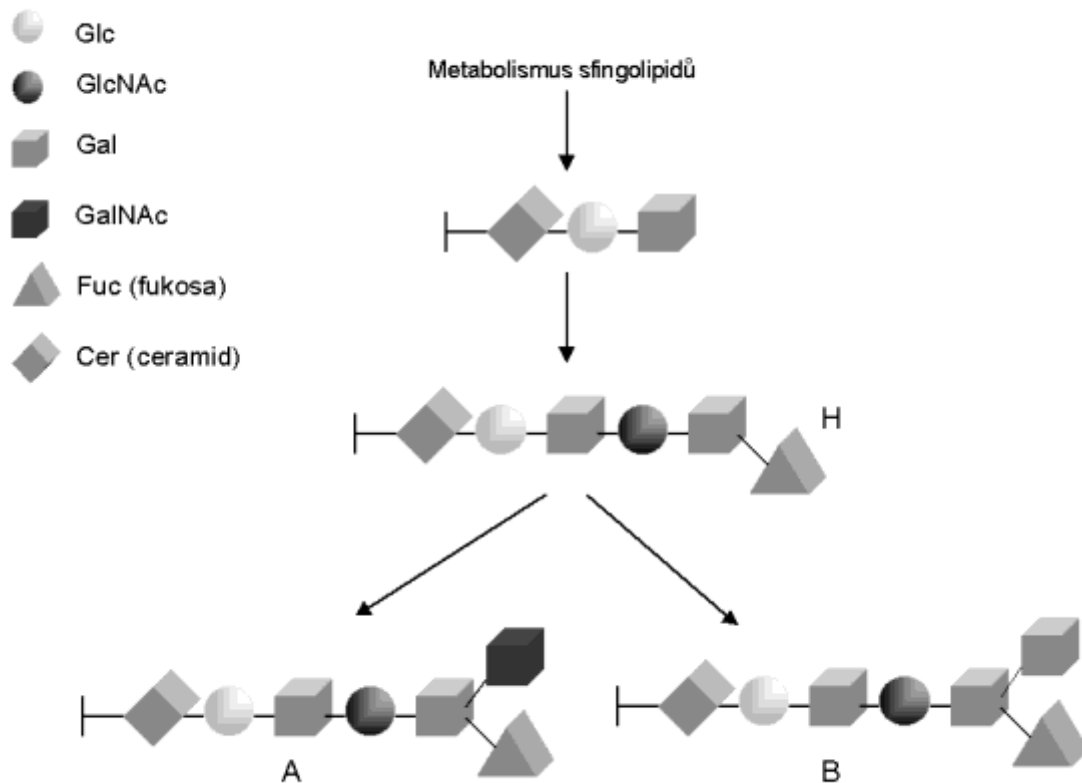


## Stručná genetika AB0 systému krevních skupin

Systém krevních skupin AB0 objevil v r. 1900 rakouský lékař Karl Landsteiner (v r. 1930 získal za tento objev Nobelovu cenu) a nezávisle na něm v r. 1907 český lékař Jan Janský. Až v polovině dvacátých let zjistil Felix Bernstein analýzou dědičnosti krevních skupin v rodinách, že krevní skupina je určena jedním lokusem, který může nést alelu A, B nebo 0.

Biochemický podklad AB0 antigenů byl objasněn v padesátých letech minulého století. Alely A a B kódují specifické glykosyltransferázy, které připojují na oligosacharidový zbytek na buněčných

