

DOI: 10.12264/JFSC2021-0017

鱼类趋化因子家族的研究进展

丁祝进^{1,2,3}, 崔虎军¹, 谷昭天¹

1. 江苏海洋大学海洋科学与水产学院, 江苏 连云港 222005;

2. 江苏海洋大学, 江苏省海洋生物技术重点实验室, 江苏 连云港 222005;

3. 江苏海洋大学, 江苏省海洋生物资源与环境重点实验室, 江苏省海洋生物产业技术协同创新中心, 江苏 连云港 222005

摘要: 趋化因子(chemokines)是一类分子量仅 8~10 kD 的小分子细胞因子, 由巨噬细胞、成纤维细胞、T 细胞和 B 细胞等表达分泌。按生理功能的差异可将趋化因子分为组成型和诱导型, 前者通常参与淋巴细胞的迁移、定位以及免疫监视, 而后者仅在感染或炎症刺激时分泌并诱导白细胞迁移至炎症部位。根据氨基酸序列中前两个半胱氨酸(Cys)的排列方式, 可以将趋化因子分为 4 类: CXC 亚族、CC 亚族、C 亚族和 CX3C 亚族。鱼类至今尚未发现有关 CX3C 亚族趋化因子的研究报道, 但拥有一类特有的 CX 亚族。除了基本的募集和激活白细胞功能外, 鱼类趋化因子在免疫应答、应激反应、胚胎发育及血管生成等方面也发挥着重要作用。本文从鱼类趋化因子及其受体的分类、鉴定、结构、表达以及功能等方面进行了综述。

关键词: 鱼类; 趋化因子; 趋化因子受体; 鉴定; 功能

中图分类号: S917

文献标志码: A

文章编号: 1005-8737-(2021)09-1227-11

趋化因子(chemokines)也称趋化激素、趋化素或化学激素, 是一类分子量仅 8~10 kD 的小分子细胞因子家族, 因其对白细胞等具有定向趋化作用而得名。趋化因子的结构特征是具有 4 个保守的半胱氨酸残基位点, 从而保证其稳定的三级结构。血小板因子 4 (platelet factor 4, PF4)是 20 世纪发现的第一个趋化因子, 由 70 个氨基酸组成, 包括 4 个丝氨酸残基。研究发现, PF4 对中性粒细胞和单核细胞有定向趋化作用, 并推测其可能与炎症反应有关。20 世纪 80 年代中后期, 大量具有趋化作用的蛋白质被分离鉴定, 研究表明它们的结构高度同源, 且功能相似。1992 年召开的第 3 届国际研讨会把对白细胞有趋化作用的细胞因子统称为 Chemokine。科学家曾尝试从无脊椎动物中鉴定趋化因子或其受体, 但并未发现, 因此推测 6.5 亿年前脊椎动物才开始产生趋化因子^[1]。

研究表明, 多种细胞都可以表达分泌趋化因

子, 如巨噬细胞、成纤维细胞、T 细胞和 B 细胞等, 并且 IL-1 (interleukin-1)、IFN (interferon)、TNF (tumor necrosis factor)、EGF (epidermal growth factor)、LPS (lipopolysaccharide)、ConA (concanavalin A)等均可诱导趋化因子的表达分泌, 而氢化可的松(hydrocortisone)、TGF- β (transforming growth factor- β)和环孢菌素 A (Ciclosporin A)等则可抑制趋化因子的产生。本文将从分类、鉴定、结构、表达及功能等方面对鱼类趋化因子的研究进展进行综述。

1 趋化因子及其受体的分类与结构特征

1.1 趋化因子及其受体的分类

根据趋化因子生理功能的不同, 可将其分为组成型趋化因子和诱导型趋化因子^[2], 前者通常参与淋巴细胞的迁移、定位以及免疫监视, 如 CCL14 (C-C motif chemokine ligand 14); 后者仅

收稿日期: 2021-01-13; 修订日期: 2021-03-08.

基金项目: 江苏省自然科学基金项目(BK20181071); 中国博士后科学基金项目(2020M671386).

作者简介: 丁祝进(1988-), 男, 博士, 副教授, 主要从事水生动物病害与免疫学研究. E-mail: dingzhujin@jou.edu.cn

在感染或炎性刺激时表达分泌,并诱导白细胞迁移至炎症部位,如 CXCL8 (C-X-C motif chemokine ligand 8)^[3]。根据趋化因子肽链中前两个半胱氨酸的排列方式,可将其分为 4 个亚族: CXC 亚族(或 α 亚族),近氨基端的两个半胱氨酸之间还有一个其他氨基酸,如 CXCL10 (C 为半胱氨酸, X 为任一氨基酸); CC 亚族(或 β 亚族),近氨基端的两个半胱氨酸紧密相连,如 CCL2; C 亚族(或 γ 亚族),近氨基端只有一个半胱氨酸,如 XCL1 (C motif chemokine ligand 1); CX3C 亚族(或 δ 亚族),近氨基端的两个半胱氨酸之间有 3 个其他氨基酸,如 CX3CL1 (C-X3-C motif chemokine ligand 1)^[4]。

趋化因子受体根据结合配体的不同可以分为 4 类: CCR, 即 CC 亚族趋化因子的受体,如 CCR1 (C-C motif chemokine receptor 1); CXCR, 即 CXC 亚族趋化因子的受体,如 CXCR1 (C-X-C motif chemokine receptor 1); XCR, 即 C 亚族趋化因子的受体,如 XCR1 (C motif chemokine receptor 1); CX3CR, 即 CX3C 趋化因子的受体,如 CX3CR1 (C-X3-C motif chemokine receptor 1)^[5]。根据其特异性的不同,趋化因子受体可分为特异性受体、共享性受体、杂合性受体、孤儿受体、病毒受体等。通常,一种趋化因子可以和多种趋化因子受体结合,而一种趋化因子受体也能够与多种趋化因子结合。

1.2 趋化因子及其受体的结构特征

趋化因子的氨基酸序列同源性为 20%~90%,同一亚族内不同成员之间的同源性较高,不同亚族之间的同源性较低。趋化因子具有相似的结构,多肽链中几乎都含有 2~4 个保守的半胱氨酸残基,第 1 个半胱氨酸和第 3 个半胱氨酸之间以及第 2 个半胱氨酸和第 4 个半胱氨酸之间分别形成一个二硫键。二硫键是趋化因子活性的保障,若被还原,趋化因子则丧失生物学活性。

此外,趋化因子氨基端不规则,羧基端形成 α 螺旋,其方向与片层方向接近垂直。以趋化因子 CXCL8 为例,游离的氨基端以二硫键与 3 个反向平行的 β 片层结构相连,羧基端为 α 螺旋结构。趋化因子在 X 射线结晶和核磁共振进行结构分析所需的高浓度下,或者在肝素等生理分子存在的

情况下,会发生多聚化。大多数会形成二聚体,少数形成四聚体,如 CXCL4。不同的趋化因子有不同的二聚体结构, CXC 亚族趋化因子的二聚体是通过第一个 β 片层的残基形成的; CC 亚族趋化因子的二聚体是由近氨基端的两个短的 β 片层相互作用形成的。一般说来, CXC 和 CX3C 趋化因子倾向于二聚成近球形的结构,而 CC 趋化因子则结合成相对细长的结构^[3]。

