당사슬로 구성된 조직-혈액형 항원들의 생물학적 의미

권석운 · 안아리 · 정유선

울산대학교 의과대학 서울아산병원 진단검사의학과

Biological Meaning of the Histo-Blood Group Antigens Composed of Sugar Chains

Seog-Woon Kwon, Ari Ahn, Yousun Chung

Department of Laboratory Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

All living creatures on this planet, from bacteria to human, produce sugar chains (glycans). This means that sugar chains are essential for living a life. Abundant, diverse, and highly regulated repertoire of glycans are synthesized by glycosylation process in cells. Located in proteins (*N*-glycans and *O*-glycans) and lipids (glycosphingolipids), glycans participate in many vital biological processes including molecular recognition, cell adhesion, molecular trafficking and clearance, receptor activation, and signal transduction. Histo-blood group antigens that are composed of sugar chains are expressed under the control of the Secretor, Lewis and ABO glycosyltransferases. They play important roles in microbial infections and cancers. Many of sugar chains associated with histo-blood group antigens are exploited as receptors for microorganisms. Aberrant glycosylation of proteins and lipids occurs commonly during malignant transformation and leads to the expression of tumor-associated glycans. In this review, over the scope of transfusion medicine, we discussed deep down the biologic meaning of sugar chains, through exploring how the sugar chains are synthesized, structured, and functioning. (Korean J Blood Transfus 2015;26:103-122)

Key words: Blood group antigen, Sugar chain, Glycosylation, ABO, Lewis, Infection, Cancer

서론

미생물, 포유류 및 인간을 포함한 모든 생명체는 유전자 다양성(polymorphism)을 가지고 있다. 각자에게 주어진 환경 속에서 다양한 유전자들이 수많은 세포와 분자들의 다양성으로 표현되어 서

로 상호작용하며 에너지를 대사하고 외부 침입자를 방어함으로써 생명체들은 생존하고 번성할 수 있다. 현재 인간이 가지고 있는 유전자의 총 개수는 약 20,500 (인플루엔자 11; *E. coli* 4,149; 초파리 14,889; 닭 16,736; 포도 30,434)이라고 한다.¹⁾ 생각보다 적은 유전자로 엄청난 다양성을 나타낼

Received on August 11, 2015. Revised on August 13, 2015. Accepted on August 13, 2015

Correspondence to: Seog-Woon Kwon

Department of Laboratory Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: 82-2-3010-4504, Fax: 82-2-478-0884, E-mail: swkwon@amc.seoul.kr

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2015 The Korean Society of Blood Transfusion

수 있는 것은 유전자 전사(transcription) 및 번역(translation)의 조절, 번역후 단백질공정(posttranslational modification, PTM) 등의 과정을 통해 조합적인 다양성(combinatorial diversity)을 만들어 낼 수 있기 때문이다.²⁾ 특히 PTM의 중요한 부분을 차지하고 있는 당사슬 형성(glycosylation)이 최근 주목을 받고 있다.

1900년 란트슈타이너(Karl Landsteiner)에 의해 발견된 ABO 혈액형군을 비롯해서 H, Lewis, I, 및 P 혈액형군들의 항원들은 당사슬(sugar chain, glycan)로 구성되어 있다. 이 항원들은 적혈구뿐만 아니라 배아줄기세포를 포함한 중배엽(mesoderm) 유래의 수많은 조직에 널리 분포하고 있어 조직-혈액형 항원(histo-blood group antigen)으로 불린다.

당사슬은 사람과 동물 및 식물, 그리고 세균 및 바이러스들도 가지고 있다. 모든 생명체에 필수적이라는 의미이다. 모든 당사슬들을 통틀어 당질체(glycome)라고 하는데 이를 연구하는 학문인 당질체학(glycomics)이 21세기에 들어 많은 발전을 거듭하여 이제는 당사슬에 대해 많은 부분을 이해하게 되었다. 포유류의 당사슬의 다양성(glycome repertoire)은 단백질의 다양성 그 이상일 것이며 유전체(genome)의 1~2%에 해당하는 유전자들이 당사슬 형성에 관여하고 있다.³⁾ 실로 엄청난 양의 생물학적 정보를 가지고 있는 것이다. 단지 수혈의학적인 범주를 뛰어 넘어, 보다 넓은 시야에서 이들 당사슬들이 어떻게 생성되고 어떤 구조를 가지고 있는지 그리고 어떤 일들을 하고 있는지 살펴봄으로써 그들의 깊은 생물학적 의미를 고찰해 보고자 한다.

당사슬(Glycan): 단맛 그 이상의 경이로움

당사슬(sugar chain, glycan)은 단맛을 내는 단당(monosaccharide)들이 짧게 혹은 길게 또는 분지

(branching)로 연결되어 만들어진 화합물이다. 당사슬은 유전자 산물인 당전이효소들(glycosyltransferases)과 당분해효소들(glycosidases)에 의해 세포 안의 세포질세망(endoplasmic reticulum, ER)와 골지(Golgi)에서 당사슬 형성(glycosylation) 과정을 통해 단백질 또는 지질의 특정 위치에 여러 당들이 순차적으로 연결되며 만들어져서 당단백(glycoprotein) 또는 당지질(glycolipid)에 붙어있게 된다.⁴⁾ 당사슬 형성 시 주로 사용되는 단당은 9가지(glucose, galactose, *N*-acetylglucosamine, *N*-acetylgalactosamine, fucose, mannose, sialic acid, glucuronic acid, xylose)인데 이들과 다당들의 약자 및 심볼, 그리고 연결방법을 잘 알아두어야 당사슬의 세계를 이해하는데 도움이 될 것이다(Fig. 1). 당단백(glycoprotein)인 *N*-glycan, *O*-glycan 및 glycosaminoglycan (GAG), 그리고 당지질인 glycosphingolipid (GSL) 등은 우리가 꼭 이해해야 할 중요한 당사슬들을 가지고 있다.

N-glycan은 ER에서 조립된 Glc₃Man₉GlcNAc₂이 단백질의 asparagine (Asn, N)에 연결된 후, 올바른 단백질중첩(protein folding)을 유도하는 단백질 정도 관리(protein quality control) 과정에서 중요한 역할을 다한 다음, α -glucosidases 및 α -mannosidases의 작용으로 일부 당들이 잘려나가 만들어진 Man₃GlcNAc₂의 core 구조 위에 형성된다.⁵⁾ Golgi로 옮겨진 후 *N*-acetylglucosaminyltransferase 1 (GlcNAcT1)에 의해 *N*-acetylglucosamine (GlcNAc)이 붙여지고 당사슬 연장과정(extension)이 시작된다(Fig. 2). 분지(branching) 및 연장과정을 거치며 여러 개의 ‘안테나’들이 만들어지고 Gal β 1,4GlcNAc (Type 2 lactosamine, LacNAc)이 반복된 후 당사슬 끝부분의 galactose 또는 끝에서 두번째에 위치한 GlcNAc에 sialic acid 또는 fucose를 붙이는 ‘capping’으로 마무리된다.^{4,6)} 반복되는 lactosamine (LacNAc, Type 2 chain)이 Ii 혈액형 항원을 나타

Fig. 1. The 9 common monosaccharides used for glycan formation. Their abbreviations and symbols are shown. Carbon linkage positions are marked at the glucose sugar representively.

낸다.⁷⁾ 또한 ‘capping’으로 여기에 fucose 또는 sialic acid를 추가로 붙여 ABH 또는 Lewis 항원이 만들어지게 된다.

O-glycan은 단백질의 serine (Ser) 또는 threonine (Thr)에 GalNAc이 붙으면서 시작되며 이 위에 galactose 또는 GlcNAc이 붙어 4가지의 O-glycan core 구조가 만들어진다(Fig. 2). Core 1은 T 항원으로 알려져 있으며 Gal β 1,3GalNAc-Ser/Thr의 구조를 갖는다. Serine 또는 threonine에 GalNAc만 붙어있는 모양인 Tn 및 Tn에 sialic acid가 붙어있는 STn 등 변형된 당사슬은 암세포에서 흔히 발견된다. O-glycan core에 N-glycan 형성과정과 마찬가지로 lactosamine (Gal β 1,4GlcNAc, Type 2 LacNAc)이 반복적으로 붙으면서 Ii 혈액형 항원을 나타내며 당사슬 분지와 연장이 진행된다. 그리고 N-glycan에서처럼 fucose 및 sialic acid로 capping된 후 마무리된다. Capping의 결과로 N-glycan과 O-glycan 끝부분에 ABH, Lewis 등 당사슬 혈액형 항원들이 만들어지게 되는 것이다.

