

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2009.00400

藏鸡诱导型一氧化氮合酶基因低氧适应功能分析

张浩¹, 强巴央宗², 赵春江¹, 鲍海港¹, 凌遥¹, 吴常信¹

1. 中国农业大学动物科技学院, 北京 100193;

2. 西藏农牧学院动物科学系, 西藏林芝 860000

摘要: 低氧刺激诱导型一氧化氮合酶(Inducible nitric-oxide synthase, iNOS)催化产生 NO, 增加血流, 改善组织供氧。文章采用测序和 PCR-RFLP 技术检测藏鸡及低地鸡 *iNOS* 基因编码区、5'侧翼区(2.0 kb 片段)序列和 3'侧翼序列 SNP, 并测定低氧和常氧孵化时鸡胚尿囊绒毛膜组织 *iNOS* 基因表达量和酶活力。结果在 *iNOS* 基因 5'侧翼区发现一个与低氧适应相关的藏鸡高频率突变 SNP 位点(-870C→T), 藏鸡该突变的等位基因 T 频率高于低地鸡种。藏鸡 *iNOS* 基因表达量和酶活力在低氧孵化环境中多高于矮小鸡。结果表明藏鸡群体 *iNOS* 基因的突变及其低氧表达量的增加是其适应低氧环境的重要基础。

关键词: 藏鸡; 低氧适应; *iNOS* 基因; SNP; 基因表达

Function of inducible nitric oxide synthase on adaptability to hypoxia in Tibetan chicken

ZHANG Hao¹, CHAMBA Yangzom², ZHAO Chun-Jiang¹, BAO Hai-Gang¹, LING Yao¹, WU Chang-Xin¹

1. College of Animal Science and Technology, China Agricultural University, Beijing 100193, China;

2. College of Agriculture and Animal Husbandry, Tibet University, Linzhi 860000, China

Abstract: The inducible nitric-oxide synthase (iNOS) can be induced by hypoxia to produce NO, which regulates blood flow and improves oxygen delivery to tissues. In present study, SNPs in coding and 5'-flanking regions of *iNOS* gene were examined in Tibetan chicken and lowland chicken using sequence and PCR-RFLP methods, and the quantitative express of mRNA of *iNOS* and the enzyme activity were measured in chorioallantoic membrane of chick embryo that was incubated under hypoxic and normal conditions. The results showed that a special SNP (-870C→T) was found in 5'-flanking region of *iNOS* gene. Tibetan chicken has higher frequencies in mutation allele T than lowland chicken. In hypoxic incubation, the mRNA expression of *iNOS* and enzyme activity were higher in Tibetan chicken than that in Dwarf chicken. It was concluded that the mutation of *iNOS* and hypoxic increase of its expression were important base for adaptability to hypoxia in Tibetan chicken.

Keywords: Tibetan chicken; adaptability to hypoxia; *iNOS* gene; SNP; mRNA expression

由于高原在政治、经济和国防上的重要意义, 低氧适应很久以来一直是国内外生物学和医学研究的重要热点之一, 但至今人们对高原动物(包括人)的低氧适应分子遗传机理还很不清楚。研究者曾关

收稿日期: 2008-09-25; 修回日期: 2008-11-13

基金项目: 国家科技支撑项目(编号: 2008BADB2B01)和国家自然科学基金项目(编号: 30871770)资助

作者简介: 张浩(1968-), 男, 博士, 副研究员, 研究方向: 动物分子数量遗传学与资源保存利用。Tel: 010-62733486; E-mail: zhanghao827@163.com

通讯作者: 吴常信(1935-), 男, 教授, 中国科学院院士, 研究方向: 动物分子数量遗传学与资源保存利用。E-mail: chxwu@public.bta.net.cn

注血红蛋白在低氧环境中的适应性变化^[1],发现了高山动物的一些特异突变^[2~4],但最近的研究表明低氧适应研究焦点应转向控制血液流动的血管因子^[5]。NO是重要的血管因子,具有调节血流和血管阻力的作用^[6]。在低氧的诱导下,动物产生NO增加,活化含血红素的鸟苷酸环化酶,使血管平滑肌和血小板中的cGMP水平增加,促进血管平滑肌松弛^[7],维持组织毛细血管持久性扩张,减小外周阻力,加速血液循环,改善组织获氧能力。已有研究发现高原藏族人^[5,8]、高原印地安人^[8]、高原鼠兔^[9]、藏绵羊^[10]等体内有较高的NO产生量,有利于动物对高原低氧环境的适应。

