

文章编号: 1004-7220(2024)03-0387-06

# 空间微重力下细胞力学感知-传导的研究进展

田 然, 吴欣童, 孙联文

(北京航空航天大学 生物与医学工程学院; 生物力学与力生物学教育部重点实验室; 北京市生物医学工程高精尖创新中心, 北京 100191)

**摘要:**在重力场下,绝大多数细胞功能受到力学载荷的调控。空间微重力下细胞对力学载荷的响应能力在空间机体生理功能适应性变化中的作用不容忽视。细胞骨架被普遍认为是细胞感知重力变化及响应力学载荷的关键结构之一。本文总结了微重力下“细胞骨架-LINC 复合物-核纤层”这一细胞力学感知-传导途径变化及作用机制的研究进展,并对未来的研究工作进行展望。

**关键词:** 空间微重力; 细胞骨架; 力学感知; 力学传导

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2024.03.002

## Research Progress of Cellular Mechanoperception & Mechanotransmission under Space Microgravity

TIAN Ran, WU Xintong, SUN Lianwen

(School of Biological Science and Medical Engineering; Key Laboratory for Biomechanics and Mechanobiology of Ministry of Education; Beijing Advanced Innovation Center for Biomedical Engineering, Beihang University, Beijing 100191, China)

**Abstract:** On the earth, the majority of cellular functions are regulated by mechanical loads. The effects of cell response to mechanical loads under microgravity on the adaptive changes of physiological functions in space cannot be ignored. The cytoskeleton is widely considered as one of the key structures through which cells sense gravity variation and respond to mechanical loads. In this review, the research progress on the changes and mechanisms of the ‘cytoskeleton-LINC complex-nuclear lamina’ pathway in cellular mechanoperception and mechanotransmission under microgravity is summarized, and the future research is prospected.

**Key words:** space microgravity; cytoskeleton; mechanoperception; mechanotransmission

地球上的生命始终处于重力下生长发育,空间微重力环境对机体产生的“不利”影响是人类长期驻留深空的巨大挑战。长期微重力或超重引起的机体功能变化往往是由作为生命结构和功能基本单位的细胞功能改变引起。空间在轨细胞实验显示,包括成骨细胞、破骨细胞、成纤维细胞、内皮细胞、心肌细胞、巨噬细胞、平滑肌细胞、神经元、干细胞等在内的数十种细胞均能响应微重力,细胞的形态、增殖、分化、凋亡、黏附、迁移、细胞信号通路、基

因表达等都会发生变化<sup>[1-2]</sup>。另一方面,重力场下,绝大多数细胞功能受到力学载荷(流体剪切、牵张、压力等)的调控。微重力下细胞对力学载荷的响应在生理功能的适应性改变中也应起着重要作用。因此,关注微重力下细胞对力学载荷的响应能力的变化及机制,可为解决航天员的防护难题提供新的理论和方法。例如,将在地面对抗废用性骨丢失的运动锻炼方法用于空间的效果不理想,有可能是由于骨组织细胞力学敏感性下降导致。因此,如何提

收稿日期:2024-06-15; 修回日期:2024-06-18

基金项目:国家自然科学基金项目(11972068,11472033,10872024)

通信作者:孙联文,教授,博士生导师,E-mail: sunlw@buaa.edu.cn

高细胞对力学载荷的响应,或许能为对抗失重性骨丢失提供一个新思路<sup>[3]</sup>。

目前,细胞骨架被普遍认为是细胞感知重力变化的关键结构<sup>[4-7]</sup>。同时,其在细胞响应力学载荷中也起着重要作用。细胞骨架可将胞外力学信号远距离传至细胞核,直接影响基因转录和蛋白合成。预应力在这种力传导中也起着重要作用,对细胞施加的力学载荷可通过整合素、细胞骨架直达细胞核,引起核仁应变,该应变与细胞预应力呈正相关<sup>[8-9]</sup>。