趋化因子受体是具有 7 个疏水性跨膜结构的 G 蛋白偶联受体,含有 340~370 个氨基酸,嵌入在细胞表面的脂质双分子层中。趋化因子受体都有一个酸性的氨基端, 3 个细胞外环, 3 个细胞内环, 1 个含有丝氨酸和苏氨酸残基的羧基端^[6-7]。氨基端和 3 个细胞外环暴露在细胞外,羧基端和 3 个细胞内环面向细胞质^[3]。位于氨基端和 3 个细胞外环的半胱氨酸残基分子内相互作用形成二硫键;位于胞内第 2 个环的“DRYLAIVHA”结构域的修饰,具有高度的保守性,此结构域对 G 蛋白偶联受体的信号转导相当重要。胞内羧基端含有的丝氨酸和苏氨酸残基即为受体激活后磷酸化位点。

2 鱼类趋化因子的鉴定

近年来,鱼类趋化因子及其受体相关的研究逐渐增多,大量的鱼类趋化因子被鉴定报道。与哺乳动物趋化因子相似,鱼类 CXC 和 CC 亚族也是两类最大的趋化因子,而 C 亚族和 CX3C 亚族报道较少(部分列于表 1)。

2.1 鱼类 CXC 亚族趋化因子

鱼类中,最先被报道的 CXC 亚族趋化因子来自七鳃鳗(*Petromyzon marinus*),命名为 LFCA-1^[46]。CXC 亚族趋化因子主要作用于中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞。根据序列中 ELR (Glu-Leu-Arg) 基序的有无,可以分为两类:含有 ELR 基序的 CXC 亚族趋化因子(CXCL1~8)可以特异性地招募表达趋化因子受体 CXCR1 和 CXCR2 的中性粒细胞;而缺少这一基序的趋化因子不能招募中性粒细胞,但可以通过 CXCR3~6 受体趋化和激活单核细胞以及淋巴细胞^[47-48]。研究证明,虹鳟(*Oncorhynchus mykiss*)^[13]和半滑舌鳎(*Cynoglossus*

表 1 部分已报道的鱼类趋化因子及受体
Tab. 1 Partial reported fish chemokines and receptors

鱼类 fish	趋化因子(受体)列表 list of chemokine (receptor)	参考文献 reference
CXC 趋化因子 CXC chemokine		
斑马鱼 <i>Danio rerio</i>	CXCL8, CXCL12, CXCL14, CXC-46, CXC-56, CXC-64, CXC-66, SCYBA	[8-9]
鲤 <i>Cyprinus carpio</i>	CXC _a , CXC _b , CXCL8, CXCL12, CXCL14	[10-11]
斑点叉尾鲷 <i>Ictalurus punctatus</i>	CXCL2, CXCL8, CXCL10, CXCL12, CXCL14	[12]
虹鳟 <i>Oncorhynchus mykiss</i>	CXCL8, CXC _b , CXCd1/2, CXCL14	[13-15]
鳊 <i>Miichthys miiuy</i>	CXCL9, CXCL10, CXCL11	[16]
尼罗罗非鱼 <i>Oreochromis niloticus</i>	CXCL12	[17]
CC 趋化因子 CC chemokine		
斑马鱼 <i>Danio rerio</i>	CCL2, CCL3, CCL5, CCL8, CCL12, CCL13, CCL19, CCL20, CCL21, CCL22, CCL24, CCL25, CCL27, CCL28	[18-19]
虹鳟 <i>Oncorhynchus mykiss</i>	CK1, CK2, CK3, CK4A/B, CK5A/B, CK6, CK7A/B, CK8A/B, CK9, CK10, CK11, CK12A/B	[20]
大西洋鳕 <i>Gadus morhua</i>	GmSCYA101, GmSCYA102, GmSCYA106, GmSCYA108, GmSCYA109, GmSCYA113, GmSCYA114, GmSCYA118, GmSCYA120, GmSCYA122, GmSCYA123, GmSCYA124	[21]
斑点叉尾鲷 <i>Ictalurus punctatus</i>	SCYA101-SCYA126	[22]
真鲷 <i>Pagrus major</i>	CK1, CK3, CK5, CK7, CK8, CK10	[23]
牙鲆 <i>Paralichthys olivaceus</i>	JFCC1, JFCC2, JFCC3	[24-25]
半滑舌鳎 <i>Cynoglossus semilaevis</i>	CCL3a/b, CCL20a/b/c/d, CCL21, CCL27a/b	[26]
许氏平鲉 <i>Sebastes schlegelii</i>	CCL25	[27]
C 趋化因子 C chemokine		
斑马鱼 <i>Danio rerio</i>	XCL- <i>chr2a</i>	[28]
CX 趋化因子 CX chemokine		
斑马鱼 <i>Danio rerio</i>	CXL- <i>chr12a</i> 、CXL- <i>chr19a</i> 、CXL- <i>chr24a</i> , CXL- <i>chr24b</i>	[28]
CXC 受体 CXC receptor		
斑马鱼 <i>Danio rerio</i>	CXCR1, CXCR2, CXCR3 _a , CXCR3 _b , CXCR4, CXCR5	[29-31]
虹鳟 <i>Oncorhynchus mykiss</i>	CXCR1, CXCR2, CXCR3 _a , CXCR3 _b , CXCR4, CXCR8	[32-34]
鲤 <i>Cyprinus carpio</i>	CXCR1, CXCR2, CXCR5	[35]
团头鲂 <i>Megalobrama amblycephala</i>	CXCR4 _b	[36]
草鱼 <i>Ctenopharyngodon idella</i>	CXCR3, CXCR5	[37-38]
鳊 <i>Siniperca chuatsi</i>	CXCR1, CXCR2	[39]
鳊 <i>Miichthys miiuy</i>	CXCR1, CXCR2	[40]
青鳉 <i>Oryzias latipes</i>	CXCR3 _a , AKCR3	[41-42]
CC 受体 CC receptor		
斑马鱼 <i>Danio rerio</i>	CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCRL1	[43]
青鳉 <i>Oryzias latipes</i>	CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCRL1	[43]
虹鳟 <i>Oncorhynchus mykiss</i>	CCR4La, CCR4Lc1, CCR4Lc2, CCR7, CCR11	[44-45]

semilaevis)^[49]等部分鱼类中无论有无 ELR 基序, 趋化因子均可以招募中性粒细胞^[50]。鱼类 CXC 亚族趋化因子的 ELR 基序大都可以被其他氨基酸取代, 如 DLR (Asp-Leu-Arg)、LLR (Leu-Leu-Arg)^[51]、NSH (Asn-Ser-His)、EMH (Glu-Met-His)^[52] 和 AMH 等^[49,53-54]。在斑马鱼中发现的几十个 CXC

亚族趋化因子均缺少 ELR 基序, 而已知只有黑线鳕(*Melanogrammus aeglefinus*)^[51]、大西洋鳕^[55]和西伯利亚鲟(*Acipenser baeri*)^[56]的 CXCL8 含有 ELR 基序。

