

高迁移率族蛋白

肖湘文 周建林 周 畅*

(湖南师范大学生命科学学院, 蛋白质化学与发育生物学教育部重点实验室, 长沙 410081)

摘要 高迁移率族蛋白(high mobility group protein, HMG 蛋白)广泛存在于真核生物细胞中, 因其在聚丙烯酰胺电泳中的高迁移率而得名。HMG 蛋白是真核细胞基因调控的动力体现者, 是真核细胞内继组蛋白之后含量最为丰富的一组染色质蛋白质, 它们在染色质的结构与功能及基因表达调控过程中均发挥着重要作用。HMG 蛋白家族可分为 HMGA、HMGB 和 HMGN 三类亚家族。现对 HMG 蛋白家族的三类亚家族蛋白 HMGA、HMGB 和 HMGN 的结构与功能进行综述。

关键词 高迁移率族(HMG)蛋白; HMGA; HMGB; HMGN

高迁移率族蛋白(high mobility group protein, HMG 蛋白)由 Goodwin 等^[1]于 1973 年在牛胸腺细胞中首次发现, 因其在聚丙烯酰胺凝胶中的高迁移率而得名。广义的 HMG 蛋白包括了两大类蛋白质: HMG 模体(motif)蛋白和经典的 HMG 蛋白。前者蛋白质序列中含有一个或几个与 DNA 的结合结构域, 具有组织特异性, 通常包括一些序列特异性的转录因子和其他一些 DNA 结合蛋白如 SRY、LEF1、TCF-1、MTF1、UBF 等^[2]。本文重点讨论经典的 HMG 蛋白。Bustin 等^[3]建立了新的命名法将经典的 HMG 蛋白分为三类: HMGB、HMGA 和 HMGN。各类 HMG 蛋白都各含有不同的结构, 但却具有广泛类似的功能。

HMG 蛋白家族广泛参与多种重要的核内生物学功能包括调节 DNA 复制、转录、重组和修复等, 最近发现 HMG 蛋白还参与了 DNA 的损伤修复过程, 然而关于 HMG 蛋白参与体内的 DNA 损伤修复的分子机制知道的还不多^[4]。其中最为重要的功能是对基因表达转录的调控。HMG 蛋白通过与染色质或 DNA 发生结合使其变形或弯折, 或影响其与表达有关的结构, 或促进其他调节蛋白的结合, 影响大分子复合物的形成, 从而调节转录的起始过程。

其中, HMGN 是一组与核小体结合的核蛋白, 它们能够改变染色质的结构, 增强染色质模板的转录和复制^[5, 6], HMGN 家族包括 HMGN1 和 HMGN2 (原 HMG-14 和 HMG-17), 它们在几乎所有哺乳动物和多数脊椎动物的细胞核中广泛存在^[7]。实验系统的详细资料表明, HMGN 可以增强整个转录过程的效率以及转录延伸的效率, 或者增强转录起始的

效率。已有资料表明, 小鼠 Hmgn 基因的表达和细胞的转化有着内在关联^[8]。但至于 HMGN 是否参与胚胎发育及转化过程还有待进一步研究。此外, HMGN 的定位和分布还和细胞的新陈代谢以及细胞周期有关。

所有的这三类 HMG 蛋白都是分子质量小于 30 kDa 的小分子蛋白质, 并且都经历了广泛的翻译后修饰包括乙酰化、磷酸化、甲基化、ADP 核糖基化以及低度的糖基化。它们与染色质动态的、可逆的结合。

HMG 蛋白的多种生物学特点是与其核内功能密切相关的, 例如, HMG 蛋白分子量小, 含量丰富, 含有可以与多种分子作用的结构域以及分子结构的灵活性和可塑性。其中, 其高迁移率的特征与其功能有着密切的关系。HMG 蛋白能在核内快速的、跳跃式的运动, 不断穿梭于染色质和各种蛋白质因子之间, 努力寻找合适的结合位点。因而丰富的核内 HMG 蛋白使染色质的每个区域都有机会与之接触并相互作用, 然而这种结合作用是短暂的、可逆的, 这既保证了核内 HMG 蛋白的穿梭运动又保证了其在核内的丰富含量。如游离或复合物形式存在的 HMGN 在核内快速的运动, 不断和核小体发生碰撞, 一旦达到特异性的位点, 就发生结合, 从而进一步对染色质的结进行修饰。并使调节蛋白(激活或抑制)发生聚集。蛋白质的迁移率越大, 在分子表面停留的时间就越短。如 HMGN 与其结合位点的作用是短暂的动态的, 而在任一时刻, 核内

