

· 综述 ·

鱼类肿瘤坏死因子基因和受体的研究进展

邱丽华^{1,2}, 张汉华¹, 吴进锋¹

(1. 中国水产科学研究院南海水产研究所, 广东广州510300; 2. 中国科学院海洋研究所, 实验海洋生物学开放实验室, 山东青岛266071)

摘要:肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor, TNF α)是机体抵抗寄生虫、细菌和病毒入侵感染时的一种重要的介质,而且TNF α 在机体内还起着其他治疗方面的功能,包括抗肿瘤、休克和胚胎发育等。TNF α 主要由几种免疫细胞产生,如单核细胞或巨噬细胞,天然杀伤(NK)细胞、嗜中性白细胞和激活的B细胞等。TNF α 的许多生物学活性都是通过与细胞膜表面的受体(TNFR I)结合后而发挥作用的。随着分子生物学技术的发展,基因克隆技术的完善,鱼类免疫学研究取得了显著的进步,尤其是TNF α 基因自2000年后相继在几种鱼类中被克隆测序并进行了表达方面的研究,因此本文就肿瘤坏死因子基因及受体的功能及近来在鱼类中的研究概况进行了综述。

关键词:肿瘤坏死因子(TNF α);受体;细胞因子

中图分类号:S941 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-8737-(2004)05-0482-06

传统的防病、抗病方法很易造成抗生素类等药物的积累,破坏生态平衡。因此改变传统思维,从机体自身抗病、抗逆的遗传学基础入手,对鱼类天然免疫中重要的抗病功能基因进行分离和克隆,探讨其免疫防御机理,可为进一步探索鱼类病害暴发的原因、寻找鱼类病害防治的新途径奠定理论基础。

硬骨鱼类代表着一种最原始的脊椎动物群,但他们却存在着与哺乳类动物免疫系统相似的天性免疫和获得性免疫^[1]。天然免疫是抗感染的第一道防线,炎症是一种天然免疫反应,它只有当外层防御被感染介质破坏后,在机体内才会出现。而在感染及抗感染过程中会伴随着一系列的细胞和介质的参与,而这一过程是受细胞因子起始和调控的。TNF α 是细胞因子家族的一个重要成员,是导致细胞凋亡和抵制细胞内部病原体的必需因子。它除了可以引起肿瘤细胞的凋亡外,还可以介导炎症反应和调控免疫功能。本文主要综述TNF α 及其相关因子的功能以及近年来在鱼类中的研究进展,旨在为对研究鱼类天然免疫的机理提供借鉴。

1 细胞因子

随着分子生物学技术和基因克隆技术的发展,人们对非哺乳类脊椎动物的免疫系统研究越来越深入、系统,尤其是对在鱼类增殖抗病中具有一定的应用价值的细胞因子的研究。细胞因子(cytokines)是在研究高等动物的免疫系统时发现的,它在免疫系统的调节反应中起着至关重要的作用。

研究发现,细胞因子在调节和控制免疫反应中,其分子在进化过程中具有高度的保守性^[2]。近年来,细胞因子的克隆研究工作取得了显著进步,尤其在非哺乳类脊椎动物中已克隆出一些在哺乳类中已经被研究定性的细胞因子基因。2000年以来,肿瘤坏死因子(TNF α)、白细胞介素1 β (IL-1 β)、干扰素和趋化因子等基因已经在鱼类中相继克隆出来^[1](表1)。目前与鱼类细胞因子相关的受体基因已在深入的研究中。

细胞因子在机体抗感染和组织损伤的反应中主要形成一种异源调控蛋白网络以参与免疫调节,由于被其他许多非免疫细胞所覆盖,故难以直接检测。细胞因子具有多效性及诱导靶细胞活性和冗余性的特性,其生物学特性却是在不同细胞因子基因之间生物活性的交错反应中显示出来的,而正是由于这些特性,使细胞因子的网络活动变得极为复杂^[3-4]。

在哺乳类中,炎症会导致细胞因子的级联反应,而TNF α 通常是最先被释放的细胞因子^[1],其后即为IL-1 β 。IL-1 β 和TNF α 都是最重要的细胞因子,其功能交错呼应、协同作用。在鱼类中,近年来细胞因子基因的克隆和测序研究取得了巨大的进步,尤其是TNF α (表1和表2)。

2 TNF家族

2.1 简介

在TNF超家族成员中作为配体的有:TNF α 、淋巴毒素 α

收稿日期:2003-05-16; 修订日期:2003-12-16.

