

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2008.00788

干扰素信号传导通路与其基因组多态性网络模型的建立

崔建军, 田庚善, 田地, 曾争

北京大学第一医院感染疾病科, 北京 100034

摘要: 通过检索 Pubmed、Embase 数据库, 整合文献资料, 运用 Teranode Design Suite(TDS)生物软件, 建立干扰素(IFN)发挥生物学作用的信号传导通路。应用 SNP Trawler 软件搜索通路中相关基因的 SNP 信息, 并以属性形式在通路模型中给以显示。结果构建了融合基因的遗传信息尤其是 SNP 相关信息的 IFN 发挥生物学作用的信号传导通路的网络模型, 此模型共包含 JAK-STAT, MAPK-p38 和 PI3K 3 条主要传导通路, 干扰素通过不同的信号传导通路发挥不同的生物活性, 其中 I 型干扰素通过这 3 条通路发挥抗病毒、抗细胞增殖及免疫调节等重要作用, 而 II 型干扰素则通过 JAK-STAT 和 MAPK-p38 路径发挥生物学作用, III 型干扰素则仅通过 PI3K 通路发挥生物学作用; 这 3 条传导通路包含 98 个基因和 19 693 个 SNPs, 组成了复杂的基因间相互作用网络。此通路模型的成功建立, 一方面为研究 SNP 对 IFN 生物学作用的影响而预测 IFN 疗效提供理论基础, 另一方面为实现个体化诊疗、发现新的药物作用靶点及开发新的药物奠定基础。

关键词: 干扰素; 信号传导通路; 基因多态性; 模型

An integrated biological model for interferon signaling pathway and its gene polymorphisms

CUI Jian-Jun, TIAN Geng-Shan, TIAN Di, ZENG Zheng

Department of Infectious Disease, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Abstract: To construct a systemic structural model for interferon (IFN) signaling pathways with gene's single nucleotide polymorphisms (SNPs) information, it is visual to investigate the effects of gene-gene interaction on IFN signaling pathways. The genes function information was retrieved from Pubmed and Embase database. The IFN signaling pathways were constructed by applying Teranode Design Suite (TDS) biological software. The SNPs information of genes in pathways was retrieved by using SNP Trawler biological software. The biological systemic structural model for IFN signaling pathways, involving in genetic information, particularly their SNPs information, was constructed successfully. It contained JAK-STAT, MAPK-p38 and PI3K pathways, through which IFNs play variable biological roles. Type-I-IFN makes an important role in against viral infection, cell proliferation and immunoregulation by these three pathways. However, the biological activities of type-II-IFN are through JAK-STAT and MAPK-p38 pathways, and type-III-IFN is only through PI3K pathway. These pathways contained 98 genes and 19 693 SNPs information, which consist of a complicate gene-gene interactional network. In conclusion, this software model not only helps us intensively research the effects of SNPs on IFN biological roles and

收稿日期: 2007-11-30; 修回日期: 2008-01-08

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 30671855)及美国国家卫生研究院国家癌症研究所项目(编号: N01-CO-12400)资助[Supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30671855) and the National Cancer Institute, National Institutes of Health, USA (No. N01-CO-12400)]

作者简介: 崔建军(1979-), 女, 满族, 河北人, 硕士研究生, 专业方向: 系统生物学。Tel: 13466692680; E-mail: cuijianjun0123@163.com

通讯作者: 曾争(1964-), 男, 广西人, 博士, 副主任医师, 研究方向: 宿主遗传与疾病的发生、发展及系统生物学。Tel: 010-66551799; E-mail: zeng@bjmu.edu.cn

致谢: 感谢美国国家癌症研究所生物信息工程师 Bailey Kessing 提供的 SNP Trawler 软件及美国 Teranode 公司提供的 Teranode Design Suite 软件。

predict IFN therapeutic effect, but also set up a good foundation for translational medicine, discovering new target of drugs and developing new drugs.

