

鹿科动物 MHC 的基因组学、多态性及与性状的相关性

李波, 徐艳春, 马建章*

(东北林业大学野生动物资源学院, 哈尔滨 150040)

摘要:近年来主要组织相容性复合体(MHC)基因已经成为保护遗传学和分子生态学重要的遗传标记。鹿科动物是很多生态系统中的关键物种,也包含很多重要的经济物种和濒危物种。因此,鹿科动物的 MHC 研究可为种群遗传结构、进化、遗传多样性和种群生存力评估、疾病风险评估、抗病力的定向选育等领域的研究提供新的视角。本文从 MHC 的基因组结构、多态性,与抗病、抗寄生虫的关系,与鹿角生长的关系等方面,综述了 20 年来鹿科动物 MHC 的研究成果,并为今后的研究提出了思路。

关键词: 主要组织相容性复合体; 多态性; 鹿科动物

中图分类号: Q959.8 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-7083(2009)04-0636-05

The Major Histocompatibility Complex: Genomics, Polymorphisms and Associations with Traits in Cervids

LI Bo, XU Yan-chun, MA Jian-zhang*

(College of Wildlife Resources, Northeast Forestry University, Harbin 150040, China)

Abstract: Major histocompatibility complex (MHC) genes have been important molecular genetic markers in conservation genetics and molecular ecology. Cervids are key species in some ecosystems, some of which are endangered and/or economic species. Therefore, MHC genes may potentially create new visual angles for genetic structure inference, evolution, genetic diversity, population viability evaluation, disease risk assessment, directional selection for specific traits etc. of cervids. Here we summarized the progress in the past decades in studies of genomics, polymorphisms, association with disease resistance and antler growth of cervid MHC genes, and propose future studies.

Key words: major histocompatibility complex (MHC); polymorphism; cervids

众所周知,主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)是脊椎动物免疫系统的重要组成部分,其主要功能是识别抗原并引发针对抗原的特异性免疫反应(Klein & Figueroa, 1986)。MHC 分子存在于白细胞表面,它与外来抗原结合而成的复合体被 T 细胞识别后引发 T 细胞活化和增殖,进而降解受感染的细胞或促进抗体形成,实现体液免疫(Klein, 1986; Falk *et al.*, 1991)。编码 MHC 的基因是基因组上紧密连锁的基因家族,由多个高度多态性的基因座组成。以人的 MHC 基因——HLA 结构为例,包含了 3 类基因。I 类基因包括 A、B、C、E、F、G、H 等基因座; II 类基因区包含 DP、DQ、DR 等亚区,每个亚区又包括多个基因座; III 类基因位于 II 类基因与 I 类基因之间,内含众多编码血清补体成分和其他血清蛋白的基因。

MHC 基因呈现出高度多态性,具体表现在两个方面:其一,同一类 MHC 分子由多个基因座编码,而且每个基因座位拥有数量较多的等位基因(Fraser & Bailey, 1996)。如 HLA 就有 9 个 DRB 基因座,其中 4 个(DRB1、3、4 和 5)是表达的功能基因,其余的是假基因,且在 DRB1 上已经确认了 200 多个等位基因(Bontrop *et al.*, 1999)。其二,等位基因之间核苷

酸序列存在很大的变异。除了部分进化史上出现重大瓶颈效应的种群外,大多数脊椎动物等位基因序列间都具有高比例的核苷酸变异和氨基酸替代,且多数发生在抗原结合区(antigen binding sites, ABS)。另外,不同基因座位表达的 II 类分子单体可以相互结合形成二聚体分子,所以同一种 II 类分子具有多种二聚体形式,具备了更广泛的抗原呈递能力。

目前,解释 MHC 基因多态性产生和维持的机制主要有超显性遗传(overdominance),即杂合子优势(heterozygote advantage)、病原体介导的选择(pathogen mediated selection)、异型交配偏好(disassortative mating preferences)和母体与胎儿相互作用(maternal-fetal interactions),如表 1。

