小鼠基因组中犁鼻器受体 *V2R* 基因的分布和序列分析

杨 晖 张亚平 *

(中国科学院昆明动物研究所细胞与分子进化重点实验室, 昆明 650223; 中国科学院研究生院, 北京 100049; 云南大学省部共建生物资源保护与利用国家重点实验室培育基地, 昆明 650091. * 联系人, E-mail: zhangyp1@263.net.cn)

摘要 犁鼻器受体 1 (*V1R*)和犁鼻器受体 2 (*V2R*)被认为是哺乳动物犁鼻器中执行信息素感受功能的两个多基因受体超家族, 它们编码 7 次跨膜的 G 蛋白偶联受体. 在大鼠和小鼠中已经发现了 3 个 *V2R* 基因家族. 本研究对最近更新的小鼠基因组数据库进行搜索, 获得 63 个可能的 *V2R* 功能基因, 其中新发现了 3 个 *V2R* 基因, 并且这 3 个基因构成 *V2R* 超家族中的一个新家族. 此外, 对这些基因在基因组上的分布以及序列保守性特征进行了分析, 为 *V2R* 的功能域研究提供了部分线索, 并将对信息素受体的功能研究和全面揭示信息素感知的分子机制提供一定帮助.

关键词 小鼠 犁鼻器受体 2 (*V2R*) 基因家族

信息素是一类在同种内个体间传递的物质, 可引发群体内与个体交流和生殖相关的一系列生理和行为变化^[1]. 在哺乳动物中, 虽然一些信息素可以被主要嗅觉系统(main olfactory system, MOS)所感知, 但是大部分信息素仍然是通过犁鼻器(vomerolnasal organ, VNO)来识别, 因此, 犁鼻器被认为是感受信息素信号的主要器官^[2]. 在哺乳动物犁鼻器中已经鉴别出两类不同的信息素受体 *V1R* 和 *V2R*, 它们都属于 G 蛋白偶联受体^[3-6]. 这两个基因超家族的成员都在感觉神经元中表达, 但表达 *V1R* 和 *V2R* 的神经元细胞分别位于犁鼻器表皮基部与顶部区域, 相互间并没有重叠^[2,7]. *V1R* 没有内含子, 在位于犁鼻器表皮顶部的神经元细胞层与 $G_{\alpha 12}$ 亚基共表达. 以之形成对比的是, *V2R* 由多个外显子编码, 在犁鼻器表皮基部神经元细胞层与 $G_{\alpha 0}$ 亚基共表达, 并且 *V2R* 基因编码的蛋白质具有很长的膜外疏水氨基酸端区域. 目前的研究显示, *V1R* 主要与挥发性小分子结合, 而 *V2R* 则主要与多肽类物质结合^[8-12]. 这一特征表明, *V1R* 和 *V2R* 在信息素感受信号传导途径中可能具有不同的功能. 因此, 要全面揭示信息素交流的机制, 有必要对 *V1R* 和 *V2R* 都进行细致的研究.

由于 *V1R* 编码区没有内含子, 结构简单, 相对比较容易通过生物信息学的计算方法将它们从基因组序列中鉴别出来, 目前已经有很多对不同物种中 *V1R* 基因家族概况的研究^[13-18]. 相比之下, *V2R* 复杂的多外显子结构使得将它们从基因组序列中鉴别出来变

得困难, 因此目前对 *V2R* 的了解还十分匮乏. 通过综合运用多种生物信息学手段, 我们曾对大小鼠中 *V2R* 基因家族的概况进行过研究^[19]. 随着基因组测序计划的深入, 测序覆盖率和精细度都大幅提高, 以前的一些测序错误也得到更正, 为从基因组水平上研究 *V2R* 基因超家族带来了一个新的契机, 本研究重新搜索了最新的小鼠基因组数据库, 并对假定的 *V2R* 功能基因在染色体上的分布和序列保守特征进行分析. 此外, 本研究还发现了 3 个新的 *V2R* 基因, 属于一个新家族, 为 *V2R* 超家族增加了新的成员.

