
HLA

1982

人体组织相容性主要复合体

原著 [法] 让·多 塞

(诺贝尔奖金获得者)

译者 鞠利雅 陆胜经 曲 度

校阅 黄立国

广西壮族自治区人民医院

让·多塞教授的来信(代序)

巴黎 一九八四年七月八日

亲爱的同行:

就我的《HLA 1982》一书被译成中文,深感激动。这不仅对我,以及本书的合作者来说,都是莫大的荣誉。

我非常愿意本书能够发表,以把它介绍给中国的同行们。

非常感谢你们对罗兰·德高斯(Laurent DEGOS)教授和维吉尼亚·勒巴日(Virginia LEPAGE)博士的热情接待,他们对中国一行留下了难忘的印象。

请接受我最美好的祝愿。

Jean DAUSSET 教授

(1980年HLA专项诺贝尔奖金获得者)

目 录

第一章 鼠模型: H-2	J. Colombani(1)
第二章 动物的组织相容性主要复合体 (CMH)	M. Vaiman (12)
第三章 HLA复合体遗传连锁组型	M. Fellous (20)
第四章 HLA-A、B、C、DR等位基因系列	J. Dausset..... (31)
第五章 HLA-D等位基因系列	M. Sasportes (43)
第六章 HLA基因的人类分布和群体动态	L. Degos (50)
第七章 HLA复合体补体因子	G. Hauptmann..... (64)
第八章 (a) HLA-A、B、C和DR抗原的生化	P. Jolles..... (72)
第八章 (b) HLA基因的生化	D. Cohen (79)
第九章 人体同种异体反应生理	D. Fradelizi (82)
第十章 组织相容性主要复合体Ⅱ级抗原的生理作用	P. Debre (92)
第十一章 组织相容性主要复合体Ⅰ级抗原的生理作用	J. P. Levy (101)
第十二章 HLA复合体与白细胞和血小板的输给	V. Lepage (106)
第十三章 HLA复合体和器官移植	J. Hors (113)
第十四章 HLA与骨髓移植	E. Gluckman..... (123)
第十五章 HLA系统与法医学	A. Marcell (129)
第十六章 HLA与疾病	J. Dausset (133)
第十七章 HLA复合体的生物作用	J. Dausset..... (142)

第一章 鼠模型:H-2

J·COLOMBANI M·PLA

I. 定义和术语

包含H-2 K和H-2 D的第17染色体片段叫做H-2。该复合体被分为四个主要区: K、I、S、D,其标志基因分别为H-2 K, Ir-1, Ss-Slp, H-2 D。每个区内的亚区也已确定。一般认为有八个亚区: K, I-A, I-B, I-J, I-E, I-C, S, D(图1)。K末端为S左边的片段, D末端为S右边的片段。一明确位点上交替出现的基因名为等位基因。复合体所有位点上的每个等位基因的各种组合构成单倍体型,用H-2后接的字符表示。标准单倍体型用对照系谱来确定,例如,系谱B10带有H-2^b单倍体型。重组的单倍体型用字母数字表示,如: H-2ⁱ¹或H-2ⁱ²。

所表达的意思明确时,即可用简写符号。比如用K和D代替H-2 K和H-2 D来表明相应的位点,用b和s代替H-2^b和H-2^s来表示相应的单倍体型。重组单倍体型则可用上面所列举区段内组合或单倍体型各标志位点的等位基因来表示。例如H-2^{g2},为I-A和I-B间杂交, H-2^b和H-2^d单倍体型的重组,可写成d dbbbb bb。在有些情况下,可用相同方式写出原有的单倍体型,以突出其特殊之处,如免疫接种情况:单倍体型b写成b bbbb bb。意大利字母用来表示基因,而罗马字母表示相应的基因产物: K和K。

II. 历史简介和概述

人类共栖动物——鼠(*Mus muscalus*)的H-2系统最早被Gorer于1936年定为血型系统。适量吸附的兔抗鼠血清,使同血缘A和CBA品系的红细胞凝集,而另一品系(columbia)的红细胞不凝集。从而发现抗原II受常染色体的一个显性基因(或一组基)控制,并起组织相容性作用: A品系乳腺癌的生长,取决于A受者体内是否有两个显性基因,其中之一控制抗原II。而且,排斥肿瘤动物产生能凝集A红细胞的同种抗体。Snell提议,把控制正常或肿瘤组织移植生长的遗传位点,命名为组织相容性位点。Corer把此系统命名为组织相容性-2或H-2。最后,该系统被承认为组织相容性主要系统,即它诱发不相容移植物的迅速排斥,并出现足以测出的体液抗体。还有许多其它的组织相容性系统(30个以上),但每个系统的组织相容性屏障作用都比H-2弱得多。

鼠同缘品系是研究H-2系统必不可少的材料。这种品系通过同胞雌雄回交20代以上,使同一品系的动物成为所有基因都相同的纯合子。用这种品系的系统性研究便可建立肿瘤和正常组织移植的遗传规律。Snell引进并系统地发展了有耐受力同缘品系:即只有一段有限的染色体片段不同,带有一个组织相容性位点(如H-2)的品系。H-2同缘品系可在排除其它遗传因素的影响,在该品系所有其它基因组相同的情况下,对H-2复合物进行详细地研究。Gorer和Snell发现了H-2系统的多型性和一系列相对应的单倍体型: H-2^a, H-2^d, H-2^b, H-2^p, H-2^k, H-2^q, H-2^r。

1954年Gorer和Mikulska引进了一项新的大分子基质血凝技术,通过研究红细胞膜上H-2基因的产物来进行H-2系统的详细血清学分析。从此便确定了大量的血清学特异性。后来采用的另一种血清学技术(淋巴细胞毒: LCT)更丰富了对该系统的血清学描述。显然,每个原始品系的细胞都带有一组抗原决定簇,其中有些是某品系所特有的,称作自有抗原;另一些是多品系共有的,称为公共抗原。

各种H-2产物间,有许多重组,说明H-2是一个区段,而不是单一的遗传位点。从血清学角度分析,这些重组可以对H-2区段进行详细的遗传结构研究。H-2特异性如同

MLA系统的A和B两系列一样，也有着两组基因，从而Snell提出了该系统的双基因模型。H-2复合物的这些初次产物便是I级产物。

除了血清学确定的决定传统特异性的K和D两个位点之外，人们还描述了H-2复合物中的一些其它位点。Shreffler 1963年描述了控制血清蛋白数量变化的Ss位点（血清变异株）。该位点位于K、D之间，对确定K、D间重组很有意义，因K、D分别位于Ss的左右。后来，Ss蛋白被确定为C₄（Ⅲ级产物）。

对H-2复合物功能的理解，较为重要的是弄清了控制已知抗原免疫反应（RI）能力的Ir区。首先知道这些基因与H-2复合物相连，后来，应用携带重组H-2染色体的品系确定了位于H-2 K和Ss-Slp之间的两个位点：Ir-IA和Ir-IB。同时，混合淋巴细胞反应（MLR）的研究开展了：两个异型淋巴细胞群混合培养时，有淋巴母细胞转化现象。该现象的发生及程度与H-2复合物相关联。引起强烈混合淋巴细胞反应的基因位于I-A和/或I-E位点上。