收稿日期: 2005-09-30 接受日期: 2006-03-24

* 通讯作者。Tel: 0731-8872916, E-mail: ssipzc1995@yahoo.com.cn

90%的HMGN都处于结合状态。HMG蛋白各亚家族蛋白在调节基因表达方面又有其各自特点,下面主要介绍HMGA、HMGB和HMGN三类亚家族蛋白中的HMGA和HMGB亚家族蛋白的结构和功能特点。

1 HMGA家族

1.1 HMGA的结构特征

HMGA在早期的胚胎组织中含有量很丰富,而在大部分的成体细胞中含有量却相对的少。HMGA家族由以下4种已知的成员组成:HMGA1a、HMGA1b、HMGA1c和HMGA2。HMGA1a、HMGA1b和HMGA1c是Hmga1基因的不同的翻译产物,而相关的HMGA2则是由单独的基因Hmga2编码的。

HMGA1a、HMGA1b和HMGA2是由100个左右的氨基酸残基所组成的多肽,这三类多肽各有3个高正电荷的区域即AT环,它由9个氨基酸残基

组成,使HMGA在染色质的小沟处与富含AT碱基的DNA序列结合。相反的,在HMGA的C端情况却完全不一样,它是由大量带负电荷的氨基酸残基组成,HMGA1a、HMGA1b和HMGA2三类多肽分子中的3个AT环的位置并不重叠,其结果是这三类多肽可以因为具有不同位置的AT环而和富含AT的DNA的不同结合位点发生结合,从而形成一个3种蛋白质分子之间相互作用的系统。研究表明,AT环的核心结构能诱导DNA分子结构发生变化如弯曲、拉直或展开^[9,10]。HMGA的许多不同区域都被证明可以和其他的核内蛋白质之间相互作用,但是其中最主要的区域还是第2个AT环区及第2个AT环与第3个AT环之间的氨基酸残基序列^[11,12]。

