

主要组织相容性复合体(MHC) 基因的研究概况^{*}

史燕, 吴孝兵, 晏鹏, 张方

(安徽师范大学 生命科学学院, 中国安徽 芜湖 241000)

摘要: 主要组织相容性复合体(MHC) 因其在免疫方面的重要作用而倍受免疫学家重视. 随着研究的不断深入, 了解到 MHC 是一个高度多态的基因群, 它广泛分布于各种脊椎动物体内. MHC 除了具有免疫功能外, 还在其它许多方面起作用. MHC 基因的多态性是最受关注的特征, 尤其是 II 类基因. 根据 MHC 基因的多态性, 可以在遗传、进化、行为、保护及生态等许多方面对其进行研究. 就目前的研究情况, 在结构、功能及应用等方面对 MHC 作了介绍.

关键词: MHC; 基因; 多态性

中图分类号: Q95

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2003)02-0104-06

A Summary of Studies on Major Histocompatibility Complex(MHC) and MHC Genes

SHI Yan, WU Xiao-bing, YAN Peng, ZHANG Fang

(College of Life Science, Anhui Normal University, Wuhu 241000, Anhui, China)

Abstract: The major histocompatibility complex (MHC) is of great interest to immunologists for the importance of the immunological functions. Further understanding suggests that MHC is an extended cluster of genes with extraordinary polymorphism and the genes spread over nearly all vertebrates extensively. Besides the immunological functions, MHC genes also play important roles in many other respects. The polymorphism of MHC genes, especially of MHC Class II genes, is the most essential property. Based on the polymorphism, MHC genes are studied in genetics, evolution, behavior, conservation, ecology and so on. Some recent data about structure, function and application of MHC are discussed.

Key words: MHC; genes; polymorphism

(Life Science Research, 2003, 7(2): 104~ 109)

主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) 是脊椎动物中发现的编码免疫球蛋白样受体(immunoglobulinlike receptors) 的高度多态的基因群^[1,2], 其表达产物分布于各种细胞的表面, 称为 MHC 分子. 对 MHC 本质的探究可以从

1950 年 George Shell 的研究工作开始, 1951 年, 唯一知道的 MHC 就是小鼠的 H₂ 系统, 后来发现人类的 LA 系列抗原即为 MHC. 1961 年, Schierman 和 Nordskog 确定家禽中的 MHC 为一种红细胞抗原, 命名为 B. 到了 20 世纪 70 代, 人们发现在遗传上

* 收稿日期: 2003-01-10; 修回日期: 2003-02-28

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30270213); 安徽省自然科学基金资助项目(01043501); 安徽省学术与技术带头人培养基金资助项目

作者简介: 史燕(1980), 女, 安徽来安人, 安徽师范大学生命科学学院硕士研究生; 吴孝兵(1965), 男, 安徽全椒人, 安徽师范大学教授, 博士后, 通讯作者. 主要从事保护生物学方面的研究. E-mail: wuxb@mail.ahnu.edu.cn.

与 H₂ 同源的系统同样存在于其它动物中^[3]。

哺乳动物具有 MHC 基因是较为普遍的现象,但随着研究的不断深入,近年来已确定几乎所有的脊椎动物都存在 MHC 基因^[4]。过去,只有免疫学家对 MHC 的结构和功能感兴趣,而今,生态学家和进化生物学家也越来越关注 MHC 基因,因为 MHC 基因是抵抗寄生虫侵略的主要免疫基因,而寄生虫在脊椎动物的生态、进化、行为和保护方面又起突出作用^[5-7]。另外, MHC 基因的高度多态性与突变、选择、重组和基因转变等遗传作用有关,解译 MHC 基因对种群遗传学家来说也是一种挑战^[8-10]。

