

文章编号:1004-7220(2011)03-0193-08

· 专家论坛 ·

细胞骨架的普遍性动力学行为

邓林红, 陈 诚

(重庆大学 生物工程学院, 生物流变学科学与技术教育部重点实验室, 重庆 400044)

摘要: 黏附细胞的细胞骨架是自然界中最为复杂的软体材料,他由上百种蛋白质构成,不同蛋白质之间存在相互作用,蛋白质分子聚合成链并团聚成致密的网络结构。细胞骨架的化学与物理结构如此复杂,理解其动力学行为自然具有巨大的挑战性,并且需要生物学、化学、物理学、生理学等多学科共同努力。近年来,关于细胞骨架动力学的研究已经成为了新的热点,并正在逐步揭示出一些重要的细胞骨架动力学行为规律。例如,细胞骨架是远离热力学平衡状态的物理系统,内部结构存在显著的预应力,流变学行为与时间尺度无关,在短暂拉伸后会迅速流态化等。这些行为规律很可能对于细胞的许多重要功能,如黏附、迁移、分化等,发挥重要的调控甚至决定作用,进而参与相关疾病的病理生物学过程。这篇综述里将简要地介绍上述若干细胞骨架动力学行为,分析和讨论相关的研究结果及其重要意义。

关键词: 细胞骨架; 流变学; 动力学; 流态化; 应力; 蛋白质

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

Universal dynamics behaviors of the cytoskeleton

DENG Lin-hong, CHEN Cheng (*Key Laboratory of Biorheological Science and Technology, Ministry of Education, Bioengineering College, Chongqing University, Chongqing, 400044, China*)

Abstract: The cytoskeleton of the adherent cell is probably the most complex soft matter in nature. It is composed of hundreds of different proteins that not only interact with each other but also polymerize into long chains and ultimately form a dense network structure. To understand the dynamics of such a complex structure is obviously a great challenge, requiring the joint efforts of multiple disciplines including but not limited to biology, chemistry, physics and physiology. Recently, some important features of the cytoskeleton dynamics have been revealed. For example, the cytoskeleton is far from thermodynamic equilibrium, markedly prestressed, rheologically scale-free, and fluidizes in response to a transient stretch. These dynamics behaviors of the cytoskeleton may play important or even determinant roles in many important cell functions such as adhesion, migration and differentiation, and thus further participate in the pathophysiological processes. In this review, we will briefly introduce these dynamics behaviors, describe the results from corresponding studies, and discuss their important implications.

Key words: Cytoskeleton; Rheology; Dynamics; Fluidization; Stress; Proteins

作为生命基本构件的细胞,不仅其构造十分复杂,其功能更是十分奇妙,并存在大量令人费解之谜。过去很长时期,还原主义方法(reductionist approach)一直占据细胞生物学研究的主要地位。这

种方法对于解析细胞的物质结构,包括细胞膜与细胞内骨架系统的物质基础,细胞各结构间的化学信号的传导和调控等有着不可替代的作用。但是,近年来的研究也逐渐表明仅仅采用传统还原主义方法

收稿日期:2011-03-28; 修回日期:2011-04-25

基金项目:国家自然科学基金资助项目(3006257,30770529)。

作者简介:邓林红,男,博士,“长江学者”特聘教授,重庆大学生物工程学院教授,重庆大学“985工程”生物流变学与基因调控新技术研究院院长,生物流变科学与技术教育部重点实验室主任。哈佛大学公共卫生学院客座科学家,纽约科学院会员,中国生物材料学会会员等。

E-mail: denglh@cqu.edu.cn.

是不能完全揭示细胞功能的所有谜团的,许多重要的问题可能需要引入解决现代物理学问题的思路才能解决^[1]。

以黏附细胞骨架为例,绝大部分黏附细胞内部存在由肌动蛋白纤丝、中间纤丝和微管共同构成的聚合物网络——细胞骨架。细胞骨架使得细胞在自发和/或外力作用下运动与变形时依然能够保持其形状和结构的稳定性^[2-7]。而许多疾病的病理特征,如哮喘病的气道过度收缩、动脉血管硬化、癌细胞扩散等都与细胞骨架在收缩、变形和响应外应力等物理过程中的异常行为有潜在的联系^[8-12]。

从还原论的角度来看,细胞骨架是由各种骨架蛋白聚合长链及其捆绑蛋白、运动蛋白等构成的具

有主动性的半柔性纤维网络。这种主动的纤维网络进而被组装进柔性的细胞膜内,并通过跨膜蛋白与细胞外环境连接并感知外环境的变化,如图1(a)、(b)所示^[13]。关于主动的半柔性聚合物纤维网络的动力学行为特征和规律都已在实验和理论模型方面得到了较好的描述和解释^[14-15]。但是,这些研究的结果对于解释真实细胞骨架的力学行为是极为有限的。因为上述研究中的聚合物纤维网络都被假定为稀疏的物理系统,这与真实细胞中的情况有很大不同。真实细胞内部是一个十分拥挤的物理和化学空间,蛋白质分子含量高达40%以上,分子之间仅有几个纳米的物理空间距离,如图1(c)所示^[16]。

