

文章编号:1000-0615(2001)02-0181-06

综述·

鱼类血清转铁蛋白的研究现状与应用前景

Present status of studies on fish serum transferrin and perspective of its application

龙 华, 曾 勇, 李 谷

(中国水产科学院长江水产研究所农业部淡水鱼类种质资源与生物技术实验室, 湖北 荆州 434000)

LONG Hua, ZENG Yong, LI Gu

(Key Laboratory of Freshwater Fish Germplasm Resources and Biotechnology, Ministry of Agriculture, Yangtze River Fisheries Research Institute, CAFS, Jingzhou 434000, China)

关键词: 鱼类; 转铁蛋白; 应用前景

Key words: fish; transferrin; applied perspective

中图分类号: S917 文献标识码: A

鱼类血清转铁蛋白(Transferrin, Tf, 又称为铁传递蛋白、运铁蛋白)是鱼类血清中一种非血红素结合铁的 β -球蛋白, 分子量在 70 000 ~ 80 000 之间^[1], 是鱼体内铁的运输者。不同种属鱼类的 Tf 有不同的物理、化学和免疫特性, 但均有两个三价铁离子结合位点^[2,3]。在多种酶或 CHBr 的作用下, Tf 均可降解为两个 30 000 ~ 40 000 左右的片断^[4], 即 Tf 的 N-端半分子(NFeTf/2)和 Tf 的 C-端半分子(TfCFe/2)。每个半分子含有一个铁离子, 即 Tf 的两个铁离子位点分别位于 Tf 的 N-端结构域和 C-端结构域^[5,6]。Tf 一般含有 6% 的糖基(实际上是一种聚糖), 如鳙(*Aristichthys nobilis*) 含 2.63%, 白鲢(*Hypophthalmichthys molitrix*) 含 5.01%, 但有些鱼类不含糖基, 如六须鲃(*Silurus asotus*)、丁鲃(*Tinca tinca*)、草鱼(*Ctenopharyngodon idella*) 等^[7], 并已证实不同种属 Tf 有不同的聚糖数目, 且至少包含两个糖基位点。Tf 是由两个结构相似的分别位于 N-端和 C-端的球形结构域组成的单一肽链, 含有 600 ~ 700 个氨基酸残基, 多个 Cys 形成二硫键^[8]。二硫键不仅可以稳定二级和三级的肽链内部结构, 而且可以介导肽链间四级结构的形成^[9]。Tf 的特异吸收光谱是 Tf 结合铁离子后的反映, 大多数 Tf 结合铁后的特异吸收峰在 400nm ~ 500nm 之间^[10]。脱铁 Tf 是无色的, 含铁 Tf 呈桔红色。在 Tf 中, 单铁 Tf 和双铁 Tf 的供铁效率不同^[11], 而且 C-末端和 N-末端的单铁 Tf 的结构与稳定性有很大差异^[12], 受盐和其它物质的影响程度也不同。

1.1 鱼类血清 Tf 的生理功能

鱼类血清 Tf 的主要生理功能是把铁离子从吸收和储存的地方运输到成红细胞供合成血红蛋白用, 或输送到机体的其它需铁部位。鱼类血清中绝大部分的铁都是血清 Tf 供给的^[13], Tf 的铁结合量为 $2\text{mol Fe}^{3+}/\text{mol Tf}$, 在生理情况下, Tf 分子仅有三分之一被铁饱和。Tf 的两个铁离子位点的结合能力是不同的, 因此, 两个半分子在结构、序列和功能上是有区别的^[14]。Aisen 等^[15,16]从生理的角度, 用 Fe^{3+} -NTA 复合物测定盲鳗(*Myxine glutinosa*) 血清 Tf 的铁结合能力, 证实了含铁 Tf 必需与细胞膜上的受体形成复合物, 才能完成铁离子转移的生理过程。Bates 等^[17]从化学的角度, 阐明了血清 Tf 的 Fe^{3+} -Tf- CO_3^{2-} 复合物的形成过程以及铁离子交换反应中质量与能量的平衡。已经证实鱼类血清 Tf 的血清铁浓度、铁饱和度与鱼类的耐低氧性能(鱼类耗氧量及窒息点临界含氧量)和栖息水层有明显的关系^[18]。

