

自杀行为候选基因 5-HT_{2A} 受体基因的核酸 及蛋白质分析

罗佳, 金锋*

(中国科学院心理研究所, 北京 100101)

摘要:为阐明自杀行为的机制,在众多的自杀候选基因中,本文着重对候选基因 5-HT_{2A} 受体基因进行了生物信息学分析,结果支持候选基因及其编码蛋白质参与自杀行为的生理生化过程,为自杀行为受基因、环境的共同作用提供了间接证据,也为自杀行为机制的后续研究奠定了基础。

关键词:自杀候选基因;5-HT_{2AR};生物信息学

中图分类号:Q94-34 **文献标识码:**A **文章编号:**1672-5565(2010)-02-180-07

Interaction among candidate genes of suicide behavior on the basis of analysis of 5-HT_{2AR} gene and its encoded protein

LUO Jia, JIN Feng

(Institute of Psychology of Chinese Academy of Sciences, CAS, Beijing 100101, China)

Abstract: To provide new ideas and new tools for clarifying the mechanism of suicidal behavior. In a large number of candidate genes of suicide, this paper focuses on the bioinformatics analysis of 5-HT_{2A} receptor gene. The data supported encoding proteins of candidate genes involving in suicide behavior in physiological and biochemical processes, provided indirect evidence for interaction of gene and environment in regulating suicide behavior and laid the foundation to clarify the mechanism of suicide behavior in the following days.

Key Words: candidate gene of suicide; 5-HT_{2AR}; bioinformatics

据世界卫生组织的最新统计数字表明,每年约有 80 万人死于自杀,并且还有 10 到 20 倍此数据的自杀未遂者以及更多的自杀企图和自杀意念者。自杀已经成为人类诸多死亡原因中的第五位因素。正是意识到自杀行为的巨大危害性,早在近一个世纪以前自杀行为就引起了科学家们的关注并就此开展了研究。自杀行为是如此复杂的行为,涉及社会学、遗传学、心理学等众多领域。在自杀的研究中,大多数学者认为,自杀是受遗传、环境及多重影响的结果^[1]。目前,自杀行为的研究还多集中在社会学、心理学领域,以期通过心理支持疗法达到干预自杀的目的。事实上,自杀的遗传因素在自杀研究中占有重要地位,不仅是自杀行为生物学研究的基础,更是今后自杀行为干预的高效靶位。

自杀经典遗传学研究的方法主要有家系调查、双生子研究和寄生子研究,结果均支持自杀具有遗传效应^[2]。随着分子生物学的发展,自杀行为的遗传学研究已深入到了基因水平,为研究复杂的自杀行为提供了有别于传统遗传学研究的新兴方法,使

得解决一些颇具争议的自杀的遗传学问题成为了可能。对自杀的候选基因的研究起源于对 5-HT 能系统的研究。早期的研究表明,自杀者脑脊液中的 5-HT 水平偏低、中枢 5-HT 受体结合位点上调等特征性变化。研究者们认为,5-HT 能系统的异常与自杀相关。因此,5-HT 能系统的功能基因成为自杀遗传学研究中的热点。

1 材料与方法

1.1 试验材料

5-HT_{2AR} 登录号:BC074849.2、NCBI 的核酸序列数据库(www.ncbi.nlm.nih.gov)、PDB(<http://www.rcsb.org/pdb/>)蛋白质数据库、瑞士蛋白质专家分析数据库在线翻译工具(<http://cn.expasy.org/tools/dna.html>)、亚细胞定位在线网站(<http://www.psорт.org>)(Nakai and Horton, 1997)、STRING 蛋白质相互作用数据库(<http://string.embl.de>)、EXPASY (SignalP V3.0、TMHMM、NetPhos2.0、Net-

收稿日期:2008-10-12;修回日期:2009-03-04.

作者简介:罗佳,女,籍贯成都,硕士研究生,研究方向:行为遗传学, e-mail: nana33@126.com.

* 通讯作者:金锋,研究员,博士生导师,从事人类学、遗传学、分子医学以及共生微生物对生存质量的影响等研究, email: jinfeng@psych.ac.cn.

