

社会识别的分子生物学研究*

赵琳 邵发道

(陕西师范大学生命科学学院 陕西 西安 710062)

摘要:在哺乳动物中,尽管群居生活的种类较多,但关于动物社会行为的分子生物学机制研究相对较少。社会识别是动物表现一系列社会行为的先决条件,动物通过它来确认和识别同种个体。升压素、催产素和性激素对社会识别有重要作用。回顾有关社会识别分子生物学方面的研究,主要是通过诸如基因敲除和反义核酸等技术来探讨升压素、催产素和雌激素受体对小鼠社会识别的功能。

关键词:社会识别;升压素;催产素;雌激素受体

中图分类号:Q958.12+2.2 **文献标识码:**A

Moleculebiological Bases of Social Recognition*

ZHAO Lin, TAI Fa-dao

(College of Life Sciences, Shanxi Normal University, Xi'an 710062, China)

ABSTRACT: Although all kinds of group living are widespread in mammals, the study of the moleculebiological bases of social behavior and sociality have been relatively few. Social behavior which animals identity and recognize other individual conspecifics, is a prerequisite for the occurrence of life in a group. AVP, OT and gonadal hormones play an important role. Reviewed studies about moleculebiological of social recognition, it mainly based on gene-knockout mice and antisense to discuss AVP, OT and ER receptor contributing to social recognition.

Key words: Social recognition; Ginine vasopressin; Oxytocin; Estrogen receptor

大部分动物是以群居方式生活的,但不同种动物之间的种群组成、社会结构和相互作用变化很大。在哺乳动物中,社会生存方式可以从高度单一的物种(如老虎)分布到社会行为复杂的群居物种(如黑猩猩)。社会识别是动物用来确认和识别其它同种个体,是一系列社会行为的重要前提条件。社会识别有助于动物个体间形成联系。通过对特定个体研究,认为一个动物对另一动物行为表现出的独特修饰是个体识别。这种个体识别在小鼠、大鼠、沙鼠和仓鼠等啮齿动物中也有表现^[1]。

在哺乳动物中,尽管存在多种类型的群居生活,但关于社会行为分子生物学机制的研究相对较少。一系列关于社会识别神经生物学和分子生物学机制的研究正在进行之中。近期,由于基因技术的迅猛发展,有力促进了这些研究的开展。这里综述了升压素、催产素和雌激素受体在调控社会识别分子生物学方面的研究。升压素对社会识别的作用主要依赖 V1aR 和 V1bR 两种受体的存在。在雌性小鼠大脑的两个区域里,催产素和雌激素及其受体决定了社会识别。现有实验表明,催产素对社会识别的作用不仅体现在雌性小鼠上,在雄性小鼠上也有相同的表现。目前,利用基因敲除和反义核酸技术可以从分子生物学角度更好地研究升压素、催产素和雌激素受体对社会识别的作用^[2,3]。

1 关于升压素与社会识别的研究

在啮齿类动物中,升压素和催产素两种神经肽均与社会识

别有关^[4]。升压素在雄性大脑比在雌性大脑更为丰富。20 世纪 60 年代,David de Wied 首次发现升压素(AVP)可以调节动物复杂的社会行为。对 AVP 与社会识别的早期研究工作,主要是对雄性大鼠皮下注射 AVP 来促进社会识别进而加深记忆^[5,6]。相反的,有实验证明,使 Brattleboro 大鼠 AVP 缺乏,可导致社会识别受损。再对该大鼠脑室注射微量 AVP,又可恢复其社会识别^[7]。

我们知道,AVP 在脑中发挥作用主要依赖于 V1aR 和 V1bR 两种受体的存在。随着基因技术的发展,利用这些技术可以更好地探讨 V1aR 和 V1bR 对社会识别的作用。

