



昆虫血清素受体蛋白的生物信息学分析*

常菊花^{1**} 何月平^{2***}

(1. 长江大学生命科学学院, 荆州 434025; 2. 华中农业大学植物科学技术学院, 武汉 430070)

摘要 【目的】昆虫血清素(5-羟色胺)受体已知有5个亚型。本文旨在系统分析昆虫5-羟色胺受体亚型蛋白的结构和进化关系。【方法】首先对文献报道已明确亚型7种昆虫的5-羟色胺受体(23个亚型序列)进行生物信息学分析,然后采用多序列比对和进化树构建的方法对NCBI数据库中推测可能为昆虫5-羟色胺受体蛋白序列进行分析。【结果】发现47个推测是昆虫5-羟色胺受体的蛋白序列中,有40个蛋白序列属于昆虫5-羟色胺受体,其余7个未能确认的昆虫5-羟色胺受体的蛋白序列都具有7个跨膜区域,属于G蛋白偶联受体家族,但不一定为5-羟色胺受体。【结论】本文对昆虫5-羟色胺受体蛋白的系统进化树分析,间接地证明了本文确认的昆虫5-羟色胺受体亚型注释信息的准确性,发现分类上同属一个目的昆虫5-HT受体序列的亲缘性较近。本研究为昆虫5-羟色胺受体的结构和功能分析提供基础。

关键词 昆虫, 5-羟色胺受体, 生物信息学, 系统进化树

Bioinformatic analysis of insect serotonin receptor proteins

CHANG Ju-Hua^{1**} HE Yue-Ping^{2***}

(1. College of Life Science, Yangtze University, Jingzhou 434025, China; 2. College of Plant Science and Technology, Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070, China)

Abstract [Objectives] There are five subtypes of serotonin receptor proteins of insects. The relationship between protein structure and the evolution of serotonin receptors in insects was comprehensively studied. [Methods] First, the bioinformatics of 23 protein sequences of serotonin receptors in seven insects reported in the literature were analyzed; Second, the protein sequences of serotonin receptors in the NCBI database were verified by multiple sequence alignment and constructing a phylogenetic tree. [Results] The results show that 40 of 47 putative protein sequences were those of insect serotonin receptors, whereas the other 7 protein sequences, which had 7 transmembrane regions, belong to the G protein-coupled receptor superfamily. It is uncertain if these 7 proteins are insect serotonin receptors. [Conclusion] This study provides a basis for analyzing the function of insect serotonin receptors.

Key words insect, serotonin receptor, bioinformatics analysis, phylogenetic tree

5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT), 又名血清素(Serotonin), 是广泛分布于脊椎动物和非脊椎动物的中枢神经系统和外围组织中的单胺类神经递质, 5-羟色胺通过与5-羟色胺受体结合调控许多关键生理过程, 诸如痛觉调制、感觉运动、心血管功能以及呼吸、睡眠、食欲、摄

食行为与认知功能等。5-羟色胺受体分型复杂, 迄今为止已发现人类5-羟色胺受体至少有7大类(5-HT1~5-HT7)14种亚型。在目前所克隆的人类5-HT受体中除5-HT3属配体门控离子通道族外, 其余均为G蛋白偶联体超家族(宋清等, 2010)。

* 资助项目 Supported projects: 中央高校基本科研业务费专项资金(52902-0900206123)

**第一作者 First author, E-mail: Juhua1756@163.com

***通讯作者 Corresponding author, E-mail: heyp@mail.hzau.edu.cn

收稿日期 Received: 2014-04-24, 接受日期 Accepted: 2014-09-09

5-HT 系统在昆虫中枢神经系统和外围组织中也调控很多诸如心跳速率、昼夜节律、分泌、攻击、群集、摄食调控和马氏管的利尿作用等生理过程或行为现象 (Clark *et al.*, 2009; Thamm *et al.*, 2010; Coast, 2011; Falibene *et al.*, 2012)。昆虫 5-HT 受体的研究远远落后于脊椎动物。目前文献报道了 7 种昆虫 (果蝇 *Drosophila melanogaster*、蜜蜂 *Apis mellifera*、柞蚕 *Antheraea pernyi*、蟋蟀 *Gryllus bimaculatus*、美洲大蠊 *Periplaneta americana*、赤拟谷盗 *Tribolium castaneum* 和埃及伊蚊 *Aedes aegypti*) 的 22 个 5-HT 受体基因 (Brody and Cravchik, 2000; Pietrantonio *et al.*, 2001; Hiragaki *et al.*, 2009; Troppmann *et al.*, 2010; Blenau and Thamm, 2011)。已知的昆虫 5-HT 受体隶属 5-HT₁、5-HT₂ 和 5-HT₇ 3 种类型, 有 5 个亚型: 5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{2α}、5-HT_{2β} 和 5-HT₇, 都属于 G 蛋白偶联体超家族, 具有 7 个 α 螺旋形成跨膜区 (7TM)。随着昆虫基因组学发展, 近几年已有多种昆虫的 5-HT 受体基因被公布, 但是这些序列的命名和注释很多很笼统或者亚型确认有误, 所以本文首先对文献报道的已明确亚型的昆虫 5-HT 受体蛋白进行生物信息学分析, 然后采用多序列比对和系统进化树构建方法对 NCBI 数据库中可能为昆虫 5-HT 受体序列逐一进行亚型命名的验证。本文对昆虫 5-羟色胺受体亚型蛋白序列的注释进行详细验证, 丰富了昆虫 5-HT 受体数据库, 为昆虫 5-羟色胺受体蛋白的生物学实验提供重要的参考信息。

