

DOI: 10.3724/SP.J.1118.2018.18099

鱼类好斗性分子调控机制的研究进展

徐秀文¹, 张秀梅^{1,2}

1. 中国海洋大学 海水养殖教育部重点实验室, 山东 青岛 266003;

2. 青岛海洋科学与技术国家实验室, 海洋渔业科学与食物产出过程功能实验室, 山东 青岛 266072

摘要: 好斗性是一种适应性行为特征, 对于配偶、食物和领地的竞争以及社群等级的建立非常重要。其中社群等级不仅在一定程度上反映了个体的生理状况, 也避免了过度的好斗行为带来的相应伤害, 所以好斗性也是一种处于稳定性选择的特征。在遗传学上, 好斗性作为一种数量性状, 在包括人在内的各种动物中均表现出了较高的遗传率。但是好斗行为的表现却受环境和遗传因素的共同影响, 因此有必要将人类和不同物种的好斗性研究相结合, 才能更好地解释动物好斗性复杂的分子调控机制。本文介绍了鱼类好斗性的判别方法, 并综述了与鱼类好斗性相关的分子通路及基因类别的研究概况, 内容包括 5-羟色胺通路、多巴胺通路、组胺通路、生长激素抑制素通路、一氧化氮通路、下丘脑-神经垂体系统通路、下丘脑-垂体-肾间轴通路、下丘脑-垂体-性腺轴通路和其他相关基因, 以期为深入研究鱼类好斗性分子调控机制提供一定的理论参考。

关键词: 鱼类; 好斗性; 好斗行为; 基因; 分子通路

中图分类号: S917

文献标志码: A

文章编号: 1005-8737-(2018)05-1137-14

动物的好斗性(aggression)是领域建立和社群等级(social status)形成的主要根源, 也是从自然界中获取更多有限资源(包括食物、配偶和筑巢点等)的重要保障^[1-2], 所以好斗性是一种适应性行为特征^[3]。社群等级在一定程度上能反映个体的身体状况^[4], 因此优势等级(dominance hierarchies)个体(即好斗性强个体)常被选为首要的交配对象, 它们往往具有坚硬的外壳、较快的游泳速度, 以及复杂的声音表现等^[5-6]。社群等级也能有效防止持续的好斗行为(aggressive behavior)带来的相关伤害。适当好斗行为有利于种群的生存和繁殖, 但过度的好斗行为会额外消耗觅食和求偶等基本生命活动所需的能量^[7-8]。所以好斗性也是一种处于稳定性选择(stabilizing selection)的特征^[9-10]。从分子遗传学角度来看, 好斗性是一种数量性状, 它是由多个分离的且能够对环境做出迅速反应的

基因共同作用的结果^[11]。据来自双胞胎和收养孩童的研究数据估算, 人类好斗行为的遗传率约为 50%^[12-13], 虽然相似的生活环境及经验会干预人类好斗行为的遗传率估算, 但是, 在猴子^[14]、狗^[15]、老鼠^[16]和鸟类^[17]等其他物种中, 也观察到了好斗行为的高遗传率。好斗行为的高遗传率表明, 该行为相当大一部分突变表型是由遗传突变引起的, 这也为育种实践提供了理论依据。俄罗斯银狐(*Vulpes vulpes*)就是一个典型的例子, 人们通过短期的选择驯化就保留了它们温顺的性格^[18]。

第一个揭示好斗性分子调控基础的重大突破来自于 1993 年对一个荷兰大家族的研究^[19]。这个家族中的一些男性常表现出病态的暴力行为, 包括冲动型攻击、纵火、裸露和强迫症等。这种暴力综合病症是由单胺氧化酶 A 基因(monoamine oxidase a, MAOA)的缺失突变引起的。随后在小

收稿日期: 2018-03-18; 修订日期: 2018-05-17.

基金项目: 国家自然科学基金项目(41676153).

作者简介: 徐秀文(1990-), 男, 博士研究生, 从事鱼类分子行为学研究. E-mail: xiuwenxu1207@163.com

通信作者: 张秀梅, 教授, 从事鱼类行为生态学、渔业资源保护学及增殖生态学研究. E-mail: xiumei1227@163.com

鼠(*Mus musculus*)^[20]和恒河猴(*Macaca mulatta*)^[21]等动物的研究中也证实了单胺氧化酶 A 与好斗行为之间的联系。单胺氧化酶 A 是生物胺(biogenic amine, BA)分解和代谢的关键酶,所以生物胺也可能在好斗性的调节中起着关键作用^[22]。后来,许多研究发现,外界环境正是通过生物胺类神经递质及激素对好斗性的表现产生作用^[23-26]。所以,好斗性的表现受到环境和遗传因素的共同影响,将人类和不同物种的好斗性研究相结合,有助于更好地解释动物好斗性复杂的分子调控机制。

相比于哺乳动物,鱼类的行为表现模式相对简单,使得它成为研究好斗性分子调控机制的良好对象^[2]。对鱼类好斗性分子调控机制的深入研究,不仅可以丰富人类和动物好斗性分子调控机制的理论体系,为遗传疾病的防治提供新的参考依据,也可以为培育鱼类优良品种和提高增殖养殖效益提供理论支持。

1 鱼类好斗性的判别方法

鱼类的好斗性通常是通过观察两条鱼在同一实验装置中相互斗争所表现出来的好斗行为来衡量的,也就是所谓的配对斗争法(dyadic fights),它是目前研究鱼类好斗性最简化的一种方法^[1]。另外,如果在实验中超过两条鱼,则称之为社群互动法(social interactions)^[2, 6, 27-28]。目前,已经有不少的研究对鱼类好斗行为的具体表现形式进行了定义和量化,这为鱼类好斗性的判别研究打下了坚实的基础^[28-33]。

斑马鱼(*Danio rerio*)因其具有繁殖周期短、易饲养和遗传操控性强等优点,成为研究发育生物学、神经生物学和行为学的模式生物,目前关于斑马鱼好斗行为的研究最为全面^[34-36]。雄性斑马鱼之间的好斗行为遵循一种固定化的模式。首先是展开胸鳍进入战斗状态,接着是环绕盘旋并试图撕咬对手,然后随着战斗强度的增加,出现更为频繁的撕咬、追逐和攻击对手的行为,最后战败的雄鱼则变得顺从,表现出逃跑、静止和撤退行为^[37]。

在斑马鱼中,配对斗争法的结果是最终形成非常稳定的优势-劣势等级,并且至少可以持续

5 d^[33, 37]。优势个体比劣势个体更加具有好斗性^[29],雄性个体比雌性个体更加具有好斗性^[2, 6]。配对斗争法和社群互动法更接近自然环境中的斗争模式,所有的好斗行为都可以被记录下来^[37],可以很好地分析个体间优势-劣势的关系^[29],从而判断鱼类个体的好斗性。但是这种斗争模式难免会发生鱼类伤亡等情况,引起伦理问题。相反,被称为社群背景刺激法(social context stimulation, SCS)和镜像刺激法(mirror image stimulation, MIS)的非侵入式的观测方法避免了这个问题。社群背景刺激法是通过将实验鱼置于用透明挡板隔开的实验装置中,观察研究其面对同性社群和异性社群时表现出来的好斗行为及求爱行为的方法,目前将这种方法用于鱼类好斗性研究的报道只有一例^[38]。镜像刺激法被用来记录通过镜像刺激引起的鱼类好斗行为^[39-40],当鱼类在镜子中认不出自己时,它们就会表现出好斗行为,就好像有入侵者在场一样^[41]。

Gerlai 等^[42]对镜像刺激法进行了深入的研究,结果显示,当一个镜子以 22.5°角放置在透明实验装置外时,鱼会表现出更强的好斗性和展示好斗行为。好斗性展示包括鱼鳍的竖立和身体的起伏及抖动,而好斗行为则表现为短促的伴随着张嘴和撕咬墙壁的快速游泳。目前,这种方法已经被许多实验室广泛使用,通过测量实验鱼撕咬镜子的次数或记录好斗性展示所花费的时间,来判断个体好斗性的强弱^[43-50]。

镜像刺激法的操作简单、规范、自动化程度高且不损害实验对象,是科学研究的理想方法。但是,镜像刺激法也有其缺点,它不能包含鱼类之间相互斗争的所有情况。例如,镜像刺激法不能模拟异性之间的斗争情况,也不会形成优势-劣势等级,但却会引起比配对斗争法更长的斗争时间^[49]。

