

文章编号: 1004-7220(2024)03-0545-07

·综述·

线粒体的力学生物学研究进展

纳静, 郑丽沙*, 樊瑜波*

(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 100083)

摘要: 线粒体是高度动态的细胞器, 不仅为细胞提供能量和物质基础, 同时参与调控细胞的增殖、迁移、分化和凋亡等。细胞命运受来自微环境的力学信号调节。近年来的研究表明, 力学因素对细胞的能量代谢具有调控作用。线粒体作为一个力学感受器和枢纽, 连接力学和代谢来调控细胞的命运。深入理解力学微环境和线粒体代谢的关系, 为促进组织再生和疾病治疗提供有力的指导。本文主要介绍线粒体力学生物学研究进展, 并探讨其在组织再生和疾病治疗中的潜在应用。

关键词: 线粒体; 力学微环境; 力学转导; 组织再生; 癌症

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2024.03.025

Research Progress on Mechanobiology of Mitochondria

NA Jing, ZHENG Lisha*, FAN Yubo*

(School of Biological Science and Medical Engineering; Key Laboratory of Biomechanics and Mechanobiology, Ministry of Education; Beijing Advanced Innovation Center for Biomedical Engineering, Beihang University, Beijing 100083, China)

Abstract: Mitochondria are highly dynamic organelles, which not only provide energy and material basis for cells, but also regulate cell proliferation, migration, differentiation, and apoptosis. Cell fate is regulated by mechanical cues from the microenvironment. Recent studies have shown that energy metabolism is regulated by mechanical cues. Mitochondria can act as mechanical sensors and hubs that connect the mechanics and metabolism to regulate cell fate. A deep understanding of the relationship between the mechanical microenvironment and mitochondrial metabolism provides sufficient guidance for promoting tissue regeneration and treating diseases. In this review, the progression in mitochondrial mechanobiology is mainly introduced and its potential applications in tissue regeneration and disease treatment are explored.

Key words: mitochondria; biomechanical microenvironment; mechanotransduction; tissue regeneration; cancer

线粒体 (mitochondria) 是具有双膜结构的细胞器, 其通过氧化糖类、氨基酸和脂肪等为细胞提供能量。线粒体不仅通过氧化磷酸化 (oxidative

phosphorylation, OXPHOS) 为细胞供能, 还参与三羧酸 (tricarboxylic acid cycle, TCA) 循环、脂肪酸 β -氧化、氨基酸代谢和钙调节等多种生物学过程^[1]。线

收稿日期: 2023-11-13; 修回日期: 2023-12-12

基金项目: 北京市自然科学基金-昌平创新联合基金 (L234072), 国家自然科学基金项目 (32171310, 11972067, 12332019, U20A20390)

通信作者: 郑丽沙, 教授, 博士生导师, E-mail: lishazheng@buaa.edu.cn; 樊瑜波, 教授, 博士生导师, E-mail: yubofan@buaa.edu.cn

* 为共同通信作者

粒体丰度、形态和拓扑分布等特性因细胞类型、生理及病理状态而异^[2-3]。线粒体的质量控制包括线粒体生物发生、线粒体动力学和线粒体自噬,线粒体 DNA(mtDNA)损伤修复和抗氧化等,这对细胞的功能维持和命运决定至关重要^[4]。线粒体生物发生通过转录共激活因子 PGC-1 α 介导的信号途径激活线粒体转录因子 A (mitochondrial transcription factor A, TFAM) 增强 mtDNA 复制^[5]。线粒体动力学是指线粒体融合和分裂的动态平衡,线粒体外膜的融合由线粒体融合蛋白 1 和 2 (mitofusin 1, 2; MFN1, MFN2) 调控,外膜融合则由视神经萎缩蛋白 1 (optic atrophy protein 1, OPA1) 调控;线粒体分裂主要发生在线粒体与内质网接触的部位,通过动力学相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, DRP1) 招募线粒体分裂因子 (mitochondrial fission factor, MFF)、分裂蛋白 1 (fission 1, FIS1) 和分裂蛋白 2 (fission 2, FIS2) 等受体蛋白来完成分裂^[6]。线粒体自噬促使功能失调的线粒体被选择性去除,其通过活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 释放等应激或损伤刺激介导,造成线粒体膜电位降低并去极化,并导致细胞凋亡^[7]。

