



新生物学丛书

人类白细胞抗原

HUMAN LEUKOCYTE ANTIGEN

李 懿 陈 琳 编著



科学出版社

新生物学丛书

人类白细胞抗原

李 懿 陈 琳 编著

科学出版社

北 京

内 容 简 介

人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)作为人类的主要组织相容性复合物,帮助机体识别“自我”或“非我”,是细胞免疫体系的核心组成部分。本书系统介绍了人类白细胞抗原的多态性及命名、基因结构、蛋白质结构、生理学功能,以及在临床医学中的作用。同时,为了方便读者查阅,本书根据相关 HLA 数据库的信息,总结成 HLA 基因列表,每章节列出一个或一组 HLA 等位基因的基因名称、人群分布及肽结合特异性。

本书不仅适合免疫学初学者学习,也适合免疫学研究人员、临床医生,参与 HLA 分型者如法医或第三方检验机构,利用 HLA 基因进行人类多样性研究的人类遗传学家和所有其他对 HLA 感兴趣的人士阅读。

图书在版编目(CIP)数据

人类白细胞抗原/李懿,陈琳编著. —北京:科学出版社, 2018.3
ISBN 978-7-03-056640-9

I. ①人… II. ①李… ②陈… III. ①人白细胞抗原 IV. ①R392.12

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2018)第 036268 号

责任编辑:罗 静 田明霞/责任校对:郑金红

责任印制:张 伟/封面设计:刘新新

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

北京教图印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2018 年 3 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2018 年 3 月第一次印刷 印张:18

字数:420 000

定价:128.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

编著者名单

主 编：李 懿 陈 琳

副 主 编：龚海平

编 委（按姓氏拼音排序）

陈艾媛 丁庆峰 樊 辉 梁嘉琪

孙含丽 吴洁仪 吴万里 阎梦勇

张财辉 张剑冰 郑红俊 钟 时

插 图：冯春明

参加单位：广州市香雪制药股份有限公司

广东香雪精准医疗技术有限公司

前言

人们以往对免疫系统的了解侧重于免疫系统和病原的相互作用中的攻防以及免疫系统失调而造成的自身免疫性疾病，这毫不奇怪，因为免疫系统的主要功能是通过“自我”和“非我”的识别消灭机体的入侵者但又尽可能不伤害自身。

利用免疫系统进行肿瘤防治不是一个新的概念，但这个概念也就是在最近的十年左右才结出了丰硕的成果，免疫检查点抗体药物在实体瘤治疗中的突破和嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)在血液及淋巴瘤中的让人称奇的疗效揭示了这个领域的广阔前景。《科学》杂志在 2013 年基于这些进展将肿瘤免疫治疗列为十大科学突破之首，同时肿瘤免疫治疗近年来也逐渐进入资本市场和大众的视野。

肿瘤免疫治疗的手段主要包括免疫检查点阻断、肿瘤疫苗、基因修饰的 T 细胞治疗等，纵观这些不同类型的治疗方法，其杀伤肿瘤的效果最终都依赖于 T 细胞主导的细胞免疫反应。

自身或外源蛋白质被抗原递呈细胞中的蛋白酶体降解为多肽，之后被主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex, MHC)递呈到细胞表面，MHC 一方面递呈自身抗原在胸腺完善 T 细胞的功能，保护自我细胞不被天然免疫系统主要是自然杀伤细胞攻击以及适应性免疫系统的耐受；另一方面，在递呈“非我”成分时它也是激活适应性免疫系统的第一信号，在整个免疫平衡中起着至关重要的作用。

人类的 MHC 又被称为人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)。抗原递呈细胞上的 HLA 和免疫系统的另一个主角 T 细胞上的 T 细胞受体(T cell receptor, TCR)构成了整个免疫识别的主轴，正是这种结合的强弱、方向和激活免疫系统的能力主导了人的健康状态，因此理解免疫系统必须学习 HLA。

作为目前已知人类群体中多态性最高的分子，迄今发现的 HLA I 类分子种类多达 12 000 种。HLA 基因自身呈现的多样化使得大多数个体都有不同的 HLA 类型，这些基因差异使每个人的免疫系统高度个性化，一个最显著的例子是在骨髓移植和器官移植中，移植物供体和受体的 HLA 的匹配程度决定了移植后排斥反应的强弱。

