

# 精准烧伤医学：分子工程科学应用

Kristen Jakubowski, Michael Poellmann, Raphael C. Lee\*

## 1 引言

烧伤会导致非常复杂的组织损伤，改变了生物分子的组成、结构和二次降解过程。细胞的活性取决于合理的结构及其功能。一旦细胞遭受超越其分子内阈值的升温过程，细胞质膜和蛋白质将会变性，并最终导致细胞受损[1]。不幸的是，烧伤十分常见。据估计，世界上每年有超过六百万人遭受严重烧伤[2]。人们通常认为热损伤是不可逆的，但是真核细胞具有组成结构的及可诱导的自修复功能，通过上调这种分子修复机制，真核细胞生命体就可以适应恶劣环境。通过研究和理解细胞修复的生物化学机制，人们就有可能制定策略以模仿这个过程。在本文中，笔者讨论如何将分子工程科学应用于更有效地维持烧伤后功能性组织的恢复。

## 2 热损伤的分子基础

热损伤通常是由于组织，尤其是皮肤持续暴露于超生理水平且足以改变分子结构和组织活性的温度下造成的。目前，临床上对烧伤患者伤口治疗的目标主要是保留现有器官的功能并防止伤口扩大。虽然这能挽救生命，但并不能挽救已被损伤的组织结构。这种治疗的结果就是部分组织功能的永久性缺失，其程度取决于牵涉的组织烧伤情况[2]。

一般来说，临床上的热损伤呈现出空间非均匀性，反映了升温过程的梯度和分子组成及组织密度的变化[3]。机体组织上任何部位的热损伤程度都与温度历程和细胞及细胞外生物大分子或生物大分子的超分子组合的构造稳定性直接一致。构造稳定性在很大范围内变化，从磷脂双层膜到核酸。

细胞质膜由两亲性蛋白质和由水合熵力结合的磷脂组成。随着温度升高到41~44 °C范围，细胞质膜中分子的动能超过将膜内磷脂聚集成为超分子组合的水合能势

垒[4, 5]。受热的细胞质膜产生缺陷，对离子不再具有选择透过性。细胞质膜一旦成为无选择性的通透性膜，细胞为了保持跨膜离子梯度，就会提高细胞能量泵的活性，最终导致细胞能荷的快速损耗。除非在降解过程超过特定限度之前将细胞质膜的缺陷封闭，否则通透的细胞将最终失活。细胞质膜是热稳定性最差的细胞结构之一，但其对细胞活性非常重要，因此热损伤造成的组织缺失很大程度上由细胞膜受损程度调控[4]。

由于分子间较强的结合力，与细胞质膜中的磷脂结构相比，蛋白质结构在面对热波动时往往表现得更稳定。据报道，基于近平衡愈合动力学测量的常见的结构蛋白——肌动蛋白(细胞内)和胶原蛋白(细胞外)的解链温度分别为67 °C和58 °C，该温度远高于细胞质膜的解链温度。但是，蛋白质变性的解链温度高度依赖于组织密度、大分子聚集程度和温度历程。热变性一旦发生，暴露的疏水部分相互作用，导致生物大分子聚集以及细胞水结构和代谢动力学的改变。若不能及时修正，细胞死亡以及后续的组织坏死将无可避免。

## 3 自然细胞损伤修复过程

生存并适应环境压力的能力是成功的生命系统的一个基本特征。真核细胞一旦暴露于非致死性热损伤环境中，就会在初始暴露后的几小时内进行“预调控”使其能够承受更大程度的热损伤[6]。这种预调控涉及细胞质膜和蛋白质结构的还原。通过将细胞质囊泡逆离子梯度运输至细胞膜缺陷处并与其融合，细胞本身有能力“封闭”膜缺陷[7]。细胞质膜组分的正常循环可以使新膜逐渐代替缺陷膜。这些涉及封闭膜缺陷的过程可通过反复损伤进行正向调节，这也是获取损伤耐受性的典型范式。

类似地，修复或移除变性蛋白质也有相应机制。面对超生理的温度历程，变性细胞蛋白质的积累会引发与天然分子伴侣生物合成有关的基因上调。这些分子伴侣

Departments of Surgery, Medicine, Organismal Biology, and Anatomy, Institute for Molecular Engineering, The University of Chicago, Chicago, IL 60637, USA

\* Correspondence author. E-mail: r-lee@uchicago.edu

© The Author(s) 2015. Published by Engineering Sciences Press. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

英文原文: Engineering 2015, 1(3): 280–281

引用本文: Kristen Jakubowski, Michael Poellmann, Raphael C. Lee. Precision Burn Trauma Medicine: Application for Molecular Engineering Science. *Engineering*, DOI 10.15302/J-ENG-2015073

最初被称为“热休克蛋白”(HSP),具有增强受损细胞生存能力的多重功能,包括“陪伴”或引导热损伤蛋白质的重折叠。热休克蛋白行为的一个分子机制与结合变性蛋白质暴露的疏水部位以及熵驱动的解聚和重折叠有关。解聚是使蛋白质自发重折叠为原本的或更积极有利的构造的第一步[6]。有些需要三磷酸腺苷(ATP)的分子伴侣会通过一系列物理化学机制积极协助蛋白质折叠。利用这些内在修复机制可以大大提高细胞活性。

