

# 第八章

# 主要组织相容性复合体 (MHC)



# 学习要求

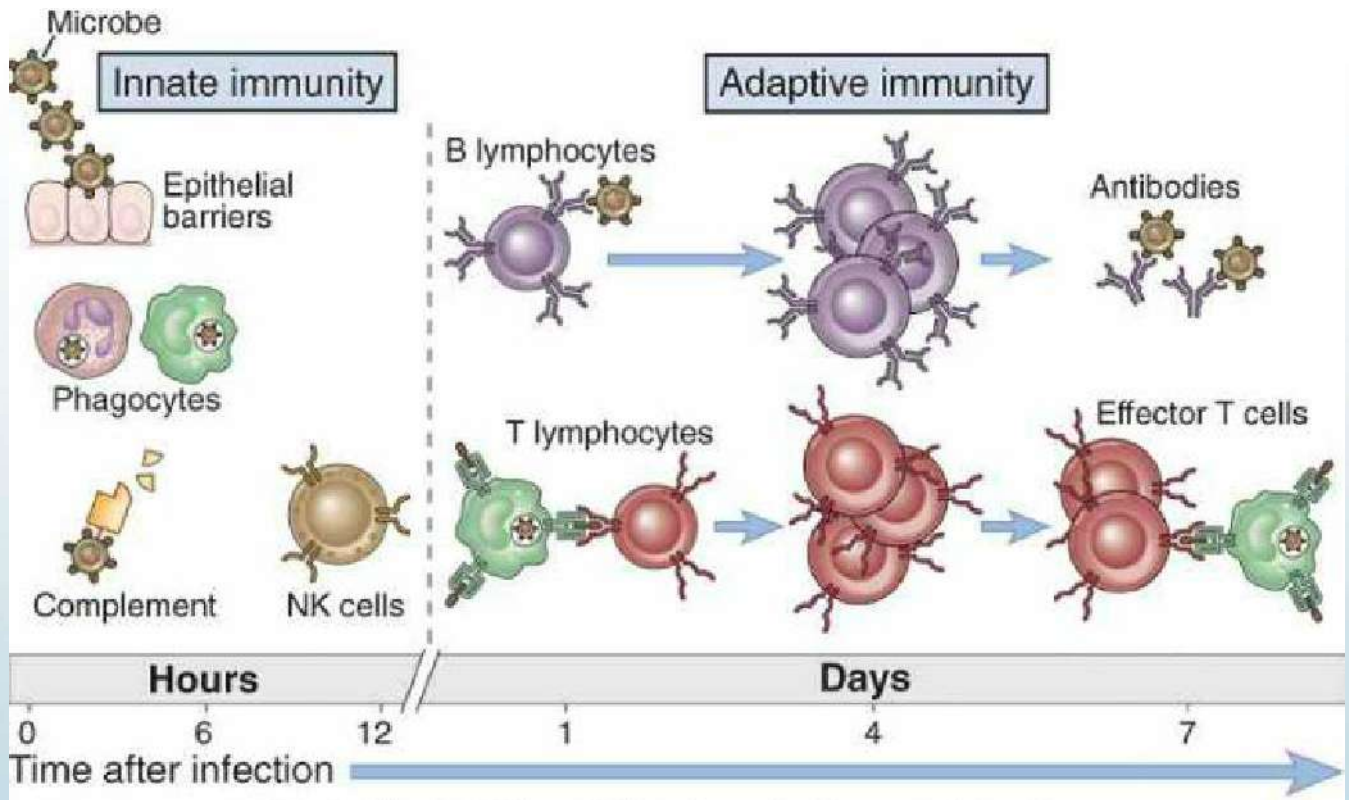
- 1、掌握MHC、主要组织相容性抗原的概念
- 2、掌握HLA抗原分子的结构、组织分布和主要生物学功能
- 3、理解HLA分子和抗原肽的相互作用特点
- 4、理解HLA复合体的基因组成及遗传特征
- 5、了解HLA的医学意义。



## 本章内容提要

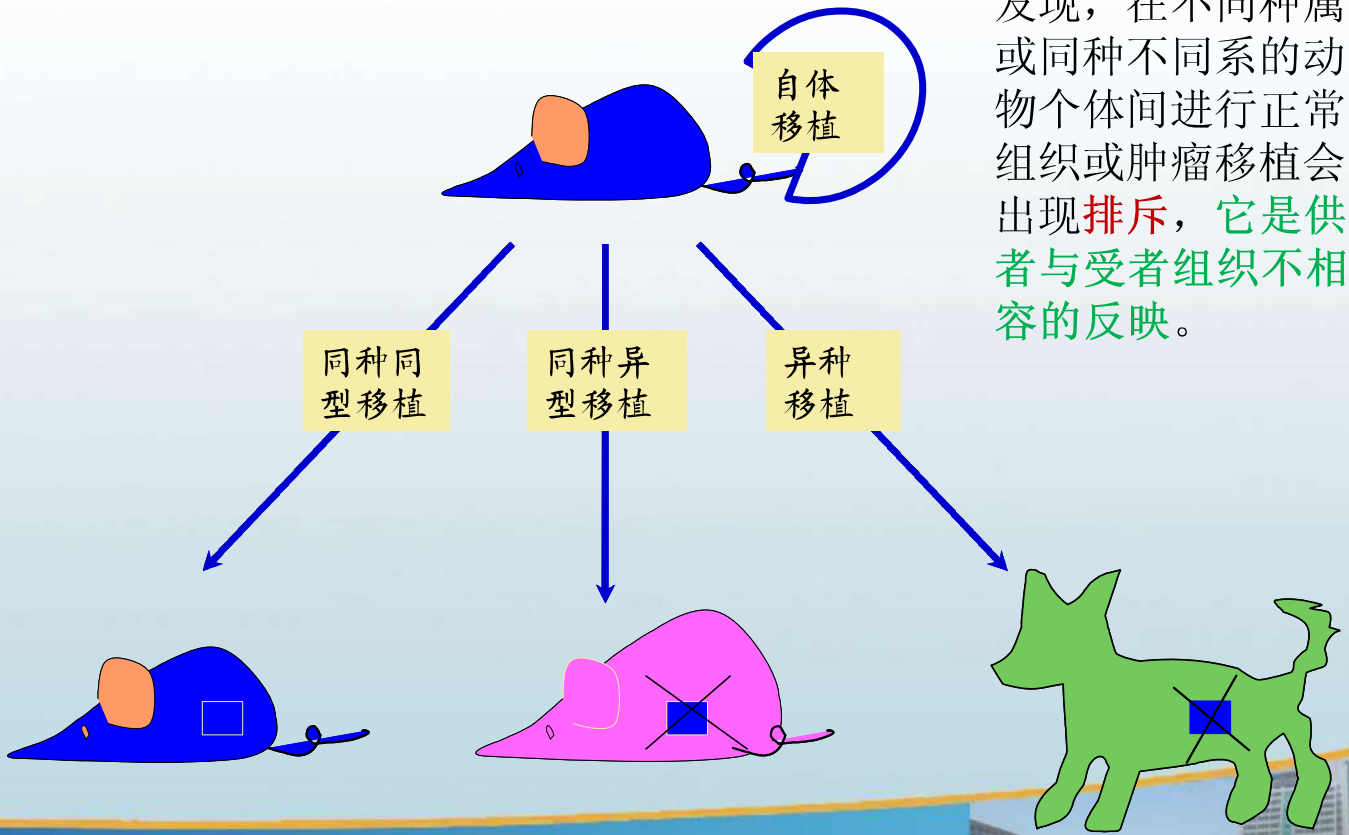
- 前言
- 第一节 人类MHC结构及其遗传特性
- 第二节 人类MHC产物 — HLA分子
- 第三节 HLA与临床医学

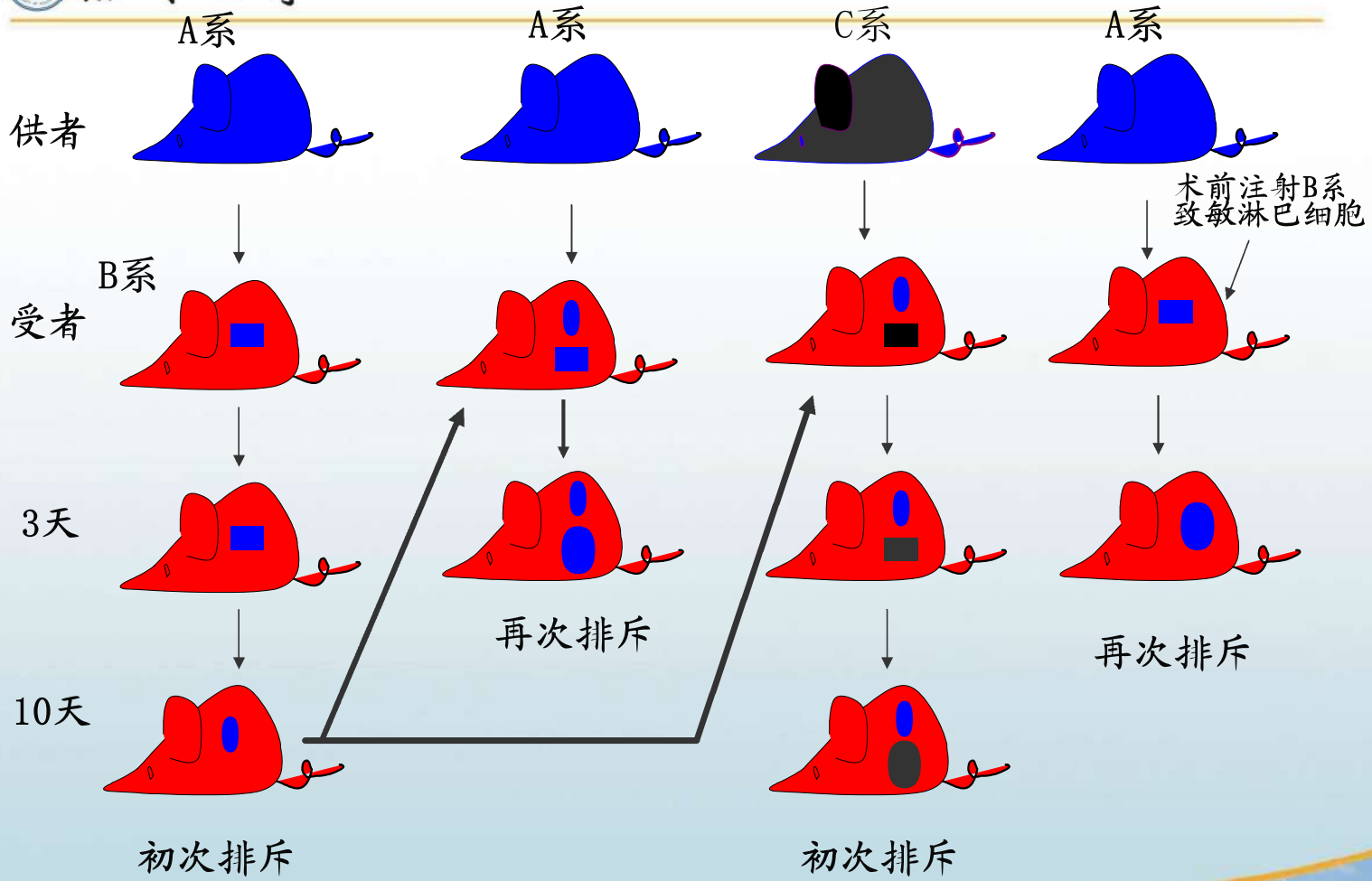




# 一、MHC的发现

20世纪初发现，在不同种属或同种不同系的动物个体间进行正常组织或肿瘤移植会出现**排斥**，它是**供者与受者组织不相容**的反映。





Medawar等的近交系小鼠皮肤移植实验



排斥反应**本质上是一种免疫反应**，它是由组织表面的同种异型抗原诱导的。这种代表个体特异性的同种异型抗原称为**组织相容性抗原**（histocompatibility antigen）或**移植抗原**（transplantation antigen）。

