

胶原纤维网络和癌细胞的力学微环境

孙波

Collagen network and the mechanical microenvironment of cancer cells

Sun Bo

引用信息 Citation: *Acta Physica Sinica*, 64, 058201 (2015) DOI: 10.7498/aps.64.058201

在线阅读 View online: <http://dx.doi.org/10.7498/aps.64.058201>

当期内容 View table of contents: <http://wulixb.iphy.ac.cn/CN/Y2015/V64/I5>

---

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

物理学在肿瘤细胞的极性及迁移研究中的应用

[Application of physics in the study of cell polarity during tumor cell migration](#)

物理学报.2015, 64(5): 058707 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.64.058707>

重力场作用下微管自组装过程中向列相取向的空间模式的形成

[Nematic ordering pattern formation in the process of self-organization of microtubules in a gravitational field](#)

物理学报.2014, 63(7): 078201 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.63.078201>

## 专题: 癌症生物物理

**编者按** 目前全球每年约有700万人死于癌症,到2030年将可能超过1310万.在过去的几十年里尽管癌症研究不断出现新进展,但研究成果不甚显著,最直接的证明便是死亡率无明显下降.癌症研究进展迟缓,可以说依然处于探索时期.这让越来越多的研究人员开始怀疑,用经典的生物学或医学思路研究癌症是否存在策略和方法上的缺陷?

近几年世界的科研人员积极从物理、工程、数学、信息联合生物和医学跨领域地对癌症一系列问题进行系统性研究.虽然他们遭遇跨领域研究重大疾病问题缺乏理解和支持的尴尬局面,但最近一系列成功也引起了国际上的关注.而由于中国癌症发病的特点,特别是当今肺癌、直肠癌的高发病率和致死率,尤其使中国的科学家意识到了肿瘤物理研究的重要性和必要性.同时中国的癌症发病带来了数目极为巨大的临床样本,也使得国际上一流的研究机构和大学迫切地希望与中国跨学科进行肿瘤研究的研究人员进行系统性的深度合作.这种在癌症这一重大疾病上国际层面上的跨学科的协同研究,已经成为当今国际学术界乃至社会所关注的要点.

本刊组织的“癌症生物物理”专题,是从先进物理实验手段、理论模型、物理与生物交叉等领域对近几年内癌症的内在机理、检测手段以及新型研究方法等方面创新性研究的系统性介绍.这一专题将讨论现今癌症研究中的关键问题,瓶颈以及物理交叉研究所带来的崭新格局;并且希望能够将物理的认识和技术上的创新应用于癌症医学领域,在某种程度上帮助病人及其家属,减轻癌症这一恶疾对他们带来的痛苦.

(客座编辑:中国科学院物理研究所 刘雳宇)

## 胶原纤维网络和癌细胞的力学微环境

孙波<sup>†</sup>

(俄勒冈州立大学物理系, 美国俄勒冈州科瓦利斯市 97331)

(2015年1月16日收到; 2015年2月14日收到修改稿)

文章以第一类胶原纤维网络为例,着重分析了癌细胞三维微环境的多尺度结构及力学特征.对于细胞与细胞外介质结合的蛋白集团、单个细胞以及细胞群体,分别由单个纤维(或亚纤维)、纤维集束以及纤维网络整体来决定相应的力学环境.文章同时也讨论了胶原纤维(及其类似材料)的局限性.

**关键词:** 癌细胞, 弹性模量, 胶原蛋白, 微环境

**PACS:** 82.35.Pq, 87.14.em, 87.19.xj, 87.16.dm

**DOI:** 10.7498/aps.64.058201

### 1 引言

癌细胞的微环境是近年来肿瘤研究的热点方向.越来越多的证据表明,肿瘤的形成、发展和扩散并不是癌细胞独立的行为<sup>[1-4]</sup>.细胞外介质中的各种可溶性生长因子<sup>[5]</sup>,其他细胞分泌释放的物质(例如微RNA<sup>[6,7]</sup>),以及其他种类的细胞<sup>[8,9]</sup>都起着直接或间接的作用.而区别于这些生物化学

