· 综述 ·

# c-fos 基因在学习记忆及运动中表达的研究进展

孙开宏

[摘要] c-fos 原癌基因作为即刻早期基因(IEG)的一种,可通过影响转录和翻译控制进而影响学习记忆能力,因此引起了人们的广泛重视,并逐渐被作为学习记忆功能的客观指标之一。作者通过对 c-fos 原癌基因在学习记忆及运动中前沿研究的综述,以期为该基因在运动生理学方面的应用研究提供参考线索。

[关键词] 学习记忆;c-fos 原癌基因;运动;综述

**Advance in Research of Expression of c-fos Gene in Learning and Memory and Exercise System (review)** *SUN Kai-hong. The Department of Physical Education, Yangzhou Educational College, Yangzhou 225002, Jiangsu, China*

**Abstract:** c-fos, as one of immediate-early gene, affected the learning and memory through influencing the transcription and translation, thereby arousing the extensive recognition and become one of the objective guideline. The author reviewed the newest literature in relation to c-fos gene in learning and memory and exercise in order to provide reference for the application in the exercise physiology.

**Key words:** learning and memory; c-fos gene; exercise; review

[中图分类号] Q786 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2008)06-0542-03

[本文著录格式] 孙开宏. c-fos 基因在学习记忆及运动中表达的研究进展[J]. 中国康复理论与实践,2008,14(6):542—544.

c-fos 原癌基因属于即刻早期基因(immediate-early gene, IEG)的一种,对该基因的研究始于 20 世纪 80 年代中后期,因与小鼠成骨肉瘤中致癌基因 v-fos 同源,故称为 c-fos 原癌基因[1]。国内外对 c-fos 原癌基因的研究比较广泛,笔者仅对有关该基因在运动系统和与之关系较为密切的学习记忆方面的作用的研究进展作一综述。

## 1 c-fos 基因表达与功能

人类 c-fos 基因位于 14 号染色体长臂(14q21-31),为长度 35 kb 的 DNA,由 4 个外显子和 3 个内含子组成[2]。正常情况下,在中枢神经系统(central nerve system, CNS)的某些部位,神经细胞 c-fos 基因有基础水平的表达,但水平很低,不易检测到。然而,神经元可被多种外源刺激诱导,发生快速、短暂高水平的表达。c-fos 原癌基因表达产物为 2.2 kb mRNA,由 c-fos-mRNA 翻译的蛋白为 55 ku 酸性磷蛋白(fos)。由于翻译后其分子内的丝氨酸、苏氨酸残基经历了广泛的磷酸化,使其分子量为 55 ~ 70 ku。其蛋白分子内部有 1 个高电荷中心和 1 个 C-末端锌指样(zinc-finger like)结构。前者包括 1 个酸性的、1 个强碱的及 1 个混合氨基酸串珠。该区是 α 螺旋,每 3 ~ 4 个氨基酸环绕 1 圈,每隔 7 个氨基酸就有 1 个亮氨酸,形成 Fos 的亮氨酸拉链(leucine zipper),该区是 Fos 蛋白的功能区域,在进化中非常保守[3]。

c-fos 基因功能是通过其编码的核蛋白 Fos 实现的。首先 Fos 是真核细胞内调控因子,在信号传导过程中起重要作用[4]。各种细胞外刺激信号通过 $Ca^{2+}$、cAMP 等第二信使激活转录因子,诱导 c-fos 基因转录,然后在胞浆内合成 Fos, Fos 再转入细胞核内与 Jun 等核蛋白通过"亮氨酸拉链"形成异源性二聚体,二聚体再通过 N 端的碱性氨基酸区与蛋白激活因子 1(activating protein-1, AP-1)的 DNA 结合位点—TGACTA 结合。由于 c-fos 基因转录后的 mRNA 及翻译后 Fos 蛋白快速增高,持续存在很短时间后消失,能将外界信号转变为基因表达,具有信号传递特征,因此被称为第三信使。Morgan 等证实,刺激后细胞内 AP-1 复合物水平和成分随时间而变化,不同的 AP-1 复合物可以与同一基因上不同转录序列相结合,激活或抑制该序列的转录;其次,Fos 是 c-fos 基因表达的抑制剂[5]。Morgan 等还发现,红藻氨酸(kainic acid, KA)诱导 c-fos 基因表达时程明显长于 NMDA 和戊四氮,这是因为 KA 本身可以加强蛋白水解作用,减弱了 Fos 蛋白对 c-fos mRNA 的抑制作用;第三,c-fos 基因参与神经细胞生长、分化,神经可塑性变化以及学习记忆等生理过程。例如,神经生长因子(nerve growth factor, NGF)在胞外不存在 $Ca^{2+}$ 条件下,能诱导 c-fos 基因表达,促进细胞的生长和分化[6]。