## 二、基本概念

### ➤ 组织相容性

异体组织或器官移植时供者与受者的组织相互匹配的程度

### ➤ 组织相容性抗原

代表个体特异性，引起移植排斥反应的同种异型抗原，也称移植抗原





## ➤ 主要组织相容性抗原

机体参与排斥反应的抗原系统很多，其中能引起**强而迅速排斥反应**的抗原被称为主要组织相容性抗原系统（MHS）

主要组织相容性复合体：编码主要组织相容性抗原系统的紧密连锁的基因群称为主要组织相容性复合体（MHC）。小鼠的MHC称为H-2复合体。

人的MHC称为HLA复合体，其编码的分子表达在人的白细胞表面，称为人类白细胞抗原（HLA）。即人的主要组织相容性抗原。

## ➤ 主要组织相容性复合体

(Major Histocompatibility Complex, MHC )

是存在于脊椎动物某一染色体上编码主要组织相容性抗原的一组紧密连锁的基因群，具有提呈抗原、免疫调节和参与移植排斥等功能。



## ➤ HLA 复合体

(**h**uman **l**eukocyte **a**ntigen complex)

即**人的**主要组织相容性复合体，是存在于人的**第六号**染色体短臂上，编码主要组织相容性抗原的一组紧密连锁的基因群，具有提呈抗原、免疫调节和参与移植排斥等功能。

## 各种脊椎动物的MHC

小鼠MHC --- **H-2**复合体  $\longrightarrow$  **H-2**抗原  
(H-2基因)

人MHC --- **HLA**复合体  $\longrightarrow$  **HLA**抗原  
(HLA基因)

## 不同动物中的MHC名称

种	MHC名称
小鼠	<i>H2 (histocompatibility system2)</i>
大鼠	<i>RT1 (AgB)</i>
人类	<i>HLA (human leukocyte antigens)</i>
兔	<i>RLA (rabbit leukocyte antigens)</i>
豚鼠	<i>GPLA (guinea pig leukocyte antigens)</i>
家猪	<i>SLA (sus domesticus leukocyte antigens)</i>
猴	<i>RhLA (rhesus macaque leukocyte antigens)</i>



# 第一节

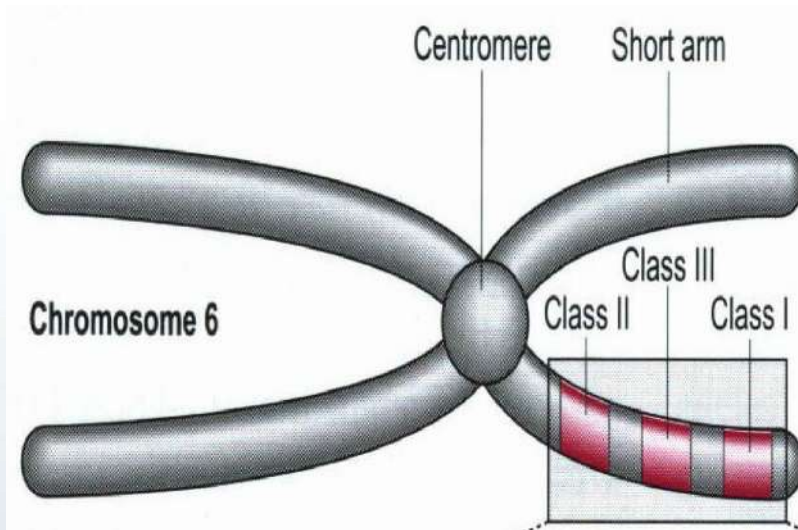
## 人类MHC结构及其遗传特性

MHC结构  
十分复杂

**多基因性**：基因复合体由多个紧密相邻的基因座位组成，编码产物具有相同或相似的功能。

**多态性**：不同个体间的一个基因座位上存在多个等位基因

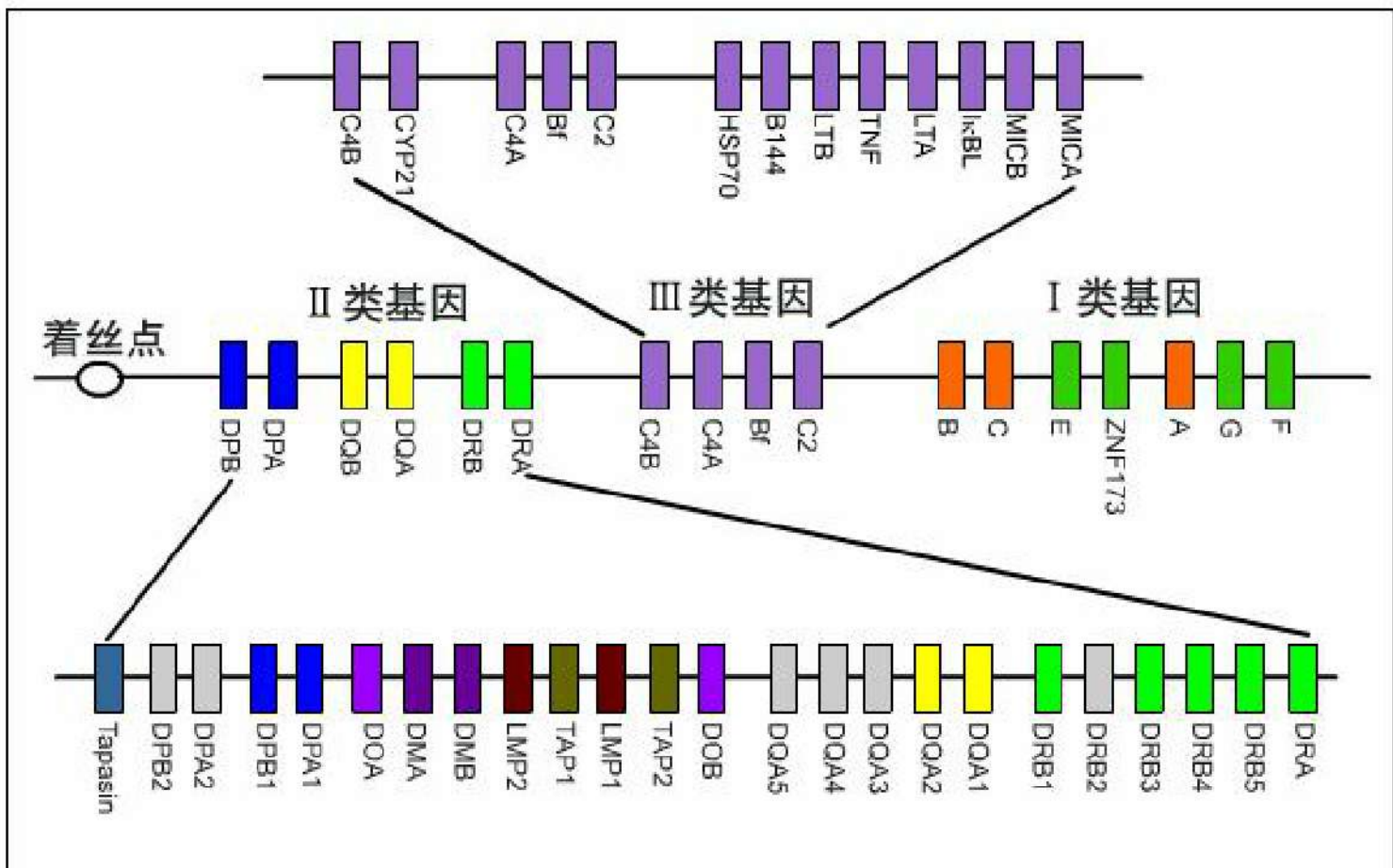




- ◆ HLA基因复合体位于第6号染色体短臂6p21.31，全长3600kb。
- ◆ 共有224个基因座位，其中128个为功能性基因。
- ◆ 从着丝粒一侧起**依次为II、III、I类基因区**所在位置。







HLA胚系基因图



## HLA复合体的分类

组成MHC的各种基因目前多以两种类型加以概括：

- 经典的MHC基因
- 免疫功能相关基因



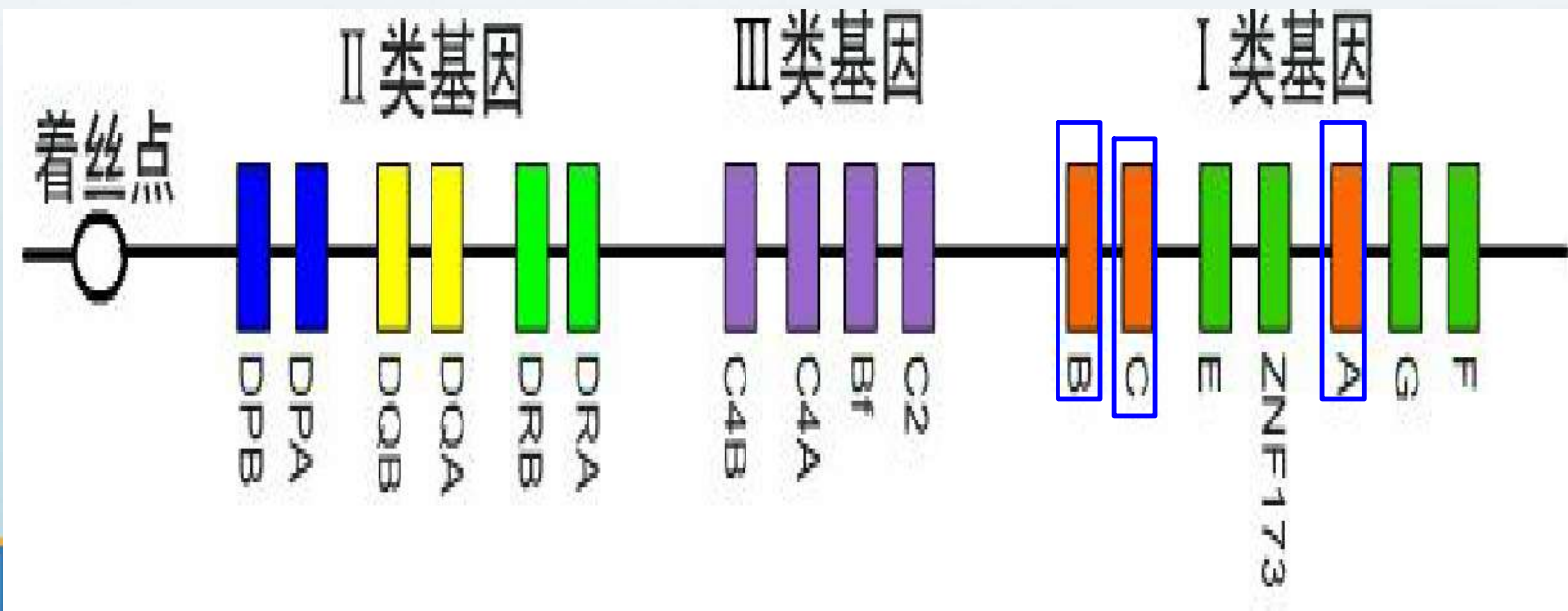
- **经典的 I 类基因和经典的 II 类基因：**  
它们的产物具有抗原提呈功能，显示极为丰富的多态性，直接参与T细胞的激活和分化，参与调控适应性免疫应答
- **免疫功能相关基因：**包括传统的 III 类基因，以及新近确认的多种基因，它们主要参与调控固有免疫应答，不显示或仅显示有限的多态性

