A^*3, C4A^*4, C4A^*6, C4B^*1, C4B^*2, C4B^*3$.

محصولات ژن‌های C4A و C4B چگونه از هم متمایز می‌گردند؟ این به راحتی و سادگی صورت نمی‌پذیرد، هرچند که تکنیک‌های متنوعی در این زمینه وجود دارند.

۱-۴-۱۷ الکتروفورز پلاسمای بدون اسیدسیالیک (دسیالیه) با روش تثبیت ایمنی در ژل آگاروز^۱
این روش به اختصار در بخش ۳-۱۷ توصیف شده است. گرچه اکثر پروتئین‌های C4A نسبت به پروتئین‌های C4B حرکت آندی دارند، مقداری هم پوشانی نیز وجود دارد که توصیف دقیق صرفاً با این روش را غیر ممکن می‌سازد.

۲-۴-۱۷ الکتروفورز ژل پلی آکریلامید در حضور سدیم ددسیل سولفات (SDS-PAGE)^۲
زنجیره‌های α در C4A و C4B از لحاظ وزن مولکولی با روش SDS PAGE، ۲۰۰۰ دالتون باهم تفاوت دارند [۴۴-۴۶]: C4A ۹۶۰۰۰، C4B ۹۴۰۰۰. این تفاوت‌ها به کمک ایمونوبلاتینگ در حضور آنتی-C4، آنتی-Ch یا آنتی-Rg با بیشترین کارایی محقق می‌گردد [۴۵ و ۴۶]. اختلاف در وزن مولکولی ظاهری احتمالاً ناشی از تفاوت‌هایی در آرایش فضایی است. با استفاده از ایمونوبلاتینگ، سایر اختلافات در الگوهای ظهور باند نیز ممکن است آشکار گردند [۴۷].

۳-۴-۱۷ روش‌های عملکردی
C4B در آزمایشات همولیتیک Overlay، بسیار فعالتر از C4A است [۳۷]. ژل‌های آگاروزی که حاوی اجزای جدا شده پلاسما می‌باشند، پس از اینکه با گلوبول‌های قرمز حساس شده با یک آنتی‌بادی تثبیت کننده کمپلمان و سرم فاقد C4 بعنوان منبع دیگر اجزاء کمپلمان پوشانیده می‌شوند، به منظور وجود همولیز مورد بررسی قرار می‌گیرند. C4A مؤثرتر از C4B به اسید آمینه متصل می‌شود، حال آنکه C4B با کارایی بالاتری به گروه‌های هیدروکسیل متصل می‌گردد [۴۸].

1- agarose gel immunofixation

2- sodium dodecyl sulphate-polyacrylamide gel electrophoresis

۴-۱-۴-۱۷ تعیین نوع *Rg* و *Ch*

در اکثر موارد *C4A*، آنتی ژن *Rg* را بیان می‌سازد و *C4B*، آنتی ژن *Ch* را بروز می‌دهد. استثنائات اعمال شده بر این قاعده شامل «خاصیت آنتی‌ژنی معکوس شده»^۱ می‌باشد [۴۹ و ۴۶]. بعنوان مثال *C4A 1* با آنتی-*Ch*، اما نه با آنتی-*Rg*، واکنش می‌دهد، *C4B 5* (که امروزه *C4B 45* نامیده می‌شود) با آنتی-*Rg* و صرفاً با برخی از آنتی‌بادی‌های *Ch* واکنش می‌دهد. پیچیدگی‌های *Ch* و *Rg* در بخش ۱۷-۵ توصیف می‌گردند.

۲-۴-۱۷ ژنتیک مولکولی *C4*

ژن *C4A*، ۲۴ کیلو باز طول دارد و متشکل از ۴۱ اگزون است، ژن *C4B*، ۲۲ یا ۱۶ کیلوباز طول دارد، و قطعه کوتاه‌تر آن حاصل از دست رفتن یک اینترون ۶/۸ کیلوبازی می‌باشد [۵۱ و ۵۰]. مناطق کد کننده و غیر کد کننده *C4A* و *C4B*، شدت حفظ شده‌اند. بیش از ۹۹٪ شباهت در توالی‌های نوکلئوتیدی DNA دو ژن و در توالی‌های اسید آمینه‌ای دو پروتئین وجود دارد [۵۲]. هشت نوع تغییر اسید آمینه‌ای درون منطقه‌ای از زنجیره آلفای قطعه *C4d*، در نزدیکی پیوند تیواستر، اختلافات بین ایزوتیپ‌ها (*C4A* و *C4B*) و آلوتیپ‌ها (واریان‌هایی از این پروتئین‌ها) را توضیح می‌دهد [۵۵-۵۲].

چهار ریشه اسید آمینه‌ای که توسط اگزون ۲۶ کد می‌شوند ایزوتیپ را تعیین می‌نمایند: توالی مربوط به ریشه‌های ۱۱۰۶-۱۱۰۱ از مولکول *pro-C4*، *Pro-Cys-Pro-Val-Leu-Asp* در *C4A*، و *Leu-Ser-Pro-Val-Ile-His* در *C4B* می‌باشد. *C4A* و *C4B* به واسطه یک پلی مرفیسم طول قطعه محدود شده^۲ (*N1aIV*(RFLP) از هم افتراق داده می‌شوند [۵۶]. جایگزینی‌های اسید آمینه‌ای در موقعیت‌های ۱۰۵۴، ۱۱۵۷، ۱۱۸۸ و ۱۱۹۱، که توسط اگزون‌های ۲۵ و ۲۸ رمزدهی می‌گردند، آلوتیپ‌های *C4* و شاخص‌های متعدد *Ch* و *Rg* را تولید می‌کند (جدول ۱۷-۱). یک مدل ساختمانی کامل به منظور توضیح جایگاه شاخص‌های آنتی‌ژنیک *Ch/Rg* و ارتباطشان با ایزوتیپ‌های *C4A* و *C4B* [۵۷] در بخش ۱۷-۵ توصیف شده است. عوارض دیگری وجود دارند که هاپلوتیپ *C4* را تحت تأثیر قرار می‌دهند. ژن‌های مضاعف شده^۳ *C4* ظاهراً شیوع بالایی دارند [۳۹، ۱۳، ۶۱-۵۹]: ژن‌های زیر در قفقازی‌ها شیوع نزدیک به ۱٪ دارند: *C4A*3A*2* و *C4B*2 B*1*. همچنین شیوع بالایی از آل‌های null وجود دارد که حدود نیمی از آنها ناشی از یک حذف ۲۸ کیلو بازی DNA می‌باشند [۶۳ و ۶۲]. کارول و همکاران^۴ [۶۲] ابراز داشته‌اند که مضاعف شدن‌ها و حذف‌های ژنی ممکن است ناشی از جور شدن غلط ژنی^۵ و

1- reversed antigenecity

2- Restricted Fragment Length Polymorphism

3- duplicated

4-Carroll *et al.*

5-gene misalignment

کراسینگ اور نابرابر بوده باشند، همانطوری که در شکل ۱۷-۳ نیز نشان داده شده است. $C4A^{*}Q0$ همچنین ناشی از دخول یک قطعه دو جفت بازی به درون اگزون ۲۹ است که تولید یک کدون توقف در اگزون ۳۰ می‌نماید [۶۴]. گاهی اوقات ژن $C4B$ ظاهراً وجود ندارد زیرا به واسطه یک فرآیند تبدیل ژنی به نسخه‌ای مشابه از همولوگ $C4A$ همسایه خود تغییر یافته است [۶۵ و ۶۶]. کراسینگ اور نابرابر درون ژنی که منجر به ایجاد هیبرید $C4A/B$ می‌گردد، می‌تواند خاصیت آنتی‌ژنی معکوس شده را توضیح دهد- واریان‌های $C4A$ که شاخص‌های Ch را بیان می‌کنند و واریان‌های $C4B$ که Rg را بیان می‌نمایند [۴۶ و ۴۷] (مکانیسم‌های کراسینگ اور نابرابر و تبدیل ژنی در بخش ۳-۱۰ مورد بحث قرار گرفته‌اند). بررسی RFLP در ۷۶ هاپلوتیپ نشان داد که ۵۸ مورد آنها دو ژن $C4$ ، دوازده مورد آنها یک ژن $C4$ و شش مورد آنها نیز سه ژن $C4$ داشتند [۶۸].

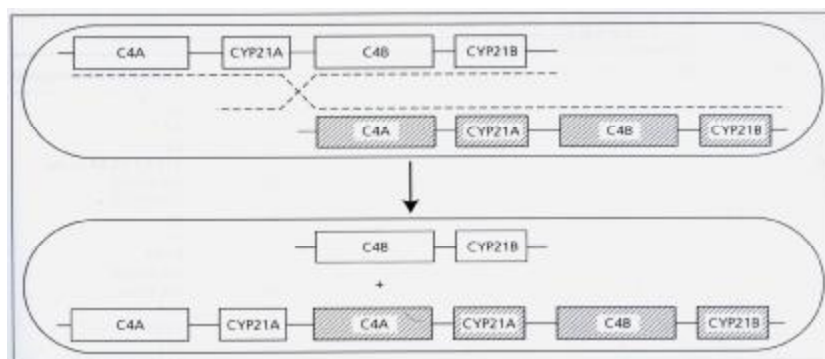
ژن $C4B$ در مجاورت ژن ۲۱- هیدروکسیلاز استروئیدی (سیتوکروم P450)، $CYP21B$ ، و $C4A$ در مجاورت ژن کاذب خود، $CYP21A$ ، قرار گرفته‌اند (شکل ۱۷-۳). این لوکوس‌ها روی کروموزوم ۶ در منطقه کمپلکس سازگاری بافتی اصلی کلاس III واقع شده‌اند (فصل ۳۲).

جدول ۱-۱۷. بررسی توالی آلوتیپ‌های مختلف $C4$ با وضعیت ژنتیکی شناخته شده (از منابع [۵۷ و ۵۸])

Allotype	Amino acid residues from N terminus								Ch/Rg expression								
	1054	1101	1102	1105	1106	1157	1188	1191	Rg1	Rg2	Ch1	Ch2	Ch3	Ch4	Ch5	Ch6	W
C4A.3	Asp	Pro	Cys	Leu	Asp	Asn	Val	Leu	+	+	-	-	-	-	-	-	-
C4A.1	Gly	Pro	Cys	Leu	Asp	Ser	Ala	Arg	-	-	+	+	+	-	+	+	+
C4B.3	Gly	Leu	Ser	Ile	His	Ser	Ala	Arg	-	-	+	+	+	+	+	+	+
C4B.1	Gly	Leu	Ser	Ile	His	Asn	Ala	Arg	-	-	+	+	+	+	+	-	+
C4B.2	Asp	Leu	Ser	Ile	His	Ser	Ala	Arg	-	-	+	-	+	+	-	-	+
C4B.5†	Asp	Leu	Ser	Ile	His	Ser	Val	Leu	+	-	-	-	-	+	-	+	+

* فنوتیپ فرض شده.

† امروزه C4B45 نامیده می‌شود [۴۲].



شکل ۱۷-۳. مدل، جور شدن غلط ژنی و کراسینگ اور نابرابر بین کروموزوم‌های همولوگ را که منجر به حذف $C4A$ و $CYP21$ روی یک کروموزوم و مضاف شدن $C4A$ و $CYP21$ روی کروموزوم دیگر می‌شوند، نشان می‌دهد [۶۲].

۱۷-۵ پیچدگی‌های بیشتر چیدو و راجرز

شناسایی سه فنوتیپ راجرز: Rg^+ ، Rg^- و مهار کننده جزئی Rg [۸] و چهار فنوتیپ چیدو: Ch^+ ، Ch^- و دو مهار کننده جزئی Ch [۱۱ و ۱۶]، گایلز^۱ [۱۵ و ۱۴] را به جداسازی دو آنتی‌بادی راجرز و سه آنتی‌بادی چیدو رهنمون شد. آنتی- $Rg1$ ، آنتی- $Rg2$ ، آنتی- $Ch1$ ، آنتی- $Ch2$ و آنتی- $Ch3$ آنتی‌ژن‌هایی با شیوع نسبتاً زیاد را تعریف می‌نمایند. پلاسماهای Rg^+ ، $Rg:1,2$ هستند، پلاسماهای Rg^- ، $Rg:1,2$ می‌باشند و مهارکننده‌های جزئی Rg نیز $Rg:1,2$ هستند. $Rg:-1,2$ یافت نشده است و اگر مدل یو و همکاران^۲ [۵۷] درست باشد (به بحث زیر مراجعه شود)، $Rg:-1,2$ اصلاً وجود ندارد. پلاسماهای Ch^+ ، $Ch:1,2,3$ هستند، پلاسماهای Ch^- ، $Ch:-1,2,3$ هستند و دو نوع از مهار کننده‌های جزئی Ch نیز، $Ch:1,2,3$ و $Ch:1,2,-3$ می‌باشند. $Ch:-1,2,3$ و $Ch:1,2,-3$ واریان‌های فوق العاده نادر هستند [۶۱ و ۶۹].

$Ch:-1,2,3$ و $Ch:1,2,3$ شناسایی نشده‌اند و ممکن است وجود نداشته باشند [۵۷]. فراوانی این فنوتیپ‌ها در جدول ۱۷-۲ ارائه شده است. تمامی مولکولهای $C4$ ، $Rg1$ و یا $Ch1$ را بروز می‌دهند، هیچ مولکولی از $C4$ هر دو را با هم بیان نمی‌سازد. $Ch1$ ، $Ch2$ و $Ch3$ را می‌توان روی گلبول‌های قرمز پوشیده نشده شناسایی نمود [۱۹].

جدول ۱۷-۲. فنوتیپ‌های $Ch(1-3)$ و Rg و فراوانی‌های حاصل شده در اهداکنندگان انگلیسی (۳۰۹ نفر آزمایش شدند) و ژاپنی (۸۹ نفر آزمایش شدند) [۶۱ و ۷۰].

Phenotype	English (%)	Japanese (%)
$Rg:1,2$	95	100
$Rg:1,-2$	3	0
$Rg:-1,-2$	2	0
$Ch:1,2,3$	88	75
$Ch:1,-2,3$	5	24
$Ch:1,2,-3$	3	0
$Ch:-1,-2,-3$	4	1
$Ch:-1,2,-3$	Very rare	
$Ch:1,-2,-3$	Very rare	

1-Giles
2-Yu et al.

فنوتیپ‌های Ch و Rg به شیوه‌ای ساده و قابل توجه با آلوتیپ‌های اختصاصی C4 مرتبط نمی‌شوند (جدول ۱۷-۳)، گرچه تعمیمات معدودی را می‌توان به عمل آورد [۶۷]. از بین فنوتیپ‌های مهارکننده جزئی، Rg:1,2 غالباً به همراه هاپلوتیپ $C4A^*3A^*2B^*Q0$ مشاهده می‌شود، یک ارتباط قوی بین Rg:1,2,3 و $C4B^*2$ وجود دارد، و Ch:1,2,3 تقریباً همواره در ارتباط با $C4A^*6B^*1$ می‌باشد، اما با $C4A^*3B^*1$ نیز مرتبط است.

توأم با شناسایی سه شاخص دیگر Ch با شیوع زیاد، Ch4, Ch5, Ch6، از سوی گایلز [۷۲] پیچیدگی‌های بیشتری تظاهر نمود. آنتی‌بادی‌های ضد این ویژگی‌ها را فقط می‌توان از طریق آزمایش نمودن معرف‌های آنتی-Ch چند ویژگی با گلوبول‌های قرمز Ch:-1,2,3 پوشیده از C4 از آلوتیپ‌های متعدد بویژه آلوتیپ‌هایی که خاصیت آنتی‌ژنی Ch/Rg معکوس شده دارند، با اطمینان شناسایی نمود. C4 روی تمامی آلوتیپ‌های C4B شناسایی شده است و Ch4 توسط هیچ هاپلوتیپی که دارای $C4B^*Q0$ باشد تولید نمی‌گردد، از جمله $C4A^*1B^*Q0$ که تولید Ch1 و Ch3 در غیاب Rg1 و Rg2 می‌نماید. Ch5 به Ch2 در سطح C4B می‌پیوندد، Ch2 فقط بر روی C4B وجود دارد، اما Ch5 بر سطح C4A1 نیز قابل شناسایی است. Ch6 به Ch3 بر روی C4B می‌پیوندد اما Ch6، بر خلاف Ch3، همیشه بر روی آلوتیپ‌های Rg:1,2C4 شناسایی می‌گردد.

آنتی‌بادی Ch/Rg دیگر، W.H، در سرم مردی با سابقه تزریق خون متعدد شناسایی گردید، این آنتی‌بادی حاوی آنتی-Ch1 و آنتی-Ch4 نیز بود [۵۸]. بیان W.H در ارتباط با آلوتیپ‌هایی است که تولید Ch6 و Rg1 در غیاب Rg2 می‌نمایند [۷۳ و ۵۸]. تمامی آنتی سرم‌های Rg حاوی آنتی-Rg1 و آنتی-Rg2 هستند [۱۵ و ۱۴]. با استثنائات بسیار نادر [۷۴] تمامی آنتی سرم‌های Ch حاوی آنتی-Ch1 می‌باشند که غالب اوقات تنها ویژگی است [۱۵ و ۱۴]. فراوانی تقریبی هر کدام از ویژگی‌های دیگر که در معرف‌های آنتی-Ch یافت شده‌اند به شرح ذیل می‌باشد:

آنتی-Ch2: ۲۵٪، آنتی-Ch3: ۱۰٪، آنتی-Ch4: ۷۵٪، آنتی-Ch5: ۱۶٪، و دو مورد، یکی آنتی-Ch6 و دیگری آنتی‌بادی W.H [۱]. آنتی‌بادی‌های Rg صرفاً در سرم افراد Rg:-1,2 یافت می‌شوند. آنتی‌بادی‌های Ch معمولاً در افرادی که فنوتیپ Ch:-1,2,3,4,5,6 دارند مشاهده می‌گردند، اما استثنائات معدودی گزارش شده‌اند: آنتی-Ch2 به اضافه آنتی-Ch5 در یک شخص Ch:1,2,3,4,5,6؛ آنتی-Ch4 به اضافه آنتی-Ch4 در یک شخص Ch:1,2,3,4,5,6 [۷۵]، آنتی-Ch1 در یک فرد Ch:-1,2,3,4,5,6 [۷۴]، و آنتی-Ch1، آنتی-Ch3 و آنتی-Ch4 در سرم یک فرد Ch:-1,2,3,4,5,6 [۷۵]، و آنتی-Ch-Rg و فاقد C4، حاوی نوعی آنتی‌بادی علیه C4d بود که قابل شناسایی بعنوان هیچ نوع آنتی‌بادی Ch یا Rg نبود، اگرچه مقادیر بسیار کمی آنتی-Ch و آنتی-Rg نیز احتمالاً وجود داشته است [۲۸].

جدول ۱۷-۳. نه شاخص آنتی ژنیک و یک شاخص فرضی (Rg3) در شانزده ترکیب از سوی یو و همکاران [۵۷] و گایلز و جونز^۱ [۵۸] پیش بینی شده اند، که سیزده مورد آنها شناسای شده اند (طبق نظر گایلز [۷۱]). نامگذاری آلوتیپی سال ۱۹۸۳ مورد استفاده قرار گرفته است.

No.	Rg1	Rg2	(Rg3)*	Ch1	Ch2	Ch3	Ch4	Ch5	Ch6	WH	C4 isotype	Associated C4 allotype(s)
1	+	+†	+	-	+	-	+	+	-	-	B	B3
2	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-	A	A3
3	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	B	B5
4	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	A	A1† A2 A3 A4 A5 A6
5	+	-†	-	-	+	-	+	+	+	+	(B)	Not found
6	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	A	A3 A(3,2)§
7	+	-†	-	-	-	-	+	-	+	+	B	B5
8	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	A	A3
9	-	-†	+	+	+	-	+	+	-	-	B	B1 B3
10	-	-†	+	+	-	-	-	+	-	-	(A)	Not found
11	-	-†	+	+	-	-	+	-	-	-	(B)	Not found
12	-	-†	+	+	-	-	-	-	-	-	A	A1†
13	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	B	B1 B3
14	-	-	-	+	-	+	-	+	+	-	A	A1†
15	-	-	-	+	-	+	+	-	+	-	B	B2 B3 B5 B6
16	-	-†	-	+	-	+	-	-	+	-	A	A1†

* شاخص فرضی

† فنوتیپ پیش بینی شده Rg که با مهار همآگلوتیناسیون قابل شناسایی نمی باشد

‡ C4A1 یک گروه الکتروفورزی ناهمگن از آلوتیپ هاست

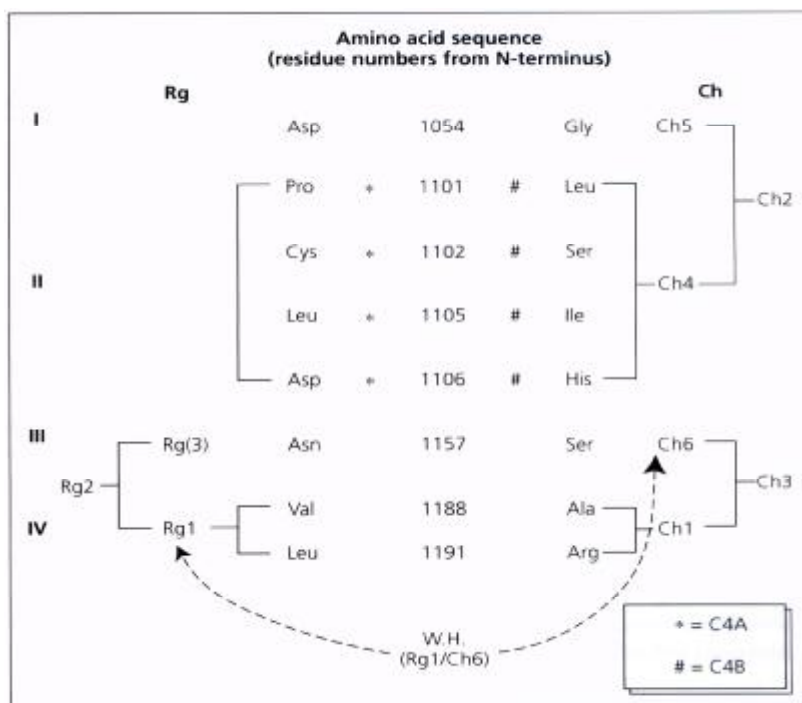
§ هاپلوتیپ مضاعف شده C4A

با استفاده از داده‌های سرولوژیکی دو شاخص Rg و شش شاخص Ch، و نیز با استفاده از توالی‌های اسید آمینه‌ای حاصل شده در مورد چندین آلوتیپ C4، یو و همکاران^۱ [۵۷] مدلی را به منظور توضیح خاصیت آنتی‌ژنی Rg/Ch طراحی نمودند. این مدل در نمودار شکل ۱۷-۴ به نمایش در آمده و در بعضی از داده‌های موجود در جدول ۱۷-۱ نیز ارائه شده است. در این مدل نظریه اپیتپ‌های ترتیبی (پیوسته)^۲ و اپیتپ‌های فضایی^۳ اعمال شده است. بیان یک اپیتپ پیوسته، متکی به یک یا چند ریشه اسید آمینه در یک توالی منفرد از تعداد کمی اسید آمینه است. اپیتپ‌های فضایی، بیشتر به شکل مولکول وابسته‌اند و نیاز به حضور بیش از یک اپیتپ ترتیبی دارند. Ch1 و Ch6 اپیتپ‌های پیوسته هستند: Ch1 به Ala1188 و Arg1191 متکی است، و Ch6 به Ser1157 نیاز دارد. Ch3 یک اپیتپ فضایی است که به حضور هر دو اپیتپ Ch1 و Ch6 نیاز دارد. Ch5 و Ch4 اپیتپ‌های پیوسته هستند: Ch4 نیاز به Leu1101, Ser1102, Ile1105, His1106 (که ایزوتوپ C4B را تعریف می‌کنند) دارد، Ch5 نیز به Gly1054 متکی است. اپیتپ فضایی Ch2 نیاز به حضور هر دو اپیتپ Ch4 و Ch5 دارد. Rg1، یک اپیتپ ترتیبی، به Val1188 و Leu1191 نیاز دارد. Rg2، یک اپیتپ فضایی، تجلی Rg1 و Asn1157 را می‌طلبد. گمان می‌رفت که Asn1157 نمایانگر یک اپیتپ ترتیبی به نام Rg3 باشد، اگر چه هیچ گونه آنتی-Rg3 شناسایی نشده است. W.H نمایانگر یک اپیتپ فضایی است که زمانی بیان می‌گردد که والین و لوسین به ترتیب موقعیت‌های ۱۸۸ و ۱۹۱ را اشغال کنند (Rg1) و زمانی که Ser1157 (Ch6) وجود داشته باشد. مطالعه‌ای که روی ۳۲۵ خانواده بعمل آمده بود مدل توسعه یافته را بدون استثناء تأیید نمود [۷۱]. این مدل، شانزده ترکیب ممکن را منظور می‌کند که در جدول ۱۷-۳ ارائه و سیزده مورد آنها شناسایی شده است.

1- Yu et al.

2- sequential

3- confirmational



شکل ۱۷-۴. یک مدل ساختمانی برای موقعیت شاخص‌های Rg/Ch بر روی C4 [۷۱ و ۷۲].
Rg1، Ch6، Ch5، Ch4، Ch1 نمایانگر اپیتپ‌های پیوسته هستند، Ch2، Ch3، Rg2 و W.H نمایانگر
اپیتپ‌های فضایی که دارای دو اپیتپ پیوسته می‌باشند، هستند، Rg(3) حاکی از یک اپیتپ پیوسته فرضی
است.

علاوه بر آنتی-Rg1 و آنتی-Rg2 دو مورد از ده آنتی سرم Rg حاوی یک آنتی‌بادی اختصاصی
علیه اپیتپی بر سطح زنجیره β در C4 بودند [۷۷]. این آنتی‌بادی قابل تفکیک از آنتی-Rg2 نیست و یک
ارتباط قوی، اما ناقص، بین Rg2 و اپیتپ زنجیره β وجود دارد.

ژن‌هایی از C4 که تولید شاخص‌های Ch1 یا Rg1 می‌کنند با استفاده از یک RFLP، EcoO 109،
صرف نظر از ایزوتیپ C4A یا C4B، قابل افتراق می‌باشند [۵۶]. یک روش مبتنی بر واکنش زنجیره‌ای
پلی مرز (PCR) که تقویت اختصاصی آلل و ایزوتوپ را با پرایمرهای اختصاصی توالی ترکیب
می‌نماید، پیش بینی تمامی شاخص‌های Ch و Rg را امکان پذیر می‌سازد [۷۸ و ۷۹]. این راهکار منجر به
پیشنهاد یک نامگذاری جدید چهار رقمی برای آلوتیپ‌های C4 گردیده که در آن دو رقم اول نشانگر
آلوتیپ پروتئین است که به کمک الکتروفورز تثبیت ایمنی در ژل آگاروز تعریف می‌شود و دو رقم دوم
نمایانگر ترکیب ژنوتیپی اپیتپ‌های Ch/Rg می‌باشند.

۶-۱۷ اصطلاحات ISBT

بر طبق اصطلاحات انجمن بین المللی انتقال خون^۱ (ISBT)، چیدو/راجرز سیستم شماره ۱۷ بوده و دارای علامت CH/RG می باشد. آنتی ژن های Ch1 تا Ch6، بصورت CH/RG1 تا CH/RG6 نوشته می شوند. WH، CH/RG7 می باشد، Rg1، CH/RG11 است و Rg2، نیز CH/RG12 می باشد. شماره های CH/RG8 تا CH/RG10 برای آنتی ژن های اضافی Ch در دسترس می باشند.

۷-۱۷ آنتی بادی های چیدو/ راجرز

جزئیات مربوط به ویژگی آنتی بادی Ch و Rg در بخش ۱۷-۵ توصیف شده است.

۱-۷-۱۷ اهمیت بالینی

آنتی بادی های Ch/Rg از نوع IgG، عمدتاً IgG2 و IgG4، می باشند [۸۰]. این آنتی بادی ها از نقطه نظر تزریق گلبول قرمز اهمیت بالینی چندانی ندارند. آنتی بادی های Ch/Rg ایجاد هیچ علامت واضحی از واکنش های همولیتیک انتقال خون ننموده اند و گلبول های Ch+ نشان دار تزریق شده به بیماران دارای آنتی- Ch- بقاء طبیعی دارند [۸۶، ۸۷-۸۸]. در هر حال آنتی- Ch- و آنتی- Rg- در واکنش های آنافیلاکتیک شدید متعاقب تزریق پلاسما تاز منجمد، جزء پلاسمایی^۲، یا کنسانتره های پلاکتی حاوی پلاسما مطرح شده اند [۸۹-۸۷]، هر چند که این وقایع استثنائی هستند.

۲-۷-۱۷ آنتی بادی های مونوکلونال

تعدادی آنتی بادی مونوکلونال موشی علیه اپیتپ های روی C4d تولید شده اند. ویژگی های آنها به آنتی- Ch1 و آنتی- Ch3 نزدیک است [۹۰-۹۲].

۸-۱۷ ارتباطات با بیماری

نقصان C4 و فنوتیپ Ch/Rg-nu11 مرتبط با آن، با بیماری اتوایمون لوپوس اریتماتوز سیستمیک^۳ (SLE) در هیجده مورد منتشر شده، بجز چهار تا از آنها، همراه بوده است [۹۳]. این ارتباط ممکن است ناشی از تجزیه و حذف غیر موثر توده های ایمنی^۴ در غیاب C4 باشد [۲۰]. در افرادی که حذف ژنی C4A (C4A*Q0) دارند حساسیت به SLE خیلی بیشتر از جمعیت عمومی است [۹۴-۹۷]. بنابراین

1- International Society of Blood Transfusion

2- plasma fraction

3- systemic lupus erythematosus

4- immune aggregates

جای تعجب نیست که علائم و نشانه‌های SLE در نسبت قابل توجهی از افراد Rg⁻، که عمدتاً برای C4A*Q0 هموزیگوت هستند، در مقایسه با افراد Rg⁺، تشخیص داده شده‌اند [۹۸]. C4A*Q0 همچنین در ارتباط با چندین بیماری اتوایمیون دیگر از جمله بیماری گریوز^۱ و آرتریت روماتوئید^۲، بوده است [۹۳].

References

- Giles CM. Antigenic determinants of human C4, Rodgers and Chido. *Exp Clin Immunogenet* 1988;5:99-114.
- Harris JP, Tegoli J, Swanson J *et al*. A nebulous antibody responsible for cross-matching difficulties (Chido). *Vox Sang* 1967;12:140-2.
- Middleton J, Crookston MC. Chido-substance in plasma. *Vox Sang* 1972;23:256-61.
- Molthan L. The Chido antigen: some developments [Abstract]. *Joint Mtg Am Assoc Blood Banks and Int Soc Haematol* 1972;57.
- Swanson JL. Laboratory problems associated with leukocyte antibodies. In: *A Seminar on Recent Advances in Immunohematology*. Arlington: American Association of Blood Banks 1973, 121-55.
- Giles CM. A new genetic variant for Chido. *Vox Sang* 1984;46:149-56.
- Middleton J, Crookston MC, Falk JA *et al*. Linkage of Chido, HL-A. *Tissue Antigens* 1974;4:366-73.
- Longster G, Giles CM. A new antibody specificity, anti-Rg^a, reacting with a red cell and serum antigen. *Vox Sang* 1976;30:175-80.
- Giles CM, Gedde-Dahl T, Robson EB *et al*. Rg^a (Rodgers) and the HLA region: linkage and associations. *Tissue Antigens* 1976;8:143-9.
- James J, Stiles P, Boyce F, Wright J. The HL-A type of Rg(a-) individuals. *Vox Sang* 1976;30:214-16.
- Nordhagen R, Olaisen B, Teisberg P, Gedde-Dahl T. Association between the electrophoretically-determined C4M haplotype product and partial inhibition of anti-Ch^a. *J Immunogenet* 1980;7:301-6.
- Nordhagen R, Olaisen B, Teisberg P, Gedde-Dahl T. Heterogeneity of the Chido and Rodgers antigens. *Proc 9 Int Tagung Gesellschaft Forens Blutgruppenkunde* 1981: 507-517.
- Nordhagen R, Olaisen B, Teisberg P, Gedde-Dahl T, Thursby E. C4 haplotype products and partial inhibition of anti-Rodgers sera. *J Immunogenet* 1981;8:485-91.
- Giles CM. 'Partial inhibition' of anti-Rg and anti-Ch reagents. I. Assessment for Rg/Ch typing by inhibition. *Vox Sang* 1985;48:160-6.
- Giles CM. 'Partial inhibition' of anti-Rg and anti-Ch reagents. II. Demonstration of separable antibodies for different determinants. *Vox Sang* 1985;48:167-73.
- Rittner Ch, Tippet P, Giles CM *et al*. An international reference typing for Ch and Rg determinants on rare human C4 allotypes. *Vox Sang* 1984;46:224-34.
- Lomas CG, Green CA, Atkins C, Daniels GL, Tippet P. A simple method for Ch and Rg testing. *Med Lab Sci* 1983;40:65-6.
- Nordhagen R, Heier Larsen AM, Beckers D. Chido, Rodgers and C4: *in vivo* and *in vitro* coating of red blood cells, grouping and antibody detection. *Vox Sang* 1979; 37:170-8.
- Atkins CJ. *Chido and Rodgers: a serological study of their variations on the red cell and in plasma*. MSc thesis, Brunel University, 1985.
- Porter RR. Complement polymorphism, the major histocompatibility complex and associated diseases: a speculation. *Mol Biol Med* 1983;1:161-8.
- Law SKA, Reid KBM. *Complement*, 2nd edn. Oxford: IRL Press, 1995.
- Rosenfeld SI, Ruddy S, Austen KE. Structural polymorphism of the fourth component of human complement. *J Clin Invest* 1969;48:2283-92.
- Teisberg P, Åkesson I, Olaisen B, Gedde-Dahl T, Thursby E. Genetic polymorphism of C4 in man and localisation of a structural C4 locus to the HLA gene complex of chromosome 6. *Nature* 1976;264:253-4.
- O'Neill GJ, Yang SY, Dupont B. Two HLA-linked loci controlling the fourth component of complement. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978;75:5165-9.
- O'Neill GJ, Yang SY, Tegoli J, Berger R, Dupont B. Chido and Rodgers blood groups are distinct antigenic components of human complement C4. *Nature* 1978; 273:668-70.
- O'Neill GJ. The genetic control of Chido and Rodgers blood group substances. *Semin Hematol* 1981;18:32-8.
- Crookston MC, Tilley CA. Antigens acquired from plasma by red cells and lymphocytes: ABH, Lewis, and C4 (Chido and Rodgers). In: C Salmon, ed. *Blood Groups and Other Red Cell Surface Markers in Health and Disease*. New York: Masson, 1982:111-23.

1- Graves' disease

2- rheumatoid arthritis

- 28 Giles CM, Swanson JL. Anti-C4 in the serum of a transfused C4-deficient patient with systemic lupus erythematosus. *Vox Sang* 1984;46:291-9.
- 29 O'Neill GJ, Berger R, Ballow M, Yunis EJ, Dupont B. Chido, Rodgers and C4 deficiency. *Transplant Proc* 1979;11:1941-3.
- 30 Tilley CA, Romans DG, Crookston MC. Localisation of Chido and Rodgers determinants to the C4d fragment of human C4. *Nature* 1978;276:713-5.
- 31 Atkinson JP, Chan AC, Karp DR *et al*. Origin of the fourth component of complement related Chido and Rodgers blood group antigens. *Complement* 1988; 5:65-76.
- 32 Giles CM. Antigens in plasma. In: *A Seminar on Antigens on Blood Cells and Body Fluids*. Arlington: American Association of Blood Banks, 1980:33-49.
- 33 Giles CM, Davies KA, Walport MJ. *In vivo* and *in vitro* binding of C4 molecules on red cells: a correlation of numbers of molecules and agglutination. *Transfusion* 1991;31:222-8.
- 34 Wilfert K, Atkins CJ, Tippet P. Ch and Rg antigens on sialidase treated red cells [Abstract]. *Transfus Med* 1991;1(Suppl.2):57.
- 35 Tippet P, Storry JR, Walker PS, Okubo Y, Reid ME. Glycophorin A-deficient red cells may have a weak expression of C4-bound Ch and Rg antigens. *Immunohematology* 1996;12:4-7.
- 36 Olaisen B, Teisberg P, Jonassen R, Gedde-Dahl T. The C4 system: formal and population genetics. *Hum Genet* 1979;50:187-92.
- 37 Awdeh ZL, Alper CA. Inherited structural polymorphism of the fourth component of human complement. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980;77:3576-80.
- 38 Mauff G, Bender K, Giles CM *et al*. Human C4 polymorphism: pedigree analysis of qualitative, quantitative, and functional parameters as a basis for phenotype interpretations. *Hum Genet* 1984;65:362-72.
- 39 Braun-Petersen G, Lamm LU, Jacobsen BK, Kristensen T. Genetics of complement C4: two homoduplication haplotypes C4S C4S and C4F C4F in a family. *Hum Genet* 1982;61:36-8.
- 40 Mauff G, Alper CA, Awdeh Z *et al*. Statement on the nomenclature of human C4 allotypes. *Immunobiology* 1983;164:184-91.
- 41 Mauff G, Alper CA, Dawkins R *et al*. C4 nomenclature statement (1990). *Complement Inflamm* 1990;7:261-8.
- 42 WHO-IUIS Nomenclature Sub-Committee. Revised nomenclature for human complement component C4. *Eur J Immunogenet* 1993;20:301-5.
- 43 Mauff G, Luther B, Schneider PM *et al*. Reference report for complement component C4. *Exp Clin Immunogenet* 1998;15:249-60.
- 44 Lundwall Å, Hellman U, Eggersten G, Sjöquist J. Isolation of tryptic fragments of human C4 expressing Chido and Rodgers antigens. *Mol Immunol* 1982;19:1655-65.
- 45 Roos MH, Mollenhauer E, Dèmant P, Rittner C. A molecular basis for the two locus model of human complement component C4. *Nature* 1982;298:854-6.
- 46 Roos MH, Giles CM, Demant P, Mollenhauer E, Rittner C. Rodgers (Rg) and Chido (Ch) determinants of human C4: characterization of two C4 B5 subtypes, one of which contains Rg and Ch determinants. *J Immunol* 1984;133:2634-40.
- 47 Giles CM, Robson T. Immunoblotting human C4 bound to human erythrocytes *in vivo* and *in vitro*. *Clin Exp Immunol* 1991;84:263-9.
- 48 Dodds AW, Law S-KA, Porter RR. The purification and properties of some less common allotypes of the fourth component of human complement. *Immunogenetics* 1986;24:279-85.
- 49 Rittner C, Giles CM, Roos MH, Dèmant P, Mollenhauer E. Genetics of human C4 polymorphism: detection and segregation of rare and duplicated haplotypes. *Immunogenetics* 1984;19:321-33.
- 50 Carroll MC, Alper CA. Polymorphism and molecular genetics of human C4. *Br Med Bull* 1987;43:50-65.
- 51 Yu CY. The complete exon-intron structure of a human complement component C4A gene: DNA sequences, polymorphism, and linkage to the 21-hydroxylase gene. *J Immunol* 1991;146:1057-66.
- 52 Belt KT, Carroll MC, Porter RR. The structural basis of the multiple forms of human complement component C4. *Cell* 1984;36:907-14.
- 53 Hellman U, Eggertsen G, Lundwall Å, Engström Å, Sjöquist J. Primary sequence differences between Chido and Rodgers variants of tryptic C4d of the human complement system. *FEBS Lett* 1984;170:254-8.
- 54 Belt KT, Yu CY, Carroll MC, Porter RR. Polymorphism of human complement component C4. *Immunogenetics* 1985;21:173-80.
- 55 Yu CY, Belt KT, Giles CM, Campbell RD, Porter RR. Structural basis of the polymorphism of human complement components C4A and C4B: gene size, reactivity and antigenicity. *EMBO J* 1986;5:2873-81.
- 56 Yu CY, Campbell RD. Definitive RFLPs to distinguish between human complement C4A/C4B isotypes and the major Rodgers/Chido determinants: application to the study of C4 null alleles. *Immunogenetics* 1987; 25:383-90.
- 57 Yu CY, Campbell RD, Porter RR. A structural model for the location of the Rodgers and the Chido antigenic determinants and their correlation with the human complement component C4A/C4B isotypes. *Immunogenetics* 1988;27:399-405.
- 58 Giles CM, Jones JW. A new antigenic determinant for C4 of relatively low frequency. *Immunogenetics* 1987; 26:392-4.
- 59 Raum D, Awdeh Z, Andersen J *et al*. Human C4 haplotypes with duplicated C4A or C4B. *Am J Hum Genet* 1984;36:72-9.
- 60 Carroll MC, Belt T, Palsdottir A, Porter RR. Structure

- and organization of the C4 genes. *Phil Trans R Soc London B* 1984;306:379-88.
- 61 Giles CM, Uring-Lambert B, Boksich W *et al*. The study of a French family with two duplicated C4A haplotypes. *Hum Genet* 1987;77:359-65.
 - 62 Carroll MC, Palsdottir A, Belt KT, Porter RR. Deletion of complement C4 and steroid 21-hydroxylase genes in the HLA class III region. *EMBO J* 1985;4:2547-52.
 - 63 Schneider PM, Carroll MC, Alper CA *et al*. Polymorphism of the human complement C4 and steroid 21-hydroxylase genes: restriction fragment length polymorphisms revealing structural deletions, homoduplications, and size variants. *J Clin Invest* 1986;78:650-7.
 - 64 Barba G, Rittner C, Schneider PM. Genetic basis of human complement C4A deficiency: detection of a point mutation leading to nonexpression. *J Clin Invest* 1993;91:1681-6.
 - 65 Palsdottir A, Arnason A, Fossdal R, Jensson O. Gene organization of haplotypes expressing two different C4A allotypes. *Hum Genet* 1987;76:220-4.
 - 66 Braun L, Schneider PM, Giles CM, Bertrams J, Rittner C. Null alleles of human complement C4: evidence for pseudogenes at the C4A locus and for gene conversion at the C4B locus. *J Exp Med* 1990;171:129-40.
 - 67 Giles CM, Batchelor JR, Dodi IA *et al*. C4 and HLA haplotypes associated with partial inhibition of anti-Rg and anti-Ch. *J Immunogenet* 1984;11:305-17.
 - 68 Teisberg P, Jonassen R, Mevåg B, Gedde-Dahl T, Olaisen B. Restriction fragment length polymorphisms of the complement component C4 loci on chromosome 6: studies with emphasis on the determination of gene number. *Ann Hum Genet* 1988;52:77-84.
 - 69 Skanes VM, Larsen B, Giles CM. C4B3 allotype with a novel Ch phenotype. *Immunogenet* 1985;22:609-16.
 - 70 Giles CM, Tokunaga K, Zhang WJ *et al*. The antigenic determinants, Rg/Ch/WH, expressed by Japanese C4 allotypes. *J Immunogenet* 1988;15:267-75.
 - 71 Giles CM, Uring-Lambert B, Goetz J *et al*. Antigenic determinants expressed by human C4 allotypes: a study of 325 families provides evidence for the structural antigenic model. *Immunogenetics* 1988;27:442-8.
 - 72 Giles CM. Three Chido determinants detected on the B5Rg+ allotype of human C4: their expression in Ch-typed donors and families. *Hum Immunol* 1987;18:111-22.
 - 73 Moulds JM, Roberts SL, Wells TD. DNA sequence analysis of the C4 antigen WH: evidence for two mechanisms of expression. *Immunogenetics* 1996;44:104-7.
 - 74 Giles CM, Hoffman M, Moulds M, Harris M, Dalmaso A. Allo-anti-Chido in a Ch-positive patient. *Vox Sang* 1987;52:129-33.
 - 75 Fisher B, Laycock C, Poole J, Powell H. A new allo anti-Ch specificity in a patient with a rare Ch positive phenotype [Abstract]. *Transfus Med* 1993;3(Suppl.1):84.
 - 76 Poole J, Moulds JM, Fisher B *et al*. Two Ch+ individuals with allo anti-Ch [Abstract]. *Transfusion* 1996;36:55S.
 - 77 Robson T, Heard RNS, Giles CM. An epitope on C4 β light (L) chains detected by human anti-Rg: its relationship with β chain polymorphism and MHC associations. *Immunogenetics* 1989;30:344-9.
 - 78 Barba GMR, Braun-Heimer L, Rittner C, Schneider PM. A new PCR-based typing of the Rodgers and Chido antigenic determinants of the fourth component of human complement. *Eur J Immunogenet* 1994;21:325-39.
 - 79 Schneider PM, Stradman-Bellinghausen B, Rittner C. Genetic polymorphism of the fourth component of human complement: Population study and proposal for a revised nomenclature based on genomic PCR typing of Rodgers and Chido determinants. *Eur J Immunogenet* 1996;23:335-44.
 - 80 Szymanski IO, Huff SR, Delsignore R. An autoanalyzer test to determine immunoglobulin class and IgG subclass of blood group antibodies. *Transfusion* 1982;22:90-5.
 - 81 Middleton JL. Anti-Chido: a crossmatching problem. *Can J Med Technol* 1972;34:41-62.
 - 82 Moore HC, Issitt PD, Pavone BG. Successful transfusion of Chido-positive blood to two patients with anti-Chido. *Transfusion* 1975;15:266-9.
 - 83 Tilley CA, Crookston MC, Haddad SA, Shumak KH. Red blood cell survival studies in patients with anti-Ch¹, anti-Yk^a, anti-Ge, and anti-Vel. *Transfusion* 1977;17:169-72.
 - 84 Silvergleid AJ, Wells RE, Haffleigh EB *et al*. Compatibility test using ⁵¹Chromium-labeled red blood cells in cross-match positive patients. *Transfusion* 1978;18:8-14.
 - 85 Nordhagen R, Aas M. Survival studies of ⁵¹Cr Ch(a+) red blood cells in a patient with anti-Ch², and massive transfusion of incompatible blood. *Vox Sang* 1979;37:179-81.
 - 86 Strohm PL, Molthan L. Successful transfusion results using Rg(a+) blood in four patients with anti-Rg^a. *Vox Sang* 1983;45:48-52.
 - 87 Lambin P, Le Pennec PY, Hauptmann G *et al*. Adverse transfusion reactions associated with a precipitating anti-C4 antibody of anti-Rodgers specificity. *Vox Sang* 1984;47:242-9.
 - 88 Westhoff CM, Sipherd BD, Wylie DE, Tolson LD. Severe anaphylactic reactions following transfusions of platelets to a patient with anti-Ch. *Transfusion* 1992;32:576-9.
 - 89 Wibaut B, Mannessier L, Horbez C *et al*. Anaphylactic reactions associated with anti-Chido antibody following platelet transfusions. *Vox Sang* 1995;69:150-1.
 - 90 Giles CM, Ford DS. A monoclonal anti-C4d that demonstrates a specificity related to anti-Ch. *Transfusion* 1986;26:370-4.
 - 91 Giles CM, Fielder AHL, Lord DK, Robson T, O'Neill GJ. Two monoclonal anti-C4d reagents react with epitopes closely related to Rg:1 and Ch:1. *Immunogenetics* 1987;26:309-12.
 - 92 Chrispeels J, Grabbe J, Stradmann B *et al*. Rapid purification of the fourth component of human complement and

- production of C4-specific monoclonal antibodies including isotype-specific ones [Abstract]. *Complement* 1987;4:142.
- 93 Moulds JM. Association of blood group antigens with immunologically important proteins. In: G Garratty, ed. *Immunobiology of Transfusion Medicine*. New York: Dekker, 1994: 273-97.
 - 94 Fielder AHL, Walport MJ, Batchelor JR *et al*. Family study of the major histocompatibility complex in patients with systemic lupus erythematosus: importance of null alleles of C4A and C4B in determining disease susceptibility. *Br Med J* 1983;286:425-8.
 - 95 Reveille JD, Arnett FC, Wilson RW, Bias WB, McLean RH. Null alleles of the fourth component of complement and HLA haplotypes in familial systemic lupus erythematosus. *Immunogenetics* 1985;21:299-311.
 - 96 Dunckley H, Gatenby PA, Hawkins B, Naito S, Serjeantson SW. Deficiency of C4A is a genetic determinant of systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. *J Immunogenet* 1987;14:209-18.
 - 97 Fan Q, Uring-Lambert B, Weill B *et al*. Complement component C4 deficiencies and gene alterations in patients with systemic lupus erythematosus. *Eur J Immunogenet* 1993;20:11-21.
 - 98 Edwards-Moulds J, Arnett FC, Moulds JJ. Increased incidence of Rodgers negative individuals observed in systemic lupus erythematosus patients [Abstract]. *Transfusion* 1989;29:16S.

فصل ۱۸

سیستم گروه خونی گریپ (Gerbich)

۱-۱۸ مقدمه

۲-۱۸ گلیکوفورین C (GPC) و گلیکوفورین D (GPD)، و *GYPC*، ژنی که آنها را زمردهی می‌نماید

۳-۱۸ آنتی‌ژن‌های با فراوانی زیاد Ge_2 و Ge_3 ، و فنوتیپ‌های گریپ منفی

۴-۱۸ آنتی‌ژن‌های با فراوانی کم گریپ

۵-۱۸ آنتی‌بادی‌های گریپ

۶-۱۸ تکامل و توزیع آنتی‌ژن‌های گریپ

۷-۱۸ جنبه‌های عملکردی - ارتباط GPC و GPD با اسکلت غشائی

۱-۱۸ مقدمه

سیستم گریپ از هفت آنتی‌ژن، سه آنتی‌ژن با شیوع زیاد و چهار آنتی‌ژن با شیوع کم، تشکیل شده است (جدول ۱-۱۸). این آنتی‌ژن‌ها روی یک یا هر دو سیالوگلیکوپروتئین غشاء گلبول قرمز، گلیکوفورین C (GPC، CD236C) و گلیکوفورین D (GPD)، یا روی گلیکوپروتئین‌هایی که ارتباط نزدیک با این سیالوگلیکوپروتئین‌ها دارند، قرار گرفته‌اند. GPD یک نسخه ناقص از GPC است. *GYPC* و GPD توسط یک ژن، *GYPC*، در نتیجه جهش نقطه‌ای ترجمه mRNA در دو جایگاه تولید می‌گردند. *GYPC* متشکل از چهار اگزون می‌باشد.

سه فنوتیپ وجود دارند که در آنها گلبول‌های قرمز فاقد یک یا چند تا از سه آنتی‌ژن دارای شیوع زیاد گریپ می‌باشند. $Ge_{-2,3,4}$ (فنوتیپ *Yus*) و $Ge_{-2,-3,4}$ (فنوتیپ گریپ) به ترتیب حاصل حذف اگزون‌های دوم و سوم *GYPC* می‌باشند. $Ge_{-2,-3,-4}$ (فنوتیپ *Leach* یا فنوتیپ Ge_{-null}) معمولاً ناشی از حذف اگزون‌های ۳ و ۴ می‌باشد، گرچه در یک مورد یک حذف تک نوکلئوتیدی مشارکت داشت. آنتی‌ژن‌های با فراوانی کم Wb ، An^a و Dh^a همگی حاصل جهش‌های نقطه‌ای در *GYPC* می‌باشند، Ls^a ناشی از مضاعف شدن^۱ اگزون سوم *GYPC* است.

GYPC در ناحیه کروموزومی 2q14-q21 واقع شده است (فصل ۳۲).

۱۸-۲ گلیکوفورین C (GPC) و گلیکوفورین D (GPD)، و GYPC، ژنی که آنها

را رمزدهی می نماید

۱۸-۲-۱ سیالوگلیکوپروتئین های غشاء گلبول قرمز

گلیکوفورین عنوانی است که به چندین گلیکوپروتئین غنی از اسید سیالیک غشاء گلبول قرمز که متعاقب الکتروفورز ژل پلی آکریلامید در حضور سدیم ددسیل سولفات (SDS PAGE) با رنگ آمیزی پریودیک اسید شیف^۱ (PAS) شناسایی می گردند، اطلاق می گردد. سیالوگلیکوپروتئین های اصلی عبارتند از: گلیکوفورین A (GPA) و گلیکوفورین B (GPB)، ساختارهایی همسان (هومولوگ)^۲ که آنتی ژن های سیستم MNS را حمل می نمایند (فصل ۳). سیالوگلیکوپروتئین های فرعی، گلیکوفورین C (GPC) و گلیکوفورین D (GPD)، یک جفت دیگر از ساختارهای هومولوگ هستند که به ترتیب شش درصد و یک درصد ماده رنگ شده توسط PAS را به خود اختصاص می دهند [۱]. GPD و GPC حامل آنتی ژن های سیستم گریچ هستند. هیچ گونه ارتباط ژنتیکی بین گلیکوفورین های A و B، و گلیکوفورین های C و D وجود ندارد، بطوری که توسط ژن های مستقل بر روی کروموزوم های متفاوت تولید می گردند

تعدادی اسامی مترادف برای GPC (CD236C، بتا- سیالوگلیکوپروتئین، جزء^۳ D، PAS-2) و GPD (گاما- سیالوگلیکوپروتئین، جزء^۴ E) بکار رفته اند (به جدول ۳-۵ مراجعه گردد).

۱۸-۲-۲ GPD و GPC

وزن مولکولی ظاهری GPD و GPC روی SDS PAGE به ترتیب ۴۰۰۰۰ و ۳۰۰۰۰ می باشد (بازنگری ها در منابع [۲-۴]). با استفاده از قطعات Fab مربوط به آنتی بادی های مونوکلونال، تعداد مولکول ها به ازاء هر گلبول قرمز، ۱۴۳۰۰۰ عدد برای GPC و ۲۲۵۰۰۰ عدد در مورد GPC به اضافه GPD برآورد شده است [۵].

اولین ۴۷ ریشه اسید آمینه GPC، با استفاده از تعیین توالی دستی، مشخص شدند [۶]. کولین و همکاران^۵ [۷] با استفاده از مخلوطی از ۳۲ الیگونوکلوئید صناعی، که هر کدام از آنها نمایانگر توالی ۱۹-۲۳ ریشه اسید آمینه ای GPC بود، بعنوان پروب های هیبریدیزاسیون رادیواکتیو، GYPCcDNA را از

1- periodic acid-Schiff

2- homologous

3- component D

4- component E

5- Colin *et al.*

یک کتابخانه cDNA رتیکولوسیت انسانی جداسازی نمودند. توالی اسید آمینه‌ای GPC نشان داده شده در شکل ۱۸-۱، از cDNA کلون شده استنتاج گردید.

GPC دارای سه حوزه است: یک حوزه خارج سلولی گلیکوزیله در انتهای آمینی (ریشه‌های ۵۷-۱) که حاوی یک الیگوساکارید دارای اتصال N در نقطه Asn8 و جایگاههایی برای دوازده الیگوساکارید دارای اتصال O می‌باشد، یک حوزه آگریز طی کننده غشاء (۸۱-۵۸)، و یک حوزه سیتوپلاسمی در انتهای کربوکسیلی (۱۲۸-۸۲) [۷ و ۸]. حوزه سیتوپلاسمی GPC با اسکلت غشاء گلبول قرمز بر هم کنش می‌دهد (بخش ۱۸-۷). یک پپتید سیگنال در انتهای آمینی، غالباً در ارتباط با گلیکوپروتئین‌های عرض غشائی، از جمله GPA و GPA، می‌باشد و از پروتئین کامل کنده می‌شود. چنین پپتید سیگنالی توسط GYPC رمزدهی نمی‌گردد [۸].

انتهای آمینی GPD مسدود است و صرفاً توالی‌های جزئی اسید آمینه‌ای مشخص شده‌اند [۹]. بدلالی که در زیر بحث می‌شود (بخش ۱۸-۲-۳)، GPD تقریباً بطور قطع نسخه ناقصی از GPC است، که فاقد ۲۱ اسید آمینه انتهای آمینی GPC بوده و معادل ریشه‌های ۱۲۸-۲۲ از GPC می‌باشد. این ویژگی با جزئیات ذیل مطابقت دارد.

۱- GPD فاقد N- گلیکوزیلاسیون است؛

۲- GPD فاقد اپیتپ‌های موجود بر سطح حوزه انتهای آمینی GPC می‌باشد [۱۰]؛

۳- آنتی ژن Ge3، که نمایانگر یک منطقه در اطراف ریشه‌های اسید آمینه‌ای ۵۰-۴۰ مربوط به GPC

است، روی GPD نیز وجود دارد (بخش ۱۸-۳-۲)، و

۴- شاخص‌های آنتی ژنی که توسط آنتی‌بادی‌های مونوکلونال و پلی کلونال تولید شده در حیوانات

شناسایی می‌شوند، روی حوزه‌های سیتوپلاسمی هر دو گلیکوفورین GPC و GPD وجود دارند [۹، ۱۲ و ۱۳] (به شکل ۱۸-۳ رجوع شود).

(..... سیستم گروه خونی گریچ (Gerbich)

جدول ۱۸-۱. آنتی‌ژن‌های سیستم گریچ

شماره	نام	فراوانی نسبی	گلیکوفورین وابسته
GE2	Ge2	زیاد	منطقه انته‌ای آمینی GPD
GE3	Ge3	زیاد	اسیدهای آمینه ۴۲-۵۰ از GPC و ۲۹-۲۱ از GPD
GE4	Ge4	زیاد	منطقه انته‌ای آمینی GPC
GE5	Webb	کم	GPC از Asn*8ser
GE6	LS ^a	کم	GPC و GPD مربوط به ژنی که اگرزوم سوم آن مضاعف است
GE7	An ^a	کم	GPD از Ala2ser
GE8	Dh ^a	کم	GPC از Leu14Phe

* N گلیکوزیله

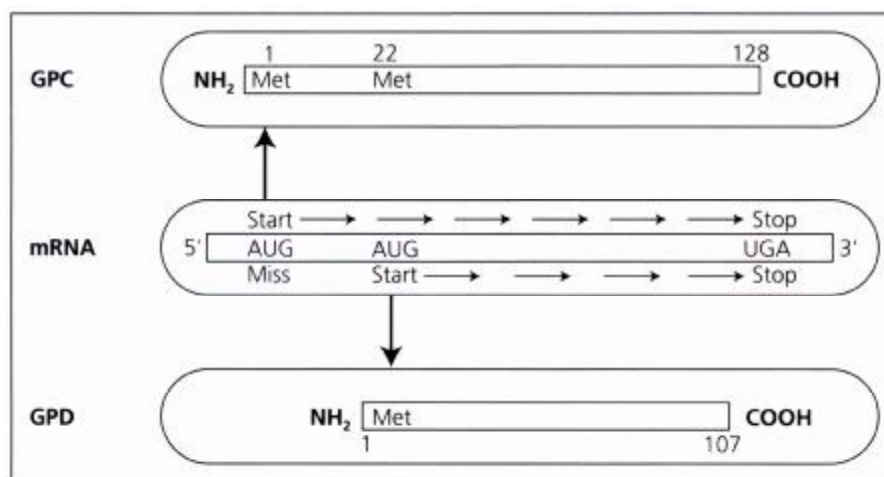
مطرو د : GE1

	NH ₂	MWSTRSPNST AWPLSLEPDP	GMASASTTMH TTTIAEPDPG MSGWPDGRME	
GPC	1		22	50
GPD			1	29
		TSTPTIMDIV VIAGVIAAVA	IVLVSLLFVM LRYMYRHKGT YHTNEAKGTE	
GPC	51			100
GPD	30			79
		FAESADAALQ GDPALQDAGD SSRKEYFI	COOH	
GPC	101			128
GPD	80			107

شکل ۱۸-۱. توالی اسید آمینه‌ای GPA و GPA (به جدول ۳-۶ به منظور کدها مراجعه کنید).
 * جایگاه‌های احتمالی O - گلیکویلازسیون. u ؛ جایگاه N- گلیکوزیلاسیون ؛ T، جایگاه شکافت تریپسین. توالی که زیر آن یک خط کشیده است نشانگر حوزه طی کننده غشاء است. توالی‌هایی که زیرشان دو خط کشیده شده، تری پپتیدهای RKK و YFI می‌باشند، به ترتیب موتیف‌های پیوند کننده پروتئین 4.1R و p55.

۳-۲-۱۸ GPC و GPD توسط یک ژن رمزدهی می‌گردند

علی رغم شباهت زیاد بین GPC و GPD، هیچ نوع ژن همسان (هومولوگ) در DNA ژنومیک با استفاده از GYPCcDNA بعنوان یک پروب، قابل شناسایی نبود. این منجر به ارائه نظریه‌هایی مبنی بر این شد که یک ژن GPD مستقل وجود ندارد و GPC و GPD هر دو توسط GYPC تولید می‌گردند [۱۴ و ۱۵]. همانطوری که از سوی تانر و همکاران [۱۵] نیز اظهار گردید، پدیده فوق بدین دلیل اتفاق می‌افتد که ترجمه GYPC mRNA در دو جایگاه مختلف صورت می‌پذیرد و لذا دو پلی پپتید تولید می‌شوند.



شکل ۲-۱۸. تولید GPC و GPD از یک ژن منفرد بواسطه یک فرآیند شروع leaky ترجمه mRNA زمانی که ترجمه در اولین کدون شروع AUG آغاز می‌گردد، یک پلی پپتید ۱۲۸ اسیدآمینو ای GPC تولید می‌شود (بالا). در صورتی که اولین کدون AUG وجود نداشته باشد، ترجمه ممکن است در یک جایگاه AUG دوم شروع گردد و یک پلی پپتید GPD کوتاهتر ۱۰۷ ریشه‌ای تولید شود (پایین).

فرآیند سنتز پروتئین، که در آن توالی نوکلئوتیدی mRNA به یک توالی اسید آمینوای ترجمه می‌گردد، در یک کدون AUG شروع می‌شود (یک کدون متیونین، در ATG در DNA) گرچه یک توالی هماهنگ^۱ ده نوکلئوتیدی که شامل کدون AUG می‌باشد نیز به منظور شروع موثر ترجمه اهمیت دارد. پلی پپتیدهای جدیداً پردازش شده در انتهای آمینی خود متیونین دارند، هر چند که این معمولاً از پروتئین کامل جدا می‌گردد. توالی RNA در اطراف کدون شروع برای GPC (CCAGGAAUGU) با توالی هماهنگ شروع (CC(A/G)CCAUGG) که در رونوشت‌های یوکاریوتی یافت می‌شود، تطابق

1- Tanner et al.
2- consensus

دقیق ندارد، توالی اطراف یک کدون AUG در ناحیه فرودست (CCGGAUGG)، که کدون مربوط به Met22 در GPC است، مطابقت بیشتری با توالی هماهنگ دارد [۱۵]. فرآیندی به نام «شروع رخنه دار ترجمه» وجود دارد که در آن جایگاه شروع کدون Met1 در GPC گاهی اوقات در در طی اسکن کردن GYPCmRNA، وجود ندارد. اسکن کردن در طول mRNA امتداد می‌یابد تا به جایگاه شروع دوم در Met22 برسد، که در اینجا ترجمه شروع به تولید GPD می‌کند که یک مولکول کوچکتر، متشکل از ریشه‌های اسید آمینه‌ای ۱۲۸-۲۲ از GPC می‌باشد (شکل ۱۸-۲). GYPCmRNA منتقل شده به درون سلول‌های COS-7، تولید GPC و GPD نمود، cDNA با یک حذف ATG در موقعیت ۱ صرفاً تولید GPD نمود، cDNA با یک جهش ATG به ACG در موقعیت ۲۲ تنها GPC را تولید نمود و cDNA با جهش‌های ATG به ACG در موقعیت‌های ۱ و ۲۲ تولید هیچکدام از گلیکوپروتئین‌های فوق را نمود [۱۶]. یک جهش در نوکلئوتید ۴ (ATG T به ATG G)، که ایجاد یک توالی خاص (موتیف) هماهنگ دیگر در اطراف اولین کدون ATG نمود، منجر به دو برابر شدن سطح بیان GPC در مقایسه با GPD گردید [۱۶].

۴-۲-۱۸ تشکیلات ژن GYPC

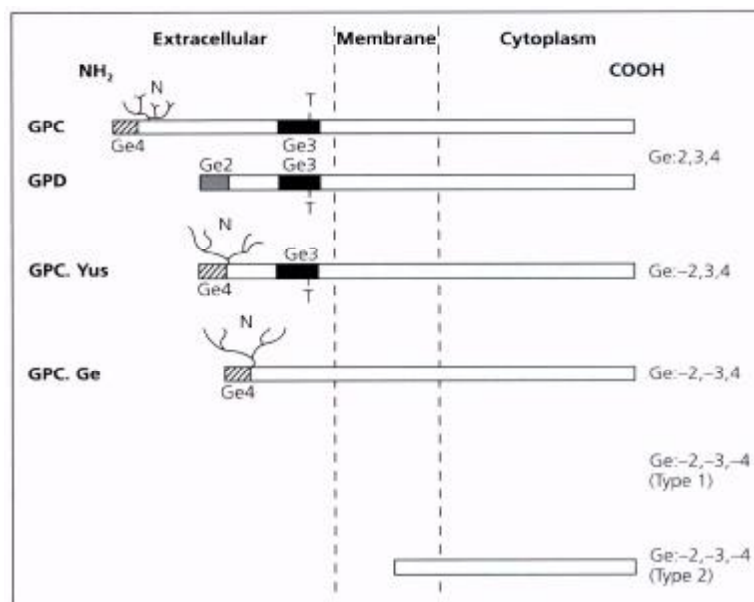
ژن ۱۳/۵ کیلوبازی GYPC در سه اگزون سازماندهی یافته است (جدول ۱۸-۲) [۱۱ و ۱۷]. اگزون‌های ۱ تا ۳، حوزه خارج سلولی GPC و اگزون ۴، حوزه‌های طی کننده غشاء و سیتوپلاسمی را رمزدهی می‌نمایند. اگزون‌های ۲ و ۳ شباهت زیادی را نشان می‌دهند که احتمالاً ناشی از مضاعف شدن اگزون است، اگرچه اگزون ۳ حاوی یک قطعه داخل شده ۲۷ نوکلئوتیدی است که در اگزون ۲ وجود ندارد، و ریشه‌های اسید آمینه‌ای ۵۰-۴۲ در GPC را رمزدهی می‌نماید. مناطق مجاور ایترونی اگزون‌های ۲ و ۳ حتی شباهت بالاتری را در مقایسه با مناطق کدکننده نشان می‌دهند. منطقه آغازگر فرادست GYPC حاوی عناصر فراگیر عمل کننده در وضعیت cis، CACC، TATA، و SP1، به اضافه سه جایگاه پیوند کننده CATA-1 ویژه اریتروئیدی و یک جایگاه پیوند کننده برای فاکتور اختصاصی اریتروئید-مگا کاربوسیت، NF-E6، می‌باشد [۱۸ و ۱۹].

۳-۱۸ آنتی‌ژن‌های با شیوع زیاد Ge2, Ge3, Ge4 و فنوتیپ‌های گریچ

منفی

۱-۳-۱۸ تاریخچه سرولوژیک

گریچ بعنوان یک آنتی‌ژن گروه خونی ساده ارثی با شیوع بسیار بالا ظهور یافت. در سال ۱۹۶۰ روزنفیلد و همکاران^۱ [۲۰] آنتی‌بادی‌های با ویژگی ظاهراً یکسان را در سه زن (از جمله خانم گریچ) توصیف نمودند، بررسی خانواده‌های دو نفر از این زنان نشان داد که آنتی‌ژن مورد نظر یک صفت ارثی است.



شکل ۳-۱۸. دیاگرام، GpC، GpD، و ساختارهای وابسته مشخصه فنوتیپ‌های گریچ منفی را نشان می‌دهد. گلبول‌های Ge:2,3,4، GPC، و GPD را با هم دارند گلبول‌های Ge:2,3,4 و Ge:2,3,4 به ترتیب دارای GPCGe و GYPCYus، اما فاقد GPC یا GPD می‌باشند. در اکثر گلبول‌های Ge:2,3,4 (فنوتیپ Leach)، هیچ نوع GPC، GPD یا مولکول وابسته‌ای وجود ندارد (نوع ۱)، اما در یک مورد یک قطعه GPD/C انتهای کربوکسیلی شناسایی گردید (نوع ۲). T، جایگاه شکافت تریپسین در نقطه Arg48

جدول ۱۸-۲. تشکیلات ژن GYPC

اگزون	GPC	GPD	خصوصیات
۱	۱-۱۶		انتهای آمینی و بخشی از حوزه خارج سلولی GPC، N-گلیکان، Ge4
۲	۱۷-۳۵	۱-۱۴	Met22 مربوط به GPC (جایگاه شروع ترجمه برای GPC)، بخشی از حوزه خارج سلولی GPC و GPD که شامل انتهای آمینی GPD است، Ge2 روی GPD
۳	۳۶-۶۳	۱۵-۴۲	بخشی از حوزه خارج سلولی GPC و GPD، Ge3 روی GPC و GPD، جایگاه شکافت تریپسین روی GPC و GPD
۴	۶۴-۱۲۸	۴۳-۱۰۷	حوزه‌های طی کننده غشاء و سیتوپلاسمی GPC و GPD

سادگی سیستم گریبیچ زیاد طول نکشید. تا سال ۱۹۶۱، دو نوع آنتی‌بادی گریبیچ و دو فنوتیپ گریبیچ منفی وجود داشت. کلقرن^۱ [۲۱] و بارنس و لوئیس^۲ [۲۲] پی بردند که گلبول‌های قرمز خانم Yus، یک زن Cypriot ترکیه‌ای، قادر به واکنش با دو تا از سرم‌های اصلی گریبیچ نمی‌باشند، اما با آنتی‌بادی دیگر، آنتی‌بادی خود خانم گریبیچ، وارد واکنش شدند و سرم خانم Yus حاوی یک آنتی‌بادی بود که با تمامی گلبول‌های آزمایش شده بجز گلبول‌های خود او و گلبول‌های سه فرد گریبیچ منفی اولیه، واکنش می‌داد. جذب سرم خانم گریبیچ با گلبول‌های خانم Yus کل آنتی‌بادی را حذف نمود. نوع Yus، گرچه مطلقاً گریبیچ منفی نیست، بطوری که گلبول‌های قرمز با آنتی‌بادی خانم گریبیچ واکنش می‌دهند، عموماً گریبیچ منفی تلقی می‌شود زیرا گلبول‌ها قادر به واکنش با اکثر آنتی‌بادی‌های ساخته شده در افراد گریبیچ منفی نمی‌باشند [۲۳]. هر دو فنوتیپ گریبیچ منفی در اکثر جمعیت‌ها فوق العاده نادر هستند.

پیچیدگی‌های بیشتر سیستم گریبیچ به دنبال مطالعات انجام شده روی ملانزیایی‌های^۳ پاپوگینه نو ظهور یافت. نه تنها پی برده شد که گریبیچ در میان جمعیت‌های ساحل شمال شرقی گینه نو، پلی مرفیک است [۲۴ و ۲۵]، بلکه بوت و مک لوقلین^۴ [۲۵] آنتی‌بادی دیگر وابسته به گریبیچ را در یک ملانزیایی Ge⁺ پیدا نمودند. این آنتی‌بادی قادر به واکنش با گلبول‌های گریبیچ منفی انواع Yus و گریبیچ نبود، اما با گلبول‌های قرمز حداکثر ۱۵٪ ملانزیایی‌های Ge⁺ نیز واکنش نشان نداد. بدین ترتیب به نظر می‌رسید که

1- Cleghorn
2- Barnes and Lewis
3- Melanesians
4- Booth and McLoughlin

می‌رسید که حداقل سه نوع آنتی‌بادی گریچ وجود دارد و علاوه بر فنوتیپ شایع Ge^+ و دو فنوتیپ گریچ منفی، یک فنوتیپ نادر گریچ در برخی ملانزیایی‌ها دیده می‌شود.

جدول ۱۸-۳. فنوتیپ‌های گریچ منفی	
فنوتیپ Yus	$Ge:-2,3,4$
فنوتیپ گریچ	$Ge:-2,-3,4$
فنوتیپ Leach	$Ge:-2,-3,-4$

بوت و مک لوقلین [۲۵] یک علامت‌گذاری عددی را برای فنوتیپ‌های گریچ پیشنهاد نمودند که به شکل اصلاح شده در جدول ۱۸-۳ ارائه شده است. گلبول‌های قرمز فنوتیپ ملانزیایی $(Ge:-1,2,3)$ و دو مورد آنتی- $Ge1$ [۲۵ و ۲۶] در سطح وسیع استفاده نشده‌اند و به منظور مطالعه بیشتر در دسترس نمی‌باشند. در نتیجه، به نظر می‌رسد که $Ge1$ در حال حاضر مطرود شده باشد و فنوتیپ ملانزیایی از جدول ۱۸-۳ حذف شده است.

نشان داده شد که برخی آنتی‌بادی‌های مونوکلونال بدین دلیل وابسته به سیستم گریچ هستند که تمامی گلبول‌های قرمز بجز گلبول‌های مربوط به فنوتیپ‌های $Ge:-2,-3$ (گریچ) و $Ge:-2,3$ (Yus) را آگلوتینه می‌نمایند، هرچند که این آنتی‌بادی‌ها بواسطه یک آزمایش آنتی گلوبولین با این گلبول‌ها واکنش دادند [۲۷ و ۲۸]. آنستی و همکاران^۱ [۲۸ و ۲۹] دریافتند که گلبول‌های قرمز دو زن غیرخویشاوند $Ge:-2,3$ با هیچ تکنیکی قادر به واکنش با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال وابسته به گریچ نمی‌باشند. این فنوتیپ جدید گریچ منفی، فنوتیپ Leach نامیده شد. یک آلوانتی‌بادی در سرم یک بیمار با فنوتیپ Leach [۳۰] به طریقی بسیار مشابه با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال عمل نمود و عنوان آنتی- $Ge4$ گرفت. گلبول‌های قرمز فنوتیپ Leach، $Ge:-2,-3,-4$ هستند، تمامی گلبول‌های قرمز دیگر دارای $Ge4$ می‌باشند (جدول ۱۸-۳).

۱۸-۳-۲ آنتی‌ژن‌های با فراوانی زیاد $Ge2$ ، $Ge3$ و $Ge4$

$Ge2$ ۱-۲-۳-۱۸

آنتی- $Ge2$ شایع‌ترین آلوانتی‌بادی گریچ است. این آنتی‌بادی مختص فنوتیپ $Ge:-2,3,4$ است، اما همچنین فراوان‌ترین آنتی‌بادی در فنوتیپ‌های $Ge:-2,-3,4$ و $Ge:-2,-3,-4$ می‌باشد. از هفده مورد آنتی‌بادی در افراد $Ge:-2,-3$ ، تنها چهار مورد آنتی- $Ge3$ بودند، سیزده مورد دیگر آنتی- $Ge2$ بودند [۲۳]،

1- Anstee et al.

از شش نفر با فنوتیپ Leach و دارای آنتی‌بادی، چهار نفر آنتی-Ge2، یک نفر آنتی-Ge3 و یک نفر آنتی-Ge4 داشتند [۲۸ و ۳۳-۳۰]، آنتی-Ge2، آنتی-Ge1,2 نیز نامیده شده است [۲۵]. ایمونوبلاتینگ با استفاده از چندین مورد آلوانتی-Ge2 نشان داد که آنتی‌ژن Ge2 روی GPD، اما نه روی GPC، واقع شده است [۱۲ و ۳۴] (شکل ۱۸-۳). این آنتی‌ژن روی پپتید تریپتیک انتهای آمینی GPD (ریشه‌های ۲۷-۱) قرار دارد [۳۴]. مجاورسازی گلوبول‌های قرمز سالم با تریپسین یا پاپائین، Ge2 را تخریب می‌نماید، این وضعیت با کیموتریپسین و پروناز مشاهده نمی‌شود [۲۳]. حدود ۵۰٪ آنتی‌بادی‌های Ge2 کاهش در قدرت واکنش با گلوبول‌های مجاور شده با سیالیداز را نشان می‌دهند [۲۳]. چون GPC و GPD توسط یک ژن رمزدهی می‌شوند و GPD یک نسخه کوتاه از GPC است، پس GPD نمی‌تواند دارای توالی اسید آمینه‌ای باشد که در GPC وجود نداشته باشد. Ge2 معمولاً در انتهای آمینی GPD قرار دارد. آنتی-Ge2 ممکن است یک توالی اسید آمینه را فقط زمانی که در شکل فضایی انتهای آمینی GPD باشد، شناسایی نماید، نه زمانی که یک توالی ذاتی درون GPC است. به شکلی دیگر، شاخص Ge2 می‌تواند شامل گروه آمینی آزاد GPD و توالی اسید آمینه‌ای مجاور باشد. بعضی از نمونه‌های آنتی-Ge2 با گلوبول‌های قرمز پس از استیل‌کردن پروتئین‌های غشاء توسط آنیدرید استیک، واکنش نمی‌دهند، حاکی از اینکه یک گروه آمینی آزاد در اپی‌تپی که توسط آن آنتی‌بادی‌ها شناسایی می‌گردد مشارکت دارد [۳۵]. آنتی-Ge2 احتمالاً نمایانگر یک مجموعه ناهمگن از آنتی‌بادی‌هاست که با اپی‌تپ‌های موجود در منطقه انتهای آمینی GPD واکنش می‌دهند.

Ge3 ۲-۲-۳-۱۸

آنتی-Ge3 در افراد مصون شده Ge:-2,-3,4 و Ge:-2,-3,4 مشاهده شده است، اما شیوع آن خیلی کمتر از آنتی-Ge2 است [۲۳ و ۳۱]. آنتی-Ge3، آنتی‌بادی ضد Ge:1,2,3 نیز نامیده شده است [۲۵]، اما جذب آنتی-Ge3 با گلوبول‌های Ge:-2,-3,4، کل آنتی‌بادی را خارج می‌سازد و هیچ مقداری از آنتی-Ge2 باقی نمی‌ماند [۲۱]، (همینطور هیچ آنتی-Ge3 متعاقب جذب با گلوبول‌های Ge:1,-2,3 نیز باقی نمی‌ماند [۲۴ و ۲۵]). همچون Ge2، Ge3 توسط تریپسین تخریب می‌گردد، اما توسط کیموتریپسین یا پروناز از بین نمی‌رود [۲۳]. بر خلاف Ge2، Ge3 نسبت به مجاور سازی گلوبول‌های قرمز با پاپائین مقاوم است [۲۳ و ۲۶]. بنابراین گلوبول‌های قرمز مجاور شده با پاپائین را می‌توان به منظور افتراق آنتی-Ge2 از آنتی-Ge3 در غیاب گلوبول‌های بسیار نادر Ge:-2,-3,4 بکار برد. ایمونوبلاتینگ با استفاده از آلوانتی‌بادی‌های انسانی و آنتی‌بادی‌های مونوکلونال موشی نشان داد که Ge3 روی GPC و GPD وجود دارد [۵، ۱۲، ۳۴، ۳۷ و ۳۸] (شکل ۱۸-۳). آلوانتی-Ge3 که از GPC یا GPD در سطح یک ایمونوبلات جدا (elute) شده بود، GPC و GPD روی یک ایمونوبلات جداگانه را شناسایی نمود، این یافته‌ها حاکی از این است که آنتی-Ge3 یک آنتی‌بادی منفرد علیه آنتی‌ژنی مشترک بین دو پروتئین فوق است [۱۲].

آنتی ژن Ge3 توسط آگزون سوم ژن *GYPC* رمزدهی می‌گردد. آنتی ژن Ge3 در فنوتیپ‌های نادر که حاصل حذف آگزون ۳ می‌باشند، اما نه در فنوتیپ‌هایی که حاصل حذف آگزون ۲ هستند، وجود ندارد (بخش ۱۸-۳-۳). آگزون ۲ و آگزون ۳ شباهت زیادی با هم دارند، بجز در یک قطعه داخل شده ۲۷ نوکلئوتیدی در آگزون ۳ که نمایانگر اسیدهای آمینه ۴۲-۵۰ در GPC می‌باشد (۲۹-۲۱ در GPD) (بخش ۱۸-۲-۴)، لذا Ge3 باید در این منطقه وجود داشته باشد. این یافته با شواهد قبلی که به واسطه مهار هم‌آگلوتیناسیون با قطعات GPC حاصل گردید، مطابقت دارد [۳۴].

Ge4 ۳-۲-۳-۱۸

تنها مورد آنتی-Ge4 در سرم یک زن با فنوتیپ Ge:-2,-3,-4 (فنوتیپ Leach) شناسایی گردید [۳۰]. آنتی-Ge4 همچنین در سرم یک بیمار با نقصان گذرای GPC نیز مشاهده شد [۳۹]. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال متعددی تولید شده‌اند که از لحاظ سرولوژیک همچون آنتی-Ge4 رفتار می‌کنند [۵، ۱۰، ۲۹-۲۷، ۴۰ و ۴۱]. Ge4 معمولاً در نزدیکی انتهای آمینی GPC قرار گرفته است و بنابراین روی GPD وجود ندارد [۱۰، ۲۸، ۲۹ و ۳۹] (شکل ۱۸-۳). بررسی کامل آنتی‌بادی‌های مونوکلونال اختصاصی برای GPC نشان داده است که برخی از این آنتی‌بادی‌ها به منظور اتصال نیاز به گروه آمینی Met1 در GPC دارند، حال آنکه سایر انواع آنها اپیتپ‌های دیگری را، که شامل Met1 نمی‌باشند، درون ۲۱ اسید آمینه اول GPC شناسایی می‌نمایند [۱۰ و ۳۸]. اکثر این آنتی‌بادی‌ها به منظور برقراری پیوند موثر، نیاز به O-گلیکوزیلاسیون GPC داشتند. Ge4 به واسطه مجاور سازی گلوبول‌های قرمز با تریپسین و پاپائین تخریب می‌گردد.

جدول ۱۸-۴. مطالعات مربوط به فراوانی که از طریق آزمایش گلوبول‌های قرمز افراد انتخاب شده بصورت تصادفی با آنتی‌بادی‌های گریچ صورت پذیرفته است.

Antibody	Population tested	No. tested	No. negative	References
Anti-Ge2	English, Danes, New Zealanders, Californians	28 331	0	[20,21,42,43]
Anti-Ge3	New Yorkers*	11 000	0	[20]
Anti-Ge3	French	5 912	1	[43,44]
	Total	45 243	1	
Anti-Ge2	Melanesians of Papua New Guinea			[25]
	Sepik region	748	182	
	Morobe region	1 014	517	
	Highlands	1 348	1	
Anti-Ge2	Japanese	22 000	0	[45]
Unknown	Thais	4 253	1	[46]

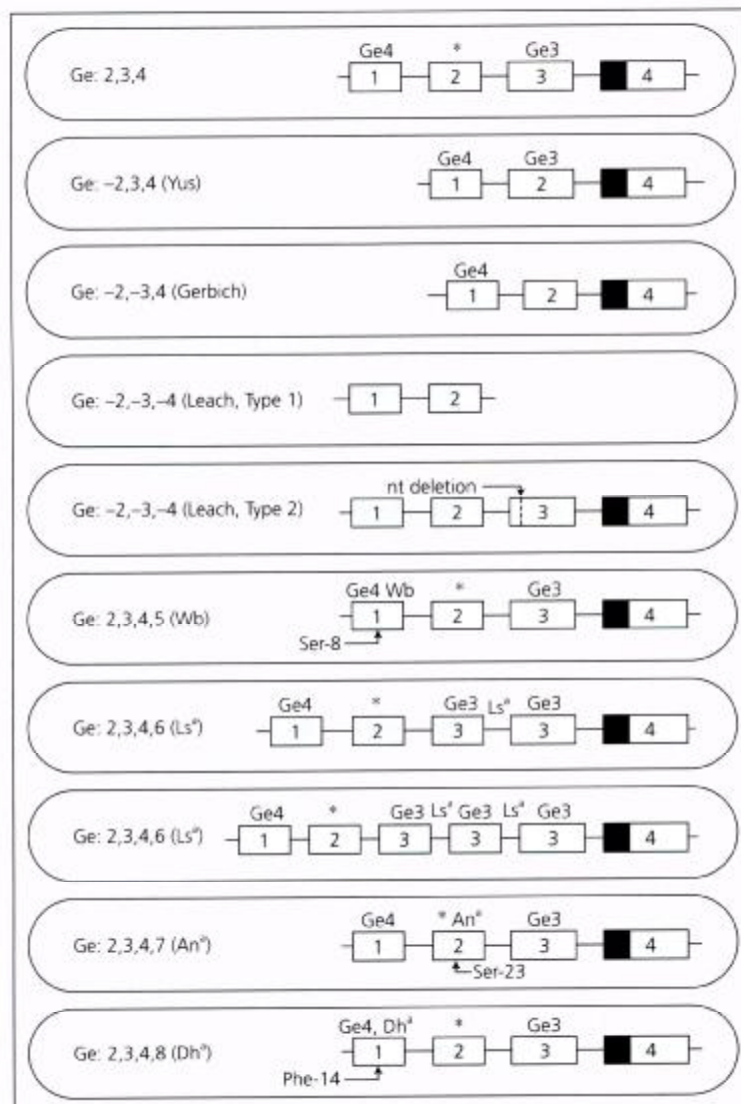
* شامل دست کم ۱۵۰۰ نفر سیاهپوست و ۱۰۰ نفر آسیایی، بویژه چینی

۳-۳-۱۸ فنوتیپ‌های گریچ منفی

خارج از پاپوگینه نو، فنوتیپ‌های گریچ منفی بسیار نادر هستند. غربالگری بیش از ۴۴۰۰۰ نمونه خون از جمعیت‌های سفیدپوست با استفاده از آنتی-Ge2 یا آنتی-Ge3، صرفاً یک مورد گریچ منفی را آشکار ساخت (جدول ۱۸-۴). افراد گریچ منفی بسیاری مورد مطالعه قرار گرفته‌اند، شناسایی آنان به واسطه وجود آنتی‌بادی در سرمشان محقق شده است [۲۲-۲۰، ۲۸، ۳۳-۳۱، ۳۹، ۴۴، ۴۵ و ۴۷-۵۰].

۱-۳-۳-۱۸ Ge:-2,3,4 (فنوتیپ Yus)

Ge:-2,3 به نظر می‌رسد که نادرتر از Ge:-2,3 باشد، اما این ممکن است گرایش‌های متفاوت در ساختن آنتی‌بادی را منعکس نماید [۲۳ و ۴۹]. Ge:-2,3 در افراد سفیدپوست (از جمله اعراب، یک Cypriot ترکیه‌ای، و یهودی خاورمیانه‌ای) و در مردمان سیاهپوست (شامل یهودی‌های ایتالیایی) یافت شده است، اما در پاپوگینه نو مشاهده نشده است. مطالعات و بررسی‌های خانوادگی نشان می‌دهد که فنوتیپ Ge:-2,3 اثری است [۲۰، ۲۱ و ۵۱]. SDS PAGE و به دنبال آن رنگ آمیزی سیالوگلیکوپروتئین‌ها یا ایمونوبلاتینگ با استفاده از آنتی‌بادی‌های ضد GPC و GPD نشان می‌دهد که گلبول قرمز Ge:-2,3,4 فاقد GPC یا GPD می‌باشد، در هر حال، یک ساختار شبیه GPC (GPCYus) وجود دارد که روی ژل‌های SDS بصورت یک باند پهن با رنگ پذیری منتشر و با وزن مولکولی ظاهری ۳۶۵۰۰-۳۲۵۰۰ بین موقعیت‌های مربوط به GPC و GPD، جلوه گر می‌شود [۱۲، ۲۸ و ۵۲]. این ساختار، آنتی‌ژن‌های Ge3 و Ge4 را حمل می‌نماید [۱۲ و ۲۸] (شکل ۱۸-۳). GPC، GPD و GPCYus در غشاء گلبول‌های قرمز تهیه شده از افرادی که برای GYPC/GYPC.Yus هتروزیگوت هستند، وجود دارند [۱۵۱]. بررسی DNA ژنومیک و cDNA، نشان داد که افراد Ge:-2,3,4 برای یک ژن GYPC (GYPC.Yus) که در آن اگزون دوم حذف شده است، هموزیگوت می‌باشند [۱۱، ۵۳ و ۵۴] (شکل ۱۸-۳). محصول پروتئینی یک مولکول شبیه GPC (GPCYus) است که فاقد ریشه‌های اسید آمینه‌ای ۱۷-۳۵ می‌باشد، بدون اینکه Ge3 یا Ge4 از دست رفته باشد (شکل ۱۸-۳). دومین جایگاه شروع ترجمه (Met22) از دست رفته است، بطوری که هیچ مقداری از GPD تولید نشده و لذا Ge2 بیان نمی‌گردد. Ge:-2,3,4 ممکن است همچنین ناشی از حالت هتروزیگوت برای GYPC.Yus و GYPC.Ge باشد [۵۷ و ۵۸]. از ده فرد مورد مطالعه Ge:-2,3، پی برده شده که پنج نفر، هرد مولکول GPCYus و GPCGe را دارند [۵۷].



شکل ۱۸-۴. سازماندهی ژنومی *GYPC* و واریان‌های *GYPC* مسئول فنوتیپ‌های نادر گریچ، کادرها نمایانگر اگزون‌ها هستند و منطقه سیاهرنگ درون اگزون ۴ نشانگر منطقه‌ای است که حوزه پلی‌کنده غشاء را رمزدهی می‌نماید.
* دومین کدون شروع ترجمه (Met22)، ژن‌های *GYPC* با دو برابر شدن^۱، سه برابر شدن^۲ و چهار برابر شدن^۳ اگزون ۲، هیچ گونه تغییر کمی را در فنوتیپ گریچ ایجاد نمی‌کنند [۵۵ و ۵۶] و لذا نشان داده نشده‌اند.

- 1- duplication
- 2- triplication
- 3- quadripliation

۱۸-۳-۲ Ge: -2,-3,-4 (فنوتیپ گریبج)

این فنوتیپ معمول گریبج منفی است، فنوتیپ احتمالی خانم گریبج، گرچه گلبول‌هایش هرگز با آنتی-Ge4 آزمایش نشدند. Ge: -2,-3 در برخی مناطق پاپوگینه نو پلی مرفیک است [۲۵] (جدول ۱۸-۴). Ge: -2,-3 در تمامی جمعیت‌های آزمایش شده دیگر نادر است، اما در میان مردمان اروپایی و آفریقایی الاصل، آمریکایی‌های بومی، ژاپنی‌ها، و پلی نزیایی‌ها^۱ مشاهده شده است. مطالعات و بررسی‌های خانوادگی نشان داد که فنوتیپ Ge: -2,-3 به ارث می‌رسد [۲۰، ۴۴، ۴۵، ۴۷، ۵۱ و ۵۹]. گلبول‌های Ge: -2,-3,-4، همچون گلبول‌های فنوتیپ Ge: -2,3,4، فاقد GPC و GPD می‌باشند اما دارای یک ساختار غیر طبیعی شبیه GPC با رنگ پذیری منتشر (GPCGe) هستند که حرکت الکتروفورزی آن بین GPC و GPD است [۱۲، ۲۸ و ۵۲]. وزن مولکولی ظاهری GPCGe ۳۴۵۰۰-۳۰۵۰۰، اندکی کمتر از وزن مولکولی GPCYus می‌باشد. GPCGe حامل Ge4 است اما Ge3 را حمل نمی‌کند [۱۲ و ۲۸] (شکل ۱۸-۳). GPCGe، بر خلاف GPC و GPD و GPCYus، مقاوم به تریپسین است [۲۸]. در نتیجه آنتی‌بادی‌های مونوکلونال GPC (آنتی-Ge4)، گلبول‌های قرمز فنوتیپ Ge: -2,-3,-4 که با تریپسین مجاور شده‌اند یا گلبول‌های قرمز افرادی که برای ژن مسئول Ge: -2,-3,-4 هتروزیگوت هستند، را آگلوتینه می‌کنند، اما این تاثیر آنها روی گلبول‌های مجاور شده با تریپسین از هیچ فنوتیپ دیگر گریبج مشاهده نمی‌شود.

Ge: -2,-3,-4 حاصل یک ژن $GYPC(GE)$ که از ژون ۳ آن حذف شده است، می‌باشد [۱۱]، ۱۷، ۵۳، ۵۸ و ۶۰] (شکل ۱۸-۴)، این ژن یک ساختار شبیه GPC(GPCGe) را که فاقد ریشه‌های اسید آمینه‌ای ۶۳-۳۶ مربوط به GPC است رمزدهی می‌نماید. GPCGe اندکی کوچکتر از GPCYus است زیرا از ژون ۳ بخاطر اینکه یک قطعه داخل شده ۲۷ نوکلئوتیدی دارد، از از ژون ۲ بزرگتر است. از دست رفتن از ژون ۳ نیز، حاکی از عدم وجود Ge3 و جایگاه شکافت تریپسین در موقعیت Arg48 می‌باشد (شکل ۱۸-۳). در هر حال از دست رفتن از ژون ۳، عدم وجود GPD و لذا فقدان Ge2 را توضیح نمی‌دهد. کولین و همکاران^۲ [۱۷] اظهار می‌دارند که یک مولکول GPD که فاقد بخش عمده حوزة خارج سلولی است ممکن است به غشاء منتقل نشود یا ممکن است ناپایدار بوده و سریعاً تخریب گردد. GPCGe و GPCYus، N-گلیکان‌ها با تعداد متغیر واحدهای تکرار شونده لاکتوز آمین را حمل می‌کنند، که این توضیحی بر ظاهر منتشر آنان روی ژل‌های الکتروفورزی است [۱۲]. GPCGe و GPCYus ممکن است O-گلیکوزیلاسیون تغییر یافته نیز داشته باشند [۶۱].

این احتمال وجود دارد که ژن $GYPC$ با حذف‌های مربوط به از ژون‌های ۲ یا ۳، حاصل یک کراسینگ اور نابرابر داخل ژنی باشد، رویدادی که بطور همزمان ژن‌هایی با از ژون‌های ۲ یا ۳

1- Polynesians
2- Colin

مضاعف (دوبرابر شده) را تولید کرده است [۱۱ و ۱۷] (به شکل ۱۸-۵ مراجعه شود). در بخش مربوط به LS^a (بخش ۱۸-۴-۲) مجدداً به این موضوع بر می گردیم.

۱۸-۳-۳-۳ $Ge:-2,-3,-4$ (فنوتیپ Leach)

فنوتیپ Leach، فنوتیپ null در سیستم گریچ است. گلبول های قرمز $Ge:-2,-3,-4$ با هیچ نوع آنتی بادی گریچ یا آنتی بادی های مونوکلونال مربوطه واکنش نمی دهند. شش فرد مورد مطالعه با فنوتیپ $Ge:-2,-3,-4$ ، همگی انگلیسی سفیدپوست یا آمریکایی شمالی سفیدپوست، گزارش شده اند، [۲۸ و ۳۳-۳۰]. دو خانواده توارث $Ge:-2,-3,-4$ را ظاهر ساخته اند [۳۱ و ۳۲]. گلبول های قرمز $Ge:-2,-3,-4$ بطور کامل عاری از GPC و GPD می باشند [۱۱، ۱۲، ۲۸، ۳۱ و ۳۲] (شکل ۱۸-۳).

$Ge:-2,-3,-4$ دارای حداقل دو اساس ژنتیکی است. بررسی ساترن و تقویت DNA ژنومیک با واکنش زنجیره ای پلی مرز (PCR) در پنج فرد غیرخویشاوند $Ge:-2,-3,-4$ ، حذف اگزون های ۳ و ۴ از $GPYC$ را محرز نمود [۱۱، ۵۴، ۶۲ و ۶۳] (شکل ۱۸-۴). جالب اینکه، mRNA مشتق از این ژن دارای حذف، در رتیکولوسیت های افراد $Ge:-2,-3,-4$ شناسایی گردید، علی رغم اینکه ژن فاقد سیگنال طبیعی پلی آدنیلایسون بود [۶۳]. اگر پروتئینی توسط این ژن تولید می شد، فاقد حوزه طی کننده غشاء و حوزه سیتوپلاسمیک بود و قادر به فرو رفتن به درون غشاء نیز نبود. در فرد $Ge:-2,-3,-4$ دیگر [۳۰]، $GYPC$ ظاهراً کامل بود، اما تعیین توالی اگزون ۳ یک حذف تک نوکلئیدی را درون کدون ۴۵، که منجر به یک انتقال چارچوب و تولید زودرس یک کدون توقف در کدون ۵۶ می شد، ظاهر نمود [۶۲] (شکل ۱۸-۴). در نتیجه پیش بینی گردید که بخش اعظم اگزون ۳ و کل اگزون ۴ ترجمه نمی شوند و لذا GPC کامل و طبیعی نیز تولید نخواهد شد. در هر حال یک جزء با وزن مولکولی ظاهری ۱۲۰۰۰ شناسایی گردید که به یک آنتی بادی مونوکلونال علیه اپیتپی بر سطح حوزه های سیتوپلاسمی GPC و GPD اتصال یافت و بنظر می رسید که نشانگر حوزه انتهای کربوکسیلی GPC/D باشد [۶۴] (شکل ۱۸-۳). این مشاهده منجر به این ذهنیت گردید که ترجمه در یک توالی شروع متفاوت که با کدون توقف زودرس همپوشانی دارد مجدداً از سر گرفته می شود.

GPC و GPD با اسکلت غشاء در ارتباط می باشند، که احتمالاً بعنوان یک پل اتصال بین غشاء و پروتئین های اسکلتی عمل می کنند (بخش ۱۸-۷). یک خصیصه فنوتیپ $Ge:-2,-3,-4$ ، الیتوسیتوز است [۱۲، ۲۸، ۲۹، ۳۱ و ۳۲]. بین ۲۰٪ و ۶۱٪ از گلبول های قرمز پنج فرد با فنوتیپ $Ge:-2,-3,-4$ ، بعنوان الیتوسیت طبقه بندی شدند [۳۱]. دو برادر $Ge:-2,-3,-4$ تاریخچه ای طولانی مدت از کم خونی خفیف داشتند [۳۳]. غشاء گلبول های قرمز فنوتیپ $Ge:-2,-3,-4$ ، پایداری مکانیکی کاهش یافته ای دارد [۶۵ و ۶۶] و این گلبولها ممکن است به شکل دیسکوئیدهای طبیعی وارد گردش خون شوند اما هنگام مواجه

شدن با فشار گسلنده^۱ و هنگام طویل شدن، شکل خود را از دست دهند [۶۷]. الپتوسیت‌ها در بیماری که کاهش موقت در محتوی GPC غشاء گلبول قرمز و محتوی طبیعی GPD را نشان می‌داد وجود داشتند، اما زمانی که سطح GPC به حالت طبیعی برگشت نمود، الپتوسیت‌ها دیگر قابل مشاهده نبودند [۳۹]. گلبول‌های Ge:-2,3,4 و Ge:-2,-3,4، علی‌رغم نقصان GPC و GPD، هیچ علامتی از الپتوسیتوز را نشان نمی‌دهند [۲۸] و پایداری غشائی طبیعی دارند [۶۶]، احتمالاً بدین دلیل که مولکول‌هایی شبیه GPC، همچون GPCGe و GPCYus، در این گلبول‌ها وجود دارند.

۴-۳-۳-۱۸ یک فنوتیپ غیرطبیعی گریبچ که حاصل یک تغییر تک بازی در ژن *GYPC* می‌باشد گلبول‌های قرمز یک بیمار دارای آنتی-Ge2 واضح، با بیست نمونه آلوآنتی-Ge2، یک نمونه اتوآنتی-Ge2، چهار نمونه آلوآنتی-Ge3، و یک نمونه آلوآنتی-Ge4 واکنش دادند، اما با یک نمونه آلوآنتی-Ge2، یک نمونه اتوآنتی-Ge3، و یک نمونه اتوآنتی-Ge4 واکنشی نشان ندادند. آنتی‌بادی وی با گلبول‌های قرمز خود یا چهار تا از هشت فرزندش واکنش نداد. ایمونوبلاتینگ غشاء گلبول‌های قرمز وی، GPC، GPD، و GPCGe را آشکار نمود. بررسی‌های ژنتیک مولکولی نشان داد که وی برای دو ژن نادر در لوکوس *GYPC* هتروزیگوت است:

۱- *GYPC.Ge* (با یک حذف اگزون ۳)، و

۲- *GYPC* با یک تغییر بازی A173T در اگزون ۳، که Asp58Val را در GPC (Asp37Val در GPD) در منطقه دخول این مولکول‌ها به درون غشاء رمزدهی می‌نماید.

آنتی‌بادی فرد مورد مطالعه، که GPC را روی بلات‌های مربوط به غشاء گلبول‌های قرمز طبیعی رنگ آمیزی نمود، به نظر می‌رسید که با GPC دارای Asp58 واکنش دهد، اما با GPC که دارای Val58 بود واکنشی نداشت، مشخص نیست که چرا این آنتی‌بادی با GPD یا با GPCYus، که هر دوی آنها در موقعیتی یکسان با اسید آمینه ۵۸ در GPC، دارای آسپارتیک اسید هستند، واکنش نداد [۶۸].

۵-۳-۳-۱۸ ارتباط با سیستم گروه خونی *Kell*

چندین گزارش، Ge:-2,-3 را با تضعیف آنتی‌ژن‌های سیستم *Kell* مرتبط می‌سازند، هر چند که این تاثیر متغیر است [۲۳، ۲۸، ۳۰، ۳۱، ۴۴ و ۴۵]. چنین ارتباطی اگر وجود داشته باشد، ممکن است تمامی ژن‌های با فراوانی زیاد *Kell* و *K* را تحت تاثیر قرار دهد [۴۴].

گاهی اوقات آنتی‌ژن *Kell* ممکن است تنها آنتی‌ژنی باشد که تضعیف نشان می‌دهد [۲۳]. از یازده نمونه Ge:-2,-3، نه نمونه درجات متفاوتی از تضعیف آنتی‌ژن‌های سیستم *Kell* را نشان دادند، در

1 - shear stress : فشار طبیعی ناشی از نیروی رانشی و رو به جلو جریان خون. م

حالی که از شش نمونه Ge:-2,3 هیچ کدام چنین تضعیفی را نشان نداد [۲۳]. حداقل چهار فرد مورد مطالعه Ge:-2,-3,-4 تضعیف آنتی‌ژن‌های سیستم Kell را نشان می‌دهند [۲۸، ۳۰ و ۳۱]. ژن‌هایی که سیستم‌های گریبچ و Kell را کنترل می‌کنند مستقل بوده و روی کروموزم‌های جداگانه‌ای قرار گرفته‌اند. اگرچه بیوشیمی و ژنتیک مولکولی سیستم‌های گریبچ و Kell بطور کامل درک شده است، هیچ اطلاعی در مورد ماهیت بیوشیمیایی ارتباطشان در دست نمی‌باشد. یک ارتباط احتمالی بین گریبچ و آنتی‌ژن Vel در بخش ۲۸-۲-۲ توصیف شده است.

۴-۱۸ آنتی‌ژن‌های با فراوانی کم گریبچ

چهار آنتی‌ژن که به سیستم گریبچ تعلق دارند در تمامی جمعیت‌های آزمایش شده فراوانی کمی دارند. این آنتی‌ژن‌ها همگی به واسطه شواهد بیوشیمیایی به سیستم گریبچ تخصیص داده شده‌اند. هیچ فردی که برای ژن‌های نادر مسئول این آنتی‌ژن‌های با شیوع کم هموزیگوت باشد شناسایی نشده است، لذا باید بخاطر داشت که در تمامی موارد مطالعه شده، یک ژن GPYC طبیعی که تولید GPC و GPD طبیعی می‌نماید وجود دارد.

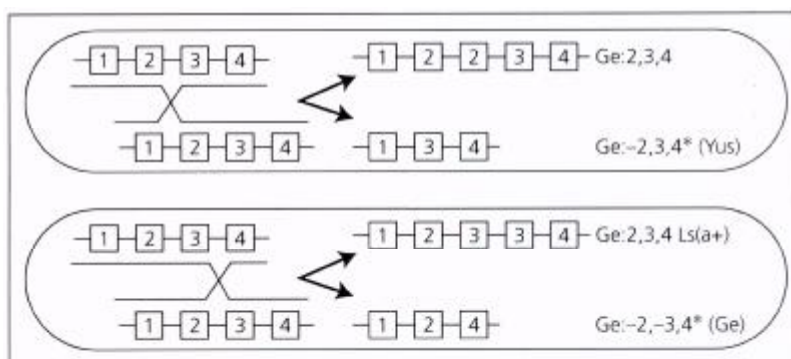
۱-۴-۱۸ (GE5)Wb

Wb (Webb) یک آنتی‌ژن گلوبول قرمز با فراوانی کم و توارث یافته است که نخستین بار توسط سیمونز و آلبری^۱ [۶۹] در سال ۱۹۶۳ توصیف گردید (جدول ۱۸-۵). آنتی-Wb اولیه در سرم تعیین گروه ABO یافت گردید [۶۹]، در بین ۲۰۰۰ سرم ایتالیایی هیچ مورد دیگری از آن مشاهده نشد [۶۹]، اما سه مورد در میان ۷۵۴۴ سرم بریتانیایی شناسایی گردید [۴۳ و ۷۰]. آنتی ژن Wb حساس به تریپسین و سیالیداز، اما مقاوم به کیموتریپسین می‌باشد [۶۵، ۷۸ و ۷۹]. فنوتیپ Wb+ در ارتباط با یک سطح کاهش یافته GPC طبیعی و با وجود یک GPD غیرطبیعی (GPCWb)، که یک وزن مولکولی ظاهری حدود ۳۰۰۰ کمتر از GPC دارد، می‌باشد [۷۸ و ۷۹]، مجاورسازی گلوبول‌های قرمز Wb- با اندوگلیکوزیداز F، که زنجیره‌های الیگوساکاریدی دارای اتصال N را از گلیکوپروتئین‌ها جدا می‌کند، منجر به کاهش وزن مولکولی ظاهری GPC تا حدی برابر با وزن مولکولی GPCWb می‌گردد، مجاورسازی گلوبول‌های Wb+ با اندوگلیکوزیداز F هیچ تاثیری روی GPCWb ندارد. تقویت و تعیین توالی اگزون ۱ مربوط به GYPC در افراد Wb+، یک جهش نقطه‌ای A23G، که یک جایگزینی Asn8Ser را در GPC رمزدهی می‌کند، آشکار نمود [۵۳ و ۸۰] (شکل ۱۸-۴). Asn8 در GPC، N-گلیکوزیده است و این از دست رفتن N-گلیکوزیلایسون در GPCWb، کاهش وزن مولکولی GPCWb را توضیح می‌دهد. اینکه Ser8 مربوط به GPCWb، O-گلیکوزیده است یا خیر، مشخص نشده است.

1- Simmons and Albrey

جدول ۱۸-۵. فراوانی آنتی‌ژن‌های با فراوانی کم گریبچ

Antigen	Population	No. tested	No. positive	Antigen frequency	References
Wb GE5	White Australians	3 550	2	0.0006	[69]
	English	15 815	3	0.0002	[43]
	Welsh	10 117	8	0.0008	[70]
	Japanese	3 470	0		[71,72]
Ls ^a GE6	Finnish	1 113	18	0.0162	[43,73]
	Norwegians	7 151	8	0.0011	[74]
	African Americans	110	1	0.0091	[43]
	Black West Indians	878	9	0.0103	[43]
	West Africans	81	2	0.0204	[43]
	Japanese	200 000	8	<0.0001	[75]
	English	5 887	0		[43]
An ^a GE7	Finnish	10 000	6	0.0006	[76]
	Swedish	3 266	2	0.0006	[76]
Dh ^a GE8	Danish	2 493	0		[77]



شکل ۱۸-۵. دیاگرام دو واقعه کراسینگ اور نا برابر داخل (درون) ژنی را در چهار ژن GYPC غیرطبیعی نشان می‌دهد، دو تا از این ژن‌ها حذف‌های اگزونی و دو تای دیگر مضاعف شدن های اگزونی دارند. مضاعف شدن اگزون ۳ در ارتباط با آنتی‌ژن Ls^a می‌باشد.
 * فنوتیپ‌های گریبچ منفی ممکن است صرفاً زمانی ظهور یابند که حالت هموزیگوت برای ژن غیرطبیعی (یا حالت هتروزیگوت برای دو ژن غیرطبیعی) وجود داشته باشد.

18-4-2 $LS^a(GE6)$

LS^a (لویس II) [۴۳] مشابه RI^a [۷۴ و ۸۱] است و در فنلاندی‌ها و مردمان آفریقایی الاصل، پلیمر فیک، اما در جمعیت‌های دیگر نادر است (جدول ۱۸-۵). آنتی- LS^a اولیه در یک معرف آنتی-B یافت گردید، موارد دیگر آن در سرم‌هایی که حاوی چندین آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های با شیوع کم بودند [۷۴] و در طول آزمایش سازگاری قبل از تزریق خون، پیدا شدند [۸۲]، آنتی- LS^a در ارتباط با بیماری همولیتیک نوزاد (HDN)، که لزوم تعویض خون را به همراه داشت، بود اما ثابت نشد که علت این بیماری باشد [۸۳]. به دنبال غربالگری بیش از ۴۰۰۰ سرم طبیعی از افراد اروپائی یک مورد آنتی- LS^a مشاهده شد [۴۳ و ۷۳] و از ۴۴۰۰۰ سرم اهداکننده ژاپنی، نوزده مورد آنتی- LS^a شناسایی گردید [۷۵]. LS^a به تریپسین حساس اما نسبت به فیسین و سیالیداز مقاوم است [۸۴].

زمانی که مک دونالد و همکاران [۸۴] پی بردند که گلبول‌های قرمز $LS(a+)$ ، علاوه بر GPC و GPD طبیعی، دارای مولکول‌های GPC و GPD غیرطبیعی هستند، بطوری که وزن مولکولی ظاهری هر کدام ۵۵۰۰ دالتون بیشتر از همتای طبیعی آن بود، LS^a به سیستم گریچ مرتبط شد. هر دو ساختار غیرطبیعی فوق در حضور آنتی-Ge3 با شدت بسیار بالایی رنگ گرفتند. $GPCLs^a$ همچنین به آنتی-Ge4 مونوکلونال اتصال یافت و $GPDLs^a$ به آنتی-Ge2 پیوند یافت. $GYPC$ مربوط به افراد $LS(a+)$ مضاعف شدن آگزون ۳ را نشان می‌دهد (شکل ۱۸-۴) [۱۱ و ۸۵]. حضور یک آگزون ۳ اضافی توضیحی برای این مسئله است که چرا $GPCLs^a$ و $GPDLs^a$ افزایش در اندازه دارند و آنتی-Ge3 را بسیار قوی بیان می‌نمایند. کراسینگ اور درون ژنی به عنوان مکانیسم ظهور حذف‌های مربوط به آگزون‌های ۲ و ۳ در $GYPC$ که به ترتیب مسئول ایجاد فنوتیپ‌های Ge:-2,3,4 و Ge:-2,-3,4 می‌باشند، پیشنهاد شده است [۱۱ و ۱۷] (بخش ۱۸-۳-۳). هر واقعه کراسینگ اور نابرابر، $GYPC$ با مضاعف شدن یکی از دو آگزون ۲ یا ۳ را نیز تولید خواهد کرد (شکل ۱۸-۵). اتصال دو آگزون ۳ پشت سرهم یک توالی اسید آمینه‌ای منحصر بفرد را ایجاد خواهد کرد، که احتمال می‌رود نمایانگر آنتی‌ژن LS^a باشد. یک پپتید صناعی (TPTIMDIVVA-EPDPG) که نمایانگر آخرین یازده اسید آمینه کد شده توسط انتهای ۳ آگزون ۳ و به دنبال آن پنج اسید آمینه اول کد شده توسط انتهای ۵ آگزون ۳ بود، آنتی- LS^a را مهار نمود [۸۶]، اتصال دو آگزون ۲ پشت سرهم یک توالی منحصر بفرد را رمزدهی نمی‌کند و لذا هیچ نوع آنتی‌ژن مربوط با فراوانی کم نیز انتظار نخواهد رفت.

یک آنتی‌بادی مونوکلونال (CBC-96) علیه اپیتپی بر سطح GPC، گلبول $LS(a+)$ را در رقتی بالاتر از آنچه که برای آگلوتینه کردن گلبول‌های فنوتیپ شایع گریچ مورد نیاز است آگلوتینه نمود، احتمالاً بدین دلیل که اپیتپ روی مولکول طویل شده^۲ قابل دسترس تر است [۵۶].

1- Macdonald et al.

2- extended

اوچیکاوا و همکاران با استفاده از رقت خاصی از این آنتی بادی، نمونه های گلبول قرمز ۲۰۰۰۰۰ اهدا کننده ژاپنی را غربالگری نمودند. از میان ۶۰ نمونه که قویاً آگلوتینه شدند، هشت نمونه $LS(a+)$ بودند [۷۵]. یکی از این هشت نمونه بیان افزایش یافته LS^a داشت و دارای مولکولهای GPC و GPD ($GPKS$, $GPKS$) با یک وزن مولکولی حدوداً ۶۰۰۰ دالتون بیشتر از وزن مولکولی $GPKS^a$ و $GPKS^a$ ، که حاصل سه برابر شدن (تریپلیکاسیون) اگزون سوم $GYPC$ هستند، بود [۵۶] (شکل ۱۸-۴). چهل نمونه (۰/۰۲٪) دارای $GYPC$ با یک مضاعف شدن (دوپلیکاسیون) اگزون ۲ بودند، نتیجه فرضی یک رویداد کراسینگ اور نابرابر مسئول حذف اگزون ۲ در فنوتیپ $Ge:-2,3,4$ (شکل ۱۸-۵)، شش نمونه (۰/۰۰۳٪) چهار برابر شدن اگزون ۲ را نشان می دادند [۵۵ و ۵۶]. همانطوری که پیش بینی شده بود [۱۱] هیچ نوع آنتی ژن با فراوانی کم مرتبط با مولکولهای GPC و GPD که حاوی محصولات چندگانه اگزون دوم $GYPC$ باشد شناسایی نشد، زیرا این اگزون تولید یک توالی اسید آمینه ای منحصر بفرد نمی کند.