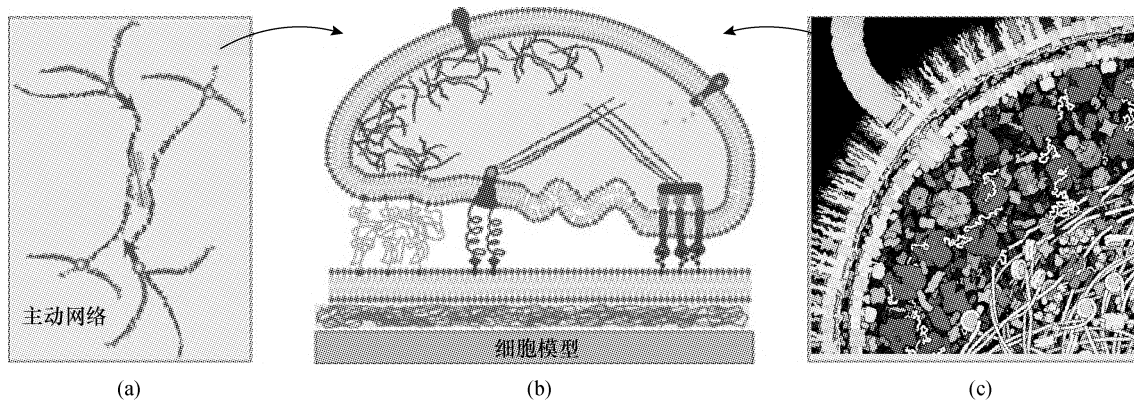


图1 细胞骨架结构模型^[13,16] (a) 肌动蛋白纤维(长链)、交联蛋白(圆点)和运动蛋白束(齿状条)构成的主动网络;(b) 主动网络被组装进双极脂质细胞膜形成细胞骨架结构,并通过跨膜蛋白与细胞外环境连接和感受来自细胞外部的物理信号,从而实现细胞的主动控制;(c) 细胞内蛋白实际是高度致密和拥挤的,蛋白质分子间的自由空间非常小(< 10 nm)

Fig. 1 Structural model of the cytoskeleton^[13, 16]

即使在无生命的软体材料世界中,如此拥挤致密的胶体物质的力学行为已经是极为复杂的。作为有生命的细胞骨架的力学性质更有其特殊性,因为他与细胞的生理学功能联系在了一起^[17]。作为细胞的主要结构,他同时也起到非常关键的生物化学作用^[18]。例如,细胞骨架蛋白纤维交联的解折叠既是一个物理过程,同时也会触发相应的生物化学信号^[19-20]。细胞内蛋白质的致密限制了分子的扩散以及细胞质内的各种细胞器,从而影响细胞内化学反应的速率^[21-22]。因此,理解细胞骨架动力学不仅需要理解细胞如何变形和重构,而且需要掌握外部应力如何触发生物信号并下行调节细胞功能。构建

一个如此复杂综合的框架来理解细胞动力学是一个十分艰巨的任务,不仅需要传统的生物学、化学、物理学等多学科的融会、交叉,更可能需要在实验技术和方法,以及理论框架方面的创新。

尽管细胞骨架具有结构上和动力学上的复杂性,过去20年间随着观测技术的发展和理论概念上的探索,人们逐渐发现了一些细胞骨架动力学的普遍性行为或规律,其中得到较为广泛认可的有:(1) 细胞骨架是个处于预应力状态的张力整体(tensegrity);(2) 细胞骨架呈现无尺度流变学行为(scale-free rheology);(3) 细胞骨架内的扩散行为异常(anomalous diffusion)和涨落耗散定理(fluctuation dissipa-

tion theorem)失效;(4)细胞骨架在短暂拉伸后发生快速短暂的流态化(fluidization)。这些行为之所以被称为规律,是因为他们几乎与细胞类型和细胞状态无关,具有相当的普遍性。更重要的是,这4条规律有着相互的关联,很可能受同样的内在机制的调控。以下将对这些细胞骨架的普遍性行为分别进行简略的综述和讨论。