NGlyc1.0、secondary structure predictHNN、3D PRE-DICT)生物分析软件。

1.2 试验方法

1.2.1 自杀候选基因5-HT2AR的核苷酸序列分析

利用网络资源在NCBI中搜索自杀候选基因5-HTR2A序列。然后对候选基因进行ORF预测,找出候选基因的开放阅读框。

1.2.2 对5-HT2AR基因翻译的蛋白质结构预测

将基因序列提交到瑞士蛋白质分析专家系统的在线翻译工具,翻译成蛋白质后,将候选基因的蛋白质序列提交到EXPASY进行蛋白质一级结构的分析,二级和三级结构预测。

1.2.3 对蛋白质亚细胞定位的分析

运用在线网站(<http://www.psort.org>)对蛋白质进行亚细胞定位预测分析。

1.2.4 对蛋白质网络关系的分析

在STRING数据库(<http://string.embl.de>)中在线搜索,得到候选基因编码蛋白质之间以及候选基因编码蛋白质与其他生物分子之间相互作用的网络图,并对网络关系图进行分析。

2 结果与分析

2.1 5-HTR2A基因的核苷酸序列分析

2.1.1 核苷酸序列搜索

在NCBI的核酸数据库中,搜索到5-HTR2A序列,登录号BC074849.2,以FASTA格式保存:

```
>gi|50960691|gb|BC074849.2|Homo sapiens
5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2A
```

在染色体上的位置如图1,chromosome: 13; Location: 13q14 - q21

2.1.2 ORF预测

将5-HTR2A序列用NCBI ORF Finder寻找该序列中的ORF。发现大小为1 416 bp的ORF,结果见图2。推导氨基酸序列含有471个氨基酸。

2.1.3 CDD预测

同时用NCBI的CDD(conserved domain)工具对5-HTR2A蛋白质进行结构域搜索,结果见图3。5-HTR2A具有7tm-7保守结构域,属于G蛋白偶联受体的结构域。5-HTR2A的信号传导机制是依赖于G蛋白的信号传递。

2.2 蛋白质结构分析

2.2.1 蛋白质一级结构序列分析

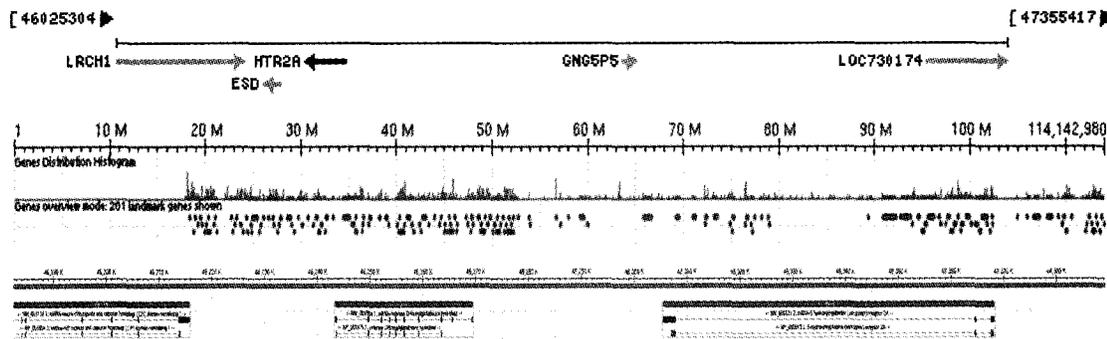


图1 5-HTR2A基因在染色体上的位置
Fig.1 The location on chromosome of 5-HTR2A

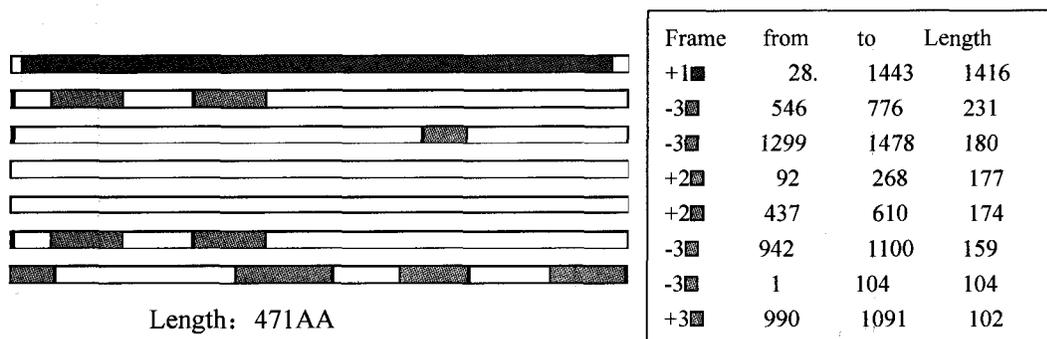


图2 ORF Finder的分析结果
Fig.2 ORF Finder analysis result of 5-HTR2A sequence



7tm_1, 7 : ransmembrane receptor (rhodopsin family). This family contains, amongst other G-protein-coupled receptors (GPCRs), members of the opsin family, which have been considered to be typical members of the rhodopsin superfamily.

