

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2008.01597

## 日本七鳃鳗(*Lampetra japonica*)*Lyb* 基因的克隆与分析

金萍<sup>1</sup>, 张玮玮<sup>2</sup>, 黄惠芳<sup>1</sup>, 马飞<sup>1</sup>

1. 辽宁师范大学海洋生物功能基因与蛋白质组学研究所, 大连 116029;

2. 山西生物应用职业技术学院, 太原 030001

**摘要:** 采用 RT-PCR 和 RACE 技术, 从日本七鳃鳗(*Lampetra japonica*)口腔腺、肝脏中分离获得了 3 条 *Y-box* 基因序列, 分别命名为 *Lyb1*、*Lyb2* 和 *Lyb3*, 生物信息学分析其编码的蛋白质序列长度分别为 331、181 和 171 个氨基酸残基。采用 DNAMAN 软件, 将七鳃鳗的 3 个 *Y-box* 蛋白氨基酸序列与海鞘、斑马鱼、清鳉、河豚鱼和小鼠 *Y-box* 蛋白进行同源性分析, 结果显示他们共有一个保守的冷休克结构域, 其中包含两个 RNA 结合基序 RNP-1 和 RNP-2, 表明获得的 *Lyb* 基因属于 *Y-box* 基因家族成员。此外, 从 Swiss-Prot 下载了经实验验证过的 *Y-box* 蛋白序列数据, 结合实验克隆得到的 *Lyb* 基因所编码的氨基酸序列构建系统发育树, 发现 *Y-box* 基因在有颌类出现以前只有一种类型, 有颌类出现以后, *Y-box* 基因分化成 YB1、YB2 和 CSDA 三种类型。

**关键词:** 日本七鳃鳗; *Y-box* 基因; cDNA 末端快速扩增(RACE); 序列分析; 系统发育分析

## Cloning and analysis of *Lyb* gene from *Lampetra japonica*

JIN Ping<sup>1</sup>, ZHANG Wei-Wei<sup>2</sup>, HUANG Hui-Fang<sup>1</sup>, MA Fei<sup>1</sup>

1. Institute of Functional Gene & Proteomics of Marine Biology Liaoning Normal University, Dalian 116029, China;

2. Shanxi Biological Application Vocational Technical College, Taiyuan 030001, China

**Abstract:** In the present study, three *Y-box* cDNAs, named as *Lyb1*, *Lyb2*, and *Lyb3*, were cloned from the liver and oral gland of Japanese lamprey (*Lampetra japonica*) using reverse transcript-PCR (RT-PCR) and rapid amplification of cDNA ends (RACE) techniques. Further bioinformatical analysis indicated that the three *Y-box* genes of lamprey, i.e., *Lyb1*, *Lyb2*, and *Lyb3*, encoded 331, 181, and 171 amino acids, respectively. The three amino acid sequences were homologically aligned with those from *Ciona intestinalis*, *Danio rerio*, *Oryzias latipes*, *Takifugu rubripes*, and *Mus musculus* by DNAMAN software. The *Lyb* genes were novel members of *Y-box* gene family containing a conserved cold-shock domain with two RNA binding motifs (RNP-1 and RNP-2). Moreover, phylogenetic analysis revealed that there was only one type of *Y-box* gene before the emergence of gnathostomata. By contrast, the *Y-box* gene were divided into three groups, YB1, YB2, and CSDA during evolution of jawed vertebrates.

**Keywords:** *Lampetra japonica*; *Y-box* gene; rapid amplification of cDNA ends (RACE); sequence analysis; phylogenetic analysis

具有冷休克结构域(Cold shock domain, CSD)的 *Y-box* 蛋白是从细菌到人类都广泛存在的转录因子, 也是一类与高度保守的顺式作用元件 *Y box*(CTGA-TTGGCCAA)相互作用的负调控因子。人们最早发现

收稿日期: 2008-04-28; 修回日期: 2008-07-13

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 60575005)和教育部科学技术重点项目(编号: 206032)资助[Natural Science Foundation of China (No. 60575015975), the Key Project of Science and Technology of the Educational Ministry of China (No. 206032)]