Espara 等研究了 Tf 的生理功能与温度的关系^[19]。实际上, Tf 在 60 °C 加热时几乎无变性现象^[20]。鱼类血清加热试

收稿日期: 2000-04-24

基金项目: 农业部“948”资助项目(983094)

第一作者: 龙 华(1964-), 男, 副研, 从事鱼类分子生物学研究。E-mail: lh@yfi.ac.cn

表明:在 56 左右, Tf 变化不大, 结合铁能力基本不发生变化, 但有部分血清蛋白质降解, 而 100 时大部分血清蛋白质降解, Tf 亦降解^[21]。血清 Tf 的热稳定性可能与其空间结构的稳定性有密切关系。由于 Tf 结构域中还存在更小的空间结构单位, 因而具有空间结构的稳定性, 故 Tf 有较强的热稳定性, 这与 Tf 进化的保守性和氨基酸序列的保守性是一致的^[22]。此外, 一些冷水性鱼类, 如鳕科 (Gadidae)、鲑科 (Salmonidae) 等^[23,24], 它们的 Tf 也表现出多态性, 生理活性也不受温度的影响。Tf 具有抗菌杀菌、自我保护的抗病性能, 是抑制细菌繁殖的重要因子。细菌蛋白酶消化淡水鱼类血清试验表明: 含铁 Tf 和脱铁 Tf 均不能被细菌的胞外蛋白酶消化, 而且仍具有很强的铁结合能力^[25]。由于 Tf 具有螯合铁的能力, 而铁是许多细菌和病毒生长的重要因子, 因此 Tf 可抑制细菌的生长。Tf 的抗菌和抗病机理可能有三方面, 一是 Tf 的螯合铁特性^[26,27]; 二是 Tf 的遗传多态性^[28-30]; 三是 Tf 的糖基(碳水化合物)。糖基的位置和长短, 直接影响 Tf 的结构域结合铁离子, 去糖基的 Tf 会失去抑制细菌生长的作用^[1]。

1.2 鱼类血清 Tf 多态性

Smithies^[31]首次在人血清中发现 Tf 的多态性以来, Tf 的多态性在多种鱼类, 如鲃 (*Barbus barbuis*)、南鲃 (*Barbus meridionalis*)、六带鲃 (*Caranx sexfasciatus*)、海七鳃鳗 (*Petromyzon marinus*)、巨口胭脂鱼 (*Myxocyprinus asiaticus*) 等血清中也得到证实^[7,32-38]。鲤科鱼类 Tf 的多态性最为复杂, 等位基因数在 5~10 之间^[18,39-42]。用神经氨酸酶处理河鲢血清 Tf 的三种多态体, PAGE 图谱不同, 肽的数目也不同; 用胰蛋白酶和糜蛋白酶分别处理 Tf 的三种多态体, 得到不同大小的肽, PAGE 指纹图谱也不同^[43]。鱼类不同种、属以及同一种、属的群体内和群体间 Tf 活性与数量、Tf 多态体数量与氨基酸组成等存在着明显的差异, 当外部环境发生变化以及处于生长发育的不同时期, 体内 Tf 水平及活性也会改变^[44,45], 可以推测: Tf 多态体的存在是 Tf 生理功能自我保护的体现。

Tf 的多态体(变异体)一个可能是由于酶促去糖基化作用形成的, 因而 Tf 多态体的存在与糖基(即聚糖)有关^[1]。Tf 的多态性主要可能是由染色体上的等位基因产生的。在自然选择中, 由于基因频率的随机变动, 出现蛋白质的过渡性多态现象。从基因型来看, 由于在染色体中仅有一个 Tf 基因位点表达, 但却有多个等位基因及相应的蛋白质异构型, 也称为变异体或多态体。大多数种的 Tf 基因位点是变异的, 其等位基因数量变化大多在 2~10 的范围内。对鱼类, 如鲤 (*Cyprinus carpio*)、鳕 (*Gadus macrocephalus*)、虹鳟 (*Salmo gairdneri*)、剑尾鱼 (*Xiphophorus helleri*)、鲭鱼 (*Scomber scombrus*)、大西洋鲑 (*Salmo salar*)、海七鳃鳗 (*Petromyzon marinus*)、溪红点鲑 (*Salvelinus fontinalis*)、银大麻哈鱼 (*Oncorhynchus kisutch*)、巨口胭脂鱼 (*Myxocyprinus asiaticus*) 等^[32,32,46-51] Tf 多态性的等位基因及其基因频率的分析表明: Tf 的所有多态体均显示简单而精确的孟德尔遗传定律, 不同种的鱼都有自己 Tf 区的特定位置, 确定了它们不同的生存环境及生活习性, 因而基因频率和基因型频率分布亦各不相同^[46]。由此可见, Tf 的多态体是以一个位点的变异性为基础, 并且这个位点在大多种类中是作为一些等显性的等位基因出现的。