线粒体一直是相关疾病治疗和组织再生研究关注的重点,如线粒体 OXPHOS 复合物 I 或 mtDNA 等可作为抑制肿瘤生长的靶点,甚至直接进行线粒体移植促进组织再生^[8-9]。众所周知,在健康和疾病条件下,来自组织微环境的力学信号参与调控细胞行为和命运,这些力学信号包括细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 硬度、流体切应力 (fluid shear stress, FSS) 和牵张力。因此,在通过靶向线粒体对疾病进行治疗或促进组织再生时,力学微环境的作用不容忽视。近年来,力学与代谢之间的相互作用受到高度关注,尤其是关于线粒体的相关研究不断涌现,模拟在体力学环境对线粒体代谢的调控,发掘更多的作用靶点,将提供更精准有效的治疗和再生策略。

1 ECM 硬度对线粒体代谢的影响

ECM 是许多组织结构和功能的基础。这些组织内的细胞在发育过程中形成 ECM,维持其稳态,在适应过程中重塑 ECM,并在疾病和损伤时对其进行修复^[10]。ECM 硬度转变是骨组织发育、心肌成

熟和癌症发生等过程中最常见的微环境特征之一。近来的研究发现,细胞可以通过调节线粒体代谢来适应具有不同硬度特性的 ECM 环境^[11]。

1.1 骨组织的硬度对线粒体代谢的影响

骨组织是生物体硬度最高的组织,其微环境的硬度及微形貌对细胞的命运具有重要的调控作用。Xie 等^[12] 研究发现,与软基底相比,间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 在硬基底上铺展的过程中,随着细胞骨架重组和黏着斑形成,胞内的 ATP 水平降低,线粒体的面积和分枝数减少,膜电位降低且线粒体分裂速度加快,抑制 AMPK 将消除硬基底上细胞铺展时 ATP 水平下调并降低 YAP/TAZ 介导的 MSCs 成骨分化。Li 等^[13] 采用不同微观结构和硬度的 GelMA 水凝胶模拟正常骨和骨质疏松骨的小梁网,发现线粒体磷酸烯醇丙酮酸羧激酶 2 (phosphoenolpyruvate carboxykinase, PCK2) 的表达随着三维基质硬度的降低而减少,而 PCK2 的增加可激活 PFKP-AKT/ERK1/2 介导的糖酵解来促进 MSCs 成骨。此外,在体实验也表明,敲除 PCK2 会导致类骨质组织减少。这些研究说明在骨组织发育过程中 ECM 硬度与线粒体代谢之间存在着复杂的调控关系,为骨组织再生的生物诱导支架设计提供新的视角。

1.2 心肌组织的硬度对线粒体代谢的影响

组织结构的重塑引起的 ECM 弹性和排列变化是心室发育和心血管疾病的关键标志。心肌发育过程中,ECM 由更厚、更致密的胶原纤维形成硬度更大的网络^[14]。在心肌梗塞等许多病理情况下,心肌会发生局部的硬化^[15]。研究发现,与 PDMS 基底相比,培养在明胶水凝胶上的心肌细胞无论处于何种硬度条件,其线粒体的 OXPHOS 显著增强,ATP 生成增加^[16];当心肌细胞在有序排列的基底上培养时,同样可以增强线粒体的代谢^[17]。随后的研究发现,线粒体体积随着细胞长宽比的增加而增加,线粒体表面积与体积比减小,同一个长宽比下随着基底硬度的增加,线粒体变小^[18]。这些研究表明,心肌细胞的线粒体代谢功能受 ECM 硬度和组织排列共同调节,为心脏组织工程中支架材料的设计提供了重要参考。

