

综述与专论

蛋白质跨膜运送研究的新进展

杨 福 愉

(中国科学院生物物理研究所, 北京 100080)

提 要

本文对(1)分泌蛋白质、线粒体蛋白质跨膜运送的新进展,(2)蛋白质跨膜运送过程中的解折叠、重折叠与分子伴侣以及(3)蛋白质跨膜运送的机理研究概况作了扼要的介绍。

关键词 信号肽, 导肽, 解折叠, 重折叠, 分子伴侣

蛋白质跨膜运送是近年来分子生物学、细胞生物学研究中一个很活跃的领域。各种蛋白质合成之后分别运送到细胞各部分进行补充和更新, 有的则分泌至胞外。由于细胞各部分都有特定的蛋白质组分, 因此, 合成的蛋白质必须定向、准确无误地进行运送才能保证细胞活动的正常进行。对于细胞器和亚细胞结构来说, 合成的蛋白质运到有关部位后还需跨膜(有的甚至要通过二、三层膜)运送才能各就各位, 发挥其正常功能。蛋白质合成之后是依靠什么信息定向地运送至特定部位的? 这是一个十分感兴趣的问题。

蛋白质跨膜运送之前一般认为它们必须处于解折叠(unfolding)状态, 跨膜之后又从解折叠状态重新进行折叠(refolding)形成成熟型。从最近几年研究的结果来看, 这些过程都不是自发进行的, 而需要一类被称为“分子伴侣(molecular chaperones)”的参与, 这也是一个富有吸引力的课题。

最后, 关于蛋白质跨膜运送的机理研究, 即蛋白质分子是如何跨越膜的双分子层的疏水屏障的? 迄今人们仍然知之很少。本文拟就上述三方面问题的研究动态作一扼要的介绍。

一、蛋白质跨膜运送的识别与导向

1. 分泌蛋白

(1) 内质网-高尔基体-质膜的分泌途径
Blobel 和 Dobberstein 于 1975 年提出分泌蛋白如何跨内质网膜运送的“信号假说”。这一假说认为, 分泌蛋白的生物合成象细胞质中一般蛋白质一样系在自由核糖体开始的。当转译进行到大约 50—70 个氨基酸残基之后, 信号肽开始从核糖体的大亚基暴露并即与内质网膜上的受体相结合。信号肽跨越膜后被内质网内腔的信号肽酶水解。正在合成的新生肽随之通过孔道穿越疏水的磷脂双层。一旦核糖体移到 m-RNA 的停止密码子, 蛋白质合成即告完成, 转译体系解散, 膜上的蛋白孔道消失, 核糖体重新处于自由状态。之后, “信号假说”逐步发展。人们发现分泌蛋白识别并跨越内质网膜中, 除信号肽外还有其它组分参与, 它们可归纳为: (a) 信号肽与信号肽受体, (b) 信号识别蛋白体(signal recognition particle, SRP)与停泊蛋白(docking protein, DP), (c) 核糖体与核糖体受体。

信号肽一般由 20 个氨基酸残基组成, 中部

由12—14个氨基酸残基组成的疏水片段,前端为带正电荷的碱性氨基酸残基,后端则是富含丙氨酸的片段,也是信号肽酶的水解部位,从一级结构推测,信号肽疏水片段很易形成 α -螺旋结构,这一片段对信号肽的功能具有重要作用。信号肽受体的结构与生物合成研究最近有明显进展。

SRP 能识别正在合成并将跨越内质网膜的蛋白质的核糖体,它与这类核糖体的信号肽结合后,多肽合成暂时中止。随后 SRP-信号肽-多核糖体复合物即引向内质网膜与 SRP 的受体-停泊蛋白(DP)相结合。结合之后暂时终止的多肽合成又恢复进行,新生肽链尾随信号肽继续延伸。Siegel 等^[1]将 SRP 的功能归纳为:信号识别,多肽延伸的暂时终止以及促进跨膜运送。它们已将 SRP 中具有每一种功能的特定多肽片段(微区)分析清楚。SRP 是一种核糖核酸蛋白复合体,它的沉淀常数为11S,含有6种多肽和一条单链的7S RNA。DP 由两部分组成:嵌入膜内疏水部分,分子量约为12 kD,暴露于细胞质的亲水部分,分子量约为60 kD。

