

# 大鼠细胞因子信号转导抑制因子-1 基因的多态性及其结构分析

徐嘉 马中富 唐皓 梁艳冰 陈志斌 李振宇 吴敬国 梁华平 胡旭初

**【摘要】** 目的 扩增大鼠细胞因子信号转导抑制因子-1(SOCS-1)基因,利用生物信息学方法预测其结构和功能特征,为进一步的实验研究提供理论指导。方法 扩增并测序大鼠的SOCS-1编码区序列,利用生物信息学网站的在线分析工具和 Vector NTI suite 软件包,识别大鼠SOCS-1基因并预测其编码蛋白质的各种结构特征,根据该基因构建其分子进化树。结果 聚合酶链反应(PCR)扩增获得2个序列不同的SOCS-1基因,BLASTx分析该基因为全长基因,该基因全长639 bp,编码212个氨基酸(aa),具有1个SOCS盒(aa172~aa208),1个Scr同源区2(SH2)结构域(aa80~aa155)和1个核定位序列(aa160~aa174),一级结构含有2个线性B细胞抗原表位,全部位于蛋白的表面,并在空间结构上相距较远。结论 SOCS-1基因具有基因多态性,其保守的SH2区域及SOCS盒与其对信号转导通路抑制作用有关,而其核定位序列可能影响其他核转导因子,B细胞线性表位则在免疫诊断方面有较好的应用前景。

**【关键词】** 细胞因子信号转导抑制因子-1; 基因多态性; 生物信息学; 大鼠

**Polymorphism and structural analysis of suppressor of cytokine signaling-1 of rat** XU Jia\*, MA Zhong-fu, TANG Hao, LIANG Yan-bing, CHEN Zhi-bin, LI Zhen-yu, WU Jing-guo, LIANG Hua-ping, HU Xu-chu. \* Department of General Internal Medicine, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

Corresponding author: MA Zhong-fu, Email: ma\_zf@tom.com

**【Abstract】 Objective** To identify the suppressor of cytokine signaling-1 (SOCS-1) of rat from the amplified gene with the help of bioinformatics to predict the deduced protein's structure and function in order to lay the foundation for further theoretical study. **Methods** The full-length rat SOCS-1 gene was amplified and identified from the GeneBank Nucleotide database, and the corresponding structure and function of its deduced protein was predicted by the bioinformatics analyzing tools online and the complicated bioinformatics software package Vector NTI suite 8.0, meanwhile the molecular cladogram was reconstructed. **Results** Two sequences were obtained by polymerase chain reaction (PCR) amplification of different SOCS-1 gene. The gene was comprised of 639 base pairs in the length, deduced 212 amino acids (aa), contained a SOCS box (aa172 - aa208), a SH2 domain (aa80 - aa155) and a nuclear localization sequence (aa160 - aa174). The primary structure contained two linear B cell epitopes, all of them were on the surface of the protein and far away from the spatial structure. **Conclusion** SOCS-1 gene has a polymorphism, its conservative SH2 region and SOCS box are related to its inhibitory effect on the signal transduction pathway. The nucleic localization sequence may affect other nuclear transduction factors. The B cell linear epitopes may be a candidate of immunodiagnosis with promising prospects.

**【Key words】** Suppressor of cytokine signaling-1; Gene polymorphism; Bioinformatics; Rat

细胞因子信号转导抑制因子(SOCS)蛋白质为Janus激酶/信号转导和转录激活因子(JAK/STAT)通路的特异性内源抑制因子,负责对该信号通路的负向调控,在自身稳态中可能发挥了重要作用<sup>[1]</sup>,与

炎症、肿瘤、自身免疫性疾病有密切关系<sup>[2]</sup>。SOCS-1是SOCS蛋白家族中的重要一员,在调控机制中作用突出。大鼠对许多感染性疾病的敏感性较其他哺乳动物低,疾病严重程度轻,能获得更多的生存机会<sup>[3]</sup>,推测与信号转导的负向调控有关,SOCS-1可能参与其中重要的环节。本研究中利用检索出的大鼠SOCS-1基因序列为模板,设计引物,扩增出大鼠SOCS-1基因序列,并与GeneBank中的序列对比,根据大鼠SOCS-1的全编码基因及其推导的氨基酸,对其进行生物信息学分析,预测其理化性质、结构和功能特征,分析其种系进化规律及其在能量代谢调节中的作用,以指导该基因的克隆表达、重组蛋

