

鱼类 MHC 基因的研究进展

杜佳莹, 王少雄, 张之文, 王 军*

(厦门大学海洋学系, 福建 厦门 361005)

摘要: MHC 是高度多态的基因群, 广泛分布于各种脊椎动物体内, 其除了具有免疫功能外, 还在其它许多方面起作用. 由于 MHC 基因的多态性, 使其在脊椎动物的遗传、进化、行为、保护及生态等许多方面的研究倍受关注. 综述了自鱼类 MHC 基因的研究起步以来, 国内外有关该基因的研究报道, 包括其结构、功能和遗传特性等, 并对其在鱼类种群遗传学及遗传育种中的应用前景做了展望.

关键词: MHC 基因; 鱼类

中图分类号: Q 959.4

文献标识码: A

文章编号: 0438-0479(2006)S2-0116-09

主要组织相容性复合体 (Major histocompatibility complex, MHC) 是广泛存在于脊椎动物体内与免疫功能密切相关并编码免疫球蛋白样受体的高度多态基因群, 是染色体上由一系列紧密连锁的基因位点所组成的具有高度多态性的复合遗传系统或区域. 其编码产物是免疫系统中极为复杂且最具多态性的一类细胞表面转膜蛋白, 统称为 MHC 分子^[1,2]. 1936 年, Gorer 等人在小鼠肿瘤细胞的排斥反应中发现 MHC 基因家族的 1 个基因, 并首先引入了主要组织相容性复合体基因的概念. 1948 年 Gorer 和 Snell 证实了小鼠的 MHC, 又称 H-2 基因, 并把它定位于 17 号染色体上^[1]. 1958 年 Dausset 首次发现了人类的白细胞抗原, 即位于人类第 6 号染色体的 HLA^[3]. 1961, Schieman 和 Nordskog 确定家禽中的 MHC 为一种红细胞抗原, 命名为 B^[3].

鱼类 MHC 研究起步较晚, 直到 1990 年, Hashimoto^[4] 等通过比较人、鼠、鸡的 I 类 $\alpha 3$ 结构域和 II 类 β 结构域氨基酸序列, 并以这些区域形成链内二硫键的 2 个半胱氨酸残基侧翼的保守序列为模板, 设计高度简并性引物, 扩增出鲤 (*Cyprinus carpio*) 的部分 MHC 基因序列, 得到 2 个不同片段的克隆, 分别称之为 TLA I α -1 (现命名为 Cyca-Z) 和 TLA II β -1 (现命名为 Cyca-YB). 这一研究成果揭开了鱼类 MHC 基因研究的序幕. 虽然, MHC 基因在哺乳动物尤其是人类和鼠的研究最为深入, 但目前为止几乎所有的脊椎动物都已被确认存在 MHC 基因^[5,6].

相对高等脊椎动物, 作为低等脊椎动物的鱼类, 其特异性防御机制并不完善. 因此鱼类非特异性免疫系统在其自身抗病作用中较特异性免疫系统发挥更大作用. 潜在的非特异性防御机制可以在微生物入侵时被激发, 从而有效地清除、降解病原微生物和其它有害物质. 鉴于鱼类自身免疫特点, 关于它们非特异性免疫分子的研究已成为目前世界研究的热点, 而作为鱼类非特异性免疫体系中的重要组成部分, MHC 基因更是受到了极大的重视.

迄今为止, 已对 30 多种鱼类的 MHC 基因进行了研究, 其中包括: 鲤^[7-13] (*Cyprinus carpio*)、斑马鱼^[7,14-18] (*Brachydanio rerio*)、虹鳟^[19-21] (*Oncorhynchus mykiss*)、尼罗罗非鱼^[8] (*Oreochromis niloticus*)、丽鱼^[22-24] (*Aulonocara hansbaenschi*)、鲷科鱼类^[25] (*Ictalurid catfishes*)、大西洋鲑^[26-28] (*Salmo salar*)、大西洋鳕^[29] (*Gadus morhua*)、真鲷^[30,31] (*Chrysophrys major*)、牙鲆^[32] (*Paralichthys olivaceus*)、孔雀鱼^[33] (*Poecilia reticulata*)、条纹石鲈^[34,35] (*Moreno saxatilis*)、非洲肺鱼^[36] (*Protopterus aethiopicus*)、皱唇鲨^[37] (*Triakis scyllia*)、铰口鲨^[38,39] (*Ginglymostoma cirratum*) 等. 目前国内有关鱼类 MHC 基因的报道主要集中在淡水鱼类, 如白鲢^[40] (*Hypophthalmichthys molitrix*)、草鱼^[41] (*Ctenopharyngodon idellus*)、红鲤^[42] 等, 海水鱼仅见于大菱鲆 (*Scophthalmus maximus*)^[43,44] 和真鲷^[30,31].

1 MHC 基因家族

MHC 的基因产物称为 MHC 抗原或 MHC 分子, 是由 MHC 编码的一类细胞表面转膜蛋白. 根据 MHC 基因和编码产物的结构和功能, 目前 MHC 家族主要被

收稿日期: 2006-11-20

作者简介: 杜佳莹 (1983-), 女, 硕士研究生.

* 通讯作者: jmw@xmu.edu.cn

© 1994-2012 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

分为三类(以人类为例): I类基因区——内含经典 A、B、C 基因座和新近确定的非经典基因座 E、F、G、H 等基因座; II类基因区——包括 DP、DQ、DR 3个亚区和新近确定的 DN、DO、DM 3个亚区, 研究发现 DP、DQ、DR 每个亚区至少含有 4个基因座; III类基因区——位于 II类与 I类基因区之间, 内含众多编码补体成分和其它血清蛋白基因, 主要产物为 C4、C2、B 因子、TNF α 、TNF β 和热激蛋白 70(heat shock protein 70 HSP 70)等。鱼类 MHC 基因也是由 I类区、II类区和 III类区组成, 目前, 对 MHC I类和 II类基因研究较多。

1.1 MHC I类分子

MHC I类抗原几乎存在于所有有核细胞及血小板的表面, 所有 I类 MHC 分子都是由 2条分开的肽链组成^[1,4,5]: 1条为 MHC 编码的 α 链或称重链, 分为 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 跨膜区和胞质区; 另一条 β 链或称轻链, 即 β_2m (β_2 -microglobulin β_2 微球蛋白), 游离于细胞外, 不由 MHC 基因编码。

