

## SLC26A4 基因编码区功能特征及分子进化分析

林梦洁<sup>1</sup>, 范 燧<sup>1</sup>, 郁 芸<sup>2</sup>, 韩新焕<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>南京医科大学第一临床医学院, 江苏 南京 210029; <sup>2</sup>南京医科大学基础医学院, 江苏 南京 210029)

**[摘要]** **目的:**探讨溶质转运家族 26, 成员 4 (*SLC26A4*) 基因编码区的功能特征及其突变与遗传性非综合征型耳聋(NSHL) 发生的关联性。**方法:**应用生物信息学方法对 37 个物种的 *SLC26A4* 基因编码蛋白(Pendrin) 的序列进行系统发育分析, 并用滑窗法进一步预测保守区, 同时利用在线软件对其编码产物进行结构预测和同源建模。**结果:***SLC26A4* 基因在哺乳动物中尤其是灵长目动物中高度保守, 通过滑窗法预测得到了 12 个保守区。二维结构预测提示 Pendrin 的 N 末端和 C 末端可能存在卷曲螺旋结构, 同源建模预测显示 STAS 结构域中的插入序列(IVS) 存在物种间差异性。**结论:***SLC26A4* 基因突变在 NSHL 发生中发挥重要作用, 发生在保守区的错义突变将导致蛋白结构和功能的改变, 从而产生相应的表型。C 末端的 STAS 结构域内的插入序列可能在人类中有独特的作用。

**[关键词]** *SLC26A4* 基因; 分子进化; 遗传性非综合征型耳聋

**[中图分类号]** Q789

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2013)11-1514-07

**doi:**10.7655/NYDXBNS20131106

## Analysis of functional characteristics of coding region and molecular evolution of *SLC26A4* gene

Lin Mengjie<sup>1</sup>, Fan Yi<sup>1</sup>, Yu Yun<sup>2</sup>, Han Xinhuan<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>First Clinical Medical College, <sup>2</sup>School of Basic Medicine, NJMU, Nanjing 210029, China)

**[Abstract]** **Objective:**To investigate functional characteristics of coding region of solute carrier family 26, member 4 (*SLC26A4*) gene and to further study the correlation between its mutations and occurrence of non-syndromic hearing loss (NSHL). **Methods:** Bioinformatic methods were applied to analyze the phylogeny of Pendrin, protein coded by *SLC26A4* among 37 species. Conserved regions were identified by a sliding window method. Prediction of secondary structure and homologous modeling were conducted by online tools. **Results:***SLC26A4* gene was highly conserved among mammals, especially among primate. Twelve conserved regions were identified by using a sliding window method. Prediction of secondary structure suggested that coiled-coils may exist in N- and C-terminals. Homogenous modeling indicated that the intervening sequence (IVS) within the STAS domain varies among different species. **Conclusion:** Mutations of *SLC26A4* play a vital role in the occurrence of NSHL and missense mutations in conserved regions are more likely to cause structural and functional changes, thus generating corresponding phenotypes. IVS within the STAS domain of C-terminal may have special functions in human.

**[Key words]** *SLC26A4* gene; molecular evolution; non-syndromic hearing loss

[Acta Univ Med Nanjing, 2013, 33(11): 1514-1520]

溶质转运家族 26, 成员 4 (solute carrier family 26 member 4, *SLC26A4*) 基因编码的蛋白 Pendrin 是离子转运家族的重要成员, 能够介导细胞氯离子、碳

酸氢根离子、甲酸盐和碘离子等的交换。*SLC26A4* 基因与遗传性非综合征型耳聋(non-syndromic hearing loss, NSHL) 的发生密切相关, 在我国散发性耳聋人群中, 因 *SLC26A4* 基因突变的耳聋发病率仅次于 *GJB2* 基因<sup>[1]</sup>。*SLC26A4* 基因突变表现为广泛的等位基因异质性, 西方人群中 L236P/T416P 和 IVS8+1G>A 是最常见的 3 个突变<sup>[2]</sup>; 在亚洲国家包括中国, *SLC26A4* 常见的突变类型为 IVS7-2A>G

**[基金项目]** 国家级大学生创新创业训练计划项目(201210312014); 江苏省高等学校大学生实践创新训练计划项目(2012JSSPITP1045); 江苏高校优势学科建设工程项目资助  
\*通信作者(Corresponding author), E-mail: hxinhuan@163.com

