

## 细胞骨架生物力学进展\*

张全有<sup>†</sup> 陈维毅 吴文周

太原理工大学应用力学与生物医学工程研究所, 太原 030024

**摘要** 细胞骨架力学作为力学细胞生物学的一个新兴领域, 其研究方法突破传统细胞力学思想, 不再把活细胞简化为皮质膜包着的弹性、黏性或黏弹性连续介质体, 而是基于在细胞变形和功能中发挥重要作用的细胞骨架离散网络结构, 在微 / 纳米尺度建立一种集细胞形态和功能于一体的离散网络结构. 这种细胞骨架模型作为细胞变形和生化事件调控的纽带, 能从分子层次上阐述细胞运动、能量转换、信息传递、基因表达等重大生命活动的潜在机制, 同时也能解释生物大分子间相互作用、受体 / 配体特异性相互作用、大分子自装配、细胞及分子层次的力学 - 化学耦合, 为定量研究细胞 - 亚细胞 - 生物大分子等在多种力学刺激下的响应建立了良好的平台, 对于理解生物模式形成、生物复杂性以及解决重大生物学难题具有深远意义. 本文基于细胞骨架三维离散网络结构特点及其生物学背景, 从生物力学角度详细阐述近几年国际上流行的细胞骨架模型理论分析和研究成果的最新进展.

**关键词** 细胞骨架, 力学模型, 预应力, 弹性模量, 力学 - 化学转导

### 1 引言

早在 19 世纪末, 科学家们就认识到机械力影响各种组织、器官和机体的模式形成<sup>[1~3]</sup>. 其根源在于单个细胞介导应力响应. 作为细胞生物学功能重要决定因素的力学刺激与化学刺激在决定组织命运或病理状态过程中同等重要, 但机械力转化成生化响应的力转导分子机制至今是个谜.

力学细胞生物学 (mechanocytobiology) 研究细胞在力刺激下, 细胞、亚细胞和分子层次的力学响应事件及其力学 - 化学调节机制. 研究单细胞整体力学行为的学者通常关注细胞变形能力, 把细胞简化成弹性皮质膜或皮质层包着均质流体<sup>[4~7]</sup>的液滴模型, 或把细胞看作线弹性固体<sup>[8]</sup>、线黏弹性固体<sup>[9,10]</sup>的连续介质体, 甚至把细胞看作多相体<sup>[11,12]</sup>. 在某种程度上, 这些模型能很好地描述悬浮细胞的力学特性, 但在粘附细胞的应用中却存在很大局限性且无法解释细胞结构和功能关系以及力学 - 化学转导机制, 因为模型忽略了细胞骨架 (cytoskeleton, CSK) 微结构以及与之固定的对变形高度敏感的整合素、

细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 和信号分子等.

苏联科学家 Frank 早在 20 世纪 50 年代末就指出: 生命的奥妙可能蕴含在 5~50 nm 的大分子复合体中. 近几年, 随着分子细胞生物学的迅猛发展和各种加载技术的多样化和精细化, 细胞结构研究也由亚显微水平向分子层次深入, 从而势必寻求一种在分子层次上使力学和化学相联系并以数学形式表述的细胞结构模型, 前者可以定义特异的分子成分如何促成复杂的细胞行为, 后者能够发展新的计算方法以描述活细胞中多种成分的相互作用. 最终目的是把与细胞行为有关的生物学过程理解成一个整合的、分等级的系统. 为此, 人们基于生物学、生物物理和力学提出一系列 CSK 理论模型, 本文重点从生物力学角度阐述当前国际上常用的几种 CSK 模型的理论分析和研究成果.

### 2 CSK 结构及其生物力学背景

CSK 是指真核细胞中由微丝、微管和中间纤维

收稿日期: 2005-12-16, 修回日期: 2006-03-14

\* 国家自然科学基金 (10332060) 资助项目

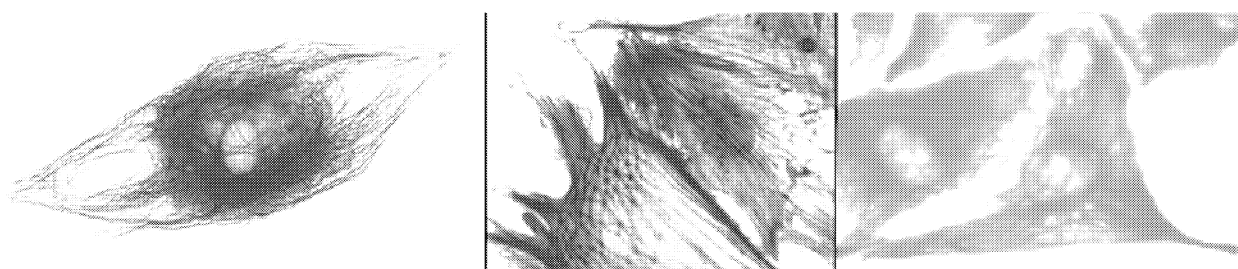
<sup>†</sup> Email: casjeon@hotmail.com

构成的贯穿于细胞核和细胞质的蛋白纤维网络体系, 广义 CSK 包括细胞核骨架、细胞质骨架、细胞膜骨架和 ECM<sup>[13]</sup> (图 1). CSK 在维持细胞形态和结构有序性, 能量转换、信息传递、基因表达和细胞分化等重大生命活动中发挥重要作用. 许多力学信号转导分子 (如离子通道、蛋白激酶和脂质激酶) 和非溶性 CSK 都有物理耦联点, 这就为力学 - 化学转导提供了物理基础, 从而能使应力从细胞表面经胞质传播到细胞核, 并调节细胞移动和胞质分裂等过程的力学特性, 也为驱动蛋白、动力蛋白和肌浆球蛋白等能够改变几何位置进而移动细胞器或产生应力提供了平台. CSK 作为细胞结构的主要支撑结构能够抵制机械载荷和变形, 并对变形高度敏感, 可以接受不同力刺激, 只产生一个确定的反应, 从而影响细胞的生长、分化和凋亡. 因此, 基于分子尺度建立的 CSK 力学模型就成为联系细胞结构和功能的纽带.

CSK 在活细胞内产生的预应力是细胞生物学功能和模式形成的关键调节因素, 甚至最为复杂的脊椎动物脑模式形成也与之有关<sup>[15]</sup>. CSK 肌动蛋白网

络由相互联接并且可伸长的纤维构成<sup>[16]</sup>. 纤维的主要功能是平衡 ECM 及其它细胞粘附引起的延伸、粘附基的膨胀、液体胞质膨胀压、细胞膜表面的渗透力和纤维聚合力引起预应力. 大量微丝构成的应力纤维可承受拉力和压力<sup>[18]</sup>. 微管、微丝和中间纤维的力学特性如表 1 所示. 介导 DNA 合成、RNA 加工过程、醣酵解、信号转导和 ECM 重塑的酶以及底物与构成 CSK 和 ECM 的不可溶分子支架物理相连<sup>[24]</sup>. 譬如, 当对内皮细胞表面整合素受体作用时, 引起 CSK 和细胞核的一致变形<sup>[25]</sup>.

细胞应变硬化现象说明细胞以比线性应力 - 应变关系更高级的关系发生变形<sup>[26]</sup>. 粘附细胞动态行为具有宽时间常数谱的特点, 这个特点并非特殊分子机制的反映, 而是某种较高结构组织的体现<sup>[27]</sup>. 此外, 动态弹性和摩擦模量随 CSK 预应力增加而线性增加<sup>[28]</sup>. 所有这些实验观测表明细胞内部变形依赖于 CSK 纤维从细胞表面到细胞核的分子连接, 其中力和信息高度有序地耦合.