Keywords: interferon; signaling pathway; gene polymorphism; model

干扰素(Interferon, IFN)是由病毒及其他诱导因素刺激机体产生的一种具有抗病毒、生长抑制、免疫调控等多种生物学活性的细胞因子,在感染性疾病、肿瘤及自身免疫功能失调等方面得到初步应用^[1],与疾病进展及转归密切相关。目前关于IFN及其信号通路中相关基因单核苷酸多态性(SNP)对其生物学作用的影响已经有所研究,但由于IFN生物学作用的多样性、基因间相互作用的复杂性以及个体间的差异,研究也只局限在单个基因基础上,较难系统阐明。本文通过检索Pubmed、Embase数据库,应用Teranode Design Suite(TDS)及SNP Trawler生物软件,构建IFN融合相关基因SNP信息的信号传导通路,为进一步深入探讨通路间基因的相互作用、SNP对IFN生物学作用的影响、预测易感/拮抗基因及开发新的药物作用靶点奠定基础。

1 材料和方法

以“Interferon”、“Interferon signaling pathway”和“Interferon network”为关键词检索 Pubmed、Embase 数据库(1990~2007 年 10 月),在此基础上对通路中所涉及的基因进行单独检索,并查阅检出文献中的有意义的参考文献作为补充,且与部分作者联系,以进一步取得全文及更完整的资料,共搜集 158 篇综述和 386 篇论著。整理文献,提取 IFN 生物学作用的信号传导通路的文字信息,应用 TDS 生物软件将其转化成直观图的形式。然后应用 SNP Trawler 软件[美国国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI, USA)提供],查找通路中相关基因的遗传信息尤其是 SNP 信息(应用此软件查找 SNP 信息迅速、准确、全面,已经与 NCBI 数据库核对证实),在模型中以基因属性形式给以显示。

Teranode design suite(TDS)生物软件(由美国 Teranode 公司提供)中,节点(Nodes)主要分为两种,分级型和非分级型,分别可以代表不同的生化实体,如细胞的不同组成部分、基因、蛋白质和小生化分子等。边(Edges)分为 5 种,分别代表实体间的不同反应关系,如直接/间接激活和抑制等。属性栏中有

建立信号传导通路时常用的属性。节点、边和属性,都可以根据需要自定义。

2 结果与分析

2.1 信号传导通路

选择TDS生物软件中不同节点(代表不同的生化实体)和边(代表实体间不同的关系),建立IFN信号传导通路(图 1)。IFN与其受体结合后,引起受体构象改变,进而激活与受体相关联的JAK激酶家族的不同成员,再通过经典的 JAK-STAT 途径^[2~5]、MAPK(Mitogen-activated protein kinases, 丝裂原激活的蛋白激酶)p38 途径^[6]和 PI3K (Phosphatidylinositol 3-kinase, 磷脂酰肌醇 3-激酶)途径^[7~10]3 条主要信号传导通路发挥不同的生物学作用,共涉及基因 98 个。其中 I 型 IFN 可通过上述 3 条通路发挥抗病毒、抗生长、免疫调节、参与炎症及调控细胞周期和凋亡等作用, II 型 IFN 只通过经典的 JAK-STAT 途径和 PI3K 途径两条通路发挥其生物学作用,而 III 型 IFN 目前研究只有 JAK-STAT 一条通路。在模型中,单击某一节点,可以看到指向该节点以及由该节点指出的边,分别代表通路中上游节点对该节点以及该节点对下游节点的不同作用,即基因与基因之间的相互作用或联系。

2.2 属性

属性是信号传导通路的重要组成部分,通过对通路中涉及基因加以标注和解释,为以后深入研究提供切入点。在模型中,有些节点代表单一基因(如 Type-II-IFN 只代表 IFN- γ),而有些则代表两个或两个以上的基因(如 Type-I-IFN 代表 IFN- α (IFNA1)和 IFN- β (IFNB1); Kinase substrates 则代表 MAPKAPK2、MAPKAPK3、MSK1、MSK2、MNK1 和 MNK2),但双击相应的节点,都可在模型的右半部分显示相应的属性。图 1 右半部的 Property(属性栏)和图 2 左侧图所显示的为 I 型 IFN 的属性,图 2 右侧图显示的为 II 型 IFN 的属性。每个基因的属性都包括部分遗传信息(Gene name, Description, Gene ID, Chromosome

location, Start-position, Stop-position, Strand, MIM, references 和 link(该基因和 NCBI 数据库的相关链接)), 重点是 SNP 相关信息(SNP ID, Allele, SNP type, Orientation, AA position, chromosome location, heterozygosity, 5'-sequence, 3'-sequence, Organism 和 validation), 点击属性栏 SNP information 项中

