

# 細胞機械特性如何影響組織生理效應

## The Influence of Biophysics to the Physiology of the Cells and Tissues

鄭友仁、毛建平、謝達斌

Yeau-Ren Jeng, Chean-Ping Mao, Dar-Bin Shieh

隨著奈米量測技術日趨精進，細胞物理性質方面研究正逐步萌芽發展，本文著重於細胞物理性質探討，並從力學觀點，解釋細胞的機械特性及其對組織生理之影響，進而瞭解細胞是如何經由相關力學行為，促使細胞與基材之間產生交互作用，誘發各種細胞生理機制。

Along with the advancement of analytic tools at nano scale precision, scientists gain access to the biophysical properties of the cells. Interpretation of physiology and pathology from interplay between cell, tissue and the physical mechanical alterations of its microenvironment become feasible. The nanotribology opened a new era in biomedicine from the bottom and now we know that cell-cell interaction and cell-extracellular matrix adhesion as well as the physical forces induce a complex biochemical process and gene expression regulation and ultimately contribute to the phenotype observed. This paper aimed to provide a comprehensive review of the nano/micro technologies developed for the measurement of biophysical properties of cells and the biophysical bases of the cell.

### 一、前言

一切生物由細胞構成，有些生物可以單細胞生物的型式而存在，例如細菌 (bacteria)。而有些生物則由無數個協同工作的細胞構成。細胞為構成人體組織的基本單位，而人體細胞數量從受孕開始即成平方成長，估計人體細胞總數大約是有 60 兆之多；在這為數龐大的細胞中，又是由許多不同類型的細胞所組成。人體細胞可依功能、結構及外形等特性區分成至少二百多種不同型式。細胞的特性可分別從其化學性質與物理性質進行探討，目前在細胞化學性質的研究，例如：蛋白質的製造、訊息的傳遞、異常細胞的標記等，已有多樣且較深入的文

獻探討，然而，就細胞物理性質去了解細胞間的多樣性與功能方面的研究卻相對有限。隨著奈米量測技術日趨精進，細胞的生物物理學研究正逐步萌芽發展，本文探索方向將著重於細胞物理性質發展，並從力學觀點，解釋細胞的機械特性及其對組織生理之影響。

探討細胞的機械特性之前，讓我們先從細胞結構與功能說起。人體細胞由外而內可區分成胞外基質、細胞膜、細胞質、細胞質中所有胞器以及細胞核等。細胞核含有控制細胞生命活動的遺傳物質 DNA，由最外層的核膜將其內含物與細胞質分隔開來。細胞膜為一厚度約 7–8 nm 具選擇透性或半透性之磷脂質雙分子層膜 (phospholipid bilayer) 所

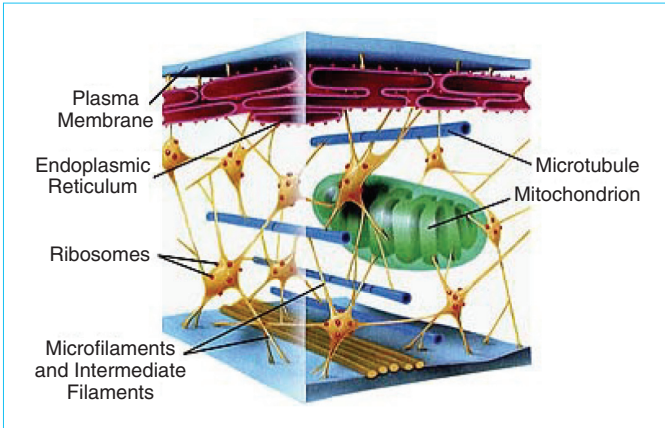


圖 1. 細胞骨架示意<sup>(1)</sup>。

構成，可有條件地讓物質出入細胞，並具有一些辨別和接收訊息作用的蛋白質（受體，receptor），可接受外界訊息並誘導細胞內產生相對應的變化。細胞質則由水分子、各種離子及可水溶性的高分子（如酶、碳水化合物、不同的蛋白質等）及大量的核糖核酸等所組成，可提供各種胞器懸浮移動的空間。另其中部分特殊蛋白質建構成細胞骨架（cytoskeleton），如圖 1 所示，可因應細胞需要反映出各種不同的機械特性，並提供細胞彼此或細胞與胞外基質（extracellular matrix, ECM）間的傳輸、遷移、承受外力、維持固有形狀及保持內部結構完整性等生命運作功能。

