

探索细胞的力学世界：生物力学感受器与细胞响应

刘伟[†], 杜雨婷[†], 徐昕欣, 柳懿芯, 刘宝红, 刘妍君^{*}

复旦大学生物医学研究院, 上海 200032

[†] 同等贡献

^{*} 联系人, E-mail: Yanjun_Liu@fudan.edu.cn

2024-12-30 收稿, 2025-02-10 修回, 2025-03-14 接受, 2025-03-18 网络版发表

摘要 生物体通过感知环境并做出适应性反应来维持其生命活动, 细胞在此过程中展现出感知与响应微环境信号的能力. 除生物化学信号外, 生物力学信号作为微环境的重要组成部分, 近年来受到广泛关注, 对细胞功能及生物体稳态至关重要. 本文总结了微环境中的力学信号及其体外模拟重构方法, 文章详细讨论了生物力学感受器的分类, 包括酶介导型、转录因子响应型、离子通道型以及其他类型, 并探讨了它们在感知力学刺激和信号转导中的作用. 特别强调了细胞核在力学信号感受和传递中的重要作用, 以及新型研究工具和技术在模拟体内力学环境中的应用前景. 最后, 文章展望了生物力学感受器研究的发展趋势, 指出了深入理解生物力学感知机制对于疾病治疗和组织工程的重要意义.

关键词 生物力学微环境, 仿生力学微环境重构, 力学感受器, 力学信号转导

感知外界环境并据此做出适应性反应是生物体确保其生命活动持续进行的一项核心且基础的生理功能. 在复杂且高级的生命形态中, 细胞作为最基本结构和功能单元, 展现出了精细且巧妙的能力, 能够精确地感知并响应其所在微环境内广泛且多样的信号变化. 这一特性构成了生物体执行一系列复杂且精细生理功能的基础框架, 对于维持生物体的稳态与动态平衡至关重要. 传统上, 生物化学信号分子, 如激素、神经递质及生长因子等, 已被广泛认为是细胞间通信及细胞内调控的主要媒介. 然而, 近年来, 随着研究的深入, 科学界对微环境中生物力学信号的关注与认识达到了前所未有的高度. 生物力学信号, 作为微环境不可或缺的基本物理组成部分, 涵盖了细胞外基质刚度、流体剪切力、细胞组织间挤压力等多种形式的力学刺激(图1(a))^[1-4]. 这些力学因素不仅能够被细胞表面或内部的机械感受器直接感知, 还能通过一系列复杂的信号转导途径在细胞内引发一系列生物学效应, 包括基因

表达的改变、细胞骨架的重排以及细胞命运的决定等^[5-8].

细胞对力学刺激的响应机制在生物体的生长发育、组织修复、正常生理功能的精细调控以及多种疾病的发生与发展过程中均发挥着举足轻重的作用^[9]. 例如, 在胚胎发育阶段, 力学信号的调控对于器官形态的发生、组织结构的构建以及细胞分化方向的决定至关重要^[8]; 在成年生物体中, 力学环境的动态变化影响着血管、骨骼及肌肉等组织的稳态维护与功能适应^[10,11]; 而在疾病状态下, 异常的力学信号往往是驱动细胞恶性转化、促进肿瘤发生发展及影响治疗的关键因素之一^[12,13]. 因此, 深入探究细胞对生物力学信号的感知与响应机制, 不仅有助于我们更好地理解生命活动的本质, 也为疾病治疗策略的开发提供了全新的视角与潜在靶点. 本综述旨在总结体内的生物力学信号以及体外模拟重构方法, 深入分析各种力学感受器在响应力学信号及信号转导过程中的关键作用, 同时展望了我

引用格式: 刘伟, 杜雨婷, 徐昕欣, 等. 探索细胞的力学世界: 生物力学感受器与细胞响应. 科学通报, 2025, 70: 2249–2262

Liu W, Du Y-T, Xu X-X, et al. Exploring cell mechanobiology: sensors and mechanotransduction (in Chinese). Chin Sci Bull, 2025, 70: 2249–2262, doi: 10.1360/TB-2024-1396

们对力学感受器这一研究领域未来发展的趋势。

1 生物力学分类及体外模拟重构方法

生物体内的细胞存活于一个高度复杂且精细调控的动态力学微环境之中,这一微环境由多种力学因素协同作用而形成,涵盖了液流动力学、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的精密架构以及组织细胞间的紧密堆积等关键要素。具体而言,细胞所承受的力学刺激根据其力学特性和作用机制,可划分为以下几类(图1(a))。

(1) 流体剪切力。血液、淋巴液等生物流体在流经细胞表面时产生的摩擦力,即流体剪切力。这一力学因素对于血管内皮细胞等多种细胞类型的形态维持、功能表达及信号传导过程具有显著影响^[9]。

(2) 挤压力。细胞外基质作为细胞生存的“土壤”,其纤维网络的排列、密度、弹性模量等特性,以及细胞

间通过间隙连接或直接接触形成的相互作用,共同对细胞施加了一种复杂的挤压应力。这种挤压应力不仅有助于维持组织结构的稳定性,还通过促进细胞间通讯来协调细胞的生理活动^[12]。

(3) 拉伸力。在生理活动,如肌肉收缩、呼吸作用及组织生长过程中,细胞外基质或周围组织会发生形变,从而对细胞产生拉伸作用。拉伸力能够激活细胞内的机械敏感通路,如整合素-细胞骨架连接、离子通道及第二信使系统等,进而调控基因表达、细胞增殖、分化及凋亡等关键生命过程^[14]。

(4) 基质软硬度。细胞外基质的硬度,是细胞感知外界环境并做出响应的重要线索。硬度的变化能够直接影响细胞的形态、迁移能力、极化状态以及分化方向。研究表明,不同硬度的基质环境能够诱导细胞产生不同的生理反应,如干细胞在较软的基质上更倾向于分化为神经元,而在较硬的基质上则更倾向于分化为

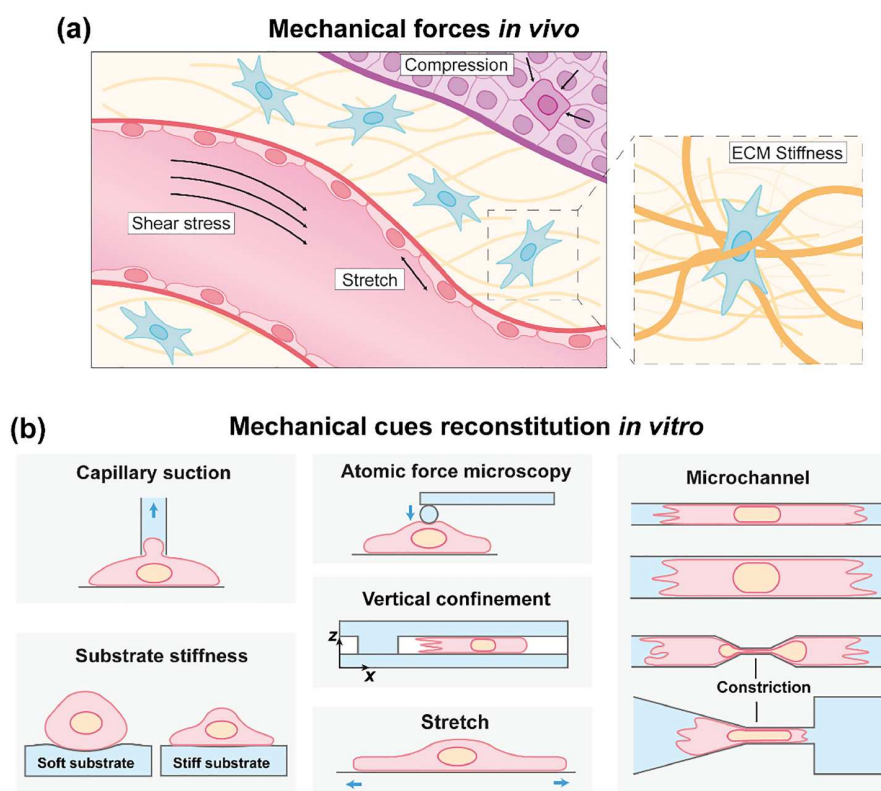


图1 生物力学微环境及其体外模拟重构方法。(a) 生物体内主要存在的力学形式: 挤压力(compression)、剪切力(shear stress)、拉伸力(stretch)、基质刚度(ECM stiffness)。(b) 体外主要的力学刺激重构方法: 毛细管抽吸(capillary suction)、软硬基质、基于AFM探针的力学刺激、细胞垂直挤压装置(vertical confinement)、拉伸装置、不同尺寸的微通道装置(microchannel)

Figure 1 Mechanical forces *in vivo* and mechanical cues reconstitution *in vitro*. (a) Schematic representation of mechanical forces *in vivo*, including compression, shear stress, stretch, and extracellular matrix (ECM) stiffness. (b) Reconstitution of mechanical cues *in vitro* using various approaches, including capillary suction, substrates with tunable stiffness, atomic force microscopy (AFM)-based mechanical stimulation, vertical confinement, cell stretching devices, and microchannels of varying sizes

