

DOI: 10.3724/SP.J.1118.2011.00237

DAD1 和 AIF-1 细胞因子在鱼类中的研究进展

王利¹, 吴信忠²

1. 西南民族大学 生命科学与技术学院 动物遗传与育种学国家民委-教育部重点实验室, 四川 成都 610041;

2. 浙江大学 动物科技学院, 浙江 杭州 310029

摘要: 细胞因子是一类由多种细胞合成或分泌的可溶性蛋白与多肽物质, 具有调节多种细胞生理功能的作用。抗细胞凋亡因子(DAD1)是一种内源性细胞凋亡抑制基因。同种移植炎症因子(AIF-1)是一种由干扰素 γ 诱导的钙离子结合蛋白。本文概述了 DAD1 和 AIF-1 的结构特点、功能表达、生物学作用及在水产动物中的最新研究进展, 旨在为水产动物细胞因子的研究和有效应用提供参考资料。[中国水产科学, 2011, 18(1): 237-242]

关键词: 抗细胞凋亡因子; 同种移植炎症因子; 鱼类

中图分类号: S94

文献标识码: A

文章编号: 1005-8737-(2011)01-0237-06

细胞因子是一类由免疫系统细胞以及其他类型细胞合成或分泌的小分子多肽物质, 具有调节多种细胞生理功能的作用。在通常状况下, 细胞因子的分泌量很低或处于失活状态, 但是在机体的免疫细胞或组织受到刺激发生新的基因转录后, 其含量会大幅度上升并识别细胞高亲和性的表面受体, 以协同形式结合其他的细胞因子或者抗病毒分子, 从而发挥生物学效应和免疫调节作用^[1]。

1957 年 Isaacs 等^[2]发现病毒可诱导细胞产生一种能干扰病毒复制的可溶性蛋白质, 将其命名为干扰素, 这是正式命名的第一个细胞因子, 此后一系列的细胞因子陆续被发现。细胞因子因其对免疫系统的强大调节作用而备受关注, 其与疾病的关系也成为研究的热点。近年来分子生物学、免疫学等技术的发展使细胞因子的研究和应用进入了一个全新的阶段。目前国内外对细胞因子相关的研究正在多层次地展开, 但是对与细胞因子相关的免疫研究尚缺乏系统的总结。本文概述了目前细胞因子研究领域中最重要两种细胞

因子——抗细胞凋亡因子(Defender Against Cell Death 1, DAD1)和同种移植炎症因子(Allograft Inflammatory Factor-1, AIF-1)的结构、功能、研究趋势及其在鱼类中的进展, 旨在为水产动物细胞因子的研究和有效应用积累科学资料。

1 抗细胞凋亡因子(DAD1)

程序性细胞死亡(programmed cell death)是一种普遍存在的、主动的、细胞自主控制的机制, 在生物发育和病理过程中起着重要作用。一系列外在和内在刺激可以诱发程序性细胞死亡^[3-6]。许多动物形态学和生物化学特征研究表明, 大多数程序性细胞死亡即细胞凋亡^[7]。目前对动物细胞凋亡遗传控制的研究主要集中在特定蛋白上。p53 可促进程序性细胞死亡^[8], 而 Bcl-2、DAD1 等蛋白抑制程序性细胞死亡^[9-10]。DAD1 基因是一种内源性细胞凋亡抑制基因, 最早发现于温度敏感的突变异种仓鼠细胞系 tsBN7 中。DAD1 可以从 Bcl-2 蛋白的下游发挥作用或者自主阻断细胞死

收稿日期: 2010-01-29; 修订日期: 2010-03-18.

基金项目: 西南民族大学中央高校基本科研业务费专项资金资助项目(10NZYZJ02).