## 二、細胞骨架

由前述細胞結構中可知最直接提供細胞機械功能之系統之一即為細胞骨架。細胞骨架相當於細胞內的纖維系統（cytosolic fibers），其主要可分為三類：微絲（microfilament, actin filament）、中間絲（intermediate filaments）及微管（microtubule），而過去的研究發現這些細胞骨架有彼此迥異的生物力學性質，如圖 2 所示，因此能提供細胞在環境中多樣的力學變化與局部機械特性。以下將分別說明各種細胞骨架結構及所扮演之機械特性。

### 1. 微絲

微絲主要由肌動蛋白（actin）所構成，為一直

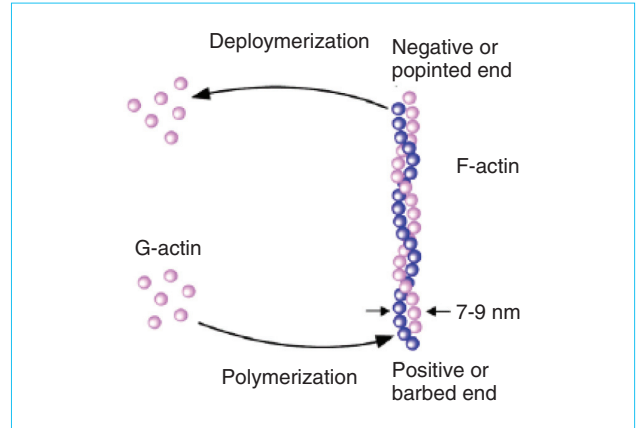


圖 2. 細胞骨架纖維類型與機械特性<sup>(2)</sup>。

徑約 7–9 nm 之實心纖維，如圖 3 所示，具可延伸（extensible）與可彎曲（flexible）特性，主要分布於細胞的表面與細胞質中。依細胞型態不同而表現量與分布各異，可適時提供細胞收縮能力（如肌細胞）及支撐作用。

### 2. 中間絲

中間絲是由數根原纖維（protofilament）組成直徑約 10 nm 之中空骨狀結構，如圖 3 所示，使細胞具有張力和抗剪切力，為細胞主要受力結構。中間絲由多種蛋白質彼此結合重組而成，而其組成蛋白質的種類則與細胞的分化狀態息息相關。例如神經

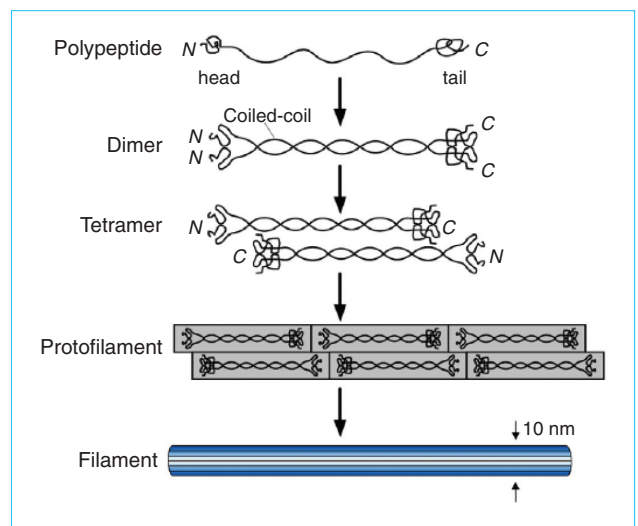


圖 3. 微絲、中間絲與微管結構示意<sup>(3)</sup>。

細胞之中間絲以神經絲 (neurofilament) 為主，肌肉細胞以肌間蛋白 (desmin) 為主，纖維細胞以波形蛋白 (vimentin) 為主，而上皮細胞則以角質蛋白 (cytokeratine) 為主。其中，以上皮細胞為例，這些中間絲通常由一酸性與一鹼性角質蛋白配對組成。在上皮細胞由基底層的幹細胞分裂產生子細胞一路成熟、角化並向表皮外層遷移的過程中，不同的角質蛋白會在不同時期產生並取代先前的中間絲。例如基底層細胞以五號與十四號角質蛋白為多，到上基底層 (suprabasal layer) 則以一號與十號角質蛋白為主，而在顆粒層則為 2e 號及十號角質蛋白及聚絲蛋白 (filaggrin) 為主，最後在終極分化時則改為內披蛋白 (involucrin) 為主。相較於微絲與微管，中間絲具有相當大的多樣性，並且與細胞扮演的角色及分化狀態息息相關，然而，這些中間絲的物理特性間的差異及其生理意義則仍有待探討。