成骨细胞^[15]。

生物力学作为物理环境与细胞生物学行为之间交互作用的桥梁,正日益成为科研界关注的焦点,其在调控体内细胞行为及影响细胞命运决定方面的核心作用,已成为当前研究的热门领域之一。为了深入探索这一领域,构建细胞力学微环境成为了不可或缺的关键策略(图1(b))。传统研究方法主要通过调控凝胶的聚合度来模拟不同硬度的ECM,从而探究基质刚度对细胞行为的影响(图1(b))^[15]。近年来,原子力显微镜(Atomic Force Microscope, AFM)作为一种高精度工具,通过测量细胞与微型力敏感探针间的相互作用力,能够量化细胞的弹性模量、硬度等关键力学参数(图1(b))。例如,AFM揭示了肿瘤细胞与正常细胞在力学特性上的差异,为癌症的早期诊断与治疗提供了新颖的思路^[16,17]。光镊技术则能够精确捕获和移动细胞,并对其施加微小力以测量细胞的响应。这一技术不仅用于研究细胞的弹性模量、硬度等机械性质,还可观察细胞在力学刺激下的行为和反应。例如,通过光镊对细胞膜施加局部力,研究人员能够探究张力梯度的空间分布与方向,并发现力学分布与局部 Ca^{2+} 信号之间的复杂关系,揭示了细胞力学特性与生理功能之间的内在联系^[18]。磁力驱动器操纵磁珠也是一种重要的生物力学刺激手段,可用于探究机械转导与细胞功能之间的关系,这些力学刺激可以作用于单分子层面,亦可作用于细胞核层面^[19,20]。此外,毛细管抽吸技术通过将细胞悬液精确引入毛细管内(图1(b)),提供了一个相对封闭且易于观察的环境,便于直观研究细胞在毛细管内的生长、分裂和代谢等过程,进而深入探索细胞的生物力学特性^[21]。施加流体剪切力和拉伸力也是常用的生物力学调控方法,这些方法分别通过设计特定的液流装置和牵拉装置来实现(图1(b))。随着生物力学研究的不断深入,一系列新的研究工具和技术应运而生,其中微流控芯片技术尤为引人注目。该技术将化学、生物分析过程中的多个基本操作单元集成到几厘米见方的芯片上,实现了微米尺度上的精准操控。微流控芯片技术不仅具有高度的生物兼容性,还具备设计简便、操作灵活等优势,为生物力学研究提供了新的有力支撑^[22-24]。近十年来,微流控芯片技术在生物力学领域的应用取得了显著进展,为探究细胞与力学环境之间的相互作用提供了全新的视角。同时,基于光刻蚀和微纳加工技术构建的微通道装置、细胞挤压装置等新型研究工具也不断涌现,能够更精确地模拟体内的力学微环境,为深

入研究生物力学对细胞行为及命运的调控机制提供了新的契机^[12,25-29]。

2 生物力学感受器及力学传导

细胞内部存在着众多力学感受器,这些感受器在细胞与微环境的相互作用中扮演着至关重要的角色。细胞力学感受器是一类能够感知并响应力学刺激的分子或分子复合体,广泛分布于细胞质膜、细胞骨架以及细胞核等关键部位,具有高度的敏感性和特异性,能够精确地捕捉到微环境中微小的力学变化,如细胞外基质的刚度、流体剪切力以及细胞间的接触力等。一旦力学感受器感知到外界刺激,它们会迅速启动一系列信号转导机制,将力学信号转化为生物化学信号,这一过程涉及多种信号分子的激活和调控,如离子通道、激酶、磷酸酶以及转录因子等。这些信号分子在细胞内形成复杂的信号网络,通过级联放大将力学信号传递到细胞的各个角落,从而引发广泛的生物学效应。

基于生物力学感受器的独特特性,我们系统性地对当前已知的感受器进行了归纳分类,主要划分为四大类别:酶介导型感受器、转录因子响应型感受器、离子通道型感受器,以及其他尚未明确归类机制的感受器类型(表1)^[19,21,30-59]。值得注意的是,关于离子通道型感受器中的PIEZO1/2蛋白、转录因子型感受器中的YAP(Yes-associated protein)以及整合素(Integrin)在生物力学感知与信号传导过程中的作用,已有众多学者进行了深入且详尽的综述性探讨^[60-67],不仅总结了这些关键分子的基本生物学特性,还深入剖析了它们在力学刺激感知、信号转导及后续细胞响应中的复杂机制,为相关领域的研究奠定了坚实的基础。鉴于此,本文将聚焦于近年来新报道的其他类型生物力学感受器及其独特的信号转导功能。这些新兴的感受器不仅拓宽了我们对生物力学感知机制的理解边界,还揭示了更多潜在的分子靶点,为疾病治疗、组织工程及生物技术应用等领域提供了新的研究思路和干预策略。

2.1 酶介导型感受器

2.1.1 磷脂酶cPLA2(cytosolic phospholipase A2)

在前期科研探索中,我们开创了一种全新的物理微环境仿生装置——细胞挤压装置,该装置能够实现微米级精确细胞挤压,有效模拟体内细胞在受限空间中的微环境^[12]。当对细胞实施挤压时,我们意外发现,这种空间受限且低黏附的微环境能诱导细胞发生间充

表 1 生物力学感受器分类及其功能

Table 1 The classification of biomechanical sensors and their functions

生物力学感受器类型	力学感受器名称	仿生力学重构方法	力学感知与传递功能
酶介导型感受器	cPLA2	细胞挤压装置、滑动水凝胶	调控细胞收缩性和与异染色质的修饰状态 ^[30-32]
	ATR	细胞挤压装置、微通道装置	保护力学刺激下的核膜完整性 ^[33]
	ATM	细胞拉伸装置	调控异染色质修饰状态 ^[34]
	TREX1	细胞挤压装置、微通道装置	调控SNAIL转录因子活性 ^[35]
	LKB1-AMPK	磁力装置、不同刚度凝胶、流体剪切力刺激	调控细胞内部的能量代谢稳态和细胞收缩性 ^[19,36]
转录因子响应型感受器	ETV4/5	/	调控细胞发育方向和命运 ^[37-39]
	KLF2	流体剪切力刺激	调控内皮细胞形态和功能 ^[40,41]
离子通道型感受器	PIEZO1/2	微通道装置、毛细管抽吸装置、不同刚度凝胶	涉及多种生理及病理过程 ^[42-46]
	TRP家族蛋白	不同刚度凝胶、细胞拉伸装置、流体剪切力刺激、毛细管抽吸装置	涉及多种生理及病理过程 ^[47-51]
	OSCA/TMEM63	毛细管抽吸装置	调控溶酶体机械敏感性 ^[21]
	TRAAK, TREK-1, TREK-2	/	调控眼压稳态 ^[52]
	DEG/ENaC	流体剪切力刺激、	调控触觉感知及卵母细胞/肾脏上皮细胞钠离子吸收 ^[53,54]
其他类型的力学感受器	ESCRT III	微通道装置	调控核膜损伤修复 ^[55-57]
	染色质结构	磁力装置、微通道装置	调控基因表达和相分离 ^[58,59]

质-阿米巴样转化,显著提升了细胞的迁移速度^[12]。进一步研究表明,空间挤压力显著拉伸了细胞核膜,导致其褶皱形态发生变化。当核膜褶皱达到某一临界阈值时,细胞内部的磷脂酶cPLA2能够感知并响应这种机械刺激,其被激活并特异性地定位于细胞核膜内侧(图2)。激活后的cPLA2进一步催化代谢,生成花生四烯酸(arachidonic acid, AA),这一关键的细胞信号分子能够激活细胞皮层的肌球蛋白myosin II,增强细胞的收缩性,进而调控包括胚胎细胞、肿瘤细胞等在内的多种细胞在物理受限微环境中的迁移(图2)^[25,30]。此外,在树突细胞穿越狭窄的物理受限微环境过程中,它们通过自身的形变来感知外界的力学刺激。外部的挤压通过ARP2/3-cPLA2-NF- κ B信号通路来调节CCR7(C-C chemokine receptor type 7)的表达水平,进而影响树突细胞向淋巴结的迁移能力,并赋予它们特定的免疫调节功能^[31]。值得注意的是,最近的研究者开发了一种基于聚乙二醇的滑动水凝胶(Sliding hydrogels, SG),用以模拟局部重塑的物理微环境,研究者发现在此微环境中“细胞翻滚”的现象,这种细胞外基质与细胞之间的机械相互作用同样导致了细胞核的拉伸,并激活了磷脂酶cPLA2,这一过程与异染色质H3K9me3、H3K27me3的修饰状态紧密相关,显著促进了间充质干细胞向软骨细胞的分化过程^[32,68]。

2.1.2 共济失调突变基因(ataxia telangiectasia mutated, ATM)和共济失调毛细血管扩张Rad3相关蛋白(ataxia telangiectasia and Rad3-related protein, ATR)

