

MOLECULAR

吉林大学研究生立项教材

分子医学导论

第一分册

分子医学基础·再生医学

杨同书 颜炜群 杨杰 ◆ 主编



吉林大学出版社
JILIN UNIVERSITY PRESS

分子医学导论

第一分册：分子医学基础·再生医学

杨同书 颜炜群 杨杰 主编

吉林大学出版社

内 容 提 要

本书是以作者们长年从事医学生物化学研究实践为基础,参考 21 世纪的分子医学和再生医学发展前沿而写成的分子医学教材,内容包括分子医学基础(以细胞死亡为中心)和分子医学各论。它是我国自编的第一部分子医学入门著作。

本书的目的是向医学生和医学工作者,比较系统地介绍 20 世纪末以来分子医学发展现状和研究方向。本书的读者对象适于医学高年级本科生、研究生作为讲座教材使用,也可作为在职医务人员的继续教育进修参考书。

图书在版编目(CIP)数据

分子医学导论 第一分册:分子医学基础·再生医学/杨同书,颜炜群,杨杰主编. —长春:吉林大学出版社,1905.5
ISBN 978-7-5601-3714-8

I. 分… II. 杨… III. 医学—分子生物学—医学院校—教材 IV. Q7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 169347 号

书 名:分子医学导论 第一分册:分子医学基础·再生医学
编著者:杨同书 颜炜群 杨杰 主编
责任编辑、责任校对:邵宇彤
吉林大学出版社出版、发行
开本:787×1092 毫米 1/16
印张:17.5
字数:373 千字
ISBN 978-7-5601-3714-8

封面设计:孙 群
吉林农业大学印刷厂印刷
2007 年 11 月第 1 版
2007 年 11 月第 1 次印刷
定价:35.00 元

版权所有 翻印必究
社址:长春市明德路 421 号 邮编:130021
发行部电话:0431-88499826
网址: <http://www.jlup.com.cn>
E-mail: jlup@mail.jlu.edu.cn

序 言

细胞是生命结构和功能的基本单位，在正常机体，细胞发生、增殖分化、衰老和死亡等生命现象经常处于动态平衡中。机体细胞的生与死从来就是相互制约、相互影响、紧密相连的整体。这一联系和平衡一旦发生破绽有可能导致疾病产生。因此在医学生物学领域中，细胞死亡一直占据着关键地位。它也是人类生命规律中的核心问题。

医学中疾病的发生，是机体在内外环境影响下，所产生的生与死正常平衡偏离的结果。因此，医学的疾病观总是依赖于生命观的发展。从这个意义上看，医学与生命科学从来就是一对孪生兄弟，密切相关。一切足以引发正常生命平衡出现破绽的因素都可以构成疾病的物质代谢基础。与此同时，这些基础的改变正是医学诊断和治疗理论及技术发展的靶点。这就是医学和生物学不可分割的原因。

在20世纪中期以后，生物化学和细胞生物学发生了划时代的变化，对于生命现象已能够用分子乃至原子的相互作用加以认识。到20世纪末和21世纪初，人们完成了人类基因组全部序列的解析。从分子水平，揭开了生命的秘密，人工合成了有生命的蛋白质和遗传物质。找到了生命成长、发育、分化和死亡的重要规律，这些生命科学成就反映到医学科学领域，使分子医学应运而生。

随着分子生物学，分子细胞生物学，发育生物学的理论和技术的发展，人们在很好认识自我之后，又在努力寻找修复改造自我之路。遗传工程，蛋白质工程，细胞工程，组织工程，再生医学工程等生物工程新技术在生物医学中的应用，为创造疾病的新诊疗方法带来了广阔前景。人们与疾病作斗争的能力正在逐步取得更大的自由。从分子水平对于疾病的认识，可以设计新的更有成效的药物，在阐明疾病的规律之后，正在为有效地控制癌症、白血病等难治性疾病而努力。细胞间和细胞内信息转导机理的阐明，有可能使人们从细胞代谢角度，控制内分泌失常和其他一些难治性疾病。

