

硬骨鱼类雄激素受体研究进展

蒲鲁鲁^① 张子平^② 王艺磊^{①*} 陈芸^①

① 集美大学水产学院 福建省高校水产科学技术与食品安全重点实验室 厦门 361021;

② 德克萨斯州立大学化学和生物化学系 圣马克斯 美国 78666

摘要: 在脊椎动物中,雄激素的生理作用主要是通过核雄激素受体(nuclear androgen receptor, nAR)介导的,这种转录因子属于核受体超家族成员。从哺乳动物到硬骨鱼类,均存在 nAR。与高等脊椎动物不同的是,由于基因倍增等原因,部分硬骨鱼类 nAR 存在 2 种亚型。它们在鱼类胚胎发育和性腺发育过程中表现为不同的组织分布和表达类型。新近研究表明,雄激素也可以引起细胞的非基因组效应,即不通过经典的核受体做出反应,而是在质膜通过膜雄激素受体(membrane androgen receptor, mAR)来调节。本文就 nAR 的基因结构、分子生物学特性、组织分布、激素亲和力等方面的研究进行综述的同时,也对鱼类 mAR 的激素亲和特性、组织分布及其与生殖周期关系等方面的研究做了介绍。

关键词: 雄激素受体;基因结构;性别分化;配体亲和力;硬骨鱼

中图分类号:Q492 文献标识码:A 文章编号:0250-3263(2011)04-150-11

Androgen Receptor in Teleosts

PU Lu-Lu^① ZHANG Zi-Ping^② WANG Yi-Lei^{①*} CHEN Yun^①

① *The Key Laboratory of Science and Technology for Aquaculture and Food Safety,*

Fisheries College, Jimei University, Xiamen 361021, China;

② *Department of Chemistry and Biochemistry, Texas State University, San Marcos, TX 78666, USA*

Abstract: The biological activity of androgens is mediated by the nuclear androgen receptor (nAR) in vertebrates. nAR is a ligand-regulated transcriptional factor, which belongs to the nuclear receptor superfamily. nAR has been characterized from mammals to teleosts. The nAR subtype is found to exist in two different isoforms in several fish species due to a teleost specific gene duplication event. These subtypes of nAR form two distinct molecular clusters and display different tissue distributions and expression patterns during embryogenesis and gonad development. Recently, increasing evidence has shown the nongenomic or cell surface receptor (the membrane androgen receptor, mAR)-mediated actions of androgen. Here we review the gene structure; molecular and biological characteristics; tissue distribution; and ligand-binding features of nAR. Furthermore, we also review the characteristics, distribution and relationship of mAR with regards to the reproductive cycle in teleost fish.

Key words: Androgen receptor; Gene structure; Sex differentiation; Ligand-binding; Teleost

基金项目 国家自然科学基金项目(No. 30600467),福建省科技重点项目(No. 2008N0121),集美大学创新团队基金项目(No. 2010A001);

* 通讯作者, E-mail: ylwang@jmu.edu.cn;

第一作者介绍 蒲鲁鲁,女,硕士研究生;研究方向:鱼类生殖生理学;E-mail:380182237@qq.com。

收稿日期:2010-11-29,修回日期:2011-04-27

雄激素与脊椎动物生殖系统的发育、分化、成熟和维持密切相关,并在不同的发育阶段发挥着不同的作用,是脊椎动物精子发生的主要调节激素^[1]。雄激素还可降低未成熟卵母细胞转化为成熟细胞和正常胚胎的能力^[2]。在鱼类性腺分化的研究中,研究者应用雄激素分别诱导点带石斑鱼(*Epinephelus coioides*)^[3]、鲑点石斑鱼(*E. fario*)^[4]、赤点石斑鱼(*E. akaara*)^[5]等鱼类,使其成功发生性转化。已有研究发现,雄激素睾酮(testosterone, T)能够促使未成熟虹鳟(*Oncorhynchus mykiss*)的性腺发育^[6]。雄激素的这些作用需要通过特定的核雄激素受体(nuclear androgen receptor, nAR)来完成。AR属于核受体超家族(nuclear receptor super family)中的一员,是一种配体依赖性的反转录调节蛋白。其介导雄激素的多向效应,在各种发育和生理过程中有着广泛的作用。

1 鱼类 nAR 基因研究概况

nAR 基因具有高度的保守性,鱼类首个 AR 基因 1999 年在日本鳗鲡(*Anguilla japonica*)中被成功克隆后,在鲤形目、鲈形目和鲇形目等 10 个目共 25 种鱼类中均陆续克隆了 nAR 的全长基因(表 1)。

目前研究表明,两栖类、鸟类及哺乳类中只存在一种 nAR 基因。由于在进化中经历了一次特有的基因组倍增过程,鱼类拥有两种亚型的 nAR 基因,分别为 nAR α 和 nAR β 。在细须石首鱼(*Micropogonias undulatus*)^[7]、副鲈(*Paralabrax clathratus*)^[8]、虹鳟^[9]、日本鳗鲡^[10]、欧洲鳗鲡(*A. anguilla*)、食蚊鱼(*Gambusia affinis*)^[11]、青鳉(*Oryzias latipes*)、伯氏朴丽鱼(*Haplochromis burtoni*)、尼罗罗非鱼(*Oreochromis niloticus*)、三刺鱼(*Gasterosteus aculeatus*)^[12]等鱼类中都已成功克隆到 2 种亚型的 nAR 基因。而在金鱼(*Carassius auratus*)、斑马鱼(*Danio rerio*)、黑鲷(*Pagrus major*)、南方鲇(*Silurus meridionalis*)等鱼类中的只发现一种 nAR 基因。