## 2 学习记忆中的 c-fos 基因表达

Anokhin 等为寻求学习记忆与 c-fos 表达之间的关系,采用 Northern 印迹法和原位杂交技术,研究雏鸟在受到外界环境刺激时,其前脑 c-fos 基因的表达情况[7]。他们将出生后 1 ~ 2 d 的雏鸡置于丰富的视觉环境中 1 h,取脑研究后发现,c-fos mRNA 水平在小脑和内侧前脑明显升高。利用一次性训练被动回避性反应训练小鸡 30 min 后,c-fos mRNA 含量是非训练小鸡的 2 ~ 2.5 倍。若在训练中闭合单眼,则导致睁眼的前脑对侧出现 c-fos 不对称表达,提示脑中 c-fos 表达与新行为(经验)的获得有关。Tischmeyer 等在足底电休克性光辨别训练大鼠时发现,在海马组织可诱导 c-fos 基因早期、短暂的表达,高峰期在受训后 30 min 出现,随后 2 h 内又恢复到基础水平[8],提示海马区 c-fos mRNA 水平升高是获得记忆痕迹必要的前提。在此基础上,再施予奖励进行强化,受训大鼠在学习后 4 ~ 8 h 可出现第 2 次蛋白质合成和加工的高峰,产生大量磷酸蛋白糖蛋

作者单位:扬州教育学院体育系,江苏扬州市 225002。作者简介:孙开宏(1976-),男,江苏高邮县人,讲师,硕士,主要研究方向:运动人体科学。

白,从而使记忆痕迹转变为长期记忆。Nikolaev 等也先后报道了在双向主动回避训练的初次训练[9]及长期训练[10]后均出现 c-fos 基因的高度表达。Bernnan 等利用雌性小鼠对与其交配过的雄性鼠体外激素的气味可形成记忆这一特殊的学习记忆模型,探讨了 IEG 与学习记忆之间的内在联系[11]。他们发现,雌性小鼠在与雄性鼠交配后,可对其分泌的体外激素的气味产生记忆,这种记忆可使雌性鼠在短期内再次与雄性鼠接触时识别其体外激素是否"熟悉"。若从未接触过,则可在上次交配后的第 4 天,阻止发育胚胎植入子宫,并使雄性鼠重新回到发情期。由于产生这种记忆突触性变化的部位在副嗅球(accessory olfactory bulb)[12],所以在记忆形成期,他们采用免疫组化方法检测了副嗅球区颗粒细胞中 c-fos 基因的表达,结果发现,表达 c-fos 的颗粒细胞数明显增加,而这种增加和记忆形成的共同条件是雌性鼠与雄性鼠交配和雄性鼠体外激素的暴露同时存在,缺一不可。实验证明,若仅将雌性小鼠放在关雄性鼠的笼中(该笼有较浓的雄性鼠体外激素的气味),而不与雄性鼠交配或将鼻孔闭合的雌性小鼠与雄鼠交配,均不能使 c-fos 基因表达增加,显示了学习记忆与 c-fos 基因表达之间的内在联系。

长时程突触增强效应(long-term potentiation,LTP)是神经元可塑性的反映,这一现象被认为是记忆过程中神经元生理活性的指标。伴随着海马 LTP 的产生,有神经元形态学变化的蛋白质成分的改变。近年来,LTP 与 c-fos 基因表达之间关系的研究报道甚多,初看起来意见并非统一,但比较分析之后便会发现,问题在于 LTP 持续时间的长短,只要超过 4 h,LTP 就可诱导 c-fos 基因表达。因而有人提出 IEG 的表达和蛋白质的合成是 LTP 能够维持数周乃至数月的物质基础[13]。