View 键即可弹出该基因 SNP 信息的表格(图 3)。此模型包含 98 个基因约 19 693 个 SNPs, 而且随着生命科学研究的不断进展 SNP 信息采取定时更新。为方便起见, 我们把通路中所有基因属性以表格形式显示在通路图总节点(IFN_pathway)的属性中(图 4)。

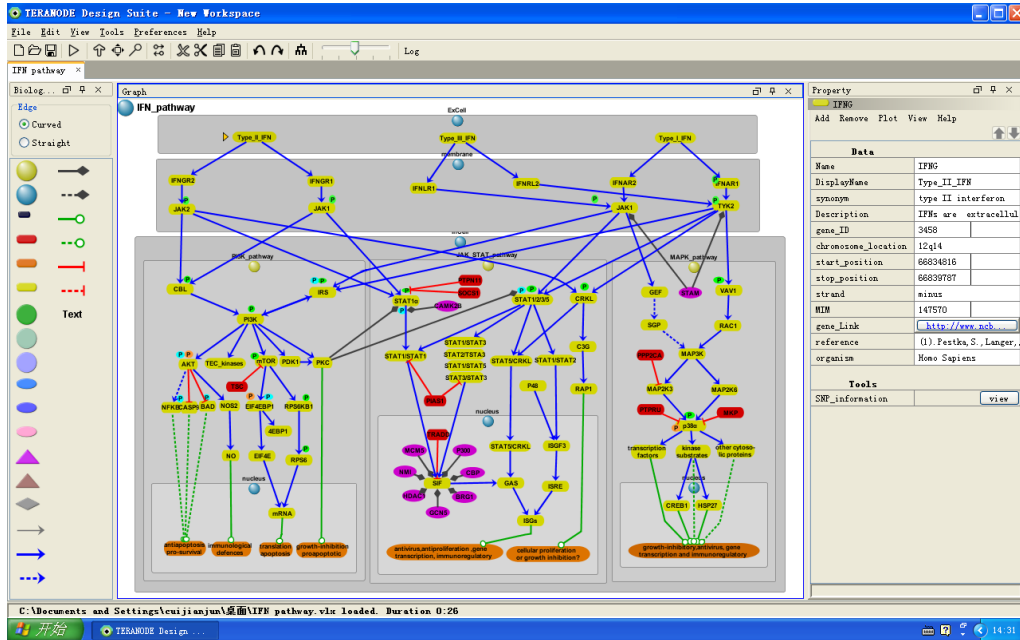


图 1 IFN 信号传导通路

Fig. 1 Interferon signaling pathways

Property	
IFNG	
Add Remove Plot View Help	
Data	
Name	IFNG
DisplayName	Type_II_IFN
synonym	type II interferon
Description	IFNs are extracellul
gene_ID	3458
chromosome_location	12q14
start_position	66834816
stop_position	66839787
strand	minus
MIM	147570
gene_Link	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=147570
reference	(1). Pestka, S., Langer, C.
organism	Homo Sapiens
Tools	
SNP_information	view

Property	
Type_I_IFN	
Add Remove Plot View Help	
Data	
Name	Type_I_IFN
DisplayName	Type_I_IFN
synonym	type I interferon
Description	IFNs are extracellul
IFNA1_gene_ID	3439
IFNA1_chromosome_location	9q22
IFNA1_start_position	214304
IFNA1_stop_position	214313
IFNA1_strand	plus
IFNA1_MIM	147660
IFNA1_gene_Link	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=147660
IFNB1_gene_ID	3458
IFNB1_chromosome_location	9p21
IFNB1_start_position	210671
IFNB1_stop_position	210679
IFNB1_strand	minus
IFNB1_MIM	147640
IFNB1_gene_Link	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=147640
reference	(1). Pestka, S., Langer, C.
organism	Homo Sapiens
Tools	
Type_I_IFN_SNP_information	view

图 2 左图为 型 IFN 的属性, 右图为 型 IFN 的属性

Fig. 2 Left part is property of Type-II-IFN and right part is property of Type-I-IFN

