



力学生物学研究热点与新兴趋势*

赵川榕^{1,2}, 王湘秀^{1,2}, 王贵学^{1,2Δ}

1. 重庆大学生物工程学院, 生物流变科学与技术教育部重点实验室, 血管植入物开发国家地方联合工程实验室(重庆 400045);
2. 金凤实验室(重庆 401329)

【摘要】 力学生物学主要探讨细胞如何感知不同的机械力学刺激、细胞内力学传导过程以及力学信号如何决定细胞的行为及命运等一系列重要的生理病理过程。从胚胎发生的最初阶段, 到发育生物学和再生医学, 乃至整个生命过程, 力学生物学中力学信号级联反应和细胞力学响应在生物医学研究中具有重要意义。近年来, 力学生物学领域的研究蓬勃发展, 全球多个科学联合体从不同角度解析力学生物学过程, 以期深入了解力学因素影响细胞命运决定的调控机制。本文对力学生物学领域近期研究热点(包括动脉血管、干细胞和离子通道等)进行了概括和评述, 对潜在的新兴趋势(如核变形、纤维细胞外基质、肿瘤力学生物学、细胞力传导和压电型机械敏感离子通道等)进行了展望和探讨, 同时对该领域中机制研究的局限性和大数据分析挖掘的重要性提出了新的见解, 为把握力学生物学领域热点和探索新的研究方向提供客观支撑和系统框架。

【关键词】 力学生物学 动脉 离子通道 力传导 YAP信号蛋白 综述

Hot Topics and Emerging Trends in Mechanobiology Research ZHAO Chuanrong^{1,2}, WANG Xiangxiu^{1,2}, WANG Guixue^{1,2Δ}. 1. College of Bioengineering, Chongqing University, Key Laboratory of Biorheology Science and Technology (Chongqing University), Ministry of Education, and State and Local Joint Engineering Laboratory for Vascular Implants, Chongqing 400045, China; 2. JinFeng Laboratory, Chongqing 401329, China

Δ Corresponding author, E-mail: wanggx@cqu.edu.cn

【Abstract】 Mechanobiology focuses on a series of important physiopathological processes, such as how cells perceive different mechanomechanical stimuli, the process of intracellular mechanotransduction, and how mechanical signals determine the behavior and fate of cells. From the initial stage of embryogenesis, to developmental biology and regenerative medicine, or even through the whole life process, mechanical signaling cascades and cellular mechanical responses in mechanobiology are of great significance in biomedical research. In recent years, research in the field of mechanobiology has undergone remarkable development. Several scientific consortia around the world have been analyzing mechanobiological processes from different perspectives, aiming to gain insights into the regulatory mechanisms by which mechanical factors affect cell fate determination. In this article, we summarized and reviewed the topics that have attracted more research interests in recent years in the field of mechanobiology, for example, arterial blood vessels, stem cell, and ion channel. We also discussed the potential trends that may emerge, such as nuclear deformation, fibrous extracellular matrix, tumor mechanobiology, cellular mechanotransduction, and piezo ion channels. In addition, we put forward new ideas concerning the limitations of mechanism research and the importance of big data analysis and mining in this field, thereby providing objective support and a systematic framework for grasping the hot research topics and exploring new research directions in the field of mechanobiology.

【Key words】 Mechanobiology Artery Ion channel Mechanotransduction YAP-signaling proteins Review

生物力学刺激在人体中持续存在, 从胚胎发生的最初阶段到整个生命过程, 在生理及病理进展过程中起着至关重要的作用。随着力学检测技术的发展, 生物力学研究逐渐深入到细胞分子层次, 形成了新的学科分支领

域——力学生物学(mechanobiology)^[1]。力学生物学探讨力学刺激对生命体的影响, 研究细胞的力学信号感受和响应机制, 阐明生命体的力学过程与生物学反应之间的相互关系, 促进生物医学基础理论与临床诊疗技术研究的发展, 促进人类生命健康^[2]。细胞力学生物学的过程涉及细胞膜和核膜上机械力学信号的感知, 细胞内力学信号的传导, 以及通过基因组和蛋白质组的调节转化为细胞行为的反应, 从而维持细胞及人体机能的稳态^[3]。此

