

第11章 主要组织相容性复合物

(Major Histocompatibility Complex, **MHC**)

一、几个基本概念

- 1. **组织相容性 (histocompatibility)**：在不同个体间进行组织或器官移植时，供受体双方组织相互接受的程度
- 2. **主要组织相容性复合物 (MHC)**：表达于脊椎动物有核细胞表面的一组具有高度多态性、含有多个基因座位，并紧密连锁的基因群
- 3. **MHC 抗原 (分子)**：由 MHC 表达的基因产物
- 4. **H-2 抗原**：小鼠的 MHC 抗原
- 5. **人白细胞抗原 (Human Leukocyte Antigens, HLA)**：人的 MHC 抗原
- 1948 年 Snell 发现小鼠 H-2 抗原，1958 年 Dausset 发现 HLA 抗原，二人分享 1980 年诺贝尔医学奖

二、MHC 抗原的结构与功能

● 1. 第一类 MHC 分子（MHC-I）：

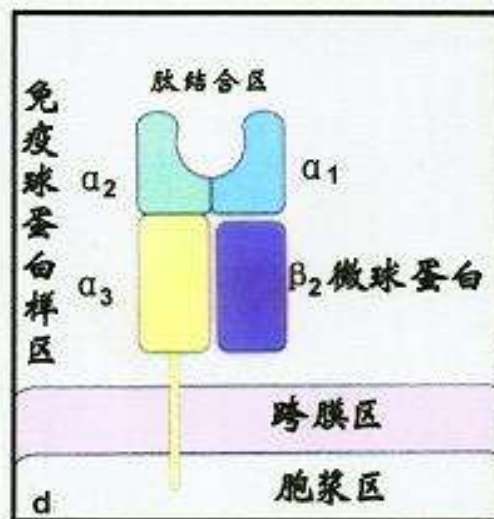
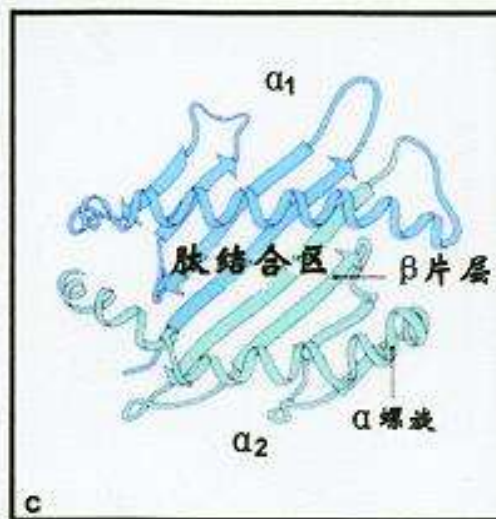
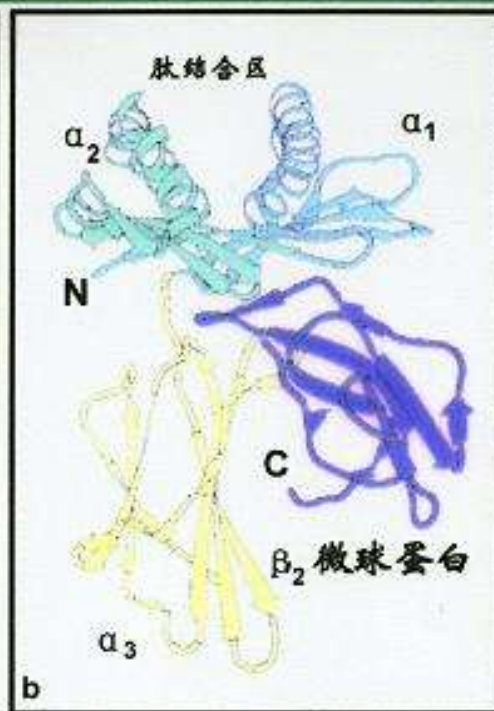
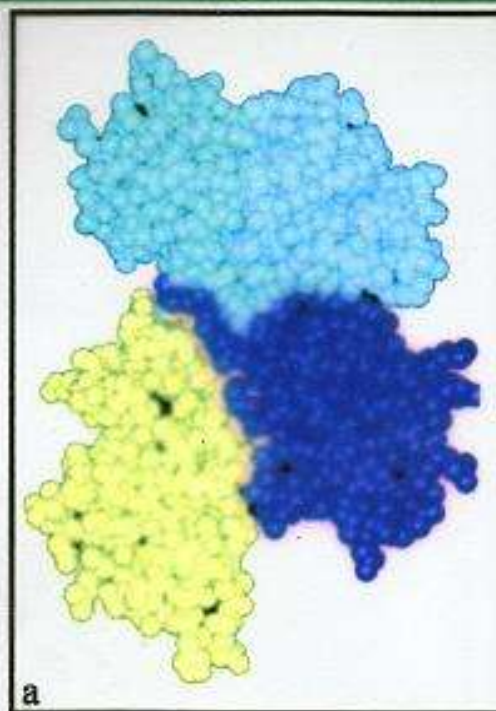
- 表达于所有有核细胞的表面（成熟红细胞表面无）

