

文章编号:1004-7220(2019)03-0337-06

# LINC 复合体与细胞内机械力传导

郑国莹<sup>1</sup>, 吴旭东<sup>2</sup>, 隋磊<sup>1</sup>

(1.天津医科大学 口腔医院, 天津 300070; 2.天津医科大学, 细胞生物学系,  
天津医学表观遗传学协同创新中心, 天津医学表观遗传学重点实验室, 天津 300070)

**摘要:**细胞作为力学感受器,可以感知、传递施加在其表面的机械力并调整自身力学性能,维持自身稳定。机械力从细胞表面或细胞质传递到细胞核依赖于完整的细胞骨架系统,该系统包括细胞质骨架和细胞核骨架两部分,而LINC复合体则是两者实现机械连接的桥梁,因此其在细胞内机械力传导中发挥着重要作用。综述LINC复合体传导机械力的结构基础和机械力传导引起的细胞核形态、转录因子的出入核以及染色质的空间构象的改变,为进一步探讨LINC复合体在细胞机械力传导过程中的作用及其对基因表达的影响奠定基础。

**关键词:**机械力传导; LINC复合体; 细胞骨架

**中图分类号:** R 318.01 **文献标志码:** A

**DOI:** 10.16156/j.1004-7220.2019.03.017

## LINC Complex and Intracellular Mechanotransduction

ZHENG Guoying<sup>1</sup>, WU Xudong<sup>2</sup>, SUI Lei<sup>1</sup>

(1. Hospital of Stomatology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Tianjin Key Laboratory of Medical Epigenetics, 2011 Collaborative Innovation Center of Tianjin for Medical Epigenetics, Department of Cell Biology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

**Abstract:** As mechanoreceptors, cells can sense and transmit mechanical forces exerted on their surfaces, meanwhile adjust their own mechanical properties to maintain stability. The mechanical force is transferred from cell surface or cytoplasm to the nucleus depending on the complete cytoskeletal system. This cytoskeletal system consists of cytoplasmic skeleton and nuclear skeleton, and these two parts are connected mechanically by the LINC complex (linker of nucleoskeleton and cytoskeleton complex), which plays an important role in cellular mechanotransduction. This review discusses the basic structure of mechanical transmission part in LINC complex and the changes in the nuclear morphology, the location of transcription factor, and the spatial conformation of chromatin induced by mechanotransduction, so as to lay a foundation for further exploring the role of LINC complex in cell mechanotransduction and gene expression.

**Key words:** mechanotransduction; LINC complex; cytoskeleton

机械力影响人体内几乎每一个组织和器官的生长和形状。然而,单个细胞感知微环境中的机械信号并将它们转换为细胞内生物化学信号或基因表达变化的机制并不完全明确。目前已知的是,细

胞作为力学感受器,可以感知、传递施加在其表面的机械力并调整自身力学性能,维持自身稳定<sup>[1]</sup>。随着对细胞生命活动机制研究的深入,细胞的这种对外界机械信号的应答反应和保持自身结构稳定

收稿日期:2018-05-23; 修回日期:2018-07-14

基金项目:天津市自然科学基金重点项目(16JJCZDJC32800)

通信作者:隋磊,主任医师,E-mail: suilei@tmu.edu.cn

的性能以及细胞形态结构变化与细胞功能之间的关系备受关注。近年来,越来越多的研究表明,细胞力学性能的改变取决于细胞骨架的动力学变化。机械力从细胞表面或细胞质传递到细胞核依赖于完整的细胞骨架系统,该系统包括细胞质骨架和细胞核骨架两部分,而 LINC 复合体(linker of nucleoskeleton and cytoskeleton complex)则是两者实现机械连接的桥梁,故其在细胞内机械力传导中发挥着重要作用。