2 硬骨鱼类 nAR 的分子结构及其活性调节

鱼类 nAR 基因与其他脊椎动物 nAR 基因结构相似。如斑马鱼 nAR 与人类(*Homo sapiens*)nAR 一样也包含 8 个外显子和 7 个内含子^[13-15]。nAR 属于类固醇激素受体基因家族中的一员,nAR 外显子编码的蛋白结构域与该基因家族中其他成员编码的蛋白结构域具有相似的功能。其中,第一个外显子编码的蛋白结构域称为氨基端结构域(N-terminal domain, NTD),又称转录激活区。序列分析显示,硬骨鱼类 nAR 转录激活区的保守性主要集中在 20%~50% 之间,较低保守性的 NTD 是目前研究的重点。并且在 NTD 区域中包含一个转录激活区域——AF₁(activation function 1),与转录活性有关。第二、三外显子编码 nAR 的 DNA 结合区(DNA-binding domain, DBD),负责与靶基因上相应的反应元件(androgen response element, ARE)结合,并在受体的二聚化及核定位序列(nuclear localization sequence, NLS)的形成中起到一定作用。DBD 含有由 8 个保守的半胱氨酸残基组成的 2 个锌指结构,其中第一个锌指结构对于识别及结合靶基因的特定序列有关,而第二个锌指结构通过与第一个锌指结构的相互作用来稳定与 nAR 反应元件的结合^[16]。在 2 个锌指结构中分别含有一个重要的结构,P-box(GSCKV)和 D-box(ASRND)。P-box 可以特异地识别并结合靶基因的雄激素反应元件,而 D-box 则可以识别 ARE 之间的空间序列并促使 AR 二聚体的形成^[17]。DBD 区域具有高度的保守性,如本实验室获得的大黄鱼(*Larimichthys crocea*)DBD 与非洲爪蟾(*Xenopus laevis*)及人类的相似性均高达 91%。第四到第八个外显子编码 nAR 蛋白的最后一个结构域——配体结合区(ligand-binding domain, LBD),该区域位于 nAR 的 C 端,由 12 个不连续的 α 螺旋组成,对特异性配体的识别及构象变化的诱导起到重要的作用^[16]。在 LBD 区存在 5 个亮氨酸残基形成的“亮氨酸拉链”,用以

表 1 在 NCBI 数据库收录的鱼类 nAR 基因
Table 1 The fish nAR genes included in the NCBI database

分类 Classification	名称 Name	亚型 Subtype	基因收录号 GenBank
鲈形目	尼罗罗非鱼	α	BAB20081.1
	<i>Oreochromis niloticus</i>	β	BAB20082.1
	伯氏朴丽鱼	α	AAD25074.2
	<i>Haplochromis burtoni</i>	β	AAI92878.2
	狼鲈鱼 <i>Dicentrarchus labrax</i>	/	AAT76433.1
	西氏拟隆头鱼 <i>Pseudolabrus sieboldi</i>	/	ADI24924.1
	三斑海猪鱼 <i>Halichoeres trimaculatus</i>	/	AAC48340.1
	真鲷 <i>Pagrus major</i>	/	BAA33451.1
	黑鲷 <i>Acanthopagrus schlegelii</i>	/	AAO61694.1
	细须石首鱼 <i>Micropogonias undulatus</i>	/	AAU09477.1
鲤形目	大黄鱼 <i>Larimichthys crocea</i>	/	ADD39720.1
	斑马鱼 <i>Danio rerio</i>	/	ABO47800.1
	金鱼 <i>Carassius auratus</i>	/	AAM09278.1
	倒刺鲃 <i>Spinibarbus denticulatus</i>	/	ACA96518.1
	黑头软口鲮 <i>Pimephales promelas</i>	/	AAF88138.2
	稀有 鲫 <i>Gobiocypris rarus</i>	/	ADC35724.1
鲇形目	虹鲿 <i>Oncorhynchus mykiss</i>	α	NP_001117656.1
		β	BAA32785.1
	日本鳗鲡 <i>Anguilla japonica</i>	α	BAA75464.1
		β	BAA83805.1
	欧洲鳗鲡 <i>A. anguilla</i>	α	CBV44424.1
	β	CBV44425.1	
鲿形目	食蚊鱼 <i>Gambusia affinis</i>	α	BAD52085.1
		β	BAD81046.1
	花溪鱼 <i>Kryptolebias marmoratus</i>	α	ABC68615.1
	β	ABC68616.1	
鲟针鱼目	青鳉 <i>Oryzias latipes</i>	α	NP_001164304.1
		β	BAI58984.1
鲟形目	杂交鲟 <i>Acipenser ruthenus</i> × <i>Huso huso</i>	/	AB213020.1
刺鱼目	三刺鱼 <i>Gasterosteus aculeatus</i>	α	BAI68266.1
		β	BAI68267.1
鲑形目	大西洋鲑鱼 <i>Gadus morhua</i>	/	ACN97554.1
鲽形目	半滑舌鳎 <i>Cynoglossus semilaevis</i>	/	ACH68602.1
骨舌鱼超目	银龙鱼 <i>Osteoglossum bicirrhosum</i>	/	BAI58986.1

表中“/”表示所获得的基因只有一种,未区分为 α 或 β。

In the table, “/” means only one gene obtained which does not divide into α and β.

稳定 nAR 二聚体^[18]。与 NTD 区域一样, LBD 区也包含一个转录激活区域 (AF-2), 是招募共激活因子所必须的。此外, LBD 区还包括一个核定位信号、热休克蛋白 (heat shock protein, Hsp) 相互作用区域和一个二聚化区域^[19]。序列分析显示, 硬骨鱼类两种亚型 nAR 的 DBD 和 LBD 功能区高度保守, 保守性可达到 85% 到 100% 之间, 与人类、大鼠 (*Rattus norvegicus*) 和

家鼠 (*Mus musculus*) 的 DBD 及 LBD 区也具有高度的相似性 (70% ~ 90%)。在 DBD 和 LBD 之间, 存在一段铰链区, 该区域影响 nAR 的核定位目标, 删除该区域可明显降低配体诱导的转录效率^[20]。

大多数 nAR 在与相应的配体结合之前, 位于细胞质中, 并与热休克蛋白分子等分子伴侣相结合。当存在可与受体相结合的配体时,

nAR 发生构象变化,释放热休克蛋白的同时与相应配体结合并转移至细胞核中。虽然很多研究表明与配体结合之前,nAR 存在于细胞质中,但也不排除大量的 nAR 本身就是位于细胞核内的可能^[16]。

3 硬骨鱼 nAR 表达与生理功能

鱼类 2 种 nAR 的组织表达模式存在很大区别。如 Sperry 等^[8]对细须石首鱼的研究发现,nAR α 主要在雌性和雄性的脑组织中表达;nAR β 在脑、卵巢和精巢组织中均有发现^[7]。除了分布不同外,两种受体在组织中的数量也不相同。Takeo 等^[9]研究发现,虹鳟 nAR α 在精巢、卵巢、脑、垂体、心和肝中均有表达,nAR β 只在精巢、卵巢、脑和垂体中有表达,两者在精巢中的表达量比卵巢中高。对日本鳗鲡 nAR β 组织表达的研究显示,nAR β 只在脾、肌肉和精巢中有表达,而 nAR α 在心、肾、脾、肝、肌肉、精巢、卵巢和脑中均有表达^[10]。以上研究显示,nAR β 基因仅在一些组织中表达,而 nAR α 则在许多组织中普遍表达,在一些主要组织中高水平表达。