GAG은 N-glycan과 O-glycan과는 달리 분지 없이 두개의 당(disaccharide)들이 반복되는 긴 선형 사슬의 형태를 가지며 heparan sulfate (HS), hyaluronan (HA), keratin sulfate (KS), dermatan sulfate (DS) 등이 이에 속한다.⁸⁾ 이 중에서 HS는 N-acetyl glucosamine (GlcNAc) 또는 이의 황산화물과, glucuronic acid (GlcA) 또는 iduronic acid (IdoA) 또는 이들의 황산화물로 이루어진 두개의 당들이 반복되는 구조를 가지며,⁹⁾ 항트롬빈(antithrombin)과 결합하여 항응고작용을 나타내는 등 많은 역할을 수행한다.

당지질(glycolipid)은 지질에 당사슬이 붙어있는 구조를 가진다(Fig. 3). 세균의 lipopolysaccharide (LPS), 식물의 광합성 막(photosynthetic membrane), 그리고 동물의 glycosphingolipid (GSL) 등 수많은 세포막 성분들이 당지질로 이루어져 있다.¹⁰⁾ Glycosphingolipid (GSL)는 세포막 지질인 ceramide에 당사슬이 붙어 있는 구조를 가지며 여기에 sialic acid가 결합되어 있는 것을 ganglioside라고 한다.¹¹⁾

Fig. 2. *N*-glycosylation and *O*-glycosylation on proteins. *N*-glycans are linked to asparagine residues of proteins, and *O*-glycans are attached to a subset of serines or threonines. The sugar chains are extended onto core structures in Golgi and finally “capped” at the terminal sugar by fucosylation and/or sialylation before bound for the cell surface and extracellular compartments. ABH and Lewis antigens are found on *N*-glycans and *O*-glycans. Aberrant *O*-glycans (in box) are highly expressed in cancer cells.

Glycosphingolipid에서 sphingo-는 옛날 lipid에 관해 연구하던 사람이 이것은 마치 이집트 Sphinx의 수수께끼 같다고 해서 유래되었다고 한다. GSL과 ganglioside는 전체 지질의 10~20%를 차지하

며 마찬가지로 ER에서 만들어지고 Golgi에서 당사슬이 붙어 모양이 갖춰진 후 세포막으로 이동되어 지질 이중층(lipid bilayer)의 중요한 구성원이 된다.¹²⁾

Fig. 3. Formation of glycosphingolipid (GSL) antigens that comprise globo, neolacto, lacto, and ganglio families. They are synthesized through stepwise addition of sugars to lactosylceramide (LacCer) by numerous sugar transferases. PIPK, Globoside (P), Forssman antigens and also ABH and Lewis antigens are expressed on GSLs, which are marked with red. Microbial lectins recognizing GSL antigens are marked with purple. Modified from Cooling L.¹³⁾

GSL의 기본틀(backbone)은 lactosylceramide (LacCer)이다. LacCer는 세포막 지질층의 ceramide에 glucose가 붙고 이어서 galactose가 $\beta 1,4$ 로 연결($\text{Gal}\beta 1,4\text{Glc}\beta 1,1\text{Cer}$)된 모양을 갖는다. 이 LacCer에 여러 당전이효소들이 순차적으로 다양하게 당을 붙여 globo, ganglio, lacto (Type 1 chain), neolacto (Type 2 chain)의 4가지 family에 속하는 많은 GSL 당사슬들이 합성된다(Fig. 3).

ABH 및 Lewis 항원들은 GSL 뿐만 아니라 당 단백질에도 표현되어 있는데 비해 “P system” (PIPK,

globoside, Forssman) 항원들은 오직 이 GSL에만 존재한다.¹³⁾ 세포막 지질층에는 GSL과 콜레스테롤이 밀집되어 있는 “lipid rafts” (glycolipid-enriched microdomains)라는 특별한 구역이 있다.¹⁴⁾ 여기에는 막통과 수용체(receptors), integrin, glycosylphosphatidylinositol (GPI)-anchored 단백질 등 많은 단백질과 GSL들이 자리잡고 있다(Fig. 4). Lipid rafts에서 GSL들은 단백질과 함께 매우 역동적으로 상호작용하며 여러 중요한 생물학적 기능을 수행한다는 보고들이 있다.¹⁴⁻¹⁷⁾ 혈액형 항원

Fig. 4. A landscape showing glycoproteins (*N*-glycan and *O*-glycan) and glycosphingolipids (GSLs) on red cell membranes. Band 3 (AE1) contains a massive *N*-glycan that expresses ABH and is responsible for 50% of all the ABH antigens on red blood cells.¹⁹⁾ On the lipid rafts, where sphingomyelin, GSLs, and cholesterol are enriched, many GSLs and integral membrane proteins are located for their various important functions. Human red cells contain large lipid rafts rich in Gb4. Abbreviations: GPA, glycophorin A; DARC, Duffy antigen receptor for chemokines; GPI, glycosylphosphatidylinositol.

들을 가진 막단백들인 CD55 (Cromer), CD44 (Indian), band 3 (Diego), aquaporin (Colton), 및 DARC (Duffy antigen receptor for chemokines) 등도 lipid rafts에 존재한다.¹³⁾ Band 3 (anion exchanger, AE1)는 Rh, glycophorin, carbonic anhydrase, glucose transporter 1, CD47, 및 aquaporin 등과 함께 band 3 복합체(metabolon)를 구성하여 Cl^- 및 HCO_3^- 교환, O_2/CO_2 교환, 산염기 평형 등 중요한 일을 한다.¹⁸⁾ 흥미로운 것은 적혈구가 가진 총 ABO 항원의 50%가 바로 이 band 3에 달려 있는 *N*-glycan에 위치하고 있는 점이다.¹⁹⁾ 적혈구의 lipid rafts에도 globo-GSL인 Gb4 (P 항원), globo-H 등이 풍부하게 존재한다.

생명체들은 왜 당사슬들을 이렇게 열심히 만

들어 내고 있는가? 이들은 어떤 일을 하는가? 그동안 이 의문을 풀기 위해 많은 연구자들이 도전을 해왔는데 최근에는 이들이 단지 혈액형 항원을 나타내는 수혈의학적인 의미를 훨씬 뛰어넘어 생명체로서의 삶을 살아가기 위한 중요한 기능을 수행한다는 사실을 밝혀내기 시작했다. 당사슬들은 수많은 세포 내의 각 유전자로부터 태어난 수많은 분자(molecule)들이 적절히 기능을 수행할 수 있도록 올바른 구조(protein folding)를 갖추도록 도와주고 세포 또는 분자들끼리 서로 인지(recognition)하여 결합(adhesion)하고 반응(development, receptor activation, endocytosis, signaling 등)하도록 도움을 주며, 미생물 감염과 악성 종양 등에도 깊이 관여되어 있다는 흥미로운 사실들이

규명되어 더욱 집중 조명을 받고 있다.^{3,20-23)}

조직-혈액형 항원을 나타내는 당사슬들

적혈구에서 ABO 혈액형이 발견된 이후 현재까지 34개의 혈액형군(blood group system)에 소속된 수많은 혈액형 항원들이 규명되어 ISBT에 등록되었다.²⁴⁾ 이들 혈액형 항원들은 세포막에 존재하는 물질의 통로, 수용체, 보체 관련 분자, 부착 분자 등 세포기능과 관련된 수많은 구조물(단백, 당단백, 당지질)에 위치하고 있다. 당단백 및 당지질에 달려 있는 당사슬에 항원 결정기(epitope)를 가지고 있는 유명한 혈액형 항원들은 ABO, H, Lewis, I, 및 P (PIPK, Globo, Forssman)이다.

