

Ewolucja zmienności genów głównego kompleksu zgodności tkankowej

Główny układ zgodności tkankowej, MHC (*major histocompatibility complex*), obejmuje grupę genów związanych z odpowiedzią odpornościową kręgowców, w tym klasyczne geny MHC klasy I i II oraz elementy dopełniacza [11]. U człowieka układ ten, nazywany HLA (*human leucocyte antigens*), obejmuje obszar ok. 4 mln par zasad i składa się z ponad 100 genów umiejscowionych na krótkim ramieniu chromosomu 6. Układ ten odkryto w badaniach nad odrzucaniem przeszczepów. Zasadniczą rolą glikoprotein kodowanych przez geny MHC jest rozpoznawanie obecności w organizmie obcych białek i inicjacja odpowiedzi odpornościowej. Za badania nad głównym układem zgodności tkankowej Benacerraf, Dausset i Snell otrzymali w 1980 roku Nagrodę Nobla.

Klasyczne cząsteczki MHC wiążą własne i obce oligopeptydy, by zaprezentować je na powierzchni komórek limfocytom. W przypadku gdy receptory na limfocytach rozpoznają antygen prezentowany przez cząsteczkę MHC jako obcy, inicjowana jest odpowiedź odpornościowa. Cząsteczki MHC I znajdują się na powierzchni prawie wszystkich komórek i odpowiadają głównie za rozpoznawanie pasożytów (w szerokim sensie, obejmującym wszelkiego rodzaju patogeny) wewnątrzkomórkowych, natomiast cząsteczki MHC II występują głównie na makrofagach, limfocytach B i komórkach dendrytycznych, prezentując głównie antygeny pochodzące od pasożytów zewnątrzkomórkowych. Za wiązanie antygenów odpowiada rowek, tworzony w przypadku cząsteczek klasy I przez łańcuchy $\alpha 1$ i $\alpha 2$ kodowane przez drugi i trzeci ekson genów MHC I, a w przypadku klasy drugiej przez łańcuchy α i β kodowane przed drugi ekson osobnych genów, odpowiednio A i B. HLA klasy I u człowieka obejmuje geny A, B i C, natomiast HLA klasy II geny DQA, DQB, DPA, DPB oraz DRA i DRB. Liczba i struktura klasycznych genów MHC wykazuje znaczne różnice międzygatunkowe [11].

Poszczególne geny MHC występują w populacjach w wielu wariantach, czyli są polimorficzne. W populacjach ludzkich odkryto od kilkuset do ponad tysiąca wariantów (alleli) w każdym *locus*. Dlatego tak trudno znaleźć dawcę przeszczepu (przeszczepy od dawcy o niekompatybilnym typie MHC są odrzucane). Zmienność genów HLA, a tym samym kodowanych przez nie cząsteczek, ma ogromne konsekwencje medyczne nie

tylko w transplantologii. Poszczególne warianty (allele) HLA związane są z odpornością na patogeny, np. HIV [4], i z występowaniem chorób autoimmunizacyjnych [23]. Przyczyny utrzymywania się tej bezprecedensowej zmienności są od lat przedmiotem dociekań biologów ewolucyjnych.

Jak wytłumaczyć wysoką zmienność genów MHC?

Teoretycznie dobór naturalny powinien utrwalać allele zapewniające najlepsze dostosowanie do środowiska, dlatego polimorfizm, czyli utrzymywanie się wielu alleli w częstościach na tyle wysokich, że nie można ich wytłumaczyć za pomocą równowagi między presją mutacyjną i doбором przeciw szkodliwym mutacjom, od dawna był przedmiotem zainteresowania biologów ewolucyjnych. Geny MHC stanowią ekstremalny przypadek polimorfizmu genetycznego. Wśród przebadanych dotąd gatunków odnajdywane są dziesiątki do setek alleli poszczególnych genów. Najbardziej zmienne są sekwencje kodujące rowek wiążący antygeny, a zwłaszcza te aminokwasy, które odpowiadają za specyficzność wiązania antygenów (tzw. ABS, *antigen binding sites*). Wskazuje to, że polimorfizm ma związek z funkcją cząsteczek MHC, czyli wiązaniem antygenów organizmów patogennych. Rzeczywiście, pojawia się coraz więcej danych wskazujących na korelację podatności na infekcje z posiadaniem konkretnych alleli MHC (przegląd w [22]). Ostatnio eleganckiego dowodu na dobór działający na geny MHC dostarczył zespół Manfreda Milińskiego badający słodkowodne cierniki [5]. W pierwszym etapie badań autorzy zidentyfikowali allele dające odporność na dwa różne gatunki robaków. Następnie wykazali, że w obecności tych pasożytów w środowisku częstość alleli dających odporność rosła, natomiast przy ich braku wzrostu nie obserwowano.

