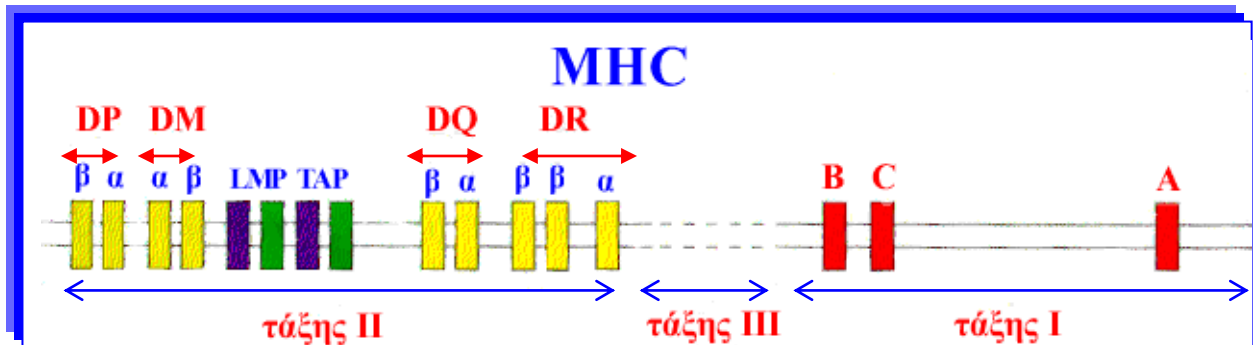


- Σε όλα σχεδόν τα σπονδυλωτά, τα οποία έχουν έως σήμερα μελετηθεί και ιδίως στα θηλαστικά, συμπεριλαμβανομένου και του ανθρώπου, έχει διαπιστωθεί η ύπαρξη μιας στενά συνδεδεμένης ομάδας γονιδίων, τα προϊόντα της οποίας σχετίζονται με την κυτταρική αναγνώριση και με την διάκριση των αυτο- και αλλο- αντιγόνων. Η ομάδα αυτή των γονιδίων, που είναι σε μεγάλο βαθμό πολυμορφικά, καλείται **μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex, MHC)**. Το MHC στον ποντικό αναφέρεται ως **H-2** και στον άνθρωπο, ύστερα από πρόταση του *Jean Dausset* (βραβείο Nobel 1981), ως **ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα (Human Leucocyte Antigen, HLA)**. Τα αντιγόνα αυτά ονομάστηκαν έτσι, επειδή, αναφέρονται στις πρωτεΐνες που κωδικοποιούνται από τα γονίδια του MHC και εκφράζονται στην επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης των λευκοκυττάρων. Ωστόσο, η ονομασία του συστήματος με τον όρο MHC, θεωρείται σήμερα ως η πλέον αντιπροσωπευτική¹. Το νοηματικό περιεχόμενο του MHC προσδιορίζεται ως εξής:
 - **Μείζον (Major)**, διότι, σε αντίθεση με τα *ελάσσονα συστήματα ιστοσυμβατότητας (minor Histocompatibility loci, mH)*, είναι πολύ σημαντικό για την ταχεία ή μη απόρριψη μοσχευμάτων και την δημιουργία μεγάλου αριθμού κυταροτοξικών αντισωμάτων.
 - **Σύμπλεγμα (Complex)**, επειδή αποτελείται από πολλούς γενετικούς τόπους που είναι στενά συνδεδεμένοι μεταξύ τους και κληρονομούνται σαν σύνολο (*“en block”*).
 - **Ιστοσυμβατότητα (Histocompatibility)**, γιατί η προσπάθεια αφορούσε, τουλάχιστον στα αρχικά στάδια των ερευνών, τη σημασία της ιστοσυμβατότητας στις μεταμοσχεύσεις οργάνων.
- Τα γονίδια του MHC συμπλέγματος καθορίζουν την απαντητικότητα ή μη απαντητικότητα των T-λεμφοκυττάρων σε ποικίλα αντιγόνα. Για τον λόγο αυτό ονομάζονται και **γονίδια της ανοσιακής απάντησης (immune response genes, Ir)**.
- Το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας του ανθρώπου είναι ένα πολύμορφο γενετικό σύστημα αποτελούμενο από περίπου 200 άνισα κατανεμημένα γονίδια. Εντοπίζεται στο *βραχύ σκέλος (p)* του *χρωμοσώματος 6* σε απόσταση *17cM* από το *κεντρομερίδιο*. Το σύστημα αυτό αντιπροσωπεύει το 1/1000 της όλης γενετικής πληροφορίας του ανθρώπου και καταλαμβάνει έκταση η οποία κυμαίνεται από *2.5 Mbp* (mega basis pair) έως *4 Mbp* (αντιστοιχεί στο μέγεθος του γενώματος της *E.coli*) ή *4.000 Kb* και αντιπροσωπεύει ένα από τα πλέον καλά μελετημένα βιολογικά συστήματα.

