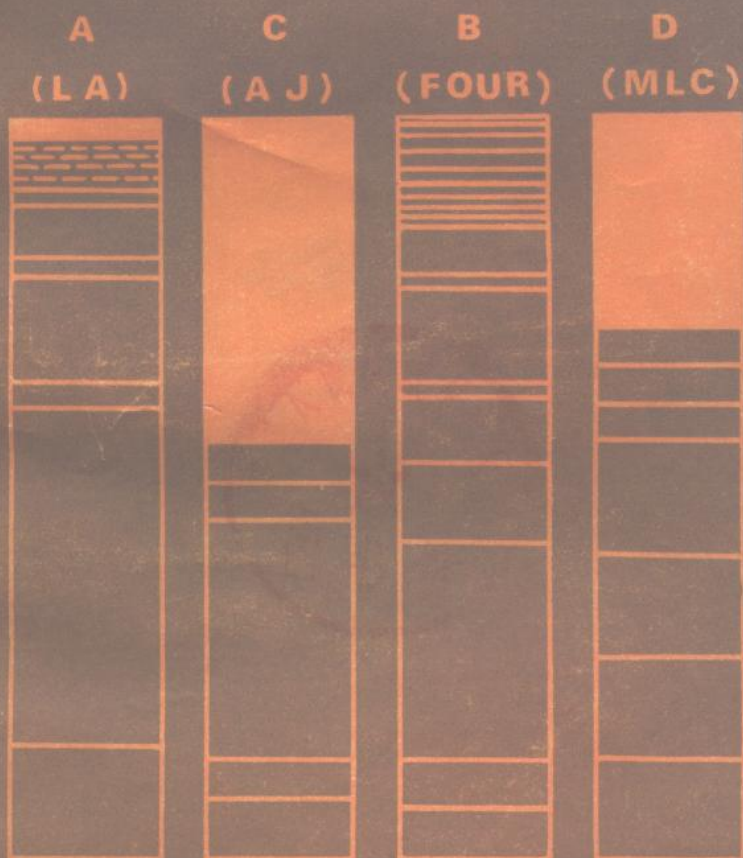


人类白细胞 抗原系统

〔意〕 G. B. 菲拉拉 编



科学出版社

人类白细胞抗原系统

〔意〕 G. B. 菲拉拉 编

王汝宽 译

科学出版社

1982

2678/11.15.1982

内 容 简 介

本书比较全面地、系统地介绍了人类白细胞抗原(HLA)系统的研究概况和进展。主要内容包括 HLA 系统的免疫学、遗传学、生物学及生物化学特性; HLA 系统各位点和相关位点抗原的分型、鉴定、分布、功能及相互关系; HLA 系统与免疫机理、疾病敏感性、肿瘤及病毒等的相关性; 组织相容性试验方法及其在肾脏、骨髓等组织器官移植治疗中的应用及效果等等。可供免疫学、生物学、遗传学、生物化学及医学科研、教学工作者及研究生参考。

G. B. Ferrara
HLA SYSTEM
North-Holland Publishing Company 1977

人类白细胞抗原系统

〔意〕 G. B. 菲拉拉 编

王汝宽 译

责任编辑 蒋伯宁

科学出版社出版

北京朝阳门内大街 137 号

石家庄地区印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1982年 3 月第 一 版 开本: 787×1092 1/32

1982年 3 月第一次印刷 印张: 6 3/4

印数: 0001—5,000 字数: 153,000

统一书号: 13031·1816

本社书号: 2468·13-10

定价: 1.10 元

译 者 的 话

人类白细胞抗原系统 (Human Leukocyte Antigen System, 即HLA系统) 是目前所知人体最复杂的多态性系统。HLA系统理论的形成、发展及其应用, 是免疫学、遗传学、生物学、生物化学及医学等学科有关方面的最新研究成果互相渗透、融合的重要结果之一, 它不仅具有重要的理论意义, 而且具有巨大的实践价值。