## 3 c-fos 基因与运动

**3.1 急性运动对 c-fos 基因表达的反应性变化** Lee 等研究了跑台运动对雄性 SD 大鼠海马 c-fos 表达的影响及阿片样受体的作用,把大鼠随机分为 4 组,即安静对照组、纳洛酮治疗组、运动组、运动 + 纳洛酮治疗组,结果显示,运动和纳洛酮能显著增加海马 CA1、CA2 和 CA3 及齿状回等区域 c-fos 基因的表达,且纳洛酮能放大运动引起的海马 c-fos 表达的增加,表明运动可以增强海马神经元的活性,而内源性阿片可抑制运动的诱导作用[14]。Ohiwa 等让两组大鼠分别以 25 m/min 和 15 m/min 的速度在 0°坡度的跑台上进行 30 min 跑台运动,发现延髓尾端腹外侧区和孤束核内 c-fos 反应具有明显的运动强度依赖性,进一步研究发现,核尾部 c-fos 的这种感应现象更为突出[15]。该研究表明,不同跑速会引起延髓核不同程度的激活,尤其是延髓尾端腹外侧区和孤束核末端对速度变化的反应最敏感。郭林等观察了在 3 种不同运动强度下,大鼠肾上腺原癌基因 c-fos 蛋白表达的变化及其在运动性疲劳、恢复及机能评定中的意义,结果运动强度越大,肾上腺 c-fos 蛋白表达增加也越明显,且运动后恢复期的恢复时间越长[16]。研究中第 4 次的 c-fos 表达测定都比第 1 次测定显著升高,表明利用肾上腺 c-fos 蛋白表达进行运动性疲劳、恢复的判断及机能评定时,应注意肾上腺 c-fos 蛋白表达的时间特性。陆林等研究了下丘脑和海马内 c-fos 和 c-jun 蛋白的表达与应激反应之间的时效关系,采用特异性抗体的原位免疫细胞化学方法,对 30 min 游泳运动后不同时间点的大鼠下丘脑和海马内 fos 和 jun 蛋白阳性神经元的分布进行观察,用图像分析技术对大鼠下丘脑室旁核(paraventricular nucleus,PVN)、视上核(supraoptic nucleus,SOD)和海马齿状回(dentate gyrus,DG)内的 fos 和 jun 阳性细胞相对切面面积比和平均目标灰度进行分析,结果发现,游泳运动结束后 3 h,PVN、SOD 和 DG 内可见密集深染的 c-fos 和 c-jun 阳性细胞,室旁核小细胞部、背内侧核等区域亦有疏密不一的阳性细胞;图像分析结果显示,游泳运动结束 3~8 h 内下丘脑 PVN 和 SON 及海马 DG 内 fos 和 jun 阳性胞体相对切面面积比明显高于正常大鼠,而平均目标灰度则显著下降[17],提示运动应激可诱导下丘脑和海马等相关脑区 c-fos 和 c-jun 蛋白的表达,并且具有很强的时效关系。Lee 等研究了运动强度和持续时间对大鼠海马区域 c-fos 基因表达的影响,发现随着运动强度的增加,在大部分海马区域,c-fos 基因表达明显增强,而且随着低强度运动时间的延长,c-fos mRNA 基因表达增强一直持续到第 7 天,然后降低[18],表明海马神经元活性具有强度和持时间依赖性。

**3.2 运动训练对 c-fos 基因表达的适应性变化** Greenwood 等探讨了运动训练对应激大鼠中枢交感神经系统 c-fos 表达的影响,发现应激刺激降低了肾上腺和脾儿茶酚胺的含量,引起安静组大鼠脑 c-fos 显著增加,而 6 周的自主性跑轮运动(voluntary wheel running)抑制应激引起的脾儿茶酚胺的下降,明显减弱应激引起的控制交感神经调节的大脑区域 c-fos 表达[19]。该研究还发现,6 周的跑轮运动对基础状态下大鼠 c-fos 表达和儿茶酚胺的含量没有影响[19]。Ichiyama 等为了探讨运动训练能否改变 CNS 的激活程度,对大鼠进行了 80~100 d 的跑轮运动训练,结果训练组大鼠在一次性运动后延髓头端腹外侧区、孤束核和下丘脑末端 fos 表达显著低于安静对照组,因此认为运动训练能改变神经系统对给定运动的反应[20]。殷松楼等采用原位杂交方法分析大鼠胸主动脉损伤后原癌基因 c-myc、c-fos 和抗癌基因 p53 的表达情况,并观察 4 周游泳训练对其的影响,结果动脉损伤后 c-fos、c-myc 表达明显增强,p53 表达下降;运动组 c-fos 和 c-myc 表达程度明显被抑制,p53 表达增强,提示运动训练对纠正原癌基因和抗癌基因表达失衡有积极作用[21]。