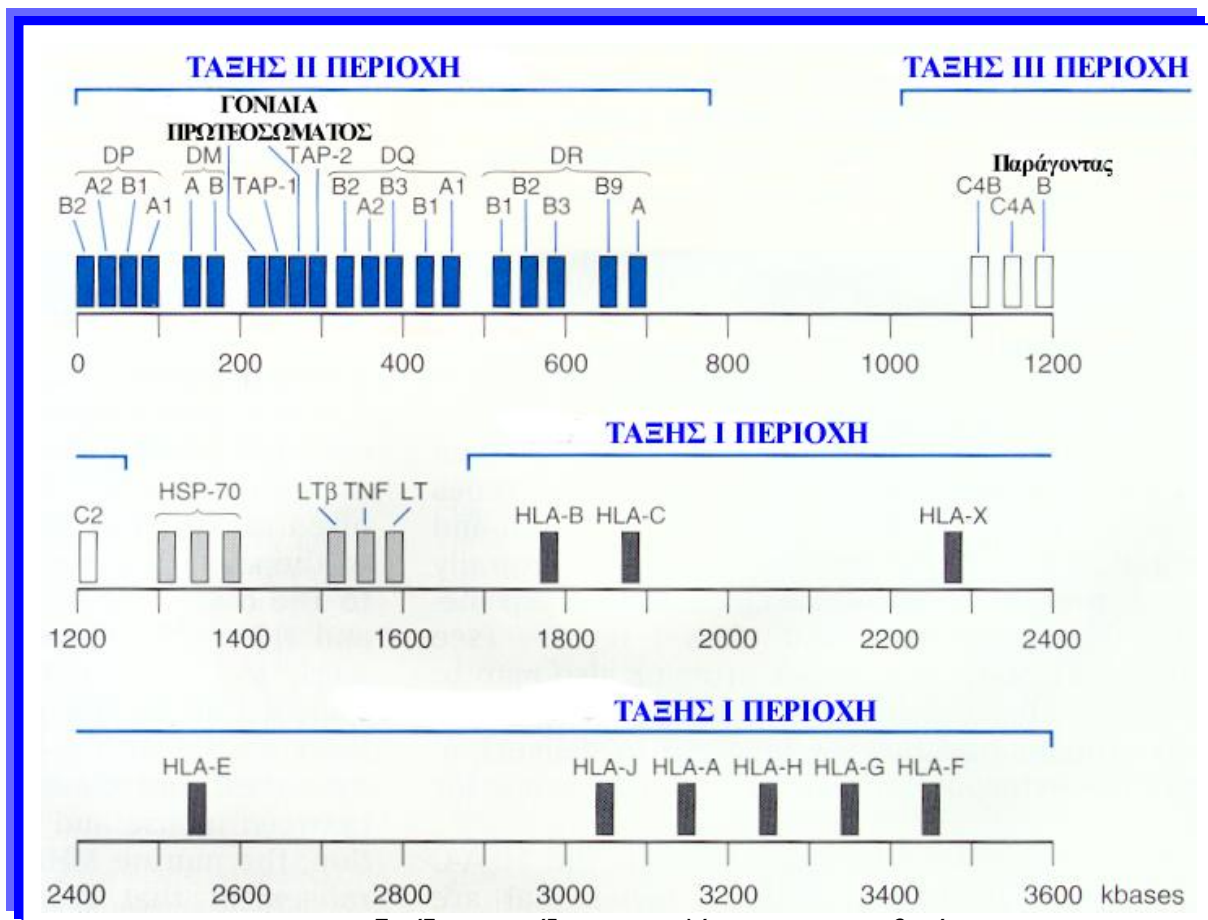
¹ Για να αποφευχθεί κάθε σύγχυση από τις διπλές ονομασίες, τα γονίδια και τα αντιγόνα του MHC συστήματος θα αναφέρονται στο βιβλίο αυτό ως *MHC-γονίδια* και *MHC-αντιγόνα* ή *μόρια*.

ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΓΟΝΙΔΙΩΝ

- Το MHC αποτελείται από εκφραζόμενα γονίδια και ψευδογονίδια, τα οποία οργανώνονται σε **τρία μεγάλα αθροίσματα (clusters)** με κατεύθυνση από το κεντρομερίδιο προς το τελομέρος ως εξής: *τάξης II, III και I*.
- Κάθε ένα από αυτά τα αθροίσματα αντιστοιχεί σε πολλές **γονιδιακές θέσεις ή τόπους (loci)** (εικόνα X.X και X.X). Κάθε ένας από τους τόπους αυτούς μπορεί να έχει στο χρωμόσωμα πολλές **γονιδιακές μορφές ή αλληλόμορφα γονίδια (alleles)**.



Εικόνα X.X Οργάνωση των γονιδιακών τόπων του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας.



Εικόνα X.X Γονίδια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας.

ΟΝΟΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

- Από το 1989 η ονοματολογία των παραγόντων του MHC συστήματος αλλάζει γρήγορα. Το φαινόμενο αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι συνέχεια ανακαλύπτονται καινούργια αλληλόμορφα γονίδια. Επιπλέον, ο διαφορετικός τρόπος γραφής των γονιδίων του MHC συστήματος, ανάλογα με τη μέθοδο (ορολογική ή μοριακή) που χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό τους, αποτελεί συχνό πρόβλημα για τα άτομα που αρχίζουν να μελετούν το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας.
- Αρχικά ο προσδιορισμός των αντιγόνων του MHC συστήματος στηρίχθηκε σε ορολογικές μεθόδους με την χρησιμοποίηση αντι-ορών (οροί που περιέχουν αντισώματα έναντι κάποιων συγκεκριμένων HLA-αντιγόνων). Είναι όμως γνωστό ότι τα αντισώματα μπορούν να αναγνωρίσουν επιτόπους που είναι κοινοί σε περισσότερα MHC-αντιγόνα. Έτσι, είναι δύσκολο, πολλές φορές, να αναγνωριστεί ποιά είναι τα MHC-αντιγόνα που βρίσκονται στα λεμφοκύτταρα του εξεταζόμενου ατόμου. Επιπλέον, μπορεί, εξαιτίας του μεγάλου πολυμορφισμού του συστήματος, MHC-αντιγόνα που φαίνονται, με την ορολογική μέθοδο ίδια, να διαφέρουν, σε μοριακό επίπεδο, στην αλληλουχία των αμινοξέων τους στην πρωτεϊνική αλυσίδα. Κάθε αντιγόνο του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας που προσδιορίζεται με **ορολογικές μεθόδους** χαρακτηρίζεται (πίνακας 5.1):
 1. Με το σύμβολο *MHC* ή *HLA* που υποδηλώνει το σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας.
 2. Ένα γράμμα που αντιπροσωπεύει τον τόπο (*MHC* ή *HLA-A*, **-DR**, **-DQ**).
 3. Ένα αριθμό που χαρακτηρίζει το αντιγόνο (*MHC* ή *HLA-A1*, **-DR4**, **-DQ5**).
 4. Μερικά αντιγόνα (εξαιρουμένων των MHC-C και των MHC τάξης II) συνοδεύονται από το γράμμα «*w*» το οποίο γράφεται μπροστά από τον αριθμό (από την Αγγλική λέξη workshop) και σημαίνει ότι είναι υπό έρευνα και η ονομασία τους δεν έχει ακόμα οριστικοποιηθεί.
- Σε **μοριακό επίπεδο**, τα αλληλόμορφα των γονιδίων κάθε τόπου χαρακτηρίζονται από τετραψήφιους αριθμούς, οι οποίοι χωρίζονται με έναν αστερίσκο από την ονομασία του τόπου (πίνακας 5.1).

Πίνακας 5.1 Παραδείγματα του τρόπου ονομασίας των αλληλόμορφων γονιδίων του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας.

