

综述



魏强, 四川大学高分子科学与工程学院特聘研究员, 博士生导师, 美柏生物医药有限公司首席科学家, 国家“海外高层次人才引进计划”青年项目、国家优秀青年科学基金获得者。实验室主要从事细胞力学生物学的基础研究与界面生物材料的应用转化。研究聚焦于细胞感应微环境物理力学信号、细胞力信号传递与转导调控基因转录的机制, 并基于机理发现推动具有实用价值的新型生物材料市场化。

细胞感应基质机械力学信号的过程与机制

王鹏, 魏强*

(四川大学高分子科学与工程学院, 高分子材料工程国家重点实验室, 成都 610065)

摘要: 随着细胞力学的发展以及对细胞力学生物学的深入研究, 细胞外基质中的机械信号对细胞的黏附、增殖、分化和凋亡等过程的重要作用也被逐步揭示出来。细胞通过细胞膜上的黏附蛋白与基质中的黏附配体之间的相互作用感知基质机械力学信号, 进而调控细胞力学信号转导, 并最终使细胞核力学信号发生改变, 从而得以调节细胞的增殖迁移、组织的形成以及癌症发生等重要生命活动。本文详细介绍了细胞力学生物学的发展脉络, 综述了细胞与微环境的相互作用并深入阐述了细胞力学信号转导的过程与机制。

关键词: 细胞; 整合素; 微环境; 力学生物学; 力学信号转导; 细胞核力学

Research process and mechanisms of cellular sensing
of matrix mechanical signals

WANG Peng, WEI Qiang*

(College of Polymer Science and Engineering, State Key Laboratory of Polymer Materials Engineering,
Sichuan University, Chengdu 610065, China)

Abstract: With the advancement of cellular mechanics and in-depth investigations into the field of cellular mechanobiology, the crucial role of mechanical signals in the extracellular matrix (ECM) has gradually emerged in processes such as cell adhesion, proliferation, differentiation, and apoptosis. Cells perceive matrix mechanical signals through the interaction between adhesion proteins on the cell membrane and adhesive ligands within the matrix, subsequently regulating cellular mechanotransduction. This ultimately leads to

收稿日期: 2023-05-30

基金项目: 国家自然科学基金项目(T2222020)

第一作者: E-mail: monologuesums@gmail.com

*通信作者: E-mail: wei@scu.edu.cn

changes in nuclear mechanics, thereby governing vital cellular activities including migration, tissue formation, and cancer development. In this paper, we provide a comprehensive overview of the development of cellular mechanics in biology, elucidate the interplay between cells and their microenvironment, and delve into the intricate processes and mechanisms of cellular mechanotransduction.

Key Words: cell; integrin; microenvironment; mechanobiology; mechanotransduction; nuclear mechanics

力学生物学是研究细胞与微环境相互作用及其分子水平行为的新兴学科。细胞处在三维动态的微环境中，它的行为不仅受化学信号的调控，并且受到诸如剪切应力、应变、压缩、拉伸和各自的组织刚度等复杂机械力信号的影响。具体来说，细胞能够感知微环境的机械输入并将其转化为影响细胞黏附、增殖、迁移和分化等过程的生化信号。这种力学相关信号转导在个体发育和体内平衡中举足轻重，影响了包括肌肉萎缩症、心脏病、纤维化和癌症等在内的疾病的发生与发展。力学生物学结合经典的生物学、医学、物理学、工程学，并将体外细胞和个体组织器官作为研究对象，以探索细胞力学如何影响个体生物学进程。因此，力学生物学已成为过去数十年生物医学工程范围内最令人兴奋的领域之一。

细胞通过细胞骨架组装将细胞与底层基质或其他细胞的黏附位点与细胞核物理偶联，并通过力学信号转导途径与细胞核化学偶联。细胞核作为高度组织化的细胞器，受到胞质物理信号和化学信号刺激后会改变细胞核物理结构并影响核化学信号转导。目前，通过3D-FISH、Crispr-Imaging、高分辨显微成像等技术发现，细胞核受到机械刺激会影响诸如核孔复合物、核纤层蛋白、核肌动蛋白、染色质重塑复合物以及转录起始复合物的组装且伴随核表观遗传、染色质疆域和基因座的改变。采用ATACseq、HiC、RNAseq等测序手段，进一步揭示了力学刺激对细胞核基因开放程度、三维染色质结构景观和基因表达的影响。

对微环境刺激下的细胞信号转导、基因转录复合物调控和基因自身的生物学影响的深入研究为探索细胞力学信号调控细胞命运的机制，解决与临床疾病发生、发展、预防和治疗相关的关键科学问题以及新型生物材料的设计提供了新线

索。我们期待对细胞力学生物学的深入研究继续为这一处于化学、生物、医学、物理、工程交叉领域的学科蓬勃发展锦上添花!

1 生物力学的起源与发展

生物力学源自古希腊语(βίος“生命”和 μηχανική“力学”)，是一个有着悠久历史的领域，是将力学原理应用于活的有机体，如人类、动物、植物以及生命的基本功能单位——细胞的科学^[1]。经历岁月积淀，迄今生物力学已经与众多学科领域和高新技术水乳交融，并为持续推动科学发展做出了重要贡献。

从芳菲三月的草长莺飞到仲夏时节的夜半蝉鸣；从江南水槛的鱼戏荷莲到漠北清秋の日落孤雁。自然界里，飞鸟的翱翔，游鱼的驰骋，植物的蒸腾作用、呼吸作用，微生物的吞噬、运动以及哺乳动物体内各系统、器官、组织各层级结构的生理活动均受生物力学的调控。

早在古希腊时代，亚里士多德(Αριστοτέλης，公元前384–322年)在他的著作《De Motu Animalium》(关于动物的运动)中已经将动物的身体定义为机械系统，他描述了肌肉的动作，并首次对它们进行了几何分析。进入二十世纪，哥本哈根大学动物生理学系教授Schack August Steenberg Krogh和英国生理学家Archibald Vivian Hill各自因微循环力学和肌肉力学获得诺贝尔奖。这些工作为后来的生物力学的系统性研究打下了坚实的基础。到二十世纪中叶，生物力学逐步发展完善成为一门独立的力学分支学科。

得益于科技水平的长足发展，1981年，Ingber等^[2]指出，基底膜可能作为信息分子或诱导分子的细胞外复合物发挥作用，它的持续维持可能是调节有序组织正常生长的必要条件。1982年，Bissell等^[3]提出，“细胞外基质(extracellular matrix，