1.3 癌症发生中组织硬度对线粒体代谢的影响

最近的研究表明,将乳腺上皮细胞培养在不同

硬度的基底以模拟乳腺癌组织弹性,在硬基底上线粒体的 OXPHOS 被抑制,产生大量的 ROS,并通过热休克因子 1(heat shock factor 1, HSF1) 依赖的转录来恢复氧化还原应激能力^[19]。另有研究发现,在软基底上培养的乳腺上皮细胞线粒体呈现碎片状,这是由于 Spire1C 和 Arp2/3 成核因子介导的线粒体周围肌动蛋白增加导致,且依赖于线粒体 DRP1 和线粒体延伸因子 1/2 (mitochondrial elongation factor 1/2, MIEF1/2) 蛋白的增加^[20];而线粒体动力学的改变促进线粒体 ROS (mitochondrial ROS, mtROS) 的生成,并激活 NRF2 介导的抗氧化转录反应。这些研究启示,线粒体动力学以及基于氧化还原的力学转导途径可能是预防乳腺癌转移的新靶点。

此外,在肺及肝组织癌变或病变的过程中,也通常伴有组织的硬化。Guo 等^[21-22]研究表明,肺腺癌发生中 ECM 硬化,促进 kindin-2 定位于线粒体,并与吡咯啉-5-羧酸还原酶 1 相互作用促进脯氨酸合成和肺癌细胞增殖,而这种作用可通过敲除 PINCH-1 增加 DRP1 的表达促进线粒体分裂来逆转。另有研究发现,在硬度梯度基质上肺成纤维细胞依赖 DRP1 和 MFF 的线粒体分裂增加,且线粒体更多分布在基质较硬区域,这促进了细胞的趋硬性迁移;而在人特发性纤维化和博来霉素诱导的小鼠肺纤维化中,DRP1 和 MFF 表达升高与肺组织硬化相关,表明 DRP1/MFF 途径在体内肺纤维化中可响应力学信号^[23]。在肝癌相关的研究中,Frtús 等^[24]研究发现,与硬玻璃皿单层培养相比,在三维胶原环境中的肝癌细胞线粒体呈碎片状和颗粒状,线粒体膜电位降低去极化,且线粒体编码的细胞色素 c 氧化酶 I 下调,进而降低细胞增殖率。而刘秋萍等^[25]研究认为,较大硬度的二维基质通过增强糖代谢促进肝癌细胞增殖。这些研究为揭示线粒体代谢在肝脏肿瘤微环境硬化中的作用提供基础。

2 FSS 对线粒体代谢的影响

生物体许多组织中存在 FSS 的作用,在心血管系统中尤为明显。内皮是人体最大的器官之一,除循环血液和构成血管壁的界面,还参与多个重要的生理过程,包括血管舒缩张力的控制、血源性细胞的转运和新生血管的生长等。为了实现这些功

能,内皮细胞需要持续的能量供应,并需要大量以线粒体为中心的代谢中间产物。线粒体功能障碍与心血管疾病密切相关,因此线粒体代谢与心血管力学之间的关系被研究者们密切关注。

2.1 心血管系统中的 FSS 对线粒体代谢的影响

Li 等^[26]研究表明,对内皮细胞施加生理性 FSS 后,线粒体 Mn-SOD 的表达和活性显著上调,并促进线粒体的膜电位增加。随后, Kim 等^[27]实验发现, FSS 可增加 mtDNA 的含量和提高线粒体质量,上调线粒体融合 (MFN1 和 MFN2) 和分裂 (DRP1 和 FIS1) 基因来增强线粒体呼吸。此外,研究发现,较大的 FSS 诱导 DRP1 介导依赖 Ca^{2+} 浓度增加的线粒体分裂,促进 mtROS 生成进而激活抗氧化酶 PRX3,并降低细胞的呼吸速率^[28]。Hong 等^[29-30]研究发现,与单向流相比,暴露在扰动流下的血管组织中 DRP1 介导的线粒体碎片化增加,缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 和 mtROS 增加,且糖酵解增强,而抑制 DRP1 将显著抑制这些表型,相反单向流作用显著抑制线粒体分裂,并增强细胞的脂肪酸摄取和 OXPHOS。此外,有研究表明, FSS 还可通过降低内皮细胞质膜胆固醇的生成,进而激活线粒体的 OXPHOS^[31]。这些研究证明,线粒体在内皮细胞中可以作为一个力学响应器,将 FSS 的物理信号转化为生物反应及化学信号。

