

文章编号: 1004-7220(2016)04-0327-06

细胞-分子层次的多尺度力学-化学-生物学耦合

龙 勉

(中国科学院力学研究所, 北京 100190)

摘要: 作为生物力学主要分支之一, 细胞-分子生物力学数十年来在力学-生物学、力学-化学耦合方面取得了重要进展。细胞可感知生理力学环境, 并通过力学敏感蛋白激发下游信号通路以平衡外力作用。人们需要了解不同细胞的力学性质有何不同、外力如何被转导为生物化学信号。细胞-亚细胞-分子水平的多尺度信息整合有助于认识细胞的力学感知、传递、转达、表观遗传应答。本文更新了细胞-分子生物力学的进展, 并讨论相关的科学问题、研究方法和潜在应用。

关键词: 细胞; 分子; 力学-生物学耦合; 力学-化学耦合

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.3871/j.1004-7220.2016.04.327

Multiscale mechano-chemo-biological coupling at cellular and molecular levels

LONG Mian(*Institute of Mechanics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China*)

Abstract: As one of the major branches in biomechanics, cellular and molecular biomechanics have made much progress in mechano-biological and mechano-chemical coupling in the past decades. Cells sense various *in vivo* mechanical stimuli, which initiate downstream signaling via mechanosensitive proteins to balance external forces. It is required to understand what mechanical features of distinct cells are and how external forces are transduced to biochemical signals. Multi-scale integration from cellular, subcellular, to molecular level in a cell promotes the understanding of mechanosensation, mechanotransmission, mechanotransduction, and mechano-epigenetics. In this review, the progress update in cellular and molecular biomechanics is provided and relevant scientific issues, methodological approaches, and potential applications are discussed.

Key words: Cell; Molecule; Mechano-biological coupling; Mechano-chemical coupling

细胞-分子生物力学作为生物力学的重要分支和前沿学科,近30年来在力学-生物学、力学-化学耦合等方面取得了重大进展,已成为生物力学乃至生物医学工程领域最活跃的领域之一,并对生物学、医学乃至农业产生重要影响^[1-2]。

作为生命体的基本单元,细胞层面上力学-生物学耦合研究形成了多学科交叉、融合的焦点,主要涉及在不同力学环境下细胞发育、生长、增殖、分化和

凋亡。细胞对作用力的感受、传递、传导和响应机制及其与周围环境(细胞、基质、界面等)的相互作用,细胞主动力学行为及其生物学关联,细胞生物学图式的形成等生物学过程规律^[3-4]。作为主导细胞生物学变化的生物大分子,主要涉及生物大分子力学行为及其与生物化学过程的关联、生物大分子折叠、构象变化以及力学-化学信号转导、不同力学环境下生物大分子间特异性相互作用的定量测定和物理描

收稿日期: 2016-07-01; 修回日期: 2016-07-25

基金项目: 国家自然科学基金项目(31230027, 31110103918)。

通信作者: 龙勉 教授, E-mail: mlong@imech.ac.cn。

述、外力调控生物大分子结合与解离的反应动力学、蛋白质组装与蛋白质机器等动力学过程^[5]。作为连接细胞与分子层次的桥梁,细胞骨架、细胞器等亚细胞组元动力学过程及其组装与重建,可桥连细胞与分子水平、为跨尺度信息整合提供必要的数据和方 法。当前,力学-生物学、力学-化学耦合已成为理解细胞与分子结构-功能关系的重要组成部分,在认识细胞运动、变形、迁移、粘附规律和生物大分子合成、折叠、组装与降解过程等方面具有重要意义。同时,相关新概念、新方法、新技术也极大促进干细胞与再生医学、生物材料、生物微系统、药物设计与评价等应用领域的进步和发展^[6]。

1 细胞力学与力学-生物学耦合

细胞层面力学-生物学耦合规律是细胞生物力学研究的核心,主要包括在不同力学环境下细胞发育、生长、增殖、分化、凋亡以及粘附、聚集、细胞对作用力的感受、响应及其与周围环境(细胞、基质、界面等)的相互作用,细胞主动运动、力学行为及其生物学关联,细胞生物学图式的形成等生物学过程规律^[7]。

