

# 生物力学：称称分子的“肌肉”

## 新工具有助揭示引导细胞过程的力

在显微镜下,细胞通常处于静止状态,但实际上它们是动态结构。细胞在挤压、拉伸、弯曲以及穿越周围环境时会产生力。这些力非常小,可能只有一只曲别针重量的十亿分之一。但它们却有深刻的生物学影响。在快速生长的胚胎中,这种变化的力能改变细胞发育进程,“告诉”它们何时停止分化以及开始转化。

早在一个世纪前,这种物理力影响细胞功能的概念就已经被提出。当时,苏格兰科学家D'Arcy Thompson指出,“细胞和组织、外壳和骨骼、叶片和花,是物质的诸多部分,它们遵循物理学定律,其原则是移动、锻造和均一。”

Thompson的理论框架为大量生物力学研究铺平了道路。“生物力学是一个非常古老的领域,人们已经忽略了很长时间。”德国马普学会生物化学所细胞力学专家Carsten Grashoff说。部分原因是,研究人员缺乏测量分子力的工具。

现在,科学家已经能用显微镜描绘皮肤细胞随着创口愈合“匍匐前进”的图像。当然,障碍依然存在,科学家仍在努力区分细胞力和随机生物学噪音,而且他们也难以在活体的复杂内部环境中研究相关过程。但通过将生物力学工具和其他基因及生物化学方法相结合,科学家也开始了解这些力是如何被转化为功能的。

“生命过程不仅是一个生物化学信号通路。”美国斯坦福大学力学工程师Beth Pruitt说,“当你打开一个蛋白质时,你可能要打开或关闭一个结合位点,而翻转开关以选择哪个进程的是一个细胞。”

### 获得牵引力

细胞与周围环境的相互作用,很大程度上依靠镶嵌在细胞膜上的蛋白质。一些蛋白质在被流动的液体“挤压”时会产生响应,例如血管中发生的作用过程,还有一些蛋白质当细胞受到邻居挤压或其他蛋白质接近时会释放张力相关信号。

上世纪90年代,科学家开发出一种名叫牵引力显微镜(TFM)的工具。TFM成为首个能定量测量这些力的工具。例如,1999年,当时供职于马萨诸塞大学医学院的Yu-Li Wang和波士顿大学的Micah Dembo就曾将纤维母细胞置于凝胶材料中,并嵌入了荧光球。

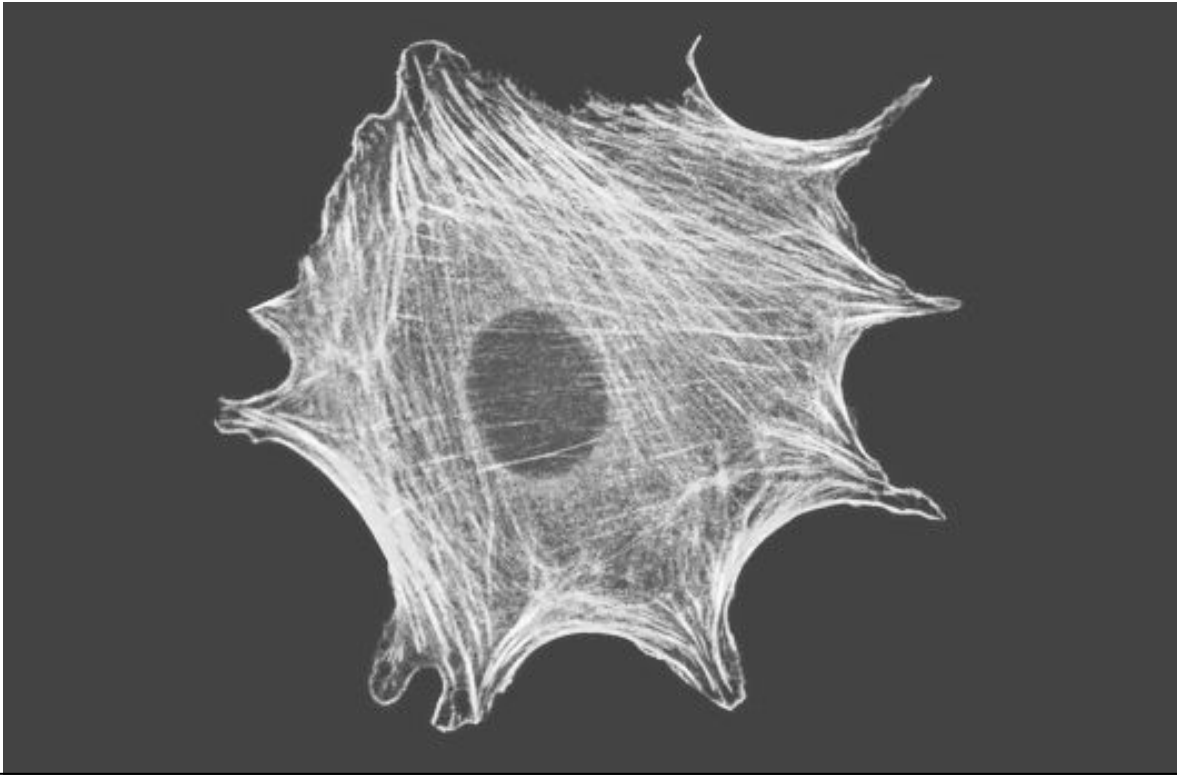
然后,研究人员使用TFM通过测量小球发生的位移,推断出了细胞产生的力。“这就像是一杆弹簧秤。”德国弗里德里希·亚历山大·埃朗根·纽伦堡大学生物物理学家Ben Fabry说,“当你将重量施加到一个弹簧上,并测量其形变,如果知晓弹簧的刚度有多大,你就能判断这个外力有多大。”

