El Complejo Mayor de Histocompatibilidad del Ratón y la Respuesta Inmune

Edda Sciutto, Facultad de Medicina

El complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) es un conjunto de genes ubicados en serie, que codifican proteínas de superficies celulares y plasmáticas las que tienen capacidad de interactuar a distintos niveles con el sistema inmune.

En 1936, Peter Gorer publicó las bases de lo que es hoy el CMH. Usando un suero de conejo anti-ratón demostró en ratones de una cepa A la presencia de un antígeno de superficie de eritrocitos que no estaba presente en otra cepa de ratones C57B1. Al año siguiente publicó otro artículo en el que demostró que el locus que determina ese antígeno de superficie también determina la susceptibilidad y la resistencia a transplantes en la cepa A. Los estudios de Gorer no produjeron respuesta en el ambiente científico sino hasta una década más tarde con los primeros intentos de transplantes de tejidos y la asociación de estos antígenos con el rechazo rápido de transplantes. El progresivo descubrimiento de la participación del CMH en la respuesta inmune contra muchos antígenos intensificó su estudio. Así, hasta la fecha se continúa explorando el CMH en muchos vertebrados (conejo, hombre, caballo, rata, pollo, y otros) y en especial en el ratón donde la posibilidad de utilizar cepas estables de endocría permitió identificar casi todos los **loci** y establecer sus posiciones, asociándolos con sus productos fenotípicos.

I. Organización Genética

El complejo H-2 del ratón se localiza en el cromosoma 17, donde ocupa de 0.3 a 1.5 centimorgans* de longitud dependiendo de qué **loci** se consideren dentro del H-2. El criterio más reciente, considera el límite el extremo centrométrico marcado por la región K y el límite del extremo telomérico a 1.5. centimorgans del Tla (Fig. 1).

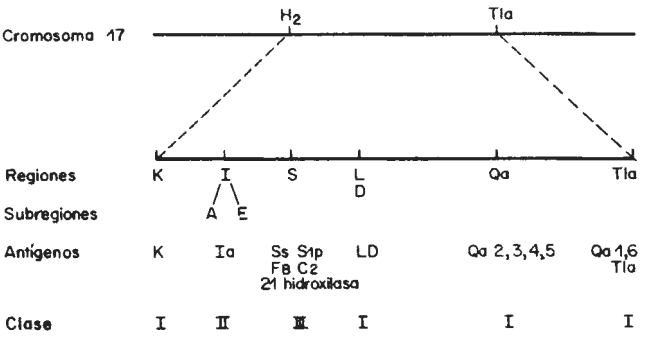

Fig. 1. Representación esquemática del complejo mayor de histocompatibilidad en ratón.

Experimentos de recombinación del cromosoma 17, proveniente de padres heterocigotos, permitieron conocer la posición de los **loci** del H-2. Podemos observar (Fig. 1) la representación esquemática del complejo H-2, que hasta la fecha está constituido por las regiones: K,I,S,D,L,Q y T. La región I está formada por dos subregiones: A y E. Cada región consiste en un segmento cromosómico ocupado al menos por un **locus** y separado de otros segmentos por un entrecruzamiento de cada lado. Los **loci** del CMH son extraordinariamente polimórficos, y se identificaron más de 50 formas posibles de un mismo gen. A la combinación particular de alelos en **loci** H-2 individuales se les designa como haplotipo; así la cepa de ratones singénica C57B/10 (BIO) es de haplotipo b y todos sus alelos se designan con la misma letra K^b ,I^b ,S^b ,D^b ,L^b ,Q^b ,T^b

Los **loci** H-2 se agrupan en tres clases según la homología probada o presunta entre sus productos fenotípicos. Las

*1 centimorgan es una unidad de distancia de mapa equivalente 1% de probabilidad de entrecruzamiento entre dos genes.

clases se designaron arbitrariamente con números romanos del I al III.

