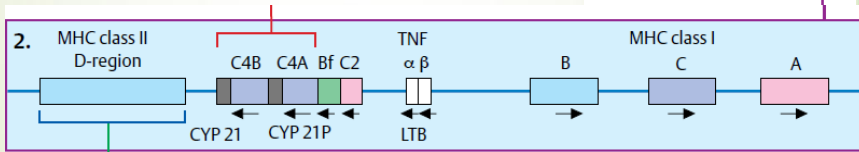
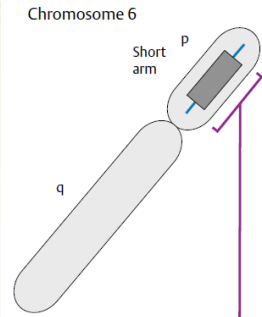
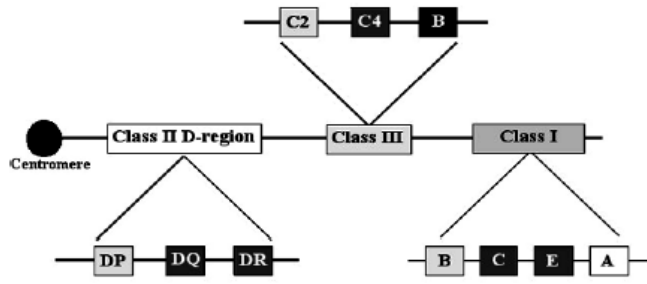


Genomic organization of the HLA complex



جزئیات ساختار ژنوم

- MHC
 - Class I
 - Class II
 - Class III

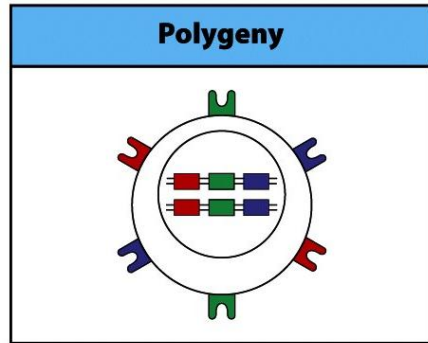


- ژن‌های مرتبط به ایمنی و ژن‌های غیر مرتبط (عمدتاً در ناحیه III)
- حدود ۴ میلیون جفت باز و جمعا حدود ۱۲۰ جایگاه ژنی
- ناحیه I در سمت تلومریک، حدود ۲ و ۲۵-۵۰ لوکوس
- ناحیه II در سمت سانترومر، ۰,۸، ۳۴ جایگاه
- ناحیه III وسط و حداقل ۶۳ جایگاه

MECHANISMS OF DIVERSITY IN MHC MOLECULES

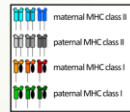
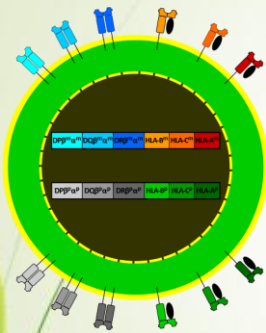
- Polygeny

- چند ژن جداگانه زنجیره آلفا MHC نوع یک را کد میکنند
- چند ژن جداگانه زنجیره های آلفا و بتای MHC نوع دورا کد میکنند



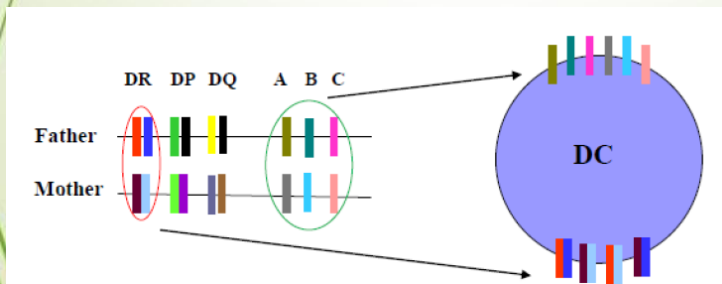
108)

MECHANISMS OF DIVERSITY IN MHC MOLECULES

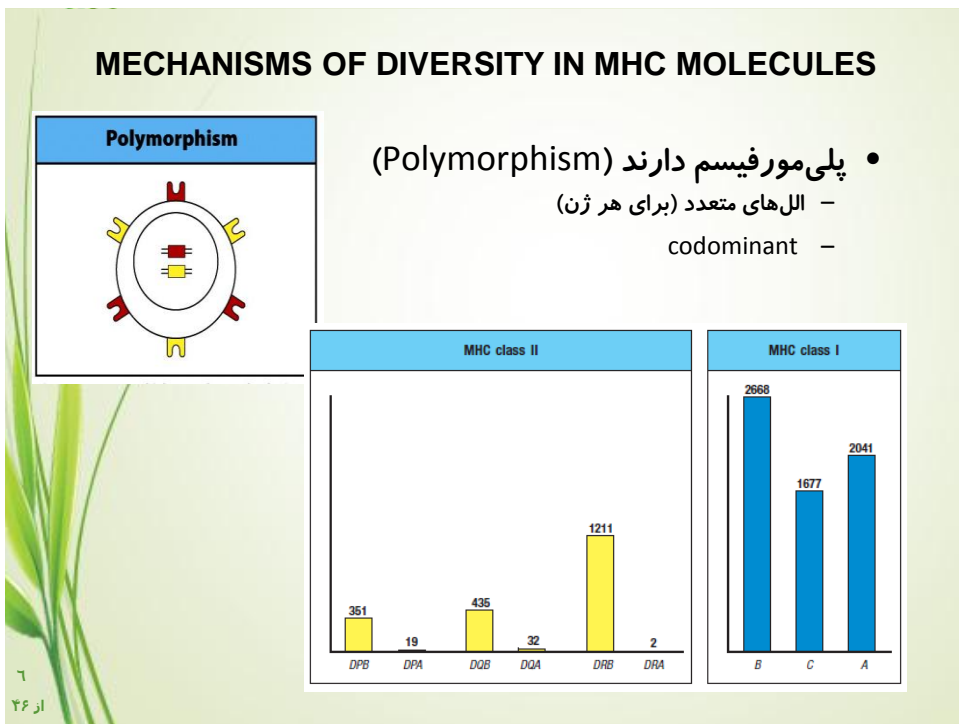
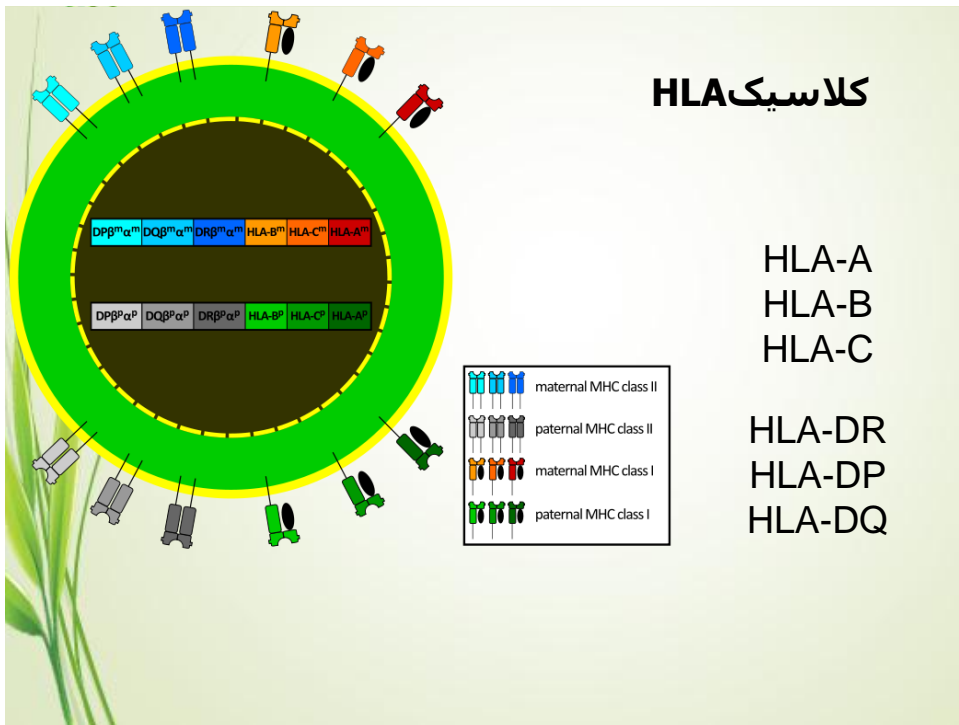