## 1 微重力对细胞骨架-LINC 复合物-核纤层的影响

### 1.1 微重力对细胞骨架的影响

在我国神舟、实践、天舟系列任务,以及美国航空航天局(NASA)、俄罗斯联邦航天局(Roscosmos)、加拿大航天局(CSA)、欧洲宇航局(ESA)、日本宇宙航空研究开发机构(JAXA)开展的多项空间细胞学研究中,细胞骨架的结构变化常被作为指征空间微重力下细胞功能变化的重要指标。本课题组先前总结了空间飞行对细胞骨架及相关功能的影响<sup>[10]</sup>。本文主要对空间飞行中细胞骨架结构的变化进行简要总结。

**1.1.1 骨组织细胞** 成骨细胞是目前已开展的空间细胞实验中关注最多的一种细胞。尽管各研究中细胞经历的空间微重力时长不同,检测的成骨指标各异,但共同的结论是成骨细胞形态改变,细胞骨架重排以及黏着斑减少。STS-76 搭载小鼠成骨细胞 MC3T3-E1 空间飞行 29 h 后,细胞微丝呈现拉伸变长的趋势、细胞核变长<sup>[11]</sup>;Foton11/12 科学卫星搭载大鼠成骨细胞 ROS 17/2.8 经历 2~4 d 飞行后,细胞微丝和黏着斑发生解聚<sup>[12]</sup>;Foton M3 卫星搭载的大鼠颅骨成骨细胞经历 5 d 空间飞行后,应力纤维变细,微管变短、弯曲,黏着斑数量减少<sup>[13]</sup>;STS-65 搭载大鼠骨髓成骨细胞飞行 4~5 d 后,微管组成蛋白  $\alpha$ -Tubulin 的 mRNA 水平下降了 50%<sup>[2]</sup>。

**1.1.2 肌肉组织细胞** 空间实验主要集中在成肌细胞,特别是以细胞骨架动态重排为基础的细胞融合过程<sup>[14]</sup>。STS-45 搭载大鼠成肌细胞 L8 飞行 7~10 d 后,成肌细胞不能融合和分化成肌管(myotube)<sup>[15]</sup>。我国神舟 10 号飞船上搭载的成肌细胞 C2C12 飞行 96 h 后,成肌特异性中间丝骨架结

蛋白 Desmin 阳性的细胞减少,肌管融合率较正常重力下显著减少<sup>[16]</sup>。

**1.1.3 血管组织细胞** 我国实践-10 号上培养的血管内皮细胞 EA.hy 926 飞行 3 d 和 10 d 后,微丝、微管蛋白减少,中间丝波形蛋白增多,细胞膜下出现微丝的聚集,核周出现中间丝的聚集<sup>[17]</sup>。联盟号 TMA-11 上搭载的人脐静脉内皮细胞飞行 12 d 后,微管在细胞边缘集中<sup>[18]</sup>。近期在国际空间站培养心血管前体细胞 12 d 后,细胞骨架相关蛋白,包括波形蛋白基因 vim、结蛋白基因 des、核纤层蛋白基因 lmnb/a 等表达上调,细胞力学传导相关的通路 YAP1-hippo 基因表达下调,Wnt/calcium 通路上调<sup>[19]</sup>。

**1.1.4 免疫组织细胞** STS-76 任务中 T 细胞空间飞行 4 h 后,微管的纤维结构弥散,微管组织中心变得不清晰<sup>[7]</sup>。Maxus 2 飞行中的 T 细胞的细胞骨架重塑,出现较多的束状中间丝<sup>[20]</sup>。在国际空间站(Kubik Bio 1 项目)单核细胞 J-111 飞行 24 h 后,微丝 F-actin 的荧光密度下降、呈现向细胞边缘的分布趋势;微管结构解聚、核周微管变致密,且在细胞膜附近出现了短小的、树枝状微管;黏着斑蛋白伴随着微丝结构,在细胞膜下聚集<sup>[21]</sup>。

**1.1.5 干细胞** 在国际空间站(“Stroma-2”研究项目)培养骨髓间充质干细胞 9 d 后,骨架相关基因下调,科学家认为细胞骨架的解聚可能是骨髓间充质干细胞神经向分化的初始诱因<sup>[2,23]</sup>。神经干细胞经由 SpaceX-16 上行至国际空间站,微重力环境下培养 39.6 d 后,细胞的微管蛋白表达降低,中间丝 Nestin 表达增加<sup>[24]</sup>。