MHC 基因之所以广泛存在于很多种类中,主要是由于它的多态基因具有许多很重要的功能,这便使得 MHC 基因在动物的进化过程中能够保留下来。

1 MHC 基因的结构特征

1.1 基因结构

在已研究过的大多数种类中,除了 β_2m 基因外,其它 MHC 基因都在同一条染色体上^[11]。根据 MHC 编码蛋白的类型, MHC 基因可分为两类—I 类(Class I)和 II 类(Class II),它们无论在结构组成、表达组织的类型、刺激特定 T 细胞的类群^[12]、及长期进化^[13]等方面都有所不同。II 类基因还可进一步分为 A、B 两个亚类,分别编码 α 和 β 多肽链形成 II 类异源二聚体(heterodimers)^[14-16],这两个亚类基因还参与形成成熟 II 类分子中多肽性最高区域—抗原结合部位(ABS)的形成^[17]。在哺乳动物中,还存在 III 类基因,编码补体 C2、C4 和 B 因子,分泌到血清等体液中去。根据染色体步移方法的研究, MHC 通常有两种最基本的组成形式—人类 MHC 和小鼠 MHC^[1]。人类 MHC 的基因组成是着丝粒—II 类基因—I 类基因,小鼠则为着丝粒—部分 I 类基因—II 类基因—其余 I 类基因。在两种排列中, MHC 基因序列都被编码补体 C2、B、C4 的不相关基因及细胞色素酶 P-450 和唾液酸苷酶(neuraminidase)分隔开了,这些基因插在 I 类和 II 类基因之间^[11]。

哺乳动物中的 MHC 两类基因通常存在于某一号染色体的同一个连锁群中,编码免疫相关分子,但鱼类 MHC 的结构却有所不同,在斑马鱼(*Danio rerio*)、鱒鱼(*Oncorhynchus mykiss*)及其它一些鱼类中, I 类和 II 类基因是不连锁的,斑马鱼的

II 类基因分为两个连锁群^[18], 丽科鱼(cichlids)的 II 类基因分布到十几个图距单位中^[19], 在鳊鱼和棘鱼中也发现了两个不连锁的 II 类基因^[20]。可见,哺乳动物这种一个连锁群包含所有可表达的重要 MHC 基因的模式在许多鱼类中都是不适用的^[21]。另外,夏春等(2001)在研究虹鱒鱼(*Oncorhynchus mykiss*)的 MHC 基因时还发现了一个新的 MHC I 类等位基因。他根据鲑鱒鱼的 MHC I 类基因序列设计出 ORF 引物,用 RT-PCR 方法扩增了 18 条虹鱒鱼的 MHC I 类基因,并用 Southern blot 和 Northern blot 的方法进行分析。分析结果表明,10 个克隆序列与已报道的虹鱒鱼 MHC I 类基因序列(Onmy-UA-C32)有同源性,而另 8 个克隆序列(Onmy-UBA1)的 $\alpha 2$ 区域却与 Onmy-UA-C32 明显不同,根据 Southern blot 分析揭示出 Onmy-UBA1 和 Onmy-UA-C32 分别属于同一或不同基因座的等位基因^[22]。

鸟类 MHC 基因以家禽的 B 复合物(B complex)为代表,其中鸡的 B 基因座研究的较多。鸡的 MHC 基因可分为 3 类: B-F、B-L、B-G^[23]。其中的 B-F 和 B-L 分别相当于哺乳动物的 I 类和 II 类基因,而 B-G 是鸡特有的基因位点,也称为 IV 类(Class IV)。鸡的 3 类 MHC 基因已分别被克隆^[24],其中的 B-F、B-L 部分已被测序^[25]。有关其它鸟类的 MHC,虽然也有人做过研究,但所知内容还是不够完整和全面。

非洲爪蟾属(*Xenopus*)是两栖类 MHC 研究的典型,这类两栖动物的 MHC 基因与哺乳动物有许多不同的地方。非洲爪蟾属中不同种的染色体有不同倍型(2n、4n、8n 和 12n)^[26],但这些多倍体动物的 MHC 基因数量却与二倍体动物相同^[27]。另外, I 类基因还有一个特点,根据 DNA 印迹测得 MHC 本身编码的 I 类 α 型基因只有一个^[28],并且 I 类基因被夹在假定的 II 类和 III 类基因区之间,可能与 TAP2 和 *Imp7* 基因的连锁关系更近^[29,30]。