通过对鱼类 CXC 亚族趋化因子序列的系统发育分析, 可以将其分为 6 种类型: CXC_a、CXC_b、

CXCc、CXCd、CXCL12 和 CXCL14^[57]。目前, 虹鳟中 CXCa、CXCb、CXCd 和 CXCL14 等 CXC 亚族趋化因子, 以及鲤中 CXCa、CXCb、CXCL12 和 CXCL14 等 CXC 亚族趋化因子均有报道。此外, 在鱼类中还发现了在其他脊椎动物中未发现的 5 个特异性 CXC 趋化因子(CXCL_F1~F5), 且研究发现该类趋化因子参与鱼类炎症反应和抗感染免疫应答。CXCL8 应该是目前研究最多的一种鱼类趋化因子, 在斑马鱼、斑点叉尾鲷、虹鳟、大黄鱼和七鳃鳗等多种鱼类中都被鉴定^[58-59], 且大多数鱼类 CXCL8 均缺少 ELR 基序。研究表明, 鱼类 CXCL8 在多数组织中呈“组成型”表达模式, 但在鳃、肠、脾、肾或外周血等免疫组织中表达量相对更高, 且在细菌、LPS 等刺激后表达水平显著上调。

2.2 鱼类 CC 亚族趋化因子

由于 CC 亚族趋化因子的变异性, 且大多数 CC 亚族趋化因子的分子量较小, 鱼类 CC 亚家族趋化因子的克隆鉴定进展一直缓慢^[60]。CK-1 是首个在硬骨鱼中发现的 CC 亚族趋化因子, 其全长为 824 bp, 编码 100 个氨基酸, 包含一个由 27 个氨基酸组成的先导肽^[61]。目前, 在斑马鱼、鲤、斑点叉尾鲷、虹鳟、牙鲆、大西洋鲑等许多鱼类中均发现几个甚至几十个 CC 亚族趋化因子, 但分子进化分析表明其中多数与哺乳动物 CC 亚族趋化因子没有明显的同源关系, 证明了基因组水平的高度复制和趋化因子在物种间的分化^[50]。此外, 由于沿用命名方式不同等原因, 也导致很难对鱼类 CC 亚族趋化因子的哺乳动物同源物进行鉴定。

CC 亚族趋化因子最初被分为两种类型, 包括只有在免疫刺激后才表达的“炎症型”或“诱导型”CC 趋化因子, 以及在正常生理条件下产生的“稳态”或“组成型”CC 亚族趋化因子。然而, 随着对 CC 亚族趋化因子的不断深入研究, 发现很多 CC 亚族趋化因子都扮演着双重角色, 而这种分类方式显得过于简单, 因此科学家提出了一种更加精准的分类方式。通过对斑马鱼、斑点叉尾鲷、虹鳟和大西洋鲑(*Salmo salar*)这 4 种鱼类的 CC 亚族趋化因子分析, 可以将 CC 亚族趋化因子分为 7

大类: CCL17/22、CCL19/21/25、CCL20、CCL27/28、巨噬细胞炎症蛋白(macrophage inflammatory protein)、单核细胞趋化蛋白(monocyte chemotactic protein)和鱼类特异性 CC 亚型^[48]。哺乳动物 CC 亚族趋化因子的靶细胞主要是单核细胞、巨噬细胞和淋巴细胞等, 但还没有确定鱼类 CC 亚族的这种特异性的趋化作用。最近, 有研究发现鱼类部分 CC 亚族趋化因子可能受到时钟基因的调控, 如红鳍东方鲀 *CCL18L*、*CCL19* 和 *CCL25L* 表达呈昼夜变化, 表达量在光期增加, 暗期减少, 此发现或能为开发基于时间的免疫疗法提供基础^[62]。

2.3 鱼类 C 亚族和 CX3C 亚族趋化因子

C 亚族和 CX3C 亚族趋化因子均可作用于 T 细胞和 NK 细胞。在哺乳动物中, 只有 2 个 C 亚族趋化因子和 1 个 CX3C 亚族趋化因子已被鉴定, 它们主要作用于淋巴细胞。在鱼类中, 只发现了一个斑马鱼 C 亚族趋化因子(XCL-*chr2a*), 但是它与哺乳动物的 C 亚族趋化因子几乎没有同源性^[28]。然而, 至今尚未发现有关鱼类 CX3C 亚族趋化因子的研究报道。

2.4 鱼类 CX 亚族趋化因子

在斑马鱼中发现了 CX 亚族趋化因子, 是由 4 个成员组成的新型鱼类特异性亚族, 包括 CXL-*chr12a*、CXL-*chr19a*、CXL-*chr24a* 和 CXL-*chr24b*。基因组和基因结构分析表明, CX 亚族的形成是斑马鱼基因组中广泛的串联复制的结果。相比于 C 亚族趋化因子仅保留了第二个和第四个半胱氨酸残基, CX 亚族趋化因子保留了第三和第四个半胱氨酸残基, 但是缺失了一个 N 端保守的半胱氨酸残基^[28]。CXL-*chr24a* 已被证明对鲤白细胞具有趋化作用, 并在胚胎发育过程中短时间内表达, 提示其在发育过程中发挥作用。然而, CX 亚族趋化因子似乎是斑马鱼独有的, 目前并未在其他鱼中发现。

3 鱼类趋化因子的功能研究进展

近些年, 大量的鱼类趋化因子被鉴定, 但鱼类趋化因子在体内平衡和免疫反应中的作用在很大程度上仍然未知。广泛的基因组复制事件以及趋化因子比其他免疫基因进化速度更快的实际情

况,使得鱼类和哺乳动物趋化因子之间很难建立真正的同源关系。目前,已知鱼类趋化因子几乎参与淋巴细胞的所有功能,除了可以募集和激活白细胞作用于感染部位参与免疫应答外,在应激反应、触须发育、胚胎发育以及血管生成方面也有重要作用。因为鱼类趋化因子功能研究相关数据的缺乏,下面将重点介绍其表达调控与功能的关联性。

3.1 鱼类趋化因子的表达与免疫功能

鱼类 CXCL8 是研究最多的趋化因子之一,系统发育分析表明鱼类 CXCL8 可分为 4 个不同的谱系(CXCL8-L1A、CXCL8-L1B、CXCL8-L2 和 CXCL8-L3),其中 CXCL8-L1A 进化最快,CXCL8-L3 进化最慢^[63]。日本牙鲆 CXCR1 和 CXCR2 分别是 CXCL8_L1A 或 CXCL8_L1B 的潜在受体,结合后有助于鱼类抵御迟钝爱德华氏菌和 VHSV 感染^[64]。虹鳟 CXCL8 的趋化能力最初是通过虹鳟 CXCL8 表达载体注射部位的大量浸润间接证明^[65]。中性粒细胞是重组 CXCL8 蛋白募集的主要细胞,同哺乳动物一样,虹鳟 CXCL8 可以诱导其靶细胞呼吸爆发^[66]。此外,虹鳟单核/巨噬细胞的趋化实验表明,CXCL8 也能趋化培养基中存在的单核细胞,而对巨噬细胞样细胞没有募集作用^[67]。虹鳟 CXCL8 可以刺激 CC 亚族趋化因子如 CK6 表达,且其对促炎型细胞因子 *IL-1 β* 和 *TNF α* 等诱导表达作用也已被证实^[67]。尼罗罗非鱼 CXCL12 及其受体 CXCR4 在无乳链球菌、Poly(I:C) 和 LPS 处理后均显著上调,重组尼罗罗非鱼 CXCL12 蛋白能促进头肾白细胞 NO 释放及炎性细胞因子 *TNF- α* 、*IL-6* 和 *IL-10* 的表达,且对头肾白细胞表现出趋化活性^[68]。草鱼 CXCL20b 通过破坏细菌膜和去极化机制,对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌均显示出较强的抑菌活性^[69]。上述实验表明,鱼类 CXC 亚型趋化因子具有与哺乳动物同源蛋白类似的趋化活性,且可以激活靶细胞并诱导炎性细胞因子表达,部分具有抑菌活性。