1 细胞骨架是处于预应力状态的张力整体

与多数无生命的惰性软材料不同,细胞骨架是

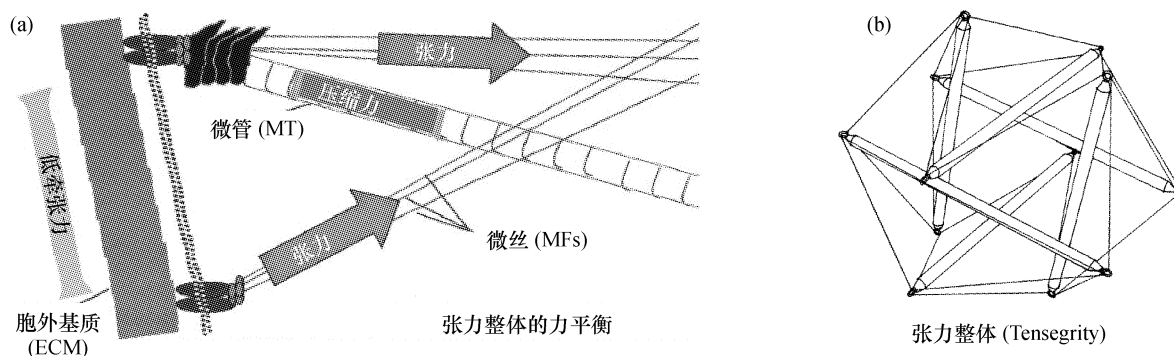


图2 细胞骨架的力平衡与张力整体模型^[30-32] (a)黏附细胞内存在预应力。细胞内张力通过黏着斑和微丝(microfilaments, MFs)支撑,而压缩力通过微管(microtubule, MT)支撑; (b)张力整体模型

Fig.2 Balance of forces inside the cytoskeleton and the tensegrity model^[30-32]

细胞骨架中的预应力不仅维持细胞形状和力学稳定性,而且对于维持细胞的生物功能也很重要。例如,绑定到细胞骨架的离子通道的打开或者隐秘多肽序列的暴露都依赖于细胞骨架中存在一定的预应力;细胞内的生物活性分布与细胞骨架预应力的分布表现出很强的相关性;细胞骨架预应力的存在使得细胞能够感知到其外部环境的物理特性,如细胞外基底的硬度等,并进而对细胞的迁移、增殖、分化等重要的生物学行为实施调控^[28-29]。

根据细胞骨架预应力的存在及其力学性质,哈佛大学的 Ingber 受张力整体(tensegrity)几何概念(见图2(b))的启发提出了著名的细胞骨架张力整体模型^[31-32]。此后大量的研究成果证明了该模型的重要价值。但是,细胞骨架张力整体模型是一个宏观的模型,其局限性在于只能较好地解释细胞骨架在稳态条件下的力学行为,但却不能很好地预测和解释细胞骨架的动力学行为。

一个处于预应力状态的结构。这最早是由 Harris 和同事发现的^[23]。随后科学家们不断完善精确测量细胞内张力的技术^[24-25]。运用这些技术,世界上许多不同的实验室分别独立地观察和证明了细胞骨架是处于预应力状态的^[26-27]。细胞骨架预应力主要由肌球蛋白马达产生。大部分预应力通过肌动蛋白细胞骨架,即微丝结构(MFs)上的张力平衡,而张力则通过微丝与跨膜蛋白的连接进而在细胞-细胞黏着间和细胞-细胞外基质黏着间传递。小部分预应力被微管结构中的压缩力所平衡(见图2(a))。

2 细胞骨架的无尺度流变学行为

流变学研究是认识软物质(包括细胞和组织)动力学特性的重要途径。然而,过去的细胞流变学实验往往只能在很窄的时间尺度范围内进行,因此对于细胞骨架的动力学行为难以进行综合全面的观察和诠释。最近,许多新技术的发展克服了此局限性。例如,哈佛大学 Fredberg 实验室发明的磁微粒扭转细胞测量技术可以同时直接测量大量细胞在很宽频率带宽内(0.1 ~ 1 000 Hz)的流变学行为,并采用该技术测量了一系列黏附细胞的细胞骨架的存储模量(G')和损耗模量(G'')^[33-34]。有趣的是,尽管细胞的类型不同,但他们的 G' 与频率 f 之间始终满足幂函数关系 $G'(f) \sim f^\alpha$ 。Deng 等^[35]在 2006 年进一步发现细胞骨架在快慢不同的时间尺度下至少表现出两个显著不同的动力学行为。在长时间尺度下(低频),细胞骨架动力学行为遵守可变幂率规律,

幂指数 α 的取值范围为 0.1 ~ 0.2。在短时间尺度下(高频)细胞骨架动力学则遵守固定幂率规律($\alpha = 3/4$)。后者与被动的蛋白聚合物纤维网络动力学特征相同,间接地证明了磁微粒扭转细胞测量技术确实反映了细胞骨架的动力学^[36]。大量其他研究也证明了幂律行为是细胞骨架动力学的一个普遍内在特质,如图 3 所示。

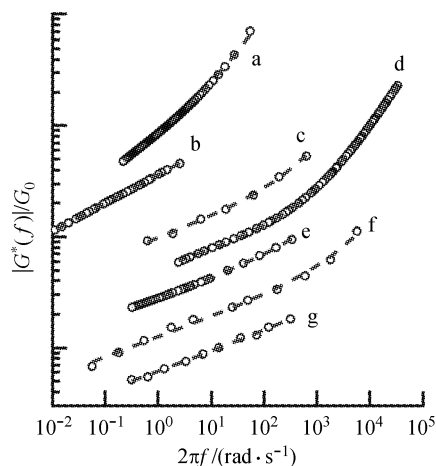


图 3 不同实验测得的不同类型细胞的幂律流变响应^[37] (a: 内皮细胞,磁牵拉法;b: 成肌细胞,单轴流变仪;c: 上皮细胞,原子力显微镜;d: COS-7 细胞,激光追踪微流变学;e: 气道平滑肌细胞,磁微粒扭转细胞技术;f: 气道平滑肌细胞,磁震荡流变仪;g: 成肌细胞,光镊)

