

生物力学与人类健康

MS44

CCTAM2009-004083

组蛋白去乙酰化酶在低血流诱导血管重建中的作用与机制

严志强, 张明亮, 郭子义, 沈宝荣, 姜宗来

上海交通大学生命科学技术学院力学生物学与医学工程实验室, 上海 200240

通过结扎大鼠左侧颈内、颈外动脉, 只保留枕动脉导致颈总动脉的低血流, 制备成颈总动脉低血流模型, 一部分颈总动脉低血流给予 HDAC 抑制剂三丁酸甘油酯, 假手术组不结扎任何动脉分支。采用 TUNEL 检测血管平滑肌细胞凋亡变化, 利用 Western Blotting 检测 HDAC 亚型 HDAC5, HDAC7, 细胞增殖的标志分子 PCNA 及细胞增殖、凋亡相关通路分子与蛋白 p-Akt, p-ERK, bcl-2, BAX, p53, p27, p21 等的蛋白水平。结果发现: 术后立即测颈总动脉血流减少 90% 左右, 并保持到术后 14 天。术后 14 天, TUNEL 法显示: 低血流组凋亡细胞减少, 而三丁酸甘油酯组凋亡细胞增加。低血流组较假手术组 PCNA 的蛋白水平增加, 而三丁酸甘油酯组较低血流组水平显著减低, 低血流组 HDAC5, HDAC7 的蛋白水平均减低, 三丁酸甘油酯组较低血流组 HDAC7 蛋白水平增加, HDAC5 水平减少, p-Akt 的蛋白水平在低血流组时显著增加, 而给予三丁酸甘油酯 14 天后 p-Akt 表达水平减低, 而 p-ERK 的蛋白水平在低血流组与三丁酸甘油酯组无显著性差异。p53 的蛋白水平与凋亡正相关, 三丁酸甘油酯组较低血流组蛋白水平增加。同样对于凋亡相关蛋白, bcl-2 抑制细胞的凋亡, 三丁酸甘油酯组的蛋白水平减低, 而 BAX 的蛋白水平较低血流组无显著性差异。p27 在三丁酸甘油酯组的蛋白水平较低血流组增加约 2 倍左右, 但 p21 无显著变化。由此可见, HDAC 参与了低血流诱导大鼠颈总动脉重建。三丁酸甘油酯抑制血管细胞增殖, 促进凋亡, 可能通过 Akt 信号通路及与细胞增殖凋亡有关的分子如 p53, p27 及 bcl-2 发挥作用。研究提示了 HDAC 可作为血管重建的靶标, 用于动脉粥样硬化、血管狭窄性疾病的治疗。国家自然科学基金资助项目 (NSFC 10732070, 10772120)

MS44

CCTAM2009-004084

骨细胞网络中力致钙信号响应与传递的理论模型与数值分析

霍波*, 郭向东⁺, 龙勉*

* 中国科学院力学研究所微重力重点实验室 & 生物力学与生物工程中心, 北京 100190

⁺ 美国哥伦比亚大学生物医学工程系, 纽约 NY10027

骨组织内主要有三种细胞, 骨细胞位于胞外矿物质沉积形成的骨陷窝内, 成骨细胞与破骨细胞位于骨小梁的表面。骨细胞与成骨细胞都可通过间隙连接形成网络结构 1。大多数学者认为骨细胞网络可探测力学信号, 进而传递到成骨与破骨细胞并最终调控骨的生长与吸收。骨内

钙信号的响应和传递与细胞的增殖、凋亡和分化密切相关 2, 同时大量研究也表明力学刺激精确控制着钙信号传导的时间和空间特性 3。胞浆内力致钙离子的增加主要来自细胞内质网和胞外溶液; 同时细胞间钙传递主要有两个途径, 即间隙连接和胞外 ATP 扩散。作者们在以前的研究中利用自组装分子单层技术成功建立了骨细胞的功能化网络, 进而在流体剪切作用下发现胞浆钙可多次响应, 亦即其钙浓度变化曲线有明显的多峰现象 4; 利用原子力显微镜的针尖对单细胞动态加载后发现受力刺激的细胞只响应一次并在其周围细胞有钙传递现象的发生; 应用不同化学试剂阻断间隙连接或 ATP 路径发现胞外 ATP 的扩散对力致钙信号在细胞间的传递更为关键。为了更清晰地解释我们此前的实验数据, 在前人的工作基础 5 之上建立了细胞网络内力致钙信号响应与传递的理论模型。该模型主要包含三个方面的内容: 1) 力学刺激 (应变) 可引起胞浆内钙的实时响应, 响应规律利用分段线性的 S 形剂量 - 反应关系来描述; 2) 接受力学刺激的细胞在产生自身响应的同时会将信号传递到其相邻细胞, 细胞间信号传递需要一定的时间, 而传递过程也可用分段线性的 S 形剂量 - 反应关系来描述; 3) 细胞处于静止状态 (细胞未受外界刺激且来自周围细胞的信号传递小于特定阈值) 时胞浆中的钙离子将回到胞内钙源 (或胞外钙源) 中, 从而使钙源得以恢复, 而当一个细胞未处于静态时, 钙源释放钙离子至胞浆中, 而胞浆中钙离子的增加等于直接力学刺激引起的钙响应与来自周围细胞的钙传递的总和。同时, 在模型中还考虑了细胞钙响应的个体差异, 即假设细胞钙响应的阈值服从正态分布。基于该理论模型, 利用数值计算方法分析了多种条件 (力学刺激的方式与大小、钙源恢复速度、ATP 释放时间和扩散速度、细胞响应与传递的随机性等) 下细胞网络中钙响应和传递的定量规律。数值分析结果显示, 该理论模型可以很好地描述此前所发现的流体剪切作用下骨细胞网络内胞浆钙响应的多峰现象以及单细胞受力学刺激后的钙响应单峰以及在周围细胞内的钙传递现象。

关键词: 钙响应, 钙传递, 骨细胞网络, 力学刺激

MS44

CCTAM2009-004085

等双轴静态拉伸原代肺 II 型上皮细胞的形态学改变及机制的探讨

刘晓阳*, 詹庆元*, 叶寰*, 任雁宏*, 桑晨*, 杨春*, 王辰⁺

* 清华大学航天航空学院, 北京 100084,

yangchun@tsinghua.edu.cn

⁺ 北京朝阳医院, 北京 100020

高频机械通气被越来越广泛地用于救治呼吸衰竭患者。高频通气条件下, ACEs 处于准静态牵张的环境中。ACEs 对静态牵张的反应是影响高频通气效果的重要因素之一, 研究其在机械牵张条件下的形态、功能变化和机