1 方法

() 数据库搜索及 *V2R* 基因的鉴别. 用先前报道过的小鼠 *V2R* 基因^[19]检索最新的小鼠基因组数据库(<http://genome.cse.ucsc.edu/>, Aug 2005 Assembly)中的有关基因, 用 UCSC 的 BLAT 程序^[20]寻找含有这些基因同源片段的基因组序列区域. 为了准确定位这些基因, 并识别它们的外显子/内含子结构, 把含有这些基因同源片段的基因组序列区域和已知的 *V2R* mRNA 序列在 NCBI Spidey 网站 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/IEB/Research/Ostell/Spidey/>) 上进行 mRNA 和基因组序列的比对^[21]. 用 BLAT 搜索和 Spidey 比对增加了找到 *V2R* 基因家族同源成员的可能性. 此外, 将得到的 DNA 序列翻译成蛋白质序列, 用 TMHMM 方法^[22]进行跨膜结构预测. 该步骤用以检验这些序列是否具备 G 蛋白偶联受体最基本的特征——7 次跨

膜区结构。最后,把鉴别出来的可能基因都对GenBank的非冗余库进行BLAST分析,以确定它们确实是V2R基因。以上步骤大大增加了基因预测的可信度,因此,我们认为最后获得的序列都是犁鼻器受体V2R基因。

在新的基因组数据库版本中,只有*mV2R59*存在,而原来发现的其在另一条染色体5_random上的重复拷贝*mV2R60*在新版本的数据库中不再存在。同时,原先只有一个拷贝的*mV2R56*基因在新的数据库中出现了两个不同的位置。此外,我们还发现了3个新的具有完整可读框的基因*mV2R84*, *mV2R85*和*mV2R86*。对比新旧版本的数据,我们发现,在旧版本中这些序列由于插入一个或两个核苷酸造成移码突变,可读框提前终止,而被认为是假基因。对于以上这些情况,最可能的解释是由于前期基因组数据在测序和装配处理过程中存在错误,而在最新的版本中得以更正。因此,我们去掉了*mV2R60*,保留了新发现的3个基因。由于在V1R基因家族中也存在两个不同位置的基因序列完全一样的情况^[1,8],原来*mV2R56*的重复基因*mV2R83*也保留了。

() 系统发育关系和序列分析。将得到的DNA序列翻译成氨基酸序列,用CLUSTAL_X^[23]软件进行比对,并进行手工调整以减少缺刻(gap)。系统发育关系的构建和距离计算使用MEGA3.1软件包^[24]进行。跨膜区结构预测在TMHMM Server v2.0 (<http://www.cbs.dtu.dk/services/TMHMM/>)进行。蛋白序列标识(protein logo)的绘制和分析在<http://www.cbs.dtu.dk/~gorodkin/appl/plogo.html>网站上完成。

2 结果

2.1 小鼠基因组中的V2R功能基因

利用小鼠基因组测序计划,结合多种生物信息学预测方法,我们在最新的小鼠基因组数据库(Aug 2005 Assembly)中对犁鼻器受体V2R基因进行搜索。由于V2R基因的多外显子结构,我们采取了一系列步骤来确保得到可靠的预测结果。在搜索中得到大约200条可能的V2R基因序列,其中63个具有完整的可读框(ORF),并且符合以上步骤的要求,因此,认为这63个基因就是小鼠基因组中的V2R功能基因。

对比在旧版本中搜索的结果,原先位于染色体5_random的*mV2R60*和位于Un_random的*mV2R1*在新版本中都不再存在。由于这两个位置本身并未得

到确定,很可能新的基因组序列更新之后更正了原先的错误,因此在新的结果中,我们也去掉了这两条序列。此外,我们还得到了*mV2R56*的一个重复拷贝*mV2R83*,以及3个新的V2R基因*mV2R84*, *mV2R85*和*mV2R86*。所有功能基因都在表1中列出。作为V2R基因家族的代表,我们下面的分析均只对这些功能基因进行。

