第14卷第2期
2007年3月
中 国 水 产 科 学
Journal of Fishery Sciences of China
Vol.14 No.2
March 2007

鱼类主要组织相容性Ⅱ类基因的研究进展

于辉，李波，李华，郭照良
（佛山科学技术学院 生命科学院，广东 南海 528231）

摘要：简要概述了鱼类主要组织相容性复合体（MHC）的遗传图谱及起源，对鱼类的MHCⅡ类基因的结构、抗原分子组成、表达及功能、遗传多态与进化机制作了较为详细的阐述。建议鱼类主要组织相容性复合体Ⅱ类基因座、等位基因组、等位基因及单倍型的命名规则尚需进一步规范，并提出有关鱼类MHCⅡ类基因的研究在抗病育种以及鱼类分子系统学上的重要意义。［中国水产科学，2007，14（2）：336－342］

关键词：鱼；主要组织相容性复合体Ⅱ类基因；进展
中图分类号： **文献标识码：**A **文章编号：**1005－8737－（2007）02－0336－07

主要组织相容性复合体（MHC）是脊椎动物中与免疫应答直接相关的高度多态的基因群，它广泛参与免疫应答的诱导和调节，激发机体特异性免疫反应，在免疫学上具有极为重要的意义。目前除圆口纲（Cyclostomata）外，其他脊椎动物如鱼类、两栖类、爬行类、鸟类及哺乳类动物中均发现MHC的存在。鱼类的MHC研究从1990年Hashimoto等[1]率先扩增鲤鱼部分MHC基因序列开始，已经进行了大约15年，在各种鱼类中都有所涉及。与高等哺乳动物一样，鱼类的MHC也是控制鱼类抗病能力的一种主要的基因群体，其中Ⅱ类基因的主要功能是参与外源性抗原的递呈，因而对外来病原体包括寄生虫的免疫有非常特殊的意义。对MHCⅡ类基因结构与功能的深入研究，将有助于在各鱼种中寻找到与疾病相关联的易感基因或疾病抗性基因。利用这些基因的等位基因差异，可以进行鱼类疾病的预测及疾病的辅助诊治。本文将就近年来鱼类MHCⅡ类基因的研究进展加以综述，以期为鱼类MHCⅡ类基因的标准化命名、遗传进化及抗病育种工作提供借鉴。

1 鱼类MHC基因定位及Ⅱ类基因结构

1.1 鱼类MHC基因在染色体上的定位

到目前为止，研究者们已经在多种鱼类如软骨鱼类皱唇鲨（*Triakis scyllium* Muller）、护士鲨（*Ginglymostoma cirratum*）及硬骨鱼类鲤（*Cyprinus carpio*）、斑马鱼（*Danio rerio*）、鲑（*Salmo*）、青鳉（*Oryzias latipes*）等进行了MHC基因的研究[2－7]。鱼类的MHC基因与哺乳动物一样，也被分为Ⅰ类、Ⅱ类和Ⅲ类基因。软骨鱼类Ⅰ类、Ⅱ类及Ⅲ类基因在鱼体中的分布与其他高等动物非常相似，所有基因都存在于同一染色体上，且呈一定的连锁，具有明显的MHC区域。但是在硬骨鱼（如斑马鱼）的研究中，却发现Ⅰ类与Ⅱ类基因分别处于不同的染色体上，不存在结构上的连锁，基因组中也不具备明显的MHC区域。某些硬骨鱼类的MHCⅡ类基因（如斑马鱼）还分成了3个独立的区域，甚至这3个区域在个别鱼种（如青鳉）上也处于不同连锁群中[2,5]。此外，高等动物MHC中位于Ⅱ类区域的*LMP*和*TAP*基因，在斑马鱼、虹鳟（*Salmo gairdneri*）及青鳉等硬骨鱼中却发现它们与MHCⅠ类基因处于同一连锁群，而与MHCⅡ类基因不存在紧密连锁[4,7－8]（图1）。就此，Stet等[7]2003年提出硬骨鱼类MHC事实上并不符合术语学上"复合体（Complex）"的概念，因此建议在硬骨鱼中免疫相关基因应称作"主要组织相容性基因（Major histocompatibility genes）"，即MH基因。

1.2 鱼类MHCⅡ类基因的组成

与人及其他高等脊椎动物一样，鱼类的MHCⅡ

收稿日期：2006－05－22；修订日期：2006－12－10.
基金项目：国家自然科学基金资助项目（30300246；30671500）.
作者简介：于辉（1971－），男，硕士，从事鱼类生态遗传研究．Tel：0757－85505849；E-mail：yu71hui@yahoo.com.cn
通讯作者：李华．E-mail：okhua4@yahoo.com.cn

