

第八章 免疫遗传

主讲教师 张凤伟

□ **免疫遗传学(Immunogenetics)**: 是免疫学和遗传学相互交叉的一门学科，主要研究免疫系统的结构和功能（如免疫应答、抗体的多样性等）的遗传基础。也是输血、器官移植、胎母不相容和亲子鉴定理论基础，对阐明免疫系统的演化、人种差异和生物进化也具有重要意义。



第一节 抗原的遗传

本节要点

- 血型抗原的遗传

- 组织相容性抗原的遗传

血型抗原的遗传

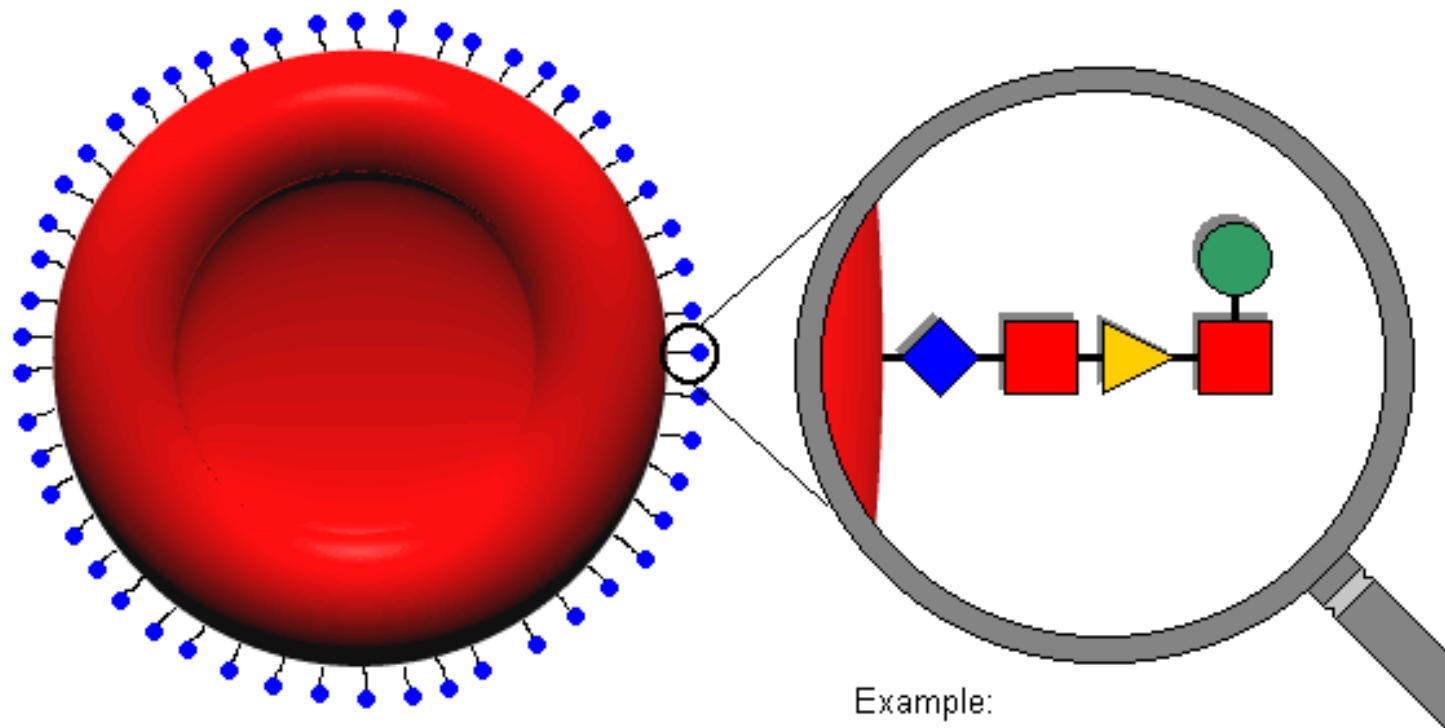


- **抗原(antigen):** 凡是能够刺激机体的免疫系统产生抗体或效应细胞, 并且能够和相应的抗体或效应细胞发生特异性结合反应的物质;
- **血型抗原:** 位于红细胞表面、能够激发血型免疫反应的抗原, 是血液分型的依据。

人体中, 已经发现并为国际输血协会承认的血型系统约有**30种**, 其中最重要的两种为“**ABO血型系统**”和“**Rh血型系统**”。



|-7.7 微米-|



Example:
ABO- Blood group system

■ ABO血型系统

1900年奥地利维也纳大学的Karl Landsteiner发现了人类红细胞的同种凝集现象，随之发现了人类第一个血型系统—ABO血型系统。

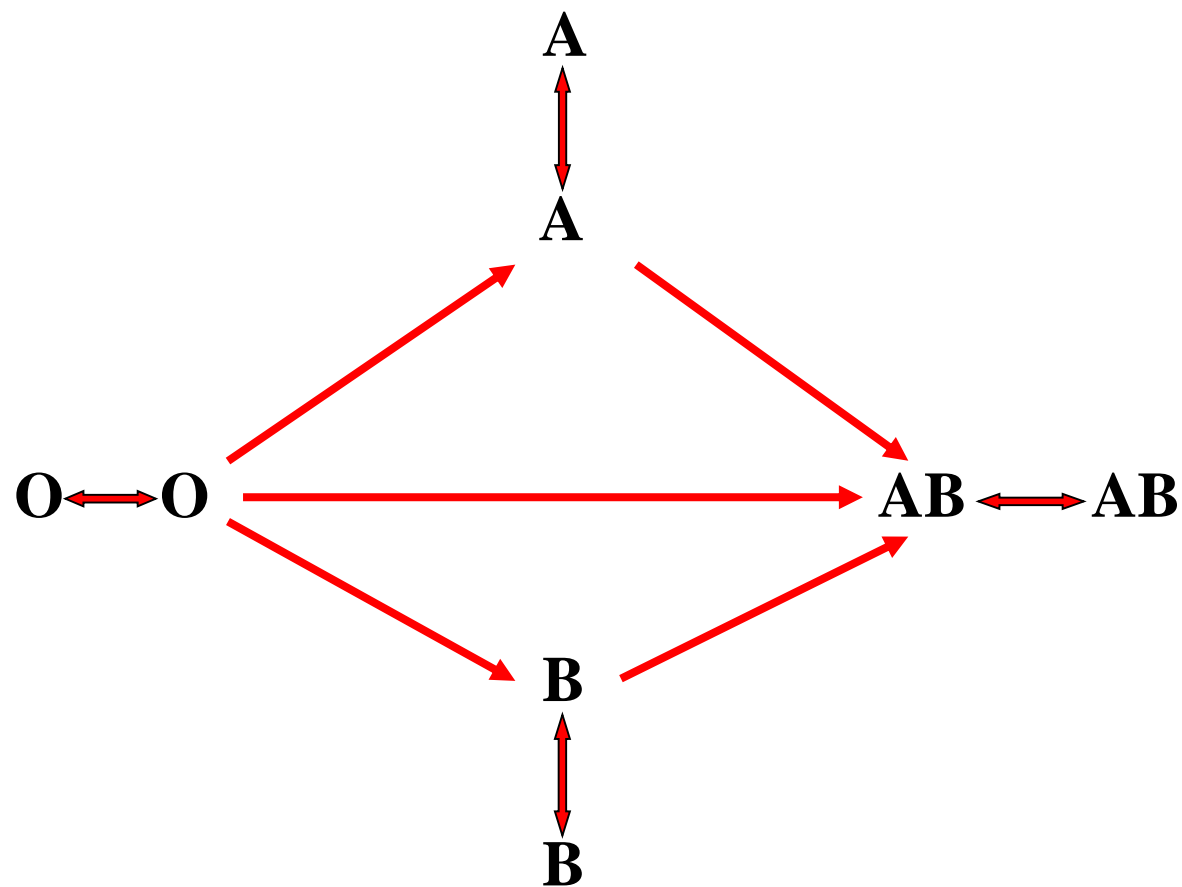


ABO血型的分型原则

凡红细胞上具有A抗原者为A型，有B抗原者为B型，A抗原和B抗原都没有者为O型，A抗原和B抗原都有者为AB型。

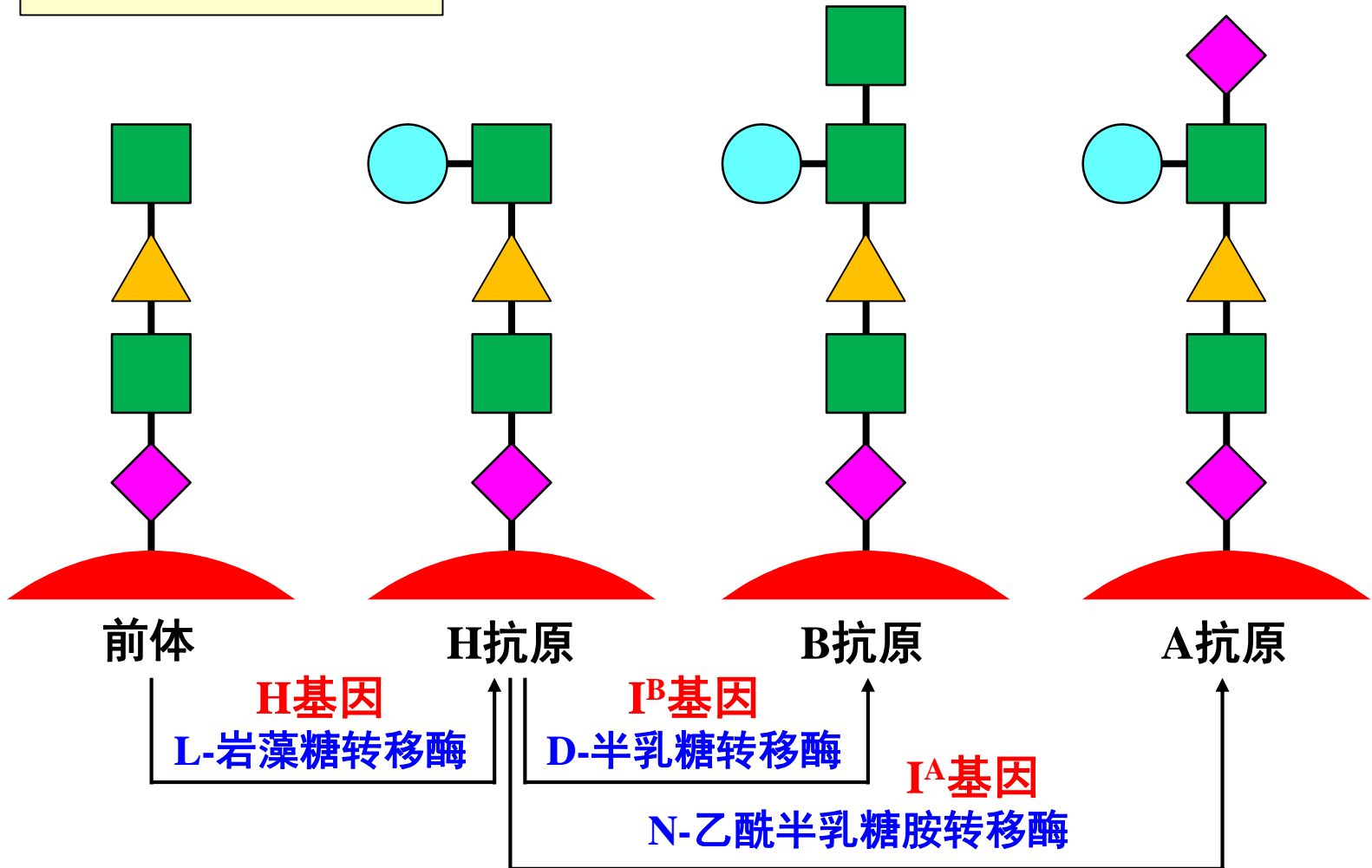
基因型	血型	红细胞上抗原	血清中抗体
$I^A I^A$ 、 $I^A i$	A	A	抗-B
$I^B I^B$ 、 $I^B i$	B	B	抗-A
$I^A I^B$	AB	A、B	无抗-A, 无抗-B
ii	O	无	抗-A, 抗-B