后一阶段是描述识别I区基因产物的同种异体抗体。用K和D基因相同但I区基因相异的类似品系进行免疫接种，便很容易诱生这种抗体。用此方法识别的淋巴细胞膜上同种异体抗原，被命名为Ia抗原（与I区相关）。与由K和D位点所决定，广泛分布于所有淋巴细胞（LCT试验中100%的死亡淋巴细胞）上的抗原不同，Ia抗原仅分布于部分淋巴细胞-B细胞上（Ⅱ级产物）。

目前的研究主要方向是弄清H-2复合物的生物作用。

Ⅲ. 材料与研究方法

上述的耐受性同血缘和同基因型品系研究是H-2系统的基本材料。这些品系带有11种原有单倍型（H-2 b、d、f、j、k、p、q、r、s、u、v）。许多带重组单倍型的品系可用于H-2复合物结构的详细研究。这些重组均在原有单倍型中发生。组织相容性主要复合体（CMH）的基因突变株用于复合物结构的细微研究。野鼠用来提供家鼠群体结构的材料，以扩大实验室品系的有限标本。

所采用的血清学技术主要有：大分子基质（聚乙烯吡咯酮）血凝法（HA）和抗⁵¹Cr标记淋巴细胞或染料排除法（台盼蓝、伊红、苯胺黑）的淋巴细胞毒性试验（LCT）。

免疫血清通常是淋巴样细胞超免疫作用的产物。

用已知供、受者结合可生成各种特异性的抗体。用杂合子受者与重组单倍型结合可生成限制性特异性、寡特异性或单特异性的免疫血清。实际上，有些结合中，供、受者公共基因影响了抗相应位点决定之抗原的抗体生成。从而，人们选择同基因供、受者以生成能识别H-2复合物抗原的抗体。

混合淋巴细胞培养（MLC）和淋巴细胞介导的细胞毒试验（GML）等细胞学技术可用于同种免疫反应的体外研究。

Ⅳ. I级产物的描述（H-2 K，H-2 D，H-2 L）

1. 免疫遗传和生化方面（Snell, 1976）

传统H-2系统由H-2 K和D位点的基因及其细胞膜上的产物构成，用品系间免疫作用所获的免疫血清测定出的膜抗原来描述。由11种原始单倍型以及重组单倍型品系的成套免疫血清被应用于血凝和淋巴细胞毒试验。用同基因H-2品系进行免疫接种和/或血清学试验可以排除非H-2反应。这样，每种免疫血清便可与来自免疫品系的靶细胞作用，还可与其它单倍型不同或单倍型重组的靶细胞起反应。分析其免疫情况（供—受者关系）和起反应单体型，可以明确决定由上述抗体识别之抗体的基因在GMH中的定位。

对传统H-2系统最简练的描述为：由第17染色体上两个紧密连接的位点（0.5%重组）的两组等位基因所构成。每个位点上的每个等位基因决定了细胞膜上带有两个多糖链

(约3,000道尔顿)的两条多肽链(44,000道尔顿)的表达。每个分子带有一个或多个以蛋白质为主的抗原决定簇。杂合子的H-2 K和D两个位点产物,有4种不同的分子,可在抗原影响(盖帽现象)下,分别以泳动和间接免疫沉淀法等膜蛋白质可溶性化方法,将其从活细胞膜上分离出来。

细胞膜上的H-2分子与属于免疫球蛋白结构的一种小分子(11,000道尔顿) β_2 微球蛋白结合。H-2抗原分布在多种组织中,以淋巴细胞和血小板膜上特别多,而红细胞膜上较少,在其它组织中的分布各不相同。

2. 自有特异性和公共特异性

从总的血清学特异性中确定出各个等位基因产物:一种是特定基因的特征性产物,即专门由该基因生成的,叫做自有特异性;另一种是多个等位基因共同具有的特异性,叫做公共特异性。它们的区别见表1,但其中仍有例外(自有H-2.2与b和j单倍型共有)和少数现象(公共H-2.25仅分布于两种单倍型中,而公共H-2.6仅见于8种单倍型)。从而人们又将其分出短公共特异性(分布于2或3种单倍型)和长公共特异型(分布于4种以上单倍型)。

这种分类法利于实际应用,而且与血清学的实际差异相对应。自有特异性诱生单特异性的高效价抗体。能识别公共抗原的抗体也可有较高效价,但随所用的靶细胞而异。免疫接种、吸附和包涵体现象等实验均提示了这些抗原和相应抗体的异质性。因此,在某种情况下,可在阳性单倍型受者身上生成预定特异性的抗体。总特异性的分布证明有的特异性只能与其它特异性同时出现,即包涵现象。抗原的这些组合是一些细胞因大部分血清直接试验阴性而被定为无特异性,但这些细胞却能出现相互之间起微弱反应并/或吸附其反应性的现象。这些特异性与抗原间的交叉反应相对应。但这些抗原将是原始特异性的变异(突变)株。

上述观察包含了对抗原决定簇之结构的解释。在一特定细胞上,决定簇的数量很可能低于特异性的数量,同一决定簇可与同族的各种抗体反应。Snell根据自有特异性和公共特异性(包括短或长),提出了一种较可信的假说:每个特定细胞上至少有三个不同的决定簇,每种特异性一个。他还用间接免疫沉淀法证实了:由同一等位基因决定的各种特异性都由同一分子携带。

表1用简单的方式介绍了H-2特异性的血清学表现。该表以75种不同的特异性绘出了完整的H-2图表。从表中可看到每个位点自有和公共、以及三个位点共有的各类特异性。把单克隆抗体应用于K、D特异性研究,揭示出来的复杂性,并未从根本上改变传统血清学研究的同种异型变异观点。用单克隆抗体鉴定出的新特异性,可与新的决定簇和/或能识别复合决定簇限制区的抗体场所相对应。由多群抗体组成的传统免疫血清,能以更全面的方式,识别这种决定簇。因单克隆抗体而成为可能的局部学研究证实,I级分子水平上存在多个变异场所。

3. L位点, K、D、L产物间的交叉反应。就H-2 K、D、L功能的假说(Demant, 1978)

短公共特异性(H-2, 11, 25, 37, 38, 39, 44)和长公共特异性(H-2, 1, 3, 5, 6, 28, 47)之间的区别与不同的血清学特性相对应(见表1)。短公共特异性表现了同一位点的产物之间的等位基因内交叉反应。长公共特异性则最常产生位点间的交叉反应。

“盖帽”试验和免疫沉淀法都引出了对一个位于D位点旁、带有I级产物编码的新位点L的描述。L产物的特点是与K、D产物共享公共特异性(交替为H-2.28族和H-2.1族)。这些特异性是位点间交叉反应的原型。

交叉反应所见的K、D、L产物间结构上的关系,通过氨基酸顺序研究得到证实:K、L、D产物间以及同位点各等位基因产物间有着一定程度的相似性。

为分析上述现象,人们提出了两种假说。Shreffler及其合作者提出的有独创性的复制—突变假说为:衍生自一个祖先基因的三个位点在进化过程中仍保持了共有的特异性。Dement假说认为 α 和 r 两个基因带有H-2重链的密码。 r 基因负责H-2.1或28的产物, α 基因负责携带自有或短公共特异性的产物。两个基因的相互作用引出I级产物。

表1 十二种独立单倍型和一种重组的H-2 (K、D、L)