在理解 MHC 分子的功能及其多态性产生保持机制的同时,人们总是期望 MHC 基因能成为一种有效的遗传标记,并用于种群生存力的评估、物种保护、疾病风险评估、抗病力的定向选育等领域。鹿科动物是草食动物中的重要类群,具有数百万年的进化历史,在生态系统中对食物链的稳定,尤其是维持大型捕食动物种群起着关键作用。同时,鹿科动物也是重要的经济物种,除了可以用作狩猎动物,还能提供肉、

收稿日期:2008-09-26

作者简介:李波,助理研究员,博士研究生,从事野生动物产品检测鉴定工作, E-mail: Libo_770206@126.com

* 通讯作者 Corresponding author, E-mail: jianzhangma@163.com

表 1 MHC 基因多态性产生和维持的机制
Table 1 The mechanism for generating and maintaining polymorphisms of MHC genes

机制	主要观点	参考文献
超显性遗传或杂合子优势	MHC 基因杂合子能够结合并呈递更多种类的抗原肽,相对于 MHC 基因纯合个体有更强的抵御病原体入侵的能力,因而这样的个体受到优先选择。	Hughes & Nei, 1989; Hughes & Yeager, 1998; Jeffery & Bangham, 2000
病原体介导的选择	病原体与宿主的协同进化导致稀有等位基因更占优势,其在群体中的频率会增加。这种频率决定选择驱动 MHC 多态性的产生。	Hughes & Nei, 1992; Borghans <i>et al.</i> , 2004
异型交配偏好	动物在配偶选择中偏向于 MHC 基因与自身不同的个体,有利于后代 MHC 基因杂合度增加和避免近亲交配。	Potts <i>et al.</i> , 1991; Penn & Potts, 1999; Ditchkoff <i>et al.</i> , 2001; Reush <i>et al.</i> , 2001
母体与胎儿相互作用	相对于与母体共享同种类抗原的胎儿,具有不同于母体的抗原的胎儿有更强的生存力。	Hedrick, 1988; Hedrick & Thomson, 1988

茸、皮等食品、中药材和工业原料,这在中国、新西兰、加拿大、俄罗斯等国已经形成了较规模的产业。无论是野生还是驯养种群,与抗病性有关的性状都直接影响种群的生存力和个体的适应性。因此,鹿类动物就成为 MHC 基因研究的重要对象。本文综合分析了过去几十年来鹿类动物 MHC 基因研究的主要成果,为今后的研究提供一些思路。

1 鹿科动物 MHC 的基因组学研究

MHC 基因组的研究在哺乳类、鸟类、爬行类、两栖类和鱼类等,几乎所有的脊椎动物中都开展了大量的研究。在一些模式生物和家畜,如大鼠、小鼠、人类、牛等,其 MHC 基因组研究得比较清楚,已经全面掌握或基本了解了基因组的结构、基因座的数目、新基因形成机制、等位基因多态性等信息。但在鹿科动物中,MHC 的基因组学研究仍然处于初始阶段。

较早的鹿类 MHC I 类基因研究见于驼鹿 *Alces alces* (Ellegren *et al.*, 1996)。以 HLA-class I 的 cDNA 克隆作为探针,采用 RFLP 和 Southern Blot 相结合的方法研究了驼鹿 MHC I 类基因。其指纹图谱显示每种限制性内切酶具有 11 ~ 13 条杂交谱带,但有多态性的仅 1 条。这提示此次杂交只得到一个 I 类基因座位的信息。同时,在研究驼鹿 II 类基因中也使用了 HLA-DQA、DQB 和 DRB 的 cDNA 作为探针,并利用牛 DRB3 的引物(LA31/LA32)扩增驼鹿 DRB 基因的外显子 2,然后用单链构象多态性(single strand conformation polymorphisms, SSCP)技术分析等位基因多态性。尽管获知驼鹿具有 DQA、DQB、DRB 等基因的阳性杂交结果,且 DQB 和 DRB 之间存在着明显的连锁不平衡,但是仅确定 1 个 DRB 基因座,被命名为 DRB1 (Ellegren *et al.*, 1996)。且 DRB1 被证实是一个可以表达的基因(Mikko *et al.*, 1995)。