(57.63%)和 H723R(9.04%)<sup>[3]</sup>。 *SLC26A4* 基因多种类的突变类型及具有种族特异性的遗传致病效应已引起广泛重视。因此从多方向探讨 *SLC26A4* 基因编码区的序列进化及其编码产物 Pendrin 的功能特征有助于理解该基因与 NSHL 发生的相关性。本研究应用生物信息学方法结合相关的 *SLC26A4* 突变致聋的资料,进行了该基因编码区序列分子进化的预测及与耳聋遗传效应的关联性分析。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

本研究选取的 37 个物种的 *SLC26A4* 编码蛋白 Pendrin 序列信息见表 1,来源为美国国立生物技术信息中心(NCBI)的蛋白质数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)。其分布的范围较广,包括 27 个哺乳纲和 10 个非哺乳纲,其中 10 个来自于灵长目。

表 1 37 个物种 *SLC26A4* 基因编码蛋白(Pendrin)序列信息

Table 1 Sequence information of protein coded by *SLC26A4* gene (Pendrin) of 37 species

编号	物种	纲	目	GenBank 登录号	长度(bp)
1	<i>Anolis carolinensis</i> 安乐蜥	LE	SQ	XP_003221553.1	776
2	<i>Bos grunniens mutus</i> 野牦牛	MA	CE	ELR52286.1	774
3	<i>Bos taurus</i> 家牛	MA	CE	XP_608706.4	781
4	<i>Callithrix jacchus</i> 白耳狨猴	MA	PR	XP_002751785.1	780
5	<i>Canis lupus familiaris</i> 家犬	MA	CA	XP_540382.3	780
6	<i>Chelonia mydas</i> 绿海龟	RE	TE	EMP30351.1	1 122
7	<i>Columba livia</i> 原鸽	AR	SA	EMC86577.1	696
8	<i>Danio rerio</i> 斑马鱼	AC	CY	NP_001159387.1	760
9	<i>Equus caballus</i> 马	MA	PE	XP_001491465.2	952
10	<i>Felis catus</i> 家猫	MA	CA	XP_003982698.1	780
11	<i>Gallus gallus</i> 原鸡	AR	SA	XP_425419.3	779
12	<i>Heterocephalus glaber</i> 裸鼠	MA	RO	EHB15690.1	630
13	<i>Homo sapiens</i> 人类	MA	PR	AAC51873.1	780
14	<i>Loxodonta africana</i> 非洲象	MA	PRO	XP_003407255.1	777
15	<i>Macaca mulatta</i> 猕猴	MA	PR	XP_001094049.1	780
16	<i>Meleagris gallopavo</i> 火鸡	AR	SA	XP_003201966.1	770
17	<i>Monodelphis domestica</i> 短尾负鼠	MA	DI	XP_001363598.1	777
18	<i>Mus musculus</i> 小家鼠	MA	RO	AAD51617.1	780
19	<i>Nomascus leucogenys</i> 白颊长臂猿	MA	PR	XP_003268184.1	780
20	<i>Orcinus orca</i> 虎鲸	MA	CE	XP_004263399.1	780
21	<i>Oryctolagus cuniculus</i> 家兔	MA	LA	XP_002712085.1	780
22	<i>Otolemur garnettii</i> 小耳大婴猴	MA	PR	XP_003782839.1	774
23	<i>Ovis aries</i> 绵羊	MA	CE	XP_004007900.1	781
24	<i>Pan paniscus</i> 倭黑猩	MA	PR	XP_003811254.1	780
25	<i>Pan troglodytes</i> 黑猩猩	MA	PR	XP_519308.2	780
26	<i>Papio Anubis</i> 狒狒	MA	PR	XP_003896518.1	780
27	<i>Pediculus humanus corporis</i> 体虱	IN	NE	EEB13233.1	646
28	<i>Pongo abelii</i> 苏门答腊猩猩	MA	PR	CAH92287.1	727
29	<i>Pteropus alecto</i> 狐蝠	MA	CH	ELK01311.1	869
30	<i>Rattus norvegicus</i> 褐家鼠	MA	RO	AAD51618.1	780
31	<i>Saimiri boliviensis boliviensis</i> 亚马逊松鼠猴	MA	PR	XP_003921146.1	780
32	<i>Sarcophilus harrisii</i> 袋獾	MA	DA	XP_003771552.1	862
33	<i>Sus scrofa</i> 野猪	MA	CE	XP_003357559.1	780
34	<i>Taeniopygia guttata</i> 斑胸草雀	AR	SA	XP_002189373.2	761
35	<i>Tupaia chinensis</i> 树鼩	MA	SC	ELV14267.1	647
36	<i>Xenopus (Silurana) tropicalis</i> 热带爪蟾	AM	AN	NP_001107135.1	778
37	<i>Xenopus laevis</i> 非洲爪蟾	AM	AN	AAO44922.1	778