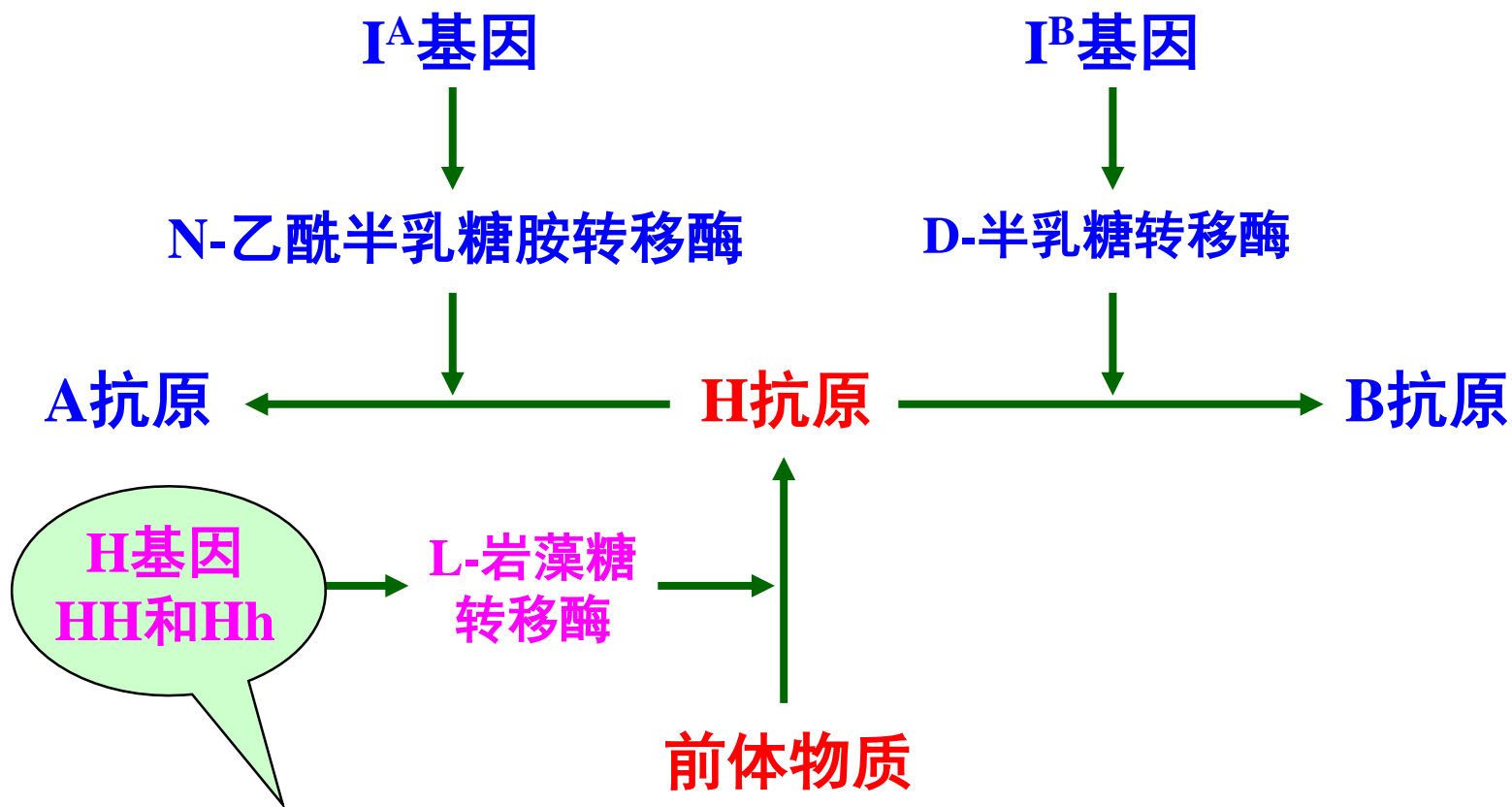
9号染色体



ABO血型的抗原组成

- L-岩藻糖
- D-半乳糖
- ▲ N-乙酰葡萄糖胺
- ◆ N-乙酰半乳糖胺





FUT1基因位于第19号染色体，当基因型为hh时，红细胞表面无H、A和B抗原，相应的血型称为**孟买型**，在汉族人中仅占十几万分之一。

真实案例：

母亲
A型
H-I^Ai

×

父亲
孟买型
hhI^B-



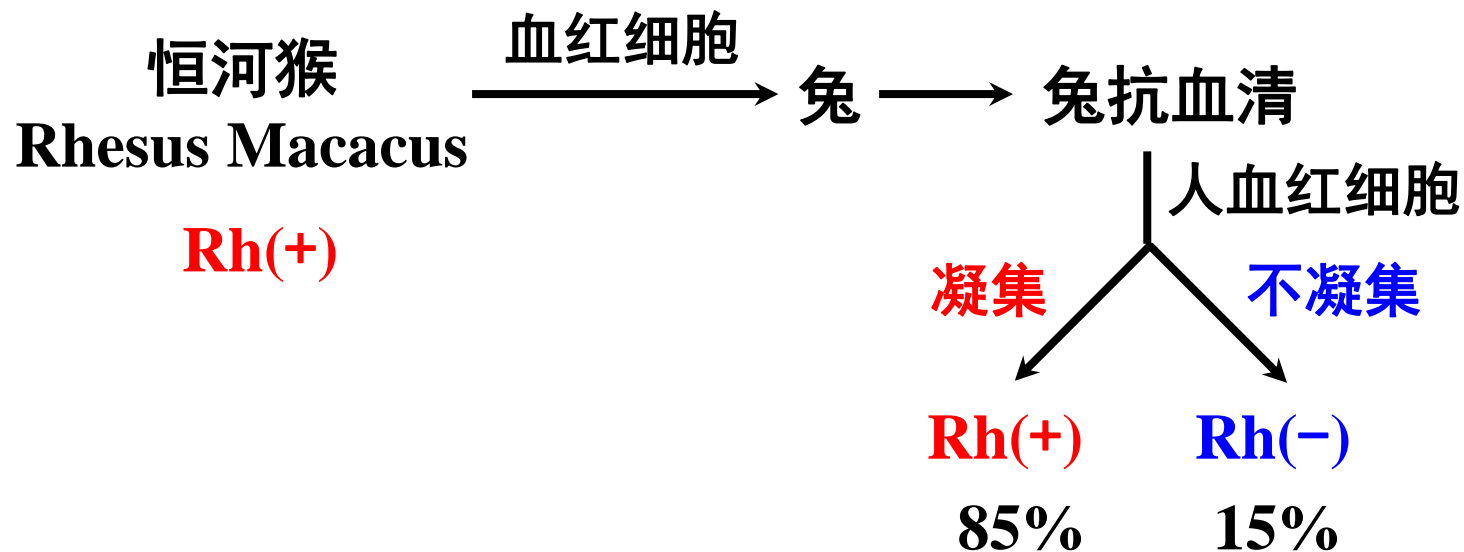
孩子
B型
HhI^Bi



ABO血型检测：
抗原检测误认为O型
酶学或基因检测误为B型

■ Rh血型系统

Rh血型系统的发现(Landsteiner和Wiener, 1940):



Rh血型系统的遗传基础：

- ✓ Rh抗原由C、c、D、E、e几种，其中D抗原的活性最强，凡红细胞膜上含有D抗原的，称为Rh阳性，不含D抗原的，称为Rh阴性；

遗传控制：受控于1号染色体短臂上D和CE基因座。D基因产物为D抗原；CE基因的产物为C、c、E、e抗原，若D位点上一对等位基因均发生突变，则为Rh⁻，其余为Rh⁺。

- ✓ 在人类血清中不存在与Rh抗原起反应的天然抗体；

Rh血型系统在医学上的重要意义：

①在输血方面，给患者**重复输血**时，即使输以同一位供血者的血液，也应做交叉配血试验；

输血：Rh(+) \longrightarrow Rh(-)

第一次输血：弱凝集反应

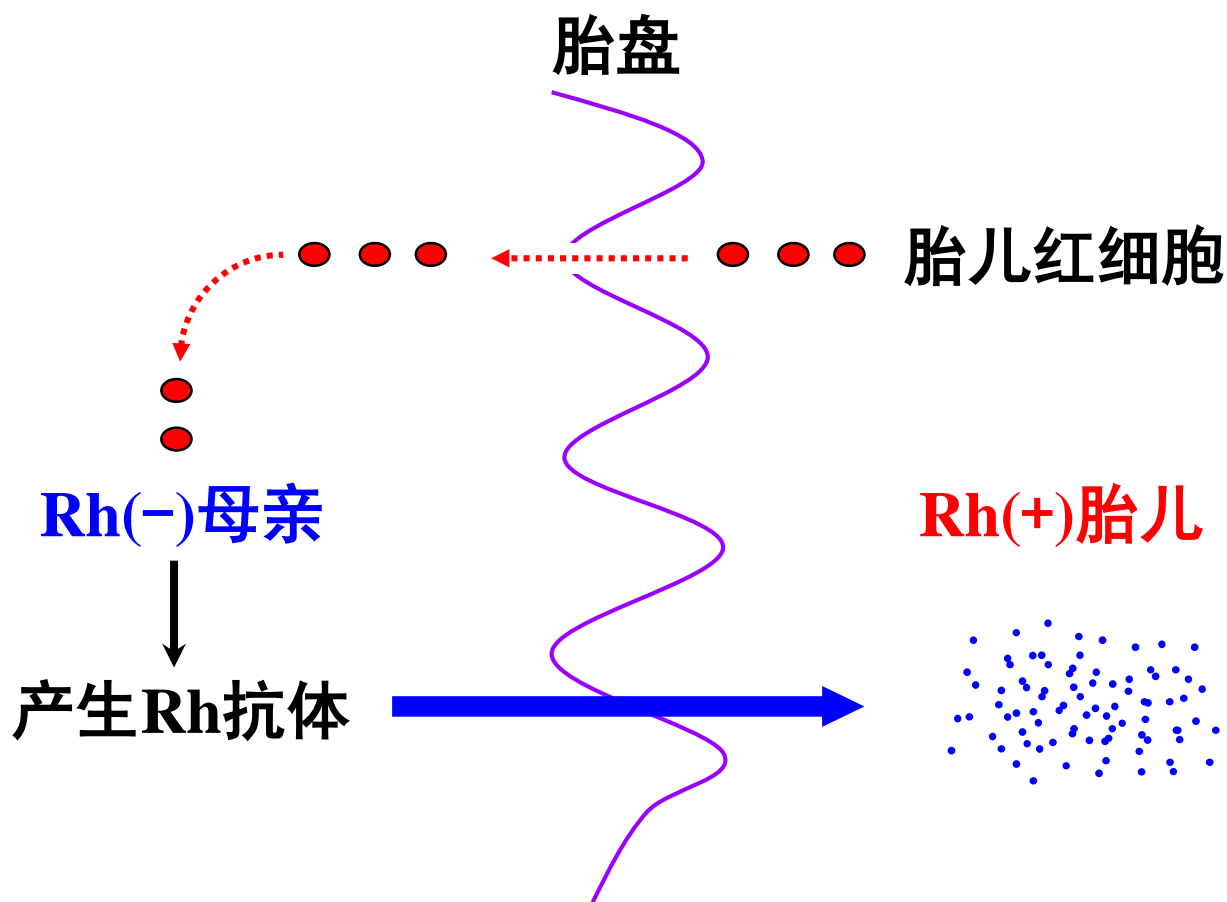
第二次输血：**强凝集反应**

Rh血型系统在医学上的重要意义：

②在妊娠方面，与新生儿溶血有关；

新生儿溶血：是由于胎儿与母亲的抗原不相容，并不是母亲或胎儿本身有异常；

Rh新生儿溶血症多见于Rh⁻(dd)母亲的Rh⁺(Dd)胎儿



新生儿溶血症也见于ABO血型：
多发于O型母亲的A型或B型胎儿

两种新生儿溶血症比较

类型	父母子血型	时间	症状	种族
ABO	父: 非O型 母: 多为O型 子: A型或B型	第一胎即可出现 症状	较轻, 多出现轻微 贫血和黄疸	汉族
Rh	父: Rh (+) 母: Rh (-) 子: Rh (+)	第一胎正常 第二胎出现症状	较重, 随分娩次数 增加症状加重, 常 致残或致死	白种人

Rh阴性血型在汉族人中仅占0.3%，在维吾尔族中占5%，在蒙古族中占1%。

组织相容性抗原的遗传



- **组织相容性抗原(histocompatibility antigen):** 不同种属或同种不同个体的组织移植到另一个在**抗原组成上不相容**的个体时, 会引起免疫反应, 导致移植物被排斥, **与这种排斥反应有关的抗原便称为组织相容性抗原或移植抗原**, 按功能分为**主要组织相容性抗原**和**次要组织相容性抗原**;
- **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**, 调控细胞间相互识别, 调节免疫应答的一组**紧密连锁的基因群**;

■ HLA复合体

人类的主要组织相容性系统最早是在白细胞上发现的，这些抗原主要集中在白细胞膜上，就称为人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA)