1 材料与方法

1.1 昆虫 5-HT 受体基因序列的获得

在 NCBI 的 Protein 数据库 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/>) 中查找昆虫 5-HT 受体序列, 结合根据文献报道的昆虫 5-HT 受体蛋白的登录号, 下载昆虫 5-HT 受体的氨基酸序列。

1.2 保守序列及跨膜螺旋结构分析

利用 CBS 中的 TMHMM Server v.2.0

(<http://www.cbs.dtu.dk/services/TMHMM-2.0/>) 程序对蛋白序列进行跨膜结构预测。

1.3 多序列联配和系统进化树构建

利用 EMBL-EBI 在线程序 ClustalW2 (<http://www.ebi.ac.uk/Tools/msa/clustalw2/>) 对蛋白序列进行多序列比对分析, 利用 BioEdit 软件输出。使用 MEGA5 软件中的邻接法 (Neighbor-Joining) 对蛋白序列构建系统进化树。其中, 程序的重复次数 (Number of bootstrap replications) 设为 1 000, 替换方法 (Substitution method) 选择 p-distance, 空缺数据的处理方法 (Gap data treatment) 选择 95% partial deletion, 其他参数采用默认设置。

2 结果与分析

2.1 昆虫 5-HT 受体蛋白序列的查找

根据文献报道, 已有 7 种昆虫 (黑腹果蝇 *Drosophila melanogaster*、蜜蜂 *Apis mellifera*、柞蚕 *Antheraea pernyi*、地中海蟋蟀 *Gryllus bimaculatus*、美洲大蠊 *Periplaneta americana*、赤拟谷盗 *Tribolium castaneum* 和埃及伊蚊 *Aedes aegypti*) 的 23 个 5-HT 受体基因亚型已被明确 (表 1), 作者在 NCBI 数据库中还找到 47 个推定或预测为昆虫 5-HT 受体蛋白序列 (表 2), 这些序列的注释很多都是从昆虫基因组中自动计算分析而得, 有些已标注为某种亚型, 有些只笼统命名为 Serotonin receptor 或 5-hydroxytryptamine receptor。表 2 中的蛋白序列究竟为昆虫 5-HT 受体何种亚型有待验证。

2.2 昆虫 5-HT 受体蛋白的跨膜结构以及保守序列分析

为了解昆虫 5-HT 受体蛋白的结构和保守性, 作者对表 1 中已经明确亚型的昆虫 5-HT 受体蛋白进行了跨膜区预测和多序列比对。以 5-HT_{1A} 为例, TMHMM 数据库跨膜螺旋结构分析表明, 5 种昆虫 (黑腹果蝇、蜜蜂、柞蚕、赤拟谷盗和美洲大蠊) 的 5-HT_{1A} 氨基酸序列都具有 7 个跨膜区域, 而地中海蟋蟀的 Gb5-HT_{1A} 序列 (XP_967449) 只含有 5 个跨膜区域 (图 1)。然后采用 ClustalW 方法对包括所有 7 个跨膜区

域的五种昆虫(黑腹果蝇、蜜蜂、柞蚕、地中海蟋蟀和美洲大蠊)的 5-HT1A 氨基酸序列进行了多序列比对,在输出图中标出 7 个跨膜结构(TM1~TM7)和钙调蛋白结合位置(Calmodulin (CaM)-binding sites)。图 2 中发现跨膜区域的序列在不同昆虫间非常保守,而膜内或膜外区域在不同种之间存在很高的多样性。

其他亚型 5-HT1B、5-HT2A、5-HT2B 和 5-HT7 都是具有 7 个跨膜区域,表 1 中,赤拟谷盗 Tc5-HT2A 序列中有 5 个跨膜区域,地中海蟋

蟀 Gb5-HT1B、Gb5-HT2A、Gb5-HT2B 和 Gb5-HT7 分别含有 5、4、2 和 5 个跨膜区域。多序列比对发现这些亚型与 5-HT1A 具有相似的跨膜结构和保守性。

2.3 昆虫 5-HT 受体蛋白的系统进化分析

利用 MEGA5 的邻接法和最大似然法对多序列比对结果进行系统进化分析并构建系统进化树(图 3)。选用表 1 中的 21 个氨基酸序列(剔除片段较短的 Gb5-HT2A 和 Gb5-HT2B 序列)和