### 3. 微管

組成微管的單位為微管蛋白 (tubulin，可分成  $\alpha$  微管蛋白與  $\beta$  微管蛋白)，由 13 條原纖維構成直徑約 25 nm 之中空管狀結構，如圖 3 所示。與微絲

與中間絲比較，微管具有較佳抗彎曲剛性 (bending stiffness)。微管參與細胞分裂中之子染色體分離，作為染色體向兩極移動之軌道，而在非分裂狀態的細胞中則扮演物質及胞器運輸的「高速公路」。藉由動力蛋白 (dynein) 與驅動蛋白 (kinesin)，胞器能在微管上作特定方向的移動。

### 三、細胞機械性質量測與特性

細胞尺度多介於微米級大小。而影像細胞機械性質的元件，如細胞骨架與胞內巨分子多在奈米與次微米尺度之間。過去受限於細胞物理 (biophysical) 量測設備條件，多朝向細胞化學性質進行研究，由於奈微實驗量測技術快速發展，現階段已能探究奈米等級微觀世界之多種物理特性。最近已有多項研究正運用不同量測方法，諸如：原子力顯微鏡 (atomic force microscopy, AFM)、磁旋轉術 (magnetic twisting cytometry)、細胞壓痕 (cytoindentation)、光鐳 (laser/optical tweezer)、微孔板延伸器 (microplate stretcher)、微吸管 (micropipette aspiration)、微柱陣列 (micro-pillar) 等技術，