在 T 细胞免疫治疗突飞猛进的今天，关于 HLA 的研究越发彰显出其在免疫学、遗传学、进化学、临床医学领域中的重要意义。HLA 系统是目前已知人体最复杂的多态性系统，其复杂程度常使这方面的免疫学内容成为初学者费解的课程，即使对于从事 HLA 相关研究的人来说，生物学和医学学科自身的复杂性及大量的数据来源也令不少人望而生畏。本书旨在系统地介绍 HLA 的命名规则、基因及蛋白质结构、生理学功能，使读者对 HLA 有一个基本的理解。除此之外，还将几个重要 HLA 相关数据库的内容加以归类整合，希望可以成为相关人员日常翻阅的手册。

IMGT/HLA 数据库的重要奠基人 Steven G.E. Marsh, Peter Parham 以及 Linda D. Barber 在 1999 年出版过 *The HLA Factsbook*，但是随着近二十年来免疫学研究领域的进

步，该书的内容在今天看来已经缺失很多有影响力的新进展，而且还存在一些必须更新的观点或表述。我们参考了此书的基本结构，并在原书基础上进行了大量知识更新，写成了这本《人类白细胞抗原》。

本书的作者是就职于香雪生命科学中心 (XLifeSc) 暨广东香雪精准医疗技术有限公司的科学家们，感谢他们在工作之余齐心协力地编写，才有了这本书的面世。感谢对本书提出诸多修改意见的李洁。本书如有不妥之处，敬请广大读者指正。

作 者

2018 年 1 月

目 录

1 导言	1
2 HLA 的发现	3
3 HLA 的基因结构	5
4 HLA 多态性及命名	11
4.1 HLA I 类分子多态性及命名	11
4.2 HLA II 类分子多态性及命名	24
4.3 类 HLA 分子多态性及命名	29
5 依据 DNA 序列的 HLA 分型	35
6 HLA 与抗原呈递	38
7 HLA 与自然杀伤细胞	44
8 HLA 分子的三维结构	50
8.1 HLA I 类分子的三维结构	50
8.2 HLA II 类分子的三维结构	54
9 HLA 的肽结合基序	58
10 HLA 的进化与人类学	62
11 HLA 与疾病	67
12 HLA 与器官移植	72
附录 I 列表指南	79
HLA-A	81
HLA-B	130
HLA-C	190
HLA-E	221
HLA-F	222
HLA-G	223
HLA-DM	224
HLA-DO	226
HLA-DP	228
HLA-DQ	237
HLA-DR	253

1 导 言

本书主要介绍了关于人类主要组织相容性复合物 (major histocompatibility complex, MHC), 亦称为人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 的基础知识。全书由两部分组成。

第 I 部分是综合介绍性章节, 涉及 HLA 分子的命名规则、基因结构、蛋白质结构、生理学功能, 以及它们在临床医学 (尤其是器官移植) 中的作用。

第 II 部分根据 HLA 的等位基因位点及血清学分型, 将截至 2017 年 4 月发现的所有已知等位基因进行归类, 每章节介绍一个或一组 HLA 等位基因名称、人群分布及肽结合特异性, 将多个数据库的信息提取并整合在一起, 方便读者进行系统性查阅。具体数据来源如下。

1) 等位基因名称

列出截至 2017 年 4 月发现的所有等位基因的名称。统一采用 2010 年版 HLA 命名规则。数据来源于 IMGT/HLA 数据库 (<http://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/>)^[1,2]。

2) 人群分布

列出不同人类群体中 HLA 等位基因的分布情况。数据来源于等位基因频率数据库 (Allele Frequency Net Database, AFND) (<http://www.allelefrequenciest.net/default.asp>)^[3]。

3) 肽结合特异性

列出某一种 HLA I 类分子的肽结合基序 (peptide-binding motif)。数据来源于 IEDB 数据库 (<http://www.iedb.org/>)^[4]。

表中的氨基酸名称以单字母缩写显示, 对应氨基酸全称如下。

丙氨酸	A	亮氨酸	L
精氨酸	R	赖氨酸	K
天冬酰胺	N	甲硫氨酸	M
天冬氨酸	D	苯丙氨酸	F
半胱氨酸	C	脯氨酸	P
谷氨酸	E	丝氨酸	S
谷氨酰胺	Q	苏氨酸	T
甘氨酸	G	色氨酸	W
组氨酸	H	酪氨酸	Y
异亮氨酸	I	缬氨酸	V

参 考 文 献

- [1] Robinson J, Malik A, Parham P, et al. IMGT/HLA database — a sequence database for the human major histocompatibility complex. *Tissue Antigens*, 2000, 55 (3): 280-287.
- [2] Robinson J, Halliwell JA, Hayhurst JD, et al. The IPD and IMGT/HLA database: allele variant databases. *Nucleic Acids Research*, 2015, 43 (Database issue): D423-D431.
- [3] Gonzalez-Galarza FF, Takeshita LY, Santos EJ, et al. Allele frequency net 2015 update: new features for HLA epitopes, KIR and disease and HLA adverse drug reaction associations. *Nucleic Acids Research*, 2015, 43 (Database issue): D784-D788.
- [4] Vita R, Overton JA, Greenbaum JA, et al. The immune epitope database (IEDB) 3.0. *Nucleic Acids Research*, 2015, 43 (Database issue): D405-D412.

