Biomedical Research • 生物医学研究
第 1 卷 • 第 1 期 • 2020 年 4 月

基于结构生物信息学的白介素17进化及其结构研究

徐涛

杭州市萧山区第一人民医院 消化内科,江苏杭州,311200

摘要：目的：基于结构生物信息学的白介素 17 进化及其结构研究，以为防治许多炎症相关重大疾病提供借鉴。方法：采用医学研究资料调研分析法，对我院 2019 年 1 月 2019 年 10 月收治的狼疮性肾炎、稽留流产、阿尔茨海默病、左右半结肠癌等疾病患者，就白介素 17 受体基因进行研究，具体方法应用基因组学、生物信息学，序列比对和注释后，就其进化和结构进行研究。结果：Recombinant Human IL-17 通过 SDS-PAGE，银染色和 Coomassie®Blue 染色定量光密度法显示，纯度> 95%。通过 LAL 方法，每 1 微克蛋白质的内毒素水平<0.01 EU。辅助 T 细胞的细胞增殖测定中测量中，为此作用的 ED50 为 0.06-0.24 ng/mL。即细胞因子转运蛋白至机体关联的高浓度区细胞因子生物学效应；与 mCK-R 相应成竞争性配体，抑制 mCK-R 介导生物学效用明显。结论：IL-17 的进化及其结构在狼疮性肾炎、稽留流产、阿尔茨海默病、左右半结肠癌等疾病等疾病的防治中效果和表达较为明显，可作为疾病防治领域的科研依据加以重视。

关键词：白介素 17；进化；结构；结构生物信息学

白介素17是最初源于鲤科鱼类最具代表性的二个物种—鲤和草鱼IL17受体基因家族的起源进化，无论是基因组学和生物信息学的研究方法，均证实了在鲤和草鱼中分别注释得到 9 个和 5 个 IL17 受体基因家族成员；与四足动物相比，大多数硬骨鱼类中 IL17 受体基因没有明显增多。两类物种除在 IL17RB 和 IL17 受体基因家族成员在不同组织中全基因组复制后不同基因拷贝的功能发生了分化[1-2]。本研究旨在基于结构生物信息学的白介素 17 进化及其结构研究，以为防治许多炎症相关重大疾病提供借鉴，具体内容分析如下：

1 资料和方法

1.1 一般资料

采用医学研究资料调研分析法，对我院 2019 年 1 月 2019 年 10 月收治的狼疮性肾炎、稽留流产、阿尔茨海默病、左右半结肠癌等疾病患者，就白介素 17 受体基因进行研究，具体方

通讯作者：徐涛，杭州市萧山区第一人民医院。
Copyright © Sanderman Publishing House
This work is licensed under a Commons Attribution-Non Commercial 4.0 International License.
http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

法应用基因组学、生物信息学，序列比对和注释后，就其进化和结构进行研究。

1.2 方法

以银屑病患者的临床治疗为例，最初治疗方法为靶向 T 细胞生物制剂 Alefacept 和 Efalizumab；随后肿瘤坏死因子（TNF-α）抑制剂依那西普获批；针对同一靶点的英夫利昔单抗和阿达木单抗获批该适应症，TNF-α 抑制剂成为首类被证明对本病治疗有效的生物制剂。白介素因子的产品在科研领域应运而生，以 IL-12/23 抑制剂乌司奴单抗，IL-17A 抑制剂司库奇尤单抗、依奇珠单抗等，均成为以结构生物信息学的白介素 17 进化及其结构研究中的翘楚[3]。

进化效应在 PASI 90/100 的响应率上也有明显的表现。应用 12 周时，TNF-α 抑制剂的 PASI 90 与 PASI 100 仅为 20%左右及不到 10%；IL-12/23 抑制剂的 PASI 90 与 PASI 100 分别约为 40%和 15%；IL-17A 抑制剂的 PASI90 与 PASI 100 约为 70%和 35%以上，而应用 16 周 IL-17A 抑制剂后，PASI 90 可达 85%以上，PASI 100 最高可达 40%。

2 结果

IL17 基因编码一个 155 个氨基酸残基组成的多肽，此多肽中包括一段 N-末端疏水信号序列。Northern Blot 分析发现该基因只在被刺激的 T 细胞中转录出一个 1.9kb 大小的 mRNA，而在任何其它人类组织中都无法检测到这种转录。所表达的 IL17 以糖基化和非糖基化两种形式分泌。

Recombinant Human IL-17 通过 SDS-PAGE，银染色和 Coomassie®Blue 染色定量光密度法显示，纯度> 95％。通过 LAL 方法，每 1 微克蛋白质的内毒素水平<0.01 EU。辅助 T 细胞的细胞增殖测定中测量中，为此作用的 ED50 为 0.06-0.24 ng / mL。即细胞因子转运蛋白至机体关联的高浓度区细胞因子生物学效应；与 mCK-R 相应成竞争性配体，抑制 mCK-R 介导生物学效用明显。

3 讨论

白介素-17 是以 A 或 E 为构成形态的机体感染损伤处指标，在淋巴细胞迁移环节，充当诱导炎症因子以及趋化因子表达的角色，同时在免疫细胞到达炎症部位时具有加剧效能，是有效抑制多种自身免疫病病理程度的金指标。白介素-17E 对人体抵抗寄生虫感染非常重要，一方面促进机体过敏反应、加剧了哮喘等呼吸道疾病发病程度。另一方，在人体遭遇肠道或皮肤炎症时，肠道上皮细胞和皮肤角质层细胞会分泌白介素-17C，对外来刺激做出早期反应较烈[4]。