表 1 已明确亚型的昆虫 5-HT 受体蛋白序列信息
Table 1 The protein sequence information of the known 5-HT receptor subtypes of insects

受体名 Receptor	登录号 Accession number	物种 Species	参考文献 References
Dm5-HT1A	NP_476802.1	黑腹果蝇 <i>Drosophila melanogaster</i>	Saudou <i>et al.</i> , 1992 ; Blenau and Thamm, 2011
Dm5-HT1B	NP_523789		
Dm5-HT2A	NP_730859		
Dm5-HT2B	NP_649806		
Dm5-HT7	NP_524599		
Aa5-HT7	AAG49292	埃及伊蚊 <i>Aedes aegypti</i>	Pietrantonio <i>et al.</i> , 2001
Am5-HT1A	NP_001164579	蜜蜂 <i>Apis mellifera</i>	Blenau and Thamm, 2011
Am5-HT2A	NP_001189389		
Am5-HT2B	NP_001191178		
Am5-HT7	NP_001071289		
Ap5-HT1A	ABY85410	柞蚕 <i>Antheraea pernyi</i>	Hiragaki, 2009
Ap5-HT1B	ABY85411		
Gb5-HT1A	BAJ83479	地中海蟋蟀 <i>Gryllus bimaculatus</i>	Watanabe <i>et al.</i> , 2011
Gb5-HT1B	BAJ83480		
Gb5-HT2A	BAJ83481		
Gb5-HT2B	BAK64413		
Gb5-HT7	BAJ83482		
Pa5-HT1A	CAX65666	美洲大蠊 <i>Periplaneta americana</i>	Troppmann <i>et al.</i> , 2010
Tc5-HT1A	XP_967449	赤拟谷盗 <i>Tribolium castaneum</i>	Vleugels <i>et al.</i> , 2013
Tc5-HT1B	XP_972856		
Tc5-HT2A	XP_972327		
Tc5-HT2B	EFA04642		
Tc5-HT7	XP_966577		

表 2 待确认亚型的昆虫 5-HT 受体蛋白序列信息

Table 2 The protein sequence information of the insect 5-HT receptors need be verified

物种 Species	登录号 Accession number	GenBank 基因名称 GenBank gene name	本文确定受体亚型* Identified receptor subtype
豌豆蚜 <i>Acyrtosiphon pisum</i>	XP_001949725	PREDICTED: 5-hydroxytryptamine receptor-like	Acp5-HT1A
	XP_001947553	PREDICTED: 5-hydroxytryptamine receptor 2B-like	Acp5-HT2A
	XP_003245686	PREDICTED: 5-hydroxytryptamine receptor 2C-like	Acp5-HT2B
	XP_003241835	PREDICTED: 5-hydroxytryptamine receptor 1-like	Acp 5-HT7
埃及伊蚊 <i>Aedes aegypti</i>	XP_001653194	5-hydroxytryptamine receptor 2	Aa5-HT1A
	XP_001662208	5-hydroxytryptamine 2 receptor	Aa5-HT2B
	XP_308623	AGAP007136-PA	Ag5-HT1A
冈比亚按蚊 <i>Anopheles gambiae</i>	XP_317820	AGAP011481-PA	Ag5-HT1B
	XP_307953	AGAP002232-PA	Ag5-HT2A
	XP_313129	AGAP004223-PA	Ag5-HT7
	XP_001845511	5-hydroxytryptamine receptor 2	Cq5-HT1A
致倦库蚊 <i>Culex quinquefasciatus</i>	XP_001863271	5-hydroxytryptamine 2 receptor	Cq5-HT2B
	XP_001845510	5-hydroxytryptamine receptor 2B	N
	XP_001866063	5-hydroxytryptamine receptor 1	Cq5-HT7
	XP_001863625	Serotonin receptor	N
家蚕 <i>Bombyx mori</i>	NP_001037502	5-hydroxytryptamine receptor	Bm5-HT1B
烟芽夜蛾 <i>Heliothis virescens</i>	Q25190	5-hydroxytryptamine receptor	Hv5-HT1A
	ABI33823	Serotonin receptor	Hv5-HT1B
	XP_003487639	PREDICTED: 5-hydroxytryptamine receptor 2B-like	Bi5-HT1A
熊蜂 <i>Bombus impatiens</i>	XP_003488809	5-hydroxytryptamine receptor 2B-like	Bi5-HT2A
	XP_003492437	PREDICTED: 5-hydroxytryptamine receptor 1-like, partial	Bi5-HT7 Part1
	XP_003494336	PREDICTED: 5-hydroxytryptamine receptor 1-like, partial	Bi5-HT7 Part2
	XP_003487423	PREDICTED: 5-hydroxytryptamine receptor-like	N
	XP_003400301	PREDICTED: 5-hydroxytryptamine receptor 2B-like	Bt5-HT1A
欧洲熊蜂 <i>Bombus terrestris</i>	XP_003397808	PREDICTED: 5-hydroxytryptamine receptor 2B-like isoform 2	Bt5-HT2A
	XP_003398431	PREDICTED: 5-hydroxytryptamine receptor 1A-like	Bt5-HT2B
	XP_003402761	PREDICTED: 5-hydroxytryptamine receptor 1-like	Bt5-HT7
	XP_003425665	PREDICTED: 5-hydroxytryptamine receptor 2A	Nv5-HT1A
丽蝇蛹集金小蜂 <i>Nasonia vitripennis</i>	XP_001603891	PREDICTED: 5-hydroxytryptamine receptor-like	Nv5-HT1B
	XP_003426713	PREDICTED: 5-hydroxytryptamine receptor 7	N
	XP_001607771	PREDICTED: 5-hydroxytryptamine receptor 2C-like	Nv5-HT2B
	XP_001606275	PREDICTED: 5-hydroxytryptamine receptor 1-like	Nv5-HT7