作者简介: 金萍(1983-), 辽宁盖州市人, 硕士研究生, 专业方向: 细胞生物学。E-mail: jinping8312@163.com

通讯作者: 马飞(1968-), 安徽怀远人, 博士, 教授, 博士生导师。E-mail: mafei01@tsinghua.org.cn; feima1968@gmail.com; Tel: 0411-82156511

的是 YB-1(Y box-binding protein1)蛋白, 其结合在人类 MHC class 基因的启动子区, 即 Y-box DNA 序列上。这些序列的中心为反向的 CCAAT box, 是一段为所有 Y-box 蛋白识别并结合的高度保守区<sup>[1]</sup>。Y-box 蛋白是一种多功能蛋白, 它参与转录调节、翻译调控、mRNA 选择性剪接、DNA 的修复、细胞增殖和再生等<sup>[2-6]</sup>。Y-box 蛋白具有 3 个典型的结构域<sup>[2]</sup>: 氨基酸 N 末端, 富含丙氨酸和脯氨酸, 是转录激活的结构域; 亲水结构域 C 末端——由酸碱区域交替组成, 调节蛋白与蛋白以及蛋白与 RNA 之间相互作用的结构域<sup>[7]</sup>; CSD, 包含大约 70 个氨基酸残基, 是从原核生物到真核生物都高度保守的核苷酸结合结构域, 结合损伤 DNA 以及与 mRNA 之间特异性和非特异性的相互作用<sup>[2]</sup>, 参与冷休克结合蛋白自身或异源的聚合。通过基因突变分析, 证实 CSD 是与 DNA 和 mRNA 结合的结构域, CSD 与 DNA 相互作用起到转录调控的作用, 与 RNA 相互作用作为 RNA 伴侣起到稳定 RNA 的二级结构控制低温下翻译的作用。在 CSD 中有两个保守的基序: RNP1 和 RNP2, 这两个 RNA 结合基序, 相当于 RRM (RNA Recognition Motif) 蛋白家族中保守的 RNA 结合位点。Y-box 蛋白主要结合于许多基因的启动子区域, 例如: MHC class 基因、表皮生长因子受体、增殖细胞核抗原、DNA 聚合酶 $\alpha$ 、胸苷激酶、拓扑异构酶  $\alpha$  等<sup>[8]</sup>。

从低等的线虫到高等的人类均有 Y-box 蛋白的报道, 部分序列已登录到 GenBank。但就目前的研究来看, 对 Y-box 基因的进化分析却很少。为了更系统的研究该基因的进化过程, 本文以现存最古老的脊椎动物日本七鳃鳗(*Lampetra japonica*)为研究对象, 从其肝脏、口腔腺中成功地克隆出了 3 个 Y-box 基因的全长 cDNA 序列。旨在了解和验证 Y-box 基因的结构特点和规律, 同时由于七鳃鳗特殊的进化地位, 进一步为探讨 Y-box 基因家族的进化规律以及基因的新功能提供基础资料。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

日本七鳃鳗(*Lampetra japonica*)于 12 月中下旬捕自黑龙江省松花江流域同江地区, 运回后立即进行雌、雄成体的肝脏、口腔腺总 RNA 的提取。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 总 RNA 的提取

分别取 0.05 g 日本七鳃鳗的肝脏和口腔腺组织,

液氮研磨, 加入 Trizol 试剂 1 mL (TRIzol Reagent 购自 Invitrogen 公司), 4、12 000 r/min 离心 15 min, 置室温 5 min 后加入 0.2 mL 氯仿, 摇振 15 s, 置室温 2~3 min, 以 12 000 r/min 于 4 离心 15 min。吸取上清液, 加入 0.5 mL 异丙醇混匀, 室温放置 10 min, 再次离心, 4、12 000 r/min 离心 10 min。弃上清, 以 75% 乙醇清洗一次, 弃上清, 加入 0.1% DEPC 的灭菌 ddH<sub>2</sub>O 50  $\mu$ L, -80 保存备用。