NO在体内由一氧化氮合酶(NOS)催化产生,NOS有3种同功酶,其中诱导型NOS(iNOS)受低氧诱导因子1(HIF-1)诱导表达,发挥扩张血管的作用^[11]。Lin等^[12]首次克隆了鸡巨噬细胞iNOS的cDNA,长约4.5 kb,编码1 136个AA。由于iNOS重要的生理功能,其序列上变异和表达变化可能是哺乳动物和鸟类适应氧环境的机制之一。本文以藏鸡为研究材料,采用测序和PCR-RFLP技术检测*iNOS*基因的编码区和部分调控区序列,筛选藏鸡特异的SNP,分析基因型与藏鸡高海拔低氧适应的关系;测定胚胎尿囊绒毛膜(CAM)中*iNOS*基因的mRNA表达谱和酶活力,分析其在藏鸡高原低氧适应中的作用。

1 材料和方法

1.1 实验动物及样品采集

采集引进北京饲养的藏鸡(58只)、白来航鸡(30只)、矮小隐性白鸡(30只)、寿光鸡(40只)、丝羽乌骨鸡(30只)、北京油鸡(20只)(以上5个鸡群均来自中国农业大学种鸡场)、林芝藏鸡(60只,来自西藏林芝,海拔2900 m)、山南藏鸡(40只,来自西藏山南,海拔3600 m)、拉萨藏鸡(40只,来自西藏拉萨,海拔3650 m)、日喀则藏鸡(40只,来自西藏日喀则,海拔3850 m)、尼西藏鸡(22只,来自云南迪庆,海拔3300 m)等11个群体血液样品,提取基因组DNA。

收集北京饲养的藏鸡和矮小鸡种蛋分别进行低氧孵化(模拟海拔4 000 m,氧浓度13%)和常氧孵化(氧浓度21%)。低氧孵化在自动化低氧模拟孵化机内进行^[13]。采集6、10、13、17、19 d胚胎尿囊绒毛

膜(CAM),用于提取组织总RNA和测定NOS酶活力。

1.2 方法

1.2.1 DNA、RNA提取及反转录

苯酚-氯仿法提取样品的基因组DNA。TRIZOL一步法提取组织总RNA,并用M-MLV反转录酶(Promega公司)合成总cDNA。

1.2.2 基因序列扫描引物设计及PCR反应

根据鸡*iNOS*基因mRNA序列(NM_204961)、5侧翼区(2.0 kb片段)序列和3侧翼序列,设计10对引物(见表1和图1中*iNOS* P1~*iNOS* P10)。PCR反应体系为50 μ L,其中10 \times PCR buffer 5 μ L,10 mmol/L dNTP mix 4 μ L,5 pmol/ μ L的引物各2 μ L,*Taq* DNA聚合酶(5 U/ μ L)1 μ L,模板2 μ L,加dd H₂O至50 μ L。引物*iNOS* P1~*iNOS* P6以鸡胚胎尿囊绒毛膜(CAM)cDNA为模板,引物*iNOS* P7~*iNOS* P10以DNA为模板。PCR反应条件:95预变性5 min;95变性30 s;复性30 s,各引物复性温度见表1;72延伸1 min;36个循环,再72延伸7 min,最后降温至4保持。

1.2.3 基因片段测序及SNP筛选

胶回收个体PCR扩增产物并直接测序。利用软件Chromas、DNAMAN、DNASTAR等进行序列比对和拼接,确定SNP突变位点。藏鸡特异SNP确定标准是测序藏鸡和矮小鸡(或寿光鸡)各8个个体,经过比对,筛选藏鸡突变频率高于50%、而低地鸡低于10%的SNP位点;然后将藏鸡突变序列再在NCBI上用BLASTN将该基因在鸡上的核苷酸序列进行比对,没有发现相同突变位点,即作为待检测的藏鸡特异SNP。