1.2 HMGA的多种功能

HMGA广泛参与细胞的各种生理活动,包括可诱导性基因转录的调控、将反转录病毒整合到染色体上、诱导转化及促进癌细胞研究等。在图1^[13]中

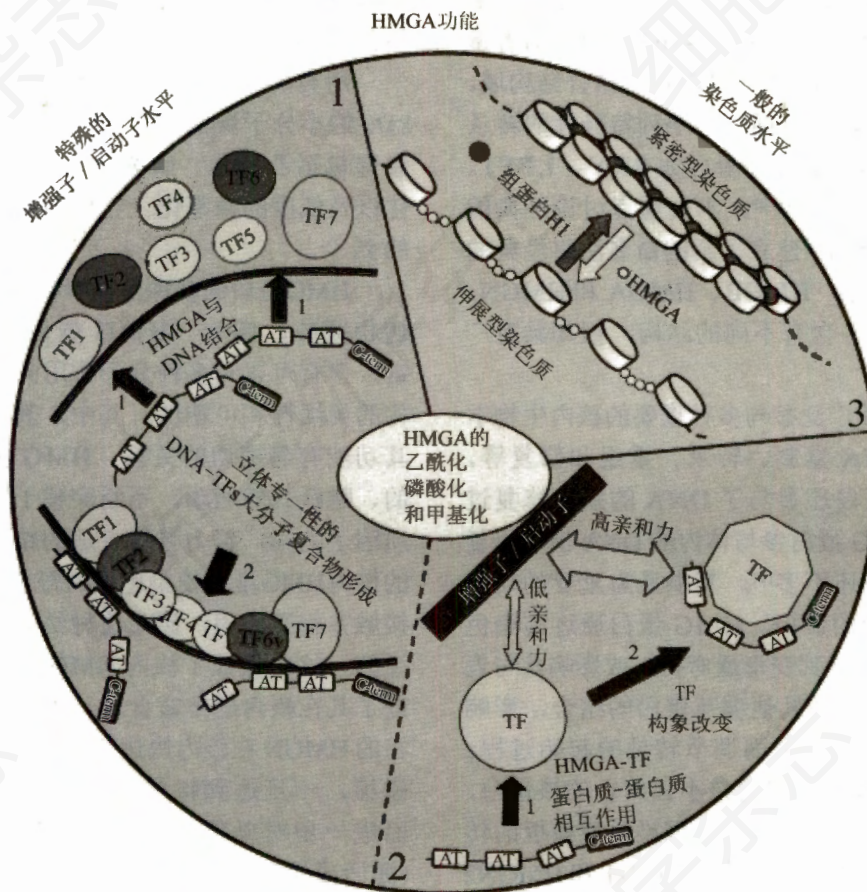


图1 人类细胞核内HMGA的一些预测功能^[13]

1: 一种HMGA直接和DNA结合使之结构发生变化从而利于一组其他蛋白质因子TFs的结合, HMGA与TFs相互作用形成与DNA稳定结合的复合物; 2: 一种HMGA与一种和DNA的亲合力低的TF因子相互作用并使之构型改变以提高TF因子与DNA的亲合力; 3: HMGA取代H1组蛋白来调节转录。

简单阐述了 HMGA 在核内的一些预测的功能。

1.2.1 HMGA 在基因表达中的调控作用 研究表明, HMGA 在许多基因表达中都发挥作用, 其中研究的比较多的是 IFN- β 基因的基因表达调控, 这是一种正调控作用。IFN- β 基因表达的活化需要组成该基因增强体的多种因子组成的复合物参与, 此增强体的形成除了需要 HMGA1a 之外^[14, 15], 其他转录因子 NF- κ B、IRF 及 ATF2 也参与了此增强体的形成。HMGA 是组成增强体的关键因子, 并与增强体中的其他因子有直接的相互关系。HMGA 直至完成其任务后, 才从增强体上解离下来。HMGA1a 在此复合物中有两大功能: 使 DNA 轻度弯曲, 从而使其他转录因子(TFs)与 DNA 结合位点的结合变的更为容易; 通过与其他转录因子的相互作用建立起稳定的蛋白质-蛋白质作用网。

HMGA 还可以通过直接和 TFs 的蛋白质-蛋白质相互作用来调节基因转录, 其机制是诱导其他蛋白质和 DNA 的结合位点之间产生亲和力。例如血清应答因子(serum response factor, SRF)就是因为和 HMGA 的相互作用增强了其调节基因转录的活性^[16]。

另外, 考虑到 HMGA 在癌细胞中的含量非常丰富, 推测 HMGA 能够改变染色质的结构。资料表明, HMGA 是和核骨架结合序列(MARs/SARs)相关的一类重要元件, MARs/SARs 是基因组 DNA 上的特殊片段, 与核骨架有高亲和力, 同时还富含 AT 序列。这些序列能将染色质锚定在细胞核中央位置, 还能将在 DNA 转录和翻译过程中都起作用的独立 DNA 区域组织成拓扑结构^[17]。现已证明, 在染色质的 MARs/SARs 位置, HMGA 能够取代组蛋白 H1, 进一步活化染色质的转录^[18]。

1.2.2 HMGA 在病毒整合和表达中的作用 HMGA 的另一显著功能体现在病毒整合和在宿主细胞中的病毒基因表达方面^[19, 20]。现已证明, 整合前复合体的形成包含一个不可缺少的重要成分即宿主细胞提供的 HMGA1a, 在此复合体的作用下, 免疫缺陷型病毒 1(HIV-1)的基因整合成感受态细胞的宿主基因组的一部分。

1.2.3 HMGA 在胚胎发生和分化中的作用 在正常细胞中, HMGA 只限于在胚胎发生阶段表达, 随着器官发生的逐步进行, HMGA 的含量也将随之减少, 在随后的时期中, 蛋白质的表达模式变得更局

限, 在正常的成人细胞中 HMGA 的含量已经很少了或者基本没有了, 尤其是, HMGA1 的表达被限制于外胚层、中胚层和内胚层来源的身体特殊器官, 而 HMGA2 的表达则被限制于间质组织中。Chada 的实验室证明了表型矮小的小鼠带有一个被阻断的 Hmga2 基因, 其特征是脂肪组织大量减少^[21]。他们还证实了 HMGA2 在脂肪生成中的作用, 缺少 Hmga2 基因的小鼠不会因为食物而变得肥胖^[22]。事实上, 阻碍 HMGA1 的表达也会削弱脂肪细胞的分化^[23], 缺失 Hmga1 基因将会影响淋巴细胞的分化^[24], 同时小鼠 Hmga1 基因还是正常精子的发育所必须的^[25]。