此外,这些方法诱发大脑不同区域的激素活动模式也有差异,镜像刺激法不能引发莫桑比克罗非鱼(*Oreochromis mossambicus*)睾酮激素和 11-酮-睾酮素增加^[51],而在配对斗争法中它们却是关键激素^[52]。多巴胺和 5-羟色胺系统在大脑中被激活的区域,也取决于所选用的实验方法^[32]。另

外, 相比于复杂环境, 在简单环境中生活的鱼类好斗性更强^[27, 45, 53], 在一定程度上表明了实验环境也可能对鱼类的好斗性产生影响。

综上所述, 在对鱼类好斗性的研究中, 需要根据研究目标对已有方法进行仔细的选择和运用。

2 与鱼类好斗性相关的分子通路和基因类别

迄今, 只有 1 例关于鱼类基因突变个体改变好斗性的研究^[47], 以及少数几个运用基因表达谱

和实时定量 PCR 方法将基因表达水平与好斗性相关联的研究报道^[2, 33, 38, 54-58]。这也表明了鱼类好斗性遗传机制的研究仍然是一个比较新的领域。另外, 有些研究将好斗性的调控和精确的大脑部位联系起来, 比如, 成年斑马鱼下丘脑视前区的精氨酸催产素(arginine vasotocin, AVT)细胞的大小与其所处社群等级相关^[29, 59-60], 而下丘脑区域的神经递质组胺似乎能控制斑马鱼好斗性的程度等^[47, 61]。表 1 概述了与鱼类好斗性相关的基因。

表 1 鱼类好斗性相关基因
Tab. 1 Genes involved in aggression of fish

基因名称 gene	大脑区域 brain	性别 sex	基因表达细节 detail	好斗性判别方法 method	物种 species	引文 reference
5-羟色胺通路 5-hydroxy tryptamine pathway						
色氨酸羟化酶 1a tryptophan hydroxylase 1a, <i>tph1a</i>	端脑 tele	♀	优势个体↑ dom↑	社群互动法♀/♂ social interactions♀/♂	斑马鱼 <i>Danio rerio</i>	[2]
色氨酸羟化酶 1b tryptophan hydroxylase 1b, <i>tph1b</i>	下丘脑 hyp	♂	优势个体↑ dom↑	社群互动法♀/♂ social interactions♀/♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[2]
色氨酸羟化酶 2 tryptophan hydroxylase 2, <i>tph2</i>	下丘脑/端脑 hyp/tele	♀	优势个体↑ dom↑	社群互动法♀/♂ social interactions♀/♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[2]
溶质运载蛋白家族 6a4a solute carrier family 6a, member 4a, <i>slc6a4a</i>	下丘脑 hyp	♀	优势个体↑ dom↑	社群互动法♀/♂ social interactions♀/♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[2]
5-羟色胺 1a 5-hydroxytryptamine receptor 1a, <i>htr1a</i>	下丘脑 hyp	♀/♂	优势个体↑ dom↑	社群互动法♀/♂ social interactions♀/♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[2]
	端脑 tele	♂	劣势个体↑ sub↑	配对斗争法♂ dyadic fights♂	伯氏妊丽鱼 <i>Astatotilapia burtoni</i>	[54]
5-羟色胺 2a 5-hydroxytryptamine receptor 2a, <i>htr2a</i>	端脑 tele	♂	劣势个体↑ sub↑	配对斗争法♂ dyadic fights♂	伯氏妊丽鱼 <i>A. burtoni</i>	[54]
单胺氧化酶 A monoamine oxidase a, <i>maoa</i>	下丘脑 hyp	♀	优势个体↑ dom↑	社群互动法♀/♂ social interactions♀/♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[2]
多巴胺通路 dopamine pathway						
酪氨酸羟化酶 tyrosine hydroxylase, <i>th</i>	下丘脑 hyp	♀/♂	优势个体↑ dom↑	社群互动法♀/♂ social interactions♀/♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[2]
酪氨酸羟化酶 2 tyrosine hydroxylase2, <i>th2</i>	全脑 whole	♂	优势个体↑ dom↑	配对斗争法♂ dyadic fights♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[33]
溶质运载蛋白家族 6a3 solute carrier family 6a, member 3, <i>slc6a3</i>	下丘脑/端脑 hyp/tele	♀/♂	优势个体↑ dom↑	社群互动法♀/♂ social interactions♀/♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[2]
多巴胺受体 D2c dopamine receptor D2c, <i>drd2c</i>	下丘脑 hyp	♂	优势个体↑ dom↑	社群互动法♀/♂ social interactions♀/♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[2]
多巴胺受体 D3 dopamine receptor D3, <i>drd3</i>	端脑 tele	♂	优势个体↑ dom↑	社群互动法♀/♂ social interactions♀/♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[2]
儿茶酚-O-甲基转移酶 catechol-O-methyl transferase b, <i>comtb</i>	全脑 whole	♂	优势/劣势个体↓ dom/sub↓	配对斗争法♂ dyadic fights♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[33]
下丘脑-神经垂体轴通路 HNS axis pathway						
鱼神经叶激素 isotocin, <i>it</i>	下丘脑 hyp	♀/♂	优势个体↑ dom↑	社群互动法♀/♂ social interactions♀/♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[2]

(待续 to be continued)

(续表 Tab. 1 continued)

基因名称 gene	大脑区域 brain	性别 sex	基因表达细节 detail	好斗性判别方法 method	物种 species	引文 reference
精氨酸催产素 arginine vasotocin, <i>avt</i>	下丘脑 hyp	♀/♂	优势个体↑ dom↑	社群互动法♀/♂ social interactions♀/♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[2]
	下丘脑 hyp	♂	优势个体↑ dom↑	社群互动法♀/♂ social interactions♀/♂	食藻鲮 <i>Cyprinodon nevadensis amargosae</i>	[55]
精氨酸催产素受体 1a1 arginine vasotocin receptor 1a1, <i>v1a1</i>	下丘脑/端脑 hyp/tele	♂	劣势个体↑ sub↑	社群互动法♀/♂ social interactions♀/♂	食藻鲮 <i>C. nevadensis amargosae</i>	[55]
	下丘脑/端脑 hyp/tele	♂	同性背景↑ same↑	社群背景刺激法 SCS	伯氏妊丽鱼 <i>A. burtoni</i>	[38]
精氨酸催产素受体 1a2 arginine vasotocin receptor 1a2, <i>v1a2</i>	下丘脑 hyp	♂	优势个体↑ dom↑	社群互动法♀/♂ social interactions♀/♂	食藻鲮 <i>C. nevadensis amargosae</i>	[55]
	下丘脑/端脑 hyp/tele	♂	同性背景↑ same↑	社群背景刺激法 SCS	伯氏妊丽鱼 <i>A. burtoni</i>	[38]
精氨酸催产素受体 1b arginine vasotocin receptor 1b, <i>v1b</i>	下丘脑 hyp	♀/♂	优势个体↑ dom↑	社群互动法♀/♂ social interactions♀/♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[2]
亮氨酰-氨肽酶 leucyl-cystinyl aminopeptidase, <i>lnpep</i>	下丘脑 hyp	♀	优势个体↑ dom↑	社群互动法♀/♂ social interactions♀/♂	食藻鲮 <i>C. nevadensis amargosae</i>	[56]
下丘脑-垂体-肾间轴通路 HPI axis pathway						
促肾上腺皮质激素释放激素 corticotropin releasing hormone, <i>crh</i>	下丘脑 hyp	♀/♂	优势个体↑ dom↑	社群互动法♀/♂ social interactions♀/♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[2]
	端脑 tele	♂	劣势个体↑ sub↑	社群互动法♀/♂ social interactions♀/♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[2]
神经肽 neuropeptide y, <i>npv</i>	下丘脑 hyp	♀/♂	优势个体↑ dom↑	社群互动法♀/♂ social interactions♀/♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[2]
	端脑 tele	♂	劣势个体↑ sub↑	社群互动法♀/♂ social interactions♀/♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[2]
核受体亚家族 3c1 nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1, <i>nr3c1</i>	下丘脑 hyp	♀/♂	优势个体↑ dom↑	社群互动法♀/♂ social interactions♀/♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[2]
	端脑 tele	♂	劣势个体↑ sub↑	社群互动法♀/♂ social interactions♀/♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[2]
核受体亚家族 3c2 nuclear receptor subfamily 3, group C, member 2, <i>nr3c2</i>	全脑 whole	♂	优势个体↑ dom↑	配对斗争法♂ dyadic fights♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[33]
下丘脑-垂体-性腺轴通路 HPG axis pathway						
促性腺激素释放激素 3 gonadotropin-releasing hormone 3, <i>gnrh3</i>	下丘脑/端脑 hyp/tele	♀/♂	优势个体↑ dom↑	社群互动法♀/♂ social interactions♀/♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[2]
细胞色素 P450-19a1b cytochrome P450, family 19, subfamily A, polypeptide 1b, <i>cyp19a1b</i>	下丘脑 hyp	♀	优势个体↑ dom↑	社群互动法♀/♂ social interactions♀/♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[2]
雄激素受体 androgen receptor, <i>ar</i>	下丘脑 hyp	♀/♂	优势个体↑ dom↑	社群互动法♀/♂ social interactions♀/♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[2]
雌激素受体 1 estrogen receptor 1, <i>esr1</i>	下丘脑 hyp	♀	优势个体↑ dom↑	社群互动法♀/♂ social interactions♀/♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[2]
雌激素受体 2a estrogen receptor 2a, <i>esr2a</i>	下丘脑 hyp	♀/♂	优势个体↑ dom↑	社群互动法♀/♂ social interactions♀/♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[2]
雌激素受体 2b estrogen receptor 2b, <i>esr2b</i>	端脑 tele	♀/♂	优势个体↑ dom↑	社群互动法♀/♂ social interactions♀/♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[2]
一氧化氮通路 nitric oxide pathway						
一氧化氮合酶 1 nitric oxide synthase 1, <i>nos1</i>	下丘脑 hyp	♀	优势个体↑ dom↑	社群互动法♀/♂ social interactions♀/♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[2]