1.1 单细胞力学性质

细胞具有细胞膜(植物细胞还有细胞壁)、细胞骨架和多种细胞器、细胞核等复杂结构,可产生运动、变形、迁移,表现出粘弹性、触变性。目前已发展微管吸吮、原子力显微术、光镊、磁镊、细胞牵引力显微术等不同实验技术,用于各类细胞力学性质的测定^[8-9]。多种单细胞力学测试方法的对比研究、新技术的不断涌现与应用,使得对不同细胞整体力学性质和局部力学行为有了愈来愈清楚的认识,获得了大量细胞力学性质的表观实验数据。

细胞力学性质的研究难点在于刻画其力学本构关系。迄今为止,单个细胞力学模型可分为连续介质模型和微观结构模型两大类;前者主要包括粘弹性模型和两相模型两个亚类,后者主要包括张力整合模型、绳索网络模型、开孔泡沫模型、血影蛋白网络模型、整合迁移模型等^[8]。值得注意的是,上述模型大多针对细胞某一个或数个方面的力学行为而提出,难以从功能和结构两个方面进行完整刻画,且模型参数多依赖性于所采用的实验技术。

1.2 细胞-细胞、细胞-基底间相互作用

在体情形下绝对大部分细胞是通过细胞-细胞、

细胞-基底间相互作用而发挥其群体功能。通过体外施加模拟生理力学环境(拉伸、剪切、压缩、扭转等),可刻画细胞-细胞、细胞-基底间相对的运动、变形、迁移能力。与之相应,可建立不同描述群体细胞力学行为的力学模型进行行为预测和数据解读。

细胞间粘附和聚集是细胞发挥生物学功能的一种重要形式。炎症反应中白细胞可在血流作用下沿血管内皮细胞滚动、稳定粘附,最后跨膜到达炎症发生部位;肿瘤转移过程中白细胞、肿瘤细胞和血管内皮细胞可形成三体粘附;血流下不同或同种血细胞间处于不断的聚集与解聚的动力学过程之中^[10-11]。显然,细胞间粘附和聚集受到力学微环境的调控。采用平板流动腔技术可模拟血流剪切作用、考察剪切应力、细胞力学特性对细胞粘附和聚集行为的影响等,包括白细胞在血管内皮细胞上滚动的“剪切阈值”现象^[12]。

1.3 力学环境对细胞生物学功能的影响

细胞所处的力学环境对其发育、生长、增殖、分化、凋亡等生命活动有重要影响^[13]。生理上细胞可受到剪切、拉伸、压缩、扭转甚至微重力等不同类型的力学加载,每一种类型可包括稳态、脉动、振荡等不同的力学模态,每一模态可用幅值、频率、作用时间等力学参数进行量化;同时,细胞外基质硬度、拓扑结构、几何尺度甚至其他支撑细胞等物理环境也会影响其生物学行为(见图1)。

处于循环中的血细胞无时无刻不受到血流剪切的作用。剪应力会影响血小板的聚集和活化,调节血小板和宿主细胞的反应动力学以及受体特异性,甚至在病理条件下会诱导血小板程序性死亡。在体测得的白细胞膜力学性质不同于离体测量的结果,因为后者忽略了流体剪切的影响;流体的作用除了影响白细胞变形、刚度,还影响伪足生成和粘附,从而影响白细胞在炎症反应中的生理行为。红细胞在高强的流体作用下会使其变形性明显损害,致使血液粘度增高和微循环障碍;流体作用所引起的红细胞膜张力变化影响阳离子的通透性,进而改变红细胞的正常代谢。

干细胞具有自我更新、高度增殖和多向分化能力。不仅生长因子、细胞因子等生化因素可调控干细胞分化、增殖和凋亡,力学信号同样直接或间接地调节干细胞分化^[14]。在生化诱导下的骨髓间充质

