

2020年细胞力学热点回眸

周冠林,王超,吴承伟,张伟*

大连理工大学工程力学系生物与纳米力学实验室,工业装备结构分析国家重点实验室,
大连 116024

摘要 概述了2020年细胞力学研究的热点和进展,探讨了细胞膜表面张力、细胞粘附力、细胞弹性模量、细胞与纳米颗粒相对刚度等对细胞生物学行为的影响及其在疾病诊疗中的应用。

关键词 细胞力学;粘附力;表面张力;弹性模量;肿瘤诊疗

力学的基本规律对认识客观世界发挥着重要作用,而细胞是生命体的最基本单元,细胞力学将细胞和力学的前沿知识融合,成为力学-生物学交叉领域研究的重要内容。细胞的力学性质,如细胞弹性模量、细胞膜表面张力、细胞粘附力等,不仅影响着细胞微观的生长、发育、成熟、增殖、衰老和死亡等生理过程,也与宏观层面的人体各种疾病息息相关。深入研究细胞的力学性能有望为研发基于力学原理的疾病诊疗新技术提供基础。

红细胞和白细胞广泛存在于血液中,易于获得,因此早期的细胞力学研究对象主要集中于红细胞和白细胞。20世纪中叶,学者发现流体的剪切作用会导致红细胞的变形和聚集,并提出了细胞膜的构造模型。与红细胞不同,白细胞因其存在细胞核,力学性质远复杂于红细胞。研究白细胞的力学性能和力学模型成为了20世纪80—90年代细胞力

学领域的热点。时至今日,细胞层面上的力学-生物学耦合成为了多学科交叉与融合的研究焦点,研究对象从最初单个细胞力学性能,逐步深化发展到细胞与细胞的集群效应,细胞外基质对细胞生理行为的影响,外部机械作用力对细胞微观行为的调控,亚细胞组元组装和动力学过程等多个方面^[1-3]。

早期国内对生物力学的研究主要集中在力学、生物学、生理学和医学交叉的宏观领域,科研人员从力学原理出发,发展了血液动力学、软组织力学、骨力学、呼吸力学等学科。随后在微观层面上开展了细胞力学的诸多工作,探索了一系列力学-细胞生物学耦合的复杂问题,如力学牵拉与流体剪切对骨细胞的调控与重建作用,细胞骨架调控的癌细胞力学行为等。此外,随着科技的发展,国内逐渐探索出了研究细胞力学数值模拟方法,发展了细胞芯片和细胞微系统等新兴技术^[4]。近年来,中国的研究队

收稿日期:2020-12-29;修回日期:2021-01-07

基金项目:国家重点研发计划项目(2018YFA0704103, 2018YFA0704104);辽宁省自然科学基金项目(2019-KF-02-01);中央高校基本科研业务费专项(DUT20YG129)

作者简介:周冠林,硕士研究生,研究方向为细胞力学性能调控与应用,电子信箱:77815021@qq.com;张伟(通信作者),教授,研究方向为磁感应热疗恶性肿瘤技术、生物医用水凝胶研发,电子信箱:wei.zhang@dlut.edu.cn

引用格式:周冠林,王超,吴承伟,等. 2020年细胞力学热点回眸[J]. 科技导报, 2021, 39(1): 137-143; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2021.

01.011

伍已有相当规模,并具备国际竞争力。

显微技术的发展使微观的细胞能被肉眼所见,因此人们对细胞的认识愈加深刻。而细胞力学的快速发展也离不开精准测量技术的发展,细胞力学的研究需要能够捕捉到纳米级别位移和侦测到皮牛级别力的技术。近年来,诸多先进技术和精密仪器设备(如原子力显微镜、磁矩珠光捕捉位移技术、磁镊、光镊子、微板流变仪、粒子追踪微流变仪等)相继投入使用到细胞力学的研究中,增强了细胞力学性质测量的精准性,有助于解释深层次、复杂的生物学机理,促进了细胞微观力学性能研究的蓬勃发展。