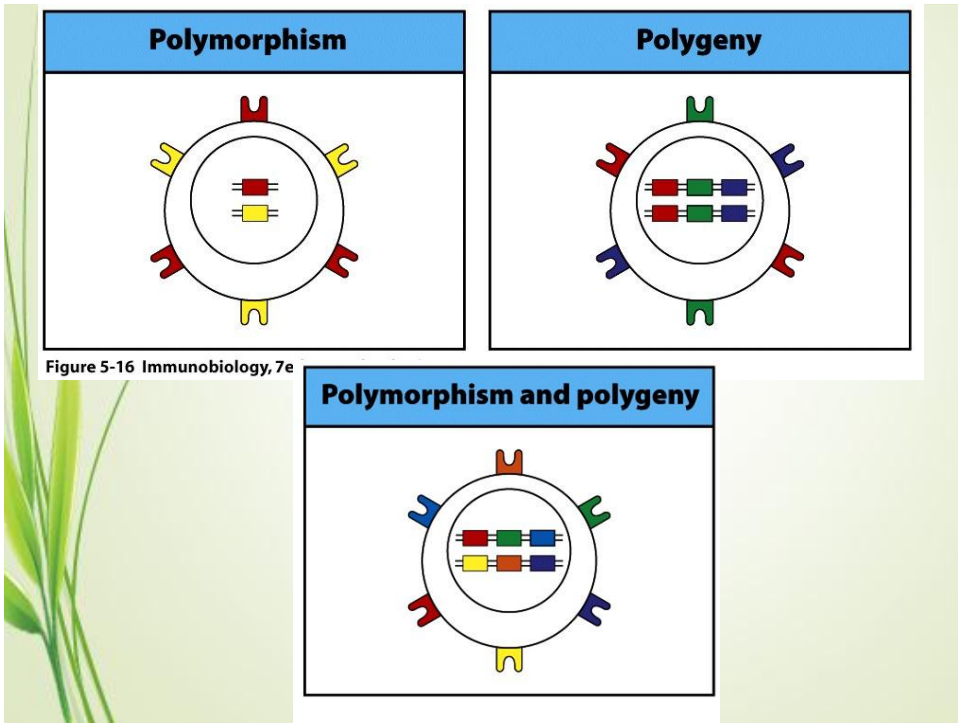
- چندژنی هستند (Polygeny)

- چند ژن مختلف
- هم قدرت (یا هم توان یا هم بارز) codominant



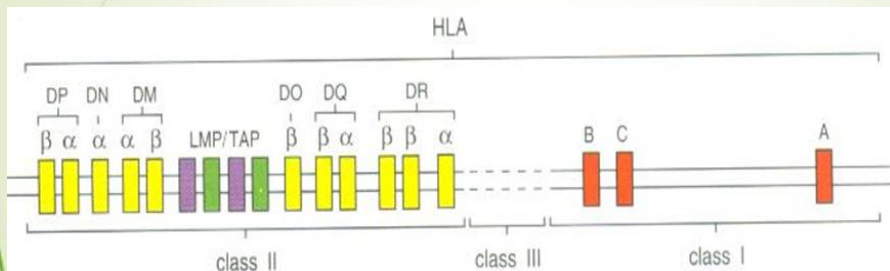
۴
از ۲۶





ملکول‌های MHC در انسان

• MHC در انسان HLA نامیده میشود (Human Leukocyte Antigen)



نوع دو

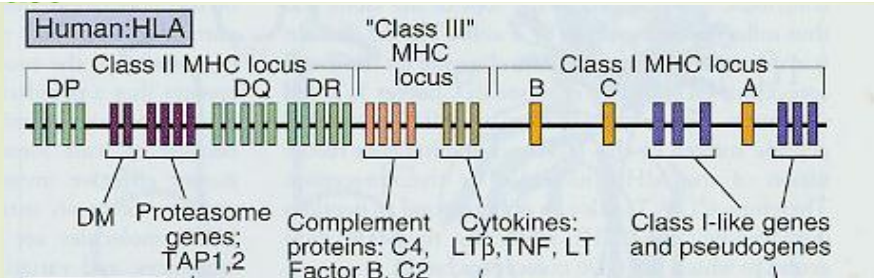
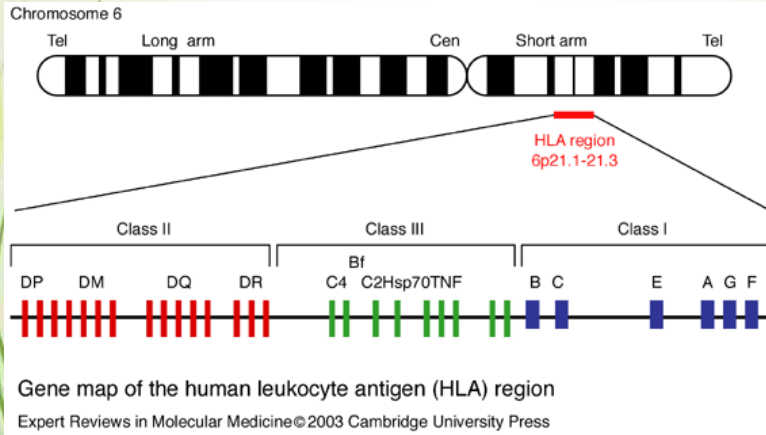
HLA-DR
HLA-DP
HLA-DQ

نوع یک

HLA-A
HLA-B
HLA-C

ملکول‌های MHC در انسان

- ژن‌های خاص با اضافه کردن حرف یا حروفی در کنارشان:
- **HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-E, HLA-G, HLA-F, HLA-H, HLA-J, HLA-K, HLA-L**
- انواع غیر کلاسیک MHC دارای ساختمان مشابه و در ناحیه MHC مثل HLA-G یا HLA-DM



- کلاس I به دو نوع a و b
- a یا کلاسیک: عرضه، حضور بر سطح سلولها بخصوص لنفوتید و ال‌های متعدد در جمعیت
A, B, C
- b یا غیر کلاسیک: پیتیدها و زیر گروه‌های محدود سلولی، توزیع بافتی و ال‌های کم
E, G, H
- MICA, MICB
- 4 ژن کاذب، 4 ژن کاذب کوتاه شده، 3 قطعه ژنی

MHC II

◀ برای نوع دو در انسان HLA-D مثل:

- HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP, HLA-DO, HLA-DM
- هر جایگاه دو زنجیره، معمولا با هم، a و b برای زنجیره‌های آلفا و بتا
- DR میتواند چند زنجیره بتا داشته باشد ۲-۵ از ۹ (۵ تا سودوژن)

- LMP2, LMP7, TAP1, TAP2
- چند ژن کاذب و چند ژن غیر مرتبط

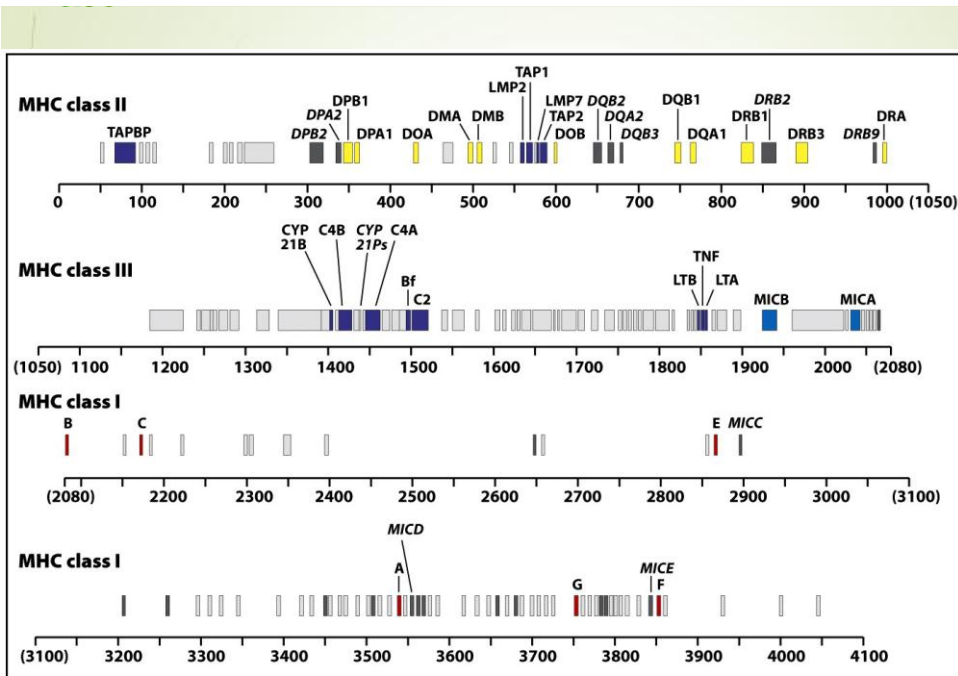
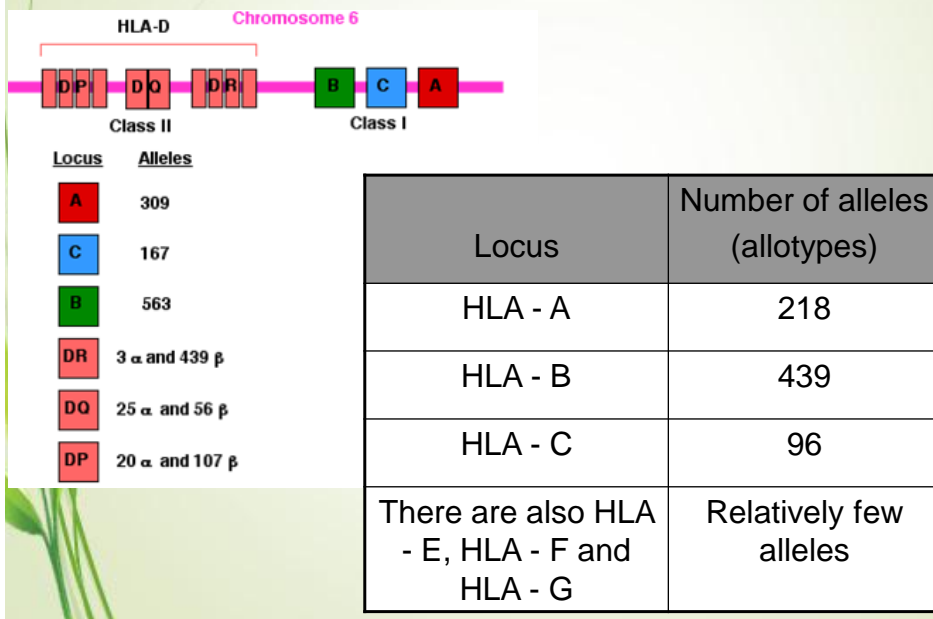