Fig. 3 Power-law rheology for a variety of cell types measured by different techniques^[37]

幂律流变学对于细胞骨架动力学有两个重要含义。(1) 细胞骨架动力学不是由离散的特征弛豫时间决定的,而是以幂函数形式分布的连续的弛豫时间谱决定的,这种行为被称为无尺度(scale-free)流变学。(2) 细胞骨架内的耗散是与弹性应力联系在一起,而不是黏性应力,这种行为被称为结构性减振(structural damping)。细胞运动和变形时,其摩擦和弹性来自于相同的细胞骨架结构。因此,传统流变学研究中将弹性与摩擦分别归于由少量弹簧和阻尼器构成的黏弹性模型中的特定组成部分并不能用来描述这种特别的细胞流变学行为。

细胞流变学与尺度无关并不是指时间尺度没有起作用。事实上,特征时间点已经被观察到,但这些时间点并不是对应某个分子弛豫时间或者时间常数,而是区分了不同区域行为的过渡。上述高频区域被认为源自单个纤维的动力学^[35-36],低频区域的

行为虽然也具有普遍性,但对其物理机理目前还存在争议。最近还发现在更低频区域可能存在频率响应更强的区域^[36]。另外,当体外对肌动蛋白与细丝蛋白的交联网络施加预应力时,交联网络表现出细胞骨架相似的流变学行为^[38-39]。

3 细胞骨架内的扩散行为异常,涨落耗散定理失效

一般采用观察包埋或者绑定到细胞骨架的微粒的自发运动来研究细胞骨架的波动和重构。只有当细胞骨架重组时,牢固锚定在细胞骨架上的微粒才会运动(见图 4(a)下部)。因此,微粒在时间段 Δt 的均方位移(mean square displacement, MSD)对细胞骨架重构过程提供了有效的测量。如果均方位移可以被记为 $MSD = D^* \Delta t^\beta$,那么任何微粒在理论上都可能具有 3 种不同的运动行为。当指数 $\beta = 1$ 时,微粒做纯粹的布朗运动,称为正常扩散;当指数 $\beta > 1$ 时,微粒表现出持续性(persistence)增量位移,称作超扩散(superdiffusive);当指数 $\beta < 1$ 时,微粒运动表现出反持续性(antipersistence),称作亚扩散(subdiffusive)。

Bursac 等^[40-41]研究发现,绑定在细胞骨架上的微粒的运动为时断时续,有短时的停顿紧跟着短时的跳跃(见图 4(a)上部)。分析表明微粒并不始终遵循某一种运动行为,而是随观察时间段的长短表现不同的运动行为。在短时间段 Δt 内,微粒运动状态近乎停顿,均方位移表现为亚扩散($\beta \sim 0.2$);在长时间 Δt 内,微粒看似处于大幅度的跳跃运动状态,均方位移表现为超扩散($\beta \sim 1.6$) (见图 4(b))。从亚扩散到超扩散的过渡时间约为 1 s,并取决于热力学温度。这种细胞骨架内的反常扩散在许多不同种类的细胞中都被观察到,具有相当的普遍性。

根据 Bursac 等^[40]的分析,上述异常扩散行为可能归结到细胞骨架运动的作用力的来源本质。他们认为,如果微粒的自发运动仅仅来源于细胞骨架系统热运动对微粒作用力的波动,那么通过涨落耗散定理(fluctuation dissipation theorem)推导得到的细胞骨架剪切复模量($G^*(f) = G + iG''$)应该与测量得到的均方位移值很接近。但实际测量结果只有在 Δt 很小时才与预测比较接近,说明在这个条件下系统接近热力学平衡状态;当 Δt 较大时,实验测量值