目前,在斑马鱼、半滑舌鳎和南方鲇中只克隆到一种 nAR,且在鱼类中存在相似的组织表达模式。Hossain 等^[21]对斑马鱼的研究表明,nAR mRNA 在雌雄鱼各个组织器官中均有表达,在肾和表皮中的表达量最高,在脑和眼中的表达量最低,且 nAR 在雄性的性腺和肌肉中表达量显著高于雌性相应的组织器官。温海深等^[22]对雄性半滑舌鳎的研究发现,nAR 基因在雄性半滑舌鳎的精巢、肝、胃、脾、肾、头肾、肠、鳃、心、脑和肌肉 11 种组织器官中均有表达,其中,肾的表达量最高,鳃中最低。同样,黄宝锋^[23]对南方鲇 nAR 研究表明,在雌雄鱼的脑、肌肉、肾、脾、性腺、肝、心、鳃和垂体中均有表达,其中雄鱼在其垂体、肝、肌肉中的表达量较高;而雌鱼在其脑、垂体、鳃、心、肝和肌肉中的表达量较高。本实验室在大黄鱼中仅发现一种 nAR 基因,其在性腺和肝中大量表达,在肌肉、鳃、脾、心、脑、肾、胃、眼和肠等组织中微量表

达,这与斑马鱼等鱼类 nAR 组织表达情况相似。虽然研究显示狼鲈中也只存有一种 nAR 基因,但是狼鲈 nAR 表达模式与日本鳗鲡和虹鳟 nAR β 表达模式相似,都仅限于一些组织。狼鲈 nAR 在精巢、卵巢中大量表达,且精巢表达量显著高于卵巢。在其他一些组织,如脑、头肾、肝和脾中也有 nAR 的微量表达^[24]。

斑马鱼早期发育过程中 nAR mRNA 表达呈先降低再升高的趋势,50% 外包之前的胚胎中 nAR mRNA 表达量基本恒定,50% 外包时期显著降低,并在随后发育过程中显著升高。在精巢和卵巢发育初期斑马鱼 nAR mRNA 表达水平相似,随后在性腺发育过程中精巢的 nAR 表达量显著增加^[21]。与斑马鱼性腺发育过程中 nAR mRNA 表达相类似的情况在雌雄异体的欧洲狼鲈中也有发现。半定量 PCR 研究雌、雄群体狼鲈从 50 DPH (days post hatching) 到 300 DPH 不同发育时期 nAR 的表达情况,结果显示,在性腺发育的早期 (< 100 DPH),雌、雄群体 nAR mRNA 表达量都非常低。在雄性群体中,从 150 DPH 表达量开始升高并在 250 DPH 阶段达到最高。雌性群体中,nAR mRNA 在 250 DPH 表达量达到最高,但雄性群体表达量显著高于雌性群体^[24]。而在本实验室研究发现,在大黄鱼胚胎发育过程中 nAR 表达量呈现先上升再下降的趋势。其在囊胚期表达量达到最高,随后显著下降。

nAR mRNA 在不同组织中的泛表达证明雄激素具广泛的生物学作用。在雄性倒刺鲃中大量 nAR mRNA 出现在性腺完全恢复阶段的垂体及恢复后期的脑中^[25],在金鱼中 nAR mRNA 在整个生殖过程中的垂体及生殖后期的脑中表达,且脑和垂体中雄激素直接通过雄激素受体调节促黄体激素(LH)的合成及分泌^[26]。在伯氏朴丽鱼中发现 2 种 nAR 亚型在端脑和间脑大量表达,nAR α 主要表达在间脑视前区的神经元中,而 nAR β 在端脑的背部和腹侧区域、视前区和下丘脑腹侧和背部表达^[27-28]。下丘脑神经元合成和释放促性腺激素释放激素 1 (GnRH1),并通过垂体-下丘脑-性腺轴来调节

脊椎动物的繁殖^[29]。在伯氏朴丽鱼中所有视前区的 GnRH1 释放神经元均表达 *nAR α* 和 *nAR β* , 推测硬骨鱼下丘脑神经中雄激素可通过其受体调节 GnRH1 的释放进而调节鱼类生殖能力。此外, 在雌雄成熟斑马鱼脑的视前区和下丘脑中存在 *nAR* 高表达^[30], 在脊椎动物脑中这些区域控制着内分泌激素的分泌, 进而推测 *nAR* 在脑中的表达对鱼类生殖行为产生调节作用。

雄激素及 *nAR* 被证实雄性正常的精子发生和生殖力方面发挥重要作用^[31]。*nAR* 已经在哺乳动物间质细胞、支持细胞、生精小管肌样细胞以及精细胞中被发现, 并证实小鼠睾丸细胞中 *nAR* 在正常精子发生过程中发挥重要作用^[32-34]。在鱼类, 支持细胞与精原细胞发育相关, 从 *nAR* 在斑马鱼精巢支持细胞中高表达可以推测在鱼类 *nAR* 能够刺激精原细胞的增殖和分化^[35]。在日本鳗鲡整个精子发生过程中, 11-KT 在早期精原细胞和周围一些快速增殖的精原细胞中发挥作用, *nAR* 在精巢早期发育阶段大量表达说明, 雄激素与 *nAR* 结合在调节雄性鱼类精子发生过程中发挥重要作用^[36]。最近研究显示, 当使用 *nAR* 拮抗剂氟他米特处理黑头呆鱼 (*Pimephales promelas*) 成熟雄性个体后, 可引起抗苗勒氏管激素 (anti-Müllerian hormone, *amh*) 表达的显著下调^[37]。而 *amh* 在鱼类精巢发育过程中通过下调芳香化酶基因 *cyp19a1a* 的表达发挥一定作用, 因此可以进一步证实雄激素受体在调节鱼类精巢发育中发挥作用。

在雌性生殖功能中 *nAR* 也是非常重要的。在人类、非人灵长类以及其他哺乳动物的卵巢中发现 *nAR* mRNA 及其蛋白在发育中的滤泡细胞粒层细胞中表达^[38-40]。在 *nAR* 敲除的雌性小鼠中滤泡生成存在缺陷, 从而引起生殖能力的下降^[41-42]。研究还发现粒层细胞中 *nAR* 的表达与滤泡发育和粒层细胞成熟呈现相反关系, Hillier 等认为这种受体表达模式可能是最终卵泡成熟发生所必须的^[43]。在一些非哺乳动物包括鸡 (*Gallus gallus*)^[43]、爪蟾^[44] 和鱼类