鱼类特异性 CXC 趋化因子(CXCL_F1-F6)也参与鱼类炎症反应和抗感染免疫应答,褐鳟(*S. trutta*) CXCL_F2 基因组成型表达较其他鱼类特异性 CXC 趋化因子低,在 VHS (viral haemorrhagic

septicaemia)和 ERM (enteric red mouth disease)发病的早期阶段具有显著的表达上调^[57]。在黄鳝(*Monopterus albus*)中也报道了两个 CXCL_F2 趋化因子亚类(CXCL_F2a 和 CXCL_F2b)^[70]。CXCL_F2a 基因在皮肤中呈组成型表达,推测可能是因为黄鳝体表缺少鳞片,为了保护机体而招募大量的免疫细胞于皮肤表面,但 poly(I:C)和细菌处理对 CXCL_F2a 表达都不产生影响。在 poly(I:C)诱导后,CXCL_F2b 基因在脾、肝、肠和肾中表达上调,但其表达量在细菌感染后并无显著差异,表明其主要具有病毒防御功能。通过注射细菌灭活疫苗对大黄鱼(*Larimichthys crocea*)进行免疫后,CXCL_F2 在大黄鱼免疫组织中表达上调,表明 CXCL_F2 参与了机体的免疫应答。重组 CXCL_F2 表达后进行趋化活性检测,发现其可以招募单核细胞、淋巴细胞和嗜酸性粒细胞,表明其具有正常的趋化功能^[71]。

此外,虹鳟 CXCL_L1 可以介导 CD4⁺细胞迁移,CXCL_F4 和 CXCL_F5 对 CD4 的表达也有调控作用,并且在白细胞迁移时,巨噬细胞集落刺激因子受体(macrophage colony stimulating factor receptor, MCSFR)的转录水平升高,因此认为巨噬细胞是 CXCL_L1、CXCL_F4 和 CXCL_F5 的靶细胞^[72]。最近,在大黄鱼中还发现了一种新型的特异性 CXC 趋化因子 CXCL_F6, Poly(I:C)和溶藻弧菌(*Vibrio alginolyticus*)刺激后 CXCL_F6 在脾和头肾中的转录水平显著增加。此外,在 Poly(I:C)、LPS 和 PGN(Peptidoglycan)刺激后,头肾白细胞 CXCL_F6 的转录水平也显著增加,表明大黄鱼 CXCL_F6 参与了抗病毒和细菌感染的免疫应答^[73]。因此,认为鱼类特异性 CXC 趋化因子(CXCL_F1-F6)通常都参与机体的抗感染免疫应答,但细菌和病毒感染时的免疫应答反应也不尽相同,且不同亚型的靶细胞存在差别。

1998 年,虹鳟中发现了第一个硬骨鱼 CC 亚族趋化因子 CK-1,但并未确定其趋化功能^[61]。随后,研究发现重组虹鳟 CK-1 蛋白可以募集外周血白细胞,但其趋化指数较哺乳动物偏低^[74]。研究发现部分 CC 亚族趋化因子既呈现组成型表达,也具有诱导型趋化因子的作用^[23]。半滑舌鳎 CCL21

基因虽在 9 个组织中的表达有所差异,但均呈组成型表达。迟钝爱德华菌、哈维氏弧菌感染后 *CCL21* 在半滑舌鲷肾脏、脾脏和肝脏组织中的表达均显著上调^[75],卵形鲳鲹(*Trachinotus ovatus*)*CCL4* 趋化因子也具有相似的研究结果^[76]。此外,半滑舌鲷 *CCL3a*、*CCL3b*、*CCL20a*、*CCL20c*、*CCL21*、*CCL27b* 等 CC 亚族趋化因子在哈氏弧菌(*V. harveyi*)和迟缓爱德华氏菌(*Edwardsiella tarda*)等细菌感染后 1 d 内表达量显著上调,而在细胞肿大病毒(megalocytivirus)感染后表达上调缓慢,一般在 7 d 才显著上调或达到峰值^[77]。许氏平鲈 *CCL25* 在鳗弧菌感染后表达也显著上调,重组许氏平鲈 *CCL25* 可诱导对照组和 LPS 诱导组人外周血细胞趋化,并可抑制鳗弧菌和爱德华氏菌生长。研究表明,虹鳟 CK11 也能显著抑制加氏乳球菌(*Lactococcus garvieae*)、杀鲑气单胞菌(*Aeromonas salmonicida*)、鲁氏耶尔森菌(*Yersinia ruckeri*)等多种革兰氏阴性和阳性病原菌以及小瓜虫(*Ichthyophthirius multifiliis*)的生长^[78]。因此,可以推测鱼类 CC 亚族趋化因子的表达模式存在物种差异性,部分物种呈组成型表达,其余在细菌或病毒感染后表达显著上调,且部分 CC 亚族趋化因子可以抑制细菌或寄生虫生长。

3.2 鱼类趋化因子参与机体的发育过程

趋化因子在血管生成过程中具有促进作用。哺乳动物中含有 ELR 基序的 CXC 趋化因子,如 CXCL8、MGSA 等,通过结合和激活内皮上的 CXCR2 受体可以促进血管生成;缺少 ELR 基序的 CXC 趋化因子,如 IP-10、PF4 等,与内皮上的 CXCR3 受体结合则有抑制血管生成的作用^[79-80]。在斑马鱼中,通过系统发育分析发现最初鉴定出的哺乳动物 *CCL21* 同源物^[18,81]并不正确,但该基因在胚胎发育期间的血管中表达,推测该趋化因子在血管生成中发挥了重要作用。斑马鱼 ACKR3b 在胚胎发育时的血管形成中也有重要作用^[82]。研究发现,斑马鱼 CXCL12b-CXCR4a 信号通路通过引导心内膜内皮细胞的迁移在冠状动脉的形成中起着重要的作用^[83],且 CXCL12b-CXCR4a 信号通路在斑马鱼胚胎背侧主动脉^[84]和后脑毛细血管网络的形成^[85]中也有重要作用。并