因素的是细胞外介质的力学特性<sup>[10,11]</sup>.机体力学特性的变化是肿瘤的常见表征之一.以乳腺癌为例,癌变组织的弹性模量可以达到正常乳房的10倍以上<sup>[12]</sup>.这种变化的影响是双向的.一方面,癌细胞力学微环境特性会影响肿瘤的生理学,增加癌细胞的运动和生长速率,甚至于促进癌细胞转变为更加危险的表型(phenotype)<sup>[13-15]</sup>.另一方面,肿瘤的发展通常主动伴随着其力学微环境的改变.仍以乳

<sup>†</sup> 通信作者. E-mail: sunb@physics.oregonstate.edu

癌为例,与癌细胞密切相关的TGF- $\beta$ 生长因子可以激活fibroblast细胞分泌过多的胶原纤维,导致乳房密度和硬度的增加<sup>[16]</sup>.

癌细胞与其力学微环境的相互作用来自于细胞中大量的力敏蛋白(mechanosensitive proteins)<sup>[17-19]</sup>.根据其功能和位置,我们大致可以区分三类不同的力敏蛋白.第一类位于细胞膜与细胞外基质的交界处,主要的作用是形成细胞与外界的附着点并且把力学信号传递到细胞膜的另一侧.这类蛋白主要包括integrin, vinculin等<sup>[20-23]</sup>.它们在细胞的运动过程中不断的形成功能集团,又同时不断的分解、回收、重复利用.值得注意的是基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)的产生同样也和细胞的力学微环境密切相关.MMP能够分解细胞外介质(如胶原蛋白纤维).通常认为其作用有助于肿瘤的发展<sup>[24-26]</sup>.第二类是细胞的骨架结构,它们起到在整个细胞内传递,承担受力的作用.这类蛋白主要包括聚合后形成网络结构的actin, microtubule<sup>[27-30]</sup>,以及辅助这些网络动态更新的 $\alpha$ -actinin, tubulin<sup>[29,31,32]</sup>等.在某些情况下,actin聚合产生的推力可以成为癌细胞突破细胞外介质的主要动力.这种运动模式称为阿米巴(amoeboid)模式<sup>[33]</sup>,它与另一模式即间质(mesenchymal)模式是癌细胞在机体组织中扩散的主要方式<sup>[34,35]</sup>.有趣的是,这两种不同的表型可以通过调节癌细胞的力学微环境来交换<sup>[36]</sup>.第三类是细胞中的分子马达,它们与细胞的骨架结合产生动态的收缩力.这种收缩力是癌细胞能够运动,扩散的直接动力,最典型的例子就是myosin<sup>[37-39]</sup>.Myosin不仅产生细胞收缩力,同时也会根据自身的受力状态而改变其化学活性<sup>[40]</sup>.这三类力敏蛋白在细胞中通过动态的力学和生物化学机制结合在一起,将癌细胞外的力学微环境转换为化学信号进而影响癌细胞的生理活动.与此同时,它们也将细胞内产生的收缩力传至细胞外介质并由此影响其他细胞<sup>[41]</sup>.在机体的三维环境中,由力学传导调节的癌细胞群体行为是目前肿瘤物理的热点研究方向之一<sup>[42-44]</sup>.

许多研究表明,只有在真正的三维环境中癌细胞的表现才会接近其真实的生理学特征(于此相对的,大部分培养皿只提供二维的表面环境)<sup>[45]</sup>.考虑到直接在动物体内进行定量研究的困难,胶原蛋白,尤其是一类胶原蛋白(Type I collagen)自组装形成的网络结构是目前最广泛应用的非活体细胞外基质的模型<sup>[46]</sup>.胶原蛋白是哺乳动物缔结组

织的主要成分,大约占到人体的脱水质量的四分之一<sup>[47]</sup>.许多种类的癌细胞在其生长周期及扩散的过程中都需要与细胞外介质中的胶原蛋白网络相互作用.正因如此,在过去的十年间胶原蛋白网络成功的被应用于癌症研究,特别是研究癌细胞在三维环境中的表现<sup>[48,49]</sup>.下面我们从物理学的角度介绍一下胶原纤维网络所提供的力学微环境.