1.2 基因长度与基因数量

MHC 基因的数量在不同种间有很大的差别。就整体来说,哺乳动物的 MHC 基因数量要比其它动物多一些。鸟类,特别是鸡的 MHC 基因数目和在染色体上的分布区域都比不上哺乳类^[11]。鸡的 MHC 基因数目大约是 100 kb,远比人和鼠的 MHC 基因(大约 4 Mb)少^[31],并且鸡 MHC 基因的内含子比哺乳动物少^[32]。在每 5 kb 个基因中,鸡 B 复合物的基因密度要比哺乳动物 I 类和 II 类区高的

多^[25]. 两栖类中也存在这一情况, 其中非洲爪蟾 (*Xenopus laevis*) 较为典型, 其 MHC 也包括 I 和 II 两类基因, 但每一类基因的数目却相对较少^[33,34].

哺乳动物 MHC 两类基因的数量在不同的种间也有变化. 大多数种类都有大约 30 个 I 类基因, 但据报道, 有些小鼠种类的 I 类基因多达 60 至 90 个, 而猪的 I 类基因却不足 10 个, 这存在很大差别. 另外, 对于 II 类基因, 通常 β 基因的数量要比 α 基因稍多一些(小鼠中有 2 个 α 基因, 6 个 β 基因; 人类有 6 个 α 基因和 8 个 β 基因)^[11]. 这些数目的变化表明有些基因的存在与否对整体 MHC 功能的表达并无太大影响.

1.3 基因多态性

MHC 是一个多态基因家族, 实验证明, 许多不同种类的 MHC 基因都具有同源性, 它们往往来自于同一个原始基因区. 在进化过程中, 随着环境和条件的变化, 基因具有不同的分化方式, 这样同一 MHC 基因区便可形成几个不同的基因产物, 从而使 MHC 有很多种不同的基因, 体现出其具有高度的多态性.

MHC 基因的多态性多指 II 类基因. 目前, 已有很多关于 II 类基因多态性的研究报道. Edwards 等(1998)曾做过关于鸟类中的红翅黑鹇 (*Agelaius phoeniceus*) MHC II 类 B 基因的多态性研究. 他们利用黑鹇的 cDNA 作探针, 从红翅黑鹇的质粒文库中筛选出带有 MHC 基因的质粒, 并进行亚克隆, 结果找出了 Agplr DAB1 基因. 这个基因的结构同鸡的 II 类 B 基因相类似, 但其内含子特别大, 使这种基因成为目前鸟类 II 类 B 基因中最长的一个^[35].

Edwards 等人还在 1995 年利用一对简并引物扩增出几种鸟、和鳄的 MHC II 类基因 β 链的一个多态区域. 这对引物是在比较了人和鸡的个体 MHC II 类基因后, 根据鸡的氨基酸序列设计出的, 主要针对 MHC 基因 ABS 内部的两个保守区, 这两个保守区是由 MHC II 类基因 β 链的第二个外显子编码的. 对五种鸟和另一种密西西比鳄 (*Alligator mississippiensis*) 的 PCR 扩增表明, 不同种类、不同个体的 MHC 基因的多态性非常明显. 此外, 还显示出鸟类和鳄受到的选择作用同哺乳动物是相似的^[36].

I 类基因的多态性不如 II 类明显, 曾发现有些种类的 I 类基因其实是单态的, 至少在编码区是; 甚至在一些 MHC 高度多态的种类中, 也有以

单态形式存在的 I 类基因^[11].

另外, MHC 分子中多肽编码区域的氨基酸残基也显示出高度多态性^[37]. 多肽编码区的变化往往会影响到其编码的肽的类型, 对不同的反应会编码不同的肽, 个体间应激反应中常出现很多变异就是由于 MHC 等免疫基因的高度遗传变异性^[38].

