

丰富,细胞通过细胞之间以及细胞与细胞外基质的相互作用构成复杂的联系。软骨的破坏是 RA 最重要的特点之一,其最主要的原因则是成纤维样滑膜细胞具有侵蚀性并黏附在软骨组织上,同时产生大量蛋白酶如基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)等对细胞外基质(extracellular matrix, ECM)进行降解最终导致了软骨的破坏,故 MMPs 在细胞迁移和侵袭等细胞行为以及对力学信号的响应方面扮演着重要的作用。鸦胆子苦醇(Brusatol)作用于类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞(rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes, RA-FLS),检测 Brusatol 对基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)的影响以探究治疗 RA 的新思路和新方法。方法:(1)RA-FLS 提取与培养:RA 患者的滑膜组织剪成小块放入含 10%血清的 DMEM 高糖培养基中培养。待细胞从组织块爬出后,移除组织块,用胰蛋白酶消化细胞,离心弃上清液,加入含 10%血清的 DMEM 高糖培养基制成细胞混悬液,转入培养瓶中传代培养。实验中所用的细胞为 3~7 代。(2)药物处理:采用具有较强抗癌、抗炎功能的 Brusatol(80 nM)作用 RA-FLS 2~8 h,并在相应的时间点提取上清液。(3)酶谱实验:利用酶谱实验检测 Brusatol 对 RA-FLS 的 MMP-2 表达情况的影响。结果:与不采用 Brusatol 处理的 RA-FLS 对照组相比,Brusatol 能在 2~8 h 明显降低 MMP-2 的表达。结论:Brusatol 明显降低 RA-FLS 的 MMP-2 的表达,有利于减弱 RA-FLS 对软骨的侵袭。(本研究由国家项目(B06021)资助)

基底力学微环境对干细胞生物学功能的影响

吕东媛,罗春花,张晨,李展,宫元卫,张帆,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生物力学与生物工程中心;
中国科学院力学研究所工程化构建与力学生物学北京市重点实验室,北京 100190

* E-mail: mlong@imech.ac.cn; Tel: 010-82544131

目的:干细胞是一类没有分化的多潜能细胞,具有无限自我增殖和分化成多种细胞的能力。干细胞生长的生理微环境称为壁龛(niche),基底硬度、拓扑结构和三维尺寸等物理力学特征决定干细胞的命运。尽管越来越多的证据证明基底力学微环境对干细胞干性及分化具有重要影响,但基底硬度、拓扑结构和三维尺寸单因素及多因素耦合如何影响干细胞的特性及其分子机制还不够清楚。**方法:**为模拟体内干细胞生长力学微环境,考察不同基底硬度和/或拓扑结构及不同尺寸对干细胞生物学特性及干性和分化的影响,通过制备不同硬度、拓扑结构及两者耦合的聚丙烯酰胺水凝胶(PA胶)基底,考察大鼠骨髓间充质干细胞(rMSCs)、无饲养层细胞培养条件下小鼠胚胎干细胞(mESC)及人胚胎干细胞(hESC)在 PA 胶上的正常生长体系及干性维持或定向分化能力。**结果:**rMSCs、mESC 及 hESC 能在 PA 胶表面正常生长并传代,软胶(6.1 kPa)更利于干细胞的黏附和增殖,同时形成的克隆也更紧凑;生长在软胶表面的 rMSCs 及 mESC 较硬胶(46.7 kPa)能更好的维持干性;不同硬度及拓扑结构基底能够调节 rMSCs 的定向分化:正方形柱状结构利于细胞的成骨向分化;沟槽结构利于细胞的神经向分化。在沟槽、六边形及四方柱状基底 mESC 能沿着不同结构生长,并能形成与基底拓扑结构相一致的特定 3D 结构,其中以六边形结构的影响最为明显。值得注意的是,软胶耦合六边形结构的拓扑基底较单纯的软胶或六边形基底能更好的维持干性。hESC 能够正常生长在包被有 Collagen I 的不同硬度耦合拓扑结构的基底上,在诱导培养基存在的条件下,生长在不同硬度耦合拓扑结构基底上的 hESC 较培养皿中生长的细胞更易于分化成类肝细胞。不同硬度耦合拓扑结构基底对 hESC 肝向分化的调节能力不同。**结论:**基底硬度耦合拓扑结构能更好调控干细胞的命运,为今后体内或体外基底微环境力学调控干细胞的干性维持和定向分化等生物学特性研究奠定基础,并为工程化组织构建和临床医学研究提供依据。(国家自然科学基金资助项目, Nos. 31110103918, 31230027, 31470907; 国家重点基础研究发展计划, No. 2011CB710904; 中国科学院先导专项, No. XDA01030604; 国家高技术研究发展计划, No. 2011AA020109)