(a) 微管构成的 CSK

(b) 微丝构成的 CSK

(c) 中间纤维构成的 CSK

图 1 CSK<sup>[14]</sup>

表 1 CSK 元件的力学特性

特性	微丝	微管	中间纤维
活体力学特性	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 柔软, 呈线性</li> <li>• 杨氏模量 <math>\sim 10^9</math> Pa</li> <li>• 产生张力的必要元件<sup>[19]</sup></li> <li>• 承受张力<sup>[20]</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 比肌动蛋白硬</li> <li>• 杨氏模量约 <math>10^9</math> Pa 大于微丝</li> <li>• 在胞质中具有流体行为<sup>[21]</sup>, 呈曲形</li> <li>• 承受压缩, 促进细胞预应力的产生<sup>[22]</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 呈线性</li> <li>• 应变大于 20% 时, 承受张力</li> </ul>
离体力学特性	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 在生理密度下 (5~20 mg/ml) 形成剪切模量约 0.1~10 kPa 的黏弹性网络</li> <li>• 在微米尺度具有显著的柔韧性</li> <li>• 在溶液中表现出非线性黏弹性的特点</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 形成黏弹性网络, 但同条件下, 剪切模量比肌动蛋白小的多</li> <li>• 弹性模量 <math>\sim 3</math> MPa<sup>[23]</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 在低蛋白浓度下形成黏弹性网络</li> <li>• 呈应变硬化现象</li> </ul>

### 3 CSK 力学模型

CSK 利用不同的微结构机制抵抗变形并影响细胞功能, 呈现非线性复杂动态特性, 但 CSK 模型通常只考虑理想几何尺寸、各向同性、均质且弹性的小

变形情形. CSK 模型基本分为两类: 一类模型认为 CSK 变形能力取决于单个 CSK 纤维变形能力 (拉伸、弯曲、扭转), 如泡沫模型; 另一类则认为 CSK 变形能力主要由预应力和网络决定, 即所谓的预应力结构.

### 3.1 泡沫模型 (open-cell foams model)

泡沫模型是弹性杆件相互连接的网络 (图 2). 模型的两个关键参数是杆件体积部分与泡沫体积比的相对泡沫密度  $\varphi$  和肌动蛋白纤维的单个杆件杨氏模量  $E_f$ . 相对泡沫密度也可由泡沫质量密度与单个杆件质量密度的比得到. 如果  $\varphi$  很小时, 结构弹性模量  $E \propto \varphi$  或  $E \propto \varphi^2$  分别取决于杆件拉伸或弯曲, 且拉伸或弯曲是结构响应外部载荷产生恢复应力的主要方式 [30].

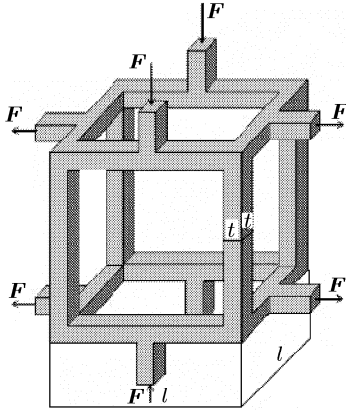


图 2 泡沫模型结构单元 [29]

Satcher [29] 基于 Gibson [31] 把 CSK 简化为一个弹性杆相连的网络 (图 2), 研究 CSK 网络对培养内皮细胞弹性行为的贡献. 并假设肌动蛋白纤维的弯曲和扭转是肌动蛋白网络产生应力的主要方式. 当模型变形时, CSK 弹性模量  $E$  的一般表达式为

$$E \propto CE_f \varphi^2 \quad (1)$$

式中:  $C$  是几何常数. 对肌动蛋白取  $\varphi \approx O(10^3)$  和  $E_f = O(10^9)$  [32], 由上式可得 CSK 肌动蛋白网络的剪切模量  $G \approx O(10^3)$  Pa, 这个值在所测培养粘附细胞剪切模量值  $O(10^2 \sim 10^3)$  Pa 的上限. 此外, 泡沫模型所预测的压缩过程中应变硬化特点 [31] 与培养粘附细胞局部受探压所表现的应变硬化特征一致 [26].

Stamenović [33] 考虑微管形成泡沫模型的可能性, 认为既然微管的  $\varphi$  和  $E$  值与肌动蛋白网络是同一数量级, 并估计  $E$  的数量级在  $10^3 \sim 10^4$  Pa 之间. 以单个结构元件拉伸为主要抵抗外力作用的泡沫模型会导致较大的预计值  $E$ . 单个元件控制结构整体响应的泡沫模型能够粗略预测某些细胞弹性模量值. 然而, 所有泡沫模型都不包含预应力, 因此, 也就无法解释细胞刚度对骨架预应力的依赖.

### 3.2 预应力结构 (prestressed structures)

预应力结构以结构元件预先存在的拉应力或压应力保持其结构稳定. 预应力越大结构就越稳定, 刚度也就越大, 无预应力时, 结构会失稳而破坏, 如蜘蛛网、帐篷和气液泡沫等类似结构. 这类结构的明显特征是: 结构产生应力以抵抗变形, 剪切模量与预应力成正比 [34], 即呈现出预应力引起的硬化, 不同之处在于预应力的平衡方式. 有些结构中预应力完全由结构和外部物体承担, 有的完全由内部元件平衡, 或者预应力在两种情况共同作用下取得平衡. CSK 预应力结构有绳索网络模型、皮质膜模型和张力整合模型.

#### 3.2.1 绳索网络模型 (cable network model)

Coughlin 和 Stamenović [35] 把粘附细胞 CSK 简化成由无摩擦铰相互联结的弹性绳索网络, 基于发表的有关活细胞单个 CSK 纤维的超微结构观测和力学测量, 研究 CSK 变形能力、力分布和弹性特性. 模型假设: (1) 硬的线弹性绳索代表单个肌动蛋白纤维; (2) 无摩擦的铰表示 CSK 内相连纤维间相互作用; (3) 固定铰代表粘附细胞和刚性基质间牢固粘附的局部区域; (4) 忽略聚合物纤维动力学. 模型考虑六角形和三角形两种微结构几何形式 (图 3). 两者主要区别在于铰处自由度. 两种模型的最外面铰被固定, 以便初始模型构型一致且以同心环形式组织. 每个模型的微结构几何可通过初始结构的绳索长度来描述

$$S = \frac{\sqrt{3}}{2}(1+3N)^2 I_0^2, \quad S = \frac{3\sqrt{3}}{2}(1+N)^2 I_0^2 \quad (2)$$

模型投影面积  $S$  表示固定点以内的面积. 所有绳索的力学行为是基于单独肌动蛋白纤维的观察资料. 首先, 肌动蛋白纤维像线性弹簧一样响应微小伸展 [37]. 其次, 肌动蛋白纤维弯曲刚度很小 [16] 且横向尺寸远小于长度. 这意味着如果肌动蛋白纤维不破坏 (屈曲), 就不能承受实质性压缩载荷. 因此, 把绳索假设为线弹性且仅承受张力.

固定点内铰的位置通过平衡方程确定. 当铰处于平衡时, 施加在接合点的力也处于平衡.  $n_c$  个绳索从铰  $(x_0, y_0, z_0)$  出发到铰  $(x_i, y_i, z_i)$  ( $i = 1, \dots, n_c$ ) 处沿  $X$  方向的力平衡如下

$$\sum_{i=1}^{n_c} \frac{F_i(x_i - x_0)}{L_i} = 0$$

$$L_i = \sqrt{(x_i - x_0)^2 + (y_i - y_0)^2 + (z_i - z_0)^2} \quad (3)$$

式中  $F_i$  表示绳索的力,  $L_i$  是绳索在接合点  $(x_0, y_0,$

$z_0$ ) 和  $(x_i, y_i, z_i)$  的间距. 对于六角形和三角形网络  $n_c$  分别是 3 和 6. 通过交换坐标也可得到  $Y$  和  $Z$  方向的力平衡方程. 反复求解每个铰处 (除固定点外) 的平衡方程, 直到所有平衡方程同时满足. 不满足平衡标准的铰坐标用 Newton-Raphson 法调整 [38].