## 2 胶原纤维网络的多尺度自组装结构

胶原纤维网络是一种复杂的多尺度自组装结构<sup>[50,51]</sup>.在合适的温度(一般在4°C到40°C之间)和酸碱浓度(PH = 7.4)下,溶于水的单分子胶原蛋白可以线型连接成为单链.三条相同的单链进而互相缠绕组成三螺旋结构的纤维单元(tropocollagen).如图1所示:这些纤维单元的长度一般在300 nm左右,直径在1.5 nm左右;纤维单元继而横向组合为直径6 nm左右的微纤维,以及直径25 nm左右的压纤维;这两种次级结构可以横向或纵向组合成为直径达到几百纳米,长度超过一微米的胶原蛋白纤维;胶原纤维最终互相缠绕而成为网络结构.

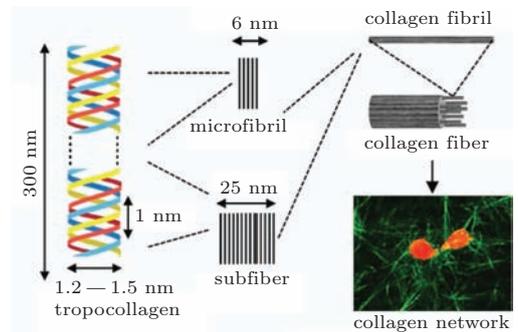


图1 胶原纤维网络的多尺度结构

胶原纤维网络是一种多孔洞的材料<sup>[52,53]</sup>.在常用的胶原浓度下(例如2 mg/mL),99%以上的质量来自于填充孔洞的水分子.

这使得胶原纤维网络在保持三维固态骨架的同时拥有非常好的渗透性及透光性,因而非常适合于细胞的培养和观察.与此同时,这样的成分也另导致胶原蛋白网络具有很低的硬度.一般通过流变仪测得的杨氏模量在几十到几百帕斯卡之间<sup>[46]</sup>.

研究胶原纤维网络的多尺度结构需要结合各种成像手段.对于微纤维及更小的结构,扫描电子显微镜几乎是惟一的选择<sup>[54]</sup>.对于亚纤维、单个胶

原纤维以及局部的胶原纤维网络, 原子力显微镜可以清晰的重现对应的结构信息<sup>[55]</sup>. 但是这两种成像方法对于样品的制备有特殊的要求, 并且只能得到样品表面的结构特征. 与此对应的, 通过激光共聚焦显微镜<sup>[56,57]</sup>或者双光子显微镜<sup>[58,59]</sup>, 可以分辨单个胶原纤维以及大量胶原纤维的交联. 这两种成像方法尽管丢失了亚微米尺度的信息, 却可以精确描绘胶原纤维网络的三维原始结构, 以下我们就以激光共聚焦显微技术为例, 定量分析一下胶原纤维网络的结构特征.

通过自组装形成的胶原纤维网络结构很多变, 而温度和溶液离子含量的影响尤其重要. 例如在同样的离子浓度下, 室温中形成的网络具有很大的空间不均匀性. 若干胶原纤维会集中在一起形成扇形的集束, 而在这些集束之间是大小不一的孔洞. 于此形成对比, 当温度升至37°左右, 更加的短而细的胶原纤维自组装成为均匀和致密的网络<sup>[60]</sup>. 我们通过激光共聚焦显微技术还原胶原纤维网络的三维结构, 并且对其进行了定量的图像分析(见图2). 尽管出于成像技术的局限以及理论分析的简便, 我们只考虑了胶原纤维网络的二维截面. 但是整个材料在统计意义上的各向同性保证了我们得到的结论是完整的.

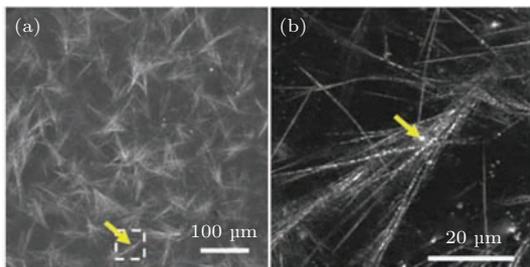


图2 胶原纤维网络中的纤维集束造成的结构不均匀性. (a) 胶原纤维网络的激光共聚焦成像二维截面, 其中白色方框区域在(b)中被进一步放大. 黄色箭头指向在胶原纤维网络中混入的少量塑料微粒

为了从共聚焦图像中得到胶原纤维网络的定量结构信息, 我们可以计算密度两点关联函数.

$$g(r) = \frac{1}{\langle \delta I^2(\rho) \rangle} \langle \delta I(\rho) \delta I(\rho + \mathbf{r}) \rangle_{\rho, |\mathbf{r}|=r},$$

其中  $\delta I(\rho) = I(\rho) - \langle I(\rho) \rangle$ ,  $I(\rho)$  表示在点  $\rho$  处的图像(8位灰度)亮度. 当  $g(r) = 1$  时, 表示距离为  $r$  的两点胶原纤维密度完全正相关. 当  $g(r) = 0$  时, 则表示这两点的密度分布统计上完全无关.