图3 5-HTR2A 序列推导肽链的 CDD 分析结果

Fig. 3 Result of CDD analysis of 5-HTR2A deduced AA sequence

```
>|cl|Sequence 1 ORF: 28..1443 Frame +1
MDILCEENTSLSTNSLMQLNDDTRLYSNDNFNSGEANTSDAFNWTVDSENRTNLSCEGLSPSCLSLHLQEKNSALLTAVVILTIAGNILVIM
AVSLEKKLQATNYFLMSLATADMLLGLVMPVSMILTILYGYRWPLPSKLCVAVIYLDVLFSTASIMHLCAISLDRYVAIQNPIHHSRFRNRTKAFKII
AVWTISVGI SMP I PVFGLQDDSKVFKEGSCLLADDNFVLIGSFVFFIPLTIMVITYFLTIKSLQKEATLCVSDLGRTRAKLASFSFLPQSSLSSEKLFQR
SIHREPGSYTGRRTMQSISNEQKACKVLGIVFFLVVMWCPFFITNIMAVICKESCNEVDIGALLNVFVWIGYLSAVNPLVYTLFNKTYRSAFSRYIQ
QYKRNKPLQLILVNTIPALAYKSSQLQMGQKNSKQDAKTTDNCMVALGKQHSEEASKDNSDGVNEKVSVCV*
```

图4 5-HTR2A 基因核苷酸及推导氨基酸序列

Fig. 4 Nucleotide sequence and deduced amino acid sequence of 5-HTR2A

由瑞士蛋白质分析专家系统的在线翻译工具 (<http://cn.expasy.org/tools/dna.html>) 将 5-HTR2A 的 DNA 序列翻译成氨基酸序列,结果见图 4。

用瑞士蛋白质分析专家系统 <http://expasy.org/> 的 protparam 工具分析其蛋白组分分析。结果表明,该预测前导肽分子量为 52.6KD,等电点 (PI) 理论值为 7.83。其氨基酸组成成分如表 1 所示。进一步分析表明,蛋白质中含量较高的氨基酸为 Leu (L) (12.1%), Ser (S) (11.3%), Ile (I) (7.2%) 和 Val (V) (7.0%)。而含量较少的氨基酸为 His (H) (1.3%), Trp (W) (1.5%)。其中,疏

表 1 5-HTR2A 推导肽链的氨基酸组分分析

Table 1 Amino acid analysis of 5-HTR2A ededuced amino acid

氨基酸	数目	Mol%	氨基酸	数目	Mol%
Ala(A)	29	6.2	Leu(L)	57	12.1
Arg(R)	13	2.8	Lys(K)	27	5.7
Asn(N)	28	5.9	Met(M)	15	3.2
Asp(D)	20	4.2	Phe(F)	25	5.3
Cys(C)	15	3.2	Pro(P)	14	3.0
Gln(Q)	18	3.8	Ser(S)	53	11.3
Glu(E)	18	3.8	Thr(T)	27	5.7
Gly(G)	18	3.8	Trp(W)	7	1.5
His(H)	6	1.3	Tyr(Y)	14	3.0
Ile(I)	34	7.2	Val(V)	33	7.0

水氨基酸 214 个,占氨基酸总数的 51.32%,亲水性氨基酸有 257 个,占 54.56%,酸性氨基酸 38 个,占 10%,碱性氨基酸 40 个,占 15.7%。

2.2.2 蛋白质二级结构预测

蛋白质二级结构是其氨基酸序列和三维构象之间的桥梁,是了解其高级结构的前提。采用在线网站 EXPASY 的 secondary structure prediction HNN 对 5-HTR2A 的二级结构预测分析,结果见图 5,结果表明:5-HTR2A 序列富含 α -螺旋(49.47%)和无规则卷曲(40.34%),折叠较少(10.19%)。

二级结构预测分析表明,5-HTR2A 肽链含有 233 个 α -螺旋 190 个无规则卷曲和 48 个 β -折叠。高含量的 α -螺旋为 5-HTR2A 形成 7 个跨膜区提供了原料;高含量的无规则卷曲则是 5-HTR2A 的功能部位,为 5-HT 提供了牢固的结合位点。据蛋白质折叠类型分类标准,5-HTR2A 是全 α 蛋白^[4]。

2.2.3 蛋白质三级结构预测

通过蛋白质的氨基酸序列以及其二级结构预测,与已知蛋白的三维结构进行同源建模,预测蛋白质的三级结构。采用在线分析网站 EXPASY 3D PREDICT 对 5-HTR2A 的三级结构预测分析,结果见图 6。表明 5-HTR2A 的空间结构中富含 α -螺旋和无规则卷曲, β -折叠较少,三级结构预测与二级结构的预测相一致。