这63个基因主要分布在8条染色体上,包括染色体3, 5, 6, 7, 10, 14, 17和X,其中,还有两个基因没有被定位到确切的染色体上(表1)。不同染色体上分布的V2R基因数目变化非常大,7号染色体上包含了大约40%的功能基因,而X染色体上只有1个基因(图1)。绝大多数基因在基因组上的长度在15~35 kb之间,而编码蛋白质的外显子长度通常约为2.5 kb。也就是说,V2R基因的内含子长度变化非常大。然而,经过更细致的分析,我们发现在染色体上位置接近的基因具有相近的长度,并且它们在系统发育树上也是成簇相聚的。这些特征强烈支持小鼠V2R基因家族是通过串联重复形成的。

2.2 小鼠V2R中的新家族

为了解V2R基因超家族成员间的关系,用邻接(Neighbor-Joining)法构建了V2R氨基酸序列的系统发育关系,序列间距离用泊松分布模型(Poisson distance)进行估计。得到的无根树显示,这63个基因被分为4个不同的家族,分别命名为家族A, B, C和D(图2(a))。除了A家族以外,家族B, C和D中的基因都分别只来自于惟一的一条染色体:家族B的成员都来自6号染色体,家族C由3号染色体上的基因构成,而家族D则包括来自7号染色体的3个新发现的基因。A家族是小鼠V2R中最大的类群,其成员来自除了3号和6号染色体之外的其他6条染色体,其中主要的枝则由7号染色体上的基因构成(图2(a))。从系统发育树上看,这些家族有很大分化。我们计算了家族之间及其内部的氨基酸序列相似度,结果见表2。每个家族内部的氨基酸相似度都在42%以上,而家族之间的相似度则在25%~42%。对于多基因家族的分类,一种观点认为,具有40%以上氨基酸相似度的序列就可以构成一个家族^[25,26],本研究分类结果正好与之一致。此外,用啮齿动物的代谢型谷氨酸受体(metabotropic glutamate receptor, mGluR)序列作为外群构建的有根树也支持这种分为4个家族的拓扑结构(图2(b))。因此,新发现的3个V2R基因*mV2R84*,

表 1 小鼠基因组中假定的 V2R 功能基因 (UCSC, Aug 2005 Assembly)