SNP ID	Allele	SNP Type	Orientation	AA posi...	Gene ID	Gene Symbol	Chromosome	Chr Position	Heterozygosity	5' sequence	3' sequence	Organism	Valida...
rs35994963	-/G	locus-re...	forward	-	3458.0	IFNG	12.0	6.6834165E7	-	AAATCTCTTCA...	GGCAGGGATCC...	Hs	-
rs35751061	C/T	locus-re...	forward	-	3458.0	IFNG	12.0	6.6834721E7	-	CTTACACCCAC...	CACAGCTAAGAA...	Hs	-
rs35314021	-/GT	intron	forward	-	3458.0	IFNG	12.0	6.6838761E7	-	TATGTGAGATA...	GTGTGTGTGTGT...	Hs	-
rs35040375	-/T	intron	forward	-	3458.0	IFNG	12.0	6.683768E7	-	ACCTATTCAAA...	TTCTCAGTACTC...	Hs	-
rs34399538	-/C	intron	forward	-	3458.0	IFNG	12.0	6.6836499E7	-	TGCATTCACTA...	CACCACATTTC...	Hs	-
rs34079299	-/GTGT	intron	forward	-	3458.0	IFNG	12.0	6.6838777E7	-	CATTGAACCTCA...	GTGTGTGTGATT...	Hs	-
rs28910281	-/G	intron	reverse	-	3458.0	IFNG	12.0	6.6836498E7	-	TATTCTCTTTG...	TAGCCATAGTGT...	Hs	-
rs10611634	-/TGTG	intron	forward	-	3458.0	IFNG	12.0	6.6838778E7	-	ATTGAACCTCAG...	tgtgtgtgATT...	Hs	-
rs9282708	G/T	intron	reverse	-	3458.0	IFNG	12.0	6.6836031E7	0.00989593178...	TCGTTTTGGAT...	CTATGCACAACA...	Hs	Freq.
rs7957366	C/G	mrna-utr	forward	-	3458.0	IFNG	12.0	6.6834946E7	0.0	TACTAATTCAT...	TATGTTTTTCATC...	Hs	-
rs4394909	A/G	locus-re...	forward	-	3458.0	IFNG	12.0	6.6834523E7	0.0	CAATAaagctg...	AAATAAATCTCT...	Hs	-
rs3814242	A/T	locus-re...	reverse	-	3458.0	IFNG	12.0	6.6840032E7	0.0	CCAGGGCGAAG...	GCCTTCAAAGAA...	Hs	-
rs3181034	A/G	locus-re...	reverse	-	3458.0	IFNG	12.0	6.6833003E7	0.417298138141832	GATTGGAAGTA...	TCTCAGTTTGGC...	Hs	Freq.
rs3138557	(CA)1...	intron	reverse	-	3458.0	IFNG	12.0	6.6838754E7	-	ATTTTAAGTGA...	TGTTTGGAACTA...	Hs	-
rs3087272	A/C/G/T	intron	reverse	-	3458.0	IFNG	12.0	6.6836202E7	0.0	GAGTGAGGAGA...	TCACTCGTTTGT...	Hs	Cluster
rs2430561	A/T	intron	forward	-	3458.0	IFNG	12.0	6.6838786E7	-	TATGTTCTTTT...	GATTGTGATTTG...	Hs	2Hit2Allele
rs2234687	C/T	mrna-utr	reverse	-	3458.0	IFNG	12.0	6.6835022E7	0.005012499634...	TATATTTTAG...	CTGCAATCTGAG...	Hs	Cluster
rs2234686	-/T	intron	reverse	-	3458.0	IFNG	12.0	6.6838308E7	-	AAGGCACAGTA...	AGAATGCAGGTC...	Hs	-
rs2234685	A/G	intron	reverse	-	3458.0	IFNG	12.0	6.6837871E7	0.0	CTGAACTCTA...	GTACTGAGAAGC...	Hs	Cluster
rs2193050	G/T	locus-re...	forward	-	3458.0	IFNG	12.0	6.6833459E7	0.405107349157333	TATTAGCTGTA...	TTATGTGAAATT...	Hs	Freq.