虽然 MHC 有很多个等位基因, 但不是所有的基因都是有功能的, 其中也存在很多不能表达的基因, 通常将这些基因称为假基因 (pseudogenes), 这些基因大多属于 I 类基因, 而 II 类基因多是有功能的基因.

2 MHC 的功能

2.1 免疫作用

哺乳动物的 MHC 主要在抗原识别以及清除外来和内在抗原中起重要作用, 许多与免疫有关的重要基因都在 MHC 位点上. MHC 基因编码多肽分子, 并将其呈现在细胞表面传递给 T 细胞作为识别标志, 当有外来抗原被识别时, 免疫反应就开始了^[37]. 对抗原感染的细胞免疫反应的三种关键因子是 MHC 分子、T 细胞受体和多肽^[39,40]. T 细胞根据 MHC 上的不同位点来识别不同类型的抗原—I 类位点针对膜结合抗原, II 类位点针对抗原呈递细胞上的可溶性抗原^[11], 然而, 同样的 T 细胞也能识别自体内 MHC 分子中的非 MHC 分子. 为了防止自体破坏, T 细胞须在特定的时期不产生作用, 使个体对特定的外来抗原不应答或少应答, 从而这些非 MHC 分子和外来抗原都被保留下来, 如果这种抗原恰好是寄生虫的一部分, 那么与非 MHC 分子并存的特定 MHC 分子将发现个体有缺陷, 因为它对这种寄生虫的免疫作用不如表达其它 MHC 分子的个体有效^[11]. 这样, 我们就可以根据特定的 MHC 分子对特定的寄生虫有敏感性而进行防御抵抗.

2.2 组织排斥作用

MHC 基因最早被发现就是因为是在哺乳动物组织移植中的排斥作用^[21]. 在移植过程中, 表达相同 MHC 分子的个体间可以彼此接受移植, 而 MHC 不同的个性间却具有排斥作用. 人类器官移植手术成功与否同 3 个 MHC 位点 (HLA-A、HLA-B、HLA-DR) 有关, 当捐献者和接受者的 3 个 MHC 位点都匹配时, 移植成功率高些^[21].

MHC 不仅在哺乳类中存在移植排斥, 鱼类组

织移植实验也存在此现象.当供体和受体 MHC II 类基因的 DAB 位点上所有等位基因都相同时,移植成功率最高,只有一个等位基因相同时,成功率低些,两个等位基因都不同时,成功率最低^[21].

2.3 其它作用

MHC 还被证明影响人类自体免疫疾病的发病率;在哺乳动物和鸟类中还可以抵抗传染性疾病.MHC 分子表达的部分缺陷伴随着 T 淋巴细胞总数的减少、胸腺及其它淋巴器官的发育不全、 γ 球蛋白血清含量的下降、抗体产物的缺乏、T 细胞反应的急剧减少,进而导致对传染病的易感性增加^[11].此外,MHC 还影响母体和胎儿的相互作用及哺乳动物的配偶选择^[4].

3 应用

由于 MHC 基因具有跨种间多态性,使 MHC 位点在阐明近缘物种间的系统发生关系时非常有用^[42],目前,MHC 位点作为一种遗传标记,已被越来越多地用于调查种群遗传结构,确定近缘物种间的关系和进化历史^[42-44].因为在平衡选择中,MHC 基因通常能够在物种形成过程中被保留下来^[45].Pfau 等(2001)的实验表明正是因为 MHC 基因的高度多肽性和在近缘物种间的重要遗传变异性,使 MHC 位点能够提供一种敏感标记物来揭示多毛棉鼠(*Sigmodon hispidus*)的种群结构,这是先前的酶检测方法无法比拟的^[46].为了寻找白鲢(*Hypophthalmichthys molitrix*)^[47]和中华鳖(*Trionyx sinensis*)^[48]的分子标记,中国农业大学的夏春分别对这两种动物的 MHC I 类 $\alpha 2$ 基因进行了研究.他根据氨基酸保守序列设计了混合型引物,采用 PCR 的方法扩增出 MHC I $\alpha 2$ 基因,并对其进行了克隆和测序.结果发现 Hymor BX1 和 Trsr BX1 分别属于白鲢和中华鳖的 MHC I $\alpha 2$,可作为这两个种群的分子进化指标之一.