Figure 5-13 Immunobiology, 7ed. © Garland Science 2008

پلی مورفیزم

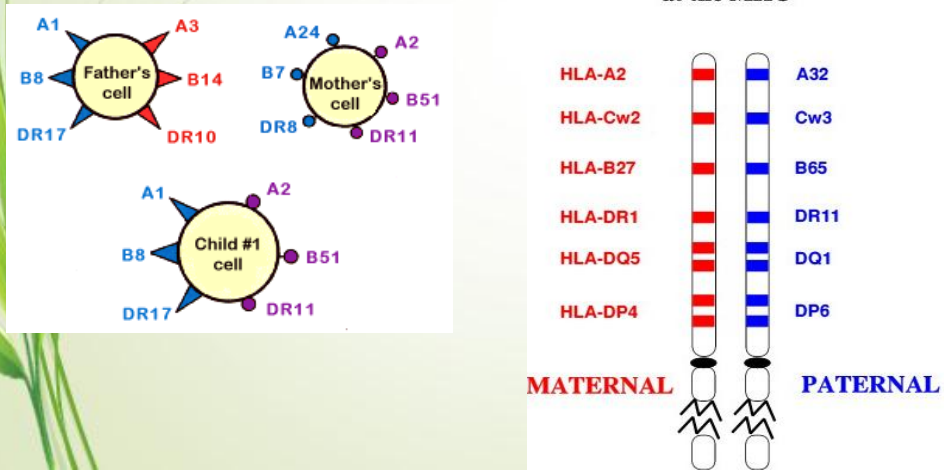
Class I polymorphism



• در انسان ال‌ها (بر اساس سرولوژی) با شماره در کنار حرف مربوط به ژن مشخص می‌شوند مثلاً

- HLA-A2 and HLA-A3 are allotypes of HLA-A
- HLA-B8 and HLA-B27 are allotypes of HLA-B

Most Humans are heterozygous at the MHC



HLA polymorphism		
MHC class	HLA locus	Number of allotypes
MHC class I	A	506
	B	872
	C	274
	E	3
	F	4
	G	10
	MHC class II	DPA1
DPB1		114
DQA1		25
DQB1		66
DRA		2
DRB1		466
DRB3		37
DRB4		7
DRB5		15