关于HLA系统的研究始于本世纪五十年代。1952年发现了人白细胞凝集抗体, 1958年鉴定了第一个人白细胞抗原, 从此, HLA系统作为白细胞血型系统而成为一个新的研究课题; 六十年代, 在器官移植免疫研究的推动下, HLA系统作为人主要的组织相容性系统而受到日益广泛的重视和研究, 各方面都取得了不少进展, 大大推动了组织器官移植工作的开展, 对于提高器官移植的效果, 特别是明显提高肾移植的效果, 开辟和扩大新的移植领域, 从亲属移植过渡到非亲属移植; 从肾脏移植扩大到肝、肺及心脏移植等起了重要作用。自七十年代以来, 关于HLA系统的研究, 已远远超出移植免疫的范畴, 而进入一个新的发展时期。HLA系统作为免疫遗传学、免疫生物学、免疫血液学、生物化学等学科的一个重要的新兴研究领域变得十分广泛而深入, 在HLA系统的遗传学、免疫学、生物学、生物化学特性、HLA染色体区各HLA遗传位点及相关位点抗原的分型、鉴定、分布、结构、功能及相互关系、HLA系统与免疫机理、疾病敏感性、与病毒、肿瘤及其他许多疾病的相关性、组织相容性配合试验

方法及其在肾脏、肝脏及骨髓等组织器官移植治疗中的应用等等方面都取得了重要的进展,研究越来越深入,应用越来越广泛,现已进入全面弄清HLA系统的组成、结构和功能,深入阐明其理化性质和生物学作用的重要时期。这一研究不仅对解决器官移植免疫反应、认识和(或)治疗以及预防许多重要疾病(包括癌症等恶性疾病和严重混合免疫缺乏等免疫性疾病,特别是一些过去原因不明和难以治疗的疾病),而且对于深入阐明遗传控制、免疫防御、机体完整性的维持、种属进化和保存等等机制也具有重要的意义。

迄今国际上已召开了六次组织相容性试验讨论会,发表了大量的文章,但资料多较分散,缺乏系统的专门著述,内容多较偏重于移植免疫方面。本书作者们综合了大量的资料,结合自己的工作比较系统、比较全面地介绍了关于HLA系统基础研究和应用研究的概况和最新进展,对于我国正在开展HLA系统的研究和组织器官移植工作的人员来说,不失为一本值得一读的参考书。由于本书是由不同作者各自分篇撰写,因而在内容的连贯性、阐述的系统性、观点的一致性等等方面都还存在一定问题,这是参考时要注意的。

由于本书新的名词、术语、概念和技术方法较多,为照顾一般读者,译者适当加了一些注释。

本书翻译过程中曾得到谢少文、范琪、吴安然、陈厚珩、胡启寅、王德斌等同志的热情指教和帮助,在此一并表示谢意。因水平有限,时间仓卒,译文中不当之处希望广大读者批评指正。

译者

1979. 8. 12

目 录

译者的话	(i)
前 言	(1)
HLA 系统的形式遗传学	(2)
HLA 系统的生物学作用	(25)
组织相容性抗原和肿瘤特异性移植抗	
原的生物化学和生物学特性	(39)
作为化学诱发的小鼠纤维肉瘤肿瘤相	
关移植抗原的外来组织相容性决定簇	(56)
主要组织相容性系统、肿瘤和病毒	(66)
HLA 系统、血清学和移植	(85)
人混合淋巴细胞培养分型	(113)
人B 细胞同种异体抗原系统的医学和生物学意义 ..	(129)
HLA 遗传复合体决定的人 Ia 样抗原	(159)
HLA 和疾病	(175)
临床骨髓移植的组织相容性试验	(187)

前 言

关于人类白细胞抗原 (Human Leukocyte Antigen, 简称HLA) 系统的研究, 在经历了仅仅被当做白细胞血型系统的阶段之后, 又经历了被认为是主要组织相容性系统的时期, 现在它已进入其黄金时代, 即阐明其主要生物学作用的时代。