目前,TFM已经成为研究单个细胞和组织状细胞的标准方法。马里兰州心脏、肺部和血液国立研究所的Clare Waterman就曾使用TFM研究细胞移动,这一过程的力在一定程度上是由被称为黏着斑的细胞结构所施加的。当它们要停靠在周围的细胞外基质(ECM)时,便会施加作用力。

Waterman团队还开发出新方法,以增加小

“该领域正在揭示在组织最终形成时发挥大作用的机械力。”

科学家正试着描绘细胞间的作用力。  
图片来源:Carsten Grashoff



球的数量,从而在TFM实验中成像,产生超高分辨率图像。“我们在每个黏着斑下设置了50个标记。”她说。这使得其研究组能揭示黏着斑产生的力如何触发分子事件,以整合分子运动。

当然,细胞运动产生的多维移动比一维的弹簧秤更复杂。即便现代计算方法已经让TFM技术更易使用,但最初它仍需要强大的超级计算机解释数据。

即便如此,该技术还存在许多潜在错误源。“如果有一个细胞向相反方向拉伸,那它就看上去基本没有变形。”Waterman说,“当小球的运动超出细胞边界时也难以处理。”

其他团队也在将TFM技术延伸到三维领域,以便更好地反映生物现实。例如,Fabry及其同事使用凝胶制成的胶原蛋白,构建了追踪细胞力的3D模型。该团队能探测到乳腺癌细胞的形状、产生的力量以及运动的速度和方向。

此外,为了突破计算负担,普林斯顿大学生物医学工程师Celeste Nelson满足于其器官发育研究的低分辨率数据。“我们更关心找到贯穿数万细胞整体的力的量级相对差异。”她说。

### 更多新工具

作为一个更简单的选择项,一些研究人员选择使用更小的高分子聚合物探针。这种设备能直接读出细胞力。该工具由波士顿大学生物工程师Christopher Chen及同事开发,包含一种名为PDMS的弹性材料,其上有一排灵活的柱状物,就像牙刷的刷毛。

这些纳米柱上覆盖着ECM蛋白质,以便细胞附着。“它们有点像迷你弹簧。”Chen的前博

士后Jianping Fu说,“通过测量弯曲,人们能鉴别和测定施加在每个柱上的外力。”

微柱阵列数据能更简单地解释TFM实验的数据,而且所需的计算分析也更少。设备本身也易于制造,并与荧光显微镜兼容。但这些阵列也会在细胞及其基质之间施加一个相互作用的特殊模式。而且,这一模式还受到柱子的排列及尺寸影响。