**3.3 运动影响 c-fos 基因表达的机制** 运动影响 c-fos 基因表达的机制与运动能否激活 c-fos 基因表达的第二信使有关。目前的研究已检测到,参与 c-fos 基因激活的第二信使通路至少有 3 种,它们是 cAMP、$Ca^{2+}$ 和甘油二酯依赖的蛋白激酶 C(protein kinase C,PKC)。运动可以引起脑内突触前膜多巴胺、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine,5-HT)等神经递质浓度改变,这些递质作为细胞间传递信息的第一信使,作用于突触后膜的相关受体,引起 cAMP 的产生。例如,在海兔缩腮反射的敏感化实验中,5-HT 与突触后膜的 5-HT 受体结合,该受体是 G 蛋白耦联的促代谢型受体,激活受体后 ATP 在腺苷酸环化酶的作用下可产生胞内第二信使 cAMP。许多激素、神经递质和神经调节剂是通过激活或抑制核苷酸环化酶而起作用的,其中多巴胺能受体、5-HT 能受体都是与核苷酸环化酶耦联的受体,并对 cAMP 表达有上调作用[22]。cAMP 能激活蛋白激酶 A(PKA,即 cAMP 依赖性蛋白激酶),该酶为催化蛋白质磷酸化的酶,已知转录因子 cAMP 反应元件结合蛋白(cAMP-responsive element binding protein,CREB)是 PKA 的底物,蛋白激酶可以促使 CREB 的 Ser133 位点磷酸化。CREB 在细胞内有 2 种存在形式,即单体和二聚体。二聚体又有非磷酸化和磷酸化

的形式,磷酸化的 CREB 二聚体对 DNA 的亲和力和转录活性都比较高。CREB 是含亮氨酸拉链转录因子家族成员的原型,能与 5′-TGACGTCA 序列元件,即 cAMP 反应序列(cAMP-responsive element,CRE)结合,CRE 处于许多基因上游的启动子区,PKA 激活后促使 CREB 磷酸化,使 CREB 对 DNA 的亲和力和转录活性增强,从而结合于 CRE,促进有关基因转录[23,24](IEG c-fos 就含有 cAMP 反应序列 CRE)。另外,运动还有可能使脑细胞内 $Ca^{2+}$ 浓度改变,c-fos 基因上端调控序列含有 Ca 反应元素转录调控元素,可调节 c-fos 基因表达。高浓度 $Ca^{2+}$ 与钙调蛋白(CaM)结合形成复合物,也可对 CREB 进行磷酸化修饰,这些磷酸化的蛋白作用于血清反应元件(serum response element,SRE),从而调控 c-fos 基因的表达。可引起细胞内 $Ca^{2+}$ 增高的因素均可诱导 c-fos 基因的表达[25]。也就是说,运动可以引起 c-fos 基因表达的变化,其机制很可能与激活 c-fos 基因表达的第二信使有关。因此,c-fos 可作为第三信使调节核内其他靶基因的表达,从而调节神经元对外界刺激的长时程应答。c-fos 转录并翻译的蛋白质作为转录因子,其中 c-fos、c-jun 的基因表达产物 Fos 和 Jun 结合的复合物作为转录因子 AP1 的主要成分,结合到靶基因的调节区,控制下游靶基因的转录,从而合成新的蛋白质,较长时间地改变神经元的结构和功能。

## 4 展望

关于 c-fos 基因的研究还有很多领域值得进一步探讨,尤其是在运动学领域的应用研究。例如,不同运动状态下,不同运动负荷,不同运动项目中,c-fos 基因表达如何变化,如何发挥作用;在运动性疲劳及机体的恢复机制中 c-fos 基因是否有一定的调节作用及其机理;c-fos 基因表达与运动性肌肉损伤等是否有关;c-fos 基因可否作为为抑郁症、焦虑症、老年痴呆、精神分裂症等精神疾病患者制定运动处方的临床依据指标等等。总之,c-fos 基因在运动医学领域的研究中仍有十分广阔的前景。

[参考文献]


[1] Morgan JI, Curran T. Stimulus transcription coupling in the nervous system involvement of the inducible proto-oncogenes fos and jun[J]. Annu Rev Neurosci, 1991, 14: 421-424.

[2] Janknecht R. Regulation of the c-fos promoter[J]. Immunobiology, 1995, 193: 137-141.

[3] Beveren CV, Stracten FV, Curran T, et al. Analysis of FBJ-MuSV provious and c-fos (mouse) gene reveals that viral and cellular fos gene products hate different carboxy termini[J]. Cell, 1983, 32: 1241-1245.

