

文章编号: 1004-7271(2001)04-0353-06
·综述·

鱼类主要组织相容性复合体 研究现状与展望

Current status and prospect of studies on major histocompatibility complex in fish

轩兴荣, 蔡完其

(上海水产大学农业部水产增养殖生态、生理重点开放实验室, 上海 200090)

XUAN Xing-rong, CAI Wan-qi

(Key Laboratory of Ecology and Physiology in Aquaculture of Ministry of Agriculture, SFU, Shanghai 200090, China)

关键词: 鱼类; 主要组织相容性复合物

Key words: fish; major histocompatibility complex

中图分类号: S917 文献标识码: A

主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)是指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^[1]。MHC广泛参与免疫应答的诱导与调节, 激发机体特异性免疫反应, 在免疫学上具有极为重要的意义。在鱼类, MHC研究刚刚开始。

1 哺乳动物的 MHC

目前对人和小鼠的 MHC 有较详细的研究^[1]。1999 年人类的 MHC 基因组测序工作已经全部完成^[2]。人类 MHC 又称 HLA (Human Leukocyte Antigen, 人类白细胞抗原), 定位在第六号染色体短臂 6p21.31 区, 长 3600kb, 包括 224 个基因座位, 其中 128 个为功能性基因(有表达产物), 96 个为假基因^[2]。

1.1 哺乳动物的 MHC 基因

根据编码产物的分布、结构与功能, 按照染色体从端粒到着丝粒方向, MHC 基因可分为三个基因区域: 即 I 类基因延伸区及 I 类基因区、III 类基因区、II 类基因区及 II 类基因延伸区。目前, 对 MHC I 类和 II 类基因研究较多。

1.2 哺乳动物的 MHC 分子

1.2.1 MHC I 类分子

哺乳动物 MHC I 类分子是一种糖蛋白, 由 MHC I 类基因编码的重链(α 链)与位于其它染色体上的 $\beta 2$ -微球蛋白基因编码的轻链(β 链)以非共价连接形成一个二聚体。 α 链包括三个细胞外结构域($\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$)、一个跨膜区和一个胞质区。经典 MHC I 类分子分布于几乎所有有核细胞的表面。MHC I 类分子与来自胞内蛋白降解的多肽(内源途径, 结合 8~9 个氨基酸)结合, 并把多肽传递给 $CD8^+$ T 细胞, 使细胞毒 T 细胞(CTL)活化^[1]。MHC I 类分子的缺失或减少, 对非特异性免疫也很重要, 有助于类自然杀

收稿日期: 2001-07-10

作者简介: 轩兴荣(1975-), 女, 河北唐山人, 本校 1999 级硕士研究生, 专业方向为水产动物医学。

伤细胞(nature killer-like)对变形的或被病毒感染的细胞的识别和破坏^[3]。因此,这些分子在对异常与正常细胞的免疫监视中起着重要的作用。

1.2.2 MHC II类分子

MHC II类分子是由两个 α 链和两个 β 链形成的糖蛋白, α 链和 β 链以非共价键相连接,组成异二聚体,它们均包括两个细胞外结构域($\alpha 1, \alpha 2; \beta 1, \beta 2$)、一个跨膜区和一个胞质区。经典 MHC II类分子的表达局限在一定的细胞群,主要分布于 B 细胞及抗原递呈细胞,此外激活的 T 细胞和单核细胞也表达经典的 II类分子。MHC II类分子把外源肽(外源途径,一般结合 13~18 个氨基酸)传递给 CD4⁺ T 辅助细胞,使之激活,并协助 B 细胞的增殖分化和细胞因子的分泌^[1,4],结合在抗原结合槽中的多肽,经过细胞内吞作用而被降解^[5]。

2 MHC 的生物学特性

2.1 多态性

MHC 是目前已知的多态性最丰富的一个基因系统^[1,4]。每一座位均存在为数众多的等位基因,例如人类 MHC I类基因 B 座位的等位基因数高达 301 个^[1]。