#### 1.2.2 引物设计

首先将日本七鳃鳗肝脏 EST 库中所有的 EST 片段进行 BlastX 分析, 找到对应 Y-box 基因的包含部分冷休克结构域的 EST 序列, 根据这段 EST 序列设计引物, 预计扩出一段 529 bp 的 *Lyb1* 的 cDNA 序列; 同时根据斑马鱼、河豚鱼、日本青鳉和金鱼 Y-box 基因 CSD 的保守序列, 设计一对简并引物, 在口腔腺中扩增该保守序列, 预计得到一段 204 bp 的 *Lyb2* 的 cDNA 序列。然后根据扩增出的这两段序列设计 RACE 引物 (Gene specific primer GSP) 用于扩增 *Lyb1*、*Lyb2* 基因的 3 端和 5 端序列。在得到 *Lyb1*、*Lyb2* 序列以后, 根据 *Lyb2* 序列设计引物在肝脏中得到了 *Lyb3* 的全序列, 同时根据 *Lyb1* 序列设计引物得到准确的 ORF 片段。引物序列及 PCR 扩增得到的目的片段见表 1。引物采用 Primer premier 5.0 软件设计, 由宝生物工程(大连)有限公司合成。

#### 1.2.3 PCR 扩增

按照 TaKaRa 反转录试剂盒 (M-MLV RTase cDNA Synthesis Kit) 要求进行反转录。反转录反应液的组成: 模板 RNA 3  $\mu$ L、5 $\times$ 1st Strand Synthesis buffer 4  $\mu$ L、dNTP Mixture 1  $\mu$ L、RnaseInhibitor 平 1  $\mu$ L、Oligo(dT) 2  $\mu$ L、RTase (M-MLV) 1  $\mu$ L、RNase-free H<sub>2</sub>O 8  $\mu$ L, 总体积为 20  $\mu$ L。反转录反应条件: 模板 RNA 与 Oligo (dT) 混合物 70 , 10 min, 冰上急冷 2 min, 然后加入其余组分 42 , 1 h, 75 , 15 min。

PCR 扩增条件: 94 预变性 3 min, 然后再以 94 , 30 s, 复性温度见表 1, 30 s, 72 , 1 min, 循环数(表 1), 最后 72 延伸 10 min, 4 保存。5 RACE 使用 FirstChoice®RLM-RACE(Ambion)试剂盒, 3 RACE 使用 FirstChoice®RLM -RACE(Ambion)试剂盒(*Lyb2*)和 3 -Full RACE Kit(宝生物)(*Lyb1*、*Lyb3*)。

#### 1.2.4 PCR 产物克隆及测序

PCR 扩增产物在 1.5% 琼脂糖凝胶中电泳, 采用 TaKaRa(大连)凝胶回收试剂盒(TaKaRa Agarose

表1 扩增*Y-box*基因cDNA序列所用的引物  
Table 1 PCR primers for amplification of cDNA sequences of *Y-box* genes