● （1）MHC-I 类分子的基本结构：为异二聚体

- 一条 α 链，又称重链，MW 4万⁺；另一条 β 链，为 β_2 微球蛋白（ β_2m ），MW 1.2 万，非 MHC 基因编码。

● （2）MHC-I 类分子的空间结构与功能：

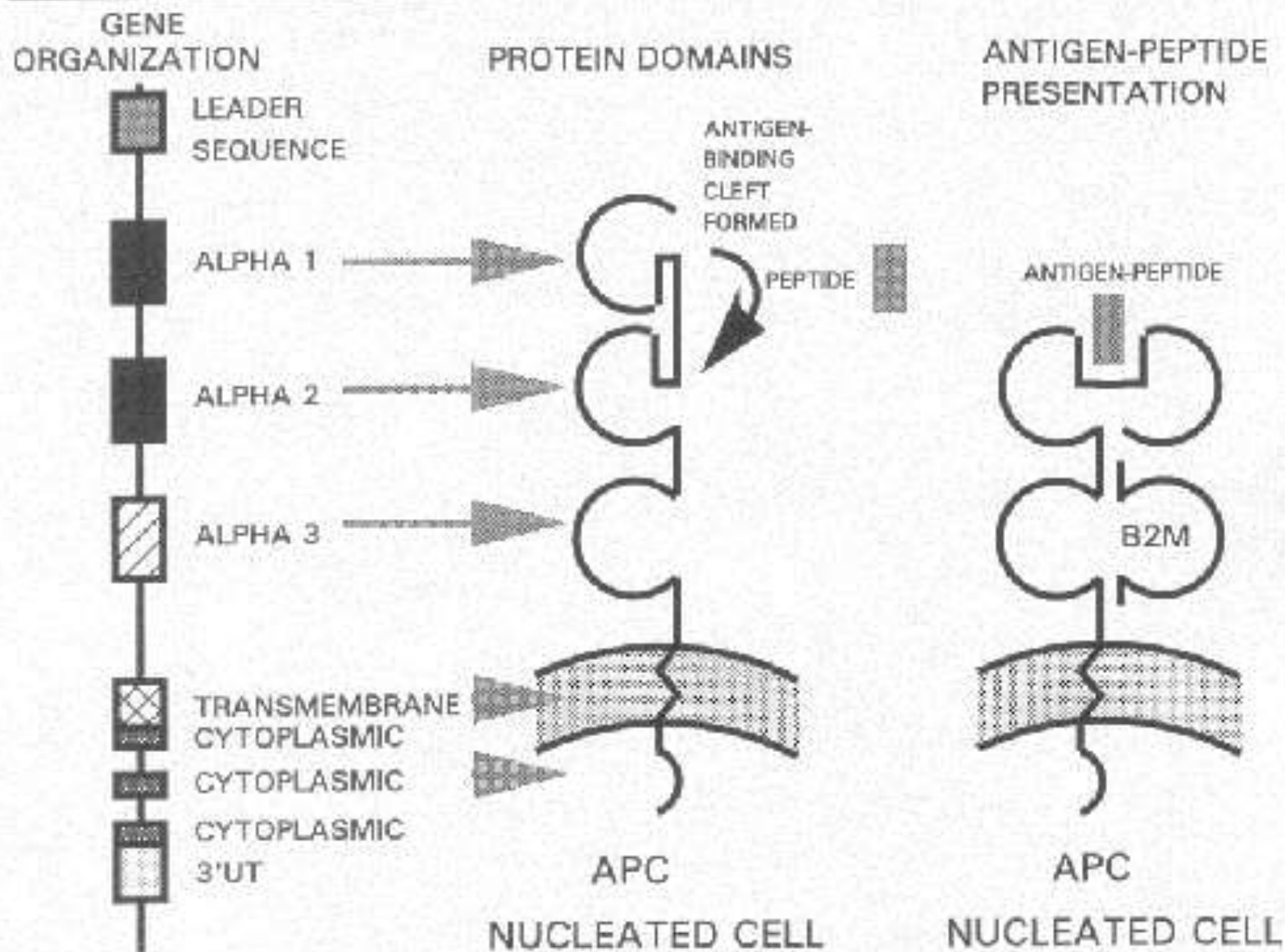
- a. 结构： α 链分 $\alpha 1-3$ 、跨膜区、胞质区， β 链不穿膜
- b. 功能： MHC-I 和 MHC-II 类基因的产物具有抗原提呈功能，供 TCR 识别，直接涉及 T 细胞的激活和分化，参与调控特异性免疫应答。
 - $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 之间凹槽结合 8~10 肽抗原肽（提呈抗原）， β 链稳定 MHC 分子的空间构象
 - $\alpha 3$ 与 T_{CTL} 细胞的 CD8 结合，参与细胞毒作用