因此, 这一领域的研究变得十分深入而广泛, 它涉及诸如免疫学、生物化学、遗传学和医学这样一些不同的学科领域。

由于这一研究的迅速进展及其广泛的关联性, 因此, 今天要对 HLA 系统进行全面论述几乎是不可能的。对于在贝加莫 (意大利) 举行的纪念免疫血液学研究中心成立四十周年的国际 HLA 系统新进展讨论会, 我们决定选择那些取得了最重大进展的方面来进行介绍。我们认为本书是获得有关 HLA 系统最有意义的遗传、生物化学和医学方面最新知识的一个有用的工具。

此外, 对于任何一个迅速发展的领域来说, 它的一个特点就是其术语、概念和技术都日益趋于专门化。这对于那些本身并不从事这一领域的专门研究, 但可能感兴趣的读者来说, 可能是阅读本书的一个重大障碍。

为努力克服这一障碍, 我们要求每个作者在提出自己的最新发现之前, 先就所论的题目作一个全面的介绍。这样, 我相信, 这本书将不仅为 HLA 专门研究者, 而且也为一般生物学工作者所理解。

HLA 系统的形式遗传学

L.U.Lamm T.Kristensen

最近二十年间，引起生物学家和临床学家注意的 HLA 系统所占有的染色体区，与其巨大的变化性和功能的重要性相比似乎显得太小。它只包含一小段染色体，携带着人全部遗传信息的大约千分之一，位于中等大小的第 6 号亚中央着丝点染色体上。这一小段染色体至少包含着 4 个染色体区：HLA-A、B、C 和 D，控制着细胞表面蛋白质的抗原决定簇。它们十分复杂，以致即使在几百万人中找出两个具有相同组织类型的非亲属个体的可能性也微乎其微。此外这一染色体区还有控制补体系统大约半数已知因子的结构和血清浓度的位点，有控制某些红细胞抗原和几种酶结构的位点。这些就是所有看来已经明确肯定的遗传决定子。但此外亦有证据表明存在着尚未完全确定的因子，它们控制着免疫反应、未知移植抗原和增加对多种疾病的敏感性的基因。

所有这些在这一染色体区似乎已占了极大的优势，但应指出，虽然人类的遗传位点总数尚未弄清，但可能不是 10^5 个，而是 10^6 个^[1]。HLA 所在的遗传区域肯定还有成千个其他位点的空位。

本文的目的是：1) 在基因水平上概述和讨论组织抗原和某些其他因子的遗传控制；2) 综述人第六号染色体上这些位点的分布情况；[≡]3) 进而评论这些遗传位点的遗传多态性及其在人群中与其产物的相关性。

位 点

为了后面论证方便起见，本章拟反过来从讨论三个简单的位点Bf、PGM3和Pg5开始。

Bf 或B因子或备解素多态性是由 Alper 等人〔2〕用所谓免疫固定电泳技术〔3〕发现的。在将人血清进行高压琼脂糖电泳后，于琼脂糖上面加一层特异性的和高滴度的抗B因子血清，从而使B因子沉淀在凝胶中，而在所有其他蛋白质都被洗脱以后，它仍然留在原处，随后，其复合物经蛋白染色剂如酰胺黑染色后就显现出来。图1表示不同血清在凝胶中泳动的情况。从图中可以看到3种泳动模型：一种有一条明显的、缓慢移动的电泳带（S）；另一种有一条明显的、快速移动的电泳带（F）；第三种则有两条同样明显的电泳带（F+S），类似于前两种电泳带的混合。这些表现型被称为BfS、BfF和BfFS，推测它们是由一个单一位点上的两个等位基因Bf^S和Bf^F控制的，BfS和BfF也就因此分别代表着纯合子基因型Bf^SBf^S和Bf^FBf^F，而BfFS则代表着杂合子Bf^SBf^F。这一推测已为家族研究所充分证实。