且, CXCL12-CXCR4 在原始生殖细胞迁移和后侧线形成过程中的重要作用也已被证实^[8,86-87]。此后, CXCL12 在色素形成^[88]、神经元定位和轴突寻径^[89-90]、肌肉形成^[91]等发育过程中都发挥着局部的短期介导作用或远程的长期介导作用。

鱼类趋化因子也参与某些鱼类的触须发育过程, CC 亚族趋化因子 *CCL33* 存在于触须鱼类的基因组中,而在无触须鱼类的基因组中缺失。敲除斑马鱼的 *CCL33* 基因后,出现触须完全消失、触须尺寸减小以及触须卷曲等状况。通过比较有触须的斑点叉尾鲷和无触须的花斑无须鲷(*Ageneiosus marmoratus*)中基因的差异表达,也表明 *CCL33* 是硬骨鱼触须发育的关键调控因子^[92]。大鳞副泥鳅(*Paramisgurnus dabryanus*) *CCL4* 和 *CCL13* 在上颌触须发育的晚期高度表达,表明 *CCL4* 和 *CCL13* 可能作为调节基因参与上颌触须的发育^[93]。

此外,大菱鲆(*Scophthalmus maximus*)脾脏和头肾中 CC 亚族趋化因子 SC70 和 KC70 及 CXC 亚族趋化因子 S457 在胚胎发育中都起了重要作用。KC70 在原肠期有较高的表达, SC70 较 KC70 表达时间晚,出膜前期才有微弱表达,至仔鱼期有显著表达。由于 S457 在 TEC 细胞中对感染应答较为迅速,所以推测它在囊胚期就已经发挥免疫作用,随后 S457 在体节期到仔鱼期保持着较低的表达水平^[94]。在虹鳟中也有类似的发现,通过检测虹鳟 14 个 CC 趋化因子在其整个胚胎发育过程中的转录表达水平,发现大多数被检测的趋化因子转录表达始于特定的胚胎期,并持续升高直至受精后 6 个月。此外,虹鳟 *CCL-chr24a* 仅在幼鱼早期表达,而其他趋化因子如 *CCL-chr25s*、*CCL-chr20d* 和 *CCL-chr5b* 主要在成鱼中表达^[28]。虽然以上研究表明相关趋化因子可能在斑马鱼等鱼类的发育过程中发挥作用,但具体作用机制还有待进一步研究。

3.3 鱼类趋化因子的其他功能

虽然趋化因子的主要作用是募集并激活白细胞参与免疫应答,但是最近有研究发现神经和内分泌系统中的趋化因子及其受体具有免疫以外的其他功能。鲤 CXC 趋化因子及其受体的研究发现,

受到应激时 *CXCL9~11*(*CXCb1* 和 *CXCb2*)的表达量下降, NPO 和脑垂体中的 CXCR4 趋化因子受体的表达量上升, 表明 CXC 趋化因子及其受体可以参与鱼类的神经内分泌调节, 其主动调节行为说明该趋化因子在应激反应中具有重要作用^[95]。

4 展望

本文综述了鱼类趋化因子的分类、结构和功能等方面的研究进展。虽然近年来针对鱼类趋化因子及趋化因子受体开展了很多相关研究, 揭示了它们的分类、结构等方面的特征, 并对鱼类趋化因子的生物学功能进行了研究, 但在鱼类趋化因子的复制与进化等方面仍然知之甚少, 鱼类趋化因子及其受体的进化与作用机制等还有待深入研究。未来鱼类趋化因子的研究工作将重点在新型趋化因子鉴定、不同亚型趋化因子表达模式比较、新型趋化因子的趋化活性和抑菌活性检测、鱼类趋化因子介导的免疫细胞互作及其在鱼类胚胎发育中的调控作用等方面开展。目前, 已建立的鱼类免疫相关细胞系较少, 而鱼类原代淋巴细胞、巨噬细胞和中性粒细胞等转染效率又较低, 因此鱼类趋化因子的功能或机制研究还面临着很多困难, 在鱼类原代细胞上进行重组表达蛋白孵育、抑制剂阻断、慢病毒转染过表达与干扰是目前鱼类趋化因子功能研究的主要手段。未来, 随着更多的鱼类免疫相关细胞系的建立, 鱼类趋化因子的调控机制研究将取得更多的研究成果。

参考文献:

- [1] DeVries M E, Kelvin A A, Xu L L, et al. Defining the origins and evolution of the chemokine/chemokine receptor system[J]. The Journal of Immunology, 2006, 176(1): 401-415.
- [2] Laing K J, Secombes C J. Chemokines[J]. Developmental & Comparative Immunology, 2004, 28(5): 443-460.
- [3] Fernandez E J, Lolis E. Structure, function, and inhibition of chemokines[J]. Annual Review of Pharmacology and Toxicology, 2002, 42(1): 469-499.
- [4] Zlotnik A, Yoshie O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity[J]. Immunity, 2000, 12(2): 121-127.
- [5] Zlotnik A, Yoshie O, Nomiyama H. The chemokine and chemokine receptor superfamilies and their molecular evolution[J]. Genome Biology, 2006, 7(12): 243.
- [6] Allen S J, Crown S E, Handel T M. Chemokine: receptor structure, interactions, and antagonism[J]. Annual Review of Immunology, 2007, 25: 787-820.
- [7] Murphy P M, Baggiolini M, Charo I F, et al. International union of pharmacology. XXII. Nomenclature for chemokine receptors[J]. Pharmacological Reviews, 2000, 52(1): 145-176.
- [8] David N B, Sapède D, Saint-Etienne L, et al. Molecular basis of cell migration in the fish lateral line: Role of the chemokine receptor CXCR4 and of its ligand, SDF₁[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2002, 99(25): 16297-16302.
- [9] Chen L C, Chen J Y, Hour A L, et al. Molecular cloning and functional analysis of zebrafish (*Danio rerio*) chemokine genes[J]. Comparative Biochemistry and Physiology Part B, Biochemistry & Molecular Biology, 2008, 151(4): 400-409.
- [10] Huising M O, Stolte E, Flik G, et al. CXC chemokines and leukocyte chemotaxis in common carp (*Cyprinus carpio* L.)[J]. Developmental & Comparative Immunology, 2003, 27(10): 875-888.
- [11] Abdelkhalek N K, Komiya A, Kato-Unoki Y, et al. Molecular evidence for the existence of two distinct IL-8 lineages of teleost CXC-chemokines[J]. Fish & Shellfish Immunology, 2009, 27(6): 763-767.
- [12] Baoprasertkul P, He C B, Peatman E, et al. Constitutive expression of three novel catfish CXC chemokines: Homeostatic chemokines in teleost fish[J]. Molecular Immunology, 2005, 42(11): 1355-1366.
- [13] Laing K J, Zou J J, Wang T H, et al. Identification and analysis of an interleukin 8-like molecule in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss*[J]. Developmental & Comparative Immunology, 2002, 26(5): 433-444.
- [14] Wiens G D, Glenney G W, Lapatra S E, et al. Identification of novel rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) chemokines, CXCD₁ and CXCD₂: mRNA expression after *Yersinia ruckeri* vaccination and challenge[J]. Immunogenetics, 2006, 58(4): 308-323.
- [15] Bobe J, Montfort J, Nguyen T, et al. Identification of new participants in the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) oocyte maturation and ovulation processes using cDNA microarrays[J]. Reproductive Biology and Endocrinology, 2006, 4: 39.
- [16] Cheng Y Z, Wang R X, Xu T J. Molecular cloning, characterization and expression analysis of a miiuy croaker (*Micthys miiuy*) CXC chemokine gene resembling the CXCL9/CXCL10/CXCL11[J]. Fish & Shellfish Immunology, 2011, 31(3): 439-445.
- [17] Gao A, Yan F F, Zhou E X, et al. Molecular characterization and expression analysis of chemokine (CXCL12) from Nile