PDF 文件使用 "pdfFactory Pro" 试用版本创建 www.fineprint.com.cn

类基因也被分为Ⅱ类 A 基因和Ⅱ类 B 基因,它们分别编码鱼类 MHCⅡ类分子的 α 链和 β 链。对鱼类Ⅱ类基因一般仿照高等动物 MHC 的命名规则进行命名,如 *DBA* 基因,其中 *D* 代表 MHC 的Ⅱ类基因,*B* 代表相应的基因座名,*A* 代表 MHCⅡ类 *A* 基因;由于各鱼类的 MHC 研究刚刚起步,目前对于不同鱼种中暂无指定的垂直同源基因座,一般以 X 代替,如 *DXB*[10]。鱼类 MHCⅡ类基因在各物种中都只发现了有限的几个基因座,且在不同的鱼种中差异较大。1992 年软骨鱼类护士鲨的 MHCⅡ类 *A* 基因首先被完整研究[10],某些护士鲨存在 2 个 *A* 基因座即 *Gici-DAA* 和 *Gici-DBA*,但只分离出了 *Gici-DAA* 的 cDNA[12]。硬骨鱼类中,鲤、斑马鱼、鲶(*Silurus asotus*)及二倍体条纹鲈(*Morone saxatilis*)等也存在 2 个 *A* 基因座,而鲡(*Tilapia*)发现有 3 个 *A* 基因座即 *DAA*、*DBA* 和 *DCA*[13-17]。对Ⅱ类 *B* 基因座的研究表明,在护士鲨、大西洋鲑(*Salmo salar* Linnaeus)、虹鳟及条纹鲈等一些鱼中仅有一个 *B* 基因座[18-21],而在斑马鱼中目前已证实了 2 个转录的 *B* 基因座(*Dare-DAB*、*DBB*),另外还有 4 个疑为假基因的残缺基因座,鲤鱼的Ⅱ类 B 基因座与其大致相同[13,22-23]。对新月鱼(*Xiphophorus maculatus*)和古比鱼(*Poecilia reticulata* Peters)的 MHC 研究也都报道存在 2 个转录的Ⅱ类 B 基因,并且这些基因在两物种间存在着很强的垂直同源关系[10]。青鳉的 MHCⅡ类 *B* 基因座数目被证实为 3 个,即 *Orla-DAB*、*DBB* 和 *DCB*;这些基因座间彼此独立,其中 *Orla-DAB* 与 *Orla-DBB* 存在于一个共同的连锁群 LG18,*Orla-DCB* 单独存在于连锁群 LG3(图 1)[7]。

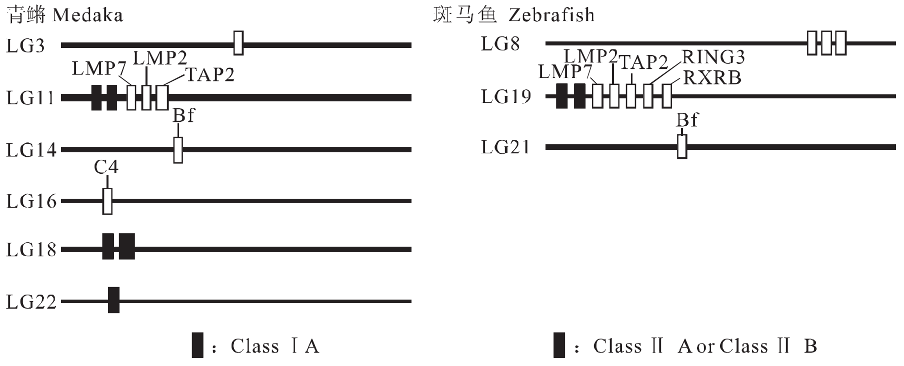

图 1　与 HLA 正同源的青鳉及斑马鱼 *MHC*Ⅱ类编码基因在染色体上的分布[5]

Fig.1　Chromosomal distribution of medaka (*Oryzias latipes*) and zebrafish (*Danio rerio*) genes orthologous to HLA-encoded genes[5]

1.3　鱼类 MHC 基因的结构

在基因结构上,已报道的鱼类 MHCⅡ类基因与其他物种也有很大的相似性,如斑马鱼 MHCⅡA 基因由 4 个外显子和 3 个内含子组成。外显子 1 编码 5′非翻译区和前导肽,外显子 2 和 3 分别编码 α_1 和 α_2 结构域,外显子 4 编码连接肽、跨膜区、细胞质区和 3′非翻译区,这种基因的组成方式与哺乳动物 MHCⅡA 基因完全相同[23-24]。而Ⅱ类 *B* 基因的结构,有些鱼种与哺乳动物很相似,如红海鲷(*Pagrosomus major*)也呈现 5 个外显子和 4 个内含子结构[25],但是剑尾鱼(*Xiphophorus multilineatus*)的 *DXB* 基因结构却为 6 外显子 5 内含子结构。外显子 1 编码 5′非翻译区和前导肽,外显子 2 和 3 分别编码 β_1 和 β_2 结构域,外显子 4 编码连接肽、跨膜区、胞质区,外显子 5、6 编码另外 2 个胞质区和 3′非翻译区,并且该基因还存在 3 种可变剪切本[26-27]。鲡鱼(*Aulonocara hansbaenschi*)的Ⅱ类 *B* 基因较为独特,其 β_2 区域由 2 个外显子共同编码[28](图 2)。此外,硬骨鱼类Ⅱ类分子的跨膜区与哺乳动物相比也有所差别,该区的基因序列呈现极为高度的保守[29]。