引物名称 Primer	引物序列 Primer sequence (5 3 )	扩增区域 cDNA region (bp)	复性温度及循环数 Annealing temperature and cyclic number	目的片段 Length of target fragment (bp)
<i>Lyb1</i> F <i>Lyb1</i> R	GGCACGGTCAAGTGGTTC CGGTAGGGTGCAGAGTGAA	155~685	61、50、57、55 , 每个温度 3个循环, 53 20个循环, 51 6个循环 61、50、57、55 for 3 cycles respectively, 55 for 20 cycles, 51 for 6 cycles	531
<i>Lyb1</i> 5'RACE GSP outer <i>Lyb1</i> 5'RACE GSP inner	CAACGTCAAACCTCCACCACCTC CTGGCGTTGAACCACTTGACCGT	1~238	60度35个循环 60 for 35 cycles	238
<i>Lyb1</i> 3'RACE GSP outer <i>Lyb1</i> 3'RACE GSP inner	CCACCAGACTGCCATCAAGAAG GCCGTCGCTACCCGCCCTACT	558~1422	55℃ 35个循环 55℃ for 35 cycles	865
<i>Lyb2</i> F  <i>Lyb2</i> R	CGCCAGGGTTTTCCAGTCACGACGGNAC SGTSAARTGGTTYAAYGT  GAGCGGATAACAATTTACACAGGGGVCC SGTMACRTTBGCYGCTC	315~518	55 35个循环 55 for 35 cycles	204
<i>Lyb2</i> 5'RACE GSP outer <i>Lyb2</i> 5'RACE GSP inner	GTTCTGTGTGATGAAGCCATAGCC TCCTCGGGTTGTTCTTCTTGATCG	1~451	60 35个循环 60 for 35 cycles	451
<i>Lyb2</i> 3'RACE GSP outer <i>Lyb2</i> 3'RACE GSP inner	GGAAACGGCAGCGACAAGAACAG ACGGCTATGGCTTCATCAACAGG	368~726	60 35个循环 60 for 35 cycles	359
<i>Lyb3</i> F <i>Lyb3</i> R	GGAAACGGCAGCGACAAGA ACGAGCGGCGGTAGCGAC	91~575	55 35个循环 55 for 35 cycles	485
<i>Lyb3</i> 5'RACE GSP outer <i>Lyb3</i> 5'RACE GSP inner	GTTCTGTGTGATGAAGCCATAGCC TCCTCGGGTTGTTCTTCTTGATCG	1~422	60 35个循环 60 for 35 cycles	422
<i>Lyb3</i> 3'RACE GSP outer <i>Lyb3</i> 3'RACE GSP inner	GGCAGCGACAAGAACAGACATCAT CCGCAGAAGCCCCGAAAAGAAAAG	269~822	65~55 , 每个温度一个循环, 55 25个循环 65~55 for 1 cycle respec- tively, 55 for 25 cycles	554
<i>Lyb1</i> ORF F <i>Lyb1</i> ORF R	CGGGATCCATGAGCGAGGCCGCGGCGCAG GCGTCGACTCATTACAGCAGCAGCAGCAGC	77~1072	57 35 个循环 57 for 35 cycles	996

Gel DNA Purification Kit Ver.2.0)回收目的片段。将 PCR 产物连到 pMD19-T Simple Vector 上, 然后转化到大肠杆菌 Top10 感受态细胞, 在含有 Amp/IPTG/X-Gal 的平板上进行蓝白斑筛选, 扩大培养后将菌液送到 TaKaRa(大连)进行测序。

1.2.5 *Y-box* 基因序列和氨基酸序列分析

根据 PCR 扩增所得序列的重叠区域, 使用 DNAMAN 软件进行序列拼接, 将获得的序列用 NCBI 上的 BlastX 程序进行初步比较分析, 并将相关物种的 *Y-box* 基因下载, 使用 DNAMAN 软件进行同源性比较, MEGA3.1 软件构建系统发育树。

2 结果与分析

2.1 PCR 扩增和克隆测序

分别以日本七鳃鳗口腔腺、肝脏总 RNA 为模板进行 RT-PCR 扩增, 经克隆测序以及序列拼接获得 3 个全长的 cDNA 序列, 根据获得的顺序分别命名为 *Lyb1*、*Lyb2*、*Lyb3*, 利用 NCBI 上的 ORF finder 进行开放阅读框(ORF)的分析。结果如下: *Lyb1* 的 cDNA 序列全长为 1 423 bp, ORF 长度为 996 bp, 编码 331 个氨基酸残基; *Lyb2* 的 cDNA 序列全长为 726 bp, ORF 长度为 546 bp, 编码 181 个氨基酸残基; *Lyb3* 的 cDNA 序列全长为 823 bp, ORF 长度为 516 bp, 编码 171 个氨基酸