细胞力学仍是一门新兴学科,涉及到力学、生物学、化学、医学等学科知识的交叉融合,远超出了传统生物医学工程的范畴。如今,细胞力学的诸多最新进展在生命科学领域得以应用,促进了生命科学的不断发展。目前,细胞力学作为新兴交叉学科的研究还处于上升阶段,深入的理论知识体系仍需发展和完善。

1 表面张力可调控细胞的分化与分裂

液体表面具有自动缩小的趋势,这种收缩力被称为表面张力。细胞膜表面存在着类似的表面张力,称之为细胞膜表面张力。细胞膜表面张力能调控细胞表面独特而复杂的物理系统,使细胞能对周围的作用力作出快速响应,细胞形状发生改变并产生相应的生物学效应,如细胞迁移、分化、繁殖、凋亡等。

Belly等通过光学镊子进行系绳牵引试验来测量胚胎干细胞膜张力。因为在胚胎干细胞早期分化过程中,细胞中磷酸化ERM蛋白的表达会发生显著变化,而 β -连环蛋白会介导磷酸化ERM蛋白的表达。研究者通过设置对照实验,测量并对比敲除 β -连环蛋白的胚胎干细胞和未敲除 β -连环蛋白的胚胎干细胞的磷酸化ERM蛋白水平和膜张力大小。统计数据显示,敲除 β -连环蛋白的胚胎干细胞,磷酸化ERM蛋白表达减少约75%,膜张力减少约30%。由于 β -连环蛋白介导的ERM磷酸化的降低,胚胎干细胞膜张力较分化之前相应减小,

因此,高膜张力会损害胚胎干细胞的早期分化(图1)^[4]。该研究结果表明细胞分化的形状和细胞膜表面张力之间存在关联性,细胞膜表面张力是细胞分化生长转变的重要影响因素。

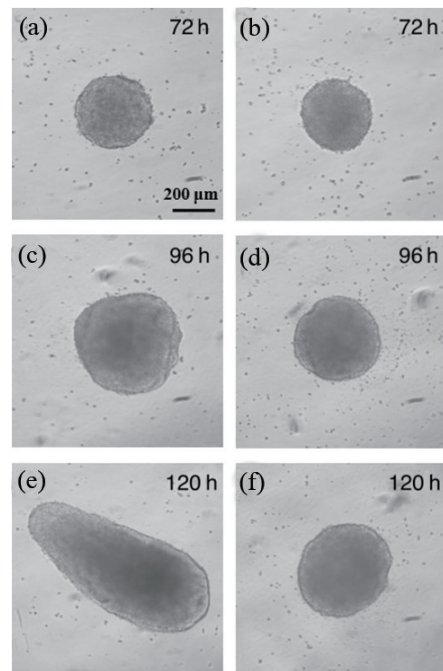


图1 细胞分化过程扫描电镜图,正常细胞分化过程(a, c, e),高膜张力抑制细胞分化过程(b, d, f)

Bergert等进一步证实了这一结论^[5],该团队利用单细胞原子力光谱法,通过静态系绳牵引测量了胚胎干细胞早期分化过程中的细胞膜张力。结果表明,胚胎干细胞在转变为分化状态时,会从底层肌动蛋白皮层释放质膜,减少质膜与皮质肌动蛋白的束缚,降低细胞膜张力。启动分化的细胞相比未分化的胚胎干细胞细胞膜张力从 (41.3 ± 5.25) pN降低至 (30 ± 5.92) pN,揭示了细胞膜张力可以调控胚胎干细胞的分化作用。而且该团队还从另一角度验证细胞膜张力对胚胎干细胞分化作用的影响,将质膜机械地束缚在皮层上,用以增强胚胎干细胞的细胞膜张力,结果表明由于细胞膜张力的增大,胚胎干细胞会保持原始的多功能身份而不进行分化。

表面张力除了具备调控胚胎干细胞分化的能力,还有调控细胞分裂的功能。Taneja等使用微量移液器抽吸术测量了细胞表面张力^[6],发现肌球蛋白II(MII)的细丝成分可以调节细胞皮层表面的张

