

# 细胞骨架与力学信号传导

姚依村, 梁伟国, 叶冬平(暨南大学医学院第四附属医院, 广州市红十字会医院骨科, 广东省广州市 510220)

## 文章亮点:

- 1 此问题的已知信息: 细胞内外的力学刺激是细胞微环境中的一个重要因素, 而细胞骨架是细胞感受和传导力学信号的一个重要环节。
- 2 文章增加的新信息: 细胞在感受细胞内外的力学刺激后, 经过一系列的信号传导通路, 如 Rho 家族蛋白、蛋白激酶 C、整合素、丝裂原激活蛋白激酶等, 将力学信号传递到细胞骨架, 引起细胞骨架的变构、重组等, 并最终将力学信号向下游传导, 引起细胞增殖、分化、迁移以及凋亡等一系列生物功能。
- 3 临床应用的意义: 进一步完善力学刺激对细胞功能改变机制的认识, 了解力学刺激在某些生理及病理过程中的作用, 为细胞骨架相关疾病提供潜在的治疗靶点, 最终指导临床采取更为有效的应对策略。

## 关键词:

组织构建; 组织工程; 细胞骨架; 力学信号; Rho 家族蛋白; 蛋白激酶 C; 整合素; 丝裂原激活蛋白激酶; 信号通路; 生物功能; 广东省自然科学基金

## 主题词:

细胞骨架; 信号传导; Rho 相关激酶类; 蛋白激酶 C; 整合素类; 丝裂原激活蛋白激酶类

## 基金资助:

广东省自然科学基金面上项目《hTERT 转染人椎间盘髓核细胞、纤维环细胞构建组织工程生物椎间盘的研究》(10151022001000005); 广州市医药卫生科技重点项目《Sox9 基因与烟酰胺协同作用逆转椎间盘退变的实验研究》(2009-ZDi-04); 广州市医药卫生科技重点项目《胫骨下段可调角度锁定解剖型钢板的研制》(2008-ZDi-15)

## 摘要

**背景:** 细胞在感受力学刺激后, 通过一定的信号转导机制, 将力学信号转换成化学信号, 进而实现其生物功能。在这一系列的信号转导过程中, 横贯细胞的细胞骨架作为枢纽, 发挥着重要作用。

**目的:** 通过系统的分析和总结细胞骨架在力学信号转导通路中的作用机制, 为细胞骨架相关疾病的临床治疗提供潜在的治疗靶点。

**方法:** 以英文检索词为“cytoskeleton, microtubules, microfilaments, intermediate filaments, mechanical stimulation, signal transduction”及中文检索词为“细胞骨架、微管、微丝、中间纤维丝、机械刺激、信号传导”, 由第一作者检索 1990 至 2012 年 PubMed 数据库及中国知网中文科技数据库, 查阅近年机械刺激对细胞骨架影响的相关文献, 最终保留 48 篇文献。

**结果与结论:** 机械刺激是细胞增殖、生长发育以及凋亡的重要因素。随着对细胞骨架认识的逐渐深入, 人们发现细胞骨架在细胞对力学刺激的感受和信息传导的过程中起重要作用。机械刺激作用于细胞后, 通过 Rho 家族蛋白、蛋白激酶 C、整合素以及丝裂原激活蛋白激酶等多条信号通路, 且各种信号传导通路中存在交联, 从而影响细胞骨架的重组, 并将力学刺激进一步转换成化学信号, 最终完成其生物效应。

姚依村, 梁伟国, 叶冬平. 细胞骨架与力学信号传导[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(7):1109-1114.

## Cytoskeleton and mechanical signal transduction

Yao Yi-cun, Liang Wei-guo, Ye Dong-ping (Department of Orthopedics, Fourth Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou Red-Cross Hospital, Guangzhou 510220, Guangdong Province, China)

## Abstract

**BACKGROUND:** Cells under mechanical stimulation can achieve their biological functions by converting mechanical signals into chemical signals through certain signal transduction mechanism. As the fibrous framework throughout a cell, cytoskeleton is one of the critical components in this process.

**OBJECTIVE:** Through systemically analyzing the role of the cytoskeleton in mechanical signal transduction, to provide a potential therapeutic target for the clinical treatment of cytoskeleton related diseases.

**METHODS:** In order to search relevant articles about the mechanics mechanism of signal transduction of cytoskeleton from PubMed and CNKI databases (from 1990 to 2012), a computer-based search was performed, using the key words of “cytoskeleton, microtubules, microfilaments, intermediate filaments, mechanical stimulation, signal transduction” in English and Chinese, respectively. After eliminating literatures which were irrelevant to research purpose or containing a similar content, 48 articles were chosen for further analysis.