H-2 K系																					
	公 共 抗 原																				自 有
H-2	1	3	5	7	8	11	25	27	28	29	34	35	36	37	38	39	42	45	46	47	
b	-	-	5	-	-	-	-	27	28	29	-	35	36	-	-	39	-	-	46	-	33
d	-	3	-	-	8	-	-	27	28	29	34	-	-	-	-	-	-	-	46	47	31
f	-	-	-	7	8	-	-	(27)	(28)	(29)	-	-	-	37	-	39	-	-	46	-	26
j	(1)	-	c	7	-	-	-	•	•	•	-	-	-	-	38	-	-	45	(46)	(47)	15
k	1	3	5	-	8	11	25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	45	-	47	23
p	1	-	5	7	8	-	-	-	-	-	(34)	-	-	37	38	-	-	-	(46)	•	16
q	1	3	5	-	-	11	-	-	-	-	34	-	-	-	-	-	-	45	-	-	17
r	1	3	5	-	8	11	25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	45	-	47	18
s	1	-	5	7	-	-	-	-	•	-	-	-	-	-	-	-	-	42	45	•	19
u	c	-	5	-	(8)	-	-	-	-	-	-	35	36	-	-	-	-	45	•	•	20
v	1	3	5	-	-	-	-	•	•	•	-	-	-	-	-	-	-	(45)	46	•	21
z	-	•	5	-	-	-	-	27	-	29	-	-	-	-	-	-	-	-	-	47	20
a	1	3	5	-	8	11	25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	45	-	47	23

H- 2 D 系																H- 2 L系				
公 共																P R I V	自 有 公 共			
H- 2	1	3	5	6	13	27	28	29	35	36	41	42	43	44	49		H- 2	1	28	
b	-	-	-	6	-	27	28	29	-	-	-	-	-	-	-	2	b	-	28	
d	-	3	-	6	13	27	28	29	35	36	41	42	43	44	49	4	d	-	28	
f	-	-	-	6	-	27(-)	(-)	-	-	-	-	-	-	-	-	9	f	-	28	
j	-	•	-	6	-	-	28	29	-	-	-	-	-	44	-	2	j	•	•	
k	1	3	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	49	32	k	1	-	
p	1	3	5	6	-	-	-	-	35	-	41	-	-	-	49	22	p	•	•	
q	-	3	-	6	13	27	28	29	c	c	-	-	-	-	49	30	q	-	28	
r	1	•	5	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	49	10	r	•	•	
s	-	3	-	6	-	-	28	-	c	36	-	42	-	-	49	12	s	-	28	
u	-	3	-	•	(13)	(27)	28	29	-	-	41	42	43	-	49	4	u	•	•	
v	-	•	-	•	•	(-)	(28)	•	-	-	-	-	43	-	49	14	v	•	•	
z	-	-	-	6	-	•	•	•	-	-	-	-	-	-	•	114	z	•	•	
a	-	3	-	6	13	27	28	29	35	36	41	42	43	44	49	4	a	-	28	

4. H-2多型性的广度, 野生群体的研究 (Klein, 1980)

H-2系统的描述, 基于对带有11种原始单体型及其重组型实验室品系的深入研究。如果把从有限标本得出的结论, 扩展至整个鼠群体, 则必须用野生品系的研究来加以精确化。用野鼠建立的34个新同缘品系 (B10.W) 共有45个 (11+34) 单倍型, K位占有30个等位基因, D位占有38个等位基因。这意味着有的个体的等位基因相同。用品系试剂进行野生个体定型证明, 还有许多基因尚未确定。Klein认为, 每个K、D位点约有100个等位基因。因此, 如果说H-2有着极端多型性, 但并非无限的。

5. T1a复合物

H-2复合物的严格定义, 是以K、D两端为界。但是T1a复合物的产物与H-2 K、D、L产物惊人地相似: T1a和Qa抗原乃与 β_2 -微球蛋白结合的45,000道尔顿的糖蛋白。而且, T1a复合物的产物亦决定着组织不相容性, 并起着淋巴细胞介导的细胞毒性靶作用。尽管难于明确H-2和T1a复合物间的关系, 但它们在结构和功能上的相似, 是不可辩驳的。

V. II级产物的描述

1. 携带Ir基因之I区的定义

携带Ir (免疫反应) 的I区源自对免疫反应遗传控制的描述。家鼠和豚鼠一样, 对某些特定抗原 (尤其是简单合成多肽) 的免疫反应水平, 随着个体的遗传体质而异。传统地有反应特征 (高水平免疫反应) 和无反应特征 (低水平或无免疫反应)。遗传实验证实, 每种特征均以单个基因或一组连接紧密的基因进行遗传。有反应特征较无反应者为显性。而且, 这些特征都与H-2复合物密切相关, 该特征与H-2单倍型共同遗传, 在H-2同缘品系中, 免疫反应水平与H-2型相关, 但不与原遗传基础相关。借助于H-2重组型, 确定了Ir-1位点的位置在H-2复合物内的K和S区之间 (图1的Ia)。对许多抗原免疫反应的系统研究表明, 有20多种抗原的免疫反应受遗传控制。对某些抗原的免疫反应, 取决于两个Ir基因间的互补。Gross病毒 (RgV-1) 诱生的抗白血病抵抗力, 可能是免疫反应遗传控制的另一证例。

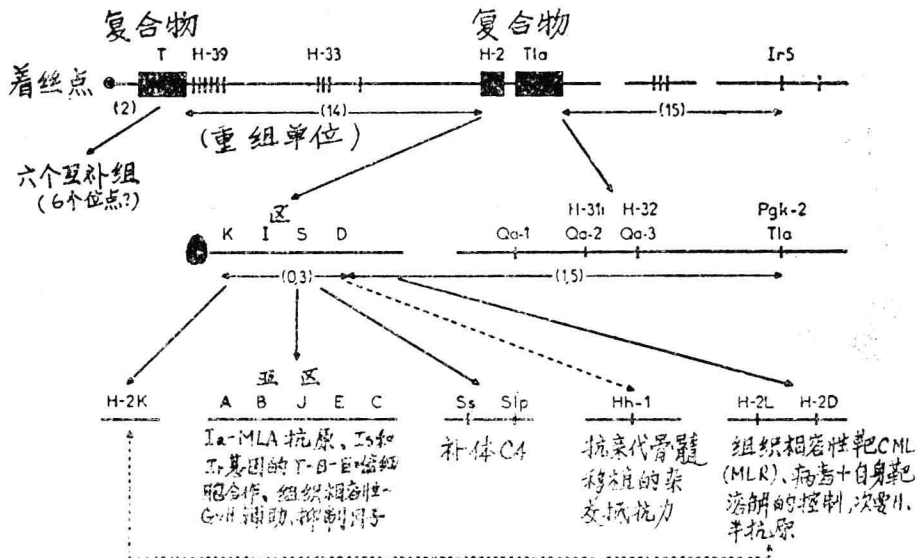


图1 H-2染色体 (第17) 和H-2与T1a复合物示意图 (Snell, 1980)

H-31, 32, 33, 39: 组织相容性次要位点。
Ir-5: 控制抗 θ 抗原免疫反应的基因。
H-2 L和H-2 D的相对位置尚未确定。
T复合物: 短尾、杂合子 (T/t) 的尾长由接近正常至无尾; 纯合子 (T/T) 于妊娠第10天死亡。T1a复合物: 决定胸腺细胞和某些白细胞上是否出现抗原。三个等位基因: T1a^a (T1a1、2、3抗原)、T1a^b (无抗原)、T1a^c (T1a1抗原)。外周T淋巴细胞上无T1a抗原。且T1a抗原与同时出现在胸腺细胞和外周T淋巴细胞上的Thy.1抗原 (第9染色体上的 θ) 不同。胸腺细胞上缺乏的Qa抗原标记了外周T淋巴细胞的亚群, 并可作为CML的靶抗原。
Pgk-2, 2-磷酸甘油激酶。