残基。Lyb1、Lyb2、Lyb3 的 GenBank 登录号分别为 ACF33226.1、ACF33225.1 和 ACF33224.1。

## 2.2 Lyb 基因的氨基酸序列分析

为了深入了解七鳃鳗 *Y-box* 基因与其他物种 *Y-box* 基因的同源性, 本文下载了相关物种中的 *Y-box* 蛋白质序列。利用 DNAMAN 软件, 将日本七鳃鳗 *Lyb1*、*Lyb2*、*Lyb3* 基因所编码的氨基酸序列与斑马鱼 (ENSDARG00000004757)、清鳉 (ENSORLG0000004225)、河豚 (SINFRUG00000137733)、小鼠 (ENSMUSG00000028639) 和海鞘 (ENSCING00000010654) 的 *Y-box* 蛋白质序列进行同源性比对。从比对结果可以看出, 七鳃鳗 *Y-box* 蛋白与其他物种中的 *Y-box* 蛋白在 N-端差异很大, 但 CSD 的保守性很高, 同时在 CSD 内均含有 RNP-1、RNP-2 两个 RNA 结合基序 (图 1), 这个区域的序列与其功能是紧密相关的, 其作为与 RNA 和 DNA 的结合区域, 与转录调控过程紧密相关<sup>[9]</sup>。CSD 区域后连着一个辅助性的尾部结构域, 即 C-端区域, 由酸性氨基酸区与碱性

氨基酸区交替组成。

## 2.3 Lyb 基因的系统发育分析

从 Swiss-Prot 数据库下载经实验验证的 *Y-box* 氨基酸序列, 包括: 小鼠 (MOUSE: Q9JKB3、P62960、Q9Z2C8)、大鼠 (RAT: Q62764、P62961)、牛 (BOVIN: P67808)、家鸡 (CHICK: Q06066)、人 (HUMAN: P67809、Q9Y2T7)、兔 (RABIT: Q28618)、爪蟾 (XENLA: P21573、P21574、P45441)、海兔 (APLCA: P41824), 其中海兔属于软体动物门腹足纲, 其余物种均属于脊椎动物, 因此将海兔作为外群。用 Clustal X 软件进行氨基酸序列比对, 然后用 MEGA 3.1 软件构建系统发育树 (图 2)。结果表明: *Y-box* 基因的分化发生在有颌类出现以后, 由一种基因分化成两大类, 一类是 YB2, 另一类又分化成两个亚类, YB1 和 CSDA。从整个进化树也可以看出七鳃鳗 *Y-box* 基因出现的位置与其物种的进化地位是一致的, 即处于脊椎动物最原始的位置 (图 2)。