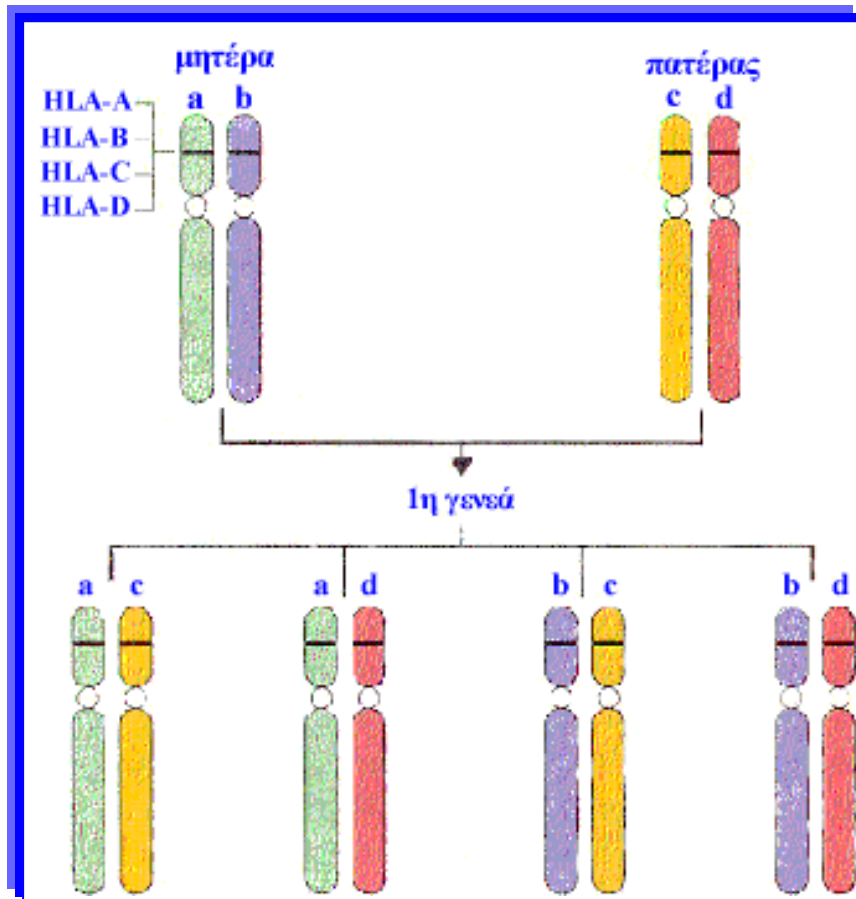
Γενική αρχή της ονοματολογίας

Τόπος	Τύπος αλληλόμορφου	Υπότυπος
(MHC) HLA ² – X*	00	00
Αλληλόμορφο γονίδιο	Ορολογική ονομασία του αλληλόμορφου γονιδίου	
Τάξης I		
(MHC) HLA – A * 0101	(MHC) HLA - A1	
(MHC) HLA – B * 0801	(MHC) HLA - B8	
Τάξης II		
(MHC) HLA – DRB1 * 0101	(MHC) HLA - DR1	
(MHC) HLA – DRB1 * 0102	(MHC) HLA - DR1	
(MHC) HLA – DRB1 * 0103	(MHC) HLA - DR1	

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΜΕΤΑΒΙΒΑΣΗ ΤΟΥ ΜHC ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

- Κάθε άτομο φέρει στο χρωμόσωμα 6 ένα μόνο από τα αλληλόμορφα γονίδια που αντιστοιχούν σε ένα συγκεκριμένο MHC-γονίδιο. Τα αλληλόμορφα αυτά γονίδια κληρονομούνται σαν δύο σύνολα (sets), ένα από κάθε γονέα, χωρίς διάσπαση και ανασυνδυασμό μεταξύ των διαφόρων θέσεων. Κάθε σύνολο αλληλόμορφων γονιδίων ονομάζεται **απλότυπος**. Έτσι, ένα άτομο κληρονομεί έναν απλότυπο από τη μητέρα και έναν από τον πατέρα (εικόνα Χ.Χ). Δύο απλότυποι, ένας από κάθε γονιό, αποτελούν τον **γονότυπο** και η απλή αναγραφή των αντιγόνων σύμφωνα με τη σειρά των γονιδίων πάνω στο χρωμόσωμα είναι ο **φαινότυπος**.

² Στην καθημερινή εργαστηριακή και κλινική πρακτική έχει επικρατήσει το σύμβολο «HLA».