1.2.4 HMGA 在肿瘤转化中的作用 胚胎发生之后, HMGA 在已分化细胞和肿瘤中高度表达, 这种在不同来源的组织中的高度表达可以表明, HMGA1a 和 HMGA1b 可以作为肿瘤转化研究和治疗的靶点。通过免疫组织化学法^[26, 27]可以知道, 在人类肿瘤的形成中, 包括甲状腺肿瘤、前列腺肿瘤、子宫颈肿瘤、结肠直肠肿瘤、胰腺肿瘤和卵巢肿瘤, HMGA1a 和 HMGA1b 的含量都显著增多^[28]。

除了高度表达之外, 还有报道称在大量的良性肿瘤中 HMGA 不表达, 它是特殊的染色体重排的结果, Hmga1 基因和 Hmga2 基因的结构改变已经有报道证实了, 其中脂肪瘤和平滑肌瘤中 Hmga2 基因在 12q15 位置发生重排的报道最为频繁, Hmga2 基因是目前已知人类肿瘤细胞中重排最多的基因。

2 HMGB 家族

2.1 HMGB 的结构特征

HMGB 发现最早, 研究最多, 在细胞中的含量也最丰富。不仅存在于细胞核内, 还存在于胞浆内或分泌到胞外, 近几年还发现了膜相关的 HMGB。HMGB 家族包括 HMGB1、HMGB2 和 HMGB3 (HMG4/HMG2b)^[3]。最近, 本实验室克隆了 HMGB 家族新基因, 现已经被人类基因命名委员会命名为 HMGB4。它们在序列上高度保守, 主要由 3 个结构域构成: 2 个 99% 同源的 HMG 框, 是 DNA 结合结构域, 各由 70~80 个氨基酸形成 3 段 α 螺旋, 成 L 型折叠; 一个 C 端结构域, 富含连续的酸性氨基酸, 介导和其他蛋白质的相互作用^[23]。HMGB 通过 HMG 框与 DNA 小沟结合, 这种结合没有序列特异性。目前, 研究最多的是 HMGB1。

尽管 HMG 蛋白在细胞中都有高的迁移率, 但研究表明, HMGB1 是核蛋白中迁移率最高的, 所

有的 HMGB1 在细胞核中都能以游离形式到处迁移, 1.5 s 的时间对于每个 HMGB1 分子来说都已经足够横跨整个细胞核了, HMGB1 的这种极高的迁移率表明, HMGB1 与染色质的相互作用的时间是非常短暂的。每个核小体每隔 2 s 就会和 HMGB1 发生一次作用, 然后该蛋白质就会短暂的停留 1 s, 这就表明了, 在染色质纤维之间存在有快速的、活跃的运动。例如, 在有丝分裂的细胞中就观察到了这种运动。

2.2 HMGB 的多种功能

2.2.1 HMGB1 与 DNA 的结合 HMGB1 的序列保守性非常特殊, 在所有哺乳动物已经研究的 214 个氨基酸残基中只有 2 个氨基酸残基是可变的, 而且 Hmgb1 基因的缺失是致命的, 尽管 HMGB2 和 HMGB3 在胚胎发生过程中会大量表达^[29]。事实上, HMGB1 与 B 型 DNA 的结合是最弱的, 而且与 B 型 DNA 的结合没有序列特异性。相反的, HMGB1 与特殊的 DNA 结构却有高的亲和力如 DNA 的膨胀部分, 这说明 HMGB1 可能通过使线状 DNA 弯折而发挥功能。HMGB1 与 DNA 结合之后使 DNA 分子发生弯曲和变形, 从而促使其他核因子与 DNA 的结合。LEF-1 和 SRY 共同组成 HMG 框的转录因子也能和 DNA 结合, 这是属于它们活性的一部分^[30]。HMGB 在完成促进其他蛋白质或复合物与 DNA 结合的作用后将复合物上解离下来^[27, 31]。HMGB1 能参与已损伤 DNA 的修复过程^[32]。HMGB1 的多种重要功能并没说明其在细胞中含量很高; 尽管 HMGB1 能够促进外源性 DNA 进入基因组的非同源性整合^[33], 但在静脉中, HMGB1 是否与非同源性的整合有关还有待证实。