核糖体受体的研究还没有很多报道。

信号肽不一定位于分泌蛋白的N端,例如鸡卵清蛋白N端22—41位氨基酸残基具有信号肽的作用,它在运送过程中也不被水解。

在内质网囊腔内含有各种不同的新生蛋白质,它们大部分继续通过膜外运,只有一小部分保留在内质网囊腔内。有的外运,有的滞留,这是靠什么信息来决定的?通过近年来研究表明,不继续外运的蛋白质含有一种滞留的肽段。例如,葡萄糖调节蛋白78(glucose regulation protein, GRP 78),葡萄糖调节蛋白94(GRP 94),二硫异构酶(disulfide isomerase)。这三种蛋白质分子的共同特点是它们的C端均有Lys-Asp-Glu-Leu片段,如果溶菌酶的C端接上这一片段也可使之不分泌^[2]。

(2) 分泌蛋白运送至胞外的其它分泌途径
一般认为,分泌蛋白首先通过内质网膜,之后再以微囊形式通过高尔基体,最后与质膜融

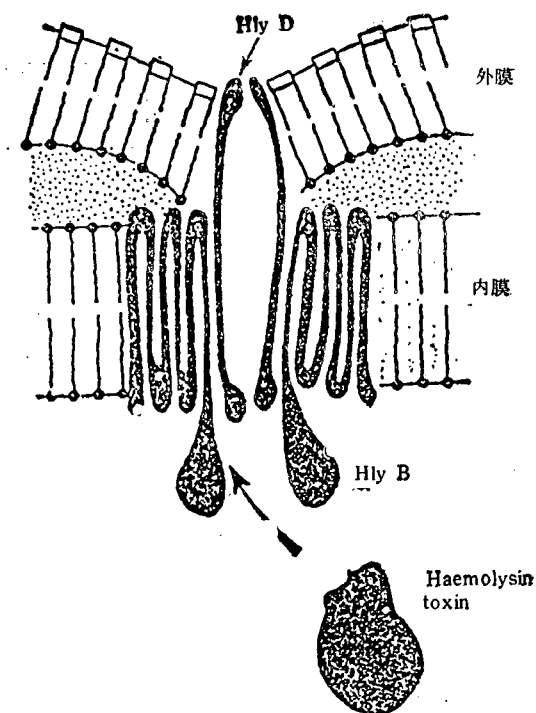


图1 参与大肠杆菌 *E. coli* 分泌 Haemolysin 的体系

合将分泌蛋白排至胞外,这可简称为内质网-高尔基体-质膜的分泌途径。但近年来发现一些分泌蛋白的分泌途径与此不同,例如, *E. coli* 能分泌一种导致尿道感染的 haemolysin, 它并无信号肽,分泌过程是由 haemolysin 结构基因(Hly A)和输出基因(Hly B, Hly D)的表达产物所组成的体系来共同完成的(图1)。haemolysin 的输出基因的表达产物组成跨膜通道,而 Hly A 的表达产物-haemolysin 分子的C端含有分泌的信息^[3]。

在酵母(*S. cerevisiae*)中有一种STE 6基因表达的蛋白质具有输出 α -因子(α -factor)的功能。 α -因子是一种疏水的脂肽,也无信号肽。因此,它的分泌途径显然也不同于内质网-高尔基体-质膜的分泌途径。此外,人巨噬细胞interleukin的内分泌途径也属于这一类型^[4]。

