

· 教学园地 ·

传染病专业研究生培养过程中糖生物学教学的
难点与对策

魏红山 黄玉波 冯鑫 郝晓花 蒋淑红

【摘要】 糖生物学是一门新兴的学科,目前我国多数医学院校尚未开设糖生物学课程。糖生物学也是一门与感染免疫密切相关的学科,如蛋白质的糖基化修饰与病毒组装,准种演化,免疫耐受,免疫识别以及免疫效应细胞的激活和分化乃至疫苗的研发都具有非常密切的关系。因此,对感染免疫专业的研究生进行系统的糖生物学教育,对培养高质量的医学人才至关重要。本文结合本院研究生培养的实际工作经验,对糖生物学教育的必要性,目前面临的问题以及可能的对策进行了初步分析,为未来规范的研究生糖生物学教学提供初步的思路。

【关键词】 糖生物学; 研究生; 教学; 感染; 免疫

Difficulties and measurments of glycobiology teaching and training in graduate students of infectious disease specialty WEI Hong-shan*, HUANG Yu-bo, FENG Xin, HAO Xiao-hua, JIANG Shu-hong. *Institute of Infectious Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: WEI Hong-shan, Email: drwei@ccmu.edu.cn

【Abstract】 Glycobiology is a new discipline, and yet to be teaching in most of medical collages of our country. The glycobiology is closely related with infection and immune, such as protein glycosylation and virus assembly, evolution of virus quasispecies, immune tolerance, immune recognition, activation and differentiation of immunologic effectors cells, and vaccine development. Consequently, providing glycobiology teaching to graduate students of infectious diseases, is a very important for higher levels medical practitioners. This paper based on our experiences in teaching and training of graduate students of infectious diseases in our hospital, focusing on the necessity of glycobiology teaching, problems, and possible measurements, we want to provide a preliminary ideas and methods to future teaching of glycobiology.

【Key Words】 Glycobiology; Postgraduate students; Teaching; Infection; Immune

高素质感染免疫专业研究生的培养一直是临床研究生培养的重点和我国高素质卫生专业人才培养的要求^[1]。基于目前糖生物学研究的基本现状,新一代的抗病毒药、疫苗以及糖尿病治疗药物均是针对人体蛋白质的糖基化修饰。未来新一代的临床诊断标志物也是基于肿瘤细胞的特征性修饰聚糖,最具特征性的即是慢性乙型肝炎相关肝癌的诊断标志物。强化对传染病专业的研究生,尤其是针对未来传染病专科医师的糖生物学知识普及十分必要,但目前我国教育体制的原因,多数医学院校均未开设糖生物学课程。迄今为止,多数医学本科毕业生对糖生物学知识一片空白,显然难以适应未来医学糖生物学快速进展,尤其是感染病领域临床医师和研究生培养的需要。本文结合笔者

研究生培养的经验,初步探讨传染病专业医学糖生物学教学中的一些问题及可能的对策。

一、感染医学研究生强化糖生物学教学的必要性

1. 保证医学人员系统知识不断更新的需要: 构成细胞或基本生命单位的生物大分子主要包括3类: 核酸、多肽和聚糖。随着基因组、蛋白质组的功能研究的深入,全面解析生命密码的最后一道屏障被认为糖组功能的阐述。催化细胞聚糖合成的基因也十分古老,涵盖所有生命三域^[2],而且,真核与原核细胞寡糖序列完全不同。尽管不同物种间聚糖结构差异的原因因尚未明了,但已知修饰聚糖的差异是器官移植免疫排斥的主要原因。熟悉糖生物学是深化未来器官移植研究的基础,也被认为是异种移植待解决的关键问题^[3]。

2. 熟悉基础医学进展的需要: 已知不同的寡糖结构与不同蛋白质识别有关,这种寡糖-蛋白质之间的相互作用几乎参与了所有主要人类疾病的发生、发展过程,以及细胞分子生物学的主要方面。糖基化修饰的异常与感染免疫,肿瘤发生,细胞的凋亡、分化、自噬过程也密切相关^[4]。无聚糖