作者简介: 王利(1977-), 博士, 副研究员, 从事水生动物免疫学研究. Tel: 18608024900; E-mail: qinxin916@yahoo.com.cn

通讯作者: 吴信忠, 教授. Tel: 0571-86971960; E-mail: wuxz@zju.edu.cn

亡^[9]。人和线虫DAD1 的表达都能够抑制线虫中的一些程序性细胞死亡。鼠细胞系因为缺失DAD1 蛋白而出现细胞凋亡^[10]。

1.1 抗细胞凋亡因子的结构

DAD1 是内质网内膜上糖基转移酶复合体的一个重要亚基。它是糖基转移酶执行功能和维持其结构必需的部分,能维持细胞内正常水平的糖基化。糖基转移酶催化粗面内质网腔内甘露糖的寡聚糖转移到初生天冬酰胺酸残基上。DAD1 蛋白功能异常或表达量过低会严重影响糖基转移酶的功能,使细胞缺乏糖基化的蛋白质而引发细胞凋亡^[11-12]。

DAD1 在真核生物中非常保守,在人 (*Homo sapiens*)、仓鼠(*Cricetidae*)、爪蟾(*Xenopus laevis*)、线虫(*Caenorhabditis elegans*)、家鼠(*Mus musculus*)、苹果(*Malus pumila* Mill)、拟南芥(*Arabidopsis thaliana*)等动植物中已经克隆到DAD1 基因^[13-17]。人DAD1 基因定位在 14q11-q12 染色体上,鼠DAD1 基因定位在第 14 号染色体上。已经克隆到的小鼠 DAD1 和人、爪蟾、线虫、水稻的 DAD1 都有明显的同聚体,这表明植物和无脊椎动物的 DAD1 同聚体是高度保守的基因^[15]。在分类地位上越接近的动物,其DAD1 在氨基酸序列上的同源性越高。在鱼类中,目前国际上仅在 GenBank 数据库中注册了斑马鱼(*Danio rerio*)、黑青斑河鲀(*Tetraodon nigroviridis*)等的DAD1 序列,但详细报道DAD1 研究的资料尚缺乏。最近的研究显示,青石斑鱼(*Epinephelus awoara*) DAD1 cDNA 全长为 721 bp,包含 1 个 342 bp 的完整阅读框,编码 1 个由 113 个氨基酸组成的蛋白。DAD1 蛋白预测分子量为 12.5 kD,理论 pI 为 6.69。青石斑鱼DAD1 蛋白序列与斑马鱼 DAD1 的同源性为 86%,与人、家鼠、牛 DAD1 的同源性均为 84%。用 Interpro 软件分析青石斑鱼DAD1 编码的氨基酸序列,结果表明DAD1 序列编码的 113 个氨基酸是一个完整的功能域。青石斑鱼DAD1 的功能域与人、家鼠、牛、斑马鱼的DAD1 蛋白质序列的功能域完全匹配^[18]。

1.2 抗细胞凋亡因子的功能与表达研究

DAD1 最初被描述为抗细胞凋亡基因^[7],随后被发现是糖基转移酶复合物的组成部分^[12]。微生物敲除 DAD1 导致胚胎致死因子显型。由于缺失DAD1,酵母和BHK细胞都出现不完全的N端连接的糖基化^[11,19]。在仓鼠BHK21 细胞中,缺失DAD1 导致不能被Bcl-2 蛋白阻止的细胞凋亡。为了判断DAD1 在体内的功能,Nishii 等^[20]使用基因敲除方法剔除小鼠DAD1 基因,发现纯合子的突变种在出现细胞凋亡的特征后很快死亡。在体外胚泡培养体系中,无DAD1 的细胞与含有DAD1 的细胞相比较易呈现出畸形。维持正常N端糖蛋白翻译和细胞的存活均需要DAD1^[13]。缺失DAD1 基因的家鼠(*Mus musculus*)晶胚细胞的细胞凋亡速率提高^[21],这些都表明DAD1 具有抗细胞凋亡的作用。