Charakter polimorfizmu genów MHC wskazuje na rodzaj doboru naturalnego, który na nie działa. Eksony kodujące rowek wiążący antygeny, a szczególnie ABS, charakteryzują się przewagą podstawień niesynonimicznych (czyli takich podstawień nukleotydów, które powodują zmianę aminokwasów w sekwencji białka) nad podstawieniami cichymi (niezmieniającymi sekwencji białka; w kodzie genetycznym występuje do kilku trójek nukleotydowych kodujących ten sam aminokwas). Jeżeli zmiany w strukturze białka nie mają znaczenia dla jego działania, a w konsekwencji dla funkcjonowania organizmu, mutacje powodujące substytucje aminokwasowe powinny utrwalać się równie często jak mutacje ciche. W przypadku większości białek substytucje aminokwasowe pogarszają funkcje białka, dlatego utrwalają się rzadziej niż mutacje ciche. To, że w przypadku cząsteczek MHC jest odwrotnie, wskazuje na działanie tzw. doboru pozytywnego, czyli takiego, który z jakiegoś powodu daje przewagę nowym wariantom białek [10].

Zarówno wysoki polimorfizm białek MHC, jak i przewagę podstawień niesynonimicznych nad cichymi tłumaczy się zwykle za pomocą jednego z dwóch mechanizmów.

Pierwszy z nich to przewaga heterozygot (czyli genotypów posiadających dwa różne allele w tym samym *locus*). Heterozygotyczność genów MHC może być korzystna, ponieważ zwiększa spektrum antygenów, które organizm jest w stanie rozpoznać. Rzeczywiście, doświadczenia na szczepach myszy różniących się jedynie typem MHC wykazały, że heterozygoty mają większą szansę zwalczania infekcji kilkoma szczepami *Salmonella* niż homozygoty [17]. Inny mechanizm to dobór zależny od częstości. Dobór ten może faworyzować rzadkie allele MHC, ponieważ szybka ewolucja pasożytów umożliwia im „ucieczkę” przed rozpoznawaniem przez najczęstsze allele gospodarzy. W związku z tym rzadkie allele MHC nie będą tracone z populacji, przeciwnie, ich częstość będzie rosła do momentu, gdy koewolucja doprowadzi do powstania takich form pasożytów, których nie będą w stanie zaprezentować limfocytom. Dane wskazujące na związki między konkretnymi allelami MHC a podatnością na dany rodzaj infekcji traktuje się często jako pośredni dowód na rolę doboru zależnego od częstości [22], jednak nie jest to stanowisko uzasadnione, ponieważ związki takie wystąpią również wtedy, gdy działa przewaga heterozygot. Wynika ona bowiem z faktu, że heterozygoty mają zwiększoną szansę posiadania allelu zapewniającego odporność. Potwierdzenie zależności od częstości wymagałoby długotrwałych badań śledzących zmiany częstości alleli w populacjach lub wyrafinowanego podejścia eksperymentalnego, czego dotychczas nie udało się dokonać. Natomiast symulacje komputerowe modelujące uproszczoną wersję koewolucji pasożytów i molekuł MHC gospodarzy wskazują na potencjalnie kluczowe znaczenie tego mechanizmu w utrzymywaniu zmienności MHC [3]. Wskazują one ponadto, że to zależność od częstości, a nie przewaga heterozygot, odpowiada za utrwalanie nowych alleli MHC w populacjach, a więc za dobór pozytywny [6]. Oprócz dwóch klasycznych mechanizmów, zmienność składu gatunkowego pasożytów w czasie i przestrzeni może stanowić dodatkowy czynnik faworyzujący utrzymywanie się polimorfizmu genów MHC [9, 13]. Znaczenie mechanizmów wynikających z selekcyjnej presji ze strony pasożytów jest wciąż przedmiotem intensywnych badań. Oprócz pasożytów, na utrzymywanie polimorfizmu genów MHC mogą wpływać także preferencje płciowe.