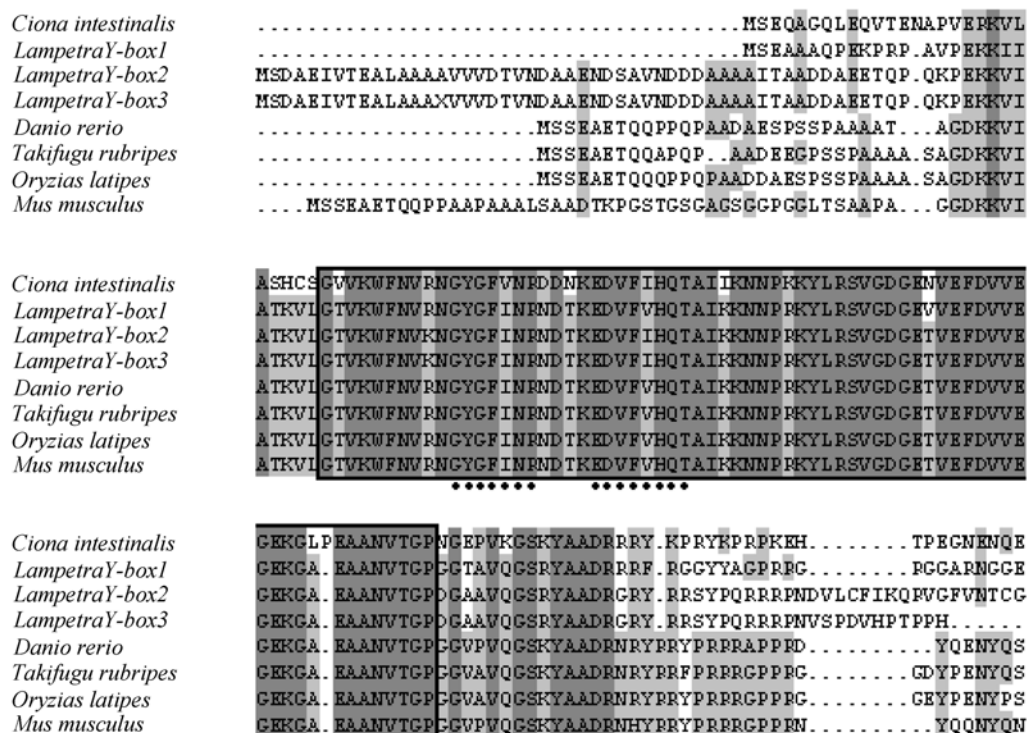
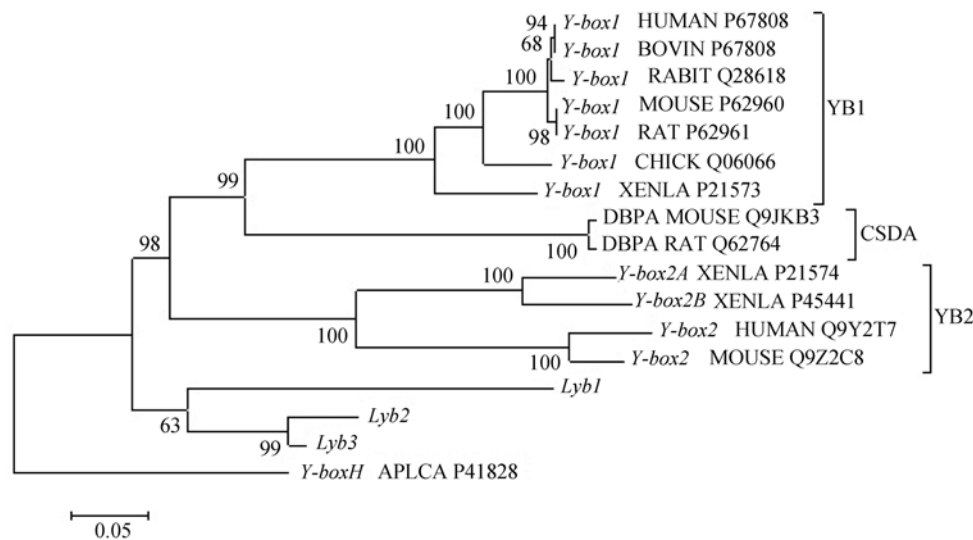


图 1 不同物种中 *Y-box* 蛋白氨基酸序列的同源性比对

框内为包含 68 个氨基酸残基的保守的 CSD。基序 RNP-1 (GYGFINR) 和 RNP-2 (EDVFVHQT) 用黑点标出。

Fig. 1 Homologous comparison of amino acid sequences of the cold-shock domain in different species

The 68 amino acid residues of the cold-shock domain are boxed. The motifs of RNP-1 and RNP-2 are marked by black dots.

图 2 脊椎动物 *Y-box* 基因的系统发育分析Fig. 2 Phylogenetic tree of vertebrate *Y-box* gene

### 3 讨论

七鳃鳗是迄今所知道的最原始的无颌脊椎动物,其最早的化石记录可以追溯到奥陶纪,与寒武纪晚期底栖的甲冑鱼类有共同的祖先。七鳃鳗在进化上连接着脊椎与无脊椎动物而具有重要的研究价值,通过与其它动物基因的比较研究,有可能揭示脊椎动物基因的进化,发现基因家族的演化和基因功能的分化以及基因调控产生的新机制<sup>[10]</sup>。近年来,国内外对 *Y-box* 基因及其编码蛋白的研究,无论是在生理上还是病理上都取得了很大的进展<sup>[11, 12]</sup>,但在七鳃鳗中关于 *Y-box* 基因的研究至今没有报道,因此通过七鳃鳗 *Y-box* 基因的研究对揭示脊椎动物 *Y-box* 基因家族的系统进化具有重要的意义。