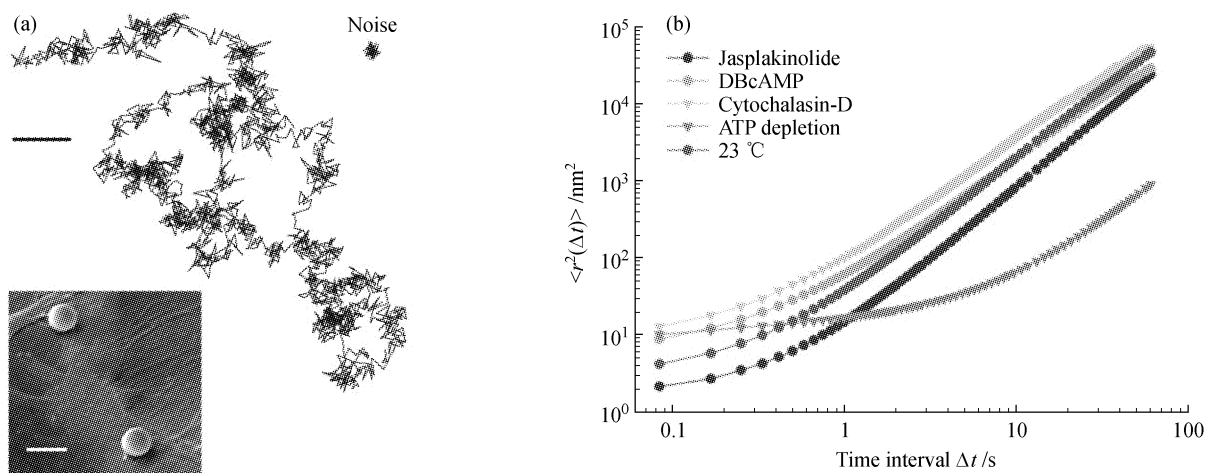


图4 细胞骨架自发运动及其异常的扩散行为^[40-41] (a) 绑定到细胞骨架的微粒及其自发运动轨迹;(b) 绑定到细胞骨架的微粒的均方位移(纵坐标)与观察时间段(横坐标)的关系,在短时间段内为亚扩散行为,在长时间段内为超扩散行为

Fig.4 Spontaneous motion and anomalous diffusion behavior of the cytoskeleton^[40-41]

与基于热运动推导的预测值的差异逐渐增大,表明细胞骨架系统逐渐远离热力学平衡状态,基于平衡态热运动的涨落耗散定理不再适用。而细胞骨架之所以处于一种远离平衡态的热力学状态是由于细胞内除热运动能源外还有来源于生物代谢、外界施加的物理作用力等其他能量,这些能量的波动幅度可能远大于热运动的能量波动幅度,从而推动细胞骨架系统发生较大程度的重构现象。

4 细胞骨架受短暂拉伸后发生快速短暂的流态化

细胞骨架另一个有趣的力学行为是其对外界施加其上的拉伸作用的响应。许多重要的生理器官在生命活动周期中都在经受不断的拉伸应变,这种拉伸可能是持续反复的,也可能是快速短暂的,拉伸应变的幅度也可以从很小到超过 20%^[42]。细胞受拉伸后的响应问题从 19 世纪末就已受到关注,但早期的研究中,有的发现拉伸导致细胞硬化,有的则发现拉伸使细胞软化^[43]。长期以来,人们将这些研究结果的矛盾简单地归因于实验技术和细胞类型的不同,除此之外对其内在机制莫衷一是。

直到最近,人们才逐渐认识到细胞骨架其实对于外界施加的拉伸作用的方式是非常敏感的。不同的拉伸方式对同一个细胞可能导致不同甚至相反的反应。细胞骨架这一奇妙力学特性极有可能是其对拉伸作用具有主动和被动两种不同但同时存在的响

应机制。对于研究最多的持续拉伸作用,细胞随着持续拉伸逐渐变硬和趋近固态^[45-47]。这种响应一部分源自于细胞骨架网络的被动非线性弹性,另一部分源自于拉伸作用触发和/或激活一系列生物化学信号通路的活性,从而导致细胞在数秒种或者数分钟内变硬^[48-50]。这种硬化行为被认为是维持细胞和组织结构完整性的一种保护机制^[51]。相映成趣的是细胞骨架对于短暂拉伸的力学响应。短暂拉伸虽然在生物学上有重要的意义,如深呼吸对于正常人和哮喘病人的呼吸功能就有着相反的作用,但过去对其研究较少。Trepap 等^[43]、Chen 等^[44]和 Krishnan 等^[52]分别采用不同的方法对不同的细胞施加短暂的拉伸应变(应变率 = 2.5% ~ 10%),并实时地观测了拉伸前后细胞骨架的力学性质及其随时间的变化规律。结果表明,当受到短暂拉伸作用时,细胞骨架发生迅速的流态化反应,即拉伸后瞬间,细胞骨架的硬度迅速下降、摩擦黏度迅速增高。此后,细胞骨架逐渐缓慢地再固化,如图 5(a)所示^[43]。更重要的是,对细胞骨架的特定信号通路实施干扰并不能改变其对短暂拉伸作用的响应特征,表明细胞对短暂拉伸的响应在很大程度上不是通过特异性的信号转导实现的(见图 5(b))^[44]。此外,短暂拉伸作用还使细胞骨架重构的速率在拉伸结束后迅速加快,进一步向超扩散行为偏离^[43]。Chen 等^[45]在 2010 年的研究表明短暂拉伸导致细胞