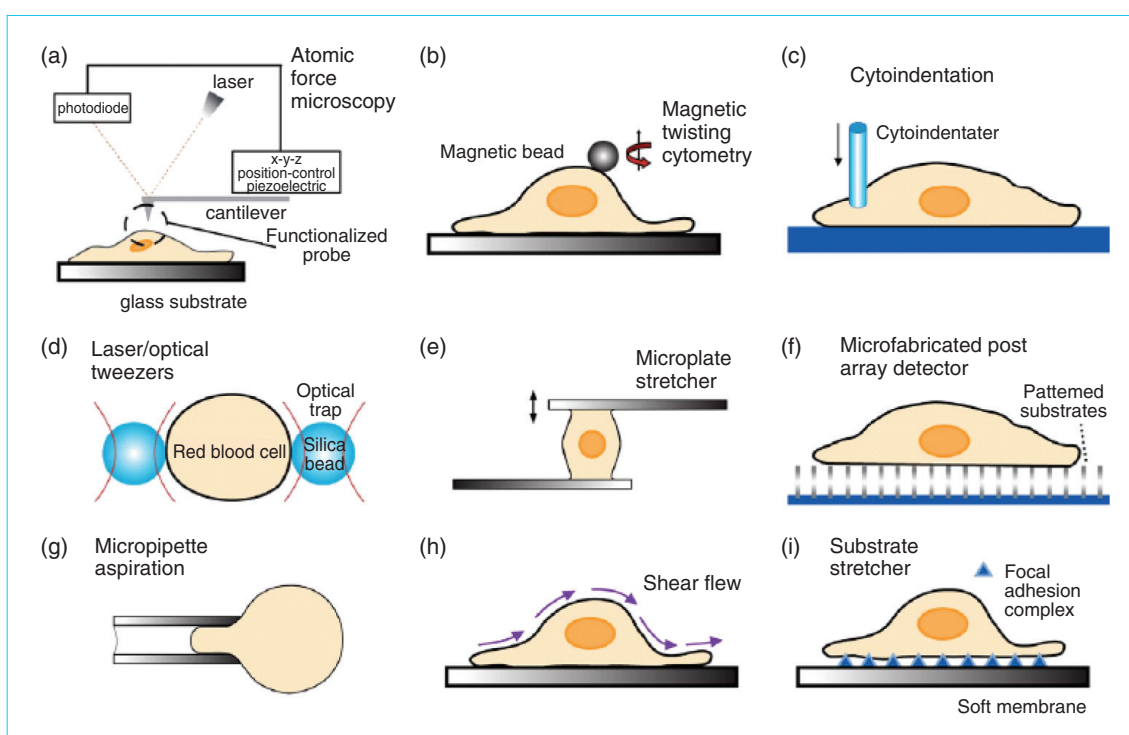


圖 4. 各種細胞機械性質量測方法示意<sup>(4)</sup>。

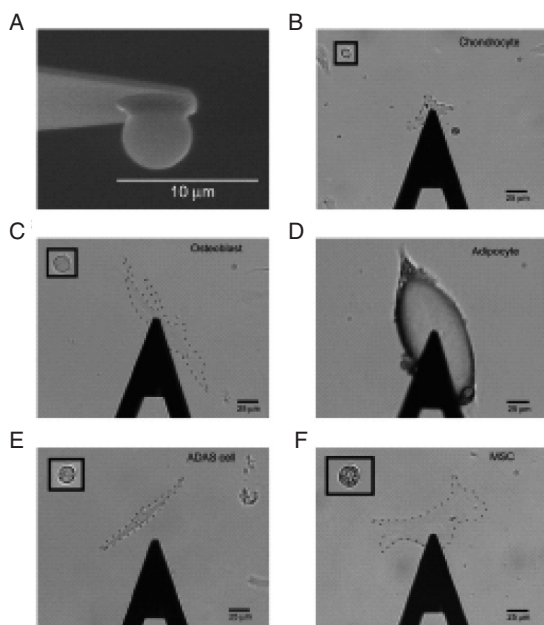


圖 5. 運用 AFM 進行單一細胞壓痕試驗<sup>(5)</sup>。

如圖 4 所示，進行細胞機械性質研究。

綜觀各學術期刊發表有關細胞機械性質文獻，普遍研究方向著重於細胞彈性模數 (elastic modulus)、楊氏係數 (Young's modulus)、硬度 (hardness)、黏滯係數 (viscosity)、黏彈性 (viscoelasticity)、潛變 (creep) 等機械性質參數之量測分析與模擬，進而歸納預測細胞之各種行為模式，在此將摘錄近年來與機械性質相關傑出研究，藉以瞭解細胞是如何經由其機械性能來反應與調控組織行為。

### 1. 細胞彈性與黏彈性性質研究

多細胞生物體的分化細胞，可藉由未分化之幹細胞 (stem cell) 適度地製造替換更新。Darling 等學者利用 AFM 針對間葉譜系 (mesenchymal lineage) 細胞，研究其初級分化細胞 (primary differentiated cells)，例如：軟骨細胞 (chondrocytes)、成骨細胞 (osteoblasts)、脂肪細胞 (adipocytes) 等，與成體幹細胞 (adult stem cells)，例如：脂肪衍生間葉幹細胞 (adipose-derived mesenchymal stem cells)，以及骨髓衍生間葉幹細胞 (bone marrow-derived mesenchymal stem cells) 之間機械性質差異比較，如圖 5 所示<sup>(5)</sup>。他們就細胞彈性與黏彈性機械性質

進行分析，發現幹細胞較初級細胞具剛性 (rigidity)，但當其承受外力負載一段時間後，則較初級細胞無法抵抗形變，藉此機械特性作為供研究細胞分化重要指標。

### 2. 細胞剛性與硬化性質研究

Pablo 與 Albrecht 二位學者則利用微孔板流變儀 (microplate rheometer)，以 3T3 纖維母細胞 (fibroblast) 為實驗樣本，如圖 6 所示，當施予一線性之負載及位移，細胞卻呈現非線性反應，他們乃將細胞之彈性剛性 (elastic stiffening) 與黏彈性動態硬化 (viscoelastic kinematic hardening) 二者性質疊加，發展一套簡化之理論架構，說明單一纖維母細胞之複雜流變性質，以獲得細胞運作過程之機械應力變化<sup>(6)</sup>。

Cross 等學者由胸腔積液抽樣獲得之間皮細胞 (mesothelial cells) 並利用 AFM 進行正常與腫瘤細胞剛性量測，結果發現正常細胞剛性值較腫瘤細胞高 70%，如圖 7 所示，亦即腫瘤細胞較正常細胞軟<sup>(7)</sup>。

