

世界华人消化杂志

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2004 年 2 月 15 日 第 12 卷 第 2 期 (Volume 12 Number 2)



2/2004

名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊,
2003年百种中国杰出学术期刊,
《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学
类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊.
世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》,
荷兰《医学文摘库/医学文摘》,
俄罗斯《文摘杂志》收录.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ● 2004 年 2 月 15 日 第 12 卷 第 2 期 (总第119期)

述 评	253 肝炎病毒蛋白对肝细胞基因组转录调节及信号转导机制的影响 成军
胃 癌	258 胃癌线粒体DNA拷贝量的变化 韩琤波, 李凡, 杨雪飞, 毛晓韵, 吴东瑛, 辛彦 262 胃癌前病变p21 ^{ras} , c-erbB-2, p53表达与中医证候的关系 胡玲, 劳绍贤 266 胃癌淋巴结转移预测的多因素分析 黄宝俊, 徐惠绵, 赵雨杰, 王天骄, 田大彤, 陈峻青
肝 癌	271 人鼠嵌合Fab抗体通用表达载体的构建和抗人肝癌相关抗原HAb18G嵌合Fab抗体的表达 邢金良, 杨向民, 张思河, 姚西英, 梁瑞安, 陈志南 276 肝癌细胞H ₂₂ 与树突状细胞杂交瘤苗的实验研究 张娟, 张锦堃, 卓少宏 280 肝细胞癌hOGG1 mRNA及其蛋白的表达 周秀敏, 林菊生, 章金艳, 张莉, 周鹤俊 283 小鼠AFP-CTLA4融合蛋白真核表达载体的构建及鉴定 田耕, 易继林
病毒性肝炎	286 丙型肝炎病毒核心蛋白结合视黄醇脱氢酶11蛋白 成军, 李克, 王琳, 陆荫英, 刘妍, 钟彦伟 291 丙型肝炎病毒非结构蛋白5A结合蛋白37小鼠同源基因的克隆化及结构分析 成军, 李克, 王琳, 陆荫英, 刘妍, 钟彦伟 298 新生儿HBe Ag在HBV宫内感染中的作用 邵中军, 门可, 徐剑秋, 徐德忠, 闫永平, 张景霞 302 应用抑制性消减杂交技术筛选TAHCCP2的反式调节基因 王建军, 刘妍, 成军, 杨倩, 纪冬, 党晓燕, 徐志强, 王春花 306 基因表达谱芯片筛选NS5ATP3转染细胞差异表达基因 刘妍, 杨倩, 成军, 王建军, 纪冬, 党晓燕, 王春花 311 基因表达谱芯片技术筛选NS5A-TP4蛋白反式调节基因 杨倩, 成军, 刘妍, 王建军, 洪源, 张树林 315 HCV包膜糖蛋白E2基因的克隆、蛋白表达及纯化 杜德伟, 贾战生, 秦鸿雁, 刘秋平, 周永兴, 韩 骅 319 应用表达谱芯片技术对NS5ATP7反式调节基因的研究 张健, 刘妍, 成军, 王琳, 邵清, 梁耀东, 李强, 刘 敏 323 应用表达谱芯片技术筛选NS5ATP9反式调节基因的研究 李强, 梁耀东, 成军, 王琳, 王建军, 张健, 刘妍, 程明亮 327 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒反式调节靶基因的抑制性消减杂交和基因芯片分析结果的比较 成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩, 王琳 332 多对型特异性引物巢式PCR检测湖南省乙肝病毒基因型 温志立, 谭德明
基础研究	336 人肝素酶基因正反义腺病毒表达载体的构建及鉴定 蔡永国, 房殿春, 杨仕明, 罗元辉, 杨孟华, 王东旭 339 正常与硬化肝组织基因表达差异的初步分析 刘连新, 陈志宏, 武林枫, 李宏伟, 刘芝华, 姜洪池, 王秀琴, 吴 旻 344 癌基因对大鼠肝卵圆细胞分化和转化的影响 廖 冰, 薛 玲, 何萍, 赵国强, 车丽洪 347 中药抗纤软肝颗粒抑制PDGF诱导的肝星状细胞MEK-1和Ic-fos表达 杨 玲, 朱清静, 笪邦红, 张赤志