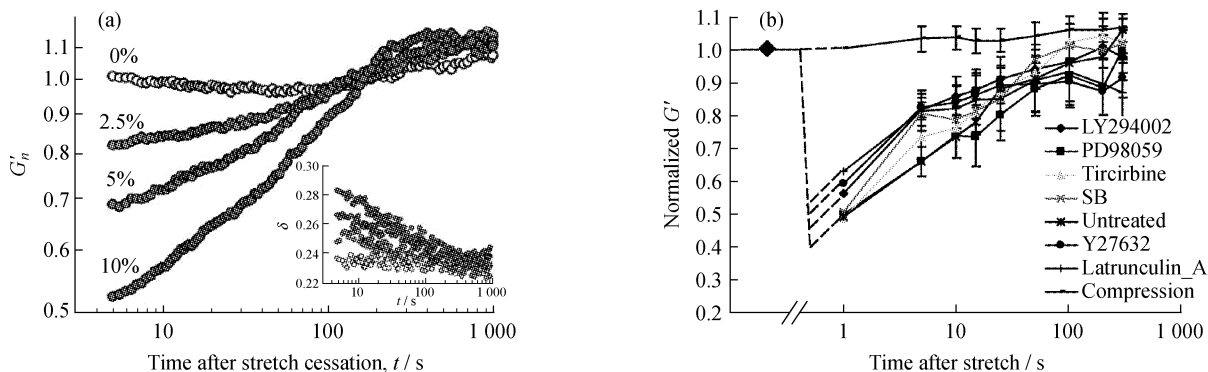


图5 短暂的拉伸作用导致黏附细胞流态化^[43-44] (a) 气道平滑肌细胞在受到持续时间4 s的不同幅度的拉伸后,硬度迅速减小然后缓慢回升;(b) 膀胱平滑肌细胞在受到10%的短暂拉伸后,以及在不同药物作用下,硬度迅速减小然后缓慢回升

Fig.5 A transient stretch induces fluidization of the cytoskeleton^[43-44]

骨架流态化的内在机制在很大程度上可以归因于肌动蛋白聚合体纤维在受到拉伸时的单纯物理解聚现象,而并不涉及生物化学信号通路的激活。

5 结语

综上所述,大量的实验研究结果表明:对于复杂的细胞骨架,其动力学行为其实还是有规律可循的。这正如物理学家薛定谔在其《何为生命》一书中断言的:“生命似乎就是有序的和有规律的物质行为,并非唯一地基于从有序走向无序的趋向,而部分地是基于被保持的现有秩序”^[53]。本文就近年来报道的带有普遍性的细胞骨架动力学行为进行了简短的介绍和讨论。这些行为或许可以称之为细胞骨架的动力学规律,因为他们不受细胞类型和实验技术手段的影响,具有相当的普遍性。这当中细胞骨架的预应力和幂律流变学参与决定了细胞骨架的许多基本功能,例如变形和收缩,而这些功能对包括细胞迁移、分化、增殖和凋亡在内的生理过程起着至关重要的作用。细胞骨架的化学结构与物理结构的复杂性决定了其动力学特性的复杂性,但这与我们探索细胞骨架的动力学行为规律并不是相互排斥的。认识细胞骨架动力学的普遍规律不仅能够帮助我们完善现有的细胞力学模型,还能为细胞水平的生物化学研究提供宝贵的参考,细胞骨架的动力学特征规律将来甚至可以为通过物理因素途径对相关病理过程进行诊断和治疗提供新的思路和线索。毫无疑问,这方面的研究已有浩瀚的文献,更有理由相信新的发现正在或将要不断涌现。但受篇幅和知识范围所

限,本文作者无意也没有能力完全地介绍相关研究,只是就熟悉的研究工作作一介绍,抛砖引玉,为有兴趣进一步探索的读者提供基本的方向。

参考文献:

- [1] Zewail AH. Physical biology: From atoms to medicine [M]. UK: Imperial College Press, 2008.
- [2] Bao G, Suresh S. Cell and molecular mechanics of biological materials [J]. Nat Mater, 2003, 2(11): 715-725.
- [3] Hoffman BD, Crocker JC. Cell mechanics: Dissecting the physical responses of cells to force [J]. Annu Rev Biomed Eng, 2009, 11: 259-288.
- [4] Janmey PA, McCulloch CA. Cell mechanics: Integrating cell responses to mechanical stimuli [J]. Annu Rev Biomed Eng, 2007, 9: 1-34.
- [5] 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: Mechanobiology and mechanocoupling [J]. J Med Biomech, 2007, 22(1): 1-3.
- [6] 吕守芹, 杨帆, 龙勉. 细胞-分子生物力学研究进展 [J]. 医用生物力学, 2009, 24(2): 79-84.
Lü SQ, Yang F, Long M. Advances in study on cellular and molecular biomechanics [J]. J Mod Biomech, 2009, 24(2): 79-84.
- [7] 李良, 陈槐卿. 细胞核结构与力学生物学 [J]. 医用生物力学, 2009, 24(1): 1-5.
Li L, Chen HQ. Nuclear structure and mechanobiology [J]. J Med Biomech, 2009, 24(1): 1-5.
- [8] 邓林红. 气道平滑肌生物力学与哮喘病理机制的研究进展 [J]. 医用生物力学, 2009, 24(4): 237-245.