ECM)与细胞骨架和核基质之间存在动态互易”。前瞻性地指出“ECM通过跨膜受体对细胞的几何结构和生物化学施加物理和化学影响,从而通过改变细胞骨架与mRNA的关联以及染色质与核基质的相互作用来改变基因表达的模式。这反过来又会影响ECM,进而影响细胞。”这两篇文章奠定了以“包裹和支撑组织细胞的细胞外基质可以通过细胞骨架影响组织细胞的形态功能、染色质与基因表达”为核心的细胞力学的学科基础。随后,科学家们展开了细胞微环境力学信号对细胞的影响的探索,并取得了一系列重要突破。美国医学家Erkki Ruoslahti对细胞外基质及其受体的生物学功能做出了开创性的贡献。他是纤连蛋白的发现者之一,随后,他鉴定并克隆了许多其他细胞外基质成分和黏附分子^[4]。1984年,Pierschbacher等^[4]确定了纤黏蛋白中介导细胞黏附的精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸三肽序列(Arg-Gly-Asp, RGD)。1986年,Tamkun等^[5]通过分子克隆获得了细胞膜糖蛋白复合物一个亚基的cDNA序列,该序列编码一个89 kDa的多肽,存在一个大的胞外结构域、一个跨膜结构域和一个小的C端细胞质结构域。N端胞外结构域包含一个新的富含半胱氨酸的40个氨基酸片段的三次重复结构,细胞质结构域包含一个酪氨酸残基,它是酪氨酸激酶磷酸化的潜在位点。这种蛋白质复合物被命名为整合素,以表示其作为参与细胞外基质和细胞骨架之间跨膜结合的完整膜复合物的作用^[5]。1993年,Wang等^[6]利用磁扭装置直接对细胞表面受体施加机械应力,诱导了黏着斑形成并支持力依赖的硬化反应,而非黏连受体则没有这样的现象。此外,他证实细胞骨架刚度(应力与应变之比)与施加的应力呈正比增加,并且需要完整的微管和中间纤维以及肌动蛋白微丝。这些结果表明,整合素是细胞的机械感受器并将机械信号传递到细胞骨架。同时,力诱导的细胞内机械信号转导可造成细胞骨架的重排。此外,细胞对机械刺激的敏感性受ECM受体数量、位置、黏附强度调节。与肌动蛋白微丝相互连接的其他类型的跨膜分子(如不同的整合素亚基、钙黏蛋白或细胞表面蛋白聚糖)也可以将外部机械信号传递到细胞骨架^[6]。2006年,Engler等^[7]指出,基质弹性决定干细胞分化,

并且非肌肉肌球蛋白II受抑制阻断了所有弹性导向的谱系规范。这一系列的科研进展确凿地证明了细胞依靠整合素作为力学信号感受器,将外界微环境刺激传递到细胞骨架,并引起其他生物学效应,最终决定干细胞分化。至此,研究细胞与微环境之间的力学相互作用正式成为一门独立的科学领域,开启了细胞力学研究的热潮。

21世纪以来,得益于基础生命科学、化学、物理学和显微镜技术的蓬勃发展,生物力学更是在各研究方向取得了新的重要突破。一方面,生物力学积极拓展与胚胎干细胞、癌细胞、神经科学、脑科学、免疫学、基因组学等生物医学领域的内在联系;另一方面,又高度关注与显微技术、微纳米技术、磁操控技术、计算科学、光电技术等领域的结合。使其在涉及组织、细胞、分子等结构层次上的基础力学机制与生物学效应上成果丰硕;并且,生物力学的发展也更加注重其在生物医学工程和临床医学方面的应用。生物力学与跨领域学科的这种交叉融合使各科学的发展相辅相成,相得益彰。基于以上背景,本文接下来重点介绍细胞与基质的相互作用与机制。

2 细胞微环境与细胞外基质

细胞与微环境的物理相互作用是细胞力学的物质基础。细胞在生物体内部的生存、生长和分化等活动都受到其周围微环境的影响。随着对细胞微环境的深入研究,人们认识到细胞与其微环境的相互作用有重要的调控功能:它不仅影响细胞的信号转导、基因表达以及代谢等生命过程;而且,微环境的稳态对于维持细胞黏附、增殖、分化等生理活动具有重要的意义。细胞-微环境相互作用的紊乱会破坏正常的细胞力信号转传递和转导,并与多种疾病的发生、发展密切相关。

2.1 细胞微环境

细胞微环境是指细胞周围的一系列物质和信号分子,它们与细胞相互作用,共同构成了一种复杂的结构。细胞微环境由许多组分组成,包括临近细胞、细胞外基质、可溶性因子以及物理相关的力、声、光、电、磁场等^[8]。细胞微环境的主要功能包括参与细胞的信号传递、代谢、增殖、分化和凋亡等基本生理过程,同时还维护组织结

构的稳定性和有序性。细胞微环境的稳态是保持细胞正常生命活动的基础,微环境成分的异常变化可能导致多种疾病的发生和发展,如癌症、心血管疾病、神经退行性疾病等^[9]。因此,研究细胞微环境的功能和调控机制,对于深入理解细胞生理和病理过程,以及开发新型治疗手段具有重要意义。

在细胞生存的微环境中,不同类型的细胞包含的细胞成分也有所不同。如干细胞微环境主要由干细胞龛和支持细胞组成^[10]。在一些组织的未分化前体细胞(如干细胞)的微环境中,相邻的微小血管也是微环境的主要组成部分之一。而在肿瘤细胞的微环境中,则存在大量的间质细胞,包括炎性细胞、内皮细胞、脂肪细胞、肿瘤相关成纤维细胞等^[11]。这些间质细胞与肿瘤细胞之间互相作用,一方面促进肿瘤细胞的生长和转移,另一方面也为肿瘤细胞逃避机体免疫系统的攻击提供必要的条件。当一些间质细胞功能出现异常时,也会促进肿瘤的转移和定植,而一些间质细胞则可起到抗原呈递的作用,这种过程需要间质细胞分泌的多种细胞因子的参与^[12]。细胞微环境中的细胞成分对于维持正常细胞功能和促进肿瘤发展都具有重要的影响。

2.2 细胞外基质

细胞外基质是由细胞合成、分泌的生物大分子在细胞表面或细胞之间构成的非细胞三维高分子网络,其中富含胶原蛋白、层黏连蛋白、弹性蛋白、蛋白聚糖、糖胺聚糖及各种细胞因子等^[13]。包括细胞在内的生物物质具有固体和液体的特性,因为它们既有弹性又有黏性^[14,15]。这一特性意味着它们将在施加力时以时间相关的方式变形(即产生部分流动),并且可以在去除施加的应力后恢复到初始形式。动脉粥样硬化、关节炎、耳聋、骨质疏松症和癌症等疾病以及许多发育障碍,包括Kartagener综合征和Hutchinson-Gilford早衰综合征,通常是由对外在或内在线索的异常生理反应引起的^[16]。细胞外基质在为细胞提供生存所需的物理支持外,还通过与细胞黏附分子、调节因子和连接蛋白等作用为形态发生、分化和稳态提供关键的生化和生物力学线索。