1.1 利用反义寡聚核苷酸技术

反义寡聚核苷酸是短的、单链 DNA 序列,可以与目标 RNA 或 DNA 以碱基互补方式结合,起到抑制目的基因表达的作用。注射 V1aR mRNA 的反义寡聚核苷酸可使该受体下调表达,进而探讨 V1aR 对社会行为的作用。实验证明,利用微量注射泵在雄性大鼠侧脑室注射反义核酸,结果显著地降低了 V1aR 在脑内的表达,V1aR 水平的降低极大地损伤了大鼠的社会识别^[8]。V1bR mRNA 的反义寡聚核苷酸未见详细报道,可能是由于 V1bR mRNA 与 V1aR mRNA 具有高度同源性。不过 V1bR 与 V1aR 两种受体与社会识别的相互作用有区别。

1.2 利用基因敲除技术

雄性小鼠的 V1aR 对社会识别起主要作用。敲除 V1aR 基因的小鼠(V1aRKO)在脑内没有与 AVP 结合的 V1aR,故其社

* 基金项目:国家自然科学基金资助课题(No. 30200026)

作者简介:赵琳,(1981-),女,陕西西安人,硕士研究生,从事神经生物学研究。

通讯作者:邵发道,(1967.10-),男,博士生导师

(收稿日期:2006-08-20 接受日期:2006-09-26)

会识别完全受损。VlaRKO 小鼠对非社会性气味可以产生习惯化和去习惯化,因此,取代刺激鼠采用带有椰子或回芹气味的棉球来诱导 VlaRKO 小鼠可恢复社会识别。AVP 与 VlaR 在社会识别中的相互作用不是在所有气味中都能恢复的,而是对社会气味有其特定性^[9]。

同样,也可以利用敲除 V1bR 基因雄性小鼠(V1bRKO)来研究 V1bR 在社会识别中所起的作用。实验表明,V1bRKO 小鼠可以减弱对刺激鼠的识别,但其最终还是识别出了刺激鼠^[10]。与之类似的实验也表明 V1bRKO 小鼠可以造成社会识别的显著缺失,但这种缺失不及 VlaRKO 小鼠严重,可能是 V1bR 在短期社会识别中作用较弱^[10]。

1.3 利用病毒携带体技术

相反的,利用病毒携带体 VlaR 基因可过量表达。将含有草原田鼠 VlaR 基因的病毒携带体注射到正常大鼠双侧的侧脑室,结果显著提高了 AVP 与 VlaR 的结合率,高达 344%。VlaR 在侧脑室的过量表达加深了记忆,从而加强社会识别。识别和确认同种个体的能力大大超过对照组。不过,注射微量 VlaR 拮抗剂即可停止这种过度表达^[11]。

2 关于催产素和雌激素与社会识别的研究

催产素在雌鼠和雄鼠大脑是等量表达的,并对雄鼠和雌鼠社会识别的调控中已被证明^[12]。在啮齿类动物中,雌激素调节小鼠社会行为的研究已经进行。一系列分子生物学方面的研究提供了催产素和雌激素调控社会识别的大量信息。

2.1 利用反义寡聚核酸技术

不同的基因技术和不同的行为实验研究杏仁内侧核 OTR 与社会识别的相互关系。利用反义寡聚脱氧核苷酸技术来测试雌性小鼠社会识别在杏仁内侧核 OTR 的功能。实验表明,与野生型雌鼠同窝出生的 OTKO 一样,杏仁内侧核 OTR 基因接受反义 DNA,导致社会识别受损^[14]。

2.2 利用基因敲除技术

敲除一个特定基因通过行为学、生理学和发育学等方面来研究这个基因的作用。研究表明,OTKO 雄性小鼠表现社会识别功能缺陷^[15]。通过在杏仁内侧核注射催产素可恢复社会识别,在野生型小鼠的杏仁内侧核注射催产素拮抗剂又可抑制社会识别^[16]。在大鼠大脑中,雌激素能直接参与催产素的合成和各脑区 OTR 基因的表达^[17]。在雌性动物中,雌激素也调节催产素与社会识别的作用。用雌激素处理可提高已切除卵巢大鼠和小鼠的社会识别。有实验证明,给 OTKO 小鼠大脑注射 1.0 ng OT 可很快完全恢复社会识别。进一步再给野生型小鼠大脑注射 OT 拮抗剂,又抑制了小鼠的记忆。利用 Fos 免疫组织化学技术,在正常小鼠和 OTKO 小鼠大脑区域表现出显著的差别^[1]。