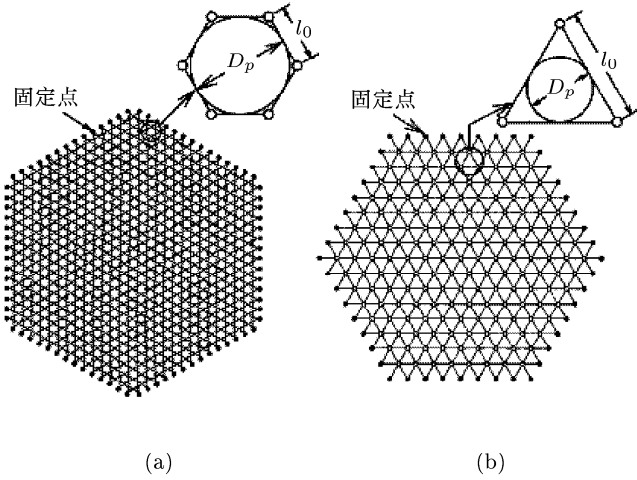


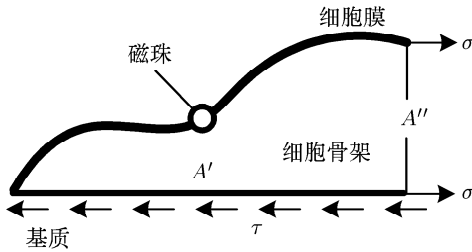
图 3 粘附细胞 CSK 六边形和三角形绳索网络模型 [36]

绳索网络模型是粘附细胞 CSK 的概念模型, 其中力响应由预应力和绳索动力学确定. 这类结构特别深入地阐述了各种细胞 CSK 力学 [39,40], 尤其是悬浮红血细胞的血影蛋白 CSK 绳索网络模型对微管吸吮

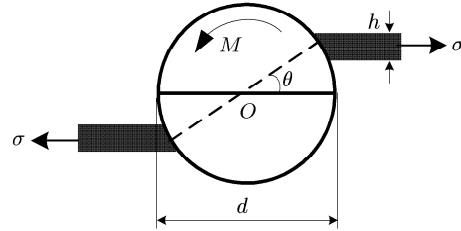
响应的预测. 模型表达式没有包含一些促进细胞变形能力的因素, 诸如黏性损失之类的耗散现象. 模型也没有包含细胞膜、微管、中间纤维或细胞核等结构的力贡献, 而细胞膜对抵抗变形的影响约为 30% [41]. 甚至模型没有考虑在悬浮嗜中性细胞微管吸吮实验中至关重要的膜皮质层抗弯变形 [42,43]. 模型只能对某些变形作出定量和定性响应. 因此绳索网络模型在描述粘附细胞力学时不够完善.

### 3.2.2 皮质膜模型 (cortical membrane model)

皮质膜模型认为细胞主要受力结构局限在很薄 ( $\sim 100$  nm) 的皮质层内 [44]. 悬浮细胞中的张力完全由受压的胞质平衡, 而粘附细胞中的张力部分由胞质平衡, 部分由细胞外牵引力平衡. 模型能很好描述具有丰富肌动蛋白皮质层和液态胞质的悬浮细胞力学特性, 把这种模型应用到粘附细胞时 [36], 模型假设厚度为  $h \approx 0.1 \mu\text{m}$  的皮质膜包着液态胞质, 并承受持续预应力, 预应力同细胞和基质的牵引力以及整个胞质的压力平衡. 细胞膜预应力为  $\sigma_p = \tau A' / A''$ , 其中  $\tau$  为收缩应力,  $A'$  和  $A''$  分别为细胞与基底接触面积和膜横截面积 (图 4(a)). 在磁扭转测量中, 通过扭转与细胞表面整合素受体上的小珠研究细胞和内骨架力学特性 [24] (图 4(b)), 小珠受到的扭矩为  $M$ ,



(a) 模型截面自由体图



(b) 小珠自由体图

图 4 [44]

膜张应力  $\sigma$  阻止小珠旋转, 由力平衡推出

$$M = \sigma d^2 h \sin \theta \quad (4)$$

其中:  $\theta$  是小珠绕中心  $O$  的角应变,  $d$  是小珠直径,  $h$  是膜厚度. 剪切刚度  $G$  是上述应力和对应  $\theta$  的比值 [17], 由式 (4) 可得

$$G = \frac{1}{\pi} \sigma \frac{h \sin \theta}{d \theta} \quad (5)$$

在  $\theta \rightarrow 0$  时, 表现剪切模量  $G$  随  $\sigma$  线性增加, 与实验观察一致 [45].  $G$  随  $\theta$  增加而减小, 显示出软化, 而磁扭转实验数据表现出细胞硬化 [33]. 公

式 (5) 也表明  $G$  随  $d$  增加而减小, 但实验数据却呈现出完全相反的趋势 [46]. 尽管模型和实验数据在某些方面有很好的 consistency, 由于模型把 CSK 假设成一层很薄的弹性皮质层, 所以在粘附细胞的应用很有限. 而且, 这个假设与实验观察相矛盾, 观察发现施加在粘附细胞表面的力扰动传播至胞质域深处且到达细胞核, CSK 内的分子相连促进这种传播并使其在微结构间整合.

### 3.2.3 张力整合模型 (tensegrity model)

Fuller [47] 首次在建筑结构学中阐述了张力整合

(tensegrity) 结构原理. 结构由一系列连续拉杆和连续或不连续压杆组合而成的自应力、自支撑网状杆系结构. Ingber 等<sup>[48]</sup>观察到细胞变形与此结构极其相似, 认为细胞是预应力的 Tensegrity 结构. 如图 5 所示的结构模型和细胞粘附行为一致, 结构中的细胞

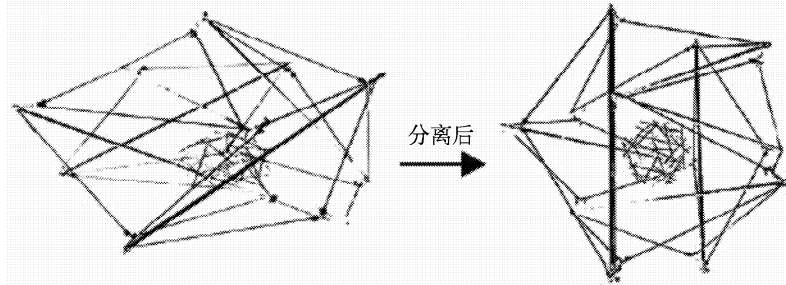


图 5 细胞 Tensegrity 结构模型<sup>[14]</sup>

Tensegrity 力学分析包括找形分析、确定预应力分布和外力下的性能分析等. 研究结构应力、弹性响应等整体响应, 就需要对所有元件建立平衡方程, 最后数值求解. 模型主要假设为: (1) 细胞表面粘附受体、相互连接的 CSK 网络和相连细胞核支架作为结构统一体系; (2) 张力连续、离散承载元件和内部预应力是结构力稳定和大变形的前提; (3) 局部应力导致整体结构响应直到获得新的平衡构型<sup>[14]</sup>; (4) 应变硬化: 原因是作用力方向上细胞微结构元件的几何重新排列或中间纤维的固有应变硬化行为<sup>[36]</sup>. 结构预应力  $P$  可定义为外载荷作用前由绳索传播过细胞任意单位横截面积  $A$  的所有拉力总和

$$P = \frac{\sum_{i=1}^n F_i \cos \theta_i}{A} = \frac{n \langle F \cos \theta \rangle}{A} = \frac{\varphi \sigma_c}{3} \quad (6)$$

其中  $F_i$  是第  $i$  根绳索的张力,  $\theta_i$  是对应与横截面积  $A$  外法向矢量角度,  $n$  是横截面分割的绳索数,  $\langle \cdot \rangle$  表示所有纤维方向的平均,  $\varphi$  是绳索相对密度,  $\sigma_c$  是绳索内的张应力. 此时, 所有绳索承受相同的初张力且方向是等可能的, 其中在外力作用下, 紧张微丝既不弯曲也不扭转, 而是旋转改变相互间距和长度达到平衡态. 微丝承受应力越大, 网络达到平衡态时经历的几何变化就越小.

Stamenović<sup>[50]</sup>首次提出细胞 Tensegrity 数学模型 (图 6). 模型由 24 根线性弹性绳和 6 个刚性杆相连接. 模型尽管简单, 但能模拟许多在活细胞中观察到的现象. 采用连续介质近似等价可推出弹性模量  $E$

$$E = \frac{1 + 4\varepsilon}{1 + 12\varepsilon} P \quad (7)$$

核用不同的杆和绳构建, 其物理性质和 CSK 相似, 模型认为微丝和中间纤维承受张力, 并主要由充当抗压元件的微管和 ECM<sup>[14]</sup> 来平衡, 事实上, 细胞培养研究发现, 细胞形状的稳定性的取决于微管与收缩微丝或中间纤维的力平衡<sup>[25,49]</sup>.

其中:  $\varepsilon$  是绳索预应变. 假设绳索是微丝且考虑其屈服应变非常小 (约 0.9%)<sup>[51]</sup>, 因而  $\varepsilon \ll 1$ . 进一步假设作用力很小, 细胞是各向同性且不可压缩, 由公式 (7) 推出剪切模量为  $G \approx 1/3P$ . 所以  $G$  随  $P$  线性增加. Tensegrity 结构通常被认为是静态弹性结构. Cañadas 等<sup>[52]</sup>把 Stamenović<sup>[50]</sup>的 24 根线性弹性绳换成黏弹性 Voigt 绳索得到能够预测细胞动态行为的黏弹性 Tensegrity 模型. Sultan 等<sup>[53]</sup>拓展此法研究细胞的震荡行为, 其思想是通过 Tensegrity 机制会呈现出一个与细胞内观察到的行为相一致的定性的新黏弹性行为.