(待续 to be continued)

(续表 Tab. 1 continued)

基因名称 genes	大脑区域 brain	性别 sex	基因表达细节 details	好斗性判别方法 methods	物种 species	引文 reference
组胺通路 histamine pathway						
组氨酸脱羧酶 histidine decarboxylase, <i>hdc</i>	下丘脑 hyp	♂	优势个体↑ dom↑	社群互动法♀/♂ social interactions♀/♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[2]
	全脑 whole	♂	优势个体↑ dom↑	配对斗争法♂ dyadic fights♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[33]
组胺受体 H2 histamine receptor H2, <i>hrh2</i>	下丘脑 hyp	♀/♂	优势个体↑ dom↑	社群互动法♀/♂ social interactions♀/♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[2]
	端脑 tele	♂	劣势个体↑ sub↑	社群互动法♀/♂ social interactions♀/♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[2]
组胺 N-甲基转移酶 histamine n-methyl transferase, <i>hnm1</i>	全脑 whole	♀/♂	<i>fgfr1a</i> 基因 突变个体↑ <i>fgfr1a</i> mutants↑	镜像刺激法 MIS	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[57]
生长激素抑制素通路 somatostatin pathway						
生长激素抑制素 somatostatin 1, <i>sst1</i>	下丘脑 hyp	♀/♂	优势个体↑ dom↑	社群互动法♀/♂ social interactions♀/♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[2]
生长激素抑制素 3 somatostatin 3, <i>sst3</i>	下丘脑/端脑 hyp/tele	♀	优势个体↑ dom↑	社群互动法♀/♂ social interactions♀/♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[2]
生长抑素受体 1 somatostatin receptor 1, <i>sstr1</i>	下丘脑 hyp	♂	优势个体↑ dom↑	社群互动法♀/♂ social interactions♀/♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[2]
下丘脑分泌素通路 hypocretin pathway						
低肌肽前体 hypocretin neuropeptide precursor, <i>hcrt</i>	全脑 whole	♂	优势个体↑ dom↑	配对斗争法♂ dyadic fights♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[33]
立早基因 immediate early genes, IEGs						
脑源性神经营养因子 brain-derived neurotrophic factor, <i>bdnf</i>	全脑 whole	♂	优势/劣势个体↑ dom/sub↑	配对斗争法♂ dyadic fights♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[58]
B 细胞易位基因 2 B-cell translocation gene 2, <i>btg2</i>	全脑 whole	♂	优势/劣势个体↑ dom/sub↑	配对斗争法♂ dyadic fights♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[58]
早期生长反应基因 1 early growth response genes 1, <i>egr1</i>	端脑 tele	♂	同性背景个体↑ same↑	社群背景刺激法 SCS	伯氏妊丽鱼 <i>A. burtoni</i>	[38]
早期生长反应基因 2a early growth response genes 2a, <i>egr2a</i>	全脑 whole	♂	优势个体↑ dom↑	配对斗争法♂ dyadic fights♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[58]
早期生长反应基因 2b early growth response genes 2b, <i>egr2b</i>	全脑 whole	♂	优势/劣势个体↑ dom/sub↑	配对斗争法♂ dyadic fights♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[58]
早期生长反应基因 4 early growth response genes 4, <i>egr4</i>	全脑 whole	♂	优势/劣势个体↑ dom/sub↑	配对斗争法♂ dyadic fights♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[58]
FBJ 骨肉瘤癌基因 FBJ osteosarcoma oncogene, <i>fos</i>	全脑 whole	♂	优势/劣势个体↑ dom/sub↑	配对斗争法♂ dyadic fights♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[58]
即刻早期反应基因 2 immediate early response 2, <i>ier2</i>	全脑 whole	♂	优势/劣势个体↑ dom/sub↑	配对斗争法♂ dyadic fights♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[58]
即刻早期反应基因 5 immediate early response 5, <i>ier5</i>	全脑 whole	♂	优势个体↑ dom↑	配对斗争法♂ dyadic fights♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[58]
jun B 原癌基因 jun B proto-oncogene, <i>junb</i>	全脑 whole	♂	优势/劣势个体↑ dom/sub↑	配对斗争法♂ dyadic fights♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[58]
神经元 PAS 结构域蛋白 4a neuronal PAS domain protein 4a, <i>npas4a</i>	全脑 whole	♂	优势/劣势个体↑ dom/sub↑	配对斗争法♂ dyadic fights♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[58]
核受体亚家族 4a1 nuclear receptor subfamily 4, group A, member 1, <i>nr4a1</i>	全脑 whole	♂	优势/劣势个体↑ dom/sub↑	配对斗争法♂ dyadic fights♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[58]
神经可塑性相关基因 neuroplasticity genes						
细胞周期相关蛋白 1b cell cycle associated protein 1b, <i>caprin 1b</i>	全脑 whole	♂	优势个体↓ dom↓	配对斗争法♂ dyadic fights♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[58]
双特异性磷酸酶 5dual specificity phosphatase 5, <i>dusp5</i>	全脑 whole	♂	优势个体↑ dom↑	配对斗争法♂ dyadic fights♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[58]

(待续 to be continued)

(续表 Tab. 1 continued)

基因名称 genes	大脑区域 brain	性别 sex	基因表达细节 details	好斗性判别方法 methods	物种 species	引文 reference
H6 家族同源框 H6 family homeobox 3, <i>hmx3</i>	全脑 whole	♂	优势个体↓ dom↓	配对斗争法♂ dyadic fights♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[58]
NRAS 原癌基因 NRAS proto-oncogene, GTPase, <i>nras</i>	全脑 whole	♂	优势个体↓ dom↓	配对斗争法♂ dyadic fights♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[58]
溶质运载蛋白家族 6a19 solute carrier family 6 member 19, <i>slc6a19</i>	全脑 whole	♂	优势个体↓ dom↓	配对斗争法♂ dyadic fights♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[58]
神经连接蛋白 4a <i>neuroligin 4a, nlgn4a</i>	全脑 whole	♂	优势个体↑ dom↑	配对斗争法♂ dyadic fights♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[58]
RUN 结构域控制基因 RUN domain containing 3Ab, <i>rundc3ab</i>	全脑 whole	♂	优势/劣势个体↓ dom/sub↓	配对斗争法♂ dyadic fights♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[58]
表观遗传修饰相关基因 epigenetic modifications genes						
多梳同系物增强子 enhancer of polycomb homolog 1, <i>epc1</i>	全脑 whole	♂	优势个体↑ dom↑	配对斗争法♂ dyadic fights♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[58]
jun 二聚蛋白 jun dimerization protein 2, <i>jdp2</i>	全脑 whole	♂	优势个体↑ dom↑	配对斗争法♂ dyadic fights♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[58]
雄性特异性致死基因果蝇 1b male-specific lethal 1 homolog b Drosophila, <i>msl1b</i>	全脑 whole	♂	优势个体↓ dom↓	配对斗争法♂ dyadic fights♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[58]
雄性特异性致死基因果蝇 2a male-specific lethal 2 homolog a Drosophila, <i>msl2a</i>	全脑 whole	♂	优势个体↓ dom↓	配对斗争法♂ dyadic fights♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[58]
非 SMC 凝聚 II 复合物亚基 D3 non-SMC condensin II complex subunit D3, <i>ncapd3</i>	全脑 whole	♂	优势个体↓ dom↓	配对斗争法♂ dyadic fights♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[58]
Jade 家族 PHD-finger 蛋白 3 jade family PHD finger 3, <i>jade3</i>	全脑 whole	♂	优势个体↓ dom↓	配对斗争法♂ dyadic fights♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[58]
pim-1 原癌基因丝氨酸/苏氨酸激酶 <i>Pim-1</i> proto-oncogene, serine/threonine kinase, <i>pim1</i>	全脑 whole	♂	优势/劣势个体↓ dom/sub↓	配对斗争法♂ dyadic fights♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[58]
环指蛋白 40 ring finger protein 40, <i>rnf 40</i>	全脑 whole	♂	优势个体↓ dom↓	配对斗争法♂ dyadic fights♂	斑马鱼 <i>D. rerio</i>	[58]