## 1 LINC 复合体传导机械力的结构基础

LINC 复合体实现细胞内机械力传导的结构基础在于其本身的组成部分(KASH 结构域蛋白和 SUN 结构域蛋白)及其在核内、核外的分子连接网络。

### 1.1 LINC 复合体的组成

LINC 复合体是连接细胞骨架和核骨架的跨膜蛋白复合体,其主要组成成分包括 KASH 结构域蛋白和 SUN 结构域蛋白<sup>[2-4]</sup>,被称为细胞骨架网络中连接细胞膜和细胞核的桥梁。

KASH 结构域蛋白定位于外核膜上,因其 C 端跨膜区的氨基酸序列(人的 Syne-1、Syne-2 蛋白的 C 端氨基酸序列)与果蝇的 Klarsicht 蛋白和秀丽隐杆线虫的 ANC-1 蛋白同源而被称为 Klarsicht、ANC-1、SyneHomology (KASH) 结构域。在哺乳动物中,现已发现 Nesprin1-Nesprin4 和 KASH5 这 5 种 KASH 结构域蛋白<sup>[5-11]</sup>。Nesprin-1 和 Nesprin-2 均有大、小两类亚型:Nesprin-1 的大亚型为 Nesprin-1G,小亚型为 Nesprin-1 $\alpha$  和 Nesprin-1 $\beta$ ; Nesprin-2 的大亚型为 Nesprin-2G,小亚型为 Nesprin-2 $\alpha$ 、Nesprin-2 $\beta$  和 Nesprin-2 $\gamma$  等。Nesprin-1G 和 Nesprin-2G 都具有 N 端(定位于胞质)串联成对的钙结合蛋白同源域(calponin homology, CH)、中间的血影蛋白重复域(spectrin-repeat, SR)以及 C 端(定位于核周间隙)的跨膜区 KASH 结构域;而 Nesprin-1 $\alpha$ 、Nesprin-1 $\beta$ 、Nesprin-2 $\alpha$ 、Nesprin-2 $\beta$ 、Nesprin-2 $\gamma$  则可能缺少 N 端 CH 结构域或 C 端 KASH 结构域,甚至可能两者同时缺如,此外,其 SR 重复域长度也与 Nesprin-1G 和 Nesprin 2G 不同<sup>[5-7]</sup>。Nesprin-3 在组织中表达广泛,尤其在骨骼肌和心肌细胞中表达较高。其有两个亚型(Nesprin-3 $\alpha$  和 Nesprin-3 $\beta$ ),均具有 C 端的 KASH 结构域但缺乏 N 端的 CH 结构域<sup>[8]</sup>。

Nesprin-4 和 KASH5 结构较为简单,前者包含一个 SR 单结构域和 KASH 结构域<sup>[9]</sup>,后者包含一个中央螺旋区和 KASH 结构域<sup>[11]</sup>。上述 KASH 结构域蛋白均通过与外核膜两侧的分子连接保持其在外核膜上定位的稳定性。

SUN 结构域蛋白定位于内核膜上,因其 C 端氨基酸的序列与酵母 Sad-1 蛋白和线虫 UNC-84 蛋白有 34% 的相似性而得名,这段序列被称为 Sad-1、UNC-84 (SUN) 结构域。在哺乳动物中,已经发现其 5 个家族成员(SUN1-SUN5)<sup>[12]</sup>。其中,SUN3-SUN5 仅在精细胞中特异性表达,而在体细胞中目前只发现 SUN1 和 SUN2 存在<sup>[13-14]</sup>。SUN1 和 SUN2 都具有 N 端(定位于核质)的跨膜区和 C 端保守的 SUN 结构域及其上游的卷曲螺旋结构域。由于 C-端卷曲螺旋的存在,SUN 结构域常形成具有三重对称的类似于“三叶草”形状的同源三聚体<sup>[15]</sup>。Wang 等<sup>[16]</sup>通过对其晶体结构分析发现这种三聚体形式的 SUN 结构域和 KASH 结构域结合后,其氨基酸环会发生明显的构象变化,形成分子间  $\beta$  折叠,使 SUN-KASH 以 3 : 3 比例形成异源六聚体(见图 1),从而有利于 LINC 复合体锚定在核膜上<sup>[17]</sup>。