组织工程，再生工程等生物工程新技术的登场正在为修复重建机体结构和功能而努力，所有这些，都预示着一个不可避免的医学革命——再生医学的产生已经到来。

以上这些，从生命观和疾病观的变迁，到分子医学、再生医学的出现和发展，

这正是现代医学生命科学发展的自然轨迹。作者们从20世纪中期以来在医学生物化学科研实践中，较早地认识了这一规律；认识到发展医学生物化学将是阐明生命和疾病本质的必由之路；在地方性心肌病的生物化学、分子生物学研究中开创了我国分子心脏病学研究的新领域，揭开了克山病高达30%病死率的生物化学之谜。在那些顽症，如大骨节病等骨关节病、脑神经疾病、肿瘤等疾病研究中也逐步形成了分子疾病学研究体系。与此同时，在生物工程研究领域的组织工程方面，在国内外首次由软骨细胞培养出骺板软骨组织，取得了由培养细胞培养出组织的突破性进展。在酶工程研究领域创出了我国第一批抗体酶，其中GPX抗体酶还是世界上第一个具有抗氧化作用的含硒抗体酶，并且取得了达到或超过天然酶的活性水平。所有这些成果，为生物化学和生物工程新技术在医学中的应用和我国分子医学以及再生医学发展做出了重要的探索，迈出了可喜的一步。

随着生物化学和分子生物学、分子细胞生物学、发育生物学的理论和技术的飞速发展，疾病观正在不断变迁，分子医学、再生医学的新概念已经出台，一场新的医学革命已经不可避免。在迎接这个新历史潮流中，作者们愿以自己在过去半个世纪的亲身研究实践为基础，借鉴当代医学前沿发展成果，尝试写成此书。希望它能在分子医学方面为青年学生提供一些参考资料，为发展我国分子医学和再生医学起到铺路石作用。

经全体编著人员的几年努力，分子医学导论出版了。因为这是国内的第一本此类试用教材，分子医学是一门新学科、所涉及的内容相当广泛，编者水平有限，疏漏乃至错误、不尽人意之处在所难免，欢迎批评指正。在本书编写过程中，曾收到些送稿，参阅了国内外有关著作，受到学校领导和朋友们热情鼓励和支持，在此一并致谢。

编者 识于长春 吉林大学

前 言

一、医学疾病观的变迁

随着自然科学技术的发展，人们对于生命和疾病的认识水平在不断提高。疾病观是人们对于疾病本质认识的高度概括。因此，人类的历史在不断发展，人们对于疾病的认识水平也在不断进步。

近代疾病观是以病理学为基础建立起来的。Margani (1682~1771) 根据累积的尸检材料，创立了器官病理学，认为疾病的本质是器官的病变。大约一个世纪之后的19世纪中期，Virchow (1821~1902) 在显微镜的帮助下，创立了细胞病理学，认为疾病的本质是细胞的病变。

进入20世纪，病理学家们通过细微的病理形态学观察，对于人类疾病进行了分类与命名。从20世纪初期到中期之间，受电子显微镜出现的影响，人们更加精细地认识了疾病本质。然而，超微结构病理学或亚细胞病理学的形成，却是20世纪后半期的更晚些时候才逐渐形成的。这时人们已经能够从亚细胞水平上认识和阐述疾病的发生发展规律了。

在以病理形态学研究人类疾病的同时，20世纪前半期，一些临床学家们在医疗实践中发展了临床生化学和临床生理学的心电图、脑电图、肌电图、血流图学，并且把它们应用于临床的诊断和治疗。

自然科学和基础医学的发展，使体液及组织成分的生物化学分析和病理学、微生物学和组织化学分析等被引入医学领域，大大提高了对临床疾病本质的认识水平。在基础医学与临床医学之间架起了桥梁，使临床医学对生化学规律的认识不断增长。