动脉粥样硬化造成的动脉损伤形成于低血流和血流紊乱的部位,而高层流切应力或层流切应力可通过诱导保护因子和抗炎因子表达抑制动脉损伤。近来的研究对内皮细胞中线粒体代谢响应生理和疾病条件下 FSS,进而调控细胞功能的相关机制进行了更加深入的揭示。在 FSS 作用下,内皮细胞中的 Krüppel 样转录因子 (Krüppel-like factor 2, KLF2) 表达增加,以起到抗炎和抗重构作用。Doddaballapur 等^[32]研究发现,在 FSS 作用下,内皮细胞中 KLF2 的表达增加会降低线粒体含量,而线粒体膜电位显著增强,表明 KLF2 降低线粒体活性,而不是影响线粒体完整性,同时线粒体呼吸和糖酵解均被抑制。而 Coon 等^[33]研究发现,高层流切应力激活线粒体代谢和 MEKK2/3-MEK5-ERK5 激酶级联反应促进 KLF2 的表达,通过增加线粒体钙浓度和 ROS 生成调节线粒体自噬,在体内阻断线粒体自噬可降低 KLF2 依赖的 eNOS 等基因的表达,进而

抑制血管重塑。

此外, Chehaitly 等^[34]模拟动脉粥样硬化时高速的 FSS 施加于内皮细胞, 结果发现, 过量超氧化物生成抑制线粒体融合, 这与小鼠主动脉交叉动脉粥样硬化区内皮细胞中 OPA1 表达下调一致。Wu 等^[35]通过转录组学和生物能量分析发现, 与单向流相比, 扰动流可通过 HIF-1 α 增加糖酵解酶和丙酮酸脱氢酶激酶-1 的表达, 从而降低线粒体呼吸能力, 而 HIF-1 α 的激活则是通过 NAD(P)H 氧化酶-4 介导的 ROS 生成来实现。线粒体除进行 OXPHOS 提供能量外, 还可通过脂质氧化供能和补充代谢中间体。Venturini 等^[36]研究认为, 作用于内皮细胞的低层流切应力与高层流切应力相比, 细胞的脂质代谢, 特别是胆固醇代谢显著下调, 且氨基酸和 TCA 循环中间体下调, 低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 在表达水平和翻译后修饰方面都表现出显著的差异, 用阿托伐他汀调节 LDLR 可使得低 FSS 下内皮细胞重现高层流剪切应力下的代谢表型。该研究表明, 低层流切应力对内皮细胞的脂质代谢的调节作用可能是其促进动脉粥样硬化表型的原因之一, 而他汀类药物的使用可以对细胞起到一定的保护作用。

2.2 泌尿系统和呼吸系统中 FSS 对线粒体代谢的影响

FSS 除了是血流流动中作用于内皮细胞的主要作用力, 尿液流动产生的 FSS 也是肾小球-小管平衡的主要调节因子。在所有肾细胞类型中, 近端上皮细胞是 ATP 的主要消耗者。Miceli 等^[37]研究认为, FSS 通过 TFAM 和 PGC-1 α 等促进肾上皮细胞线粒体生物发生, 增强线粒体 OXPHOS, 同时还促进脂肪酸 β -氧化提供线粒体生成 ATP 的底物, 这些过程主要依赖于初级纤毛的力学响应。此外, 在呼吸系统中, 气体的流动也会对组织产生切应力作用, 通过机械通气救治重症病人时常会由于组织过度拉伸或气流剪切应力异常导致肺损伤。Joelsson 等^[38]使用小鼠模拟机械性通气引起的肺损伤, 结果发现, 炎症、线粒体生物发生和氧化应激相关功能的基因显著富集, 且肺泡细胞中线粒体的肿胀增加。