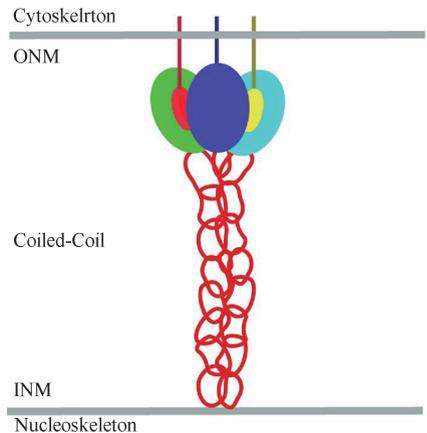


图 1 LINC 复合体结构(根据文献[16]修改)

Fig.1 Structure of the LINC complex (modified from reference [16])

### 1.2 LINC 复合体的分子连接

KASH 结构域蛋白和 SUN 结构域蛋白之间及两者与其他蛋白分子之间的连接对细胞核和整个细胞的机械稳定性起着至关重要的作用,使机械力从细胞质到细胞核的直接传输得以实现(见图 2)<sup>[15,18]</sup>。

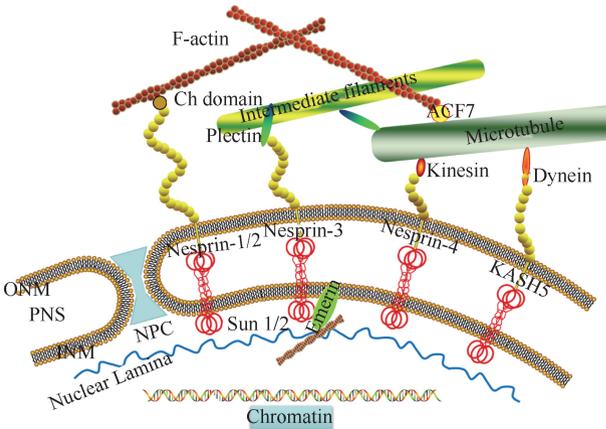


图2 LINC复合体的分子连接

Fig.2 Cytoskeletal interactions of mammalian LINC complex

**1.2.1 KASH 结构域蛋白与核膜外的分子连接** Nesprin-1和 Nesprin-2 可以通过 N 端保守的 CH 域直接与核膜外细胞骨架肌动蛋白纤维相连接; Nesprin-3 虽然缺乏 N 端的 CH 域,不能直接结合肌动蛋白纤维,但它的 N 端可以作用于 plectin 1 的 actin 结合域 (actin-binding domain, ABD) 进而与细胞质中的中间丝 (intermediate filaments) 发生相互作用<sup>[8,19]</sup>; 同样, Nesprin4 的 N 端可以招募并结合 Kinesin-1<sup>[9]</sup>, KASH5 的 N 端可以招募并结合 dynein<sup>[10]</sup>, 然后与微管 (microtubule) 发生相互作用。除此之外,在胞质内,肌动蛋白纤维还可以通过骨架连接因子 7 (actin-crosslinking factor 7, ACF7) 与微管相连,微管又可以通过 plectin 1 与中间丝相连,从而实现了胞质内细胞骨架的网状连接;同时,核膜外分子也通过 KASH 结构域蛋白实现了在外核膜上的锚定。

**1.2.2 LINC 复合体内部的连接** KASH 结构域蛋白除了通过其 N 端与核膜外发生分子连接外,其外核膜上 C 端的 KASH 结构域可以与 LINC 复合体的另一重要结构 SUN 结构域在核周间隙内直接结合,这一结合构成了 LINC 复合体内部的最重要连接。研究表明, Nesprin-1- Nesprin-4 和 KASH5 均可以通过 C 端的 KASH 结构域直接与核膜内的 SUN 结构域蛋白 SUN1 和 SUN2 连接<sup>[2,4,15,20]</sup>,使 LINC 复合体得以将胞质中的骨架网络连接至核膜内。