II. Clasificación de los loci **H-2 según su expresión fenotípica.**

A.a. LOCI CLASE I

1.1. Organización Genética.

Existen tres **loci** clase I bien caracterizados: K, D y L, los cuales están localizados en los extremos opuestos del mapa del H-2. Estos **loci** son funcionalmente indistinguibles. El **locus** L se localiza en la vecindad de la región D, y se considera que deben estar muy cerca uno del otro, quizás adyacentes, porque no se encuentra ninguna recombinante entre ellos. Dentro de los **loci** de clase I se incluyen también los **loci** Qa y Tla. Estos **loci** se localizan en el extremo telomérico del cromosoma 17 y ocupan una región dos o tres veces más larga que el intervalo K-D. Los datos de genética molecular indican que la mayor parte de los genes de clase I se localizan en la región Qa-Tla y comparativamente pocos en la región K-D-L. Así, en BALB/cJ (haplotipo H-2 d) de aproximadamente 35 genes de clase I, 30 se localizan en Qa-Tla; en B10 (haplotipo H-2b), de un total de 26 genes de clase I, 23 se localizan en Qa-Tla. Los genes Qa-Tla se incluyeron dentro de los genes de clase I porque forman complejos híbridos con fragmentos de DNA complementarios a la región K, y la D; sin embargo, existen tendencias a incluirlos en una cuarta clase, debido a que sus productos fenotípicos presentan diferencias en polimorfismo expresión, y funcionalidad respecto a los productos K, D. L.

2. Productos fenotípicos

Los **loci** clase I (K-D-L) codifican para glicoproteínas de membrana de un peso molecular aproximado de 45 kDa. En la figura 2 observamos un esquema de antígeno de clase I (Mallissen B, 1986), constituido por una cadena polipeptídica de tres dominios (cadena pesada), cada uno de los cuales tiene asociado covalentemente un resto hidrocarbonado (Coligan *et al*, 1978). Los primeros dos dominios $\alpha 1$ y $\alpha 2$ parecen estar involucrados en el reconocimiento de los linfocitos T y el tercer dominio es muy conservado y presenta gran homología con el dominio constante CH3 de inmunoglobulinas. A esta cadena pesada se asocia, por interacciones no covalentes, un polipéptido más corto (PM 12 kDa). la $\beta 2$ microglobulina, que constituye la cadena liviana del antígeno de

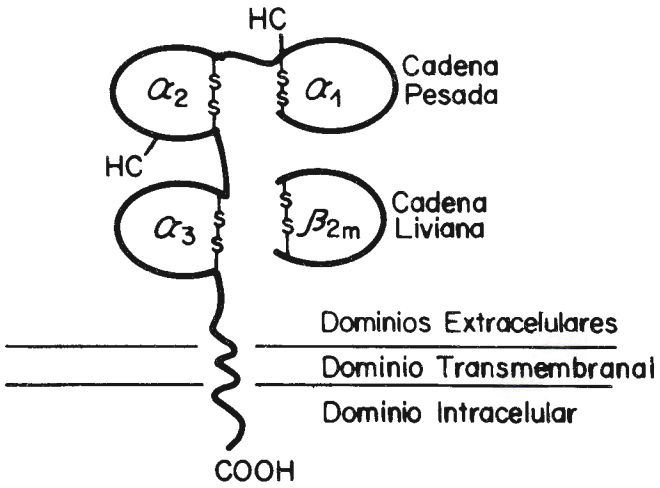

Fig. 2. Esquema de antígeno de clase I.

clase I y que se codifica fuera del complejo H-2 (cromosoma 2) (Ploegh *et al*, 1979). La antigenicidad y las funciones biológicas de la molécula residen en su cadena pesada, la cual se extiende desde el compartimiento extracelular hasta el citoplásmico. La inserción en la membrana no depende de la β 2 microglobulina, la cual se asocia después de la glicosilación de la cadena pesada. Los estudios realizados por Ploegh *et al.*, (1981) indican que la $\beta 2$ microglobulina juega un papel importante en la eficacia del transporte de la cadena pesada desde el sitio de glicosilación (retículo endoplasmático) hasta la membrana plasmática.

Si bien, las regiones Qa y Tla contienen la mayoría de los genes de clase I encontrados en el genoma del ratón, sólo unos pocos de los productos de estos genes se han identificado. Algunos autores afirman que muchos de estos presuntos genes son en realidad pseudogenes, otros, que sus productos son serológicamente no detectables, o bien que podría tratarse de productos de diferenciación con una expresión tisular limitada. Las moléculas Tla y Qa descritas están formadas por dos cadenas de peso molecular de aproximadamente 40 kDa, asociadas de manera no covalente a una cadena de 12 kDa que se parece a la $\beta 2$ microglobulina.