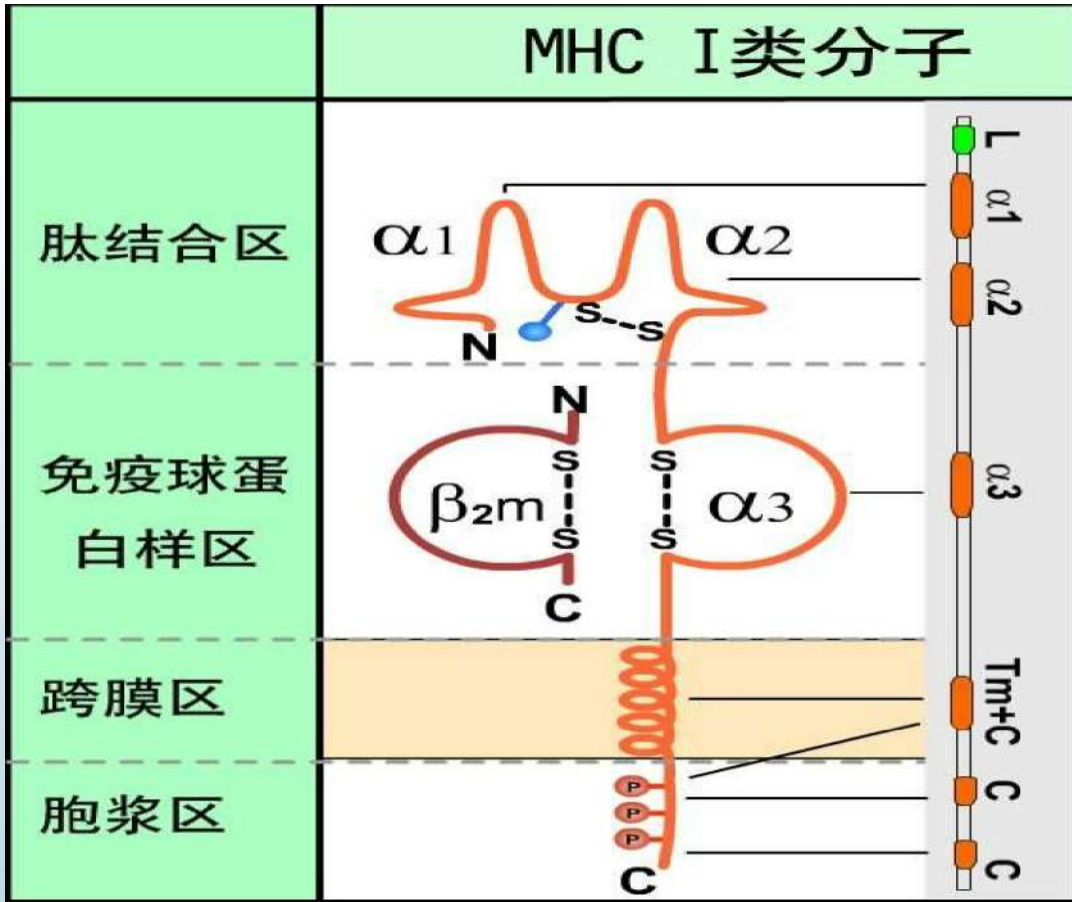


# 一、经典的HLA I 类及 II 类基因



1、**经典HLA I类基因**：有B、C、A三个基因座位，编码I类分子 $\alpha$ 链/重链。（轻链由15号染色体编码，称 $\beta 2-m$ ）





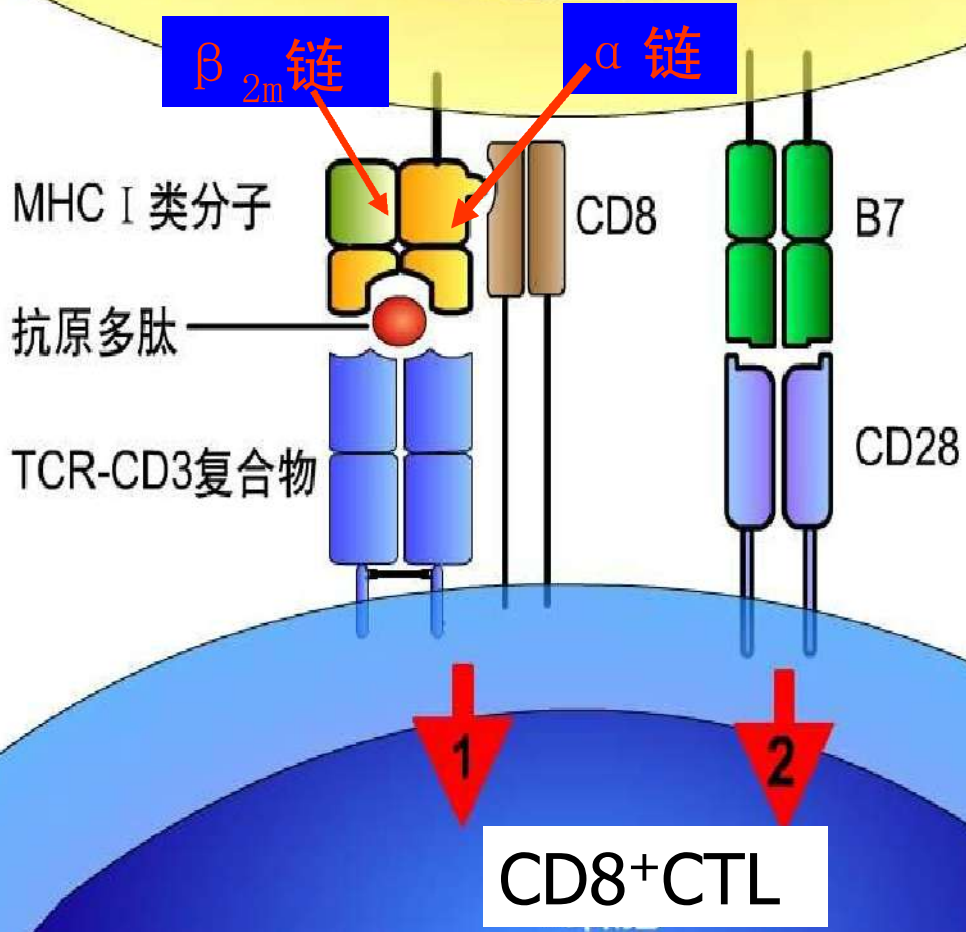
## HLA-I类抗原

### 分子结构:

- (1) 抗原结合槽 ( $\alpha 1/\alpha 2$ ): 结合抗原肽
- (2) IgSF结构域 ( $\alpha 3$ ): 与CD8结合
- (3) 跨膜区: 固定HLA-I类抗原于膜上
- (4) 胞浆区: 信号转导
- (5)  $\beta 2$ 微球蛋白: 维持I类分子空间构型的稳定性