[4] Morgan JI, Curran T. Stimulus transcription coupling in neurons: role of cellular immediate-early genes[J]. TIPS, 1989, 12: 459-462.

[5] Morgan JI, Cohen DR, Hempstead JI, et al. Mapping patterns of c-fos expression in the central nervous system after seizure[J]. Science, 1987, 237: 192-197.

[6] Almendral JM, Sommer D, Macdonald-Bravo H, et al. Complexity of the early genetic response to growth factors in mouse fibroblasts [J]. Mol Cell Biol, 1988, 8: 2140-2148.

[7] Anokhin KV, Mileusnic R, Shamakina IY, et al. Effects of early experience. on c-fos gene expression in the chick forebrain[J]. Brain Res, 1991, 544: 101-107.

[8] Tischmeyer W, Kaczmarek L, Strauss M, et al. Accumutation of c-fos mRNA in rat hippocampus during acquisition of a brightness discrimination[J]. Behav Neu Bial, 1990, 54: 160-171.

[9] Nikolaev E, Kaminsks B, Tischmeyer W, et al. Induction of expression of gene encoding transcription factors in rat brain elicited by behavioral training[J]. Brain Res Bull, 1992b, 128: 479-484.

[10] Nikolaev E, Werka T, Kaczmarek L. c-fos protooncogene expression in rat brain after long term training of two-way active avoidance reaction[J]. Behav Brain Res, 1992a, 148: 91-94.

[11] Brennan PA, Hancock D, Keverne EB. The expression of the immediate-early gene c-fos, egr-1 and c-jun in the accessory olfactory bulb during the formation of an olfactory memory in mice[J]. Neuroscience, 1992, 49: 277-281.

[12] Brennan PA, Kaba H, Keverne EB. Olfactory recognition: A simple memory system[J]. Science, 1990, 250: 1223-1226.

[13] Kaczmarek I, Nikolajerv E. c-fos protoongene expression and neuronal plasticity[J]. Acta Neurobiol Exp, 1990, 50: 173-179.

[14] Lee MH, Kim H, Lim BV, et al. Naloxone potentiates treadmill running-induced increase in c-fos expression in rat hippocampus[J]. Life Sci, 2003, 73(24): 3139-3147.

[15] Ohiwa N, Saito T, Chang H, et al. Differential responsiveness of c-fos expression in the rat medulla oblongata to different treadmill running speeds[J]. Neurosci Res, 2006, 54: 124-132.

[16] 郭林,曹建民,田敏,等. 不同运动强度对肾上腺原癌基因 c-fos 蛋白表达的作用[J]. 体育学刊, 2002, 9(3): 33-37.

[17] 陆林,刘协和, Mednick SA, 等. 急性应激诱导即时反应基因 c-fos 和 c-jun 的表达 I: c-fos 和 c-jun 表达的时效性[J]. 中国行为医学科学, 1998, 7(4): 246-248.

[18] Lee TH, Jang MH, Shin MC, et al. Dependence of rat hippocampal c-fos expression on intensity and duration of exercise[J]. Life Sci, 2003, 72(12): 1421-1436.

[19] Greenwood BN, Kennedy S, Smith TP, et al. Voluntary freewheel running selectively modulates catecholamines content in peripheral tissue and c-fos expression in the central sympathetic circuit following exposure to uncontrollable stress in rats[J]. Neuroscience, 2003, 120: 269-281.

[20] Ichiyama RM, Gilbert AB, Waldrop TG, et al. Changes in the exercise activation of diencephalic and brainstem cardiorespiratory areas after training[J]. Brain Res, 2002, 947: 225-233.

[21] 殷松楼,张宝慧. 运动对大鼠胸主动脉损伤后 c-myc、c-fos 和 p53 表达的影响[J]. 中国运动医学杂志, 1999, 18(1): 9-11.

[22] 工尧,杜子威. 神经生物化学与分子生物学[M]. 北京:人民卫生出版社, 1997: 214.

[23] 田今华,工晓民,韩济生. cAMP 反应序列结合蛋白及其家族与转录调节[J]. 生理科学进展, 1996, 27: 227-232.

[24] Silva AJ, Kogan JH, Frankland PW, et al. CREB and Memory [J]. Annu Rev Neurosci, 1998, 21: 127-148.

[25] 张玉秋,梅俊. 学习记忆对脑内 c-fos 基因表达的影响[J]. 生命科学, 2000, 12(5): 228-230.


(收稿日期:2007-11-19)