MHC-I类分子的结构示意图

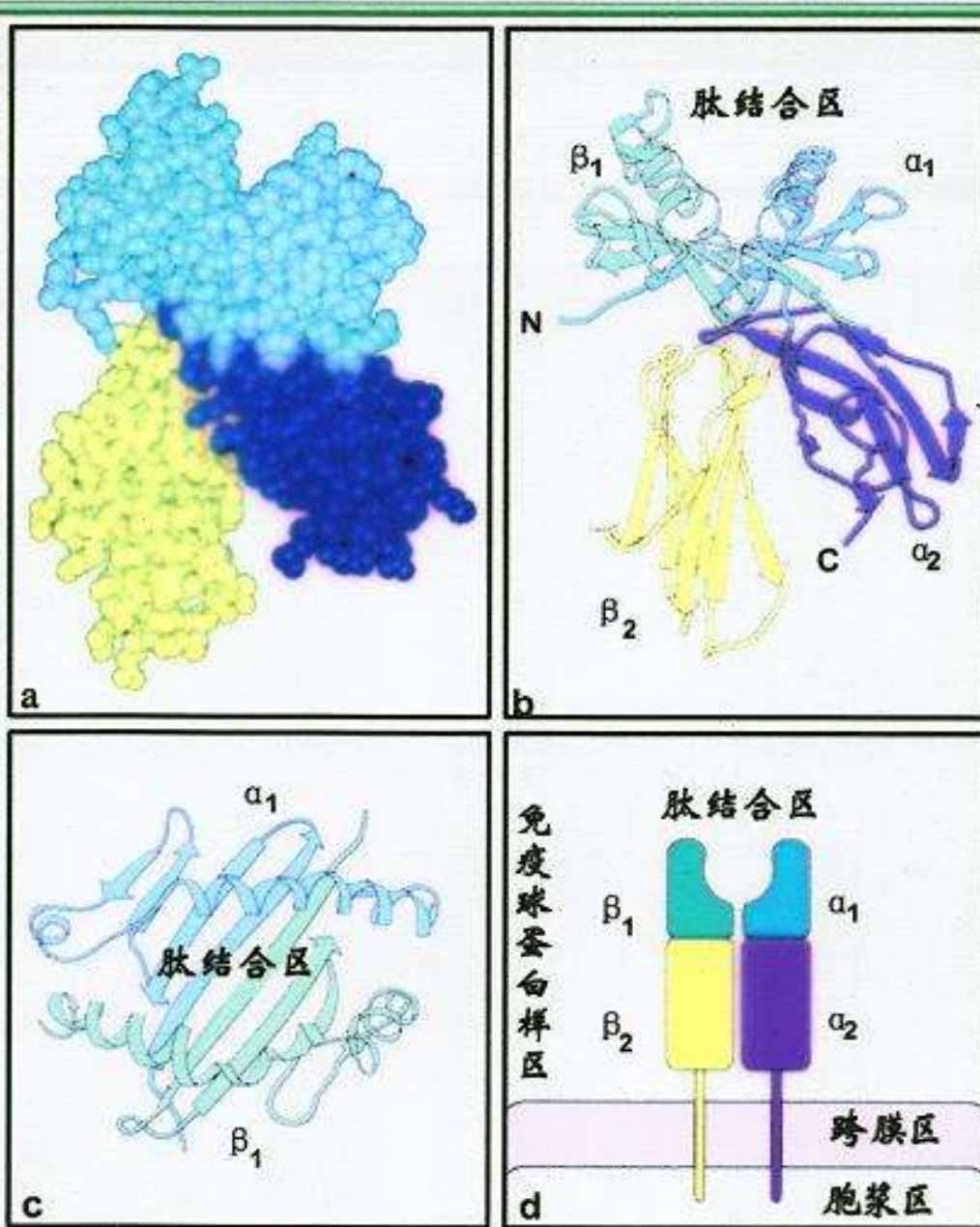


CLASS I MHC MOLECULES



2. 第二类 MHC 分子（MHC-II）：

- 表达于APC（单核巨噬细胞、B细胞、树突状细胞）活化的T细胞膜表面，噬中性粒细胞、未致敏T细胞表面不表达
- （1）MHC-II类分子的基本结构：也为异二聚体
- 一条 α 链，另一条 β 链，均为跨膜蛋白，大小均为约3.2万， α 链略重于 β 链，二条各分四区
- （2）MHC-II类分子的空间结构与功能：
- a. 结构： $\alpha 1$ 、 $\beta 1$ 与13~17肽抗原肽结合， $\alpha 2$ 、 $\beta 2$ 与Th细胞的CD4结合
- b. 功能：参与Th细胞的激活及抗原提呈——MHC限制性



