

细胞结构的张力完整性*

唐丽灵 王远亮** 潘君 卢晓 蔡绍哲

(重庆大学生物工程学院教育部生物力学与组织工程重点实验室, 重庆 400044)

摘要 张力完整性结构由承受压力构件和一系列连续的张力构件相互连接组成. 这种结构的稳定性取决于结构内部张力的完整性的保持, 因而被称为张力完整性. 生物学研究表明细胞的结构符合张力完整性原理. 而且细胞骨架的张力完整性影响细胞的形状及其功能. 应用张力完整性原理可解释细胞内力化学转导的一些基本规律.

关键词 张力完整性, 细胞骨架, 力化学转导

分类号 Q274

力对细胞及组织的发育起着重要的调节作用. 早在 20 世纪初, 人们对骨的研究就发现, 骨中围绕细胞的胞外基质沿张力和压力线沉积; 由血压和流动产生的力也以类似方式塑造了心血管系统; 胸内的力是正常的肺发育和功能的关键. 机械力如何调节细胞的形态和功能, 又如何将机械信号转变为化学响应, 都与细胞的结构有关. Ingber^[1]提出了细胞结构的张力完整性原理来阐释力与细胞形态与功能的关系. 张力完整性原理在细胞生物学中的应用使研究者们能从一个全新的角度研究基本的生物学问题.

1 张力完整性模型与细胞骨架结构

张力完整性最初是一个建筑学概念, 由 Fuller^[2]首先提出. Snelson 完成了第一个张力完整性结构模型^[3]. 在这种结构中, 承受压力的刚性支杆将承受拉力的柔性构件 (弹性绳) 拉直或拉紧, 同时弹性绳又将刚性杆压紧. 张力被连续地传递到所有结构构件, 局部力的增加可被整个结构分散, 从而达到了结构的稳定. 由于该结构体系的稳定性取决于张力的完整性的保持, 故称为张力完整性 (tensegrity). 此外, 该结构在受到外力作用之前所有的结构构件都已处于张拉或受压状态, 即被预加应力.

为了研究机械力对细胞形状及功能的影响, Ingber^[1]按照张力完整性结构用刚性杆和弹性绳制作了一个三维细胞模型以模拟细胞的行为. 在大的张力完整性模型中放入一个小的张力完整性模型以代表细胞核, 称为分级细胞模型. 改变该体系内不同构件的长度和数量即可构造不同的细胞形状. 在分级模型的粘附实验中发现, 在未粘附的状态下细

胞和细胞核的模型都呈圆球状, 而附着在刚性平面上之后, 细胞和细胞核模型的形状以协调的方式展平, 细胞模型在展平的过程中, 核模型逐渐向细胞模型的底部运动, 这类似于细胞和细胞核的极化情况.

人们用计算机进行培养细胞的形态测定, 分析它们的形状变化过程, 证明了张力完整性结构与活细胞的已知状态极为相似^[4].

那么活细胞的骨架体系是如何根据张力完整性来构建的呢? Ingber^[5]认为是由细胞骨架中的三种主要的丝状聚合物: 微丝、微管和中间细丝按照张力完整性原理构建了一个高度综合的结构网络. 细胞的形状和运动的改变都取决于细胞骨架动力学的直接变化.

Pourati 等^[6]用微针将内皮细胞与基底表面切断或分离, 发现细胞迅速收缩. 但如果用细胞松弛素 D 破坏细胞骨架的肌动蛋白网络, 就可防止细胞收缩. 这说明细胞中预先存在着细胞骨架张力. 肌动蛋白网络是主要承受张力的细胞骨架成分. 含肌动蛋白的微丝在细胞形状的确定中起主要作用, 它们负责细胞力的产生. 细胞骨架的微管在功能上与肌动蛋白丝和中间细丝相互连接. 人们发现虽然内皮细胞的展平不需要完整的微管, 但当用低浓度的细胞松弛素 D 使微丝的完整性部分降低时, 则必须要有完整的微管. 这表明微管是作为内部支撑构件向外撑开细胞, 以抵抗收缩性微丝产生的张

* 国家自然科学基金 (19732003, 19872080) 和教育部重点课题资助项目.