基因	染色体	链	起始点	终止点	基因	染色体	链	起始点	终止点
<i>mV2R14</i>	7	+	7110546	7127978	<i>mV2R48</i>	Un_random	+	11273706	11281577
<i>mV2R17</i>	6	+	123685121	123724536	<i>mV2R49</i>	7	+	82730308	82747187
<i>mV2R18</i>	6	+	123761271	123798577	<i>mV2R51</i>	7	-	38110508	38146294
<i>mV2R19</i>	6	+	124007058	124044332	<i>mV2R52</i>	7	+	38409963	38469397
<i>mV2R20</i>	6	-	124173899	124214084	<i>mV2R53</i>	17	+	15875052	15905275
<i>mV2R21</i>	6	+	123345113	123373314	<i>mV2R54</i>	7	-	39186497	39217032
<i>mV2R22</i>	7	-	8582487	8608436	<i>mV2R55</i>	10	+	79257815	79272157
<i>mV2R23</i>	7	+	7402676	7426341	<i>mV2R56</i>	10	+	79032503	79051435
<i>mV2R24</i>	7	-	8742061	8760519	<i>mV2R57</i>	10	+	78822876	78849602
<i>mV2R25</i>	7	-	8631108	8646999	<i>mV2R58</i>	10	+	78921896	78948543
<i>mV2R26</i>	7	+	7203047	7259279	<i>mV2R59</i>	X	-	119312823	119320873
<i>mV2R27</i>	7	-	7900555	7918042	<i>mV2R61</i>	3	-	64404736	64433267
<i>mV2R28</i>	7	-	8126150	8143716	<i>mV2R63</i>	3	-	64262207	64286315
<i>mV2R29</i>	7	-	7796546	7812321	<i>mV2R64</i>	3	-	64534396	64561068
<i>mV2R30</i>	7	-	8692098	8708038	<i>mV2R65</i>	7	-	80861718	80885555
<i>mV2R31</i>	7	+	7303396	7319325	<i>mV2R66</i>	7	-	81057791	81077450
<i>mV2R32</i>	7	-	7673702	7689640	<i>mV2R67</i>	7	-	81143069	81159252
<i>mV2R33</i>	Un_random	-	81004	102388	<i>mV2R68</i>	7	-	81480994	81491376
<i>mV2R34</i>	17	+	20866485	20884467	<i>mV2R69</i>	7	-	81660075	81677269
<i>mV2R35</i>	17	-	20813281	20838610	<i>mV2R70</i>	5	-	108284328	108296340
<i>mV2R36</i>	5	+	108618489	108651860	<i>mV2R71</i>	17	-	55711961	55747449
<i>mV2R37</i>	5	+	108528857	108562954	<i>mV2R74</i>	17	+	16329198	16362440
<i>mV2R38</i>	5	-	107978128	107989686	<i>mV2R75</i>	17	-	16420838	16454902
<i>mV2R39</i>	5	-	108023882	108033442	<i>mV2R76</i>	17	+	16475546	16503703
<i>mV2R4</i>	7	-	7613287	7629278	<i>mV2R77</i>	17	+	16749780	16774538
<i>mV2R40</i>	6	-	123805117	123960341	<i>mV2R81</i>	17	+	17681128	17708371
<i>mV2R41</i>	5	-	108194018	108204912	<i>mV2R82</i>	17	-	18716843	18741079
<i>mV2R42</i>	5	-	108484748	108496032	<i>mV2R83</i>	10	+	79157837	79176769
<i>mV2R43</i>	10	-	129982391	130007946	<i>mV2R84</i>	7	+	11069274	11096467
<i>mV2R44</i>	10	-	129896370	129904808	<i>mV2R85</i>	7	-	11199523	11227158
<i>mV2R46</i>	14	+	46744681	46752559	<i>mV2R86</i>	7	-	11286278	11320880
<i>mV2R47</i>	14	+	46785722	46794531					

mV2R85 和 *mV2R86* 构成了小鼠 V2R 基因超家族中的一个新家族.

2.3 V2R 氨基酸序列的保守性特征

尽管 V2R 具有很长而且变化很大的膜外氨基端区域^[4,5], 小鼠 V2R 成员仍然具有一些保守的氨基酸残基, 这些保守残基既分布在跨膜区域, 也分布在膜外氨基端. 通过计算每个位点上各氨基酸出现的频率, 可以了解各位点上的氨基酸变异情况. 为了直观地显示这个结果, 我们将经过比对的氨基酸序列做了一个序列标识^[27]. 经过比对后的一共 950 个氨基酸位点中, 有 32 个位点是完全保守的, 其中有 25 个都在跨膜区域(图 3), 其余 7 个位于膜外氨基端区域(图

中未显示). 在这些位点中, 有 4 个 (W234, C264, C710 和 K890) 在其他 G 蛋白偶联受体如 mGluR, GPCR6A 和 T1R 中也是保守的. 在膜外环区 EC1 的半胱氨酸(C710, 图 3 中双星号标记)被认为是参与二硫键形成的重要位点^[28]. 其余保守残基在 V2R 中都是一致的, 有可能是这个超家族中独特的保守位点.

