

文章编号:1004-7220(2011)03-0201-04

· 述评 ·

对细胞与分子生物力学中一些挑战性问题的思考

季葆华

(北京理工大学 宇航学院力学系,生物力学与生物材料实验室,北京 100081)

摘要: 细胞与分子生物力学是生物力学的前沿领域,也是力学与生命科学的前沿交叉领域,其基础性和复杂性对生物力学的研究提出了很多挑战性的问题。本文将围绕细胞的力学性质及模型,力学与化学的耦合问题,以及多尺度的力学建模等几个问题进行简要论述和思考,同时对本专栏中的论文进行了简要的介绍和评述,以期引起生物力学工作者以及广大力学工作者的兴趣和共鸣。

关键词: 细胞与分子力学; 力学-化学耦合; 多尺度力学; 生物力学; 力的传导; 力学性质

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

Remarks on some challenging problems in cellular and molecular biomechanics

Ji Bao-hua (*Biomechanics and Biomaterials Lab, Department of Applied Mechanics, School of Aerospace Engineering, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081, China*)

Abstract: As the frontier of biomechanics research, cellular and molecular biomechanics is an interdisciplinary research field at the cutting edge of applied mechanics and life science and biology, which brings us many challenging problems to the current theories and techniques in biomechanics due to its importance and complexity. This paper will give a brief review on several of these challenging problems and make some comments on the papers included in this special issue, such as the mechanical properties and modeling methods of cell, the modeling of mechanochemical coupling and multiscale modeling methods in cell mechanics, so as to stimulate the common interest within not only the biomechanics but also the applied mechanics community.

Key words: Cellular and molecular mechanics; Mechano-chemical coupling; Multiscale mechanics; Biomechanics; Mechanotransduction; Mechanical properties

细胞与分子生物力学是当今生物力学的主要前沿学科^[1],也是力学学科的前沿学科,是一个充满挑战和机遇的交叉学科领域^[2]。他与生物学和生物物理学的重要区别是他可以提供定量的理论和工具,在不同的空间尺度,如组织、细胞和分子尺度,认识力和变形的关系,力-化耦合的规律,以及这些因素对人类健康和疾病的影响。

1 细胞的力学性质及其模型

在外力刺激和环境变化下,细胞会主动或被动地改变其形状。这种变形能力是生命活动得以维持的基础。比如,细胞的迁移、铺展和侵入都需要细胞具有极强的变形能力。大量的实验证明细胞具有典型的黏弹性和高度的非线性性质^[3]。与一般材料

收稿日期:2011-03-28; 修回日期:2011-04-20

作者简介:季葆华,工学博士,北京理工大学教授。现任 Molecular and Cellular Biomechanics, Journal of Mechanics and Biomechanics, Theoretical and Applied Mechanics Letter 编委,《力学学报》中英文特邀编委,《医用生物力学》编委。中国力学学会理事,副秘书长。中国力学学会生物材料与仿生力学专业组,副组长;北京生物力学学会专业委员会,委员;中国生物物理学会第九届生物力学与生物流变学专业委员会,委员。

E-mail: bhji@bitu.edu.cn.

(无生命材料)不同的是,细胞的力学性质依赖于其所受到的外力及内力的大小^[4],同时还依赖于其外部环境(如细胞外基质)的力学性质^[3,5]。细胞这些特殊的力学性质与细胞骨架及其载荷依赖的动态性质有关。要认识和预测细胞的行为,迫切需要定量的研究方法和手段。

数学和力学建模方法是定量分析细胞生物学过程的有效工具,特别是在解释实验现象、验证概念模型和洞悉主要物理机理等方面都起到了积极的作用。值得一提的是,这些数学和力学模型还可以用于预测目前实验技术手段所不能够观察到的细胞行为,扩展对已有观察结果的认识,并能有助于发现控制细胞行为的新机理。