纲:AC:辐鳍鱼纲;AM:两栖纲;AR:初龙亚纲;IN:昆虫纲;LE:超龙亚纲;MA:哺乳纲;RE:爬行纲。目:AN:无尾目;CA:食肉目;CE:偶蹄目;CH:翼手目;CY:鲤形目;DA:袋鼬目;DI:负鼠目;LA:兔形目;NE:新翅目;PE:奇蹄目;PR:灵长目;PRO:长鼻目;RO:啮齿目;SA:蜥臀目;SC:树鼩目;SQ:有鳞目 TE:龟鳖目。

## 1.2 方法

### 1.2.1 Pendrin 的系统发育分析

用 ClustalW2 软件([http://www.ebi.ac.uk/Tools/phylogeny/clustalw2\\_phylogeny/](http://www.ebi.ac.uk/Tools/phylogeny/clustalw2_phylogeny/))对上述 37 个物种的 Pendrin 蛋白序列进行多重序列比对分析<sup>[4-6]</sup>。CLUSTAL 算法基于的假设是相似序列通常具有进化相关性,是一种渐进的比对方法。在比对过程中,先对所有的序列进行两两比对,计算得到包含每对序列分歧程度的距离矩阵;再根据距离矩阵计算产生系统进化指导树,对关系密切的序列进行加权;然后根据前面得到的引导树的分支顺序,从最紧密的 2 条序列开始逐级比对,即逐步引入邻近的序列并重新比对,直至所有的序列都被加入为止,最终得到全部序列的全局比对结果。再用 MEGA5.0 软件绘制上述 37 个物种的 Pendrin 分子进化树,采用最大似然法(maximum likelihood method, ML)<sup>[7]</sup>,重复次数为 1 000 次,得到经 bootstrap 验证过的一致树(bootstrap consensus tree)。

### 1.2.2 保守区预测

由于编号为 6、12、27、35 这 4 个物种的序列存在较多的插入空位,故进行保守区预测时未将其计入,以免影响分析结果。首先用游程检验(runtest)分析固定和保守的位点在全序列中分布是否随机,若非随机,则进一步探索其分布的规律性。采用滑窗法(sliding window)来寻找保守区<sup>[8]</sup>,将保守区定义为:多重序列比对时,以固定位点或保守位点起始和终止的区域,每 10 个连续的位点中,固定位点或保守位点的总个数不少于 8 个。其中,“固定位点”

(244/780, 31.28%)指在 ClustalW2 软件的多序列比对中所有参比序列完全一致的残基所在的位点;而“保守位点”(169/780, 21.67%)是指多序列比对中保守度较高(存在保守替换)的残基所在的位点。

### 1.2.3 蛋白质结构预测

通过现有的 *SLC26A4* 突变致聋数据库 UniProt (<http://www.uniprot.org/uniprot/043511>)发现,其编码的蛋白 Pendrin N 末端和 C 末端包含有较多的突变类型,因此采用 COLIS([http://www.ch.embnet.org/software/COILS\\_form.html](http://www.ch.embnet.org/software/COILS_form.html))<sup>[9-11]</sup>和 SOSUICoil(<http://bp.nuap.nagoya-u.ac.jp/sosui/coil/submit.html>)<sup>[12-13]</sup>来预测 Pendrin 蛋白在非跨膜区是否存在与其功能相关的特殊结构。使用 SWISS-MODEL(<http://swiss-model.expasy.org/>)对图中得分  $\geq 95$  分和  $\leq 70$  分的物种分别进行同源建模<sup>[14-16]</sup>,选择自动模式(automated mode)。然后采用 SWISS-PDBView4.1.0 软件(<http://spdbv.vital-it.ch/>)和 VMD1.9 软件(<http://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/vmd-1.9/>)对蛋白质三维结构进行叠加比对,以分析结构类似性。

## 2 结果

### 2.1 Pendrin 系统发育分析

#### 2.1.1 多重序列比对

为了比较其他物种的 Pendrin 蛋白序列与人类的相似度,在用 Clustal W2 软件进行多重序列比对时,将人类与其余物种两两比对的得分绘制如图 1。通过比较发现, Pendrin 蛋白在哺乳动物中同源性较高,尤其是灵长目中高度相似,得分均在 90 分以上。

