

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-

ic stem cells. *Biomech Model Mechanobiol.* 2011.

- [2] Ohwon Kwon, et al. Oxygen Transport and Consumption by Suspended Cells in Microgravity: A Multiphase Analysis. *Biotechnology and Bioengineering.* 2008. Vol. 99, No. 1.
- [3] Cynthia M. Begley, et al. The Fluid Dynamic and Shear Environment in the NASA/JSC Rotating-Wall Perfused-Vessel Bioreactor. *Biotechnology and Bioengineering.* 2000. Vol. 70, No. 1.

受体 - 配体相互作用二维、三维竞争的 理论模型与实验验证

彭爽, 吕守芹, 章燕, 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

受体 - 配体之间的相互作用可介导细胞间通信。依据受体、配体所受约束不同, 可以将其相互作用划分为两类: 一是三维相互作用, 即受体或配体中至少有一种为可溶性状态; 二是二维相互作用, 即受体与配体均锚定于某个表面(如细胞膜表面), 只有当锚定表面靠近到一定距离, 其相互作用才可能发生。生理环境下, 这两种作用都存在, 相同的受体和配体就会产生竞争作用。在炎症反应发生时, 锚定于白细胞表面的 L 选择素会在某些因子(比如 fMLP, IL-8)的刺激下发生水解, 形成可溶性的 L 选择素, 从而与未发生水解的 L 选择素共同竞争配体^[1]。对于受体之间的二维, 三维相互作用, 目前均已具有相对成熟的理论和实验研究^[2]。而二维、三维竞争的相互作用, 虽然已有涉及, 但由于其复杂性, 目前理论描述和实验测量均有待进一步研究。

基于此, 本文从理论与实验两个方面对受体、配体二维、三维竞争相互作用动力学进行研究。理论方面, 基于已有理论模型, 采用四阶龙格库塔法, 对未经简化的理论模型进行数值计算和参数分析, 不仅可为实验验证提供理论预测, 也为实验结果的拟合提供理论模型。实验方面, 主要基于研究二维反应的微管吸吮技术^[3], 采用两种细胞及其表面分子分别为: 表达于 HL-60 细胞膜表面的 PSGL-1 和包被于红细胞(RBC)膜表面的抗体 PL-1, 通过加入三维竞争分子(可溶性 PL-1)建立了二维与三维竞争相互作用的模型实验体系。结果表明: 可溶性 PL-1 的竞争性作用影响细胞表面 PL-1 与 PSGL-1 之间的相互作用。这种竞争作用主要分为两个阶段: 粘附概率随时间降低的三维反应未饱和阶段和粘附概率达到平台、不再随时间降低的三维反应饱和阶段。综合比对理论模型与实验数据, 可以同时得到特定相互作用分子之间(此处为 PSGL-1 与 PL-1)二维的和三维的反应动力学参数。该工作将为进一步理解受体 - 配体相互作用反应动力学规律及其调控规律提供了基础(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] Kahn, J. , et al. , Membrane Proximal Cleavage of L-Selectin - Identification of the Cleavage Site and a 6-Kd Transmembrane Peptide Fragment of L-Selectin. *Journal of Cell Biology.* 1994. 125(2): p. 461-470.
- [2] Li, P. , P. Selvaraj, and C. Zhu, Analysis of competition binding between soluble and membrane-bound ligands for cell surface receptors. *Biophysical Journal.* 1999. 77(6): p. 3394-3406.
- [3] Chesla, S. E. , P. Selvaraj, and C. Zhu, Measuring two-dimensional receptor-ligand binding kinetics by micropipette. *Biophysical Journal.* 1998. 75(3): p. 1553-1572.