目前,对鹿类 MHC 基因组了解较多的是马鹿 *Cervus elaphus* 的 II 类基因。已经证明马鹿有 2 个可以表达的 DQB 和 DRB 基因。采用 RT-PCR 和克隆测序的方法,研究得到 10 个等位基因(Ceel-DQB1 ~ Ceel-DQB10),序列的同源性从 81.3% 到 97.6%,平均为 90.2%。由于缺乏更多的序列信息,该文虽然在标题中声称马鹿有 2 个可表达的 DQB 基因,但在正文中一再强调 DQB 基因的数量超过 1 个(Swarbrick *et al.*, 1997)。利用克隆测序的方法从 50 头马鹿分离出 34 个等位基因,依据每个个体具有 2 ~ 4 个等位基因而认为马鹿有 2 个 DRB 基因。但系统进化分析不能将这些等位基因归于某个

特定的座位(Swarbrick *et al.*, 1995)。

此后,研究的热点转为种群 MHC 基因的进化、多态性及其与性状关系的研究。使用的数据主要是来自 DRB、DQA 和 DQB 等基因座,且大多数都使用 DNA。而 MHC 的基因组结构和可表达基因座位的数目的问题至今也未被进一步明确。

2 鹿科动物 MHC 基因多态性

多态性是 MHC 基因的重要特点,作为功能基因家族,其多态性有着众多的生物学意义。因此,各类研究都首先从 MHC 基因的多态性分析入手。在鹿科动物 MHC 多态性研究中,比较典型的当属 Mikko 等(1999)开展的 10 种反刍动物 DRB 基因多态性的比较研究。通过 PCR-SSCP 和 PCR 产物克隆测序等方法,对黄牛 *Bos taurus*、野牛 *Bison bison*、麝牛 *Ovibos moschatus*、山羊、绵羊、驼鹿、驯鹿 *Rangifer tarandus*、狍 *Capreolus capreolus*、黧鹿 *Cervus dama*、马鹿的 DRB 基因多态性进行了分析。结果表明,从没有多态性的黧鹿、只有低水平多态性的欧洲驼鹿和北美驼鹿,到具有广泛多态性的马鹿,不同物种 DRB 基因多态性明显不同。突变是产生 MHC 新等位基因的主要原因(王兴平等,2004),但是 MHC 基因碱基替代的速度相当低,要积累较多的突变需要数百万年(Klein *et al.*, 1993)。因此,诚如作者所论述的那样,多样性的高低,即等位基因数量的多少与物种远期和近期的有效种群大小有关,也就是说种群经历瓶颈效应及其强度是影响种群多样性的主要因素。如多态性很低的北美野牛在 19 世纪种群数量从 $10^6 \sim 10^7$ 下降到 $10^2 \sim 10^3$,结果导致大量等位基因丢失。但等位基因间的遗传距离仍然保持在黄牛的水平,说明该物种经历瓶颈之前,一直保持着很大的有效种群。其他几个物种情况也与此类似。

在物种水平上评价遗传多样性,其依据总是来自各个地理种群的抽样,样本性状决定了物种水平估计值是否发生偏倚。而实际上,从各个地理种群都抽取足够代表总体的样本总是很难做到的。因而,研究地理种群的多样性比物种水平更具有实际意义。后来的研究中,尤其在保护遗传学和分子生态学领域,更多地关注某一物种的各个地理种群。如吴华(2004)对东北、四川、江西和浙江 4 个梅花鹿地理种群 MHC 基因多态性的研究。

在研究 MHC 基因多态性时,方法是非常重要的。Mikko 等(1999)的方法被作为经典的操作流程。但在检测 MHC 基因多态性时,如何剔除错误的等位基因序列、保留正确的序