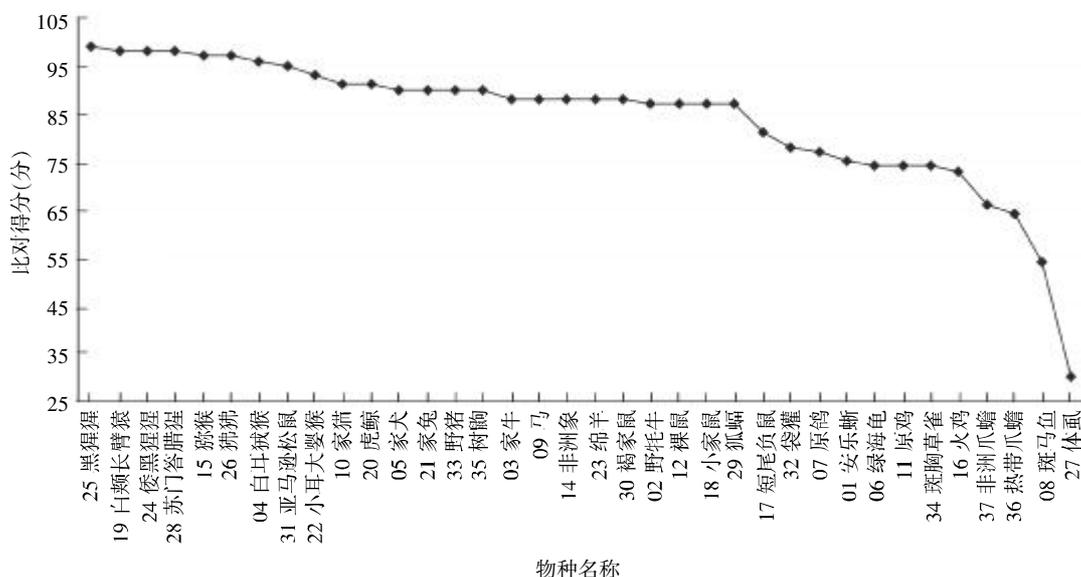


图1 人类与其他 36 个物种 Pendrin 蛋白全序列比对得分

Figure 1 Scores of full sequence alignment of Pendrin protein between human and other 36 species

### 2.1.2 分子进化树的构建

经 MEGA5.0 构建的进化树见图 2, 树枝上的数字表示 bootstrap 验证中该支系可信度的比例。由 Pendrin 蛋白的氨基酸序列构建的进化树与目前广泛接受的物种进化比较一致。

从总体上可以看出, 哺乳类动物的 Pendrin 与非哺乳类物种的 Pendrin 亲缘关系较远。结合上述多序列比对的结果可以看出, 在物种进化中, *SLC26A4* 基因出现插入和缺失, 并且在某些位点显示出多态性, 从而推测在不同物种中其编码产物的结构和功能也不尽相同。

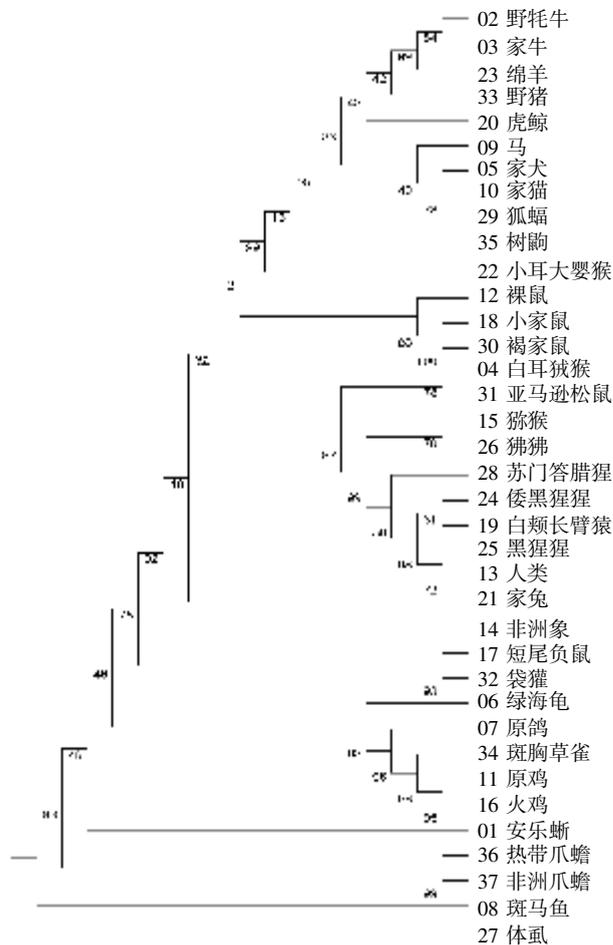


图 2 基于 Pendrin 氨基酸序列构建的分子进化树

Figure 2 Phylogenetic tree based on amino acids sequence of Pendrin protein

### 2.2 保守区分析

Runtest 分析的结果表明, Pendrin 蛋白序列中固定和保守的位点在全序列中非随机分布 ( $Z = -6.447$ ; 渐进显著性为 0.000), 故进一步探索其分布的规律性。采用前文所述滑窗预测的方法, 得到在 34 个物种中保守区的分布情况, 并根据 UniProt 数