1.2.4 SNP的检测

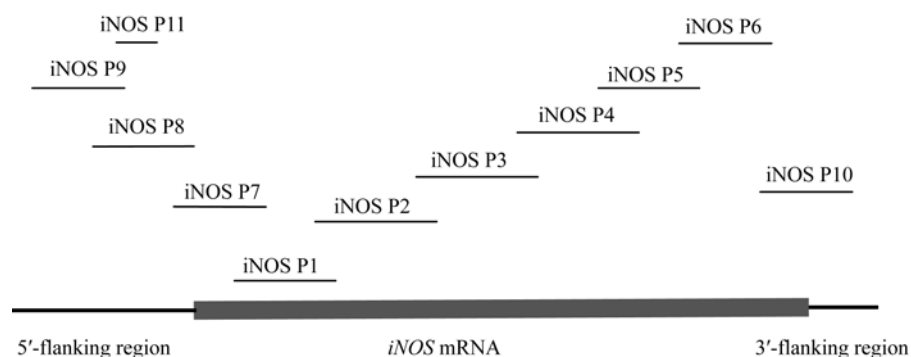
分析待检藏鸡特异SNP酶切类型,重新设计引物。本实验针对筛选的5'调控区-870C \rightarrow T突变,设计了*iNOS* P11引物(表1),扩增产物用*Xho* I内切酶酶切分型。

1.2.5 基因定量分析

用Gene Amp PCR System 9700(PERKIN ELMER, USA)对*iNOS*基因进行实时荧光定量PCR分析,以次

表 1 引物序列、产物长度和复性温度

引物编号	方向	引物序列 (5' 3')	产物 (bp)	Tm ()
iNOS P1	F	AACTTCATCCCCAACCAG	948	60
	R	AACTCCACACTTGCAGGGTC		
iNOS P2	F	GGTATTTGATGCTCGTGATTGT	805	63
	R	CTGGTGGAACACGGGAGTTA		
iNOS P3	F	ATAAATGTGGCTGTGCTTCA	1 010	66
	R	AGAATGGTAACACGACTGGAT		
iNOS P4	F	TGAACCTCAATGGTCAAGAAG	788	62
	R	GATGAATCTCTCTGGGTGTC		
iNOS P5	F	GCTATTGGGCAAGCGAGAA	842	64
	R	ATCCCTGGCCATGCGTACA		
iNOS P6	F	GGCAGCAGCGTCTCTATGA	932	62
	R	CACCACCATCCACTTACTTG		
iNOS P7	F	ATTCTTTATGGAAGTCGCAG	896	63
	R	GCATTAGCCAGAGAAAACAA		
iNOS P8	F	ACTGTGCTCACTCTTCTTAG	918	54
	R	TAGCAAACCTGAGACAGAGAG		
iNOS P9	F	ACAACCTTTTAGATGTTTCAA	934	55
	R	CTTGTTTTGCTAATCTCTGG		
iNOS P10	F	TTGCTATTGCTGGAAGTGAT	884	63
	R	TCTTTGCTTAAGGGGAGAGT		
iNOS P11	F	TGATGAAGGTGGAACACTAGAG	380	55
	R	AAAGTGGCAGATGAAAAGACA		
iNOS P12	F	CCTGGGCAGCCTAAAGTCTA	154	56
	R	CAAGCATCCTCTTCAAAGTCTG		
HPRT P1	F	CAACCTTGACTGGAAAGAATGT	171	56
	R	CAACAAAGTCTGGCCGATAT		
28S P1	F	GGAGCCCCGGGGAGAGTTC	140	56
	R	GGATTTTCACGGGCCAGCGAGAG		

图 1 *iNOS* 基因序列扫描引物图示

黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶(HPRT)(登录号: AJ132697)为内标,以 28S rRNA(登录号: M59792)绘制标准曲线,引物分别为 iNOS P12、HPRT P1 和 28S P1(表 1)。以样品中目的基因与内标基因的拷贝数比值作为目的基因的表达量。