列信息是十分关键的。实验中往往容易出现假等位基因,其来源有 2 个方面:PCR 反应中的碱基错配;PCR 反应(Zylstra *et al.*, 1998; Kennedy *et al.*, 2002)或者克隆过程中(Longeri *et al.*, 2002)异源双链的重组。尤其是当采取克隆测序的方法时,假阳性序列出现的比例会增加。为此,哺乳动物 MHC 基因命名委员会特别规定了确认 MHC 新等位基因时需严格遵循一个标准,即当采取克隆测序的方法来鉴定新 MHC 等位基因序列时,1 个序列至少有 3 个克隆测序结果一致,这些克隆来自同一个体两次不同 PCR 的产物,或者来自两个不同个体 PCR 的产物(Kennedy *et al.*, 1999; Marsh *et al.*, 2001)。在鹿科动物 MHC-DRB 基因的研究中,由于没有特异 PCR 引物而采用牛 DRB 基因座引物进行扩增,可能导致同一个 PCR 反应中包含多个 DRB 基因座等位基因序列。该现象已经在黏鹿(Mikko *et al.*, 1999)和马鹿(Swarbrick *et al.*, 1995)中得到证实。这无疑会提高重组发生的频率,因而增加准确检测等位基因序列的难度。

解决该问题的途径在于设法增加扩增的特异性,减少同一个反应中扩出等位基因的数量。如在对驼鹿 DRB 基因研究中采用巢式 PCR(Mikko & Anderson, 1995)便是有益的尝试。如果要从根本上解决该问题,则需设计出针对鹿科动物单个 MHC 基因座或等位基因的特异 PCR 引物,而这取决于对其 MHC 各基因座和等位基因的深入了解。构建 BAC (bacterial artificial chromosome)文库为详细了解鹿科动物 MHC 基因的全貌提供了全新的工具。该方法已经成功用于大熊猫 *Ailuropoda melanoleuca* MHC 基因 II 类分子的研究(Chang-Jun *et al.*, 2007)。但即便如此,也需要利用单个 MHC 基因座的特异 PCR 引物从 BAC 文库中筛选阳性克隆。

3 鹿科动物 MHC 与疾病

从作用机制看,每一个 MHC I 类和 II 类分子都有一个 ABS,这个区域的氨基酸残基与抗原的氨基酸残基相结合而形成 MHC-抗原复合物。一个 MHC 分子的 ABS 可以结合多种抗原,能够结合的抗原范围在不同的 MHC 分子之间有所不同,也可能重叠。因此,就会出现两种情形:一是某个等位基因可能与某种特定的病原微生物的易感性或抗性有关,甚至起到决定性的作用;二是一个个体如果有两个不同的等位基因,则意味着可能比只有一个等位基因具有更广泛的抗原结合能力,即形成杂合子优势。

大量的研究确实发现了一些疾病与特定的等位基因或基因型存在关联。鹿科动物中典型的例子是对野生白尾鹿 *Odocoileus virginianus* MHC-DRB 基因与寄生虫关系的研究(Ditchkoff *et al.*, 2001)。作者首先分析了成年雄性白尾鹿的真胃线虫的丰度、体表螨类 *Amblyomma americanum* 和 *Ixodes scapularis* 的丰度,然后分析每个个体 DRB 基因的基因型,并计算二者间的相关性。结果表明,白尾鹿 DRB 等位基因可分为两大世系(称为 1 和 2),每个世系中含有一定数量的等位基因。从真胃中分离出 6 种线虫,在基因型 22 的个体线虫的丰度是基因型 11 的 8 倍,是基因型 12 的 4 倍。这提示第 2 类等位基因比第 1 类等位基因更容易感染线虫。体表寄生虫也得到了类似的结果。除了鹿类以外,更多的物种也得出

类似的结论(Langefors *et al.*, 2001)。这些成果使人们认识到,如果种群 MHC 的多态性较高,那么种群的总体抗病力也会较高(Sommer, 2005),反之则容易受到疾病的侵袭(O'Brien & Evermann, 1985)。