2. 线粒体蛋白质

细胞质核糖体合成的蛋白质很大一部分需运送至具有膜结构的细胞器(叶绿体,线粒体,过氧化物酶体等等),而且还需跨越膜选分到细

胞器内的各部分中去,就线粒体来说,有人估计它约有 700 种蛋白质,除少数多肽(约 13 种)外,绝大多数都系由核 DNA 提供遗传信息,在细胞质中的核糖体上合成后才运送至线粒体各部分定位。与上述分泌蛋白质通过内质网膜进行运送(合成过程与跨膜运送同时进行)不同,通过线粒体膜的蛋白质是在合成过程完成之后再运送的。但同样存在着如何识别与导向的问题。

(1) 导肽与导肽的受体

蛋白质跨线粒体膜的运送过程有如下的特征:(1)通过线粒体膜的蛋白质在运送之前大多数以前体形式存在。它由成熟形式的蛋白质和 N 端引伸出的一段导肽(或称引肽, leader sequences, targeting sequences, presequences)共同组成。迄今已有 40 多种线粒体蛋白质的导肽的一级结构已经阐明,它们约含 20—80 个氨基酸残基。导肽一般具有如下共性:(1)带正电荷的碱性氨基酸(特别是精氨酸)含量较为丰富,它们分散于不带电荷的氨基酸序列之间,(2)不含或基本不含带负电荷的酸性氨基酸,(3)羟基氨基酸(特别是丝氨酸)含量较高,(4)有形成两亲(既有亲水又有疏水部分)的 α -螺旋结构倾向。

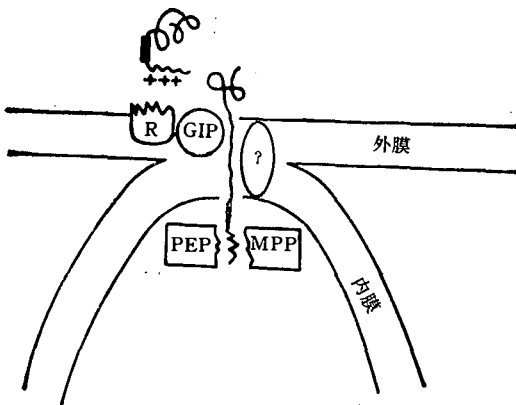


图 2 蛋白质跨线粒体膜运送模式图

R: 受体

GIP: General Insertion Protein GIP 蛋白

MPP: mitochondrial processing peptidase 导肽水解酶

PEP: processing enhancing protein 导肽水解激活酶

蛋白质前体跨线粒体膜运送时,看来先与

线粒体外膜上的受体相结合。已从 *Neurospora* 首先分得两种受体 MOM 19 和 MOM 72,它们能分别与某一类的线粒体蛋白质的导肽相结合,因而专一性并不太强。此外,在外膜上还发现一种 GIP 蛋白 (general insertion protein),它能促进线粒体蛋白质前体插入内外膜的接触点(图 2)。待导肽跨膜通过后即被基质中的酶水解,现知在这一过程中有两种结构彼此很相似的酶参与: MPP (mitochondrial processing-peptidase) 与 PEP (processing-enhancing-protein)。后者能使前者活性提高 50 倍。两者的氨基酸残基约有 26% 的等同性。很有意思的是, *Neurospora* 线粒体内膜电子传递链复合物 III (即细胞色素 bc_1 复合物) 的亚基 I 与 PEP 是由同一基因所编码的^[1]。真菌线粒体细胞色素 bc_1 复合物含有 9 个亚基,但亚基 I 并不含细胞色素 b、 c_1 或 FeS 蛋白(图 3),因而它并不参与电子传递与质子泵的作用。它的功能可能在于调节 bc_1 复合物的功能和亚基间的组合。无论 bc_1 复合物还是分离的亚基 I 都有 PEP 的活性。为什么电子传递链复合物 III 的一个亚基会具有与电子传递毫无联系的功能? 目前还很难理解。