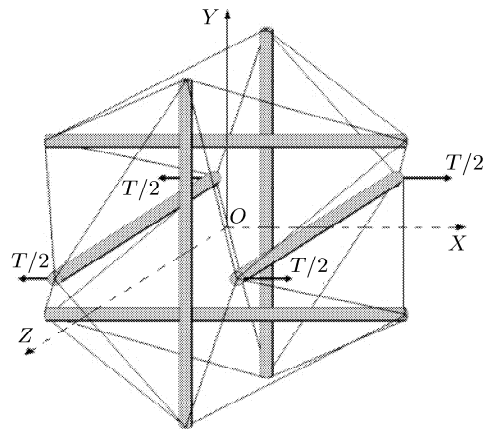


图 6 六压杆的 Tensegrity 模型<sup>[43]</sup>

总之, Tensegrity 模型为 CSK 力学提供了良好可信的描述. 动态和静态实验证实 Tensegrity 模型可以预测细胞对力的响应. 然而, 这些细胞模型的过于结构简化同 CSK 复杂动态结构相比使得许多学者

对模型结果表示怀疑. 譬如, 某些假设并非 Tensegrity 结构专有, 如仅牵引力和刚度的测量不能区别 CSK 皮质膜模型和 Tensegrity 模型. 而且, CSK 内是否存在压缩元件的问题一直是围绕 Tensegrity 模型的争论焦点. 近来 Stamenovic<sup>[54]</sup> 提出的模拟细胞 Tensegrity 的新方法减少了人们的某些顾虑.

### 3.3 力转导模型 (mechano-transduction model)

Shafirir<sup>[55]</sup> 为研究相连纤维结构能充当力和信号传播器的可能, 建立了一种由表示交错分子的弹簧连接代表肌动蛋白纤维的杆构成的力转导模型, 并只考虑两种力信号作用下的响应. 膜表面总能量与细胞核上总能量之比便是网络作为信息传播系统的效率. 模型主要分析胞质黏性、相连分子刚度和外信号频率. 其假设为: (1) 细胞内纤维网络处于高度黏性的胞质中; (2) 两杆不渗透; (3) 杆件只在细胞表面和核壁之间; (4) 纤维浓度超过渗透极限; (5) 忽略纤维聚合和解聚引起的网络动态效应; (6) 不考虑纤维和连接器的扭转弹性. Shafirir<sup>[55]</sup> 在  $10\mu\text{m}$  边长的立方体中心放置一个边长为  $5\mu\text{m}$  的立方体, 其二维投影如图 7 所示.

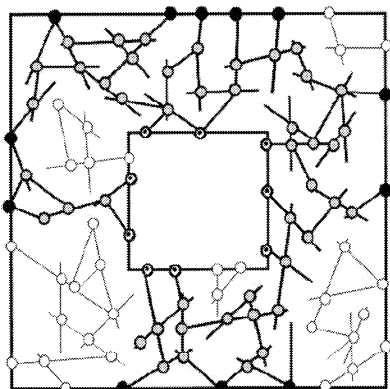


图 7 CSK 网络表示的细胞模型<sup>[55]</sup>

图 7 中浓的黑线表示从细胞表面到细胞核间形成连续路径的纤维, 不属于这类的纤维用淡的黑线表示, 实点和加点的圈分别代表渗透纤维与细胞和细胞核边界的交点, 阴影点表示弹性交联点. 中心立方体代表细胞核, 整个 CSK 模型由弹簧连接的刚性杆构成, 刚性杆可表示各种 CSK 肌动蛋白丝.

Shafirir<sup>[55]</sup> 为简化模拟只引入一种直径为  $8\text{nm}$  和长度为  $0.5\sim 1.5\mu\text{m}$  的杆表示纤维. 每根杆用表示其空间位置的 6 个参数来描述. 为及时跟踪任意点的信号, 必须求解两套线性微分方程. 基于以上模型的计算结果与很多实验一致. 细胞多数是在  $0.1\sim 10\text{Hz}$  之间响应正弦激励<sup>[55,56]</sup>, 而此模型最高能量转化率

的发生恰在此频率范围内. 相连分子的力学特性影响此频率范围. 此外, 由于存在于 CSK 上的许多信号分子具有特征激活率, 力信号最终被转化成生化反应. 如果一个特定分子的激活率与系统的固有振荡膜相等, 那么它激活的可能性最高. 图 8 说明沿 CSK 的能量传播引起信号分子位移, 以致相互之间接近发生反应.

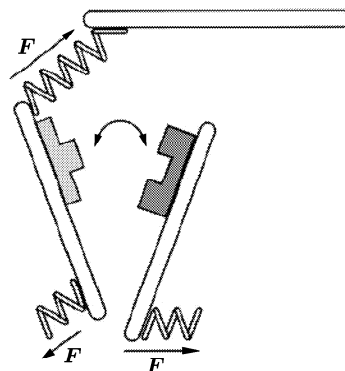


图 8 能量传播激活信号分子<sup>[55]</sup>

#### 3.3.1 CSK 力学 - 化学转导 (mechanochemical transduction)

细胞代谢功能主要是在细胞内固态物质 CSK 基础上进行的. 调节蛋白合成、RNA 转运、糖酵解和 DNA 合成的化学反应的底物和产物都是沿着不溶的骨架微丝和核基质骨架移动的, 从而使固定不动的酶发挥作用<sup>[57]</sup>. 力信号转导以类似的模式进行, 如许多整合素和生长因子 ( $\text{Na}^+/\text{H}^+$  反转运子、磷脂酶 C、 $\text{PP125}^{\text{FAK}}$ ) 激活的多个信号分子 (如  $\text{PI-PKC}$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{MAPK}$ 、分化抑制因子等) 与粘附斑复合物 (focal adhesive complex, FAC) 内的骨架结构发生物理结合<sup>[58]</sup>. 因此 FAC 网状结构可能是生长因子和依赖基质的信号转导路径中的一个力信号整合的位点, 因为这些信号分子位于力转导的主要路径上, FAC 是将力信号转化为生化信号并将生长因子和 ECM 连接激活的反应与转化反应整合的可能位点. 生长因子一般是通过激活此酶来调节此反应途径, 但整合可依靠另一种机制增加  $\text{IP}_3$  的产生, 它们可控制产生的反应底物的  $\text{PIP}_2$  合成. 调节此反应的磷脂酰肌醇是固定于 FAC 中的 CSK 上的<sup>[58]</sup>.

CSK 的耦联性决定细胞与核能感知细胞表面整合素受体上的力并立刻反应, 应力可能会被优先导向细胞体与核内的特殊结构, 如 FAC 中的信号分子、膜上的离子通道、核孔、染色体、甚至具体到某个基因. 这种力的分布可以使力集中作用于骨架上的某些特殊的分子元素. 如果细胞和核的代谢以固态物

质为依靠,那么应力导致的细胞支架的几何构型的变化便可能是调节细胞对力反应的一个因素.它可以解释细胞牵拉是如何导致核的伸长、核孔的物理扩张以及核质转运的加快.

CSK 模型中,细胞自身在肌动蛋白 CSK 产生的张力或预应力和内部微管杆件和外部 ECM 粘附相平衡.换言之,粘附细胞处于等张力状态,因此,当外载荷作用在一个预应力平衡的细胞上时,细胞对应力响应取决于细胞预应力水平<sup>[59]</sup>.介导 CSK、整合素和 ECM 力连接的特异锚定复合物或 FAC 可能代表潜在信号整合位点,因为所有从 ECM、生长因子和机械应力处传播信号的分子都似乎集中在这些特定区域,细胞可能通过张力整合把应力集中在与不可溶 CSK 相连的力敏感转导分子上,通过胞外基质分子-整合素-CSK-核基质系统影响细胞功能<sup>[60,61]</sup>.CSK 几何及应力分布会改变细胞内热力学和动力学参数,从而可能导致不同力学-化学转导<sup>[62]</sup>.但细胞如何把这些网络结构和固态力学化学结合起来介导力转导和不同物理及化学信号的整合,在组织模式形成过程中又如何影响细胞信息处理,并引起特征显型和细胞死亡都不得而知.