1.2.6 酶活力测定

制作 10%的 CAM 组织匀浆,根据 NOS 催化 L-Arg 产生 NO, NO 与亲和性物质生成有色化合物的原理,测定 *iNOS* 活性。操作方法按试剂盒说明进行(南京建成),考马斯亮蓝法测定蛋白含量。

1.2.7 统计分析

用 POPGEN3.2 软件(<http://www.ualberta.ca/~fyeh>) 计算 SNP 基因型是否符合 Hardy-Weinberg 平衡, 群体间基因型分布比较用 χ^2 检验。采用 SAS 8.02 的 ANOVA 过程双因素有交互模型分析氧气浓度、品种对 *iNOS* 基因 mRNA 表达量和酶活力的影响。

2 结果与分析

2.1 基因 SNP 筛选

用引物 *iNOS* P1~*iNOSP*6 扩增了 *iNOS* 基因 mRNA 序列(NM_204961)的 134~4133 bp 片段, 经比对发现藏鸡该区段共有 5 个高频突变, 分别是: 865T→A、1431G→C、1795G→T、2851 G→C 和 3801 插入 C。分析可知, 865T→A 为无义突变, 1431G→C、1795G→T 和 2851G→C 为错义突变, 3801 位点在 3

非翻译区。但这些突变在矮小鸡群体也存在, 且在 NCBI 上 Blastn 发现, 这些突变在 EST 序列中也存在。因此, 初步认为在 *iNOS* 基因 mRNA 的 134~4133 bp 片段内藏鸡无特异的高频突变。

用引物 *iNOS* P7~*iNOS* P10 扩增了 *iNOS* 基因 mRNA 末端和 5 侧翼区。测序发现, 藏鸡和寿光鸡 *iNOS* 基因的第 2 内含子(T→G)、第 1 外显子(40C→G) 和 5 侧翼区(-171G→A)均有 1 个的高频率突变; 只有 5 侧翼区-870C→T 突变在藏鸡中常见, 而在寿光鸡中只有 1 个个体出现。由此可见, -870C→T 可能是藏鸡特异的高频突变。

2.2 SNP 基因型检测

iNOS P11 扩增产物经 *Xho* 内切酶消化后, 出现 3 种基因型(图 2), 分别为 CC(305 bp、75 bp)、TT(380 bp)、CT(380 bp、305 bp、75 bp)。

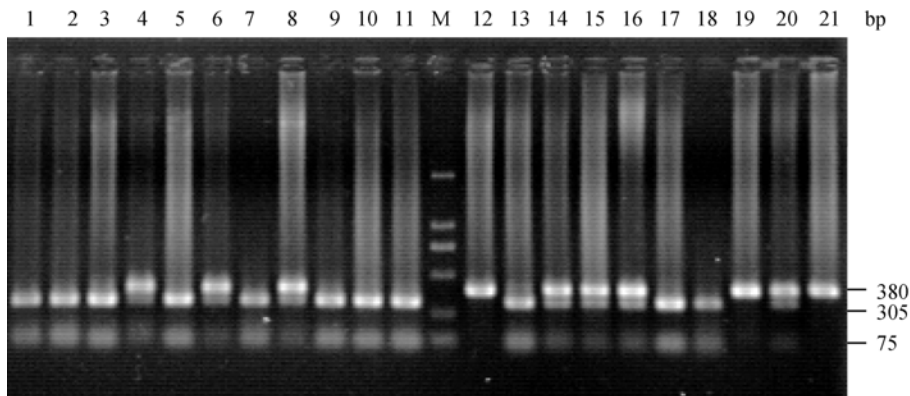


图2 PCR 产物酶切电泳检测

M: DL2000 Marker; 1、2、3、5、9、10、11、13、17和18: CC 基因型; 12、19和21: TT 基因型; 4、6、8、14、15、16和20: CT 基因型。

测定不同鸡群 *iNOS* 基因 5 侧翼区-870C→T 位点基因型(表 2)结果发现, 除北京油鸡外其他群体基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡($P>0.05$)。藏鸡该突变的等位基因 *T* 频率较高, 寿光鸡和北京油鸡有低的 *T* 等位基因频率, 而丝羽乌骨鸡、白来航鸡和矮小隐性白鸡无突变基因。