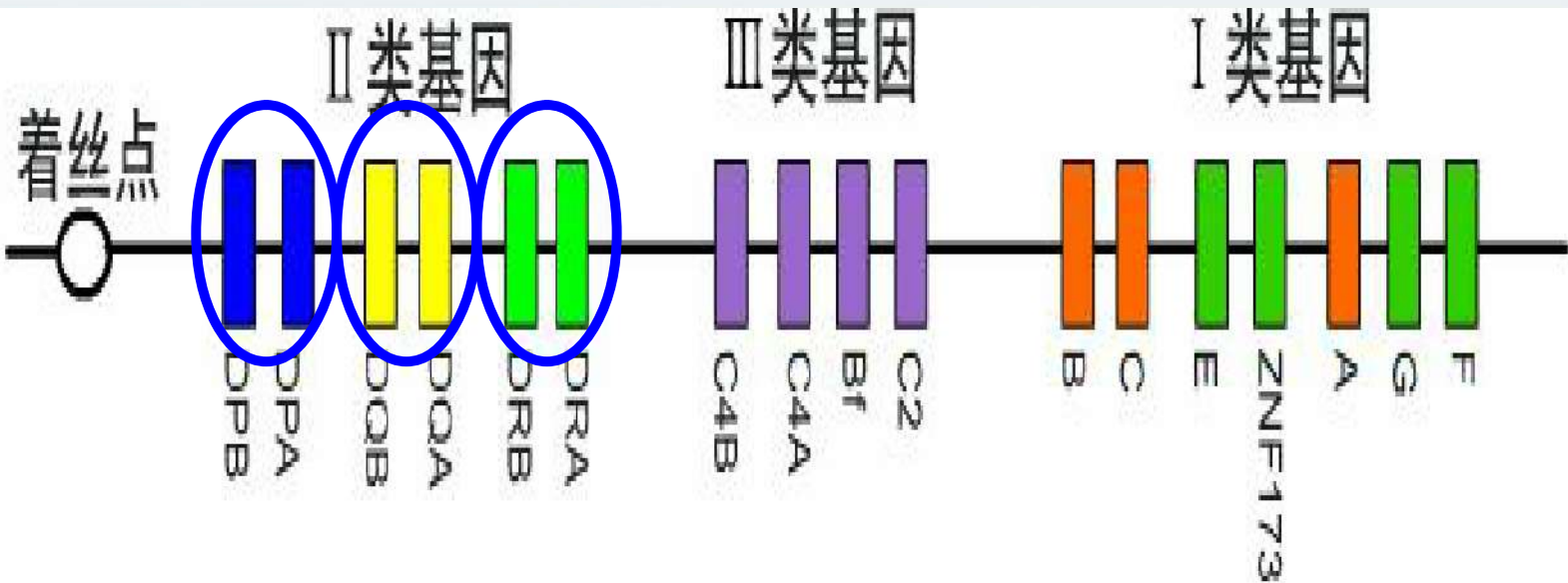


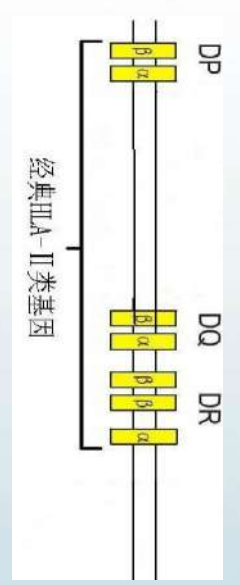
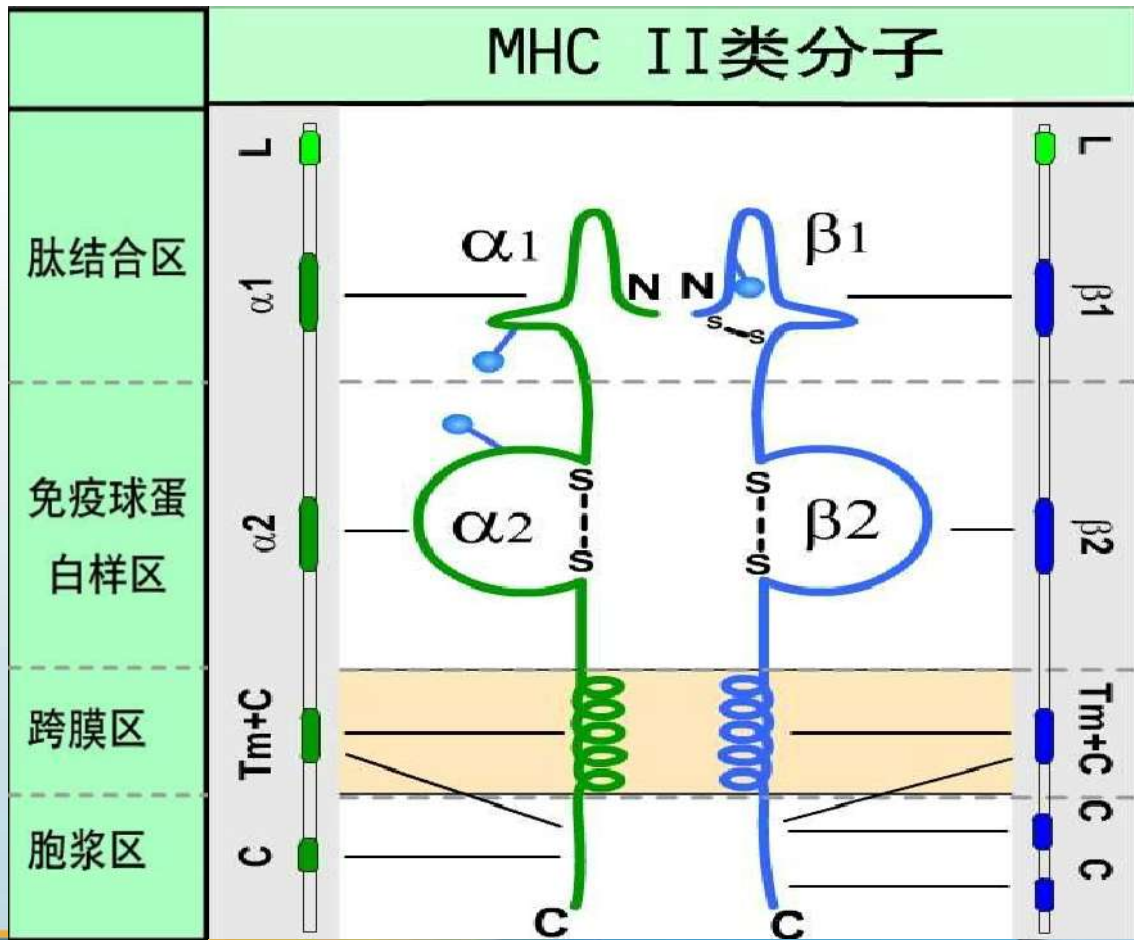
靶细胞





2、经典HLA II类基因：由DP、DQ、DR三个亚区组成。每个亚区又包括A、B两种功能基因座位，分别编码II类分子的 $\alpha$ 链、 $\beta$ 链。



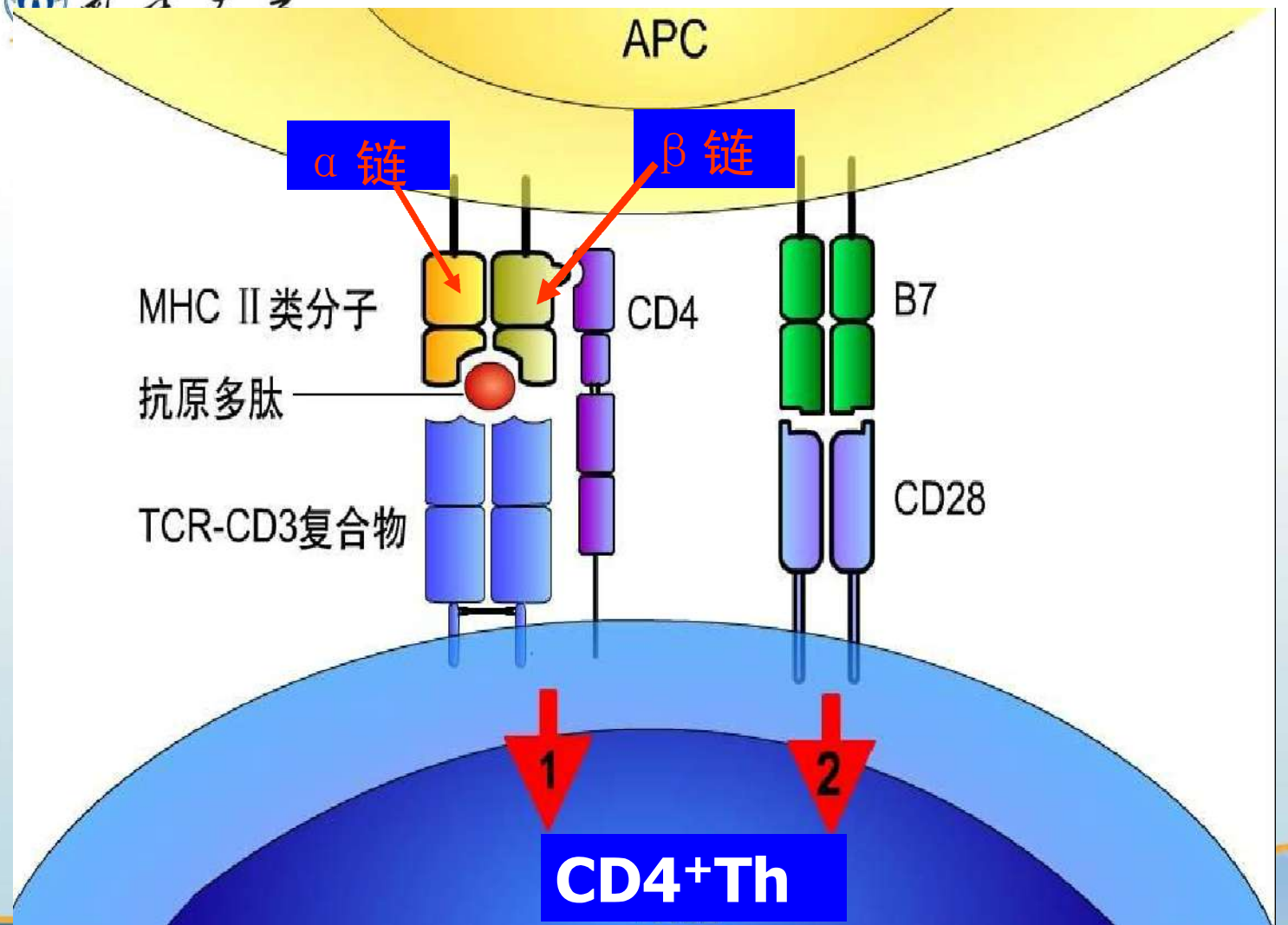


## HLA-II 类抗原

### 分子结构:

- (1) 抗原结合槽 ( $\alpha 1 / \beta 1$ ): 结合抗原肽
- (2) IgSF结构域 ( $\alpha 2 / \beta 2$ ): 与CD4结合
- (3) 跨膜区: 固定HLA II类抗原于膜上
- (4) 胞浆区: 信号转导





# 一、免疫功能相关基因

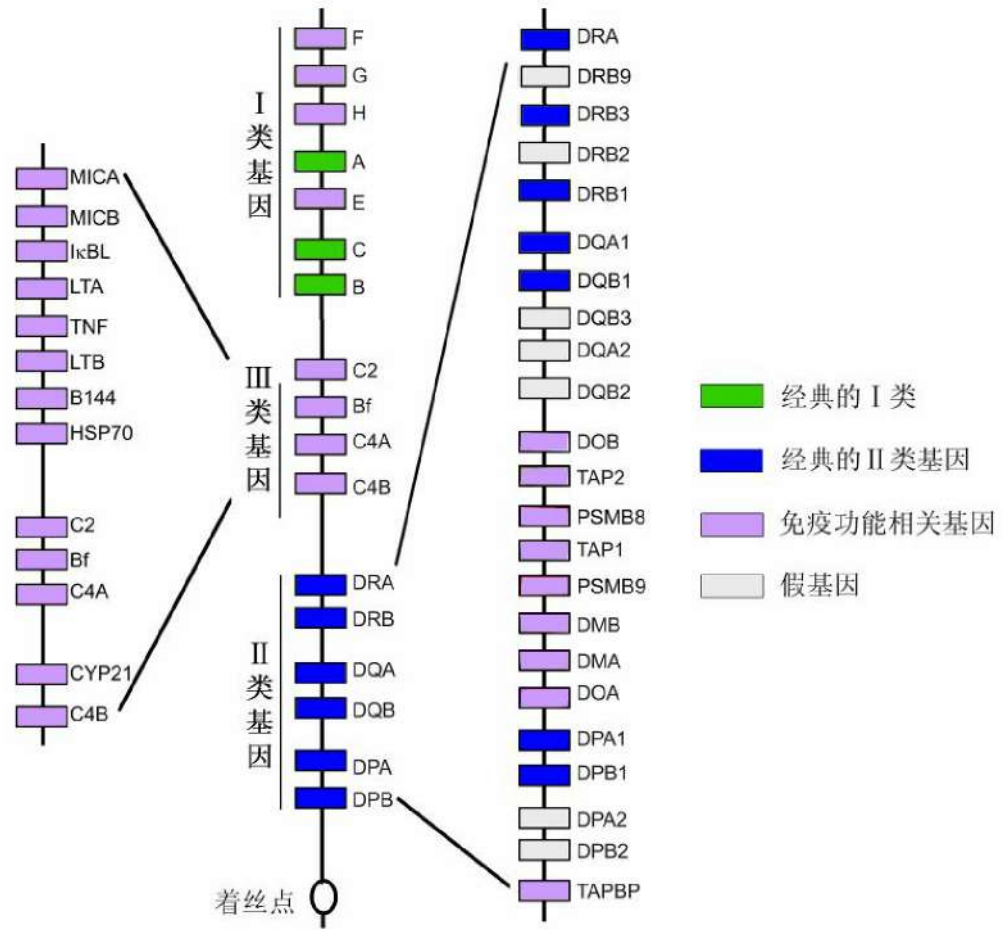


图 8-4 位于人第 6 染色体短臂的 HLA 基因图

## (一) 血清补体成份编码基因

□ 坐落在HLAIII类基因区

□ 表达产物为C4B、C4A、Bf 和C2等补体组分



## (二) 抗原加工提呈相关基因：坐落在HLA II类基因区

### 1. 蛋白酶体 亚单位 (proteasome subunit beta type, PSMB) 基因

- 包括PSMB8和PSMB9 (旧称LMP2和LMP7)
- 编码胞质溶胶中蛋白酶体 亚单位成分

### 2. 抗原加工相关转运物 (transporters associated with antigen processing, TAP) 基因

### 3. HLA-DM基因

- 包括DMA和DMB座位
- 其产物参与APC对外源性抗原的加工提呈

### 4. HLA-D0基因

- 包括DOA和DOB两个座位，分别编码D0分子的 链和 链
- D0分子是DM功能的负向调节蛋白

### 5. TAP相关蛋白基因

- 其产物称tapasin，即TAP相关蛋白 (TAP-associated protein)
- 参与I类分子在内质网中的装配和内源性抗原加工提呈



(三) 非经典 I 类基因: 又称 HLA I b, 即 b 型 I 类基因, 包括 HLA-E、HLA-F、HLA-G 等。与之相对应, 经典的 I 类基因也可称为 a 型 I 类基因, 简称 HLA I a。