构成细胞外基质的大分子种类繁多,大致可

分为三类:(1)糖胺聚糖与蛋白聚糖;(2)胶原和弹性蛋白;(3)非胶原糖蛋白:纤连蛋白和层黏连蛋白。在动物组织中,细胞外基质的含量因组织种类不同而异,上皮组织、肌组织及脑与脊髓中的细胞外基质含量较少,而结缔组织中细胞外基质含量最大,这与这些组织的功能相适应。透明质酸是一种重要的糖胺聚糖,在胚胎发育早期和组织创伤修复时,细胞大量分泌透明质酸,促进细胞迁移和增殖。不溶性的胶原纤维蛋白是细胞外基质的骨架结构,肽段内含有支持细胞黏附的RGD和GFOGER(Gly-Phe-Pyl-Gly-Glu-Arg)肽段,为细胞的生长提供物理支持^[17,18]。此外,纤连蛋白和层黏连蛋白除含有RGD肽段外,还分别含有PHSRN(Pro-His-Ser-Arg-Asn)、IDAPS(Lle-Asp-Ala-Pro-Ser)、REDV(Arg-Glu-Asp-Val)^[19]和IKVAV(Lle-Lys-Val-Ala-Val)、PDSGR(Pro-Asp-Ser-Gly-Arg)、YIGSR(Tyr-Lle-Gly-Ser-Arg)等黏附肽,为多种整合素异二聚体提供结合位点^[20,21]。

可溶性因子也是细胞外基质的重要组成部分,它不直接为细胞提供物理支持,但是却通过与细胞膜表面受体结合,影响细胞的黏附、增殖、迁移过程。转化生长因子就是其中之一,它可以与 α V整合素结合,进而被机械张力激活,这种相互作用影响正常生理和各种病理过程,包括伤口愈合、系统性硬化症、特发性肺纤维化以及癌症^[22-24]。

细胞通过细胞表面特定的细胞黏附分子介导细胞与细胞外基质之间的黏附过程称为细胞-基质黏附^[25]。在动物个体发育过程中,受精、胚胎植入、形态发生、组织器官的形成以及成体结构与功能的维持,都离不开细胞-基质的识别与黏附。细胞不仅对来自细胞外基质的明确机械线索做出反应,还可以改变基质的机械特性,从而影响随后的生理和病理过程中基质的生物力学线索。

3 细胞力学信号转导

从简单的细菌和古细菌到更高级的真核生物,生存是生物体对环境压力(包括各种机械力)做出反应的能力^[26]。几乎所有的有机体都进化出了为响应特定机械力而量身定做的结构^[27]。多细胞组织中的细胞受到多种力的影响,包括压缩、拉

伸、流体剪切应力和静水压力,每一种力都在组织形成、发育和维持中都发挥着复杂的作用^[28]。细胞与这些机械力相互作用并做出反馈的方式很大程度上取决于细胞、它们的相邻细胞和细胞外基质三者的物理特性^[29,30]。因此,疾病的物理基础可能是由于细胞水平或组织水平的力和材料特性改变导致的力学稳态改变的产物,或者是对机械刺激扰动的细胞发生反应的产物^[31]。所以,了解机械信号的感知与随后的机械信号转导之间的功能联系以及细胞和非细胞微环境如何通过细胞力学调控细胞命运具有重要意义。

3.1 整合素

细胞主要通过细胞膜上的整合素感知环境中的机械信号。在哺乳动物中,整合素由跨膜 $\alpha\beta$ 异二聚体组成,人类中至少有18个 α 和8个 β 亚基,可产生24种异二聚体。整合素主要由胞外结构域、跨膜结构域和胞质结构域三部分组成,是连接细胞外基质和细胞骨架的桥梁^[32]。整合素的这种跨膜结构可将细胞内肌动蛋白骨架与细胞外基质配体偶联,使细胞与环境相适应^[33]。

整合素可以在质膜上双向传递信号。它一方面通过配体激活通路将力学变化传入细胞(outside-in),另一方面调节细胞的许多生理功能(inside-out)^[34]。细胞外基质的物理性质如纤维蛋白密度、局部刚度、黏弹性、纤维异质性、应力松弛、配

体扩散会通过整合素介导的相互作用调控细胞的机械传感和机械转导从而显著影响细胞的生物力学效应^[35]。整合素家族不仅介导细胞力学信号传递,其在组织纤维化、机体免疫等方面同样具有重要作用。

3.2 整合素介导的机械信号传递

整合素介导的细胞微环境感知过程是细胞黏附的基础,如图1所示。当整合素 α 与 β 亚基结合胞外配体时,会诱导整合素构象改变,激活胞内结构域,并通过结构蛋白桥联至肌动蛋白丝。随着肌球蛋白不断水解ATP,肌球蛋白沿着肌动蛋白丝方向产生收缩力^[36]。传递至配体胞内结构域的力与配体-受体黏附力形成作用力与反作用力,一起将胞内结构域打开,并暴露蛋白结构域内部的隐秘结合位点,开启生化信号转导^[37]。例如,当整合素受力拉动时,其结构经历150~200 Å的伸展,从“闭合构象”“伸展-闭合构象”直至“伸展-开放构象”,导致结合活性提升>1 000倍^[38]。经过力诱导的构型改变,整合素 β 亚基胞内结构域的NPxY基序结合talin蛋白头部F3结构域,引起talin蛋白结构伸展,从而暴露出特定细胞骨架蛋白(组蛋白、桩蛋白、 α 辅肌动蛋白、斑联蛋白等)、适配体(kank family、DLC1等)和信号蛋白(FAK、Src、Rho family GTPase、p130Cas等)的结合位点^[39-42]。据报道,talin蛋白棒状区域的13个结构域中,含有

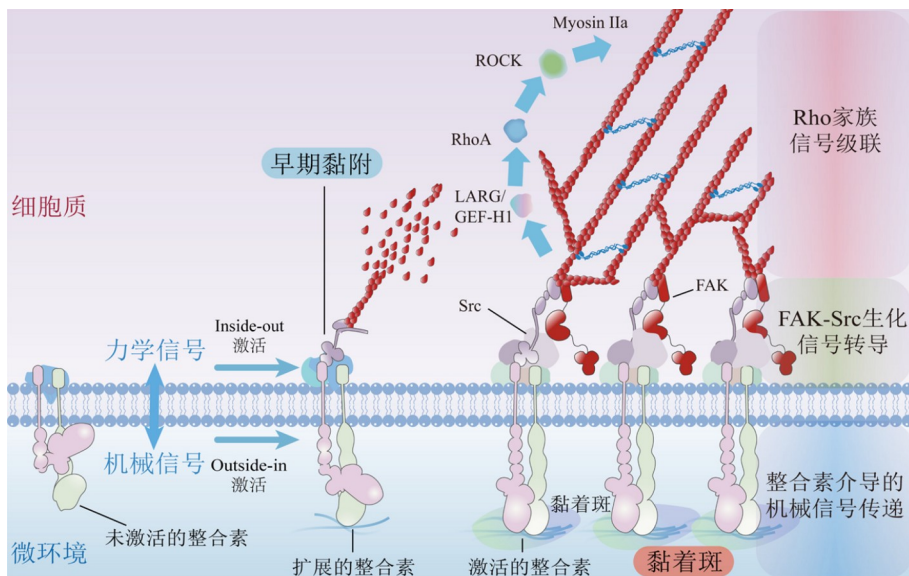


图1 细胞力学信号转导

9个纽蛋白的结合位点^[41]。纽蛋白分别通过D1结构域与踝蛋白结合,尾部结构域与肌动蛋白丝或富含PIP2的膜结合^[37]。纽蛋白两端与其他蛋白质的结合抑制了它的自抑制构型,诱导了与桩蛋白、Arp2/3(Actin related protein 2/3)复合物、张力蛋白、VASP、斑联蛋白、vinexin、埃兹蛋白、FAK等蛋白质的相互作用^[43]。在Rac1和PI3K的帮助下,纽蛋白招募Arp2/3复合体到它的结合位点,增强了局部肌动蛋白的成核作用,促进了黏着斑的生长和应力纤维的增强^[44,45]。