从图3可见, 密度两点关联函数可以很好地区分不同温度下形成的网络结构. 温度更高时, 相应

的关联函数下降得越快, 说明胶原纤维网络在更短的距离内趋近于随机分布. 密度两点关联函数可以近似为  $g(r) = a_1 e^{-l_1 r} + a_2 e^{-l_2 r}$ , 其中  $l_1, l_2$  分别决定于纤维的直径以及纤维集束的大小. 可见图3(c)和图3(d)网络的定性结构是一致的.

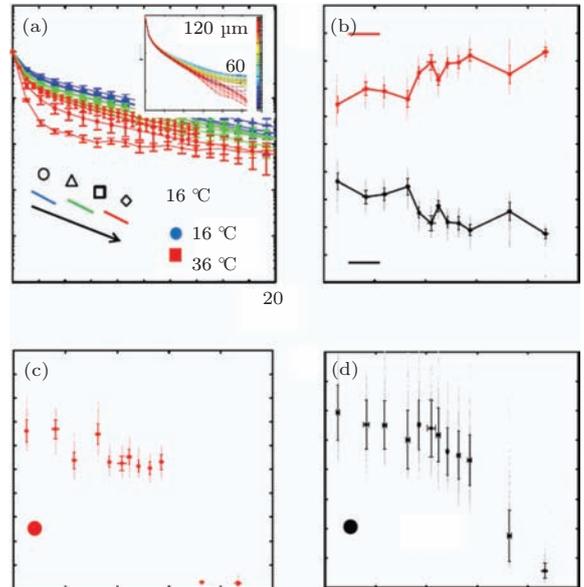


图3 胶原纤维网络结构随温度的变化可以通过密度关联函数  $g(r)$  来描述. (a) 在给定浓度(2 mg/mL), 不同温度下形成胶原纤维网络的. 按照蓝, 绿, 红的数据颜色顺序, 圆圈, 三角, 正方, 菱形图标分别表示 16, 19, 21, 23°C, 24, 25, 26, 27°C; 28, 29, 33, 36 °C. 插图为  $g(r)$  随着成像深度的变化. (b)—(d) 对  $g(r)$  进行双指数拟合的结果

由于纤维集束中的单个纤维具有相近的指向, 我们推测在低温下形成的胶原纤维网络具有更高的指向序参数. 另外注意到胶原纤维不分头尾, 所以我们可以借用液晶体学的概念, 定义二维向列场  $\mathbf{s}(\mathbf{r}) = \langle e^{2i\theta(\mathbf{r})} \rangle$ , 其中  $\theta(\mathbf{r})$  代表着通过位置  $\mathbf{r}$  的纤维取向. 如果有多个纤维相交于  $\mathbf{r}$ ,  $\langle e^{2i\theta(\mathbf{r})} \rangle$  取它们的平均值. 为了从激光共聚焦成像中定量分析序参量场  $\mathbf{s}(\mathbf{r})$ , 我们发展了一套类似于视网膜成像的图像处理的方法. 首先我们把原始图像分成大小为  $2.5 \mu\text{m} \times 2.5 \mu\text{m}$  的网格(每一个网格包含  $8 \times 8$  像素点). 对每一个网格, 我们把它和一系列的参考图像对比. 每一个参考图像都仅包含一条直线. 在以参考图像中心为原点的坐标上, 这条直线可以表示为  $x \sin \theta - y \cos \theta = b$ . 不同的参考图像  $D_{b,\theta}$  对应着不同的直线位置(b)和取向( $\theta$ ). 我们定义参考图像  $D_{b,\theta}$  中任一像素点的取值为  $e^{-d^2/\sigma^2}$ , 其中  $d$  表示该像素与直线  $x \sin \theta - y \cos \theta = b$  的距离,  $\sigma$  表示直线的宽度. 对应于我们的成像系统,  $\sigma$  取值为 0.5.