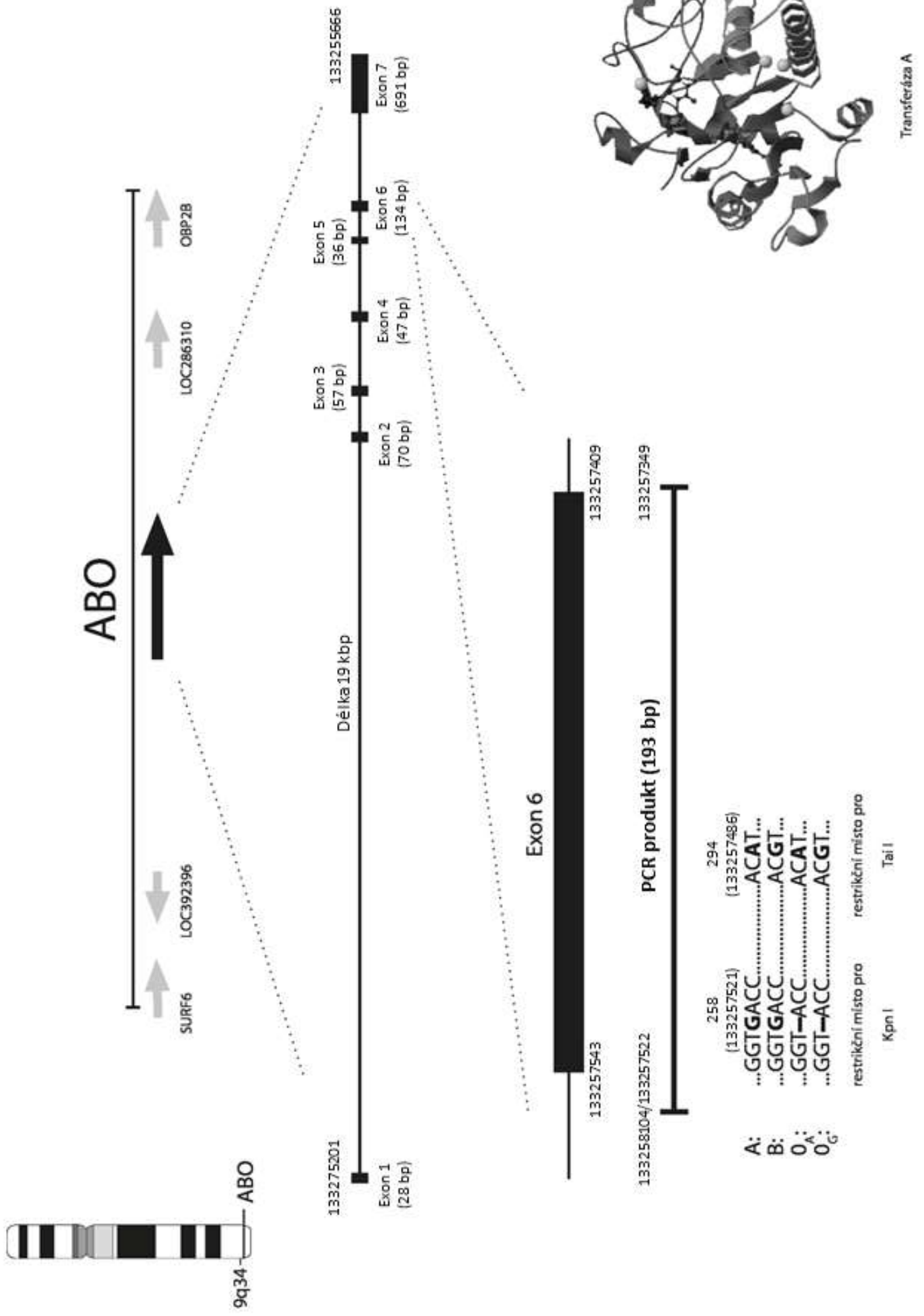


membránách (tzv. antigen H) buď N-acetyl-D-galaktosaminosyl (vznikne antigen A), nebo D-galaktosyl (antigen B).

Alela odpovídající krevní skupině nula nekóduje funkční enzym a buňky proto nesou na svém povrchu jen „základní“ antigen H.

V sedmdesátých letech minulého století byl identifikován lokus systému AB0. Leží blízko telomery dlouhého raménka devátého chromozomu, v proužku 9q34.2. Konečně v devadesátých letech se podařilo gen AB0 sekvenovat a popsat jeho hlavní polymorfismy.

Lidský gen AB0 má sedm exonů, které se rozprostírají na úseku dlouhém více než 19 kbp. Prvních šest exonů je poměrně krátkých, od 28 do 135 bp; poslední, sedmý exon, je dlouhý 691 bází a kóduje katalytickou část enzymu. Celková délka překládané DNA je něco přes 1000 bp, což odpovídá 354 aminokyselinám.



V současné době je známo více než osmdesát alel tohoto genu. Všimněme si čtyř nejvýznamnějších – nejčastějších alel kódujících transferázu A ( $\alpha$ 1-3-N-acetylgalaktosaminyltransferasu, E.C. 2.4.1.40), transferázu B ( $\alpha$ 1-3-galaktosyltransferasu, E.C. 2.4.1.37) a dvou alel odpovídajících krevní skupině 0.

Alely A a B se od sebe liší 7 bázemi. Jeden rozdíl je v šestém exonu (v pozici 294 má alela A adenin, alela B guanin), v obou případech se však při translaci zařadí stejná aminokyselina. Další šest rozdílů je v sedmém exonu a dvě z nich (266 a 288) odpovídají za změnu specifičnosti výsledného produktu.

Alela 0 se od alel A a B liší především delecí jednoho páru bází v šestém exonu, v pozici 258, tedy poměrně blízko N-konce tvořeného proteinu. Při překladu dojde k posunu čtecího rámce a po zařazení 22 „chybných“ aminokyselin se translace předčasně ukončí. Výsledný produkt je z hlediska transferázové aktivity nefunkční. Zbytek sekvence alely 0 může odpovídat buď alele A, nebo alele B; podle nukleotidu A nebo G v pozici 294 (viz výše) pak rozlišujeme alely  $O_A$  („příbuzná“ alele A) a  $O_G$  („příbuzná“ alele B).

Ze vzácnějších subalel se zmiňme o krevní skupině  $A_2$ . Jde o variantu alely A, která se liší jednonukleotidovou delecí blízko C-konce. Posunutí čtecího rámce vede ke změně sekvence aminokyselin a prodloužení překládaného řetězce, čímž se výrazně sníží aktivita transferázy. Výsledkem je fenotyp, který by bylo možné popsat jako neúplně vyjádřenou skupinu A, nebo fenotyp „mezi 0 a A“.

Jinou vzácnou alelou je alela označovaná jako cis-AB. V důsledku záměn dvou bází v sedmém exonu se může syntezovat transferáza, která dokáže přenášet jak galaktosu, tak i N-acetylgalaktosamin a syntetizuje tedy zároveň antigeny A i B. Alela byla nalezena v šedesátých letech v rodinách, v nichž měl potomek krevní skupinu AB, přestože jeden z rodičů měl skupinu 0.