PDF 文件使用 "pdfFactory Pro" 试用版本创建 www.fineprint.com.cn

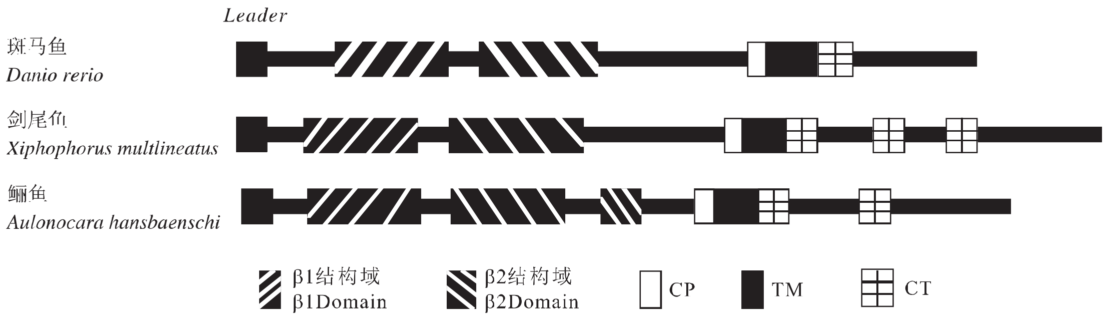

图 2 3 种硬骨鱼 MHCⅡ类 *B* 基因结构示意图[23,26-28]

Fig.2 Structures of MHC classⅡ *B* genes from three speeies of teleosts[23,26-28]

2 鱼类 MHCⅡ类分子结构与基因的表达研究

2.1 鱼类 MHCⅡ类分子的结构

鱼类的 MHCⅡ类分子是一种跨膜糖蛋白,主要功能是结合经加工处理的外源性抗原肽并呈递给 $CD4^+$ T 淋巴细胞,协助 B 细胞的增殖和细胞因子的分泌。鱼类的 MHCⅡ类分子与哺乳动物的 MHC Ⅱ类分子结构极其相似,也是由两条多肽链(α 链、β 链)以共价键形成的异二聚体。每条单链都分别包含 2 个胞外结构域(α_1,α_2;β_1,β_2),1 个跨膜区和 1 个胞质区。MHCⅡ类分子 α 链的分子量为 32~34 kD,有 2 个 N 连接寡糖,β 链为 29~32 kD,有一个 N-连接糖基化点。4 个胞外结构域各含约 90 个氨基酸残基,除 α_1 区外,α_2、β_1、β_2 每个区各含一个二硫键。α_1 和 β_1 组成肽结合区,结合 9~12 氨基酸的外源肽段[30]。

2.2 鱼类 MHCⅡ类基因的表达

鱼类 MHCⅡ基因的表达主要局限在 B 细胞、激活的 T 淋巴细胞、巨噬细胞、郎格汉细胞等抗原递呈细胞,研究者已利用 RT-PCR 技术进行了大量的鱼类 MHCⅡ类基因的表达研究。Sulmann 等[24]在斑马鱼中发现 MHCⅡ类 *A* 基因主要表达于含有较多淋巴细胞和髓细胞的组织如:脾脏、前肾、肝脏、肾及肠。Juul-Madsen 等[31]在虹鳟的前肾和脾中检测到了 MHCⅡ *B* 基因的表达,而在心和肝中未检测到该基因的表达。Rodrigues 等[32]的研究表明,MHCⅡ *B* 基因在鲤鱼胸腺、外周血、后肠中表达,但在骨骼肌和红细胞中无该基因的表达产物,而且 *B* 基因的表达水平与 Ig 阳性细胞的分布存在直接关联。Ono 等[33]又在鲤鱼肝胰腺和肠中检测到 MHC Ⅱ *B* 基因的转录物。Koppang 等[34]分析了免疫与非免疫大西洋鲑 MHCⅡ *B* 基因的表达水平,发现非免疫鱼 MHCⅡ *B* 基因表达有较强的组织特异性,仅在前肠、脾、后肠和鳃表达,而免疫鱼出现表达产物的组织相对较多,包括心、肝、前肠、前肾、脾、后肠和鳃,其中脾和鳃表达水平最为显著;免疫鱼的表达水平可分成 3 类:脑和骨骼肌弱表达或轻微表达,心、肝和前肠中度表达,前肾、脾、后肠和鳃较强表达。Chen 等[25]、张玉喜等[35-36]先后克隆了红海鲷、牙鲆(*Paralichtys olivaceus*)和大菱鲆(*Scophamus maximus*)MHCⅡ *B* 基因并证实该基因在肝脏、前肾、肾、肠、腮及胃等组织中均有表达。Srisapoome 等[33]研究表明,褐牙鲆(*Paralichthys olivacens*)MHCⅡ类 *A*、*B* 基因在所有取样组织中都有表达,但疑为各组织被血液白细胞污染所致[37]。