Figure 5.25 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

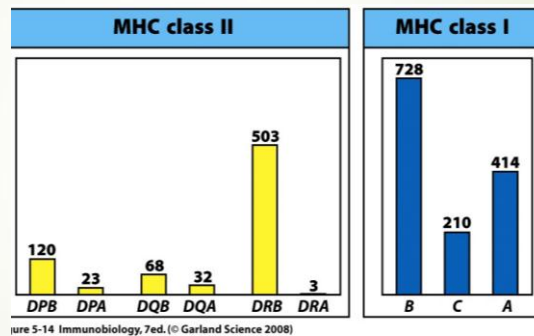


Figure 5-14 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

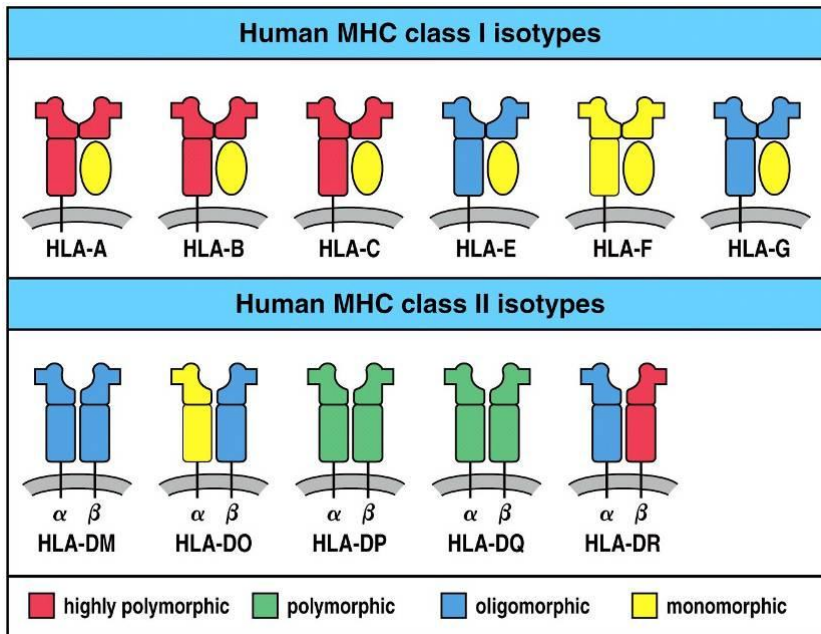


Figure 3-23 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

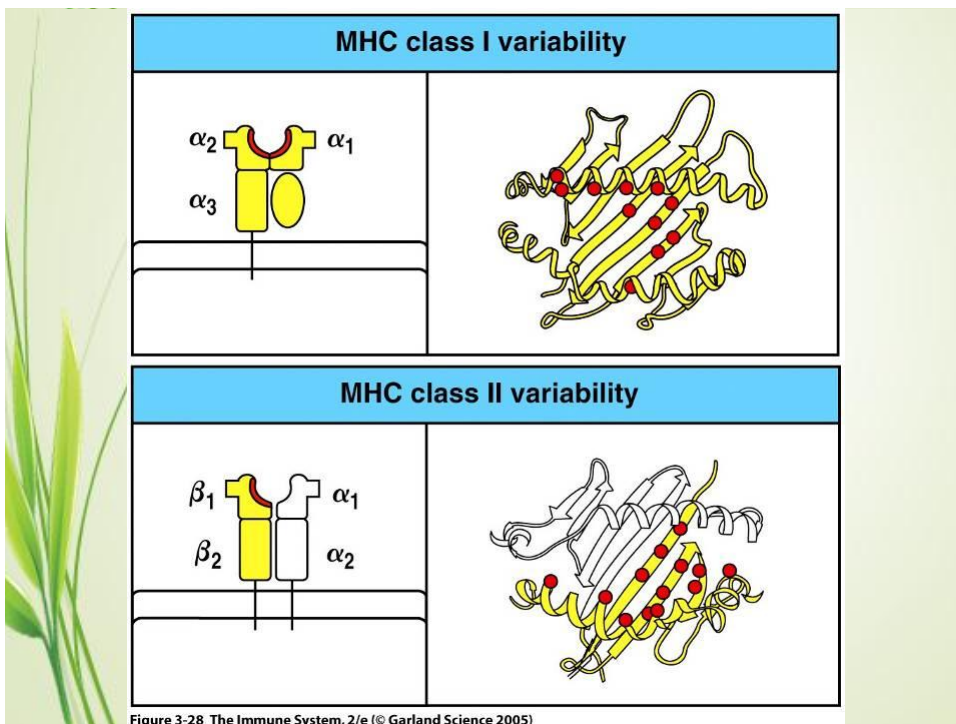


Figure 3-28 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

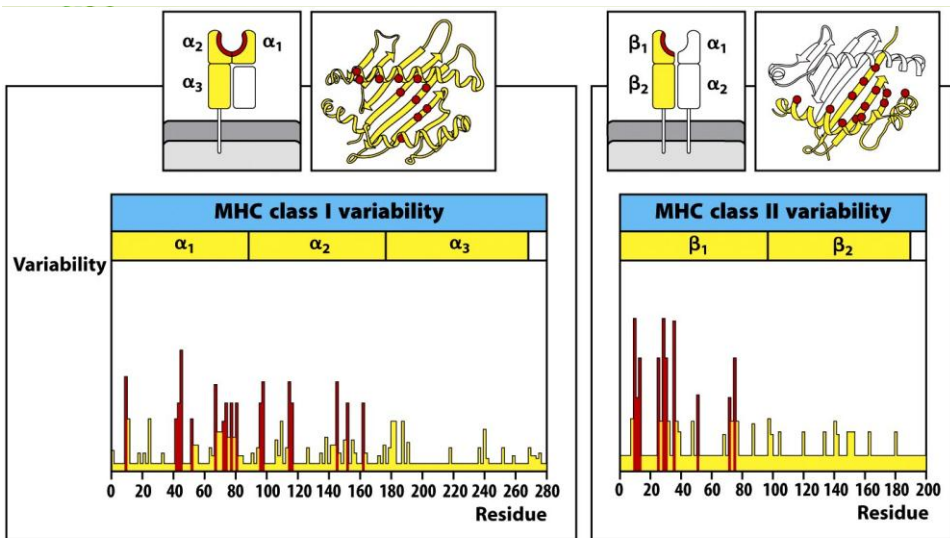
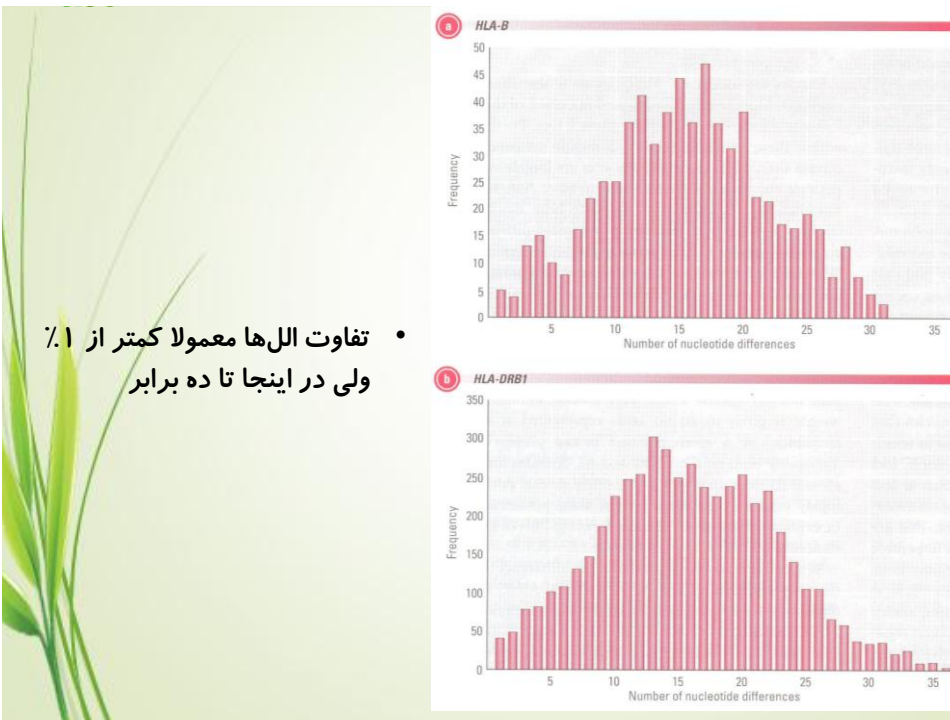


Figure 5-18 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

• تنوع در نمودار Wu-Kabat: تعداد تفاوت اسید آمینه در هر جایگاه تقسیم بر توان رایجترین اسید آمینه
 • توزیع تفاوتها بصورت غیر یکنواخت و متمرکز در نواحی خاصی از اگزونها



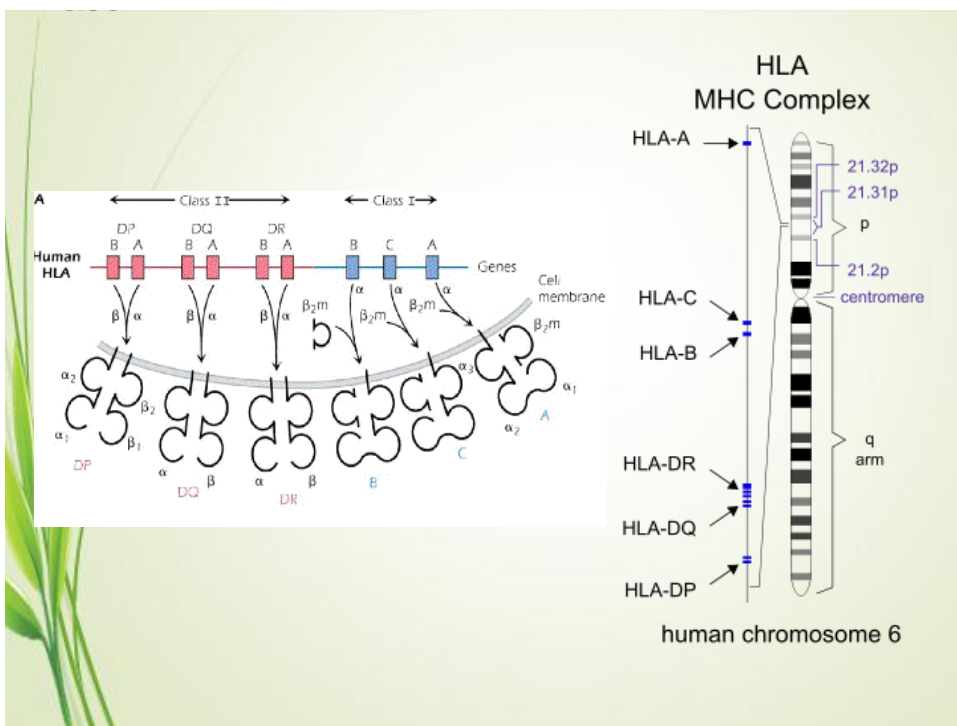
• تفاوت الیها معمولا کمتر از ۱٪ ولی در اینجا تا ده برابر

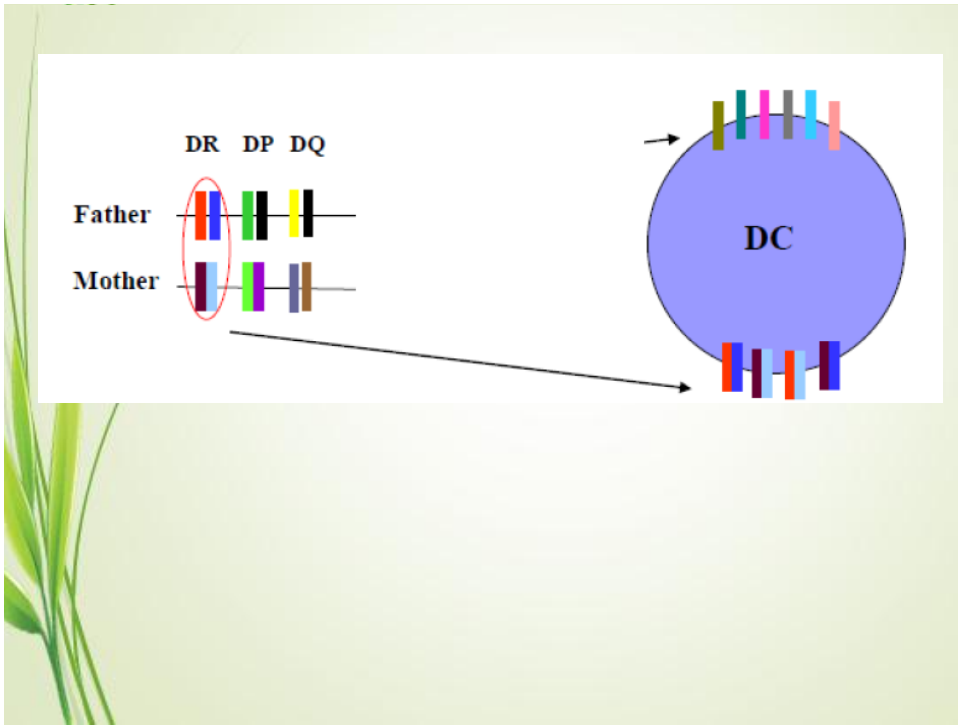
Frequencies of alleles at the HLA-A and -B loci in different populations. (From Baur, M.B. *et al.* (1984). In *Histocompatibility Testing* (Eds E.D. Albert *et al.*). Springer-Verlag, Berlin.)