#### 4 红细胞膜骨架网络模型

红细胞 (red blood cell, RBC) 变形一直是生物力学工作者深入研究的焦点,原因可归结为几个因素:(1) RBC 大变形有其显著的生理学背景;(2) RBC 结构简单且易于建立大变形分析的系统化模型,由此可避免有核细胞的复杂性;(3) 大量实验<sup>[63~74]</sup>、理论<sup>[40,75~81]</sup>和数值模拟<sup>[43,82~86]</sup>研究目的在于阐述 RBC 的弹性和黏弹性变形特征.虽然基于连续介质力学对 RBC 进行了大量的研究,但分子层次上描述的血影蛋白变形正越来越多地用于阐述精密尺度和多尺度力化学耦合.

Boal<sup>[82]</sup> 基于构成 RBC 骨架网络的血影蛋白四聚物长度大约是在体长度的 7 倍,聚合物链以六重交叉点相连接,提出了一种 RBC 膜骨架的微结构计算模型(图 9).Boey<sup>[43,83]</sup> 等利用双叠六重等边三角形作为一个结点的三维网络模型,建立了 RBC 膜骨架 Monte Carlo 模拟模型(图 9(b)).通过比较网络在无应力、预应力和压缩情形下的 3 种模型的大变形,得出了预应力模型比较接近实验结果.还有一些研究并非针对一个完整的细胞,而是针对构成细胞的特定部分或细胞的几何结构、排列方式对细胞力学结构的影

响.例如,Boal<sup>[82]</sup> 用计算机模拟研究了细胞是如何生成的,即:边缘能通过局部不停波动如何把一个平面闭合成球形的细胞.

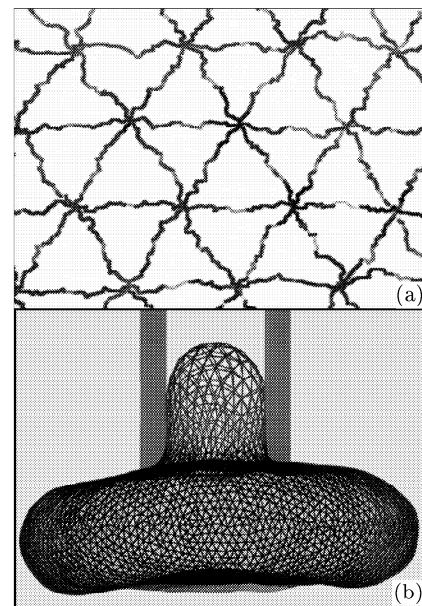


图 9 等三角双叠细胞网络模型<sup>[43]</sup>

Dao<sup>[86]</sup> 利用 Lim<sup>[87]</sup> 的工作基于光镊实验技术,模拟讨论了 RBC 大变形,特别考虑了大变形过程中细胞膜剪切和弯曲刚度、细胞内部体积、膜和磁珠的接触情况影响的系统参数分析. Li<sup>[88]</sup> 拓展考虑 Discher<sup>[43]</sup> 及其合作者的工作特别关注随机血影蛋白网络、平面剪切能和结构松弛的影响,同时考虑脂双层的自然曲线.分子层次的结构信息能够提供操作骨架变形的潜在生化路径,能够量化单个 DNA、蛋白质或受体配体复合物在机械拉伸过程中的力-位移关系.目前,光镊和其它技术的进展已经能够以 1pN 的力分辨率直接对活细胞产生大变形的作用,而且在整个过程中可对应力状态进行控制.

细胞离散结构模型只是较为真实地反应了细胞真实构造,但不能解释更为复杂的其它细胞力学行为,而且离散结构模型仍然是一种简化,甚至与细胞真实显微结构相矛盾.此外,RBC 骨架模型只是基于膜骨架蛋白的图像观察,然而所使用的图像技术很可能破坏血影蛋白四聚物之间的连接<sup>[89]</sup>,从而过高估计血影蛋白四聚物曲线长度.

#### 5 其它 CSK 模型

CSK 力学研究除基于结构和力学的方法外,还用到几种其它的理论方法,其中包括能量法<sup>[90]</sup>、渗透理论及聚合体物理模型<sup>[91,92]</sup>和玻璃化转变模

型<sup>[93]</sup>. 本文只简要阐述这些理论.

### 5.1 能量法

Stamenovi 等<sup>[90]</sup>用能量法计算不同 CSK 结构元件在细胞收缩过程中对整体能量预算的贡献. 其优点在于能量是一个与坐标系选择和 CSK 结构细节无关的量. 假设细胞收缩能量 ( $W$ ) 储存在弹性基质 ( $W_\tau$ )、拉紧的微丝网络 ( $W_{MF}$ )、屈曲的微管 ( $W_{MT}$ ) 和其它有贡献元件 ( $W_{\text{other}}$ ) 中

$$W = W_\tau + W_{MF} + W_{MT} + W_{\text{other}} \quad (8)$$

弹性基质储存的应变能为牵引力  $t$  在位移场  $u$  中做的功

$$W_\tau = \frac{1}{2} \int_A t \cdot u dA \quad (9)$$

假设骨架 - 基质体系是理想弹性 (无能量耗散), 基于 CSK 纤维的弹性和几何特点以及培养在柔软凝胶基上气管平滑肌细胞的预应力测量值, 可计算出  $W$  各成分的能量.  $W_{MF}$  的计算是基于微丝是线弹性的假设, 而  $W_{MT}$  的计算假设微管是横向受中间纤维支撑的细长横梁<sup>[94]</sup>, 由后屈曲弹性理论<sup>[95]</sup>可得

$$\begin{aligned} W_{MT} &= \varphi_{MT} V w_{MT}, & \text{屈曲} \\ W_{MT} &= \varphi_{MT} V (S_{MT})^2 / 2E_{MT}, & \text{屈曲前} \quad (10) \\ w_{MT} &= S_{cr} \int_1^{L/L_{cr}} (S_{MT}/S_{cr}) d(L/L_{cr}) \end{aligned}$$

式中  $w_{MT}$  为弹性组织的单位体积能量,  $V$  是细胞体积,  $E_{MT}$  是单个微管的杨氏模量,  $\varphi_{MT}$  是微管在细胞中的测定体积分数,  $L$  是表示微管长度,  $L_{cr}$  是临界屈曲长度,  $S_{MT}$  是压应力,  $S_{cr}$  是临界屈曲应力. 肌动蛋白网络和跨桥肌浆球蛋白 (myosin cross bridges) 储存能量为

$$\begin{aligned} W_{MF} &= \varphi_{MF} V (S_{MF})^2 / 2E_{MF} \\ W_{CB} &= \varphi_{CB} V e_{CB} / v_{CB} \end{aligned} \quad (11)$$

式中  $e_{CB}$  为最大单位跨桥能量,  $v_{CB}$  是跨桥体积占细胞体积的分数. 其架结构的能量贡献不超过  $O(10^2)$  pJ. 这些值同实验数据  $W_\tau$  进行了比较,  $W_\tau$  是以气管平滑肌细胞收缩时牵引力作的功来计算的. 可以发现细胞受最大刺激时,  $W_\tau = 0.64$  pJ 几乎比  $W_{MF}$  大两个数量级, 且比  $W_{MT}$  大 3.5 倍. 这意味着绝大部分收缩能储存在弹性基质和屈曲微管内, 而少部分在肌动蛋白网络和其它 CSK 结构内. 能量预算分析结果表明, 微丝的作用是承受预应力而不是储存收缩能. 微管则是平衡收缩预应力, 其屈曲

导致细胞弹性行为. 中间纤维主要是稳定和阻止微管过分屈曲. 其它结构影响似乎并不显著. 这些研究发现与 Tensegrity 模型一致并为其提供了独立证据.