早在19世纪末20世纪初，Garrod等相继发现半胱氨酸尿、戊糖尿症、Hurler's多糖代谢障碍综合征等先天性新陈代谢紊乱，带动了先天性代谢异常性疾病的研究。至1952年，Duncan出版“Diseases of metabolism”（第三版），此书对“代谢异常疾病”做出了总结，它是一部疾病生物化学和临床生物化学的启蒙著作。迄今已知，由于基因或酶分子、蛋白质分子等先天性代谢缺陷而引起的疾病已达数千种之多。化学病理学和分子病理学的概念就在这些发展中产生了。

从上述疾病观念的发展中不难看出，随着显微镜、电子显微镜的问世，诞生了细胞病理学和超微结构病理学，它们都是以病理形态学改变来认识疾病的。随着生物化学技术、生物物理学技术和免疫、组织化学技术的发展，极大地开阔了分析视野，加快了医用生化学的发展。1948年，Pouling就提出分子病的概念，及至1990年代，人们能够更多地从基因、蛋白质等分子水平上认识疾病的原因和发病机制。于是，一个以基因和蛋白

质代谢紊乱为核心、以医用生化学为主体的分子医学疾病观才逐渐形成。

细胞病理学、病理生物学、化学病理学，直到分子医学等对疾病的认识，各有其不同历史阶段的科学背景和不同的技术基础。因此，它们对于疾病本质的阐述可能只是反映了疾病的不同侧面。从疾病发生发展的全面规律考虑，各个学科之间有着极为密切的联系，一个完整的现代疾病观应当是组织形态学变化与生物功能学变化密不可分的统一整体层面上来认识疾病的。21世纪以来，综合性“系统生物医学”的新观念正在兴起，它将把疾病发生的分子、细胞过程与组织器官形态和功能损害，直至产生整体疾病变化联成一体。

二、从生命科学现状展望21世纪医学的发展趋势

1. 生物化学和分子细胞生物学的发展现状

在20世纪后半期，生物化学和分子生物学发生了划时代的变化。在1970年代，由于生物化学和生物物理学分析技术的进展，人们已经能够在分子乃至原子的水平上认识生命现象。应用发光的绿色荧光蛋白（GFP）基因与其他蛋白的基因相融合，然后在细胞内观察其表达荧光标记蛋白，可以追踪细胞内蛋白质的合成规律和这些蛋白分子在细胞内的移动、粘附和聚合等细胞生理现象。这一技术可以直接观察细胞中单个分子的活动轨迹，从而开拓了单个细胞内的单个分子研究新时代。

历史上，受分离分析技术的限制，对于细胞内含量甚微的一些调节因子，如细胞因子类、生长因子类、化学趋向因子等都是在很晚才被人们发现的。现在，随着基因克隆技术、PCR扩增技术以及细胞培养技术的发展，人们相继发现了大量调节因子。现在已知，它们都是维持生物细胞的发育、增殖、分化和死亡等过程不可缺少的调节物质。应用蛋白质的抗体技术和免疫细胞化学技术，可以准确地定位定量细胞内各种蛋白质的存在、表达和功能水平。

电子显微镜与X线晶格解析技术相结合，可以直接辨认蛋白质分子的三维结构，已经达到原子水平的分辨力。

分子遗传学的转基因技术和特定分子结构域特定基因的剔除技术，可以从正反两个方面证明基因调控、蛋白质表达和生命功能乃至与疾病之间的关系。

上述各种新技术的发展和它们之间的巧妙组合，已经成功地阐明了蛋白质在细胞内不同细胞器之间的转运、释放和摄入等分子过程，细胞信息物质的释放与受体分子之间的相互作用，以及这些变化与疾病发生之间的关系。它们可以直观地揭示某种蛋白质、某种基因与细胞内某些生命现象或者与疾病之间的关系，从而把生命和疾病本质的认识推向分子细胞水平。在20世纪末，人类基因组研究计划（HGP）已经初步完成了人类基因组碱基测序草图，在2003年4月已正式公布人类基因组碱基序列的全图。在小鼠、某些细菌和线虫等生物体，都已经做出全部基因序列的图谱。这些生命基础理论性研究工作的进展，对于进一步探索细胞内重要分子或者分子群与疾病之间的关系，无疑将起到极大带动作用。