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.05.002

基金项目:广东省产业技术研发计划项目(2009B080701004);第三军医大学创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室开放基金资助项目(200711)

作者单位:510080 广东广州,中山大学附属第一医院普内科(徐嘉、马中富、唐皓、梁艳冰、陈志斌、李振宇、吴敬国);400042 重庆,第三军医大学野战外科研究所(梁华平);510080 广东广州,中山大学中山医学院寄生虫教研室(胡旭初)

通信作者:马中富,Email:ma\_zf@tom.com

白纯化和功能分析等实验研究。

## 1 材料与方 法

**1.1 实验动物及主要试剂盒工具酶:**清洁级雄性 SD 大鼠, 体重 150~180 g, 购于中山大学实验动物中心。ExTaq 酶(含 dNTP)、DNA 分子质量标准(DL2000) 均为日本 TaKaRa 公司产品; 组织/细胞基因组 DNA 提取试剂盒购自广州铂尔生物科技开发有限公司; 质粒载体 TA 克隆试剂盒购自日本 TOYOBO 公司; DNA 凝胶回收试剂盒、质粒纯化试剂盒均购自广州东盛科技有限公司。

**1.2 引物合成:**根据 GeneBank 中大鼠 SOCS-1 基因序列(NM\_145879), 用 DNA club 和 PCR design 的生物分析软件设计引物: 上游引物 5'-GGGGCTAGCATGGTAGCACGTAACCAGG-3', 引入 Nhe I 酶切位点, 下游引物 5'-GGGAAGCTTGATCTGG AAGGGGAAGGAAC-3', 引入 Hind III 酶切位点。引物由上海英骏生物技术有限公司合成。

**1.3 目的基因的扩增:**乙醚麻醉大鼠并断颈处死。取适量肝组织加液氮研磨成粉, 按组织/细胞基因组 DNA 提取试剂盒说明书步骤提取大鼠基因组 DNA。以 DNA 为模板, 用上、下游引物扩增 SOCS-1 的开放阅读框(ORF)序列, 扩增条件: 95 °C 预变性 5 min, 94 °C 1 min, 53 °C 1 min, 72 °C 1 min 热循环, 共 35 个循环; 最后 72 °C 延伸 10 min。聚合酶链反应(PCR)产物用琼脂糖凝胶电泳回收, 克隆到 TA 载体, 转化感受态大肠杆菌 DH5 $\alpha$ , 转化产物涂氨苄抗性平板, 37 °C 培养 16 h, 挑取阳性白斑接种于 Luria-Bertani 液体培养基(LB)中扩大培养, 提取重组质粒, 进行 PCR、双酶切和 DNA 测序鉴定(由上海英骏生物技术有限公司完成测序)。

## 1.4 生物信息学分析

**1.4.1 通过 NCBI 网站的 BLASTx 程序**(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>), 将目的基因序列与 GeneBank 中的序列进行比对, 判断该基因是否是全长基因, 目的基因序列测序是否正确。

**1.4.2 用 Vector NTI suite 生物信息学分析软件 ORF Finder 确定 SOCS-1 完整的编码序列(cds), 用 Translation 程序推导并输出氨基酸序列。**

**1.4.3 通过蛋白分析专家系统 ExPasy**(<http://ca.expasy.org/>)提供的蛋白组学和序列分析工具进行分析: ①利用 ProtParam 预测蛋白质理化性质, 如分子质量、等电点、氨基酸组成、在溶液中的稳定性等; ②利用 Motifscan 预测一级结构中糖基化、脂酰化、磷酸化、硫酸化、锚着位点(GPI)等修饰位点和

模序; ③利用 Target P 分析亚细胞定位序列等特征序列, 包括分泌信号肽(SignalP)、质体(ChloroP)、线粒体(MITOPROT)、过氧化物酶体(PTS1)等; ④利用 InterProScan 扫描一级结构中包含的结构和功能域特征序列; ⑤利用 Predict Protein 预测氨基酸序列的跨膜区和拓扑结构、二级结构、分子亲水性、溶液中分子形态等; ⑥利用 SWISS-MODEL 和 3D-PSSM 软件分别通过二级结构比对和折叠, 模拟或模建蛋白质的空间构象。