鱼类的 MHC I类分子结构也是由 α 链和 β_2 -微球蛋白非共价连接形成的异二聚体, 分成经典的 MHC I (MHC Ia) 和非经典的 MHC I (MHC Ib) 2类。MHC Ia 由导肽、胞外结构域 ($\alpha 1 \sim 3$)、跨膜区和胞质区组成, $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 结构域中有 4个保守的半胱氨酸残基、保守的多肽结合区、 β_2m 结合位点和 CD8 作用位点等, 在肺鱼 (*Protopterus aethiopicus*) 和鲤中还有 N-糖基化位点等。这类分子在所有真核细胞表面都有表达, 具有高度多态性。我国学者陈昌福^[46] 研究发现鱼类 $\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ 结构域的多态性位点比人类少, 鲤鱼的 β_2 -微球蛋白氨基酸残基数略少于哺乳动物。夏春等^[41] (2004) 从草鱼 cDNA 文库中克隆了 MHC I 基因 (Cite-MHC I), 并通过对 12 个个体 Cite-MHC I 的克隆分析了其等位基因的多态性和三级结构, 结果显示 Cite-MHC I 等位基因在 $\alpha 1$ 与 $\alpha 2$ 区域变异幅度大, 可分为六类 (Cite-MHC IUA~UF), 9 型 (A~I), 但其三级结构和抗原多肽结合的关键性氨基酸十分保守。Rodrigues^[47] 通过对 3 种鲤科鱼类 (*Cyprinus carpio*, *Brachydanio rerio*, *Barbus intermedius*) 与哺乳动物的 β_2 -微球蛋白三维结构的比较分析, 发现位于 β_2 -微球蛋白与 I类分子连接点的残基较为保守, 表明 β_2 -微球蛋白基因与 MHC I 类基因的共同进化。此外, 鲨鱼、鲤、虹鳟等都克隆到非经典的 MHC Ib 分子, 多为假基因, 与 MHC Ia 序列和功能有明显不同, 多态现象也不明显, 分布具有组织特异性, 但在大西洋鳕 (*Gadus morhua* Linnaeus) 中克隆的 MHC Ib 分子在进化上却与经典分子有较近的亲缘关系^[29]。对青鳉^[48] (*Oryzias latipes*)、河鲀^[49]

(*Fugu rubripes*) 和斑马鱼^[50] (*Brachydanio rerio*) MHC I 基因中大约 400 kb 区段的研究表明, 该区都包含了 MHC Ia 基因和少量的假基因, 浓缩了人 3 Mb 相应区段中几乎全部与主要组织相容性抗原相关的基因, 说明了 MHC I 从鱼类到哺乳类进化过程中的保守性及其在免疫系统中的特殊作用。

1.2 MHC II类分子

MHC II类抗原只存在于抗原递呈细胞表面, 如巨噬细胞、树突状细胞、B 淋巴细胞以及胸腺上, 所有 II类分子都是由 2条非共价结合的多肽链组成, 两条链的总体结构通常是相似的^[1], α 链略重于 β 链, 2条链都均由 MHC 基因编码。

鱼类的 MHC II类分子同样也是由 2条 α 链和 2条 β 链组成的异二聚体, 即包括 MHC IIA 和 MHC IIB, 分别编码 MHC II蛋白质的 α 链和 β 链。两条多肽链都包含前导肽、2个胞外结构域、跨膜区和胞质区, 在结构上具有保守的半胱氨酸残基、多肽结合区、N-糖基化位点等。2个胞外结构域由 2个半胱氨酸形成链内二硫键相连, 环绕这些残基的区域已被用来设计引物进行基因 MHC 序列的 PCR 扩增^[51], 跨膜区极度保守^[45,52]。哺乳动物 MHC II基因由 4~6 个外显子组成, 鱼类也是如此。S. Imann 等^[53] 1993 年报道了斑马鱼的 MHC IIA 基因, 系由 4 个外显子和 3 个内含子组成, 外显子 1 编码 5' 未翻译区和前导肽, 外显子 2 和 3 分别编码 $\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ 结构域, 外显子 4 编码连接肽、跨膜区、胞质区和 3' 未翻译区, 这种基因的组成方式与哺乳动物 MHC IIA 基因完全相同。鳅的 MHC IIA 基因有 5 个外显子, 它在编码跨膜区、胞质区和 3' UTR 外显子与斑马鱼有差别^[53]。张玉喜等人^[43] (2006) 分离得到大菱鲆完整的 MHC IIB cDNA 序列, 发现其外显子 2 和外显子 3 含有极保守的 4 个半胱氨酸, 并且外显子上存在 N-X-S/T 糖基化位点, 相同的位点也存在于牙鲆^[32]、真鲷^[31]、鲈鱼^[54]、丽鱼^[24] 和鲨鱼^[55] 的外显子 2 上, 证实了鱼类 MHC II类分子跨膜区同样极度保守的结论。在已知的多种鱼的 MHC IIB 基因中, 1 个胞外结构域往往由 1 个外显子编码, 但在热带鱼丽鱼科中, β_2 结构域对应的外显子被内含子隔开, 而由外显子编码^[24]。对多种鱼类进化和群体遗传学研究发现, II类 MHC 多态现象主要在 β 结构域, 但是斑马鱼和鳅 MHC IIA 也存在多个不同的座位^[53,56]。

1.3 MHC III类分子

MHC III类基因编码补体成分 C1、C2 和 C3 以及淋巴细胞上的 C 受体等^[57,58], 哺乳动物的 MHC III类分子中 Bf、C2、C4 因子间联系密切, C4 因子在分子结

构上与 *Bf*, *C2* 有显著差异^[59, 60]. MHC III 基因目前在鱼类方面的研究仍甚少. Sambrook 等 (2002)^[61] 研究了红鳍东方豚 (*Fugu rubripes*) 的 MHC III 区域的 *C4* 基因, 发现其由 9702 个碱基组成, 包含 41 个外显子, 解码 *C4* 因子的 3 条典型多态链, 并且发现东方豚的 *C4* 基因与其他 MHC III 区域基因位于同一染色体上. Tokio 等 (2003)^[62] 对鲨鱼 MHC III 区域 *C4* 因子和 *Bf* 因子的研究发现, 2 因子间连锁关系的建立要早于软骨鱼类的出现.