DNA损伤是生物体在经历生物力学刺激时的一种常见且重要的生理响应。在此过程中,ATM和ATR激酶作为细胞内关键的DNA损伤响应发挥着举足轻重的作用,通过催化多种蛋白质的磷酸化修饰,精密调控着一系列复杂的DNA损伤应答反应,从而维护基因组的稳定性^[69]。结合细胞挤压装置与微流体通道系统这一前沿的技术,研究者发现ATR激酶具备一种独特的能力,即能够敏锐地感知并有效响应细胞所遭受的机械应力刺激。特别地,当细胞内ATR激酶的表达水平通过基因操作技术被特异性下调(即敲降)后,细胞在面临相同的机械挤压挑战时,其核膜的完整性遭受了显著的破坏^[33]。这一结构上的损伤进一步影响了转录调控因子YAP在细胞核内的定位与分布模式,导致YAP无法正确发挥其转录调控功能。同时,核周染色质的正常折叠构象也受到严重扰乱,进而影响了细胞的正常生理功能。最终,这些变化共同导致了细胞迁移行为的异常表现。类似地,ATM激酶在受到拉伸力学刺激时也展现出其独特的生物学功能,它能够磷酸化KAP1(KRAB-associated protein-1)蛋白,这一过程对于调控染色质的折

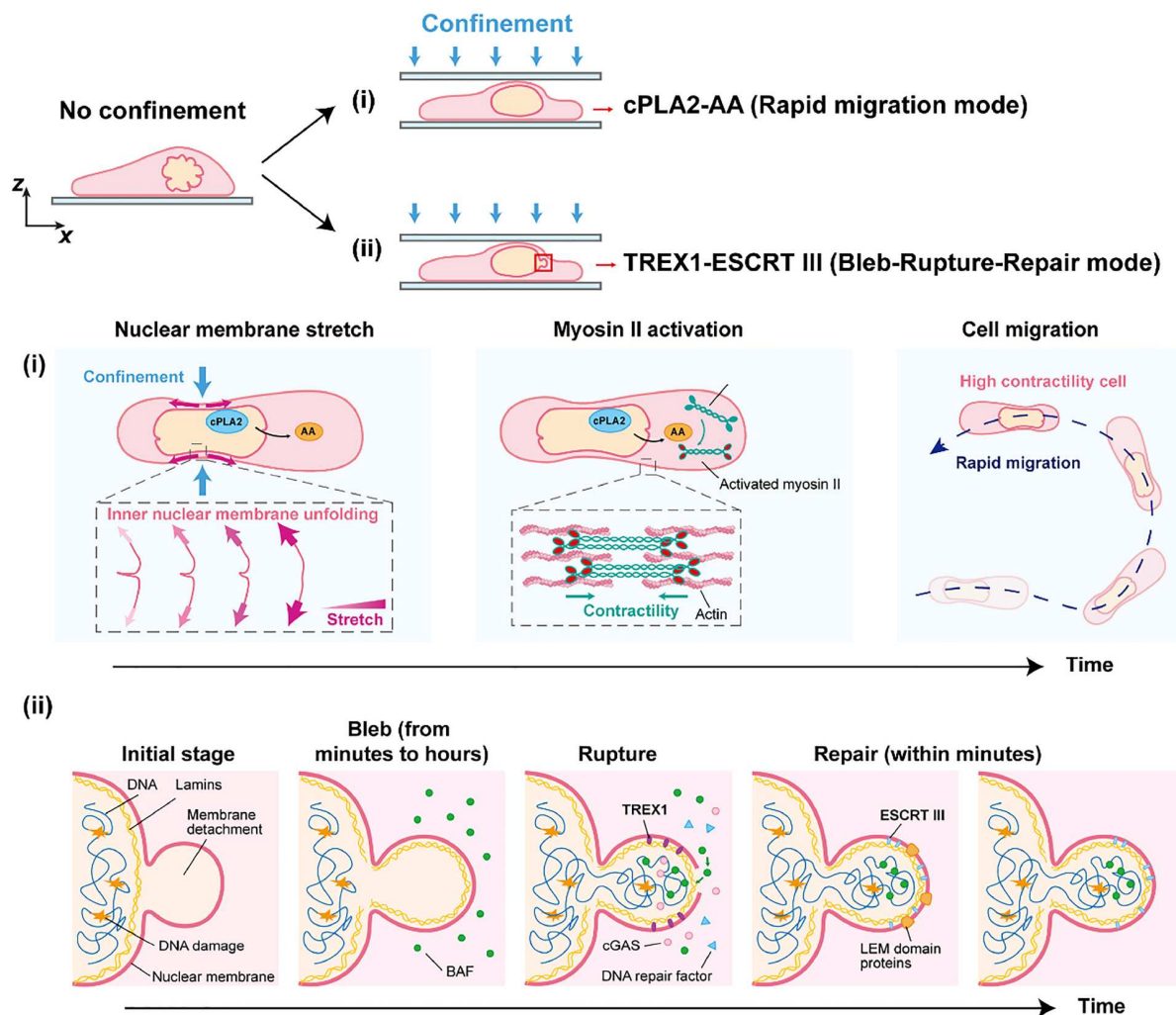


图 2 挤压力感受器及其力学转导机制。当细胞受到挤压力学刺激时，位于细胞核膜的力学感受器能够感知并响应，调控多种生物学过程：(i) 磷脂酶cPLA2能够感知核膜的拉伸，并催化代谢产生花生四烯酸AA，进一步激活肌球蛋白活性，增强细胞收缩性，从而促进细胞快速迁移；(ii) 过度的力学挤压会破坏细胞核膜的完整性，导致DNA损伤。此时，胞质中的自体整合屏障因子BAF和环GMP-AMP合成酶cGAS能够迅速结合到DNA损伤部位，招募ESCRT III复合体和含有LEM结构域的蛋白分子来修复受损的细胞核膜，维持细胞稳态。此外，核酸外切酶TREX1也能结合到DNA损伤部位，导致慢性DNA损伤，进而诱导肿瘤细胞发生上皮-间充质转化(EMT)，调控肿瘤细胞的转移过程

Figure 2 Compression force sensors and mechanotransduction mechanism. Biomechanical sensors located on the nuclear membrane detect and respond to compressive stimulation, regulating various biological processes: (i) cPLA2 senses nuclear membrane stretch induced by confinement, catalyzing the metabolism of arachidonic acid to regulate actomyosin contractility and migration plasticity; (ii) BAF and cGAS detect DNA damage caused by compressive forces, binding to the damaged sites and recruiting ESCRT-III components and LEM domain proteins to facilitate nuclear membrane repair. Additionally, TREX1 binds to DNA damage sites, promoting chronic DNA damage and epithelial-mesenchymal transition (EMT) in primary tumor cells, thereby regulating tumor metastasis

叠状态至关重要^[34]。通过调节染色质的构象变化，ATM激酶帮助细胞有效应对力学刺激所带来的挑战，从而维护细胞的正常生理功能。

2.1.3 核酸外切酶TREX1(three prime repair exonuclease 1)

当细胞受到过度的挤压应力导致细胞核膜破裂时，一种与核膜紧密相连、位于内质网上的核酸外切酶

——TREX1能够敏锐地识别并响应这一核膜结构破坏的信号^[35]。TREX1随之定位至细胞核膜破裂处，并诱导产生慢性的DNA损伤(图2)。这种由力学刺激触发的响应机制进一步激活了SNAIL转录因子，在原发灶乳腺癌细胞中诱导发生上皮细胞-间充质细胞转化，从而增加肿瘤细胞的侵袭性，加速肿瘤的发生与发展进程。

2.1.4 LKB1-AMPK激酶

在利用经特异性抗体修饰的磁珠对细胞施加机械张力,或通过液流诱导流体剪切力的实验中,研究者观察到,针对E-钙黏蛋白(E-cadherin)施加的拉力能够介导一种生物力学调控机制,促进肝激酶B1(liver kinase B1, LKB1)的活化,进而触发AMP活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)的激活^[19]。这一系列分子事件调控细胞内部的能量代谢稳态,具体表现为增强了细胞对葡萄糖的摄取效率,并促进了三磷酸腺苷(Adenosine triphosphate, ATP)的合成。这些效应共同为细胞在面临机械应力挑战时构建了必要的能量储备基础,确保了细胞能够适应并应对此类外部力学刺激。此外,当肿瘤细胞在三维基质中以阿米巴样形态迁移时,细胞处于低耗能状态,ATP/AMP比值降低,激活AMPK激酶,诱导线粒体分裂和氧化磷酸化水平降低^[36]。同时,AMPK还会抑制肌球蛋白磷酸酶MYPT1 (Myosin Phosphatase Target Subunit 1)的活性,提高肌球蛋白myosin II的活性,从而增强收缩力依赖的阿米巴样细胞迁移能力。

2.2 转录因子响应型感受器

2.2.1 转录因子ETV4/5 (ETS translocation variant 4/5)

由于细胞分布的疏密程度存在差异,位于细胞集群核心区域的细胞常处于受压状态。研究者鉴定出转录因子ETV4在人类胚胎干细胞中扮演着力学传感器的角色,能够感知并响应机械应力信号,从而调节胚胎干细胞的分化路径^[37]。具体而言,ETV4的表达丰度与细胞密度呈负相关,即随着细胞密度的上升而下降。在细胞密度较低的集群中,成纤维生长因子受体1(fibroblast growth factor receptor 1, FGFR1)介导的内吞活动得到增强,进而激活下游的ERK(Extracellular signal-regulated kinases)信号通路及ETV4本身,促使胚胎干细胞朝向内胚层方向分化。相反,当细胞密度增大时,该生物力学信号传导通路受到抑制,导致ETV4进入细胞核的量减少,转而引导胚胎干细胞向神经外胚层分化。在胚胎发育的早期阶段,ETV4作为一种高度敏感的力学感受器,精确调控着胚胎干细胞向不同分化方向的进程。ETV5,同样也是ETS转录因子家族成员,与脂肪瘤首选伴侣蛋白协同作为细胞外信号的传感器,提高子宫内细胞膜的侵袭能力,促进子宫内细胞膜的EMT过程^[38]。在膀胱尿路上皮癌中,成纤维细胞生长因子受体3信号传导会诱导MAPK/ERK介导的ETV5水

