

细胞力学 2021 年度研究进展

李 宁^{1,2}, 龙 勉^{1,2}

(1. 中国科学院 力学研究所, 北京 100190; 2. 中国科学院大学 工程科学学院, 北京 100049)

摘要:细胞处于复杂的生理力学和物理环境中,前者包括剪切、拉伸、压缩、扭转等,后者则涵盖细胞外基质硬度与拓扑、空间限位、体积受限、渗透压力等,呈现多方式、多模态和多参数的特点。细胞力学重点关注细胞力学性质变化及其亚细胞组元的力学重建,不同力学和物理环境下细胞发育、生长、增殖、分化和凋亡的动力学过程,细胞对作用力的感知、传递、传导和响应机制及其与周围环境的相互作用等。本文综述了 2021 年度细胞力学研究在心血管、骨、免疫、肿瘤、干细胞等方面的主要进展,并涵盖了相关新技术的发展。

关键词: 细胞力学; 力学-生物学耦合; 力学微环境

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2022.04.002

Progress of Cell Biomechanics in 2021

LI Ning^{1,2}, LONG Mian^{1,2}

(1. Institute of Mechanics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China; 2. School of Engineering Sciences, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract: Cells are in complicated mechanical and physical microenvironment *in vivo*. The former mainly includes flow shear, tension, compression or torsion, and the latter covers stiffness and topography of extracellular matrix, spatial location, volume constraint or osmotic pressure, featured with various types, patterns, and parameters of mechanical or physical loading. Cell biomechanics mainly focuses on the alteration of mechanical properties of cells and the mechanical remodeling of subcellular components, the cell development, growth, proliferation, differentiation, and apoptosis under distinct mechanical stimuli, and the cellular sensation, transmission, transduction, and responses to external forces. This review summarized the major progresses in cell biomechanics in 2021, including studies on cardiomyocytes, endothelial cells, osteoblasts, immune cells, cancer cells and stem cells, as well as the related new techniques.

Key words: cell biomechanics; mechano-biological coupling; mechanical microenvironment

细胞处于复杂的生理力学和物理环境中,前者包括剪切、拉伸、压缩、扭转等,后者则涵盖细胞外基质硬度与拓扑、空间限位、体积受限、渗透压力等,呈现多方式、多模态和多参数的特点。细胞力学作为生物力学的重要分支和前沿领域,重点关注

细胞力学性质变化及其亚细胞组元的力学重建,不同力学和物理环境下细胞发育、生长、增殖、分化和凋亡的动力学过程,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的相互作用等,已成为生物力学乃至生物医学工程领域相当活跃的分

支之一。本文从 Web of Science 核心合集数据库中检索获得发表于 2021 年(含在线发表时间)的细胞力学相关论文 4 699 篇,其中我国学者发表(包含参与)的论文为 1 120 篇,占总发表量 23.8%,仅次于美国[见图 1(a)]。尽管发表时间较短,这些论文已获得了较为广泛的关注,篇均被引频次为 3.97,

H 指数(H -index)为 32。其研究对象大多集中于动物细胞,包含心血管、骨、免疫、肿瘤、干细胞等多个研究方向,同时也有部分微生物或植物相关研究[见图 1(b)]。本文主要综述华人学者 2021 年度在细胞力学研究中的典型工作,同时涵盖了相关新技术的发展。

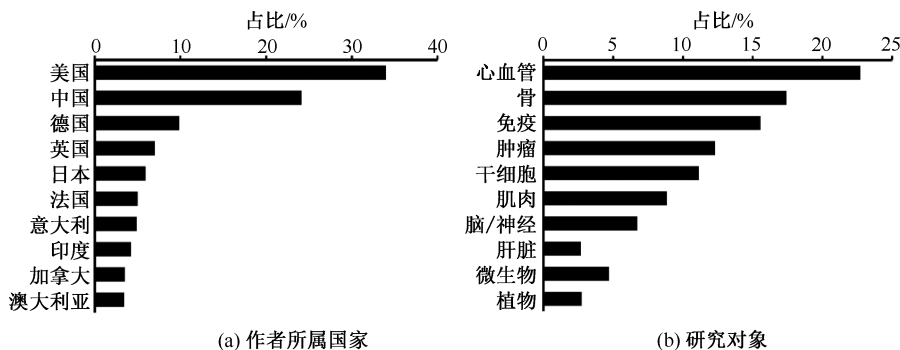


图 1 2021 年细胞力学研究数据分布

Fig. 1 Distributions of research data in cell biomechanics in 2021 (a) Authors' countries, (b) Research objects

