

抑制素基因的研究进展

薛昱¹, 储明星², 周忠孝¹

(1. 山西农业大学动物科技学院, 太谷 030801; 2. 中国农业科学院畜牧研究所, 北京 100094)

摘要:抑制素是性腺分泌的一种糖蛋白激素,它具有抑制垂体促卵泡素合成和分泌的作用。介绍了抑制素 α 亚基基因(*INHA*)、抑制素 β_A 亚基基因(*INHBA*)、抑制素 β_B 亚基基因(*INHBB*)的克隆、结构、定位、多态性、表达、分子调节及其与繁殖性能和癌症的关系。绵羊*INHA*、*INHBA*和*INHBB*基因分别被定位到2q41→q43、4q26和2q31→q33。*INHA*、*INHBA*和*INHBB*基因对绵羊产羔数都有显著的影响。抑制素 β_B 亚基基因突变的雌性小鼠有明显的发育和繁殖缺陷。*INHA*基因与妇女卵巢早衰显著相关。

关键词:抑制素;抑制素基因;繁殖性能;癌症

中图分类号:Q75

文献标识码:A

文章编号:0253-9772(2004)05-0749-07

Advances on Inhibin Genes

XUE Yu¹, CHU Ming-Xing², ZHOU Zhong-Xiao¹

(1. College of Animal Science and Technology, Shanxi Agricultural University, Taigu 030801, China;

2. Institute of Animal Science, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100094, China)

Abstract: Inhibins are gonadal glycoprotein hormones belonging to the transforming growth factor- β superfamily that act to suppress pituitary follicle-stimulating hormone synthesis and secretion. In this paper, we briefly introduced the cloning, structure, localization, polymorphism, expression, molecular regulation of inhibin- α (*INHA*), - β_A (*INHBA*) and - β_B (*INHBB*) subunit genes and their relationships with reproductive performance and cancer. The inhibin genes (*INHA*, *INHBA* and *INHBB*) had significant effect on litter size in sheep. The ovine *INHA*, *INHBA* and *INHBB* genes had been mapped to chromosomes 2q41→q43, 4q26 and 2q31→q33, respectively. The female mice carrying *INHBB* mutations suffered from distinct developmental and reproductive defects. The *INHA* gene was significantly associated with premature ovarian failure in women.

Key words: inhibin; inhibin gene; reproductive performance; cancer

早在20世纪30年代,人们就认识到一种从性腺获取的抑制性物质——非类固醇物质,也就是今天我们了解的抑制素。性腺是体内抑制素的主要来源^[1]。Mason等鉴别出两种抑制素,具有一个共同的 α 亚基以及不同的 β 亚基(β_A 和 β_B)^[2];由此人们认识到抑制素是一种亚基二聚体,把 α 亚基和 β_A

亚基构成的抑制素称为抑制素A(inhibin A), α 亚基和 β_B 亚基构成的抑制素称为抑制素B(inhibin B)。作为一种糖蛋白激素,抑制素有效地抑制了垂体促卵泡素的合成和分泌,这也是抑制素研究得最清楚和最重要的功能。抑制素属于转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)超家族,该家

收稿日期:2003-07-07;修回日期:2003-10-17

基金项目:北京市自然科学基金资助项目(编号:5042017)和国家高技术研究发展计划(863计划)资助(课题编号:2002AA211081)[Supported by Beijing Natural Sciences Foundation of China (No. 5042017) and by National High Technology Research and Development Program of China (No. 2002AA211081)]

作者简介:薛昱(1979—),男,山西离石人,在读硕士生,研究方向:分子遗传学。Tel: 0354-6289295, E-mail: xueyu7908@yahoo.com.cn

通讯作者:储明星(1968—),男,安徽贵池人,博士,副研究员,研究方向:分子数量遗传学。Tel: 010-62816001, E-mail: mxchu@263.net

族成员参与体内各种影响细胞发育和分化的功能^[3]。抑制素的 α 亚基和 β 亚基都有保守的半胱氨酸残基,这与该家族中其他亚基的结构相似;抑制素在生长发育过程中有重要作用^[1]。本文主要介绍抑制素基因的研究进展。

1 抑制素基因克隆及基因结构特征

抑制素是由不同的亚基组成的二聚体,这些不同的亚基在体内由不同的基因编码,即抑制素 α 亚基基因(*INH A*)、 β_A 亚基基因(*INHBA*)、 β_B 亚基基因(*INHBB*)、 β_C 亚基基因、 β_D 亚基基因和 β_E 亚基基因等。

Adams 等用人抑制素 α 亚基重组体的 cDNA 探针筛选马睾丸 cDNA 文库,鉴别出 10 个阳性克隆,其中最大片段测序结果是 993bp^[4]。该片段包含编码 ARG-ARG(精氨酸-精氨酸)蛋白酶解加工的位点,紧随这一位点的下游序列长度是 402bp,编码一段 134 个氨基酸的蛋白。该序列与牛、猪、绵羊、小鼠和人的 cDNA 序列比较,同源性分别为 88%、87%、88%、82%、86%;成熟肽段氨基酸同源性分别为 99%、88%、92%、87%、86%。