2 HLA 的发现

大约 100 年前，对癌症感兴趣的生物学家开始研究在驯养小鼠中偶尔自发生成的肿瘤。由于每个肿瘤随着供体小鼠的死亡而消亡，为了使研究时间延长并超出单只小鼠的生命周期，研究人员尝试将肿瘤从病鼠移植到健康小鼠的身上。在多数试验中，被移植的肿瘤未能在健康受体鼠中生长，而是被此后发现的由免疫应答所致的各种机制所排斥。但是，如果供体鼠和受体鼠为近交系，肿瘤的移植和增殖就具有可行性。此类观察显示一个或多个遗传因子控制着肿瘤移植中的接受与排斥。

这些研究引发了一个重要问题，即这种受体对供体产生排斥的现象是只限于肿瘤的移植，还是正常组织的移植也会产生同样的结果呢？后来证明移植正常组织也会被排斥，被移植的健康组织与被移植的肿瘤诱导产生的免疫排斥属于同一种类型。繁育具有遗传同质性的高度近交系小鼠，加深了对免疫排斥现象的研究。相同近交系小鼠之间的组织移植能被受体接受，而不同品系小鼠之间的组织移植始终被受体排斥。研究者随之进行了品系之间的育种试验，以评估有多少促成组织排斥的遗传基因座。结果表明，有一个基因座具有非常强的效果，另外还有 10~20 个其他的基因座也具有促进作用。由于这些遗传因子决定着在不同生物个体之间的组织相容性，因此统称为组织相容性基因座。起主要作用的基因座被称为主要组织相容性复合物 (major histocompatibility complex, MHC) 基因座，其他相关基因座统称为次要组织相容性复合物基因座。

编码主要组织相容性复合物的基因决定不同品系小鼠之间细胞表面糖蛋白的多态性。当一种品系的小鼠被移植或免疫来自另一种品系的细胞时，受体小鼠可生成对抗供体小鼠 MHC 糖蛋白及其他细胞表面差异性组分的同种异型抗体。因此，MHC 糖蛋白表现为同种异型抗原并被称为主要组织相容性抗原。血清学家对不同品系小鼠免疫接种生成的同种异型抗体进行系统分析，定义了小鼠同种异型抗原的数个独立系统。其中，主要组织相容性抗原是第二个被定义的系统，随后人们把小鼠的 MHC 命名为 H-2，意为“组织相容性抗原 2”^[1]。

类似的血清学方法被成功地用于定义人类的主要组织相容性抗原。人类同种异型抗体的来源包括：接受数次输血的患者、接种免疫的志愿者，以及生成针对婴儿在子宫内表达的父系同种异型抗原抗体的多胎生产女性。根据对人类和小鼠的研究，定义了两类不同的组织相容性抗原：MHC I 类抗原和 MHC II 类抗原。MHC I 类抗原在哺乳动物体内大多数种类细胞上表达；而 MHC II 类抗原仅表达于少数几类细胞上，其中最重要的为三类免疫细胞：B 淋巴细胞、巨噬细胞和树突状细胞。

对组织相容性抗原的研究几乎完全集中于血细胞。因为 MHC I 类抗原表达于多数小鼠血细胞上，而只有少数血细胞表达 MHC II 类抗原，所以前者比后者更早被发现。研究 MHC I 类抗原可以使用相对非纯化的细胞，而 MHC II 类抗原的识别和分析需要纯化少数特殊类型细胞（通常是 B 淋巴细胞）。人类红细胞缺乏 MHC I 类抗原，而人类

白细胞则普遍表达 MHC I 类抗原。因此人类 MHC 亦被称为人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen), 通常缩写为 HLA。HLA 包括 I 类和 II 类同种异型抗原。为简洁起见, HLA I 类抗原或分子可缩写为 I 类抗原或 I 类分子; HLA II 类抗原或分子也可以采用类似的缩写^[2]。

