

文章编号:1004-7220(2023)02-0209-03

· 述 评 ·

细胞分子生物力学专栏评述

陈 伟

(浙江大学基础医学院, 杭州 310086)

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2023.02.001

近年来,细胞分子生物力学发展迅猛,不断与生物医学领域深入交叉,从力学调控角度推动人们对生物医学基本科学问题的理解。《医学生物力学》本期着眼力学调控肿瘤转移、免疫应答、成骨发育、神经退行等生理和病理过程,共发表相关研究论文6篇,涵盖力学调控对肿瘤细胞的黏附/迁移、激酶活化及时空分布、成骨细胞增殖、多肽聚集纤维化等的影响。这些研究不仅在基础研究方面揭示了新的分子细胞力学生物学机制,提供了新的力学操控与干预技术,而且还为相关疾病的诊治提供新的思路。

1 评述

CD44与透明质酸(hyaluronic acid, HA)相互作用在肿瘤发展的病理过程发挥关键作用。HA是细胞外基质主要成分,能和恶性肿瘤表面高表达受体CD44的相互作用,调控肿瘤细胞的迁移、循环肿瘤细胞的外渗、转移和定植。张颖等^[1]利用平板流动腔等细胞分子生物力学检测技术,探究在受血流剪切力条件下如何调控肿瘤细胞在表面的黏附和滚动行为。结果发现,HA浓度、分子量和包被方式对肿瘤细胞滚动黏附会产生影响,提示分子的取向、数量等会调控二维分子间的相互作用。进一步深入分析发现,CD44-HA的互作未发现逆锁键现象,但剪切力可能通过降低正向结合速率来加速肿瘤细胞的滚动速度。更有趣的是,不同肿瘤细胞上(髓系肿瘤细胞和乳腺癌细胞)CD44亚型介导的细

胞滚动黏附差异很大,提示可能不同亚型感受剪切力调控与HA的互作机制不同。该研究为深入理解循环肿瘤细胞在剪切力作用下的转移、定植及免疫逃逸等过程提供了新的理解。未来如果能够深入揭示CD44不同亚型与HA的力学调控机制,可为定制化的免疫干预策略提供新的思路。

肿瘤发生发展过程中,肿瘤细胞和免疫细胞相互竞争,其反应动力学机制对于理解肿瘤免疫逃逸具有十分重要价值。克服实验研究的壁垒,李阳娟等^[2]应用线性稳定性分析方法进行数学建模分析,研究免疫识别肿瘤反应中的时间延迟对肿瘤免疫逃逸以及免疫系统稳定性的影响,揭示了在小延迟条件下,系统平衡点的类型和稳定性不受延迟的影响。该研究有助于深入理解肿瘤免疫反应的动力学机制,为肿瘤发生发展以及免疫治疗提供参考。

肿瘤细胞的侵袭与转移受到基底形貌的影响,贾瑞洁等^[3]利用微纳加工技术在PDMS基底上构建了4种宽度的平行沟槽,研究沟槽拓扑基底形貌对于宫颈癌细胞形态以及迁移速率的影响。结果发现,肿瘤细胞排布有序性和迁移速度受沟槽的跨度影响,10 μm沟槽上的排列更加有序,但迁移速率较低,并且细胞线粒体的分布与迁移速率相关。该研究有助于理解基底拓扑结构在宫颈癌侵袭和转移机制中的作用。未来深入的细胞及分子层面的机制,还需要利用更高时空分辨率的观测手段,去进一步探索基底拓扑结构对于肿瘤细胞迁移动力学的调控规律。

