

# 灵长类主要组织相容性复合体 I 类基因进化概述

王雪霞, 何小维

(华南理工大学轻工与食品学院, 广州 510640)

**摘要:**主要组织相容性复合体(MHC)是和免疫反应直接相关的基因群。MHC I 类分子的多态性和病原体的多态性相对应,它是个体在重大传染疾病中存活下来的重要依据。在灵长类动物进化过程中,由于分化时间的差异和生存压力的不同,造成了各物种 MHC I 类基因不同的存在状态,使它们的 MHC I 类基因在基因数量和基因功能上有所差异,同时还产生了物种特异性基因。文章描述了灵长类 MHC I 类基因的总体变化特征,并着重讨论了 6 个典型 MHC I 类基因在各典型灵长类物种中的特点及关联性。

**关键词:**MHC I 类基因; 多态性; 物种特异性基因; 灵长类; 进化

中图分类号: Q347

文献标识码: A

文章编号: 0253-9772(2006)05-0611-06

## Summary of the Evolution Studies on Primate Major Histocompatibility Complex Class I

WANG Xue-Xia, HE Xiao-Wei

(South China University of Technology, College of Light Industry and Food Sciences, Guangzhou 510640, China)

**Abstract:** The major histocompatibility complex (MHC) is a gene cluster directly related to immune response. The highly polymorphic nature of the MHC class I genes corresponds to variations of the pathogens and are crucial for individual survival during infection. During primate evolution, the diverse forms of MHC class I genes came to existence due to different time of divergence and survival pressure. Over time, this led to changes in the number as well as the function of these genes, and even the emergence of species-specific genes. In this paper we describe the overall features of primate MHC class I genes, with an emphasis on the characteristics of six classical MHC class I genes in the typical primate species and their interrelationships.

**Key words:** MHC class I genes; polymorphism; species-specific gene; primate; evolution

主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 由 I 类, II 类和 III 类基因构成, 是一组高多态性的基因群, 集中分布于各种动物某对染色体的特定区域上, 如恒河猴 MHC 定位在 6p21.3 上<sup>[1]</sup>; 人的 MHC 在 6q21.3 上<sup>[2]</sup>; 黑猩猩的也在 6q 上<sup>[3]</sup>。100 多种不同的疾病和 MHC 区域的基因有关联<sup>[4]</sup>, 但绝大多数疾病只和 MHC I 类等位基因有关。I 类位点编码的蛋白位于分子顶端的肽

类结合区域 (peptide-binding region, PBR)<sup>[5,6]</sup>, 它通过绑定病原体多肽来发出信号, 并把信号传递给细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL), 使 T 细胞激活, 继而杀伤感染细胞。灵长类 MHC I 类位点的复杂性和多态性使个体间的免疫应答有所不同。Vogel 等<sup>[7]</sup>的研究表明: 不同的 MHC I 类等位基因决定不同的抗原决定簇, 不同的个体启动不同的抗原决定簇进行 CTL 反应, 因此, MHC I 类分子

收稿日期: 2005-11-29; 修回日期: 2006-01-17

作者简介: 王雪霞 (1980—), 女, 硕士, 专业方向: 免疫分子的结构和功能研究。E-mail: kangaroo1025@126.com

通讯作者: 何小维 (1959—), 男, 副教授, 研究方向: 生物医疗高分子材料研究及功能多聚糖研究。Tel: 020-87556991; E-mail: davidxwhe@yahoo.com

的多态性对群体的存活很重要。在漫长的灵长类进化中,由于各物种进化时间和生存压力的不同,使其 MHC I 类分子的性质和功能有所不同。相近的物种拥有相似的基因数量和基因功能,物种间分化时间越长,其所拥有的 MHC I 类基因在基因数量和基因功能方面的差异性越大。