在临床移植中, 移植供体和受体各自表达的 HLA I 类和 II 类分子的结构差异是引起排斥反应和其他同种异体免疫应答的主要刺激源。这些差异基于广泛而复杂的基因多态性, 这种多态性可以确保人类获得并表达不同组合的 I 类和 II 类等位基因。由等位基因编码的蛋白质称为异型蛋白。由个体表达的 I 类和 II 类异型蛋白的组合称为 HLA 类型。最初科学家使用由外周血纯化而来的淋巴细胞进行血清学实验确定 HLA 类型。这些实验可评估异型蛋白之间的抗原差异, 并依据一系列抗原说明 HLA 类型。当生物化学和分子生物学方法被用于研究 HLA 变异性时, 血清学方法的许多局限开始凸显出来。这导致 HLA 血清学分型被更精确和可靠地基于基因组 DNA 中等位基因序列评估的方法所取代, 目前对于 I 类分型和 II 类分型更多地通过对基因组 DNA 进行序列分析确定 (详见第 5 章)。

参 考 文 献

- [1] Klein J. Biology of the Mouse Histocompatibility-2 Complex. Berlin: Springer-Verlag, 1975: 1-620.
- [2] Hackel E, Mallory D. Theoretical Aspects of HLA. Arlington: American Association of Blood Banks, 1982: 1-141.

3 HLA 的基因结构

人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA)，因最早发现于白细胞表面而得名。HLA 基因复合体位于人类 6 号染色体的短臂 p21.3 上^[1]，大小约为 3.6 Mb，与大肠杆菌 (*Escherichia coli*) 的基因组大小相当，占人体基因组的 0.13%^[2]。HLA 基因复合体结构十分复杂，表现为多基因性和多态性 (polymorphism)^[2, 3]，并且包含了大量的重复基因和伪基因^[4]。

目前，习惯上将 HLA 基因复合体分为 5 个区，分别是 HLA I 类基因区、HLA II 类基因区、HLA III 类基因区、HLA I 类延伸区和 HLA II 类延伸区^[1, 2]。距离 6 号染色体着丝点最近的是 HLA II 类延伸区，其次是 HLA II 类基因区；距离 6 号染色体短臂端粒最近的是 HLA I 类延伸区，其次是 HLA I 类基因区；位于 HLA I 类基因区和 HLA II 类基因区之间的是 HLA III 类基因区 (图 3-1)^[3]。I 类和 II 类基因区都包含 HLA I 类和 HLA II 类之外且与其结构不相关的基因。除了少数的例外，II 类基因区的基因都涉及与 I 类和 II