Allele	Caucasoids	Mongoloids	Negroids	Allele	Caucasoids	Mongoloids	Negroids
A1	14.2	1.0	8.1	Bw41	0.9	0.1	2.3
A2	28.9	28.1	17.5	Bw42	0.2	0.5	5.8
A3	13.2	1.5	6.7	B44	12.3	6.0	7.7
A11	6.3	11.7	1.9	B45	0.4	0.1	2.3
A23	1.4	0.1	8.0	Bw46	0.1	3.6	0
A24	10.3	31.4	4.8	Bw47	0.2	0.4	0
A25	2.4	0	0	Bw48	0	1.6	0
A26	3.2	7.2	4.5	B49	1.8	0.3	2.3
A28	4.7	2.1	9.9	Bw50	1.1	0.3	0.6
A29	2.9	5.2	1.6	B51	6.2	7.8	1.9
A30	3.5	2.3	11.0	Bw52	2.0	7.3	0.6
A31	2.9	5.2	1.6	Bw53	0.5	0.3	6.7
A32	3.9	0.4	2.3	Bw54	0.1	6.7	0
Aw33	1.4	6.0	3.9	Bw55	1.6	2.1	0
Aw34	0.1	0.3	5.1	Bw56	1.1	1.5	0.3
Aw36	0.1	0.1	3.2	Bw57	2.9	0.7	2.9
Aw43	0	0	1.3	Bw58	0	1.2	0
Aw66	0.2	0.5	0.3	Bw60	3.8	6.5	2.3
AX	0.4	1.7	5.0	Bw61	2.1	11.7	1.5
Sample size*	2163	976	311	Bw62	6.1	9.6	2.6
B7	11.5	4.7	12.1	Bw63	0.7	0	1.9
B8	9.6	0.2	5.5	Bw64	1.1	0	1.3
B13	2.9	3.8	1.6	Bw65	2.6	0.2	1.6
B18	5.5	0.3	4.2	Bw67	0	0.1	0
B27	3.4	1.6	1.9	Bw71	0.1	0.4	0.8
B35	10.5	10.2	7.1	Bw72	0.3	0.5	7.1
B37	1.6	0.6	1.3	Bw73	0.1	0.2	0
B38	2.5	0.7	1.6	BX	0.4	1.6	1.3
B39	2.0	0.4	0	Sample size*	2132	968	311

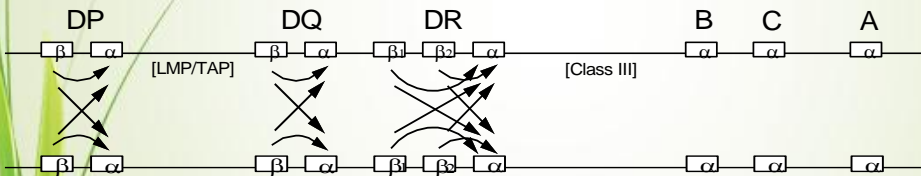
* Number of haplotypes counted.
X, unidentified allele ('blank').

• الل‌های با تواتر کمتر از ۱٪ نادر و بقیه پلی‌مورفیزم





Organization of human Class I and Class II genes on Chromosome 6



Class II:
 $4 + 4 + 8 = 16 \text{ total}$

Class I:
 6 total

MHC CLASS II	
HLA locus	Number of allotypes (proteins)
DMA	4
DMB	7
DOA	3
DOB	5
DPA1	17
DPB1	134
DQA1	47
DQB1	126
DRA	2
DRB1	860
DRB3	46
DRB4	8
DRB5	17

TABLE 8-3 Genetic diversity of MHC loci in the human population

MHC CLASS I	
HLA locus	Number of allotypes (proteins)
A	1448
B	1988
C	1119
E	3
F	4
G	16

Data obtained from <http://hla.alleles.org>, a Web site maintained by the HLA Informatics Group based at the Anthony Nolan Trust in the United Kingdom, with up-to-date information on the numbers of HLA alleles and proteins.

تکمیل نامگذاری

Table 2. Distribution as to HLA class I and II frequency of 31 patients with RAS.

Patient	HLA-A	HLA-B	HLA-Dr
1	A1 A11	B35 B63	DR13 DR16
2	A23 A26	B50 B51	DR4 DR13
3	A24 A24	B35 B65	DR1 DR16
4	A25 A34	B7 B42	DR7 DR10
5	A33 A68	B65 B71	DR1 DR 17
6	A2 A2	B7 B61	DR10 DR11
7	A2 A32	B18 B35	DR4 DR16
8	A2 A66	B35 B58	DR13 DR17
9	A74 A74	B35 B81	DR9 DR14
10	A3 A29	B35 B44	DR8 DR7
11	A1 A24	B13 B56	DR1 DR15
12	A23 A80	B44 B72	DR4 DR7
13	A24 A33	B35 B49	DR7 DR15
14	A24 A29	B51 B64	DR7 DR11
15	A2 A23	B50 B51	DR7 DR11
16	A2 A30	B18 B39	DR14 DR17
17	A32 A66	B35 B58	DR4 DR11
18	A11 A11	B7 B35	DR15 DR103
19	A2 A24	B18 B35	DR8 DR17
20	A1 A2	B37 B50	DR7 DR103
21	A1 A3	B35 B57	DR11 DR17
22	A1 A23	B18 B81	DR7 DR11
23	A24 A31	B35 B51	DR11 DR13
24	A2 A29	B44 B64	DR7 DR17
25	A2 A3	B51 B62	DR13 DR16
26	A31 A33	B39 B65	DR1 DR8
27	A24 A30	B8 B35	DR11 DR17
28	A3 A33	B35 B49	DR7 DR7
29	A11 A33	B13 B35	DR15 DR15
30	A2 A33	B41 B65	DR1 DR17
31	A2 A24	B18 B62	DR8 DR15

نامگذاری الیها

- در انسان سرولوژی با شماره (در کنار حرف مربوط به ژن) مثل:

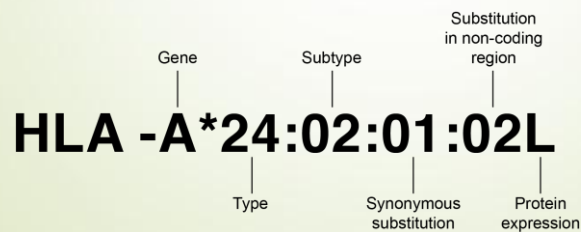
- HLA-A2 and HLA-A3 are allotypes of HLA-A
- HLA-B8 and HLA-B27 are allotypes of HLA-B