3 牵张力对线粒体代谢的影响

牵张力作用与 FSS 相同, 均广泛存在于心血管

系统中。此外, 在骨骼肌系统和呼吸系统中也具有牵张力作用。目前, 牵张力对线粒体代谢的影响并调控细胞功能的相关研究也有了初步的进展。

3.1 心血管系统中牵张力对线粒体代谢的影响

在心血管系统相关的研究中, Schmelter 等^[39]研究表明, 周期牵张力促进胚胎干细胞内 ROS 的生成, NADPH 氧化酶亚基和 HIF-1 α 表达显著上调, 而 ROS 的增加激活了 MAPK 信号通路进而调控心血管细胞谱系基因的表达。Kim 等^[40]将周期牵张力结合弹性微图案来模拟心肌组织力学作用于心肌细胞, 显著促进线粒体生物发生和 OXPHOS 相关基因的表达, 进而增加 ATP 的生成。另外, 研究表明, 心肌细胞加载超过生理阈值的 20% 周期牵张力, 将促进线粒体释放细胞色素 c 和 Smac/DIABLO 来诱导细胞凋亡^[41]。

血压的搏动波动, 使得体内的细胞暴露于不规则性的力学微环境中。Bartolák-Suki 等^[42]在体外以正弦单调牵张或可变牵张两种模式施加于平滑肌细胞来模拟血流不规则的力学牵张环境, 结果表明, 可变牵张通过增加 ATP 合成酶的催化结构域、细胞色素 c 氧化酶及其酪氨酸磷酸化、线粒体融合蛋白和 PGC-1 α 的表达来增强 ATP 的产生, 这主要通过微管、肌动蛋白和线粒体网络复杂性的增强介导。最近的研究发现, 15% 病理性牵张力可抑制平滑肌细胞 PGC-1 α 的表达, 进而减少线粒体柠檬酸合酶表达和 mtDNA 合成, 最终诱导线粒体的功能障碍^[43]。在血管移植手术中, 动脉血压引起的周期牵张力会引起闭塞性内膜增生, 血管平滑肌细胞在闭塞的静脉移植中以过度增殖、迁移和凋亡的形式激活^[44]。最新的研究报道, 超过生理阈值的 15% 牵张力促进血管平滑肌的增殖和迁移, 伴随着 MFN2 表达的下调, 线粒体呈现碎片化, 细胞代谢途径从线粒体 OXPHOS 为主向糖酵解代谢转变; 通过 MFN2 过表达或抑制糖酵解关键激酶磷酸果糖激酶 1 可抑制牵张力诱导的平滑肌细胞增殖和迁移, 并减轻静脉移植物中的新生内膜增生^[45]。

3.2 骨骼肌系统和呼吸系统中牵张力对线粒体代谢的影响

骨骼可以不断地重塑自身的质量和结构, 以响应外部力学刺激。大量研究表明, 力学负荷促进骨形成, 而失去负重活动会导致骨在数量和质量上的

损失^[46]。研究报道成骨样细胞在周期牵张作用下,葡萄糖消耗、乳酸水平和 ATP 生成增加,线粒体 ATP 合成酶和乳酸脱氢酶的表达上调,这些能量代谢变化通过 Akt/mTOR/p70s6k 通路介导^[47]。Chen 等^[48]的研究发现,周期牵张通过激活 AMPK-SIRT1 信号通路增加抗氧化酶 SOD1 和 SOD2 的表达,进而减少细胞内 ROS 的生成,以促进 MSCs 成骨分化。肺细胞在呼吸过程中同样受到周期性牵张力的作用。Wang 等^[49]对加载牵张力的肺癌细胞系和成纤维细胞系进行转录组分析表明,细胞骨架和线粒体重组的相关基因显著富集,成像分析发现线粒体长度增加。

4 总结与展望

探究线粒体代谢对生理及病理力学微环境的响应,将为理解疾病发展和促进组织再生提供有力的指导。目前的研究揭示了线粒体对力学信号的响应主要通过线粒体的生物合成、线粒体动力学、OXPHOS、氧化应激、脂质代谢和钙调节等实现(见图 1),这些生物学过程的调控机制还有待进一步探索。此外,目前关于力学调控线粒体代谢的研究都是在体外进行的,若想将力学微环境靶向线粒体代谢的发现转化为新的治疗方法,研究细胞在其原生微环境中的变化必不可少。本文建议利用现有组织工程技术引入更多的生理力学条件来研究线粒

体代谢及整个细胞的代谢,这可能会更好理解代谢如何在组织水平上受到差异调节。同时,需要设计相关实验仪器等来测量组织和细胞力学的变化,并实现在体内直接和特异性地调节。随着技术的发展和研究的深入,相信未来几年在线粒体代谢和力学生物学的交叉领域将产生更多令人兴奋的发现。