**1.2.3 SUN 结构域蛋白与核膜内的分子连接** SUN 结构域蛋白 C 端与 KASH 结构域相结合, N 端则可以与核孔复合体 (nuclear pore complexes,

NPCs) 蛋白、核纤层蛋白 (Lamins) 和核纤层结合蛋白 (Emerin) 发生相互作用。SUN 结构域蛋白 N 端与 NPCs 蛋白结合,可将核膜外的锚定结构连接到核孔复合体,介导细胞骨架和核孔之间的机械耦联,从而调控核孔大小及分子转运; SUN 结构域蛋白 N 端与 Lamins 结合,并通过 Lamins 连接大弹性蛋白肌联蛋白 (titin)<sup>[21]</sup> 的核内部分,可影响细胞核的弹性<sup>[22]</sup>,进而影响核结构; SUN 结构域蛋白 N 端与 Emerin 结合<sup>[23-24]</sup>,并通过 Emerin 与细胞核内的肌动蛋白连接<sup>[25-26]</sup>,可以影染色质移动和转录<sup>[27-29]</sup>。

因此, LINC 复合体的结构成分通过连接胞质内的肌动蛋白纤维、微丝、微管和胞核内的核纤层及核纤层结合蛋白使整个细胞之间存在物理连接,这种物理连接可以使胞质内的机械力快速传入细胞核,通过核纤层及核纤层结合蛋白改变细胞核结构和功能,从而影响不同基因的激活与表达。

## 2 LINC 复合体传导机械力的生物学效应

LINC 复合体将机械力传入核会影响细胞核形态、转录因子的出入核以及染色质的空间构象。这 3 种效应并非彼此独立,而是相互关联、同时发生,协同引发 DNA 转录状态的变化,从而左右细胞的生物学行为。

### 2.1 LINC 复合体传导机械力影响细胞核形态

LINC 复合体机械力传导可以直接或间接影响细胞核的变形<sup>[30-31]</sup>。所谓直接影响是指机械力可以直接通过 LINC 复合体的传导施加于细胞核上改变其形态。例如,接种于极化或刚性基底上的细胞,具有较强的肌动蛋白纤维介导的核连接<sup>[32-33]</sup>,通过 LINC 复合体施加在细胞核上的机械力较大,细胞核的抗变形能力不足以与其抗衡,故细胞核变形为扁平的椭球体状<sup>[34]</sup>;反之,当细胞接种于均匀或软性基底上时,肌动蛋白纤维介导的核连接较弱,通过 LINC 复合体施加在细胞核上的机械力也较弱,细胞核的抗变形能力可以与之抗衡,所以细胞核大小和形状改变不明显,呈近球体状。

LINC 复合体机械力传导对细胞核形态的间接影响表现在两个方面:一是 LINC 复合体机械力传导可以影响细胞核内 Lamin A/C 的水平<sup>[35-37]</sup>,从而影响细胞核硬度<sup>[35,38-39]</sup>,进而影响细胞核的抗变形

能力<sup>[40]</sup>;二是 LINC 复合体可以通过 SUN 结构域与 Emerin 结合,从而刺激肌动蛋白的聚合<sup>[25-26]</sup>,进而使细胞核内染色质移动并且改变其凝聚状态,而由于细胞核的空间限制,染色质空间位置和凝聚状态的改变会对核膜产生一个向外的熵压力<sup>[41]</sup>,最终影响细胞核的形态。

## 2.2 LINC 复合体传导机械力影响染色质构象

在细胞核内,染色质定位和空间排列与其大小和基因密度有关。基因匮乏、体积较大的染色质通常位于核外围,而富含基因、体积较小的染色质通常位于细胞核中心<sup>[42]</sup>。此外,各染色质之间的距离和相互缠绕混合程度与基因的表达水平相关<sup>[43]</sup>,并且这些染色质的相互缠绕混合区域富集了激活的 RNA 聚合酶 II 和不同的转录因子,是转录最为活跃的部位<sup>[44]</sup>。所以细胞核内染色质的空间排列和相互缠绕程度的改变会造成基因表达的变化。