注: ↓表示基因表达量减少, ↑表示基因表达量增加. tele, 端脑; hyp, 下丘脑; whole, 全脑; dom, 优势个体; sub, 劣势个体; SCS, 社群背景刺激法; MIS, 镜像刺激法。
Note: ↓ denotes decreasing and ↑ denotes increasing of gene expression. tele, telencephalon; hyp, hypothalamus; whole, whole brain; dom, dominant individual; sub, subordinate individual; SCS, social context stimulation; MIS, mirror image stimulation.

2.1 5-羟色胺通路

5-羟色胺(5-hydroxy tryptamine, 5-HT)最早在血清中被发现, 所以又名血清素。在所有可能与调控好斗性直接相关的神经递质中, 5-羟色胺被认为是一种在脊椎动物中起着关键作用的单胺类神经递质^[62]。在鱼类中, 5-羟色胺通路被证实与好斗性的调控关系密切。雄性斑马鱼在配对斗争之后, 5-羟色胺通路在其优势个体的端脑和劣势个体的视顶盖中被激活^[49]。相关研究也表明, 社群互动可以增加鱼类劣势个体大脑中 5-羟色胺的含量^[31, 63-64], 其中, 雄性个体大脑中 5-羟色胺的含量高于雌性。

鱼类与哺乳动物 5-羟色胺通路中与好斗性相关的基因的同源性已经被多个研究证实和确

认^[54, 65-66]。在斑马鱼社群互动之后, 编码 5-羟色胺合成酶(tryptophan hydroxylase 1b, *tph1b*)及其受体的基因(5-hydroxytryptamine receptor 1a, *htr1a*; 5-hydroxytryptamine receptor 2a, *htr2a*)在雄性优势个体的下丘脑中过度表达^[2]。该结果与伯氏妊丽鱼(*Astatotilapia burtoni*)的研究一致^[54]。略有不同的是, 在雌性优势个体中, 编码 5-羟色胺合成酶的基因(tryptophan hydroxylase 1a, *tph1a*; tryptophan hydroxylase 2, *tph2*)在端脑中过度表达, 编码 5-羟色胺受体(5-hydroxytryptamine receptor 1a, *htr1a*)及其转运体的基因(solute carrier family 6a, member 4a, *slc6a4a*)在下丘脑中过度表达^[2]。此外, 浸浴在含有 5-羟色胺受体拮抗剂 way 100635 溶液中的雄性斑马鱼, 表现出了更强的好

斗性^[2]。这与其他物种的研究结果一致^[67], 表明5-羟色胺对好斗行为的抑制作用具有普遍性。

综上, 5-羟色胺通路对于好斗性的调控机制非常复杂, 并且雌雄个体之间还存在着差异。因此, 对于5-羟色胺通路在不同脑区的特定作用方式需要更深入的研究。

2.2 多巴胺通路

多巴胺(dopamine, DA)通路也被证明和脊椎动物的好斗性相关。类似于5-羟色胺通路, 多巴胺通路在雄性斑马鱼镜像刺激或配对斗争后也会被激活。优势个体的端脑中多巴胺含量较高, 劣势个体和镜像刺激个体的视顶盖中多巴胺含量也较高^[49]。但是在虹鳟中却发现劣势个体的脑干和下丘脑中多巴胺的含量较高^[68]。这说明多巴胺通路的激活可能存在物种特异性。

在社群互动后多巴胺通路中的一些基因表达在斑马鱼大脑中发生了显著变化^[2]。雌性优势个体和雄性优势个体一样, 在端脑中, 编码多巴胺转运体的基因(solute carrier family 6a, member 3, *slc6a3*)过量表达; 在下丘脑中, 编码多巴胺合成酶的基因(tyrosine hydroxylase, *th*)过量表达。该结果与哺乳动物及突变体小鼠的研究一致^[69-71]。其他相关基因只在雄性中过量表达。在优势个体中, 其中一个多巴胺受体的基因(dopamine receptor d2c, *drd2c*)在下丘脑中过量表达, 而另一个受体的基因(dopamine receptor d3, *drd3*)则在劣势个体中过量表达^[2]。这些结果表明, 多巴胺受体在控制行为中的作用与哺乳动物的研究结果一致^[72]。此外, 多巴胺降解酶基因(catechol-o-methyl transferase b, *comtb*)的表达在优势个体中则有下调趋势^[33]。因此, 与小鼠相似, 多巴胺通路在鱼类好斗性的调控中发挥重要作用。

2.3 组胺通路

Peitsaro 等^[73]首次确定了鱼类组胺受体基因(histamine receptor h1, *hrh1*; histamine receptor h2, *hrh2*; histamine receptor h3, *hrh3*)与哺乳动物的同源性, 并将组胺通路和行为研究联系在一起。Filby 等^[2]首次报道了组胺(histamine)在鱼类好斗性调控中的作用。优势雄性斑马鱼大脑中的组胺合成酶基因(histidine decarboxylase, *hdc*)与组胺受

体基因(histamine receptor h2, *hrh2*)的表达均有不同程度的上调。在雌性斑马鱼中, *hrh2* 在优势个体大脑中过量表达, 在劣势个体大脑中则低量表达。Norton 等^[47]证实了成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor)的释放可以减少斑马鱼大脑中组胺的含量。在成纤维细胞生长因子受体基因(fibroblast growth factor receptor1a, *fgfr1a*)缺失突变的斑马鱼中, 组胺分解酶(histamine n-methyl transferase)随着斑马鱼脑内组胺水平的降低而升高。而且, *fgfr1a* 基因突变型斑马鱼表现出更强的好斗性、更大的胆量和更高的探索性。

上述研究表明, 组胺在好斗性的调控中起着重要作用, 与哺乳动物一致, 这种神经递质最有可能是通过组胺受体及抑制5-羟色胺通路增加好斗性^[74-75]。

2.4 生长激素抑制素通路

生长激素抑制素(somatostatin)可以抑制生长激素的分泌^[76]。目前在也只有一个将鱼类生长激素抑制素通路上的基因和好斗性相关联的研究。该研究认为编码生长激素抑制素1(somatostatin 1, *sst1*)及其受体的基因(somatostatin receptor 1, *sstr1*)在雄性优势个体中过表达, 而编码生长激素抑制素3的基因(somatostatin 3, *sst3*)只在雌性优势个体中过度表达^[2]。由此证明了生长激素抑制素通路在鱼类好斗性调控中的重要作用, 这一结果与对伯氏妊丽鱼的研究相似^[77], 该研究发现, 注射生长激素抑制素拮抗剂的伯氏妊丽鱼随着剂量的增加好斗性不断增强, 相反注射生长激素抑制素拮抗剂抑制物的伯氏妊丽鱼的好斗性则被抑制。由此进一步验证了生长激素抑制素对社会行为以及鱼类好斗性的重要调控作用。

2.5 一氧化氮通路

神经元型一氧化氮合酶1(nitric oxide synthase 1, NOS1)是一种负责合成脑内气态神经递质一氧化氮(NO)的同工酶^[78]。目前, 只有一项研究将 *nos1* 基因与斑马鱼的好斗性联系起来, 该基因在斑马鱼社群互动之后, 只在雌性优势个体中过度表达^[2]。这也预示着一氧化氮通路对好斗性的调控也存在着雌雄特异性。