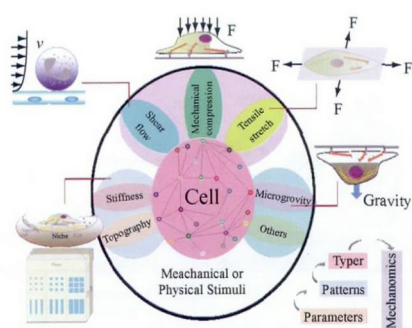


图1 细胞所受的力学载荷与细胞周围的力学或物理微环境

Fig.1 Mechanical loading of a cell and surrounding mechanical or physical microenvironment

干细胞可在不同硬度、拓扑、几何的基底上分化成骨细胞、脂肪细胞等不同功能的细胞^[15-16],表明力学-化学耦合因素可独立或协同调控干细胞分化的方向和能力。同时,基底硬度与拓扑的耦合作用可调控胚胎干细胞的干性维持和定向分化^[17]。

1.4 亚细胞组元的动力学过程

细胞骨架是重要的亚细胞组元,其力学性质在很大程度上决定细胞的形态、运动、变形。在3种主要细胞骨架中,微丝主要承受拉力,可维持细胞形态,赋予质膜机械强度,支撑细胞运动和胞质环流,促进微绒毛和应力纤维形成,参与胞质分裂,促使肌肉收缩等;微管主要承受压力,可支撑细胞形态,参与细胞内物质运输、细胞器定位,维持鞭毛运动和纤毛运动、纺锤体与染色体运动等;中间丝主要是连接细胞骨架成分并形成网络,可增强细胞抗机械压力的能力,参与桥粒的形成和维持,维持肌肉细胞的收缩,参与神经细胞轴突运输等。

细胞器力学性质在细胞力学行为中的贡献愈发显得重要。线粒体作为唯一具有基因组信息的细胞器,其力学性质在决定细胞周期、细胞命运等方面起着重要的作用。在给定负压下,单个线粒体的变形随时间呈现先线性增加、然后过渡到平台期的粘弹性特征,而其膜张力则与线粒体面积可压缩性成正比,且其力学特征受到溶液理化性质(渗透压、pH值)和生化性质(呼吸状态、 Ca^{2+} 浓度)调控^[18]。线粒体三维分裂和融合动力学不仅呈现“融合→分裂”的模式,而且还存在“分裂→融合”、“融合→融合”和“分裂→分裂”等新的模式,并受到生物学因

素(细胞周期、去耦联剂、融合蛋白)的调控^[19]。其他细胞器的力学与动力学行为也与细胞功能密切相关,然而相关研究仍很缺乏。

2 分子力学与力学-化学耦合

分子层面力学-化学耦合规律是分子生物力学研究的核心,主要包括生物大分子力学行为及其与生物化学过程的关联、耦合,生物大分子折叠、构象变化以及力学-化学信号转导,不同力学环境下生物大分子间特异性相互作用的定量测定和物理描述,生物大分子结合与解离的反应动力学规律等。

2.1 单分子或单个复合物力学行为

单分子力学性质、外力作用下构象改变、外力影响分子生物化学性质和生物学功能是单分子生物力学研究的重要内容。DNA弯曲和扭转刚度影响其包裹组蛋白形成染色体的模式、复制过程中的超螺旋结构以及与其他蛋白结合的能力等。ATP水解将诱导分子马达的构象变化,实现化学能-机械能的转换,从而实现肌肉收缩、细胞运动、细胞分裂等生物学功能。胞外基质蛋白(extracellular matrix, ECM)在外力作用下可以变形,从而影响其与表面受体的相互作用。原子力显微术、光镊、磁镊、生物膜力探针等技术可应用于对ECM或DNA超螺旋结构的拉伸、DNA双螺旋结构的解离、分子马达的步进运动等研究,而蠕虫链(worm-like chain, WLC)、自由链(freely jointed chain, FJC)等模型的进一步发展为定量描述外力作用下单分子拉伸和去折叠特征提供了理论工具。不同外力作用下分子变形经历不同过程,而单分子力学行为研究可深化分子力学特性与生物学功能关联的认识^[20]。