**RESULTS AND CONCLUSION:** Mechanical stimulation plays an important role in cell proliferation, development and apoptosis. With the gradual understanding of the biological function of cytoskeleton, people have found that

姚依村, 男, 1988 年生, 广东省梅州市人, 汉族, 暨南大学在读硕士, 主要从事脊柱外科方面的研究。

通讯作者: 梁伟国, 教授, 主任医师, 暨南大学医学院第四附属医院, 广州市红十字会医院骨科, 广东省广州市 510220

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.

2014.07.021

[http://www.crter.org]

中图分类号:R318

文献标识码:A

文章编号:2095-4344

(2014)07-01109-06

稿件接受: 2013-12-12

Yao Yi-cun, Studying for master's degree, Department of Orthopedics, Fourth Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou Red-Cross Hospital, Guangzhou 510220, Guangdong Province, China

Corresponding author: Liang Wei-guo, Professor, Chief physician, Department of Orthopedics, Fourth Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou Red-Cross Hospital, Guangzhou 510220, Guangdong Province, China

Accepted: 2013-12-12

cytoskeleton is one of the critical components in the process of the mechanical signal transduction. After getting mechanical stimulation, cytoskeleton can be reorganized through Rho, protein kinase C, integrin and mitogen-activated protein kinase signaling pathways, then converting the mechanical stimulation to chemical signals and finishing its biological functions finally.

**Subject headings:** cytoskeleton; signal transduction; Rho-associated kinases; protein kinase C; integrins; mitogen-activated protein kinases

**Funding:** the Natural Science Foundation of Guangdong Province, No. 10151022001000005; the Major Medicine and Health Scientific Program of Guangzhou City, No. 2009-ZDi-04, 2008-ZDi-15

Yao YC, Liang WG, Ye DP. Cytoskeleton and mechanical signal transduction. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2014;18(7):1109-1114.

## 0 引言 Introduction

细胞是生物体进行生命活动的结构和功能的基本单位,它每时每刻都在感受着来自生物体内外环境的各种物理和化学刺激信息,并根据这些信息对自身的行为作出相应的调整,从而适应这种刺激环境,这一过程称为细胞的信号传导。在整个复杂的信号传导网络中,作为贯穿整个细胞的细胞骨架是细胞变形和生化事件调控的中枢,在力学信号的感受及传导中发挥着重要作用。但是机械力学刺激是如何转化成化学信号的分子机制,至今仍然没有定论。

本文基于细胞骨架三维离散网络结构特点及其生物学背景,从信号传导角度详细阐述近几年国际上流行的细胞骨架对力学刺激的应答理论和研究成果的最新进展。

## 1 资料和方法 Data and methods

**1.1 资料来源** 由第一作者通过电子计算机检索1990至2012年中国知网中文科技数据库及PubMed数据库收录的与力学刺激对细胞骨架影响的信号传导通路有关的文献。

英文检索词为“cytoskeleton, microtubules, microfilaments, intermediate filaments, mechanical stimulation, signal transduction”,中文检索词为“细胞骨架、微管、微丝、中间纤维丝、机械刺激/力学信号、信号传导”。

### 1.2 检索方法

**纳入标准:** 内容相关程度高;具有原创性,且观点明确,论据可靠的文献。内容相近的选择近期或在权威杂志发表的文献。

**排除标准:** 内容相关性差或重复;逻辑不严谨,可信度差的文献。

**1.3 质量评估** 由两位作者共同对检索所得文献的质量进行评估,计算机初始检索得188篇,其中英文148篇,中文40篇。经筛选后,共纳入48篇文献进行综述。文献[1-18]涉及Rho家族定义及其介导的力学刺激对细胞骨架的作用。文献[19-24]涉及蛋白激酶C定义及其介导的力学信号对细胞骨架的作用。文献[25-30]探讨了整合素介导的力学信号对细胞骨架的影响。文献[31-39]深入探讨了丝

裂原激活蛋白激酶介导的力学信号对细胞骨架的影响。文献[40-48]对离子通道等其他通路介导的细胞骨架的影响进行了探讨。

## 2 结果 Results

### 2.1 细胞骨架

**2.1.1 细胞骨架的组成** 细胞骨架(cytoskeleton, CSK)是位于细胞膜内侧面的蛋白质纤维网架系统。广义的细胞骨架包括细胞外基质、细胞膜骨架、细胞质骨架和细胞核骨架,它们在结构上相互连接,形成贯穿于细胞的网架体系。人们通常所说的细胞骨架主要是指细胞质骨架,主要由微管、微丝和粗细介于两者之间中间丝组成。其中,微管主要是由微管蛋白(tubulin)组装而成的直径约为24 nm的细长中空圆管状结构;微丝,又称肌动蛋白纤维,主要由肌动蛋白组装而成的直径为7 nm的丝状结构;中间丝是粗细介于微管和微丝之间的绳索状结构,其成分复杂,类型多样。除此之外,细胞骨架还包含一些与其分布和功能发挥相关的细胞骨架结合蛋白,如微管相关蛋白(MAPs)、马达蛋白(motor protein)等。