由于细胞结构的复杂性和动态性,目前还没有一个普适的理论模型可以描述不同的细胞及其各种复杂的力学和生物学行为。在过去的研究中,人们针对具体问题和具体的细胞行为建立了一些定量的细胞力学模型,并且针对细胞中不同的空间尺度,考虑了在不同尺度上力学与化学反应的耦合。这些模型包括:基于连续介质力学的细胞模型^[6-7],考虑细胞骨架的细胞力学模型^[8],考虑了力学和化学耦合的连续介质力学模型^[9],考虑了力学-化学耦合的细胞骨架的力学模型^[10]。这些模型从不同角度不同程度地反映了细胞对力学和化学信号的一些响应规律。

2 如何描述力学和化学的耦合

生物力学的核心问题是研究细胞如何感受力学刺激(力和变形),并且将力学刺激传递和转化为化学信号和生物学响应。

力学和化学耦合的基本界面在分子尺度。目前,细胞感受力学信号以及进行信号转化的分子机理还不清楚。可能的分子机理有几种^[2]。比如,细胞膜上的力敏感离子通道,在外力作用下,离子通道蛋白发生构型变化,改变了离子通道对离子的传导率,使离子可以穿过离子通道,实现力信号向化学信号的转化^[11-12]。还有,在细胞黏附斑内,跨膜蛋白整合素是力敏感蛋白;在力作用下,他们会发生构型变化,改变其活性和亲和力,从而影响细胞与细胞之间,或细胞与细胞外基质之间的黏附行为^[13-14]。在应力纤维和黏附斑连接部位,黏着斑蛋白和踝蛋白等在外力作用下的行为会影响应力纤维的聚合和解

离^[15-16]。分析分子在力作用下的构型变化及其结构与功能关系是在分子尺度研究力学和化学耦合的重要手段。

黏附斑和细胞骨架在力作用下的动态更迭和适应行为,充分体现了细胞在亚细胞尺度的力学和化学的耦合。比如,力对黏附斑和应力纤维的稳定性、聚合和解离有重要影响。大量研究发现,牵张力会促进黏附斑的长大和应力纤维的聚合^[17-18];而除去牵张力,会导致黏附斑和相应的应力纤维的解离^[19]。当然,过大的牵张力会破坏黏附斑,从而也导致应力纤维的解离^[20-22]。最近的研究发现,基于Bell理论的分子团簇模型可以模拟黏附斑在不同大小载荷的作用下所产生的生长,稳定和解离的不同响应行为,同时也可以模拟应力纤维在循环载荷作用下的聚合和解聚的动态力学行为^[23-24]。

在细胞尺度下,细胞的迁移、铺展和转向都是力学和化学耦合作用的结果。目前,描述细胞尺度上力学和化学的耦合有两种思路。一种是基于连续介质力学框架的通过引入内变量来描述力对黏附斑性质和细胞骨架的影响。另一个思路,是基于多尺度建模方法,把分子尺度和亚细胞尺度的性质和动力学响应行为包括在一个统一的理论框架下,并建立不同尺度,如分子、亚细胞和细胞尺度之间的联系。

3 如何联系不同尺度的力学和化学信息

目前,多尺度或跨尺度建模和计算是力学学科的前沿学科方向。例如,固体材料缺陷的萌生、演化直至材料的灾变性破坏是一个典型的多尺度力学行为。还有,流体中的湍流也是多尺度力学问题,研究发现湍流中存在微细结构的演化。

在细胞力学中,细胞对力的响应是不同尺度下力学和化学耦合作用的结果,是更加复杂的多尺度力学问题。上一级尺度需要下一级尺度的信息,而上级尺度给下级尺度设定了力学响应和化学反应的边界条件和环境。同时,这种相邻两级之间的信息交换和制约是动态演化的。如何研究和描述不同尺度之间的动态信息交换和制约是具有很大挑战性的研究课题。