我们在日本七鳃鳗肝脏和唾液腺中克隆得到了 3 个 *Lyb* 基因(*Lyb1*, *Lyb2* and *Lyb3*)的全长 cDNA 序列均包含保守的冷休克结构域,表明日本七鳃鳗的 *Lyb* 基因均属于 *Y-box* 基因家族,其中这 3 个 cDNA 序列在 N-端与 C-端的差异可能与其功能的特异性有关。通过对 3 个基因进行同源性分析发现 *Lyb2* 与 *Lyb3* 的核酸相似性达到了 71.41%,而 *Lyb2*、*Lyb3* 与 *Lyb1* 的核酸相似性分别为 21.59% 和 24.42%。更进一步的分析发现 *Lyb2* 与 *Lyb3* 基因 cDNA 序列之间的差异很小,只是在 5' UTR 以及 3' UTR 区域有细微的差异。由于本实验中没有得到 *Lyb2* 与 *Lyb3* 基因的 DNA 全长序列,目前不能确定这两个全长 cDNA 是一个基因产生的两个不同的转录体还是通

过基因复制而产生的 2 个旁系同源基因,因此需要更进一步的深入研究。此外, *Lyb1* 与 *Lyb2*、*Lyb3* 基因的 cDNA 序列差异较大,推测 *Lyb1* 基因是来源于 *Y-box* 基因家族中的另一个成员。

系统发育分析表明, *Y-box* 基因的进化和物种进化的拓扑结构是一致的(图 2)。同时该系统发育树也揭示 *Y-box* 基因在有颌类出现以前只有一种类型,在有颌类出现以后, *Y-box* 基因分化成 YB1、YB2 和 CSDA 三种类型(图 2)。此外,我们也发现在其它的脊椎动物中 *Y-box* 基因家族的成员很多,例如在小鼠中,其中一部分是由于转录过程中发生选择性剪接(Alternative splicing)而产生的不同变体,另一部分则是由于基因复制而产生的旁系同源基因<sup>[13]</sup>。因此,基因复制与选择性剪接事件可能是脊椎动物 *Y-box* 基因家族进化的重要机制。

本文通过实验获得了 *Y-box* 基因家族的 3 个成员,这是首次对日本七鳃鳗 *Y-box* 基因进行报道,将为更进一步地深入研究该基因的功能及其基因家族的进化提供了重要基础。

### 参考文献(References):

- [1] Didier DK, Schiffrinbauer J, Woulfe SL, Zacheis M, Schwartz BD. Characterization of the cDNA encoding a protein binding to the major histocompatibility complex class II Y box. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988, 85(19): 7322-7326. [\[DOI\]](#)
- [2] Matsumoto K, Wolffe AP. Gene regulation by Y-box proteins coupling control of transcription and translation.