3. Detección Serológica e Histogenética de los Productos

Las moléculas de clase I pueden ser identificadas por medio de anticuerpos capaces de reaccionar específicamente contra estos antígenos. Actualmente se identifican más de cien determinantes antigénicos clase I (K-D-L). En las moléculas mejor caracterizadas se detectan hasta

30 determinantes antigénicos distintos. Estos determinantes individuales tienen frecuencias características para los alelos K o D, que pueden variar desde determinantes restringidos a un solo alelo (determinantes privados) o compartidos por hasta el 75% de los alelos probados (determinantes públicos). Pueden además estimular la inmunidad celular, y se identifican por ensayos de citotoxicidad linfocitaria.

4. Polimorfismo

Los antígenos de Clase I (K-D-L) presentan un elevado polimorfismo que reside en la cadena pesada. Se encuentran 12 alelos en el **locus** K y 10 alelos en el **locus** D. La β 2 microglobulina, en cambio, es muy conservada entre especies. Las moléculas de los **loci** Qa y Tla, si bien muy similares estructuralmente a las K-D-L, son muchos menos polimórficas.

5. Distribución Celular e Interacción con el Sistema

Los antígenos de clase I (K-D-L) están presentes en casi todos los tipos celulares. Abundan en macrófagos y linfocitos, escasean en la mayoría de las células somáticas (células musculares, fibroblastos, células de tejido nervioso) y pueden detectarse algunas veces en células germinales, trofoblásticas y células cebadas.

Los antígenos de clase I (K-D-L) son los antígenos clásicos involucrados en el rechazo rápido de transplantes de tejidos. Por su extensa distribución celular, sirven como marcadores celulares de lo propio. Estos antígenos permiten el reconocimiento de células propias cuya superficie se encuentra alterada. Así, cuando una célula normal modifica su fenotipo por una infección viral, química o de otra etiología, el individuo reconoce el fenotipo modificado como no propio y se activan las células T citotóxicas eliminando la célula normal modificada. En este fenómeno de reconocimiento, la célula T identifica a la célula propia modificada a través de los antígenos de clase I (Zinkernagel, R., 1978). Las reacciones a través de las células T estimulan preferencial pero no exclusivamente a linfocitos Lyt23+ y respecto a su participación en la respuesta humoral, estimulan y controlan la producción de anticuerpos.

Los antígenos Qa-Tla están distribuidos en células hematopoyéticas y en ciertas poblaciones linfocitarias y aunque no se conoce su papel fisiológico no parecen funcionar como mediadores de respuestas citotóxicas como los antígenos K y D.

B. LOCI CLASE II

1. Organización Genética

Murphy *et al.* (1980) obtuvieron las primeras pruebas sobre la región I, y propusieron, con base en análisis serológicos, la existencia de 5 **loci**: A, B, J, E, C. Sin embargo, los primeros estudios de clonación molecular (Steinmetz *et al,* 1982) identificaron sólo dos de estas regiones I-A e I-E. Estos resultados dieron lugar a grandes controversias que no llegaron a su fin sino hasta 1985, en que se confirmó que la región I estaba constituida sólo por las regiones A y E. Con respecto a las otras subregiones Hayes *et al* 1984 encontraron que las determinantes de la I-J parecen ser productos de genes fuera del H-2, los genes I-C o sus productos no se identificaron y los I-B parecen el resultado de un efecto fenotípico de los **loci** I-A e I-E.

Actualmente se sabe que existen ochos genes clase II en la región A y E en el ratón, A β 3, A β 2, A β 1, A α , E β 1, E β 2, E α y E β 3 (Larhammer *et al.*, (1984). El A β 3 es el más próximo al extremo centromérico y el E β 3 el más alejado y su existencia sólo se han confirmado en BALB/c (Moller, G., 1985). De estos genes sólo se conocen como funcionales A β 1, A α, E β 1, E α

2. Productos Fenotípicos

Las moléculas de clase II, A y E, están compuestas por dos cadenas polipeptídicas asociadas por interacciones no covalentes, α (33-35 kDa) y β (26-29 kDa). Estas cadenas polipeptídicas presentan 2 dominios globulares extracelulares polimórficos, α 1 y β 1, un dominio extracelular muy conservado α 2, y β 2, que es homólogo a los dominios constantes de inmunoglobulinas, un dominio transmembranal, y un carboxilo terminal en la porción citoplasmática (Fig. 3).

3. Detección Serológica e Histogénica de los productos

Hasta la fecha se han identificado más de 40 determinantes de clase I, agrupados en dos series, una de cerca de 30 determinantes controlados por los **loci** I-A y otra serie más pequeña controlados por los I-E.