χ^2 分析表明藏鸡基因型分布明显不同于低地鸡群($P<0.05$), 而不同地区的藏鸡群基因频率也存在差别, 其中日喀则藏鸡等位基因 *T* 频率最高, 为 70.0%; 其次为尼西藏鸡和拉萨藏鸡, 分别为 61.4% 和 61.2%。林芝藏鸡和引进北京的藏鸡分别为 52.5% 和 51.7%。可以看出在不同地区藏鸡的中, 该突变的等位基因 *T* 频率与海拔有一定的关系, 5 个地区藏鸡

T 等位基因频率与海拔相关分析发现, 相关系数 0.8115, 但相关性未达显著水平($P=0.0954$)。

2.3 *iNOS* 基因定量表达

iNOS 基因定量 PCR 结果见表 3。藏鸡和矮小鸡低氧孵化时 *iNOS* 基因表达均比常氧孵化明显增加。品种之间比较发现, 在常氧孵化时, 藏鸡与矮小鸡 *iNOS* 基因表达差异不显著($P>0.05$); 低氧孵化时, 除了 6 日龄胚外, 藏鸡高于矮小鸡。在鸡胚发育不同时期, *iNOS* 基因在第 6 d 和第 19 d 表达低, 中间时期表达量高; 尤其在低氧环境中, 可能由于低氧的刺激, 第 10、13 和 17 d CAM 中 *iNOS* 表达持续增加。第 19 d 胚胎 CAM 呼吸功能已经失去, 因此基因表达迅速下降。

表 2 *iNOS* 基因突变频率分析

品种	海拔(m)	样本数	基因型频率(%)			等位基因频率(%)	
			<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>	<i>C</i>	<i>T</i>
北京藏鸡		58	24.1	48.3	27.6	48.3	51.7
林芝藏鸡	2900	60	21.7	51.6	26.7	47.5	52.5
拉萨藏鸡	3650	40	12.5	52.5	35.0	38.8	61.2
山南藏鸡	3600	40	20.0	42.5	37.5	41.3	58.7
日喀则藏鸡	3850	40	12.5	35.0	52.5	30.0	70.0
尼西藏鸡	3300	22	13.6	50.0	36.4	38.6	61.4
寿光鸡	100	40	82.5	12.5	5.0	88.8	11.2
北京油鸡	100	30	86.7	10.0	3.3	91.7	8.3
丝羽乌骨鸡	100	30	100	0	0	100	0
白来航鸡	100	30	100	0	0	100	0
矮小鸡	100	30	100	0	0	100	0

表 3 不同氧浓度下*iNOS* 基因在藏鸡和矮小鸡 CAM 组织的表达

胚胎期	氧浓度	样本数	定量 PCR		
			藏鸡(TC)	矮小鸡 (DC)	<i>P</i> 值 (B)
6 d	常氧(21%)	8	2.69 ± 0.57	2.84 ± 0.78	<i>P</i> =0.74
	低氧(13%)	8	5.16 ± 0.34	4.34 ±0.97	<i>P</i> =0.08
	<i>P</i> 值(O)		<i>P</i> < 0.001	<i>P</i> < 0.01	
	B× O (<i>F/P</i>)	32		2.05/0.1631	
10 d	常氧(21%)	8	2.90 ± 0.64	3.12 ± 0.62	<i>P</i> =0.64
	低氧(13%)	8	7.89 ± 0.92	6.09 ± 1.27	<i>P</i> < 0.001
	<i>P</i> 值(O)		<i>P</i> < 0.001	<i>P</i> < 0.001	
	B× O (<i>F/P</i>)	32		9.90/0.0039	
13 d	常氧(21%)	8	3.40 ± 0.62	3.52 ± 0.68	<i>P</i> = 0.73
	低氧(13%)	8	9.56 ± 1.33	6.41 ± 0.77	<i>P</i> < 0.001
	<i>P</i> 值(O)		<i>P</i> < 0.0001	<i>P</i> < 0.0001	
	B× O(<i>F/P</i>)	36		26.63/<0.0001	
17 d	常氧(21%)	8	3.05 ± 0.57	2.97 ± 0.46	<i>P</i> =0.87
	低氧(13%)	8	10.17 ± 1.67	6.89 ±0.95	<i>P</i> < 0.0001
	<i>P</i> 值(O)		<i>P</i> < 0.0001	<i>P</i> < 0.0001	
	B× O (<i>F/P</i>)	32	19.30/0.0001		
19 d	常氧(21%)	8	1.36 ±0.32	1.30 ±0.33	<i>P</i> =0.89
	低氧(13%)	8	5.21 ±1.37	2.80 ±0.81	<i>P</i> < 0.0001
	<i>P</i> 值(O)		<i>P</i> < 0.0001	<i>P</i> < 0.01	
	B× O(<i>F/P</i>)	32		16.00/0.0004	