基金项目:国家“863”高技术研究发展项目(2001AA628180);广东省科技攻关项目(2003C20313);农业部海洋与河口渔业开放基金项目。

作者简介:邱丽华(1971-),女,博士生,研究方向为实验海洋生物学。E-mail:qiu 902@tom.com

通讯作者:吴进锋。E-mail:wu-jinfeng@163.com

(TNF β)、淋巴毒素 β 、FasL、CD-40、CD-30、CD-27、OX40和TRAIL^[5-7]。他们属于II型跨膜糖蛋白,并且具有一个跨膜疏水区域,一个胞外C端和胞质尾。这一点TNF β 属于例外,它存在一个常规信号肽,是至今为止TNF配体家族中唯一的一个神秘成员^[1],人们对它的了解还不深入。TNF配体超家族成员都具有一般的生物学活性,但是有些特性只是个别一些配体才具有,而其他的一些特性则是属于专有的。

所有的TNF受体家族成员都被认为是跨膜蛋白,为二聚体结构。此家族成员富含半胱氨酸模体,在胞外区域可再

产生3~6倍之多。某些受体含有一个60碱基的胞质序列,此序列被叫做“致死区域”。在55-kD TNF受体和Fas受体中,此区域具备细胞凋亡信号的传导功能。

除了TNF β 和TNF α 之外,配体家族的每个成员都是和专一受体相结合。而TNF β 和TNF α 则和两种受体都具有相同的亲和性。这两种受体的分子量为55 kD和75 kD。TNF α 与前者结合可以导致细胞凋亡,与后者结合只能起到信号传导的作用^[7]。

表1 近年来研究的TNF配体与受体家族成员

Table 1 Recently characterized members of the TNF-ligand and TNF-receptor families

配体 Ligand	配体来源 Source of ligand	受体 Receptors	具有引起细胞凋亡的功能 Ability to initiate apoptosis
TNF α	巨噬细胞 Macrophages 淋巴细胞 lymphocytes	55-kD TNF receptor 75-kD TNF receptor	有 Yes
TNF β	T细胞 T cells		有 Yes
Fas ligand	T细胞 T cells	Fas receptor	有 Yes
CD40 ligand	T细胞 T cells	Nerve growth factor receptor	无 No
CD30 ligand	T细胞 T cells	CD30	未确定 No determined
CD27 ligand	T细胞 T cells	CD27	未确定 No determined
OX-40 ligand	T细胞 T cells	OX40	未确定 No determined
Lymphotoxin- β heteromer	T细胞和其他 T cells and others	TNF受体相关蛋白 Lymphotoxin- β receptor (TNF receptor related protein)	有 Yes

表2 已知序列的鱼类TNF α 基因Table 2 The known sequences of gene TNF α in fish

种类 Species	基因 Gene	GenBank 注册号 GenBank accession number
虹鳟 <i>Oncorhynchus mykiss</i>	TNF mRNA TNF gene	AJ401377 AJ278085
牙鲆 <i>Paralichthys olivaceus</i>	TNF mRNA TNF gene	AB040448 AB040449
河鲈 <i>Salvelinus fontinalis</i>	TNF mRNA	AF276961
斑尾鲷 <i>Ictalurus punctatus</i>	TNF mRNA	AJ417565
金头鲷 <i>Sparus aurata</i> L. P	TNF gene	AJ413189