跨越尺度所产生的新现象“涌现性质”(emergent properties)是多尺度力学研究的重要课题。以基于黏附的细胞力敏感行为为例,基底的变形通过

整合素与配体的连接键传递到整合素分子,从而改变他的构型和活性,并影响他与配体结合键的稳定性。黏附斑是整合素分子及其他黏附分子的集合体,但是黏附斑具有单个分子所不具有的性质,如单个分子键(整合素与配体)只有有限寿命,即不具有固体力学所熟悉的材料强度(无限寿命下的强度)。但是,作为大量分子键的集合,黏附斑具有了强度,即在一定载荷下细胞黏附斑可以保持长时间(宏观时间尺度下)的稳定性^[25]。再比如,黏附斑在载荷作用下会有生长、解离等动态行为;应力纤维会有聚合和解聚的行为。但是,他们在细胞尺度统一调度下,就会产生细胞的铺展、迁移和侵入行为。这种宏观的细胞行为是亚细胞尺度所不具有的。在高级尺度上出现的低级尺度所不具有的力学和生物学现象被称为涌现性质。

对于如何实现不同空间尺度间的尺度跨越的研究,还没有系统的理论。目前的做法是在低级尺度下,根据假设的位移边界条件(上级结构所施加的,如周期边界条件等),或假设的力边界条件(如渐近场载荷)和假设的化学环境等,求解得到低级尺度的行为信息,然后将这些信息作为高级尺度模型的输入信息。例如,最近的研究基于以上思想建立了描述细胞在循环载荷下转向行为的多尺度力学模型,将黏附分子的力学行为、应力纤维与黏附斑的动力学行为考虑在一个统一的力学框架下,预测了细胞转向与加载频率的双相行为。

4 本期专辑的主要工作和启示

本期专辑收录了关于细胞与分子力学方面的最新进展工作,包括对细胞黏附的分子机理研究^[26],干细胞分化的力敏感研究^[27],干细胞增殖的力敏感研究^[28],细胞牵张力的测量方法和算法研究^[29],细胞联合培养杯膜的孔径对血小板源性生长因子通透性的研究^[30]。可以看到随着实验技术的不断发展,我们对生命科学的研究逐步精细化和量化^[1]。为了研究中性粒细胞与内皮细胞黏附过程中中性粒细胞表面 $\beta 2$ 整合素参与黏附的分子机理,展冬颖等^[26]建立了研究中性粒细胞与袪衬 ICAM-1 表面特异性相互作用的方法,考察了人中性粒细胞 $\beta 2$ 整合素与 ICAM-1 表面相互作用引起中性粒细胞铺展随时间变化的动力学过程;并且通过阻断实验,揭示了 $\beta 2$ 整合素的 CD11b 亚基在铺展过程中所起的作

用。为了研究影响干细胞分化的力学和化学因素,实现对干细胞分化的有效控制,黄艳和樊瑜波^[27]探讨了骨髓间充质干细胞在剪切应力与心肌细胞裂解液联合作用下的分化行为,发现剪切应力与心肌细胞裂解液联合作用可以更好地诱导骨髓间充质干细胞分化为心肌样细胞。袁琳等^[28]研究了周期机械拉伸加载对大鼠骨髓间充质干细胞增殖的影响及其相关力信号转导分子。他们发现 ERK1/2 信号分子的活化在周期性机械拉伸加载下调控大鼠骨髓间充质干细胞增殖的过程中起着重要作用。精确测量细胞通过黏附斑所施加或感受到力一直是一个挑战性问题。李珊珊等^[29]发展出基于二维傅立叶空间的高分辨细胞牵引力反演技术,显著提高了力场测量的稳定性和空间分辨率,为建立高效细胞牵引力显微分析系统奠定了坚实的算法基础。血管平滑肌细胞与内皮细胞间信息交流的分子机制是血管力学生物学的热点问题。其中,联合培养杯膜的不同孔径对生物大分子通透的影响是尚未解决的基础技术问题。沈宝荣等^[30]对细胞联合培养杯膜的孔径对血小板源性生长因子通透的影响进行了研究,为正确选用联合培养模型等提供了基础实验数据。

