

细胞-分子生物力学: 与生命科学有机融合的领域*

龙 勉

(力学研究所 北京 100080)

摘要 介绍了细胞-分子生物力学交叉研究领域,分析了当前的发展现状和研究热点,探讨了该领域的发展趋势,提出了该领域几个重要的科学问题。

关键词 细胞,分子,生物力学



生物力学是研究与力学有关的生物问题的科学。“它的内容是十分丰富的。从鸟飞鱼游到鞭毛虫和纤毛的运动;从人的整体到各个器官,包括血液、体液和气体与水分的运动以及植物体内水分的运输等”^[1]。作

为生命科学和工程科学交叉的新兴学科,其近 40 年的发展对生命科学的定量化和工程化做出了重要贡献。其学科基础涉及生物学、医学、农学和力学、物理学、化学、数学等多个学科;研究内容包括从整体、系统、器官到组织、细胞、分子各个层次;研究方法涉及到理论模型、数值计算、离体实验、临床验证等。细胞-分子生物力学作为生物力学与生命科学有机融合的一个重要分支,在近 10 余年取得了飞速的发展,已成为该领域发展的主流。文中拟就细胞-分子生物力学研究的科学意义、发展现状进行简要的回顾,并探讨其未来的趋势。

1 科学意义

由宏观向微观深入、宏观与微观相结合,是当今生物力学发展的大趋势。细胞-分子层面上力学化学耦合作用(mechanochemical coupling)的研究,形成了多方面交叉、结合的焦点。其主要研究内容包括在不同力学环境下细胞发育、生长、增殖、分化和生物大分子的信号传递、介导、转录、表达、功能性修饰,细胞和生物大分子对作用力的感受、产生、响应及其与周围环境(细胞、基质、生物大分子等)的相互作用,生物学模式的形成等生物学过程。

细胞-分子生物力学研究对基础科学和应用都具有重要的意义。组织工程作为 21 世纪生物医学工程的一个热点,在人类疾病治疗、康复、健康保障等方面具有重要的应用前景。美国自然科学基金会(NSF)于 1998 年在 Georgia Institute of Technology 和 Emory 大学设立了投资为 1 250 万美元的组织工程研究中心,我国也在 1999 年设立了关于组织工程的“973”项目,并将于今、明年启动组织工程“863”主题和专项。无论是(种子)细胞、可降解材料、细胞/组织三维培养,还是在体整合,其基础问题无不与

* 收稿日期:2001 年 10 月 8 日

细胞和分子的力学行为相关。如细胞与功能性材料的相互作用(粘附、铺展、增殖、分化等)及其对力学环境调控的要求,生物可降解材料的蛋白质修饰对细胞粘附的影响,临床植入组织和宿主组织之间的力学-化学耦合作用等等。另一方面,虽然人类基因组图谱绘制完成是生命科学的一个里程碑,但“后基因组计划”和“蛋白质组计划”的大规模开展表明,了解生物大分子结构-功能关系及与细胞生物学行为的关系具有更加重要的应用价值。生物微系统(bioMEMS)和纳米生物技术(nano biotechnology)更是当前的热门,其中生物微系统与通常意义上微系统的本质区别在于其生物学背景和特征,而在细胞或生物大分子层次上认识其力学行为是一个不可缺少的方面。比如,没有对游离的或表面束缚的生物大分子与分子探针相互作用定量规律的充分认识,蛋白质芯片和芯片实验室在临床上的有效应用几乎是不可能的。

因此,细胞-细胞、细胞-(材料)表面、生物大分子-生物大分子、生物大分子-(材料)表面之间的相互作用是一种具有普遍意义的力学-化学耦合作用过程。对其规律的研究不仅对认识细胞、生物大分子的结构-功能关系,了解心脑血管硬化、肿瘤转移、免疫及炎症反应等重要的病理生理过程有重要意义,还能为组织工程(微组织工程)、生物功能性材料、生物微系统、纳米生物技术等新的应用性分支学科提供定量基础。

2 国内外发展动态和研究热点

细胞力学关心细胞是如何运动、变形并与周围环境发生相互作用,以及它们是如何感受、产生、应答作用力的。近期发展包括与细胞整体形状、功能、变形及与力学性质有关的细胞骨架动力学与细胞-胞外基质(extracellular matrix, ECM)相互作用,诸如微管、微丝、中间丝等亚细胞结构的粘弹性和连接性,在细胞和分子水平上细胞粘附与泳动的生物力学,作用力导致的细胞损伤,力学因素对诸如生长、重建、信号转导、基因表达等细胞过程的影响,力学信号在诱导干细胞分化时的作用及其对生物学模式的影响,化学结构清晰的模式化基准表面对