- tilapia (*Oreochromis niloticus*)[J]. Fish & Shellfish Immunology, 2020, 104: 314-323.
- [18] Lu I N, Chiang B L, Lou K L, et al. Cloning, expression and characterization of CCL21 and CCL25 chemokines in zebrafish[J]. Developmental & Comparative Immunology, 2012, 38(2): 203-214.
- [19] Peatman E, Liu Z J. CC chemokines in zebrafish: Evidence for extensive intrachromosomal gene duplications[J]. Genomics, 2006, 88 (3): 381-385.
- [20] Laing K J, Secombes C J. Trout CC chemokines: Comparison of their sequences and expression patterns[J]. Molecular Immunology, 2004, 41(8): 793-808.
- [21] Borza T, Stone C, Rise M L, et al. Atlantic cod (*Gadus morhua*) CC chemokines: Diversity and expression analysis[J]. Developmental & Comparative Immunology, 2010, 34(8): 904-913.
- [22] Peatman E, Bao B L, Baoprasertkul P, et al. In silico identification and expression analysis of 12 novel CC chemokines in catfish[J]. Immunogenetics, 2005, 57(6): 409-419.
- [23] Cuesta A, Dios S, Figueras A, et al. Identification of six novel CC chemokines in gilthead seabream (*Sparus aurata*) implicated in the antiviral immune response[J]. Molecular Immunology, 2010, 47(6): 1235-1243.
- [24] Khattiya R, Hirono I, Aoki T. Molecular cloning, gene structure and expression of two CC chemokines from Japanese flounder *Paralichthys olivaceus*[J]. Fisheries Science, 2003, 69(5): 1065-1074.
- [25] Khattiya R, Ohira T, Hirono I, et al. Identification of a novel Japanese flounder (*Paralichthys olivaceus*) CC chemokine gene and an analysis of its function[J]. Immunogenetics, 2004, 55(11): 763-769.
- [26] Chen S L, Zhang G J, Shao C W, et al. Whole-genome sequence of a flatfish provides insights into ZW sex chromosome evolution and adaptation to a benthic lifestyle[J]. Nature Genetics, 2014, 46(3): 253-260.
- [27] Wang J J, Meng Z Q, Wang G H, et al. A CCL25 chemokine functions as a chemoattractant and an immunomodulator in black rockfish, *Sebastes schlegelii*[J]. Fish & Shellfish Immunology, 2020, 100: 161-170.
- [28] Nomiya H, Hieshima K, Osada N, et al. Extensive expansion and diversification of the chemokine gene family in zebrafish: Identification of a novel chemokine subfamily CX[J]. BMC Genomics, 2008, 9: 222.
- [29] Oehlers S H B, Flores M V, Hall C J, et al. Expression of zebrafish CXCL8 (Interleukin-8) and its receptors during development and in response to immune stimulation[J]. Developmental & Comparative Immunology, 2010, 34(3): 352-359.
- [30] Deng Q, Sarris M, Bennin D A, et al. Localized bacterial infection induces systemic activation of neutrophils through Cxcr2 signaling in zebrafish[J]. Journal of Leukocyte Biology, 2013, 93(5): 761-769.
- [31] Kizil C, Dudeczig S, Kyritsis N, et al. The chemokine receptor CXCR5 regulates the regenerative neurogenesis response in the adult zebrafish brain[J]. Neural Development, 2012, 7: 27.
- [32] Zhang H, Thorgaard G H, Ristow S S. Molecular cloning and genomic structure of an interleukin-8 receptor-like gene from homozygous clones of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*)[J]. Fish & Shellfish Immunology, 2002, 13(3): 251-258.
- [33] Xu Q Q, Li R G, Monte M M, et al. Sequence and expression analysis of rainbow trout CXCR2, CXCR3a and CXCR3b aids interpretation of lineage-specific conversion, loss and expansion of these receptors during vertebrate evolution[J]. Developmental & Comparative Immunology, 2014, 45(2): 201-213.
- [34] Aquilino C, Castro R, Fischer U, et al. Transcriptomic responses in rainbow trout gills upon infection with viral hemorrhagic septicemia virus (VHSV)[J]. Developmental & Comparative Immunology, 2014, 44(1): 12-20.
- [35] Fujiki K, Shin D H, Nakao M, et al. Molecular cloning of carp (*Cyprinus carpio*) CC chemokine, CXC chemokine receptors, allograft inflammatory factor-1, and natural killer cell enhancing factor by use of suppression subtractive hybridization[J]. Immunogenetics, 1999, 49(10): 909-914.
- [36] Zhang J, Wei X L, Chen L P, et al. Sequence analysis and expression differentiation of chemokine receptor CXCR4b among three populations of *Megalobrama amblycephala*[J]. Developmental & Comparative Immunology, 2013, 40(2): 195-201.
- [37] Long Q M, Quint E, Lin S, et al. The zebrafish scyba gene encodes a novel CXC-type chemokine with distinctive expression patterns in the vestibulo-acoustic system during embryogenesis[J]. Mechanisms of Development, 2000, 97(1-2): 183-186.
- [38] Xu Q Q, Chang M X, Sun R H, et al. The first non-mammalian CXCR5 in a teleost fish: Molecular cloning and expression analysis in grass carp (*Ctenopharyngodon idella*)[J]. BMC Immunology, 2010, 11: 25.
- [39] Chen C, Li Z S, Zhou Z C, et al. Cloning, characterization and expression analysis of a CXCR1-like gene from mandarin fish *Siniperca chuatsi*[J]. Fish Physiology and Biochemistry, 2009, 35(3): 489-499.
- [40] Xu T J, Zhu Z H, Sun Y N, et al. Characterization and expression of the CXCR1 and CXCR4 in miiuy croaker and evo-