W latach 70. ubiegłego wieku Yamazaki [26] zaobserwował, że myszy kojarzą się chętniej z partnerami o odmiennym od własnego haplotypie MHC. Od tego czasu podobne wyniki uzyskano dla innych gatunków, w tym dla człowieka, choć nie wszystkie badania potwierdziły powszechność tego zjawiska (przeł. w [14]). Modele teoretyczne wskazują, że preferencje płciowe w stosunku do nosiciela różnego genotypu MHC mogą samoistnie utrzymywać polimorfizm tych genów [8], ponieważ nosiciele rzadkich alleli MHC będą atrakcyjni dla dużej liczby parterów płciowych. Mechanizm rozróżniania genotypu MHC innego osobnika poznano, jak dotąd, dość dobrze u myszy, które za pomocą receptorów specyficznego zmysłu węchu – organu przylemieszowego – są w stanie rozróżniać oligopeptydy wiązane przez cząsteczki MHC, a następnie uwalniane na

zewnątrz organizmu [14]. Jakie może być ewolucyjne znaczenie takich preferencji? Po pierwsze, związki między osobnikami o różnych genotypach MHC dają heterozygotyczne potomstwo, co może skutkować jego większą odpornością na infekcje. Po drugie, z powodu ogromnej zmienności, allele MHC są znakomitymi wskaźnikami spokrewnienia. Dwa losowo wybrane osobniki niezmiernie rzadko będą nosicielami tych samych alleli, natomiast allele te będą często współwystępować u najbliższych krewnych. Unikając osobników o podobnym genotypie, można więc uniknąć negatywnych skutków inbredu. Podobną funkcję może u ssaków pełnić spontaniczna aborcja płodów o podobnym do matki genotypie MHC. Choć preferencje płciowe w tym drugim scenariuszu nie mają nic wspólnego z odpornością na pasożyty, rolę tych ostatnich w powstaniu różnorodności białek MHC trudno zakwestionować. Aby allele MHC były efektywnymi wskaźnikami pokrewieństwa, muszą od razu być bardzo polimorficzne. Powstanie takiego polimorfizmu bez procesu koewolucji z pasożytami trudno byłoby wytłumaczyć.

Co ogranicza liczbę kopii genów MHC w genomie?

Jeżeli heterozygotyczność zmniejsza ryzyko infekcji, to zwiększenie liczby kopii genów MHC i zróżnicowanie ich sekwencji powinno także dawać przewagę selekcyjną, zwiększając spektrum rozpoznawanych antygenów. Rzeczywiście, geny MHC obu klas występują zwykle w genomach w kilku kopiach [11]. Ekstremalnego przykładu dostarcza gryzoń *Nannomys setulosus*, posiadający w genomie kilka tysięcy kopii genów MHC I (z których jednak większość nie podlega ekspresji). U większości gatunków liczba genów MHC jest jednak niższa (np. u człowieka ekspresji ulegają po trzy geny obu klas, choć gen DRB może występować w niektórych haplotypach w kilku kopiach) [11]. Jakiś mechanizm ewolucyjny musi zatem ograniczać liczbę kopii genów MHC w genomach. Nowak i współpracownicy [16] zaproponowali, że tym mechanizmem jest ewolucyjny kompromis pomiędzy zwiększaniem spektrum wiązanych antygenów a repertuarem limfocytów T. Limfocyty T, reagujące zbyt silnie z białkami MHC wiążącymi oligopeptydy pochodzące z organizmu gospodarza, usuwane są w procesie tzw. negatywnej selekcji, co zapobiega autoagresji. Osobniki o bardzo zróżnicowanym repertuarze białek MHC będą wiązać szersze spektrum własnych oligopeptydów, zwiększając tym samym proporcję usuwanych limfocytów T, co może negatywnie odbić się na odpowiedzi odpornościowej [16]. Hipotezę tę najłatwiej testować u gatunków wykazujących znaczny zakres międzysobniczej zmienności w liczbie kopii genów MHC, co było dotychczas niezwykle trudne z powodu technicznych trudności z genotypowaniem takich wielogenowych układów o zbliżonych sekwencjach. Przełom dokonał się ostatnio dzięki zastosowaniu do tego celu metod wysokoprzepustowego sekwencjonowania nowej generacji [2]. Dotychczasowe testy hipotezy, że posiadacze pośredniej liczby białek MHC są najbardziej odporni na infekcje [13, 19, 25], są wciąż zbyt nieliczne, żeby umożliwić

jakiegokolwiek uogólnienia. Istnienie związku między wewnątrzsobniczą zmiennością MHC a repertuarem limfocytów wciąż oczekuje na empiryczną weryfikację.