### 3. 細胞變形性質研究

Guck 等學者運用微流光學延伸器 (microfluidic optical stretcher) 針對人類乳腺上皮細胞 (human mammary epithelial cancer cells) 進行變形性 (deformability) 研究顯示，乳腺癌細胞較正常乳腺

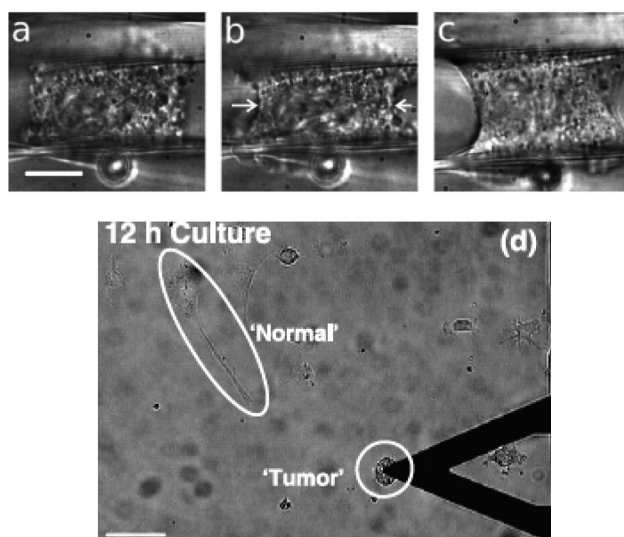


圖 6. 運用微孔板流變儀控制細胞外形<sup>(6)</sup>。

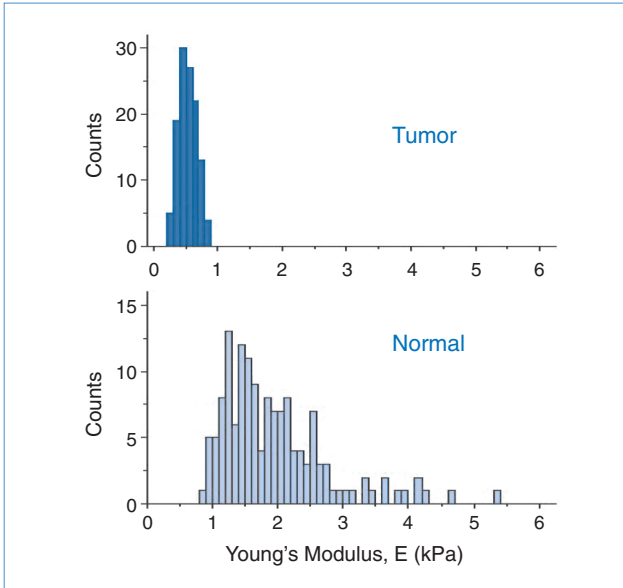


圖 7. 正常與腫瘤間皮細胞剛性比較<sup>(7)</sup>。

細胞具較大變形性，如圖 8 所示，同時具轉移能力癌細胞其變形性較非轉移癌細胞強，此乃由於 F-肌動蛋白 (F-actin) 濃度降低導致細胞彈性剛性隨之降低<sup>(8)</sup>。此一研究成功的將細胞骨架密度與細胞機械性質變化連結以說明癌細胞機械性質變化的病理意義。

Dao 等學者以光鐳量測人類紅血球細胞之變形特徵，並藉由實驗數據輔以三維有限元素分析，建立一連體力學理論模型，如圖 9 所示<sup>(9)</sup>。因某些類