对DAD1 在不同物种的各种组织中的表达情况研究尚少。Nakashima 等^[10]和 Hong 等^[22]用 Northern 杂交方法检测到 DAD1 基因在人的心脏、脑、肺、肝、骨骼肌、肾、胰腺细胞中均有表达(濒临死亡的细胞除外),这是个基本的表达模式。用 Northern 杂交检测大腹圆蛛(*Araneus ventricosus*)DAD1 同聚体转录情况时发现,DAD1 在大腹圆蛛大多数身体组织中都有表达,而且它的表达量受到温度刺激的影响,在低温(4℃)和高温(37℃)时表达量特别高^[23],与前述 Nakashima 等^[10]和 Hong 等^[21]的研究结果相似。与正常肝组织相比,DAD1 在肝癌组织中优先表达而且表达量增加^[24]。此外,还发现DAD1 在T细胞发育过程中被上调,在成熟的T细胞中表达量很高,成熟T细胞中过量表达的 DAD1 在受到T细胞抗原识别受体刺激时,可引起T细胞过度增生,这表明 DAD1 可能具有调节T细胞反应的作用^[25]。在青石斑鱼中的研究表明,DAD1 在正常的青石斑鱼和注射了脂多糖的青石斑鱼的脾、心、头肾、肾、肝中都有转录,而在肌肉中未见明显表达;DAD1 在脾脏和肝脏中表达量高于其他组织,这提示DAD1 可能在鱼类免疫反应中起着作用;DAD1 在注射了脂多糖的青石斑鱼各组织中

的表达量均高于正常的青石斑鱼, 这表明适量的脂多糖可能是DAD1表达的促进剂^[18]。

2 同种移植炎症因子(AIF-1)

AIF-1 是一种由干扰素 γ 诱导的钙离子结合蛋白。AIF-1 在免疫排斥、炎症、血管平滑肌等中发挥着一定作用。它的多种生物学效应已引起关注, 对其生物学特征和功能已进行了一定的研究, 但是尚缺乏系统的总结。尤其在水生动物中, AIF-1 的分子生物学机制尚未明确。

2.1 同种移植炎症因子的结构

同种移植炎症因子AIF-1 最早从动脉粥样硬化小鼠的异源心脏移植植物中的活化巨噬细胞中克隆到, 之后又在经历了慢性移植排斥反应的人的心脏中被鉴定出^[26-27]。人AIF-1 是由 143 个氨基酸组成的含有 1 个EF螺旋结构的细胞质钙结合蛋白, 它被定位于第六号染色体的主要组织相容性复合体III区, 第六号染色体中具有很多与免疫功能和疾病的病理生理相关的基因^[28]。AIF-1 的结构与离子化的钙结合接头分子 1(ionized calcium binding adapter molecule-1)和小神经胶质反应因子 1(microglia response factor-1)相似^[29-30]。AIF-1 分子中包含了 1 个钙结合EF-hand基序, 这是推测的钙结合蛋白家族的特征, 也提示AIF-1 在细胞内中可能具有调节钙平衡的作用^[31]。

AIF-1 氨基酸序列在人、猪、小鼠、大鼠中都高度保守, 不仅是在EF-hand 区域, 而且在N端和C 端都很保守^[32-34]。此外, 不同物种AIF-1 转录物具有高度的相似性, 也表明AIF-1 在进化过程中相对保守^[35]。AIF-1 基因序列上有移码, 由于移码有较多种类的转录促进因子和抑制因子, 所以AIF-1 被剪接产生很多剪接变体, 如: IRT-1, BART-1 和G1, 这些蛋白与AIF-1 共享 7 个外显子。目前对鱼类AIF-1 已有一些研究报道, 例如真鲷 (*Pagrus major*)、红鳍东方鲀 (*Takifugu rubripes*) 和青石斑鱼^[18]等。从青石斑鱼构建的脾脏cDNA文库中鉴定的AIF-1 全长cDNA为 1 102 bp, 开放阅读框长度 444 bp, 编码 147 个氨基酸, 末端具有多聚腺苷酸尾巴^[36]。真鲷的cDNA也包含了同