۱۸-۴-۳ An^a (GE7)

An^a (Ahonen)، که در ابتدا از سوی فوروجلم و همکاران^۱ [۷۶] توصیف گردید، در میان حدود ۰/۰۶٪ فنلاندی ها و سوئدی ها یافت شد (جدول ۱۸-۵). آنتی- An^a در حدود ۱ از ۱۰۰۰ سرم طبیعی مشاهده شده است و بنظر نمی رسد که نیاز به تحریک سیستم ایمنی بدن توسط گلبول های قرمز داشته باشد [۷۶]. An^a توسط تریپسین، پاپایین و سیالیداز تخریب می گردد [۳۵].

ایمونوبلاتینگ غشاء گلبول های قرمز $An(a+)$ ، و GPC و GPD جدا شده از گلبول های قرمز $An(a+)$ نشان داد که An^a روی GPD قرار گرفته است، نه روی GPC [۳۵]. بررسی $GPYC$ cDNA مربوط به دو فرد $An(a+)$ یک تغییر نوکلئوتیدی G67T را در اگزون ۲ آشکار نمود که یک جایگزینی آلانین به سرین را در موقعیت ۲۳ در GPC و در موقعیت ۲ در GPD پیش بینی می نماید [۳۵]. این مشاهده چنین سوالی را بر می انگیزد که، چرا An^a فقط روی GPD بروز می یابد در حالی که جایگزینی اسید آمینه هم در GPC و هم در GPD اتفاق می افتد؟ بنظر نمی رسد که An^a شامل گروه آمینی آزاد در انتهای آمینی GPD باشد زیرا استیلایسیون پروتئین های سطح گلبول قرمز بیان An^a را تحت تاثیر قرار نمی دهد [۳۵]. در نتیجه دانیلز و همکاران^۲ [۳۵] اظهار داشتند که آنتی- An^a یک اختلاف شکل فضایی را در منطقه انتهای آمینی GPD، که ناشی از جایگزینی اسید آمینه ای است شناسایی می نماید، این اختلاف زمانی که همان جایگزینی درون زنجیره GPC اتفاق افتد مشهود نمی باشد. عیارسنجی سرم های

1- Furuhielm et al.
2- Daniels et al.

آنتی-Ge2 با استفاده از گلبول‌های قرمز An(a+) و An(a-) حاکی از این بود که برخی سرم‌های آنتی-Ge2 با GPDAn^a واکنش نمی‌دهند، هرچند که نتایج قطعیت نیافت [۳۵].

۱۸-۴-۴ $(\text{GE8})\text{Dh}^a$

اولین آنتی- Dh^a (Duch)، یک آنتی‌بادی «با ظهور طبیعی» از نوع IgM بود که زمانی که سرم با گلبول‌های قرمز یک اهدا کننده خون دانمارکی در طی آزمایشات سازگاری قبل از تزریق خون واکنش داد شناسایی گردید [۷۷] (جدول ۱۸-۵). شناسایی آنتی- Dh^a در سرم دو اهدا کننده خون منجر به کشف یک خانواده انگلیسی با هشت عضو $\text{Dh}(a+)$ در سه نسل گردید [۸۷]. مجاورسازی گلبول‌های قرمز سالم با تریپسین، پاپائین، فیسین، پروناز یا سیالیداز، آنتی‌ژن Dh^a را تخریب می‌کند، اما کیموتریپسین تأثیری روی آن ندارد [۷۷ و ۷۸].

اسپرینگ [۸۸] با استفاده از ایمونوبلاتینگ غشاء گلبول‌های قرمز $\text{Dh}(a+)$ و GPC جدا شده از آن گلبول‌ها ثابت نمود که Dh^a روی GPC قرار گرفته است، نه روی GPD. بررسی cDNA در دو فرزند $\text{Dh}(a+)$ با استفاده از PCR، یک تغییر نوکلئوتیدی C40T را در اگزون اول مربوط به GYPC آشکار نمود که یک جایگزینی Leu14Phe را رمزدهی می‌کرد [۸۹]. آنتی‌ژن Dh^a بر سطح GPD وجود ندارد، چون کدون ۱۴ در سمت انتهای ۵ جایگاه شروع ترجمه GPD قرار دارد. Dh^a تحت تأثیر مجاور سازی گلبول‌های قرمز با اندوگلیکوزیداز F قرار نمی‌گیرد و لذا متکی به حضور N-گلیکان در نقطه Asn8 نمی‌باشد [۸۸]. آنتی‌ژن Dh^a سطح گلبول‌های قرمز حساس به سیالیداز است، حاکی از اینکه O-گلیکوزیلاسیون طبیعی برای GPC ضروری است، اما آنتی- Dh^a بصورت اختصاصی توسط یک پپتید صناعی (NSTAWPFSLEPNPG) که نمایانگر ریشه‌های اسید آمینه‌ای ۲۱-۸ از GPCDh^a بود مهار گردید [۸۶].

۱۸-۵ آنتی‌بادی‌های گریبچ

۱۸-۵-۱ آلوانتی‌بادی‌ها

آنتی‌بادی‌های گریبچ معمولاً بواسطه حاملگی یا انتقال خون ظهور می‌یابند، اما برخی از آنها ظاهراً دارای «ظهور طبیعی» هستند [۲۵، ۴۲، ۴۳، ۴۵ و ۵۸]. از میان ۶۴۴ نمونه سرم از ملانزیایی‌های گریبچ منفی، ۸۹ نمونه (۱۳٪) دارای آنتی‌بادی‌های گریبچ بودند و فراوانی آنتی‌بادی گریبچ در مردان و زنان تقریباً یکسان بود [۲۵]. بعضی از آنتی‌بادی‌های گریبچ ممکن است از نوع IgM باشند [۹۰ و ۹۱]، اما اکثراً از نوع IgG و عموماً IgG1 هستند [۹۱].

آنتی‌بادی‌های گریبچ از سطح گلبول‌های قرمز بند ناف DAT مثبت جدا (elute) شده‌اند [۲۰، ۵۰-۴۸، ۹۲]، اما هیچ مورد جدی از HDN توصیف نشده است، علیرغم اینکه یکی از آنتی‌بادی‌ها IgG3 بوده و در روش سنجش بیگانه‌خواری مونوسیتی یک نتیجه مثبت قوی داده است [۹۲]. یک بیمار Ge-2، 3، 4 با یک آنتی‌بادی گریبچ، متعاقب دریافت سه واحد خون ناسازگار دچار زردی شد و شواهدی از کاهش بقاء گلبول‌های قرمز تزریق شده نشان داد [۹۳]. بیمار دیگری با آنتی-Ge2، شانزده واحد گلبول قرمز ناسازگار را در طی سه هفته دریافت نمود بدون اینکه شواهدی بالینی از همولیز را نشان دهد [۹۴]. نتایج مطالعات بقاء گلبول قرمز در داخل بدن با استفاده از تعداد معدودی آنتی‌بادی گریبچ، حاکی از اهمیت بالینی بالقوه این آنتی‌بادی‌ها بوده است [۹۷-۹۵]. یک آنتی‌بادی ضعیف حاکی از نوعی ارتباط بین سیستم‌های گریبچ و Rh بود [۹۸]. آنتی‌بادی با تمامی گلبول‌های قرمز بجز نُه نمونه از ده نمونه گریبچ منفی، و گلبول‌های Rh_{null}، D- و نیز گلبول‌های برخی از دیگر فنوتیپ‌های Rh واریان، واکنش داد.

۱۸-۵-۲ اتوآنتی‌بادی‌ها

چهار مورد از اتوآنتی‌بادی‌های گریبچ گزارش شده‌اند که ایجاد کم خونی همولیتیک شدید اتوایمیون نموده‌اند: سه مورد شبیه آنتی-Ge2 [۹۹-۱۰۱] بودند و مورد دیگر شبیه آنتی-Ge3 بود [۱۰۲]. یکی از این اتوآنتی‌بادی‌ها از نوع IgA بود [۱۰۰] و دیگری از نوع IgM [۱۰۱]. گلبول‌های قرمز گریبچ مثبت یک بیمار با آنتی-Ge2 در سرم خود یک DAT منفی دادند، اما آنتی-Ge2 قابل جداسازی (elution) بود [۱۰۳]. ایمونوبلاتینگ با استفاده از این آنتی‌بادی و با دیگر اتوآنتی‌بادی شبیه Ge2 نشان داد که این آنتی‌بادی‌ها به GPC، اما نه به GPD، اتصال می‌یابند و لذا متفاوت از اکثر آنتی‌بادی‌های Ge2 هستند [۱۰۳ و ۱۰۴]. هردو بیمار بر سطح گلبول‌های قرمز خود کاهش بیان آنتی‌ژن هدف را نشان می‌دادند. اتو آنتی-Ge3 بواسطه پیوند یافتن به GPC و GPD روی ایمونوبات‌ها، همچون آلوآنتی-Ge3 رفتار می‌کرد [۱۰۴].

یک آنتی‌بادی شبیه آنتی-Ge4 در یک بیمار Ge:2,3,4 که مبتلا به کم خونی آپلاستیک بود و در خون محیطی خود الپتوسیت داشت، ایجاد همولیز اتوایمیون نکرد [۳۹ و ۱۰۵]. آنتی‌بادی به GPC، GPCGe و GPCYus اتصال یافت اما با GPD تشکیل پیوند نداد [۳۹]. گلبول‌های قرمز بیمار دارای محتوی بسیار کم GPC اما GPD طبیعی بودند. دو سال بعد، آنتی‌بادی دیگر در سرم بیمار وجود نداشت، محتوی GPC غشاء گلبول‌های قرمز به سطح طبیعی برگشته بود، الپتوسیت‌ها وجود نداشتند و آنتی‌بادی مربوط به نمونه قبلی با گلبول‌های قرمز او واکنش داد [۳۹].

۱۸-۵-۳ آنتی‌بادی‌های مونوکلونال

بسیاری از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال مرتبط با گریچ اپیتپ‌هایی را در نزدیکی انتهای آمینی GPC تعریف می‌کنند و از لحاظ سرولوژیکی همچون آنتی-Ge4 عمل می‌نمایند [۵، ۱۰، ۲۹-۲۷، ۳۸، ۴۰، ۴۱، ۵۵، ۱۰۶ و ۱۰۷] (به بخش ۱۸-۳-۳ مراجعه گردد). اکثر این اپیتپ‌ها شامل Met1 در GPC می‌باشند، اما برخی اسیدهای آمینه ۲۳-۱۶ را نیز شامل می‌شوند [۵۵ و ۱۰۷]. چندین آنتی‌بادی مونوکلونال Ge3 موشی تولید شده‌اند [۵، ۳۷ و ۳۸]. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال موشی که رفتار سرولوژیک شبیه آنتی-Ge2 داشتند به GPC [۶۱ و ۱۰۷] یا به GPC و GPD (یکی از آنها به اسیدهای آمینه ۳۹-۲۶، دیگری به اسیدهای آمینه ۴۰-۳۱) [۱۰۷ و ۱۰۸] اتصال یافتند. یکی از آنتی‌بادی‌های Ge2 مونوکلونال، روی یک بلات پروتئینی GPCGe را رنگ آمیزی نمود، اما با گلبول‌های Ge-2,3,4 واکنش نداد [۱۰۸]. یک آنتی-Ge2 مونوکلونال از نوع IgM، اپیتپی را که شامل اسیدهای آمینه ۲۲-۱۵ (SLEPDGM) روی GPC بود تعریف نمود، با این حال با GPCGe واکنش نداد، احتمالاً بدین دلیل که O-گلیکوزیلاسیون آن تغییر یافته بود [۶۱]. این آنتی‌بادی با یک اپیتپ (اسیدهای آمینه ۲۷-۲۲، EDPDIP) روی حوزه انتهای آمینی سیتوپلاسمی باند ۳ واکنش متقاطع داد.

۱۸-۶ تکامل و توزیع آنتی‌ژن‌های گریچ

آنتی‌ژن‌های Ge2 و Ge3 هنگام تولد بخوبی تکامل یافته‌اند [۲۰]. آنتی‌ژن گریچ (که نوع آن مشخص نشده بود) در نوزده جنین ۲۸-۱۷/۵ هفته‌ای شناسایی گردید [۴۳]. GPC و GPD در طول اریتروپوئز بر سطح سلول‌های اریتروئیدی در مرحله‌ای ابتدایی از تمایز وجود دارند، گرچه ممکن است گلیکوزیلاسیون کامل نشده باشد [۱۰۶]. GPC، که توسط یک آنتی‌بادی مونوکلونال (BRIC4) علیه یک اپیتپ متکی به گلیکوزیلاسیون شناسایی شد، بر سطح ۸۴٪ گلبول‌های جدا شده از خون بندناف قویاً بیان شده بود [۱۰۹].

GPC و GPD ویژه اریتروئید نیستند، گرچه سطح بیان و درجه گلیکوزیلاسیون پروتئین‌ها ممکن است در سلول‌های اریتروئیدی و غیر اریتروئیدی متفاوت باشد. شروع رونویسی از GYPC احتمالاً در جایگاه‌های متفاوت در سلول‌های اریتروئید و غیر اریتروئید صورت می‌پذیرد [۱۸]. GPC روی لنفوسیت‌های T و به صورت ضعیف، روی لنفوسیت‌های B و پلاکت‌ها شناسایی شده است، GPC روی گرانولوسیت‌ها قابل شناسایی نبوده است [۱۸ و ۱۰۶]. GYPC mRNA در اریتروبلست‌های انسانی، رده‌های سلولی اریترولوکمی و کبد جنینی، اما نه کبد بزرگسال [۷]، و در کلیه انسانی [۸] شناسایی گردید. به منظور جلوگیری از هر گونه تاثیر ناشی از گلیکوزیلاسیون افتراقی^۱، یک آنتی‌بادی

مونوکلونال (۱۰۰-BGRL) علیه حوزه انتهایی کربوکسیلی سیتوپلاسمیک GPC و GPD برای رنگ آمیزی ایمونولوژیک بافت‌های انسانی مورد استفاده قرار گرفت [۱۳]. رنگ پذیری روی کبد جنین (عمدتاً روی سلول‌های رده اریثروئیدی)، سینوزوئیدهای کبد بزرگسال، گلومرول‌های کلیوی، و سلول‌های عصبی در مغز قابل مشاهده بود.

۷-۱۸ جنبه‌های عملکردی - ارتباط GPC و GPD با اسکلت غشائی

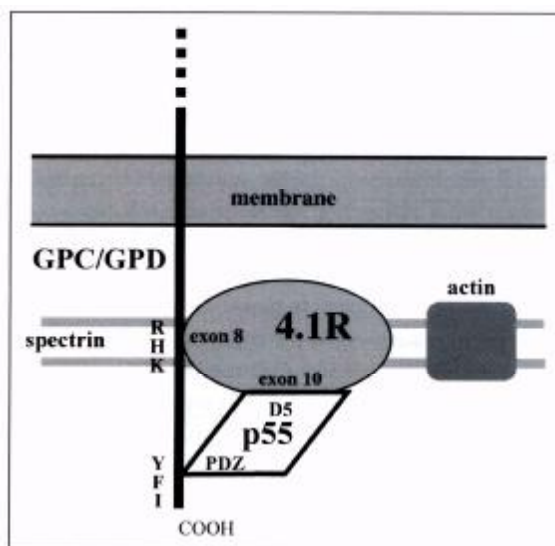
شکل و انعطاف پذیری گلبول‌های قرمز توسط یک ماتریکس زیر غشائی که حاوی سه پروتئین اصلی، اسپکترین، اکترین و پروتئین ۴/۱R است حفظ می‌گردد (بازنگری ها در منابع [۱۱۰-۱۱۲]). پروتئین عرض غشائی باند ۳ (مبادله کننده آنیونی) از طریق آنکرین^۱، پروتئین ۴/۲ و پروتئین ۴/۱R به اسکلت غشاء متصل می‌گردد، که این نشانگر جایگاه اصلی اتصال شبکه اسکلتی به غشاء گلبول می‌باشد (بخش ۱۰-۶).

GPC و GPD عملکرد مشابهی دارند [۱۲۱-۱۱۳]. پروتئین ۴/۱ R، GPC و GPD را به شبکه اسپکترین - اکترین متصل می‌سازد و در این بین فسفوپروتئین p55 برهم کنش را پایدار می‌سازد. تری پتید Arg-His-Lys در موقعیت‌های ۸۸-۸۶ مربوط به GPC، با یک توالی درون حوزه ۳۰۰۰۰ دالتونی پروتئین ۴/۱R، که توسط اگزون ۸ از ژن ۴/۱R رمزدهی می‌شود، تشکیل پیوند می‌دهد، تری پتید Tyr-Phe-Ile در انتهایی کربوکسیلی GPC به حوزه PDZ در پروتئین p55 پیوند می‌یابد، و حوزه D5 در p55 به یک توالی که توسط اگزون ۱۰ از ژن ۴/۱R رمزدهی می‌شود اتصال می‌یابد [۱۱۶-۱۲۱] (شکل ۱۸-۶). پروتئین ۴/۱ به کالمودولین^۲ نیز اتصال می‌یابد و افزایش سطوح کلسیم، قدرت برهم کنش‌های ۴/۱R با GPC و p55 را کاهش می‌دهد [۱۲۱].

حدود ۲۰۰۰۰۰ مولکول ۴/۱R در هر گلبول قرمز وجود دارد [۱۰]، که تقریباً برابر با تعداد کل مولکول‌های GPC و GPD می‌باشد [۵]. بیماران مبتلا به الیتوسیتوز ارثی ناشی از نقصان ۴/۱R دارای یک کاهش ۷۰-۹۰٪ در GPC و GPD هستند، نقصان p55 دارند و الیتوسیتوز کامل نیز در آنها مشهود است [۱۱۵، ۱۲۴-۱۲۲]. گلبول‌های قرمز Ge-2،-3،-4 که فاقد GPC و GPD می‌باشند، حدود ۲۵٪ کاهش در ۴/۱R و حدود ۹۸٪ کاهش در p55 را نشان می‌دهند [۱۱۵]. پروتئین ۴/۱R با غشاء گلبول‌های قرمز فنوتیپ شایع که عاری از پروتئین‌های اسکلتی شده‌اند ارتباط مجدد می‌یابد، اما با غشاءهای عریان شده گلبولهای Ge-2،-3،-4 این ارتباط یافتن مجدد مشاهده نمی‌شود [۱۱۶].

1- ankyrin
2- calmodulin

عملکرد حوزه‌های خارج سلولی GPC و GPD ناشناخته است. همچون GPA و GPB، یک عملکرد مهم این ساختارهای شدیداً سیالیه را می‌توان به گلیکوکالیکس^۱ نسبت داد (به بخش ۳-۲۵ رجوع شود). گرچه یکی از اعمال اصلی گلیکوکالیکس ایجاد یک سد در برابر هجوم میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا است، GPC و GPD، همچون GPA و GPB، گیرنده‌های گلبول قرمز برای ویروس‌های آنفلونزای A و B می‌باشند [۱۲۵].



شکل ۱۸-۶. مدل کمپلکس سه تایی GPC-4.1R-P55 که غشاء گلبول قرمز را به ماتریکس اسپکترین-اکتین متصل می‌سازد. یک تری پپتید (RHK)Arg-His-Lys در حوزه سیتوپلاسمی GPC یا GPD با پروتئین ۴/۱R بر هم کنش می‌دهد، یک تری پپتید (YFI)Tyr-Phe-Ile در GPC با P55 بر هم کنش می‌دهد، و ۴/۱R با P55 بر هم کنش دارد.

میزان تهاجم انگل مالاریایی پلاسمودیوم فالسیپاروم به گلبول‌های قرمز Ge:-2,-3,-4 صرفاً ۵۷٪ میزان آن در گلبول‌های گریبیچ منفی بود [۱۲۶]، اگر چه گلبول‌های Ge:-2,-3,4 بطور طبیعی مورد هجوم واقع شدند [۱۲۷]. BAEBL، عضوی از خانواده گیرنده پلاسمودیوم به منظور تهاجم به گلبول قرمز، به گلبول‌های قرمز مجاور شده با سیالیداز یا تریپسین اتصال نیافت و اتصال آن به گلبول‌های Ge:-2,-3,4 و Ge:-2,3,4 کاهش یافته بود (گلبول‌های Ge:-2,-3,-4 در دسترس نبودند) [۱۲۷].

1- glycocalyx

BAEBL مشابه EBA-175، گیرنده اختصاصی پلاسمودیوم فالسیپاروم برای GPA (به بخش ۳-۲۳-۱ رجوع شود) می‌باشد، اما به طور طبیعی به گلبول‌های قرمز فاقد GPA، $En(a-)$ ، اتصال یافت. اگر نوعی برتری انتخاب برای فنوتیپ گریبیچ منفی در مناطقی که مالاریای پلاسمودیوم فالسیپاروم آن‌دَمیک است وجود دارد، ممکن است توضیحی بر شیوع بالای $Ge: -2, -3, 4$ در پاپوگینه نو باشد.

References

- 1 Furthmayr H. Glycophorins A, B, C: a family of sialoglycoproteins—isolation and preliminary characterization of trypsin derived peptides. *J Supramolec Struct* 1978;9:79–95.
- 2 Reid ME. Biochemistry and molecular cloning analysis of human red cell sialoglycoproteins that carry Gerbich blood group antigens. In: P Unger, B Laird-Fryer, eds. *Blood Group Systems: MN and Gerbich*. Arlington: American Association of Blood Banks, 1989:73–103.
- 3 Colin Y, Le Van Kim C. Gerbich blood groups minor glycophorins. In: J-P Cartron, P Rouger, eds. *Blood Cell Biochemistry*, Vol. 6. *Molecular Basis of Major Human Blood Group Antigens*. New York: Plenum Press, 1995:331–50.
- 4 King M-J. Structure, polymorphisms and biological role of glycophorins A, B, C and D. In: M-J King, ed. *Consequences of Genetic Polymorphisms and Variations*. London: Imperial College Press, 2000:149–92.
- 5 Smythe J, Gardner B, Anstee DJ. Quantitation of the number of molecules of glycophorins C and D on normal red blood cells using radioiodinated Fab fragments of monoclonal antibodies. *Blood* 1994;83:1668–72.
- 6 Dahr W, Beyreuther K, Kordowicz M, Krüger J. N-terminal amino acid sequence of sialoglycoprotein D (glycophorin C) from human erythrocyte membranes. *Eur J Biochem* 1982;125:57–62.
- 7 Colin Y, Rahuel C, London J *et al*. Isolation of cDNA clones and complete amino acid sequence of human erythrocyte glycophorin C. *J Biol Chem* 1986;261:229–33.
- 8 High S, Tanner MJA. Human erythrocyte membrane sialoglycoprotein β : the cDNA sequence suggests the absence of a cleaved N-terminal signal sequence. *Biochem J* 1987;243:277–80.
- 9 El-Maliki B, Blanchard D, Dahr W, Beyreuther K, Cartron J-P. Structural homology between glycophorins C and D of human erythrocytes. *Eur J Biochem* 1989;183:639–43.
- 10 Dahr W, Blanchard D, Kiedrowski S *et al*. High-frequency antigens of human erythrocyte membrane sialoglycoproteins. VI. Monoclonal antibodies reacting with the N-terminal domain of glycophorin C. *Biol Chem Hoppe-Seyler* 1989;370:849–54.
- 11 High S, Tanner MJA, Macdonald EB, Anstee DJ. Rearrangements of the red-cell membrane glycophorin C (sialoglycoprotein β) gene: a further study of alterations in the glycophorin C gene. *Biochem J* 1989;262:47–54.
- 12 Reid ME, Anstee DJ, Tanner MJA, Ridgwell K, Nurse GT. Structural relationships between human erythrocyte sialoglycoproteins β and γ and abnormal sialoglycoproteins found in certain rare human erythrocyte variants lacking the Gerbich blood-group antigen(s). *Biochem J* 1987;244:123–8.
- 13 King M-J, Holmes CH, Mushens RE *et al*. Reactivity with erythroid and non-erythroid tissues of a murine monoclonal antibody to a synthetic peptide having amino acid sequence common to cytoplasmic domain of human glycophorins C and D. *Br J Haematol* 1995;89:440–8.
- 14 Le Van Kim C, Colin Y, Blanchard D *et al*. Gerbich blood group deficiency of the Ge $^{-1,-2,-3}$ and Ge $^{-1,-2,3}$ types: immunochemical study and genomic analysis with cDNA probes. *Eur J Biochem* 1987;165:571–9.
- 15 Tanner MJA, High S, Martin PG, Anstee DJ, Judson PA, Jones TJ. Genetic variants of human red-cell membrane sialoglycoprotein β : study of the alterations occurring in the sialoglycoprotein- β gene. *Biochem J* 1988;250:407–14.
- 16 Le Van Kim C, Piller V, Cartron J-P, Colin Y. Glycophorins C and D are generated by the use of alternative translation initiation sites. *Blood* 1996;88:2364–5.
- 17 Colin Y, Le Van Kim C, Tsapis A *et al*. Human erythrocyte glycophorin C: gene structure and rearrangement in genetic variants. *J Biol Chem* 1989;264:3773–80.
- 18 Le Van Kim C, Colin Y, Mitjavila M-T *et al*. Structure of the promoter region and tissue specificity of the human glycophorin C gene. *J Biol Chem* 1989;264:20407–14.
- 19 Colin Y, Joulin V, Le Van Kim C, Roméo P-H, Cartron J-P. Characterization of a new erythroid/megakaryocyte-specific nuclear factor that binds the promoter of the housekeeping human glycophorin C gene. *J Biol Chem* 1990;265:16729–32.
- 20 Rosenfield RE, Haber GV, Kissmeyer-Nielsen F *et al*. Ge, a very common red-cell antigen. *Br J Haematol* 1960;6:344–9.
- 21 Cleghorn TE. *The occurrence of certain rare blood group factors in Britain*. MD thesis, University of Sheffield, 1961.
- 22 Barnes R, Lewis TLT. A rare antibody (anti-Ge) causing haemolytic disease of the newborn. *Lancet* 1961;ii:1285–6.
- 23 Daniels GL. Studies on Gerbich negative phenotypes and Gerbich antibodies [Abstract]. *Transfusion* 1982;22:405.
- 24 Booth PB, Albrey JA, Whittaker J, Sanger R. Gerbich blood group system: a useful genetic marker in certain Melanesians of Papua and New Guinea. *Nature* 1970;228:462.
- 25 Booth PB, McLoughlin K. The Gerbich blood group system, especially in Melanesians. *Vox Sang* 1972;22:73–84.
- 26 Macgregor A, Booth PB. A second example of anti-Ge1, and some observations on Gerbich subgroups. *Vox Sang* 1973;25:474–8.
- 27 Daniels GL, Banting G, Goodfellow P. A monoclonal antibody related to the human blood group Gerbich. *J Immunogenet* 1983;10:103–5.
- 28 Anstee DJ, Ridgwell K, Tanner MJA, Daniels GL, Parsons SF. Individuals lacking the Gerbich blood-group antigen have alterations in the human erythrocyte membrane sialoglycoproteins β and γ . *Biochem J* 1984;221:97–104.
- 29 Anstee DJ, Parsons SF, Ridgwell K *et al*. Two individuals with elliptocytic red cells apparently lack three minor erythrocyte membrane sialoglycoproteins. *Biochem J* 1984;218:615–19.

- 30 McShane K, Chung A. A novel human alloantibody in the Gerbich system. *Vox Sang* 1989;57:205-9.
- 31 Daniels GL, Shaw M-A, Judson PA *et al*. A family demonstrating inheritance of the Leach phenotype: a Gerbich-negative phenotype associated with elliptocytosis. *Vox Sang* 1986;50:117-21.
- 32 Reid ME, Martynewycz MA, Wolford FE, Crawford MN, Miller LH. Leach type Ge⁻ red cells and elliptocytosis. *Transfusion* 1987;27:213-14.
- 33 Rountree J, Chen J, Moulds MK *et al*. A second family demonstrating inheritance of the Leach phenotype [Abstract]. *Transfusion* 1989;29:15S.
- 34 Dahr W, Kiedrowski S, Blanchard D *et al*. High frequency antigens of human erythrocyte membrane sialoglycoproteins. V. Characterization of the Gerbich blood group antigens: Ge2 and Ge3. *Biol Chem Hoppe-Seyler* 1987;368:1375-83.
- 35 Daniels G, King M-J, Avent ND *et al*. A point mutation in the GYPC gene results in the expression of the blood group An^a antigen on glycophorin D but not glycophorin C: further evidence that glycophorin D is a product of the GYPC gene. *Blood* 1993;10:3198-203.
- 36 Mohammed MT, O'Day T, Sugawara E. Gerbich (Ge) antibody classification using enzyme-treated red cells. *Transfusion* 1986;26:120.
- 37 Loirat MJ, Gourbil A, Frioux Y, Muller JY, Blanchard D. A murine monoclonal antibody directed against the Gerbich 3 blood group antigen. *Vox Sang* 1992;62:45-8.
- 38 Loirat MJ, Dahr W, Muller JY, Blanchard D. Characterization of new monoclonal antibodies directed against glycophorins C and D. *Transfus Med* 1994;4:147-55.
- 39 Daniels GL, Reid ME, Anstee DJ, Beattie KM, Judd WJ. Transient reduction in erythrocyte membrane sialoglycoprotein β associated with the presence of elliptocytes. *Br J Haematol* 1988;70:477-81.
- 40 Anderson SE, McKenzie JL, McLoughlin K, Beard MEJ, Hart DNJ. The inheritance of abnormal sialoglycoproteins found in a Gerbich-negative individual. *Pathology* 1986;18:407-12.
- 41 Telen MJ, Secarce RM, Haynes BF. Human erythrocyte antigens. III. Characterization of a panel of murine monoclonal antibodies that react with human erythrocyte and erythroid precursor membranes. *Vox Sang* 1987;52:236-43.
- 42 McLoughlin K, Rogers J. Anti-Ge^a in an untransfused New Zealand male. *Vox Sang* 1970;19:94-6.
- 43 Race RR, Sanger R. *Blood Groups in Man*, 6th edn. Oxford: Blackwell Scientific Publications 1975.
- 44 Muller A, André-Liardet J, Garretta M, Brocteur J, Moulic J. Observations sur un anticorps rare: l'anti-Gerbich. *Rev Franc Transfus* 1973;16:251-7.
- 45 Okubo Y, Yamaguchi H, Seno T *et al*. The rare red cell phenotype Gerbich negative in Japanese. *Transfusion* 1984;24:274-5.
- 46 Chandanayingyong D, Bejrachandra S, Metaseta P, Pongsatoporn S. Further study of Rh, Kell, Duffy, P, MN, Lewis and Gerbich blood groups of the Thais. *SE Asia J Trop Med Public Health* 1979;10:209-11.
- 47 Nunn HD, Giles CM, Seidl S. Anti-Ge, as a transfusion problem. *Vox Sang* 1967;13:23-6.
- 48 Peddle LJ, Josephson JE, Lawton A. Auto-donation in the management of placenta previa and erythroblastosis in a pregnancy complicated by Gerbich iso-immunization. *Vox Sang* 1970;18:547-50.
- 49 Reid M, Rector D, Danneskiold T. Anti-Gerbich: a case report. *Immunohematology* 1984;1(2):7-8.
- 50 Sacks DA, Johnson CS, Platt LD. Isoimmunization in pregnancy to Gerbich antigen. *Am J Perinatol* 1985;2:208-10.
- 51 Reid ME, Sullivan C, Taylor M, Anstee DJ. Inheritance of human-erythrocyte Gerbich blood group antigens. *Am J Hum Genet* 1987;41:1117-23.
- 52 Dahr W, Moulds J, Baumeister G *et al*. Altered membrane sialoglycoproteins in human erythrocytes lacking the Gerbich blood group antigens. *Biol Chem Hoppe-Seyler* 1985;366:201-11.
- 53 Chang S, Reid ME, Conboy J, Kan YW, Mohandas N. Molecular characterization of erythrocyte glycophorin C variants. *Blood* 1991;77:644-8.
- 54 Johnson P, Daniels G. A mutation analysis on GYPC, the gene encoding the Gerbich blood group antigens. *Transfus Med* 1997;7:239-44.
- 55 Uchikawa M, Tsuneyama H, Onodera T, Murata S, Juji T. A new high-molecular-weight glycophorin C variant with duplication of exon 2 in the glycophorin C gene. *Transfus Med* 1997;7:305-9.
- 56 Uchikawa M. Rare blood group variants in Japanese. *10th Regional Congr Int Soc Blood Transfus Western Pacific Region*, 1999:198-201.
- 57 Moulds M, Dahr W, Kiedrowski S *et al*. Serological and biochemical studies on variants within the Gerbich blood group system [Abstract]. *Transfusion* 1987;27:533.
- 58 Loirat MJ, Pineau-Vincent E, Schiffer C, Muller JY, Blanchard D. Inheritance of abnormal glycophorin C of the Gerbich and Yussef type in a French family. *Vox Sang* 1996;70:92-6.
- 59 Reid ME, Poole J, Liew YW, Pinder L. A Polynesian family showing co-dominant inheritance of normal glycophorin C and the Gerbich variant form of glycophorin C. *Immunohematology* 1992;8:29-32.
- 60 Serjeantson SW, White BS, Bhatia K, Trent RJ. A 3.5 kb deletion in the glycophorin C gene accounts for the Gerbich-negative blood group in Melanesians. *Immunol Cell Biol* 1994;72:23-7.
- 61 Loirat MJ, Czerwinski M, Duk M, Blanchard D. The murine monoclonal antibody NaM26-4C6 identifies a common structure on band 3 and glycophorin C. *Transfus Med* 1999;9:69-79.
- 62 Telen MJ, Le Van Kim C, Chung A, Cartron J-P, Colin Y.

- Molecular basis for elliptocytosis associated with glyphorin C and D deficiency in the Leach phenotype. *Blood* 1991;78:1603-6.
- 63 Winardi R, Reid M, Conboy J, Mohandas N. Molecular analysis of glyphorin C deficiency in human erythrocytes. *Blood* 1993;81:2799-803.
 - 64 Pinder JC, Chung A, Reid ME, Gratzner WB. Membrane attachment sites for the membrane cytoskeletal protein 4.1 of the red blood cell. *Blood* 1993;82:3482-8.
 - 65 Reid ME, Chasis JA, Mohandas N. Identification of a functional role for human erythrocyte sialoglycoproteins β and γ . *Blood* 1987;69:1068-72.
 - 66 Reid ME, Anstee DJ, Jensen RH, Mohandas N. Normal membrane function of abnormal β -related erythrocyte sialoglycoproteins. *Br J Haematol* 1987;67:467-72.
 - 67 Nash GB, Parmar J, Reid ME. Effects of deficiencies of glyphorins C and D on the physical properties of the red cell. *Br J Haematol* 1990;76:282-7.
 - 68 King M-J, Kosanke J, Reid ME *et al*. Co-presence of a point mutation and a deletion of exon 3 in the glyphorin C gene and concomitant production of a Gerbich-related antibody. *Transfusion* 1997;37:1027-34.
 - 69 Simmons RT, Albrey JA. A 'new' blood group antigen Webb (Wb) of low frequency found in two Australian families. *Med J Aust* 1963;i:8-10.
 - 70 Bloomfield L, Rowe GP, Green C. The Webb (Wb) antigen in South Wales donors. *Hum Hered* 1986;36:352-6.
 - 71 Ikemoto S, Nakajima H, Furuhashi T. The Webb (Wb) blood antigen among the Japanese. *Proc Jpn Acad* 1964;40:432-3.
 - 72 Nakajima H, Ikemoto S, Tokunaga E, Furuhashi T. Further investigation of the Webb (Wb) blood antigen among the Japanese. *Proc Jpn Acad* 1965;41:86-7.
 - 73 Cleghorn TE, Contreras M, Bull W. The occurrence of the red cell antigen Ls^a in Finns [Abstract]. *14th Congr Int Soc Blood Transfus*, 1975:47.
 - 74 Kornstad L. A rare blood group antigen, Rl^a (Rosenlund). *Immunol Commun* 1981;10:199-207.
 - 75 Onodera T, Tsuneyama H, Uchikawa M *et al*. Ls^a ($GE6$) positive red cells in Japanese [Abstract]. *24th Congr Int Soc Blood Transfus*, 1996:145.
 - 76 Furuhashi U, Nevanlinna HR, Gavin J, Sanger R. A rare blood group antigen An^a (Ahonen). *J Med Genet* 1972;9:385-91.
 - 77 Jorgensen J, Drachmann O, Gavin J. Dh^a : a low frequency red cell antigen. *Hum Hered* 1982;32:73-5.
 - 78 Reid ME, Shaw M-A, Rowe G, Anstee DJ, Tanner MJA. Abnormal minor human erythrocyte membrane sialoglycoprotein (β) in association with the rare blood-group antigen Webb (Wb). *Biochem J* 1985;232:289-91.
 - 79 Macdonald EB, Gerns LM. An unusual sialoglycoprotein associated with the Webb-positive phenotype. *Vox Sang* 1986;50:112-16.
 - 80 Telen MJ, Le Van Kim C, Guizzo ML, Cartron J-P, Colin Y. Erythrocyte Webb-type glyphorin C variant lacks N-glycosylation due to an asparagine to serine substitution. *Am J Hematol* 1991;37:51-2.
 - 81 Kornstad L, Green CA, Sistonen P, Daniels GL. Evidence that the low-incidence red cell antigens Rl^a and Ls^a are identical. *Immunohematology* 1996;12:8-10.
 - 82 Clark AL, Dorman SA. Anti- Ls^a : case study of an antibody to a low-incidence antigen. *Transfusion* 1986;26:368-9.
 - 83 Sistonen P. Some notions on clinical significance of anti- Ls^a and independence of Ls from Colton, Kell and Lewis blood group loci [Abstract]. *19th Congr Int Soc Blood Transfus* 1986:652.
 - 84 Macdonald EB, Condon J, Ford D, Fisher B, Gerns LM. Abnormal beta and gamma sialoglycoprotein associated with the low-frequency antigen Ls^a . *Vox Sang* 1990;58:300-4.
 - 85 Reid ME, Mawby W, King M-J, Sistonen P. Duplication of exon 3 in the glyphorin C gene gives rise to the Ls^a antigen. *Transfusion* 1994;34:966-9.
 - 86 Storry JR, Reid ME, Mawby W. Synthetic peptide inhibition of antibodies to low prevalence antigens of the Gerbich blood group system [Abstract]. *Transfusion* 1994;34:245.
 - 87 Spring F, Poole J, Liew YW, Poole G, Banks J. The low incidence antigen Dh^a : serological and immunochemical studies [Abstract]. *Transfus Med* 1990;1(Suppl.1):66.
 - 88 Spring FA. Immunochemical characterisation of the low-incidence antigen, Dh^a . *Vox Sang* 1991;61:65-8.
 - 89 King MJ, Avent ND, Mallinson G, Reid ME. Point mutation in the glyphorin C gene results in the expression of the blood group antigen Dh^a . *Vox Sang* 1992;63:56-8.
 - 90 Tilley CA, Crookston MC, Haddad SA, Shumak KH. Red blood cell survival studies in patients with anti- Ch^a , anti- Yk^a , anti- Ge , and anti- Vel . *Transfusion* 1977;17:169-72.
 - 91 Vengelen-Tyler V, Morel PA. Serologic and IgG subclass characterization of Cartwright (Yt) and Gerbich (Ge) antibodies. *Transfusion* 1983;23:114-16.
 - 92 Miller R, Volny M, Unger P, Shapiro A. A mild case of hemolytic disease of the newborn due to anti- $Ge2,3$ subclass IgG3 [Abstract]. *Transfusion* 1996;36:255.
 - 93 Smart EA, Reddy V, Smith L, Baxter L. Clinically significant anti- Ge detected in a South African patient [Abstract]. *24th Congr Int Soc Blood Transfus*, 1996:73.
 - 94 Mochizuki T, Tauxe WN, Ramsey G. *In vivo* cross-match by Chromium-51 urinary excretion from labeled erythrocytes: a case of anti-Gerbich. *J Nucl Med* 1990;31:2042-5.
 - 95 DiNapoli J, Gingras A, Diggs E, Alicea-Tossas E, Kessler L. Survival of Ge^+ red cells in a patient with anti- $Ge1,2$: data from ^{51}Cr , flow cytometric, IgG subclass, and

- monocyte erythrophagocytosis assays [Abstract]. *Transfusion* 1986;26:545.
- 96 Nance SJ, Arndt P, Garratty G. Predicting the clinical significance of red cell alloantibodies using a monocyte monolayer assay. *Transfusion* 1987;27:449-52.
 - 97 Pearson HA, Richards VL, Wylie BR *et al.* Assessment of clinical significance of anti-Ge in an untransfused man. *Transfusion* 1991;31:257-9.
 - 98 Issitt PD, Gutsell NS, Bonds SB, Wallas CH. An antibody that suggests an association between the Rh and Gerbich antigen-bearing red cell membrane components [Abstract]. *Transfusion* 1988;28:205.
 - 99 Reynolds MV, Vengelen-Tyler V, Morel PA. Autoimmune hemolytic anemia associated with autoanti-Ge. *Vox Sang* 1981;41:61-7.
 - 100 Götsche B, Salama A, Mueller-Eckhardt C. Auto-immune hemolytic anemia associated with an IgA autoanti-Gerbich. *Vox Sang* 1990;58:211-14.
 - 101 Sererat T, Veidt D, Arndt PA, Garratty G. Warm autoimmune hemolytic anemia associated with an IgM autoanti-Ge. *Immunohematology* 1998;14:26-9.
 - 102 Shulman IA, Vengelen-Tyler V, Thompson JC, Nelson JM, Chen DCT. Autoanti-Ge associated with severe autoimmune hemolytic anemia. *Vox Sang* 1990;59:232-4.
 - 103 Poole J, Reid ME, Banks J *et al.* Serological and immunochemical specificity of a human autoanti-Gerbich-like antibody. *Vox Sang* 1990;58:287-91.
 - 104 Reid ME, Vengelen-Tyler V, Shulman I, Reynolds MV. Immunochemical specificity of autoanti-Gerbich from two patients with autoimmune haemolytic anaemia and concomitant alteration in the red cell membrane sialoglycoprotein β . *Br J Haematol* 1988;69:61-6.
 - 105 Beattie KM, Sigmund KE. A Ge-like autoantibody in the serum of a patient receiving gold therapy for rheumatoid arthritis. *Transfusion* 1987;27:54-7.
 - 106 Villeval J-L, Le Van Kim C, Bettaieb A *et al.* Early expression of glycophorin C during normal and leukemic human erythroid differentiation. *Cancer Res* 1989;49:2626-32.
 - 107 Reid E, Lisowska E, Blanchard D. Coordinator's report: glycophorin/band 3 and associated antigens. *Transfus Clin Biol* 1997;4:57-64.
 - 108 Janvier D, Veaux S, Benbunan M. New murine monoclonal antibodies directed against glycophorins C and D, have anti-Ge2 specificity. *Vox Sang* 1998;74:101-5.
 - 109 Daniels G, Green C. Expression of red cell surface antigens during erythropoiesis. *Vox Sang* 2000;78(Suppl.1):149-53.
 - 110 Bennett V. The spectrin-actin junction of erythrocyte membrane skeletons. *Biochim Biophys Acta* 1989;988:107-21.
 - 111 Palek J, Lambert S. Genetics of the red cell membrane skeleton. *Semin Hematol* 1990;27:290-332.
 - 112 Mohandas N, Chasis JA. Red blood cell deformability, membrane material properties and shape: regulation by transmembrane, skeletal and cytosolic proteins and lipids. *Semin Hematol* 1993;30:171-92.
 - 113 Owens JW, Mueller TJ, Morrison M. A minor sialoglycoprotein of the human erythrocyte membrane. *Arch Biochem Biophys* 1980;204:247-54.
 - 114 Mueller TJ, Morrison M. Glyconnectin (PAS 2), a membrane attachment site for the human erythrocyte cytoskeleton. In: WCKrueberg, WC Eaton, GJ Brewer, eds. *Erythrocyte Membranes 2: Recent Clinical and Experimental Advances*. New York: AR Liss, 1981: 95-112.
 - 115 Alloisio N, Venezia ND, Rana A *et al.* Evidence that red blood cell protein p55 may participate in the skeleton-membrane linkage that involves protein 4.1 and glycophorin C. *Blood* 1993;82:1323-7.
 - 116 Hemming NJ, Anstee DJ, Mawby WJ, Reid ME, Tanner MJA. Localization of the protein 4.1-binding site on human erythrocyte glycophorins C and D. *Biochem J* 1994;299:191-6.
 - 117 Marfatia SM, Lue RA, Branton D, Chisti AH. *In vitro* binding studies suggest a membrane-associated complex between erythroid p55, protein 4.1, and glycophorin C. *J Biol Chem* 1994;269:8631-4.
 - 118 Hemming NJ, Anstee DJ, Staricoff MA, Tanner MJA, Mohandas N. Identification of the membrane attachment sites for protein 4.1 in the human erythrocyte. *J Biol Chem* 1995;270:5360-6.
 - 119 Marfatia SM, Lue RA, Branton D, Chisti AH. Identification of the protein 4.1 binding interface on glycophorin C and p55, a homologue of the *Drosophila discs-large* tumor suppressor protein. *J Biol Chem* 1995;270:715-19.
 - 120 Marfatia SM, Morais-Chabral JH, Kim AC, Byron O, Chisti AH. The PDZ domain of human erythrocyte p55 mediates its binding to the cytoplasmic carboxyl terminus of glycophorin C: analysis of the binding interface by *in vitro* mutagenesis. *J Biol Chem* 1997;272:24191-7.
 - 121 Nunomura W, Takakuwa Y, Parra M, Conboy J, Mohandas N. Regulation of protein 4.1R, 55, and glycophorin C ternary complex in human erythrocyte membrane. *J Biol Chem* 2000;275:24540-6.
 - 122 Alloisio N, Morlé L, Bachir D *et al.* Red cell membrane sialoglycoprotein β in homozygous and heterozygous 4.1(-) hereditary elliptocytosis. *Biochim Biophys Acta* 1985;816:57-62.
 - 123 Sondag D, Alloisio N, Blanchard D *et al.* Gerbich reactivity in 4.1(-) hereditary elliptocytosis and protein 4.1 level in blood group Gerbich deficiency. *Br J Haematol* 1987;65:43-50.
 - 124 Reid ME, Takakuwa Y, Conboy J, Tchernia G, Mohandas N. Glycophorin C content of human erythrocyte membrane is regulated by protein 4.1. *Blood* 1990;75:2229-34.
 - 125 Ohyama K, Endo T, Ohkuma S, Yamakawa T. Isolation and influenza virus receptor activity of glycophorins B, C and D from human erythrocyte membranes. *Biochim Biophys Acta* 1993;1148:133-8.
 - 126 Pasvol G, Anstee D, Tanner MJA. Glycophorin C and the invasion of red cells by *Plasmodium falciparum*. *Lancet* 1984;i:907-8.
 - 127 Mayer DCG, Kaneko O, Hudson-Taylor DE, Reid ME, Miller LH. Characterization of a *Plasmodium falciparum* erythrocyte-binding protein paralogous to EBA-175. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:5222-7.

فصل ۱۹

سیستم گروه خونی کرومر (Cromer)

۱-۱۹	مقدمه
۲-۱۹	عامل تسریع کننده زوال (DAF) و سیستم کرومر
۳-۱۹	Inab, فنوتیپ null کرومر، و آنتی IFC (آنتی بادی CROM7)
۴-۱۹	آنتی ژن ها و آنتی بادهای سیستم کرومر
۵-۱۹	جنبه های عملکردی عامل تسریع کننده زوال (DAF) و CD59- پروتئین های تنظیمی کمپلمان، متصل به GPI
۶-۱۹	DAF بعنوان یک گیرنده برای میکروارگانسیم های بیماریزا
۷-۱۹	دیگر پروتئین های متصل به GPI سطح گلبول های قرمز از طریق

۱-۱۹ مقدمه

آنتی ژن های سیستم کرومر بر روی گلیکوپروتئین تنظیم کننده کمپلمان، عامل تسریع کننده زوال (DAF) یا CD55، که به واسطه یک لنگر گلیکوزیل فسفاتیدیل اینوزیتول^۲ (GPI) به غشاء گلبول قرمز متصل می گردد، قرار گرفته اند. این سیستم گروه خونی شامل ده آنتی ژن است (جدول ۱۹-۱): هفت آنتی ژن دارای شیوع بسیار زیاد و سه تای آنها دارای شیوع کم می باشند. تمامی این آنتی ژن ها در گلبول های قرمز فنوتیپ null کرومر، که فنوتیپ Inab نامیده می شود و یک نقصان ارثی DAF است، وجود ندارند. سلول هایی که فاقد آنتی ژن Dr^a در سیستم کرومر هستند، دیگر آنتی ژن های با فراوانی زیاد کرومر را به صورت ضعیف بیان می نمایند. گلبول های قرمز حساس به کمپلمان بیماران مبتلا به PNH، نقصان DAF و دیگر پروتئین های متصل به GPI دارند و آنتی ژن های سیستم کرومر را بیان نمی کنند. پایه های مولکولی تمامی فنوتیپ های سیستم کرومر شناخته شده اند (جدول ۱۹-۱).

DAF (CD55) بخشی از تنظیم کننده خوشه فعال سازی کمپلمان^۳ بر روی کروموزم 1q32، که حاوی چندین ژن کد کننده گلیکوپروتئین های وابسته است، می باشد (فصل ۳۲).

1- decay accelerating factor

2- glycosyl phosphatidyl inositol anchor

3- regulator of complement activation cluster

۱۹-۲ عامل تسریع کننده زوال و سیستم کرومر

۱۹-۲-۱ DAF (CD55)

DAF یک گلیکوپروتئین غشائی ذاتی گلبول‌های قرمز، گرانولوسیت‌ها، پلاکت‌ها و لنفوسیت‌ها و دارای انتشار وسیعی در سراسر بدن می‌باشد (بازنگری شده در منبع [۱]). DAF همچنین در مایعات بدن مثل پلاسما و ادرار به شکل محلول وجود دارد. عملکرد DAF تنظیم فعالیت کمپلمان است (بخش ۱۹-۵). DAF بخشی از خانواده‌ای از گلیکوپروتئین‌هاست که با استفاده از یک گلیکواسفنگولیپید به نام گلیکوزیل فسفاتیدیل اینوزیتول (GPI) به غشاءهای سلولی اتصال می‌یابند (بازنگری شده در منابع [۴-۲]). ساختمان معمول یک لنگر GPI در شکل ۱۹-۱ نشان داده شده است. نمونه‌هایی از دیگر گلیکوپروتئین‌های غشایی گلبول قرمز با اتصال GPI بطور مختصر در بخش‌های ۱۹-۵ و ۱۹-۷ توصیف شده‌اند. جمعیت حساس به کمپلمان گلبول‌های قرمز (PNH III) در بیماران مبتلا به بیماری نادر، اکسپابی و همولیتیک PNH نقصان تمامی پروتئین‌های دارای اتصال GPI را نشان می‌دهند [۵] (به بخش ۱۹-۵ مراجعه گردد).

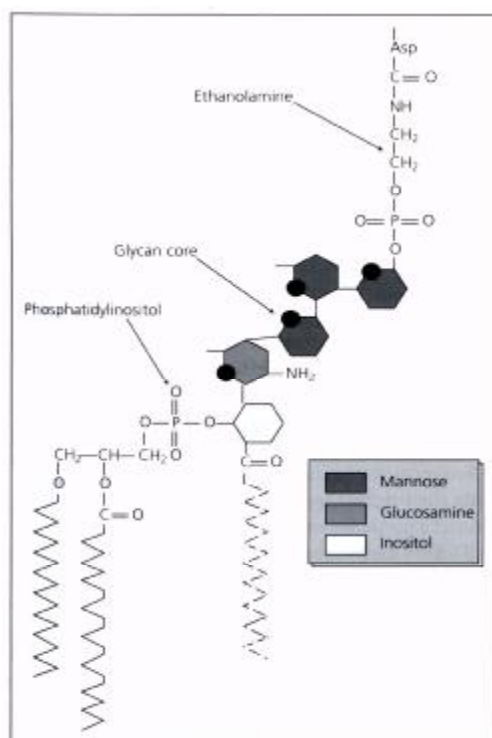
پروپ‌های الیگونوکلوئیدی بر پایه توالی اسید آمینه‌ای انتهای آمینی DAF، به منظور جداسازی DAF cDNA از کتابخانه‌های مشتق از رده سلولی اپیتلیالی HeLa و رده سلولی لوسمی پرومیلوسیتیک HL-60 مورد استفاده قرار گرفتند [۶ و ۷]. توالی cDNA یک پروتئین ۳۴۷ اسید آمینه‌ای را، که به دنبال یک توالی پپتیدی راهنمای ۳۴ اسید آمینه‌ای در انتهای آمینی قرار گرفته بود، پیش بینی نمود. پلی پپتید DAF دارای چهار منطقه است که شباهت قابل ملاحظه‌ای در حدود ۶۰ ریشه اسید آمینه‌ای با هم دارند، این مناطق واحدهای تکرار شونده پروتئینی کنترل کمپلمان^۱ (CCPs) یا توالی‌های کوتاه تکرار شونده هماهنگ^۲ (SCRs) نامیده می‌شوند، به دنبال اینها یک حوزه O-گلیکوزیده ۷۰ اسید آمینه‌ای غنی از سرین/ترئونین، و یک قطعه ۲۴ اسید آمینه‌ای آبگریز قرار گرفته‌اند (شکل ۱۹-۲). یک شکل فرعی از DAF cDNA حاوی یک قطعه دخول یافته ۱۱۸ نوکلئوتیدی *Alu* بود که در نتیجه پیرایش متفاوت حاصل شده بود [۶]. فرم غشائی DAF با وزن مولکولی ۷۰۰۰۰ بر سطح گلبول قرمز، حاوی O-گلیکان‌های متعدد و به شدت سیالیه در منطقه غنی از سرین/ترئونین و یک الیگوساکارید منفرد دارای اتصال N بین دو CCP اول می‌باشد [۸]. هر کدام از حوزه‌های CCP حاوی چهار ریشه سیستمی است و توسط دو پیوند دی سولفیدی در یک آرایش تاخوردی حفظ می‌گردند. در یک مدل سه بعدی DAF بر اساس ساختار H، یک پروتئین با عملکرد مشابه آن، هر حوزه CCP از DAF متشکل از پنج رشته β است و چهار CCP به شیوه‌ای مارپیچی آرایش یافته‌اند [۹]. ژن DAF طولی حدود ۴۰ کیلوباز دارد و در یازده آگزون سازماندهی یافته است [۱۰] (۱۹-۲).

1- complement control protein repeats
2- short consensus repeats

جدول ۱۹-۱. آنتی‌ژن‌های سیستم کرومر

شماره	نام	فراوانی نسبی	توضیحات	اساس مولکولی*
CROM 1	Cr ^a	زیاد	–	Alu193(Pro)
CROM 2	Tc ^a	زیاد	متباین با Tc ^b و Tc ^c	Arg18(Leu or Pro)
CROM 3	Tc ^b	کم	متباین با Tc ^a و Tc ^c	Leu18(Arg or Pro)
CROM 4	Tc ^c	کم	متباین با Tc ^a و Tc ^b	Pro18(Arg or Leu)
CROM 5	Dr ^a	زیاد	تمامی آنتی‌ژن‌ها در Dr(a-) ضعیف هستند	Ser 165(Leu)
CROM 6	Es ^a	زیاد	–	Ile 46(Asn)
CROM 7	IFC	زیاد	در گلبول‌های فنوتیپ Inab وجود ندارد	(جهش‌های غیرفعال کننده)
CROM 8	WES ^a	کم	متباین با WES ^b	Arg 48 (Leu)
CROM 9	WES ^b	زیاد	متباین با WES ^a	Leu 48(Arg)
CROM10	UMC	زیاد	–	Thr 216(Met)

* اسید آمینه‌هایی که در ارتباط با یک فنوتیپ آنتی‌ژن منفی هستند درون پرانتزها نشان داده شده‌اند.



شکل ۱۹-۱. ساختار یک لنگر گلیکوزیل فسفاتیدیل اینوزیتول. پروتئین از طریق اتانول آمین به یک هسته گلیکانی که به فسفاتیدیل اینوزیتول متصل است، اتصال می‌یابد، فسفاتیدیل اینوزیتول درون غشاء گلبول قرمز فرورفته است. سه تا اسید چرب در گلبول‌های قرمز وجود دارند. با ترسیم مجدد از منبع [۳].

۱۹-۲-۲ آنتی‌ژن‌های سیستم کرومر بر روی DAF واقع شده‌اند

در سال ۱۹۸۷، اسپرینگ و همکاران^۱ [۱۱] نشان دادند که دو آنتی‌بادی مونوکلونال موشی، که به خاطر اینکه با گلبول‌های فنوتیپ Inab واکنش نمی‌دادند و با گلبول‌های Dr(a-) صرفاً واکنش بسیار ضعیفی داشتند، وابسته به کرومر تلقی شدند، یک سیالوگلیکوپروتئین با وزن مولکولی ظاهری ۷۰۰۰۰ را بر سطح ایمونوبلات‌های غشاء گلبول قرمز رنگ می‌کنند. بعداً نشان داده شد که این ساختار همان DAF بوده است [۱۲ و ۱۳]. ایمونوبلاتینگ با استفاده از آلوآنتی‌بادی‌های انسانی نشان داده است که آنتی‌ژن‌های سیستم کرومر، Cr^a, Tc^a, IFC^a, WES^a, WES^b و UMC همگی بر روی DAF حمل می‌گردند [۱۵-۱۱]. تایید بیشتر این موضوع که DAF آنتی‌ژن سیستم کرومر می‌باشد با روش‌های زیر حاصل شده است: روش بیحرکت سازی آنتی‌نهای اریتروسیته در حضور آنتی‌بادی مونوکلونال اختصاصی^۲ (MAIEA) [۱۶ و ۱۷]، روش‌های پیوندی و آزمایشات مهار هماگلوتیناسیون با استفاده از قطعات صناعی نو ترکیب DAF [۲۰-۱۸] و مرتبط سازی جهش‌ها در ژن DAF مربوط به فنوتیپ‌های کرومر واریان [۱۸، ۲۶-۲۱] (جدول ۱۹-۱).

گلبول‌های قرمز فنوتیپ null کرومر (Inab) با آنتی-DAF خراگوشی و آنتی-DAF مونوکلونال موشی واکنش بسیار ضعیفی دارند [۲۷، ۱۲، ۱۳ و ۲۸]. گلبول‌های PNH III، که نقصان DAF دارند، با آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های با شیوع زیاد کرومر واکنش ندادند [۱۲ و ۱۳].

۱۹-۳ Inab، فنوتیپ null کرومر و آنتی‌بادی ضد IFC (آنتی‌بادی ضد CROM7)

فنوتیپ Inab، یک فنوتیپ null کرومر که در آن گلبول‌های قرمز فاقد تمامی آنتی‌ژن‌های سیستم کرومر هستند، بسیار نادر می‌باشد. تنها پنج نفر غیر خویشاوند دارای فنوتیپ Inab گزارش شده است: سه نفر ژاپنی [۲۴، ۲۵ و ۲۹]، یک آمریکایی یهودی [۳۰]، و یک زن سفیدپوست آمریکایی با اصالت ایتالیایی که برادرش نیز فنوتیپ Inab داشت [۳۱]. گلبول‌های قرمز دو فرد که در ابتدا به عنوان فنوتیپ Inab تلقی شده بودند [۳۲ و ۳۳] بعداً نشان داده شد که سطوح پائینی از DAF دارند [۲۲]، یکی از آنها فنوتیپ Dr(a-) داشت (بخش ۱۹-۴-۳). یک بیمار سیاهپوست دارای آنتی‌بادی ضد IFC، یک فنوتیپ گذرای Inab داشت [۳۴]. یکسال پس از تشخیص اولیه، گلبول‌های قرمز DAF را بروز دادند و او دارای یک فنوتیپ کرومر طبیعی بود.

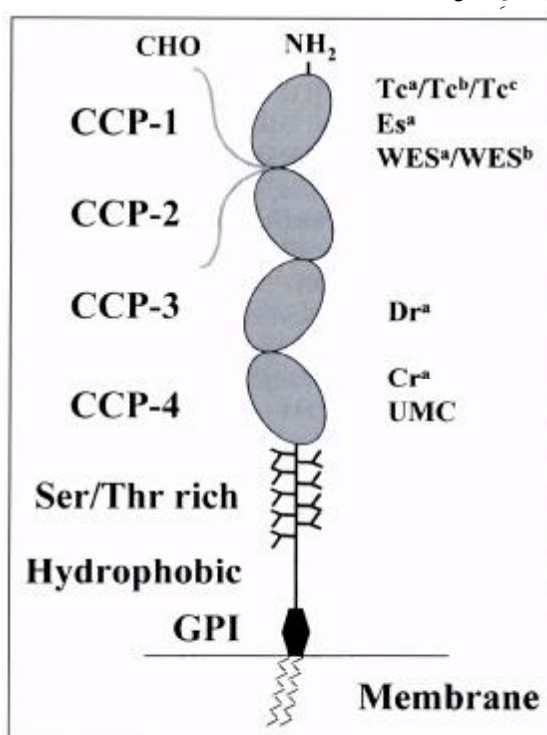
1- Spring et al.

2- Monoclonal antibody-specific immobilization of erythrocyte antigens

جدول ۱۹-۲. تشکیلات ژن DAF

Exon	Size (bp)	3' intron size (kb)	Amino acids*	Region of DAF encoded	Antigens encoded
1		0.5	-34--1	5' untranslated; signal peptide	
2	186	2.3	-1-62	CCP-1	Tc ^a /Tc ^b /Tc ^c , Es ^a , WES ^a /WES ^b
3	192	0.9	62-126	CCP-2	
4	100	1.0	126-159	CCP-3 _A	
5	86	4.3	159-188	CCP-3 _B	Dr ^a
6	189	5.4	188-251	CCP-4	Cr ^a , UMC
7	126	0.6	251-293	Ser/Thr rich _A	
8	81	1.9	293-320	Ser/Thr rich _B	
9	21	1.2	320-327	Ser/Thr rich _C	
10	118	19.8	(327-366)	Alu (alternatively spliced)	
11	956		327-347	Hydrophobic; 3' untranslated	

* ریشه ۱، اولین اسید آمینه پروتئین کامل است



شکل ۱۹-۲. نمایش دیاگرامی گلیکوپروتئین DAF که چهار توالی کوتاه هماهنگ تکرار شونده (CCPs)، منطقه O-گلیکوزیده غنی از سرین / ترئونین، منطقه آبگریز و لنگر گلیکوزیل فسفاتیدیل اینوزیتول (GPI) که درون غشاء گلبول فرو رفته است، را نشان می‌دهد. همچنین موقعیت آنتی‌ژن‌های سیستم کرومر روی چهار CCP نمایش داده شده است.

تعیین توالی DNA ژنومیک و cDNA مشتق از فرد مورد مطالعه دارای فنوتیپ Inab اولیه، یک جهش بی معنی را در کدون ۵۳ از آگزون دوم DAF شناسایی نمود: TGG، یک کدون تریپتوفان، به TGA، یک کدون توقف، تغییر یافت [۲۲]. ترجمه DAFmRNA در این شخص قادر نبود که از اسید آمینه شماره ۵۳ در درون اولین حوزه CCP جلوتر رود. جهش، ایجاد یک جایگاه محدود شده BclI نمود. فرد مورد مطالعه ژاپنی دیگر نیز برای همان جهش هموزیگوت بود؛ والدینش برای آن جهش هتروزیگوت بودند [۲۵]. سومین فرد مورد مطالعه Inab ژاپنی جهش متفاوتی داشت، یک تغییر C1579A در فاصله ۲۴ جفت بازی فرادست انتهای ۳ آگزون ۲، ایجاد یک جایگاه برش جدید نمود (تغییر TGGTCAGA به TGgtaaga)، که منجر به یک حذف ۲۴ جفت بازی در mRNA شده و ایجاد یک چهارچوب قرائت و یک کدون توقف ترجمه بلافاصله در سمت فرودست جهش نمود [۲۴]. بنابراین، ترجمه در محل کدون اسید آمینه مربوط به CCP-2 متوقف گردید. درون DNA ژنومیک، جهش نقطه‌ای شناسایی شد اما هیچ حذفی وجود نداشت. جهش باعث از بین رفتن یک جایگاه MboI گردید.

سرم‌های مربوط به چهار نفر از افراد مورد مطالعه Inab حاوی آنتی‌بادی ضد IFC بود، نوعی آنتی‌بادی که با تمامی گلبول‌های قرمز بجز گلبول‌های فنوتیپ Inab واکنش می‌دهد [۲۹-۳۱، ۲۵]. آزمایشات مهار هماگلوتیناسیون با استفاده از قطعات نو ترکیب محلول که نمایانگر قطعات مختلف DAF بودند نشان داد که آنتی‌بادی IFC متشکل از مخلوطی از آنتی‌بادی‌های ضد هر کدام از چهار CCP است [۲۵]. یک آنتی‌بادی با تمامی خصوصیات آنتی‌بادی IFC در سرم یک پسر دوازده ساله آمریکایی آفریقایی تبار یافت شد [۲۵ و ۳۵]. گلبول‌های قرمز وی اصلاً با آنتی‌بادی‌های سیستم کرومر آزمایش نشدند، اما احتمال می‌رفت که فنوتیپ Inab داشته باشد. آنتی‌بادی IFC در بیماری با فنوتیپ گذرای Inab زمانی که گلبول‌های قرمز به حالت طبیعی برگشتند ناپدید گردید [۳۴].

از پنج فرد مورد مطالعه Inab سه نفر، به اضافه پسر آمریکایی آفریقایی تبار که فنوتیپ Inab داشت، دارای اختلالات روده‌ای از جمله آنروپاتی تلف کننده پروتئین^۱ [۲۹ و ۳۵]، بیماری کرون^۲ [۳۰] و آنژیومای مویرگ‌های خونی روده کوچک^۳ [۲۵] بودند. DAF بر سطح بافت پوششی مخاط روده‌ای وجود دارد [۳۶]، اما هر نوع پیشنهاد مبنی بر وجود یک ارتباط بین نقصان DAF و بیماری روده‌ای، به واسطه عدم وجود چنین اختلالی در یکی از افراد مورد مطالعه ژاپنی [۲۴] و یا در یک زن ۸۶ ساله و برادر ۷۰ ساله اش که هر دو فنوتیپ Inab داشتند [۳۱]، مغایرت می‌یابد.

1- protein losing enteropathy

2- Crohn's disease

3- blood capillary angioma of the small intestine

۱۹-۴ آنتی ژن ها و آنتی بادی های سیستم کرومر

۱۹-۴-۱ Cr^a (CROM1)

در سال ۱۹۶۵، مک کورمیک و همکاران^۱ [۳۷] در سرم یک بیمار آمریکایی آفریقایی تبار، خانم کرومر، که در دوران قبل از زایمان بسر می برد، نوعی آنتی بادی را توصیف نمودند که با گلبول های قرمز بیش از ۴۰۰۰ اهدا کننده آمریکایی آفریقایی تبار، اما نه با گلبول های خود او یا دو تا از فرزندانش، واکنش می داد. این آنتی بادی که اشتباهاً گمان می رفت متباین با آنتی- Go^a باشد [۳۷]، بعداً از سوی استروپ و مک کریری^۲ [۳۸] آنتی- Cr^a نامیده شد، این دو محقق به وجود یک ارتباط سرولوژیک احتمالی بین این آنتی بادی و آنتی بادی هائی که امروزه آنتی- Tc^a نامیده می شوند، پی بردند. نمونه های بسیار دیگری یافت شده اند [۳۵، ۴۳-۳۸] که همگی در افراد سیاهپوست وجود دارند، به استثنای یک آمریکایی اسپانیایی تبار [۳۹]. Cr^a بصورت یک صفت غالب مندلی به ارث می رسد [۳۹-۳۷]. از ۸۸۵۸ اهدا کننده سیاهپوست اهل دترویت (Detroit)، دو نفر $Cr(a-)$ بودند [۴۴].

cDNA مربوط به انواع جهش یافته حذفی DAF که فاقد مناطق کد کننده هر کدام از چهار CCP بودند به سلول های تخمدان هامستر چینی (CHO) تزریق شدند [۴۵]. آنتی- Cr^a روی ایمونوبلات ها با لیزات های تهیه شده از سلول های مذکور، به استثناء سلول هائی که به آنها cDNA فاقد منطقه کد کننده CCP-4 منتقل شده بود، واکنش داد [۱۸]. تعیین توالی DNA ژنومیک از سه فرد $Cr(a-)$ ، یک تغییر G679C، که جایگزینی Ala193pro را در CCP-4 رمزدهی می کند، آشکار نمود [۱۸] (جداول ۱۹-۱ و ۱۹-۲).

۱۹-۴-۲ Tc^a ، Tc^b (CROM3)، Tc^c (CROM4) و Tc^d

دو آنتی بادی با ویژگی های یکسان، که نشان داده شد در ارتباط با آنتی- Cr^a هستند، زیرا به طور معمول با گلبول های فنوتیپ Inab واکنشی نداشتند [۲۹]، آنتی- Tc^a نامگذاری شدند، زمانی که یک مورد سوم نیز توصیف گردید [۴۶]. به دنبال آزمایش گلبول های قرمز ۹۵۰ اهدا کننده آمریکایی آفریقایی تبار با استفاده از آنتی- Tc^a ، یک فرد $Tc(a-)$ شناسایی گردید، به دنبال آزمایش ۵۰۰۰ اهدا کننده سفیدپوست یا ۵۰۰۰ ژاپنی هیچ موردی مشاهده نشد [۴۶].

آنتی- Tc^a ، نوعی آنتی بادی که در یک سرم به همراه آنتی- Go^a وجود داشت، با گلبول های قرمز حدود شش درصد از آمریکایی های آفریقایی تبار واکنش داد، هیچ فرد سفیدپوست $Tc(b+)$ یافت نشده است [۴۷]. تمامی افراد سیاهپوست $Tc(a-)$ ، از نظر آنتی ژن Tc^b ، مثبت می باشند و مطالعات خانوادگی

1- McCormick et al.

2- Stroup and McCreary

نشان داد که Tc^a و Tc^b آل هستند [۴۷]. با استناد به نتایج آزمایشات به عمل آمده روی ۳۵۰ اهدا کننده آمریکایی آفریقایی تبار با استفاده از آنتی- Tc^b ، فراوانی‌های ژنی و ژنوتیپی ذیل محاسبه گردید [۴۷]:
 $Tc^a : ۰/۹۷$ ، $Tc^b : ۰/۰۳$ ، $Tc^a/Tc^a : ۰/۹۴۱$ ، $Tc^a/Tc^b : ۰/۰۵۸$ و $Tc^b/Tc^b : ۰/۰۰۱$

گلبول‌های قرمز یک زن سفیدپوست $Tc(a-b-)$ و خواهرش، که هیچکدام فنوتیپ Inab نداشت، پی برده شد که دارای یک آنتی‌ژن با فراوانی کم هستند، که بعداً Tc^c نامیده شد [۴۸]. هم والدین و هم سه تا از چهار فرزند دیگرشان، $Tc(a+b-c+)$ بودند. شش ماه پس از تولد یک نوزاد $Tc(a+)$ ، سرم فرد مورد مطالعه $Tc(a-b-c+)$ نوعی آنتی‌بادی داشت که نمایانگر آنتی- Tc^aTc^b بود، این آنتی‌بادی با گلبول‌های خود فرد و با گلبول‌های خواهر $Tc(a-b-c+)$ او واکنش نداد، اما با گلبول‌های $Tc(a-b+c-)$ و $Tc(a+b-c-)$ واکنش گردید [۴۸]. یک مورد دوم از آنتی- Tc^aTc^b در یک زن سفید پوست $Tc(a-b-)$ مشاهده شده است [۴۹].

بررسی سلول‌هایی که با قطعات cDNA صناعی مربوط به نوع جهش یافته حذفی DAF آلوده شده بودند، نشان داد که Tc^a بر روی CCP-1 مربوط به DAF قرار دارد. تغییرات G به T و G به C در نوکلئوتید ۱۵۵، که جایگزینی‌های Arg18Leu و Arg18Pro را رمزدهی می‌کند، به ترتیب مسئول بیان Tc^b و Tc^c هستند [۱۸، ۲۳ و ۲۶] (جداول ۱۹-۱ و ۱۹-۲). جهش Tc^b ایجاد یک جایگاه محدود شده *StuI* می‌کند و هر دو جهش Tc^b و Tc^c ، یک جایگاه *RsaI* را تخریب می‌نمایند.

۱۹-۴-۳ Dr^a (CROM5)

دست کم سه فرد مورد مطالعه $Dr(a-)$ ، که همگی یهودی ازبکستانی بوده‌اند، بواسطه وجود آنتی- Dr^a در سرمشان در اسرائیل شناسایی شده‌اند [۵۲-۵۰]. یکی از چهار فرزند فرد مورد مطالعه $Dr(a-)$ اولیه نیز $Dr(a-)$ بود [۵۰]؛ در خانواده دوم، فرد مورد مطالعه هیچ خواهر یا برادر $Dr(a-)$ نداشت، اما سه تا از چهار فرزندش $Dr(a-)$ بودند [۵۱]، در خانواده سوم، سه تا از چهار فرزند فرد مورد مطالعه $Dr(a-)$ بودند [۵۲]. نمونه‌های $Dr(a-)$ دیگر که دارای آنتی- Dr^a هستند در یک یهودی ازبکستانی [۵۳]، یک زن روسی [۲۲ و ۲۳]، و یک اهدا کننده خون ژاپنی [۲۵] شناسایی شده‌اند. اهدا کننده ژاپنی $Dr(a-)$ دیگر، فاقد آنتی- Dr^a بود [۵۴].

گلبول‌های قرمز $Dr(a-)$ ، علاوه بر اینکه فاقد Dr^a هستند، تمامی دیگر آنتی‌ژن‌های با شیوع زیاد سیستم کرومر را بصورت ضعیف بیان می‌کنند زیرا این گلبول‌ها تنها ۴۰٪ میزان طبیعی DAF را بر سطح خود بروز می‌دهند [۲۱]. ایمونوبلاتینگ هیچ گونه تغییر وسیع را در $Dr(a-)$ DAF آشکار ننمود، اما اختلاف کمی را مورد تأیید قرار داد [۲۱ و ۵۵]. در یک مورد، فنوتیپ $Dr(a-)$ در ابتدا با فنوتیپ Inab اشتباه گرفته شد [۲۲ و ۳۲].

لوبلین و همکاران^۱ [۲۱ و ۲۲] DNA ژنومیک را که از چهار فرد Dr(a-) غیرخویشاوند تهیه و توسط PCR تقویت شده بود، تعیین توالی نمودند و در هر کدام یک تغییر C596T را در اگزون پنجم DAF، که یک جایگزینی Ser165Leu در درون CCP-3 رمزدهی می نمود، شناسایی کردند (جداول ۱۹-۱ و ۱۹-۲). این جهش منجر به از دست رفتن یک جایگاه محدود شده TaqI می گردد. تعیین توالی cDNA مشتق از افراد Dr(a-) دو رونوشت DAF را ظاهر نمود: یک رونوشت کوچک که کل DAF به همراه جایگزینی Ser165Leu را رمزدهی می کند و یک رونوشت بزرگتر با حذف ۴۴ نوکلئوتید که یک انتقال چهارچوب قرائت را ایجاد نموده و منجر به تولید یک کدون توقف در فاصله شش کدون از فرودست حذف می گردد. هر پلی پپتیدی که توسط رونوشت اصلی تولید می گردد، متشکل از یک توالی راهنما در انتهای آمینی به اضافه ۱۶۵ ریشه اسید آمینه که نمایانگر دو و نیم CCP اول DAF اما فاقد مابقی مولکول از جمله لنگر GPI می باشد، خواهد بود [۲۲]. فقط DAF رمزدهی شده توسط رونوشت فرعی در سطح سلول وجود دارد، که این سطوح پایین DAF و بیان ضعیف آنتی ژن های کرومر را توضیح می دهد. دو رونوشت احتمالاً محصول یک پیرایش متفاوت هستند. جهش C به T که مسئول از دست رفتن Cr^a است، یک جایگاه برش مخفی را در فاصله ۴۴ نوکلئوتیدی فرادست اینترون ۴ ایجاد می کند بطوری که ۴۴ نوکلئوتید اگزون ۳ به همراه اینترون ۴ از اکثر مولکول های mRNA، برش یافته و خارج می گردند. بررسی جایگاه های محدود شده با استفاده از TaqI حاکی از این بود که دو فرد مورد مطالعه Dr(a-) ژاپنی دارای یک نوع جهش هستند [۲۵ و ۳۲].

رده های سلولی تخمدان هامستر چینی با cDNA Dr^aDAF نوع وحشی و یا cDNA DAF نمایانگر آلل واریان، آلوده شدند. cDNA نوع دوم با استفاده از جهش زائی هدفدار در آزمایشگاه به منظور ایجاد تغییر C596T (و بدون حذف ۴۴ نوکلئوتیدی)، تولید گردید. سلولهای آلوده شده اختصاصی آلل، از جهت بیان Dr^a روی DAF متصل به غشاء با استفاده از فلوسایتمتری و از جهت Dr^a ترشح شده با استفاده از مهار همگلوتیناسیون مورد آزمایش قرار گرفتند. نتایج تصدیق نمود که جایگزینی اسید آمینه ای منفرد مسئول از دست رفتن بیان آنتی ژن Dr^a بوده است [۲۱].

۱۹-۴-۴ WES^a و (CROM9) WES^b

WES^a یک آنتی ژن با شیوع کم است که بر سطح گلبول های قرمز ۶۱ نفر از ۱۰۹۸۲ (۰/۵۶ درصد) فنلاندی [۵۶]، دو نفر از ۱۶۱۰ (۰/۱۲ درصد) آمریکایی سفیدپوست [۵۷]، هفت نفر از ۱۴۶۰ (۰/۴۸ درصد) آمریکایی آفریقایی تبار [۵۷]، و پنج نفر از ۲۴۵ (۲/۰۴ درصد) سیاهپوست ساکن شمال لندن [۵۸] شناسایی گردیده است. WES^a در بین ۲۱۰ بلژیکی، ۷۴۷ لهستانی، ۱۰۷۳ هانگاریایی، ۷۰۷ Latvian، ۵۰۰ ژاپنی، یا ۱۰۲۶ سومالیایی، یافت نشد [۵۵].

1- Lublin et al.

تنها دو مورد آنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن با شیوع زیاد WES^b شناخته شده اند، که هر دو در سرم زنان سیاهپوستی که دارای گلبول‌های قرمز $WES(a+)$ بودند، یافت گردیدند [۵۸ و ۵۹]. آنتی‌بادی WES^b با گلبول‌های $WES(a-)$ در آزمایشات عیارسنجی نمرات بالاتری را در مقایسه با گلبولهای قرمز $WES(a+)$ بدست داد [۵۸]. تنها WES^a هموزیگوت شناخته شده دیگر، یک زن فنلاندی با شش فرزند $WES(a+)$ و بدون فرزند $WES(a-)$ بود [۵۸].

آزمایشات به عمل آمده روی سلول‌های آلوده شده‌ای که قطعات صناعی DAF (که متشکل از CCP‌های منفرد می‌باشند) را بیان می‌ساختند حاکی از این بود که WES^b روی CCP-1 واقع شده است [۱۹]. تقویت و تعیین توالی اگزون دوم DAF از افراد $WES(a+b-)$ و $WES(a-b+)$ نشان داد که پلی مرفیسم WES^a/WES^b ناشی از یک تغییر T245G است که یک جایگزینی Leu48Arg را رمزدهی می‌نماید [۲۶] (جدوال ۱-۱۹ و ۲-۱۹). آلل WES^a فاقد یک جایگاه محدود شده Afl/III ، که در WES^b وجود دارد، می‌باشد. در یک روش MAIEA، دو آنتی‌بادی مونوکلونال موشی علیه اپیتپ‌های سطح CCP-1، اتصال آنتی- Tc^a را مهار نمودند، حال آنکه آنتی‌بادی سوم قادر به انجام این عمل نبود. در استفاده از همان آنتی‌بادی‌های مونوکلونال و آنتی‌بادی WES^b ، نتیجه ای مخالف حاصل گردید، حاکی ازاینکه Tc^a و WES^b بر روی سطوح متضاد CCP-1 قرار گرفته‌اند [۱۷]. این نتایج مدل مولکولی کاتنر کوندو و همکاران^۱ [۹] را حمایت می‌کنند.

۵-۴-۱۹ $(CROM6)Es^a$

فقط دو نمونه از آنتی- Es^a و دو فرد مورد مطالعه $Es(a-)$ شناخته شده اند:

- ۱- یک زن با اصل و نسب مکزیکی با دو فرزند $Es(a-)$ و یک فرزند $Es(a+)$ ، که والدین وی پسر عمو و دختر عموهای اول بودند [۶۰]، و
- ۲- یک مرد آمریکایی آفریقایی تبار [۶۱].

از ۳۴۰۰ اهدا کننده که بصورت تصادفی انتخاب شده بودند، هیچکدام $Es(a-)$ نبود. آنتی- WES^b با گلبول‌های $Es(a-)$ اندکی ضعیف تر از گلبول‌های $Es(a+)$ واکنش می‌دهد، در حالی که دو نمونه از گلبول‌های $WES(a+b-)$ صرفاً واکنش بسیار ضعیفی با آنتی- Es^a ایجاد نمودند، که به منظور آشکار سازی این واکنش نیاز به آزمایشات جذب- جداسازی بود [۵۸].

بررسی MAIEA حاکی از این بود که Es^a بر سطح CCP-1 مربوط به DAF قرار گرفته است [۱۶]. تعیین توالی اگزون دوم DAF در یک فرد مورد مطالعه آمریکایی آفریقایی تبار $Es(a-)$ ، حالت هموزیگوت را برای یک تغییر T239A، که جایگزینی Ile46Asn را در CCP-1 رمزدهی می‌کرد، محرز نمود [۲۶] (جداول ۱-۱۹ و ۲-۱۹). این جایگزینی اسید آمینه‌ای، شباهت زیادی به Leu48Arg، که

1- Kuttner-Kundo et al.

مسئول پلی مرفیسم WES^a/WES^b است، دارد و این برهم کنش سرولوژیکی بین Es^a و WES^b را توضیح می‌دهد.

۱۹-۴-۶ UMC (CROM10)

تنها فرد مورد مطالعه شناخته شده -UMC، یک اهدا کننده خون ژاپنی است که در شمال ژاپن در طی غربالگری خون به منظور یافتن آنتی‌بادی‌ها شناسایی گردید [۱۴]. یکی از سه فرزندش نیز -UMC بود. از ۴۵۶۱۰ اهدا کننده ژاپنی، هیچ‌دام -UMC نبود.

نشان داده شده که آنتی‌بادی UMC با استفاده از آزمایشات مهار هم‌آگلوتیناسیون در حضور قطعات صناعی نو ترکیب و محلول DAF که فاقد CCP های مختلف هستند، شاخصی را در سطح CCP-4 مربوط به DAF شناسایی می‌نماید [۲۰]. سپس ثابت شد که فرد مورد مطالعه -UMC برای تغییر C479T در اگرون ششم DAF، که یک جایگزینی Thr216Met را رمزدهی می‌نماید، هموزیگوت است [۲۶] (جداول ۱۹-۱ و ۱۹-۲).

۱۹-۴-۷ دیگر خصوصیات سرولوژیک آنتی‌ژن‌های سیستم کرومر

آنتی‌ژن‌های سیستم کرومر بواسطه مجاور سازی گلبول‌های قرمز با آلفا-کیموتریپسین به راحتی تخریب می‌گردند، اما با تریپسین، پاپائین، فیسین، یا سیالیداز تاثیری مشاهده نمی‌شود، و به بدین طریق به سهولت از تمامی آنتی‌ژن‌های گروه خونی دیگر متمایز می‌گردند. مجاور سازی گلبول‌های قرمز با عوامل احیاء کننده سولفیدریل، ۲-آمینواتیل ایزوتیوآرونیوم بروماید (AET) و دی تیوتریتول (DTT)، صرفاً تضعیف آنتی‌ژن‌های سیستم کرومر را به میزان اندک به همراه دارد. این تعجب برانگیز است، با توجه به اینکه هر حوزه CCP توسط دو پیوند دی سولفیدی شکل تاخوردده خود را حفظ می‌کند (بخش ۱۹-۲-۱).

با استفاده از مهار هم‌آگلوتیناسیون نشان داده که آنتی‌ژن‌های کرومر در سرم افرادی که این آنتی‌ژنها را بر سطح گلبول‌های قرمز خود دارند، نیز موجود می‌باشند [۳۱، ۴۶، ۵۱، ۵۶، ۵۸ و ۶۲]. آنتی- Cr^a ، آنتی- Tc^a ، آنتی-IFC و آنتی-UMC، توسط ادرار تغلیظ شده افرادی که آنتی‌ژن‌های مربوط به این آنتی‌بادی‌ها را در سطح گلبول‌های قرمز خود داشتند، مهار گردیدند [۱۴ و ۱۵]. آنتی- Cr^a را می‌توان به واسطه جذب با کنسانتره‌های پلاکتی به راحتی از سرم‌ها حذف نمود [۶۳ و ۶۴].

۱۹-۴-۸ اهمیت بالینی آنتی‌بادی‌های سیستم کرومر

آنتی‌بادی‌های سیستم کرومر عمدتاً از نوع IgG هستند [۳۵]، گرچه آنتی-Cr^a از نوع IgM نیز گزارش شده است [۴۳]. در حالت کلی این آنتی‌بادی‌ها غالباً از زیر کلاس IgG1 هستند اما آنتی‌بادی‌های سیستم کرومر از هر چهار زیر کلاس نیز گزارش شده است [۴۳، ۵۲، ۵۳، ۵۶، ۶۱، ۶۸-۶۵]. آنتی‌بادی‌های سیستم کرومر معمولاً بعنوان آنتی‌بادی‌هایی بدون اهمیت بالینی تلقی می‌شوند و گزارشات بسیاری از تزریق بدون عارضه گلبول‌های قرمز ناسازگار به بیماران دارای آنتی-Cr^a [۳۹، ۴۲، ۶۸ و ۶۹] و یک گزارش در مورد آنتی-Tc^a [۹۸] در دست می‌باشند. با این حال آنتی-Cr^a [۶۸] و آنتی-Tc^a [۷۰] به عنوان عوامل مسبب واکنش‌های بالینی انتقال خون مطرح شده‌اند، بطوری که آنتی-Tc^a شش واحد از گلبول‌های قرمز Tc(a+) را، از جمله سه تا از آنها را ظرف یک روز از زمان تزریق خون، تخریب نمود. نتایج حاصل از مطالعات بقاء گلبول قرمز در داخل بدن و در روش‌های عملکردی در آزمایشگاه با استفاده از آنتی‌بادی‌های سیستم کرومر متغیر می‌باشند، برخی از این نتایج حاکی از این است که آنتی‌بادی‌های این سیستم هیچ اهمیت بالینی ندارند [۴۳-۳۹، ۴۹، ۵۲، ۵۳، ۶۳، ۶۹-۶۷]، برخی دیگر کاهش بقاء گلبول‌های قرمز ناسازگار تزریق شده را پیش‌بینی می‌نمایند [۳۰، ۳۵، ۴۶، ۵۳، ۶۴، ۶۸-۶۱، ۷۰ و ۷۱]. تنها ۳۸٪ گلبول‌های قرمز IFC+ نشاندار شده با ماده رادیواکتیو، ۲۴ ساعت پس از تزریق به مردی با فنوتیپ Inab و دارای آنتی-IFC، زنده ماندند [۳۰] و مورد دیگری از آنتی-IFC ظرف پانزده دقیقه از زمان تزریق، تمامی گلبول‌های قرمز IFC+ را از بین برد [۳۵]. آنتی-Tc^a متکشل از IgG1، IgG2 و IgG4 نتایجی را در روش تک لایه مونوسیتی^۱ (MMA) حاصل نمود که حاکی از اهمیت بالینی آن بود، دو سال بعد سرم صرفاً حاوی IgG2 و IgG4 بود و MMA و آزمایشات بقاء گلبول قرمز در داخل بدن نشان دادند که انتقال خون ناسازگار به خوبی تحمل خواهد شد [۶۷]. پیوند یک کلیه Dr(a+) به بیماری Dr(a-) و دارای آنتی-Dr^a از نوع IgG2 به اضافه IgG4، موفقیت‌آمیز بود، عملکرد بافت پیوند شده خوب بود و هیچ افزایشی در عیار آنتی‌بادی مشاهده نشد [۵۲].

علی‌رغم این مشاهدات که آنتی‌بادی‌های سیستم کرومر پتانسیل همولیتیک بودن را دارا هستند، این آنتی‌بادی‌ها به هیچ وجه مسئول علائم بالینی HDN نمی‌باشند. DAF بر سطح سلول‌های پوششی تروفوبلاست جفت که از جنین مشتق شده‌اند وجود دارد [۷۲]. در طی دو دوره حاملگی متوالی، عیار آنتی-Cr^a از ۱۲۸ یا ۵۱۲ به کمتر از ۴ افت نمود [۴۳]. در موارد دیگر آنتی‌بادی‌های قوی آنتی-Dr^a و آنتی-WES^b، در پلاسمای مادر در طول سه ماه دوم و سوم بارداری ناپدید شدند و صرفاً اندکی پس از زایمان مجدداً ظاهر گردیدند [۵۳ و ۵۹]. بنابراین این احتمال وجود دارد که آنتی‌بادی‌های مادری سیستم کرومر توسط جفت جذب گردند، که با این عمل جنین در مقابل این آنتی‌بادی‌ها محافظت می‌گردد.

1- monocyte monolayer assay

۹-۴-۱۹ آنتی‌بادی‌های مونوکلونال

آنتی‌بادی‌های مونوکلونال متعددی علیه DAF در جوندگان تولید شده‌اند که اپیتپ‌هایی را بر سطح هر کدام از چهار CCP مشخص می‌نمایند [۱۱، ۲۰، ۴۵ و ۷۳]. این آنتی‌بادی‌ها عموماً مثل آنتی-IFC عمل می‌کنند زیرا با گلبول‌های قرمز فنوتیپ Inab واکنش نمی‌دهند و با گلبول‌های Dr(a-) صرفاً واکنش بسیار ضعیفی دارند. یک آنتی‌بادی مونوکلونال علیه اپیتپی بر سطح CCP-1، با گلبول‌های Tc(a-b+c-) واکنشی ضعیف‌تر از حالت طبیعی ایجاد نمود و با گلبول‌های Tc(a-b-c+) واکنش حتی ضعیف‌تر بود [۷۳].

۵-۱۹ جنبه‌های عملکردی DAF و CD59 - پروتئین‌های تنظیمی کمپلمان، متصل به GPI

DAF سلول‌ها را در برابر آسیب ناشی از کمپلمان، از طریق مهار کردن مرحله تشدید فعالسازی کمپلمان محافظت می‌نماید. DAF، به هم پیوستن C4b2a و C3bBb را مهار و از هم جداشدن آنها را تشدید می‌نماید، دو جزء مذکور مبدل‌های C3^۱ به ترتیب در مسیرهای کلاسیک و آلترناتیو می‌باشند. CCP های دوم، سوم و چهارم DAF، اما نه CCP اول، ظاهراً در تنظیم فعالیت مبدل C3 اهمیت دارند [۴۵]. DAF در بدن توزیع وسیعی دارد، روی گرانولوسیت‌ها، مونوسیت‌ها و لنفوسیت‌ها [۱]، و نیز روی بسیاری از سلول‌های بافت پوششی، از جمله بافت پوششی تروفوبلاستی جفت، که در اینجا ممکن است نقشی را در حفاظت جنین در برابر حمله ناشی از کمپلمان مادر داشته باشد، وجود دارد [۷۲] (به بخش ۱۹-۴-۸ مراجعه گردد).

CD59، که بعنوان مهار کننده غشائی لیز فعال^۲ (MIRL) نیز شناخته می‌شود، یک گلیکوپروتئین تنظیمی کمپلمان از خانواده Ly-6 می‌باشد. CD59 همولیز با واسطه کمپلکان را از طریق اتصال به C8 و C9 و جلوگیری از گردهمایی کمپلکس حمله غشائی^۳، مهار می‌نماید. CD59 روی گلبول‌های قرمز وجود دارد اما فاقد فعالیت گروه خونی است، وزن مولکولی حدود ۱۸۰۰۰ دارد و در نقطه Asn18 گلیکوزیله می‌باشد. ژن CD59 کلون و تعیین توالی شده است و موقعیت آن روی کروموزوم ۱۱ می‌باشد. CD59، همچون DAF، بواسطه یک لنگر GPI به غشاء اتصال می‌یابد (به منظور بازنگری در خصوص CD59 به منابع [۳، ۴ و ۷۴] مراجعه گردد). چندین آنتی‌بادی مونوکلونال موشی به منظور تجزیه و تحلیل گلیکو پروتئین CD59 سطح گلبول‌های قرمز مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۷۳ و ۷۵].

1- C3 convertases

2- membrane inhibitor of reactive lysis

3- membrane attack complex

هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه، بیماری که با همولیز داخل عروقی مشخص می‌گردد، ناشی از جهش‌های سوماتیک متعدد در ژن *PIG-A* می‌باشد، این ژن به منظور بیوسنتز لنگر GPI برای پروتئین‌های متصل به GPI در سلول‌های خون ساز ضروری می‌باشد [۴، ۷۶ و ۷۷]. گلبول‌های قرمز مبتلا در بیماران PNH (گلبول‌های PNH III) نقصان پروتئین‌های متصل به GPI، از جمله DAF و CD59 دارند و در آزمایشگاه توسط سرم اسیدی شده انسانی لیز می‌گردند، فرآیندی که فعال شدن مسیر آلترناتیو کمپلمان را در بر می‌گیرد. علی‌رغم کمبود DAF، گلبول‌های قرمز فنوتیپ Inab هیچ شاهده‌ای از همولیز نشان نمی‌دهند و بین شش فرد دارای این فنوتیپ هیچ کدام علامتی از بیماری هماتولوژیک نداشتند [۲۴، ۲۵، ۲۷ و ۲۸]. بر خلاف سلول‌های PNH، سلول‌های فنوتیپ Inab توسط سرم اسیدی شده و یا توسط سم مارکبری^۱ لیز نمی‌شوند و حساسیت آنها در برابر لیز در آزمایشات لیز استاندارد با واسطه کمپلمان، همچون لیز در حضور آنتی‌بادی سرد یا ساکاروز، تقریباً در حد سلول‌های طبیعی است [۲۷ و ۲۸]. آزمایشات آنتی گلبولین مستقیم بعمل آمده روی گلبولها با استفاده از آنتی بادی‌های ضد اجزاء کمپلمان انسانی نشان داد که قطعات C3 بر سطح گلبولهای قرمز فنوتیپ Inab انباشته نمی‌شوند، آنطور که شاید در غیاب یک مهارکننده مبدل C3 انتظار می‌رفته است [۲۷ و ۲۸]. در هر حال گاهی CD59 با افزودن آنتی-CD59 غیرفعال می‌گردد، گلبول‌های قرمز فنوتیپ Inab توسط سرم اسیدی شده انسان همولیز می‌گردند [۲۵ و ۳۳]. در یک روش لیز فعال، پوشاندن گلبول‌های قرمز با آنتی-CD55 و یا با آنتی-CD59، لیز را القاء نموده، و آنتی-CD59 اثر مشهودتری داشت [۷۸]. این نتایج دال بر این است که DAF و CD59 مشترکاً در محافظت گلبول‌های قرمز در برابر فعالیت کمپلمان خودی ایفای نقش می‌نمایند. از این لحاظ CD59 موثرتر از DAF بنظر می‌رسد: بیماری با کمبود CD59 گلبول قرمز که ناشی از حالت هموزیگوت برای حذف تک بازی درون ژن CD59 بود، اما سطوح طبیعی DAF و دیگر گلیکوپروتئین‌های متصل به GPI داشت، یک کم خونی همولیتیک خفیف شبیه PNH را نشان می‌داد [۷۹ و ۸۰]. در یک آزمایش حساسیت به لیز با واسطه کمپلمان^۲ (CLS)، نمرات ذیل (بر اساس واحدهای CLS) حاصل شد: گلبول‌های قرمز فاقد DAF (Inab): ۴/۶، گلبول‌های قرمز فاقد CD59: ۱۱/۷، گلبول‌های قرمز فاقد DAF و CD59 (PNH III): ۴۷/۶، [۸۱]. CD59 همچنین ممکن است عملکرد احتمالی حفاظت گلبول‌های قرمز آلوده به پلاسمودیم فالسیپاروم در مقابل تخریب با واسطه کمپلمان را بعهدده داشته باشد [۸۲].

DAF همچنین ممکن است در برهم کنش سلولی مشارکت داشته باشد. این مولکول لیگاندی برای CD97، یک گیرنده سلول‌های T و B که هفت بار غشاء سلولی را طی می‌کند، می‌باشد [۸۳].

1- cobra venom

2- complement-mediated lysis sensitivity test

۱۹-۶ DAF بعنوان یک گیرنده برای میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا

DAF، همچون گلوبوزید (یا آنتی ژن P، بخش ۴-۱۱-۱)، بعنوان یک جایگاه اتصال روی سلول‌های پوششی برای سوش‌هایی از اشیریشیاکولی که مرتبط با عفونت مجرای ادراری، سیستیت^۱ (عفونت مثانه) و اسهال طولانی مدت هستند، بکار گرفته می‌شود [۸۴]. فیمبریا^۲های^۲ مربوط به اشیریشیاکولی 075X مثبت، گلبول‌های قرمز را در آزمایشگاه آگلوتینه نمود، به استثنای گلبول‌های قرمز فنوتیپ‌های Inab و Dr(a-) [۸۵]. 075X و دیگر پروتئین‌های چسبنده^۳ شبیه فیمبریا که به Dr^a اتصال می‌یابند، پروتئین‌های چسبنده Dr نامیده می‌شوند. اشیریشیاکولی و پروتئین‌های چسبنده تخلیص شده Dr به سلول‌های تخمدان هامسترچینی (CHO)، که آلوده به DAF cDNA طبیعی شده بودند، اتصال یافتند، اما به سلول‌های آلوده نشده یا سلول‌هایی که به DAFcDNA رمزدی کننده جایگزینی Ser165Leu مرتبط با فنوتیپ Dr(a-) آلوده شده بودند، متصل نشدند [۸۶]. روش‌های ایمونوفلورسانس با استفاده از پروتئین چسبنده جدا شده از یک سوش باکتریال نوترکیب نشان داد که لیگاند آن (DAF که Dr^a را بیان می‌نماید) بطور وسیع بر سطح سلول‌های پوششی انتشار یافته است [۸۷]. غشاء پایه توپولی کلیه، کپسول بومن^۴ و بافت پوششی گذرای کلیوی بالاترین سطح فلئورسانس را نشان دادند.

DAF لیگاند بسیاری از پیکورنا ویروس‌هاست، که شامل اکوویروس‌ها و کوکزاکی ویروس‌ها می‌باشند [۸۸]. بعضی از اکوویروس‌ها قادر به آگلوتینه کردن گلبول‌های قرمز می‌باشند [۸۹]. اتصال اکوویروس^۷ به سلول‌های CHO، که به آنها DAFcDNA جهش یافته حذفی منتقل شده بود، لزوم وجود CCP-2، CCP-3 و CCP-4 را نشان داد [۹۰]. آنتی‌بادی مونوکلونال ضد CCP-3، اتصال اکوویروس‌ها به سلول‌های حساس را مهار نمود [۹۰ و ۹۱].

۱۹-۷ دیگر پروتئین‌های متصل به GPI سطح گلبول‌های قرمز

چندین پروتئین دیگر از طریق GPI به سطح گلبول‌های قرمز اتصال دارند. بعضی از اینها حامل آنتی‌ژن‌های گروه خونی بوده و در فصول مربوطه توصیف شده‌اند: آنتی‌ژن‌های Yt روی کولینسترز (فصل ۱۱)، گلیکوپروتئین دامبروک (فصل ۱۴)، (CDw108)JMh (فصل ۲۴)، و آنتی‌ژن Emm (فصل ۲۸). در متن زیر سه پروتئین متصل به GPI دیگر، که با استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال بر سطح گلبول‌های قرمز شناسایی شده‌اند اما مرتبط با هیچ نوع آنتی‌ژن گروه خونی نیستند، ذکر می‌گردند. LFA-3 (CD58) توزیع بافتی وسیعی دارد و در غشاء گلبول قرمز وجود دارد، اما ارتباط آن با هیچ نوع گروه خونی شناخته نشده است. اکثر مولکول‌های LFA-3 در غشاء گلبول قرمز دارای اتصال GPI

1- cystitis
2- fimbriae
3- adhesins
4- Bowman's capsule

می‌باشند، گرچه تعداد کمی از این مولکول‌ها دارای حوزه‌های عرض غشائی و سیتوپلاسمی می‌باشند. LFA-3 بعنوان یک مولکول چسبندگی سلولی عمل می‌کند و از طریق اتصال به CD2 در فعال شدن سلول T نقش دارد، اما عملکرد LFA-3 روی گلبول‌های قرمز ناشناخته است (بازنگری شده در منابع [۹۲ و ۹۳]).

پروتئین پیوند کننده C8^۱، پروتئینی دیگر در غشاء گلبول قرمز است که فعالیت تنظیم کنندگی آن در مورد کمپلمان گزارش شده است [۹۴]. این مولکول در گلبول‌های قرمز PNH وجود ندارد و لذا احتمال می‌رود که دارای اتصال GPI باشد [۹۵].

پروتئین پریون^۲، PrP^c، یک گلیکوپروتئین متصل به GPI است که از انتشار وسیعی در سطح سلول‌های بافت‌های مختلف، از جمله لوکوسیت‌های تک هسته‌ای و پلاکت‌های خون، برخوردار است. یک ایزوفرم فضایی^۳ PrP^c به نام PrP^{sc}، مسئول آنسفالوپاتی‌های اسفنجی شکل قابل انتقال، همچون بیماری کراتسفلد-ژاکوب^۴ (CJD) و CJD واریان (بازنگری شده در منبع شماره [۹۶])، می‌باشد. PrP^c به مقادیر بسیار کم در سطح گلبول‌های قرمز طبیعی وجود دارد، اما در سطح گلبول‌های PNH III مشاهده نمی‌شود [۹۷].

1- C8- binding protein
2- prion protein
3- conformational isoform
4- Creutzfeldt-Jacob disease

References

- Lublin DM, Atkinson JP. Decay-accelerating factor: biochemistry, molecular biology, and function. *Annu Rev Immunol* 1989;7:35-58.
- Low MG, Saltiel AR. Structural and functional roles of glycosyl-phosphatidylinositol in membranes. *Science* 1988;239:268-75.
- Telen MJ. Erythrocyte blood group antigens associated with phosphatidylinositol glycan-linked proteins. In: G Garratty, ed. *Immunobiology of Transfusion Medicine*. New York: Dekker, 1994:97-110.
- Rosse WF, Ware RE. The molecular basis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1995;86:3277-86.
- Nicholson-Weller A, March JP, Rosenfield SI, Austen KE. Affected erythrocytes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria are deficient in the complement regulatory protein, decay accelerating factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80:5066-70.
- Caras IW, Davitz MA, Rhee L *et al*. Cloning of decay-accelerating factor suggests novel use of splicing to generate two proteins. *Nature* 1987;325:545-9.
- Medof ME, Lublin DM, Holers VM *et al*. Cloning and characterization of cDNAs encoding the complete sequence of decay-accelerating factor of human complement. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:2007-11.
- Lublin DM, Krsek-Staples J, Pangburn MK, Atkinson JP. Biosynthesis and glycosylation of the human complement regulatory protein decay-accelerating factor. *J Immunol* 1986;137:1629-35.
- Kuttner-Kondo L, Medof ME, Brodbeck W, Shoham M. Molecular modeling and mechanism of action of human decay-accelerating factor. *Protein Eng* 1996;9:1143-9.
- Post TW, Arce MA, Liszewski MK *et al*. Structure of the gene for human complement protein decay accelerating factor. *J Immunol* 1990;144:740-4.
- Spring FA, Judson PA, Daniels GL *et al*. A human cell-surface glycoprotein that carries Cromer-related blood group antigens on erythrocytes and is also expressed on leucocytes and platelets. *Immunology* 1987;62:307-13.
- Telen MJ, Hall SE, Green AM, Moulds JJ, Rosse WF. Identification of human erythrocyte blood group antigens on decay accelerating factor (DAF) and an erythrocyte phenotype negative for DAF. *J Exp Med* 1988;167:93-8.
- Parsons SE, Spring FA, Merry AH *et al*. Evidence that Cromer-related blood group antigens are carried on decay accelerating factor (DAF) suggests that the Inab phenotype is a novel form of DAF deficiency [Abstract]. *20th Congr Int Soc Blood Transfus*, 1988:116.
- Daniels GL, Okubo Y, Yamaguchi H, Seno T, Ikuta M. UMC, another Cromer-related blood group antigen. *Transfusion* 1989;29:794-7.
- Daniels G. Cromer-related antigens: blood group determinants on decay-accelerating factor. *Vox Sang* 1989;56:205-11.
- Petty AC, Daniels GL, Anstee DJ, Tippett PA. Use of the MAIEA technique to confirm the relationship between assign provisionally antigens to the short-consensus repeats. *Vox Sang* 1993;65:309-15.
- Petty AC, Green CA, Daniels GL. The monoclonal antibody-specific immobilisation of erythrocyte antigens assay (MAIEA) in the investigation of human red cell antigens and their associated membrane proteins. *Transfus Med* 1997;7:179-88.
- Telen MJ, Rao N, Udani M *et al*. Molecular mapping of the Cromer blood group C_r^a and T_c^a epitopes of decay accelerating factor: toward the use of recombinant antigens in immunohematology. *Blood* 1994;84:3205-11.
- Telen MJ, Rao N, Lublin DM. Location of WES^b on decay-accelerating factor. *Transfusion* 1995;35:278.
- Daniels GL, Green CA, Powell RM, Ward T. Hemagglutination-inhibition of Cromer blood group antibodies with soluble recombinant decay-accelerating factor. *Transfusion* 1998;38:332-6.
- Lublin DM, Thompson ES, Green AM, Levene C, Telen MJ. Dr(a-) polymorphism of decay accelerating factor: biochemical, functional, and molecular characterization and production of allele-specific transfectants. *J Clin Invest* 1991;87:1945-52.
- Lublin DM, Mallinson G, Poole J *et al*. Molecular basis of reduced or absent expression of decay-accelerating factor in Cromer blood group phenotypes. *Blood* 1994;84:1276-82.
- Udani MN, Anderson N, Rao N, Telen MJ. Identification of the T_c^b allele of the Cromer blood group gene by PCR and RFLP analysis. *Immunohematology* 1995;11:1-4.
- Wang L, Uchikawa M, Tsuneyama H *et al*. Molecular cloning and characterization of decay-accelerating factor deficiency in Cromer blood group Inab phenotype. *Blood* 1998;91:680-4.
- Daniels GL, Green CA, Mallinson G *et al*. Decay-accelerating factor (CD55) deficiency in Japanese. *Transfus Med* 1998;8:141-7.
- Lublin DM, Kompelli S, Storry JR, Reid ME. Molecular basis of Cromer blood group antigens. *Transfusion* 2000;40:208-13.
- Telen MJ, Green AM. The Inab phenotype: characterization of the membrane protein and complement regulatory defect. *Blood* 1989;74:437-41.
- Merry AH, Rawlinson VI, Uchikawa M, Daha MR, Sim RB. Studies on the sensitivity to complement-mediated lysis of erythrocytes (Inab phenotype) with a deficiency of DAF [decay accelerating factor]. *Br J Haematol* 1989;73:248-53.
- Daniels GL, Tohyama H, Uchikawa M. A possible null phenotype in the Cromer blood group complex. *Transfusion* 1982;22:362-3.
- Walthers L, Salem M, Tessel J, Laird-Fryer B, Moulds JJ. The Inab phenotype: another example found [Abstract]. *Transfusion* 1983;23:423.

- 31 Lin RC, Herman J, Henry L, Daniels GL. A family showing inheritance of the Inab phenotype. *Transfusion* 1988;28:427-9.
- 32 Reid ME, Mallinson G, Sim RB *et al*. Biochemical studies on red blood cells from a patient with the Inab phenotype (decay-accelerating factor deficiency). *Blood* 1991;78:3291-7.
- 33 Holguin MH, Martin CB, Bernshaw NJ, Parker CJ. Analysis of the effects of activation of the alternative pathway of complement on erythrocytes with an isolated deficiency of decay accelerating factor. *J Immunol* 1992;148:498-502.
- 34 Marthes TW, Poole J, Nagy M *et al*. First example of the Inab phenotype in a black individual [Abstract]. *Blood* 2000;96:108b-9b and personal communication.
- 35 Daniels GL. *Blood group antigens of high frequency: a serological and genetical study*. PhD thesis, University of London, 1980.
- 36 Medof ME, Walter EJ, Rutgers JL, Knowles DM, Nussen-zweig V. Identification of the complement decay-accelerating factor (DAF) on epithelium and glandular cells and in body fluids. *J Exp Med* 1987;165:848-64.
- 37 McCormick EE, Francis BJ, Gelb AB. A new antibody apparently defining an allele of Go^a [Abstract]. *18th Ann Mtg Am Ass Blood Banks*, 1965.
- 38 Stroup M, McCreary J. Cr⁴, another high frequency blood group factor [Abstract]. *Transfusion* 1975;15:522 and personal communication.
- 39 Smith KJ, Coonce LS, South SE, Troup GM. Anti-Cr⁴: family study and survival of chromium-labeled incompatible red cells in a Spanish-American patient. *Transfusion* 1983;23:167-9.
- 40 Ross DG, McCall L. Transfusion significance of anti-Cr⁴. *Transfusion* 1985;25:84.
- 41 Leatherbarrow MB, Ellis SS, Collins PA *et al*. Assessing the clinical significance of anti-Cr⁴ and anti-M in a chronically transfused sickle cell patient. *Immunohematology* 1988;4:71-4.
- 42 Whitsett CF, Oxendine SM. Survival studies with another example of anti-Cr⁴. *Transfusion* 1991;31:782-3.
- 43 Dickson AC, Guest C, Jordon M, Banks J, Kumpel BM. Case report: anti-Cr⁴ in pregnancy. *Immunohaematology* 1995;11:14-17.
- 44 Winkler MM, Hamilton JR. Previously tested donors eliminated to determine rare phenotype frequencies [Abstract]. *Joint Congr Int Soc Blood Transfus and Am Ass Blood Banks*, 1990:158.
- 45 Coyne KE, Hall SE, Thompson ES *et al*. Mapping of epitopes, glycosylation sites, and complement regulatory domains in human decay accelerating factor. *J Immunol* 1992;149:2906-13.
- 46 Laird-Fryer B, Dukes CV, Lawson J *et al*. Tc⁴: a high-frequency blood group antigen. *Transfusion* 1983;23:124-7.
- 47 Lacey PA, Block UT, Laird-Fryer BJ *et al*. Anti-Tc⁴, an antibody that defines a red cell antigen antithetical to Tc⁴. *Transfusion* 1985;25:373-6.
- 48 Law J, Judge A, Covert P *et al*. A new low frequency factor proposed to be the product of an allele to Tc⁴ [Abstract]. *Transfusion* 1982;22:413.
- 49 Bell JA, Johnson ST, Moulds M *et al*. Clinical significance of anti-Tc^{4b} in the second example of a Tc(a-b-) individual [Abstract]. *Transfusion* 1989;29:175.
- 50 Levene C, Harel N, Lavie G *et al*. A 'new' phenotype confirming a relationship between Cr⁴ and Tc⁴. *Transfusion* 1984;24:13-15.
- 51 Levene C, Harel N, Kende G *et al*. A second Dr(a-) proposita with anti-Dr^a and a family with Dr(a-) in two generations. *Transfusion* 1987;27:64-5.
- 52 Nakache R, Levene C, Sela R, Kaufman S, Shapira Z. Dr^a (Cromer-related blood group antigen)-incompatible renal transplantation. *Vox Sang* 1998;74:106-8.
- 53 Reid ME, Chandrasekaran V, Sausais L, Jeannot P, Bullock R. Disappearance of antibodies to Cromer blood group system antigens during mid pregnancy. *Vox Sang* 1996;71:48-50.
- 54 Uchikawa M, Tsuneyama H, Wang L *et al*. Rare Cromer blood group phenotypes detected in Japanese [Abstract]. *24th Congr Int Soc Blood Transfus*, 1996:143.
- 55 Daniels G, Levene C. Immunoblotting of Dr(a-) cells with antibodies to Cromer-related antigens. *Vox Sang* 1990;59:127-8.
- 56 Sistonen P, Nevanlinna HR, Virtaranta-Knowles K *et al*. WES, a 'new' infrequent blood group antigen in Finns. *Vox Sang* 1987;52:111-14.
- 57 Copeland TR, Smith JH, Wheeling RM, Rudolph MG. The incidence of WES^a in 3072 donors in the United States. *Immunohematology* 1991;7:76-7.
- 58 Daniels GL, Green CA, Darr FW, Anderson H, Sistonen P. A 'new' Cromer-related high frequency antigen probably antithetical to WES. *Vox Sang* 1987;53:235-8.
- 59 Poole J, Banks J, Chatfield C *et al*. Disappearance of the Cromer antibody anti-WES^b during pregnancy [Abstract]. *Transfus Med* 1998;8(Suppl.1):16.
- 60 Tregellas WM. Description of a new blood group antigen, Es^a [Abstract]. *18th Congr Int Soc Blood Transfus*, 1984:163.
- 61 Reid ME, Marfoe RA, Mueller AL *et al*. A second example of anti-Es^a, an antibody to a high incidence Cromer antigen. *Immunohematology* 1996;12:112-14.
- 62 Daniels GL. Characteristics of Cromer related antibodies [Abstract]. *Transfusion* 1983;23:410.
- 63 Sacks DA, Garratty G. Isoimmunization to Cromer antigen in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:928-9.
- 64 Judd WJ, Steiner EA, Miske V. Adsorption of anti-Cr⁴ by human platelet concentrates. *Transfusion* 1991;31:286.
- 65 Reid ME, Ellis SS, Dean WD. Elution of anti-Cr⁴: superiority of the digitonin-acid elution method. *Transfusion* 1985;25:172-3.
- 66 McSwain B, Robins C. A clinically significant anti-Cr⁴. *Transfusion* 1988;28:289-90.