2.6 下丘脑-神经垂体系统通路

下丘脑-神经垂体系统(hypothalamus-neurohypophyseal system, HNS)是连接中枢神经系统和内分泌系统的主要结构,在调节激素分泌方面发挥重要作用。目前已经发现,该系统中的某些神经递质与好斗性调节相关。如神经肽精氨酸加压素(arginine vasopressin, AVP)和催产素(oxytocin, OXT)及其受体的基因被证明与脊椎动物的好斗性相关。神经肽 AVP 被认为可以促进脊椎动物的好斗性^[79-83]。并且相比于神经肽 OXT,神经肽 AVP 在好斗行为的调节方面更重要^[84]。

精氨酸催产素(AVT)是神经肽 AVP 的同源体。在雄性斑马鱼中,优势个体下丘脑编码 AVT 及其受体的基因(arginine vasotocin receptor 1b, *v1b*)的表达增强^[7-8],该结果与伯氏妊丽鱼的情况类似^[85]。另外,在食藻鲮(*Cyprinodon nevadensis amargosae*)中发现,编码 AVT 的另外两个受体的基因(arginine vasotocin receptor 1a1, *v1a1* 和 arginine vasotocin receptor 1a2, *v1a2*)在雄性优势个体的下丘脑中过量表达^[55],这一结果也与伯氏妊丽鱼的研究一致^[38]。非常有趣的是,在雄性斑马鱼优势个体腹腔中注射 AVT,可显著减少好斗性^[2],但在一种高度领域化的白点眶锯雀鲷(*Stegastes leucostictus*)中却发现了相反的结果,注射 AVT 和 Manning (AVT 受体拮抗剂)分别可以增加和减少好斗性^[80],类似结果在双带锦鱼(*Thalassoma bifasciatum*)的研究中亦有发现^[83]。因此推测,下丘脑-神经垂体系统通路对社群性鱼类和领地性鱼类好斗性的调控呈现相反趋势。相关细胞学研究显示,领域性鱼类和社群性鱼类在不同脑区的 AVT 细胞的大小及神经纤维组成上也存在差异^[29, 59]。然而,鉴于相关研究的缺乏,这些神经肽细胞在好斗性调控中的作用以及众多神经肽本身的作用尚未得到深入了解。

2.7 下丘脑-垂体-肾间轴通路

哺乳动物下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamus-pituitary-adrenal, HPA)轴在应激期间被激活,并已被证明与好斗性的调控有关^[1]。下丘脑-垂体-肾间(hypothalamus-pituitary-interrenal, HPI)轴是哺乳动物 HPA 轴的核心同源体,该通路被激活,

用以响应鱼类大部分的应激形式^[86-88]。最近一项研究发现,这一通路在一次鱼类社群互作实验中被激活。在雌雄优势个体的下丘脑中,编码促肾上腺皮质素释放激素(corticotropin releasing hormone, *crh*)、糖皮质激素受体(nuclear receptor subfamily 3, group c, member 1, *nr3c1*)和神经肽的基因(neuropeptide y, *npv*)过度表达。相反,这 3 个基因在雄性劣势个体的端脑中有下调趋势^[2]。优势和劣势斑马鱼都被发现通过长期慢性增加皮质醇分泌来增加 HPI 轴的输出^[33]。在虹鳟(*Oncorhynchus mykiss*)的脑室内注射 CRH,发现血浆中皮质醇的含量以及下丘脑视前区中 5-HT、5-HIAA 和 DA 的浓度都有所增加。

上述研究表明,下丘脑-垂体-肾间轴通路在鱼类好斗性的调控中也起着重要作用,并且可能与 5-羟色胺通路和多巴胺通路存在相互作用关系^[88-89]。

2.8 下丘脑-垂体-性腺轴通路

下丘脑-垂体-性腺轴(hypothalamus-pituitary-gonada, HPG)通路控制着性激素的产生。这个通路中的一些基因与哺乳类和鱼类的好斗性调控有关。在斑马鱼中,编码雄激素受体(androgen receptor, *ar*)、雌激素受体 2(estrogen receptor 2a, *esr2a* 和 estrogen receptor 2b, *esr2b*)、促性腺激素释放激素 3(gonadotropin-releasing hormone 3, *gnrh3*)和一种参与雌激素合成酶的基因(cytochrome P450, family 19, subfamily A, polypeptide 1b, *cyp19a1b*)均在优势个体中过量表达^[2]。这种 HPG 轴通路的激活方式与在伯氏妊丽鱼研究中发现的结果一致^[90]。两项研究都表明,雄性优势个体的大脑比劣势个体对性类固醇更加敏感,也意味着类固醇对好斗性的表现有刺激作用。这种刺激作用在哺乳动物中已经被证实^[91-93]。

Filby 等^[2]的研究结果表明,雌激素受体 1(estrogen receptor 1, *esr1*)只在雌性斑马鱼优势个体中过量表达,表明该基因也是研究鱼类好斗性雌雄差异的关键候选基因。*CYP19A1b* 是一种负责将雄激素转化为雌激素的酶, *Cyp19a1b* 基因的缺失突变会导致雄性小鼠的好斗性发生改变^[94]。该基因在雌性斑马鱼优势个体的下丘脑和端脑中

也过量表达^[2], 从而进一步支持 HPG 轴通路在调控鱼类好斗性中的作用。Filby 等^[2]在同一研究中发现, 雄性斑马鱼优势个体药浴雌激素(17 α -ethinylestradiol)溶液, 可导致其下丘脑 *v1b*、*tph1b*、*htr1a*、*sst1*、*sstr1*、*th1*、*slc6a3* 和 *ar* 基因出现下调趋势^[2]。而所有这些基因在药浴前均在雄性优势个体大脑中过量表达。综上, 这些基因分别属于不同分子通路, 证明了调控好斗性的分子通路之间存在着相互作用。

2.9 其他相关基因

已有研究证实, 鱼类优势与劣势个体之间存在着大量的差异表达基因, 这些基因主要集中在如上所述的 8 条通路之中。然而, Oliveira 等^[58]近期基于对斑马鱼的好斗性研究, 发现优势与劣势个体之间在这 8 条通路中不存在差异表达基因, 却发现了大量其他通路中相关的基因, 这些与社会活动相关的基因主要属于立早基因、参与神经可塑性和表观遗传修饰的基因等^[58]。

神经元活性依赖性的立早基因(immediate early genes)包括脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, *bfn*)、B 细胞易位基因 2(B-cell translocation gene 2, *btg 2*)、早期生长反应基因(early growth response gene2a/2b/4, *egr2a/egr2b/egr4*)、FBJ 骨肉瘤基因(FBJ osteosarcoma oncogene, *fos*)、即时早期反应基因(immediate early response 2/5, *ier 2/5*)、jun B 原癌基因(jun B proto-oncogene, *junb*)、神经元 PAS 结构域蛋白 4a(neuronal PAS domain protein 4a, *npas4a*)和核受体亚家族基因(nuclear receptor subfamily 4, group A, member 1, *nr4a1*)等。神经可塑性相关基因(neuroplasticity genes)包括如细胞周期相关蛋白基因(cell cycle associated protein 1b, *caprin 1b*)、双特异性磷酸酶基因(dual specificity phosphatase 5, *dusp5*)、H6 家族同源框基因(H6 family homeobox 3, *hmx3*)、NRAS 原癌基因(proto-oncogene, GTPase, *nras*)、溶质运载蛋白家族(solute carrier family 6 member 19, *slc6a19*)、神经连接蛋白(neuroligin 4a, *nlgn4a*)和 RUN 结构域控制基因(RUN domain containing 3Ab, *rundc3ab*)等。其中涉及神经可塑性的基因为 *caprin1b*; 涉及神经元

增殖和/或分化的基因为 *dusp5* 和 *hmx 3*; 与神经异常有关联的基因为 *nras*; 与神经递质转运有关的基因为 *slc6a19*、与神经突触功能有关的基因为 *nlgn4a*; 与神经元树突延伸和树突化有关的基因为 *rundc3ab*。最后是与组蛋白和染色质相互作用的基因——表观遗传修饰相关基因(epigenetic modifications genes), 如多梳同系物增强子(enhancer of polycomb homolog 1, *epc1*)、jun 二聚蛋白(jun dimerization protein 2, *jdp2*)、雄性特异性致死基因(果蝇)1b(male-specific lethal 1 homolog b (drosophila), *msl1b*)、雄性特异性致死基因(果蝇)2a(male-specific lethal 2 homolog a (drosophila), *msl2a*)、非 SMC 凝聚 II 复合物亚基 D3(non-SMC condensin II complex subunit d3, *ncapd3*)、jada 家族 PHD 手指蛋白 3(jade family PHD finger 3, *jade3*)、pim-1 原癌基因丝氨酸/苏氨酸激酶(pim-1 proto-oncogene, serine/threonine kinase, *pim1*)和环指蛋白基因(ring finger protein 40, *rnf 40*)等^[58]。其中的一些基因参与了与学习和记忆有关的神经可塑性过程, 说明了优势个体和劣势个体在战斗过程中激活了与认知能力形成相关的分子通路^[58]。所以, 该研究结果表明鱼类好斗性可能与认知能力形成相关的分子通路等有关, 而与上述 8 条分子通路无关。