Polimorfizm ponadgatunkowy czy import genów?

Jedną z charakterystycznych cech sekwencji genów MHC jest tzw. polimorfizm ponadgatunkowy (*trans-species polymorphism*), czyli większe podobieństwo między niektórymi sekwencjami genów pochodzących od różnych gatunków niż pomiędzy niektórymi parami alleli w obrębie gatunku. Ta bardzo nietypowa sytuacja była tłumaczona silnym doбором równoważącym, który utrzymuje zmienność genów MHC w trakcie procesu specjacji (oddzielania się gatunków), a także zapewnia ich zachowanie przez bardzo długi czas przez oba gatunki potomne [12]. Jednak ostatnie odkrycia wskazują na inną możliwość, mianowicie import genów MHC od blisko spokrewnionych gatunków w trakcie stosunkowo rzadkich przypadków krzyżówek międzygatunkowych (hybrydyzacji). Mieszkańce międzygatunkowe mają zwykle obniżoną żywotność i płodność, jednak czasami krzyżują się z osobnikami któregoś z gatunków rodzicielskich i wówczas może dojść do przepływu genów między gatunkami. Jeżeli chodzi o geny mające znaczenie przystosowawcze, to zwykle przepływają one między gatunkami rzadziej niż geny neutralne, ponieważ zostały wyselekcjonowane w innych warunkach środowiska i na innym tle genetycznym. Jednak najnowsze badania wskazują, że w przypadku genów MHC jest odwrotnie. Przy użyciu sekwencjonowania wysokoprzepustowego stwierdzono, że geny MHC przepływają między traszkami zwyczajną i karpacką łatwiej niż geny neutralne [15]. Poznane niedawno sekwencje genów MHC wymarłych, blisko spokrewnionych z człowiekiem gatunków – neandertalczyków i denisowian występują także u człowieka. Dokonane na podstawie ich częstości we współczesnych populacjach obliczenia wskazują, że znaczna część ludzkich genów MHC pochodzi właśnie od wspomnianych gatunków [1]. Wyjaśnieniem tego ułatwionego przepływu genów MHC może być specyfika działającego na nie doboru. Geny ulegające introgresji do innego gatunku są początkowo rzadkie, powinny więc być faworyzowane przez dobór zależny od częstości, ponadto będą występować początkowo wyłącznie w heterozygotach, zyskując związaną z tym przewagę selekcyjną. To, w jakim stopniu import genów odpowiedzialny jest za obserwowany u większości przebadanych gatunków polimorfizm ponadgatunkowy, rozstrzygnie się w dalszych badaniach.

Zmienność MHC a ochrona gatunków

Gatunki zagrożone wyginięciem ze względu na małą liczebność populacji tracą zazwyczaj znaczną część zmienności genetycznej. Dotyczy to także genów MHC [18], ponieważ dobór działający w małych populacjach jest często zbyt słaby, aby przeważać nad losową utratą alleli na drodze tzw. dryfu genetycznego. Ponadto dobór zależny od

częstości w małych populacjach zamiast stabilizować polimorfizm, sprzyja jego utracie [7]. Utrata zmienności MHC może ograniczać zdolność gatunków do odpowiedzi odpornościowej, zwłaszcza w stosunku do nowych dla gatunku pasożytów często przenoszonych ze zwierząt hodowlanych. Ograniczony polimorfizm może ponadto ułatwiać adaptację pasożytom (ich „środowisko” jest bardziej przewidywalne). Jednak powszechny pogląd, że ograniczony polimorfizm MHC zagraża zdrowotności populacji jest jak dotąd słabo udokumentowany empirycznie. Jednego z bardziej przekonujących potwierdzeń dostarcza epidemia raka pyska, która nęka diabły tasmańskie. Te drapieżne torbacze często atakują się wzajemnie, a wzajemne kąsanie sprzyja transmisji komórek rakowych. Normalnie takie komórki, jako obce, zostałyby rozpoznane przez układ odpornościowy i zniszczone. Jednak bardzo ograniczona zmienność genów MHC u tego gatunku sprawia, że komórki rakowe często nie są rozpoznawane jako obce [21]. Niezbędne są dalsze badania nad rozprzestrzenianiem się infekcji w populacjach o ograniczonej zmienności. Będą one miały znaczenie nie tylko w ochronie przyrody, ale będą też znakomitą okazją do przetestowania modeli koewolucji pasożytów i genów MHC gospodarzy.