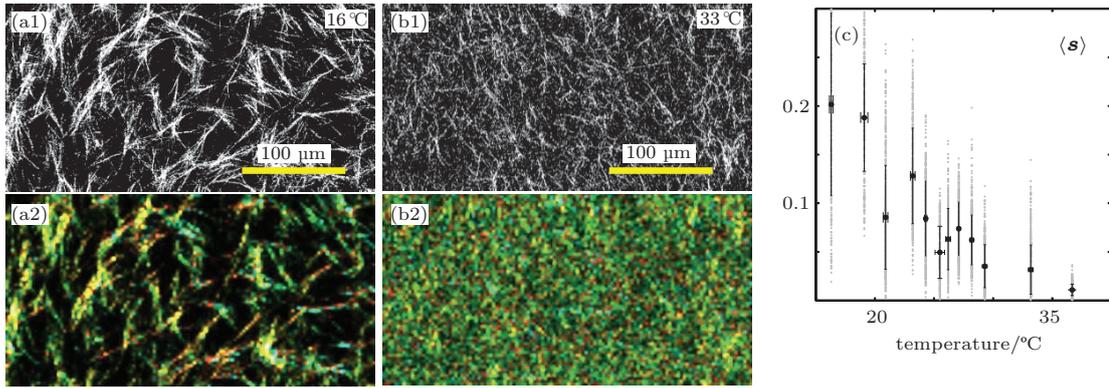


图4 胶原纤维网络结构随温度的变化可以通过向列序参量来描述. (a1) 在 16 °C 下形成的胶原纤维网络中的某一激光共聚焦成像截面. (a2): 对应 (a1) 的向列序参量场  $\mathbf{s}(\mathbf{r})$ . 其中颜色使用 HSV 编码.  $\mathbf{H}$  通道正比于  $\mathbf{s}(\mathbf{r})$  的复角度,  $\mathbf{V}$  通道正比于  $\mathbf{s}(\mathbf{r})$  的绝对值 (b1-b2) 与 (a1-a2) 类似, 但胶原纤维在 33 °C 下形成. (c) 整体向列序参量  $\langle s \rangle$  随温度的变化

定义了由  $[b, \theta]$  决定的参考图像后, 我们可以计算每一个网格对应的序参量值如下:

$$R(b, \theta) = \frac{D_{b, \theta} * \mathbf{T}}{\mathbf{I} * \mathbf{T}}, \quad s = \sum_{b, \theta} R(b, \theta) e^{2i\theta}$$

其中,  $\mathbf{T}$  表示任一网格对应的  $8 \times 8$  图像,  $\mathbf{I}$  是一个全为一的  $8 \times 8$  矩阵,  $*$  表示对两个矩阵相应元素相乘后求和. 我们看到这个定义实际上是对可能的线元素加权求和.

通过这样的方式, 我们可以得到粗粒化的序参量场  $\mathbf{s}(\mathbf{r})$  (分辨率为  $2.5 \mu\text{m}$ ), 并且计算整个胶原蛋白网络的平均序参量  $\langle s \rangle$ . 从图 4 可见,  $\langle s \rangle$  随着温度的升高而减小, 这说明在温度升高时, 胶原纤维的趋向更加随机. 和密度关联函数一起, 我们可以认识到温度对于胶原纤维网络的结构具有直接的影响. 而从热力学角度来看, 可以认为这是熵和能量竞争的结果. 胶原纤维的密度和取向越随机, 则整个网络的熵越大. 而与此同时更长更集中的纤维会降低化学势能. 因此胶原蛋白网络的形成也可以用经典的成核理论来描述. 实际上, 我们通过对比实验结果和 Monte-Carlo 模拟可以更加清晰的验证这一点. 有兴趣的读者可以参考文献 [60]. 同时我们注意到胶原纤维网络的自组装实际上代表了很大一类生物高分子网络的形成. 这其中包括细胞内介质 (如 actin, microtubule) 和细胞外介质 (如 fibronectin), 都可以用如上的方法来量化其结构. 很多研究表明, 这些生物高分子网络的结构可以直接影响细胞的生理表现 [61–63].