Hiendleder 等在绵羊抑制素 α 亚基基因序列研究中,用联合亚克隆和引物步查的策略,从 3 个克隆(两个 Romanov 克隆和一个 Merino 克隆)中分离测序了 652 bp 的启动子区、完整的外显子 I (262 bp) 和 303 bp 的内含子。从两个 Romanov 克隆之一和一个 Merino 克隆中测定了外显子 II (821 bp)、新鉴定的 683 bp 内含子和 695 bp 的 3' 区^[5]。在绵羊 *INHBA* 基因的研究中,Hiendleder 等选择了 3 个黏粒克隆—1 个 Romanov 克隆和两个 Merino 克隆,阐明了 890 bp 启动子区、388 bp 外显子 I 和 225 bp 的内含子片的特征。从一个 Merino 克隆中确定

了外显子 II (821 bp)、288 bp 的 3' 区域,以及新加的 202 bp 的内含子片段。发现编码和非编码序列中有几个核苷酸替代,其中有一个核苷酸序列替代引起一个预测的氨基酸替换^[6]。

Schmitt 等研究了小鼠抑制素 β_C 亚基基因。该基因跨度约 14 kb,由两个外显子组成,被定位到小鼠 10 号染色体的末端。引物延伸分析表明转录大约开始于翻译起始位点的上游 130 bp 位置,并且启动子内没有 TATA 框。成年小鼠抑制素 β_C 亚基基因主要在肝脏内表达,从妊娠 14.5 天开始胚胎内的表达也可检测到^[7]。Esquela 等发现抑制素 β_C 亚基可能在肝脏生长中行使负调节因子的功能^[8]。而小鼠活化素 β_E 亚基,是从小鼠肝 cDNA 文库中分离出来一个新的编码小鼠活化素 β 亚基的 cDNA 克隆,而首先认识到的。该亚基预测的成熟区域与活化素 β_C 和 β_D 亚基有大于 60% 的一致性,与活化素 β_A 和 β_B 亚基有大于等于 45% 的一致性,但是与 TGF- β 超家族的其他成员比较仅有 20%~40% 的氨基酸序列一致性^[9]。这 5 个活化素 β 亚基的成熟生长因子区域的序列对比显示活化素 β_A 亚基和 β_B 亚基有 63% 的氨基酸同源性,而活化素 β_C 亚基、 β_D 亚基和 β_E 亚基之间有 62% 的氨基酸同源性。

2 抑制素基因定位及多态性分析

抑制素基因定位多采用荧光原位杂交方法和遗传连锁分析方法。根据 Barton 等^[10]、Lafuse 等^[11]、Neiberger 等^[12]、Brunner 等^[13,14]、Goldammer 等^[15,16]、Hiendleder 等^[17]、Weimann 等^[18]、Campbell 等^[19]、Hiendleder 等^[20]、Nonneman 等^[21]、O' Brien 等^[22]、Ansari 等^[23,24]、Montgomery 等^[25]、Hiendleder 等^[26] 的研究结果,抑制素基因的定位情况见表 1。

表 1 抑制素基因在人、小鼠、猪、牛、绵羊和山羊中的定位

Table 1 Mapping of the inhibin genes in human, mouse, pig, cattle, sheep and goat

基因 Gene	人 Human	小鼠 Mouse	猪 Pig	牛 Cattle	绵羊 Sheep	山羊 Goat
<i>INH A</i>	2q11.1→q13	Chr 1	Chr 15	2q36→q42	2q41→q43	2q41→q42
<i>INHBA</i>	7p15→p13	Chr 13	Chr 18	4q26	4q26	4q26
<i>INHBB</i>	2q33→qter	Chr 1	Chr 15	2q31→q33	2q31→q33	2q31→q33

在绵羊中,已发现 *INH A*^[27]、*INHBA*^[28] 和 *INHBB*^[29] 都具有遗传多态性。Jaeger 等用猪的 *INH A* 以及大鼠的 *INHBA* 和 *INHBB* 的 cDNA 混合物,对绵

羊 DNA 进行筛选,鉴别出所有 3 种抑制素基因的黏粒 (cosmid) 克隆。使用 7 种限制酶 (*EcoR* I、*Kpn* I、*Pst* I、*Sal* I、*Sma* I、*Xba* I、*Xho* I) 来构