## 1 人、大猿类和旧世界猴类 MHC I 类基因总体对比研究

人体有 3 个典型的 MHC I 类基因:HLA-A、-B 和 -C;3 个非典型的 MHC I 类基因:HLA-E、-F 和 -G。目前,3 种典型的 I 类基因中,HLA-B 的多态性最高,在不同的种族中共有 444 个已知等位基因;次之是 HLA-A,有 225 个;HLA-C 的最少,为 111 个<sup>[8]</sup>。HLA-A、-B 和 -C 均能将刺激信号和抑制信号传递给自然杀伤细胞免疫球蛋白样受体(NK-cell immunoglobulin-like receptors, KIR)<sup>[9]</sup>,3 种编码分子具有相似的结构和功能,但是它们在提呈多肽以及和 KIR 相作用方面的方式不同。3 个位点中 HLA-C 是最重要的配体,它所有的等位基因至少能够为一个限制性 KIR 提供配体<sup>[10]</sup>;HLA-B 大概只有占总体含量 40% 的类型能够被 KIR 识别,它们位于 BW4 抗原决定簇上<sup>[11]</sup>;HLA-A 在 KIR 作用中的角色还不明确,部分类型可能和抑制 KIR 有关<sup>[12]</sup>。

黑猩猩和人在整个 I 类基因组上很相似,它拥有和人相同源的全部 6 个基因。除了在编码区,黑猩猩的 A 基因 Patr-A 和 HLA-A 在非编码区的核酸序列相似性也很高,同样在内含子区也是如此。虽然黑猩猩拥有和人相同的 A 位点和 C 位点的关联等位基因,但黑猩猩在这两个位点的等位基因和人的不完全相同<sup>[13]</sup>。

在 MHC I 类区域的组成上,恒河猴与人和黑猩猩差异很大,前者的组成更为复杂。假设恒河猴在 2 400~3 100 万年前与黑猩猩和人分化时,具有相同数量的 MHC I 类复制基因,那么到目前为止,恒河猴 alpha 区中复制基因的增长率大概是人和黑猩猩的 3 倍。此外,在人和黑猩猩的 alpha 区内没有倒转的 MHC I 类基因,而在恒河猴中却有 9 个<sup>[14]</sup>。恒河猴在进化过程中,某些个体遗失了 HLA-C 相似基因,某些个体的 HLA-C 和 HLA-B 相似基因发生了分化,导致它的基因保守性远远低于人类。在人、黑猩猩和恒河猴 MHC I 区域 BAT1 到 MICB 的 15 kb

基因组序列中,2 个人类不同单体型之间的核苷酸多态性为 0.08%,人和黑猩猩之间为 1.1%,人和恒河猴之间为 5.4%<sup>[15]</sup>。这证实在对人和黑猩猩作对比分析时,恒河猴序列是一个很好的组外参照物,它能够灵长类 MHC 分子进化研究提供新的信息。

## 2 6 个典型 MHC I 类基因在典型灵长类各物种中的特点及关联性

灵长类 MHC I 类基因不仅在总体上存在差异,其所拥有的 6 个典型的 MHC I 类基因也存在差异,从而使各物种具有不同的免疫特性。

### 2.1 MHC I 类 A 基因在灵长类中

HLA-A 相关位点在所研究的猿类(黑猩猩,倭黑猩猩,大猩猩,猩猩和长臂猿)和旧世界猴(恒河猴和狒狒)中都有检出,但在新世界猴中没有发现<sup>[13]</sup>,而且真正的 HLA-A 同源基因只存在于亚洲猿类中。HLA-A 等位基因分为两种相关联的类型:A2 和 A3,这两种类型并非在所有类人物种中(包括黑猩猩和大猩猩)都表达。黑猩猩和倭黑猩猩表达的 A 位点(Patr-A 和 Papa-A)等位基因仅与起源于 A3 原始家系的 3 个家族(HLA-A1/-A3/-A11)中的一个有关<sup>[16]</sup>。它们的 A 等位基因倾向于不同 HLA-A 基因类型,说明它们的共同祖先或者通过了基因遗传瓶颈,或者在进化中对 A 基因的选择只倾向于 HLA-A 家族中的某支。这种现象同样存在于大猩猩中,它所表达的 A 位点(Gogo-A)等位基因仅与人类 HLA-A 等位基因中起源于 A2 原始家系的 3 个家族中的两个家族有关<sup>[17]</sup>。这些基于物种的等位基因群体构成了物种特异性等位基因家族<sup>[18]</sup>。序列高度同源,在等位基因家系中无特异性转移遗传,这些有力的支持了 HLA-A, Patr-A, Papa-A 和 Gogo-A 的同源性。尽管大猩猩和人的分化时间长于黑猩猩和人的分化时间,但是这些结果表明这 3 个物种的共同祖先必定含有 2 个 A 位点原始家系,大猩猩像黑猩猩一样在进化中丢失了其中的一个 A 位点原始家系。