**1.4.4 用 B 细胞线性表位在线分析程序 BepiPred 1.0 Server**(<http://www.cbs.dtu.dk/services/BepiPred/>)预测编码氨基酸序列中可能的 B 细胞线性表位, 将拓扑结构和免疫学特征序列标在序列图上。

**1.4.5 用 VectorNTI 软件包中的 AlignX 对大鼠 SOCS-1 与 GeneBank 中其他物种的同源蛋白序列进行比对分析, 构建分子进化树, 并结合其他同源基因的相关实验研究和上述结构分析, 将构成大鼠 SOCS-1 关键氨基酸标示在抗原表位、拓扑结构和空间构象上。**

## 2 结 果

**2.1 目的基因扩增结果**(彩色插页图 1): 可见在 750~500 bp 出现单一的一条亮带, 经 TA 克隆和测序分析, 证实克隆成功。

**2.2 扩增基因与克隆号 NM\_145879 基因的 BLASTx 分析结果**(彩色插页图 2~3): TA 克隆的测序结果证实得到了 2 个不同的 SOCS-1 序列, 分别命名为 SOCS1-1 和 SOCS1-2, 经与 GeneBank 中的序列比对分析, SOCS1-1 有 5 个碱基突变位点和 2 个氨基酸突变位点, SOCS1-2 有 4 个碱基突变位点和 1 个氨基酸突变位点。SOCS1-1 和 SOCS1-2 比对相似性为 98%, 一致性为 98%。

**2.3 大鼠 SOCS-1 编码序列的结构和理化性质**(彩色插页图 4): SOCS-1 基因全长 639 bp, 编码区 1~639 bp, 编码 212 个氨基酸, 起始密码子为 ATG, 终止密码子为 TGA。理论相对分子质量 23 800, 等电点 pI 为 11.21, 溶液中的不稳定指数为 75.46, 性质不稳定, 脂肪指数为 73.68, 总亲水性为 -0.411, 蛋白质总体疏水性较高。模序(Motifscan)分析结果显示: SOCS-1 含有 1 个可能的环磷酸腺苷/环磷酸鸟苷(cAMP/cGMP)依赖的蛋白激酶磷酸化位点(aa66~aa69), 1 个潜在的酪蛋白激酶 I (CK2)磷酸化位点(aa61~aa64), 1 个潜在的 N-肉豆蔻酰位点(aa140~aa145), 3 个潜在的蛋白激酶 C (PKC)磷酸化位点(aa58~aa60, aa117~aa119,

aa126~aa128), 1 个核定位序列(NLS, aa160~aa174), 1 个富脯氨酸序列(aa15~aa51), 1 个富丝氨酸序列(aa26~aa33), 1 个 Scr 同源区 2(SH2) 结构域(aa80~aa155), 1 个 SOCS 盒(aa172~aa208); SOCS-1 的二级结构中,  $\alpha$ -螺旋(H)占 21.7%,  $\beta$ -折叠(E)占 11.3%, 无规则卷曲(L)占 67.0%。

**2.4 SOCS1-1 和 SOCS1-2 两个突变体蛋白质的空间构象(彩色插页图 5):**模拟 SOCS1-1 和 SOCS1-2 两个突变性的空间构象发现, 两者二级结构的比对和折叠存在差异, SOCS1-1 在 SH2 区域中的第 2 个  $\alpha$ -螺旋前较 SOCS1-2 增加了一个折叠的结构。

**2.5 大鼠 SOCS-1 抗原决定簇分析(彩色插页图 6):**预测 SOCS-1 抗原决定簇的位置分别是 aa7~aa55 和 aa121~aa126, 将 2 个抗原决定簇位置标示在结构图上, 显示 2 个球棍状区域代表 2 个抗原决定簇, aa7~aa55 和 aa121~aa126 全部位于该蛋白表面, 并在空间结构上处于相距较远的分子表面。

**2.6 大鼠 SOCS-1 与其他物种 SOCS-1 的比较和分子进化树的构建:**从 GeneBank 中根据生物进化阶元选择代表性物种, 经过 Vector NTI suite 8.0 软件将大鼠 SOCS-1 与其他哺乳动物物种的同源基因进行比对, 发现 SOCS-1 基因在不同物种中有很高的同源性, 是一类保守的基因, 但 2 个抗原决定簇的氨基酸在不同物种中存在差异(彩色插页图 7)。构建分子进化树的结果显示, 大鼠 SOCS-1 和小鼠 SOCS-1 的进化距离最近, 而与非洲蟾蜍、斑马鱼等的进化距离较远(彩色插页图 8)。