- lutionary analysis shows the strong positive selection pressures imposed in mammal CXCR1[J]. *Developmental & Comparative Immunology*, 2014, 44(1): 133-144.
- [41] Aghaallaei N, Bajoghli B, Schwarz H, et al. Characterization of mononuclear phagocytic cells in medaka fish transgenic for a *cxc3a: gfp* reporter[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2010, 107(42): 18079-18084.
- [42] Liedtke D, Erhard I, Abe K, et al. Xmrk-induced melanoma progression is affected by Sdf1 signals through Cxcr7[J]. *Pigment Cell & Melanoma Research*, 2014, 27(2): 221-233.
- [43] Liu Y, Chang M X, Wu S G, et al. Characterization of C-C chemokine receptor subfamily in teleost fish[J]. *Molecular Immunology*, 2009, 46(3): 498-504.
- [44] Daniels G D, Zou J, Charlemagne J, et al. Cloning of two chemokine receptor homologs (CXC-R4 and CC-R7) in rainbow trout *Oncorhynchus mykiss*[J]. *Journal of Leukocyte Biology*, 1999, 65(5): 684-690.
- [45] Qi Z T, Holland J W, Jiang Y S, et al. Molecular characterization and expression analysis of four fish-specific CC chemokine receptors CCR4La, CCR4Lc1, CCR4Lc2 and CCR11 in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*)[J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2017, 68: 411-427.
- [46] Najakshin A M, Mechetina L V, Alabyev B Y, et al. Identification of an IL-8 homolog in lamprey (*Lampetra fluviatilis*): Early evolutionary divergence of chemokines[J]. *European Journal of Immunology*, 1999, 29(2): 375-382.
- [47] Cai Z H, Gao C P, Zhang Y, et al. Functional characterization of the ELR motif in piscine ELR⁺CXC-like chemokine[J]. *Marine Biotechnology*, 2009, 11(4): 505-512.
- [48] Alejo A, Tafalla C. Chemokines in teleost fish species[J]. *Developmental & Comparative Immunology*, 2011, 35(12): 1215-1222.
- [49] Sun J S, Zhao L, Sun L. Interleukin-8 of *Cynoglossus semilaevis* is a chemoattractant with immunoregulatory property[J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2011, 30(6): 1362-1367.
- [50] Peatman E, Liu Z J. Evolution of CC chemokines in teleost fish: A case study in gene duplication and implications for immune diversity[J]. *Immunogenetics*, 2007, 59(8): 613-623.
- [51] Corripio-Miyar Y, Bird S, Tsamopoulos K, et al. Cloning and expression analysis of two pro-inflammatory cytokines, IL-1 β and IL-8, in haddock (*Melanogrammus aeglefinus*)[J]. *Molecular Immunology*, 2007, 44(6): 1361-1373.
- [52] Umasuthan N, Bathige S, Thulasitha W S, et al. Comparative characterization of two cxcl8 homologs in *Oplegnathus fasciatus*: Genomic, transcriptional and functional analyses[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(10): 1382.
- [53] Li J, Meng F X, Li M, et al. Molecular evolution analysis of interleukin-8 in great blue-spotted mudskipper (*Boleophthalmus pectinirostris*) and the effect of different pathogen stimulus on its expression[J]. *Journal of Fisheries of China*, 2019, 43(11): 2290-2303. [李健, 孟繁星, 黎明, 等. 大弹涂鱼白细胞介素-8 基因分子进化及不同病原体刺激对其表达的影响[J]. *水产学报*, 2019, 43(11): 2290-2303.]
- [54] Hébert C A, Vitangcol R V, Baker J B. Scanning mutagenesis of interleukin-8 identifies a cluster of residues required for receptor binding[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1991, 266(28): 18989-18994.
- [55] Seppola M, Larsen A N, Steiro K, et al. Characterisation and expression analysis of the interleukin genes, IL-1 β , IL-8 and IL-10, in Atlantic cod (*Gadus morhua* L.)[J]. *Molecular Immunology*, 2008, 45(4): 887-897.
- [56] Wang X W, Ma G Q, Zhang R, et al. Molecular characterization and biological functioning of interleukin-8 in Siberian sturgeon (*Acipenser baeri*)[J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2019, 90: 91-101.
- [57] Gorgoglione B, Zahran E, Taylor N G H, et al. Comparative study of CXC chemokines modulation in brown trout (*Salmo trutta*) following infection with a bacterial or viral pathogen[J]. *Molecular Immunology*, 2016, 71: 64-77.
- [58] Zhou S M, Mu Y N, Ao J Q, et al. Molecular characterization and functional activity of CXCL8_L3 in large yellow croaker *Larimichthys crocea*[J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2018, 75: 124-131.
- [59] Sun Z S, Qin Y T, Liu D J, et al. The evolution and functional characterization of CXC chemokines and receptors in lamprey[J]. *Developmental & Comparative Immunology*, 2021, 116: 103905.
- [60] He C B, Mu Y L, Wang Z S, et al. Phylogenetic analysis of CC chemokine genes of fish[J]. *Journal of Fishery Sciences of China*, 2006, 13(1): 119-127. [赫崇波, 木云雷, 王志松, 等. 鱼类 CC 趋化因子基因及其系统进化分析[J]. *中国水产科学*, 2006, 13(1): 119-127.]
- [61] Dixon B, Shum B, Adams E J, et al. CK-1, a putative chemokine of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*)[J]. *Immunological Reviews*, 1998, 166: 341-348.
- [62] Tsutsui Y, Onoue T, Hikima J I, et al. Diel variation in CC chemokine gene expression in the Japanese pufferfish *Takifugu rubripes*[J]. *Marine Biotechnology*, 2020, 22(5): 607-612.
- [63] Gangele K, Jamsandekar M, Mishra A, et al. Unraveling the evolutionary origin of ELR motif using fish CXC chemokine CXCL8[J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2019, 93: 17-27.
- [64] Zhao B, Diao J, Li L, et al. Molecular characterization and expression analysis of Japanese flounder (*Paralichthys*