LINC 复合体传导机械力可通过多种途径影响细胞核内染色质构象<sup>[45-46]</sup>。一是 LINC 复合体与 lamins 和 Emerin 结合,从而间接与染色质连接,由此控制核内染色质的相对位置和凝集状态<sup>[25-26]</sup>。二是 LINC 复合体传导机械力可以改变细胞核的形状从而实现染色质在细胞核内的重新定位与排列,并改变其相互缠绕程度。例如,附着在极化基底上的细胞,LINC 复合体传导机械力使细胞核形态伸长呈椭球体,染色质会优先沿着与细胞核长轴平行的方向排列,由于细胞核内空间限制,相比于近球体的细胞核,椭球体状的细胞核内染色质平行排列的空间相对减小,从而使染色质的相互缠绕混合区域增多,转录活性增强<sup>[46]</sup>。此外,LINC 复合体传导机械力造成 lamin A/C 下调,进而使核变形能力增强,染色质和内核膜之间的相互作用减弱,也促进了染色质空间构象的改变<sup>[46]</sup>。

## 2.3 LINC 复合体传导机械力影响转录因子出入核

细胞感知外界机械信号,会激活转录因子并招募其至靶点激活特异性基因表达<sup>[47-54]</sup>。在此过程中,LINC 复合体传导机械力可通过两种途径影响转录因子出入核。

(1) LINC 复合体传导机械力可以调控机械依赖性转录因子(如组蛋白去乙酰化酶 HDAC3 和心肌蛋白相关转录因子 MRTF)在细胞质和细胞核之

间运动。例如,当细胞黏附于极化或刚性基底时,LINC 复合体传导机械力会增加细胞极化,使肌球蛋白聚合形成更多的肌动蛋白纤维<sup>[55]</sup>,从而介导了更强的细胞内连接,有效限制细胞核的平移或旋转运动,进而阻止 HDAC3 入核<sup>[31]</sup>;同时,肌球蛋白聚合造成其在胞质中的浓度降低,致使与其结合的 MRTF 释放<sup>[48]</sup>,进而促进了 MRTF 入核。反之,当细胞黏附于均匀或软性基底上时,细胞极化降低,肌动蛋白解聚,通过 LINC 复合体介导的细胞核连接减弱,使细胞核平移或旋转运动增加,从而促进 HDAC3 的入核<sup>[31,56]</sup>;同时,肌动蛋白解聚释放肌球蛋白,胞质中肌球蛋白浓度增加,从而促使 MRTF 出核与肌球蛋白发生结合。

(2) LINC 复合体通过 SUN1 蛋白与核孔复合体实现机械耦联,当 LINC 复合体传导机械力使细胞核发生形变(椭球体化)时,核膜局部曲率增加,内外核膜呈漏斗状结构,使核膜上核孔的孔隙暴露量增加,同时核孔拉伸变形,核纤层纤维网的孔隙增大,物质运输的机械限制减小,从而有利于转录因子(如 YAP 等)的转运。

## 3 结论

细胞是机体生命活动的基础,而机体无时无刻不受外界机械力的影响。细胞感知微环境中的机械信号并将它们转换为细胞内生物化学信号或基因表达变化,这其中的桥梁就是 LINC 复合体。LINC 复合体是细胞质骨架到细胞核骨架的机械连接及力传导的关键环节,并通过影响细胞核形态、染色质构象和转录因子的出入核调控基因表达,影响细胞行为。目前,植入材料表面形貌及其与周围组织的相互作用如何作为机械信号传入细胞核影响细胞生物学行为已经成为组织工程领域的研究热点之一,对 LINC 复合体传导机械力影响基因表达机制的深入探索,将有助于回答上述问题,并在此基础上为植入材料的表面优化设计开拓新思路。

## 参考文献:

- [1] VOGEL V, SHEETZ MP. Local force and geometry sensing regulate cell functions [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2006, 7(4): 265-275.
- [2] CRISP M, LIU Q, ROUX KJ, et al. Coupling of the nucleus and cytoplasm role of the LINC complex [J]. J Cell Bi-