### 1、HLA-E:

- 产物由重链 ( $\alpha$  链) 和  $\beta_2$ -m 组成
- HLA-E 分子可表达于各种组织细胞, 在羊膜和滋养层细胞表面高表达
- 其抗原结合槽能结合来自 HLA-I a 和一些 HLA-G 分子中由 9 个氨基酸残基组成的信号肽, 构成复合物
- 功能上, HLA-E 分子是表达于 NK 细胞 C 型凝集素受体家族 (CD94/NKG2) 的专一性配体。HLA-E/信号肽复合物与抑制性受体 (CD94/NKG2A) 结合的亲和力明显高于和激活性受体 (CD94/NKG2C) 结合的亲和力, 造成生理条件下, NK 细胞处于抑制状态。这在病毒逃避免疫监视和母胎耐受形成中可能起重要的作用。

### 2、HLA-G:

- 结构和经典性 HLA-A2 基因高度同源, 由重链和  $\beta_2$ -m 组成
- HLA-G 分子主要分布于母胎界面绒毛外滋养层细胞, 在母胎耐受中发挥功能
- 专一性受体属于杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (KIR) 家族中某些成员





#### (四) 炎症相关基因：坐落在HLA III类基因区靠I类基因一侧

##### 1. 肿瘤坏死因子基因家族

2. 转录调节基因或类转录因子基因家族：包括类I- B基因，可参与调节转录因子NF- B的活性。属于这一基因家族的还有B144基因和锌指基因ZNF等。

3. MHC I类相关基因(MIC)家族：包括MICA和MICB基因。MIC是NK细胞激活性受体NKG2D的配体，不同的MICA等位基因在启动NK杀伤活性上可能存在差异。

4. 热休克蛋白基因家族：包括HSP70基因，其产物参与炎症和应激反应，并作为分子伴侣在内源性抗原的加工提呈中发挥作用。



## 三、人类MHC的遗传特点



## 一、HLA的多态性

### 多态性(polymorphism):

指一个基因座位上存在多个等位基因(allele)。

注：对某一个人而言，某一座位只能有两个等位基因，分别出现在来自父母方的同源染色体上。



- HLA的多态性是一个群体概念，指群体中不同个体在等位基因拥有状态上存在差别
- 多态性和前面提到的多基因现象，是从不同水平对MHC的多样性进行描述：多基因性着重于同一个个体中MHC基因座位的变化；而多态性指群体中各座位等位基因数量的变化



# HLA是人体多态性最丰富的基因系统

表 8-2 呈现多态性的 HLA 基因座位及已获正式命名的等位基因数 (2006 年 7 月)

	经典 I 类基因			经典 II 类基因						免疫功能相关基因				其它*	合计	
	A	B	C	DR	DRB1	DRB3	DQA1	DQB1	DP	DPB1	E	G	MICA			TAP
基因数	478	805	256	3	527	23	34	73	23	125	9	23	61	11	190	2641

\* 包括 *DRB4*~*DRB7*，以及 *DOA/DOB*、*DMA/DMB* 等。

HLA 复合体等位基因数已知 2641 个，最多是 HLA-B (805) 和 HLA-DRB1 (527)。



## HLA多态性的产生及其意义

### (一) HLA多态性的产生机制：

HLA**基因结构变异**（基因突变/重组/转换）→新等位基因**自然选择**群体中积累→多态性

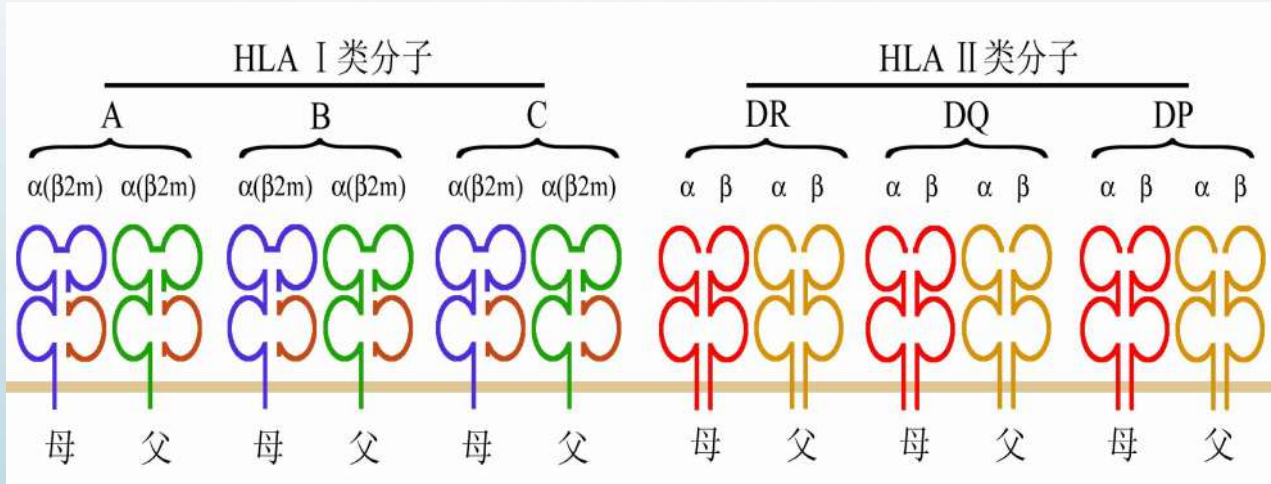
### (二) HLA多态性的意义：

使物种能对付多变的环境及各种病原体的侵袭

## HLA的表达具有共显性

即同源染色体对应座位上的两个等位基因皆能得到表达。

一个免疫细胞的表面通常可以检测到分别来自父母双方六对共12种HLA I类和II类等位基因分子  
即



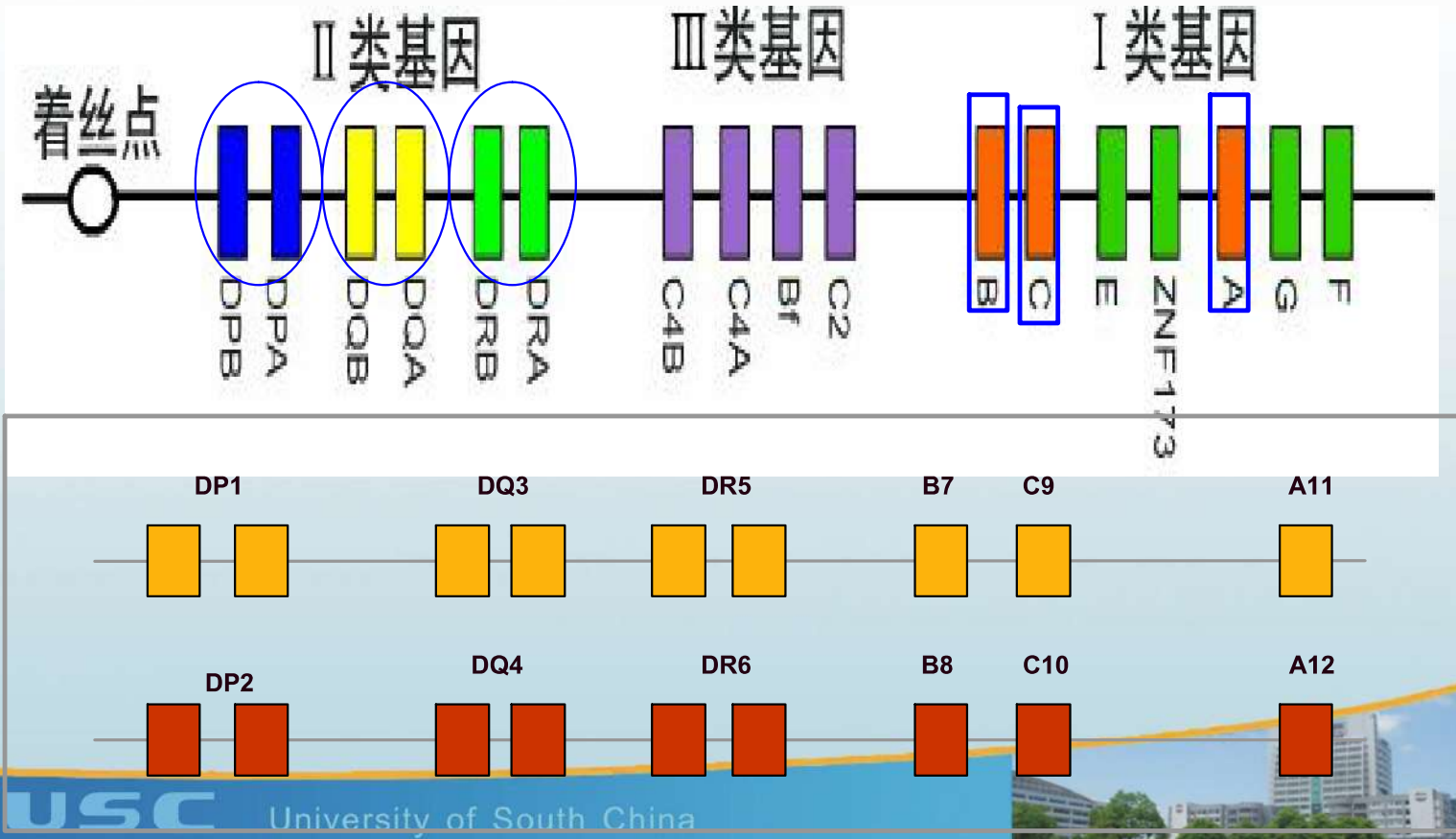
## 二、连锁不平衡和单体型

- 各种等位基因在人群中以一定的频率出现。例如 DRB1\*0901 和 DQB1\*0701 在北方汉族人中的频率分别是 15.6% 和 21.9%
- 按随机分配规律，两个等位基因同时出现在一条染色体上的机率是两者频率的乘积 ( $0.156 \times 0.219 = 0.034$ )，然而实际上两者同时出现的频率是理论值的 3.3 倍。此现象称为连锁不平衡
- **连锁不平衡**：指分属两个或两个以上基因座位的等位基因，同时出现在一条染色体上的机率高于随机出现的频率。