- 67 Anderson G, Gray LS, Mintz PD. Red cell survival studies in a patient with anti-Tc^a. *Am J Clin Pathol* 1991;95:87-90.
- 68 Byrne PC, Eckrich RJ, Malamut DC, Mallory DM, Sandler SG. Use of the monocyte monolayer assay (MMA) to predict the clinical significance of anti-Cr^a [Abstract]. *Transfusion* 1995;35:615.
- 69 Chapman RL, Hare V, Oglesby BL. Successful repeated transfusions of Cr(a+) blood to a patient with anti-Cr^a [Abstract]. *Transfusion* 1992;32:235.
- 70 Kowalski MA, Pierce SR, Edwards RL *et al*. Hemolytic transfusion reaction due to anti-Tc^a. *Transfusion* 1999;39:948-50.
- 71 Gorman MI, Glidden HM. Another example of anti-Tc^a. *Transfusion* 1981;21:579.
- 72 Holmes CH, Simpson KL, Wainwright SD *et al*. Preferential expression of the complement regulatory protein decay accelerating factor at the fetomaternal interface during pregnancy. *J Immunol* 1990;144:3099-105.
- 73 Moulds JM, Blanchard D, Daniels G *et al*. Coordinator's report: expression of complement regulatory proteins. *Transfus Clin Biol* 1997;4:117-9. [See following four papers, pp. 121-34.]
- 74 Lachmann PJ. The control of homologous lysis. *Immunol Today* 1991;12:312-15.
- 75 Fletcher A, Bryant JA, Gardner B *et al*. New monoclonal antibodies in CD59: use for the analysis of peripheral blood cells from paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) patients and for the quantitation of CD59 on normal and decay accelerating factor (DAF)-deficient erythrocytes. *Immunology* 1992;75:507-12.
- 76 Takeda J, Miyata T, Kawagoe K *et al*. Deficiency of the GPI anchor caused by somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cell* 1994;73:703-11.
- 77 Bessler M, Schaefer A, Keller P. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: insights from recent advances in molecular biology. *Transfus Med Rev* 2001;15:255-67.
- 78 Yuan FF, Bryant JA, Fletcher A. Protease-modified erythrocytes: CD55 and CD59 deficient PNH-like cells. *Immunol Cell Biol* 1995;73:66-72.
- 79 Yamashina M, Ueda E, Kinoshita T *et al*. Inherited complete deficiency of 20-kilodalton homologous restriction factor (CD59) as a cause of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 1990;323:1184-9.
- 80 Motoyama N, Okada N, Yamashina M, Okada H. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria due to hereditary nucleotide deletion in the HRF20 (CD59) gene. *Eur J Immunol* 1992;22:2669-73.
- 81 Shichishima T, Saitoh Y, Terasawa T *et al*. Complement sensitivity of erythrocytes in a patient with inherited complete deficiency of CD59 or with the Inab phenotype. *Br J Haematol* 1999;104:303-6.
- 82 Wiesner J, Jomaa H, Wilhelm M *et al*. Host cell factor CD59 restricts complement lysis of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. *Eur J Immunol* 1997;27:2708-13.
- 83 Hamann J, Vogel B, van Schijndel GMW, van Lier RAW. The seven-span transmembrane receptor CD97 has a cellular ligand (CD55, DAF). *J Exp Med* 1996;184:1185-9.
- 84 Moulds JM, Nowicki S, Moulds JJ, Nowicki BJ. Human blood groups: incidental receptors for viruses and bacteria. *Transfusion* 1996;36:362-4.
- 85 Nowicki B, Moulds J, Hull R, Hull S. A hemagglutinin of uropathogenic *Escherichia coli* recognizes the Dr blood group antigen. *Infect Immun* 1988;56:1057-60.
- 86 Nowicki B, Hart A, Coyne KE, Lublin DM, Nowicki S. Short consensus repeat-3 domain of recombinant decay-accelerating factor is recognized by *Escherichia coli* recombinant Dr adhesin in a model of a cell-cell interaction. *J Exp Med* 1993;178:2115-21.
- 87 Nowicki B, Truong L, Moulds J, Hull R. Presence of the Dr receptor in normal human tissues and its possible role in the pathogenesis of ascending urinary tract infection. *Am J Pathol* 1988;133:1-4.
- 88 Evans DJ, Almond JW. Cell receptors for picornaviruses as determinants of cell tropism and pathogenesis. *Trends Microbiol* 1998;6:198-202.
- 89 Goldfield M, Srihongse S, Fox JP. Hemagglutinins associated with certain enteric viruses. *Proc Soc Exp Biol Med* 1957;96:788-91.
- 90 Clarkson NA, Kaufman R, Lublin DM *et al*. Characterization of the echovirus 7 receptor: domains of CD55 critical for virus binding. *J Virol* 1995;69:5497-501.
- 91 Bergelson JM, Chan M, Solomon KR *et al*. Decay-accelerating factor (CD55), a glycosylphosphatidylinositol-anchored complement regulatory protein, is a receptor for several echoviruses. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:6245-8.
- 92 Springer TA, Dustin ML, Kishimoto TK, Marlin SD. The lymphocyte function-associated LFA-1, CD2, and LFA-3 molecules: cell adhesion receptors of the immune system. *Annu Rev Immunol* 1987;5:223-52.
- 93 Anstee DJ, Spring FA. Red cell membrane glycoproteins with a broad tissue distribution. *Transfus Med Rev* 1989;3:13-23.
- 94 Schönermark S, Rauterberg EW, Shin ML *et al*. Homologous species restriction in lysis of human erythrocytes: a membrane-derived protein with C8-binding capacity functions as an inhibitor. *J Immunol* 1986;136:1772-6.
- 95 Hänsch GM, Schönermark S, Roelcke D. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria type III: lack of an erythrocyte membrane protein restricting the lysis by C5b-9. *J Clin Invest* 1987;80:7-12.
- 96 Prusiner SB. Prions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:13363-83.
- 97 Mallinson G, Spring FA, Houldsworth S *et al*. Normal prion protein is expressed on the surface of human red blood cells [Abstract]. *Transfus Med* 2000;10(Suppl.1):17.
- 98 Hoffer J, Zurbito F, Reid ME *et al*. Laboratory assessment of *in-vivo* survival of crossmatch incompatible blood in a patient with anti-Tc^a [Abstract]. *Transfusion* 1994;34:205.

فصل ۲۰

سیستم گروه خونی ناپ (Knops) و آنتی‌ژن‌های Cost

۱-۲۰ مقدمه

۲-۲۰ گیرنده ۱ کمپلمان (CR1) و سیستم ناپ

۳-۲۰ Helgeson، یک فنوتیپ null در سیستم ناپ؟

۴-۲۰ آنتی‌ژن‌های سیستم ناپ

۵-۲۰ آنتی‌بادی‌های سیستم ناپ

۶-۲۰ جنبه‌های عملکردی CR1، یک پروتئین تنظیم کننده کمپلمان

۷-۲۰ ارتباط CR1 با مالاریا و عوامل بیماری‌زای دیگر

۸-۲۰ کلکسیون Cost: Cs^a و Cs^b (COST1 و COST2)

۱-۲۰ مقدمه

سیستم ناپ متشکل از سه جفت آنتی‌ژن متباین، به اضافه Yk^a می‌باشد (جدول ۱-۲۰). این آنتی‌ژن‌ها توسط آنتی‌بادی‌های دارای اهمیت بالینی که شناسایی آنها فوق‌العاده مشکل است، تعریف می‌گردند. تمامی این آنتی‌ژن‌ها روی گیرنده کمپلمان ۱ (CR1، CD35)، عضوی از ابرخانواده پروتئین‌های کنترل کننده کمپلمان، قرار گرفته‌اند. پلی‌مریسم‌های McC^a/McC^b و SL^a/Vil در ارتباط با جایگزینی‌های اسید آمینه‌ای در CR1 می‌باشند (جدول ۱-۱۰). با استفاده از روش‌های سرولوژیک معمول بنظر می‌رسد که فنوتیپ Helgeson یک فنوتیپ null در سیستم ناپ باشد گرچه مقادیر بسیار کمی از CR1 روی گلبول‌های قرمز وجود دارد.

CR1 (CD35) بخشی از خوشه ژنی تنظیم کننده‌های فعالیت کمپلمان^۱ روی ناحیه کروموزمی 1q32 می‌باشد. Cs^a یکی از آنتی‌ژن‌های با فراوانی متوسط است، دارای ارتباط سرولوژیک با Yk^a می‌باشد. Cs^a ظاهراً روی CR1 وجود ندارد، لذا Cs^a و آنتی‌ژن متباین آن، Cs^b ، کلکسیون Cost را تشکیل می‌دهند (کلکسیون ۲۰۵، جدول ۱-۲۰ و بخش ۸-۲۰).

1- regulators of complement activation gene cluster

۲۰-۲- گیرنده کمپلمان ۱ (CR1) و سیستم ناپ

۱-۲-۲۰ (CD35)CR1

CR1 گلیکوپروتئینی با وزن مولکولی تقریبی ۲۰۰۰۰۰ می باشد که روی گلبول های قرمز، گرانولوسیت ها، مونوسیت ها، لنفوسیت های B، زیر مجموعه ای از لنفوسیت های T، پودوسیت های^۱ گلمرولی و سلول های فولیکولر-دندریتیک در گره های لنفاوی وجود دارد (بازنگری ها در خصوص CR1 در منابع [۱-۳]). شکل محلولی از CR1(sCR1) در پلاسما وجود دارد. ساختار اولیه پلی پپتیدی CR1 از توالی cDNA استنباط شده است [۴-۱]. شایع ترین آلوتیپ CR1(CR1*1) متشکل از ۲۰۳۹ اسید آمینه است، که شامل یک پپتید سیگنال ۴۱ اسید آمینه ای در انتهای آمینی (که از پروتئین کامل کنده می شود)، یک حوزه خارج سلولی ۱۹۳۰ اسید آمینه ای، یک منطقه عرض غشائی ۲۵ اسید آمینه ای، و یک حوزه سیتوپلاسمی ۴۳ اسید آمینه ای می باشد. همچون برخی از دیگر پروتئین های تنظیمی کمپلمان مثل عامل تسریع کننده زوال (DAF، فصل ۱۹)، حوزه خارج سلولی به چند منطقه با تشابه اسید آمینه ای که هر کدام متشکل از حدود ۶۰ ریشه می باشند و واحدهای تکراری پروتئینی کنترل کمپلمان^۲ (CCPs) یا واحدهای تکراری کوتاه هماهنگ^۳ (SCRs) نامیده می شوند، سازماندهی یافته است. حوزه خارج سلولی آلوتیپ CR1*1 متشکل از ۳۰ CCP است (شکل ۲۰-۱). هر حوزه CCP حاوی چهار ریشه سیستمین است و هر حوزه توسط دو پیوند دی سولفیدی در یک آرایش فضایی تا خورده حفظ می گردد. شباهت بیشتر، CCP ۲۸ انتهای آمینی را به چهار منطقه به نام واحدهای تکراری همسان(هومولوگ) طولانی^۴ (LHRs)، که هر کدام متشکل از هفت CCP است، تقسیم می نماید.

چهار آلوتیپ CR1 با وزن مولکولی متفاوت شناسایی شده اند: آلوتیپ شایع CR1*1 (که سابقاً CR1-A نامیده می شد، با وزن مولکولی ۱۹۰۰۰۰ تحت شرایط غیر احیاء کننده)، آلوتیپ CR1*2 با شیوع کمتر (CR1-B، وزن مولکولی ۲۲۰۰۰۰)، و آلوتیپ های نادر CR1*3 (CR1-C)، وزن مولکولی ۱۶۰۰۰۰، و CR1*4 (CR1-D)، وزن مولکولی ۲۵۰۰۰۰ [۷۱]. این آلوتیپ ها در تعداد LHR هایی که حوزه خارج سلولی را می سازند با هم تفاوت دارند و ممکن است حاصل کراسینگ اور نابرابر داخل ژنی باشند [۸]. تعداد مولکول های CR1 به ازاء هر گلبول قرمز به نحو قابل ملاحظه ای از یک شخص به شخص دیگر متفاوت است، به طوری که از ۲۰ تا بیش از ۸۰۰ مولکول در نوسان می باشد [۹]. این پلی مرفیسم کمی گلبول قرمز مستقل از پلی مرفیسم در اندازه است و در ارتباط با یک پلی مرفیسم طول قطعه محدود شده HindIII مربوط به CR1 در افراد سفید پوست می باشد، اما در آمریکایی های آفریقایی تبار مشاهده نمی گردد (به منظور بازنگری ها در خصوص پلی مرفیسم CR1 به منبع شماره [۳]

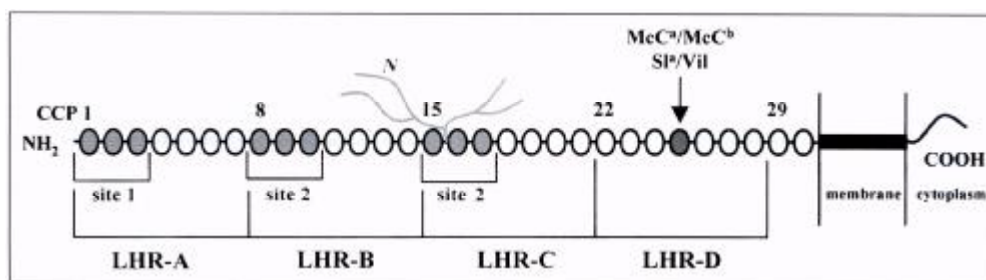
1- podocytes

2- complement control protein repeats

3- short consensus repeats

4- long homologous repeats

مراجعه شود). تعداد ۲۵ جایگاه بالقوه برای N-گلیکوزیلاسیون وجود دارد [۵]، اما کاهش تقریبی ۲۵۰۰۰ در وزن مولکولی CR1 در اثر مجاورت با اندوگلیکوزیداز F، حاکی از وجود شش تا هشت عدد N-گلیکان به ازای هر مولکول می‌باشد [۱]. CR1، O-گلیکوزیده نمی‌باشد [۱۰]. ژن ۱۶۰-۱۳۳ کیلوبازی CR1 در ۳۹ اگزون (آلل $CR1^*1$) یا ۴۷ اگزون ($CR1^*2$) سازماندهی یافته است. هر LHR توسط هشت اگزون نمایش داده می‌شود. در هر LHR، CCP های ۱، ۵ و ۷ هر کدام توسط یک اگزون رمزدهی می‌شود، CCP های ۲ و ۶ هر کدام توسط دو اگزون، و CCP های ۳ و ۴ نیز توسط یک اگزون منفرد رمزدهی می‌شوند [۸ و ۱۱] (جدول ۲۰-۲). جایگاه اصلی آغاز رونویسی احتمالاً ۱۱۱ جفت باز فرادست کدون شروع کننده ترجمه، AGT، می‌باشد [۸].



شکل ۲۰-۱. نمایش دیگرامی شایع ترین آلوتیپ CR1 ($CR1^*1$)، که ۳۰ واحد تکراری پروتئینی کنترل کمپلمان (CCP)، چهار واحد تکراری هومولوگ طویل (LHR)، یکی از ۸-۶ الیگوساکارید دارای اتصال N (N)، منطقه عرض غشائی، و حوزه سیتوپلاسمی، جایگاههای فعال (جایگاه ۱ و جایگاه مضاعف ۲)، و وضعیت پلی مرفیسم‌های McC و SI را نشان می‌دهد.

جدول ۲۰-۱. آنتی‌ژن‌های سیستم ناپ و کلکسیون Cost

شماره	نام	توضیحات
سیستم ناپ		
KN1	Kn^a	متباین با $(KN2)Kn^b$
KN2	Kn^b	متباین با $(KN1)Kn^a$
KN3	McC^a	متباین با $(KN6)McC^b$. Lys1590
KN4	Sl^a	متباین با $(KN7)Vil$. Arg1601
KN5	Yk^a	_____
KN6	McC^b	متباین با $(KN3)McC^a$. Glu1590
KN7	Vil	متباین با $(KN4)Sl^a$. Gly1601
کلکسیون Cost		
COST1	Cs^a	متباین با $(COST2)Cs^b$
COST2	Cs^b	متباین با $(COST1)Cs^a$

۲-۲-۲۰ آنتی‌ژن‌های سیستم ناپ بر روی CR1 قرار گرفته‌اند

در سال ۱۹۹۱، رائو و همکاران^۱ [۱۲] و مولدز و همکاران^۲ [۱۳] بطور مستقل نشان دادند که آنتی‌ژن‌های سیستم ناپ بر روی CR1 قرار گرفته‌اند. رسوب دهی ایمنی پروتئین‌های غشاء گلبول قرمز که با مواد رادیواکتیو نشاندار شده بودند، با استفاده از آنتی- Kn^a ، آنتی- McC^a ، آنتی- Sl^a و آنتی- Yk^a ، و چندین آنتی‌بادی دیگر با ویژگی‌های وابسته، روی ژل‌های پلی آکریلامید-سدیم ددسیل (SDS PAGE) سولفات باندهایی را تولید نمود که مشابه باندهایی بودند که به واسطه رسوب دهی در حضور آنتی-CR1 مونوکلونال ایجاد شده بودند. بعلاوه، متعاقب رسوب دهی ایمنی با استفاده از آنتی-CR1 مونوکلونال، CR1 تخلیص شده بر اساس میل پیوندی^۳ (قدرت اتصال) روی ایمونوبلات‌ها در حضور سرم انسانی آنتی-Kn / آنتی-McC قابل شناسایی بود [۱۲]. وقتی که دو آلوتیپ CR1 (۱ و ۲) وجود داشتند، عموماً دو باند با استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال و انسانی شناسایی شدند [۱۲ و ۱۳]. در هر حال، در فردی که ظاهراً برای Yk^a هتروزیگوت بود، دو باند که نشانگر آلوتیپ‌های CR1*1 و CR1*2 بودند، توسط آنتی-CR1 مونوکلونال شناسایی شدند، اما متعاقب راسب سازی با آنتی- Yk^a انسانی، صرفاً باندهی که نشانگر آلوتیپ CR1*1 بود شناسایی گردید [۹]. جایگاه Kn^a ، McC^a ، Sl^a و Yk^a روی CR1، از طریق خنثی سازی آنتی‌بادی‌های مربوطه با استفاده از CR1 محلول نوترکیب [۱۴]، و با استفاده از آنتی-CR1 مونوکلونال در روش MAIEA [۱۵]، مورد تایید قرار گرفت. بعلاوه، پلی مرفیسم‌های McC^a/McC^b و Sl^a/Vil در ارتباط با پلی مرفیسم‌های تک نوکلئوتیدی روی CR1 می‌باشند [۱۶] (بخش ۲۰-۴)، در عوض روش‌های ایمونوشیمیایی که در بالا توصیف گردیدند، همگی نتایج منفی با آنتی- Cs^a دادند، حاکی از اینکه Cs^a روی CR1 قرار ندارد [۱۵-۱۳].

در سال ۱۹۷۳، سوانسون^۴ [۱۷] گزارش نمود که Yk^a در پلاسما وجود دارد، بطوریکه که با مهار هماگلوتیناسیون شناسایی می‌گردد، و بر روی لوکوسیت‌ها نیز وجود دارد که با آزمایشات جذب تشخیص داده می‌شود. اگر چه این آزمایشات در جایی دیگر تکرارپذیر نبودند [۱۸]، توزیع شناخته شده CR1 (به بخش ۲۰-۱ رجوع شود) به یافته‌های سوانسون اعتبار می‌بخشد.

1- Rao *et al.*

2- Moulds *et al.*

3- affinity

4- Swanson

۳-۲۰ Helgeson، یک فنوتیپ null در سیستم ناپ ؟

خصوصیت اصلی سرولوژیک که باعث شد آنتی‌ژن‌های ناپ، McCoy و SI^a با هم رتبه بندی شوند، عدم وجود همه آنها در گلبول‌های قرمز یکی از کاشفین Kn^a، Margaret Helgeson (M.H.)، و نیز گلبول‌های قرمز دیگر با همین فنوتیپ بوده است [۲۳-۱۹]. عدم وجود ظاهری Yk^a در این گلبول‌ها بعداً اثبات گردید [۹]. در حقیقت گلبول‌های فنوتیپ Helgeson نمایانگر یک فنوتیپ null نیستند زیرا سطوح بسیار پایینی از آنتی‌ژن‌های ناپ را بروز می‌دهند [۹، ۱۲ و ۱۳]، و حتی ممکن است در آزمایشات آگلوتیناسیون توسط نمونه‌های بسیار قوی آنتی‌بادی‌های ناپ آگلوتینه شوند [۹]. بنابراین، فنوتیپ Helgeson، بر خلاف فنوتیپ‌های null در دیگر سیستم‌ها، در ارتباط با یک آنتی‌بادی ضد یک آنتی‌ژن ژنریک در سیستم ناپ نمی‌باشد. فنوتیپ Helgeson در میان آفریقایی‌ها و آمریکایی‌های سفیدپوست شیوع تقریبی یک درصد دارد [۲۲ و ۲۳].

جدول ۲-۲۰. حوزه‌هایی از CR1 که توسط ۳۹ آگزون از CR1*1 رمزدهی می‌گردند.

LHR-A		LHR-B		LHR-C		LHR-D			
Exon	CCP	Exon	CCP	Exon	CCP	Exon	CCP	Exon	Domain
2	1	10	8	18	15	26	22	34	29
3	2a	11	9a	19	16a	27	23a	35	30
4	2b	12	9b	20	16b	28	23b	36	TMa
5	3,4	13	10,11	21	17,18	29	24,25	37	TMb
6	5	14	12	22	19	30	26	38	cyto
7	6a	15	13a	23	20a	31	27a	39	3' UT
8	6b	16	13b	24	20b	32	27b		
9	7	17	14	25	21	33	28		

آگزون ۱، پپتید راهنما را رمزدهی می‌نماید.

CCP = حوزه پروتئینی کنترل کننده کمپلمان، Cyto = حوزه سیتوپلاسمی، LHR = واحد تکرار شونده همولوگ طویل، TM = حوزه عرض غشایی

گلبول‌های قرمز فنوتیپ Helgeson تعداد بسیار کمی از مولکول‌های CR1 به ازاء هر گلبول قرمز دارند، که تقریباً ۱۰٪ میزان طبیعی است [۹، ۱۲ و ۱۳]. آنتی‌ژن‌های ناپ با استفاده از رسوب دهی ایمنی، فلوسایتومتری یا MAIEA، بر روی CR1 مربوط به فنوتیپ‌های Helgeson قابل شناسایی بودند [۱۲، ۱۳ و ۱۵]. میزان CR1 بر سطح گلبول‌های قرمز افرادی که فقط یکی از آنتی‌ژن‌های سیستم ناپ را نداشتند و آنتی‌بادی مربوطه را ساخته بودند، طبیعی بود [۱۳]. بیان آنتی‌ژن‌های ناپ، آن گونه که توسط یک آزمایش آنتی گلبولین مشخص می‌گردد، ارتباط قوی با تعداد مولکول‌های CR1 در هر گلبول قرمز دارد. گلبول‌هایی که بین ۲۰ و ۱۰۰ مولکول CR1 دارند در آزمایش آنتی گلبولین با آنتی‌بادی‌های ناپ واکنش منفی می‌دهند (فنوتیپ Helgeson)، گلبول‌هایی که ۱۵۰-۱۰۰۰ مولکول دارند بسته به نوع

آنتی‌بادی استفاده شده، واکنشی ضعیف یا منفی می‌دهند، و گلبول‌های دارای بیش از ۲۰۰ مولکول عموماً با تمامی آنتی‌بادی‌های استفاده شده (آزمایش شده) مثبت هستند [۹]. این احتمال وجود دارد که فنوتیپ Helgeson و دیگر اشکال ضعیف آنتی‌ژن‌های ناپ ناشی از تعداد کم به ارث رسیده نسخه‌های CR1 باشد، در حالی که فقدان ژن‌های منفرد در افرادی که ممکن است آنتی‌بادی مربوطه را بسازند حاصل جهش‌هایی در درون ژن CR1 می‌باشد.

۴-۲۰ آنتی‌ژن‌های سیستم ناپ

۱-۴-۲۰ Kn^a و Kn^b ($KN1$ و $KN2$)

Kn^a ، آنتی‌ژن اصلی ناپ، ابتدا در سال ۱۹۷۰ از سوی Helgeson و همکاران [۱۹] گزارش گردید. آنتی‌ژن Kn^a شیوع تقریبی ۹۹-۹۸٪ دارد (جدول ۲۰-۳). سه فرزند $Kn(a-)$ توصیف شده در مقاله اولیه [۱۹] بعداً مشخص شد که فنوتیپ Helgeson داشته‌اند.

نوعی آنتی‌بادی در سرمی حاوی آنتی- Kp^a ، که با گلبول‌های قرمز ۴/۲٪ اهداکنندگان خون استرالیایی $Kp(a-)$ واکنش می‌داد (جدول ۲۰-۳)، در واقع با تمامی نمونه‌های گلبول قرمز $Kn(a-)McC(a+)$ وارد واکنش شد، اما با هیچ نمونه $Kn(a-)McC(a-)$ واکنش نداد [۲۴]. در نتیجه، مالان و همکاران^۱ [۲۴] اظهار داشتند که سرم حاوی آنتی- Kn^b ، آنتی‌بادی متباین آنتی- Kn^a ، می‌باشد. هیچ مورد دیگری از آنتی- Kn^b گزارش نشده است. آنتی- Kn^b با گلبول‌های قرمز افراد سیاهپوست، از جمله افراد $Kn(a-)McC(a+)$ واکنش نمی‌دهد، بنابراین Kn^a ممکن است در مردمان سیاهپوست و سفیدپوست دارای آلل‌های مختلفی باشد [۲۵ و ۲۶].

۲-۴-۲۰ McC^a و McC^b ($KN3$ و $KN6$)

آنتی‌ژن $(McCoy)McC^a$ توسط مولتان و مولدز^۲ [۲۰] شناسایی شد و ثابت گردید که در ارتباط با Kn^a می‌باشد. گرچه فراوانی Kn^a و McC^a بالای ۹۰٪ است، ۵۳٪ از افراد $McC(a-)$ نیز، $Kn(a-)$ بودند. فراوانی $Mc(a-)$ در آمریکایی‌های سفید پوست ۱-۲٪ است، اما در مطالعات و بررسی‌های مختلف در بین آمریکایی‌های آفریقایی تبار (جدول ۲۰-۴) و ساکنین آفریقایی غربی، بین ۳ و ۱۰٪ در نوسان است [۲۰، ۲۲ و ۲۶].

همانطوریکه آنتی- Kn^b ظاهراً در مردمان سفیدپوست در تباین با آنتی- Kn^a است، در مردمان سیاهپوست نیز آنتی- McC^b متباین آنتی- McC^a می‌باشد [۱۶، ۱۷ و ۲۵]: ۴۵/۳٪ اهداکنندگان سیاهپوست $McC(b+)$ هستند (جدول ۲۰-۴)، که شامل تمامی افراد $Kn(a+)McC(a-)$ ، اما نه افراد

1- Mallan et al.
2- Molthan and Moulds

می‌باشد. هیچ فرد سفید پوست $McC(b+)$ شناسایی نشده است. مطالعات خانوادگی نشان می‌دهد که McC^a و McC^b ظاهراً به شکل محصول آل‌های هم بارز به ارث می‌رسند [۲۰ و ۲۶]. فراوانی‌های ژنی در میان اهالی آفریقای غربی عبارتست از: $McC^a : ۰/۷۲$ ، $McC^b : ۰/۲۸$. پلی مرفیسم McC^a/McC^b در ارتباط با یک تغییر A4795G در اگزون ۲۹ مربوط به CR1 می‌باشد، این تغییر نوکلئوتیدی یک جایگزینی Lys1590Glu را در CCP25 مربوط به LHR-D در ساختمان CR1، رمزدهی می‌نماید (شکل ۲۰-۱) [۱۶]. اختلافات بین فنوتیپ و ژنوتیپ در حدود شش درصد نمونه‌ها عمدتاً ناشی از ژن‌هایی بود که تعداد کم نسخه‌های CR1 را رمزدهی می‌کردند. CR1 محلول و نو ترکیب (sCR1) که حاوی Lys1590 بود، آنتی- McC^a را مهار نمود، اما تاثیری روی آنتی- McC^b نداشت، حال آنکه CR1 حاوی Glu1590 آنتی- McC^b ، اما نه آنتی- McC^a را مهار نمود.

جدول ۲۰-۳. فراوانی آنتی‌ژن‌های ناپ

Antigen	Population	No. tested	No. positive	Antigen frequency	References
Kn ^a	Americans	2071	2067	0.9981	[19]
	White Americans	2482	2431	0.9795	[22]
	African Americans	894	883	0.9877	[22]
Kn ^b	Australians	166	7	0.0422	[24]
	Americans	63	3	0.0476	[24]
McC ^a	White Americans	3860	3802	0.9850	[20,22]
	African Americans	645	624	0.9674	[20]
	African Americans	894	837	0.9362	[22]
McC ^b	African Americans	371	168	0.4528	[25]
Sl ^a	White Americans	111	110	0.9910	[21]
	African Americans	109	66	0.6055	[21]
	White Americans	722	705	0.9765	[23]
	African Americans	371	191	0.5148	[23]
Yk ^a	White Americans	2889	2598	0.8993	[22]
	African Americans	1117	1098	0.9830	[22]

۲۰-۴-۳ Sl^a و Vil ($KN4$ و $KN7$)

Sl^a (Swain-Langley)، آنتی‌ژنی با شیوع زیاد در مردمان سفیدپوست، اما با فراوانی مشخصاً کم در مردمان سیاهپوست (جدول ۲۰-۳)، در سال ۱۹۸۰ از سوی لیزی و همکاران^۱ [۲۱] و مولتان^۲ [۲۳] (که آنرا McC^c نامید) توصیف گردید. تمامی افراد سیاهپوست $McC(a-)$ ، $Sl(a-)$ هستند، خواه اینکه $Kn(a-)$ باشند یا $Kn(a+)$ ، اما ۴۵٪ آمریکایی‌های آفریقایی تباری که $Kn(a+)McC(a+)$ هستند، $Sl(a-)$ نیز می‌باشند. تمامی افراد سفیدپوست $Kn(a-)McC(a-)$ ، $Sl(a-)$ نیز هستند اما فقط ۱٪ مردمان سفیدپوست $Kn(a+)McC(a+)$ ، $Sl(a-)$ هستند و هر چهار فرد $Kn(a+)McC(a-)$ شناسایی شده در

1- Lacey *et al.*

2- Molthan

جریان آزمایش ۷۲۲ اهدا کننده سفیدپوست، $Sl(a+)$ بودند. $Sl(a-)$ در میان مردمان آفریقای غربی فراوانی حدود ۷۰٪ دارد [۲۶].

یک آنتی‌بادی، آنتی-Vil، در جریان آزمایش گلبول‌های قرمز افراد سیاهپوست به نظر می‌رسید که متباین آنتی- Sl^a باشد اما هیچ فرد سفیدپوست $Vil+$ یافت نشد [۲۱].

پلی مرفیسم Sl^a/Vil در ارتباط با A4828G در آگزون ۲۹ از CR1 است که یک جایگزینی Arg1601Gly را در CCP25 مربوط به CR1 رمزدهی می‌کند [۱۶]. اختلافات بین فنوتیپ Sl^a/Vil و ژنوتیپ آن در حدود ۱۲٪ نمونه‌ها اساساً ناشی از ژن‌هایی بود که تعداد معدودی نسخه CR1 را رمزدهی می‌کردند. CR1 محلول (sCR1) که حاوی Arg1601 بود، آنتی- Sl^a را مهار نمود، اما روی آنتی-Vil تأثیری نگذاشت، بجز زمانی که sCR1 حاوی Glu1590 (McC^b) نیز بود که در این حالت آنتی- Sl^a مهار نمی‌شد. این وضعیت احتمالاً ناشی از تغییر یک لیزین بار مثبت به یک اسیدگلوتامیک بار منفی در موقعیت ۱۵۹۰ بود که شکل فضائی اپیتپ Sl^a را در اطراف موقعیت ۱۶۰۱ تحت تأثیر قرار می‌دهد [۱۶]. فنوتیپ $McC(a-)Sl(a+)$ در افراد سیاهپوست مشاهده نمی‌شود [۱۶، ۲۳ و ۲۵]. CR1 محلول که حاوی Gly1601 بود، آنتی-Vil، اما نه آنتی- Sl^a را مهار نمود.

آنتی‌بادی‌های بسیار دیگری یافت شده‌اند که با گلبول‌های قرمز $Kn(a-)McC(a-)$ (فنوتیپ Helgeson) واکنش نمی‌دهند، اما با آنتی‌بادی‌هایی که در بالا توصیف شدند تفاوت دارند. این آنتی‌بادی‌ها غالباً آنتی بادی ضد Kn/McC نامیده می‌شوند.

۲۰-۴-۴ Yk^a (KN5)

در ابتدا گمان می‌رفت که آنتی- Yk^a اولیه (York) آنتی- Cs^a باشد زیرا قادر به واکنش با دو نمونه $Cs(a-)$ (نبرد. در هر حال، گلبول‌های خانم York، $Cs(a+)$ بودند، لذا Yk^a از سوی مولتان و گایلز^۱ [۱۸] بعنوان یک آنتی‌ژن جدید مرتبط با Cs^a توصیف گردید.

آنتی ژن Yk^a بصورت یک صفت غالب مندلی به ارث می‌رسد [۱۸]. فراوانی ژن Yk^a ، که از داده‌های موجود در جدول ۲۰-۳ محاسبه شده است، ۰/۶۸۲۶ در آمریکایی‌های سفیدپوست و ۰/۸۶۹۶ در آمریکایی‌های آفریقایی تبار می‌باشد. در ویژگی آنتی‌بادی‌های Yk^a ممکن است تا اندازه‌ای ناهمگنی وجود داشته باشد [۲۷].

میزان بروز فنوتیپ $Cs(a-)Yk(a-)$ در آمریکایی‌های سفید پوست، ۰/۰۱۶۳ است [۲۲]. اگر هیچ ارتباطی بین Cs^a و Yk^a وجود نمی‌داشت، فراوانی فنوتیپی مورد انتظار ۰/۰۰۴۸ بود، یعنی حدود سه برابر کمتر از فراوانی مشاهده شده. $Cs(a-)Yk(a-)$ دارای میزان بروز ۰/۰۰۳۵ در میان آمریکایی‌های آفریقایی تبار می‌باشد [۲۲]، که هفده برابر بیشتر از زمانی است که هیچ نوع ارتباطی فرض نشود. دو

1- Molthan and Giles

مطالعه خانوادگی نشان داد که ژن‌های مربوط به Cs^a و Yk^a بصورت مستقل تفکیک می‌شوند [۱۸]، اما زمانی که یکی از خانواده‌ها مجدداً بررسی شد، این نظریه مورد تردید قرار گرفت [۲۲]. هنگامی که مولتان و مولدز^۱ [۲۰] McC^a را گزارش نمودند، پی بردند که ۳۷٪ مردمان سفیدپوست $McC(a-)$ ، $Yk(a-)$ و ۲۹٪ آنها $Cs(a-)$ هستند، ۲/۲٪ مردمان سیاهپوست $McC(a-)$ ، $Yk(a-)$ و ۱۷٪ آنها $Cs(a-)$ می‌باشند. این ارقام در صورتی تفاوت اساسی با ارقام مورد انتظار داشت که هیچ نوع ارتباطی بین $McC(a-)$ ، $Yk(a-)$ و Cs^a وجود نداشت، فراوانی اهدا کنندگان $McC(a-)$ که دارای فنوتیپ‌های $Yk(a-)Cs(a-)Kn(a-)$ نیز بودند، صد برابر بیشتر می‌بود اگر فراوانی آنها با استفاده از فراوانی این آنتی‌ژن‌ها پیش بینی می‌شد. گرچه گلبول‌های فنوتیپ اولیه (M.H)Helgeson، $Yk(a-)Cs(a-)$ هستند، سه نمونه دیگر از آن، $Yk(a-)Cs(a+)$ بودند [۹].

۵-۴-۲۰ برخی از دیگر خصوصیات سرولوژیک آنتی‌ژن‌های ناپ

۱-۵-۴-۲۰ قدرت آنتی‌ژن

قدرت آنتی‌ژن‌های ناپ بین افراد مختلف متفاوت است، و نمی‌توان آنرا به راحتی به دز^۲ ناشی از وضعیت همو یا هتروزیگوت بودن ارتباط داد [۱۸، ۲۰ و ۲۲]، اما با سطوح CR1 گلبول قرمز مرتبط است [۹]. غالباً بنظر می‌رسد که بیان آنتی‌ژن‌های ناپ در طول نگهداری گلبول قرمز کاهش یابد، اما این پدیده در آزمایشات کنترل شده با آنتی‌بادی‌های ناپ علیه گلبول‌های قرمز تازه جمع‌آوری شده و گلبول‌هایی که به مدت ۳۵ روز نگهداری شده بودند، به طور قطع اثبات نگردید [۲۸]. تراکم CR1 بر سطح هر گلبول قرمز با افزایش سن گلبول، کاهش می‌یابد، که احتمالاً به دلیل تأثیر پروتئاز است که پروتئین را در نزدیکی ساقه آن می‌شکند [۳].

دانیلز و همکاران^۳ [۲۹] دریافتند که قدرت آنتی‌ژن‌های ناپ تحت تأثیر یک ژن $In(Lu)$ نیز قرار می‌گیرد (به فصل ۶ مراجعه شود). گلبول‌های $In(Lu)Lu_{null}$ میانگین نمرات عیارسنجی پایین تری از گلبول‌های $Lu(a-b+)$ یا $Lu(a+b+)$ ، با آنتی- Kn^a ، آنتی- McC^a ، آنتی- Yk^a ، آنتی- Sl^a و آنتی- Cs^a برای اعضای یک خانواده حاصل نمودند. این تأثیر $In(Lu)$ در یک مطالعه بعدی از طریق مقایسه گلبول‌های $In(Lu)$ با گلبولهای اهداکنندگان غیرخویشاوند که فنوتیپ شایع لوتران داشتند، تأیید نشد [۳۰].

آنتی‌ژن‌های ناپ عموماً بر سطح گلبول‌های قرمز نمونه‌های بندناف به خوبی تکامل یافته‌اند. دو نوزاد از مادران $McC(a-)$ دارای آنتی- McC^a عیار بالایی از، نیز هنگام تولد $McC(a-)$ بودند، اما ظرف یکسال اول زندگی خود تبدیل به $McC(a+)$ شدند [۱۳]. احتمال می‌رود که آنتی- McC^a درون رحم وجود داشته است.

1- Molthan and Moulds

2- dosage

3- Daniels et al.

۲۰-۴-۲ تاثیر آنزیم ها و عوامل احیا کننده

آنتی ژن های سیستم ناپ عموماً نسبت به مجاورسازی گلبول های قرمز با فیسین و پاپائین مقاوم می باشند [۲۰-۲۲، ۳۲ و ۳۳] گرچه این ممکن است به نوع آنتی بادی و روش اثردهی آنزیمی بکار رفته بستگی داشته باشد. از ۳۳ مورد آنتی- McC^a ، دو مورد قادر به واکنش با گلبول های $McC(a+)$ مجاور شده با فیسین نبودند [۲۲]. یک نمونه ضعیف آنتی- Yk^a در ابتدا با گلبول های مجاور شده با فیسین واکنش نداد، اما پس از اینکه به بیمار هفت واحد خون $Yk(a+)$ تزریق گردید، آنتی- Yk^a که قوی تر شده بود، با گلبول های مجاور شده با فیسین یک واکنش قوی ایجاد نمود [۲۲] و Kn^a ، McC^a و Yk^a بواسطه اثردهی تریپسین و کیموتریپسین بر گلبول های قرمز تخریب می شوند، که این به افتراق آنها از Cs^a کمک می کند [۳۳].

Kn^a ، McC^a و Yk^a توسط عوامل احیاء کننده پیوند دی سولفیدی، ۲-آمینو اتیل ایزوتیوآرونیوم بروماید (AET) و دی تیوتریتول (DTT)، تخریب و یا لاقط تضعیف می گردند، که این ویژگی نیز آنها را از Cs^a متمایز می سازد [۳۳-۳۵].

۲۰-۵ آنتی بادی های سیستم ناپ

۲۰-۵-۱ خصوصیات آنتی بادی

اصطلاح «عیار بالا شدت اتصال کم»^۱ (HTLA) در طول سالیان زیاد به منظور توصیف آنتی بادی هایی علیه آنتی ژن های متنوع، از جمله آنتی ژن های سیستم ناپ، مورد استفاده قرار گرفته است. گرچه آنتی بادی ها علی رغم شدت اتصال کم در رقت بالا واکنش می دهند، برخی نمونه ها در این خصوصیات مشترک نیستند و برچسب HTLA ارزش ناچیزی پیدا می کند.

کار کردن با آنتی بادی های ناپ عموماً پر دردسر است. این مشکل تا حدودی بدلیل نوسان در قدرت آنتی ژن است، اما بدین علت نیز هست که جذب کامل آنتی بادی و یا بدست آوردن eluate های فعال از سلول های حامل آنتی ژن ضعیف، مشکل است. بنابراین، افتراق سلول های آنتی ژن منفی از سلول های آنتی ژن مثبت ضعیف تقریباً غیر ممکن است، به ویژه زمانی که از گلبول های قرمز نگهداری شده یا حمل و نقل شده استفاده گردد.

آنتی بادی های ناپ عموماً از نوع IgG هستند، آنها از طریق یک آزمایش آنتی گلبولین واکنش می دهند و به کمپلمان اتصال نمی یابند [۲۲ و ۳۶]. در خصوص زیر کلاس IgG اطلاعات بسیار کمی در

دست است: یک آنتی‌بادی سیستم ناپ از زیر کلاس IgG4 بود [۳۷]، آنتی‌بادی دیگر حاوی IgG1، IgG3 و IgG4 و نیز IgA بود [۳۸].

صرفاً یک گزارش از یک آنتی‌بادی ظاهراً «دارای ظهور طبیعی» در سیستم ناپ وجود دارد: آنتی-Kn^a در زنی که حاملگی یا تزریق خون قبلی را انکار نمود [۳۹]. از ۶۰۲ اهدا کننده خون که فاقد یک یا چند آنتی‌ژن ناپ یا Cs^a بودند، هیچکدام آنتی‌بادی مربوطه را نساخته بود [۲۲]. اکثر افرادی که یک یا چند آنتی‌بادی ناپ دارند خون دریافت داشته‌اند، اما موارد معدودی از آنتی-Kn^a، آنتی-McC^a و آنتی-Yk^a وجود دارند که صرفاً به دنبال حاملگی ظهور یافته‌اند [۲۲، ۳۸ و ۴۰]. حدود ۵۰٪ سرم‌هایی که آنتی‌بادی‌های ناپ یا آنتی-Cs^a دارند، حاوی آنتی‌بادی‌هایی علیه دیگر آنتی‌ژن‌های گلوبول قرمز نیز می‌باشند [۲۲].

۲-۵-۲۰ اهمیت بالینی

آنتی‌بادی‌های ناپ از لحاظ بالینی خوش خیم هستند، مگر اینکه خطر مخفی نمودن آنتی‌بادی‌های خطرناکتر که به طور شایع در همان سرم حاوی آنتی‌بادی‌های ناپ وجود دارند، را به همراه داشته باشند. در زمان انتخاب خون به منظور تزریق، آنتی‌بادی‌های ناپ را بایستی نادیده گرفت. بیماران متعددی وجود دارند که یکی از این آنتی‌بادی‌ها را دارند اما خون دریافت داشته‌اند بدون اینکه اثرات سوئی متوجه آنها شود [۲۰-۱۸، ۳۷، ۳۹، ۴۵-۴۱]. گلوبول‌های قرمز ناسازگار نشاندار شده با ماده رادیواکتیو در بیماران دارای آنتی‌بادی‌های ناپ، بقاء طبیعی یا صرفاً اندکی کاهش یافته را نشان می‌دهند [۳۷-۳۹، ۴۱، ۴۴، ۴۶ و ۴۷]، و روش‌های بیگانه خواری در آزمایشگاه غالباً امتیازات بسیار پائینی می‌دهند [۳۷ و ۳۹]. در هر حال روش‌های عملکردی در آزمایشگاه با بکارگیری مونوسیت‌ها ممکن است نتایج مثبت کاذبی را با آنتی‌بادی‌های ناپ ایجاد نماید، زیرا این آنتی‌بادی‌ها قادرند گلوبول‌های قرمز را از طریق CR1، نه از طریق گیرنده FCγ، به مونوسیت‌ها متصل نمایند [۴۵].

هیچ گزارشی از HDN ناشی از یک آنتی‌بادی ناپ وجود ندارد، علی‌رغم اینکه موقعیت‌های متعددی پیش آمده است [۳۱، ۴۰ و ۴۸]. بیان CR1 بر سطح گلوبول‌های قرمز در طول حاملگی کاهش می‌یابد، در سه ماهه سوم به کمترین میزان خود می‌رسد و ظرف ۴۸ ساعت پس از زایمان به سطح طبیعی بر می‌گردد [۴۹].

۲۰-۶ جنبه‌های عملکردی CR1، یک پروتئین تنظیم کننده کمپلمان

عملکرد اصلی CR1 گلوبول قرمز اتصال به کمپلکس‌های ایمنی پوشیده از C3b/C4b، پردازش آنها و انتقال آنها به کبد و طحال جهت حذف از گردش خون می‌باشد. CR1 دارای فعالیت تسریع کنندگی

زوال^۱ (DAA) برای مبدل‌های C3 و C5 مسیرهای کلاسیک و آلترناتیو می‌باشد و به عنوان یک کوفاکتور^۲ در تجزیه C3b و C4b با واسطه فاکتور I عمل می‌کند (بازنگری شده در منابع [۱ و ۵۰]). در آلوتیپ شایع CR1 (شکل ۲۰-۱)، بخش عمده فعالیت کوفاکتوری برای C3b و C4b در CCP‌های ۱۰-۸ (جایگاه ۲) قرار دارد و در CCP‌های تقریباً یکسان ۱۷-۱۵، این فعالیت کوفاکتوری به شکل مضاعف وجود دارد [۵۱]. فعالیت تسریع‌کنندگی زوال برای مبدل‌های C3 در CCP‌های ۳-۱ (جایگاه ۱) نهفته است، در حالی که لازمه این فعالیت در مبدل‌های C5 وجود هر دو جایگاه ۱ و ۲ می‌باشد [۵۲]. CR1 همچنین بیگانه‌خواری ذرات پوشیده شده از C3b و C4b توسط نوترفیل‌ها و مونوسیت‌ها را تقویت می‌کند.

همولیز گلبول‌های قرمز PNH III، که دارای CR1 اما فاقد DAF و CD59 هستند (فصل ۱۹)، در داخل بدن (in vivo) و در آزمایشگاه (in vitro) حاکی از این است که CR1 در حفاظت گلبول‌های قرمز در مقابل لیز با واسطه کمپلمان یک نقش فرعی بازی می‌کند. CR1 ظاهراً نمایانگر یک جایگاه ممتاز بر سطح گلبول‌های قرمز به منظور پیوند یافتن IgG است، زیرا مقادیر نسبتاً زیاد IgG ممکن است به CR1 پیوند یابد بدون اینکه لیز یا بیگانه‌خواری گلبول‌های قرمز را به دنبال داشته باشد [۵۳]. این ممکن است توضیحی بر این نکته باشد که چرا آنتی‌بادی‌های سیستم ناپ بقاء گلبول‌های قرمز ناسازگار تزریق شده را به نحو محسوسی کاهش نمی‌دهند (بخش ۲۰-۵-۲).

۲۰-۷ ارتباط CR1 با مالاریا و دیگر عوامل بیماری‌زا

گلبول‌های قرمز آلوده شده به کشت‌های انتخابی انگل مالاریایی پلاسمودیوم فالسیپاروم، با دیگر گلبول‌های قرمز آلوده و گلبول‌های قرمز غیر آلوده تشکیل روزت می‌دهند. راو و همکاران^۳ [۵۴] نشان دادند که گلبول‌های آلوده، با گلبول‌های قرمزی که سطوح بسیار پائینی از CR1 دارند (فنوتیپ Helgeson)، تشکیل روزت نمی‌دهند و نیز نشان دادند که تشکیل روزت با گلبول‌های SI(a-) در مقایسه با گلبول‌های SI(a+)، کاهش زیادی دارد. بعلاوه، گلبول‌های قرمز فنوتیپ Helgeson و دیگر گلبول‌های دارای فنوتیپ SI(a-)، در مقایسه با گلبول‌های SI(a+) کاهش میزان اتصال به سلول‌های Cos-7 که ژن Var پلاسمودیوم فالسیپاروم به آنها تزریق شده بود را نشان دادند، ژن Var بیان‌کننده PfEMP می‌باشد، PfEMP1 لیگاند انگل است و در تشکیل روزت نقش دارد. SI(a-) در حدود ۷۰٪ مردمان آفریقای غربی، ۴۰-۵۰٪ آمریکایی‌های آفریقایی تبار و تنها در حدود دو درصد آمریکایی‌های سفیدپوست وجود دارد (بخش ۲۰-۴-۳). تشکیل روزت در ارتباط با شکل شدید بیماری است زیرا

1- decay accelerating activity

2- cofactor

3- Rowe et al.

عروق ریز اندام‌های حیاتی نظیر مغز را مسدود می‌کند، لذا این امکان وجود دارد که فنوتیپ $Sl(a-)$ ، در مناطقی که پلاسمودیوم فالسیپاروم آندمیک است، یک ارجحیت انتخابی داشته باشد. مشخص شده که مناطقی از CR1 که به منظور تشکیل روزتهای پلاسمودیوم فالسیپاروم ضروری است، در نواحی LHR-B و LHR-C که بعنوان جایگاههای پیوند کننده C3b فعال شده عمل می‌کنند، واقع شده‌اند (شکل ۱-۲۰) [۵۵]. این مناطق در فاصله دوری از جایگاه پلی مرفیسم Sl^a در LHR-D قرار دارند.

لیشمانیوزها بیماری‌هایی هستند منتقله از طریق حشرات، که توسط پروتوزوهای جنس لیشمانیا ایجاد می‌گردند، این انگل‌ها درون بیگانه خوارهای تک هسته‌ای زندگی می‌کنند. پروماستیگوت‌ها^۱ به محض ورود به گردش خون توسط آنتی‌بادی‌های طبیعی ضد لیشمانیا که کمپلمان را فعال می‌کنند پوشیده می‌شوند. سپس C3 که سطح عامل بیماری را می‌پوشاند بعنوان یک لیگاند برای CR1 بر سطح مونوسیت‌ها عمل می‌کند، و انگل از طریق بیگانه خواری معمولی بلعیده می‌شود [۵۶]. باکتری‌های لژیونلا پنوموفیلی^۲، مایکوباکتریوم لپری^۳، و مایکوباکتریوم توبرکولوز^۴ مکانیسم‌های مشابهی را با بکارگیری CR1 در مورد عوامل بیماریزای مهاجم مورد استفاده قرار می‌دهند [۵۷].

۸-۲۰ کلکسیون Cost : Cs^a و Cs^b (COST1 و COST2)

زمانی که گایلز و همکاران^۵ [۳۲] سه بیمار دارای آنتی‌بادی‌های فعال علیه گلبول‌های قرمز ۹۸٪ اروپایی‌های شمالی را توصیف نمودند، این آنتی‌بادی را آنتی- Cs^a نامیدند که مشتق از نام دو بیمار اولیه، خانم Co و خانم St، بود. مطالعات خانوادگی زیادی نشان داده است که Cs^a بصورت یک صفت غالب به ارث می‌رسد و بخشی از سیستم‌های ABO، MNS، Rh، Kell، دافی، کید، Yt، یا سیانا نمی‌باشد، و اینکه احتمالاً بخشی از لوئیس P نیست، و نیز اینکه یک ارتباط احتمالی بین Cs^a و Do^a وجود دارد [۳۲ و ۵۸]. جدول ۴-۲۰ نتایج مطالعات انجام شده با آنتی- Cs^a مربوط به فراوانی را نشان می‌دهد.

1- promastigotes
2- Legionella Pneumophila
3- Mycobacterium Lepae
4- Mycobacterium Tuberculosis
5- Giles *et al.*

جدول ۲۰-۴. فراوانی‌های Cs^a

Population	No. tested	No. $Cs(a+)$	Cs^a frequency	References
Northern Europeans	363	354	0.9752	[32]
Black Africans and Americans	53	51	0.9623	[32]
White Americans	2028	1931	0.9522	[22]
African Americans	894	883	0.9877	[22]
Yk(a-) white Americans	96	84	0.8750	[18]
Yk(a-) African Americans	13	12	0.9231	[18]

آنتی‌بادی‌های Cs^a خصوصیات مشترک زیادی با آنتی‌بادی‌های سیستم ناپ دارند (بخش ۲۰-۵) و کار کردن با آنها مشکل است که اصولاً بدلیل تغییرپذیری در بیان آنتی ژن Cs^a می‌باشد. آنتی‌بادی‌های Cs^a ، همچون آنتی‌بادی‌های سیستم ناپ، هیچ گونه اهمیت بالینی ندارند. به بیماری که آنتی- Cs^a داشت، یازده واحد خون $Cs(a+)$ با موفقیت تزریق شد و بقاء گلبول‌های $Cs(a+)$ نشاندار شده با ماده رادیواکتیو در داخل بدن بیمارانی که آنتی- Cs^a داشته اند، به میزان طبیعی نزدیک بوده است [۵۹].

نوعی آنتی‌بادی در یک زن با سابقه تزریقات متعدد خون و دارای یک آنتی‌ژن Cs^a ضعیف، از سوی مولتان و پارادایس^۱ [۶۰] آنتی- Cs^b نام گرفت. از ۵۹ نمونه $Cs(a-)$ ، ۵۶ نمونه $Cs(b+)$ بودند، سه نمونه باقیمانده $Cs(a-b-)$ بودند، حاکی از اینکه یک آلل سومی وجود دارد. وجود یک آلل سوم بواسطه یک مطالعه خانوادگی مورد تأیید قرا گرفت. از ۱۷۵ نمونه $Cs(a+)$ ، ۵۵ نمونه (۳۱٪) $Cs(b+)$ بودند.

Cs^a و Cs^b ، علی رغم ارتباطات فنوتیپی با آنتی‌ژن‌های سیستم ناپ، بویژه Yk^a (به بخش ۲۰-۴ مراجعه شود)، به دلایل زیر درون سیستم ناپ گنجانیده نمی‌شوند :

۱- استقرار Cs^a بر روی CR1 به اثبات نرسید [۱۳ و ۱۵];

۲- Cs^a براحتی بر سطح سه نمونه از چهار نمونه گلبولی فنوتیپ Helgeson شناسایی گردید [۹];

۳- Cs^a در مقابل اثردهی تریپسین، کیموتریپسین و AET بر گلبول‌های قرمز مقاوم است [۳۳].

ماهیت ارتباط بین Cs^a و سیستم ناپ همچنان در پرده‌ای از ابهام است.

References

- 1 Ahearn JM, Fearon DT. Structure and function of the complement receptors, CR1 (CD35) and CR2 (CD21). *Adv Immunol* 1989;46:183-219.
- 2 Hourcade D, Holers VM, Atkinson JP. The regulators of complement activation (RCA) gene cluster. *Adv Immunol* 1989;45:381-416.
- 3 Cohen JHM, Atkinson JP, Klickstein LB *et al*. The C3b/C4b receptor (CR1, CD35) on erythrocytes: methods for study of polymorphisms. *Mol Immunol* 1999;36:819-25.
- 4 Klickstein LB, Wong WW, Smith JA *et al*. Human C3b/C4b receptor (CR1): demonstration of long homologous repeating domains that are composed of the short consensus repeats characteristic of C3/C4 binding proteins. *J Exp Med* 1987;165:1095-112.
- 5 Klickstein LB, Bartow TJ, Miletic V *et al*. Identification of distinct C3b and C4b recognition sites in the human C3b/C4b receptor (CR1, CD35) by deletion mutagenesis. *J Exp Med* 1988;168:1699-717.
- 6 Hourcade D, Miesner DR, Atkinson JP, Holers VM. Identification of an alternative polyadenylation site in the human C3b/C4b receptor (complement receptor type 1) transcriptional unit and prediction of a secreted form of complement receptor type 1. *J Exp Med* 1988;168:1255-70.
- 7 Moulds JM, Brai M, Cohen J *et al*. Reference typing report for complement receptor 1 (CR1). *Exp Clin Immunogenet* 1998;15:291-4.
- 8 Vik DP, Wong WW. Structure of the gene for the F allele of complement receptor type 1 and sequence of the coding region unique to the S allele. *J Immunol* 1993;151:6214-24.
- 9 Moulds JM, Moulds JJ, Brown M, Atkinson JP. Antiglobulin testing for CR1-related (Knops/McCoy/Swain-Langley/York) blood group antigens: negative and weak reactions are caused by variable expression of CR1. *Vox Sang* 1992;62:230-5.
- 10 Lublin DM, Griffith RC, Atkinson JP. Influence of glycosylation on allelic and cell-specific M_r variation, receptor processing, and ligand binding of the human complement C3b/C4b receptor. *J Biol Chem* 1986;261:5736-44.
- 11 Wong WW, Cahill JM, Rosen MD *et al*. Structure of the human CR1 gene: molecular basis of the structural and quantitative polymorphisms and identification of a new CR1-like allele. *J Exp Med* 1989;169:847-63.
- 12 Rao N, Ferguson DJ, Lee S-F, Telen MJ. Identification of human erythrocyte blood group antigens on the C3b/C4b receptor. *J Immunol* 1991;146:3502-7.
- 13 Moulds JM, Nickells MW, Moulds JJ, Brown MC, Atkinson JP. The C3b/C4b receptor is recognized by the Knops, McCoy, Swain-Langley, and York blood group antisera. *J Exp Med* 1991;173:1159-63.
- 14 Moulds JM, Rowe JM. Neutralization of Knops system antibodies using soluble complement receptor 1. *Transfusion* 1996;36:517-20.
- 15 Petty AC, Green CA, Poole J, Daniels GL. Analysis of Knops blood group antigens on CR1 (CD35) by the MAIEA test and by immunoblotting. *Transfus Med* 1997;7:55-62.
- 16 Moulds JM, Zimmerman PA, Doumbo OK *et al*. Molecular identification of Knops blood group polymorphisms found in long homologous region D of complement receptor 1. *Blood* 2001;97:2879-85.
- 17 Swanson JL. Laboratory problems associated with leukocyte antibodies. In: *A Seminar on Recent Advances in Immunohematology*. Arlington: American Association of Blood Banks, 1973:121-55.
- 18 Molthan L, Giles CM. A new antigen, Yk^a (York), and its relationship to Cs^a (Cost). *Vox Sang* 1975;29:145-53.
- 19 Helgeson M, Swanson J, Polesky HE. Knops-Helgeson (Kn^a), a high-frequency erythrocyte antigen. *Transfusion* 1970;10:137-8.
- 20 Molthan L, Moulds J. A new antigen, McC^a (McCoy), and its relationship to Kn^a (Knops). *Transfusion* 1978;18:566-8.
- 21 Lacey P, Laird-Fryer B, Block U *et al*. A new high incidence blood group factor, Sl^a; and its hypothetical allele [Abstract]. *Transfusion* 1980;20:632.
- 22 Molthan L. The serology of the York-Cost-McCoy-Knops red blood cell system. *Am J Med Technol* 1983;49:49-55.
- 23 Molthan L. Expansion of the York, Cost, McCoy, Knops blood group system: the new McCoy antigens McC^a and McC^b. *Med Lab Sci* 1983;40:113-21.
- 24 Mallan MT, Grimm W, Hindley L *et al*. The Hall serum: detecting Kn^b, the antithetical allele to Kn^a [Abstract]. *Transfusion* 1980;20:630-1.
- 25 Molthan L. The status of the McCoy/Knops antigens. *Med Lab Sci* 1983;40:59-63.
- 26 Moulds JM, Kassambara L, Middleton JJ *et al*. Identification of complement receptor 1 (CR1) polymorphisms in West Africa. *Genes Immun* 2000;1:325-9.
- 27 Rolih SD. High-titer, low-avidity (HTLA) antibodies and antigens: a review. *Transfus Med Rev* 1989;3:128-39.
- 28 Moulds JM, Brown LL, Brukheimer E. Loss of Knops blood group systems antigens from stored blood. *Immunohematology* 1995;11:46-50.
- 29 Daniels GL, Shaw MA, Lomas CG, Leak MR, Tippett P. The effect of *In(Lu)* on some high-frequency antigens. *Transfusion* 1986;26:171-2.
- 30 Moulds JM, Shah C. Complement receptor 1 red cell expression is not controlled by the *In(Lu)* gene. *Transfusion* 1999;39:751-5.
- 31 Ferguson SJ, Blajchman MA, Guzowski H, Taylor CR, Moulds J. Alloantibody-induced impaired neonatal expression of a red blood cell antigen associated with maternal alloimmunization. *Vox Sang* 1982;43:82-6.
- 32 Giles CM, Huth MC, Wilson TE, Lewis HBM, Grove GEB. Three examples of a new antibody, anti-Cs^a, which reacts with 98% of red cell samples. *Vox Sang*

- 1965;10:405-15.
- 33 Daniels G. Effect of enzymes on and chemical modifications of high-frequency red cell antigens. *Immunohematology* 1992;8:53-7.
- 34 Moulds JJ, Moulds MK. Inactivation of Kell blood group antigens by 2-aminoethylisothiuronium bromide. *Transfusion* 1983;23:274-5.
- 35 Toy EM. Inactivation of high-incidence antigens on red blood cells by dithiothreitol. *Immunohematology* 1986;2:57-9.
- 36 Moulds MK. Serological investigation and clinical significance of high-titer, low-avidity (HTLA) antibodies. *Am J Med Technol* 1981;47:789-95.
- 37 Ballas SK, Viggiano E, Draper EK. Survival of Kn(a+) McC(a+) red cells in a patient with anti-Kn^a/McC^a. *Transfusion* 1984;24:22-4.
- 38 Ghandhi JG, Moulds JJ, Szymanski IO. Shortened long-term survival of incompatible red cells in a patient with anti-McCoy-like antibody: immunoglobulin characteristics of this antibody. *Transfusion* 1984;24:16-18.
- 39 Baldwin ML, Ness PM, Barrasso C *et al*. In vivo studies of the long-term ⁵¹Cr red cell survival of serologically incompatible red cell units. *Transfusion* 1985;25:34-8.
- 40 Molthan L. Biological significance of the York, Cost, McCoy and Knops alloantibodies. *Rev Franc Transfus Immuno-Hémat* 1982;25:127-47.
- 41 Wells RF, Korn G, Hatfield B, Grumet FC. Characterization of three new apparently related high frequency antigens. *Transfusion* 1976;16:427-33.
- 42 Ryden SE. Successful transfusion of a patient with anti-Yk^a. *Transfusion* 1981;26:130-1.
- 43 Harpool DR. Anti-Sl^a: lack of effect on transfused Sl(a-) red cells. *Transfusion* 1983;23:402-3.
- 44 Lau PYL, Jewlachow V, Leahy MF. Successful transfusion of Yk^a-positive red cells in a patient with anti-Yk^a. *Vox Sang* 1993;64:254-5.
- 45 Hadley A, Wilkes A, Poole J, Arndt P, Garratty G. A chemiluminescence test for predicting the outcome of transfusing incompatible blood. *Transfus Med* 1999;9:337-42.
- 46 Tilley CA, Crookston MC, Haddad SA, Shumak KH. Red blood cell survival studies in patients with anti-Ch^a, anti-Yk^a, anti-Ge, and anti-Vel. *Transfusion* 1977;17:169-72.
- 47 Schanfield MS, Stevens JO, Bauman D. The detection of clinically significant erythrocyte alloantibodies using a human mononuclear phagocyte assay. *Transfusion* 1981;21:571-6.
- 48 Eska P, Rosche ME, Grindon AJ. Uneventful delivery of patient with antibody in Knops group. *Transfusion* 1976;16:190-1.
- 49 Imrie HJ, McGonigle TP, Liu DTY, Jones DRE. Reduction in erythrocyte complement receptor 1 (CR1, CD35) and decay accelerating factor (DAF, CD55) during normal pregnancy. *J Reprod Immunol* 1996;31:221-7.
- 50 Law SKA, Reid KBM. *Complement*, 2nd edn. Oxford: IRL Press, 1995.
- 51 Krych M, Clemenza L, Howdeshell D *et al*. Analysis of the functional domains of complement receptor type 1 (C3b/C4b receptor; CR1) by substitution mutagenesis. *J Biol Chem* 1994;269:13273-8.
- 52 Krych-Goldberg M, Hauhart R, Subramanian VB *et al*. Decay accelerating activity of complement receptor type 1 (CD35): two active sites are required for dissociating C5 convertases. *J Biol Chem* 1999;274:31160-8.
- 53 Reinagel ML, Gezen M, Ferguson PJ *et al*. The primate erythrocyte complement receptor (CR1) as a privileged site: binding of immunoglobulin G to erythrocyte CR1 does not target erythrocytes for phagocytosis. *Blood* 1997;89:1068-77.
- 54 Rowe JA, Moulds JM, Newbold CI, Miller LH. *P. falciparum* rosetting mediated by a parasite-variant erythrocyte membrane protein and complement-receptor 1. *Nature* 1997;388:292-5.
- 55 Rowe JA, Rogerson SJ, Raza A *et al*. Mapping of the region of complement receptor (CR) 1 required for *Plasmodium falciparum* rosetting and demonstration of the importance of CR1 in rosetting in field isolates. *J Immunol* 2000;165:6341-6.
- 56 Dominguez M, Toriño A. Immune adherence-mediated opsonophagocytosis: the mechanism of *Leishmania* infection. *J Exp Med* 1999;189:25-35.
- 57 Cooper NR. Complement evasion strategies of microorganisms. *Immunol Today* 1991;12:327-31.
- 58 Giles CM. Serologically difficult red cell antibodies with special reference to Chido and Rodgers blood groups. In: JF Mohn, RW Plunkett, RK Cunningham, RM Lambert, eds. *Human Blood Groups, 5th Int Convoc Immunol*, Buffalo NY. Basel: Karger, 1977:268-76.
- 59 Shore GM, Steane EA. Survival of incompatible red cells in a patient with anti-Cs^a and three other patients with antibodies to high-frequency red cell antigens [Abstract]. *Transfusion* 1978;18:387-8.
- 60 Molthan L, Paradis DJ. Anti-Cs^b: the finding of the antibody antithetical to anti-Cs^a. *Med Lab Sci* 1987;44:94-6.

فصل ۲۱

سیستم گروه خونی Indian و آنتی ژن AnWj

- ۱-۲۱ مقدمه
- ۲-۲۱ CD44 و آنتی ژن های Indian
- ۳-۲۱ In^a و In^b (IN1 و IN2)
- ۴-۲۱ تاثیر $In(Lu)$ روی CD44 و In^b
- ۵-۲۱ آنتی بادی های Indian
- ۶-۲۱ جنبه های عملکردی CD44
- ۷-۲۱ AnWj (901009)

۱-۲۱ مقدمه

Indian یک پلی مرفیسم در میان مردمان تحت قاره هند و اعراب است. آنتی ژنهای In^a و In^b به ترتیب شیوع کم و شیوع زیاد دارند. این دو آنتی ژن بر روی CD44، یک گلیکوپروتئین با توزیع گسترده و اعمال متنوع، قرار گرفته اند، عملکرد اصلی CD44 در ارتباط با توانایی آن در اتصال به هیالورونان، یکی از اجزاء ماتریکس خارج سلولی، می باشد. پلی مرفیسم In^a/In^b ناشی از یک جایگزینی Arg46Pro است. ژن رمزدهی کننده CD44 روی کروموزم ۱۱ در ناحیه 11q13 واقع شده است (فصل ۳۲). آنتی ژن با شیوع زیاد AnWj (901009) به سیستم Indian نسبت داده نشده است، اما یا روی ایزوفرمی از CD44 واقع شده و یا در ارتباط نزدیک با آن می باشد.

۲-۲۱ CD44 و آنتی ژن های Indian

۱-۲-۲۱ CD44

CD44 یک «خوشه تمایزی»^۱ و ویژه مجموعه ای از آنتی بادی های مونوکلونال است که علیه اپیتپ های سطح گلیکوپروتئین های غشایی بسیاری از سلول های بافتی، از جمله گلبول های قرمز، تولید شده اند [۱].

1- cluster of differentiation

گلیکوپروتئین CD44 به اسامی p80 وابسته به *p85 In(Lu)*، آنتی ژن Hermes، و مولکول چسبندگی سلولی مرتبط با خانه گزینی لنفوسیت^۱ (H-CAM)، نیز نامیده می شود. آزمایشات رسوب دهی ایمنی و ایمونوبلاتینگ با استفاده از آنتی بادی های مونوکلونال CD44، یک جزء غشایی گلبول قرمز با وزن مولکولی ظاهری ۸۰۰۰۰ را آشکار نمود [۲-۴]. این جزء غشائی صرفاً زمانی که ایمونوبلاتینگ تحت شرایط غیر احیاء کننده صورت پذیرفت آشکار سازی گردید، که این موضوع اهمیت پیوندهای دی سولفیدی در قوام و پایداری اکثر اپیتپهای CD44 را مورد تأیید قرار می دهد. ایمونوبلاتینگ غشاء گلبول های قرمز مجاور شده با اندوگلیکوزیداز F، که یک کاهش اساسی را در وزن مولکولی جزء ۸۰۰۰۰ دالتونی نشان می داد، حاکی از این بود که مولکول، یک گلیکوپروتئین حاوی الیگوساکاریدهایست که دارای اتصال N بوده و به منظور فعالیت آنتی ژنی ضروری نیستند [۲ و ۵]. تعداد نسخه های برآورد شده CD44 به ازاء هر گلبول قرمز، ۱۰۰۰۰-۶۰۰۰ عدد می باشد [۶].

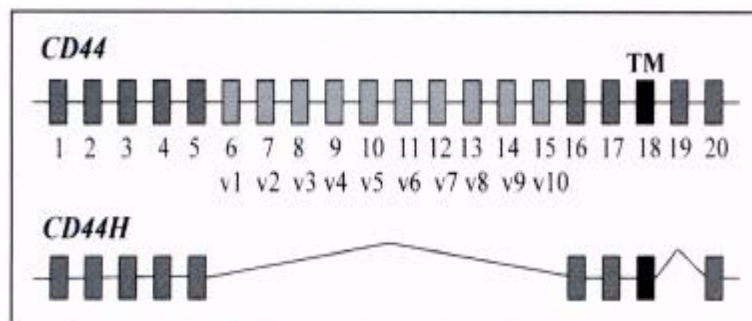
ژن CD44، ۵۰ کیلوباز DNA را در برگرفته و شامل ۲۰ اگزون است [۷ و ۸]. CD44 به شکل ایزوفرم های متعددی وجود دارد که بخشی از آنها حاصل پیرایش متفاوت حداقل ده اگزون از بیست اگزون در طول پردازش رونوشت CD44 (شکل ۲۱-۱) و بخشی دیگر حاصل تغییرات در گلیکوزیلاسیون می باشند [۷ و ۸]. CD44H (هموپوئیتیک، مربوط به سیستم خونسازی^۲)، شکل استاندارد مولکول، ایزوفرمی از CD44 است که بر روی گلبول های قرمز و لوکوسیت ها وجود دارد. CD44H متشکل از یک حوزه خارج سلولی انتهای آمینی ۲۴۸ اسید آمینه ای است که فاقد محصولات اگزون های دارای پیرایش متفاوت، دارای یک حوزه ۲۱ اسید آمینه ای طی کننده غشاء، و یک دنباله سیتوپلاسمی ۷۲ اسید آمینه ای انتهای کربوکسیلی می باشد [۹-۱۱]. حوزه خارج سلولی می تواند به دو منطقه تقسیم شود: ۱- یک منطقه مجاور (پروکسیمال) غشائی که حاوی جایگاه هایی برای O-گلیکوزیلاسیون و اتصال کندرویتین سولفات^۳ می باشد، و

۲- یک منطقه دور (دیستال)، که به واسطه پیوند دی سولفیدی بین شش ریشه سیستمی خود بصورت یک حوزه کروی تا می خورد و حاوی منطقه ای مشابه پروتئین اتصال غضروف^۴ و پنج جایگاه N-گلیکوزیلاسیون می باشد (شکل ۲۱-۲). گلیکوزیلاسیون وسیع و افزوده شدن گلیکوزآمینوگلیکان کوندرویتین، باعث شده که CD44 بعنوان یک پروتئوگلیکان^۵ توصیف گردد. حوزه سیتوپلاسمی ممکن است با اسکلت غشاء برهم کنش دهد [۲] و شواهدی وجود دارد مبنی بر اینکه CD44 قادر است در محیط آزمایشگاه به باند ۴/۱ یا آنکرین پیوند یابد [۱۲].

1- lymphocyte homing associated cell adhesion molecule
2- hemopoietic
3- chondroitin sulphate
4- cartilage link protein
5- proteoglycan

۲-۲-۲۱ آنتی ژن های Indian بر روی CD44 استقرار یافته اند

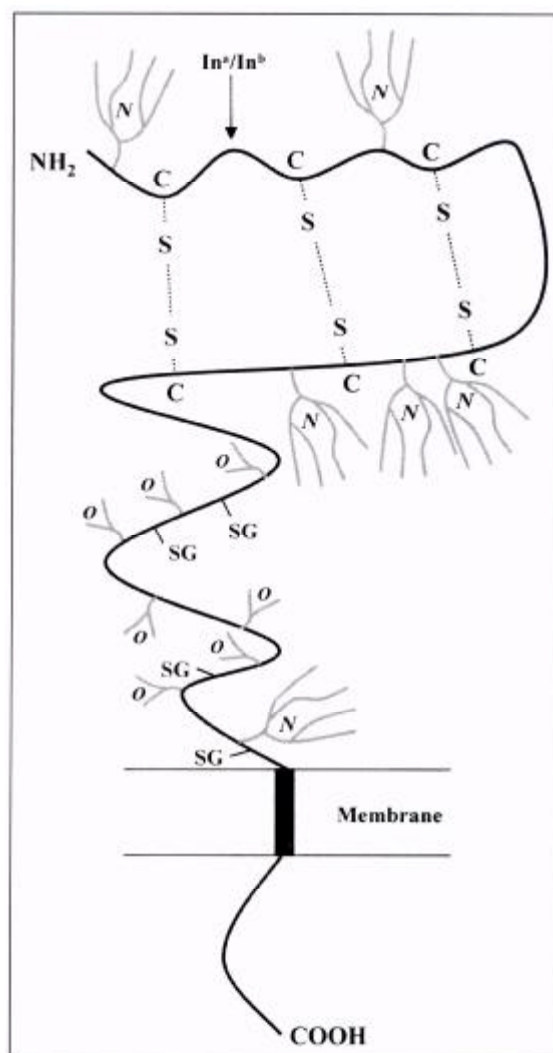
اسپرینگ و همکاران^۱ [۲] نشان دادند که In^a و In^b بر روی گلیکوپروتئین CD44 حمل می گردند. ایمونوبلاتینگ غشاء گلبول های آنتی ژن مثبت تحت شرایط غیر احیاء کننده با استفاده از آنتی- In^a و آنتی- In^b تخلیص شده انسانی، یک جزء ۸۰۰۰۰ دالتونی با تحرک مشابه CD44 را آشکار نمود، در غشاهای تهیه شده از گلبول های $In(a-b+)$ و $In(a+b-)$ ، به ترتیب در حضور آنتی- In^a و آنتی- In^b ، چنین جزئی شناسایی نشد. گلیکوپروتئین CD44، که از غشاء گلبول های قرمز انسانی با استفاده از رسوب دهی ایمنی در حضور آنتی-CD44 جداسازی شده بود، روی یک ایمونوبلات با آنتی- In^b وارد واکنش گردید [۲]. به کمک رادیوایمونواسی نشان داده شد که آنتی- In^b به گلیکوپروتئین CD44 که از گلبول های قرمز و لوکوسیت های انسانی جداسازی شده است، اتصال می یابد [۲ و ۱۳] و در روش تثبیت آنتی ژن های اریتروسیته با استفاده از آنتی بادی مونوکلونال اختصاصی^۲ (MAIEA)، که در حضور آلوانتی- In^b انسانی و آنتی-CD44 مونوکلونال موشی بعمل آمد نتایج مثبت حاصل گردید [۱۴ و ۱۵].



شکل ۲۱-۱. تشکیلات ژن CD44 که بیست آگرون را، از جمله ده آگرون دارای پیرایش متفاوت، V1-V10، درون منطقه ای که حوزه خارج سلولی را رمزدهی می کند (آگرون های ۱-۱۷) و آگرونی که حوزه عرض غشائی را رمزدهی کند (TM، آگرون ۱۸)، نشان می دهد. شکل پائینی آگرون هایی که ایزوفرم هموپوئیتیک CD44، (CD44H)، را رمزدهی می کنند، نشان می دهد.

1- Spring *et al.*

2- monoclonal antibody-specific immobilization of erythrocyte antigens



شکل ۲۱-۲. مدل CD44H. حوزه خارج سلولی متشکل از دو منطقه است: یک منطقه پروکسیمال غشائی که حاوی یک جایگاه N-گلیکوزیلاسیون (N)، چندین جایگاه O-گلیکوزیلاسیون، و چندین جایگاه Ser-Gly جهت اتصال کوندرویتین سولفات (SG)، و یک منطقه دیستال که حاوی پنج جایگاه N-گلیکوزیلاسیون و شش ریشه سیستئین (C) می باشد، وجود این ریشه های سیستئینی حاکی از سه پیوند دی سولفیدی (S-S) است. موقعیت جایگزینی اسید آمینه ای مسئول پلی مرفیسم In^a/In^b نشان داده شده است.

۳-۲۱ In^b و In^a

در سال ۱۹۷۳، یک آنتی ژن جدید که روی گلبول‌های قرمز حدود سه درصد هندی‌های اهل بمبئی وجود داشت، از سوی باداکیر و همکاران^۱ [۱۶ و ۱۷] In^a نامیده شد. دو سال بعد، گایلز^۲ [۱۸] پی برد که نوعی آنتی بادی علیه یک آنتی ژن عمومی، Salis، متباین آنتی- In^a است و آنتی بادی، آنتی- In^b نامیده شد.

۱-۳-۲۱ فراوانی‌ها و توارث

از ۱۷۴۹ هندی اهل بمبئی، ۵۱ نفر (سه درصد) $In(a+)$ بودند [۱۷]. این یک فراوانی ۰/۰۱۴۷ را برای آلل In^a فراهم می‌کند، و فراوانی‌های ژنوتیپی ذیل قابل استنباط می‌باشند:

$$In^a/In^a : 0.0002, In^a/In^b : 0.0290, In^b/In^b : 0.9708.$$

فراوانی In^a در میان برخی از اعراب بیشتر بود: از ۵۵۷ ایرانی، ۵۹ نفر (۱۰/۶٪) و از میان ۲۴۶ عرب ساکن بمبئی، ۲۹ نفر (۱۱/۸٪)، $In(a+)$ بودند [۱۹]. آنتی ژن In^a در دیگر جمعیت‌ها، واقعاً ناشناخته است. از ۷۰۰ اهدا کننده خون هندی، دو نفر $In(b-)$ بودند [۲۰]، این عدد خیلی بیشتر از رقم مورد انتظار از فراوانی‌های ژنوتیپی محاسبه شده در فوق بود. از میان ۲۵۰ عضو جمعیت مهاجر آسیایی در شمال انگلستان، دو مورد $In(a+b-)$ ، هشت مورد $In(a+b+)$ و ۲۴۱ مورد $In(a-b+)$ بودند، در این حالت نیز فزونی $In(a+b-)$ مشهود است [۲۱].

با توجه به تعداد کم خانواده‌های گزارش شده، به نظر می‌رسد که In^a و In^b بشکل آلل‌های اتوزومی هم بارز به ارث می‌رسند [۱۷، ۱۸ و ۲۲]. حضور $In(a+b-)$ در دو نسل یک خانواده حاکی از وجود یک آلل خاموش بود [۲۲].

گلبول‌های قرمز دختری با شکل جدیدی از کم خونی دیس اریتروپوئیتیک مادرزادی^۳ (CDA) و کمبود شدید CD44 گلبول قرمز، $In(a-b-)$ بودند، این گلبول‌ها همچنین $Co(a-b-)$ و $AnWj-$ و از لحاظ LW^{ab} مثبت ضعیف بودند [۲۳]. والدین و خواهر این دختر، $In(a-b+)$ بودند که هیچ اطلاعاتی را در خصوص اینکه فنوتیپ منحصر بفرد وی ارثی بوده است یا خیر فراهم نمی‌کند.

۲-۳-۲۱ اساس مولکولی پلی مرفیسم Indian

پلی مرفیسم In^a/In^b ناشی از یک تغییر تک بازی در اگزون دوم CD44، که یک جایگزینی اسید آمینه‌ای را رمزدهی می‌کند، می‌باشد: آلل شایع In^b دارای G252 است و Arg46 را رمزدهی می‌نماید، In^a دارای C252 است و Pro46 را رمزدهی می‌کند [۲۴] (در مورد شماره گذاری به منبع شماره [۹] رجوع کنید). قطعات صناعی CD44cDNA مربوط به آلل‌های In^a یا In^b یا مربوط به آلل In^b که از طریق

1- Badakere et al.

2- Giles

3- congenital dyserythropoietic anemia

جهش زائی هدفدار در آن یک تغییر G252C ایجاد شده است، به رده سلولی لوسمی انسانی Jurkat تزریق گردید. هر سه نوع قطعه تزریق شده، پروتئین CD44 را تولید نمودند، اما فقط سلول‌هایی قادر به بیان In^b بودند که به آنها cDNA دارای توالی In^b نوع وحشی تزریق شده بود. دیگر تغییرات شناسایی شده در برخی افراد $In(a+b-)$ (T322C، خاموش؛ T370C، خاموش؛ A441C، Tyr109Ser؛ A831G، Glu239Gly) بنظر نمی‌رسد که بیان آنتی‌ژن‌های Indian را تحت تاثیر قرار دهند.

۳-۳-۲۱ خصوصیات آنتی‌ژنی

آنتی‌ژن‌های In^a و In^b به پروتئاز حساس هستند. هر دو آنتی‌ژن توسط پاپائین، پروناز، تریپسین و کیموتریپسین تخریب می‌شوند [۱۷، ۱۸، ۲۱، ۲۲، ۲۷-۲۵]، اما نسبت به مجاورسازی گلبول‌های قرمز با سیالیداز مقاوم می‌باشند [۲۷، C.A.Green، و G.L.Daniels، مشاهدات منتشر نشده]. آنتی‌ژن‌های In^a و In^b توسط عوامل احیا کننده پیوند دی سولفیدی، ۲-آمینواتیل ایزوتیوآرونیوم بروماید (AET) و دی تیوتربتول (DDT)، از بین می‌روند [۲۰، ۲۲، ۲۷، ۲۸ و ۲۹]. غلظت‌های بالایی از عوامل احیاء کننده، در واقع بالاتر از غلظتی که بطور معمول به منظور آغشته سازی گلبول‌ها استفاده می‌شود، ممکن است به منظور مهار تجلی آنتی‌ژن ضروری باشد. واکنش دهندگی اکثر آنتی‌بادی‌های CD44 با گلبول‌های قرمز، در صورت مجاورسازی گلبول‌ها با پروتئازها و یا با AET و DTT، بطور کامل یا جزئی از بین می‌رود [۲، ۳، ۵، ۶ و ۳۰]، هر چند که اپیتپ‌های مقاوم به تریپسین، کیموتریپسین و AET وجود دارند [۶]. CD44 تحت تاثیر مجاورسازی گلبول‌های قرمز با سیالیداز قرار نمی‌گیرد.

گلبول‌های قرمز $In(a-b+)$ و $In(a+b+)$ از طریق عیارسنجی با آنتی- In^b قابل افتراق می‌باشند [۲۰]. گلبول‌های قرمز نمونه‌های بندناف و زنان حامله، In^a را بصورت ضعیف بیان می‌نمایند [۲۵ و ۲۶]. با توجه به نتایج یک روش ایمونورادیومتریک غیرمستقیم، برآورد شد که گلبول‌های قرمز نوزادان حدود ۲۵٪ تعداد جایگاه‌های آنتی‌ژنی In^a بالغین را دارند [۲۶]. با استفاده از عیارسنجی سرولوژیک روی گلبول‌های قرمز نمونه‌های بندناف، تضعیف آنتی‌ژن In^b مشاهده نشد [۲۱].

CD44 در سرم وجود دارد [۳۰ و ۳۱] و In^b با استفاده از مهار هم‌آگلوتیناسیون در سرم قابل شناسایی است (T.Kaye، تماس شخصی، ۱۹۷۸).

۴-۲۱ تاثیر $In(Lu)$ روی $CD44$ و In^b

تلن و همکاران^۱ [۳۰ و ۵] با استفاده از فلوسایتمتری نشان دادند که یک آنتی بادی مونوکلونال $CD44$ ($A3D8$) اتصال بسیار ضعیفی را با گلبول‌های قرمز افراد دارای $In(Lu)$ که مهار کننده غالب سیستم لوتران و برخی از دیگر آنتی ژن‌های گلبول قرمز می‌باشد، برقرار می‌کند (به بخش ۶-۴ رجوع شود). یک مورد از گلبول‌های $Lu_{null}In(Lu)$ بین ۲۵٪ و ۳۹٪ میزانی را که توسط سلول‌های طبیعی پیوند می‌یابد، از آنتی- $CD44$ بخود متصل نمودند [۵]. کاهش اتصال در مورد گلبول‌های Lu_{null} از انواع مغلوب و وابسته به X ، مشاهده نشد، و Lu_{null} مغلوب ممکن است حتی افزایش اتصال آنتی بادی‌های $CD44$ را نشان داده باشد [۳۲]. در مورد بعضی از آنتی بادی‌های $CD44$ ، کاهش اتصال به گلبول‌های $In(Lu)$ نیز ممکن است توسط تکنیک‌های سرولوژیک رایج تشخیص داده شود [۲، ۴ و ۳۳]. سرم‌های انسانی طبیعی در آزمایشات مهارسازی، اتصال آنتی- $CD44$ به گلبول‌های قرمز را ۶۷٪ کاهش دادند، حال آنکه سرم یک فرد $Lu_{null}In(Lu)$ میزان اتصال را صرفاً ۳۳٪ کاهش داد [۳۰].

رسوب دهی ایمنی و ایمونوبلاتینگ غشاء گلبول‌های $In(Lu)$ ، صرفاً مقدار بسیار کمی $CD44$ را آشکار نمود [۴-۶]، در حالی که گلبول‌های Lu_{null} مغلوب یا وابسته به X ، بیان طبیعی یا حتی اندکی افزایش یافته $CD44$ را داشتند [۳۲ و ۳۴].

آنتی- In^b در حضور گلبول‌های $Lu_{null}In(Lu)$ عیار پایینی را در مقایسه با گلبول‌های نوع طبیعی لوتران و نیز گلبول‌های $In(Lu)$ از انواع مغلوب و وابسته به X نشان می‌دهد [۲ و ۲۲]. باندی با شدت بسیار ضعیف در بلات‌های تهیه شده از غشاء گلبول‌های $In(Lu)$ در حضور آنتی- In^b ، قابل مشاهده بود [۲].

۵-۲۱ آنتی بادی‌های Indian

به نظر می‌رسد آنتی ژن‌های Indian ایمونوژن‌های خوبی باشند. از ۳۹ اهدا کننده $In(a+)$ که با هدف تولید آنتی- D با گلبول‌های قرمز $D+In(a+)$ مصون شده بودند، ۳۰ نفر آنتی- In^a ساخته بودند [۲۵]. آنتی- In^a در پاسخ به تزریق یک واحد خون $In(a+)$ نیز ظاهر شده است [۳۵]. یک مورد آنتی- In^b در زنی بدون سابقه تزریق خون، در طول اولین حاملگی تولید شد [۲۲]. آنتی- In^a و آنتی- In^b غالباً گلبول‌های قرمز آنتی ژن مثبت را بطور مستقیم آگلوتینه می‌کنند، گرچه قدرت واکنش عموماً توسط آنتی گلبولین افزایش می‌یابد [۱۸، ۲۱ و ۲۵].

گلبول‌های قرمز $In(a+)$ نشاندار شده با ماده رادیواکتیو، ظرف بیست دقیقه از گردش خون دو فرد دارای آنتی- In^a حذف شدند، این مشاهده حاکی از وجود پتانسیل ایجاد یک واکنش انتقال خون

1- Telen et al.

می باشد [۲۵]. نمونه ای از آنتی- In^b وجود دارد که متعاقب تزریق ۵۰ میلی لیتر خون ناسازگار، ایجاد یک واکنش همولیتیک سریع انتقال خون نموده است [۲۰]. کاهش میزان بقاء گلبول های $In(b+)$ در بدن یک بیمار دارای آنتی- In^b ظرف ۲۴ ساعت مشاهده شد [۲۲]. هیچکدام از دو آنتی-بادی آنتی- In^a و آنتی- In^b به عنوان مسبب HDN مطرح نشده است. گلبول های $In(b+)$ بندناف نوزادانی که از مادران دارای آنتی- In^b نوع IgG1 متولد شده اند، معمولاً یک DAT مثبت نمی دهند و آنتی- In^b معمولاً در سرم نوزادان قابل شناسایی نمی باشد [۲۱، ۲۲ و ۳۶]. در یک مورد با آنتی- In^b عیار بالای مادری، گلبول های قرمز نوزاد یک DAT مثبت ایجاد نمودند و آنتی- In^b قابل جداسازی (elute) از سطح آنها بود [۳۷]. در هر حال، هیچ نشانه ای از HDN وجود نداشت و گارنر و دونیش^۱ [۳۷] چنین می پندارند که اتصال آنتی- In^b به CD44 سطح مونوسیت ها و ماکروفاژهای جنینی می تواند یک اثر مهار کننده روی FcγR1 داشته باشد.

آنتی-بادی های مونوکلونال موشی متعددی علیه اپیتپ های غیر پلی مرفیک سطح CD44 (مثال ها یا نمونه ها در منبع [۳۸]) و یک آنتی-بادی مونوکلونال macaque [۳۹] تولید شده اند. یک آنتی-بادی مونوکلونال موشی با ویژگی In^b (LO-Leu-A) شناسایی شده است [۳۸].

۶-۲۱ جنبه های عملکردی CD44

پروتئوگلیکان CD44، که زمانی آنتی ژن مغز-گرانولوسیت-لنفوسیت T انسانی نامیده می شد [۴۰]، یک ساختار با توزیع وسیع است: بافت ها یا سلول های بسیار معدودی فاقد CD44 می باشند. CD44 بر سطح گلبول های قرمز، لنفوسیت های B و T، گرانولوسیت ها و مونوسیت های موجود در گردش خون وجود دارد [۲، ۴، ۳۰ و ۴۰]، و همچنین روی تیموس، ماده سفید سیستم عصبی مرکزی، اپیدرم، عضله مخطط و بافت پوششی معده، روده، کبد، مثانه، ریه و پستان نیز مشاهده می شود [۱، ۶ و ۴۱].

اعمال زیادی به CD44 نسبت داده شده است، این اعمال توسط محصولات آگزون هایی که دارای پیرایش متفاوت^۲ می باشند تنظیم می گردند (شکل ۲۱-۱). اعمال CD44 شامل موارد ذیل می باشند: چسبیدن لوکوسیت ها به سلول های اندوتلیال، سلول های استرومایی، و ماتریکس خارج سلولی^۳ (ECM)، مشارکت در فعال سازی سلول B و T در پاسخ به محرک های ایمونولوژیک، برهم کنش های لنفوسیت-سلول اندوتلیال که در تمرکز لنفوسیت ها در جایگاه التهاب ایفای نقش می کنند، قالب سازی ECM در طول بهبودی زخم و رشد و نمو رویان. CD44 در متاستاز تومور نیز مطرح شده است (بازنگری شده در منابع [۱، ۴۲ و ۴۳]). اکثر این برهم کنش ها شامل پیوند یافتن CD44 به هیالورونان،

1- Garner and Devenish

2- alternative splicing

3- extra cellular matrix

یک گلیکوزآمینوگلیکان با وزن مولکولی بالا که جزء اصلی تشکیل دهنده ECM است و روی سطوح سلولی نیز وجود دارد، می‌باشند. CD44 همچنین به کلاژن، فیبرونکتین^۱ و لامینین^۲، که پروتئین‌های ECM بوده و فضای بین سلول‌ها را پر می‌کنند، اتصال می‌یابد. CD44 ظاهراً یک نقش تنظیمی را در خونسازی طبیعی ایفا می‌کند (بازنگری شده در منبع [۴۴]). اتصال CD44 به هیالورونان ممکن است در چسبیدن سلول‌های پیشساز (پروژنیاتور) خونساز، از جمله BFU-E، به استرومای مغز استخوان در طول خونسازی نقش داشته باشد [۴۴ و ۴۵]. بیماری که کمبود CD44 گلبول قرمز داشت، اما میزان CD44 سطح لوکوسیت‌هایش طبیعی بود، دارای شکل منحصر بفردی از کم خونی دیس اریتروپوئیتیک مادرزادی بود [۲۳].

CD44 حاوی سه نسخه از توالی پیشنهادی خاص (موتیف) پیوندکننده هیالورونان، BX₇B (B = آرژینین یا لیزین، X₇ = هفت اسید آمینه غیر اسیدی)، می‌باشد که در پروتئین‌هایی که به هیالورونان اتصال می‌یابند وجود دارد [۴۶]. در آزمایشاتی که از جهش زائی هدفدار استفاده شد چندین ریشه اسید آمینه‌ای شناسایی گردید که در اتصال CD44 به هیالورونان مهم تلقی شدند، یکی از آنها Arg46 (B دوم در توالی خاص BX₇B پیوند کننده هیالورونان) بود. ایجاد جهش در Arg46 و تبدیل آن به Gly در قطعات صناعی CD44، اتصال هیالورونان را مهار نمود [۴۶]. فنوتیپ In(a+b-) ناشی از حالت هموزیگوت برای آلل‌های CD44 رمزدهی کننده Pro46 می‌باشد (بخش ۲۱-۳-۲)، با این حال جایگزینی Arg46Pro در In^a اتصال هیالورونان به CD44H کامل^۳ در آزمایشگاه (in vitro) را کاهش نمی‌دهد [۲۴]. متعاقباً در یک مطالعه که ترکیبی از مدل سازی و جهش زائی بود، نشان داده شد که Arg41، Tyr42، Arg78 و Tyr79 به منظور اتصال به هیالورونان ضروری هستند، Lys68، Asn100، Tyr105 و Asn101 اتصال را تقویت می‌کنند [۴۷].

۷-۲۱ AnWj (901009)

آنتی‌بادی Anton، نوعی آنتی‌بادی علیه آنتی ژنی با شیوع زیاد در سرم یک زن حامله، در ابتدا از سوی بورمن و تپیت^۴ (مشاهدات منتشر نشده، ۱۹۷۲، مذکور در منبع [۴۸]) بیان گردید و یک مورد دوم این آنتی‌بادی در سال ۱۹۸۰ توصیف شد [۴۹]. هر دوی این آنتی‌بادی‌ها قادر به واکنش با گلبول‌های In(Lu)Lu_{null} و گلبول‌های بندناف نبودند. علامت Lu15 برای Anton کنار گذاشته شد، اما زمانی که دیده شد آنتی‌بادی Anton با گلبول‌های Lu_{null} مغلوب واکنش می‌دهد، Lu15 نامتناسب تلقی شد [۵۰].

1- fibronectin

2- laminin

3- intact

4- Boorman and Tippet

آنتی-Wj، نوعی اتوآنتی بادی که در سال ۱۹۸۳ توسط مارش و همکاران^۱ [۵۱] گزارش گردید، با گلبول‌های قرمز ۴۱۵ اهدا کننده که بصورت تصادفی انتخاب شده بودند، و سه فرد Lu_{null} مغلوب واکنش داد، اما قادر به واکنش با چهارده نمونه از گلبول‌های قرمز In(Lu) و گلبول‌های بندناف نبود. با استفاده از جذب و جداسازی، اتصال آنتی-Wj به گلبول‌های In(Lu) تا حدودی قابل مشاهده بود. در سال ۱۹۸۵ پول و گایلز^۲ [۵۲] اظهار داشتند که هر چند آنتی‌بادهای Anton آلواتی‌بادی هستند و آنتی-Wj یک اتوآنتی بادی است، هر دو ممکن است یک شاخص را شناسایی کنند. گلبول‌های قرمز یک بیمار مبتلا به بیماری هوچکین بصورت اکتسابی آنتی ژن Wj را موقتاً از دست داده بودند، واکنش این گلبول‌ها با چهار نمونه از اتوآنتی بادی Wj و نیز با آنتی‌بادی Anton، منفی بود [۵۳]. سرم بیمار حاوی یک آنتی‌بادی بود که بعنوان آلواتی-Wj توصیف شد. در زمان بهبودی ظاهری (رمیسیون^۳)، یعنی شش ماه بعد، آنتی‌بادی ناپدید شده بود و گلبول‌های بیمار از نظر Wj و Anton مثبت بودند. امروزه پذیرفته شده است که آنتی‌بادی Anton و آنتی-Wj دارای یک ویژگی هستند و عنوان AnWj(901009) به آنتی ژنی که این دو آنتی بادی تعریف می‌کنند اختصاص داده شده است. LU15(005015) امروزه مطرود شده است.

۲۱-۷-۱ آنتی ژن AnWj

۲۱-۷-۱-۱ توارث و فراوانی

فنوتیپ نادر AnWj معمولاً اکتسابی بوده و ممکن است گذرا باشد، اما در سال ۱۹۹۱ پول و همکاران^۴ [۵۴] نشان دادند که این فنوتیپ می‌تواند ارثی نیز باشد. از هفت فرزند یک زن عرب AnWj- و دارای آنتی‌بادی AnWj، دو نفر AnWj- بودند. والدین همخون و شش فرزند فرد مورد مطالعه، AnWj+ بودند، حاکی از اینکه فنوتیپ AnWj- در این خانواده ناشی از حالت هموزیگوت برای یک ژن نادر مغلوب است. با مطالعه و بررسی خانواده ثابت شد که AnWj توسط لوکوس LU یا توسط لوکوس‌های ABO ، MNS ، RH ، KEL ، FY ، JK ، XG یا KK کنترل نمی‌گردد.

غربالگری گلبول‌های قرمز ۲۴۰۰ اهدا کننده آمریکایی از لحاظ آنتی‌بادی AnWj، سه نمونه Lu_{null} In(Lu) را آشکار نمود، اما هیچ نمونه AnWj- با آنتی‌ژن‌های طبیعی لوتران مشاهده نشد [۵۵].

1- Marsh *et al.*
2- Poole and Giles
3- remission
4- Poole *et al.*

۲۱-۷-۱-۲ AnWj و فنوتیپ Lu_{null}

آنتی ژن AnWj، همچون In^b و چندین آنتی ژن دیگر گلبول قرمز خارج از سیستم لوتران، بر سطح گلبول‌های قرمز افرادی که دارای ژن غالب $In(Lu)$ هستند صرفاً به شکل بسیار ضعیف بیان می‌گردد (به فصل شش مراجعه گردد). معمولاً با آزمایشات مستقیم، آنتی ژن AnWj بر سطح این گلبول‌های Lu_{null} قابل شناسایی نیست، اما آنتی‌بادی AnWj را می‌توان توسط گلبول‌های $In(Lu)$ جذب و از سطح آنها جداسازی نمود [۵۴]. گلبول‌های Lu_{null} از انواع مغلوب و وابسته به X، دارای بیان طبیعی AnWj هستند [۵۰ و ۵۶].

آنتی ژن AnWj از این نظر که نسبت به تریپسین، کیموتریپسین و عامل احیاء کننده پیوند دی سولفیدی، AET، مقاوم است، با آنتی ژن‌های سیستم لوتران و Indian تفاوت دارد.

۲۱-۷-۱-۳ تکامل آنتی ژن AnWj

بررسی گلبول‌های قرمز ۳۶ نوزاد نشان داد سنی که در آن تبدیل $AnWj^-$ به $AnWj^+$ اتفاق می‌افتد از یک نوزاد به نوزاد دیگر متغیر است، اما بین سنین سه و ۴۶ روز اتفاق می‌افتد و به کمتر از یک روز جهت کامل شدن نیاز دارد [۵۷]. این پدیده سریع «همه یا هیچ» غیر منتظره است زیرا گلبول‌های قرمز در گردش خون، همگی در یک زمان تولید نمی‌شوند و هیچ شاهدهی دال بر وجود یک عامل تبدیل در سرم وجود ندارد [۵۷]. عامل تبدیل $AnWj^-$ به $AnWj^+$ در نوزادان هر چه که باشد، ممکن است در شرایط نادری برگشت پذیر باشد، همانطوری که پی برده شد که فنوتیپ $AnWj^-$ بالغین به‌همراه آنتی‌بادی AnWj در چندین بیمار و در یک شخص سالم، گذراست [۵۳، ۵۹، ۵۷].

۲۱-۷-۱-۴ آنتی ژن AnWj بعنوان یک گیرنده برای هموفیلوس آنفلوآنزا

گرچه باکتری همافیلوس آنفلوآنزا در گلولی اکثر افراد سالم بصورت یک همسفره^۱ وجود دارد، ممکن است ایجاد عفونت‌های مجرای تنفسی نیز نماید و جدی تر اینکه، یک عامل اصلی مننژیت باکتریال در بچه‌های کم سن و سال است. برخی سوش‌های همافیلوس آنفلوآنزا فیمبریه‌ها^۲ (زوائد کوتاه نخ مانند که به دیواره سلول متصل می‌گردند) را بیان می‌کنند، که احتمالاً در چسبیدن باکتری به سلول‌های پوششی بینی - حلقی دخالت دارند.

سوش‌هایی از همافیلوس آنفلوآنزا که حامل فیمبریه بودند و از بیماران مبتلا به بیماری مهاجم و عفونت‌های مجرای تنفسی جداسازی شده بودند، گلبول‌های قرمز بالغین، از جمله گلبول‌های Lu_{null} مغلوب، را آگلوتینه نمودند اما گلبول‌های بندناف، گلبول‌های $In(Lu)$ و یا گلبول‌های $AnWj^-$ ، از هر

1- commensal
2- fimbriae

دو نوع ارثی و اکتسابی، را آگلوتینه نکردند [۶۰ و ۶۱]. آنتی بادی AnWj آگلوتیناسیون گلبول‌های قرمز AnWj+ توسط باکتری را مهار نمود.

همافیلوس آنفلوآنزا به سلول‌های پوششی دهانی، از جمله سلول‌های پوششی دهانی یک فرد با گلبول‌های قرمز AnWj- گذرا، دو فرد با ژن‌های *In(lu)* و چندین نوزاد، اتصال یافت، اما به سلول‌های پوششی دهانی سه عضو AnWj- خانواده عرب با فنوتیپ ارثی AnWj- متصل نشد [۶۱ و ۶۲]. چسبیدن همافیلوس آنفلوآنزا به سلول‌های پوششی توسط آنتی بادی AnWj مهار نشد [۶۲]. اگرچه گیرنده‌های همافیلوس آنفلوآنزا ویژه چسبیدن به سطح گلبول‌های قرمز و سلول‌های پوششی ممکن است یکسان نباشند، با این حال ظاهراً اساس ژنتیکی مشترکی دارند.

۲-۷-۲۱ آنتی بادی AnWj

۱-۲-۷-۲۱ آنتی بادی انسانی

آنتی بادی‌های AnWj ممکن است اتو آنتی بادی، آنتی بادی‌های به ظاهر آلوآنتی بادی در افرادی که یک فنوتیپ AnWj- اکتسابی دارند، و یا آلوآنتی بادی‌های واقعی باشند. فرد مورد مطالعه و خواهر AnWj- وی در تنها خانواده دارای بیش از یک عضو AnWj-، آنتی بادی AnWj داشتند. هیچکدام از آنها سابقه تزریق خون نداشت، اما هر دو حامله شده بودند، برادر AnWj- آنها، که سابقه تزریق خون نداشت، دارای آنتی بادی AnWj نبود [۵۴]. این اندکی جای تعجب دارد که آنتی بادی AnWj می‌تواند به دنبال حاملگی القاء گردد با وجودیکه میزان آنتی ژن AnWj بر سطح گلبول‌های قرمز نوزاد بسیار پایین است.

آنتی بادی AnWj بعنوان عامل مسبب در واکنش‌های همولیتیک شدید انتقال خون قلمداد شده است [۵۹ و ۶۳]. این پتانسیل همولیتیک بواسطه مطالعات بقاء گلبول قرمز در داخل بدن (in vivo) تأیید شده است [۶۳-۶۵]. در یک بیمار دارای اتو آنتی بادی AnWj و بیان ضعیف آنتی ژن AnWj بر سطح گلبول‌های قرمز، گلبول‌های قرمز خودی نشاندار شده با ماده رادیواکتیو بقاء طبیعی داشتند، اما گلبول‌های آلوزنیک AnWj+ بقاء کاهش یافته داشتند [۶۶]. گلبول‌های *In(Lu)Lu_{null}*، اگر در دسترس باشند، مناسب‌ترین گلبول‌ها جهت تزریق به بیماران دارای آنتی بادی AnWj می‌باشند. در هیچکدام از فرزندان یک مادر دارای آنتی بادی AnWj، نشانه‌ای از HDN وجود نداشت [۵۴].

۲-۲-۷-۲۱ آنتی بادی AnWj مونوکلونال

دو آنتی بادی مونوکلونال (H86 و M447) که از موش‌های مصون شده با رده‌های سلول T انسانی جدا شده از بیماران مبتلا به لوسمی لنفوسیک حاد تهیه شده‌اند، دارای ویژگی AnWj می‌باشند [۶۷]. این آنتی بادی‌ها در یک آزمایش آنتی گلبولین با تمامی گلبول‌های قرمز، بجز گلبول‌های بندناف، گلبول‌های

In(Lu) و گلبول‌های فنوتیپ -AnWj، واکنش دادند. واکنش‌ها با گلبول‌های -AnWj، از لحاظ قدرت نوسان قابل توجهی نشان می‌دادند.

۲۱-۷-۳ آنتی ژن AnWj ممکن است روی گلیکوپروتئین CD44 قرار داشته باشد

گلبول‌های قرمز In(a-b-) در بیمارانی که شکل جدیدی از کم خونی دیس اریتروپوئیتیک مادرزادی و نقصان شدید CD44 داشتند، -AnWj بودند [۲۳]. در بررسی‌های بعمل آمده در روش MAIEA با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال موشی CD44 و آنتی -AnWj یا با آنتی‌بادی‌های انسانی آنتی -In^b و آنتی -AnWj، نتایج مثبت حاصل گردید [۱۴]. رده سلولی لوسمی انسانی CD44 منفی، Jurkat، که با CD44cDNA آلوده شده بود، با آنتی‌بادی انسانی و مونوکلونال موشی ضد AnWj واکنش داد [۶۸]. ایمونوبلاتینگ با استفاده از آنتی‌بادی AnWj یک جزء ۸۰۰۰۰ دالتونی را در گلبول‌های قرمز، در سلول‌های تخمدان هامستر چینی (CHO) و سلول‌های اریترولوکمی موشی (MEL) که با CD44cDNA آلوده شده بودند، آشکار نمود، اما در سلول‌های CHO یا MEL آلوده نشده و یا در گلبول‌های قرمز In(Lu)، این جزء شناسایی نشد [۶۸]. آنتی‌بادی AnWj همچنین به یک ساختار با وزن مولکولی ۲۰۰۰۰۰ در گلبول‌های قرمز و سلول‌های CHO آلوده شده اتصال یافت. تلن و همکاران^۱ [۶۸] معتقدند که آنتی ژن AnWj روی یک منطقه مقاوم به تریپسین در ایزوفرمی از CD44 که بر سطح گلبول‌های قرمز نوزاد وجود ندارد، استقرار یافته است. علاوه بر این آنتی ژن AnWj ممکن است بر روی ایزوفرمی از CD44 که حاوی گندرویتین^۲ بوده و وزن مولکولی ۲۰۰۰۰۰ دارد واقع شده باشد.