中, *nAR* 在卵巢功能上也有非常重要的作用。Tosaka 等^[45] 在日本鳗鲡中通过实时定量 PCR 和原位杂交技术研究了 *nAR* 两种亚型在人工诱导不同发育阶段的卵巢中 mRNA 表达水平及其定位, 发现 *nAR α* mRNA 从卵黄发生前期到卵黄发生晚期达到最高水平, 而 *nAR β* mRNA 从卵黄发生前期到卵黄发生中期达到最高水平, 且分别主要出现在滤泡细胞和所有发育阶段产卵层的上皮细胞中。在日本鳗鲡卵巢中 11-KT 靶细胞主要是滤泡细胞和产卵层的上皮细胞, 进而可以推测雄激素作为卵子发生直接调控因子通过雄激素受体在卵母细胞发育过程中发挥重要作用。在澳洲鳗鲡 (*A. australis*) 中, 雄激素 11-KT 可以通过雄激素受体对卵黄卵母细胞的发育进行调控, 从而刺激卵巢中甘油三酯的积累并增大卵母细胞直径^[46]。

4 *nAR* 基因与鱼类性分化的关系

在性别分化过程中雄性和雌性之间 *nAR* 的表达差异说明 *nAR* 在控制鱼类性分化过程中起重要作用。在三斑海猪鱼 (*Halichoeres trimaculatus*) 具两性生殖腺的个体和雄性个体中, 其成熟精巢 *nAR* mRNA 表达水平均高于成熟卵巢中 *nAR* mRNA 表达水平。三斑海猪鱼 *nAR* mRNA 组织表达研究发现其在性腺和脑中高水平表达, 且在性腺发育不同阶段不存在转录水平的差异。但在雄性转变为雌性的末期, 脑中 *nAR* 转录水平高于雌性和雄性阶段, 证明脑中 *nAR* mRNA 高水平表达与性别改变密切相关。在成熟卵巢中 *nAR* mRNA 表达水平低于具两性生殖腺的卵巢, 证明 *nAR* mRNA 表达水平的降低可能与该鱼类先发育为雄性后发育为雌性的性逆转有关^[47]。He 等^[48] 在黑鲷的研究中发现, 在具两性生殖腺的精巢及成熟精巢的 1 龄和 2 龄鱼中 *nAR* mRNA 的表达量相似, 且均比成熟卵巢中表达量高。从而证明在雄性转变为雌性之前, 具两性生殖腺的精巢仍停留在活性期。与 1 龄及 2 龄时相比, 当鱼体到达 3 龄时, 在两性生殖腺的精巢中 *nAR* 转录水平大幅降低, 说明两性生殖腺的精巢在鱼到

达3龄时对激素诱导的敏感性降低。研究还发现,3龄鱼 *nAR* 的降低也可能与精子生成量下降及11-KT的合成量降低有关,11-KT可能比T在影响黑鲷 *nAR* 作用方面更有效。在两性生殖腺的卵巢和成熟精巢中发现 *nAR* 转录处于较低水平。初期卵母细胞及卵黄发生期的卵母细胞(vitellogenic oocyte)分别是黑鲷两性生殖腺的卵巢和性转变为雌性的卵巢的主要生殖细胞^[49],研究发现卵黄发生期的卵母细胞比初期卵母细胞存在更低水平的 *nAR* 转录,这与三斑海猪鱼的研究结果相似,进一步说明 *nAR* 转录水平的降低与性别变化过程有关。斑马鱼成熟精巢组织中 *nAR* 原位杂交结果显示,其在早期精原细胞相关的支持细胞亚群中高水平表达,进一步证明支持细胞是11-KT的作用目标,进而促进了精原细胞的增殖和分化^[35, 50]。虽然在虹鳟鱼性腺分化期没有雄激素的合成,但是外源雄激素可以与雄激素受体结合,从而将遗传雌性虹鳟鱼转变为生理雄性个体^[51]。

5 硬骨鱼 *nAR* 对不同雄激素配体亲和力的生物学特征研究

硬骨鱼具有不同的雄激素,如睾酮(T)、11-KT、 α -二氢睾酮(5 α -dihydrotestosterone, DHT)等。这些不同的雄激素在生理功能和作用方面扮演不同的角色^[52]。T在雌性和雄性鱼类促性腺激素分泌物的类固醇激素反馈调节中起重要作用,11-KT能够控制雄性性腺分化、雌雄异型和精子发生,但在雌性个体中其作用还不清楚。

关于多种天然或人工合成的雄激素,17- α 甲基睾酮(17- α methyltestosterone, MT)和17 α -二甲基-19-去甲睾酮(17 α -dimethyl-19-nortestosterone, mibolone, MB)以及11 β -羟基睾酮(11 β -hydroxytestosterone, 11 β -HSD)和雄烯二酮(androstadienone, ASD)对鱼类雄激素受体亲和力的研究已有不少报道。

在大西洋鲑鱼(*Salmo salar*)和副鲈的研究中发现 *nAR α* 和 *nAR β* 与不同类型雄激素的亲和能力不同。*nAR α* 与 T 的亲和力最高,其次

是 DHT 和 11-KT。*nAR β* 则与 DHT 结合亲和力最高,其次是 T 和 11-KT^[8]。大西洋鲑鱼 *nAR α* , 金鱼脑组织^[53] 和虹鳟鱼淋巴细胞中^[54] 的 *nAR* 对 T、DHT 和 11-KT 有着相似的配体亲和性,而且,大西洋鲑鱼 *nAR α* 和金鱼脑组织的 *nAR* 与 MB 有着较低的亲和力,但虹鳟鱼的 *nAR* 对这种合成型雄激素没有亲和力。与 *nAR α* 只与 T 亲和力最高不同, *nAR β* 与多种天然及合成型雄激素都具有高的亲和力,这与银鲑鱼(*O. kisutch*) 卵巢中鉴定到的 *nAR* 相类似^[55]。