研究人员还能通过改变微柱的排列,定做培养基表面。更短、更粗的柱子通常更僵硬且不易弯曲。柱子的此类变化能触发细胞支架产生相当大的变化——该蛋白质网络形成了细胞的物理基础,并有助于其传导和响应外力。反过来说,这也能影响细胞的增殖、运动和成熟。

其他研究人员则使用分子传感器测量细胞力。这些设备能产生荧光信号响应拉力的小规模变化。此类传感器主要基于荧光共振能量转移(FRET)——当一个荧光分子或荧光团的物理位置接近另一个时会相互激发。Grashoff与同事曾开发出一个基于FRET的拉力传感器。

还有团队使用不需要硬塞进蛋白质的传感器测量细胞外力。埃默里大学生物物理学家Khalid Salaita团队就开发出数个此类探针,其一端固定在玻璃载片等固体表面,另一端则是一个生物分子,能绑定目标细胞表面蛋白。

### 积极力量

科学家能测量细胞内的作用力本身就值得欢欣鼓舞。这些洞察结果将产生有价值的临床效益。Salaita认为,测量单个细胞力的实验将有助于科学家鉴别那些能直接干预肿瘤发展的药

物的安全性。

“移动和入侵肿瘤细胞是致死性的,如果你既能关闭相关过程,而且药物又没有细胞毒素,那可能是更精确的工具。”Salaita说。

但也有很多生物学问题需要在组织或器官层面进行探索。“你无法利用分离的细胞预测组织。”Nelson说,“细胞间的连接似乎对组织内力的产生和传输十分重要。”

在许多实验中,Nelson使用人造上皮组织研究了与器官形成有关的力。也有团队使用干细胞分化成特定组织,例如Pruitt利用干细胞衍生的心肌细胞研究心脏病的生物力学效应。

Nelson希望科学家最终能探索出Thompson百年假设的影响。“我认为,总体而言,该领域正揭示在组织最终形成时发挥大作用的机械力。”她说。

但科学家仍需要更多工具。大部分力值测量实验旷日持久,这就限制了其应用价值,例如,药物筛选就需要平行分析大量细胞。Fabry的团队则正在开发自动化和加速TFM实验的方法。“我们希望在同一个3D模型中同时测量数万细胞的响应。”他说。

此外,在活体中测量细胞力也是一大挑战。FRET传感器提供了一种解决方案,而加州大学圣塔芭芭拉分校机械工程师Otger Camps及同事,近期设计出另一种设备。该团队向活体中注射带有荧光颗粒的油滴,这些油滴经过蛋白质修饰能绑定到细胞表面。通过测量油滴的形变,研究人员能判断细胞间的作用力。

也许最根本的是,需要一种实验技术帮助科学家更精确地操纵力响应分子。“这将有助于我们直接回答许多问题。”Nelson说。(唐一尘编译)

## 科学线人

全球科技政策新闻与解析

### 特朗普削减科学预算 殃及支持者



红鲷鱼受到墨西哥湾商业和娱乐业捕鱼者的喜爱。  
图片来源:Ty Wright/Bloomberg/Getty

在过度捕捞的墨西哥湾海域,红鲷鱼的数量却正在明显回升。在上世纪八九十年代,过度捕鱼导致红鲷鱼数量严重减少,此后美国政府的严格法律已经帮助该物种数量重新恢复。现在,这种鱼类面临一个新挑战:共和党总统唐纳德·特朗普希望到2018年将政府民间机构的资助削减约500亿美元。

特朗普的计划将停止密西西比海洋拨款项目,该项目监管一项1200万美元的红鲷鱼群研究。相关发现旨在指导未来管理决策,保护共和党占统治地位的墨西哥湾各州每年可达数十亿美元的渔业。现在,这项研究的命运却前途未卜,此外还有很多其他政府科学项目,其中很多项目涉及把特朗普送入白宫办公室的选举人的利益。