**2.1.2 细胞骨架的功能** 细胞骨架的3种成分在形态上、功能上虽有差异,但3者在空间上相互联系,功能上相互配合,构成了贯穿整个细胞的复杂骨架系统,决定了细胞的形态和功能。其主要功能可归结为以下几点:①结构支持作用。维持细胞的形态以及各种细胞器的定位。②参与细胞内各种细胞器、生物大分子的运输和信号传导。③作为细胞的动力装置参与保持细胞分裂、细胞迁移等在内的各种细胞运动。

**2.2 细胞骨架相关力学信号通路** 对于生物力学信号在细胞内传递的化学途径,目前国内外学者主要认为有Rho家族、蛋白激酶C、整合素、丝裂霉素激活的蛋白激酶(MAPK)、Ca<sup>2+</sup>通道、细胞因子、一氧化氮(NO)途径等。

**2.2.1 Rho家族** Rho蛋白家族是Ras超家族成员<sup>[1]</sup>,为一类小分子G蛋白(Small G protein,又称GTPase,即GTP酶)。到目前为止,已发现包括Rho、Rac和Cdc42在内的三个亚家族共十余种。Rho蛋

白具有 GTP 酶活性, 是细胞内信号传导的重要枢纽, 能快速转换为 GTP 结合的活化状态和 GDP 结合的非活化状态之间, 将细胞外信号传至细胞内, 发挥着“分子信号开关”作用。

**Rho:** 研究表明, Rho 在细胞应力纤维装配和黏附斑信号传导过程中处于中心地位<sup>[2-5]</sup>。其中最为关键的两个下游效应蛋白分子为 Rho 相关激酶 ROCK 及形成素相关蛋白 mDia<sup>[6]</sup>。

ROCK 是以一种 GTP 依赖的方式与 Rho 蛋白相互作用的激酶, 结合 Rho-GTP 后其活性会增加, 当其在细胞中过表达时, 可以不依赖于 Rho 蛋白而诱导应力纤维的产生。ROCK 激活会在细胞中央产生典型星状的粗大应力纤维, 在应力纤维的组装中起主要作用。

ROCK 可通过抑制肌球蛋白轻链(myosin light chain, MLC)磷酸酶活性, 提高 MLC 磷酸化水平, 激活肌球蛋白。还可以不依赖于钙调蛋白直接磷酸化 MLC, 激活肌球蛋白<sup>[7-9]</sup>。另外, cofilin 是一种肌动蛋白结合蛋白, 可以促进 F-actin 解聚, 活化的 ROCK 可通过磷酸化 LIM 激酶抑制 cofilin 作用, 维持肌动蛋白的聚合状态<sup>[10-11]</sup>。

mDia 可以促进非肌球蛋白 II 驱使下的肌动蛋白的收缩, mDia 还可参与调节微管的组装和动态平衡<sup>[12-13]</sup>, 表达高活性 mDia 的细胞, 其微管的正负两端均处于稳固状态, 产生平行的纤细应力纤维, 且正极与黏附斑的锚定得以加强, 该过程可能导致黏附斑的下调。

以上均提示活化的 Rho 是通过肌球蛋白的收缩驱使应力纤维及黏附斑的形成。

**Rac:** Rac 主要参与片状伪足的形成<sup>[14]</sup>。RacSH3 区与波形蛋白 WAVE 结合后, 能激活 actin 相关蛋白——Arp2/3 复合物, Rac 使质膜的肌动蛋白丝脱帽(uncapping), 从而促进肌动蛋白聚合<sup>[15]</sup>; 另外, Rac 还可通过下游靶分子 PAK 激活 LIMK, 进而磷酸化并失活 cofilin, 抑制肌动蛋白丝的解聚。

**Cdc42:** Cdc42 称为细胞分裂周期蛋白 42(cell division cycle 42), 对丝状伪足的产生有重要的调控作用。Cdc42 蛋白激活肌动蛋白结合蛋白 p56PAK 蛋白激酶, 使其结合的肌动蛋白发生重排<sup>[16]</sup>。Cdc42 通过激活 WASP 蛋白(Wiskott-Aldrich syndrome protein)激活 Arp2/3 复合物, 促进肌动蛋白聚合<sup>[17]</sup>。另外, 与 Ras 相似, Cdc42 还能通过其下游靶蛋白 PAK 激活 LIMK, 从而使 cofilin 失活, 维持肌动蛋白的聚合<sup>[18]</sup>。

综上所述, Rho GTP ases 在生物力学刺激下可通过多种途径调节细胞骨架结构和功能, 在生物力学的信号传导中起重要作用。借此, Rho 对细胞骨架的成分进行调节、对细胞-基质黏附及基质重塑产生影响, 在细胞迁移、基因转录、细胞周期调控、膜泡运输中起重要作用, 对椎间盘退变、胃黏膜的保护、肿瘤细胞转移等方