2.2 连锁不平衡

MHC 各等位基因虽是紧密连锁的,但其各基因并非完全随机地组成单体型,某些基因比其它基因能更多或更少地连锁在一起,从而出现连锁不平衡^[6]。

2.3 单体型遗传方式

MHC 基因是一组紧密连锁的基因群,这些连锁在一条染色体上的等位基因很少发生同源染色体的交换,而构成一个单体型。在遗传过程中,MHC 单体型作为一个完整的遗传单位由亲代遗传给子代^[6]。

3 鱼类 MHC 的研究现状

鱼类 MHC 研究起步较晚。一些作者运用鉴定其它物种 MHC 的方法如 DNA 探针杂交、单克隆抗体和异种抗血清等来研究鱼类的 MHC,但均未取得成功^[7,8]。直到 1990 年,Hashimoto 等^[9]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,以这些区域形成链内二硫键的两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,得到两个不同片段的克隆,分别称之为 TIA I $\alpha - 1$ (现命名为 Cyca - Z)和 TIA II $\beta - 1$ (现命名为 Cyca - YB)。TIA I $\alpha - 1$ 相当于鲤 MHC I 类基因的外显子 3, TIA II $\beta - 1$ 相当于 MHC II 类 B 基因的外显子 2。这一研究成果揭开了鱼类 MHC 研究的序幕。国内外的初步研究表明,鱼类的 MHC 结构与其它动物的 MHC 有很大的相似性。

3.1 鱼类 MHC 的基因结构

目前,已对多种鱼类的 MHC 基因进行了研究,如:鲤^[9-14]、斑马鱼(*Brachydanio rerio*)^[15-19]、虹鳟(*Oncorhynchus mykiss*)^[20-22]、尼罗罗非鱼(*Oreochromis niloticus*)^[10]、丽鱼(*Aulonocara hansbaenschi*)^[23,24]、鲶科鱼类(*Ictalurid catfishes*)^[25]、大西洋鲑(*Salmo salar* L.)^[26-28]、大西洋鳕(*Gadus morhua* L.)^[29]、虹鳉(*Poecilia reticulata*)^[30]、条纹石鲷(*Morone saxatilis*)^[31-32]、非洲肺鱼(*Protopterus aethiopicus*)^[33]、皱唇鲨(*Triakis scyllia*)^[34]、铰口鲨(*Ginglymostoma cirratum*)^[35,36]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,现作如下介绍:

MHC I 类基因区也有经典与非经典之分,MIIC I 类基因与 $\beta 2$ -微球蛋白基因未定位在同一条染色体上。MIIC I 类基因分别编码 $\alpha 1, \alpha 2, \alpha 3$ 链,它们与 $\beta 2$ -微球蛋白非共价结合形成 MHC I 类分子。硬骨鱼类 MHC II 基因结构似乎与哺乳动物的较为相近。Sültmann 等^[37]报道了斑马鱼的 MIIC II α 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、细胞质区和3'未翻译区,这种基因的组成方式与哺乳动物 MHC II α 基因完全相同。

3.2 鱼类 MHC 的分子结构

3.2.1 MHC I类分子

鱼类的 MHC I类分子结构和哺乳动物相似,也是由 α 链和 β 2-微球蛋白非共价连接形成的异二聚体。 α 1 和 α 2 链形成肽结合凹槽,由 6 个结合抗原的袋(即 A-F)组成^[38]。对于哺乳动物而言, α 链的 α 1 和 α 2 结构域多态性较高, α 3 相对比较保守,然而发现鱼类 α 1 和 α 2 结构域的多态性位点比人类少^[39]。鲤鱼的 β 2-微球蛋白仅有 97 个氨基酸残基,而哺乳动物有 99 个。通过对 3 种鲤科鱼(*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^[38]。

3.2.2 MHC II类分子

鱼类的 MHC II 类分子是由二条 α 链和二条 β 链组成的异二聚体。分子结构形式与哺乳动物的 MHC II 类分子相似。但鱼类的跨膜区极度保守^[39,40]。