平升高,导致TAZ水平升高,从而调节细胞接触抑制^[39]。在牙根发育过程中,ETV5作为FGF信号的下游转录因子,与机械敏感通道PIEZO2的启动子区域结合,抑制PIEZO2表达,进一步影响干细胞的发育命运^[70]。

2.2.2 转录因子 KLF2 (Krüppel-like factor 2)

转录因子KLF2是一种关键的血流剪切力感受器,在胚胎的发育进程中发挥着至关重要的作用^[40]。随着胚胎体内血流剪切力的逐渐增强,KLF2开始在内皮细胞中特异性表达。在KLF2缺失的情况下,胚胎或个体将面临因高心排量状态所诱发的严重心脏疾病风险,提示KLF2是连接血流动力学变化与心脏发育及功能调节的重要分子枢纽。在血管生成过程中,KLF2受到血流的影响,调节响应血管血流的内皮基因的转录^[71]。进一步研究表明,KLF2调控腹侧应力纤维的形成,并通过剪切纤维抑制血管稳态中的JNK MAPK信号传导,从而显著抑制肌动蛋白细胞骨架相关蛋白(包括黏着斑激酶的磷酸化,最终影响内皮形态^[41]),这一过程部分依赖于ATP的释放和P2X4(P2X purinoceptor 4)^[72]。KLF2还介导了受剪切力影响的基因表达,如内皮细胞上的Lectin-type oxidized LDL receptor 1 (LOX-1)^[73]。KLF2也受到其他机械敏感蛋白的调节。有研究表明,剪切应力激活PIEZO1,导致钙内流,随后激活CaMKII (calcium/calmodulin-stimulated protein kinase II)和MEKK3 (mitogen-activated protein kinase kinase kinase 3),以促进MEKK3/MEK5/ERK5信号传导并最终诱导KLF2/4的转录,从而调节内皮功能^[74]。此外,KLF2影响心脏的形态发生,心跳和血流通过机械敏感蛋白向心内膜细胞祖细胞发出信号,调控心脏瓣膜形态发生。血流和KLF2协同控制心内膜组织运动产生瓣膜小叶和细胞外基质蛋白纤连蛋白1b的合成^[75]。

2.3 离子通道型感受器

2.3.1 PIEZO1/2

PIEZO蛋白家族,具体由PIEZO1与PIEZO2两类成员构成,在哺乳动物体内扮演着至关重要的角色,作为机械门控离子通道,负责介导阳离子的内流过程。PIEZO蛋白具备感知细胞膜上机械力变化的能力,并将这种机械信号有效地转换为电信号或化学信号,从而在哺乳动物(包括人类)的触觉、痛觉及本体感觉等多种机械感知信号传导机制中发挥着不可或缺的作用^[61,76]。在近期的研究中,研究人员利用微通道装置模拟多形核白血球PMN(polymorphonuclear leukocytes)穿

越狭窄内皮细胞间隙,发现内皮细胞间隙产生的挤压力能够激活PMN细胞膜上的机械感受器PIEZO1,进而触发细胞内尖峰状的 Ca^{2+} 信号响应。这一由PIEZO1介导的力学响应机制,对于PMN向假单胞菌感染小鼠肺部的迁移至关重要,是激活PMN宿主防御功能的核心环节^[42]。中性粒细胞表面的机械敏感离子通道PIEZO1,能够敏锐地感知不同强度的流体剪切应力,通过PIEZO1通道增加中性粒细胞内的钙离子浓度,进而调控钙蛋白酶的活性及细胞骨架的重塑过程,最终诱导NETosis(中性粒细胞胞外诱捕网形成过程)的发生^[43]。这一过程将中性粒细胞置于局部炎症和促凝效应的中心位置,解释了一种重要的生物学机制^[43]。研究者还通过采用不同刚度的凝胶和细胞拉伸装置,模拟肠道干细胞ISC(intestinal stem cell)隐窝底部的力学微环境,证实了ISC表面的PIEZO机械敏感通道在硬刚度(18 kPa)条件及机械拉伸作用下被激活,导致细胞内 Ca^{2+} 的流入,抑制了NOTCH通路,诱导分泌细胞的分化,并调节了WNT信号通路,从而维持ISC自我更新与增殖之间的微妙平衡^[44]。这些发现阐明了PIEZO激活的机制级联过程,以及其在协调ISC命运决策和维持中的关键作用。此外,通过抽吸方法对红血球和人胚胎肾细胞施加力学刺激的研究者发现,微管尖端角度的增加和物理约束会导致F-肌动蛋白发生显著的重组,聚集在被吸引细胞的颈部区域,并进一步增强细胞顶端的张力应力,从而激活PIEZO1通道。这一过程揭示了F-肌动蛋白在调控细胞机械感知方面的新机制^[45]。值得注意的是,在肿瘤细胞的受限迁移过程中,空间挤压同样能够激活肿瘤细胞表面的PIEZO1通道,引起细胞内钙离子 Ca^{2+} 水平的升高^[46,77],进而抑制磷酸二酯酶1依赖的PKA(protein kinase A)活性,调控细胞的迁移行为。

2.3.2 瞬时受体电位(transient receptor potential, TRP)家族蛋白

瞬时受体电位TRP家族蛋白是一类能够响应多样化细胞外信号的膜蛋白,这些信号涵盖生化分子、pH变动、温度变化、渗透压差异及力学刺激,调控离子内流并触发一系列特定的细胞内级联反应。基于序列同源性的分析,TRP超家族被进一步细分为7个亚家族:TRPV(香草素样)、TRPA(锚蛋白样)、TRPC(经典型)、TRPM(黑素瘤相关)、TRPML(黏脂蛋白样)、TRPN(无脊椎动物特有NOMPC样)以及TRPP(多囊蛋白样)^[47]。

TRPV4离子通道蛋白在力学感受与传导机制研究

中受到了广泛的关注,涉及多种生理及病理过程。在生理条件下,利用细胞牵拉装置对尿路上皮细胞施加力学刺激,发现TRPV4能够响应并导致细胞内 Ca^{2+} 浓度发生变化及ATP的释放^[78]。进一步的研究表明,TRPV4基因敲除的小鼠会出现尿失禁症状,膀胱内机械牵拉诱导的ATP释放减少,表明TRPV4在尿路上皮介导的膀胱内机械压力传导中发挥着核心作用^[48]。

在病理方面,随着主动脉瓣狭窄的发展,瓣膜组织硬度增加,促使瓣膜间质细胞(valvular interstitial cells, VICs)响应性地向肌成纤维细胞转化^[79,80]。通过采用不同刚度的水凝胶模拟健康或病变主动脉瓣组织的力学特性,发现TRPV4离子通道能够感知基质硬化的力学刺激,调控PI3K-AKT信号通路活性,诱导VICs向肌成纤维细胞转化^[79]。类似地,当内皮细胞在不同刚度(4, 25, 50 kPa)的凝胶上培养时,TRPV4离子通道能够感知基质硬化的力学微环境,通过TRPV4/microRNA-6740/endothelin-1信号轴导致内皮功能紊乱^[49]。在正常小鼠的表皮角质形成细胞中,细胞外基质变硬的力学刺激能够调控YAP/TAZ核转位及AKT信号通路,与生化信号TGF β 1共同诱导上皮-间充质转化^[50,81]。巨噬细胞中表达的TRPV4能够响应基质刚度增加,调控M1型巨噬细胞的极化^[82]。在生物材料或装置植入软组织中时,通常会引发异物反应,这种由TRPV4介导的巨噬细胞感受基质硬度力学信号能够激活下游Rac1信号通路,调控细胞骨架重塑,在引发异物反应中发挥着重要作用^[51,83]。组织纤维化表现为过量沉积高度压缩且排列紧密的胶原纤维,干扰器官的结构和功能。在这种异常的力学微环境中,Discoidin结构域受体1(DDR1)过度表达,DDR1通过TRPV4通道调节 Ca^{2+} 内流,促进胶原的排列和压缩^[84]。

在感觉神经元体系中,TRPA1亚型的表达对于寒冷感受、机械刺激响应及化学伤害性感受至关重要^[85-87]。特别是在内耳的感觉毛细胞上,机械偏转作用于毛束,引发尖端离子通道的开放,这是声音感知的初始步骤。其中,TRPA1通道位于毛束尖端,可能作为机械摆动的力学感受器,其表达抑制会削弱感受器细胞的功能^[86]。在血管平滑肌细胞中表达的TRPV2则作为膜张力变化的敏感探测器,能够响应膜拉伸刺激,激活非选择性阳离子通道,导致细胞内钙离子浓度上升,在血管平滑肌细胞中扮演关键的拉伸传感器角色^[88]。此外,心内膜细胞中表达的TRPC6能够感知机械牵张,调节心肌细胞的钙离子稳态,并在一定程度上对抗由机