斑马鱼 *nAR* 可以与高亲和力的雄激素结合并具有雄激素依赖性转录能力^[35]。在雄性斑马鱼中 *nAR* 对两种合成型雄激素 MT 和 MB 具有最高的亲和力。天然雄激素, T 和 11-KT 与雄性斑马鱼 *nAR* 也具有较高的亲和力,且 T 呈现出的亲和力比 11-KT 更高一些。在斑马鱼中, DHT 与 *nAR* 的亲和力同 T 一样,都高于 11-KT。在 Jørgensen 等^[17] 人的研究中斑马鱼 *nAR* 与 DHT、11-KT 和 T 的亲和力也呈现相类似的结果。在三刺鱼的研究中发现 *nAR* 可优先被 11-KT 激活^[12]。但在各种雄激素的受体激活能力研究中, DHT 的结合能力比 11-KT 的强。11-KT 和 DHT 在斑马鱼及三刺鱼中与 *nAR* 具有类似的相互作用能力,在斑马鱼中 DHT 和 T 对 *nAR* 的诱导效力也高于 11-KT^[35]。这同细须石首鱼 *nAR β* 亚型及黑头软口鲷(*Pimephales promelas*) *nAR*^[56] 的雄激素亲和力研究结果相似。进一步比较斑马鱼和三刺鱼 *nAR* 被不同雄激素诱导的相对效力,结果显示在斑马鱼中 DHT 比其在三刺鱼中的诱导效力弱^[21]。

在日本鳗鲡中, 11-KT 以及 MB 和 MT 在调节 *nAR β* 活性方面是最有效力的。T、11 β -HSD 和 ASD 也可以有效调节受体活性,但是他们的效力相比 11-KT 低得多,而其他雄激素相关的类固醇激素则不能调节受体活性^[57]。这些结果证明鳗鲡 *nAR β* 主要的天然配体是 11-KT。研究还发现,在日本鳗鲡的 *nAR α* 和 *nAR β* 之间存在 3 种主要的配体亲和差异^[57]。首先,与

nAR α 不同,人工合成的雄激素(MB 和 MT)比 DHT 在诱导鳊鲮 nAR β 转录活性方面更为有效。其次,ASD 能诱导鳊鲮 nAR β 较弱的转录活性,而对鳊鲮 nAR α 没有显著的诱导作用。最后,在许多种硬骨鱼中作为诱导成熟的 17 α , 20 β -二羟黄体酮(17 α , 20 β -dihydroxy-4-pregnen-3-one),可以微弱诱导鳊鲮 nAR α 的转录活性,但其不能诱导鳊鲮 nAR β 的转录活性。

以上研究结果显示,硬骨鱼类的 nAR 对雄激素的亲合性大致分为 2 种,一种是亲和和特异性较强的 nAR α ,其只对少数雄激素具有较高的亲和性。如,大西洋鲑鱼的 nAR α 、虹鳟淋巴细胞中的 nAR 等。另外一种则是对广泛雄激素均具有亲和性的 nAR β 。如,大西洋鲑鱼 nAR β 、金鱼脑组织的 nAR、斑马鱼 nAR、日本鳊鲮 nAR β 等。鱼类 2 种 nAR 与 2 种雄激素有着不同的亲和力,说明 2 种 nAR 分布在鱼类不同组织中发挥着不同的生理作用。

6 膜雄激素受体

通常雄激素与特定的细胞内 nAR 结合之后,转移至核内调控雄激素及相关基因的表达。然而在近几年,一些研究表明雄激素也可以引起细胞的非基因组效应,即不通过经典的核受体做出反应,而在质膜通过表面受体来调节。例如睾酮,它作为一种类固醇激素已经被证明能够发挥基因组效应和非基因组效应。

基因组效应是雄激素分子穿过质膜并结合到 nAR 之后,激素-受体复合物转移到细胞核中,从而诱导或者抑制靶基因的转录。由于这种激素作用机制包括基因的转录和翻译过程,因此需要较长的时间才能发挥作用。而非基因组效应可在短短的几分钟内完成,它通过快速诱发第二信使信号发生转移,包括自由钙离子浓度的增长和蛋白激酶 A,蛋白激酶 C 和促有丝分裂活性蛋白激酶(MAPKs)的激活等,这些第二信使的变化将参与 nAR 或者其他转录因子的活性调节^[58](图 1)。由膜雄激素受体调节(membrane androgen receptor, mAR)的非基因组效应在哺乳动物心肌细胞^[59]、格根包尔氏

细胞^[60]、骨骼肌细胞^[61]、巨噬细胞^[62]、T 细胞^[63]及生殖细胞^[64]等细胞类型中均已有报道。

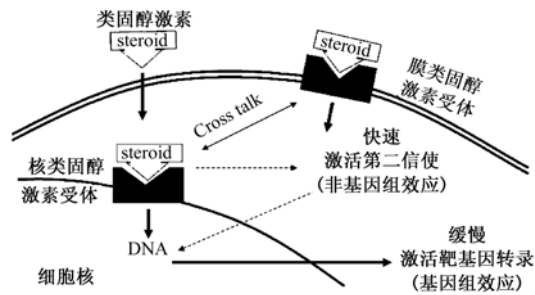


图 1 靶细胞中雄激素活性的主要受体调节机制^[65]

Fig. 1 Major receptor-mediated mechanisms of steroid action at target cells

在基因组效应和非基因组效应之间存在串联的可能。因此,雄激素的活性机制也包括细胞内第二信使通过细胞内核受体改变基因转录,以及通过膜受体改变基因转录效率。There is a potential cross talk between these two signaling pathways. Additional mechanisms of androgen action that have been identified involve activation of intracellular second messengers through the intracellular nuclear receptor and alterations in gene transcription via membrane receptor.

近期鱼类 mAR 的研究成果主要来自 Peter Thomas 实验室,且均以细须石首鱼为研究对象。2003 年,他们通过使用 nAR 拮抗剂醋酸环丙氯地孕酮处理石首鱼卵巢,发现 nAR 拮抗剂并不能阻碍雄激素 DHT 和 11-KT 抑制促性腺激素诱导 17- β 雌二醇的生成^[66]。与小鼠 T 细胞质膜雄激素受体的研究相似^[63],将 DHT 与不能透过细胞膜的牛血清蛋白(BSA)结合,发现 DHT-BSA 仍能对石首鱼卵巢雌激素的合成产生抑制作用,这表明雄激素在石首鱼卵巢细胞表面发挥作用。此外,使用转录阻断剂放线菌素 D 不能逆转雄激素在石首鱼卵巢雌二醇生成中的抑制作用,进而说明在细须石首鱼卵巢细胞雄激素可以通过非基因组机制发挥作用。这些研究表明在体外培养的细须石首鱼卵巢组织细胞表面,雄激素通过一种快速的非基因组机制抑制卵巢类固醇的生成。2004 年, Peter Thomas 实验室全面地研究了细须石首鱼卵巢膜雄激素受体的激素亲和特性^[67]。实验