* 国家自然科学基金项目(No.31971242、No.12032007、No.32201071、No.12302406)和金凤实验室(重庆)科技创新项目(No. jfkj202203001)资助

Δ 通信作者, E-mail: wanggx@cqu.edu.cn

出版日期: 2024-01-20

外,力学因素参与多系统生理病理过程的调节作用,与高血压、动脉粥样硬化、心肌梗死、脑卒中等心脑血管疾病以及骨骼的生长与愈合、癌症的发生发展等密切相关^[4]。

力学生物学研究不仅有助于揭示人体稳态的生物力学机理,认识生命生长、衰老的自然规律,而且对于阐明疾病的发病机理以及提供诊断治疗的基本原理,包括新型药物和新技术的研发都有重要的理论和应用意义。

1 力学生物学研究结构广袤

剪切、拉伸、压缩、弯曲、扭转等多种力学刺激对生命体的生长与发育、损伤与修复以及疾病病理过程产生影响;近20年在力学生物学领域的主要研究结构包含以下几个方面:首先是数学应用方面,包含有限元分析(finite element analysis)和计算流体动力学(computational fluid dynamics),有限元分析是将体内复杂的力学环境简化为有限的几何单元,建立了可供科学研究的数学模型;而计算流体动力学主要涉及如何开发模拟工具帮助预测人体中血液循环流动状态,通过数值模拟获取血流动力学相关参数,提供数字化、具象化的信息。其次是生物机制方向,YAP蛋白(Yes-associated protein)和周期性牵张(cyclic stretch)是热点方向。YAP蛋白是一种转录共激活因子,参与力学信号传导,促进细胞适应细胞外力学微环境的变化,周期性牵张是研究周期性牵张对心脑血管、骨及骨骼肌、肺泡呼吸、皮肤等多系统细胞功能的作用,并阐述相关的力学分子机制等。最后是仿生层面,关节软骨(articular cartilage)通过研究关节软骨对力载荷的黏弹性响应性能,开发能有效模拟软骨的生物医学材料;组织工程(tissue engineering)主要研究生物体内各种组织的结构、功能与力学参数的关系,为制作仿生材料和人工器官提供原始数据和科学依据。

2 力学生物学研究热点

2.1 动脉血管

血管在体内不断地受到血流动力的作用,由血液充盈造成的垂直于管壁的流体静水压力,由血流的脉动造成血管周期性形变所产生的周向张力,以及由血液流动作用于血管内壁所产生的切向应力(剪切应力)^[5-6]。同时,血管固有物理特性(如刚度、黏弹性、微纳拓扑结构、几何形貌等)也通过物理信号和生化信号影响细胞表型。研究表明,血管力学生物学与高血压、动脉粥样硬化、心肌梗死、脑卒中等心脑血管疾病密切相关^[7]。血管壁细胞通过机械传感和机械转导,激活一系列对机械力敏感的转录因子,调控基因的表达,从而影响细胞的反

应、结构和功能^[8]。这些受到力学调控的因子,例如YAP/TAZ/TEAD复合物等,可能是高血压、动脉粥样硬化等心脑血管疾病的预防和治疗的關鍵靶点^[5,9-11]。此外,利用血流的动力学特征,通过设计不同性状、材料的纳米颗粒以帮助靶向血管特定病灶区域,可以有效促进动脉粥样硬化等血管疾病的治疗^[12-13]。

2.2 干细胞

成体干细胞与细胞外基质进行力学相互作用以维持其干性,而干细胞的力学生物学基础研究则可以指导人工基质的设计,以支持干细胞再生治疗。干细胞力学生物学包括干细胞形态动力学、机械力精细调节再生潜能、特定机械力学刺激重编程等^[14]。干细胞通过细胞-细胞和细胞-细胞外基质黏附、力学敏感离子通道及其初级纤毛感知其力学环境。黏附复合物和细胞骨架相互作用激活力学反应信号,如Rho激酶(RhoA)和丝裂原相关蛋白激酶(MAPK),以及下游的力学转导途径,如G-肌动蛋白结合血清反应因子的共激活因子(SRF)、YAP以及PDZ结合基元的转录共激活因子(TAZ)^[15-16];或细胞骨架通过核纤层蛋白A(LMNA)将力直接传递到细胞核,改变染色质结构,例如诱导染色质局部开放,调节转录因子的可及性,从而维持干细胞干性。