实验表明,敲除小鼠雌激素受体(ER- α 或 ER- β)的基因[ER 敲除小鼠(ERKO), α -ERKO 和 β -ERKO]^[13,18,19,20],OTKO、 α -ERKO 和 β -ERKO 小鼠在重复出现和陌生同种鼠出现之间的选择时,确定小鼠个体的社会识别受损^[21,22]。由于 OTKO 小鼠在其它学习形式和对嗅觉的敏感性与辨别没有受损,它对社会识别的缺陷是特定的^[15]。在雌性 OTKO 小鼠中,利用习惯化和去习惯化过程发现社会识别受损^[23]。根据被测动物的行为变化推测社会识别的过程,如通过嗅闻肛门、生殖器、面部和颈

部修饰探寻同类,拒绝后来入侵者侵入它们的环境。当相同的人鼠小鼠重复出现时,居住鼠的社会反应降到很低的水平(习惯);如果是陌生小鼠出现,居住鼠的社会反应便又恢复到了最初水平(去习惯)。雌性小鼠(OT 或 ER- α , ER- β)的基因已经被选择性的消除^[24]。ERKO, α -ERKO 和 β -ERKO 雌性小鼠既不能说明一个雌性小鼠反复出现的习惯化,也不能说明一个陌生雌性小鼠出现的去习惯化。有实验表明,对小鼠一个特定行为分析,结果表明这三个基因敲除小鼠在其它社会活动并未受损,包括自我修饰、挖洞和非社会行为^[25]。

社会识别在杏仁核依赖 OT 和 OTR 的表达使雌激素加强其功能^[13,24],另外,行为学方面的研究表明在 OTKO, α -ERKO 和 β -ERKO 小鼠的社会识别功能也可被损坏^[15,24]。基因和分子方面的研究进一步地证实了这个推测。研究表明,在 ER- α 缺失的情况下,ER- β 在小鼠下丘脑室旁核高度表达^[26]。又有实验证明在 β -ERKO 的雄性和雌性小鼠缺少雌激素诱导 OT 表达和杏仁核内 ER- α 高度表达^[26,27],它们的实验结果是一致的。基因和分子方面的研究证实了 ER- α 、ER- β 、OT 和 OTR 四基因介导了社会识别。

3 研究的意义

一系列关于鼠类调控社会行为、确认和识别个体的研究与 AVP、OT 和 ER 有关。通过研究 OT 和雌激素介导小鼠的社会识别来探讨其分子和基因机制。

人类是高等社会动物,表现出一系列复杂的社会识别行为。从对熟悉鼠简单的识别到通过社会学习加强配偶联系、熟悉度和母性联系^[28]的识别,对复杂社会行为分子生物学机制的理解可以帮助我们解释人类社会行为紊乱的基因和环境因素对暴力和冲突分析。

啮齿类动物作为研究人类社会行为失调和妇女压力等生物行为学方面反应的工具有其潜在的利用价值^[1]。在受孤独症、精神分裂症和抑郁影响的人群中,催产素系统发生了改变^[29]。对动物社会行为催产素-雌激素调控的调查研究可以拓展到人类正常社会行为的调控和紊乱的社会相互作用。在人类精神紊乱中,如社会恐怖症和孤独症等的社会缺陷与 OT 有关^[30]。患了孤独症的儿童具有极低的催产素原质浓缩物,通过激素原前体可改变其 OT 合成物^[31]。有文献报道通过静脉注射催产素可降低成年孤独症患者的反复的模式-孤癖行为,男性较女性有较多的孤癖症患者,而且女性孤癖症患者男性化与研究的数据显示是一致的^[31]。显示 OT 系统在介导个体识别中雌激素的调控作用。