由于细胞质的黏弹性,从ECM到细胞核的力传播可能耗时约1 ms。有趣的是,一些小的化学分子,如钙离子在细胞质中自由扩散50 μm 的距离大约需要25 s;一个由分子马达装载的货物运送相同的距离大约需要50 s,而机械力在应力纤维上传播50 μm 只需要2 μs ^[46]。随着机械力在细胞骨架上的传递,这些力被加载到与细胞骨架相连的LINC(linker of nucleoskeleton and cytoskeleton)复合物。这是一类由核膜血影重复蛋白、SUN(Sad1p, UNC-84)和核纤层蛋白组成的细胞骨架核锚定接头复合物。外核膜上的核膜血影重复蛋白1和核膜血影重复蛋白2将肌动蛋白微丝连接到内核膜上的SUN1和SUN2。同时,SUN1又与核骨架上的Lamin A及核孔复合体结合。这些结构建立了从细胞外基质到细胞核骨架的物理偶联,提供了将物理信号从细胞外环境传递到细胞核的高效传递基础^[47]。

3.3 FAK-Src复合物生化信号转导

整合素介导的信号转导过程中,非受体酪氨酸激酶是十分重要的一类信号蛋白,包括形成双激酶复合体的黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)和Src激酶家族——FAK-Src复合物。整合素 β 亚基胞质部分的构象改变诱导了FAK在397位酪氨酸处发生自磷酸化^[48]。这为Src的SH2结构域创建了一个高亲和力的结合位点。Src与FAK的结合可导致Src构象激活并形成瞬时FAK-Src信号转导复合物。在复合体中,Src可以在FAK激酶结构域激活环(Y576和Y577)和C末端结构域(Y861和Y925)内反式磷酸化FAK。从而使其复合物激酶活性最大化并创建额外的蛋白质结合位点。这种活性FAK-Src复合物可以通过FAK与p130Cas的PR1、PR2结构域与

之结合。同时,也可以通过Src的SH3结构域结合p130Cas。FAK-Src复合物还磷酸化桩蛋白,后者随后募集ArfGAP-桩蛋白激酶接头蛋白(paxillin-kinase linker, PKL)、鸟嘌呤交换因子(guanine-exchange factors, GEF)以及(Pak-interacting exchange factor-beta, β -PIX)。因此,整合素可以通过FAK-Src复合物调节GEF的定位和活性。

3.4 Rho家族信号级联

Rho GTPases蛋白家族(Ras homologous Rho protein family, Rho GTPases)是Ras(Rat sarcoma virus, Ras)超家族(~21 kDa)的一个主要分支,在细胞力学信号转导和肌动蛋白骨架的调节、细胞周期进程以及基因转录表达中具有重要的作用^[49]。与Ras蛋白一样,Rho蛋白通过采用不同的构象状态来响应与GDP或GTP的结合,从而发挥双分子开关的作用。与Rho GDP不同,Rho GTP通过与下游效应因子的相互作用积极参与信号转导。在目前已经鉴定出的22个Rho家族的成员中,Rac、CDC42、RhoA在细胞力学信号转导中的作用尤为重要。

细胞的肌动蛋白骨架是高度动态的,肌动蛋白的聚合和解聚速率是细胞活力、细胞分裂和特化结构形成的重要决定因素^[50]。图2展示了受整合素调节的Rho-GTPase信号级联。Rac主要通过调节细胞外周肌动蛋白的从头聚合以驱动运动细胞前沿片状伪足的形成^[51]。Arp2/3复合物是一个由7个亚基组成的蛋白复合体,这种复合物与肌动蛋白丝的两侧结合,并集中于运动细胞的前沿,在调节肌动蛋白细胞骨架中起着重要作用^[52]。Rac可以激活Arp2/3复合物,从而促进肌动蛋白的聚合^[53]。此外,激活的LIM(for Lin11, Isl1and Mec3, LIM)激酶可以将cofilin N端第三位丝氨酸磷酸化。磷酸化后的cofilin失去活性,从而减少cofilin诱导的肌动蛋白解聚,聚合态的肌动蛋白增加^[54]。Rac可以通过蛋白激酶A激活LIM激酶的方式促进cofilin的磷酸化,从而降低对肌动蛋白的解聚作用。

CDC42(cell division cycle 42)在调控丝状伪足的产生中发挥重要作用。CDC42 GTP可以直接结合到p21活化激酶的N端调控域,促进PAK激活和肌动蛋白重组^[55]。同时,CDC42通过激活WASP(Wiskott-Aldrich syndrome protein, WASP),解除

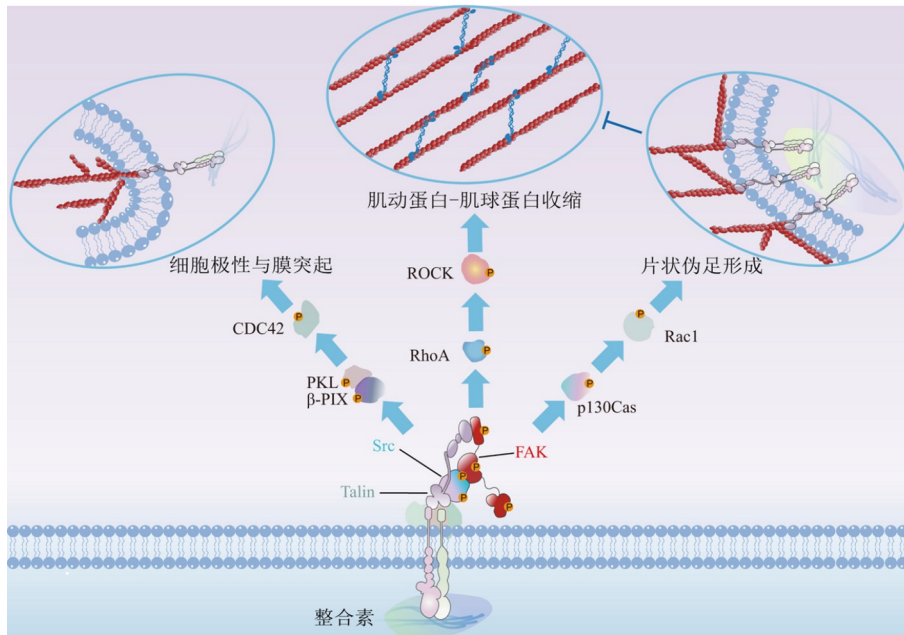


图2 受整合素调节的Rho-GTPase信号级联

WASP蛋白的GTPase结合域和羧基末端区域之间的自抑制接触。WASP蛋白通过Arp2/3复合物向细胞骨架发出信号,调节细胞前缘肌动蛋白丝网络的结构和动力学,以促进肌动蛋白聚合。有研究表明,CDC42也可以抑制cofilin,抑制肌动蛋白分解^[56]。