2.2 TNF α

TNF α 是在1984年被分离出来的,因其具有体外杀死肿瘤细胞及引起小鼠可移植性肿瘤的出血坏死等特性而命名为肿瘤坏死因子^[8]。机体细胞先合成分子量为26 kD的跨膜型TNF- α ,又称TNF- α 前体,然后在一种或几种基质金属蛋白酶(MMP)的作用下,前体蛋白从76-77位Ala-Val处断裂,C-末端157个氨基酸残基形成分子量为17 kD的游离型TNF- α 。细胞内具活性的肿瘤坏死因子是以三聚体的形式存在的。

TNF α 是由几种免疫细胞分泌产生的,如单核细胞或巨

噬细胞、NK细胞、神经细胞和激活的B细胞^[9-10],TNF α 负责一系列细胞间的信号传导功能。除了作为抵抗寄生虫、细菌和病毒感染的重要介质外,TNF α 在机体内还具有治疗的作用,包括抗肿瘤、休克和胚胎发育等,但是同时分泌量过多会产生致命的病理效应^[11-13]。TNF α 基因在鱼类天然免疫中起着重要的作用,它是一种促炎介质,当分泌过量时会导致颤抖和组织损伤。分泌量过低会引起胰岛素抗性状态^[2]。

TNF α 的许多生物学活性是通过与细胞膜表面的受体结合表现出来的。虽然这些受体表达的数量很少,但他们却与TNF α 具有高度的亲和性^[14]。

TNF α 基因是单拷贝基因,其DNA长度约为3 kb,由4个外显子和3个内含子组成^[15]。

3 鱼类TNF α 基因的克隆和序列分析

TNF同源基因已在许多鱼类中克隆出来(图1和表3)。1999年国际上最先克隆到了牙鲆(*Paralichthys olivaceus*)TNF α 基因全序列。TNF α 基因的cDNA序列由1271个碱基(bp)组成,其中5'非编码区(UTR)188 bp,开放阅读框(ORF)675 bp,编码225个氨基酸,3'UTR为354 bp。在3'UTR中含有8个mRNA不稳定模体序列(ATTTA),这是炎症基因的分类标志。此基因大小约为1650 bp,含有4个外显子,在5'UTR处没有内含子。Southern杂交显示牙鲆的TNF α 基因是以单拷贝的形式存在的^[16]。在虹鳟,TNF α 基

因的 cDNA 由 1 348 bp 组成,其中 5'UTR140 bp, ORF739 bp, 3'UTR506 bp。虹鳟鱼基因编码中多余的氨基酸大多位于 TNF α 前体的胞内区域。虹鳟 TNF α 基因的序列相对较长,约为 2 007 bp,包括 3 个内含子,位置大约和牙鲆内含子的位置相同或相差一些碱基。RT-PCR 和 Southern 杂交分析显示虹鳟具有两个 TNF α 基因。虹鳟 TNF α cDNA 序列包

括 5'UTR142 bp,单一 ORF762 bp,可以编码 253 个氨基酸,3'UTR476 bp^[17]。在金头鲷方面,在 cDNA 序列的 37~54 个碱基之间可以见到跨膜区域,并出现了 Thr-Leu 保守序列,此保守序列与老鼠 TNF α 分子的分裂有关,可见金头鲷的 TNF α 存在 2 种形式,跨膜型和游离型^[18-19]。