- Deng LH. Progress of biomechanics of airway smooth muscle and its application to asthma pathobiology [J]. *J Med Biomech*, 2009, 24(4): 237-245.
- [9] An SS, Fabry B, Trepast X, *et al.* Do biophysical properties of the airway smooth muscle in culture predict airway hyper-responsiveness [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2006, 35(1): 55-64.
- [10] Fredberg JJ, Kamm RD. Stress transmission in the lung: Pathways from organ to molecule [J]. *Annu Rev Physiol*, 2006, 68: 507-541.
- [11] Haga JH, Li YS, Chien S. Molecular basis of the effects of mechanical stretch on vascular smooth muscle cells [J]. *J Biomech*, 2007, 40(5): 947-960.
- [12] Suresh S. Biomechanics and biophysics of cancer cells [J]. *Acta Biomater*, 2007, 3(4): 413-438.
- [13] Smith AS. Physics challenged by cells [J]. *Nat Phys*, 2010, 6(10): 726-729.
- [14] Gardel ML, Shin JH, Mackintosh FC, *et al.* Elastic behavior of cross-linked and bundled actin networks [J]. *Science*, 2004, 304(5675): 1301-1305.
- [15] Liverpool TB. Active gels: Where polymer physics meets cytoskeletal dynamics [J]. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci*, 2006, 364(1849): 3335-3355.
- [16] Phillips R. Biology by the numbers. In *Physical biology* (Ed. Zewail AH.) [M]. London: Imperial College Press, 2008: 217-246.
- [17] Fletcher DA, Mullins RD. Cell mechanics and the cytoskeleton [J]. *Nature*, 2010, 463(7280): 485-492.
- [18] Kim S, Coulombe PA. Emerging role for the cytoskeleton as an organizer and regulator of translation [J]. *Nat Rev Mol Cell Bio*, 2010, 11(1): 75-81.
- [19] Sawada Y, Tamada M, Dubin-Thaler BJ, *et al.* Force sensing by mechanical extension of the Src family kinase substrate p130Cas [J]. *Cell*, 2006, 127(5): 1015-1026.
- [20] Johnson CP, Tang HY, Charag C, *et al.* Forced unfolding of proteins within cells [J]. *Science*, 2007, 317(5838): 663-666.
- [21] Ellis RJ, Minton AP. Cell biology: Join the crowd [J]. *Nature*, 2003, 425(6953): 27-28.
- [22] Minton AP. How can biochemical reactions within cells differ from those in test tubes [J]. *J Cell Sci*, 2006, 119(Pt 14): 2863-2869.
- [23] Harris AK, Wild P, Stopak D. Silicone rubber substrata: A new wrinkle in the study of cell locomotion [J]. *Science*, 1980, 208(4440): 177-179.
- [24] Butler JP, Tolić-Nprrelykke IM, Fabry B, *et al.* Traction fields, moments, and strain energy that cells exert on their surroundings [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2002, 282(3): C595-605.
- [25] Dembo M, Wang YL. Stresses at the cell-to-substrate interface during locomotion of fibroblasts [J]. *Biophys J*, 1999, 76(4): 2307-16.
- [26] Wang N, Tolić-Nprrelykke IM, Chen JX, *et al.* Cell prestress. I. Stiffness and prestress are closely associated in adherent contractile cells [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2002, 282(3): C606-616.
- [27] Coughlin MF, Stamenovic D. A prestressed cable network model of the adherent cell cytoskeleton [J]. *Biophys J*, 2003, 84(2 Pt 1): 1328-1336.
- [28] Ingber DE. Cellular mechanotransduction: Putting all the pieces together again [J]. *FASEB J*, 2006, 20(7): 811-827.
- [29] Engler AJ, Shen S, Sweeney HL, *et al.* Matrix elasticity directs stem cell lineage specification [J]. *Cell*, 2006, 126(4): 677-689.
- [30] Wang N, Naruse K, Stamenovic D, *et al.* Mechanical behavior in living cells consistent with the tensegrity model [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(14): 7765-7770.
- [31] Ingber DE. Cellular tensegrity: Defining new rules of biological design that govern the cytoskeleton [J]. *J Cell Sci*, 1993, 104(Pt 3): 613-627.
- [32] Ingber DE. Tensegrity I. Cell structure and hierarchical systems biology [J]. *J Cell Sci*, 2003, 116(Pt 7): 1157-1173.
- [33] Fabry B, Maksym GN, Butler JP, *et al.* Scaling the micro-rheology of living cells [J]. *Phys Rev Lett*, 2001, 87(14): 148102.
- [34] Fabry B, Maksym GN, Butler JP, *et al.* Time scale and other invariants of integrative mechanical behavior in living cells [J]. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 2003, 68(4 Pt 1): 041914.
- [35] Deng L, Trepast X, Butler JP, *et al.* Fast and slow dynamics of the cytoskeleton [J]. *Nat Mater*, 2006, 5(8): 636-40.
- [36] Stamenovic D, Rosenblatt N, Montoya-Zavala M, *et al.* Rheological behavior of living cells is timescale-dependent [J]. *Biophys J*, 2007, 93(8): L39-41.
- [37] Hoffman BD, Massiera G, Van Citters KM, *et al.* The consensus mechanics of cultured mammalian cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(27): 10259-10264.
- [38] Gardel ML, Nakamura F, Hartwig JH, *et al.* Stress-dependent elasticity of composite actin networks as a model for cell behavior [J]. *Phys Rev Lett*, 2006, 96(8): 088102.
- [39] Gardel ML, Nakamura F, Hartwig JH, *et al.* Prestressed F-actin networks cross-linked by hinged filamins replicate mechanical properties of cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(6): 1762-1767.