综上所述,细胞与分子力学的研究方兴未艾^[1],以定量化生物学研究为目标,以实验和理论及数值模拟为研究手段,将在生命科学和生物医学工程中发挥巨大作用。

致谢:感谢国家自然科学基金(10732050,10872115,11025208)资助,感谢龙勉教授对本述评手稿的阅读。

参考文献:

- [1] 龙勉. 细胞-分子生物力学:力学-生物学、力学-化学耦合[J]. 医用生物力学,2007,22(1):1-3.
Long M. Cellular and molecular biomechanics: Mechanobiological and mechanochemical coupling [J]. J Med Biomech, 2007,22(1):1-3.
- [2] Ji B, Bao G. Cell and molecular biomechanics: Perspectives and challenges [J]. Acta Mechanica Solida Sinica, 2011, 24,27-51.
- [3] Kasza KE, Rowat AC, Liu J, et al. The cell as a material [J]. Curr Opin Cell Biol, 2007, 19(1):101-107.
- [4] Gardel ML, Shin JH, MacKintosh FC, et al. Elastic behavior of cross-linked and bundled actin networks [J]. Science, 2004, 304(5675):1301-1305.
- [5] Jiang GY, Huang AH, Cai YF, Tanase M, Sheetz MP. Ri-

- gidity sensing at the leading edge through $\alpha(v)\beta(3)$ Integrins and RPTP α [J]. *Biophys J*, 2006, 90(5):1804-1809.
- [6] McGarry JP, Murphy BP, McHugh PE. Computational mechanics modelling of cell – substrate contact during cyclic substrate deformation [J]. *J Mech Phys Solid*, 2005, 53: 2597-2637.
- [7] Chen S, Gao H. Non-slipping adhesive contact of an elastic cylinder on stretched substrates [J]. *Proc Roy Soc A*, 2006, 462(2065):211-228.
- [8] Stamenovic D, Ingber DE. Models of cytoskeletal mechanics of adherent cells [J]. *Biomech Modell Mechanobiol*, 2002, 1(1):95-108.
- [9] Deshpande VS, McMeeking RM, Evans AG. A bio-chemo-mechanical model for cell contractility [J]. *PNAS*, 2006, 103(38):14015-14020.
- [10] Besser A, Schwarz US. Coupling biochemistry and mechanics in cell adhesion: A model for inhomogeneous stress fiber contraction [J]. *New J Phys*, 2007, 9(11):425.
- [11] Gautam M, Gojova A, Barakat AI. Flow-activated ion channels in vascular endothelium [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2006, 46(3):277-284.
- [12] Hudspeth AJ, Choe Y, Mehta AD, *et al.* Putting ion channels to work: Mechano-electrical transduction, adaptation, and amplification by hair cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(22):11765-11772.
- [13] Puklin-Faucher E, Sheetz MP. The mechanical integrin cycle [J]. *J Cell Sci*, 2009, 122(2):179-186.
- [14] Luo BH, Carman CV, Springer TA. Structural basis of integrin regulation and signaling [J]. *Annu Rev Immunol*, 2007, 25:619-647.
- [15] Kanchanawong P, Shtengel G, Pasapera AM, *et al.* Nanoscale architecture of integrin-based cell adhesions [J]. *Nature*, 2010, 468(7323):580-584.
- [16] Hytönen VP, Vogel V. How force might activate talin's vinculin binding sites; SMD reveals a structural mechanism [J]. *Plos Comput Biol*, 2008, 4(2):e24
- [17] Riveline D, Zamir E, Balaban NQ, *et al.* Focal contacts as mechanosensors: Externally applied local mechanical force induces growth of focal contacts by an mDia1-dependent and ROCK-independent mechanism [J]. *J Cell Biol*, 2001, 153(6):1175-1186.