本研究的结果表明，Recombinant Human IL-17 通过 SDS-PAGE，银染色和 Coomassie®Blue 染色定量光密度法显示，纯度> 95％。通过 LAL 方法，每 1 微克蛋白质的内毒素水平<0.01 EU。辅助 T 细胞的细胞增殖测定中测量中，为此作用的 ED50 为 0.06-0.24 ng / mL。即细胞因子转

运蛋白至机体关联的高浓度区细胞因子生物学效应；与 mCK-R 相应成竞争性配体，抑制 mCK-R 介导生物学效用明显。

文献资料数据进一步佐证，寻常型银屑病患者血清 IL-17 和 IL-23⊿CT 值；⊿CT 值和 mRNA 表达量则呈反比差异显著，具有统计学意义(P＜0.05)；在不同性别、年龄、白细胞等相关实验室指标差异不明显(P＞0.05)；血清 IL-17 表达与 PASI 呈正相关(P＜0.05)[5]。与癌旁正常组织比较,结肠癌组织中 IL-17、Vim mRNA 表达水平升高，E-cad mRNA 表达水平降低，有统计学意义(P<0.05)；IL-17 mRNA 表达水平在左半结肠癌中较右半结肠癌高(P<0.05)[6]。白介素（IL）-17 作为一种促炎性细胞因子，被认为在强直性脊柱炎（AS）/轴突性脊柱关节炎（axSpA）以及其他脊柱关节炎的免疫发病机制中发挥重要作用。IL-17A 抑制剂 secukinumab 和 ixekizumab 的临床和放射学结果以及安全性数据，扩大了 AS 治疗的有效范围，并证实了 IL 的病理生理作用在 axSpA 中为-17。即使在肿瘤坏死因子抑制剂失效后，IL-17 抑制也显示出足够的抗疾病迹象和症状功效，且极为安全[7]。银屑病患者血清 TNF-α、IL-17、IL-21 及 IL-22 水平差异均有统计学意义(P＜0.05)；血清 TNF-α 水平与 IL-17 水平呈明显正相关(r=0.7138,P＜0.05)，而血清 IL-17 水平还与家族其他因子如 IL-21 及 IL-22 水平成正比[8]。

综合来讲，白介素是白细胞或免疫细胞间相互作用的淋巴因子，即白介素-17 细胞因子可以结合到受体成员上来介导不同的炎症反应，白介素 17 应用在急性炎症反应上的效果突出。从其进化作用来讲，白介素和血细胞生长因子同属细胞因子，白介素-17 细胞因子在急性炎症反应中，具有加速分泌、保护机体不受外源有害物质侵害的作用，同时受多种遗传和环境因素所导致的慢性炎症环节，其加速多种慢性疾病病程效应明显。IL-17 基因分子生物学功能表现在增强 IL-1 及 INF 的功能, 诱导核因子-κB 及 IL-6、IL-8 的产生，增强细胞间黏附分子(ICAM-1)在细胞表面的表达；促进哮喘炎症发生、发展作用；激素可抑制 T 细胞分泌 IL-17 的结构进化效果。

综上所述，IL-17 的进化及其结构在狼疮性肾炎、稽留流产、阿尔茨海默病、左右半结肠癌等疾病等疾病的防治中效果和表达较为明显，可作为疾病防治领域的科研依据加以重视。

参考文献

[1]陈士军,张晓艳,罗田, 等.环磷酰胺联合泼尼松治疗对狼疮性肾炎患者免疫功能及血清类风湿因子、C 反应蛋白及白介素-17 水平的影响[J]. 实用临床医药杂志 2019 23 (15) 75-78, 82.

[2]Rakhee K Ramakrishnan, Saba Al Heialy, Qutayba Hamid. Role of IL-17 in asthma pathogenesis and its implications for the clinic [J]. Expert Review of Respiratory Medicine 2019 13 (11) 1057-1068.

[3]Robert J. Benschop, Chi-Kin Chow, Yu Tian, et al. Development of tibulizumab, a tetravalent bispecific antibody targeting BAFF and IL-17A for the treatment of autoimmune disease [J]. mAbs, 2019 11 (6) 1175-1190.

[4]李丽, 张羽, 李红梅. 白介素-17、白介素-35 在稽留流产患者血清中的表达及临床意义[J]. 实用

临床医药杂志 2019 23 (15) 90-92.

[5]王变荣, 张志宇, 孙奕等. 血清白介素 17 与阿尔茨海默病病人认知功能的相关性研究[J]. 实用老年医学 2019 33 (8) 811-813.

[6]李欣欣, 廖伟南, 庄少惠等. 白介素 17 与上皮间质转化相关标志物在左右半结肠癌中的表达及其意义[J]. 癌变·畸变·突变 2019 31 (4) 315-318.

[7]Murat Torgutalp, Denis Poddubnyy. IL-17 inhibition in axial spondyloarthritis: current and future perspectives [J]. Expert Opinion on Biological Therapy 2019 19 (7) 631-641.

[8]辛德辉, 张雁来, 周可人等. 银屑病患者血清白介素 17、21 及 22 水平与病情相关性研究[J]. 微量元素与健康研究 2019 36 (4) 13-15.