2.3 亚细胞定位预测

利用在线网站 (<http://www.psорт.org>) (Nakai and Horton, 1997) 分析 5-HT2AR 蛋白质的亚细胞定位,结果见图 7。表明 5-HTR2A 在细胞中主要存在与细胞膜和内质网,与 5-HTR2A 受体身份相符合。5-HTR2A 的转运机制依赖于翻译重要同步和翻译后转运两种转运机制。该蛋白首先在粗糙内质

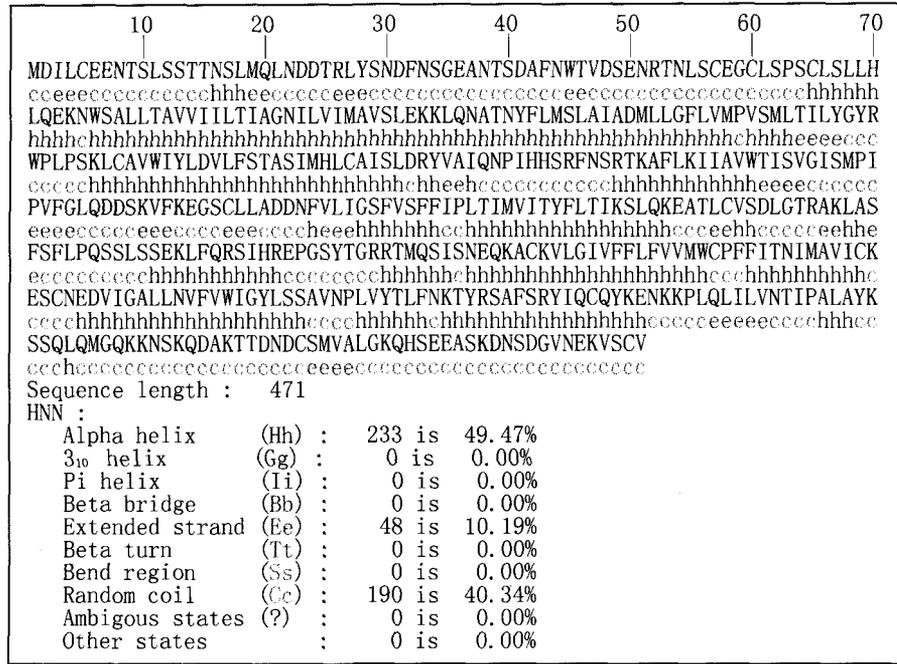


图 5 5-HTR2A 序列推导肽链的蛋白质二级结构预测

Fig.5 Prediction of secondary structure of the deduced proteins of 5-HTR2A

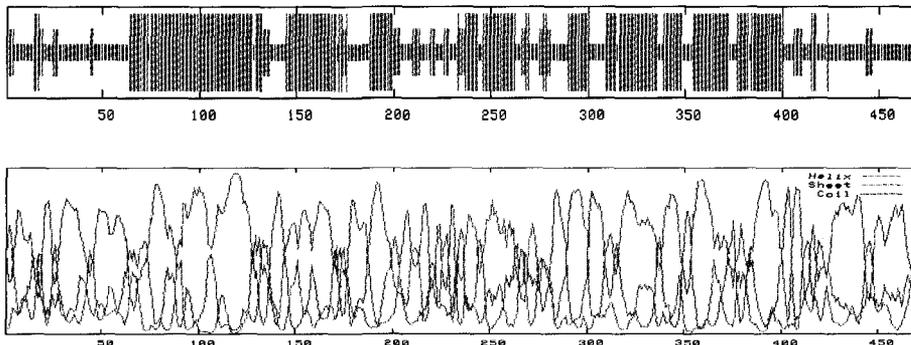


图 6 5-HTR2A 空间结构预测图, α-螺旋标记为红色,β-折叠标记为黄色,无规则卷曲为蓝

Fig.6 Helice is colored in red, the βstrands are in yellow, and the loops structures are in blue

网上合成、加工,然后经高尔基体、胞内囊泡被运输到胞外。在停止运入(胞外)肽段作用下,定位于胞膜。

2.4 5-HTR2A 网络关系图

图 8 可见以 5-HTR2A 为界,上半部分有 TPH1, 5-HTT(SLC6A4), COMT, BDNF(大脑派生的神经营养因子前体), PSD95(突触后高密度蛋白), KCNA4(K 离子电压通道 A4), GR1N1(谷氨酸受体前体), GR1N2A, GNA11(鸟嘌呤核苷酸结合蛋白), GNAQ。下半部分有 JAK2(酪氨酸蛋白激酶), PTPN6(酪氨酸蛋白磷酸酶,无受体 6), PTPN11, SOCS1(细胞因子信号抑制因子), SOCS3, NFATC2(胞质内活性 T 细胞核因子), STAT1(信号激活传递转录因子), STAT5A, FOS(原癌基因蛋白)。