注: 数值以平均值±标准差表示; B、O 分别代表品种和氧浓度因素。

2.4 *iNOS* 酶活力

藏鸡和矮小隐性白鸡 CAM 组织 *iNOS* 活力见表 4。在常氧孵化环境中, 藏鸡和矮小鸡 *iNOS* 活力除第 10 d 外, 差异均不显著(*P*>0.05)。但在低氧孵化环境中, 除第 6 d 和第 19 d 外, 藏鸡酶活力显著高于矮小鸡(*P*<0.01)。这说明藏鸡 *iNOS* 酶活力受低氧影响

明显, 可以迅速增加, 以适应低氧环境。

3 讨论

藏鸡是我国青藏高原特有的原始小型地方鸡种, 长期生活在高海拔低氧环境, 在组织、细胞及分子水平的适应能力达到较高水平, 具有了独特的稳定适

表 4 不同氧浓度下藏鸡和矮小隐性白鸡胚胎 CAM 组织 *iNOS* 活力

孵化期	氧浓度	样本数	<i>iNOS</i> 酶活力(U/mgprot)		
			藏鸡(TC)	矮小鸡(DC)	<i>P</i> 值 (B)
6 d	常氧(21%)	8	0.0742±0.0133	0.0840±0.0130	<i>P</i> =0.3356
	低氧(13%)	8	0.0824±0.0119	0.0840±0.0200	<i>P</i> =0.8706
	<i>P</i> 值(O)		<i>P</i> =0.4213	<i>P</i> =0.9974	
	B× O (<i>F/P</i>)	32		0.45/0.5094	
10 d	常氧(21%)	8	0.0972 ± 0.0136	0.0704 ± 0.0179	<i>P</i> < 0.01
	低氧(13%)	8	0.1618±0.0281	0.1253±0.0290	<i>P</i> < 0.001
	<i>P</i> 值(O)		<i>P</i> < 0.0001	<i>P</i> < 0.0001	
	B× O (<i>F/P</i>)	32		0.26/0.6124	
13 d	常氧(21%)	8	0.1110±0.0115	0.1079±0.0143	<i>P</i> =0.7622
	低氧(13%)	8	0.2569±0.0355	0.1439±0.0193	<i>P</i> < 0.0001
	<i>P</i> 值(O)		<i>P</i> < 0.0001	<i>P</i> < 0.001	
	B× O(<i>F/P</i>)	36		36.83/<0.0001	
17 d	常氧(21%)	8	0.1033±0.0065	0.0837±0.0090	<i>P</i> =0.0566
	低氧(13%)	8	0.1825±0.0175	0.1539±0.0149	<i>P</i> < 0.01
	<i>P</i> 值(O)		<i>P</i> < 0.0001	<i>P</i> < 0.0001	
	B× O (<i>F/P</i>)	32		0.75/0.3974	
19 d	常氧(21%)	8	0.0517±0.0153	0.0491±0.0129	<i>P</i> =0.7986
	低氧(13%)	8	0.0623±0.0095	0.0712±0.0077	<i>P</i> =0.3842
	<i>P</i> 值(O)		<i>P</i> =0.2980	<i>P</i> =0.0319	
	B× O(<i>F/P</i>)	32		1.44/0.2446	