	<p>351 实验性肝硬化大鼠小肠血红素氧合酶的表达 田德安, 周晓黎</p> <p>355 胃黏膜保护剂预防幽门螺杆菌培养上清液所致小鼠胃黏膜损伤 崔梅花, 胡伏莲, 董欣红</p> <p>359 结肠充气CT对检测大肠肿瘤的敏感性和特异性 王毅, 龚水根, 张伟国, 陈金华, 张连阳, 陈金萍</p> <p>363 胃溃疡大鼠胃泌素、生长抑素和GD细胞的变化 孙凤莲, 宋于刚, 覃汉荣</p> <p>367 当归多糖对大鼠乙酸性结肠炎的保护作用 刘少平, 董卫国, 余保平, 罗和生, 于皆平, 吴东方</p> <p>371 达纳康对大鼠溃疡性结肠炎细胞因子的影响 周燕红, 于皆平, 何小飞, 余细球</p>
临床研究	<p>376 恶性腹水基质金属蛋白酶活性分析 孙晓敏, 董卫国, 余保平, 罗和生, 于皆平</p> <p>379 慢性浅表性胃炎脾胃湿热证与水通道蛋白4蛋白表达的关系 周正, 劳绍贤, 黄志新, 张向菊, 黄烈平, 匡忠生</p> <p>382 肠易激综合征患者肠黏膜肥大细胞的变化 王静, 梁列新, 张志雄, 李国华, 钱伟, 侯晓华</p> <p>385 MRI评估肝硬化再生结节和退变结节 徐海波, 孔祥泉, 熊茵, 冯敢生</p>
焦点论坛	<p>390 卵巢巨大巧克力囊肿误诊为结核性腹膜炎7 a 1例 冯莉娟, 张桂英, 陈凤英, 晏仲舒</p> <p>391 乙型肝炎病毒DNA聚合酶末端蛋白研究进展 陈国凤, 成军, 张玲霞, 李莉</p> <p>393 乙型肝炎病毒DNA 多聚酶P结构域研究进展 陈国凤, 成军, 王琳, 张玲霞, 李莉</p> <p>397 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒对转录因子ATF-1的调节 王春花, 成军, 郎振为, 王建军, 刘妍, 杨倩, 党晓燕</p> <p>401 乙型和丙型肝炎病毒与胱冬肽酶3的关系 纪冬, 成军, 王建军, 刘妍, 杨倩, 党晓燕, 王春花</p> <p>403 乙型和丙型肝炎病毒对转录因子Nur77的调节 成军</p> <p>406 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒对层粘连蛋白表达的调节 王建军, 成军, 刘妍, 杨倩, 纪冬, 王春花</p> <p>408 转录因子C/EBPb的生物学功能 成军</p> <p>412 活性氧簇与肝炎病毒的关系 梁耀东, 成军, 吴君, 程明亮</p> <p>414 趋化因子与病毒性肝炎的关系 陆荫英, 成军, 张玲霞</p> <p>417 病毒性肝炎发病机制中环氧合酶的作用 刘敏, 成军, 张树林</p>
文献综述	<p>420 乙型肝炎病毒DNA整合的机制及后果 成军</p> <p>428 基质金属蛋白酶及其抑制物与实验性肝纤维化 郑伟达, 王小众</p> <p>432 建议将亚临床型肝性脑病更名为轻微型肝性脑病 贾林</p> <p>434 右叶部分肝移植临床解剖进展 刘静, 高毅, 钟世镇</p> <p>439 肝素酶: 抗肿瘤转移的新靶点 陈陵, 杨仕明, 房殿春, 王东旭</p> <p>443 肠道上皮特异性基因CDX2 宋艳, 李凌</p> <p>446 细胞凋亡与肝移植免疫耐受 刘静, 汪爽, 高毅, 孙尔维</p> <p>450 自身免疫性肝炎诊断与治疗 欧强, 谭德明</p> <p>454 VEGF在肝癌中作用 邓靖宇, 何生</p>
研究快报	<p>459 胰腺癌组织中COX-2和Bcl-2蛋白的表达及其意义 刘希双, 李玉军, 田宇彬, 张翠萍, 孙显路, 魏良洲, 薛会光, 刘思良</p> <p>461 3种富集胃癌患者外周血中胃癌细胞方法的比较 陈健, 郭俊明, 金之瑾, 肖丙秀</p> <p>464 肠缺血再灌注对小肠屏障、吸收、通透和传输功能的影响 黎君友, 孙丹, 吕艺, 晋桦, 胡森, 盛志勇</p> <p>467 MUC5AC蛋白在大肠肿瘤中的表达及意义 卜晓东, 李俐, 黄培林, 樊克武, 赵建华</p> <p>469 卵巢巨大巧克力囊肿误诊为结核性腹膜炎7 a 1例 冯莉娟, 张桂英, 陈凤英, 晏仲舒</p> <p>471 肛管直肠原发性恶性黑色素瘤临床病理特点 赵尔增, 张建中, 岳茂兴</p> <p>473 细胞周期蛋白D1 RT-PCR ELISA的建立及其初步应用 陈兵, 张雪, 府伟灵, 常杭花, 刘为纹, 徐采朴, 史景泉</p> <p>476 胃肠激素与不同类型反流所致食管炎的相关性 王雯, 李兆申, 许国铭, 张志坚, 林克荣</p> <p>477 尼美舒利对结肠癌细胞ICAM-1 mRNA表达的影响 刘伟, 张超</p>

临床经验

- 480 腹腔镜次/全结肠切除术治疗结肠慢传输性便秘4例 张连阳, 刘宝华, 陈金萍, 文亚洲
- 481 内镜下氩离子凝固术治疗胃肠息肉 毛振彪, 黄介飞, 陆静娴, 俞智华, 倪润洲
- 483 肝硬化门脉系统食管侧支血流动力学与血浆内皮素的关系 肖际东, 李瑞珍, 周平, 朱文晖
- 485 大黄与促肝细胞生长素联合治疗重型肝炎 黄以群, 林珍辉, 纪树梅, 王喻, 王崇国
- 487 5 km长跑对新兵胆囊排空及胃肠激素的影响 李小丽, 郝悦, 杨凤江, 邹勤, 李智力, 李晓春
- 488 药物性肝病41例 苏淑慧, 王春平, 李迎新, 冯永毅
- 490 数字化成像结肠双对比造影检查345例 何发清, 官泳松, 王小林, 郭兵文, 孙龙
- 492 胃十二指肠隐匿性穿孔的诊断与治疗4例 詹世林, 吴良平, 蒲森水
- 494 胃癌及癌前病变中胃黏膜上皮细胞增生及凋亡相关基因蛋白表达 孟华, 刘丽娜, 吕申
- 497 胃十二指肠疾病与幽门螺杆菌感染的相关性分析 周惠萌, 范欣敏
- 499 原发性胆汁性肝硬化37例临床分析 董正芳, 程留芳
- 501 射频消融联合局部热化疗治疗特殊部位肝脏恶性肿瘤 田伏洲, 陈涛, 蔡忠红, 陈琪
- 503 卵巢巨大巧克力囊肿误诊为结核性腹膜炎7 a 1例 冯莉娟, 张桂英, 陈凤英, 晏仲舒

封面故事

- 371 达纳康对大鼠溃疡性结肠炎细胞因子的影响
周燕红, 于皆平, 何小飞, 余细球 世界华人消化杂志 2004; 12(2): 371-375
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v12/i2/371.htm>

国际会议

- 13th United European Gastroenterology Week, UEGW
October 15-20, 2005
- American College of Gastroenterology Annual Scientific Meeting
October 28-November 2, 2005
- ISGCON 2005
November 11-15, 2005
isgcon2005@yahoo.co.in
www.isgcon2005.com
- Advanced Capsule Endoscopy Users Course
November 18-19, 2005
www.asge.org/education
- II Latvian Gastroenterology Congress
November 29, 2005
gec@stradini.lv
www.gastroenterologs.lv
- 2005 CCFA National Research and Clinical Conference - 4th Annual Advances in the Inflammatory Bowel Diseases
December 1-3, 2005
c.chase@imedex.com
www.imedex.com/calendars/therapeutic.htm
- 10th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus
February 22-25, 2006
isde@sapmea.asn.au
www.isde.net

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名
陈可冀 题写版权刊名
(半月刊)