样的开放阅读框。青石斑鱼AIF-1 推测的氨基酸序列与真鲷、红鳍东方鲀、人、家鼠AIF-1 蛋白的同源性分别为 84 %、82 %、66 %、64 %。SignalP 软件分析表明青石斑鱼和真鲷、红鳍东方鲀AIF-1 都不存在信号肽序列^[18,36]。

2.2 同种移植炎症因子的主要生物学作用

AIF-1 的生物学作用主要涉及参与移植排斥、免疫炎症反应、自身炎症性和非炎症性的损伤、血管平滑肌增殖等。AIF-1 在自身免疫炎症反应中是一个潜在的调节者, 它是免疫反应性巨噬细胞和小胶质细胞活化时炎症损伤的指标, 是疾病活动度的标志。最初的研究表明, AIF-1 是在巨噬细胞激活作用过程中调整免疫反应的基因^[29], AIF-1 在巨噬细胞和解聚素的存活和促炎症反应过程中起着重要作用。随后又发现, AIF-1 的表达在实验性的自身免疫脑脊髓炎和前驱糖尿病的小鼠胰腺的炎症损伤过程中都可见^[33,37-38]。AIF-1 转录量在接受了免疫抑制剂和免疫调制用药的同种异体移植动物中显著减少, 这也表明AIF-1 与炎症过程密切相关^[39]。此外, 研究表明, 真鲷AIF-1 在活化的粒性白细胞中可能具有与哺乳动物AIF-1 相似的功能^[40]。

至今, 对AIF-1 表达情况已经做了一些研究。在人和鼠正常的动脉中检测不到AIF-1, 但是在经过血管成形术和同种异体移植植物损伤后的血管平滑肌细胞中可见AIF-1 表达^[41-42]。相应的, AIF-1 在培养的未受刺激的人血管平滑肌细胞中并不表达, 但是经过炎症细胞因子和T淋巴细胞诱导后 AIF-1 大量表达。金属蛋白酶区域 3(metalloproteinase domain 3) 可能是调节AIF-1 表达的上游分子^[43]。AIF-1 基因在正常青石斑鱼的脾脏、头肾和肾脏中都有表达, 而在心脏、肝脏和肌肉中未见明显表达。当受到LPS刺激后AIF-1 在青石斑鱼脾脏和头肾中的表达量增加。硬骨鱼的脾脏和头肾是主要的淋巴样器官。脾脏也是一种重要的具有自我防御功能的器官, 可以被多种介质激活^[44]。因此, AIF-1 在上述青石斑鱼各组织中的表达情况提示它可能发挥着重要的免疫作用。青石斑鱼AIF-1 已在BL21 大肠杆菌细胞中被

成功表达, 并获得大量的 AIF-1 蛋白, 这表明 BL21 大肠杆菌可作为表达 AIF-1 的宿主菌株^[36]。

3 小结与展望

细胞因子在鱼类的细胞和体液免疫中不仅直接执行防御功能, 而且充当了重要的桥梁作用。细胞因子研究具有非常重要的理论和实际意义, 它有助于阐明分子水平的免疫调节机理, 有助于疾病的预防、诊断和治疗, 特别是利用基因工程技术生产的重组细胞因子已用于治疗肿瘤、感染、炎症、造血功能障碍等, 并已经收到良好疗效, 具有非常广阔的应用前景。因此对鱼类细胞因子进行研究, 进一步了解鱼类不同细胞因子之间的关系, 弄清这些分子机制, 对于了解鱼类免疫以及进行鱼病防治和环境监测等都具有重要的意义。

近年来鱼类的分子天然免疫学研究出现了一些新的前沿方向, 作者归纳为下列几个方向: 1) 澄清和阐明低等脊椎动物鱼类巨噬细胞系的发育途径和抗菌途径; 2) 各类天然免疫分子的受体的发现和功能研究; 3) 天然免疫分子的多样性和复杂性以及天然免疫分子的进化和起源等研究。这些问题的解决必将为研究高等脊椎动物宿主包括人类的免疫防御机制提供新的思路。