2. 展望21世纪医学的发展趋势

20世纪生物科学的发展的同时，人们也认识到生命现象虽然来源于组成细胞的生命分子的生物化学反应，但是生命并不是这些成千上万的基因、蛋白质和生化反应的简单堆积。一个正常细胞和机体，之所以能够有条不紊地新陈代谢和进行复杂生命活动，必须有精细的有机组合，才能表现为生命的综合特征。因此，只认识机体的生命分子以及与生命分子相关的生物化学反应，并不能完全认识生命的奥秘。

人们在执行HGP研究过程中，曾经一度过高地估计了分子生物学的作用，认为一旦基因组碱基序列图谱的完成，将会全部揭开生命的奥秘，甚至认为可以轻而易举地对号入座检测致病因子和纠正疾病过程。然而，当全部基因序列完成做图之后，人们却发现人类基因组的这些基因在发挥其生物学作用时，首先要表达出蛋白质等生物高分子，这些蛋白质又必须组装成为生命机器的细胞，乃至组装成天然的组织器官才能发挥生命作用。

这样一来，解读生命的奥秘就变得要比原来所预想的难得多。不管怎样，人们发现蛋白质要比基因更靠近功能。也就是说，它可以直接与生命现象相连接，包括与疾病的异常功能之间相联系，并且有可能为新药的筛选提供靶分子。于是在后基因组时代，生命科学领域正在把注意力集中到蛋白质等分子结构和功能上，致使蛋白质组学等许多新的研究课题将提上日程，包括：

(1) 从基因组出发，研究它们是怎样合成蛋白质的，发展蛋白质组学，以便更加逼近生命奥秘。

(2) 存在于生物体内的许多蛋白质，又是怎样表现为细胞的生命现象和疾病？另外，疾病过程中各种细胞器之间的物质输送信息转导，在时间上和空间上又是怎样协调和失调的。

(3) 那些具有生命特征的细胞，是怎样形成组织器官，乃至个体的呢？以脑科学的发展为例，迄今人们关于单一神经细胞、单一细胞组分（蛋白和基因）的研究已经做了大量工作。然而，在生物体内，这些神经细胞并不是孤立存在，而是以神经细胞网络的形式相互影响相互制约。因此，又必需将分子细胞水平的认识上升到神经网络，乃至生物整体的综合过程，才能准确地认识脑的记忆、学习、思维、感情、语言等更为高级的生命现象和相关的疾病的产生。

20世纪生命科学和医学确实发生了革命性的进展，然而它也留给21世纪更繁重的新任务。这也正是人们认识事物的必然轨迹，光明就在前头，而前头又永无止境。

三、遵循生命和疾病的发生发展规律本书内容分成以下三个部分

1. 分子医学的基础理论

(1) 细胞死亡是医学的重要基础

细胞是生物体结构和功能的基本单位，生命现象的产生和疾病的形成过程，包含着许多分子和复杂的代谢过程，这些过程在细胞水平上得到整合之后就形成了细胞的生、老、病、死，最后表现为生命现象或者疾病过程。正因如此，细胞死亡一直是医学中的关键问题。