创刊 1993-01-15
改刊 1998-01-25
出版 2004-02-15
原刊名 新消化病学杂志

名誉总编辑 潘伯荣 社长总编辑 马连生

编辑部主任 张海宁 中文编辑 潘伯荣 张海宁

英文编辑 张海宁 排版校对 张敏 张勇 李琪

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会
030001, 山西省太原市双塔西街77号

出版 世界胃肠病学杂志社
100023, 北京市2345信箱
E-mail: wcjd@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>

电话: 010-85381901
传真: 010-85381893

印刷 北京科信印刷厂

发行 国内: 北京报刊发行局
国外: 中国国际图书贸易总公司
(100044, 北京市399信箱)

订购 全国各地邮电局

邮购 世界胃肠病学杂志社发行部
(100023, 北京市2345信箱)
电话: 010-85381901
传真: 010-85381893

世界华人消化杂志被评为中国科技核心期刊, 2003年百种中国杰出学术期刊, 《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学类的核心期刊, 中国科技论文统计源期刊. 世界华人消化杂志的英文摘要被美国《化学文摘》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘》, 俄罗斯《文摘杂志》收录.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

2005年版版权归世界胃肠病学杂志社所有

ISSN 1009-3079
CN 14-1260/R

邮发代号
82-262

国外代号
M 4481

国内定价
每期24.00元 全年576.00元

广告经营许可证
1401004000050

www.wjgnet.com

丙型肝炎病毒核心蛋白结合视黄醇脱氢酶 11 蛋白

成军, 李克, 王琳, 陆荫英, 刘妍, 钟彦伟

成军, 李克, 王琳, 陆荫英, 刘妍, 钟彦伟, 中国人民解放军第 302 医院传染病研究所基因治疗研究中心、全军病毒性肝炎防治研究重点实验室 北京市 100039

成军, 男, 1963-08-17 生, 山东省淄博市人, 汉族. 1986 年毕业于第一军医大学军医系, 获医学学士学位, 1989 年毕业于军医进修学院, 获传染病学硕士学位, 1994 年毕业于北京医科大学, 获传染病学博士学位, 1994-11-17/1997-12-01 在美国得克萨斯大学健康科学中心临床免疫与传染病学完成博士后研究, 主任医师, 主要研究肝炎病毒与肝细胞相互作用的分子生物学机制. 国家自然科学基金攻关项目, No. C03011402, No. C30070689, No. C39970674, No. C30070689, 军队“九、五”科技攻关项目, No. 98D063, 军队回国留学人员启动基金项目, No. 98H038, 军队“十、五”科技攻关青年基金项目, No. 01Q138, 军队“十、五”科技攻关面上项目, No. 01MB135

项目负责人: 成军, 100039, 北京市西四环中路 100 号, 中国人民解放军第 302 医院传染病研究所基因治疗研究中心、全军病毒性肝炎防治研究重点实验室. cj@genetherapy.com.cn

电话: 010-66933391 传真: 010-63801283

收稿日期: 2003-07-12 接受日期: 2003-08-16

Identification and characterization of retinol dehydrogenase 11 as a hepatitis C virus core protein-binding protein by yeast-two hybrid technique

Jun Cheng, Ke Li, Lin Wang, Yin-Ying Lu, Yan Liu, Yan-Wei Zhong

Jun Cheng, Ke Li, Lin Wang, Yin-Ying Lu, Yan Liu, Yan-Wei Zhong, Gene Therapy Research Center, Institute of Infectious Diseases, 302 Hospital of PLA, Beijing 100039, China

Supported by National Natural Science Foundation of China No. C03011402, No. C30070689, and Returned Scholarship of General Logistics Department of PLA of China.

Correspondence to: Dr. Jun Cheng, Gene Therapy Research Center, Institute of Infectious Diseases, The 302 Hospital of PLA, 100 Xisihuanzhong Road, Beijing 100039, China. cj@genetherapy.com.cn
Received: 2003-07-12 Accepted: 2003-08-16

Abstract

AIM: To screen the hepatocyte protein interacting with HCV core protein.

METHODS: By using HCV core protein as a bait, yeast-two hybrid system 3 was employed for screening and identification of HCV core protein-binding proteins from a hepatocyte cDNA library expressed in yeast cells. The protein-protein interaction was confirmed by back-cross experiment, and the inserts of the expressive vectors were sequenced and analyzed by bioinformatics methods.

RESULTS: Among them we identified retinol dehydrogenase 11(RDH11/androgen-regulated short-chain dehydrogenase/reductase 1 (ARSDR1) as a HCV core protein-interacting protein. This is the first time, to the best of our knowledge, to know the fact that there are interactions of HCV core protein-retinol dehydrogenase 11.

CONCLUSION: The identification of retinol dehydrogenase 11 as the HCV core protein binding partner paves a new way

for further understanding of the pathogenesis of HCV infection.

Cheng J, Li K, Wang L, Lu YY, Liu Y, Zhong YW. Identification and characterization of retinol dehydrogenase 11 as a hepatitis C virus core protein-binding protein by yeast-two hybrid technique. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2004;12(2):286-290

摘要

目的: 丙型肝炎病毒(HCV)的核心蛋白是HCV基因组编码的一种主要的结构蛋白, 研究表明这种病毒的蛋白具有复杂的生物学调节作用.

方法: 以 HCV 的核心蛋白作为诱饵(bait), 利用酵母双杂交技术, 对于肝细胞表达型酵母细胞 cDNA 文库进行筛选. 对于在缺陷型培养基上生长的真阳性酵母集落, 进行回交实验, 并对于 cDNA 文库表达载体质粒中插入的基因片段进行序列分析和生物信息学分析.

结果: 其中一个克隆命名为 HCBP12, 后来证明为视黄醇脱氢酶 11(retinol dehydrogenase 11, RDH11), 或称为雄性激素调节的短链脱氢酶/还原酶 1(androgen-regulated short-chain dehydrogenase/reductase 1, ARSDR1).

结论: 这是首次发现和证实 HCV 核心蛋白与视黄醇脱氢酶 11 之间存在着相互结合和相互作用, 为充分阐明 HCV 核心蛋白在 HCV 感染发病机制中的作用, 开辟了新的研究方向.