1- Telen *et al.*

2- chondroitin

References

- 1 Barclay AN, Brown MH, Law SKA *et al*. *The Leucocyte Antigen Facts Book*, 2nd edn. London: Academic Press, 1997.
- 2 Spring FA, Dalchau R, Daniels GL *et al*. The In^a and In^b blood group antigens are located on a glycoprotein of 80000 MW (the CDw44 glycoprotein) whose expression is influenced by the In(Lu) gene. *Immunology* 1988;64:37-43.
- 3 Telen MJ, Palker TJ, Haynes BE. Human erythrocyte antigens. II. The In(Lu) gene regulates expression of an antigen on an 80-kilodalton protein of human erythrocytes. *Blood* 1984;64:599-606.
- 4 Telen MJ, Shehata H, Haynes BE. Human medullary rhymocyte p80 antigen and In(Lu)-related p80 antigen reside on the same protein. *Hum Immunol* 1986;17:311-24.
- 5 Telen MJ, Rogers I, Letarte M. Further characterization of erythrocyte p80 and the membrane protein defect of In(Lu) Lu(a-b-) erythrocytes. *Blood* 1987;70:1475-81.
- 6 Anstee DJ, Gardner B, Spring FA *et al*. New monoclonal antibodies in CD44 and CD58: their use to quantify CD44 and CD58 on normal human erythrocytes and to compare the distribution of CD44 and CD58 in human tissues. *Immunology* 1991;74:197-205.
- 7 Sreaton GR, Bell MV, Jackson DG *et al*. Genomic structure of DNA encoding the lymphocyte homing receptor CD44 reveals at least 12 alternatively spliced exons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:12160-4.
- 8 Tölg C, Hoffmann M, Herrlich P, Ponta H. Splicing choice from ten variant exons establishes CD44 variability. *Nucl Acid Res* 1993;21:1225-9.
- 9 Stamenkovic I, Amiot M, Pesando JM, Seed B. A lymphocyte molecule implicated in lymph node homing is a member of the cartilage link protein family. *Cell* 1989;56:1057-62.
- 10 Goldstein LA, Zhou DFH, Picker LJ *et al*. A human lymphocyte homing receptor, the Hermes antigen, is related to cartilage proteoglycan core and link proteins. *Cell* 1989;56:1063-72.
- 11 Harn H-J, Isola N, Cooper DL. The multispecific cell adhesion molecule CD44 is represented in reticulocyte cDNA. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;178:1127-34.
- 12 Nunomura W, Takakuwa Y, Tokimitsu R *et al*. Regulation of CD44-protein 4.1 interaction by Ca²⁺ and calmodulin: implications for modulation of CD44-ankyrin interaction. *J Biol Chem* 1997;272:30322-8.
- 13 Telen MJ, Ferguson DJ. Relationship of In^b antigen to other antigens on In(Lu)-related p80. *Vox Sang* 1990;58:118-21.
- 14 Rao N, Udani M, Telen MJ. Demonstration by monoclonal antibody immobilization of erythrocyte antigens and dot blot that both the In and AnWj blood group antigens reside on CD44 [Abstract]. *Transfusion* 1994;34:25S.
- 15 Petty AC, Green CA, Daniels GL. The monoclonal antibody-specific immobilization of erythrocyte antigens assay (MAIEA) in the investigation of human red-cell antigens and their associated membrane proteins. *Transfus Med* 1997;7:179-88.
- 16 Badakere SS, Joshi SR, Bhatia HM *et al*. Evidence for a new blood group antigen in the Indian population (a preliminary report). *Indian J Med Res* 1973;61:563.
- 17 Badakere SS, Parah BB, Bhatia HM. Further observations on the In^a (Indian) antigen in Indian populations. *Vox Sang* 1974;26:400-3.
- 18 Giles CM. Antithetical relationship of anti-In^a with the Salis antibody. *Vox Sang* 1975;29:73-6.
- 19 Badakere SS, Vasantha K, Bhatia HM *et al*. High frequency of In^b antigen among Iranians and Arabs. *Hum Hered* 1980;30:262-3.
- 20 Joshi SR. Immediate haemolytic transfusion reaction due to anti-In^b. *Vox Sang* 1992;63:232-3.
- 21 Longster GH, Robinson EAE. Four further examples of anti-In^b detected during pregnancy. *Clin Lab Haematol* 1981;3:351-6.
- 22 Ferguson DJ, Gaal HD. Some observations on the In^b antigen and evidence that anti-In^b causes accelerated destruction of radiolabeled red cells. *Transfusion* 1988;28:479-82.
- 23 Parsons SF, Jones J, Anstee DJ *et al*. A novel form of congenital dyserythropoietic anemia associated with deficiency of erythroid CD44 and a unique blood group phenotype [In(a-b-) Co(a-b-)]. *Blood* 1994;83:860-8.
- 24 Telen MJ, Udani M, Washington MK *et al*. A blood group-related polymorphism of CD44 abolishes a hyaluronan-binding consensus sequence without preventing hyaluronan binding. *J Biol Chem* 1996;271:7147-53.
- 25 Bhatia HM, Badakere SS, Mokashi SA, Parah BB. Studies on the blood group antigen In^a. *Immunol Commun* 1980;9:203-15.
- 26 Dumasia AN, Gupta SC. Quantitation of In^a blood group antigens. *Indian J Med Res B* 1990;92:50-3.
- 27 Daniels G. Effect of enzymes on and chemical modifications of high-frequency red cell antigens. *Immunohematology* 1992;8:53-7.
- 28 Joshi SR, Bhatia HM. Effect of 2-aminoethyl isothiuroniumbromide on In^a/In^b blood group antigens. *Indian J Med Res* 1987;85:420-1.
- 29 Dahr W, Krüger J. Solubilization of various blood group antigens by the detergent Triton X-100. *Forensic Sci Int* 1983;23:49-50.
- 30 Telen MJ, Eisenbarth GS, Haynes BE. Human erythrocyte antigens: regulation of expression of a novel erythrocyte surface antigen by the inhibitor Lutheran In(Lu) gene. *J Clin Invest* 1983;71:1878-86.
- 31 Lucas MG, Green AM, Telen MJ. Characterization of the serum In(Lu)-related antigen: identification of a serum

- protein related to erythrocyte p80. *Blood* 1989; 73:596-600.
- 32 Telen MJ, Green AM. Human red cell antigens. V. Expression of *In*(*Lu*)-related p80 antigens by recessive-type *Lu*(a-b-) red cells. *Transfusion* 1988;28:430-4.
- 33 Daniels G. Lutheran related antibodies. *Rev Franc Transfus Immuno-Hémat* 1988;31:447-52.
- 34 Judson PA, Spring FA, Parsons SE, Anstee DJ, Mallinson G. Report on group 8 (Lutheran) antibodies. *Rev Franc Transfus Immuno-Hémat* 1988;31:433-40.
- 35 Joshi SR, Gupta D, Choudhury RK, Choudhury N. Transfusion-induced anti-*In*^a following a single-unit transfusion. *Transfusion* 1993;33:444.
- 36 Sosler SD, Saporito C, Perkins JT, Unger PJ, Orlina AR. The clinical and serologic behavior of another example of anti-*In*^a. *Transfusion* 1989;29:465.
- 37 Garner SF, Devenish A. Do monocyte ADCC assays accurately predict the severity of hemolytic disease of the newborn caused by antibodies to high-frequency antigens? *Immunohematology* 1996;12:20-6.
- 38 Stoll M, Dalchau R, Schmidt RE. Cluster report: CD44. In: W Knapp, B Dörken, WR Gilks *et al.*, eds. *Leukocyte Typing IV*. Oxford: Oxford University Press, 1989:619-22.
- 39 Blancher A, Øyen R, Tossas E, Reid ME, Roubinet F. A macaque monoclonal antibody anti-CD44: a useful reagent for identifying the dominant type *Lu*(a-b-). *Immunohematology* 1999;15:82.
- 40 Dalchau R, Kirkley J, Fabre JW. Monoclonal antibody to a human brain-granulocyte-T lymphocyte antigen probably homologous to the W 3/13 antigen of the rat. *Eur J Immunol* 1980;10:745-9.
- 41 Flanagan BE, Dalchau R, Allen AK, Daar AS, Fabre JW. Chemical composition and tissue distribution of the human CDw44 glycoprotein. *Immunology* 1989;67:167-75.
- 42 Borland G, Ross JA, Guy K. Forms and functions of CD44. *Immunology* 1998;93:139-48.
- 43 Bajorath J. Molecular organization, structural features, and ligand binding characteristics of CD44, a highly variable cell surface glycoprotein with multiple functions. *Proteins* 2000;39:103-11.
- 44 Chan JY-H, Watt SM. Adhesion receptors on haematopoietic progenitor cells. *Br J Haematol* 2001; 112:541-57.
- 45 Oostendorp RAJ, Spitzer E, Brandl M, Eaves CJ, Dörmer P. Evidence for differences in the mechanisms by which antibodies against CD44 promote adhesion of erythroid and granulopoietic progenitors to marrow stromal cells. *Br J Haematol* 1998;101:436-45.
- 46 Yang B, Yang BL, Savani RC, Turley EA. Identification of a common hyaluronan binding motif in the hyaluronan binding proteins RHAMM, CD44 and link protein. *EMBO J* 1994;13:286-96.
- 47 Bajorath J, Greenfield B, Munro SB, Day AJ, Aruffo A. Identification of CD44 residues important for hyaluronan binding and delineation of the binding site. *J Biol Chem* 1998;273:338-43.
- 48 Race RR, Sanger R. *Blood Groups in Man*, 6th edn. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1975.
- 49 Daniels GL. *Blood group antigens of high frequency: a serological and genetical study*. PhD thesis, University of London, 1980.
- 50 Poole J, Giles CM. Observations on the Anton antigen and antibody. *Vox Sang* 1982;43:220-2.
- 51 Marsh WL, Brown PJ, DiNapoli J *et al*. Anti-Wj: an autoantibody that defines a high-incidence antigen modified by the *In*(*Lu*) gene. *Transfusion* 1983;23:128-30.
- 52 Poole J, Giles C. Anton and Wj, are they related? *Transfusion* 1985;25:443.
- 53 Mannessier L, Rouger P, Johnson CL, Mueller KA, Marsh WL. Acquired loss of red-cell Wj antigen in a patient with Hodgkin's disease. *Vox Sang* 1986;50:240-4.
- 54 Poole J, Levene C, Bennett M *et al*. A family showing inheritance of the Anton blood group antigen AnWj and independence of AnWj from Lutheran. *Transfus Med* 1991;1:245-51.
- 55 Lukasavage T. Donor screening with anti-AnWj. *Immunohematology* 1993;9:112.
- 56 Norman PC, Tippet P, Beal RW. An *Lu*(a-b-) phenotype caused by an X-linked recessive gene. *Vox Sang* 1986;51:49-52.
- 57 Poole J, Van Alphen L. *Haemophilus influenzae* receptor and the AnWj antigen. *Transfusion* 1988;28:289.
- 58 Harris T, Steiert S, Marsh WL, Berman LB. A Wj-negative patient with anti-Wj. *Transfusion* 1986;26:117.
- 59 Magrin G, Harrison C. One hour ⁵¹Cr survival in a patient with anti-AnWj [Abstract]. *20th Congr Int Soc Blood Transfus*, 1988:228.
- 60 van Alphen L, Poole J, Overbeeke M. The Anton blood group antigen is the erythrocyte receptor for *Haemophilus influenzae*. *FEMS Microbiol Lett* 1986; 37:69-71.
- 61 van Alphen L, Levene C, Geelan-van den Broek L *et al*. Combined inheritance of epithelial and erythrocyte receptors for *Haemophilus influenzae*. *Infect Immun* 1990;58:3807-9.
- 62 van Alphen L, Poole J, Geelan L, Zanen HC. The erythrocyte and epithelial cell receptors for *Haemophilus influenzae* are expressed independently. *Infect Immun* 1987;55:2355-8.
- 63 de Man AJM, van Dijk BA, Daniels GL. An example of anti-AnWj causing haemolytic transfusion reaction. *Vox Sang* 1992;63:238.
- 64 Harrison CR, Heinz R, Chaudhuri TK. Clinical management of a patient with anti-Anton [Abstract]. *Transfusion* 1985;25:463.
- 65 Davis K, Lucchesi G, Lyle B, Bradley P. A further example of anti-AnWj in an individual of common Lutheran phenotype [Abstract]. *Joint Congr Int Soc Blood Transfus and Am Assoc Blood Banks* 1990:153.
- 66 Whitsett CF, Hare VW, Oxendine SM, Pierce JA. Autologous and allogeneic red cell survival studies in the presence of autoanti-AnWj. *Transfusion* 1993;33:845-7.
- 67 Knowles RW, Bai Y, Lomas C, Green C, Tippet P. Two monoclonal antibodies detecting high frequency antigens absent from red cells of the dominant type of *Lu*(a-b-) *Lu*:3. *J Immunogenet* 1982;9:353-7.
- 68 Telen MJ, Rao N, Udani M, Liao H-X, Haynes BF. Relationship of the AnWj blood group antigen to expression of CD44 [Abstract]. *Transfusion* 1993;33:485.

فصل ۲۲

سیستم گروه خونی Ok

۱-۲۲ مقدمه

۲-۲۲ Ok^a (OK1)

۳-۲۲ آنتی- Ok^a

۴-۲۲ CD147، گلیکو پروتئین Ok^a ، و اساس مولکولی $Ok(a-)$

۵-۲۲ توزیع بافتی و عملکرد CD147

۱-۲۲ مقدمه

آنتی‌ژن دارای شیوع بسیار زیاد Ok^a (OK1) تنها آنتی‌ژن سیستم Ok است. آنتی‌ژن Ok^a بر روی CD147، مولکولی از ابر خانواده ایمونوگلوبولین، قرار گرفته است. فنوتیپ نادر $Ok(a-)$ ناشی از یک جایگزینی Glu92Lys می باشد.

BSG، ژنی که Ok^a را رمزدهی می کند، بر روی کروموزم ۱۹ در ناحیه 19pter-p13.2 قرار گرفته است (فصل ۳۲).

۲-۲۲ Ok^a (OK1)

اولین شخصی که در سرم خود آنتی- Ok^a ساخته بود (خانم S.Ko.G.) و از سوی مورل و هامیلتون^۱ [۱] در سال ۱۹۷۹ گزارش شد، ساکن یک جزیره کوچک در ژاپن بود. والدینش همخون بودند و دو تا از سه فرزندش نیز فنوتیپ $Ok(a-)$ داشتند. بدنبال آزمایش نمونه گلبول قرمز ۴۰۰ نفر دیگر از جزیره محل سکونت خانم S.Ko.G.، ۸۷۰ اهدا کننده از دیگر بخش‌های ژاپن، ۳۹۷۶ اهدا کننده خون آمریکایی با ظاهر شرقی، ۹۰۵۳ آمریکایی سفید پوست، ۱۵۷۰ آمریکایی آفریقایی تبار، و ۱۳۷۸ آمریکایی مکزیکی، هیچ فرد $Ok(a-)$ دیگری شناسایی نشد [۱]. مجموعاً هشت خانواده با اعضای $Ok(a-)$ شناخته شده‌اند که همگی ژاپنی می باشند [۲].

آنتی ژن Ok^a تحت تاثیر مجاور سازی گلبول‌های قرمز با پروتئازهای تریپسین، کیموتریپسین، پاپائین و پروناز، یا با سیالیداز، و یا با ماده احیا کننده پیوند دی سولفیدی، ۲- آمینو اتیل ایزوتیوارونیوم بروماید، قرار نمی گیرد.

۲۲-۳ آنتی- Ok^a

۲۲-۳-۱ آلوانتی- Ok^a

خانم S.Ko.G. حامله نشده بود، اما حداقل یک بار خون دریافت کرده بود [۱]. خواهر $Ok(a-)$ او دارای چهار فرزند بود که دست کم دو تا از آنها $Ok(a+)$ بودند، اما آنتی- Ok^a نساخته بود. سه ساعت پس از تزریق گلبول‌های قرمز $Ok(a+)$ نشاندار شده با ماده رادیواکتیو، فقط ۱۰٪ آنها در گردش خون خانم S.KO.G باقی ماندند [۱]. فقط یک مورد دیگر از آلوانتی- Ok^a شناخته شده است (H.Yamaguchi و Y.Okuba، تماس شخصی، ۱۹۸۳).

۲۲-۳-۲ آنتی- Ok^a مونوکلونال

TRA-1-85 یک آنتی‌بادی مونوکلونال IgG است که از سلول‌های طحالی یک موش ایمن شده با رده سلولی ترانوکارسینوما تولید شده است [۳]. این آنتی‌بادی در یک آزمایش آنتی گلوبلین با تمامی گلبول‌های قرمز آزمایش شده بجز گلبول‌های افراد مورد مطالعه $Ok(a-)$ واکنش داد. این آنتی‌بادی همچنین در روش رادیوایمونواسی با لکوسیت‌های افراد $Ok(a+)$ وارد واکنش شد، اما با این سلول‌ها در افراد $Ok(a-)$ واکنشی نشان نداد. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال متعدد دیگری علیه CD147 تولید شده‌اند [۴-۷]، اما هیچ موردی از آنها که دارای ویژگی Ok^a باشد، گزارش نشده است.

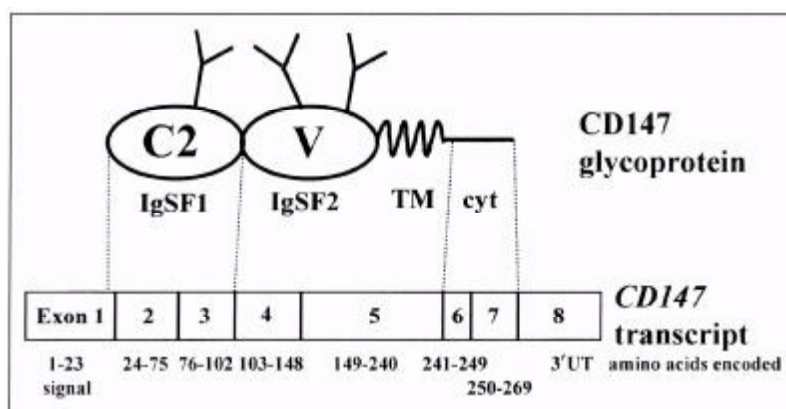
۲۲-۴ CD147، گلیکوپروتئین Ok و اساس مولکولی فنوتپ $Ok(a-)$

ایمونوبلاتینگ غشاء گلبول قرمز $Ok(a+)$ در حضور آنتی- Ok^a انسانی یا مونوکلونال موشی نشان داد که Ok^a روی گلیکوپروتئینی که وزن مولکولی آن در محدوده ۳۵۰۰۰ تا ۶۸۰۰۰ می باشد، واقع شده است [۳]. اسپرینگ و همکاران^۱ [۲] به منظور تخلیص گلیکوپروتئین Ok ، از یک آنتی‌بادی مونوکلونال (MA103، [۴]) استفاده کردند که اپی‌تپی را بر سطح گلیکوپروتئین Ok شناسایی می کند، با این حال با گلبول‌های قرمز $Ok(a-)$ واکنش می دهد. پی برده شد که ۳۰ اسید آمینه انتهای آمینی گلیکوپروتئین Ok

1- Spring et al.

با این تعداد در گلیکوپروتئینی به نام M6 مشابه می باشند [۵]. M6، که EMMPRIN، basigin (موش)، CD147 (rat) OX-47، و نوروتلین^۱ (جوجه) نیز نامیده می شود در حال حاضر دارای خوشه تمایزی CD147 می باشد [۸]. سلول‌های NS-0 موش که CD147 cDNA به آنها منتقل شده بود، Ok^a را بیان نمودند اما زمانی که cDNA از یک فرد Ok(a-) بود، Ok^a بیان نشد [۲].

CD147 cDNA انسانی، هم با غربالگری یک کتابخانه cDNA انسانی با استفاده از قطعه‌ای از cDNA بازیگین (Basigin) موشی [۹] و هم بواسطه کلون سازی cDNA بیان شده مشتق از کتابخانه‌های سلول B و T انسانی [۵]، جداسازی گردید. CD147 یک مولکول عرض غشائی تک زنجیره‌ای است که دارای یک پپتید سیگنال هیجده اسید آمینه‌ای، یک حوزه خارج سلولی ۱۸۷ اسید آمینه‌ای در انتهای آمینی، یک حوزه ۲۴ اسید آمینه‌ای طی کننده غشاء که حاوی یک ریشه اسید گلوتامیک (با یک بار الکتریکی) و یک زیپ لوسینی است، و یک حوزه سیتوپلاسمی ۴۰ اسید آمینه‌ای می باشد. CD147 عضوی از ابرخانواده ایمونوگلوبولین (IgSF) مولکول‌ها و گیرنده‌های چسبندگی است (به فصول ۶ و ۱۶ رجوع شود) و حوزه خارج سلولی آن در دو حوزه IgSF ویژه V و ویژه C2 سازماندهی یافته است (شکل ۲۲-۱) [۵ و ۱۰]. سه تا N-گلیکان، یکی روی حوزه مربوط به C2 و دوتای دیگر روی حوزه مربوط به V، حدود ۵۰٪ توده گلیکوپروتئین را تشکیل می دهند.



شکل ۲۲-۱. نمایش دیاگرامی گلیکوپروتئین CD147 که حوزه‌های ویژه C2 و V به ترتیب دارای یک و دو N-گلیکان، حوزه عرض غشائی (TM) و دنباله سیتوپلاسمی (cyt) را نشان می دهد. علاوه بر این ارتباط ساختمانی پروتئین با هشت اگزون از ژن CD147، از جمله یک پپتید سیگنال ۲۳ اسید آمینه‌ای، نیز نشان داده شده است.

ژن CD147، ۱۰/۸ کیلوباز طول دارد که در هشت اگزون سازماندهی یافته است (شکل ۲۲-۱). تقریباً ۹۵ کیلوباز از توالی جانبی ۵' حاوی سه جایگاه SP1 و دو جایگاه AP2 است، اما جعبه‌های TATA یا CAAT وجود ندارند [۱۱].

CD147cDNA تهیه شده از سه فرد، حاوی یک جهش G274A در اگزون ۳ بود که یک جایگزینی Glu92Lys را در حوزه IgSF مربوط به C2 در انتهای آمینی رمزدهی می نماید [۲] (شماره گذاری نوکلئوتید و اسید آمینه از سمت ATG/Met1 [۱۰]). بخاطر اینکه Ok(a-) ناشی از حالت هموزیگوت برای یک جهش بد معنی^۱ می باشد، یافتن آنتی-Ok^b در ژاپن غیره منتظره نخواهد بود.

۲۲-۵ توزیع بافتی و عملکرد CD147

CD147، علاوه بر گلبول‌های قرمز، روی تمامی گلبول‌های سفید و رده‌های سلولی لوسمیک انسانی وجود دارد و بر روی تمامی سلول‌های انسانی آزمایش شده شناسایی شده است، گرچه بعضی از بافت‌ها بیان وابسته به تمایز نشان می دهند [۵-۲]. سلول‌های پیشساز هماتوپوئیتیک اولیه Ok^a را بطور قوی بروز می دهند، اما سطح بیان در طول تکامل اریتروئیدی کاهش می یابد [۱۲].

شباهت‌های شدیداً حفظ شده توالی درون حوزه‌های سیتوپلاسمی و عرض غشائی حاکی از این است که CD147 می تواند جزئی از کمپلکس انتقال سیگنال باشد. به نظر می رسد که CD147 یک گلیکوپروتئین مرتبط با فعال شدن گلبول سفید باشد، زیرا بیان آن بر سطح این سلول‌ها هنگام فعال شدن سلول به شدت افزایش می یابد [۵]. اتصال آنتی‌بادی‌های مونوکлонаل که از لیگاند طبیعی CD147 تقلید می کنند، انبوهش هوموتیپیک^۲ یک رده سلولی مونوسیتیک (U937) را از طریق فعالسازی مسیر چسبندگی داخل سلولی LFA-1/ICAM-1 برانگیخت [۷]. CD147 در سطح سلول‌های توموری، تولید کلاژناز و دیگر متالوپروتئینازهای ماتریکس^۳ (MMP) خارج سلولی را بر می انگیزد و ممکن است در تهاجم و متاستاز تومور ایفای نقش نماید [۱۰]. در بافت سالم، CD147 ممکن است در رشد و نمو رویان یا بهبودی زخم وارد عمل شود که برای این منظور باعث می شود فیبروبلاست‌های پوست تولید MMP خود را افزایش دهند و بدین ترتیب بازسازی^۴ بافت را تسهیل می نماید [۱۰]. CD147 یک گیرنده سطح سلولی برای سیکلوفیلین A خارج سلولی (CyPA)^۵ است، پروتئینی که به درون ویریون‌های HIV-1 ادغام شده و به نحو قابل توجهی مرحله اولیه عفونت HIV-1 را تقویت می نماید.

¹ missense: منظور جهشی است که دارای مفهوم بد یا غلط است. م

2- homotypic aggregation
3- matrix metalloproteinases
4- remodelling
5- extracellular cyclophilin A

بنظر می رسد که CD147 عاملی کمکی است که فعالیت CyPA مرتبط با ویروس را وساطت نموده و به منظور آلوده سازی موثر توسط ویروس ضروری است [۱۳].

CD147 روی گلبول‌های قرمز ظاهراً با دو عضو از خانواده انتقال دهنده مونوکربوکسیلات^۱، MCT1 و MCT4، که مونوکربوکسیلات‌هایی همچون لاکتات و پیرووات را از عرض غشای پلاسمایی عبور می‌دهند، بر هم کنش اختصاصی ایجاد می نماید [۱۴]. CD147 ممکن است به منظور جابجایی مناسب MCTها به غشاء پلاسمایی مورد نیاز باشد. در موش‌ها، پوشاندن CD147 توسط قطعات F(ab')₂ مربوط به آنتی‌بادی مونوکلونال CD147، مهاجرت گلبول‌های قرمز به خارج از طحال را مختل نموده و شرایطی همچون بزرگی طحال، کم خونی ولدا اریتروپوئز با واسطه اریتروپوئیتین، را القاء می نماید [۱۵]. بنابراین CD147 ممکن است نقش مهمی در ورود مجدد گلبول‌های قرمز بالغ از طحال به گردش خون عمومی داشته باشد.

References

- Morel PA, Hamilton HB. Ok^a: an erythrocytic antigen of high frequency. *Vox Sang* 1979;36:182-5.
- Spring FA, Homes CH, Simpson KL *et al*. The Ok^a blood group antigen is a marker for the M6 leukocyte activation antigen, the human homolog of OX-47 antigen, basigin and neurothelin, an immunoglobulin superfamily molecule that is widely expressed in human cells and tissues. *Eur J Immunol* 1997;27:891-7.
- Williams BP, Daniels GL, Pym B *et al*. Biochemical and genetic analysis of the Ok^a blood group antigen. *Immunogenetics* 1988;27:322-9.
- Mattes MJ, Cairncross JG, Old LJ, Lloyd KO. Monoclonal antibodies to three widely distributed human cell surface antigens. *Hybridoma* 1983;2:253-64.
- Kasinrerk W, Fiebiger E, Stefanová I *et al*. Human leukocyte activation antigen M6, a member of the Ig superfamily, is the species homologue of rat OX-47, mouse basigin, and chicken HT7 molecule. *J Immunol* 1992;149:847-54.
- Stockinger H, Ebel T, Hansmann C *et al*. CD147 (neurothelin/basigin) workshop panel report. *Leucocyte Typing VI*. Y Kishimoto, H Kikutani, AE Von Dem Borne *et al.*, eds. New York: Garland, 1998:760-3.
- Kasinrerk W, Tokrasinwit N, Phunpae P. CD147 monoclonal antibodies induce homotypic cell aggregation of monocytic cell line U937 LFA-1/ICAM-1 pathway. *Immunology* 1999;96:184-92.
- Staffler G, Stockinger H. CD 147. *J Biol Regul Homeost Agents* 2000;14:327-30.
- Miyauchi T, Masuzawa Y, Muramatsu T. The basigin group of the immunoglobulin superfamily: complete conservation of a segment in and around transmembrane domains of human and mouse basigin and chicken HT7 antigen. *J Biochem* 1991;110:770-4.
- Biswas C, Zhang Y, DeCastro R *et al*. The human tumor cell-derived collagenase stimulatory factor (renamed EMMPRIN) is a member of the immunoglobulin superfamily. *Cancer Res* 1995;55:434-9.
- Guo H, Majmudar G, Jensen TC *et al*. Characterization of the gene for human EMMPRIN, a tumor cell surface inducer of matrix metalloproteinases. *Gene* 1998;220:99-108.
- Bony V, Gane P, Bailly P, Cartron J-P. Time-course expression of polypeptides carrying blood group antigens during human erythroid differentiation. *Br J Haematol* 1999;107:263-74.
- Pushkarsky T, Zybarth G, Dubrovsky L *et al*. CD147 facilitates HIV-1 infection by interacting with virus-associated cyclophilin A. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:6360-5.
- Halestrap AP, Price NT. The proton-linked monocarboxylate transporter (MCT) family: structure, function, and regulation. *Biochem J* 1999;343:281-99.
- Coste I, Gauchat J-E, Wilson A *et al*. Unavailability of CD147 leads to selective erythrocyte trapping in the spleen. *Blood* 2001;97:3984-8.

فصل ۲۳

سیستم گروه خونی RAPH

۱-۲۳ مقدمه

۱-۲۳ پلی مرفیسم MER2 گلبول قرمز و آنتی ژن MER2(RAPH1)

۳-۲۳ آنتی‌بادی‌های MER2

۴-۲۳ آیا تولید آنتی‌بادی MER2 در ارتباط با بیماری کلیوی است ؟

۱-۲۳ مقدمه

MER2(RAPH1)، که از سوی دانیلز و همکاران^۱ [۱] در سال ۱۹۸۷ توصیف گردید، اولین پلی مرفیسم جدید مستقل در سطح گلبول قرمز بود که توسط آنتی‌بادی‌های مونوکلونال تعریف شد. آنتی ژن MER2 همچنین توسط چهار آلوانتی‌بادی انسانی شناسایی شده است [۲] و تنها آنتی‌ژن سیستم گروه خونی به نام RAPH است که متعاقب اولین مورد آلوانتی‌بادی MER2 نامگذاری گردید. آنتی ژن MER2 توسط ژنی در انتهای بازوی کوتاه کروموزم ۱۱ در ناحیه 11p15 رمزدهی می‌گردد [۱] (فصل ۳۲).

۲-۲۳ پلی مرفیسم MER2 گلبول قرمز و آنتی ژن MER2(RAPH1)

آنتی‌بادی‌های مونوکلونال MER2 با گلبول‌های قرمز در یک آزمایش آنتی گلوبولین غیر مستقیم در حضور آنتی-IgG موشی، واکنش می‌دهند. قدرت واکنش بین نمونه‌های مختلف گلبول قرمز متغیر است [۱]. از ۱۰۱۶ اهدا کننده انگلیسی، ۹۲٪ MER2+ و ۸٪ MER2- بودند، که فراوانی‌های ژنی حدود ۰/۷۲ برای MER2+ و ۰/۲۸ برای MER2- حاصل گردید. با بررسی ۱۰۳ خانواده از اروپای شمالی که مجموعاً شامل ۲۹۴ فرزند بودند، توارث MER2 بصورت یک صفت غالب مندلی مورد تأیید قرار گرفت. نمرات عیار سنجی با آنتی‌بادی MER2 روی گلبول‌های قرمز اعضای یک خانواده بزرگ

ساردینیایی^۱ نشان داد که ژن مهار کننده غالب *In(Lu)* یک اثر تضعیف کنندگی خفیف روی بیان *MER2* اعمال می کند (به بخش ۴-۴-۵ رجوع گردد). نمرات عیارسنجی مربوط به Lu عضو خانواده که دارای *In(Lu)* (Lu_{null}) بودند از صفر تا ۱۵، با یک میانگین ۶، متغیر بود حال آنکه نمرات مربوط به دوزاده عضو بدون *In(Lu)* [Lu(a-b+)] بین ۱۲ و ۲۱، با یک میانگین ۱۶، در نوسان بود.

MER2 نسبت به مجاورسازی گلبول های قرمز با پائین یا سیالیداز مقام است، اما توسط تریپسین، کیموتریپسین، پروناز و ماده احیا کننده پیوند دی سولفیدی، ۲- آمینو اتیل ایزوتیوآرونیوم بروماید (AET)، تخریب می گردد. رسوب دهی ایمنی با آنتی بادی *MER2* و الکتروفورز ژل پلی آکریلامید در حضور سدیم ددسیل سولفات (SDS-PAGE)، باندی با وزن مولکولی ظاهری ۴۰۰۰۰ را آشکار نمود [۳]. *MER2* بر سطح سلول های CD34^+ بروز می یابد، اما در طول اریتروپوئز خارج بدن (ex vivo) کاهش قابل توجهی در بیان آن مشاهده می شود [۳].

گلیکو پروتئین CD44 نیز، که حامل آنتی ژن های In^a و In^b می باشد، توسط ژنی بر روی بازوی کوتاه کروموزم ۱۱ رمزدهی می شود و توسط *In(Lu)* سرکوب می گردد (فصل ۲۱). *MER2* روی CD44 واقع نشده است. آنتی بادی های مونوکلونال CD44 با گلبول های قرمز *MER2*- واکنش قوی و یکسان با گلبول های قرمز *MER2*⁺ ایجاد می کنند و ژن های کد کننده CD44 و *MER2* در موقعیت های متفاوتی روی بازوی کوتاه کروموزم ۱۱ واقع شده اند (فصل ۳۲). یک گلیکوپروتئین همسان با CD44 به نام LYVE-1 یا HAR [۴ و ۵] که توسط ژنی روی کروموزم ۱۱ در ناحیه 11p15 رمزدهی می گردد، کاندیدی برای آنتی ژن *MER2* است، هر چند که توزیع بافتی این گیرنده هیالورونان چنین همسان بودن را غیر محتمل می سازد.

۳-۲۳ آنتی بادی های *MER2*

۱-۳-۲۳ آنتی بادی *MER2* مونوکلونال

آنتی بادی های مونوکلونال 1D12 و 2F7، از اسفروسیت های یک موش که با رده سلولی کارسینومای سلول کوچک انسانی ایمن شده بود، تولید گردیدند [۱]. آنتی بادی ها بدنبال غربالگری با یک آزمایش سیتوتوکسیسیته وابسته به کمپلمان^۲ و یک رده سلولی هیبرید انسان×ها مستر که حاوی کروموزم ۱۱ بعنوان تنها کروموزم انسانی خود بود، یافت شدند. آزمایشات مهار سازی^۳ نشان داد که هر دو آنتی بادی اپیتپ ها را بر سطح یک آنتی ژن سطح سلولی شناسایی می نمایند [۱].

1- Sardinian

2- complement-dependent cytotoxicity

3- blocking experiments

۲۳-۲ آلوانتی‌بادی MER2 انسانی

در سال ۱۹۸۸، دانیلز و همکاران^۱ [۲] سه نمونه از آنتی‌بادی MER2 انسانی را که همگی در بدن یهودی‌هایی با اصل و نسب هندی و ساکن اسرائیل ظاهر شده بودند، توصیف نمودند. دو مورد آنها خواهر و برادر بودند و مورد سوم ارتباط خویشاوندی نداشت. تمامی این افراد نارسایی کلیوی وابسته به دیالیز و تزریق خون منظم داشتند. در دو مورد آنتی‌بادی‌ها قبل از شروع دیالیز و قبل از اینکه به بیماران خون تزریق گردد شناسایی شدند. هر سه آنتی‌بادی به واسطه یک آزمایش آنتی گلبولین با استفاده از آنتی-IgG انسانی وارد واکنش شدند. در آزمایشات بعمل آمده روی گلبول‌های قرمز ۱۳۸ اهدا کننده خون که دارای فنوتیپ انتخاب شده MER2 بودند، تقریباً یک تطابق کامل (بجز در سه مورد) بین نتایج حاصله از آنتی‌بادی MER2 مونوکلونال و آنتی‌بادی‌های انسانی وجود داشت. آن سه مورد استثناء، یعنی واکنش مثبت سه نمونه از گلبول‌های قرمز MER2- با سرم‌های انسانی، احتمالاً ناشی از وجود آنتی‌بادی ضد HLA-B7 (آنتی-Bg^a) در هر سه سرم بوده است. دو مورد از آنتی‌بادی‌های انسانی بطور کامل، و یک مورد بصورت جزئی، واکنش آنتی‌بادی MER2 مونوکلونال با گلبول‌های قرمز MER2+ را مهار نمودند، این موضوع دال بر این بود که اپیتپ MER2 مشابه، و یا خیلی نزدیک به، آنتی‌ژنی است که توسط آنتی‌بادی‌های انسانی شناسایی می‌گردد. دو فرزند دارای آنتی‌بادی MER2، در طول چند سال واحدهای خونی متعددی را که در آزمایش کراس مچ سازگاری داشتند، دریافت نمودند بدون اینکه عوارض بد یا نشانه‌هایی از کاهش عمر گلبول قرمز در آنها مشاهده شود. نمونه ای دیگر از آلوانتی‌بادی MER2 در یک اهدا کننده سالم، زنی ترکیه‌ای که اصلاً خون دریافت نکرده اما دوبار حامله شده بود، شناسایی شده است [۶].

۲۳-۴ آیا تولید آنتی‌بادی MER2 در ارتباط با بیماری کلیوی است؟

علی رغم اینکه حدود ۸٪ اروپائی‌ها MER2- هستند، فقط چهار مورد آلوانتی‌بادی MER2 در میان آنان شناسایی شده است [۲ و ۶]. سه تا از این آنتی‌بادی‌ها مربوط به بیمارانی بودند که به علت نارسایی کلیوی تحت دیالیز بودند، و همگی به یک گروه نژادی کوچک (یهودی هندی) تعلق داشتند که در اسرائیل زندگی می‌کردند [۲]. این امکان وجود دارد که اکثر افرادی که فاقد MER2 بر سطح گلبول‌های قرمز خود هستند، در عوض آنتی‌ژن را بر سطح دیگر سلول‌ها داشته باشند، این توضیحی است بر ندرت شدید آنتی‌بادی MER2، اما در بعضی از یهودی‌های هندی، یک جهش یا حتی یک حذف کوچک کروموزمی می‌تواند بدین مفهوم باشد که آنتی‌ژن MER2 بطور کامل وجود ندارد و لذا توانایی این افراد در تولید آنتی‌بادی MER2 را توضیح می‌دهد. در صورتی که MER2، یا احتمالاً محصول یک ژن با ارتباط بسیار نزدیک که همراه با MER2 حذف می‌گردد، به منظور عملکرد موثر کلیه ضروری

1- Daniels et al.

می‌بودند، پس عدم وجود آن می‌توانست نارسایی کلیوی را در سه نفر از چهار نفر که مشخص شده بود آنتی‌بادی MER2 ساخته‌اند، توضیح دهد. این موضوع فرض کاملاً مطلق است اما تحقیقات آینده در خصوص وجود MER2 در بافت‌هایی غیر از خون، بویژه بافت کلیوی، ممکن است تا حدودی اهمیت بیولوژیکی آنتی‌ژن MER2 را محرز نماید.

References

- 1 Daniels GL, Tippet P, Palmer DK *et al*. MER2: a red cell polymorphism defined by monoclonal antibodies. *Vox Sang* 1987;52:107-10.
- 2 Daniels GL, Levene C, Berrebi A *et al*. Human alloantibodies detecting a red cell antigen apparently identical to MER2. *Vox Sang* 1988;55:161-4.
- 3 Lucien N, Bony V, Gane P *et al*. MER2 expression on hematopoietic cells and during erythroid differentiation further characterization of MER2 antigen the product of the RAPH blood group system [Abstract]. *Transfus Clin Biol* 2001;8(Suppl.1):14S.
- 4 Banerji S, Ni J, Wang S-X *et al*. LYVE-1, a new homologue of the CD44 glycoprotein, is a lymph-specific receptor for hyaluronan. *J Cell Biol* 1999;144:789-801.
- 5 Winkelmann JC, Basu S. HAR: a novel homolog of CD44 and putative hyaluronic acid receptor encoded by a gene on human chromosome 11p15 [Abstract]. *Blood* 1998; 92(Suppl.1):586A.
- 6 Verhoeven G, Schaap RC, Champagne K, Poole J, Overbeeke M. The first allo-anti MER2 found in a healthy female blood donor. *Vox Sang* 1998;74(Suppl.1):Abstract 1439.

فصل ۲۴

سیستم گروه خونی JMH

۲۴-۱ مقدمه

۲۴-۲ JMH (JMH1)

۲۴-۳ آنتی بادی JMH

۲۴-۴ گلیکوپروتئین JMH سمافورین^۱ CDw108 است

۲۴-۱ مقدمه

آنتی ژن دارای شیوع بسیار زیاد JMH (JMH1) تنها آنتی ژن سیستم جان میلتن هاگن^۲ (JMH) می باشد. JMH- معمولاً یک فنوتیپ اکتسابی است، اگر چه بصورت یک صفت غالب در خانواده ای به ارث رسید. واریان های به ارث رسیده JMH شناخته شده اند. آنتی ژن JMH سمافورین^۱ CDw108 می باشد. SEMA7A، ژنی که CDw108 را رمزدهی می نماید، بر روی کروموزم ۱۵ در ناحیه 15q23-24 واقع شده است (فصل ۳۲).

۲۴-۲ JMH (JMH1)

قبل از اینکه سابو و همکاران^۳ [۱] اصطلاح آنتی-JMH را در سال ۱۹۷۸ معرفی نمایند، اسامی متنوعی در آزمایشگاه های مرجع برای مجموعه ای از آنتی بادی ها که عمدتاً، اما نه منحصرأ، در بیماران مسن یافت می شدند مورد استفاده قرار گرفته بود. در اکثر موارد، JMH- احتمالاً یک فنوتیپ اکتسابی است. در بسیاری از بیماران دارای آنتی-JMH، JMH ممکن است بطور کامل از دست نرفته باشد چون گلبول های قرمز یک واکنش مثبت ضعیف در DAT ایجاد می نمایند، و در بعضی موارد آنتی-JMH ممکن است از سطح گلبول قرمز جدا (elute) شود [۲]. همچنین JMH- می تواند یک پدیده گذرا باشد: دو بیجه JMH- با اختلالات کروموزمی متفاوت، بعدها تبدیل به JMH+ شدند [۳]. آنتی ژن JMH معمولاً بر سطح گلبول های قرمز نوزادان بصورت بسیار ضعیف بیان می گردد، و در طول چند سال اول

1- semaphorin

2- John Milton Hagen

3- Sabo *et al.*

زندگی قدرت کامل خود را بدست می آورند. آنتی ژن JMH توسط پروتئازها (پاپاین، تریپسین، کیموتریپسین) و ماده احیا کننده پیوند دی سولفیدی، ۲- آمینواتیل ایزو تیوارونیم بروماید (AET)، تخریب می گردد. این آنتی ژن تحت تاثیر سیالیداز قرار نمی گیرد.

فقط در یک خانواده که در آن نشان داده شد فنوتیپ JMH- به ارث می رسد، JMH- در سه نسل ظاهر گردید لذا توارث غالب اتوزومی فنوتیپ JMH- محتمل است [۴]. هیچکدام از اعضای JMH- خانواده، آنتی- JMH- نداشت و گلبول های قرمزشان DAT مثبت ندادند. افراد کمی دارای آلوانتی بادی علیه آنتی ژن های با شیوع زیاد هستند که با گلبول های JMH- واکنش نمی دهند، با این حال گلبول های قرمز آنها JMH+ هستند (جدول ۲۴-۱). این فنوتیپ های بسیار نادر ظاهراً به شیوه ای اتوزومی مغلوب به ارث می رسند. آنتی بادی های شبیه آنتی- JMH- با آنتی- JMH- تفاوت دارند زیرا با گلبول های JMH+ خود شخص تولید کننده آنتی بادی یا با گلبول های JMH+ بعضی از فرزندان شان، واکنش می دهند. گلبول های قرمز و آنتی بادی های این افراد در صورت آزمایش، سازگاری دو جانبه دارند، حاکی از اینکه چندین واریان مختلف JMH وجود دارد [۵-۷]. دو فرزند دارای یک شکل غیر معمول از کم خونی دیس اریتروپوئیتیک مادرزادی، بیان بسیار کاهش یافته JMH داشتند [۱۰].

۳-۲۴ آنتی- JMH

۱-۳-۲۴ آنتی بادی های انسانی

شناسایی اکثر بیماران JMH- بواسطه حضور آنتی- JMH- در سرمشان مَحَقَق شده است. این بیماران غالباً تاریخچه ای از تزریق خون یا حاملگی ندارند [۳، ۵ و ۱۱]. آنتی بادی های JMH عمدتاً از نوع IgG4 هستند، گرچه انواع IgG1 و IgG2 نیز ممکن است وجود داشته باشد [۱۳-۱۱] و یک آنتی- JMH- از نوع IgG3 توصیف شده است [۱۴].

موارد متعددی وجود دارند که بیماران دارای آنتی- JMH-، خون JMH+ دریافت داشته اند بدون اینکه اثرات مغایری متوجه آنها شود [۱، ۲، ۱۱ و ۱۲]. یک چنین بیماری بیست واحد خون JMH+ در عرض ده ماه دریافت نمود که همراه با افزایش مورد انتظار در سطح هموگلوبین بود [۱۳]. گلبول های قرمز JMH+ نشاندار شده با ماده رادیواکتیو غالباً در بیماران دارای آنتی- JMH-، عمر طبیعی دارند [۱، ۲ و ۱۳]، اما گزارشاتی وجود دارند مبنی بر اینکه سرعت پاکسازی گلبول های JMH+ از گردش خون اندکی افزایش دارد [۱۵] و نیز اینکه آنتی- JMH- در روش های عملکردی مونوسیتی نتایج مثبت می دهد [۱۴ و ۱۵]: یک آلوانتی بادی شبیه آنتی- JMH- از نوع IgG1 در یک مرد JMH+ نتیجه مثبت قوی در روش تک لایه ای مونوسیتی ایجاد نمود و در مطالعه داخل بدن (in vivo) فقط ۴۶٪ گلبول های JMH+ نشاندار شده با ^{51}Cr پس از ۲۴ ساعت زنده ماندند [۶].

اکثر زنانی که دارای آنتی-JMH می‌باشند، سنی فراتر از سنین بارداری دارند، لذا اطلاعات بسیار کمی از تأثیرات این آنتی‌بادی در دودان حاملگی در دست می‌باشد. در سرم بیمار یک ۲۶ ساله حامله، آنتی-JMH شناسایی شد و دوقلوهای متولد شه هر دو JMH- بودند (G.L.Daniels, M.Contreras, مشاهدات منتشر نشده ۱۹۸۴). پس از ده ماه استراحت، یکی از قل‌ها JMH را بصورت طبیعی بیان نمود و دیگری JMH بسیار ضعیف داشت.

۲-۳-۲۴ آنتی‌بادی‌های مونوکلونال

آنتی‌بادی‌های مونوکلونال از خوشه تمایزی CDw108 نیز ممکن است آنتی-JMH تلقی شوند [۱۶] (بخش ۳-۲۴). یک آنتی‌بادی مونوکلونال (H8)، که از یک موش مصون شده با رده سلول لنفوتیدی انسانی مشتق از یک بیمار مبتلا به لوسمی حاد لنفوسیتیک تهیه شده بود، ظاهراً ویژگی مشابه با یکی از آنتی‌بادی‌های شبیه آنتی-JMH داشت که در یک فرد JMH+ (R.M.) تولید شده بود. آنتی‌بادی مونوکلونال H8 با گلبول‌های قرمز JMH- و گلبول‌های قرمز R.M. واکنش نداشت [۸ و ۹] (جدول ۱-۲۴). این آنتی‌بادی مونوکلونال واکنش آنتی-JMH انسانی و آنتی‌بادی‌های وابسته به گلبول‌های JMH+ را مهار نمود [۹].

۴-۲۴ گلیکوپروتئین JMH، سمافورین CDw108 است

تکنیک‌های ایمونوبلاتینگ و رسوب دهی ایمنی با استفاده از آنتی-JMH انسانی و با آنتی‌بادی مونوکلونال وابسته به JMH (H8) نشان داد که JMH بر روی ساختاری با وزن مولکولی ظاهری ۷۶۰۰۰ در گلبول‌های قرمز JMH+ اما نه در گلبول‌های JMH- قرار گرفته است [۱۷]. این ساختار، یک پروتئین متصل به گلیکوزیل فسفاتیدیل اینوزیتول (GPI) می‌باشد (به فصل ۹ مراجعه شود) که توسط فسفولیپاز C ویژه فسفاتیدیل اینوزیتول از سطح گلبول‌های قرمز کنده می‌شود و بر سطح جمعیت حساس به کمپلمان گلبول‌های قرمز (PNH III) در بیماران مبتلا به هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه (PNH) وجود ندارد [۱۷ و ۱۸]. موداد و همکاران^۱ [۱۶] متعاقباً با استفاده از تکنیک‌های ایمونوشیمی نشان دادند که گلیکوپروتئین JMH همان CDw108 می‌باشد. گلبول‌های قرمز JMH فاقد CDw108 بودند.

1- Mudad et al.

جدول ۲۴-۱. واکنش‌های مربوط به آنتی JMHa و آلوانتی‌بادی‌ها و آنتی‌بادی مونوکلونال (MAb) وابسته به JMHa [۹-۵]

Red cells	Anti-JMH	JMHa-related alloantibodies				MAb
		RM	VG	GP	DW	H8
JMH+	+	+	+	+	+	+
JMH-	-*	-	-	-/+ ^w	-	-
RM and sibs	+	-	-	nt	nt	-
VG and sibs	+	+	-	nt	nt	+
GP and sib	-/+ ^w	+	nt	-	nt	+ ^w
DW and sibs	-/+ ^w	+	nt	nt	-	+

* گلبول‌های قرمز JMHa غالباً یک واکنش آنتی گلبولین مستقیم ضعیف با گلبول‌های JMHa ایجاد می‌نمایند.
^w + واکنش مثبت ضعیف و ^w -، منفی با بعضی سلول‌ها، مثبت ضعیف با بعضی دیگر.

در سال ۱۹۹۹، یامادا و همکاران^۱ [۱۹] با استفاده از تکنیک رسوب دهی ایمنی، پروتئین CDw108 را جداسازی نموده و توالی اسید آمینه آن را بصورت جزئی تعیین کردند. این محققین با استفاده از این توالی، cDNA حاوی یک چارچوب قرائت آزاد^۲ ۱۹۹۸ جفت بازی را از یک کتابخانه تولید شده از رده سلولی T لوسمیک، کلون نمودند. آزمایشات انتقال توالی DNA تأیید نمود که این رونوشت، CDw108 را رمزدهی می‌نماید. CDw108 مشابه Sema7A (H-Sema-L)، عضو خانواده‌ای از گلیکوپروتئین‌ها به نام سَمافورین^۳، می‌باشد. ژن Sema7A در سال ۱۹۹۸ از طریق غربالگری کتابخانه‌های انسانی با استفاده از توالی‌های مشتق از پرچسب‌های توالی بیان شده^۴ (EST) انسانی که از طریق مقایسه با یک سَمافورین ویروس هرپس^۵ شناسایی گردیدند، کلون شده بود. CDw108/Sema7A نوظهور^۶، یک پلی پپتید ۶۶۶ اسید آمینه‌ای است که شامل یک پپتید سیگنال ۴۶ اسید آمینه‌ای و یک توالی خاص (موتیف) نوزده اسید آمینه‌ای مربوط به لنگر GPI می‌باشد. پروتئین کامل متشکل است از: یک حوزه ۵۰۰ اسید آمینه‌ای sema که خود حاوی چهار جایگاه N-گلیکوزیلاسیون و شش جایگاه اضافه شدن میریستیک اسید می‌باشد، و یک حوزه ۷۰ اسید آمینه‌ای شبیه ایمونوگلوبولین ویژه C2 که یک جایگاه -N-گلیکوزیلاسیون دارد (شکل ۲۴-۱) [۱۹ و ۲۰]. پروتئین حاوی نوزده ریشه سیستمی است، بطوری که وجود تعدادی پیوند دی سولفیدی محتمل است، بیان JMHa توسط مواد احیاء کننده پیوند دی سولفیدی مهار می‌گردد. Sema7A متشکل از حداقل ۱۳ اگزون می‌باشد [۲۰].

1- Yamada *et al.*

2- open reading frame

3- semaphorin

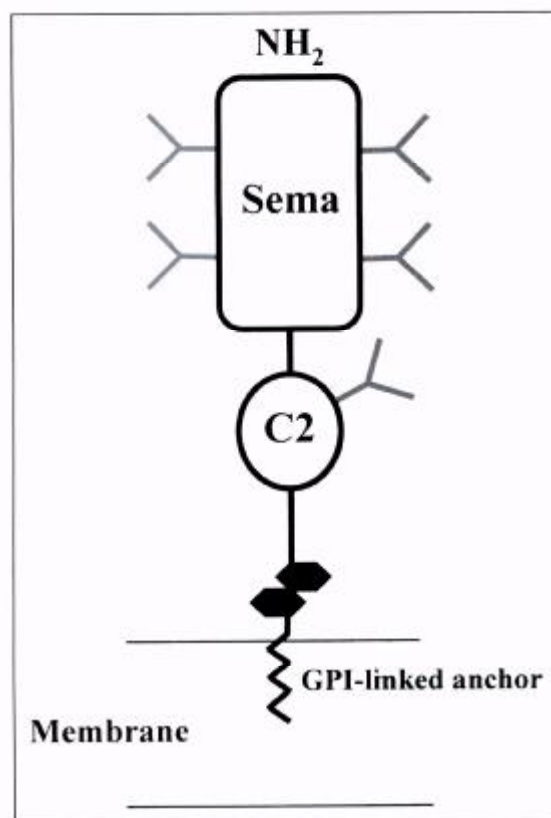
4- expressed sequence tags

5- Herpes virus

6 nascent-: منظور پروتئین یا پلی پپتیدی است که به تازگی مراحل ترجمه را پشت سر گذاشته اما هنوز اصلاحات پس از ترجمه، مثل گلیکوزیلاسیون، روی آن بعمل نیامده است. م

عملکرد CDw108 بر سطح گلبول‌های قرمز ناشناخته است. مشخص شده که پروتئین‌های ترشحی و متصل به غشاء از خانواده سماغورین، نقش خود را بعنوان سیگنال‌هایی ایفا می‌کنند، همانند اکسون‌های هدایت‌کننده در بافت عصبی در حال تکامل. سماغورین‌ها و گیرنده‌هایشان ممکن است همچنین در کنترل اعمال سلولی، به احتمال زیاد کنترل دافعه سلول-سلول، شرکت نمایند [۲۱].

CDw108 ترجیحاً بر سطح لنوسفیت‌های فعال شده بیان می‌گردد و حاوی توالی خاص (موتیف) Arg-Gly-Asp (۲۶۷-۲۶۹) جهت اتصال به سلول، که در بین مولکول‌های چسبندگی مشترک است، می‌باشد. بیان زیاد *SEMA7* mRNA در جفت، بیضه و طحال و بیان کم آن در مغز و تیموس مشاهده شده است [۱۹ و ۲۰]. از دست رفتن JM_H در فنوتپ اکتسابی JM_H- گلبول قرمز در داخل بدن (*in vivo*) می‌تواند ناشی از عمل یک پروتئاز سلولی باشد [۲۲]. انکوباسیون گلبول‌های قرمز در ۳۷ درجه سانتیگراد به مدت ۴۵ دقیقه منجر به آزاد شدن یک پروتئین با فعالیت JM_H و با وزن مولکولی ظاهری ۶۷۰۰۰ به درون مایع فوقانی پس از سانتریفوژ کردن می‌گردد. آزاد شدن ساختار ۶۷۰۰۰ دالتونی از غشاهای جدا شده گلبول قرمز فقط زمانی اتفاق می‌افتد که محتویات سیتوپلاسمیک گلبول‌های قرمز اضافه شوند و یا زمانی که نوتروفیل‌ها حضور داشته باشند [۲۲]. احتمال می‌رود که فقدان اثری اپیتپ‌های شبیه JM_H (جدول ۲۴-۱)، حاصل جهش‌های موجود در ژن CDw108 باشد.



شکل ۲۴-۱. دیگر نام CDw108 (Sema7A)، که حوزه بزرگ sema در انتهای آمینی، حوزه شبیه ایمونوگلوبین ویژه C2، و لنگر متصل به GPI را نشان می‌دهد. Y، N- گلیکان

References

- 1 Sabo B, Moulds J, McCreary J. Anti JMH: another high titer-low avidity antibody against a high frequency antigen [Abstract]. *Transfusion* 1978;18:387.
- 2 Whitsett CF, Moulds M, Pierce JA, Hare V. Anti-JMH identified in serum and in eluate from red cells of a JMH-negative man. *Transfusion* 1983;23:344-5.
- 3 Daniels GL. *Blood group antigens of high frequency: a serological and genetical study*. PhD thesis, University of London, 1980.
- 4 Kollmar M, South SE, Tregellas WM. Evidence of a genetic mechanism for the production of the JMH negative phenotype [Abstract]. *Transfusion* 1981;21:612.
- 5 Moulds JJ, Levene C, Zimmerman S. Serological evidence for heterogeneity among antibodies compatible with JMH-negative red cells [Abstract]. *17th Congr Int Soc Blood Transfus*, 1982:287.
- 6 Mudar R, Rao N, Issitt PD *et al*. JMH variants: serologic, clinical, and biochemical analysis in two cases. *Transfusion* 1995;35:925-30.
- 7 Issitt PD, Anstee DJ. *Applied Blood Group Serology*, 4th edn. Durham: Montgomery Scientific Publications, 1998.
- 8 Daniels GL, Knowles RW. A monoclonal antibody to the high frequency red cell antigen JMH. *J Immunogenet* 1982;9:57-9.
- 9 Daniels GL, Knowles RW. Further analysis of the monoclonal antibody H8 demonstrating a JMH-related specificity. *J Immunogenet* 1983;10:257-8.
- 10 Bobolis KA, Lande WM, Telen MJ. Markedly weakened expression of JMH in a kindred with congenital hemolytic anemia [Abstract]. *Transfusion* 1991;31:46S.
- 11 Baldwin ML, Ness PM, Barrasso C *et al*. *In vivo* studies of the long term ^{51}Cr red cell survival of serologically incompatible red cell units. *Transfusion* 1985;25:34-8.
- 12 Pope J, Lubenko A, Lai WYY. A survey of the IgG subclasses of antibodies to high frequency red cell antigens [Abstract]. *Transfus Med* 1991;1(Suppl.2):58.
- 13 Tregellas WM, Pierce SR, Hardman JT, Beck ML. Anti JMH: IgG subclass composition and clinical significance [Abstract]. *Transfusion* 1980;20:628.
- 14 Geisland J, Corgan M, Hillard B. An example of anti-JMH with characteristics of a clinically significant antibody. *Immunohematology* 1990;6:9-11.
- 15 Hadley A, Wilkes A, Poole J, Arndt P, Garratty G. A chemiluminescence test for predicting the outcome of transfusing incompatible blood. *Transfus Med* 1999;9:337-42.
- 16 Mudar R, Rao N, Angelisova P, Horejsi V, Telen MJ. Evidence that CDw108 membrane protein bears the JMH blood group antigen. *Transfusion* 1995;35:566-70.
- 17 Bobolis KA, Moulds JJ, Telen MJ. Isolation of the JMH antigen on a novel phosphatidylinositol-linked human membrane protein. *Blood* 1992;79:1574-81.
- 18 Telen MJ, Rosse WF, Parker CJ, Moulds MK, Moulds JJ. Evidence that several high-frequency human blood group antigens reside on phosphatidylinositol-linked erythrocyte membrane proteins. *Blood* 1990;75:1404-7.
- 19 Yamada A, Kubo K, Takeshita T *et al*. Molecular cloning of a glycosylphosphatidylinositol-anchored molecule CDw108. *J Immunol* 1999;162:4094-100.
- 20 Lange C, Liehr T, Goen M *et al*. New eukaryotic semaphorins with close homology to semaphorins of DNA viruses. *Genomics* 1998;51:340-50.
- 21 Tamagnone L, Comoglio PM. Signalling by semaphorin receptors: cell guidance and beyond. *Trends Cell Biol* 2000;10:377-83.
- 22 Bobolis KA, Telen MJ. Biochemical study of possible mechanisms of acquired loss of JMH antigen expression [Abstract]. *Transfusion* 1991;31:46S.

فصل ۲۵

آنتی‌ژن‌های Ii و آگلوتیناسیون سرد

۱-۲۵	مقدمه
۲-۲۵	آنتی‌ژن‌های Ii
۳-۲۵	i بالغین و دیگر فنوتیپ‌های نادر
۴-۲۵	بیوشیمی و ژنتیک مولکولی
۵-۲۵	توزیع آنتی‌ژن‌های Ii
۶-۲۵	آنتورنز و آنکوژنز
۷-۲۵	آنتی‌بادی‌های Ii
۸-۲۵	آنتی‌ژن‌های Ii و بیماری
۹-۲۵	دیگر آگلوتینین‌های سرد

۱-۲۵ مقدمه

موضوع آگلوتیناسیون سرد، که از سوی رولک^۱ [۱] تعریف شد، شامل «ظهور و واکنش اتوآنتی‌بادی‌هایی که به طور ایتیم در سرما (صفر درجه سانتیگراد) با گلبول‌های قرمز واکنش می‌دهند» می‌باشد. این اتوآنتی‌بادی‌ها اصطلاحاً آگلوتینین سرد نامیده می‌شوند. آگلوتینین‌های سرد با عیار پایین در سرم تمامی بالغین وجود دارند. شایع‌ترین این اتوآنتی‌بادی‌ها مخلوطی نا همگن از ویژگی‌هاست که آنتی-I نامیده می‌شود، آنتی‌بادی‌هایی که تقریباً با گلبول‌های قرمز تمامی بالغین اکثر بالغین واکنش می‌دهند، اما با گلبول‌های قرمز نوزادان یا اصلاً واکنش نمی‌دهند و یا حداکثر بصورت ضعیف واکنش می‌دهند. آنتی‌بادی‌های I معمولاً ضعیف هستند. اما نمونه‌های قوی آن ممکن است به صورت اتوآنتی‌بادی‌هایی در بیماران مبتلا به بیماری آگلوتینین سرد^۲ (CHAD) یا متعاقب عفونت مایکوپلازما پنومونیه یافت شوند. در یک فنوتیپ ارثی نادر به نام **i بالغین** گلبول‌های قرمز مقدار بسیار کمی از آنتی‌ژن I را بروز می‌دهند. آلوانتی-I عموماً در سرم بالغین i وجود دارد.

1- Roelcke

2- cold haemagglutinin disease

آنتی ژن i دارای یک ارتباط دوجانبه با آنتی ژن I است. آنتی ژن i صرفاً به شکل بسیار ضعیف بر سطح گلبول های اکثر بالغین، اما بطور قوی بر سطح گلبول های قرمز جنینی، نوزادی و i بالغین بیان می گردد. آگلوتینین های سرد آنتی-i ممکن است همولیتیک باشند و غالباً در سرم بیماران مبتلا به مونونوکلئوز عفونی وجود دارند.

شاخص های i و I ساختارهای کربوهیدراتی هستند که بر روی گلیکولیپیدها و گلیکوپروتئین ها حمل می گردند. این شاخص ها ساختارهای داخلی الیگوساکاریدی دارای فعالیت ABH هستند. ساختار دارای فعالیت i، یک زنجیره خطی از واحدهای تکرار شونده N-استیل لاکتوزآمین بوده و پیشساز ساختارهای منشعب با فعالیت I می باشد. در طی رشد طبیعی انسان، آنتی ژن i با منشعب شدن زنجیره های الیگوساکاریدی خطی که فعالیت i دارند، به آنتی ژن I تبدیل می گردد، که در این جا یک بتا-۱-۶-N-استیل لاکتوزآمینیل ترانسفراز، محصول ژن *I*، واکنش را کاتالیز می نماید.

آنتی ژن های Ii کلکسیون ۲۰۷ از مجموعه اصطلاحات مربوط به انجمن بین المللی انتقال خون (ISBT) را بخود اختصاص می دهند (فصل ۱). آنتی ژن I، I1 (207001) است و آنتی ژن I2 (207002) می باشد.

اگرچه اکثر آگلوتینین های سرد آنتی بادی های Ii هستند، ویژگی های فراوان دیگری شناخته شده اند که شاخص هایی را بر سطح ساختارهای کربوهیدراتی گلیکوپروتئین ها و گلیکولیپیدی های غشایی شناسایی می نمایند (بخش ۲۵-۹).

۲۵-۲ آنتی ژن های Ii

۲۵-۱ آنتی ژن I (I1)

وینر و همکاران^۱ [2] اولین افرادی بودند که عنوان I را به آنتی ژنی با قدرت متغیر که توسط یک اتوانتی بادی با عیار بسیار بالا شناسایی می شد، اطلاق نمودند. اگر چه احتمالاً موارد بسیاری از آنتی-I قبلاً شناسایی شده بودند، گلبول های قرمز چند نفر صرفاً واکنش ضعیفی با آنتی-I ایجاد نمودند و این فنوتیپ I ضعیف، بعنوان i معرفی گردید. مطالعات بیشتر با این آنتی بادی و با دیگر نمونه های شناخته شده از آن زمان به بعد، نشان داده که قدرت آنتی ژن I از شخصی به شخص دیگر متغیر است و نمرات عیارسنجی از یک منحنی توزیع طبیعی تبعیت می کند [۳ و ۴].

بزودی گزارشات بیشتری از دیگر موارد آنتی-I ارائه شد و اکثر این آنتی بادی ها با نمونه های گلبول قرمز بند ناف صرفاً واکنش بسیار ضعیفی داشتند [۵ و ۶]. مارش و همکاران [۷] آنتی ژن I را به اجزایی تقسیم بندی نمودند: I^D (تکامل یافته) آنتی ژن I بر سطح گلبول های قرمز اکثر بالغین است اما روی

1- Wiener et al.

گلوبول‌های قرمز بند ناف یا i بالغین وجود ندارد، I^F (جنینی) آنتی‌ژن I بیان شده بر سطح تمامی گلوبول‌های قرمز انسانی از جمله گلوبول‌های قرمز بند ناف و i بالغین می‌باشد. بنابراین I^D دارای یک ارتباط دوجانبه با آنتی‌ژن i است، بخاطر سپردن این نکته اهمیت دارد که اکثر نمونه‌های آنتی-I، اتوآنتی‌بادی، عموماً مونوکلونال و بشدت نا همگن هستند، لذا هر گونه تقسیم بندی جزئی I^1 ، یک ساده سازی بیش از حد موضوع است (به بخش ۲۵-۴-۱ مراجعه شود).
مجاور نمودن گلوبول‌های قرمز با پروتئازها یا با سیالیداز معمولاً بیان آنتی‌ژن‌های Ii را افزایش میدهد. تعداد جایگاه‌های آنتی‌ژن I به ازای هر گلوبول قرمز بین ۳۲۰۰۰ و ۵۰۰۰۰۰ برآورد شده است [۸-۱۰].

۲-۲-۲۵ آنتی‌ژن i

زمانی که مارش و جنکینس^۲ [۱۱] و مارش^۱ [۱۲] به دو آگلوتینین سرد که به شیوه‌ای مغایر با آنتی-I رفتار می‌کردند - با گلوبول‌های قرمز بند ناف و گلوبول‌های i بالغین واکنش قوی داشتند، اما با گلوبول‌های طبیعی صرفاً واکنش ضعیفی نشان می‌دادند - آنان این دو آنتی‌بادی را آنتی-i نامیدند. برخی نمونه‌های آنتی-i قوی با گلوبول‌های قرمز بالغین واکنش بسیار قوی می‌دهند، اما عیار آنها با گلوبول‌های قرمز بند ناف ممکن است هزار برابر بالاتر باشد. گلوبول‌های i بالغین عموماً آنتی‌ژن i را بیشتر از گلوبول‌های بند ناف بروز می‌دهند. تعداد جایگاه‌های آنتی‌ژن i بین ۲۰۰۰۰ و ۶۵۰۰۰ در سطح گلوبول‌های بند ناف و بین ۳۰۰۰۰ و ۷۰۰۰۰ در سطح گلوبول‌های i بالغین برآورد شده است [۱۰].
بیان آنتی‌ژن i بر سطح گلوبول‌های قرمز بزرگسالانی که یک ژن $In(Lu)$ دارند کاهش می‌یابد، $In(Lu)$ یک مهار کننده غالب آنتی‌ژن‌های لوتران و دیگر آنتی‌ژن‌های متنوع گلوبول قرمز می‌باشد (فصل ۶).

۳-۲-۲۵ آنتی‌ژن I^T

I^T عنوانی است که توسط بوت و همکاران^۳ [۱۳] به آنتی‌ژنی که توسط آگلوتینین‌های سرد موجود در سرم نسبت بالایی از افراد ملانزیایی^۴ شناسایی شده و بصورت ضعیف بر سطح گلوبول‌های طبیعی بزرگسالان و بصورت ضعیف‌تر بر روی گلوبول‌های i بالغین بیان می‌گردد اطلاق گردید. « T » علامت «گذر» است، زیرا اعتقاد بر این بود که I^T نمایانگر یک آنتی‌ژن I در حال گذر از مرحله I به مرحله i است [۱۳]. فعالیت بالای I^T بر سطح گلوبول‌های قرمز جنین‌ها در محدوده سنی یازده تا شانزده هفته این فرضیه را حمایت نمی‌نماید [۱۴]. آنتی‌ژن بسیار ضعیف I^T در حدود ۱۵٪ ملانزیایی‌های منطقه ساحلی

1- subclassification
2- Marsh and Jenkins
3- Booth *et al.*
4- Melanesian

⁵ -گرفته شده از اول کلمه «transition» به معنی عبور یا گذر می‌باشد. م

papua در ارتباط با اووالوسیتوز می باشد، در این وضعیت گلبول های قرمز بیضوی شکل تعداد زیادی از آنتی ژن های گروه خونی، از جمله I^T ، را بصورت ضعیف بیان می سازند [۱۶ و ۱۵]. اووالوسیتوز آسیایی جنوب شرقی، یک وضعیت ارثی که در پاپوگینه نو شایع است، ناشی از یک حذف درون ژن پروتئین باند ۳ می باشد (بخش ۱۰-۸).

۳-۲۵ آنتی ژن i بالغین و دیگر فنوتیپ های نادر

۱-۳-۲۵ سرولوژی i بالغین

گلبول های قرمز فنوتیپ نادر i بالغین غنی از آنتی ژن i می باشند، اما سطوح بسیار پایینی از آنتی ژن I دارند. دو نوع اصلی از i بالغین شناسایی شده است: i_1 عمدتاً در افراد سفید پوست و i_2 که در افراد سیاه پوست و گاهی در افراد سفید پوست یافت می شود [۵، ۶، ۱۱ و ۱۲]. در مقایسه بین گلبول های فنوتیپ i_1 و i_2 ، گلبول های فنوتیپ i_1 آنتی ژن I کمتر و آنتی ژن i بیشتر از گلبول های i_2 دارند. آنتی-I در افراد i_1 می تواند توسط گلبول های i_2 ، اما نه i_1 ، جذب گردد. پاره ای از توصیفات مربوط به فنوتیپ های i بالغین در منابع [۲۲-۱۷] یافت می شود.

۲-۳-۲۵ فراوانی i بالغین

جدول ۱-۲۵ نتایج حاصل از چندین مطالعه جمعیتی را که بواسطه غربالگری با آنتی-I بعمل آمده اند نشان می دهد. بدنبال غربالگری ۲/۵ میلیون نمونه سرم از اهدا کنندگان آمریکایی با هدف یافتن آنتی-I- تنها دو مورد i بالغین، یکی سفید پوست و دیگری سیاه پوست، یافت شده اند [۲۶]. در مطالعه ای دیگر بدنبال آزمایش سرم ۲۲۷۰۰ زن حامله به منظور یافتن آنتی-I- هشت مورد i بالغین (۰/۰۳۵٪) شناسایی شد، اما در میان ۱۳۵۱۰۰ مریض غیرحامله فقط چهار مورد i بالغین (۰/۰۰۳٪) یافت شدند [۲۷]. این اعداد و ارقام حاکی از این است که تضعیف I ممکن است یک فنوتیپ گذرا در دوران حاملگی باشد.

جدول ۲۵-۱. فراوانی فنوتیپ i بالغین در جمعیت‌های مختلف که از طریق آزمایش گلوبول‌های قرمز با آنتی-I تعیین شده است.

Population	No. tested	Adult i		References
		No.	Frequency (%)	
England, London	17 000	0		[5]
Scotland, Glasgow	6 000	2*	0.03	[4]
France	10 090	1	0.01	[23]
USA, New York	22 000	5†	0.02	[2]
African Americans, Detroit	8 552	1	0.01	[24]
Japan	1 017	0		[19]
Taiwan	562	0		[25]

* هردو i سفید پوست: یکی آمریکایی و یکی اسکاتلندی

† چهار نفر سیاه‌پوست و یک نفر سفید پوست

۳-۳-۲۵ توارث i بالغین

مطالعات متعدد خانوادگی نشان داده است که i بالغین به صورت یک صفت مغلوب به ارث می‌رسد. i و I به صورت آلل عمل می‌کنند، i نسبت به I مغلوب می‌باشد. ریس و سانگر^۱ [۴] با مشاهده تعداد بسیار زیاد فرزندان i از افراد مورد مطالعه i دچار آشفتگی شدند. در ژاپن از ۳۱ مورد i بالغین هفت مورد دارای والدین هم خون بودند [۲۸]. در برخی خانواده‌ها با اعضای دارای i بالغین، گلوبول‌های قرمز افراد هتروزیگوت اجباری، I کاهش یافته و i افزایش یافته در مقایسه با گلوبول‌های مربوط به افراد کنترل غیر خویشاوند دارند، فنوتیپی که I_{int} نامیده شده است. به منظور دسترسی به توصیفات مربوط به مطالعات خانوادگی به منابع [۴، ۶، ۱۲، ۱۷-۲۲، ۲۵، ۲۶، ۳۲-۳۸] مراجعه گردد.

تقریباً با اطمینان می‌توان گفت که ژن I یک آنزیم ترانسفراز، که آنتی‌ژن i را به منزله سوبسترا جهت تولید آنتی‌ژن I بکار می‌گیرد، رمزدهی می‌نماید (بخش ۲۵-۴).

۴-۳-۲۵ ارتباط بین i بالغین و کاتاراکت مادرزادی

در سال ۱۹۷۲ یاماگوچی و همکاران^۲ [۲۰] چهار فرد مورد مطالعه دارای i بالغین را که مجموعاً چهار فرزند i و هفت فرزند I داشتند، گزارش نمودند. هر هشت فرد دارای i بالغین مبتلا به کاتاراکت مادرزادی بودند، هر هفت فرد دارای فنوتیپ I بینایی طبیعی داشتند. این خانواده‌ها احتمال ارتباط

1- Race and Sanger

2- Yamaguchi et al.

نزدیک بین لوکوس I و لوکوس مربوط به کاتاراکت مادرزادی را مطرح می‌ساختند. در ژاپن فنوتیپ i بالغین تقریباً بطور ثابت توام با کاتاراکت می‌باشد [۳۱ و ۳۸]. از ۳۱ اهدا کننده و بیمار ژاپنی دارای i بالغین، ۲۹ نفر از اختلال بینایی ناشی از کاتاراکت رنج می‌بردند و در یازده خانواده مطالعه شده هیچ نوع نوترکیبی بین فنوتیپ Ii و کاتاراکت وجود نداشت [۲۸]. از بین ۹۲ چینی تایوانی مبتلا به کاتاراکت دو نفر دارای فنوتیپ i بالغین بودند و در دو خانواده چینی توارث مغلوب i بالغین به همراه کاتاراکت مادرزادی تأیید گردید [۲۵ و ۳۲]. در بین مردمان اروپایی الاصل، فنوتیپ i بالغین عموماً توام با کاتاراکت مادرزادی نیست اما این ارتباط در دو خانواده گزارش شده است [۲۶ و ۳۲].

ماهیت ارتباط بین Ii و کاتاراکت مادرزادی در میان شرقی‌ها و در بعضی از اروپایی‌ها ناشناخته است. در دو خانواده تایوانی فنوتیپ i بالغین و کاتاراکت مادرزادی در ارتباط با جهش‌های بدمعنی^۱ که جایگزینی‌های Gly348Glu و Arg383His را در ژن کد کننده آنزیم شاخه ساز^۲ I (GCNT2) رمزدهی می‌نمایند، می‌باشند. جایگزینی‌های مذکور، فعالیت آنزیم را از بین می‌برند (بخش ۲-۴-۲۵). در یک خانواده سوم GCNT2 حذف گردیده بود [۳۳].

۵-۳-۲۵ دیگر فنوتیپ‌های نادر

گلوبول‌های قرمز هفت نفر از ۵۸۴ اهداکننده خون سالم در بمبئی (۱/۰٪) به صورت خیلی ضعیف با آنتی-I واکنش دادند، اما با آنتی-i واکنشی نداشتند [۳۴]. آنتی ژن I سطح این گلوبول‌های قرمز یا ضعیف‌تر از آنتی ژن I سطح گلوبول‌های بند ناف بود و یا قدرتی برابر با آن داشت و میزان بروز I^T بسیار کمتر از گلوبول‌های i بالغین بود. بررسی سه نسل در دو خانواده بزرگ نشان داد که فنوتیپ نادر به ارث می‌رسد، هر چند به نظر می‌رسید شیوه توارث پیچیده باشد که تا حدودی بستگی به گروه ABO داشت [۳۴ و ۳۵]. تمامی افرادی که فنوتیپ غیر معمول را داشتند از گروه های A₁ یا A₁B بودند. فنوتیپ‌های مشابه با تضعیف بیان هر دو آنتی ژن I و i در خارج از هندوستان در افراد A₁، B و O یافت شده‌اند [۳۶ و ۳۷].

1- missense

² branching enzyme: آنزیمی که ساختار خطی (i) را به ساختار منشعب (I) تبدیل می‌کند. م

۲۵-۴ بیوشیمی و ژنتیک مولکولی

۲۵-۱ ساختار I و i

آنتی‌ژن‌های I و i کربوهیدرات بوده و روی ساختارهای درونی الیگوساکاریدهای پیچیده‌ای که حامل آنتی‌ژن‌های ABH و لوئیس می‌باشند وجود دارند. لذا این بخش بایستی به صورت مرتبط با بخش‌های ۲-۲ و ۳-۲ مطالعه شود. شاخص‌های Ii در غشاء گلبول قرمز، همچون ساختارهای دارای فعالیت ABH، بر روی سه دسته عمده از ماکرومولکول‌ها شناسایی می‌شوند:

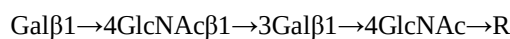
۱- الیگوساکاریدهای دارای اتصال N در ساختمان گلیکوپروتئین‌ها، بویژه باند ۳ و باند ۴/۵؛

۲- گلیکولیپیدهای ساده؛

۳- گلیکولیپیدهای پیچیده (پلی گلیکوزیل سرآمیدها).

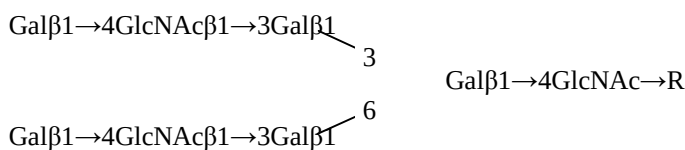
شاخص‌های Ii یا آنتی‌ژن‌هایی قابل دسترسی هستند و یا اینکه آنتی‌ژن‌هایی به صورت جزئی یا کاملاً پوشیده شده می‌باشند. این شاخص‌ها نه تنها بر سطح گلبول‌های قرمز، بلکه روی بسیاری از دیگر انواع سلولی و در ترشحات خاص در بدن قابل شناسایی هستند (بخش ۲۵-۵). مقالات باز نگری شده پیشنهادی در منابع [۳۸-۴۱، ۱] و برخی مقالات مهم در زمینه بیوشیمی I در منابع [۴۲-۵۶] یافت می‌شوند.

آنتی‌ژن‌های I و i به طور کامل روی زنجیره‌های نوع ۲، $\text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4\text{GlcNAc}$ ، استقرار یافته‌اند. آنتی‌ژن‌های i و I ممکن است درون الیگوساکاریدهای دارای فعالیت ABH کتمان شده باشند و از طریق حذف مرحله‌ای مونوساکاریدهای انتهایی با تجزیه شیمیایی آشکار گردند [۴۳ و ۴۴]. آنتی-i ساختارهای خطی را، که به وفور بر سطح گلبول‌های جنینی وجود دارند، شناسایی می‌نماید. ساختار پایه‌ای i، یک پلی لاکتوز آمین غیر منشعب متشکل از حداقل دو واحد N-استیل لاکتوز آمین می‌باشد:



پاراگلوبوزید، که دارای یک واحد منفرد لاکتوز آمین است، فاقد فعالیت i می‌باشد، هگزاساکاریدهای سه واحد لاکتوز آمینی، عموماً مهار کننده‌های بهتر آنتی-i در مقایسه با تراسا کارید نشان داده شده در بالا می‌باشند [۵۰ و ۵۶].

فعالیت آنتی‌ژن I در ارتباط با ساختار انشعابی زیر می‌باشد:



تعداد نسبتاً کمی از این ساختارهای منشعب بر سطح گلیکولیپیدها و گلیکوپروتئین‌های گلبولهای جنینی وجود دارد زیرا بخش عمده شاخه دار شدن اندکی پس از تولد اتفاق می‌افتد [۴۶]. مولکول‌های

پلی گلیکوزیل سرامید شدیداً منشعب، که در غشاء سلول‌های جنینی یا نوزادی وجود ندارد، دارای سطح بالایی از فعالیت I می‌باشند. زنجیره‌های الیگوساکاریدی دارای فعالیت Ii بر سطح گلیوپروتئین‌ها عموماً پیچیده‌تر هستند و از طریق N-استیل گلوکزآمین به آسپاراژین متصل می‌گردند. چند نمونه از گلیکولیپیدهای دارای فعالیت I در جدول ۲-۲۵ نشان داده شده‌اند. جزئیات مربوط به شیمی آنتی‌ژن‌های Ii تا حدود زیادی به کمک اتوآنتی‌بادی‌های مونوکلونال که در ویژگی‌های ظریف خود با هم تفاوت دارند، مشخص شده است. گرچه هرگز به نظر نمی‌رسد دو نوع آنتی-I با هم یکسان باشند، آنتی‌بادی‌های I را می‌توان به سه دسته کلی تقسیم بندی نمود:

- ۱- انواعی که انشعاب $\text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4\text{GlcNAc}\beta 1 \rightarrow 6$ را شناسایی می‌نمایند (توسط آنتی‌بادی‌های Ma. و Woj. تعیین نوع می‌گردد);
- ۲- انواعی که توالی $\text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4\text{GlcNAc}\beta 1 \rightarrow 3$ دارای انشعاب را شناسایی می‌کنند (Step.); و
- ۳- انواعی که به منظور فعالیت خود نیاز به وجود هر دو انشعاب دارند (Phi.).

جدول ۲-۲۵. نمونه‌هایی از گلیکولیپیدهای دارای فعالیت i و I

i	$\text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4\text{GlcNAc}\beta 1 \rightarrow 3\text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4\text{GlcNAc}\beta 1 \rightarrow 3\text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4\text{Glc} \rightarrow \text{Cer}$
I	$\text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4\text{GlcNAc}\beta 1 \begin{array}{l} \backslash 3 \\ \text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4\text{GlcNAc}\beta 1 \rightarrow 3\text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4\text{Glc} \rightarrow \text{Cer} \\ \text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4\text{GlcNAc}\beta 1 \end{array}$
I	$\text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4\text{GlcNAc}\beta 1 \begin{array}{l} \backslash 3 \\ \text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4\text{GlcNAc}\beta 1 \end{array}$
	$\text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4\text{GlcNAc}\beta 1 \begin{array}{l} \backslash 3 \\ \text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4\text{GlcNAc}\beta 1 \end{array}$
	$\text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4\text{GlcNAc}\beta 1 \begin{array}{l} \backslash 3 \\ \text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4\text{GlcNAc}\beta 1 \end{array}$
	$\text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4\text{GlcNAc}\beta 1 \begin{array}{l} \backslash 3 \\ \text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4\text{GlcNAc}\beta 1 \end{array}$

ساختارهای پایه‌ای i و I معمولاً از گلیکوزیلاسیون بیشتری برخوردارند. آنتی‌بادی‌های Ii در توانایی خود در ترکیب با شاخص‌هایی که گلیکوزیلاسیون اضافی دارند با هم تفاوت دارند. ریشه‌های گالاکتوز انتهایی ممکن است توسط ترانسفراز H فوکوزیله شوند تا تولید ساختاری با فعالیت H گردد، که به نوبه خود ممکن است بعنوان یک سوبسترای پذیرنده برای ترانسفرازهای A و B عمل نموده و به ترتیب افزوده شدن N-استیل گالاکتوزآمین و گالاکتوز را کاتالیز نماید (بخش ۲-۳). در گلبول‌های قرمز فنوتیپ نادر O_h (بمبئی) که در آن فوکوزیلاسیون الیگوساکاریدهای دارای فعالیت Ii بدلیل عدم وجود فوکوزیل ترانسفراز H صورت نمی‌گیرد، بیان آنتی‌ژن I افزایش می‌یابد (بخش ۲-۱۳-۶). تخریب

آنتی‌ژن H بواسطه مجاور سازی گلبول‌های قرمز با آلفا -۲و۱- فوکوزیداز تهیه شده از آسپرژیلوس نیجر^۱ نیز بیان آنتی‌ژن I را افزایش می‌دهد [۵۷]. به شیوه ای دیگر، گالاکتوز انتهای الیگوساکاریدهای دارای فعالیت Ii ممکن است سیالیده شود، این عمل از فوکوزیده شدن و متعاقباً تبدیل به ساختارهای دارای فعالیت A و B جلوگیری بعمل می‌آورد. این ساختارهای سیالیده دارای فعالیت متوسط I یا i می‌باشند که بواسطه اثردهی سیالیداز بر گلبول‌های قرمز تقویت می‌گردد. بعلاوه، در ساختارهای دارای فعالیت I، سیالیده شدن گالاکتوز انتهای یک شاخه ممکن است فوکوزیلاسیون گالاکتوز انتهای شاخه دیگر را مهار نماید و لذا فعالیت I افزایش یابد [۳۸، ۳۹، ۵۴ و ۵۸].

در مورد خصوصیات بیوشیمی I^T اطلاعات بسیار اندکی در دست است، اما ایسیت^۲ [۵۹] ابراز داشته که I^T ممکن است ارتباط نزدیکتری با Lud (بخش ۲۵-۹) داشته باشد و در مقایسه با I یا i، ممکن است بر سطح زنجیره‌های نوع ۱ قرار داشته باشد نه نوع ۲.

۲۵-۴-۲ بیوسنتز i و I

بیوسنتز i مستلزم تاثیر ترتیبی بتا-۱و۳-N-استیل گلوکزآمینیل ترانسفراز و بتا-۱و۴-گالاکتوزیل ترانسفراز می‌باشد. آنتی‌ژن i توسط آنزیم شاخه ساز I، یک بتا-۱و۶-N-استیل گلوکزآمینیل ترانسفراز، به یک ساختار با فعالیت I، تبدیل می‌گردد [۳۸، ۳۹، ۵۴ و ۵۸].

سلول‌های تخمدان هامستر چینی (CHO) معمولاً آنتی‌ژن i، اما نه I، را بیان می‌نمایند. بیرهویزن و همکاران^۳ [۶۰] با بکار گیری یک روش انتقال ژن (شبیه آنچه که در بخش ۲-۳-۱ به منظور جداسازی ژن آلفا -۲و۱- فوکوزیل ترانسفراز توصیف گردید) cDNA کدکننده یک بتا -۱و۶-N-استیل گلوکزآمینیل ترانسفراز را از سلول‌های تراتوکارسینوما انسانی کلون نمودند، سلول‌هایی که مقادیر زیادی از ساختارهای منشعب با فعالیت I را بر سطح خود بروز می‌دهند.

متعاقب آلوده سازی (ژنی) اولیه و ثانویه، سلول‌های CHO که آنتی‌ژن I را بروز می‌دادند از طریق Panning با آنتی-I (Ma.) جداسازی شدند. cDNA کلون شده حاوی یک چارچوب قرائت باز بود و بررسی هیدروپاتی، یک پروتئین عرض غشایی نوع II با توپولوژی مشخصه یک گلیکوزیل ترانسفراز را پیش بینی نمود (بخش ۲-۳). فعالیت I در سلول‌های CHO، که به cDNA کلون شده آلوده شده بودند، ظاهراً ناشی از منشعب شدن زنجیره‌های N-استیل گلوکزآمین با فعالیت i در محل اتصالات GlcNAcβ1→6Gal بود، بنابراین ژن کلون شده احتمالاً آنزیم شاخه ساز I، یک بتا -۱و۶-N-استیل گلوکزآمینیل ترانسفر (IGnT)، را رمز دهی می‌نماید. توالی کاملی که IGnT را رمز دهی کند بین سه

1- *Aspergillus niger*

2- Issitt

3- Bierhuizen *et al.*

اگزون تقسیم شده است و توالی های فرادست جایگاه رونویسی، فعالیت آغازگری (پروموتری) دارند و حاوی توالی هایی شبیه TATA می باشند [۶۱].

توالی اسید آمینه ای IGnT شباهت اساسی با بتا -۱و۶- N- استیل گلوکز آمینیل ترانسفراز دیگر (C2GnT) دارد، این آنزیم افزوده شدن N- استیل گلوکز آمین به Galβ1→3GlcNAc، اما نه به Galβ1→4GlcNAc، را کاتالیز نموده و شاخه مرکزی متشکل از دو O- گلیکان را می سازد. هیبریدیزاسیون موضعی^۱ نشان داد که ژن های کد کننده هردو آنزیم در ناحیه کروموزومی 9q21 واقع شده اند [۶۰]. ژن کد کننده این بتا -۱و۶- N- استیل گلوکز آمینیل ترانسفراز، و یک ژن کاذب با ارتباط نزدیک، احتمالاً بدنال مضاعف شدن ژنی^۲ و متعاقب آن، واگرایی^۳، ظهور یافته اند [۶۱ و ۶۲].

احتمال می رود که آنزیم شاخه ساز I در سلول های جنینی فعالیت کمی داشته باشد، که این کمبود زنجیره های الیگوساکاریدی منشعب و متعاقب آن فعالیت کم آنتی ژن I و فعالیت زیاد i را توضیح می دهد. الیگوساکاریدهای ساده غیر منشعب بر سطح گلبول های قرمز بالغین به وفور یافت می شوند [۶۳] زیرا هیچ آنزیم شاخه ساز فعالی، که بواسطه جهش یا حذف ژن GCNT2 ایجاد شده باشد، وجود ندارد [۳۳] (بخش ۲۵-۳-۴). وجود مقادیر طبیعی آنتی ژن I در بزاق، شیر و پلاسمای i بالغین (بخش ۲۵-۵-۱) حاکی از این است که آنزیم های مختلف شاخه ساز I ممکن است مسئول تولید آنتی ژن I در بافت های مختلف باشند (آلفا-۱و۲- فوکوزیل ترانسفرازهای موجود در غشا گلبول قرمز و در ترشحات را با هم مقایسه کنید، بخش ۲-۳-۱).

۲۵-۵ توزیع آنتی ژن های Ii

کلاوسن و هاگوموری^۴ [۴۱]، I و i را آنتی ژن های گروه بافتی-خونی می نامند زیرا آنتی ژن های Ii همچون آنتی ژنهای ABH محدود به گلبول های قرمز نیستند، بلکه بر سطح اکثر سلول های انسانی و روی گلیکوپروتئین های موجود در مایعات متعدد بدن نیز یافت می شوند.

۲۵-۵-۱ مایعات بدن

۲۵-۵-۱-۱ بزاق

آنتی ژن I را می توان از طریق مهار هماگلوتیناسیون در بزاق شناسایی نمود، اما فقط نمونه های نادری از آنتی -I در این خصوص قابل استفاده هستند [۲۹، ۶۴ و ۶۵]. یک اتوآنتی -I با عیار بالا توسط تمامی ۱۸۱ نمونه بزاق آزمایش شده در سطوح متغیری مهار گردید، ضمن این که هیچ نوع ارتباطی بین درجه

1- *in situ* hybridization
2- gene duplication
3- divergence
4- Clausen and Hakomori

مهارسازی و حضور مواد ABH و لوئیس وجود نداشت [۶۵]. در هر حال، با استفاده از آنتی-I نوع St. غلظت ماده I در بزاق تابعی از وضعیت سکریتور ABH می‌باشد. افراد غیرسکریتور مقدار ماده I بزاقی بیشتری از افراد سکریتور دارند [۶۶ و ۶۷]. این یافته تعجب برانگیز نیست زیرا بزاق افراد غیرسکریتور فاقد ترانسفراز H، که ساختارهای با فعالیت I را فوکوزیله می‌نماید، می‌باشد. بزاق یک فرد بالغ i غیرسکریتور ABH حاوی مقدار طبیعی از ماده I بود [۶۷]، حاکی از این که زنجیره‌های الیگوساکاریدی منشعب، که در واقع در گلبول‌های قرمز بالغین i وجود ندارند، ممکن است در مایعات بدنشان موجود باشد.

به نظر می‌رسد که مقداری آنتی‌ژن i در بزاق انسان وجود داشته باشد که می‌توان با انواع معدودی از آنتی-i آن را شناسایی نمود [۲۹ و ۶۸].

۲-۱-۵-۲۵ شیر

آنتی‌ژن I در شیر انسان به مقادیری بالاتر از بزاق وجود دارد و اکثر نمونه‌های آنتی-I تا حدودی توسط شیر مهار می‌گردند [۲۲، ۶۴ و ۶۹]. شیر یک زن بالغ i، و شیر زنان کنترل I دارای مقادیر مساوی از ماده I بودند و شیر این خانم، آنتی-I خود او را مهار نمود [۲۲]. شیر چهار زن I حاوی آنتی-I (یا آنتی-HI) و ماده I بود [۶۹].

شناسایی آنتی‌ژن i در شیر انسان مشکل‌تر است [۲۲ و ۲۹]. به طور قطع، شیر یک فرد بالغ i حاوی ماده i بیشتری از یک کنترل I نخواهد بود [۲۲].

۳-۱-۵-۲۵ پلاسما

شناسایی آنتی‌ژن I در پلاسما معمولاً به سختی از طریق مهار هم‌آگلوتیناسیون صورت می‌گیرد [۶۵ و ۶۹]، اما روگر و همکاران^۱ [۷۰] به یک سرم آنتی-I دست یافتند که توسط تمامی ۳۹ پلاسمای آزمایش شده مهار گردید. متوسط سطح آنتی‌ژن I در پلاسمای نوزادان ۲۵٪ میزان آن در پلاسمای بزرگسالان بود [۷۰]. پلاسمای یک شخص بالغ i حاوی مقدار طبیعی از آنتی‌ژن I بود اما پلاسمای فردی با گلبول‌های قرمز -i -I حاوی یک مقدار کاهش یافته آنتی‌ژن I پلاسمایی بود [۶۷]. بر خلاف بزاق هیچ ارتباطی بین غلظت I در پلاسما و وضعیت سکریتور ABH وجود ندارد [۶۶، ۶۷ و ۷۰]. هم‌آگلوتیناسیون ناشی از آنتی-i توسط سرم یا پلاسمای اکثر بزرگسالان و سرم تهیه شده از نمونه‌های بند ناف مهار می‌گردد [۲۹، ۶۸، ۷۰ و ۷۱]. یک گلیکوپروتئین با فعالیت i و فاقد هر گونه فعالیت قابل سنجش A، B یا H، روی یک ستون میل پیوندی^۲ آنتی-i جدا سازی گردید [۷۱].

۴-۱-۵-۲۵ دیگر مایعات بدن

1- Rouger et al.
2- affinity column

آنتی‌ژن‌های I و i در مایع آمیونیک، ادرار و مایع کسیت تخمدان شناسایی شده‌اند [۲۹، ۷۲ و ۷۳].

۲۵-۵-۲ دیگر سلول‌های خونی

آنتی ژنهای I و i بر سطح لنفوسیت‌های خون بزرگسالان و خون بند ناف وجود دارند [۷۴ و ۷۵]. آنتی-I و آنتی-i لنفوسیتوتوکسین‌های قوی هستند که در کشتن لنفوسیت‌های B و T کارآمد می‌باشند [۷۴، ۷۶ و ۷۷]. آنتی بادی‌های مونوکلونال i برای زیر مجموعه ایی از لنفوسیت‌های B و برای اکثر سلولهای pre-B در مغز استخوان افراد بزرگسال اختصاصی بودند [۷۸]. آنتی-I و آنتی-i برای مونوسیت‌ها و حدود ۲۵٪ گرانولوسیتها نیز سیتوتوکسیک می‌باشند [۷۹ و ۸۰]، این دو آنتی بادی در کشتن گرانولوسیت‌های تهیه شده از نمونه خون بند ناف یا خون مادر، به یک اندازه مؤثر هستند [۷۹]. پلاکت‌هایی که در حضور آنتی-I با استفاده از فلوسایتمتری مورد آزمایش قرار گرفتند، منحنی توزیع پهنی را ایجاد نمودند که بر اساس آن اکثریت پلاکت‌ها تراکم پایینی از آنتی ژن I در مقایسه با آنتی ژنهای A و B داشتند [۸].

۲۵-۵-۳ دیگر بافتها

مخاط مجاری گوارشی و موسین‌های مترشحه از آنها، بطور مفصل به منظور یافتن آنتی‌ژن‌های Ii مورد مطالعه قرار گرفته‌اند، بویژه با آنتی-I (Ma) که ساختار $\text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4\text{GlcNAc}\beta 1 \rightarrow 6$ را شناسایی می‌نماید، این ساختار I (Ma) در گلیکوپروتئین‌های مجاری گوارشی افراد غیر سکر تور ABH شناسایی می‌گردد اما نه در افراد سکر تور ABH که در آنها این ساختار توسط مونوساکاریدهای غالب ایمنی ABH پوشیده می‌شود [۸۲ و ۸۳].

آنتی ژن i یکی از مشخصات سلول‌های تقسیم شونده است که بر سطح بسیاری از انواع سلولی از جمله لنفوبلاست‌ها، فیبروبلاست‌ها، اریترو بلاست‌ها، و تیموسیت‌ها موجود می‌باشد [۸۴]. رده‌های سلولی اریترو لولوکمیایی K562 و HEL قویاً آنتی ژن i را بروز می‌دهند، حاکی از این که این سلول‌ها تمایز نیافته می‌باشند [۸۵ و ۸۶]. جمعیت کوچکی از سلول‌های K562، آنتی ژن I را بیان نمودند، اما هیچ مقداری از I بر سطح سلول‌های HEL شناسایی نشد [۸۵]. آنتی ژن i سطح سلول‌های K562 زمانی که از بوتیرات سدیم به منظور القاء تمایز سلول‌ها استفاده شد به آنتی ژن I تبدیل گردید، اما این پدیده در صورت استفاده از همین (hemin) مشاهده نشد [۸۶].

۲۵-۴ دیگر گونه‌های حیوانی

وینر و همکاران^۱ [۸۷] گلبول‌های قرمز بیش از ۱۶۰ گونه مختلف از حیوانات را مورد آزمایش قرار دادند و دریافتند که توزیع آنتی‌ژن‌های Ii به گونه‌ای است که دسته بندی این آنتی‌ژن‌ها را مشکل می‌سازد. گلبول‌های قرمز اکثر پریمات‌های بالغ، از جمله شمیمانه‌ها و بسیاری از میمون‌ها، از آن جهت که فاقد I^D بوده و i را بیان می‌سازند، شبیه گلبول‌های نوزادی و i بالغین انسانی می‌باشند [۸۷-۸۹، ۷]. در آزمایشات بعمل آمده روی سلول‌های گونه‌های متعدد غیر پرماتی (گره، سگ، خوکچه هندی) هیچ شهادتی از تغییر i به I در اثر تکامل مشاهده نشد [۸۹].

۲۵-۶ آنتوژنز و آنکوژنز

آنتی‌ژن‌های Ii نمایانگر آنتی‌ژن‌های تکاملی بر سطح گلبول‌های قرمز و بسیاری از دیگر بافت‌ها می‌باشند. تبدیل i به I در نتیجه منشعب شدن زنجیره‌های کربوهیدراتی و گلیکولیپیدها که توسط یک بتا-۶-۱-N-استیل گلوکزآمینیل ترانسفراز کاتالیز می‌گردد، اتفاق می‌افتد (بخش ۲۵-۴). در گلبول‌های قرمز و احتمالاً اکثر بافت‌های دیگر، تبدیل حول زمان تولد شروع می‌شود. گلبول‌های قرمز جنینی و نوزادی آنتی‌ژن I را بصورت بسیار ضعیف بیان نموده و زنجیره‌های منشعب بسیار کمی دارند. افزایش در قدرت I و کاهش بیان آنتی‌ژن i، بین سنین شش و هیجده ماهگی به سطح بالغین می‌رسد [۹۰ و ۱۲]. و با فرآیند شاخه‌ای شدن زنجیره‌های الیگوساکاریدی مصادف می‌گردد [۴۱]. افزایش بیان آنتی‌ژن i نیز یکی از ویژگی‌های سلول‌های نابالغ و سلول‌های بالغ غیر متمایز می‌باشد [۴۱]. تبدیل i به I بخشی از یک فرآیند مستمر تمایز اریترئیدی است. گلبول‌های قرمز «جوان» موجود در گردش خون، آنتی‌ژن i را بیشتر از گلبول‌های «پیر» بیان می‌نمایند [۹۱]. آنتی‌ژن i در لایه زیای بافت پوششی سنگ فرشی، نظیر بافت پوششی روده، شناسایی شده است، حال آن که منشعب شدن الیگوساکاریدها در لایه‌های سلولی متمایزتر صورت می‌پذیرد و در این سلول‌ها دیگر i وجود ندارد [۹۲]. الگوی بیان i و I بر سطح سلول‌های نئوپلاستیک غالباً تغییر می‌یابد و این آنتی‌ژن‌ها ممکن است به عنوان آنتی‌ژن‌های مرتبط با تکامل آنکوژنیک مد نظر باشند (بازنگری شده در منابع [۴۰، ۹۳ و ۹۴]. این تغییرات احتمالاً ناشی از بیوسنتز ناقص شاخص‌های ABH یا بواسطه یک وقفه در فرآیند انشعابی شدن زنجیره الیگوساکاریدی می‌باشند. بر اساس اظهارات واتاناب و هاکوموری^۲ [۴۶]: «فرآیند آنتوژنز زنجیره کربوهیدراتی یک گروه خونی به صورت طولیل شدن و شاخه شاخه شدن، مرحله به مرحله اتفاق می‌افتد و مهار شدن چنین روال تکامل زنجیره کربوهیدراتی، در فرآیند آنکوژنز اتفاق می‌افتد».

1- Wiener et al.

2- Watanabe and Hakomori

۷-۲۵ آنتی‌بادی‌های Ii

۱-۷-۲۵ آنتی-I

۱-۱-۷-۲۵ اتوآنتی-I

آنتی-I اولیه یک اتوآنتی‌بادی مسئول کم خونی همولیتیک بود[۲] همچنان که متعاقباً اکثر آگلوتینین‌های با عیار بالای آنتی-I ایجاد کم خونی همولیتیک نمودند[۳، ۹۵ و ۹۶]. آنتی‌بادی‌های قوی واکنش دهنده در سرما که مسئول ایجاد CHAD هستند معمولاً ویژگی I دارند، این آنتی‌بادی‌ها عموماً مونوکلونال هستند، و به همین دلیل از ویژگی‌های ناهمگنی برخوردارند. آنتی‌بادی‌های I معمولاً از نوع IgMk هستند اما اتوآنتی-I از انواع IgM λ و IgG نیز وجود دارند[۱]. توصیف مفصل CHAD فراتر از حوزه بحث این کتاب است و مقالات بازنگری شده پیشنهادی در منابع [۱، ۷۵، ۹۹-۹۷] یافت می‌شوند. این آنتی‌بادی‌ها گلبول‌های قرمز I مثبت را مستقیماً در ۴ درجه سانتی گراد با دامنه دمایی متغیر آگلوتینه می‌کنند، اما عموماً در دمای بالای ۳۰ درجه سانتی گراد غیرفعال می‌باشند. در CHAD حضور آنتی‌بادی سرمی از نوع IgG و ضد زنجیره سبک کاپای IgM، با عیار پایین آگلوتینین سرد I/i، احتمالاً در نتیجه سرکوب سلول B، مرتبط می‌باشد[۱۰۰].

با استفاده از آنتی‌بادی‌های خرگوشی ضد آگلوتینین سرد خالص شده، ثابت شد که مولکول‌های آنتی-I و آنتی-i از نوع IgM در مجموعه‌ای از ایدیوتیپ‌ها مشترک هستند که این ایدیوتیپ‌ها با ایدیوتیپ‌هایی که بین آگلوتینین‌های آنتی-Pr مشترک می‌باشند و ایدیوتیپ‌های مربوط به آنتی-I (Ma.) که مشخص شده دارای یک ویژگی I غیر معمول هستند، متفاوت می‌باشند[۱۰۱]. نوعی آنتی‌بادی مونوکلونال موشی، 9G4، یک شاخص ایدیوتیپیک واکنش متقاطع دهنده را، که در واقع بر سطح تمامی آگلوتینین‌های سرد بیماریزای آنتی-I و آنتی-i وجود دارد، شناسایی می‌نماید و بطور اختصاصی هماگلوتیناسیون ناشی از این آنتی‌بادی‌ها را مهار می‌کند[۱۰۲ و ۱۰۳]. آنتی‌بادی مونوکلونال 9G4 عموماً با آگلوتینین‌های سرد دارای ویژگی‌های دیگر (آنتی-Pr و غیره) واکنش نمی‌دهد[۱۰۴]. اپیتپی که توسط 9G4 شناسایی می‌گردد بر روی یک منطقه متغیر زنجیره سنگین IgM، که مشتق از یک قطعه منفرد بشدت حفظ شده مشترک V4-34 (سابقاً V4-21 نامیده می‌شد) می‌باشد، قرار گرفته است [۷۸، ۱۰۷-۱۰۵]. اگرچه تمامی آنتی‌بادی‌های i مونوکلونال غیر بیماریزا و با ظهور طبیعی نیز به نظر می‌رسد که آنتی‌بادی‌های کد شده توسط V4-34 باشند[۱۰۸]، این در مورد آنتی‌بادی‌های I غیر بیماریزا صدق نمی‌کند زیرا در این مورد غالباً ژن‌های V_H3 مشارکت دارند[۱۰۹]. اکثر آنتی‌بادی‌های Rh از نوع IgM نیز دارای قطعه زنجیره سنگین کد شده توسط V4-34 می‌باشند. این آنتی‌بادی‌ها، علاوه بر این که ویژگی Rh دارند، همواره دارای فعالیت آگلوتینین سرد علیه آنتی‌ژن‌های I/i می‌باشند[۱۱۰ و ۱۱۱].

اتوآنتی-I گذرای پلی کلونال یا الیگوکلونال ممکن است بدنبال عفونت، خصوصاً در اکثر موارد ناشی از مایکوپلاسما پنومونیه، ظاهر گردد [۹۷ و ۱۰۹]. حداقل ۵۰٪ بیماران مبتلا به پنومونی ناشی از مایکوپلاسما پنومونیه در طول سه هفته پس از شروع علائم تنفسی آگلوتینین‌های سرد با عیار بالا تولید می‌نمایند [۱]. این احتمال وجود دارد که عامل بیماری از یک گیرنده سیالیه با فعالیت I را تغییر داده و آن را تبدیل به یک ایمونوژن نماید و سپس آنتی‌بادی علیه این ساختار تغییر یافته تولید می‌گردد [۱۱۲ و ۱۱۴]. شاخص‌های سیالیه I توسط آگلوتینین‌های سرد آنتی-Sia-Ib2 (آنتی-Gd) و آنتی-Sia-Ib1 (آنتی-Fl) شناسایی می‌گردند (بخش ۲۵-۲) و این آنتی‌بادی‌ها به همراه آنتی-I در اکثر مواردی که آگلوتینین سرد بدنبال عفونت با مایکوپلاسما پنومونیه تولید می‌گردد، به همراه آنتی-I شناسایی می‌گردند [۱۱۵ و ۱۱۶]. اکثر افراد در سرم خود دارای اتوآنتی-I ضعیفی هستند که در سرما واکنش می‌دهد [۱۱۷].

۲۵-۱-۷-۲ آلوا آنتی-I

آنتی-I با عیار بسیار بالا معمولاً در سرم بالغین i وجود دارد [۴]. گرچه گلبول‌های قرمز بالغین i بطور کامل فاقد آنتی‌ژن I نیستند، آنتی-I را می‌توان آلوا آنتی-I نامید زیرا با گلبول‌های خودی واکنش نمی‌دهد. این آنتی‌بادی‌ها تقریباً بطور ثابت از نوع IgM هستند و معمولاً فقط در دماهای پایین واکنش می‌دهند. نمونه‌های نادری از این آنتی‌بادی‌ها ممکن است همولیتیک باشند و یک محدوده حرارتی تا ۳۷ درجه سانتی گراد داشته باشند [۲۲].

پانزده دقیقه بعد از تزریق گلبول‌های قرمز I+ نشاندار شده با ماده رادیواکتیو به یک فرد بالغ i دارای آنتی-I، کمتر از یک درصد گلبول‌ها زنده ماندند. این مشاهده به وضوح حاکی از این است که این آنتی‌بادی از پتانسیل القاء یک واکنش خطرناک انتقال خون برخوردار بوده است [۱۱۸]. یک مطالعه قبلی در یک بیمار بالغ i حاکی از تخریب گلبول‌های I+ تزریق شده با شدت کمتر بود [۱۷]. بررسی جذب و جداسازی (الوشن) ۲۲ نمونه سرم حاوی آگلوتینین‌های سردی که به وضوح قابل تعریف بعنوان آنتی-I یا آنتی-i نبودند، نشان داد که تمامی سرم‌ها حاوی مخلوطی قابل تفکیک از هر دو آنتی‌بادی بودند [۱۱۹].

۲۵-۱-۷-۳ لکتین آنتی-I

لکتین تهیه شده از غدد جنسی *Aplysia depilans*، یک نرم تن دریایی (حلزون دریایی)، از لحاظ سرولوژیک همچون آنتی-I رفتار نمود (عمل نمود) [۱۲۰]. تمامی لکتین‌های دیگر که شبیه آنتی-I هستند، ویژگی‌هایی دارند که وابسته به حضور آنتی‌ژن‌های ABH یا P می‌باشند [۱۲۰] (بخش ۲۵-۷-۵).

۲۵-۷-۲ آنتی- i

آلوانتی- i شناسایی نشده است. اولین سه مورد اتوانتی- i مربوط به بیمارانی بود که رتیکولوز^۱ داشتند که یکی از آنها با کم خونی همولیتیک اتو ایمنی فون نمود[۶-۴]، یک مورد چهارم در بیماری مبتلا به لوسمی میلوئید یافت شد[۹۶]. آنتی- i در موارد نادری ممکن است به جای آنتی- I در CHAD ظاهر شود[۹۷]. آنتی‌بادی‌های i از لحاظ ویژگی ناهمگن می‌باشند[۱۰، ۴۴، ۸۴ و ۱۲۱]، به نظر می‌رسد که این آنتی‌بادی‌ها، آنتی‌بادی‌های نوع IGM کد شده توسط ۷4-34 باشند[۱۰۸].

آنتی- i غالباً در سرم بیماران مبتلا به مونونوکلئوز عفونی وجود دارد و گاهی اوقات ایجاد همولیز می‌نماید. برآوردهای بعمل آمده از نسبت بیماران مبتلا به مونونوکلئوز عفونی که آنتی- i دارند بین ۸٪ و ۹۰٪ متغیر است، اما صرفاً تعداد بسیار کمی از آنها عوارض همولیتیک را بروز می‌دهند[۸۸]، ۱۲۴-۱۲۲]. این آنتی‌بادی‌ها ممکن است آنتی- i از نوع IGM [۸۸، ۱۲۴-۱۲۸] یا در بعضی موارد آنتی- i از نوع IgG در ترکیب با آنتی- IgG از نوع IGM باشند[۱۲۳ و ۱۲۸]. یکی از نمونه‌های آنتی- i نوع IGM همچون یک آنتی‌بادی دونات - لنداشتاینر عمل نمود (همولیز متعاقب آنکوباسیون گلوبول‌های قرمز به‌مراه سرم در ۴ درجه سانتی گراد و سپس گرم کردن تا ۳۷ درجه سانتی گراد)[۱۲۷]، یک آنتی- i نوع IgG در یک بیمار مبتلا به PCH مزمن نیز به این شیوه عمل کرد[۱۲۹]. حضور آنتی- i در ارتباط با فقر ایمنی است. فعالیت اتوانتی- i در ۵۰٪ بیماران مبتلا به سندرم ویسکات آلدریچ^۲ [۷۸]، یک فقر ایمنی مغلوب نادر وابسته به X، و در ۶۴٪ بیماران مبتلا به ایدز[۱۳۰] مشاهده شد. آلودگی به ویروس اِش‌تین-۳، عامل بیماری زایی که در ارتباط با مونونوکلئوز عفونی است، در بیماری ایدز آندمیک می‌باشد.

اتوانتی- i مادری از نوع IgG می‌تواند از جفت عبور کند و بر همین اساس منجر به ایجاد واکنش‌های مثبت آنتی گلوبولین مستقیم بر روی گلوبول‌های بند ناف و یرقان خفیف نوزادی شده است[۱۳۱ و ۱۳۲]. همولیز حاد داخل عروق در یک بیمار دارای آنتی- i متعاقب تزریق دو واحد خون که با یک تکنیک کراس مچ چرخش سریع، سازگار تلقی شده بودند، ایجاد گردید[۱۳۳].

آنتی- i مونوکلونال در آزمایشگاه توسط یک هیبریدومای متشکل از سلول‌های میلومایی موش و لنفوسیت‌های انسانی جدا شده از گره‌های لنفاوی یک بیمار مبتلا به سرطان ریه [92] و نیز با استفاده از هتروهیبریدوماها و رده‌های سلولی لنفوبلاستوئیدی مشتق از سلول‌های طحالی یک بیمار مبتلا به سندرم ویسکات - آلدریچ[۷۸]، تولید گردید.

1- reticulosis
2- Wiskott-Aldrich syndrome
3- Ebstein-Barr virus

۳-۷-۲۵ آنتی - I^T

آنتی - I^T آنتی‌ژنی را تعریف می‌کند که به شکل قوی روی گلبول‌های بند ناف، به صورت ضعیف روی گلبول‌های اکثر بالغین و بصورت بسیار ضعیف روی گلبول‌های i بالغین بیان می‌گردد (بخش ۲-۳-۲۵). آگلوتینین‌های سرد در ۷۶٪ ملانزیایی‌های اهل پاپوگینه نو شناسایی شدند، از شش مورد آگلوتینین سرد که بطور کامل بررسی شدند یک مورد آنتی - I و پنج مورد آنتی - I^T بودند [۱۳]. آنتی - I^T در ۸۴٪ هندی‌های Yanomama در ونزولا یافت شد [۱۳۴].

اولین چهار مورد آنتی - I^T در افراد سفید پوست همگی از نوع IgG بوده و در بیماران مبتلا به بیماری هوچکین مشاهده شدند [۱۴ و ۱۳۵]. سه تا از این آنتی‌بادی‌ها همولیتیک تلقی شده و مسئول کم خونی همولیتیک اتوایمیون بودند [۱۴]. شش مورد دیگر از اتوآنتی - I^T نوع IgG ظاهراً اهمیت بالینی داشتند همانطوریکه بواسطه پاسخ به تزریق خون ناسازگار و مطالعات بقاء گلبول قرمز در آزمایشگاه (in vitro) مورد تأیید قرار گرفت [۱۳۶ و ۱۳۷]، هیچ کدام از این آنتی‌بادی‌ها مربوط به یک بیمار مبتلا به بیماری هوچکین نبود. آنتی - I^T از نوع IgM قادر به ایجاد کم خونی همولیتیک است [۱۳۸ و ۱۳۹].

۴-۷-۲۵ آنتی - j

در سرم دو بیمار آگلوتینین‌های سرد که گلبول‌های قرمز بند ناف و بزرگسالان را آگلوتینه می‌کردند، همچون آنتی - Ii عمل می‌کردند و از سوی رولک و همکاران^۱ [۱۴۰] آنتی - j نامیده شدند. این آنتی‌بادی‌ها با گلبول‌های قرمز مجاور شده با پروتئاز و سیالیداز واکنش دادند، اما با گلبول‌های مجاور شده با اندو-بتا-گالاکتوزیداز که زنجیره‌های الیگوساکاریدی نوع ۲ را می‌شکنند، واکنشی نشان ندادند. آنتی‌بادی‌ها توسط ساختارهای نوع ۲ خطی (i) و منشعب (I) مهار شدند. دو مورد آنتی - j مذکور، آگلوتینین‌های سرد غیر معمولی بودند زیرا از نوع مولکول‌های IgMλ بودند و از آنجایی که ایدیوتیپ 9G4 را بروز می‌دادند شبیه اکثر نمونه‌های بیماریزای آنتی - I و آنتی - i عمل می‌کردند، تجلی ایدیوتیپ‌های مذکور یکی از مشخصات آنتی‌بادی‌هایی است که توسط ژنی که یک توالی V4-34 را بکار می‌گیرد، رمزدهی می‌شوند.

۵-۷-۲۵ آنتی‌بادی‌های Ii و گروه‌های H، ABO و P

با در نظر گرفتن ناهمگنی آنتی‌بادی‌های Ii و ارتباط بیوشیمیایی نزدیک بین آنتی‌ژن‌های Ii و آنتی‌ژن‌های H، A و B جای تعجب نیست اگر بعضی آنتی‌بادی‌ها، شاخص‌های I با مونوساکاریدهای غالب ایمنی H، A یا B متصل شده را ترجیح می‌دهند. شایعترین این آنتی‌بادی‌ها آنتی - HI است که با گلبول‌های I مثبت در فنوتیپ‌های نادر فاقد H واکنش نمی‌دهد یا حداقل بصورت بسیار ضعیف واکنش می‌دهد. این

1- Roelcke et al.

آنتی‌بادی‌ها در بخش ۲-۱۵-۸ توصیف شده‌اند. بعضی از انواع آنتی-I از آن جهت که با گلبول‌های O یا A₂ واکنش‌هایی قویتر از گلبول‌های قرمز A₁ ایجاد می‌کنند شبیه آنتی-HI می‌باشند[۵، ۹۶ و ۱۴۱]. آنتی-Hi نیز گزارش شده است[۱۴۲]. بعضی از نمونه‌های آنتی-I با گلبول‌های A یا B، یا A و B واکنشی قویتر از گلبول‌های O می‌دهند. این آنتی‌بادی‌ها آنتی-AI (یا آنتی-A₁I)[۶، ۱۴۱، ۱۴۳ و ۱۴۴]، آنتی-BI [۱۴۳، ۱۴۷-۱۴۵] و آنتی-I-(A+B) [۱۴۸] نامیده شده‌اند. آنتی-HiLe^b (یا آنتی-ILe^bH) فقط گلبول‌های O یا A₂، I+، Le(a-b+) را آگلوتینه نمود[۱۴۹ و ۱۵۰]. آنتی‌بادی‌های P1 که گلبول‌های قرمز بند ناف P1+ یا i بالغین P1+ را آگلوتینه می‌نمایند، آنتی-IP1 نامیده می‌شوند[۱۵۱]. یک آنتی‌بادی که صرفاً به صورت ضعیف با گلبول‌های بند ناف و i بالغین واکنش می‌داد، اما با گلبول‌های p اصلاً واکنشی نداشت، آنتی-IP نامیده شد[۱۵۲]. آنتی-IP^T مسئول کم خونی همولیتیک اتوایمیون کشنده بود [۱۵۳].