建每一个克隆的限制性图谱。用 cDNA 探针进行的杂交实验鉴别出 *INHA* (*EcoR* I / *Xba* I : 7.2 kb; *Xho* I / *Sal* I : 4.9 kb)、*INHBA* (*EcoR* I : 7.2 kb 和 4 kb) 以及 *INHBB* (*Xba* I / *Sal* I : 7 kb; *EcoR* I / *Xba* I : 10 kb) 的编码区域和 5' 区域的片段, 这些片段适合于亚克隆到 pUC18 和 pBlueKS, 对绵羊所有 3 种抑制素基因已鉴别出不同的等位基因^[30]。Leyhe 等以大鼠 1.4kb 全长 β_A 抑制素 cDNA 为探针, 对 4 个品种 (Rhoenschaf、Merinolandschaf、East Friesian、Romanov) 412 只绵羊和 7 只野生绵羊进行 RFLP 分析, 鉴别出 *INHBA* 基因座 2 个 *Taq* I 等位基因 (1.9 kb 为等位基因 A, 1.5 kb 为等位基因 B), 并在这些绵羊中确定了等位基因的频率。结果表明 4 个品种 *Taq* I 等位基因频率显著不同 ($P < 0.001$)^[31]。Hiendleder 等对 Merinolandschaf、East Friesian、Rhoenschaf、Romanov 以及 German Heath (Heidschnucke) 绵羊进行 RFLP 分析, 分别鉴别出 *INHA*、*INHBA* 和 *INHBB* 基因座的 4、2 和 2 个 *Taq* I 等位基因。在 5 个品种的 450 只绵羊和 9 只野生绵羊中确定了等位基因的频率。PCR 产物的序列分析在 *INHBA* 编码区鉴别出几个核苷酸替代。基因组克隆和序列分析表明 *INHBA* 和 *INHBB* 编码区和调控元件存在序列多态性^[17]。Jaeger 等鉴别出绵羊抑制素 β_B 亚基的克隆。一个 4.5 kb *Xho* I 克隆包括抑制素 β_B 亚基基因的 5' 区和外显子 I, 一个 8kb *Sal* I / *Xba* I 克隆包括抑制素 β_B 亚基基因的外显子和大约 4kb 的 3' 区, 这些片段适合于亚克隆到 pBluescript II KS。用 16 种限制酶对这些克隆进行 RFLP 分析而检测出 3 个等位基因, 检测到 *Hinf* I、*Pst* I 和 *Sma* I 的 RFLP。该研究获得的外显子 II 序列与已知 *INHBB* 序列比较显示, 预测到氨基酸序列有两个替换而且在启动子区域可检测到 9 个突变碱基^[32]。

3 抑制素基因的表达

Chen 等报道在卵泡期的母鸡颗粒细胞层内, 抑制素 α 亚基基因表达减弱而 β_A 亚基基因的表达则急剧增强; 家鸡 β_A 亚基 mRNA 主要在排卵前卵泡的颗粒细胞层内表达, 同时在其他组织器官检测到相对很少的分布^[33]。妊娠期马抑制素 β_A 亚基 mRNA 在子宫内腺体表达但不在滋养层表达。而在绵羊中, 抑制素 β_A 亚基基因在体内各组织器官广泛表

达; 而且抑制素 β_A 亚基基因的 mRNA 5' 不翻译区在雄性性腺、雌性性腺和其他组织之间的长度变异暗示该基因的表达受不同因素控制^[34]。

活化素、抑制素和卵泡刺激素抑制蛋白 (follicle-statin) 是哺乳动物繁殖功能的重要调节因子, 然而我们对其在低等脊椎动物中的作用却了解很少。Wu 等的研究结果显示活化素 A、一个与抑制素 A 类似的分子和卵泡刺激素抑制蛋白都在斑马鱼卵巢内表达, 在培养的斑马鱼卵泡内, 活化素、抑制素都以一种依赖剂量的方式最终诱导卵母细胞成熟^[35]。

4 抑制素基因表达的分子调节

抑制素基因表达的调节主要包括抑制素亚基基因的转录水平调节和翻译水平调节。促性腺激素是抑制素亚基基因表达的有效调节因子, 即 FSH 和 LH 等都在靶细胞内通过 G 蛋白偶联受体传递信号并且通过腺苷酸环化酶的激活提高细胞内 cAMP 水平来实现对抑制素基因表达的调节。Bernard 等报道, 抑制素 A 和抑制素 B 的调节在啮齿类雌性动物和灵长类雌性动物的繁殖周期中是不同的。在大多数情况下, FSH 水平和抑制素水平之间存在负相关, 这种关系在大鼠和灵长类中是抑制素 B 强于抑制素 A, 而且这种关系在灵长类动物中更明显^[36]。