1. I 및 i 항원

I 및 i 당사슬은 lactosamine으로 구성된 Type 2 chain에 fucose 또는 sialic acid를 붙여 ABH 및 Lewis X (Le^x) 항원 등을 만들 수 있도록 하는 기본틀을 제공해준다(Fig. 5). 그래서 당사슬 혈액형 항원의 구조와 그 생성과정을 이해하는데 도움을 주기 위해 Ii 항원을 ABH 항원보다 먼저 설명하겠다. I 및 i 항원은 모든 세포 표면에 아주 흔하게 존재한다. 이를 구성하는 당사슬은 Type 2 chain의 기본 구조인 lactosamine (Gal β 1,4GlcNAc-)이 반복되는 모양을 가진다. Lactosamine은 N-acetylglucosamine (GlcNAc)에 galactose가 β 1,4로 연결되어 만들어진다. 두개 이상의 lactosamine이 분

Fig. 5. Structures of Ii sugar chains present on glycoproteins (N-glycan and O-glycan) and glycosphingolipid (GSL) on cell membranes. The epitope common to both i (non-branched) and I (branched) is a terminal repeating lactosamine (Gal β 1,4GlcNAc) or Type 2 chain precursor.²⁵⁾ The I gene (*GCNT2*) encodes a β 1,6 N-acetylglucosaminyltransferase that converts the linear i antigen into the branched I antigen. On red cells, i and I antigens are present on N-glycans and GSLs. Terminal modifications can occur by fucosylation and/or sialylation to make ABH, Le^x , Le^y , and SLe^x .

지없이 선형으로 이어진 구조가 i 항원을 나타내며, 여기에 GCNT2 (I gene) 유전자산물인 β 1,6 N-acetylglucosaminyl transferase에 의해 분지가 생기고 그 위에 lactosamine을 추가로 붙여 I 항원을 만든다.^{7,25)} 적혈구에는 N-glycan과 GSL에 Ii 항원이 표현된다.

신생아의 적혈구에는 i 항원만 표현되는데 이후 GCNT2에 의해 분지가 생기면서 i 항원은 감소하고 I 항원이 점차 증가하여 2세 이후 성인 표현형을 갖게 된다.²⁵⁾ I 항원이 증가함에 따라 ABH 항원도 증가하여 2~3세때 성인치에 도달한다.²⁶⁾ 즉, 작은 아이(i)가 커서 큰 아이(I)가 되는 것이다. GCNT2 유전자에 돌연변이가 생기면 성인이 되어서도 I 항원을 만들지 못하는 i_{adult} 표현형을 나타내게 되는데 특이하게도 이는 선천성 백내장을 동반한다.²⁷⁾ 이의 병태생리학은 아직 불명하지만 눈의 렌즈에 표현된 Type 2 chain GSL 당사슬이 제대로 만들어지지 못해 Le^x 당지질이 증가하고 세포부착, 운동성(motility) 및 신호전달 등의 기능을 수행하는 β -integrin의 당사슬이 변형된 것이 원인으로 추정하고 있다.²⁵⁾ 또한 선천성 적혈구형성이상 빈혈 type 2 (congenital dyserythropoietic anemia, CAD2)도 적혈구에 i 항원이 심하게 증가되는 병이다. HEMPAS (hereditary multinuclearity with positive acidified serum lysis test)라고도 불리는 이 질환은 Golgi에서 수송(trafficking)을 담당하는 단백질 유전적 결함으로 인해 당사슬이 제대로 만들어지지 못해 유발되는 것으로 짐작하고 있다.²⁸⁾ 이들은 당사슬의 기능이 얼마나 중요한지를 보여주는 좋은 예이다.

2. ABH 및 Lewis 항원

ABH 항원은 발견된 후 지금까지 100년이 넘는 세월 동안 수혈 및 장기이식에서 가장 중요한 항원으로 자리매김되어 있다. ABO-불일치(incom-

patible) 수혈 및 장기이식은 급성 용혈성 수혈부작용 및 초급성 이식거부반응을 초래하는 등 그 임상적 의미가 크기 때문이다. ABH 항원은 당단백(N-glycan 및 O-glycan)과 당지질(GSL)에 표현되어 있으며 혈액 내에서는 적혈구뿐만 아니라 혈소판 및 많은 혈장내 당단백들에도 표현되어 있다. 적혈구에 ABO 항원이 나타나는 때는 태생 후 5~6주이지만 제대혈에서도 Type 2 chain이 미성숙하여 그 양이 많지 않다가 2~4세 이후에 I 당사슬 분지(branching)가 활발해지면서 성인치에 도달하게 된다. 정상 성인의 적혈구에는 약 80만~100만개의 ABH 항원이 존재한다.²⁹⁾ 적혈구들은 특히 많은 분지를 가진 N-glycan의 Type 2 chain 구조에 주로 ABH를 표현한다. 적혈구에서의 ABH 항원은 N-glycan에 65~75% (band 3의 N-glycan에 50%), O-glycan에 5~15%, 그리고 GSL에 10~15%로 분포하고 있다.²⁴⁾ 위장관 조직에는 많은 Type 1, Type 2, Type 3 ABH 혈액형들이 당지질과 N-glycan 및 O-glycan에 표현되어 있다.^{30,31)} 또한 혈관내피세포, 신장, 간, 췌장 및 폐 등도 ABH 항원을 가지고 있으므로 ABH는 명백하게 조직-혈액형 항원(histo-blood group antigen)으로 불리는 것이 타당하다. 사실 중배엽유래(mesodermal origin)의 모든 세포들이 ABH 항원을 표현하고 있는데 이 중에서 가장 많이 표현하는 세포는 적혈구가 아니라 위장관 등의 상피세포(epithelial cell)들이라고 한다.³²⁾

ABH 항원도 다른 당사슬들처럼 기본틀의 당사슬에 순차적으로 당들이 붙어 형성된다. 적혈구에서는 기본틀인 Type 2 chain (lactosamine)에 α 1,2-fucosyltransferase인 FUT1 (H) 당전이효소에 의해 fucose가 붙여져서 H chain이 만들어지고 여기에 ABO 유전자에 의해 생성된 당전이효소들인 N-acetylgalactosaminyltransferase 또는 galactosyltransferase에 의해 각각 GalNAc 또는 galactose를

Fig. 6. Formation of ABO and Lewis antigens from the Type 1 and Type 2 chain precursors by fucosyltransferases (FUT1, FUT2, FUT3), and by A (N-acetylgalactosamine) or B (galactose) glycosyltransferases. FUT1 is specific for Type 2 chain poly lactosamine substrates and is responsible for ABH expression on RBCs. ABH antigens are synthesized from both Type 1 and Type 2 chains. FUT3 (Lewis) and FUT2 (secretor) preferentially fucosylate Type 1 chain substrate to make Type 1 ABH and Le^b. Note that the glycosidic linkage between Gal and GlcNAc is different in Type 1 A (β 1,3) and Type 2 A (β 1,4).

H chain 끝에 있는 galactose에 α 1,3로 연결시켜서 A 또는 B 항원이 만들어진다(Fig. 6). 만약 ABO 유전자가 없으면 H chain이 그대로 남아 O형이 되는 것이다. 만약 *FUT1* 유전자에 돌연변이가 생기면 H chain이 만들어지지 않아 희귀한 Bombay O형(O_h) 및 para-Bombay 표현형이 나타나게 된다.