1 细胞力学的新进展

1.1 心血管生物力学

心脏跳动过程中心肌细胞可感受力学刺激进行自我调节,改变心输出量以适应心脏周期中的血液动力学变化。Jiang 等^[1]探究了力敏感离子通道 Piezo1 在调控心脏力学-化学转导中的作用,发现拉伸可诱导心肌细胞 Piezo1 打开,增强钙内流并促进活性氧信号的产生,形成正反馈增加心肌细胞的收缩强度。

血流剪切与动脉粥样硬化的发生发展密切相关。冠状动脉分支处的扰流可促进血管钙化,增加动脉粥样硬化的发病概率^[2]。而在非分支处,层流可上调血管内皮细胞内 Krüppel 样因子 2 的表达,抑制血管钙化。Zhao 等^[3]进一步探讨了脱嘌呤/脱嘧啶核酸内切酶-1 (apurinic/aprimidinic endonuclease1, APEX1) 作为流体剪切力响应分子、在扰流诱导的内皮细胞炎症反应及动脉粥样硬化发生中作用,分析了层流和扰流作用于血管内皮细胞后的基因表达谱,与药物基因组学数据库中小分子化合物处理细胞后的表达谱进行相似性分析,筛选到与扰流作用相似的天然黄酮类化合物牡荆素,并揭示了其靶标分子 APEX1 的促炎和促动脉粥样硬化作用。

肝血窦内皮细胞是肝内特化的血管内皮细胞,

对肝脏的稳态维持具有重要作用,而流体剪切等力学因素可调控肝血窦内皮细胞的表型和功能。部分肝切除后,流体剪切的变化可激活 Notch 通路,抑制去乙酰化酶 1 的激活,促进肝血窦内皮细胞衰老并妨碍肝再生^[4]。

1.2 骨生物力学

力学因素与成骨细胞的分化与激活密切相关。类骨质硬度(30~40 kPa)或更高硬度的水凝胶可诱导间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)的成骨向分化。而在较软(3 kPa)的水凝胶上则可通过增加整合素配体的间距,增加肌球蛋白介导的细胞牵引力,募集额外的整合素,激活 Yes 关联蛋白(Yes-associated protein, YAP)介导的力学信号转导,促进软胶上 MSC 的成骨分化^[5]。低强度脉冲超声可通过力敏感通道 Piezo1 将超声诱导的力学信号转化为胞内钙响应,增加细胞核周围肌动蛋白纤维的聚合,促进成骨细胞 MC3T3-E1 的迁移和增殖^[6]。

力学加载可促进软骨细胞增殖。Qin 等^[7]通过多孔弹性聚二甲基硅氧烷表面固定仿生多肽修饰的金纳米管,构建了整合三维细胞培养、力学加载和电化学监测的可拉伸多功能平台。研究结果显示,力学加载可在数秒内迅速诱导软骨细胞激活一氧化氮信号通路,实现了胞内力学转导的实时监测和分析。

1.3 力学免疫学

力学因素对免疫应答具有重要的调控作用。巨噬细胞可在机体组织中巡回迁移监视并清除病原体,在此过程中通过 Piezo1 等力敏感受体感受力学微环境的变化。Geng 等^[8]揭示了 Piezo1 介导的力学转导信号对于 Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4) 诱导的天然免疫应答的调控作用,发现在细菌感染时,巨噬细胞表面 Piezo1 会和 TLR4 形成复合体,调控肌动蛋白重组,并提高巨噬细胞的吞噬和细菌清除能力。同时,力学因素亦可影响免疫细胞的发育和成熟,微重力可抑制巨噬细胞分化,降低巨噬细胞数量和功能极化,并诱导其代谢重编程^[9]。

力学微环境可调控细菌与宿主细胞的相互作用。Liu 等^[10]探索了基质硬度对细菌入侵宿主细胞的时空调控规律,发现在较软的基底上,细菌易于诱发局部严重感染和细胞凋亡;而在较硬的基底上,通常诱发弥散性感染和侧向传播。细菌倾向于感染细胞片层中相对高牵引力区域的细胞,且在细菌入侵后细胞牵引力会显著降低,表明细菌入侵宿主细胞的过程与细胞牵引力、细胞骨架等具有特定关联性。