利益冲突声明:无。

作者贡献声明:纳静负责文献收集、整理及论文撰写;郑丽沙和樊瑜波负责论文修改。

参考文献:

- [1] MONZEL AS, ENRÍQUEZ JA, PICARD M. Multifaceted mitochondria: Moving mitochondrial science beyond function and dysfunction [J]. *Nat Metab*, 2023, 5(4): 546-562.
- [2] QUINTANA-CABRERA R, SCORRANO L. Determinants and outcomes of mitochondrial dynamics [J]. *Mol Cell*, 2023, 83(6): 857-876.
- [3] MARCHI S, GUILBAUD E, TAIT SWG, et al. Mitochondrial control of inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(3): 159-173.
- [4] PICKLES S, VIGIÉ P, YOULE RJ. Mitophagy and quality control mechanisms in mitochondrial maintenance [J]. *Curr Biol*, 2018, 28(4): R170-185.
- [5] BENNETT CF, LATORRE-MURO P, PUIGSERVER P. Mechanisms of mitochondrial respiratory adaptation [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23(12): 817-835.
- [6] SHAH M, CHACKO LA, JOSEPH JP, et al. Mitochondrial dynamics, positioning and function mediated by cytoskeletal interactions [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(8): 3969-3986.
- [7] ONISHI M, YAMANO K, SATO M, et al. Molecular mechanisms and physiological functions of mitophagy [J]. *EMBO J*, 2021, 40(3): e104705.
- [8] BALDUINI W, LUCHETTI F, CARLONI S, et al. Melatonin, tunneling nanotubes, mesenchymal cells, and tissue regeneration [J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(4): 760-762.
- [9] GUO X, YANG N, JI W, et al. Mito-bomb: Targeting mitochondria for cancer therapy [J]. *Advanced Materials*, 2021, 33(43): e2007778.
- [10] LU P, TAKAI K, WEAVER VM, et al. Extracellular matrix degradation and remodeling in development and disease [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2011, 3(12): a005058.
- [11] ROMANI P, VALCARCEL-JIMENEZ L, FREZZA C, et al. Crosstalk between mechanotransduction and metabolism