很早以前,人们就提出程序性细胞死亡(PCD)和“细胞凋亡”概念,它们指出生理性细胞死亡在维持机体正常增殖、分化、发育和衰亡之间的动态平衡具有重要意义,使人们扩大了对生命的生死思维空间。与此同时,对疾病的认识也不断发生变化。历史上,人们一直认为肿瘤是一种由于细胞增殖失控所造成的疾病。最近研究表明,一些人类组织肿瘤的细胞数增殖率并不比正常细胞高,而其生理性细胞死亡的能力却严重受阻,从而使肿瘤细胞呈无限制性增长。与此相反,在严重威胁人类健康的心脑变质性疾病或艾滋病等受损靶细胞的丧失又都与细胞凋亡的增加有密切联系。从这些例子可以看出,随着对细胞死亡机制的深入了解,人们关于疾病的观念正在经历一场重大变革。它强烈地冲击着传统的疾病概念,也正在推动着医学科学的全面认识和发展。作为新世纪的医学生教育和在职医生们的再教育内容,细胞死亡和生死观已经是医学科学的必修基础。

(2) 机体对于内外来源刺激的应答机制

生物在长期进化中形成了适应于内外环境的应激刺激能力,这一细胞应答在外环境与机体之间,主要通过神经系统、激素系统来完成。而细胞内信息转导系统则主要通过细胞内蛋白质的磷酸化和去磷酸化反应,在凋亡信息应激激酶ASK1和MAP激酶系统催化下完成的。它能使细胞间和细胞内各个微器官之间的信息,迅速而又有序地协调发挥作用。它们共同应对细胞内外来源的刺激,调节着机体细胞的增殖、分化、生存、形态形成、免疫应答、细胞死亡等多种生命活动。

在上述过程中,应激应答性激酶类直接与线粒体的氧化应激、内质网应激以及炎症性细胞因子TNF等诱导细胞死亡反应相联结,从而揭开了炎症、应激、器官功能衰竭,老龄化和疾病等过程的分子本质。在本书第一分册还将对于几个病理生物学问题的分子机制进行介绍,以揭开了机体应激性细胞损伤的分子机理,为这些机体损伤的防御和治疗等提供科学依据。

2. 分子医学

医学的发展受生命科学的发展所左右。与此同时,医学也不断向生命科学提出新的挑战。在历史上,两者总是互相促进、相辅相成。近年来,随着生物化学与分子生物学的发展,一个以生物化学与分子生物学为背景的新医学,即分子医学应运而生。

最近20多年,诺贝尔医学及生理学奖得主的主要研究方向和内容,绝大多数都与生物化学和分子生物学密切相关,直接反映了生物化学与分子生物学在当代医学发展中的主导地位。同时,也反映出人们已能在基因、蛋白质等分子水平上认识疾病的原因和发病机制。于是,一个以基因和蛋白质等分子为核心的分子医学已经进入医学历史舞台。尽管它还只是一个开始,却已经初具规模。

分子医学的发展,使医学界的一些重大疑难病症,如心血管性疾病、神经变性疾病、肿瘤等疾病的代谢紊乱和发病学机制都已取得长足进展,在本书的第二分册将重点介绍心脏病、脑神经疾病和肿瘤等等重大疾病的新陈代谢紊乱规律,介绍我们对这些疾病的研究实践以帮助读者认识分子医学研究的发展轨迹。这些认识还将为人们从分子水平上设计更有成效的新药物和为疾病诊断、治疗和预防指出新方向。

分子医学是在传统医学和细胞病理学的基础上发展起来的新兴事物。前者是后者的

深入发展,而后者又是前者的坚实基础,两者相互依赖才能共同发展。

3. 生物工程与再生医学

生物工程是生命科学与技术工程学相结合的产物。因为它具有高技术特性和与社会生产力相连接的特点,各国对于生物工程在医学中的作用都给予高度重视和大力投入。

随着基因工程研究的进展,一个新兴的DNA产业已经进入医药市场。细胞工程、组织工程和发育工程学正在兴起。Wilmut等(1997)应用体细胞克隆出整体动物, Thomson(1998)等培育细胞制备出人胚干细胞,以及成体干细胞的发现等开创性技术都给医学生物工程领域带来了巨大的推动作用。人们预期21世纪将面临着分子医学和再生医学的重大变革。所谓再生医学就是将受损伤的组织细胞或缺失的组织器官按照细胞组织的再生规律,以生物工程技术(细胞工程、组织工程、干细胞工程……)使受损的组织细胞恢复正常功能,或者制备出人工组织器官以更换受损的组织器官,从而达到治疗目的的医学理论和医疗措施。