力,进而表征了MIIA和MIIB两种蛋白对细胞分裂的影响。结果表明,MIIA可增大表面张力从而加快细胞的分裂,MIIB可以维持细胞分裂过程中形状的稳定,防止形状不稳定引起的染色体错聚,在胞质分裂的末期可介导细胞脱落。研究揭示MII调控张力的机制在细胞分裂中起到了作用。

2 细胞粘附力可增强骨骼修复能力

粘附力是一种材料附着在另一种材料上的相互作用力。细胞的粘附作用是测评细胞生物生理特性的重要参数,是研究细胞生长、迁移、增殖、死亡,以及组织发炎和感染的关键指标。在组织发炎过程中,血液中的白细胞会粘附到发炎部位定向消炎;在止血过程中,血小板会粘附到血管受损部位进行止血。因此,对于细胞粘附力的深入研究有助于促进新治疗技术的诞生。

中南大学冯佩团队研究了细胞粘附力对骨愈合的影响^[7]。他们通过掺入 Fe_3O_4 磁性纳米颗粒进行选择性的激光烧结,在聚L-丙交酯/聚乙醇酸(PLLA/PGA)支架中构建磁性微环境,每个纳米颗粒可提供纳米级磁场对细胞进行均匀磁场刺激。骨骼愈合实验表明,磁场刺激可以增强细胞对磁性支架的粘附力(图2^[7]),从而增强细胞增殖和分化。粘附力的增强还促进了细胞向磁性支架内生长,从而加速了纤维组织和新骨组织形成。研究提出在支架中构建磁性微环境是促进骨再生的有效对策,显示出了优异的骨骼修复能力。

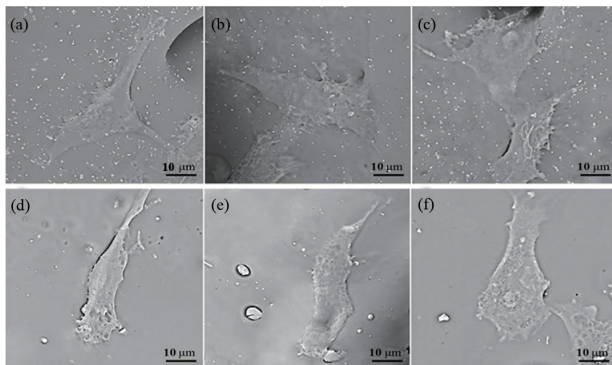


图2 细胞在无磁性支架(a, b, c)和有磁性支架(d, e, f)粘附生长的扫描电镜图

后续研究中,研究者通过相同的方法激光烧结超顺磁性PGA/ Fe_3O_4 支架,还引入了外部静磁场,用以增强对细胞的磁场刺激作用^[8]。结果表明磁性支架和外部静磁场的联合刺激显著提高了细胞对支架的粘附力(图3^[8]),并增强了细胞的增殖和分化,促进了骨骼修复相关基因的表达,加速了骨骼的再生。该磁性支架有良好的生物相容性和自我降解的能力,生物安全性优异。

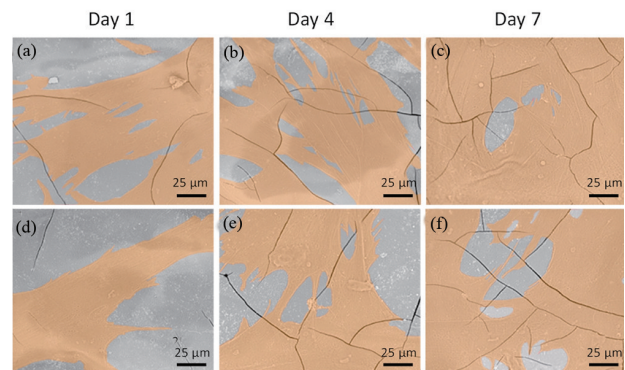


图3 细胞在支架粘附生长的扫描电镜图,有外加静磁场(a, b, c)和无静磁场(d, e, f)

随着中国人口老龄化日益加剧,骨骼再生修复技术的应用需求日益增强^[9]。调控细胞粘附力可调控骨骼再生修复,但目前的研究主要集中于粘附力大小的定性分析,缺少定量测试。结合高精度力学性能测试仪器对细胞粘附力进行量化测试,并建立其与细胞学行为的关联性仍需探索。