□ HLA复合体：编码人类主要组织相容性抗原的基因群。

■ HLA复合体

定位：6号染色体短臂，共约60个基因座，200多个等位基因

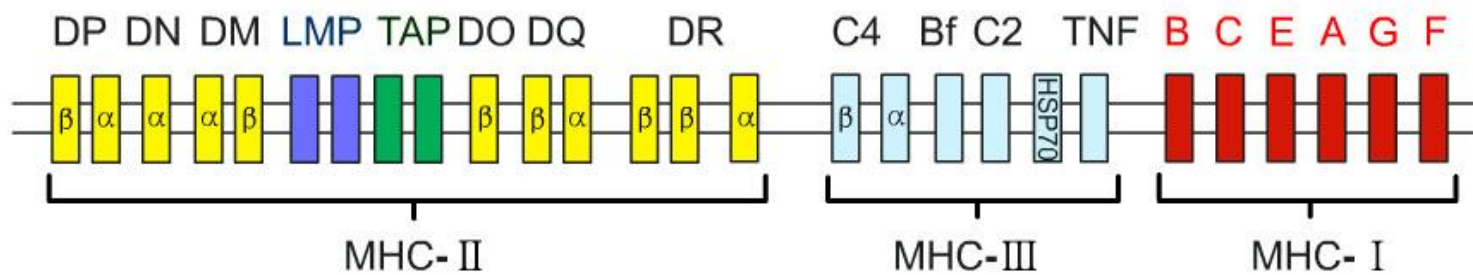
分类：

I类基因 { **经典：A、B、C**
非典型：E、F、G等 } → 编码I类抗原

II类基因 { **经典：DP、DQ、DR**
非典型：DN、DM、DO等 } → 编码II类抗原

III类基因：C4、C2、B因子、TNF等 → 编码 III 类抗原

人类HLA复合体(第6号染色体):



(1). HLA-I类抗原

分布：分布在所有有核细胞、血小板及网织红细胞表面，
其中白细胞、淋巴细胞表面最多；

主要功能：为细胞毒性T淋巴细胞提供自身抗原，参与细胞免疫；

(2). HLA-II类抗原

分布：B细胞、活化的T细胞、树突状细胞、巨噬细胞、精子、血管内皮细胞、胸腺上皮细胞表面

主要功能：为辅助性T细胞提供外来抗原，参与体液免疫；

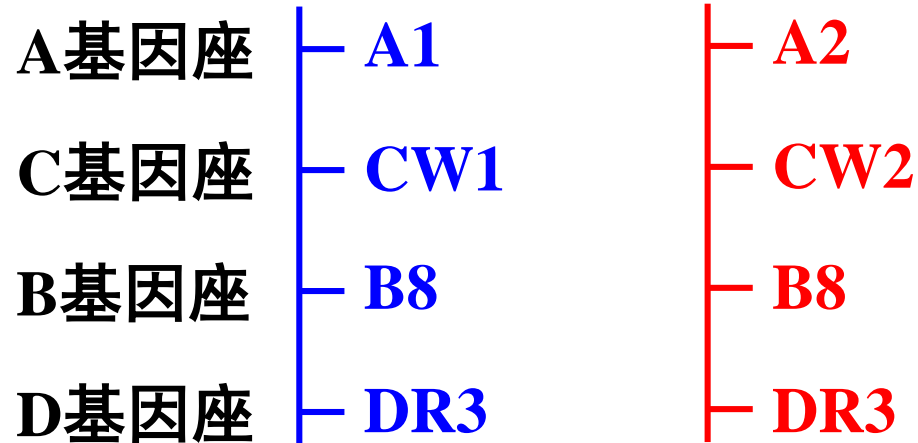
(3). HLA-III类抗原：与补体系统有关

■ HLA的单倍型与重组

- HLA单倍型：连锁在**同一条染色体**上**HLA**的各等位基因的特定组合，也称为单体型或单元型。
- HLA基因型：**两条同源染色体**上**HLA**各等位基因的组合，也称为HLA遗传型。

来自父方

来自母方

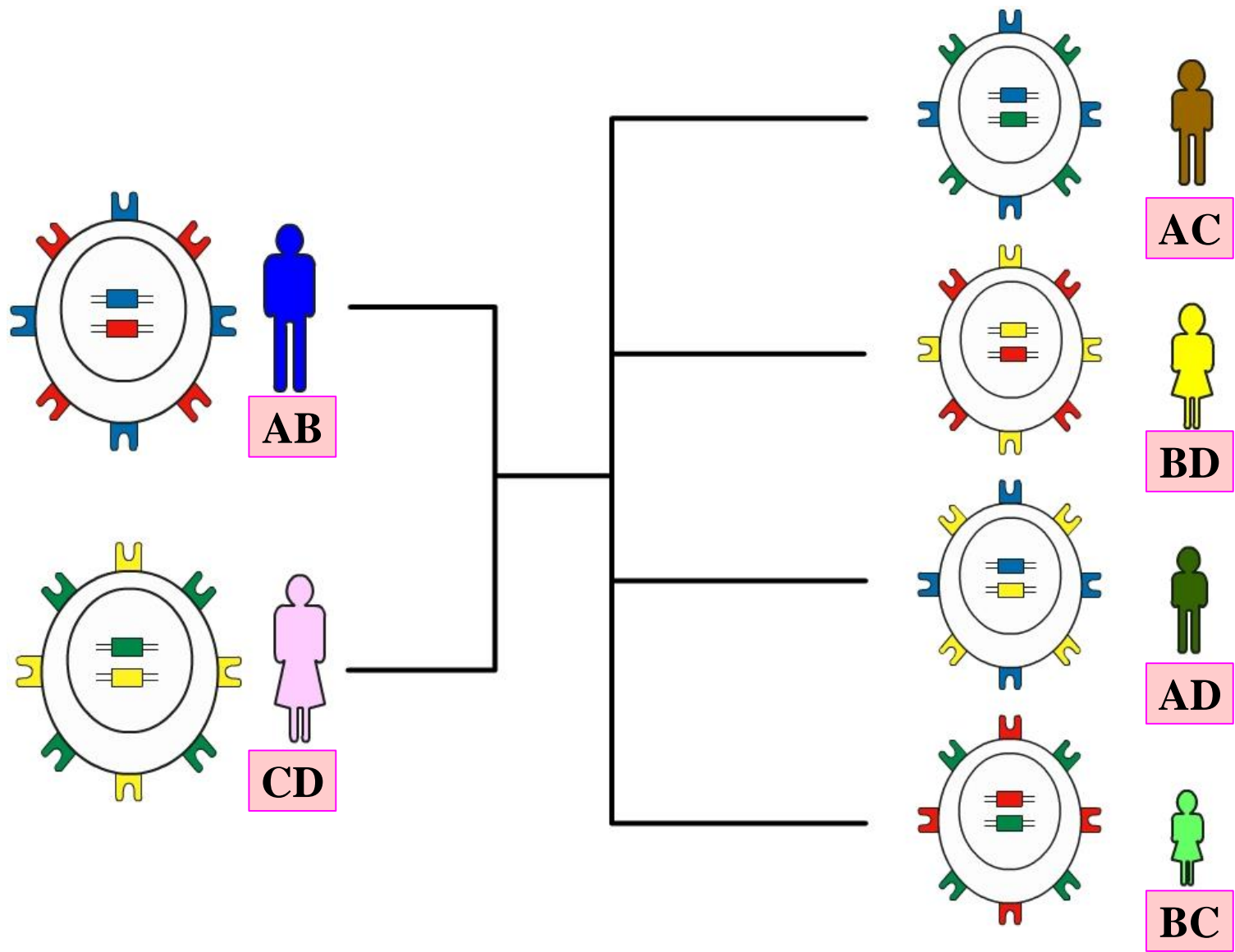


单倍型： A1, CW1, B8, DR3 (来自父方)

A2, CW2, B8, DR3 (来自母方)

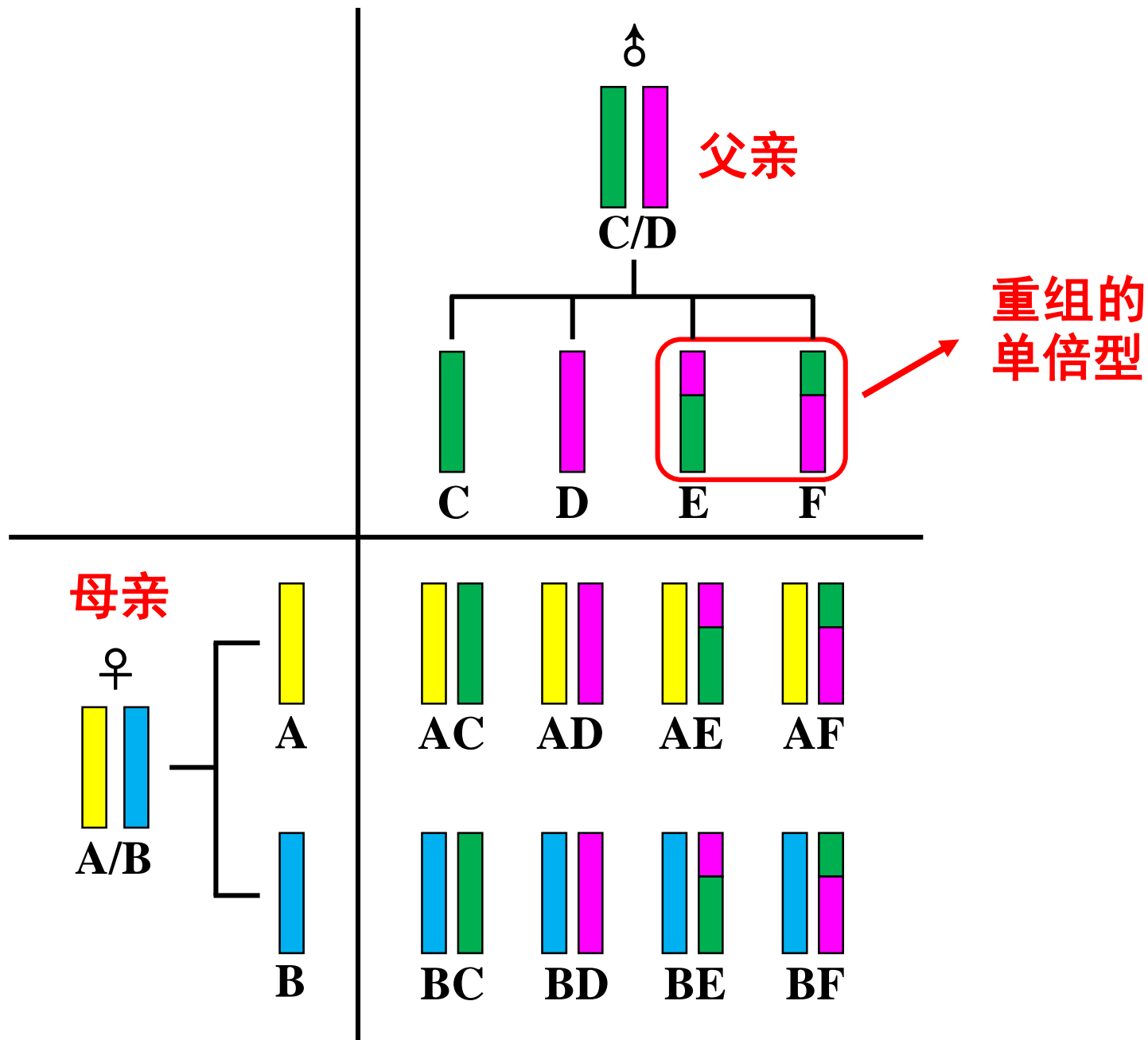
基因型： A1, 2; CW1, 2; B8, 8; DR3, 3

表型： A1, 2; CW1, 2; B8, -; DR3, -



HLA的单倍型遗传的特点

- ♂ ♀ 亲代与子代之间必然有一个单倍型相同；
- ♂ ♀ 同胞之间HLA单倍型会出现三种可能；
 - ✓ 两个单倍型完全相同的几率约为 25%；
 - ✓ 两个单倍型完全不同的几率约为 25%；
 - ✓ 一个单倍型相同的几率为约50%；