新型冠状病毒肺炎暴发以来,新冠病毒入侵宿主细胞的机制已成研究热点。Hu 等^[11]揭示了宿主细胞膜弯曲产生的张力在新冠病毒颗粒入侵宿主细胞过程中的作用,发现外力可诱导刺突蛋白受体结合结构域的构象打开和转动,延长刺突蛋白与血管紧张素转化酶 2 受体结合的键寿命,加速刺突蛋白 S1/S2 结构域的解离并促进病毒入侵。基于上述发现,该研究提出了一种新的基于锁定刺突蛋白 S1 与 S2 结构域来中和新冠病毒的抗体设计策略,可为当前新发的高致病性新冠突变毒株提供可能的有效阻断策略。

为提高嵌合抗原受体-T 细胞 (chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T) 免疫疗法的特异性,Wu 等^[12]将超声波与 CAR-T 细胞疗法相结合,通过热休克蛋白启动控制 CAR 蛋白的表达。将重新设计的 CAR-T 细胞注射到小鼠的肿瘤中,并通过聚焦超声束使肿瘤适度升温,激活 CAR-T 细胞,只有暴露于超声波的肿瘤受到攻击,其他组织则不受影响,可显著降低 CAR-T 疗法靶向非肿瘤的毒副作用。

1.4 肿瘤生物力学

肿瘤发展过程中,肿瘤微环境中基质硬度的增加可上调肿瘤细胞的增殖、迁移,降低肿瘤细胞对化疗药物的敏感性,并促进血管生成。Lü 等^[13]将具有不同赖氨酸氧化酶表达水平的人乳腺癌细胞接种到裸鼠皮下形成肿瘤,获取了具有不同硬度的三维去细胞的胞外基质支架,发现接种在最高硬度支架上的乳腺癌细胞具有最强的抗药性,显示了力学微环境对肿瘤细胞的调控作用。非肌肉肌球蛋白 II (non-muscle myosin II, NMII) 的两种亚型 A 和 B 在乳腺癌细胞对基质硬度的感知中发挥了不同的作用,其中 NMIIA 参与了细胞前沿的伪足形成及肌动蛋白聚合,NMII B 则被招募到细胞核周围参与牵引力的形成和极性分布,二者均呈现基质硬度依赖的特征^[14]。Guo 等^[15]构建了皮下肝癌模型以及体外的血管生成模型,发现硬基底可通过 YAP 介导的力学转导促进内皮顶端细胞的形成。因此,降低肿瘤微环境的基质硬度可能有助于肿瘤治疗。Zhong 等^[16]研发了可被活性氧激活、释放胶原酶的纳米药物,可降低肿瘤微环境硬度,减少肿瘤细胞内的力学转导,抑制肿瘤生长并提高化学药物的疗效。

然而,由于肿瘤的多样性和异质性,部分研究亦发现了基质硬度的负调控现象。Ng 等^[17]研究发现,5-氟尿嘧啶化疗可富集 CD133 阳性、血小板反应蛋白 2 缺失的肝脏肿瘤干细胞,诱导细胞外基质的重组,降低局部肿瘤微环境硬度,促进肿瘤转移。Bao 等^[18]探究了基质硬度对神经母细胞瘤血管生成的影响,在临床样本中发现神经母细胞瘤的组织硬度与血管长度呈负调控关系。在体外实验中,30 kPa 的硬基底可抑制神经母细胞瘤细胞中的 YAP 入核,降低血管内皮生长因子的分泌,抑制血管生成。

肿瘤细胞自身的力学性质与其恶性程度及免疫逃逸能力密切相关。Ye 等^[19]采用原子力显微镜建立了人乳腺癌细胞衍生的胞外纳米囊泡力学特性与肿瘤恶性程度之间的关系,发现囊泡刚度随着肿瘤恶性程度的增加而增加,弯曲模量则随着肿瘤恶性程度的增加而降低。Chen 等^[20]研发了靶向低硬度乳腺癌干细胞的纳米颗粒,利用细胞硬度特异性递送药物并消除肿瘤干细胞,显示了力学医学 (mechanomedicine) 在癌症治疗中的重要作用。