적혈구뿐만 아니라 혈소판과 혈관내피세포(endothelium) 및 표피세포(epidermis) 등에서도 ABO 혈액형은 주로 lactosamine 구조를 갖는 Type 2 chain 위에 형성된다(Fig. 5). 즉, 이들도 FUT1 (H) 당전이효소가 있어야 H 항원을 만들고 그 위에

ABO 항원을 만들 수 있는 것이다. 그러나 이와 대조적으로, 호흡기 및 소화기의 점막(mucosa), 위장관 및 비뇨생식기의 상피세포(epithelial cell), 그리고 타액, 점액(mucus), 및 혈장 등에는 Type 1 chain들이 주로 차지하고 있고, Type 1 chain은 Type 2 chain과는 달리 GlcNAc에 β 1,4가 아닌 β 1,3로 galactose가 연결되어 있으므로 Type 1 chain에 fucose를 붙이려면 FUT1 (H)로는 안되고 FUT2 (Secretor) 당전이효소가 있어야 한다(Fig. 6). FUT2 당전이효소는 *FUT2 (Secretor)* 유전자의 산물이다. 이 유전자가 있어야 즉, 분비자(secretor)라야

Type 1 chain에 H 항원을 만들고 그 위에 ABO 항원을 만들 수 있는 것이다. 비분비자(nonsecretor)는 Type 1 chain에 ABH 항원을 만들 수 없다. Type 2 chain과는 달리 Type 1 chain 합성은 철저하게 조절되고 있고, 염증(inflammation) 또는 암 발병(neoplastic transformation) 시에 현저하게 저하된다는 보고가 있다.^{33,34)}

Type 3 및 Type 4 chain ABH 항원들은 GSL에 존재하고 있고 Gal β 1,3GalNAc-R의 구조를 함께 공유하고 있다. 이들도 Type 1 chain과 같이 FUT2에 의해 galactose에 fucose가 α 1,2로 연결되고 ABO 당전이효소에 의해 ABH 항원을 표현할 수 있게 된다(Fig. 7). 이들 Type 3 또는 Type 4 ABH 항원들도 주로 위장관 및 비뇨생식기 조직에서 발견된다. Type 3 chain A형은 점액소성 A형(mucinous A)이라고도 하는데 반복되는 A형 항원 결정기를 가지고 있는 것이 특징이며 A₁형인 사람에서만 나타난다.³⁵⁾ Globo-ABH라고 불리는 Type 4 chain ABH 항원은 “P” 혈액형군과 관련된 GSL 당사슬을 가지고 있으며(Fig. 3), 적혈구에는 미량 존재한다.³⁶⁾ 이들 외에도 ganglio-family GSLs에도 ABH 항원들이 표현되어 있는데 이들 중 ABH-GM1은 콜레라 독소(cholera toxin, CTx)와 결합할 수 있다.³⁷⁾ 이렇게 ABH는 다양한 세포에 다양한 방법으로 수많은 당사슬에 표현되어 있는데 ABH 당사슬의 생물학적 기능에 대해서는 아직 잘 모른다.

Lewis 혈액형 항원들은 FUT3 (Lewis, LE)와 FUT2 (Secretor) 당전이효소에 의해 합성된다(Fig. 6). FUT2 (Secretor) 당전이효소는 Type 2 chain이 아니라 Type 1 chain의 galactose에 fucose를 α 1,2 연결로 붙여 Type 1 chain H 항원을 만든다. FUT3 (Lewis) 당전이효소는 Type 1 chain의 GlcNAc에는 α 1,4 연결로 fucose를 붙여 Le^a를 만들고, Type 2 chain의 GlcNAc에는 α 1,3 연결로 fucose를 붙여

Le^x를 형성한다. 또한 FUT3 당전이효소는 FUT2 (Secretor)에 의해 합성된 Type 1 H에 α 1,4 연결로 fucose를 붙여 Le^b를 만든다. Fig. 6에서 보듯이 Le^a로부터는 Le^b를 만들 수 없다. Le^a의 fucose가 galactose한테 fucose를 붙이는 일을 공간적으로 방해(steric hindrance)하기 때문이다. 따라서 비분비자(nonsecretor)들은 FUT3 (LE)에 의해 Le^a만 만들 수 있고 Le^b는 만들 수 없다. Le^b는 오직 분비자(secretor)들만이 만들 수 있는 것이다. FUT1은 적혈구 표면에 풍부하게 존재하는 polylactosamine 기본틀(Type 2 chain)에 fucose를 붙여 적혈

Fig. 7. Various types of A antigens on various sugar chain backbones located on glycoproteins and glycosphingolipids (GSLs). Three sugar terminal epitopes that express A antigenicity are marked by red boxes. Note that the glycosidic linkage between Gal and GlcNAc is different in Type 1 A (β 1,3) and Type 2 A (β 1,4) (purple line), and also Type 3 and Type 4 chain ABH antigens share a terminal Gal β 1,3GalNAc-R structure (green line) which can serve as a substrate for FUT2.

구에 Type 2 ABH를 만드는데 기여한다. *FUT2* (Secretor) 및 *FUT3* 유전자를 함께 가지고 있는 사람은 주로 Le^b 를 많이 만들게 되어 $Le(a-b+)$ 의 표현형을 갖게 되며 이어서 ABO 당전이효소에 의해 $A Le^b$ 또는 $B Le^b$ 및 Type 1 A 또는 Type 1 B 항원을 만들게 된다.²⁹⁾ 실제 혈액형이 A_1 인 사람의 혈장에 존재하는 대부분의 Lewis 항원은 $A Le^b$ 이라는 연구결과가 있다.³⁸⁾ 이렇듯 Lewis, Secretor, 및 ABO 당전이효소들은 서로 밀접하게 상호작용하여 혈액과 분비물에서 ABH 및 Lewis 항원들의 종류와 양을 결정한다.

Lewis 항원들은 적혈구뿐만 아니라 혈소판, 혈관내피세포, 신장, 그리고 위장관 및 비뇨생식기의 상피세포에도 존재한다. 그러나 적혈구는 Lewis 항원을 만들지 못한다! 그런데 어떻게 적혈구 표면에 Lewis 항원이 존재하는 것일까? 이들은 적혈구가 만든 것이 아니라 혈장에 수용성으로 존재하는 Lewis 항원을 가진 당지질(glycolipid)들이 적혈구막에 흡착되어(absorbed) 있는 것이라고 한다.³⁹⁾ 이들은 Lewis 당지질들을 풍부하게 함유하고 있는 위장관 조직에서 유래된 것으로 추정하고 있다.

3. P1PK, Globoside 및 Forssman 항원

최근에 “P system”의 이름이 PIPK로 바뀌고 Globoside (GLOB)와 Forssman (FORS) system이 새로이 분류되었다.^{24,40)} PIPK 혈액형군에는 P1, P^k , 및 NOR 항원이 소속되어 있고, GLOB 혈액형군에는 P 및 PX2 항원이, 그리고 FORS 혈액형군에는 Forssman이라는 단 하나의 항원이 소속되어 있다. Luke (LKE) 항원은 아직 system에는 들어가지 못하고 GLOB collection 209로 분류되었다.

이들은 모두 오직 GSL에만 존재하고 있다는 점이 주목된다.¹³⁾ 앞에서 설명하였듯이 GSL의 기본틀(backbone)은 lactosylceramide (LacCer)이다.

GSL의 4가지 family인 globo, ganglio, lacto (Type 1 chain), 및 neolacto (Type 2 chain)에 속하는 많은 GSL 당사슬들이 바로 이 LacCer에서 유래된다 (Fig. 3). GSL 당사슬들의 다양한 구조를 결정하는 것은 당단백의 O-glycan 및 N-glycan이 그렇듯이 결국 유전자 산물인 다양한 당전이효소들이다.