### 5.2 渗透理论及聚合物物理模型 (percolation theory and polymer physics models)

Forgacs<sup>[91]</sup>提出一种基于渗透理论的 CSK 模型. 此模型强调 CSK 的连通性是决定细胞力学行为的本质特征. 渗透网络由于其相互连接的随机性质, 能够非常容易适合影响细胞的动力学和几何条件变化, 是高度灵活的集合体. 激活的受体通过直接或间接的连接修改 CSK 网络的应力状态, 激活或灭活与或者离开网络移动扩散, 或者局部重组网络, 引起力状态的更进一步的变化. 基于此, 这种模型类似于本文研究过的其它以结构为基础模型. 但渗透模型没有考虑 CSK 的力. 遗憾的是, 模型没超越其概念上的描述和取得任何有关细胞力学行为的定量预测. 网络相连的信号分子, 力学 - 化学转导机制如图 10 所示, 应力引导与 CSK 相连的信号分子 (长方

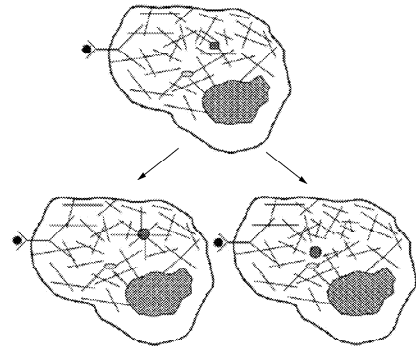


图 10 力学 - 化学转导通路示意图<sup>[91]</sup>

形表示) 进入激活 (圆圈表示) 或灭活. 新近的研究方法已经把 CSK 纤维的物理性质用到细胞力学的建模中<sup>[83,92]</sup>, 诸如热运动在分子尺度的现象被认为是描述细胞变形能的关键, 而上述结构模型则把这些现象排除在外. 为获得与实验数据最佳的对应, 模型就必需是预应力的. 这表明与 CSK 分子热运动相连的力是不足以解释整体细胞行为的, 并且 CSK 力学的完整描述需要理解预应力的重要机制.

### 5.3 玻璃化转变模型 (glass-transition model)

CSK 静态和确定性模型不适合描述细胞动态特性. 如果 CSK 是简单的弹性体, 它会通过产生内应力与其受力场相平衡, 而细胞的铺展、蠕动、外渗、分裂和收缩又要求细胞像液体一样流动, 但 '液体' 的



细胞不能保持结构完整性. 解决这个矛盾的一般思想认为 CSK 在凝胶 - 溶胶态间转变, 使得细胞表现出流体状和更多的固状特性<sup>[96]</sup>.

Fabry 等<sup>[93,97]</sup> 提出一种玻璃化转变模型, 认为 CSK 是一种类似于玻璃化转变的玻璃材料, 无序和亚稳态是其力作用的基本特征, CSK 蛋白可能通过调节基质的有效噪声温度来控制细胞力学特性, 有效噪声温度是 CSK 变形和流动能力的度量标准. Sollich<sup>[27]</sup> 指出玻璃化转变态的普通流变特征体现了具有较高结构组织水平的整体特性, 而非单分子特性. 对于显示幂律行为的材料, 其动态模数<sup>[94]</sup> 如下

$$\tilde{G} = G \left( \frac{\omega}{\phi_0} \right)^{x-1} (1 + i\eta) \Gamma(2-x) \cos \frac{\pi}{2}(x-1) + j\omega\mu \quad (12)$$

其中:  $G$  和  $\phi_0$  分别是刚度和频率的测量系数,  $\omega$  是角频率,  $\Gamma(\cdot)$  是伽马函数,  $\mu$  是牛顿黏性项. 公式 (12) 描述了幂律指数变化与固态 ( $x=1$ ) 行为到流体 ( $x=2$ ) 行为转变之间的关系. Stamenović<sup>[98]</sup> 研究发现, CSK 刚度对静态收缩应力的依赖与 CSK 刚度对加载频率的幂律形式依赖相互联系, 并给出了固态到流体细胞行为的转变指数与 CSK 承受的收缩应力之间的数学关系.

## 6 结 语

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. 作为连接细胞与分子层次的 CSK 力学研究是当前力学细胞生物学中最为活跃的领域之一, 其目的在于揭示作为纳米尺度组元的分等级装配的细胞和组织如何把结构和信息网络整合以致细胞能够感受物理和化学环境并作出适当响应. 细胞连续介质力学模型能给出细胞内详细的应力和应变分布, 这有助于确定这些力到 CSK 和亚细胞结构的传播和分布. 同时也会促进更为精确的微/纳米结构模型的发展. 此外, 如果研究细胞层次的生物力学响应是非常必要的, 那么采用连续介质法在细胞力学特性的计算中则更为容易和便捷. 但细胞连续介质力学模型无法进一步考虑细胞、亚细胞、分子层次的力学事件和力学 - 化学转导. CSK 力学的理论及其数学描述对于理解细胞内大分子运输与细胞器的运动、细胞信息的传递、基因表达与大分子加工等是非常必要的, 从而能够深入认识生物大分子间相互作用、受体 / 配体反应动力学、大分子自装配以及细胞 - 分子层次的力学 - 化学 - 生物学耦合, 为定量研究细胞、细胞器和生物大分子在多种力学刺激下的响

应建立了良好的平台, 进而能够攻克复杂的生物学难题, 促进细胞工程和组织工程的发展.

分子细胞生物学和生物物理技术的发展以及具有皮牛 ( $10^{-12}\text{N}$ ) 和纳米 ( $10^{-9}\text{m}$ ) 分辨率的微力学 (micromechanics) 和纳米力学 (nanomechanics) 实验方法和技术的进展促进了 CSK 理论和实验研究不断推进和深化. 目前提出的 CSK 模型多数还处于不完善阶段, 有的还处于验证阶段, 甚至还有争议. 多数 CSK 模型研究是基于单一理论的简单结构单元, 忽略被普遍认为由化学介导细胞力学行为的机制, 其中包括 CSK 重塑、肌动球蛋白分子马达动力学、磷酸化作用和横向耦合等. 针对 CSK 力学研究的实验技术也非常有限, 特别需要发展能以可控模式和高精度对活细胞施加不同应力状态的实验方法, 从而能准确获得单细胞的多相变形特征. CSK 力学模型的力调节机制通常假设其它刺激因素恒定不变的条件下基于单个力受体或转导分子的活性改变, 还应当考虑力信号在整个细胞层次上的处理和整合. 事实上活细胞受到多种刺激, 考虑多刺激下 CSK 的力学响应是尤为必要的. CSK 力学研究还应当联系当前关于骨架蛋白及骨架结合蛋白的分离、纯化、鉴定、测序及结构分析、基因表达调节、骨架纤维的装配动态功能分析和生物信息学等最新研究进展.

细胞是物质、能量与信息精巧结合的多层次非线性的复杂结构体系, 所以建立尽可能全面考虑细胞形态和功能机制的模型是极富挑战的. 挑战之一是理解硬件 (细胞整体物理结构), 其次是理解软件 (细胞信息处理网络) 如何作用以至细胞能够作出不连续的细胞命运决定, 诸如, 是生长、分化还是死亡. 从细胞超微结构与生物化学等不同侧面的互相印证来研究 CSK 特殊复杂结构体系是非常必要的. 目前, 我国关于细胞骨架系统力学建模的研究还处于初步理论研究阶段, 尚无实质性进展. 考虑多重因素耦合的 CSK 理论模型和相应实验技术的建立迫切需要多学科之间的相互交叉和融合, 尤其与化学、物理和力学的交叉, 相互之间可以提出补遗与思考.

## 参 考 文 献

- 1 Wolff J. Das Gesetz der Transformation der Knochen. Berlin: Verlag von August Hirschwald, 1892. 152
- 2 Koch J. The laws of bone architecture. *American Journal of Anatomy*, 1917, 21: 177~201
- 3 Thompson D W. On Growth and Form. London: Cambridge Press, 1942
- 4 Yeung A, Evans E. Cortical shell-liquid core model for passive flow of liquid-like spherical cells into micropipets. *Bio-*