据库中报告的人类 *SLC26A4* 基因突变导致 Pendred 综合征 (Pendred syndrome, PDS)(OMIM 274600) 和 DFNB4 (Deafness, Autosomal recessive 4, with enlarged vestibular aqueduct)(OMIM 600791) 的 72 种错义突变类型(表 2), 统计每个保守区中包含的突变位点个数。对除 6、12、27、35 之外的 34 个物种进行多重序列比对后, 固定位点、保守位点和相对非保守位点所占的比例分别为 31.28% (244/780)、21.67% (169/780) 和 7.69% (60/780)。

表 2 PDS 和 DFNB4 的 *SLC26A4* 错义突变

Table 2 Missense mutation of *SLC26A4* in PDS and DFNB4

G6V	V144A	V402M	N558K
R24G	M147V	R409H/R409P	C565Y
S28R	R185T	T410M	L597S
E29Q	T193I	A411P	V609G
Y78C	G209V	T416P	V653A
S90L	L236P	Q421R	S666F
T99M	V239D	L445W	F667C
G102R	S252P	Q446R	G672E
A104V	D271H	I455F	L676Q
Y105C	V281I	N457K	F683S
A106D	P301L	V480D	D687Y
L117F	N324Y	I490L	S694P
P123S	F335L	G497S	T721M
T132I	K369E	T508N	H723R
S133T	A372V	Q514R	D724N
S137P	E384G	Y530H/Y530S	G740S
V138F	S391N	S552I	M775T
G139A	N392Y	Y556C/Y556H	R776C

通过滑窗法得到的 12 个保守区(表 3)覆盖了全序列的 46.67% (364/780), 其中包含了 79.92% (195/244) 的固定位点和 66.27% (112/169) 的保守位点。从多序列比对结果发现, Pendrin 蛋白序列本身就高度保守, 而研究得到的 12 个保守区的平均保守度更是明显高于其他区域, 其包含固定或保守位点的比例为 84.34% (307/364), 高于非保守区平均水平 25.48% (106/416) 和全序列平均水平 52.95% (413/780)。

对于包含突变位点的保守区, 进一步对突变位点在其分布是否随机进行游程检验。得到的结果见表 3, 可认为突变位点在保守区中是随机分布的。保守区包含突变类型的比率未表现出显著差异, 保守区为 9.07% (33/364), 非保守区为 9.38% (39/416)。但是, 最常见的即在人群中发生率最高的 3 种错义突变类型 L236P、T416P 和 H723R 均包含在上述的保守区中。相比简单的统计学意义上的位点突

表3 12个保守区信息及游程检验结果

Table 3 Information of 12 conserved regions and respective Runtest results

编号	起始位点	终止位点	长度	突变位点个数	Z值	P值
1	139	161	23	3	0.000	1.000
2	188	240	53	4	0.633	0.527
3	244	257	14	1	0.000	1.000
4	268	279	12	1	0.000	1.000
5	283	292	10	0	-	-
6	296	315	20	1	0.000	1.000
7	358	396	39	5	-0.164	0.870
8	398	476	79	11	-1.781	0.075
9	481	517	37	3	0.000	1.000
10	570	605	36	1	0.000	1.000
11	633	661	29	0	-	-
12	716	727	12	3	0.000	1.000

变比率,可能结合每种突变在人群中实际发生率,则更能显示出所预测的保守区的价值。

Ishihara 等<sup>[17]</sup>通过体外实验证实,在日本人群中较为常见的8种错义突变为P123S、M147V、A372V、N392Y、S657N、S666F、T721M和H723R,由于突变蛋白无法正确折叠,滞留于胞浆中,分布于除细胞核以外的整个区域,因而影响正常的离子转运功能。以上8种错义突变,有6种(除P123S和S666F外)位于经滑窗预测得到的保守区中。同时也验证了发生在保守区的位点突变可能具有更为重要的作用,此类错义突变将导致蛋白结构和功能的改变而产生相应的遗传表型。

### 2.3 蛋白质结构预测

#### 2.3.1 COLIS 预测和 SOSUICoil

将保守区与 UniProt 预测的 Pendrin 跨膜结构进行对照,发现绝大多数保守区与跨膜螺旋(H)重叠,跨膜区(H)、胞外区(E)和胞内区(C)所占比例分别为72.62%(183/252)、43.80%(53/121)和31.45%