但是,驼鹿的研究并没有得出白尾鹿那样明确的结论。比如北欧的驼鹿存在一种消耗性疾病,表现为身体极度消瘦。一些研究者认为其原因是寄生虫所致(Broman *et al.*, 2002)。同时,驼鹿 MHC I 类和 II 类基因多态性都非常低(Mikko *et al.*, 1995; Ellengren *et al.*, 1996)。但是二者之间是否存在明确相关性至今没有结论,而仅仅是一个推测(Broman *et al.*, 2002)。另外,加拿大盘羊 *Ovis canadensis* 原来广泛分布于北美,数量众多。但是当欧洲移民涌入北美后,由于疥疮、细菌性肺炎和病毒性蓝舌病等多种疾病从家畜传播给盘羊(Elliot *et al.*, 1994; Bunch *et al.*, 1999),结果造成其大量死亡,种群从上百万只减少到 2.5 万只(Buechner, 1960)。在这样的种群中,MHC 基因的遗传多样性水平似乎应该较低,然而实际检测结果恰好相反,加拿大盘羊 MHC-DRB 基因存在很高的多态性,尤其是 ABS 的碱基变异度很高,而种群仍然不断地遭受疾病的打击(Gutierrez-Espeleta *et al.*, 2001)。在其他的研究中也不断发现 MHC 等位基因与某些疾病并不相关,只是相关的研究成果发表较少。

纵观 MHC 的研究,MHC 是一个特异性的免疫分子,所谓特异性是相对于抗原的种类而言的。此间的主要问题并不在于表面上的相关与否,而是在于种群的遗传背景和所应对的抗原种类。譬如,一种抗原与所有等位基因都不能结合,那么,这个种群 MHC 基因的多态性再高也不可避免地遭受打击;反之,如果一种抗原可以被某个等位基因结合,那么,即使整个群体仅有该等位基因也不会遭受打击。实际种群情况是复杂的,MHC 基因的变异是基因组部分重组、病原或寄生虫介导的选择、配偶选择偏好、环境因素等综合作用的结果,作用过程非常复杂,因而难以准确评估 MHC 基因变异性的真实意义,而且争议颇多(Edwards & Hedrick, 1998)。此外,一些自然种群的研究结果也很难全面反映 MHC 基因的变异度多高才是正常水平,据此推断 MHC 基因多态性较低的种群可能会有较高的疾病易感性也就失去了科学根据(O'Brien *et al.*, 1985; May, 1995)。所以,MHC 基因与疾病易感性的关系是一个总体上的、统计学意义上的关系,不一定在任何种群和任何抗原的情况下都会出现。这也是为什么当 Hughes (1991)提出仅维持 MHC 基因多态性即可使种群得到有效保护的观点时,立即遭到质疑和反对的原因(Vrijenhoek & Leberg, 1991; Edwards & Potts, 1996)。

4 鹿科动物 MHC 与第二性征

MHC 是一类作用广泛的功能基因,除了与免疫有关以外还与其他性状有关。雄性鹿科动物的第二性征是雌性配偶选择的重要指标。Ditchkoff(2001)的研究表明拥有 2 个世系 MHC-DRB 等位基因的杂合个体在角的大小、形状分值、体型大小和血清中睾酮浓度方面显著大于只拥有 1 个世系等位基因的个体。在解释 DRB 基因与鹿角发育的关系时,作者引用了大量文献。首先,鹿角生长时需要睾丸酮的刺激,睾丸

酮对免疫系统具有抑制作用。同时,鹿角生长需要大量营养消耗,在营养消耗高时,免疫系统也会受到抑制,而免疫系统的抑制又提高疾病和寄生虫的易感性。所以,只有那些免疫力下降的情况下还能够维持鹿角正常生长的个体,才有可能占据优势。而这一过程中,MHC 的杂合子优势起到关键作用。