۸-۲۵ آنتی‌ژن‌های Ii و بیماری

گلبول‌هایی قرمز بیمارانی که شرایط دیس اریتروپوئیتیک دارند، غالباً آنتی‌ژن i را در سطح بالایی بیان می‌نمایند[۸۰، ۱۵۷-۱۵۴]. این شرایط شامل تالاسمی، بیماری سلول داسی، کم خونی دیس اریتروپوئیتیک مادرزادی نوع II (HEAPAS)، سندرم دیاموند-بلاک فان^۱، اریتروپوئیز میلوبلاستیک^۲، اریتروپوئیز سیدروبللاستیک^۳، کم خونی مقاوم^۴، هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه^۵ (PNH) و لوسمی‌های حاد می‌باشد. گلبول‌های قرمز با بیان افزایش یافته آنتی‌ژن i همچنین در گردش خون افرادی که بطور مکرر فلپوتومی شده‌اند ظاهر می‌شوند[۱۵۸]. بیان آنتی‌ژن I عموماً در این شرایط کاهش نمی‌یابد[۱۵۵]. هر گاه تولید گلبول‌های قرمز قادر به رفع نیازهای محیطی نباشد، فشار پرولیفراتیو بر روی پیش سازهای اریتروئیدی منجر به کوتاه شدن زمان بلوغ پیش سازهای گلبول قرمز قبل از ورود این سلولها به خون محیطی می‌گردد. این می‌تواند حداقل تا حدودی، افزایش بیان i را توضیح دهد[۱۵۴، ۱۵۵ و ۱۵۸]. در PNH، افزایش بیان i در سطح جمعیت‌های سلولی مبتلا (CD59 منفی) و غیر مبتلا (CD59 مثبت) تشخیص داده شده است، حاکی از این که افزایش بیان i یک تاثیر غیر اختصاصی فشار هموپوئیتیک است[۱۵۷].

همانطور که در بخش ۲۵-۵-۲ ذکر گردید، آنتی‌ژن i بر سطح لنفوسیت‌های خون بالغین و لنفوسیت‌های خون بند ناف قابل شناسایی است[۷۴]. در لوسمی لنفوسیتیک مزمن کاهش بیان i لنفوسیتی به چشم می‌خورد که با بعضی نمونه‌های آنتی-i قابل تشخیص است[۱۵۹]. در لوسمی

1- Diamond-Blackfan syndrome
2- myeloblastic erythropoiesis
3- sideroblastic erythropoiesis
4- refractory anemia
5- paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

لنفوئیدی حاد، سلول‌های بلاست به اندازه لنفوسیت‌های طبیعی آنتی‌ژن i دارند، در لوسمی میلوئیدی حاد سلول‌های بلاست آنتی‌ژن i بسیار کمتری از سلول‌های طبیعی دارند [۱۶۰]. لنفوبلاست‌ها را می‌توان به واسطه بیان i از میلوبلاست‌ها در لوسمی حاد تمایز نیافته و در لوسمی مزمن میلوئیدی در کریز سلول بلاستی، افتراق داد [۱۶۱].

۹-۲۵ دیگر آگلوتینین‌های سرد

علاوه بر آنتی - i و آنتی - I، آگلوتینین‌های سرد با ویژگی‌های بسیار دیگری عمدتاً از سوی رولک و همکاران تعریف شده‌اند (به منظور بازنگری به منابع [۱، ۵۹ و ۱۶۲] مراجعه گردد). این آنتی‌بادی‌ها به همراه برخی خصوصیات شاخص‌هایی که تعریف می‌کنند در جدول ۳-۲۵ فهرست شده‌اند. تمامی این آنتی‌بادی‌ها با تعریف آگلوتینین‌های سرد مطابقت دارند: اتو آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های گلبول قرمز که در سرما (صفر درجه سانتی گراد) واکنش اپتیمم خود را نشان می‌دهند [۱]. بغیر از آنتی - z، این آنتی‌بادی‌ها معمولاً مونوکلونال و از نوع IgMk هستند.

فراوانترین آگلوتینین‌های سرد بعد از آنتی - i و آنتی - I، آنتی‌بادی‌های Pr هستند. آنتی‌بادی‌های Pr شاخص‌های حساس به سیالیداز بر سطح سیالوتتراساکاریدها و سیالوتتری ساکاریدهای دارای اتصال O مربوط به سیالوگلیکوپروتئین‌های گلبول قرمز (بویژه گلیکوفورین‌های A و B)، را شناسایی می‌کنند. این گلیکوپروتئین‌ها همچنین آنتی‌ژن‌های گروه خونی M، N، S، و s را حمل می‌کنند و لذا Pr در فصل ۳ توصیف شده است (بخش ۳-۶-۴). آنتی‌بادی‌های Pr ناهمگن هستند و تقسیمات جزئی‌تری یافته‌اند. آنتی - Pr₁، آنتی - Pr₂ و آنتی - Pr₃، بواسطه تاثیر اصلاحات شیمیایی ویژه شاخص‌های آنها، از هم متمایز می‌گردند [۱]. آنتی - Pr₁ و آنتی - Pr₃ از طریق واکنش‌هایشان با گلبول‌های حیوانی تقسیمات جزئی‌تری می‌یابند: آنتی - Pr_{1h} و آنتی - Pr_{3h} منحصراً با گلبول‌های قرمز انسانی واکنش می‌دهند. آنتی - Pr_{1d} و آنتی - Pr_{3d} گلبول‌های قرمز انسان و سگ را آگلوتینه می‌نمایند [۱]. آنتی - Sa همچون همچون آنتی - Pr₂، آنتی‌ژنی را که بر سطح گلیکوفورین A و نیز بر سطح بعضی از گانگلیوزیدها وجود دارد، شناسایی می‌نماید [۱۷۸ و ۱۷۹]. تعداد معدودی آنتی - Pr و آنتی - Sa از نوع IgA می‌باشند [۱۸۱]. یک آنتی - Pr₁ از نوع IgGλ منجر به همولیز شدید در یک بچه متعاقب آلودگی به ویروس سرخچه گردید [۱۸۱].

آنتی - Sia-Ib (آنتی‌بادی ضد ساختارهای حاوی اسید سیالیک - خطی - منشعب^۱، که سابقاً آنتی - Gd نامیده می‌شد) نمایانگر یک مجموعه ناهمگن از آنتی‌بادی‌هاست که آنتی‌ژن‌های مقاوم به پروتئاز و حساس به سیالیداز را که روی گانگلیوزیدها وجود دارند و به واسطه سیالیه شدن ساختارهای دارای فعالیت i و I (خطی و منشعب) روی گلیکولپیدها در موقعیت آلفا - ۲ و ۳ تولید

1- anti-sialo-linear-branched

می‌گردند، شناسایی می‌نمایند [۱، ۱۶۵ و ۱۶۸]. آنتی - Sia-Ib1 (آنتی-Gd₁) صرفاً به یک ریشه اسید سیالیک انتهایی (آلفا-۲ و ۳-N-استیل نورامینیک اسید) به منظور فعالیت نیاز دارد، آنتی -Sia-Ib2 (آنتی-Gd₂) نیاز به گالاکتوز سابترمینال^۱ (-3Galβ1-NeuNAcα2) دارد [۱۶۶]. آنتی‌بادی‌های sia-Ib همچنین به ساختارهای سیالیل - Le^a (sLe^a) و سیالیل Le^x (sLe^x) (به جدول ۲-۳ رجوع شود) که بر سطح سلول‌های هسته دار و در موسین‌های محلول مربوط به سرطان بیان می‌گردند، اتصال می‌یابند [۱۸۲].

آنتی‌ژن Sia-bl (Fl) روی گلیکولیپیدهای دارای ساختارهای سیالیه منشعب قرار گرفته است در حالی که Sia-l1 (Vo) و Li احتمالاً ساختارهای خطی روی گلیکو لیپیدها هستند که در موقعیت آلفا -۲ و ۳ سیالیه شده‌اند [۱۱۴، ۱۷۰-۱۶۷ و ۱۸۳].

جدول ۲۵-۳. آنتی‌ژن‌هایی که توسط آگلوتینین‌های سرد تعریف می‌شوند، واکنش آنتی‌بادی‌ها با گلبول‌های قرمز بالغین (Ad)، گلبول‌های قرمز بند ناف (Cd)، گلبول‌های قرمز i بالغین (iad) و گلبول‌های قرمز مجاور شده با پاپایین (Pap) و سیالیداز (Sial) نشان داده شده است.

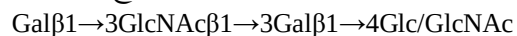
Antigen	Ad	Cd	iad	Pap	Sial	Comments	References
I	+	w	w	+	+	Branched; glycoproteins and glycolipids	See text
i	w	+	+	+	+	Linear; glycoproteins and glycolipids	See text
I ^T	w	+	w	+	+		See text
j	+	+	+	+	+	Linear and branched; glycoproteins and glycolipids	[140]
Pr ₁₋₃	+	+	+	0	0	O-glycans of glycophorins	*
Pr ₄	+	+	+	0	+		*
Sa	+	+	+	w	0	O-glycans of glycophorins and gangliosides	[163,164]*
Sia-Ib1 (Gd ₁)	+	+	+	+	0	Sialylated linear and branched; glycolipids	[165,166]
Sia-Ib2 (Gd ₂)	+	+	+	+	0	Sialylated linear and branched; glycolipids	[165,166]
Sia-b1 (Fl)	+	w	w	+	0	Sialylated branched; glycolipids	[167,168]
Sia-l1 (Vo)	w	+	+	+	w	Sialylated linear; glycolipids	[168,169]
Li	w	+	+	+	0	Sialylated linear; glycolipids	[168,170]
Lud	+	w	+	w	0		[171]
Me	+	+		+	+	Enhanced by human milk	[172]
Om	+	+		+	+	Not enhanced by human milk	[173]
Ju	+	+		w	w		[174]
IgM ^{WCO}	0	0	0	0	+	Type 1 chain	[175]
Rx	+	w	+	+	+	pH optimum 6.5; previously Sd*	[176,177]

* به بخش ۳-۶-۴ مراجعه شود
+ آگلوتیناسیون قوی، w آگلوتیناسیون نسبتاً ضعیف در مقایسه با، 0 عدم وجود آگلوتیناسیون

در مورد خصوصیات بیو شیمیایی آنتی‌ژن‌های Lud، Om، Me و Ju اطلاعات بسیار اندکی در دست است. آنتی-Lud توالی‌های زنجیره نوع ۱ که در موقعیت آلفا -۲ و ۳ سیالیه شده‌اند را شناسایی

¹ subterminal- : ماقبل انتهایی

می‌نماید [۱۸۳و۱]. فعالیت آنتی-Me، که متاسفانه بدین نام نامگذاری شده است و ارتباطی با آنتی-M^e در سیستم MNS ندارد، توسط شیر قبلاً حرارت داده شده انسان افزایش می‌یابد، اما این افزایش با قندهای خاص شیر مشاهده نمی‌شود [۱۷۲]. فعالیت آنتی-Om توسط شیر انسان تا اندازه‌ای کاهش می‌یابد [۱۷۳]، که با این خصوصیت از آنتی-Me متمایز می‌گردد. آنتی-Me و آنتی-Om ممکن است مشابه آنتی-i باشند [۱۴۰]. آگلوتینین سرد IgM^{WOO}، که گلبول‌های مجاور شده با سیالیداز را آگلوتینه می‌کند، اما روی گلبول‌های مجاور نشده تاثیری ندارد، زنجیره نوع 1:



را شناسایی می‌کند [۱۷۵]. آنتی-Rx در ابتدا آنتی-Sd^x نامیده می‌شد زیرا بنظر می‌رسید که توسط ادرار Sd(a+)، اما نه ادرار Sd(a-)، مهار گردد [۱۷۶و۱۸۴]. نشان داده شد که این یک تأثیر غیر اختصاصی است، که احتمالاً ناشی از وابستگی شدید آنتی‌بادی به pH می‌باشد [۱۷۷].

References

- 1 Roelcke D. Cold agglutination. *Transfus Med Rev* 1989;3:140-66.
- 2 Wiener AS, Unger LJ, Cohen L, Feldman J. Type-specific cold auto-antibodies as a cause of acquired hemolytic anemia and hemolytic transfusion reactions: biologic test with bovine red cells. *Ann Intern Med* 1956;44:221-40.
- 3 Crookston JH, Dacie JV, Rossi V. Differences in the agglutinability of human red cells by the high-titre cold antibodies of acquired haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 1956;2:321-31.
- 4 Race RR, Sanger R. *Blood Groups in Man*, 6th edn. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1975.
- 5 Jenkins WJ, Marsh WL, Noades J et al. The I antigen and antibody. *Vox Sang* 1960;5:97-106.
- 6 Tippert P, Noades J, Sanger R et al. Further studies of the I antigen and antibody. *Vox Sang* 1960;5:107-21.
- 7 Marsh WL, Nichols ME, Reid ME. The definition of two I antigen components. *Vox Sang* 1971;20:209-17.
- 8 Evans RS, Turner E, Bingham M. Studies with radio-iodinated cold agglutinins of 10 patients. *Am J Med* 1965;38:378-95.
- 9 Olesen H. Thermodynamics of the cold agglutinin reaction. *Scand J Clin Lab Invest* 1966;18:1-15.
- 10 Doinel C, Ropars C, Salmon C. Quantitative and thermodynamic measurements on I and i antigens of human red blood cells. *Immunology* 1976;30:289-97.
- 11 Marsh WL, Jenkins WJ. Anti-i: a new cold antibody. *Nature* 1960;188:753.
- 12 Marsh WL. Anti-i: a cold antibody defining the Ii relationship in human red cells. *Br J Haematol* 1961;7:200-9.
- 13 Booth PB, Jenkins WJ, Marsh WL. Anti I^h: a new antibody of the I blood-group system occurring in certain Melanesian sera. *Br J Haematol* 1966;12:341-4.
- 14 Garratty G, Petz LD, Wallerstein RO, Fudenberg HH. Autoimmune hemolytic anemia in Hodgkin's disease associated with anti-I^h. *Transfusion* 1974;14:226-31. [See letter in *Transfusion* 1974;14:630.]
- 15 Booth PB. The occurrence of weak I^h red cell antigen among Melanesians. *Vox Sang* 1972;22:64-72.
- 16 Booth PB, Serjeantson S, Woodfield DG, Amato D. Selective depression of blood group antigens associated with hereditary ovalocytosis among Melanesians. *Vox Sang* 1977;32:99-110.
- 17 Clafin AJ. Three members of one family with the phenotype i; one with an anti-I antibody. *Transfusion* 1963;3:216-19.
- 18 Jakobowicz R, Simmons RT. The identification of anti-I agglutinins in human serum: an atypical antibody which simulates a non-specific cold agglutinin. *Med J Aust* 1964;1:194-5.
- 19 Yamaguchi H, Okubo Y, Tomita T, Yamano H, Tanaka M. A rare i (I-negative) phenotype blood found in Japanese families. *Proc Jpn Acad* 1970;46:889-92.
- 20 Yamaguchi H, Okubo Y, Tanaka M. A note on possible close linkage between the Ii blood locus and a congenital cataract locus. *Proc Jpn Acad* 1972;48:625-8.
- 21 Dzierzkowa-Borodej W, Kazmierczak Z, Ziemiak J. The antigens of Ii blood group system in a further case of i₂ (B₂) adult person. *Arch Immunol Ther Exp* 1972;20:851-9.
- 22 Marsh WL, Jensen L, Decary F, Colledge K. Water-soluble I blood group substance in the secretions of i adults. *Transfusion* 1972;12:222-6.
- 23 Ducos J, Ruffie J, Colombies P, Marty Y, Ohayon E. I antigen in leukaemic patients. *Nature* 1965;208:1329-30.
- 24 Winkler MM, Hamilton JR. Previously tested donors eliminated to determine rare phenotype frequencies [Abstract]. *Joint Congr Int Soc Blood Transfus and Am Ass Blood Banks*, 1990:158.
- 25 Lin-Chu M, Broadberry RE, Okubo Y, Tanaka M. The i phenotype and congenital cataracts among Chinese in Taiwan. *Transfusion* 1991;31:676-7.
- 26 Page PL, Langevin S, Petersen RA, Kruskall MS. Reduced association between the Ii blood group and congenital cataracts in white patients. *Am J Clin Pathol* 1987;87:101-2.
- 27 Godwin DJ, Combs MR, Telen MJ, Issitt PD. Increased incidence of the i phenotype in pregnancy [Abstract]. *Joint Congr Int Soc Blood Transfus and Am Ass Blood Banks*, 1990:155.
- 28 Okubo Y, Yamaguchi H. I-negative phenotype and cataract [Abstract]. *19th Congr Int Soc Blood Transfus*, 1986:147.
- 29 Burnie K. Ii antigens and antibodies. *Can J Med Technol* 1973;35:5-26.
- 30 Signal T, Booth PB. A New Zealand family with i members. *Vox Sang* 1976;30:391-5.
- 31 Ogata H, Okubo Y, Akabane T. Phenotype i associated with congenital cataract in Japanese. *Transfusion* 1979;19:166-8.
- 32 Macdonald EB, Douglas R, Harden PA. A Caucasian family with the i phenotype and congenital cataracts. *Vox Sang* 1983;44:322-5.
- 33 Yu L-C, Twu Y-C, Chang C-Y, Lin M. Molecular basis of the adult i phenotype and the gene responsible for the expression of the human blood group I antigen. *Blood* 2001;98:3840-5.
- 34 Joshi SR, Bhatia HM. A new red cell phenotype I-i- red cells lacking both I and i antigens. *Vox Sang* 1979;36:34-8.
- 35 Joshi SR, Bhatia HM. I-i- phenotype in a large kindred Indian family. *Vox Sang* 1984;46:157-60.
- 36 Jorgensen JR. A new phenotype in the Ii blood group system. *Vox Sang* 1968;15:171-6.
- 37 Dzierzkowa-Borodej W, Lisowska E, Leskiewicz A, Leszczak L. An unusual expression of Ii antigens in erythrocytes of a healthy adult person. *Vox Sang* 1974;27:57-66.

- 38 Feizi T. The blood group Ii system: a carbohydrate antigen system defined by naturally monoclonal or oligoclonal autoantibodies of man. *Immunol Commun* 1981;10:127-56.
- 39 Hakomori S. Blood group ABH and Ii antigens of human erythrocytes: chemistry, polymorphism, and their developmental change. *Semin Hematol* 1981;18:39-62.
- 40 Feizi T. Demonstration by monoclonal antibodies that carbohydrate structures of glycoproteins and glycolipids are onco-developmental antigens. *Nature* 1985;314:53-7.
- 41 Clausen H, Hakomori S. ABH and related histo-blood group antigens: immunochemical differences in carrier isotypes and their distribution. *Vox Sang* 1989;56:1-20.
- 42 Feizi T, Kabat EA, Vicari G, Anderson B, Marsh WL. Immunochemical studies on blood groups. XLVII. The I antigen complex-precursors in the A, B, H, Le^a and Le^b blood group system-hemagglutination-inhibition studies. *J Exp Med* 1971;133:39-52.
- 43 Feizi T, Kabat EA, Vicari G, Anderson B, Marsh WL. Immunochemical studies on blood groups. XLIX. The I antigen complex: specificity differences among anti-I sera revealed by quantitative precipitin studies; partial structure of the I determinant specific for one anti-I serum. *J Immunol* 1971;106:1578-92.
- 44 Feizi T, Kabat EA. Immunochemical studies on blood groups. LIV. Classification of anti-I and anti-i sera into groups based on reactivity patterns with various antigens related to the blood group A, B, H, Le^a, Le^b and precursor substances. *J Exp Med* 1972;135:1247-58.
- 45 Eber W, Roelcke D, Weicker H. The I antigen of human red cell membrane. *Eur J Biochem* 1975;53:505-15.
- 46 Watanabe K, Hakomori S-I. Status of blood group carbohydrate chains in ontogenesis and in oncogenesis. *J Exp Med* 1976;144:644-53.
- 47 Gardas A. Studies on the I-blood-group-active sites on macro-glycolipids from human erythrocytes. *Eur J Biochem* 1976;68:185-91.
- 48 Feizi T, Childs RA, Hakomori S-I, Powell ME. Blood-group-Ii-active gangliosides of human erythrocyte membranes. *Biochem J* 1978;173:245-54.
- 49 Childs RA, Feizi T, Fukuda M, Hakomori S-I. Blood-group-I activity associated with Band 3, the major intrinsic membrane protein of human erythrocytes. *Biochem J* 1978;173:333-6.
- 50 Niemann H, Watanabe K, Hakomori S, Childs RA, Feizi T. Blood group i and I activities of 'lacto-N-norhexaosylceramide' and its analogues: the structural requirements for i-specificities. *Biochem Biophys Res Commun* 1978;81:1286-93.
- 51 Feizi T, Childs RA, Watanabe K, Hakomori S-I. Three types of blood group I specificity among monoclonal anti-I autoantibodies revealed by analogues of a branched erythrocyte glycolipid. *J Exp Med* 1979;149:975-80.
- 52 Watanabe K, Hakomori S, Childs RA, Feizi T. Characterization of a blood group I-active ganglioside: structural requirements for I and i specificities. *J Biol Chem* 1979;254:3221-8.
- 53 Fukuda M, Fukuda MN, Hakomori S. Developmental change and genetic defect in the carbohydrate structure of band 3 glycoprotein of human erythrocyte membrane. *J Biol Chem* 1979;254:3700-3.
- 54 Koscielak J, Zdebska E, Wikczynska Z, Miller-Podraza H, Dzierzkowa-Borodziej W. Immunochemistry of Ii-active glycosphingolipids of erythrocytes. *Eur J Biochem* 1979;96:331-7.
- 55 Okada Y, Kannagi R, Levery SB, Hakomori S-I. Glycolipid antigens with blood group I and i specificities from human adult and umbilical cord erythrocytes. *J Immunol* 1984;133:835-42.
- 56 Gooi HC, Veyrières A, Alais J et al. Further studies of the specificities of monoclonal anti-i and anti-I antibodies using chemically synthesized, linear oligosaccharides of the poly-N-acetyllactosamine series. *Mol Immunol* 1984;21:1099-104.
- 57 Doinel C, Ropars C, Rufin JM. I and H activities of human red blood cells treated with an 1,2- α -L-fucosidase from *Aspergillus niger*. *Rev Franc Transfus Immunohémat* 1980;23:259-69.
- 58 Piller F, Cartron J-P, Maranduba A et al. Biosynthesis of blood group I antigens. Identification of a UDP-GlcNAc:GlcNAc β 1-3Gal(-R) β 1-6(GlcNAc to Gal) N-acetylglucosaminyltransferase in hog gastric mucosa. *J Biol Chem* 1984;259:13385-90.
- 59 Issitt PD. Cold-reactive autoantibodies outside the I and P blood groups. In: JM Moulds, LL Woods, eds. *Blood Groups: P, I, Sd^a and Pr*. Arlington: American Association of Blood Banks, 1991: 73-112.
- 60 Bierhuizen MFA, Mattei M-G, Fukuda M. Expression of the developmental I antigen by a cloned human cDNA encoding a member of a β -1,6-N-acetylglucosaminyltransferase gene family. *Genes Dev* 1993;7:468-78.
- 61 Bierhuizen MFA, Maemura K, Kudo S, Fukuda M. Genomic organization of core 2 and branching β -1,6-N-acetylglucosaminyltransferases: implication for evolution of the β -1,6-N-acetylglucosaminyltransferase gene family. *Glycobiology* 1995;5:417-25.
- 62 Bierhuizen MFA, Maemura K, Fukuda M. Isolation and characterization of a pseudogene related to human core 2 β -1,6-N-acetylglucosaminyltransferase. *Glycocon J* 1995;12:857-64.
- 63 Fukuda MN, Fukuda M, Hakomori S. Cell surface modification by endo- β -galactosidase: change of blood group activities and release of oligosaccharides from glycoproteins and glycosphingolipids of human erythrocytes. *J Biol Chem* 1979;254:5458-65.
- 64 Marsh WL, Nichols ME, Allen FH. Inhibition of anti-I sera by human milk. *Vox Sang* 1970;18:149-54.

- 65 Dzierzkowa-Borodej W, Seyfried H, Nichols M, Reid M, Marsh WL. The recognition of water-soluble I blood group substance. *Vox Sang* 1970;18:222-34.
- 66 Rouger P, Juszcak G, Doinel C, Salmon C. Relationship between I and H antigens. I. A study of the plasma and saliva of a normal population. *Transfusion* 1980;20:536-9.
- 67 Rouger P, Juszcak G, Doinel C *et al.* Relationship between I and H antigens. II. Study of the H and I deficient phenotypes. *Immunol Commun* 1980;9:161-72.
- 68 de Boissezon J-F, Marty Y, Ducos J, Abbal M. Présence constante d'une substance inhibitrice de l'anticorps anti-i dans le sérum humain normal. *CR Acad Sci Paris* 1970;271:1448-51.
- 69 Dzierzkowa-Borodej W, Osinska M. Anti-I antibodies in human milk. *Arch Immunol Ther Exp* 1971;19:609-12.
- 70 Rouger P, Riveau D, Salmon C. Detection of the H and I blood group antigens in normal plasma: a comparison with A and i antigens. *Vox Sang* 1979;37:78-83.
- 71 Cooper AG, Brown MC. Serum i antigen: a new human blood-group glycoprotein. *Biochem Biophys Res Commun* 1973;55:297-304.
- 72 Cooper AG. Soluble blood group I substance in human amniotic fluid. *Nature* 1970;227:508-9.
- 73 Feizi T, Cedergvist LL, Childs R. The blood group I and i antigens of amniotic fluid. I. Association of I and i antigens with blood group A, B and H antigens. *Br J Haematol* 1975;30:489-97.
- 74 Shumak KH, Rachkewich RA, Crookston MC, Crookston JH. Antigens of the Ii system on lymphocytes. *Nature New Biol* 1971;231:148-9.
- 75 Pruzanski W, Shumak KH. Biologic activity of cold-reacting autoantibodies. *N Engl J Med* 1977;297:583-9.
- 76 Shumak KH, Rachkewich RA, Greaves MF. I and i antigens on normal human T and B lymphocytes and on lymphocytes from patients with chronic lymphocytic leukemia. *Clin Immunol Immunopathol* 1975;4:241-7.
- 77 Pruzanski W, Farid N, Keystone E, Armstrong M, Greaves MF. The influence of homogeneous cold agglutinins on human B and T lymphocytes. *Clin Immunol Immunopathol* 1975;4:248-57.
- 78 Grillo-Courvalin C, Brouet J-C, Piller F *et al.* An anti-B cell autoantibody from Wiskott-Aldrich syndrome which recognises i blood group specificity on normal human B cells. *Eur J Immunol* 1992;22:1781-8.
- 79 Pruzanski W, Farid N, Keystone E, Armstrong M. The influence of homogeneous cold agglutinins on polymorphonuclear and mononuclear phagocytes. *Clin Immunol Immunopathol* 1975;4:277-85.
- 80 Pruzanski W, Delmage KJ. Cytotoxic and cytolytic activity of homogeneous cold agglutinins on peripheral blood monocytes. *Clin Immunol Immunopathol* 1977;7:130-8.
- 81 Dunstan RA, Simpson MB. Heterogeneous distribution of antigens on human platelets demonstrated by fluorescence flow cytometry. *Br J Haematol* 1985;61:603-9.
- 82 Picard J, Edward DW, Feizi T. Changes in the expression of the blood group A, B, H, Le^a and Le^b antigens and the blood group precursor associated I (MA) antigen in glycoprotein-rich extracts of gastric carcinomas. *J Clin Lab Immunol* 1978;1:119-28.
- 83 Picard JK, Feizi T. Peanut lectin and anti-Ii antibodies reveal structural differences among human gastrointestinal glycoproteins. *Mol Immunol* 1983;20:1215-20.
- 84 Thomas DB. The i antigen complex: a new specificity unique to dividing human cells. *Eur J Immunol* 1974;4:819-24.
- 85 Kannagi R, Papayannopoulou T, Nakamoto B *et al.* Carbohydrate antigen profiles of human erythroleukemia cell lines HEL and K562. *Blood* 1983;62:1230-41.
- 86 Testa U, Henri A, Bettaieb A *et al.* Regulation of i- and I-antigen expression in the K562 cell line. *Cancer Res* 1982;42:4694-700.
- 87 Wiener AS, Moor-Jankowski J, Gordon EB, Davis J. The blood factors I and i in primates including man, and in lower species. *Am J Phys Anthropol* 1965;23:389-96.
- 88 Jenkins WJ, Koster HG, Marsh WL, Carter RL. Infectious mononucleosis: an unsuspected source of anti-i. *Br J Haematol* 1965;11:480-3.
- 89 Chiewsilp P, Colledge KI, Marsh WL. Water soluble I blood group substance in the secretions of rhesus monkeys. *Vox Sang* 1971;21:30-6.
- 90 Pawlak Z, Lopez M. Développement des antigènes ABH et Ii chez les enfants de 0 à 16 ans. *Rev Franc Transfus Immuno-Hémat* 1979;22:253-63.
- 91 Testa U, Rochant H, Henri A *et al.* Change in i-antigen expression of erythrocytes during *in vivo* aging. *Rev Franc Transfus Immuno-Hémat* 1981;24:299-305.
- 92 Hirohashi S, Clausen H, Nudelman E *et al.* A human monoclonal antibody directed to blood group i antigen: heterohybridoma between human lymphocytes from regional lymph nodes of a lung cancer patient and mouse myeloma. *J Immunol* 1986;136:4163-8.
- 93 Feizi T. The I and i antigens on certain normal and pathologic tissues. *Rev Franc Transfus Immun-Hémat* 1978;21:165-74.
- 94 Hakomori S. Histo-blood group antigens as tumor-associated carbohydrate antigens and ligands for cell adhesion. In: J-P Cartron, P Rouger, eds. *Blood Cell Biochemistry*, Vol. 6. New York: Plenum Press, 1995: 421-43.
- 95 Weiner W, Shinton NK, Gray IR. Antibody of blood-group specificity in simple ('cold') haemolytic anaemias. *J Clin Pathol* 1960;13:232-6.
- 96 van Loghem JJ, van der Hart M, Veenhoven-van Riesz E *et al.* Cold auto-agglutinins and haemolysins of anti-I and anti-i specificity. *Vox Sang* 1962;7:214-21.
- 97 Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. *Blood Transfusion in Clinical Medicine*, 10th edn. Oxford: Blackwell Science, 1997.
- 98 Pruzanski W, Shumak KH. Biologic activity of cold-reacting autoantibodies. *N Engl J Med* 1977;297:538-42.

- 99 Feizi T. The monoclonal antibodies of cold agglutinin syndrome: properties of the monoclonal autoantibodies. *Med Biol* 1980;58:300-2.
- 100 Terness P, Navolan D, Opelz G, Roelcke D. Inverse association between IgG-anti-k and antierythrocyte autoantibodies in patients with cold agglutination. *Blood* 1999;94:4343-6.
- 101 Feizi T, Kunkel HG, Roelcke D. Cross idiosyncrasy specificity among cold agglutinins in relation to combining activity for blood group-related antigens. *Clin Exp Immunol* 1974;18:283-93.
- 102 Stevenson FK, Wraitham M, Glennie MJ *et al*. Antibodies to shared idiotypes as agents for analysis and therapy for human B cell tumors. *Blood* 1986;68:430-6.
- 103 Stevenson FK, Smith GJ, North J, Hamblin TJ, Glennie MJ. Identification of normal B-cell counterparts of neoplastic cells which secrete cold agglutinins of anti-I and anti-i specificity. *Br J Haematol* 1989;72:9-15.
- 104 Smith G, Spellerberg M, Boulton F, Roelcke D, Stevenson F. The immunoglobulin V_H gene, V_H4.21, specifically encodes autoanti-red cell antibodies against the I or i antigens. *Vox Sang* 1995;68:231-5.
- 105 Leoni J, Ghiso J, Goñi F, Frangione B. The primary structure of the Fab fragment of protein KAU, a monoclonal immunoglobulin M cold agglutinin. *J Biol Chem* 1991;266:2836-42.
- 106 Pascual V, Victor K, Lelsz D *et al*. Nucleotide sequence analysis of the V regions of two IgM cold agglutinins: evidence that the V_H4.21 gene segment is responsible for the major cross-reactive idiosyncrasy. *J Immunol* 1991;146:4385-91.
- 107 Silberstein LE, Jefferies LC, Goldman J *et al*. Variable region gene analysis of pathologic human autoantibodies to the related i and I red blood cell antigens. *Blood* 1991;78:2372-86.
- 108 Schutte MEM, van Es JH, Silberstein LE, Logtenberg T. V_H4.21-encoded natural autoantibodies with anti-i specificity mirror those associated with cold hemagglutinin disease. *J Immunol* 1993;151:6569-76.
- 109 Jefferies LC, Carchidi CM, Silberstein LE. Naturally occurring anti-i/I cold agglutinins may be encoded by different V_H3 genes as well as the V_H4.21 gene segment. *J Clin Invest* 1993;92:2821-33.
- 110 Thorpe SJ, Boulton CE, Stevenson FK *et al*. Cold agglutinin activity is common among human monoclonal IgM Rh system antibodies using the V_H4.34 heavy chain variable segment. *Transfusion* 1997;37:1111-16.
- 111 Thorpe SJ, Turner CE, Stevenson FK *et al*. Human monoclonal antibodies encoded by the V_H4-34 gene segment show cold agglutinin activity and variable multireactivity which correlates with the predicted charge of the heavy-chain variable region. *Immunology* 1998;93:129-36.
- 112 Feizi T, Taylor-Robinson D. Cold agglutinin anti-I and *Mycoplasma pneumoniae*. *Immunology* 1967;13:405-9.
- 113 Loomes LM, Uemura K, Childs RA *et al*. Erythrocyte receptors for *Mycoplasma pneumoniae* are sialylated oligosaccharides of Ii antigen type. *Nature* 1984;307:560-3.
- 114 Loomes LM, Uemura K-I, Feizi T. Interaction of *Mycoplasma pneumoniae* with erythrocyte glycolipids of I and i antigen types. *Infect Immun* 1985;47:15-20.
- 115 König AL, Kreft H, Hengge U, Braun RW, Roelcke D. Coexisting anti-I and anti-Fl/Gid cold agglutinins in infections by *Mycoplasma pneumoniae*. *Vox Sang* 1988;55:176-80.
- 116 Roelcke D, Kreft H, Northoff H, Gallasch E. Sia-b1 and I antigens recognized by *Mycoplasma pneumoniae*-induced human cold agglutinins. *Transfusion* 1991;31:627-30.
- 117 Issitt PD, Jackson VA. Useful modifications and variations of techniques in work on I system antibodies. *Vox Sang* 1968;15:152-3.
- 118 Chaplin H, Hunter VL, Malecek AC, Kilzer P, Rosche ME. Clinically significant allo-anti-I in an I-negative patient with massive hemorrhage. *Transfusion* 1986;26:57-61.
- 119 Jackson VA, Issitt PD, Francis BJ, Garriss ML, Sanders CW. The simultaneous presence of anti-I and anti-i in sera. *Vox Sang* 1968;15:133-41.
- 120 Gilboa-Garber N, Sudakevitz D, Levene C. A comparison of *Aplysia* lectin anti-I specificity with human anti-I and several other I-detecting lectins. *Transfusion* 1999;39:1060-4.
- 121 Dzierzkowa-Borodziej W, Voak D. Subtypes of i demonstrated by the use of atypical Ii cell types and inhibition studies. *Br J Haematol* 1979;41:105-13.
- 122 Rosenfield RE, Schmidt PJ, Calvo R, McGinniss MH. Anti-i, a frequent cold agglutinin in infectious mononucleosis. *Vox Sang* 1965;10:631-4.
- 123 Capra JD, Dowlin P, Cook S, Kunkel HG. An incomplete cold-reactive γ G antibody with I specificity in infectious mononucleosis. *Vox Sang* 1969;16:10-17.
- 124 Hossaini AA. Anti-i in infectious mononucleosis. *Am J Clin Pathol* 1970;53:198-203.
- 125 Troxel DB, Innella F, Cohen RJ. Infectious mononucleosis complicated by hemolytic anemia due to anti-i. *Am J Clin Pathol* 1966;46:625-31.
- 126 Wilkinson LS, Petz LD, Garratty G. Reappraisal of the role of anti-i in hemolytic anaemia in infectious mononucleosis. *Br J Haematol* 1973;25:715-22.
- 127 Burkart PT, Hsu TCS. IgM cold-warm hemolysins in infectious mononucleosis. *Transfusion* 1979;19:535-8.
- 128 Gronemeyer P, Chaplin H, Ghazarian V, Tuscany F, Wilner GD. Hemolytic anemia complicating infectious mononucleosis due to the interaction of an IgG cold anti-i and an IgM cold rheumatoid factor. *Transfusion* 1981;21:715-18.
- 129 Shirey RS, Park K, Ness PM *et al*. An anti-i biphasic hemolysin in chronic paroxysmal cold hemoglobinuria. *Transfusion* 1986;26:62-4.

- 130 McGinniss MH, Macher AM, Rook AH, Alter HJ. Red cell autoantibodies in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Transfusion* 1986;26:405-9.
- 131 Gerbail A, Lavallée R, Ropars C *et al*. Sensibilisation des hématies d'un nouveau-né par un auto-anticorps anti-i d'origine maternelle de nature IgG. *Nouv Rev Franc Hémat* 1971;11:689-700.
- 132 Branch DR. Detection of complement (C3d) coated cells in a newborn due to maternal anti-i. *Transfusion* 1979;19:348-9.
- 133 Judd WJ, Steiner EA, Abruzzo LV *et al*. Anti-i causing acute hemolysis following a negative immediate-spin crossmatch. *Transfusion* 1992;32:572-5.
- 134 Layrisse Z, Layrisse M. High incidence cold autoagglutinins of anti-Iⁱ specificity in Yanomama Indians of Venezuela. *Vox Sang* 1968;14:369-82.
- 135 Garratty G, Haffleigh B, Dalziel J, Petz LD. An IgG anti-Iⁱ detected in a Caucasian American. *Transfusion* 1972;12:325-9.
- 136 Silvergleid AJ, Wells RE, Haffleigh EB *et al*. Compatibility test using ⁵¹Chromium-labeled red blood cells in cross-match positive patients. *Transfusion* 1978;18:8-14.
- 137 Haffleigh EB, Wells RE, Grumet FC. Nonhemolytic IgG anti Iⁱ. *Transfusion* 1978;18:592-7.
- 138 Schmidt PJ, McCurdy P, Havell T, Jenkins A, McGinniss M. An anti-Iⁱ of clinical significance [Abstract]. *Transfusion* 1974;14:507.
- 139 Postoway N, Capon S, Smith L, Rosenbaum D, Garratty G. Cold agglutinin syndrome caused by anti-Iⁱ [Abstract]. *Joint Congr Int Soc Blood Transfus and Am Ass Blood Banks*, 1990:85.
- 140 Roelcke D, Kreff H, Hack H, Stevenson FK. Anti-i: human cold agglutinins recognizing linear (i) and branched (I) Type 2 chains. *Vox Sang* 1994;67:216-21.
- 141 Gold ER. Observations on the specificity of anti-O and anti-A₁ sera. *Vox Sang* 1964;9:153-9.
- 142 Bird GWG, Wingham J. Erythrocyte autoantibody with unusual specificity. *Vox Sang* 1977;32:280-2.
- 143 Salmon C, Homberg JC, Liberge G, Delarue F. Autoanticorps a spécificités multiples, anti-HI, anti-AI, anti-BI, dans certains élaus d'anémie hémolytique. *Rev Franc Etud Clin Biol* 1965;10:522-5.
- 144 Baumgarten A, Curtain CC. A high frequency of cold agglutinins of anti-IA specificity in a New Guinea Highland population. *Vox Sang* 1970;18:21-6.
- 145 Tegoli J, Harris JP, Issitt PD, Sanders CW. Anti-IB, an expected 'new' antibody detecting a joint product of the I and B genes. *Vox Sang* 1967;13:144-57.
- 146 Drachmann O. An autoaggressive anti-BI(O) antibody. *Vox Sang* 1968;14:185-93.
- 147 Morel P, Garratty G, Willbanks E. Another example of anti-IB. *Vox Sang* 1975;29:231-3.
- 148 Doinel C, Ropars C, Salmon C. Anti-I(A+B): an autoantibody detecting an antigenic determinant of I and a common part to A and B. *Vox Sang* 1974;27:515-23.
- 149 Tegoli J, Cortez M, Jensen L, Marsh WL. A new antibody, anti-Ile^bH, specific for a determinant formed by the combined action of the I, Le, Se and H gene products. *Vox Sang* 1971;21:397-404.
- 150 Branch D, Powers T. A second example of anti-Ile^bH. *Transfusion* 1979;19:353.
- 151 Issitt PD, Tegoli J, Jackson V, Sanders CW, Allen FH. Anti IP₁: antibodies that show an association between the I and P blood group systems. *Vox Sang* 1968;14:1-8.
- 152 Allen FH, Marsh WL, Jensen L, Fink J. Anti IP: an antibody defining another product of interaction between the genes of the I and P blood group systems. *Vox Sang* 1974;27:442-6.
- 153 Ramos RR, Curtis BR, Eby CS, Ratkin GA, Chaplin H. Fatal outcome in a patient with autoimmune hemolytic anemia associated with an IgM bithermic anti-IⁱP. *Transfusion* 1994;34:427-31.
- 154 Giblett ER, Cutbush Crookston M. Agglutinability of red cells by anti-i in patients with thalassaemia major and other haematological disorders. *Nature* 1964; 201:1138-9.
- 155 Crookson MC. Anomalous ABO, H and Ii phenotypes in disease. In: G Garratty, ed. *Blood Group Antigens and Disease*. Arlington: American Association of Blood Banks, 1983:67-84.
- 156 Reid ME, Bird GWG. Associations between human red cell blood group antigens and disease. *Transfus Med Rev* 1990;4:47-55.
- 157 Navenot J-M, Muller J-Y, Blanchard D. Expression of blood group i antigen and fetal hemoglobin in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Transfusion* 1997; 37:291-7.
- 158 Hillman RS, Giblett ER. Red cell membrane alteration associated with 'marrow stress'. *J Clin Invest* 1965;44:1730-6.
- 159 Shumak KH, Beldotti LE, Rachkewich RA. Diagnosis of haematological disease using anti-i. I. Disorders with lymphocytosis. *Br J Haematol* 1979;41:399-405.
- 160 Shumak KH, Rachkewich RA, Beldotti LE. Diagnosis of haematological disease using anti-i. II. Distinction between acute myeloblastic and acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 1979;41:407-411.
- 161 Shumak KH, Baker MA, Taub RN, Coleman MS and the Toronto Leukemia Study Group. Myeloblastic and lymphoblastic markers in acute undifferentiated leukemia and chronic myelogenous leukemia in blast crisis. *Cancer Res* 1980;40:4048-52.
- 162 Roelcke D. Sialic acid-dependent red blood cell antigens. In: G Garratty, ed. *Immunobiology of Transfusion Medicine*. New York: Dekker, 1994:69-95.
- 163 Roelcke D, Pruzanski W, Ebert W *et al*. A new human monoclonal cold agglutinin Sa recognizing terminal N-acetylneuraminyl groups on the cell surface. *Blood* 1980;55:677-81.
- 164 Pereira A, Mazzara R, Escoda L *et al*. Anti-Sa cold agglutinin of IgA class requiring plasma exchange-therapy as early manifestation multiple myeloma. *Ann Hematol* 1993;66:315-18.
- 165 Roelcke D, Riesen W, Geisen HP, Ebert W. Serological identification of the new cold agglutinin specificity anti-Gd. *Vox Sang* 1977;33:304-6.

- 166 Roelcke D, Brossmer R. Different fine specificities of human monoclonal anti-Gd cold agglutinins. *Prot Biol Fluids* 1984;31:1075-8.
- 167 Roelcke D. A further cold agglutinin, Fl, recognizing a N-acetylneuraminic acid-determined antigen. *Vox Sang* 1981;41:98-101.
- 168 Roelcke D, Hengge U, Kirschfink M. Neolacto (Type-2 chain)-sialoautoantigens recognized by human cold agglutinins. *Vox Sang* 1990;59:235-9.
- 169 Roelcke D, Kreft H, Pfister A-M. Cold agglutinin Vo: an IgM λ monoclonal human antibody recognizing a sialic acid determined antigen fully expressed on newborn erythrocytes. *Vox Sang* 1984;47:236-41.
- 170 Roelcke D. Li cold agglutinin: a further antibody recognizing sialic acid-dependent antigens fully expressed on newborn erythrocytes. *Vox Sang* 1985;48:181-3.
- 171 Roelcke D. The Lud cold agglutinin: a further antibody recognizing N-acetylneuraminic acid-determined antigens not fully expressed at birth. *Vox Sang* 1981;41:316-18.
- 172 Salama A, Pralle H, Mueller-Eckhardt C. A new red blood cell cold autoantibody (anti-Me). *Vox Sang* 1985;49:277-84.
- 173 Kajii E, Ikemoto S. A cold agglutinin: Om. *Vox Sang* 1989;56:104-6.
- 174 Götsche B, Salama A, Mueller-Eckhardt C. Autoimmune hemolytic anemia caused by a cold agglutinin with a new specificity (anti-Ju). *Transfusion* 1990;30:261-2.
- 175 Picard JK, Loveday D, Feizi T. Evidence for sialylated Type 1 blood group chains on human erythrocyte membranes revealed by agglutination of neuraminidase-treated erythrocytes with Walenström's macroglobulin IgM^{WOO} and hybridoma antibody FC 10.2. *Vox Sang* 1985;48:26-33.
- 176 Marsh WL, Johnson CL, Øyen R *et al*. Anti-Sd^a: a 'new' auto-agglutinin related to the Sd^a blood group. *Transfusion* 1980;20:1-8.
- 177 Bass LS, Rao AH, Goldstein J, Marsh WL. The Sd^a antigen and antibody: biochemical studies on the inhibitory property of human urine. *Vox Sang* 1983;44:191-6.
- 178 Dahr W, Lichthardt D, Roelcke D. Studies of the receptor sites of the monoclonal anti-Pr and -Sa cold agglutinins. *Prot Biol Fluids* 1981;29:365-8.
- 179 Uemura K, Roelcke D, Nagai Y, Feizi T. The reactivities of human erythrocyte autoantibodies anti-Pr₂, anti-Gd, Fl and Sa with gangliosides in a chromatogram binding assay. *Biochem J* 1984;219:865-74.
- 180 Roelcke D, Hack H, Kreft H *et al*. IgA cold agglutinins recognize Pr and Sa antigens expressed on glycoporphins. *Transfusion* 1993;33:472-5.
- 181 König AL, Schabel A, Sugg U, Brand U, Roelcke D. Autoimmune hemolytic anemia caused by IgG λ -monotypic cold agglutinins of anti-Pr specificity after rubella infection. *Transfusion* 2001;41:488-92.
- 182 Gallart T, Roelcke D, Blay M *et al*. Anti-Sia-Ib (anti-Gd) cold agglutinins bind the domain NeuNAc α 2-3Gal in sialyl Lewis^x, sialyl Lewis^a, and related carbohydrates on nucleated cells and in soluble cancer-associated mucins. *Blood* 1997;90:1576-87.
- 183 Roelcke D, Hack H, Kreft H, Gross HJ. α 2,3-Specific desialylation of human red cells: effect on the autoantigens of the Pr, Sa and Sia-II, b1, Ib1 series. *Vox Sang* 1998;74:109-12.
- 184 Marsh WL, Johnson CL, Dinapoli J *et al*. Immune hemolytic anemia caused by auto anti-Sd^a: a report on six cases [Abstract]. *Transfusion* 1980;20:647.

فصل ۲۶

آنتی‌ژن‌های Er

۱-۲۶ مقدمه

۲-۲۶ آنتی‌ژن‌های Er^a و Er^b ($ER2$ و $ER1$)

۳-۲۶ آنتی‌بادی‌ها

۱-۲۶ مقدمه

Er^a و Er^b به ترتیب آنتی‌ژن‌هایی با شیوع زیاد و شیوع کم می‌باشند و احتمالاً محصولات آلل‌ها هستند. این آنتی‌ژن‌ها کلکسیون 208 از مجموعه اصطلاحات مربوط به ISBT، که کلکسیون Er نامیده می‌شود، را تشکیل می‌دهند. Er^a ، $ER1$ (208001) است، و Er^b ، $ER2$ (208002) می‌باشد.

۲-۲۶ آنتی‌ژن‌های Er^a و Er^b ($ER2$ و $ER1$)

۱-۲-۲۶ توارث و فراوانی‌ها

بررسی خانواده‌های دونفر از سه فرد مورد مطالعه $Er(a-)$ که توسط دانیلز و همکاران^۱ [۱] در سال ۱۹۸۲ توصیف شده بودند، نشان داد که $Er(a-)$ یک صفت ارثی است. در هر حال یکی از خانواده‌ها (Rod.)، دارای اعضای $Er(a-)$ در دو نسل بود که این حاکی از این بود که الگوی توارث احتمالاً ساده و قابل توجیه نبوده است. در سال ۱۹۸۸، هامیلتون و همکاران^۲ [۲] نوعی آنتی‌بادی علیه یک آنتی‌ژن با شیوع کم به نام Er^b را توصیف نمودند که با پنج نمونه از شش نمونه گلبول قرمز $Er(a-)$ واکنش می‌داد. بررسی خانواده Rod با استفاده از آنتی- Er^b حاکی از این بود که وجود $Er(a-)$ در دو نسل ناشی از آمیزش $Er(a-b+) \times Er(a+b+)$ بوده است [۲]. بنابراین به نظر می‌رسد که Er^a و Er^b قاعده‌تاً بصورت آلل‌های هم بارز به ارث می‌رسند. یک نمونه $Er(a-)$ ، از لحاظ آنتی‌ژن Er^b منفی بود، همانطوری که گلبول‌های $Er(a+)$ دختر یک مادر $Er(a-b+)$ ، $Er(b-)$ بودند، که این حکایت از وجود یک آلل سوم

1- Daniels et al.

2- Hamilton et al.

دارد [۲]. یک آنتی بادی در سرم بیماری Er(a-b-) با والدین همخون با تمامی گلبول های قرمز آزمایش شده، از جمله گلبول های Er(a-)، واکنش داد و احتمالاً این آنتی بادی آنتی- Er^{ab} بوده است [۳]. مطالعات خانوادگی نشان داده است که Er بخشی از سیستم های ABO، MNS، دافی، کید یا دمبروک نمی می باشد [۴، ۲، ۱].

فنوتیپ واقعی Er(a-) تنها در مردمان اروپایی الاصل مشاهده شده است [۱، ۷-۵] و چندین مورد منتشر نشده دیگر)، اگر چه یک فنوتیپ غیر طبیعی Er(a-) در یک خانواده ژاپنی شناسایی گردید [۴] (بخش ۲۶-۳). بدنبال آزمایشات بعمل آمده روی گلبول های قرمز ۶۳۷۶۲ اهدا کننده خون عمدتاً سفید پوست [۱، ۵ و ۸] و ۱۳۵۲۱ اهدا کننده خون ژاپنی [۴]، هیچ فرد Er(a-) یافت نشد. از ۶۰۵ اهدا کننده تصادفی^۱ سفید پوست، چهار نفر Er(b+) بودند و فراوانی آلل Er^b ، ۰/۰۳۳ محاسبه گردید. در صورتی که از یک آلل سوم صرف نظر شود، آلل Er^d دارای یک فراوانی ۰/۹۹۶۷ می باشد و در آن صورت انتظار می رود که شیوع Er(a-) حدود ۱ در هر ۱۰۰۰۰۰ فرد سفید پوست باشد.

۲-۲-۲۶ خصوصیات آنتی ژنی

آنتی ژن Er^a بر سطح گلبول های بند ناف کاملاً بیان می گردد و نسبت به اثر دهی پروتازها (تریپسین، کیموتریپسین، پاپائین، فیسین، پروناز)، سیالیداز، یا ماده احیاء کننده پیوند دی سولفیدی، ۲- آمینواتیل ایزوتیوارونیوم بروماید (AET)، برگلبول های قرمز حساس نمی باشد [۱، ۹ و ۱۰]. انکوباسیون گلبول های قرمز در بافرهای گلاسیسین دار EDTA با pH پایین، که غالباً در آزمایشات جدا سازی (elution) آنتی بادی بکار می رود، منجر به از بین رفتن آنتی ژن Er^a گردید. در pH=2 آنتی ژن بطور کامل از بین رفت، در pH=2/5 بصورت جزئی از بین رفت، و در pH=3/0 ظاهراً بدون تغییر ماند [۹]. آنتی ژن Er^b در مقابل اثردهی فیسین، پاپائین یا دیتیوتریتول (DDT) بر گلبول های قرمز مقاوم می باشد.

۳-۲-۲۶ پیچیدگی های سرولوژیک

واکنش گلبول های قرمز یک زن ژاپنی و دو تا از فرزندان با پنج آنتی- Er^a (از جمله آنتی- Er^a اصلی) منفی بودند، اما این گلبولها با سه آنتی- Er^a دیگر واکنش دادند [۴]. نتایج مثبت و منفی با تکنیک های جذب مورد تأیید قرار گرفتند. سرم فرد مورد مطالعه، که دو بار خون گرفته و سه بار حامله شده بود، حاوی نوعی آنتی بادی مشابه آنتی- Er^a بود: این آنتی بادی با تمامی گلبول های قرمز بجز گلبول های Er(a-b+) و گلبول های فرد مورد مطالعه و دو تا از فرزندان، واکنش می داد.

¹ -منظور اهداکنندگانی است که انتخاب آنها بصورت تصادفی صورت گرفته است. م

تعدادی از آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های با شیوع زیاد، بصورت ضعیف با گلبول‌های Er(a-) واکنش می‌دهند. آزمایش متقاطع گلبول‌های قرمز و سرم‌ها، یک الگوی بسیار پیچیده از واکنش‌ها را به نمایش می‌گذارد و نتایج بین آزمایشگاه‌های مختلف، همیشه سازگاری نداشته‌اند [J. Poole, G.L. Daniels, P. Lacey, مشاهدات منتشر نشده].

۳-۲۶ آنتی‌بادی‌ها

تمامی افراد ثبت شده‌ایی که آنتی- Er^a ساخته بودند سابقه تزریق خون داشتند، و اکثراً حامله نیز شده بودند [۱، ۴-۷]. آنتی‌بادی‌ها از نوع IgG هستند و کمپلمان را تثبیت نمی‌کنند [۱، ۴ و ۵]. در دو بیمار دارای آنتی- Er^a ، گلبول‌های قرمز Er(a+) پس از تزریق خون یک DAT مثبت دادند، اما هیچ علامتی از همولیز وجود نداشت [۵ و ۱]. روش‌های سنجش بیگانه خواری مونوسیت و مطالعات بقاء گلبول قرمز در داخل بدن (in vivo)، شواهدی اضافی را مبنی بر اینکه این آنتی‌بادی‌ها اهمیت بالینی ندارند، فراهم نمود [۵ و ۱]. گلبول‌های قرمز دو نوزاد که از زنان دارای آنتی- Er^a متولد شده بودند، DAT مثبت ایجاد نمودند، اما هیچ‌کدام علائمی دیگر از HDN نداشتند.

تولید کننده تنها مورد شناخته شده آنتی- Er^b پنج بار حامله شده اما هرگز خون دریافت نکرده بود، دو تا از سه فرزندش Er(b+) بودند [۲]. گلبول‌های قرمز دومین فرزند Er(b+) وی یک DAT مثبت دادند، اما هیچ درمانی برای HDN مورد نیاز نبود. متأسفانه مقدار بسیار کمی از آنتی‌بادی باقی مانده است و آنتی- Er^b در دسترس عموم نمی‌باشد.

References

- 1 Daniels GL, Judd WJ, Moore BPL *et al.* A 'new' high frequency antigen Er^a . *Transfusion* 1982;22:189-93.
- 2 Hamilton JR, Beattie KM, Walker RH, Hartrick MB. Er^b , an allele to Er^a , and evidence for a third allele, Er^c . *Transfusion* 1988;28:268-71.
- 3 Arriaga F, Garratty G, Poole J, Marty ML. A novel antibody against antigens of the Er system: anti- Er^{ab} . *Vox Sang* 2000;78(Suppl.1):abstract P154.
- 4 Naoki K, Okuma S, Uchiyama E *et al.* $Er(a-)$ red cell phenotype in Japan. *Transfusion* 1991;31:572-3.
- 5 Thompson HW, Skradski KJ, Thoreson JR, Polesky HE. Survival of $Er(a+)$ red cells in a patient with allo-anti- Er^a . *Transfusion* 1985;25:140-1.
- 6 Lylloff K, Georgsen J, Grunnet N, Jersild C. On the inheritance of the Er^a red cell antigen. *Transfusion* 1987;27:118.
- 7 Rowe GP. On the inheritance of Er and the frequency of Er^a . *Transfusion* 1988;28:87-8.
- 8 Gale SA, Rowe GP, Northfield FE. Application of a microtitre plate antiglobulin technique to determine the incidence of donors lacking high frequency antigens. *Vox Sang* 1988;54:172-3.
- 9 Liew YW, Uchikawa M. Loss of Er^a antigen in very low pH buffers. *Transfusion* 1987;27:442-3.
- 10 Daniels G. Effect of enzymes on and chemical modifications of high-frequency red cell antigens. *Immunohematology* 1992;8:53-7.

فصل ۲۷

آنتی‌ژن‌های با شیوع کم

۱-۲۷ آنتی‌ژن‌ها

۲-۲۷ آنتی‌بادی‌ها

۳-۲۷ اطلاعات اضافی پیرامون برخی از آنتی‌ژن‌ها و آنتی‌بادی‌ها

۱-۲۷ آنتی‌ژن‌ها

آنتی‌ژن‌های گلوبول قرمز فراوانی شناسایی شده‌اند که در اکثر جمعیت‌ها صرفاً بصورت بسیار نادر وجود دارند و اینکه به سیستم‌ها یا کلکسیون‌های گروه خونی موجود تعلق داشته باشند یا خیر مشخص نشده است. بعضی از آنها تنها در یک خانواده منفرد شناسایی شده‌اند، در سیستم علامت گذاری شماره‌ای آنتی‌ژن‌های با شیوع کم^۱ (LFAs) سری 700 را می‌سازند. معیارهای الحاق آنتی‌ژن‌ها به این سری بشرح ذیل می‌باشند:

- ۱- آنتی‌ژن باید یک فراوانی کمتر از یک درصد داشته باشند;
 - ۲- آنتی‌ژن باید یک صفت به ارث رسیده باشد;
 - ۳- آنتی‌ژن نباید بخشی از یک سیستم گروه خونی موجود باشد یا ارتباطی نزدیک با آنتی‌ژن دیگر داشته باشد در حدی که شرایط وضعیت کلکسیون را داشته باشد;
 - ۴- باید ثابت شده باشد که آنتی‌ژن از لحاظ سرولوژیک متمایز از تمامی آنتی‌ژن‌های دیگر با شیوع کم است;
 - ۵- آنتی‌بادی و گلوبول‌های قرمز حامل آنتی‌ژن باید در دسترس باشند، بطوری که بتوان مواردی دیگر از آن را شناسایی نمود.
- ریس، سانگر و کلقرن^۲ [۱] آنتی‌ژن‌های « اختصاصی^۳ » را بعنوان آنتی‌ژن‌هایی که شیوع کمتر از یک در ۴۰۰ (۰/۲۵٪) دارند تعریف نمودند. در حال حاضر تمامی آنتی‌ژن‌هایی که در سری 700 جای دارند، بر اساس این تعریف آنتی‌ژن‌های اختصاصی هستند.

1- low frequency antigens
2- Race, Sanger and Cleghorn
3- private antigens

آنتی‌ژن‌های با شیوع کم سری 700 در جدول ۲۷-۱ فهرست شده‌اند. بسیاری از شماره‌ها مطرود شده‌اند، بدین دلیل که آنتی‌ژن‌های مربوط به آنها به درون سیستم‌ها یا کلکسیون‌های گروه خونی ارتقاء یافته‌اند یا بدین دلیل که آنتی‌بادی یا گلوبول‌های قرمز آنتی‌ژن مثبت در دسترس نبوده و لذا این آنتی‌ژن‌ها انقراض یافته‌اند. از سال ۱۹۹۶ شانزده آنتی‌ژن از سری 700 به سیستم Diego ملحق شده‌اند. هرگاه نوترکیبی بین ژن کنترل کننده LFA و ژن یک سیستم گروه خونی اثبات گردد، بعنوان بخشی از آن سیستم تلقی نمی‌گردد. نشان داده شده که هیچکدام از آنتی‌ژن‌های سری 700 مستقل از تمامی سیستم‌های گروه خونی نمی‌باشد. LFA ها و سیستم‌هایی که از آنها مستثنی شده‌اند در اولین چاپ این کتاب در قالب جدول ارائه شدند [۲۷]. چون این اطلاعات تغییر نیافته، جدول مجدداً در این کتاب آورده نشده است.

جدول ۲۷-۱. آنتی‌ژن‌های با شیوع کم : سری 700

Number	Name	Symbol	References
700002	Batty	By	[2]
700003	Christiansen	Chr ^a	[3]
700005	Biles	Bi	[4]
700006	Box	Bx ^a	[5,6]
700015	Radin	Rd	Chapter 13
700017	Torkildsen	To ^a	[7]
700018	Peters	Pt ^a	[8]
700019	Reid	Re ^a	[9]
700021	Jensen	Je ^a	[10]
700023	Hey	Hey	[11]
700028	Livesay	Li ^a	[12]
700039	Milne		[13]
700040	Rasmussen	RASM	[14]
700043	Oldeide	Ol ^a	[15]
700044		JFV	[16]
700045	Katagiri	Kg	[17]
700047	Jones	JONES	[18]
700049		HJK	[19]
700050		HOFM	[20]
700052		SARA	[21]
700053		LOCR	[22]
700054		REIT	*
		SHIN	[23]

* G.Coghlan و J.R.Hamilton ، مشاهدات منتشر نشده، ۱۹۹۳

۲۷-۲ آنتی‌بادی‌ها

فراوانی‌ها و برخی خصوصیات آنتی‌بادی‌های ضد LFA ها در جدول ۲۷-۳ نشان داده شده است. همچون اکثر آنتی‌بادی‌های گروه خونی دیگر، آنتی‌بادی‌های ضد بعضی از LFA ها ناشی از مصون شدن بدن‌بال حاملگی یا انتقال خون می‌باشند، چند مورد از این آنتی‌بادی‌ها مسئول HDN بوده‌اند (بخش ۲۷-۳-۵). در هر حال، در اکثر موارد آنتی‌بادی‌های ناشی از هیچ نوع محرک شناخته شده نمی‌باشند و غالباً به همراه دیگر آنتی‌بادی‌های ضد LFA ها یافت می‌شوند. بعضی از سرم‌ها حاوی چندین آنتی‌بادی علیه LFA ها می‌باشند. نمونه‌های سرمی از یک اهدا کننده که در فواصل زمانی مختلف گرفته می‌شوند ممکن است حاوی ویژگی‌های مختلفی باشند و آنتی‌بادی‌ها غالباً با روش متفاوتی واکنش می‌دهند. گاهی اوقات سرم‌هایی که حاوی یک آنتی‌بادی «ایمیون» علیه یک LFA هستند، حاوی آنتی‌بادی‌هایی ظاهراً با ظهور طبیعی علیه دیگر LFA ها می‌باشند. بعنوان مثال، سرم یک اهدا کننده خون سالم، خانم Tillett، حاوی آنتی‌بادی‌های زیر بر علیه آنتی‌ژن‌های با شیوع کم گلبول قرمز بود:

آنتی-Pt^a، آنتی-M^b (MNS11)، آنتی-(MNS12)Vw، آنتی-Ri^a (MNS16)، آنتی-Hut (MNS19)، آنتی-Dantu (MNS25)، آنتی-Or (MNS31)، آنتی-Go^a (MNS19)، آنتی-Rh32، آنتی-Evans (RH37)، آنتی-Wr^a (DI3)، آنتی-Wd^a (DI5)، آنتی-Rb^a (DI6)، آنتی-ELo (DI8)، آنتی-Bp^a (DI10)، آنتی-Mo^a (DI11)، آنتی-Vg^a (DI13)، آنتی-BOW (DI15)، آنتی-NFLD (DI16)، آنتی-Jn^a (DI17)، آنتی-Tr^a (DI19)، آنتی-LS^a (GE6) و هشت ویژگی منتشر نشده.

آنتی‌بادی‌های ضد LFA ها معمولاً به یکی از دلایل زیر جلب توجه می‌کنند:

- ۱- آنتی‌بادی ایجاد HDN نماید؛
- ۲- یک نمونه منفرد گلبول قرمز با سرم در طی آزمایش سازگاری واکنش دهد؛
- ۳- یک معرف تعیین گروه خون سرمی حاوی یک آنتی‌بادی آلوده کننده علیه یک LFA باشد بطوری که در طول تعیین فنوتیپ گلبول قرمز واکنش غیر منتظره ایجاد نماید؛
- ۴- یک آنتی‌بادی زمانی شناسایی گردد که سرم‌ها با گلبول‌های قرمز آنتی‌ژن مثبت غربال گردند؛ یا
- ۵- هرگاه سرمی که میدانیم حاوی یک یا چند آنتی‌بادی علیه LFA هاست در مقابل فنوتیپ نادر آزمایش گردد و مشخص شود که حاوی یک ویژگی اضافی است.

وقتی که گلبول‌های قرمز با سرمی که معلوم شده حاوی آنتی‌بادی علیه یک LFA است واکنش دهند، نمی‌توان چنین فرض کرد که گلبول‌های قرمز حامل آن LFA اختصاصی می‌باشند، زیرا سرم ممکن است حاوی آنتی‌بادی‌هایی بیشتر از آنچه که سابقاً شناسایی شده‌اند باشد. در نتیجه، آزمایشات متقاطع-جذب-جداسازی^۱ باید به منظور تأیید بکار روند. در هر حال، این روش جذب متقاطع بدون

1- cross-adsorption-elution tests

..... آنتی‌ژن‌های با شیوع کم

عیب نیست، زیرا به دنبال جذب یک سرم با گلبول‌های قرمزی که ظاهراً فقط یکی از آنتی‌ژن‌ها را بیان می‌نمایند، آنتی‌بادی‌هایی با ویژگی‌های مرتبط اما مختلف ممکن است به‌همراه هم برداشته شوند.

جدول ۲۷-۲. فراوانی آنتی‌ژن‌های با شیوع کم

Antigen 700		Population	No. tested	No. positive	Antigen frequency	References
002	By	English	31 522	2	0.0001	[24]
003	Chr ^a	Danish	500	1	0.0020	[3]
005	Bi	American	1 110	0		[4]
006	Bx ^a	English	24 106	2	<0.0001	[1,5,6]
015	Rd					Chapter 13
017	To ^a	Norwegian	6 461	1	0.0002	[7]
018	Pt ^a	New Zealand	14 500	0	<0.0001	[8]
		Norwegian	21 825	0	<0.0001	[8,15]
		English	10 200	1	0.0001	[25]
019	Re ^a	Canadian	> 10 000	0	<0.0001	[9]
		English	6 635	1	0.0002	[26]
		Welsh	4 770	0		[26]
021	Je ^a	Danish	> 1 000	0		[10]
023	Hey	French	8 127	2	0.0002	[11]
039	Milne	New Zealand	2 643	0		[13]
040	RASM	North American	9 541	0		[14]
043	Oi ^a	Norwegian	7 151	1	0.0001	[15]
044	JFV	German	1 014	0		[16]
045	Kg	Japanese	600	0		[17]
047	JONES	White	16 746	1	<0.0001	[18]
050	HOFM	Dutch	926	0		[20]
053	LOCR	North American	1 826	1	0.0005	[22]
054	REIT	Canadian	4 086	0		*
	SHIN	Japanese	3 000	1	0.0003	[23]

* J.R.Hamilton و G.Coghlan ، مشاهدات منتشر نشده، ۱۹۹۳

جدول ۲۷-۳. فراوانی‌ها و خصوصیات آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های با شیوع کم

Antibody				
Anti-700	Antibody frequency ¹	Immune	Present in multispecific sera ²	References
002 By	1/7987 0/2000	Yes ¹	Yes	[1,2,28]
003 Chr ^a			No	[3]
005 Bi		Yes ¹	No	[4]
006 Bx ^a	0/8000 1/23 081	⁴	Yes	[1,5,6]
017 To ^a	66/5704 48/300		No	[7,29,30]
018 Pt ^a			Yes	[8,25,31]
019 Re ^a	0/2358	Yes ³	No	[9,26]
021 Je ^a	1/>100 000		No	[10]
023 Hey	0/3060	Yes ⁵	Yes	[11,32]
028 Li ^a		Yes	No	[12]*
039 Milne	58/1242	⁶	Yes	[13]
040 RASM	0/543	Yes ³	No	[14]
043 Ol ^a			Yes	[15]
044 JFV	0/534	Yes ³	No	[16]
045 Kg		Yes ³	No	[17]
047 JONES	0/2000	Yes ³	Yes	[18]
049 HJK		Yes ³	No	[19]
050 HOFM		Yes ³	No	[20]
052 SARA	1/3150		Yes	[21]
053 LOCR		Yes ³	No	[22]
054 REIT		Yes ³		†
SHIN	0/19 380 ⁷	⁸	Yes	[23]

* T.Kay و Y.W.Liew, C.A.Green، تماس شخصی، ۱۹۸۴

† J.R.Hamilton و G.Coghlan، مشاهدات منتشر نشده، ۱۹۹۳

¹ تعداد سرم‌هایی که مشخص شده در میان کل سرم‌های مربوط به اهداکنندگان خون تصادفی آزمایش شده، حاوی آنتی‌بادی هستند، هر جا که بیش از یک مطالعه گزارش شده، نتایج جداگانه نشان داده شده است.

² سرم‌هایی که حاوی چندین آنتی‌بادی یا آنتی‌بادی‌های بسیاری علیه LFA ها می‌باشند.

³ به بخش ۲۷-۵ جهت دسترسی به نکات پیرامون اهمیت بالینی مراجعه گردد.

⁴ هیچ آنتی Bx^a در سرم سه مادر Bx(a-) که دارای فرزندان Bx(a+) بودند، مشاهده نشد [۶].

⁵ زن Hey- که دو بارداری Hey+ داشت و تولید آنتی Hey- نمود، هیچ علامتی از HDN وجود نداشت. دختر Hey- وی یک حاملگی Hey+ داشت و تولید آنتی Hey- نمود. در چهار فرد Hey- گیرنده خون Hey+، آنتی Hey- مشاهده نشد [۳۲].

⁶ عدم وجود آنتی بادی Milne در دومادر Milne- که بچه‌های Milne+ داشتند.

⁷ یک مورد آنتی بادی SHIN که در سرم ۱۶۶۲ بیمار ژاپنی بستری در بیمارستان یافت شد [۲۳].

⁸ عدم وجود آنتی بادی SHIN در دو مادر SHIN- که خود بچه‌های SHIN+ داشتند [۲۳].

۲۷-۳ اطلاعات اضافی پیرامون برخی آنتی ژن ها و آنتی بادی ها

۱-۳-۲۷ *Rd* (700015)

شواهد ژنتیکی و بیوشیمیایی قویاً حاکی از این است که *Rd* بخشی از یک سیستم گسترش یافته *Scianna* می باشد. *Rd* در فصل ۱۳ توصیف شده است.

۲-۳-۲۷ *Pt^a* (700018)

نمونه های فراوانی از آنتی-*Pt^a* یافت شده اند، همگی در سرم هایی که حاوی دیگر آنتی بادی های « با ظهور طبیعی » علیه LFA ها بوده اند [۸، ۲۵ و ۳۱]. هرون و همکاران^۱ [۳۳] با استفاده از آنتی-*Pt^a* در آزمایشات ایمنوبلاتینگ با استفاده از غشاء های گلبول قرمز که تحت شرایط غیر احیاء کننده تهیه شده بودند، نشان دادند که *Pt^a* بر روی یک جزء غشائی با وزن مولکولی ظاهری ۳۱۶۰۰ قرار گرفته است. این ساختار ممکن است در ارتباط با اسکلت غشائی باشد.

۳-۳-۲۷ *Li^a* (700028)

در یک خانواده نظریه ای مبنی بر وجود پیوستگی بین ژن کنترل کننده *Li^a* و لوکوس *LU* وجود دارد. اگر یک همسر آزمایش نشده، بعنوان *Lu(a-)* فرض گردد، آنوقت نمره lod در یک کسر نوترکیبی صفر، ۲/۷۰۹ می باشد که به ارزش آماری خیلی نزدیک است. اگر پدر *Lu(a+)* بود، نمره ۱/۲۰۴ می شد [۱۲]. ایمنوبلاتینگ گلبول های *Li(a+)* به منظور تعیین اینکه *Li^a* روی گلیکو پروتئین های لوتران وجود دارد، هیچ گونه باندی را ظاهر نداشت.

۴-۳-۲۷ آنتی ژن های با شیوع کم مرتبط با *Rh*: *Ol^a* (700043)، *HOFM* (700050)، و *LOCR* (700053)

اعضای یک خانواده نروژی با سه نسل، تنها افراد شناخته شده *Ol(a+)* می باشند [۱۵]. گلبول های قرمز *Ol(a+)* بیان تضعیف شده آنتی ژن های *Rh* به ویژه *C* و به میزان کمتری *D*، را نشان می دهند. با این حال نوترکیبی بین ژن های کنترل کننده *Ol^a* و *Rh* بدین معنی است که *Ol^a* به سیستم *Rh* تعلق ندارد. احتمال اینکه *Ol^a* بر روی گلیکوپروتئین وابسته به *Rh* (بخش ۵-۵-۷) قرار داشته باشد، نیاز به بررسی و تحقیق دارد.

آنتی ژن *HOFM* در ارتباط با آنتی ژن ضعیف شده *C* در تنها خانواده ای است که در آن *HOFM* شناسایی شده است [۲۰] و *LOCR* به همراه *dce* و به همراه بیان تغییر یافته *c* در دو خانواده از سه خانواده مطالعه شده، منتقل می گردد [۲۲]. مطالعات خانوادگی شواهد مهم از نظر آماری را مبنی بر اینکه هر دو

1- Herron et al.

آنتی‌ژن LOC R و HOFM متعلق به سیستم Rh هستند فراهم نمی‌نماید (به بخش ۵-۷-۱) مراجعه گردد).

۲۷-۳-۵ اهمیت بالینی آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های با شیوع کم

به نظر نمی‌رسد که اکثر آنتی‌بادی‌های ضد LFA‌های سری 700 اهمیت بالینی داشته باشند. HDN شدید در کودک HJK+ از یک مادر دارای آنتی -HJK (700049) با سه مرحله تزریق خون داخل رحمی درمان گردید [۱۹]. آنتی -Kg (700045) و آنتی -REIT (700054) نیز مسئول HDN، که تعویض خون را می‌طلبید، بودند [۱۷، J.R.Hamilton و G.Coghlan، مشاهدات منتشر نشده، ۱۹۹۳]. HDN ناشی از آنتی -FV (700044) [۱۶] و ناشی از آنتی -JONES (700047) [۱۸] با نور درمانی و تزریق خون درمان گردید. آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های وابسته به Rh، HOFM (700050) و LOC R (700053)، هر دو ایجاد HDN نمودند [۲۰ و ۲۲]. آنتی -Bi (700005) نیز احتمالاً مسئول HDN بوده است [۴]. آنتی -By (700002)، آنتی -Re^a (700019) و آنتی بادی RASM (700040) ایجاد یک DAT مثبت روی گلبول‌های قرمز بند ناف نمودند، اما علائمی دیگر از HDN مشاهده نشد [۲، ۹، ۱۴ و ۲۶].

LFA ها ایجاد یک مشکل عمده انتقال خون نمی‌کنند. در هر حال در صورتی که از آزمایش کراس مچ کامل استفاده نشود، یک آنتی‌بادی بالقوه خطرناک علیه یک LFA، مخفی خواهد ماند. حضور یک آنتی‌بادی شناسایی نشده ضد آنتی‌ژنی با شیوع کم در یک معرف گروه بندی خون نیز می‌تواند مخاطره آمیز باشد.

References

- Race RR, Sanger R, Cleghorn TE. *Blood Groups in Man*, 6th edn. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1975.
- Simmons RT, Were SOM. A 'new' family blood group antigen and antibody (By) of rare occurrence. *Med J Aust* 1955;ii:55-9.
- Kissmeyer-Nielsen E. A new rare blood-group antigen, Chr^a. *Vox Sang* (old series) 1955;5:102-3.
- Wadlington WB, Moore WH, Hartmann RC. Maternal sensitization due to Bi. A presumed 'new, private' red cell antigen. *Am J Dis Child* 1961;101:623-30.
- Jenkins WJ, Marsh WL. Autoimmune haemolytic anaemia. *Lancet* 1961;ii:16-18.
- Contreras M, Lubenko A, Armitage S, Cleghorn T, Jenkins J. Frequency and inheritance of the Bx^a (Box) antigen. *Vox Sang* 1980;39:225-8.
- Kornstad L, Øyen R, Cleghorn TE. A new rare blood group antigen To^a (Torkildsen) and an unsolved factor Skjellbred. *Vox Sang* 1968;14:363-8.
- Pinder LB, Staveley JM, Douglas R, Kornstad L. Pr^a: a new private antigen. *Vox Sang* 1969;17:303-5.
- Guévin R-M, Taliano V, Fiset D, Bérubé P, Kaita H. L'antigène Reid, un nouvel antigène privé. *Rev Franc Transfus* 1971;14:455-9.
- Skov F. A new rare blood group antigen, Je^a. *Vox Sang* 1972;23:461-3.
- Yvart J, Gerbal A, Salmon C. A new 'private' antigen: Hey. *Vox Sang* 1974;26:41-4.
- Riches RA, Laycock CM. A new low frequency antigen Li^a (Livesey). *Vox Sang* 1980;38:305-9.
- Pinder LB, Farr DE, Woodfield DG. Milne, a new low-frequency antigen. *Vox Sang* 1984;47:290-2.
- Brown A, Plantos M, Moore BPL, Jones T. RASM, a 'new' low-frequency blood group antigen. *Vox Sang* 1986;51:133-5.
- Kornstad L. A rare blood group antigen, OP^a (Oldeide), associated with weak Rh antigens. *Vox Sang* 1986;50:235-9.
- Kluge A, Roelcke D, Tanton E *et al*. Two examples of a new low-frequency red cell antigen, JFV. *Vox Sang* 1988;55:44-7.
- Ichikawa Y, Sato C, McCreary J, Lubenko A. Kg, a new low-frequency red cell antigen responsible for hemolytic disease of the newborn. *Vox Sang* 1989;56:98-100.
- Reid M, Fischer ML, Green C *et al*. A private red cell antigen, Jones, causing haemolytic disease of the newborn. *Vox Sang* 1989;57:77-80.
- Rouse D, Weiner C, Williamson R. Immune hydrops fetalis attributable to anti-HJK. *Obstet Gynecol* 1990;76:988-90.
- Hoffmann JJML, Overbeeke MAM, Kaita H, Loomans AAH. A new, low-incidence red cell antigen (HOFM), associated with depressed C antigen. *Vox Sang* 1990;59:240-3.
- Stern DA, Hawksworth DN, Watt JM, Ford DS. A new low-frequency red cell antigen, 'SARAH'. *Vox Sang* 1994;67:64-7.
- Coghlan G, McCreary J, Underwood V, Zelinski T. A 'new' low-incidence red cell antigen, LOCR, associated with altered expression of Rh antigens. *Transfusion* 1994;34:492-5.
- Nakajima H, Satoh H, Komatsu F *et al*. SHIN, a low frequency red cell antigen, found in two Japanese blood donors. *Hum Hered* 1993;43:69-73.
- Cleghorn TE. The frequency of the Wr^a, By and M^a blood group antigens in blood donors in the South of England. *Vox Sang* 1960;5:556-60.
- Contreras M, Stebbing B, Armitage SE, Lubenko A. Further data on the Pr^a antigen. *Vox Sang* 1978;35:181-3.
- Rowe GP, Bowell P. Two further examples of the low-frequency antigen Re^a (Reid). *Vox Sang* 1985;49:400-2.
- Daniels G. *Human Blood Groups*. Oxford: Blackwell Science, 1995:634.
- Jakobowicz R, Albrey JA, McCulloch WJ, Simmons RT. A further example of anti-By (Batty) in the serum of a woman whose red cells are of the A_u(A_u) subgroup of group A. *Med J Aust* 1960;iii:294-6.
- Crossland JD, Kornstad L, Giles CM. Third example of the blood group antigen To^a. *Vox Sang* 1974;26:280-2.
- Gralnick MA, Sherwood GK, De Peralta F, Schmidt PJ. Torkildsen: experience with the low-incidence antigen in the United States [Abstract]. *Prog 24th Ann Mtg Am Ass Blood Banks*, 1971:105-6.
- Young DJ, Smith DS. A further example of the low frequency antigen Pr^a. *Clin Lab Haematol* 1983;5:307-12.
- Strohm PL. The Hey antigen and antibody: a second family study and the first example of an IgG anti-Hey. *Vox Sang* 1982;43:31-4.
- Herron R, Smith GA, Young D, Smith DS. Partial characterisation of the human erythrocyte antigen Pr^a. *Vox Sang* 1989;56:112-16.

فصل ۲۸

آنتی‌ژن‌های با شیوع زیاد

مقدمه	۱-۲۸
Vel (901001)	۲-۲۸
Lan (901002)	۳-۲۸
At ^a (901003 , August)	۴-۲۸
Jr ^a (901005)	۵-۲۸
Emm (901008)	۶-۲۸
AnWj (901009)	۷-۲۸
Duclos (901013)	۸-۲۸
PEL (901014)	۹-۲۸
ABTI (901015)	۱۰-۲۸
MAM (901016)	۱۱-۲۸
GIL	۱۲-۲۸

۱-۲۸ مقدمه

آنتی‌ژن‌های با شیوع زیاد^۱ (HFAs) در ابتدا به همراه هم در سری آنتی‌ژنی 900 تقسیم بندی شدند. زمانی که کلکسیون‌ها در سال ۱۹۹۰ وارد اصطلاحات گروه خونی گردید، سری 900 دگرگون و متعاقباً مطرود شده جای خود را به سری 901 داد. یک آنتی‌ژن گلوبول قرمز در صورتی که معیارهای ذیل را داشته باشد ممکن است در سری 901 جای گیرد:

۱- آنتی‌ژن باید یک فراوانی بیشتر از ۹۰٪ داشته باشد (هر چند که تمامی آنتی‌ژن‌های بحث شده در این فصل فراوانی‌های بیشتر از ۹۹٪ در اکثر جمعیت‌ها دارند و لذا می‌توان آنها را به عنوان آنتی‌ژن‌های «عمومی»^۲ توصیف نمود)؛

1- high frequency antigens
2- public

۲- آنتی‌ژن باید به ارث رسیده باشد؛

۳- آنتی‌ژن نباید شرایط الحاق به یک سیستم گروه خونی را داشته باشد، نباید تشکیل یک سیستم جدید بدهد، یا ارتباط آن با آنتی‌ژنی دیگر نباید بحدی نزدیک باشد که شرایط وضعیت کلکسیون را احراز نماید؛ و

۴- باید ثابت شده باشد که آنتی‌ژن از لحاظ سرولوژیک متمایز از تمامی آنتی‌ژن‌های با شیوع زیاد دیگر است.

در حال حاضر سری 901 حاوی یازده آنتی‌ژن است (جدول ۲۸-۱). این آنتی‌ژن‌ها شامل Sd^a می‌باشند که یک فراوانی حدود ۹۱٪ دارد و در فصل ۲۹ توصیف می‌گردد. این سری همچنین شامل AnWj (901009) و Duclos (901013) می‌باشد که به واسطه ارتباطات بیوشیمیایی به ترتیب در فصول مربوط به سیستم‌های Indian (بخش ۷-۲۱) و Rh (بخش ۵-۷-۱) توصیف می‌گردند. نتایج برخی مطالعات مربوط به فراوانی در جدول ۲۸-۲ ارائه شده است. جدول ۲۸-۳ تعدادی از خصوصیات آنتی‌ژن‌ها را نشان می‌دهد.

HFA ها و سیستم‌های گروه خونی که این آنتی‌ژن‌ها از آنها مستثنی شده‌اند در چاپ اول این کتاب در جدولی ارائه شدند [۳۳]. از آنجایی که این اطلاعات تغییر نیافته است جدول در این جا گنجانیده شده است.

آنتی‌بادی‌های ضد HFA ها یک مخاطره انتقال خون محسوب می‌شوند زیرا یافتن خون سازگار غالباً بسیار مشکل است. آنتی-Vel (901001) و آنتی-Lan (901002) هر دو ایجاد واکنش‌های همولیتیک شدید انتقال خون نموده‌اند. به استثنای MAM (901016) هیچ کدام از آنتی‌بادی‌های توصیف شده در این فصل در ایجاد HDN، که درمان اساسی تری غیر از نوردرومانی را بطلبد، مطرح نشده است. علاوه بر HFA های توصیف شده در زیر، تعداد زیاد دیگری نیز وجود دارند که گزارش نشده‌اند. اکثر آزمایشگاه‌های مرجع دارای مجموعه بزرگی از سرم‌ها به نام «آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های عمومی شناسایی نشده» می‌باشند.

۲۸-۲ Vel (901001)

زمانی که ساسمن و میلر^۱ [۱] آنتی-Vel را در سال ۱۹۵۲ توصیف نمودند، Vel اولین آنتی‌ژن عمومی گزارش شده ای بود که بخشی از یک سیستم گروه خونی تأیید شده نبود. آنتی-Vel یک آنتی‌بادی خطرناک است که مسئول واکنش‌های همولیتیک انتقال خون بوده است (بخش ۲۸-۲-۳).

1- Sussman and Miller

۲۸-۲-۱ فراوانی و توارث

برخی مطالعات بسیار وسیع که شامل آزمایش نمودن اهدا کنندگان تصادفی با آنتی- Vel بوده است، در جدول ۲۸-۲ ارائه شده‌اند. مشخص شد که فنوتیپ Vel- شیوع حدود ۱ در ۳۰۰۰ در میان اهدا کنندگان خون غالباً سفید پوست انگلیسی دارد [۱۳-۱۱] و فراوانی‌های ژنی آن به صورت زیر می‌باشد: $Vel^{+} 0.9821$ ، $Vel^{-} 0.0179$. هیچ گزارشی از مطالعات انجام شده روی تعداد زیاد اهدا کننده از دیگر گروه‌های نژادی در دست نمی‌باشد. Vel- در بعضی از جمعیت‌ها احتمالاً پلی مرفیک است: چهار نفر از ۳۲۸ تایلندی [۳۵] و دو نفر از ۱۶۰ هندی Chilcotin اهل کانادا [۳۶]، Vel- بودند.

در خانواده‌های یازده فرد مورد مطالعه Vel- شمارش فرزند، به استثناء افراد مورد مطالعه، به سه به یک (۳:۱) در مورد Vel- : Vel+ بسیار نزدیک بود، نسبتی که اگر فنوتیپ Vel- ناشی از حالت هموزیگوت برای یک آلل مغلوب باشد انتظار می‌رود [۱۱]. یک نسبت بصورت بیست مورد Vel+ و شانزده مورد Vel-، بدنبال بررسی هفده خانواده سوئدی با افراد مورد مطالعه Vel- حاصل گردیده است، اما این فزونی Vel- ممکن است ناشی از inbreeding در یک خانواده و یا احتمالاً یک والد آزمایش نشده که Vel- گزارش شده، باشد [۱۲].

جدول ۲۸-۱. آنتی‌ژن‌های با شیوع زیاد: سری 901

Number	Name	Symbol	References
901001		Vel	[1]
901002	Langereis	Lan	[2]
901003	August	At ^a	[3]
901005		Jr ^a	[4]
901008		Emm	[5]
901009	Anton	AnWj	Chapter 21
901012	Sid	Sd ^a	Chapter 29
901013	Duclos		Chapter 5
901014		PEL	[6]
901015		ABTI	[7]
901016		MAM	[8]

مطهرود: در حال حاضر Jo^a 901004 با علامت DO5، Ok^a 901006 با علامت JM^a 901007 با علامت JM^a 901010 W^a 901010 با علامت D14، و 901011 با علامت RAPH1 مشخص می‌گردند.

در شش خانواده که بررسی آنها نشان داد Vel متعلق به سیستم P نیست نسبت بالای از افراد Vel-، فنوتیپ P₂ داشتند، با یک احتمال معنی دار حدود ۱:۷۰. این وضعیت نظریات قبلی در خصوص یک ارتباط بین Vel و P را حمایت می‌نماید [۱۲]. در دو خانواده، Vel- در دو نسل ظاهر شد [۱۶ و ۱۷] و در یک خانواده در سه نسل ظهور یافت [۳۷].

جدول ۲۸-۲. فراوانی های مربوط به آنتی ژن های با شیوع زیاد در جمعیت های متعدد.

Antigen 901	Population	No. tested	No. negative	Antigen frequency	References
001 Vel	American	21 000	8	0.9996	[1,9,10]
	British	99 637	25	0.9997	[11-14]
	French	10 000	4	0.9996	[15]
	Australian	5 000	2	0.9996	[16]
	Finnish	18 920	0	> 0.9999	[17]
	Swedish	91 605	52	0.9994	[12]
	Norwegian	5 009	4	0.9992	[17]
002 Lan	American	6 653	1	0.9998	[18-22]
	British	28 992	0	> 0.9999	[14,23]
	Dutch	4 000	1	0.9997	[2]
	Japanese	15 000	0	> 0.9999	[24]
	Black South African*	6 000	4	0.9993	[25]
003 At*	American†	9 600	0		[3,19]
	African American	14 251	1	0.9999	[26,27]
005 Jr*	Japanese	19 298	5	0.9997	[28]
	Japanese	28 744	19	0.9993	[29]
	Japanese, Osaka	994	2	0.9980	[30]
	Japanese, Niigata	460	8	0.9826	[31]
	American	9 545	0		[17,32]
	English	1 200	0		‡
	Asian	1 041	0		[17]
008 Emm	English	730	0		[5]
015 ABTI	Israeli Jews	509	0		[7]
	Israeli Arabs	121	0		[7]
GIL	American	23 251	0	> 0.9999	[34]
	African American	2 841	0		[34]

* شامل اهداکنندگان دارای اصالت نژاد مختلط

† شامل حدود ۲۲۰۰ آمریکایی آفریقایی تبار [۳].

‡ M.Contreras, تماس شخصی، ۱۹۸۲.

۲-۲-۲۸ آنتی ژن Vel

قدرت آنتی ژن Vel از نوسان منحصر به فرد بالایی برخوردار است و در برخی افراد بیان آن بسیار ضعیف است. پیشنهاد می شود که به منظور تأیید نتیجه منفی از واکنش آنتی-Vel با گلبول های قرمز افرادی که تولید آنتی-Vel کرده اند، از یک آزمایش دو مرحله ای آنتی گلبولین با افزودن کمپلمان استفاده گردد. در مطالعات جمعیتی که نتایج منفی به این صورت کنترل نشده اند احتمال می رود که اهدا کنندگانی که آنتی ژن های بسیار ضعیف Vel داشته اند، به اشتباه به عنوان Vel تعیین شده اند. پیشنهاد های ارائه شده در مورد تقسیم بندی های جزئی Vel بر اساس نوسانات کیفی [38] متعاقباً رد شده اند، زیرا حاصل نوسانات مطلقاً کمی بوده اند [39].

آنتی‌ژن Vel معمولاً بر سطح گلبول‌های قرمز بند ناف با قدرتی کمتر از گلبول‌های قرمز بالغین بیان می‌گردد [۱۰، ۱۷ و ۴۰]. آنتی‌ژن Vel بر سطح گلبول‌های قرمز جنین در اوایل هفته دوازده حاملگی شناسایی شده است [۴۱]. بیماری که با اولین آزمایش، Vel- بود در طول حاملگی یک آنتی‌ژن Vel با قدرت طبیعی را بروز داد، این آنتی‌ژن Vel به مدت حداقل شش ماه پس از زایمان پایدار ماند [۱۲].

جدول ۲۸-۳. اثرات مجاور سازی گلبول‌های قرمز با آنزیم‌ها و AET، روی آنتی‌ژن‌های با شیوع زیاد (HFAها) و بیان HFAها بر سطح گلبول‌های قرمز نمونه‌های بند ناف.

Antigen 901	Tryp	Chym	Pap	Sial	AET	Cord
001 Vel	+	+	+	+	+	weak
002 Lan	+	+	+	+	+	+
003 At ^a	+	+	+	+	+	+
005 Jr ^a	+	+	+	+	+	+
008 Emm	+	+	+	+	+	+
009 AnWj	+	+	+	+	+	-
013 Duclos*	+	weak	+	+	+	+
014 PEL	+	+	+	+	+	+
015 ABTI	+	+	+	+	+	+
016 MAM	+	+	+	+	+	+
GIL	+	+	+	+	+	weak

Chym: کیموتریپسین، Pap: پاپائین، Sial: سیالیداز، Tryp: تریپسین

+ : آنتی‌ژن وجود دارد، - : آنتی‌ژن وجود ندارد

* : آنتی‌ژن شبیه Duclos که توسط آنتی‌بادی مونوکلونال MB-2D10 شناسایی شده است.

ارتباطات سرولوژیک بین Vel و بعضی از دیگر آنتی‌ژن‌های با شیوع زیاد مشاهده شده است. از چهارده نمونه آنتی -Vel، سه مورد قادر به واکنش با چهار نمونه Ge:-2,-3,4 نبودند، اما با نمونه‌های منفرد از گلبول‌های Ge:-2, 3,4 و Ge:-2,-3,-4 واکنش دادند [۴۲]. از هشت نمونه Vel- شش مورد با آنتی -ABTI واکنش ضعیف داشتند و فقط یک مورد واکنش نداد [۷] (بخش ۲۸-۱۱). آنتی‌ژن Vel توسط پروتئازها تخریب نمی‌گردد (جدول ۲۸-۳)، در عوض، مجاور سازی گلبول‌ها با پاپائین یا فیسین آنتی‌ژن‌های ضعیف Vel را تقویت می‌نماید. با استفاده از فلوسایتمتری فلئورسانس، آنتی‌ژن Vel بر سطح لنفوسیت‌ها، گرانولوسیت‌ها، یا مونوسیت‌ها قابل شناسایی نبود [۴۳].

۲۸-۲-۳ آنتی-Vel

آلوانتی‌بادی‌های Vel به هیچ وجه «ظهور طبیعی» ندارند و اکثر افرادی که آنتی -Vel تولید می‌کنند، سابقه تزریق خون داشته‌اند، با این حال آنتی‌بادی‌های Vel عمدتاً از نوع IgM بوده و کمپلمان را تثبیت

می‌نمایند. بعضی از انواع آنتی- Vel گلبول‌های Vel+ را همولیز می‌کنند [۹-۱۱، ۱۳، ۱۵، ۴۷-۴۴]. این خصوصیت لیزکنندگی به واسطه حرارت دادن سرم تا دمای ۵۶ درجه سانتی گراد از بین می‌رود، در برخی سرم‌ها با افزودن کمپلمان این خاصیت برگشت می‌نماید [۹، ۱۰ و ۴۵]، و در سایر سرم‌ها برگشت نمی‌کند [۱۱، ۱۰ و ۱۵]. یک مورد آنتی- Vel، از نوع IgG1 بود، مورد دیگر حاوی IgG1 و IgG3 بود [۴۸]. آنتی- Vel یک آنتی‌بادی خطرناک است. اولین مورد آنتی- Vel و نمونه‌های دیگر از آن پس، ایجاد واکنش‌های همولیتیک فوری شدید انتقال خون نموده‌اند [۱، ۱۵، ۳۷، ۴۷ و ۴۹]. بعلاوه آنتی- Vel ممکن است، در صورتی که تکنیک‌های نامناسب در آزمایش سازگاری به کار روند، شناسایی نشود [۴۶ و ۴۷]. فقط سه درصد گلبول‌های Vel+ نشاندار شده با ماده رادیواکتیو یک ساعت پس از تزریق به بیمار دارای آنتی- Vel از نوع IgG، زنده ماندند [۵۰]. در هر حال در بعضی موارد بیمارانی که آنتی- Vel ضعیف دارند گلبول‌های قرمز Vel+ را به صورت موفق آمیزی دریافت داشته‌اند [۳۹ و ۵۱].

آنتی- Vel در یک مورد شدید از HDN مطرح نشده است، گرچه چندین مورد از آنتی- Vel در زنان حامله یافت شده‌اند [۱، ۱۶، ۴۰، ۵۲ و ۵۳]. عدم ایجاد HDN احتمالاً بدین دلیل است که نمونه‌های آنتی- Vel غالباً از نوع IgM هستند و آنتی‌ژن Vel معمولاً بر سطح گلبول‌های قرمز نوزاد به صورت ضعیف بیان می‌گردد، به ویژه در نوزادانی که برای ژن Vel^+ هتروزیگوت هستند. در یک مورد که آنتی- Vel از نوع IgG1 به اضافه IgG3 بود، گلبول‌های قرمز بند ناف یک DAT مثبت ایجاد نمودند، آنتی- Vel از سطح گلبول‌های قرمز قابل جداسازی (elute) بود، و نوزاد با نوردرمانی درمان شد [۵۲]. چهار مورد از اتوآنتی- Vel گزارش شده‌اند [۱۳، ۴۹، ۵۴ و ۵۵]. دو مورد از آن‌ها مسئول کم خونی همولیتیک اتوایمیون بودند [۴۹ و ۵۵]، اگرچه در یک مورد از نوزادی ۷ هفته‌ای، گلبول‌های قرمز یک DAT منفی داشتند [۴۹]. دو مورد دیگر از اتوآنتی- Vel به نظر نمی‌رسید که گلبول‌های قرمز خودی را تخریب نمایند که برای این منظور از مطالعات بقاء گلبول قرمز در داخل بدن (in vivo) استفاده شد [۱۳ و ۵۴].

۲۸-۳ Lan (901002)

یک واکنش همولیتیک شدید انتقال خون منجر به شناسایی یک آنتی‌ژن عمومی جدید به نام Lan گردید [۲]. بیمار، آقای Lan، یک برادر Lan- داشت. دو آنتی‌ژن عمومی دیگر، Gn^a و So، بعداً نشان داده شد که مشابه Lan هستند [۱۸، ۱۹ و ۵۶].

۲۸-۳-۱ فراوانی و توارث

غربالگری گلوبول‌های قرمز تقریباً ۴۰۰۰۰ اهدا کننده خون از ایالت متحده، انگلستان و هلند (عمدتاً سفید پوست)، تنها دو مورد Lan- را آشکار نمود (جدول ۲۸-۲)، که یک میزان بروز حدود ۱ در ۲۰۰۰۰ و فراوانی بر آورده شده ۰/۹۹۲۹ برای ژن Lan^+ حاصل گردید. چهار نفر از ۶۰۰۰ اهدا کننده از آفریقای جنوبی با اصالت نژادی سیاه و مختلط، Lan- بودند [۲۵]. آنتی-Lan در دو آمریکایی آفریقایی تبار [۵۷ و ۵۸] و سه ژاپنی [۲۴] شناسایی شده است.

فنوتیپ Lan- ناشی از حالت هموزیگوت برای یک ژن مغلوب نادر است. در پنج خانواده از افراد مورد مطالعه که در آنها هر دو والد مورد آزمایش قرار گرفتند، تمامی افراد Lan+ بودند، هیچ کدام از ۲۵ فرزند این خانواده‌ها که والد Lan- داشتند، Lan- نبود [۲، ۱۸، ۱۹، ۲۴-۲۱، A.Gerbal و G.L.Daniels، مشاهدات منتشر نشده، ۱۹۷۵]. در یک خانواده از منطقه‌ای بسیار کوچک در استان Krakow از لهستان فنوتیپ Lan- در دو نسل ظاهر شده است: فرد مورد مطالعه دو فرزند Lan- و یک نوۀ Lan- دارد [۱۸].

یک واریان کمی نیز که در آن Lan بشکل بسیار ضعیف بیان می‌گردد، ثابت شده که به ارث نمی‌رسد [۵۹]. گلوبول‌های قرمز دارای این فنوتیپ Lan ضعیف، می‌توانند به راحتی با Lan- اشتباه شوند. از پانزده نمونه ظاهراً Lan- پنج نمونه بعداً به دنبال آزمایش با معرف‌های قوی تر، نشان داده شد که دارای Lan هستند [۶۰].

۲۸-۳-۲ آنتی-Lan

اولین دو مورد آنتی-Lan ظرف دو هفته از تزریق خون‌های بدون عارضه، شناسایی شدند [۲۰ و ۲۱]. در هر حال، آنتی-Lan ممکن است صرفاً بدنال حاملگی القاء گردد [۱۸، ۱۹، ۲۴ و ۶۱]. هیچ گزارشی از آلو آنتی-Lan «با ظهور طبیعی» وجود ندارد، هیچکدام از فرزندان افراد مورد مطالعه Lan-، آنتی-Lan ندارد.

آلوانتی‌بادی‌های Lan عمدتاً از انواع IgG1 و IgG3 هستند گرچه انواع IgG2 و IgG4 نیز ممکن است وجود داشته باشند [۲۴، ۴۸، ۶۲ و ۶۳]. بعضی از نمونه‌های آنتی-Lan کمپلمان را تثبیت می‌نمایند [۲، ۲۳، ۲۴ و ۶۴]، دیگر انواع آن قادر به انجام این عمل تثبیت نمی‌باشند [۲۰ و ۲۴].

آنتی-Lan اولیه مسئول یک واکنش همولیتیک فوری انتقال خون بود که با تب و لرز مشخص میشد [۲]. پتانسیل دیگر نمونه‌های آنتی-Lan در تخریب گلوبول‌های قرمز با مطالعات مربوط به بقاء گلوبول‌های قرمز در داخل بدن (in vivo) و روش‌های عملکردی در آزمایشگاه (in vitro) به اثبات رسیده است [۶۴-۶۷]. افزودن یک منبع کمپلمان تازه غالباً به منظور حصول یک نتیجه مثبت با

آنتی-Lan در یک روش تک لایه مونوسیتی^۱ مورد نیاز می‌باشد [۶۴، ۶۶ و ۶۷]. آنتی-Lan در ایجاد HDN شدید مطرح نشده است. در سه مورد گلبول‌های قرمز بند ناف یک DAT مثبت دادند، اما تنها در دو مورد از این‌ها آنتی-Lan در محلول eluate شناسایی شد [۲۲، ۲۳ و ۶۱]. دو تا از نوزادان نیاز به نور درمانی داشتند [۲۲ و ۶۱] و به یکی از آنها (که گلبول‌های قرمز با آنتی-c و آنتی-Jk^a نیز پوشیده شده بودند) گلبول‌های قرمز Lan+ تزریق گردید [۶۱].

تنها مورد گزارش شده اتوآنتی-Lan در یک بیمار مبتلا به کم خونی همولیتیک خفیف بود [۶۵]. به نظر می‌رسید که گلبول‌های قرمز وی بیان ضعیفی از Lan داشته باشند و یک DAT مثبت ضعیف داشتند.

۴-۲۸ At^a (901003 ، August)

اولین مورد آنتی-At^a از سوی آپل وایت و همکاران^۲ [۳] در سال ۱۹۶۷ توصیف گردید و شش مورد دیگر نیز در سال ۱۹۷۳ گزارش شدند [۶۸]. آنتی‌ژن عمومی دیگر، El [۱۹]، بعداً نشان داده شد که همانند At^a است [۶۹].

۴-۲۸-۱ فراوانی و توارث

تمامی افراد مورد مطالعه At(a-) که چهارده نفر از آنها گزارش شده‌اند [۳، ۱۹، ۲۶، ۶۸، ۷۳-۷۰] سیاهپوست می‌باشند. از بین حدود ۱۶۴۵۰ آمریکایی آفریقایی تبار آزمایش شده تنها یک نفر At(a-) بود [۲۶، ۲۷ و ۷۰] (جدول ۲-۲۸). تمامی افراد شناخته شده At(a-)، بجز یک استثناء، به واسطه وجود آنتی-At^a در سرمشان به طور قطع شناسایی شده‌اند. از میان خانواده‌هایی که نتایج بررسی آن‌ها منتشر نشده بود، نه فرد At(a-) دارای چهار فرزند At(a-) و شانزده فرزند At(a+) بودند و تمامی یازده فرزندی که یک والد At(a-) داشتند، At(a+) بودند [۳، ۱۹، ۶۸ و ۷۱-۷۳]. از این حیث یک خانواده را باید مستثنی نمود که در آن یک فرد مورد مطالعه At(a-) ظاهراً یک فرزند At(a-) و مادر At(a-) دارد، اما ارتباط واقعی اعضای این خانواده نامشخص است [۶۸]. این اعداد و ارقام حاکی از این است که At(a-) ناشی از حالت هموزیگوت برای یک ژن مغلوب می‌باشد.

1- monocyte monolayer assay
2- Applewhaite *et al.*

۲۸-۴-۲ آنتی- At^a

تولید آنتی- At^a ممکن است بواسطه انتقال خون یا حاملگی القا گردد. هیچ موردی از آنتی- At^a که «ظهور طبیعی» داشته باشد شناخته نشده است. آنتی‌بادی‌های At^a عمدتاً از نوع IgG هستند، که به واسطه یک آزمایش آنتی گلبولین واکنش می‌دهند، اما یک مورد حاوی مقداری IgM نیز بود که مستقیماً گلبول‌های قرمز $At(a-)$ را آگلوتینه می‌نمود [۶۸]. یک مورد آنتی- At^a از نوع IgG1 بود، مورد دیگری متشکل از IgG1، IgG3 و IgG4 بود.

یک مورد آنتی- At^a ایجاد یک واکنش همولیتیک فوری انتقال خون به همراه لرز و تهوع در یک مطالعه بقاء گلبول قرمز نمود [۷۲] و نمونه‌ای دیگر واکنش همولیتیک شدید تاخیری را به دنبال تزریق چندین واحد گلبول قرمز $At(a+)$ ایجاد نمود [۷۳]. آنتی‌بادی‌های At^a تخریب سریع گلبول‌های قرمز $At(a+)$ نشاندار شده با ^{51}Cr را در داخل بدن (in vivo) تسهیل می‌نمایند و در روش‌های عملکردی در آزمایشگاه (in vitro) نتایج مثبت می‌دهند [۷۱، ۷۲ و ۷۴]. دوازده زن گزارش شدند که آنتی- At^a ساخته بودند و مجموعاً ۷۰ مورد حاملگی داشتند. یکی از کودکان HDN نسبتاً شدید داشت که نوردرومانی را می‌طلبید [۷۰].

۲۸-۵-۵ Jr^a [901005]

اولین پنج مورد آنتی- Jr^a بطور مختصر در سال ۱۹۷۰ از سوی استروپ و مک ایلروی [۴] توصیف گردیدند، این دو محقق قادر بودند خانواده‌های چهار فرد مورد مطالعه را آزمایش و به مجموعاً هفت فرزند $Jr(a-)$ دست یابند که هیچ کدام از آن‌ها آنتی- Jr^a نداشتند.

۲۸-۵-۱ فراوانی، توزیع نژادی و توارث

$Jr(a-)$ در ژاپنی‌ها شیوع بسیار کمتری از دیگر جمعیت‌ها دارد (جدول ۲۸-۲). فراوانی‌ها در مناطق مختلف ژاپن بسیار متغیرند [۲۹]، میزان بروز $Jr(a-)$ حدود ۱ در ۶۰ در منطقه Niigata در شمال غربی ژاپن می‌باشد [۳۱]. $Jr(a-)$ در مردمان با اصل و نسب اروپای شمالی [۳۲ و ۷۲]، در جمعیت کولی^۲ مربوط به اسلوواکی [۷۶]، در اعراب Bedouin [۷۷] و در یک مکزیکی [۷۸] مشاهده شده است. شناسایی تمامی این افراد بواسطه وجود آنتی- Jr^a در سرمشان مُحَقَّق گردید. بدنبال غربالگری با آنتی- Jr^a هیچ مورد غیرژاپنی مشاهده نشده است.

1- Stroup and MacIlroy

2- Gypsy

از مطالعات خانوادگی در خصوص افراد مورد مطالعه $Jr(a-)$ گزارشات بسیار معدودی در دست می باشد، ده نفر $Jr(a-)$ و ۴۱ نفر $Jr(a+)$ بودند حاکی از این که $Jr(a-)$ ناشی از حالت هموزیگوت برای یک ژن مغلوب می باشد [۱۷].

۲۸-۵-۲ آنتی- Jr^a

تولید آنتی- Jr^a ممکن است بواسطه انتقال خون یا حاملگی تحریک گردد [۲۸، ۳۰، ۳۲، ۷۸-۷۵ و ۸۲-۸۰] و آنتی- Jr^a در زنان $Jr(a-)$ بدون سابقه دریافت خون در طول اولین حاملگیشان شناسایی شده است [۸۱ و ۸۲]. آنتی- Jr^a از نوع IgM در سرم دو برادر $Jr(a-)$ که به آنها خون تزریق شده بود مشاهده گردید [S. Armitage، تماس شخصی، ۱۹۷۹]. اکثر نمونه های آنتی- Jr^a از نوع IgG هستند و آنهایی که تقسیم بندی جزئی تری یافتند، از نوع IgG1 و گاهی اوقات به همراه IgG3 بودند [۶۳، ۷۷، ۸۱ و ۸۲]. آنتی- Jr^a ممکن است کمپلمان را تثبیت نماید [۲۸ و ۷۸].

آنتی- Jr^a مسئول یک DAT مثبت بر روی گلبول های قرمز بند ناف بوده است، از سطح این گلبولها آنتی- Jr^a قابل جداسازی (elute) بود [۲۸، ۷۸ و ۸۲]. آنتی- Jr^a ممکن است ایجاد یرقان نوزادی نموده باشد، گرچه هیچ درمانی غیر از نور درمانی مورد نیاز نبوده است [۲۸، ۸۰ و ۸۱]. افزایش بیلروبین در سرم نوزادی که مادرش آنتی- Jr^a با عیار بالا داشت، به نارس بودن نوزاد نسبت داده شد [۳۲]. بیماری که دارای آنتی- Jr^a بود متعاقب تزریق ۱۵۰ میلی لیتر خون ناسازگار دچار لرز شد [۸۳]. در بیماری دیگر با آنتی- Jr^a که سه واحد خون $Jr(a+)$ گرفت، یک افزایش قابل توجه در عیار آنتی بادی مشهود بود و آنتی- Jr^a قابل جداسازی (elute) از سطح گلبول هایی بود که ۳۵ روز از تزریق آنها به بدن گذشته بود، اما هیچ نشانه ای از یک واکنش همولیتیک انتقال خون، بجز ناپدید شدن تدریجی گلبول های قرمز $Jr(a+)$ از گردش خون، وجود نداشت [۸۲]. تزریق گلبول های قرمز $Jr(a+)$ نشاندار شده با ماده رادیواکتیو منجر به تخریب گلبول ها با شدتی متوسط گردید بطوری که پس از ۲۴ ساعت هیچ گلبول $Jr(a+)$ باقی نماند [۷۵].

یک آنتی- Jr^a مونوکلونال انسانی از نوع IgG3 با استفاده از یک هتروهمیبریدومای متشکل از سلول های میلومایی موش و لنفوسیت های یک اهدا کننده خون دارای آنتی- Jr^a ، که توسط EBV ترانسفورمه^۱ شده بودند، تولید گردید [۲۹].

۶-۲۸ Emm (901008)

چهار فرد مورد مطالعه که گلبول‌های قرمزشان فاقد آنتی‌ژن با شیوع زیاد Emm بودند، از سوی دانیلز و همکاران^۱ [۵] توصیف گردیدند: یک مرد انگلیسی که در ماداگاسکار متولد شده بود، یک آمریکایی سفید پوست، یک پاکستانی، و یک کانادایی فرانسوی. تمامی این افراد در سرم خود آنتی-Emm داشتند، برادر Emm- فرد کانادایی نیز دارای آنتی-Emm بود. چهار مورد از پنج مورد آنتی-Emm توسط مردان تولید شدند و این آنتی‌بادی‌ها ظاهراً دارای «ظهور طبیعی» بودند. یکی از آنتی‌بادی‌ها از نوع IgM بود، چهار آنتی‌بادی دیگر از نوع IgG بودند. دو مورد دیگر آنتی-Emm در مردان Emm- بدون سابقه تزریق خون شناسایی شده‌اند [۸۴].

آنتی‌ژن Emm احتمالاً یک پروتئین متصل به گلیکوزیل فسفاتیدیل اینوزیتول^۲ (GPI) می‌باشد. گلبول‌های قرمز PNHIII در یک بیمار مبتلا به همو گلو بینوری حمله‌ای شبانه، Emm- بودند، درحالی که گلبول‌های PNHI، Emm+ بودند (به فصل ۱۹ رجوع شود) [۸۴ و ۸۵].

۷-۲۸ AnWj (901009)

AnWj یک آنتی‌ژن با شیوع زیاد است که صرفاً به شکل بسیار ضعیف بر سطح گلبول‌های قرمز افرادی که یک ژن *In(Lu)* دارند بیان می‌گردد (بخش ۶-۴-۴-۴). شواهدی وجود دارد دال بر اینکه AnWj ارتباط نزدیکی با گلیکو پروتئین CD44 دارد، CD44 نوعی ساختار غشایی است که آنتی‌ژن‌های سیستم Indian را حمل می‌نماید، بر این اساس AnWj در بخش ۲۱-۷ توصیف گردیده است.

۸-۲۸ Duclos (901013)

آنتی‌ژن Duclos که توسط یک آلوانتی‌بادی منفرد تعیین شده است، متکی به حضور آنتی‌ژن‌های Rh و آنتی‌ژن U از سیستم MNS می‌باشد، بدین معنی که آنتی‌بادی Duclos با تمامی گلبول‌ها، به جز آن دسته از گلبول‌های Rh_{null} که U- هستند واکنش می‌دهد. آنتی‌ژن Duclos ظاهراً روی گلیکوپروتئین وابسته به Rh قرار گرفته و در بخش ۵-۷-۱ توصیف شده است.