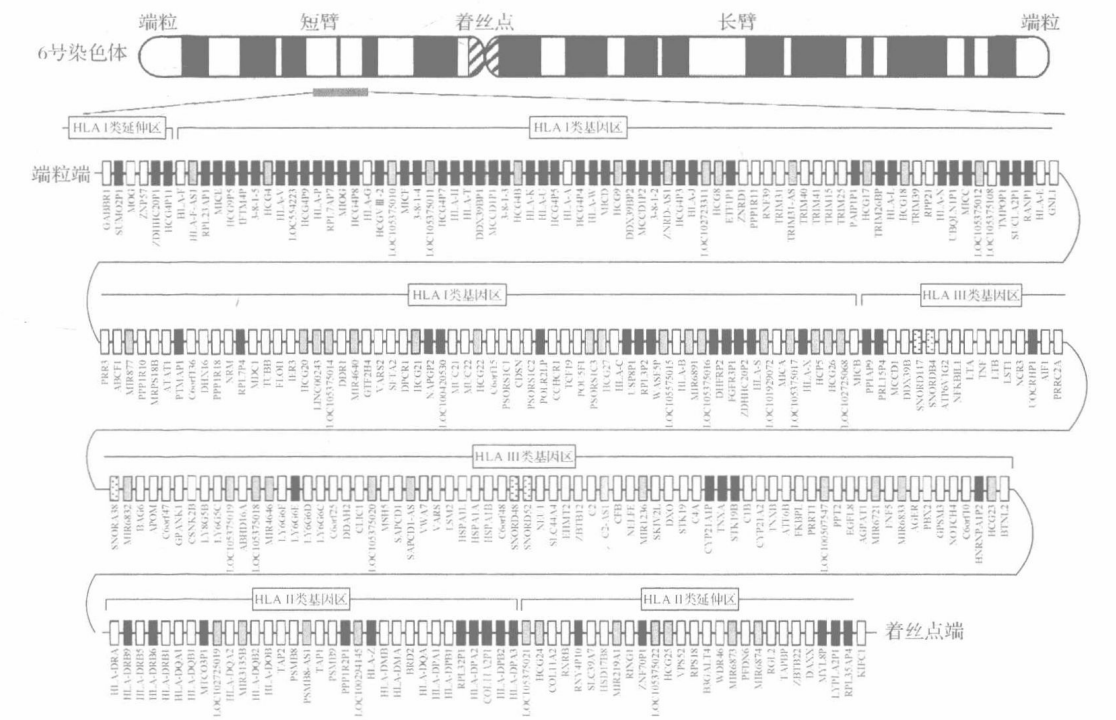


图 3-1 HLA 基因复合体的基因图谱

该图谱对应于 NCBI Gene Map Viewer 人类基因组 GRCh38.p2 中 29 602 228 (GABBR1) 至 33 410 226 (KIFC1) 区域。图中标示了 HLA 基因复合体的 5 个子区域，从端粒 (左上) 至着丝点 (右下)，依次为 HLA I 类延伸区、HLA I 类基因区、HLA III 类基因区、HLA II 类基因区和 HLA II 类延伸区。□、■、▨、▩ 分别表示蛋白质编码基因、非编码 RNA、小核仁 RNA 和伪基因。橙色和蓝色的字母分别表示 HLA I 类/MIC 基因和 II 类基因 (引自文献 [5]，部分文字翻译成中文) (彩图另见封三)

类糖蛋白相关的免疫功能。相反，I类基因区包含的大部分基因，其产物的功能与I类和II类糖蛋白无关。正式命名的HLA基因是HLA复合体内I类和II类同种异型抗原的编码基因，或是与其密切相关的基因和伪基因。HLA I类延伸区和HLA II类延伸区目前尚有一定的争论，最新研究进展显示，HLA I类延伸区包括6个基因，HLA II类延伸区包括27个基因^[5]。

HLA I类基因区共有132个基因座^[5]，其中18个是HLA I类基因座。这18个HLA I类基因座包括6个分别编码6种I类分子重链的基因(*HLA-A*、*HLA-B*、*HLA-C*、*HLA-E*、*HLA-F*和*HLA-G*)和12个伪基因(*HLA-H*、*HLA-J*、*HLA-K*、*HLA-L*、*HLA-N*、*HLA-P*、*HLA-S*、*HLA-T*、*HLA-U*、*HLA-V*、*HLA-W*和*HLA-X*) (表3-1)。*HLA-A*、*HLA-B*和*HLA-C*为经典的HLA I类基因，*HLA-E*、*HLA-F*和*HLA-G*为非经典HLA I类基因。编码HLA I类分子共享轻链的 β_2 -微球蛋白(β_2 microglobulin, β_2 -m)基因不在HLA基因复合体内，而位于人类15号染色体上，因此未对 β_2 -m基因进行HLA命名。此外，还存在一些基因组织结构与HLA I类似的基因，称为类HLA I基因(HLA I-like gene) (表3-2)。如同HLA I类基因一样，类HLA I基因的功能也主要与机体防御和免疫功能有关。有些类HLA I基因位于或靠近HLA基因复合体，如*MIC*基因家族^[6, 7]和*HFE*基因。有些此类基因则在HLA基因区外编码，如*CD1*基因家族^[8, 9]和*MRI*^[10~12]在1号染色体上编码；*FCGRT*基因在19号染色体上对IgG Fc受体(亦称FcRn^[10, 11]或FcRB^[12])进行编码；锌 α 2-糖蛋白基因在7号染色体上编码^[13]。其中，*HFE*、*CD1*、*MRI*及*FCGRT*基因表达产物与HLA I类分子类似，也可以与 β_2 -m结合形成复合物。

表 3-1 HLA I 类基因

名称	曾用名称	基因 ID	是否表达
<i>HLA-A</i>	—	3105	表达基因
<i>HLA-B</i>	—	3106	表达基因
<i>HLA-C</i>	—	3107	表达基因
<i>HLA-E</i>	—	3133	表达基因
<i>HLA-F</i>	—	3134	表达基因
<i>HLA-G</i>	—	3135	表达基因
<i>HLA-H</i>	<i>HLA-54</i>	3136	伪基因
<i>HLA-J</i>	<i>HLA-59</i>	3137	伪基因
<i>HLA-K</i>	<i>HLA-70</i>	3138	伪基因
<i>HLA-L</i>	<i>HLA-92</i>	3139	伪基因
<i>HLA-N</i>	<i>HLA-30</i>	267014	伪基因
<i>HLA-P</i>	<i>HLA-90</i>	352963	伪基因
<i>HLA-S</i>	<i>HLA-17</i>	267015	伪基因
<i>HLA-T</i>	<i>HLA-16</i>	352964	伪基因
<i>HLA-U</i>	<i>HLA-21</i>	352965	伪基因
<i>HLA-V</i>	<i>HLA-75</i>	352962	伪基因
<i>HLA-W</i>	<i>HLA-80</i>	352966	伪基因
<i>HLA-X</i>	—	267016	伪基因