MHC 也为研究丽科鱼的进化发展提供了新的可能性.MHC 的同源基因分布于几个不同的种^[44],这就可以利用不同 MHC 基因来源于同一连锁群而进行归类,也可以根据同源基因的分离来进行区分,还可以回答一些有关现有种群的规模和适应辐射的模式等问题^[19].许多北美丽科鱼的 MHC II 类 B 基因具有高度多态性^[44],每个基因都由相间分布的外显子和内含子组成,其中外显子有 6 个,外显子 2 是编码区中多态性最高的^[15],根据大量北美丽科鱼类 MHC II 类 B 基因内含子 1

和外显子 2 的测序,表明有 17 个同源类群存在^[14-16],从而可以进一步研究丽科鱼的进化过程.

针对一些濒危物种,可以利用 MHC 基因的遗传性找到它们的近缘物种,建立系统发生图谱,这对更好地保护濒危物种并增加其数量起到一定作用.Hedrick 等(2001)就曾利用 MHC 位点和微卫星位点对一个野生大角羊(*Ovis Canadensis mexicana*)种群进行研究,以确定它与另外两个种群间的亲缘关系^[49].

MHC 位点在检测环境污染物对种群的影响方面也有一定的价值,通过对生存于石油提炼区的棉鼠和普通环境棉鼠的遗传多样性比较,可以研究潜在人为因素、环境应激子(stressor)与 MHC 基因的种群遗传结构间的关系^[50].许多实验室都研究过免疫毒物对 MHC 的影响,结果表明 MHC 的基因表达下降或者某种特定 MHC 基因型对免疫攻击(immunochallenge)的敏感性增加^[50].例如,当接触到氯化汞(mercuric chloride)和四氯苯-P-二氧(杂)芑(tetrachlorodibenzo-p dioxin)时,具有特定 MHC 基因型的小鼠品系对免疫攻击具有更大的敏感性^[51].接触过 3 甲基胆蒎(3-methylcholanthrene)的小鼠对旋毛虫感染更加敏感,这种敏感性就与 MHC 基因有关^[52].铍病(Berylliosis)是一种人类流行的炎症性肺部疾病,它是由于接触到金属铍而引起的,这种病在 MHC 基因有某种突变的人群中更为流行^[53].这些都表明环境的改变对 MHC 的遗传多样性具有一定的影响.

4 结语

现在,对哺乳类的 MHC 已有很多的了解,不过最近的分子研究已经涉及许多鱼类、两栖类、鸟类和爬行类等非哺乳类的 MHC^[54-57].但由于各方面条件的限制,对这几类 MHC 基因的研究还不够全面和深入.今后,应该着重了解这些 MHC 的基因结构、分子结构、多态性特点和遗传多样性等,为更好利用 MHC 做好准备.

参考文献(References):

- [1] KLEIN J. Natural History of the Major Histocompatibility Complex [M]. New York: Wiley, 1986.
- [2] KLEIN J, SATTI Y, O' HUIGIN C. The molecular descent of the major histocompatibility complex [J]. Annu Rev Immunol, 1993, 11: 269-295.