۹-۲۸ PEL (901014)

اولین دو فرد مورد مطالعه PEL- دارای آنتی-PEL دو زن کانادایی فرانسوی بودند [۶]. فرد مورد مطالعه PEL- دوم دارای سه فرزند PEL- بود. دو نوع آنتی‌بادی دیگر علیه آنتی‌ژن‌های با شیوع زیاد که با گلبول‌های PEL- واکنش ندادند در افراد مورد مطالعه خانواده‌های کانادایی فرانسوی یافت شدند، اما

1- Daniels *et al.*

2- glycosyl phosphatidyl inositol

گلوبول‌های قرمز این افراد و فرزندان سازگارشان واکنش بسیار ضعیفی با آنتی-PEL ایجاد نمودند. این واکنش ضعیف، جهت آشکار شدن نیاز به آزمایشات جذب داشت. آنتی‌بادی‌های شبیه PEL در این دو فرد مورد مطالعه، به صورت مشروط آنتی-MTP نامگذاری شدند [۶]. از هیجده فرزند افراد مورد مطالعه دارای آنتی-PEL (یا آنتی-MTP)، گلوبول‌های قرمز شش فرزند با سرم فرد مورد مطالعه سازگار بوده‌اند. هر چهار فرد تولید کننده آنتی-PEL (یا آنتی-MTP) سابقه دریافت خون داشتند و سه نفر از آنها حامله نیز شده بودند. گلوبول‌های قرمز نوزاد فرد مورد مطالعه PEL- اصلی، یک DAT منفی ایجاد نمودند و هیچ علامتی از HDN وجود نداشت. گلوبول‌های PEL+ نشاندار شده با ماده رادیواکتیو، در دیگر افراد مورد مطالعه دارای آنتی-PEL بقاء طبیعی داشتند، اما تنها ۷۴٪ این گلوبول‌ها در یکی از بیماران دارای آنتی-MTP، زنده ماندند [۶].

۱۰-۲۸ ABTI (901015)

تنها سه نمونه آنتی‌بادی ABTI، در سه زن چند زا از یک خانواده عرب با اصالت اسرائیلی وجود داشتند [۷]. هیچکدام از این سه زن خون دریافت نکرده بود و هیچ گواهی از HDN در فرزندان آنها مشاهده نمی‌شد. سه عضو دیگر خانواده نیز ABTI بودند. بدنبال آزمایش اهدا کنندگان خون اسرائیلی و همینطور آزمایش ۷۰ نمونه خون از یک کلینیک سلامت در روستایی عربی که محل زیست فرد مورد مطالعه بود، هیچ مورد دیگری از ABTI شناسایی نشد (جدول ۲-۲۸). احتمال وجود یک ارتباط بین ABTI و Vel در بخش ۲-۲۸ مورد بحث قرار گرفته است. آنتی‌بادی‌های ABTI به واسطه یک آزمایش آنتی گلوبولین در حضور آنتی-IgG، وارد واکنش شد. آنتی‌بادی ABTI اولیه از نوع IgG1 به اضافه IgG3 بود.

۱۱-۲۸ MAM (901016)

دو فرد مورد مطالعه MAM- که شناسایی آنها بواسطه وجود آنتی-MAM در سرمشان در طی سومین بارداری مُحَقَّق شده بود، از سوی مونتگومری و همکاران [۸] توصیف گردیدند. یکی از افراد مورد مطالعه دارای اصالت جزئی ایرلندی و Cherokee و دیگری عرب بود، فرد مورد مطالعه دوم یک خواهر MAM- داشت که یک بار حامله شده و دارای آنتی-MAM نیز بود. خواهران MAM- دختر عموهای اول بودند که مستثنی شدند. یک فرد مورد مطالعه سوم MAM- و دارای آنتی-MAM نیز در طی سومین بارداریش شناسایی گردید [۸۶]. هیچکدام از زنان MAM- سابقه‌ای از تزریق خون نداشت.

1- Montgomery *et al.*

آنتی-MAM یک آنتی‌بادی با اهمیت بالینی است. سومین نوزاد فرد مورد مطالعه دوم مبتلا به HDN شدید، که نیاز به تزریق خون داخلی رحمی داشت، گردید. گلبول قرمزهای سومین نوزاد دو فرد مورد مطالعه دیگر یک DAT مثبت دادند، اما هیچ آثاری از HDN وجود نداشت. نوزاد اولین فرد مورد مطالعه کاهش پلاکت داشت که می‌توانسته ناشی از آنتی-MAM باشد اما احتمالاً ناشی از آنتی‌بادی ضد HPA-1a نیز که در مادر وجود داشت، بوده است. دو مورد آنتی-MAM حاوی IgG1 و IgG3 بودند و یک مورد IgG2 نیز داشت [۸]. روش‌های تک لایه مونوسیتی حاکی از این بود که آنتی-MAM قادر است بطور اساسی عمر گلبول‌های قرمز MAM+ تزریق شده را کوتاه نماید [۸]. ایمونوبلاتینگ غشای گلبول‌های قرمز در حضور آنتی-MAM یک باند منتشر با وزن مولکولی ظاهری ۸۰۰۰۰ - ۲۳۰۰۰ به همراه یک باند مجزا (discrete) با وزن مولکولی ۱۸۰۰۰ را آشکار نمود. آنتی‌ژن MAM بر سطح لنفوسیت‌ها، گرانولوسیت‌ها و مونوسیت‌ها و احتمالاً پلاکت‌های خون محیطی و بر سطح اکثر رده‌های سلولی لوسمیک، فیبروبلاستی، کلیه رویانی و اندوتلیالی وجود دارد اما روی رده سلولی بافت پوششی موجود نمی‌باشد [۸].

GIL ۱۲-۲۸

پنج مورد آنتی-GIL شناسایی شده‌اند که همگی در زنان سفید پوستی که حداقل دو بار حامله شده‌اند وجود داشته‌اند [۳۴]. آنتی‌ژن GIL به سری 901 ملحق نشده است زیرا ثابت نشده که این آنتی‌ژن یک صفت به ارث رسیده است. هیچ فرد GIL- بدنبال غربالگری افراد با استفاده از آنتی-GIL، شناسایی نشده است (جدول ۲-۲۸). گلبول‌های قرمز نوزادانی که مادرانشان آنتی-GIL داشتند، یک DAT مثبت ایجاد نمودند، اما هیچ نوع علامت بالینی حاکی از HDN در این نوزادان مشاهده نشد. آنتی-GIL احتمالاً مسئول یک HTR بوده است و نتایج حاصل از روش‌های تک لایه مونوسیتی با استفاده از دو نوع آنتی-GIL حکایت از پتانسیل تخریب شدید گلبول‌های قرمز GIL+ تزریق شده در مورد این آنتی‌بادی داشت.

References

- 1 Sussman LN, Miller EB. Un nouveau facteur sanguin 'Vel'. *Rev Hémat* 1952;7:368-71.
- 2 van der Hart M, Moes M, VD Veer M, van Loghem JJ. Ho and Lan: two new blood group antigens. Paper read at *VIIIth Europ Cong Haem*, 1961.
- 3 Applewhaite F, Ginsberg V, Gerena J, Cunningham CA, Gavin J. A very frequent red cell antigen, Ar⁺. *Vox Sang* 1967;13:444-5.
- 4 Stroup M, MacIlroy M, Jr. Five examples of an antibody defining an antigen of high frequency in the Caucasian population [Abstract]. *Prog 23rd Ann Mtg Am Ass Blood Banks*, 1970:86.
- 5 Daniels GL, Taliano V, Klein MT, McCreary J. Emm: a red cell antigen of very high frequency. *Transfusion* 1987;27:319-21.
- 6 Daniels GL, Simard H, Goldman M *et al*. PEI, a 'new' high-frequency red cell surface antigen. *Vox Sang* 1996;70:31-3.
- 7 Schechter Y, Chezaz J, Levene C *et al*. ABTI (901015), a new red cell antigen of high frequency [Abstract]. *Transfusion* 1996;36:255.
- 8 Montgomery WM, Jr, Nance SJ, Donnelly SF *et al*. MAM: a 'new' high-incidence antigen found on multiple cell lines. *Transfusion* 2000;40:1132-9.
- 9 Levine P, Robinson EA, Herrington LB, Sussman LN. Second example of the antibody for the high-incidence blood factor Vel. *Am J Clin Pathol* 1955;25:751-4.
- 10 Sussman LN. Current status of the Vel blood group system. *Transfusion* 1962;2:163-71.
- 11 Cleghorn TE. *The occurrence of certain rare blood group factors in Britain*. MD thesis, University of Sheffield, 1961.
- 12 Cedergren B, Giles CM, Ikin EW. The Vel blood group in Northern Sweden. *Vox Sang* 1976;31:344-55.
- 13 Herron R, Hyde RD, Hillier SJ. The second example of an anti-Vel auto-antibody. *Vox Sang* 1979;36:179-81.
- 14 Gale SA, Rowe GP, Northfield FE. Application of a microtitre plate antiglobulin technique to determine the incidence of donors lacking high frequency antigens. *Vox Sang* 1988;54:172-3.
- 15 Battaglini PF, Ranque J, Bridonneau C, Salmon C, Nicoli RM. Etude du facteur VEL dans la population marseillaise à propos d'un cas d'immunisation anti-VEL. *Proc 10th Cong Int Soc Blood Transfus*, 1964:309-11.
- 16 Albrey JA, McCulloch WJ, Simmons RT. Inheritance of the Vel blood group in three families. *Med J Aust* 1965;2:662-5.
- 17 Race RR, Sanger R. *Blood Groups in Man*, 6th edn. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1975.
- 18 Fox JA, Taswell HF. Anti-Gn^a, a new antibody reacting with a high-incidence erythrocytic antigen. *Transfusion* 1969;9:265-9.
- 19 Frank S, Schmidt RP, Baugh M. Three new antibodies to high-incidence antigenic determinants (anti-El, anti-Dp, and anti-So). *Transfusion* 1970;10:254-7.
- 20 Grindon AJ, McGinniss MH, Issitt PD, Reihart JK, Allen FH. A second example of anti-Lan. *Vox Sang* 1968;15:293-6.
- 21 Clancey M, Bonds S, van Eys J. A new example of anti-Lan and two families with Lan-negative members. *Transfusion* 1972;12:106-8.
- 22 Page PL. Hemolytic disease of the newborn due to anti-Lan. *Transfusion* 1983;23:256-7.
- 23 Smith DS, Stratton F, Johnson T *et al*. Haemolytic disease of the newborn caused by anti-Lan antibody. *Br Med J* 1969;3:90-2.
- 24 Okubo Y, Yamaguchi H, Seno T *et al*. The rare red cell phenotype Lan negative in Japanese. *Transfusion* 1984;24:534-5.
- 25 Smart EA, Reddy V, Fogg P. Anti-Lan and the rare Lan-negative phenotype in South Africa. *Vox Sang* 1998;74(Suppl.1):abstract 1433.
- 26 Winkler MM, Hamilton JR. Previously tested donors eliminated to determine rare phenotype frequencies [Abstract]. *Joint Cong Int Soc Blood Transfus and Am Ass Blood Banks*, 1990:158.
- 27 Vengelen-Tyler V. Efficient use of scarce sera in screening thousands of donors [Abstract]. *Transfusion* 1985;25:476.
- 28 Nakajima H, Ito K. An example of anti-Jr^a causing hemolytic disease of the newborn and frequency of Jr^a antigen in the Japanese population. *Vox Sang* 1978;35:265-7.
- 29 Miyazaki T, Kwon KW, Yamamoto K *et al*. A human monoclonal antibody to high-frequency red cell antigen Jr^a. *Vox Sang* 1994;66:51-4.
- 30 Yamaguchi H, Okubo Y, Seno T *et al*. A rare phenotype blood Jr(a-) occurring in two successive generations of a Japanese family. *Proc Jpn Acad* 1976;52:521-3.
- 31 Yamada K, Nagashima S, Kishi M *et al*. [Abstract]. *24th Ann Mtg Jpn Soc Blood Transfus*, 1976: 50 (in Japanese). Cited in [30].

- 32 Trichtler JE. An example of anti-Jr^a. *Transfusion* 1977;17:177-8.
- 33 Daniels G. *Human Blood Groups*. Oxford: Blackwell Science, 1995: 645.
- 34 Daniels GL, DeLong EN, Hare V *et al*. GIL: a red cell antigen of very high frequency. *Immunohematology* 1998;14:49-52.
- 35 Chandanayingyong D, Sasaki TT, Greenwalt TJ. Blood groups of the Thais. *Transfusion* 1967;7:269-76.
- 36 Alfred BM, Stout TD, Lee M, Birkbeck J, Petrakis NL. Blood groups, phosphoglucomutase, and cerumen types of the Anaham (Chilcotin) Indians. *Am J Phys Anthropol* 1970;32:329-38.
- 37 Levine P, White JA, Stroup M. Seven Ve^a (Vel) negative members in three generations of a family. *Transfusion* 1961;1:111-15.
- 38 Issitt PD, Øyen R, Reihart JK *et al*. Anti-Vel2, a new antibody showing heterogeneity of Vel system antibodies. *Vox Sang* 1968;15:125-32.
- 39 Issitt PD, Anstee DJ. *Applied Blood Group Serology*, 4th edn. Durham: Montgomery Scientific Publications, 1998.
- 40 Drachmann O, Lundsgaard A. Prenatal assessment of blood group antibodies against 'public' antigens: an example of anti-Ve (Vel) in pregnancy. *Scand J Haematol* 1970;7:27-42.
- 41 Toivanen P, Hirvonen T. Fetal development of red cell antigens K, k, Lu^a, Lu^b, Fy^a, Fy^b, Vel and Xg^a. *Scand J Haematol* 1969;6:49-55.
- 42 Issitt P, Combs M, Carawan H *et al*. Phenotypic association between Ge and Vel [Abstract]. *Transfusion* 1994;34:60S.
- 43 Dunstan RA. Status of major red cell blood group antigens on neutrophils, lymphocytes and monocytes. *Br J Haematol* 1986;62:301-9.
- 44 Wiener AS, Gordon EB, Unger LJ. Sensitization to the very high frequency blood factor Vel, with observations on the occurrence of the very rare Vel-negative type among siblings. *Bull Jew Hosp Brooklyn* 1961;3:46-51.
- 45 Bradish EB, Shields WE. Another example of anti-Vel. *Am J Clin Pathol* 1959;31:104-6.
- 46 Storry JR, Mallory DM. Misidentification of anti-Vel due to inappropriate use of techniques [Abstract]. *Transfusion* 1993;33:17S.
- 47 Neppert J, Bartz L, Clasen C. Unsatisfactory detection of an *in vivo* haemolytic anti-Vel by the gel test. *Vox Sang* 1998;75:70-1.
- 48 Garratty G, Arndt P, Nance P. IgG subclass of blood group alloantibodies to high frequency antigens [Abstract]. *Transfusion* 1996;36:50S.
- 49 Becton DL, Kinney TR. An infant girl with severe autoimmune hemolytic anemia: apparent anti-Vel specificity. *Vox Sang* 1986;51:108-11.
- 50 Tilley CA, Crookston MC, Haddad SA, Shumak KH. Red blood cell survival studies in patients with anti-Clb^a, anti-Yk^a, anti-Ge, and anti-Vel. *Transfusion* 1977;17:169-72.
- 51 Davey RJ, Procter JL. Elimination of a requirement for Vel-negative red blood cells and successful transfusion following chromium-51 survival study. *Immunohematology* 1995;11:39-42.
- 52 Williams CK, Williams B, Pearson J, Steane SM, Steane EA. An example of anti-Vel causing mild hemolytic disease of the newborn [Abstract]. *Transfusion* 1985;25:462.
- 53 Stiller RJ, Lardas O, Haynes de Regt R. Vel isoimmunization in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1071-2.
- 54 Szalóky A, van der Hart M. An auto-antibody anti-Vel. *Vox Sang* 1971;20:376-7.
- 55 Ferrer Z, Cornwall S, Berger R *et al*. A third example of haemolytic auto-anti-Vel. *Rev Franc Transfus Immunohématol* 1984;27:639-44.
- 56 Neshitt R. The red cell antigen Gn^a [Abstract]. *Transfusion* 1979;19:354.
- 57 Sturgeon JK, Ames TL, Howard SD, Waxman DA, Danielson CF. Report of an anti-Lan in an African American [Abstract]. *Transfusion* 2000;40:115S.
- 58 Ferraro ML, Trich MB, Smith JE. The rare red cell phenotype, Lan⁻, in an African-American [Abstract]. *Transfusion* 2000;40:121S-25.
- 59 Poole J, Rowe GP, Leak M. Weak expression of high frequency antigens and their significance in transfusion practice [Abstract]. *20th Cong Int Soc Blood Transfus*, 1988:303.
- 60 Storry JR, Øyen R. Variation in Lan expression. *Transfusion* 1999;39:109-10.
- 61 Shertz WT, Carry L, Wolford F. Hemolytic disease of the newborn caused by anti-Lan, anti-Jk^a, and anti-c. *Transfusion* 1987;27:117.
- 62 Vengelen-Tyler V, Morel PA. The relationship of anti-Lan and -Jr^a 'HTLA' antibodies [Abstract]. *Transfusion* 1981;21:603.
- 63 Pope J, Lubenko A, Lai WYY. A survey of the IgG subclasses of antibodies to high frequency red cell antigens [Abstract]. *Transfus Med* 1991;1(Suppl.2):58.
- 64 Judd WJ, Oberman HA, Silenicks A, Steiner EA. Clinical significance of anti-Lan. *Transfusion* 1984;24:181.
- 65 Dzik W, Blank J, Getman E *et al*. Hemolytic anemia and RBC destruction due to auto anti-Lan [Abstract]. *Transfusion* 1985;25:462.
- 66 Nance SJ, Arndt P, Garratty G. Predicting the clinical significance of red cell alloantibodies using a monocyte monolayer assay. *Transfusion* 1987;27:449-52.
- 67 Nance SJ, Arndt PA, Garratty G. The effect of fresh normal serum on monocyte monolayer assay reactivity. *Transfusion* 1988;28:398-9.
- 68 Gellerman MM, McCreary J, Yedinak E, Stroup M. Six additional examples of anti-Ar^a. *Transfusion* 1973;13:225-30.

- 69 Brown A, Harris P, Daniels GL *et al.* At^a (August) and El (Eldr) are synonymous. *Transfusion* 1983;44:123-5.
- 70 Culver PL, Brubaker DB, Sheldon RE, Martin M, Richter CA. Anti-At^a causing mild hemolytic disease of the newborn. *Transfusion* 1987;27:468-70.
- 71 Sweeney JD, Holme S, McCall L *et al.* At(a-) phenotype: description of a family and reduced survival of At(a+) red cells in a proposita with anti-At^a. *Transfusion* 1995;35:63-7.
- 72 Ramsey G, Sherman LA, Zimmer AM *et al.* Clinical significance of anti-At^a. *Vox Sang* 1995;69:135-7.
- 73 Cash K, Brown T, Sausais L, Uehlinger J, Reed LJ. Severe delayed hemolytic transfusion reaction secondary to anti-At^a. *Transfusion* 1999;39:834-7.
- 74 Hadley A, Wilkes A, Poole J, Arndt P, Garratty G. A chemiluminescence test for predicting the outcome of transfusing incompatible blood. *Transfus Med* 1999;9:337-42.
- 75 Kendall AG. Clinical importance of the rare erythrocyte antibody anti-Jr^a. *Transfusion* 1976;16:646-7.
- 76 Pisacka M, Prosicka M, Kralova M *et al.* Six cases of anti-Jr(a) antibody detected in one year: a probable relation with gypsy ethnic minority from central Slovakia. *Vox Sang* 2000;78(Suppl.1):abstract P146.
- 77 Levene C, Sela R, Dvilansky A, Yermiah T, Daniels G. The Jr(a-) phenotype and anti-Jr^a in two Beduin Arab women in Israel. *Transfusion* 1986;26:119-20.
- 78 Vedo M, Reid ME. Anti-Jr^a in a Mexican American. *Transfusion* 1978;18:569.
- 79 Verska JJ, Larson NL. Autologous transfusion in cardiac surgery: a case report of a patient with a rare antibody. *Transfusion* 1973;13:219-20.
- 80 Orrick LR, Golde SH. Jr^a mediated hemolytic disease of the newborn infant. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:135-6.
- 81 Toy P, Reid M, Lewis T, Ellisor S, Avoy DR. Does anti-Jr^a cause hemolytic disease of the newborn? *Vox Sang* 1981;41:40-4.
- 82 Bacon J, Sherrin D, Wright RG. Case report: anti-Jr^a. *Transfusion* 1986;26:543-4.
- 83 Jowitt S, Powell H, Shwe KH, Love EM. Transfusion reaction due to anti-Jr^a [Abstract]. *Transfus Med* 1994;4(Suppl.1):49.
- 84 Reid ME, Øyen R, Sausais L *et al.* Two additional examples of anti-Emm [Abstract]. *Transfusion* 1998;38:1015.
- 85 Telen MJ, Rosse WF, Parker CJ, Moulds MK, Moulds JJ. Evidence that several high-frequency human blood group antigens reside on phosphatidylinositol-linked erythrocyte membrane proteins. *Blood* 1990;75:1404-7.
- 86 Denomme GA, Fernandes BJ, Lauzon D, Montgomery WM Jr, Moulds MK. First example of maternal-fetal incompatibility due to anti-MAM with an absence of thrombocytopenia [Abstract]. *Transfusion* 2000;40:285.

فصل ۲۹

آنتی‌ژن‌های Sid

- ۱-۲۹ مقدمه
- ۲-۲۹ Cad و Sd^a
- ۳-۲۹ آنتی‌بادی‌های Sid و لکتین‌ها
- ۴-۲۹ بیوشیمی
- ۵-۲۹ مالاریا

۱-۲۹ مقدمه

آنتی‌بادی‌های متعددی با ویژگی یکسان در چندین آزمایشگاه طی حداقل ده سال مورد مطالعه قرار گرفته بودند، قبل از این که ماس وی و همکاران^۱ [۱] و رنتون و همکاران^۲ [۲] به طور همزمان در سال ۱۹۶۷، ویژگی را گزارش نموده و آن را آنتی-Sd^a نام گذاری کنند. تأخیر در گزارش این ویژگی، بواسطه اشکالاتی در افتراق بین واکنش‌های منفی و مثبت ضعیف بود. آنتی‌ژن Sd^a از لحاظ قدرت بیان نوسانات قابل ملاحظه‌ای را نشان می‌دهد. یک واکنش «زمینه مخلوط»^۳ به صورت آگلوتینه‌های کوچک در میان دریایی از گلبول‌های آگلوتینه نشده، خصیصه واکنش‌هایی است که با آنتی-Sd^a صورت می‌گیرند. در صورتی که گلبول‌های آگلوتینه نشده جدا شده و با آنتی-Sd^a مجدداً آزمایش شوند، یک تصویر زمینه مخلوط مجدداً ظاهر می‌نماید [۲]. حدود ۹۱٪ افراد سفید پوست دارای گلبول‌های قرمز Sd⁺ هستند و لذا Sid شرایط الحاق به سری 901 از آنتی‌ژن‌های با شیوع زیاده را داشته و شماره 901011 می‌گیرد. از آنجایی که Sid هم از لحاظ فراوانی و هم از لحاظ خصوصیات، تفاوت قابل توجهی با دیگر آنتی‌ژن‌های سری 901 دارد، یک فصل جداگانه به آن اختصاص داده شده است.

1- Macvie *et al.*

2- Renton *et al.*

3- mixed field

۲-۲۹ Sd^a و Cad

۱-۲-۲۹ نوسان در قدرت آنتی ژنی Sd^a : فنوتیپ $Sd(a++)$ یا Cad

قدرت تجلی Sd^a بر روی گلبول‌های $Sd(a+)$ از به سختی قابل تشخیص تا فوق العاده زیاد متغیر می‌باشد. در آزمایشات هماگلوتیناسیون با استفاده از یک آنتی- Sd^a قوی حدود یک درصد افراد آگلوتیناسیون قوی بصورت توده‌های بزرگ گلبولی دارند، حدود ۸۰٪ آنها آگلوتینه‌های با اندازه متوسط متشکل از ۲۰-۱۰ گلبول دارند، حدود ۱۰٪ آنها صرفاً دارای آگلوتینه‌های ریز اتفاقی می‌باشند و حدود ۱۰٪ درصد آنها نیز هیچ آگلوتیناسیونی را نشان نمی‌دهند [۱]. انواع ضعیف آنتی- Sd^a فقط با تعداد معدودی از نمونه‌های $Sd(a+)$ واکنش می‌دهند و ممکن است با آنتی‌بادی‌های ضد یک آنتی‌ژن دارای شیوع کم اشتباه شوند.

در سال ۱۹۶۸ کازال و همکاران [۳] یک آنتی‌ژن اختصاصی جدید، Cad، را در یک خانواده Mauritian توصیف نمودند. گلبول‌های اعضای $Cad+$ این خانواده، پلی آگلوتینابل^۲ بودند و علی‌رغم این که گروه O یا B بودند توسط عصاره دانه‌ای دولیکوس بیفلوروس^۳، لکتینی که معمولاً در حالت کلی فقط گلبول‌های A1 را آگلوتینه می‌نماید (فصل ۲)، آگلوتینه می‌شدند. پس از این که نشان داده شد گلبول‌های قرمزی که آنتی‌ژن Sd^a را به صورت بسیار قوی بیان می‌نمایند نیز توسط لکتین دولیکوس آگلوتینه می‌شوند، و نیز مشخص شده که گلبول‌های Cad به شدت $Sd(a+)$ هستند، سانگر و همکاران [۴] بدین نتیجه رسیدند که Cad نمایانگر یک نقطه ماکزیم روی منحنی قدرت آنتی‌ژنی Sd^a می‌باشد. نوسان قابل ملاحظه‌ای در قدرت آگلوتیناسیون این گلبول‌های «super Sid» یا $Sd(a++)$ توسط لکتین دولیکوس و آنتی- Sd^a انسانی در بین افراد و درون خانواده‌ها به چشم می‌خورد [۵-۱۱]. کازال و همکاران [۱ و ۱۱] به منظور توصیف فنوتیپ‌های مختلف $Sd(a++)$ دولیکوس مثبت، اصطلاحات Cad1، Cad2، Cad3، و Cad4 را پیشنهاد نمودند که در این میان، Cad1 قویترین نوع پلی آگلوتینابل بود. چون Cad احتمالاً حاکی از بیان یک ژن بسیار قوی Sd^a می‌باشد، اصطلاح $Sd(a++)$ در این جا استفاده خواهد شد تا بدین وسیله تمامی فنوتیپ‌هایی که Sd^a سطح گلبول‌های قرمز آنها به اندازه کافی قوی هست که توسط لکتین دولیکوس آگلوتینه شوند، توصیف گردند. اصطلاح Cad به توصیف فنوتیپ نادر اعضای خانواده Cad، که احتمالاً هنوز هم قویترین گلبول‌های $Sd(a++)$ هستند که تاکنون با آنها مواجه شده‌ایم، محدود خواهد شد.

گلبول‌های $Sd(a++)$ خانواده Cad پلی آگلوتینابل هستند [۳]، بدین معنی که این گلبول‌ها توسط اکثر سرم‌های انسانی آگلوتینه می‌شوند. گرچه دیگر گلبول‌های $Sd(a++)$ عموماً پلی آگلوتینابل هستند،

1- Cazal et al.

۲ - polyagglutinable: دارای پتانسیل آگلوتینه شدن در سرم اکثر قریب به اتفاق افراد. م

3- Dolichos biflorus

4- Sanger et al.

این معمولاً کمتر مشاهده می‌شود زیرا به منظور آشکار سازی آگلوتیناسیون نیاز به روش‌های حساس و سرم‌های انتخابی هست [۹ و ۱۰]. پلی آگلوتیناسیون $Sd(a++)$ با تمامی دیگر اشکال پلی آگلوتیناسیون متفاوت است (فصل ۳۱).

ریس و سانگر^۱ [۵] اظهار داشتند که آنتی- Sd^a ضعیف در سرم اکثر افراد وجود دارد و مسئول پلی آگلوتیناسیون گلبول‌های $Sd(a++)$ می‌باشد. گلبول‌های $Sd(a++)$ پلی آگلوتینابل، توسط سرم افرادی که دارای گلبول‌های $Sd(a++)$ هستند آگلوتینه نمی‌شوند و آزمایشات جذب نشان داد که توانایی گلبول‌های قرمز $Sd(a++)$ در حذف آنتی‌بادی‌های « پلی آگلوتینه کننده^۲ » از سرم‌ها، متناسب با قدرت آنتی‌ژن Sd^a مربوط به این سرم‌ها می‌باشد [۵]. بعلاوه هر چه آنتی‌ژن Sd^a بر سطح گلبول‌های $Sd(a++)$ قویتر باشد، تعداد سرم‌های « طبیعی » که آنها را آگلوتینه خواهند نمود نیز بیشتر است [۱۲].

۲-۲-۲۹ Sd^a در مایعات بدن و دیگر بافت‌ها

با استفاده از مهار هم‌آگلوتیناسیون، آنتی‌ژن Sd^a در بزاق افرادی که گلبول‌های قرمز $Sd(a++)$ دارند قابل شناسایی است [۱۳ و ۱۳]، مقادیر آن در بزاق نوزادان بیشتر از بزاق بزرگسالان است [۱۳]. آنتی‌ژن Sd^a در سرم و شیر انسان نیز قابل شناسایی است، اما تاکنون بیشترین مقدار آن در مکنونیوم^۳ و ادرار مشاهده شده است [۱۳]. مهار سازی آنتی- Sd^a با استفاده از ادرار بعنوان مورد اعتمادترین روش تعیین فنوتیپ Sd^a مورد توجه قرار گرفته است. انکوباسیون گلبول‌های قرمز $Sd(a-)$ در پلاسما اشخاص $Sd(a+)$ یا $Sd(a++)$ ، در این گلبول‌ها خاصیت آگلوتینه شدن توسط آنتی- Sd^a ایجاد نمی‌کند [۵ و ۱].

آنتی‌ژن Sd^a به مقادیر متغیری در ادرار دوازده گونه از پستانداران یافت شده است [۱۳]. ادرار خوکچه هندی یک منبع بسیار غنی از Sd^a و یک ابزار مفید در تعیین هویت آنتی‌بادی‌های گروه خونی است. هیچ مقداری از ماده Sd^a در پرندگان شناسایی نشده است [۱۳].

از میان بافت‌های انسانی، کلیه یکی از منابع بسیار غنی از Sd^a است [۱۳] و فعالیت Sd^a در این بافت در لوله‌های خمیده دور و مجاری جمع کننده ادرار متمرکز شده است [۱۴]. مورگان و همکاران^۴ [۱۵] اظهار داشتند که هنگام انتخاب اهدا کنندگان کلیه به منظور آلوگرافت^۵، در نظر داشتن سازگاری Sd^a ممکن است سودمند باشد. آنتی‌ژن Sd^a همچنین در روده بزرگ و معده وجود دارد [۱۶ و ۱۷]، اما در روده کوچک، عضله، کبد، طحال یا مغز شناسایی نشده است [۱۶].

1- Race and Sanger
2- polyagglutinating
3- meconium
4- Morgan et al.
5- allograft

۲۹-۲-۳ فراوانی و توارث

فراوانی Sd^a که از طریق آزمایش نمودن گلبول‌های قرمز تعیین شده است، حدود ۹۰٪ است. در سه مطالعه تحقیقاتی نتایج ذیل حاصل گردید: ۲۹۰ اهدا کننده خون انگلیسی، ۹۱/۴٪ $Sd(a+)$ [۱]، ۱۳۱ اهدا کننده انگلیسی، ۹۱٪ $Sd(a+)$ [۲]، ۱۳۰۷ اهدا کننده ایتالیایی، ۸۹/۳٪ $Sd(a+)$ [۱۸]. در صورتی که ادرار با مهار هماگلوتیناسیون آزمایش گردد، شیوع بالاتری از $Sd(a+)$ بدست می‌آید. آنتی‌ژن Sd^a در درار ۹۶/۱٪ از اهدا کنندگان خون انگلیسی [۱۳] و ۹۳/۴٪ افراد ساکن شمال ایتالیا [۱۸] شناسایی گردید. فراوانی‌های ژنی و ژنوتیپی در اهدا کنندگان انگلیسی که با مهار ادراری تعیین شده است به شرح زیر می‌باشد:

$$Sd^a : ۰/۸۰۳۰ : Sd : ۰/۱۹۷۰ , Sd^a/Sd^a : ۰/۶۴۴۸ , Sd^a/Sd : ۰/۳۱۶۴ , Sd/Sd : ۰/۰۳۸۸ .$$

$Sd(a++)$ در میان اروپایی‌ها بسیار نادر است، اما در خاور دور ممکن است حتی نادرتر هم باشد. جدول ۲۹-۱ برخی فراوانی‌ها را که با استفاده از لکتین دولیکوس روی اهداکنندگان گروه‌های O و B تعیین شده‌اند نشان می‌دهد، این فراوانی‌ها تا اندازه‌ای اختیاری هستند زیرا تا حدودی به قدرت (potency) ترکیب لکتینی استفاده شده متکی هستند.

آزمایش بعمل آمده با آنتی- Sd^a روی ۵۵ خانواده دارای مجموعاً ۱۶۸ فرزند نشان داد که Sd^a به عنوان یک صفت غالب به ارث می‌رسد [۱]. $Sd(a++)$ در صورتی که با لکتین دولیکوس تعیین گردد، به شیوه‌ای غالب به ارث می‌رسد [۳، ۸-۵، ۱۲-۱۰ و ۲۱]. مطالعات خانوادگی نشان داده است که Sd^a بخشی از سیستم‌های گروه خونی ABO، MNS، Rh، P1، لوتران، Kell، دافی، کید، Xg، دامبروک یا XK نمی‌باشد [۱، ۵، ۸ و ۱۰]. در بررسی یک خانواده کانادایی، پیوستگی بین ژن‌های مربوط به $Sd(a++)$ و Wt^a ($SLC4A1$ یا DI) مشخص گردید، که با وجود شش غیر نوترکیب و عدم وجود نوترکیبی، یک نمره lod برابر با ۱/۸۰۶ در یک کسر نوترکیبی صفر فراهم نمود [۸].

۲۹-۲-۴ Sd^a در نوزادان و زنان حامله

گلبول‌های قرمز جنین‌ها و نوزادان، $Sd(a-)$ بوده و حدود ده هفته پس از تولد تبدیل به $Sd(a+)$ می‌گردند [۱، ۱۶ و ۲]. گلبول‌های قرمز پسر یک پدر $Sd(a++)$ در زمان تولد با لکتین دولیکوس واکنشی نداشتند، اما شش ماه بعد توسط لکتین، آگلوتینه شدند [۱۰]. بزاق، ادرار و مکونیوم نوزادان عموماً حاوی مقدار زیادی ماده Sd^a می‌باشد [۱۳].

شیوع فنوتیپ گلبول قرمز $Sd(a-)$ در میان زنان حامله بالاست [۱، ۱۶ و ۲۲]. اسپیتالنیک و همکاران [۲۲] دریافتند که ۲۹٪ زنان در سه ماهه اول حاملگی و ۳۶٪ آنها در پایان دوره حاملگی $Sd(a-)$ هستند،

در حالی که پیکلز و مورتون^۱ [۱۶] پی بردند که ۷۵٪ زنان در پایان دوره حاملگی و ۲۵٪ آنان در شش هفته پس از زایمان دارای گلبول‌های قرمز Sd(a-) می‌باشند. آنتی‌ژن Sd^a در ادرار اکثر زنان حامله Sd(a-) وجود دارد [۱۳].

۲۹-۳ آنتی‌بادی‌های Sid و لکتین‌ها

۲۹-۳-۱ آنتی-Sd^a

آنتی-Sd^a در سرم حدود یک درصد اهدا کنندگان خون، در صورتی که از گلبول‌های Sd(+) استفاده شود، وجود دارد [۲۱]. اگر از گلبول‌های Sd(a+) استفاده شود شیوع آنتی-Sd^a افزایش می‌یابد [۲۲]، و گلبول‌های Sd(a++) Cad فوق‌العاده قوی، توسط اکثر سرم‌ها آگلوتینه می‌شوند. آنتی‌بادی‌های Sd^a معمولاً از نوع IgM بوده و در دمای ۲۰ درجه سانتی گراد فعال می‌باشند [۱، ۲ و ۱۶]، گرچه آنتی-Sd^a از نوع IgG شناسایی شده است [۲۲ و ۲۳].

آنتی‌بادی‌های Sd^a بطور کلی یک مخاطره انتقال خون محسوب نمی‌شوند [۱، ۱۶، ۲۲ و ۲۴]، گرچه تزریق گلبول‌های Sd(a+) به بیمارانی که آنتی-Sd^a دارند ممکن است یک افزایش قابل توجه در عیار آنتی‌بادی IgG را برانگیزد [۲۲]. اکثر مطالعات بقاء گلبول قرمز با گلبول‌های نشاندار شده با ⁵¹Cr در بیماران دارای آنتی-Sd^a، کاهش معنی‌داری را در بقاء گلبول قرمز، حتی در صورت استفاده از گلبول‌های Sd(a++)، نشان داده است [۲۵ و ۲۶]. دو مورد واکنش همولیتیک، که ادعا شده ناشی از تزریق گلبول‌های Sd(a++) به یک بیماری دارای آنتی-Sd^a از نوع IgM بوده‌اند، گزارش شده‌اند [۲۵ و ۲۶].

جدول ۲۹-۱. فراوانی‌های مربوط به Sd(a++) در جمعیت‌های متعدد که با ترکیبات مختلف لکتین دولیکوس بیفلوروس تعیین شده است.

Population	No. tested	No. positive	Frequency	References
French, Montpellier	250 000	0		[3]
French (four centres)	78 526	56	0.0007	[10]
Canadian, Winnipeg	1 425	2	0.0014	[8]
Canadian, Toronto	2 191	1	0.0005	[5]
Japanese	51 420	15	0.0003	[7]
Hong Kong Chinese	36 037	110	0.0031	[19]
Thai	14 261	37	0.0026	[12,20]

۲۹-۳-۲ لکترین‌ها و دیگر منابع غیر انسانی آنتی-Sd^a

دولیکوس بیفلوروس، لکترینی که برای N-استیل گالاکتوزآمین انتهایی اختصاصی است، گلبول‌های A₁، Tn+ و Sd(a++) را آگلوتینه می‌نماید [۲۷]. این واکنش‌ها را می‌توان با استفاده از N-استیل گالاکتوز آمین مهار نمود [۴]. آزمایشات جذب و جداسازی نشان می‌دهد که یک لکترین منفرد در عصاره‌های دولیکوس مسئول آگلوتیناسیون گلبول‌های A₁، Tn+ و Sd(a++) می‌باشد [۲۸ و ۵]. گلبول‌های Sd(a++)، در مقایسه با گلبول‌های A₁ یا Tn، شاخص‌های بیشتری را نشان می‌دهند. بنابراین یک آنتی‌بادی ظاهراً اختصاصی ضد Sd(a++) را می‌توان به واسطه ترقیق لکترین یا از طریق جذب جزئی با گلبول‌های A₁ یا Tn تولید نمود. جذب بیشتر با این گلبول‌ها یا جذب با گلبول‌های Sd(a++) کل فعالیت آنتی‌بادی را حذف می‌نماید.

لکترین‌های دانه‌ای سالویا هورمینوم^۱، اس. فارینا سئا^۲ و لئونوروس کاردیاسا^۳ [۲۹-۳۱] و لکترین‌های حلزونی هلیکس پوماتیا^۴ و اچ. آسپرسا^۵ [۶، ۳۵-۳۲]، گلبول‌های Sd(a++) را آگلوتینه می‌نمایند. این واکنش‌ها توسط N-استیل گالاکتوزآمین مهار می‌گردند [۲۹، ۳۱، ۳۳ و ۳۴]. ویژگی Sd(a++) و Tn در لکترین‌های سالویا را می‌توان از طریق جذب جدا نمود [۲۹] و لئونوروس کاردیاسا حاوی میزان بسیار کمی از فعالیت Tn است که براحتی با ترقیق حذف می‌گردد [۳۱]. لکترین‌های آنتی-A₁، فاسیولوس لوناتوس^۶ و پی. لیمنسیس^۷، حتی قویترین گلبول‌های Sd(a++) را آگلوتینه نمی‌کنند [۳۴-۳۲]. سرم جوجه حاوی یک آنتی‌بادی با «ظهور طبیعی» است که با گلبول‌های Sd(a++) واکنش می‌دهد [۳۶]. متعاقب مصون‌سازی یک جوجه با گلبول‌های Sd(a++)، سرم گلبول‌های Sd(a++) را آگلوتینه نمود و نیز بواسطه یک آزمایش آنتی‌گلوبلین با تمامی گلبول‌های Sd(a+) واکنش داد [۳۶ و ۵]. آنتی-Tn قابل جداسازی و یک آنتی‌بادی که گلبول‌های Sd(a++) را آگلوتینه می‌نمود در سرم مار غیر سمی *Python sebae* شناسایی شدند [۳۷].

۲۹-۴ بیوشیمی

مطالعات انجام شده با لکترین‌های توصیف شده در فوق، قویاً حاکی از این است که بیان Sd^a وابسته به یک ساختار الیگوساکاریدی، که در انتهای غیر احیا کننده خود دارای N-استیل گالاکتوزآمین است، می‌باشد. گمان می‌رفت که لکترین دولیکوس بیفلوروس برای N-استیل گالاکتوزآمین در موقعیت اتصالی آلفا اختصاصی باشد [۳۳ و ۳۴]، لذا وقتی که معلوم شد قند انتهایی غیر احیا کننده در مورد گلیکو پروتئین

-
- 1- Salvia horminum
 - 2- S.farinacea
 - 3- Leonurus cardiaca
 - 4- Helix pomatia
 - 5- H.aspersa
 - 6- Phaseolus lunatus
 - 7- P.limensis

دارای فعالیت Sd^a ، N-استیل گالاکتوزآمین در اتصال بتا با گالاکتوز است، اندکی تعجب برانگیز بود [۳۸].

۲۹-۴-۱ Sd^a در ادرار

در سال ۱۹۷۰ مورتون و تری^۱ [۳۹] به صورت جزئی ماده دارای فعالیت Sd^a را از ادرار انسان به کمک رسوب دهی با اتانول جدا نمودند. ده سال بعد سوه و همکاران^۲ [۴۰] نشان دادند که فعالیت Sd^a در ارتباط با پروتئین تامهارسفال^۳ (THP)، فراوانترین گلیکو پروتئین در ادرار، می‌باشد [۴۱]. این ماکرو مولکول با وزن مولکولی ظاهری ۷۸۰۰۰ توسط کلیه ترشح می‌شود و متشکل از ۷۰٪ پروتئین و ۳۰٪ کربوهیدرات است، کربوهیدرات آن عمدتاً به شکل N-گلیکانهاست [۴۲]. از هشت جایگاه بالقوه N-گلیکوزیلاسیون، هفت جایگاه گلیکوزیده شده‌اند [۴۳]. ارومودولین^۴، گلیکوفرمی از THP که در آن O-گلیکانها بطور اساسی تغییر یافته‌اند، فقط در ادرار زنان حامله وجود دارد و یک مهار کننده قوی تکثیر سلول T ناشی از آنتی‌ژن می‌باشد [۴۴].

THP که از لحاظ آنتی ژن Sd^a مثبت است، حاوی یک الی دو درصد N-استیل گالاکتوزآمین می‌باشد، حال آن که THP در افراد $Sd(a-)$ در حقیقت فاقد این کربوهیدرات می‌باشد. در مقایسه THP افراد $Sd(a+)$ و افراد $Sd(a-)$ ، هیچ گونه اختلافی در ترکیب اسید آمینه‌ای قابل مشاهده نیست [۴۵ و ۴۰]. THP با فعالیت Sd^a توسط لکتین‌های دولیکوس و هلیکس پوماتیا و توسط آنتی- Sd^a انسانی رسوب داده شد [۴۵ و ۴۱]. یک پنتاساکارید جدا شده از THP با فعالیت Sd^a در جدول ۲-۲۵ نشان داده شده است [۴۶ و ۴۷]. این پنتاساکارید واکنش آنتی- Sd^a با گلبول‌های $Sd(a+)$ و واکنش لکتین دولیکوس با گلبول‌های $Sd(a++)$ را مهار نمود. پنتاساکارید روی THP جدا شده از ادرار $Sd(a-)$ وجود نداشت، حال آنکه ماده پیشساز پیشنهاد شده آن که یک تتراساکارید فاقد N-استیل گالاکتوزآمین (جدول ۲۹-۲۹) بود، بر سطح گلیکو پروتئین‌های دارای فعالیت Sd^a و بدون فعالیت Sd^a وجود داشت [۴۸]. تتراساکاریدهایی که از جدا کردن ریشه‌های اسید سیالیک یا N-استیل گالاکتوزآمین از پنتاساکاریدهای دارای فعالیت Sd^a تهیه شدند، فاقد فعالیت Sd^a بودند [۴۹]. موسینی با وزن مولکولی ظاهری ۳۴۰۰۰ و محتوی بالای N-استیل گالاکتوزآمین، که همانند THP بطور موثر آنتی- Sd^a را مهار نمود، با استفاده از کروماتوگرافی میل پیوندی^۵ در حضور لکتین هلیکس پوماتیا جدا سازی گردید [۵۰]. حداقل دو ماده در ادرار انسان شاخص Sd^a را حمل می‌نمایند. THP در ادرار یک عامل ضد چسبندگی باکتری اشریشیا کولی، عامل اصلی عفونت مجرای ادراری، است. THP به طور اختصاصی به اشریشیا کولی دارای

1- Morton and Terry

2- Soh et al.

3- Tamm-Horsfall protein

4- uromodulin

5- affinity chromatography

Sid آنتی‌ژن‌های Sid

فیمبریه های^۱ نوع ۱ پیوند می‌یابد که با پوشاندن پروتئین‌های چسبنده^۲، چسبندگی باکتری به گیرنده‌های سطح بافت پوششی مجرای اداری را مهار می‌نماید [۵۱].

جدول ۲۹-۲. برخی ساختارهای مرتبط با فنوتیپ‌های مختلف Sd^a (در مورد اختصارات به جدول ۲-۴ مراجعه گردد).

Tetrasaccharide and pentasaccharide isolated from THP	
(a) Sd(a-) and Sd(a+)	$\begin{array}{c} \text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4 \text{GlcNAc}\beta 1 \rightarrow 3 \text{Gal} \\ \uparrow 3 \\ \text{NeuAc}\alpha 2 \end{array}$
(b) Sd(a+)	$\begin{array}{c} \text{GalNAc}\beta 1 \rightarrow 4 \text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4 \text{GlcNAc}\beta 1 \rightarrow 3 \text{Gal} \\ \uparrow 3 \\ \text{NeuAc}\alpha 2 \end{array}$
Tetrasaccharide and pentasaccharide from glycophorin A	
(c) Sd(a-), Sd(a+), and Sd(a++)	$\begin{array}{c} \text{Gal}\beta 1 \rightarrow 3 \text{GalNAc-Ser/Thr} \\ \uparrow 3 \quad \uparrow 6 \\ \text{NeuAc}\alpha 2 \quad \text{NeuAc}\alpha 2 \end{array}$
(d) Sd(a++)	$\begin{array}{c} \text{GalNAc}\beta 1 \rightarrow 4 \text{Gal}\beta 1 \rightarrow 3 \text{GalNAc-Ser/Thr} \\ \uparrow 3 \quad \uparrow 6 \\ \text{NeuAc}\alpha 2 \quad \text{NeuAc}\alpha 2 \end{array}$
Sialosylparagloboside and Sd* ganglioside	
(e) Sd(a-), Sd(a+), and Sd(a++)	$\begin{array}{c} \text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4 \text{GlcNAc}\beta 1 \rightarrow 3 \text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4 \text{Glc-Cer} \\ \uparrow 3 \\ \text{NeuAc}\alpha 2 \end{array}$
(f) Sd(a+) and Sd(a++)	$\begin{array}{c} \text{GalNAc}\beta 1 \rightarrow 4 \text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4 \text{GlcNAc}\beta 1 \rightarrow 3 \text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4 \text{Glc-Cer} \\ \uparrow 3 \\ \text{NeuAc}\alpha 2 \end{array}$

- 1- fimbriae
- 2- adhesins

۲۹-۴-۲ Sd^a بر سطح گلبول های قرمز

اکثر بررسی های بیوشیمیایی در مورد Sd^a سطح گلبول های قرمز، روی گلبول های $Sd(a++)$ اعضای خانواده Cad، که بطور استثنایی سطوح بالایی از فعالیت Sd^a را نشان می دهند، بعمل آمده است. تکنیک الکتروفورز ژل پلی آکرلامید در حضور سدیم ددسیل سولفات (SDS PAGE) نشان داد که گلیکوفورین A (GPA) و گلیکوفورین B (GPB) مربوط به گلبول های قرمز Cad، به ترتیب یک افزایش ۳۰۰۰ و ۲۰۰۰ را در وزن مولکولی در مقایسه با گلبول های قرمز طبیعی نشان می دهند [۵۲]. این حالت ناشی از افزوده شدن یک ریشه N- استیل گالاکتوز آمین با اتصال بتا به بخش عمده سیالوتتراساکارید مشخصه این گلیکو پروتئین ها می باشد [۵۳] (جدولهای ۲۹-۲، c و d فصل ۳). پنتاساکارید حاصله (جدول ۲۹-۲، d) لکتین دولیکوس و آنتی- Sd^a را مهار نمود و مولکول های تغییر یافته GPA به لکتین در ستون های میل پیوندی متصل شدند [۵۴-۵۲]. گلبول های قرمز فرد مورد مطالعه اولیه Cad، به ازای هر مولکول GPA تقریباً دوازده پنتاساکارید داشتند، گلبول های دو فرد $Sd(a++)$ دیگر دارای دو تا سه پنتاساکارید به ازای هر مولکول GPA بودند و گلبول های $Sd(a+)$ و $Sd(a-)$ بطور کلی فاقد پنتاساکارید بودند [۵۵]. اعتقاد بر این بود که افزایش وزن مولکولی ظاهری عامل تسریع کننده زوال^۱ (CD55) در گلبول های Cad نیز بواسطه حضور ریشه های اضافی N-استیل گالاکتوز آمین می باشد [۵۶].

کروماترافی لایه نازک^۲ غشا گلبول های قرمز Cad یک الگوی غیر معمول را ظاهر نمود که بواسطه کاهش محتوی سیالوسیل پاراگلوبوزید (جدول ۲۹-۲، e) گانگلیوزید اصلی در سلول های طبیعی و حضور یک گانگلیوزید جدید با تحرک پایین مشخص می گردد [۵۷]. گانگلیوزید غیر معمول، که به لکتین هلیکس پوماتیا اتصال می یابد و آنتی- Sd^a را مهار می کند، نمایانگر سیالوسیل پاراگلوبوزید با یک بتا-N- استیل گالاکتوز آمین انتهایی اضافی می باشد (جدول ۲۹-۲، f) [۵۷ و ۵۸]. ساختار پنتاساکارید انتهایی این گانگلیوزید مشابه ساختار THP با فعالیت Sd^a که در جدول ۲۹-۲b نشان داده شده است، می باشد [۵۸]. مقادیر کم این گانگلیوزید در غشاء مربوط به گلبول های $Sd(a+)$ ، اما نه گلبول های $Sd(a-)$ ، شناسایی شد و احتمالاً حاکی از ساختار اصلی با فعالیت Sd^a در گلبول های $Sd(a+)$ بود [۵۷].

۲۹-۴-۳ گلیکوزیل ترانسفراز Sd^a

محصول ژن Sd^a به احتمال زیاد یک بتا-۱ و ۴-N- استیل گالاکتوز آمینیل ترانسفراز است که انتقال N- استیل گالاکتوز آمین با اتصال بتا را از یک حامل نوکلئوتید به سوبسترای پذیرنده تتراساکارید اختصاصی کاتالیز می نماید. نظیر این آنزیم ها در ادرار افراد $Sd(a+)$ ، اما نه افراد $Sd(a-)$ ، [۵۸ و ۵۹]، در

1- decay accelerating factor
2- thin layer chromatography

کلیه انسان [۶۰]، در روده بزرگ انسان [۶۱] و در کلیه خوکچه هندی [۶۲ و ۶۳]، شناسایی شده‌اند. پروتئین تامهارسفال Sd(a-) بهترین پذیرنده برای آنزیم ادراری انسان بود اما دی سیالو تتراساکاریدهای مربوط به GPA نیز پذیرنده‌های مناسبی بودند [۵۹]. ترکیبات تهیه شده از کلیه انسان، انتقال N-استیل گالاکتوزآمین به سیالوسیل پاراگلوبوزید، اما نه به GPA طبیعی، را کاتالیز نمودند، هر چند که پپیدهای حاصل از هضم GPA سوبستراهای پذیرنده خوبی بودند [۵۷ و ۶۰]. به منظور مطالعه جزئیات بیشتر به منبع شماره [۶۴] مراجعه گردد.

قطعه‌ای از cDNA کد کننده ترانسفراز Sd^a، از کل محتوی RNA مخاط معده انسان به کمک واکنش زنجیره‌ای پلیمرز ترانسکریپتاز معکوس^۱ (RT-PCR) با استفاده از پرایمرهایی که نمایانگر توالی cDNA بتا-۴ و ۱-N-استیل گالاکتوزآمینیل ترانسفراز موش بودند، بدست آمده است [۶۵].

۵-۲۹ مالاریا

گلبول‌های Sd(a++) خانواده Cad در برابر هجوم انگل مالاریای پلاسمودیوم فالسیپاروم نسبتاً مقاوم می‌باشند [۶۶] (به بخش ۳-۲۳-۱ رجوع گردد). اسید سیالیک سطح مولکول‌های گلیکوفورین به منظور تهاجم مروزوئیت‌های پلاسمودیوم فالسیپاروم به گلبول‌های قرمز ضروری می‌باشد. کارترون و همکاران^۲ [۶۶] اعتقاد دارند که این اسید سیالیک بر سطح O-گلیکان گلبول‌های قرمز Cad بدلیل برهم کش شیمیایی با گروه استیل ریشه‌های اضافی N-استیل گالاکتوزآمین، قابل دسترسی نیست.

References

- 1 Macvie SI, Morton JA, Pickles MM. The reactions and inheritance of a new blood group antigen, Sd^a. *Vox Sang* 1967;13:485-92.
- 2 Renton PH, Howell P, Ikin EW, Giles CM, Goldsmith KLG. Anti-Sd^a, a new blood group antibody. *Vox Sang* 1967;13:493-501.
- 3 Cazal P, Monis M, Caubel J, Brives J. Polyagglutinabilité héréditaire dominante: antigène privé (Cad) correspondant à un anticorps public et à une lectine de *Dolichos biflorus*. *Rev Franc Transfus Immuno-Hémat* 1968;11:209-21.
- 4 Sanger R, Gavin J, Tippett P, Teesdale P, Eldon K. Plant agglutinin for another human blood-group. *Lancet* 1971;i:1130.
- 5 Race RR, Sanger R. *Blood Groups in Man*, 6th edn. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1975.
- 6 Cazal P, Monis M, Bizot M. Les antigènes Cad et leurs rapports avec les antigènes A. *Rev Franc Transfus* 1971;14:321-34.
- 7 Yamaguchi H, Okubo Y, Ogawa Y, Tanaka M. Japanese families with group O and B red cells agglutinable by *Dolichos biflorus* extract. *Vox Sang* 1973;25:361-9.

1- reverse transcriptase polymerase chain reaction
2- Cartron *et al.*

- 8 Lewis M, Kaita H, Chown B *et al*. A family with the rare red cell antigens W_r^a and 'super' S_d^a . *Vox Sang* 1973;25:336-40.
- 9 Lopez M, Gerbal A, Bony V, Salmon C. Cad antigen: comparative study of 50 samples. *Vox Sang* 1975;28:305-13.
- 10 Gerbal A, Lopez M, Chassaigne M *et al*. L'antigène Cad dans la population française. *Rev Franc Transfus Immuno-Hémat* 1976;14:415-29.
- 11 Cazal P, Monis M, Bizot M. Les antigènes Cad en 1976. *Rev Franc Transfus Immuno-Hémat* 1977;20:165-73.
- 12 Sringarm S, Chiewsilp P, Tubrod J. Cad receptor in Thai blood donors. *Vox Sang* 1974;26:462-6.
- 13 Morton JA, Pickles MM, Terry AM. The S_d^a blood group antigen in tissues and body fluids. *Vox Sang* 1970;19:472-82.
- 14 Morton JA, Pickles MM, Vanhegan RI. The S_d^a antigen in the human kidney and colon. *Immunol Invest* 1988;17:217-24.
- 15 Morgan WTJ, Soh CPC, Donald ASR, Watkins WM. Observations on the blood group S_d^a activity of Tamm & Horsfall urinary glycoprotein. *Rev Franc Transfus Immuno-Hémat* 1981;24:37-51.
- 16 Pickles MM, Morton JA. The S_d^a blood group. In: *Human Blood Groups, 5th Int Convoc Immunol*, Buffalo NY. Basel: Karger 1977, 277-86.
- 17 Piller F, Cartron J-P, Tuppy H. Increase of blood group A and loss of blood group S_d^a activity in the mucus from human neoplastic colon. *Rev Franc Transfus Immuno-Hémat* 1980;23:599-611.
- 18 Conte R, Serafini-Cessi F. Comparison between the erythrocyte and urinary S_d^a antigen distribution in a large number of individuals from Emilia-Romagna, a region of northern Italy. *Transfus Med* 1991;1:47-9.
- 19 Mak KH, Leong S, Chan NK. Incidence of Cad antigen among Chinese donors in Hong Kong [Abstract]. *20th Congr Int Soc Blood Transfus*, 1988:303.
- 20 Sringarm S, Chupungart C, Giles CM. The use of *Ulex europaeus* and *Dolichos biflorus* extracts in routine ABO grouping of blood donors in Thailand: some unexpected findings. *Vox Sang* 1972;23:537-45.
- 21 Lopez M, Gerbal A, Girard-Debord M, Salmon C. Trois sujets A_{290} Cad dans une famille française. *Rev Franc Transfus Immuno-Hémat* 1977;20:457-66.
- 22 Spitalnik S, Cox MT, Spennacchio J, Guenther R, Blumberg N. The serology of S_d^a effects of transfusion and pregnancy. *Vox Sang* 1982;42:308-12.
- 23 Silvergleid AJ, Wells RE, Haffleigh EB *et al*. Compatibility test using ^{51} chromium-labeled red blood cells in crossmatch positive patients. *Transfusion* 1978;18:8-14.
- 24 Colledge KI, Kaplan HS, Marsh WL. Massive transfusion of $S_d(a+)$ blood to a recipient with anti- S_d^a , without clinical complication [Abstract]. *Transfusion* 1973;13:340.
- 25 Peetermans ME, Cole-Dergent J. Haemolytic transfusion reaction due to anti- S_d^a . *Vox Sang* 1970;18:67-70.
- 26 Reznicek MJ, Cordle DG, Strauss RG. A hemolytic reaction implicating S_d^a antibody missed by immediate spin crossmatch. *Vox Sang* 1992;62:173-5.
- 27 Bird GWG. Lectins in immunohematology. *Transfus Med Rev* 1989;3:55-62.
- 28 Bird GWG, Wingham J. Cad (super S_d^a) in a British family with Eastern connections: a note on the specificity of the *Dolichos biflorus* lectin. *J Immunogenet* 1976;3:297-302.
- 29 Bird GWG, Wingham J. Haemagglutinins from *Salvia*. *Vox Sang* 1974;26:163-6.
- 30 Moore BPL, Marsh S. Identification of strong $S_d(a+)$ and $S_d(a++)$ red cells by hemagglutinins from *Salvia horminum*. *Transfusion* 1975;15:132-4.
- 31 Bird GWG, Wingham J. Anti-Cad lectin from the seeds of *Leonurus cardiaca*. *Clin Lab Haematol* 1979;1:57-9.
- 32 Myllylä G, Furuhejm U, Nordling S *et al*. Persistent mixed field polyagglutinability: electrokinetic and serological aspects. *Vox Sang* 1971;20:7-23.
- 33 Bird GWG, Wingham J. Some serological properties of the Cad receptor. *Vox Sang* 1971;20:55-61.
- 34 Uhlenbruck G, Sprenger I, Heggen M, Leseney AM. Diagnosis of the 'Cad' blood group with agglutinins from snails and plants. *Z Immun-Forsch* 1971;141:290-1.
- 35 Bizot M. Comportement de quelques extraits de gastéropodes terrestres vis-à-vis des substances de spécificité S_d^a . *Rev Franc Transfus* 1972;15:371-5.
- 36 Bizot M, Cayla J-P. Hétéro-anticorps anti-Cad du poulet. *Rev Franc Transfus* 1972;15:195-202.
- 37 Lockyer WJ, Gold ER, Bird GWG. Anti-Tr and anti-Cad in the serum of the non-poisonous snake *Python sebae*. *Med Lab Sci* 1977;34:311-17.
- 38 Donald ASR, Soh CPC, Watkins WM, Morgan WTJ. N-acetyl-D-galactosaminyl- β -(1 $\rightarrow$ 4)-D-galactose: a terminal non-reducing structure in human blood group S_d^a -active Tamm-Horsfall urinary glycoprotein. *Biochem Biophys Res Commun* 1982;104:58-65.
- 39 Morton JA, Terry AM. The S_d^a blood group antigen. Biochemical properties of urinary S_d^a . *Vox Sang* 1970;19:151-61.
- 40 Soh CPC, Morgan WTJ, Watkins WM, Donald ASR. The relationship between the N-acetylgalactosamine content and the blood group S_d^a activity of Tamm and Horsfall urinary glycoprotein. *Biochem Biophys Res Commun* 1980;93:1132-9.
- 41 Kokot F, Dulawa J. Tamm-Horsfall protein updated. *Nephron* 2000;85:97-102.
- 42 Fletcher AP. The Tamm and Horsfall glycoprotein. In: A Gottschalk, ed. *Glycoproteins: Their Composition, Structure, and Function*, 2nd edn. Amsterdam: Elsevier, 1972:892-908.
- 43 van Rooijen JJM, Voskamp AF, Kamerling JP, Vliegthart FG. Glycosylation sites and site-specific

- glycosylation in human Tamm-Horsfall glycoprotein. *Glycobiology* 1999;9:21-30.
- 44 Easton RL, Patankari MS, Clark GF, Morris HR, Dell A. Pregnancy-associated changes in the glycosylation of Tamm-Horsfall glycoprotein. *J Biol Chem* 2000;275:21928-38.
- 45 Serafini-Cessi F, Conte R. Precipitin reaction between Sd^a-active human Tamm-Horsfall glycoprotein and anti-Sd^a serum. *Vox Sang* 1982;42:141-4.
- 46 Donald ASR, Yates AD, Soh CPC, Morgan WTJ, Watkins WM. A blood group Sd^a-active pentasaccharide isolated from Tamm-Horsfall urinary glycoprotein. *Biochem Biophys Res Commun* 1983;115:625-31.
- 47 Donald ASR, Feeney J. Oligosaccharides obtained from a blood-group-Sd^a Tamm-Horsfall glycoprotein. *Biochem J* 1986;236:821-8.
- 48 Donald ASR, Soh CPC, Yates AD *et al.* Structure, biosynthesis and genetics of the Sd^a antigen. *Biochem Soc Trans* 1987;15:606-8.
- 49 Donald ASR, Yates AD, Soh CPC, Morgan WTJ, Watkins WM. The human blood-group-Sd^a determinant: a terminal non-reducing carbohydrate structure in N-linked and mucin-type glycoproteins. *Biochem Soc Trans* 1984;12:596-9.
- 50 Cartron J-P, Kornprobst M, Lemonnier M *et al.* Isolation from human urines of a mucin with blood group Sd^a activity. *Biochem Biophys Res Commun* 1982;106:331-7.
- 51 Pak J, Pu Y, Zhang Z-T, Hasty DL, Wu X-R. Tamm-Horsfall protein binds to type 1 fimbriated *Escherichia coli* and prevents *E. coli* from binding to uroplakin Ia and Ib receptors. *J Biol Chem* 2001;276:9924-30.
- 52 Cartron J-P, Blanchard D. Association of human erythrocyte membrane glycoproteins with blood-group Cad specificity. *Biochem J* 1982;207:497-504.
- 53 Blanchard D, Cartron J-P, Fournet B *et al.* Primary structure of the oligosaccharide determinant of blood group Cad specificity. *J Biol Chem* 1983;258:7691-5.
- 54 Herkt F, Parente JP, Leroy Y *et al.* Structure determination of oligosaccharides isolated from Cad erythrocyte membranes by permethylation analysis and 500-MHz ¹H-NMR spectroscopy. *Eur J Biochem* 1985;146:125-9.
- 55 Blanchard D, Capon C, Leroy Y, Cartron J-P, Fournet B. Comparative study of glycophorin A derived O-glycans from human Cad, Sd(a+) and Sd(a-) erythrocytes. *Biochem J* 1985;232:813-18.
- 56 Spring FA, Judson PA, Daniels GL *et al.* A human cell-surface glycoprotein that carries Cromer-related blood group antigens on erythrocytes and is also expressed on leucocytes and platelets. *Immunology* 1987;62:307-13.
- 57 Blanchard D, Piller F, Gillard B, Marcus D, Cartron J-P. Identification of a novel ganglioside on erythrocytes with blood group Cad specificity. *J Biol Chem* 1985;260:7813-6.
- 58 Gillard BK, Blanchard D, Bouhours J-F *et al.* Structure of a ganglioside with Cad blood group antigen activity. *Biochemistry* 1988;27:4601-6.
- 59 Serafini-Cessi F, Malagolini N, Dall'Olio F. Characterization and partial purification of β -N-acetylgalactosaminyltransferase from urine of Sd^a individuals. *Arch Biochem Biophys* 1988;266:573-82.
- 60 Piller F, Blanchard D, Huet M, Cartron J-P. Identification of a α -NeuAc-(2 $\rightarrow$ 3)- β -D-galactopyranosyl N-acetyl- β -D-galactosaminyltransferase in human kidney. *Carbohydr Res* 1986;149:171-84.
- 61 Malagolini N, Dall'Olio F, Di Stefano G *et al.* Expression of UDP-GalNAc: NeuAc α 2,3Gal β -R β 1,4(GalNAc to Gal) N-acetylgalactosaminyltransferase involved in the synthesis of Sd^a antigen in human large intestine and colorectal carcinomas. *Cancer Res* 1989;49:6466-6470.
- 62 Serafini-Cessi F, Dall'Olio F. Guinea-pig kidney β -N-acetylgalactosaminyltransferase towards Tamm-Horsfall glycoprotein: requirement of sialic acid in the acceptor for transferase activity. *Biochem J* 1983;215:483-9.
- 63 Soh CPC, Donald ASR, Feeney J, Morgan WTJ, Watkins WM. Enzymic synthesis, chemical characterization and Sd^a activity of GalNAc β 1-4[NeuAc α 2-3]Gal β 1-4GlcNAc and GalNAc β 1-4[NeuAc α 2-3]Gal β 1-4Glc. *Glycocon J* 1989;6:319-32.
- 64 Watkins WM. Sd^a and Cad antigens. In: J-P Cartron, P Rouger, eds. *Blood Cell Biochemistry*, Vol. 6. New York: Plenum Press, 1995:351-75.
- 65 Dohi T, Yuyama Y, Natori Y *et al.* Detection of N-acetylgalactosaminyltransferase mRNA which determines expression of Sd^a blood group carbohydrate structure in human gastrointestinal mucosa and cancer. *Int J Cancer* 1996;67:626-31.
- 66 Cartron J-P, Prou O, Lailier M, Soulier JP. Susceptibility to invasion by *Plasmodium falciparum* of some human erythrocytes carrying rare blood group antigens. *Br J Haematol* 1983;55:639-47.

فصل ۳۰

آنتی‌ژن‌های مرتبط با لوکوسیت انسانی (HLA) کلاس I بر سطح گلبول قرمز

محصولات کلاس I ژن‌های کمپلکس اصلی سازگاری نسجی^۱ (MHC)، HLA-A، HLA-B و HLA-C، در ابتدا بر سطح لوکوسیت‌ها شناسایی شدند اما از آن زمان به بعد ثابت شده که در واقع روی تمامی سلول‌های هسته دار وجود دارند. عملکرد اولیه آنها ارائه آنتی‌ژن‌های بیگانه به سلول‌های T سیتوتوکسیک می‌باشد. MHC شدیداً پلی مرفیک در ناحیه کروموزمی 6p21 واقع شده است (به منظور دسترسی به توصیف کامل‌تر به رویت^۲ [۱] یا هر کتاب ایمونولوژی مراجعه شود). گلبول‌های قرمز بالغ انسان هسته دار نیستند و عموماً آنتی‌ژن‌هایی از HLA دارند که به راحتی شناسایی می‌گردند. در هر حال، گاهی اوقات آنتی‌ژن‌های HLA خاصی به طور قوی بر سطح گلبول‌های قرمز بیان می‌گردند بطوری که با تکنیک‌های رایج گروه بندی خون قابل شناسایی می‌باشند. بخاطر اینکه گلبول‌های قرمز به منظور تعیین فنوتیپ HLA مناسب نمی‌باشند، HLA یک سیستم گروه خونی در نظر گرفته نمی‌شود و آنتی‌بادی‌های HLA که با گلبول‌های قرمز واکنش می‌دهند (غالباً آنتی‌بادی‌های Bg نامیده می‌شوند) عموماً از سوی متخصصین سرولوژی گروه‌های خونی به‌عنوان آلوده کننده‌های ناخواسته آنتی سرم‌ها تلقی می‌گردند.

کشف اینکه آنتی‌ژن‌های HLA می‌توانند بر سطح گلبول‌های قرمز بیان گردند زمانی حاصل شد که مورتون و همکاران^۳ [۲ و ۳] نشان دادند که مجموعه‌ای از آنتی‌ژن‌های گروه خونی نامشخص و دردرساز به نام آنتی‌ژن‌های Bg (Bennett-Goodspeed) [۴-۶]، یک ارتباط قوی با آنتی‌ژن‌های HLA سطح گلبول‌های سفید دارند. Bg^a با HLA-B7 تقریباً تطابق کامل نشان داد [۲]، Bg^b در ارتباط با HLA-B17 بود و Bg^c نیز مرتبط با HLA-B28 بود [۷ و ۸] و بسیاری واکنش‌های متقاطع دیگر اتفاق می‌افتند. آنتی‌ژن‌های دیگری از HLA بر سطح گلبول قرمز شناسایی شده‌اند: HLA-A10 و HLA-B8 غالباً به شکل بسیار قوی بیان می‌شوند [۳ و ۹] و HLA-A9، HLA-B12 و HLA-B15 نیز ممکن است شناسایی گردند [۱۰]. تجلی HLA بر سطح گلبول‌های قرمز همیشه ضعیف‌تر از تجلی آن بر سطح

1- major histocompatibility complex

2- Roit

3- Morton *et al.*

گلبول‌های سفید است [۳ و ۹]. بسیاری از افراد، HLA را روی گلبول‌های قرمز خود اصلاً بیان نمی‌کنند، ولو اینکه لنفوسیت‌های آنها حامل یک آنتی‌ژن اختصاصی باشند [۱۱]. بیان HLA بر سطح گلبول‌های قرمز افراد دارای یک فنوتیپ HLA و در یک شخص طی دوره‌ای از زمان تغییرات اساسی نشان می‌دهد [۹]. گلبول‌های قرمز ممکن است برای یک آنتی‌ژن HLA خاص ماه‌ها یا سال‌ها مثبت باشند و سپس طی یک دوره مشابه برای آن آنتی‌ژن منفی شوند [۱۱]. قدرت آنتی‌ژن HLA روی گلبول‌های قرمز ظاهراً به شیوه‌ای معمول به ارث نمی‌رسد و یک آنتی‌ژن HLA ممکن است روی گلبول‌های قرمز یک شخص شناسایی گردد اما روی گلبول‌های قرمز هر کدام از والدین وی قابل شناسایی نباشد [۲، ۶، ۱۲ و ۱۳]. بخش عمده مطالعات و تحقیقات بعمل آمده در خصوص بیان HLA گلبول‌های قرمز در یک اتوالیزر [۱۰-۶ و ۱۷-۱۳] و با استفاده از یک آزمایش آنتی گلوبلین آلبومینی که در لوله‌های موئینه قرائت می‌شد صورت پذیرفت [۱۸ و ۱۹]. رادیوایمونواسی و فلوسایتومتری نشان داد که گلبول‌های قرمز ۵۰٪ اهداکنندگان خون به آنتی‌بادی‌های مونوکلونالی که علیه شاخص ثابت (مونومرفیک) سطح مولکول‌های HLA کلاس I ساخته شده بودند، اتصال می‌یابند [۲۰]. افرادی که بر روی لنفوسیت‌های خود HLA-B7 دارند، همواره آنتی‌ژن‌های قابل شناسایی HLA گلبول قرمز را بیان می‌نمایند [۲۰ و ۲۱]. آنتی‌بادی‌های فعال علیه گلبول قرمز در تمامی سرم‌هایی که حاوی آنتی‌بادی سیتوتوکسیک ضد HLA-B7 بودند، شناسایی گردیدند [۱۵].

برآورده شده که تعداد جایگاه‌های HLA در سطح گلبول‌های قرمز در محدوده ۴۰-۵۵۰ عدد قرار دارد، در مقایسه با ۱۰۰/۰۰۰ جایگاه آن بر روی لنفوسیت‌های T [۲۲]. این توضیح می‌دهد که چرا حذف آنتی‌بادی‌های HLA هماگلوتینه کننده از سرم با استفاده از جذب با گلبول‌های قرمز، بسیار مشکل است حال آنکه این آنتی‌بادی‌ها به راحتی توسط گلبول‌های سفید برداشته می‌شوند [۲، ۳، ۱۴ و ۱۵].

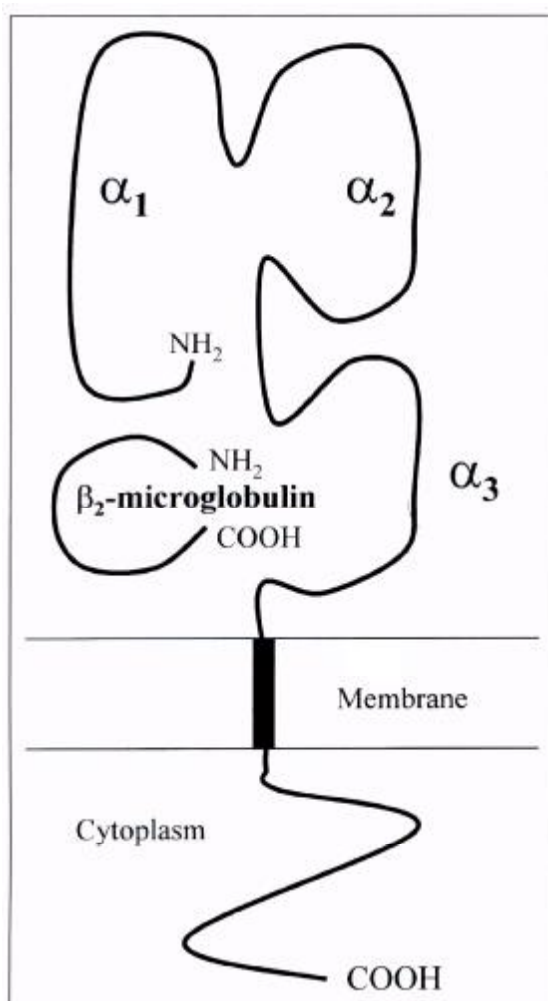
گلبول‌های قرمز افرادی که HLA-B7 دارند بر سطح خود مولکول‌های HLA کلاس I بیشتر از گلبول‌هایی دارند که فاقد HLA-B7 هستند [۲۲]. افزایش قابل توجه در بیان HLA گلبول قرمز همچنین در ارتباط با لوپوس اریتماتوز منتشره^۱ (SLE) و به میزان کمتری با آرتریت روماتوئید می‌باشد [۲۳]. تعداد متوسط مولکول‌های HLA کلاس I به ازای هر گلبول قرمز بصورت ذیل برآورده شده است :

B7 منفی : ۶۶، B7 مثبت : ۲۶۰، بیماران B7 SLE منفی : ۳۰۲، بیماران B7 SLE مثبت : ۶۶۶ [۲۲]. بیماران HLA-B7 مبتلا به مونونوکلئوز عفونی بر سطح گلبول‌های قرمز خود بیان بسیار افزایش یافته HLA-B7 را نشان می‌دهند ؛ که گاهی اوقات سال‌ها طول می‌کشد تا به حالت طبیعی برگشت نماید [۲۴]. آنتی‌ژن‌های HLA خاصی از گلبول قرمز در بیماران مبتلا به لوسمی و بسیاری از دیگر بیماری‌های هماتولوژیک افزایش می‌یابند [۲۵]. بیان قوی HLA گلبول قرمز در افراد سالم نادر است، اما گزارش شده است [۱۲ و ۱۷]. مولکول‌های MHC کلاس I هترودیمرهایی هستند متشکل از یک زنجیره

1- systemic lupus erythematosus

آنتی‌ژن‌های مرتبط با لوکوسیت انسانی کلاس I بر سطح گلوبول قرمز.....

a با وزن مولکولی ۴۵۰۰۰ و دارای حوزه‌های خارج سلولی a_1 ، a_2 و a_3 که بصورت غیر کووالانسی با یک پلی پپتید با وزن مولکولی ۱۱۰۰۰ به نام b_2 - میکروگلوبولین، مرتبط شده‌اند (شکل ۱-۳۰).



شکل ۱-۳۰. نمایش دیاگرامی گلیکوپروتئین MHC کلاس I که زنجیره بزرگتر a را با حوزه‌های خارج سلولی آن a_1 ، a_2 و a_3 و زنجیره کوچک‌تر، b_2 - میکروگلوبولین، که بصورت غیر کووالانسی با آن مرتبط است، را نشان می‌دهد.

شاخص‌های آنتی‌ژنیک HLA بر روی حوزه‌های a_1 و a_2 استقرار یافته‌اند، b_2 - میکروگلوبولین توسط MHC بر روس کروموزم ۶ رمزدهی نمی‌شود، بلکه یک ژن روی کروموزم ۱۵ آن را رمزدهی می‌نماید. ایمونوبلاتینگ گلبول‌های قرمز در حضور آنتی‌بادی‌های مونوکلونال ضد زنجیره a کلاس I و ضد b_2 - میکروگلوبولین، به ترتیب باندهایی با اوزان مولکولی ۴۵۰۰۰ و ۱۱۰۰۰ حاصل نمود، این مشاهده حاکی از این بود که آنتی‌ژن‌های HLA گلبول قرمز بر روی ساختارهای مشابه یا یکسان با ساختارهایی که روی سلول‌های هسته دار وجود دارند، حمل می‌گردند [۲۶].

آنتی‌بادی‌های فعال علیه HLA گلبول قرمز توسط پلاسماای افرادی که آنتی‌ژن‌های مربوط را بر سطح گلبول‌های سفید خود دارند مهار می‌گردند [۹ و ۲۷]. این مشاهده به همراه این یافته که فعالیت HLA گلبول قرمز به دنبال مجاورسازی گلبول‌ها با کلروکین از بین می‌رود، منجر به این نظریه شد که آنتی‌ژن‌های HLA ممکن است از پلاسما بر سطح گلبول قرمز جذب شوند نه اینکه جزء آنتی‌ژن‌های ذاتی گلبول باشند [۲۸]. در هر حال شواهد زیادی علیه این نظریه وجود دارد که نظریه دیگری را حمایت می‌نماید مبنی بر اینکه آنتی‌ژن‌های HLA سطح گلبول‌های قرمز نمایانگر آثار و بقایای آنتی‌ژن‌هایی هستند که به مقدار بیشتری روی پیشسازان سلول‌های هسته دار وجود داشته‌اند [۲۹ و ۳۰]. مجاورسازی گلبول‌های قرمز با کلروکین صرفاً b_2 - میکروگلوبولین را حذف می‌کند، زنجیره a سالم می‌ماند و از بین رفتن بیان آنتی‌ژن احتمالاً ناشی از تغییرات شکل فضایی است [۳۱]. در صورتی که گلبول‌های مجاور شده با کلروکین به همراه b_2 - میکروگلوبولین انکوبه شوند مقداری از فعالیت HLA برگشت می‌کند [۳۱]. بعلاوه تعداد موکلول‌های HLA کلاس I سطح گلبول‌های قرمز با افزایش سن این گلبول‌ها کاهش می‌یابد، برخلاف آنچه که اگر آنتی‌ژن‌ها از پلاسما جذب می‌شدند انتظار می‌رفت [۲۲]. سطح بیان HLA کلاس I و b_2 - میکروگلوبولین در طول تمایز اریثروئیدی کاهش می‌یابد [۳۲]. آنتی‌ژن‌های HLA گلبول قرمز بواسطه اثردهی پاپائین، فیسین، پروناز، تریپسین، کیموتریپسین یا مواد احیاء کننده سولفیدریل، ۲-آمینواتیل ایزوتیوارونیوم بروماید (AET) و دی تیوتریتول (DTT)، بر گلبول‌های قرمز تخریب نمی‌گردند [۹ و ۳۱]. بسیاری از زنجیره‌های آلفای HLA در پلاسما وزن مولکولی ۳۹۰۰۰ دارند که با زنجیره‌های آلفای سطح گلبول‌های قرمز تفاوت دارند زیرا این زنجیره‌های پلاسمایی فاقد حوزه آبگریز درون غشایی می‌باشند [۳۳].

آنتی‌بادی‌های HLA در ایجاد HDN مطرح نشده‌اند. در یک بیمار، واکنش همولیتیک انتقال خون ایجاد شده بود که ناشی از آنتی‌بادی ضد HLA-A2 و ضد HLA-B7 تلقی گردید، اما مدرک مربوطه

قطعیت نیافت [۳۴]. گزارشاتی حاکی از افزایش تخریب گلبول‌های قرمز نشاندار شده با ماده رادیواکتیو توسط آنتی‌بادی‌های HLA ارائه شده است، هر چند که بنظر می‌رسد این صرفاً تعداد کمی از گلبول‌های قرمز در گردش خون را تحت تاثیر قرار دهد [۱۲، ۱۶ و ۳۵]. آنتی‌بادی‌های HLA فعال علیه گلبول‌های قرمز غالباً در بررسی‌ها و تحقیقات آنتی‌بادی ایجاد مزاحمت می‌کنند، اما این مشکلات را می‌توان با کندن آنتی‌ژن‌های HLA از سطح گلبول‌های قرمز با استفاده از کلروکین [۲۸] یا اتیلن دی آمین تترا استیک اسید (EDTA) / گلايسين - هيدروكلريك اسيد [۳۶]، تقلیل داد.

References

- 1 Roitt IM. *Essential Immunology*, 9th edn. Oxford: Blackwell Science 1997.
- 2 Morton JA, Pickles MM, Sutton L. The correlation of the Bg^a blood group with the HL-A7 leucocyte group: demonstration of antigenic sites on red cells and leucocytes. *Vox Sang* 1969;17:536-47.
- 3 Morton JA, Pickles MM, Sutton L, Skov E. Identification of further antigens on red cells and lymphocytes: association of Bg^a with W17 (Te57) and Bg^c with W28 (Da15, Ba*). *Vox Sang* 1971;21:141-53.
- 4 Buchanan DI, Afaganis A. The Bennett-Goodspeed-Sturgeon or 'Donna' red cell antigen and antibody. *Vox Sang* 1963;8:213-18.
- 5 Chown B, Lewis M, Kaita H. The Bennett-Goodspeed antigen or antigens. *Vox Sang* 1963;8:281-8.
- 6 Seaman MJ, Benson R, Jones MN, Morton JA, Pickles MM. The reactions of the Bennett-Goodspeed group of antibodies tested with the AutoAnalyzer. *Br J Haematol* 1967;13:464-73.
- 7 Nordhagen R, Ørjasæter H. Association between HL-A and red cell antigens: an AutoAnalyzer study. *Vox Sang* 1974;26:97-106.
- 8 Nordhagen R. Association between HLA and red cell antigens. VIII. Haemagglutinins in another series of cytotoxic anti-HLA-A2 sera. *Vox Sang* 1978;35:375-7.
- 9 Nordhagen R. Association between HLA and red cell antigens. V. A further study of the nature and behaviour of the HLA antigens on red blood cells and their corresponding haemagglutinins. *Vox Sang* 1978;35:49-57.
- 10 Nordhagen R. Association between HLA and red cell antigens. IV. Further studies of haemagglutinins in cytotoxic HLA antisera. *Vox Sang* 1977;32:82-9.
- 11 Crawford MN. *HLA and the red cell*. Monograph, Acugenics: 1983.
- 12 van der Hart M, Szaloky A, van den Berg-Loonen EM, Englefriet CP, van Loghem JJ. Présence d'antigènes HL-A sur les hématies d'un donneur normal. *Nouv Rev Franc Hémat* 1974;14:555-63.
- 13 Nordhagen R. Association between HLA and red cell antigens. VI. Family Studies. *Vox Sang* 1978;35:58-64.
- 14 Nordhagen R. Association between HL-A and red cell antigens. II. Absorption and titration analyses. *Vox Sang* 1974;27:124-33.
- 15 Nordhagen R. Association between HL-A and red cell antigens. III. Studies of haemagglutinins in cytotoxic anti-HL-A7 and anti-HL-A5 related sera. *Vox Sang* 1975;29:23-35.
- 16 Nordhagen R, Aas M. Association between HLA and red cell antigens. VII. Survival studies of incompatible red blood cells in a patient with HLA-associated haemagglutinins. *Vox Sang* 1978;35:319-23.
- 17 Nordhagen R. HLA antigens on red blood cells: two donors with extraordinarily strong reactivity. *Vox Sang* 1979;37:209-15.
- 18 Crawford MN, Pollack MS. Confirmation of Bg-HLA relationships by antiglobulin microcytotoxicity testing. *Transfusion* 1978;18:731-3.
- 19 Crawford MN, Schroeder ML. Bg^a and Bg^b correlations with HLA antigens by capillary tube technique. *Transfusion* 1980;20:594-6.
- 20 Rivera R, Scornik JC. HLA antigens on red cells. Implications for achieving low HLA antigen content in blood transfusions. *Transfusion* 1986;26:375-81.
- 21 Salama A, Mueller-Eckhardt G, Strauss B-E, Mueller-Eckhardt C. HLA-B7 on human red blood cells: improved detection by a radioactive anti-IgG test. *Tissue Antigens* 1982;19:183-8.
- 22 Botto M, So AK-L, Giles CM, Mason PD, Walport MJ. HLA class I expression on erythrocytes and platelets from patients with systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and from normal subjects. *Br J Haematol* 1990;75:106-11.
- 23 Giles CM, Walport MJ, David J, Darke C. Expression of MHC Class I determinants on erythrocytes of SLE patients. *Clin Exp Immunol* 1987;69:368-74.
- 24 Morton JA, Pickles MM, Darley JH. Increase in strength of red cell Bg^a antigen following infectious mononucleosis. *Vox Sang* 1977;32:27-37.
- 25 Morton JA, Pickles MM, Turner JE, Cullen PR. Changes in red cell Bg antigens in haematological disease. *Immunol Commun* 1980;9:173-90.
- 26 Giles CM, Botto M, King MJ. A study of HLA (Bg) on red cells and platelets by immunoblotting with monoclonal antibodies. *Transfusion* 1990;30:126-32.
- 27 Swanson JL. Laboratory problems associated with leukocyte antibodies. In: *A Seminar on Recent Advances in Immunohematology*. Arlington: American Association of Blood Banks, 1973: 121-55.
- 28 Swanson JL, Sastamoinen R. Chloroquine stripping of HLA A,B antigens from red cells. *Transfusion* 1985;25:439-40.
- 29 Harris R, Zervas JD. Reticulocyte HLA-antigens. *Nature* 1969;221:1062-3.
- 30 Brown G, Biberfeld P, Christensson B, Mason DY. The distribution of HLA on human lymphoid, bone marrow and peripheral blood cells. *Eur J Immunol* 1979;9:272-5.
- 31 Giles CM, Darke C, Rowe GP, Botto M. HLA Class I (Bg) antigens on red cells of SLE patients: a serological study with polyclonal and monoclonal antibodies. *Vox Sang* 1989;56:254-61.
- 32 Daniels G, Green C. Expression of red cell surface antigens during erythropoiesis. *Vox Sang* 2000;78(Suppl.1):149-53.
- 33 Krangel MS. Two forms of HLA Class I molecules in human plasma. *Hum Immunol* 1987;20:155-65.
- 34 Latoni GE, Benson K, Leparc GF, Agosti S. Hemolytic transfusion reaction due to autoantibodies with HLA specificity [Abstract]. *Transfusion* 1999;39:42S.
- 35 Panzer S, Mueller-Eckhardt G, Salama A et al. The clinical significance of HLA antigens on red cells: survival studies in HLA-sensitized individuals. *Transfusion* 1984;24:486-9.
- 36 Champagne K, Spruell P, Chen J, Voll L, Schlanser G. EDTA/glycine-acid versus chloroquine diphosphate treatment for stripping Bg antigens from red blood cells. *Immunohematology* 1999;15:66-8.

فصل ۳۱

پلی آگلوتیناسیون و آنتی‌ژن‌های مخفی

۱-۳۱ مقدمه

۲-۳۱ پلی آگلوتیناسیون اکتسابی و آنتی‌ژن‌های مخفیِ مداخل در آن

۳-۳۱ پلی آگلوتیناسیون ارثی

۴-۳۱ پلی آگلوتیناسیون با وضعیت نامشخص

۱-۳۱ مقدمه

پلی آگلوتیناسیون از سوی برد^۱ [۱] بصورت « آگلوتیناسیون گلبول‌های قرمز، صرفنظر از نوع گروه خون، توسط بسیاری از سرم‌ها، که این حالت غیرطبیعی خاصیتی از گلبول‌های قرمز است نه سرم‌ها» تعریف گردید. پلی آگلوتیناسیون میکروبی عموماً ناشی از تاثیر گلیکوزیدازهای ویروسی یا باکتریایی است که شاخص‌های آنتی ژنیک کتمان شده به نام آنتی‌ژن‌های مخفی^۲، را آشکار می‌سازند. این آنزیم‌ها کنده شدن مونوساکاریدها یا گروه‌های استیل انتهایی از زنجیره‌های الیگوساکاریدی گلیکوپروتئین‌ها یا گلیکولیپیدهای غشائی را کاتالیز می‌کنند. پلی آگلوتیناسیون بدین دلیل اتفاق می‌افتد که آنتی‌بادی‌های IgM ضد این آنتی‌ژن‌های مخفی در سرم اکثر افراد وجود دارند، سرم افرادی که گلبول‌های قرمز پلی آگلوتینابل^۳ دارند فاقد آنتی‌بادی مربوطه است. جهش سوماتیک، که منجر به بیوستتز ناقص الیگوساکاریدها می‌گردد، ممکن است سبب بیان پایدارتر آنتی‌ژن مخفی گردد. نوع دیگری از پلی آگلوتیناسیون حاصل توارث آنتی‌ژن‌های بسیار نادر است، این دسته از آنتی‌ژن‌ها توسط آنتی‌بادی‌های موجود در سرم اکثر افراد بالغ شناسایی می‌گردند. در جدول ۱-۳۱ یک طبقه بندی از پلی آگلوتیناسیون ارائه شده است.

لکترین‌ها، که عصاره‌های غیر ایمونوگلوبولینی از گیاهان و گاهی اوقات حیوانات می‌باشند، در شناسایی و طبقه بندی آنتی‌ژن‌های مخفی و پلی آگلوتیناسیون مفید واقع شده‌اند. برخی از مفیدترین

1- Bird

2- cryptantigens

3- polyagglutinable: قادر به آگلوتینه شدن در اکثر سرم‌ها. م

لکٲین‌ها در جدول ۳۱-۲ فهرست شده اند (به منظور بازنگری‌ها در خصوص پلی آگلوتیناسیون به منابع [۱۹-۱۱] مراجعه گردد).

۳۱-۲ پلی آگلوتیناسیون اکتسابی و آنتی‌ژن‌های مخفیِ مداخل در آن

۳۱-۲-۱ پلی آگلوتیناسیون میکروبی

پلی آگلوتیناسیون میکروبی در ارتباط با سپتی سمی، عفونت مجاری روده ای یا تنفسی، عفونت‌های زخم، و شرایطی همچون تومورها یا انسدادها که قوام دیواره روده را تضعیف نموده و اجازه ورود آنزیم‌های میکروبی به درون خون را می‌دهند، می‌باشد [۱۲ و ۱۶]. گاهی اوقات پلی آگلوتیناسیون میکروبی در افراد ظاهراً سالم قابل مشاهده است، که احتمال می‌رود به دلیل عفونت تحت حاد یا یک ضایعهٔ نامحسوس روده ای باشد [۱۴]. قبل از اینکه آنزیم‌های میکروبی بتوانند ساختارهای غشائی گلبول قرمز را تغییر دهند باید مقدارشان به حدی باشد که بتوانند مهارکننده‌های آنزیمی موجود در پلاسما را غیر فعال سازند [۱۲]. آنتی‌ژن‌های مخفی با استفاده از لکٲین‌ها، اما نه با سرم‌های انسانی، در حد قابل توجهی بر سطح گلبول‌های قرمز بیماران با عفونت‌های مختلف، گاهی اوقات قبل از اینکه عفونت تشخیص داده شود، قابل شناسایی هستند [۱۲]. پلی آگلوتیناسیون میکروبی معمولاً گذراست، بطوری که خاصیت پلی آگلوتینابیلیتی گلبول‌های قرمز با فروکش کردن عفونت، کاهش می‌یابد. علاوه بر این گلبول‌های قرمز ممکن است در محیط آزمایشگاه (in vitro) پلی آگلوتینابل شوند، که برای این منظور از آلوده سازی نمونه‌های خون به باکتری یا از آنزیم‌های جدا شده از میکروارگانیسم‌ها استفاده می‌گردد.

۳۱-۲-۱-۱ پلی آگلوتیناسیون T

پدیدهٔ هوبنر- تامسن- فریدنریچ^۱ [۲۰] یا فعال شدن T گلبول‌های قرمز، ناشی از سالی‌دازهای میکروبی است که کنده شدن ریشه‌های اسید سیالیک از دی سیالوتتراساکاریدهای دارای اتصال O در ساختمان سیالوگلیکوپروتئین‌های اصلی گلبول قرمز، گلیکوفورین‌های A و B، و در دیگر گلیکوپروتئین‌ها و گلیکولیپیدها را کاتالیز می‌نمایند. شاخص T اساساً D- گالاکتوز انتهایی است که از طریق اتصال بتا- ۱ و ۳ با N- استیل گالاکتوز آمین مرتبط شده است (جدول ۳۱-۳ و به فصل ۳ نیز مراجعه شود). آشکار شدن T باعث تضعیف آنتی‌ژن‌های M و N می‌گردد [۱۷] و کاهش بار الکتریکی سطح سلول باعث می‌شود که گلبول‌های دارای T فعال توسط لکٲین گلايسين سوچا^۲ آگلوتینه شوند [۸]. سیالیدازهای

1- Hübener-Thomsen-Friedenreich
2- Glycine soja

باکتری‌هایی همچون کلوستریدیوم پرفرینجنس^۱، ویبریوکلرا^۲، و پنوموکوک‌ها، و نیز ویروس آنفلوآنزا، همگی مسئول آشکار شدن آنتی‌ژن مخفی T در داخل بدن (in vivo) بوده اند، فعال شدن T در کودکان شایعتر از بزرگسالان است و بویژه در ارتباط با اختلالات روده ای کودکان می‌باشد [۲۱ و ۲۲]. برد^۳ [۱۳] بسیاری از موارد منتشر شده دگرگونی T را فهرست نموده است.

در سال ۱۹۶۴، برد [۲] دریافت که عصاره بادام زمینی، آراکس هیوگنا^۴، بصورت یک آنتی-T قوی عمل می‌کند. اصطلاح « پلی آگلوتیناسیون بادام زمینی مثبت» امروزه حاکی از آشکار شدن هر کدام از پنج آنتی‌ژن مخفی T، TK، Th، Tx یا Tr، که به لکتین آراکس هیوگنا اتصال می‌یابند، می‌باشد (جدول ۲-۳۱). گلبول‌های قرمز ۵۲ نفر از ۹۶۷۲ (۰/۵٪) بیمار بستری در بیمارستان توسط لکتین آراکس هیوگنا آگلوتینه شدند، اما تنها در یک مورد گلبول‌های قرمز پلی آگلوتینابل بودند [۲۳]. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال با ویژگی T، متعاقب مصون سازی جوندگان با گلبول‌های قرمز دسالیده (بدون اسید سیالیک) [۲۴-۲۶] یا با گلیکوکانژوگه‌های صناعی [۲۷ و ۲۸] تولید شده اند. برخی نمونه‌های آنتی-Le^a مونوکلونال، با گلبول‌های قرمز Le(a-) که T آنها فعال شده است واکنش متقاطع می‌دهند [۲۹].

پلی آگلوتیناسیون T گاهی اوقات توام با همولیز است [۳۰]. اینکه این حالت ناشی از آنتی-T تثبیت کننده کمپلمان در سرم بیمار و یا بواسطه وجود یک عفونت همراه است، مشخص نمی‌باشد. سندرم اورمیک همولیتیک در بچه‌ها متعاقب عفونت پنوموکوکی ممکن است ناشی از عمل سیالیداز باکتریایی باشد، فعال شدن T در گلبول‌های قرمز، پلاکت‌ها و گلوامرو ل کلیوی می‌تواند مسئول بروز علائم ویژه کم خونی همولیتیک، کاهش پلاکت‌های خون و نارسایی کلیوی باشد [۳۱ و ۳۲]. تزریق پلاسما یا خون کاملی که حاوی آنتی-T باشد بعنوان یک عامل مسبب واکنش‌های همولیتیک شدید در کودکانی که مبتلا به انتروکولیت نکروتیزان^۵ (نکروز دهنده) بوده و دارای گلبول‌های قرمز با T فعال شده می‌باشند مطرح شده است، گرچه این عارضه ای نادر است [۳۰ و ۳۳].

گلبول‌های سفید و پلاکت‌های افرادی که گلبول‌های قرمز T - پلی آگلوتینابل دارند نیز آنتی‌ژن T را بیان می‌نمایند [۳۴].

-
- 1- Clostridium perfringens
 - 2- Vibrio cholerae
 - 3- Bird
 - 4- Arachis hypogaea
 - 5- necrotizing enterocolitis

جدول ۳۱-۱. طبقه بندی پلی آگلوتیناسیون

اکتسابی
میکروبی
آنتی ژن های مخفی توسط آنزیم های میکروبی آشکار می گردند
T, TK, Th, Tx, B اکتسابی
جذب باکتری های ها یا محصولات باکتریایی بر سطح سلول ها
غیر میکروبی (پایدار)
انسداد در مسیر بیوسنتزی به علت جهش سوماتیک
Th, Tn?
ارثی
Hyde Park, NOR, HEMPAS, (Cad)Sd(a+)
نامشخص
Tr و VA

جدول ۳۱-۲. واکنش های لکتین ها با آنتی ژن های مخفی و با گلبول های پلی آگلوتینابل Sd(a++) و Hyde Park.

Lectins	T	Th	Tk	Tx	Tn	Sd(a++)	Hyde Park	Tr	Reference
<i>Arachis hypogaea</i>	+	+	+	+	-	-	w	+	[2]
<i>Vicia hircanica</i>	+	+	+	-	-	-	+		[3]
<i>Vicia cretica</i>	+	+	-	-	-	-	w		[4]
<i>Vicia villosa</i>	+	-	-	-	+	+	+	+	[5]
<i>Griffonia simplicifolia</i> (GSII)	-	-	+	-	-	-	+	+	[6]
<i>Medicago disciformis</i>	+	+	-	-	-	-	+		[7]
<i>Dolichos biflorus</i> (B and O only)	-	-	-	-	+	+	-	-	[8]
<i>Salvia sclarea</i>	-	-	-	-	+	-	-	+	[9]
<i>Salvia horminum</i>	-	-	-	-	+	+	w	+	[9]
<i>Leonurus cardiaca</i>	w	-	-	-	-	+	-		[10]
<i>Glycine soja</i>	+	-	-	-	+	+	+/-		[8]

w, آگلوتیناسیون ضعیف
+/-, واکنش دهنده فقط با نمونه های قوی

۳۱-۲-۱ پلی آگلوتیناسیون Th

پلی آگلوتیناسیون Th، که در ابتدا از سوی برد و همکاران [۳۵] در سال ۱۹۷۸ گزارش گردید، با استفاده از لکتین ها (جدول ۳۱-۲) از پلی آگلوتیناسیون T افتراق داده می شود، و احتمالاً نمایانگر بیان ضعیف T یا فعال شدن T در مرحله ای زودرس است [۳۶]. سیالیدازهای تهیه شده از ویبریوکلرا، به ویژه زمانی که تحت شرایط هیدرولیز ملایم استفاده شوند، نیز در آزمایشگاه فعالیت Th را ایجاد خواهند نمود. رها شدن اسید سیالیک به کمتر از مقدار بحرانی (۲۰ میکروگرم به ازای ۱۰^{۱۰} گلبول قرمز) منجر به ظهور فعالیت Th می گردد، حال آنکه آزاد شدن مقادیر بیشتر اسید سیالیک منجر به بروز پلی آگلوتینابیلیتی T می شود [۳۶]. این احتمال وجود دارد که فعالیت Th حاکی از حذف صرفاً یک

ریشه اسید سیالیک از تتراساکارید نشان داده شده در جدول ۳-۳۱ باشد، که در این حالت گالاکتوز انتهایی، نه دی ساکارید T ($\text{Gal}\beta 1 \rightarrow 3\text{GalNAc}$)، را در معرض قرار می‌دهد. گلبول‌های قرمز ۲۲ مورد از ۲۰۰ نمونه بندناف، دارای Th فعال بودند (اما پلی آگلوتینابل نبودند)، در شش مورد از این ۲۲ مورد، گلبول‌های قرمز مادر نیز Th فعال داشتند [۳۷]. یک بیمار با پلی آگلوتیناسیون Th و پریتونیت^۱ ناشی از یک تومور سوراخ شده در روده بزرگ، به دنبال همولیز شدید داخل رگی فوت نمود [۳۸]. احتمال می‌رود که شکلی پایدار از پلی آگلوتیناسیون Th به علت بیوستتز ناقص نیز وجود داشته باشد. فعال شدن پایدار Th در غیاب عفونت در پنج مورد از هفت بچه مبتلا به کم خونی هیپوپلاستیک مادرزادی [۳۹]، و در یک بیمار با میلودیس پلازی که گلبول‌های قرمز Tn فعال نیز داشتند [۴۰]، تشخیص داده شد.

۳-۱-۲-۳۱ پلی آگلوتیناسیون Tk

پلی آگلوتیناسیون Tk [۴۱]، به کمک GSII، یک لکتین اختصاصی Tk که از دانه‌های گریفونیا سیمپلی سیفولیا^۲ (سابقاً باندیرئا سیمپلی سیفولیا^۳) تهیه می‌گردد، از پلی آگلوتیناسیون T افتراق داده می‌شود [۶]. بیان Tk بواسطه مجاورسازی با پائین تقویت می‌گردد و گلبول‌هایی که Tk آنها فعال شده است نقصان اسیدسیالیک ندارند [۴۱]. دانه‌های ویشیا هیرکانیکا^۴ حاوی لکتین‌های قابل تفکیک ویژه T و Tk می‌باشند [۳]. آنتی-Tk مونوکلونال از طریق مصون سازی موش‌ها با گلبول‌های قرمزی که توسط اندو-بتا گالاکتوزیداز دگرگون شده اند، تولید شده است [۴۲].

پلی آگلوتیناسیون Tk معمولاً در ارتباط با عفونت باکتریوئیدس فراژیلیس^۵ می‌باشد [۴۳]، اما سراسیا مارسسنس^۶، کاندیدا آلبیکنس^۷، و آسپرژیلوس نیگر^۸ نیز مسئول بروز آن بوده اند [۱۴ و ۱۵]. اندو-بتا-گالاکتوزیداز و اگزو-بتا-گالاکتوزیداز که توسط این عوامل بیماریزا ترشح می‌شوند، الیگوساکاریدها را در نقاط اتصال $\text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4\text{GlcNAc}$ روی مواد گروه خونی با فعالیت ABH و Ii می‌شکنند (جدول ۳-۲، ۵-۲، ۲-۲۵)، که این باعث در معرض قرار گرفتن ریشه‌های N-استیل گلوکزآمین انتهایی که گیرنده Tk هستند، می‌گردد [۴۴-۴۶]. گلبول‌های قرمزی که Tk آنها تغییر یافته است ممکن است آنتی‌ژن‌های ABH و Ii را بصورت ضعیف بیان نمایند [۴۷ و ۴۸]. لکتین GSII توسط N-استیل گلوکز آمین مهار می‌گردد [۶ و ۴۹] و آنتی-Tk مونوکلونال توسط

-
- 1- peritonitis
 - 2- Griffonia simplicifolia
 - 3- Bandeiraea simplicifolia
 - 4- Vicia hircanica
 - 5- Bacteroides fragilis
 - 6- Serratia marcescens
 - 7- Candida albicans
 - 8- Aspergillus niger

GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3Gal β 1 $\rightarrow$ 4Glc β -R که با دانه های سیلیس همراه شده بود جذب گردید [۴۲]. اندوبتاگالاکتوزیدازهای تهیه شده از باکتر ویس فرایلیس، اشیریشیا فروندی^۱، و فلاووباکتریوم کراتولیکوس^۲، به منظور تولید آزمایشگاهی گلبول های قرمز دارای Tk فعال شده، مورد استفاده قرار گرفته اند [۴۲، ۴۶ و ۵۰].

پلی آگلوتیناسیون Tk غالباً در ارتباط با پلی آگلوتیناسیون B اکتسابی می باشد (بخش ۳۱-۲-۱-۵).

۴-۱-۲-۳۱ آنتی ژن مخفی Tx

آنتی ژن مخفی Tx توسط برد و همکاران^۳ [۵۱] بر سطح گلبول های قرمز کودکان مبتلا به عفونت های پنوموکوکی شناسایی گردید و در آزمایشگاه (in vitro)، از طریق اثردهی عصاره های کشت پنوموکوکی تهیه شده از این بیماران روی گلبول های قرمز، قابل تولید بود. Tx با استفاده از لکتین ویشیا کرتیکا^۴ قابل افتراق از T می باشد (جدول ۳۱-۲). Tx به دنبال اثر دادن پائین بر گلبول های قرمز صرفاً اندکی ضعیف می گردد [۵۱]. شکلی پایدار از پلی آگلوتیناسیون Tx در طول یک دوره پنج ساله در یک زن مبتلا به سندرم میلو دیس پلاستیک بدون علامت، مشاهده گردید [۵۲].

۵-۱-۲-۳۱ B اکتسابی

پدیده B اکتسابی بطور مفصل در بخش ۲-۱۴ توصیف شده است. این پدیده توسط دی استیلازهای میکروبی که N-استیل گالاکتوز آمین یک شاخص A را به گالاکتوز آمین تبدیل می کنند، ایجاد می گردد، شباهت گالاکتوز آمین ایجاد شده با گالاکتوز به حدی است که گلبول های قرمز توسط برخی معرف های آنتی-B آگلوتینه می شوند. B اکتسابی معمولاً در ارتباط با یک پلی آگلوتیناسیون منحصر بفرد است، اما غالباً در ارتباط با پلی آگلوتیناسیون Tk و گاهی اوقات پلی آگلوتیناسیون T یا Th نیز می باشد.

۲-۲-۳۱ پلی آگلوتیناسیون غیر میکروبی

۱-۲-۲-۳۱ پلی آگلوتیناسیون Tn

در پلی آگلوتیناسیون Tn، که پلی آگلوتیناسیون پایدار زمینه مخلوط نیز نامیده می شود، تنها نسبتی از گلبول های قرمز پلی آگلوتینابل هستند [۵۳ و ۵۴]: بین ۳۰٪ و ۹۰٪ توسط آنتی-Tn آگلوتینه می شوند، مابقی آنها از نظر Tn منفی هستند [۱۱]. Tn، همچون T، روی الیگوساکاریدهای دارای اتصال O با گلیکوپروتئین های گلبول قرمز، بویژه گلیکوفورین های A و B، قرار گرفته است [۵۵]. شاخص Tn،

1- *Escherichia freundii*
2- *Flavobacterium keratolyticus*
3- Bird *et al.*
4- *Vicia cretica*

N- استیل گالاکتوز آمین متصل شده به سرین یا ترئونین است (جدول ۳-۳۱) [۵۵-۵۷]. ریشه N- استیل گالاکتوز آمین گاهی اوقات سیالیه می‌شود تا تشکیل سیالیل - Tn بدهد (جدول ۳-۳۱) [۵۸]. Tn به علت بیوستتز ناقص الیگوساکارید بدنال جهش سوماتیک، نه بواسطه تجزیه الیگوساکاریدها توسط آنزیم‌های میکروبی، آشکار می‌گردد [۵۹ و ۶۰]. Tn پیشساز بیوستتری T است، T نیز پیشساز دی سیالوتتراساکارید ویژه سیالوگلیکوپروتئین‌های گلبول قرمز می‌باشد (جدول ۳-۳۱). در گلبول‌های

جدول ۳-۳۱. الیگوساکاریدهای دارای اتصال O سیالوگلیکوپروتئین‌ها در گلبول‌های قرمز طبیعی و گلبول‌هایی که T و یا Tn آنها فعال شده است. در مورد علائم اختصاری به جدول ۲-۴ مراجعه گردد.

Normal	NeuAc α 2→3Gal β 1→3GalNAc—Ser/Thr
	6 ↑
	NeuAc α 2
T	Gal β 1→3GalNAc—Ser/Thr
Tn	GalNAc—Ser/Thr
Sialyl-Tn	GalNAc—Ser/Thr
	6 ↑
	NeuAc α 2

قرمز پلی آگلوتینابل Tn به علت نقصان ترانسفراز T، که یک بتا-۳-D-گالاکتوزیل ترانسفراز است، تبدیل مونوساکارید Tn به دی ساکارید T اتفاق نمی‌افتد [۶۱ و ۶۲]. این نقصان آنزیمی نتیجه جهش سوماتیک درون یک سلول بنیادی خونساز کثیرالقوه^۱ و متعاقباً توسعه کلونال و تکثیر جمعیت‌های Tn+ از گلبول‌های قرمز، پلاکت‌ها، گرانولوسیت‌ها، و لنفوسیت‌ها می‌باشد [۶۳-۶۵]. گلبول‌های قرمز دارای Tn فعال، بطور کامل نقصان ترانسفراز T ندارند بطوری که تعدادی تتراساکارید طبیعی روی مولکول‌های گلیکوفورینی وجود دارند [۶۶].

گلبول‌های قرمزی که Tn فعال دارند، دارای آنتی‌ژن‌های ضعیف M، N و آنتی‌ژن مخفی T می‌باشند [۵۶، ۶۷ و ۶۸]، و محتوی اسید سیالیک آنها کاهش یافته است [۵۵ و ۶۹]. مجاورسازی گلبول‌های قرمز با پاپائین، Tn را تخریب می‌نماید [۶۹ و ۷۰].

مونوساکارید غالب ایمنی Tn، N- استیل گالاکتوز آمین است، لذا جای تعجب نیست اگر گلبول‌های قرمزی که Tn آنها فعال شده است توسط لکتن‌هایی که گلبول‌های گروه A را آگلوتینه می‌کنند،

1- pluripotent hematopoietic stem cell

همچون دولیکوس بیفلوروس و هلیکس پوماتیا، آگلوتینه گردند [۵۹، ۶۹ و ۷۰]. لکتن سالویا اسکالارنا^۱ برای Tn اختصاصی تر است (جدول ۳۱-۲) [۹]. گلبول های Tn توسط سرم های انسانی حاوی آنتی - A قوی تر از سرم هایی که فاقد آنتی A هستند، آگلوتینه می شوند [۶۹]. آنتی بادی مونوکلونال Tn موشی بسیاری تولید شده اند [۲۶، ۲۷، ۵۸، ۷۸-۷۱] که برخی از آنها با سیالین Tn- واکنش مقاطع می دهند [۷۸]. باید بخاطر داشت که تمامی این معرف های آنتی -T، همچون آنتی -Tn موجود در سرم اکثر بالغین، صرفاً با جمعیت گلبول های Tn+ واکنش می دهند، که الگوی خاص آگلوتیناسیون زمینه مخلوط با گلبول های قرمز افرادی که پلی آگلوتیناسیون Tn دارند را ایجاد می نماید.

پلی آگلوتیناسیون Tn غالباً در ارتباط با کم خونی همولیتیک، لوکوپنی، و ترومبوسیتوپنی می باشد [۱۶ و ۳۰] و گاهی اوقات در اهداکنندگان خون سالم تشخیص داده می شود [۱۶، ۶۹ و ۷۹]. مشخص شده که پلی آگلوتیناسیون Tn، گرچه معمولاً پایدار است، تضعیف می گردد [۶۰]. سه مورد گزارش شده از پلی آگلوتیناسیون Tn در نوزادان وجود دارند که احتمال می رود به علت تکامل دیررس فعالیت کامل ترانسفراز T بوده است [۲۰-۱۸]. فلوسایتومتري با استفاده از آنتی -Tn مونوکلونال کمتر از $10^{-6} \times 10^6$ گلبول قرمز Tn را در خون محیطی اهداکنندگان سالم خون آشکار نمود [۷۶].

گزارشات ارائه شده در مورد بیماران دارای پلی آگلوتیناسیون Tn و تواماً لوسمی حاد میلونید [۶۸، ۸۳ و ۸۴]، و یا بیمارانی که متعاقباً لوسمی را بروز دادند، نس و همکاران^۲ [۸۳] را برآن داشت که اظهار نمایند پلی آگلوتیناسیون Tn ممکن است حاکی از یک حالت پره لوسمیک باشد و ملاحظه بالینی دقیق افرادی که پلی آگلوتیناسیون دارند، اقدامی محتاطانه است. پلی آگلوتیناسیون در طی شیمی درمانی ناپدید شد [۶۰ و ۸۳]. گلبول های دارای Tn فعال، در پنج مورد از ۷۲۵ آسپره مغز استخوان غیرطبیعی در بیماران مبتلا به لوسمی حاد و دو مورد در بیمارانی که بیماری آنها منتهی به لوسمی شده بود، شناسایی گردید [۸۵]. گلبول های Tn در مغز استخوان ۱۲-۸ ماه قبل از اینکه پلی آگلوتیناسیون در خون محیطی ظاهر گردد، قابل شناسایی بودند. در برخی بیماران مبتلا به لوسمی حاد، تعداد گلبول های قرمز و گرانولوسیت های دارای Tn فعال در خون محیطی و در پیشسازهای اریتروئیدی و گرانولوسیتی مغز استخوان، با پیشرفت بیماری افزایش یافت [۷۲ و ۸۵]. پلی آگلوتیناسیون Tn در ارتباط با میلودیسپلازی^۳ نیز بوده است [۴۰ و ۷۹].