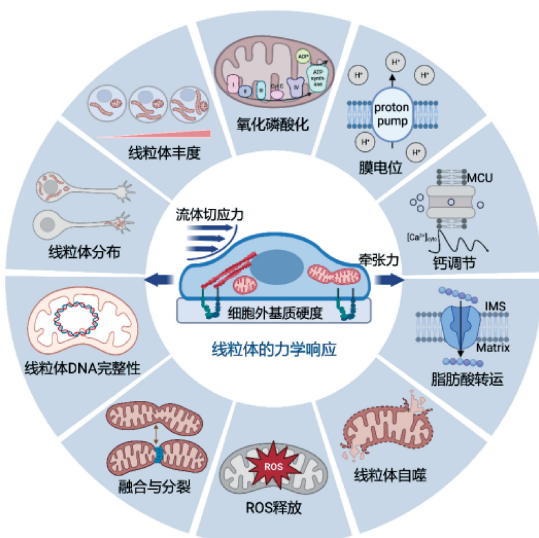


图 1 线粒体对力学信号的响应

Fig. 1 Response of mitochondrial to mechanical cues

- [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(1): 22-38.
- [12] XIE J, BAO M, HU X, *et al.* Energy expenditure during cell spreading influences the cellular response to matrix stiffness [J]. *Biomaterials*, 2021(267): 120494.
- [13] LI Z, YUE M, LIU X, *et al.* The PCK2-glycolysis axis assists three-dimensional-stiffness maintaining stem cell osteogenesis [J]. *Bioact Mater*, 2022(18): 492-506.
- [14] MAJKUT S, IDEMA T, SWIFT J, *et al.* Heart-specific stiffening in early embryos parallels matrix and myosin expression to optimize beating [J]. *Curr Biol*, 2013, 23(23): 2434-2439.
- [15] HEINEKE J, MOLKENTIN JD. Regulation of cardiac hypertrophy by intracellular signalling pathways [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7(8): 589-600.
- [16] LYRA-LEITE DM, ANDRES AM, CHO N, *et al.* Matrix-guided control of mitochondrial function in cardiac myocytes [J]. *Acta Biomater*, 2019(97): 281-295.
- [17] LYRA-LEITE DM, ANDRES AM, PETERSEN AP, *et al.* Mitochondrial function in engineered cardiac tissues is regulated by extracellular matrix elasticity and tissue alignment [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017, 313(4): H757-H767.
- [18] LYRA-LEITE DM, PETERSEN AP, ARIYASINGHE NR, *et al.* Mitochondrial architecture in cardiac myocytes depends on cell shape and matrix rigidity [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2021(150): 32-43.
- [19] THARP KM, HIGUCHI-SANABRIA R, TIMBLIN GA, *et al.* Adhesion-mediated mechanosignaling forces mitohormesis [J]. *Cell Metab*, 2021, 33(7): 1322-1341.
- [20] ROMANI P, NIRCHIO N, ARBOIT M, *et al.* Mitochondrial fission links ECM mechanotransduction to metabolic redox homeostasis and metastatic chemotherapy resistance [J]. *Nat Cell Biol*, 2022, 24(2): 168-180.
- [21] GUO L, CUI C, ZHANG K, *et al.* Kindlin-2 links mechano-environment to proline synthesis and tumor growth [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 845.
- [22] GUO L, CUI C, WANG J, *et al.* PINCH-1 regulates mitochondrial dynamics to promote proline synthesis and tumor growth [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4913.
- [23] GUO T, JIANG CS, YANG SZ, *et al.* Mitochondrial fission and bioenergetics mediate human lung fibroblast durotaxis [J]. *JCI Insight*, 2023, 8(1): e157348.
- [24] FRTÚS A, SMOLKOVÁ B, UZHYTCHAK M, *et al.* Mechanical regulation of mitochondrial dynamics and function in a 3D-engineered liver tumor microenvironment [J]. *ACS Biomate Sci Eng*, 2023, 9(5): 2408-2425.
- [25] 刘秋萍, 田博仁, 罗庆, 等. 基质刚度对肝癌细胞增殖及糖代谢的影响[J]. *医用生物力学*, 2019, 34(2): 133-138.
- LIU QP, TIAN BR, LUO Q, *et al.* Effects of matrix stiffness on proliferation and glucose metabolism of hepatocellular carcinoma cells [J]. *J Med Biomech*, 2019, 34(2): 133-138.
- [26] LI R, BEEBE T, CUI J, *et al.* Pulsatile shear stress increased mitochondrial membrane potential; Implication of Mn-SOD [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 388(2): 406-412.
- [27] KIM B, LEE H, KAWATA K, *et al.* Exercise-mediated wall shear stress increases mitochondrial biogenesis in vascular endothelium [J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e111409.
- [28] BRETON-ROMERO R, ACIN-PEREZ R, RODRIGUEZ-PASCUAL F, *et al.* Laminar shear stress regulates mitochondrial dynamics, bioenergetics responses and PRX3 activation in endothelial cells [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1843(11): 2403-2413.
- [29] HONG SG, SHIN J, CHOI SY, *et al.* Flow pattern-dependent mitochondrial dynamics regulates the metabolic profile and inflammatory state of endothelial cells [J]. *JCI Insight*, 2022, 7(18): e159286.
- [30] HONG SG, SHIN J, ALDOKHAYYIL M, *et al.* Mitochondrial and metabolic adaptations to exercise-induced fluid shear stress in endothelial cells [J]. *Exerc Sport Sci Rev*, 2022, 50(3): 145-155.
- [31] YAMAMOTO K, NOGIMORI Y, IMAMURA H, *et al.* Shear stress activates mitochondrial oxidative phosphorylation by reducing plasma membrane cholesterol in vascular endothelial cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(52): 33660-33667.
- [32] DODDABALLAPUR A, MICHALIK KM, MANAVSKI Y, *et al.* Laminar shear stress inhibits endothelial cell metabolism via KLF2-mediated repression of PFKFB3 [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(1): 137-145.
- [33] COON BG, TIMALSINA S, ASTONE M, *et al.* A mitochondrial contribution to anti-inflammatory shear stress signaling in vascular endothelial cells [J]. *J Cell Biol*, 2022, 221(7): e202109144.
- [34] CHEHAITLY A, GUIHOT AL, PROUX C, *et al.* Altered mitochondrial opa1-related fusion in mouse promotes endothelial cell dysfunction and atherosclerosis [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(6): 1078.
- [35] WU D, HUANG RT, HAMANAKA RB, *et al.* HIF-1 α is required for disturbed flow-induced metabolic reprogramming in human and porcine vascular endothelium [J]. *Elife*, 2017(6): e25217.
- [36] VENTURINI G, MALAGRINO PA, PADILHA K, *et al.* Integrated proteomics and metabolomics analysis reveals differential lipid metabolism in human umbilical vein endothelial cells under high and low shear stress [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 317(2): C326-C338.