HLA-A 具有高多态性,它是人类基因中唯一表达的 A 相关位点,而其他灵长类多数含有至少两个表达的 A 相关位点。在一些物种如黑猩猩和狒狒中,第二个位点的多态性较低,其功能和非典型位点类似。然而,恒河猴的 Mamu-A1 和 Mamu-A2 家族都具有很高的多态性<sup>[13]</sup>。食蟹猴个体中存在 2 到 3 个 mafa-A 等位基因<sup>[19]</sup>,由于食蟹猴和恒河猴是同

种中的不同亚种,因此,食蟹猴的 A 相关序列也可能表现出高的多态性。

Mamu-A 位点是研究人 HIV 和其他疾病的重要模型<sup>[20]</sup>。用 SIV 感染恒河猴,其产生的病状和免疫反应与人感染 HIV 相似<sup>[21]</sup>。Mamu-A \* 01、Mamu-A \* 02 和 Mamu-A \* 08 等几个 A 相关等位基因被证实能够提呈 SIV/HIV 多肽给 CTL<sup>[22~24]</sup>。关于恒河猴 A 相关基因还未做分离分析,但是在多态性研究中发现了分组的现象,表明一个位点可能由 Mamu-A1 等位基因群体组成,第二个(可能第 3 个)位点可能和 Mamu-A2 家族有关。关于黄狒狒和橄榄狒狒的 A 基因也有相关的研究<sup>[25,26]</sup>,但也都不能明确 A 基因的分枝问题。

### 2.1.1 物种特异性基因

除了上述的 HLA-A 同源基因和相关基因,在灵长类动物中还存在一类特殊的基因——物种特异性基因。下面就简单的介绍几种比较典型的物种特异性 A 基因相关位点。

人:HLA-BEL

HLA-BEL 是一个假基因。由于在进化中 HLA-A2 和 HLA-A3 的等位基因家系是共分离的,因此 HLA-BEL 和任何特定 HLA-A 等位基因没有连锁的现象。它的第一、二个外显子更接近于大猩猩的 A 位点等位基因,但其他部分和 HLA-A 位点等位基因高度相似<sup>[13]</sup>。这种有趣的融合不同物种 A 相关基因的现象证明 HLA-BEL 在人和大猩猩分化前已经存在了。

大猩猩:Gogo-Okoko

Gogo-Okoko 是位于大猩猩 A 同源位点外的 I 类 A 基因相关序列<sup>[27]</sup>。它的第 3 个外显子和 A 基因位点具有同源性,但其第 2 个外显子更接近于 H 假基因。目前还不清楚 Gogo-Okoko 的属性,它可能是一个等位基因也可能是一个仅存于部分大猩猩 MHC I 类单体型中的位点。Gogo-Okoko 和 HLA-BEL 均存在重组方式,表明在进化过程中,重组是位点间或者位点内产生新 A 基因相关序列和位点的一个重要因素。

黑猩猩:Patr-AL

Patr-AL 的多态性较低,和 Patr-A 相比表达也较低<sup>[28]</sup>。Patr-AL 是 Patr-A 位点外的一个独立的位点,在免疫应答中具有非典型基因的功能。人、黑猩猩和大猩猩具有一个同源的 A 位点和一个同源的 H