鉴于此, 鱼类 DAD1 和 AIF-1 的未来研究主要需要进行下列 3 个方面的工作: 1) 鱼类 DAD1 和 AIF-1 细胞因子受体分子的鉴定及其功能研究, 包括阐明受体分子的结构、信号转导途径、进化及其它们之间蛋白质相互作用的功能等; 2) 鱼类 DAD1 主要是一个涉及细胞凋亡的因子, 因此, 有必要进一步阐明其参与抗鱼类免疫细胞凋亡的功能及其途径的研究; 3) 鱼类的天然免疫抗病途径研究是未来鱼类病害防治理论 research 的重要方面, 因此, 进一步研究 AIF-1 参与或介导鱼类免疫炎症反应的功能和信号途径具有重要意义。

参考文献:

- [1] Secombes C J, Hardie L J, Daniels G. Cytokines in fish: an update[J]. Fish Shellfish Immunol, 1996, 6: 291–304.
- [2] Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon[J]. Proc R Soc Lond B Biol Sci, 1957, 147(927): 258–267.
- [3] Raff M C. Social control on cell survival and cell death[J]. Nature, 1992, 356: 397–400.
- [4] Raff M. Cell suicide for beginners[J]. Nature 1998, 396: 119–122.
- [5] Williams G T, Smith C A. Molecular regulation of apoptosis: genetic controls on cell death[J]. Cell, 1993, 7(5): 777–779.
- [6] Schwartzman R A, Cidlowski J A. Apoptosis: The biochemistry and molecular biology of programmed cell death[J]. Endocr Rev, 1993, 14(2): 133–151.
- [7] Steller H. Mechanisms and genes of cellular suicide[J]. Science, 1995, 267(5203): 1445–1449.
- [8] Levine A J. P53, the cellular gatekeeper for growth and division[J]. Cell, 1997, 88(3): 323–331.
- [9] Vaux D L, Weissman I L, Kim S K. Prevention of programmed cell death in *Caenorhabditis elegans* by human bcl-2[J]. Science, 1992, 258(5059): 1955–1957.
- [10] Nakashima T, Sekiguchi T, Kuraoka A, et al. Molecular cloning of a human cDNA encoding a novel protein, DAD1, whose defect causes apoptotic cell death in hamster BHK21 cells[J]. Mol Cell Biol, 1993, 13(10): 6367–6374.
- [11] Silberstein S, Collins P G, Kelleher D J, et al. The essential OST2 gene encodes the 16-kDa subunit of the yeast oligosaccharyltransferase, a highly conserved protein expressed in diverse eukaryotic organisms[J]. J Cell Biol, 1995, 131: 371.
- [12] Kelleher D, Gilmore R. DAD1, the defender against apoptotic cell death, is a subunit of the mammalian oligosaccharyltransferase[J]. Proc Natl Acad Sci. USA, 1997, 94(10): 4994–4999.
- [13] Brewster J L, Martin S L, Toms J, et al. Deletion of Dad1 in mice induces an apoptosis-associated embryonic death[J]. Genesis, 2000, 26(4): 271–278.
- [14] Sugimoto A, Hozak R R, Nakashima T, et al. DAD1, an endogenous programmed cell death suppressor in *Caenorhabditis elegans* and vertebrates[J]. EMBO J, 1995, 14: 4434–4441.
- [15] Apte S S, Mattei M G, Seldin M F, et al. The highly conserved defender against the death (DAD1) gene maps to human chromosome 14q11-q12 and mouse chromosome 14 and has plant and nematode homologs[J]. FEBS Lett, 1995, 363(3): 304–306.
- [16] Dong Y H, Zhan X C, Kvarnheden A, et al. Expression of a cDNA from apple encoding a homologue of DAD1, an inhibitor of programmed cell death[J]. Plant Sci, 1998, 139: 165–174.
- [17] Gallois P, Makishima T, Hecht V, et al. An *Arabidopsis thaliana* cDNA complementing a hamster apoptosis suppressor mutant[J]. J Plant, 1997, 11(6): 1325–1331.