Globo-family의 합성은 $\alpha 1,4$ -galactosyltransferase (A4GALT1)의 작용으로 LacCer에 galactose를 붙여 $Gb3 (P^k)$ 항원을 만들면서 시작된다 (Fig. 3). 이것에 GalNAc이 추가로 붙어 $Gb4 (P)$ 가 되고, 이어서 추가로 galactose가 붙어 $Gb5$ (Stage-specific embryonic antigen, SSEA-3)가 생성된다. $Gb5$ 끝의 galactose에 sialic acid가 붙으면 LKE (SSEA-4) 항원이 되고 fucose가 붙으면 globo-H (Type 4 chain ABH)가 형성된다. $Gb4$ 에 추가로 GalNAc이 붙으면 Forssman 항원이 되고, 그 끝에 galactose가 추가되면 NOR 항원이 된다. Neolacto-family는 LacCer에 GlcNAc가 붙어 LC3가 되고 여기에 galactose가 붙어 paragloboside (PG, nLc3)가 된다. 그리고 galactose가 하나 더 붙으면 P1 항원이 만들어지는데 이것은 적혈구에만 존재한다. 또한 PG에 lactosamine이 붙으면 Ii 또는 Type 2 chain-ABH 항원들이 만들어진다. Fig. 3에서 보듯이 GSL에서 Type 1 chain (lacto-family), Type 2 chain (neolacto-family) 및 Type 4 chain이 형성되어 Lewis 및 ABH 항원이 만들어지는 것을 알 수 있다. 흥미롭게도 이렇게 다양한 방법으로 만들어진 GSL들을 세균, 바이러스 등 많은 미생물들이 숙주 침입 시 수용체(receptor)로 이용한다는 것이다.^{41,42)} 예를 들면, P-fimbria를 가진 *E. coli*들은 P ($Gb4$) 항원에 (Fig. 3) 특이적으로 결합하여 침입해 들어온다.⁴³⁾

미생물 감염과 당사슬 항원들

세상은 미생물들로도 가득 차 있다. 따라서 생명체로 태어난 이상 이들과의 관계형성은 불가피하다. 태아 시절에는 주로 sialic acid로 capping되어 있던 위장관 조직의 당사슬들은 이후 fucosyl-transferase의 활성 증가에 의해 fucose들이 붙게 되어 ABH 및 Lewis 항원들을 표현하게 된다. 놀랍게도 음식 등을 통해 몸안으로 들어온 세균들이 위장관 조직에 자리잡은 후 fucose를 영양소로 얻어내려고 FUT2 활성을 증가시킨다는 것이다.⁴⁴⁾ 이것은 사실상 장내세균(commensal bacteria)들과의 공생(symbiotic) 관계를 의미한다. FUT2 (Secretor), FUT3 (Lewis), FUT1 (H) 및 ABO 당전이효소들은 위장관 등의 점막 조직의 당사슬 구조를 조절하여 다양화시키고, 특히 당사슬들의 연장(elongation) 및 분지(branching)를 통제하는 중요한 일을 한다.⁴⁵⁾ 당사슬 구조의 다양화는 미생물들의 숙주 수용체 구조의 다양화를 의미하므로 전염병 감염의 가능성을 낮추는데 도움이 될 것으로 짐작한다.

A형은 anti-B를, B형은 anti-A를, 그리고 O형은 둘 다를 preformed antibody로 가지고 있는 이유는 무엇일까? 이것을 밝히고자 Springer 등⁴⁶⁾은 1959년에 무균실에서 무균 사료를 먹인 병아리, 무균실에서 *E. coli* O86를 넣은 사료를 먹인 병아리, 그리고 보통 환경에서 보통 사료를 먹인 병아리들을 대상으로 연구하였는데 그 결과, *E. coli* O86를 넣은 사료를 먹인 병아리의 혈장에서 높은 역가의 anti-B가 검출되었고 보통 환경에서 보통 사료를 먹인 병아리에서도 anti-B가 검출된 반면 무균군의 병아리에서는 검출되지 않았다. 이 연구결과를 시점으로 ABH 항원 또는 이와 유사한 당사슬 구조를 가지고 있는 세균들이 존재함을 알게 되었고, 이들 특히 장내세균들이 ABO 항체 형

성의 원인일 것이라고 생각하게 되었다. 실제 일부 그람 음성 세균의 LPS 등에 사람의 당사슬과 같거나 유사한 당사슬 구조를 가지고 있다. 예를 들면, *Bacteroides ovatus*는 A 항원을, *E. coli* O86는 B 항원과 H 항원을, *Campylobacter jejuni*와 *Neisseria meningitidis*는 P 혈액형군을, *Helicobacter pylori*는 Le^a/Le^b와 Le^x/Le^y를, 그리고 *E. coli* O104, O5, 및 O127은 T 항원을 가지고 있다.⁴⁷⁾ *Mycoplasma pneumoniae*, *Neisseria* 및 *Pneumococcus* 등은 lactosamine 구조를 가지고 있어 이런 세균들에 의해 한랭응집소(cold agglutinin)인 anti-I/i, anti-H 및 anti-HI의 역가가 증가한다는 보고도 있다.²⁵⁾

미생물들은 그들이 가지고 있는 lectin과 adhesin을 이용하여 숙주의 상피세포 표면에 존재하는 당사슬 구조를 인지하여 침입해 들어온다. 특히 sialic acid 및 fucose로 capping 되어 있는 당사슬들이 특정 미생물 결합할 수 있는 수용체(receptor)가 될 수 있다.⁴⁸⁾ 따라서 당사슬로 구성된 혈액형들에 따라 미생물 감염의 감수성이 차이가 날 것이다. 실제 이에 대한 흥미로운 연구 결과들이 보고되었다. 예를 들어, *Vibrio cholerae*, *E. coli* O157, *Helicobacter pylori*는 O형이 잘 감염되고,⁴⁹⁻⁵²⁾ *Plasmodium falciparum*은 O형이 아닌 사람이 잘 감염된다.⁵³⁾ 그리고 B형과 AB형인 사람이 *E. coli*와 *Salmonella* 감염에 대한 감수성이 비교적 높고,⁵⁴⁾ A형인 사람이 *Pseudomonas aeruginosa* 감염에 대한 감수성이 높다.⁵¹⁾ 겨울철 구토의 원인인 Norovirus는 O형, A형 및 AB형이 잘 감염되고 B형은 잘 감염되지 않으나 Norovirus의 종류(genogroup)에 따라 감수성에 차이가 있다고 한다.^{55,56)} 또한 *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* 등은 비분비자[Le(a+b-)]들이 잘 감염되고,^{57,58)} Influenza virus, Rhinoviruses, Respiratory syncytial virus, Echovirus 등은 분비자[Le(a-b+)]들이 잘 감염

된다고 한다.⁵⁹⁾

“P” system을 포함한 많은 GSL 당사슬들은 미생물들의 수용체로 이용 당하고 있다(Fig. 3). P^k 항원은 shigella dysentery 및 용혈성 요독증후군(hemolytic uremic syndrome, HUS)을 유발하는 Shiga toxin (Stx)의 수용체로 이용된다. P 항원은 erythema infectiosum (fifth disease) 또는 빈혈과 aplastic crisis를 유발하는 parvovirus B19의 수용체로 알려져 있다. P1, Pk, P, 및 LKE 항원들은 모두 요로감염증을 일으키는 *E. coli* P-fimbria의 수용체로 이용된다. 그리고 GM1은 *Vibrio cholera*의, P1 및 Pk는 HIV (human immunodeficiency virus)의 수용체로 이용된다.¹³⁾

암과 관련된 당사슬 항원들

당사슬들은 단백 및 지질에 단순한 장식품으로 달려 있는 것은 분명히 아니다. 이들은 세포의 생물학적 주요 과정에 적극적으로 참여하는 중요한 일을 한다. 따라서 당사슬의 구조 변화는 세포 성장, 이주(migration), 분화, 부착, 종양 침범, 숙주-병원체 상호반응, 세포 수송, 및 신호전달 등에 영향을 줄 수 있다.⁶⁰⁾ 암 발생과 관련한 당사슬들의 구조 변화에 대해 그동안 많은 연구들이 진행되어 왔는데, 특히, 최근에 발전된 측정방법들(glycomic microarray platforms) 덕분에 많은 암관련 당사슬(Tumor-associated glycans)들이 규명되고 있다. 또한 암세포에 나타나는 변형된 당사슬들은 암진단 또는 암치료를 위한 생물학적 표지자로 각광을 받기 시작했다.

