

流体剪切促进人胚胎干细胞的启动

武 亿^{1,2}, 吕东媛^{1,2}, 王家文^{1,2}, 张 帆^{1,2}, 郑 璐^{1,2}, 龙 勉^{1,2*}

(1.中国科学院力学研究所,生物力学与生物工程中心/工程化构建与力学生物学北京市重点实验室,
中国科学院微重力重点实验室,北京 100190; 2.中国科学院大学工程科学学院,北京 100049)

E-mail: mlong@imech.ac.cn

摘要:目的 人胚胎干细胞(human embryonic stem cells, hESCs)具有无限增殖、自我更新和多向分化的特性,因此在组织器官移植、再生医学和药物研发等方面均具有重要作用。除生物化学因素对 hESCs 的调控外,生物力学因素也能通过调节力学敏感蛋白、激活胞内信号通路、从而影响 hESCs 干性或分化等生物学特性。然而,流体剪切作用下 hESCs 的响应及其分子机制尚不十分清楚。方法 基于平行平板流动腔装置对 hESCs 施加模拟生理参数的流体剪切力,研究其对细胞形态、凋亡、干性维持等的影响。基于前期力学组学的功能富集分析筛选特定力学敏感蛋白,并采用蛋白质免疫印迹等技术检测流体剪切作用下丝切蛋白 2(Cofilin2)在胞质、胞核内的分布与总量变化,以及胞内总组蛋白(H2B)与乙酰化组蛋白(AcH2B)的变化特征。结果 施加流体剪切后,细胞存活和干性维持能力与静止培养条件相比没有显著差异,形态学上细胞核铺展面积增加且集落背向来流方向的伪足收起;在分子层面,流体剪切作用下 AcH2B 与 H2B 的相对表达量均升高,全细胞及细胞质内 Cofilin2 的表达量升高,细胞核内 Cofilin2 的表达量不发生改变。结论 流体剪切通过增加胞内骨架蛋白 Cofilin2 的表达增加细胞核的铺展面积,导致 AcH2B 表达增加,促使 hESCs 处于更易于接受诱导因子及转录因子而发生分化的启动状态。

关键词: 人胚胎干细胞; 流体剪切; Cofilin2; H2B; AcH2B

致谢: 国家自然科学基金项目(31627804, 91642203, 31661143044, 31470907, 31870931)

硅酸钙浸提液促进人胚胎干细胞的肝向分化

郑 璐^{1,2}, 吕东媛^{1,2}, 王晓亚³, 邢 敏³, 张 帆^{1,2}, 武 亿^{1,2}, 常 江^{3*}, 龙 勉^{1,2*}

(1.中国科学院力学研究所,生物力学与生物工程中心/工程化构建与力学生物学北京市重点实验室,
中国科学院微重力重点实验室,北京 100190; 2.中国科学院大学工程科学学院,北京 100049;

3.中国科学院上海硅酸盐研究所,生物材料与组织工程研究中心,上海 200050)

E-mail: mlong@imech.ac.cn, jchang@mail.sic.ac.cn

摘要:目的 利用人胚胎干细胞(hESCs)诱导向肝细胞分化,不但可为肝病治疗提供种子细胞,还对了解肝组织的分化、发育和再生等具有重要意义。当前多使用基于生长因子或者小分子的分化策略,所得的肝细胞成熟度和功能性有限。由于具有生物相容性的无机盐离子可调控多种干细胞的分化,故本研究采用一种基于硅酸钙(CS)的无机纳米粒子,探索其浸提液对人胚胎干细胞肝向分化的影响。方法 使用优化的 ESCs 肝向分化四阶段诱导方案,即干细胞(STEM)、确定内胚层(DE)、前体肝细胞(Pre-H)和成熟肝细胞(M-H)。采用高、低两种不同浓度 CS 浸提液添加到分化培养基中,系统考察 hESCs 对 CS 浓度和添加顺序的依赖性。结果 CS 浸提液中硅离子浓度显著升高,是主要作用因子。在分化的前两个阶段,高浓度可迅速启动向 DE 向分化,而低浓度则能维持向 DE 向分化。不同浓度 CS 浸提液的添加顺序对 DE 向分化的促进程度也不相同,并最终影响获得的肝样细胞(Hepatocyte-like cells, HLCs)的成熟度和功能性。在 STEM 阶段添加低浓度 CS 浸提液可促进肝细胞成熟,而在 Pre-H 和 M-H 阶段添加 CS 浸提液则能提高 HLCs 的功能。结论 纳米粒子硅酸钙可促进 hESCs 的肝向分化,对肝脏再生和肝组织工程化构建具有潜在的应用价值,并有助于理解肝组织的发育和分化过程。

关键词: 人胚胎干细胞; 肝向分化; 硅酸钙浸提液

致谢: 国家自然科学基金项目(31627804, 91642203, 31661143044, 31470907, 31870931)