2. 由 I 区决定的膜同种抗原: Ia 抗原

从 H-2 复合物中分出一个新区, 该区的 K、S、D 表型的表达构成各种免疫反应。因而, 可以考虑, 进行该染色体片段假设产物的细胞膜水平同种异体免疫作用。用仅以 I 区不同的重组型来检验这一假设。抗体实际上是优势现象的产物。对这些抗体系统的研究, 得出约 50 个以 Ia 命名 (与 I 区相关) 的特异性 (表 2)。对已知重组型的 I-A 区单体型 (免疫反应基因) 组成的研究, 确定了部分控制同一亚区之抗原生成的基因定位。

表 2 Ia 图 (1981) (根据 Klein, 1978; Wakelard, 1979; David, 1981)

特异性	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25 ^w
b	-	-	3	-	-	-	-	8	9	-	-	-	-	-	15	-	-	-	-	20*	-	-	-	-	-
d	-	-	-	-	-	6	7	8	-	-	11*	-	-	-	15	16	-	-	-	-	-	-	23	-	-
f	1	-	-	-	5	-	-	-	9	-	-	-	-	14*	-	16	17	18	-	-	-	-	-	-	25
j	-	-	3	-	(5)	•	7	-	9	10	-	-	-	-	15	-	17	-	-	-	-	-	-	24	•
k	1	2*	3	-	-	-	7	-	-	-	-	-	-	-	15	-	17	18	19	-	-	22	-	-	25
p	-	-	3	-	5	6	7	-	-	-	-	-	13	-	-	-	-	-	-	-	21	-	-	-	•
q	-	-	3	-	5	-	-	-	9	10	-	-	13	-	-	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-
r	1	-	3	-	5	-	7	-	-	-	-	12	-	-	-	-	17	-	19	-	-	-	-	24	25
s	-	-	-	4*	5	-	-	-	9	-	-	12	-	-	-	-	17	18	-	-	-	-	-	24	-
u	1	-	(-)	-	5	•	7	(8)	9	-	-	-	-	•	-	-	(17)	•	(-)	-	-	-	-	24	•
v	-	-	3	-	(5)	•	7	(8)	9	-	-	-	-	•	(15)	-	(-)	•	(-)	-	-	-	-	-	•
亚区	A A A A A					C E A A (A)					A A A (A) A					(A) A A A A					E E E A ?				
注释	(1)										(2)(2)														

特异性	w ²⁶	w ²⁷	w ²⁸	w ²⁹	w ³⁰	31	32	33	34	w ³⁴	w ³⁵	36	37	38	39	40	w ⁴¹	w ⁴²	w ⁴³	w ⁴⁴	m ⁴⁴	w ⁴⁶	w ⁴⁷	m ⁴⁸	w ⁴⁹	J ^k	J ^s	
b	-	-	-	29	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	39	-	•	-	-	-	-	-	47	-	49	-	•	
d	-	-	-	-	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	•	-	-	-	-	-	-	47	-	49	-	•	
f	26	27	28	29	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	•	•	•	•	-	•	•	-	-	-	•	•	
j	•	•	•	•	•	-	32	33	-	-	-	-	37*	-	-	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	
k	26	-	28	-	-	31	32	33	34	-	-	-	-	-	40	41	-	43	44	46	-	48	-	-	+	-		
p	•	•	•	•	•	-	32	-	-	-	35*	-	-	-	-	•	•	-	-	-	•	•	48	49	•	•		
q	-	-	-	-	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	•	-	•	-	-	•	•	•	49	-	•		
r	26	-	28	29	-	-	32	33	34	34*	-	-	-	-	•	•	•	-	43	44	•	•	-	-	•	•		
s	-	27	-	29	30	-	-	33	-	-	-	-	-	-	-	-	-	•	•	-	-	•	•	-	-	+	+	
u	•	•	•	•	•	31	32	33	-	-	-	36*	-	-	•	•	•	•	•	•	•	•	-	•	•	•	•	
v	•	•	•	•	•	-	32	-	34	-	-	-	38*	-	•	•	•	42	43	•	•	•	•	•	•	•	•	
亚区	?	?	?	?	?	A E A E ?					?	?	?	?	A	J	N E E E					E A E A					J	J
注释	(5)(5)										(3)(4)(6)					(2)(4)(4)(2)					(7)(7)							

Ia. 1~49 列于表上并注明了在十一种原有单倍型上的分布。-: 无特异性; (): 可疑结果; •: 未定。星号 * 标明自有特异性。表的下面标出了各特异性编码的亚区 I-A、I-J、I-E、I-C 等。
 (1) Ia. 7 很可能由 E γ 链携带。其他 E 特异性均是 E γ 和 Ae 链相互作用的杂交或重组型。(2) 某些特异性仅分布于 B 淋巴细胞 (3) 或 T 淋巴细胞 (4) 上。(5) 结果不相吻合使 34 号出现两种不同的特异性。(6) I-N 是位于 K 和 I-A 之间的新亚区 (Hayes, 1980)。(7) 编码于 I-J 亚区, 由抑制性 T 淋巴细胞携带的两种特异性尚未编号。Ia.m44 和 Ia.m48 用单克隆抗体确定。

用相应方法分出了 I-C、I-E、I-J 亚区。表 2 概括了 Ia 系统的情况。与 K、D 抗原相同，Ia 抗原在品系之间也有一定程度的交叉反应。因此，抗 K 免疫血清不仅与 K 起反应，还与 b 和 q 反应。检查 Ia 抗原在血清总调查中的分布，显示了有的抗原仅出现于一个品系 (Ia²、4、10) (自有)；还有的出现许多交叉反应 (Ia⁵、7、9) (公共)。

把单克隆抗体应用于 Ia 血清学研究，与 K、D 血清学研究一样，从某方面证实了传统血清学结果，又增加了其复杂性。例如，一个自有特异性 I-A^k (Ia²) 与两个不同的决定簇相对应。同样，由 E 分子携带的公共特异性 Ia⁷ 还可由单克隆抗体再细分。目前，用单克隆抗体相互抑制试验所进行的 Ia 决定簇局部研究揭示，在一个 A 分子上有 3 或 4 个决定簇。

3. Ia 抗原的免疫遗传和生化：A 和 E 分子 (Murphy, 1980; Lerner, 1980; Silver, 1980)

大量的 Ia 抗原生化研究，证明了 Ia 的两个特征性分子：A 和 E，各个分子均由两条糖蛋白链构成： α 链约 33,000 道尔顿， β 链约 28,000 道尔顿。E 分子的 β 链又被命名为 Ae。从生化角度上，两条链都具有多型性： α 链较弱， β 链较强。这两条链有 4 个基因编码，3 个位于 I-A 区内，1 个位于 I-E 区内。

E α 和 Ae 因多次重组而被分开，其定位见图 2、3。A α 和 A β 位于 I-A 区的着丝点处，但它们各自的位置尚未知。为了在膜上形成完整的分子，两链需互相结合。业已证明，杂合子动物或重组单体型携带者中，顺式和反式基因都能用于形成每个分子。因此，一个杂合子动物就至少带有 8 个不同的分子。