表 3-2 类 HLA I 基因

名称	曾用名称	染色体位置	是否与 β_2 -微球蛋白相关	分子特征和(或)功能	参考文献
<i>CD1A</i>	—	1 号染色体	是	CD1 分子结合并呈递微生物脂类和糖脂抗原给 T 细胞	[8, 9]
<i>CD1B</i>	—	1 号染色体	是		[8, 9]
<i>CD1C</i>	—	1 号染色体	是		[8, 9]
<i>CD1D</i>	—	1 号染色体	是		[8, 9]
<i>CD1E</i>	—	1 号染色体	是		[8, 9]
<i>MRI</i>	<i>HLALS</i>	1 号染色体	是	抗原呈递分子, 专门呈递微生物维生素 B 的代谢产物	[10~12]
<i>HFE</i>	—	6 号染色体	是	调控肠上皮细胞中铁摄取水平	[14]
<i>FCGRT</i>	<i>FcRn</i> 、 <i>FcRB</i>	19 号染色体	是	IgG Fc 受体	[15~17]
<i>AZGP1</i>	锌 α 2-糖蛋白基因	7 号染色体	否	体液中的可溶性 HLA I 类样链	[13]
<i>MICA</i>	<i>MICA</i> 、 <i>PERB11.1</i>	6 号染色体	否	表达于胃肠道上皮细胞、内皮细胞和成纤维细胞表面, 与 NKG2D 受体相互作用	[6, 7]
<i>MICB</i>	<i>MICB</i> 、 <i>PERB11.2</i>	6 号染色体	否	表达于胃肠道上皮细胞、内皮细胞和成纤维细胞表面, 与 NKG2D 受体相互作用	[6, 7]
<i>MICC</i>	<i>MICC</i> 、 <i>PERB11.3</i>	6 号染色体	否	伪基因	[6, 7]
<i>MICD</i>	<i>MICD</i> 、 <i>PERB11.4</i>	6 号染色体	否	伪基因	[6, 7]
<i>MICE</i>	<i>MICE</i> 、 <i>PERB11.5</i>	6 号染色体	否	伪基因	[6, 7]

HLA II 类基因区共有 32 个基因座^[5]。HLA II 类蛋白的 5 种同型抗原被命名为 HLA-DM、HLA-DO、HLA-DP、HLA-DQ 和 HLA-DR。HLA II 类分子是由大小相近的 α 链和 β 链构成的二聚体。 α 链和 β 链基因大部分成对位于 HLA II 类基因区内(表 3-3), 例外的是编码 HLA-DO α 链和 β 链的基因, 这对基因被其他基因分隔开来。编码 α 链的基因被命名为 A(如 *HLA-DMA* 和 *HLA-DOA*), 编码 β 链的基因被命名为 B(如 *HLA-DMB* 和 *HLA-DOB*)。编码 HLA-DQ α 链和 β 链的基因分别称为 *HLA-DQA1* 和 *HLA-DQB1*。除此之外, 还有一个 HLA-DQA 伪基因, 被称为 *HLA-DQA2*, 两个 HLA-DQB 伪基因被称为 *HLA-DQB2* 和 *HLA-DQB3*。编码 HLA-DP α 链和 β 链的基因分别称为 *HLA-DPA1* 和 *HLA-DPB1*。除此之外, 还有一个 HLA-DPA 伪基因, 被称为 *HLA-DPA2*, 一个 HLA-DPB 伪基因被称为 *HLA-DPB2*(表 3-3)。

编码 HLA-DR 分子的 HLA II 类基因区比编码其他 HLA II 类同型抗原的基因区更加复杂, 因为存在多个功能 β 链基因及伪基因(表 3-3), 并且其数量在不同的单倍型(haplotype)之间有差异。DRB β 链基因的不同排列称为 DRB 单倍型^[18]。DR 亚区的两端为所有单倍型共有的基因: 包括 5'端 β 链的 *HLA-DRB1* 基因、3'端 α 链的 *HLA-DRA* 基因及 HLA-DRA 近端的 HLA-DRB 伪基因 *HLA-DRB9*。*HLA-DRB1* 和 *HLA-DRB9* 基因之间可存在其他 HLA-DRB 基因, 其数量取决于单倍型。每个单倍型含有 *HLA-DRB2*、*HLA-DRB6*、*HLA-DRB7* 和 *HLA-DRB8* 伪基因中的 0~3 个, *HLA-DRB3*、*HLA-DRB4* 和 *HLA-DRB5* 表达基因中的 0 或 1 个。所有 DRB 表达基因的 β 链产物均与 HLA-DRA 编码的 α 链相结合。图 3-2 列出了 5 种不同单倍型的基因排列。