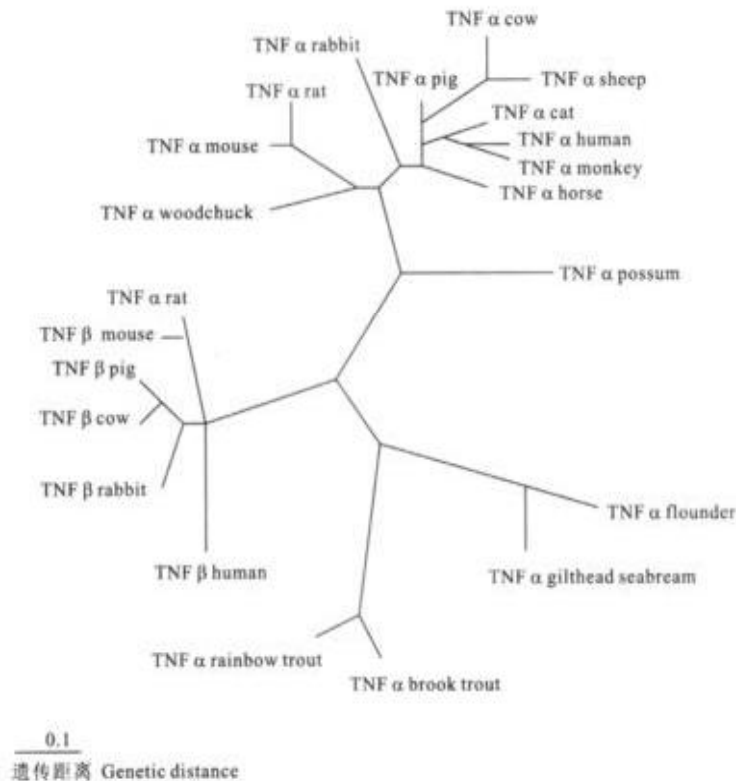


图1 肿瘤坏死因子基因的遗传树,显示鱼类 TNF 基因与已知其他基因之间的关系
(根据 PHYIP 和 CLUSTAL W 软件)

Fig.1 Phylogenetic tree analysis of tumor necrosis factors, to show the relationship of fish TNF sequences with known TNF genes (using the CLUSTAL W and PHYLIP packages)

在 2001 年河鲈 (*Salvelinus fontinalis*) TNF α cDNA 全长序列被分离克隆出来,编码序列为 255 个氨基酸,和哺乳类 TNF α 基因相似性较高。同年,又克隆到斑尾鲌 (*Ictalurus punctatus*) TNF α cDNA 全长序列,其中 3'UTR30 bp,单一 ORF761 bp 编码 253 个氨基酸,5'UTR259 bp^[20]。

所有克隆出来的鱼类 TNF α 基因都与已知的哺乳类 TNF α 基因具有较高的同源性(图 2)。

4 鱼类 TNF α 基因的表达

在进行基因克隆的同时人们利用 RT-PCR 技术,以 β -actin 为内参照,对其进行了在转录水平上的表达研究。研究表明在 LPS (lipopolysaccharide) 刺激后的牙鲆血白细胞^[16]和未刺激过的虹鳟的鳃和肾脏^[1,17]中都可检测到 TNF α 基因的转录。报道认为,用 LPS, PMA (phorbol-12-my-

ristate-13-acetate)、鲑鱼 rIL-1 β (interleukin) 和浓度较低的 ConA^[1,16-17] 刺激分离出来的白细胞可检测到 TNF α 基因表达量的增加,并且刺激后 3~4 h 表达量达到最大值。在金头鲷肝脏、鳃、血、头肾、脑和脾脏中检测 TNF α 基因表达的实验揭示了基因的基本表达情况,在脑组织中竟然发现有 TNF α 基因转录。在哺乳类动物中 TNF α 参与休克心理调控反应,而在鱼类中是否 LPS 刺激鱼体后也会产生相应的脑休克,这一点目前还未见报道。但是 LPS 和 MAF 却对养殖的金头鲷巨噬细胞的 TNF α 基因的表达没有刺激作用^[18]。

从以上实验可以看出, TNF α 基因的表达或许和哺乳类动物中的调控一样复杂,都是由转录水平下的复杂的动力学所控制的。但是转录水平的增加是否等同于蛋白量的增加,尚需特异性抗体研制成功之后才能确定^[1]。

表3 部分哺乳类和鱼类已知 TNF α 基因的氨基酸同一性和相似性的比对结果

Table 3 Amid acid identities and similarities of TNF gene sequences from selected mammals and fish %