续表 2 (Table 2 continued)

物种 Species	登录号 Accession number	GenBank 基因名称 GenBank gene name	本文确定受体亚型* Identified receptor subtype
切叶蚁 <i>Acromyrmex echinator</i>	EGI65871	5-hydroxytryptamine receptor	Ae5-HT1A
	EGI66124	5-hydroxytryptamine receptor 2A	Ae5-HT2B Part1
	EGI66126	5-hydroxytryptamine receptor 2B	Ae5-HT2B Part2
	EGI62773	5-hydroxytryptamine receptor 1D	N
	EGI63913	5-hydroxytryptamine receptor 1	Ae5-HT7
	EGI62142	5-hydroxytryptamine receptor 2A	N
	EGI69067	5-hydroxytryptamine receptor 7	N
佛罗里达弓背蚁 <i>Camponotus floridanus</i>	EFN60775	5-hydroxytryptamine receptor	Cf5-HT1A
	EFN63485	5-hydroxytryptamine receptor 2B	Cf5-HT2B
	EFN63324	5-hydroxytryptamine receptor 1	Cf5-HT7
印度跳蚁 <i>Harpegnathos saltator</i>	EFN89434	5-hydroxytryptamine receptor	Hs5-HT1A
	EFN88289	5-hydroxytryptamine receptor 1	Hs5-HT7
	EFN80758	5-hydroxytryptamine receptor 2B	Hs5-HT2B Part1
	EFN80760	5-hydroxytryptamine receptor 2A	Hs5-HT2B Part2
人体虱 <i>Pediculus humanus corporis</i>	XP_002431529	5-hydroxytryptamine 2 receptor, putative	Ph5-HT2A

N 表示该序列经验证发现不是昆虫 5-HT 受体，或者受体亚型尚难确认。
N shows that the sequence not belong to insect 5-HT receptors or is difficult to be confirmed the subtype just now after being verified.

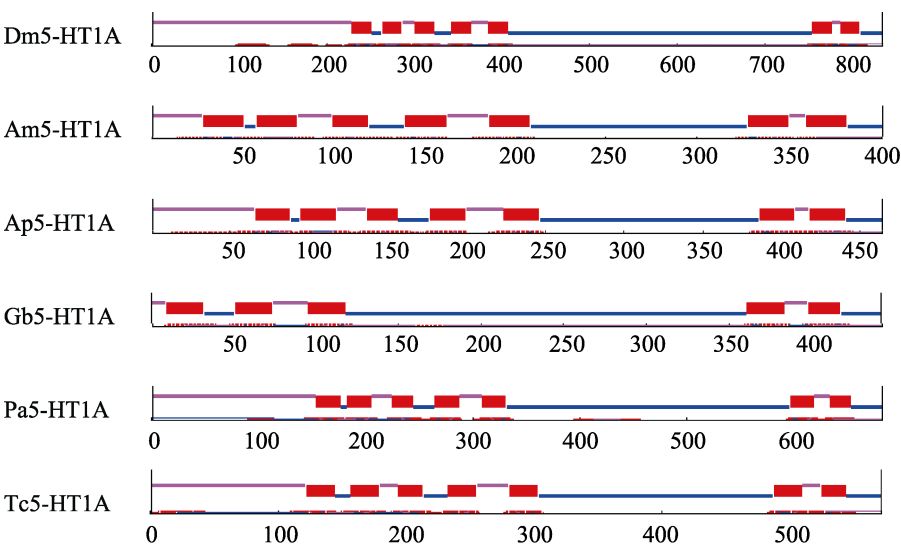


图 1 6 种昆虫 5-HT1A 受体蛋白的跨膜区域预测
Fig. 1 The predicted transmember regions of the 5-HT1A receptor proteins of six insect species
Dm：黑腹果蝇；Am：蜜蜂；Ap：柞蚕；Gb：地中海蟋蟀；Pa：美洲大蠊；Tc：赤拟谷盗。下图同。
Dm: *Drosophila melanogaster*; Am: *Apis mellifera*; Ap: *Antheraea pernyi*; Gb: *Gryllus bimaculatus*; Pa: *Periplaneta Americana*; Tc: *Tribolium castaneum*. The same below.