表 3-3 HLA II 类基因

名称	曾用名称	基因 ID	分子特征
HLA-DMA	RING6	3108	DM α 链
HLA-DMB	RING7	3109	DM β 链
HLA-DOA	DNa、DZa、DOα	3111	DO α 链
HLA-DOB	DOβ	3112	DO β 链
HLA-DPA1	DPα1、DP1α	3113	DP α 链
HLA-DPB1	DPβ1、DP1B	3115	DP β 链
HLA-DPA2	DPα2、DP2α	3114	DP α 链相关伪基因
HLA-DPB2	DPβ2、DP2B	3116	DP β 链相关伪基因
HLA-DQA1	DQα1、DQ1α	3117	DQ α 链
HLA-DQB1	DQβ1、DQ1B	3119	DQ β 链
HLA-DQA2	DXα、DQ2α	3118	DQ α 链相关伪基因
HLA-DQB2	DXβ、DQ2B	3120	DQ β 链相关伪基因
HLA-DQB3	DVβ、DQB3	3121	DQ β 链相关伪基因
HLA-DRA	DRA	3122	DR α 链
HLA-DRB1	DRβ1、DR1B	3123	DR β 链，决定的特异性为 DR1、DR2、DR3、DR4、DR5 等
HLA-DRB2	DRβII	3124	
HLA-DRB3	DRβIII、DR3B	3125	DR β3 链，决定 DR52 和 Dw24、Dw25、Dw26 特异性
HLA-DRB4	DRβIV、DR4B	3126	DR β4 链，决定 DR53 特异性
HLA-DRB5	DRβIII	3127	DR β5 链，决定 DR51 特异性
HLA-DRB6	DRBX、DRBα	3128	DRB 伪基因
HLA-DRB7	DRBψI	3129	DRB 伪基因
HLA-DRB8	DRBψI	3130	DRB 伪基因
HLA-DRB9	M4.2 β 外显子	3132	DRB 伪基因

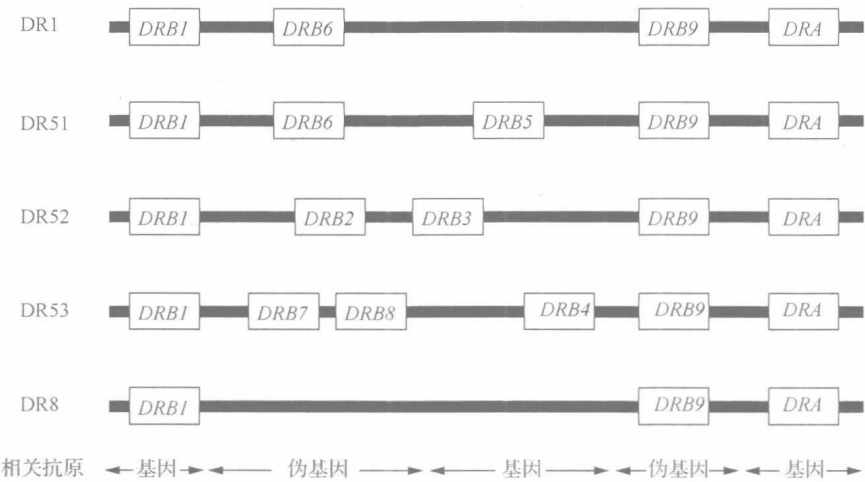


图 3-2 HLA 单倍体可存在不同 DRB 基因排列^[23]

不同单倍型的排列与特有抗原的形成相关。DR51、DR52 和 DR53 抗原分别取决于 DRB5、DRB3 和 DRB4 基因的产物。DRB2、DRB6、DRB7、DRB8 和 DRB9 是伪基因。DR1 和 DR8 抗原取决于 DRB1 基因的产物

HLA III 类基因区位于 HLA I 类和 HLA II 类基因区之间, 共 86 个基因座^[5], 包括补体系统 C2、C4、CFB 和细胞因子 TNF、LTA、LTB, 以及一些与免疫功能和炎症无明显关联的基因^[1, 19]。本书对 HLA III 类基因区的基因不作详细介绍。

MHC I 类和 II 类基因仅见于脊椎动物, 且除无颌鱼类(盲鳗和七鳃鳗)之外的所有脊椎动物种类均携带 MHC I 类和 II 类基因。这种进化上的分布与免疫球蛋白、T 细胞受体及适应性免疫系统的其他主要抗原结合蛋白一致。由此可见, 适应性免疫系统与脊椎动物共同进化, 使拥有免疫球蛋白、T 细胞受体和两类 MHC 分子的物种, 在与拥有更早期形式免疫系统的物种(一些物种只有此 4 类基因家族中的一类、两类或三类)的竞争中胜出。