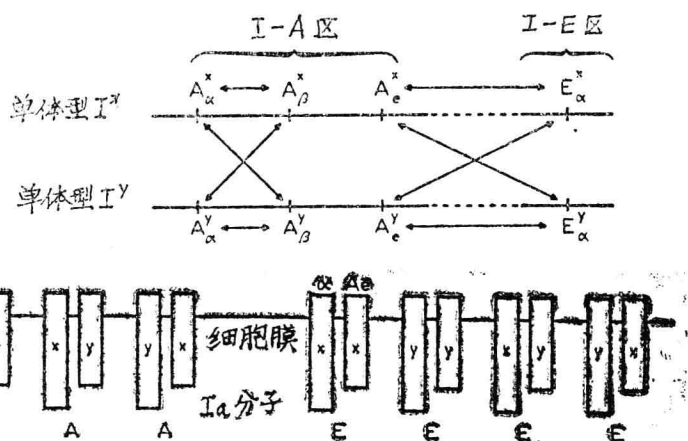


图 2 F¹杂合动物 A、E 同种抗原的基因结构和表达模式图。基因 A α 、A β 、Ae (= E β) 和 E α 都位于 I 区内，前三个基因在 I-A 区内，后一基因在 I-E 区内。 α 链与 β 链结合形成 Ia 分子。I^x 纯合子有两种分子形式：A α × A β 和 Ae × E α 。I^xY 杂合子则出现顺式和反式结合分子。图中所见的细胞膜上 A 和 E 分子已得到生化和/或血清学证实。其它组织合仅是理论推论 (如 A α Ae)。

除了 α 和 β 两条链外，第三条 31,000 道尔顿的不可变链——Ii 链似乎也与 Ia 分子相结合。但尚不知道这种膜上的结合是永久性的或仅仅是在抗原可溶性化时产生的。

4. E 分子不表达的可能性 (Murphy, 1980)

有些 H-2 单倍型中，可看到 E 分子的一种特殊表现。E 分子主要标记了一个同种异体特异性：Ia⁷。而单倍型 H-2^{b, f, q, s} 没有这种特异性。即至今尚未能从这些单倍型生成来识别 E 分子的同种抗体。

用抗 E^k 抗体 (主要是抗 Ia⁷ 分离 E) 分子后，进行 E 分子的生化研究，其结果证明，这种特异性由 E α 链携带。有些带 E⁻ (图 4) 等位基因的动物，似乎没有 E α 分子，Ae 链缺乏 (等位基因 Ae⁻) 或仅在包浆内

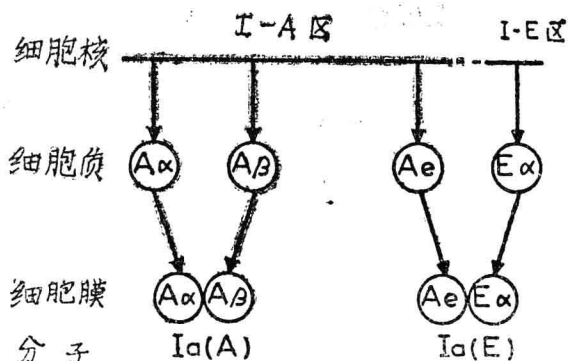


图 3 Ia 分子 A 和 E 的生成模式图
A 分子可以测出，E 分子的表达随等位基因而异 (Murphy, 1980)

(等位基因 Ae^+)。在出现等位基因 Ae^- 时, $E\alpha$ 链的表达量很弱(E^+)或根本不表达(E^-)。E 分子在细胞膜上的正常表达率, 必须有 Ae 和 $E\alpha$ 链在细胞内的合成与结合。 Ae^-E^+ 动物的 $E\alpha$ 表达率低, 可能是由于合成缓慢或降解加速及糖蛋白不足和/或无 Ae 链所引起。

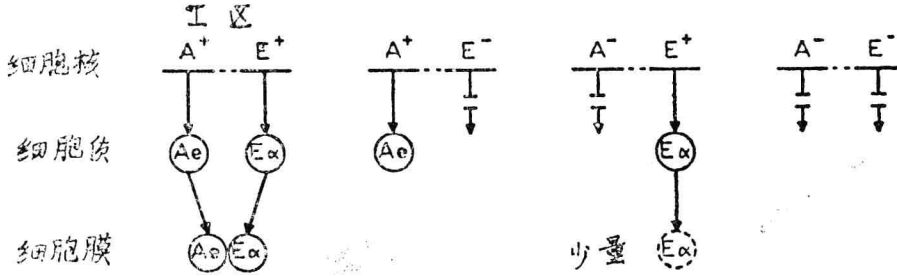


图4 两种受纳基因 (A^+ 和 E^+) 决定了 Ia 分子 (E) 在膜上的表达。

某些情况下, 的确有着 E 分子缺乏, 但不论如何, 它很可能是一种人为产物, 因若无适当的同种抗体, 便测不出 E 分子。用异种抗体证明 E 分子的方法尚有争议。

5. 杂交或组合特异性 (Lafuse, 1981)

在血清学上, Ae 和 $E\alpha$ 某些链的结合与否, 可以生成特殊的同种特异性 (表 3 并见其说明)。这些杂交或组合特异性的存在, 说明这类结合生成了附加多型性。而且, 与 $I\ r$ 基因的互补现象相似。一种组合特异性的单克隆抗体, 能抑制对辅助 $I\ r$ 基因控制的抗原的免疫反应 (Lerher, 1980)。这些结果均有力地提出 Ia 分子是 $I\ r$ 基因的产物, 在与 CMH 结构共同识别过程中起抗原介导分子的作用。

一种杂交决定簇 (F_1 —MLR 决定簇) 的特异性混合淋巴细胞反应已得到证实 (Fathwan, 1980)。前面已谈及的单克隆抗体, 能抑制这种混合淋巴细胞反应, 证实血清学确定的 Ia 决定簇实际上是混合淋巴细胞反应的刺激性结构。虽尚未得到血清学证实, 杂交特异性很可能也存于 A 分子上。

除了 Ia. 7 外, 同种 Ia 特异性主要由生化上多型性强的 β 链携带。此外, 各链顺式和反式结合可以诱生组合决定簇。I 区产物有着极端多型性, 甚至比现在已知的范围更广。我们将在后章节讨论这一观点在该区功能中的含义。

6. Ia 的糖和蛋白质特异性

Ia 分子与 k 或 D 分子相同, 都是糖蛋白, 都由蛋白质部分出现同种特异性。血清中是一些带有特异性的小分子 (~ 500 道尔顿)。这些分子源自 T 淋巴细胞, 而抗原特异性由糖链携带。细胞膜上很可能存在有两种特异性: 蛋白质和糖脂特异性 (Higgivs, 1980)

7. I—J、I—C、I—B 产物。

这些产物尚未象 A、E 分子那样个体化。功能试验已从血清学上证实, I—J 产物分布于抑制性 T 淋巴细胞膜上。抗 I—J 血清加补体, 通过溶解抑制性 T 细胞, 使同种抑制系统中的抑制作用消失 (Murphy, 1977)。I—C 产物 (Ja. 6), 出现在同种混合淋巴细胞反应的抑制性 T 淋巴细胞膜上。I—B 产物无膜物质。人们一直认为, $I\ r$ 基因中, 没有 I—B 位点, 而是作为 I—A 和 I—E 间的一种互补现象。

8. I 区产物的组织分布

A、E 分子主要分布于 B 淋巴细胞和巨噬细胞膜上, 在静息 T 细胞亚群膜上也可能有少量存在。被有丝分裂原活化的 T 淋巴细胞上的这些分子数量, 与 B 淋巴细胞上的相似。B 淋巴细胞上也存在有这种分子。有的仅特异性地分布于某些亚群上 (表 2)。I—J 和 I—C 产物为 T 淋巴细胞所特有。某些 I—E 产物 (Ia w 46 和 47) 可能也分布于 T 淋巴细胞上。