械牵张诱发的心房心律失常^[89]。在神经元中, TRPV2同样展现出对流体剪切力的感知能力, 通过机械刺激诱导肌动蛋白的重组, 增强了生长锥的运动性并促进了肌动蛋白的积累, 促进了轴突的生长^[90]。触觉对于从环境探索到社交互动等多种行为至关重要, 在果蝇幼虫中, III类树突分支神经元对触觉敏感, 并参与轻触感知过程^[91,92]。无机机械感受器电位C (NOMPC)是一种关键的轻触感知机械感受器, 在III类神经元中高度表达, 并对其机械转导功能至关重要^[91]。

2.3.3 OSCA/TMEM63通道

OSCA/TMEM63蛋白家族被确认为迄今最大的机械激活离子通道家族, 且在真核生物中展现出高度的保守性^[93~96]。在哺乳动物中, 该家族包含三种成员: TMEM63 A、B及C^[97]。在去垢剂环境下, OSCA/TMEM63二聚体孔突变体展示出连续的细胞外孔扩张特性, 其形态变化类似于花朵绽放的过程, 伴随着每个单体亚基向二聚体界面的内缩, 以及随后二聚体界面处脂质的排出^[98,99]。值得注意的是, 高阈值机械力能够激活OSCA/TMEM63通道, 暗示OSCA/TMEM63是一种能够感知并响应强烈力学刺激的感受器^[100]。近期研究揭示, 定位于溶酶体膜上的离子通道蛋白TMEM63不仅具备感知细胞外部环境力学变化的能力, 还通过调节溶酶体的形态学特性及功能性活动, 对维持细胞整体的生理稳态发挥着不可或缺的作用^[21,95]。采用毛细管抽吸技术对细胞施加力学刺激, 能够有效激活TMEM63离子通道, 进而触发一系列生化级联反应, 其中包括钙离子 Ca^{2+} 从溶酶体内腔向细胞质的转运, 这一过程对于细胞生物力学特性的适应性调整具有调控意义。此外, 小鼠TMEM63A在Neuro-2a细胞中介导的溶酶体机械敏感性, 进一步证实了其在哺乳动物中的功能保守性, 为理解细胞机械转导机制提供了新的视角^[21]。

2.3.4 钾离子通道 TRAAK, TREK-1, TREK-2

TRAAK, TREK-1及TREK-2均属于机械敏感型双孔域钾离子通道家族, 它们在动作电位的传导、感觉信息的转导以及肌肉收缩等生理过程中扮演着重要角色^[52,101,102]。研究者们采用了膜片钳技术来记录它们对膜张力的响应特性。实验结果显示, 所有被测通道均展现出低阈值的机械敏感性, 其 $T_{10\%/50\%}$ 值(即达到10%和50%最大激活张力所需的力)分别位于0.6~2.7和4.4~6.4 mN/m的范围内。然而, 它们在具体响应特征上却存在显著差异: TRAAK与TREK-1在广泛的生理相关张力

范围内均表现出明显的激活趋势, 而TREK-2的激活则较为局限, 其激活范围与另一种机械敏感通道PIEZO1更为接近, 仅在较窄的张力区间内发生^[52]。此外, 在探讨机械敏感通道在特定生理环境中的功能时, 研究者们发现网状小梁细胞可能通过其细胞表面与TREK-1通道的相互作用来感知房水的剪切应力。这一机制在维持眼压稳态方面发挥着至关重要的作用, 为理解眼部生理病理过程提供了新的视角^[103]。

2.3.5 Na^+ 通道DEG/ENaC

在探究流体动力学因素对细胞功能影响的研究中, 研究者向卵母细胞表面的玻璃灌注液流以产生层流, 激活退化素/上皮钠通道ENaC, 触发卵母细胞内苯扎氯铵敏感的全细胞钠电流^[53]。在啮齿类动物毛发皮肤的机械感受机制研究中, 毛发的运动作为刺激源激活了相应的机械感受器。值得注意的是, 脑钠通道1(basonuclin zinc finger protein 1, BNC1)定位于紧邻并环绕毛囊的镰形神经末梢区域, 通过基因敲除技术破坏小鼠的BNC1基因, 研究者发现低阈值快速适应型机械感受器的敏感性显著降低, 表明BNC1通道对于正常的轻触感知功能至关重要, 并可能构成机械感觉复合体的一个核心组件^[104]。此外, 在肾脏生理学的范畴内, 肾脏皮质集合管中的钠离子 Na^+ 吸收过程主要由顶膜上的上皮钠离子通道ENaC介导。研究者通过增加静水压力或诱导膜拉伸, 揭示了流体流动刺激能够增强ENaC的活性并促进钠吸收^[54]。

2.4 其他类型的力学感受器

2.4.1 内体分选转移复合物ESCRT III

当细胞受到过度的挤压应力导致细胞核膜破裂时, 细胞内部存在快速力学响应的修复机制, 内体分选转运复合物(endosomal sorting complex required for transport III, ESCRT III)中的关键组件CHMP4B(charged multivesicular body protein 4B)展现出了对细胞核膜损伤及DNA损伤的敏锐感知能力(图2)。CHMP4B能够迅速而特异性地定位至核膜破损位点, 介导并执行破损核膜的修复过程, 有效遏制了因DNA广泛受损而可能触发的细胞凋亡途径, 这对于维护细胞稳态及生存至关重要^[55,56]。进一步的研究深化了我们对这一复杂修复机制的理解。在ESCRT III复合物被激活之前, 细胞质中的非磷酸化自体整合屏障因子(barrier-to-autointegration factor, BAF)作为一种早期响应分子, 能够预先探测到细胞核膜破裂区域暴露的DNA, 并迅速与之结

合(图2), 导致BAF在细胞核内部的积累, 预示着其作为一种关键的初始感受器角色^[57]。紧接着, BAF通过其分子间的相互作用, 招募含有跨膜LEM结构域的蛋白质, 引导ESCRT III复合体至损伤部位。这一系列级联反应不仅揭示了BAF与ESCRT III之间的协同作用, 而且强烈提示两者均具备作为生物力学感受器的功能特性, 能够敏锐地识别由机械挤压力引发的核膜完整性丧失, 并随即启动一系列分子响应以促进核膜的修复^[105]。

2.4.2 染色质结构

近年来, 随着细胞力学和分子生物学的交叉研究不断深入, 力学信号对染色质结构与功能的调控机制逐渐被揭示。细胞核内的染色质并非孤立存在, 其结构和功能受到多种力学信号的精细调控。核纤层蛋白Lamin A和核膜蛋白Emerin等核膜相关蛋白能够与转录因子相互作用, 当细胞受到外界力学刺激导致细胞核形变时, 这些蛋白的结构状态随之改变, 进而可能影响染色质的三维结构, 最终调控基因表达^[106]。近期研究表明, 力学张力能够直接作用于染色质, 激活基因表达。例如, 通过使用修饰有精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸多肽的磁珠对细胞施加不同程度的力学刺激时, 力学信号能够通过整合素-肌动蛋白细胞骨架-LINC(the linker of nucleoskeleton and cytoskeleton)复合物-核纤层的信号传导通路传递至细胞核内的染色质^[58]。这种力学刺激能够直接拉伸染色质, 上调二氢叶酸还原酶的表达, 证实了生物力学刺激能够通过物理性拉伸染色质来激活基因表达。此外, 在细胞受限迁移过程中, 细胞核会受到外力刺激而发生形变, 不仅改变了细胞核的几何形态, 还导致了细胞内染色质的压缩状态发生改变, 从而影响细胞核内相分离聚集物的特性。物理空间受限将细胞核分割成不同的区域, 未穿越空间受限的细胞核内染色质异质性增加, 更倾向于发生相分离, 这可能是细胞核内染色质压缩状态响应力学刺激的一种机制^[59]。综上, 这些研究为理解细胞如何通过力学信号感知外界环境变化并调控基因表达提供了新的视角, 也为细胞生物学和生物力学的交叉研究开辟了新的方向。

3 总结和展望

近年来, 生物力学感知与力学转导领域的研究呈现蓬勃发展的态势, 该领域致力于解析生物体如何感知并响应外界力学刺激。目前, 研究焦点之一聚集在细胞膜及细胞器膜上特异性定位的离子通道, 这些离子