## 4 分子工程应用

很多与细胞修复或适应性相关的物理化学过程可以作为分子工程的治疗靶点。事实上,简单的两亲性多嵌段共聚物,如泊洛沙姆,在不同损伤模式下都能有效地加速细胞修复过程。它们可用来再次封闭热损伤细胞以及指导热变性蛋白质的功能恢复(图1)[8-12]。更激动人心的报道是,在45 °C下暴露1 h后,用泊洛沙姆处理的人类包皮纤维母细胞能保持形态学的完整性和收缩功能[8]。体内研究显示将泊洛沙姆应用于烧伤伤口可提高血流量[9, 10]并降低烧伤深度[9, 11, 12]。

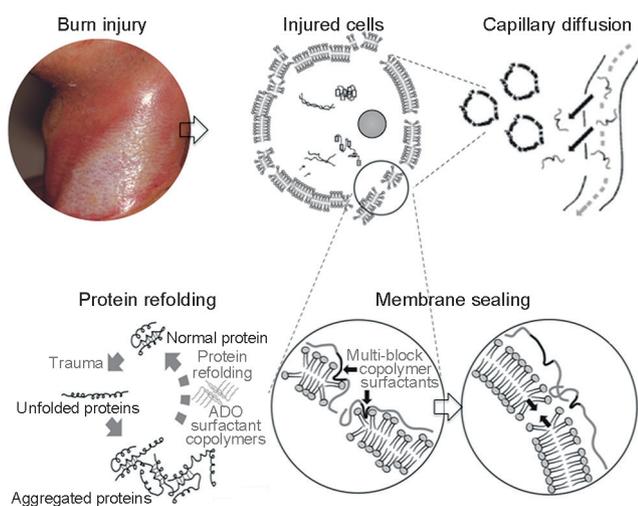


图1. 嵌段共聚物表面活性剂在热损伤皮肤治疗过程中的药理学作用示意图。

两亲性嵌段共聚物已被证实可促进热变性蛋白质的重折叠和催化活性的恢复[6, 13]。但是,共聚物的设计必须与变性蛋白质的结构相匹配。现有证据表明,共聚物表面活性剂会与变性蛋白质暴露的疏水部分相互作用,这会抑制或阻碍分子间的结合及后续的聚合。最终的结

果是促进蛋白质的自主重折叠[13]。

对于当前烧伤护理的临床实践来说,主要目标在于抑制二次损伤过程以及替换死亡组织。下一步的进展很可能出现在模拟伴侣功能或催化增强伴侣功能的大分子的生物工程领域。该治疗方法的成功将会造福每年数百万遭受烧伤之痛的患者。

## Compliance with ethics guidelines

Kristen Jakubowski, Michael Poellmann, and Raphael C. Lee declare that they have no conflict of interest or financial conflicts to disclose.

## References

1. N. D. Dalal, R. C. Lee. Treatment of burn injury by cellular repair. *J. Craniofac. Surg.*, 2008, 19(4): 903-906
2. J. Rnjak, S. G. Wise, S. M. Mithieux, A. S. Weiss. Severe burn injuries and the role of elastin in the design of dermal substitutes. *Tissue Eng. Part B Rev.*, 2011, 17(2): 81-91
3. D. P. Orgill, M. G. Solari, M. S. Barlow, N. E. O'Connor. A finite-element model predicts thermal damage in cutaneous contact burns. *J. Burn Care Rehabil.*, 1998, 19(3): 203-209
4. F. Despa, D. P. Orgill, J. Neuwald, R. C. Lee. The relative thermal stability of tissue macromolecules and cellular structure in burn injury. *Burns*, 2005, 31(5): 568-577
5. N. L. Gershfeld, M. Murayama. Thermal instability of red blood cell membrane bilayers: Temperature dependence of hemolysis. *J. Membr. Biol.*, 1988, 101(1): 67-72
6. R. C. Lee, F. Despa, L. Guo, P. Betala, A. Kuo, P. Thiyagarajan. Surfactant copolymers prevent aggregation of heat denatured lysozyme. *Ann. Biomed. Eng.*, 2006, 34(7): 1190-1200
7. P. L. McNeil, R. A. Steinhardt. Plasma membrane disruption: Repair, prevention, adaptation. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 2003, 19: 697-731
8. F. A. Merchant, W. H. Holmes, M. Capelli-Schellpfeffer, R. C. Lee, M. Toner. Poloxamer 188 enhances functional recovery of lethally heat-shocked fibroblasts. *J. Surg. Res.*, 1998, 74(2): 131-140
9. H. Baskaran, M. Toner, M. L. Yarmush, F. Berthiaume. Poloxamer-188 improves capillary blood flow and tissue viability in a cutaneous burn wound. *J. Surg. Res.*, 2001, 101(1): 56-61
10. S. A. Birchenough, G. T. Rodeheaver, R. F. Morgan, S. M. Peirce, A. J. Katz. Topical poloxamer-188 improves blood flow following thermal injury in rat mesenteric microvasculature. *Ann. Plast. Surg.*, 2008, 60(5): 584-588
11. P. W. Paustian, et al. Intravenous Pluronic F-127 in early burn wound treatment in rats. *Burns*, 1993, 19(3): 187-191
12. Y. Shi, L. Li, J. Chai, T. Sun. Effect of Poloxamer 188 on deepening of deep second-degree burn wounds in the early stage. *Burns*, 2012, 38(1): 95-101
13. D. Mustafi, C. M. Smith, M. W. Makinen, R. C. Lee. Multi-block poloxamer surfactants suppress aggregation of denatured proteins. *Biochim. Biophys. Acta*, 2008, 1780(1): 7-15