由于业已证明那些易为这种方法所检出的酶和蛋白质大多数均以不同的形式存在〔4〕，因此，最近十五年来已知这种多态性在较高级的生物中也是十分常见的。在大多数情况下，以后的家族研究均表明，相同蛋白质的这些变异形式是由单一染色体位点上的等位基因决定的。但是，家族研究当然从来不能证明等位性，而仅仅是表明，这些基因在基因组中必定是紧密连锁的，这是由于染色体交换相当罕见的缘故。如果假定人有 5×10^6 个不同的基因位点〔1〕，每次减数分裂产生56个交换体〔5〕，则可以预计，在数万个个体中仅

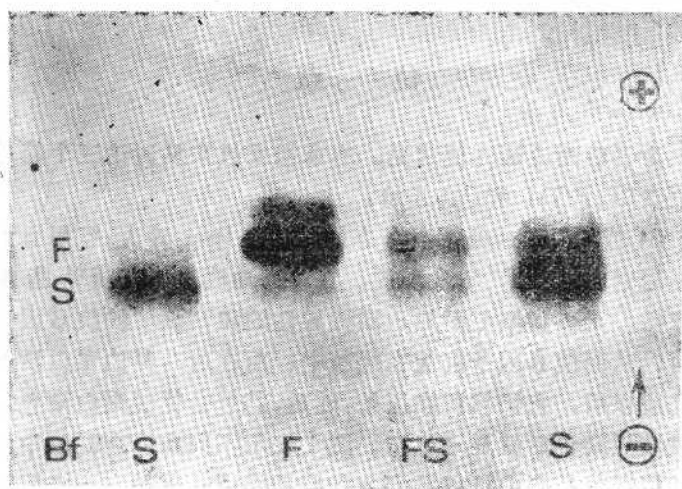


图 1 不同血清B因子在凝胶中的泳动模型

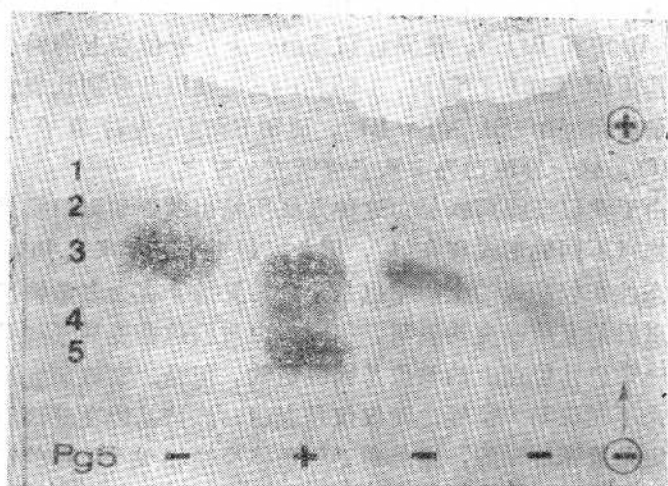


图 2 4个不同个体的尿胃蛋白酶原(Pg)在琼脂中的电泳情况

有一个在相邻的两个位点之间会发生一次交换。

但是,就遗传决定的蛋白质变体而言,生物化学研究肯定,在许多情况下证明了这种等位性。最突出的例子就是镰刀状细胞血红蛋白。氨基酸排列顺序研究表明,它与正常成人血红蛋白的唯一区别就在于其 β 链上的一个谷氨酰胺分子为缬氨酸所取代,从而毫无疑问地证明,导致产生镰刀状细胞血红蛋白的突变是一种基因点突变,亦即为 β -血红蛋白多肽编码的顺反子中一种单一的核苷酸对换,这似乎是等位性的最终证明,并且,以此类推可以有把握地假定,在人群中所看到的两个B因子成份之间的差异,是为组成B因子的多肽之一编码的顺反子中一种单一的核酸差异。