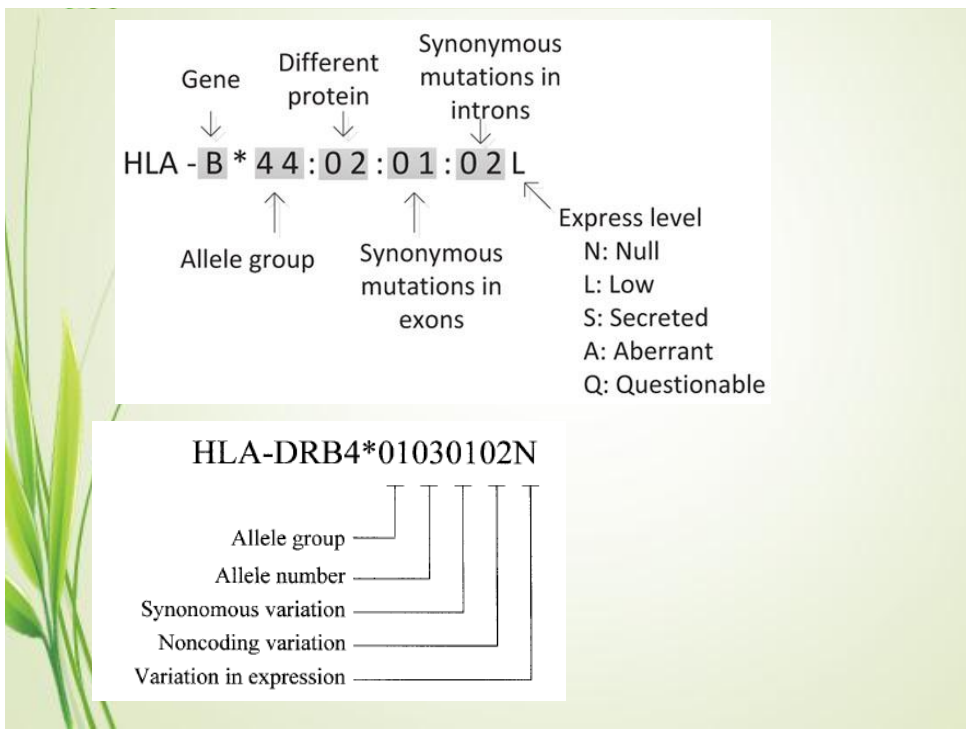
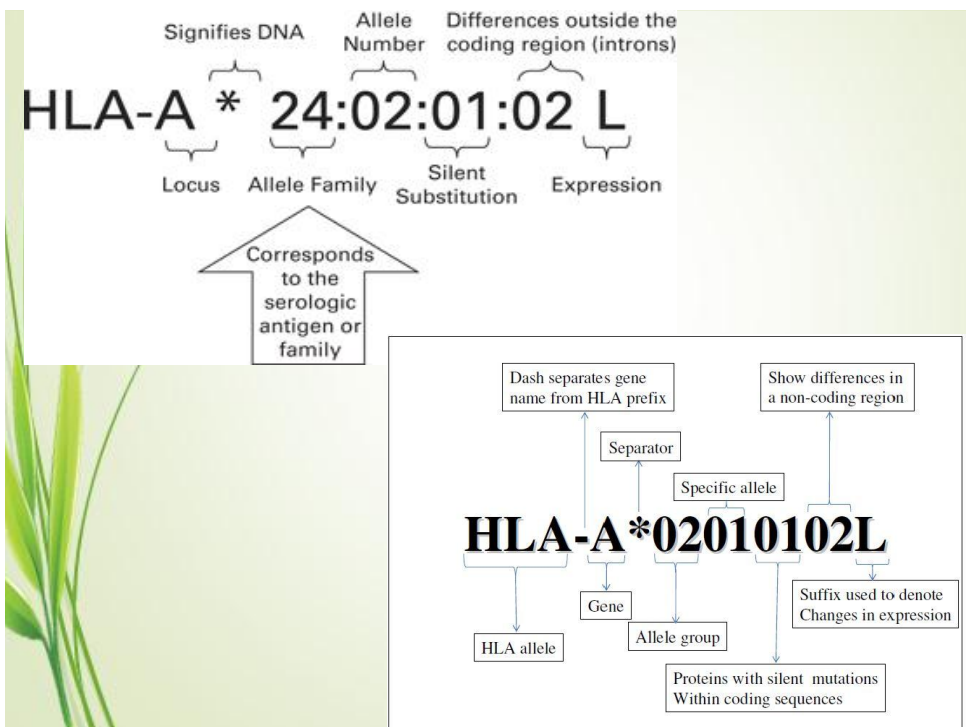
- خود ژن به صورت چهار رقمی:

- HLA-A*0101 and HLA-A*0201 are alleles of HLA-A

- بین شماره الیها و لوکوس ستاره

- دورقم اول الیهای اصلی





نامگذاری در حیوانات

نامگذاری MHC نوع I و II

- در گونه‌ها متفاوت
- بعضا اشکال متفاوت نامگذاری در مقالات
- استانداردها در نامگذاری توسط کمیته بین المللی:
 - در موش و rat در سایت Jackson Laboratory home
pagewww.informatics.jax.org/mgihome/nomen
 - در انسان World Health Organization (WHO)
- در انسان HLA در موش H2

نامگذاری MHC

- in the rat: RT1
- DLA for the dog
- GPLA for the guinea pig
- SLA for the swine
- RLA for the rabbit
- For other species, the taxonomic name : the first two letters of the genus and the first two of the species
 - Patr for the chimpanzee, **Pan troglodytes**,
 - Gogo for the gorilla, **Gorilla gorilla**,
 - Mamu for the Rhesus macaque, **Macacca mulatta**,
 - Papa for the Bonobo, **Pan paniscus**

– U برای نوع یک و D نوع دو

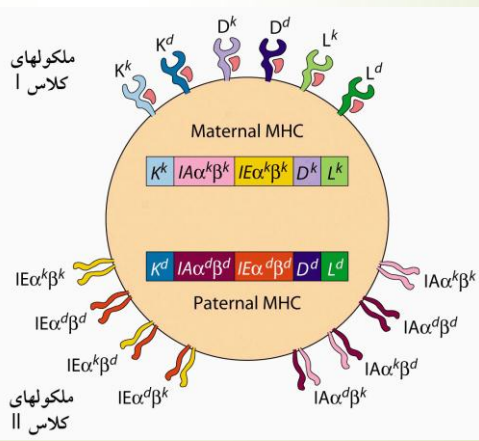
HLA-A
HLA-B
HLA-C

H-2 D
H-2 L
H-2 k

در انسان HLA در موش H2

HLA-DR
HLA-DP
HLA-DQ

H-2 IE
H-2 IA



- برای نوع دو در انسان HLA-D مثل:
 - DM, -DO, -DP, -DQ, and -DR
- موش IA or IE مثل:
 - H2-IAa, H2-IAb, H2-IEa, and H2-IEb
 - یا ساده تر IAa, IAb, IEa, and IEb
 - a و b زنجیره های آلفا و بتا
- ژن های دیگر مشابه نوع دو در موش:
 - H2-DMA و H2-DMB1 و H2-DMB2 مشابه HLA-DMA و HLA-DMB
 - انسان