面有着重要的影响。

**2.2.2 蛋白激酶 C(PKC)** 蛋白激酶 C 属于肌醇磷脂依赖性丝/苏氨酸激酶家族, 作为一种重要的蛋白激酶和细胞内信号分子, 可作用于多种底物蛋白。目前已发现蛋白激酶 C 有 12 种亚型, 根据分子结构将其分为经典型蛋白激酶 C(conventional PKCs, cPKCs)、新型蛋白激酶 C(novel PKCs, nPKCs)和非典型蛋白激酶 C(atypical PKCs, aPKCs)。表 1 为蛋白激酶 C 的不同亚型及其在细胞内的不同定位。与蛋白激酶 C 共存的细胞骨架蛋白往往就是蛋白激酶 C 的靶底物, 蛋白激酶 C 的激活可以直接引起该骨架蛋白的磷酸化, 进而调节该细胞骨架蛋白的功能, 蛋白激酶 C 组织特异性决定其在细胞骨架调节中的不同作用<sup>[19-20]</sup>。

表 1 不同蛋白激酶 C 亚型的分布及与细胞骨架成分的关系<sup>[21]</sup>

细胞/组织类型	亚型	共存的细胞骨架	刺激因子
T 细胞	$\beta$	血影蛋白, 锚蛋白	PMA
心肌细胞	$\zeta$	心肌纤维	PMA, NE
Swiss3T3	$\epsilon$	黏着斑	Lyso-PA
	$\delta$		血清
鼠巨噬细胞	$\alpha$	MARCKS, 纤维状肌动蛋白, 尾蛋白, 肌球蛋白	
在非刺激性细胞中的共存			
HL-60	$\delta$	波形蛋白	-
REF52	$\alpha$	尾蛋白, 纽蛋白, 黏着斑	-
上皮细胞	$\epsilon$	细胞骨架角蛋白	-
CEM, U937	$\beta$	波形蛋白, 微丝	-

表注: lyso-PA: lysophosphatidic acid(溶血磷脂酸); NE: norepineohrine(去甲肾上腺素); (-)表示在非刺激性细胞中共存。

黏着斑是促进介导细胞与细胞外基质接触的重要结构。蛋白激酶 C 可以通过增加黏着斑激酶的活性、促进整合素的碱性化及调节其他蛋白质的功能而促进黏着斑形成<sup>[22]</sup>。另外, 蛋白激酶 C $\alpha$ 、蛋白激酶 C $\delta$  和蛋白激酶 C $\epsilon$  等亚型能磷酸化包括整合素、 $\alpha$ -辅肌动蛋白、桩蛋白和尾蛋白在内的黏着斑组成成分, 从而使黏着斑断裂。

在细胞骨架的调节中, 蛋白激酶 C 通过多种途径活化 Src 激酶, 从而激活 p190Rho GAP, 进而使 Rho GTPase 活化并最终使 Rho 失活, 打破肌动蛋白的解聚状态<sup>[20]</sup>。另一方面, 蛋白激酶 C 通过磷酸化 Rho-鸟嘌呤分离抑制因子(GDI), 诱导调节片层伪足生成的 Rac 的活化和转位<sup>[23]</sup>。有研究表明, Rho-鸟嘌呤核苷酸交换因子(guanine nucleotide exchange factor, GEF)是一类能通过调节 G 蛋白的 GDP/GTP 的交换, 从而活化 Rho 蛋白, 有研究表明<sup>[24]</sup>, GEF 是蛋白激酶 C 的底物之一, 蛋白激酶 C 可通过 GEF 调节 Rho 活性。总之, 蛋白激酶 C 和 Rho 途径相互制约, 相互协调, 共同调控细胞骨架。

**2.2.3 整合素<sup>[25]</sup>** 整合素是细胞膜上的跨膜异二聚体

蛋白, 由两个单穿膜糖蛋白亚基构成。在胞外, 整合素通过特殊的 RGD(Arg-Gly-Asp)系列与不同的细胞外基质蛋白相结合, 如胶原蛋白、纤粘连蛋白、层粘连蛋白、玻璃粘连蛋白等; 在胞内, 整合素并非与细胞骨架直接相连, 在黏附斑(focal adhesion complexes, FACs)处, 整合素通过包括踝蛋白、纽蛋白和  $\alpha$ -辅肌动蛋白在内的接头蛋白与肌动蛋白纤维束状结构(即应力纤维)连接, 从而形成以 ECM-整合素-CSK 为轴心的完整的信息传导网络<sup>[26-27]</sup>。