rs2193049	C/G	locus-re...	forward	-	3458.0	IFNG	12.0	6.6833188E7	0.426817893981934	ATATCTCTTCA...	TGTTTATACATC...	Hs	Cluster
rs2069737	A/G	locus-re...	reverse	-	3458.0	IFNG	12.0	6.6834036E7	0.021050248295...	AGATAACAAT...	AAATTAGGAGTC...	Hs	-
rs2069736	A/T	locus-re...	reverse	-	3458.0	IFNG	12.0	6.6834332E7	0.009900745004...	TAGTGGGTGTA...	GCITTTATTGCT...	Hs	Freq.
rs2069735	C/T	locus-re...	reverse	-	3458.0	IFNG	12.0	6.6834351E7	0.021975308656...	AACACCACTGG...	GTATATTGTCTA...	Hs	-
rs2069734	A/T	mrna-utr	reverse	-	3458.0	IFNG	12.0	6.6835276E7	0.004464263562...	TTGAATTTTAA...	TTGTGTAATGAA...	Hs	Cluster
rs2069733	-/G	intron	reverse	-	3458.0	IFNG	12.0	6.6836498E7	0.282480746507645	GAGAGACATGG...	GTAGCCATAGTG...	Hs	Freq.
rs2069730	A/G	locus-re...	reverse	-	3458.0	IFNG	12.0	6.6833768E7	0.024092802777...	CTATGTATGGT...	TCCTTAGGGGAG...	Hs	Freq.
rs2069729	C/T	locus-re...	reverse	-	3458.0	IFNG	12.0	6.6833878E7	0.009803683497...	AAACAATGAAC...	TCTGAAGAGATT...	Hs	Freq.
rs2069728	A/G	locus-re...	reverse	-	3458.0	IFNG	12.0	6.683405E7	0.243737086653709	TTCTAAGATAC...	agagcaggacag...	Hs	Cluster
rs2069727	A/G	locus-re...	reverse	-	3458.0	IFNG	12.0	6.6834489E7	0.364407271146774	TGTGGTATTTC...	TTTCAGAATCTT...	Hs	Freq.
rs2069726	C/T	locus-re...	reverse	-	3458.0	IFNG	12.0	6.6834498E7	0.043456789106...	AATTAGTAGGG...	CCTCCTTCATTT...	Hs	Freq.
rs2069725	A/G	locus-re...	reverse	-	3458.0	IFNG	12.0	6.6834652E7	0.022200446575...	GTTGACAACTG...	CTTTCCAGTTA...	Hs	Cluster
rs2069724	C/T	locus-re...	reverse	-	3458.0	IFNG	12.0	6.6834781E7	0.031120624393...	GGTTTAAAAAT...	CTGGAGTGAAAG...	Hs	Cluster
rs2069723	A/G	mrna-utr	reverse	-	3458.0	IFNG	12.0	6.683486E7	0.016333235427...	ATCCATGGGT...	ATTATCAATATC...	Hs	Cluster
rs2069722	C/T	mrna-utr	reverse	-	3458.0	IFNG	12.0	6.6835219E7	0.021636107936...	ACTGTCGCCAG...	TGTCAGTGTCTC...	Hs	Cluster
rs2069721	A/G	mrna-utr	reverse	-	3458.0	IFNG	12.0	6.6835303E7	0.005141354185...	TTTGaatTTTA...	TCAAATAAGTAT...	Hs	Cluster
rs2069720	A/G	intron	reverse	-	3458.0	IFNG	12.0	6.6835976E7	0.028183748945...	GGATTGGTGT...	AAAGACTGAAGT...	Hs	Cluster
rs2069719	A/G	intron	reverse	-	3458.0	IFNG	12.0	6.6836052E7	0.021896464750...	TATATCAGTAA...	ACAGGTTTCGG...	Hs	Cluster