通道作为关键的力学感受器, 通过其精妙的结构设计, 能够敏锐地捕捉到力学信号的变化。具体而言, 这些离子通道通过调节离子的外流或内流, 进而激活并启动一系列下游信号通路的转导过程, 最终诱导细胞产生相应的力学响应行为。值得注意的是, 不同类型的离子通道展现出各异的机械阈值特性, 例如PIEZO1通道具有较低的机械阈值, 而OSCA/TMEM63通道则表现出较高的机械阈值。这种机械阈值上的差异暗示了不同强度的力学刺激可能激活不同的下游信号转导通路, 从而引发多样化的细胞反应。除了离子通道之外, 生物体内还存在众多机械力激活的酶类, 其中磷脂酶cPLA2便是一个典型的例子, cPLA2能够响应细胞核膜的拉伸程度, 并特异性地定位于细胞核膜内侧, 触发下游细胞收缩信号的传导, 进而调控细胞在受限微环境中的迁移行为。基于cPLA2这一生物力学感受器的发现, 我们推测, 生物体内可能还存在其他具有相似功能的激酶、磷酸酶以及磷脂酶等。这些酶类同样具备感知不同类型或不同强度生物力学信号的能力, 并能够将这种物理信号转化为生化分子信号, 从而实现生物个体力学响应行为的精细调控。尤为值得关注的是, 聚焦于细胞核是当前生物力学研究的热点领域之一。细胞核不仅承载着遗传信息的传递与表达, 还可能是力学信号感受和传递的关键枢纽。近年来, 一系列围绕细胞核展开的力学感应与响应研究揭示了多种与细胞核相关的力学感受机制, 包括磷脂酶cPLA2的激活、核酸外切酶TREX1的调控、转录因子ETV4/5的参与等, 进一步证实了细胞核在力学信号感受和传递过程中的核心作用。这些研究不仅丰富了我们对于细胞核功能的认识, 还为未来的研究提供了新的方向。比如, 进一步筛选在特定力学刺激下定位在细胞核内或核周的信号分子, 并鉴定这些分子在力学感知与响应过程中的功能。这将有助于拓展力学感受器的研究方向, 为深入理解细胞与力学微环境之间的动态相互作用提供更全面的理论基础。

在深入探究生物力学感知与响应机制的过程中, 开发高效且精准的研究方法或工具显得尤为重要。目前, 不同刚度的水凝胶是使用最多的研究工具, 因其简便性和易于在各类实验室中推广的特性而被广泛采用。然而, 需强调的是, 基质的软硬性质仅是力学信号谱系中的一个代表性因素, 若要全面解析生物体对多样力学信号的复杂响应, 就必须致力于开发新型的研究体系。体内组织细胞长期处于一个高度拥挤且结构有序

的微环境中, 其中挤压力作为一种普遍的生物力学刺激, 对细胞行为具有深远的影响. 尽管原子力显微镜和光镊等尖端技术能够提供精确的力学挤压刺激测量与施加能力, 但受限于其高昂的成本、专业设备需求以及复杂的操作流程, 这些技术的普及应用面临极大的挑战. 近年来, 基于微流控技术、微纳加工方法的细胞力学刺激系统日益受到研究界的广泛关注. 这些新兴技术不仅显著简化了操作流程, 而且实现了对细胞施加不同硬度、微米级精度的精确挤压, 在模拟体内复杂力学环境方面展现出巨大的潜力. 通过进一步优化基于微流控芯片技术的生物力学研究体系, 我们不仅能够更深入地揭示生物体对外界力学刺激的感知与响应机制, 还可能为相关疾病的治疗策略提供新的理论依据. 近年来, 可塑性生物材料的开发为细胞力学微环境的研究提供了全新的工具. 其中, 滑动水凝胶作为一种具有独特力学性能的可塑材料, 为深入探究力学微环境的可塑性及其与细胞行为之间的动态相互作用提

供了有力支持. 细胞与力学微环境之间的关系是相互的: 一方面, 特定的力学微环境能够对细胞的增殖、分化、迁移等行为进行调控; 另一方面, 细胞的动态变化也会对周围的力学微环境进行重塑, 形成一种复杂的反馈机制. 因此, 深入理解细胞与力学微环境之间的动态关系对于生物医学研究具有重要意义. 目前力学微环境的体外重构方法大多集中在单一力学作用的解析上, 例如对基质刚度、流体剪切力或机械拉伸等单一因素的研究. 然而, 在生物体内, 细胞往往受到多种力学刺激的同步作用, 为了更精准地模拟体内环境, 未来的研究可以将现有的体外重构方法进行有机结合. 例如, 将挤压力与基质刚度相结合, 或者将流体剪切力与细胞间的机械拉伸力相整合, 从而探究这些复杂力学刺激如何协同调控细胞行为. 这种多因素整合的研究方法有望为细胞力学微环境的研究开辟新的方向, 为再生医学、组织工程以及疾病机制研究提供更深入的理论基础.

参考文献

- Jiang K, Liang L, Lim C T. Engineering confining microenvironment for studying cancer metastasis. *iScience*, 2021, 24: 102098
- Paul C D, Mistriotis P, Konstantopoulos K. Cancer cell motility: lessons from migration in confined spaces. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17: 131–140
- van Helvert S, Storm C, Friedl P. Mechanoreciprocity in cell migration. *Nat Cell Biol*, 2018, 20: 8–20
- Follain G, Herrmann D, Harlepp S, et al. Fluids and their mechanics in tumour transit: shaping metastasis. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20: 107–124
- Uhler C, Shivashankar G V. Regulation of genome organization and gene expression by nuclear mechanotransduction. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18: 717–727
- Fletcher D A, Mullins R D. Cell mechanics and the cytoskeleton. *Nature*, 2010, 463: 485–492
- Schwarz U S. Mechanobiology by the numbers: a close relationship between biology and physics. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18: 711–712
- Vining K H, Mooney D J. Mechanical forces direct stem cell behaviour in development and regeneration. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18: 728–742
- Souilhol C, Serbanovic-Canic J, Fragiadaki M, et al. Endothelial responses to shear stress in atherosclerosis: a novel role for developmental genes. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17: 52–63
- Ma C, Du T, Niu X, et al. Biomechanics and mechanobiology of the bone matrix. *Bone Res*, 2022, 10: 59
- Rayat Pisheh H, Ansari M, Eslami H. How is mechanobiology involved in bone regenerative medicine? *Tissue Cell*, 2022, 76: 101821
- Liu Y J, Le Berre M, Lautenschlaeger F, et al. Confinement and low adhesion induce fast amoeboid migration of slow mesenchymal cells. *Cell*, 2015, 160: 659–672
- Chaudhuri P K, Low B C, Lim C T. Mechanobiology of tumor growth. *Chem Rev*, 2018, 118: 6499–6515
- 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: 800–817.e22
- Engler A J, Sen S, Sweeney H L, et al. Matrix elasticity directs stem cell lineage specification. *Cell*, 2006, 126: 677–689
- Najera J, Rosenberger M R, Datta M. Atomic force microscopy methods to measure tumor mechanical properties. *Cancers*, 2023, 15: 3285
- Krieg M, Fläschner G, Alsteens D, et al. Atomic force microscopy-based mechanobiology. *Nat Rev Phys*, 2019, 1: 41–57
- Das R, Lin L C, Català-Castro F, et al. An asymmetric mechanical code ciphers curvature-dependent proprioceptor activity. *Sci Adv*, 2021, 7: 1–9
- Bays J L, Campbell H K, Heidema C, et al. Linking E-cadherin mechanotransduction to cell metabolism through force-mediated activation of AMPK. *Nat Cell Biol*, 2017, 19: 724–731
- Huang M, Wang H, Delgado A A, et al. Combining 3D magnetic force actuator and multi-functional fluorescence imaging to study nucleus mechanobiology. *J Vis Exp*, 2022, doi: 10.3791/64098