2.2.2 HMGB 参与增强体的形成 HMGB 主要通过参与增强体(enhanceosome)的形成来调节基因转录, 增强体是由多个转录因子在基因启动子/增强体段上形成三维立体的大分子复合物, 它通过影响或参与转录起始复合物形成起上调基因表达的作用。在启动子/增强体中增强体形成的位点上, HMGB 使线形 DNA 序列发生弯折并结合于弯折的 DNA 小沟处。这一方面利于其他转录因子的结合, 另一方面又使结合的转录因子在空间上彼此靠近, 形成增强体。

目前只发现少数几种 HMGB 参与的增强体, 研究最多的是 EB 病毒 BALF-1 基因上的两个增强体, 一个位于启动子上, 另一个位于增强子上^[34]。而研究后者发现 HMGB1 不与其他因子发生直接作用, 并在参与增强体形成后从位点上脱离下来。这就解

释了为什么 HMGB 是 HMGA 含量的 100 倍, 而目前发现 HMGB 参与的增强体远少于 HMGA, 因为多数 HMGB 在参与了增强体形成后就解离了下来, 因此人们在增强体复合物中检测不到 HMGB。

2.2.3 HMGB1 促进核小体的重建 研究表明^[5], HMGB1 还可以通过使 DNA 分子弯折来调节基因转录过程中的另一关键步骤即染色质重建。

HMGB1 与组蛋白 H1 可以竞争结合 DNA 上的结合位点, 这些位点通常位于核小体核心颗粒上缠绕的 DNA 末端^[6], H1 的结合使核小体结构趋于稳定, 而 HMGB1 结合后则使缠绕在核心组蛋白上的 DNA 局部移位、突起或变形, 从而使其他转录因子或复合物的结合位点暴露, 促使转录相关的大分子复合物的形成, 研究表明, HMGB1 与形成复合物的蛋白质没有直接作用, 在完成使 DNA 变形的任务后, HMGB1 会解离下来(图 2)^[35], 其中 ACF 为 ATP 依赖的染色质组装和重构因子复合物。

2.2.4 HMGB1 在细胞凋亡中与染色质不可逆的结合 已经表明, 当细胞发生凋亡时, HMGB1 的动力学特点完全改变, 其在核内的快速运动停止^[34], 并和发生了浓缩的染色质结合, 这个特点是 HMGB1 所特有的。目前, 对这种现象还没有很好的解释。

HMGB1 与凋亡细胞浓缩染色质的紧密结合提示, HMGB1 也可能结合与之类似的异染色质。研究表明, 在 3T3 和 HeLa 细胞中, HMGB1 与常染

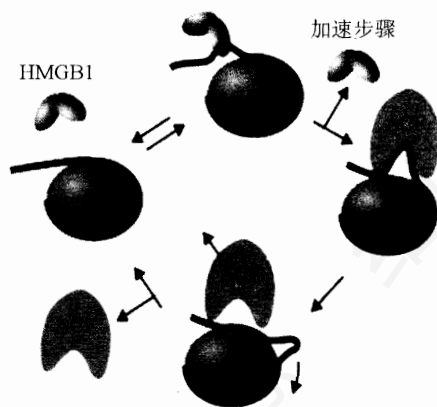


图 2 HMGB1 参与核小体重建过程^[35]

该模型说明了 HMGB1 促进 ACF 介导的核小体重建的机制。其中线条代表正包装的 DNA, 球体代表组蛋白八聚体。HMGB1 在核小体的边缘部分与 DNA 结合并使其发生弯折。这种变形的 DNA 能促进 ACF 的结合。ACF 反过来通过在核小体核心表面到处游走而使其产生突起, 从而使 DNA 相对于组蛋白滑动。然而, 最初形成的突起是核小体滑行中的限速步骤, 因此推测 HMGB1 使 DNA 弯折的活性促进了该过程。