从细胞工程到组织工程,再到再生医学,这是人们在认识人体的器官组织细胞功能分子基础之后,正在反馈地应用发育生物学规律进行自我改造的新举措。这项工作最终回归到人的自体,开创新医疗,必将为人们带来更大福音。目前,细胞工程、组织工程技术已经进入人工皮肤、人工软骨、人工角膜等生产阶段,正在迎来再生医学新时代。

为了发展分子医学,在20世纪末美国 Rochester 大学和希腊 Patras 大学就已经开始了分子医学教育。21世纪以来各国医学院相继也开设了分子医学讲座。这些对发展分子医学和医疗都是非常有意义的重要的举措,希望能在我国医学界引起重视。

参考文献

1. Virchow R.著,姚开太译.细胞病理学.人民卫生出版社.1963.
2. King DW.著,吴秉铨译.病理生物学.人民卫生出版社.1988.
3. 杨惠玲等.高级病理生理学.科学出版社.1998.
4. Shies WT. Why study mechanism of cell death. Meth Achiev Exp Pathol, 13:1-17. Karger Basel. 1988.
5. Jamerson JL.著,邱曙东译.分子医学原理.世界图书出版社.2000.
6. 李玉林主编.分子病理学.人民卫生出版社.2002.
7. Hill RB, Lavia MF. Principles of pathobiology. Oxford University Press. 1980.
8. Melino G. How many ways to die? Cell death and differentiation 12: 1457-1462, 2005.
9. Lockshin RA and Zakeri Z, edited. When cells die II. Wiley-Liss(Wiley com), New Jersey. 2004.
10. Sykiotis GP and Papavassiliou AG. Molecular medicine: a lifetime of learning, teaching and caring Trends in molecular medicine 11: 484-485, 2005.

(杨同书)

目 录

第一部分

第一章 细胞死亡的研究历史、分类及意义	3
一、细胞死亡研究的简史	3
二、从生理性细胞死亡研究到细胞凋亡研究热的兴起	4
三、细胞死亡的分类和定义	6
四、细胞死亡的医学生物学意义	10
五、结束语	12
第二章 细胞死亡的生物化学	15
一、细胞死亡的生化概念	15
二、细胞死(凋)亡的分子机器	16
三、细胞凋(死)亡生物化学过程的几个主要内容	20
结束语	24
第三章 细胞死亡的病理生物学	26
一、病理性细胞死亡概念	27
二、细胞死亡前致死期的病理生物学变化	28
三、致死期细胞死亡的病理形态学所见	33
四、结束语	34
第四章 细胞死亡新概念	36
一、细胞死亡的异质性或多样性	36
二、各种细胞死亡形式之间的相似性	37
三、线粒体在细胞死亡过程中的核心作用	39
四、“细胞的生存和死亡之间”、“细胞凋亡与细胞坏死之间”的调控开关	40
五、细胞死亡新认识正在影响医学生命科学的多种传统观念	43
结束语	44
第五章 自噬性细胞死亡	47
一、异噬作用与自噬作用	47
二、自噬作用的分子机制	49
三、自噬作用的生物学意义	52
四、自噬性细胞死亡在医学中的意义	54
第六章 细胞坏死的程序性问题	58
一、细胞死亡的坏死与凋亡的区别越来越模糊	58
二、坏死性细胞死亡包括机体细胞清除的程序性过程	60