Liu 等^[21]提出了细胞柔软性介导肿瘤免疫逃逸的新机制,发现在较软的肿瘤再生细胞中肌动蛋白较少,通过减小肌球蛋白重链 9 作用在穿孔素上的收缩力从而阻碍穿孔素成孔,使较软的肿瘤再生细胞难以被 T 细胞杀死,为恶性肿瘤免疫逃逸提供了一种解释。Lei 等^[22]则进一步发现,使用抗胆固醇药物提高肿瘤细胞硬度,可促进肿瘤的免疫治疗。

1.5 干细胞生物力学

基质硬度、拓扑等力学因素对于干细胞的干性维持与分化具有重要调控作用^[23]。Zhao 等^[24]探索了基质硬度调控小鼠胚胎干细胞分化的分子机制,发现相对于软基底,硬基底可促使 DNA 甲基转移酶的入核,诱导干性基因 Nanog 的甲基化并抑制其表达,促进胚胎干细胞的分化。Luo 等^[25]探究了基质硬度和拓扑在调控胚胎干细胞肝向分化中的耦合作用,发现基质硬度是调控肝向分化的决定因素,硬基底可促进胚胎干细胞的干

性维持和内胚层分化,而软基底则有利于前体细胞分化和类肝细胞成熟。基底拓扑可协助胚胎干细胞的肝向分化,方柱形、六边形及平面拓扑分别有助于干性维持、内胚层分化及类肝细胞成熟,故从生物力学角度可为体外诱导胚胎干细胞的肝向分化提供有效策略。

MSC 暴露在硬基底上足够长的时间 (~10 d) 会导致 YAP/TAZ 在核中积累,并保留下来影响长期的细胞命运,这一现象被称为“力学记忆”。Zhang 等^[26]通过引入整合素受体和钙黏素受体的力学拮抗效应,部分逆转了 MSC 的力学记忆。在硬基底上 YAP 会在 MSC 细胞核内累积,而转到软基底后,在基底上锚定的 HAVDI 多肽与 MSC 表面的 N-钙黏素受体结合,引起细胞骨架应力卸载,从而恢复了核的弹性变形,导致核孔收缩、YAP 入核速率下降,最终导致 YAP 核质比显著降低,从而产生了干细胞分化的逆转现象(见图 2),提示力学效应可为调控 MSC 的力学感知和干性逆转过程提供新途径。

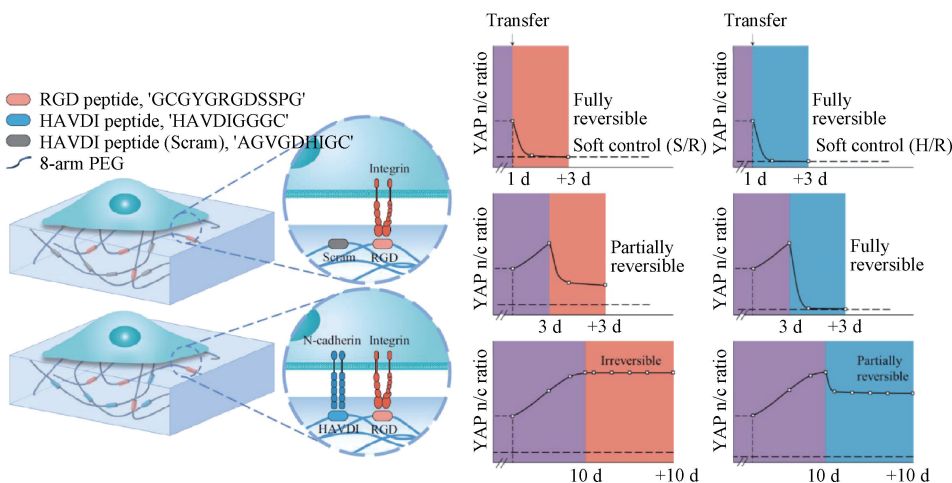


图 2 N-钙黏素配体部分逆转力学记忆^[26]

Fig. 2 Partially reversed mechanical memory by N-cadherin ligation^[26]

1.6 细胞力学的其他研究

除针对上述典型的细胞类型和行为外,细胞力学其他方面的进展也令人鼓舞。例如:活细胞是一种具有极好力学性质的复杂软材料,其黏弹性响应表现出统一的标度率响应特征。Hang 等^[27]提出了一个多级细胞结构力学模型,解释了细胞膜、细胞质和细胞骨架的基本结构力学响应。该模型能够自然地再现细胞流变行为的标度率响应特性,以及