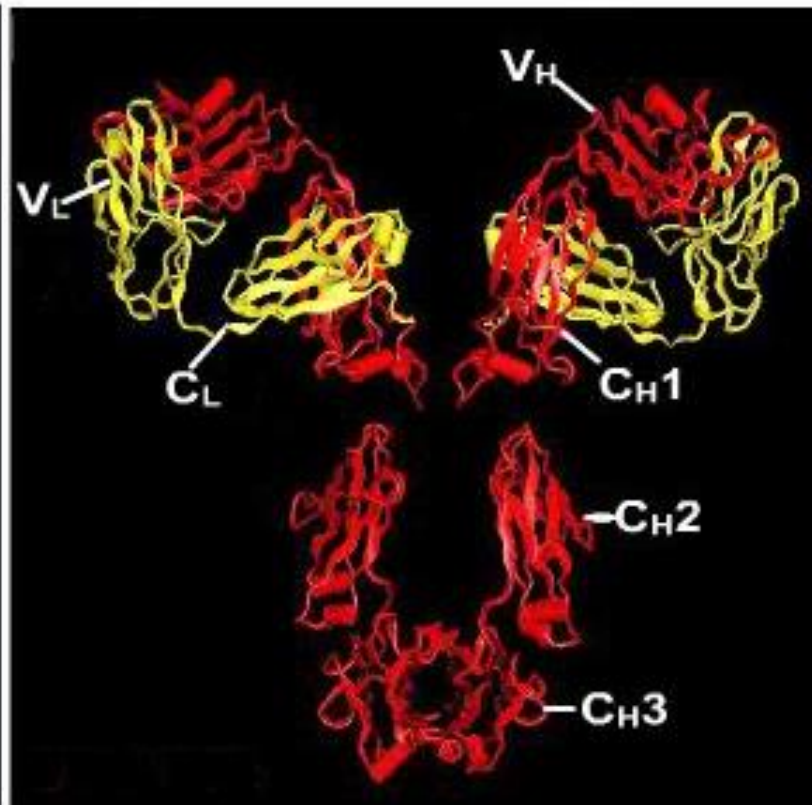
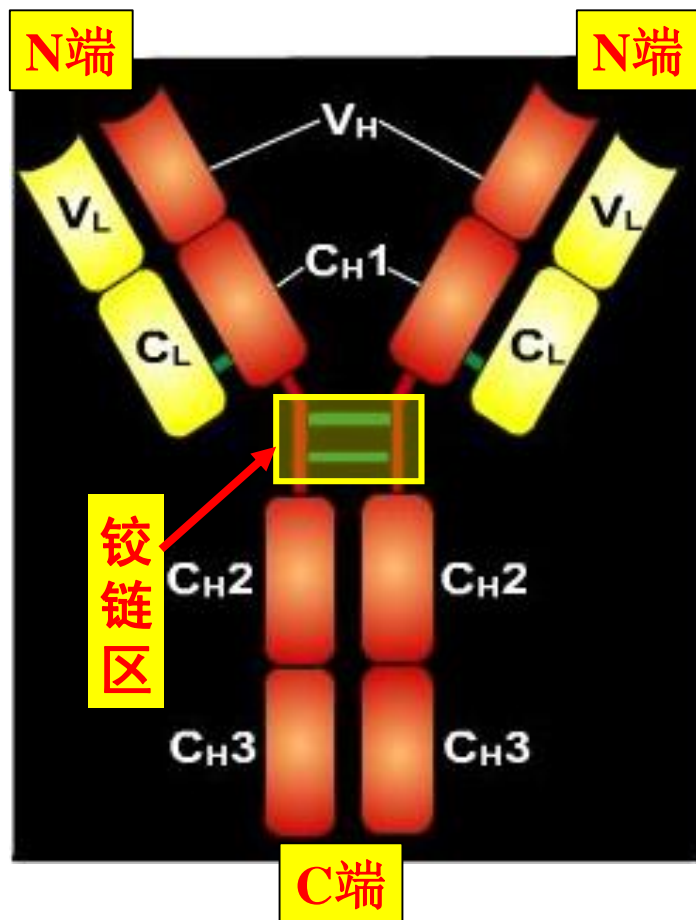
第二节 抗体的遗传

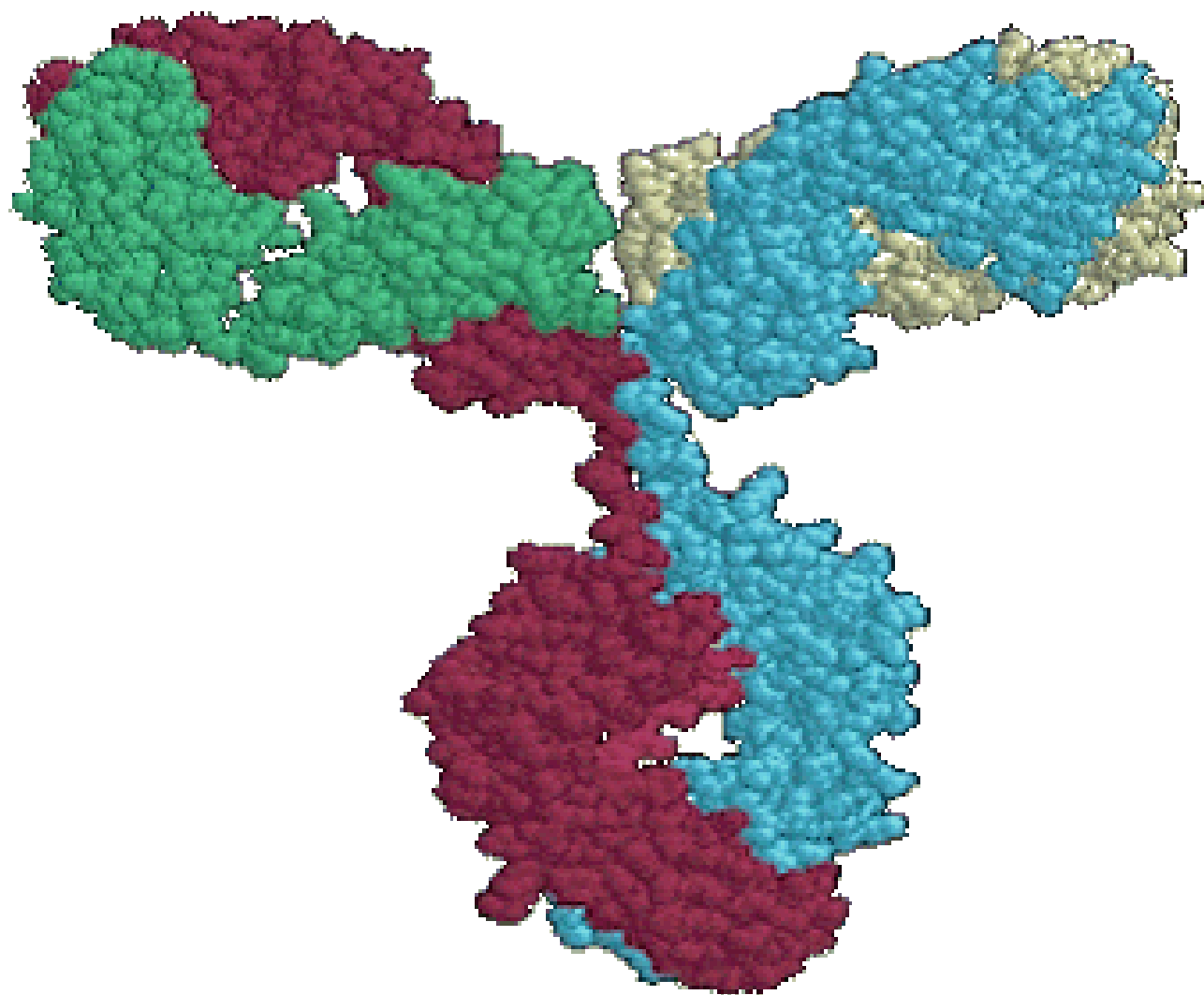
□ 抗体(antibody, **Ab**): 在对抗原刺激的免疫应答中, 由B淋巴细胞产生能与该抗原发生**特异性结合**的具有**免疫功能的球蛋白**;

□ 免疫球蛋白 (Immunoglobulin, **Ig**): 具有抗体活性且化学结构与抗体相似的球蛋白;

⚠ **Ab = Ig, Ig ≠ Ab**; Ab是功能描述, Ig是化学结构描述;

■ 免疫球蛋白的结构

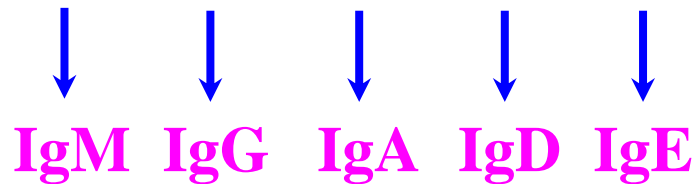




重链和轻链的类型：

- ✓ Ig的两条长链称为重链（Heavy chain, H链）

重链可分为 μ 、 γ 、 α 、 δ 、 ϵ 链



- ✓ Ig的两条短链称为轻链（Light chain, L链）

可分为 κ 、 λ 型。

- ✓ 每个Ig分子的两条轻链或两条重链完全相同；

问题

抗体类型至少达千万级，但人类的基因只有约2.5万个，即使都用来编码免疫球蛋白也不够，生物体究竟采用了什么方式用有限的基因来编码这么多的抗体？

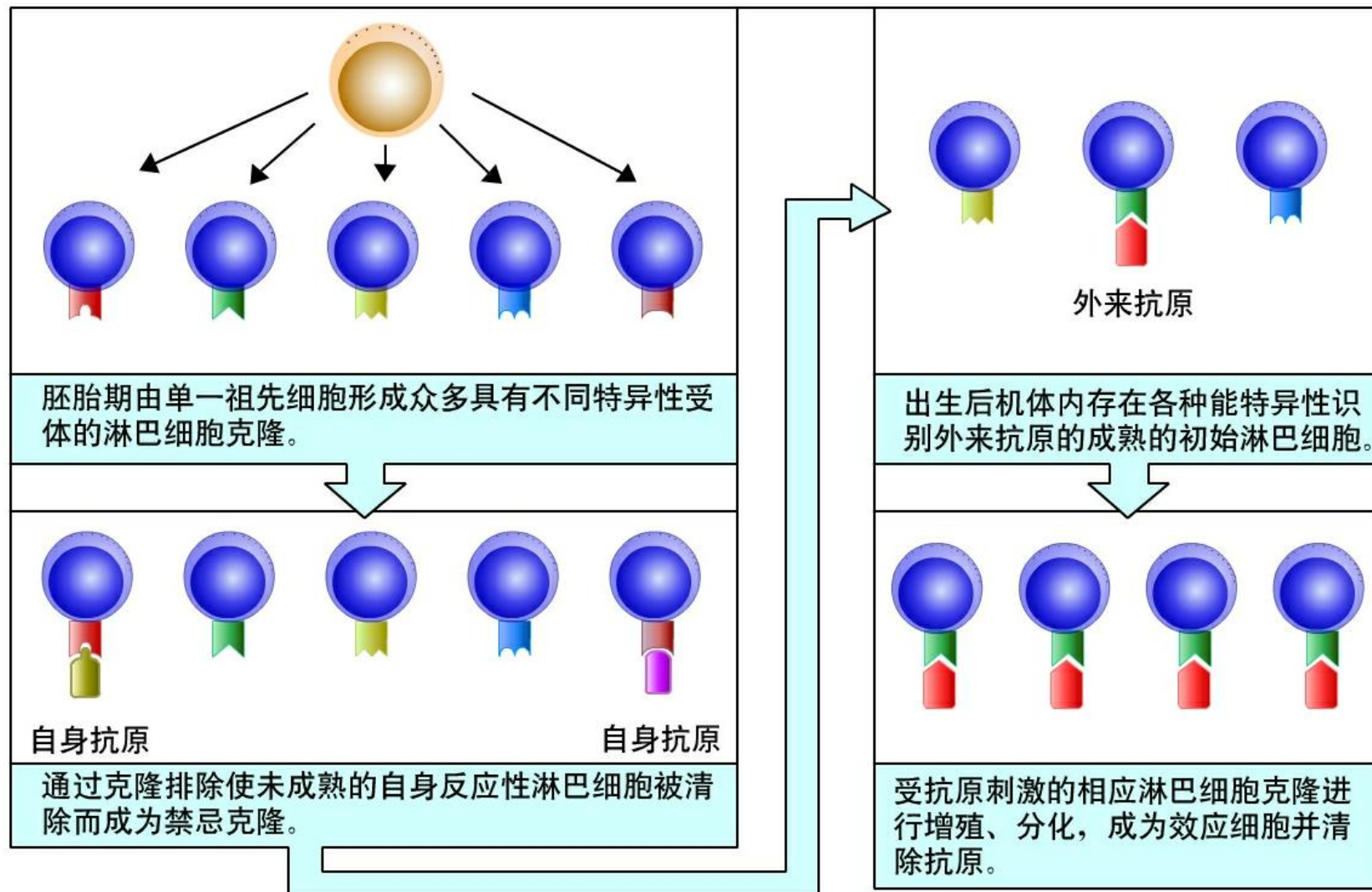
1. **指令学说**：上世纪40年代由**Pauling**提出
2. **克隆选择学说**：1957年 **Burnet**提出
3. **体细胞重组学说**：上世纪60年代提出， 1976年由**利根川进**证实。

指令学说

20世纪40年代由化学家**鲍林**(L. Pauling)等人提出，认为抗原可进入B细胞内，**作为模板指导免疫球蛋白的折叠**，从而产生结构与之互补的抗体分子。