成军, 李克, 王琳, 陆荫英, 刘妍, 钟彦伟. 丙型肝炎病毒核心蛋白结合视黄醇脱氢酶 11 蛋白. 世界华人消化杂志 2004;12(2):286-290

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/286.asp>

0 引言

丙型肝炎病毒(HCV)的基因组编码大约 10 种结构和非结构蛋白, 在 HCV 的生活周期、HCV 感染的致病机制中具有十分重要的作用^[1-5]. HCV 核心蛋白是 HCV 基因组编码的一种重要的结构蛋白, 除了与 HCV RNA 结合构成 HCV 核心颗粒之外, 还具有广泛的生物学调节作用^[6-10]. HCV 核心蛋白与 HCV 感染的靶细胞的细胞周期、细胞凋亡、信号转导、HCV 感染的慢性化、以及正常细胞的恶性转化等调节过程有十分密切的联系^[11-15]. HCV 核心蛋白的表达, 对于 HCV 感染细胞的影响机制是多方面的, 其中之一就是 HCV 核心蛋白与肝细胞中的蛋白之间的结合和相互作用^[16-20]. 如果结合的蛋白是一种激酶, 就会改变激酶的活性, 如果是一种底物蛋白, 就会改变这种底物蛋白的性质. HCV 核心蛋白对于 HCV 感染的靶细胞的信号转导具有显著的影响^[21-25]. 因此,

关于 HCV 核心蛋白的结合蛋白的研究就十分重要^[26-30]. 既往应用不同的技术对于 HCV 核心蛋白的结合蛋白进行筛选, 获得了一系列的重要信息, 我们为了进一步拓宽 HCV 核心蛋白结合蛋白研究的范围和深度, 利用酵母双杂交技术对于肝细胞cDNA表达型酵母细胞文库进行筛选, 首次证实 HCV 核心蛋白可以与视黄醇脱氢酶 11(retinol dehydrogenase 11, RDH11)或称为雄激素调节短链脱氢酶/还原酶 1(androgen-regulated short-chain dehydrogenase/reductase 1, ARSDR1)进行结合, 从而为研究 HCV 核心蛋白的生物学作用研究开辟了新的方向.

1 材料和方法

1.1 材料 pGBKT7-BD 克隆载体、pGADT7-AD 克隆载体、pGBKT7-53 对照质粒、pGBKT7-Lam 对照质粒, *Saccharomyces cerevisiae* AH109 酵母株、Y187 酵母株(K1612-1)、预转化入酵母的对照质粒 pGBKT7-p53(AH109)、编码 DNA-BD/鼠 p53 融合蛋白、pTD1-1(Y187)、质粒 pACT2 中编码 AD/SV40 大 T 抗原融合蛋白、以及预转化的 cDNA 肝文库(Y187)、质粒 pACT2 表达 AD/cDNA 文库融合蛋白(PT3183-1), 以上产品均购自 Clontech 公司. 酵母 YPDA 培养基、SD/-Trp、SD/-Leu、SD/-Trp/-Leu、SD/-Trp/-Leu/-His、SD/-Trp/-Leu/-His/-Ade 培养基, X- α -半乳糖苷酶(Gal)等购自 Clontech 公司, 半硫酸腺苷、醋酸锂购自 Sigma 公司^[31-32].

1.2 方法

1.2.1 诱饵质粒载体的构建及酵母配合实验 HCV 核心蛋白的酵母表达载体 pGBKT7-core 由本室构建, 用醋酸锂法^[4]转入酵母细胞 AH109 后, 在四缺培养基上培养排除其自身激活作用. 挑取在 SD/-Trp 选择培养基上生长转化子(计数大于 1×10^9 细胞/ml)与肝文库混合, 30 °C 轻摇配合过夜, 24 h 后铺板 SD/-Trp/-Leu/-His 25 块、SD/-Trp/-Leu/-His/-Ade 25 块. 同时进行阳性对照实验及文库滴定. 生长 6-18 d 后把长出的大于 2 mm 的酵母集落, 在铺有 X- α -半乳糖苷酶的 QDO 上检查 α -半乳糖苷酶活性, 认为在 QDO 培养基上生长且出现蓝色菌落的配合为阳性集落^[33-35].

1.2.2 阳性质粒的克隆和分析 挑取真正的阳性集落按照试剂盒提供的操作指南 Lyticase 法提取酵母质粒. 提取的质粒以复杂冰冻高效感受态方法转化大肠杆菌, 于含有氨苄青霉素的 SOB 平板培养, 所获得的菌落酶切鉴定后测序. 阳性克隆 DNA 测序后, 提交 GenBank 分析, 所获新的基因存入 GenBank 数据库.

2 结果

2.1 表达载体的构建 利用重组表达载体的限制性内切酶作图分析和插入片段的核苷酸序列分析, 证实构建的 pGBKT7-HCV-core 表达载体正确.