MHC-II类分子的结构示意图



CLASS II MHC MOLECULES

GENE
ORGANIZATION

ALPHA CHAIN



LEADER
SEQUENCE

PROTEIN DOMAINS

ALPHA 1

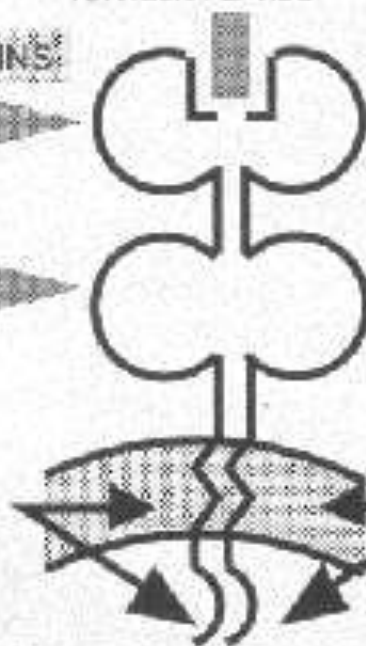
ALPHA 2



TRANSMEMBRANE &
CYTOPLASMIC

3'UT

ANTIGEN-PEPTIDE



APC

GENE
ORGANIZATION

BETA CHAIN



LEADER
SEQUENCE

PROTEIN DOMAINS

BETA 1

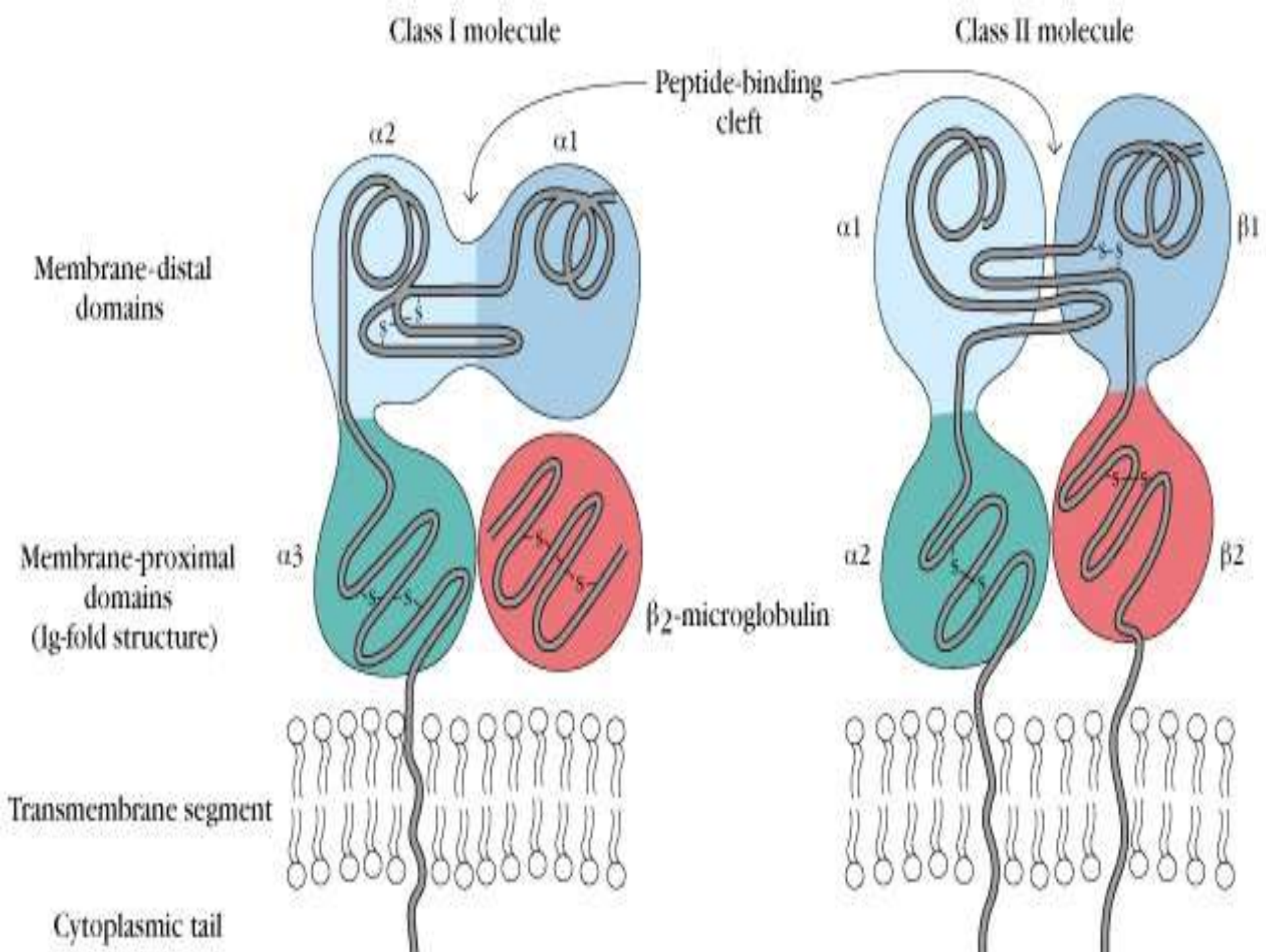
BETA 2