图 2 5 种昆虫 5-HT1A 受体氨基酸序列比对和保守区域分析

Fig. 2 The multiple sequence alignment and the conserved domains analysis of the amino acid sequence of 5-HT1A receptor of five insect species

图中红框内序列表示钙调蛋白结合位点, 绿色粗线之下序列表示跨膜区域。

The sequences in the red frame is the CaM-binding site, and the sequences under the green thick line is the transmembrane domain.

人 5-HT 受体的 10 个亚型氨基酸序列进行进化分析, 并用黑腹果蝇 *D. melanogaster* ninaE-encoded rhodopsin 1 (DmninaE) 和 FMRFamide receptor (DmFR) 两个氨基酸序列作为进化树的外围序列。分析结果表明, 昆虫 5-HT 受体亚型可以分为 3 个进化分支: 5-HT1 (5-HT1A 和 5-HT1B)、5-HT2 (5-HT2A 和 5-HT2B) 和 5-HT7。5-HT1A 和 5-HT1B 之间以及 5-HT2A 和 5-HT2B 之间的同源性非常高。相对于 5-HT2, 5-HT1 和 5-HT7 之间同源性较高。在同一类型中, 昆虫受体蛋白

与人类受体蛋白属于不同的进化分支。

2.4 疑似昆虫 5-HT 受体蛋白序列的验证

昆虫 5-HT 受体蛋白的系统进化分析间接证明了表 1 中蛋白序列的注释信息比较准确, 另外还可以用于确认表 2 中蛋白序列属于何种受体亚型。例如埃及伊蚊 XP_001653194 序列在 NCBI 数据库中的注释名称为 5-hydroxytryptamine receptor 2, 作者将该序列和上述序列一起用于构建进化树 (图 3), 发现该序列属于昆虫 5-HT1