细胞的应力硬化现象,模拟结果可与不同类型、不同状态的活细胞实验数据相吻合,表明细胞的标度率特性主要取决于其统一的结构特征,而不是具体的分子特性。

为拓展对细胞力学感知与黏附斑成熟过程的理解,同时也为相分离过程赋予新的细胞生物学功能,Wang 等^[28]将液-液相分离的概念引入到黏附斑的动态调控过程中,揭示了蛋白通过相分离调控黏

附斑动态成熟、力学信号转导以及细胞趋硬性迁移等过程。力学信号可活化并打开纽蛋白的自抑制构象,促进 LIM 结构域蛋白 1 在黏附斑富集并发生相分离,进而选择性地募集晚期黏附斑蛋白,延长黏附斑寿命,增加细胞对基质施加的牵引力,并促进细胞的趋硬性运动。

此外,在植物细胞的研究中,Zhou 等^[29]利用微流控芯片装置,模拟体内花粉管生长的力学特性,发现拟南芥的花粉管在雌蕊组织中进行穿透性生长时,通过细胞表面受体激酶 Buddha's Paper Seal 1 (BUPS1) 来感知并响应周围压力变化,并维持细胞的完整性。同时 BUPS1 的力学转导可促进胞吐,加速 BUPS1 配体的分泌,从而放大花粉管中的力学信号促进细胞壁硬化,从而揭示了一个基于膜受体的力学转导系统,可帮助细胞在侵入或穿刺生长过程中应对物理压力。

2 细胞力学的新技术

2.1 显微成像与力学联用技术

显微成像技术的发展为未来细胞力学研究提供了有力工具。Wu 等^[30]研发了数字自适应光学迭代层析成像技术,可实现长时间、毫秒级、低光毒性的高速活体成像,为揭示哺乳动物活体细胞间和细胞内的相互作用提供了全新路径。借助该技术研究人员观测了中性粒细胞在活体小鼠肝脏血管内募集时迁移体(migrasome)的生成与变化,并在对斑马鱼活体连续高速长时间观测中,发现了肿瘤细胞通过囊泡和丝状伪足主动适应环境的新现象。

原子力显微镜、光镊等方法的优化可进一步提高细胞力学研究中的施力、测力精度。Li 等^[31]建立了原子力显微镜与荧光显微镜联用的平台,可在单细胞和群体细胞水平精确施加纳米力学刺激,通过双色荧光信号监测力作用下单细胞内自噬体形成、降解并向相邻的接触或非接触细胞传导的动力学过程[见图 3(a)]。为实现光镊技术中低折射率颗粒的光学捕获,Shan 等^[32]发现在纳米颗粒中掺杂镧系元素,能够通过离子共振提高低折射率纳米颗粒的光阱刚度,可为细胞内光学操控低折射率的细胞器和考查细胞器间的相互作用提供新方法。

为了进一步提升牵引力显微镜(traction force microscopy, TFM)观测的时空精度,Barbieri 等^[33]使

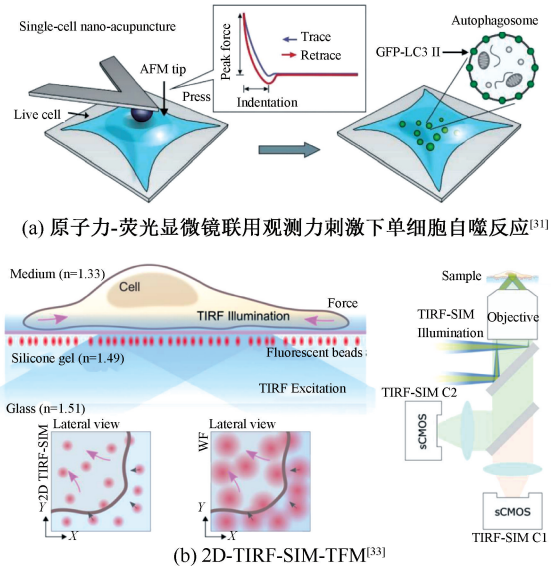


图3 细胞力学新技术

Fig. 3 New techniques in cell biomechanics (a) Nanomechanical induction of single-cell autophagic response with atomic force microscope/epifluorescent microscope platform^[31], (b) 2D-TIRF-SIM-TFM^[33]