3 细胞弹性模量可用于癌症的诊断

对弹性体施加一个作用力,弹性体即会发生相应的变形。在弹性变形阶段,应力与应变呈正比例关系,其比例系数称为弹性模量,它是表征物体弹性变形难易程度的物理量。细胞作为微观上的一种弹性体,其弹性模量表示细胞响应外部应力而变形的能力,不同类型的细胞有不同的弹性模量^[10]。细胞弹性模量与人的疾病息息相关,测量细胞的弹性模量有助于从力学角度加深对疾病的认识,研发基于力学原理的癌症诊断新方法以及疗效的评估。

癌细胞的特征与正常组织细胞不同,如处于未分化状态的癌细胞,存在细胞核异常,缺乏正常的

信号通路,异常的能量代谢等。特别是癌细胞弹性模量与正常组织细胞存在显著性差异。Kwon 等利用原子力显微镜测量乳腺癌细胞(MCF7, T47D, MDA-MB-231)、宫颈癌细胞(HeLa, SiHa, Caski)、肺癌细胞(A549, H460, H1299)、乳腺正常细胞(MCF-10A)、宫颈正常细胞(Ect1/E6E7)、肺部正常

细胞(WI-38)的弹性模量,发现乳腺癌细胞的弹性模量大约是正常细胞的60%~70%,宫颈癌细胞的弹性模量大约是正常细胞的43%~55%,肺癌细胞的弹性模量大约是正常细胞的33%~82%,所有的肿瘤细胞的弹性模量均低于正常的细胞(图4)^[11]。

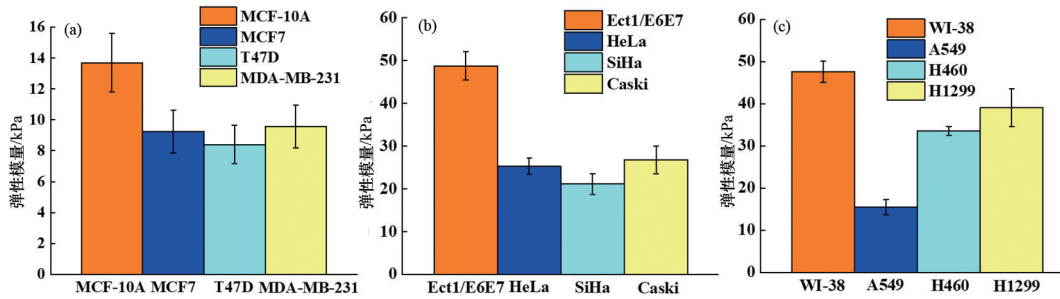


图4 乳腺正常细胞与乳腺癌细胞(a)、宫颈正常细胞与宫颈癌细胞(b)、肺部正常细胞与肺癌细胞(c)的弹性模量

通过原子力显微镜测量细胞弹性模量时,细胞弹性模量会受基质弹性模量的影响,如在细胞爬片等硬基质上测得弹性模量可能高于在软基质上测得的弹性模量^[12]。Rheinlaender 等发现,通过传统的 Hertz 公式求解细胞弹性模量时,如果细胞弹性模量与基质弹性模量比值小于 1,则会存在“软基质效应”,因为原子力显微镜探头的压入深度(δ)是细胞和基质压入深度的叠加(图5),从而使测量的弹性模量小于真实值^[13]。通过理论推导提出“复合单元-基底模型”对 Hertz 公式进行修正,降低基质刚度对测量结果的影响。使用修正后的公式进行拟合,同一细胞在不同弹性模量基质下的弹性模量相同(图6),使得在软基质中测得细胞弹性模量与在硬基质测得的弹性模量趋于一致。

