

References:

- [1] Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, Tuschl T. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs [J]. Science. 2001; 294(5543): 853-858.
- [2] Kloosterman WP, Plasterk RH. The diverse functions of microRNAs in animal development and disease [J]. Dev Cell. 2006; 11(4): 441-450.
- [3] Capulli M, Rufo A, Teti A, Rucci N. Global transcriptome analysis in mouse calvarial osteoblasts highlights sets of genes regulated by modeled microgravity and identifies a "mechanoresponsive osteoblast gene signature" [J]. J Cell Biochem. 2009; 107(2): 240-252.

整合素 Mac-1/LFA-1 力谱动力学差异

王曼柳, 李宁, 章燕, 吕守芹*, 龙勉*

中国科学院微重力重点实验室, 中国科学院力学研究所;

中国科学院力学研究所生物力学与生物工程中心, 北京 100190

E-mail: lsq@imech. ac. cn, mlong@imech. ac. cn; Tel: 010-82543778

炎症反应过程中, 白细胞穿出血管内皮细胞向炎症部位募集的过程分为捕获, 滚动, 慢速滚动, 稳定粘附, 爬行, 跨内皮迁移等多个步骤。其中慢速滚动、稳定粘附和爬行则是由 β_2 整合素与其配体 ICAM-1 (Intercellular Adhesive Molecule-1) 相互作用介导的。 β_2 整合素的两个亚型, LFA-1 (Lymphocyte Function-associated Antigen-1, $\alpha_L\beta_2$, CD11a/CD18) 和 Mac-1 (Macrophage-1 antigen, $\alpha_M\beta_2$, CD11b/CD18) 结构非常相似, 均由 α 和 β 两个亚基组成的异源二聚体, 具有相同的 β 亚基, 通过 α 亚基 (α_L, α_M) 头部的 I domain 与配体 ICAM-1 结合。 β_2 整合素在静息状态是弯折的低亲和性构象, 被逐步激活后可以达到直立、头部关闭的中间亲和性构象, 当其与配体相互作用后稳定在直立、头部打开的高亲和性构象^[1]。虽然 LFA-1 与 Mac-1 有相似的结构, 却具有不同的生理功能: LFA-1 与配体 ICAM-1 的相互作用主要介导白细胞在内皮细胞上的慢速滚动和稳定粘附; 而 Mac-1 与配体 ICAM-1 的相互作用却主要介导白细胞在内皮细胞上的爬行。另外, 在生理条件下 β_2 整合素与配体的相互作用始终处于血流剪切的动力学环境下, 因此研究外力作用下的 β_2 整合素及其配体 ICAM-1 的相互作用对于深入理解其结构-功能关系是非常重要的。已有研究采用原子力显微镜测量 LFA-1/ICAM-1 之间的相互作用力^[2], 但是迄今为止未见对 Mac-1 这种结构相似、生理功能不同的 β_2 整合素与 ICAM-1 相互作用力研究的报道。

本文采用光镊技术^[3]分别在 10、40p、80 和 120 pN/s 四种加载率条件下, 对 LFA-1 (野生型、高亲和态突变体、镁离子激活)-ICAM-1 和 Mac-1 (野生型、高亲和态突变体、镁离子激活)-ICAM-1 受-配体断裂力进行测量。初步的平均力分析结果显示: 加载率为 10 pN/s 与其他三个加载率条件下的键断裂力有明显的差异; 但是在其它三个加载率条件下, 平均力的结果呈现微小差异, 但无统计学差异。同时, 在高加载率下 (40、80 和 120 pN/s) 分子键的断裂力分布不呈单峰分布, 可能对应分子不同的亲和态。该工作将为深入理解血流剪切作用下两种 β_2 整合素在白细胞募集的不同阶段分别起主导作用的机制提供线索 (国家自然科学基金 (10902117, 11072251), 中国科学院科研装备项目 (Y2010030), 国家重点基础研究发展计划项目 (2011CB710904))。