收稿日期:2022-04-05; 修回日期:2022-04-08

通信作者:陈伟,教授, E-mail:jackweichen@zju.edu.cn

除了细胞迁移,肿瘤细胞上皮-间质转化也会受到基质力学性质的影响,而且还会受到肿瘤微环境低氧条件的调控。张静等^[4]利用聚乙烯醇凝胶模拟了不同结肠癌组织各个部分的刚度,并用氯化钴模拟低氧微环境。结果发现,在低氧微环境下,随着基质硬度的增加,细胞铺展面积逐步增大,由圆形往纺锤形转变,而且改变了系列和细胞黏附相关的分子表达,促进结直肠癌细胞上皮-间质转化的发生。未来,在此研究的基础上,进一步探索基质硬度和低氧条件耦合调控结直肠癌细胞的上皮-间质转化分子机制,将对理解肿瘤发生发展具有重要意义。

不仅肿瘤细胞功能受到力学因素的调控,成骨细胞也会受到在体力学刺激刺激,促进骨组织的生长。王立夫等^[5]重点研究流体剪切应力对于成骨细胞增殖的调控。结果发现,在流体剪切应力抑制 miR-199a-3p 的表达,通过解除对 CABLES-1 表达的抑制,进而促进成功细胞增殖。该研究揭示了流体剪切应力诱导成骨细胞增殖的机制之一,为未来力学刺激在骨关节疾病治疗的临床应用研究提供新的思路。

上述主要是细胞力学生物学的研究,本期还有以下 3 篇分子水平的相关新研究进展。膜受体与配体的相互作用是激活细胞功能的第一步。受配体互作首先激活近膜区的激酶,触发胞内信号转导。激酶的翻译后修饰对于激酶的活性调节至关重要,会影响细胞的黏附和命运等。但是制约该机制研究的一个重要技术问题是如何能够在活体细胞上直接观测到蛋白质翻译后修饰对激酶在细胞内的动态活性和空间分布。张鑫等^[6]利用荧光共振能量转移(fluorescence resonance energy transfer, FRET)技术,在活细胞中实时检测非受体酪氨酸激酶激酶 Fyn 的活性,并研究 Fyn 的棕榈酰化位点对于 Fyn 活化的影响。结果发现,Fyn 的棕榈化修饰能够防止 Fyn 的高度活化,而且缺失了棕榈化修饰后,Fyn 受细胞膜 Csk 抑制程度减弱。该研究清晰揭示了 Fyn 的棕榈化修饰能调节 Fyn 激酶的胞内空间分布机器活性。未来如果能够直接在活细胞上直接观测到 Fyn 等激酶的构象变化,以及其他分子对于其构象及其在细胞膜上的时空调控,将有助于对激酶介导的膜受体信号转导时空调控规律有更

深入的理解。

双链 DNA 在细胞核内受到盐离子浓度和拥挤物理环境的影响,产生扭转和超螺旋结构,影响了 DNA 的复制过程产生阻碍,可能会导致细胞可能无法分裂。周雨乐等^[7]耦合单分子力学磁镊技术和流动腔实验,发现了不同盐离子浓度和拥挤环境对双链 DNA 的编制体结构与力学性质。该研究将有助于深入探究染色质扭转受溶液环境影响的机制,为拓扑异构酶在不同盐离子浓度下的调控效果提供研究技术体系。

分子多肽纤维化会导致如阿尔茨海默病、帕金森症、亨廷顿舞蹈症等神经退行性疾病。其成核是纤维化的关键步骤,但分子机制并不清楚。孙吴雪鹏等^[8]利用蒙特卡罗模拟,分析多肽协同作用对多肽构象转变的调控,发现了淀粉样成核只在特定多肽浓度区间内和特定大小的寡聚体内才易发生等新奇现象。该研究使多肽的粗粒化模型更接近真实情况,将更有助于理解淀粉样多肽纤维化分子机制,潜在为神经退行性疾病治疗提供新的理论。