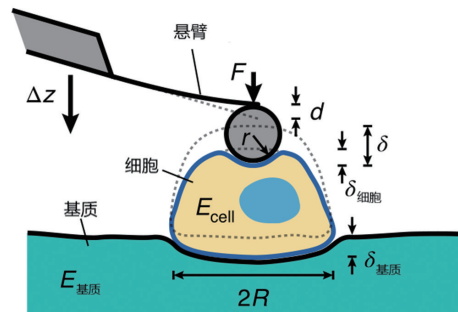


图5 原子力显微镜测量细胞弹性模量示意,测得的 δ 是 $\delta_{\text{细胞}}$ 和 $\delta_{\text{基质}}$ 的叠加

目前测量细胞弹性模量的主要方法包括:原子力显微镜(AFM)法、磁扭细胞术、微量移液器吸液法等。Ombid 等研发出微流控光阱系统(图7),并测量单核 THP-1 白血病细胞的弹性模量^[14]。该技

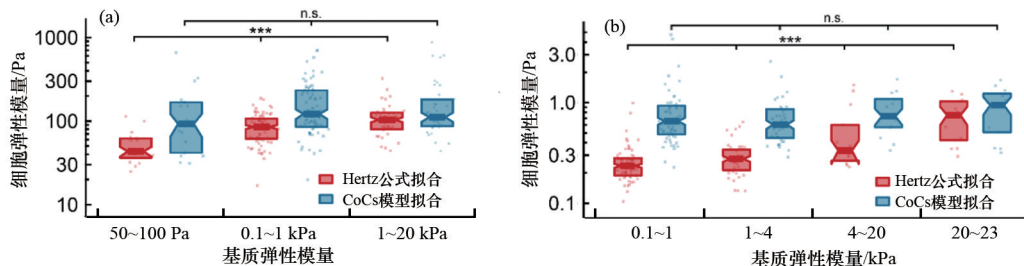


图6 小胶质细胞(a)和成纤维细胞(b)在不同基质下拟合的弹性模量

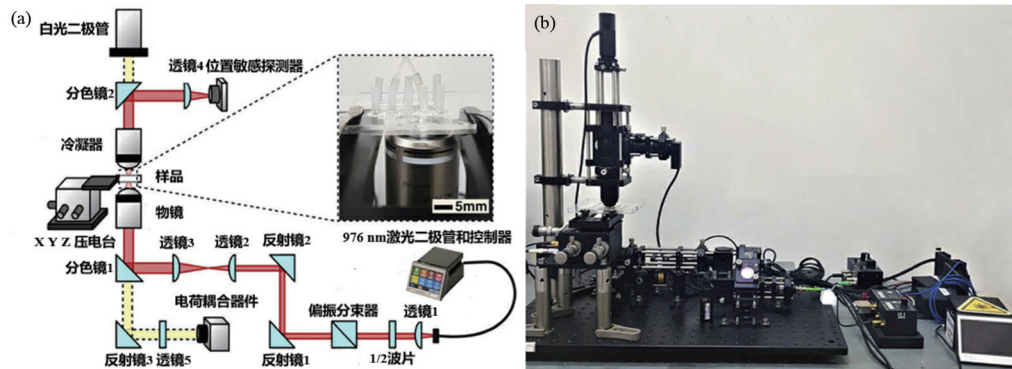


图7 微流控光阱系统的配置示意(a)和微流控光阱系统配置实图(b)

术采用球形微珠,可以为细胞提供大的移动空间,同时减小探头对细胞的损伤。此外,微流控平台还可以固定和分离单个细胞有利于细胞定位,缩短实验获得弹性模量的时间,实现对快速分裂单核细胞弹性模量的测试。他们采用了这种新方法测试抗癌药治疗前后 THP-1 白血病细胞的弹性模量,发现用药物治疗后的 THP-1 白血病细胞弹性模量是未治疗白血病细胞的 63%。表明药物会诱发癌细胞弹性模量的改变,这一力学原理有望用于寻找对癌细胞敏感的特效药。

4 细胞与纳米材料相对刚度影响细胞内吞

细胞的胞吞作用是细胞进行物质交换和生理代谢的复杂过程。在胞吞过程中,胞外物质被质膜包裹,质膜内陷并进一步形成膜包被的囊泡,最终囊泡与质膜脱离进入胞内,产生一系列的生理活动和生理功能。通过调节细胞与纳米材料相对力学性能可以调控细胞对纳米材料的胞吞作用,进而为肿瘤细胞内给药、纳米颗粒胞内磁热疗等精准、高效治疗技术提供基础^[15]。