位点,但是他们所具有的 A 相关位点是物种特异的<sup>[13]</sup>。

### 2.2 MHC I 类 B 位点在灵长类中

灵长类的 B 相关位点和 A 相关位点一样,它们的进化关系很复杂且难以识别。通过系统的进化分析,也仅能证明人和非洲猿的 B 位点具有同源性。HLA-B 是目前人类 MHC I 类区域内多态性最高的位点<sup>[8]</sup>,B 位点在黑猩猩和大猩猩中也是如此<sup>[18]</sup>。这些物种的 B 位点等位基因在物种内和物种间都具有多态性,说明基因多态性平衡是以特异性转移方式遗传的,这与非洲猿 A 位点的情况相类似<sup>[29]</sup>。然而这些位点的相关等位基因是不保守的,不同的物种特异性决定不同的分枝<sup>[18]</sup>。基因重组和基因转化过程中,在这些位点生成的新等位基因使物种间的基因体系很难定义<sup>[30]</sup>,随着时间的推移,这种方式提高了编码结合多肽区域的外显子的多态性,而其他基因却依旧保持单一型。但是 HLA-B 的一个特殊等位基因 HLA-B \* 7301<sup>[31]</sup> 以及几个 Patr-B 和 Gogo-B 等位基因除外<sup>[17,29]</sup>。

研究发现在猩猩个体中有 3 到 4 个 B 相关表达序列,证明在这个物种中 B 位点发生了复制<sup>[32]</sup>。多基因分析将猩猩的 Popy-B 序列分成 2 种,而且有研究表明 Popy-B 的等位基因数目在猩猩个体的每个 B 位点中不超过 2 个<sup>[13]</sup>,因此,我们可以假设这 2 种序列和 2 个 Popy-B 位点相关。在非洲猿类和人类 B 等位基因中存在的缺失插入现象在 Popy-B 等位基因中不存在,例如上面所说的 HLA-B \* 7301<sup>[13]</sup>,但是在某些非洲猿 B 等位基因中存在点缺失,它出现在起始密码子中,并导致这个点的翻译有所不同<sup>[32]</sup>。

虽然黑猩猩和倭黑猩猩的 B 等位基因中编码 a1 区域的第二个外显子和 HLA-B 等位基因家系非常相似,但是基因的其他部分不相似<sup>[33]</sup>。黑猩猩和倭黑猩猩的 A 位点的 a1 区域和 a2 区域的物种特异性转移方式相似,但是在人、黑猩猩和倭黑猩猩的 B 位点中不存在这种状况。因此,相对于 A 位点,黑猩猩和倭黑猩猩的 B 位点在第 3 个外显子的位点内的重组有可能加快了它们的进化,从而使 B 位点等位基因之间的多态性重新分配<sup>[33,34]</sup>。另外,尽量结合不同病原体多肽的能力可能是使这个外显子具有多态性的驱动力。

旧世界猴本身的 B 位点间和位点内的序列变

动形成了一个拥有多态性库的超级进化 B 位点,这种现象在非洲猿 B 位点中不存在<sup>[13]</sup>。有两组研究人员证明在母系染色体上的恒河猴 B 等位基因 Mamu-B \* 03 和 Mamu-B \* 04 属于两个不同的位点<sup>[35,36]</sup>,但是通过进化分析没有把这些等位基因和其他的等位基因划分为确定的组别。在恒河猴中还发现了一个保守的 B 相关位点 Mamu-I<sup>[37]</sup>。在 16 只食蟹猴中除发现 26 个 Mafa-B 的等位基因外,也发现了 9 个和等位基因高度相似的序列<sup>[38]</sup>。Mamu-I 在多肽结合区域内不存在选择的方向性,因此,这个位点在恒河猴和食蟹猴中可能是一个非典型基因,和黑猩猩中的 Patr-AL 以及狒狒中的 Pacy-A1 相类似。在狒狒中没有发现功能性 Mamu-I 基因,表明这些位点可能是产生于恒河猴和食蟹猴的共同祖先中。

### 2.3 MHC I 类 C 位点在灵长类中

HLA-C 和 HLA-B 极其相近,它的分子多态性很低,但在细胞表面的表达高于 HLA-A 和 HLA-B,是重要的通过 KIR 受体来抑制 NK 细胞的经典 I 类分子<sup>[10]</sup>。HLA-C 的同源位点在黑猩猩、倭黑猩猩、大猩猩和猩猩中都存在<sup>[17,18,32]</sup>,但是在长臂猿和较远亲缘关系的物种如旧世界猴中不存在,这说明 C 位点由 B 位点复制而来,可能在旧世界猴和猿类分化后,大猿类分化前有一个共同的祖先。