鱼类的 β 链蛋白分子结构与哺乳动物类似,包括两个细胞外结构域、连接肽、跨膜区和胞质区。两个细胞外结构域由两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^[38]。

3.3 鱼类 MHC 基因表达研究

3.3.1 MHC I类分子

Rodrigues 等^[41]发现鲤鱼 MHC I 类基因区的 UA 基因(Cyca-UA)在受精后 1 天表达, β 2-微球蛋白基因(Cyca-B2m)在受精后 7 天表达,MHC I 类分子由于 Cyca-B2m 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,表明在 MHC I 类分子的表达中临界温度起有重要作用,MHC I 类分子的表达主要受 Cyca-B2m 基因的表达调控。MHC II 类基因的表达局限在一定的组织和细胞型上。Hansen^[21]克隆了虹鳟全长的 MHC I 类重链,通过 RNA 印迹法分析,表明了 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。

Koppang 等^[42]研究了大西洋鲑的类似头肾巨噬细胞中 MHC I 类和 II 类基因的 mRNA,发现表达水平随着细菌、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。Koppang 等^[43]运用 RT-PCR 技术首先报道了杀鲑气单胞菌对大西洋鲑免疫后的组织中的 MHC I 类基因的表达变化,表明非免疫鱼鳃、肠表达较强,脾和心表达中等,头肾、肝、脑和肌肉发现弱或轻微表达;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。但目前对 MHC I 类基因表达差异的机制还不清楚。对哺乳动物研究表明,MHC I 类表达增强可能是细胞因子引导的结果,也可能是 MHC I 分子对外源性抗原的加工、传递或二者兼有。目前普遍认为 MHC I 类分子主要传递内源性抗原,而 MHC II 分子主要传递外源性抗原。但部分内源性抗原也可以由 MHC II 类分子传递,部分外源性抗原也可以由 MHC I 类分子传递。因此,在免疫过程中,头肾、肝表达增强可能是与 MHC I 类分子相连的细胞群(如巨噬细胞)传递外源性抗原肽增强的结果。在大西洋鲑中免疫组分滞留研究也表明,头肾和脾出现吞噬免疫剂的巨噬细胞^[44]。此外,MHC I 类的表达具有较强组织特异性。MHC II 类的基因表达与 I 类的基因表达有所差异。MHC II 类 β 基因的表达在前肠中未改变,而在鳃中增强^[45]。可见,MHC I 类和 II 类基因在表达上相互补充共同调节机体的免疫活动。

3.3.2 MHC II类分子

Marie-Jose 等^[46]利用虹鳟 MHC II 类基因的表达产物免疫家兔,产生了抗 Onmy-DAB 的抗血清。Jul-Madsen 等^[47]检测到了虹鳟的头肾和脾中 MHC II β 基因的表达,但在心和肝中未检测到此基因表达。Rodrigues^[48]等研究表明 MHC II β 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。Ono 等^[12]在鲤鱼肝胰腺和肠中检测到 MHC II β 基因转录物,但在心、卵巢、脑和骨骼肌中

未检测到表达产物^[38]。Koppang等^[45]应用 RT-PCR 技术分析免疫与非免疫大西洋鲑 MHC II β 基因表达水平,发现有较强的组织特异性,非免疫鱼 MHC II β 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宽,包括心、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。免疫鱼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。从以上结果可以看出:MHC II β 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。