通过免疫学检测,研究者在蛋白质水平上也进行了相应的表达研究,如 Marie-Jos 等[38]利用虹鳟 MHCⅡ类基因的表达产物免疫家兔,产生了抗 Onmy-DAB 的抗血清;Koppang 等[39]也利用大西洋鲑的 MHCⅡ类表达蛋白免疫家兔,证实Ⅱ类蛋白在大西洋鲑前肾、脾、腮、胸腺及血淋巴中都有较高量表达,肌肉组织未发现Ⅱ类基因的表达。由上述各表达研究的结果可以发现,鱼类 MHCⅡ基因在非抗原攻击状态下,主要在淋巴组织等免疫相关的器官中表达,而在腮、胃、前肠的表达主要是因为这些器官是鱼类最易接触病原体的部位,由此可以推断鱼类 MHCⅡ类基因在机体免疫中发挥着重要作用。

3 鱼类 MHC 的起源及Ⅱ类基因的遗传多态与进化

3.1 鱼类 MHC 的起源

比较基因组的众多研究结果表明:MHC 只出现在大部分的脊椎动物中,低等的脊索动物如海鞘

PDF 文件使用 "pdfFactory Pro" 试用版本创建 www.fineprint.com.cn

(*Botryllus schlosseri*)虽然也存在组织相容性的现象，但是新近的研究却发现这些现象并非来自 MHC 编码的分子，而是来自于与人类 *IGSF4* 基因存在同源关系的 *FuHC* 基因座产物[40]。脊椎动物中，在进化上比鱼类中更原始的软骨鱼和更为低等的无颌类动物上也没有发现 MHC 存在的证据。直到硬骨鱼及更高等的其他脊椎动物，即硬骨鱼、两栖动物、爬行动物、鸟类、哺乳动物等才存在 MHC 基因。因此可以推断 MHC 应该是起源于圆口纲后软骨鱼类的一个共同祖先，距今至少应有 5.28 亿年[41]。由于 MHC 具有基因存在时间久远及多态性高的特点，目前已成为了生物进化研究的一个重要领域。在鱼类MHC 研究中，硬骨鱼类有别于四足类动物的 MHC 基因的独特分布最为引人瞩目。在出现的时间上，“四足动物型” MHC 分布似乎比“硬骨鱼型” MHC 分布更加原始古老，这已在软骨鱼类的相关研究中得以证实[42]。“硬骨鱼型”MHC 分布的出现目前存在两种假说：一种假说认为硬骨鱼类的祖先曾发生了一次染色体加倍事件，导致包含 MHC 区域的另一染色体拷贝的出现，随后伴随着一条染色体上Ⅰ类基因座位和另外一条染色体上Ⅱ类基因座的基因沉默事件。类似过程重复出现数次，导致了最终的Ⅰ类与Ⅱ类，甚至Ⅱ类座位间的分离；另外一种假说认为，硬骨鱼类的祖先中偶然出现了 1 到几次的Ⅰ类或Ⅱ类基因座的转移，导致现在硬骨鱼类的 MHC 基因散落在不同染色体上。研究者测定了斑马鱼 MHC 基因所在染色体的基因密度，并比较分析了斑马鱼 MHC 和人 HLA 的Ⅱ类基因的临近基因，结果发现Ⅱ类区域的基因密度低于Ⅰ类区域，且斑马鱼中与Ⅱ类基因紧密连锁的几个基因，在人 HLA 中与Ⅱ类基因不呈现连锁；因此推断“硬骨鱼型”MHC 分布应该是由基因座的转移造成的[43]。由于外部环境因素的影响，MHC 会在新物种适应辐射的同时发生基因的重复扩张、突变及收缩[44]，这些事件在大多数现存物种的 MHC 进化全过程中都是动态存在的。硬骨鱼的 MHC 基因拷贝数随着进化而不断的增加，几乎在所有的硬骨鱼中都可以发现这种 MHC 基因的扩张趋势[45]。早期产生的硬骨鱼类如鲤鱼、斑马鱼、鲑鱼具备少数高度异化的 MHC 基因，而在更多的晚期鱼类如鳊鱼、石斑鱼(*Epinephelus*)、三棘刺鱼(*Gasterosteus aculeatus*)、大西洋鳕(*Gadus morhus*)等中则存在较多的Ⅰ、Ⅱ类基因拷贝，座位拷贝数目多达 17 甚至更多。然而所增加的基因座并非都在进化中保守和功能上完整，还存在着一些独特的高变异的非经典 MHC 基因座以及假基因，这些似乎就是重复扩张后基因区域收缩的结果[46]。