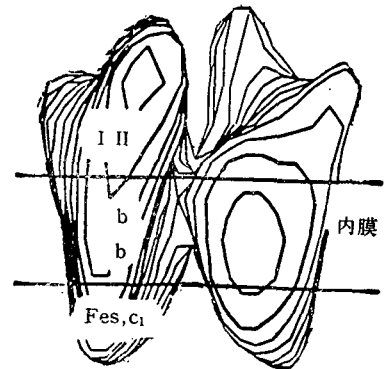


图 3 线粒体电子传递链复合物 III (bc_1 complex) 在膜上的分布

(2) 导肽中不同片段含有不同的信息

导肽长度不一(20—80 个氨基酸残基),不同长度的导肽的信息量是否有差异? 就同一导肽来分析,每一肽段的信息含义是否又有所不同? 这都是很有趣的。细胞色素氧化酶 IV

亚单位 (COX IV) 是在细胞质内核糖体合成的,合成的前体的N端含有 25 个氨基酸残基的导肽,当它跨膜运入线粒体基质时,导肽被水解而形成成熟型 COX IV,之后它再与 COX 的其它亚单位在线粒体内膜上进行组装。COX IV 的导肽具有将所“牵引”的蛋白质引向基质的功能。瑞士 Schatz 运用基因融合的方法,使小鼠细胞质中的二氢叶酸还原酶 (DHFR) 连接有酵母线粒体 COX IV 的导肽从而能使它进入线粒体基质。最近他们还将含有 24 个碱基对的 DNA 片段与带有 COX IV 导肽的 DHFR 的 C 端交联,结果也能使 DNA 片段进入酵母线粒体基质^[6]。这并不意味着在体内 DNA 就是这样运送进入线粒体的,但至少可说

明,以蛋白质为中介, DNA 片段是可以通过线粒体或其它膜系进行运送的。目前对寡核苷酸抑制病毒 RNA 在哺乳动物细胞中的表达已引起较多的注意。上述结果对如何将寡核苷酸引进细胞质可能是有启发的。例如,可设法通过已丧失毒性但仍能跨膜运送的细菌毒素将寡核苷酸运送入细胞内。

细胞色素 c_1 的导肽共含有 61 个氨基酸残基 (35 个碱性氨基酸 + 19 个不带电荷氨基酸 + 7 个酸性氨基酸)。如果应用基因融合方法,将小鼠细胞质中的 DHFR 基因与细胞色素 c_1 导肽中 35 个碱性氨基酸残基的基因相融合,经过表达产生的杂合蛋白质在跨线粒体膜运送时,能将 DHFR 带到基质中,但不是定位于

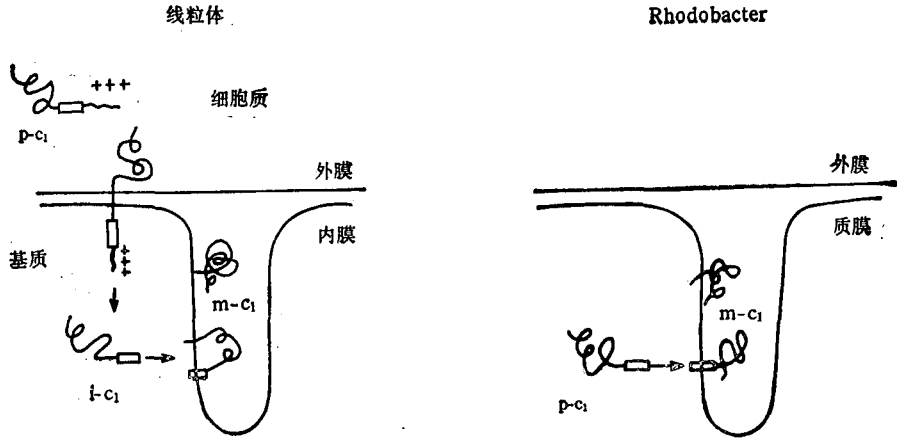


图4 细胞色素 c_1 跨线粒体膜、Rhodobacter 质膜运送模式图
p- c_1 : 细胞色素 c_1 前体, i- c_1 : 细胞色素 c_1 中间形式, m- c_1 : 成熟型细胞色素 c_1