4. Polimorfismo

El **locus** A es tan polimórfico como los **loci** de clase I, se han estimado alrededor de 50 alelos entre los ratones

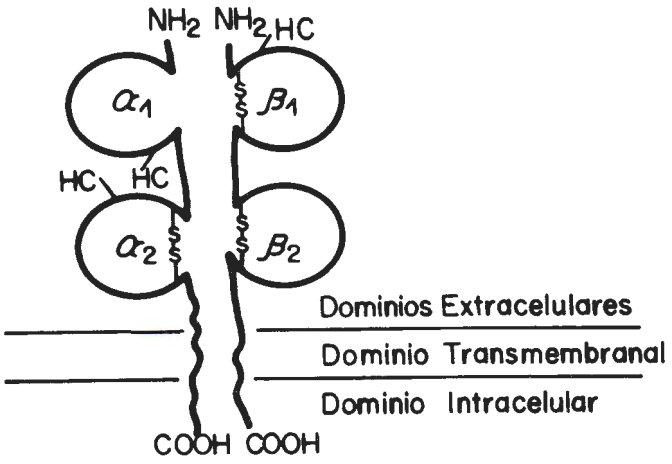

Fig. 3 Esquema de antígeno de clase II.

silvestres (Bonoist *et al.*, 1983). La variabilidad entre estos alelos reside fundamentalmente en el dominio globular más alejado de la membrana plasmática, y se observan en este dominio tres zonas de hipervariabilidad (Benoist *et al.*, 1983). Los determinantes de **locus** E son menos polimórficos y se estiman en ratos silvestres aproximadamente 10 alelos (Mengle-Gae y McDevitt, 1983).

5. Distribución Celular e Interacción con el Sistema Inmune

Las moléculas de clase II (Ia) están expresadas selectivamente en la superficie de células del sistema inmune, linfocitos B, células presentadoras de antígeno como los macrófagos, células de Kupfer en el hígado, y células de Langerhans en la piel (Moller, 1985); además, es inducible su producción y expresión en superficie de otros tipos celulares no inmunes (Barclay and Mason, 1984), como en células epiteliales.

Respecto a su participación en la respuesta inmune, los linfocitos T ayudadores reconocen a un antígeno en el contexto de los productos de los genes clase II, y permiten que los linfocitos B se activen y produzcan anticuerpos contra ese antígeno.

Si bien, estas moléculas son polimórficas en una especie, son invariables en un individuo y se requieren células T y moléculas de clase II del mismo individuo para inducir la respuesta contra un antígeno extraño (Weis *et al.*, 1984, Pease *et al.*, 1983). Este complejo ternario: célula T (receptor), moléculas clase II en superficie de célula presentadora de antígenos y de antígeno, es de naturaleza desconocida; sin embargo, se propone a la célula T como estabilizadora de las interacciones entre las moléculas Ia y el antígeno. El interfon (IFN) puede inducir la expresión de los antígenos Ia (Steeg *et al*) en macrófagos así como en otros tipos celulares. Esta expresión inducida presenta distinta sensibilidad, dependiendo del tipo celular, lo que indica que posiblemente participen múltiples mecanismos de regulación en la expresión de genes de clase II.

C. **LOCI** CLASE III

1. Organización Genética

Los genes de clase III incluyen una región (S), que codifica los componentes del sistema de complemento C2, C4 y factor B y los genes de una enzima esteroídea (21 hidroxilasa) que no se encuentra involucrada con el sistema inmune. Esta región se localiza entre la región I y la D. Una segunda región intercalada entre la región D y Qa codifica para una proteína reguladora de C4 (Rodríguez de Córdoba *et al.*, 1985) y una tercera región codifica para C3, la consideración de esta tercera región como parte del H-2 es aún muy discutida. En el ratón, la región que codifica para C3 está localizada a una distancia aproximada de 11 unidades mapa H-2, en el extremo telomérico a la derecha de D (Da Silva *et al.*, 1978) y por esto se debate si debe ser o no incluido dentro del H-2.

2. Productos Fenotípicos

Los productos de clase III codificados por la región S son: los componentes de complemento C4, C2, el factor B, y una proteína no hemolítica similar a C4 llamada Slp.