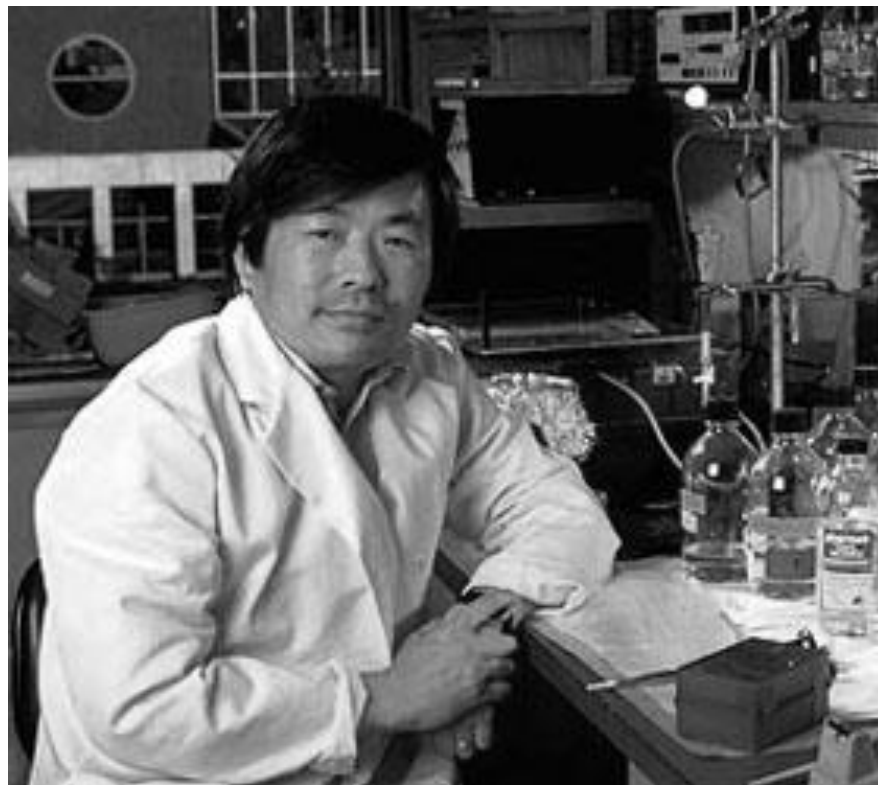
违背：蛋白质的三级结构取决于一级结构，即氨基酸的顺序。

克隆选择学说



体细胞重组学说

淋巴细胞在发育成熟的过程中，抗体基因首先在DNA水平上进行重排，形成可表达的功能性基因，这一过程称为体细胞重组。



利根川进

■ 免疫球蛋白基因的结构

免疫球蛋白(Ig)分别由三个独立的基因家族编码，其中两个编码轻链(κ 和 λ)，分别位于人2和22染色体，一个编码重链(H)，位于人的14号染色体。

- 轻链基因家族的组成： L_L 、 V_L 、 J_L 、 C_L 四类基因片段

L—leader segment（前导区） V—variable segment（可变区）

J—joining segment（连接区） C—constant segment（恒定区）

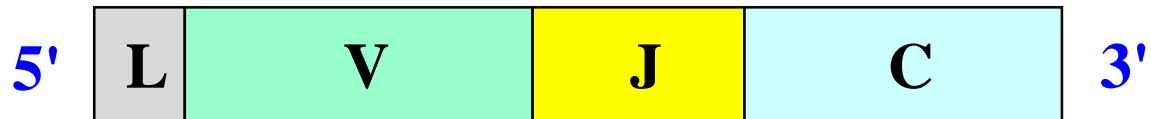
- 重链家族： L_H 、 V_H 、 D_H 、 J_H 、 C_H 五类片段

D—diversity segment（高变区）

- J和C之间有增强子

成熟的免疫球蛋白基因结构

轻链的基因片段：

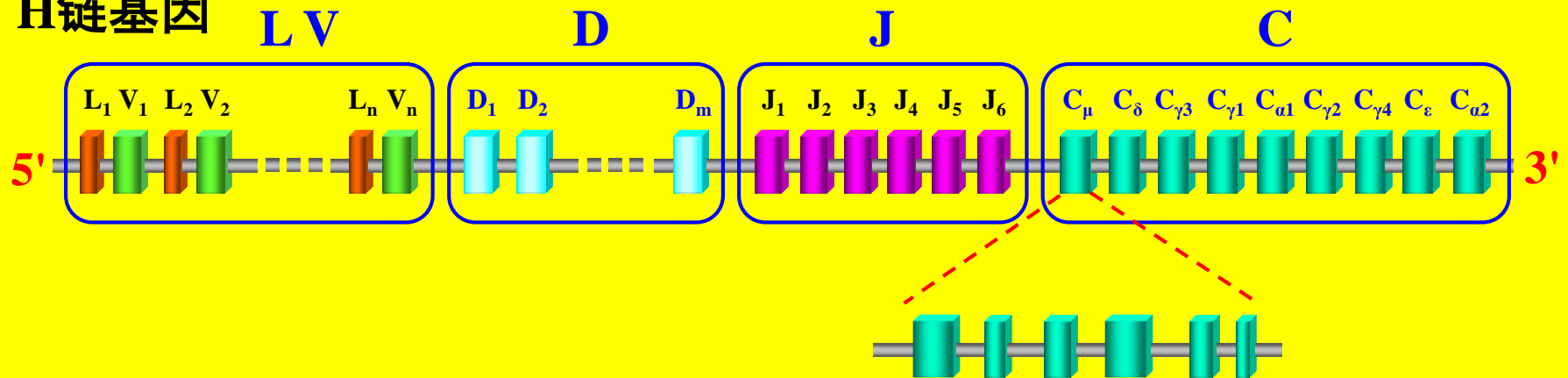


重链的基因片段：

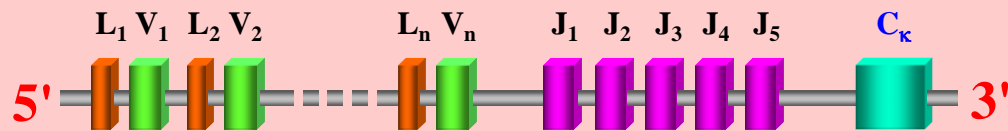


人类免疫球蛋白重链和轻链的胚系基因结构

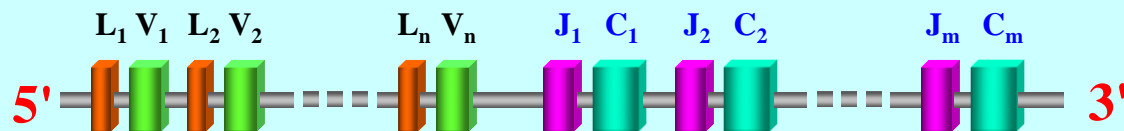
H链基因



K链基因



λ链基因



人类免疫球蛋白各链基因数

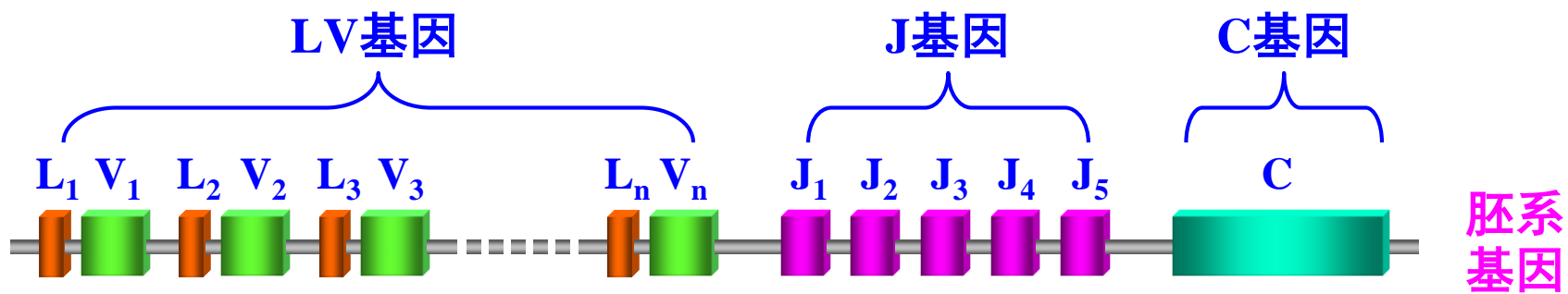
(括号中为**有功能的基因数**)

	V	D	J	C
H	~123 (39)	27 (25)	6 (6)	11 (9)
κ	~300 (?)	0	5 (5)	1 (1)
λ	~300 (?)	0	9 (6)	9 (6)

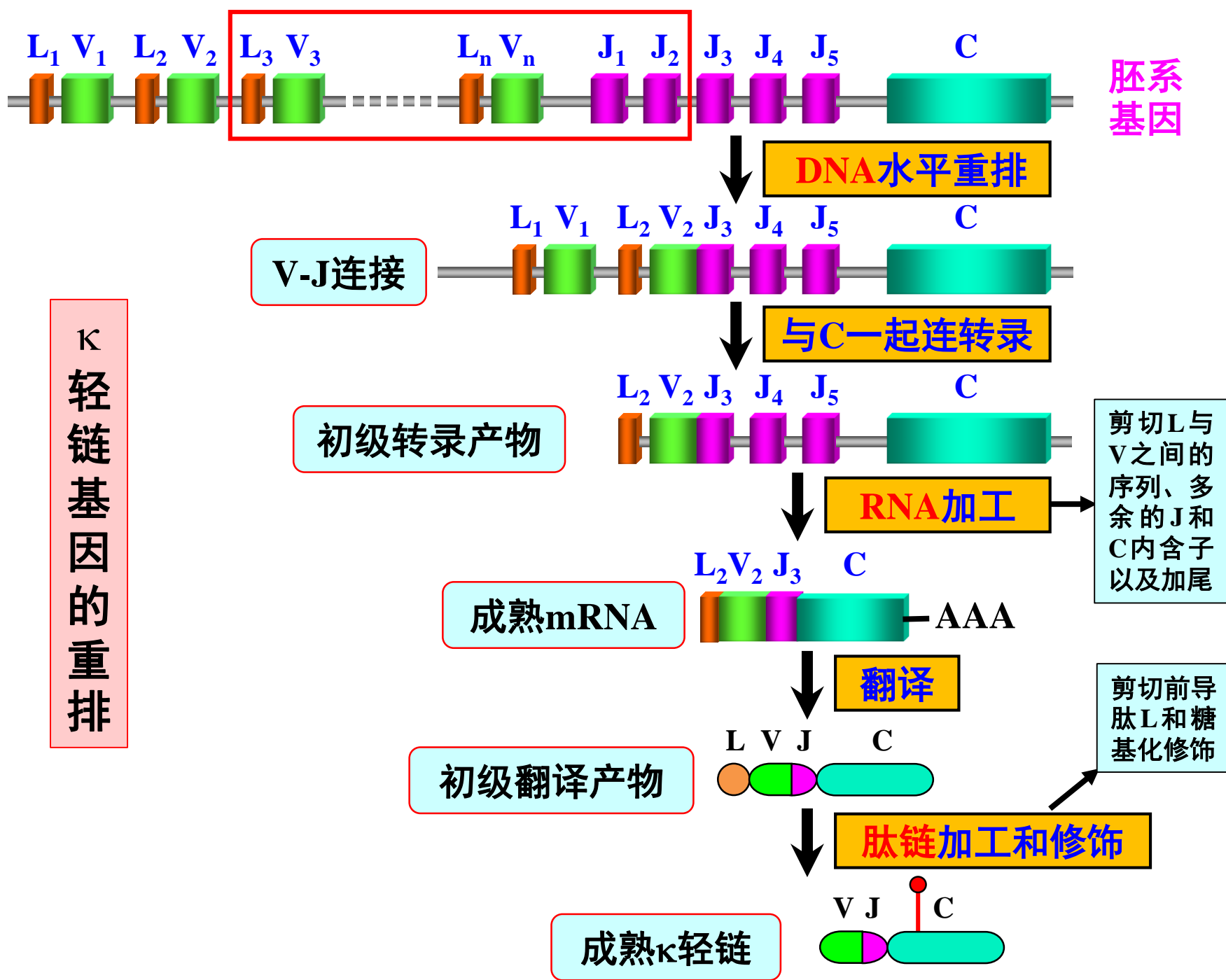
数据参考《遗传学原理》（D. Peter Snustad和Michael J. Simmons著，赵寿元等译）