4 MHC 研究在鱼类免疫学与种群遗传学上的应用前景

4.1 鱼类免疫进化的研究

鱼类占了现存脊椎动物的大部分,4万3千多种脊椎动物中就有3万种以上的鱼类,它们在4亿年前就已经发生了多样化^[49]。在较高等脊椎动物中 MHC 出现的典型特征是具有敏感的移植排斥现象。硬骨鱼类具有此现象,而在软骨鱼类和无颌鱼类中移植排斥现象较弱或是很缓慢。那么其相关的问题是:何时出现古老的 MHC 分子? MHC 是脊椎动物的特殊系统(5.5至6.0亿年)还是起源于脊椎动物与无脊椎动物的交界边缘(6.5亿年)?如果无脊椎动物与脊椎动物有共同的类似 MHC 的前体分子,那么为什么在无脊椎动物中没有出现免疫球蛋白超家族的类似分子?在无脊椎动物和脊椎动物中,免疫球蛋白超家族分子在不同的选择压力下已经趋异和进化执行不同的生物学功能,或者在无脊椎动物中这些分子消失了? MHC 分子的多态性如何进化?通过硬骨鱼类 MHC 研究可能有助于揭示 MHC 的进化起源,发现脊椎动物和无脊椎动物防御分子(如果存在)的关联,■管 MHC 基因群的多态性如何进化。因此,无论从免疫的观点还是从种群进化的观点,硬骨鱼类都占有重要位置^[50]。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。

4.2 免疫研究的有效模型

在脊椎动物的获得性免疫研究中,鱼类有可能作为一个有效的模型系统来理解基本的免疫发展和免疫病理机制(自动免疫,感染,肿瘤),从而有益于了解其它物种的免疫机制。

4.3 用作疾病与免疫的相关性研究

在水产养殖系统中,高密度的集约化养殖增加了病原微生物感染和疾病暴发的机会,给养殖生产带来巨大危害。为了控制疾病的发生,全面理解鱼类免疫功能和免疫机制具有极为重要的意义。MHC 在此方面的应用潜能依赖于它的两个特征:多态性、与疾病的连锁或连锁不平衡。MHC 与疾病的连锁,可以用来通过选育提高对传染性疾病的抗病力,也有助于解释长期或短期 MHC 多样性进化的主要动力。MHC 分子在免疫系统中起着重要作用,它的中心作用是传递抗原和激活 T 细胞,了解鱼类 MHC 的结构与功能,寻找与疾病相关联的易感基因或疾病抵抗基因,对预防疾病是很有价值的^[51]。

4.4 用作种群鉴别的遗传标志

由于 MHC 的高度多态性,故可用于种群遗传学研究。Stet 等^[52]对鲤的 MHC I 类位点的 α 链基因和 MHC II 类位点的 β 链基因进行了 RFLP 分析,Klein 等^[23]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,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。夏春^[53]通过对鲢(*Hypophthalmichthys molitrix*) MHC I $\alpha 2$ (Hymo-BX1)序列与人、鼠、鸡、蜥蜴、蛙及虹鳟的 MHC I $\alpha 2$ 链的比较,并通过同源性分析研究了 MHC 与动物进化关系,认为 Hymo-BX1 可以作为鲢种群分子进化的标记。

4.5 在 MHC 中需要加强研究的问题

免疫方面,最近研究证明内源肽也能被 MHC II 类分子传递,外源肽也能被 MHC I 类分子传递,这可为将来运用免疫方法抵抗病毒等内源性抗原疾病提供一个有效途径。进行 MHC 基因图的测序工作,从和疾病相关联的基因群中找到相应的易感基因或疾病抵抗基因,有可能用于疾病的预防和治疗。

关于系统起源方面, MHC 何时出现, 起源于那里? 何时从一个 MHC 分子变成复合物? 这些基因在染色体上的定位如何? 这些都尚有待研究。进行基因的连锁、单倍型、基因图谱的研究, 不同物种(包括远缘物种)间的 MHC 全基因测序, 将极大地推动 MHC 免疫进化机制的研究。

参考文献:

- [1] 周光炎. 免疫学原理[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2000. 63-121.
- [2] 范丽安, 周光炎. 人类基因组 MHC 测序及其免疫学意义[J]. 上海免疫学杂志, 1999, 19(6): 321-322, 333.
- [3] Ljunggren H G, Kärre K. In search of "missing self": MHC molecules and NK cell recognition[J]. *Immunity Today*, 1990, 7: 237-244.
- [4] 王重庆. 分子免疫学基础[M]. 北京: 北京大学出版社, 1999. 139-161.
- [5] 李玉光. 主要组织相容性复合物与肿瘤[J]. 实用肿瘤杂志, 1999, 14(6): 384-346.
- [6] 胜利, 安利峰. MHC 及其免疫学意义[J]. 西北民族学院学报(自然科学版), 2000, 2(35): 54-58.
- [7] Kaufman J, Skjoeit K, Salamonsen J. The MHC molecules of nonmammalian vertebrates[J]. *Immunity Rev*, 1990, 113:83-117.
- [8] Set R J M, Egeberg E. The histocompatibility system in teleostean fishes: from multiple histocompatibility loci to a major histocompatibility complex[J]. *Fish & shellfish Immunol*, 1991, (1): 1-16.
- [9] Hashimoto K, Nakanishi T, Kurusaw Y. Isolation of carp genes encoding major histocompatibility complex antigens[C]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87: 6863-6867.
- [10] Dixon B, Stet R. J. M, Van Erp S H M, et al. Characterization of $\beta 2$ -microglobulin transcripts from two teleost species[J]. *Immunogenetics*, 1993, 38: 27-34.
- [11] Van Erp S H M, Egeberts E, Stet R Jm. Evidence for multiple distinct major histocompatibility complex class I lineages in teleostean fish[J]. *Journal of Immunology*, 1996, 23: 371-381.
- [12] Ono H, O'hUigin C, Vincek V, et al. New β chain-encoding MHC class II genes in the carp[J]. *Immunogenetics*, 1993, 38: 146-149.
- [13] 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*, 1996, 44: 49-61.
- [14] van Erp S H M, Egeberts E, Stet R. Characterization of major histocompatibility complex class II A and B genes in gynogenetic carp clone [J]. *Immunogenetics*, 1996, 47-57.
- [15] Yoder J A, Harie R N, Litman G W. Cloning of two zebrafish cDNA that share domains with the MHC class II-associated invariant chain[J]. *Immunogenetics*, 1999, 50: 84-88.
- [16] Klein J. Cloning of the $\beta 2$ -microglobulin gene in the zebrafish[J]. *Immunogenetics*, 1993, 38: 1-8, 10.
- [17] Ono H, Klein D, Vincek V, et al. Major histocompatibility complex class genes in zebrafish[C]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89: 11886-11890.
- [18] Stülmann H, Mayer W. E, Mayer F. Organization of MHC class II B genes in the zebrafish (*Brachydanio rerio*) [J]. *Genomics*, 1994, 23: 1-4.
- [19] Takeuchi H, Figueroa F, O'hUigin C, et al. Cloning and characterization of class I Mhc genes of the zebrafish, *Brachydanio rerio* [J]. *Immunogenetics*, 1995, 42: 77-84.
- [20] 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.
- [21] Hansen J D, Straesburger P, Du Pasquier L. Conservation of an alpha 2 domain within the teleostean world, MHC class I from the rainbow trout *Oncorhynchus mykiss* [J]. *Dev Comp Immunol*. 1996, 20: 417-425.
- [22] Shum B P, Azumi K, Zhang S, et al. Unexpected beta2-microglobulin Sequence diversity in individual rainbow trout[C]. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 1996, 93:2779-2784.
- [23] Klein D, Ono H, O'hUigin C, et al. Extensive MHC variability in cichlid fishes of Lake Malawi[J]. *Nature*, 1993, 64:330-334.
- [24] Ono H, O'hUigin 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.
- [25] Criscitiello M F, Benedetto R, Antao A, et al. $\beta 2$ -microglobulin of Ictalurid catfishes[J]. *Immunogenetics*, 1993, 48:339-343.
- [26] Grimholt 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] Grimholt U, Olsaker I, Lindström 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, Grimholt U V M, Lie F, et al. Cloning and sequence analysis of cDNAs encoding the MHC class II β chain in Atlantic salmon (*Salmo salar*) [J]. *Immunogenetics*, 1993, 37: 437-441.