(128/407),12个跨膜螺旋中10个全部或大部分为保守区所在区域,有3个保守区均包含在C末端,进一步发现均被包含在STAS(sulphate transporter and anti-sigma factor antagonist)结构域(536~729位氨基酸残基)内。COLIS 预测结果表明位于胞浆的N末端和C末端均存在 $\alpha$ 螺旋的卷曲螺旋结构( $\alpha$ -helical coiled coils),结果见图3。在这种结构中,两个 $\alpha$ 螺旋通过其疏水性界面相互缠绕在一起形成一个二聚体。SOSUICoil的预测为21~68和729~780区段存在卷曲螺旋结构,与COLIS预测的结果基本一致。21、22、63~68、741~752及774~780为疏水表面的脆性位点,41~46和748为亲水核心的脆性位点,提示这些位点及附近的氨基酸残基易发生结构的改变。

#### 2.3.2 蛋白质三维同源模型构建与比对

SWISS-MODEL 进行同源建模得到的人类 Pendrin 蛋白的三维结构(516~733位氨基酸残基)(图4A),包括6个 $\alpha$ 螺旋、10个 $\beta$ 折叠、13个转角和

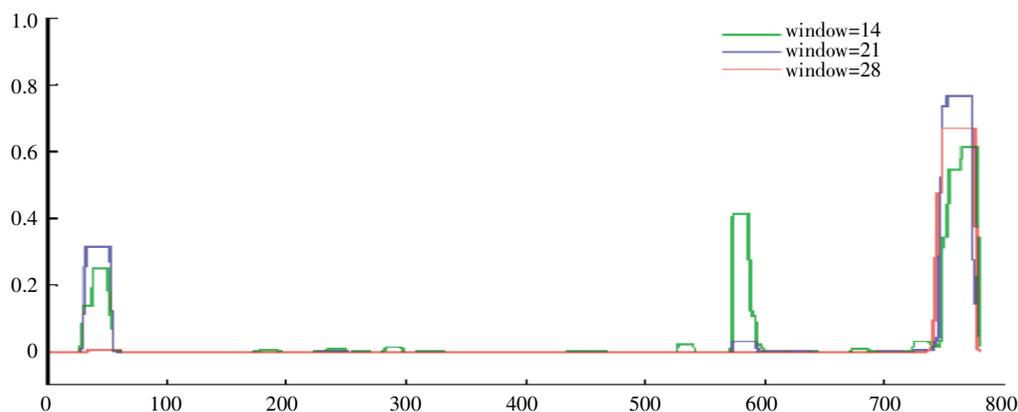
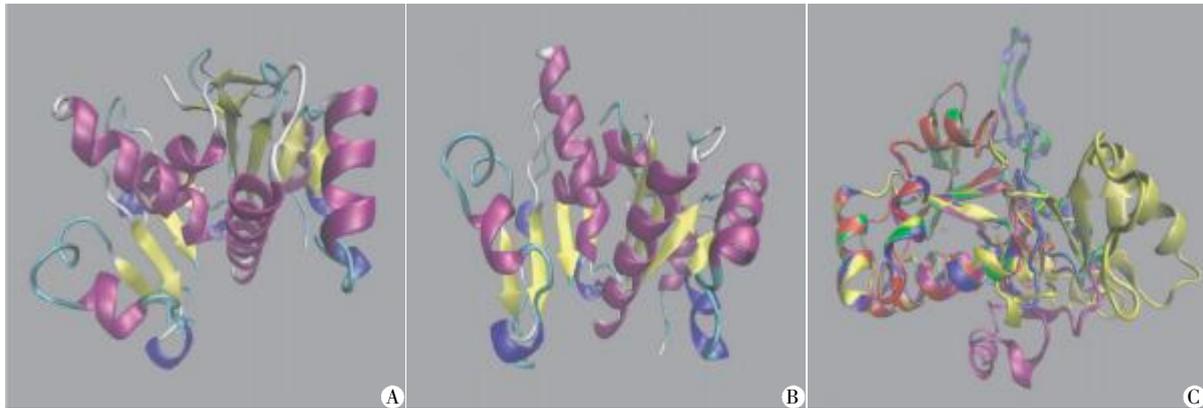


图3 人类 Pendrin 蛋白的 COLIS 预测结果

Figure 3 COLIS result of human Pendrin protein

17 个卷曲。将图中得分  $\geq 95$  分的物种其蛋白三维结构与人类的进行叠加比对,发现几乎完全重叠(图 4B)。再将得分  $\leq 70$  分的物种的蛋白三维结构与人类的进行叠加比对(图 4C),仅部分区域有重叠。进一步分析其他物种的三维结构发现大多数在 564~