影响抑制素亚基基因表达的其他因子有: Eramaa 等报道 TGF- β_1 和 TGF- β_2 均以一种依赖时间和剂量的方式诱导 4.8 kb 的人抑制素 β_B 亚基 mRNA 的表达, 但对 α 亚基 mRNA 和 β_A 亚基 mRNA 的表达均无作用。人绒毛膜促性腺激素单独不影响 β_B 亚基 mRNA 水平, 但是与 TGF- β 因子共同作用时则阻抑 β_B 亚基 mRNA 的诱导作用^[37]。Kubo 等的研究发现, 只有在内源类胰岛素生长因子 I 的参与下, 活化素才能诱导大鼠颗粒细胞产生抑制素 α 亚基^[38]。Tamura 等报道, 未成熟大鼠卵巢发育期间甲状腺激素阻止抑制素基因的表达^[39]。Debieve 等报道, 在妊娠期间, 胎盘是人抑制素 A 的主要来源; 细胞滋养层细胞分化为合胞体与抑制素 α 亚基 mRNA 浓度升高有关^[40]。

Bernard 等总结道, FSH 显然在体外和体内都调节抑制素所有 3 个亚基的表达。因为 FSH 受体在配体结合后刺激 cAMP 产生, 进而通过依赖蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 的信号转导来调节抑制素亚基基因转录。抑制素 α 亚基和 β 亚基都是

cAMP 诱导的。α 亚基显然通过常规的 PKA 调节机制来刺激, PKA 和蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 介导的两个途径都通过结合一个新的 cAMP 反应元件的 AP-1 转录因子来促进 β_A 亚基基因转录。cAMP 在调节大鼠颗粒细胞 β_B 亚基基因中的作用是不明确的。在促性腺激素达到峰值之后, 大鼠抑制素含量的下降可能通过 LH 诱导的、依赖 cAMP 基因表达的早期诱导的 cAMP 抑制因子 (inducible cAMP early repressor, ICER) 介导的抑制作用的增强来调节^[36]。

5 抑制素基因与繁殖性能的关系

鉴于抑制素在 FSH 反馈调节中的作用以及在卵巢内起生长因子的作用, 抑制素基因被提出作为繁殖性能的候选基因。Hiendleder 等报道抑制素 *INH A* 基因对绵羊产羔数有显著影响, 391 只 Merinolandschafe 母羊 1585 窝产羔数动物模型分析显示该基因替代效应达到 0.08 只羔羊^[5]。Hiendleder 等报道 *INH B A* 基因对绵羊产羔数有显著影响, 389 只 Merinolandschafe 母羊 1562 窝产羔数动物模型分析显示该基因替代效应达到 0.04 只羔羊 (0.25σ_A), 155 只东弗里生乳用绵羊 620 窝产羔数动物模型分析显示该基因替代效应达到 0.09 只羔羊^[6]。Jaeger 等对 1000 次产羔记录的初步统计分析表明, *INH A*、*INH B A* 和 *INH B B* 对绵羊产羔数都有显著的基因效应^[30]。Leyhe 等报道绵羊 *INH B A* 基因座 *Taq I* A 等位基因频率随品种平均产羔数的增加而增加^[31]。Hiendleder 等报道 *INH B A* 基因座等位基因 A 的频率与绵羊品种平均产羔数呈正相关, A 基因频率在野生绵羊 (平均产羔数为 1.1) 中为 0.0, 在 Romanov 绵羊 (平均产羔数为 3.0) 中为 0.65; *INH B A* 基因座对东弗里生产羔数的影响是显著的^[17]。

人类异卵双生存在重要的遗传因素影响, 有假说认为异卵双生在于一个或更多个编码主要生殖激素的基因在起作用。Chenevix-Trench 等以 50 个产异卵双生的年轻母亲 (<32 岁) 和 50 个对照母亲为对象, 对其 DNA 作 Southern 分析, 检测了抑制素 β_B 亚基基因。结果表明产异卵双生的母亲与对照组母亲的等位基因频率之间无显著差异^[41]。类似地, Montgomery 等研究认为异卵双生并不与人 2 号染色体上抑制素 α 亚基基因座位的变异连锁^[42]。

Vassalli 等通过胚胎干细胞的纯合重组体产生了活化素/抑制素 β_B 亚基基因突变的小鼠, 即缺乏活化素 B (β_B: β_B)、活化素 AB (β_A: β_B) 和抑制素 B (α: β_B) 的小鼠, 结果这些突变小鼠都存活了, 表明 β_B 亚基在小鼠中胚层形成中不是必需的。然而, 突变体雌性小鼠有明显的发育和繁殖缺陷, 在胚胎发育后期明显的眼睑融合失败导致突变小鼠眼部病变; 而缺乏 β_B 亚基的雄性小鼠发育正常。突变小鼠的表型表明抑制素 β_B 亚基在胚胎发育后期起作用, 并对雌性繁殖功能是至关重要的^[43]。