### 3 讨论

本研究中利用 BLASTx 方法从基因 GeneBank 中挑选出大鼠 SOCS-1 基因全长序列, 对其进行了生物信息学分析。结果显示, 该基因全长 639 bp, 编码区 1~639 bp, 编码区长, 不含内含子, 因此可直接以 DNA 为模板进行 PCR 扩增。比较 SOCS-1 在不同物种间同源蛋白序列发现, SOCS-1 是一种广泛存在于各种生物体内的保守蛋白质, 其分子进化树显示小鼠、大鼠和人类等进化距离较近。

SOCS-1 是 SOCS 蛋白家族的重要成员, 脂多糖(LPS)、白细胞介素-1(IL-1)等多种细胞因子均可直接或间接刺激 SOCS-1 的产生, 而 SOCS-1 一旦生成即可反过来抑制上述细胞因子的信号转导过程<sup>[4]</sup>。通过 ProtParam 分析发现, SOCS-1 在溶液中的不稳定指数为 75.46(大于阈值 40.00), 说明该蛋白在溶液中不稳定, 在胞质中被诱导后可很快被降解, 这一不稳定性与其功能特点相符。SOCS-1 蛋白

作为细胞信号转录调节过程中的中间物质之一, 发挥作用后即通过自身泛素化降解使其作用不致于激增, 以保证其发挥负调节作用时的时限和强度, 从而使整个反应调控体系处于平衡状态<sup>[5]</sup>。

本研究中利用 BLASTx 方法从 GeneBank 中挑选出大鼠 SOCS-1(NM\_145879)基因序列作为模板, 利用 PCR 技术成功扩增出大鼠 SOCS-1 基因, 经测序证实得到两个不同的序列, 分别命名为 SOCS1-1 和 SOCS1-2, 经对两者分别进行碱基及氨基酸的序列比对, 发现两者存在 3 个碱基位点的突变, 从而导致 3 个氨基酸的差别, 而扩增的 SOCS-3 基因与 GeneBank 中的序列相比, 碱基和氨基酸完全一致(结果未显示)。这些差异表明 SOCS-1 基因具有多态性, 也就是说在大鼠染色体的 SOCS-1 基因位点上至少有 2 种甚至 2 种以上的等位基因。在一项对日本人群的研究中显示, 成人哮喘的易感性与 SOCS-1 基因启动子的多态性-1478CA>del 存在高度正相关, 其机制可能是由于该种 SOCS-1 启动子的多态性增加了人肺泡上皮细胞中 SOCS-1 转录水平, 从而抑制了  $\beta$ -干扰素(IFN- $\beta$ )导致的 STAT-1 磷酸化<sup>[6]</sup>。感染、肿瘤、代谢等许多疾病均涉及到 JAK/STAT 信号转导通路, 而 SOCS-1 是该通路的内源性负反馈调控因子。SOCS-1 存在的基因多态性也许可解释在患病的不同个体中, 疾病症状严重程度、疾病预后和对药物治疗反应的差异。

本研究中扩增 SOCS1-1 的 110 位点处发生了精氨酸突变, 转变为疏水性的脯氨酸, 而 SOCS1-2 无此突变, 脯氨酸在蛋白质二级结构中是形成转角的重要氨基酸, 从三级结构的空间构象图上发现, 扩增得到的 SOCS1-1 和 SOCS1-2 基因的蛋白构象发生了明显的变化。SOCS1-1 在 SH2 区域中的第 2 个  $\alpha$ -螺旋前较 SOCS1-2 增加了一个折叠的构象。更重要的是, 在该突变的脯氨酸的两侧均存在半胱氨酸残基, 发生折叠后, 两个半胱氨酸残基的空间距离明显拉近, 在体内还原状态下可能形成二硫键, 从而使蛋白质可能出现四级结构改变, 进而影响蛋白质的功能。本研究发现, 扩增出的 SOCS-1 突变氨基酸均位于预测的 SH2 结构域中。SH2 的基本结构是由位于中央的折线型的  $\beta$  片状结构和分别位于两侧的  $\alpha$  螺旋结构组成, 形成一个“袋状”结构, 在“袋状”结构的基底部往往有一个保守的精氨酸<sup>[7]</sup>。有实验证明, SH2 结构的突变, 包括  $\Delta$ FH(苯丙氨酸到组氨酸的缺失)、 $\Delta$ LH(亮氨酸到组氨酸的缺失), 甚至点突变 R/Q(105 位的精氨酸突变为谷氨酰胺)都能引起对