2.3 离子通道

机械力敏感的离子通道(mechanosensitive ion channel)是一种在所有生命体内都存在的重要的机械力感受器,它们可以把机械力信号转化为电信号,从而进行传递及引发下游生理反应。机械敏感离子通道分为上皮钠通道/退行性肽通道(ENaC/DEG)、双孔结构域钾通道(K2P)、瞬时受体电位通道(TRP)和压电型机械敏感离子通道(Piezo)^[17]。ENaC和酸感应离子通道(ASIC)主要介导刺激后钠离子的内流,在钠吸收、水盐稳态、血压控制、学习和记忆获得功能中发挥重要作用;K2P通道是钾离子选择性通道家族,在控制膜静息电位和兴奋性、胰高血糖素释放、肺表面活性剂完整性以及自然杀伤细胞的增殖和溶细胞功能中发挥重要功能;TRP通道是非选择性阳离子通道,介导机械力刺激后钙离子的内流,广泛存在于细胞质膜和细胞内膜上,与细胞增殖、迁移、凋亡等多种生理过程相关;Piezo家族包括机械感受器Piezo1和Piezo2,是非选择性的钙离子通道,参与多种机械感觉相关的生理过程。Piezo通道可以通过感受管腔的力学信号变化并将其转换为细胞内信号,引起血管张力、管径和血管壁等多种血管形态结构和功能的变化,从而参与血压的生理调节和血管疾病的发生^[18]。此外,Piezo通道还在胰岛素释放、红细胞体积平衡、骨重塑、肺泡屏障、干细

胞命运决定、天然免疫、肠道功能维持、肿瘤生长与迁移等诸多力学生理过程中发挥重要作用^[19-20]。

3 力学生物学新兴趋势

3.1 核变形

细胞可以通过两种途径对机械力进行感知和转导: 力敏感受体-细胞骨架直接力转导途径和力敏感受体偶联生化信使的间接途径。整合素和肌动蛋白为主的受体-细胞骨架途径允许力直接传播至细胞核导致细胞核结构和形态的动态变化^[21], 而离子通道和G蛋白偶联受体等则依赖于生化信号级联产生细胞力学反应^[22], 导致基因表达的改变。机械力学响应需要记忆和可塑性, 以便更好地为细胞的需求作出反应, 并帮助生物体适应环境变化^[23]。记忆和可塑性以表观遗传修饰的形式储存和应用于细胞核内的染色质和DNA, 其中包括染色质结构的改变^[24]。核变形包括核膜张力的变化导致机械敏感的离子通道的开放, 促进信号分子如cPLA2从核质募集到内核膜, 导致核孔复合物的拉伸使得转录因子和机械响应性转录激活因子的入核; 或者诱导外核膜处emerin蛋白富集, 导致核内游离肌动蛋白单体的水平降低, 引起染色质结构域的重新定位或局部开放, 改变其靶基因的转录活性等。核变形能够导致各种短暂或持续性的影响, 包括下游信号传导、核细胞质转运和基因组调节的改变以及核包膜完整性的丧失和DNA损伤^[25]。然而, 细胞核如何感知它在不同环境中受到的不同力学因素而产生的变形反应, 以及如何将这种信号转化为特定的生化反应仍未完全阐明。

3.2 纤维细胞外基质

纤维细胞外基质是构建细胞外基质(ECM)细胞界面的基本组织。ECM是由胶原蛋白、蛋白聚糖、弹性蛋白、纤连蛋白、层黏连蛋白和其他几种糖蛋白组成的非细胞三维大分子交联网络, ECM的力学特性变化可由网络的成分与结构决定。纤维状网络水凝胶系统用以模拟ECM, 在各种细胞行为和反应研究中发挥重要作用, 并可制成生物材料用于生物医学治疗。水凝胶的物理性质, 如刚度、孔隙率、排列和变形性, 可能以不同的方式影响各种细胞行为。在纤维水凝胶中培养的3T3成纤维细胞比在扁平散装水凝胶中培养的细胞表现出更高的活力, 且浸润更深^[26]。随着水凝胶硬度的升高, 纤维水凝胶中的成纤维细胞通过与纤维水凝胶的相互作用被活化成肌成纤维细胞^[27]。此外, 不仅是ECM影响细胞功能, 细胞表型与功能的变化同样也会分泌蛋白质和核酸等改变ECM的成分和结构, 从而形成正反馈, 促进生理或病理进