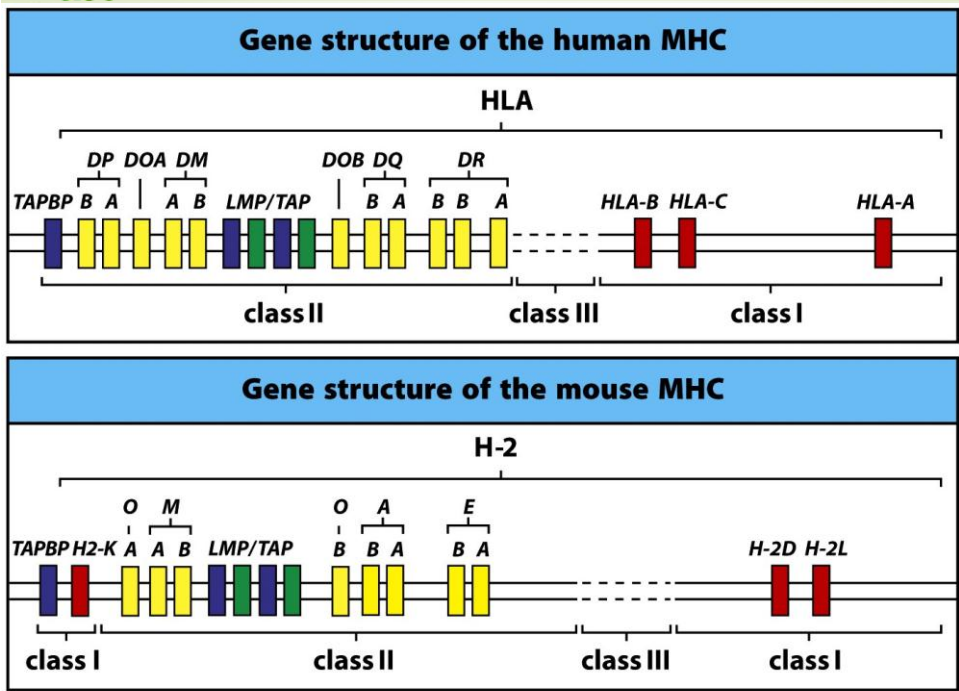
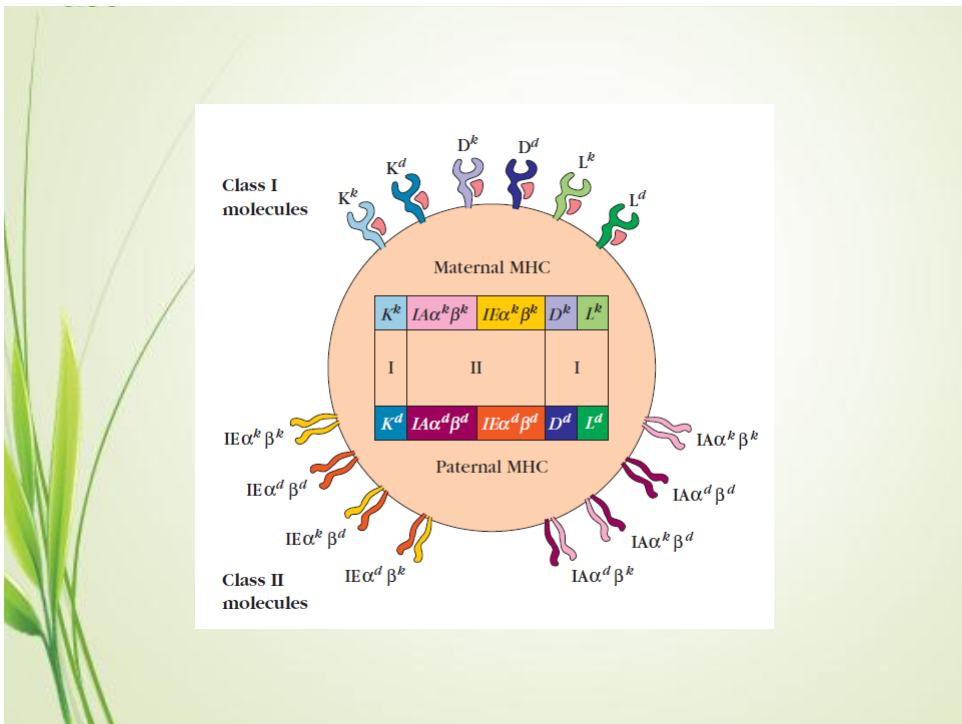
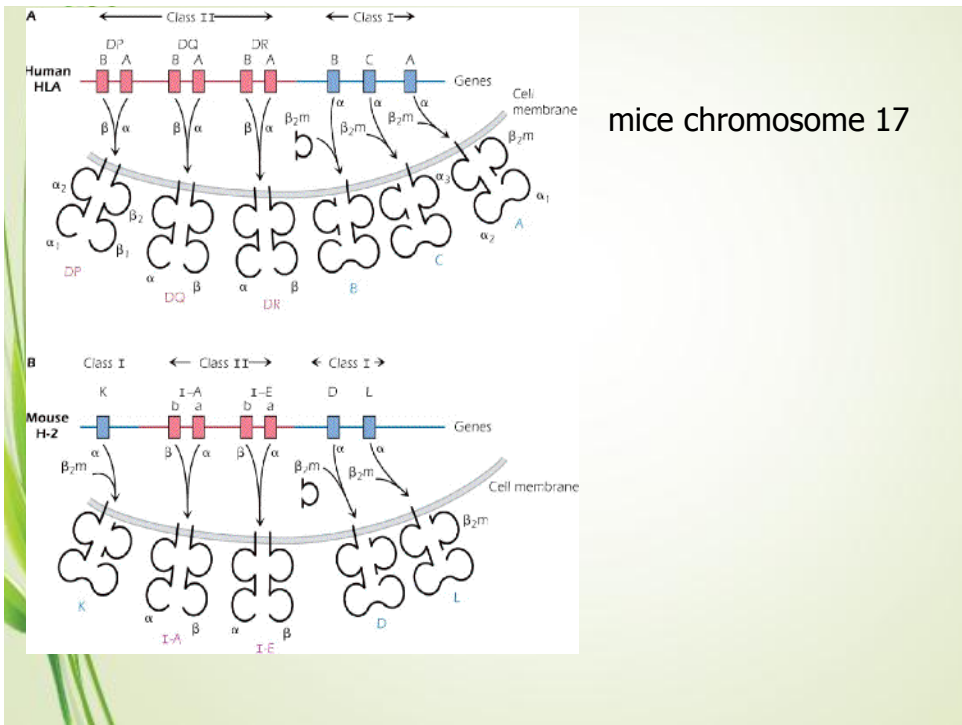


Figure 5-12 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)



- در انسان سرولوژی با شماره (در کنار حرف مربوط به ژن) مثل

- HLA-A2 and HLA-A3 are allotypes of HLA-A
- HLA-B8 and HLA-B27 are allotypes of HLA-B

- ال‌ها در موش با superscript (بالانویس) مثل $H2K^b$ و $H2K^d$

- ال‌ها در موش IA^b , IA^d , or Ie^d

	K	Ab	Aa	Eb	Ea	D
$H2^b$	b	b	b	b	b	b
$H2^d$	d	d	d	d	d	d
$H2^k$	k	k	k	k	k	k
$H2^a$	k	k	k	k	k	d
$H2^{h2}$	k	k	k	k	k	b
$H2^{h4}$	k	k	k	k	b	b
$H2^{i3}$	b	b	b	b	k	d
$H2^g$	d	d	d	d	d	b

- در موش $H2^b$, $H2^d$, or $H2^k$

يك مجموعه مرتبط ژنهاست

هاپلوتايب $H2^k$ يعني $H2-K^k$

$H2-IA^k$, $H2-IE^k$, $H2-D^k$

- در برخي موارد هم نوترکيبی

به صورت طبيعي اتفاق افتاده

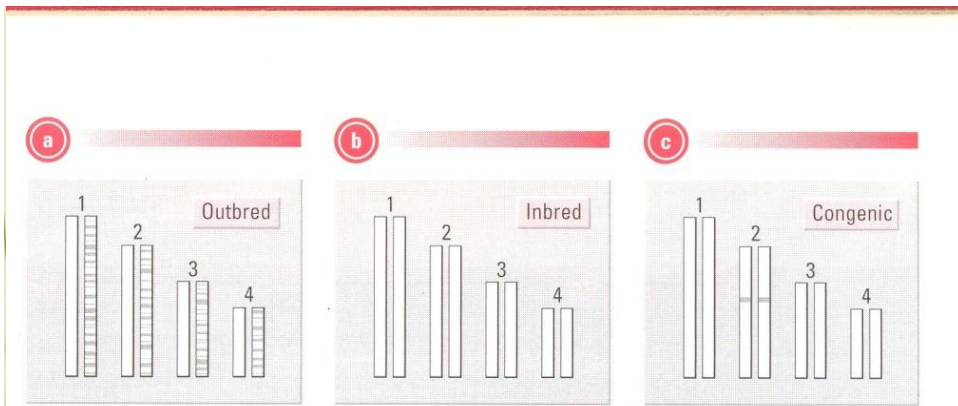
است $H2^a$

TABLE 8-2 H-2 haplotypes of some mouse strains

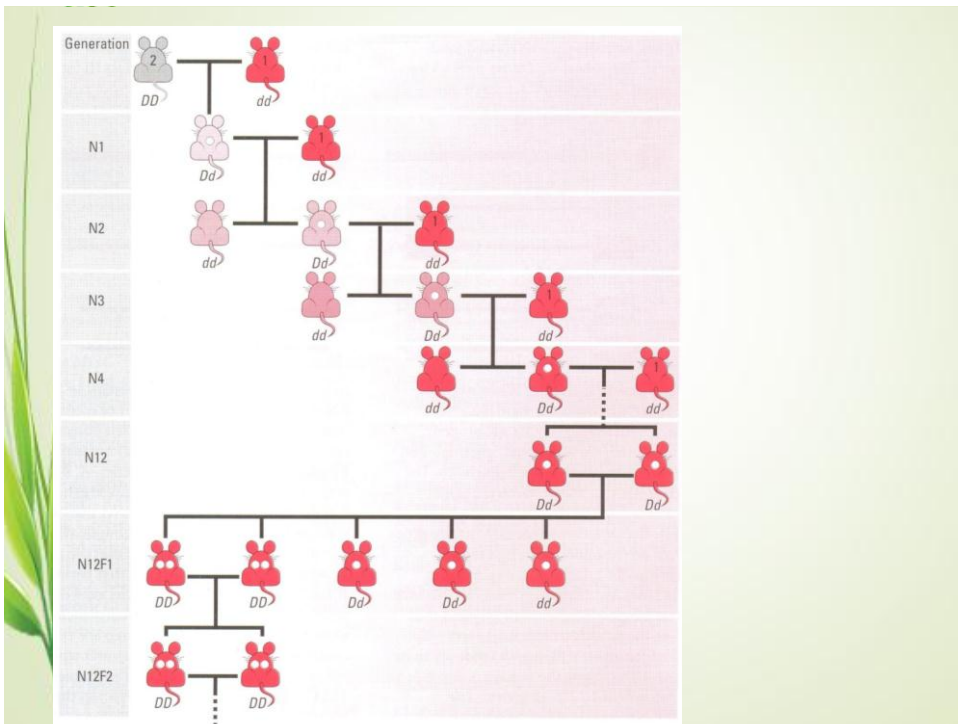
Prototype strain	Other strains with the same haplotype	Haplotype	H-2 ALLELES				
			<i>K</i>	<i>IA</i>	<i>IE</i>	<i>S</i>	<i>D</i>
CBA	AKR, C3H, B10.BR, C57BR	<i>k</i>	<i>k</i>	<i>k</i>	<i>k</i>	<i>k</i>	<i>k</i>
DBA/2	BALB/c, NZB, SEA, YBR	<i>d</i>	<i>d</i>	<i>d</i>	<i>d</i>	<i>d</i>	<i>d</i>
C57BL/10 (B10)	C57BL/6, C57L, C3H.SW, LP, 129	<i>b</i>	<i>b</i>	<i>b</i>	<i>b</i>	<i>b</i>	<i>b</i>
A	A/He, A/Sn, A/Wy, B10.A	<i>a</i>	<i>k</i>	<i>k</i>	<i>k</i>	<i>d</i>	<i>d</i>
B10.A(2R)*		<i>h2</i>	<i>k</i>	<i>k</i>	<i>k</i>	<i>d</i>	<i>b</i>
B10.A(3R)		<i>i3</i>	<i>b</i>	<i>b</i>	<i>k</i>	<i>d</i>	<i>d</i>
B10A.(4R)		<i>h4</i>	<i>k</i>	<i>k</i>	<i>b</i>	<i>b</i>	<i>b</i>
A.SW	B10.S, SJL	<i>s</i>	<i>s</i>	<i>s</i>	<i>s</i>	<i>s</i>	<i>s</i>
A.TL		<i>t1</i>	<i>s</i>	<i>k</i>	<i>k</i>	<i>k</i>	<i>d</i>
DBA/1	STOLI, B10.Q, BDP	<i>q</i>	<i>q</i>	<i>q</i>	<i>q</i>	<i>q</i>	<i>q</i>