相对于非洲猿的 C 位点,猩猩的 C 位点 Papy-C 并不存在于所有的 I 类单体型中<sup>[32]</sup>。Papy-C 可能和人的同源基因的功能相似,但是其独特的基因特征,有别于其他 HLA-C, Patr-C 和一些 Gogo-C 等位基因所形成的家系,在 C 位点分枝中形成了一个物种特异性家系。在 C 位点分枝中除了 Papy-C 外还有 3 个相关联的大猩猩 C 等位基因<sup>[17]</sup>。除了几个由独特替代物定义的 Gogo-C01 家系外,编码 a3 和跨膜区的序列与编码 B 位点第 4 和 5 个外显子的序列相似性很高。可能自从 B 和 C 位点分化后, Gogo-C01 家系就一直保持着这种特征,也可能 Gogo-C 家系的祖先产生于 C 位点和 B 位点序列重组时期,从而形成这种现象。

不同物种间存在共同的相关基因,可以说在某种程度上是为了维系特异的等位基因类型,然而物种特异性等位基因的存在说明除了特异性转移家系,每个物种都具有成熟的遗传性特殊等位基因家系。目前还不明确什么样的选择压力维系着不同的

C 位点家系,或许每个 C 位点家系都具有的特殊的结合多肽的能力,使其在对抗普通病原体的时候具有了选择优先性。

### 2.4 MHC I 类 E, F, G 位点在灵长类中

非典型的 I 类基因 HLA-E, -F, -G 的类型比较单一,表达的细胞类型也较严格。非典型的 HLA-E 和 HLA-F 基因的多态性介于 HLA-G 和典型 I 类基因的多态性之间。HLA-E 结合从 HLA-A, -B 和 -C 先导序列得到的多肽,并以这种结合方式作为 NK 细胞抑制受体 CD94; NKG2A 的配体<sup>[39]</sup>; HLA-G 只在胚胎滋养层表达,它可能在母体和胎儿的相互耐受过程中起作用<sup>[40]</sup>; HLA-F 的功能还没有明确,但是已经证明和 ILT-2 和 ILT-4 有关<sup>[41]</sup>,因此,它可能和其他非典型的 I 类基因在调节溶细胞细胞方面的作用相类似。

在黑猩猩中,人非典型 MHC I 类位点 HLA-E, -F 和 -G 的同源基因保守性很高<sup>[42]</sup>。在恒河猴中也发现了 HLA-E 和 -F 的位点和不活跃的 HLA-G 的同源基因,表明非典型基因位点 HLA-E, -F 和 -G 至少存在了 3 500 万年。另外,在两个不相关的恒河猴中发现了 3 个 Mamu-AG 等位基因,说明 Mamu-AG 存在两个相分离的位点,它们与 HLA-A 类似并且具有 Mamu-G 的功能<sup>[43]</sup>,可能是 A 位点复制的产物,这是复制事件对 MHC I 类区域可塑性具有重要作用的一个典型例子。Mamu-AG 的同源基因在狒狒中同样存在,说明在旧世界猴分化以前就产生了具有 G 特性的 A 相关位点。

通过对人,猿类和旧世界灵长类中有代表性的物种的 MHC I 类基因的对比分析,揭示了支配这些基因家族进化的参照机制。一方面是 MHC I 类基因中的稳定基因——非典型的 E, F 和 G 基因,在它们在所有已观察过的灵长类物种中都具有同源性;另一方面是一些活跃的基因——典型的 A, B 和 C 基因,它们具有较高的易变性,能够产生新的等位基因和复制基因,容易发生修饰或缺失。在不同的物种中, A, B 和 C 基因位点生成的新等位基因又各有特点。一种现象是形成了物种特异性等位基因家系,例如 Gogo-Okoko 和 Patr-AL; 一种现象是在分化性高的物种(如旧世界猴)中生成相关基因,如 A 相关位点和 B 相关位点,它们的同源性关系是有争议的,然而,它们仍旧具有 A 相关和 B 相关的特点。在旧世界猴类中的恒河猴中还存在着大量的多态性