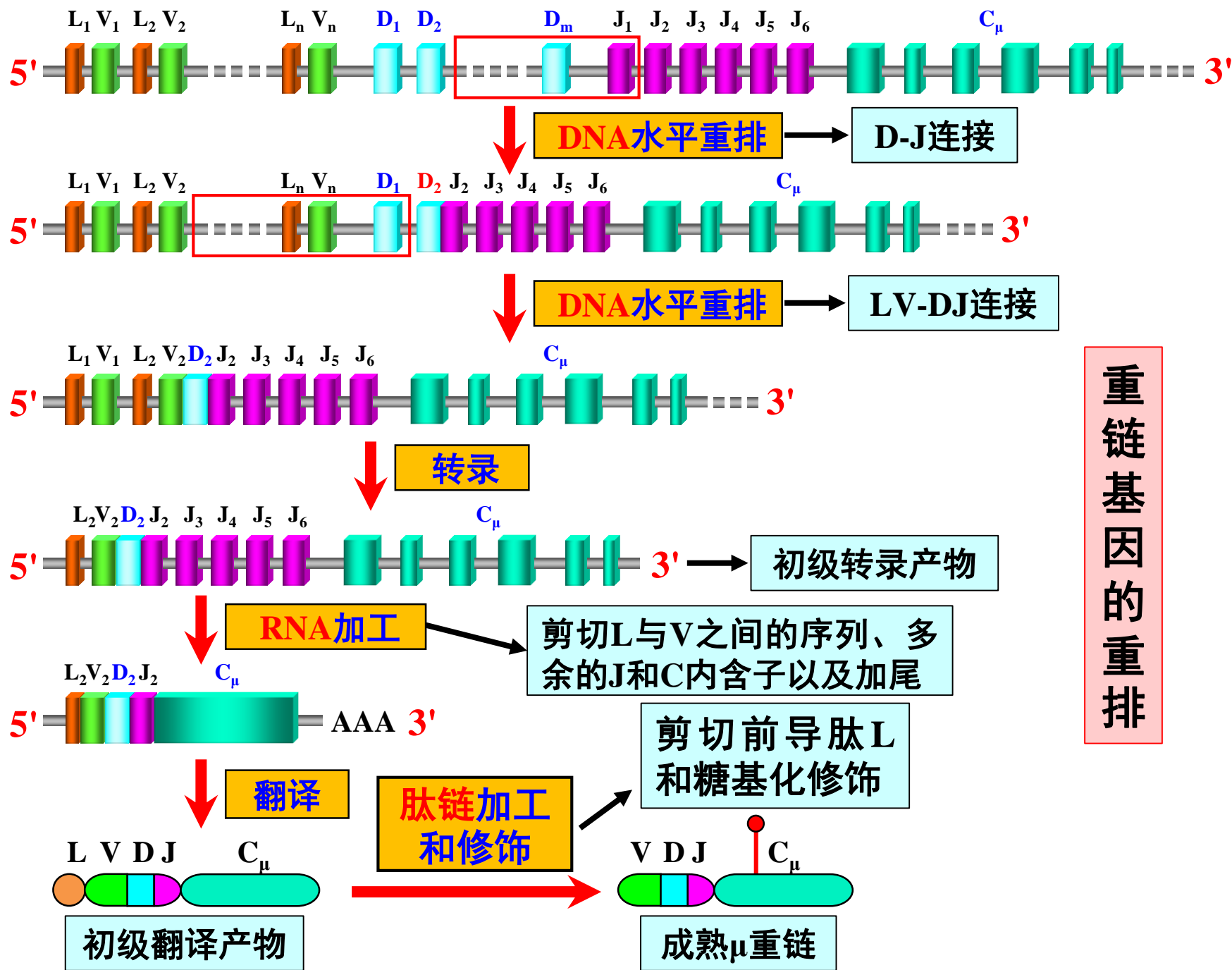
■ 免疫球蛋白基因的重排

无论是重链还是轻链，均需经历**DNA**、**RNA**和**蛋白质**水平的加工，最终形成成熟的肽链。



K
轻链基因的重排





重链基因的重排

■ 免疫球蛋白基因重排的分子机制

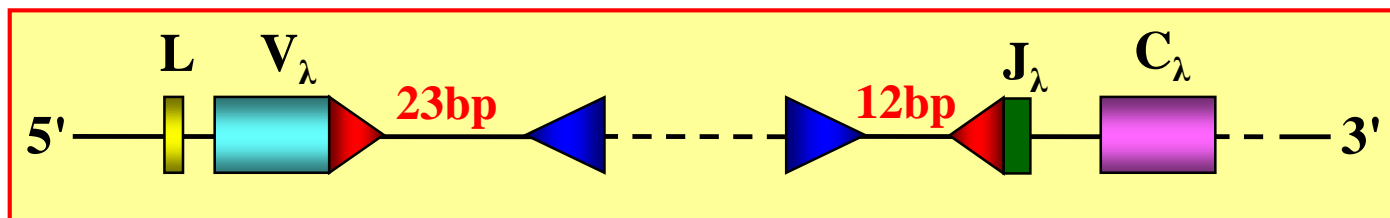
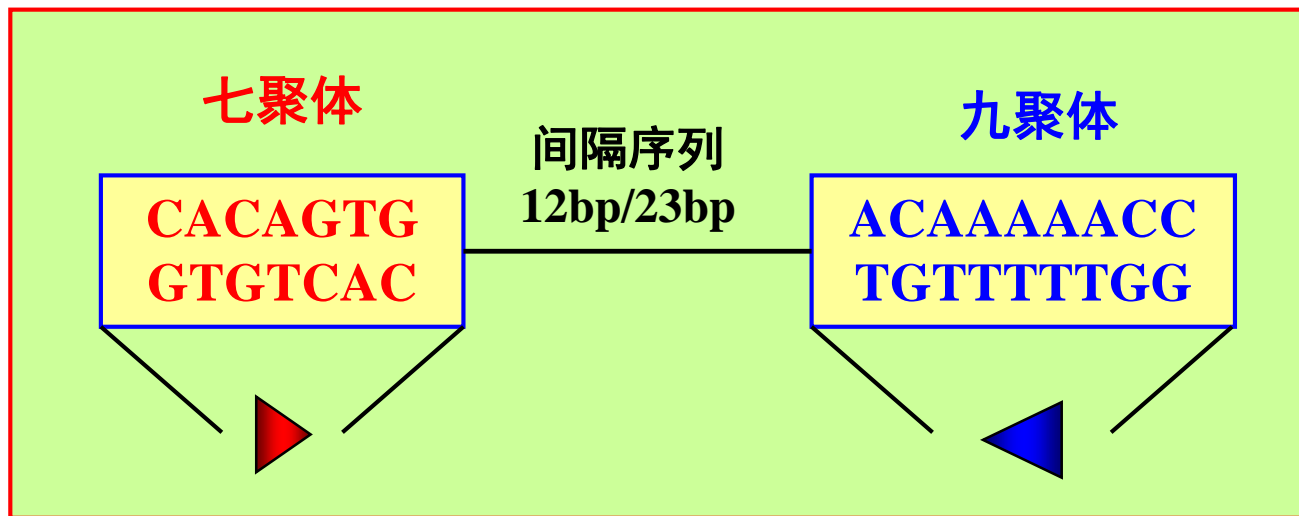
✓ 重组信号序列 (RSS)

重链(IgH)基因的V-D-J重排和轻链(IgL)基因的V-J重排均发生在特异位点上。在V片段的下游，J片段的上游以及D片段的两侧均存在保守的重组信号序列 (recombination signal sequence, **RSS**)。

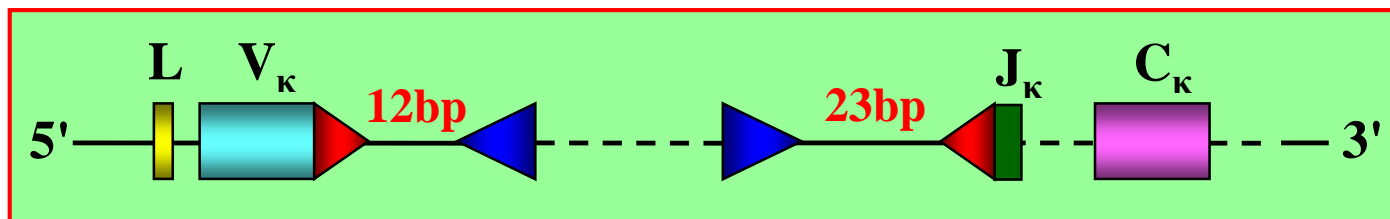
5'— CACAGTG (12/23) ACAAAAACC —3'
3'— GTGTACA (12/23) TGTTTTTGG —5'

重组信号序列

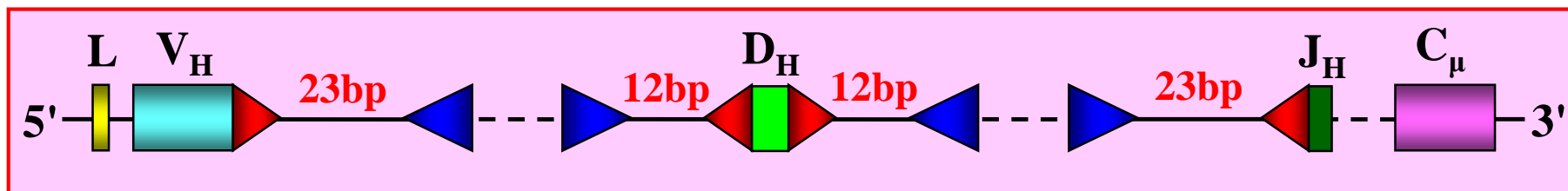
重组信号
序列(RSS)