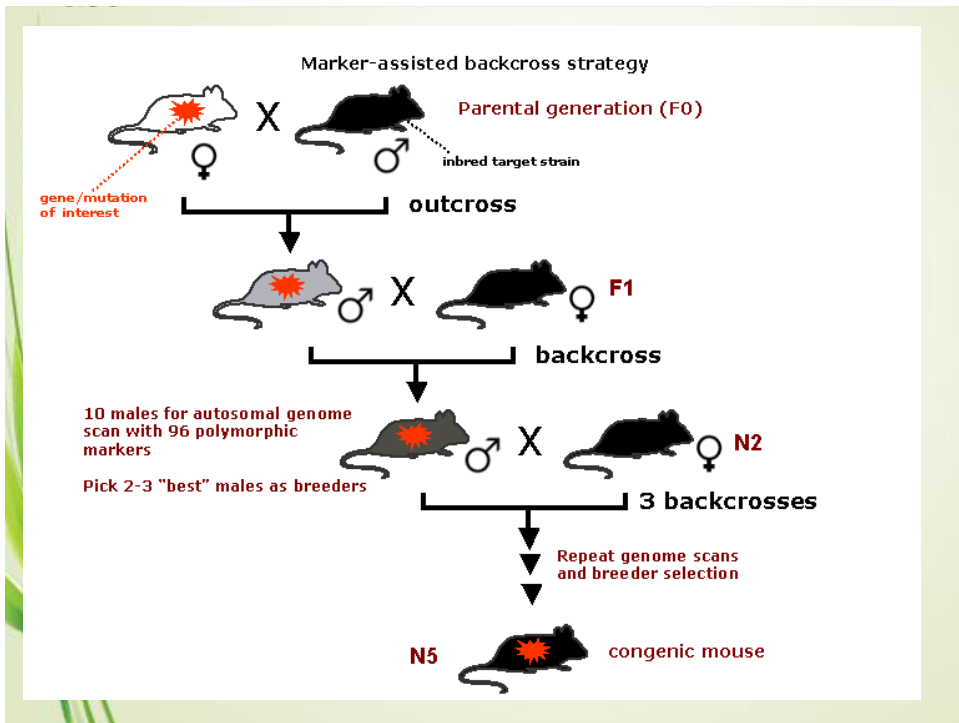
*The R designates a recombinant haplotype, in this case between the H-2^a and H-2^b types. Gene contribution from the *a* strain is shown in yellow and from the *b* strain in red.

H-2 RECOMBINANT STRAINS: INBRED-CONGENIC



- در inbred
 - هاپلوتایپهای MHC هموزیگوت
 - سینژنیک (هم ژن) syngenic
 - لنفوسیت‌ها قابل تزریق
- در congenic :
 - همه ژنها یکسان بجز یک مورد خاص مثلا MHC





هاپلوتایپ

- Linked constellation of particular alleles at distinct loci that occur as a group on a parental chromosome
- مجموعه ژن‌های MHC روی کروموزوم معمولاً بصورت کامل (a linkage group) از والدین به فرزندان می‌رسد

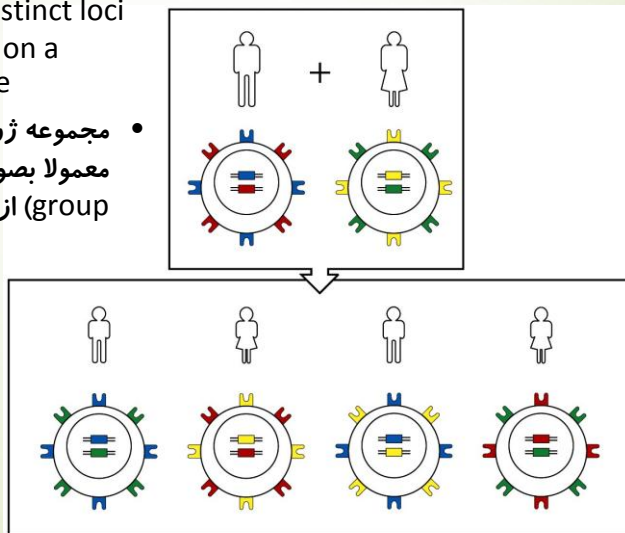
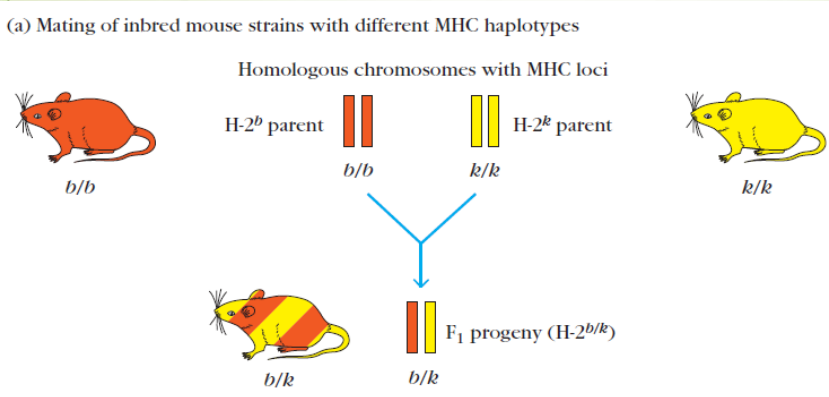
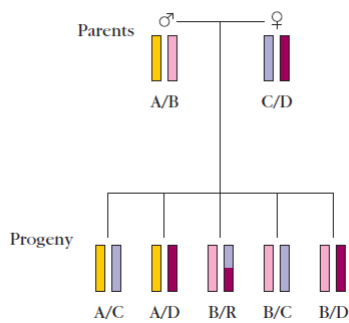


Figure 5-15 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)



The letters b/b designate a mouse homozygous for the H-2 b MHC haplotype, k/k homozygous for the H-2 k haplotype, and b/k a heterozygote. Because the MHC genes are closely linked and inherited as a set, the MHC haplotype of F1 progeny from the mating of two different inbred strains can be predicted easily.

(c) Inheritance of HLA haplotypes in a typical human family



Inheritance of HLA haplotypes in a hypothetical human family. For ease, the human paternal HLA haplotypes are arbitrarily designated A and B, maternal C and D. Note that a new haplotype, R (recombination), can arise from rare recombination of a parental haplotype (maternal shown here).

Linkage Disequilibrium

- اگر همراهی الیها در جایگاههای مرتبط با هم دیگر بیش از مقدار پیش‌بینی باشد (احتمالات) به آن عدم تعادل پیوستگی linkage disequilibrium گفته میشود
- تواتر ژن = تعداد ال در جمعیت تقسیم بر تعداد کل الیها در آن جایگاه
- مثال:

$$AA=80 \quad Aa=18 \quad aa=2 \quad \text{Total}=100$$

$$\text{تواتر } A = (2 \cdot 80) + 18 / 200 = 178 / 200$$

نکات تکاملی