### 1.2 微重力对 LINC 复合物-核纤层的影响

LINC 复合物是细胞核和周围细胞骨架之间的桥梁,它将核纤层蛋白(Lamin) A/C 网络与细胞骨架连接起来,对细胞分化和功能具有重要的调节作用<sup>[25]</sup>。Touchstone 等<sup>[26]</sup>研究发现,模拟微重力效应下骨髓间充质干细胞的 LINC 复合物(Sun2 和 Nesprin2)和核纤层蛋白(Lamin A/C、Lamin B1)的表达和蛋白水平均降低。Neelam 等<sup>[27]</sup>研究显示,模拟微重力效应下乳腺上皮细胞中间丝角蛋白等的表达变化依赖于完整的 LINC 复合物。正常重力下,骨髓间充质干细胞中的 Lamin A/C 主要分布在细胞核顶部区域,在模拟微重力效应下其同时也分布在基底侧,这一变化可能是细胞骨架的空间重组

造成<sup>[28]</sup>。重力改变导致细胞所受力学载荷的变化可能通过 LINC 复合物来调节细胞核形状和基因表达模式,特别是与细胞骨架、细胞黏附和细胞其他机械特征相关的基因<sup>[27]</sup>。

上述研究结果提示,微重力下“细胞骨架-LINC 复合物-核纤层”这一力传导途径中的结构发生了变化,进而影响细胞对力学载荷的响应能力。

## 2 微重力下细胞对力学载荷的响应

虽然有关微重力对细胞结构和功能的影响研究很多,但关于微重力下细胞力学响应能力如何变化的报道极其有限,包括地面模拟微重力效应和真实微重力条件下的研究。2007年, Bacabac 等<sup>[29]</sup>报道了在空间飞行实验中对搭载的原代骨细胞施加脉动剪切应力,但遗憾的是由于硬件原因,并没有获得有效的空间实验组数据。2024年,在国际空间站对成骨细胞施加压力后,转录调控因子 YAP 表达水平的增高显著低于地面加压组<sup>[30]</sup>,提示微重力下细胞对力学载荷的响应能力有所下降。

本课题组多年来一直聚焦模拟微重力效应下骨细胞对流体剪切应力的响应。实验结果显示,模拟微重力效应下,流体剪切诱导的应力纤维形成被显著抑制,NO 和 PGE2 等力学敏感因子低于正常重力剪切组<sup>[31]</sup>。张舒等<sup>[32]</sup>研究发现,模拟微重力效应下剪切应力诱导的成骨细胞 PGE2 的分泌显著性下降。Thompson 等<sup>[33]</sup>研究显示,加载高频低幅振动可引起骨髓间充质干细胞的 YAP 入核,但模拟微重力效应组细胞的 YAP 入核显著低于正常重力组。上述结果提示,模拟微重力效应下,细胞对力学载荷的响应能力也有所下降。

需要指出的是,细胞在空间中受力情况的变化十分复杂。微重力下体内静水压的改变会影响细胞的受力状况。

## 3 细胞骨架在微重力下细胞力学感知-传导改变中的作用机制

### 3.1 细胞“内-外力平衡”变化响应(微)重力

1993年, Ingber<sup>[34]</sup>提出细胞骨架的“张力整合”或“张拉整合”模型,认为细胞骨架是一个具有预应力的张拉结构,即细胞骨架系统中的微丝与中间丝结构受到拉力,为了与之平衡,微管受到压力。

2005年, Wang 等<sup>[35]</sup>提出细胞内力的“长距离传播”,同样强调了微丝骨架预应力的关键作用。预应力的存在使细胞保持“紧张状态”(类似于为了对抗重力维持直立姿势肌肉保持肌紧张),与细胞的力学性能密切相关。例如细胞预应力减小时,细胞刚度随之减小<sup>[36]</sup>。在血管内皮细胞中,通过肌球蛋白抑制剂降低细胞骨架预应力,可阻断血管内皮生长因子(VEGF)介导的 eNOs 激活与 NO 分泌<sup>[37]</sup>。此外,细胞骨架系统可感受基质刚度并调节预应力<sup>[38]</sup>。