图3 型 IFN 的 SNP 信息

Fig.3 SNP information of type- IFN

Group	Hierarchical Name	synonym	gene_ID	chromosome_1	start_posi	stop_posi	strand	MIM	organism	refere	gene_Link
	kinase_s								Homo Sapi	(1).Pe	
	MAP2K3	mitogen	5808	17q11.2	21128580	21158869	plus	815	Homo Sapi	(1).Pl	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11111111
	MAP2K6	mitogen	5808	17q24.3	64922432	65050064	plus	254	Homo Sapi	(1).Pl	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11111111
	MAPK14		1432	6p21.3-p21.2	36103550	36186512	plus	289		(1).Pl	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11111111
	MAPKKK	MAPK kin							Homo Sapi	(1).Pl	
	MKP	dual spe							Homo Sapi	(1).La	
	nucleus								Homo Sapi		
	CREB1	cAMP res	1385	2q34	208102930	208171817	plus	810	Homo Sapi	(1).Ta	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11111111
	funct									(1).Ko	
	HSPB1	heat sho	3315	9p24	75769859	75771548	plus	195	Homo Sapi	(1).St	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11111111
	other cy								Homo Sapi	(1).Ku	
	phosphor										
	phosphor										
	PPP2CA	protein	5515	5q31.1	133580046	133589848	minus	815	Homo Sapi	(1).Av	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11111111
	PTPRU	protein	10076	1p35.3-p35.1	29435611	29525899	plus	454	Homo Sapi		http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11111111
	RAC1	ras-rela	5879	7p22	6380850	6410122	plus	048	Homo Sapi	(1).Ud	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11111111
	SGP	small GT							Homo Sapi	(1).Pl	
	STAM2	signal t	8027	10p14-p13	17726129	17797912	plus	899		(1).Ta	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11111111
	transcri								Homo Sapi	(1).Ku	
	VAV1	vav 1 on	7409	19p13.2	6723721	6808370	plus	875	Homo Sapi	(1).Ud	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11111111
	PI3K pathwa	phosphat							Homo Sapi	(1).Su	
	AKT	serine/t							Homo Sapi	(1).Vi	
	BAD	FK506 bi	572	11q13.1	63793877	63808739	minus	167	Homo Sapi	(1).Da	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11111111
	CASP9	FK506 bi	842	1p36.3-p36.1	15691377	15723376	minus	234	Homo Sapi	(1).Ca	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11111111
	CBL	Cas-Br-M	867	11q23.3	118582199	118684068	plus	860	Homo Sapi	(1).Al	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11111111
	EIF4E	FK506 bi	1977	4q21-q25	100020234	100070138	plus	440	Homo Sapi	(1).Le	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11111111
	EIF4EBP1	FK506 bi	1978	8p12	38007184	38037032	plus	223	Homo Sapi	(1).Le	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11111111
	FRAP1	FK506 bi	2475	1p36.2	11245153	11089179	minus	231	Homo Sapi	(1).Le	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11111111
	IRS	insulin							Homo Sapi	(1).Pl	
	NFKB1		4790	4q24	103641517	103757506	plus	011	Homo Sapi	(1).Ya	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11111111
	NO	nitric o							Homo Sapi	(1).Gr	

图 4 部分基因属性图

Fig. 4 Property of some molecules in model

3 讨论

系统生物学是随着“后基因组时代”的来临, 各种组学研究的深入开展及各学科交叉、渗透的基础上又重新回到生命科学研究的前沿。吉尔曼(A. G. Gilman)领导的“信号传导联军”思想就是系统生物学灵魂—整合性的研究策略之一。

IFN是一种广泛表达的细胞因子, 主要分为3型: α 型、 β 型和 γ 型。 α 型IFN包括7种, 其中IFN- α 和- β 是代表性分子^[11]。 β 型IFN只有一种, 即IFN- γ ^[12]。 γ 型IFN则包括IL29, IL28A和IL28B^[11]3种。IFN通过各自的信号传导通路, 产生干扰素诱导基因, 抑制病毒复制与扩散、干扰肿瘤生长并调动机体的免疫调节功能发挥生物学作用。体内适量水平的IFN在维持机体内环境稳定以及抵抗外来微生物入侵中发挥重要作用。有关IFN生物学作用信号传导通路的研究一直是个热点, 而且通路中相关基因的多态性和疾病进程之间的关系也取得了一定的进展, 如IFN启动子区-300至-305位点基因的缺失, 使机体更易感染HBV; MxA启动子-88位点为GT杂合基因型的慢性乙型肝炎患者更容易康复^[13]; IFN- γ 启动子(-183T)等位基因的存在, 促进HBV感染($OR = 4.5, P < 0.01$)^[14]。