位点,它们之间能够交换基因物质,表现为超级位点。在进化过程中,产生的所有等位基因并不都具有高多态性,当其他一些高多态性的基因表现为典型的 I 类基因时,复制基因扮演着一个相对的角色,从而成为非典型基因,例如: Patr-AL/Patr-A, Mamu-AG/Mamu-A 和 Mamu-I/Mamu-B。

灵长类经历了漫长的进化历史,各自的 MHC I 类基因形成了不同的特色,本文也只是简单的介绍了 6 个典型 MHC I 类基因在典型灵长类中的部分特点和存在状态。目前在国内关于 MHC 的研究比较少<sup>[44]</sup>,关于灵长类 MHC I 类基因进化研究相对更少,但是随着时间的推移和研究的拓展,人类对灵长类 MHC I 类基因的认识会更加明了,从而在人体免疫研究方面有更新的突破。

## 参 考 文 献 (References):

- [1] Huber I, Walter L, Wimmer R, Pasantes J J, Gunther E, Schempp W. Cytogenetic mapping and orientation of the rhesus macaque MHC. *Cytogenetic and Genome Research*, 2003, 103(1-2): 144~149.
- [2] Trowsdale J. "Both man & bird & beast": comparative organization of MHC genes. *Immunogenetics*, 1995, 41(1): 1~17.
- [3] Eder V, Ventura M, Ianigro M, Teti M, Rocchi M, Archidiacono N. Chromosome 6 phylogeny in primates and centromere repositioning. *Molecular Biology and Evolution*, 2003, 20(9): 1506~1512.
- [4] Thorsby E. Invited anniversary review. HLA associated diseases. *Human Immunology*, 1997, 53(1): 1~11.
- [5] Bjorkman P J, Saper M A, Samraoui B, Bennett W S, Strominger J L, Wiley D C. The foreign antigen binding site and T cell recognition regions of class I histocompatibility antigens. *Nature*, 1987, 329(6139): 512~518.
- [6] Bjorkman P J, Saper M A, Samraoui B, Bennett W S, Strominger J L, Wiley D C. Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-A2. *Nature*, 1987, 329(6139): 506~512.
- [7] Vogel T U, Evans D T, Urvater J A, O'Connor D H, Hughes A L, Watkins D I. Major histocompatibility complex class I genes in primates: co-evolution with pathogens. *Immunological Reviews*, 1999, 167: 327~337.
- [8] Marsh S G. Nomenclature for factors of the HLA system. *Human Immunology*, 2001, 62(7): 750~751.
- [9] Valiante N M, Lienert K, Shilling H G, Smits B J, Parham P. Killer cell receptors keeping pace with MHC class I evolution. *Immunological Reviews*, 1997, 155: 155~164.
- [10] Colonna M, Brooks E G, Falco M, Ferrara G B, Strominger J L. Generation of allospecific natural killer cells by stimulation across a polymorphism of HLA-C. *Science*, 1993, 260(5111): 1121~1124.
- [11] Gumperz J E, Litwin V, Phillips J H, Lanier L L, Parham P. The Bw4 public epitope of HLA-B molecules confers reactivity with natural killer cell clones that express NKBI, a putative HLA receptor. *The Journal of Experimental Medicine*, 1995, 181(3): 1133~1144.
- [12] Valiante N M, Uhrberg M, Shilling H G, Lienert-Weidenbach K, Arnett K L, D'Andrea A, Phillips J H, Lanier L L, Parham P. Functionally and structurally distinct NK cell receptor repertoires in the peripheral blood of two human donors. *Immunity*, 1997, 7(6): 739~751.
- [13] Adams E J, Parham P. Species-specific evolution of MHC class I genes in the higher primates. *Immunological Reviews*, 2001, 183: 41~64.
- [14] Kulski J K, Anzai T, Shiina T, Inoko H. Rhesus macaque class I duplicon structures, organization, and evolution within the alpha block of the major histocompatibility complex. *Molecular Biology and Evolution*, 2004, 21(11): 2079~2091.
- [15] Kulski J K, Shiina T, Anzai T, Kohara S, Inoko H. Comparative genomic analysis of the MHC: the evolution of class I duplication blocks, diversity and complexity from shark to man. *Immunological Reviews*, 2002, 190: 95~122.
- [16] McAdam S N, Boyson J E, Liu X, Garber T L, Hughes A L, Bontrop R E, Watkins D I. Chimpanzee MHC class I A locus alleles are related to only one of the six families of human A locus alleles. *The Journal of Immunology*, 1995, 154(12): 6421~6429.
- [17] Lawlor D A, Warren E, Taylor P, Parham P. Gorilla class I major histocompatibility complex alleles. comparison to human and chimpanzee class I. *The Journal of Experimental Medicine*, 1991, 174(6): 1491~1509.
- [18] Adams E J, Cooper S, Thomson G, Parham P. Common chimpanzees have greater diversity than humans at two of the three highly polymorphic MHC class I genes. *Immunogenetics*, 2000, 51(6): 410~424.
- [19] Uda A, Tanabayashi K, Yamada Y K, Akari H, Lee Y J, Mukai R, Terao K, Yamada A. Detection of 14 alleles derived from the MHC class I A locus in cynomolgus monkeys. *Immunogenetics*, 2004, 56(3): 155~163.
- [20] Levin N L. Animal models for the study of human immunodeficiency virus infections. *Current Opinion in Immunology*, 1992, 4(4): 481~485.
- [21] Letvin N L, Daniel M D, Sehgal P K, Desrosiers R C, Hunt R D, Waldron L M, MacKey J J, Schmidt D K, Chalifoux L V, King N W. Induction of AIDS-like disease in macaque monkeys with T-cell tropic retrovirus STLV-III. *Science*, 1985, 230(4721): 71~73.
- [22] Miller M D, Yamamoto H, Hughes A L, Warkins D L, Letvin N L. Definition of an epitope and MHC class I molecule recog-