** 通讯联系人.

Tel: 023-65102508, E-mail: wyl@cqu.edu.cn

收稿日期: 2000-04-18, 接受日期: 2000-06-07

力^[7]. 中间细丝的尺寸介于微丝和微管之间, 电子显微镜对中间细丝连接模式的研究表明, 中间细丝是一个“空间整合体”^[8].

总之, 含肌动蛋白细胞骨架所表现出的许多行为都可用一个张力完整性网络的动态重组来表示. 内部张力使存在预应力的细胞骨架变形. 这种结构的稳定性是由内部张力的连续性而不是由压力的完整性所确定.

2 细胞形状与功能的关系

2.1 细胞骨架张力完整性影响细胞形变

Ingber^[9]研究了活细胞和组织基于张力完整性的数学基础. 这种方法证实了两个主要的参数确定张力完整性结构的稳定性: 预应力和结构. 预应力决定结构的最初硬度并确保受外界应力时能立即响应, 还确定结构的特征振荡频率. 结构表示构件的数量以及它们如何在空间分散力.

细胞的张力完整性结构中存在的预应力使细胞具有一定的刚性. 预应力越大, 细胞就越硬. Pourati 等^[6]将一个扩张力施加到粘附在基底上的内皮细胞上, 当膜张力增加, 细胞硬度增加. 用细胞松弛素 D 破坏肌动蛋白网络则可消除这种由伸张引起的硬度增加. 但用皂苷渗入细胞并洗去 ATP 和 Ca^{2+} 不会抑制细胞由伸张引起的变硬. 这表明细胞硬度的增加依赖于细胞骨架的张力完整性; 伸张引起的变化主要是由于细胞骨架力的直接变化, 而不依赖于 ATP (腺苷三磷酸) 或 Ca^{2+} ; 预先存在的细胞骨架张力是粘附的内皮细胞中细胞形变的主要决定因素.

Mooney^[10]测量了不同胞外基质 (ECM) 上的肝上皮细胞伸展动力学、微管和肌动蛋白微丝质量的改变, 证实整个细胞体的伸展和变平不是由微丝或微管的净聚合直接推动的. 而是 ECM 通过抵抗细胞张力和由此产生对细胞骨架内的结构重排从而促进了细胞的伸展.

总之, 细胞骨架的张力完整性是细胞形变的主要决定因素. 在机械应力的作用下细胞骨架的所有构件为了分散张力和压力而发生整体重排, 从而导致细胞发生形变.

2.2 细胞形状和骨架张力影响细胞功能

许多细胞功能都涉及到细胞骨架的变化, 如细胞表面调节、分泌、胞内运输、细胞迁移和有丝分裂等. 为研究细胞形变对细胞功能的影响, Chen^[11]在不同大小的方形粘附岛上培养细胞. 当

细胞铺展的粘附区域从 $1\ 000\ \mu\text{m}^2$ 增加到 $2\ 000\ \mu\text{m}^2$, 细胞呈指数增殖. 相反, 当细胞铺展被限制在较小的尺寸时, 细胞生长将停止, 开始转为凋亡. Huang^[12]在最近的研究中证实, 如果不能促使细胞扩增, 培养的内皮细胞即使用 MAP 酶 (致分裂原激活蛋白酶) 等信号级联完全激发, 也不能进入 S 期.

这些研究表明细胞形状确实是细胞功能的生理控制因素之一. 细胞铺展并不促使细胞生长, 而是细胞形状作为许可性的调节子, 即细胞的铺展是细胞生长的必要条件.

细胞形状的重要性在于它代表了一种潜在的力平衡的视觉表达, 这种力平衡能将关键的调节信息传递给细胞. 细胞通过增加离子和氨基酸的跨膜运输、特异酶的活性和胞外基质分子的合成来响应机械干扰. 对张力完整性细胞模型的研究表明细胞形状调节发出的调节信息以力的形式传递^[5]. 因此, 应力的变化可通过细胞及其骨架内的力平衡而对细胞的生长和生化性质产生影响.

