



# 自适应动态硬度多层膜调控内皮细胞功能的研究

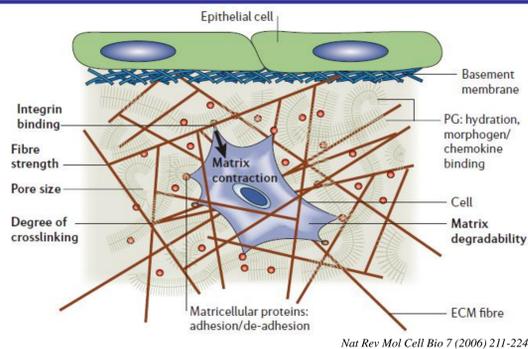
胡米(11429030), 常皓, 张翮, 汪璟, 任科峰\*, 计剑

浙江大学高分子科学与工程学系, 教育部高分子合成与功能构造重点实验室, 杭州310027

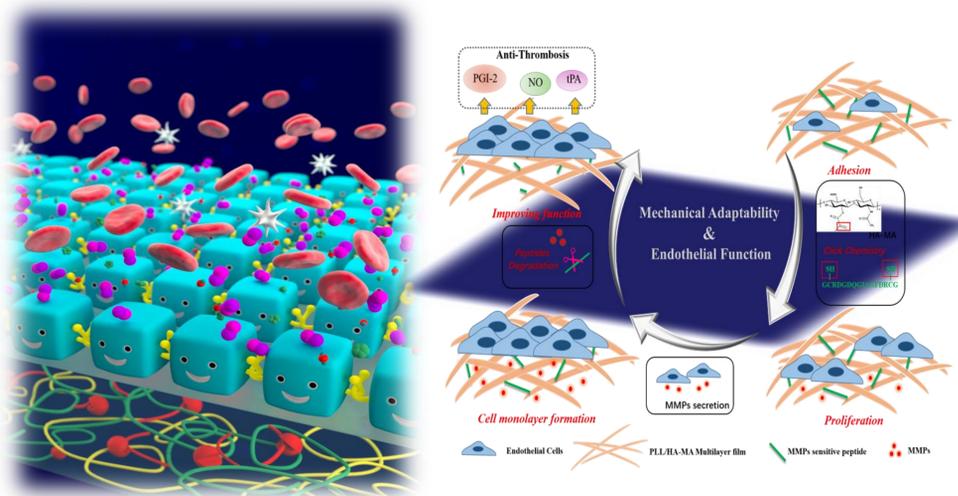


## 摘要:

在所有的生理和病理过程中, 细胞外基质和细胞都处于相互协调与适应的动态平衡中。目前, 虽然基于合成材料的细胞行为研究已取得了很大的进展, 但这些材料大多都是静态的, 缺乏和复杂的细胞组织行为相适应的时空动态性。作为最重要的理化性质之一, 材料硬度在调控细胞的多种行为中发挥着至关重要的作用。研究表明, 细胞行为在不同阶段对细胞外微环境的硬度具有不同的要求。对于内皮细胞(ECs), 高硬度材料能够促进细胞初期的粘附和增殖; 但是较高的材料硬度又会降低后期内皮细胞层功能。因此, 针对这一现象, 本课题研究中, 构建了一种基质金属蛋白酶(MMPs)敏感动态硬度材料界面, 为健康的内皮细胞层功能创造良好的微环境。

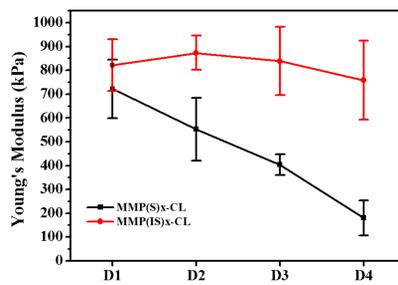


## 材料设计:



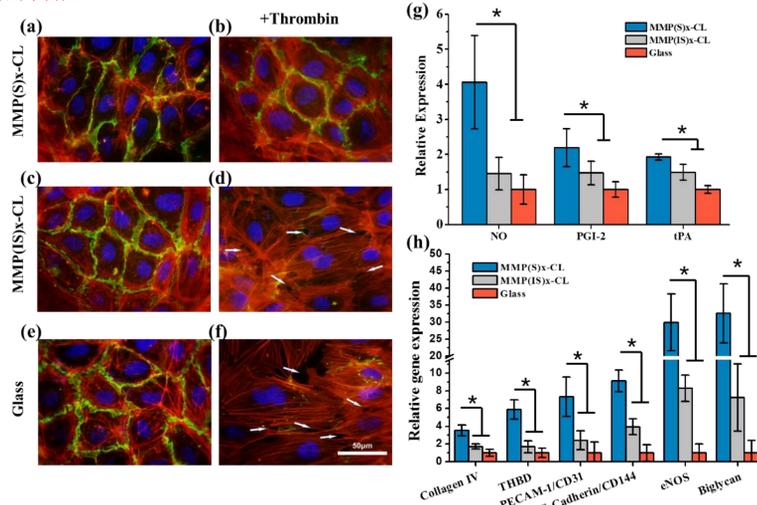
首先制备了甲基丙烯酸酯化的透明质酸HA-MA, 从而在HA中引入双键。采用静电层层自组装技术, 和聚赖氨酸PLL构建了HA-MA/PLL多层膜。利用点击反应, 将MMPs敏感肽链作为交联单元引入到多层膜中。ECs在交联后的多层膜表面快速粘附和增殖; 在细胞形成内皮层的过程中, 利用细胞分泌MMPs逐步降解多层膜中的交联位点, 实现多层膜的硬度自适应性下降, 从而提高内皮层正常功能。