۳-۲-۳۱ Tn، T و Tk در بدخیمی

1- Salvia sclarea
2- Ness *et al.*
3- myelodysplasia

T و Tn آنتی‌ژن‌هایی مخفی بر سطح بافت‌های پوششی، در زنجیره‌های کربوهیدراتی گلیکوپروتئین و گلیکولیپیدها می‌باشند. اسپرینگر^۱ و دیگر محققین نشان داده‌اند که T و Tn بر روی حدود ۹۰٪ کارسینوماهای اولیه و متاستاتیک آشکار می‌شوند، که احتمال می‌رود علت آن بیوستتز ناقص باشد [۸۶]. سیالین Tn نیز غالباً در کارسینوماها بروز می‌یابد، هرچند که در بافت سالم نیز بیان می‌گردد. افزایش تراکم Tn نسبت به T یک معرف پتانسیل بالای متاستاتیک تومور است. یک ارتباط بین بدخیمی و کاهش عیار آنتی-T موجود در گردش خون منجر به توسعه آزمایشات تشخیصی شده است. ایمونوترابی با استفاده از یک واکسن مشتق از گلبول‌های قرمز دارای T و Tn فعال در پیشگیری از عود سرطان پستان موفقیت آمیز بوده است و از پتانسیل کاربرد در سطح وسیع تر برخوردار می‌باشد. این موضوع جامع از سوی دسای^۲ [۸۷] بطور کامل بازنگری شده است.

آنتی-Tk- مونوکلونال با ۴۸٪ کارسینوماهای کولورکتال^۳ انسانی واکنش داد [۴۲]. واکنشینه کردن rat ها با گلبول‌های قرمز دارای Tk فعال، آنها را در برابر رشد تومورهای Tk+، اما نه Tk-، محافظت نمود.

۳-۳۱ پلی آگلوتیناسیون ارثی

۱-۳-۳۱ (Cad) Sd(a++)

Sd^a یک آنتی‌ژن گلبول قرمز با میزان بروز حدود ۹۱٪ و قدرت متغیر می‌باشد. گلبول‌های قرمز افراد بسیار نادری که دارای شکل بسیار قوی آنتی‌ژن Sd^a (که Sd(a++) یا Cad نامیده می‌شود) هستند، پلی آگلوتینابل می‌باشند. ساختار غالب ایمنی^۴ Sd^a، N-استیل -D- گالاکتوزآمین در اتصال بتا با گالاکتوز می‌باشد. گلبول‌های قرمز Sd(a++) توسط لکتین‌های دولیکوس بیفلوروس و هلیکس پوماتیا آگلوتینه می‌شوند، اما با استفاده از سالویا اسکالارئا و لئونوروس کاردیاسا^۵ قابل افتراق از گلبول‌های Tn هستند (جدول ۳۱-۲). Sd^a و Sd(a++) با جزئیات کامل در فصل ۲۹ توصیف شده‌اند.

1- Springer

2- Desai

3- colorectal

4- immunodominant structure

5- Leonurus cardiaca

۳-۳-۳۱ کم خونی دیس اریتروپوئیتیک مادرزادی نوع II (CDA II یا HEMPAS)

گلبول های قرمز بیماران مبتلا به سندرم نادر اتوزومی مغلوب، کم خونی دیس اریتروپوئیتیک مادر زادی نوع II (CDA II) یا حالت چند هسته ای اریتروبلاستیک ارثی به همراه آزمایش مثبت لیز در سرم اسیدی شده^۱، HEMPAS در ۲۰ درجه سانتیگراد آگلوتینه می گردند، یا در ۳۷ درجه سانتیگراد توسط آنتی بادی های IgM تثبیت کننده کمپلمان در حدود یک سوم سرم های طبیعی لیز می شوند [۸۸ و ۸۹]. در گلبول های CDA II، میزان آنتی ژن i افزایش و H کاهش یافته است [۸۸-۹۱]. بیش از ۲۵۰ مورد CDA II گزارش شده که بسیاری از آنها مربوط به بیماران با اصل و نسب ایتالیایی بوده اند [۹۲].

نقائص بیوشیمیایی در CDA II ممکن است شامل ناهنجاری هایی در N-استیل گلوکز آمینیل ترانسفراز II یا آلفا-مانوزیداز II باشد که منجر به شاخه سازی های غیر طبیعی در N-گلیکان های پیچیده گلیکوپروتئین ها، بویژه باند ۳ و باند ۴/۵ (انتقال دهنده گلوکز) که حاوی واحدهای تکرار شونده N-استیل لاکتوز آمین می باشند، می گردد [۹۳ و ۹۴]. این آنزیم یک آنتی ژن مخفی مسئول پلی آگلوتیناسیون و فعال شدن غیر طبیعی کمپلمان را آشکار می سازد، و بعلاوه منجر به تولید بیش از حد N-استیل لاکتوز آمینیل سرآمید های خطی با فعالیت i می گردد. مسبب این وضعیت، ممکن است یک نقص در فاکتورهای رونویسی تنظیم کننده ژن هایی که این آنزیم ها را رمزدهی می کنند باشد. یک ژن بیماری پیشنهادی، CDAN2، در ناحیه کروموزمی 20q11.2، بواسطه ارتباط با مارکرهای microsatellite در خانواده های ایتالیایی، شناسایی شده است [۹۵]. در هر حال، یک بیمار ایرلندی با CDA II برای جهش های جایگاه برش^۲ در MII ژنی که یک آنزیم پردازش کننده N-گلیکان را رمزدهی می کند، هتروزیگوت دوگانه بود و یک بیمار بریتانیایی سطوح بسیار پائینی از رونوشت MII داشت [۹۶]. در منابع [۹۲ و ۹۶] بازنگری شده است.

۳-۳-۳۱ پلی آگلوتیناسیون NOR

NOR شکلی از پلی آگلوتیناسیون است که در دو خانواده مشاهده شده است و بنظر می رسد به شیوه ای غالب به ارث برسد [۹۷ و ۹۸]. گلبول های قرمز مجموعاً نه نفر از دو نسل در هر یک از خانواده ها توسط آنتی بادی IgM در ۷۵-۷۱ درصد سرم های بالغین سازگار از نظر ABO آگلوتینه شدند، در صورتی که توسط سرم های جدا شده از بندناف آگلوتینه نشدند. واکنش گلبول های NOR با سرم های انسانی بواسطه مجاورسازی گلبول های قرمز با پاپائین و سیالیداز افزایش اما با آلفا-گالاکتوزیداز کاهش یافت. پلی آگلوتیناسیون NOR توسط مایع کیست هیداتید و ماده P1 دوزیستان (avian) بطور کامل مهار گردید، اما گلبول های NOR آنتی ژن های P1 و P2 را بصورت طبیعی بیان می کردند.

1- hereditary erythroblastic multinuclearity with a positive acidified serum lysis test

2- splice site

کروماتوگراف‌های لایه نازک گلیکولیپید مربوط به گلبول‌های NOR، که با لکتین‌های ویژه گالاتوز (ریسینوس کومونیس^۱) و Gal α 1 $\rightarrow$ 3Gal (گریفونیا سیمپلیسی فولیا^۲ IB4) رنگ آمیزی شدند، در مقایسه با گلبول‌های کنترل یک باند اصلی و چندین باند اضافی فرعی را ظاهر نمودند [۹۸]. گلبول‌های قرمز NOR ظاهراً حاوی گلیکولیپیدهای خنثی با یک ساختار الیگوساکاریدی غیرطبیعی، که احتمالاً به ریشه‌های آلفا-گالاتوزیل خاتمه می‌یابد، بصورت مشترک با ساختار P1 می‌باشند [۹۸].

۴-۳-۳۱ پلی آگلوتیناسیون Hyde Park

پلی آگلوتیناسیون مرتبط با یک واریان نادر هموگلوبین در یک خانواده بزرگ در آفریقای جنوبی که دارای نژاد مختلط بود، همچنان یک معماست. از اعضای این خانواده، ۳۵ نفر مورد مطالعه قرار گرفتند: دوزاده نفر دارای هموگلوبین واریان Hyde Park و گلبول‌های قرمز پلی آگلوتینابل بودند، ۲۳ نفر فاقد هر دو بودند [۹۹]. سابق بر این، پلی آگلوتیناسیون در ارتباط با هموگلوبین Hyde Park مشاهده نشده بود. عنوان «Hyde Park» برای پلی آگلوتیناسیون پیشنهاد گردید. گلبول‌های Hyde Park گروه O و مثبت از نظر N، خصوصیات سرولوژیک ذیل را نشان می‌دهند [۹۹ و ۱۰۰]:

- ۱- آگلوتیناسیون با تعداد محدودی از سرم‌های طبیعی انسانی (هفت مورد از چهل سرم)؛
- ۲- تقویت آگلوتیناسیون در حضور لکتین‌های ویشیاگرامینا و اولکس اروپئوس و در حضور آنتی-I و آنتی-i انسانی، اما قدرت آگلوتیناسیون با استفاده از آنتی-N مونوکلونال و خرگوشی طبیعی است؛
- ۳- آگلوتیناسیون توسط آنتی-Tn مونوکلونال، اما عدم آگلوتیناسیون در حضور لکتین ویژه Tn، سالویا اسکالارثا؛
- ۴- آگلوتیناسیون توسط گلاسیین سوجا، سوفورا ژاپنیکا^۳، و آراکس هیپوگنا (بصورت ضعیف)، لکتین‌هایی که O-گلیکان‌های دسیالیه را شناسایی می‌نمایند؛ و
- ۵- آگلوتیناسیون توسط لکتین‌های مختص N-استیل گلوکزآمین، ویشیا هیرکانیکا و GSII (بصورت ضعیف) (جدول ۲-۳۱).

این خصوصیات سرولوژیک، به همراه نتایج حاصل از بررسی‌های بیوشیمیایی، حاکی از این است که پلی آگلوتیناسیون ناشی از دو وضعیت غیر طبیعی غیر مرتبط است، یکی که در ارتباط با ناهمگنی در سیالیه شدن O-گلیکان‌های مربوط به مولکول‌های گلیکوفورین می‌باشد و دیگری در ارتباط با ریشه‌های N-استیل گلوکزآمین روی N-گلیکان‌های باند ۳ و باند ۴/۵ (انتقال دهنده گلوکز)

1- Ricinus communis I
2- Griffonia simplicifolia
3- Sophora japonica

است [۱۰۰]. ماهیت ارتباط بین این الگوهای غیرطبیعی گلیکوزیلاسیون و هموگلوبین غیرطبیعی، نامعلوم است.

۴-۳۱ پلی آگلوتیناسیون با وضعیت نامشخص

۳۱-۴-۱ پلی آگلوتیناسیون VA

پلی آگلوتیناسیون VA بسیار نادر است. گلبول های قرمز توسط لکتین های آراکس هیپوگتا یا دولیکوس بیفلوروس آگلوتینه نمی شوند، اما یک آگلوتیناسیون زمینه مخلوط را با لکتین هلیکس پوماتیا ایجاد می نمایند [۱۰۱ و ۱۰۲]، این گلبول ها همچنین در ایمونوفلورسانس با لکتین هلیکس پوماتیا یک نمای منقوش می دهند [۱۰۲]. یک کاهش مرتبط در آنتی ژن H منجر به این نظریه شده است که آلفا- فوکوزیداز میکروبی می تواند مسئول آشکار شدن VA باشد [۱۰۱ و ۱۰۳]. در مورد اولیه ای که از سوی گرانیگر و همکاران^۱ [۱۰۱ و ۱۰۲] توصیف گردید، پلی آگلوتیناسیون VA، پایدار و در ارتباط با کم خونی همولیتیک بود. در تنها مورد گزارش شده دیگر، گلبول های قرمزی که دارای VA فعال بودند، Tk فعال نیز داشتند [۱۰۳].

۳۱-۴-۲ پلی آگلوتیناسیون Tr

پلی آگلوتیناسیون Tr در یک فرد مشاهده شده است [۱۰۴]. گلبول های قرمز Tr یک الگوی واکنش منحصر بفرد را با پانلی از لکتین ها ایجاد نمودند (جدول ۳۱-۲) و با آنتی - T+Tn و آنتی - Tk واکنش دادند. نتایج آزمایشات به عمل آمده با لکتین ها، کاهش رنگ پذیری گلیکوفوزین های A، B و C در رنگ آمیزی پرئودیک اسید شیف (PAS) و افزایش حرکت الکتروفورزی باندها^۳، حکایت از کاهش میزان سیالیه شدن N- گلیکان و O- گلیکان داشت، که منجر به آشکار شدن ریشه های $\beta 1 \rightarrow 3Gal$ و $\beta 1 \rightarrow 4Gal$ گردیده بود. رید و همکاران^۲ [۱۰۴] اظهار داشتند که Tr ممکن است محصول یک گلیکوزیل ترانسفراز ناقص، احتمالاً یک آلفا- ۶- سیالیل ترانسفراز، باشد.

1- Graninger et al.
2- Reid et al.

References

- Bird GWG. Complexity of erythrocyte polyagglutinability. In: JF Mohn, RW Plunkett, RK Cunningham, RM Lambert, eds. *Human Blood Groups, 5th Int Convoc Immunol*, Buffalo NY. Basel: Karger, 1977:335-43.
- Bird GWG. Anti-T in peanuts. *Vox Sang* 1964;9:748-9.
- Liew YW, Bird GWG. Separable anti-T and anti-Tk lectins from the seeds of *Vicia hyrcanica*. *Vox Sang* 1988;54:226-7.
- Bird GWG, Wingham J. *Vicia cretica*: a powerful lectin for T- and Th- but not Tk- or other polyagglutinable erythrocytes. *J Clin Pathol* 1981;34:69-70.
- Bird GWG, Wingham J. Lectins for polyagglutinable red cells: *Cytisus scoparius*, *Spartium ponceum* and *Vicia villosa*. *Clin Lab Haematol* 1980;2:21-3.
- Judd WJ, Beck ML, Hicklin BL, Shankar Iyer PN, Goldstein IJ. BSI lectin: a second hemagglutinin isolated from *Bandeiraea simplicifolia* seeds with affinity for type III polyagglutinable red cells. *Vox Sang* 1977;33:246-51.
- Bird GWG, Wingham J. 'New' lectins for the identification of erythrocyte cryptantigens and the classification of erythrocyte polyagglutinability: *Medicago disciformis* and *Medicago turbinata*. *J Clin Pathol* 1983;36:195-6.
- Bird GWG. Lectins in immunohematology. *Transfus Med Rev* 1989;3:55-62.
- Bird GWG, Wingham J. Haemagglutinins from *Salvia*. *Vox Sang* 1974;26:163-6.
- Bird GWG, Wingham J. Anti-Cad lectin from the seeds of *Leonurus cardiaca*. *Clin Lab Haematol* 1979;1:57-9.
- Levene C, Levene NA, Buskila D, Manny N. Red cell polyagglutination. *Transfus Med Rev* 1988;2:176-85.
- Bird GWG. Clinical aspects of red blood cell polyagglutinability of microbial origin. In: C Salmon, ed. *Blood Groups and Other Red Cell Surface Markers in Health and Disease*. New York: Masson, 1982:55-64.
- Bird GWG. Erythrocyte polyagglutination. In: TJ Greenwalt, EA Steane, eds. *CRC Handbook Series in Clinical Laboratory Science, Section D, Blood Banking*, Vol. 1. Cleveland: CRC Press, 1977:443-54.
- Judd WJ. Microbial-associated forms of polyagglutination (T, Tk and acquired-B). In: ML Beck, WJ Judd, eds. *Polyagglutination: a Technical Workshop*. Arlington: American Association of Blood Banks, 1980:23-53.
- Judd WJ. Review: polyagglutination. *Immunohematology* 1992;8:58-69.
- Beck ML. Blood group antigens acquired *de novo*. In: G Garratty, ed. *Blood Group Antigens and Disease*. Arlington: American Association of Blood Banks, 1983:45-65.
- Vaith P, Uhlenbruck G. The Thomsen agglutination phenomenon: a discovery revisited 50 years later. *Z Immun-Forsch* 1978;154:1-14.
- Horn KD. The classification, recognition and significance of polyagglutination in transfusion medicine. *Blood Rev* 1999;13:36-44.
- Beck ML. Red blood cell polyagglutination: clinical aspects. *Semin Hematol* 2000;37:186-96.
- Friedenreich V. *The Thomsen Hemagglutination Phenomenon*. Copenhagen: Levin and Munksgaard, 1930.
- Seger R, Joller P, Bird GWG *et al*. Necrotising enterocolitis and neuraminidase-producing bacteria. *Helv Paediatr Acta* 1980;35:121-8.
- Seger RA, Kenny A, Bird GWG *et al*. Pediatric surgical patients with severe anaerobic infection: report of 16 T-antigen positive cases and possible hazards of blood transfusion. *J Pediatr Surg* 1981;16:905-10.
- Rawlinson VI, Stratton F. Incidence of T activation in a hospital population. *Vox Sang* 1984;46:306-17.
- Rahman AFR, Longenecker BM. A monoclonal antibody specific for the Thomsen-Friedenreich cryptic T antigen. *J Immunol* 1982;129:2021-4.
- Seitz R, Fischer K, Poschmann A. Differentiation of red cell membrane abnormalities causing T-polyagglutination by use of monoclonal antibodies. *Rev Franc Transfus Immuno-Hémat* 1983;26:420.
- Metcalfe S, Springer GF, Svendsen RJ, Tegtmeyer H. Monoclonal antibodies specific for human Thomsen-Friedenreich (T) and Tn blood group precursor antigens. *Prot Biol Fluids* 1985;32:765-8.
- Longenecker BM, Willans DJ, Maclean GD *et al*. Monoclonal antibodies and synthetic tumor-associated glycoconjugates in the study of the expression of Thomsen-Friedenreich-like and Tn-like antigens on human cancers. *J Natl Cancer Inst* 1987;78:489-92.
- Clausen H, Stroud M, Parker J, Springer G, Hakomori S. Monoclonal antibodies directed to the blood group A associated structure, galactosyl-A: specificity and relation to the Thomsen-Friedenreich antigen. *Mol Immunol* 1988;25:199-204.
- Pisacka M, Stambergová M. Activation of Thomsen-Friedenreich antigen on red cells: a possible source of errors in antigen typing with some monoclonal antibodies. *Vox Sang* 1994;66:300.
- Mollison PL, Engelfriet CP, Contreras M. *Blood Transfusion in Clinical Medicine*, 10th edn. Oxford: Blackwell Science, 1997.
- Klein PJ, Bulla M, Newman RA *et al*. Thomsen-Friedenreich antigen in haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 1977;ii:1024-5.
- Seger R, Joller P, Baerlocher K *et al*. Hemolytic uremic syndrome associated with neuraminidase-producing microorganisms: treatment by exchange transfusion. *Helv Paediatr Acta* 1980;35:359-67.
- Engelfriet CP, Reesink HW, Strauss RG *et al*. Blood transfusion in premature or young infants with polyagglutination and activation of the T antigen. *Vox Sang* 1999;76:128-32.
- Hyssell JK, Hyssell JW, Nichols ME, Leonardi RG, Marsh WL. *In vivo* and *in vitro* activation of T-antigen recep-

- tors on leukocytes and platelets. *Vox Sang* 1976;31(Suppl.1):9-15.
- 35 Bird GWG, Wingham J, Beck ML *et al*. Th, a 'new' form of erythrocyte polyagglutination. *Lancet* 1978;i:1215-16.
- 36 Sondag-Thull D, Levene NA, Levene C *et al*. Characterization of a neuraminidase from *Corynebacterium aquaticum* responsible for Th polyagglutination. *Vox Sang* 1989;57:193-8.
- 37 Wahl CM, Herman JH, Shirey RS, Kickler TS, Ness PM. Th activation of maternal and cord blood. *Transfusion* 1989;29:635-7.
- 38 Levene NA, Levene C, Gekker K *et al*. Th polyagglutination with fatal outcome in a patient with massive intravascular hemolysis and perforated tumour of colon. *Am J Hematol* 1990;35:127-8.
- 39 Herman JH, Shirey RS, Smith B, Kickler TS, Ness PM. Th activation in congenital hypoplastic anemia. *Transfusion* 1987;27:253-6.
- 40 Janvier D, Guignier F, Reviron M, Benbunan M. Concomitant exposure of Tn and Th cryptantigens on the red cells of a patient with myelodysplasia. *Vox Sang* 1991;61:142-3.
- 41 Bird GWG, Wingham J. Tk: a new form of red cell polyagglutination. *Br J Haematol* 1972;23:759-63.
- 42 Meichenin M, Rocher J, Galanina O *et al*. Tk, a new colon tumor-associated antigen resulting from altered O-glycosylation. *Cancer Res* 2000;60:5499-507.
- 43 Inglis G, Bird GWG, Mitchell AAB, Milne GR, Wingham J. Effect of *Bacteroides fragilis* on the human erythrocyte membrane: pathogenesis of Tk polyagglutination. *J Clin Pathol* 1975;28:964-8.
- 44 Doinel C, Andreu G, Cartron JP, Salmon C, Fukuda MN. Tk polyagglutination produced *in vitro* by an endo-beta-galactosidase. *Vox Sang* 1980;38:94-8.
- 45 Judd WJ. The role of exo- β -galactosidases in Tk-activation [Abstract]. *Transfusion* 1980;20:622.
- 46 Doinel C, Rufin JM, Andreu G. The Tk antigenic determinant studies of Tk-activated red blood cells with endoglycosidases. *Rev Franc Transfus Immuno-Hémat* 1981;24:109-16.
- 47 Inglis G, Bird GWG, Mitchell AAB, Wingham J. Tk polyagglutination associated with reduced A and H activity. *Vox Sang* 1978;35:370-4.
- 48 Andreu G, Doinel C, Cartron JP, Mativet S. Induction of Tk polyagglutination by *Bacteroides fragilis* culture supernatants: associated modifications of ABH and Ii antigens. *Rev Franc Transfus Immuno-Hémat* 1979;22:551-61.
- 49 Iyer PNS, Wilkinson KD, Goldstein IJ. An N-acetyl-D-glucosamine binding lectin from *Bandeiraea simplicifolia* seeds. *Arch Biochem Biophys* 1976;177:330-3.
- 50 Liew YW, Bird GWG, King MJ. The human erythrocyte cryptantigen Tk: exposure by an endo-beta-galactosidase from *Flavobacterium keratolyticus*. *Rev Franc Transfus Immuno-Hémat* 1982;25:639-41.
- 51 Bird GWG, Wingham J, Seger R, Kenny AB. Tx, a 'new' red cell cryptantigen exposed by pneumococcal enzymes. *Rev Franc Transfus Immuno-Hémat* 1982;25:215-16.
- 52 Pisacka M, Karasova R, Prosicka M, Cermak J. Two cases of erythrocyte cryptantigen reactive with *Arachis hypogaea* in association with myelodysplastic syndrome [Abstract]. VI Reg Eur Congr Int Soc Blood Transfus, 1999:81.
- 53 Moreau R, Dausset J, Bernard J, Moullec J. Anémie hémolytique acquise avec polyagglutinabilité des hématies par un nouveau facteur présent dans le sérum humain normal (anti-Tn). *Bull Mémoires Soc Med Hôp Paris*, 1957;20 and 21:569-87.
- 54 Dausset J, Moullec J, Bernard J. Acquired hemolytic anemia with polyagglutinability of red blood cells due to a new factor present in normal human serum (anti-Tn). *Blood* 1959;14:1079-93.
- 55 Dahr W, Uhlenbruck G, Gunson HH, van der Hart M. Molecular basis of Tn-polyagglutinability. *Vox Sang* 1975;29:36-50.
- 56 Sturgeon P, Luner SJ, Mcquiston DT. Permanent mixed-field polyagglutinability (PMFP). II. Hematological, biophysical and biochemical observations. *Vox Sang* 1973;25:498-512.
- 57 Dahr W, Uhlenbruck G, Bird GWG. Cryptic A-like receptor sites in human erythrocyte glycoproteins: proposed nature of Tn-antigen. *Vox Sang* 1974;27:29-42.
- 58 Kjeldsen T, Hakomori S, Springer GF *et al*. Coexpression of sialosyl-Tn (NeuAc α 2 $\rightarrow$ 6GalNAc α 1 $\rightarrow$ O-Ser/Thr) and Tn (GalNAc α 1 $\rightarrow$ O-Ser/Thr) blood group antigens on Tn erythrocytes. *Vox Sang* 1989;57:81-7.
- 59 Bird GWG, Shinton NK, Wingham J. Persistent mixed-field polyagglutination. *Br J Haematol* 1971;21:443-53.
- 60 Bird GWG, Wingham J, Pippard MJ, Hoult JG, Melikian V. Erythrocyte membrane modification in malignant diseases of myeloid and lymphoreticular tissues. *Br J Haematol* 1976;33:289-94.
- 61 Cartron J-P, Andreu G, Cartron J *et al*. Demonstration of T-transferase deficiency in Tn-polyagglutinable blood samples. *Eur J Biochem* 1978;92:111-19.
- 62 Berger EG, Kozdrowski I. Permanent mixed-field polyagglutinable erythrocytes lack galactosyltransferase activity. *FEBS Lett* 1978;93:105-8.
- 63 Cartron JP, Nurden AT. Galactosyltransferase and membrane glycoprotein abnormality in human platelets from Tn syndrome donors. *Nature* 1979;282:621-3.
- 64 Vainchenker W, Testa U, Deschamps JF *et al*. Clonal expression of the Tn antigen in erythroid and granulocyte colonies and its application to determination of the clonality of the human megakaryocyte colony assay. *J Clin Invest* 1982;69:1081-91.
- 65 Brouet J-C, Vainchenker W, Blanchard D, Testa U, Cartron J-P. The origin of human B and T cells from multipotent stem cells. *Eur J Immunol* 1983;13:350-2.

- 66 Blumenfeld OO, Lalezari P, Khorshidi M, Puglia K, Fukuda M. O-linked oligosaccharides of glycophorins A and B in erythrocytes of two individuals with the Tn polyagglutination syndrome. *Blood* 1992;80:2388-95.
- 67 Sturgeon P, Mcquiston DT, Taswell HF, Allan CJ. Permanent mixed-field polyagglutination (PMFP). I. Serological observations. *Vox Sang* 1973;25:481-97.
- 68 Bird GWG, Wingham J. The M, N and N_{ve} receptors of Tn-erythrocytes. *Vox Sang* 1974;26:171-5.
- 69 Mylleyl G, Furuholm U, Nordling S *et al*. Persistent mixed field polyagglutination: electrokinetic and serological aspects. *Vox Sang* 1971;20:7-23.
- 70 Gunson HH, Stratton F, Mullard GW. An example of polyagglutination due to the Tn antigen. *Br J Haematol* 1970;18:309-16.
- 71 Hirohashi S, Clausen H, Yamada T, Shimamoto Y, Hakomori S. Blood group A cross-reacting epitope defined by monoclonal antibodies NCC-LU-35 and -81 expressed in cancer of blood group O or B individuals: its identification as Tn antigen. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:7039-43.
- 72 Roxby DJ, Morley AA, Burpee M. Detection of the Tn antigen in leukaemia using monoclonal anti-Tn antibody and immunohistochemistry. *Br J Haematol* 1987;67:153-6.
- 73 Springer GF, Chandrasekaran EV, Desai PR, Tegtmeyer H. Blood group Tn-active macromolecules from human carcinomas and erythrocytes: characterization of and specific reactivity with mono- and poly-clonal anti-Tn antibodies induced by various immunogens. *Carbohydr Res* 1988;178:271-92.
- 74 Takahashi HK, Metoki R, Hakomori S. Immunoglobulin G3 monoclonal antibody directed to Tn antigen (tumor-associated α -N-acetylgalactosaminyl epitope) that does not cross-react with blood group A antigen. *Cancer Res* 1988;48:4361-7.
- 75 Numata Y, Nakada H, Fukui S *et al*. A monoclonal antibody directed to Tn antigen. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;170:981-5.
- 76 Bigbee WL, Langlois RG, Stanker LH, Vanderlaan M, Jensen RH. Flow cytometric analysis of erythrocyte populations in Tn syndrome blood using monoclonal antibodies to glycophorin A and the Tn antigen. *Cytometry* 1990;11:261-71.
- 77 King MJ, Parsons SF, Wu AM, Jones N. Immunochemical studies on the differential binding properties of two monoclonal antibodies reacting with Tn red cells. *Transfusion* 1991;31:142-9.
- 78 O'Boyle KP, Markowitz AL, Khorshidi M *et al*. Specificity analysis of murine monoclonal antibodies reactive with Tn, sialylated Tn, T_i and monosialylated (2→6) T antigens. *Hybridoma* 1996;15:401-8.
- 79 Bird GWG, Wingham J, Richardson SGN. Myelofibrosis, autoimmune haemolytic anaemia and Tn-polyagglutination. *Haematologia* 1985;18:99-103.
- 80 Wilson MJ, Cott ME, Sotus PC. Probable Tn-activation *in utero* [Abstract]. *Transfusion* 1980;20:622.
- 81 Schultz M, Fortes P, Brewer L, Miller A, Beck M. 'In utero' exposure of Tn and Th cryptantigens [Abstract]. *Transfusion* 1983;23:422.
- 82 Rose RR, Skradski KJ, Polesky HF *et al*. Transient neonatal Tn-activation: another example [Abstract]. *Transfusion* 1983;23:422.
- 83 Ness PM, Garratty G, Morel PA, Perkins HA. Tn polyagglutination preceding acute leukemia. *Blood* 1979;54:30-4.
- 84 Baldwin ML, Barrasso C, Ridolfi RL. Tn-polyagglutination associated with acute myelomonocytic leukemia. *Am J Clin Pathol* 1979;72:1024-7.
- 85 Roxby DJ, Pfeiffer MB, Morley AA, Kirkland MA. Expression of Tn antigen in myelodysplasia, lymphoma, and leukemia. *Transfusion* 1992;32:834-8.
- 86 Springer GF. T and Tn, general carcinoma autoantigens. *Science* 1984;224:1198-206.
- 87 Desai PR. Immunoreactive T and Tn antigens in malignancy: role in carcinoma diagnosis, prognosis, and immunotherapy. *Transfus Med Rev* 2000;14:312-25.
- 88 Crookston JH, Crookston MC, Burnie KL *et al*. Hereditary erythroblastic multinuclearity associated with a positive acidified-serum test: a type of congenital dyserythropoietic anaemia. *Br J Haematol* 1969;17:11-26.
- 89 Crookston JH, Crookston MC, Rosse WF. Red-cell abnormalities in HEMPAS (hereditary erythroblastic multinuclearity with a positive acidified-serum test). *Br J Haematol* 1972;23(Suppl.): 83-91.
- 90 Bird GWG, Wingham J. The action of seed and other reagents on HEMPAS erythrocytes. *Acta Haematol* 1976;55:174-80.
- 91 Rochant H, Gerbal A. Polyagglutination due à l'antigène HEMPAS. *Rev Franc Transfus Immunohémat* 1976;14:239-45.
- 92 Wickramasinghe SN. Congenital dyserythropoietic anemias. *Curr Opin Hematol* 2000;7:71-8.
- 93 Fukuda MN. HEMPAS disease: genetic defect of glycosylation. *Glycobiology* 1990;1:9-15.
- 94 Fukuda MN, Masri KA, Dell A, Luzzatto L, Moremen KW. Incomplete synthesis of N-glycans in congenital dyserythropoietic anemia type II caused by a defect in the gene encoding α -mannosidase II. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:7443-7.
- 95 Gasparini P, Miraglia del Giudice E, Delaunay J *et al*. Localization of the congenital dyserythropoietic anemia II locus to chromosome 20q11.2 by genome-wide search. *Am J Hum Genet* 1997;61:1112-16.
- 96 Fukuda MN. HEMPAS. *Biochim Biophys Acta* 1999;1455:231-9.
- 97 Harris PA, Roman GK, Moulds JJ, Bird GWG, Shah NG. An inherited RBC characteristic, NOR, resulting in erythrocyte polyagglutination. *Vox Sang* 1982;42:134-40.

- 98 Kusnierz-Alejska G, Duk M, Storry JR *et al.* NOR polyagglutination and St^a glycophorin in one family: relation of NOR polyagglutination to terminal α -galactose residues and abnormal glycolipids. *Transfusion* 1999;39:32-8.
- 99 Bird AR, Kent P, Moores PP, Elliott T. Haemoglobin M-Hyde Park associated with polyagglutinable red blood cells in a South African family. *Br J Haematol* 1988;68:459-64.
- 100 King MJ, Liew YW, Moores PP, Bird GWG. Enhanced reaction with *Vicia graminea* lectin and exposed terminal N-acetyl-D-glucosaminyl residues on a sample of human red cells with Hb M-Hyde Park. *Transfusion* 1988;28:549-55.
- 101 Graninger W, Rameis H, Fischer K *et al.* 'VA', a new type of erythrocyte polyagglutination characterized by depressed H receptors and associated with hemolytic anemia. I. Serological and hematological observations. *Vox Sang* 1977;32:195-200.
- 102 Graninger W, Poschmann A, Fischer K *et al.* 'VA', a new type of erythrocyte polyagglutination characterized by depressed H receptors and associated with hemolytic anemia. II. Observations by immunofluorescence, electron microscopy, cell electrophoresis and biochemistry. *Vox Sang* 1977;32:201-7.
- 103 Beck ML, Myers MA, Moulds J *et al.* Coexistent Tk and VA polyagglutinability. *Transfusion* 1978;18:680-4.
- 104 Reid ME, Halverson GR, Lee AH *et al.* Tr: a new type of polyagglutination [Abstract]. *Transfusion* 1998;38:100S.

فصل ۳۲

نقشه برداری ژنی گروه خونی

- ۳۲- ۱ مقدمه
- ۳۲- ۲ بررسی پیوستگی و نقشه برداری کروموزمی
- ۳۲- ۳ تخصیص کروموزومی و تعیین موقعیت لوکوس‌های گروه خونی

۳۲- ۱ مقدمه

گروه‌های خونی از یک نقش مهم بعنوان مارکرهای ژنی انسان برخوردار بوده‌اند. در سال ۱۹۵۱، زمانی که نشان داده شد لوکوس لوتران از لحاظ ژنتیکی با لوکوس کنترل کننده ترشح ABH پیوستگی دارد، گروه‌های خونی در اولین پیوستگی اتوزومی شناخته شده انسانی و متعاقب آن، اثبات اولین نوترکیبی به دنبال کراسینگ اور در انسان‌ها، دخالت داده شدند [۳-۱]. بواسطه این پیوستگی، و نیز پیوستگی بین ژن ABO و ژن سندرم نیل پاتلا^۱، اولین شاهد مبنی بر اینکه میزان کراسینگ اور در انسان‌ها، بطور اساسی در زنان بالاتر از مردان است، بدست آمد [۴ و ۵]. زمانی که در سال ۱۹۶۸ نشان داده شد لوکوس گروه خونی دافی با یک دفورمیتی واضح ارثی کروموزوم ۱ پیوستگی دارد، این لوکوس اولین لوکوس ژنی انسانی متناسب به یک اتوزوم گردید [۶]. امروزه کروموزوم‌های مربوط به تمامی لوکوس‌های گروه خونی تعیین شده‌اند، همانطوری که ژن‌های رمزدهی کننده تعدادی آنتی‌ژن گروه خونی دیگر نیز به کروموزوم‌های مربوطه اشان اختصاص داده شده‌اند (جدول ۳۲-۱). در این فصل تعیین کروموزمی لوکوس‌های گروه خونی، کروموزوم به کروموزوم توصیف می‌گردد، جدول ۳۲-۱ سیستم‌های گروه خونی را به ترتیب شماره آنها فهرست می‌کند. شکل ۳۲-۱ یک نمایش دیاگرامی از کاریوتیپ مذکر انسانی است که موقعیت منطقه‌ای لوکوس‌های ژنی گروه خونی را نشان می‌دهد.

1- nail-patella syndrome

۲-۳۲ نقشه برداری کروموزومی و بررسی پیوستگی^۱

۱-۲-۳۲ پیوستگی

زمانی که ژن‌ها روی کروموزوم‌های جداگانه قرار گرفته‌اند، یا روی یک کروموزوم به اندازه کافی از هم فاصله دارند، بصورت مستقل تفکیک می‌شوند، بدین معنی که آلل‌ها در لوکوس‌های مختلف در تشکیل سلول‌های زایا بصورت مستقل جور می‌شوند. در هر حال، اگر دو لوکوس روی یک کروموزوم بهم نزدیک باشند، پیوستگی خواهند داشت، این دو لوکوس مستقلاً جور نمی‌شوند و صفاتی را که کنترل می‌کنند بیشتر از اینکه بر اساس شانس به ارث برسند غالباً با هم توارث خواهند یافت. بعنوان مثال، لوکوس‌های مربوط به لوتران و ترشح ABH بهم پیوسته‌اند. یک فرد هتروزیگوت دوگانه Lu^a/Lu^b Se/se که در او Lu^a و Se در وضعیت cis (روی یک کروموزوم) واقع شده‌اند، Lu^a را به همراه Se یا Lu^b را به همراه se به اکثریت فرزندانش منتقل خواهد نمود، صرفاً گاهی اوقات یک فرزند Lu^a را به همراه se یا Lu^b را به همراه Se دریافت خواهد نمود. این نوترکیبی نتیجه کراسینگ اور بین دو لوکوس در هنگام میوز است.

هر چه فاصله بین دو لوکوس روی یک کروموزوم بیشتر باشد، احتمال کراسینگ اور بین آنها نیز بیشتر است. این قضیه، اساس سنجش فواصل بین ژن‌های پیوسته است. هرگاه دو لوکوس به حدى از هم فاصله داشته باشند که احتمال کراسینگ اور بین آنها به $0.5/50\%$ (نوترکیبی) برسد، دیگر پیوستگی قابل شناسایی نیست و لوکوس‌ها پیوسته تلقی نمی‌شوند. اصطلاحی که به منظور توصیف لوکوس‌های غیرپیوسته روی یک کروموزوم بکار می‌رود syntenic است. بعنوان مثال اگر در یک سری از خانواده‌ها، نوترکیبی بین دو ژن پیوسته در 8% میوزها اتفاق افتد، آن وقت کسر نوترکیبی ($\hat{q}$) 0.08 بوده و فاصله نقشه‌ای بین ژن‌ها ۸ سانتیمورگان (cM) است.

روش‌های آماری به منظور برآورد پیوستگی در دست می‌باشند. روش سنتی برای گروه‌های خونی شامل استفاده از نمرات lod است که در این روش احتمالات لگاریتمی پیوستگی در مقادیر متعدد نوترکیبی ($\hat{q}$) برای هر خانواده با یک فرد مورد مطالعه هتروزیگوت دوگانه، بدست می‌آیند [۷]. در مورد یکسری از خانواده‌ها، احتمالات لگاریتمی یا نمرات lod برای هر مقدار ($\hat{q}$) را می‌توان جمع نمود. یک نمره تام $+3$ یا بیشتر در هر مقدار ($\hat{q}$)، که از نظر آماری بعنوان یک مدرک حاکی از وجود پیوستگی تلقی می‌گردد و یک نمره -2 ، بعنوان یک مدرک معنی دار بر ضد پیوستگی (حاکی از عدم وجود پیوستگی) تلقی می‌شود. زمانی که دو لوکوس پیوسته هستند، کسر نوترکیبی با بالاترین نمره lod حاکی از فاصله ژنتیکی بین لوکوس‌هاست. برنامه‌های کامپیوتری همچون LIPED برای آنالیز دو نقطه‌ای

۱ - linkage analysis: روشی برای نقشه برداری موقعیت کروموزومی یک ژن با مقایسه نحوه به ارث رسیدن آن با یکسری دیگر از ژن‌ها که موقعیت آنها قبلاً مشخص شده است. م

و LINKAGE و VITESSE برای آنالیز چند نقطه‌ای، به منظور محاسبه پیوستگی به کمک داده‌های خانوادگی در دسترس می‌باشند [۸-۱۲]. فواصل نقشه‌ای پیوستگی، حاکی از فواصل حقیقی بین لوکوس‌ها نیست. میزان کراسینگ اور بین مردان و زنان متفاوت است و مطابق با جنس فرد مورد مطالعه هتروزیگوت دوگانه، فواصل مختلفی باید محاسبه شوند. میزان کراسینگ ور در مناطق مختلف کروموزوم نیز فرق می‌کند. بیشتر لوکوس‌های گروه خونی بصورت غیرمستقیم بواسطه پیوستگی با ژن‌ها یا مارکرهای دیگر که موقعیت کروموزومی مشخص دارند، به یک اتوزوم نسبت داده شده‌اند.

جدول ۳۲-۱. انتساب کروموزومی لوکوس‌های گروه خونی

Blood group	Gene symbol	Cytogenetic location
ABO	ABO	9q34.1-q34.2
MNS	GYP A, GYP B, GYP E	4q28-q31
P	P1	22q11.2-qter
Rh	RHCE, RHD	1p36.2-p34
Lutheran	LU	19q12-q13
Kell	KEL	7q33
Lewis	FUT3	19p13.3
Duffy	FY	1q22-q23
Kidd	SLC14A1	18q11-q12
Diego	SLC4A1	17q12-q21
Yt	ACHE	7q22
Xg	XG, MIC2	Xp22.32, Yp11.3
Scianna	SC	1p36.2-p22.1
Dombrock	DO	12p13.3-p13.2
Colton	AQP1	7p14
Landsteiner-Wiener	ICAM4	19p13.2-cen
Chido/Rodgers	C4A, C4B	6p21.3
Hh	FUT1	19q13.3
Kx	XK	Xp21.1
Gerbich	GYP C	2q14-q21
Cromer	DAF	1q32
Knops	CR1	1q32
Indian	CD44	11p13
Ok	BSG	19p13.3
RAPH	MER2	11p15.5
John Milton Hagen	SEMA7A	15q22.3-q23
I-branching enzyme	GCNT2	6p24
P* (Gb3 synthase)		22q11.2-qter
P (globoside synthase)		3q25
Radin	RD	1p36.2-p34
Rh-associated glycoprotein	RHAG	6p21-qter
CD59	CD59	11p13
HLA (Bg)	HLA-A, -B, -C	6p21.3
Secretor	FUT2	19q13.3
LU suppressor	XS	Xp21.2-q21.1

نامگذاری ژنی و موقعیت سیتوژنتیک از کمیته نامگذاری ژنی HUGO (<http://www.gene.ucl.uk/nomenclature/>) و پایگاه داده‌ای ژنوم (<http://www.gdb.org/>) حاصل شده است.

۲-۲-۳۲ الگوهای نواری^۱ کروموزوم

بطور مرسوم، نقشه ژن‌ها، بر اساس الگوهای نواری متافاز که با استفاده از رنگ آمیزی گیمسا (G-باندینگ) و کیناکرین (Q-باندینگ) حاصل می‌شوند، بر روی کروموزوم‌ها تعیین می‌گردد (شکل ۱-۳۲) [۱۳]. در سال‌های اخیر، نقشه برداری ژنی با تعیین موقعیت‌ها نسبت به مارکرهای ژنتیکی متعدد روی کروموزوم ارتباط بیشتری یافته است، با این حال اصطلاحات بر پایه الگوهای باندینگ همچنان به کار می‌روند. بزودی تمامی فواصل ژن‌ها از سانترومر بر اساس مگاباز تعریف خواهد شد. در ضمن در اینجا موقعیت‌های الگوی نواری بکار خواهند رفت.

۳-۲-۳۲ روش‌های دیگری که در نقشه برداری کروموزومی استفاده می‌شوند

۱-۳-۲-۳۲ نقشه برداری حذف

حذف بخشی از یک کروموزوم می‌تواند منجر به از دست رفتن یک آلل در یک لوکوس خاص و متعاقب آن حالت هموزیگوت ظاهری در آن لوکوس گردد. در صورتی که بتوان موقعیت حذف را بر روی کروموزوم تعیین نمود و نیز در جایی که بر اساس گروه‌های خونی والدین، هتروزیگوتی مورد انتظار است هموزیگوتی نیز اتفاق می‌افتد، آن وقت شواهد مبنی بر تعیین کروموزومی لوکوس فراهم می‌گردد. در نتیجه حذف یا جابجایی، ممکن است مونوزومی بخشی از یک اتوزوم اتفاق افتد، وضعیت هتروزیگوت، هر نوع لوکوسی را از منطقه‌ای از ژنوم که بعنوان مونوزومیک شناخته شده است، مستثنی می‌سازد.

۲-۳-۲-۳۲ نقشه برداری مستثنی سازی

اطلاعات حاصل از نقشه برداری حذف در مورد یک لوکوس گروه خونی، به اضافه مناطقی از کروموزوم که به واسطه عدم پیوستگی با تعدادی از لوکوس‌های نقشه برداری شده مستثنی شده‌اند، می‌تواند در مورد مستثنی سازی لوکوس از بخش اعظم ژنوم بسیار آگاهی بخش باشد. کوک و همکاران^۲ [۱۴] نقشه برداری مستثنی سازی را به سیستم MNS اعمال نمودند و در نتیجه آن، یک پیش بینی دقیق از تخصیص لوکوس MNS به منطقه‌ای از بازوی بلند کروموزوم ۴ را بعمل آوردند (بخش ۴-۳-۳۲).

1- banding patterns
2- Cook *et al.*

۳-۳-۲-۳۲ هیبریدیزاسیون سلول سوماتیک

تحت شرایط مناسب سلول‌های انسانی کشت داده شده، معمولاً فیروبلاست‌ها، را می‌توان تحریک به اتصال و ترکیب با سلول‌های کشت داده شده یک جوته نمود. سلول‌های هیبرید حاصل شده انسان-جوته ناپایدار بوده و بطور تصادفی کروموزوم‌های انسانی را آزاد می‌سازند. با کلون سازی سلول‌های هیبرید، رده‌های سلولی متنوعی را که فاقد کروموزوم‌های مختلف انسانی هستند می‌توان حاصل نمود. در برخی موارد، ممکن است رده‌های سلولی هیبریدی تولید شوند که فقط حاوی یک کروموزوم منفرد انسانی یا تنها بخشی از یک کروموزوم انسانی باشند. اگر مجموعه‌ای از این رده‌های سلولی به منظور یافتن یک مارکر انسانی، از جمله یک آنتی‌ژن سطح سلولی، مورد بررسی قرار گیرند، پیوستگی وجود یا عدم وجود مارکر با وجود یا عدم وجود کروموزوم خاص انسانی می‌تواند منتهی به تخصیص کروموزومی ژن کدکننده آن مارکر گردد. زمانی که یک ژن کلون شده است، حضور آن در یک هیبرید سلول سوماتیک ممکن است با استفاده از پروب‌های DNA نشاندار، تشخیص داده شود. گلوبول‌های قرمز را نمی‌توان کشت داد، بنابراین این تکنیک‌ها صرفاً در مورد آن دسته از آنتی‌ژن‌های گروه خونی که بر سطح سلول‌های خونی دیگر غیر از گلوبول‌های قرمز وجود دارند، کاربرد دارند. بعنوان مثال، هیبریدیزاسیون سلول سوماتیک به منظور نقشه برداری ژن‌هایی که بیان Ok^a و $MER2$ را کنترل می‌کنند و به ترتیب روی کروموزوم ۱۹ و ۱۱ قرار دارند مورد استفاده قرار گرفت [۱۵ و ۱۶].

۴-۳-۲-۳۲ هیبریدیزاسیون موضعی^۱

زمانی که یک ژن کلون و تعیین توالی شده است، پروب‌های DNA را می‌توان تولید نمود که با DNA آن ژن در نمونه‌ای از کروموزوم‌های سالم هیبرید خواهد شد. در صورتی که پروب با استفاده از نشان‌های رادیواکتیو یا فلورسنت قابل رویت گردد، موقعیت کروموزومی آن را می‌توان تعیین نمود. با کمک این تکنیک، ژن کد کننده گلیکوفورین C، که آنتی‌ژن‌های گروه خونی Gerbich را حمل می‌کند، به بازوی بلند کروموزوم ۲ تخصیص داده شد [۱۷].

۳-۳۲ تخصیص کروموزومی لوکوس‌های گروه خونی

۱-۳-۳۲ کروموزوم ۱

۱-۱-۳-۳۲ دافی (FY)

در سال ۱۹۶۳ نشان داده شد که FY با ژن کاتاراکت *zonal pulverant (GJA8)*، پروتئین اتصال gap (آلفا-۸) پیوستگی نزدیک دارد [۱۸]. زمانی که دونا‌هیو و همکاران^۲ [۶] نشان دادند که FY با یک دفرمیتی

1- in situ hybridization
2- Donahue et al.

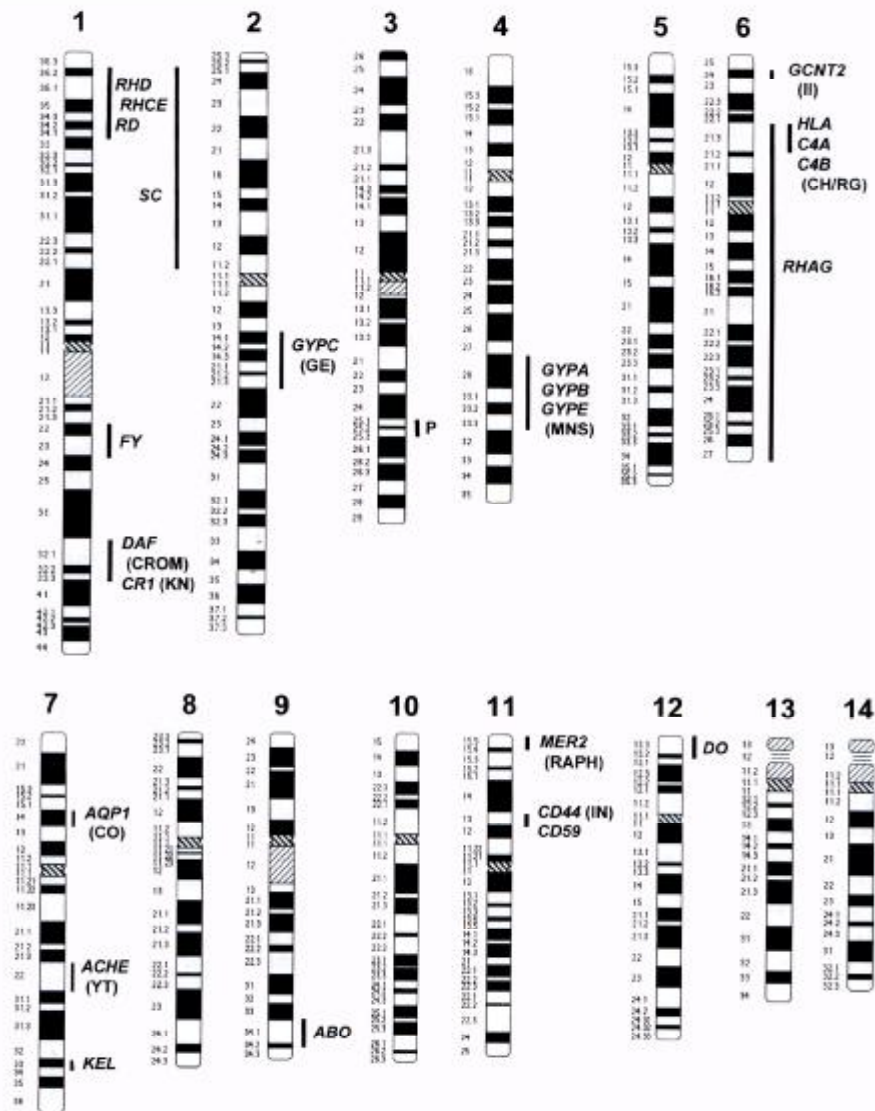
واضح روی کروموزوم ۱ پیوستگی دارد، *FY* و *GJA8* به آن کروموزوم تخصیص داده شدند. به واسطه مطالعات بعمل آمده روی خانواده‌هایی که بازآرایی‌های کروموزوم ۱ را نشان می‌دادند [۱۹ و ۲۰]، نقشه برداری حذف (دو فرد با حذف بخشی از 1q، *Fy(a+b+)* بودند) [۲۱ و ۲۲]، تجزیه و تحلیل کامل نمره lod [۲۳] و هیبریدیزاسیون موضعی با استفاده از *FYcDNA* [۲۴]، ژن *FY* به ناحیه q22-q23 از کروموزوم ۱ تخصیص داده شد.

۲-۱-۳-۳۲ (*RHD* و *RHCE*) Rh

دومین پیوستگی اتوزومی گزارش شده در انسان‌ها، بین پلی مرفیسم گروه خونی Rh (*RH*) و ژن الیتوسیتوز مشاهده گردید [۲۵-۲۸]. این شکل پیوسته با Rh الیتوسیتوز نتیجه جهش‌هایی در *EPB41* ژنی که پروتئین اسکلت سلولی باند ۴/۱ را رمزدهی می‌کند، می‌باشد [۲۹ و ۳۰]. پیوستگی با دیگر مارکرها متعاقباً شناسایی گردید: ۶- فسفو گلوکونات دهیدروژناز^۱ (*PGD*) [۳۱-۳۳]، فسفو گلوکومیوتاز^۲ (*PGM1*) [۳۳-۳۵]، اوریدین مونوفسفات کیناز^۳ (*UMPK*) [۳۶] و آلفا - L- فوکوزیداز^۴ (*FUCA1*) [۳۷]. زمانی که ژن پیتیداز C (*PEPC*) با استفاده از هیبریدیزاسیون سلول سوماتیک به کروموزوم ۱ تخصیص داده شد [۳۸]، قبلاً مشخص شده بود که این ژن نسبت به *PGM1*، *UMPK* و *FUCA1* وضعیت syntenic دارد، بنابراین گروه پیوستگی که حاوی ژن‌های Rh بود به کروموزوم ۱ تخصیص داده شد. لوکوس SC گروه خونی و ژنی که بیان آنتی‌ژن گروه خونی Rd را کنترل می‌کند، بخشی از یک گروه پیوستگی می‌باشند (به بحث زیر مراجعه شود)، *FY* درون فاصله قابل سنجش *RH* قرار ندارد [۳۳، ۳۹ و ۴۰]. نشانه‌ای از پیوستگی بین ژن *RH* و ژن مهار کننده غالب *In(Lu)* نیز وجود داشت [۴۱].

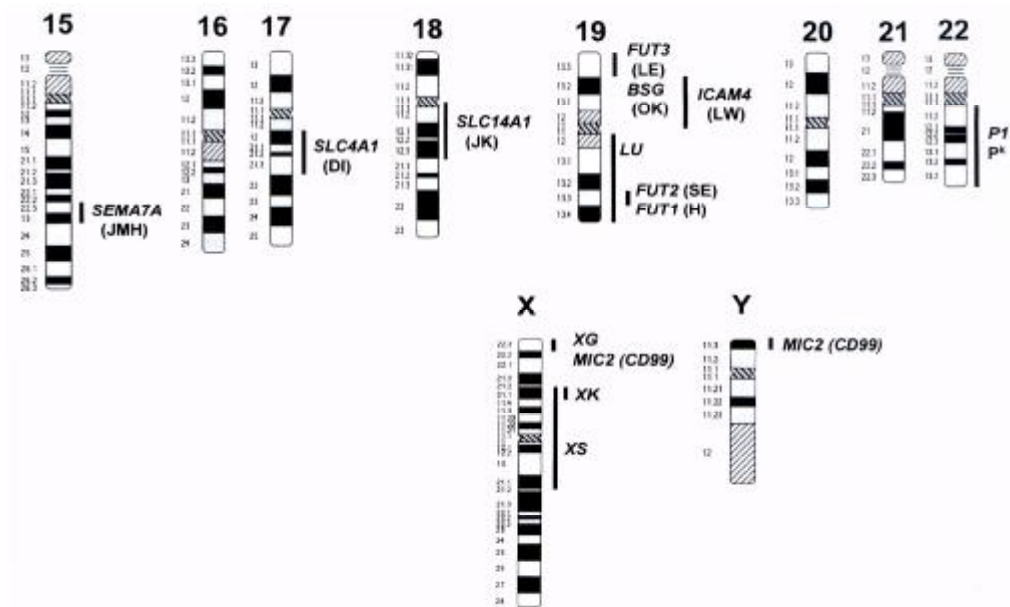
هیبریدیزاسیون موضعی و تجزیه و تحلیل هیبرید سلول سوماتیک با استفاده از کلون‌های cDNA نمایانگر *RHCE* نشان داد که این ژن در ناحیه 1q36.1 واقع شده است [۴۲-۴۴]. دو ژن *RH* در جهت مخالف آرایش یافته‌اند و توسط *SMP1*، ژن یک پروتئین کوچک غشائی با عملکرد ناشناخته: *pter - 5'RHCE3' - 5'SMP13' - 3'RHD5' - cen*، از هم جدا می‌گردند [۴۴ و ۴۵].

1- 6-phosphogluconate dehydrogenase
2- phosphoglucomutase 1
3- uridine monophosphate kinase
4- α-L-fucosidase



شکل ۳۲-۱. نمایش دیاگرامی کروموزوم‌های انسانی جنس مذکر که موقعیت‌های منطقه‌ای لوکوس‌های گروه خونی را نشان می‌دهد.

شکل ۳۲-۱. ادامه...



۳-۱-۳-۳۲ سیانا (SC) و رادین (RD)

در سال ۱۹۷۶، بررسی خانواده‌هایی که آنتی‌ژن نادر Sc2 از سیستم سیانا (فصل ۱۳) را داشتند، پیوستگی بین SC و RH را با یک کسر نوترکیبی مذکر حدود ۰/۱۰ اثبات نمود [۴۶ و ۴۷]. نمرات ترکیبی lod حاکی از وجود پیوستگی بین SC، PGM1 و UMPK بود [۴۶ و ۴۷] (به بخش ۳-۱-۳-۳۲ رجوع گردد). تشخیص پیوستگی بین ژن RH و ژنی (RD) که آنتی‌ژن با فراوانی کم Rd (700015) را کنترل می‌کند، با یک کسر نوترکیبی مشابه RH و SC، منجر به این ذهنیت گردید که Rd ممکن است توسط لوکوس SC کنترل گردد [۴۸]. بررسی نه خانواده سوئدی با افراد مورد مطالعه Rd⁺، پیوستگی RD با RH و PGM1 را تایید نمود [۴۹ و ۵۰].

۴-۱-۳-۳۲ کرومر (DAF) و (CR1)Knops

آنتی‌ژن‌های سیستم گروه خونی کرومر روی CD55، گلیکوپروتئین تنظیمی کمپلمان، عامل تسریع کننده زوال (DAF) (فصل ۱۹) و آنتی‌ژن‌های سیستم ناپ (Knops) بر سطح CD35، گیرنده کمپلمانی^۱ (CR1) قرار گرفته‌اند (فصل ۲۰). DAF و CR1 به خوشه‌ای از ژن‌ها به نام گروه پیوستگی تنظیم کننده فعالسازی کمپلمان^۱ (RCA) تعلق دارند که موقعیت آن، 1q تعیین شده است [۵۱-۵۷]. با استفاده (با بهره‌گیری) از هیبریدزاسیون سلول سوماتیک و نیز هیبریدزاسیون موضعی، هر دو ژن DAF و CR1 به کروموزوم 1q32 تخصیص داده شده‌اند [۵۴ و ۵۸].

۲-۳-۳۲ کروموزوم ۲

۱-۲-۳-۳۲ (GYPC)Gerbich

آنتی‌ژن‌های سیستم Gerbich روی دو ایزوفرم گلیکو پروتئینی، گلیکوفورین C و گلیکوفورین D (GPC و GPD)، که توسط یک ژن منفرد GYPC رمزدهی می‌شوند، قرار گرفته‌اند (فصل ۱۸). به کمک هیبریدزاسیون موضعی با استفاده از یک کلون cDNA، که نمایانگر منطقه ترجمه نشده ۳' و تقریباً توالی کامل کد کننده GYPC بود، موقعیت GYPC، 2q14-q21 تعیین گردید [۱۷].

۳-۳-۳۲ کروموزوم ۳

۱-۳-۳-۳۲ آنزیم P (گلوبوزید) سنتاز

یک برچسب توالی بیان شده^۲ (EST) در موقعیت 3q25، که در ابتدا گمان می‌رفت بتا - ۱ و ۳- گالاتوزیل ترانسفراز (β3Gal-T3) را رمزدهی کند [۵۹]، بعدها مشخص شد که رمزدهی بتا - ۱ و ۳-N- استیل گالاتوزآمینیل ترانسفراز (β3GalNAc-T1)، که سنتز آنتی‌ژن P (گلوبوزید) از P^k Gb3 یا CD77 را کاتالیز می‌نماید، بعهده دارد [۶۰] (فصل ۴).

۴-۳-۳۲ کروموزوم ۴

۱-۴-۳-۳۲ MNS (GYPA, GYPB, GYPE)

اظهارات و نظریه‌های اولیه مبنی بر اینکه ژن‌های کنترل کننده MNS روی کروموزوم ۲ و یا ۴ واقع شده‌اند، منتج از مطالعاتی بود که روی یک پسر عقب افتاده ذهنی با نوآرایی‌های ژنی در برگیرنده 2q و 4q بعمل آمده بود. این پسر بچه M+N-S+s- (ظاهراً MS/MS) بود، در حالی که پدرش M-N+S+s- (ظاهراً Ns/Ns) بود [۶۱-۶۳]. تخصیص به کروموزم ۴، در سال ۱۹۷۹ بر پایه شواهد جمع

1- regulator of complement activation (RCA) linkage group
2- expressed sequence tag

آوری شده به اثبات رسید. این شواهد و اسناد شامل نقشه برداری مستثنی سازی بود که نشان داد احتمال اینکه ژن‌های MNS روی 4q28-q31 باشند، حدوداً ۴۵ برابر بیشتر از زمانی است که روی محتمل ترین جایگاه بعدی خود باشند [۱۴ و ۶۴]، و گواه دیگر پیوستگی ضعیف با ژن مربوط به پروتئین پیوند شونده به ویتامین D (GC) بود که موقعیت آن روی کروموزوم ۴ محرز شده بود [۶۵]. بررسی‌های پیوستگی بیشتر روی گروه‌های MNS خانواده‌هایی که نوآرایی‌های کروموزوم ۴ را نشان می‌دادند، نظریه تخصیص MNS به 4q28-q31 را حمایت نمود [۶۶].

آنتی‌ژن‌های MN و Ss بر روی گلیکوفورین‌های A و B، که توسط ژن‌های بسیار بهم پیوسته *GYPA* و *GYPB* رمزدهی می‌گردند، قرار گرفته‌اند (فصل ۳). *GYPA* و *GYPE*، یک ژن هومولوگ سوم از خوشه، با استفاده از هیبریدزاسیون موضعی در 4q28-q31 تعیین موقعیت شدند [۶۷ و ۶۸]، که این تعیین موقعیت صورت گرفته با بررسی‌های پیوستگی ژنتیکی را تایید می‌نماید.

۵-۳-۳۲ کروموزوم ۶

۱-۵-۳-۳۲ چیدو/ راجرز (*C4A* و *C4B*)

قبل از اینکه مشخص شود آنتی ژن‌های Ch/Rg بر روی جزء چهارم کمپلمان (*C4*) قرار گرفته‌اند، معلوم شده بود که ژن‌های کنترل کننده بیان Ch و Rg با HLA پیوستگی دارند (فصل ۱۷) [۶۹ و ۷۰]. بجز در موارد استثنایی بسیار نادر، *C4A* و *C4B* به ترتیب آنتی‌ژن‌های Rg و Ch را تولید می‌کنند. این دو ژن، به همراه ژن‌های مربوط به فاکتورهای کمپلمانی C2 و فاکتور پروپدین B (*BF*)، در منطقه کلاس III از کمپلکس سازگاری نسجی اصلی بین HLA-B و HLA-DR روی بازوی کوتاه کروموزوم ۶ واقع شده‌اند [۷۱-۷۴]. عدم تعادل پیوستگی قوی بین ژن‌های به شدت پلی مرفیک *C4A*، *C4B*، *C2* و *BF*، هاپلوتیپ‌هایی که بصورت واحدهایی به نام کامپلوتایپ^۱ به ارث می‌رسند، وجود دارد [۷۵]. *C4A* و *C4B* در انتهای ۳ خود به ترتیب دارای ژن‌های استروئید ۲۱- هیدروکسیلاز^۲ (*CYP21A2*) و ژن کاذب (*CYP21A1P*) می‌باشند [۷۶].

۲-۵-۳-۳۲ HLA

آنتی‌ژن‌های HLA، عموماً بعنوان آنتی‌ژن‌های گلوبول قرمز تلقی نمی‌شوند (فصل ۳۰) و در اینجا بطور مفصل بحث نخواهند شد. کمپلکس سازگاری نسجی اصلی، که شامل لوکوس‌های HLA می‌باشد، روی کروموزوم ۶ و در منطقه 6p21.3 قرار گرفته است [۷۴].

1- complotype
2- 21-hydroxylase

۳-۵-۳-۳۲ گلیکوپروتئین وابسته به Rh (*RHAG*)

RHAG، ژنی که یک گلیکوپروتئین را که همراه با پروتئین‌های Rh رسوب می‌نماید رمزدهی می‌کند و با آن پلی پپتیدها شباهت قابل توجهی را در توالی نشان می‌دهد (فصل ۵)، با بررسی هیبرید سلول سوماتیک در موقعیت 6p21-qter [۷۷] و با استفاده از هیبریدیزاسیون موضعی در موقعیت 6p21.1-p11 [۷۸] تعیین مکان شده است.

۴-۵-۳-۳۲ (II)Ii

GCNT2، ژنی که یک بتا-۱-۶-N-استیل گلوکزآمینیل ترانسفراز را رمزدهی می‌کند، ممکن است آنزیم شاخه سازی باشد که مسئول تبدیل زنجیره‌های الیگوساکاریدی خطی با فعالیت i به زنجیره‌های منشعب با فعالیت I است (فصل ۲۵). *GCNT2* در ابتدا با استفاده از هیبریدیزاسیون موضعی به کروموزم 9q21 تخصیص داده شد [۷۹]، اما نقشه برداری ۳۹ برچسب توالی بیان شده در منطقه 6p24-p23، که یکی از آنها با *GCNT2* یکسان بود، شواهد مغایر با موقعیت این ژن را فراهم نمود است [۸۰].

۶-۳-۳۲ کروموزوم ۷

۱-۶-۳-۳۲ کولتون (*CO*)

عدم وجود آنتی‌ژن‌های کولتون در گلبول‌های قرمز بعضی از بیماران دارای مونوزومی ۷ مربوط به بافت خونساز (بخش ۱۵-۵) اولین شاهد حاکی از اینکه لوکوس کولتون ممکن است روی کروموزوم ۷ باشد را فراهم نمود. زلینسکی و همکاران^۱ [۸۱] پیوستگی نزدیک بین *CO* و مارکر 7q *ASSP11* (ژن کاذب ۱۱ آرژینینوسوکسینات سینتتاز^۲)، را اثبات نمودند. بعدها نشان داده شد که پلی مرفیسم کولتون توسط *AQP1*، ژن مربوط به پروتئین انتقال آب آکواپورین ۱^۳، رمزدهی می‌گردد، جایگاه ژن *AQP1* با استفاده از هیبریدیزاسیون موضعی، روی 7p14 مشخص شده است [۸۲] (فصل ۱۵).

۲-۶-۳-۳۲ (*KELL*) Kell

در سال ۱۹۹۱، زلینسکی و همکاران^۱ [۸۳] پیوستگی قوی بین *KEL* و *PIP*، ژن پروتئین قابل القاء توسط پرولاکتین (که با یک پلی مرفیسم TaqI شناسایی گردید)، را نشان دادند. *PIP* سابقاً در منطقه 7q32-q36 تعیین موقعیت شده بود. پیوستگی نزدیک *KEL* با سه مارکر *DNA*، که پیوستگی قوی با ژن فیبروز سیستیک دارند (*CFTR*) [۸۴]، و هیبریدیزاسیون موضعی با cDNA کد کننده پروتئین Kell [۸۵] و [۸۶]، تخصیص *KEL* به 7q33-q35 را تایید نمود.

1- Zelinski et al.

2- argininosuccinate synthetase pseudogene II

3- water transport protein aquaporin-1

پیوستگی بین *KEL* و لوکوس سیستم گروه خونی *Yt* در بخش ۳-۳۲-۳-۶ مورد بحث قرار گرفته است.

۳-۳۲-۳-۶ *Yt* (*ACHE*)

در جریان یک بررسی روی ۳۱ خانواده که در آن اطلاعاتی پیرامون تفکیک شدن *Yt* و *KEL* وجود داشت، پیوستگی ضعیف بین این لوکوس‌ها با حداکثر احتمال یک کسر نوترکیبی ۰/۲۶ آشکار گردید [۸۷]. دو سال بعد، *KEL* بصورت مشروط به 7q به واسطه پیوستگی با *PIP*، تخصیص داده شد [۸۳] و پیوستگی نزدیک بین *Yt* و دو مارکر کروموزوم ۷، *COL1A2* و *D7S13*، گزارش گردید [۸۸]. در سال ۱۹۹۲، نشان داده شد که پلی مرفیسم گروه خونی *Yt* نمایانگر یک جهش نقطه‌ای در ژن استیل کولین استراز (*ACHE*) است (فصل ۱۱). در همان سال، با بهره‌گیری از تکنیک‌های هیبریدیزاسیون موضعی و هیبریدیزاسیون سلول سوماتیک بر پایه واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (PCR)، *ACHE* به کروموزوم 7q22 تخصیص داده شد [۸۹ و ۹۰].

۷-۳-۳۲ کروموزوم ۹

۱-۷-۳-۳۲ *ABO* (*ABO*)

در سال ۱۹۵۵، رنویک و لاولر^۱ [۹۱] نشان دادند که ژن *ABO* با ژن سندرم نیل-پاتلا (*LMX1B*) پیوستگی نزدیک دارد، سندرم مذکور اختلالی با توارث غالب است که بواسطه وجود ناخن‌های دیستروفیک و زانو‌ها و مفاصل آرنج تغییر شکل یافته مشخص می‌گردد. نظریه وجود یک پیوستگی بین *ABO* و ژن آدنیلات کیناز^۲ (*AK1*) [۹۲] به سرعت مورد تایید قرار گرفت [۹۳-۹۶]. *LMX1B* و *AK1* دارای پیوستگی نزدیکی با هم می‌باشند [۹۵]. در سال ۱۹۷۶، *AK1* و همینطور گروه پیوستگی *ABO-LMX1B-AK1*، با استفاده از هیبریدهای سلول سوماتیک در چهار آزمایشگاه جداگانه به کروموزم ۹ تخصیص داده شدند [۹۷-۱۰۰]. بررسی‌های بعمل آمده از خانواده‌های دارای ناهنجاری کروموزوم ۹ نشان داد که هر دو ژن *ABO* و *AK1* در منطقه 9q34 واقع شده‌اند [۱۰۱ و ۱۰۲] و موقعیت *ABO* با استفاده از هیبریدیزاسیون موضعی تایید شده است [۱۰۳].

1- Renwick and Lawler
2- adenylate kinase 1

۸-۳-۳۲ کروموزوم ۱۱

(CD44) Indian ۱-۸-۳-۳۲

آنتی‌ژن‌های In^a و In^b از سیستم Indian بر روی پروتئوگلیکان CD44 قرار گرفته‌اند (فصل ۲۱). آزمایش آنتی‌بادی CD44 اولیه با استفاده از پانلی از هیبریدهای سلولی سوماتیک نشان داد که شاخص شناسایی شده توسط ژنی روی کروموزوم ۱۱ رمزدی می‌گردد [۱۰۴]. این متعاقباً توسط دیگر آنتی‌بادی‌های مشابه مورد تایید قرار گرفت [۱۰۵ و ۱۰۶] و جایگاه CD44، منطقه 11p13 تعیین گردید [۱۰۷ و ۱۰۸].

۲-۸-۳-۳۲ MER2 (MER2)

آنتی‌ژن MER2 مربوط به سیستم RAPH، که روی گلبول‌های قرمز پلی مرفیک است، بر سطح بسیاری از دیگر انواع سلولی وجود دارد (فصل ۲۳). MER2 با هیبریدزاسیون سلول سوماتیک به منطقه 11p15 تخصیص داده شد [۱۶].

۳-۸-۳-۳۲ CD59 (CD59)

گلیکوپروتئین تنظیمی کمپلمان، CD59، بر سطح گلبول‌های قرمز وجود دارد، اما حامل هیچ نوع آلوانتی‌ژن گروه خونی نیست (فصل ۱۹). CD59 با بررسی‌های هیبریدزاسیون سلول سوماتیک و با الکتروفورز ژل در میدان پالس دار^۱، به ناحیه کروموزومی 11q13 تخصیص داده شده است [۱۰۹-۱۱۱].

۹-۳-۳۲ کروموزوم ۱۲

۱-۹-۳-۳۲ دامبروک (DO)

در نتیجه بررسی پنج خانواده از نظر ۴۴۸ مارکر کلاسیک و ۱۱۵ خانواده از نظر ۸۰ مارکر، ژن رمزدی کننده $Do^a(Do)$ ، که با آزمایش نمودن گلبول‌های قرمز با آنتی- Do^a تعیین شده بود، از تمامی کروموزوم‌ها بجز 12p مستثنی گردید [۱۱۲]. پیوستگی بین DO و سه مارکر DNA microsatellite، در هفده خانواده بزرگ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و تخصیص DO به 12p مورد تایید واقع شد. بررسی‌های بیشتری روی خانواده‌هایی که تفکیک DO، چهار مارکر نامعلوم DNA و ژن فاکتور وانویلبراند^۲ (VWF) را نشان می‌دادند، مشخص نمود که جایگاه منطقه‌ای DO، 12p13.2-p12.3 است [۱۱۳]. به دنبال تجزیه و تحلیل برجسته‌های توالی بیان شده مشتق از کروموزوم 12p، DO کلون گردید [۱۱۴].

1- pulsed field gel electrophoresis
2- von Willebrand factor

۱۰-۳-۳۲ کروموزوم ۱۵

۱-۱۰-۳-۳۲ (SEMA7A)JMH

آنتی ژن JMH سمافورین CDw108 می باشد (فصل ۲۴)، که توسط ژن SEMA7A رمزدهی می گردد. با استفاده از نقشه برداری هیبرید تششعی^۱ [۱۱۵] و با هیبریدیزاسیون موضعی فلوئورسانس [۱۱۶]، جایگاه SEMA7A، 15q22.3-q23 تعیین گردید.

۱۱-۳-۳۲ کروموزوم ۱۷

۱-۱۱-۳-۳۲ (SLC4A1)Diego

آنتی ژن های سیستم Diego بواسطه جهش های بد معنی^۲ درون SLC4A1 (خانواده حامل ماده حل شونده^۳، مبادله کننده آنیونی^۴)، ژن گلیکوپروتئین باند ۳ (فصل ۱۰) تعیین می گردند. SLC4A1 روی کروموزوم 17q12-q21 واقع شده است [۱۱۷]. پیوستگی قوی، بدون هیچ نوترکیبی، بین DI، که بواسطه آنتی ژن های Di^a و (D15)Wd^a تعیین می گردد، و SLC4A1 که بواسطه یک پلی مرفیسم طول قطعه محدود شده PstI (RFLP) شناسایی می گردد، به اثبات رسیده است [۱۱۸ و ۱۱۹].

۱۲-۳-۳۲ کروموزوم ۱۸

۱-۱۲-۳-۳۲ کید (Kidd) (SLC14A1)

در سال ۱۹۸۷، اطلاعاتی پیرامون پیوستگی بین ژن JK و دو مارکر کروموزوم ۱۸، D18S1 و D18S6، حاصل گردید [۱۲۰ و ۱۲۱]. با استناد به گزارشات قبلی مبنی بر حالت هتروزیگوت در لوکوس JK در افرادی که حذف هایی در کروموزوم ۱۸ نشان می دهند کوتاه ترین منطقه هم پوشانی برای JK-18q11-q12 می باشد [۱۲۲ و ۱۲۳]. نظریات اولیه مبنی بر پیوستگی بین JK و لوکوس مربوط به دیابت شیرین نوع ۱ وابسته به انسولین [۱۲۴] حمایت نشده اند [۱۲۷-۱۲۵]. در هر حال شواهدی در دست است مبنی بر اینکه لوکوس حساسیت به دیابت نوع ۱، IDDM6، روی 18q21، که برآورده شده است سیزده سانتی مورگان از JK فاصله دارد، واقع شده است [۱۲۸ و ۱۲۹].

گلیکوپروتئین کید یک انتقال دهنده اوره است (فصل ۹) که توسط SLC14A1 (خانواده حامل ماده حل شونده^{۱۴}، عضو ۱) رمزدهی می گردد. SLC14A1 و ژنی که دیگر انتقال دهنده اوره، SLC14A2، را رمزدهی می کند، هر دو به کمک هیبریدیزاسیون موضعی در 18q12-q21 تعیین موقعیت شده اند [۱۳۰ و ۱۳۱].

1- radiation hybrid mapping
2- missense
3- solute carrier family-4
4- anion exchanger-1

۱۳-۳-۳۲ کروموزوم ۱۹

با توجه به اینکه کروموزوم ۱۹ یکی از کوچکترین کروموزوم‌های انسانی است، بنظر می‌رسد که تعداد بسیار زیادی از لوکوس‌های گروه خونی، یا لوکوس‌های وابسته به گروه خون، را حمل کند. ژن‌هایی که بیان آنتی‌ژن‌های لوتران (*LU*)، لوئیس (*FUT3*)، لندشتاینر-وینر (*ICAM4*)، (*FUT1*)H، و *(BSG)Ok^a* را کنترل می‌نمایند و ژن‌هایی که ترشح *H* را در مایعات بدن کنترل می‌کنند (*FUT2*)، همگی روی کروموزوم ۱۹ واقع شده‌اند. ژن‌های *FUT1* و *FUT2* که آلفا-۱ و *L-2*- فوکوزیل ترانسفراز را رمزدهی می‌کنند، نیز به ترتیب بعنوان ژن‌های *H* و *SE* شناخته می‌شوند، ژن *FUT3* که یک آلفا-۱ و *L-3/4*- فوکوزیل ترانسفراز را رمزدهی می‌کند، ژن لوئیس، *LE*، می‌باشد.

۱-۱۳-۳-۳۲ لوتران (*LU*)، سکرترور (*FUT2*)، لوئیس (*FUT3*)، (*FUT1*) Hh، و لنداشتاینر-وینر (*ICAM4*)

در سال ۱۹۵۱، مهر و همکاران^۱ [۱-۳] پیوستگی بین لوکوس گروه خونی لوتران (*LU*) و لوکوسی (*FUT2*) که ترشح مواد *ABH* را، که بواسطه بیان *Le^a* یا *Le^b* بر سطح گلبول‌های قرمز تشخیص داده می‌شود، کنترل می‌کند گزارش نمودند (فصل ۲). این پیوستگی در مطالعات و بررسی‌های خانوادگی متعدد مورد تایید قرار گرفت و کسر نوترکیبی، ۰/۱ برآورد گردید [۱۳۲-۱۳۵]. *LU* و *FUT2* (*SE*) پیوستگی نزدیکی با ژن مربوط به دیستروپی میوتونیک^۲ (*DMPK*)، یک اختلال عصبی-عضلانی با توارث غالب، دارند [۳، ۱۳۶ و ۱۳۷]. ثابت نشد که *FUT3* (*LE*) پیوستگی مستقیمی با *LU* یا *FUT2* داشته باشد، اما زمانی که نشان داده شد *FUT3* و *DMPK* دارای پیوستگی ضعیفی هستند، گروه پیوستگی *LU-FUT2-DMPK* بسط داده شده تا *FUT3* را نیز در خود جای دهد [۱۳۸].

پیوستگی بین ژن لوئیس (*FUT3*) و ژن مربوط به جزء سوم کمپلمان (*C3*) در سال ۱۹۷۴ کشف گردید [۱۳۹]. ژن *C3* با استفاده از آنالیز سلول هیبرید در حضور یک آنتی‌بادی مونوکلونال اختصاصی برای *C3* انسانی و با یک پروب *C3* DNA انسانی به کروموزوم ۱۹ تخصیص داده شد [۱۴۰]، لذا *FUT3* بطور غیر مستقیم به همراه *LU* و *FUT2* (*SE*)، بواسطه پیوستگی‌شان با *DMPK*، به کروموزوم ۱۹ تخصیص داده شد. بعدها نشان داده شد که *FUT2* با *C3* پیوستگی دارد [۱۴۱]. آنالیز ساترن بلات از هیبریدهای سلول سوماتیک تایید نمود که *FUT3* روی کروموزوم ۱۹ واقع شده است [۱۴۲]. بررسی خانواده‌ها از لحاظ *(LU19)Au^b* و یک RFLP برای مارکر کروموزوم ۱۹، *APOC2*، پیوستگی نزدیک را محرز نمود و بر این مطلب که *LU* روی کروموزوم ۱۹ قرار دارد صحه بیشتری گذاشت [۱۴۳].

1- Mohr et al.
2- myotonic dystrophy

در اوایل دهه ۱۹۸۰، اریول، پندو و همکارانشان^۱ شواهدی اساسی را مبنی بر اینکه ژن کنترل کننده حضور مواد A، B و H در ترشحات بدن یک ژن ساختمانی است که تولید یک آلفا-۱ و ۲-فوکوزیل ترانسفراز در بافت ترشحاتی می‌کند، فراهم نمودند (فصل ۲). یکسری از خانواده‌ها با کمبود نادر آنتی‌ژن H بر سطح گلبول‌های قرمز، که ناشی از عدم حضور آلفا-۱ و ۲-L- فوکوزیل ترانسفراز گلبول قرمز کد شده توسط *FUT1* (H) می‌باشد، پیوستگی بسیار نزدیک بین *FUT1* و *FUT2* را نشان می‌دادند [۱۴۴ و ۱۴۵]. بر همین اساس، *FUT1* به گروه پیوستگی کروموزوم ۱۹ ملحق شد. موقعیت *FUT1* و *FUT2* روی کروموزوم 19q13.3 با استفاده از هیبریدیزاسیون موضعی فلوئورسانس مورد تایید قرار گرفته است [۱۴۶]. یک contig کاسمیدی ۱۰۰ کیلو بازی حاوی *FUT1*، *FUT2* و یک ژن کاذب همولوگ *Sec1*، جمع آوری شده و ترتیب ژن‌ها بصورت *cen- Sec1-12kb-FUT2-35kb-FUT1-qter* می‌باشد [۱۴۶ و ۱۴۷].

ژن لوئیس، *FUT3*، به خوشه‌ای از ژن‌های آلفا - ۱ و ۳/۴- فوکوزیل ترانسفراز روی 19p13.3 تعلق دارد: *pter-FUT6-14kb-FUT3-23kb-FUT5-cen* [۱۴۷ و ۱۴۸]. زمانی که نشان داده شد *ICAM4*، ژن گروه خونی *LW*، پیوستگی نزدیکی با *C3* و *LU* دارد، آن آخرین ژن گروه خونی بود که به گروه پیوستگی کروموزوم ۱۹ ملحق شد [۱۴۹ و ۱۵۰]. تعیین موقعیت *ICAM4* روی 19p13.3 توسط هیبریدیزاسیون موضعی مورد تایید قرار گرفت [۱۵۱]. با استفاده از اطلاعات جمع آوری شده، ترتیب ژنی ذیل قابل استنتاج است: *pter- FUT3-C3 - LU- FUT2- FUT1-qter* [۱۵۰، ۱۵۲ و ۱۵۳].

۲-۱۳-۳-۳۲ (BSG)Ok^a

شناسایی یک آنتی‌بادی مونوکلونال با ویژگی Ok^a، ویلیامز و همکاران^۲ [۱۵] را قادر ساخت که نشان دهند این آنتی‌ژن با شیوع زیاد گلبول قرمز بر سطح تمامی انواع سلول انسانی مطالعه شده وجود دارد، اما بر سطح سلول‌های موشی مشاهده نمی‌شود. آنها با بهره‌گیری از این اختصاصیت گونه‌ای در تکنیک‌های هیبریدیزاسیون سلول سوماتیک ثابت نمودند که Ok^a توسط ژنی بر روی کروموزوم ۱۹ تولید می‌گردد. ماده کروموزومی ۱۹ انسانی به منظور بیان آنتی‌ژن Ok^a ضروری است و یک رده سلولی با یک جابجایی حاوی 19pter-p13.2 نشان داد که این منطقه برای بیان آنتی‌ژن کافی است. آنتی‌ژن Ok^a بر روی مولکول ابرخانواده ایمونوگلوبینی CD147 که باسیگین^۳ (BSG) نیز نامیده می‌شود، قرار گرفته است (فصل ۲۲). در سال ۱۹۹۳، قبل از اینکه پیوستگی CD147 با Ok^a شناخته شود، با استفاده از هیبریدیزاسیون موضعی فلوئورسانس، BSG به منطقه 19p13.3 تخصیص داده شد [۱۵۴].

1- Oriol , Le Pendu and their colleagues

2- Williams et al.

3- basigin

۱۴-۳-۳۲ کروموزوم ۲۲

 $P1$ و P^k ۱-۱۴-۳-۳۲

زمانی که ایبرگ و همکاران^۱ [۱۵۵] نشان دادند ژن $P1$ با ژن $TCN2$ ، ژن ترانس کوبالامین II، پیوسته است و $TCN2$ با استفاده از هیبریدهای سلول سوماتیک و سلول‌های مننژیومای مونوزومیک به کروموزوم ۲۲ تخصیص داده شد [۱۵۶]، $P1$ ، ژنی که پلی مرفیسم $P1/P2$ را کنترل می‌نماید، به کروموزوم ۲۲ اختصاص داده شد. تحلیل‌های پیوستگی با استفاده از چندین لوکوس، موقعیت $P1$ را منطقه 22q11.2-qter تعیین نمودند [۱۵۷-۱۵۹].

کروموزوم ۲۲ اولین کروموزوم انسانی بود که تعیین توالی گردید [۱۶۰]. از آنجایی که پیش بینی شد محصول ژن $P1$ یک آلفا-۴۱-گالاکتوزیل ترانسفراز است (فصل ۴)، استفنسن و همکاران^۲ [۱۶۱] کروموزوم 22q11.2-qter را به منظور یافتن توالی هومولوگ با توالی یک ژن آلفا-۱ و ۴-گالاکتوزیل ترانسفراز باکتریایی مورد کاوش قرار دادند. یک ژن آلفا-۴۱-گالاکتوزیل ترانسفراز جداسازی گردید، اما در حینی که آنزیم کد شده، $(Gb3)P^k$ را از لاکتوزیل سرامید سنتز می‌نماید، قادر به تولید آنتی ژن $P1$ نیست، به نظر می‌رسد که این ژن P^k باشد نه $P1$ (فصل ۴).

۱۵-۳-۳۲ کروموزوم‌های X و Y $(XG)Xg$ و $(MIC2)CD99$ ۱-۱۵-۳-۳۲

همچون بیشتر ژنهای پیوسته با X ، XG به علت شیوه خاص توارث آن به کروموزم X تخصیص داده شد (فصل ۱۲). اولین شاهد قوی مبنی بر اینکه XG در نزدیکی نوک بازوی کوتاه کروموزوم X واقع شده است، در یک زن $Xg(a-)$ که نتوانسته بود ژن Xg^a پدرش را به ارث ببرد، فراهم شد [۱۶۲]: این زن دارای یک جابجایی $X-Y$ ، $(X;Y)(p22.3;q11)$ ، بود که در جریان آن، قسمت دیستال بازوی کوتاه یکی از کروموزوم‌های X وجود نداشت و توسط بخشی از بازوی بلند یک کروموزوم Y جایگزین شده بود. غیرفعال شدن X تصادفی بود و لذا لوکوس XG به احتمال زیاد همراه با منطقه از دست رفته $Xpter-p22.3$ حذف شده بود. پسر این زن، که کروموزوم غیرطبیعی را به ارث برده بود و برای $Xpter-p22.3$ نولیزومیک^۳ بود، نیز $Xg(a-)$ بود. این فرزند از یک ایکتیوز منتشر^۴ در نتیجه عدم وجود فعالیت سولفاتاز استروئیدی رنج می‌برد، که این وضعیت حاکی از قرار داشتن ژن سولفاتاز استروئیدی^۵ (STS)، که پیوستگی نزدیک آن با XG شناخته شده است، روی منطقه $Xpter-p22.3$ بود.

1- Eiberg *et al.*2- Steffensen *et al.*

3- nullisomic

4- generalized ichthyosis

5- steroid sulphotase

پیوستگی بین XG و $MIC2$ ، ژن ساختمانی $CD99$ ، در فصل ۱۲ توصیف شده است. شکل ۱۲-۱ نشان می‌دهد که $MIC2$ درون مناطق اتوزومی کاذب X و Y ، که در آنها کروموزوم‌های X و Y هنگام میوز با هم جفت شده و کراسینگ اور اتفاق می‌افتد، قرار گرفته است. $MIC2$ در مجاورت مرز اتوزومی کاذب^۱ ($PAB1$) قرار دارد و صرفاً با ژن‌های وابسته به X و Y در حدود ۲٪ تقسیمات میوز مردان، نوترکیبی انجام می‌دهد [۱۶۳]. XG مرز اتوزومی کاذب را طی می‌کند.

۲-۱۵-۳-۳۲ $(XK)Kx$

ژن XK بیان آنتی‌ژن Kx بر سطح گلبول‌های قرمز را تحت کنترل دارد، فقدان این ژن در ارتباط با اختلال بیان آنتی‌ژن‌های سیستم Kell (فنوتیپ مک لئود) و بسیاری از نقائص عضلانی و عصبی می‌باشد که مجموعاً سندرم مک لئود را تشکیل می‌دهند (فصل ۷). ژن XK بواسطه شیوه خاص توراث Kx و فنوتیپ مک لئود به کروموزوم X تخصیص داده شد. با استفاده از بررسی DNA و سیتوژنتیک یک بیمار مرد با سندرم مک لئود، بیماری گرانولوماتوز مزمن^۲ (CGD)، دیتسروفی عضلانی دوشن^۳ (DMD)، و یک نوع از رتینیت پیگمنتوزا^۴ (RP)، نشان داده شد که وی دارای یک حذف بینابینی^۵ بخشی از بازوی کوتاه کروموزوم X در منطقه $Xp21.1$ می‌باشد [۱۶۴]. بیماران دیگری با حذف‌های کوچکتر در همان منطقه، سندرم مک لئود و CGD داشتند، اما بدون DMD بودند، بعضی‌ها RP نیز داشتند [۱۶۵]. این حاکی از این است که لوکوس XK در منطقه $Xp21.1$ ، خیلی نزدیک به ژن‌های مربوط به CGD وابسته به X ($CYBB$)، DMD (DMD)، و RP ($RPGP$)، واقع شده است. برتلسون و همکاران^۶ [۱۶۶] جایگاه XK را بین لوکوس‌های مربوط به CGD و DMD تعیین نمودند. نقشه برداری فیزیکی با استفاده از الکتروفورز ژل در میدان پالس دار، XK را به یک ناحیه ۱۵۰-۳۸۰ کیلوبازی از $Xp21$ محدود ساخته است [۱۶۷].

مطالعات خانوادگی حاکی از این بود که XK و $CYBB$ با XG پیوستگی دارند [۱۶۸ و ۱۶۹]، اما فواصل فیزیکی بین این ژن‌ها روی کرزوموزوم X ، نظریه فوق را غیرمحتمل می‌نماید.

1- pseudoautosomal boundary
2- chronic granulomatous disease
3- Duchenne muscular dystrophy
4- retinitis pigmentosa
5- interstitial
6- Bertelson et al.

۳-۱۵-۳۲ ژن سرکوبگر لوتران وابسته به $(XS)X$

$XS2$ ، یک آلل مغلوب بسیار نادر وابسته به X در لوکوس XS ، بعنوان یک سرکوبگر بیان آنتی‌ژن‌های سیستم لوتران عمل می‌نماید (فصل ۶). استفاده از مارکرهای DNA پلی مرفیک و آنتی- Xg^a به منظور بررسی تنها خانواده شناخته شده دارای Lu-null از نوع وابسته به X ، حاکی از پیوستگی نزدیک XS با $DXS14$ می‌باشد، $DXS14$ یک مارکر DNA است که در مجاورت سانترومر و در موقعیت Xp11 واقع شده است [۱۷۰]. XS احتمالاً در مجاورت سانترومر و حداقل بین Xp21.2 و Xq21.1 قرار گرفته و احتمال نمی‌رود که به XG نزدیک باشد.

References

- 1 Mohr J. A search for linkage between the Lutheran blood group and other hereditary characters. *Acta Path Microbiol Scand* 1951;28:207-10.
- 2 Mohr J. Estimation of linkage between the Lutheran and the Lewis blood groups. *Acta Path Microbiol Scand* 1951;29:339-44.
- 3 Mohr J. *A Study of Linkage in Man*. Copenhagen: Munksgaard, 1954.
- 4 Cook PJJ. The Lutheran-Secretor recombination fraction in man: a possible sex difference. *Ann Hum Genet* 1965;28:393-401.
- 5 Renwick JH, Schulze J. Male and female recombination fractions for the nail-patella: ABO linkage in man. *Ann Hum Genet* 1965;28:379-92.
- 6 Donahue RP, Bias WB, Renwick JH, McKusick VA. Probable assignment of the Duffy blood group locus to chromosome 1 in man. *Proc Natl Acad Sci USA* 1968;61:949-55.
- 7 Maynard-Smith S, Penrose LS, Smith CAB. *Mathematical Tables for Research Workers in Human Genetics*. London: Churchill, 1961.
- 8 Ott J. Estimation of the recombination fraction in human pedigrees: efficient computation of the likelihood for human linkage studies. *Am J Hum Genet* 1974;26:588-97.
- 9 Falk CT, Walker ME, Martin MD, Allen FH. Autosomal linkage in humans (methodology and results of computer analysis). *Series Haematol* 1975;8:153-237.
- 10 Lathrop GM, Lalouel JM, Julier C, Ott J. Strategies for multilocus linkage analysis in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:3443-6.
- 11 Atwood J, Bryant S. A computer program to make linkage analysis with LIPED and LINKAGE easier to perform

- and less prone to input errors. *Ann Hum Genet* 1988;52:259.
- 12 O'Connell JR, Weeks DE. The VITESSE algorithm for rapid exact multilocus linkage analysis via genotype set-recoding and fuzzy inheritance. *Nature Genet* 1995;11:402-8.
- 13 Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature. An international system for human cytogenetic nomenclature. *Cytogenet Cell Genet* 1978;21:309-404.
- 14 Cook PJJ, Noades JE, Lomas CG, Buckton KE, Robson EB. Exclusion mapping illustrated by the MNSs blood group. *Ann Hum Genet* 1980;44:61-73.
- 15 Williams BP, Daniels GL, Pym B *et al*. Biochemical and genetic analysis of the Ok^a blood group antigen. *Immunogenetics* 1988;27:322-9.
- 16 Daniels GL, Tippet P, Palmer DK *et al*. MER2: a red cell polymorphism defined by monoclonal antibodies. *Vox Sang* 1987;52:107-10.
- 17 Mattei MG, Colin Y, Le Van Kim C, Mattei JE, Cartron JP. Localization of the gene for human erythrocyte glyophorin C to chromosome 2, q14-q21. *Hum Genet* 1986;74:420-2.
- 18 Renwick JH, Lawler SD. Probable linkage between a congenital cataract locus and the Duffy blood group locus. *Ann Hum Genet* 1963;27:67-84.
- 19 Cook PJJ, Robson EB, Buckton KE, Jacobs PA, Polani PE. Segregation of genetic markers in families with chromosome polymorphisms and structural rearrangements involving chromosome 1. *Ann Hum Genet* 1974;37:261-74.
- 20 Cook PJJ, Page BM, Johnston AW, Stanford WK, Gavin J. Four further families informative for 1q and the Duffy blood group. Human Gene Mapping 4. *Cytogenet Cell Genet* 1978;22:378-80.
- 21 Estévez de Pablo C, García Sagredo JM, Ferro MT, Ferrando P, San Román C. Interstitial deletion in the long arms of chromosome 1: 46,XY,del(1)(pter→q22::q25→qter). *J Med Genet* 1980;17:483-6.
- 22 Schinzel A, Schmid W. Interstitial deletion of the long arm of chromosome 1, del(1)(q21→q25) in a profoundly retarded 8-year-old girl with multiple anomalies. *Clin Genet* 1980;18:305-13.
- 23 Collins A, Keats BJ, Dracopoli N, Shields DC, Morton NE. Integration of gene maps: chromosome 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:4598-602.
- 24 Mathew S, Chaudhuri A, Murty VVVS, Pogo AO. Confirmation of Duffy blood group antigen locus (FY) at 1q22→q23 by fluorescence *in situ* hybridization. *Cytogenet Cell Genet* 1994;67:68.
- 25 Chalmers JNM, Lawler SD. Data on linkage in man: elliptocytosis and blood groups. I. Families 1 and 2. *Ann Eugen* 1953;17:267-71.
- 26 Goodall HB, Hendry DWW, Lawler SD, Stephen SA. Data on linkage in man: elliptocytosis and blood groups. II. Family 3. *Ann Eugen* 1953;17:272-8.
- 27 Goodall HB, Hendry DWW, Lawler SD, Stephen SA. Data on linkage in man: elliptocytosis and blood groups. III. Family 4. *Ann Eugen* 1954;18:325-7.
- 28 Lawler SD, Sandler M. Data on linkage in man: elliptocytosis and blood groups. IV. Families 5, 6 and 7. *Ann Eugen* 1954;18:328-34.
- 29 Conboy J, Mohandas N, Tchernia G, Kan YW. Molecular basis of hereditary elliptocytosis due to protein 4.1 deficiency. *N Engl J Med* 1986;315:680-5.
- 30 McGuire M, Smith BL, Agre P. Distinct variants of erythrocyte protein 4.1 inherited in linkage with elliptocytosis and Rh type in three white families. *Blood* 1988;72:287-93.
- 31 Weitkamp LR, Guttormsen SA, Shreffler DC, Sing CE, Napier JA. Genetic linkage relations of the loci for 6-phosphogluconate dehydrogenase and adenosine deaminase in man. *Am J Hum Genet* 1970;22:216-20.
- 32 Weitkamp LR, Guttormsen SA, Greendyke RM. Genetic linkage between a locus for 6-PGD and the Rh locus: evaluation of possible heterogeneity in the recombination fraction between sexes and among families. *Am J Hum Genet* 1971;23:462-70.
- 33 Robson EB, Cook PJJ, Corney G *et al*. Linkage data on Rh, PGM₁, PGD, Peptidase C and Fy from family studies. *Ann Hum Genet* 1973;36:393-9.
- 34 Renwick JH. The Rhesus syntenic group in man. *Nature* 1971;234:475.
- 35 Cook PJJ, Noades J, Hopkinson DA, Robson EB, Cleghorn TE. Demonstration of a sex difference in recombination fraction in the loose linkage, Rh and PGM₁. *Ann Hum Genet* 1972;35:239-42.
- 36 Giblett ER, Anderson JE, Lewis M, Kaita H. A new polymorphic enzyme, uridine monophosphate kinase: gene frequencies and a linkage analysis. Human Gene Mapping 2. *Cytogenet Cell Genet* 1975;14:329-31.
- 37 Corney G, Fisher RA, Cook PJJ, Noades J, Robson EB. Linkage between α -fucosidase and the rhesus blood group. *Ann Hum Genet* 1977;40:403-5.
- 38 Ruddle F, Ricciuti E, McMorris FA *et al*. Somatic cell genetic assignment of peptidase C and the Rh linkage group to chromosome A-1 in man. *Science* 1972;176:1429-31.
- 39 Sanger R, Tippet P, Gavin J, Race RR. Failure to demonstrate linkage between the loci for the Rh and Duffy blood groups. *Ann Hum Genet* 1973;36:353-4.
- 40 Lewis M, Kaita H, Giblett ER, Anderson JE. Data on chromosome 1 loci Fy, PGM₁, Sc, UMPK, Rh, PGD, and ENOI: two-point lods, R:NR counts, multipoint information, and map. Human Gene Mapping 4. *Cytogenet Cell Genet* 1978;22:392-5.
- 41 Shaw MA, Leak MR, Daniels GL, Tippet P. The rare Lutheran blood group phenotype Lu(a-b-): a genetic study. *Ann Hum Genet* 1984;48:229-37.
- 42 Chérif-Zahar B, Mattei MG, Le Van Kim C *et al*. Localization of the human Rh blood group gene structure to

- chromosome region 1p34.3-1p36.1 by *in situ* hybridization. *Hum Genet* 1991;86:398-400.
- 43 MacGeach C, Mitchell CJ, Carritt B *et al*. Assignment of the chromosomal locus of the human 30-kDa Rh (Rhesus) blood group-antigen-related protein (Rh30A) to chromosome region 1p36.13-1p34. *Cytogenet Cell Genet* 1992;59:261-3.
 - 44 Suto Y, Ishikawa Y, Hyodo H, Uchikawa M, Juji T. Gene organization and rearrangements at the human Rhesus blood group locus revealed by fibre-FISH analysis. *Hum Genet* 2000;106:164-71.
 - 45 Wagner FF, Flegel WA. RHD gene deletion occurred in the Rhesus box. *Blood* 2000;95:3662-8.
 - 46 Lewis M, Kaita H, Chown B. Genetic linkage between the human blood group loci Rh and Sc (Scianna). *Am J Hum Genet* 1976;28:619-20.
 - 47 Noades JE, Corney G, Cook PJJ *et al*. The Scianna blood group lies distal to uridine monophosphate kinase on chromosome 1p. *Ann Hum Genet* 1979;43:121-32.
 - 48 Lewis M, Kaita H. Genetic linkage between the Radin and Rh blood group loci. *Vox Sang* 1979;37:286-9.
 - 49 Lewis M, Kaita H, Philipps S *et al*. The position of the Radin blood group locus in relation to other chromosome 1 loci. *Ann Hum Genet* 1980;44:179-84.
 - 50 Hildén J-O, Shaw M-A, Whitehouse DB, Monteiro M, Tippet P. Linkage information from nine more Radin families. Human Gene Mapping 8 [Abstract]. *Cytogenet Cell Genet* 1985;40:650-1.
 - 51 Holers VM, Cole JL, Lublin DM, Seya T, Atkinson JP. Human C3b- and C4b-regulatory proteins: a new multi-gene family. *Immunol Today* 1985;6:188-92.
 - 52 Reid KBM, Bentley DR, Campbell RD *et al*. Complement system proteins which interact with C3b or C4b: a superfamily of structurally related proteins. *Immunol Today* 1986;7:230-4.
 - 53 Medof ME, Lublin DM, Holers VM *et al*. Cloning and characterization of cDNAs encoding the complete sequence of decay-accelerating factor of human complement. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:2007-11.
 - 54 Lublin DM, Lemons RS, Le Beau MM *et al*. The gene encoding decay-accelerating factor (DAF) is located in the complement-regulatory locus on the long arm of chromosome 1. *J Exp Med* 1987;165:1731-6.
 - 55 Rey-Campos J, Rubinstein P, de Cordoba SR. Decay-accelerating factor: genetic polymorphism and linkage to the RCA (regulator of complement activation) gene cluster in humans. *J Exp Med* 1987;166:246-52.
 - 56 Carroll MC, Alicot EM, Katzman PJ *et al*. Organization of the genes encoding complement receptors type 1 and 2, decay-accelerating factor, and C4-binding protein in the RCA locus on human chromosome 1. *J Exp Med* 1988;167:1271-80.
 - 57 Rey-Campos J, Rubinstein P, de Cordoba SR. A physical map of the human regulator of complement activation gene cluster linking the complement genes CR1, CR2, DAF, and C4BP. *J Exp Med* 1988;167:664-9.
 - 58 Weis JH, Morton CC, Bruns GAP *et al*. A complement receptor locus: genes encoding C3b/C4b receptor and C3d/Epstein-Barr virus receptor map to 1q32. *J Immunol* 1987;138:312-15.
 - 59 Amado M, Almeida R, Carneiro F *et al*. A family of human β 3-galactosyltransferases. Characterization of four members of a UDP-galactose- β -N-acetylglucosamine- β -N-acetyl-galactosamine β -1,3-galactosyltransferase family. *J Biol Chem* 1998;273:12770-8.
 - 60 Okajima T, Nakamura Y, Uchikawa M *et al*. Expression cloning of human globoside synthase cDNAs. Identification of β 3Gal-T3 as UDP-N-acetyl-galactosamine: globotriosylceramide β 1,3-N-acetyl-galactosaminyltransferase. *J Biol Chem* 2000;275:40498-503.
 - 61 German JL, Walker ME, Stiefel FH, Allen FH. Autoradiographic studies of human chromosomes. II. Data concerning the position of the MN locus. *Vox Sang* 1969;16:130-45.
 - 62 German J, Chaganti RSK. Mapping human autosomes: assignment of the MN locus to a specific segment in the long arm of chromosome No. 2. *Science* 1973;182:1261-72.
 - 63 German J, Metaxas MN, Metaxas-Bühler M, Louie E, Chaganti RSK. Further evaluation of a child with the M^k phenotype and a translocation affecting the long arms of chromosomes 2 and 4. Human Gene Mapping 5 [Abstract]. *Cytogenet Cell Genet* 1979;25:160.
 - 64 Cook PJJ, Noades JE, Buckton KE, Lindenbaum RH. Exclusion mapping of MNS and GPT. Human Gene Mapping 5 [Abstract]. *Cytogenet Cell Genet* 1979;25:143.
 - 65 Bootsma D, McAlpine PJ. Report of the committee on the genetic constitution of chromosomes 2, 3, 4, and 5. Human Gene Mapping 5. *Cytogenet Cell Genet* 1979;25:21-31.
 - 66 Cook PJJ, Lindenbaum RH, Salonen R *et al*. The MNSs blood groups of families with chromosome 4 rearrangements. *Ann Hum Genet* 1981;45:39-47.
 - 67 Rahuel G, London J, d'Auriol L *et al*. Characterization of cDNA clones for human glycophorin A. *Eur J Biochem* 1988;172:147-53.
 - 68 Kudo S, Chagnovich D, Rearden A, Mattei M-G, Fukuda M. Molecular analysis of a hybrid gene encoding human glycophorin variant Miltenberger V-like molecule. *J Biol Chem* 1990;265:13825-9.
 - 69 Middleton J, Crookston MC, Falk JA *et al*. Linkage of Chido and HL-A. *Tissue Antigens* 1974;4:366-73.
 - 70 Giles CM, Gedde-Dahl T, Robson EB *et al*. Rg^a (Rodgers) and the HLA region: linkage and associations. *Tissue Antigens* 1976;8:143-9.
 - 71 Carroll MC, Alper CA. Polymorphism and molecular genetics of human C4. *Br Med Bull* 1987;43:50-65.
 - 72 Teisberg P, Åkesson I, Olaisen B, Gedde-Dahl T, Thorsby E. Genetic polymorphism of C4 in man and

- localisation of a structural C4 locus to the HLA gene complex of chromosome 6. *Nature* 1976;264:253-4.
- 73 Carroll MC, Campbell RD, Bentley DR, Porter RR. A molecular map of the human major histocompatibility complex class III region linking complement genes C4, C2 and factor B. *Nature* 1984;307:237-41.
 - 74 Ziegler A, Field LL, Sakaguchi AY. Report of the committee on the genetic constitution of chromosome 6. Human Gene Mapping 11. *Cytogenet Cell Genet* 1991;58:295-336.
 - 75 Alper CA, Raum D, Karp S, Awdeh ZL, Yunis EJ. Serum complement 'supergenes' of the major histocompatibility complex in man (complotypes). *Vox Sang* 1983; 45:62-7.
 - 76 Carroll MC, Campbell RD, Porter RR. Mapping of steroid 21-hydroxylase genes adjacent to complement component C4 genes in HLA, the major histocompatibility complex in man. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:521-5.
 - 77 Ridgwell K, Spurr NK, Laguda B *et al*. Isolation of cDNA clones for a 50 kDa glycoprotein of the human erythrocyte membrane associated with Rh (Rhesus) blood-group antigen expression. *Biochem J* 1992; 287:223-8.
 - 78 Cherif-Zahar B, Raynal V, Gane P *et al*. Candidate gene acting as a suppressor of the RH locus in most cases of Rh-deficiency. *Nature Genet* 1996;12:168-73.
 - 79 Bierhuizen MFA, Mattei M-G, Fukuda M. Expression of the developmental I antigen by a cloned human cDNA encoding a member of a β -1,6-N-acetylglucosaminyltransferase gene family. *Gene Dev* 1993; 7:468-78.
 - 80 Olavesen MG, Bentley E, Mason RVE, Stephens RJ, Ragoussis J. Fine mapping of 39 ESTs on human chromosome 6p23-p25. *Genomics* 1997;46:303-6.
 - 81 Zelinski T, Kaita H, Gilson T *et al*. Linkage between the Colton blood group locus and ASSP11 on chromosome 7. *Genomics* 1990;6:623-5.
 - 82 Moon C, Preston GM, Griffin CA, Jabs EW, Agre P. The human Aquaporin-CHIP gene: structure, organization, and chromosomal localization. *J Biol Chem* 1993; 268:15772-8.
 - 83 Zelinski T, Coghlan G, Myal Y *et al*. Genetic linkage between the Kell blood group system and prolactin-inducible protein loci: provisional assignment of KEL to chromosome 7. *Ann Hum Genet* 1991;55:137-40.
 - 84 Purohit KR, Weber JL, Ward LJ, Keats BJB. The Kell blood group locus is close to the cystic fibrosis locus on chromosome 7. *Hum Genet* 1992;89:457-8.
 - 85 Lee S, Zambas ED, Marsh WL, Redman CM. The human Kell blood group gene maps to chromosome 7q33 and its expression is restricted to erythroid cells. *Blood* 1993;81:2804-9.
 - 86 Murphy MT, Morrison N, Miles JS *et al*. Regional chromosomal assignment of the Kell blood group locus (KEL) to chromosome 7q33-q35 by fluorescence in situ hybridization: evidence for the polypeptide nature of antigenic variation. *Hum Genet* 1993;91:585-8.
 - 87 Coghlan G, Kaita H, Belcher E, Philipps S, Lewis M. Evidence for genetic linkage between the KEL and YT blood group loci. *Vox Sang* 1989;57:88-9.
 - 88 Zelinski T, White L, Coghlan G, Philipps S. Assignment of the YT blood group locus to chromosome 7q. *Genomics* 1991;11:165-7.
 - 89 Getman DK, Eubanks JH, Camp S, Evans GA, Taylor P. The human gene encoding acetylcholinesterase is located on the long arm of chromosome 7. *Am J Hum Genet* 1992;51:170-7.
 - 90 Ehrlich G, Viegas-Pequignot E, Ginzberg D *et al*. Mapping the human acetylcholinesterase gene to chromosome 7q22 by fluorescent *in situ* hybridization coupled with selective PCR amplification from a somatic hybrid cell panel and chromosome-sorted DNA libraries. *Genomics* 1992;13:1192-7.
 - 91 Renwick JH, Lawler SD. Genetical linkage between the ABO and nail-patella loci. *Ann Hum Genet* 1955; 19:312-31.
 - 92 Rapley S, Robson EB, Harris H, Maynard Smith S. Data on the incidence, segregation and linkage relations of the adenylate kinase (AK) polymorphism. *Ann Hum Genet* 1967;31:237-42.
 - 93 Weitkamp LR, Sing CF, Shreffler DC, Guttormsen SA. The genetic linkage relations of adenylate kinase: further data on the ABO-AK linkage group. *Am J Hum Genet* 1969;21:600-5.
 - 94 Wille B, Ritter H. Zur formalen Genetik der Adenylatkinasen (EC:2.7.4.3) Hinweis auf Kopplung der loci für AK und ABO. *Humangenetik* 1969;7:263-4.
 - 95 Schleutermann DA, Bias WB, Murdoch JL, McKusick VA. Linkage of the loci for the nail-patella syndrome and adenylate kinase. *Am J Hum Genet* 1969; 21:606-30.
 - 96 Robson EB, Cook PJJ, Buckton KE. Family studies with the chromosome 9 markers ABO, AK₁, ACON₁ and 9qh. *Ann Hum Genet* 1977;41:53-60.
 - 97 Westerveld A, Jongsma APM, Meera Khan P, van Someren H, Bootsma D. Assignment of the AK₁Np:ABO linkage group to human chromosome 9. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976;73:895-9.
 - 98 Povey S, Slaughter CA, Wilson DE *et al*. Evidence for the assignment of the loci AK₁, AK₂ and ACON₁ to chromosome 9 in man. *Ann Hum Genet* 1976;39:413-22.
 - 99 Grzeschik K-H. Assignment of human genes: β -glucuronidase to chromosome 7, adenylate kinase-1 to 9, a second enzyme with enolase activity to 12, and mitochondrial IDH to 15. Human Gene Mapping 3. *Cytogenet Cell Genet* 1976;16:142-8.
 - 100 Van Cong N, Weil D, Finax C *et al*. Assignment of the ABO-Np-AK₁ linkage group to chromosome 9 in man-hamster hybrids. Human Gene Mapping 3. *Cytogenet Cell Genet* 1976;16:241-3.
 - 101 Ferguson-Smith MA, Aitken DA, Turleau C, de

- Grouchy J. Localisation of the human ABO:Np-1:AK-1 linkage group by regional assignment of AK-1 to 9q34. *Hum Genet* 1976;34:35-43.
- 102 Cook PJI, Robson EB, Buckton KE *et al.* Segregation of ABO, AK₁ and ACON₁ in families with abnormalities of chromosome 9. *Ann Hum Genet* 1978;41:365-77.
 - 103 Bennett EP, Steffensen R, Clausen H, Weghuis DO, van Kessel AG. Genomic cloning of the human histo-blood group ABO locus. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;206:318-25.
 - 104 Goodfellow PN, Banting G, Wiles MV *et al.* The gene, MIC4, which controls expression of the antigen defined by monoclonal antibody F10.44.2, is on human chromosome 11. *Eur J Immunol* 1982;12:659-63.
 - 105 Francke U, Foellmer BE, Haynes BE. Chromosome mapping of human cell surface molecules: monoclonal anti-human lymphocyte antibodies 4F2, A3D8, and A1G3 define antigens controlled by different regions of chromosome 11. *Somat Cell Genet* 1983;9:333-44.
 - 106 Forsberg UH, Jalkanen S, Schröder J. Assignment of the human lymphocyte homing receptor gene to the short arm of chromosome 11. *Immunogenetics* 1989;29:405-7.
 - 107 Couillin P, Azoulay M, Henry I *et al.* Characterization of a panel of somatic cell hybrids for subregional mapping along 11p and within band 11p13. *Hum Genet* 1989;82:171-8.
 - 108 Couillin P, Azoulay M, Metezeau P, Grisard M-C, Junien C. The gene for catalase is assigned between the antigen loci MIC4 and MIC11. *Genomics* 1989;4:7-11.
 - 109 Forsberg UH, Bazil V, Stefanová I, Schröder J. Gene for human CD59 (likely 1y-6 homologue) is located on the short arm of chromosome 11. *Immunogenetics* 1989;30:188-93.
 - 110 Heckl-Östreicher B, Ragg S, Drerschler M, Scherthan H, Royer-Pokora B. Localization of the human CD59 gene by fluorescence *in situ* hybridization and pulsed-field gel electrophoresis. *Cytogenet Cell Genet* 1993;63:144-6.
 - 111 Bickmore WA, Longbottom D, Oghene K, Fletcher JM, van Heyningen V. Colocalization of the human CD59 gene to 11p13 with the MIC11 cell surface antigen. *Genomics* 1993;17:129-35.
 - 112 Eiberg H, Mohr J. Dombrock blood group (DO): assignment to chromosome 12p. *Hum Genet* 1996;98:518-21.
 - 113 Mauthe J, Coghlan G, Zelinski T. Confirmation of the assignment of the Dombrock blood group locus (DO) to chromosome 12p: narrowing the boundaries to 12p12.3-p13.2. *Vox Sang* 2000;79:53-6.
 - 114 Gubin AN, Njoroge JM, Wojda U *et al.* Identification of the Dombrock blood group glycoprotein as a polymorphic member of the ADP-ribosyltransferase gene family. *Blood* 2000;96:2621-7.
 - 115 Yamada A, Kubo K, Takeshita T *et al.* Molecular cloning of a glycosylphosphatidylinositol-anchored molecule CDw108. *J Immunol* 1999;162:4094-100.
 - 116 Lange C, Liehr T, Goen M *et al.* New eukaryotic semaphorins with close homology to semaphorins of DNA viruses. *Genomics* 1998;51:340-50.
 - 117 Solomon E, Ledbetter DH. Report of the committee on the genetic constitution of chromosome 17. Human Gene Mapping 11. *Cytogenet Cell Genet* 1991;58:686-738.
 - 118 Zelinski T, Coghlan G, White L, Philipps S. The Diego blood group locus is located on chromosome 17q. *Genomics* 1993;17:665-6.
 - 119 Zelinski T, Coghlan G, White L, Philipps S. Assignment of the Waldner blood group locus (WD) to 17q12-q21. *Genomics* 1995;25:320-2.
 - 120 Geitvik GA, Hoyheim B, Gedde-Dahl T *et al.* The Kidd (JK) blood group locus assigned to chromosome 18 by close linkage to a DNA-RFLP. *Hum Genet* 1987;77:205-9.
 - 121 Leppert M, Ferrell R, Kamboh MI *et al.* Linkage of the polymorphic protein markers F13B, C1S, C1R, and blood group antigen Kidd in CEPH reference families. Human Gene Mapping 9 [Abstract]. *Cytogenet Cell Genet* 1987;46:647.
 - 122 Magenis RE, Overton K, Wyandt H *et al.* Exclusion gene mapping utilizing patients with chromosome imbalance: the HL-A system as a prototype. *Human-genetik* 1975;27:91-109.
 - 123 Mulley JC, Bryant GD, Sutherland GR. Additions to the exclusion map of man. *Ann Génét* 1980;23:196-200.
 - 124 Hodge SE, Neiswanger K, Spence PI *et al.* Close genetic linkage between diabetes melitus and the Kidd blood group. *Lancet* 1981;ii:893-5.
 - 125 Dunsworth TS, Rich SS, Swanson J, Barbosa J. No evidence for linkage between diabetes and the Kidd marker. *Diabetes* 1982;31:991-3.
 - 126 Hodge SE, Anderson CE, Neiswanger K, Sparkes RS, Rimoin DL. The search for heterogeneity in insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM): linkage studies, two-locus models, and genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet* 1983;35:1139-55.
 - 127 Olivès B, Merriman M, Bailly P *et al.* The molecular basis of the Kidd blood group polymorphism and its lack of association with type 1 diabetes susceptibility. *Hum Mol Genet* 1997;6:1017-20.
 - 128 Davies JL, Kawaguchi Y, Bennett ST *et al.* A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature* 1994;371:130-6.
 - 129 Merriman Twells R, Merriman M *et al.* Evidence by allelic association-dependent methods for a type 1 diabetes polygene (IDDM6) on chromosome 18q21. *Hum Mol Genet* 1997;7:1003-10.
 - 130 Olivès B, Mattei M-G, Huet M *et al.* Kidd blood group and urea transport function of human erythrocytes are carried by the same protein. *J Biol Chem* 1995;270:15607-10.