RhoA(Ras homologous Rho protein family member A)在细胞应力纤维装配和黏附斑信号转导过程中有着举足轻重的作用。其中,最为关键的两个下游效应蛋白分子为Rho相关激酶(Rho-associated kinase, ROCK)和形成素相关蛋白mDia。ROCK是第一个被发现的RhoA效应因子,RhoA GTP结合ROCK后,ROCK的激酶活性适度增强^[57]。ROCK的作用机制是通过磷酸化肌球蛋白轻磷酸酶降低其对肌球蛋白轻链的磷酸化活性,从而激活肌球蛋白。ROCK的主要作用是促进肌球蛋白轻链磷酸化介导RhoA诱导的应力纤维和黏着斑的形成^[58]。

小GTPase Rho诱导肌动蛋白应力纤维的形成,并介导不同肌动蛋白结构的形成。RhoA GTP通过破坏mDia的分子内相互作用导致其激活^[59]。活性的mDia诱导肌动蛋白应力纤维的形成,这些纤维在缺乏Rho相关激酶ROCK活性的情况下是无序的^[60]。此外,活性mDia将ROCK诱导的稠密的

肌动蛋白纤维转变为取向的应力纤维结构。因此,RhoA下游通过调节mDia和ROCK的平衡可以诱导不同厚度和密度的肌动蛋白应力纤维^[61]。

Rho家族的GTPases成员通过在活跃的GTP状态和不活跃的GDP状态的循环来调节肌动蛋白的细胞骨架动力学,并引起广泛的细胞力学变化。虽然家族内不同亚型之间会发生功能交叉,但每一种都是在特定的环境信号下被激活,并且每一种GTPase都诱导了肌动蛋白细胞骨架的特定变化。

3.5 力敏感的转录因子易位

细胞的行为受微环境中的力学信号调节,血液流动、肌肉收缩、组织刚性等因素都可以产生宏观力学刺激并调节细胞的分子水平反应。然而,力学信号是如何在这一尺度水平上被感知和转导以调节特异性基因表达的一直是这一领域的研究重点。越来越多的研究将力敏感的转录因子作为细胞内的机械感受器深入探讨介导力学信号传递的机制。

YAP/TAZ作为机械传感器的鉴定逐渐开始填补领域内空白。约克基同源物YAP(Yes-associated protein)和TAZ(transcriptional coactivator with PDZ-binding motif)的转录辅激活因子可作为ECM刚性和肌动球蛋白收缩力施加的力学信号的核传递枢

组^[62]。这一调控独立于NF2/Hippo/LATS级联,但需要Rho GTPase活性和肌动球蛋白收缩提供的细胞骨架的张力^[63]。如图3所示,当微环境中有强的机械信号刺激时,细胞在整合素的介导下黏附增强,促进了胞质力学信号转导,并促使肌动蛋白骨架张力提高,这些力学刺激解除了14-3-3对YAP的胞质隔离,使其易位到细胞核。在核中,YAP/TAZ和TEAD形成YAP/TAZ-TEAD转录复合物与基因增强子结合。同时,复合物与染色质重塑因子相互作用,并调节RNA聚合酶Ⅱ来驱动或抑制包括细胞周期、细胞迁移和细胞命运决定等在内的细胞进程。事实上,通过对YAP/TAZ-TEAD复合物结合的调控区域的生物信息学分析,确定了YAP/TEAD可以与诸如p73、RUNX、TBX5等转录因子相互作用以调节相关靶基因的表达^[64]。

血清反应因子(serum response factor, SRF)是一种MADS-box转录因子,其控制着生长因子调控的即早(IE)基因,如*c-fos*和细胞骨架肌动蛋白,以及许多肌肉特异性基因的表达^[65]。SRF通过其DNA结合域与其他转录调控因子形成调控复合物^[66]。例如,在*c-fos*启动子上,它与ets结构域的三元复合因子家族成员的相互作用允许通过MAP激酶信号控制转录^[67]。SRF活性可以通过Rho GTPases下游信号通路独立于TCF的作用进行调控^[68]。MAL是SRF的共激活因子。研究表明,Rho GTPases调

控的肌动蛋白信号可以调节MAL的亚细胞定位。MAL在血清饥饿细胞中主要存在于细胞质中,而在血清刺激后会在细胞核中积累^[69]。在Rho GTPases诱导的肌动蛋白聚合反应中,MAL从细胞质重新分布到细胞核,如图3所示。LIMK、mDia和细胞骨架调节因子VASP的某些失活形式突变的表达可以有效地干扰血清诱导的SRF激活^[70]。因此,Rho家族肌动蛋白信号通路的激活可以有效调控MAL的核积累,以促进靶基因的表达。在MAL结构内部,其N末端序列包括两个RPEL基序,以响应Rho GTPases信号,而其他区域则介导其核输出(细胞质保留)和核输入^[71]。

4 细胞核力学信号转导

目前,对机械响应相关细胞力学信号转导的研究通常侧重于如何构建多样性材料界面以调节细胞力学响应、细胞外力学刺激如何在细胞表面转化为化学信号、挖掘细胞质中细胞力调控有关的新蛋白、构建胞质力学信号传递的数理模型还有细胞力学转导与其他信号通路的交互影响等方面。本文主要探讨了细胞胞质力学信号对细胞核中的机械化学作用及其调节基因表达的物理模式及分子机制。