- ol, 2006, 172(1): 41-53.
- [ 3 ] HAQUE F, LLOYD D, SMALLWOOD DT, *et al.* SUN1 Interacts with nuclear lamin A and cytoplasmic nesprins to provide a physical connection between the nuclear lamina and the cytoskeleton [J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(10): 3738-51.
- [ 4 ] PADMAKUMAR VC, LIBOTTE T, LU W, *et al.* The inner nuclear membrane protein Sun1 mediates the anchorage of Nesprin-2 to the nuclear envelope [J]. *J Cell Sci*, 2005, 118(15): 3419-3430.
- [ 5 ] APEL ED, LEWIS RM, GRADY RM, *et al.* Syne-1, a dystrophin- and klarsicht-related protein associated with synaptic nuclei at the neuromuscular junction [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(41): 31986-31995.
- [ 6 ] MISLOW JM, KIM MS, DAVIS DB, *et al.* Myne-1, a spectrin repeat transmembrane protein of the myocyte inner nuclear membrane, interacts with lamin A/C [J]. *J Cell Sci*, 2002, 115(1): 61-70.
- [ 7 ] ZHANG Q, SKEPPER J N, YANG F, *et al.* Nesprins: A novel family of spectrin-repeat-containing proteins that localize to the nuclear membrane in multiple tissues [J]. *J Cell Sci*, 2001, 114(24): 4485-4498.
- [ 8 ] WILHELMSSEN K, LITJENS SHM, KUIKMAN I, *et al.* Nesprin-3, a novel outer nuclear membrane protein, associates with the cytoskeletal linker protein plectin [J]. *J Cell Biol*, 2005, 171(5): 799-810.
- [ 9 ] ROUX KJ, CRISP M, LIU Q, *et al.* Nesprin 4 is an outer nuclear membrane protein that can induce kinesin-mediated cell polarization [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(7): 2194-2199.
- [ 10 ] HORN HF, KIM DI, WRIGHT GD, *et al.* A mammalian KASH domain protein coupling meiotic chromosomes to the cytoskeleton [J]. *J Cell Biol*, 2013, 202(7): 1023-1039.
- [ 11 ] MORIMOTO A, SHIBUYA H, ZHU X, *et al.* A conserved KASH domain protein associates with telomeres, SUN1, and dynactin during mammalian meiosis [J]. *J Cell Biol*, 2012, 198(2): 165-172.
- [ 12 ] STARR DA, FRIDOLFSSON HN. Interactions between nuclei and the cytoskeleton are mediated by SUN-KASH nuclear-envelope bridges [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2010, 26(1): 421-444.
- [ 13 ] GOB E, SCHMITT J, BENAVENTE R, *et al.* Mammalian sperm head formation involves different polarization of two novel LINC complexes [J]. *PLOS One*, 2010, 5(8): e12072.
- [ 14 ] FROHNERT C, SCHWEIZER S, HOYERFENDER S. SPAG4L/SPAG4L-2 are testis-specific SUN domain proteins restricted to the apical nuclear envelope of round spermatids facing the acrosome [J]. *Mol Hum Reprod*, 2011, 17(4): 207-218.
