

论文编号 S12-099

双相力依赖的 VWF-A1 与 VWF-A2 相互作用

方金花,林蒋国,石晓钟,方颖,吴建华

华南理工大学

目的 受到基因突变或病理性血流动力学环境的诱导,正常生理条件下的 VWF-A 之底亲和力闭合构象可转变为伸展的、易于捕获血小板的激活构象。通过探测 A 结构域中两个相邻子结构域(A1 和 A2)间的相互作用,阐明未知的力或 A1 突变诱导的 VWF 激活的动力学机制。**方法** 利用 AFM,测量 A2 与 A1 及其突变体(功能增强与减弱型突变: R1308L 及 G1324S)的黏附频率,分子键生存时间。**结果** A2 与 A1、R1308L 和 G1324S 的黏附频率分别为 0.12,0.08 和 0.16;随着拉力的增加,A1-A2 分子键生成时间将先延长后缩短;突变 R1308L 将缩短 A1-A2 分子键的生成时间,而突变 G1324S 则会导致 A1-A2 分子键生成时间的延长。**结论** 功能增强型突变 R1308L 通过下调 A1 与 A2 的结合亲和力,使 A 易于转换为伸展的高亲和力构象,而功能减弱型突变 G1324S 则通过上调 A1 与 A2 的结合亲和力,增强 A 闭合构象的稳定性,导致 A1 难以发生构象转化。在低于力阈值之时,力将通过增强 A 闭合结构的稳定性,抑制 VWF 的活性,而当力超过力学阈值之后,力则通过降低 A 闭合结构的稳定性,诱导 A 转化为伸展的激活构象。(国家自然科学基金资助项目,Nos. 11672109,11432006)

论文编号 S12-103

基底硬度调控胚胎干细胞肝向分化的分子机制

张帆,吕东媛,郑璐,武亿,龙勉*

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

目的 人胚胎干细胞(human embryonic stem cells, hESCs)是多能性干细胞,是再生医学和生物医药应用的重要的潜在细胞来源。肝脏是人体重要的解毒器官,晚期肝病的治疗目前还是依赖于肝脏移植,因此用人胚胎干细胞分化产生肝细胞是一种重要的替代疗法。细胞所在的微环境力学性质会影响细胞的生长状态和功能,基底硬度能影响胚胎干细胞向肝细胞分化的程度;在分化早期阶段,胚胎干细胞在硬基底上更利于向内胚层细胞分化。基于此现象,着重研究基底硬度如何被胚胎干细胞感知,以及通过何种信号通路调控分化过程。**方法** 针对已知 Hippo 通路中 YAP 蛋白以及 Wnt 通路中 β -catenin 蛋白均可感知基底硬度,以在 140 Pa、6.1 kPa 和 46.7 kPa 3 种 PA 胶上胚胎干细胞分化成内胚层细胞为研究对象,使用免疫荧光、qPCR 等技术探究 YAP 和 β -catenin 在分化过程中的变化以及与分化程度的相关性。**结果** YAP 和 β -catenin 在分化 3 d 的内胚层细胞中,核质比随着基底硬度的增加而增加;而在分化 1 d 时只有 YAP 的核质比随着基底硬度的增加而增加。内胚层分化的标志物 CXCR4 的表达量在 46.7 kPa 上最高,其次是 140 Pa,6.1 kPa 上的最低。相关性分析发现,YAP 和 β -catenin 在 140 Pa 和 6.1 kPa 上有正相关,而 CXCR4 与 YAP 和 β -catenin 在 140 Pa 上有负相关。**结论** 基底硬度调控胚胎干细胞分化与 YAP 和 β -catenin 存在差异性的相关性。