655 区段与人类存在显著差异。因此,推测 Pendrin 蛋白的 564~655 氨基酸残基在物种进化过程中高度保守。结合前面的分析可以发现,该区域包含了保守区 10 和部分的保守区 11,是 STAS 结构域的一部分。



A: 人类 Pendrin 蛋白部分区段三维结构预测图; B: 得分  $\geq 95$  分的物种蛋白三维结构重叠图; C: 得分  $\leq 70$  分的物种蛋白三维结构重叠图(紫色为人类,蓝色为非洲爪蟾,绿色为热带爪蟾,黄色为斑马鱼,红色为小鼠)。

图 4 Pendrin 蛋白三维结构预测图

Figure 4 Predicted three-dimensional structure of Pendrin protein

### 3 讨论

*SLC26A4* 基因是硫酸盐离子分布转运家族成员之一,其表达具有组织特异性,主要在甲状腺、肾脏和内耳等组织、器官。Everett 等<sup>[18]</sup>通过研究 Pendred 综合征基因在小鼠的同源蛋白的表达模式发现,与其离子转运功能相适应,在内耳主要表达于内淋巴管和内淋巴囊、椭圆囊和球囊斑的不同部位以及耳蜗外侧沟区域,其功能主要介导氯离子和碳酸氢根离子、甲酸盐、碘离子等的转运,对于内耳中内淋巴的重吸收具有重要作用,而内淋巴的稳态对于正常听功能是至关重要的。当 *SLC26A4* 基因突变后,其编码的突变体蛋白结构和功能发生改变,有些不能到达细胞膜,而是停留在细胞质的内质网中;部分突变体虽能到达细胞表面,其功能亦丧失,导致离子转运障碍,从而使内淋巴液的动态平衡受到破坏,引起大前庭水管扩大(enlarged vestibular aqueduct, EVA)和内淋巴管内压升高,内耳毛细胞受损和听神经萎缩,从而影响听功能<sup>[19]</sup>。*SLC26A4* 的突变类型亦表现出较高的地域和种族差异,突变所引起的临床表现也具有多样性,因此近年来 *SLC26A4* 在非综合征型耳聋中的作用引起了广泛关注。

本文应用生物信息学方法首先对 *SLC26A4* 基因的编码蛋白 Pendrin 序列进行系统发育分析,34

个物种(除 6、12、27 和 35 号物种)多重序列比对得到固定位点 244 个,保守位点 169 个。当然,随着纳入研究的物种数目的改变,这一结果也会有相应变化。分析表明, Pendrin 蛋白在进化中高度保守,尤其是在灵长类动物中,提示在这些物种中, Pendrin 可能承担着相似的功能。

利用滑窗预测得到 12 个保守区,覆盖面较大,且多为预测的跨膜螺旋结构。结合现有的文献报道发现,发生在保守区的突变较易引起蛋白功能的改变从而产生相应的临床表现。因此,对于新发现的功能未明的突变,可以根据其在序列中的位置初步推测其突变致病的可能性。

分析发现非跨膜区的保守度低于跨膜区,尤其是 N 末端和 C 末端的变异程度较大,其中包含在 C 末端的 STAS 结构域更是表现出其特殊之处。进一步用 COLIS 和 SOSUICoil 进行预测,发现两个末端均存在  $\alpha$  螺旋的卷曲螺旋这一特殊结构,其特点为较大的暴露表面和刚性<sup>[20]</sup>。C 末端的卷曲螺旋和 STAS 结构域是否存在结构和功能的相关性,有待进一步的研究证实。值得注意的是,STAS 结构域所在位置正好与预测得到的卷曲螺旋结构在一级结构上相邻,其空间结构的相对位置有待进一步研究。

利用 SWISS-MODEL 进行同源建模发现,位于 STAS 结构域中的 564~655 区段在不同物种间具有

较高的保守性。而 Sharma 等<sup>[21]</sup>在对 12 个物种的 STAS 结构域的蛋白序列进行分析时,也指出了在人类 SLC26 家族中,只有 Pendrin 的 STAS 结构域中的 IVS (intervening sequence) 区域(566~653 位氨基酸残基)目前有致病性基因突变被报道。因此推测 Pendrin 的 STAS 结构域,尤其是 564~655 位残基及其附近位点对蛋白质的正常功能发挥具有重要影响。但是目前尚缺乏确切的蛋白质三维结构的信息,需要进一步的研究进行验证。