细胞感受力学刺激后, 整合素与细胞外基质蛋白相互作用, 随即发生整合素聚集和蛋白激酶的集合, 然后整合素与其配体形成新的连接, 并整体向整合素  $\beta$  亚单位胞质内侧的尾部转移, 促成与肌动蛋白的结合, 形成黏附斑<sup>[28]</sup>。在与新形成的黏附斑发生的偶联反应中, 黏着斑激酶起着重要作用。黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)属于 Src 家族, 是一种不依赖钙离子的酪氨酸激酶。黏着斑激酶被整合素激活后即发生自身磷酸化, 从而激活黏附斑处的其他成分, 然后再通过细胞骨架进一步触发胞内的信号传导<sup>[29]</sup>。有研究表明,  $Ca^{2+}$ 的内流及蛋白激酶 C 活性升高也进一步活化黏着斑激酶, 进一步诱导下游整合素介导的信号通路<sup>[30]</sup>。

作为 ECM-整合素-CSK 轴心的重要枢纽, 细胞骨架一方面通过物理传导, 使细胞骨架内张力发生再分布, 进而引起细胞骨架的重组和细胞形态的改变。另一方面, 细胞骨架作为力-化学信号的转换器, 实现力学信息向化学信号转换。这两种方式相互协调, 相互平衡, 最终实现力学信号的传导。

**2.2.4 MAPK 丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)**是在真核细胞内广泛存在的一类丝氨酸苏氨酸蛋白激酶, 是典型的三级联的核心信号组件(MAPKKK-MAPKK-MAPK), 其主要的生物功能为将细胞外信号转换为一系列的细胞内反应, 在包括细胞分裂、迁移、凋亡及细胞代谢在内的许多生理病理过程中发挥着重要的细胞信号传导的作用。常见的 MAPK 信号通路有: 细胞外信号调节激酶(ERK1/2), c-Jun 氨基末端激酶(JNK1/12/3), p53 激酶( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ )以及大丝裂原活化蛋白激酶(ERK5/BMK1)。研究表明, MAPK 信号通路在细胞骨架调节方面亦发挥着重要作用。如 ERK1/2、p38 MAPK 和 JNK 可通过激活 HSP27 蛋白增强细胞骨架的稳定性<sup>[31]</sup>。

微管相关蛋白(microtubule-associated proteins, MAPs)分成 I 型 MAPs (MAP1A、MAP1B)和 II 型 MAPs (MAP2、MAP4、Tau)两类, 调节微管排列和维持微管稳定性方面具有重要作用。研究发现, MAPK 信号通路能够通过过度磷酸化 MAPs 的方式来降低微管的稳定性。如, MAP1B 与 MAP2 蛋白是 JNK 激酶的作用

用底物<sup>[32]</sup>, 磷酸化后与微管解离增加。MAPK 除了能够影响 MAPs 的磷酸化状态间接调节微管的稳定性之外, MAPK 也能通过影响非 MAPs 蛋白对微管进行调节, MAPK 调节 DOC1R/MRP14 蛋白的磷酸化影响微管的稳定性<sup>[33]</sup>。

ERK1/2 通过激活 MLCK, 进而磷酸化 myosin II (肌动蛋白发动机)的轻链调节序列(RLC 或 MLC), 从而激活 myosin II, 促使微丝收缩<sup>[34]</sup>。另外 ERK1/2 还通过磷酸化 Calpain 促使细胞黏着斑的断裂、磷酸化 FAK, 抑制 FAK 与 paxillin 的聚合以及调节整合素活性, 平衡整合素与细胞外基质的解聚等多种途径来影响细胞骨架的信号传导<sup>[35]</sup>。

在细胞骨架中, 角蛋白是与微丝功能调节密切相关的一类蛋白。P38-MAPK 可通过调节角蛋白的磷酸化水平及分合状态影响微丝的形状和分化, 从而介导信号的传导。Adechi 等<sup>[36]</sup>的研究表明, p38MAPK 可通过调节 MLCK 活性来调节细胞骨架; 另外也有研究表明 p38MAPK 可作为 Rac1 下游介导细胞骨架相关的信号传导<sup>[37-38]</sup>。

与 HSP27/25 蛋白类似, Alpha B-crystallin 蛋白是小热休克蛋白家族成员, 活化的 Alpha B-crystallin 能够稳定中间纤维丝。研究发现, p38 MAPK/MK2 通路能够使 alpha B-crystallin 磷酸化从而调节中间纤维的稳定性<sup>[39]</sup>。

有研究表明, JNK 可能通过上调 profilin 的表达和活化 spir(一个 WASP 家族的成员)等细胞骨架调节蛋白, 参与肌动蛋白的聚合过程<sup>[40]</sup>。另外, JNK 还可能调节 paxillin 和微管结合蛋白的活性参与细胞骨架的调整<sup>[32]</sup>。