Hui 等制备了弹性模量在 0.56 kPa~1.18 GPa 的二氧化硅纳米颗粒,研究了弹性模量对细胞内吞纳米颗粒的影响^[16]。结果显示,卵巢癌腺细胞对弹性模量最大(1.18 GPa)颗粒摄入量是弹性模量最小(0.56 kPa)颗粒摄入量的 4 倍。通过透射电镜观察发现,在细胞内吞纳米颗粒的过程中,大弹性模

量纳米颗粒会保持原来形状,小弹性模量纳米颗粒会从扁圆形变成椭圆形(图 8^[16])。扁平化的纳米颗粒会在内吞过程中占据更大细胞表面积,从而减少其他纳米颗粒在细胞膜附着的位点。另外,小弹性模量纳米颗粒的变形会增加颗粒被细胞膜完全包裹所需的能量,减少被细胞胞吞的数量。

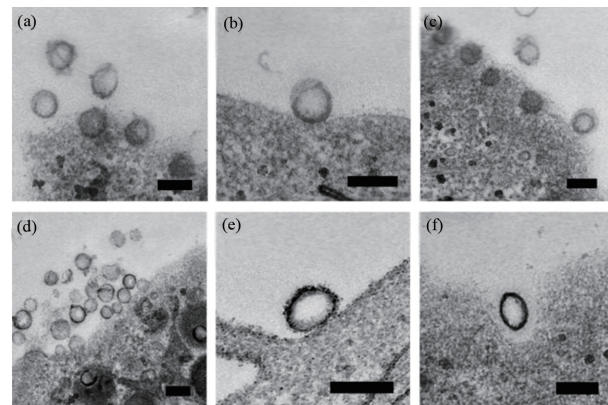


图8 高弹性模量颗粒内吞过程(a, b, c)和低弹性模量内吞过程(d, e, f)扫描电镜图(标尺:200 nm)

四川大学黄园等^[17]通过光引发乳液聚合制备不同弹性模量的两性离子水凝胶纳米颗粒 HNP_s、M-HNP_s、M-SNP_s、SNP_s, 4 种颗粒的弹性模量依次约为:165、68、46、5 MPa。他们采用荧光强度分析研究细胞对纳米颗粒的内吞作用,发现 HNP_s 内吞量是 SNP_s 内吞量的 3 倍(图 9^[17])。通过透射电镜也观察到不同颗粒的变形程度,发现内吞进细胞内的 SNP_s 形状变为杆状或椭圆状,而 HNP_s 保持原状(图 10^[17])。这一结果表明高弹性模量颗粒更易被细胞所内吞,与上文的观点相一致。可见,通过调