在抑制素基因作为卵巢早衰的候选基因研究中, Shelling 等用 SSCP 和 DNA 测序考察了 43 例卵巢早衰病人, 其中 3 例有 *INH A* 基因 769G→A 的突变, 该突变导致了氨基酸替换 (即丙氨酸替换为苏氨酸)。卵巢早衰病人 *INH A* 基因突变发生率 7% (3/43) 显著高于对照组卵巢没有早衰的正常人的突变发生率 0.7% (1/150) ($P < 0.035$)^[44]。Marozzi 等在卵巢早衰病人 ($n = 157$)、早期绝经病人 ($n = 36$)、天生闭经病人 ($n = 12$)、生理绝经妇女 ($n = 100$) 中分析了抑制素 α 亚基基因外显子 II 上的错义突变 (769G→A 转换)。结果表明卵巢早衰病人抑制素 α 亚基基因突变发生率 4.5% (7/157) ($P = 0.030$) 和天生闭经病人的突变发生率 25% (3/12) ($P < 0.001$) 都显著高于对照组生理绝经妇女的突变发生率 (0/100), 在早期绝经病人中未发现该错义突变。家族性卵巢早衰病人该突变发生率 7.7% (5/65) ($P < 0.01$) 极显著高于对照组的。系谱分析表明 769G→A 突变具有遗传性。位于抑制素 α 亚基基因 5' 不翻译区的单核苷酸多态性 (129C→T) 的 C 等位基因在卵巢早衰病人中的频率 80.3%, 显著高于对照组的 66.7% ($P = 0.014$)^[45]。这些数据表明 *INH A* 基因与卵巢早衰显著相关。

6 抑制素基因与癌症的关系

目前认为抑制素是某些肿瘤疾病的抑制因子。Ying 等报道, 抑制素仅在正常大鼠前列腺产生, 编码抑制素 α 亚基的 mRNA 也仅在正常大鼠前列腺表达; 但活化素及其受体在正常大鼠前列腺和人前列腺癌细胞内都产生和表达。这就为抑制素可能是大鼠前列腺肿瘤抑制因子提供了间接证据^[46]。Risbridger 等的研究支持抑制素 α 亚基是前列腺肿瘤抑制因子的假说^[47]。Lopez 等研究了抑制素作为肿

瘤抑制因子在支持细胞中的作用,认为抑制素通过阻遏病毒致癌基因表达而起到抑制作用^[48]。Kleeff 等在 6 个人胰腺癌细胞系中都检测到抑制素 β_A 亚基的表达而没有检测到 β_B 亚基和 α 亚基的表达,认为人抑制素 β_A 亚基至少可以作为胰腺癌发生的标记基因^[49]。Rillianawati 等报道表达抑制素 α 亚基启动子和猿猴病毒 40T 抗原融合基因的转基因小鼠 5~8 月龄时以 100% 外显率在卵巢颗粒细胞内和睾丸间质细胞内都发生了性腺肿瘤,对颗粒细胞肿瘤的细胞系 NT-1 和间质细胞肿瘤的细胞系 BLT-1 的激素调节进行了研究,发现抑制素对该调节无效应^[50]。Kananen 等研究了同样表达抑制素 α 亚基启动子和猿猴病毒 40T 抗原融合基因的转基因小鼠,发现 1 月龄转基因小鼠去势后都发生了肾上腺肿瘤(11 公 12 母);而在去势的非转基因小鼠(9 公 9 母)或在未去势的转基因小鼠($n > 100$)中都没有检测到肿瘤的发生。该肿瘤起源于肾上腺皮质的 X 区域,在未去势的转基因小鼠肾上腺内肿瘤不存在,暗示有抑制肾上腺肿瘤发生的性腺分泌因子,因此他们研究了抑制素作为候选因子的效果。结果显示,当抑制素由于去势而消失时,转基因小鼠的肾上腺内就发生了肿瘤,抑制素可以下调肾上腺抑制素 α 亚基基因的表达水平。这一结果证实了在抑制素 α 亚基基因表达过程中一种新的自动调节机制^[51]。

7 结 语

抑制素最重要的功能是有目的地抑制垂体促卵泡素的合成和分泌。鉴于抑制素在 FSH 反馈调节中的作用和在卵巢内起生长因子的作用、抑制素基因与绵羊产羔数的关系,可以将抑制素基因作为候选基因来研究我国小尾寒羊高繁殖力的遗传基础,开展基因多态性分析、基因克隆测序等工作,分析该基因座在繁殖力不同的绵羊品种间的变异,可以初步阐明小尾寒羊高繁殖力的分子遗传机理,从而为通过基因和标记辅助选择等手段提高绵羊繁殖力、创建高繁殖力羊群提供理论依据。

参 考 文 献 (References):

[1] Woodruff T K, Besecke L M, Groome N, Draper L B, Schwartz N B, Weiss J. Inhibin A and inhibin B are inversely correlated to follicle-stimulating hormone, yet are discordant during the follicular phase of the rat estrous cycle, and inhibin A is expressed in a

sexually dimorphic manner. *Endocrinology*, 1996, 137: 5463 ~ 5467.