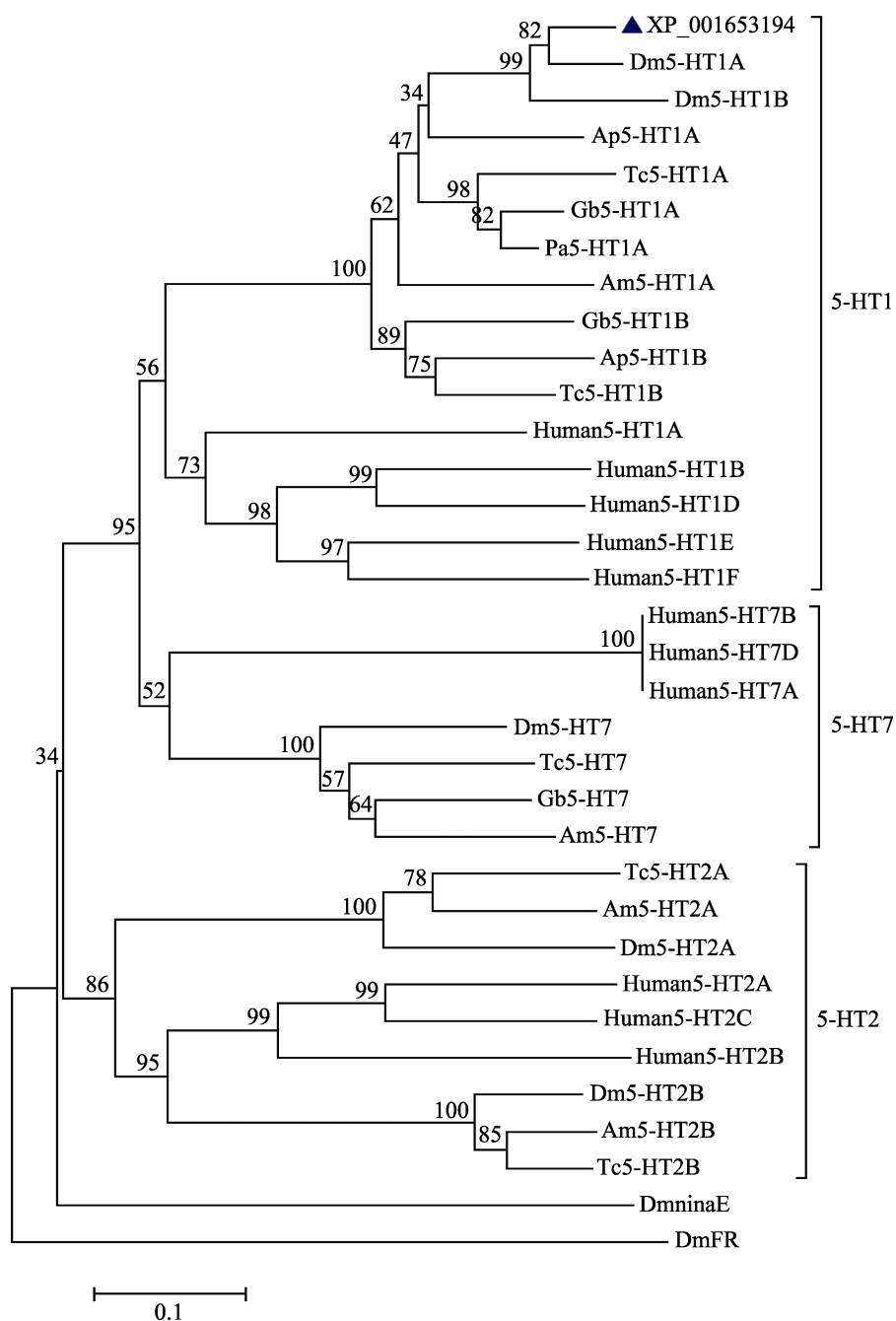


图 3 昆虫 5-HT 受体蛋白的系统进化树构建

Fig. 3 The phylogenetic tree of the insect 5-HT receptor proteins

图中比例尺表示进化树分支间的遗传距离 (0.1 表示 10% 遗传距离)。图 4 同。

The scale bar allows conversion of branch lengths in the dendrogram to genetic distances between clades (0.1=10% genetic distance). The same with Fig.4.

分支的 5-HT1A 亚型, 与果蝇 Dm5-HT1A 氨基酸序列的同源性达到 82%。本文采用上述的多序列比对和进化树构建的方法对表 2 中的蛋白序列逐一进行了同源性和保守性分析, 分别确认了

属于何种亚型。结果发现表 2 中大部分序列的注释有误, 47 个蛋白序列中确认了 40 个序列属于昆虫 5-HT 受体的某种亚型, 未能确认的 7 个序列都是属于具有 7 个跨膜区域的 G 蛋白偶联受

体,但不一定为 5-HT 受体,例如切叶蚁 EGI62773 序列在 NCBI 的 BLAST 结果表明很有可能为章鱼胺受体 (Octopamine receptor)。

2.5 5-HT 受体在不同昆虫间的亲缘性关系分析

统计表 1 和表 2 中明确为 5-HT 受体的序列,目前已有 17 种昆虫的 5-HT1A 被发现,5-HT1B、5-HT2A、5-HT2B 和 5-HT7 分别在 8、9、12 和 14 种昆虫中被确认 (表 3)。然后将已明确的同种亚型序列构建进化树来分析该亚型在不同昆虫间的亲缘进化情况。以 5-HT1A 为例,将 16 个 5-HT1A 序列 (剔除了 1 个片段较短的序列) 和 5 种人 5-HT1 亚型序列进行比对分析后构建进化树,同样以 DmninaE 和 DmFR 为外围蛋白,发现分类上同属一个目的昆虫 5-HT1A 序列的亲缘性较近,如双翅目 (Diptera) 的埃及伊蚊 Aa5-HT1A、冈比亚按蚊 Ag5-HT1A、致倦库蚊 Cq5-HT1A 和黑腹果蝇 Dm5-HT1A 在一个进化分支上,鳞翅目 (Lepidoptera) 的柞蚕 Ap5-HT1A 和烟芽夜蛾 Hv5-HT1A 的同源性非常高,属于膜翅目 (Hymenoptera) 的蜂类和蚁类的 5-HT1A 蛋白之间的亲缘性较近 (图 4)。对其他亚型进行类似分析,同样也发现了分类地位上相近的昆虫种的 5-HT 受体亚型的亲缘性也较近这样现象。

表 3 已确认为昆虫 5-HT 受体的蛋白序列统计
Table 3 The summary of the verified protein sequences of insect 5-HT receptors

受体亚型 Receptor subtype	已明确注释的昆虫种数 Number of insect species verified
5-HT1A	17
5-HT1B	8
5-HT2A	9
5-HT2B	12
5-HT7	14

3 讨论

昆虫 5-HT 受体蛋白隶属于具有 7 个跨膜区域的 G 蛋白偶联受体。而 G 蛋白偶联受体是动物体内最大的蛋白质超家族,有 5 个亚家族:类

视紫红质受体、类分泌素受体、亲代谢性谷氨酸盐和信息素受体、真菌信息素受体和 cAMP 受体 (cAMP receptor) (郭志云等, 2004)。其中类视紫红质受体又分 19 个子类,如生物胺类受体、视蛋白、嗅觉受体和味觉受体等。昆虫体内的生物胺主要分为酪胺、5-HT、章鱼胺、多巴胺和组胺。这些 G 蛋白偶联受体在 NCBI 的保守域数据库 (Conserved domain database) 里检索都显示为 7TM (跨膜) 家族。由于 G 蛋白偶联受体的种类繁多,成员数据庞大,很多受体在保守区域序列相似度较高,导致目前来自于昆虫基因组的 5-HT 受体基因的很多序列的注释不是很准确。例如本文表 2 中有些疑似昆虫 5-HT 受体蛋白序列,经比对验证可能属于 Adrenergic receptor、Tyramine receptor、Octopamine receptor、Neuropeptide Y receptor 等,而这些受体也都属于 G 蛋白偶联受体。因此生物信息学在 G 蛋白偶联受体蛋白序列研究中非常有用,而且随着基因组序列数据的快速增长,其作用显得愈加重要。通过已知的 GPCR 蛋白或核酸序列作为“诱饵”,利用蛋白序列之间的相似关系,可以寻找到更多的 GPCR 编码序列,将这些预测所得的序列添加到已知蛋白家族数据库中,可以为生物学实验提供重要的参考信息 (范艺, 2010)。