Screffler y Owen describieron en 1963 la existencia de una región S que contiene un **locus** que determina la cantidad de una proteína sérica (Ss). Estudios posteriores encontraron que se trataba de dos proteínas diferentes (Curman *et al.*, 1975); una era el componente C4 del complemento (Meo *et al.*, 1975), para el que se han identificado dos alelos, la otra una proteína limitada al sexo Slp, que muestra gran homología con C4 pero no tiene actividad hemolítica y su función es aún desconocida.

La molécula de C4 (18 a 20 KDa) consiste en tres cadenas polipeptídicas unidas covalentemente, α (90 kDa), β (70 kDa) y γ (30 kDa). El **locus** Ss codifica para un precursor de una sola cadena de 185 kDa, el cual es dividido después de la transcripción en las cadenas α, β y γ. El **locus** Slp parece ser distinto de Ss aunque no se han encontrado recombinantes que separen a los dos

loci, el **locus** Slp codifica para una proteína que se parece a la molécula de Ss pero difiere de ella en el tamaño de las cadenas individuales: la cadena alfa es ligeramente más grande y las cadenas y más pequeñas. El componente de complemento C2 es una glicoproteína de una sola cadena (100 kDa), química y funcionalmente semejante al factor B de la vía alterna. Ambas circulan en plasma como zimógenos y tienen actividad de proteasa cuando son activadas. El componente C3 (185 kDa) consiste en dos cadenas eslabonadas covalentemente: (11,000 d) y (75,000 d).

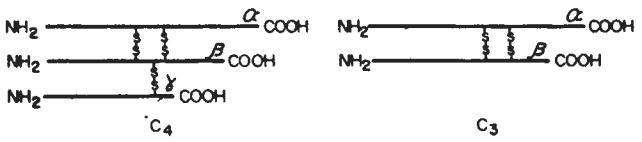

Fig. 4. Representación esquemática de los componentes de complemento C4 y C3.

3. Polimorfismo

El polimorfismo en los genes de clase I y II es notable y también para C4 es excepcionalmente grande. Se han identificado dos **loci** para el componente C4; el C4A y el C4B. Con base en diferencias de antigenicidad y carga pueden identificarse 35 alelos (Mauff *et al.*, 1983); sin embargo, estudios serológicos y de secuencia nucleotídica sugieren un número mucho mayor (Belt *et al.*, 1985, Whitehead *et al.*, 1984). En C2 existe un alelo común y muy raramente dos; en el factor B dos alelos comunes y muy raramente 4 (Alper, 1976); para el **locus** C3 se han identificado cuatro alelos. Para la proteína Slp no se ha identificado polimorfismo serológicamente detectable.

4. Distribución Celular e Interacción con el Sistema Inmune

Entre las células productoras de componentes de clase III se ha reportado que hepatocitos y macrófagos producen C4 (Newell *et al.*, 1983) y el factor B es producido por linfocitos y macrófagos.

Las proteínas del sistema de complemento regulan una gran variedad de eventos biológicos y tienen un papel central en el proceso de inmunidad humoral. La activación del complemento en cascada, tanto por la vía clásica como por la alterna, resulta de interacciones específicas entre varios componentes individuales. El proceso de activación de complemento por vía clásica se inicia por la reacción antígeno anticuerpo que induce cambios conformacionales en el fragmento Fc de la inmunoglobulina favoreciendo la fijación de Fc y a Clq, una de las tres proteínas que forman el complejo Cl; esto induce la activación de Cl que degrada a C4 y C2 en C2a C2b, C4a, C4b. Las moléculas de C4b y C2a, que se unen a la superficie celular, forman la C3 convertasa que actúa sobre C3, fragmentándolo en C3a y C3b. El C3b se une junto con C4b y C2a formando la C5 convertasa. Esta última actúa sobre C5, produciendo un fragmento de C5b que inicia la formación del complejo CAM (Complejo de Ataque a la Membrana).

La reacción antígeno anticuerpo (IgE, IgA, IgG_4H), así como lipopolisacáridos y veneno de cobra activan la vía alterna de complemento, se inicia con la unión de C3 con el factor B (FB), formando un complejo reversible que puede ser activado por el factor D en presencia de Mg++, liberando un fragmento Ba, con la generación del complejo C3bFB con actividad de C3 convertasa. Las moléculas de C3 producidas por esta convertasa son capaces de unirse a más factores B y D, originando un mecanismo de amplificación. Esta C3 convertasa con mayor número de moléculas de C3 modifica su especificidad, adquiriendo capacidad de escindir a C5 en C5a y C5b continuando el mismo camino que la vía clásica. En el H-2 son codificados algunos componentes críticos en la activación y amplificación de ambas vías. En la figura 5 se muestra la relación entre C2, C3, C4 y factor B, en la vía clásica y alterna.