우선 흥미로운 것은 오래 전에 보고된 A 또는 B 혈액형 항원의 소실(deletion)이다.³⁶⁾ 이 현상은 많은 암에서 관찰되었는데 H (Le^y, Le^b) 항원의 증가도 함께 동반되었다. 또한 소위 “부적합 A 항원(incompatible A)”의 생성도 관찰되었는데, 신기하

게도 anti-A를 가진 O형 또는 B형 암환자에서 Type 1 chain A형 항원이 생성되었다는 것이다. 방광암 세포주를 대상으로 연구한 결과, A 또는 B 혈액형 항원 소실은 A 또는 B 당전이효소를 만드는 유전자의 표현(transcript)이 감소했기 때문이었다고 한다.⁶¹⁾

암 세포의 단백 및 지질에 흔히 나타나는 암관련 당사슬은 크게 4종류로 정리할 수 있다(Fig. 8): 1) Mucin을 포함한 O-glycan에 나타나는 T, Tn, 및 sialyl-Tn (STn); 2) N-glycan에 나타나는 β 1,6 GlcNAc 분지; 3) GSL인 globoside (e.g. globo H, SSEA4) 또는 ganglioside (e.g. GD2, GD3, GM3)의 증가; 4) sialyl-Le^x 또는 sialyl-Le^a의 증가 등이다.^{60,62)} 이렇게 변형되거나 과도하게 증가된 당사슬들이 암의 발생과 진행 또는 전이에 어떤 생물학적 역할을 하는지 정확한 기전은 명확히 밝혀지지 않았지만 많은 연구들이 진행되고 있다.

T 항원은 원래 1920년대에 코펜하겐대학의 Thomsen이 세균오염된 적혈구 검체가 모든 성인 혈장과 반응하여 다응집(polyagglutination)이 일어나는 현상을 발견한 이후 Friedenreich⁶³⁾가 그 원인을 연구하여 발견된 항원이다. 그들 이름의 첫자를 따서 T 항원 또는 TF 항원으로 불리게 되었다. 세균의 효소에 의해 적혈구 표면에서 ‘숨겨진’ 항원이 ‘활성화’(T activation)되어 모든 성인 혈장에 존재하는 anti-T에 의해 응집이 일어났던 것으로 규명되었다.⁶⁴⁾ 이것을 현대적 관점에서 재해석하면, sialic acid가 붙어 있던 O-glycan의 Core 1 당사슬(Fig. 2)이 세균의 neuraminidase (sialidase)에 의해 sialic acid가 제거되어 Core 1, 즉, T 항원(Gal β 1,3GalNAc α -O-Ser/Thr)이 노출된 것이었다. 그랬던 T 항원이 한동안 잊혀지다가 이후에 암과 관련하여 다시 화려하게 등장한 것이다. 놀랍게도 전암 단계를 포함하여 모든 암세포의 80% 정도에서 T 항원이 발견되었다.⁶⁵⁾ Springer 등⁶⁶⁾은

Fig. 8. Tumor-associated glycans. Aberrant glycosylation of proteins and lipids commonly occurs during malignant transformation and leads to the expression of specific tumor-associated glycans. Several major groups of tumor-associated carbohydrates are depicted: (1) core 1 glycan structures of *O*-linked mucin type (T, Tn, sialyl-Tn antigens); (2) β 1,6 GlcNAc branching (red line) on *N*-glycan by *N*-acetylglucosaminyl transferase V (GnT-V);⁶⁰⁾ (3) glycosphingolipids of the ganglio- and globo-series; (4) Lewis carbohydrate structures (e.g. sialyl-Le^a and sialyl-Le^x). Altered glycoprotein conformation can result in altered cell signaling pathways.⁶²⁾

anti-T lectin인 땅콩렉틴(PNA)를 이용해서 실험한 결과, T 항원이 유방암 세포에서는 발견되었는데 양성 종양 또는 정상인에서는 발견되지 않았다고 보고했다. 정상 상피세포에서도 T 항원이 발견되었다는 반론도 있지만 현재까지 확고하게 암관련 당사슬로 자리잡고 있다. Tn은 GalNAc α -O-Ser/Thr의 구조를 갖는다(Fig. 2 및 Fig. 8). *N*-acetylglucosamine 하나만 달려있는 모양이다. 이 변형된 당사슬도 수많은 암세포에 표현되어 있으며 예후와도 관련이 있다고 한다.⁶⁷⁾ Tn에 sialic acid가 붙어있는 sTn도 거의 모든 암에서 발견되

며 양성인 경우 예후가 나쁘다고 보고되었다.⁶⁸⁾

N-glycan에 β 1,6 GlcNAc 분지가 나타나면(Fig. 8) 암 전이 가능성이 높았다는 연구결과가 있다. 이 분지는 당전이효소인 GnT-V에 의해 만들어지는데 이 변형된 *N*-glycan이 단백질의 기능에 영향을 주어서 암의 진행과 전이가 촉진된다는 것이다.⁶⁹⁾ GSL의 일종인 globosides에 속해 있는 globo H와 SSEA4도 유방암과 난소암 등에서 증가했고 암의 진행과 관련이 있었다. Ganglioside는 lactosylceramide (LacCer)로부터 만들어지며 특징적으로 sialic acid를 가지고 있고 모든 세포막의 당지질에 널

리 존재한다. 그러나 ganglioside의 과도한 증가가 유방암의 진행과 전이에 중요한 역할을 하는 것으로 알려졌다. Sialic acid를 두개 가지고 있는 GD2는 특히 유방암 줄기세포 표지자로서의 가치가 인정되고 발암 과정에 관련되어 있다고 한다. GM3와 GD3도 유방암 환자의 50%에서 과도하게 증가되었고 빠른 진행과 관련이 있다.⁷⁰⁾ 난소암 환자의 혈액 또는 복수에서 총 ganglioside 농도가 증가하면 암 전이 가능성이 높았다. Lewis 항원들도 암관련 당사슬에 포함되어 있다(Fig. 8). 암세포에서 Type 1 Lewis 항원들(Le^a and Le^b)은 대체로 감소하고 Type 2 Lewis 항원들(Le^x , Le^y , sialyl- Le^x , sulfO- Le^x)은 증가하는 양상을 보였다. 그리고 sialyl- Le^x 및 sialyl- Le^a 의 과도한 증가가 특징적이며 나쁜 예후와 관련이 있었다.⁷¹⁾

수혈된 혈액세포들의 운명과 관련된 당사슬들

수혈된 적혈구 또는 혈소판들의 운명(half-life)은 어떻게 되는가? 이를 결정하는 중요한 요인이 있는데 그것은 바로 이들에게 표현되어 있는 당사슬들이다. ABO-부적합 수혈 시에 ABO 당사슬들을 가진 혈액세포들은 anti-A 또는 anti-B에 의해 면역학적으로 제거되는 것은 잘 알려진 사실이지만 이 외에 비면역학적으로 제거되는 기전이 있는 것으로 알려졌다. 적혈구 당사슬 끝에 capping되어 있는 sialic acid들이 소실되면 끝에서 두 번째 당인 galactose가 노출되게 되는데 이를 인지하는 lectin 수용체를 가진 세포들에 의해 적혈구가 제거된다는 것이다.⁷²⁾ 혈소판도 마찬가지로 수혈받은 사람의 순환계에서 세포막에 존재하던 당단백의 sialic acid를 소실하게 되고 제거된다는 것이다.⁷³⁾ Lectin은 식물, 세균 및 동물 등 모든 생명체들이 가지고 있는 당사슬과 결합하는 단백질

데, 당단백의 N-glycan과 O-glycan 및 GSL에 달려 있는 맨바깥쪽 당사슬을 인지하여 결합한다. 백혈구, 간세포(hepatocyte), Kupffer 세포, 및 대식세포 등은 lectin 수용체들을 가지고 있어서 특정 당사슬을 인지함으로써 순환하는 단백, 지질, 세포 및 병원체들을 제거하는 역할을 한다. 많은 종류의 lectin 수용체들이 존재하고 있는데, 그들 중에서 Mac-1 (CR3)은 glucose, GlcNAc, mannose를 인지하고, asialoglycoprotein receptor (ASGPR)는 galactose와 GalNAc을, Kupffer cell receptor (KCR)은 galactose, GalNAc, fucose를, 그리고 scavenger receptor C-type lectin (SRCL)은 Le^x , Le^a 를 인지하여 해당 당사슬을 가진 분자들 및 세포들을 제거한다.⁴⁾

혈소판은 왜 냉장고에 보관하면 안 되는가? 그 이유는 냉장온도에 노출된 혈소판은 수혈 후 수혈받은 사람의 몸 속에서 급속히 제거되기 때문이다. 냉장온도에 보관된 혈소판은 왜 빨리 제거되는가? 이것은 오랫동안 많은 사람들이 궁금해했던 미스터리였다. 최근에 그것은 바로 Mac-1 때문인 것으로 규명되었다. Mac-1 (complement receptor 3, CR3)은 lectin 수용체로 냉장 온도에 노출되어 증가된 GlcNAc들을 가진 혈소판들을 신속히 제거한다.⁴⁾ 또한 혈소판이 낮은 온도에 노출되면 혈소판의 GPIb α (vWF와 결합하는 GPIb-IX-V receptor의 일부 구조)들이 서로 가까이 밀집(cluster)하게 되는데 이렇게 되면 간(liver)의 대식세포들의 Mac-1 (CR3)이 더욱 효율적으로 결합할 수 있게 되어 혈소판이 신속히 탐식 된다는 것이다.⁷⁴⁾ 그리고 냉장된 혈소판들의 이러한 변화는 비가역적(irreversible)이어서 온도를 올려도 수혈 후 생존율은 변함없이 현저히 감소하므로 혈소판제제는 불가피하게 실온에서 보존해야 하는 것이다.