《自然》分析发现,2014年,约有350亿美元(或联邦研究经费的1/3)流入到在最近一次总统选举中支持共和党的州。华盛顿特区智库布鲁金斯学会高级政策分析师Mark Muro说,经济学家记录了这种政府投资如何支撑地方经济,“很多小社区失去更多”。

一些联邦机构有意将资金拨给精英研究机构以外的领域。国家科学基金会在其60亿美元的研究预算中拿出1.6亿美元作为一些州高校的经费。这些州通常收到的联邦机构普通资助渠道的经费会少于0.75%。近年来,该项目在蒙大拿州设立了一个光学产业,并在阿拉斯加州设立了一个碳循环研究项目。

到目前为止,特朗普仅提议对联邦预算进行巨幅削减,近日他将发布一份更加详细的2018年度预算提案。但这位总统的主题非常明确:甚至在谈到促进蓝领工作时,他也建议减少一些支持乡村经济的研究项目。

“目前的优先项目与我们对于什么样的研发和创新策略能够促进经济有很大冲突。”布鲁金斯学会分析师Scott Andes说。然而,目前尚不知晓该国国会多大程度上会支持特朗普的计划。(冯维维)

## 英国政党承诺提升研发经费



Tim Farron(自由民主党)、特雷莎·梅(保守党)和Jeremy Corbyn(工党)都承诺增加英国研发支出。  
图片来源:Getty Images

担心脱欧会影响科学资助的英国科学家近日获得了经费增长,该国3个主要政党均对增加科研开支的长期目标做出了承诺。这些声明来自6月份国家选举之前被披露的政党宣言中。

伦敦大学学院科学政策研究专家Graeme Reid说,看到这些承诺“令人吃惊和高兴”。这些宣誓均未对科学领域做出详细的财政承诺,但每个政党都制定了大幅增加研发(R&D)开支使其达到该国国内生产总值一定比例的目标,这经常被看做是该国在科研贡献方面采取措施的一个指示器。

英国国内生产总值的1.7%被用于科研,低于欧盟平均的2%,也远低于其他很多发达国家。该国执政党保守党承诺10年内将该数字提升到2.4%,并计划使长期目标达到3%。其对立党工党则称期望使相关投入在2030年达到3%,而该国传统上的第三大党自由民主党也承诺了一个“长期目标”,“在整个经济中使创新和研究支出翻一番”。

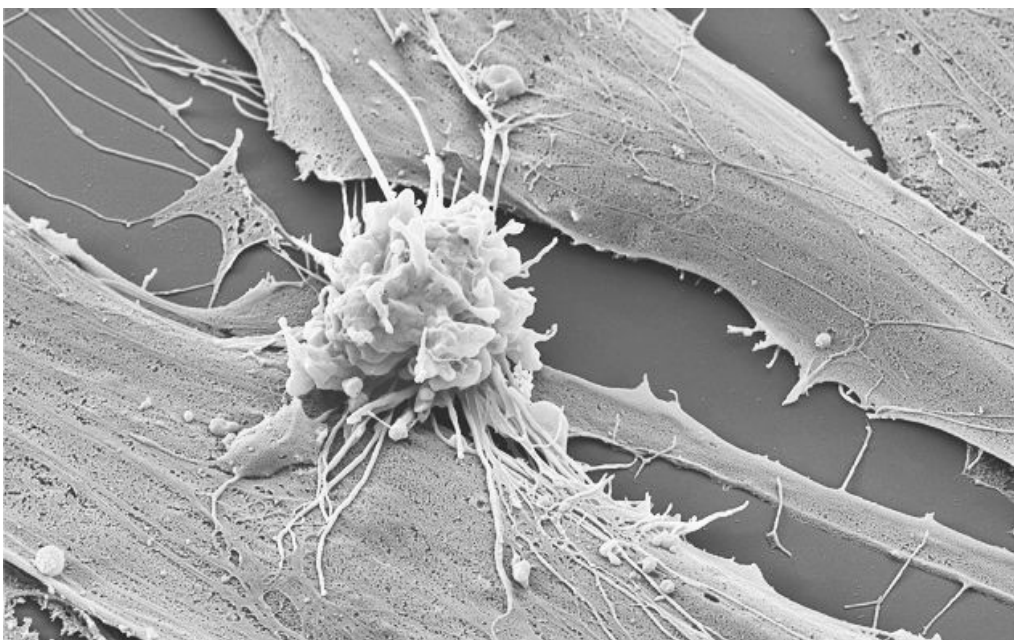
Reid表示,这些承诺代表了不止一届政府要实现的愿望。而且政府单独并不能实现这些目标,因为它们需要依赖商业R&D投入和公共经费的增加。但如果这些政党能够坚守承诺,那么英国科学家将能获得另外数十亿英镑的经费。