在重力下,细胞“外”力(包括静水压、基质刚度)与细胞“内”力(预应力)处于平衡状态。微重力条件下,静水压的消失打破了细胞内-外力平衡,“细胞骨架力”发生改变以获得新的细胞“内-外力平衡”稳态,通过这种方式几乎所有类型的细胞都能感知重力的变化<sup>[10]</sup>。

### 3.2 静水压对细胞骨架及力学感知-传导的影响

细胞可通过调节细胞骨架来适应静水压,进而调控多种细胞功能<sup>[39-41]</sup>。2007年, Myers 等<sup>[42]</sup>提出基于张力整合模型的细胞静水压感受机制。成骨细胞、骨髓间充质干细胞和内皮细胞在静水压下肌动蛋白应力纤维的分布、密度和长度会发生改变<sup>[43-46]</sup>。对 MG-63 细胞施加静水压后,  $\alpha$ -tubulin、肌动蛋白和波形蛋白解聚<sup>[47]</sup>。当内皮细胞被施加静水压时,细胞表现出明显的伸长和随机取向,皮层变硬,同时产生位于中心的致密应力纤维<sup>[48-49]</sup>。对肾上皮细胞 A6 施加静水压,紧密连接相关蛋白 Claudin-1 不再定位于细胞外侧表面,肌动蛋白丝密度显著降低<sup>[50]</sup>。上皮细胞 BSC-1 在被施加高强度静水压后,微管和应力纤维解聚,细胞变圆<sup>[51]</sup>。高强度静水压作用下的微管破坏,可能导致软骨细胞基质合成减少<sup>[52]</sup>。在对滑膜成纤维细胞施加静水压 12 h 后,细胞肌动蛋白变长,应力纤维增多<sup>[53]</sup>。在 7.98 kPa 压力下培养人小梁网细胞 24 h,发现其细胞骨架塌陷,肌动蛋白丝束消失<sup>[54]</sup>。

进一步,静水压可调控细胞中包括转录辅助因子 YAP 和 TAZ 蛋白表达在内的各种细胞功能<sup>[55]</sup>。Zhou 等<sup>[56]</sup>研究发现,骨髓间充质干细胞 Piezo1 离子通道响应静水压刺激,激活 YAP1,从而促进骨髓间充质干细胞的成骨向分化。该结果与 Sugimoto 等<sup>[57]</sup>的研究结果一致,即静水压激活了骨髓间充质干细胞的 Piezo1,促进 BMP2 表达和细胞的成骨向

分化。MAKI 等<sup>[58]</sup>研究发现,静水压减少了细胞核内 H3K9 阳性的异染色质。此外,静水压可抑制整合素蛋白的表达<sup>[40]</sup>,从而影响力向细胞外基质的传递。静水压还可增强流体剪切力对骨髓间充质干细胞成骨分化的促进作用<sup>[56]</sup>。这些结果表明,静水压影响了细胞的力学敏感性。

目前的研究主要将静水压作为一种力学刺激,探究其对细胞的影响,尚缺乏微重力下静水压在细胞力学感知-传导中的作用研究。

## 4 展望

细胞骨架赋予细胞的预应力,是细胞响应力学刺激的初始状态,而细胞预应力状况在不同重力场不同,从而导致了细胞对力学刺激响应发生变化。然而,细胞对于力学环境的响应和细胞力学传导并不是由单一、独立的结构或信号通路完成,而是涉及众多复杂因素的精准协调和综合作用,包括胞外基质-基质/细胞连接结构-胞间连接-跨膜蛋白-细胞质膜-细胞骨架-细胞核<sup>[59-60]</sup>,以及其中交错复杂的信号通路网络<sup>[61-62]</sup>。目前,越来越多的细胞结构,例如细胞表面的初级纤毛<sup>[63-64]</sup>、膜骨架 Spectrin<sup>[65]</sup>、核纤层 LaminA/C<sup>[66]</sup>、微丝与微管骨架交联蛋白 MACF1<sup>[67]</sup>等已被证实在细胞的力学感知与传导过程中起着重要作用。这些特殊的结构与微丝、微管在结构与功能上紧密联系,组成了复杂、多层次的细胞骨架系统<sup>[68]</sup>。因此,开展相关的系统深入研究将有助于阐明细胞响应重力变化的机制。进一步,在空间如何维持细胞力学感知-传导能力(如增加静水压)的相关研究,将为寻求空间航天员健康防护措施提供新的思路和线索。