3.2　鱼类 MHCⅡ类基因的遗传多态

在人类及其他高等动物中，MHC 具有典型的高度多态性的特点，大量研究表明，鱼类的 MHC 也具备这一特点。MHC 的这种多态应该与进化中物种受到的病原衍生物平衡选择有很大的关系，但这种选择是源于杂合有利机制还是稀有基因有利机制，抑或二者皆有，目前尚无定论。在鱼类 MHC 中，Ⅰ类基因的多态性极为丰富，Ⅱ类基因则次之，这些多态性目前主要用于鱼类种群遗传学及进化遗传学的研究。Ⅱ类基因的多态性主要表现为内含子与外显子结构的差异、相同基因座不同等位基因的序列差异以及不同种群垂直及平行进化同源基因的差异，多态检测手段有 PCR-RFLP、PCR-SSCP 和基因克隆测序等。各物种间Ⅰ类基因的内含子和外显子结构相对稳定，但在Ⅱ类基因中却存在一定的变异，主要表现在内含子长度的变化和后几个外显子的结构差异[47]。如鲤鱼等位基因 *Cyca-DAB*1 * 01、*Cyca-DAB*2 * 01、*Cyca-DAB*3 * 01 及 *Cyca-DAB*4 * 01 间存在明显的第 1 内含子长度上的变化，其中 *Cyca-DAB*1 * 01 、*Cyca-DAB*2 * 01 内含子长度为 204 bp，但 *Cyca-DAB*3 * 01 及 *Cyca-DAB*4 * 01 却分别长达 669 bp 及 561 bp[48]。对不同鱼种中 MHCⅡ类基因的结构比较还可以发现，连接肽、跨膜结构域、胞质结构域的编码区域外显子结构也存在很大的差别(图 2)[28]。由于鱼类 MHC 分子的肽结合区决定了与外源肽结合的亲和力和 T 细胞识别的特异性，故是多态性残基主要集中的区域。在Ⅱ类分子中，肽结合区由 α_1 和 β_1 片段组成，分别对应于Ⅱ类 *A*、*B* 基因的第 2 外显子。众多研究者已经在鲤科、虹鳟科、青鳉科，鲶科、真鲈科、刺鱼科、须鲨科等十几种鱼类动物中进行了 MHC 基因的序列多态研究，其中对大西洋鲑Ⅱ类基因的多态研究最为深入[49]。国内张玉喜等[50]近年来开展了牙鲆 MHCⅡ *B* 基因多态性及其与鱼体抗病力关系的研究。这些研究结果都显示了经典Ⅱ类基因的第 2 外显子变异高度丰富，而第 3 外显子的变异则相对有限，且Ⅱ类 *B* 基因上的多态性要大于Ⅱ类 *A* 基因。

3.2　鱼类 MHC 基因的进化研究

鱼类 MHCⅡ类基因丰富的基因多态性应该与

PDF 文件使用 "pdfFactory Pro" 试用版本创建 www.fineprint.com.cn

长期的进化有很大的关系。第2外显子的多态性程度高于第3外显子，推断可能是由于第2外显子在进化中长期受到病原衍生物平衡选择，在肽结合区积累了大量的非同义突变，选择结果为正向；而第3外显子的进化却仅仅是血缘特异性替换世代积累的结果，且多为同义突变，受负向选择作用。2004年Ottova等[46]对欧洲鲤科11个不同的鱼种的Ⅱ类*B*基因的第2、3外显子的部分序列进行了进化分析，结果证实了上述推断。通过对这些富含多态位点的基因区域特别是第2外显子的序列分析，可以设法研究不同物种之间的进化距离，并且进行跨物种基因和等位基因的研究，以鉴别适应辐射产生的体貌特征相似的同科异种动物[47]。在一些鱼种中已经开展了类似研究，如鲤鱼、鳊鱼、石斑鱼、胎鳉（*Poecilia*）等[4,51,53－55]，但在大西洋鲑中似乎并不存在这种跨物种等位性，推测是进化过程中种群遗传瓶颈效应的结果[56]。对于MHC的正向选择压力，一般的研究者都是采用成对比较非同义突变与同义突变的比值（dn∶ds）的方法进行计算。但是这种比对方式对于蛋白质水平的选择压力的衡量尚不够灵敏，研究者们已经对分子突变的模型进行了相应的改进，并且在鲤鱼的进化研究中得以应用[5,57－58]。关于鱼类MHC基因多态性的进化机制，很多的研究者利用鱼类与病原体尤其是寄生虫的协同进化关系进行了大量的研究。MHC的超显性特点使其本身可以识别更多的病原物从而具备更强的抵抗力。但是后续研究发现，MHC多态性并非只是单一的超显性选择的结果，由于T细胞的进化处于胸腺负选择控制，超显性选择产生过高的MHC多态，对鱼类本身也是有害的[59]。在环境选择的巨大压力下，适度的多态会产生较高的适应度，才有更强的存活能力。当过高多态，如MHCⅡ类区域出现过多的座位拷贝出现时，群体就会出现逆选择。Reusch等[60]还发现三棘刺鱼的MHCⅡ类基因多样性除外源平衡选择外，还受到亲鱼交配中性选择的影响，两种选择相互作用，彼此促进，最终的目的是使得后代达到MHC基因多态性的最优化。在与寄生虫的对抗性协同进化方面，Wegner在其研究中证实了鱼类MHCⅡ类等位基因其进化符合Van Valen提出的“红皇后假说”[30]。