1.3 鱼类血清 Tf 基因及其表达

20 世纪 80 年代后期, 人们开始对各类 Tf 基因的结构、序列以及表达等进行了较为深入的研究^[52-65]。对银大马哈鱼 (*Oncorhynchus kisutch*) 血清 Tf 的 cDNA 分析发现, 在总数为 2,511 个核苷酸中, 包含有一个 5' 端的非编码区、一个编码 687 个氨基酸序列的 Tf 多肽的开放式阅读框和一个 3' 端非编码区。Tf 的氨基酸序列有重复结构、保护性阴离子链、铁链、半胱氨酸残基和两个糖基位点。银大马哈鱼血清 Tf 的 cDNA 氨基酸序列与人、滑爪蟾 (*Xenopus laevis*)、青鳉 (*Oryzias latipes*) 和大西洋鲑 (*Salmo salar*) 血清 Tf 的氨基酸序列分别有 48%、46%、67% 和 85% 的同源性^[66]。进一步的研究表明: Tf 是由一个大小超过 10kb 的基因编码的, 而且存在大量的重复结构^[53]。不同种类的鱼 Tf 一级结构的分析结果, 更加证实了这种重复结构的存在^[67,68]。由此可见, Tf 的遗传多态性、氨基酸序列的保守性和杂合体数量在群体中的高比例, 说明 Tf 存在着蛋白质变异的保持机制, 也证实了 Tf 传递铁离子这一主要生理功能是非常稳定的。

Tf 的分子量在 70 000~80 000 之间, 但不同种属及组织的 Tf 差别较大, 而且原始祖先 Tf 以及脊椎动物与非脊椎动物之间的差异更大, 但 Tf 氨基酸序列也有很强的保守性。人血清 Tf 与鸡卵 Tf 的氨基酸顺序有 40% 的同源性^[58,69]; 鱼类血清 Tf 与人血清 Tf 的氨基酸同源性在 45% 以上; 鱼类与脊椎动物 Tf 有 23.8%~69.9% 的同源性; 而鱼类血清 Tf 本身的同源性则在 60% 以上, 所不同的只是结构域的相对位置和大小、糖基的相对位置和大小等^[53,66,70]。在结构域的研究中, 发现 C-端结构域与 N-端结构域有 40% 的同源性, 鸡与人 Tf 的 C-端结构域和 N-端结构域均有 50% 的同源性。白鲢血清 Tf 氨基酸组成与人、猪、鸭、黄鳝 (*Monopterus albus*)、水蛇以及大熊猫的血清 Tf 氨基酸组成基本相似; 而文昌鱼 (*Branchiostoma belcheri*) 血清 Tf 氨基酸组成更接近两栖类和爬行类, 可以推测文昌鱼血清 Tf 是最原始祖先的 Tf^[71-73]。Tf 氨基酸序列的保守性, 是 Tf 具有共同祖先的最直接证据^[15,53,66,70]。

从尾索动物亚门的海鞘 (*Pyura stolonifera*) 内分离到单结构域形式 Tf, 推测基因重复可能发生在 5 亿年前的尾索动物亚门内; 从尾索动物海鞘的血浆中分离纯化到分子量约为 41 000 的含单一铁结合部位的 Tf; 从加利福尼亚盲鳗 (*Myxine glutinosa*) 血清中分离到一种分子量为 45 000 的单一铁结合位点的 Tf 分子^[74]。它们都是原始的脊椎动物。现代 Tf 含有

两个相似的结合铁的结构域,可能是在进化过程中基因发生过重复。现在的 Tf 结构不同于 Tf 的原始形式,不能单独起作用,只有两结构域协同才能行使 Tf 的转铁功能^[19,74]。因此,Greene 等^[75]认为:现代脊椎动物的 Tf 是由分子量约为 40 000 的含单个铁结合部位的原始祖先基因在进化过程中重复而成。