注: 数值以平均值±标准差表示; B、O 分别代表品种和氧浓度因素。

应机制。与低地鸡种相比, 藏鸡的遗传基础颇具特色, 即使将其引进到低海拔地区饲养和繁殖数代后, 种蛋在高海拔孵化性能仍远高于低地鸡^[14]。这说明了藏鸡在长期适应高海拔低氧环境的过程中机体启动或加速了许多基因的转录活动, 调整了氧气运输功能和能量代谢活动, 在体内合成并贮存了一系列抵抗低氧、预防疾病的活性物质。本实验室在藏鸡高原低氧适应性研究中, 发现藏鸡和其他鸡种, 生活在高海拔环境比生活在低海拔肺组织NOS活性明显增加; 尤其是藏鸡, 在低海拔时, 肺NOS活力就比其他品种高, 高海拔增加更加明显^[15]。本文通过测序和PCR-RFLP技术, 发现藏鸡*iNOS*基因 5 侧翼区 1 个特异的高频率突变位点, 藏鸡群体突变等位基因T频率均较高(51.7%~70.0%), 而低地鸡均较低(0~11.2%)。突变基因频率在不同地区的藏鸡群体间存在差别, 与海拔可能有一定的关系。在网上(<http://www.genomatix.de>)用软件 MatInspector 预测突变和未突变的DNA序列中可能的转录因子结合位点, 发现*iNOS*基因 5 侧翼区-870 C→T突变后, 增加了甲状腺核转录因子-1(*TTF1*)和*Hmx2*/Nkx5-2 同

源转录因子的结合位点, 对*iNOS*转录起到调控作用。因此, 本研究在*iNOS*基因 5 侧翼区发现的SNP, 可能与藏鸡低氧适应性有关。

低氧可诱导机体*iNOS*表达和活性增加, 在缺氧性肺血管收缩反应和结构重组中起到一定的调节作用, 从而限制肺动脉压的过度升高^[16]。慢性低氧可以增加心肌*iNOS*活性^[17], 高原鼠兔血清NOS活性和NO含量比移居高海拔 30d的大鼠高^[18]。藏鸡在常氧环境中, *iNOS* mRNA表达量、酶活力均与矮小鸡差异不大; 但在低氧孵化条件下, *iNOS* mRNA表达量和酶活力较大程度的升高, 显著高于低地鸡种, 这可能是藏鸡胚胎能够适应低氧环境的原因之一。

参考文献(References):

[1] Monge C, Leon-Velarde F. Physiological adaptation to high altitude: oxygen transport in mammals and birds. *Physiol Rev*, 1991, 71(4): 1135–1172.

[2] Weber RE, Jessen TH, Malte H, Tame J. Mutant hemoglobins (alpha 119-Ala and beta 55-Ser): functions related to high-altitude respiration in geese. *J Appl Physiol*, 1993,