4 结论

综上所述，由于各种鱼类在物种进化中出现的时间跨度大，MHC基因的分布及结构复杂，基因的命名相对混乱，缺乏一致的标准，给研究造成了极大的不便。因此，有必要在下一步的工作中制定出相应系统的鱼类MHC基因座、等位基因组、等位基因及单倍型的命名规则，修正完善目前各鱼种MHC中不当的基因命名，以便于众多研究者更准确的交流相关信息。展望未来，一些新技术如MHC/肽四聚体复合物技术（MHC/peptide tetramers）目前已经在人类MHC研究中开始发挥重要作用。不久，这些新技术将同样可以应用于鱼类MHC的研究，探讨鱼类细胞介导的病原体免疫机制，并应用于鱼类表位疫苗的研发。在鱼类抗病育种方面，随着MHCⅡ类基因多态性研究的广泛开展，可以更为准确的探讨鱼类Ⅱ类基因种群间祖先多态性及种群内个体多态性与鱼体抗病能力的关系。对于目前抗病力较差而经济价值较高的鱼种（如草鱼），可以利用分子标记辅助选择的方法，进行抗病育种改良，培育高抗病力新品种。在群体遗传学研究中，鱼类MHCⅠ类及Ⅱ类基因的的变异可以在一定程度上反映出鱼类基因组水平的变异，通过对这些变异的分析，可有效地评估不同生态环境下各鱼类种群遗传多样性的水平，揭示不同鱼种的分化时间。对更好的理解适应辐射、选择机制将具有重要意义。

参考文献：

[1] Hashimoto K，Nakanishi T，Kurosaw Y. Isolation of carp genes encoding major histocompatibility complex antigens [C]. Proc Natl Acad Sci USA，1990，87：6 863－6 867.

[2] Bingulac-Popovic 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 (2)：129－134.

[3] 夏春. 白鲢MHCⅠα2基因克隆及序列分析[J]. 动物学报，1999，45 (3)：345－349.

[4] Michalov V，Murray B W，S ltmann H，et al. A contig map of the MHC class I genomic region in the zebrafish reveals ancient synteny [J]. Immunology，2000，164：5 296－5 230.

[5] Nonaka M，Matsuo M，Naruse K，et al. Comparative genomics of medaka: the major histocompatibility complex (MHC) [J]. Biotechnology，2001，(Sup. 1)：141－144.

[6] 夏春，青柳宙，中西照幸. 一新MHCⅠ等位基因存在于低等脊椎动物虹鳟鱼[J]. 科学通报，2001，46 (2)：121－126.

[7] Kiryu I，Dijkstra J M，Sarder R I，et al. New MHC class Ⅰa domain lineages in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) which are shared with other fish species [J]. Fish Shellfish Immunol，2005，18 (3)：243－254.

PDF 文件使用 "pdfFactory Pro" 试用版本创建 www.fineprint.com.cn

[8] Naruse K, Fukamachi S, Mitani H, et al. A detailed linkage map of medaka (*Oryzias latipes*): comparative genomics and genome evolution[J]. Genetics, 2000, 154: 1 773 - 1 784.

[9] Stet R J M, Kruiswijk C P, Dixon B. Major histocompatibility lineages and immune gene function in fish: the road not taken [J]. Crit Rev Immunol. 2003, 23 (5 - 6): 441 - 471.

[10] McConnell T J, Godwin U B, Cuthbertson B J. Expressed major histocompatibility complex class Ⅱ loci in fishes [J]. Immunol Rev. 1998, 166: 294 - 300.

[11] Kasahara M, Vazquez M, Sato K E C, et al. Evolution of the major histocompatibility complex: Isolation of class Ⅱ cDNA clones from the cartilaginous fish[C]. Proc Natl Acad Sci USA, 1990, 89: 6 688 - 6 692.

[12] Kasahara M, Mckinney E C, Flajnik M F, et al. The evolution origin of the major histocompatibility complex: Polymorphism of class Ⅱ cDNA clones from the cartilaginous fish [J]. Eur J Immunol, 1993, 23: 2 160 - 2 165.

[13] Van Erp S H M, Egberts E, Stet R. Characterization of major histocompatibility complex class Ⅱ A and B genes in gynogenetic carp clone[J]. Immunogenetics, 1996, 44 (3): 192 - 202.

[14] Sü ltmann H, Mayer W E, Figueroea F, et al. Zebrafish MHC class Ⅱ a chain-encoding genes: polymorphism, expression and function [J]. Immunogenetics, 1993, 38: 408 - 420.

[15] Antao A B, Chinchar V G, McConnell T J, et al. MHC class I genes of the channel catfish: sequence analysis and expression [J]. Immunogenetics, 1999, 49 (4): 303 - 311.

[16] Hardee J J, Godwin U, Benedetto R, et al. Major histocompatibility complex class A gene polymorphism in the striped bass[J]. Immunogenetics, 1995, 41: 229 - 238.

[17] Murray B W, Shintani S, Sultmann H, et al. Major histocompatibility complex class Ⅱ A genes in cichlid fishes: identification, expression, linkage relationships, and haplotype variation[J]. Immunogenetics, 2000, 51 (7): 576 - 586.

[18] Bartl S. New major histocompatibility complex class Ⅱ B genes from nurse shark[J]. Adv Exp Med Biol, 2001, 484: 1 - 11.

[19] Hordvik I, Grimhcolt U V M, Lie F, et al. Cloning and sequence analysis of cDNAs encoding the MHC class Ⅱ βchain in Altlantic salmon(*Salmon salar*) [J]. Immunogenetics, 1993, 37: 437 - 441.