**利益冲突声明:**无。

**作者贡献声明:**田然负责文献搜集整理,初稿撰写;吴欣童参与文献搜集整理,论文撰写;孙联文负责论文设计、撰写和修改。

## 参考文献:

[ 1 ] GRIMM D, WISE P, LEBERT M, *et al.* How and why does the proteome respond to microgravity? [ J ]. *Expert Rev Proteomics*, 2011, 8(1): 13-27.

[ 2 ] KUMEI Y, MORITA S, KATANO H, *et al.* Microgravity signal ensnarls cell adhesion, cytoskeleton, and matrix proteins of rat osteoblasts: Osteopontin, CD44,

osteonectin, and alpha-tubulin [ J ]. *Ann N Y Acad Sci*, 2006(1090): 311-317.

[ 3 ] LUAN H, HUANG Y, LI J, *et al.* Effect of local vibration and passive exercise on the hormones and neurotransmitters of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in hindlimb unloading rats [ J ]. *Microgravity Sci Tec*, 2018, 30(4): 483-489.

[ 4 ] INGBER D. How cells (might) sense microgravity [ J ]. *FASEB J*, 1999, 13(Suppl): S3-15.

[ 5 ] VORSELEN D, ROOS WH, MACKINTOSH FC, *et al.* The role of the cytoskeleton in sensing changes in gravity by nonspecialized cells [ J ]. *FASEB J*, 2014, 28(2): 536-47.

[ 6 ] HUGHES-FULFORD M. Function of the cytoskeleton in gravisensing during spaceflight [ J ]. *Adv Space Res*, 2003, 32(8): 1585-1593.

[ 7 ] LEWIS ML, REYNOLDS JL, CUBANO LA, *et al.* Spaceflight alters microtubules and increases apoptosis in human lymphocytes (Jurkat) [ J ]. *FASEB J*, 1998, 12(11): 1007-18.

[ 8 ] NA S, COLLIN O, CHOWDHURY F, *et al.* Rapid signal transduction in living cells is a unique feature of mechanotransduction [ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(18): 6626-6631.

[ 9 ] HU S, CHEN J, BUTLER JP, *et al.* Prestress mediates force propagation into the nucleus [ J ]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 329(2): 423-428.

[ 10 ] WU XT, YANG X, TIAN R, *et al.* Cells respond to space microgravity through cytoskeleton reorganization [ J ]. *FASEB J*, 2022, 36(2): e22114.

[ 11 ] HUGHES-FULFORD M, LEWIS ML. Effects of microgravity on osteoblast growth activation [ J ]. *Exp Cell Res*, 1996, 224(1): 103.

[ 12 ] GUIGNANDON A. Cell cycling determines integrin-mediated adhesion in osteoblastic ROS 17/2.8 cells exposed to space-related conditions [ J ]. *FASEB J*, 2001, 15(11): 2036-2038.

[ 13 ] NABAVI N, KHANDANI A, CAMIRAND A, *et al.* Effects of microgravity on osteoclast bone resorption and osteoblast cytoskeletal organization and adhesion [ J ]. *Bone*, 2011, 49(5): 965-974.

[ 14 ] SAMPATH S, SAMPATH SC, MILLAY DP. Myoblast fusion confusion: The resolution begins [ J ]. *Skeletal muscle*, 2018, 8(1): 3.

[ 15 ] KULESH DA, ANDERSON LH, WILSON B, *et al.* Space shuttle flight (STS-45) of L8 myoblast cells results in the isolation of a nonfusing cell line variant [ J ]. *J Cell Biochem*, 1994, 55(4): 530-544.