程^[28-29]。目前仍然缺乏聚焦于认识细胞对ECM力学特性的响应规律、分子机制以及作用方式的研究。生物材料设计也还需要将细胞感知ECM的机理与再生组织的力学稳定性之间所需的特性进行解耦。

3.3 肿瘤力学生物学

异常的力学微环境可激活p53、MYC等促肿瘤相关转录因子, 影响细胞周期和细胞分裂相关蛋白的表达水平, 诱导细胞的快速增殖, 导致肿瘤的发生^[30]。堆积的细胞以三维链或簇的形式在组织中生长和迁移, 多种细胞间通过机械力和分子信号传播维持肿瘤的生长需求^[31]。在肿瘤中, 细胞微环境中的纤维排列、交联密度、约束、刚度、形貌和非线性力学等均会对肿瘤细胞行为发生影响。肿瘤细胞表面的一些关键力学传感参与者, 如局部黏着斑激酶(FAK)、钙黏蛋白和跨膜蛋白复合物、整合素和跨膜硫酸乙酰肝素蛋白聚糖等被激活后, 可以增强肿瘤细胞的转移传播、不依赖基质的生存能力和引发化疗耐药性^[32]。异常的肿瘤ECM还能通过指导邻近细胞如成纤维细胞、免疫细胞和内皮细胞的行为, 促进肿瘤的发生发展, 甚至重塑ECM, 改变基质的力学性质, 从而驱动肿瘤转移^[33]。靶向肿瘤微环境中的异常力学因素, 包括防止组织僵硬、抑制细胞力学反应、减少肿瘤脉管系统或使血管网络正常化等是具有临床潜力的肿瘤治疗方法^[34]。

3.4 细胞力转导

细胞力转导过程是指细胞感知力学因素, 将力转化为生化信号并产生适当的反应导致细胞结构和功能改变的分子机制。多项研究表明, YAP作为一种转录共激活因子, 可响应ECM硬度、细胞密度及流体剪切力等多种生物力学信号, 将细胞外环境的力学信号转换为生物化学信号, 引起YAP活性的改变, 进而促进细胞适应外环境的变化^[35-36]。目前的研究表明, 力学转导相关生物过程与各种信号级联有关, 包括TGF β /Smad信号通路、JAK/STAT信号通路、Wnt/ β -catenin信号通路、ERK1/2信号通路、RhoA/ROCK信号通路和表观遗传学信号传导, 广泛影响组织稳态、纤维化疾病、肿瘤发生、代谢等^[35]。因此, 靶向力学转导途径提供了新颖可行的治疗策略, 然而仍需要全面和先进的临床试验来证明其临床使用的有效性。

3.5 压电型机械敏感离子通道

感觉神经元中的Piezo2以及非神经元中的Piezo1离子通道, 能够允许正离子在细胞膜表面流动, 响应诸如剪切力和渗透力等力学刺激。其中Piezo1蛋白独特的分子组成、结构以及它在机械传导中的重要作用使其成为靶标药物开发的新兴热点。研究表明, Piezo1的功能缺失会

导致力学敏感性变差,或离子通透能力减弱,进而导致先天性淋巴管发育不良,成骨功能减退,免疫系统成熟异常等。而Piezo1的过度激活,会导致通道的力学敏感性增强,持续开放时间延长而使阳离子持续内流,造成细胞功能紊乱^[37]。当Piezo1的表达水平稳定在组织特定的正常范围内时,才能维持正常的细胞功能。因此,深度解析Piezo1蛋白的结构和生理功能,探索生理环境下的力学测量和计算模拟推导出Piezo1的阈值水平,进而开发新型可控的Piezo1通道特异性拮抗剂和激动剂仍是值得研究的方向。