物种 Species	虹鳟 Rainbow trout	牙鲆 Japanese flounder	河鲈 Brook trout	金头鲷 Gilthead seabream	人 Human	鼠 Mouse
虹鳟 Rainbow trout		69.4	89.0	65.2	43.5	46.4
牙鲆 Japanese flounder	60.0		65.0	78.9	52.0	44.0
河鲈 Brook trout	88	46.0		65.1	48.2	41.2
金头鲷 Gilthead seabream	52.5	65.6	50.9		47.0	43.1
人 Human	35.7	29.0	34.2	32.4		
鼠 Mouse	34.0	31.0	35.0	28.5		

注:黑体表示氨基酸的同一性。

Note: The data in capital mean amid acid identities.

5 鱼类受体基因

某些鱼类中的 TNF 受体基因已被克隆出来(表4)。TNF 受体最早是在牙鲆中克隆出来的^[21],是根据 cDNA 文库中已知的 EST 序列克隆到该基因的全长。cDNA 全长由 2 729 bp 组成,编码 395 个氨基酸。在细胞内部可以清楚地辨认出 TNFR1 的典型的“致死区域”,此区域可以引起细胞凋亡,在包括 Fas 在内的一些受体家族成员也具有此特征序列。同时 2001 年在斑马鱼中也克隆到了此受体(直接提交到 GenBank)。2001 年,在河鲈中克隆到一种和 TNFR 家族同源的分子,命名为“decory 受体(TDeR)”^[22]。它是从卵巢组织中克隆的,并且在研究中发现经过佛波酯刺激后会引起基因的大量表达。2002 年,在虹鳟中也克隆到了此受体。

TDeR 不具备明显的跨膜区域,可能是一种较神秘的 TNF 受体^[23],它可通过和几种细胞毒素配体如 FasL (Fas ligand)、LIGHT (HERPEF virus entry mediator ligand) 和 TRAIL (TNF-related apoptosis inducing ligand) 的结合来抑制细胞的死亡。因此某些可以表达 DeR3 的肿瘤通过表达 TDeR 基因来逃避依赖于 FasL 的免疫细胞毒素的入侵,即通过锁定 FasL 的活动^[23]。TDeR 氨基酸序列中“致死区域”的缺乏意味着此蛋白或许与抑制细胞致死有关。然而哪种细胞毒素配体可以和 TDeR 结合发挥作用还要进一步研究论证。

表4 鱼类中已知的 TNF 受体基因

Table 4 The known sequences of gene TNF receptor in the fish

种类 Species	基因 Gene	致死区域 Death domain	GenBank 注册号 GenBank accession number
牙鲆 Japanese flounder	TNFR1	有 Yes	AB080946
斑马鱼 Zebrafish	TNFR1	有 Yes	AF250041
河鲈 Brook trout	Decory TNF receptor	无 No	AF156738
虹鳟 Rainbow trout	Decory TNF receptor	无 No	AF401631

I 和 II 型 TNF 受体的表达是受 PKC (protein kinase C) 的各种活性来调控的,如 PMA。在肺上皮细胞系 A549 中,佛波酯能调控 TNF I 型受体的 mRNA 水平^[24]。最近的研究发现,虹鳟卵巢组织的 TDeR 的表达也能被 PMA/A23187 刺激增加。然而,虽然 TDeR 在发育完整的卵巢中可以表达,但不意味着在卵巢的每一发育过程中都可以表达。在哺乳类动物中,TNF α 只在几种卵巢阶段存在,如滤泡发育和闭锁、排卵等阶段^[25]。Fas 和 TNF 受体参与哺乳类颗粒细胞的凋亡^[26]。目前已经研究证实 TDeR 在具胚珠的虹鳟卵巢中可以表达。这说明在开始排卵后,卵巢中的颗粒细胞存在 TNF/TNF 受体的交互反应。在自然排卵的河鲈卵巢中进行的 TDeR 时间差异上的表达实验已论证了这种猜想,如 TDeR 表达量在排卵期初期时较低,而在排卵后 24 h 显著增加^[22]。