近期有研究表明 ERK5 在细胞骨架相关的信号传导中起重要作用, 但其具体的机制仍有待进一步的探讨。

#### 2.2.5 其他通道

**钙离子通道:** 研究表明,  $Ca^{2+}$ 通过对微丝或微管结合蛋白(MAPs)的调节, 在力学刺激对细胞骨架的影响中起重要作用<sup>[41]</sup>。其对 MAPs 的调节主要体现在以下两方面, 一是对 MAPs 的直接调控, 另一方面, 当  $Ca^{2+}$ 浓度较高时,  $Ca^{2+}$ 与肌钙蛋白的亚单位肌钙蛋白 C 相结合, 从而导致肌钙蛋白空间构型的改变, 进一步使肌动蛋白与肌球蛋白相连, 引起细胞骨架的动态改变<sup>[42]</sup>。

在微丝中,  $Ca^{2+}$ 直接调控 profilin 和 fragmin 与肌动蛋白单体的结合, 从而影响微丝的形成; 而且, 在适当的  $Ca^{2+}$ 的环境中, 绒毛蛋白(villin)和凝溶胶蛋白(gelsolin)能够完成对微丝的切断、末端的封锁。成帽蛋白(capping protein)对微丝的快装配端的阻断也需要  $Ca^{2+}$ 的参与<sup>[43]</sup>。

在微管中, HMW、Tau 因子是增强微管稳定性的两类 MAPs,  $Ca^{2+}$  参与了对上述两类 MAPs 的调控。

在中间纤维相关蛋白中, 存在一种  $Ca^{2+}$  依赖的水解酶, 他们可以通过水解波形纤维蛋白、神经纤维和结合蛋白使 IF 纤维迅速地被拆卸。

在不存在受  $Ca^{2+}$  直接调节的肌钙蛋白 C 的平滑肌或者其他肌细胞中,  $Ca^{2+}$  通过钙调蛋白来实现对细胞骨架的调控<sup>[42, 44-46]</sup>。

**NF- $\kappa$ B:** NF- $\kappa$ B 是一类能够调节多种免疫调节基因转录的二聚体复合物, 编码多种细胞表面受体。细胞感受力学刺激后磷酸化 I $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B 抑制蛋白), 使 I $\kappa$ B 迅速降解, 解除其对 NF- $\kappa$ B 的抑制作用, 引起 NF- $\kappa$ B 的活化, 进而 NF- $\kappa$ B 与  $\alpha$ -辅肌动蛋白结合, 调控细胞骨架的重组<sup>[46]</sup>。反之, 细胞骨架微管的状态可直接调控 NF- $\kappa$ B 活性, 平衡其与 DNA 聚合程度, 从而影响核基因的表达<sup>[47-48]</sup>, 但其确切的机制尚有待进一步研究。

### 3 展望 Prospects

力学刺激在细胞增殖、生长发育以及凋亡中起重要作用。细胞骨架能维持细胞的形态, 为各种细胞器的定位和实施功能提供基础, 确保细胞中各种生命活动在时间和空间上有序进行, 是力学刺激转导的中枢。随着对细胞骨架生物力学研究的不断深入, 细胞在胞内外环境的力学刺激下, 通过不同的力学感受原件及相应的信号传导通路, 调控细胞骨架的重组, 进一步触发下游信号的传导, 从而使细胞能够适应这种力学环境。但是, 细胞骨架如何将信号进一步下传并完成各种生物学功能, 力学刺激的强度、频率及时间与细胞增殖、分化、迁移以及凋亡之间的量效关系, 这些问题尚待进一步研究。对于这些问题的研究, 将进一步完善力学刺激对细胞功能改变机制的认识。了解力学刺激在某些生理及病理过程中的作用, 有助于人工椎间盘的构建、肿瘤细胞的治疗等, 指导临床采取更为有效的应对策略。

**致谢:** 感谢广州市创伤外科研究所各位老师的悉心指导!

**作者贡献:** 第一作者和第二作者构思并设计, 所有作者共同起草, 第三作者和通讯作者审校, 第一作者对文章负责。

**利益冲突:** 文章及内容不涉及相关利益冲突。

**伦理要求:** 未涉及伦理冲突的内容。

**学术术语:** 细胞骨架—是位于细胞膜内侧面的蛋白质纤维网架系统。广义的细胞骨架包括细胞外基质、细胞膜骨架、细胞质骨架和细胞核骨架, 它们在结构上相互连接, 形成贯穿于细胞的网架体系。通常所说的细胞骨架主要是指细胞质骨架, 主要由微管、微丝和粗肌丝于两者之间中间丝组成。