λ 轻链

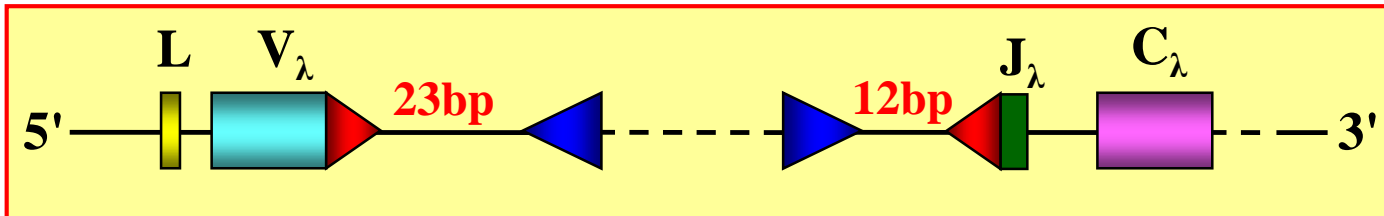


κ 轻链

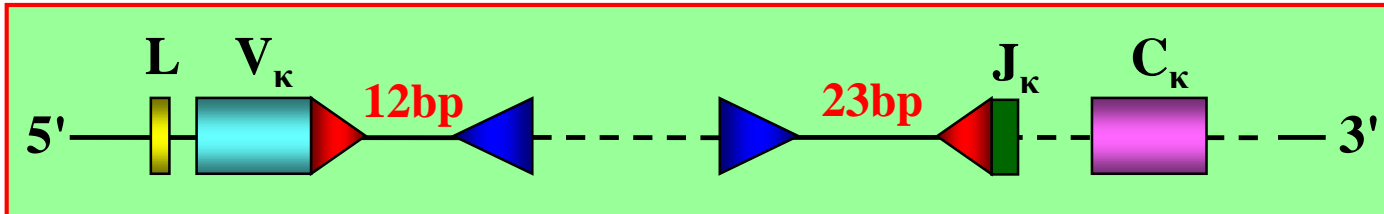


重链

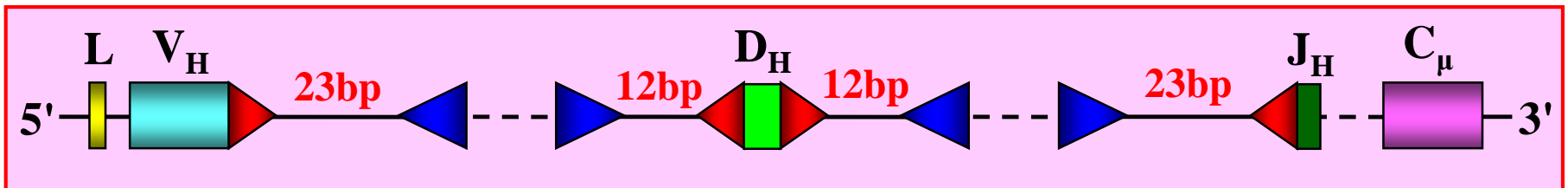
12-23规则



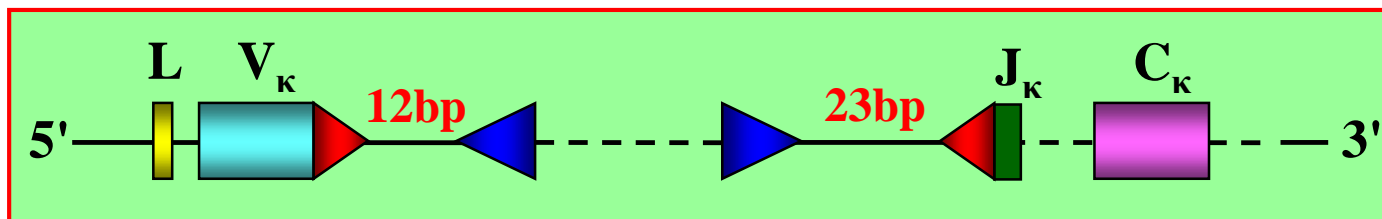
λ 轻链



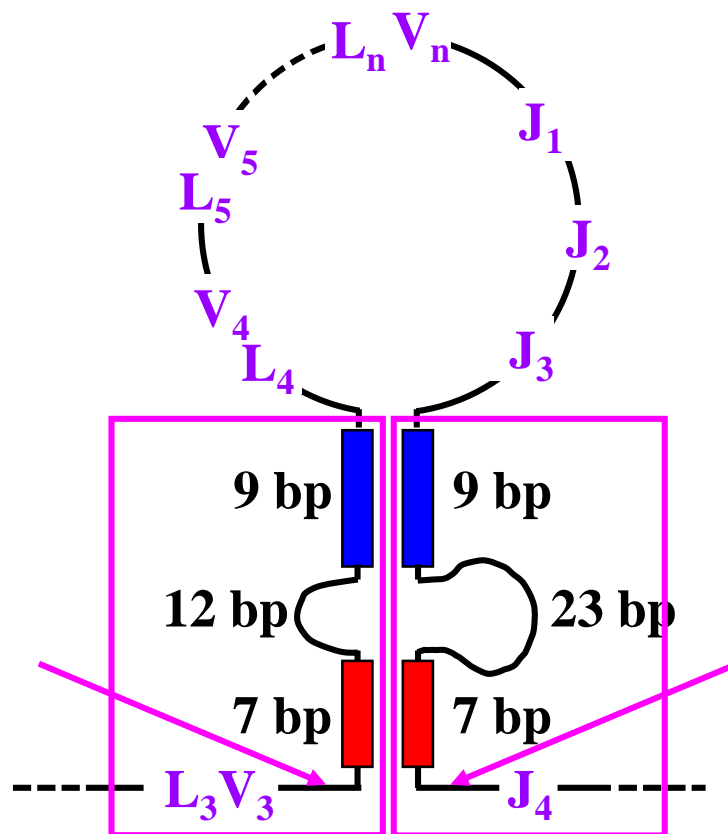
κ 轻链



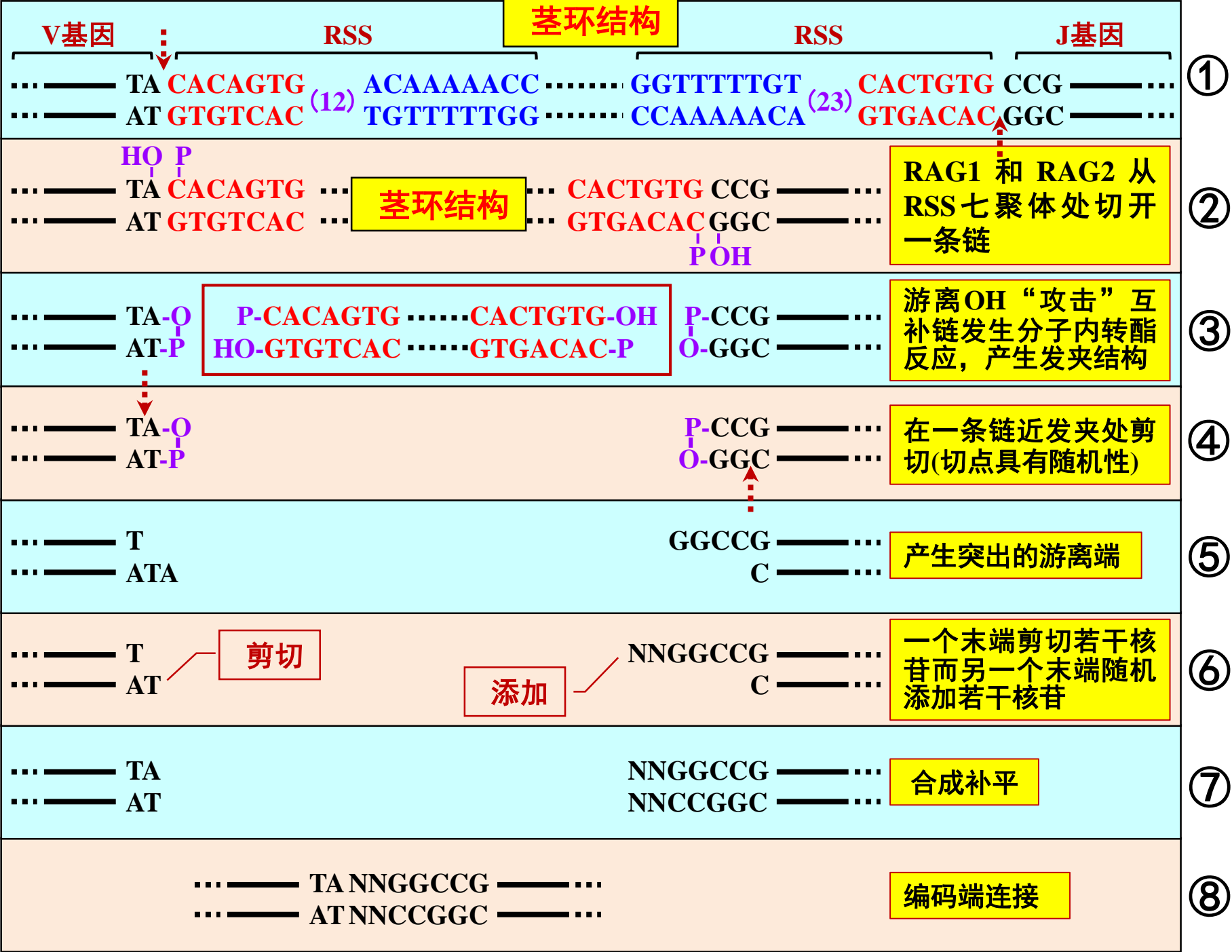
重链



κ 轻链

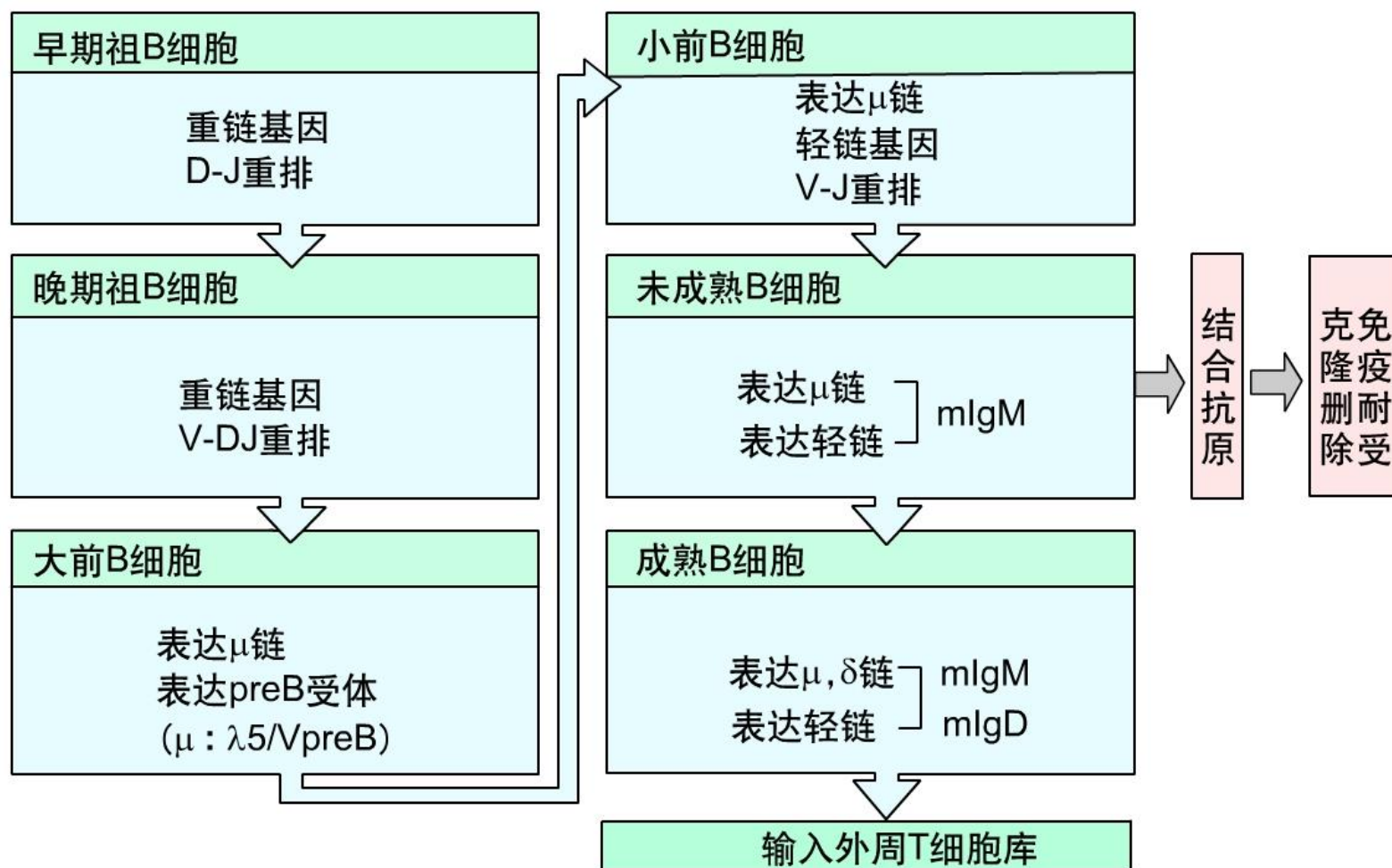


重组酶RAG1和
RAG2能够识别
的二级结构



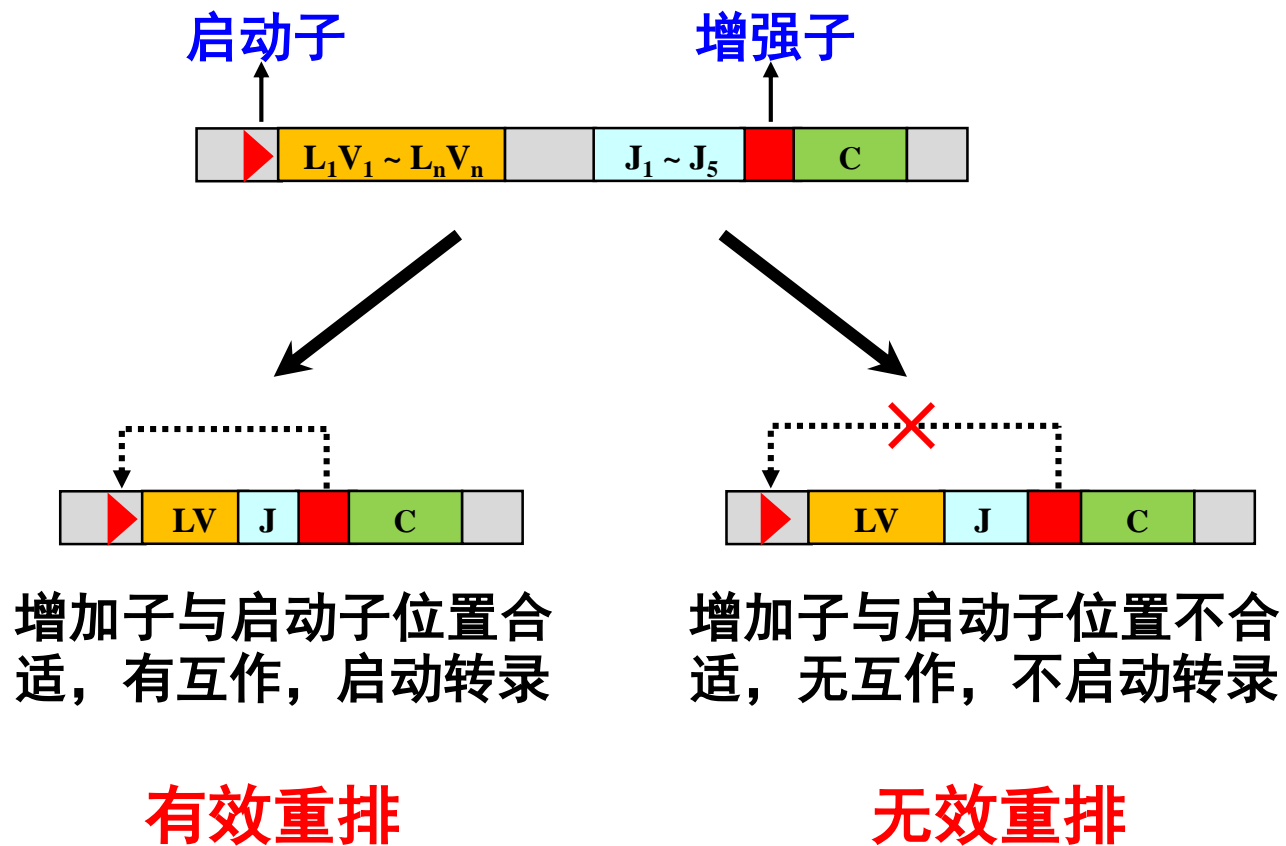
■ 免疫球蛋白基因的重排和表达的特点

➤ 重链和轻链的重排时期

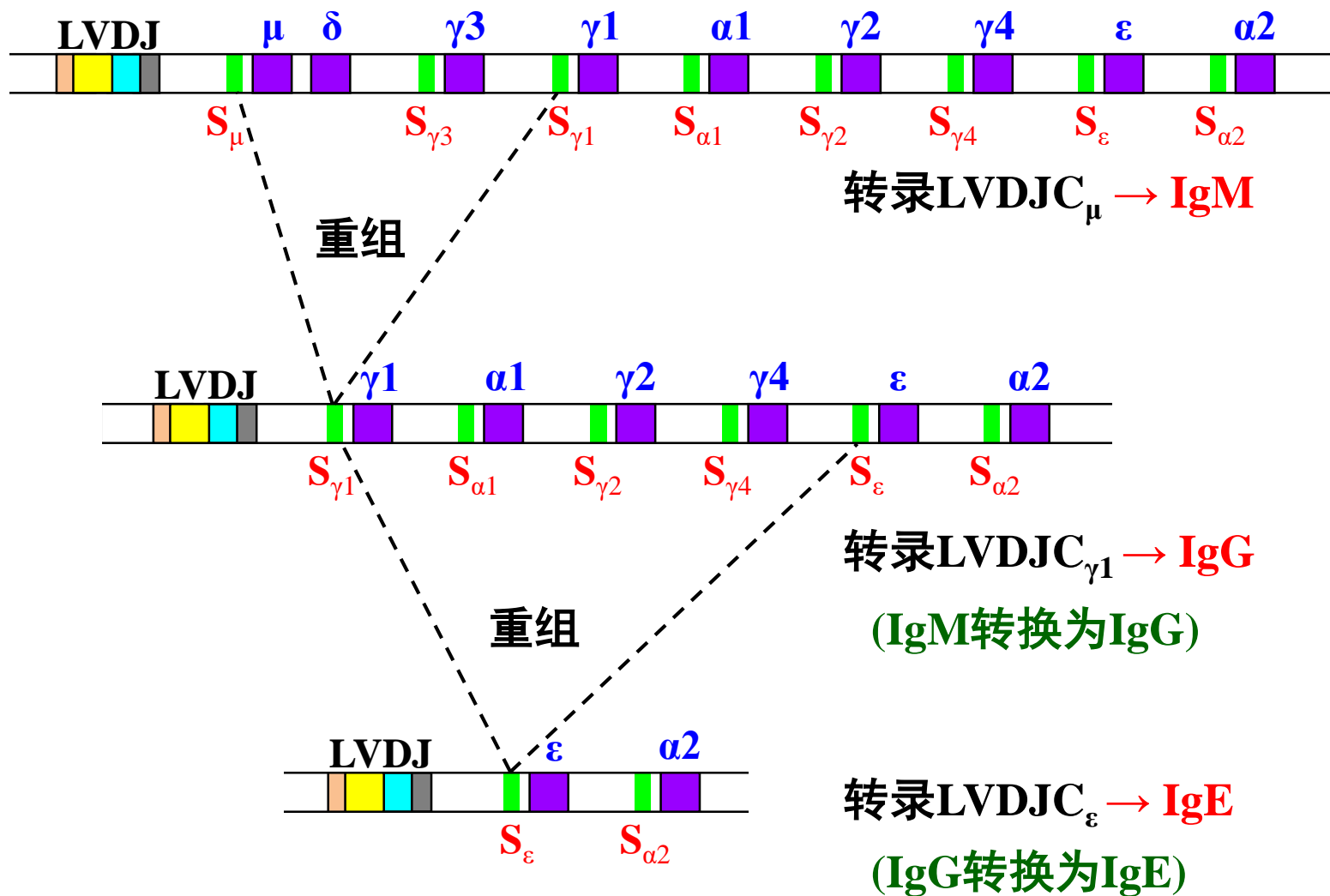


➤ 与Ig重排相关的几个概念

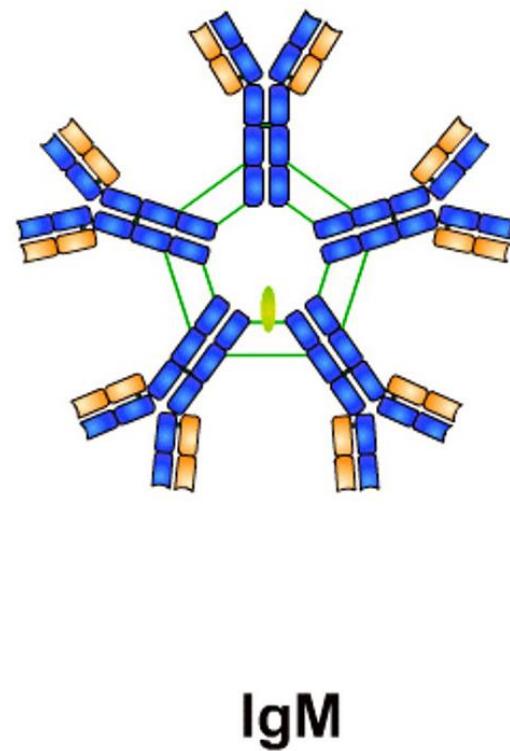
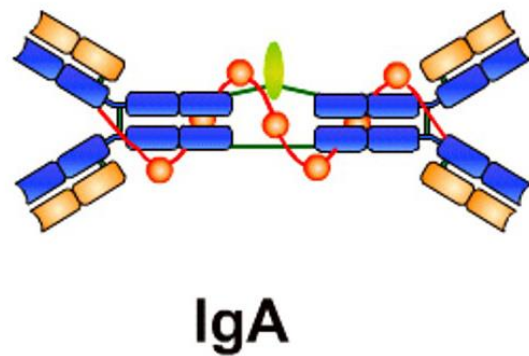
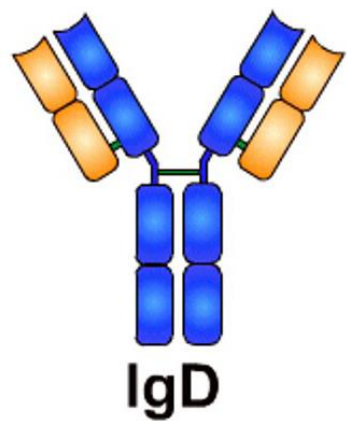
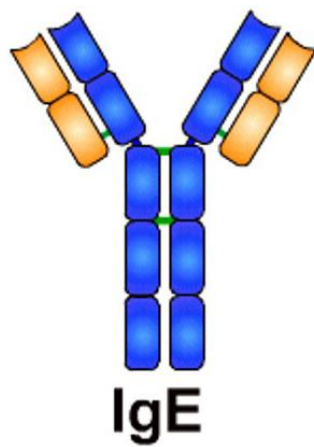
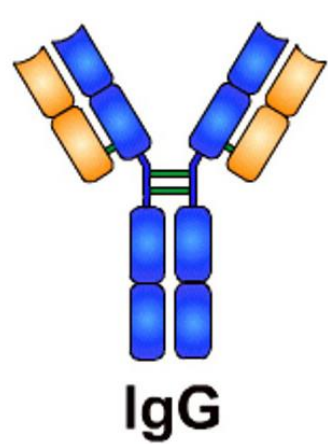
□ **等位基因排斥**：是指一条染色体上Ig重链(轻链)基因的有效重排，抑制另一条同源染色体重链(轻链)基因重排，使每个B细胞只表达重链(轻链)的一个等位基因的现象。



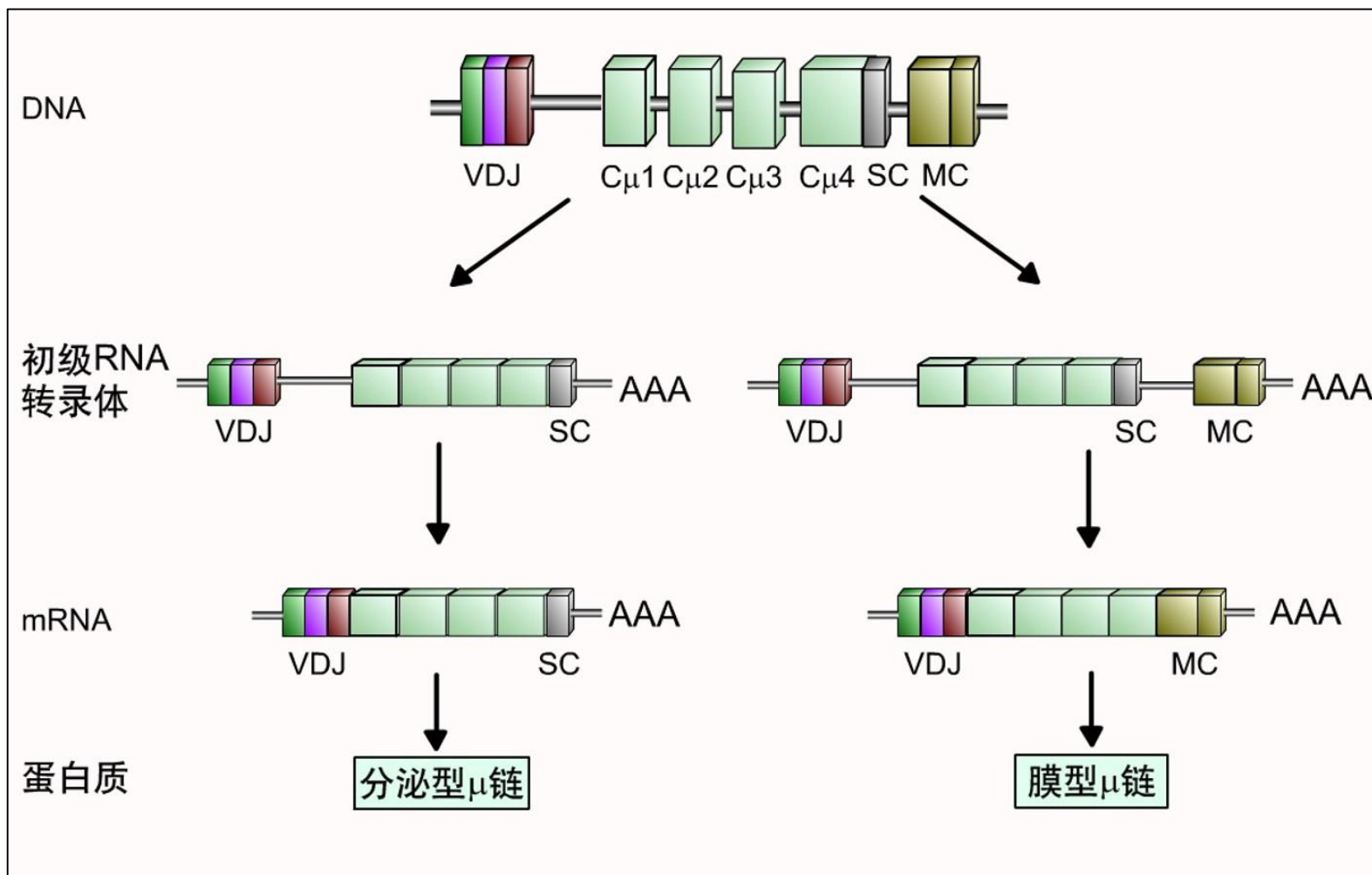
- **轻链同型排斥**：在一个B细胞中，**κ链优先重排**，κ链的基因发生功能性重排后，λ链的基因重排就被阻断，若κ链基因不能形成有效的重排，才启动λ链重排的现象。