以 5-HTR2A 为中心的网络关系图表明:大多

数情况下,去甲肾上腺素、肾上腺素和 5-HT 之间为拮抗作用。

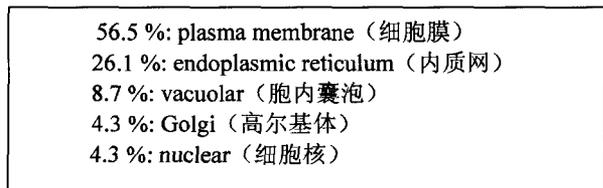


图 7 蛋白质细胞定位分析结果

Fig.7 The result of subcellular localization of the protein

图 8 中主要表现了 NE(儿茶酚胺类)和 5-HT 作为中枢神经递质的信号传导的过程。

(1)5-HTR2A 是有 7 个跨膜区、G 蛋白偶联的膜受体蛋白。5-HT(配体)与 5-HTR2A(受体)结合,通过 G 蛋白介导的效应系统产生介质,活化磷

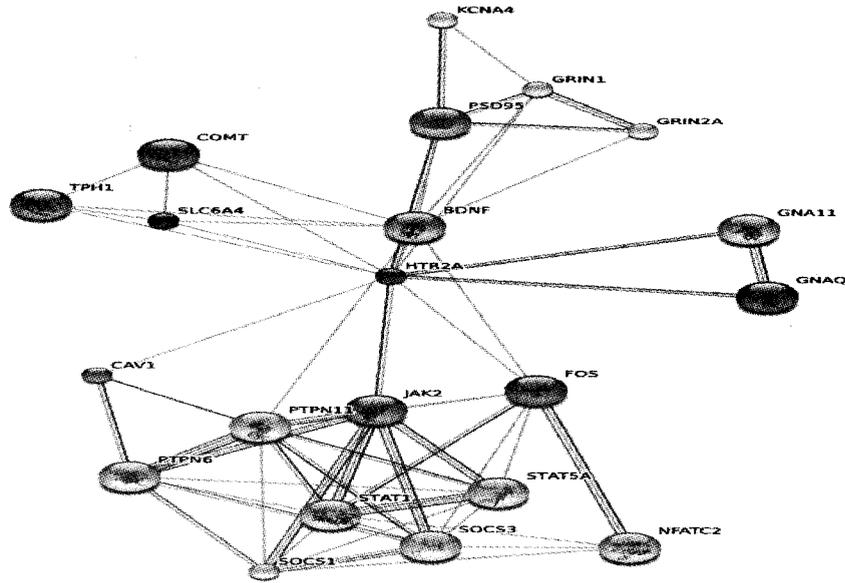


图8 以5-HTR2A 为中心的网络关系图

Fig. 8 The relationship map of 5-HTR2A

This is the confidence view. Stronger associations are represented by thicker lines.

PSD95: Postsynaptic density protein 95 (PSD-95)

JAK2: Tyrosine-protein kinase JAK2 (EC 2.7.1.112) (Janus kinase 2) (JAK-2) (1132 aa)

GNA11: Guanine nucleotide-binding protein G(y), alpha subunit (Alpha-11) (359 aa)

GNAQ: Guanine nucleotide-binding protein G(q), alpha subunit (359 aa)

BDNF: Brain - derived neurotrophic factor precursor (BDNF) (255 aa)

FOS: Proto-oncogene protein c-fos (Cellular oncogene fos)

CAV1: Caveolin-1 (178 aa)

酸酯酶,从而将胞外的信号(5-HT 携带的信号)传入胞内。5-HTR2A 偶联的 G 蛋白是 Gq 蛋白,效应子是 PI,产生的第二信使是 IP₃ 和 DAG。由 fos 和 jun 两个转录因子组成的 AP1 是一个受 PKC 调节的转录因子,主要调节编码神经肽,神经营养因子,受体,转录因子和神经递质合成酶的基因表达。PKC 激活调节可以增加 AP1 与 DNA 的结合,最终改变前皮层,海马和纹状体酪氨酸羟化酶(TH)等基因表达。TH 是 DA 和 NE 的羧化酶和羟化酶,TH 基因表达的变化将影响 DA 和 NE 的合成^[5]。