- [3] KLEIN J. George Snell's first foray into the unexplored territory of the major histocompatibility complex[J]. *Genetics*, 2001, 159: 435-439.
- [4] EDWARDS S V, HEDRICK P W. Evolution and ecology of MHC molecules: from genomics to sexual selection[J]. *Trends Ecol Evol*, 1998, 13: 305-311.
- [5] HEDRICK P W, MILLER P S. Rare alleles, MHC and captive breeding[A]. LOESCHCKE V, TOMIUK J, JAIN S K. Conservation Genetics[C]. Switzerl and Basel: Birkhauser, 1995. 187-204.
- [6] EDWARDS S V, POTTS W K. Polymorphism of genes in the major histocompatibility complex: implications for conservation genetics of vertebrates[A]. SMITH T B, WAYNE R K. Molecular Genetic Approaches in Conservation[C]. London: Oxford University Press, 1996. 214-237.
- [7] SHELDON B C, VERHULST S. Ecological immunology: costly parasite defences and trade offs in evolutionary ecology[J]. *Trends Ecol Evol*, 1996, 11: 317-321.
- [8] HEDRICK P W. Evolutionary genetics of the major histocompatibility complex[J]. *Am Nat*, 1994, 143: 945-964.
- [9] EDWARDS S V, CHESTNUT K, SAITA Y, *et al.* Ancestral polymorphism of MHC class II genes in mice: implications for balancing selection and the mammalian molecular clock[J]. *Genetics*, 1997, 146: 655-668.
- [10] HEDRICK P W, KIM T J. Genetics of complex polymorphisms: parasites and maintenance of MHC variation[A]. SINGH R S, KRIMBAS C K. Genetics, Evolution and Society[M]. Cambridge: Harvard University Press, 1998.
- [11] KLEIN J, FIGUEROA F. Evolution of the major histocompatibility complex[J]. *Immunogenetics*, 1986, 6: 295-386.
- [12] ABBAS A K, LICHTMAN A H, POBER J S. Cellular and Molecular Immunology[M]. New York: Saunders W B and Co, 1991.
- [13] NEI M, HUGHES A L. Polymorphism and evolution of the major histocompatibility complex loci in mammals[A]. SELANDER R, CLARK A, WHITTAM T. Evolution at the Molecular Level[C]. Sunderland: Sinauer Associates, MA, 1991. 222-247.
- [14] KLEIN D, ONO H, O' HUGIN C, *et al.* Extensive MHC variability in cichlid fishes of Lake Malawi[J]. *Nature*, 1993, 364: 330-334.
- [15] ONO H, O' HUGIN C, VINCEK V, *et al.* Exon-intron organization of fish major histocompatibility complex class II B genes[J]. *Immunogenetics*, 1993a, 38: 223-234.
- [16] ONO H, O' HUGIN C, TICHY H, *et al.* Major histocompatibility complex variation in two species of cichlid fish from Lake Malawi[J]. *Mol Biol Evol*, 1993b, 10: 1060-1072.
- [17] EDWARDS S V, GRAHN M, POTTS W K. Dynamics of MHC evolution in birds and crocodylians: amplification of class II genes with degenerate primers[J]. *Molecular Ecology*, 1995, 4: 719-729.
- [18] BINGULAG-POPVIC J, FIGUEROA F, SATO A, *et al.* Mapping of MHC class I and class II regions to different linkage groups in the zebrafish, *Danio rerio*[J]. *Immunogenetics*, 1997, 46: 129-144.