获得的结果与之前 Pottinger 等^[68]对褐鳟 (*Salmo trutta*)及虹鳟鱼嗅觉组织 mAR 的研究相一致,在石首鱼卵巢质膜也存在一种特异性的、高亲和力、低容量且可逆性的 mAR。mAR 在卵巢等生殖组织及脑中对睾酮均具有较高的亲和力,而在心、躯干肌、鳃和肠中仅有少量结合。与褐鳟嗅觉组织 mAR 亲和性相比,石首鱼卵巢中 mAR 亲和力较弱,但其结合容量较高。同时,研究还发现在雌性细须石首鱼中 mAR 与生殖周期相关,在完全成熟的石首鱼卵巢中产生大量雄激素,该时期的 mAR 浓度也最高;然而,在衰退期卵巢中仅有很少量的 mAR,只产生少量的类固醇,即在石首鱼生殖周期中血浆类固醇水平与 mAR 浓度呈正相关。这些结果说明雄激素通过 mAR 调节的非基因组效应在卵巢末期及卵母细胞生长过程中发挥重要作用。2006 年,该实验室通过配体亲和竞争试验发现,细须石首鱼性腺中 mAR 同膜孕激素受体 (mPR) 和膜雌激素受体 (mER) 一样,可能是作为一种 G 蛋白偶联受体激活 G 蛋白,从而引起配体与受体的结合^[69]。2007 年,该实验室在细须石首鱼卵巢中纯化获得一种发挥雄激素典型膜受体结合特性的蛋白,根据该蛋白获得的多克隆抗体来筛选石首鱼卵巢 cDNA 文库,确定了一种编码 40 ku、具跨膜结构域蛋白质的 cDNA。结构分析显示这种新基因在核苷酸和氨基酸水平上与之前研究的核类固醇激素受体或者类固醇膜受体之间不存在序列相似性。随后的 Western blot 与定量分析显示膜雄激素受体蛋白及其 mRNA 在石首鱼脑和肝等生殖组织中表达,而在心、鳃和肠中存在低量表达或者不表达,这与之前 mAR 配体亲和研究结果一致。此外,在卵巢发育周期这种新蛋白在体外经促性腺激素和类固醇激素处理后可上调表达^[70]。以上研究结果证实了在鱼类卵巢中存在一种特异性的 mAR,并在鱼类生殖过程中发挥重要生理作用。

7 结 论

目前已经在脊椎动物(鱼类、两栖类、鸟类

和哺乳类等)中克隆了 nAR 基因,在部分硬骨鱼类(如虹鳟等)已经克隆到 2 个由不同基因编码的 nAR。部分硬骨鱼类可能由于基因组加倍后丢失,仅具有一种亚型的 nAR 基因,详细的机制还有待进一步的研究。nAR 的结构、功能及影响因素的研究已经有很大突破,但 nAR 基因还存在非常广泛的研究空间。对该基因在机体内的共激活因子和下游靶基因进行进一步研究,将有助于人们对 nAR 在鱼类性腺发育和性别分化的作用机理有更深刻的理解。

参 考 文 献

- [1] 郑新民,郑航,张林. 雄激素对精子发生的影响. 医学新知杂志, 2008, 18(1): 7-9.
- [2] Cheng G, Weihua Z, Mäkinen S, et al. A role for the androgen receptor in follicular atresia of estrogen receptor beta knockout mouse ovary. Biol Reprod, 2002, 66(1): 77-84.
- [3] Yeh S L, Kuo C M, Ting Y Y, et al. Androgens stimulate sex change in protogynous grouper, *Epinephelus coioides*: spawning performance in sex-changed males. Comp Biochem Physiol C: Toxicol Pharmacol, 2003, 135(3): 375-382.
- [4] Kuo C M, Ting Y Y, Yeh S L. Induced sex reversal and spawning of blue-spotted grouper, *Epinephelus fario*. Aquaculture, 1988, 74(1/2): 113-126.
- [5] 舒璇,张勇,刘晓春,等. 雄烯二酮对赤点石斑鱼内分泌及性腺发育的影响. 动物学报, 2006, 52(2): 316-327.
- [6] Crim L W, Evans D M. Influence of testosterone and/or luteinizing hormone releasing hormone analogue on precocious sexual development in the juvenile rainbow trout. Biol Reprod, 1983, 29(1): 137-142.
- [7] Sperry T S, Thomas P. Characterization of two nuclear androgen receptors in Atlantic croaker: comparison of their biochemical properties and binding specificities. Endocrinology, 1999, 140(4): 1602-1611.
- [8] Sperry T S, Thomas P. Identification of two nuclear androgen receptors in kelp bass (*Paralabrax clathratus*) and their binding affinities for xenobiotics: comparison with Atlantic croaker (*Micropogonias undulatus*) androgen receptors. Biol Reprod, 1999, 61(4): 1152-1161.
- [9] Takeo J, Yamashita S. Two distinct isoforms of cDNA encoding rainbow trout androgen receptors. J Biol Chem, 1999, 274(9): 5674-5680.