[ 16 ] 刘红菊, 贺健, 李景龙, 等. "神舟10号"空间飞行对骨骼肌 C2C12 成肌细胞可塑性的影响 [ J ]. *航天医学与医学工程*, 2016, 29(6): 391-395.

- [17] NING L, CHENGZHI W, SHUJIN S, *et al.* Microgravity-induced alterations of inflammation-related mechanotransduction in endothelial cells on Board SJ-10 satellite [J]. *Front Physiol*, 2018(9): 1025.
- [18] KAPITONOVA MY, MUID S, FROEMMING GR, *et al.* Real space flight travel is associated with ultrastructural changes, cytoskeletal disruption and premature senescence of HUVEC [J]. *Malays J Pathol*, 2012, 34(2): 103-113.
- [19] BAIJO J, MARTINEZ AF, SILVA I, *et al.* Cardiovascular progenitor cells cultured aboard the International Space Station exhibit altered developmental and functional properties [J]. *NPJ Microgravity*, 2018(4): 13.
- [20] SCIOLA L, COGOLI-GREUTER M, COGOLI A, *et al.* Influence of microgravity on mitogen binding and cytoskeleton in Jurkat cells [J]. *Adv Space Res*, 1999, 24(6): 801-805.
- [21] MELONI MA, GALLERI G, PANI G, *et al.* Space flight affects motility and cytoskeletal structures in human monocyte cell line J-111 [J]. *Cytoskeleton*, 2011, 68(2): 125-137.
- [22] MONTICONE M, LIU Y, PUJIC N, *et al.* Activation of nervous system development genes in bone marrow derived mesenchymal stem cells following spaceflight exposure [J]. *J Cell Biochem*, 2010, 111(2): 442-452.
- [23] NEUHUBER B, GALLO G, HOWARD L, *et al.* Reevaluation of *in vitro* differentiation protocols for bone marrow stromal cells: Disruption of actin cytoskeleton induces rapid morphological changes and mimics neuronal phenotype [J]. *J Neurosci Res*, 2004, 77(2): 192-204.
- [24] SHAKA S, CARPO N, TRAN V, *et al.* Space microgravity alters neural stem cell division: Implications for brain cancer research on earth and in space [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22): 14320.
- [25] UZER G, RUBIN CT, RUBIN J. Cell mechanosensitivity is enabled by the LINC nuclear complex [J]. *Curr Mol Biol Rep*, 2016, 2(1): 36-47.
- [26] TOUCHSTONE H, BRYD R, LOISATE S, *et al.* Recovery of stem cell proliferation by low intensity vibration under simulated microgravity requires LINC complex [J]. *NPJ Microgravity*, 2019(5): 11.
- [27] NEELAM S, RICHARDSON B, BARKER R, *et al.* Changes in nuclear shape and gene expression in response to simulated microgravity are LINC complex-dependent [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18): 6762.
- [28] KOAYKUL C, KIM MH, KAWAHARA Y, *et al.* Alterations in nuclear lamina and the cytoskeleton of bone marrow-derived human mesenchymal stem cells cultured under simulated microgravity conditions [J]. *Stem Cells Dev*, 2019, 28(17): 1167-1176.