- [19] MALAGA-TRILLO E, ZALESKA-RUTCZYNSKA Z, MCANDREW B, *et al.* Linkage relationships and haplotype polymorphism among cichlid MHC class II B loci[J]. *Genetics*, 1998, 149: 1527-1537.
- [20] SATO A, FIGUEROA F, MURRAY B W, *et al.* Nonlinkage of major histocompatibility complex class I and class II loci in bony fishes[J]. *Immunogenetics*, 2000, 51: 108-116.
- [21] CARDWELL T N, SHEFFER R J, HEDRICK P W. MHC variation and tissue transplantation in fish[J]. *Journal of Heredity*, 2001, 92: 305-308.
- [22] 夏春, 青柳宙, 中西照幸. 一新MHC I 类位基因存在于低等脊椎动物虹鳟鱼[J]. 科学通报 (XIA C, QING L J, ZHONGXI Z X. A new MHC class I allele existed in lower vertebrates *Oncorhynchus mykiss*[J]. *Chinese Science Bulletin*), 2001, 46 (2): 121-126.
- [23] 侯卓成, 杨宁. 家禽主要组织相容性复合体的研究进展[J]. 遗传 (HOU Z C, YANG N. Advances in major histocompatibility complex research in poultry[J]. *Hereditas*), 2002, 24 (1): 72-76.
- [24] LAMONT S J. Immunogenetics and the major histocompatibility complex veterinary[J]. *Immunology and Immunopathology*, 1991, 30: 121-127.
- [25] KAUFMAN J, MILNE S, GÖGEL T W, *et al.* The chicken B locus is a minimal essential major histocompatibility complex[J]. *Nature*, 1999b, 401: 923-925.
- [26] KEISUKE S, FLAJNIK M F, PASQUIER L D, *et al.* Evolution of the MHC: Isolation of class II β -chain cDNA clones from the amphibian *Xenopus laevis*[J]. *J Immunology*, 1993, 150: 2831-2843.
- [27] FLAJNIK M F, OHTA Y, GREENBERG A S, *et al.* Two ancient allelic lineages at the single classical class I locus in the *Xenopus* MHC[J]. *J Immunology*, 1999, 163: 3826-3833.
- [28] SHUM B P, AVILA D, DU PASQUIER L, *et al.* Isolation of a classical MHC class I cDNA from an amphibian[J]. *J Immunol*, 1993, 151: 5376.
- [29] NONAKA M, NAMIKAWA C, KATO Y, *et al.* Major histocompatibility complex gene mapping in the amphibian *Xenopus* implies a primordial organization[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 1997, 94: 5789.
- [30] OHTA Y, POWIS S J, COADWELL W J, *et al.* Identification and mapping of *Xenopus* TAP2 genes[J]. *Immunogenetics*, 1999, 49: 171.
- [31] TROWSDALE J. "Both bird and man and beast": comparative organization of MHC genes[J]. *Immunogenetics*, 1995, 41: 1-17.
- [32] KAUFMAN J, SALOMONSEN J, FLAJNIK M. Evolutionary conservation of MHC class I and class II molecules different yet the same[J]. *Semin Immunol*, 1994, 6: 411-424.
- [33] KAUFMAN J F, FLAJNIK M F, DU PASQUIER L. *Xenopus* MHC class II molecules II. Polymorphism as determined by two-dimensional electrophoresis[J]. *J Immunol*, 1985, 134: 3258.
- [34] KAUFMAN J F, FLAJNIK M F, DU PASQUIER L, *et al.* *Xenopus* MHC class II molecules. I. Identification and structural characterization[J]. *J Immunol*, 1985, 134: 3268.
- [35] EDWARDS S V, GASPER J, MARCH M. Genomics and polymorphism of *AgprDAB1*, an MHC class II B gene in red winged