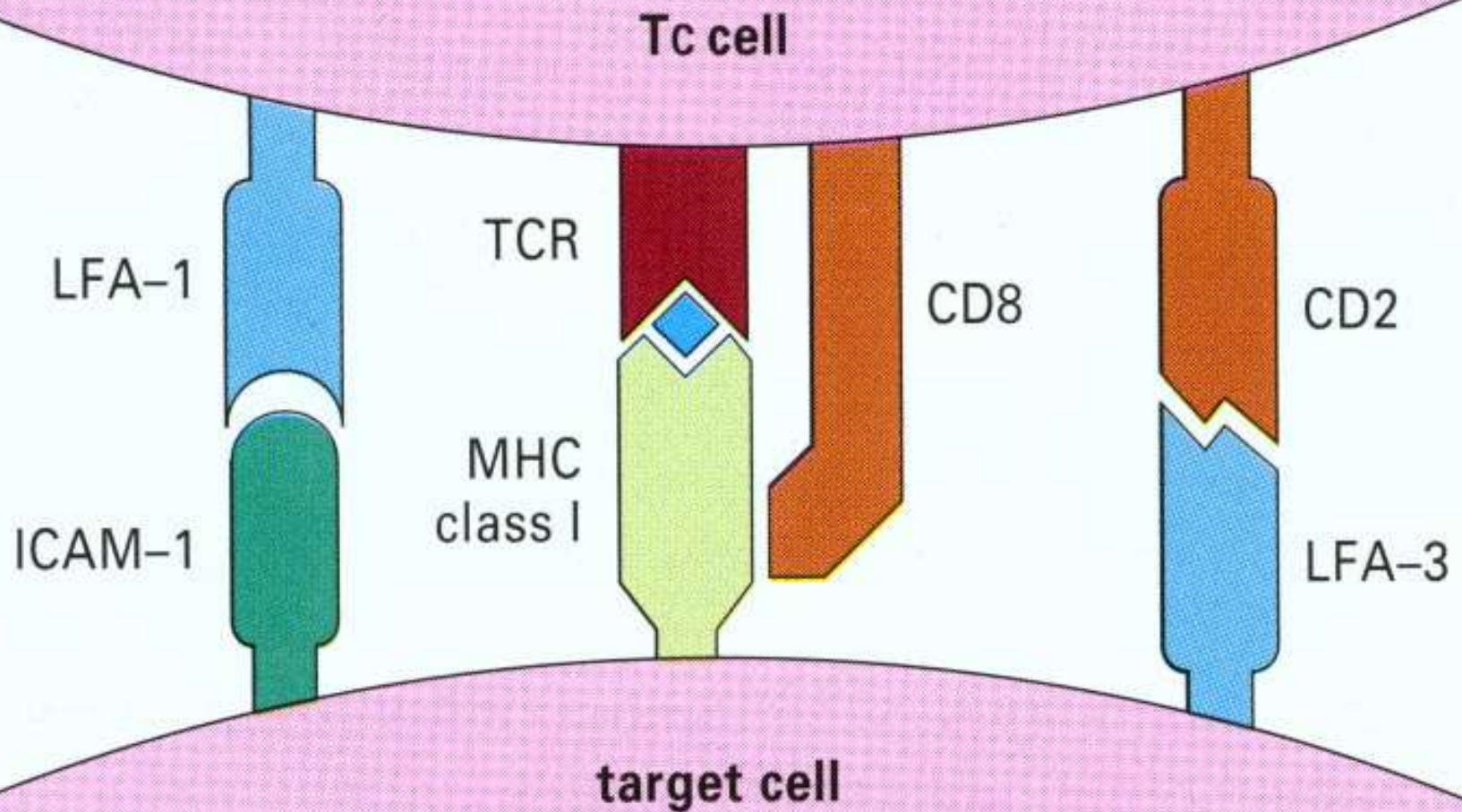
TRANSMEMBRANE &
CYTOPLASMIC

3'UT

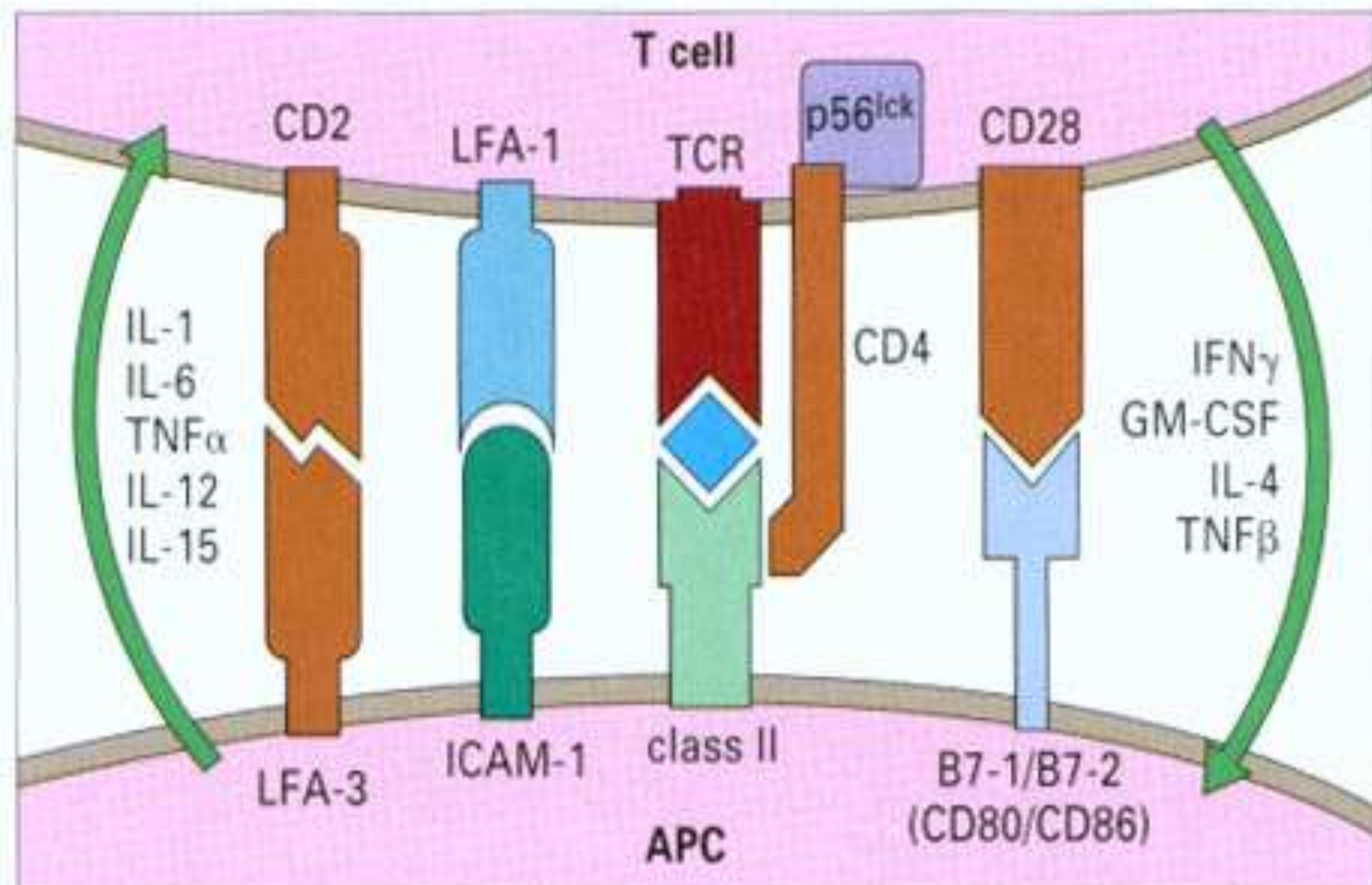
M



Interactions between Tc and target cells



Critical molecules involved in antigen presentation



HLA- I、II类抗原的分布

组织	MHC I类分子	MHC II类分子	
T细胞	+++	+/-	
B细胞	+++	+++	
巨噬细胞	+++	++	
其他抗原提呈细胞	+++	+++	
胸腺上皮细胞	+	+++	
中性粒细胞	+++	-	
肝细胞	+	-	
肾脏细胞	+	-	
脑细胞	+	-	
红细胞	-	-	

三、MHC 抗原基因结构及遗传

● 1. MHC 的遗传及多态性

- (1) 多基因性：是指 MHC 由一组位置相邻的、紧密连锁的基因座位组成，各自的产物具有相同或相似的功能。
- (2) 多态性 (polymorphism)：指一个基因座位上存在多个等位基因 (allele)，群体中不同个体在等位基因拥有状态上存在差别。
- (3) 单元型 (haplotype)：指同一染色体上 MHC 不同座位上等位基因的特定组合。两条染色体上的 MHC 是共显性表达的，即个体的表型 (phenotype) 与基因型 (genotype) 是相同的
- (4) 连锁不平衡 (linkage disequilibrium)：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几率高于随机出现的频率。