细胞形态、生长、粘附的控制作用等等^[2]。这些新进展已对细胞和组织工程、心血管生物力学、软/硬组织力学、生物医学模型、生物材料等方面产生了重要影响。

分子生物力学在 90 年代后期飞速发展^[3-8]。抗体/抗原、受体/配体相互作用的二维反应动力学受到力学信号的调控,对分子结构(长度、取向、氨基酸变异等)与功能(粘附、反应亲和性等)的研究不仅可以为诸如炎症反应、肿瘤转移等病理生理过程提供定量信息,而且还是细胞芯片、芯片实验室等应用技术研发的重要基础之一。DNA 力学的最新发展不仅有助于了解其在不同理化条件下的形变(拉伸、扭曲、翻滚、解旋等),从而为其功能描述提供力学依据,而且力学手段与光学方法的结合还能定量测量 DNA 单链与其补链结合前后的作用力变化。蛋白质的折叠和解折叠是一个异常复杂的非线性动力学过程,其形变可以在不同的力作用下以不同的模式发生,这包括了结构或功能域(domain)的运动、形变、展开,次级结构的变性(例如 α 螺旋和 β 折叠)等。尽管分子动力学模拟(molecule dynamics simulation, MDS)作为一种普适手段受到实验时间过短和蛋白质分子环境条件变化的限制,但在研究蛋白质形变和蛋白质-蛋白质相互作用等复杂问题方面仍不失为一种有用的工具,特别是对结构很小且相对简单的情形。对生物大分子构形和力的实验测量,在生物力学模型的发展中是不可缺少的。最近发展的实验技术,例如微管吸吮技术(micropipet aspiration)、原子力显微镜(atomic force microscope, AFM)、光镊或光阱(optical tweezer/trap)、表面应力装置(surface force apparatus)和分子灯塔(molecular beacon),已经能直接测量单个分子的运动、变形、力的产生和对力的响应。力信号通过生物大分子在细胞内的传递和转导是力学-化学耦合机制在分子水平的具体体现,如剪切应力对血管内皮细胞的影响被公认是通过整合素介导的;这种力学-化学耦合机制由于其与细胞和分子生物学发展的密切联系而倍受生物医学界重视。

我国细胞力学的发展起于 80 年代末期,主要研究细胞的力学性质、流动应力对血管内皮细胞生

长的影响和细胞的粘附动力学等,就整体而言虽处于跟踪水平,但具有一定特色,特别是从实验室条件和物理学方法的建立等方面,为深入开展这方面研究并走向前沿奠定了良好的基础。尽管目前在分子水平的技术和观测手段上稍有滞后,但应该说与国际前沿工作没有整体上的差距。更何况分子生物力学的兴起和快速发展也仅有几年时间。从总体上讲,我国目前的细胞与分子生物力学研究方向与国际该领域的发展趋势是一致的,并在多种力学因素与细胞生长关系、细胞与材料表面间相互作用、细胞粘附分子相互作用反应动力学等方面具有自身特色。具有良好训练的研究队伍已初具雏形并具备一定的国际竞争力,有望在未来几年内做出有创新性的工作。因此,有必要集中国内现有科研力量进行攻关,力争在细胞与分子生物力学的领域内有所突破^[9]。

当前细胞-分子生物力学研究的核心问题有二:

(1) (单个)细胞的力学行为(形变、粘附、展布、运动),在不同力学环境下发育、生长、增殖、分化和迁移,对力学信号的产生、响应、感受、传递及转导,这些信号对细胞生理的调控,及上述过程的分子机理等。这是细胞力学当前的研究热点。

(2) (单个)生物大分子的力学行为及其与化学过程的关联、耦合、构象变化、力学-化学信号转导、力对受体-配体相互作用速率的调控、分子马达(molecular motor)等。这是分子生物力学当前的最新发展。

3 发展趋势

生物力学的发展正经历着深刻的变化。其主要推动力来自半个世纪以来生命科学的飞速进步。基础研究逐步精细化及量化,大量数据的积累要求模型化及数学化,带给生物力学一大用武之地。现代分子和细胞生物学既提出了大量新课题,又带来了许多新工具,推动生物力学由宏观向微(细)观深入和宏-微(细)观相结合。实际应用前景及经济效益不可限量,并由此而带动了以解决与应用相关的工程技术问题为目标的新的生物工程学。这一新的生物工程学远远超出了基于微生物、以发酵工

程为标志的生物技术及以医疗仪器研发为目标的生物医学工程这两个传统的领域。组织工程就是它的一个典型代表,而生物力学则是它的一个重要领域。不断突破传统力学的学科界线,与生命科学及其它工程科学不断融合,已成为当今生物力学发展的主要特色。