- [2] Mason A J, Hayflick J S, Ling N, Esch F, Ueno N, Ying S Y, Guillemin R, Niall H, Seeburg P H. Complementary DNA sequences of ovarian follicular fluid inhibin show precursor structure and homology with transforming growth factor. *Nature*, 1985, 318:659~663.
- [3] Kingsley D M. The TGF- β superfamily: new members, new receptors, and new genetic tests of function in different organisms. *Genes Dev*, 1994, 8: 133~146.
- [4] Adams M H, Baker C B, McDowell K J. Molecular cloning and sequencing of equine inhibin α cDNA. *Animal Biotechnology*, 1996, 7(1):1~9.
- [5] Hiendleder S, Lewalski H, Jaeger C, Pracht P, Erhardt G. Nucleotide sequence of ovine α -inhibin (*INHA*) genes and evaluation of RFLP marker effects on reproductive performance. *Animal Genetics*, 1996a, 27(Suppl. 2):91~92.
- [6] Hiendleder S, Lewalski H, Jaeger C, Plante Y. Genomic cloning and comparative sequence analysis of different alleles of the ovine β_A -inhibin/activin (*INHBA*) gene as a potential QTL for litter size. *Animal Genetics*, 1996b, 27(Suppl. 2):119.
- [7] Schmitt J, Hotten G, Jenkins N A, Gilbert D J, Copeland N G, Pohl J, Schrewe H. Structure, chromosomal localization, and expression analysis of the mouse inhibin/activin β_C (*Inhbc*) gene. *Genomics*, 1996, 32(3):358~366.
- [8] Esquela A F, Zimmers T A, Koniaris L G, Sitzmann J V, Lee S J. Transient down-regulation of inhibin- β_C expression following partial hepatectomy. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, 235(3):553~556.
- [9] Fang J, Yin W, Smiley E, Wang S Q, Bonadio J. Molecular cloning of the mouse activin β_E subunit gene. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996, 228(3):669~674.
- [10] Barton D E, Yang-Feng T L, Mason A J, Seeburg P H, Francke U. Mapping of genes for inhibin subunits α , β_A and β_B on human and mouse chromosomes and studies of jsd mice. *Genomics*, 1989, 5:91~99.
- [11] Lafuse W P, Zwilling B S. Localization of the inhibin β_B gene on mouse chromosome 1. *Mammalian Genome*, 1993, 4: 399 ~ 400.
- [12] Neiberger H L, Gallagher D S, Georges M, Sargeant L S, Dietz A B, Womack J E. Physical mapping of inhibin β_A in domestic cattle. *Mammalian Genome*, 1993, 4:328~332.
- [13] Brunner R M, Goldammer T, Hiendleder S, Jager C, Schwerin M. Mapping of the gene encoding for inhibin- β_A (*INHBA*) to chromosome 4q26 in sheep. *Mammalian Genome*, 1995a, 6:308~309.
- [14] Brunner R M, Goldammer T, Hiendleder S, Jager C, Schwerin M. Comparative mapping of the gene coding for inhibin- α (*INHA*) to chromosome 2 in sheep and cattle. *Mammalian Genome*, 1995b, 6:309.