由此可见,B因子的多态性反映了单一顺反子中——并可能是单一核苷酸上的差异,因此这是人基因组上的一种明确的标记,这种标记就叫做遗传标志。

尿胃蛋白酶原的Pg 5位点是另一个与HLA系统有关的位点。尽管它所处的位置与HLA区的距离,正好使其与HLA的交换发生于大约20%的配子中,但对于HLA系统来说,它仍然是一种染色体标志。图2表示4个不同个体的尿胃蛋白酶原在琼脂电泳后的情况。从中可以看到个体之一具有一种移动特别缓慢的成份(Pg 5),但不见于其他个体,家族研究证实其为一种显性遗传的特性[6]。目前关于这一变异的基因基础所知极少,但可以推测,这是为防止功能酶合成的Pg 5多肽(之一)编码的顺反子中的一种突变,或者可能是防止结构基因活化的操纵基因或调节基因中的一种突变。因此,Pg 5是一个可能涉及DNA分子核苷酸顺序的标志,而不象Bf那样仅仅涉及一个单一的核苷酸。

反映磷酸葡萄糖变位酶的PGM₃位点和反映乙二醛酶的GLO位点也都是遗传标志,它们可能标志着为构成这两种同

功酶之一的一条多肽编码的顺反子中一种单一的核苷酸对换。

HLA-A、B、C和D位点

这里提出五种不同的论据来支持有关这4个位点的假说,即决定细胞表面可用补体依赖性细胞毒性抗体,来测定的抗原的3个位点HLA-A、B和C,以及决定混合淋巴细胞培养(MLC)中刺激强度的一个强位点HLA-D。下面对这些位点进行讨论。

1. 任何个体都不可能具有两个以上由一个位点决定的抗原。这是先后用来证明HLA-A和B位点之间^[7]、以及HLA-C和B位点之间^[8]的区分的第一个证据。这一论点似乎是无可争议的,但应该指出,这一论点的可靠性有赖于用在抗原之间没有交叉反应性的单价特异性抗血清来证实,但实际上还根本没有这种HLA抗血清。例如,假若一个细胞能与3种据推测仅与一个位点所控制的抗原相作用的抗血清抗x、抗y和抗z起反应,则无需验证这3种抗原的存在,比如,抗z血清是否含有针对抗原x和y的抗体,或抗x和抗y血清是否发生交叉反应。这种论点太保守了,因为它将不能解释何以紧密连锁的位点其表型因子显示出交叉反应性,或紧密连锁的位点具有明显的连锁失衡现象,换言之,越是认为血清学复杂就越会认为遗传学简单,反过来也一样。

2. 最初提出一个位点所辖决定子的Hardy-Weinberg分布(简称H-W分布)规律的存在,是为了证明这样一种论点,即血清学鉴定的4种特异性UPS、170、AJ和315,^B是属于一个独立的位点AJ,即现在的HLA-C,而不是象以前所推测的那样属于HLA-B^[8]。然而这一论证是不充分的,因

为从一个已知位点所属的特异性中选择出来的任何一个特异性亚组都将表明其与H-W分布规律是相符的。事实上这种论证容易过高地估计位点的数目。最终总有可能找到一种更为复杂的假说，它将较目前普遍公认的模型更加符合现有的资料。

3. 分离和交换。按照定义，等位基因属于一个单独的遗传位点，并在减数分裂期间发生分离，也就是说，每一个子代配子得到一个等位基因。除非两个位点之间发生了交换（即重组），否则属于同一单型的非等位基因将会整个儿一起分离。图3所示是在一个三代家庭之中发生一个交换的例子。父亲，即图中的Ⅱ. 1，一定是从其父亲继承了HLA-

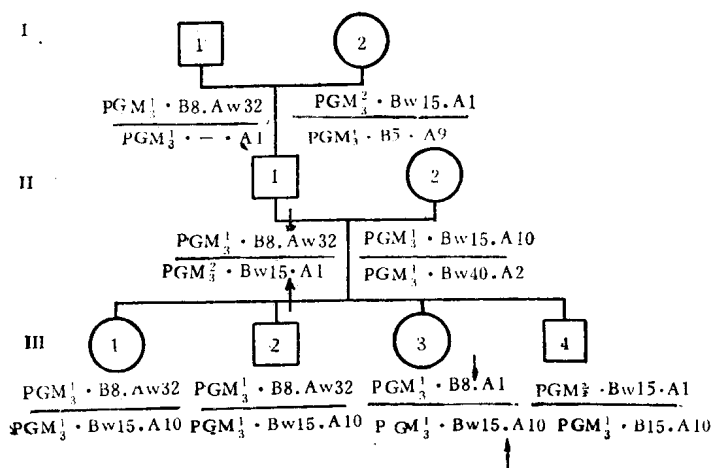


图3 重组家庭AKH-N-51

在三代中发生了一次交换，Ⅲ. 3为重组体。

A_w32、B8单型，从其母亲继承了HLA-A1、B_w15单型。这些单型又顺利地遗传给他4个孩子中的3个，而另一个孩子，即Ⅲ. 3，肯定是一个重组体。在HLA-A和B位点之