- [29] Person A C, Stet R J M, Pilström L. The complete MHC class I encoding genes in Atlantic cod (*Gadus morhua* L.)[J]. *Hereditas*, 1997, 127, 166.
- Sato A, Figueroa F, O'Hara C, et al. Identification of major histocompatibility complex genes in the guppy, *Poecilia reticulata* [J]. *Immunogenetics*, 1995, 43:38-49.
- [31] Hamblee J J, Cochran U, Bonedetto R, et al. Major histocompatibility complex class A gene polymorphism in the striped bass[J]. *Immunogenetics*, 1995, 41: 238-229.
- [32] 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.
- [33] Sato A, Stultmann H, Mayer W E, et al. MHC Class I gene of African lungfish[J]. *Immunogenetics*, 2000, 51:491-495.
- [34] Hashimoto K, Nakarishi T, Kurosawa Y. Identification of a shark sequence resembling the major histocompatibility complex class I $\alpha 3$ domain [C]. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002, 99: 89-92.
- [35] Kawahara M, Vazquez M, Sato K E C, et al. Evolution of the major histocompatibility complex: Isolation of class II cDNA clones from the camilaginous fish [C]. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990, 89: 6688-6692.
- [36] 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*; 1990-22165.
- [37] H, Meyer W E, Mészáros M. Zebrafish MHC class II α chain-encoding genes: polymorphism, expression, and function [J]. *Immunogenetics*, 1993, 38: 408-420.
- [38] 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.
- [39] 陈昌福. 鱼类 MHC 的基因 [J]. *鱼类病害研究*, 1998, 20(3-4): 81-88.
- [40] René 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.
- [41] Rodrigues P N S, Dixon B, Jeroen Roelofs, et al. Expression and temperature dependent regulation of the beta₂-microglobulin (Cysa-B2m) gene in a cold blooded vertebrate the common carp (*Cyprinus carpio* L.) [J]. *Dev Immunol*, 1996, 7: 121-128.
- [42] Koppang E O, Deanevig B H, Lie ϕ , et al. Expression of Mhc class I and II mRNA in a macrophage-like cell line (SH-K-1) derived from Atlantic salmon, *Salmo salar* L., head kidney [J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 1999, 9: 473-489.
- [43] Koppang E O, Press C M, Rommagen K, et al. Expression of Mhc class I mRNA in tissues from vaccinated and non-vaccinated Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) [J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 1998, 8: 577-587.
- [44] Press C M, Evensen ϕ , Røntan L J, et al. Retention of furunculosis vaccine components in Atlantic salmon *Salmo salar* L. following different routes of vaccine administration [J]. *J Fish Diseases*, 1996, 19: 215-224.
- [45] 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.
- [46] Marie-Jose C, Lierop V, Knight J, et al. Production and characterization of an antiserum raised against recombinant rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) MHC class II beta-chain (Myc-DAB) [J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 1998, 8: 231-243.
- [47] Juul-Madsen H R, Glasmann J, Madsen H O, et al. MHC class II beta-chain expression in the rainbow trout [J]. *Scand J of Immunol*, 1992, 35: 687-694.
- [48] Rodrigues P N S, Trudi T, Hermes Jan H W M, 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.
- [49] Lie ϕ , Grimholt U. The major histocompatibility complex of fish: genetics structure and function of the MHC of teleost species [A]. The major histocompatibility complex of domestic animal species [M]. CRC press, Boca Raton, Florida, U.S.A., 1996, 17-33.
- [50] Stet R J M, Kruisijk C P, Saji J P J, et al. Major histocompatibility genes in cyprinid fishes: theory and practice [J]. *Immunol Rev*, 1998, 166: 301-316.
- [51] Potts W K, Marving C J, Wakeland E K. The role of inbred disease, inbreeding and mating preferences in Maintaining MHC genetic diversity: an experimental test [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1994, 346: 269-378.
- [52] Stet R, van Exp S H M, Trudi H, et al. Polymorphism and estimation of number of MhcCysa class I and class II genes in laboratory strains of common carp (*Cyprinus carpio* L.) [J]. *Dev Comp Immunol*, 1993, 17: 141-156.
- [53] 夏春. 白鲢 MHC I $\alpha 2$ 基因克隆及序列分析 [J]. *动物学报*, 1999, 4(3): 345-349.