요 약

세균부터 사람까지 지구상의 모든 생명체들은 당사슬들을 가지고 있다. 이것은 당사슬들이 생명을 영위하기 위해 필수적인 존재라는 의미이다. 수많은 당사슬들은 세포 내에서 당사슬 형성 과정(glycosylation)을 통해 합성되며 이들의 다양성은 유전자로 조절되고 있다. 당사슬들은 당단백(N-glycan 및 O-glycan) 또는 당지질(glycosphingolipid)에 위치하고 있으며 분자 인지, 세포 부착, 분자 수송 및 제거, 수용체 활성화, 및 신호전달 등 중요한 생물학적 과정에 참여하고 있다. 당사슬로 구성된 조직-혈액형 항원들은 Secretor, Lewis, 및 ABO 당전이효소들에 의해 생성되고 조절된다. 이들은 미생물들의 수용체로 이용될 수 있다. 또한 암 발생과정에서 변형된 당사슬, 즉 암관련 당사슬들이 나타날 수 있다. 단지 수혈의학적인 범주를 뛰어 넘어, 보다 넓은 시야에서 이들 당사슬들이 어떻게 생성되고 어떤 구조를 가지고 있는지 그리고 어떤 일들을 하고 있는지 살펴봄으로써 그들의 깊은 생물학적 의미를 고찰하였다.

References

1. Pertea M, Salzberg SL. Between a chicken and a grape: estimating the number of human genes. *Genome Biol* 2010;11:206
2. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291:1304-51
3. Ohtsubo K, Marth JD. Glycosylation in cellular mechanisms of health and disease. *Cell* 2006;126:855-67
4. Sørensen AL, Clausen H, Wandall HH. Carbohydrate clearance receptors in transfusion medicine. *Biochim Biophys Acta* 2012;1820:1797-808
5. Samuelson J, Robbins PW. Effects of N-glycan precursor length diversity on quality control of protein folding and on protein glycosylation. *Semin Cell Dev Biol* 2015;41:121-8
6. Yan A, Lennarz WJ. Unraveling the mechanism of protein N-glycosylation. *J Biol Chem* 2005; 280:3121-4
7. Renkonen O. Enzymatic in vitro synthesis of I-branches of mammalian polylectosamines: generation of scaffolds for multiple selectin-binding saccharide determinants. *Cell Mol Life Sci* 2000;57:1423-39
8. Li L, Ly M, Linhardt RJ. Proteoglycan sequence. *Mol Biosyst* 2012;8:1613-25
9. Esko JD, Selleck SB. Order out of chaos: assembly of ligand binding sites in heparan sulfate. *Annu Rev Biochem* 2002;71:435-71
10. Róg T, Vattulainen I. Cholesterol, sphingolipids, and glycolipids: what do we know about their role in raft-like membranes? *Chem Phys Lipids* 2014;184:82-104
11. Xu YH, Barnes S, Sun Y, Grabowski GA. Multi-system disorders of glycosphingolipid and ganglioside metabolism. *J Lipid Res* 2010; 51:1643-75
12. Holthuis JC, Pomorski T, Raghgers RJ, Sprong H, Van Meer G. The organizing potential of sphingolipids in intracellular membrane transport. *Physiol Rev* 2001;81:1689-723
13. Cooling L. Blood Groups in infection and host susceptibility. *Clin Microbiol Rev* 2015;28:801-70
14. Gupta G, Suroia A. Glycosphingolipids in microdomain formation and their spatial organization. *FEBS Lett* 2010;584:1634-41
15. Pontier SM, Schweisguth F. Glycosphingolipids in signaling and development: from liposomes to model organisms. *Dev Dyn* 2012;241:92-106
16. Nakayama H, Ogawa H, Takamori K, Iwabuchi

- K. GSL-enriched membrane microdomains in innate immune responses. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2013;61:217-28
17. Ekyalongo RC, Nakayama H, Kina K, Kaga N, Iwabuchi K. Organization and functions of glycolipid-enriched microdomains in phagocytes. *Biochim Biophys Acta* 2015;1851:90-7
18. Burton NM, Bruce LJ. Modelling the structure of the red cell membrane. *Biochem Cell Biol* 2011;89:200-15
19. Tanner MJ. Molecular and cellular biology of the erythrocyte anion exchanger (AE1). *Semin Hematol* 1993;30:34-57
20. Lowe JB, Marth JD. A genetic approach to Mammalian glycan function. *Annu Rev Biochem* 2003;72:643-91
21. Storry JR, Olsson ML. The ABO blood group system revisited: a review and update. *Immunohematology* 2009;25:48-59
22. Anstee DJ. The relationship between blood groups and disease. *Blood* 2010;115:4635-43
23. Taniguchi N, Miyoshi E, Gu J, Honke K, Matsumoto A. Decoding sugar functions by identifying target glycoproteins. *Curr Opin Struct Biol* 2006;16:561-6
24. Fung MK, Grossman BJ, Hillyer C, Westhoff CM. Technical manual. 18th ed. Bethesda: American Association of Blood Banks, 2014: 239-61
25. Cooling L. Polylactosamines, there's more than meets the "Ii": a review of the I system. *Immunohematology* 2010;26:133-55
26. 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
27. Ogata H, Okubo Y, Akabane T. Phenotype i associated with congenital cataract in Japanese. *Transfusion* 1979;19:166-8
28. Schwarz K, Iolascon A, Verissimo F, Trede NS, Horsley W, Chen W, et al. Mutations affecting the secretory COPII coat component SEC23B cause congenital dyserythropoietic anemia type II. *Nat Genet* 2009;41:936-40
29. Marionneau S, Cailleau-Thomas A, Rocher J, Le Moullac-Vaidye B, Ruvoën N, Clément M, et al. ABH and Lewis histo-blood group antigens, a model for the meaning of oligosaccharide diversity in the face of a changing world. *Biochimie* 2001;83:565-73
30. Rossez Y, Maes E, Lefebvre Darroman T, Gosset P, Ecobichon C, Joncquel Chevalier Curt M, et al. Almost all human gastric mucin O-glycans harbor blood group A, B or H antigens and are potential binding sites for *Helicobacter pylori*. *Glycobiology* 2012;22:1193-206
31. Finne J, Breimer ME, Hansson GC, Karlsson KA, Leffler H, Vliegthart JF, et al. Novel polyfucosylated N-linked glycopeptides with blood group A, H, X, and Y determinants from human small intestinal epithelial cells. *J Biol Chem* 1989;264:5720-35
32. 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
33. Isshiki S, Togayachi A, Kudo T, Nishihara S, Watanabe M, Kubota T, et al. Cloning, expression, and characterization of a novel UDP-galactose:beta-N-acetylglucosamine beta1,3-galactosyltransferase (beta3Gal-T5) responsible for synthesis of type 1 chain in colorectal and pancreatic epithelia and tumor cells derived therefrom. *J Biol Chem* 1999;274:12499-507
34. Yamamoto M, Yamamoto F, Luong TT, Williams T, Kominato Y, Yamamoto F. Expression profiling of 68 glycosyltransferase genes in 27 different human tissues by the systematic multiplex reverse transcription-polymerase chain reaction method revealed clustering of sexually