- nized by gag-specific cytotoxic T lymphocytes in SIV mac-infected rhesus monkeys. *The Journal of Immunology*, 1991, 147(1):320~329.
- [23] Watanabe N, McAdam S N, Boyson J E, Piekarczyk M S, Yasutomi Y, Watkins D I, Letvin N L. A simian immunodeficiency virus envelope V3 cytotoxic T-lymphocyte epitope in rhesus monkeys and its restricting major histocompatibility complex class I molecule Mamu-A \* 02. *Journal of Virology*, 1994, 68(10):6690~6696.
- [24] Voss G, Letvin N L. Definition of human immunodeficiency virus type I gp120 and gp41 cytotoxic T-lymphocyte epitopes and their restricting major histocompatibility complex class I alleles in simian-human immunodeficiency virus-infected rhesus monkeys. *Journal of Virology*, 1996, 70(10):7335~7340.
- [25] Sidebottom D A, Kennedy R, Hildebrand W H. Class I MHC expression in the yellow baboon. *The Journal of Immunology*, 2001, 166(6):3983-3993.
- [26] Prilliman K, Lawlor D, Ellexson M, McElwee N, Confer D, Cooper D K, Kennedy R C, Hildebrand W. Characterization of baboon class I major histocompatibility molecules. Implications for baboon-to-human xenotransplantation. *Transplantation*, 1996, 61(7):989~996.
- [27] Watkins D I, Chen Z W, Garber T L, Hughes A L, Letvin N L. Segmental exchange between MHC class I genes in a higher primate. recombination in the gorilla between the ancestor of a human non-functional gene and an A locus gene. *Immunogenetics*, 1991, 34(3):185~191.
- [28] Adams E J, Cooper S L, Parham P. A novel, nonclassical MHC class I molecule specific to the common chimpanzee. *The Journal of Immunology*, 2001, 167(7):3858~3869.
- [29] Mayer W E, Jonker M, Klein D, Ivanyi P, van Severter G, Klein J. Nucleotide sequences of chimpanzee MHC class I alleles; evidence for trans-species mode of evolution. *The EMBO Journal*, 1988, 7(9):2765~2774.
- [30] Parham P, Adams E J, Arnett K L. The origins of HLA-A, B, C polymorphism. *Immunological Reviews*, 1995, 143:141~180.
- [31] Parham P, Arnett K L, Adams E J, Barber L D, Domena J D, Stewart D, Hildebrand W H, Little A M. The HLA-B\*73 antigen has a most unusual structure that defines a second lineage of HLA-B alleles. *Tissue Antigens*, 1994, 43(5):302~313.
- [32] Adams E J, Thomson G, Parham P. Evidence for an HLA-C-like locus in the orangutan *Pongo pygmaeus*. *Immunogenetics*, 1999, 49(10):865~871.
- [33] McAdam S N, Boyson J E, Liu X, Garber T L, Hughes A L, Bontrop R E, Watkins D I. A uniquely high level of recombination at the HLA-B locus. *PNAS*, 1994, 91(13):5893~5897.