4 总结与展望

力在生命体内无处不在,生命科学和医学基础研究的里程碑之一就是认识到力学因素及其调控规律在生命活动和疾病发生发展中的重要性。力学生物学领域涉及细胞膜上各种力敏感受体的募集与活化、力学信号转导、细胞骨架的重塑、细胞核的变形与转录激活因子的核质移位以及核内染色质的变形等多种响应机制,每一种响应机制都是力学生物学领域中亟待解决的科学问题。

大量研究揭示了多种力敏感受体的结构和组成及其内在关联的可能性,以及细胞核遗传物质储存、复制以及转录发生响应力信号转导和细胞功能调控的分子机制。但不同机制间的关联性和相互作用形成的调控网络在很大程度上仍未知。这些因素之间是否存在分子联系以及如何存在分子联系,只有依靠大数据平台才能更有说服力地解释。多个数据库中有一些力学生物学相关的基因、蛋白、代谢物等数据可用于高通量分析,但数据整合分析和深度挖掘仍然有限。此外,影像数据和临床数据目前没有实现世界各地医院数据共享,这限制了大数据挖掘在力学生物学领域的使用。未来关于力学生物学领域的发展与突破,还需要通过大数据挖掘对大量研究结果进行整合与归纳,为深入开展力学生物学研究,提升我国生物医学基础研究的水平,为精确靶向生命体的病理微环境提供新的理论基础。

* * *

作者贡献声明 赵川榕负责论文构思、数据审编、正式分析、经费获取、调查研究、研究项目管理、提供资源、可视化、初稿写作和审读与编辑写作,王湘秀负责数据审编、正式分析、经费获取、调查研究、研究方法、可视化、初稿写作和审读与编辑写作,王贵学负责论文构思、数据审编、研究项目管理、提供资源、监督指导和审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊,且对将要发表的版本进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution ZHAO Chuanrong is responsible for conceptualization, data curation, formal analysis, funding acquisition,

investigation, project administration, resources, visualization, writing--original draft, and writing--review and editing. WANG Xiangxiu is responsible for data curation, formal analysis, funding acquisition, investigation, methodology, visualization, writing--original draft, and writing--review and editing. WANG Guixue is responsible for conceptualization, data curation, project administration, resources, supervision, and writing--review and editing. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Declaration of Conflicting Interests All authors declare no competing interests.

参 考 文 献

- [1] 姜宗来. 从生物力学到力学生物学的进展. 力学进展, 2017, 47(1): 309-332. doi: 10.6052/1000-0992-16-023.
JIANG Z L. Advance from biomechanics to mechanobiology. *Advances in Mechanics*, 2017, 47(1): 309-332. doi: 10.6052/1000-0992-16-023.
- [2] TRIMM E, RED-HORSE K. Vascular endothelial cell development and diversity. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(3): 197-210. doi: 10.1038/s41569-022-00770-1.
- [3] DANCE A. The secret forces that squeeze and pull life into shape. *Nature*, 2021, 589(7841): 186-188. doi: 10.1038/d41586-021-00018-x.
- [4] HUMPHREY J D, SCHWARTZ M A. Vascular mechanobiology: homeostasis, adaptation, and disease. *Annu Rev Biomed Eng*, 2021, 23: 1-27. doi: 10.1146/annurev-bioeng-092419-060810.
- [5] WANG X, SHEN Y, SHANG M, *et al.* Endothelial mechanobiology in atherosclerosis. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(8): 1656-1675. doi: 10.1093/cvr/cvad076.
- [6] 瞿凯, 邱菊辉, 王贵学. 血管内皮细胞屏障功能的血流动力学调控及其与动脉粥样硬化的关系. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(1): 1-6. doi: 10.3969/j.issn.1007-3949.2020.01.002.
QU K, QIU J H, WANG G X. Hemodynamic regulation of vascular endothelial barrier function and its relationship with atherosclerosis. *Chinese J Arteriosclerosis*, 2020, 28(1): 1-6. doi: 10.3969/j.issn.1007-3949.2020.01.002.
- [7] 王贵学. 动脉粥样硬化的力学生物学基础与前沿. 重庆: 重庆大学出版社, 2020.
WANG G X. *Mechanobiological basis and frontiers of atherosclerosis*. Chongqing: Chongqing University Press, 2020.
- [8] 赵川榕, 周菁. 靶向剪切力敏感关键分子的动脉粥样硬化防治研究. *基础医学与临床*, 2022, 42(3): 378-383. doi: 10.16352/j.issn.1001-6325.2022.03.031.
ZHAO C R, ZHOU J. Shear-sensitive factors in therapeutic targets for atherosclerosis. *Basic Clin Med*, 2022, 42(3): 378-383. doi: 10.16352/j.issn.1001-6325.2022.03.031.
- [9] WANG L, LUO J Y, LI B, *et al.* Integrin-YAP/TAZ-JNK cascade mediates atheroprotective effect of unidirectional shear flow. *Nature*, 2016, 540(7634): 579-582. doi: 10.1038/nature20602.
- [10] ZHAO Y, ZANG G, YIN T, *et al.* A novel mechanism of inhibiting in-