- phys J*, 1989, 56 (1): 139~149
- 5 Dong C, Skalak R, Sung K L. Cytoplasmic rheology of passive neutrophils. *Biorheology*, 1991, 28: 557~567
  - 6 Hocmuth R M. Measuring the mechanical properties of individual human blood cells. *J Biomech Engng*, 1993, 115: 515
  - 7 Dong C, Skalak R, Sung K L, et al. Passive deformation analysis of human leukocytes. *J Biomech Engng*, 1988, 110(1): 27~36
  - 8 Theret D P, Levesque M J, Sato M, et al. The application of a homogeneous half-space model in the analysis of endothelial cell micropipette measurements. *J Biomech Engng*, 1988, 110 (3): 190~199
  - 9 Schmid-Schonbein G W, Sung K L, Tozeren H, et al. Passive mechanical properties of human leukocytes. *Biophys J*, 1981, 36 (1): 243~256
  - 10 Sato M, Theret D P, Wheeler L T, et al. Application of the micropipette technique to the measurement of cultured porcine aortic endothelial cell viscoelastic properties. *J Biomech Engng*, 1990, 112 (3): 263~268
  - 11 Alcaraz J, Buscemi L, Grabulosa M, et al. Microrheology of human lung epithelial cells measured by atomic force microscopy. *Biophys J*, 2003, 84 (3): 2071~2079
  - 12 Lim C T, Zhou E H, Quek S T. Mechanical models for living cells—a review. *J Biomech*, 2006, 39 (2): 195-216.
  - 13 翟中和, 王喜中, 丁明孝. 细胞生物学. 北京: 高等教育出版社, 2003. 318~319
  - 14 Ingber D E. Cellular tensegrity I: Cell structure and hierarchical systems biology. *J Cell Sci*, 2003. 1157~1173
  - 15 Van Essen C. A tension-based theory of morphogenesis and compact wiring in the central nervous system. *Nature*, 1997, 385: 313~318
  - 16 Gittes F, Mickey B, Nettleton J, et al. Flexural rigidity of microtubules and actin filaments measured from thermal fluctuations shape. *J Cell Biol*, 1993, 120: 923~934
  - 17 Ingber D E. Cellular tensegrity: defining new rules of biological design that govern the cytoskeleton. *J Cell Sci*, 1993, 104: 613~627
  - 18 Hucker W, Yin C P, Costa K D. The role of cytoskeletal tension in maintaining actin stress fiber integrity. *Ann Biomed Eng*, 1999, 28: 60~65
  - 19 Zhu C, Bao G, Wang N. Cell mechanics: mechanical response, cell adhesion, and molecular deformation. *Annu Rev Biomed Eng*, 2000, 2: 189~226
  - 20 Schmidt F G, Ziemann F, Sackmann E. Shear field mapping in actin networks by using magnetic tweezers. *Eur Biophys*, 1996, 24: 348~353
  - 21 Heidemann S R, Kaech S, Buxbaum R E, et al. Direct observations of the mechanical behaviors of the cytoskeleton in living fibroblasts. *J Cell Biol*, 1999, 145: 109~122
  - 22 Ingber D E, Heidemann S R, Lamoureux P, et al. Opposing views on tensegrity as a structural framework for understanding cell mechanics. *J Appl Physiol*, 2000, 89: 1663~1678
  - 23 Vinckier A, Semenza G. Measuring elasticity of biological materials by atomic force microscopy. *Febs Letters*, 1998, 430: 12~16
  - 24 Chicurel M E, Chen C S, Ingber D E. Cellular control lies in the balance of forces. *Curr Op Cell Biol*, 1998, 10: 232~239
  - 25 Maniotis A J, Chen C S, Ingber D E. Demonstration of mechanical connections between integrins, cytoskeletal filaments, and nucleoplasm that stabilize nuclear structure. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94: 849~854
  - 26 Radmacher M. Measuring elastic properties of biological samples with the AFM. *Eng Med Biol Mag, IEEE*, 1997, 16: 47~57
  - 27 Sollich P. Rheological constitutive equation for a model of soft glassy materials. *Phys Rev Lett E*, 1998, 58: 738~759
  - 28 Stamenović D, Liang Z, Chen J, et al. The effect of cytoskeletal prestress on the mechanical impedance of cultured airway smooth muscle cells. *J Appl Physiol*, 2002, 92: 1443~1450
  - 29 Satcher R L, Dewey C F. Theoretical estimates of mechanical properties of endothelial cell cytoskeleton. *Biophys J*, 1996, 71: 109~118
  - 30 Warren W E, Kraynik A M. Linear elastic behavior of low density Kelvin foam with open cells. *J Appl Mech, ASME*, 1997, 64: 787~794
  - 31 Gibson L J, Ashby M F. The mechanics of three-dimensional cellular materials. *Proc R Soc Lond A*, 1982, 382: 43~59
  - 32 Satcher R L, Dewey C F, Hartwig J H. Mechanical remodeling of endothelial surface and actin cytoskeleton induced by fluid flow. *Microcirculation*, 1997, 4: 439~453
  - 33 Stamenović D, Coughlin M F. The role of prestress and architecture of the cytoskeleton and deformability of cytoskeletal filaments in mechanics of adherent cells: a quantitative analysis. *J Theor Biol*, 1999, 201: 63~74
  - 34 Stamenović D, Wang N. Cellular responses to mechanical stress: Engineering approaches to cytoskeletal mechanics. *J Appl Physiol*, 2000, 89: 2085~2090
  - 35 Coughlin M F, Stamenović D. A prestressed cable network model of the adherent cell cytoskeleton. *Biophys J*, 2003, 84: 1328~1336
  - 36 Stamenović D, Wang N. Engineering approaches to cytoskeletal mechanics. *J Appl Physiol*, 2000, 89: 2085~2090
  - 37 Kojima H, Ishijima A, Yanagida T. Direct measurement of stiffness of single actin filaments with and without tropomyosin by in vitro nanomanipulation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91: 12962~12966
  - 38 Gerald C F, Wheatley P O. Applied Numerical Analysis. New York: Addison Wesley Publishing Company, 1989
  - 39 Hansen J C, Skalak R, Chien S, et al. An elastic network model based on the structure of the red blood cell membrane skeleton. *Biophys J*, 1996, 70: 146~166
  - 40 Hansen J C, Skalak R, Chien S, Hoger A. Influence of network topology on the elasticity of the red blood cell membrane skeleton. *Biophys J*, 1997, 72: 2369~2381
  - 41 Wang N, Butler J P, Ingber D E. Mechanotransduction across the cell surface and through the cytoskeleton. *Science*, 1993, 260: 1124~1127
  - 42 Zhelev D V, Needham D, Hochmuth R M. Role of the membrane cortex in neutrophil deformation in small pipettes. *Biophys J*, 1994, 67: 696~705
  - 43 Discher D E, Boal D H, Boey S K. Simulations of the erythrocyte cytoskeleton at large deformation. II. Micropipette aspiration. *Biophys J*, 1998, 75: 1584~1597