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2013.05.039

基金项目: 国家自然科学基金(30872243、81071411、81271901)

作者单位: 100015, 北京, 首都医科大学附属北京地坛医院传染病研究所(魏红山、郝晓花); 新发突发传染病研究北京市重点实验室(魏红山、郝晓花); 首都医科大学附属北京地坛医院(黄玉波、冯鑫、蒋淑红)

通讯作者: 魏红山, Email: drwei@ccmu.edu.cn

的参与,许多重要生命活动甚至无法实现,如生殖功能、器官发育以及生命进化和老化等^[5]。新一代抗感染药、基因工程疫苗、抗肿瘤药及抗衰老药物均涉及到糖生物学问题,新一代的肿瘤疫苗的研究也将聚焦于肿瘤细胞的特殊糖型(glycoform)^[6]。

3. 熟悉未来分子诊断发展方向的需要:不同生理、病理过程伴有不同特征性聚糖合成及分解代谢。基于这些特征性聚糖的定性和定量分析,则是为了分子诊断的重要方向。基于聚糖结构特征的分析的相应策略也被称为“聚糖捕获诊断”(glycocapture-based diagnosis)技术^[7]。显然,奠定一定的糖生物学基本知识储备也是未来高层次医疗人才培养的需要。掌握必要的糖生物学基本知识体系,也必将未来临床医生或临床科研人员的必修课。

二、研究生糖生物学教学的难点与困境

1. 糖生物学的基本学科特征:针对蛋白质、脂质,以及核酸糖基化修饰分子机制,以及修饰聚糖功能研究的学科基被称为糖生物学(glycobiology)。与一般临床学科不同,糖生物学本身是一个侧重于基础的学科,广义糖生物学还包括糖化学或化学糖生物学(chemical glycobiology)、糖工程学(glycotechnology),而新兴的糖纳米技术(glyconanotechnology)则是新一代给药设备、检测设备,以及生物传感器等的核心技术^[8],也是糖生物学的一部分。这些新兴亚学科的基础都是基于糖的特殊理化性质。因此,糖生物学与其他基本生命科学的亚学科相比有如下显著特征:①作为糖生物学的核心内容,即对蛋白质糖基化修饰的分子机制及聚糖结构特征与功能之间的关系的理解,很多情况下需要有比较强的化学基础。这也是很多临床科研人员不愿意涉足的主要原因之一;②复杂聚糖结构的差异非基因直接决定,而是由200多个糖基因编码数量巨大糖基转移酶,在内质网至高尔基体上,以复杂“流水线”的形式“组装”而成。因此,形成聚糖糖型的复杂性远超蛋白质和核酸结构的复杂性;③与核酸蛋白质结构容易观察和测定不同,至今尚缺乏高通量的聚糖测序方法,昂贵的手性质谱分析设备也难以在科研院所普及应用,给糖生物学研究带来了一定的困难。

2. 难点和困境:与美国等西方国家医学教育不同,我国的医学人才培养知识面相对狭窄。很大程度上受限于教育资源。目前,除清华大学、北京大学等少数综合大学外,我国多数医学院校均未开设糖生物学课程。医学专业的本科毕业生的糖生物学知识基本空白。给研究生阶段的培养,尤其是该专业方向上的研究生培养带来了一定的困难。无糖生物学相应的理论基础和背景,对理解分子免疫学、病原生物学、药理学、移植、发育相应领域内的学科进展均带来极大不便。因此,改变这些被动局面也是目前研究生教育领域一个迫切需要解决的问题之一。