- [37] MICELI C, ROCCIO F, PENALVA-MOUSSET L, *et al.* The primary cilium and lipophagy translate mechanical forces to direct metabolic adaptation of kidney epithelial cells [J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(9): 1091-1102.
- [38] JOELSSON JP, ASBJARNARSON A, SIGURDSSON S, *et al.* Ventilator-induced lung injury results in oxidative stress response and mitochondrial swelling in a mouse model [J]. *Lab Anim Res*, 2022, 38(1): 23.
- [39] SCHMELTER M, ATEGHANG B, HELMIG S, *et al.* Embryonic stem cells utilize reactive oxygen species as transducers of mechanical strain-induced cardiovascular differentiation [J]. *FASEB J*, 2006, 20(8): 1182-1184.
- [40] KIM HK, KANG YG, JEONG SH, *et al.* Cyclic stretch increases mitochondrial biogenesis in a cardiac cell line [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 505(3): 768-774.
- [41] LIAO XD, WANG XH, JIN HJ, *et al.* Mechanical stretch induces mitochondria-dependent apoptosis in neonatal rat cardiomyocytes and G2/M accumulation in cardiac fibroblasts [J]. *Cell Res*, 2004, 14(1): 16-26.
- [42] BARTOLAK-SUKI E, IMSIROVIC J, PARAMESWARAN H, *et al.* Fluctuation-driven mechanotransduction regulates mitochondrial-network structure and function [J]. *Nat Mater*, 2015, 14(10): 1049-1057.
- [43] 张守敏, 李之音, 田文浩, 等. 周期性高张应变通过下调 PGC1 α 表达抑制血管平滑肌细胞线粒体生物发生[J]. *医用生物力学*, 2023, 38(1): 156-163.
- ZHANG SM, LI ZY, TIAN WH, *et al.* Pathologically elevated cyclic stretch impaired vascular smooth muscle cell mitochondrial biogenesis by downregulating PGC1 α expression [J]. *J Med Biomech*, 2023, 38(1): 156-163.
- [44] WU W, WANG C, ZANG H, *et al.* Mature vascular smooth muscle cells, but not endothelial cells, serve as the major cellular source of intimal hyperplasia in vein grafts [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(8): 1870-1890.
- [45] TANG Y, JIA Y, FAN L, *et al.* MFN2 prevents neointimal hyperplasia in vein grafts via destabilizing pFK1 [J]. *Circ Res*, 2022, 130(11): e26-e43.
- [46] LOPES D, MARTINS-CRUZ C, OLIVEIRA MB, *et al.* Bone physiology as inspiration for tissue regenerative therapies [J]. *Biomaterials*, 2018(185): 240-275.
- [47] ZENG Z, JING D, ZHANG X, *et al.* Cyclic mechanical stretch promotes energy metabolism in osteoblast-like cells through an mTOR signaling-associated mechanism [J]. *Int J Mol Med*, 2015, 36(4): 947-956.
- [48] CHEN X, YAN J, HE F, *et al.* Mechanical stretch induces antioxidant responses and osteogenic differentiation in human mesenchymal stem cells through activation of the AMPK-SIRT1 signaling pathway [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018(126): 187-201.
- [49] WANG WH, HSU CL, HUANG HC, *et al.* Quantitative phosphoproteomics reveals cell alignment and mitochondrial length change under cyclic stretching in lung cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 4074.