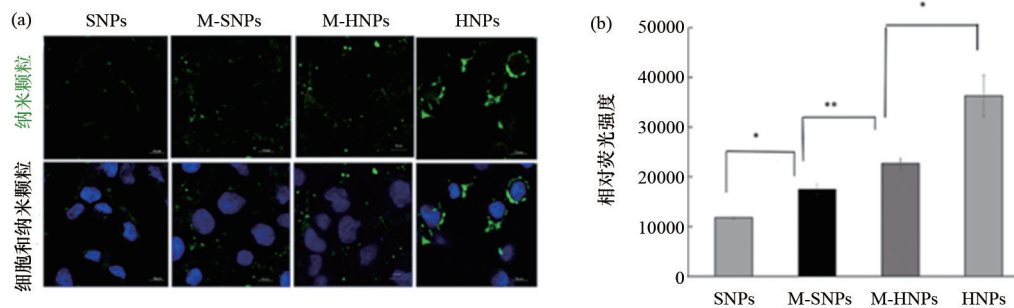


图9 细胞内吞纳米颗粒的相对荧光强度,(a)中绿色荧光为纳米颗粒,蓝色荧光为细胞核

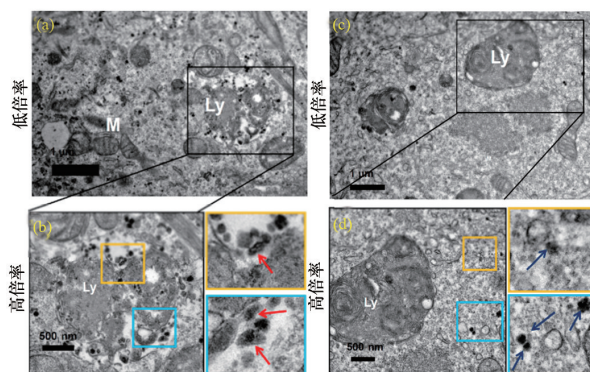


图10 细胞内吞低弹性模量颗粒(a, b)与高弹性模量颗粒(c, d)的透射电镜图

节纳米颗粒与细胞的相对刚度可调控细胞对纳米颗粒的内吞行为。

5 结论

细胞力学研究具有广阔的探索空间,2020年已经取得可喜的进展。细胞分化各阶段力学性质的差异为组织工程的深入研究提供了新的思路,外部刺激调控细胞力学性能为再生医学提供了新的方法,癌细胞与正常细胞弹性模量的不同为癌症诊断技术提供了新的途径,调控细胞与纳米颗粒相对刚度为肿瘤细胞内给药、纳米颗粒胞内磁热疗提供了新的方向。

虽然细胞力学的发展为疾病诊疗、组织工程、器官再生等提供了新的可能性,但目前临床应用的仍然寥寥无几,一些问题仍需进一步深入探索:

1) 细胞弹性模量的计算主要是基于理想化的接触模型(如Hertz、Sneddon模型等)和弹性理论,

假设细胞为均匀的弹性材料、接触区变形为小变形等。而细胞是由膜包围着含有细胞核的原生质组成,属典型的粘弹性材料;实验中,压头挤压细胞的过程也常处于大变形范畴。这就需要建立细胞的粘弹性本构模型,完善细胞与压头接触的理论模型,以使获取的力学性能参数能精准地反映细胞的本征力学属性。此外,力学加载主要通过压头挤压细胞的方式实现,细胞在拉伸、剪切等载荷作用下的力学响应也需深入探索。

2) 对细胞力学性能的测量主要是通过体外细胞实验进行,但在体细胞的真实生存环境要复杂得多,这必然会对细胞力学性能参数的测量产生影响。一方面,在体细胞可能承受相邻细胞、细胞间质以及其他器官等施加的直接力学载荷作用;另一方面,在体环境中细胞的生物学行为也可能对细胞力学性能产生影响。如成纤维细胞在基质中会分泌纤粘蛋白,促进细胞对基质的贴附、细胞之间的粘着、细胞内微丝及应力纤维的构建。诸多体外实验结果难以在活体实验中重现,体内外环境的差异是一个重要因素。如何建立细胞力学性能参数体外实验与在体环境的关联性仍需探索。

3) 细胞力学研究主要是对细胞施加力学载荷,通过检测细胞的力学响应,确定细胞力学性能参数,对细胞而言仅是一个简单、被动接受力学刺激,完成性能测试的过程,如何通过机械力、电场、超声、磁场等方式主动调控细胞的力学性能,建立外部刺激-细胞力学特性-细胞生物学行为的映射关系,进而探索其应用,也值得深入研究。

4) 细胞力学性能与生物学行为关联性的构建

基础主要是细胞整体的现象学,即通过细胞最终状态观测获得,亚显微水平、分子水平的细胞和细胞器的结构和功能的动态研究演变规律仍不明确,细胞力学性能参数与生物学行为之间的量化关系、阈值关系也需探索。此外,从临床应用、医生职业习惯等角度考虑,细胞力学性能参数-生物学检测指标-生物学行为的关联性也需明晰。

参考文献(References)