**作者声明:** 文章为原创作品, 无抄袭剽窃, 无泄密及署名和专利争议, 内容及数据真实, 文责自负。

### 4 参考文献 References

- [1] Piekny A, Werner M, Glotzer M. Cytokinesis: welcome to the Rho zone. *Trends Cell Biol.* 2005;15(12):651-658.
- [2] Williams MJ. Rho GTPases central regulators of cell migration. *Small GTPases.* 2012;3(1):1.
- [3] Raftopoulou M, Hall A. Cell migration: Rho GTPases lead the way. *Dev Biol.* 2004;265(1):23-32.
- [4] Fukata M, Nakagawa M, Kaibuchi K. Roles of Rho-family GTPases in cell polarisation and directional migration. *Curr Opin Cell Biol.* 2003;15(5):590-597.
- [5] Ridley AJ. Rho GTPases and cell migration. *J Cell Sci.* 2001; 114(Pt 15):2713-2722.
- [6] Nakano K, Takaishi K, Kodama A, et al. Distinct actions and cooperative roles of ROCK and mDia in Rho small G protein-induced reorganization of the actin cytoskeleton in Madin-Darby canine kidney cells. *Mol Biol Cell.* 1999;10(8): 2481-2491.
- [7] Kaunas R, Nguyen P, Usami S, et al. Cooperative effects of Rho and mechanical stretch on stress fiber organization. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(44):15895-1900.
- [8] Amano M, Ito M, Kimura K, et al. Phosphorylation and activation of myosin by Rho-associated kinase (Rho-kinase). *J Biol Chem.* 1996;271(34):20246-20249.
- [9] Kimura K, Ito M, Amano M, et al. Regulation of myosin phosphatase by Rho and Rho-associated kinase (Rho-kinase). *Science.* 1996;273(5272):245-248.
- [10] Maekawa M, Ishizaki T, Boku S, et al. Signaling from Rho to the actin cytoskeleton through protein kinases ROCK and LIM-kinase. *Science.* 1999;285(5429):895-898.
- [11] Oude Weernink PA, Schulte P, Guo Y, et al. Stimulation of phosphatidylinositol-4-phosphate 5-kinase by Rho-kinase. *J Biol Chem.* 2000;275(14):10168-10174.
- [12] Narumiya S, Ishizaki T, Watanabe N. Rho effectors and reorganization of actin cytoskeleton. *FEBS Lett.* 1997;410(1): 68-72.
- [13] Vicente-Manzanares M, Rey M, Pérez-Martínez M, et al. The RhoA effector mDia is induced during T cell activation and regulates actin polymerization and cell migration in T lymphocytes. *J Immunol.* 2003;171(2):1023-1034.
- [14] Riento K, Ridley AJ. Rocks: multifunctional kinases in cell behaviour. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003;4(6):446-456.
- [15] Tolias KF, Hartwig JH, Ishihara H, et al. Type Ialpha phosphatidylinositol-4-phosphate 5-kinase mediates Rac-dependent actin assembly. *Curr Biol.* 2000;10(3): 153-156.
- [16] Edwards DC, Sanders LC, Bokoch GM, et al. Activation of LIM-kinase by Pak1 couples Rac/Cdc42 GTPase signalling to actin cytoskeletal dynamics. *Nat Cell Biol.* 1999;1(5):253-259.
- [17] Kim AS, Kakalis LT, Abdul-Manan N, et al. Autoinhibition and activation mechanisms of the Wiskott-Aldrich syndrome protein. *Nature.* 2000;404(6774):151-158.
- [18] Ren XD, Kiosses WB, Schwartz MA. Regulation of the small GTP-binding protein Rho by cell adhesion and the cytoskeleton. *EMBO J.* 1999;18(3):578-585.
- [19] Prekeris R, Mayhew MW, Cooper JB, et al. Identification and localization of an actin-binding motif that is unique to the epsilon isoform of protein kinase C and participates in the regulation of synaptic function. *J Cell Biol.* 1996;132(1-2): 77-90.