内、外膜之间。只有连接细胞色素 c_1 导肽的 54 个或全部氨基酸残基的 DHFR 才能运送至细胞色素 c_1 的定位处(即内、外膜之间)。这表明,细胞色素 c_1 的导肽的每一肽段各自含有一定的导向信息。Hurt 等提出细胞色素 c_1 的导肽可分为: 导向基质肽段, 停止运入(内膜)肽段以及水解部位三个部分。细胞色素 c_1 在运送过程中它的导肽经历两次水解, 首先导向基质的肽段被位于基质中的水解酶水解, 接着在内、外膜之间又被另一水解酶第二次水解从而成为成熟形式。细胞色素 c_1 导肽中含有停止运入(内膜)肽段, 它在导向基质肽段通过内膜

进入基质后结合在内膜, 使被牵引的蛋白质受阻,不能跨膜进入基质而定位内、外膜之间。这称为“停止假说”。但近两年来研究发现,细胞色素 c_1 的进入线粒体实际上包括两次跨膜运送过程: 先进入基质,导肽 N 端被部分水解,接着又从基质再跨内膜运送进入内外膜之间,此时导肽的剩留部分被水解掉(图 4)。很有意思的是在原核细胞如 *Rhodobacter capsulata* 的细胞色素 c_1 是在细胞质内合成后输出至质膜与外膜间定位的。它的导肽与酵母线粒体细胞色素 c_1 导肽的第二肽段(即进入基质时被部分水解后留下的肽段)很相似^[7]。换言之,线粒体细

胞色素 c_1 的导肽这一肽段可能是进化过程中的“遗迹”。这一实验结果为真核细胞线粒体起源于好氧细菌的“内共生假说”再次提供了支持^[7]。

但是,并非所有蛋白质跨线粒体膜运送时都含有导肽,例如,定位于线粒体内膜的 ADP/ATP 载体在细胞质中合成时并无导肽,它很可能是通过插入内外膜接触点之后沿内膜移动而定位的。此外,细胞色素 c 合成时的前体为脱血红素细胞色素 c ,它没有导肽,迄今也不清楚哪一肽段含有导向或定位的信息。因而它的跨线粒体膜进行运送有些特殊,可能是直接通过外膜,之后在细胞色素 c -血红素裂合酶催化下加上血红素成为成熟型定位于内膜外侧的。最近报道,类似细胞色素 c 跨膜运送方式的还有细胞色素 c 过氧化物酶,它也定位于内外膜之间的空间,但令人惊奇的是它却含有类似细胞色素 c_1 的导肽。因此,有关蛋白质跨线粒体膜定向运送问题还有不少疑点,有待进一步澄清。

二、跨膜运送的蛋白质的解折叠、重折叠与“分子伴侣”

跨膜运送之前蛋白质必须从折叠状态转变为解折叠状态以利跨膜运送。跨膜之后,解折叠状态又需进行重折叠(refolding)以形成蛋白质的成熟形式。上述观点已为很多实验所验证,从而被普遍接受。近年来很多研究结果都说明,跨膜运送的蛋白质在解折叠与重折叠过程中都可能有一类被称为“分子伴侣(molecular chaperone)”的分子参与。

“分子伴侣”这个名称是 Laskey 等在 1978 年首先开始使用的,他们发现非洲爪蛙卵浸出液中有一种酸性核蛋白-nucleoplasmin,它对于 DNA 与组蛋白装配成核小体是必需的,否则 DNA 与组蛋白在装配过程中会产生凝聚物,而不能形成正常的核小体。nucleoplasmin 的主要作用在于避免 DNA 与组蛋白之间因静电吸引而形成非特异性结合的不溶性聚合物。但是 nucleoplasmin 本身并不参与组装最终产物-核小体的组成。“Chaperone”一字的

原意是指西方社会中陪同未婚少女参加社交活动的年长妇女。Laskey 将它用来形容 nucleoplasmin 所起的作用,并称之为“molecular chaperone”。