2.2 分子间反应动力学及其外力调控

受体-配体、抗体-抗原、酶-底物等生物大分子间相互作用是细胞执行其功能的基础。以细胞粘附分子受体与其表面配体间相互作用为例,选择素-配体、整合素-配体复合物介导了白细胞-内皮细胞、白细胞-血小板、白细胞-肿瘤细胞间的粘附,其动力学行为受到受体-配体相互作用反应动力学(正或负反应速率、反应亲和性)调控。为描述表面锚定的受体-配体相互作用的随机性质,需发展新的理论、模型、方法和技术。基于力学-化学耦合的本构方程和

平板流动腔技术的研究方法可量化在不同流体剪切下选择素-配体、整合素-配体间的负反应速率^[21]，而基于小系统概率动力学模型和微管吸吮技术的方法不仅可以获得无外力作用下的负反应速率，而且还可以量化其反应亲和性(亦即正反应速率)^[22]。同时，上述方法可应用于认识分子表征(分子取向和长度、载体刚度和粗糙度)影响受体-配体相互作用功能等生物学问题^[23-24]。

外力调控受体-配体分子键解离的力学-化学耦合理论主要包括以下3个模型:理想键是指外力对键的解离不产生影响^[25]，滑移键是指外力可以加速键的解离^[26]，而逆锁键正好相反，外力非但不加速解离反而降低解离率^[25]。采用原子力显微镜、光镊、生物膜力探针和平板流动腔等技术可实现两种加载模式:一是寿命模式,即对分子键施加恒力、测量其寿命;二是断裂力模式,即对分子键施以恒加载率、测量其强度。前者基于力学-化学耦合理论,而后者则符合分子键动力学力谱理论^[27]。应用上述研究方法,不仅发现了选择素-配体键解离存在逆锁键现象并与白细胞的剪切阈值相关^[12,25],而且揭示了外力下受体-配体键解离受到加载历史^[28]、物理因素(加载率、接触时间和速度、力传感器刚度)^[27,29-30]的调控。

2.3 分子间相互作用的结构基础

分子微观结构分析是阐明分子间相互作用机理(受体-配体间相互作用的结合位点、外力下生物大分子构象的变化)的基础。分子动力学模拟方法既可诠释实验结果的微观结构基础,还可预测特定氨基酸位点的功能并指导实验。力致分子动力学模拟方法通过施加外力加速模拟,使得所关心的生物学过程在计算能力许可的时间尺度内得以实现,并为考察外力调控生物大分子微观构象的演化过程提供了专门的模拟平台。迄今已应用于模拟外力作用下生物大分子去折叠(如Titin蛋白等)和外力导致分子复合物解离(如生物素-亲和素、选择素-配体等)。近年来其应用范围逐渐拓展,如阐明外力调整合素蛋白不同构象态的变构途径(见图2)、考察通道蛋白中离子或水的通透性^[31]、对分子流体动力学环境开展模拟^[32]等。

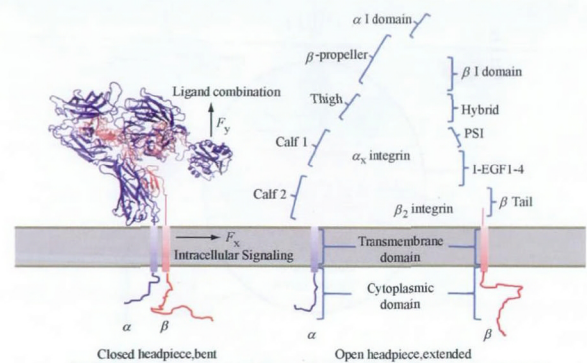


图2 外力作用下细胞膜表面2-整合素可从原始弯折的低亲和性构象向站立并外翻的高亲和性构象转变

Fig. 2 Conformational change of membrane-anchored 2-integrin from original bent low-affinity to stand-up, swung-out high-affinity states under external forces