间发生明显交换的这样一种家庭，首先是从斯堪的纳维亚报道的〔9〕。但现在文献中所报告的重组家庭大约已有 40—50 个〔10〕，这些家庭证实，HLA-A 和 B 抗原分属于独立的位点。

HLA-D 位点和其他 HLA 位点之间的区别，也是根据文献中报告的几个 D-B 重组体来确定的。同样也发现了 HLA-C 位点具有与 HLA-A 及 HLA-B 两个系列的抗原均发生重组的特异性（参见下文）。

另一方面，关于 HLA-A 和 B 位点已报告了几千个家庭，但没有任何证据证明据推测属于一个“位点”的两个基因之间发生了交换〔11、12、13〕。但为了正确评价从这些研究所得出的资料，还必须指出，与基因的大小相比，交换是一种相对罕见的现象。因此，交换研究对于区别紧密连锁的基因，仅是一种十分脆弱的工具。比如，在 HLA-B 位点内没有发现交换的事实，并不证明所有的 B 基因都属于一个位点，而可能仅仅是反映了交换过于罕见，以致不能发现。很可能，比如说，B 系列的抗原是由一连串紧密连锁的位点控制的，而其中每个位点仅仅控制一或两个抗原。紧密连锁位点的这样一种排列，被认为是人丙种球蛋白链 4 个亚类的遗传学基础，而每个亚类仅具有少数几个同种异型的丙种 (Gm) 特异性〔14〕。

再一方面，单纯两种特异性的重组，并不一定意味着它们是通过不同顺反子来起作用的，因为业已充分证明，顺反子内的交换可发生于病毒、细菌和霉菌。因而两种特异性之间的重组仅仅表明，蛋白质的特定部分是由非同源的，然而很可能是在同一基因或顺反子内的 DNA 顺序来编码的。此外，看起来罕见的交换很可能是由于另一种同样罕见的现象所致，例如不正常交配、突变或分型错误。

4. 一般认为, 戴帽试验¹⁾能够区别来自各独立位点的产物, 其基本概念是单独运动的结构物是由独立位点控制的。这些研究支持了下述的论点, 即HLA-A、B和C是各自独立的位点^[15、16], 但要确定这一基本概念是否正确是困难的。

5. 生物化学研究, 特别是氨基酸顺序分析有可能解决这个问题, 但是首先由于天然的HLA抗原分离方面的困难, 使得这些研究至今没有取得重大的进展。

总之, 尽管象Bodmer^[17]曾经推测的那样, 在HLA-A、B、C位点中, 每个位点都很可能是由一系列紧密连锁的顺反子组成的, 但可以认为, 这3个位点从功能上似乎已得到证实。通过纯合子分型细胞确定的HLA-D特异性的遗传学似乎更为复杂一些。

不管怎样, 这4个位点由于其具有独特的多态性以及由于业已绘出它们相当精确的分布图, 从而使每一个位点都成为十分有用的遗传标志。

位 点 图

重组频率就是测定两个位点之间距离的一种标准, 这已成为一条定律: 两个位点相距越远, 它们之间发生交换的机会将越多。因此, 基因之间的距离是通过重组频率(θ), 即通过后代中重组单型的频率来测定的, 其单位叫做分摩, 1分摩即为引起1%重组率的距离。交换(重组)频率的范围