伦敦科学和工程运动(CaSE)计算发现,如果要达到3%的目标,那么政府将需要在现有的每年投入60亿英镑的基础之上,以及将年度资助到2020年提高20亿英镑的现有承诺的基础之上,每年在研究资助领域另外投入60亿英镑。CaSE称,这一计算考虑了政府在R&D领域投入的每1个英镑,商业机构的捐助相当于这的两倍,即国际上典型的2:1划分。

“这是一次重要的、受欢迎的承诺。”谢菲尔德大学政策研究专家James Wilsdon说,“这距离我们上一次听到如此雄心勃勃的与GDP相关的R&D开支目标有13年之久。”(晋楠)

# 世纪肿瘤提供罕见线索

## 百年样本 DNA 测序促进儿童癌症研究



横纹肌肉瘤(一种肌肉癌)正在受到免疫细胞的攻击。  
图片来源:Eye of Science

1852年成立,该捐赠主要由作家查尔斯·狄更斯集资。Behjati和该医院病理学家,在伦敦大学学院工作的Neil Sebire让他们的团队检索上世纪20年代以来档案中的样本,当时用于区分癌症的术语与现代诊断学非常容易对比。

该团队仔细浏览患者记录——用细小而精确的笔迹书写着患者姓名、病号、诊断症状的一个厚厚的册子。样本被装在一个小纸盒中,里面装着数十个约莫指甲盖大小的石

蜡立方体,患者病号被手写在每个立方体的侧面。每个立方体内都有一个样本,它们曾被浸泡在含有甲醛的溶液中,以保存这些样本,使其变硬。

Sebire和同事选出他们需要的立方体,从中切割出薄片,用生物试剂将这些组织染成红色或粉色。Sebire写道,这一系列的技术——甲醛、石蜡、染色完好地保留了一个世纪。

在英国伦敦大奥蒙德街儿童医院档案馆的地下室中存放着很多病例,癌症研究专家Sam Behjati希望能够让医院的历史为未来作贡献。5月2日,他和同事发表了研究结果:对一个世纪之前该医院收集的3名儿童的肿瘤样本基因组进行了DNA测序。

这些历史上的细胞帮助解决了一个现代问题:罕见癌症肿瘤样本数量极少,研究人员很难获得它们并对其测序。Behjati很清楚这个问题。在辛克斯顿惠康信托托格研究所,他跟踪了会导致罕见儿童癌症的基因错误接线。同时,作为一名治疗患者的医生,他一直为缺乏支持自己医学操作的证据而感到沮丧。

“对于儿童罕见病患者的治疗方案基本上是拼凑的。”Behjati说,“如果全国只有三四名患者,你怎么才能开展合理的临床试验呢?”

为了扩大可测序样本池,他在2014年决定利用基因组测序技术的进步,该技术已经使得测量数十年前的病原体样本DNA序列成为可能。该医院拥有的长达165年的历史样本档案和患者病例也提供了一个机遇,让他可以了解自己究竟可以回到多少年前。

美国马里兰州国家癌症研究所项目主任Danielle Carrick说,这项工作凸显了类似档案中可获得的大量材料。她强调,挖掘类似的档案能够扩大研究罕见病及了解少数族裔的选择性,从而让大规模人群研究变得可能。

研究人员曾分析过更加古老样本的DNA:基因组片段测序被用于研究数十万年前的古人类。但DNA会随着时间流逝而退化,癌症研究人员需要更高质量的测序,从而精确地找到能够导致肿瘤生长的很多单个变异。

大奥蒙德街儿童医院在慈善捐赠基础上于