- [15] Goldammer T, Brunner R M, Hiendleder S, Schwerin M. Comparative mapping of sheep inhibin subunit β_B to chromosome 2 in sheep and cattle by fluorescence in situ hybridization. *Animal Genetics*, 1995a, 26: 199~200.
- [16] Goldammer T, Brunner R M, Hiendleder S, Schwerin M. Comparative mapping of sheep inhibin subunits α (*INHA*) and β_B (*INHBB*) to chromosome 2 in goat by FISH. *Mammalian Genome*, 1995b, 6:685~686.
- [17] Hiendleder S, Leyhe B, Jaeger C, Erhardt G, Wassmuth R. Molecular characterization of ovine α -, β_A - and β_B -inhibin/activin alleles. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 1996c, 113:363~372.
- [18] Weimann C, Hiendleder S, Vaiman D, Erhardt G. Genetic linkage mapping of a caprine microsatellite derived from a genomic clone containing the *INHA* gene. *J Anim Sci*, 2000, 78(9):2481~2482.
- [19] Campbell E M, Fahrenkrug S C, Vallet J L, Smith T P, Rohrer G A. An updated linkage and comparative map of porcine chromosome 18. *Animal Genetics*, 2001, 32(6):375~379.
- [20] Hiendleder S, Reiner G, Geldermann H, Dzapo V. SNPs in the porcine *INHA* gene and linkage mapping to SSC15. *Animal Genetics*, 2002, 33(3):247~248.
- [21] Nonneman D, Rohrer G A. Molecular cloning of the porcine inhibin- β_B gene and reassignment to chromosome 15. *Animal Genetics*, 2003, 34(3):213~215.
- [22] O'Brien S J, Womack J E, Lyons L A, Moore K J, Jenkins N A, Copeland N G. Anchored reference loci for comparative genome mapping in mammals. *Nature Genetics*, 1993, 3(2):103~112.
- [23] Ansari H A, Pearce P D, Maher D W, Broad T E. Regional assignment of conserved reference loci anchors unassigned linkage and syntenic groups to ovine chromosomes. *Genomics*, 1994a, 24(3):451~455.
- [24] Ansari H A, Pearce P D, Maher D W, Malcolm A A, Wood N J, Phua S H, Broad T E. Regional mapping of loci from human chromosome 2q to sheep chromosome 2q. *Genomics*, 1994b, 20(1):122~124.
- [25] Montgomery G W, Penty J M, Henry H M, Sise J A, Lord E A, Dodds K G, Hill D F. Sheep linkage mapping: RFLP markers for comparative mapping studies. *Animal Genetics*, 1995, 26(4):249~259.
- [26] Hiendleder S, Dodds K G, Wassmuth R. Linkage mapping of the ovine α -inhibin (*INHA*), β_A -inhibin/activin (*INHBA*) and β_B -inhibin/activin (*INHBB*) genes. *J Hered*, 2000, 91(4):343~345.
- [27] Sise J A, Tou H M, Montgomery G W. A *Taq I* polymorphism at the ovine α -inhibin locus. *Animal Genetics*, 1991, 22:195.
- [28] Hiendleder S, Leyhe B, Jaeger C, Wassmuth R. A *Taq I* polymorphism at the ovine β_A -inhibin (*INHBA*) locus. *Animal Genetics*, 1992a, 23:291.
- [29] Hiendleder S, Jaeger C, Leyhe B, Wassmuth R. Mendelian inheritance of a *Taq I* polymorphism at the ovine β_B -inhibin (*INHBB*) locus. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 1992b, 109:320.
- [30] Jaeger C, Hiendleder S. Cosmid cloning and characterization of the coding regions and regulatory elements of the ovine α - (*INHA*), β_A - (*INHBA*) and β_B -inhibin (*INHBB*) genes. *Animal Genetics*, 1994, 25(Suppl. 2):33.
- [31] Leyhe B, Hiendleder S, Jaeger C, Wassmuth R. Pronounced differences in the frequency of *Taq I* β_A -inhibin alleles between sheep breeds with different reproductive performance. *Animal Genetics*, 1994, 25:41~43.
- [32] Jaeger C, Hiendleder S. Genomic cloning and sequence analysis of three different ovine β_B -inhibin (*INHBB*) alleles. *Animal Genetics*, 1996, 27(Suppl. 2):92.
- [33] Chen C C, Johnson P A. Expression of inhibin α and inhibin/activin β_A subunits in the granulosa layer of the large preovulatory follicles of the hen. *Biol Reprod*, 1996, 55(2):450~454.
- [34] Fleming J S, Galloway S M, Crawford R J, Tisdall D J, Greenwood P J. Tissue-specific variation in the length of the 5' untranslated region of the β_A -inhibin mRNA in sheep. *Mol Reprod Dev*, 1995, 40(1):1~8.
- [35] Wu T, Patel H, Mukai S, Melino C, Garg R, Ni X, Chang J, Peng C. Activin, inhibin, and follistatin in zebrafish ovary: expression and role in oocyte maturation. *Biol Reprod*, 2000, 62(6):1585~1592.
- [36] Bernard D J, Chapman S C, Woodruff T K. Mechanisms of inhibin signal transduction. *Recent Prog Horm Res*, 2001, 56:417~450.
- [37] Eramaa M, Ritvos O. Transforming growth factor- β_1 and - β_2 induce inhibin and activin β_B -subunit messenger ribonucleic acid levels in cultured human granulosa-luteal cells. *Fertil Steril*, 1996, 65(5):954~960.
- [38] Kubo T, Shimasaki S, Kim H, Li D, Erickson G F. Activin-induced inhibin α -subunit production by rat granulosa cells requires endogenous insulin-like growth factor-*I*. *Biol Reprod*, 1998, 58(3):712~718.
- [39] Tamura K, Hatsuta M, Watanabe G, Taya K, Kogo H. Inhibitory regulation of inhibin gene expression by thyroid hormone during ovarian development in immature rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 242(1):102~108.
- [40] Debieve F, Thomas K. Control of the human inhibin α chain promoter in cytotrophoblast cells differentiating into syncytium. *Mol Hum Reprod*, 2002, 8(3):262~270.
- [41] Chenevix-Trench G, Healey S, Martin N G. Reproductive hormone genes in mothers of spontaneous dizygotic twins; an association study. *Hum Genet*, 1993, 91(2):118~120.
- [42] Montgomery G W, Duffy D L, Hall J, Haddon B R, Kudo M, McGee E A, Palmer J S, Hsueh A J, Boomsma D I, Martin N G. Dizygotic twinning is not linked to variation at the α -inhibin locus on human chromosome 2. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(9):3391~3395.