而 MacGillivray 等^[6]则假设,现代 Tf 的最原始祖先基因可能仅表达分子量为 20 000 的蛋白质,只有比较弱的铁结合能力。1990 年冯佑民等^[73]从青岛文昌鱼 (*Branchiostoma belcheri*) 血清中分离出一种结合铁的“转铁蛋白”,单体分子量为 25 300。它在溶液中以二聚体形式存在,分子量为 52 000,氨基酸组成分析发现其更接近两栖类和爬行类,因而被认为可能是最原始祖先的 Tf。推测现代 Tf 在进化过程中,由最原始祖先的 Tf(如文昌鱼 Tf,分子量 20 000 左右)基因经历第一次基因重复,所形成的蛋白质结合铁的部位尚不完善,需要以二聚体(分子量 40 000 左右)的形式存在,逐渐形成含一个完全的铁结合部位的 Tf(如海鞘 Tf),后者再经历一次基因重复,形成分子量约为 80 000 左右的、含两个铁结合部位的现代 Tf。因此,Tf 分子中结合铁离子的两个结构域具有同源性^[76]。

Tf 的分子量、结构和结构域的研究,证明了 Tf 是由含单铁结合部位的原始 Tf 分子进化而来的假说,Tf 基因结构的分析为这一进化过程提供了更直接的证据^[77,78]。不同来源 Tf 结构与功能的相似性也是基于其基因的相似性。Tf 基因进化模式认为^[77]:现在的 Tf 基因是两个原始 Tf 基因(含 10 个外显子)间交叉连结而成,在交叉过程中失掉一个编码信号肽的外显子。在后来的进化过程中又发生了一个外显子的缺失而成为今天的 Tf 基因。

1.4 鱼类血清 Tf 的应用前景

对 Tf 的研究,国内外从 20 世纪 80 年代起已较深入,从已报道的文献来看,包括 Tf 理化性质、氨基酸序列、空间结构、转铁机理、起源与进化、Tf 基因及序列、多态性、Tf 受体(TR)及其基因等方面,研究成果已获得广泛的应用,到了 20 世纪 90 年代,人们对 Tf 的研究已经进入对其生理功能的开发性应用基础研究阶段。

Tf 在抗菌、杀菌等方面的突出作用,使得 Tf 在医学界和畜牧业已越来越受到人们的重视。由于 Tf 与鱼类运输铁和氧的功能及抗病能力密切相关,近年来水产界也开始加大了在鱼类血清 Tf 方面的研究力度,尤其是血清 Tf 的抗病性能方面的研究,以鱼类肠道菌携带 Tf 基因和基因工程菌饲料添加剂的形式对鱼类产生长期的、有效的影响,从而达到生物防治、降低生产投入的目的。此外,转 Tf 基因鱼的研究也会给水产养殖业带来突破性的变革。

近年来发现 Tf 还是细胞生长和增殖所必需的生长因子,而且在肿瘤和癌细胞中 Tf 受体的含量显著高于其相应的正常细胞。Tf 直接参与细胞的调节^[48,79-82],并被认为是—种生长与调节因子和专—性肌肉营养因子发挥其促进生长的作用^[49]。另外,由于 RNA 聚合酶的活性需要铁离子的参与,故推测 Tf 通过携带铁离子参与并影响 RNA 的合成^[83]。Tf 的这些新的生理功能在鱼类抗病方面的作用以及在渔业生产上的应用必将成为今后鱼类血清 Tf 研究的重点。

鱼类血清 Tf 的多态性研究不仅可以用于分析不同生物的种群分布、遗传性疾病分布等,将血清 Tf 做为—种鉴定优良品种的指标^[84],还可用于鱼类选育种和品种筛选等方面,这对保护生物多样性和基因资源有重要意义。随着研究的进一步深入和新的生理功能的发现,鱼类血清 Tf 的研究将会更加促进 Tf 及其基因产品的产业化开发和实际应用。

参考文献:

- [1] Spik G. Structure, conformation, and function of the glycans of serum transferrins[A]. Saltman P, et al. The biochemistry and physiology of iron. Section I: Structure and function of transferrins[C]. New York:Elsevier Science Publishing Co. Inc, 1982. 49 - 56.
- [2] Davis B, Saltman P, Benson H. The stability constants of the iron-transferrin complex[J]. Biochem Biophys Res Comm, 1962, 8:56.
- [3] Fletcher J, Huehns E R. Function of transferrin[J]. Nature, 1968, 218:1211.
- [4] Robert C W, Anne B M, Christina R, et al. Comparison of ovotransferrin half molecules with the intact protein by high resolution nuclear magnetic resonance spectroscopy [A]. Saltman P, et al. The biochemistry and physiology of iron. Section I: Structure and function of transferrins[C]. New York:Elsevier Science Publishing Co. Inc, 1982. 43 - 48.
- [5] Davis B, Saltman P, Benson, H. The stability constants of the iron-transferrin complex[J]. Biochem. Biophys. Res. Comm. 1962. 8:56.
- [6] MacGillivray R T A, Brew K. Structure and evolution of serum transferrin[A]. Brown E B, et al. Protein of iron metabolism[C]. Grune and Stratto. New York. San Francisco, 1977. 133.
- [7] Stratil A, Bobak P, Valenta M, et al. Partial characterization of transferrins of some species of the family[J]. Cyprinidae Comp Biochem Physiol, 1983, 74(B):603 - 610.
- [8] Brock J H. Transferrins, metalloproteins[M]. Machillan Press. Hong Kong, 1985. 183.
- [9] Strauss W L. Sulfhydryl groups and disulfide bonds: Modification amino acid residues in studies of receptor structure and function[A]. Venter J C, Harrison L C. Receptor biochemistry and methodology[C]. New York. Alan R Liss Inc, 1984. 1:85.
- [10] 龙 华, 曾 勇, 刘曼西. 鲤鱼血清转铁蛋白的纯化及铁离子结合特性的研究[J]. 中国水产科学, 2000, 7(1):25 - 30.
- [11] Huebers H A, Csiba E, Huebers E, et al. The iron-donating efficiencies of mono- and diferric transferrins [A]. The biochemistry and