3 张力完整性与细胞的力化学转导

3.1 细胞骨架线性硬化以响应机械应力

细胞受到来自体外的直接的机械刺激时, 它的形态和功能都会发生改变. 由于张力完整性结构中存在预应力, 若对该结构中的某一构件施加应力, 所有相互连接的构件包括距离很远的构件就会整体重排, 从而导致线性硬化响应, 即结构硬度的增加与施加的应力的增加成正比.

Wang 等^[13]测定了杆和绳构建的张力完整性模型的压力-张力关系. 方法是用金属砝码加载并测量整个结构的线性形变, 得到了硬度和施加的应力间的线性关系, 它与人们用磁扭计测量活细胞的细胞骨架的表现一致. Coughlin 等^[14]也通过对粘附细胞的测量分析表明细胞的铺展影响它们的力学性能. 高度铺展的细胞比铺展程度小的细胞要硬. 硬度的增加与施加应力的增加呈线性关系.

必须指出的是, 细胞骨架对施加应力的响应是一个整合分子网络的性质, 而不是任何一个单独构件的性质. 当施加的力增加, 力学上相互依赖的构件自动重排而不破坏网络或损失张力完整性. Zaner 等^[15]发现, 纯化的 F-肌动蛋白凝胶由于缺乏结构连续性和预应力, 它要么不表现出力引起的变硬, 要么即使变硬, 响应也是非线性的.

因此, 细胞受到机械力的作用时线性变硬, 这

种响应是由于张力完整性体系的特殊结构性质, 即所有相互连接的构件响应局部应力而重新定向, 由于局部施加的应力分散到成千上万个相互连接的分子支撑构件上, 因而细胞和组织都表现出高度有序地响应力学刺激。

3.2 力化学信号的转导途径

活细胞线性硬化以响应通过细胞表面受体传递的机械应力, 机械信号再通过细胞骨架的几何形状或分子结构依赖于力的变化而转化为生化响应, 这个过程称为力化学信号转导途径。

生物学家认为: 在组织中, 活细胞通过骨架固定在不溶性胞外基质上, 基质将细胞连在一起以力学方式稳定整个活组织, 细胞之间相互连接。Ingber 等^[9]用铁磁性微珠将可控机械应力直接作用于特殊的细胞表面受体, 而不改变细胞形状, 从而证明在细胞表面整合素受体上施加剪切应力使细胞骨架硬度依赖于应力而增加。正如张力完整性模型预示的那样, 该响应是通过所有不同的细胞骨架体系(即微丝、微管和中间细丝)间的高序列结构相互作用来调节的。相反, 在其他通常不能调节粘附的跨膜受体上(如乙酰化低密度脂蛋白受体、人白细胞抗原)施加力不会导致细胞骨架变硬。

综合这些结果, 可认为整合素之类的粘附受体是力受体。活细胞通过特异性细胞表面受体(如整合素)即时响应机械应力, 由于细胞骨架既离散又相互连接, 机械应力的振荡可有选择地传递到细胞和核内的不同结构部件上, 包括粘着斑复合物中的信号分子、细胞膜中的离子通道、核膜孔、核糖体、染色体、甚至可能还包括单个的基因。从而实现力化学转换, 调节细胞的生理机能^[9]。相反, 如果用物理方法破坏细胞的张力完整性, 扰乱力转导的结构体系, 将发生细胞的生理混乱。细胞感觉不到通常抑制细胞生长的环境力, 并生成无组织的一堆细胞^[16]。

4 结 语

生物学家们在研究中逐渐认识到重力、大气压力、剪切力等都对组织的发育起着很关键的作用。在细胞水平上对张力完整性新的认识, 已使人们能通过用最简单的材料制造的模型来模拟细胞的行为, 并为细胞行为的一些基本规律提供解释。

更重要的是, 由于张力完整性结构在生命和非生命物质中普遍存在, 对张力完整性的认识将引出

一系列的新的实验方法和发明思路, 并在许多领域得到实际应用。例如对细胞结构的张力完整性与细胞形状及功能的关系可使人们从一个全新的角度去研究癌症产生的原因和治疗癌症的新方法。