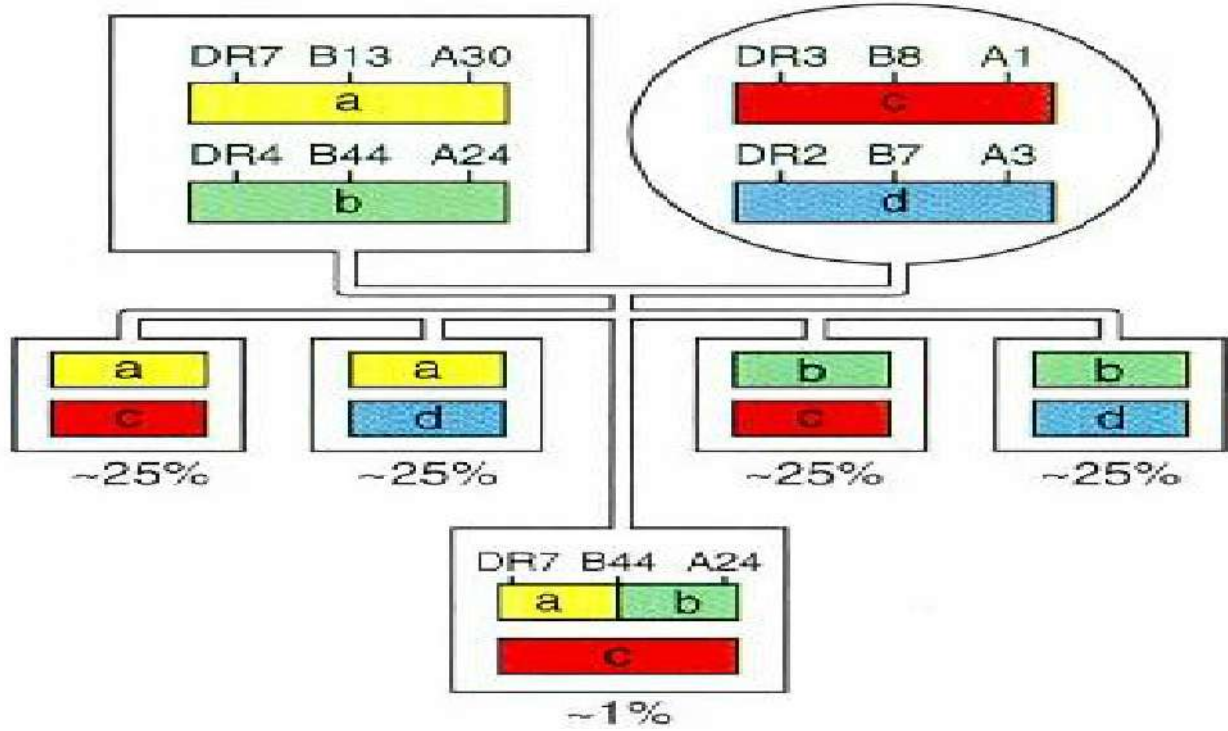


□ **单体型** (haplotype) 指的是染色体上MHC不同座位等位基因的特定组合。



# 单体型遗传方式

是指HLA复合体中，同一染色体上紧密连锁的等位基因很少发生同源染色体间的交换，以一完整的遗传单体型由亲代传给子代；



- 某些单体型在群体中有可能呈现较高的频率，并较之单一座位的HLA基因型别更能显示人种和地理族群特有的群体基因结构。
- 如：中国汉族人特征性的HLA单元型主要有A2-B46-Cw3-DR9-DQ9-Dw23及A33-B17-Cw2-DR3-DQ2-Dw3等。
- 检测单体型比分析单一的等位基因频率，更有助于从无血缘关系人群中搜寻HLA相匹配的器官移植供者。



## 第二节

# 人类MHC产物——HLA分子



# 一、HLA分子的分布

## HLA I类抗原组织分布：

- 所有有核细胞(神经细胞/滋养层细胞例外)
- 血小板、网织红细胞

## 功能：

- 识别和提呈内源性抗原肽
- 结合CD8，限制CTL识别细胞

## HLAII抗原组织分布：

专职APC（B细胞、DC、M $\phi$ ）、胸腺上皮细胞、激活的T细胞等。

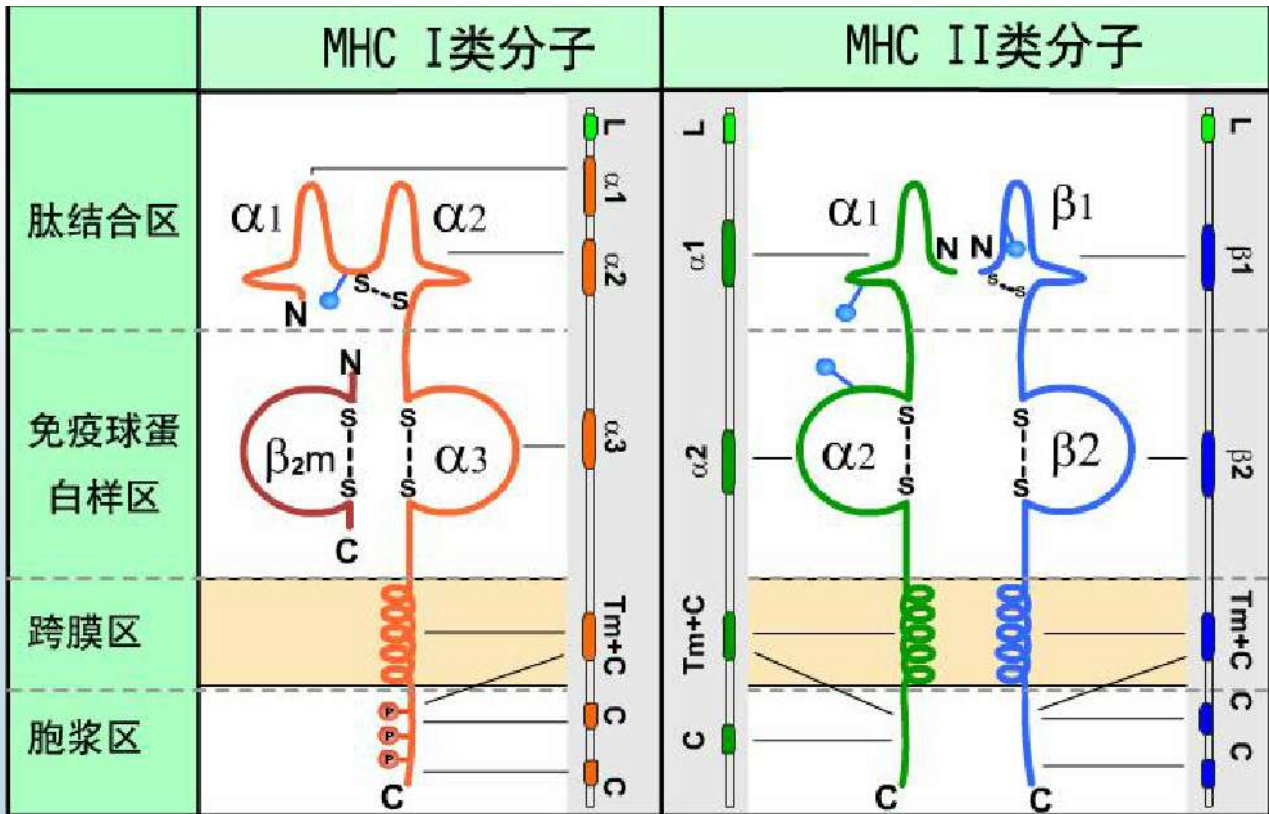
## 功能：

- 识别和提呈外源性抗原肽
- 结合CD4，限制Th识别细胞

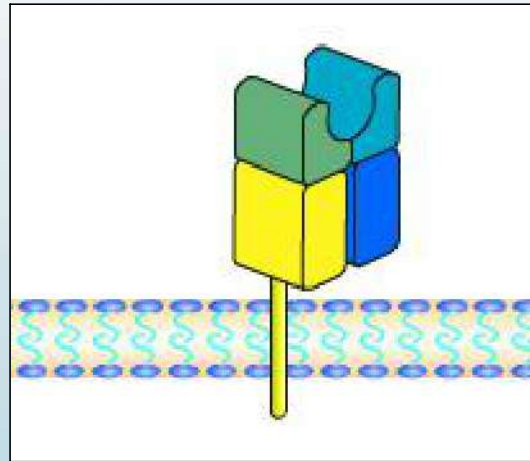
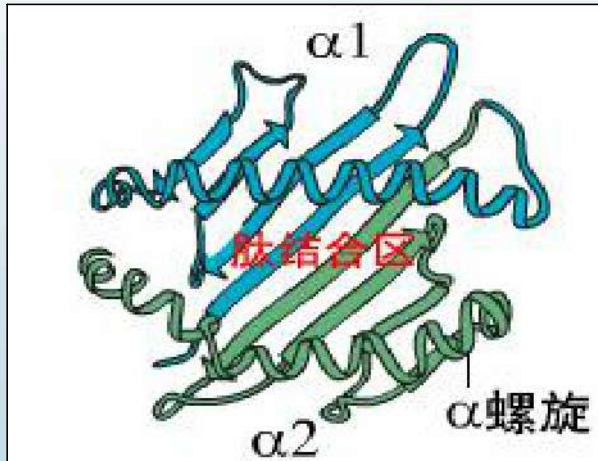


## 二、HLA分子的结构及其与抗原肽的相互作用

### (一)、HLA分子的结构

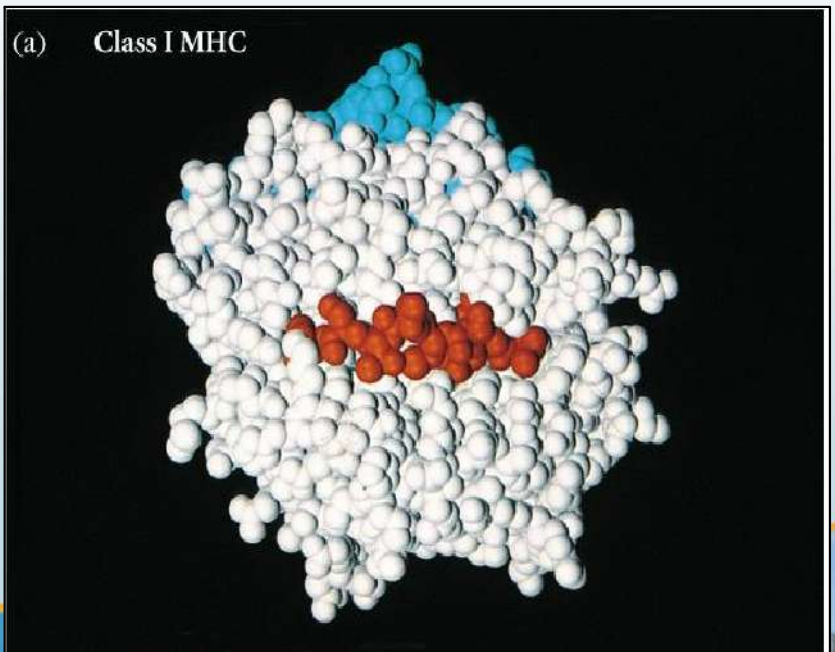
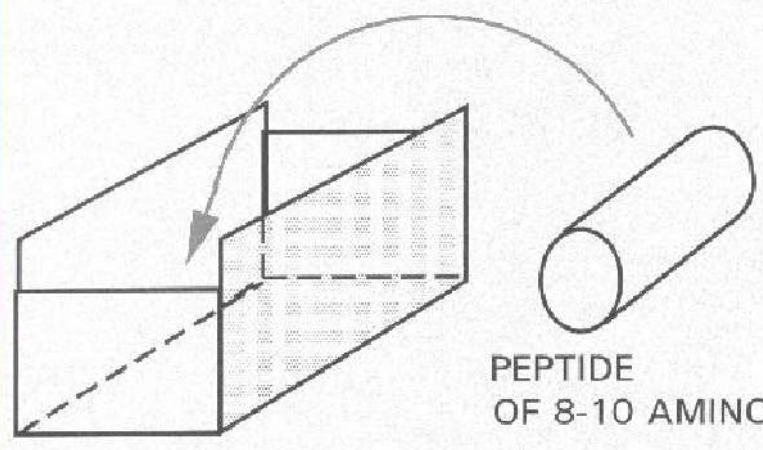
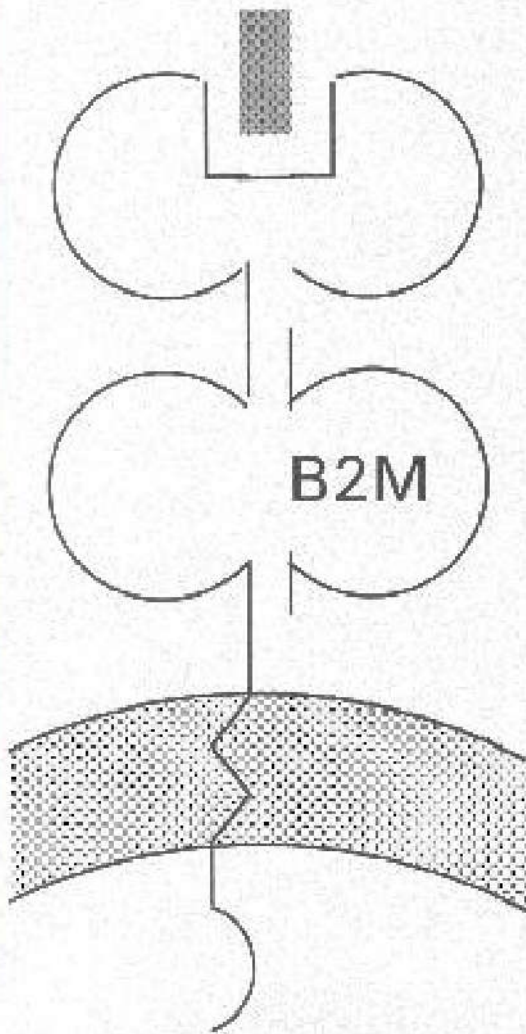