- [10] Ikeuchi T, Todo T, Kobayashi T, et al. cDNA cloning of a novel androgen receptor subtype. *J Biol Chem*, 1999, 274(36): 25205–25209.
- [11] Sone K, Hinago M, Itamoto M, et al. Effects of an androgenic growth promoter 17 β -trenbolone on masculinization of Mosquitofish (*Gambusia affinis affinis*). *Gen Comp Endocrinol*, 2005, 143(2): 151–160.
- [12] Olsson P E, Berg A H, Von Hofsten J, et al. Molecular cloning and characterization of a nuclear androgen receptor activated by 11-ketotestosterone. *Reprod Biol Endocrinol*, 2005, 3(1): 37–53.
- [13] Kuiper G G J M, Faber P W, Van Rooij H C J, et al. Structural organization of the human androgen receptor gene. *J Mol Endocrinol*, 1989, 2(3): 1–4.
- [14] Smolinsky A N, Doughman J M, Kratzke L T C, et al. Zebrafish (*Danio rerio*) androgen receptor: sequence homology and up-regulation by the fungicide vinclozolin. *Comp Biochem Physiol C: Toxicol Pharmacol*, 2010, 151(2): 161–166.
- [15] Lubahn D B, Joseph D R, Sullivan P M, et al. Cloning of human androgen receptor complementary DNA and localization to the X chromosome. *Science*, 1988, 240(4850): 327–330.
- [16] Gelmann E P. Molecular biology of the androgen receptor. *J Clin Oncol*, 2002, 20(13): 3001–3015.
- [17] Jørgensen A, Andersen O, Bjerregaard P, et al. Identification and characterisation of an androgen receptor from zebrafish *Danio rerio*. *Comp Biochem Physiol C: Toxicol Pharmacol*, 2007, 146(4): 561–568.
- [18] Pfahl M. Nuclear receptor/AP-1 interaction. *Endocr Rev*, 1993, 14(5): 651–658.
- [19] Lee H J, Chang C. Recent advances in androgen receptor action. *Cell Mol Life Sci*, 2003, 60(8): 1613–1622.
- [20] Simental J A, Sar M, Lane M V, et al. Transcriptional activation and nuclear targeting signals of the human androgen receptor. *J Biol Chem*, 1991, 266(1): 510–518.
- [21] Hossain M S, Larsson A, Scherbak N, et al. Zebrafish androgen receptor: isolation, molecular, and biochemical characterization. *Biol Reprod*, 2008, 78(2): 361–369.
- [22] 温海深, 张葭人, 陈彩芳, 等. 雄性半滑舌鲷雄激素受体基因的克隆与表达分析. *中国海洋大学学报: 自然科学版*, 2009, 39(3): 387–391.
- [23] 黄宝锋. 南方鲇雄激素受体 (AR) 全长 cDNA 的克隆及分析. 重庆: 西南大学硕士学位论文, 2008.
- [24] Blázquez M, Piferrer F. Sea bass (*Dicentrarchus labrax*) androgen receptor: cDNA cloning, tissue-specific expression, and mRNA levels during early development and sex differentiation. *Mol Cell Endocrinol*, 2005, 237(1/2): 37–48.
- [25] Liu X C, Su H L, Zhu P, et al. Molecular cloning, characterization and expression pattern of androgen receptor in *Spinibarbus denticulatus*. *Gen Comp Endocrinol*, 2009, 160(1): 93–101.
- [26] Huggard D, Khakoo Z, Kassam G, et al. Effect of testosterone on maturational gonadotropin subunit messenger ribonucleic acid levels in the goldfish pituitary. *Biol Reprod*, 1996, 54(6): 1184–1191.
- [27] Harbott L K, Burmeister S S, White R B, et al. Androgen receptors in a cichlid fish, *Astatotilapia burtoni*: structure, localization, and expression levels. *J Comp Neurol*, 2007, 504(1): 57–73.
- [28] Munchrath L A, Hofmann H A. Distribution of sex steroid hormone receptors in the brain of an African cichlid fish, *Astatotilapia burtoni*. *J Comp Neurol*, 2010, 518(16): 3302–3326.
- [29] Chen C C, Fernald R D. Distributions of two gonadotropin-releasing hormone receptor types in a cichlid fish suggest functional specialization. *J Comp Neurol*, 2006, 495(3): 314–323.
- [30] Gorelick D A, Watson W, Halpern M E. *Androgen receptor* gene expression in the developing and adult zebrafish brain. *Dev Dyn*, 2008, 237(10): 2987–2995.
- [31] Wang R S, Yeh S, Tzeng C R, et al. Androgen receptor roles in spermatogenesis and fertility: lessons from testicular cell-specific androgen receptor knockout mice. *Endocr Rev*, 2009, 30(2): 119–132.
- [32] Bremner W J, Millar M R, Sharpe R M, et al. Immunohistochemical localization of androgen receptors in the rat testis: evidence for stage-dependent expression and regulation by androgens. *Endocrinology*, 1994, 135(3): 1227–1234.
- [33] Janssen P J, Brinkmann A O, Boersma W J, et al. Immunohistochemical detection of the androgen receptor with monoclonal antibody F39.4 in routinely processed, paraffin-embedded human tissues after microwave pretreatment. *J Histochem Cytochem*, 1994, 42(8): 1169–1175.
- [34] Shan L X, Bardin C W, Hardy M P. Immunohistochemical analysis of androgen effects on androgen receptor expression in developing Leydig and Sertoli cells. *Endocrinology*, 1997, 138(3): 1259–1266.

- [35] De Waal P P, Wang D S, Nijenhuis W A, et al. Functional characterization and expression analysis of the androgen receptor in zebrafish (*Danio rerio*) testis. *Reproduction*, 2008, 136(2): 225–234.
- [36] Miura T, Yamauchi K, Takahashi H, et al. Hormonal induction of all stages of spermatogenesis *in vitro* in the male Japanese eel (*Anguilla japonica*). *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88(13): 5774–5778.
- [37] Filby A L, Thorpe K L, Maack G, et al. Gene expression profiles revealing the mechanisms of anti-androgen- and estrogen-induced feminization in fish. *Aquat Toxicol*, 2007, 81(2): 219–231.
- [38] Weil S J, Vendola K, Zhou J, et al. Androgen receptor gene expression in the primate ovary: cellular localization, regulation, and functional correlations. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83(7): 2479–2485.
- [39] Chaffin C L, Stouffer R L, Duffy D M. Gonadotropin and steroid regulation of steroid receptor and aryl hydrocarbon receptor messenger ribonucleic acid in macaque granulosa cells during the periovulatory interval. *Endocrinology*, 1999, 140(10): 4753–4760.
- [40] Hild-Petito S, Fazleabas A T. Expression of steroid receptors and steroidogenic enzymes in the baboon (*Papio anubis*) corpus luteum during the menstrual cycle and early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82(3): 955–962.
- [41] Shiina H, Matsumoto T, Sato T, et al. Premature ovarian failure in androgen receptor-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(1): 224–229.
- [42] Yeh S, Tsai M Y, Xu Q Q, et al. Generation and characterization of androgen receptor knockout (ARKO) mice; an *in vivo* model for the study of androgen functions in selective tissues. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(21): 13498–13503.
- [43] Hillier S G, Tetsuka M. Role of androgens in follicle maturation and atresia. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*, 1997, 11(2): 249–260.
- [44] Lutz L B, Cole L M, Gupta M K, et al. Evidence that androgens are the primary steroids produced by *Xenopus laevis* ovaries and may signal through the classical androgen receptor to promote oocyte maturation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(24): 13728–13733.
- [45] Tosaka R, Todo T, Kazeto Y, et al. Expression of androgen receptor mRNA in the ovary of Japanese eel, *Anguilla japonica*, during artificially induced ovarian development. *Gen Comp Endocrinol*, 2010, 168(3): 424–430.
- [46] Lokman P M, George K A N, Divers S L, et al. 11-Ketotestosterone and IGF-I increase the size of previtellogenic oocytes from shortfinned eel, *Anguilla australis*, *in vitro*. *Reproduction*, 2007, 133(5): 955–967.
- [47] Kim S J, Ogasawara K, Park J G, et al. Sequence and expression of androgen receptor and estrogen receptor gene in the sex types of protogynous wrasse, *Halichoeres trimaculatus*. *Gen Comp Endocrinol*, 2002, 127(2): 165–173.
- [48] He C L, Du J L, Lee Y H, et al. Differential messenger RNA transcription of androgen receptor and estrogen receptor in gonad in relation to the sex change in protandrous black porgy, *Acanthopagrus schlegeli*. *Biol Reprod*, 2003, 69(2): 455–461.
- [49] Huang J D, Lee M F, Chang C F. The morphology of gonadal tissue and male germ cells in the protandrous black porgy, *Acanthopagrus schlegeli*. *Zool Stud*, 2002, 41(2): 216–227.
- [50] Miura T, Miura C. Japanese eel: a model for analysis of spermatogenesis. *Zool Sci*, 2001, 18(8): 1055–1063.
- [51] Vizziano D, Randuineau G, Baron D, et al. Characterization of early molecular sex differentiation in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*. *Dev Dyn*, 2007, 236(8): 2198–2206.
- [52] Borg B. Androgens in teleost fishes. *Comp Biochem Physiol C: Toxicol Pharmacol*, 1994, 109(3): 219–245.
- [53] Pasmanik M, Callard G V. A high abundance androgen receptor in goldfish brain: characteristics and seasonal changes. *Endocrinology*, 1988, 123(2): 1162–1171.
- [54] Slater C H, Fitzpatrick M S, Schreck C B. Characterization of an androgen receptor in salmonid lymphocytes: possible link to androgen-induced immunosuppression. *Gen Comp Endocrinol*, 1995, 100(2): 218–225.
- [55] Fitzpatrick M S, Gale W L, Schreck C B. Binding characteristics of an androgen receptor in the ovaries of coho salmon, *Oncorhynchus kisutch*. *Gen Comp Endocrinol*, 1994, 95(3): 399–408.
- [56] Wilson V S, Cardon M C, Thornton J, et al. Cloning and *in vitro* expression and characterization of the androgen receptor and isolation of estrogen receptor alpha from the fathead minnow (*Pimephales promelas*). *Environ Sci Technol*, 2004, 38(23): 6314–6321.
- [57] Ikeuchi T, Todo T, Kobayashi T, et al. cDNA cloning of a novel androgen receptor subtype. *J Biol Chem*, 1999,