3 力学组学

不同生理力学刺激可在细胞-分子层次单独或协同地发生作用^[33-35]。如前所述,生理力学刺激包括剪切、拉伸和压缩等不同类型、模态和参数;生物学响应涉及内皮细胞、免疫细胞、骨细胞、干细胞等多种细胞;效应分子涵盖膜表面力学敏感受体、胞内力学信号蛋白等不同分子。显然,采用一种力学刺激或是一组力学参数是很难弄清楚在体的细胞和分子事件。当将多种力学刺激或多组力学参数整合到一起时,那些在单一刺激或单一参数下出现的分子事件可(部分)维持不变、协同强化、相互抵消,此时力学敏感基因或蛋白间的交互作用可能产生无效、协同或拮抗效应。因此,需要基于组学的观点、从全域的角度系统筛选针对特定生理力学刺激的激活基因或蛋白。

力学组(Mechanome)的定义源于在细胞与分子尺度上全面诠释生理力学刺激的功能^[36-37],而力学组学(Mechanomics)则是旨在将转录组学、蛋白组学与系统变化的力学刺激耦联起来,用以从整体上认识生理力学刺激的细胞与分子响应^[38-39]。针对本文讨论的细胞-分子的力学-化学-生物学耦合,图3给出了力学组学的全新定义,其核心在于认识对生物学过程起普适作用的基本力学或物理过程、考察力的传递和转导对生物学响应的调控^[38]。

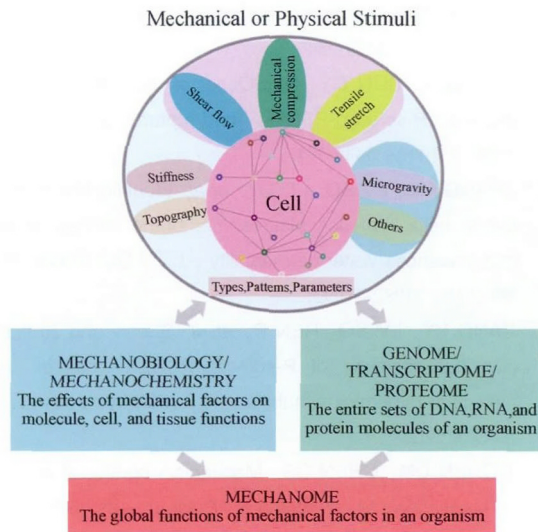


图3 力学组学概念示意图

Fig.3 Conceptual schematic of mechanomics

4 结语

细胞与分子层面的力学-生物学、力学-化学耦合是认识生命活动和生物学过程的基本问题。在基础研究层面,众多细胞力学模型、分子力学理论的提出和发展体现了细胞-分子生物力学研究在理论层面的飞速发展。微观吸吮、原子力显微术、光镊、磁镊、细胞牵引力显微术、平板流动腔等技术已广泛应用并逐步整合。随着计算能力的提高以及算法的改进,分子动力学模拟方法在阐明分子结构-功能关系、预测微观结构机理和指导实验设计等方面发挥了重要的作用。上述研究为进一步开展细胞-分子层次的力学-化学-生物学耦合及其跨尺度整合奠定了坚实的基础。在应用研究层面,正常细胞与病理细胞力学特性的差别为疾病诊断拓展了新的思路;力学刺激影响干细胞分化可为再生医学提供了新的线索;力学信号分子的发现可通过干预信号转导达到治疗相关疾病的目的。单分子力学性质及其与微观结构关系为合成新型生物大分子开辟了道路;生物大分子相互作用的结构-功能关系研究可为药物设计、筛选提供量化的技术平台。基础与应用的有效结合将进一步促进细胞-分子生物力学研究,为量化认识细胞与分子生物学过程、改善人类健康发挥更加重要的作用^[40-42]。

参考文献:

- [1] 朱承,龙勉主编.生物力学的最新进展[M].北京:高等教育出版社/施普林格出版社(Springer),2001.
- [2] LONG M, YUAN F. Editorial: Special issue: Experiments and modeling in micro- and nano-biomechanics [J]. Cell Mol Bioeng, 2011, 4(3): 325-326.
- [3] CHIEN S. Mechanotransduction and endothelial cell homeostasis: The wisdom of the cell [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 292(3): H1209-H1224.
- [4] WANG Y, SHYY JY, CHIEN S. Fluorescence proteins, live-cell imaging, and mechanobiology: Seeing is believing [J]. Annu Rev Biomed Eng, 2008, 10: 1-38.
- [5] ZHU C. Mechanochemistry: A molecular biomechanics view of mechanosensing [J]. Ann Biomed Eng, 2014, 42(2): 388-404.
- [6] 龙勉.细胞-分子生物力学:力学-生物学、力学-化学耦合[J].医用生物力学,2007,22(1):1-3.
LONG M. Cellular and Molecular biomechanics: Mechano-biological and mechanochemical coupling [J]. J Med Biomech, 2007, 22(1): 1-3.
- [7] 吕守芹,杨帆,龙勉.细胞-分子生物力学研究进展[J].医用生物力学,2009,24(2):79-84.
LV SQ, YANG F, LONG M. Advances in cellular and molecular biomechanics [J]. J Med Biomech, 2009, 24(2): 79-84.
- [8] LIM CT, ZHOU EH, QUEK ST. Mechanical models for living cells-A review [J]. J Biomech, 2006, 39(2): 195-216.
- [9] LONG M, SATO M, LIM CT, et al. Advances in experiments and modeling in micro- and nano-biomechanics: A mini review [J]. Cell Mol Bioeng, 2011, 4(3): 327-339.
- [10] LONG M, GOLDSMITH HL, TEES DF, et al. Probabilistic modeling of shear-induced formation and breakage of doublets cross-linked by receptor-ligand bonds [J]. Biophys J, 1999, 76(2): 1112-1128.
- [11] LIANG S, FU CL, WAGNER D, et al. Two-dimensional kinetics of β_2 -integrin and ICAM-1 bindings between neutrophils and melanoma cells in a shear flow [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2008, 294(3): C743-C753.
- [12] YAGO T, WU JH, WEY CD, et al. Catch bonds govern adhesion through L-selectin at threshold shear [J]. J Cell Biol, 2004, 166(6): 913-923.
- [13] ESTES BT, GIMBLE JM, GUILAK F. Mechanical signals as regulators of stem cell fate [J]. Curr Top Dev Biol, 2004, 60: 91-126.
- [14] DADO D, SAGI M, LEVENBERG S, et al. Mechanical control of stem cell differentiation [J]. Regen Med, 2012,