用全反射结构光超分辨显微镜(total internal reflection fluorescence-structured illumination microscopy, TIRF-SIM)和TFM相结合的方式,开发出2D-TIRF-SIM-TFM显微成像方法[见图3(b)],可利用粒子图像测速算法取代传统的单颗粒追踪算法,分析更密集的荧光微球探针的位移,有效探测几十纳米尺度、亚秒量级和皮牛大小的微观力学互作,并解析了原代鲑鱼角质细胞迁徙过程中的类旋涡状动态互作。Liu 等^[34]发展了一种基于单层荧光颗粒的TFM方法,采用单层荧光颗粒追踪细胞引起的基底的三维形变,将二阶形函数与反向组合的高斯牛顿算法引入到数字体积相关算法中,提高了计算的准确度、精度和计算速度,实现了对细胞有丝分裂过程中卵巢颗粒细胞与细胞外基质之间的三维牵引力的快速定量测量,并揭示了微管在细胞分裂过程中调控牵引力变化的关键作用。

2.2 新生物材料、新力学探针

生物材料的发展使得细胞力学的研究更加丰富。Liu 等^[35]通过静电纺丝技术制备了力学性质类似于胶原蛋白的压电纳米纤维,基于干细胞与纤维之间的动态力学互作,借助细胞迁移时的牵引力引起压电纤维的机械形变并产生压电电反作用

于细胞,实现了按需电刺激,促进了间充质干细胞的神经元样分化。Zhang 等^[36]设计了长度可调的光响应配体系绳,通过光响应蛋白 pdDronpa 在单体和二聚体间的切换可逆地调节系绳长度,可在不改变生化条件的情况下通过特定波长的光照调节干细胞对基底的力学感知,以达到操纵光照调控干细胞黏附、铺展和分化的目的。Yang 等^[37]构建了具有交联与解交联状态可逆的动态水凝胶用于 3D 细胞培养,并揭示了微观细胞行为与水凝胶网络中分子水平结合动力学之间的相关性。给定相似的平衡结合常数时,具有大解离速率常数的动态交联水凝胶能够实现细胞力诱导的网络重组,促进间充质干细胞的快速星状扩散、组装、力学传感和分化。

分子力学探针的发展,为从分子水平上监测细胞的力学传递提供了可能。为实现大于 20 pN 力的可逆测量, Li 等^[38]开发了一种可逆的剪切模式 DNA 发卡结构力学探针,其双链的耐受力阈值可通过改变发卡的力学结构而进行大范围的调节,实现了在单分子水平上对活细胞膜受体传递的 4~60 pN 范围内力学信号的长时间追踪和幅值区分。利用该方法发现,细胞迁移过程中存在一类量少、但力学信号更强的整合素受体蛋白团簇,可作为“力学热点”维持黏附斑结构、促进黏附斑成熟。Qu 等^[39]设计了具有变构效应的双核手性探针,在偏振光下手性探针的光学力矩可产生高达 10 nN 的机械力,并作用于与探针结合的细胞骨架,可激活干细胞内神经元特定基因的高效表达,加速神经元细胞的分化成熟,为神经退行性疾病的治疗提供了新策略。

3 总结与展望

2021 年度细胞力学研究成果丰硕,揭示了力学因素在动脉粥样硬化、细菌/病毒入侵宿主细胞、肿瘤细胞的免疫逃逸、干细胞分化等重要生物、医学问题中的调控机制,分析了力学记忆、相分离、标度率响应等新概念在细胞力学中的应用,并进一步提升了细胞力学研究中施力、测力的精度,以及细胞、活体成像的时空分辨率。随着超分辨成像、空间转录组学及人工智能等技术的发展,分子、亚细胞、细胞、组织层次的力学-化学-生物学耦合研究将更加精细化、量化,针对特定生物学问题的跨尺度整合研究将愈加重要。未来细胞力学研究可关注疾

病发展过程中多种力学因素的耦合作用、力学微环境与细胞空间异质性的关系,以及通过调控力学因素发现治疗相关疾病的新分子靶点和新药物设计策略等方面。

参考文献:

- [1] JIANG F, YIN K, WU K, *et al.* The mechanosensitive Piezo1 channel mediates heart mechano-chemo transduction [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 869.
- [2] HUANG J, PU Y, ZHANG H, *et al.* KLF2 mediates the suppressive effect of laminar flow on vascular calcification by inhibiting endothelial BMP/SMAD1/5 signaling [J]. *Circ Res*, 2021, 129(4): E87-E100.
- [3] ZHAO CR, YANG FF, CUI Q, *et al.* Vitexin inhibits APEX1 to counteract the flow-induced endothelial inflammation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(48): e2115158118.
- [4] DUAN JL, RUAN B, SONG P, *et al.* Shear stress-induced cellular senescence blunts liver regeneration through Notch-sirtuin 1-P21/P16 axis [J]. *Hepatology*, 2022, 75(3): 584-599.
- [5] ZHANG M, SUN Q, LIU Y, *et al.* Controllable ligand spacing stimulates cellular mechanotransduction and promotes stem cell osteogenic differentiation on soft hydrogels [J]. *Biomaterials*, 2021, 268: 120543.
- [6] ZHANG G, LI X, WU L, *et al.* Piezo1 channel activation in response to mechanobiological acoustic radiation force in osteoblastic cells [J]. *Bone Res*, 2021, 9(1): 16.
- [7] QIN Y, HU XB, FAN WT, *et al.* J. A stretchable scaffold with electrochemical sensing for 3D culture, mechanical loading, and real-time monitoring of cells [J]. *Adv Sci*, 2021, 8(13): 2003738.
- [8] GENG J, SHI Y, ZHANG J, *et al.* TLR4 signalling via Piezo1 engages and enhances the macrophage mediated host response during bacterial infection [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3519.
- [9] SHI L, TIAN H, WANG P, *et al.* Spaceflight and simulated microgravity suppresses macrophage development via altered RAS/ERK/NF kappa B and metabolic pathways [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(6): 1489-1502.
- [10] LIU X, ZHU K, DUAN X, *et al.* Extracellular matrix stiffness modulates host-bacteria interactions and antibiotic therapy of bacterial internalization [J]. *Biomaterials*, 2021, 277: 121098.
- [11] HU W, ZHANG Y, FEI P, *et al.* Mechanical activation of spike fosters SARS-CoV-2 viral infection [J]. *Cell Res*, 31(10): 1047-1060.
- [12] WU Y, LIU Y, HUANG Z, *et al.* Control of the activity of CAR-T cells within tumours via focused ultrasound [J]. *Nat Biomed Eng*, 2021, 5(11): 1336-1347.
- [13] LÜ Y, WANG H, LI G, *et al.* Three-dimensional