2 MHC 基因的主要功能

2.1 组织排异作用

MHC 被发现就是因为是在哺乳动物组织移植中的排异作用. 器官移植的主要障碍是由于供受者之间 MHC 的差异所引起的排斥反应. 在移植过程中, 表达相同 MHC 分子的个体间可以接受彼此的移植植物, 而 MHC 不同的个体间却具有排斥作用. 人类器官移植手术成功与否同 3 个 MHC 位点 (HLA-A, HLA-B, HLA-DR) 有关, 当捐献者的 3 个 HLA 位点都匹配时, 移植成功率最高. MHC 不仅在哺乳类中存在移植排斥, 在鱼类中也存在此现象. Cardwell 等^[63] 在研究食蚊鱼 (*Gila topm innav s*) 的鱼鳞移植中发现一个群体中鱼鳞移植的成功率与其 MHC II 基因中的 DAB 位点的匹配率密切相关, 这和哺乳动物中的研究结果相同. 此外, Cardwell 等还指出 MHC 其他基因座位对鱼类组织移植的成功同样有很大影响. MHC 在硬骨鱼类中存在较强个体间组织移植的排斥作用, 而在软骨鱼类和无颌鱼类中这种移植排斥现象较弱或表现得相对缓慢. 软骨鱼类中 MHC 的研究以鲨鱼为代表, 鲨鱼对同种移植和可溶性抗原的免疫反应很弱, 其与无颌类 (*Cyclostomes*) 相似, 对同种移植植物只有慢性排斥反应, 而没有像其它真骨鱼那样的急性排斥反应^[64-80].

2.2 免疫作用

各种动物 MHC 分子的作用基本相似, MHC 不仅编码移植抗原, 许多与免疫有关的重要基因都在 MHC 位点上, 这使得 MHC 可以通过识别以及清除外源和内在抗原来参与调控动物机体免疫应答^[65-67], 这在免疫学上具有极为重要的意义.

I 类 MHC 分子呈递的抗原多是细胞内源性多肽, MHC I α 链的肽结合槽结合肽段, 折叠成一定的空间构型, 再结合 β_2 微球蛋白, 形成稳定的肽-MHC I 类分子复合体, 呈递给 T 淋巴细胞 (T_C $CD8^+$), 从而触发免疫反应, 杀伤和溶解靶细胞. II 类 MHC 分子呈递的

抗原多是细胞外源性多肽, 它在内质网内由 α 、 β 和辅助分子 γ 链组装成完整三聚体, 蛋白酶水解 γ 链, 抗原多肽与 II 类 MHC 分子结合, 形成稳定的 II 类 MHC-多肽复合体, 再运至细胞表面, 外源性抗原在线粒体或溶酶体中与 MHC II 类分子结合后呈递给协助 T 淋巴细胞 (T_H $CD4^+$), 从而触发免疫反应. MHC 分子同样在鱼类自身免疫体系中占据重要地位. 自 Van 等^[68] (1986 年) 发现在鲤鱼中存在与高等动物 MHC 类似的免疫排斥反应体系以来, Simona 等^[69] (1994 年) 对软骨鱼类的 MHC II 基因研究表明, 尽管在序列上存在 13 个氨基酸的差异, 但是在空间结构上却与高等的哺乳动物存在着很高的相似性, 这说明了软骨鱼类的 MHC II 分子的免疫功能应该与高等哺乳动物基本相似. Koppang 等^[70] (1999) 研究表明大西洋鲑鱼巨噬细胞中 MHC II 的表达明显受到细菌、病毒感染及激素刺激的影响. Syed 等^[71] (2003 年) 发现在不同的物种中 MHC II 的启动区域具有相当高的保守性, 表明在高等动物与低等脊椎动物中, MHC II 的表达受到相同调控因子的调节. Morrison 等^[72] (2006 年) 发现当机体受到外来的病原吸附侵袭时, 在大西洋鲑鳃细胞中发现 MHC IIB 的表达具有明显的变化, 显示其免疫体系开始发挥作用.

3 鱼类 MHC 基因的分布与表达特性

3.1 鱼类 MHC 基因的分布

哺乳动物的 MHC I 类和 II 类基因通常位于某一染色体的同一个连锁群中, 中间间隔着 MHC III 类基因群, 各自编码免疫相关分子. 但鱼类 MHC 的结构有所不同, B ingulac 等^[73] (1997) 首先在对斑马鱼 (*Danio rerio*) MHC I 类和 II 类基因的研究中发现, 斑马鱼 I 类和 II 类基因是不连锁的, 其 II 类基因更是分为 2 个不同的连锁群, β_2 -微球蛋白基因则与 MHC II 类基因其中的一个连锁群相连锁, 而 MHC III 类中的补体 B 基因与 I 类和 II 类基因都不连锁. Malaga 等^[74] (1998) 发现丽科鱼 (*Cichlids*) 的 II 类基因分别分布在 10 多个图距单位中. 随着对越来越多鱼类 MHC 基因的研究, Sato 等^[75] (2000) 指出, 硬骨鱼类的 I 类和 II 类基因都应该分属不同的连锁群. 而 Yuko 等 (2000 年) 的研究则表明在软骨鱼中 I 类和 II 类基因是连锁在一起的, 其在向硬骨鱼进化的过程中由于染色体的重排出现了一些 MHC 基因的沉默, 从而导致了硬骨鱼中 I 类和 II 类基因的连锁分离现象^[76].

在哺乳动物中, MHC I 具有可塑性, 不稳定. 在不

同的种类中, MHC I 基因的数量及功能都是可变的; 相对而言 MHC II 则比较稳定. 但是在硬骨鱼中则情况相反, MHC II 出现在不同的染色体区域, 具有较多的变化, MHC I 却要保守的多. 而在软骨鱼中这两类基因似乎都很稳定^[77, 78].

3.2 鱼类 MHC 基因的表达

鱼类 MHC 基因的表达随发育阶段而异, Rodríguez^[47]等 (1996) 发现鲤鱼 MHC I 类基因区的 UA 基因 (CycUA) 在受精后 1 天表达, β_2 -微球蛋白基因 (CycB2m) 在受精后 7 天表达. MHC I 类分子由于 CycB2m 基因转录物缺乏或当鲤鱼被转移到低温条件时呈低度表达, 表明 MHC I 类分子的表达主要受 CycB2m 基因的表达调控, 临界温度对 MHC I 类分子的表达也起重要作用.