加载到LINC复合物上的收缩力通过Sun蛋白偶联到核纤层蛋白及其他核骨架上,提供了一种

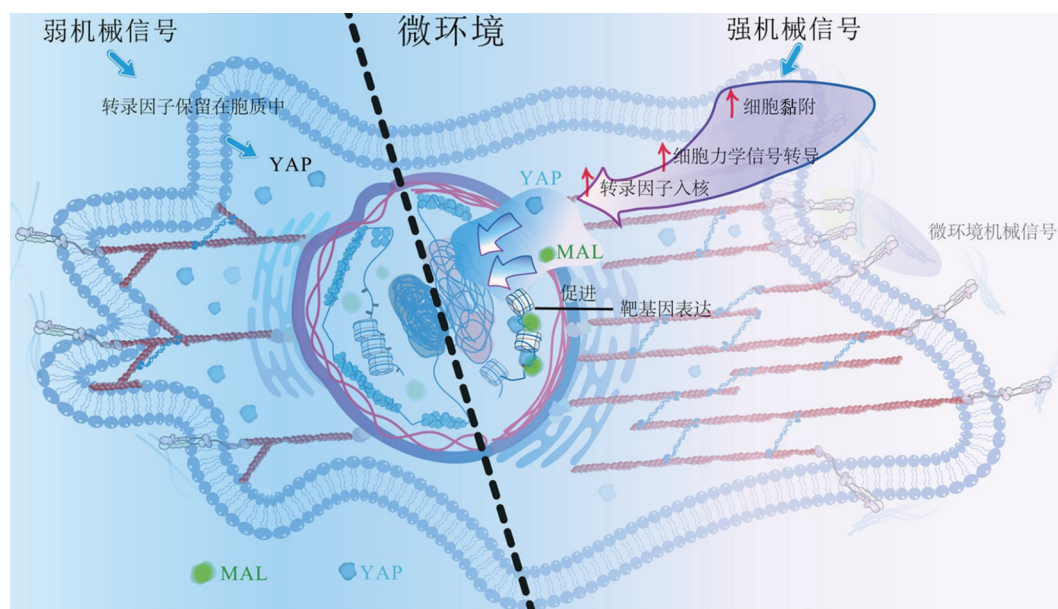


图3 力敏感的转录因子易位

将物理信号从细胞膜传递到细胞核的方式^[47]。核机械性能由染色质、核层和细胞骨架丝的复合结构决定^[72,73]。细胞核受力以后张力会改变核纤层的磷酸化动力学, 拉开核孔, 改变核形状^[74]。拉开的核孔有利于力敏感的转录因子YAP/TAZ^[62]、MKL1^[75]等从胞质转运到核中, 辅助后续靶基因的表达。在核内部, 染色质通过LEM结构域含有成员, 如LAP2、emerin和MAN1结合到内层核膜, 形成核纤层相关区域^[76]。机械敏感蛋白再分配是核机械转导的一个显著性特点, 包括整合NM蛋白(如Emerin和其他蛋白质)的再分配和周转^[77]。在低核张力下, 细胞核相对柔软, 染色质较为浓缩^[78]。高度密集的核小体阵列诱导了Polycom家族PCR2复合物中Ezh1/Ezh2的甲基转移酶的高活性^[79], 使其甲基化H3K27me3^[80,81]。这种甲基化进一步招募PCR1复合物结合到H3K27me3位点^[79], 甲基化临近的组蛋白, 使异染色质标记局部扩散^[82,83]。组蛋白的甲基化招募了含有组蛋白去乙酰化酶HDACs等多种蛋白质的大型染色质抑制复合物^[84], 通过去组蛋白尾部赖氨酸乙酰化, 增强了组蛋白的正电荷, 从而提高了组蛋白-DNA的电荷吸引, 使其结合更为紧密^[85]。这一系列翻译后修饰使核外周染色质结构更加致密^[86], 负责激活多种转录的蛋白质难以靠近, 成为基因表达贫瘠的异染色质区域^[81]。当核张力升高时, 膨大的核膜通过LEM家族蛋白拉动LAD区域的异染色质^[77], 这些力的作用不仅使核小体移位并伴随染色质纤维结构的逐级解聚/去折叠^[86], 也破坏了之前稳定结合的NOCR-SMRT-HDAC等染色质抑制复合物^[80,87]。离散的核小体阵列和松散的核小体结构为H2B单泛素化酶Rad6/Brel、组蛋白乙酰化酶^[88]、TATA序列结合蛋白、ATP依赖的染色质重塑复合物^[89]、Trithorax家族(trxG)^[90]、RNA聚合酶II^[91]的募集与结合提供了空间和结合结构域, 使力敏感相关基因得以转录^[92,93]。

5 总结与展望

细胞微环境是细胞赖以生存的家园。除了微环境中的生化因子外, 细胞外基质中的机械信号对细胞的铺展、黏附、分化等生命活动发挥着举足轻重的作用。细胞通过黏附界面感知外界微环

境的机械信号, 通过细胞骨架组装将细胞膜与细胞核物理偶联, 并通过力学信号转导途径将化学信号传递到细胞核以适应外界环境。这样的调节过程对个体发育、组织形成以及癌症等重要生理病理活动至关重要。本文详细介绍了细胞力学生物学的发展脉络, 综述了细胞与微环境的相互作用, 并深入阐述了细胞力学信号转导的过程和机制。虽然目前细胞与环境机械信号的相互作用机制已经研究得较为深入, 但是环境机械信号如何调节染色质高级结构进而影响细胞核内表观重塑、调控3D基因组结构、调节基因启动子-增强子-非编码RNA与转录因子之间的相互作用还有待研究。这将为揭示机械力学信号调节下的基因表达的分子机制以及生物体生长发育、疾病发生发展奠定基础。

参考文献

- [1] Innocenti B. Biomechanics: a fundamental tool with a long history (and even longer future!). *Muscles Ligaments Tendons J*, 2017, 7(4): 491-492
- [2] Ingber DE, Madri JA, Jamieson JD. Role of basal lamina in neoplastic disorganization of tissue architecture. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1981, 78(6): 3901-3905
- [3] Bissell MJ, Hall HG, Parry G. How does the extracellular matrix direct gene expression? *J Theor Biol*, 1982, 99(1): 31-68
- [4] Pierschbacher MD, Ruoslahti E. Cell attachment activity of fibronectin can be duplicated by small synthetic fragments of the molecule. *Nature*, 1984, 309(5963): 30-33
- [5] Tamkun JW, DeSimone DW, Fonda D, et al. Structure of integrin, a glycoprotein involved in the transmembrane linkage between fibronectin and actin. *Cell*, 1986, 46(2): 271-282
- [6] Wang N, Butler JP, Ingber DE. Mechanotransduction across the cell surface and through the cytoskeleton. *Science*, 1993, 260(5111): 1124-1127
- [7] Engler AJ, Sen S, Sweeney HL, et al. Matrix elasticity directs stem cell lineage specification. *Cell*, 2006, 126(4): 677-689
- [8] Huang G, Li F, Zhao X, et al. Functional and biomimetic materials for engineering of the three-dimensional cell microenvironment. *Chem Rev*, 2017, 117(20): 12764-12850
- [9] Frantz C, Stewart KM, Weaver VM. The extracellular matrix at a glance. *J Cell Sci*, 2010, 123(24): 4195-4200