- [29] BACABAC RG, VAN LOON JJWA, DE BLIECK-HOGERVORST JMA, *et al.* Microgravity and bone cell mechanosensitivity: FLOW experiment during the DELTA mission [J]. *Microgravity Sci Tec*, 2007, 19(5): 133-137.
- [30] WUBSHET NH, CAI G, CHEN SJ, *et al.* Cellular mechanotransduction of human osteoblasts in microgravity [J]. *NPJ Microgravity*, 2024, 10(1): 35.
- [31] YANG X, SUN LW, WU XT, *et al.* Effect of simulated microgravity on osteocytes responding to fluid shear stress [J]. *Acta Astronautica*, 2013(84): 237-243.
- [32] 张舒, 吴兴裕, 李莹辉, 等. 不同重力环境对流体剪切应力致成骨细胞前列腺素 E2 分泌的影响 [J]. *中华航空航天医学杂志*, 2000(4): 249.
- [33] THOMPSON M, WOODS K, NEWBERG J, *et al.* Low-intensity vibration restores nuclear YAP levels and acute YAP nuclear shuttling in mesenchymal stem cells subjected to simulated microgravity [J]. *NPJ Microgravity*, 2020, 6(1): 35.
- [34] INGBER DE. Cellular tensegrity: Defining new rules of biological design that govern the cytoskeleton [J]. *J Cell Sci*, 1993, 104 ( Pt 3): 613-627.
- [35] WANG N, SUO Z. Long-distance propagation of forces in a cell [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 328(4): 1133-1138.
- [36] ZHANG G, CHANG Y, FAN N, *et al.* Study of the effect of cell prestress on the cell membrane penetration behavior by atomic force microscopy [J]. *Micromachines*, 2023, 14(2): 397.
- [37] BHATTACHARYYA A, BARBEE KA. Vascular endothelial cell morphology and alignment regulate VEGF-induced endothelial nitric oxide synthase activation [J/OL]. *Cytoskeleton*, 2024, doi: 10.1002/cm.21872.
- [38] MITROSSILIS D, FOUCHARD J, GUIROY A, *et al.* Single-cell response to stiffness exhibits muscle-like behavior [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(43): 18243-18248.
- [39] KAO YC, CHEN ZH, WANG WY, *et al.* Hydrostatic pressure promotes migration and filamin-A activation in fibroblasts with increased p38 phosphorylation and TGF- $\beta$  production [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021(568): 15-22.
- [40] SCHWARTZ EA, BIZIOS R, MEDOW MS, *et al.* Exposure of human vascular endothelial cells to sustained hydrostatic pressure stimulates proliferation. Involvement of the  $\alpha$ V integrins [J]. *Circ Res*, 1999, 84(3): 315-322.
- [41] SHIN HY, GERRITSEN ME, BIZIOS R. Regulation of endothelial cell proliferation and apoptosis by cyclic pressure [J]. *Ann Biomed Eng*, 2002, 30(3): 297-304.
- [42] MYERS KA, RATTNER JB, SHRIVE NG, *et al.* Hydrostatic pressure sensation in cells: Integration into the tensegrity model [J]. *Biochem Cell Biol*, 2007, 85(5):