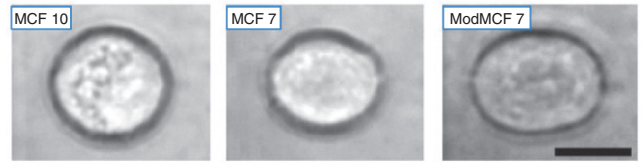


圖 8. MCF10 為正常細胞；MCF7 為不具遷移及轉移能力之癌細胞；ModMCF10 為具遷移及轉移能力之癌細胞<sup>(8)</sup>。

型的疾病進展與紅血球細胞膜變形息息相關，他們表示其研究成果可作為未來紅血球細胞病變診斷和治療疾病藥物研究基礎。

這些前沿研究建立了細胞生物物理不同的模擬與量測方法學，也奠定微觀機械性質研究在生物醫學的重要性及對人類生理與病理關聯性之根基。

#### 4. 細胞吸附力性質研究

生物細胞間吸附力 (adhesion) 及細胞與胞外間質的附着力明顯決定癌細胞之遷移、侵襲及轉移等能力。Chu 等學者利用微吸管針對小鼠肉瘤細胞 (murine sarcoma cells) 進行吸附力探討<sup>(10)</sup>，並運用 JKR 理論<sup>(11)</sup> 作為預測數學模式。研究結果顯示小鼠肉瘤細胞之吸附力隨糊精葡萄糖 (dextran) 濃度增加而提升，如圖 10 所示。藉由此機械性質分析，可以將原本非常複雜之細胞吸附力予以量化呈現。

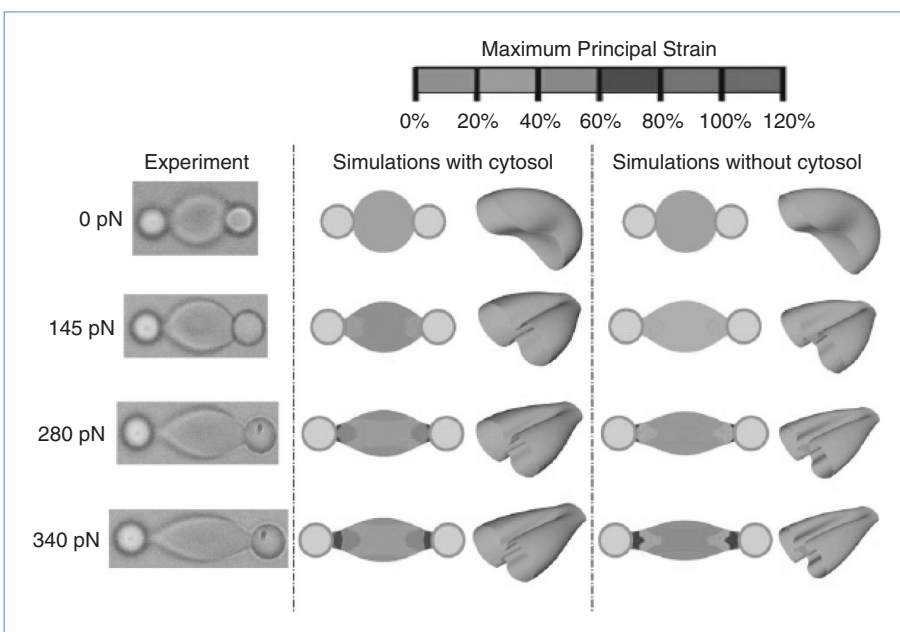


圖 9. 運用光鐳量測人類紅血球細胞變形特徵及對應有限元素分析模型<sup>(9)</sup>。

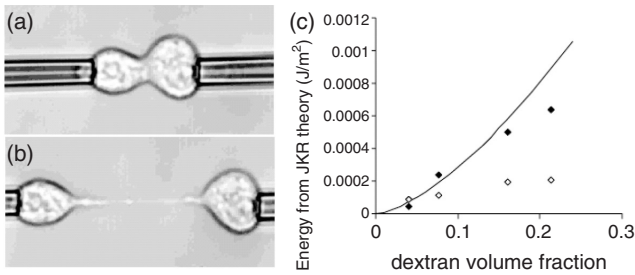


圖 10. 小鼠肉瘤細胞之吸附力與葡萄糖聚糖濃度關係<sup>(10)</sup>。

早期部分文獻多半運用 AFM 進行細胞吸附力研究。如 Radmacher 等學者測量人類血小板的吸附性質<sup>(12)</sup>，而 Dammer 等學者測定海藻細胞的吸附力<sup>(13)</sup>。在生理環境中，細胞間的吸附可達 400 pN，一對吸附分子之間的吸附力可承受 1600 個細胞的重量。Thie 等學者用 AFM 研究了人類子宮內皮細胞 (HEC-1-A, RL95-2) 和人類滋養細胞 (JAR) 之間的吸附作用<sup>(14)</sup>。他們將 JAR 功能性地結合在 AFM 掃描探針尖端，然後使 JAR 與單層的子宮內皮細胞以不同的時間接觸，第一次界定了滋養細胞和子宮內皮細胞間的相互作用力。對於研究多細胞生物體中細胞與細胞間的相互作用有非常重要的啟示。