- 21 Li K, Guo Y, Wang Y, et al. Drosophila TMEM63 and mouse TMEM63A are lysosomal mechanosensory ion channels. *Nat Cell Biol*, 2024, 26: 393–403
- 22 Whitesides G M. The origins and the future of microfluidics. *Nature*, 2006, 442: 368–373
- 23 Paratore F, Bacheva V, Bercovici M, et al. Reconfigurable microfluidics. *Nat Rev Chem*, 2022, 6: 70–80
- 24 Ermis M, Antmen E, Hasirci V. Micro and nanofabrication methods to control cell-substrate interactions and cell behavior: a review from the tissue engineering perspective. *Bioactive Mater*, 2018, 3: 355–369
- 25 Lomakin A J, Cattin C J, Cuvelier D, et al. The nucleus acts as a ruler tailoring cell responses to spatial constraints. *Science*, 2020, 370: eaba2894
- 26 Kalukula Y, Stephens A D, Lammerding J, et al. Mechanics and functional consequences of nuclear deformations. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23: 583–602
- 27 Wang Y J, Liang H, Liu Y, et al. Lamin A/C and vimentin as a coordinated regulator during amoeboid migration in microscale confined microenvironments. *Nano Lett*, 2023, 23: 6727–6735
- 28 Liu Y, Wang Y J, Du Y, et al. DNA nanomachines reveal an adaptive energy mode in confinement-induced amoeboid migration powered by polarized mitochondrial distribution. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2024, 121: e2317492121
- 29 Liu W, Lu J, Wang Y, et al. Vaccinia virus induces EMT-like transformation and RhoA-mediated mesenchymal migration. *J Med Virol*, 2023, 95: e29041
- 30 Venturini V, Pezzano F, Català Castro F, et al. The nucleus measures shape changes for cellular proprioception to control dynamic cell behavior. *Science*, 2020, 370: eaba2644
- 31 Alraies Z, Rivera C A, Delgado M G, et al. Cell shape sensing licenses dendritic cells for homeostatic migration to lymph nodes. *Nat Immunol*, 2024, 25: 1193–1206
- 32 Ayushman M, Mikos G, Tong X, et al. Cell tumbling enhances stem cell differentiation in hydrogels via nuclear mechanotransduction. *Nat Mater*, 2025, 24: 312–322
- 33 Kidiyoor G R, Li Q, Bastianello G, et al. ATR is essential for preservation of cell mechanics and nuclear integrity during interstitial migration. *Nat Commun*, 2020, 11: 1–6
- 34 Bastianello G, Porcella G, Beznoussenko G V, et al. Cell stretching activates an ATM mechano-transduction pathway that remodels cytoskeleton and chromatin. *Cell Rep*, 2023, 42: 113555
- 35 Nader G P F, Agüera-Gonzalez S, Routet F, et al. Compromised nuclear envelope integrity drives TREX1-dependent DNA damage and tumor cell invasion. *Cell*, 2021, 184: 5230–5246.e22
- 36 Crosas-Molist E, Graziani V, Maiques O, et al. AMPK is a mechano-metabolic sensor linking cell adhesion and mitochondrial dynamics to myosin-dependent cell migration. *Nat Commun*, 2023, 14: 1–22
- 37 Yang S, Golkaram M, Oh S, et al. ETV4 is a mechanical transducer linking cell crowding dynamics to lineage specification. *Nat Cell Biol*, 2024, 26: 903–916
- 38 Colas E, Muinelo-Romay L, Alonso-Alconada L, et al. ETV5 cooperates with LPP as a sensor of extracellular signals and promotes EMT in endometrial carcinomas. *Oncogene*, 2012, 31: 4778–4788
- 39 Di B, Zhang H, Liu Y, et al. Assessing susceptibility of debris flow in southwest China using gradient boosting machine. *Sci Rep*, 2019, 9: 1–2
- 40 Lee J S, Yu Q, Shin J T, et al. Klf2 is an essential regulator of vascular hemodynamic forces *in vivo*. *Dev Cell*, 2006, 11: 845–857
- 41 Boon R A, Leyen T A, Fontijn R D, et al. KLF2-induced actin shear fibers control both alignment to flow and JNK signaling in vascular endothelium. *Blood*, 2010, 115: 2533–2542
- 42 Mukhopadhyay A, Tsukasaki Y, Chan W C, et al. Trans-endothelial neutrophil migration activates bactericidal function via piezo1 mechanosensing. *Immunity*, 2024, 57: 52–67.e10
- 43 Baratchi S, Danish H, Chheang C, et al. Piezo1 expression in neutrophils regulates shear-induced NETosis. *Nat Commun*, 2024, 15: 7023
- 44 Baghdadi M B, Houtekamer R M, Perrin L, et al. PIEZO-dependent mechanosensing is essential for intestinal stem cell fate decision and maintenance. *Science*, 2024, 386: eadj7615
- 45 Wang H J, Wang Y, Mirjavadi S S, et al. Microscale geometrical modulation of PIEZO1 mediated mechanosensing through cytoskeletal redistribution. *Nat Commun*, 2024, 15: 5521
- 46 Hung W C, Yang J R, Yankaskas C L, et al. Confinement sensing and signal optimization via piezo1/PKA and myosin ii pathways. *Cell Rep*, 2016, 15: 1430–1441
- 47 Vangeel L, Voets T. Transient receptor potential channels and calcium signaling. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2019, 11: a035048
- 48 Gevaert T, Vriens J, Segal A, et al. Deletion of the transient receptor potential cation channel TRPV4 impairs murine bladder voiding. *J Clin Invest*, 2007, 117: 3453–3462
- 49 Song X, Sun Z, Chen G, et al. Matrix stiffening induces endothelial dysfunction via the TRPV4/microRNA-6740/endothelin-1 mechanotransduction pathway. *Acta BioMater*, 2019, 100: 52–60

- 50 Sharma S, Goswami R, Zhang D X, et al. TRPV 4 regulates matrix stiffness and TGF β 1-induced epithelial-mesenchymal transition. *J Cell Mol Med*, 2019, 23: 761–774
- 51 Goswami R, Arya R K, Sharma S, et al. Mechanosensing by TRPV4 mediates stiffness-induced foreign body response and giant cell formation. *Sci Signal*, 2021, 14: 1–34
- 52 Sorum B, Docter T, Panico V, et al. Tension activation of mechanosensitive two-pore domain K^+ channels TRAAK, TREK-1, and TREK-2. *Nat Commun*, 2024, 15: 3142
- 53 Carattino M D, Sheng S, Kleyman T R. Epithelial Na^+ channels are activated by laminar shear stress. *J Biol Chem*, 2004, 279: 4120–4126
- 54 Satlin L M, Sheng S, Woda C B, et al. Epithelial Na^+ channels are regulated by flow. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2001, 280: F1010–F1018
- 55 Denais C M, Gilbert R M, Isermann P, et al. Nuclear envelope rupture and repair during cancer cell migration. *Science*, 2016, 352: 353–358
- 56 Raab M, Gentili M, de Belly H, et al. ESCRT III repairs nuclear envelope ruptures during cell migration to limit DNA damage and cell death. *Science*, 2016, 352: 359–362
- 57 Halfmann C T, Sears R M, Katiyar A, et al. Repair of nuclear ruptures requires barrier-to-autointegration factor. *J Cell Biol*, 2019, 218: 2136–2149
- 58 Tajik A, Zhang Y, Wei F, et al. Transcription upregulation via force-induced direct stretching of chromatin. *Nat Mater*, 2016, 15: 1287–1296
- 59 Zhao J Z, Xia J, Brangwynne C P. Chromatin compaction during confined cell migration induces and reshapes nuclear condensates. *Nat Commun*, 2024, 15: 9964
- 60 Chen S, Tong X, Huo Y, et al. Piezoelectric biomaterials inspired by nature for applications in biomedicine and nanotechnology. *Adv Mater*, 2024, 36: 2406192
- 61 Xiao B. Mechanisms of mechanotransduction and physiological roles of PIEZO channels. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25: 886–903
- 62 Halder G, Dupont S, Piccolo S. Transduction of mechanical and cytoskeletal cues by YAP and TAZ. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13: 591–600
- 63 Ross T D, Coon B G, Yun S, et al. Integrins in mechanotransduction. *Curr Opin Cell Biol*, 2013, 25: 613–618
- 64 Wang N, Butler J P, Ingber D E. Mechanotransduction across the cell surface and through the cytoskeleton. *Science*, 1993, 260: 1124–1127
- 65 Sun Z, Guo S S, Fässler R. Integrin-mediated mechanotransduction. *J Cell Biol*, 2016, 215: 445–456
- 66 Jaudon F, Cingolani L A. Unlocking mechanosensitivity: integrins in neural adaptation. *Trends Cell Biol*, 2024, 34: 1029–1043
- 67 Cooper J, Giancotti F G. Integrin signaling in cancer: mechanotransduction, stemness, epithelial plasticity, and therapeutic resistance. *Cancer Cell*, 2019, 35: 347–367
- 68 Tong X, Yang F. Sliding hydrogels with mobile molecular ligands and crosslinks as 3D stem cell niche. *Adv Mater*, 2016, 28: 7257–7263
- 69 Matsuoka S, Ballif B A, Smogorzewska A, et al. ATM and ATR substrate analysis reveals extensive protein networks responsive to DNA damage. *Science*, 2007, 316: 1160–1166
- 70 Pei F, Guo T, Zhang M, et al. FGF signaling modulates mechanotransduction/WNT signaling in progenitors during tooth root development. *Bone Res*, 2024, 12: 1–3
- 71 Dekker R J, van Thienen J V, Rohlena J, et al. Endothelial KLF2 links local arterial shear stress levels to the expression of vascular tone-regulating genes. *Am J Pathol*, 2005, 167: 609–618
- 72 Sathanoori R, Rosi F, Gu B J, et al. Shear stress modulates endothelial KLF2 through activation of P2X4. *Purinergic Signal*, 2015, 11: 139–153
- 73 Lee J Y, Chung J, Kim K H, et al. Fluid shear stress regulates the expression of Lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 via KLF2-AP-1 pathway depending on its intensity and pattern in endothelial cells. *Atherosclerosis*, 2018, 270: 76–88
- 74 Zheng Q, Zou Y, Teng P, et al. Mechanosensitive channel PIEZO1 senses shear force to induce KLF2/4 expression via CaMKII/MEKK3/ERK5 axis in endothelial cells. *Cells*, 2022, 11: 2191
- 75 Steed E, Faggianelli N, Roth S, et al. klf2a couples mechanotransduction and zebrafish valve morphogenesis through fibronectin synthesis. *Nat Commun*, 2016, 7: 11646
- 76 Coste B, Mathur J, Schmidt M, et al. Piezo1 and piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. *Science*, 2010, 330: 55–60
- 77 Srivastava N, Traynor D, Piel M, et al. Pressure sensing through Piezo channels controls whether cells migrate with blebs or pseudopods. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117: 2506–2512
- 78 Mochizuki T, Sokabe T, Araki I, et al. The TRPV4 cation channel mediates stretch-evoked Ca^{2+} influx and ATP release in primary urothelial cell cultures. *J Biol Chem*, 2009, 284: 21257–21264
- 79 Pokhrel S. TRPV4-mediated mechanotransduction regulates the differentiation of valvular interstitial cells to myofibroblasts: implications for aortic stenosis. *bioRxiv*, 2024, 15: 37–48
- 80 Batan D, Peters D K, Schroeder M E, et al. Hydrogel cultures reveal transient receptor potential Vanilloid 4 regulation of myofibroblast activation and proliferation in valvular interstitial cells. *FASEB Journal*, 2022, 36: 1–6
- 81 Sharma S, Goswami R, Rahaman S O. The TRPV4-TAZ mechanotransduction signaling axis in matrix stiffness- and TGF β 1-induced epithelial-