- 543-551.
- [43] MARTIN JS, BROWN LS, HABERSTROH KM. Microfilaments are involved in renal cell responses to sustained hydrostatic pressure [J]. *J Urol*, 2005, 173(4): 1410-1417.
- [44] MÜLLER-MARSCHHAUSEN K, WASCHKE J, DRENCKHAHN D. Physiological hydrostatic pressure protects endothelial monolayer integrity [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2008, 294(1): C324-32.
- [45] SALWEN SA, SZAROWSKI DH, TURNER JN, *et al.* Three-dimensional changes of the cytoskeleton of vascular endothelial cells exposed to sustained hydrostatic pressure [J]. *Med Biol Eng Comput*, 1998, 36(4): 520-527.
- [46] THOUMINE O, NEREM RM, GIRARD PR. Oscillatory shear stress and hydrostatic pressure modulate cell-matrix attachment proteins in cultured endothelial cells [J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 1995, 31(1): 45-54.
- [47] HASKIN C, CAMERON I, ATHANASIOU K. Physiological levels of hydrostatic pressure alter morphology and organization of cytoskeletal and adhesion proteins in MG-63 osteosarcoma cells [J]. *Biochem Cell Biol*, 1993, 71(1-2): 27-35.
- [48] PRYSTOPIUK V, FELLS B, SIMON CS, *et al.* A two-phase response of endothelial cells to hydrostatic pressure [J]. *J Cell Sci*, 2018, 131(12): jcs206920.
- [49] SATO M, OHASHI T. Biorheological views of endothelial cell responses to mechanical stimuli [J]. *Biorheology*, 2005, 42(6): 421-441.
- [50] TOKUDA S, MIYAZAKI H, NAKAJIMA K, *et al.* Hydrostatic pressure regulates tight junctions, actin cytoskeleton and transcellular ion transport [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 390(4): 1315-1321.
- [51] BOURNS B, FRANKLIN S, CASSIMERIS L, *et al.* High hydrostatic pressure effects *in vivo*: Changes in cell morphology, microtubule assembly, and actin organization [J]. *Cell Motil Cytoskeleton*, 1988, 10(3): 380-390.
- [52] JORTIKKA MO, PARKKINEN JJ, INKINEN RI, *et al.* The role of microtubules in the regulation of proteoglycan synthesis in chondrocytes under hydrostatic pressure [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2000, 374(2): 172-180.
- [53] WU MJ, GU ZY, SUN W. Effects of hydrostatic pressure on cytoskeleton and BMP-2, TGF-beta, SOX-9 production in rat temporomandibular synovial fibroblasts [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008, 16(1): 41-47.
- [54] YANG X, LIU B, BAI Y, *et al.* Elevated pressure downregulates ZO-1 expression and disrupts cytoskeleton and focal adhesion in human trabecular meshwork cells [J]. *Mol Vis*, 2011(17): 2978-2985.
- [55] ZOI I, GARGALIONIS AN, PAPAVALASSIOU KA, *et al.* Polycystin-1 and hydrostatic pressure are implicated in glioblastoma pathogenesis *in vitro* [J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(5): 1699-709.
- [56] ZHOU Y, GUO P, JIN Z, *et al.* Fluid shear force and hydrostatic pressure jointly promote osteogenic differentiation of BMSCs by activating YAP1 and NFAT2 [J]. *Biotechnol J*, 2024, 19(4): e2300714.
- [57] SUGIMOTO A, MIYAZAKI A, KAWARABAYASHI K, *et al.* Piezo type mechanosensitive ion channel component 1 functions as a regulator of the cell fate determination of mesenchymal stem cells [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 17696.
- [58] MAKI K, NAVA MM, VILLENEUVE C, *et al.* Hydrostatic pressure prevents chondrocyte differentiation through heterochromatin remodeling [J]. *J Cell Sci*, 2021, 134(2): jcs247643.
- [59] MASIELLO MG, VERNA R, CUCINA A, *et al.* Physical constraints in cell fate specification. A case in point: Microgravity and phenotypes differentiation [J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2018(134): 55-67.
- [60] INGBER DE. Cellular mechanotransduction: Putting all the pieces together again [J]. *FASEB J*, 2006, 20(7): 811-827.
- [61] THOMPSON WR, RUBIN CT, RUBIN J. Mechanical regulation of signaling pathways in bone [J]. *Gene*, 2012, 503(2): 179-193.
- [62] DOGTEROM M, KOENDERINK GH. Actin-microtubule crosstalk in cell biology [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(1): 38-54.
- [63] SHI W, ZHANG Y, CHEN K, *et al.* Primary cilia act as microgravity sensors by depolymerizing microtubules to inhibit osteoblastic differentiation and mineralization [J]. *Bone*, 2020(136): 115346.
- [64] DING D, YANG X, LUAN HQ, *et al.* The microgravity induces the ciliary shortening and an increased ratio of anterograde/retrograde intraflagellar transport of osteocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 530(1): 167-172.
- [65] WU XT, SUN LW, YANG X, *et al.* The potential role of spectrin network in the mechanotransduction of MLO-Y4 osteocytes [J]. *Sci Rep*, 2017(7): 40940.
- [66] BAO H, LI HP, SHI Q, *et al.* Lamin A/C negatively regulated by miR-124-3p modulates apoptosis of vascular smooth muscle cells during cyclic stretch application in rats [J]. *Acta Physiol*, 2020, 228(3): e13374.
- [67] HU L, YIN C, CHEN D, *et al.* MACF1 promotes osteoblast differentiation by sequestering repressors in cytoplasm [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(7): 2160-2178.
- [68] GOULD NR, TORRE OM, LESER JM, *et al.* The cytoskeleton and connected elements in bone cell mechano-transduction [J]. *Bone*, 2021(149): 115971.