6 TNF 与 TNF 受体之间的信号传导途径

TNF α 的信号传导是通过细胞表面的两种受体 TNFR1 (I 型) 和 TNFR2 (II 型) 来完成的。大量的实验证实 TNF α 的许多生物学活性都是通过 TNFR1 来完成的。TNF α 与 TNFR1 结合后会引一系列细胞内部的反应,主要是激活两种重要的转录因子核因子 κ B (NF- κ B) 和 c-Jun。这些转录因子负责诱导那些转换生物学过程的重要基因的表达,包括细胞的生长和死亡、发育、肿瘤发生和免疫、炎症及压力反应。

在信号传导中,首先是 TNF α 三聚体结合到 TNFR1 细胞外部区域,然后导致“致死区域”抑制蛋白沉默子 (SODD) 的释放和一个受体复合体的形成,包括重要接头蛋白—TNF 受体相关致死蛋白 (TRADD)、TNFR 相关因子 2 (TRAF2)、受体相互作用蛋白 (RIP) 和 Fas 相关致死蛋白 (FADD)。这些接头蛋白依次募集其他关键途径特异性酶(如 caspase-8 和 IKK β)到 TNFR1 复合体,在这里他们被激活并将信号传递到下游,从而引起细胞凋亡、NF- κ B 活性和 JNK 活性^[2]。

7 结论

在人类疾病病理光谱中,有关不适当 TNF α 分泌量或

TNF α 信号持续激活方面的研究已有报告。但是在鱼类中这方面的工作还处于起始阶段。直到现在鱼类中还未见关于调节 TNF 释放的抑制剂 (inhibitor) 方面的报道。

目前国际上克隆这些基因所采用的方法多为表达序列标签法 (expressed sequence tagging method) 和同源克隆法。前者首先建立 cDNA 文库, 然后通过大规模的 cDNA 序列测定、同源性比较, 计算机辅助结构模拟和功能分析等手段进行快速有效的基因鉴别^[27]。如虹鳟、河鲈、牙鲆等鱼的 TNF α 基因及相关受体基因就是采用这种方法克隆研究出来的。而同源克隆法是通过已知其他种类的基因通过 CLUSTAL W 软件的对比后, 根据相对保守区域设计兼并引物, 进行 PCR 扩增, 从而找到目的基因的部分序列。然后再根据 RACE 技术进行 cDNA 末端的快速扩增, 克隆出序列的全长。该方法简便快速, 目前已被广泛应用于功能基因的筛选及克隆, 并且也在参与免疫防御功能的基因的筛选及克隆方面发挥着重要的作用^[28-29]。金头鲷 TNF α 基因就是通过此方法克隆出来的。

目前通过改变研究方法使得细胞因子的发现取得进展, 如利用扣除杂交^[30]。除了哺乳类外, 其他脊椎动物如鱼类基因的认证将对研究细胞因子进化方面的工作起到辅助作用。它将使所有那些与哺乳类同源的细胞因子得到认证, 并可以揭示那些某种生物独有的基因, 从而对免疫系统中各传达者之间的联系产生有更深入的了解。

参考文献:

- [1] Secombes C J, Wang T, Hong S, et al. Cytokines and innate immunity of fish. *Developmental and Comparative Immunology* [J], 2001, 25: 713-723.
- [2] Guo Chen, David V. TNF-R1 Signaling: A Beautiful Pathway [J]. *Science*, 2002, 296(31): 1 634-1 635.
- [3] Vleis J. The cytokines: an overview [A]. *The Cytokine Handbook* [M]. London: Academic Press, 1998, 1-20.
- [4] Engelsma M Y, Huising M O, Willem B. Neuroendocrine-immune interactions in fish: a role for interleukin-1 [J]. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2002, 87: 467-479.
- [5] Magor B G, Magor K E. Evolution of effectors and receptors of innate immunity [J]. *Developmental and Comparative Immunology*, 2001, 25: 651-682.
- [6] Locksley R M, Killeen N, Lenardo M J, et al. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology [J]. *Cell*, 2001, 104(4): 487-501.
- [7] Flavia B, Bruce B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families [J]. *The new England Journal of Medicine*, 1996, 334(26): 1 717-1 725.
- [8] Carswell E A, Old L J, Kassel R L, et al. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors [A]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1975, 72: 3 666-3 670.
- [9] Ware C, Santee S, Glass A. Tumor necrosis factor-related ligands and receptors [A]. *The Cytokine Handbook* [M]. London: Academic Press, 1998, 549-592.
- [10] Youko S, Yuuki I, Hitoshi S, et al. Molecular cloning and functional characterization of bottlenose dolphin tumor necrosis factor alpha [J]. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2001, 82: 183-192.
- [11] Tracey K, Beutler B, Lowry S, et al. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin [J]. *Science*, 1986, 234: 470-473.
- [12] Grau G E, Fajardo L F, Piquet P, et al. Tumor necrosis factor (cachectin) as an essential mediator in murine cerebral malaria [J]. *Science*, 1987, 237: 1 210-1 213.
- [13] Piquet P, Collart M A, Grau G E, et al. Tumor necrosis factor/cachectin plays a key role in bleomycin-induced pneumopathy and fibrosis [J]. *J Exp Med*, 1989, 170: 655-663.
- [14] Patrick W G, Kathy B, David C, et al. Cloning of human tumor necrosis factor receptor cDNA and expression of recombinant soluble TNF-binding protein [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87: 7 380-7 384.
- [15] Rink L, Kirchner H. Recent progress in the tumor necrosis factor alpha field [J]. *Im Arch Allergy Immunol*, 1996, 111: 199-209.
- [16] Hirono I, Nam B H, Kurobe T, et al. Molecular cloning, characterization and expression of TNF cDNA and gene from Japanese flounder [J]. *J Immunol*, 2000, 165: 4 423-4 427.
- [17] Laing K J, Wang T, Zou J, et al. Cloning and expression analysis of rainbow trout tumor necrosis factor alpha [J]. *Eur J Biochem*, 2001, 268: 1 315-1 322.
- [18] Jesus Garcia-Castillo, Pablo Pelegrin. Molecular cloning and Expression analysis of tumor necrosis factor alpha from a marine fish reveal its constitutive expression and ubiquitous nature [J]. *Immunogenetics*, 2002, 54: 200-207.
- [19] Julien Bobe, Frederick William Goetz. Molecular cloning and Expression of a TNF receptor and two TNF ligands in the fish ovary [J]. *Comparative Biochemistry and Physiology*, 2001, 129: 475-481.
- [20] Steve Bird, Jun Zou, Tiehui Wang, et al. Evolution of interleukin-1 β [J]. *Cytokine Growth Factor Reviews*, 2002, 13: 483-502.
- [21] Hirono I, Nam B-H, Kurobe T, et al. Cloning of cDNA and gene of TNF and TNF receptor from Japanese flounder, *Paralichthys olivaceus* [J]. *Dev comp Immunol*, 2000, 24 (Suppl) 1: S62.
- [22] Julien Bobe, Frederick William Goetz. A Tumor Necrosis Factor Decoy Receptor Homologue Is Up-Regulated in the Brook Trout (*Salvelinus fontinalis*) Ovary at the Completion of Ovulation [J]. *Biology of Reproduction*, 2000, 62: 420-426.
- [23] Pitti R M, Marsters S A, Lawrence D A, et al. Genomic amplification of a decoy receptor for Fas ligand in lung and colon cancer [J]. *Nature*, 1998, 396: 699-703.
- [24] Nakamura H, Hino T, Kato S, et al. Tumor necrosis factor receptor gene expression and shedding in human whole lung tissue