三、细胞坏死与临床疾病的关系	61
五、细胞坏死与线粒体之间的关系	65
结束语	67
第七章 Bcl-2家族蛋白是决定细胞生/死的重要调节物	70
一、Bcl-2家族的化学本质	70
二、Bcl-2家族调控细胞凋亡的机制	71
三、Bcl-2、Cyt C与细胞凋亡之间关系的研究实例	72
四、提出“哺乳动物细胞凋亡体系”	73
结语	75
第八章 细胞死(凋)亡的研究方法及研究实例	78
一、细胞死(凋)亡研究技术简介	78
二、无细胞凋亡体系的研究实例	80
结 语	82
第九章 氧化应激与细胞死亡	84
一、氧与生命现象的关系	84
二、氧自由基(ROS)的来源与消除	85
三、活性氧的生物毒性	88
四、ROS诱发细胞损伤及其在疾病中的意义	90
五、氧化还原(Redox)信号转导新发展及其医学生物学意义	93
第十章 应激应答性激酶与细胞凋亡	96
一、丝裂原激活的蛋白激酶(Mitogen Activated Protein kinase, MAPK)系统	96
二、应激激活性蛋白激酶类(Stress Activated Protein Kinase, SAPK)	98
三、应激性刺激的生物学效应及其意义	100
四、ASK1诱发内质网应激性细胞凋亡及其与疾病的关系	102
结语	105
第十一章 炎症的细胞分子机理与细胞死亡	107
一、炎症的细胞反应	107
二、炎症介质	108
三、炎症的分子机理	110
四、炎症与细胞死亡信号之间的连接	113
五、抗炎症的研究和抗炎性药物的开发	114
第十二章 多器官功能障碍综合征(MODS)	117
一、多器官功能障碍综合征(Multiple organ dysfunction syndrome)的概念	117
二、MODS的发病学原理	119
三、MODS的理论研究及其实用意义	121
结语	125
第十三章 细胞衰老与抗衰老问题	127
一、衰老的医学生物学所见	127

二、衰老的发生机制	128
三、医学、生物、工学相联合的抗衰老策略	130

第二部分

第一章 医学生物化学五十年研究轨迹——从生物化学到分子医学和生物工程 ···	135
一、细胞及分子医学研究	135
二、发展医学生物工程学新领域	137
第二章 再生医学 ·····	143
一、再生医学的概论	143
二、再生医学的先驱性研究	145
三、干细胞与再生医学	147
四、组织的再生理论	149
五、再生医疗的应用研究	152
结语	154
第三章 具有GPX活力的含硒抗体酶研究进展	158
一、前言	158
二、具GPX活力含硒抗体酶制备技术·····	159
三、具GPX活力含硒抗体酶的生物学活性·····	161
四、GPX抗体酶对于心肌损伤的保护作用·····	163
第四章 脐带血的细胞移植疗法 ·····	168
一、细胞疗法概论	168
二、脐带血 (Cord blood, CB) 细胞移植疗法的生物学基础	170
三、脐带血中造血干细胞/祖细胞的体外扩增能力	172
四、脐带血的细胞生物学意义	173
五、脐带血细胞移植术的应用	174
结语	177
第五章 软骨组织工程 ·····	180
一、重组pcDNA3.1-BMP7转染兔关节软骨细胞及其表达	180
二、应用转BMP7基因软骨细胞构建组织工程软骨	184
三、应用人胚软骨细胞修复关节软骨缺损的研究	188
四、应用同种异体组织工程软骨修复关节软骨缺损	192
五、应用自体软骨细胞移植修复关节软骨缺损	197
第六章 人工皮肤的组织工程 ·····	202
一、表达人VEGF165的转基因组织工程人工皮肤的构建	202
二、hVEGF165基因在体外转染皮肤成纤维细胞中的表达	206
三、复层组织工程皮肤的构建及动物移植研究	210
四、组织工程化人工复合皮肤的构建	214