Choroby autostopem?

Paradoksalnie region odpowiadający za walkę z patogenami jest siedliskiem wielu mutacji powodujących choroby [20]. Tutaj również teoria doboru naturalnego dostarcza ciekawego wyjaśnienia. Szkodliwe nawet w niewielkim stopniu mutacje są często usuwane z populacji, jednak gdy są sprzężone (z powodu bliskiego położenia w genomie) z genem, którego korzystny allel jest utrwalany w populacji, mogą się „podwieźć” i utrwalić razem z nim. Ponieważ nowe lub rzadkie allele MHC często podlegają silnemu doborowi pozytywnemu, mogą się z nimi „podwieźć” liczne szkodliwe mutacje [24].

Podsumowanie

Geny głównego kompleksu zgodności tkankowej mają ogromne znaczenie w medycynie, są także istotne z punktu widzenia ochrony gatunków zagrożonych wyginięciem. Równocześnie ogromny polimorfizm tych genów stanowi fascynujący przedmiot badań biologii ewolucyjnej. Poza osiągnięciem celów czysto poznawczych, wyniki dociekań ewolucjonistów mogą mieć znaczenie dla lepszego zrozumienia patogenez i dynamiki infekcji. Choć geny te należą do najlepiej przebadanych pod względem ewolucji sekwencji i presji selekcyjnych kształtujących ich ogromną zmienność, wiele niezwykle interesujących pytań pozostaje wciąż otwartych. Technologie wysokoprzepustowego sekwencjonowania nowej generacji, umożliwiające precyzyjne oznaczanie poligenotypów MHC u dowolnych organizmów, stworzyły warunki do szybkiego postępu w badaniach dotyczących tych pytań.

Piśmiennictwo

- [1] Abi-Rached L., Jobin M.J., Kulkarni S., McWhinnie A., Dalva K., Gragert L., Babrzadeh F., Gharizadeh B., Luo M., Plummer F.A., Kimani J., Carrington M., Middleton D., Rajalingam R., Beksac M., Marsh S.G.E., Maiers M., Guethlein L.A., Tavoularis S., Little A.M., Green R.E., Norman P.J. & Parham P. (2011). *The Shaping of Modern Human Immune Systems by Multiregional Admixture with Archaic Humans*. Science 333: 89-94.
- [2] Babik W., Taberlet P., Ejsmond M.J. & Radwan J. (2009). *New generation sequencers as a tool for genotyping of highly polymorphic multilocus MHC system*. Mol. Ecol. Res. 9: 713-719.
- [3] Borghans J.A.M., Beltman J.B. & De Boer R.J. (2004). *MHC polymorphism under host-pathogen coevolution*. Immunogenetics 55: 732-739.
- [4] Carrington M. & Bontrop R.E. (2002). *Effects of MHC class I on HIV/SIV disease in primates*. AIDS 16: S105-S114.
- [5] Eizaguirre C., Lenz T.L., Kalbe M. & Milinski M. (2012). *Rapid and adaptive evolution of MHC genes under parasite selection in experimental vertebrate populations*. Nat. Comm. 3: 621.
- [6] Ejsmond M.J., Babik W. & Radwan J. (2010). *MHC allele frequency distributions under parasite-driven selection: A simulation model*. BMC Evol. Biol. 10.
- [7] Ejsmond M.J. & Radwan J. (2011). *MHC diversity in bottlenecked populations: a simulation model*. Conserv. Genet. 12: 129-137.
- [8] Hedrick P.W. (1992). *Female choice and variation in the major histocompatibility complex*. Genetics 132: 575-581.
- [9] Hedrick P.W. (2002). *Pathogen resistance and genetic variation at MHC loci*. Evolution 56: 1902-1908.
- [10] Hughes A.L. & Nei M. (1988). *Pattern of nucleotide substitution at major histocompatibility complex class I loci reveals overdominant selection*. Nature 335: 167-170.
- [11] Kelley J., Walter L. & Trowsdale J. (2005). *Comparative genomics of major histocompatibility complexes*. Immunogenetics 56: 683-695.
- [12] Klein J., Sato A. & Nikolaidis N. (2007). *MHC, TSP, and the origin of species: From immunogenetics to evolutionary genetics*. Ann. Rev. Genet. 41: 281-304.
- [13] Kloch A., Babik W., Bajer A., Sinski E. & Radwan J. (2010). *Effects of an MHC-DRB genotype and allele number on the load of gut parasites in the bank vole *Myodes glareolus**. Mol. Ecol. 19: 255-265.
- [14] Milinski M. (2006). *The major histocompatibility complex, sexual selection, and mate choice*. Ann. Rev. Ecol. Evol. Syst. 37: 159-186.
- [15] Nadachowska-Brzyska K., Zielinski P., Radwan J. & Babik W. (2012). *Interspecific hybridization increases MHC class II diversity in two sister species of newts*. Mol. Ecol. 21: 887-906.
- [16] Nowak M.A., Tarczy-Hornoch K. & Austyn J.M. (1992). *The optimal number of major histocompatibility complex molecules in an individual*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 10896-10899.
- [17] Penn D.J., Damjanovich K. & Potts W.K. (2002). *MHC heterozygosity confers a selective advantage against multiple-strain infections*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99: 11260-11264.
- [18] Radwan J., Biedrzycka A. & Babik W. (2010). *Does reduced MHC diversity decrease viability of vertebrate populations?* Biol. Conserv. 143: 537-544.
- [19] Radwan J., Zagalska-Neubauer M., Cichon M., Senddecka J., Kulma K., Gustafsson L. & Ba-