2.2 酵母双杂交筛选 利用 HCV 核心蛋白作为诱饵, 对

于人肝细胞的 cDNA 文库进行筛选, 获得了 36 个既能在 4 重缺陷培养基上生长, 又能在 α -半乳糖苷酶底物的存在下变蓝的阳性酵母菌落. 对于阳性菌落的插入 cDNA 片段进行序列分析, 其中第 12 号克隆与已知的功能基因没有显著的同源性, 命名为 HCV 核心蛋白结合蛋白 12(HCBP12), 被 GenBank 收录, 收录号为 AF395068. HCBP12 基因开放读码框架含有 954 nt, 编码产物由 318 aa 组成(图 1).

```
ATG GTT GAG CTC ATG TTC CCG CTG TTG CTC
M V E L M F P L L L
CTC CTT CTG CCC TTC CTT CTG TAT ATG GCT
L L L P F L L Y M A
GCG CCC CAA ATC AGG AAA ATG CTG TCC AGT
A P Q I R K M L S S
GGG GTG TGT ACA TCA ACT GTT CAG CTT CCT
G V C T S T V Q L P
GGG AAA GTA GTT GTG GTC ACA GGA GCT AAT
G K V V V V T G A N
ACA GGT ATC GGG AAG GAG ACA GCC AAA GAG
T G I G K E T A K E
CTG GCT CAG AGA GGA GCT CGA GTA TAT TTA
L A Q R G A R V Y L
GCT TGC CGG GAT GTG GAA AAG GGG GAA TTG
A C R D V E K G E L
GTG GCC AAA GAG ATC CAG ACC ACG ACA GGG
V A K E I Q T T T G
AAC CAG CAG GTG TTG GTG CGG AAA CTG GAC
N Q Q V L V R K L D
CTG TCT GAT ACT AAG TCT ATT CGA GCT TTT
L S D T K S I R A F
GCT AAG GGC TTC TTA GCT GAG GAA AAG CAC
A K G F L A E E K H
CTC CAC GTT TTG ATC AAC AAT GCA GGA GTG
L H V L I N N A G V
ATG ATG TGT CCG TAC TCG AAG ACA GCA GAT
M M C P Y S K T A D
GGC TTT GAG ATG CAC ATA GGA GTC AAC CAC
G F E M H I G V N H
TTG GGT CAC TTC CTC CTA ACC CAT CTG CTG
L G H F L L T H L L
CTA GAG AAA CTA AAG GAA TCA GCC CCA TCA
L E K L K E S A P S
AGG ATA GTA AAT GTG TCT TCC CTC GCA CAT
R I V N V S S L A H
CAC CTG GGA AGG ATC CAC TTC CAT AAC CTG
H L G R I H F H N L
CAG GGC GAG AAA TTC TAC AAT GCA GGC CTG
Q G E K F Y N A G L
```



```

GCC TAC TGT CAC AGC AAG CTA GCC AAC ATC
  A   Y   C   H   S   K   L   A   N   I
CTC TTC ACC CAG GAA CTG GCC CGG AGA CTA
  L   F   T   Q   E   L   A   R   R   L
AAA GGC TCT GGC GTT ACG ACG TAT TCT GTA
  K   G   S   G   V   T   T   Y   S   V
CAC CCT GGC ACA GTC CAA TCT GAA CTG GTT
  H   P   G   T   V   Q   S   E   L   V
CGG CAC TCA TCT TTC ATG AGA TGG ATG TGG
  R   H   S   S   F   M   R   W   M   W
TGG CTT TTC TCC TTT TTC ATC AAG ACT CCT
  W   L   F   S   F   F   I   K   T   P
CAG CAG GGA GCC CAG ACC AGC CTG CAC TGT
  Q   Q   G   A   Q   T   S   L   H   C
GCC TTA ACA GAA GGT CTT GAG ATT CTA AGT
  A   L   T   E   G   L   E   I   L   S
GGG AAT CAT TTC AGT GAC TGT CAT GTG GCA
  G   N   H   F   S   D   C   H   V   A
TGG GTC TCT GCC CAA GCT CGT AAT GAG ACT
  W   V   S   A   Q   A   R   N   E   T
ATA GCA AGG CGG CTG TGG GAC GTC AGT TGT
  I   A   R   R   L   W   D   V   S   C
GAC CTG CTG GGC CTC CCA ATA GAC TAA
  D   L   L   G   L   P   I   D   *

```

图1 人HCBP12基因及其编码产物一级结构序列。

2.3 人HCBP12同源基因序列的搜索 在我们完成HCBP12的基因克隆化数月之后,在GenBank中又收录了视黄醇脱氢酶11或称为雄性激素调节的短链脱氢酶/还原酶1。我们的HCBP12克隆,实际上就是视黄醇脱氢酶11或称为雄性激素调节的短链脱氢酶/还原酶1。

3 讨论

未知功能基因的克隆化是研究病毒性肝炎发病机制重要的创新知识的源泉^[36-40]。以研究蛋白-蛋白相互作用的酵母双杂交技术,首先是用于验证两种已知蛋白之间的结合,随着表达型cDNA文库的构建和应用,酵母双杂交技术还可用来筛选未知功能的新基因,这也是后基因组计划,即蛋白质组计划中的支柱技术类型之一^[41-45]。随着 α 和a型单倍体酵母及其配合技术的引入,取代了文库质粒的转染环节,从而使酵母双杂交技术的筛选效率大大提高。在以丙型肝炎病毒核心蛋白为“饵”的酵母双杂交技术筛选过程中,我们不仅发现了一些已知功能的蛋白类型,例如本文发现的与HCV核心蛋白结合的视黄醇脱氢酶11或称为雄性激素调节的短链脱氢酶/还原酶1之外,我们还发现了与HCV核心蛋白结合的新型蛋白的基因^[46-60]。我们的结果充分说明了酵母双杂交技术在蛋白质组计划、HCV核心蛋白结合蛋白的筛选中的重要作用和地位。

Moore et al^[61]克隆了小鼠短链脂肪酸脱氢酶/还原酶(SDR)基因家族的一个新成员,成为小鼠前列腺短链脱氢酶/还原酶1(Psdr1)。来自睾丸的Psdr1的cDNA大小为3.2 kb,编码的Psdr1的蛋白由316 aa组成,与人的同源基因序列的同源性为85%。Northern blot杂交分析结果表明,Psdr1在小鼠的睾丸和肝脏中的表达水平最高,但是表达的分子类型却不同。对于基因启动子序列的分析结果表明,具有保守的雄激素应答元件(androgen response element)和孕酮的应答元件(progesterone response element)。小鼠的Psdr1基因在染色体上的定位是12q31-34,相当于人PSDR1在染色体上的定位(14q23-24.3)。这些研究结果表明,Psdr1属于一种组织特异性视黄醇和类固醇代谢相关的酶类。Wang et al^[62]对于眼外组织中的重组人11-顺-视黄醇脱氢酶、类固醇激素、视黄醇等对于Rdh5基因转录表达的影响。Rdh5催化9-顺-视黄醇的代谢,与催化11-顺-视黄醇的代谢效率相同,也可以催化雄性激素的代谢。Rdh5 mRNA在眼外组织中具有广泛的表达活性,肝脏、乳腺的表达水平最高。另外的表达位点还包括结肠、胸腺、小肠、肾、膀胱、胰腺、脾、心、子宫、卵巢、睾丸和脊髓等。胎儿肝脏中也有高水平的Rdh5的表达,是胎儿组织中表达水平最高的组织类型。人Rdh5和9-顺-视黄醇脱氢酶实际上是同一个基因。