因此, 张力完整性原理在生命各层次上的适用性将使其在生物学及其工程领域具有十分广阔的应用前景。

参 考 文 献

- 1 Ingber D E. The architecture of life. *Scientific American*, 1998, **278** (1): 30~ 39
- 2 Fuller B. Tensegrity. *Portfolio Artnews Annu*, 1961, **4**: 112~ 127
- 3 Connelly R, Back A. Mathematics and tensegrity. *American Scientist*, 1998, **86** (2): 142~ 159
- 4 Ingber D E, Folkman J. Growth control through fibronectin-dependent modulation of cell shape. *J Cell Biology*, 1987, **105** (1): 219~ 222
- 5 Ingber D E, Folkman J. Tension and compression as basic determinants of cell form and function: utilization of a cellular tensegrity mechanism. In: Stein W, Bronner F, eds. *Cell Shape Determinants: Regulation and Regulatory Role*. Orlando FL: Academic Press, 1989. 1~ 32
- 6 Pourati J, Maniotis A, Spiegel D, *et al.* Is cytoskeleton tension a major determinant of cell deformability in adherent endothelial cells?. *Am J Physiol*, 1998, **274** (5): C1283~ C1289
- 7 Bailly E, Celati C, Bornens M. The cortical actomyosin system of cytochalasin D-treated lymphoblasts. *Exp Cell Res*, 1991, **196** (2): 287~ 293
- 8 Jones J C, Goldman A E, Steinert P M, *et al.* Dynamics aspects of the supermolecular organization of intermediate filament networks in cultured epidermal cells. *Cell Motil*, 1982, **2** (3): 197 ~ 213
- 9 Ingber D E. Tensegrity: the architectural basis of cellular mechanotransduction. *Annual Review of Physiology*, 1997, **59**: 575~ 599
- 10 Mooney D, Hansen L, Langer R, *et al.* Extracellular matrix controls tubulin monomer levels in hepatocytes by regulating protein turnover. *Mol Biol Cell*, 1994, **5** (12): 1281~ 1288
- 11 Chen C S, Mrksich M, Huang S, *et al.* Geometric control of cell life and death. *Science*, 1997, **276** (5317): 1425~ 1428
- 12 Huang S, Chen C S, Ingber D E. Control of cyclin D1, p27^{Kip1} and cell cycle progression in human capillary endothelial cells by cell shape and cytoskeletal tension. *Mol Biol Cell*, 1998, **9** (11): 3179~ 3193
- 13 Wang N, Ingber D E. Mechanotransduction across the cell surface and through the cytoskeleton. *Science*, 1993, **260** (5111): 1124 ~ 1127
- 14 Coughlin M F, Stamenovic D. A tensegrity model of the cytoskeleton in spread and round cells. *Journal of Biomechanical Engineering*, 1998, **120** (12): 770~ 777
- 15 Zener K S, Valberg P A. Viscoelasticity of F-actin measured with magnetic microparticle. *J Cell Biol*, 1989, **109** (5): 2233~ 2243
- 16 Ingber D E, Jamieson J D. Tumor formation and malignant invasion: role of basal lamina. In: Liotta L A, Hart I R, eds. *Tumor Invasion and Metastasis*. The Hague, Martinus Nijhoff: 1982, 335~ 357

Tensegrity of Cell Structure*

TANG Li-Ling, WANG Yuan-Liang**, PAN Jun, LU Xiao, CAI Shao-Xi

(*Bioengineering College, Chongqing University, Chongqing 400044, China*)

Abstract Tensegrity structure is comprised of compression-resistant elements and a set of continuous tensile elements that are interconnected with each other. The stability of such system depends on maintenance of tensional integrity inside the structure, or what has come to be termed “tensegrity”. According to studies on biology, cell structures are assembled on the basis of tensegrity mechanism. Tensegrity of cytoskeleton can affect cell shape and function. Furthermore, some basic rules of mechanochemical transduction in cells can be well explained using tensegrity theory.

Key words tensegrity, cytoskeleton, mechanochemical transduction

* This work was supported by grants from National Natural Sciences Foundation of China (19732003, 19872080) and the Foundation of the State Education Ministry.

** Corresponding author. Tel: 86-23-65102508, E-mail: wyl@cqu.edu.cn

Received: April 18, 2000 Accepted: June 7, 2000