有人提出早期脊椎动物的进化与基因组的两次连续复制有关, 并且这种扩增促进免疫系统的进化。与该设想一致, 3 个其他染色体基因区中也存在与 HLA 复合体中相似的相连基因座。这些基因区称为 MHC 的旁系同源基因, 位于人类 1 号、9 号和 19 号染色体上^[20, 21]。因此, MHC 及其 3 个旁系同源基因被认为是先代染色体基因区两次复制所产生的 4 份复本的后代。如今 MHC 基因与其旁系同源基因所区别的特征, 正是 MHC 随进化而特化出的防御和免疫功能^[15, 22]。

参 考 文 献

- [1] The MHC sequencing consortium. Complete sequence and gene map of a human major histocompatibility complex. *Nature*, 1999, 401 (6756):921-923.
- [2] Shiina T, Hosomichi K, Inoko H, et al. The HLA genomic loci map: expression, interaction, diversity and disease. *J Hum Genet*, 2009, 54 (1):15-39.
- [3] Trowsdale J, Knight JC. Major histocompatibility complex genomics and human disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2013, 14:301-323.
- [4] Mungall AJ, Palmer SA, Sims SK, et al. The DNA sequence and analysis of human chromosome 6. *Nature*, 2003, 425 (6960):805-811.
- [5] Shiina T, Blancher A, Inoko H, et al. Comparative genomics of the human, macaque and mouse major histocompatibility complex. *Immunology*, 2017, 150 (2):127-138.
- [6] Bahram S, Bresnahan M, Geraghty DE, et al. A second lineage of mammalian major histocompatibility complex class I genes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91 (14):6259-6263.
- [7] Obeidy P, Sharland AF. NKG2D and its ligands. *Int J Biochem Cell Biol*, 2009, 41 (12):2364-2367.
- [8] Calabi F, Bradbury A. The CD1 system. *Tissue Antigens*, 1991, 37 (1):1-9.
- [9] Brigl M, Brenner MB. CD1: antigen presentation and T cell function. *Annu Rev Immunol*, 2004, 22:817-890.
- [10] Hashimoto K, Hirai M, Kurosawa Y. A gene outside the human MHC related to classical HLA class I genes. *Science*, 1995, 269 (5224):693-695.
- [11] Riegiert P, Wanner V, Bahram S. Genomics, isoforms, expression, and phylogeny of the MHC class I-related MR1 gene. *J Immunol*, 1998, 161 (8):4066-4077.
- [12] Krovi SH, Gapin L. Structure and function of the non-classical major histocompatibility complex molecule MR1. *Immunogenetics*, 2016, 68 (8):549-559.
- [13] Ueyama H, Deng HX, Ohkubo I. Molecular cloning and chromosomal assignment of the gene for human Zn-alpha 2-glycoprotein. *Biochemistry*, 1993, 32 (48):12968-12976.

- [14] Feder JN, Gnirke A, Thomas W, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet*, 1996, 13 (4):399-408.
- [15] Kasahara M. The chromosomal duplication model of the major histocompatibility complex. *Immunol Rev*, 1999, 167:17-32.
- [16] Kandil E, Egashira M, Miyoshi O, et al. The human gene encoding the heavy chain of the major histocompatibility complex class I-like Fc receptor (FCGRT) maps to 19q13.3. *Cytogenet Cell Genet*, 1996, 73 (1-2):97-98.
- [17] Junghans RP. Finally! The Brambell receptor (FcRB). Mediator of transmission of immunity and protection from catabolism for IgG. *Immunol Res*, 1997, 16 (1):29-57.
- [18] Traherne JA. Human MHC architecture and evolution: implications for disease association studies. *Int J Immunogenet*, 2008, 35 (3):179-192.
- [19] Shiina T, Inoko H, Kulski JK. An update of the HLA genomic region, locus information and disease associations: 2004. *Tissue Antigens*, 2004, 64 (6):631-649.
- [20] Katsanis N, Fitzgibbon J, Fisher EM. Paralogy mapping: identification of a region in the human MHC triplicated onto human chromosomes 1 and 9 allows the prediction and isolation of novel PBX and NOTCH loci. *Genomics*, 1996, 35 (1):101-108.
- [21] Kasahara M. Genome dynamics of the major histocompatibility complex: insights from genome paralogy. *Immunogenetics*, 1999, 50 (3-4):134-145.
- [22] Abi Rached L, McDermott MF, Pontarotti P. The MHC big bang. *Immunol Rev*, 1999, 167: 33-44.
- [23] Marsh SGE, Parham P, Barber LD. The HLA Facts Book. Academic Press, 2000.