- [18] Wang L, Wu X Z. Identification of differentially expressed genes in lipopolysaccharide-stimulated yellow grouper *Epinephelus awoara* spleen[J]. Fish Shellfish Immunol, 2007, 23(2): 354–363.
- [19] Makishima T, Nakashima T, Nagata-Kuno K, et al. The highly conserved DAD1 protein involved in apoptosis is required for N-linked glycosylation[J]. Genes Cells, 1997, 2(2): 129–141.
- [20] Nishii K, Tsuzuki T, Kumai M, et al. Abnormalities of developmental cell death in Dad1-deficient mice[J]. Genes Cells, 1999, 4(4): 243–252.
- [21] Hong N A, Flannery M, Hsieh S N, et al. Mice lacking Dad1, the defender against apoptotic death-1, express abnormal N-linked glycoproteins and undergo increased embryonic apoptosis[J]. Dev Biol, 2000, 220(1): 76–84.
- [22] Hong N A, Cado D, Mitchell J, et al. A targeted mutation at the T-cell receptor α /d locus impairs T-cell development and reveals the presence of the nearby antiapoptosis gene Dad1[J]. Mol Cell Biol, 1997, 17: 2151.
- [23] Sik L K, Eun H C, Ji H H, et al. cDNA cloning of a defender against apoptotic cell death 1 (DAD1) homologue, responsive to external temperature stimulus from the spider, *Araeneus ventricosus*[J]. Comp Biochem Physiol, 2003, 135(1B): 117–123.
- [24] Tanaka K, Kondoh N, Shuda M, et al. Enhanced expression of mRNAs of antiselectory factor-1, gp96, DAD1 and CDC34 in human hepatocellular carcinomas[J]. Biochim Biophys Acta, 2001, 1536(1): 1–12.
- [25] Hong N A, Kabra N H, Hsieh S N, et al. In vivo overexpression of Dad1, the defender against apoptotic death-1, enhances T cell proliferation but does not protect against apoptosis[J]. J Immunol, 1999, 163(4): 1888–1893.
- [26] Utans U, Quist W C, McManus B M, et al. Allograft inflammatory factor-1. A cytokine-responsive macrophage molecule expressed in transplanted human hearts[J]. Transplantation, 1996, 61(9): 1387–1392.
- [27] Utans U, Arceci R J, Yamashita Y, et al. Cloning and characterization of allograft inflammatory factor-1: a novel macrophage factor identified in rat cardiac allografts with chronic rejection[J]. J Clin Invest, 1995, 95(6): 2954–2962.
- [28] Iris F M, Bougueleret L, Prieur S, et al. Dense Alu clustering and a potential new member of the NF- κ B family within a 90 kilobase HLA class III segment[J]. Nat Genet, 1993, 3 (2): 137–145.
- [29] Tanaka S, Suzuki K, Watanabe M, et al. Upregulation of a new microglial gene, mrf-1, in response to programmed neuronal cell death and degeneration[J]. J Neurosci, 1998, 18 (16): 6358–6369.
- [30] Imai Y, Ibata I, Ito D, et al. A novel gene iba1 in the major histocompatibility complex class III region encoding an EF hand protein expressed in a monocytic lineage[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1996, 224 (3): 855–862.
- [31] Negrutskii B S, El'skaya A V. Eukaryotic translation elongation factor 1 alpha: structure, expression, functions, and possible role in aminoacyl-tRNA channeling[J]. Prog Nucl Acid Res Mol Biol, 1998, 60: 47–78.
- [32] Autieri M V. cDNA cloning of human allograft inflammatory factor-1: tissue distribution, cytokine induction, and mRNA expression in injured rat carotid arteries[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1996, 228 (1): 29–37.
- [33] Chen Z W, Ahren B, Ostenson C G, et al. Identification, isolation, and characterization of daintain (allograft inflammatory factor 1), a macrophage polypeptide with effects on insulin secretion and abundantly present in the pancreas of pre-diabetic BB rats[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1997, 94 (25): 13879–13884.
- [34] Watano T, Kimura J. Calcium-dependent inhibition of the sodium calcium exchange current by KB-R7943[J]. Can J Cardiol, 1998, 14 (2): 59–62.
- [35] Martin H D, Richard M, Hermann J S. The allograft inflammatory factor-1 family of proteins[J]. FEBS Lett, 2002, 514: 115–121.
- [36] Wang L, Shi D W, Wu X Z. Characterization and expression analysis of an allograft inflammatory factor-1 homologue in yellow grouper (*Epinephelus awoara*) [J]. Acta Oceanol Sin, 2008, 7(5): 1–8.
- [37] Schluesener H J, Seid K, Meyermann R. Effects of autoantigen and dexamethasone treatment on expression of endothelial-monocyte activating polypeptide II and allograft-inflammatory factor-1 by activated macrophages and microglial cells in lesions of experimental autoimmune encephalomyelitis, neuritis, and uveitis[J]. Acta Neuropathol, 1999, 97 (2): 119–126.
- [38] Postler E, Rimmer A, Beschorner R, et al. Allograft inflammatory factor-1 is upregulated in microglial cells in human cerebral infarctions[J]. J Neuroimmunol, 2000, 104 (1): 85–91.
- [39] Sokolowski A R, Jensen T G, Mottram P L, et al. Sustained anti-CD4/CD8 treatment blocks inflammatory activation and intimal thickening in mouse heart allografts[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1997, 17 (10): 2115–2122.
- [40] Masato M, Kunio I, Teruo M. DNA cloning and characteri-