之所以出现不同于先前的研究结果, 可能是研究方法的差异所致, 该研究在社群互动时间和脑区的选择上不同于以往研究(30 min vs 1 d; 全脑 vs 特定脑区), 也由此说明了对于鱼类好斗性分子调控机制的研究不能忽略时间因素, 以及全脑数据不能替代不同脑区数据。

综上, 相比于哺乳动物, 关于鱼类好斗性分子调控机制的研究仍然处于起步阶段, 目前所发现的与鱼类好斗性相关的基因主要集中在 5-羟色胺通路、多巴胺通路、组胺通路、生长激素抑制素通路、一氧化氮通路、下丘脑-神经垂体系统通路、下丘脑-垂体-肾间轴通路、下丘脑-垂体-性腺轴通路等神经内分泌通路中, 且这些基因的差异表达主要发生在下丘脑和端脑这两个大脑区域中, 其中下丘脑前部在哺乳动物中被描述为“好斗控制区”^[3], 所以实验过程中对于脑区的选择及其他细节的把握需要慎重。另外, 比较和借鉴哺乳动

物好斗性的研究方法,去发现更多与好斗性相关的基因,并利用基因敲除、基因过表达及比较基因组分析等等分子手段做进一步的验证和分析各基因及各通路之间的关联,是目前急需开展的工作。

3 展望

鱼类社群等级形成或领域建立的过程中常表现出斗争胁迫应激、生长离散和严重自残现象等,给鱼类的增殖养殖带来不利影响^[95-96]。鱼类好斗性作为社群等级形成和领域建立的重要根源,对其分子调控机制的研究不仅可以从本质上为认识 and 解决上述问题提供理论参考,而且也丰富人类及动物好斗性分子调控机制的理论体系提供一定帮助。

对于鱼类好斗性分子调控机制研究目前仍然是一个比较新的领域,仅从目前的研究结果来看,鱼类大脑中神经分子通路对好斗性的调控不仅存在物种特异性也存在性别特异性,例如,作为模式生物的社群性鱼类斑马鱼和领域性鱼类伯氏姘丽鱼在下丘脑-神经垂体系统通路(HNS)对好斗性的调控中就存在相反的趋势,同样,在斑马鱼大脑中也发现了与好斗性相关但存在性别特异性的众多基因,只在雌性大脑中差异表达的有 *tph1a*, *tph2*, *sst3*, *slc6a4a*, *slc6a3*, *nos1*, *mao*, *cyp19a1b* 和 *esr1*; 只在雄性大脑中差异表达的基因有 *tph1b*, *sstr1* 和 *drd2c*。而且研究方法的不同(大脑区域和互作时间)也会导致差异基因表达的不同。当然这些矛盾点也是未来的研究方向。

由于好斗性分子调控机制的复杂性,将来有必要采用比较基因组学方法将不同物种的研究结果结合起来。另外,开发新的实验设计和统计方法,排除实验动物因自身疾病或环境因素对好斗性表达产生的影响,将会把鱼类好斗性研究推向一个新的高度。国内在该领域研究尚未开展,急需将行为学、遗传学和进化论研究方法结合在一起,探索鱼类行为研究的新理论和新概念,以及各种行为的内在调控机制,以填补学科空白。

参考文献:

[1] Freudenberg F, Carreño Gutierrez H, Post A M, et al. Ag-

gression in non-human vertebrates: Genetic mechanisms and molecular pathways[J]. American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics, 2016, 171(5): 603-640.

[2] Filby A L, Paull G C, Hickmore T F, et al. Unravelling the neurophysiological basis of aggression in a fish model[J]. BMC Genomics, 2010, 11: 498.

[3] Anholt R R, Mackay T F. Genetics of aggression[J]. Annual Review of Genetics, 2012, 46: 145-164.

[4] Filby A L, Paull G C, Bartlett E J, et al. Physiological and health consequences of social status in zebrafish (*Danio rerio*)[J]. Physiology & Behavior, 2010, 101(5): 576-587.

[5] Lindénfors P, Tullberg B S. Evolutionary aspects of aggression the importance of sexual selection[J]. Advances in Genetics, 2011, 75: 7-22.

[6] Paull G C, Filby A L, Giddins H G, et al. Dominance hierarchies in zebrafish (*Danio rerio*) and their relationship with reproductive success[J]. Zebrafish, 2010, 7(1): 109-117.

[7] Réale D, Martin J, Coltman D W, et al. Male personality, life-history strategies and reproductive success in a promiscuous mammal[J]. Journal of Evolutionary Biology, 2009, 22(8): 1599-1607.

[8] Sih A, Watters J V. The mix matters: behavioural types and group dynamics in water striders[J]. Behaviour, 2005, 142: 1417-1431.

[9] Tonsi E O, Gallup A C. The group-level consequences of sexual conflict in multigroup populations[J]. PLoS One, 2011, 6(10): e26451.

[10] Packer C, Collins D A, Sindimwo A, et al. Reproductive constraints on aggressive competition in female baboons[J]. Nature, 1995, 373(6509): 60-63.

[11] Falconer D S, Mackay T F C. Introduction to quantitative genetics[J]. American Journal of Human Genetics, 1990, 46(6): 1231-1233.

[12] Hudziak J J, van Beijsterveldt C E, Bartels M, et al. Individual differences in aggression: genetic analyses by age, gender, and informant in 3-, 7-, and 10-year-old Dutch twins[J]. Behavior Genetics, 2003, 33(5): 575-589.

[13] Yeh M T, Coccaro E F, Jacobson K C. Multivariate behavior genetic analyses of aggressive behavior subtypes[J]. Behavior Genetics, 2010, 40(5): 603-617.

[14] Fairbanks L A, Newman T K, Bailey J N, et al. Genetic contributions to social impulsivity and aggressiveness in vervet monkeys[J]. Biological Psychiatry, 2004, 55(6): 642-647.

[15] Saetre P, Strandberg E, Sundgren P E, et al. The genetic contribution to canine personality[J]. Genes Brain & Behavior, 2006, 5(3): 240-248.