- [20] Brandt D, Gimona M, Hillmann M, et al. Protein kinase C induces actin reorganization via a Src- and Rho-dependent pathway. *J Biol Chem.* 2002;277(23):20903-20910.
- [21] 宋力, 黄巧冰, 赵克森. 蛋白激酶C与内皮细胞骨架蛋白和血管通透性研究进展[J]. *中国微循环*, 2003, 7(3): 184-186, 190.
- [22] Barry ST, Critchley DR. The RhoA-dependent assembly of focal adhesions in Swiss 3T3 cells is associated with increased tyrosine phosphorylation and the recruitment of both pp125FAK and protein kinase C-delta to focal adhesions. *J Cell Sci.* 1994;107(Pt 7):2033-2045.
- [23] Price LS, Langeslag M, ten Klooster JP, et al. Calcium signaling regulates translocation and activation of Rac. *J Biol Chem.* 2003;278(41):39413-39421.
- [24] Holinstat M, Mehta D, Kozasa T, et al. Protein kinase Calpha-induced p115RhoGEF phosphorylation signals endothelial cytoskeletal rearrangement. *J Biol Chem.* 2003; 278(31):28793-28798.
- [25] Giancotti FG, Ruoslahti E. Integrin signaling. *Science.* 1999; 285(5430):1028-1032.
- [26] Duncan RL, Turner CH. Mechanotransduction and the functional response of bone to mechanical strain. *Calcif Tissue Int.* 1995;57(5):344-358.
- [27] Brakebusch C, Fassler R. The integrin-actin connection, an eternal love affair. *EMBO J.* 2003;22(10):2324-2333.
- [28] Yeung T, Georges PC, Flanagan LA, et al. Effects of substrate stiffness on cell morphology, cytoskeletal structure, and adhesion. *Cell Motil Cytoskeleton.* 2005;60(1):24-34.
- [29] Marek L, Levesse V, Amura C, et al. Multiple signaling conduits regulate global differentiation-specific gene expression in PC12 cells. *J Cell Physiol.* 2004;201(3): 459-469.
- [30] Sieg DJ, Hauck CR, Schlaepfer DD. Required role of focal adhesion kinase (FAK) for integrin-stimulated cell migration. *J Cell Sci.* 1999;112(Pt 16):2677-2691.
- [31] Sun Y, Meng GM, Guo ZL, et al. Regulation of heat shock protein 27 phosphorylation during microcystin-LR-induced cytoskeletal reorganization in a human liver cell line. *Toxicol Lett.* 2011;207(3):270-277.
- [32] Chang L, Jones Y, Ellisman MH, et al. JNK1 is required for maintenance of neuronal microtubules and controls phosphorylation of microtubule-associated proteins. *Dev Cell.* 2003;4(4):521-533.
- [33] Vogl T, Ludwig S, Goebeler M, et al. MRP8 and MRP14 control microtubule reorganization during transendothelial migration of phagocytes. *Blood.* 2004;104(13):4260-4268.
- [34] Hunger-Glaser I, Salazar EP, Sinnott-Smith J, et al. Bombesin, lysophosphatidic acid, and epidermal growth factor rapidly stimulate focal adhesion kinase phosphorylation at Ser-910: requirement for ERK activation. *J Biol Chem.* 2003;278(25): 22631-22643.
- [35] Glading A, Bodnar RJ, Reynolds IJ, et al. Epidermal growth factor activates m-calpain (calpain II), at least in part, by extracellular signal-regulated kinase-mediated phosphorylation. *Mol Cell Biol.* 2004;24(6):2499-2512.
- [36] Adachi T, Stafford S, Kayaba H, et al. Myosin light chain kinase mediates eosinophil chemotaxis in a mitogen-activated protein kinase-dependent manner. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(1):113-116.
- [37] Galaria II, Fegley AJ, Nicholl SM, et al. Differential regulation of ERK1/2 and p38(MAPK) by components of the Rho signaling pathway during sphingosine-1-phosphate-induced smooth muscle cell migration. *J Surg Res.* 2004;122(2): 173-179.
- [38] Malchinkhuu E, Sato K, Horiuchi Y, et al. Role of p38 mitogen-activated kinase and c-Jun terminal kinase in migration response to lysophosphatidic acid and sphingosine-1-phosphate in glioma cells. *Oncogene.* 2005; 24(44):6676-6688.
- [39] Launay N, Goudeau B, Kato K, et al. Cell signaling pathways to alphaB-crystallin following stresses of the cytoskeleton. *Exp Cell Res.* 2006;312(18):3570-3584.
- [40] Huang C, Jacobson K, Schaller MD. MAP kinases and cell migration. *J Cell Sci.* 2004;117(Pt 20):4619-4628.
- [41] Goode BL, Drubin DG, Barnes G. Functional cooperation between the microtubule and actin cytoskeletons. *Curr Opin Cell Biol.* 2000;12(1):63-71.
- [42] Pollard TD, Cooper JA. Actin, a central player in cell shape and movement. *Science.* 2009;326(5957):1208-1212.
- [43] 富尔顿著, 袁菊等译. 细胞骨架(生物学研究概说)[M]. 北京: 科学出版社, 1991.
- [44] Takiguchi K, Matsumura F. Role of the basic C-terminal half of caldesmon in its regulation of F-actin: comparison between caldesmon and calponin. *J Biochem.* 2005;138(6):805-813.
- [45] Kordowska J, Hetrick T, Adam LP, et al. Phosphorylated I-caldesmon is involved in disassembly of actin stress fibers and postmitotic spreading. *Exp Cell Res.* 2006;312(2):95-110.
- [46] Babakov VN, Petukhova OA, Turoverova LV, et al. RelA/NF-kappaB transcription factor associates with alpha-actinin-4. *Exp Cell Res.* 2008;314(5):1030-1038.
- [47] Rosette C, Karin M. Cytoskeletal control of gene expression: depolymerization of microtubules activates NF-kappa B. *J Cell Biol.* 1995;128(6):1111-1119.
- [48] Hunter T, Karin M. The regulation of transcription by phosphorylation. *Cell.* 1992;70(3):375-387.