- [10] Morrison SJ, Spradling AC. Stem cells and niches: mechanisms that promote stem cell maintenance throughout life. *Cell*, 2008, 132(4): 598-611
- [11] Sun Z, Wang S, Zhao RC. The roles of mesenchymal stem cells in tumor inflammatory microenvironment. *J Hematol Oncol*, 2014, 7(1): 14
- [12] Li X, Fan Q, Peng X, et al. Mesenchymal/stromal stem cells: necessary factors in tumour progression. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 333
- [13] Hynes RO. The extracellular matrix: not just pretty fibrils. *Science*, 2009, 326(5957): 1216-1219
- [14] Provenzano PP. Bringing order to the matrix. *Nat Mater*, 2020, 19(2): 130-131
- [15] Holle AW, Young JL, Van Vliet KJ, et al. Cell-extracellular matrix mechanobiology: forceful tools and emerging needs for basic and translational research. *Nano Lett*, 2018, 18(1): 1-8
- [16] Jaalouk DE, Lammerding J. Mechanotransduction gone awry. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, 10(1): 63-73
- [17] Monteiro GA, Fernandes AV, Sundararaghavan HG, et al. Positively and negatively modulating cell adhesion to type I collagen via peptide grafting. *Tissue Eng Part A*, 2011, 17(13-14): 1663-1673
- [18] Clark AY, Martin KE, García JR, et al. Integrin-specific hydrogels modulate transplanted human bone marrow-derived mesenchymal stem cell survival, engraftment, and reparative activities. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 114
- [19] Pankov R, Yamada KM. Fibronectin at a glance. *J Cell Sci*, 2002, 115(20): 3861-3863
- [20] Weber LM, Hayda KN, Haskins K, et al. The effects of cell-matrix interactions on encapsulated β -cell function within hydrogels functionalized with matrix-derived adhesive peptides. *Biomaterials*, 2007, 28(19): 3004-3011
- [21] Yamada KM. Adhesive recognition sequences. *J Biol Chem*, 1991, 266(20): 12809-12812
- [22] Margadant C, Sonnenberg A. Integrin-TGF- β crosstalk in fibrosis, cancer and wound healing. *EMBO Rep*, 2010, 11(2): 97-105
- [23] Nishimura SL. Integrin-mediated transforming growth factor- β activation, a potential therapeutic target in fibrogenic disorders. *Am J Pathol*, 2009, 175(4): 1362-1370
- [24] Giacomini MM, Travis MA, Kudo M, et al. Epithelial cells utilize cortical actin/myosin to activate latent TGF- β through integrin α v β 6-dependent physical force. *Exp Cell Res*, 2012, 318(6): 716-722
- [25] Berrier AL, Yamada KM. Cell-matrix adhesion. *J Cell Physiol*, 2007, 213(3): 565-573
- [26] Chighizola M, Dini T, Lenardi C, et al. Mechanotransduction in neuronal cell development and functioning. *Biophys Rev*, 2019, 11(5): 701-720
- [27] Hynes RO. The evolution of metazoan extracellular matrix. *J Cell Biol*, 2012, 196(6): 671-679
- [28] DuFort CC, Paszek MJ, Weaver VM. Balancing forces: architectural control of mechanotransduction. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, 12(5): 308-319
- [29] Hofer M, Lutolf MP. Engineering organoids. *Nat Rev Mater*, 2021, 6(5): 402-420
- [30] Yamada KM, Sixt M. Mechanisms of 3D cell migration. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(12): 738-752
- [31] Bateman JF, Boot-Handford RP, Lamandé SR. Genetic diseases of connective tissues: cellular and extracellular effects of ECM mutations. *Nat Rev Genet*, 2009, 10(3): 173-183
- [32] Schumacher S, Dedden D, Nunez RV, et al. Structural insights into integrin α 5 β 1 opening by fibronectin ligand. *Sci Adv*, 7(19): eabe9716
- [33] Wang P, Li J, Wei Q. Understanding the interplay between cell force and cell adhesion processes. *Engineered Regeneration*, 2023, 4(3): 277-288
- [34] Arnaout MA, Goodman SL, Xiong JP. Structure and mechanics of integrin-based cell adhesion. *Curr Opin Cell Biol*, 2007, 19(5): 495-507
- [35] Sun Q, Pei F, Zhang M, et al. Curved nanofiber network induces cellular bridge formation to promote stem cell mechanotransduction. *Adv Sci*, 2023, 10(3): 2204479
- [36] Kechagia JZ, Ivaska J, Roca-Cusachs P. Integrins as biomechanical sensors of the microenvironment. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(8): 457-473
- [37] Weber GF, Bjerke MA, DeSimone DW. Integrins and cadherins join forces to form adhesive networks. *J Cell Sci*, 2011, 124(8): 1183-1193
- [38] Kechagia JZ, Ivaska J, Roca-Cusachs P. Integrins as biomechanical sensors of the microenvironment. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(8): 457-473
- [39] del Rio A, Perez-Jimenez R, Liu R, et al. Stretching single talin rod molecules activates vinculin binding. *Science*, 2009, 323(5914): 638-641
- [40] Baumann K. Cell-cell contacts with talin. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(7): 409-409
- [41] Klapholz B and Brown NH. Talin – the master of integrin adhesions. *J Cell Sci*, 2017, 130(15): 2435
- [42] Sun Z, Costell M, Fässler R. Integrin activation by talin, kindlin and mechanical forces. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(1): 25-31
- [43] Li J, Springer TA. Integrin extension enables ultrasensitive regulation by cytoskeletal force. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(18): 4685-4690
- [44] Bauer MS, Baumann F, Daday C, et al. Structural and mechanistic insights into mechanoactivation of focal