[16] Oortmerssen G A V, Bakker T C M. Artificial selection for

- short and long attack latencies in wild *Mus musculus domesticus*[J]. Behavior Genetics, 1981, 11(2): 115-126.
- [17] Drent P J, Van O K, van Noordwijk A J. Realized heritability of personalities in the great tit (*Parus major*)[J]. Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences, 2003, 270(1510): 45-51.
- [18] Belyaev D K. The Wilhelmine E. Key 1978 invitational lecture. Destabilizing selection as a factor in domestication[J]. Journal of Heredity, 1979, 70(5): 301-308.
- [19] Brunner H G, Nelen M, Breakefield X O, et al. Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A[J]. Science, 1993, 262(5133): 578-580.
- [20] Cases O, Seif I, Grimsby J, et al. Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAOA[J]. Science, 1995, 268(5218): 1763-1766.
- [21] Newman T K, Syagailo Y V, Barr C S, et al. Monoamine oxidase A gene promoter variation and rearing experience influences aggressive behavior in rhesus monkeys[J]. Biological Psychiatry, 2005, 57(2): 167-172.
- [22] Murphy D L, Fox M A, Timpano K R, et al. How the serotonin story is being rewritten by new gene-based discoveries principally related to *SLC6A4*, the serotonin transporter gene, which functions to influence all cellular serotonin systems[J]. Neuropharmacology, 2008, 55(6): 932-960.
- [23] Wu M V, Manoli D S, Fraser E J, et al. Estrogen masculinizes neural pathways and sex-specific behaviors[J]. Cell, 2009, 139(1): 61-72.
- [24] Patisaul H B, Bateman H L. Neonatal exposure to endocrine active compounds or an ER β agonist increases adult anxiety and aggression in gonadally intact male rats[J]. Hormones & Behavior, 2008, 53(4): 580-588.
- [25] Spiteri T, Musatov S, Ogawa S, et al. The role of the estrogen receptor α in the medial amygdala and ventromedial nucleus of the hypothalamus in social recognition, anxiety and aggression[J]. Behavioural Brain Research, 2010, 210(2): 211-220.
- [26] Hammock E A D, Lim M M, Nair H P, et al. Association of vasopressin 1a receptor levels with a regulatory microsatellite and behavior[J]. Genes Brain & Behavior, 2005, 4(5): 289-301.
- [27] Basquill S P, Grant J W. An increase in habitat complexity reduces aggression and monopolization[J]. Canadian Journal of Zoology, 1998, 76(4): 770-772.
- [28] Colman J R, Baldwin D, Johnson L L, et al. Effects of the synthetic estrogen, 17 α -ethinylestradiol, on aggression and courtship behavior in male zebrafish (*Danio rerio*)[J]. Aquatic Toxicology, 2009, 91(4): 346-354.
- [29] Larson E T, O'Malley D M, Melloni R H Jr. Aggression and vasotocin are associated with dominant-subordinate relationships in zebrafish[J]. Behavioural Brain Research, 2006, 167(1): 94-102.
- [30] Sneddon L U, Schmidt R, Fang Y, et al. Molecular correlates of social dominance: a novel role for ependymin in aggression[J]. PLoS One, 2011, 6(4): e18181.
- [31] Dahlbom S J, Backström T, Lundstedt-Enkel K, et al. Aggression and monoamines: effects of sex and social rank in zebrafish (*Danio rerio*)[J]. Behavioural Brain Research, 2012, 228(2): 333-338.
- [32] Teles M C, Dahlbom S J, Winberg S, et al. Social modulation of brain monoamine levels in zebrafish[J]. Behavioural Brain Research, 2013, 253: 17-24.
- [33] Pavlidis M, Sundvik M, Chen Y C, et al. Adaptive changes in zebrafish brain in dominant-subordinate behavioral context[J]. Behavioural Brain Research, 2011, 225(2): 529-537.
- [34] Norton W, Bally-Cuif L. Adult zebrafish as a model organism for behavioural genetics[J]. BMC Neuroscience, 2010, 11(1): 90.
- [35] Kalueff A V, Stewart A M, Gerlai R. Zebrafish as an emerging model for studying complex brain disorders[J]. Trends in Pharmacological Sciences, 2014, 35(2): 63-75.
- [36] Norton W H. Toward developmental models of psychiatric disorders in zebrafish[J]. Frontiers in Neural Circuits, 2013, 7: 79.
- [37] Oliveira R F, Silva J F, Simões J M. Fighting zebrafish: characterization of aggressive behavior and winner-loser effects[J]. Zebrafish, 2011, 8(2): 73-81.
- [38] Loveland J L, Fernald R D. Differential activation of vasotocin neurons in contexts that elicit aggression and courtship[J]. Behavioural Brain Research, 2017, 317: 188-203.
- [39] Bates M. The Study of Instinct. N. Tinbergen[J]. American Anthropologist, 1953, 55(2): 270-271.
- [40] Swain D P, Holtby L B. Differences in morphology and behavior between juvenile coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*) rearing in a lake and in its tributary stream[J]. Canadian Journal of Fisheries & Aquatic Sciences, 1989, 46(8): 1406-1414.
- [41] Rowland W J. Studying visual cues in fish behavior: a review of ethological techniques[J]. Environmental Biology of Fishes, 1999, 56(3): 285-305.
- [42] Gerlai R, Lahav M, Guo S, et al. Drinks like a fish: zebrafish (*Danio rerio*) as a behavior genetic model to study alcohol effects[J]. Pharmacology Biochemistry & Behavior, 2000, 67(4): 773-782.

- [43] Gerlai R. Zebra fish: an uncharted behavior genetic model[J]. Behavior Genetics, 2003, 33(5): 461-468.
- [44] Marks C, West T N. Developmental environment alters conditional aggression in zebrafish[J]. Copeia, 2005, 2005(4): 901-908.
- [45] Moretz J A, Martins E P, Robison B D. Behavioral syndromes and the evolution of correlated behavior in zebrafish[J]. Behavioral Ecology, 2007, 18(3): 556-562.
- [46] Moretz J A, Martins E P, Robison B D. The effects of early and adult social environment on zebrafish (*Danio rerio*) behavior[J]. Environmental Biology of Fishes, 2007, 80(1): 91-101.
- [47] Norton W H, Stumpenhorst K, Fauskessler T, et al. Modulation of fgfr1a signaling in zebrafish reveals a genetic basis for the aggression-boldness syndrome[J]. Journal of Neuroscience, 2011, 31(39): 13796-13807.
- [48] Ariyomo T O, Watt P J. The effect of variation in boldness and aggressiveness on the reproductive success of zebrafish[J]. Animal Behaviour, 2012, 83(1): 41-46.
- [49] Teles M C, Dahlbom S J, Winberg S, et al. Social modulation of brain monoamine levels in zebrafish[J]. Behavioural Brain Research, 2013, 253(18): 17-24.
- [50] Way G P, Ruhl N, Snekser J L, et al. A comparison of methodologies to test aggression in zebrafish[J]. Zebrafish, 2015, 12(2): 144-151.
- [51] Oliveira R F, Carneiro L A, Canário A V. Behavioural endocrinology: no hormonal response in tied fights[J]. Nature, 2005, 437(7056): 207-208.
- [52] Oliveira R F. Social modulation of androgens in vertebrates: mechanisms and function[J]. Advances in the Study of Behavior, 2004, 34: 165-239.
- [53] Ariyomo T O, Watt P J. Effect of hunger level and time of day on boldness and aggression in the zebrafish *Danio rerio*[J]. Journal of Fish Biology, 2015, 86(6): 1852-1859.
- [54] Loveland J L, Uy N, Maruska K P, et al. Social status differences regulate the serotonergic system of a cichlid fish, *Astatotilapia burtoni*[J]. Journal of Experimental Biology, 2014, 217(15): 2680-2690.
- [55] Lema S C, Sanders K E, Walti K A. Arginine vasotocin, isotocin and nonapeptide receptor gene expression link to social status and aggression in sex-dependent patterns[J]. Journal of Neuroendocrinology, 2015, 27(2): 142-157.
- [56] Elkins E A, Walti K A, Newberry K E, et al. Identification of an oxytocinase/vasopressinase-like leucyl-cystinyl aminopeptidase (LNPEP) in teleost fish and evidence for hypothalamic mRNA expression linked to behavioral social status[J]. General and Comparative Endocrinology, 2017, 250: 58-69.
- [57] Norton W H, Stumpenhorst K, Faus-Kessler T, et al. Modulation of Fgfr1a signaling in zebrafish reveals a genetic basis for the aggression-boldness syndrome[J]. The Journal of Neuroscience, 2011, 31(39): 13796-13807.
- [58] Oliveira R F, Simoes J M, Teles M C, et al. Assessment of fight outcome is needed to activate socially driven transcriptional changes in the zebrafish brain[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2016, 113(5): E654-E661.
- [59] Dewan A K, Maruska K P, Tricas T C. Arginine vasotocin neuronal phenotypes among congeneric territorial and shoaling reef butterflyfishes: species, sex and reproductive season comparisons[J]. Journal of Neuroendocrinology, 2008, 20(12): 1382-1394.
- [60] Almeida O, Oliveira R F. Social status and arginine vasotocin neuronal phenotypes in a cichlid fish[J]. Brain Behavior and Evolution, 2015, 85(3): 203-213.
- [61] Peitsaro N, Kaslin J, Anichtchik O V, et al. Modulation of the histaminergic system and behaviour by α -fluoromethyl-histidine in zebrafish[J]. Journal of Neurochemistry, 2003, 86(2): 432-441.
- [62] Popova N K. From gene to aggressive behavior: the role of brain serotonin[J]. Neuroscience & Behavioral Physiology, 2008, 38(5): 471-475.
- [63] Winberg S, Nilsson G E, Olsén K H. Changes in brain serotonergic activity during hierarchic behavior in arctic charr (*Salvelinus alpinus* L.) are socially induced[J]. Journal of Comparative Physiology A, 1992, 170(1): 93-99.
- [64] Winberg S, Nilsson G E, Olsén K H. Social rank and brain levels of monoamines and monoamine metabolites in arctic charr, *Salvelinus alpinus* (L.)[J]. Journal of Comparative Physiology A, 1991, 168(2): 241-246.
- [65] Teraoka H, Russell C, Regan J, et al. Hedgehog and Fgf signaling pathways regulate the development of tphR-expressing serotonergic raphe neurons in zebrafish embryos[J]. Journal of Neurobiology, 2004, 60(3): 275-288.
- [66] Norton W H J, Folchert A, Bally-Cuif L. Comparative analysis of serotonin receptor (HTR1A/HTR1B families) and transporter (slc6a4a/b) gene expression in the zebrafish brain[J]. Journal of Comparative Neurology, 2008, 511(4): 521-542.
- [67] Siegel A, Victoroff J. Understanding human aggression: new insights from neuroscience[J]. International Journal of Law & Psychiatry, 2009, 32(4): 209-215.
- [68] Overli O, Harris C A, Winberg S. Short-term effects of fights for social dominance and the establishment of dominant-su-