(2) 此处儿茶酚胺类的受体是 α -肾上腺素受体,该受体与 G_s 蛋白偶联,效应子是 AC,产生的第二信使是 cAMP。其中的一个磷酸化转录因子 CRE 影响基因转录,调节许多神经过程。5-HT 能够激活 cAMP 依赖性 PKA 活性,增加海马细胞内 CREB mRNA 含量,激活 CREB 的激活蛋白:脑源性神经营养因子(BDNF)和它的受体(trkB) mRNA 的表达。CREB-BDNF-trkB 通路参与调节细胞生长,自杀抑郁者脑内 CREB 的低水平被认为是神经营养作用的缺失^[6]。

(3) 研究显示,自杀死亡者的前额叶皮质 PKC 活性,5-HTR2A 信号转换路径的功能低下,海马和前额皮质 cAMP 应答元件(CRE)结合蛋白的水平 and PKA 的 cAMP 活动性低下。5-HTR2A 增加可能是弥补削弱的转换信号。在抑郁自杀者体内这些物质的不足可能导致皮层目标神经元的损失(神经营养的缺失)。抑郁自杀死亡者的有丝分裂激活蛋白(MAP)激酶的活动性也同样异常^[7]。

(4) GR1N1 指出,谷氨酸水平高可能促进激动,引发敌意、攻击行为。

以上分析结果表明:5-HTR2A 信号的传递与 NE 的合成相关联且它们信号传导途径具有交叉联系。5-HT 和 NE 在自杀发生机制中具有密切的联系,主要表现有以下几点:①在脑内 5-HT 能与 NE 能系统相互连接。5-HT 能系统是进入到 LC 的另一重要神经递质 5-HT 能神经分布于 LC, NE 能神经分布于缝(际)核(5-HT 的发源地)。②5-HT 和 NE 在应激中均具有缩血管的作用,保护重要器官的血液供应是应激的保护因子。③5-HT 和 NE 都主要存在于嗜铬组织中,两者的这种分布状态说明了 5-HT

和 NE 结构可能具有相似性。④5-HT 合成酶 TPH 所需的活性因子和 NE 合成酶 TH 所需的活性因子相同,均为 O₂、Fe²⁺ 以及辅酶四氢生物蝶呤。在活性因子的数量一定的条件下,5-HT 和 NE 对活性因子的摄取展开竞争,5-HT 和 NE 的合成呈现出此消彼长的态势。⑤NE 与 5-HT 对下丘脑激素的分泌具有相反的调节作用。5-HT 和 NE、DA 都属于调节下丘脑肽能神经元分泌活动的单胺类递质。这些递质的调节作用见表 2:TRH-促甲状腺激素释放激素;GnRH-促性腺激素释放激素;GHRH-生长素释放激素;PRF-催乳素释放因子^[8]。⑥5-HT 通过 PRL 促进淋巴细胞增殖,对免疫力具有增强作用,抗抑郁;NE 则抑制淋巴细胞增殖,对免疫力具有抑制作用,促进抑郁的发生发展。⑦5-HT 和 NE 的信号传递途径具有关联,5-HT 在 NE 信号传递途径中,通过激活 PKA 对 NE 信号的传递起正向作用;在 5-HT 信号传递途径中,5-HT 通过激活 PKC 调节 AP1 与 DNA 的结合,影响 NE 合成酶 TH 的表达。

表 2 神经递质对几种下丘脑调节肽分泌的影响

Table 2 The effect of neurotransmitter taking on HRP

TRH	GnRH	GHRH	CRH	PRF	
NE	+	+	+	-	-
DA	-	+	+	-	-
5-HT	-	-	+	+	+

注: + 增加分泌, - 减少分泌

3 讨论

经典遗传学的研究方法,大多建立在以自杀易感人群为对象的大量实验数据的统计分析结果之上,由此,虽然发现了 5-HT 能系统功能障碍、自杀候选基因(大多为 5-HT 能系统功能基因)SNP、与 5-HT 能系统相关生理生化物质(主要有 NE、DA、CCK、胆固醇等)与自杀行为具有相关性,然而对以上影响因素在自杀行为中的机理和功能的研究却尚少,制约了自杀遗传学的发展和自杀特异性基因的筛选。自杀候选基因的生物信息学分析,试图构建自杀影响因素相互作用网路的模型,后期的实验性研究提供了预测性数据,以期发现自杀的特异性基因(基因治疗的靶位点),当然,更有可能是多基因。生物信息学的分析,在提供基因、蛋白质的结构数据的基础上,着重于发现数据之间的联系,构建网路关系,阐明作用机制,为治疗提供理论模型,实现生物信息学理论预测和实践应用的结合与统一。