[20] Sambrook J G, Figueroa F, Beck S. A genome-wide survey of major histocompatibility complex (MHC) genes and their paralogues in zebrafish[J]. BMC Genomics, 2005, 6 (1): 152 - 162.

[21] Walker R A, McConnel T J. Variability in an MHC class Ⅱ βchain-encoding gene in striped bass (*Morone saxitilis*) [J]. Dev Comp Immunol, 1994, 18: 325 - 342.

[22] Dorschner M O, Duris T, Bront C R, et al. High levels of MHC class Ⅱ allelic diversity in lake trout fromlake superior [J]. J Heredity, 2000, 91: 35 - 63.

[23] Sültmann H, Mayer W E, Mayer F Organization of MHC class Ⅱ B genes in the zebrafish (*Brachy danio Rerio*) [J]. Genomics, 1994, 23: 1 - 4.

[24] Sultmann H, Mayer W E, Figueroa F, et al. Zebrafish MHC class Ⅱ alpha chain-encoding genes: polymorphism, expression, and function[J]. Immunogenetics, 1993, 38 (6): 408 - 420.

[25] Chen S L, Zhang Y X, Xu M Y, et al. Molecular polymorphism and expression analysis of MHC class Ⅱ B gene from red sea bream (*Chrysophrys major*) [J]. Dev Comp Immunol, 2006, 30 (4): 407 - 18.

[26] Roney K E, Cuthbertson B J, Godwin U B, et al. Alternative splicing of major histocompatibility complex class Ⅱ DXB transcripts in Xiphophorus fishes [J]. Immunogenetics, 2004, 56 (6): 462 - 466.

[27] McConnel T J, Godwin U B, Norton S F, et al. Identification and Mapping of Two Divergent, Unlinked Major Histocompatibility Complex Class Ⅱ B Genes in Xiphophorus Fishes [J]. Genetics, 1998, 149 (4): 1921 - 1934.

[28] Ono H, O' hUigin C, Vincek V, et al. Exon-intron organization of fish major histocompatibility complex class Ⅱ B genes [J]. Immunogenetics, 1993, 38 (3): 223 - 234.

[29] Stet R J M, Dixon B, Van Erp S H M, et al. Inference of structure and function of fish Major Histocompatibility Complex (MHC) molecules from expressed genes[J]. Fish Shellfish Immunol, 1996, 6 (12): 305 - 318.

[30] Wegner K M. Major histocompatibility genes, polymorphism and balancing selection: the case of parasites and sticklebacks [D]. Kiel: der Christian-Albrechts-Universit t, 2004.

[31] Juul-Madsen H R, Glamann J, Madsn H O, et al. MHC class Ⅱ beta-chain expression in the rainbow trout[J]. Scan J Immunol, 1992, 35: 687 - 694.

[32] Rodrigues P N S, Trudi T, Hermsen J H W M, et al . Detection of MHC class Ⅱ transcripts in lymphoid tissues of the common carp (*Cyprinus carpio* L.) [J]. Dve Comp Immunol, 1995, 19: 483 - 495.

[33] Ono H, O' hUigin C, Vincek V, et al. Newβchain-encoding MHC class Ⅱ genes in the carp[J]. Immunogenetics, 1993, 38: 146 - 149.

[34] Koppang E O, Lundin M, Press C M, et al. Differing levels of Mhc class Ⅱβ chain expression in a range of tissues from vaccinated and non-vaccinated Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) [J]. Fish Shellfish Immunol, 1998, 8: 183 - 196.

[35] 张玉喜,陈松林.牙鲆 MHCⅡB 基因以 DNA 克隆及其组织表达特异性分析[J].高技术通讯,2004,14(增刊):309 - 315.

[36] 张玉喜,陈松林.大菱鲆 MHCⅡB 基因全长 cDNA 的克隆与组织表达分析[J].高技术通讯,2006,16:859 - 863.

[37] Srisapmooe P, Ohira T, Hirono I, et al. Cloning, characterization and expression of cDNA containing major histocompatibility complex classⅠ, Ⅱa and Ⅱb genes of Japanese flounder *Paralichthys olivace* [J]. Fish Sci, 2004, 70 (2): 201 - 210.

[38] Marie-Jose C, Lierop V, Knigh J, et al. Production and characterization of an antiserum raised against recombinant rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) MHC class Ⅱ beta-chain[J]. Fish Shellfish Immunol, 1998, 8: 231 - 243.

PDF 文件使用 "pdfFactory Pro" 试用版本创建 www.fineprint.com.cn

[39] Koppang E O, Hordvik I, Bjerkas I, et al. Production of rabbit antisera against recombinant MHC class Ⅱ beta chain and identification of immunoreactive cells in Atlantic salmon (*Salmo salar*) [J]. Fish Shellfish Immunol, 2003, 14 (2): 115 - 132.

[40] de Tomaso A W, Nyholm S V, Ishizuka K I, et al. Isolation and characterization of a protochordate histocompatibility locus [J]. Nature, 2005, 438: 454 - 459.

[41] Danchin E, Vitiello V, Vienne A, et al. The major histocompatibility complex origin [J]. Immunol Rev, 2004, 198: 216 - 232.