表皮的郎罕氏细胞 (巨噬型细胞) 以及脾脏、胸腺的树突细胞、胚胎肝脏干细胞和精子, 亦见有 Ia 特异性, 从血清和尿液中可以测出。肾脏有少量的 Ia 抗原 (比脾脏的少 30 倍)

		Ae	E α	Ia 22	Ia 7
免疫血清	C3H.Q	q	q	-	+
	B10.D2	d	d	-	+
	anti-AQR	k	k	+	+
杂交种	B10.D2	d	d	-	+
	B10	b	b	-	-
	B10	b	b	+	+
	B10.D2	d	d	+	+
	B10.S	s	s	-	-
	B10.S	s	s	+	+
	B10.D2	d	d	+	+
	B10.S (9R)	s	k	+	+
	B10.S (9R)	s	k	+	+
	B10.S (9R)	s	k	+	+

表3 杂交或结合特异性 (Ia.22) 范例。适量吸收的抗AQR免疫血清 (C3H.Q $\times$ B10.D2) 因某些 Ae 和 E α 链间作用识别出一种特异性 (Ia.22)。Ia.22的表达必须有 E α 链 (Ia.7 (+)) 但 并不够。用阳性 F1 杂交种验证其相互作用, 则纯合子亲代品系为反式互补阴性 (H-2 b,d,s), 而重组种 (B10.S (9R)) 则出现顺式互补。

在图中, Ae 和 E α 基因的等位基因可是纯合子或杂合子, 并标明了 Ia.7 和 Ia.22 特异性的存在与否。直线表示 Ae 和 E α 基因间的顺式互补, 斜线代表反式互补。从此图中可见, K:K、b:d、S:d 和 S:K 细胞中的 Ae:E α 互补有效, 而其它等位基因时 (q:q、d:d、d:q、q:d、b:b、s:s、d:b、d:s), 不出现互补。

(Holloran, 1980)。上述细胞并非过路细胞, 而是巨噬性的长驻细胞。红细胞和血小板上无 Ia 抗原。因此, 可用于抗原 K、D 与抗 K、D + Ia 复合血清的吸附。

9. 细胞协同作用中许多介质上的 Ia 决定簇。

这些以 T 细胞为主的因子, 可以代替辅助或抑制 T 淋巴细胞在 B 细胞生成抗体中的调理作用。辅助因子带有编码于 I-A 的 Ia 特异性 (—Taussig)。抑制因子与抑制 T 淋巴细胞一样, 带有编码于 I-J 的特异性。这些因子对于免疫后抗原是特异的。Katz 的抗原非特异性同种因子也带有 Ia (I-A)。

其它非特异性因子不带有 Ia, 这一观察证实了 II 级产物直接参与对免疫反应的控制。

VI. III 级产物的描述 (Ss = C₄)

Ss 蛋白是一种可用免疫血清沉淀的血清 β -球蛋白。与其它品系相比, 单倍型为 H-2 K 的动物中, 这种蛋白比率很低 (低 20 倍)。从而确定了 Ss^h (高) 和 Ss^l (低) 两种等位基因。用 Ss 蛋白给各种品系的鼠作免疫接种, 可以生成能识别各品系同种差异的免疫血

清。人们描述了两个等位基因：决定同种异抗原型存在的显性Slp^a和决定无同种异抗原型的Slp^o。正常情况下，仅Ss^b的成年雄性动物才有同种异抗原型，名为Slp（性限定蛋白）。给雌性动物注射睾丸酮，亦可诱生这种蛋白。但这种激素依赖性并非绝对的，野生雌性动物也会有这种蛋白。

现已明确，Ss是补体的C₄成分，由三条多肽链通过二硫键形成206,000道尔顿的大分子。S区内似乎有两个基因，但至今尚未能用重组将其分开。翻译Ss基因生成有功能活性的C₄分子，翻译Slp基因生成相类似的分子但无功能活性。

C₄分子活化后形成C₄a和C₄b片段，再从C₄b生成C₄c和C₄d。现已证明，C₄d决定过去被称为H-2.7的同种异型特异性。这种特异性，在血清中可以测出，可用红细胞吸附而出现凝集现象。过去一直认为，位于H-2S和H-2D之间有一个H-2G位点，现已弄清这种特异性编码于S区，并且是一种Ss蛋白质解离产物。因此，可以取消H-2G位点。H-2.7特异性与人的Chido-Rodgers特异性相同。

Ⅷ. 同种免疫反应时H-2复合物的功能

1. 体内组织相容性现象

传统的组织相容性现象，如皮肤或肿瘤同种移植的排斥，均以H-2复合物的发现为基础。I级分子主要负责移植免疫，也是排斥机制的靶成分。进一步分析可见，以细胞免疫为主的同种异型反应由I级分子的同种异型变化所引起，但其多型性主要用血清学方法确定。因此，就出现了各种情况下决定簇相同的问题。此外，I和T^I区也参予组织相容性现象并负责皮肤移植的排斥。当K、D、L相容时，排斥不那么迅速，这说明I级产物并非唯一参予组织相容性现象的物质。

给一受者移植同种免疫活性细胞时，由于受者无法将其排斥，而出现移植抗宿主反应（GVH）的恶病质表现。这种组织不相容性表现与各种II级产物相关。

2. H-2复合物突变株的研究（Klein, 1978; Nairn, 1980）

突变株的研究，可对I级产物进行细致的分析，因已知的28个突变株中的27株，对其有所影响。仅一种突变（H-2^{b-m12}）与I-A产物有关。突变株的生化研究证明这些都是点突变（仅一或二个氨基酸改变）。这种细微的变化足以转变同种异型结构的分子，出现亲代与突变株间皮肤移植排斥、混合淋巴细胞反应和淋巴介质细胞毒试验阳性、细胞毒性T细胞活性的限制现象。

某些情况下，突变株和亲代的免疫接种，伴随有抗K或D体液抗体的出现，这有利于从血清学上确定抗原，并找出引起排斥的抗原。在另外一些情况下，突变株虽然产生排斥，但不诱发出可测出的抗体。总的来说，血清学差异可以证明：由第三品系生成的抗亲代血清与亲代和突变株的反应不同。从中可看到CMH结构之识别机制的极端精确性。

3. 体外同种反应的研究技术

这些技术明确了I级和II级产物的各自作用。当两群同种淋巴细胞在试管内相遇时，反应细胞群的T淋巴细胞增生，并识别同种异型刺激细胞群的Ia抗原（II级产物）（MLR=混合淋巴细胞反应）。同时，其它T淋巴细胞（细胞毒性）识别KDL抗原（I级产物），并负责杀伤特异性靶细胞（CML=细胞介导淋巴细胞溶解）。在直接MLR或由增生过程中生成的细胞素-2为媒介的MLR中，效应细胞的生成取决于增生细胞的合作。概括以上内容可得出，II级产物主要提供增生与合作的信号，而I级产物提供溶解和较低程度的增生信号。但二者的区别并非绝对的。因为II级产物也可起到CML靶物质的作用，而I级产物也可诱发MLR。