鱼类 MHC 基因的表达具有组织特异性. Hansen^[20] (1996) 克隆了虹鳟全长 MHC I 重链, 通过 RNA 印迹法分析表明 MHC I 类基因在心、肠、肾、胸腺、脾组织中表达较强, 在脑、肝组织中表达较弱. MHC II 基因的表达同样局限在一定的组织和细胞型上. Juul-Madsen^[79]等 (1992) 检测到了虹鳟的头肾和脾中 MHC IIB 基因的表达, 但在心和肝中未检测到此基因表达. Ono^[10]等 (1993) 在鲤鱼肝、胰、腺和肠中检测到 MHC IIB 基因转录物, 但在心、卵巢、脑和骨骼肌中未检测到转录产物. Rodríguez^[80]等 (1995) 研究表明 MHC IIB 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未检测到表达产物.

MHC II 基因表达的组织特异性还与鱼体自身的免疫水平相关, Koppang^[81]等 (1998) 应用 RT-PCR 技术分析免疫与非免疫大西洋鲑 MHC IIB 基因表达水平, 发现非免疫鱼 MHC IIB 基因仅在前肠、脾、后肠和鳃表达, 而免疫鱼出现表达产物的组织相对较多, 在心、肝、前肠、头肾、脾、后肠和鳃均检测到表达产物, 脾和鳃表达水平最为显著. 基于免疫鱼 MHC IIB 基因的表达水平可分成三类: 脑和骨骼肌弱或轻微表达, 心、肝和前肠中度表达, 头肾、脾、后肠和鳃较强表达. 从 Koppang^[81]等人的研究结果还可以看出: MHC IIB 基因的表达同组织所含有的淋巴、骨髓细胞有较密切的关系, 从而表明免疫器官有较强水平的基因表达. 张玉喜^[43] (2006) 等人对大菱鲆 MHC IIB 基因的研究也证实了这一结论, 在正常大菱鲆组织中 MHC IIB 基因在鳃、脾、头肾、小肠中表达较强, 在肝、性腺和肌肉中表达最弱, 在血、心脏和皮肤的表达则介于上述两者之间.

MHC 基因表达还受外界刺激的影响, Koppang^[82]等 (1998) 运用 RT-PCR 技术首先报道了大西洋鲑

气单胞菌对大西洋鲑免疫后组织中的 MHC I 类基因的表达变化, 表明非免疫鱼的鳃、肠表达较强, 脾和心表达中等, 头肾、肝、脑和肌肉弱或轻微表达; 而在免疫鱼某些组织中的 MHC I 类基因表达具有明显的组织特异性, 肝、头肾表达水平显著增强, 前肠显著降低. 隔年 (1999), Koppang^[70]人在先前的工作基础上, 继续展开对 MHC I 类和 II 类基因表达调节机制的研究, 发现大西洋鲑的类似头肾巨噬细胞中 MHC I 类和 II 类基因的 mRNA 表达水平随着细菌、病毒、体液的刺激而改变, 表明 MHC I 类和 II 类基因的表达存在共同的调节机制, 两者相互补充共同调节机体的免疫活动.

4 MHC 基因在鱼类研究中的应用与展望

近年来, 越来越多的鱼类 MHC 基因相继被发现, 其基因结构和生物学功能也逐步得到阐释, 这些研究成果不仅为揭示 MHC 的分子起源、系统进化及免疫系统的发生提供了科学依据, 也为鱼类种群遗传学和保护遗传学的发展开辟一片新天地, 更为鱼类遗传育种的研究奠定良好基础.

4.1 MHC 基因与鱼类系统进化研究

在动物的系统发生中, 免疫系统出现的相当早, 而 MHC 分子大约在 4~5 亿年前就在低等脊椎动物中出现, 并且在那个时候就已经开始分化^[83]. 因此, MHC 分子可以作为一个良好的分子进化指标. 通过对鱼类 MHC 的研究可以使我们更好地理解这些基因的进化、功能以及较高等脊椎动物中复杂免疫系统的进化关系. 夏春等人^[41] (2004) 通过对草鱼 MHC class I 的序列分析, 结合已知的软骨鱼、硬骨鱼、两栖类、鸟类、哺乳类和人 MHC I 氨基酸序列, 构建的分子系统树提示了我国大陆架上鱼类、两栖类、鸟类、哺乳动物和人的遗传距离与分枝年代 (如鱼类与两栖类、鸟类、哺乳类和人 2.8 亿年前就开始了分枝; 软骨鱼和硬骨鱼是在 1.8 亿年前分枝, 草鱼和鲤鱼大约在 1.2 亿年前分枝). MHC 分子也为研究丽科鱼类 (Pelvieachromis) 的进化研究提供了新的可能性, 许多北美丽科鱼类的 MHC 类 β 基因具有高度多态性^[84], 其外显子有 6 个, 外显子 2 在编码区中多态性最高^[85], 根据对大量北美丽科鱼类 MHC 类 β 基因内含子 1 和外显子 2 的序列分析, 表明其有 17 个同源类群存在^[84-86], 从而可以进一步研究丽科鱼的进化过程. Akie^[87]等 (2002) 通过对花斑溪鲷 (*Rivulus marmoratus*) 的 MHC class I 位点杂合度的研究表明, 其等位

基因的分化要早于花斑溪鲷自我受精繁殖方式的形成,并指出花斑溪鲷雌雄同体应当出现在一个包容有多个 MHC class I 等位基因的群体中。

4.2 MHC 基因多态性与鱼类种群遗传学和保护遗传学研究

MHC 是脊椎动物体内与免疫应答调节密切相关的基因家族,是基因组中多态性最丰富的区域。MHC 的变异可反映基因组水平的变异^[88],因此,通过 MHC 的遗传变异分析可以提供物种的遗传多样性水平、种群遗传结构、进化历史和种群动态等信息,并可对濒危物种饲养的遗传管理中起重要作用。Stet 等^[89]对鲤的 MHC I 类位点的 α 链基因和 MHC II 类位点的 β 链基因进行 AFLP 分析, Klein 等^[90]运用 MHC 基因探讨了马拉维湖中一种丽鱼科鱼类 (*Aulonocara hansbaenschi*) 的进化关系,结果均表明 MHC 基因是进行种群遗传结构与进化关系研究的有用标记。Kin 等^[91]通过 MHC II 类基因研究了萨克拉门托河鲑鱼 (*Oncorhynchus tshawytscha*) 4 个季节性洄游种群的遗传结构,发现其冬季洄游种群的分化程度要明显高于秋季和春季种群,从而确认了不同洄游种群表现出不同的种群遗传结构。夏春等^[40]通过对鲢 (*Hypophthalmichthys molitrix*) MHC II 2 (Hymo-BX1) 序列与其他高等脊椎动物同源序列的比较,研究了 MHC 分子与脊椎动物系统发生的相关性,认为 Hymo-BX1 可以作为鲢种群分子进化的指标。蔡完其^[42]等通过对 MHC I 类分子 α 链基因的研究分析认为,多态性丰富的编码 MHC 类分子 $\alpha 2$ 链的基因可以作为鲤鱼不同群体的分子遗传标记。