HLA的表型、基因型与单体型

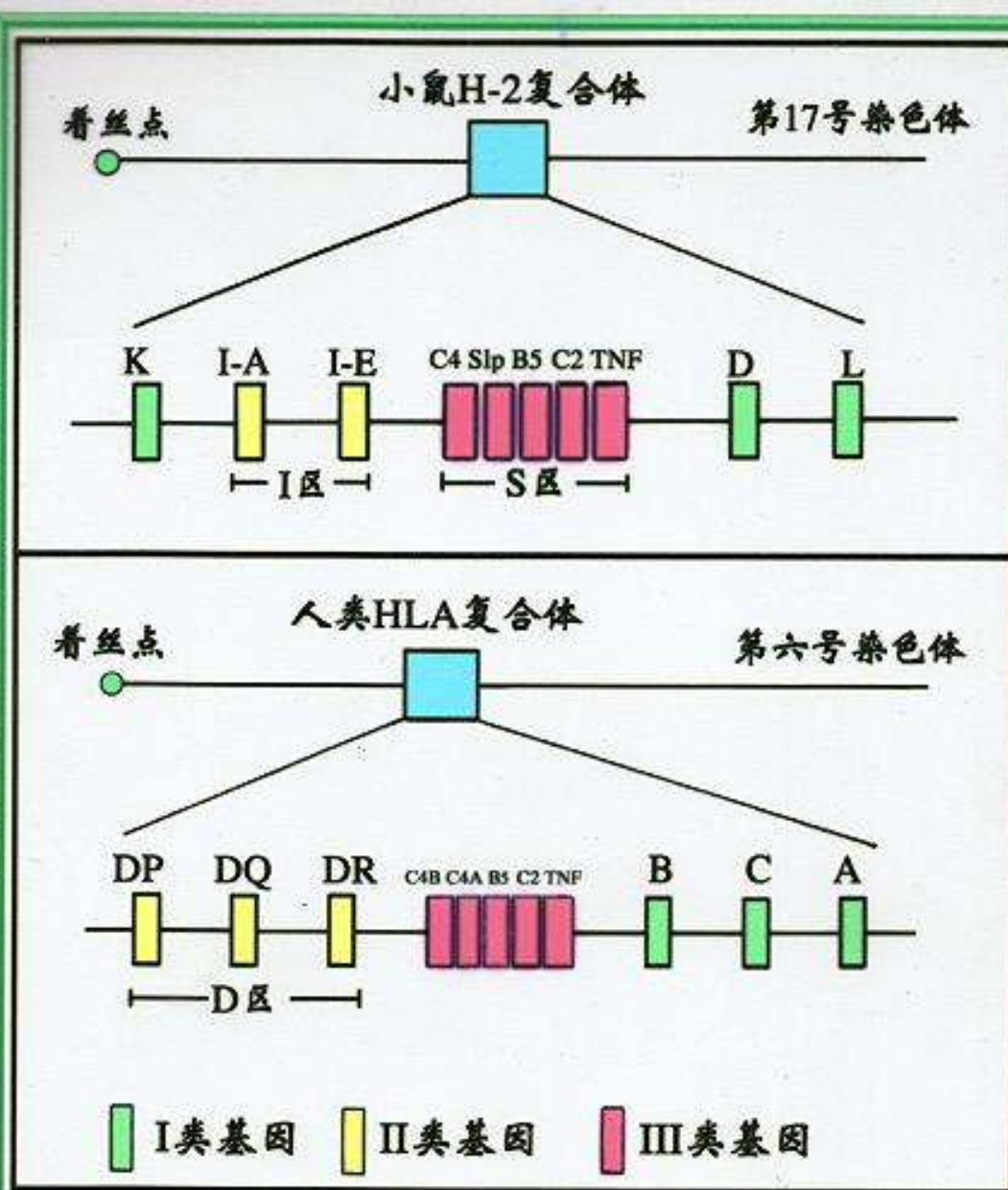
32

受检者	甲	乙	丙
	$\begin{array}{cc} A1 & A2 \\ B8 & B12 \end{array}$	$\begin{array}{cc} A1 & A1 \\ B8 & B12 \end{array}$	$\begin{array}{cc} A1 & A1 \\ B8 & B8 \end{array}$
表型	HLA-A1、2: B8、12	HLA-A1: B8、12	HLA-A1: B8
基因型	HLA-A1、A2 HLA-B8、B12	HLA-A1、A1 HLA-B8、B12	HLA-A1、A1 HLA-B8、B8
单体型	HLA-A1 - B8/A2 - B12	HLA-A1 - B8/A1 - B12	HLA-A1 - B8/A1 - B8



2. 小鼠 MHC (H-2) 基因结构

- (1) 基因位于 17 号染色体短臂上
- (2) 编码 3 类分子
- (3) 由 4 个基因区组成：K 区、I (A、E) 区、S 区、D (D、L) 区
 - K、D 区——I 类分子，I 区——II 类分子
 - S 区——III 类分子，编码补体 (C4、C2、B 等)、TNF 等



MHC基因复合体结构示意图



3. 人的 MHC (HLA) 基因结构

- **人 HLA 复合体**: 位于人第六号染色体上, 含有 III 类基因座位, 具有高度多态性、并紧密连锁的一组 HLA 基因群
- (1) HLA 位于人第六号染色体短臂 6p21.31, 基因集中在远离着丝点的一端
- (2) HLA-I 类基因集中类在远离着丝点的一端, 包括 B、C、A 三个座位, 其产物是 HLA-I 类分子, 其中 B 的等位基因最多
- (3) HLA-II 类基因在复合体中位于近着丝点一端, 由 DP、DQ、DR 三个亚区组成, 其产物是 HLA-II 类分子, DRB 的等位基因最多
- (4) HLA-III 类基因在 I、II 类基因之间, 其产物是补体、TNF 等可溶性分子

四、MHC 的检测原理及应用

- 1. HLA-I 型抗原的检测：补体依赖的微量淋巴细胞毒试验。必须有标准血清——血清学法
- 2. HLA-II 型抗原的检测：DP 用混合淋巴细胞反应——细胞学法
 - 1、2 合称表型定型法
- 3. HLA 基因定型法：PCR 法，优于血清学、细胞学法

4. HLA 检测的应用

- (1) 器官移植配型：最早应用
- (2) 法医学：亲子鉴定
- (3) 与疾病的关联：HLA 与某些疾病易感性有关，与另一些疾病的抗性有关
- (4) HLA 分子的异常表达与某些临床疾病有关：免疫识别异常
- (5) MHC 与某些行为有关：包括与动物的体味也有关（如狐臭）

(b) Skin transplantation between inbred mouse strains with same or different MHC haplotypes