Ⅷ. H-2复合物对T淋巴细胞功能在各种免疫反应中的限制

1. 细胞毒T淋巴细胞溶解受病毒感染靶细胞过程中的H-2控制（I级）

受病毒感染时，便生成能特异性溶解被病毒感染靶细胞的细胞毒T淋巴细胞（CTL）。

在这种情况下，只有当靶细胞和CTL的基因相同才会出现溶解。CTL对病毒和靶细胞 抗原（Ⅰ级）都具有特异性。这说明在抗病毒的细胞毒性细胞反应中，自身组织相容性抗原参与识别现象（图5）。

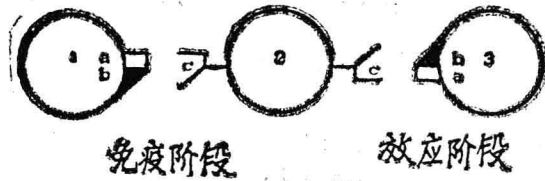


图5 联合识别现象

H-2对病毒感染靶细胞溶解的控制

- 1：膜上带有Ⅰ级CMH抗原（a）和病毒抗原（b）的感染细胞。
- 2：带有单向或双向识别结构（c）的细胞毒淋巴细胞。
- 3：与1相同的靶细胞。

H-2对T、B、巨噬细胞合作的控制

- 1：膜上带有组织相容性Ⅰ级抗原（a）和特定抗原（b）的巨噬细胞。
- 2：带有识别结构（c）的辅助T细胞。
- 3：即将生产抗体的、膜上带有与CMHⅠ级抗原结合抗原的B淋巴细胞。

在各种情况下，只有当免疫和效应两阶段中都出现相同的抗原—CMH结合时，该系统才起作用。必须由效应细胞（2）来识别两个阶段的CMH，从而实现其控制。

2. T淋巴细胞、巨噬细胞和B淋巴细胞合作中的H-2限制（Ⅱ级）

在抗胸腺依赖性抗原的免疫反应中，B淋巴细胞能否生成抗半抗原抗体，取决于B淋巴细胞与特异性辅助T淋巴细胞（ T_H ）的合作。 T_H 淋巴细胞能识别巨噬细胞表面的免疫原。

这三种细胞的合作的基础是它们的H-2复合物Ⅰ区基因相同，即有着相同的Ⅰa抗原（Ⅱ级）。这种合作限制，也可用与T淋巴细胞结合来识别异体抗原和自身Ⅱ级抗原的机制来解释（图5）。

3. T细胞通过与CMH产物结合来识别异体抗原、多型性的作用

上述的两种H-2限制现象非常普遍。用简单的结合—识别观点便能分析之（图5）。

但是抗原与CMH产物间的结合，目前尚未弄清。它不仅分析多型性，还能分析免疫反应的遗传控制。如果我们接受Ⅰa抗原是I_r基因的产物的观点，可以设想，每个个体固有的多型性可以生成能与抗原结合或与其构成结合免疫原的结构。是否具有相应的多型性便出现了有反应和无反应体质。因此，可以设想，Ⅰa两个分子 α 和 β 链的各种组合，形成了极端多型性。

对H-2^{b*12}突变株Ⅰ-A基因的观察，接近Ⅰa抗原是I_r基因产物的观点。这种突变株同时出现Ⅰa特异性和免疫反应遗传控制的改变。而由Ⅰ-A控制的免疫反应无改变（Michaels, 1981）。

该方案亦可用于细胞毒反应的遗传控制，这种反应与参与抗原识别的K、D区直接相连。三种分子（K、D、L）的多型性增加了个体（多为杂合子野生鼠）发生有效的抗病毒细胞毒反应的机会。

对CMH生物功能的这一看法，接近其同种反应时的功能。即二种情况均为：Ⅰ级产物生成溶解信号，Ⅱ级产物生成增生信号。不少报道认为，对某异体抗原（病毒、苦味酸或H-r）特异的细胞毒淋巴细胞与自身H-2抗原结合后，便能与同种异型H-2抗原反应。这种交叉反应意味着同种H-2抗原与自身改变后（或与一异体抗原结合后）的H-2抗原之间无根本性差异。

当CMH在识别异体结构中起作用时，也参与了对自身的识别。Ⅰ级产物证实了这一点。如淋巴细胞回归现象中所见，Ⅰ级产物为自身识别提供正性信号（Degos, 1979）。淋

巴细胞在再循环中，穿过血管内皮进入淋巴结。只有当淋巴细胞及其周围的细胞有共同的K和/或D基因时，这种通过才成为可能。

因此,CMH是识别自身结构和非自身结构并调节免疫反应的系统。它参予抗体防御的免疫系统。在这一前提下,CMH中出现补体基因,可以说是祖先CMH基因功能同一性的结果。

IX. 两种CMH模型: H-2和HLA

在所有组织相容性主要复合体(CMH)中,最为相似且研究最多的是H-2和HLA(图6)。根据Bodmer(1981)的研究,这两个系统的6个标记物中有5个整齐排列(着丝点, GLO、I/D-DR, 补体、D-L/B-C), 仅K/A不能配对, HLA-A或H-2K的位置移换(染色体内两次回交)便可实现完全的整齐排列, 基因组织的相似伴有明显的功能和结构相似。这种优势模型间的资料交换, 曾经也将继续推动对CMH的了解。

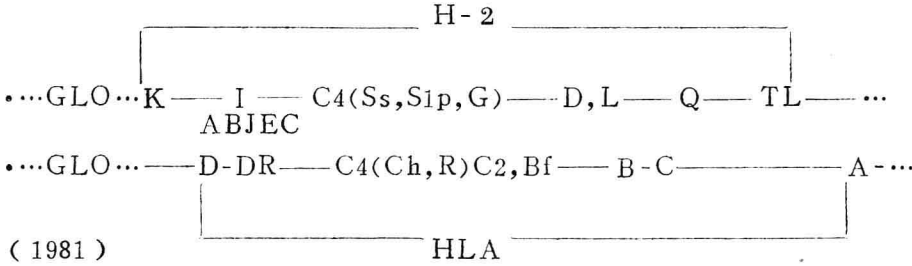


图6 H-2和HLA的相似性(GLO = 红细胞乙二醛酶)

X. 概述和结论

鼠第17染色体带有一个控制区(0.5单位的重组)——H-2复合物, 主要被分为四个区段: K、I、S、D。每个K、D、L区段都有一个与相应多型性中一组多等位基因相符的基因作标记。这些基因的产物(I级)是细胞膜上的一种带有多个抗原决定簇、具蛋白质性质、可被同种抗原识别的糖蛋白(44,000道尔顿)。抗原决定簇中,有一部分为某个体所特有(自有决定簇),另外一部分为多个体所共有(公共决定簇)。K、D、L基因产物间的结构同一性,意味着其来自一个祖先基因。分布于抗体所有细胞膜上的I级产物诱发移植物免疫反应,并是同种异体移植排斥中的靶物质。

I区控制着对特定抗原(Ir基因)的体液免疫反应水平以及淋巴细胞上糖蛋白分子(Ia、II级产物)的生成。Ia的两个分子, A和E分子有各自的特征。每个分子都由两条在膜上结合的链构成: α链(33,000道尔顿)和β链(28,000道尔顿)。杂合子的α和β链可产生各种结合,从而出现极端多型性(杂交或组合特异性)。II级产物主要分布于B淋巴细胞、活化后T淋巴细胞、某些因子和巨噬细胞上。