应用TDS生物软件构建的IFN信号传导通路及其基因组多态性模型, 是应功能基因组时代研究多基因疾病(目前认为是由多个微效基因的累加效应所致)的需要, 以直观明了、重点突出的思想建立的, 包含IFN发挥生物学作用的信号传导通路及其相关基因的部分遗传信息尤其是基因的人类SNP的相关信息。虽然有些内容和其他通路数据库有所重叠(主要指部分遗传信息), 但侧重点明显不同。目前关于基因及其产物的计算机化的信息通路数据库逐渐发展起来, 如KEGG(京都基因和基因组百科全书)^[15], 其信号通路数据库不仅包括图解的细胞生化过程, 还包括同系保守的子通路信息, 偏重于每个基因与其他通路的联系以及基因的序列信息。EcoCyc(大肠埃希氏菌k12基因和新陈代谢百科全书)^[16]主要是关于大肠杆菌试验株k12的特异性基因组、基因产物和代谢通路数据库。BioCarta(生物模型图)收集各物种共大约120 000基因及136个调控路径, 模式图的每一蛋白都是互动地与信息、基因图谱和其他相关数据连接到一起, 是少数几个对基因SNP信息有所

阐述的数据库, 但对于SNP研究很难形成整体观念。SPAD(日本九州大学遗传学信号通路数据库)是一个融合遗传信息和信号传导通路的数据库, 着重于描述蛋白质和蛋白质、蛋白质和DNA之间的相互作用以及蛋白质和DNA的结构、序列信息。

本数据库及基因网络信息模型的建立, 一方面对已研究的IFN生物学作用的信号传导通路进行整合, 另一方面侧重于通路中基因的SNP信息, 共包含3条主要信号通路, 涉及98个基因, 约19 693个SNPs, 旨在为研究多基因疾病的发生、发展和转归与遗传因素之间的关系提供参考(如乙型肝炎病毒的感染/清除与IFN抗病毒信号传导通路基因多态性的关系), 为研究遗传多态性对IFN疗效的影响和预测个体对IFN敏感/耐受情况搭建平台(如待信号通路中基因多态性的作用阐明后, 通过检测多态性, 可以预测IFN治疗肿瘤、感染性疾病与自身免疫性疾病的疗效, 指导临床用药), 从而对医师针对性用药和药物开发提供指导和依据(了解IFN发挥生物学作用的信号传导通路, 寻找关键作用基因, 可以提供新的药物作用靶点)。

模型建立过程中, 我们也发现一些特点, 比如任何通路都并非孤立的发挥作用, 彼此之间存在交互应答。如PI3K通路激活的PKC家族中PKC和PKC对STAT1和STAT3的丝氨酸727位点磷酸化的调控起重要作用, 而此磷酸化又在整体基因表达中至关重要^[17]; p38通路中MNK1和MNK2两种产物也可通过JAK-STAT通路中的基因启动子ISRE和GAS发挥作用^[8]; Toll样受体通路中的关键成分MyD88也可由IFN- γ 诱导产生^[18]。由此可见, 寻找交互作用点, 将有助于我们更深入全面的理解遗传因素的作用。但是由于目前研究所限, 交互作用的发现并不是很多, 此模型也为有此兴趣的研究者提供研究方向的平台。而且, 在 α 型和 β 型IFN介导的CRKL-C3G-RAP1通路的功能方面, 也存在分歧, 有研究显示此通路参与细胞的增殖、分化和粘附^[19], 而有些则持相反的观点^[20], 分析可能原因在于细胞类型和研究环境不同。这就需要在此基础上, 深入研究, 丰富通路。

在生命科学研究发展日新月异的今天, 我们不仅需要即时补充更新模型, 还要绘制其他细胞因子及药物的类似通路, 构建数据库, 为进一步研究打下基础。

参考文献(References):