- [18] Balaban NQ, Schwarz US, Riveline D, *et al.* Force and focal adhesion assembly: A close relationship studied using elastic micropatterned substrates [J]. *Nat Cell Biol*, 2001, 3(5):466-472.
- [19] Kaunas R, Nguyen P, Usami S, *et al.* From the cover: Cooperative effects of Rho and mechanical stretch on stress fiber organization [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102:15895-15900.
- [20] Neidlinger-Wilke C, Grood ES, Wang JHC, *et al.* Cell alignment is induced by cyclic changes in cell length: studies of cells grown in cyclically stretched substrates [J]. *J Orthop Res*, 2001, 19(2):286-293.
- [21] Jungbauer S, Gao H, Spatz JP, *et al.* Two characteristic regimes in frequency-dependent dynamic reorientation of fibroblasts on cyclically stretched substrates [J]. *Biophys J*, 2008, 95(7):3470-3478.
- [22] Liu B, Qu MJ, Qin KR, *et al.* Role of cyclic strain frequency in regulating the alignment of vascular smooth muscle cells in vitro [J]. *Biophys J*, 2008, 94(4):1497-1507.
- [23] Kong D, Ji B, Dai L. Stability of adhesion clusters and cell reorientation under lateral cyclic tension [J]. *Biophys J*, 2008, 95(8):4034-4044.
- [24] Kong D, Ji BH, Dai LH. Stabilizing to disruptive transition of focal adhesion response to mechanical forces [J]. *J Biomech*, 2010, 43(13):2524-2529.
- [25] Qian J, Wang J, Gao H. Lifetime and strength of adhesive molecular bond clusters between elastic media [J]. *Langmuir*, 2008, 24(4):1262-1270.
- [26] 展冬颖, 章燕, 龙勉. $\beta 2$ 整合素介导的人中性粒细胞在 ICAM-1 衬衬表面的铺展动力学 [J]. *医用生物力学*, 2011, 26(3):205-210.
- Zhan DY, Zhang Y, Long M. Spreading dynamics of $\beta 2$ integrin-expressed human neutrophils onto ICAM-1-immobilized substrates [J]. *J Med Biomech*, 2011, 26(3):205-210.
- [27] 黄艳, 樊瑜波. 剪切应力与心肌细胞裂解液联合诱导骨髓间充质干细胞心肌向分化的研究 [J]. *医用生物力学*, 2011, 26(3):211-216.
- Huang Y, Fan YB. Research on cardiomyogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells induced by shear stress combined with lysate of myocardial cells [J]. *J Med Biomech*, 2011, 26(3):211-216.
- [28] 袁琳, 宋关斌, 罗庆, 等. ERK 信号分子介导周期机械拉伸诱导的骨髓间充质干细胞增殖 [J]. *医用生物力学*, 2011, 26(3):217-224.
- Yuan L, Song GB, Luo Q, *et al.* Proliferation of bone marrow mesenchymal stem cells induced by cyclic mechanical stretch mediated with ERK signal molecules [J]. *J Med Biomech*, 2011, 26(3):217-224.
- [29] 李姗姗, 黄建永, 邓昊, 等. 高分辨率细胞牵引力频域反演技术 [J]. *医用生物力学*, 2011, 26(3):225-231.
- Li SS, Huang JY, Deng H, *et al.* high-resolution cellular traction force recovery in two-dimensional fourier domain [J]. *J Med Biomech*, 2011, 26(3):225-231.
- [30] 沈宝荣, 姜隽, 齐颖新, 等. 细胞联合培养杯膜的孔径对血小板源性生长因子通透的影响 [J]. *医用生物力学*, 2011, 26(3):232-239.
- Shen BR, Jiang J, Qi YX, *et al.* Effect from different sizes of co-culture inserts on the permeability of platelet-derived growth factor [J]. *J Med Biomech*, 2011, 26(3):232-239.