La proteína Slp se encuentra en el plasma de solo ciertas cepas de ratones y en algunas cepas se halla regulada por los niveles de hormonas androgénicas, mientras en otras son independientes. La proteína reguladora de C4 es el cofactor proteico de la proteína inactivadora de C4 que hidroliza a C4 a nivel de la cadena

Conclusiones y Perspectivas

Uno de los más importantes eventos de la inmunología en las últimas décadas fue establecer el concepto de que

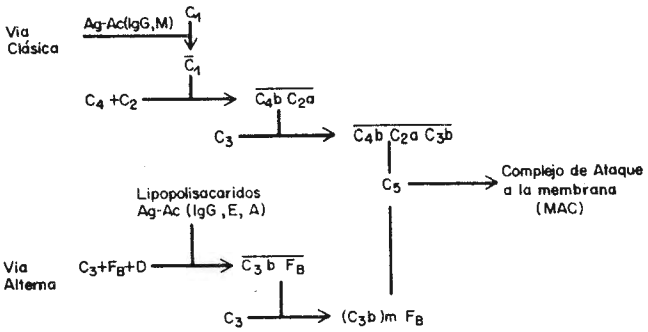

Fig. 5. Representación esquemática del proceso de activación de complemento por la vía clásica y la vía alterna.

los productos del CMH influyen en la Respuesta Inmune. Los avances tecnológicos de la genética molecular están permitiendo conocer la estructura y organización genética del H-2. Podemos observar en esta revisión lo reciente de los hallazgos en este tema y la falta aún de consolidación de los conocimientos adquiridos. Se ha profundizado el estudio descriptivo del genoma y tratado de definir los productos fenotípicos; ese profundo nivel de exploración no se extiende todavía al estudio de la regulación de la expresión genética, ni al papel fisiológico que los productos fenotípicos del H-2 tienen en la respuesta inmune. Queda así mucho por conocer en esta área y seguramente, en los próximos años, el estudio del H-2 continuará siendo uno de los temas fundamentales a elucidar tanto para los genetistas moleculares como para los inmunólogos.

Agradecimientos

Agradezco al Dr. Librado Ortiz-Ortiz su crítica participación en esta revisión, al Dr. Ciro Lomelí, la Dr. Carlos Larralde, a Ma. Luisa Díaz, a Rosa Ma. Montoya y a Américo Larralde sus opiniones sobre este manuscrito y a la Srita. Violeta Aguilar por su excelente trabajo mecanográfico.