三、医学研究生培养过程中的糖生物学教学基本对策

1. 糖生物学教学的基本要点:鉴于目前我国多数医学院校均无糖生物学专业课程对新入学的研究生,加强糖生物

学教学非常必要。但对临床医学的研究生来说,糖生物学是一门相对复杂的学科。由于目前尚无专门的医学糖生物学教材,对糖生物学教学的基本内容亦无相应的教学大纲。主要内容可以参阅张树政院士主译的《糖生物学原理》、马毓甲教授主译的《糖生物学概述》及朱正美教授主编的《糖链与生殖》等相关教材。结合笔者过去几年有关糖生物学教学的基本经验及糖生物学和临床医学关系最为密切的知识体系,认为针对以学生的糖生物学教学应基本包括以下要点:①熟悉与高等哺乳类动物修饰聚糖相关的单糖结构差异特征;②掌握糖基化修饰的基本分类及不同聚糖结构特征;③熟悉N-糖基化修饰与分泌途径糖蛋白合成质量控制之间的关系和其与内质网应激的内在联系;④熟悉O-糖基化修饰与肿瘤转移、免疫细胞激活、细胞迁移和分化之间的关系;⑤熟悉凝集素的分类、结构特征及在免疫调控中的基本作用;⑥了解糖基转移酶、糖苷酶的分类和基本分布和功能特征;⑦熟悉O-GlcNAc修饰的基本特征和功能特点;⑧了解O-甘露糖修饰与营养不良、核心岩藻糖基化修饰与肿瘤诊断,O-葡萄糖基化修饰与信号传导与细胞外基质代谢调控之间的关系;⑨了解聚糖屏蔽(Glycan-shielding)与病原免疫耐受和调控和其与病毒组装之间的关系;⑩熟悉先天性糖基化病的分类和基本特征。

2. 糖生物学教学的基本方法:但糖生物学与一般临床学科不同,结合笔者过去几年来的研究生培养基本工作经验,笔者认为传染病专业糖生物学教学应该结合传染病医学专业特征,为了获得较高水平的糖生物学教学质量,结合在校系统教育以及在研究和临床岗位上的培训阶段,有序建立糖生物学的知识体系。笔者采用的主要教学方法如下:①学校专业课程的选择:在校除完整学习“分子免疫学”,“免疫学进展”等公共课以外,辅修复习有机化学相关课程,使研究生掌握“构型”、“构象”,“糖苷键”等糖生物学的基本概念元素,为未来糖生物学系统知识奠定基础;②系统糖生物学知识体系的构建:支持研究生以旁听和举办系统系列讲座的形式,全面讲授《糖生物学》基本原理,主要知识点如上所述,以期使研究生活的较为全面的糖生物学知识体系;③结合糖生物学基本特点,定期举办结合传染病前沿研究与糖生物学进展相关的专题报告。如“糖基化修饰与包膜病毒组装”、“聚糖屏蔽与病原生物的免疫逃逸”、“糖基化修饰与疫苗研发”等相关专题报告,激发感染病专业的研究生对糖生物学相关知识体系的兴趣。

四、Seminar教学法在糖生物学教学中的作用

Seminar教学法起源于德国,19世纪的柏林大学率先规范推广,而具有教学与科研双重职能^[9],也是目前为世界上大多数国家采用的一种教学方式^[10]。该教学法具有灵活多样,知识点针对性强,便于激发学习兴趣,学生参与性强等系列优点,尤其适用于新兴、前沿学科的教学使用^[11]。近期,该教学方法也被用于不同领域的医学研究生培养,如机能医学^[12]、口腔科学^[13]等。近年来也被用于专科医师的规范化培训^[8]。美国研究生医学教育鉴定委员会(Accreditation