- bik W. (2012). *MHC diversity, malaria and lifetime reproductive success in collared flycatchers*. *Mol. Ecol.* 21: 2469-2479.
- [20] Shiina T., Ota M., Shimizu S., Katsuyama Y., Hashimoto N., Takasu M., Anzai T., Kulski J.K., Kikkawa E., Naruse T., Kimura N., Yanagiya K., Watanabe A., Hosomichi K., Kohara S., Iwamoto C., Umehara Y., Meyer A., Wanner V., Sano K., Macquin C., Ikeo K., Tokunaga K., Gojobori T., Inoko H. & Bahram S. (2006). *Rapid evolution of major histocompatibility complex class I genes in primates generates new disease alleles in humans via hitchhiking diversity*. *Genetics* 173: 1555-1570.
- [21] Siddle H.V., Kreiss A., Eldridge M.D.B., Noonan E., Clarke C.J., Pyecroft S., Woods G.M. & Belov K. (2007). *Transmission of a fatal clonal tumor by biting occurs due to depleted MHC diversity in a threatened carnivorous marsupial*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104: 16221-16226.
- [22] Spurgin L.G. & Richardson D.S. *How pathogens drive genetic diversity: MHC, mechanisms and misunderstandings*. *Proc. R. Soc. Lond. B* 277: 979-988.
- [23] Thorsby E. (2011). *On the future of HLA*. *Tissue Antigens* 78: 229-240.
- [24] van Oosterhout C. (2009). *A new theory of MHC evolution: beyond selection on the immune genes*. *Proc. R. Soc. Lond. B* 276: 657-665.
- [25] Wegner K.M., Kalbe M., Kurtz J., Reusch T.B.H. & Milinski M. (2003). *Parasite selection for immunogenetic optimality*. *Science* 301: 1343-1343.
- [26] Yamazaki K., Boyse E.A., Mike V., Thaler H.T., Mathieson B.J., Abbott J., Boyse J., Zayas Z.A. & Thomas L. (1976). *Control of mating preferences in mice by genes in Major Histocompatibility Complex*. *J. Exp. Med.* 144: 1324-1335.

Evolution of diversity of major histocompatibility complex genes

Genes of the major histocompatibility complex (MHC) are of fundamental significance for medical sciences, and they are also important for conservation of endangered species. At the same time, extreme polymorphism of MHC genes has attracted much interest from evolutionary biologists. Apart from understanding the evolution of this fascinating phenomenon, results achieved by evolutionary biologists have medical and epidemiological implications. While MHC genes are among most thoroughly studied in terms of sequence evolution and selective pressures shaping their immense diversity, many important questions are still open. New generation, high-throughput sequencing technologies allow efficient genotyping of multi-locus MHC genotypes and should allow fast progress in research on evolution of MHC genes.

Key words: major histocompatibility complex, genetic polymorphism, host-parasite coevolution, positive selection, CNV, introgression