色质和异染色质均能发生结合。

2.2.5 HMGB1在脓毒症中的作用 新近研究发现, HMGB1可分泌到胞浆乃至胞外, 可与白细胞介素1 (IL-1)、IL-6、肿瘤坏死因子 α (TNF α)等重要炎症因子相互诱生。循环HMGB1在脓毒症后期升高, 因此有可能作为一种“晚期”炎症介质参与创伤脓毒症和多器官损害及内毒素的致病过程^[36]。HMGB被发现是感染、创伤及炎症过程中的关键因子^[37]。严重创伤后机体主要组织HMGB1表达广泛、增高较晚, 且持续时间较长, 其诱导机制与JAK/STAT信号通路活化密切相关。应用HMGB1合成抑制剂可有效防止脓毒症的发生与发展过程, 并可以不同程度地减轻组织损害, 这些提示针对HMGB1这一潜在“晚期”细胞因子进行干预可能有助于脓毒症及多器官功能障碍综合征的防治。然而, HMGB1诱导的相关细胞信号转导机制尚不清楚。揭示其信号活化与调控机制, 将有助于从信号转导水平深化对脓毒症本质的认识, 对临床采取干预措施, 防止脓毒症的发生、发展具有重要意义。

3 小结与展望

尽管HMG蛋白从被发现到现在已经有30多年了, 但对其研究仍然处于初级阶段, 现对其结构特征及识别位点的特异性有了一定的了解, 但对其具体的作用机制及其产生活性的信号通路情况的某些环节还不太清楚。同时人们知道HMG蛋白通过形成复杂大分子复合物而发挥生物学功能, 这更加增加了人们研究的难度。通过大量的资料表明, HMG蛋白家族具有很多重要的生物学功能, 而对于HMGA和HMGN是否类似HMGB1还具有更多功能, 人们现在还了解不多。目前已发现HMG框、AT环等结构域还存在于许多其他蛋白质中^[38], 包括一些转录因子和核小体核心组蛋白, 这些都提示对HMG蛋白的功能域的进一步研究具有重要的意义。

越来越多的文献报道, HMG蛋白与众多疾病发生发展密切相关。现已明确, HMGB1是重要的炎症因子, 广泛参与各种急慢性炎症过程并在疾病的转归中起关键作用^[39]。HMGB还和众多的癌症发生有关, 广泛参与癌症的转移与扩散^[40]。Hmga基因更被视为癌基因, 现在发现几乎所有的人类癌症都有HMGA的高度表达^[41]。同时, HMG蛋白作为

药物治疗的靶点也在研究之中, 并取得了一些进展^[42]。最近几年, 国外对HMG蛋白特别是HMGB和HMGA的功能研究越来越多, 而国内只有少数人在研究, 且主要集中在HMGB的炎症因子功能方面^[43]。相信随着我国蛋白质组学和细胞信号转导领域的进一步发展, 对这个课题一定会有更深入的研究和探索。

参考文献 (References)