3 讨论

3.1 小鼠 V2R 基因家族的基因组分布及其分类

基因组测序计划为研究多基因家族并在物种间对其进行比较提供了极好的机会. 本研究利用小鼠的基因组数据库, 结合多种生物信息学方法的运用,

图1 小鼠 V2R 功能基因在染色体上的分布

图 2 小鼠 V2R 功能基因的系统发育关系

- (a) 无根树显示小鼠中的 63 个 V2R 功能基因分为 4 个家族，来自同一条染色体的基因在树上聚成一簇；
- (b) 以啮齿动物 mGluR 作为外群构建的有根树同样支持 4 个家族的划分

图 3 小鼠 V2R 功能基因的蛋白质序列标识

显示 7 次跨膜区域每个位点上的氨基酸频率. 25 个高度保守的氨基酸残基以星号标记, 在其他 GPCR (mGluRs 和 T1Rs) 中同样保守的两个残基用双星号标记.

<https://engine.scichina.com/doi/10.1360/csb2007-52-1-67>

拟揭示小鼠犁鼻器受体V2R基因家族的组成及其在基因组中的分布. 我们在小鼠基因组中鉴别出来的63个假定的V2R功能基因主要分布在8条染色体上. 同一条染色体上的基因都聚集在一起, 形成若干基因簇(图1). 而系统发育关系也显示, 在染色体分布位置上接近的基因在系统发育树上同样是成簇相聚的. 这是串联重复的一个明显特征, 提示在小鼠中V2R基因家族经历了一个近期扩张的过程. 这与我们先前的研究结果^[19]也是一致的. 本研究鉴别出来的所有V2R基因分成4个类群, 各类群内部的氨基酸相似性都在42%以上, 而类群间的氨基酸相似性在25%~42%(表2). 根据以40%的氨基酸相似性为界线的家族划分法^[25,26], 小鼠V2R基因超家族含4个独立的家族, 分别为家族A、B、C和D. 其中, 新发现的3个基因构成了一个独立的家族D. 无论是基于氨基酸相似性的家族划分法, 还是基于系统发育关系的聚类(图2), 都支持这是一个新的家族. 用这几个新发现的基因作为查询序列对大鼠基因组的搜索, 也得到了两个新基因, 它们在大鼠中同样构成一个新家族. 啮齿动物的V2R基因形成差异如此巨大的几个家族, 暗示着不同家族成员在信息素感受中可能起着不同的作用, 可能有针对性地分别识别不同种类的信息素分子. 然而, 由于目前对信息素分子与相应受体的相互作用机制并不清楚, 这个假设还需要积累更多的实验数据来进行验证.

表2 家族内部及不同家族间的氨基酸相似性(%)

	A	B	C	D
A	42~100			
B	32~42	71~91		
C	25~32	27~31	82~86	
D	31~38	32~35	27~30	88~91

3.2 保守残基和功能域

V2R与V1R的最显著区别就是其具有一个长而高变的膜外氨基端区域, 这个区域被认为是潜在的配体结合域^[4,5]. 作为G蛋白偶联受体(GPCR)超家族的成员之一, V2R也保留了GPCR的一些共同特征. 从整条序列来看, 7次跨膜区域相对保守, 而膜外氨基端则高度变化. 在所有32个保守残基中, 约有78%的保守位点位于跨膜区域, 其中包括一个与二硫键形成有关的半胱氨酸, 该二硫键对于保持普通7次跨膜蛋白质的活化状态的稳定性至关重要^[28,29]. 与

小鼠V1R相比较, V2R中的7次跨膜区域长度相似, 但序列更为保守. 据报道, 在小鼠V1R的跨膜区中只有14个高度保守的氨基酸残基^[14], 保守位点约占其跨膜区域氨基酸总数的5%, 而在小鼠V2R中保守位点的数目则达到了25个, 占跨膜区域氨基酸总数的10%左右. 考虑到V1R跟其他视紫红质类的G蛋白偶联受体一样, 与挥发性分子的结合区域是在跨膜区形成的袋状结构中^[30], 而V2R与配体的相互作用发生在膜外氨基端区域^[4,5], 这一差别也不难理解. V1R需要在跨膜区保持不一样的氨基酸残基, 来识别环境中复杂多样的信息素分子. 从这个意义上来说, 保守的V2R跨膜区暗示在V2R中这个区域可能更多地保持蛋白质结构方面发挥作用, 而不是参与配体识别.