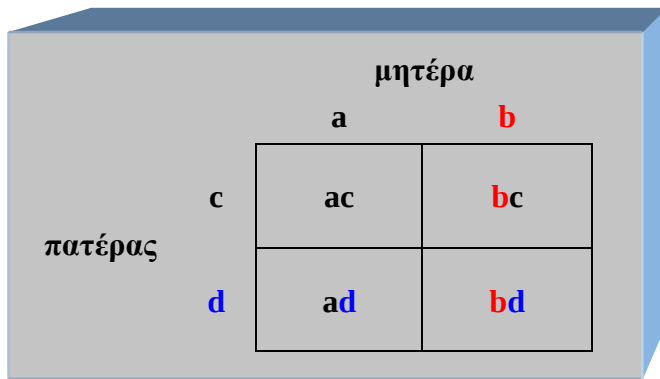


Εικόνα X.X Κληρονομική μεταβίβαση των γονιδίων του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας.

- Ένα άτομο μπορεί να φέρει δύο ίδια αλληλόμορφα γονίδια (*ομόζυγο*) ή δύο διαφορετικά αλληλόμορφα (*ετερόζυγο*). Σε έναν ανοιχτό αναπαραγωγικό πληθυσμό οι απόγονοι είναι γενικά ετερόζυγοι σε πολλούς τόπους.
- Οι MHC θέσεις είναι στενά συνδεδεμένες και κληρονομούνται από τον κάθε γονιό ως απλότυποι. Έτσι, υπάρχει 25% πιθανότητα σε ανοιχτούς αναπαραγωγικούς πληθυσμούς δύο αδέρφια να έχουν κοινούς και τους δύο απλότυπους (μητρικό και πατρικό) (**MHC-ταυτόσημα, identical**), 25% πιθανότητα να μην έχουν κοινό κανέναν απλότυπο και 50% πιθανότητα να έχουν κοινό μόνο έναν απλότυπο (**απλοταυτόσημα, haploidentical**).

Παράδειγμα.

1. Ας υποθεθεί ότι η μητέρα έχει τους HLA-απλότυπους **a** και **b** και ο πατέρας έχει τους HLA-απλότυπους **c** και **d**. Οι πιθανοί απλοτυπικοί συνδυασμοί των παιδιών θα είναι **ac**, **ad**, **bc** και **bd** (εικόνα 1.3).



Εικόνα 1.3 Κληρονóμηση των HLA-απλοτύπων.



- Μην προχωρήσεις παρακάτω εάν δεν διαβάσεις προσεκτικά τις σημειώσεις 1 και 2, οι οποίες εξηγούν την εικόνα 1.3.
- Πρόσεξε τα χρώματα στα γράμματα και τους αριθμούς.

Σημείωση 1^η. Τα MHC-αντιγόνα που αντιστοιχούν στους απλότυπους της **μητέρας** και του **πατέρα** είναι τα εξής:

Απλότυπος **a**: MHC-A1, -B7, -DR1.

Απλότυπος **b**: MHC-A2, -B8, -DR4.

Άρα, ο φαινότυπος της μητέρας (**a** και **b**) θα είναι: MHC-A1, -A2, -B7, -B8, -DR1, -DR4.

Απλότυπος **c**: MHC-A3, -B27, -DR11.

Απλότυπος **d**: MHC-A32, -B57, -DR15.

Άρα, ο φαινότυπος του πατέρα (**c** και **d**) θα είναι: MHC-A3, -A32, -B27, -B57, -DR11, -DR15.

Σημείωση 2^η. Τα MHC-αντιγόνα που αντιστοιχούν στους πιθανούς απλοτυπικούς συνδυασμούς των παιδιών θα είναι:

- Φαινότυπος **a c**: MHC-A1, -A3, -B7, -B27, -DR1, -DR11.
- Φαινότυπος **a d**: MHC-A1, -A32, -B7, -B57, -DR1, -DR15.
- Φαινότυπος **b c**: MHC-A2, -A3, -B8, -B27, -DR4, -DR11.
- Φαινότυπος **b d**: MHC-A2, -A32, -B8, -B57, -DR4, -DR15.

2. Στη περίπτωση που οι δύο γονείς έχουν έναν κοινό MHC-απλότυπο, τότε ένα από τα παιδιά θα είναι MHC-όμοιο με έναν από τους γονείς. Έτσι για παράδειγμα, εάν η μητέρα έχει τους MHC-απλότυπους **a** και **b** και ο πατέρας έχει τους MHC-απλότυπους **a** και **d**, τότε το 50% των παιδιών θα είναι MHC-όμοιο με έναν από τους γονείς (εικόνα 1.4).