实验分析结果支持自杀候选基因 SNP 及其编码蛋白质通过介入 5-HT 能系统影响自杀行为的发

生、发展。

本文中只分析了自杀的候选基因的 5-HTR_{2A} 基因,但可由此窥见一斑。自杀行为的产生是由一个庞大的网络系统所触发,其中以 5-HT 能系统的功能蛋白质为节点,级联连接,将相关生化分子囊括其中,构建了自杀行为的生理生化机制,而构建这一网络系统的候选基因提纲挈领地以指挥者的姿态调控生理生化机制的运行。在分子水平上,基因调控着生理生化分子的合成、释放以及作用机理,这些分子结构功能的改变又将作为一种内部刺激反馈地作用于基因,以一种原始的自然姿态展示了遗传和环境因素在自杀行为中的相互作用。

于此对应地,在个体水平上,环境因素作为一类外界刺激作用于机体,尽管其表现形式多姿多态,但最终都将以体内一系列生理生化分子为中介引起生理生化反应,甚至是导致不可逆的功能分子结构的改变(例如基因的突变)。综合分子水平和宏观水平以及体内和体外遗传—环境相互作用的途径,生理生化网络充当了链接者和自杀行为的触发场所。

自杀行为的发生不是某个单一因素的作用,更可能是在多因素的相互作用下构成的网络所蕴育,自杀行为在其中产生-发生-发展-成熟-释放。其中,5-HT 和 NA 之间的相互作用以及它们在自杀行为中产生的综合作用尤其值得关注。5-HT(或是 5-HTR_{2A})NA 能通过神经生理通路和基因表达调控这两种主要的方式介入自杀行为这一复杂系统,这也提示了自杀行为受环境和遗传因素的综合调控。除 5-HTR_{2A} 基因外,自杀的候选基因还包括 5-HT 合成的限速酶(TPH1 和 TPH2)基因;5-HTT(5-HT 转运体)基因;5-HT 的代谢酶(MAOA 和 MAOB)基因;儿茶酚胺氧位甲基转移酶(COMT)基因;精胺/精脒乙酰转移酶(SSAT)基因。多种生化因素影响自杀行为,主要有去钾肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)、胆囊收缩素(CCK)、胆固醇下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴和氟拉明激发试验的研究等^[9]。

由此可见,对于自杀行为的干预若仅仅通过单一因素的调控是捉襟见肘的,其产生的单一效应在多因素构建的网络中是微弱的,且是盲目的难以达到显著水平。因此,自杀干预治疗中的多角度审视值得提倡,不仅仅只是心理干预,基因的靶向治疗、药物调控、社会的良性支持等都是应当发展的方向。直接有效的方法是解构自杀行为的作用因子网络图,找出其中的节点因子,攻其厉害之处,通过触动其中一处进而产生广泛的干预效果。

单一因素论的否定指出,自杀行为和基因之间存在关联,但这种关系并不意味着基因决定一切。事实上,基因决定论的观点几乎未能得到任何一个

严肃分子生物学家的支持。一个复杂的大脑,足以让像人这样的物种在很大程度上超越基因的影响。或许,就像道金斯曾说的,生活在一个只受基因控制的社会,那无异于身处炼狱。基因从不关心我们的幸福和快乐。如果渴望得到幸福,就必须尽可能地了解基因的“阴谋”,了解我们的行为在多大程度上受到基因的影响。这些行为究竟是有利于我们的生活还是仅仅有利于基因本身。基因不会关心我们的快乐与幸福,但显然与我们的快乐与幸福与之有关。

4 结论

自杀行为是受多种因素调控、激发的复杂行为,主要包括多基因因子和多环境因子。在特定情况下,会呈现出其一因子占主效应的现象,即自杀的多样性。在对 5-HTR2A 基因的核苷酸序列分析和蛋白质结构预测中,从 NA 和 5-HT 在自杀行为中的相互作用拓展开来,其他自杀行为的候选基因及相关神经递质应具有类似的效应,即自杀行为与配体浓度以及受体数量和敏感性相关,具体表现为 NA 高水平、5-HT 低水平和中枢 5-HTR2A 数量下调和敏感性降低。相关神经递质与特异的受体接合,通过多条信号通路,引发生理反应和基因调控表达的改变。多种因子的参与构建了阡陌交通的网络,其中酝酿自杀行为。生理反应和基因调控在分子水平的

紧密连接,相互作用,双向反馈调节,说明了基因并不是一成不变的,随着所处社会环境的变化、心情的改变、机体内环境的波动、年龄的增长等,基因也处于动态之中。从基因的动态观点看来,自杀行为具有遗传基础,但可以认为在更多的情况下是相关非遗传因素介入了基因的动态性,进而引起的表达的异常(受体蛋白质结构改变、酶活性异常),生理反应的异常表现。即在遗传因素之外,基因的动态变化是建立在内外环境刺激之上的,而基因表达调控的产物(如生理反应中的受体、酶)的改变又会作用于机体内环境以及我们对外界刺激所做出的反应,触发一定的行为。