1) 戴帽试验: 受HLA遗传位点控制的HLA-A、B和C抗原广泛分布于白细胞、血小板、皮肤、肾脏、心脏及脾、肺、肝、肠等组织的细胞膜上, 在用特异性抗HLA荧光抗体进行试验时, 由于特异性抗体的作用, 根据荧光染色可见细胞膜上的抗原发生移动, 结果相应的抗原集中到细胞膜的一端, 形成帽盖状, 故称戴帽试验。——译者注

从等位基因之间的 0 最大到独立染色体上基因之间的50%，即基因距离最大为50分摩，此时于减数分裂期间有半数配子将获得一条母亲的和一条父亲的染色体，而另一半将为非重组体，或者获得两条母亲的染色体，或者获得两条父亲的染色体。

以分摩表示的距离对于短的重组部分（在10以下）来说是相加性的，而对于较长的、可以发生双重交换的距离来说，则不是相加性的。这样，如果x和y之间的距离是5分摩，而y和z之间的距离是2分摩，则x和z之间的距离或者为7分摩（如果排列顺序是x-y-z），或者为3分摩（如果排列顺序为x-z-y）。

我们现在有关HLA连锁群的认识以图4和图5来表示，其根据就是第三届人类基因图会议〔18〕期间所收集到的资料以及我们自己的资料（将由Lamm等发表）。基因图完全是根据家族研究资料绘制的，距离以分摩表示。由于这似乎已成为一个规律，即在女性发生的交换两倍于男性，以及这一差异在HLA区甚至可能更大〔19〕，因此这里仅列举男性的遗传距离（如果可能得到的话）。关于除B因子以外的补体成分的资料或许是不精确的，由于它们将由Grosse-Wilde在本书中作最新的综述，所以这里将不拟作进一步评论。

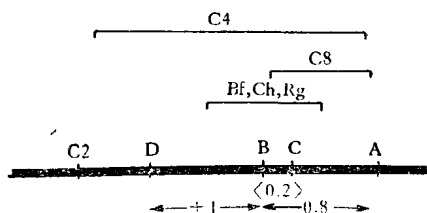


图4 人第六号染色体上的HLA区

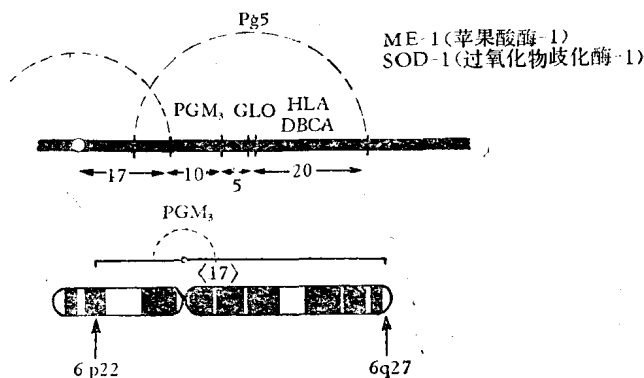


图5 第六号人染色体

HLA-A和B位点之间的距离是由Svejgaard等人在1971年首次进行测定的〔20〕,并由Belvedere等人在一次大规模的研究中加以证实,这次研究包含于4,614次减数分裂中发生的40次交换,重组频率为0.87分摩〔10〕。HLA-C与HLA-A及B的关系由Nielsen等人进行了研究〔21、22、23〕,他们从10例A-B重组体中只发现两例的重组发生于B-C之间,从而说明C离B较离A为近。

HLA-B和D位点之间的图距,是根据家族成员中,混合淋巴细胞培养产生意外结果的频率来推算的,并已发现该频率稍低于1%〔24、25〕,但这是一种多少有些不准确的和有偏差(偏低)的估计。我们自己通过直接混合淋巴细胞培养分型所进行的研究(未发表),包括18个未经选择的家庭,共有75名子女。如表1所归纳的这些数据,提供了关于男性69次减数分裂中没有发生1次交换,和女性68次减数分裂中发生3次交换的情况,从而证明了一个或许会令人吃惊的长达2.2分摩的距离。但这种估计当然是一个很宽的范围。上述三项研究的综合资料说明,女性重组体的发生率显著高于男