- [ 15 ] STARR D, FRIDOLFSSON H. Interactions between nuclei and the cytoskeleton are mediated by SUN-KASH nuclear-envelope bridges [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2010, 26: 421-44.
- [ 16 ] WANG WJ, SHI ZB, JIAO S, *et al.* Structural insights into SUN-KASH complexes across the nuclear envelope [J]. *Cell Res*, 2012, 22(10): 1440-1452.
- [ 17 ] STARR D, HAN M. Role of ANC-1 in tethering nuclei to the actin cytoskeleton [J]. *Science*, 2002, 298(5592): 406-409.
- [ 18 ] LOMBARDI ML, JAALOUK DE, SHANAHAN CM, *et al.* The interaction between nesprins and sun proteins at the nuclear envelope is critical for force transmission between the nucleus and cytoskeleton [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(30): 26743-26753.
- [ 19 ] KETEMA M, WILHELMSSEN K, KUIKMAN I, *et al.* Requirements for the localization of nesprin-3 at the nuclear envelope and its interaction with plectin [J]. *J Cell Sci*, 2007, 120(19): 3384-3394.
- [ 20 ] WORMAN HJ, GUNDERSEN GG. Here come the SUNs: A nucleocytoskeletal missing link [J]. *Trends Cell Biol*, 2006, 16(2): 67-69.
- [ 21 ] ZASTROW MS, FLAHERTY DB, BENIAN GM, *et al.* Nuclear titin interacts with A- and B-type lamins *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Cell Sci*, 2006, 119(2): 239-249.
- [ 22 ] GRANZIER H, LABELLE S. The giant protein titin: A major player in myocardial mechanics, signaling, and disease [J]. *Circ Res*, 2004, 94(3): 284-295.
- [ 23 ] HAQUE F, MAZZEO D, PATEL JT, *et al.* Mammalian SUN protein interaction networks at the inner nuclear membrane and their role in laminopathy disease processes [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(5): 3487-3498.
- [ 24 ] MISLOW JM, HOLASKA JM, KIM MS, *et al.* Nesprin-1 $\alpha$  self-associates and binds directly to emerin and lamin A *in vitro* [J]. *FEBS Lett*, 2002, 525(1): 135-140.
- [ 25 ] HOLASKA JM, KOWALSKI AK, WILSON KL. Emerin caps the pointed end of actin filaments: Evidence for an actin cortical network at the nuclear inner membrane [J]. *PLoS Biol*, 2004, 2(9): E231.
- [ 26 ] LATTANZI G, CENNI V, MARMIROLI S, *et al.* Association of emerin with nuclear and cytoplasmic actin is regulated in differentiating myoblasts [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 303(3): 764-770.
- [ 27 ] PEDERSON T. As functional nuclear actin comes into view, is it globular, filamentous, or both? [J]. *J Cell Biol*, 2008, 180(6): 1061-1064.
- [ 28 ] VREUGDE S, FERRAI C, MILUZIO A, *et al.* Nuclear myosin VI enhances RNA polymerase II-dependent transcription [J]. *Mol Cell*, 2006, 23(5): 749-755.
- [ 29 ] YE J, ZHAO J, HOFFMANNROHRER U, *et al.* Nuclear