MHC I 类抗原的结合凹槽： $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 各折叠成一个 $\alpha$ 螺旋（凹槽壁）及4条 $\beta$ 片层（凹槽底）。能结合其上的抗原肽长度为8~10个氨基酸残基，多为9个氨基酸残基组成。

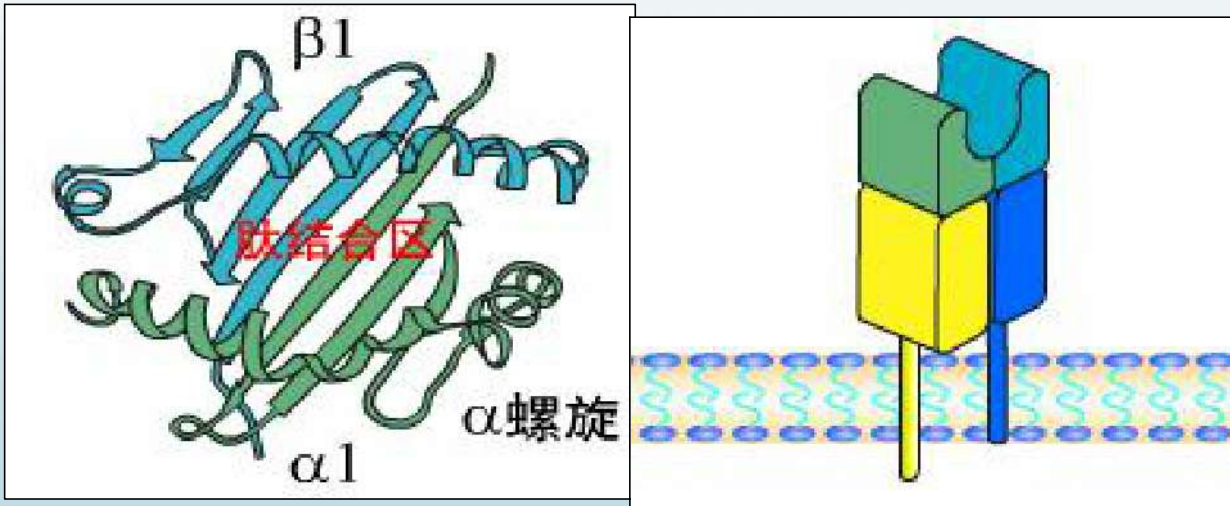




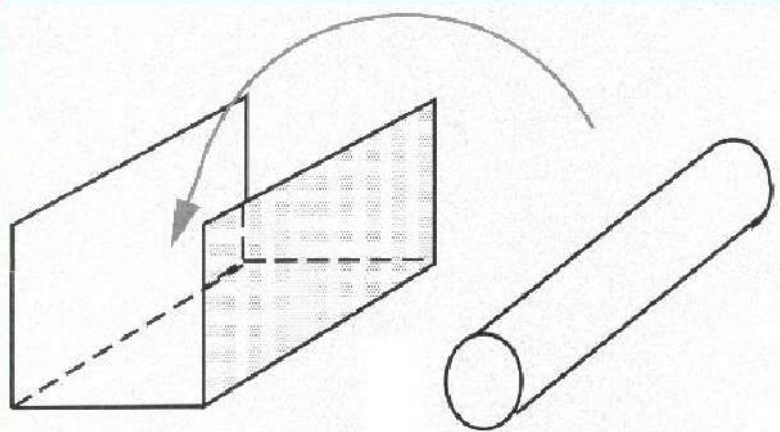
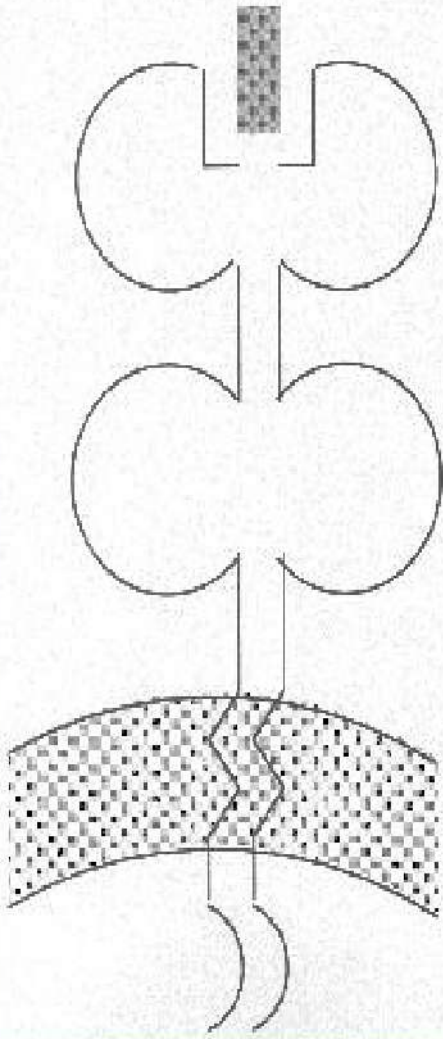
# CLASS I MHC



MHC II 类抗原的结合凹槽： $\alpha 1$ 、 $\beta 1$ 各折叠成一个  $\alpha$  螺旋（凹槽壁）及4条  $\beta$  片层（凹槽底）。能结合其上的抗原肽长度为13~17个氨基酸残基或更长。凹槽两端开放。

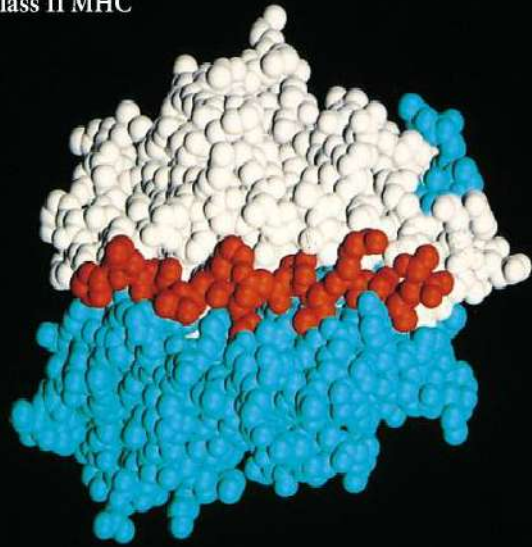


# CLASS II MHC



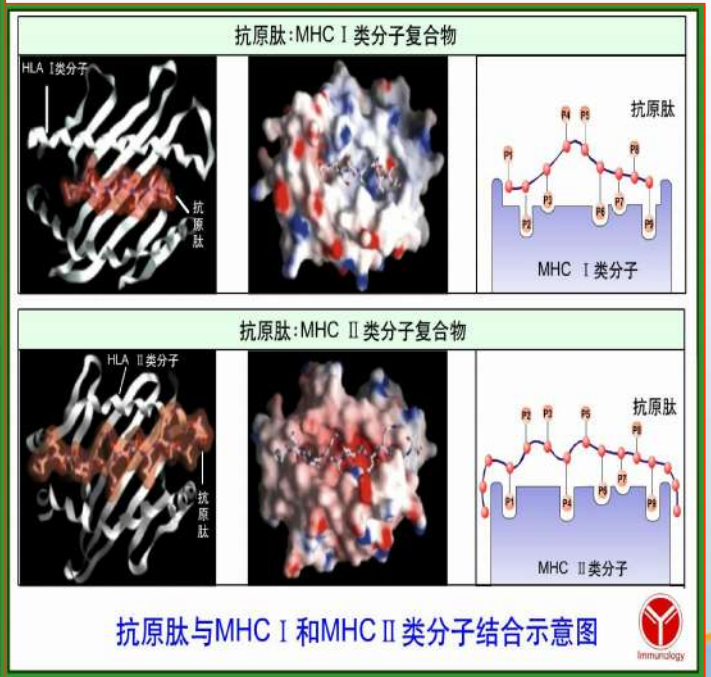
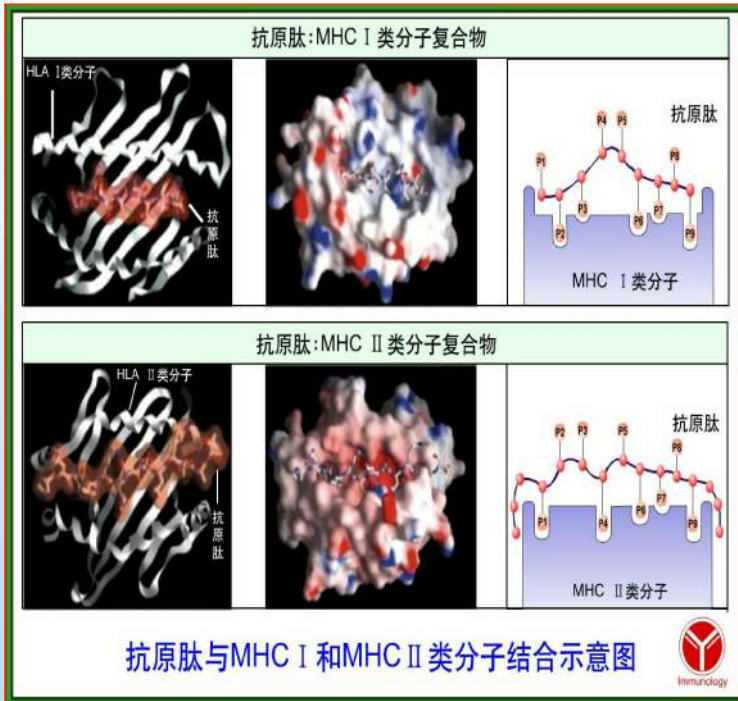
PEPTIDE OF 13-17 AAs