- physiology of iron. Section I: Structure and function of transferrins [C]. (Ed by Saltman P, et al.). New York: Elsevier Science Publishing Co. Inc, 1982. 77 - 78.
- [12] Baldwin D A, Deolinda M R, Sousa D, et al. The effect of salts detergents on the relative lability and structure of N-terminal and C-terminal monoferric transferrins[A]. Saltman P, et al. The biochemistry and physiology of iron. Section I: Structure and function of transferrins [C]. New York: Elsevier Science Publishing Co Inc, 1982. 57 - 65.
- [13] Williams J, Evans R W, Moreton K. The iron-bonding properties of hen ovotransferrin[J]. Biochem J, 1978, 173: 535 - 542.
- [14] Baldwin G S. Comparison of transferrin sequences from different species[J]. Comp Biochem Physiol, 1993, 106B (1): 203 - 218.
- [15] Aisen P, Leibman A, Sia Chor-Lu. Molecular weight and subunit structure of hagfish transferrin[J]. Biochemistry, 1972, 11 (18): 3461 - 3464.
- [16] Tavassoli M, Takahashi K. Interaction of iron-transferrin complexes with the cell membranes [A]. Saltman P, et al. The biochemistry and physiology of iron. Section I: Structure and function of transferrins [C]. New York: Elsevier Science Publishing Co Inc, 1982. 91 - 93.
- [17] Bates G W. Metal iron and anion exchange reactions of serum transferrins: The role of quaternary complexes and conformational transferrins [A]. P., et al. The biochemistry and physiology of iron. Section I: Structure and function of transferrins [C]. Saltman, New York: Elsevier Science Publishing Co. Inc. 1982. 3 - 18.
- [18] 龙 华, 汤伏生, 曾 勇, 等. 淡水鱼类血清转铁蛋白遗传多态性研究[J]. 水产学报, 1996, 20(2): 168 - 174.
- [19] Espara I, Brock J H. The effects of trypsin digestion on the structure and iron-donating properties of transferrins from several species [J]. Biochim Biophys Acta, 1980, 622: 297.
- [20] 王革新, 孙南翔, 王者鹏, 等. 人血浆转铁蛋白的分离与纯制[J]. 化学试剂, 1991, 13(4): 244 - 247.
- [21] 龙 华, 汤伏生, 曾 勇, 等. 12 种鱼血清转铁蛋白的比较[J]. 武汉大学学报(自然科学版), 1996, (生物工程专刊): 71 - 76.
- [22] Baldwin G S. Comparison of transferrin sequences from different species[J]. Comp Biochem Physiol, 1993, 106B (1): 203 - 218.
- [23] M ller D, Naevdal G. Serum transferrin of some gadoid fishes[J]. Nature, 1966, 210: 317 - 318.
- [24] Verspoor E. Spatial correlations of transferrin allele frequencies in atlantic Salmon (*Salmo salar*) populations from North America [J]. Can J Fish Aquat Sci, 1986, 43: 1074 - 1078.
- [25] 龙 华, 曾 勇, 刘曼西. 淡水鱼类血清转铁蛋白抗菌性能研究[J]. 淡水渔业, 1998, 28(增刊): 34 - 41.
- [26] Suzumoto B K, Schreck C B, McIntyre L. Relative resistances of three transferrin genotypes of coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*) and their hematological responses to bacterial kidney disease [J]. J Fish Res Board Can, 1977, 34: 1 - 8.
- [27] Winter G W. Resistance of different stocks and transferrin genotypes of coho salmon, *Oncorhynchus kisutch*, and steelhead trout, *Salmo gairdneri*, to bacterial kidney disease and vibriosis [J]. Fish Bull, 1980, 77: 795 - 802.
- [28] Herschberger W K. Some physicochemical properties of transferrins in brook trout [J]. Trans Amer Fish Soc, 1970, 1: 207 - 218.
- [29] Utter F M, Ames W E, Hodgins H O. Transferrin polymorphism in coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*) [J]. J Fish Res Board Can, 1970, 27: 2371 - 2373.
- [30] Reinitz G L. Tests for association of transferrin and lactate dehydrogenase phenotypes with weight gain in rainbow trout (*Salmo gairdneri*) [J]. J Fish Res Board Can, 1977, 34: 2333 - 2337.
- [31] Smithies O. Variations in human serum - globulins [J]. Nature, 1957, 180: 1482.
- [32] Boffa G A, Fine J M, Drilhon A, et al. Immunoglobulins and transferrin in marine lamprey sera [J]. Nature, 1967, 214: 700 - 702.
- [33] Creyssel R, Silberzahn P, Ricard G, et al. Etude du serum de carpe (*Cyprinus carpio*) par électrophorèse en gel d'amidon [J]. Bull Soc Chim Biol, 1964, 46(1): 149 - 159.
- [34] Fine J M, Drilhon A, Amouch P, et al. Existence de groupes sériques chez *Anguilla anguilla* L. Mise en évidence par électrophorèse et autoradiographie de plusieurs types de transferrines [J]. C. r. hebd. Seanc. Acad. Sci. 1964. 258: 753 - 756.
- [35] M ller D. Polymorphism of serum transferrin in cod [J]. FiskDir Skr Ser HavUnders, 1966, 14: 51 - 60.
- [36] Richard K K, Donald W J. Serum transferrin and serum esterase polymorphisms in an introduced population of the bigmouth buffalo fish [J]. Ictiobus cyprinellus. COPEIA. 1967. 4: 805 - 808.
- [37] Kipichnikov V S. Genetics and selection of fishes [M]. The biochemical genetics of fishes, 1987. 176 - 239.
- [38] Jamieson A. A survey of transferrin in 87 teleostean species [J]. Anim Genetic, 1990, 21: 295 - 301.
- [39] 张兴忠, 仇潜如, 陈曾龙, 等. 鱼类遗传与育种 [M]. 北京: 农业出版社, 1988. 45 - 50.
- [40] Creyssel R, Richard G B, Silberzahn P. Transferrin variants in carp serum [J]. Nature, 1966, 212: 1362.
- [41] 张 辉, 张俊权, 李太平. 鲤转铁蛋白和血清酯酶多态性研究 [J]. 水生生物学, 1993, 17(3): 278 - 281.
- [42] Csizmadia C. Transferrin polymorphism of some races in a live gene bank of common carp [J]. Aquac, 1995, 129 (1/4): 193 - 198.
- [43] William K. Some physicochemical properties of transferrin in brook trout [J]. Trans Amer Fish Soc, 1970, 1: 207 - 218.
- [44] Vataitis A P. Changes in transferrin during the red cell replacement in Amphibia [J]. Developmental Biology, 1980, 80: 56 - 63.
- [45] 许学龙, 尾崎文雄. 鱼类血液与循环生理 [M]. 上海: 上海科学出版社, 1982. 67 - 151.