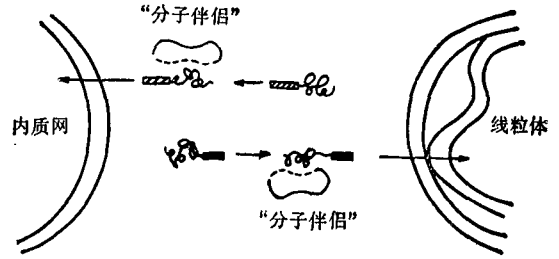


图 5 “分子伴侣”与蛋白质跨膜运送前的解折叠状态相结合

在蛋白质跨膜运送之前,必须从折叠状态转为解折叠状态,因为对线粒体蛋白质(有时也有一部分跨内质网膜的蛋白质)来说,蛋白质跨膜运送都是在合成完成之后才进行的,即所谓 post-translational translocation。从折叠状态转为解折叠状态,有的认为可能是一种解折叠酶(unfoldase)催化的,有的认为“分子伴侣”很可能具有解折叠酶的功能。跨膜蛋白质解折叠之后分子的疏水面暴露,“分子伴侣”能识别并与之结合,保护其疏水面,防止相互作用产生凝聚,直至跨膜运送开始(图 5)。此外,在原核细胞内蛋白质通过质膜分泌至胞外的过程中,蛋白质分子也呈解折叠状态,大肠杆菌 *E. coli* 内有一种“分子伴侣”-GroEL 也具有与解折叠蛋白质分子疏水部分相结合的作用,以维持其解折叠状态。值得注意的是“分子伴侣”很大一部分是属于“热休克蛋白(Heat shock protein, Hsp)”。这种蛋白质是 60 年代首先在果蝇中发现的。果蝇一般在 25℃ 正常生长,当外界温度升至 29—38℃ 时,果蝇就会诱导产生较多的 Hsp,后来发现除果蝇外,酵母、海胆卵、玉米、大肠杆菌、嗜盐菌等,当外界温度高出它们的正常生长温度 10—15℃ 时, Hsp 也能大量诱导产生。以后又发现不仅高温的影响,低温以及其它不利因素也能诱导 Hsp 的产生,而且甚至在正常生长条件下这类 Hsp 分子也有存在,但量较少。原先一般认为, Hsp 的功能

主要是机体为了应付不良环境(‘应急’)来修复由于热致变性的蛋白质分子使之复性。1988年左右才发现在正常生理条件下 Hsp 对蛋白质跨膜运送过程中的重要作用。上面提到的 Hsp 70、Hsp 60、GroEL 都属于热休克蛋白。“分子伴侣”的分子量一般都在 60 kD 以上, Hsp 70 分子量为 70 kD, Hsp 60 的分子量为 60 kD。

“分子伴侣”还参与了蛋白质跨膜运送后分子的重折叠(refolding)以及组装(assembly)过程。例如,线粒体基质中 Hsp 60(单体分子量为 60 kD,但实际上它以 14 个单体聚合形式存在)参与了 H^+ -ATP 酶 F_1 的 β 亚单位跨越线粒体膜后与其它亚单位之间的组装,以及鸟氨酸转氨甲酰酶的折叠与组装(图 6)^[7]。看来,“分子伴侣”对蛋白质分子的折叠以及多亚单位的组装过程中可能起着一种类似支架的作用。类似的例子还有大肠杆菌 *E. coli* 中“分子伴侣”