- **重链类别转换**：又称**同种型转换**。指B细胞在受抗原刺激后，首先合成IgM，然后转为合成IgG、IgA和IgE等的现象。
- ✓ **重链的类型取决于C基因的类型**。例如转录物为C_μ基因则该重链为μ链，无论轻链是哪一种类型，组成的免疫球蛋白即为IgM。



重链类别转换示意图



五种免疫球蛋白结构



膜型和分泌型 μ 链的表达

免疫球蛋白产生的总结

重链

轻链

1、D→J重组

2、V→DJ重组

3、VDJC_{μδ}转录

4、翻译μ和δ

5、V→J重组

6、转录VJC_κ 或 VJC_λ

7、翻译κ 或 λ

8、膜IgM和膜IgD

第一次抗原 → ↓

9、分泌型IgM

T依赖抗原、TH → ↓

10、转换成IgG 或 IgA 或 IgE

■ 免疫球蛋白多样性产生的遗传学机理

1、众多的胚系基因（原始因素）

	V	D	J	C
H	~123(39)	27(25)	6(6)	11(9)
κ	~300(?)	0	5(5)	1(1)
λ	~300(?)	0	9(6)	9(6)

数据参考《遗传学原理》（D. Peter Snustad 和 Michael J. Simmons著，赵寿元等译）

■ 免疫球蛋白多样性产生的遗传学机理

2、组合的多样性

L 链: $V_n - J_n - C_n$

H 链: $V_n - D_n - J_n - C_n$

H链: $39 \times 25 \times 6 \times 9 = 52650$

κ 链: $40 \times 5 \times 1 = 200$

λ 链: $40 \times 6 \times 6 = 1440$

主要因素

3、H和L的随机组装

■ 免疫球蛋白多样性产生的遗传学机理

4、连接的多样性

(1) 随机剪切 增加10倍

(2) 非模板序列的插入和切除 增加100倍

5、基因突变：主要是点突变

★ 各种机制相伴随，因此Ig多样性以乘积的方式增加