IL-6 信号抑制作用的减弱,分析其机制在于突变的 SOCS-1 不能与酪氨酸激酶 2(TYK2)结合,这些都说明 SOCS-1 是通过 SH2 结构与 JAKs 发生联系的<sup>[8]</sup>。本研究中扩增的 SOCS1-1 和 SOCS1-2 基因突变,是否会导致 SH2 构象的改变甚至影响其与磷酸化的酪氨酸残基结合,则有待进一步的实验证明。

另外,SOCS-1 还包括一个保守的区域,称之为 SOCS 盒,位于蛋白的羧基端,它可与延伸蛋白 B/C 复合物(elongin B/C 复合物)相互作用,而 elongin B/C 复合物又能够与类 E3 泛素连接酶之一的滞蛋白 Cullin-2 结合,从而调控蛋白酶的降解,因此,SOCS-1 可能通过促进相应信号分子降解来拮抗信号转导<sup>[9]</sup>。用 SOCS 盒氨基酸序列在 DNA 数据库中还可检索出其他含此区域的蛋白质,它们分别包含 WD-40 序列、SPRY 区域、锚蛋白重复序列、或 GTP 酶区域,这些蛋白的功能大不相同<sup>[10]</sup>。此外,通过分析可发现在 SOCS-1 氨基酸序列中可能还存在一段 NLS,即位于 SH2 结构域与 SOCS 盒间 160~174 位氨基酸,以 RRMLG-APLRQ-RRVRP 排列。而 SOCS-3 的生物信息学分析未发现类似结构域(结果未显示)。目前关于 SOCS-1 的研究主要集中在其作为一种胞质蛋白对于 JAK/STAT 信号转导途径的负反馈调控作用上;而近年来发现 SOCS-1 还可以调控核内信号转导核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)途径<sup>[11-12]</sup>;Baetz 等<sup>[13]</sup>研究发现,当运用 R/A 点突变改变 SOCS-1 中 NLS 区域,则这种核转位现象也随之消失,用  $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )刺激巨噬细胞可发现 SOCS-1 的核转位现象。无 NLS 的 SOCS-1 仍然具有抑制 STAT1 酪氨酸磷酸化的作用,但对于 IFN- $\gamma$  介导 CD54 分子产生的抑制作用明显减弱,SOCS-1 的核定位特点扩大了其发挥抑制作用的范围。以上分析可发现,尽管 SOCS-1 具有 SOCS 蛋白家族一些共同的基序或功能学特点,但根据其特殊的多态性现象及明确的核定位序列,推测 SOCS-1 是否是一个多基因家族,这些都值得深入研究。

抗原决定簇分析对研究蛋白质的抗原性具有重要的参考价值。本研究中经 CBS Prediction Servers 软件预测了大鼠 SOCS-1 主要位于蛋白表面不同的空间位置,显示与其他哺乳动物如小鼠、人类相比,大鼠 SOCS-1 抗原决定簇 aa121~aa126 几乎完全一致,主要有差别的位点在 aa7~aa55;哺乳类动物与非洲蟾蜍、斑马鱼等物种之间差别很大,虽然哺乳动物彼此之间的一致性要高,只存在数个氨基酸的差别,但这种改变是不同性质氨基酸之间的改变,且

位于该蛋白表面,亲水性较高,因此可以针对该抗原决定簇设计抗体,制备诊断试剂盒,通过抗原抗体反应定性或者定量检测 SOCS-1 蛋白的表达。

大鼠是医学研究中常用的动物,由于 SOCS-1 蛋白涉及到各种细胞和生长因子信号通路的调控,通过分析 SOCS-1 基因的多态性及编码蛋白在结构和功能上的差异,有助于从分子水平认识不同物种或个体对感染与免疫或其他病理过程表型差异的遗传特征,为合理选择制备各种疾病的模型动物和阐明相关的信号通路调控机制提供了新的视角。