- mesenchymal transition. *Cel Mol Bioeng*, 2019, 12: 139–152
- 82 Dutta B, Goswami R, Rahaman S O. TRPV4 plays a role in matrix stiffness-induced macrophage polarization. *Front Immunol*, 2020, 11: 570195
- 83 Arya R K, Goswami R, Rahaman S O. Mechanotransduction via a TRPV4-Rac1 signaling axis plays a role in multinucleated giant cell formation. *J Biol Chem*, 2021, 296: 100129
- 84 Wang A Y, Coelho N M, Arora P D, et al. DDR1 associates with TRPV4 in cell-matrix adhesions to enable calcium-regulated myosin activity and collagen compaction. *J Cell Physiol*, 2022, 237: 2451–2468
- 85 Bandell M, Story G M, Hwang S W, et al. Noxious cold ion channel TRPA1 is activated by pungent compounds and bradykinin. *Neuron*, 2004, 41: 849–857
- 86 Corey D P, García-Añoveros J, Holt J R, et al. TRPA1 is a candidate for the mechanosensitive transduction channel of vertebrate hair cells. *Nature*, 2004, 432: 723–730
- 87 Jordt S E, Bautista D M, Chuang H, et al. Mustard oils and cannabinoids excite sensory nerve fibres through the TRP channel ANKTM1. *Nature*, 2004, 427: 260–265
- 88 Muraki K, Iwata Y, Katanosaka Y, et al. TRPV2 is a component of osmotically sensitive cation channels in murine aortic myocytes. *Circ Res*, 2003, 93: 829–838
- 89 Nikolova-Krstevski V, Wagner S, Yu Z Y, et al. Endocardial TRPC-6 channels act as atrial mechanosensors and load-dependent modulators of endocardial/myocardial cross-talk. *JACC-Basic Transl Sci*, 2017, 2: 575–590
- 90 Sugio S, Nagasawa M, Kojima I, et al. Transient receptor potential vanilloid 2 activation by focal mechanical stimulation requires interaction with the actin cytoskeleton and enhances growth cone motility. *FASEB J*, 2017, 31: 1368–1381
- 91 Yan Z, Zhang W, He Y, et al. *Drosophila* NOMPC is a mechanotransduction channel subunit for gentle-touch sensation. *Nature*, 2013, 493: 221–225
- 92 Effertz T, Nadrowski B, Piepenbrock D, et al. Direct gating and mechanical integrity of *Drosophila* auditory transducers require TRPN1. *Nat Neurosci*, 2012, 15: 1198–1200
- 93 Kefauver J M, Ward A B, Patapoutian A. Discoveries in structure and physiology of mechanically activated ion channels. *Nature*, 2020, 587: 567–576
- 94 Murthy S E, Dubin A E, Whitwam T, et al. OSCA/TMEM63 are an evolutionarily conserved family of mechanically activated ion channels. *eLife*, 2018, 7: e41844
- 95 Chen G L, Li J Y, Chen X, et al. Mechanosensitive channels TMEM63A and TMEM63B mediate lung inflation-induced surfactant secretion. *J Clin Invest*, 2024, 134: e174508
- 96 Zheng W, Rawson S, Shen Z, et al. TMEM63 proteins function as monomeric high-threshold mechanosensitive ion channels. *Neuron*, 2023, 111: 3195–3210.e7
- 97 Chen X, Wang N, Liu J W, et al. TMEM63 mechanosensitive ion channels: activation mechanisms, biological functions and human genetic disorders. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 683: 149111
- 98 Shan Y, Zhang M, Chen M, et al. Activation mechanisms of dimeric mechanosensitive OSCA/TMEM63 channels. *Nat Commun*, 2024, 15: 7504
- 99 Han Y, Zhou Z, Jin R, et al. Mechanical activation opens a lipid-lined pore in OSCA ion channels. *Nature*, 2024, 628: 910–918
- 100 Zhang M, Shan Y, Cox C D, et al. A mechanical-coupling mechanism in OSCA/TMEM63 channel mechanosensitivity. *Nat Commun*, 2023, 14: 3943
- 101 Berrier C, Pozza A, de Lacroix de Lavalette A, et al. The purified mechanosensitive channel TREK-1 is directly sensitive to membrane tension. *J Biol Chem*, 2013, 288: 27307–27314
- 102 Rietmeijer R A, Sorum B, Li B, et al. Physical basis for distinct basal and mechanically gated activity of the human K⁺ channel TRAAK. *Neuron*, 2021, 109: 2902–2913.e4
- 103 Carreon T A, Castellanos A, Gasull X, et al. Interaction of cochlin and mechanosensitive channel TREK-1 in trabecular meshwork cells influences the regulation of intraocular pressure. *Sci Rep*, 2017, 7: 452
- 104 Price M P, Lewin G R, McIlwrath S L, et al. The mammalian sodium channel BNC1 is required for normal touch sensation. *Nature*, 2000, 407: 1007–1011
- 105 Lusk C P, Ader N R. CHMPions of repair: emerging perspectives on sensing and repairing the nuclear envelope barrier. *Curr Opin Cell Biol*, 2020, 64: 25–33
- 106 Wang N, Tytell J D, Ingber D E. Mechanotransduction at a distance: mechanically coupling the extracellular matrix with the nucleus. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, 10: 75–82

Summary for “探索细胞的力学世界: 生物力学感受器与细胞响应”

Exploring cell mechanobiology: sensors and mechanotransduction

Wei Liu[†], Yu-Ting Du[†], Xin-Xin Xu, Yixin Liu, Baohong Liu & Yan-Jun Liu^{*}

Institutes of Biomedical Sciences, Fudan University, Shanghai 200032, China

[†] Equally contributed to this work

^{*} Corresponding author, E-mail: Yanjun_Liu@fudan.edu.cn

Living organisms constantly interact with their environment, relying on their ability to detect environmental cues and adapt to maintain survival and homeostasis. This ability is particularly evident at the cellular level, where cells have developed sophisticated mechanisms to accurately detect and respond to diverse microenvironmental signals. These signals fall into two major categories: biochemical and biomechanical, both of which play essential roles in regulating cellular behavior and maintaining organismal health. Biochemical signals involve molecular interactions that activate intracellular pathways, while biomechanical signals encompass physical forces such as tension, compression, and shear stress within the cellular microenvironment. In recent years, biomechanical signals have garnered increasing attention due to their critical role in cellular function and tissue development. Unlike biochemical signals, which primarily mediate ligand-receptor interactions, biomechanical signals arise from the extracellular matrix, neighboring cells, and overall tissue mechanics, influencing processes such as cell differentiation, migration, and metabolism. Understanding how cells perceive and respond to these mechanical forces is crucial for elucidating fundamental biological mechanisms and has significant implications for developmental biology, pathology, regenerative medicine, and tissue engineering.

This review presents a comprehensive analysis of biomechanical signals within the cellular microenvironment and the strategies used to simulate and reconstruct these signals *in vitro*. Recent advancements in biomaterials, microfabrication, and bioengineering have led to the development of highly sophisticated platforms that closely mimic the mechanical properties of the *in vivo* environment. These engineered systems provide researchers with powerful tools to systematically investigate the effects of biomechanical signals on cellular processes and to dissect the molecular mechanisms underlying mechanotransduction. We also provide a detailed classification of the biomechanical sensors that cells utilize to detect and transduce mechanical stimuli. These include enzyme-mediated sensors, transcription factor-responsive elements, ion channel-type receptors, and others. Each of these plays a unique role in converting mechanical signals into biochemical responses that regulate critical cellular activities, such as proliferation, differentiation, apoptosis, and migration.

A particular focus of this review is the emerging understanding of the cell nucleus as an active participant in mechanotransduction. Once considered a passive organelle, the nucleus is now recognized as a critical mediator of mechanical signal perception and transmission. Recent studies have demonstrated that mechanical forces can directly alter nuclear structure, chromatin organization, and gene expression, thereby influencing cell fate and function. Advances in high-resolution imaging techniques, such as atomic force microscopy and traction force microscopy, have provided unprecedented insights into the mechanical properties of cells and tissues. Furthermore, the integration of computational modeling and machine learning approaches is anticipated to enhance our ability to predict and manipulate biomechanical interactions across different biological scales.

Looking ahead, the field of mechanobiology is rapidly evolving, with several promising trends on the horizon. The integration of multi-scale modeling frameworks, along with the development of novel bioengineered materials, is expected to bridge the gap between *in vitro* studies and *in vivo* applications. Additionally, understanding biomechanical signaling pathways will be instrumental in advancing therapeutic strategies for mechanosensitive diseases, including cancer, fibrosis, and cardiovascular disorders. By further elucidating how cells interpret mechanical cues, researchers can refine strategies for tissue regeneration, develop bioengineered organs, and design targeted therapies that modulate mechanotransduction pathways. As our knowledge of biomechanical signaling deepens, so will our ability to harness these principles to drive innovations in biomedical research and improve human health.

biomechanical microenvironment, mechanical cues reconstitution, biomechanical sensors, mechanotransduction

doi: [10.1360/TB-2024-1396](https://doi.org/10.1360/TB-2024-1396)