- adhesion kinase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(14): 6766-6774
- [45] Kanchanawong P, Calderwood DA. Organization, dynamics and mechanoregulation of integrin-mediated cell-ECM adhesions. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 24(2): 142-161
- [46] Wang N, Tytell JD, Ingber DE. Mechanotransduction at a distance: mechanically coupling the extracellular matrix with the nucleus. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, 10(1): 75-82
- [47] Oberdoerffer P, Sinclair DA. The role of nuclear architecture in genomic instability and ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(9): 692-702
- [48] Baumann K. FAK or talin: who goes first? *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(3): 139-139
- [49] Rossman KL, Der CJ, Sondek J. GEF means go: turning on RHO GTPases with guanine nucleotide-exchange factors. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2005, 6(2): 167-180
- [50] Tolia K, Hartwig JH, Ishihara H, et al. Type Iα phosphatidylinositol-4-phosphate 5-kinase mediates Rac-dependent actin assembly. *Curr Biol*, 2000, 10(3): 153-156
- [51] Nobes CD, Hall A. Rho, Rac, and Cdc42 GTPases regulate the assembly of multimolecular focal complexes associated with actin stress fibers, lamellipodia, and filopodia. *Cell*, 1995, 81(1): 53-62
- [52] Mullins RD, Heuser JA, Pollard TD. The interaction of Arp2/3 complex with actin: Nucleation, high affinity pointed end capping, and formation of branching networks of filaments. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(11): 6181-6186
- [53] Goley ED, Welch MD. The ARP2/3 complex: an actin nucleator comes of age. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7(10): 713-726
- [54] Mizuno K. Signaling mechanisms and functional roles of cofilin phosphorylation and dephosphorylation. *Cell Signal*, 2013, 25(2): 457-469
- [55] Vidal C, Geny B, Melle J, et al. Cdc42/Rac1-dependent activation of the p21-activated kinase (PAK) regulates human platelet lamellipodia spreading: implication of the cortical-actin binding protein cortactin. *Blood*, 2002, 100(13): 4462-4469
- [56] Kim AS, Kakalis LT, Abdul-Manan N, et al. Autoinhibition and activation mechanisms of the Wiskott-Aldrich syndrome protein. *Nature*, 2000, 404(6774): 151-158
- [57] Salloum G, Jaafar L, El-Sibai M. Rho A and Rac1: antagonists moving forward. *Tissue Cell*, 2020, 65: 101364
- [58] Riento K, Ridley AJ. ROCKs: multifunctional kinases in cell behaviour. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2003, 4(6): 446-456
- [59] Narumiya S, Ishizaki T, Watanabe N. Rho effectors and reorganization of actin cytoskeleton. *FEBS Lett*, 1997, 410(1): 68-72
- [60] Mackay DJG, Hall A. Rho GTPases. *J Biol Chem*, 1998, 273(33): 20685-20688
- [61] Watanabe N, Kato T, Fujita A, et al. Cooperation between mDia1 and ROCK in Rho-induced actin reorganization. *Nat Cell Biol*, 1999, 1(3): 136-143
- [62] Dupont S, Morsut L, Aragona M, et al. Role of YAP/TAZ in mechanotransduction. *Nature*, 2011, 474(7350): 179-183
- [63] Low BC, Pan CQ, Shivashankar GV, et al. YAP/TAZ as mechanosensors and mechanotransducers in regulating organ size and tumor growth. *FEBS Lett*, 2014, 588(16): 2663-2670
- [64] Moya IM, Halder G. Hippo-YAP/TAZ signalling in organ regeneration and regenerative medicine. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(4): 211-226
- [65] Arsenian S, Weinhold B, Oelgeschläger M, et al. Serum response factor is essential for mesoderm formation during mouse embryogenesis. *EMBO J*, 1998, 17(21): 6289-6299
- [66] Le Dour C, Chatzifrangkeskou M, Macquart C, et al. Actin-microtubule cytoskeletal interplay mediated by MRTF-A/SRF signaling promotes dilated cardiomyopathy caused by LMNA mutations. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 7886
- [67] Sotiropoulos A, Gineitis D, Copeland J, et al. Signal-regulated activation of serum response factor is mediated by changes in actin dynamics. *Cell*, 1999, 98(2): 159-169
- [68] Gineitis D, Treisman R. Differential usage of signal transduction pathways defines two types of serum response factor target gene. *J Biol Chem*, 2001, 276(27): 24531-24539
- [69] Lin T, Zeng L, Liu Y, et al. Rho-ROCK-LIMK-cofilin pathway regulates shear stress activation of sterol regulatory element binding proteins. *Circ Res*, 2003, 92(12): 1296-1304
- [70] Geneste O, Copeland JW, Treisman R. LIM kinase and Diaphanous cooperate to regulate serum response factor and actin dynamics. *J Cell Biol*, 2002, 157(5): 831-838
- [71] Miralles F, Posern G, Zaromytidou AI, et al. Actin dynamics control SRF activity by regulation of its coactivator MAL. *Cell*, 2003, 113(3): 329-342
- [72] Swift J, Ivanovska IL, Buxboim A, et al. Nuclear lamin-A scales with tissue stiffness and enhances matrix-directed differentiation. *Science*, 2013, 341(6149): 1240104
- [73] Maniotis A, Chen C, Ingber D. Demonstration of mechanical connections between integrins, cytoskeletal filaments, and nucleoplasm that stabilize nuclear structure. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(3): 849-854

- [74] Pradhan R, Ranade D, Sengupta K. Emerin modulates spatial organization of chromosome territories in cells on softer matrices. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(11): 5561-5586
- [75] Settleman J. A Nuclear mAL-function Links Rho to SRF. *Mol Cell*, 2003, 11(5): 1121-1123
- [76] Olson EN, Nordheim A. Linking actin dynamics and gene transcription to drive cellular motile functions. *Mol Cell*, 2010, 11(5): 353-365
- [77] Niethammer P. Components and mechanisms of nuclear mechanotransduction. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2021, 37(1): 233-256
- [78] BurrIDGE K, Monaghan-Benson E, Graham DM. Mechanotransduction: from the cell surface to the nucleus via RhoA. *Phil Trans R Soc B*, 2019, 374(1779): 20180229
- [79] Le HQ, Ghatak S, Yeung CYC, et al. Mechanical regulation of transcription controls polycomb-mediated gene silencing during lineage commitment. *Nat Cell Biol*, 2016, 18(8): 864-875
- [80] Simon JA, Kingston RE. Mechanisms of polycomb gene silencing: knowns and unknowns. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, 10(10): 697-708
- [81] Yuan W, Wu T, Fu H, et al. Dense chromatin activates polycomb repressive complex 2 to regulate H3 lysine 27 methylation. *Science*, 2012, 337(6097): 971-975
- [82] Phelps MP, Bailey JN, Vleeshouwer-Neumann T, et al. CRISPR screen identifies the NCOR/HDAC3 complex as a major suppressor of differentiation in rhabdomyosarcoma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(52): 15090-15095
- [83] Guilluy C, BurrIDGE K. Nuclear mechanotransduction: Forcing the nucleus to respond. *Nucleus*, 2015, 6(1): 19-22
- [84] Hansen KH, Bracken AP, Pasini D, et al. A model for transmission of the H3K27me3 epigenetic mark. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(11): 1291-1300
- [85] Pirrotta V. How to read the chromatin past. *Science*, 2012, 337(6097): 919-920
- [86] Li W, Chen P, Yu J, et al. FACT remodels the tetranucleosomal unit of chromatin fibers for gene transcription. *Mol Cell*, 2016, 64(1): 120-133
- [87] Olins DE, Olins AL. Chromatin history: our view from the bridge. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2003, 4(10): 809-814
- [88] Calao M, Burny A, Quivy V, et al. A pervasive role of histone acetyltransferases and deacetylases in an NF- κ B-signaling code. *Trends Biochem Sci*, 2008, 33(7): 339-349
- [89] Sen B, Uzer G, Samsonraj RM, et al. Intracellular actin structure modulates mesenchymal stem cell differentiation. *Stem Cells*, 2017, 35(6): 1624-1635
- [90] Schuettengruber B, Bourbon HM, Di Croce L, et al. Genome regulation by polycomb and trithorax: 70 years and counting. *Cell*, 2017, 171(1): 34-57
- [91] Nava MM, Miroshnikova YA, Biggs LC, et al. Heterochromatin-driven nuclear softening protects the genome against mechanical stress-induced damage. *Cell*, 2020, 181(4): 800-817.e22
- [92] Emmett MJ, Lazar MA. Integrative regulation of physiology by histone deacetylase 3. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(2): 102-115
- [93] Stowers RS, Shcherbina A, Israeli J, et al. Matrix stiffness induces a tumorigenic phenotype in mammary epithelium through changes in chromatin accessibility. *Nat Biomed Eng*, 2019, 3(12): 1009-1019