- 75(6): 2646–2655.
- [3] Lutfullah G, Ali SA, Abbasi AA. Molecular mechanism of high altitude respiration: primary structure of a minor hemoglobin component from Tufted duck (*Aythya fuligula*, Anseriformes). *Biochem Bioph Res Co*, 2005, 326(1): 123–130. [\[DOI\]](#)
- [4] Gou X, Li N, Lian L, Yan D, Zhang H, Wei Z, Wu C. Hypoxic adaptation of hemoglobin in Tibetan chick embryo: High oxygen-affinity mutation and selective expression. *Comp Biochem Physiol B*, 2007, 147(2): 147–155. [\[DOI\]](#)
- [5] Erzurum SC, Fhosh S, Janocha AJ, Xu W, Bauer S, Bryan NS, Tejero J, Hemann C, Hille R, Strehr DJ, Feelisch M, Beall CM. Higher blood flow and circulating NO products offset high-altitude hypoxia among Tibetans. *PNAS*, 2007, 104(45): 17593–17598. [\[DOI\]](#)
- [6] Williams JL, Cartland D, Hussain A, Egginton S. A differential role for nitric oxide in two forms of physiological angiogenesis in mouse. *J Physiol*, 2006, 570(3): 445–454. [\[DOI\]](#)
- [7] Garthwaite J, Charles SI, Chess-Williams R. Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests as inter cellular message in brain. *Nature*, 1988, 336(6197): 385. [\[DOI\]](#)
- [8] Beall CM. Tibetan and Andean patterns of adaptation to high-altitude hypoxia. *Hum Biol*, 2000, 72(1): 201–228.
- [9] 吴天一. 我国高原医学研究进展. *高原医学杂志*, 2005, 15(1): 1–8.
- [10] Koizumi T, Ruan Z, Sakai A, Ishizaki T, Matsumoto T, Saitou M, Matauzaki T, Kubo K, Wang Z, Chen Q, Wang X. Contribution of nitric oxide to adaptation of Tibetan sheep to high altitude. *Respir Physiol Neurobiol*, 2004, 140(2): 189–196. [\[DOI\]](#)
- [11] Smenza GL. Surviving ischemia: adaptive responses mediated by hypoxia-inducible factor. *J Clin Invest*, 2000, 106(7): 809–812. [\[DOI\]](#)
- [12] Lin AW, Chang CC, McCormick CC. Molecular cloning and expression of an avian macrophage nitric-oxide synthase cDNA and the analysis of the genomic 5'-flanking region. *J Biol Chem*, 1996, 271(20): 11911–11919. [\[DOI\]](#)
- [13] 张浩, 苟潇, 魏泽辉, 凌遥, 吴常信. 自动化低氧模拟孵化机的研制与测试. *中国家禽*, 2005, 27(17): 31–33.
- [14] 张浩, 吴常信, 强巴央宗, 马雪英, 唐晓惠, 普布. 高海拔孵化鸡胚死亡曲线分析. *中国农业大学学报*, 2005, 10(4): 109–114.
- [15] 张浩, 吴常信, 强巴央宗, 凌遥, 罗章. 藏鸡高海拔适应与肺组织 NOS 活力研究. *中国农业大学学报*, 2006, 11(1): 35–38.
- [16] 林红, 蔡英年. 低氧对大鼠肺组织一氧化氮合酶分布及活性的影响. *中国医学科学院学报*, 1997, 19(2): 110–115.
- [17] Shi Y, Pritchard KA Jr, Holman P, Griffith OW, Kalyanaraman B, Baker JE. Chronic myocardial hypoxia increases nitric oxide synthase and decreases caveolin-3. *Free Radical Biol Med*, 2000, 29(8): 695–703. [\[DOI\]](#)
- [18] 王晓勤, 王占刚, 陈秋红, 王志刚, 温佳林. 慢性缺氧大鼠肺血管结构与一氧化氮的变化. *高原医学杂志*, 2001, 11(2): 5–8.

• 综合信息 •

中文生物科学类核心期刊名录

2008 年版《中文核心期刊要目总览》已经由北京大学出版社出版。现将相关的生物学类核心期刊名录予以转载，仅供读者参考。

生物科学综合类核心期刊表

1. 生态学报; 2. 应用生态学报; 3. 生物多样性; 4. 生物工程学报; 5. 遗传; 6. 生物化学与生物物理进展; 7. 微生物学报; 8. 中国生物化学与分子生物学报; 9. 水生生物学报; 10. 中国生物工程杂志; 11. 中国科学 C 辑; 12. 生态学报; 13. 微生物学通报; 14. 应用与环境生物学报; 15. 生物物理学报; 16. 古脊椎动物学报; 17. 古生物学报; 18. 微体古生物学报; 19. 生物数学位; 20. 生物技术; 21. 生命的化学; 22. 实验生物学报(改名为: 分子细胞生物学报); 23. 生物技术通报; 24. 生命科学; 25. 生物学通报。

植物学类核心期刊表

1. 植物生态学报; 2. 植物生理学通讯; 3. 西北植物学报; 4. 植物分类学报; 5. 云南植物研究; 6. 植物学通报; 7. 武汉植物研究; 8. 菌物学报; 9. 植物研究; 10. 热带亚热带植物学报; 11. 广西植物。

动物学/人类学核心期刊表

1. 动物学报; 2. 昆虫学报; 3. 动物学研究; 4. 动物分类学报; 5. 兽类学报; 6. 动物学杂志; 7. 昆虫知识; 8. 昆虫分类学报; 9. 人类学学报; 10. 四川动物。