- bordinate relationships on brain monoamines and cortisol in rainbow trout[J]. *Brain Behavior and Evolution*, 1999, 54(5): 263-275.
- [69] Filipenko M L, Alekseyenko O V, Beilina A G, et al. Increase of tyrosine hydroxylase and dopamine transporter mRNA levels in ventral tegmental area of male mice under influence of repeated aggression experience[J]. *Molecular Brain Research*, 2001, 96(1-2): 77-81.
- [70] Rodriguiz R M, Chu R, Caron M G, et al. Aberrant responses in social interaction of dopamine transporter knockout mice[J]. *Behavioural Brain Research*, 2004, 148(1-2): 185-198.
- [71] Bondar N P, Boyarskikh U A, Kovalenko I L, et al. Molecular implications of repeated aggression: *Th*, *Dat1*, *Snca* and *Bdnf* gene expression in the VTA of victorious male mice[J]. *PLoS One*, 2009, 4(1): e4190.
- [72] Richtand N M, Woods S C, Berger S P, et al. D3 dopamine receptor, behavioral sensitization, and psychosis[J]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2001, 25(5): 427-443.
- [73] Peitsaro N, Sundvik M, Anichtchik O V, et al. Identification of zebrafish histamine H1, H2 and H3 receptors and effects of histaminergic ligands on behavior[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2007, 73(8): 1205-1214.
- [74] Onodera K, Yamatodani A, Watanabe T. Effect of alpha-fluoromethylhistidine on brain histamine and noradrenaline in muricidal rats[J]. *Methods & Findings in Experimental & Clinical Pharmacology*, 1993, 15(7): 423-427.
- [75] Yanai K, Son L Z, Endou M, et al. Behavioural characterization and amounts of brain monoamines and their metabolites in mice lacking histamine H1 receptors[J]. *Neuroscience*, 1998, 87(2): 479-487.
- [76] Gahete M D, Cordoba-Chacón J, Duran-Prado M, et al. Somatostatin and its receptors from fish to mammals[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2010, 1200(1): 43-52.
- [77] Trainor B C, Hofmann H A. Somatostatin regulates aggressive behavior in an African cichlid fish[J]. *Endocrinology*, 2006, 147(11): 5119-5125.
- [78] Bredt D S, Snyder S H. Nitric oxide, a novel neuronal messenger[J]. *Neuron*, 1992, 8(1): 3-11.
- [79] Ten Eyck G R, Ten Eyck L M. Mammalian nonapeptides activate territorial behavior in an amphibian[J]. *Physiology & Behavior*, 2017, 179: 220-225.
- [80] Santangelo N, Bass A H. New insights into neuropeptide modulation of aggression: field studies of arginine vasotocin in a territorial tropical damselfish[J]. *Proceedings of the Royal Society B-Biological Sciences*, 2006, 273: 3085-3092.
- [81] Tito M B, Hoover M A, Mingo A M, et al. Vasotocin maintains multiple call types in the gray treefrog, *Hyla versicolor*[J]. *Hormones & Behavior*, 1999, 36(2): 166-175.
- [82] Caldwell H K, Lee H J, Macbeth A H, et al. Vasopressin: behavioral roles of an "original" neuropeptide[J]. *Progress in Neurobiology*, 2008, 84(1): 1-24.
- [83] Semsar K, Kandel F L M, Godwin J. Manipulations of the AVT system shift social status and related courtship and aggressive behavior in the bluehead wrasse[J]. *Hormones & Behavior*, 2001, 40(1): 21-31.
- [84] Teles M C, Gozdowska M, Kalamarz-Kubiak H, et al. Agonistic interactions elicit rapid changes in brain nonapeptide levels in zebrafish[J]. *Hormones & Behavior*, 2016, 84: 57-63.
- [85] Renn S C, Aubinhorth N, Hofmann H A. Fish and chips: functional genomics of social plasticity in an African cichlid fish[J]. *Journal of Experimental Biology*, 2008, 211: 3041-3056.
- [86] Sloman K A, Metcalfe N B, Taylor A C, et al. Plasma cortisol concentrations before and after social stress in rainbow trout and brown trout[J]. *Physiological and Biochemical Zoology*, 2001, 74(3): 383-389.
- [87] Overli O, Korzan W J, Hoglund E, et al. Stress coping style predicts aggression and social dominance in rainbow trout[J]. *Hormones & Behavior*, 2004, 45(4): 235-241.
- [88] Carpenter R E, Korzan W J, Bockholt C, et al. Corticotropin releasing factor influences aggression and monoamines: modulation of attacks and retreats[J]. *Neuroscience*, 2009, 158(2): 412-425.
- [89] Carpenter R E, Watt M J, Forster G L, et al. Corticotropin releasing factor induces anxiogenic locomotion in trout and alters serotonergic and dopaminergic activity[J]. *Hormones & Behavior*, 2007, 52(5): 600-611.
- [90] Burmeister S S, Kailasanath V, Fernald R D. Social dominance regulates androgen and estrogen receptor gene expression[J]. *Hormones & Behavior*, 2007, 51(1): 164-170.
- [91] Ogawa S, Washburn T F, Taylor J, et al. Modifications of testosterone-dependent behaviors by estrogen receptor-alpha gene disruption in male mice[J]. *Endocrinology*, 1998, 139(12): 5058-5069.
- [92] Nomura M, Andersson S, Korach K S, et al. Estrogen receptor- β gene disruption potentiates estrogen-inducible aggression but not sexual behaviour in male mice[J]. *European Journal of Neuroscience*, 2006, 23(7): 1860-1868.
- [93] Trainor B C, Greiwe K M, Nelson R J. Individual differences in estrogen receptor alpha in select brain nuclei are associated with individual differences in aggression[J]. *Hormones & Behavior*, 2006, 50(2): 338-345.

- [94] Matsumoto T, Honda S, Harada N. Alteration in sex-specific behaviors in male mice lacking the aromatase gene[J]. *Neuroendocrinology*, 2003, 77(6): 416-424.
- [95] Zhang Z H, Guo H Y, Zhang X M, et al. Fish social hierarchy and its application in aquaculture and stock enhancement[J]. *Chinese Journal of Ecology*, 2018, 37(4): 1257-1264.
- [张宗航, 郭浩宇, 张雪梅, 等. 鱼类社群等级及其在水产增养殖中的应用[J]. *生态学杂志*, 2018, 37(4): 1257-1264.]
- [96] Guo H, Zhang X M, Johnsson J I. Effects of size distribution on social interactions and growth of juvenile black rockfish (*Sebastes schlegelii*)[J]. *Applied Animal Behaviour Science*, 2017, 194: 135-142.

Recent progress in the molecular regulation mechanism of aggression in fish

XU Xiuwen¹, ZHANG Xiumei^{1,2}

1. Key Laboratory of Mariculture, Ministry of Education; Ocean University of China, Qingdao 266003, China;

2. Function Laboratory for Marine Fisheries Science and Food Production Processes, Qingdao National Laboratory for Marine Science and Technology, Qingdao 266072, China

Abstract: Aggression is an adaptive behavioral trait that is important in the competition for mating partners, food, and territories and in the establishment of social hierarchies. Dominance hierarchies not only reflect fitness, but also prevent the need for continued aggression and associated risk of injury. Therefore, aggression is also a trait under stabilizing selection. From genetics perspective, aggression is a quantitative trait. High heritability estimates for aggressive behavior have been observed in many species, including human being. Similar to other behaviors, the display of extent of aggression is influenced by a combination of genetic and environmental factors. To understand the genetic architecture of aggression, it is necessary to integrate human genetics studies with studies on other organisms. Herein, we reviewed the molecular pathways and gene types related to aggression in fish, including 5-hydroxy tryptamine, dopamine, histamine, somatostatin, nitric oxide, hypothalamo-neurohypophysial, hypothalamo-pituitary-interrenal, and hypothalamo-pituitary-gonadal pathways, and several other genes. Furthermore, we also describe the discriminant method of aggression in fish, which provides a theoretical basis for further studies in the molecular regulation mechanism of aggression in fish.

Key words: fish; aggression; aggressive behavior; gene; molecular pathway

Corresponding author: ZHANG Xiumei. E-mail: xiumei1227@163.com