生物力学的重要性及意义,在于它是解决生命科学应用问题的生物工程学的基础之一,而不仅仅是力学的一个新的应用。应从生命科学中提取新的科学问题,发展或采纳新的概念、方法及技术加以解决,从而不断开拓生物力学的范畴,而不应该局限在传统力学的范畴内,也不是在新的科学问题里找寻传统力学在哪里。应进一步加强与生物医学的结合,密切与其它有关学科的联系,尽快调整好研究方向的布局。在基础研究层面上,现代生物力学将与生物物理学、生物数学、生物信息学等紧密结合,重点研究生物学的定量化和精确化问题。在应用研究层面上,组织工程、药物运输、血流动力学等正在或已经得到临床或工业界的认同,其核心是解决技术应用问题。

4 几个重要科学问题

针对世界细胞-分子生物力学的发展现状及未来趋势,结合我国现有的研究队伍及硬件设施,提出如下几个亟待研究的科学问题:

(1) 生物大分子间相互作用的力学模拟和实验测试。这是(微)组织工程、生物微系统、纳米生物技术等应用技术的重要基础性问题。包括单个生物大分子的构形动力学以及分子活性对作用力的依赖性,生物大分子之间特异性相互作用的力学模型和相互作用能谱,抗体/抗原、受体/配体反应动力学的结构-功能关系及其对力的响应等。

(2) 亚细胞水平的生物力学是一个值得大力发展的领域。怎样将单个生物大分子的力学行为与它们在细胞内部过程或细胞-细胞、细胞-表面相互作用中的作用联系起来,是一个亟待研究的极具挑战性的问题。作为连接细胞力学与分子力学的桥梁,亚细胞生物力学具有重要的科学意义。除已有的关于细胞骨架结构-功能关系的力学调控机制的

研究以外,细胞器的力学-化学耦合将是一个新的学科生长点。在这一领域我国与国外无显著差距。

(3) 分子马达的调控机制及其应用具有很大的产业潜力。分子马达的发现和不断涌现的基础研究成果,为生物微机电系统和纳米生物技术的发展提供了广阔的前景,其调控机制和控制系统是应用(基础)层面的核心问题。一个重要的例子是利用分子马达作为能源,设计针对特定靶组织的药物输运系统。这一领域国外也刚刚起步。

(4) 发展具有应用前景的测试技术。加强适用于生物学系统的、微米-纳米尺度的技术手段,如微管吸吮、AFM、光阱、分子灯塔、生物芯片、皮牛(piconewton, pN) — 飞牛(femtonewton, fN)量级力测量等的研发,在生物微系统(如芯片实验室等)和纳米生物技术等方面均具应用前景。不仅可以提供新的研究方法,深化对细观、微观世界生物学现象的认识,而且可作为其实用化的预研,以期在组织工程、生物微系统、纳米生物技术、免疫治疗、药物筛选等方面得到应用。

参考文献

- 1 冯元桢. 生物力学. 北京: 科学出版社, 1983.
- 2 Zhu C, Bao G, Wang N. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2000, 2: 189– 226.
- 3 Uppenbrink J, Clery D. *Science*, 1999, 283(12): 1 667.
- 4 Service R F. *Science*, 1999, 283: 1 668– 1 669.
- 5 Weiss S. *Science*, 1999, 283: 1 676– 1 682.
- 6 Gimzewski J K, Joachim C. *Science*, 1999, 283: 1 683– 1 688.
- 7 Mehta A D, Rief M, Spudich J A et al. *Science*, 1999, 283: 1 689– 1 695.
- 8 Wang M D, Schnitzer M J, Yin H et al. *Science*, 1998, 282: 902– 907.
- 9 国家自然科学基金委员会数理科学部. 力学学科《学科发展与优先领域战略研究报告》. 北京: 气象出版社, 2000.

Cellular and Molecular Biomechanics: An Emerging Field with Life Science

Long Man

(Institute of Mechanics, CAS, 100080 Beijing)

Upon a brief introduction to an interdisciplinary field of cellular and molecular biomechanics, state-of-the-art of the field were reviewed, future prospects discussed, and several significant issues proposed to the field.

龙勉 力学研究所研究员, 博士生导师。中国力学学会/中国生物医学工程学会生物力学专业委员会委员、教育部“生物力学与组织工程”重点实验室副主任等。1964年生, 1984年毕业于上海交通大学, 1990年获重庆大学博士学位(中日联合培养)。1990年起在重庆大学工作, 1995年任教授, 1996—1999年在美国 Georgia Institute of Technology 作高访学者及博士后研究。2000年作为中国科学院“百人计划”入选者进入力学研究所工作。研究方向为细胞与生物大分子的力学-化学耦合、细胞粘附分子结构-功能关系的生物力学理论与实验研究。主持科研项目 13 项, 发表论文 40 篇, 参编专著 4 部, 发明专利 1 项, 获四川省科协青年科学家奖、中国力学学会青年科技奖等 12 项学术荣誉。