- stent restenosis with arsenic trioxide drug-eluting stent: enhancing contractile phenotype of vascular smooth muscle cells via YAP pathway. *Bioact Mater*, 2021, 6(2): 375–385. doi: 10.1016/j.bioactmat.2020.08.018.
- [11] HUANG L, QU K, WANG C, *et al.* Mechano-sensitive TET1s inhibits endothelial athero-susceptible phenotype through regulating YAP phosphorylation. *Genes Dis*, 2023, 10(4): 1183–1186. doi: 10.1016/j.gendis.2023.01.029.
- [12] QIN X, ZHANG K, QIU J, *et al.* Uptake of oxidative stress-mediated extracellular vesicles by vascular endothelial cells under low magnitude shear stress. *Bioact Mater*, 2022, 9: 397–410. doi: 10.1016/j.bioactmat.2021.10.038.
- [13] ZHAO C R, LI J, JIANG Z T, *et al.* Disturbed flow-facilitated margination and targeting of nanodisks protect against atherosclerosis. *Small*, 2023, 19(2): e2204694. doi: 10.1002/smll.202204694.
- [14] TASSINARI R, OLIVI E, CAVALLINI C, *et al.* Mechanobiology: a landscape for reinterpreting stem cell heterogeneity and regenerative potential in diseased tissues. *iScience*, 2023, 26(1): 105875. doi: 10.1016/j.isci.2022.105875.
- [15] VARTIAINEN M K, GUETTLER S, LARIJANI B, *et al.* Nuclear actin regulates dynamic subcellular localization and activity of the SRF cofactor MAL. *Science*, 2007, 316(5832): 1749–1752. doi: 10.1126/science.1141084.
- [16] RITSVALL O, ALBINSSON S. Emerging role of YAP/TAZ in vascular mechanotransduction and disease. *Microcirculation*, 2023: e12838. doi: 10.1111/micc.12838.
- [17] OTERO-SOBRINO A, BLANCO-CARLON P, NAVARRO-AGUADERO M A, *et al.* Mechanosensitive ion channels: their physiological importance and potential key role in cancer. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(18): 13710. doi: 10.3390/ijms241813710.
- [18] HUANG J, ZHANG K, DU R, *et al.* The Janus-faced role of Piezo1 in cardiovascular health under mechanical stimulation. *Genes Dis*, 2023, 10(5): 1956–1968. doi: 10.1016/j.gendis.2022.08.015.
- [19] DEIVASIKAMANI V, DHAYALAN S, ABUDUSHALAMU Y, *et al.* Piezo1 channel activation mimics high glucose as a stimulator of insulin release. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 16876. doi: 10.1038/s41598-019-51518-w.
- [20] XIAO B. Levering mechanically activated piezo channels for potential pharmacological intervention. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2020, 60: 195–218. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010919-023703.
- [21] TAJIK A, ZHANG Y, WEI F, *et al.* Transcription upregulation via force-induced direct stretching of chromatin. *Nat Mater*, 2016, 15(12): 1287–1296. doi: 10.1038/nmat4729.
- [22] GOODMAN M B, SENGUPTA P. How *Caenorhabditis elegans* senses mechanical stress, temperature, and other physical stimuli. *Genetics*, 2019, 212(1): 25–51. doi: 10.1534/genetics.118.300241.
- [23] NAVA M M, MIROSHNIKOVA Y A, BIGGS L C, *et al.* Heterochromatin-driven nuclear softening protects the genome against mechanical stress-induced damage. *Cell*, 2020, 181(4): 800–817.e22. doi: 10.1016/j.cell.2020.03.052.
- [24] HSIA C R, MELTERS D P, DALAL Y. The force is strong with this epigenome: chromatin structure and mechanobiology. *J Mol Biol*, 2023, 435(11): 168019. doi: 10.1016/j.jmb.2023.168019.