- olivaceus*) chemokine receptor CXCR2 in comparison with CXCR1[J]. *Developmental & Comparative Immunology*, 2021, 120: 104047.
- [65] Jimenez N, Coll J, Salguero F J, et al. Co-injection of interleukin 8 with the glycoprotein gene from viral haemorrhagic septicemia virus (VHSV) modulates the cytokine response in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*)[J]. *Vaccine*, 2006, 24(27-28): 5615-5626.
- [66] Omaira Harun N, Zou J, Zhang Y G, et al. The biological effects of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) recombinant interleukin-8[J]. *Developmental & Comparative Immunology*, 2008, 32(6): 673-681.
- [67] Montero J, Coll J, Sevilla N, et al. Interleukin 8 and CK-6 chemokines specifically attract rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) RTS11 monocyte-macrophage cells and have variable effects on their immune functions[J]. *Developmental & Comparative Immunology*, 2008, 32(11): 1374-1384.
- [68] Gao A, Li L, Yan F F, et al. Nile tilapia CXCR4, the receptor of chemokine CXCL12, is involved in host defense against bacterial infection and chemotactic activity[J]. *Developmental and Comparative Immunology*, 2021, 114: 103836.
- [69] Xiao X, Zhang Y Q, Liao Z W, et al. Characterization and antimicrobial activity of the teleost chemokine CXCL20b[J]. *Antibiotics*, 2020, 9(2): 78.
- [70] Yuan H W, Li Y S, Han P P, et al. Identification and characterization of three CXC chemokines in Asian swamp eel (*Monopterus albus*) uncovers a third CXCL11-like group in fish[J]. *Developmental & Comparative Immunology*, 2019, 101: 103454.
- [71] Zhou S M, Mu Y N, Liu Y D, et al. Identification of a fish specific chemokine CXCL_F2 in large yellow croaker (*Larimichthys crocea*) reveals its primitive chemotactic function[J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2016, 59: 115-122.
- [72] Chen J, Xu Q Q, Wang T H, et al. Phylogenetic analysis of vertebrate CXC chemokines reveals novel lineage specific groups in teleost fish[J]. *Developmental & Comparative Immunology*, 2013, 41(2): 137-152.
- [73] Mu Y N, Zhou S M, Ding N, et al. Molecular characterization of a new fish specific chemokine CXCL_F6 in large yellow croaker (*Larimichthys crocea*) and its role in inflammatory response[J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2019, 84: 787-794.
- [74] Lally J, Al-Anouti F, Bols N, et al. The functional characterisation of CK-1, a putative CC chemokine from rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*)[J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2003, 15(5): 411-424.
- [75] Wang M Q, Chi H, Li M F. A CCL21 chemokine of tongue sole (*Cynoglossus semilaevis*) promotes host resistance against bacterial infection[J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2015, 47(1): 461-469.
- [76] Sun B M, Lei Y, Cao Z J, et al. TroCCL4, a CC chemokine of *Trachinotus ovatus*, is involved in the antimicrobial immune response[J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2019, 86: 525-535.
- [77] Hao L X, Li M F. Molecular characterization and expression analysis of nine CC chemokines in half-smooth tongue sole, *Cynoglossus semilaevis*[J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2015, 47(2): 717-724.
- [78] Muñoz-Atienza E, Aquilino C, Syahputra K, et al. CK11, a teleost chemokine with a potent antimicrobial activity[J]. *Journal of Immunology*, 2019, 202(3): 857-870.
- [79] Strieter R M, Polverini P J, Kunkel S L, et al. The functional role of the ELR motif in CXC chemokine-mediated angiogenesis[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1995, 270(45): 27348-27357.
- [80] Strieter R M, Burdick M D, Gomperts B N, et al. CXC chemokines in angiogenesis[J]. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2005, 16(6): 593-609.
- [81] Nomiya H, Osada N, Yoshie O. Systematic classification of vertebrate chemokines based on conserved synteny and evolutionary history[J]. *Genes to Cells*, 2013, 18(1): 1-16.
- [82] Tobia C, Chiodelli P, Barbieri A, et al. Atypical chemokine receptor 3 generates guidance cues for CXCL12-mediated endothelial cell migration[J]. *Frontiers in Immunology*, 2019, 10: 1092.
- [83] Harrison M R M, Bussmann J, Huang Y, et al. Chemokine-guided angiogenesis directs coronary vasculature formation in zebrafish[J]. *Developmental Cell*, 2015, 33(4): 442-454.
- [84] Siekmann A F, Standley C, Fogarty K E, et al. Chemokine signaling guides regional patterning of the first embryonic artery[J]. *Genes & Development*, 2009, 23(19): 2272-2277.
- [85] Bussmann J, Wolfe S A, Siekmann A F. Arterial-venous network formation during brain vascularization involves hemodynamic regulation of chemokine signaling[J]. *Development*, 2011, 138(9): 1717-1726.
- [86] Doitsidou M, Reichman-Fried M, Stebler J, et al. Guidance of primordial germ cell migration by the chemokine SDF-1[J]. *Cell*, 2002, 111(5): 647-659.
- [87] Knaut H, Werz C, Geisler R, et al. A zebrafish homologue of the chemokine receptor Cxcr4 is a germ-cell guidance receptor[J]. *Nature*, 2003, 421(6920): 279-282.
- [88] Svetic V, Hollway G E, Elworthy S, et al. Sdf1a patterns zebrafish melanophores and links the somite and melanophore pattern defects in choker mutants[J]. *Development (Cambridge, England)*, 2007, 134(5): 1011-1022.

- [89] Miyasaka N, Knaut H, Yoshihara Y. Cxcl12/Cxcr4 chemokine signaling is required for placode assembly and sensory axon pathfinding in the zebrafish olfactory system[J]. *Development* (Cambridge, England), 2007, 134(13): 2459-2468.
- [90] Knaut H, Blader P, Strähle U, et al. Assembly of trigeminal sensory ganglia by chemokine signaling[J]. *Neuron*, 2005, 47(5): 653-666.
- [91] Chong S W, Nguyet L M, Jiang Y J, et al. The chemokine Sdf-1 and its receptor Cxcr4 are required for formation of muscle in zebrafish[J]. *BMC Developmental Biology*, 2007, 7: 54.
- [92] Zhou T, Li N, Jin Y, et al. Chemokine C-C motif ligand 33 is a key regulator of teleost fish barbel development[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2018, 115(22): E5018-E5027.
- [93] Tan K, Geng R J, Wang Z Q, et al. Anatomical structure, and expression of *CCL4* and *CCL13-like* during the development of maxillary barbel in *Paramisgurnus dabryanus*[J]. *Organogenesis*, 2019, 15(1): 13-23.
- [94] Liu Y. Cloning, characterization and expression analysis of 5 chemokines from turbot (*Scophthalmus maximus*)[D]. Qingdao: Ocean University of China, 2007. [刘洋. 大菱鲆(*Scophthalmus maximus*)5种趋化因子的克隆、鉴定及表达分析[D]. 青岛: 中国海洋大学, 2007.]
- [95] Pijanowski L, Verburg-van Kemenade B M L, Chadzinska M. A role for CXC chemokines and their receptors in stress axis regulation of common carp[J]. *General and Comparative Endocrinology*, 2019, 280: 194-199.

Review on chemokines research in teleost fish

DING Zhujin^{1,2,3}, CUI Hujun¹, GU Zhaotian¹

1. School of Marine Science and Fisheries, Jiangsu Ocean University, Lianyungang 222005, China;
2. Jiangsu Key Laboratory of Marine Biotechnology, Jiangsu Ocean University, Lianyungang 222005, China;
3. Jiangsu Key Laboratory of Marine Bioresources and Environment, Co-Innovation Center of Jiangsu Marine Bio-industry Technology, Jiangsu Ocean University, Lianyungang 222005, China

Abstract: Chemokines are small cytokines with the molecular weights of only 8–10 kD, which can be expressed and secreted by macrophages, fibroblasts, T cells and B cells. Chemokines can be classified into constitutive and inducible types according to their physiological functions. Constitutive chemokines are usually involved in the migration and localization of lymphocytes, and immune surveillance, while inducible chemokines are secreted and then induced the migration of leukocytes to the inflammatory sites upon infection or inflammatory stimulation. According to the arrangement of the first two cysteines in their amino acid sequences, chemokines can be divided into four categories: the CXC subfamily, CC subfamily, C subfamily and CX3C subfamily. So far, there is no report on CX3C subfamily chemokines in fish, while a fish special CX subfamily has been identified. In addition to recruiting and activating leukocytes, fish chemokines also play important roles in immune and stress responses, embryogenesis, and angiogenesis. The present study reviewed the classification, identification, structure, expression, and functions of fish chemokines.

Key words: fish; chemokine; chemokine receptor; identification; function

Corresponding author: DING Zhujin. E-mail: dingzhujin@jou.edu.cn