Referencias

1. Alper, C.A. Inherited structural polymorphism in human C2: Evidence for genetic linkage between C2 and Bf. J. Exp. Med. 144: 1111-1115, 1976.
2. Barclay, N. and Mason, D. Induction of Ia Antigen in Rat epidermal cell and gut epithelium by inmunological stimuli. J. Exp. Med. 156: 1665-1676, 1982.
3. Belt, K.T., Yu, C., Carrol, M.C. and Porter, R.R. Polymorphism of human complement component C4. Inmunogenetics 21: 173-180, 1985.
4. Benoist, C.O., Mathis, D.J., Kanter, M.R., Williams, V.E. and Mc. Devitt, H.O. The murine Ia α chains, E α and a α show a surprising degree of sequence homology. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 30: 534-538, 1983.
5. Benoist, C.O., Mathis, D.J., Kanter, M.R., Williams, V.E. and Mc. Devitt, H.O. Regions of allelic hypervariability in the murine A inmune response gene. Cell. 34(1): 169-177, 1983.
6. Coligan, J.E., Kindt, T.J., Ewenstein, B., Vehara, H., Nisizawa, T and Nathenson, S. Primary structure of murine major histocompatibility complex alloantigen: aminoacid sequence studies of the cianogen bromide fragments of the H-2Kb glycoprotein. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 75: 3390-3394, 1978.
7. Curman, B., Osterg, L., Sanderg, L., Malmhedem Erickson, I., Stalenheim, G. and Peterson, P. H-2 Linked Ss Protein is C4 component of complement. Nature 258: 243-245, 1975.
8. Da Silva, F.P., Hoecker, G.F. Day, N.K. Viene, K. and Rubinstein P. Murine complement component C3 genetic variation and linkage to H-2. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 75: 963-965, 1978.
9. Gorer, P.A. The Antigenic basis of tumor transplantation. Pathol. Bacteriol. 47: 231-252, 1938.
10. Hayes, C.E., Klyczed, K.K., Drum, D.P., Whitcomb, R.M., Huller, D.A. and Castor, H. Chromosome 4Jt gene controls murine T cell surface I-J expressión. Science 223: 559, 1984.
11. Larhamar, D., Hammerling, U., Denaro, M., Lund, T., Flavell, R.A., Rask, L., Peterson, P., Structure of the murine inmune response I-Aβ locus. Sequence of the I-Aβ gene and adyacent β -chain second domain exon. Cell 34(1): 179-188, 1983.
12. Mallisen, B. Transfer and expression of MHC genes. Inmunol. Today, 7(4): 106-111, 1986.
13. Mauff, G., Alper, C.A., Awdeh, Z., *et al.* Statement on the nomenclature of human C4 allotypes. Inmunobiolog. 164: 184-191, 1983.
14. Mengle-Gaw, L. and Mc. Devitt, H.O. Isolation and characterization of a cDNA clone for the murine I-Eβ polpypeptide chain. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80: 7261-7265, 1983.
15. Meo, T., Krasteff, T. and Sheffler, D.C., Immunochemical characterization of murine H-2 controlled Ss (serum substance) protein through identification of complement. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 72: 4536-4540, 1975.
16. Möller, G., (Ed) Molecular genetics of class I an II MHC antigens 2. Immunological Reviews 85: 5-168, 1985.
17. Murphy, D.B., Jones, P.P., Loken, M.R. and Mc Devitt, H.O.

Interaction between I region loci influences the expression of a cell surface Ia antigen. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 77: 5404-5408, 1980.
18. Natsuume-Sakai, S., Jun-Ichiro, H. and Takahashi, M. Genetic polymorphisms of murine C3 controlled by a single co-dominant locus on chromosome 17. J. Immunol. 121: 491-495, 1978.
19. Newell, S.L. and Atkinson, J.P. Biosynthesis of C4 by mouse peritoneal macrophages II. Comparison of C4 synthesis by resident and elicited cell populations. J. Inmunol. 2: 834-838, 1983.
20. Pease, L.R., Schulz, D.H., Pfaffenbach, G.M. and Nathenson, S.G. Spontaneous H-2 mutants provide evidence that a copy mechanism analogous to gene conversion generates polymorphism in the major histocompatibility complex. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 80: 242-246, 1983.
21. Ploegh, H.L., Cannon, L.E. and Strominger, J.L. Cell free translation of the mRNAs for the heavy and light chains of HLA-A and HLA-B antigens. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 76: 2273-2277, 1979.
22. Ploegh, H.L., Horr, H.T. and Strominger, J.L. Major Histocompatibility antigens: The human (HLA-A,-B,-C) and murine (H2-K, H2-D) class I molecules. Cell 24: 287-299, 1981.
23. Rodríguez de Cordoba, S., Ferreira, A. and Rubinstein, P. Does the mouse C4 binding protein gene (C4bp) map in the H-2 region? Inmunogenetic 21: 257-265, 1985.
24. Sherrefler, D.C. and Owen, R.D. A serologically detected variant in mouse serum: Inheritance and association with the histocompatibility-2 locus. Genetics, 48: 9-25, 1963.
25. Steinmetz, M., Minard, K., Horvath, S. *et al.* Cluster of genes encoding mouse transplantation antigens. Nature 300: 35-42, 1982a.
26. Weiss, E.H., Golden, L., Fahrner, K. *et al.* Organization and evolution of the class I gene family in the major histocompatibility complex of the C57 BL/10 mouse. Nature 310: 650-655, 1984.
27. Whitehead, A.S., Woods, D.E., Fleishnick, *et al.* DNA polymorphism of the C4 genes: A new marker for analysis of the major histocompatibilitycomplex. New Engl. J. Med. 310: 88-91, 1984.
28. Zinkernagel, R. and Doherty, P.C. H-2 compatibility requeriments for T-cell mediated lysis of target cells infected with lymphocytic choriomeningitis virus: Different cytotoxic T-cell specifities are asociated with structures coded for in H-2k or H-2d. J. Exp. Med. 141: 1427-1436, 1975.