- [34] Hughes A L, Hughes M K, Watkins D I. Contrasting roles of interallelic recombination at the HLA-A and HLA-B loci. *Genetics*, 1993, 133(3):669~680.
- [35] Boyson J E, Shufflebotham C, Cadavid L F, Urvater J A, Knapp L A, Hughes A L, Watkins D I. The MHC class I genes of the rhesus monkey. Different evolutionary histories of MHC class I and II genes in primates. *The Journal of Immunology*, 1996, 156(12):4656~4665.
- [36] Evans D T, Jing P, Allen T M, O'Connor D H, Horton H, Venham J E, Piekarczyk M, Dzuris J, Dykhuizen M, Mitchen J, Rudersdorf R A, Pauza C D, Sette A, Bontrop R E, DeMars R, Watkins D I. Definition of five new simian immunodeficiency virus cytotoxic T-lymphocyte epitopes and their restricting major histocompatibility complex class I molecules; evidence for an influence on disease progression. *Journal of Virology*, 2000, 74(16):7400~7410.
- [37] Urvater J A, Otting N, Loehrke J H, Rudersdorf R, Slukvin II, Piekarczyk M S, Golos T G, Hughes A L, Bontrop R E, Watkins D I. Mamu-I: a novel primate MHC class I B-related locus with unusually low variability. *The Journal of Immunology*, 2000, 164(3):1386~1398.
- [38] Uda A, Tanabayashi K, Fujita O, Hotta A, Terao K, Yamada A. Identification of the MHC class I B locus in cynomolgus monkeys. *Immunogenetics*, 2005, 57(3-4):189~197.
- [39] Rajagopalan S, Long E O. A human histocompatibility leukocyte antigen (HLA)-G-specific receptor expressed on all natural killer cells. *The Journal of Experimental Medicine*, 1999, 189(7):1093~1100.
- [40] Le Bouteiller P, Blaschitz A. The functionality of HLA-G is emerging. *Immunological Reviews*, 1999, 167:233~244.
- [41] Lepin E J, Bastin J M, Allan D S, Roncador G, Braud V M, Mason D Y, van der Merwe P A, McMichael A J, Bell J I, Powis S H, O'Callaghan C A. Functional characterization of HLA-F and binding of HLA-F tetramers to ILT2 and ILT4 receptors. *European Journal of Immunology*, 2000, 30(12):3552~3561.
- [42] Lawlor D A, Warren E, Ward F E, Parham P. Comparison of class I MHC alleles in humans and apes. *Immunological Reviews*, 1990, 113:147~185.
- [43] Boyson J E, Iwanga K K, Golos T G, Watkins D I. Identification of a novel MHC class I gene, Mamu-AG, expressed in the placenta of a primate with an inactivated G locus. *The Journal of Immunology*, 1997, 159(7):3311~3321.
- [44] YANG Guang, CHEN Xu-Yan, REN Wen-Hua, YAN Jie. MHC and its application in the population and conservation genetics. *Hereditas (Beijing)*, 2002, 24(6):712~714.  
杨光, 陈旭行, 任文华, 严洁. MHC及其在种群遗传学和保护遗传学中的应用. *遗传*, 2002, 24(6):712~714.