- zation of an allograft inflammatory factor-1 homologue in red sea bream (*Chrysophrys major*)[J]. Aquaculture, 2001, 194 (1/2): 63–74.
- [41] Autieri M V, Kelemen S E, Thomas B A, et al. Allograft inflammatory factor-1 (AIF-1) expression correlates with cardiac rejection and development of cardiac allograft vasculopathy[J]. Circulation, 2002, 106 (17): 2218–2223.
- [42] Autieri M V, Mu A, Carbone C. Expression of allograft inflammatory factor-1 (AIF-1) is a marker of activated human VSMC and arterial injury[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000, 20 (7): 1737–1744.
- [43] Yang Z F, Ho D W, Lau C K, et al. Allograft inflammatory factor-1 (AIF-1) is crucial for the survival and pro-inflammatory activity of macrophages[J]. Int Immunol, 2005, 17(11): 1391–1397.
- [44] Zapata A, Diez B, Cejalvo T, et al. Ontogeny of the immune system of fish[J]. Fish Shellfish Immunol, 2006, 20(2): 126–136.

Cytokines of defender against cell death 1 and allograft inflammatory factor-1 with regard to innate immunity of fish

WANG Li¹, WU Xinzong²

1. Key Laboratory of Animal Genetics & Breeding of State Ethnic Affairs Commission and Ministry of Education, College of Life Science and Technology, Southwest University for Nationalities, Chengdu 610041, China;
2. College of Animal Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310029, China

Abstract: Cytokines are some of low molecular weight proteins that serve as chemical messengers in the innate and adaptive immune systems of organisms. Defender against cell death 1 (DAD1) is likely to be involved in programmed cell death, which is an integral part of growth and development in multi-cellular organisms and is involved in response to a range of internal and external stimuli. Allograft inflammatory factor-1 (AIF-1) is an interferon (IFN)- γ -inducible Ca^{2+} binding protein. AIF-1 plays an important role in the survival and pro-inflammatory activity of macrophages and disintegrin. This paper reviews the advance in the research of functions and structures of DAD1 and AIF-1 and current research progress of the two cytokines in fish. We put forward the outlook with regard to innate immunity of fish and new direction in the future research of fish AIF-1 and DAD1. [Journal of Fishery Sciences of China, 2011, 18(1): 237–242]

Key words: defender against cell death 1(DAD1); allograft inflammatory factor-1(AIF-1); advance; fish innate immunity

Corresponding author: WU Xinzong. Tel: 0571-86971960; E-mail: wuxz@zju.edu.cn