		μητέρα	
		a	b
πατέρας	a	aa	ab
	d	ad	bd

Εικόνα 1.4 Κληρονομήση του MHC από γονείς με κοινό απλότυπο.

5-1 Καινούργιοι MHC-απλότυποι

- Σε σπάνιες περιπτώσεις, μπορεί να συμβεί ανασυνδυασμός του γονιδίου, με αποτέλεσμα έναν καινούργιο απλότυπο. Οι ανασυνδυασμοί, οι οποίοι είναι συχνότεροι στις γυναίκες, παρατηρούνται σε ορισμένες θέσεις του ανθρώπινου MHC. Για παράδειγμα, μεταξύ των MHC-γονιδίων που ονομάζονται -DRA και -DQA δεν έχει ποτέ παρατηρηθεί ανασυνδυασμός και συνεπώς η περιοχή αυτή κληρονομείται γενικά ως σύνολο (en block).
- Ανασυνδυασμοί παρατηρούνται συχνά μεταξύ των MHC-γονιδίων -DP και -DQ, ενώ θέσεις με υψηλό βαθμό ανασυνδυασμού έχουν παρατηρηθεί και μέσα στα τάξης I και III αθροίσματα.

5-2 Linkage disequilibrium – «Δ»

- Ένα από τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του MHC συστήματος είναι η εμφάνιση μέσα σε έναν πληθυσμό ορισμένων συνδυασμών αλληλομόρφων γονιδίων περισσότερο συχνά από ότι θα αναμενόταν, σαν ένα είδος συνδυασμών προτιμήσεως μεταξύ των διαφόρων γονιδίων. Το γεγονός αυτό ονομάζεται **διαταραχή της ισορροπίας σύνδεσης των γονιδίων ή συσχέτιση αλληλομόρφων** ή "**Δ**" (**linkage disequilibrium ή allelic association**), όπου "**Δ**" είναι η διαφορά μεταξύ της παρατηρούμενης και της αναμενόμενης συχνότητας ενός απλοτύπου.
- Το "**Δ**", δεν περιορίζεται μόνο σε δύο γενετικούς τοπούς, αλλά τους αφορά όλους, έτσι ώστε ολόκληρη η περιοχή του χρωμοσώματος 6 να είναι σε "**Δ**".

ΤΑΞΕΙΣ ΤΩΝ MHC-ΓΟΝΙΔΙΩΝ

5-3 Τάξης I MHC-γονίδια

- Τα τάξης I MHC-γονίδια εντοπίζονται στο τελομερικό άκρο του MHC συμπλέγματος και καταλαμβάνουν έκταση 2000Kb (ή 2Mbp) περίπου.
- Τα τάξης I MHC-γονίδια περιλαμβάνουν έναν μεγάλο αριθμό γονιδίων, τμημάτων γονιδίων και ψευδογονιδίων (εικόνα X.X). Αυτά διακρίνονται σε:

1. «Κλασσικά» MHC-A, -B και -C γονίδια που αποτελούν θεμελιώδη συστατικά της ανοσιακής απάντησης.
 2. Μη κλασσικά MHC-E, -F και -G γονίδια. Ο MHC-E τύπος εντοπίζεται μεταξύ των MHC-B και C τύπων, ενώ οι MHC-F και -G τύποι εδράζονται τελομερικά του MHC-A τύπου.
 3. Άλλα γονίδια λιγότερο σχετιζόμενα με τις τάξης I γονιδιακές ακολουθίες.
- Τα MHC-G μόρια εκφράζονται μόνο σε τροφοβλαστικά κύτταρα, σε πλακούντες πρώτου τριμήνου και σε κυτταρικές σειρές προερχόμενες από τέτοιους ιστούς. Διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανοσιακή αλληλεπίδραση μητέρας και εμβρύου, εμποδίζοντας έτσι την πρόκληση ανοσιακής απάντησης της μητέρας έναντι του πλακούντα.

5-4 Τάξης II MHC-γονίδια

- Τα τάξης II MHC-γονίδια εδράζονται κοντά στο κεντρομέρος του χρωμοσώματος 6 και καταλαμβάνουν έκταση περίπου 1000Kb (1 Mbp) (εικόνα X.X).
- Η τάξης II MHC-περιοχή περιλαμβάνει *τρεις κυρίως γενετικούς τύπους*, που είναι:
 1. Ο MHC-DR τύπος.
 2. Ο MHC-DQ τύπος.
 3. Ο MHC-DP τύπος.

