

A-S1-32

机体叶黄素水平与人体视功能和老年黄斑变性罹患的相关关系研究

张强¹, 郭芳¹, 苏伊丹², 连婧阁², 张青青³, 徐婵³; 指导教师: 马乐

1. 西安交通大学医学部 2011 级预防医学
2. 西安交通大学医学部 2012 级临床医学
3. 西安交通大学医学部 2013 级预防医学

【目的】 老年黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)是视网膜黄斑区的退行性病变,是我国中老年人最常见的致盲眼病之一。作为眼底黄斑区重要组成色素之一,叶黄素可能具有预防 AMD 的功效。本实验拟在前期研究基础上,比较 AMD 患者及对照人群膳食摄入叶黄素和机体叶黄素水平及视功能的差异,分析叶黄素对视功能的影响,探讨机体叶黄素的水平与 AMD 罹患之间的关系。

【方法】 依照修订后的 Age-Related Eye Disease Study(AREDS)诊断标准,采用眼底彩色照像对 AMD 进行诊断和分级后,募集符合项目要求的 AMD 患者 68 例及非 AMD 对照 68 例。调查受试对象一般个人情况(姓名、性别、年龄、职业、文化程度、用眼卫生、眼部症状、疾病史及家族史)和营养状况;采用食物频率调查表记录分析其膳食营养摄入情况。采用 ETDRS 视力表测量最佳矫正视力;采用共焦激光眼底扫描系统计算分析视网膜黄斑色素密度(macular pigment optical density, MPOD)值;采用对比敏感度检查仪测量对比敏感度;采用光学相干断层扫描技术(optical coherence tomography, OCT)对研究对象的眼底形态进行检查;通过视功能相关的生存质量量表-25(VFQ-25)调查研究对象的一般健康及视力情况、活动时困难程度及其他一些视力问题。采用 SPSS 软件进行数据分析。

【结果】 膳食叶黄素及维生素、锌、其它类胡萝卜素摄入量与 AMD 的罹患风险均未见显著性关联。与低 MPOD 水平的人群相比,高 MPOD 水平的人群罹患 AMD 风险 OR (95%CI)为 0.29(0.13~0.55);且罹患 AMD 的风险随 MPOD 水平的提高显著降低($P < 0.01$)。AMD 患者低中频对比敏感度显著下降,AMD 患者最佳矫正视力和主观视功能较非 AMD 对照组有下降趋势。MPOD 水平与机体视功能密切相关;随 MPOD 水平提高,最佳矫正视力和对比敏感度均呈上升趋势。

【结论】 通过进行该项病例对照研究,我们发现膳食叶黄素摄入量与早期 AMD 患病未见显著性关联,高 MPOD 水平可显著降低 AMD 罹患风险。膳食叶黄素摄入量与 MPOD 水平密切相关,但随疾病程度加重血清叶黄素浓度与 MPOD 水平相关程度有下降趋势。

关键词: 老年黄斑变性;叶黄素;视功能;视网膜黄斑色素密度词

A-S1-33

NEDD4L 在溃疡性结肠炎中的功能研究

黄飞腾;指导教师:王晓健

浙江大学 2010 级临床医学

【目的】 溃疡性结肠炎的发病机制尚未明确,已知肠道黏膜免疫系统异常应答所导致的炎症尤其是白介素 17(IL-17)信号在其发病中起重要作用。本研究目的是探究神经前体细胞表达发育调控样蛋白 4(neural precursor cell expressed, developmentally down-regulated 4-like, NEDD4L)对 IL-17 信号通路的可能调控作用,验证 NEDD4L 在溃疡性结肠炎发病中的功能。

【方法】 在于扰 NEDD4L 的人宫颈癌细胞系 HeLa 以及 NEDD4L 缺失的小鼠 MEF 细胞中,用实时定量

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¹, 吴峥²; 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⁺ 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