- [46] Verspoor E. Spatial correlations of transferrin allele frequencies in atlantic salmon (*Salmo salar*) populations from North America[J]. Can J Fish Aquat Sci, 1986,43:1074 - 1078.
- [47] Neckers L M. Transferrin receptor induction in mitogen-stimulated human T lymphocytes is required for DNA synthesis and cell division and is regulated by interleukin 2[J]. Proc Natl Acad Sci U. S. A. , 1983, 80:3494.
- [48] 冯佑民,孙嘉琳,童春香,等. 转铁蛋白结构与功能的研究 I. 猪转铁蛋白的分离纯化及在无血清细胞培养中的应用[J]. 生物化学与生物物理学报,1987, 19(4):322 - 327.
- [49] Bloch B, Popovici T, Levin M J, et al. Transferrin gene expression visualized in oligodendrocytes of the rat brain by using in situ hybridization and immunohistochemistry[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1985,82:6706 - 6710.
- [50] M ller D. Polymorphism of serum transferrin in cod[J]. FiskDir Skr Ser HavUnders. 1966. 14: 51 - 60.
- [51] Richard K K, Donald W J. Serum transferrin and serum esterase polymorphisms in an introduced population of the bigmouth buffalofish[J]. Ictiobus cyprinellus Copeia, 1967, 4:805 - 808.
- [52] Park I, Schaeffer E, Sidoli A, et al. Organization of the human transferrin gene: Direct evidence that it originated by gene duplication[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1985, 82:3149.
- [53] Hirono I, Uchiyama T, Aoki T. Cloning, nucleotide sequence analysis, and characterization of cDNA for medaka (*Oryzias latipes*) transferrin[J]. J Mar Biotechnol,1995,2:193 - 198.
- [54] Bartfeld N S, Law J H. Isolation and molecular cloning of transferring from the tobacco hornworm, *Manduca sexta*[J]. J Biol Chem, 1990, 265:21684 - 21691.
- [55] Carpenter M A, Broad T E. The cDNA sequence of horse transferrin[J]. Biochim Biophys Acta, 1993,1173:230 - 232.
- [56] Cox L A, Adrian G S. Posttranscriptional regulation of chimeric human transferrin genes by iron[J]. Biochemistry, 1993, 32:4738 - 4745.
- [57] Jamroz R C, Gasdaska J R, Bradfield J Y, et al. Transferrin in a cockroach: molecular cloning, characterization, and suppression by juvenile hormone[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1993, 90:1320 - 1324.
- [58] Jeltsch J M, Chambon P. The complete nucleotide sequence of the chicken ovotransferrin mRNA[J]. Eur J Biochem, 1982, 122:291 - 295.
- [59] Kvingedal A M, Rrvik K A, Alestrm P. Cloning and characterization of Atlantic salmon (*Salmosalar*) serum transferrin cDNA[J]. Mol Mar Biol Biotechnol, 1993,2:233 - 238.
- [60] Lyndon J P, O Malley B R, Saucedo O, et al. Nucleotide and primary amino acid sequence of porcine lactoferrin[J]. Biochim Biophys Acta, 1992, 1132:97 - 99.
- [61] Petropoulos I, Corinne A G, Zakin M M. Characterization of the active part of the human transferrin gene enhancer and purification of two liver nuclear factors interacting with the TGTTTGC motif present in this region[J]. J Biological Chemistry, 1991,266(35):24220 - 24225.
- [62] Rey M W, Woloshuk S L, DeBoer H A, et al. Complete nucleotide sequence of human mammary gland lactoferrin[J]. Nuc Acids Res,1990, 18:5288.
- [63] Pierce A, Colavizza D, Benaissa M, et al. Molecular cloning and sequence analysis of bovine lactoferrin[J]. Eur J Biochem, 1991,196:177 - 184.
- [64] Zakin M M. Regulation of transferrin gene expression[J]. Proc. Ntal Acad Sci USA, 1992,6:3252 - 3258.
- [65] Rejean L I, Helmut H, Clement A F, et al. Rat transferrin gene expression: Tissue-specific regulation by iron deficiency[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1986,83:3723 - 3727.
- [66] Lee J Y, Tange N, Yamashita H, et al. Cloning and characterization of transferrin cDNA from coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*) [J]. Fish Pathology, 1995,30 (4):271 - 277.
- [67] Metz-Boutigue M H, Jolles J, Mazurier J, et al. Human lactotransferrin: amino acid sequence and structural comparison with other transferrin [J]. Eur J Biochem, 1984,145:659 - 666.
- [68] Williams J, Elleman T C, Kingston I B, et al. The primary structure of hen ootransferrin[J]. Eur J Biochem, 1982,122:297 - 303.
- [69] MacGillivray R T A, Mendezo E, Sinha S K, et al. The complete amino acid sequence of human serum transferrin[J]. Proc Natl Acad Sci U. S. A., 1982,79:2504 - 2508.
- [70] Rose T M, Plowman G D, Teplow D B, et al. Primary structure of the human melanoma-associated antigen p97 (melanotransferrin) deduced from the mRNA sequence[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,1986,83:1261 - 1265.
- [71] 沈志民,冷晓华,冯佑民. 白鲢鱼与黄鳝鱼血清转铁蛋白的分离纯化及其结构和性质的比较[J]. 生物化学杂志,1991, 7(3):269 - 274.
- [72] 沈志民,冯佑民,吕懿娟. 大熊猫血清转铁蛋白的分离纯化及性质[J]. 自然科学进展——国家重点实验室通讯,1990,1:2 - 67.
- [73] 冯佑民,张新堂,冯敬琦. 青岛文昌鱼(*Branchiostoma belcheri*)“转铁蛋白”的分离纯化和鉴定——一种最原始祖先转铁蛋白的可能形式[J]. 物化学与生物物理学报,1990,22(2):77 - 183.
- [74] 侯宪玉,冯佑民. 转铁蛋白结构域的研究及转铁蛋白的进化[J]. 生物化学与生物物理进展,1988,15(4):70 - 74.
- [75] Greene F C, Freen R E. Physical evidence for transferrin as single polypeptide chains[J]. J. Biochem, 1968,7:1366.