Τα προϊόντα των τύπων αυτών ευθύνονται για την παρουσίαση του αντιγονικού πεπτιδίου στα CD4⁺ T-λεμφοκύτταρα κατά την ανοσιακή απάντηση.
- Κοινό χαρακτηριστικό των πρωτεϊνών που κωδικοποιούνται από τα γονίδια της τάξης II MHC-περιοχής είναι οι δομικές ομοιότητες τους, καθώς και ο υψηλός βαθμός πολυμορφισμού τους.
- Ο γενετικός τύπος MHC-DR εντοπίζεται κοντά στο τελομέρος, αποτελείται από ένα **A γονίδιο (DRA)** και περισσότερα του ενός **B γονίδια (DRB)**. Το DRA γονίδιο είναι ελάχιστα πολυμορφικό, σε αντίθεση με τα DRB γονίδια, τα οποία είναι εξαιρετικά πολυμορφικά. Έχουν αναγνωρισθεί εννέα DRB γονίδια (τα DRB1-DRB9), από τα οποία, όλα, εκτός των DRB1, 3, 4 και 5 είναι ψευδογονίδια. Επίσης, μέσα στον MHC-DR τύπο παρατηρούνται αρκετές αναδιατάξεις γονιδίων, οι οποίες ευθύνονται για την δημιουργία των DR απλοτύπων. Κοινή σε όλους τους απλοτύπους είναι η ύπαρξη ενός DRA γονιδίου, ενώ διαφορές παρατηρούνται στον αριθμό των MHC-DRB γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες που εκφράζονται στην επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης. Έχουν αναγνωρισθεί πέντε διαφορετικές απλοτυπικές ομάδες. Αυτές είναι οι MHC-DR1, -DR8, -DR51, -DR52 και -DR53.
- Το MHC-DRA γονίδιο κωδικοποιεί την DRα αλυσίδα που μπορεί να συνδυάζεται με τις πρωτεΐνες που κωδικοποιούν τα MHC-DRB1, -DRB3, -DRB4 και -DRB5 γονίδια, σχηματίζοντας

τα HLA-DRαβ1, -DRαβ3, -DRαβ4 και -DRαβ5 αντιγόνα. Από αυτά, τα HLA-DRαβ1 αντιγόνα είναι λειτουργικά και φέρουν τις ορολογικά προσδιοριζόμενες HLA-DR ειδικότητες, ενώ τα HLA-DRαβ3, -DRαβ4 και -DRαβ5 αντιγόνα φέρουν τις υπερτυπικές ειδικότητες των HLA-DRw52, -DRw53 και -DRw51 αντίστοιχα και σχετίζονται με ορισμένες υποομάδες των ορολογικά προσδιοριζόμενων HLA-DR ειδικοτήτων.

- **Ο γενετικός τύπος MHC-DQ** εντοπίζεται ανάμεσα στους γενετικούς τύπους MHC-DR και MHC-DP (εικόνα X.X). Αποτελείται από **δύο A γονίδια**, τα **MHC-DQA1** και **-DQA2** και **τρία B γονίδια**, τα **MHC-DQB1**, **-DQB2** και **-DQB3** γονίδια. Από τα γονίδια αυτά, τα MHC-DQA1 και -DQB1 κωδικοποιούν τις α και β αλυσίδες των HLA-DQα1 και -DQβ1 αντιγόνων αντίστοιχα, τα MHC-DQA2 και -DQB2 γονίδια δεν εκφράζονται σε μεγάλο βαθμό, παρά το γεγονός ότι μεταγράφονται, ενώ το MHC-DQB3 είναι ψευδογονίδιο. Σε αντίθεση με τον MHC-DR γενετικό τύπο, στον MHC-DQ γενετικό τύπο παρατηρείται πολυμορφισμός τόσο των MHC-DQA όσο και των -DQB γονιδίων.
- **Ο γενετικός τύπος MHC-DP** εντοπίζεται κοντά στο κεντρομέρος (εικόνα X.X) και αποτελείται από **δύο A γονίδια**, τα **MHC-DPA1** και **-DPA2** και **δύο B γονίδια**, τα **MHC-DPB1** και **-DPB2**. Τα γονίδια MHC-DPA1 και -DPB1 κωδικοποιούν πρωτεΐνες που σχηματίζουν τα HLA-DP-αντιγόνα, τα οποία εκφράζονται σε αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και σε ενεργοποιημένα T-κύτταρα. Τα γονίδια MHC-DPA2 και -DPB2 τα οποία είναι ψευδογονίδια ανίκανα να παράγουν λειτουργικά προϊόντα. Η HLA-DPα αλυσίδα παρουσιάζει περιορισμένο πολυμορφισμό, ενώ η -DPβ αλυσίδα είναι εξαιρετικά πολυμορφική.