- 131 Olivès B, Martial S, Mattie M-G *et al.* Molecular characterization of a new kidney urea transporter in the human kidney. *FEBS Lett* 1996;386:156-60.
- 132 Sanger R, Race RR. The Lutheran-secretor linkage in man: support for Mohr's findings. *Heredity* 1958;12:513-20.
- 133 Lawler SD, Renwick JH. Blood groups and genetic linkage. *Br Med Bull* 1959;15:145-9.
- 134 Metaxas MN, Metaxas-Bühler M, Dunsford I, Holländer L. A further example of anti-Lu^b together with data in support of the Lutheran-secretor linkage in man. *Vox Sang* 1959;4:298-307.
- 135 Greenwalt TJ. Confirmation of linkage between the Lutheran and Secreter genes. *Am J Hum Genet* 1961;13:69-88.
- 136 Renwick JH, Bunday SE, Ferguson-Smith MA, Izatt MM. Confirmation of linkage of the loci for myotonic dystrophy and ABH secretion. *J Med Genet* 1971; 8:407-16.
- 137 Harper PS, Rivas ML, Bias WB *et al.* Genetic linkage confirmed between the locus for myotonic dystrophy and the ABH-secretion and Lutheran blood group loci. *Am J Hum Genet* 1972;24:310-16.
- 138 Simola K, de la Chapelle A, Pirkola A *et al.* Data on DM-Se linkage. Human Gene Mapping 6 [Abstract]. *Cytogenet Cell Genet* 1982;32:317.
- 139 Weitkamp LR, Johnston E, Guttormsen SA. Probable genetic linkage between the loci for the Lewis blood group and complement C3. Human Gene Mapping 1. *Cytogenet Cell Genet* 1974;13:183-4.
- 140 Whitehead AS, Solomon E, Chambers S *et al.* Assignment of the structural gene for the third component of human complement to chromosome 19. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982;79:5021-5.
- 141 Eiberg H, Mohr J, Staub Nielsen S, Simonsen N. Genetics and linkage relationships of the C3 polymorphism: discovery of C3-Se linkage and assignment of LES-C3-DM-Se-PEPD-Lu synteny to chromosome 19. *Clin Genet* 1983;24:159-70.
- 142 Kukowska-Latallo JF, Larsen RD, Nair RP, Lowe JB. A cloned human cDNA determines expression of a mouse stage-specific embryonic antigen and the Lewis blood group $\alpha(1,3/1,4)$ fucosyltransferase. *Gene Dev* 1990; 4:1288-303.
- 143 Zelinksi T, Kaita H, Johnson K, Moulds M. Genetic evidence that the gene controlling Au^b is located on chromosome 19. *Vox Sang* 1990;58:126-8.
- 144 Oriol R, Danilovs J, Hawkins BR. A new genetic model proposing that the Se gene is a structural gene closely linked to the H gene. *Am J Hum Genet* 1981; 33:421-31.
- 145 Oriol R, Le Pendu J, Bernex L *et al.* International cooperative study confirming close linkage between H and Se. Human Gene Mapping 7 [Abstract]. *Cytogenet Cell Genet* 1984;37:564.
- 146 Rouquier S, Lowe JB, Kelly RJ *et al.* Molecular cloning of a human genomic region containing the H blood group $\alpha(1,2)$ fucosyltransferase gene and two H locus-related DNA restriction fragments: isolation of a candidate for the human Secreter blood group locus. *J Biol Chem* 1995;270:4632-9.
- 147 Reguigne-Arnould I, Couillin P, Mollicone R *et al.* Relative positions of two clusters of human α -L-fucosyltransferase in 19q (FUT1-FUT2) and 19p (FUT6-FUT5) within the microsatellite genetic map of chromosome 19. *Cytogenet Cell Genet* 1995;71:158-62.
- 148 McCurley RS, Recinos A, III Olsen AS *et al.* Physical maps of human $\alpha(1,3)$ fucosyltransferase genes FUT3-FUT6 on chromosomes 19p13.3 and 11q21. *Genomics* 1995;26:142-6.
- 149 Sistonen P. Linkage of the LW blood group locus with the complement C3 and Lutheran blood group loci. *Ann Hum Genet* 1984;48:239-42.
- 150 Lewis M, Kaita H, Philipps S *et al.* The LW:C3 recombination fraction in female meioses. *Ann Hum Genet* 1987;51:201-3.
- 151 Hermand P, Le Pennec PY, Rouger P, Cartron J-P, Bailly P. Characterization of the gene encoding the human LW blood group protein in LW⁺ and LW⁻ phenotypes. *Blood* 1996;87:2962-7.
- 152 Zelinksi T, Coghlan G, Greenberg CR, McAlpine PJ, Lewis M. Evidence that SE is distal to LU on chromosome 19q. *Transfusion* 1989;29:304-5.
- 153 Ball SP, Tongue N, Gihaud A *et al.* The human chromosome 19 linkage group FUT1 (H), FUT2 (SE), LE, LU, PEPD, C3, APOC2, D19S7 and D19S9. *Ann Hum Genet* 1991;55:225-33.
- 154 Kaname T, Miyauchi T, Kuwano A *et al.* Mapping basigin (BSG), a member of the immunoglobulin superfamily, to 19p13.3. *Cytogenet Cell Genet* 1993;64:195-7.
- 155 Eiberg H, Møller N, Mohr J, Nielsen LS. Linkage of transcobalamin II (TC2) to the P blood group system and assignment to chromosome 22. *Clin Genet* 1986;29:354-9.
- 156 Arwert F, Porck HJ, Fräter-Schröder M *et al.* Assignment of human transcobalamin II (TC2) to chromosome 22 using somatic cell hybrids and monosomic meningioma cells. *Hum Genet* 1986;74:378-81.
- 157 McAlpine PJ, Kaita H, Lewis M. Is the DIA₁ locus linked to the P blood group locus? Human Gene Mapping 4. *Cytogenet Cell Genet* 1978;22:629-32.
- 158 Julier C, Lathrop GM, Reghis A *et al.* A linkage and physical map of chromosome 22, and some applications to gene mapping. *Am J Hum Genet* 1988;42:297-308.
- 159 Kaplan J-C, Emanuel BS. Report of the committee on the genetic constitution of chromosome 22. Human Gene Mapping 10. *Cytogenet Cell Genet* 1989; 51:372-83.
- 160 Dunham I, Shimizu N, Roe BA *et al.* The DNA sequence of human chromosome 22. *Nature* 1999;402:489-93.
- 161 Steffensen R, Carlier K, Wiels J *et al.* Cloning and

- expression of the histo-blood group P^k UDP-galactose: Gal β 1-4Glc β 1-Cer α 1,4-galactosyltransferase. *J Biol Chem* 2000;275:16723-9.
- 162 Ferguson-Smith MA, Sanger R, Tippet P, Aitken DA, Boyd E. A familial t(X;Y) translocation which assigns the Xg blood group locus to the region Xp22.3→pter. *Human Gene Mapping 6* [Abstract]. *Cytogenet Cell Genet* 1982;32:273-4.
- 163 Goodfellow PJ, Darling SM, Thomas NS, Goodfellow PN. A pseudoautosomal gene in man. *Science* 1986; 234:740-3.
- 164 Francke U, Ochs HD, de Martinville B *et al*. Minor Xp21 chromosome deletion in a male associated with expression of Duchenne muscular dystrophy, chronic granulomatous disease, retinitis pigmentosa, and McLeod syndrome. *Am J Hum Genet* 1985;37:250-67.
- 165 Heyworth PG, Carnutte JT, Rae J *et al*. Hematological-ly important mutations: X-linked chronic granulomatous disease (second update). *Blood Cells Mol Dis* 2001;27:16-26.
- 166 Bertelson CJ, Pogo AO, Chaudhuri A *et al*. Localization of the McLeod locus (XK) within XP21 by deletion analysis. *Am J Hum Genet* 1988;42:703-11.
- 167 Ho MF, Monaco AP, Blonden LAJ *et al*. Fine mapping of the McLeod locus (XK) to a 150-380-kb region in Xp21. *Am J Hum Genet* 1992;50:317-30.
- 168 Marsh WL. Linkage relationship of the Xg and Xk loci. *Cytogenet Cell Genet* 1978;22:531-3.
- 169 Wolff G, Müller CR, Jobke A. Linkage of genes for chronic granulomatous disease and Xg. *Hum Genet* 1980;54:269-71.
- 170 Mulley JC, Norman PC, Tippet P, Beal RW. A regional localisation for an X-linked suppressor gene (XS) for the Lutheran blood group. *Hum Genet* 1988;78:127-9.

آنتی ژن A ۵۶-۶۱
 آنتی ژن A_1 و A_2 ۵۵-۵۲
 تفاوت های کمی و کیفی ۵۱-۵۲
 آنتی ژن A_3 ۶۱-۶۳
 آنتی ژن A_{bantu} ۶۴-۶۵
 آنتی ژن A_{el} ۶۸-۶۹
 آنتی ژن A_{end} و A_{finn} و A_{bantu} (۶۴-۶۵)
 آنتی ژن A_{int} ۵۳
 آنتی ژن A_m ۶۷
 آنتی ژن A_{mos} ۷۴ و ۶۱
 آنتی ژن A_{pae} ۶۵
 آنتی ژن A_x ۶۵-۶۶
 آنتی ژن A_y ۶۸
 آنتی ژن A_z ۶۵-۶۶
 تاریخچه ۱۴-۱۵
 تخریب آنزیمی در آزمایشگاه ۱۰۰
 در پلاسما ۶۰
 زیرگروه ها، خصوصیات سرولوژیکی و
 ترانسفرازی ۶۰
 آنتی ژن B ۷۰-۷۵
 اکسابی ۹۲-۹۷
 علت ۹۴-۹۵
 دی استیلاسیون A بعنوان علت ۹۵
 پلی آگلوتیناسیون ۹۵
 خصوصیات سرولوژیک ۹۴
 آنتی ژن B_2 ۷۳-۷۴
 آنتی ژن B_3 ۷۰-۷۱
 آنتی ژن B_{el} ۷۳
 آنتی ژن B_m ۷۳
 آنتی ژن B_{mos} ۷۴
 آنتی ژن B_v ۷۳
 آنتی ژن B_w ۷۳
 آنتی ژن B_x ۷۲-۷۳
 آنتی ژن B_y ۷۳
 در پلاسما ۶۰
 تخریب آنزیمی در آزمایشگاه ۱۰۰
 آنتی ژنهای B_g (Bennett-Goodspeed) ۹۴۳
 آنتی ژن Cad ۲۵۹
 آنتی ژن Can (Canner) ۲۵۸
 آنتی ژن Cl^a ۲۵۲
 آنتی ژن $Co3$ ۷۲۸
 آنتی ژنهای C و C_3 ۳۳۹، ۳۴۱، ۳۹۷-۳۹۲
 آنتی بادی ها ۳۹۶-۳۹۷
 C جزئی ۳۹۵-۳۹۶
 آنتی ژن Co^a و Co^b ۷۲۴-۷۲۳، ۳۹۸
 آنتی ژن CE مرکب ۴۰۳
 آنتی ژن Cost ۸۲۵-۸۳۸

آزمایش دونات-لندشتاینر ۳۱۷
 آزمایش لیز اوره ۶۳۰
 آکوابورین-۱ ۷۲۳
 آگلوتیناسیون زمینه مخلوط
 ABO ۵۲، ۶۳، ۶۴، ۶۵ و ۹۸
 لوتران ۵۰۸
 پلی آگلوتیناسیون Tn ۹۵۵-۵۶
 پلی آگلوتیناسیون VA ۹۶۰
 آلفا-۱ و ۲-فوکوزیل ترانسفرازها ۲۹-۳۱
 آلفا-۱ و ۴-فوکوزیل ترانسفرازها ۴۵
 آنتی بادی دونات-لندشتاینر ۳۱۷
 آگلوتیناسیون سرد ۸۷۵-۸۹۵
 آنتی بادی های مونوکلونال
 آنتی-A و آنتی-B ۱۰۷-۱۰۹
 آنتی-AnWj ۸۵۲
 آنتی-CD44 ۵۱۳ و ۵۲۰
 آنتی-D ۳۶۷، ۳۶۸، ۳۷۷-۳۸۰، ۴۴۲-۴۳۹
 آنتی-Fy6 ۶۰۵
 آنتی-Ge4 ۷۸۵
 آنتی-H ۱۱۱-۱۰۹
 آنتی-i ۸۹۱
 آنتی- Jk^a ۶۲۸
 آنتی- Jk^b ۶۲۸
 آنتی- Jr^a ۹۲۴-۹۲۳
 آنتی-K ۵۴۹
 آنتی- Le^a ۱۲۴
 آنتی-LKE ۳۲۴
 آنتی- Lu^a ۵۰۲
 آنتی- Lu^b ۵۰۲
 آنتی- LW^{ab} ۷۴۲
 آنتی-M ۱۹۱، ۲۶۶-۲۶۴
 آنتی-N ۱۹۱، ۲۶۶-۲۶۴
 آنتی-P ۳۱۵-۳۱۸
 آنتی-P1 ۳۱۵
 آنتی- P^k ۳۲۳-۳۲۱
 بعنوان معرف های گروه بندی ۱۰۸-۱۰۹
 CDw75 ۵۱۹
 کرومر ۸۱۷
 گریچ ۷۹۷
 JMH ۸۶۹
 Mabl48 شبیه آنتی-S ۲۶۹-۲۶۸
 MER2 ۸۶۴
 ضد شاخص های غیر پلی
 مرفیک روی GPA ۲۰۲
 Rh ۴۴۳
 موشی مرتبط با Rh ۴۴۸
 TRA-1-85 ۸۵۸

آنتی ژن ^{87}Cs و ^{137}Cs	آنتی ژن ^{87}Cs و ^{137}Cs
آنتی ژن ^{51}Cr (CROM1)	آنتی ژن ^{51}Cr (CROM1)
آنتی ژن مخفی ۹۵۰-۹۶۱	آنتی ژن مخفی ۹۵۰-۹۶۱
آنتی ژن ^{12}C	آنتی ژن ^{12}C
آنتی ژن ^{40}Ca (RH8)	آنتی ژن ^{40}Ca (RH8)
آنتی ژن ^{40}Ca (RH9)	آنتی ژن ^{40}Ca (RH9)
آنتی ژن ^{1}D (RH1)	آنتی ژن ^{1}D (RH1)
آنتی ژن ^{1}D	آنتی ژن ^{1}D
جزئی ۳۶۷-۳۶۸	جزئی ۳۶۷-۳۶۸
تعداد جایگاههای آنتی ژنیک ۳۸۶	تعداد جایگاههای آنتی ژنیک ۳۸۶
واریان ها ۳۷۳-۳۸۳	واریان ها ۳۷۳-۳۸۳
ضعیف ۳۶۷-۳۶۸	ضعیف ۳۶۷-۳۶۸
آنتی ژن (MNS25)Dantu	آنتی ژن (MNS25)Dantu
آنتی ژن DEL	آنتی ژن DEL
آنتی ژن ^{8}Dh (Ge8)	آنتی ژن ^{8}Dh (Ge8)
آنتی ژن ^{1}Di	آنتی ژن ^{1}Di
فراوانی ها ۶۴۱-۶۴۳	فراوانی ها ۶۴۱-۶۴۳
توارث ۶۴۳-۶۴۵	توارث ۶۴۳-۶۴۵
آنتی ژن ^{1}Di	آنتی ژن ^{1}Di
روی گلیکوپروتئین باند ۳ ۶۴۰	روی گلیکوپروتئین باند ۳ ۶۴۰
فراوانی ها ۶۴۱-۶۴۳	فراوانی ها ۶۴۱-۶۴۳
توارث ۶۴۳-۶۴۵	توارث ۶۴۳-۶۴۵
ضعیف ۶۴۵	ضعیف ۶۴۵
آنتی ژنهای ^{1}Do و ^{1}Do	آنتی ژنهای ^{1}Do و ^{1}Do
آنتی ژن ^{1}Dr	آنتی ژن ^{1}Dr
آنتی ژن $^{1}\text{Duclos}$	آنتی ژن $^{1}\text{Duclos}$
آنتی ژن ^{1}En	آنتی ژن ^{1}En
آنتی ژن ENKT	آنتی ژن ENKT
آنتی ژن ENAV	آنتی ژن ENAV
آنتی ژن (MNS39)ENEP	آنتی ژن (MNS39)ENEP
آنتی ژن ^{1}Er	آنتی ژن ^{1}Er
آنتی ژن (MNS37)ERIK	آنتی ژن (MNS37)ERIK
آنتی ژن ^{1}Es (CROM6)	آنتی ژن ^{1}Es (CROM6)
آنتی ژن ^{1}E (RH11)	آنتی ژن ^{1}E (RH11)
آنتی ژن ^{1}f	آنتی ژن ^{1}f
آنتی ژن (MNS22)Far	آنتی ژن (MNS22)Far
آنتی ژن $^{1}\text{Fy3}$	آنتی ژن $^{1}\text{Fy3}$
آنتی ژن $^{1}\text{Fy4}$	آنتی ژن $^{1}\text{Fy4}$
آنتی ژن $^{1}\text{Fy5}$	آنتی ژن $^{1}\text{Fy5}$
آنتی ژن $^{1}\text{Fy}^{\text{a}}$	آنتی ژن $^{1}\text{Fy}^{\text{a}}$
آنتی ژن $^{1}\text{Fy}^{\text{b}}$	آنتی ژن $^{1}\text{Fy}^{\text{b}}$
آنتی ژن $^{1}\text{Fy}^{\text{x}}$	آنتی ژن $^{1}\text{Fy}^{\text{x}}$
آنتی ژن (RH12)G	آنتی ژن (RH12)G
آنتی ژن $^{1}\text{Ge2}$	آنتی ژن $^{1}\text{Ge2}$
آنتی ژن $^{1}\text{Ge3}$	آنتی ژن $^{1}\text{Ge3}$
آنتی ژن $^{1}\text{Ge4}$	آنتی ژن $^{1}\text{Ge4}$
آنتی ژن GIL	آنتی ژن GIL
آنتی ژن $^{1}\text{Gy}^{\text{a}}$	آنتی ژن $^{1}\text{Gy}^{\text{a}}$
آنتی ژن H	آنتی ژن H
بیوسنتز، توارث و ژنتیک مولکولی ۲۷-۳۲	بیوسنتز، توارث و ژنتیک مولکولی ۲۷-۳۲
تخریب آنزیمی در آزمایشگاه ۱۰۰	تخریب آنزیمی در آزمایشگاه ۱۰۰
در پلاسما ۶۰	در پلاسما ۶۰
روی گلبولهای قرمز ۲۷-۲۸	روی گلبولهای قرمز ۲۷-۲۸
در بزاق ۵۸-۹	در بزاق ۵۸-۹
ترشحات ۵۶، ۲۸-۳۲	ترشحات ۵۶، ۲۸-۳۲
سنتز ۱۶-۱۷	سنتز ۱۶-۱۷
آنتی ژن (MNS41)HAG	آنتی ژن (MNS41)HAG
آنتی ژن (MNS6)He	آنتی ژن (MNS6)He
آنتی ژن Hermes	آنتی ژن Hermes
آنتی ژنهای با شیوع زیاد ۹۱۵-۲۷	آنتی ژنهای با شیوع زیاد ۹۱۵-۲۷
سری ۹۱۶ 901	سری ۹۱۶ 901
۹۲۶ ABTI	۹۲۶ ABTI
۹۲۵ AnWj	۹۲۵ AnWj
۹۲۲-۲۴ $^{1}\text{At}^{\text{a}}$	۹۲۲-۲۴ $^{1}\text{At}^{\text{a}}$
۹۲۳ Duclos	۹۲۳ Duclos
تأثیر مجاورت با آنزیم و AET ۹۱۹	تأثیر مجاورت با آنزیم و AET ۹۱۹
۹۲۲ El	۹۲۲ El
۹۲۴-۲۵ Emm	۹۲۴-۲۵ Emm
فراوانی ها ۹۱۸ (جدول)	فراوانی ها ۹۱۸ (جدول)
۹۲۷ GIL	۹۲۷ GIL
۹۲۴ $^{1}\text{Jr}^{\text{a}}$	۹۲۴ $^{1}\text{Jr}^{\text{a}}$
۹۲۰-۲۶ Lan	۹۲۰-۲۶ Lan
۹۲۶ MAM	۹۲۶ MAM
۹۲۵ PEL	۹۲۵ PEL
۹۱۶-۲۰ Vel	۹۱۶-۲۰ Vel
آنتی ژن (MNS20)Hil	آنتی ژن (MNS20)Hil
آنتی ژنهای HLA سطح گلبول قرمز ۹۴۳-۴۷	آنتی ژنهای HLA سطح گلبول قرمز ۹۴۳-۴۷
آنتی ژن $^{1}\text{H}_m$	آنتی ژن $^{1}\text{H}_m$
آنتی ژن HOFM	آنتی ژن HOFM
آنتی ژن (MNS26)Hop	آنتی ژن (MNS26)Hop
آنتی ژن (RH18)Hr	آنتی ژن (RH18)Hr
آنتی ژن $^{1}\text{hr}^{\text{B}}$	آنتی ژن $^{1}\text{hr}^{\text{B}}$
آنتی ژن $^{1}\text{Hr}^{\text{B}}$	آنتی ژن $^{1}\text{Hr}^{\text{B}}$
آنتی ژن (RH19) $^{1}\text{hr}^{\text{s}}$	آنتی ژن (RH19) $^{1}\text{hr}^{\text{s}}$
آنتی ژن (Hunter) Hu	آنتی ژن (Hunter) Hu
آنتی ژن T بر روی گرانولوسیت	آنتی ژن T بر روی گرانولوسیت
مغز انسانی، به CD44 رجوع شود	مغز انسانی، به CD44 رجوع شود
آنتی ژن (MNS19)Hut	آنتی ژن (MNS19)Hut
آنتی ژن Hy	آنتی ژن Hy
آنتی ژن Hz	آنتی ژن Hz
آنتی ژنهای I و ^{1}i ، ۵۱۸، ۷۷-۸۷۶، ۸۸۴-۸۸۰	آنتی ژنهای I و ^{1}i ، ۵۱۸، ۷۷-۸۷۶، ۸۸۴-۸۸۰
بیوشیمی و ژنتیک مولکولی ۸۸۰-۸۴	بیوشیمی و ژنتیک مولکولی ۸۸۰-۸۴
بیوسنتز ۸۸۱-۸۴	بیوسنتز ۸۸۱-۸۴
بیماری و ... ۸۹۲	بیماری و ... ۸۹۲

ادامه آنتی ژنها I و I₂، ...

توزیع

گونه های حیوانی ۷-۸۸۶

شیر ۸۸۵

دیگر مایعات ۸۸۵

دیگر سلولهای خونی ۸۸۶

دیگر بافت ها ۸۸۶

پلاسما ۸۸۵

بزاغ ۵-۸۷۴

آنتوژن و آنکوژن ۸۸۷

ساختار ۸۳-۸۷۶

آنتی ژن I^D ۷۷-۸۷۶

آنتی ژن I^F ۷۷-۸۷۶

ابرخانواده ایمونوگلوبولین ۵۰۴

گلیکوپروتئین های لوتران ۳۱-۵۲۹

گلیکوپروتئین LW ۲۰-۷۳۸

آنتی ژنهای In^a و In^b ۵۱۸، ۴۶-۸۴۵

آنتی ژن I^T ۸۷۷

آنتی ژن JAL (RH48) ۴۳۱

آنتی ژن Jk3 ۶۲۸-۶۳۲

آنتی ژن Jk^a ۲۵-۶۲۴

آنتی ژن Jk^b ۲۵-۶۲۴

آنتی ژن Jo^a ۱۷-۷۱۶

آنتی ژن Jr^a ۲۴-۹۲۳

آنتی ژن Js^a ۵۴-۵۵۲

آنتی ژن Js^b ۵۴-۵۵۲

آنتی ژن Ju ۸۹۳

آنتی ژن K11 ۵۹-۵۵۷

آنتی ژن K12 ۵۹-۵۵۷

آنتی ژن K13 ۵۹-۵۵۷

آنتی ژن K14 ۶۰-۵۵۷

آنتی ژن K17 (Wk^a) ۵۵۷

آنتی ژن K18 ۷۳-۸۷۲

آنتی ژن K19 ۷۳-۸۷۲

آنتی ژن K22 ۷۳-۸۷۲

آنتی ژن K23 ۷۳-۸۷۲

آنتی ژن K24 ۶۰-۵۵۷

آنتی ژن Kp^a ۶۱-۵۶۰

آنتی ژن Kp^b ۶۱-۵۶۰

آنتی ژن Kp^c ۶۱-۵۶۰

آنتی ژن Kx ۷۸-۵۷۱

آنتی ژن Levay ۶۱-۵۶۰

آنتی ژن RAZ ۵۶۲

آنتی ژن TOU ۵۶۱

آنتی ژن UI^a ۵۵۴

آنتی ژن VLAN (KEL25) ۵۶۱

آنتی ژن Lan ۲۱-۹۲۰

آنتی ژنهای LW ۶-۷۳۵

در حیوانات ۷۵۱

تکامل ۷۳۳

اثرات دُزارژ ۷۳۳

ارتباط فنوتیپی با D ۷۴۲

گذرا ۵۱۸-۷۴۴

آنتی ژن Le^a ۴-۲۳، ۳-۴۱، ۲۲-۱۱۶

آنتی ژن Le^b ۴-۲۳، ۳-۴۱، ۲۲-۱۱۶

آنتی ژن Le^{abx} ۱۲۷

آنتی ژن Le^c ۱۷، ۱۲۹، ۱۳۰

آنتی ژن Le^d یا H نوع ۱: ۱۷، ۱۲۹، ۱۳۰

آنتی ژن Le^x (هاپتن X) ۱۷، ۱۲۹، ۱۳۰

آنتی ژن Le^y (Y ") ۱۷، ۱۲۹، ۱۳۰

آنتی ژن LFA-3 (CD58) ۲۰-۸۱۹

آنتی ژن Li^a ۹۱۱

آنتی ژن LKE ۲۳-۳۲۲

آنتی ژن LOCR ۹۱۱

آنتی ژنهای با شیوع کم ۲۱۶-۲۱۵، ۴-۴۳۳، ۹۵-۷۹۱،

۹۰۷-۹۲۳

آنتی ژن s^a (GE6) ۷۹۳

آنتی ژن Lu4 ۵۲۳

آنتی ژن Lu5 ۵۲۳

آنتی ژن Lu6 ۵۲۴

آنتی ژن Lu7 ۵۲۵

آنتی ژن Lu8 ۵۲۵

آنتی ژن Lu9 ۵۲۴

آنتی ژن Lu10 ۵۲۹

آنتی ژن Lu11 ۵۲۸

آنتی ژن Lu12 ۵۲۶

آنتی ژن Lu13 ۵۲۷

آنتی ژن Lu14 ۵۲۵

آنتی ژن Lu15 ۵۰-۸۴۹

آنتی ژن Lu16 ۵۲۸

آنتی ژن Lu17 ۵۲۹

آنتی ژن Lu18 (Au^a) ۵۲۷

آنتی ژن Lu19 (Au^b) ۵۲۷

آنتی ژن Lu20 ۵۲۸

آنتی ژن Lud ۸۹۵

آنتی ژن M ۱۸۳

آنتی ژن M₁ ۲۵۷

آنتی ژن MAM ۹۲۶

آنتی ژن MAR (RH51) ۴۰۹

آنتی ژن M^c (MNS8) ۲۱۴

آنتی ژن McC^a ۳۱-۸۳۰

آنتی ژن McC^b ۳۱-۸۳۰

آنتی ژن M^e ۲۱۸

آنتی ژن MER2 ۱۹-۵۱۸

۸۳۱-۳۲ SI ^a	آنتی ژن	۲۰۹-۱۳ (MNS11)M ^g	آنتی ژن
۳۲۲ SSEA-4	آنتی ژن	۲۴۱ (MNS7) Mi ^a	آنتی ژن
۲۴۵ (MNS15.Stones) St ^a	آنتی ژن	۲۴۰ (MNS34) MINY	آنتی ژن
۴۰۲ (RH49)STEM	آنتی ژن	۲۵۴ (MNS24.Mitchel) Mit	آنتی ژن
۹۵۰-۵۱، ۲۵۹ T	آنتی ژن	۲۵۱ (MNS14.Martin) Mt ^a	آنتی ژن
۸۱۱-۱۲ (CROM2) Tc ^a	آنتی ژن	۲۴۱ (MNS10) Mur	آنتی ژن
۸۱۱-۱۲ (CROM3) Tc ^b	آنتی ژن	۲۵۳، ۲۵۲ (MNS21) M ^v	آنتی ژن
۸۱۱-۱۲ (CROM4) Tc ^c	آنتی ژن	۱۸۳ N	آنتی ژن
۹۵۲-۵۳ Th	آنتی ژن	۷۳۷ Ne ^a	آنتی ژن
۹۵۳-۵۴ Tk	آنتی ژن	۲۳۷ (MNS27) Nob	آنتی ژن
۲۵۹، ۲۵۶ Tm	آنتی ژن	۹۵۸ NOR	آنتی ژن
۹۵۴-۵۷، ۲۵۹ Tn	آنتی ژن	۲۵۲ (MNS18.Nyberg) Ny ^a	آنتی ژن
۵۶۳ TOU	آنتی ژن	۸۵۷ (OK1) Ok ^a	آنتی ژن
۹۶۰ Tr	آنتی ژن	۹۱۲ Ol ^a	آنتی ژن
۲۴۰ TSEN	آنتی ژن	۸۹۵ Om	آنتی ژن
۹۵۴ Tx (آنتی ژن مخفی)	آنتی ژن	۲۵۵، ۲۵۴ (MNS31.Oriss) Or	آنتی ژن
۵۵۴ Ul ^a	آنتی ژن	۳۰۸، ۲۵۵ (MNS38) Os ^a	آنتی ژن
۸۱۵ (CROM10)UMC	آنتی ژن	P (گلوبوزید) ۳۱۶، ۳۰۲	آنتی ژن
۹۶۰ VA	آنتی ژن	۳۱۲ P1	آنتی ژن
۹۱۶-۲۰ Vel	آنتی ژن	۹۲۵ PEL	آنتی ژن
۵۶۱ (KEL25)VLAN	آنتی ژن	۳۱۹-۲۰، ۳۰۹، ۳۰۷ P ^k	آنتی ژن
۲۵۰ (MNS12)Vr	آنتی ژن	۸۲۰ PrP ^c	آنتی ژن
۴۰۹-۱۲ (RH20) e ^s یا VS	آنتی ژن	۹۱۲ Pt ^a	آنتی ژن
۲۳۴-۳۶ (MNS9)Vw	آنتی ژن	Rd (رادین) ۷۰۸-۹	آنتی ژن
۷۹۱ (GE5)Wb	آنتی ژن	۵۶۴ RAZ	آنتی ژن
۸۱۳-۱۴ (CROM8)WES ^a	آنتی ژن	۷۵۷-۶۱ Rg	آنتی ژن
۸۱۳-۱۴ (CROM9)WES ^b	آنتی ژن	آنتی ژن های S و S ۱۸۵	آنتی ژن
۶۴۷-۵۱ Wright (رایت)	آنتی ژنهای	Sc1 و Sc2 ۷۰۳-۶	آنتی ژن
۶۴۷-۵۱ Wt ^a	آنتی ژن	۷۰۵ Sc3	آنتی ژن
۶۴۷-۵۱ Wt ^b	آنتی ژن	۲۲۷ (MNS36)SAT	آنتی ژن
۶۸۱-۸۴ Xg ^a	آنتی ژن	۲۵۳ (MNS23.Dreyer) s ^d	آنتی ژن
۸۳۲-۳۳ (York)Yk ^a	آنتی ژن	Sd ^a ۹۳۱-۴۲	آنتی ژن
Yt ^b و Yt ^a	آنتی ژنهای	در نوزادان و زنان حامله ۹۳۴	
توزیع و تکامل ۶۷۴		بیوشیمی ۹۳۶-۴۰	
اثر آنزیم ها و عوامل احیا کننده ۶۷۴		در مایعات بدن و بافت ها ۹۳۳	
فراوانی ۶۷۲		فراوانی و توارث ۹۳۴	
توارث ۶۷۲-۷۳		مالاریا و ۹۴۰	
پلی مرفیسم، اساس مولکولی ۶۷۳		روی گلبولهای قرمز ۹۳۹	
استیل کلینسترز گلبول قرمز و... ۶۷۱		در ادرار ۹۳۷	
آنتی ژنهای گروه خونی - بافتی ۱۷		نوسان در قدرت ۹۳۲-۳۳	
اتو آنتی بادی ها		Sia-bl (F1) ۸۹۵	آنتی ژن
آنتی-ce-۴۰۳		گلیکوفورین ها ۱۷۶-۷	
آنتی-En ^a ۲۰۱		شناسایی ۱۷۹-۸۰	
آنتی-I-۸۸-۹		Sialyl-Le ^x ۱۳۰-۳۱، ۴۶-۷	آنتی ژن
آنتی-Jk ^a ۶۲۵-۲۷		۹۳۱-۳۲ Sid	آنتی ژن
آنتی-Jk ^b ۶۲۵-۲۷		۵۲۹ Singleton	آنتی ژن
آنتی-Js ^b ۵۵۴		۲۵۶ Sj	آنتی ژن

آنتی - Cr^a ۸۱۱، ۸۱۶	آنتی - K («تقلید کننده») ۵۴۹
آنتی - Cs^a ۸۲۷-۲۸	آنتی - LW ۷۴۷
آنتی - Cs^b ۸۲۷-۲۸	آنتی - P ۳۱۷
آنتی - C^w ۴۰۷-۸	آنتی - P^k ۳۲۱
آنتی - C^x ۴۰۸	آنتی - S ۲۶۸-۹
آنتی - D ۳۴۰، ۳۴۴، ۳۶۷-۷۰، ۳۸۴-۸۶، ۴۳۸-۴۵	آنتی - Sc1 ۷۰۶-۷
اهمیت بالینی ۴۴۲-۴۵	آنتی - U ۲۷۰-۷۱
مونوکلونال ۴۳۹-۴۲	آنتی - Vel ۹۱۹-۲۰
آنتی بادی شبیه «آنتی-D» ۷۳۶	آنتی - Xg^a ۶۸۴-۵
آنتی - DANE ۲۳۳-۴، ۲۲۰	گریج ۷۹۶
آنتی - Dantu ۲۴۴-۵	Rh ۴۴۶-۷
آنتی - Dav (آنتی-RH47) ۴۲۶	آنتی - A ۴۸، ۶۰-۶۱، ۶۵-۶، ۱۰۱-۳
آنتی - Dh^a ۷۹۵	آنتی - A_1 ۴۸، ۶۵-۷
آنتی - Di^a ۶۴۵-۶	آنتی - A_1Le^b ۱۲۵، ۱۱۹-۲۰
آنتی - Di^b ۶۴۵-۶	آنتی - A_1ILe^d ۱۲۹
آنتی - Do^a ۷۱۸، ۷۱۳	آنتی - AB ۱۰۴، ۶۳
آنتی - Do^b ۷۱۸، ۷۱۳	آنتی - ABTI ۹۲۴
آنتی - Dr^a ۸۱۲-۱۳	آنتی - ALe^b ۱۲۵
آنتی - Duclos ۳۶۲، ۹۲۵	آنتی - An^a ۷۷۶
آنتی - D^u ۳۶۷-۸	آنتی - Anton ۷۴۹-۵۰
آنتی - e ۴۴۵	آنتی - AnWj ۵۱۲ (جدول)، ۸۵۲
آنتی - E ۴۴۵	آنتی - At^a ۹۲۲-۲۳
آنتی - Emm ۹۲۴-۵	آنتی - Au^a ۵۲۷
آنتی - En^a ۱۹۲-۳، ۱۹۹-۲۰۱	آنتی - Au^b ۵۲۷
اهمیت بالینی ۲۰۱	آنتی - B ۱۰۱-۳
آنتی - En^aFR ۲۰۰	آنتی - BARC ۳۷۸-۷۹
آنتی - En^aFS ۲۰۰	آنتی - Be^a ۴۱۹
آنتی - En^aTS ۲۰۰	آنتی - BLe^b ۱۲۶
آنتی - Er^a ۸۹۵	آنتی - c ۳۹۵، ۴۴۵
آنتی - ERIK ۲۴۹	آنتی - C ۳۹۳-۴، ۴۴۵
آنتی - Es^a ۸۹۵	آنتی - Can ۲۵۶
آنتی - E^T ۳۹۸	آنتی - CD ۴۰۴-۵
آنتی - E^w ۳۹۸	آنتی - Ce ۴۰۳-۴، ۳۹۶
آنتی - f ۴۰۳	آنتی - CE ۴۰۳-۴، ۳۹۶
آنتی - FPTT ۴۱۶	آنتی - ce ۴۰۳
آنتی - Fy3 ۶۰۲-۴	آنتی - cE ۴۰۴
آنتی - Fy4 ۶۰۵	آنتی - Ch1 ۷۶۶-۶۹، ۷۶۵
آنتی - Fy5 ۶۰۴	آنتی - Ch2 ۷۶۶-۶۹، ۷۶۵
آنتی - Fy6 ۶۰۵	آنتی - Ch3 ۷۶۶-۶۹، ۷۶۵
آنتی - Fy^a ۵۹۸-۹، ۵۹۰	آنتی - Ch4 ۷۶۶-۶۹، ۷۶۵
آنتی - Fy^b ۵۹۸-۹، ۵۹۰	آنتی - Ch5 ۷۶۶-۶۹، ۷۶۵
آنتی - G ۴۴۵، ۴۰۴-۶	آنتی - Ch6 ۷۶۶-۶۹، ۷۶۵
آنتی - Gd ۳۲۸	آنتی - Chido (آنتی-Ch) ۷۵۶
آنتی - Ge1,2 ۷۸۴	آنتی - Cl^a ۲۵۲
آنتی - Ge1,2,3 ۷۸۴	آنتی - Co3 ۷۳۰-۳۱
آنتی - Ge2 ۷۹۶، ۷۸۴	آنتی - Co^a ۷۳۰-۳۱
آنتی - Ge3 ۷۹۶، ۷۸۴	آنتی - Co^b ۷۳۰-۳۱

اتوانتی بادی ها ۶۲۹	آنتی - ۷۸۵ Ge4
آنتی - ۷۱۸-۱۹ Jo ^a	آنتی - Ge4
آنتی - ۹۲۳-۲۴ Jr ^a	مونوکلونال ۷۸۵
آنتی - ۵۵۵-۶ Js ^a	آنتی - ۹۲۷ GIL
آنتی - ۵۵۵-۶ Js ^b	آنتی - ۸۱۱ Go ^a
آنتی - K(آنتی-KEL1) ۵۴۴-۵۱، ۵۴۴	آنتی - ۷۱۸-۱۹، ۷۱۵ Gy ^a
عفونت میکروبی و... ۵۵۰	آنتی - ۱۰۹-۱۰ H
مونوکلونال ۵۵۱	در سرم های بمبئی ۱۰۹-۱۰
آنتی - ۵۵۱ k	مونوکلونال ۱۱۰
آنتی - ۵۶۰ K11	آنتی - ۲۱۶-۱۸ He
آنتی - ۵۶۰ K12	آنتی - ۸۹۱، ۱۰۹، ۸۷ HI
آنتی - ۵۶۱ K13	آنتی - ۸۹۰، ۱۱۱ Hi
آنتی - ۵۶۱ K14	آنتی - ۲۴۱، ۲۲۴، ۲۰-۲۱ Hil
آنتی - K17(آنتی-Wk ^a) ۵۵۹	آنتی - ۲۳۸، ۲۲۰-۲۱ Hop
آنتی - ۵۶۲-۳ K18	آنتی - ۲۳۸ Hop+(Nob)
آنتی - ۵۶۲-۳ K19	آنتی - ۳۹۹-۴۰۰ Hr
آنتی - ۵۶۲-۳ K22	آنتی - (آنتی-RH17) ۴۲۵-۶ Hr _o
آنتی - ۵۶۲-۳ K23	آنتی - ۴۰۱، ۴۲۵-۶ Hr ^B
آنتی - ۵۶۲-۳ K24	آنتی - ۳۹۹-۴۰۱ hr ^B
آنتی - ۵۴۴ Kell	آنتی - ۳۹۹-۴۰۰ hr ^S
آنتی - ۵۷۹ Km	آنتی - ۲۵۶-۷ Hu
آنتی - ۸۳۳، ۸۳۰ Kn ^a	آنتی - ۲۳۶، ۲۳۴، ۲۲۰-۲۱ Hut
آنتی - ۸۳۳، ۸۳۰ Kn ^b	آنتی - ۷۱۸-۱۹، ۷۱۶ Hy
آنتی - ۵۵۳-۵۴ Kp ^a	آنتی - ۸۸۸-۸۹، ۸۷۴-۷۶، ۹۲ I
آنتی - ۵۶۹-۷۰، ۵۵۳-۵۴ Kp ^b	آنتی - I(لکتین) ۸۸۹
آنتی - ۵۵۴ Kp ^c	آنتی - ۸۹۰ i
آنتی - ۵۵۸-۹ Ku	مونوکلونال ۸۹۰
آنتی - ۵۷۹ Kx	آنتی - ۸۱۰، ۸۰۸ IFC
آنتی - ۹۲۱، ۹۱۶ Lan	آنتی - ۸۴۷-۸، ۸۴۵ In ^a
آنتی - ۱۲۳-۲۴، ۱۶ Le ^a	آنتی - ۸۴۷-۸، ۸۴۵ In ^b
انسانی ۱۲۳	آنتی - ۸۹۲، ۳۳۰ IP
مونوکلونال ۱۲۴	آنتی - ۸۹۲، ۳۳۰ IP1
آنتی - ۱۲۸ Le ^{abx}	آنتی - ۸۹۱ I ^T
آنتی - ۱۲۴-۲۵، ۱۱۹، ۱۶ Le ^b	آنتی - ۸۹۲، ۳۲۸ I ^T P
آنتی - ۱۲۳ Le ^{bH}	آنتی - ۳۲۸ I ^T P1
آنتی - ۱۲۵ Le ^{bH,L}	آنتی - ۸۹۱ j
آنتی - ۱۲۵ Le ^{bL}	آنتی - ۸۶۷-۶۹ JMH
آنتی - ۱۳۰ Le ^c	آنتی بادی های انسانی ۸۶۸
آنتی - ۱۲۹ Le ^c +Le ^d	آنتی بادی های مونوکلونال ۸۶۹
آنتی - ۱۲۹، ۱۰۹ Le ^d	آنتی - ۶۳۳ Jk3
آنتی - ۱۰۹ Le ^{dH}	آنتی - ۶۲۷-۳۰، ۶۲۶ Jk ^a
آنتی - Levay(آنتی-Kp ^c) ۵۵۲-۴	آلوانتی بادی ها ۶۲۷
آنتی - ۳۲۸، ۳۲۴ LKE	اتوانتی بادی ها ۶۲۹
آنتی - ۷۹۳ Ls ^a	اهمیت بالینی ۶۲۸
آنتی - ۵۱۴-۱۵ Lu3	آنتی بادی های مونوکلونال ۶۳۰
آنتی - ۵۲۵ Lu4	آنتی - ۶۲۷-۳۰، ۶۲۶ Jk ^b
آنتی - ۵۲۵-۶ Lu5	آلوانتی بادی ها ۶۲۷

انسانی ۲-۲۶۱	آنتی - Lu6 ۵۲۶
دیالیز کلیوی و... ۲۶۳	آنتی - Lu7 ۵۲۷
آنتی - ^a Ne ۷۳۷	آنتی - Lu8 ۵۲۷
آنتی - Nob ۲۳۷	آنتی - Lu9 ۵۲۶
آنتی - Nob+Hop ۲۳۸	آنتی - Lu11 ۵۳۰
آنتی - (Nou) (آنتی - RH44) ۴۲۵	آنتی - Lu12 ۵۲۸
آنتی - ^a Ny ۲۵۲	آنتی - Lu13 ۵۲۹
آنتی - ^a Ok ۸۵۷	آنتی - Lu14 ۵۲۷
آلوانتی - ^a Ok ۸۵۷	آنتی - Lu16 ۵۳۰
مونوکلونال ۸۵۷	آنتی - Lu17 ۵۳۱
آنتی - Om ۸۹۵	آنتی - Lu20 ۵۳۰
آنتی - Or ۲۵۵, ۲۵۴	آنتی - ^a Lu ۵۱۱
آنتی - ^a Os ۳۰۸, ۲۵۵	اهمیت بالینی ۵۱۲
آنتی - p ۳۳۲, ۳۲۸	آنتی - ^b Lu ۵۱۱-۱۲
آنتی - P ۳۱۷-۱۸	اهمیت بالینی ۵۱۲
لکتین ها ۳۱۸	مونوکلونال ۵۰۴
مونوکلونال ۳۱۸	آنتی - Lud ۸۹۵
آنتی - P1 ۳۱۴-۱۶	آنتی - LW ۳۷-۷۳۶
آلوانتی - P1 ۳۱۴-۱۵	آنتی - ^a LW ۷۴۵
حیوانی ۳۱۵	آنتی - ^{ab} LW ۷۴۶
مونوکلونال ۳۱۵-۱۶	آنتی - ^b LW ۷۴۶
آنتی - ^k P1P ۳۱۵-۱۶	آنتی - M ۱۷۰, ۱۷۹
آنتی - PEL ۳۱۵-۱۶	آلوانتی بادی ها ۲۶۲
آنتی - ^k P ۳۱۵-۱۶, ۳۲۱	حیوانی ۲۶۴
مونوکلونال ۳۲۱	اتوانتی بادی ها ۲۶۳
آنتی - ^k PP1P ۳۱۹-۲۰, ۳۲۴-۲۶	اهمیت بالینی ۲۶۲
آنتی - Pr ۴-۲۰۳, ۸۸۸	انسانی ۶۱-۲۶۰
آنتی - Pr ₁ ۸۹۳	آنتی - M ₁ ۲۵۷
آنتی - Pr ₂ ۸۹۳	آنتی - MAM ۹۲۴
آنتی - Pr ₃ ۸۹۳	آنتی - MAR ۴۰۹
آنتی - RAZ ۵۶۴	آنتی - ^a McC ۳۱-۸۳۰
آنتی - Rd ۷۰۸-۹	آنتی - ^b McC ۳۱-۸۳۰
آنتی - Rg ۷۵۶	آنتی - M ^e ۲۱۸
آنتی - Rg1 ۷۶۵-۶	آنتی - MER2 ۱۹-۵۱۸
آنتی - Rg2 ۷۶۵-۶	آنتی - M ^g ۱۳-۲۰۹
آنتی - Rh	آنتی - M ⁱ ^a ۲۴۱
حیوانی ۶-۷۳۵	آنتی - MINY ۲۴۰
ارتباط با سیستم گروه خونی LW ۶-۷۳۵	آنتی - Mit ۲۵۴
آنتی - Rh26 ۳۹۵	آنتی - M ^t ^a ۲۵۱
آنتی - Rh29 ۴۳۱	آنتی - Mur ۲۴۱
آنتی - Rh33 ۴۱۷	آنتی - MUT ۲۱-۲۲۰
آنتی - Rh34 ۴۰۱	آنتی - M ^v ۲۵۲, ۲۵۳
آنتی - Rh35 ۴۱۵	آنتی - N ۱۷۰, ۱۷۹
آنتی - Rh41 ۴۰۳	آلوانتی بادی ها ۲۶۳
آنتی - Rh46 ۴۱۴, ۴۲۵-۲۶	حیوانی ۲۶۴
آنتی - Rh47 ۴۲۵	اتوانتی بادی ها ۲۶۳
آنتی - Ri ^a ۲۵۱	اهمیت بالینی ۲۶۲

- آنتی - Rx ۸۹۵
 آنتی - S ۱۷۰، ۱۷۹، ۲۶۸-۹
 آنتی - s ۱۷۰، ۱۷۹، ۲۷۰
 آنتی - Sa ۲۰۳
 آنتی - SAT ۲۳۹
 آنتی - Sc1 ۷۰۵-۷
 آنتی - Sc2 ۷۰۵-۷
 آنتی - Sc3 ۷۰۵-۷
 آنتی - s^D ۲۵۳
 آنتی - Sd^a ۲۳-۳۳، ۹۳۵
 لکتین ها و منشأ ۹۳۶
 آنتی - Sd^x به آنتی-Rx مراجعه کنید
 آنتی - Sext ۲۵۷
 آنتی - Sj ۲۵۷
 آنتی - St^a ۲۴۹
 آنتی - Tar ۳۷۹
 آنتی - Tc^a ۱۲-۱۱
 آنتی - Tc^b ۱۲-۱۱
 آنتی - Tm ۲۵۷
 آنتی بادی ضد Rh کامل ۴۳۱
 آنتی-TOU ۵۶۳
 آنتی - TSEN ۲۴۱، ۲۲۱
 آنتی - U ۶-۲۰۵
 آنتی - UI^a ۵۵۶
 آنتی - UMC ۸۱۵
 آنتی - U^x ۲۷۱
 آنتی - U^z ۲۷۱
 آنتی - Vel ۲۰-۹۱۶، ۹۱۹
 آنتی - VLAN ۵۶۳
 آنتی - Vr ۵۱-۲۵۰
 آنتی - VS ۱۲-۲۰۹
 آنتی - Vw ۲۳۶
 آنتی - Wb ۷۹۱
 آنتی - WES^a ۸۱۴
 آنتی - WES^b ۸۱۴
 آنتی - Wj ۵۰-۸۴۹
 آنتی - Wt^a ۵-۶۴۹، ۸۳۴
 آنتی - Wt^b ۵-۶۴۹، ۸۳۴
 آنتی - Xg^a ۵-۶۸۴
 آنتی - Yk^a ۵-۸۳۴
 آنتی - Yt^a ۶۷۱-۶، ۶۷۵
 آنتی - Yt^{ab} ۶۷۶
 آنتی - Yt^b ۶۷۱-۶، ۶۷۵
 آنتروکولیت، اشریشیا کولی، آنتی-P^k ۵۵۰
 آنزیم ها ۱۰-۹
 آنژوپلوتیدی، کروموزوم جنسی ۶۹۷
 اثرنگاری DNA (DNA finger printing) ۳
- اریتروپوئز میلوبلاستیک، آنتی ژنهای Ii و... ۸۹۲
 اریتروپوئز سیدروبلاستیک، آنتی ژنهای Ii و... ۸۹۲
 اریتروبلاستوز جنینی ۳۴۳
 ارومودولین ۹۳۷
 استرپتوکوک سوئیس، سموم ۳۳۰
 اشریشیا کولی
 آنروکولیت و... ۵۵۰
 سیستم MNS و... ۲۷۵
 توکسین های ۳۳۰-۳۲۹
 الپتوسیتوز
 فنوتیپ-2،-3،-4 (Leach) G e و ۷۸۹-۸۰
 انتقال دهنده های غشایی ۸
 بیماری سلیاک، ارتباط با آنتی ژن لوئیس ۱۱۸
 بیماری سلول داسی شکل
 آنتی-Fy4 ۶۰۷
 آنتی-Fy5 ۶۰۶
 آنتی ژنهای Ii و... ۸۹۲
 بیماری کلیوی، ارتباط آنتی-MER2 با ۸۶۵
 بیماری گرانولوماتوز مزمن (CGD) ۹۸۴
 بیماری همالگوتیناسیون سرد (CHAD) ۲۰۳، ۸۷۵، ۸۹۰
 بیماری همولیتیک نوزاد (HDN)
 آنتی بادی های ABO ۱۰۵
 آنتی-D ۳۴۰، ۳۸۸
 آنتی-Fy^a ۶۰۰
 آنتی-Hr₀ ۴۲۶
 آنتی-Js^b ۵۵۶
 آنتی-K ۵۴۹
 آنتی-K22 ۵۶۳
 آنتی-Ku ۵۵۷
 آنتی-M^v ۲۵۳
 آنتی-S ۲۶۹
 آنتی-s^D ۲۵۴
 آنتی بادی های ضد آنتی ژنهای با شیوع زیاد ۹۱۶
 آنتی بادی های لوئیس ۱۲۶
 آنتی بادی های ضد آنتی ژنهای با شیوع کم ۹۱۳
 آنتی بادی های لوتران ۵۱۲
 آنتی بادهای Rh ۴۳۸، ۴۴۶
 آنتی بادی های ضد آنتی ژنهای با
 شیوع کم Rh ۴۳۶
 بیماری هوچکین
 آنتی-I^T ۸۹۱
 اتوانتی-Sc3 ۷۰۷
 CD99 و ۶۹۸
 پارو و ویروس B19 ۳۳۰-۳۳۰
 پدیده B اکسسابی ۹۵۵
 پدیده هوینر-تامسن-فریدنریچ ۹۵۱
 پروتئین پیوند کننده C8 ۸۲۰

- پروتئین های متصل از طریق GPI ۱۸-۸۱۷، ۲۰-۸۱۹
 آنتی ژنهای کرومر و DAF ۸۰۴، ۵۰۶
 آنتی ژنهای دامبروک ۷۱۳
 ۹۲۲ Emm
 آنتی ژنهای Yt و استیل کلینستراز (AChE) ۶۷۱
 پلاسمودیوم فالسیپاروم ۷۴-۲۷۳، ۲۷۸، ۷۹۹-۸۰
 پلاسمودیوم ناولزی ۱۵-۶۱۳
 پلاسمودیوم ویواکس ۱۵-۶۱۴
 پلی آگلوتیناسیون ۶۱-۹۵۰
 اکتسابی ۵۵-۹۵۰
 طبقه بندی ۸۵۳ (جدول)
 تعریف ۹۵۰
 ۹۵۹ HEMPAS
 ۹۶۰ Hyde Park
 ارثی ۶۰-۹۵۸
 میکروبی ۵۵-۹۵۰
 غیرمیکروبی ۵۷-۹۵۵
 ۹۵۹ NOR
 زمینه مخلوط پایدار ۹۶۱
 ۹۵۸ (Cad)Sd(a++)
 ۹۵۱-۵۳ T
 در بدخیمی ۹۵۸
 ۹۵۳-۵۴ Th
 ۹۵۴ Tk
 ۹۵۵-۵۶ Tn
 در بدخیمی ۹۵۸
 ۹۶۱ Tr
 ۹۶۱ Va
 پلی گلیسرول سرآمیدها ۱۹-۱۷
 پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک (ITP)
 اتوانتی-Jk^a ۶۲۹
 آنتی ژنهای Kell ۵۷۰
 تالاسمی، آنتی ژنهای Li ... ۸۹۲
 ترانسفرازهای A ۳۳، ۶۶، ۷۷-۸
 ترانسفرازهای A₁ ۴۹
 ترانسفرازهای A₂ ۴۹
 ترانسفرازهای B ۳۳، ۴-۷۳
 ترانسفرازهای H ۳۱-۲۷، ۸۳، ۷۳
 ترانسفرازهای لوئیس (Le) ۳-۴۲
 دیابت شیرین (ملیتوس)، آنتی-M ... ۲۶۴
 دی ساکارید های پیشساز
 نوع ۱ ۵-۲۳، ۲۲ (شکل)
 نوع ۲ ۵-۲۳، ۲۲ (شکل)
 نوع ۳ ۵-۲۳، ۲۲ (شکل)
 نوع A ۳-۵۲
 نوع ۴ ۵-۲۳، ۲۲ (شکل)
 نوع ۶ ۵-۲۳، ۲۲ (شکل)
- رتیکولوز (reticulosis)، آنتی-I و ... ۸۹۰
 روش بررسی جهش در GYPA ۲۷۱
 زخم اثنی عشر
 ارتباط گروه ABO با ۷-۱۳۶
 ارتباط با آنتی ژن لوئیس ۷-۱۳۶
 ژنهای C4A و C4B ۹۷۶
 ژن CD59 ۹۷۹
 ژن CD44 ۸۵۳
 ژن CD99 ۹۸۳
 ژن CO ۹۷۷
 ژن DAF ۹۷۵
 ژن (H)FUT1 ۲۹-۲۷، ۸۲-۹۸۱
 ژن (SE)FUT2 ۲۹-۲۷، ۸۲-۹۸۱
 ژن (LE)FUT3 ۲۹-۲۷، ۸۲-۹۸۱، ۲۸، ۳-۴۲
 ژن FUT4، FUT5، FUT6 و FUT7 (جدول) ۲۶
 ژن FY ۷۲-۹۷۱
 ژن GYP(B-A-B)Bun ۲۳۰
 ژن GYP(B-A-B)HF ۲۳۰
 ژن GYP(B-A-B)Mur ۲۳۰
 ژنهای GYPA، GYPB و GYPE ۶-۹۷۵
 ژن GYPC ۷۷-۷۷۶، ۷۸۰، ۴-۷۹۳، ۹۷۵
 ژن H ۲۹، ۸۸
 ژن KEL ۴۴۵، ۵۴۴ (جدول)، ۹۷۷
 ژنهای Le و le ۲-۴۱
 ژن MER2 ۴-۸۶۳
 ژنهای M^K ۹۹-۱۹۶
 ژن MNS ۱۹۲، ۶-۹۷۵
 ژن RD ۹۷۴
 ژن RH ۹۷۲
 ژن SC ۹۷۴
 ژنهای Se و se ۳۱-۲۸، ۳-۴۲، ۱۱۶
 ژن S^u ۵-۲۰۴
 سارکوم اوینگ (Ewing)، CD99 و ... ۶۹۸
 سرکوب کننده وابسته به X (XS) ۹۸۵
 سقط جنین، زودرس
 ارتباط آنتی بادی های P با ... ۳۲-۳۳۱
 سلکتین ها ۱۳۱
 سندرم اورمیک همولیتیک ۳۳۰
 سندرم دیاموند-بلاکفان ۸۹۲
 سندرم مکثود ۵۴۰، ۶-۵۷۵، ۹۸۴
 سندرم نقصان Rh ۴۳۳
 سندرم نقص ایمنی اکتسابی (AIDS)
 آنتی-i و ... ۸۹۰
 اتوانتی-U ۲۷۱
 سندرم نیل پاتلا ۹۷۸
 سندرم ویسکات آلدريج، آنتی-i و ... ۸۹۰
 سیالوسیل پاراگلوبوزید ۳۲۹

شینگلا دیزانتری، سموم ۳۳۰
 سیستم های گروه خونی ۲ (جدول)، ۵
 علائم مربوط به آنتی ژن، فنوتیپ، ژن و ژنوتیپ ۴-۵
 تعاریف ۱-۳
 کشف ۱-۳
 نامگذاری ۲-۳
 پلی مرفیسم ها ۱۰
 اصطلاحات ۴-۷
 سیستم گروه خونی ABO (A₁A₂BO)
 توارث غیر طبیعی ۷۷-۸
 ژنهای ABO ۱-۴۰، ۹۷۶
 ژن A ۴-۳۳، ۵۶-۹
 " B ۲۶
 فنوتیپ های A(B) ۷۷-۸
 آنتی بادی ها ۲-۱۰۱، ۱۰۳ (جدول)
 اتوانتی بادی ها ۱۰۶
 اهمیت بالینی ۱۰۴-۶
 «ایمیون» ۱۰۲
 مونوکلونال ۸-۱۰۷
 متعاقب پیوند ۷-۱۰۶
 آنتی ژنها (H, B, A) ۴۱-۳۳
 اکتسابی ۹۷-۹۲
 بیوسنتز، توارث و...
 ژنتیک مولکولی ۴۱-۳۳
 مسیرهای بیوسنتزی ۲۲ (شکل)
 شاخص های کربوهیدراتی ۲۵-۲۳
 فراوانی ها ۵۸
 لکوسیت ها ۱۳۱
 غیرسکرتورها ۳۱-۳۰
 دیگر بافت ها ۴-۱۳۲
 پلاکت ها ۱۳۲
 جنبه های کمی ۵۸
 ترشح ۵۶
 سکرتورها ۳۰-۲۸
 ترانسفرازهای A ۴-۳۳، ۲-۶۱، ۷۷-۸
 ترانسفرازهای B ۴-۳۳، ۲-۶۱، ۷۷-۸
 ترانسفرازهای H ۷۲
 تومورها ۱۳۴
 ارتباط با بیماری ۷-۱۳۶
 فنوتیپ های B(A) ۷۷-۸
 گلیکوکانز و گه های بیان کننده ۱۹-۱۸
 تاریخچه ۱۵-۱۴
 برهم کنش با ژن A ۷-۷۶
 رقابت آللیک ۷۶
 تقویت آللیک ۷۶
 برهم کنش با ژن B ۷-۷۶
 رقابت آللیک ۷۶

تقویت آللیک ۷۶
 علامت گذاری عددی ۱۴ (جدول)
 فراوانی های فنوتیپی و ژنی ۵-۵۳، ۵۵ (جدول)
 ساده ترین سطح ۱۵ (جدول)
 ساختار ۲۵-۱۷، ۲۰ و ۲۱ (جدول)
 cisAB ۸۱-۷۹
 سیستم گروه خونی چیدو / راجرز ۷۱-۷۵۵
 آنتی بادی ها ۶-۷۶۵
 اهمیت بالینی ۷۷۰
 مونوکلونال ۷۷۰
 آنتی ژنهای Rg و Ch، استقرار روی C4 ۶۱-۷۵۷
 ارتباط با بیماری ۷۷۰
 سرولوژی پایه ۷۵۶
 C4 ۶۱-۷۵۷
 پلی مرفیسم های پیچیده ۶۲-۷۶۱
 جور شدن غلط ژنی و
 کراسینگ اور نابرابر ۷۶۴، شکل ۱۷-۳
 ژنتیک مولکولی ۴-۷۶۳
 بررسی توالی آنتیجین ها ۷۶۴ (جدول)
 ژنها (C4A و C4B) ۹۷۶
 علامت گذاری ISBT ۷۷۰
 پیچیدگی های فنوتیپی ۶۹-۷۶۵
 سیستم گروه خونی دافی ۶۱۶-۵۹۱
 آنتی ژنها ۵۹۴ (جدول)
 اثرات آنزیمی روی ۵۹۸
 Fy3 ۶۰۳
 Fy4 ۶۰۷
 Fy5 ۶۰۶
 Fy^a ۵۹۱، ۸-۵۹۴
 Fy^b ۸-۵۹۴
 فراوانی ۵۹۶
 ژن (FY) ۹۷۱
 تعیین ژنوتیپ ۶۰۸
 گلیکوپروتئین
 بعنوان گیرنده کموکاینی ۱۲-۶۱۱
 ژنی که آنرا رمزدهی می کند ۳-۵۹۲
 توارث ۸-۵۹۴
 مالاریا و ۱۵-۶۱۳
 فنوتیپ F y(a-b-) ۲-۶۰۱
 دردیگر گروه های نژادی ۳-۶۰۲
 در مردم آفریقایی الاصل ۲-۶۰۱
 پلی مرفیسم، اساس مولکولی ۷-۵۹۶
 تراکم جایگاه (سطح گلبول)، تکامل و توزیع ۱۰-۶۰۸
 سیستم گروه خونی دامبروک (Dombrock) ۱۹-۷۱۱
 آنتی بادی ها ۱۹-۷۱۸
 آنتی ژنها ۱۷-۷۱۳
 Do^a و Do^b ۱۳-۷۱۳

- سیستم گروه خونی Kell ۸۰-۵۳۹
آنتی ژنها ۵۴۱ (جدول)
- ارتباط گروه های خونی گریچ با... ۷۹۰
در سلول ها و بافت ها ۵۷۱
تأثیر آنزیمها و مواد احیا کننده ۵۷۰-۱
جنبه های تکاملی ۵۷۱
جنبه های عملکردی ۵۷۲
تراکم جایگاه (سطح گلبول) ۵۴۷
ترتیب فضایی روی گلیکوپروتئین Kell ۶۵-۵۶۴
گلیکوپروتئین
ارتباط پروتئین Kx و... ۵۷۵
K و k ۵۱-۵۴۴
فراوانی ها ۵۴۵ (جدول)
Js^a ۶-۵۵۴
Js^b ۶-۵۵۴
پلی مرفیسم و تعیین ژنوتیپ ۵۴۶
بیان غیر طبیعی ۵۴۷
K11 ۵۵۹
K12 ۵۶۰
K13 ۵۶۱
K14 ۵۶۱
K17 (Wk^a) ۵۵۹
K18 ۵۶۲
K19 ۵۶۲
K22 ۵۶۲
K23 ۵۶۳
K24 ۵۶۱
Kp^a ۴-۵۵۲
Kp^b ۴-۵۵۲
Kp^c ۴-۵۵۲
Kp^x ۴-۵۷۳
توارث ۴-۵۷۳
Levay ۴-۵۵۲
RAZ ۵۶۴
TOU ۵۶۳
Ul^a ۵۵۶
VLAN (KEL25) ۵۶۳
گلیکوپروتئین ۳-۵۴۲
پلی مرفیسم K/k ، اساس مولکولی ۵۴۶
فونوتیپ K_o ۵۵۷، ۵۷۵
پروتئین Kx
ارتباط گلیکوپروتئین Kell و... ۵۷۵
ژنی که آنرا رمزدهی می کند ۴-۵۷۳
علامت گذاری ۵۴۱
اکتسابی و تضعیف شده گذرا ۷۰-۵۶۹
Allen ۵۶۹
- جنبه های عملکردی ۷۱۹
Gy^a ۷۱۵
Hy ۷۱۶
Jo^a ۷۱۶-۱۷
بیوشیمی ۷۱۱-۱۲
ژنتیک مولکولی ۷۱۱-۱۲
تکامل و توزیع ۷۱۷
تأثیر آنزیم ها و مواد احیا کننده ۷۱۷
فونوتیپ ها ۷۱۴ (جدول)
null دامبروک ۷۱۵
سیستم گروه خونی دیگو (Diego) ۶۶۲-۶۴۲
آنتی ژنها ۶۴۴ (جدول)
Di^a
تأثیر آنزیم ها و مواد
احیا کننده ۶۴۷
فراوانی ها ۶۴۳
توارث ۶-۶۴۵
پلی مرفیسم، توارث و اساس
مولکولی ۶-۶۴۵
Di^b
تأثیر آنزیم ها و مواد
احیا کننده ۶۴۷
فراوانی ها ۶۴۳
توارث ۶-۶۴۵
پلی مرفیسم، توارث و اساس
مولکولی ۶-۶۴۵
ضعیف ۶۴۷
با شیوع کم ۸-۶۴۷
رایت (Wright) ۶۴۹
Wr^a ۶۴۹
Wr^b ۶۴۹
ارتباط با GPA ۵۲-۶۵۰
نقصان باند ۳ ۶۶۱
جنبه های عملکردی باند ۳ ۶۰-۶۵۸
سیستم گروه خونی سیانا (Scianna) ۹-۷۰۳
آنتی بادی ها ۷-۷۰۶
آنتی ژنها
Bu^a ۷۰۳
Sc1 و Sc2 ۷۰۳-۴
Sc3 ۷۰۵
Sm ۷۰۳
ارتباط با آنتی ژن رادین (Radin) ۷۰۳، ۷۰۸-۹
بیوشیمی ۸-۷۰۷
تأثیر آنزیمها و مواد احیا کننده ۷۰۷
ژن (SC) ۹۷۴
گلیکوپروتئین ۸-۷۰۷
فونوتیپ Sc:-1,-2,-3 ۷۰۵

فنونیتپ های ضعیف شده Kell ۵۶۶-۷۰
 گریچ منفی ها ۵۶۶
 تأثیر Kp^a ۵۶۷
 K_{mod} ۵۶۸-۹
 مک لئود ۵۷۵-۷۷، ۵۶۶
 توارث ۵۷۶-۷۷
 غیرفعال شدن کروموزوم X ۵۷۸-۹
 علائم ۴، ۵ (جدول)
 سیستم گروه خونی کید (Kidd) ۶۲۳-۶۳۶
 آنتی ژنها
 Jk^a
 تکامل و توزیع ۶۳۴
 فراوانی ۶۲۶
 توارث ۶۲۶-۷
 Jk^b
 تکامل و توزیع ۶۳۴
 فراوانی ۶۲۶
 توارث ۶۲۶-۷
 $Jk3$ ۶۳۰-۳۴
 ژن (JK) ۹۸۰
 فنونیتپ $Jk(a-b-)$ ۶۳۰-۳۴
 نوع غالب ۶۳۳-۴
 نوع مغلوب ۶۳۱-۲
 گذرا ۶۳۴
 آزمایش لیز اوره ۶۳۲
 تأثیر آنزیم ها و مواد احیا کننده ۶۲۷
 گلیکوپروتئین
 ژنی که آنرا رمزدهی می کند ۶۲۳-۴
 بعنوان انتقال دهنده اوره گلبول قرمز ۶۳۵-۶
 پلی مرفیسم، اساس مولکولی ۶۲۶-۷
 سیستم گروه خونی کرومر (Cromer) ۸۰۵-۲۰
 آنتی بادی ها ۸۱۱-۱۷
 اهمیت بالینی ۸۱۶
 آنتی ژنها
 $(CROM1)Cr^a$ ۸۱۱
 $(CROM5)Dr^a$ ۸۱۲-۱۳
 $(CROM6)Es^a$ ۸۱۴
 جایگاه روی DAF ۸۰۸
 خصوصیات سرولوژیک ۸۱۵
 $(CROM2)Tc^a$ ۸۱۱-۱۲
 $(CROM3)Tc^b$ ۸۱۱-۱۲
 $(CROM4)Tc^c$ ۸۱۱-۱۲
 Tc^aTc^b ۸۱۱-۱۲
 $(CROM10)UMC$ ۸۱۵
 $(CROM8)WES^a$ ۸۱۳-۱۴
 $(CROM9)WES^b$ ۸۱۳-۱۴
 DAF ۸۱۰، ۸۰۶

جنبه های عملکردی ۸۱۷-۱۸
 بعنوان گیرنده برای میکروارگانیسم های
 بیماریزا ۸۱۹
 Inab ۸۰۸، ۸۱۰
 آنتی بادی های مونوکلونال ۸۱۷
 سیستم گروه خونی کولتون (Colton) ۷۲۳-۳۲
 آنتی بادی ها ۷۳۰-۳۱
 آنتی ژنها ۷۲۶-۹
 Co^a و Co^b ۷۲۵
 جایگاه روی آکوپورین-۱ ۷۲۳-۴
 $Co3$ ۷۲۸-۹
 فنونیتپ $Co(a-b-)$ ۷۲۸-۹۷
 جنبه های عملکردی ۷۳۱-۳۲
 فراوانی های ژنی ۷۲۶ (جدول)، ۷۲۷
 گلیکوپروتئین و ژنی که آنرا
 رمزدهی می کند ۷۲۳-۴
 مونوزومی ۷۲۹
 سیستم گروه خونی گریچ ۷۷۵-۸۰۰
 آنتی بادی ها ۷۹۵-۷
 آنتی ژنها ۷۷۸ (جدول)
 $(GE7)An^a$ ۷۹۴
 تکامل ۷۹۷
 $(GE8)Dh^a$ ۷۹۵
 توزیع ۷۹۷
 $Ge2$ ۸۸۳-۵
 $Ge3$ ۸۸۳-۵
 $Ge4$ ۸۸۳-۵
 با شیوع کم ۷۹۱-۹۵
 $(GE6)Ls^a$ ۷۹۳
 $(GE5)Wb$ ۷۹۱
 ارتباط با سیستم گروه خونی Kell ۷۹۰-۹۱
 مطالعات شیوع ۷۸۵ (جدول)
 فنونیتپ های گریچ ۷۸۸
 فنونیتپ های گریچ منفی ۷۸۸-۹۰
 $(Yus)Ge:-2,3,4$ ۷۸۶
 $Ge:-2,-3,4$ (گریچ) ۷۸۸
 $(Leach)Ge:-2,-3,-4$ ۷۸۹
 GPD و GPC
 ارتباط با اسکلت غشا ۷۹۸
 ژن رمزدهی کننده ۷۷۹-۱۰
 سیالوگلیکوپروتئین های
 غشاء گلبول قرمز ۷۷۶
 ژن $GYPG$ ۷۷۶، ۷۷۹-۱۰، ۷۸۸، ۹۷۵
 تشکیلات ۷۸۰
 تاریخچه سرولوژیک ۷۸۱-۸۳
 سیستم گروه خونی Hh
 تاریخچه ۱۶

- علامت گذاری عددی ۱۶
- سیستم گروه خونی Indian ۵۳-۸۴۱
- آنتی بادی ها ۸-۸۴۷
- آنتی ژنها
- AnWj ۵۱-۸۴۹
- خصوصیات ۸۴۶
- تکامل ۸۵۱
- توارث و فراوانی ۸۴۵
- جایگاه روی گلیکوپروتئین CD44 ۸۵۳
- فنونیتپ Lu_{null} ۸۵۰
- بعنوان گیرنده برای همافیلوس
- آنفلوآنزا ۸۵۱
- تأثیر In(Lu) روی ۸۴۷
- Hermes ۸۴۲
- In^b و In^a ۴۶-۸۴۵
- Salis ۸۴۵
- گلیکوپروتئین CD44 ۴۲-۸۴۱
- تأثیر In(Lu) روی بیان ۸۴۷
- جایگاه آنتی ژنها روی ۸۴۷
- فراوانی های ژنوتیپی و فنوتیپی ۸۴۵
- اساس مولکولی پلی مرفیسم ۶-۸۴۵
- سیستم گروه خونی لوئیس
- آنتی بادی ها ۷-۱۲۳
- اهمیت بالینی ۱۲۶
- پیوند کلیوی ۷-۱۲۶
- آنتی ژنها ۷-۴۱
- Ale^b ۴۳
- ALe^v ۵-۲۳
- BLe^b ۴۳
- BLe^v ۵-۲۳
- تکامل ۱۲۰
- در طول بارداری ۱۲۱
- Le^a ۴-۲۳، ۲۲-۱۱۶، ۳-۴۲، ۱۳۴
- در پلاسما ۱۱۷
- گلبولهای قرمز ۱۱۶
- ترشحات ۱۱۷
- Le^{abx} ۸-۱۲۷
- Le^b ۴-۲۳، ۳-۴۲، ۱۳۴
- در پلاسما ۱۱۷
- گلبولهای قرمز ۱۱۶
- ترشحات ۱۱۷
- Le^c ۱۷، ۳۰-۱۲۹
- Le^d یا H نوع ۱ ۱۷، ۳۰-۱۲۹
- Le^x (هاپتن X) ۱۷، ۵-۲۳، ۸-۱۲۷، ۱۳۰
- Le^y (هاپتن Y) ۱۷، ۵-۲۳، ۱۳۰
- در پلاسما ۱۱۷
- در گلبولهای قرمز ۱۱۶
- در ترشحات ۱۱۷
- سیالیل-Le^x ۱۳۰
- در کیمراهای دوقلو ۱۱۹
- جذب توسط گلبولهای قرمز ۱۹-۱۱۸
- ارتباط با بیماری ۷-۱۳۶
- بیوسنتز، توارث و ژنتیک مولکولی ۴-۴۱
- مسیرهای بیوسنتزی ۲۲(شکل)
- شاخص های کربوهیدراتی ۵-۲۳
- جنبه های عملکردی ۱۳۸
- گلیکوکائزورگه های بیان کننده ۱۹-۱۸
- تاریخچه ۱۷-۱۴
- علامت گذاری عددی ۱۴(جدول)
- فراوانی های فنوتیپی و ژنی ۱۲۲
- در گلبولهای قرمز ۱۲۲
- پلاکت ها ۱۳۲
- لوکوسیت ها ۱۳۱
- تومورها ۵-۱۳۴
- ساختار ۲۵-۱۷، ۲۰ و ۲۱(اشکال)
- سیستم گروه خونی LW ۷۵۱-۷۳۵
- آنتی ژنها
- تکامل ۷۴۳
- فراوانی ۷۴۰
- LW ۳۴۲، ۷۳۶
- LW^a ۸-۷۳۷
- LW^{ab} ۷۴۲
- LW^b ۸-۷۳۷
- Ne^a ۷۳۷
- آنتی بادی ها ۴۹-۷۴۵
- آنتی-Rh حیوانی ۷۳۵، ۷۴۸
- اهمیت بالینی ۷-۷۴۶
- مونوکلونال ۹-۷۴۸
- گذرا ۷۴۶
- ارتباط با سیستم Rh ۶-۷۳۵
- اثرات دژاژ ۷۴۳
- تأثیر آنزیم ها و مواد احیا کننده ۷۴۳
- جنبه های عملکردی ۵۱-۷۴۹
- گلیکوپروتئین و ژنی که آنرا
- رمزدهی می کند ۱۰-۷۳۸
- توارث ۷۴۱
- ژن LW ۸۲-۹۸۱
- ژنوتیپ ها و فنوتیپ ها ۷-۷۳۶، ۷۳۷(جدول)
- LW اکتسابی ۷۳۶
- LW- اکتسابی ۵-۷۴۴
- مشکلات مربوط به علامت گذاری ۷۳۶
- LW(a-b-ab+) ۵-۷۴۴
- ارتباط با D ۷۴۲
- سیستم ناپ(Knops) ۸۳۸-۸۲۵

۱۹۲-۹۵، ۱۷۲ En^a
 ۲۵۰ ENAV
 ۲۴۹ (MNS39)ENEP
 ۲۴۷-۸ (MNS37)ERIK
 ۲۵۳ (MNS22)Far
 ۲۱۶-۱۸ (MNS6)He
 ۲۴۹ (MNS41)HAG
 ۲۱۹-۲۱ (MNS20)Hil
 ۲۳۷-۳۸ (MNS26)Hop
 ۲۵۶ (Hunter)Hu
 با شیوع کم ۱۶-۲۱۵ (ج)، ۲۴۹-۵۵
 ۱۸۳ M
 ۲۵۷ M₁
 ۲۵۰ (MNS43)MARS
 ۲۱۴ (MNS8)M^c
 ۲۱۸ M^e
 ۲۰۹-۱۳ (MNS11)M^b
 ۲۴۰ (MNS24)MINY
 ۲۵۴ (MNS24 .Mitchel)Mit
 ۲۴۱ (MNS10)Mur
 ۲۵۱ (MNS14 .Martin)Mt^a
 ۲۵۳، ۲۵۲ (MNS21)M^v
 ۱۸۳ N
 ۲۳۷ (MNS27)Nob
 ۲۵۲ (MNS18 .Nyberg)Ny^a
 ۲۵۵، ۲۵۴ (MNS31 .Oriss)Or
 ۳۰۸، ۲۵۵ (MNS38)Os^a
 ۲۵۱ (MNS16 .Ridley)Ri^a
 S و S ۱۸۵
 ۲۲۷ (MNS36)SAT
 ۲۵۳ (MNS23 .Dreyer)s^D
 ۲۵۶ Sj
 ۲۴۵ (MNS15 .Stones)St^a
 ۹۵۰-۵۱، ۲۵۹ T
 ۲۵۹، ۲۵۶ Tm
 ۲۵۹ Tn
 ۲۴۰ (MNS33)TSEN
 ۲۵۰ (MNS12)Vr
 ۲۳۴-۶ (MNS9)Vw
 ارتباط با Rh ۲۷۲
 بیوشیمی و ژنتیک مولکولی ۱۷۶-۸۸
 اثر دخالت آنزیمی ۱۸۹-۹۱
 کیموتریپسین ۱۹۰
 پاپائین، فیسین، بوملین و پروناز ۱۹۰
 پروتازها ۱۸۹-۹۰
 سیالیداز ۱۹۱
 تریپسین ۱۸۹-۹۰

خصوصیات آنتی بادی ها ۸۳۴
 ادامه سیستم ناپ، خصوصیات آنتی بادی ها...
 اهمیت بالینی ۸۳۵
 آنتی ژنها ۵۲۰، ۸۳۰-۳۳
 آنتی ژنهای Cost ۸۲۵
 Cs^a و Cs^b ۸۳۷-۸
 فراوانی ها ۸۳۱ (جدول)
 ۸۲۹ Kn^a
 ۸۲۹ Kn^b
 ۸۳۰-۳۱ McC^a
 ۸۳۰-۳۱ McC^b
 جایگاه روی CR1 ۸۲۸
 Vil و SI^a (KN7 و KN4) ۸۳۱-۳۲
 قدرت ۸۳۳
 ۸۳۲-۳ (York)Yk^a
 ۸۲۷-۲۸ (CD35)CR1
 ارتباط با مالاریا ۸۳۶-۷
 جنبه های عملکردی ۸۳۷
 تأثیر آنزیم ها و مواد احیا کننده ۸۳۴
 فنوتیپ Helgeson ۸۲۹
 فنوتیپ ها، فراوانی ها ۸۳۱ (ج)
 Vil ۸۳۱-۳۲
 سیستم گروه خونی MNS
 آنتی بادی ها ۷۱-۲۶۰
 آنتی-M و آنتی-N حیوانی ۲۶۴
 آنتی-N و دیالیز کلیوی ۲۶۳
 آنتی-S ۲۶۸-۹
 آنتی-s ۲۷۰
 آنتی-U ۲۰۵-۶
 آنتی-U^x ۲۷۱
 آنتی-U^z ۲۷۱
 اهمیت بالینی آنتی-M و آنتی-N ۲۶۲
 وابسته به گلوکز ۲۶۴
 آنتی-M انسانی ۲۶۰-۱
 آنتی-N انسانی ۲۶۰-۱
 لکترین ها ۲۶۷-۸
 مونوکلونال ۲۶۴-۵
 آنتی ژنها
 ارتباط با گلیکوزیلاسیون
 غیر طبیعی گلیکوفورین ۲۵۶-۵۹
 بیوشیمی ۲۵۸
 فراوانی های نسبی ۸-۲۵۷، ۲۵۸ (ج)
 ارتباط با بیان غیر طبیعی Wt^b ۲۴۹-۵۰
 Can (Canner) ۲۵۶
 CI^a (MNS17 .Caldwell) ۲۵۲
 Dantu (MNS25) ۲۴۲-۴۵
 تکامل و توزیع ۲۷۶

- ۲۲۸-۳۲ (Mi.III)GP.Mur
 گلیکوفورین های هیبرید ۲۱۰-۱۱ (شکل)
 فنوتیپ های میلتنبرگر ۲۱-۲۱۹، ۲۲۱ (ش)
 ۲۰۳-۴ Pr
 واریانهای کمی ۲۶۰
 ۲۶۰ N₂
 ۲۶۰ S₂
 ۲۰۳-۴ Sa
 ۲۰۴-۸ U
 بیوشیمی ۲۰۷
 فراوانی و توارث ۲۰۶-۷
 ژنتیک مولکولی ۲۰۸
 ۲۰۱ Wi^b
 سیستم گروه خونی لوتران (Lutheran)
 آنتی ژنها ۱۲-۵۰۸
 ۵۲۰ AnWj
 ۵۲۹ Auberger
 ۵۲۹ (Lu18)Au^a
 ۵۲۹ (Lu19)Au^b
 تکامل ۵۱۰
 تأثیر آنزیم ها و مواد احیا کننده ۵۳۱
 ۵۰۸-۱۱ (LU1)Lu^a
 فراوانی ها ۵۰۸-۹
 توارث ۵۰۹
 ۵۰۸-۱۱ (LU2)Lu^b
 فراوانی ها ۵۰۸-۹
 توارث ۵۰۹
 ۵۲۵ Lu4
 ۵۲۵ Lu5
 ۵۲۶ Lu6
 ۵۲۷ Lu7
 ۵۲۸ Lu8
 ۵۲۶ Lu9
 ۵۳۱ Lu10
 ۵۳۱ Lu11
 ۵۲۷ Lu14
 ۵۳۱ Lu17
 ۵۳۰ Lu20
 ۵۳۱ Singleton
 سرکوب شده توسط In(Lu) ۵۲۰-۲۱
 نوسان در قدرت آنتی ژنی ۵۱۰
 گلیکوپروتئین های لوتران ۵۰۴-۷
 توزیع و اعمال ۵۳۱-۳
 ابرخانواده ایمونوگلوبولین ۵۰۶
 ژن In(Lu) ۵۱۶-۱۷، ۵۰۶-۷
 اثرات ۵۱۸-۲۴
 اثرات متغیر ۵۲۳
- فراوانی ها ۱۷۳-۵
 S.N. M و ۱۷۳-۵
 گلیکوفورین ها
 عملکرد و تکامل ۲۷۶-۹
 و مالاریا ۲۷۳-۴
 ژنهای GYPB و GYPB ۱۷۲-۳، ۱۸۶-۸، ۹۷۵
 ژن GYPE ۱۷۲-۳، ۱۸۶-۸، ۹۷۵
 تاریخچه ۱۷۰-۳
 توارث ۱۷۵-۶
 M^k ۱۹۶-۹۹
 آنتی بادی ها ۲۰۲
 بیوشیمی ۱۹۸
 ژنتیک مولکولی ۱۹۹
 آنتی بادی های مونوکلونال ضد شاخص های
 غیر پلی مرفیک ۲۰۲-۳
 فنوتیپ ها و ژنوتیپ ها ۱۷۳ (ج)
 En(a-) ۱۷۲، ۱۹۲-۹۶
 بیوشیمی ۱۹۵-۶
 فراوانی ژن En ۱۹۵
 ژنتیک مولکولی ۱۹۶
 خصوصیات سرولوژیک ۱۹۳-۴
 En(UK) ۱۲۷-۸
 فنوتیپ های نقصان GPA ۲۰۴-۱۹۲
 واریان های مرتبط با GP(A-B) (نوع
 لپور) ۲۲۴-۲۸
 (Mi.V)GP.Hil ۲۲۴-۲۵
 هیبریدهای GP(A-B) مرتبط با آنتی ژن
 S ۲۲۵-۶
 واریانهای مرتبط با GP(A-B-A) ۲۳۳-۳۹
 GP(A-B-A)Sat ۲۳۹
 (Mi.IX)GP.Dane ۲۳۳-۴
 GP.Hut ۲۳۴-۶
 (Mi.VIII)GP.Joh ۲۳۷-۸
 (Mi.VII)GP.Nob ۲۳۷-۸
 GP.Vw ۲۳۴-۶
 GP(A-B-A)KI ۲۳۹
 واریانهای مرتبط با GP(B-A) (نوع
 آنتی-لپور) ۲۴۲-۴۹
 GP.Dantu ۲۴۲-۴۵
 GP.EBH ۲۴۷
 GP.Sch ۲۴۵-۶
 GP.Zan ۲۴۶-۷
 واریانهای مرتبط با GP(B-A-B) ۲۲۸-۳۳
 (Mi.VI)GP.Bun ۲۲۸-۳۲
 (Mi.X)GP.HF ۲۲۸-۳۲
 (Mi.IV)GP.Hop ۲۲۸-۳۲
 GP.Kip ۲۲۹

۳۷۳ DIII
 ۳۷۷ DIV
 ۳۷۸ DV
 ۳۷۸ DVI
 ۳۷۹ DVII
 ۳۸۱ DAR
 ۳۸۰ DBT
 ۳۸۰ DFR
 ۳۸۱ DHAR
 در انتقال خون ۳۸۸-۹
 ضعیف ۳۸۵، ۳۸۲، ۳۶۷-۸
 ۳۷۳-۴ DAK
 ۳۶۵ (Del)DEL
 تکامل و توزیع ۴۵۰
 پیشسازهای اریتروئیدی ۴۵۰
 گلبولهای قرمز جنینی ۴۵۰
 دیگر سلولها و بافت ها ۴۵۰
 ۹۲۵، ۳۶۲ Duclos
 ۳۶۲-۶۸ D^u
 ۳۷۸ (RH23)D^w
 ۳۹۷-۴۰۲ e و E
 پلی مرفیسم ۳۹۷
 فنوتیپ، پیش بینی از
 روی DNA ۳۹۸
 واریانها ۳۹۸
 ۳۹۸-۹۹ (RH11)E^w
 ۴۳۵، ۳۸۰ (RH50)FPTT
 ۴۰۴-۶ (RH12)G
 ۳۷۷ Go^a
 ۹۱۲ HOFM
 ۳۹۹-۴۰۰ (RH18)Hr
 ۴۰۱ hr^B
 ۴۰۱ Hr^B
 ۳۹۹-۴۰۰ (RH19)hr^S
 ۹۱۲ LOCR
 با شیوع کم ۴۳۳-۳۷
 ۳۶۲ LW
 ۴۰۹ (RH51)MAR
 ۳۹۵-۶ Rh26
 ۴۰۱ Rh31
 ۳۳۵، ۳۸۰ Rh32
 ۳۸۱ Rh33
 ۴۰۱ Rh34
 ۴۱۵ Rh35
 ۳۶۹ Rh^D، Rh^C، Rh^B، Rh^A
 ۴۲۵ (RH45)Riv
 ۳۸۱ R₀^{Har}

۵۱۳-۱۷ Lu_{null}
 اکتسابی ۵۲۴
 نوع غالب ۵۱۶
 فراوانی ۵۱۳، ۵۱۴ (ج)
 نوع مغلوب ۵۱۴-۱۵
 نوع وابسته به X ۵۲۳-۴
 علائم ۴-۵
 اصطلاحات ۴
 سیستم گروه خونی Ok ۸۵۷-۶۱
 سیستم گروه خونی RAPH ۸۶۳-۶۶
 سیستم گروه خونی JMH ۸۶۷-۷۱
 سیستم گروه خونی Rh
 آنتی بادی ها ۴۳۸-۴۸
 ۳۹۶ Cc
 وابسته به آنزیم ۴۴۶
 مشتق از دهنده پیوند ۴۴۷
 ۴۰۲ Ee
 آنتی ژنها
 ۳۷۸-۹ (RH52)BARC
 ۴۱۹ (RH36)Be^a
 C و c ۳۹۲-۹۶
 واریانهای جزئی ۳۹۵
 فنوتیپ، پیش بینی از
 روی DNA ۳۹۴
 پلی مرفیسم ۳۹۳
 f یا ce (RH6) ۴۰۳
 Rh41 و (RH74)Ce ۴۰۴
 (RH22)CE ۴۰۴
 (RH27)cE ۴۰۴
 مرکب ۴۰۳
 ۳۹۳ C^u
 (RH8)C^w ۴۰۷-۸
 (RH9)C^x ۴۰۷-۸
 (RH1)D ۳۶۴-۶۹، ۳۴۳، ۳۴۰
 افزایش یافته ۳۸۵
 اپیتپ ها ۳۸۳-۴، ۳۶۹-۷۰
 ژنتیک مولکولی ۳۶۵
 آفریقایی ها ۳۶۶
 آسیایی ها ۳۶۷
 اروپایی ها ۳۶۵
 جزئی ۳۶۷-۶۸
 فنوتیپ، پیش بینی از
 روی DNA ۳۸۹-۹۲
 تعداد جایگاه های سطح گلبول ۳۸۶
 اثر *trans* مربوط به C ۳۸۵
 واریانها ۳۷۳-۸۳
 ۳۷۳ DII

توارث ۳۴۸
ژنتیک مولکولی ۳۵۰-۳۶۴
موزائیک ها ۴۴۸-۴۹
افراد سالم ۴۴۹
بدخیمی ۴۴۸
مدل های ژنتیکی و علامت گذاری ۳۴۴-۶
تئوری فیشر-ریس ۳۴۴
علامت گذاری عددی ۳۴۵
مدل دو لوکوسی تیپ ۳۴۵
تئوری Rh-Hr وینر ۳۴۴
فنوتیپ
D-- ۲۲-۴۲۰
D.. و آنتی ژن (Rh37)Evans ۴۲۲
واریانهای D ۳۷۱ و ۳۷۲ (جداول)
DII ۳۷۳
DNU ۳۷۳
DNB ۳۷۳
Dc- ۴۲۳-۴
DC^w- ۴۲۴
DIV(C)- و Riv (RH45) ۴۲۵
D^u ۳۶۷-۸
r^G ۳۰۴-۶
Rh_{mod} ۴۳۰
Rh_{null} ۴۲۶-۳۳
نوع آمورف ۴۲۷
آنتی بادی ها ۴۳۱
نوع تنظیم کننده ۴۲۸-۲۹
سیستم گروه خونی Xg ۶۷۹-۹۹
آنتی ژنها
در حیوانات ۶۹۸-۹
Xg^a ۶۸۰-۸۴
بیوشیمی ۶۸۱
تکامل و از دست رفتن ۶۸۳
دژاژ و چگالی جایگاه ۶۸۳
روی دیگرسلولها ۶۸۴
ارتباط با بیماری ۶۹۷-۸
جنبه های عملکردی ۶۹۷-۸
(12E7)CD99 ۶۸۵-۶، ۶۸۰
فراوانی های ژنی ۶۸۰، ۶۸۲ (ج)
توارث ۶۸۰-۸۱
ژنهای MIC2 و XG ۹۸۳-۴، ۹۸۹-۹۲
منطقه اتوزومی کاذب ۶۸۸-۹
آنئوپلوئیدی کروموزوم جنسی ۶۹۷
غیرفعال شدن کروموزوم X ۶۸۷-۸
بیان Xg^a و پلی مرفیسم کمی CD99 ۶۹۳
مردان XX ۶۹۵-۶
سیستم گروه خونی Yt (کارت رایت) ۶۷۰-۷۶

STEM (RH49) ۴۰۲
Tar (RH40) ۳۷۹
VS یا e^s (RH20) ۴۰۹-۱۲
ارتباط با سیستم MNS ۲۷۲
ارتباط با اسکلت غشائی ۳۶۴
اتوانتی بادی ها ۴۴۶-۷
بیوشیمی ۳۵۰-۳۶۴
گلیکوپروتئین های فرعی ۳۶۲-۳
پلی پپتیدهای Rh ۳۵۰-۳۶۴
گلیکوپروتئین های CcEe ۳۵۳-۴
کلون کردن ژن های Rh ۳۵۱-۲
پلی پپتید D ۳۵۲-۴
شناسایی و جداسازی ۳۵۰
سازماندهی ژنها ۳۵۶
بیان کاهش یافته آنتی ژنهای CcEe ۴۱۲-۲۰
Dce ۴۱۳-۱۷
و JAL (RH48) ۴۱۵
و Rh35 ۴۱۵
تضعیف شده ۴۱۶-۱۷
مرتبط با FPTT ۴۱۶
R¹Lisa ۴۱۶
R^N یا آنتی ژن D(C)(e) و Rh33 ۴۱۳-۱۴
Dce ۴۱۷-۱۸
هاپلوتیپ های تضعیف شده ۴۱۸
JAL ۴۱۵
R^oHar یا آنتی ژن DHARc(e)
و Rh33 ۴۱۷
هاپلوتیپ های DcE یا dcE ۴۱۹
dce ۴۱۸-۱۹
d(c)(e)
و آنتی ژن B^e ۴۱۹
d(C)(c) یا r^m ۴۱۹
Rh:-32,-46, ۴۱۹
r^L ۴۱۸
r^t ۴۱۸
r^{yn} ۴۱۸
dCE ۴۲۰
r^M ۴۲۰
جنبه های تکاملی ۴۵۲-۳
جنبه های عملکردی ۴۵۱-۲
ژنها
بیان در آزمایشگاه ۳۵۹
تشکیلات ۳۵۶-۷
مدل های ژنتیکی ۳۴۴-۶
ژنوتیپ ها و فنوتیپ ها ۳۴۷، ۳۴۹ (ج)
فراوانی های هاپلوتیپی ۳۴۶، ۳۴۶ (ج)
تاریخچه ۳۴۲-۳

- ژن (ACHE) ۹۷۸
 فنوتیپ گذرا ۶۷۶
 Yt^b و Yt^a
 توزیع و تکامل ۶۷۴
 اثر آنزیم ها و عوامل احیا کننده ۶۷۴
 فراوانی ۶۷۲
 توارث ۶۷۲-۷۳
 پلی مرفیسم، اساس مولکولی ۶۷۳
 استیل کلینسترز گلبول قرمز و... ۶۷۱
 عیار بالا میل پیوندی کم (HTLA) ۸۳۴
 فنوتیپ بمبی (O_h) ۸۱، ۳۱، ۸۷-۸
 آنتی-H- ۱۰-۱۰۹
 فراوانی و توزیع ۸۳
 گلیکوزیل ترانسفرازها ۸۳
 ژن H ۸۲
 خصوصیات سرولوژیک ۸۱
 بقاء در داخل بدن (in vivo) ۸۳
 فنوتیپ null دیگو (Diego) ۶۶۱
 فنوتیپ های فاقد H ۹۲-۸۱
 ژنتیک ۸۷-۹
 غیرسکرتور فاقد H (بمبی) ۸۷-۹۰، ۸۴-۵
 سکرتور فاقد H ۷-۸۶
 غیر سکرتور دارای نقصان جزئی H (A_h، B_h، AB_h) ۸۴-۵
 H_m ۹۱-۹۰
 بیان I و i ۹۲
 فنوتیپ Reunion ۸۴-۵
 فنوتیپ In(Lu) و In(Lu) ۲۴-۵۱۳
 مرفولوژی و متابولیسم الکترولیت غیرطبیعی
 اریتروسیت ۵۳۲
 AnWj ۵۱۰-۵۱، ۵۲۰
 In^a و CD44 ۵۲۰
 CDw75 ۵۲۱
 i ۵۲۰، ۸۷۷
 سیستم ناپ (Knops) ۵۲۰
 پیوستگی با RH ۹۷۲
 MER2 ۵۲۰
 دیگر آنتی ژنها ۵۲۰
 P1 ۵۱۹
 فنوتیپ Leach ۷۸۹
 فنوتیپ Reunion ۸۴-۵
 فنوتیپ (Cad)Sd(a++) ۳۴-۹۳۲، ۹۵۸
 فنوتیپ های Yus ۷۸۶
 فوکوزیدوز، ارتباط با آنتی ژن لوئیس ۱۳۷
 کاتاراکت، مادرزادی، فنوتیپ i و... ۸۰-۸۷۹
 کارسینوم
 B اکتسابی و... ۹۳
 آنتی-Tj^a ۳۲۴
- کلکسیون اوبرگر (Auberger) ۶
 کلکسیون کرومر ۶
 کلکسیون گریچ ۶
 کلکسیون گریگوری (Gregory) ۶
 کلکسیون Indian ۶
 کلکسیون لوتران ۶
 کلکسیون رایت (Wright) ۶
 کم خونی دیس اریتروپوئیتیک مادرزادی (CDA)
 آنتی ژن AnWj ۸۴۵، ۸۵۳
 کمبود CD44 ۸۴۵، ۸۴۹
 آنتی ژنهای Ii و ۸۹۲
 فنوتیپ In(a-b-) ۸۴۷
 کم خونی همولیتیک اتوایمیون (AIHA)
 آنتی-i- ۸۹۰
 آنتی-I^T- ۸۹۱
 آنتی-I^TP- ۸۹۲
 آنتی-Kp^b- ۵۶۹
 آنتی-LW- ۷۴۸
 آنتی-Or- ۵-۲۵۴
 آنتی-S- ۹-۲۶۸
 آنتی-Vw- در ۲۳۶
 اتوانتی-En^a- ۲۰۱
 اتوانتی-Jk^a- ۶۲۹
 اتوانتی-pk^k- ۳۲۱
 اتوانتی-Sc1- ۷۰۶
 Rh ۷-۴۴۶
 کم خونی همولیتیک ناشی از متیل دوبا
 اتوانتی-U- ۲۷۱
 گروه های خونی P
 آنتی بادی ها، ارتباط با سقط زودرس ۲-۳۳۱
 آنتی ژنها
 سری گلوبوزید ۹-۳۰۷
 LKE (Luke) ۳-۳۰۲، ۴-۳۲۲
 بیوشیمی ۳۰۹
 تکامل و توزیع ۳۲۳
 فراوانی و توارث ۳۲۲
 دخالت دیگر آنتی ژنها ۳۲۴
 نوسان در قدرت ۳۲۳
 P (گلوبوزید) ۳۰۲، ۳۰۸، ۳۱۶
 P1 ۳۰۵
 بیوشیمی ۳۰۵
 روی کروموزوم ۲۲ ۹۸۳
 تکامل و توزیع ۳۱۴
 فراوانی و توارث ۱۳-۳۱۲
 منابع ۳۱۴
 نوسان در قدرت ۳۱۳
 سری پاراگلوبوزید ۶-۳۰۴

- گلیکوفورین B (CD235B, GPB) ۱۷۲، ۱۷۶-۷، ۱۷۹-۸۰، ۱۸۴-۵
 کلون سازی و تشکیلات ژنی ۱۸۶-۸
 گلیکوفورین C (GPC) ۷۷۶-۷
 گلیکوفورین D (GPD) ۷۷۶-۷
 گلیکوفورین E (GPE) ۷۷۶-۷
 کلون سازی و تشکیلات ژنی ۱۸۶-۸
 گلیکوفورین ها و مالاریا ۲۷۳-۴
 گلیکوکانتوگه های دارای فعالیت H ۱۸
 گیرنده ها (receptors) ۹
 لکتین ها ۱۱۵-۱۵
 آنتی-A ۱۱۳
 آنتی-AB ۱۱۴
 آنتی-B ۱۱۴
 آنتی-H ۱۱۵
 واریانهای MNS و ۲۶۷-۸
 لکتین اولکس اروپیوس ۵۹
 لکتین دولیکوس بیفلوروس ۴۸
 لکتین سیتیسوس سسیلیفولیوس ۵۹
 لکتین لایورنوم آلبینوم ۵۹
 لکتین لوتوس تراگونولوبوس ۱۱۵
 لوسمی
 تغییرات در آنتی ژنهای A و B ۹۷-۹۹
 سرولوژی ۹۷-۸
 ترانسفرازاها ۹۹
 آنتی ژنهای HLA ۴۳-۴
 آنتی ژنهای Ii و ۸۹۲
 لوکوس های گروه خونی روی کروموزومها
 کروموزوم ۱
 کرومر (DAF) ۹۷۵
 دافی (FY) ۹۷۱
 ناپ (CRI) ۹۷۵
 رادین (RD) ۹۷۴
 RH (RH) ۹۷۲
 سیانا (SC) ۹۷۴
 کروموزوم ۲
 گریپج (GYPC) ۹۷۵
 کروموزوم ۴
 MNS (GYPE, GYPB, GYPA) ۹۷۵
 کروموزوم ۶
 چیدو/ راجرز (C4B و C4A) ۹۷۶
 HLA ۹۷۶
 گلیکوپروتئین های وابسته به Rh ۹۷۷
 کروموزوم ۷
 کولتون (CO) ۹۷۷
 Kell (KEL) ۹۷۷
 Yt (ACHE) ۹۷۸
 کروموزوم ۹
 P^k ۳۰۷، ۳۱۹-۲۰، ۳۲۴
 بیوشیمی ۳۰۷
 روی کروموزوم ۲۲ ۹۸۳
 بعنوان گیرنده برای میکروارگانیسم های
 بیماریزا ۳۳۰
 سری سیالوپاراگلوبوزید ۳۰۵
 بیوشیمی ۳۰۴-۱۲
 ترانسفرازاها ۳۰۹-۱۲
 P (گلوبوزید) سنتاز ۳۱۰
 P^k (Gb3) سنتاز ۳۰۹-۱۰
 P1 سنتاز ۳۱۱
 علامت گذاری ۳۰۲-۳
 فنوتیپ ها ۳۰۴ (ج)، ۳۲۴-۷
 P ۳۲۴-۷
 آنتی بادی ها در سرم ۳۲۵-۶
 سرطان و... ۳۲۷
 فراوانی و توارث ۳۲۵
 ژنتیک مولکولی ۳۲۵
 P^k ۳۱۸-۲۱
 فراوانی و توارث ۳۱۹
 غیر معمول ۳۲۷
 گلوبوزید، به P رجوع شود
 N-گلیکان ها ۱۸
 O-گلیکان ها ۱۸
 گلیکواسفنگولیپیدها، گلبول قرمز ۱۸
 گلیکوپروتئین باند ۳ (AE1) ۱۷۹
 آنتی ژنهای ABH ۱۸
 نقصان ۶۶۳
 آنتی ژنهای Di^a و Di^b ۶۴۵، ۶۵۲-۵۴
 دیگو (Diego) ۹۸۰
 جنبه های عملکردی ۶۲-۶۰
 گلیکوفورین A، ارتباط با ۱۸۲، ۱۹۵-۶، ۱۹۸، ۲۷۷-۸
 HEMPAS ۹۵۹
 پلی آگلوتیناسیون Hyde Park ۹۶۰
 آنتی ژنهای I و i ۸۸۰-۸۲
 واریان Memphis ۸-۴۷
 اووالوسیتوز آسیای جنوب شرقی (SAO) ۴-۶۶۳، ۸۷۸
 Wt^b، ارتباط با ۵۴-۶۵۲
 گلیکوپروتئین CD44
 تأثیر In(Lu) روی بیان ۸۴۷
 جایگاه آنتی ژنها روی ۸۴۳، ۸۵۳
 گلیکوپروتئین تام هارسفال ۸-۹۳۷
 گلیکوپروتئین های تنظیمی کمپلمان ۹
 گلیکوزیل ترانسفرازاها ۲۶-۲۵، ۲۶ (ج)
 گلیکوزیل ترانسفراز Sd^a ۱۰-۹۳۹
 گلیکوفورین A (CD235A, GPA) ۱۷۲، ۱۷۶-۷، ۱۷۹-۸۰، ۱۸۲
 کلون سازی و تشکیلات ژنی ۱۸۶-۸

نقشه برداری ژنی (کروموزومی)
 تعیین لوکوس های گروه خونی ۹۶۹ (ج)، ۸۵-۹۶۷
 الگوهای باندینگ کروموزومی ۹۷۰
 نقشه برداری حذف ۹۷۰
 نقشه برداری مستثنی سازی ۹۷۰
 کروموزوم های انسانی ۹۷۲ و ۹۷۳ (اشکال)
 هیبریدزاسیون موضعی (ISH) ۹۷۱
 بررسی پیوستگی و نقشه برداری
 کروموزومی ۷۱-۹۶۸
 پیوستگی ۹۶۸
 هیبریدزاسیون سلول سوماتیک ۹۷۱
 واکنش های همولیتیک انتقال خون (HTR)
 آنتی بادی های ABO ۷-۱۰۴
 B اکتسابی و ... ۴-۹۲
 آنتی-D ۷۰-۳۶۷
 آنتی-K ۹-۵۴۸
 آنتی بادی های ضد آنتی ژنهای
 با شیوع زیاد ۹۱۶
 آنتی بادی های لوئیس ۱۲۶
 آنتی بادی های ضد آنتی ژنهای
 با شیوع کم ۹۱۳
 آنتی بادی های لوتران ۵۱۲
 آنتی بادی های Rh ۴۱-۴۳۶
 وروتوکسین ها (verotoxins) ۳۳۰
 ویبریوکلرا، سیستم MNS و ... ۲۷۵
 ویروس ها، آنتی ژن P و ... ۳۱-۳۳۰
 ویروس HIV-1 ۳۳۱
 هلیکوباکتریلوری، ارتباط آنتی ژن Le^b با ... ۷-۱۳۶

ABO (ABO) ۹۷۸
 کروموزوم ۱۱
 CD59 (CD59) ۹۷۹
 Indian (CD44) ۹۷۹
 MER2 (MER2) ۹۷۹
 کروموزوم ۱۲
 دامبروک (DO) ۹۷۹
 کروموزوم ۱۵
 JMH (SEMA7A) ۹۸۰
 کروموزوم ۱۷
 دیگو (SLC4A1) ۹۸۰
 کروموزوم ۱۸
 کید (SLC14A1) ۹۸۰
 کروموزوم ۱۹
 Hh (FUT1) ۸۲-۹۸۱
 LW (LW) ۸۲-۹۸۱
 لوئیس (FUT3) ۸۲-۹۸۱
 لوتران (LU) ۸۲-۹۸۱
 Ok^a (OK) ۹۸۲
 سکرور (FUT2) ۸۲-۹۸۱
 کروموزوم ۲۲
 P^k و (P1)P ۹۸۳
 کروموزوم های X و Y
 CD99 (CD99 یا MIC2) ۹۸۳
 Kx (XK) ۹۸۴
 سرکوب کننده وابسته به X (XS) ۹۸۵
 Xg (XG) ۹۸۳
 لیشمانیوز، CR1 و ۸۳۷
 مالاریا
 CR1 و ۷-۸۳۶
 آنتی ژنهای دافی و ... ۱۵-۶۱۳
 آنتی ژنهای گریپ و ... ۸۱-۷۹۹
 و گلیکوفورین ها ۴-۲۷۳
 Sd^a و ۹۴۰
 مردان XX ۶-۶۹۵
 موزائیک ها
 Rh ۹-۴۴۸
 افراد سالم ۴۴۹
 بدخیمی ۴۴۸
 مولکولهای چسبندگی ۹
 مولکولهای چسبندگی بین سلولی (ICAM) ها، سیستم گروه
 خونی LW و ... ۵۱-۸۴۹
 مونوزومی ۷ و آنتی ژنهای کولتون ۷۲۹
 مونونوکلئوز عفونی
 آنتی-i ۸۹۲
 آنتی ژن HLA-B27 ۴-۹۴۳
 نقصان چسبندگی لوکوسیتی نوع II (LAD II) ۹۱