#### 参考文献

- [1] Terrell AM, Crisostomo PR, Wairiuko GM, et al. JAK/STAT/SOCS signaling circuits and associated cytokine-mediated inflammation and hypertrophy in the heart. *Shock*, 2006, 26: 226-234.
- [2] 陈志斌,梁艳冰,唐皓,等.多器官功能障碍综合征患者外周血单个核细胞 SOCS-1/3 表达及与预后的关系研究. *中国危重病急救医学*, 2008, 20: 29-33.
- [3] Sugawara I, Yamada H, Mizuno S. Pathological and immunological profiles of rat tuberculosis. *Int J Exp Pathol*, 2004, 85: 125-134.
- [4] Nakagawa R, Naka T, Tsutsui H, et al. SOCS-1 participates in negative regulation of LPS responses. *Immunity*, 2002, 17: 677-687.
- [5] Kile BT, Schulman BA, Alexander WS, et al. The SOCS box: a tale of destruction and degradation. *Trends Biochem Sci*, 2002, 27: 235-241.
- [6] Harada M, Nakashima K, Hirota T, et al. Functional polymorphism in the suppressor of cytokine signaling 1 gene associated with adult asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2007, 36: 491-496.
- [7] Russell RB, Breed J, Barton GJ. Conservation analysis and structure prediction of the SH2 family of phosphotyrosine binding domains. *FEBS Lett*, 1992, 304: 15-20.
- [8] Narazaki M, Fujimoto M, Matsumoto T, et al. Three distinct domains of SSI-1/SOCS-1/JAB protein are required for its suppression of interleukin 6 signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95: 13130-13134.
- [9] Kamura T, Sato S, Haque D, et al. The Elongin BC complex interacts with the conserved SOCS-box motif present in members of the SOCS, ras, WD-40 repeat, and ankyrin repeat families. *Genes Dev*, 1998, 12: 3872-3881.
- [10] Hilton DJ, Richardson RT, Alexander WS, et al. Twenty proteins containing a C-terminal SOCS box form five structural classes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95: 114-119.
- [11] Maine GN, Mao X, Komarck CM, et al. COMMD1 promotes the ubiquitination of NF-kappa B subunits through a cullin-containing ubiquitin ligase. *EMBO J*, 2007, 26: 436-447.
- [12] Ryo A, Suizu F, Yoshida Y, et al. Regulation of NF-kappa B signaling by Pin1-dependent prolyl isomerization and ubiquitin-mediated proteolysis of p65/RelA. *Mol Cell*, 2003, 12: 1413-1426.
- [13] Baetz A, Koelsche C, Strebosky J, et al. Identification of a nuclear localization signal in suppressor of cytokine signaling 1. *FASEB J*, 2008, 22: 4296-4305.

(收稿日期:2009-12-16) (本文编辑:李银平)

# 大鼠细胞因子信号转导抑制因子-1基因的多态性及其结构分析

(正文见 259 页)

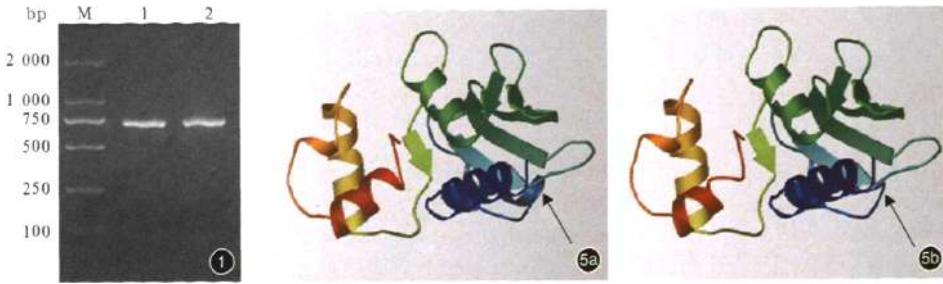


图1 大鼠细胞因子信号转导抑制因子-1 (SOCS-1) 的聚合酶链反应扩增图 M: DNA 标志物 (DL2000), 1: SOCS 1-1 的PCR产物, 2: SOCS 1-2 的PCR产物 图5 扩增的SOCS 1-1、SOCS 1-2与GeneBank中的SOCS-1空间构象对比 SOCS 1-1(a)在SH2区域中的第2个 $\alpha$ -螺旋相较于SOCS 1-2(b)增加了一个折叠的结构