- [25] KALUKULA Y, STEPHENS A D, LAMMERDING J, *et al.* Mechanics and functional consequences of nuclear deformations. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23(9): 583–602. doi: 10.1038/s41580-022-00480-z.
- [26] XU F, DODD M, SHEARDOWN H, *et al.* Single-step reactive electrospinning of cell-loaded nanofibrous scaffolds as ready-to-use tissue patches. *Biomacromolecules*, 2018, 19(11): 4182–4192. doi: 10.1021/acs.biomac.8b00770.
- [27] MATERA D L, DILILLO K M, SMITH M R, *et al.* Microengineered 3D pulmonary interstitial mimetics highlight a critical role for matrix degradation in myofibroblast differentiation. *Sci Adv*, 2020, 6(37): eabb5069. doi: 10.1126/sciadv.abb5069.
- [28] ZHANG J, XIE S A, WANG J, *et al.* Echinatin maintains glutathione homeostasis in vascular smooth muscle cells to protect against matrix remodeling and arterial stiffening. *Matrix Biol*, 2023, 119: 1–18. doi: 10.1016/j.matbio.2023.03.007.
- [29] 施雯, 陈亨, 陈宇潇, 等. 心脏纤维化中心力学信号转导的研究进展. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(1): 24–33. doi: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.01.004.
- SHI W, CHEN H, CHEN Y X, *et al.* Research progress of mechanotransduction in cardiac fibrosis. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(1): 24–33. doi: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.01.004.
- [30] LI C, QIU S, LIU X, *et al.* Extracellular matrix-derived mechanical force governs breast cancer cell stemness and quiescence transition through integrin-DDR signaling. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 247. doi: 10.1038/s41392-023-01453-0.
- [31] YAMADA K M, SIXT M. Mechanisms of 3D cell migration. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(12): 738–752. doi: 10.1038/s41580-019-0172-9.
- [32] VASUDEVAN J, JIANG K, FERNANDEZ J G, *et al.* Extracellular matrix mechanobiology in cancer cell migration. *Acta Biomater*, 2023, 163: 351–364. doi: 10.1016/j.actbio.2022.10.016.
- [33] De VISSER K E, JOYCE J A. The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth. *Cancer Cell*, 2023, 41(3): 374–403. doi: 10.1016/j.ccell.2023.02.016.
- [34] ZHOU H, WANG M, ZHANG Y, *et al.* Functions and clinical significance of mechanical tumor microenvironment: cancer cell sensing, mechanobiology and metastasis. *Cancer Commun (Lond)*, 2022, 42(5): 374–400. doi: 10.1002/cac2.12294.
- [35] DI X, GAO X, PENG L, *et al.* Cellular mechanotransduction in health and diseases: from molecular mechanism to therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 282. doi: 10.1038/s41392-023-01501-9.
- [36] DAMKHAM N, ISSARAGRISIL S, LORTHONGPANICH C. Role of YAP as a mechanosensing molecule in stem cells and stem cell-derived hematopoietic cells. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 14634. doi: 10.3390/ijms232314634.
- [37] TANG H, ZENG R, HE E, *et al.* Piezo-type mechanosensitive ion channel component 1 (Piezo1): a promising therapeutic target and its modulators. *J Med Chem*, 2022, 65(9): 6441–6453. doi: 10.1021/acs.jmedchem.2c00085.

(2023 – 10 – 25收稿, 2024 – 01 – 06修回)

编辑 余琳



开放获取

Open Access

© 2024 《四川大学学报(医学版)》编辑部 版权所有

Editorial Office of Journal of Sichuan University (Medical Science)