同时, MHC 的变异性水平被认为是生物体识别外来寄生物(细菌、病毒、原生动物以及其他寄生虫和噬菌体)能力的重要部分。由于 MHC 的表达产物广泛参与各种外源抗原的识别,其遗传背景的差异可导致不同个体抗寄生虫能力及其免疫疾病易感性的差异^[65]。MHC 多样性水平的降低可导致种群内个体对突发性的传染性病原体的易感性增高,导致种群抗病能力单一,生存力下降^[92]。通过对 MHC 分子的分析来进行种群遗传学和保护遗传学研究,是近年的研究热点和新增长点^[93]。虽然迄今为止,我们仍对大多数物种的 MHC 均缺乏深入的了解,在一定程度上妨碍了 MHC 在更多物种种群水平研究中的应用,但 MHC 基因已被认为是保护遗传学研究中最新的基因系统^[94]。特别是 MHC 基因所具有的高变异性、种群繁殖力、生存力和抗疾病与病原体感染能力相关性的特点,使之在种群遗传学,特别是濒危物种的保护遗传学中具有独到的优势和应用前景。目前国际上 MHC 的种群遗传学

和保护遗传学研究正处于新兴阶段,相关文献正以越来越快的速度增长,但国内相关的研究还较少^[95,96]。利用 MHC 基因丰富的多态性来进行鱼类种群遗传学和保护遗传学的研究将是 MHC 在遗传学应用上的另一个崭新领域。

4.3 MHC 基因与鱼类遗传育种

MHC 在遗传上的稳定性及多态性,使它很有可能成为一个良好的遗传标记,应用于动物育种以及血缘关系鉴定等方面。同时 MHC 与许多疾病的抗性、易感性有密切关系,因此可以分析鉴定并克隆与疾病抗性相关的基因,从遗传上控制疾病,并促进抗病转基因动物的研发。此外研究 MHC 与疾病的相关性,探索某些疾病发生的免疫防御机制,对疾病的预测及早期预防也有着重要的意义。Kristen 等^[97](2002)在研究大麻哈鱼 (*Oncorhynchus tshawytscha*) 对不同病原体的抗性研究中就发现 MHC II 位点杂合的个体其存活率要明显高于纯合体。Xia 等^[98](2002)在研究虹鳟不同品系 MHC I 型基因的多态性时就指出 MHC I 的这种多态性将有助于阐明品系间不同 MHC 等位基因抗病表现力的相关性;Chen 等^[30](2004)通过 EST 技术从真鲷脾脏 cDNA 文库中筛选到 MHC II 型 A 和 B 基因,研究了病原菌感染后真鲷不同组织中 MHC 基因表达的变化,此外还克隆了牙鲆 MHC II 型基因,比较了牙鲆抗病个体和不抗病个体 MHC II 型基因的分子多态性,并初步筛选出与牙鲆抗病相关的基因型^[99],为我国海水养殖鱼类基因标记辅助育种研究奠定了良好基础。

MHC 在交配选择 (mate choice) 中的作用也已越来越受到重视。对人和小鼠的研究表明了人和小鼠均有基于 MHC 基因型所进行的定向交配选择 (mate choice decision),而且提示其它哺乳动物及所有的脊椎动物中可能都有基于 MHC 的定向交配选择^[100]。换言之,不论在人工还是自然种群,都有与 MHC 型不同的个体进行交配的偏好。这种所谓的 MHC 异征交配 (MHC-dissortative mating) (非随机交配 non-random mating) 比同征交配 (assortative mating) 更能保持种群的 MHC 及整个基因组的多态性。MHC 在交配选择中的这种独特作用,同样可以利用于对鱼类进行人工繁育的过程中,使亲鱼交配和人工选育的过程更加合理科学。

目前,对鱼类 MHC 基因已有很多的了解,但由于各方面条件的限制,使得对鱼类 MHC 基因的研究还不够全面和深入。比如,鱼类 MHC 在染色体上的定位如何? MHC 基因在组织中的表达量水平与哪些因素相关? 如何调控? MHC 基因结构与鱼类免疫水平如何联系? 我们是否能从该基因中找到一段与鱼类抗

病机理密切相关基因? 这些都尚待进一步深入研究。随着对 MHC 基因了解的不断深入, 将极大推动鱼类 MHC 免疫进化机制的研究, 为揭示脊椎动物免疫因子的分子起源与进化及免疫系统的发生提供更多的科学依据。

参考文献:

- [1] 王重庆. 分子免疫学基础 [M]. 北京, 北京大学出版社, 1997: 139–140.
- [2] Paul W E. Fundamental Immunology [M]. Fourth Edition Philadelphia Lippincott-Raven Publishers 1999: 297–298.
- [3] 史燕, 吴孝兵, 晏鹏, 等. 主要组织相容性复合体 (MHC) 基因的研究概况 [J]. 生命科学研究, 2003 7(2): 104–109.
- [4] Hashimoto K, Nakanishi T, Korosawa K. Isolation of carp genes encoding major histocompatibility complex antigens [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1990 87: 6863–6867.
- [5] Edwards S V, Hedrick P W. Evolution and ecology of MHC molecules from genomics to sexual selection [J]. Trends Ecol Evol 1998 13: 305–311.
- [6] Trevor E Pitcher, Bryan D Neff. MHC class IIB alleles contribute to both additive and nonadditive genetic effects on survival in Chinook salmon [J]. Molecular Ecology 2006 15: 2357–2365.
- [7] Kniswijk C P, Hemsen T T, Wetphal A H, et al. A novel functional class I lineage in zebrafish, carp and large barbus showing an unusual conservation of the peptide binding domains [J]. Immunol 2002 169: 1936–1947.
- [8] Dixon B, Stet R J M, Van Erp S H M, et al. Characterization of β_2 -microglobulin transcripts from two teleost species [J]. Immunogenetics 1993 38: 27–34.
- [9] Van Erp S H M, Egberts E, Stet R J M. Evidence for multiple distinct major histocompatibility complex class I lineages in teleostean fish [J]. Journal of Immunology 1996 23: 371–381.
- [10] Ono H, O'Hughin C, Vincek V, et al. New β chain-encoding MHC class II genes in the carp [J]. Immunogenetics 1993 38: 146–149.
- [11] Van Erp S H M, Dixon B, Figueroa F. Identification and characterization of new major histocompatibility complex class I gene in carp (*Cyprinus carpio* L.) [J]. Immunogenetics 1999 44: 49–61.
- [12] Van Erp S H M, Egberts E, Stet R. Characterization of major histocompatibility complex class IIA and B genes in gynogenetic carp clone [J]. Immunogenetics 1996 44(3): 192–202.
- [13] Rodrigues P N S, Hemsen T T, Tombout J H, et al. Detection of MHC class II transcripts in lymphoid tissues of the common carp (*Cyprinus carpio* L.) [J]. Dev Comp Immunol 1995 19: 483–495.
- [14] Yoder J A, Harle R N, Liman G W. Cloning of two zebrafish cDNA that share domains with the MHC class II-associated invariant chain [J]. Immunogenetics 1999 50: 84–88.
- [15] Klein J. Cloning of the β_2 -microglobulin gene in the zebrafish [J]. Immunogenetics 1993 38: 1–10.
- [16] Ono H, Klein D, Vincek V, et al. Major histocompatibility complex class genes in zebrafish [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1992 89: 11886–11890.
- [17] Salmann H, Mayer W E, Mayer F. Organization of MHC class II B genes in the zebrafish (*Brachydanio rerio*) [J]. Genomics 1994 23: 1–4.
- [18] Takeuchi H, Figueroa F, O'Hughin C, et al. Cloning and characterization of class I Mhc genes of the zebrafish, *Brachydanio rerio* [J]. Immunogenetics 1995 42: 77–84.
- [19] Dorschner M O, Duris T, Bront C R, et al. High levels of MHC class II allelic diversity in lake trout from lake superior [J]. J Heredity 2000 91: 359–363.
- [20] Hansen J D, Strassburger P, Du Pasquier L. Conservation of an alpha-domain within the teleostean world MHC class I from the rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* [J]. Dev Comp Immunol 1996 20: 417–425.
- [21] Shum B P, Azmi K, Zhang S, et al. Unexpected beta microglobulin sequence diversity in individual rainbow trout [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 1996 93: 2779–2784.
- [22] Klein D, Ono H, O'Hughin C, et al. Extensive MHC variability in cichlid fishes of Lake Malawi [J]. Nature 1993 364: 330–334.
- [23] Ono H, O'Hughin C, Tichy H, et al. Major histocompatibility complex variation in two species of cichlid fishes from Lake Malawi [J]. Mol Biol Evol 1993 10: 1060–1072.
- [24] Figueroa F, Mayer W E, Salmann H, et al. Mhc class IIB gene evolution in East African cichlid fishes [J]. Immunogenetics 2000 51: 556–575.
- [25] Criscitelli M F, Benedetto R, Antao A, et al. β_2 -microglobulin of Ictalurid catfishes [J]. Immunogenetics 1993 48: 339–343.
- [26] Grimbolt U, Hordvik I, Fosse V M, et al. Molecular cloning of major histocompatibility complex class I cDNA from Atlantic salmon (*Salmo salar*) [J]. Immunogenetics 1993 37: 469–473.
- [27] Grimbolt U, Olsaker I, Lindstrom D V, et al. A study of variability in the MHC class II beta 1 and class I alpha 2 domain exons of Atlantic salmon, *Salmo salar* L [J]. Anim genet 1994 25: 147–153.
- [28] Hordvik I, Grimbolt U, VM, Lie F, et al. Cloning and se-