- 44 Hiramoto Y. Mechanical properties of sea urchin eggs I: Surface force and elastic modulus of the cell membrane. *Exp Cell Res*, 1963, 56: 201~208
- 45 Wang N, Tolić-Nørrelykke I M, Chen J, et al. Cell prestress I: Stiffness and prestress are closely associated in adherent contractile cells. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2002, 282: C606~C616
- 46 Wang N, Ingber D E. Control of cytoskeletal mechanics by extracellular matrix, cell tension, and mechanical stress. *Biophys J*, 1994, 66: 2181~2189
- 47 Fuller B. Tensegrity. *Portfolio Artnews Annual*, 1961, 4: 112~127
- 48 Ingber D E, Madri J A, Jamieson J D. Role of basal lamina in the neoplastic disorganization of tissue architecture. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1981, 78: 3901~3905
- 49 Brown M J, Hallam J A, Colucci-Guyon E, et al. Rigidity of circulating lymphocytes is primarily conferred by vimentin intermediate filaments. *J Immunol*, 2001, 166: 6640~6646
- 50 Stamenović D, Fredberg J J, Wang N, et al. A microstructural approach to cytoskeletal mechanics based on tensegrity. *J Theor Biol*, 1996, 181: 125~136
- 51 Tsuda Y, Yasutake H, Ishijima A, et al. Torsional rigidity of single actin filaments and actin bond breaking force under torsion measured directly by in vitro micromanipulation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93: 12937~12942
- 52 Cañadas P, Laurent V M, Oddou C, et al. A cellular tensegrity model to analyze the structural viscoelasticity of the cytoskeleton. *J Theor Biol*, 2002, 218: 155~173
- 53 Sultan C, Stamenović D, Ingber D E. A computational tensegrity model predicts dynamic rheological behaviors in living cells. *Ann Biomed Eng*, 2004, 32: 520~530
- 54 Stamenović D. Microtubules may harden or soften cells, depending of the extent of cell distension. *J Biomech*, 2005, 38: 1728~1732
- 55 Shafrir Y, Forgacs G. Mechanotransduction through the cytoskeleton. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2002, 282: 479~486
- 56 Schmidt C, Pommerenke H, Durr F, et al. Mechanical stressing of integrin receptors induces enhanced tyrosine phosphorylation of cytoskeletally anchored proteins. *J Biol Chem*, 1998, 273: 5081~5085
- 57 Maniotis A, Chen C, Ingber D E. Demonstration of mechanical connections between integrins, cytoskeletal filaments and nucleoplasm that stabilize nuclear structure. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94: 849~854
- 58 McNamee H P, Liley H G, Ingber D E. Integrin-dependent control of inositol lipid synthesis in the focal adhesion and enhance PDGF-induced inositol lipid breakdown. *J Cell Biol*, 1996, 121: 673~678
- 59 Ingber D E. Tensegrity II: How structural networks influence cellular information processing networks. *J Cell Sci* 2003, 116, 1397~1408
- 60 Ingber D E. The origin of cellular life. *Bioessays*, 2000, 22: 1160~1170
- 61 Ingber D E. Mechanical signaling and the cellular response to extracellular matrix in angiogenesis and cardiovascular physiology. *Circ Res*, 2002, 91: 877~887
- 62 Kaazempur M R, Abdul-Rahim N A, Karcher H P, et al. Exploring the molecular basis for mechanosensation, signal transduction, and cytoskeletal remodeling. *Acta Biomaterialia*, 2005, 1: 281~293
- 63 Rudd R E, Broughton J Q. Coarse-grained molecular dynamics and the atomic limit of finite elements. *Phys Rev B*, 1998, 58: 5893~5896
- 64 Hochmuth R M, Mohandas N, Blackshe P I. Measurement of elastic-modulus for red-cell membrane using a fluid mechanical technique. *Biophys J*, 1973, 13: 747~762
- 65 Discher D E, Mohandas N, Evans E A. Molecular maps of red-cell deformation hidden elasticity and in situ connectivity. *Science*, 1994, 266: 1032~1035
- 66 Dobreiner H G, Evans E, Kraus M, et al. Mapping vesicle shapes into the phase diagram: A comparison of experiment and theory. *Phys Rev E*, 1997, 55: 4458~4474
- 67 Henon S, Lenormand G, Richert A, et al. A new determination of the shear modulus of the human erythrocyte membrane using optical tweezers. *Biophys J*, 1999, 76: 1145~1151
- 68 Lee C M, Wong D T, Discher D E. Direct measures of large, anisotropic strains in deformation of the erythrocyte cytoskeleton. *Biophys J*, 1999, 77: 853~864
- 69 Lee C M, Discher D E. Deformation-enhanced fluctuations in the red cell skeleton with theoretical relations to elasticity, connectivity, and spectrin unfolding. *Biophys J*, 2001, 81: 3178~3192
- 70 Sleep J, Wilson D, Simmons R, et al. Elasticity of the red cell membrane and its relation to hemolytic disorders: an optical tweezers study. *Biophys J*, 1999, 77: 3085~3095
- 71 Lenormand G, Henon S, Richert A, et al. Elasticity of the human red blood cell skeleton. *Biorheology*, 2003, 40: 247~251
- 72 Mills J P, Qie L, Dao M, et al. Nonlinear elastic and viscoelastic deformation of the human red blood cell with optical tweezers. *Mech Chem Biosys*, 2004, 1: 169~180
- 73 Canham P B. The minimum energy of bending as a possible explanation of the biconcave shape of the human red blood cell. *J Theor Biol*, 1970, 26: 61~81
- 74 Evans E A. New membrane concept applied to analysis of fluid shear-deformed and micropipette-deformed red blood cells. *Biophys J*, 1973, 13: 941~954
- 75 Helfrich W. Elastic properties of lipid bilayers-theory and possible experiments. *Z Naturforschung*, 1973, 28(11): 693~703
- 76 Skalak R, Tozeren A, Zarda R P, et al. Strain energy function of red blood cell membranes. *Biophys J*, 1973, 13: 245~264
- 77 Zarda R P, Chien S, Skalak R. Elastic deformations of red blood cells. *J Biomech*, 1977, 10: 211~221
- 78 Peterson M A. An instability of the red-blood cell shape. *J Appl Phys*, 1985, 57: 1739~1742
- 79 Elgsaeter A, Stokke B T, Mikkelsen A, et al. The molecular basis of erythrocyte shape. *Science*, 1986, 234: 1217~1223
- 80 Seifert U, Berndl K, Lipowsky R. Shape transformations of vesicles phase diagram for spontaneous curvature and bilayer coupling models. *Phys Rev A*, 1991, 44: 1182~1202
- 81 Miao L, Seifert U, Wortis M, et al. Budding transitions of fluid bilayer vesicles the effect of area difference elasticity. *Phys Rev E*, 1994, 49: 5389~5407

- 82 Boal D H, Rao M. Topology changes in fluid membranes. *Phys Rev A*, 1992, 46: 3037~3045
- 83 Boey S K, Boal D H, Discher D E. Simulations of the erythrocyte cytoskeleton at large deformation I: Microscopic models. *Biophys J*, 1998, 75: 1573~1583
- 84 Lim W G, Wortis M, Mukhopadhyay R. Stomatocytosis: sequence of the human red blood cell: evidence for the bilayer couple hypothesis from membrane mechanics. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 16766~16769
- 85 Mukhopadhyay R, Lim G, Wortis M. Erythrocyte shapes: bending, stretching, and shear determine spicule shape and spacing. *Biophys J*, 2002, 82: 1756~1772
- 86 Dao M, Liim C T, Suresh S. Mechanics of the human red blood cell deformed by optical tweezers. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, 2005, 53: 493~494
- 87 Lim C T, Dao M, Suresh S, et al. Large deformation stretching of living cells using laser traps. *Acta Materialia*, 2004, 52(13): 4065~4066
- 88 Li J, Dao M, Lim C T, et al. Spectrin-level modeling of the cytoskeleton and optical tweezers stretching of the erythrocyte. *Biophys J*, 2005, 88(5): 1~13
- 89 Ursitti J A, Wade J B. Ultrastructure and immunocytochemistry of the isolated human erythrocyte membrane skeleton. *Cell Motil Cytoskeleton*, 1993, 25: 30~42
- 90 Stamenović D, Mijailovich S M, Tolić-Nørrelykke, et al. Cell prestress II: Contribution of microtubules. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2002, 282: C617~C624
- 91 Forgacs G. On the possible role of cytoskeletal filamentous networks in intracellular signaling: an approach based on percolation. *J Cell Sci*, 1995, 108: 2131~2143
- 92 MacKintosh F C, Käs J, Janmey P A. Elasticity of semiflexible biopolymer networks. *Phys Rev Lett*, 1995, 75: 4425~4428
- 93 Fabry B, Maksym G N, Butler J P, et al. Scaling the microrheology of living cells. *Phys Rev Lett*, 2001, 87: 148102
- 94 Brodland G W, Gordon R. Intermediate filaments may prevent buckling of compressively loaded microtubules. *J Biomech Eng*, 1990, 112: 319~321
- 95 Timoshenko S P, Gere J M. Theory of Elastic Stability. New York: McGraw-Hill, 1988
- 96 Janmey P A, Hvidt S, Lamb J, et al. Resemblance of actin-binding protein actin gels of covalently cross-linked networks. *Nature*, 1990, 345: 89~92
- 97 Fabry B, Maksym G N, Butler J P, et al. The scale and other invariants of integrative mechanical behavior in living cells. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 2003, 68: 041914
- 98 Stamenović D, Suki B, Fabry B, et al. Rheology of airway smooth muscle cells is associated with cytoskeletal contractile stress. *J Appl Physiol*, 2004, 96: 1600~1605

## ADVANCES IN CYTOSKELETAL BIOMECHANICS OF CELL\*

ZHANG Quanyou<sup>†</sup>    CHEN Weiyi    WU Wenzhou

Institute of Applied Mechanics and Biomedical Engineering, Taiyuan University of Technology, Taiyuan 030024, China

**Abstract** Cytoskeleton is a transducing medium of forces and biochemical signals and plays a very significant role in function and morphology of living cells. Cytoskeletal mechanics involves micro/nanostructure models of cytoskeletal network. We can explore the important life activities of cell and investigate the transduction and distribution of mechanical forces in cell, the chemical reaction and signal transduction through the interconnected cytoskeletal network, and see the coupling of mechanics and biochemistry at the molecular level. In this paper, we particularly review the recent models of cytoskeletal mechanics, theoretical analysis and key accomplishments from biomechanical point of view.

**Keywords** cytoskeleton, mechanical model, prestress, elastic modulus, mechanotransduction

---

\* The project supported by the National Natural Science Foundation of China (10332060)

<sup>†</sup> Email: casjeon@hotmail.com