Parental recipient

Skin graft donor

Progeny recipient



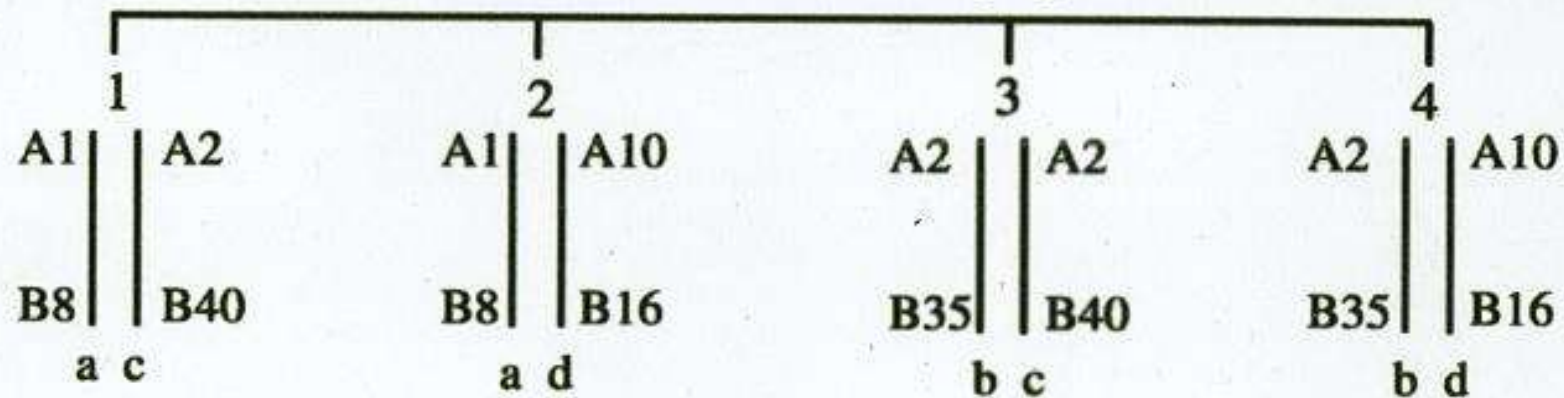
父

A1 | A2
B8 | B35
a b

母

A2 | A10
B40 | B16
c d

×



注: a、b、c、d代表单体型

A1、B8、A2、B35等代表HLA基因座等位基因

HLA单体型遗传示意图





HLA 和疾病的相关性

38

疾 病	HLA抗原	相对危险性RR
强直性脊柱炎	I 类 B27	> 100
青少年类风湿性关节炎	B27	24
Reiter病	B27	30-50
牛皮癣性关节炎	B17	6
	Cw6	9
Behcet综合征	B51	10-15
发作性睡眠	II 类 DR2	20
寻常天疱疮	DR4	24
I 型糖尿病	DR3/DR4	20
多发性硬化症	DR2	4
全身性红斑狼疮	III类 C4AQO	6
全身性硬化症	C4BQO	11
	C4AQO	9

HLA-DRB1*0301



HLA-DRB1*0401

五、移植免疫（Transplantation Immunity）

● 1. 基本概念：

- （1）**移植**（transplantation）：指将人体的除血液外的自体或异体细胞、组织、器官移入同一个体（自体移植）或另一个体（同种异体移植）的相同部位（原位或常位）或不同部位（异位）的技术
- （2）**移植物**（graft）：被移植的细胞、组织或器官
- （3）**供体**（donor）：提供移植物的个体
- （4）**宿主**（host）：接受移植物的个体，又称受体（recipient）
- （5）**移植免疫**：指在不同个体间的移植中，由于遗传基因的差异使得供体与受体相互作用而产生的免疫应答
- （6）**移植免疫学**（Transplantation Immunology）：是研究移植免疫的发生机理及如何控制排斥反应、维持机体与宿主之间的相容性及其正常功能的科学

2. 移植的类型

- (1) 自体移植 (autograft) : 指同一个体的不同部位间的移植。如自体植皮
- (2) 同型移植 (isograft) : 指遗传基因型完全相同或相似的不同个体间的移植。如同卵双生子之间的移植, 纯系小鼠之间的移植
- (3) 同种异型移植 (allograft) : 指同种内遗传基因不同的个体之间的移植。又称同种异体移植或同种移植, 目前最常见, 研究也最多
- (4) 异种移植 (heterograft) : 指不同种属之间的移植。用转基因技术改造异种移植物是今后移植免疫研究的热点

3. 同种移植的免疫应答

- 表现为排斥反应
- (1) 移植抗原 (transplantation antigen) : 指能引起移植免疫应答的抗原
- a. MHC: HLA (人), 为引起移植排斥的主要抗原
- b. 次要组织相容性抗原 (mHC) : 能引起细胞参与的排斥反应, 但没有 MHC 产物特征的抗原
 - 为多肽, 表达于组织细胞的表面, 可被 MHC 分子结合提呈; 不能刺激初次应答, 只能协同刺激再次应答
 - 主要有组织特异性抗原 (主要有内皮细胞特异性抗原、皮肤 SK 抗原)、性别特异性抗原
- c. 其它参与抗原: 人 ABO 血型抗原、器官特异性抗原

(2) 同种移植排斥的类型

- a. **宿主抗移植反应 (host versus graft reaction, HVGR)**
 - 超急性排斥 (hyperacute rejection)：预存抗体的作用，数分钟~数小时出现，尚无有效的免疫抑制剂
 - 急性排斥 (acute rejection)：最常见，数天~2周左右 (<1月)，可用免疫抑制剂抑制，细胞免疫为主
 - 慢性排斥 (chronic rejection)：数月~数年，主要表现为血管纤维化和平滑肌增生，免疫抑制剂治疗无效
- b. **移植物抗宿主反应 (graft versus host reaction, GVHR)**
 - 常见于骨髓移植等供体器官中含大量免疫细胞，而宿主处于免疫抑制的状态时。分急性（以 Th1 反应为主）和慢性（以 Th2 反应为主），一般难以逆转
 - 但 mH 抗原在诱导 GVHR 的同时也有助于抗白血病

4. 同种移植排斥的机制

- (1) 细胞免疫：最主要
- (2) 体液免疫：除超急性排斥反应外不起作用
- (3) NK 细胞的作用

5. 减小移植排斥的途径

- (1) 供者的选择和移植物的预处理
 - a. HLA 配型：HLA-DR 最主要
 - b. 预存抗体的测定：减少超急性排斥发生的可能性
 - c. mH 抗原的鉴定：供、受体同性
 - d. 交叉配型：骨髓移植中尤为重要
 - e. 移植物预处理：去除过路细胞
- (2) 对受者的预处理
 - a. 脾切除
 - b. 用免疫抑制剂
 - c. 用大剂量射线照射：尤其是骨髓移植时

思考题

- 1. 什么是 HLA 复合体？试论述 HLA 复合体的基因结构和所编码的产物
- 2. 同种移植免疫的类型主要有哪些？如何减少肾移植中的排斥反应？