11-顺-视黄醇脱氢酶催化顺-视黄醇的氧化反应,这是9-顺-视黄酸生物合成的限速步骤。11-顺-视黄醇脱氢酶对于3 α -羟基类固醇也具有催化作用,因此认为11-顺-视黄醇脱氢酶参与类固醇的代谢。Huang et al^[63]建立了11-顺-视黄醇脱氢酶基因稳定转染的293细胞系,只要给予适当的辅助因子,293细胞中表达的11-顺-视黄醇脱氢酶可以催化一系列性激素的转化。这一途径可以看作是外周组织非经典途径的具有活性的雄性激素的产生途径。为了阐明11-顺-视黄醇脱氢酶(11-cis-retinol dehydrogenase)以及9-顺-视黄酸生物合成的过程和作用,Driessen et al^[64]建立了11-顺-视黄醇脱氢酶的基因敲除小鼠模型。基因敲除模型可以正常发育,包括视网膜的发育也正常。光受体的数目没有显著的减少。最近发现11-顺-视黄醇脱氢酶的基因突变与眼底病(fundus albipunctatus)的发病有关。Yamamoto et al^[65]也发现11-顺-视黄醇脱氢酶的基因突变可以引起暗适应时间延长和眼底病。

从基因水平上来看病毒性肝炎的发病机制,可以认为是正常的肝脏获得了肝脏之外的基因的表达,就是肝炎病毒基因的表达。因此,病毒性肝炎也可以看作是一种基因病。这种疾病的发病机制非常复杂,其中之一就是肝炎病毒蛋白与肝细胞蛋白之间的相互结合和相互作用。由于肝脏获得了正常情况下不存在的肝炎病毒蛋白,通过蛋白-蛋白之间的结合和相互作用,改变了肝脏正常的代谢途径。本文的研究结果发现HCV核心蛋白可以与视黄醇脱氢酶11/雄性激素调节的短链脱氢

酶/还原酶 1 结合, 可能会改变其酶学催化作用, 导致肝脏正常代谢途径的紊乱. HCV 感染引起脂类代谢的异常, 与脂肪性肝炎(steatohepatitis)的发生发展密切相关. 另外, HCV 感染也引起胰岛素抗性(insulin resistance, IR), 与 II 型糖尿病的发生发展有关^[66-71]. 本文又发现 HCV 核心蛋白与视黄醇脱氢酶 11/ 雄性激素调节的短链脱氢酶/还原酶 1 结合, 说明 HCV 感染可能通过其核心蛋白干扰性激素和类固醇激素的代谢途径. 已有的资料表明, HCV 感染可以造成多方面的代谢异常, 这是 HCV 慢性感染发病机制的重要组成部分. 有足够的资料表明, HCV 感染可引起多代谢综合征(multiple metabolic syndrome, MMS). HCV 感染与多代谢综合征相互关系的提出, 对于进一步认识 HCV 感染的发病机制, 从多个方面、多个角度认识 HCV 感染所引起的疾病、探讨不同的治疗措施, 具有重要的意义.