- Trends Cell Biol*, 1998, 8(8): 318–323. [\[DOI\]](#)
- [3] Bouvet P, Wolffe AP. A role for transcription and FRGY2 in masking maternal mRNA within *Xenopus oocytes*. *Cell*, 1994, 77(6): 931–941. [\[DOI\]](#)
- [4] Salvetti A, Lena A, Rossi L, Deri P, Cecchetti A, Battistoni R, Gremigni V. Characterization of DeY1, a novel Y-box gene specifically expressed in differentiating male germ cells of planarians. *Gene Expr Patterns*, 2002, 2(3-4): 195–200. [\[DOI\]](#)
- [5] Karlson D, Nakaminami K, Toyomasu T. A cold-regulated nucleic acid-binding protein of winter wheat shares a domain with bacterial cold shock proteins. *J Biol Chem*, 2002, 277(38): 35248–35256. [\[DOI\]](#)
- [6] Valadao AF, Fantappie MR, LoVerde PT. Y-box binding protein from *Schistosoma mansoni*: interaction with DNA and RNA. *Mol Biochem Parasitol*, 2002, 125(1-2): 47–57. [\[DOI\]](#)
- [7] Thieringer HA, Singh K, Trivedi H, Inouye M. Identification and developmental characterization of a novel Y-box protein from *Drosophila melanogaster*. *Nucleic Acids Res*, 1997, 25(23): 4764–4770. [\[DOI\]](#)
- [8] Ohga T, Uchiumi T, Makino Y, Koike K, Wada M, Kuwano M, Kohno K. Direct involvement of the Y-box binding protein YB-1 in genotoxic stress-induced activation of the human multidrug resistance 1 gene. *J Biol Chem*, 1998, 273(11): 5997–6000. [\[DOI\]](#)
- [9] Kloks CP, Spronk CA, Lasonder E, Hoffmann A, Vuister GW, Grzesiek S, Hilbers CW. The solution structure and DNA-binding properties of the cold-shock domain of the human Y-box protein YB-1. *J Mol Biol*, 2002, 316(2): 317–326. [\[DOI\]](#)
- [10] Putnam NH, Butts T, Ferrier DE, Furlong RF, Hellsten U, Kawashima T, Robinson-Rechavi M, Shoguchi E, Terry A, Yu JK, Benito-Gutiérrez EL, Dubchak I, Garcia-Fernández J, Gibson-Brown JJ, Grigoriev IV, Horton AC, de Jong PJ, Jurka J, Kapitonov VV, Kohara Y, Kuroki Y, Lindquist E, Lucas S, Osoegawa K, Pennacchio LA, Salamov AA, Satou Y, Sauka-Spengler T, Schmutz J, Shin-I T, Toyoda A, Bronner-Fraser M, Fujiyama A, Holland LZ, Holland PW, Satoh N, Rokhsar DS. The amphioxus genome and the evolution of the chordate karyotype. *Nature*, 2008, 453(7198): 1064–1071. [\[DOI\]](#)
- [11] Fraser DJ, Phillips AO, Zhang X, van Roeyen CR, Muehlenberg P, En-Nia A, Mertens PR. Y-box protein-1 controls transforming growth factor-beta1 translation in proximal tubular cells. *Kidney Int*, 2008, 73(6): 724–732. [\[DOI\]](#)
- [12] Chatterjee M, Rancso C, Stühmer T, Eckstein N, Andrulis M, Gerecke C, Lorentz H, Royer HD, Bargou RC. The Y-box binding protein YB-1 is associated with progressive disease and mediates survival and drug resistance in multiple myeloma. *Blood*, 2008, 111(7): 3714–3722. [\[DOI\]](#)
- [13] Mastrangelo MA, Kleene KC. Developmental expression of Y-box protein 1 mRNA and alternatively spliced Y-box protein 3 mRNAs in spermatogenic cells in mice. *Mol Hum Reprod*, 2000, 6(9): 779–788. [\[DOI\]](#)

## • 遗传咨询 •

### 精神分裂症的遗传

问：我的家族中，母亲、哥哥、大姨都被诊断患过精神分裂症。我父亲那边的亲属没有患过此病。大姨家的三个孩子及其子女目前都正常。二姨家的两个孩子、大舅家的三个孩子、二舅家的两个孩子也都正常。我三舅家女儿正常，但儿子因考大学时受了挫折，现在有抑郁症的倾向。请问这是否表明我母亲那边有家族遗传性基因的存在？我自己 22 岁，没有患病，能否验证是否携带这种致病基因？可否与无任何家族遗传倾向的正常人结婚？婚后遗传给子女的几率为多大？如何避免遗传？

答：精神分裂症是一种最常见的精神疾病，人群中大约 0.5-1.0% 的人受累，多数群体中发现的女性患者较男性多，多数因为受到较大的精神刺激而诱发。遗传因素是精神分裂症最主要的致病因素，其遗传度在 80% 以上，家族中集中发病表明这种遗传因素的作用。精神分裂症的致病基因目前还没有明确，可能涉及到多个基因。一般认为符合多基因遗传的规律，但个别家系中表现出不完全显性的遗传方式。环境因素如精神、营养等在发病中也有一定的影响。精神分裂症患者的子女患病率可达 10-15%，如果夫妇双方均为患者，则子女的患病风险会增加一倍以上。如果患者有多个一级亲属发病，该发病风险率会成倍增加。随着亲缘级别的降低，发病风险明显降低。遗憾的是，目前还没有确定任何一个致病基因，尽管有许多研究报道认为与某些基因有一定关系。所以目前还无法开展基因诊断及产前诊断。你目前没有患病，还不能排除遗传因素的作用和将来发病的可能。与无该病家族史的人结婚，并避免近亲结婚，可降低子女的患病几率。

(中国科学院遗传与发育生物学研究所 李巍)