随着分子生物学和生物信息学的蓬勃发展,在新药剂开发方面引入了新思路和新技术 (Meyer *et al.*, 2012)。目前人类药物开发中,以 5-HT 受体为靶标开发了一系列药物,用于治疗多种疾病,主要集中在精神疾病领域,如抑郁症、精神分裂症、药物依赖性病人以及记忆减退等 (宋清等, 2010)。昆虫体内专一性分子靶标的利用是创制高选择性杀虫剂的基础 (高希武等, 2010)。昆虫 5-HT 受体亚型的信号转导机制具有专化性:例如在果蝇中,5-HT1A 和 5-HT1B 受体的激活导致 cAMP 形成的下降和 IP3 的上升,5-HT7 受体的激活导致 cAMP 形成的上升,5-HT2 受体的激活可能刺激磷脂酶 C 导致 IP3 的上升 (Watanabe *et al.*, 2011)。现已有学者开始关注基于昆虫 5-HT 受体的配体来开发新杀虫剂,例如 Cai 等 (2009) 选择 5-HT 受体的配体

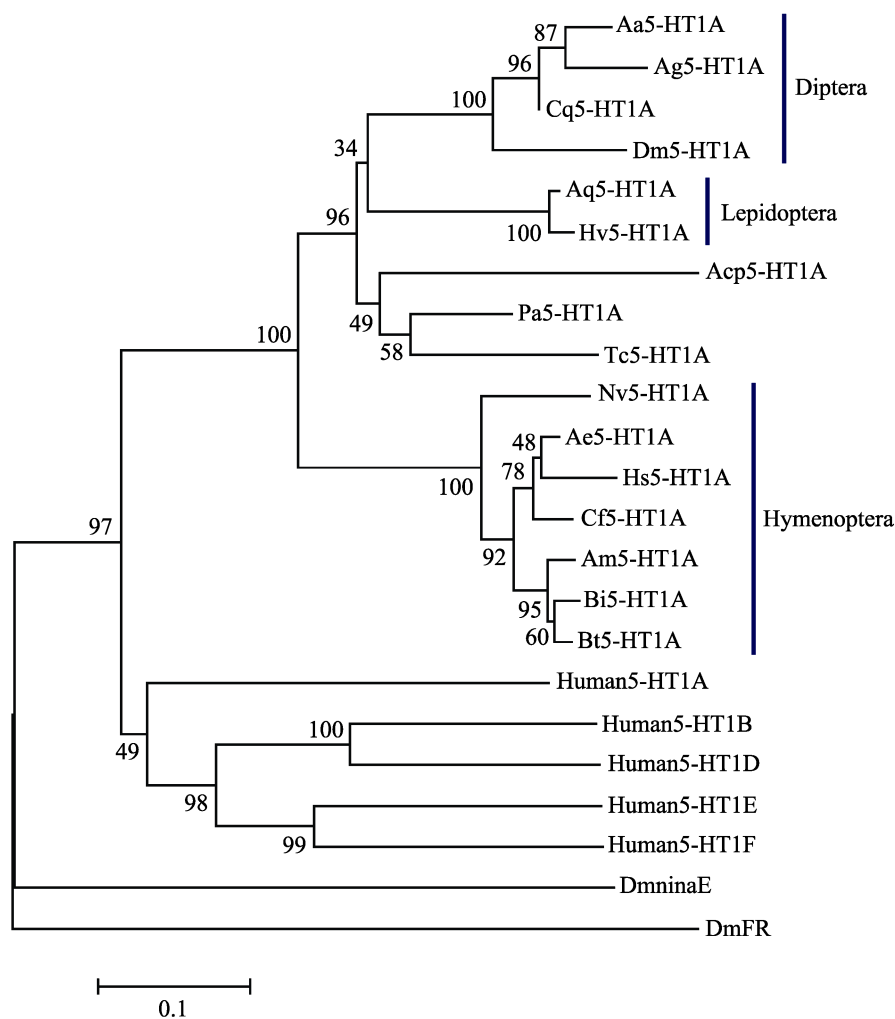


图 4 昆虫 5-HT1A 受体蛋白的系统发育树

Fig. 4 The phylogenetic tree of the insect 5-HT1A receptor proteins

PAPP 为先导化合物, 进行结构优化开发小分子农药, 筛选出 23 个对粘虫有活性的化合物。本文通过昆虫 5-HT 受体蛋白的系统进化分析, 发现同种亚型的昆虫 5-HT 受体蛋白与人类受体蛋白属于不同的进化分支, 推想昆虫 5-HT 受体可以作为高选择性杀虫剂开发的分子靶标, 本文中对昆虫 5-HT 受体蛋白的生物信息学分析也为基于昆虫 5-HT 受体靶标的新农药创制提供重要参考依据。

参考文献 (References)

Blenau W, Thamm M, 2011. Distribution of serotonin (5-HT) and its receptors in the insect brain with focus on the mushroom bodies. lessons from *Drosophila melanogaster* and *Apis mellifera*.