- [1] Goodwin G H et al. *Eur J Biochem*, 1973, **38**: 14
- [2] Baxevanis AD et al. *Nucleic Acids Res*, 1995, **23**: 1604
- [3] Bustin M. *Trends Biochem Sci*, 2001, **26**: 152
- [4] Reeves R et al. *DNA Repair (Amst)*, 2005, **4**: 926
- [5] Bonaldi T et al. *EMBO J*, 2003, **22**: 5551
- [6] Catez F et al. *EMBO Rep*, 2002, **3**: 760
- [7] Bustin M. *Trends Biochem Sci*, 2001, **26**: 431
- [8] West KL et al. *Biochem Soc Trans*, 2004, **32**: 918
- [9] Reeves R et al. *Gene*, 2001, **277**: 63
- [10] Huth JR et al. *Nat Struct Biol*, 1997, **4**: 657
- [11] Leger H et al. *Mol Cell Biol*, 1995, **15**: 3738
- [12] Tessari MA et al. *Mol Cell Biol*, 2003, **23**: 9104
- [13] Sgarra R et al. *FEBS Lett*, 2004, **574**: 1
- [14] Munshi N et al. *Science*, 2001, **293**: 1133
- [15] Yie J et al. *EMBO J*, 1999, **18**: 3074
- [16] Lewis RT et al. *J Biol Chem*, 2001, **276**: 9550
- [17] Galande S. *Curr Cancer Drug Targets*, 2002, **2**: 157
- [18] Zhao K et al. *EMBO J*, 1993, **12**: 3237
- [19] Bouallaga I et al. *Mol Cell Biol*, 2003, **23**: 2329
- [20] Henderson A et al. *Mol Cell Biol*, 2004, **24**: 389
- [21] Zhou X et al. *Nature*, 1995, **376**: 771
- [22] Anand A et al. *Nat Genet*, 2000, **24**: 377
- [23] Melillo RM et al. *Mol Cell Biol*, 2001, **21**: 2485
- [24] Battista S et al. *FASEB J*, 2003, **17**: 1496
- [25] Liu J et al. *Mol Reprod Dev*, 2003, **66**: 81
- [26] Abe N et al. *Cancer Res*, 1999, **59**: 1169
- [27] Abe N et al. *Cancer Res*, 2000, **60**: 3117
- [28] Melvin VS et al. *J Biol Chem*, 2002, **277**: 25115
- [29] Ronfani L et al. *Development*, 2001, **128**: 1265
- [30] Pontiggia A et al. *EMBO J*, 1994, **13**: 6115
- [31] McKinney K et al. *Mol Cell Biol*, 2002, **22**: 6797
- [32] Nagatani G et al. *Cancer Res*, 2001, **61**: 1592
- [33] Ueda T et al. *Biochim Biophys Acta*, 2002, **1593**: 77
- [34] Mitsouras K et al. *Mol Cell Biol*, 2002, **22**: 4390
- [35] Agresti A et al. *Curr Opin Genet Dev*, 2003, **13**: 170
- [36] Lotze MT et al. *Nat Rev Immunol*, 2005, **5**: 331
- [37] 姚咏明等. *中国危重病急救医学*, 2005, **17**: 385
- [38] Satou W et al. *Exp Gerontol*, 2004, **39**: 173
- [39] Erlandsson Harris H et al. *Eur J Immunol*, 2004, **34**: 1503
- [40] Meyer B et al. *Anticancer Res*, 2004, **24**: 707
- [41] Edberg DD et al. *Biochemistry*, 2004, **43**: 11500
- [42] Reeves R et al. *Prog Cell Cycle Res*, 2003, **5**: 279
- [43] 王松柏等. *中国危重病急救医学*, 2003, **15**: 701

The High Mobility Group Protein

Xiang-Wen Xiao, Jian-Lin Zhou, Chang Zhou*

(Key Laboratory of Protein Biochemistry and Developmental of Education Department of China, College of Life Science,
Hunan Normal University, Changsha 410081, China)

Abstract High mobility group (HMG) proteins exist in eukaryotic cells widely named according to their high electrophoretic mobility on SDS-PAGE. The HMG protein family is a dynamical player in gene regulation in eukaryote. The HMG protein family is, after histones, the second most abundant chromatin protein and exerts global genomic functions in the chromatin composition and gene expression. The HMG protein family is subdivided into three subfamilies: the HMGA subfamily, the HMGB subfamily and HMGN subfamily. This article mostly discusses the structures and functions of the three subfamilies.

Key words high mobility group proteins (HMG); HMGA; HMGB; HMGN

Received: September 30, 2005

Accepted: March 24, 2006

*Corresponding author. Tel: 86-731-8872916, E-mail: ssipzc1995@yahoo.com.cn

中华医学会生殖医学分会和中国动物学会生殖生物学会

2007(联合)年会征文通知

由中华医学会生殖医学分会和中国动物学会生殖生物学会联合主办的 2007(联合)年会, 定于 2007 年 4 月在浙江省杭州市召开。此次会议由浙江大学主办, 复旦大学、南京医科大学、上海交通大学协办。现将会议征文通知如下: (1) 征文内容包括生殖生物学基础研究; 男性生殖医学的基础和临床研究; 女性生殖医学的基础和临床研究; 男、女性生殖内分泌学; 生殖医学的伦理和心理; 生殖医学的法规和管理等。(2) 征文要求: 论文全文(限 4 000 字以内)及 800 字以内论文摘要, 论文题目要求中英文。具体可登陆会议网站(www.csrmeeting.org)注册后通过“网上征文”项录入。(3) 截止日期: 2006 年 12 月 31 日。(4) 参加会议者可授予国家继续教育 I 类学分。(5) 会务秘书处联系方式: 地址: 浙江省杭州市学士路 2 号浙江大学医学院附属妇产科医院, 邮政编码: 310006。联系人: 张艳玲。电话: 0571-87061501-1812。传真: 0571-87061878。E-mail: ylzn@zju.edu.cn。