

PCR 和 ELISA 法检测 IL-17 诱导的 IL-6、CXCL2 和 CCL20 的产生;用 NEDD4L 敲除的小鼠构建葡聚糖硫酸钠(dextran sulfact sodium, DSS)诱导结肠炎的动物模型,监测小鼠体重、粪便性状及便血,分别在第 5、7、9 天处死小鼠,测量结肠长度,检测结肠的病理变化;收集 29 例溃疡性结肠炎组织样本,用免疫组化检测 NEDD4L 在结肠组织中的表达。

**【结果】** 在 HeLa 细胞和 MEF 细胞中, NEDD4L 的缺失上调了 IL-17 诱导的 IL-6、CXCL2、CCL20 的产生( $P < 0.05$ )。NEDD4L 缺失的小鼠用 DSS 诱导结肠炎后体重下降更为显著( $P < 0.001$ ),病理评分也更高( $P < 0.05$ ),组织切片观察可见炎症反应更为剧烈。溃疡性结肠炎患者结肠黏膜上皮细胞的 NEDD4L 表达下降( $P < 0.05$ )。

**【结论】** NEDD4L 可负向调控 IL-17 诱导的细胞因子和趋化因子的产生, NEDD4L 的低表达可能促进溃疡性结肠炎的发生和发展。

**关键词:** NEDD4L; 溃疡性结肠炎; IL-17

S-2 生物化学和分子生物学, 细胞生物学, 基础免疫学, 遗传学

A-S2-1

## 人去乙酰化酶 SIRT1 底物位点预测

杨 越<sup>1</sup>, 吴 峥<sup>2</sup>; 指导教师: 李婷婷

1. 北京大学 2011 级基础医学

2. 北京大学 2009 级临床医学

**【目的】** 本研究相关的 SIRT1 去乙酰化酶属于 NAD<sup>+</sup> 依赖的非经典型组蛋白去乙酰基酶, 和酵母中 Sir2 高度同源, 其在生物进化进程中的高度保守性提示它们参与基本的生物学过程。研究表明, 人 SIRT1 可催化 p53 蛋白去乙酰化从而抑制由 DNA 损伤引发的细胞凋亡, 同时还可下调 FOXO 蛋白的转录活性来减少 FOXO 蛋白依赖的细胞凋亡; 酵母中 Sir2 已经证实可阐释热量限制与长寿的联系。SIRT1 的重要性引起研究者持续关注, 因此希望能有快速简便的方法预测其底物位点来简化实验流程, 这就促使我们试图建立一个有效的分类器, 对于任意给定的一段含赖氨酸残基的短肽序列, 判断其是人 SIRT1 底物位点的可能。

**【方法】** 我们从以往文献中查找到 96 个实验证实的 SIRT1 底物位点, 通过分析去乙酰化修饰位点附近氨基酸序列的特征来建立分类器, 但发现位点序列不具有明显的共性, 仅利用序列信息建立的分类器对测试位点判断准确率最高只有 56.77%。可见, 位点序列信息并不能充分反映去乙酰化状态, 所以我们在 Gene Ontology 数据库收集了更多的生物学信息: Biological Process(有相似生物通路的蛋白质更可能有相同的转录后修饰)、Cellular Component(亚细胞定位)、Molecular Function 以及蛋白质之间相互作用等特征信息, 然后整合生物学共性和序列信息并将所有位点聚类成组, 每次用一组来训练或测试分类器, 如果待测位点的这些信息与分类器重合度高就有可能 SIRT1 底物位点, 最后判断准确率显著上升至 79.03%。之前有实验利用 SIRT1 敲除模型做质谱分析, 筛选出乙酰化水平增高的位点作为 SIRT1 候选底物位点, 我们的分类器预测的结果与此实验结果重合度很高, 证实我们的分类器确实有效。

**【结果】** 整合功能信息后单个分类器准确率达 79.03%; 99 个分类器准确率为 93.57%; 预测结果和实验结果高度重合。

**【结论】** 经验证我们的分类器效果显著, 对预测 SIRT1 底物位点有较高的实用价值。

**关键词:** SIRT1; deacetylation; substrate; prediction