结合相关的数据库和突变报告文献,本研究针对 *SLC26A4* 的分子进化和编码区特征进行了一系列生物信息学的分析和预测,推进了对 *SLC26A4* 的分子结构及与突变致聋的遗传效应的理解,为后续 *SLC26A4* 的结构和功能验证奠定了基础,同时也为 *SLC26A4* 突变的致病性预测提供可能的参考。

#### [参考文献]

- [1] Yuan Y, You Y, Huang DL, et al. Comprehensive molecular etiology analysis of nonsyndromic hearing impairment from typical areas in China [J]. *J Transl Med*, 2009, 7: 79
- [2] Campbell C, Cucci RA, Prasad S, et al. Pendred Syndrome, DNFB4, and PDS/SLC26A4 identification of eight novel mutations and possible genotype-phenotype correlations[J]. *Hum Mutat*, 2001, 17(5): 403-411
- [3] Wang QJ, Zhao YL, Rao SQ, et al. A distinct spectrum of SLC26A4 mutations in patients with enlarged vestibular aqueduct in China[J]. *Clin Genet*, 2007, 72(3): 245-254
- [4] Larkin MA, Blackshields G, Brown NP, et al. Clustal W and Clustal X version 2.0 [J]. *Bioinformatics*, 2007, 23(21): 2947-2948
- [5] Thompson JD, Higgins DG, Gibson TJ. CLUSTAL W: improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice[J]. *Nucleic Acids Res*, 1994, 22(22): 4673-4680
- [6] Goujon M, McWilliam H, Li W, et al. A new bioinformatics analysis tools framework at EMBL-EBI [J]. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38(Suppl 2): W695-W699
- [7] Tamura K, Peterson D, Peterson N, et al. MEGA5: Molecular evolutionary genetics analysis using maximum likelihood, evolutionary distance, and maximum parsimony methods[J]. *Mol Biol Evol*, 2011, 28(10): 2731-2739
- [8] Fleming MA, Potter JD, Ramirez CJ, et al. Understanding missense mutations in the BRCA1 gene: an evolutionary approach[J]. *PNAS*, 2003, 100(3): 1151-1156
- [9] Lupas A, Van Dyke M, Stock J. Predicting coiled coils from protein sequences [J]. *Science*, 1991, 252(5009): 1162-1164
- [10] Lupas A. Prediction and analysis of coiled-Coil structures [J]. *Meth Enzymology*, 1996, 266: 513-525
- [11] Parry DA. Coiled-coils in alpha-helix-containing proteins: analysis of the residue types within the heptad repeat and the use of these data in the prediction of coiled coils in other proteins[J]. *Biosci Rep*, 1982, 2(12): 1017-1024
- [12] Tanizawa H, Taniguchi M, Ghimire GD, et al. Prediction of fragile points of coiled coils [J]. *Chem-Bio Info J*, 2009, 9(1): 12-29
- [13] Tanizawa H, Ghimire GD, Mitaku S. A high performance prediction system of coiled coil domains containing heptad breaks: SOSUIcoil[J]. *Chem-Bio Info J*, 2008, 8(8): 96-111
- [14] Arnold K, Bordoli L, Kopp J, et al. The SWISS-MODEL workspace: a web-based environment for protein structure homology modeling[J]. *Bioinformatics*, 2006, 22(2): 195-201
- [15] Schwede T, Kopp J, Guex N, et al. SWISS-MODEL: an automated protein homology-modeling server[J]. *Nucleic Acids Res*, 2003, 31(13): 3381-3385
- [16] Guex N, Peitsch MC. SWISS-MODEL and the Swiss-Pdb-Viewer: An environment for comparative protein modeling [J]. *Electrophoresis*, 1997, 18(15): 2714-2723
- [17] Ishihara K, Okuyama S, Kumano S, et al. Salicylate restores transport function and anion exchanger activity of missense pendrin mutations [J]. *Hearing Res*, 2010, 270(1): 110-118
- [18] Evertt LA, Morsli H, Wu DK, et al. Expression pattern of the mouse ortholog of the Pendred's syndrome gene (PDS) suggests a key role for pendrin in the inner ear [J]. *PNAS*, 1999, 96(17): 9627-9732
- [19] Taylor JP, Metcalfe RA, Watson PF, et al. Mutations of the PDS gene, encoding pendrin, are associated with protein mislocalization and loss of iodide efflux: implications for thyroid dysfunction in Pendred syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(4): 1778-1784
- [20] Lupas AN, Gruber M. The structure of  $\alpha$ -helical coiled coils[J]. *Adv Protein Chem*, 2005, 70: 37-78
- [21] Sharma AK, Rigby AC, Alper SL. STAS domain structure and function[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2011, 28(3): 407-422

[收稿日期] 2013-05-19