## 杨氏模量



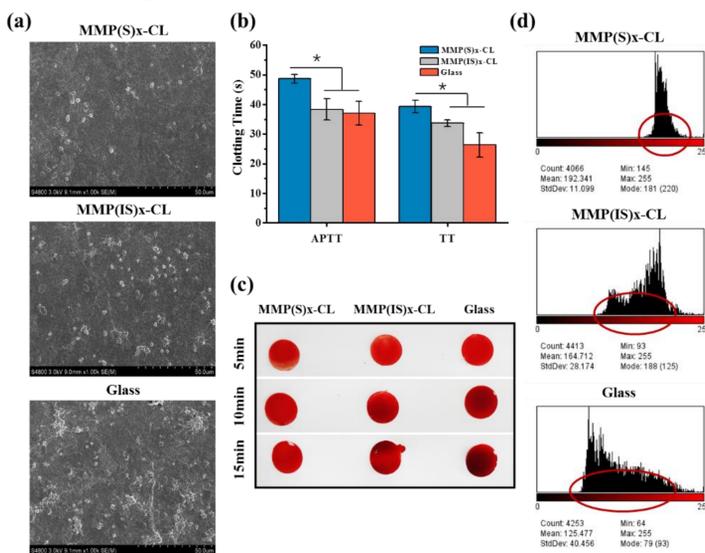
1. 在MMP(S)x-CL多层膜上, 随着内皮层的形成, 材料硬度下降;
2. 在MMP(IS)x-CL多层膜上, 材料硬度基本保持不变。

## 内皮层功能



1. 在凝血酶刺激下, 在MMP(S)x-CL多层膜上形成的内皮层仍然保持完整;
2. 在MMP(S)x-CL多层膜上NO, PGI-2和tPA的释放量显著高于对照组;
3. 在MMP(S)x-CL多层膜上内皮功能相关基因表达量显著高于对照组。

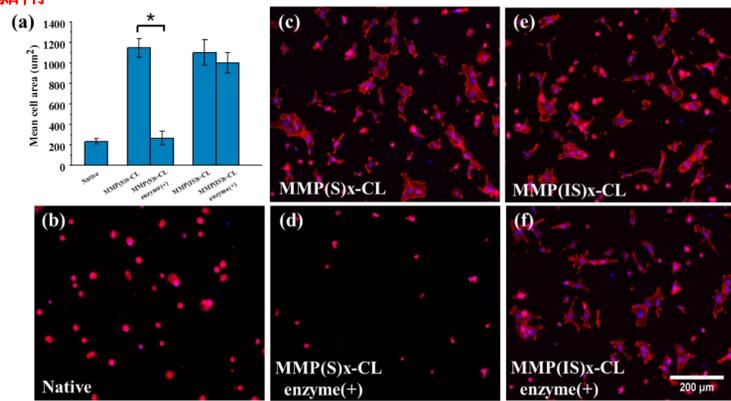
## 内皮层抗凝血功能



在硬度自适应性下降的MMP(S)x-CL多层膜上, 血小板的黏附数量更少, 血液的凝固时间更长, 表现出更好的抗凝血性能。

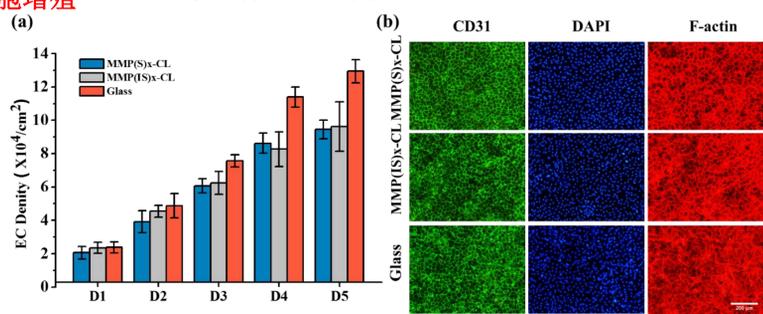
## 结果与讨论:

### 细胞黏附



### 细胞增殖

(MMP(S)x-CL/MMP(IS)x-CL: MMPs敏感/不敏感肽链交联的PLL/HA-MA多层膜)



1. ECs在MMP(S)x-CL / MMP(IS)x-CL上都表现出良好的黏附与增殖行为;
2. ECs在MMP(S)x-CL / MMP(IS)x-CL上都能形成完整的内皮层。

## 结论与总结:

本课题成功构建了基质金属蛋白酶敏感肽链交联的聚电解质多层膜, 由此实现多层膜硬度的自适应性调控。研究结果显示该种材料体系前期的高硬度能够促进内皮细胞的粘附增殖, 后期硬度的自适应性降低能够保证内皮层功能的正常表达。

## 致谢

Financial support from Zhejiang Provincial Natural Science Foundation of China under Grant No. LR15E030002, the National Key Research and Development Program of China (2016YFC1102203), the National Natural Science Foundation of China (51333005, 21374095, 51573162), Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education of China (20120101130013), and the Fundamental Research Funds for the Central Universities (2016QNA4031).

## 参考文献

1. Hu M, Chang H, Zhang H, et al. Adv. Healthcare Mater. 2017, DOI: 10.1002/adhm.201601410.
2. M. Guvendiren, J. A. Burdick, Nat. Commun. 2012, 3, 792.
3. C. Yang, M. W. Tibbitt, L. Basta, K. S. Anseth, Nat. Mater. 2014, 13, 645.