4 展望

基因技术越来越多地应用在描述分子功能的基因组生物学上,从传统研究方法到高效能的基因分析促进了对分子的研究,探讨多基因及其产物的相互作用。近年来,基因敲除、反义核酸技术已逐渐成为神经生物学基础研究中的重要手段,而且在治疗神经系统疾病方面也表现出了极大的潜力。它完全不同于以往任何一种分子生物学方法。传统的药理学方法是通过干扰蛋白与内源性活化因子(例如神经递质)之间的相互作用来抑制这些具有生物活性的蛋白功能,与之相反,反义核酸则是通过

阻止蛋白质在 RNA 和 DNA 水平上的表达来抑制它们的合成,而且这种抑制作用还具有局部性、可逆性及高特异性等优点,因此越来越多的神经生物学家倾向于应用这项技术来解决他们在各自的研究领域中所遇到的问题。行为功能基因组学应用这些技术更好地理解行为多基因的影响,也为基因与环境决定行为的相互作用提供一个关键的平台。

参考文献

- [1] Halpin ZT. Individual odors among mammals: origins and functions [J]. *Advstudy Behavior*, 1986, 16:39-70
- [2] Carter SC, Keverne EB. The neurobiology of social affiliation and pair bonding [J]. *Hormones, Brain and Behavior*, 2002, 299-337
- [3] Young LJ. The neurobiology of social recognition, approach, and avoidance [J]. *Boil psychiatry*, 2002, 51:18-26
- [4] Blunthe R-M, Dantzer R. Role of vomeronasal system in vasopressin-ergic modulation of social recognition in rats [J]. *Brain Research*, 1993, 604:205-210
- [5] Engelmann M, Wotjak CT, Neumann ID, et al. Behavioral consequences of intracerebral vasopressin and oxytocin: focus on learning and memory [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 1996, 20(3):341-358
- [6] Van Wimersma Greidanus TB, van Ree JM, de Wied D. Vasopressin and memory [J]. *Pharmacol Ther*, 1983,20(3):437-458
- [7] Engelmann M, Landgraf R. Microdialysis administration of vasopressin into the septum improves social recognition in Brattleboro rats [J]. *Physiol Behav*, 1994,55:145-9
- [8] Landgraf R, Gerstberger R, Montkowski A, et al. V1 vasopressin receptor antisense oligodeoxynucleotide into the septum reduced vasopressin binding, social discrimination abilities, and anxiety-related behavior in rats[J]. *Neurosci*, 1995,15:4250-8
- [9] Bielsky IF, Bao-Hu S, Szegda KL, et al. Profound impairment in social recognition and reduction in anxiety-like behavior in vasopressin V1a receptor knockout mice [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2004,29: 483-93
- [10] Temple JL, Young WS, Wersinger SR. Disruption of the genes for either oxytocin or the vasopressin 1B receptor alters male-induced pregnancy block (the Bruce effect) [M]. Abstract in Society for Neuroscience, New Orleans, 2003
- [11] Landgraf R, Frank E, Aldag JM, et al. Viral vector-mediated gene transfer of the vole V1a vasopressin receptor in the rat septum: improved social discrimination and active social behavior [J]. *Eur Neurosci*, 2003,18(2):403-11
- [12] Landgraf R, Gerstberger R, Montkowski A, et al. V1 vasopressin receptor antisense oligodeoxynucleotide into the septum reduced vasopressin binding, social discrimination abilities, and anxiety-related behavior in rats [J]. *Neuroscience*, 1995, 15:4250-8
- [13] Isadora F, Bielsky, Larry J. Young. Oxytocin, vasopressin, and social recognition in mammals [J]. *Peptides*, 2004, 25: 1565-1574
- [14] Choleris E, Little SR, Mong JA, et al. Antisense DNA against oxytocin receptor mRNA from microsphere in the medial amygdala blocked social recognition in female mice [J]. *Soc Neuroscience Abstract*, 2003,839:7