- quence analysis of cDNAs encoding the MHC class I chain in Atlantic salmon (*Salmo salar*) [J]. Immunogenetics 1993, 37: 437–441.
- [29] Person A C, Stet R J M, Pistrin L. The complete MHC class I encoding genes in Atlantic cod (*Gadus morhua* L.) [J]. Hereditas 1997, 127: 166.
- [30] Chen S L, Xu M Y, Hu S N, et al. Analysis of immune-relevant genes expressed in red sea bream (*Chrysophrys major*) spleen [J]. Aquaculture 2004, 240: 115–130.
- [31] Chen Songlin, Zhang Yuxi, Xu Meiyu. Molecular polymorphism and expression analysis of MHC class II B gene from red sea bream (*Chrysophrys major*) [J]. Developmental and Comparative Immunology, 2006, 30: 407–418.
- [32] Prapansak S, Tsuyoshi O, Ikuo H, et al. Cloning, characterization and expression of cDNA containing major histocompatibility complex class I IIa and IIb genes of Japanese flounder *Paralichthys olivaceus* [J]. Fisheries Science 2004, 70(2): 264–276.
- [33] Sato A, Figueroa F, O'Hugin C, et al. Identification of major histocompatibility complex genes in the guppy *Poecilia reticulata* [J]. Immunogenetics 1995, 43: 38–49.
- [34] 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.
- [35] Walker R A, McConnell T J. Variability in an MHC class II β chain-encoding gene in striped bass (*Morone saxatilis*) [J]. Dev Comp Immunol 1994, 18: 325–342.
- [36] Sato A, Shimann H, Mayer W E, et al. MHC class I gene of African lungfish [J]. Immunogenetics 2000, 51: 491–495.
- [37] Hashimoto K, Nakanishi T, Kurowsay Y. Identification of a shark sequence resembling the major histocompatibility complex class II 3 domain [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1992, 89: 2209–2212.
- [38] 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 [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1990, 89: 6688–6692.
- [39] Kasahara M E C, McKinney M F, Flajnik 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: 2160–2165.
- [40] 夏春. 白鲢 MHC II 2 基因克隆及序列分析 [J]. 动物学报, 1999, 45(3): 345–349.
- [41] 夏春, 徐广贤, 林常有, 等. 草鱼 MHC class I 等位基因克隆及其多态性分析 [J]. 自然科学进展, 2004, 14(1): 51–58.
- [42] 蔡完其, 轩兴荣, 王成辉, 等. 红鲤 4 群体间主要组织相容性复合体的差异 [J]. 水产学报, 2003, 27(2): 113–118.
- [43] 张玉喜, 陈松林. 大菱鲆 MHC II B 基因全长 cDNA 的克隆与组织表达分析 [J]. 高技术通讯, 2006, 16(8): 859–863.
- [44] Zhang Yuxi, Chen Songlin. Molecular identification, polymorphism and expression analysis of major histocompatibility complex class II A and B genes of turbot (*Scophthalmus maximus*) [J]. Marine Biotechnology 2006, 7: 1–13.
- [45] 周光炎. 免疫学原理 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2000: 63–121.
- [46] 陈昌福. 鱼类 MHC 的基因 [J]. 鱼类病害研究, 1998, 20(3/4): 81–88.
- [47] Rodrigues P N S. Expression of major histocompatibility complex genes in carp (*Cyprinus carpio* L.) [D]. Dutch Elsevier Science Ltd and Academic Press Ltd, 1996: 1–27.
- [48] Matsuo M Y, Asakawa S, Shimizu N, et al. Nucleotide sequences of the MHC class IV genomic region of a teleost the medaka (*Oryzias latipes*) [J]. Immunogenetics 2002, 53(10/11): 930–940.
- [49] Clark M S, Shaw L, Kelly A, et al. Characterization of the MHC I region of the Japanese pufferfish (*Fugu rubripes*) [J]. Immunogenetics 2001, 52(7): 174–185.
- [50] Michabva V, Murray B W, Sulmann H, et al. A contig map of MHC class I genomic region in zebrafish reveals ancient synteny [J]. J Immunol 2000, 164(11): 5296–5305.
- [51] Rodrigues P N S. Expression of major histocompatibility complex genes in carp (*Cyprinus carpio* L.) [D]. Dutch Elsevier Science Ltd and Academic Press Ltd 1996: 1–27.
- [52] Ren J M. Inference of structure and function of fish major histocompatibility complex (MHC), molecules from expressed genes [J]. Fish & Shellfish Immunology 1996, 6: 305–318.
- [53] Shimann H, Mayer W E, Mayer, et al. Zebrafish MHC class II α chain-encoding genes polymorphism, expression, and function [J]. Immunogenetics 1993, 38: 408–420.
- [54] Walker R B, McConnell T J, Walker R A. Polymorphism of the MhcMosa class II b chain-encoding gene in the striped bass (*Morone saxatilis*) [J]. Dev Comp Immunol 1994, 18(4): 325–342.
- [55] Bartl S, Weissman H L. Isolation and characterization of major histocompatibility complex class II B genes from the nurse shark [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1994, 91(1): 262–266.
- [56] Godwin U B, Flores M, Quiniou S, et al. MHC class II A gene in the channel catfish (*Ictalurus punctatus*) [J]. Dev Comp Immunol 2000, 24(6/7): 609–622.
- [57] 金伯泉. 细胞和分子免疫学 [M]. 西安: 世界图书出版公司, 1998: 213–258.

- [58] 林剑. 免疫遗传学 [M]. 北京: 高等教育出版社, 1997: 22–57
- [59] Carroll M C, Campbell R D, Bentley D R, et al A molecular map of the human major histocompatibility complex class III region linking complement genes C4, C2 and factor B [J]. *Nature*, 1984, 307: 237
- [60] Nonaka M, Takahashi M, Sasaki M. Molecular cloning of a lamprey homologue of the mammalian MHC class III gene complement factor B [J]. *Immunol* 1994, 152: 2263
- [61] Sanbrook Jennifer G, Campbell R, Duncan, Elgar Greg. Characterisation of a gene cluster in *Fugu rubripes* containing the complement component C4 gene [J]. *Gene*, 2003, 312: 73–83
- [62] Tokio Terado, Kazuhiko Okamura, Yuko Ohta, et al Molecular cloning of C4 gene and identification of the class III complement region in the shark MHC [J]. *Immunology*, 2003, 171: 2461–2466
- [63] Cardwell T N, Sheffer R J, Hedrick P W. MHC variation and tissue transplantation in fish [J]. *The American Genetic Association*, 2001, 92: 305–308
- [64] Hashimoto K, Okamura K, Yamauchi H, et al Conservation and diversification of MHC class I and its related molecules in vertebrates [J]. *Immunol Rev* 1999, 167: 81
- [65] Apanius V, Penn D, Slev P R, et al The nature of selection on the major histocompatibility complex [J]. *Rev Immunol* 1999, 17(2): 179–224
- [66] Edward S V, Hedrick P W. Evolution and ecology of MHC molecules from genomics to sexual selection [J]. *Trends in Ecology and Evolution*, 1998, 13: 305–311
- [67] Hedrick P W, Kim T J. Genetics of complex polymorphisms, parasites and maintenance of MHC variation [M] // Singh R S, Krimbas C K, ed. *Evolutionary Genetics from Molecules to Morphology*. New York: Cambridge University Press, 1999
- [68] Van Muiswinkel W B, Tigchelaar A J, Hammen E G, et al The use of artificial gynogenesis in studies on the immune system of carp (*Cyprinus carpio* L.) [J]. *Vet Immunol Immunopathol* 1986, 12(1/4): 1–6
- [69] Simona Bartl, David Baltimore, Irving L Weissman. Molecular evolution of the vertebrate immune system [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1994, 91(23): 10769–10770
- [70] Koppang E O, Dannevig B H, Lie I, et al Expression of Mhc class I and II mRNA in a macrophage-like cell line (SH-K21) derived from Atlantic salmon *Salmo salar* L., head kidney [J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 1999, 9: 473–489
- [71] Syed M, Vestheim O, Mikkelsen B, et al Isolation of the promoters of Atlantic salmon MHC II genes [J]. *Mar Bio-technol*(NY), 2003, 5(3): 253–260
- [72] Morrison R N, Koppang E O, Hordvik J, et al MHC class IIB cells in the gills of Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) affected by an oebic gill disease [J]. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2006, 109: 297–303
- [73] Bingle-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: 129–144
- [74] Malaga-Tirib E, Zaleska-Rutczynska Z, McAndrew B, et al Linkage relationships and haplotype polymorphism among cichlid MHC class II B loci [J]. *Genetics*, 1998, 149: 1527–1537
- [75] Sato A, Figueroa F, Murray B W, et al Non linkage of major histocompatibility complex class I and class II loci in bony fishes [J]. *Immunogenetics*, 2000, 51: 108–116
- [76] Yuko O, Kazuhiko O, McKinney E. Primitive synteny of vertebrate major histocompatibility complex class I and class II genes [J]. *PNAS*, 2000, 97: 4712–4717
- [77] Bingle-Popovich 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: 129–134
- [78] McConnell 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: 1921–1934
- [79] Juul-Madsen H R, Glimann J, Madsen H O, et al MHC class II beta-chain expression in the rainbow trout [J]. *Scand J Immunol* 1992, 35: 687–694
- [80] Rodrigues P N, Hemsen T T, Rambout J H, et al Detection of MHC class II transcripts in lymphoid tissues of the common carp (*Cyprinus carpio* L.) [J]. *Dev Comp Immunol* 1995, 19: 483–496
- [81] Koppang E O, Lundin M, Press C M, et al Differing levels of Mhc class II β chain expression in a range of tissues from vaccinated and non-vaccinated Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) [J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 1998, 8: 183–196
- [82] Koppang E O, Press C M, Ronningen K, et al Expression of Mhc class I mRNA in tissues from vaccinated and nonvaccinated Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) [J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 1998, 8: 577–587
- [83] Lie I, Grnholt U. The major histocompatibility complex of fish: genetics, structure and function of the MHC of teleost species [M] // *The Major Histocompatibility Complex of Domestic Animal Species*. Boca Raton, Florida, USA: CRC press, 1996: 17–33
- [84] Klein D, Ono H, O'Huigin C, et al Extensive MHC varia-