同时, 在小鼠V2R高变的氨基端区域有7个氨基酸残基显示100%的一致性, 其中4个在大鼠V2R中同样高度保守. 与代谢型谷氨酸受体类似^[31], 这个区域可能直接与信息素配体发生相互作用, 因此这些高度保守的氨基酸残基很可能作为非常重要的组件, 在形成与信息素配体结合的袋状结构和/或保持这种结构的稳定性中发挥作用. 随之而来的一项有意思的工作就是从三维结构的水平上来研究这些保守位点周围的氨基酸残基, 因为它们很可能就是与信息素类物质直接发生作用的潜在位点. 遗憾的是, 目前V2R受体蛋白的三维结构尚无报道. 一旦V2R的三级结构得到阐明, 这些问题也有希望得到澄清. 我们的分析为更精确地定位V2R的功能域提供了线索, 同时对信息素受体的功能研究和全面揭示信息素感知的分子机制方面也能提供一定帮助.

致谢 感谢吴东东帮助绘制V2R基因的染色体分布图.

参 考 文 献

- 1 Karlson P, Luscher M. Pheromones: A new term for a class of biologically active substances. *Nature*, 1959, 183(4653): 55—56
- 2 Dulac C, Torello A T. Molecular detection of pheromone signals in mammals: From genes to behaviour. *Nat Rev Neurosci*, 2003, 4(7): 551—562[DOI]
- 3 Dulac C, Axel R. A novel family of genes encoding putative pheromone receptors in mammals. *Cell*, 1995, 83(2): 195—206[DOI]
- 4 Herrada G, Dulac C. A novel family of putative pheromone receptors in mammals with a topographically organized and sexually dimorphic distribution. *Cell*, 1997, 90(4): 763—773[DOI]
- 5 Matsunami H, Buck L B. A multigene family encoding a diverse array of putative pheromone receptors in mammals. *Cell*, 1997, 90(4): 775—784[DOI]