4 参考文献

- 1 成军, 李莉. 清除乙型肝炎病毒的非细胞裂解机制. 世界华人消化杂志 2002;10:73-76
- 2 李克, 王琳, 成军, 陆荫英, 张玲霞, 李莉, 刘妍, 段惠娟. 丙型肝炎病毒 NS2 基因酵母双杂交“饵”载体构建及表达. 世界华人消化杂志 2002;10:129-132
- 3 陆荫英, 王琳, 成军, 李克, 刘妍, 张玲霞. 酵母双杂交技术筛选 HBcAg 肝细胞结合蛋白基因. 世界华人消化杂志 2003;11:426-429
- 4 陆荫英, 王琳, 李克, 刘妍, 成军, 张玲霞. HBcAg 肝细胞结合蛋白基因的筛选与克隆. 世界华人消化杂志 2003;11:422-425
- 5 李克, 王琳, 成军, 陆荫英, 洪源, 刘妍, 张玲霞. 丙型肝炎病毒蛋白结合蛋白. 世界华人消化杂志 2002;10:215-217
- 6 成军, 李克, 陆荫英, 董菁, 李莉, 王琳, 钟彦伟. 丙型肝炎病毒调节基因结合蛋白的研究. 世界华人消化杂志 2002;10:223-225
- 7 李克, 王琳, 成军, 陆荫英, 洪源, 刘妍, 张玲霞. 乙型肝炎病毒蛋白结合蛋白的研究. 世界华人消化杂志 2002;10:213-215
- 8 刘妍, 成军, 陆荫英, 李克. 乙型肝炎病毒蛋白反式激活基因的研究. 世界华人消化杂志 2002;10:217-219
- 9 钟彦伟, 成军, 王刚, 洪源, 陈菊梅. 肝炎病毒基因工程抗体的研究. 世界华人消化杂志 2002;10:219-221
- 10 王琳, 李克, 成军, 陆荫英, 王刚, 刘妍, 钟彦伟, 段惠娟, 洪源. 筛选与克隆肝再生增强因子结合蛋白的基因. 世界华人消化杂志 2002;10:161-164
- 11 陆荫英, 李克, 刘妍, 王琳, 成军, 张玲霞. 乙型及丙型肝炎病毒受体的研究进展. 世界华人消化杂志 2002;10:211-213
- 12 成军, 董菁, 刘妍, 李莉, 斯崇文, 王勤环, 张玲霞, 陈菊梅. 乙型肝炎病毒准种研究的临床意义. 世界华人消化杂志 2002;10:209-211
- 13 成军. 慢性病毒性肝炎发病机制的分子生物学研究. 世界华人消化杂志 2002;10:125-128
- 14 钟彦伟, 成军, 陈新华, 王刚, 洪源, 王琳, 李莉, 张玲霞, 陈菊梅. 应用噬菌体表面展示技术筛选丙型肝炎病毒 NS5A 抗原模拟表位. 世界华人消化杂志 2002;10:133-136
- 15 洪源, 成军, 董菁, 李克, 王琳, 王刚, 刘妍. 乙型肝炎病毒 HBsAg 重组疫苗与表面抗原 DNA 疫苗诱导 H-2^b 小鼠免疫应答的实验研究. 世界华人消化杂志 2002;10:137-140
- 16 王刚, 刘妍, 牟劲松, 洪源, 邵得志, 张耀新, 李莉, 成军. 大鼠肝再生相关基因 LRRP1 的克隆化. 世界华人消化杂志 2002;10:165-168
- 17 陆荫英, 王琳, 刘妍, 于敏, 李克, 王业东, 张玲霞, 成军. 乙肝病毒核心抗原单链抗体细胞内免疫抗乙肝病毒基因治疗研究. 世界华人消化杂志 2002;10:765-769
- 18 成军. 慢性丙型肝炎病毒肝脏脂肪变的机制及其意义. 世界华人消化杂志 2002;10:999-1003
- 19 钟彦伟, 成军, 蔡炯, 王刚, 洪源, 王琳, 李莉, 张玲霞, 陈菊梅. 丙型肝炎病毒包膜蛋白 E2 抗独特型人源化单链可变区抗体的筛选与鉴定. 世界华人消化杂志 2002;10:897-901
- 20 李莉, 成军, 李梵, 王建军, 张健, 吴勤, 韩萍, 陈国凤, 纪冬, 李克. 慢性丙型肝炎病毒脂肪变的临床与病理学特点. 世界华人消化杂志 2002;10:1009-1013
- 21 陆荫英, 李克, 成军, 王琳, 刘妍, 段惠娟, 张玲霞. 乙型肝炎病毒 X 基因酵母表达载体构建及表达. 世界华人消化杂志 2002;10:15-18
- 22 张健, 成军, 李莉, 刘爱兵, 吴勤, 董菁, 王琳, 陆荫英. 丙型肝炎病毒感染血清载脂蛋白 AI 和 AII 水平的研究. 世界华人消化杂志 2002;10:1014-1017
- 23 王琳, 李克, 成军, 陆荫英, 张健, 洪源, 刘妍, 王刚, 钟彦伟, 段惠娟, 芮莉莉. 丙型肝炎病毒核心蛋白与载脂蛋白 AI 结合的研究. 世界华人消化杂志 2002;10:1018-1021
- 24 成军, 任进余, 李莉, 陆志檬, 李克, 洪源, 陆荫英, 王刚, 刘妍, 张玲霞, 陈菊梅. 丙型肝炎病毒结构基因转基因小鼠引起肝脏脂肪变. 世界华人消化杂志 2002;10:1022-1026
- 25 陆荫英, 成军, 李克, 刘妍, 王琳, 张玲霞. 丙型肝炎病毒进入肝细胞机制的研究. 世界华人消化杂志 2002;10:1028-1029
- 26 王琳, 李克, 成军, 陆荫英, 张健. 丙型肝炎病毒蛋白与脂蛋白之间的相互作用. 世界华人消化杂志 2002;10:1030-1032
- 27 洪源, 成军, 李莉. 丙型肝炎病毒转基因小鼠模型的研究. 世界华人消化杂志 2002;10:1032-1034
- 28 董菁, 成军. 脂肪肝形成分子机制的研究. 世界华人消化杂志 2002;10:1035-1037
- 29 吴勤, 成军, 李莉. 酒精性脂肪肝的研究. 世界华人消化杂志 2002;10:1037-1038
- 30 韩萍, 成军, 李莉. 非酒精性脂肪肝的研究. 世界华人消化杂志 2002;10:1038-1040
- 31 陈国凤, 成军, 李莉. 脂肪肝的诊断研究. 世界华人消化杂志 2002;10:1040-1042
- 32 李莉, 成军, 陈国凤. 脂肪肝的治疗研究. 世界华人消化杂志 2002;10:1042-1044
- 33 Li K, Wang L, Cheng J, Lu YY, Zhang LX, Mu JS, Hong Y, Liu Y, Duan HJ, Wang G, Li L, Chen JM. Interaction between hepatitis C virus core protein and translin protein-a possible molecular mechanism for hepatocellular carcinoma and lymphoma caused by hepatitis C virus. *World J Gastroenterol* 2003; 9:300-303
- 34 成军. 新基因结构与功能研究的策略. 世界华人消化杂志 2003; 11:373-377
- 35 成军, 李克, 陆荫英, 王琳, 刘妍. 丙型肝炎病毒核心蛋白结合蛋白 6 基因和蛋白的生物信息学分析. 世界华人消化杂志 2003;11:378-384
- 36 钟彦伟, 成军, 张忠东, 孙敏, 李强, 李克, 王琳, 李莉, 张玲霞, 陈菊梅. 噬菌体表面展示技术筛选 HCBP6 人源单链可变区抗体. 世界华人消化杂志 2003;11:389-393
- 37 王琳, 李克, 成军, 陆荫英, 张健, 陈天艳, 洪源, 刘妍, 王刚, 钟彦伟. 酵母双杂交技术筛选 Hcbp6 结合的肝细胞蛋白编码基因. 世界华人消化杂志 2003;11:385-388
- 38 牟劲松, 刘妍, 王刚, 成军, 段惠娟, 李克, 陆荫英, 王琳, 王惠芬. 应用抑制性消减杂交技术克隆丙型肝炎病毒非结构蛋白 NS3 反式激活的相关基因. 世界华人消化杂志 2003;11:399-403
- 39 刘妍, 成军, 李克, 杨倩, 陆荫英, 王琳, 王建军. 丙型肝炎病毒核心蛋白结合蛋白 6 基因转染肝癌细胞的基因表达谱芯片分析. 世界华人消化杂志 2003;11:394-398
- 40 陈天艳, 成军, 张树林. 酵母双杂交系统的原理及应用. 世界华人消化杂志 2003;11:451-455
- 41 杨倩, 成军, 刘妍, 王建军, 张树林. 抑制性消减杂交技术原理及应用. 世界华人消化杂志 2003;11:456-458
- 42 张忠东, 成军, 张树林. 噬菌体展示技术的原理及应用. 世界华人消化杂志 2003;11:459-461
- 43 马守东, 洪源, 成军. 酵母单杂交技术的原理及应用. 世界华人消化杂志 2003;11:450-451
- 44 成军, 刘妍, 陆荫英, 李克, 王琳. 生物信息学技术与新基因的研究. 世界华人消化杂志 2003;11:474-477
- 45 刘妍, 成军, 王建军, 杨倩, 陆荫英. 基因芯片技术在肝炎病毒研究中的应用. 世界华人消化杂志 2003;11:461-463
- 46 成军, 刘妍, 陆荫英, 李克, 王琳. 乙型肝炎病毒对细胞信号转导的影响. 世界华人消化杂志 2003;11:472-474
- 47 成军, 刘妍, 陆荫英, 李克, 王琳. 肿瘤抑制因子 p21/waf1 与肝炎病毒复制与表达的调节研究. 世界华人消化杂志 2003;11:469-471
- 48 李克, 王琳, 成军, 张玲霞, 段惠娟, 陆荫英, 杨继珍, 刘妍, 洪源,