第七章 肝脏组织工程	219
一、胚胎肝细胞在生物降解PLLA支架上培养的可行性	219
二、OSM、NA和DMSO在PLLA培养胚胎肝细胞中的作用	220
第八章 其他生物工程	223
一、完整人抗乙肝表面抗体的克隆及重组表达	223
(一) 完整人抗体表达体系的建立	224
(二) 人抗乙肝表面抗体的筛选	226
(三) 重组人抗乙肝表面抗体的表达	227
二、人HSP70在毕赤酵母中的表达鉴定及大规模发酵和纯化工艺研究	231
(一) 稳定高效分泌表达rhHSP70毕赤酵母菌种的筛选与鉴定	232
(二) rhHSP70-多肽复合物诱导特异免疫应答作用的研究	233
(三) rhHSP70大规模发酵工艺研究和大规模纯化方法的建立	234
三、bpti基因的克隆及其在烟草中的表达	235
四、淋巴结生发中心的早期细胞凋亡的电镜研究	240



第一部分



- ◇细胞死亡研究的历史、分类及其意义
- ◇细胞死亡的生物化学
- ◇细胞死亡的病理生物学
- ◇细胞死亡的新概念
- ◇细胞坏死的程序性问题
- ◇氧化应激与细胞死亡
- ◇应激应答激酶与细胞死亡
- ◇炎症的细胞分子机理
- ◇多器官功能障碍综合征

第一章 细胞死亡的研究历史、分类及意义

一、细胞死亡研究的简史

医学生物学是研究生物界，主要是人类的“生、老、病、死”规律的科学。因此，关于细胞死亡的研究一直是医学生物学的核心问题。近年来，随着细胞学、发育生物学、细胞生物学、生化与分子生物学、病理学等的发展，细胞死亡研究取得了很大进步，这些进步可概括归纳成生理性细胞死亡和病理性细胞死亡两大类，如下表。

表1 细胞死亡研究的简史

生理性细胞死亡	病理性细胞死亡
W. Flemming(1885)自发性细胞死亡，主要表现染色质凝集和溶解	R. Virchow (1858)细胞病理学、变性坏死等概念
F. Nissen(1886)核损伤概念	C. Weigert(1877)凝固性坏死
L. Graper(1914)论述了生理性细胞排除	F. Nissen(1886)核病理学
A. Gluckssman(1950)胚胎发生中的细胞死亡	Von Recklingausen (1910) Oncosis概念
De Duve(1962)细胞自杀概念	G Majno、CBThompson(1960)蛋白质变性与细胞死亡
RA. Lockshin(1964)提出PCD概念	M Bessis(1964)偶发性细胞死亡
J. Kerr等(1972)细胞凋亡概念	E Farber(1979-1982)自由基病理学
JU Schweichel (1973)生长过程细胞死亡	R Jenings(1961-1992)心肌细胞死亡研究
AH. Wyllie(1980)发现细胞凋亡时细胞核DNA的裂解电泳图谱	P B Trump(1983-1998)细胞死亡的电镜及生化所见的阶段分类
	G Majno (1995) Oncosis Apoptosis及Necrosis分类法

1. 细胞死亡的古典研究

细胞死亡的科学描述和发展，起源于光学显微镜的出现，它使人们对于细胞内的变化得以细微地观察。1858年Virchow提出的细胞病理学理论，从病理形态学角度首次系统地描述了细胞变性、渐进性坏死、凝固性坏死……等光镜下的细胞死亡特征。这些历史性的代表成就为细胞死亡研究做出了不朽的贡献。

另一方面，1885年Flemming在卵巢颗粒细胞的增殖分化和死亡研究中，发现有染色质凝集和染色质溶解等表现。因为卵巢的这些变化是生理性周期现象，故取名为自发性细胞死亡。Flemming所发现的染色质凝聚和溶解后形成的小体与Kerr等后来(1972)提出的细胞凋亡的形态学特征几乎是一样的。1914年Graper在卵黄囊研究中也看到该组织中