- 6 Ryba N J, Tirindelli R. A new multigene family of putative pheromone receptors. *Neuron*, 1997, 19(2): 371—379[DOI]
- 7 Mombaerts P. Genes and ligands for odorant, vomeronasal and taste receptors. *Nat Rev Neurosci*, 2004, 5(4): 263—278[DOI]
- 8 Del Punta K, Leinders-Zufall T, Rodriguez I, et al. Deficient pheromone responses in mice lacking a cluster of vomeronasal receptor genes. *Nature*, 2002, 419(6902): 70—74[DOI]
- 9 Emes R D, Beatson S A, Ponting C P, et al. Evolution and comparative genomics of odorant- and pheromone-associated genes in rodents. *Genome Res*, 2004, 14(4): 591—602[DOI]
- 10 Leinders-Zufall T, Lane A P, Puche A C, et al. Ultrasensitive pheromone detection by mammalian vomeronasal neurons. *Nature*, 2000, 405(6788): 792—796[DOI]
- 11 Leinders-Zufall T, Brennan P, Widmayer P, et al. MHC class peptides as chemosensory signals in the vomeronasal organ. *Science*, 2004, 306(5698): 1033—1037[DOI]
- 12 Boschat C, Pelofi C, Randin O, et al. Pheromone detection mediated by a V1R vomeronasal receptor. *Nat Neurosci*, 2002, 5(12): 1261—1262[DOI]
- 13 Rodriguez I, Mombaerts P. Novel human vomeronasal receptor-like genes reveal species-specific families. *Curr Biol*, 2002, 12(12): R409—R411[DOI]
- 14 Rodriguez I, Del Punta K, Rothman A, et al. Multiple new and isolated families within the mouse superfamily of V1R vomeronasal receptors. *Nat Neurosci*, 2002, 5(2): 134—140[DOI]
- 15 Grus W E, Shi P, Zhang Y P, et al. Dramatic variation of the vomeronasal pheromone receptor gene repertoire among five orders of placental and marsupial mammals. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(16): 5767—5772[DOI]
- 16 Grus W E, Zhang J. Rapid turnover and species-specificity of vomeronasal pheromone receptor genes in mice and rats. *Gene*, 2004, 340(2): 303—312[DOI]
- 17 Young J M, Kambere M, Trask B J, et al. Divergent V1R repertoires in five species: Amplification in rodents, decimation in primates, and a surprisingly small repertoire in dogs. *Genome Res*, 2005, 15(2): 231—240[DOI]
- 18 Shi P, Bielawski J P, Yang H, et al. Adaptive diversification of vomeronasal receptor 1 genes in rodents. *J Mol Evol*, 2005, 60(5): 566—576[DOI]
- 19 Yang H, Shi P, Zhang Y P, et al. Composition and evolution of the V2R vomeronasal receptor gene repertoire in mice and rats. *Genomics*, 2005, 86(3): 306—315[DOI]
- 20 Kent W J. BLAT: The BLAST-like alignment tool. *Genome Res*, 2002, 12(4): 656—664[DOI]
- 21 Wheelan S J, Church D M, Ostell J M. Spidey: A tool for mRNA-to-genomic alignments. *Genome Res*, 2001, 11(11): 1952—1957
- 22 Sonnhammer E L, von Heijne G, Krogh A. A hidden Markov model for predicting transmembrane helices in protein sequences. *Proc Int Conf Intell Syst Mol Biol*, 1998, 6: 175—182
- 23 Thompson J D, Gibson T J, Plewniak F, et al. The CLUSTAL_X windows interface: Flexible strategies for multiple sequence alignment aided by quality analysis tools. *Nucleic Acids Res*, 1997, 25(24): 4876—4882[DOI]
- 24 Kumar S, Tamura K, Nei M. MEGA3: Integrated software for molecular evolutionary genetics analysis and sequence alignment. *Brief Bioinform*, 2004, 5(2): 150—163[DOI]
- 25 Nebert D W, Nelson D R, Coon M J, et al. The P450 superfamily: Update on new sequences, gene mapping, and recommended nomenclature. *DNA Cell Biol*, 1991, 10(1): 1—14
- 26 Lancet D, Ben-Arie N. Olfactory receptors. *Curr Biol*, 1993, 3(10): 668—674[DOI]
- 27 Schneider T D, Stephens R M. Sequence logos: A new way to display consensus sequences. *Nucleic Acids Res*, 1990, 18(20): 6097—6100[DOI]
- 28 Baldwin J M. Structure and function of receptors coupled to G proteins. *Curr Opin Cell Biol*, 1994, 6(2): 180—190[DOI]
- 29 Davidson J S, Flanagan C A, Becker, II, et al. Molecular function of the gonadotropin-releasing hormone receptor: Insights from site-directed mutagenesis. *Mol Cell Endocrinol*, 1994, 100(1-2): 9—14[DOI]
- 30 Del Punta K, Rothman A, Rodriguez I, et al. Sequence diversity and genomic organization of vomeronasal receptor genes in the mouse. *Genome Res*, 2000, 10(12): 1958—1967[DOI]
- 31 O'Hara P J, Sheppard P O, Thogersen H, et al. The ligand-binding domain in metabotropic glutamate receptors is related to bacterial periplasmic binding proteins. *Neuron*, 1993, 11(1): 41—52[DOI]