- 274(36): 25205–25209.
- [58] Peterziel H, Mink S, Schonert A, et al. Rapid signalling by androgen receptor in prostate cancer cells. *Oncogene*, 1999, 18(46): 6322–6329.
- [59] Vicencio J M, Ibarra C, Estrada M, et al. Testosterone induces an intracellular calcium increase by a nongenomic mechanism in cultured rat cardiac myocytes. *Endocrinology*, 2006, 147(3): 1386–1395.
- [60] Lieberherr M, Grosse B. Androgens increase intracellular calcium concentration and inositol 1, 4, 5-trisphosphate and diacylglycerol formation via a pertussis toxin-sensitive G-protein. *J Biol Chem*, 1994, 269(10): 7217–7223.
- [61] Estrada M, Liberona J L, Miranda M, et al. Aldosterone- and testosterone-mediated intracellular calcium response in skeletal muscle cell cultures. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2000, 279(1): E132–E139.
- [62] Benten W P, Lieberherr M, Stamm O, et al. Testosterone signaling through internalizable surface receptors in androgen receptor-free macrophages. *Mol Biol Cell*, 1999, 10(10): 3113–3123.
- [63] Benten W P, Lieberherr M, Giese G, et al. Functional testosterone receptors in plasma membranes of T cells. *FASEB J*, 1999, 13(1): 123–133.
- [64] Cárdenas H, Pope W F. Androgen receptor and follicle-stimulating hormone receptor in the pig ovary during the follicular phase of the estrous cycle. *Mol Reprod Dev*, 2002, 62(1): 92–98.
- [65] Thomas P, Tubbs C, Berg H, et al. Sex steroid hormone receptors in fish ovaries//Babin P J, Cerdà J, Lubzens E. *The Fish Oocyte*. Dordrecht; Springer, 2007: 203–233.
- [66] Braun A M, Thomas P. Androgens inhibit estradiol-17 β synthesis in Atlantic croaker (*Micropogonias undulatus*) ovaries by a nongenomic mechanism initiated at the cell surface. *Biol Reprod*, 2003, 69(5): 1642–1650.
- [67] Braun A M, Thomas P. Biochemical characterization of a membrane androgen receptor in the ovary of the Atlantic croaker (*Micropogonias undulatus*). *Biol Reprod*, 2004, 71(1): 146–155.
- [68] Pottinger T G, Moore A. Characterization of putative steroid receptors in the membrane, cytosol and nuclear fractions from the olfactory tissue of brown and rainbow trout. *Fish Physiol Biochem*, 1997, 16(1): 45–63.
- [69] Thomas P, Dressing G, Pang Y F, et al. Progesterin, estrogen and androgen G-protein coupled receptors in fish gonads. *Steroids*, 2006, 71(4): 310–316.
- [70] Hakan B, Thomas P. Isolation and characterization of cDNA from Atlantic croaker (*Micropogonias undulatus*) ovaries encoding a novel protein with the characteristics of a membrane androgen receptor. *Biol Reprod*, 2007, 77: 136.

欢迎订阅《动物学杂志》

《动物学杂志》是中国科学院动物研究所、中国动物学会主办的科技期刊,亦是中國自然科学核心期刊。主要报道动物学领域的最新研究成果,介绍有创见的新思想、新学说、新技术、新方法。报道范围既有宏观生态研究,又有微观实验技术。报道层次既有科学前沿性、资料性的,也有技术性、知识性的。稿件内容涉及范围广,实用性强,主要栏目有:研究报告、珍稀濒危动物、技术与方法、研究简报和快讯、科技动态等等。读者对象为动物科学领域的研究、教学、技术、管理人员及广大业余爱好者。

《动物学杂志》双月刊,16开,112页,2011年每册定价60元,全年360元,国内外公开发行。国内邮发代号:2-422;国外发行代号(Code No.):BMS8。全国各地邮局均可订阅。如未能在当地邮局订到,可与编辑部直接联系。本刊对在校学生及个人订户7折优惠(直接与编辑部联系订阅)。

地址:北京市朝阳区北辰西路1号院5号中国科学院动物研究所内《动物学杂志》编辑部

邮编:100101;电话:(010)64807162。

E-mail: journal@ioz.ac.cn。网址:dwzzz.ioz.ac.cn。

欢迎投稿、欢迎订阅、欢迎刊登广告。