- decellularized tumor extracellular matrices with different stiffness as bioengineered tumor scaffolds [J]. *Bioact Mater*, 2021, 6(9): 2767-2782.
- [14] PENG Y, CHEN Z, HE Y, *et al.* Non-muscle myosin II isoforms orchestrate substrate stiffness sensing to promote cancer cell contractility and migration [J]. *Cancer Lett*, 2022, 524: 245-258.
- [15] GUO Y, MEI F, HUANG Y, *et al.* Matrix stiffness modulates tip cell formation through the p-PXN-Rac1-YAP signaling axis [J]. *Bioact Mater*, 2022, 7: 364-376.
- [16] ZHONG Y, ZHANG J, ZHANG J, *et al.* Tumor microenvironment-activatable nanoenzymes for mechanical remodeling of extracellular matrix and enhanced tumor chemotherapy [J]. *Adv Funct Mater*, 2021, 31(3): 2007544.
- [17] NG KY, SHEA OT, WONG TL, *et al.* Chemotherapy-enriched THBS2-deficient cancer stem cells drive hepatocarcinogenesis through matrix softness induced histone H3 modifications [J]. *Adv Sci*, 2021, 8(5): 2002483.
- [18] BAO M, CHEN Y, LIU JT, *et al.* Extracellular matrix stiffness controls VEGF(165) secretion and neuroblastoma angiogenesis via the YAP/RUNX2/SRSF1 axis [J]. *Angiogenesis*, 2022, 25(1): 71-86.
- [19] YE S, LI W, WANG H, *et al.* Quantitative nanomechanical analysis of small extracellular vesicles for tumor malignancy indication [J]. *Adv Sci*, 2021, 8(18): 2100825.
- [20] CHEN X, FAN Y, SUN J, *et al.* Nanoparticle-mediated specific elimination of soft cancer stem cells by targeting low cell stiffness [J]. *Acta Biomater*, 2021, 135: 493-505.
- [21] LIU Y, ZHANG T, ZHANG H, *et al.* Cell softness prevents cytolytic T-cell killing of tumor-repopulating cells [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(2): 476-488.
- [22] LEI K, KURUM A, KAYNAK M, *et al.* Cancer-cell stiffening via cholesterol depletion enhances adoptive T-cell immunotherapy [J]. *Nat Biomed Eng*, 2021, 5(12): 1411-1425.
- [23] LÜ DY, LUO CH, ZHANG C, *et al.* Differential regulation of morphology and stemness of mouse embryonic stem cells by substrate stiffness and topography [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(13): 3945-3955.
- [24] ZHAO XB, CHEN YP, TAN M, *et al.* Extracellular matrix stiffness regulates DNA methylation by PKC alpha-dependent nuclear transport of DNMT3L [J]. *Adv Healthc Mater*, 2021, 10(16): 2100821.
- [25] LUO CH, LU DY, ZHENG L, *et al.* Hepatic differentiation of human embryonic stem cells by coupling substrate stiffness and microtopography [J]. *Biomater Sci*, 2021, 9(10): 3776-3790.
- [26] ZHANG C, ZHU H, REN X, *et al.* Mechanics-driven nuclear localization of YAP can be reversed by N-cadherin ligation in mesenchymal stem cells [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6229.
- [27] HANG JT, KANG Y, XU GK, *et al.* A hierarchical cellular structural model to unravel the universal power-law rheological behavior of living cells [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6067.
- [28] WANG Y, ZHANG C, YANG W, *et al.* LIMD1 phase separation contributes to cellular mechanics and durotaxis by regulating focal adhesion dynamics in response to force [J]. *Dev Cell*, 2021, 56(9): 1313-1325.
- [29] ZHOU X, LU J, ZHANG Y, *et al.* Membrane receptor-mediated mechano-transduction maintains cell integrity during pollen tube growth within the pistil [J]. *Dev Cell*, 2021, 56(7): 1030-1042.
- [30] WU J, LU Z, JIANG D, *et al.* Iterative tomography with digital adaptive optics permits hour-long intravital observation of 3D subcellular dynamics at millisecond scale [J]. *Cell*, 2021, 184(12): 3318-3322.
- [31] LI B, WEI Y, LI Q, *et al.* Nanomechanical induction of autophagy-related fluorescence in single cells with atomic force microscopy [J]. *Adv Sci*, 2021, 8(24): 2102989.
- [32] SHAN X, WANG F, WANG D, *et al.* Optical tweezers beyond refractive index mismatch using highly doped upconversion nanoparticles [J]. *Nat Nanotechnol*, 2021, 16(5): 531-537.
- [33] BARBIERI L, COLIN-YORK H, KOROBCEVSKAYA K, *et al.* Two-dimensional TIRF-SIM-traction force microscopy (2D TIRF-SIM-TFM) [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2169.
- [34] LIU Y, WANG J, SU Y, *et al.* Quantifying 3D cell-matrix interactions during mitosis and the effect of anticancer drugs on the interactions [J]. *Nano Res*, 2021, 14(11): 4163-4172.
- [35] LIU Z, CAI M, ZHANG X, *et al.* Cell-traction-triggered on-demand electrical stimulation for neuron-like differentiation [J]. *Adv Mater*, 2021, 33(51): 2106317.
- [36] ZHANG J, WONG SHD, WU X, *et al.* Engineering photoresponsive ligand tethers for mechanical regulation of stem cells [J]. *Adv Mater*, 2021, 33(48): 2105765.
- [37] YANG B, WEI K, LOEBEL C, *et al.* Enhanced mechanosensing of cells in synthetic 3D matrix with controlled biophysical dynamics [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3514.
- [38] LI H, ZHANG C, HU Y, *et al.* A reversible shearing DNA probe for visualizing mechanically strong receptors in living cells [J]. *Nat Cell Biol*, 2021, 23(6): 642-651.
- [39] QU A, SUN M, KIM JY, *et al.* Stimulation of neural stem cell differentiation by circularly polarized light transduced by chiral nanoassemblies [J]. *Nat Biomed Eng*, 2021, 5(1): 103-113.