5-5 Άλλα γονίδια στην MHC-περιοχή

- Άλλοι γενετικοί τύποι που περιλαμβάνονται στην τάξης II MHC-περιοχή είναι:
 1. Οι **MHC- DNA** και **DOB**.
 2. Οι **MHC-DMA** και **-DMB**. Βρίσκονται ανάμεσα στα DNA και DOB γονίδια και αποτελούν μέλη της *οικογένειας των γονιδίων των ανοσοσφαιρινών (Ig gene family)*.
 3. Οι **LMP2**, **LMP7**, **TAP1** και **TAP2**. Αυτοί οι γενετικοί τύποι κωδικοποιούν πρωτεΐνες που σχετίζονται με την επεξεργασία και μεταφορά του αντιγονικού πεπτιδίου από τα τάξης I MHC-αντιγόνα (ενδογενής ή τάξης I οδός παρουσίασης των αντιγόνων).
 4. Ο **RING9**, του οποίου η λειτουργία δεν έχει προς το παρόν προσδιορισθεί.
 5. Ο **RING3**, βρίσκεται ανάμεσα στα DNA και DMA γονίδια. Αυτό, εκφράζεται σε μια μεγάλη ποικιλία ιστών, η λειτουργία του όμως παραμένει προς το παρόν άγνωστη.
 6. Οι **Y4** και **Y5** στη θέση του RING3. Πιθανόν το Y4 να ταυτίζεται με το RING3.

7. Ένα σύμπλεγμα γονιδίων που περιλαμβάνει το γονίδιο **11A2** του κολλαγόνου (**COL1A2**) και έξι γονίδια άγνωστης λειτουργίας (**RING1, RING2, RING5, KE3, KE4** και **KE5**). Τα γονίδια αυτά, όχι μόνο δεν φαίνεται να σχετίζονται λειτουργικά με το MHC ή το ανοσιακό σύστημα γενικότερα, αλλά ίσως και να οριοθετούν το τέλος του MHC.
- Ανάμεσα στις περιοχές I και II, εντοπίζεται μιας υψηλής περιεκτικότητας σε γουανίνη και κυτοσίνη οικογένεια γονιδίων που καταλαμβάνει έκταση 1100kb (1.1Mbp). Αποτελεί την πιο πυκνή περιοχή του MHC με ένα γονίδιο κάθε 20kb DNA. Τριάντα εννέα γονίδια έχουν ως τώρα ανακαλυφθεί. Σε αυτή την MHC-περιοχή περιλαμβάνονται:
 1. Τα γονίδια της κλασσικής οδού του συμπληρώματος **C4A, C4B** και **C2**.
 2. Τα γονίδια του **παράγοντα B** (Bf, παλαιότερη ονομασία Factor B, BF), ο οποίος αποτελεί συστατικό της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος.
 3. Τα γονίδια που κωδικοποιούν τους **παράγοντες νέκρωσης των όγκων (Tumor Necrosis Factor, TNF)** **TNF α** (156 αμινοξέα) και **TNF β** (171 αμινοξέα), στα οποία αρχικά είχε αποδοθεί η ονομασία *λεμφοτοξίνες (lymphotoxin)*.
 4. Τα γονίδια που κωδικοποιούν τις **πρωτεΐνες του θερμικού σοκ (heat shock proteins, HSP70)**.
 5. Κεντρομερικά του C4 γονιδίου εντοπίστηκαν τα γονίδια της **21-υδροξυλάσης, CYP21P** (ψευδογονίδιο, παλαιότερη ονομασία CYP21A), και **CYP21** (λειτουργικό γονίδιο, παλαιότερη ονομασία CYP21B).
 6. Πρόσφατα εντοπίστηκαν, στην περιοχή των γονιδίων του συμπληρώματος, τρία νέα γονίδια: τα **RD, OSG** και **G11**.