[42] Ohta Y, Okamura K, McKinney EC, et al. Primitive synteny of vertebrate major histocompatibility complex class Ⅰ and class Ⅱ genes [C]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97: 4 712 - 4 717.

[43] Kuroda N, Figueroa F, O' hUigin C, et al. Evidence that the separation of MHC class Ⅱ from class Ⅰ loci in the zebrafish, *Danio rerio*, occurred by translocation [J]. Immunogenetics, 2002, 54 (6): 418 - 430.

[44] Klein J, Sato A, O' hUigin C. Evolution by gene duplication in the major histocompatibility complex [J]. Cytogenet Cell Genet, 1998, 80: 123 - 127.

[45] Miller K M, Withler R E. The salmonid class Ⅰ MHC: limited diversity in a primitive teleost [J]. Immunol Rev, 1998, 166: 279 - 293.

[46] Miller K M, Kaukinen K H, Schulze A D. Expansion and contraction of major histocompatibility complex genes: a teleostean example [J]. Immunogenetics, 2002, 53 (10 - 11): 941 - 963.

[47] Dixon B, van Erp S H, Rodrigues P N, et al. Fish major histocompatibility complex genes: an expansion [J]. Dev Comp Immunol, 1995, 19 (2): 109 - 133.

[48] Van Erp S H M, Egberts E, Stet R Jm. Evidence for multiple distinct major histolompatibility complex class Ⅰ lineages in teleostean fish [J]. J Immunol, 1996, 23: 371 - 381.

[49] Stet R J, de Vries B, Mudde K, et al. Unique haplotypes of co - segregating major histocompatibility class Ⅱ A and class Ⅱ B alleles in Atlantic salmon (*Salmo salar*) give rise to diverse class Ⅱ genotypes [J]. Immunogenetics, 2002, 54 (5): 320 - 331.

[50] 张玉喜,陈松林. 牙鲆 MHC Ⅱ B 基因多态性及其与鱼体抗病力关系的分析 [J]. 水产学报, 2006, 30 (5): 633 - 639.

[51] Ottova E, Simkova A, Martin J F, et al. Evolution and trans - species polymorphism of MHC class Ⅱ beta genes in cyprinid fish [J]. Fish Shellfish Immunol, 2005, 18 (3): 199 - 222.

[52] Vincek V, O' Huigin C, Satta Y, et al. How large was the founding population of Darwin' s finches [J] Proceedings of the Royal Society of London Series B, 1997, 264: 111 - 118.

[53] Figueroa F, Mayer W E, S ltmann H, et al. MHC class Ⅱ B gene evolution in East African cichlid fishes [J]. Immunogenetics, 2000, 51: 556 - 575.

[54] Aguilar A, Garz J C. Analysis of major histocompatibility complex class Ⅱ Beta genes from rockfishes (*genus Sebastes*) [J]. J Fish Biol, 2005, 67 (4): 1 021 - 1 025.

[55] Sato A, Figueroa F, O' Hugin C, et al. Identification of major histocompatibility complex genes in the guppy (*Poercilia reticulata*) [J]. Immunogenetics, 1996, 43: 38 - 49.

[56] Miller K M, Withler R E. Sequence analysis of a polymorphic MHC class Ⅱ gene in Pacific salmon [J]. Immunogenetics, 1996, 43: 337 - 351.

[57] Yang Z, Bielawski J P. Statistical methods for detecting molecular adaptation [J]. Trends Ecol Evol, 2000, 15: 496 - 503.

[58] Yang Z, Nielsen R. Codon-substitution models for detecting molecular adaptation at individual sites along specific lineages [J]. Mol Biol Evolut, 2002, 19: 908 - 917.

[59] Borghans J A M, Noest A J, De Boer R J. Thymic selection does not limit the individual MHC diversity [J]. Eur J Immunol, 2003, 33 (12): 3 353 - 3 358.

[60] Reusch T B H, H berli M A, Aeschlimann P B, et al. Female sticklebacks count alleles in a strategy of sexual selection explaining MHC polymorphism [J]. Nature, 2001, 414: 300 - 302.

Progress on major histocompatibility class Ⅱ genes in fish

YU Hui, LI Bo, LI Hua, GUO Zhao-liang

(College of Life Science, Foshan Science and Technology University, Nanhai 528231, China)

Abstract: The genetic map and origin of major histocompatibility complex (MHC) in fish were briefly summarized in this paper. The gene structure, molecular composition, expression and function, the genetic polymorphism and evolution mechanism were also recapitulatively described in MHC Ⅱ. Considering the nomenclature system of fish MHC, the naming conventions of class-Ⅱ loci, allele groups, alleles and haplotypes particularly need to study, and it has great significance in resistance disease breeding and the development of molecular systematics in studing class-Ⅱ of fish MHC in the future. [Journal of Fishery Sciences of China, 2007, 14 (2): 336 - 342]

Key words: fish; MHC Ⅱ gene

Corresponding author: LI Hua. E-mail: okhua4 @yahoo. com. cn

PDF 文件使用 "pdfFactory Pro" 试用版本创建 www.fineprint.com.cn