- [15] Ferguson JN, Young LJ, Hearn EF, et al. Social amnesia in mice lacking the oxytocin gene[J]. *Nature Gen*, 2000,25:284-288
- [16] Ferguson JN, Aldag JM, Insel TR, et al. Oxytocin in the medial amygdala is essential for social recognition in the mouse [J]. *Neuroscience*, 2001, 21: 8278-8285
- [17] Dellovade TL, Zhu Y-S, Paffa WD. Thyroid hormones and estrogens affect oxytocin gene expression in hypothalamic neurons [J]. *Neuroendocrinol*, 1999,11:1-10
- [18] Ogawa S, Washburn TF, Taylor J, et al. Modification of testosterone-dependent behavior by estrogen receptor- α gene disruption in male mice[J]. *Endocrinology*, 1998,139:5058-5069
- [19] Rissman EF, Wersinger SR, Fugger HN, et al. Sex with knockout models: behavior studies with estrogen receptor α [J]. *Brain Res*, 1999,835:80-90
- [20] Nomura M, McKenna E, Korach KS, et al. Estrogen receptor β regulates the gene expression of oxytocin and arginine vasopressin in the hypothalamic paraventricular nucleus of male mice [J]. *Mol Brain Res*, 2002, 109: 84-94
- [21] Engelmann M, Wotjak CT, Landgraf R. Social discrimination procedure: an alternative method to investigate juvenile recognition abilities in rats [J]. *Physiol Behavior*, 1995,58:315-321
- [22] Beauchamp JK, Yamazaki K. Chemical signaling in mice [J]. *Biochem Soc Trans*, 2003,31:147-151
- [23] Gheusi G, Blunthe R-M, Goodall G, et al. social and individual recognition in rodents: methodological aspects and neurobiological bases [J]. *Behav Process*, 1994,33:59-88
- [24] Choleris E, Gustafsson J-A, Korach KS, et al. An estrogen dependent micronet mediating social recognition: A study with Oxytocin and estrogen receptor α - and β -knockout mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003,100:6192-6197
- [25] E. Choleris, M. Kavalierst, Paffa WD. Functional genomics of social recognition [J]. *Neuroendocrinology*, 2004,16:383-389
- [26] Mitra SW, Hoskin E, Rohrer SP, et al. Immunolocalization of estrogen receptor β in the mouse brain: comparison with estrogen receptor α [J]. *Endocrinology*, 2003,144:2055-2067
- [27] Young LJ, Wang Z, Donaldson R, et al. Estrogen receptor α is essential for induction of oxytocin receptor by estrogen [J]. *Neuroreport*, 1998,9:933-936
- [28] Choleris E, Kavaliers M. Social learning in animals: sex differences and neurobiological analysis [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1999,64:767-776
- [29] Bernstein H-G., Stanarius A., Baumann B, et al. Nitric oxide synthase-containing neurons in the human hypothalamus: reduced number of immunoreactive cells in the paraventricular nucleus of depressive patients and schizophrenics [J]. *Neuroscience*, 1998,83:867-875
- [30] Young LJ, Pitkow LJ, Ferguson IN. Neuropeptides and social behavior: animal models relevant to autism [J]. *Mol Psychiatry*, 2002,7:S38-S39
- [31] Modhal CM, Green LA, Frein D, et al. Plasma Oxytocin Levels in Autistic Children [J]. *Biological Psychiatry*, 1998, 43:270-277
- [32] Insel TR, O'Brien DJ, Leckman JF. Oxytocin, vasopressin and autism: is there a connection? [J]. *Biol Psychiatry*, 1999,45:145-157