Cross 等學者以 AFM 進行細胞吸附力測量，其利用定位後之 AFM 懸臂探針分別接觸施力於正常間皮細胞與腫瘤細胞表面，藉由提針過程紀錄細胞表面受力程度檢測二者細胞表面之吸附力，並應用即時體內力譜分析 (real-time *in vivo* force spectroscopy) 臨床樣本，作為表面吸附分子之奈米機械性質比對函數。結果顯示在相同的臨床樣本條件下，正常間皮細胞其表面吸附力約較腫瘤細胞大 33%<sup>(7)</sup>。

## 5. 其他細胞機械性質研究

除了前述耳熟能詳的細胞機械性質研究外，仍有許多文獻分別針對各型細胞特定性質進行研究，如 Kuznetsova 等學者針對運用 AFM 探討細胞彈性性質相關研究做了綜合回顧，並指出人類已能由生物物理探測瞭解部分細胞相應環境機械性質之運作機制，例如：內皮細胞力學關係、血小板活化、細胞運動、細胞吸附、細胞骨架彈性性質等，如圖 11 所示<sup>(15)</sup>。

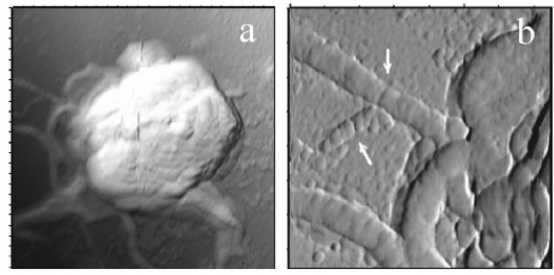


圖 11. Lamellipodium 細胞骨架表面形貌<sup>(15)</sup>。

Girasole 等學者由實驗觀察在藥物、低離子濃度等條件下的紅血球細胞與正常紅血球細胞之間表面微觀結構的差別<sup>(16)</sup>。Nagao 等學者以 AFM 掃繪禽類瘧原蟲 (malaria parasite *Plasmodium gallinaceum*) 感染紅血球細胞之表面形貌，來探討紅血球細胞、紅血球細胞外游離的瘧原蟲和紅血球細胞被瘧原蟲感染之間關係，如圖 12 所示<sup>(17)</sup>。

Takai 等學者則使用 AFM 研究成骨細胞 (osteoblast cell) 之機械性質，如彈性模數和影響彈性模數因子<sup>(18)</sup>。

## 四、結語

藉由細胞機械性質研究，人類已逐漸揭開細胞力學的面紗。近年來，已開始了解到生物力學對基礎及臨床科學的重要性，並開始獲得應有的重視。許多細胞生理機制均需透過細胞與基材及細胞與系

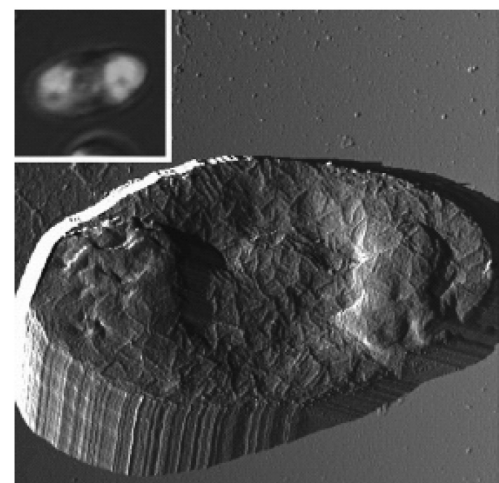


圖 12. 受瘧原蟲感染之紅血球細胞形貌<sup>(17)</sup>。

胞間之交互機械作用所誘發，而此類作用關係正是細胞物理表現所探究的課題。本文摘錄多篇文獻顯示科學家已能應用各項微觀機械量測方法將細胞力學及各種物理特性與細胞之生理及病理行為予以量化分析，尋求其間之關聯性以及分子機制，並希望藉此預測細胞之生理活動行為，甚至能窺探病變細胞的衍生過程及原因，作為疾病預防與診斷治療之策略。此外，人們亦殷盼能在獲知細胞機械性質基礎上，運用於組織工程，建立適合體內環境之仿生材料，以及促進幹細胞生長分化之奈微環境，作為修復受傷組織或是人造器官植入素材以及人體機械界面之設計發展。