S区产物是补体C4成分(III级分子),参予抗体防御现象。

I级产物负责细胞毒T淋巴细胞溶解被病毒感染靶细胞过程中的H-2限制。II级产物负责T淋巴细胞、巨噬细胞和B淋巴细胞间合作的H-2限制。这些限制现象表明, T淋巴细胞能够识别与自身CMH抗原结合的异体抗原。因此, CMH是识别自身和非自身结构、参与免疫反应调节的一大系统。CMH产物主要是参与细胞间联系分子。

第二章 动物的组织相容性主要复合体(CMH)

M·VAIMAN

首先,鼠的H-2位点与正常组织和肿瘤组织同种移植的急性排斥相关联。在过去的三十年里,对移植免疫学的研究终于弄清了鼠的H-2和其它种属的类似系统,在各种重要的生物功能中,尤其是在抗寄生虫、病毒、细菌或多细胞动物的抗体防御中起一定的作用。通过改进饲养技术, CMH作为整个研究领域,从基础和实验移植方面而言,其它种属的动物

亦很有意义。

用来研究H-2和HLA的技术已被成功地广泛应用于其它种属。在此简要介绍的主要技术有：①淋巴细胞毒性法，使用从实验性免疫接种或胎儿——母体免疫接种生成的免疫抗血清；②混合淋巴细胞反应；③最近发明的CMH编码的各种分子生化定性。

现有资料介绍的CMH对各种动物移植的影响见表1。这些结果证实了CMH在排斥中起主要作用但并非唯一的因素。根据组织不同，次要组织相容性位点的影响表现不一。

本文旨在扼要地介绍对13个种属的研究中得到的最有意义的结果。这些种属和CMH系统命名见表2。

I. 有爪蟾蜍的XLA系统

有爪蟾蜍是一种约三亿年前出现的无尾两栖动物，它的CMH与哺乳动物的非常相似。XLA复合体控制混合淋巴细胞反应、皮肤移植急性排斥、红细胞和淋巴细胞抗原，以及细胞介导的细胞毒性反应(CML)。最后一个特点有它的特殊性。要显示细胞毒T淋巴细胞，必须在体内免疫接种后再进行试管内重建。这一点，与哺乳动物的CMH抗原不同。从这一点来看，XLA在功能上与哺乳动物的组织相容性位点相同。CMH中靶分子的性质尚待证实。

XLA多型性要比哺乳动物的少得多。而且，在CML中表现出的交叉反应程度不会超过等位基因的实际数值。

表1 各种动物的组织相容性复合体在同种皮肤移植中的作用

种属	亲缘程度	同种移植存活时间(天)	
		相 容	不相容
蟾蜍	兄弟	$21.0 \pm 5.1 (9)$ ①	$13.0 \pm 1.7 (7)$
鸡	兄弟	40 (48)	7.12 (20)
	非兄弟	$11.9 \pm 2.6 (51)$	$7.5 \pm 1.3 (42)$
鼠	AS2 AS		$9.6 \pm 0.2 (84)$
	AS HS	$13.3 \pm 0.2 (31)$	
	Fi Le	$6.6 \pm 1.5 (13)$	
		$121 \pm 55 (10)$ ②	
	Bu Le		$6.8 \pm 1.2 (13)$ $18.5 \pm 8.4 (19)$ ②
豚鼠	非兄弟	17.4	12.4
兔	兄弟	10~15 (9)	5.5 (3)
山羊	非兄弟	$21.7 \pm 7.0 (16)$	$9.4 \pm 2.4 (28)$
犬	兄弟	14.2 (24)	9 (14)
	兄弟	$10.8 \pm 1.6 (12)$	$7 \pm 1.1 (16)$
猪	同缘兄弟	$22.4 \pm 7.8 (29)$	$6.1 \pm 1.0 (8)$
猕猴	兄弟	$14.1 \pm 0.5 (18)$	$8.8 \pm 0.1 (10)$
黑猩猩	有或无亲缘关系	$16.8 \pm 1.7 (4)$	$11.3 \pm 1.2 (24)$

表 2 各种属及其组织相容性主要复合物

种属	命 名
蟾蜍	XLA
鸡	B
白鼠	H-2
家鼠	RT1
豚鼠	GPLA
仓鼠	Hm-1
马	ELA
牛	BoLA
绵羊	OLA/ShLA
山羊	GLA
猪	SLA
犬	DLA
猕猴	RhLA
黑猩猩	ChLA
人	HLA

II. 鸡的B复合体

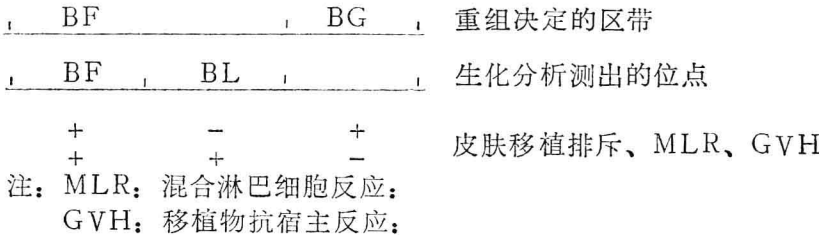
1948年曾把鸡的复合体描述成血型系统，但实际上是CMH。该多型性系统有20个等位基因。由于各等位基因间的交叉反应，使得血清学鉴定基因产物的方法复杂化，困难很多。传统抗血清主要用于已生成反应物的鸟群体定型。最近的研究表明，抗B单克隆抗体很快就能进行自有特异性和公共特异性的精细鉴定，并且不受动物起源的影响。给白鼠及家鼠用鸡红细胞免疫接种后，可以生成大量的抗体。而且，以抗B复合体抗原的抗体占优势。这一特性与天然免疫的存在相关，但尚不知其来源。

根据对极少见的重组及其后代的分析，对基因产物的生化研究，将B复合物的遗传

结构简略地概述于图1。

B复合体有三个区：BF、BL、BG。BF位点控制有核红细胞、血小板和白细胞上的结构。这些抗原从生化角度上看与I级分子相符。BL区翻译出生化结构与II级分子相似、分布于淋巴细胞（红细胞无）的分子。BG区控制血型。BF和BG产物的结构相互关联。而且，在BF和BG区间有很强的配子结合，很可能是选择压力下保持的结合。许多人工抗原、天然抗原和细菌抗原的基因都与B复合体相连。另外，人们还指出了该区与各种疾病易感性间的相互关系。如淋巴肉芽肿和致癌病毒引起的鸟类淋巴肉瘤。

图 1 鸡B复合体的基因结构



III. 豚鼠

豚鼠的CMH首次反应结果于1971年公布。所采用的动物为强同血缘或部分同血缘株：NIH2、13，R9、OM3，还有一个非同缘株。后来，研究范围扩大至更为异质的群体。在这种动物中，皮肤移植不是获得细胞毒抗体的最佳方法，而是用反复注射带Freund完全佐剂的淋巴细胞才能获得最佳结果。各种可用反应物能确定由各位点等位基因控制的抗原，其命名和主要特征简述于表3。

已知B点有4个等位基因，S点仅一个等位基因。根据抗原组织分布和生化结构，它们分别与H-2K和H-2D位点相同。

表 3 编码于豚鼠CMH的抗原

分 区	B	S I
抗原	B ₁ 、B ₂ 、B ₃ 、B ₄	S, Ia ₁ 、2、3、5、6、7
组织分布	普遍分布	B淋巴细胞 ⁺⁺⁺ , T淋巴细胞 ⁺
生化结构	40,000道尔顿糖蛋白 + 12,000道尔顿分子	25,000~30,000道尔顿糖蛋白(不与12000道尔顿分子结合)