- myosin I acts in concert with polymeric actin to drive RNA polymerase I transcription [J]. *Genes Dev*, 2008, 22(3): 322-330.
- [30] PAJEROWSKI J, DAHL K, ZHONG F, *et al.* Physical plasticity of the nucleus in stem cell differentiation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(40): 15619-15624.
- [31] JAIN N, IYER K, KUMAR A, *et al.* Cell geometric constraints induce modular gene-expression patterns via redistribution of HDAC3 regulated by actomyosin contractility [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(28): 11349-11354.
- [32] LI Q, KUMAR A, MAKHIJA E, *et al.* The regulation of dynamic mechanical coupling between actin cytoskeleton and nucleus by matrix geometry [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(3): 961-969.
- [33] CHO S, IRIANTO J, DISCHER D. Mechanosensing by the nucleus: From pathways to scaling relationships [J]. *J Cell Biol*, 2017, 216(2): 305-315.
- [34] KIM D, WIRTZ D. Cytoskeletal tension induces the polarized architecture of the nucleus [J]. *Biomaterials*, 2015, 48: 161-72.
- [35] BUXBOIM A, SWIFT J, IRIANTO J, *et al.* Matrix elasticity regulates lamin-A, C phosphorylation and turnover with feedback to actomyosin [J]. *Curr Biol*, 2014, 24(16): 1909-1917.
- [36] LAMMERDING J, FONG LG, JI JY, *et al.* Lamins A and C but not lamin B1 regulate nuclear mechanics [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(35): 25768-25780.
- [37] LAMMERDING J, SCHULZE PC, TAKAHASHI T, *et al.* Lamin A/C deficiency causes defective nuclear mechanics and mechanotransduction [J]. *J Clin Invest*, 2004, 113(3): 370-378.
- [38] SWIFT J, IVANOVSKA I, BUXBOIM A, *et al.* Nuclear lamin-A scales with tissue stiffness and enhances matrix-directed differentiation [J]. *Science*, 2013, 341(6149): 1240104.
- [39] BURKE B, STEWART C. The nuclear lamins: Flexibility in function [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013, 14(1): 13-24.
- [40] PAJEROWSKI JD, DAHL KN, ZHONG FL, *et al.* Physical plasticity of the nucleus in stem cell differentiation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(40): 15619-15624.
- [41] UHLER C, SHIVASHANKAR GV. Regulation of genome organization and gene expression by nuclear mechanotransduction [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, 18(12): 717-727.
- [42] GOETZE S, MATEOS-LANGERAK J, GIEMAN HJ, *et al.* The three-dimensional structure of human interphase chromosomes is related to the transcriptome map [J]. *Mol Cell Biol*, 2007, 27(12): 4475-4487.
- [43] IYER KV, MAHARANA S, GUPTA S, *et al.* Modeling and experimental methods to probe the link between global transcription and spatial organization of chromosomes [J]. *Plos One*, 2012, 7(10): e46628.
- [44] COOK PR. A model for all genomes: The role of transcription factories [J]. *J Mol Biol*, 2010, 395(1): 1-10.
- [45] MAHARANA S, IYER K, JAIN N, *et al.* Chromosome intermingling-the physical basis of chromosome organization in differentiated cells [J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(11): 5148-5160.
- [46] WANG Y, NAGARAJAN M, UHLER C, *et al.* Orientation and repositioning of chromosomes correlate with cell geometry-dependent gene expression [J]. *Mol Biol Cell*, 2017, 28(14): 1997-2009.
- [47] WANG Y, BOTVINICK E, ZHAO Y, *et al.* Visualizing the mechanical activation of Src [J]. *Nature*, 2005, 434(7036): 1040-1045.
- [48] VARTIAINEN M, GUETTLER S, LARIJANI B, *et al.* Nuclear actin regulates dynamic subcellular localization and activity of the SRF cofactor MAL [J]. *Science*, 2007, 316(5832): 1749-1752.
- [49] DUPONT S, MORSUT L, ARAGONA M, *et al.* Role of YAP/TAZ in mechanotransduction [J]. *Nature*, 2011, 474(7350): 179-183.
- [50] TOTARO A, CASTELLAN M, BATTILANA G, *et al.* YAP/TAZ link cell mechanics to Notch signalling to control epidermal stem cell fate [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15206.
- [51] LE H, GHATAK S, YEUNG C, *et al.* Mechanical regulation of transcription controls polycomb-mediated gene silencing during lineage commitment [J]. *Nat Cell Biol*, 2016, 18(8): 864-875.
- [52] SPEIGHT P, KOFLER M, SZASZI K, *et al.* Context-dependent switch in chemo/mechanotransduction via multi-level crosstalk among cytoskeleton-regulated MRTF and TAZ and TGF $\beta$ -regulated Smad3 [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11642.
- [53] QI Y, YAO Q, HUANG K, *et al.* Nuclear envelope proteins modulate proliferation of vascular smooth muscle cells during cyclic stretch application [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(19): 5293-5298.
- [54] NAKAZAWA N, SATHE A, SHIVASHANKAR G, *et al.* Matrix mechanics controls FHL2 movement to the nucleus to activate p21 expression [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(44): E6813-E6822.
- [55] KAUNAS R, NGUYEN P, USAMI S, *et al.* Cooperative effects of Rho and mechanical stretch on stress fiber organization [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(44): 15895-15900.
- [56] MITRA A, VENKATACHALAPATHY S, RATNA P, *et al.* Cell geometry dictates TNF $\alpha$ -induced genome response [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(20): E3882-E3891.