有学者认为鹿角的大小和波动不对称性(fluctuating asymmetry, FA)是体现个体品质好坏的忠实的可视信号(Siva-Jothy & Skarstein, 1998)。FA 是指两面对称的性状出现随机的、微小的背离绝对对称性的现象,它是反映遗传压力(包括纯合子、近交和突变等)和各种环境压力的指标。在驯鹿中,一些免疫参数(包括白细胞的密度、免疫球蛋白的水平 and 淋巴细胞的数量)与鹿角主杆长度和侧枝数量 FA 的相关性显著,而与鹿角大小呈现弱相关。由此认为鹿角的 FA 反映了受寄生虫感染的程度和自身的免疫能力(Lagesen *et al.*, 1998)。这些结果非常符合优良基因假说(good gene hypothesis):雄性个体的遗传质量可以通过一系列形态参数显示出来,雌雄个体按照这些性状参数选择遗传质量优良的配偶后,所产生的后代的适合度更高(Qutton-Brock, 1992)。MHC 基因因为杂合子优势而成为配偶选择的重要机制(Brown, 1999)。由此可以推测 MHC 基因必然在鹿角这一第二性征的形成和进化中起着某些重要的作用。

然而,目前还没有任何证据证明 MHC 与鹿角生长之间存在着直接关系。因为鹿角的生长速度、形状、重量等都属于数量性状,是由多基因控制,其中一些基因提供基本的细胞分生、分化的基础,而另一些基因作为调控因子负责信号的传递(Price *et al.*, 2004)。MHC 在这个过程中的具体作用还不清楚,因此除了统计学意义上的相关以外,还不能确切地解释 MHC 与鹿角这一第二性征的关系。

综上所述,由于对鹿科动物 MHC 基因组缺乏更深入的了解,这一定程度上阻碍了 MHC 基因在鹿科动物种群水平的应用。但是,尽管如此,鹿科动物 MHC 基因的多功能性还是吸引了众多的关注,这方面的研究也取得了很大的进展。因此,有理由相信,随着基础研究逐步把鹿科动物 MHC 基因组的详情揭示出来,其与疾病或第二性征等性状的关联及其背后的机理也必然会水落石出。

5 参考文献

王兴平, 曾林森, 许尚忠. 2004. 家畜 MHC 基因研究现状[J]. 黄牛杂志, 30(1): 23.
 吴华. 2004. 梅花鹿保护遗传学研究[D]. 浙江大学博士论文.
 Bontrop RE, Ottig N, de Groot NG, *et al.* 1999. Major histocompatibility complex class II polymorphisms in primates[J]. Immunological Reviews, 167: 339 ~ 350.
 Borghans JAM, Beltman JB, Boer RJD. 2004. MHC polymorphism under host-pathogen coevolution[J]. Immunogenetics, 55: 732 ~ 739.
 Broman E, Wallin K, Stéen M, *et al.* 2002. A Wasting Syndrome in Swedish Moose (*Alces alces*): Background and Current Hypotheses [J]. Ambio, 31: 5.
 Brown JL. 1999. The new heterozygosity theory of mate choice and the MHC[J]. Genetica, 104: 215 ~ 221.