生物細胞宛如一座複雜的動態機械系統。隨著外在環境變化，其內部系統會連續不斷地產生化學和物理特性變化，惟目前針對細胞所測得機械性質均為細胞局部數據，依目前研究成果，難以運用此類局部之機械性質來表述細胞整體特性，未來如何運用連續力學建立細胞行為模式，將是熱衷於細胞機械研究學者尚待繼續努力的標竿。

## 參考文獻

1. Cellular Organization, www.agen.ufl.edu.
2. J. D. Humphrey, *Royal Society of London Proceedings Series A*, **459**, 3 (2003).
3. R. D. Kamm and M. R. K. Mofrad, *Cytoskeletal Mechanics: Models and Measurements*, Cambridge: Cambridge University Press (2006).
4. S. Subra, *Acta Materialia*, **55**, 3989 (2007).
5. E. M. Darling, M. Topel, S. Zauscher, T. P. Vail, and F. Guilak, *J. of Biomechanics*, **41**, 454 (2008).
6. F. Pablo and O. Albrecht, *Physical Review Letters*, **100**, 238102 (2008).
7. S. E. Cross, Y. S. Jin, J. Tondre, R. Wong, J. Rao, and J. K. Gimzewski, *Nanotechnology*, **19**, 384003 (2009).
8. J. Guck, S. Schinkinger, B. Lincoln, F. Wottawah, S. Ebert, M. Romeyke, D. Lenz, H. M. Erickson, R. Ananthakrishnan, D. Mitchell, J. Kas, S. Ulvick, and C. Bilby, *Biophysical Journal*, **88**, 3689 (2005).
9. M. Dao, C. T. Limb and S. Suresha, *J. of the Mechanics and Physics of Solids*, **51**, 2259 (2003).
10. Y. S. Chu, S. Dufour, J. P. Thiery, E. Perez, and F. Pincet, *Physical Review Letters*, **94**, 028102 (2005).
11. K. L. Johnson, K. Kendall and A. D. Roberts, *Proceedings of*

*the Royal Society of London Series A*, **324**, 301 (1971).

12. M. Radmacher and M. Fritz, *Biophysical Journal*, **70**, 556 (1996).
13. U. Dammer, M. Hegner, D. Anselmetti, P. Wagner, M. Dreier, W. Huber, and H. J. Güntherodt, *Science*, **267**, 1173 (1995).
14. M. Thie, R. Rospel, W. Dettmann, M. Benoit, M. Ludwig, H. E. Gaub and H. W. Denker, *Human Reproduction*, **13**, 3211 (1998).
15. T. G. Kuznetsova, M. N. Starodubtseva, N. I. Yegorenkov, S. A. Chizhik, and R. I. Zhdanov, *Micron*, **38**, 824 (2007).
16. M. Girasole, A. Cricenti, R. Generosi, A. Congiu-Castellano, G. Boumis, and G. Amiconi, *J. of Microscopy*, **204**, 46 (2001).
17. E. Nagao, T. Arie, D. W. Dorward, R. M. Fairhurst, and J. A. Dvorak, *J. of Structural Biology*, **162**, 460 (2008).
18. E. Takai, K. D. Coasta, A. Shaheen, C. T. Hung, and X. E. Guo, *Annals of Biomedical Engineering*, **33**, 963 (2005).



鄭友仁先生為美國凱斯大學機械工程博士，現任國立中正大學機械工程學系講座教授兼副校長。

Yeau-Ren Jeng received his Ph.D. in mechanical engineering from Case Western Reserve University, USA. He is currently a Chair Professor and Executive Vice President in the department of Mechanical Engineering at National Chung Cheng University.



毛建平先生為國立中正大學機械系博士班學生。

Chean-Ping Mao is currently a Ph.D. student in the Mechanical Engineering at National Chung Cheng University.



謝達斌教授為美國哈佛大學醫學科學博士，現任國立成功大學口腔醫學研究所所長及成大醫院口腔醫學部主治醫師兼科主任。

Dar-Bin Shieh received his DMSc degree from Harvard University. He is currently a professor and the Chairman of the Institute of Oral Medicine in National Cheng Kung University. He is also the Session Chair and attending physician of the Stomatology Department of NCKU Hospital.