2 结语

在体组织与器官的力学因素能贯穿到细胞分子水平,影响细胞运动、分子结构和功能,进而决定细胞命运、生命体的发育以及疾病的发生与发展。细胞分子生物力学研究是生物力学与力学生物学的重要组成部分,是揭示力学调控生命体发育、疾病发生发展机制的关键,也是未来重要创新药物研发的基础。近年来,我国细胞分子生物力学研究发展迅猛,和心血管、肿瘤免疫、病毒、干细胞、神经等生物学领域进一步深入融合,从生物力学角度来回答各自领域的重要生物学问题,取得了一系列重要成果。未来,生物力学领域需要进一步以重要的生物学问题为牵引,聚焦研究力学调控分子与细胞动态特性和功能特征,充分发挥生物力学的特长,突破新研究技术,发展新的理论,相信不久的将来这些努力一定会对推动更深入、更全面理解重要生物学问题,一定会为新型药物研发提供全新的思路,甚至更有效的设计方案。

参考文献:

[1] 张颖,方颖,吴建华,等. 流体剪切力下 CD44-HA 介导的

- MDA-MB-231 细胞及 HL60 细胞的滚动黏附[J]. 医用生物力学, 2023, 38(2): 220-227.
- ZHANG Y, FANG Y, WU JH, *et al.* CD44-HA mediate adhesion of MDA-MB-231 cells and HL60 cells under fluid shear flow [J]. *J Med Biomech*, 2023, 38(2): 220-227.
- [2] 李阳娟, 段卫龙. 肿瘤免疫系统的延迟对稳定性的影响[J]. 医用生物力学, 2023, 38(2): 248-254.
- LI YJ, DUAN WL. Effects of delay in tumor-immune system on stability [J]. *J Med Biomech*, 2023, 38(2): 248-254.
- [3] 贾瑞洁, 王立, 安美文. 沟槽拓扑基底形貌对宫颈癌 HeLa 细胞迁移行为的影响[J]. 医用生物力学, 2023, 38(2): 255-260.
- JIANG RJ, WANG L, AN MW. Effects of groove topography on migration of cervical cancer HeLa cells [J]. *J Med Biomech*, 2023, 38(2): 255-260.
- [4] 张静, 周家建, 党青亚, 等. 模拟低氧微环境中基质硬度对结肠癌细胞上皮-间质转化的影响[J]. 医用生物力学, 2023, 38(2): 261-267.
- ZHANG J, ZHOU JJ, DANG QY, *et al.* Effects of substrate stiffness on epithelial-mesenchymal transition of colon cancer cells under simulated hypoxia environment [J]. *J Med Biomech*, 2023, 38(2): 261-267.
- [5] 王力夫, 张坤, 穆穷, 等. miR-199a-3p 通过靶向 CABLES-1 调控流体剪切力介导的成骨细胞增殖[J]. 医用生物力学, 2023, 38(2): 268-275.
- WANG LF, ZHANG K, YI Q, *et al.* miR-199a-3p mediates fluid shear stress-induced osteoblast proliferation by targeting cables-1 [J]. *J Med Biomech*, 2023, 38(2): 268-275.
- [6] 张鑫, 郭佳, 姚辉, 等. 基于 FRET 成像探究棕榈酰化修饰调节 Fyn 激酶活性[J]. 医用生物力学, 2023, 38(2): 228-235.
- ZHANG X, GUO J, YAO H, *et al.* Palmitoylation in regulating Fyn kinase activity based on FRET imaging [J]. *J Med Biomech*, 2023, 38(2): 228-235.
- [7] 周雨乐, 高媛媛, 肖波涛. 盐离子、聚乙二醇与力对双链 DNA 扭转的影响[J]. 医用生物力学, 2023, 38(2): 242-247.
- ZHOU YL, GAO YY, XIAO BT. Effects of salt ions, polyethylene glycol and force on twisted structure of double DNAs [J]. *J Med Biomech*, 2023, 38(2): 242-247.
- [8] 孙吴雪鹏, 吴凯, 修鹏. 多肽协同作用下淀粉样成核的粗粒化模拟[J]. 医用生物力学, 2023, 38(2): 236-241.
- SUN WXP, WU K, XIU P. Coarse-grained simulation of amyloid nucleation under cooperative effects of peptides [J]. *J Med Biomech*, 2023, 38(2): 236-241.