- blackbirds (*Agelaius phoeniceus*) [J]. *Mol Biol Evol*, 1998, 15 (3): 236-250.
- [36] EDWARDS S V, GRAHN M, POTTS W K. Dynamics of MHC evolution in birds and crocodylians: amplification of class II genes with degenerate primers[J]. *Molecular Ecology*, 1995, 4: 719-729.
- [37] HUGHES A L, YEAGER M. Natural selection at major histocompatibility complex loci of vertebrates [J]. *Annu Rev Genet*, 1998, 32: 415-435.
- [38] LAWRENCE D A. Immunotoxicity of heavy metals [A]. DEAN J. *Immunotoxicology and Immunopharmacology* [C]. New York: Raven, NY, USA, 1985. 34-353.
- [39] BARBER L D, PARHAM P. Peptide binding to major histocompatibility complex molecules [J]. *Ann Rev Cell Biol*, 1993, 9: 163-206.
- [40] GERMAIN R N, MARGULIES D H. The biochemistry and cell biology of antigen processing and presentation [J]. *Ann Rev Immunol*, 1993, 11: 403-450.
- [41] KLEIN J, SATTA Y, TAKAHATA N, *et al.* Trans specific MHC polymorphism and the origin of species in primates [J]. *J Med Primatol*, 1993, 22: 57-64.
- [42] KLEIN J, FIGUEROA F, KLEIN D, *et al.* Major histocompatibility complex genes in the study of fish phylogeny [A]. KOCHER T D, STEPIEN C A. *Molecular Systematics of Fishes* [C]. San Diego: Academic Press, 1997. 27-283.
- [43] HEDRICK P W, PARKER K M. MHC variation in the endangered *Gila topminnow* [J]. *Evolution*, 1998, 52: 194-199.
- [44] LANGEFORS A, VON SCHANTZ T, WIDEGREN B. Allelic variation of MHC class II in Atlantic salmon: a population genetic analysis [J]. *Heredity*, 1998, 80: 568-575.
- [45] TAKAHATA N, NEI M. Allelic genealogy under overdominant and frequency dependent selection and polymorphism of major histocompatibility complex loci [J]. *Genetics*, 1990, 124: 967-978.
- [46] PFAU R S, VAN DEN BUSSCHE R A, MCBEE K. Population genetics of the hispid cotton rat (*Sigmodon hispidus*): patterns of genetic diversity at the major histocompatibility complex [J]. *Molecular Ecology*, 2001, 10: 1939-1945.
- [47] 夏春. 白鲢 MHC I $\alpha 2$ 基因克隆及序列分析 [J]. *动物学报* (XIA C. Molecular cloning and sequence analysis of MHC class I $\alpha 2$ domain from silver carp (*Hypophthalmichthys molitrix*) [J]. *Acta Zool Sin*), 1999, 45(3): 345-349.
- [48] 夏春. 中华鳖 MHC I $\alpha 2$ 链基因克隆及序列分析 [J]. *中国免疫学杂志* (XIA C. Molecular cloning and sequence analysis of MHC class I $\alpha 2$ domain from soft shelled turtle (*Trionyx sinensis*) [J]. *Chinese J Immunol*), 1999, 15 (2): 77-79.
- [49] HEDRICK P W, GUTIERREZ ESPELETA G A, LEE R N. Founder effect in an island population of bighorn sheep [J]. *Molecular Ecology*, 2001, 10: 851-857.
- [50] PFAU R S, MCBEE K, VAN DEN BUSSCHE R A. Genetic diversity of the major histocompatibility complex of cotton rats (*Sigmodon hispidus*) inhabiting an oil refinery complex [J]. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2001, 10: 2224-2228.
- [51] RHILE M J, NAGARKATTI M, NAGARKATTI P S. Role of Fas apoptosis and MHC genes in 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)-induced immunotoxicity of T cells [J]. *Toxicology*, 1996, 110: 153-167.
- [52] JOHNSON B E, DIETERT R R, WASSOM D L. The relative importance of Ah versus H-2 genotype on *Trichinella* resistance following exposure to 3-methylcholanthrene [J]. *Int J Immunopharmacol*, 1989, 11: 217-227.
- [53] SALTINI C, AMICOSANTE M, FRANCHI A, *et al.* Immunogenetic basis of environmental lung disease: Lessons from the berylliosis model [J]. *Eur Respir J*, 1998, 12: 1463-1475.
- [54] DIXON B, VAN ERP S H M, RODRIGUES P N, *et al.* Fish major histocompatibility complex genes: an expansion [J]. *Dev Comp Immunol*, 1995, 19: 109-133.
- [55] EDWARDS S V. Short and long term evolution of MHC class II genes in birds: first glimpses [A]. NEI M, TAKAHATA N. *Current Topics on Molecular Evolution* [C]. Pennsylvania State University: Institute of Molecular Evolutionary Genetics, University Park, and Hayama: the Graduate School for Advanced Studies, Japan, 1996. 169-178.
- [56] RADFKEY R R, BECKER B, MILLER R D, *et al.* Variation and evolution of class I MHC in sexual and parthenogenetic geckos [J]. *Proc R Soc Lond B*, 1996, 263: 1023-1032.
- [57] SAMMUT B, LAURENS V, TOURNEFIER A. Isolation of class I cDNAs from the axolotl *Ambystoma mexicanum* [J]. *Immunogenetics*, 1997, 45: 285-294.