- bility in cichlid fishes of Lake Malawi[J]. Nature, 1993, 364: 330– 334.
- [85] Ono H, O'Huigin C, Vincek V, et al Exon-intron organization of fish major histocompatibility complex class II genes [J]. Immunogenetics, 1993a, 38: 223– 234.
- [86] Ono H, O'Huigin C, Tichy H, et al Major histocompatibility complex variation in two species of cichlid fish from Lake Malawi[J]. Mol Biol Evol, 1993b, 10: 1060– 1072.
- [87] Akie Satu Yoko Satta Felipe Figueroa et al Persistence of mhc heterozygosity in homozygous clonal killifish, rivulus marmoratus implications for the origin of hermaphroditism [J]. Genetics, 2002, 162: 1791– 1803.
- [88] Yuhk i N, O'Brien S J DNA variation of the mammalian major histocompatibility complex reflects genomic diversity and population history[J]. PNAS, 1990, 87(2): 836– 840.
- [89] Stet R, van Erp S H M, Tudi H, et al Polymorphism and estimation of number of MhcCya class I and class II genes in laboratory strains of common carp (*Cyprinus carpio* L.) [J]. Dev Comp Immunol, 1993, 17: 141– 156.
- [90] Klein D, Ono H, O'Huigin C, et al Extensive MHC variability in cichlid fishes of Lake Malawi[J]. Nature, 1993, 64: 330– 334.
- [91] Kim T J, Parker K M, Hedrick P W. Major histocompatibility complex differentiation in Sacramento River chinook salmon[J]. Genetics, 1999, 151(3): 1115– 1122.
- [92] O'Brien S J Yuhk i N. Comparative genome organization of the major histocompatibility complex: lessons from the Felidae[J]. Immunology Review, 1994, 167: 133– 144.
- [93] Haig S H. Molecular contributions to conservation[J]. Ecology, 1998, 79(2): 413– 425.
- [94] Schreiber A, Tichy H. Polymorphisms and the conservation of endangered species[J]. Symposium of the Zoological Society of London, 1992, 64: 103– 121.
- [95] 潘星华, 傅继梁. MHC DQA 基因的分子进化研究 I 等位基因多态性保持机制及 GC 含量对基因结构的影响 [J]. 遗传学报, 1997, 24(3): 195– 205.
- [96] 潘星华, 傅继梁. MHC DQA 基因的分子进化研究 II 基于核苷酸替换和 SCU 偏移的系统发育分析 [J]. 遗传学报, 1997, 24(5): 394– 402.
- [97] Kristen D Arkush Alan R Giese Holly L Mendonca et al Resistance to three pathogens in the endangered winter-run chinook salmon (*Oncorhynchus tshawytscha*): effects of inbreeding and major histocompatibility complex genotypes [J]. Can J Fish Aquat Sci, 2002, 59(6): 966– 975.
- [98] Xia C, Kinyu J Dijkstra J M, et al Differences in MHC class I between strains of rainbow trout[J]. Fish Shellfish Immunology, 2002, (12): 287– 301.
- [99] Zhang Y X, Chen S L, Liu Y G, et al Major histocompatibility complex class IIB allele polymorphism and its association with resistance/susceptibility to vibriosis in Japanese flounder (*Paralichthys olivaceus*) [J/OL]. Mar Biotechnol, 2006, Jul 31. (Published online). <http://www.springerlink.com/content/80361g164764144/fulltext.pdf>
- [100] Tregenza T, Wedell N. Genetic compatibility, mate choice and patterns of parentage: invited review[J]. Molecular Ecology, 2000, 9(8): 1013– 1028.

The Progress of Major Histocompatibility Complex(MHC) Gene Researches in Fish

DU Jia-ying DING Shao-xiong ZHANG Zhi-wen, WANG Jun*

(Department of Oceanography, Xiamen University, Xiamen 361005, China)

Abstract MHC is an extended cluster of genes with extraordinary polymorphism. The genes spread over nearly all vertebrates extensively. Besides the immunological functions, MHC genes also play important roles in many other respects. The polymorphism of MHC genes is the most essential property. Based on the polymorphism, MHC genes are studied in genetics, evolution, behavior, conservation, ecology and so on. Here we reviewed the genetic characteristics, structure and function of MHC genes in fish studies. In addition, we also discussed the prospects of using MHC gene in population genetics and breeding researches.

Key words major histocompatibility complex gene; fish