- [40] Bursac P, Lenormand G, Fabry B, *et al.* Cytoskeletal remodelling and slow dynamics in the living cell [J]. *Nat Mater*, 2005, 4(7): 557-561.
- [41] Lenormand G, Chopin J, Bursac P, *et al.* Directional memory and caged dynamics in cytoskeletal remodelling [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 360(4): 797-801.
- [42] Tschumperlin DJ, Margulies SS. Alveolar epithelial surface area-volume relationship in isolated rat lungs [J]. *J Appl Physiol*, 1999, 86(6): 2026-2033.
- [43] Trepap X, Deng L, An SS, *et al.* Universal physical responses to stretch in the living cell [J]. *Nature*, 2007, 447(7144): 592-595.
- [44] Chen C, Krishnan R, Zhou EH, *et al.* Fluidization and re-solidification of the human bladder smooth muscle cell in response to transient stretch [J]. *PLoS One*, 2010, 5(8): e12035.
- [45] Trepap X, Grabulosa M, Puig P, *et al.* Viscoelasticity of human alveolar epithelial cells subjected to stretch [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2004, 287(5): L1025-1034.
- [46] Fernandez P, Pullarkat PA, Ott A. A master relation defines the nonlinear viscoelasticity of single fibroblasts [J]. *Biophys J*, 2006, 90(10): 3796-805.
- [47] 张鹏,房兵,江凌勇. 机械刺激对成骨细胞骨架的影响[J]. *医用生物力学*, 2011, 26(1): 87-91.
- Zhang P, Fang B, Jiang LY. Effect of mechanical stimulation on osteoblast cytoskeleton [J]. *J Med Biomech*, 2011, 26(1): 87-91.
- [48] Gardel ML, Shin JH, Mackintosh FC, *et al.* Elastic behavior of cross-linked and bundled actin networks [J]. *Science*, 2004, 304(5675): 1301-1305.
- [49] Choquet D, Felsenfeld DP, Sheetz MP. Extracellular matrix rigidity causes strengthening of integrin-cytoskeleton linkages [J]. *Cell*, 1997, 88(1): 39-48.
- [50] Matthews BD, Overby DR, Mannix R, *et al.* Cellular adaptation to mechanical stress: Role of integrins, Rho, cytoskeletal tension and mechanosensitive ion channels [J]. *J Cell Sci*, 2006, 119(Pt 3): 508-518.
- [51] Weitz DA, Janmey PA. The soft framework of the cellular machine [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(4): 1105-1106.
- [52] Krishnan R, Chan CY, Lin YC, *et al.* Reinforcement versus fluidization in cytoskeletal mechanoresponsiveness [J]. *PLoS One*, 2009, 4(5): e5486.
- [53] Schrodinger E. *What is life* [M]. UK: Cambridge University Press, 1992.

《医用生物力学》杂志征稿、征订启事

《医用生物力学》杂志由上海交通大学主办,教育部主管,是国内唯一一本公开发行,积极反映医学生物力学基础研究与应用研究成果,推动国内外学术交流,促进医、理、工各学科相互了解和合作为目的学术性刊物。报道内容主要包括医学生物力学领域中有关固体力学、流体力学、流变学、运动生物力学等方面的研究论文。本刊为美国工程索引(Ei Compendex)收录期刊(收录时间从2010年1月起)、“中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)”。

本刊为双月刊,16开本,80页,国内统一连续出版物号CN 31-1624/R,国际标准连续出版物号ISSN 1004-7220;定价每期9.80元,全年58.8元,由邮局向全国征订发行,邮发代号4-633。读者可在附近邮局订阅或拨打“11185”热线电话通过邮政“11185”客户服务中心电话订阅。欢迎广大读者、作者订阅本刊,踊跃来稿。

地址:上海市制造局路639号 200011;

电话:(021)23271133; 传真:(021)63137020; 电子信箱:shengwulixue@gmail.com

网站:www.medbiomechanics.com, www.mechanobiology.cn