- [76] Aisen P, Listowsky I. Iron transport and storage proteins[J]. *Ann Rev Biochem*, 1980, 49:357.
- [77] Park I, Schaeffer E, Sidoli A, et al. Organization of the human transferrin gene: Direct evidence that it originated by gene duplication[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1985, 82:3149.
- [78] Williams J. The evolution of transferrin[J]. *Trends Biochem Sci*, 1982,7:394 - 397.
- [79] Barnes D. Method for growth of cultured cell in serum-free medium[J]. *Anal Biochem*, 1980,102:255.
- [80] Barnes D. Serum-free cell culture: A unifying approach[J]. *Cell*, 1980,22:649.
- [81] Kuniyazawa M. Transferrin as a growth factor[A]. *Structure and function of iron storage and transport proteins* [C]. Elsevier Science Publishers B V. 1983. 369.
- [82] Neckers L M. Transferrin receptor induction in mitogen-stimulated human T lymphocytes is required for DNA synthesis and cell division and is regulated by interleukin 2[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1983, 80:3494.
- [83] Shoji A, Ozawa E. Necessity of transferrin for RNA synthesis in chick myotubes[J]. *J Biol Chem*, 1986,127:349 - 356.
- [84] 龙 华,刘曼西. 淡水养殖鱼类血清转铁蛋白耐低氧特性的研究[J]. *华中理工大学学报*,2000, 1:85 ~ 88.

补 正

本刊 2001 年第 25 卷第 1 期第 84 ~ 89 页《头足类遗传变异研究进展》一文中,经作者函告,在文尾补入致谢栏:“中国科学院海洋研究所董正之教授和厦门大学李复雪教授对 *Manialia* 属以及 *Loligo gahi*、*Sepia elegans*、*S. orbignyana* 等种给予了中文学名,一并感谢!顺向作者致歉。

《水产学报》编辑部