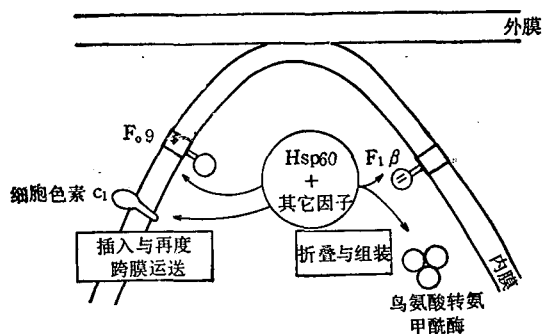


图 6 线粒体基质中“分子伴侣”-Hsp 60 的功能

GroEL 参与了侵入的噬菌体衣壳的组装,植物质体中二磷酸核酮糖羧化酶-固氧酶(Rubisco)亚单位结合蛋白也是一种“分子伴侣”,它参与了该酶亚单位间(共有 8 个大亚单位,8 个小亚单位)的组装。内质网膜中的“分子伴侣”-免疫球蛋白重链结合蛋白(BiP)能促进跨膜输入的蛋白质的组装等等。随着遗传工程研究的发展,人们有时发现将外源基因导入大肠杆菌 *E. coli* 进行表达时,它的产物虽已具有预定的一级结构,但并未形成正确的高级结构,因而未能呈现活性。这就提醒人们有必要去了解这种基因在原来生物体内表达时有否“分子伴侣”参与?是那一类“分子伴侣”参与了作用?这些问

题的澄清无疑将会提高遗传工程的效益。

此外,最近的报道表明, Hsp 60 对一些蛋白质跨线粒体膜运送进入基质后插入内膜或跨内膜再运送至内、外膜之间的过程中也参与了作用(图 6)。例如,细胞色素 c_1 前体跨线粒体内、外膜接触点进入基质后,再次跨线粒体内膜由基质进入内、外膜空间并定位于内膜外侧以及细胞色素 b, Fe/S 蛋白, H^+ -ATP 酶疏水部分(F_o)的单位 9 等的插入内膜均有 Hsp 60 的参与。

“分子伴侣”的作用机理的研究尚处于初级阶段,很多问题还有待深入才能使人们对它们的功能有较清晰的认识。很有兴趣的是每一类“分子伴侣”在进化上具有较大的保守性,例如,前述大肠杆菌 *E. coli* 中参与噬菌体衣壳组装的 GroEL, 植物质体中参与 Rubisco 亚单位组装的 Rubisco 亚单位结合蛋白,在线粒体基质中参与鸟氨酸转氨甲酰酶的折叠与组装的 Hsp 60, 它们在氨基酸组分上彼此间均有约 50% 的等同性。

三、蛋白质跨膜运送的机理

带有信号肽的分泌蛋白、含有导肽的线粒体蛋白质以及不含信号肽或导肽的蛋白质是如何跨膜进行运送的?换言之,它们是如何跨越膜脂双分子层的疏水区的?这方面虽然作了不少研究,提出一些假说,但总的来讲迄今还知之甚少。对蛋白质跨膜运送机理的假说,一般可归纳为两类:一是强调膜蛋白的作用,认为膜蛋白在膜上组成外疏水内亲水的孔道或通道,使蛋白质得以运送通过;二是侧重于脂的作用,认为在蛋白质跨膜运送过程中脂双层可能转变为脂非双层结构以利跨越。

无论关于分泌蛋白通过内质网膜的“信号假说”还是蛋白质跨越线粒体膜的模式图(见图 2)来看都反映有膜蛋白组成的孔道参与作用。提出生物膜流体镶嵌模型的 Singer 于 1988 年也支持这样的观点。最近分子遗传学的研究结果表明,大肠杆菌 *E. coli* 质膜有一种由 Sec Y 基因编码的蛋白质 Prl A 参与了胞内蛋白

质的跨膜外运。有的还报道 Sec A, Sec B, Sec D 和 Sec E 基因所编码的膜蛋白也参与了跨膜运送过程^[9]。最近一些实验室开始从微粒体膜、细菌质膜分离与运送过程有关的膜蛋白并试图重组于脂质体以进一步明确膜蛋白在跨膜运送过程中的重要性^[9]。