- 7(1): 101-116.
- [15] ENGLER AJ, SEN S, SWEENEY HL, *et al.* Matrix elasticity directs stem cell lineage specification [J]. *Cell*, 2006, 126(4): 677-689.
- [16] LI Z, GONG YW, SUN SJ, *et al.* Differential regulation of stiffness, topography, and dimension of substrate on rat mesenchymal stem cells [J]. *Biomaterials*, 2013, 34(31): 7616-7625.
- [17] LV DY, LUO CH, ZHANG C, *et al.* Differential regulation of substrate stiffness and topography on morphology and stemness of mouse embryonic stem cells [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(13): 3945-3955.
- [18] WANG SQ, ZHANG Y, JIANG CS, *et al.* Mechanics of single mitochondrion is correlated to mitochondrial functionality [J]. *Cell Mol Bioeng*, 2008, 1(1): 67-74.
- [19] WANG SQ, XIAO WM, JIANG CS, *et al.* Multi-patterned dynamics of mitochondrial fission and fusion in a living cell [J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e19879.
- [20] BAO G. Mechanics of biomolecules [J]. *J Mech Phys Solids*, 2002, 50(11): 2237-2274.
- [21] KAPLANSKI G, FARNARIER C, TISSOT O. Granulocyte endothelium initial adhesion. Analysis of transient binding events mediated by E-selectin in a laminar shear flow [J]. *Biophys J*, 1993, 64(6): 1922-1933.
- [22] LONG M, ZHAO H, HUANG K, *et al.* Kinetic measurements of cell surface E-selectin/carbohydrate ligand interactions [J]. *Ann Biomed Eng*, 2001, 29(11): 935-946.
- [23] HUANG J, CHEN J, CHESLA SE, *et al.* Quantifying the effects of molecular orientation and length on two-dimensional receptor-ligand binding kinetics [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(43): 44915-44923.
- [24] WU L, XIAO BT, JIA XL, *et al.* Impacts of carrier stiffness and microtopology on 2D kinetics of P-selectin-PSGL-1 interactions [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(13): 9846-9854.
- [25] MARSHALL BT, LONG M, PIPER JW, *et al.* Direct observation of catch bonds involving cell-adhesion molecules [J]. *Nature*, 2003, 423(6936): 190-193.
- [26] BELL GI. Models for the specific adhesion of cells to cells [J]. *Science*, 1978, 200(4342): 618-627.
- [27] EVANS E, RITCHIE K. Dynamic strength of molecular adhesion bonds [J]. *Biophys J*, 1997, 72(4): 1541-1555.
- [28] MARSHALL BT, SARANGAPANI KK, LOU J, *et al.* Force history dependence of receptor-ligand dissociation [J]. *Biophys J*, 2005, 88(2): 1458-1466.
- [29] LV SQ, YE ZZ, ZHU C, *et al.* Quantifying the effects of contact duration, loading rate, and approach velocity on P-selectin-PSGL-1 interactions using AFM [J]. *Polymer*, 2006, 47(7): 2539-2547.
- [30] ZHANG Y, SUN GY, Lü SQ, *et al.* Low spring constant regulates P-selectin-PSGL-1 bond rupture [J]. *Biophys J*, 2008, 95(11): 5439-5448.
- [31] ZHANG MH, LV SQ, LI GW, *et al.* Identification of a residue in helix 2 of rice plasma membrane intrinsic proteins that influences water permeability [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(53): 41982-41992.
- [32] KANG YY, LV SQ, REN P, *et al.* Shear- and stretch-induced dissociation of P-selectin/PSGL-1 complex using molecular dynamics simulation [J]. *Biophys J*, 2012, 102(1): 112-120.
- [33] COHEN DM, CHEN CS. Mechanical control of stem cell differentiation [M]// Bhatia S, Polak J, eds. *Stem Book*. Cambridge: Harvard Stem Cell Institute, 2008: 1-16.
- [34] JANMEY PA, MCCULLOCH CA. Cell mechanics: Integrating cell responses to mechanical stimuli [J]. *Annu Rev Biomed Eng*, 2007, 9: 1-34.
- [35] SCHATTI O, GRAD S, GOLDHAHN J, *et al.* A combination of shear and dynamic compression leads to mechanically induced chondrogenesis of human mesenchymal stem cells [J]. *Eur Cells Mater*, 2011, 22: 214-225.
- [36] LANG M. Lighting up the mechanome [J]. *Bridge*, 2007, 37: 11-16.
- [37] SONG MJ, Brady-Kalnay SM, McBride SH, *et al.* Mapping the mechanome of live stem cells using a novel method to measure local strain fields *in situ* at the fluid-cell interface [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e43601.
- [38] WANG JW, Lü DY, MAO DB, *et al.* Mechanomics: An emerging field between biology and biomechanics [J]. *Protein Cell*, 2014, 5(7): 518-531.
- [39] VAN LOON JJWA. Mechanomics and physicomics in gravisensing [J]. *Microgravity Sci Technol*, 2009, 21: 159-167.
- [40] HUANG C, HOLFELD J, SCHADEN W, *et al.* Mechanotherapy: Revisiting physical therapy and recruiting mechanobiology for a new era in medicine [J]. *Trends Mol Med*, 2013, 19(9): 555-564.
- [41] CAREY SP, D'ALFONSO TM, SHIN SJ, *et al.* Mechanobiology of tumor invasion: Engineering meets oncology [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2012, 83(2): 170-183.
- [42] MORAES C, LIKHITPANICHKUL M, LAM CJ, *et al.* Microdevice array-based identification of distinct mechanobiological response profiles in layer-specific valve interstitial cells [J]. *Integr Biol*, 2013, 5(4): 673-680.