- related tissues in hierarchical clustering algorithm analysis. *Electrophoresis* 2003;24:2295-307
35. Clausen H, Holmes E, Hakomori S. Novel blood group H glycolipid antigens exclusively expressed in blood group A and AB erythrocytes (type 3 chain H). II. Differential conversion of different H substrates by A1 and A2 enzymes, and type 3 chain H expression in relation to secretor status. *J Biol Chem* 1986;261:1388-92
36. Hakomori S. Antigen structure and genetic basis of histo-blood groups A, B and O: their changes associated with human cancer. *Biochim Biophys Acta* 1999;1473:247-66
37. Stults CL, Sweeley CC, Macher BA. Glycosphingolipids: structure, biological source, and properties. *Methods Enzymol* 1989;179:167-214
38. Lindström K, Breimer ME, Jovall PA, Lanne B, Pimlott W, Samuelsson BE. Non-acid glycosphingolipid expression in plasma of an A1 Le(a-b+) secretor human individual: identification of an ALeb heptaglycosylceramide as major blood group component. *J Biochem* 1992;111:337-45
39. Combs MR. Lewis blood group system review. *Immunohematology* 2009;25:112-8
40. Hellberg A, Westman JS, Thuresson B, Olsson ML. P1PK: the blood group system that changed its name and expanded. *Immunohematology* 2013;29:25-33
41. Moran AP. Relevance of fucosylation and Lewis antigen expression in the bacterial gastroduodenal pathogen *Helicobacter pylori*. *Carbohydr Res* 2008;343:1952-65
42. Martins LC, de Oliveira Corvelo TC, Oti HT, do Socorro Pompeu Loiola R, Aguiar DC, dos Santos Barile KA, et al. ABH and Lewis antigen distributions in blood, saliva and gastric mucosa and *H pylori* infection in gastric ulcer patients. *World J Gastroenterol* 2006;12:1120-4
43. Leffler H, Svanborg-Edén C. Glycolipid receptors for uropathogenic *Escherichia coli* on human erythrocytes and uroepithelial cells. *Infect Immun* 1981;34:920-9
44. Nanthakumar NN, Dai D, Newburg DS, Walker WA. The role of indigenous microflora in the development of murine intestinal fucosyl- and sialyltransferases. *FASEB J* 2003; 17:44-6
45. Henry SM. Molecular diversity in the biosynthesis of GI tract glycoconjugates. A blood-group-related chart of microorganism receptors. *Transfus Clin Biol* 2001;8:226-30
46. Springer GF, Horton RE, ForbeS M. Origin of anti-human blood group B agglutinins in white Leghorn chicks. *J Exp Med* 1959;110: 221-44
47. Brockhausen I. Crossroads between bacterial and mammalian glycosyltransferases. *Front Immunol* 2014;5:492
48. Imberty A, Varrot A. Microbial recognition of human cell surface glycoconjugates. *Curr Opin Struct Biol* 2008;18:567-76
49. Harris JB, Khan AI, LaRocque RC, Dorer DJ, Chowdhury F, Faruque AS, et al. Blood group, immunity, and risk of infection with *Vibrio cholerae* in an area of endemicity. *Infect Immun* 2005;73:7422-7
50. Chaudhuri A, De S. Cholera and blood-groups. *Lancet* 1977;2:404
51. Greenwell P. Blood group antigens: molecules seeking a function? *Glycoconj J* 1997;14:159-73
52. Aspholm-Hurtig M, Dailide G, Lahmann M, Kalia A, Ilver D, Roche N, et al. Functional adaptation of BabA, the *H. pylori* ABO blood group antigen binding adhesin. *Science* 2004; 305:519-22
53. Rowe JA, Handel IG, Thera MA, Deans AM, Lyke KE, Koné A, et al. Blood group O protects against severe *Plasmodium falciparum* malaria through the mechanism of reduced

- rosetting. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104: 17471-6
54. Robinson MG, Tolchin D, Halpern C. Enteric bacterial agents and the ABO blood groups. *Am J Hum Genet* 1971;23:135-45
55. Hutson AM, Atmar RL, Marcus DM, Estes MK. Norwalk virus-like particle hemagglutination by binding to histo-blood group antigens. *J Virol* 2003;77:405-15
56. Tan M, Jiang X. Histo-blood group antigens: a common niche for norovirus and rotavirus. *Expert Rev Mol Med* 2014;16:e5
57. Blackwell CC, Jonsdottir K, Hanson MF, Weir DM. Non-secretion of ABO blood group antigens predisposing to infection by *Haemophilus influenzae*. *Lancet* 1986;2:687
58. Blackwell CC, Jónsdóttir K, Hanson M, Todd WT, Chaudhuri AK, Mathew B, et al. Non-secretion of ABO antigens predisposing to infection by *Neisseria meningitidis* and *Streptococcus pneumoniae*. *Lancet* 1986;2:284-5
59. Raza MW, Blackwell CC, Molyneaux P, James VS, Ogilvie MM, Inglis JM, et al. Association between secretor status and respiratory viral illness. *BMJ* 1991;303:815-8
60. Zhao YY, Takahashi M, Gu JG, Miyoshi E, Matsumoto A, Kitazume S, et al. Functional roles of N-glycans in cell signaling and cell adhesion in cancer. *Cancer Sci* 2008;99:1304-10
61. Orntoft TF, Meldgaard P, Pedersen B, Wolf H. The blood group ABO gene transcript is down-regulated in human bladder tumors and growth-stimulated urothelial cell lines. *Cancer Res* 1996;56:1031-36
62. Pochechueva T, Jacob F, Fedier A, Heinzelmann-Schwarz V. Tumor-associated glycans and their role in gynecological cancers: accelerating translational research by novel high-throughput approaches. *Metabolites* 2012;2: 913-39
63. Friedenreich V. Investigations into the Thomsen hemagglutination phenomena. *Acta Path Microbiol Scand* 1928;5:59-101
64. Crookston KP, Reiner AP, Cooper LJ, Sacher RA, Blajchman MA, Heddle NM. RBC T activation and hemolysis: implications for pediatric transfusion management. *Transfusion* 2000;40:801-12
65. Yu LG. The oncofetal Thomsen-Friedenreich carbohydrate antigen in cancer progression. *Glycoconj J* 2007;24:411-20
66. Springer GF, Desai PR, Banatwala I. Blood group MN antigens and precursors in normal and malignant human breast glandular tissue. *J Natl Cancer Inst* 1975;54:335-9
67. Wang BL, Springer GF, Carlstedt SC. Quantitative computerized image analysis of Tn and T (Thomsen-Friedenreich) epitopes in prognosis of human breast carcinoma. *J Histochem Cytochem* 1997;45:1393-400
68. Ghazizadeh M, Oguro T, Sasaki Y, Aihara K, Araki T, Springer GF. Immunohistochemical and ultrastructural localization of T antigen in ovarian tumors. *Am J Clin Pathol* 1990;93: 315-21
69. Dennis JW, Laferté S, Waghorne C, Breitman ML, Kerbel RS. Beta 1-6 branching of Asn-linked oligosaccharides is directly associated with metastasis. *Science* 1987;236:582-5
70. Cazet A, Groux-Degroote S, Teylaert B, Kwon KM, Lehoux S, Slomianny C, et al. GD3 synthase overexpression enhances proliferation and migration of MDA-MB-231 breast cancer cells. *Biol Chem* 2009;390:601-9
71. Dabelsteen E. Cell surface carbohydrates as prognostic markers in human carcinomas. *J Pathol* 1996;179:358-69
72. Bratosin D, Mazurier J, Debray H, Lecocq M, Boilly B, Alonso C, et al. Flow cytometric analysis of young and senescent human eryth-

- rocytes probed with lectins. Evidence that sialic acids control their life span. *Glycoconj J* 1995;12:258-67
73. Steiner M, Vancura S. Asymmetrical loss of sialic acid from membrane glycoproteins during platelet aging. *Thromb Res* 1985;40:465-71
74. Hoffmeister KM, Felbinger TW, Falet H, Denis CV, Bergmeier W, Mayadas TN, et al. The clearance mechanism of chilled blood platelets. *Cell* 2003;112:87-97