- [43] Vassalli A, Matzuk M M, Gardner H A, Lee K F, Jaenisch R. Activin/inhibin β_B subunit gene disruption leads to defects in eyelid development and female reproduction. *Genes Dev*, 1994, 8(4):414~427.
- [44] Shelling A N, Burton K A, Chand A L, van Ee C C, France J T, Farquhar C M, Milsom S R, Love D R, Gersak K, Aittomaki K, Winship I M. Inhibin: a candidate gene for premature ovarian failure. *Hum Reprod*, 2000, 15(12):2644~2649.
- [45] Marozzi A, Porta C, Vegetti W, Crosignani P G, Tibiletti M G, Dalpra L, Ginelli E. Mutation analysis of the inhibin α gene in a cohort of Italian women affected by ovarian failure. *Hum Reprod*, 2002, 17(7):1741~1745.
- [46] Ying S Y, Zhang Z, Huang G. Expression and localization of inhibin/activin subunits and activin receptors in the normal rat prostate. *Life Sci*, 1997, 60(6):397~401.
- [47] Risbridger G P, Mellor S L, McPherson S J, Schmitt J F. The contribution of inhibins and activins to malignant prostate disease. *Mol Cell Endocrinol*, 2001, 180(1~2):149~153.
- [48] Lopez P, Vidal F, Rassoulzadegan M, Cuzin F. A role of inhibin as a tumor suppressor in sertoli cells: down-regulation upon aging and repression by a viral oncogene. *Oncogene*, 1999, 18(51):7303~7309.
- [49] Kleeff J, Ishiwata T, Friess H, Buchler M W, Korc M. Concomitant over-expression of activin/inhibin β subunits and their receptors in human pancreatic cancer. *Int J Cancer*, 1998, 77(6):860~868.
- [50] Rilianawati, Rahman N A, Huhtaniemi I. Hormonal regulation of proliferation of granulosa and Leydig cell lines derived from gonadal tumors of transgenic mice expressing the inhibin- α subunit promoter/simian virus 40 T-antigen fusion gene. *Mol Cell Endocrinol*, 1999, 149(1~2):9~17.
- [51] Kananen K, Markkula M, Mikola M, Rainio E M, McNeilly A, Huhtaniemi I. Gonadectomy permits adrenocortical tumorigenesis in mice transgenic for the mouse inhibin α -subunit promoter/simian virus 40 T-antigen fusion gene: evidence for negative autoregulation of the inhibin α -subunit gene. *Mol Endocrinol*, 1996, 10(12):1667~1677.

《遗传》杂志投稿须知

《遗传》杂志是中国遗传学会和中国科学院遗传与发育生物学研究所主办、科学出版社出版的学术刊物,中国科技核心期刊,中文生物学核心期刊,已被美国化学文摘(CA)、生物学数据库(BIOSIS)、俄罗斯文摘杂志(PЖ)和《中国学术期刊文摘》等20余种国内外重要检索系统与数据库收录。《遗传》2002年载文量168,总被引频次797,比上年(619)增加28.76%;他引率0.8645,影响因子0.8456,比上年(0.6221)增加35.93%。Web下载量9980。

新的一年,本刊将采取一系列重要的改革举措以方便作者投稿,竭诚为大家服务。在您投稿之前,请了解下列事项:

1. 征稿范围

遗传学、发育生物学、基因组学等领域有创新性的研究论文、遗传学研究的新技术与新方法、学术讨论、专家论坛以及遗传学热点问题的综述。

2. 稿件要求

中文稿件请附详细的中英文摘要。题目应简洁明快;名词术语使用规范;蛋白质和基因符号注意正斜体;插图清晰随文排版;按顺序编码制正确引用参考文献,保留全部引文作者姓名,中文文献之前列出英文对照;使用法定的计量单位。格式体例请参阅2004年出版的《遗传学报》与《遗传》。

3. 投稿方式

一律实行网上投稿、网上回执和网上送审。请登录我刊网站(www.Chinagene.cn)至《遗传》窗口,在左侧点击“作者投稿区”,进入注册后完成投稿流程。如3日后未收到投稿回执的,请及时发邮件查询(Email:swli@genetics.ac.cn),以免遗漏。

请勿一稿两投,学生投稿须经导师同意,无署名争议及保密问题。

4. 审稿流程

收到稿件后由编辑部严格初审。对于学术水平和写作格式未达到我刊要求的及时退稿。送审合格的稿件经主编终审、编辑加工后退给作者修改定稿。重要论文优先发表或推荐到《遗传学报》发表。

修订稿排版打印后给作者寄清样,校对后请全部作者在清样上签名。

5. 稿件费用

本刊免收审稿费,酌收版面费和彩图印刷费。发表后寄给作者样刊6本,精美抽印本50份,稿酬每面70~80元。

以上措施自2005年1月1日起实行,未尽事宜将在我刊网站另行通知。