- [1] Platanias LC. Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signaling. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5(5): 375–386. [\[DOI\]](#)
- [2] Aaronson DS, Horvath CM. A road map for those who don't know JAK-STAT. *Science*, 2002, 296(5573): 1653–1655. [\[DOI\]](#)
- [3] Meinke A, Barahmand-Pour F, Wohrl S, Stoiber D, Decker T. Activation of different Stat5 isoforms contributes to cell-type-restricted signaling in response to interferons. *Mol Cell Biol*, 1996, 16(12): 6937–6944.
- [4] Paulson M, Press C, Smith E, Tanese N, Levy DE. IFN-stimulated transcription through a TBP-free acetyltransferase complex escapes viral shutoff. *Nat Cell Biol*, 2002, 4(2): 140–147. [\[DOI\]](#)
- [5] Huang M, Qian F, Hu YY, Ang CG, Li Z, Wen Z. Chromatin-remodelling factor BRG1 selectively activated a subset of interferon- α -inducible genes. *Nat Cell Biol*, 2002, 4(10): 774–781. [\[DOI\]](#)
- [6] Katsoulidis E, Li YZ, Mears H, Platanias LC. The p38 mitogen-activated protein kinase pathway in interferon signal transduction. *J Interferon Cytokine Res*, 2005, 25(12): 749–756. [\[DOI\]](#)
- [7] Kaur S, Uddin S, Platanias LC. The PI3'kinase pathway in interferon signaling. *J Interferon Cytokine Res*, 2005, 25(12): 780–787. [\[DOI\]](#)
- [8] Lekmine F, Uddin S, Sassano A, Parmar S, Brachmann SM, Majchrzak B, Sonenberg N, Hay N, Fish EN, Platanias LC. Activation of the p70 S6 kinase and phosphorylation of the 4E-BP1 repressor of mRNA translation by type I interferon. *J Biol Chem*, 2003, 278(30): 27772–27780. [\[DOI\]](#)
- [9] Lekmine F, Sassano A, Uddin S, Smith J, Majchrzak B, Brachmann SM, Hay N, Fish EN, Platanias LC. Interferon- γ engages the p70 S6 kinase to regulate phosphorylation of the 40S S6 ribosomal protein. *Exp Cell Res*, 2004, 295(1): 173–182. [\[DOI\]](#)
- [10] Nguyen H, Ramana CV, Bayes J, Stark GR. Roles of phosphatidylinositol 3-kinase in interferon- γ -dependent phosphorylation of STAT1 on serine 727 and activation of gene expression. *J Biol Chem*, 2001, 276(36): 33361–33368. [\[DOI\]](#)
- [11] Pestka S, Karause CD, Walter MR. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. *Immunol Rev*, 2004, 202(1): 8–32. [\[DOI\]](#)
- [12] Bach EA, Aguet M, Schreiber RD. The IFN γ receptor: a paradigm for cytokine receptor signaling. *Annu Rev Immunol*, 1997, 15(1): 563–591. [\[DOI\]](#)
- [13] King JK, Yeh SH, Lin MW, Liu CJ, Lai MY, Kao JH, Chen DS, Chen PJ. Genetic polymorphisms in interferon pathway and response to interferon treatment in hepatitis B patients: a pilot study. *Hepatology*, 2002, 36(6): 1416–1424.
- [14] Qi SX, Cao BW, Jiang MW, Xu CQ, Dai Y, Li K, Wang K, Ke Y, Ning T. Association of the -183 polymorphism in the IFN- γ gene promoter with hepatitis B virus infection in the Chinese population. *J Clin Lab Ana*, 2005, 19(6): 276–281. [\[DOI\]](#)
- [15] Kanehisa M, Goto S. KEGG: Kyoto encyclopedia of genes and genomes. *Nucleic Acids Research*, 2000, 28(1): 27–30. [\[DOI\]](#)
- [16] Karp PD. Pathway databases: A case study in computational symbolic theories. *Science*, 2001, 293(5537): 2040–2044. [\[DOI\]](#)
- [17] Uddin S, Sassano A, Deb DK, Verma A, Majchrzak B, Rahman A, Malik AB, Fish EN, Platanias LC. Protein kinase C-delta (PKC-delta) is activated by type I interferons and mediates phosphorylation of Stat1 on serine 727. *J Biol Chem*, 2002, 277(17): 14408–14416. [\[DOI\]](#)
- [18] Xiong W, Wang X, Liu XY, Xiang L, Zheng LJ, Yuan ZH. Interferon-inducible MyD88 protein inhibits hepatitis B virus replication. *Virology*, 2004, 319(2): 306–314. [\[DOI\]](#)
- [19] Storl PJ. Does Rap1 deserve a bad Rap? *Trends Biochem Sci*, 2003, 28(5): 267–275. [\[DOI\]](#)
- [20] Schmitt JM, Stork PJ. Cyclic AMP-mediated inhibiting of cell growth requires the small G protein Rap1. *Mol Cell Biol*, 2001, 21(11): 3671–3683. [\[DOI\]](#)