荷兰 Ben de Kruijff 实验室一直强调在蛋白质跨膜运送过程中膜脂的作用,他们对脱血红素细胞色素 c (apocytochrome c) 通过脂质体方面作了较系统的研究,发现酸性磷脂(尤其是 PS) 的重要性,脂流动性能促进运送速率。最近它们还报道^[10] phenethyl alcohol (一种麻醉药) 能使磷脂脂肪酸侧链增加无序度从而促进脱血红素细胞色素 c 的跨膜运送。有的学者认为,带有信号肽的分泌蛋白跨过细菌质膜过程中信号肽可能会诱发双层脂转变为非双层脂结构以利新生肽的跨膜运送。Kruijff 实验室^[11]最近用 ³¹P-NMR 与电镜冰冻蚀刻技术发现大肠杆菌 *E. coli* 外膜蛋白 Pho E 或噬菌体 M13 衣壳蛋白质的信号肽能诱发脂质体(脂的组成与 *E. coli* 膜脂相似)形成非双层脂结构,因此他们也认为信号肽可能诱发膜脂局部形成非双层脂结构从而有利于蛋白质跨膜运送。我们的实验室近年来对脱血红素细胞色素 c (apo-

cyt. c) 跨越脂质体也进行了研究,结果表明,随着非双层脂 PE 含量的增加,非双层脂结构倾向性加强,apocyt. c 的跨膜运送速率也增加,应用 NBD-DOPE 为探针可观察到 apocyt. c 与脂质体相结合时非双层脂结构的呈现^[12]。此外,两亲性多肽(如东亚马氏钳蝎毒素)能扰动脂双层,促进鸡心或马心 apocyt. c 对脂质体内含 calcein 的释放与 apocyt. c 的跨膜运送。但蝎毒分子本身既不能增加脂质体内含 calcein 的释放,也不能运送进入脂质体内部。

看来上述两种观点不一定是相互排斥的,换言之,在生理条件下,膜蛋白、膜脂都会不同程度地参与了复杂的跨膜运送过程。

参 考 文 献

- 1 Singel V *et al. Cell.* 1988; 52: 39
- 2 Munro S *et al. Cell.* 1987; 48: 899
- 3 Mackman N *et al. Cell.* 1987; 6: 2835
- 4 McGrath J P *et al. Nature*, 1990; 340: 400
- 5 Weiss H *et al. TIBS*, 1990; 15: 178
- 6 Vestweber D *et al. Nature*, 1989; 338: 170.
- 7 Hartl F U *et al. Science*, 1990; 247: 930
- 8 Ellis R J *et al. TIBS*, 1989; 14: 339
- 9 Hurlley S M *TIBS*, 1990; 15: 211
- 10 Jordi W *et al. FEBS Lett.* 1990; 261: 55
- 11 Killian J A *et al. EMBO J.* 1990; 9: 815
- 12 王贤树,李南欣,杨福愉,自然科学进展,1990;2: 156

[本文于1990年8月22日收到,11月28日修回]

书 讯

英文版〈血液流变学视野(基础部分)〉出版

作者: 施永德(上海医科大学生物物理学教研室)。

上海科学技术文献出版社,1990年12月出版,书号: ISBN-80513-776-5/R·81

全书共13章,第1章: 导论;第2章: 血液系为多相体系;第3章: 血浆黏度及其因子;第4章: 全血黏度及其因子;第5章: 毛细血管层流解;第6章: 本构方程在血液流变学中应用;第7章: 血液触变性、黏弹性、迟后环;第8章: 血细胞电泳行为;第9章: 血细胞沉降和聚集;第10章: 纤维蛋白原和血液流变学行为;第11章: 冷凝蛋白和血液流变学行为;第12章: 红细胞刚性;第13章: 血小板的机械剪切和化学反应。列出作者的100多篇论文题目,共184页,149个图,58个表。根据作者自己第一手实验资料和国内外拓展写出。

价格: 国内20元/本;国外另行规定。

书信联系: 上海医科大学生物物理学教研室施永德同志收(邮编: 200032)。

付款方式: 银行汇: 帐号221-08935250, 工商银行上海徐汇区淮中分理处, 户名“上海市生物物理学会”, 写明“×××的×××费”; 汇现金: 寄上海曹阳路500号普陀科技馆809室上海市生物物理学会步燕芳同志(邮编: 200063)收, 款到即寄书和收据。余书不多, 售完为止。

本书经 Prof. Dintenfass Leopold 生前审阅, 作者系敬献给: Prof. Dintenfass Leopold 和 Mr. Dintenfass Irene