SOCS-1 (61)	CGGCGGCCAGAGCCATCCTCGTCTCTCGTCTTTCGTCCTCGCCGGCGGCCCGCGCGTCCC	(120)
SOCS 1-1 (61)	CGGCGGCCAGAGCCATCCTCGTCTCTCGTCTTTCGTCCTCGCCGGCGGCCCGCGCGTCCC	(120)
SOCS 1-2 (61)	CGGCGGCCAGAGCCATCCTCGTCTCTCGTCTTTCGTCCTCGCCGGCGGCCCGCGCGTCCC	(120)
Consensus (61)	CGGCGGCCAGAGCCATCCTCGTCTCTCGTCTTTCGTCCTCGCCGGCGGCCCGCGCGTCCC	(120)
SOCS-1 (301)	ACCTTCTTGGTGC GCGACAGTCGCCAGC GAAC GCTTCTTCGCGCTCAGCGTGAAGATG	(360)
SOCS 1-1 (301)	ACCTTCTTGGTGC GCGACAGTCGCCAGC GAAC GCTTCTTCGCGCTCAGCGTGAAGATG	(360)
SOCS 1-2 (301)	ACCTTCTTGGTGC GCGACAGTCGCCAGC GAAC GCTTCTTCGCGCTCAGCGTGAAGATG	(360)
Consensus (301)	ACCTTCTTGGTGC GCGACAGTCGCCAGCGGAACTGCTTCTTCGCGCTCAGCGTGAAGATG	(360)
SOCS-1 (421)	AGCCGCGAGACCTTCGACT CCTCTTCGAGCTGCTGGAGCACTACGTGGCGGCGCCGCGC	(480)
SOCS 1-1 (421)	AGCCGCGAGACCTTCGACT CCTCTTCGAGCTGCTGGAGCACTACGTGGCGGCGCCGCGC	(480)
SOCS 1-2 (421)	AGCCGCGAGACCTTCGACT CCTCTTCGAGCTGCTGGAGCACTACGTGGCGGCGCCGCGC	(480)
Consensus (421)	AGCCGCGAGACCTTCGACTGCTCTTCGAGCTGCTGGAGCACTACGTGGCGGCGCCGCGC	(480)

图2 扩增获得的大鼠SOCS 1-1和SOCS 1-2与GeneBank中的大鼠SOCS-1 (NM\_145879) 碱基序列对比与GeneBank中的序列相比, SOCS 1-1有5个碱基突变位点, SOCS 1-2有4个碱基突变位点; 黄色代表三者均相同的碱基, 三者对比出现不同碱基时, 有两两相同的用蓝色标记, 不同的为白底, Consensus表示对比的序列中相同的氨基酸构成的序列, 括号内数字代表标记的碱基位置

SOCS 1-1 (1)	MVARNQVAADNAISPASEPRRRPEPSSSSSSSSPAAPARPRPCPVVPAPAPGDFHFRTR	(60)
SOCS 1-2 (1)	MVARNQVAADNAISPASEPRRRPEPSSSSSSSSPAAPARPRPCPVVPAPAPGDFHFRTR	(60)
SOCS 1-1 (61)	SHSDYRRITRTSALLDACGFYWGPLSVHGAHERLRAEPVGTFLVRDSRQNSFFALSVM	(120)
SOCS 1-2 (61)	SHSDYRRITRTSALLDACGFYWGPLSVHGAHERLRAEPVGTFLVRDSRQNSFFALSVM	(120)
SOCS 1-1 (121)	ASGPTSIRVHFQAGRFHLDGSRETFDFLFELEHYVAAPRRMLGAPLRQRRVRPLQELCR	(180)
SOCS 1-2 (121)	ASGPTSIRVHFQAGRFHLDGSRETFDFLFELEHYVAAPRRMLGAPLRQRRVRPLQELCR	(180)
SOCS 1-1 (181)	QRIVAAVGRENLARIPNPVLRDYLSSFPFQI	(212)
SOCS 1-2 (181)	QRIVAAVGRENLARIPNPVLRDYLSSFPFQI	(212)

图3 扩增获得的大鼠SOCS 1-1和SOCS 1-2氨基酸序列的比对 方框内表示两者不同的氨基酸残基, SOCS 1-1有2个氨基酸突变位点, SOCS 1-2有1个氨基酸突变位点, 括号内代表标记的碱基位置