Arthropod Structure & Development, 40(5): 381–394.

Brody T, Cravchik A, 2000. *Drosophila melanogaster* G protein-coupled receptors. *The Journal of Cell Biology*, 150(2): 83–88.

Cai M, Li Z, Fan F, Huang Q, Shao X, Song G, 2009. Design and synthesis of novel insecticides based on the serotonergic ligand 1-[(4-Aminophenyl) ethyl]-4-[3-(trifluoromethyl) phenyl] piperazine (PAPP). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58(5): 2624–2629.

Clark T, Lawecki J, Shepherd J, Hirschler A, Samandu T, 2009. Effects of serotonergic agents on survival and hemolymph composition of the larval mosquito *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in vivo: does serotonin regulate hemolymph acid-base homeostasis? *Journal of Experimental Biology*, 212(22): 3728–3736.

- Coast G, 2011. Serotonin has kinin-like activity in stimulating secretion by Malpighian tubules of the house cricket *Acheta domestica*. *Peptides*, 32(3): 500–508.
- Falibene A, Rössler W, Josens R, 2012. Serotonin depresses feeding behaviour in ants. *Journal of Insect Physiology*, 58(1): 7–17.
- Fan Y, 2010. Bioinformatics analyses of G protein-coupled receptors. Master degree thesis. Hangzhou: Zhejiang University. [范艺, 2010. 生物信息学在 G 蛋白偶联受体功能研究中的运用. 硕士学位论文. 杭州: 浙江大学.]
- Gao XW, Han ZJ, Qiu XH, Liu ZW, 2010. Progress and perspective in insect toxicology. *Chinese Bulletin of Entomology*, 47(3): 431–434. [高希武, 韩召军, 邱星辉, 刘泽文, 2010. 昆虫毒理学发展与展望. 昆虫知识, 47(3): 431–434.]
- Gao ZY, Zhang HY, Liang L, 2004. Structure and function of G-protein coupled receptor. *Chemistry of Life*, 24(5): 412–414. [郭志云, 张怀渝, 梁龙, 2004. G 蛋白偶联受体的结构与功能. 生命的化学, 24(5): 412–414.]
- Hiragaki S, Kawabe Y, Takeda M, 2009. Molecular cloning and expression analysis of two putative serotonin receptors in the brain of *Antheraea pernyi* pupa. *International Journal of Wild Silkworm and Silk*, 13(1): 1–14.
- Meyer JM, Ejendal KFK, Avramova LV, Garland-Kuntz EE, Giraldo-Calderón GI, Brust TF, Watts VJ, Hill CA, 2012. A “Genome-to-Lead” approach for insecticide discovery: pharmacological characterization and screening of *Aedes aegypti* D1-like dopamine receptors. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 6(1): e1478.
- Pietrantonio P, Jagge C, McDowell C, 2001. Cloning and expression analysis of a 5HT7-like serotonin receptor cDNA from mosquito *Aedes aegypti* female excretory and respiratory systems. *Insect Molecular Biology*, 10(4): 357–369.
- Saudou F, Boschert U, Amlaiky N, Plassat JL, Hen R, 1992. A family of *Drosophila* serotonin receptors with distinct intracellular signalling properties and expression patterns. *The EMBO Journal*, 11(1): 7–17.
- Song Q, Zhang XW, Zhang R, 2010. Current research status of 5-hydroxytryptamine receptors and their subtype. *Gansu medical Journal*, 29(1): 1–4. [宋清, 张晓文, 张绒, 2010. 5-羟色胺受体及亚型的研究现状. 甘肃医药, 29(1): 1–4.]
- Thamm M, Balfanz S, Scheiner R, Baumann A, Blenau W, 2010. Characterization of the 5-HT 1A receptor of the honeybee (*Apis mellifera*) and involvement of serotonin in phototactic behavior. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 67(14): 2467–2479.
- Troppmann B, Balfanz S, Baumann A, Blenau W, 2010. Inverse agonist and neutral antagonist actions of synthetic compounds at an insect 5-HT1 receptor. *British Journal of Pharmacology*, 159(7): 1450–1462.
- Watanabe T, Sadamoto H, Aonuma H, 2011. Identification and expression analysis of the genes involved in serotonin biosynthesis and transduction in the field cricket *Gryllus bimaculatus*. *Insect Molecular Biology*, 20(5): 619–635.
- Vleugels R, Lenaerts C, Baumann A, Vanden Broeck J, Verlinden H, 2013. Pharmacological characterization of a 5-HT1-type serotonin receptor in the red flour beetle, *Tribolium castaneum*. *PLoS ONE* 8(5): e65052.