Council Graduate Medical Education, ACGME) 明确将系统的娴熟能力训练(system-based practice, SBP) 和基于实践的学习与提高(practice-based learning and improvement, PBLI) 整合到住院医师规范化培训教程中。要求住院医师在培训过程中定期参加一定系列的 Seminar, 包括指定一定的文献阅读量定期参与相应的专业相关的讨论^[14]。旨在通过定期的交流和探讨, 全面提高低年资住院医师的培训质量和学习能力^[15]。根据笔者的培养经验, 定期针对糖生物学专题的讨论, 如“包膜蛋白糖基花修饰与流感流行的关系”、“艾滋病病毒广谱中和抗体与 gp120 结构中 N-糖基化修饰”、“包膜蛋白 N-糖基化修饰与准种演化”等专题 Seminar, 能够使研究生快速掌握传染病防治领域目前存在的问题以及这些问题与糖生物学之间的关系。激发学生对糖生物学的兴趣以及创新性思维的能力, 初步获得了良好的教学效果。

总之, 糖生物学是一门新兴的学科, 鉴于目前尚无供医学生使用的糖生物学教材的局面, 提供一些基本思维方法和初步教学经验供同道探讨。

参考文献

- 1 王志远, 袁俐, 王仙, 等. 教学模式改革在研究生感染免疫方向中的应用. 学理论, 2011, 6(8): 227-228.
- 2 Breton C, Fournel-Gigleux S, Palcic MM. Recent structures, evolution and mechanisms of glycosyltransferases. Curr Opin Struct Biol, 2012, 22(5): 540-549.
- 3 Miyagawa S, Ueno T, Nagashima H, et al. Carbohydrate antigens. Curr Opin Organ Transplant, 2012, 17(2): 174-179.
- 4 Feizi T. Carbohydrate recognition in the immune system: contributions of neoglycolipid-based microarrays to carbohydrate ligand discovery. Ann N Y Acad Sci, 2013, 1292(1): 33-44.
- 5 Springer SA, Gagneux P. Glycan evolution in response to collaboration, conflict, and constraint. J Biol Chem, 2013, 288(10): 6904-6911.
- 6 Jiménez-Martínez MC, Lascrain R, Méndez-Reguera A, et al. O-Glycosylation of NnTreg Lymphocytes Recognized by the Amaranthus leucocarpus Lectin. Clin Dev Immunol. 2013; 2013: 506807.
- 7 Ruhaak LR, Miyamoto S, Lebrilla CB. Developments in the identification of glycan biomarkers for the detection of cancer. Mol Cell Proteomics, 2013, 12(4): 846-855.
- 8 Reichardt NC, Martín-Lomas M, Penadés S. Glyconanotechnology. Chem Soc Rev, 2013, 42(10): 4358-4376.
- 9 孙宁霞, 金志军, 李文. Seminar 教学法在妇产科住院医师规范化培训中的作用. 中华医学教育探索杂志, 2011, 12(12): 1498-1501.
- 10 马启民. “seminar” 教学范式的机构、功能、特征及其对中国大学文科教学的启示. 比较教育研究, 2003, 153(2): 20-24.
- 11 沈文捷, 朱强. Seminar 教学法: 研究生教学的新模式. 学位与研究生教育, 2002, 7-8: 43-46.
- 12 秦伟, 陈远寿, 曾俊伟, 等. Seminar 教学法在医学机能学试验中的应用. 中国高等医学教育, 2012, 7: 119-122.
- 13 张海萍, 周洁珉, 厉松. Seminar 教学在正畸研究生培养中的作用. 北京口腔医学, 2011, 19(3): 173-175.
- 14 Wilper AP, Smith CS, Weppner W. Instituting systems-based practice and practice-based learning and improvement: a curriculum of inquiry. Med Educ Online, 2013, 18: 21612.
- 15 Al Agili DE. A needs assessment for a master's program in dental public health in Jeddah Saudi Arabia. Adv Med Educ Pract, 2013, 4: 55-68.

(收稿日期: 2013-04-08)

(本文编辑: 李卓)

魏红山, 黄玉波, 冯鑫, 等. 传染病专业研究生培养过程中糖生物学教学的难点与对策[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2013, 7(5): 761-763.