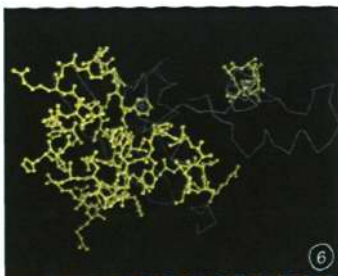
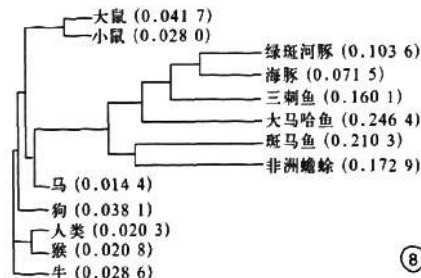


图6 大鼠SOCS-1的3D结构和2个抗原决定簇的空间位置 黄色的球棒结构表示2个抗原决定簇的范围和相对位置 图8 SOCS-1分子进化树 结果显示, 大鼠与小鼠的进化距离最近, 括号内的数值为进化距离







## 析

作者: 徐嘉, 马中富, 唐皓, 梁艳冰, 陈志斌, 李振宇, 吴敬国, 梁华平, 胡旭初, XU Jia, MA Zhong-fu, TANG Hao, LIANG Yan-bing, CHEN Zhi-bin, LI Zhen-yu, WU Jing-guo, LIANG Hua-ping, HU Xu-chu

作者单位: 徐嘉, 马中富, 唐皓, 梁艳冰, 陈志斌, 李振宇, 吴敬国, XU Jia, MA Zhong-fu, TANG Hao, LIANG Yan-bing, CHEN Zhi-bin, LI Zhen-yu, WU Jing-guo (中山大学附属第一医院普内科, 广东广州, 510080), 梁华平, LIANG Hua-ping (第三军医大学野战外科研究所, 重庆, 400042), 胡旭初, HU Xu-chu (中山大学中山医学院寄生虫教研室, 广东广州, 510080)

刊名: 中国危重病急救医学 ISTIC PKU

英文刊名: CHINESE CRITICAL CARE MEDICINE

年, 卷(期): 2010, 22(5)

被引用次数: 0次

## 参考文献(13条)

1. [Hilton DJ;Richardson RT;Alexander WS Twenty proteins containing a C-terminal SOCS box form five structural classes 1998\(1\)](#)
2. [Russell RB;Breed J;Barton GJ Conservation analysis and structure prediction of the SH2 family of phosphotyrosine binding domains 1992](#)
3. [Harada M;Nakashima K;Hirota T Functional polymorphism in the suppressor of cytokine signaling 1 gene associated with adult asthma 2007](#)
4. [Kile BT;Schulman BA;Alexander WS The SOCS box:a tale of destruction and degradation 2002\(5\)](#)
5. [Kamura T;Sato S;Haque D The Elongin BC complex interacts with the conserved SOCS-box motif present in members of the SOCS,ras,WD-40 repeat,and ankyrin repeat families 1998](#)
6. [Narazaki M;Fujimoto M;Matsumoto T Three distinct domains of SSI-1/SOCS-1/JAB protein are required for its suppression of interleukin 6 signaling 1998\(22\)](#)
7. [Nakagawa R;Naka T;Tsutsui H SOCS-1 participates in negative regulation of LPS responses 2002](#)
8. [Sugawara I;Yamada H;Mizuno S Pathological and immunological profiles of rat tuberculosis 2004](#)
9. 陈志斌;梁艳冰;唐皓 多器官功能障碍综合征患者外周血单个核细胞SOCS-1/3表达及与预后的关系研究[期刊论文]-中国危重病急救医学 2008(1)
10. [Terrell AM;Crisostomo PR;Wairiuko GM JAK/STAT/SOCS signaling circuits and associated cytokine-mediated inflammation and hypertrophy in the heart 2006](#)
11. [Baetz A;Koelsche C;Strebovsky J Identification of a nuclear localization signal in suppressor of cytokine signaling 1 2008](#)
12. [Ryo A;Suizu F;Yoshida Y Regulation of NF-kappa B signaling by Pin1-dependent prolyl isomerization and ubiquitin-mediated proteolysis of p65/RelA 2003](#)
13. [Maine GN;Mao X;Komarck CM COMMD1 promotes the ubiquitination of NF-kappa B subunits through a cullincontaining ubiquitin ligase 2007](#)

本文链接: [http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zgwzbjyxx201005002.aspx](http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgwzbjyxx201005002.aspx)

授权使用: qkzgz16(qkzgz16), 授权号: 22245f33-bc33-43d5-8249-9ede01614054

下载时间: 2011年5月9日