(b) Class II MHC



h Ch

## (二)、HLA与抗原肽的相互作用 (了解)



**锚定位：**HLA分子**肽结合槽内**与抗原肽特定氨基酸残基结合的部位。

**锚定残基：**能与HLA分子肽结合槽内锚定位结合的**抗原肽特定氨基酸残基**。

等位基因产物	共同基序								
	①	②	3	④	5	⑥	7	8	⑨
I类分子A*0201	X	L M	X	X	X	X	X	X	L V
B*2705	X	R	X	X	X	X	X	X	L F
II类分子DRB1*0405	I F Y V	X	X	I L E V F	X	N S T Q V	X	X	E D

### 不同HLA等位基因产物以特定的共同基序选择性的结合抗原肽



- 进入HLA-A\*0201分子凹槽中的9肽（或10肽）有两个锚定位：第2位(P2)皆为亮氨酸(L)或甲硫氨酸(M)；而第九位(P9)皆为亮氨酸(L)和缬氨酸(V)。因此，HLA\*0201分子所接纳的抗原肽有一个显示特征的**共同基序**，即x-L/M-x-x-x-x-x-x-L/V（x代表任意氨基酸残基）。该处锚定位是P2和P9，锚定残基分别是L/M和L/V，而中间P3~P8的残基组成带有较大的任意性。同样情况见于图中HLA-B\*2705所结合的9肽。这表明，MHC分子通过特定的共同基序显示和抗原肽结合的专一性。



## Ag肽和MHC分子相互作用的特点

### (一) 专一性

特定的MHC分子只可**选择地**结合抗原肽的共同基序

等位基因产物	共同基序								
	①	②	3	④	5	⑥	7	8	⑨
I类分子A*0201	X	L	X	X	X	X	X	X	L
		M							V
B*2705	X	R	X	X	X	X	X	X	L
									F

MHC分子和Ag肽结合的专一性





## (二) 包容性

一类MHC分子识别**一群**带有**共同基序**的肽段X-L/M-X-X-X-X-X-X-L/V的抗原肽

表现在:

- (1) "X"氨基酸顺序和结构可变;
- (2) 某一锚定残基往往**不止一种**氨基酸;
- (3) **不同MHC分子**所接纳的Ag肽, 可拥有**相似的**共同基序。



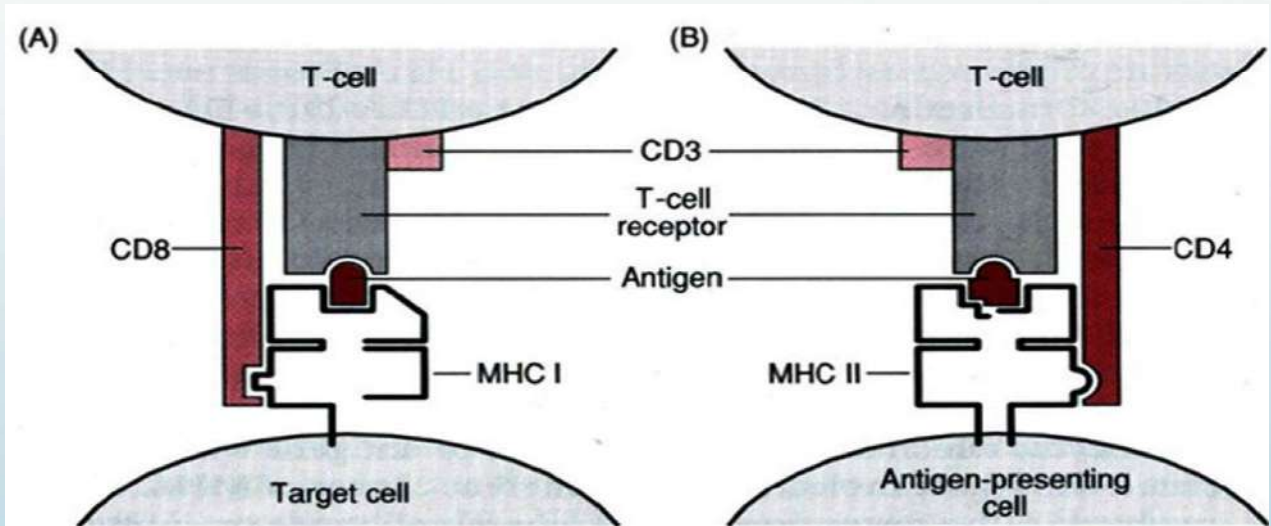
等位基因产物	共同基序								
	①	②	3	④	5	⑥	7	8	⑨
I类分子A*0201	X	L	X	X	X	X	X	X	L
		M							V
II类分子DRB1*0405	I	X	X	I	X	N	X	X	E
	F			L		S			D
	Y			E		T			
	V			V		Q			
				F		V			

## MHC分子和Ag肽结合的**包容性**



### 三、HLA分子的功能

#### (一) 作为抗原提呈分子参与适应性免疫应答



- ◆ T细胞以其TCR实现对抗原肽和MHC分子的双重识别。由此形成T细胞在抗原识别和发挥效应功能中的MHC限制性。
- ◆ 被MHC分子结合并提呈的成份，可以是自身抗原，甚至是MHC分子本身。由此，MHC参与构成自身免疫性（autoimmunity），参与对非己MHC抗原的应答，并参与T细胞在胸腺中的选择和分化。



- ◆ MHC是疾病易感性个体差异的主要决定者
- ◆ MHC参与构成种群基因结构的异质性。



## (二)、作为调节分子参与固有免疫应答

主要表现在以下方面:

1. 经典的III类基因为**补体成份编码**, 参与炎症反应、对病原体的杀伤和免疫性疾病的发生。
2. 非经典 I 类基因和MICA基因产物可作为配体分子, 以不同的亲和力结合激活性和抑制性受体, **调节NK细胞和部分杀伤细胞的活性**。
3. **炎症相关基因**参与启动和调控炎症反应, 并在应激反应中发挥作用。



## 第三节 HLA与临床医学

### 一、HLA与器官移植

最重要位点：**HLA-DR, B, A**

移植后存活率的机率：

同卵双生>同胞>亲子>非亲缘关系

## 二、HLA分子的异常表达与疾病

### 1、I类分子的异常表达

恶变细胞 I 类分子↓ → 激活CD8<sup>+</sup>CTL↓  
→ 肿瘤逃脱免疫监视

### 2、II类分子的异常表达

上皮细胞被诱导表达II类分子↑ → 某些自身  
免疫病。



### 三、HLA与疾病的关联

是指带有某些特定HLA型别的个体易患某一疾病（阳性关联）或对该疾病有较强的抵抗力（阴性关联）。

疾 病	HLA 抗原	相对风险率
强直性脊柱炎	B27	55~376
急性前葡萄膜炎	B27	10.0
肾小球性肾炎咯血综合征	DR2	15.9
多发性硬化症	DR2	4.8
乳糜泻	DR3	10.8
突眼性甲状腺肿	DR3	3.7
系统性红斑狼疮	DR3	5.8
胰岛素依赖性糖尿病	DR3/DR4	25.0
类风湿性关节炎	DR4	4.2
寻常天疱疮	DR4	14.4
淋巴瘤性甲状腺肿	DR5	3.2

## 四、HLA与亲子鉴定和法医学

依据:

- ▶ 两个无亲缘关系个体间，在所有HLA基因座位上拥有完全相同等位基因的机会几乎等于零
- ▶ HLA等位基因型别一般终身不变

## 思考题

1.关于MHC I类分子的叙述，下列哪项是正确的？

- A. MHC-I类分子的肽链均为MHC编码
- B. 参与B淋巴细胞的发育
- C. 为二条相同的重链和二条相同的轻链组成的四肽链结构
- D. 参与外源性抗原的提呈
- E. HLA I分子由第六染色体短臂上HLA复合体编码

2.关于MHC II类分子的叙述，下列哪项不正确的？

- A. 2条多肽链均为MHC编码
- B. 人类的MHC-II类分子包括HLA-DR、HLA-DQ、HLA-DP
- C. 主要存在抗原提呈细胞的表面
- D. 广泛分布于各种有核细胞表面
- E. HLA II分子由第六染色体短臂上HLA复合体编码



3.移植抗原是:

- A.CD分子      B.CK      C.AM      D.HLA分子      E.Ig分子

4. 根据HLA单倍体遗传特征, 同胞之间有一个单倍体相同的机率为

- A.10%      B.25%      C.50%      D.75%      E.100%

5. HLA分子多态性部位是:

- A.肽结合区      B. Ig样区      C.跨膜区  
D.胞浆区      E. 以上都不是

6. HLA II类分子表达在:

- A.T淋巴细胞表面      B.血管内皮细胞表面      C.APC表面  
D.肝细胞表面      E.上皮细胞表面



7. MHC分子与抗原肽结合的部位在:

- A.多态性区 B.非多态性区 C.跨膜区 D.胞浆区 E.胞膜外区

8. MHC是指:

- A.染色体上编码组织相容性抗原的一组紧密连锁基因群  
B.染色体上编码次要组织相容性抗原的一组紧密连锁基因群  
C.染色体上编码主要组织相容性抗原的一组紧密连锁基因群  
D.染色体上编码移植抗原的一组紧密连锁基因群  
E.染色体上一组基因群

9. HLA-I类分子存在于

- A. 所有白细胞表面 B. 所有有核细胞表面 C. 所有细胞表面 D. 所有有核细胞和血小板表面



1. 人类MHC称为\_\_\_\_\_，其编码产物称为\_\_\_\_\_；小鼠MHC称为\_\_\_\_\_，其编码产物称为\_\_\_\_\_。
2. HLA复合体位于人\_\_\_\_\_上，\_\_\_\_\_类基因集中于远离着丝点一端，\_\_\_\_\_类基因集中于近着丝点一端。
3. 小鼠的MHC称为\_\_\_\_\_，定位于\_\_\_\_\_号染色体。人的MHC称为\_\_\_\_\_，定位于\_\_\_\_\_号染色体。
4. 经典的HLA-I类基因包括\_\_\_\_\_、\_\_\_\_\_、\_\_\_\_\_三个座位，经典的HLA-II类基因由\_\_\_\_\_、\_\_\_\_\_、\_\_\_\_\_三个亚区组成。
5. HLA-I类分子由\_\_\_\_\_和\_\_\_\_\_组成，其抗原结合槽由\_\_\_\_\_和\_\_\_\_\_结构域组成。
6. HLA-II类分子由\_\_\_\_\_和\_\_\_\_\_组成，其抗原结合槽由\_\_\_\_\_和\_\_\_\_\_结构域组成。



## 三、名词解释及问答

1. 主要组织相容性复合体（MHC）
2. 人类白细胞抗原（HLA）
3. 主要组织相容性抗原
4. 何为HLA基因复合体的多基因性和多态性？试述其生物学意义。
5. 比较HLA I类和HLA II类分子在结构、组织分布和与提呈抗原肽的方面的特点。
6. 试述MHC的主要生物学功能及其与临床医学的关系。





聚南國精英  
育华夏俊才

贺南华大学五十华诞

陈竺

二〇〇八年八月

书馆