Buechner HK. 1960. The bighorn sheep of the United States: its past, present and future[J]. Wildlife Monographs, 4: 1 ~ 174.
 Bunch TD, Boyce WM, Hilber CP, *et al.* 1999. Diseases of North American Wild Sheep[A]. In: Valdez R and Krausman PR (eds). Mountain Sheep of North America[M]. University of Arizona Press: 209 ~ 237.
 Chang-Jun Zeng, Hui-Juan Pan, Shao-Bin Gong, *et al.* 2007. Giant panda BAC library construction and assembly of a 650-kb contig spanning major histocompatibility complex class II region[J]. BMC Genomics, 8: 315.
 Clutton-Brock TH. 1992. Potential reproductive rates and the operation of sexual selection[J]. The Quarterly Review of Biology, 67: 437 ~ 456.
 Ditchkoff SS, Lochmiller RL, Masters RE, *et al.* 2001. Major histocompatibility complex associated variation in secondary sexual traits of white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*): evidence for good-genes advertisement[J]. Evolution, 55: 616 ~ 625.
 Edwards SV, Hedrick PW. 1998. Evolution and ecology of MHC molecules: from genomics to sexual selection[J]. Trends in Ecology and Evolution, 13: 305 ~ 311.
 Edwards SV, Potts WK. 1996. Polymorphism of genes in the major histocompatibility complex (MHC): implications for conservation genetics of vertebrates. Molecular genetic approaches in conservation[M]. Oxford University Press, Oxford, England: 214 ~ 237.
 Ellegren H, Mikko S, Wallin K, *et al.* 1996. Limited polymorphism at major histocompatibility complex (MHC) loci in the Swedish moose (*A. alces*) [J]. Molecular Ecology, 5: 3 ~ 9.
 Elliot LF, Boyce WM, Clark RK, *et al.* 1994. Geographic analysis of pathogen exposure in bighorn sheep (*Ovis canadensis*) [J]. Journal of Wildlife Diseases, 30: 315 ~ 318.
 Falk KO, Rotzschke O, Stevanovic S, *et al.* 1991. Allele-specific motifs revealed by sequencing of self-peptides eluted from MHC molecules [J]. Nature, 351: 290 ~ 296.
 Fraser DG, Bailey E. 1996. Demonstration of three DRB loci in a domestic horse family[J]. Immunogenetics, 44: 441 ~ 445.
 Gutierrez-Espeleta GA, Hedrick PW, Kalinowski ST, *et al.* 2001. Is the decline of desert bighorn sheep from infectious disease the result of low MHC variation? [J]. Heredity, 86: 439 ~ 450.
 Hedrick PW, Thomson G. 1988. Maternal-Fetal Interactions and the Maintenance of HLA Polymorphism[J]. Genetics, 119: 206 ~ 212.
 Hedrick PW. 1988. HLA-sharing, recurrent spontaneous abortion, and the genetic hypothesis[J]. Genetics, 119: 199 ~ 204.
 Hughes AL, Nei M. 1989. Nucleotide substitution at major histocompatibility complex class II loci: evidence for overdominant Selection[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 86: 958 ~ 962.
 Hughes AL, Nei M. 1992. Models of host-parasite interaction and MHC polymorphism [J]. Genetics, 132: 863 ~ 864.
 Hughes AL, Yeager M. 1998. Natural selection at major histocompatibility complex loci of vertebrates[J]. Annual Review of Genetics, 32: 415 ~ 435.
 Hughes AL. 1991. MHC polymorphism and the design of captive breeding programs[J]. Conservation Biology, 5: 249 ~ 251.
 Jeffery KJ, Bangham CR. 2000. Do infectious diseases drive MHC diversity? [J]. Microbes and Infection, 2: 1335 ~ 1341.
 Kennedy LJ, Altet L, Angles JM, *et al.* 1999. Nomenclature for factors of