参考文献(References):

- [1] 翟书涛. 自杀原因研究现状[J]. 中华精神科杂志, 2002, 35(2): 66-67.
- [2] Roy A, Segal N L, Centerwall B S. Suicide in twins [J]. Arch Gen Psychiatry, 1991, 48: 28-39.
- [3] 陶士衍. 生物信息学[M]. 北京: 科学出版社, 2007, 151-173.
- [4] 曹莉萍. 自杀遗传学研究[J]. 国外医学精神病学分册, 2001, 28(1): 20-23.
- [5] 廖端芳, 关永源. 蛋白激酶 C 研究进展[J]. 中国药理学通报, 2002, 18(1): 6-13.
- [6] Jope R S, Song L, Li P P, et al. The phosphoinositide signal transduction system is impaired in bipolar affective disorder brain [J]. J Neurochem, 1996, 66(6): 2402-2432.
- [7] 杨秀平. 动物生理学[M]. 北京: 高等教育出版社, 2002, 261-402.
- [8] 李华芳, 林治光, 王慧芳, 等. 自杀行为患者血小板 5-HT 浓度[J]. 上海精神医学, 2003, 15(1): 1-3.

(上接第 179 页)

也可以从密码子偏好性上推断甲型 H1N1 流感病毒是多种流感病毒的基因重组,有着更为复杂的组成。

4 结论

CUG、UCA、AGU、AGC、AGA、AGG、GUG、CCA、ACA、GGA、GCA、AUU、UGA、CAU、CAA、AAU、AAA、GAA 等 18 个密码子为流感病毒共有的偏好性密码子,且以 A 结尾的居多,尤其偏爱 AGA、GGA。其中亚洲流感病毒 H2N2 与香港流感病毒 H2N2、亚洲流感病毒 H1N1 与俄罗斯流感病毒 H1N1、1997 年与 2003~2004 年发生的人禽流感病毒 H5N1,它们各自之间可能有着相同的起源;2009 年爆发的甲型 H1N1 流感病毒是多种流感病毒的基因重组,有着更为复杂的组成。

参考文献(References):

- [1] 张文娟. 基于密码子水平的生物信息学分析及进化研究[D]. 上海: 复旦大学, 2006.
- [2] 周晓明, 赵慧芳, 陆嘉良, 等. 甲型流感病毒基因变异与生存选择压力相关性分析[J]. 中华传染病杂志, 2005, 23(4): 221-

223.

- [3] 石秀凡, 黄京飞, 柳树群, 等. 人类基因同义密码子偏好的特征以及其与基因 GC 含量的关系[J]. 生物化学与生物物理进展, 2002, 29(3): 411-414.
- [4] 杨潇, 胡军, 陈祥贵. 人类蛋白编码基因外显子谱和同义密码子偏好的研究[J]. 西华大学学报(自然科学版), 2008, 27(2): 79-82.
- [5] 刘庆坡, 冯英, 董辉. 20 个物种同义密码子偏性的比较分析[J]. 西北农林科技大学学报(自然科学版), 2004, 32(7): 67-71.
- [6] HUANG Hui-fang, CHEN Li-ming, LIN Lu-ping. Phylogeny Tree Reconstruction Based on the Usage Frequency of Codon-sand Corresponding Complementary Codons[J]. Journal of Anhui Agricultural University, 2005, 32(3): 309-315.
- [7] 杨丽, 郭万柱, 殷华平, 等. 伪狂犬病病毒基因组密码子用法特点分析[J]. 中国预防兽医学报, 2007, 29(2): 103-106.
- [8] 张文形, 姜庆五, 蒋露芳, 等. 基于基因序列聚类的甲型流行性感冒病毒抗原变异规律研究[J]. 中华流行病学杂志, 2004, 25(12): 1046-1049.
- [9] 袁哲明, 王智, 吉洪湖, 等. 病毒-宿主密码子使用的若干统计特征及其协同进化[J]. 生物信息学, 2005, 3(4): 151-154.
- [10] 渡真治. 新型流感病毒的发生和感染人类的机制[J]. 日本医学介绍, 2007, 28(2): 66-67.
- [11] 陈清. 关于流行性感冒大流行的几个问题[J]. 医学与哲学, 2005, 26(12): 20-22.
- [12] 徐志毅. 流感病毒与人流感和禽流感[J]. 生物学通报, 2006, 41(2): 9-10.