- and pulmonary epithelium[J]. *Eur Respir J*, 1996, 9: 1 643 - 1 647.
- [25] Terranova P E, Rice V M. Review: cytokine involvement in ovarian processes[J]. *Am J Reprod Immunol*, 1997, 37: 50 - 63.
- [26] Monniaux D, Huet C, Pisselet C, et al. Mechanism, regulation, and manipulation of follicular atresia[J]. *Contracept Fertil Sex*, 1998, 26: 528 - 535.
- [27] 周国岭, 杨光圣. 基因克隆技术[J]. *华中农业大学学报*, 2001, 20(6): 584.
- [28] Hotamisligil G S, Arner P, Caro J F, et al. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor alpha in human obesity and insulin resistance[J]. *J Clin Invest*, 1995, 95: 2 409 - 2 415.
- [29] Hotamisligil G S, Spiegelman B M. Tumor necrosis factor: a key component of the obesity - diabetes link[J]. *Diabetes*, 1994, 43: 1 271 - 1 278.

TNF α and receptors in fish—A review

QIU Li-hua^{1,2}, ZHANG Han-hua¹,

(1. South China Sea Fisheries Research Institute, Chinese Academy of Fishery Sciences, Guangzhou, 510300, China; 2. Institute of Oceanology, Chinese Academy of Sciences, Qingdao, 266071, China)

Abstract: Tumor necrosis factor α was isolated in 1984, on the basis of their ability to kill tumor cells in vitro and to cause hemorrhagic necrosis of transplantable tumors in mice. In mammals an inflammatory insult will result in a cytokine cascade. Tumor necrosis factor α (TNF α) usually is the first cytokine to appear, followed immediately by interleukin - 1 β (IL - 1 β) surge. IL - 1 β and TNF α are primary cytokines and often work synergistically. Tremendous progress has been made in cytokines cloned and sequenced from fish in recent years, especially TNF α et al. TNF α is one of a number of members of the TNF superfamily. It is a type @ transmembrane glycoproteins that contains a hydrophobic transmembrane domain, an extracellular C-terminal domain and a cytoplasmic tail. TNF α can be processed by a metalloproteinase to release an active 17kD soluble peptide from the extracellular portion of the 26 kD membrane-bound precursor. Active TNF α comprises a trimer composed of three identical TNF subunits. The TNF α gene is an important mediator in resistance against parasitic, bacterial and viral infections, and it also plays other important therapeutic functions within the body, which include resistance to tumors, sleep regulation and embryonic development. It is produced by several immune cells, such as monocytes/macrophages, NK cells, neutrophils and activated B cells. Many activities of TNF α are mediated by bind to a cell surface receptor (TNFR). These two receptors are 55kD and 75kD TNF receptors. TNF - binding to the 55kD receptor can cause cell apoptosis, but binding to the 75kD receptor only cause signal-transducing. With the development of the technique in gene cloning, TNF α gene and the receptors have been cloned from several fish and the expression also studied. This paper reviews the functions of the gene TNF α and receptors and the studies in the fish recently.

Key words: tumor necrosis factor, receptors, cytokine

欢迎订阅 2005 年《农业质量标准》

主管 中华人民共和国农业部 主办 中国农业科学院
邮发代号: 82 - 223

主要栏目: 本刊特稿、专家点评、专题访谈、政策法规、农产品质量安全、农业标准化、标准制定与实施、质量认证与管理、质量监督与检验、检验检测体系建设、农业标准公告、研究与探讨、无公害食品行动、质检中心之窗、名企名品、市场信息与动态、海外博览、编读园地、广告信息等。

读者对象: 与农业质量标准和农产品质量安全有关的各级行政管理、科研教学、检验检测、技术推广、生产企业等部门的相关人员。

本刊为双月刊, 逢双月 10 日出版。大 16 开本, 彩色四封, 48 页。全国各地邮局(所)均可订阅, 也可直接到本刊编辑部办理订阅手续。每册定价: 6.00 元, 全年共 36.00 元。

本刊地址: 北京中关村南大街 12 号中国农科院, 邮政编码: 100081; 联系电话: (010) 62138026, 传真: (010) 62138026, E-mail: aqs@caas.net.cn。

欢迎各界朋友赐教、赐稿、订阅和刊登广告。