- [1] 龙勉, 季葆华. 细胞分子生物力学[M]. 上海: 上海交通大学出版社, 2018: 1-5.
- [2] Chaudhuri O, Cooper-White J, Janmey P A, et al. Effects of extracellular matrix viscoelasticity on cellular behaviour [J]. *Nature*, 2020, 584(7822): 535-546.
- [3] Hou Y, Yu L X, Xie W Y, et al. Surface roughness and substrate stiffness synergize to drive cellular mechanore-sponse[J]. *Nano Letters*, 2020, 20(1): 748-757.
- [4] Belly H D, Stubb A, Yanagida A, et al. Membrane tension gates erk-mediated regulation of pluripotent cell fate [J]. *Cell Stem Cell*, 2021, 28: 1-12.
- [5] Bergert M, Lembo S, Sharma S, et al. Cell surface mechanics gate embryonic stem cell differentiation[J]. *Cell Stem Cell*, 2021, 28: 1-8.
- [6] Tandja N, Bersi M R, Baillargeon S M, et al. Precise tuning of cortical contractility regulates cell shape during cy-tokinesis[J]. *Cell Reports*, 2020, 31(1): 107477.
- [7] Shuai C J, Yang W J, He C X, et al. A magnetic micro-environment in scaffolds for stimulating bone regeneration [J]. *Materials & Design*, 2020, 185: 108275.
- [8] Shuai C J, Cheng Y, Yang W J, et al. Magnetically actuated bone scaffold: Microstructure, cell response and osteo-genesis[J]. *Composites Part B: Engineering*, 2020, 192: 107986.
- [9] 谢曼, 干勇, 王慧. 面向 2035 的新材料强国战略研究[J]. *中国工程科学*, 2020, 22(5): 1-9.
- [10] Guimarães C F, Gasperini L, Marques A P, et al. The stiffness of living tissues and its implications for tissue engineering[J]. *Nature Reviews Materials*, 2020, 5: 351-370.
- [11] Kwon S, Yang W, Moon D, et al. Comparison of cancer cell elasticity by cell type[J]. *Journal of Cancer*, 2020, 11(18): 5403-5412.
- [12] Solon J, Levental L, Sengupta K, et al. Fibroblast adaptation and stiffness matching to soft elastic substrates[J]. *Biophysical Journal*, 2007, 9(12): 4453-4461.
- [13] Rheinlaender J, Dimitracopoulos A, Wallmeyer B, et al. Cortical cell stiffness is independent of substrate mechanics[J]. *Nature Materials*, 2020, 19: 1019-1025.
- [14] Ombid R J L, Oyong G G, Cabrera E C, et al. In-vitro study of monocytic THP-1 leukemia cell membrane elasticity with a single-cell microfluidic-assisted optical trapping system[J]. *Biomedical Optics Express*, 2020, 11(10): 6027-6037.
- [15] Yu X G, Ding S W, Yang R P, et al. Research progress on magnetic nanoparticles for magnetic induction hyperthermia of malignant tumor[J]. *Ceramics International*, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2020.11.049>
- [16] Hui Y, Yi X, Wibowo D, et al. Nanoparticle elasticity regulates phagocytosis and cancer cell uptake[J]. *Science Advances*, 2020, 6(16): eaaz4316.
- [17] Zheng Y X, Xing L Y, Chen L Q, et al. Tailored elasticity combined with biomimetic surface promotes nanoparticle transcytosis to overcome mucosal epithelial barrier [J]. *Biomaterials*, 2020, 262: 120323.

Review of research focuses on cell mechanics in 2020

ZHOU Guanlin, WANG Chao, WU Chengwei, Zhang Wei*

State Key Laboratory of Structural Analysis of Industrial Equipment, Department of Engineering Mechanics, Laboratory of Biology and Nanomechanics, Dalian University of Technology, Dalian 116024, China

Abstract This article briefly summarizes the hotspots and advances of cell mechanics research in 2020. The effects of cell membrane surface tension, cell adhesion, cell elastic modulus, and relative stiffness of cell to nanoparticles on biological behaviors of cells and its potential applications are discussed.

Keywords cell mechanics; adhesion; surface tension; elastic modulus; diagnosis and therapy of tumor ●



(责任编辑 徐丽娇)