- 夏小兵, 王刚, 董菁, 李莉, 钟彦伟, 陈菊梅. 酵母双杂交技术筛选克隆 HCV 核心蛋白结合蛋白基因 1. 世界华人消化杂志 2001; 9:1379-1383
- 49 成军, 刘妍, 陆荫英, 李克, 王琳. 丙型肝炎病毒与 MAPK 信号转导系统. 世界华人消化杂志 2003;11:466-469
- 50 成军, 刘妍, 陆荫英, 李克, 王琳. 丙型肝炎病毒与 JAK-STAT 信号转导系统. 世界华人消化杂志 2003;11:464-466
- 51 成军, 刘妍, 洪源, 王琳, 钟彦伟, 董菁, 王刚. 丙型肝炎病毒非结构蛋白 5A 反式激活基因 10 的克隆化研究. 世界华人消化杂志 2003;11:935-938
- 52 成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩. 基因表达谱芯片技术筛选乙型肝炎病毒 X 蛋白反式调节基因. 世界华人消化杂志 2003;11:920-924
- 53 成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩. 基因表达谱芯片技术筛选丙型肝炎病毒非结构蛋白 3 反式调节靶基因. 世界华人消化杂志 2003;11:930-934
- 54 成军, 刘妍, 洪源, 王琳, 钟彦伟, 董菁, 王刚. 乙型肝炎病毒 X 蛋白反式激活基因 10 的克隆化研究. 世界华人消化杂志 2003;11:925-929
- 55 成军. 病毒性肝炎发病机制中的反式调节机制. 世界华人消化杂志 2003;11:888-896
- 56 洪源, 刘妍, 成军, 杨倩, 王建军. 应用表达谱芯片技术对截短型乙型肝炎病毒表面抗原中蛋白反式调节基因的研究. 世界华人消化杂志 2003;11:943-946
- 57 洪源, 刘妍, 成军, 杨倩, 王建军. 应用表达谱芯片技术对丙型肝炎病毒非结构蛋白 5A 反式调节基因的研究. 世界华人消化杂志 2003;11:939-942
- 58 王建军, 刘妍, 成军, 杨倩, 杨艳杰. 丙型肝炎病毒核心蛋白上调 NIP3 基因表达研究. 世界华人消化杂志 2003;11:951-954
- 59 王建军, 刘妍, 成军, 杨倩, 杨艳杰. 丙型肝炎病毒核心蛋白上调细胞周期调节蛋白 Wee1 基因表达研究. 世界华人消化杂志 2003;11:947-950
- 60 杨倩, 刘妍, 成军, 王建军, 杨艳杰, 张树林. 丙型肝炎病毒核心蛋白上调层粘连蛋白 B1 链基因启动子表达活性的研究. 世界华人消化杂志 2003;11:955-958
- 61 Moore S, Pritchard C, Lin B, Ferguson C, Nelson PS. Isolation and characterization of the murine prostate short-chain dehydrogenase/reductase 1 (Psdrl) gene, a new member of the short-chain steroid dehydrogenase/reductase family. *Gene* 2002;293:149-160
- 62 Wang J, Chai X, Eriksson U, Napoli JL. Activity of human 11-cis-retinol dehydrogenase (Rdh5) with steroids and retinoids and expression of its mRNA in extra-ocular human tissue. *Biochem J* 1999;338(Pt 1):23-27
- 63 Huang XF, Luu-The V. Characterization of the oxidative 3 α -hydroxysteroid dehydrogenase activity of human recombinant 11-cis-retinol dehydrogenase. *Biochim Biophys Acta* 2001;1547:351-358
- 64 Driessen CA, Janssen BP, Winkens HJ, Kuhlmann LD, Van Vugt AH, Pinckers AJ, Deutman AF, Janssen JJ. Null mutation in the human 11-cis retinol dehydrogenase gene associated with fundus albipunctatus. *Ophthalmology* 2001;108:1479-1484
- 65 Yamamoto H, Simon A, Eriksson U, Harris E, Berson EL, Dryja TP. Mutations in the gene encoding 11-cis retinol dehydrogenase cause delayed dark adaptation and fundus albipunctatus. *Nat Genet* 1999;22:188-191
- 66 Wu BX, Chen Y, Chen Y, Fan J, Rohrer B, Crouch RK, Ma JX. Cloning and characterization of a novel all-trans retinol short-chain dehydrogenase/reductase from the RPE. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:3365-3372
- 67 Liden M, Romert A, Tryggvason K, Persson B, Eriksson U. Biochemical defects in 11-cis-retinol dehydrogenase mutants associated with fundus albipunctatus. *J Biol Chem* 2001;276:49251-49257
- 68 Huang XF, Luu-The V. Modulation of the androgenic response by recombinant human 11-cis retinol dehydrogenase. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001;77:129-133
- 69 Chen P, Lee TD, Fong HK. Interaction of 11-cis-retinol dehydrogenase with the chromophore of retinal g protein-coupled receptor opsin. *J Biol Chem* 2001;276:21098-21104
- 70 Cideciyan AV, Haeseleer F, Fariss RN, Aleman TS, Jang GF, Verlinde CL, Marmor MF, Jacobson SG, Palczewski K. Rod and cone visual cycle consequences of a null mutation in the 11-cis-retinol dehydrogenase gene in man. *Vis Neurosci* 2000;17:667-678
- 71 Driessen CA, Winkens HJ, Hoffmann K, Kuhlmann LD, Janssen BP, Van Vugt AH, Van Hooser JP, Wieringa BE, Deutman AF, Palczewski K, Ruether K, Janssen JJ. Disruption of the 11-cis-retinol dehydrogenase gene leads to accumulation of cis-retinols and cis-retinyl esters. *Mol Cell Biol* 2000;20:4275-4287

World Journal of Gastroenterology 办刊宗旨

《World Journal of Gastroenterology, WJG》的任务是及时报道和刊登国内外、特别是我国消化病学者具有创造性的、有较高学术水平的基础和临床研究论文、研究快报等.对具有中国特色的研究论文,如食管癌、胃癌、肝癌、大肠癌、病毒性肝炎、幽门螺杆菌、中医中药、中西医结合和基于作者自己研究工作为主的综述性论文,将优先发表,使WJG成为我国消化疾病临床和基础科学研究对外学术交流的窗口和我国优秀医务工作者走向世界的桥梁.



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