参考文献:

- [1] Luo B. H., Carman C. V., Springer, T. A., Structural basis of integrin regulation and signaling[J], Annual Review of Immunology, 2007, 25: 619-647.
- [2] Moy V. T., Zhang X. H., Wojcikiewicz E., Force spectroscopy of the leukocyte function-associated antigen-1/intercellular adhesion molecule-1 interaction[J], Biophysical Journal, 2002, 83(4): 2270-2279.
- [3] Zhang Y., Sun G. Y., Lu S. Q., Li N., Long M., Low Spring Constant Regulates P-Selectin-PSGL-1 Bond Rupture [J], Biophysical Journal, 2008, 95(11): 5439-5448.

微重力效应模拟的生物反应器数值模拟与实验验证

王成之, 贾志辉, 孙树津, 龙勉*

中国科学院微重力重点实验室, 中国科学院力学研究所;
中国科学院力学研究所生物力学与生物工程中心, 北京 100190
E-mail: mlong@imech. ac. cn; Tel: 010-82544131

骨质流失和免疫力下降是长期处于空间微重力环境下的航天员发生的典型生理改变。空间骨质流失是一种长期、持续进行性变化, 某些部位流失量平均每月可达 2%, 其结果将导致骨质疏松、软组织钙化、肾结石等病理现象发生, 甚至出现重力再适应障碍。空间免疫力下降的直接表现是航天员淋巴细胞免疫反应性、增殖反应降低等。这些典型生理改变严重影响航天员的身体健康和工作效率。其发生机理研究是最终解决航天员健康问题的基础。细胞作为生物体具有生命的最小功能单位, 其在不同力学调控作用下的力学-生物学耦合规律研究是考察航天员微重力环境下生理改变机理的基础。而在航天飞行实验机会稀少、实验条件局限性大而且投资大等诸多限制条件下, 模拟微重力效应的生物反应器是目前进行地面微重力影响细胞生物学规律的主要研究手段之一。但该系列装置也存在如下问题: 首先目前模拟微重力效应的生物反应器种类繁多, 尺寸、原理各异, 相互间可比性小, 不利于系统研究微重力环境对细胞生物学功能的影响; 其次生物反应器内细胞生长的力学环境复杂, 目前尚无法定量评估其微重力效应。因此, 导致生物反应器在考察微重力效应对细胞生物学的影响方面受到局限。

基于此, 本文自行设计了旋转式生物反应器, 并结合数值模拟和生物学实验在可控条件下考察细胞生物学规律。在数值模拟方面, 采用欧拉多相流的模型进行模拟, 将粒子拟流体化从而得到在生物反应器旋转过程中粒子的运动及分布, 同时离散化粒子探究粒子的运动轨迹等, 为实验条件选取、实验模式优化提供预测, 指导实验设计。在实验方面, 采用 Cytodex-3 型微载体接种 3T3-E1 细胞, 测量细胞的贴壁率并且观察不同条件下旋转生物反应器中细胞的生长情况, 并且与商品化的 RCCS 培养器结果做了实验对比, 并进一步验证模拟预测。结果表明, 在特定的生物反应器下可实现对转速、载体/细胞比值、培养液密度/粘度的运控模式优化, 从而更好地实现对微重力效应的模拟, 且在细胞增殖动力学方面数值模拟与实验结果吻合较好。该工作将结合模拟和实验逐步建立考察微重力效应的模拟和实验平台, 为系统考察微重力环境对细胞生物学规律的调控提供软件和硬件平台(国家自然科学基金(31110103918, 11072251), 国家重点基础研究发展计划项目(2011CB710904), 中科院战略性先导科技专项(XDA01030102))。

参考文献:

- [1] F. Consolo, et al. Computational modeling for the optimization of a cardiogenic 3D bioprocess of encapsulated embryon-