- the dog major histocompatibility system (DLA), 1998: fist report of the ISAG DLA nomenclature committee[J]. *Tissue Antigens*, 54: 312 ~ 321.
- Kennedy LJ, Ryvar R, Gaskell RM, *et al.* 2002. Sequence analysis of MHC DRB alleles in domestic cats from the United Kingdom[J]. *Immunogenetics*, 54: 348 ~ 352.
- Klein J, Figueroa F. 1986. Evolution of the major histocompatibility complex[J]. *Critical ReviewsTM in Immunology*, 6(4): 295 ~ 386.
- Klein J, Satta Y, O'hUigin C. 1993. The molecular descent of the major histocompatibility complex [J]. *Annual Review of Immunology*, 11: 269 ~ 295.
- Lagesen K, Folstad I. 1998. Antler asymmetry and immunity in reindeer [J]. *Behavioral Ecology and Sociobiology*, 44: 135 ~ 142.
- Langefors A, Lohm J, Grahn M, *et al.* 2001. Association between major histocompatibility complex class II B alleles and resistance to *Aeromonas salmonicida* in Atlantic salmon[J]. *Proceedings B*, 268: 479 ~ 485.
- Longeri M, Zanotti M, Damiani G. 2002. Recombinant DRB sequences produced by mismatch repair of heteroduplexes during cloning in *Escherichia coli*[J]. *European Journal of Immunogenetics*, 29: 517 ~ 523.
- Marsh SG, Bodmer JG, Albert ED, *et al.* 2001. Nomenclature for factors of the HLA system, 2000 [J]. *Tissue Antigens*, 57: 236 ~ 283.
- May RM. 1995. The cheetah controversy[J]. *Nature*, 374: 309 ~ 310.
- Mikko S, Andersson L. 1995. Low major histocompatibility complex class II diversity in European and North American moose[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 92: 4259 ~ 4263.
- Mikko S, Røed K, Schmutz S, *et al.* 1999. Monomorphism and polymorphism at Mhc DRB loci in domestic and wild ruminants[J]. *Immunological Reviews*, 167: 169 ~ 178.
- O'Brien SJ, Wildt DE, Goldman D, *et al.* 1985. The cheetah is depauperate in genetic variation[J]. *Science*, 221: 459 ~ 462.
- O'Brien SJ, Evermann JF. 1988. Interactive influence of infectious disease and genetic diversity in natural populations[J]. *Trends in Ecology & Evolution*, 3: 254 ~ 259.
- Penn DJ, Potts WK. 1999. The evolution of mating preferences and major histocompatibility complex genes[J]. *The American Naturalist*, 153: 145 ~ 164.
- Potts WK, Manning CJ, Wakeland EK. 1991. Mating patterns in semi-natural populations of mice influenced by the MHC genotype[J]. *Nature*, 352: 619 ~ 621.
- Price J, Allen S. 2004. Exploring the mechanisms regulating regeneration of deer antlers[J]. *Philosophical Transactions of the Royal Society Biological Sciences*, 359(1445): 809 ~ 822.
- Reush TB, Haberli MA, Aeschliman PB, *et al.* 2001. Female sticklebacks count alleles in a strategy of sexual selection explaining MHC polymorphism[J]. *Nature*, 414: 300 ~ 302.
- Siva-Jothy MT, Skarstein F. 1998. Towards a functional understanding of "good genes"[J]. *Ecology Letters*, (1): 178 ~ 185.
- Sommer S. 2005. The importance of immune gene variability (MHC) in evolutionary ecology and conservation[J]. *Frontiers in Zoology*, 2: 16.
- Swarbrick PA, Crawford AM. 1997. The red deer (*Cervus elaphus*) contains two expressed major histocompatibility complex class II DQB genes [J]. *Animal Genetics*, 28: 49 ~ 51.
- Swarbrick PA, Schwaiger FW, Eppelen JT, *et al.* 1995. Cloning and sequencing of expressed DRB genes of the red deer (*Cervus elaphus*) MHC[J]. *Immunogenetics*, 42: 1 ~ 9.
- Vrijenhoek RA, Leberg PL. 1991. Let's not throw the baby out with the bathwater: a comment on management for MHC diversity in captive populations[J]. *Conservation Biology*, 5: 252 ~ 254.
- Zylstra P, Rothenfluh HS, Weiller GF, *et al.* 1998. PCR amplification of murine immunoglobulin germline V genes; strategies for minimization of recombination artifacts[J]. *Immunology and Cell Biology*, 76: 179 ~ 185.

本刊投稿网址: <http://www.scdwzz.com.cn/> <http://www.scdwzz.com/>
 查阅本刊网址: <http://scdw.chinajournal.net.cn/> <http://scdw.periodicals.net.cn/>
 <http://www.cqvip.com/> <http://www.ceps.com.tw>
 本刊电子邮箱: scdwzz001@163.com scdwzz@yahoo.com.cn scdwzz@yahoo.cn
 编辑部地址: 四川省成都市望江路 29 号 四川大学生命科学学院内
 邮编: 610064 电话·传真: 028 - 85410485