### 3 胶原蛋白网络的多尺度力学特性

胶原蛋白网络的多尺度结构特性决定了它的力学特性也是随着尺度变化的. 在远大于网络孔洞

的尺度上 (约为  $1\text{--}10 \mu\text{m}$ ), 胶原蛋白网络可以近似视为均匀弹性固体. 通过流变仪 (或微流变技术) 测量胶原蛋白网络的流变特性可以发现这种材料有着非线性的力学特性 [57,64]. 随着形变增加, 胶原蛋白网络的整体弹性模量也会增加. 这一现象在定性上可以从单个胶原纤维的弹性特点来理解. 胶原纤维的伸缩弹性模量远大于弯曲弹性 (如果近似每一根胶原纤维为一个弹性杆, 当杆长远大于直径时同样的力可以造成的弯曲变形要远大于伸缩变形). 在整体形变很小时, 纤维的弯曲起着主要的作用. 随着整体形变的增加, 越来越多的纤维被拉伸, 导致所需的力也越大, 而对应的弹性模量也会增加. 这一定性图像可以从通过模拟模型精确的验证 [65].

许多近期的肿瘤生物学研究都注意到细胞外基质的力学模量会直接影响癌细胞的分裂、转移和扩散. 巧合的是, 单个细胞的大小与胶原蛋白网络的孔洞是在同一数量级的. 这意味着癌细胞所感受到的力学环境与流变仪测量到的整体材料特性可能并不相同. 为了验证这一点, 我们在胶原纤维网络中混入直径为  $3 \mu\text{m}$  的玻璃小球, 并且通过全息光镊 [66] 施加的光场力来分析在此微小尺度上胶原纤维网络的力学微环境. 我们发现在细胞尺度上, 胶原纤维网络的微力学特征在以下几方面与材料的整体弹性行为形成巨大反差.

1) 角度偏移. 如图 5 所示, 当光镊的中心位于玻璃微粒初始位置  $+\hat{x}$  方向  $1.5 \mu\text{m}$  处时, 玻璃微粒的位移偏移  $+\hat{x}$  方向  $\theta_r$  角 (偏轴角). 换言之, 当玻璃微粒受力时, 它的位移会产生和受力方向垂直的分量.

2) 微力学的各向异性. 如图 5 所示, 当同样的光场势能施于不同的方向时, 玻璃微粒的位移并不相同. 甚至于光镊在  $+\hat{x}$  和  $-\hat{x}$  方向时产生的微粒

位移也不是镜面对称的。

3) 微力学随空间分布不均匀. 当对同一样品的其他玻璃微粒进行如图5的测量, 每一微粒的表现都有不同, 并且呈现出明显的空间不均匀性. 如果对所有的偏轴角做统计会发现它们的分布较高斯分布有更大的频率出现极端值(大于  $45^\circ$ ).

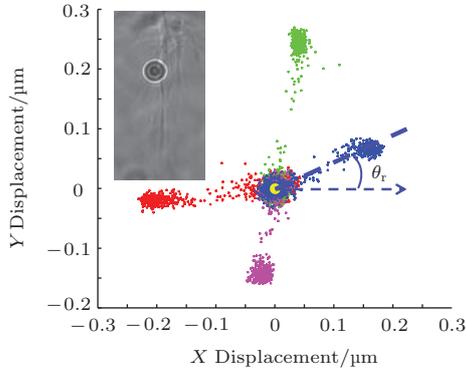


图5 利用全息光镊以及玻璃微粒的受力位移分析胶原纤维网络的微力学. 以玻璃微粒的初始位置为原点, 光镊分别置于距原点  $1.5 \mu\text{m}$  的  $+\hat{x}$ ,  $-\hat{x}$ ,  $+\hat{y}$ ,  $-\hat{y}$  四个方向, 并且以  $1 \text{ Hz}$  的频率开关激光光路. 同时, 玻璃微粒的全息投影(以  $60 \text{ Hz}$  记录)被用于分析其精确的位移. 图中不同颜色的点用于区分光镊所在的方向

上面列举的例子说明在单个细胞尺度下, 胶原纤维网络的力学特性与线型或非线性弹性介值理论相悖. 因此我们必须放弃连续介质的假设转而从非连续的网络结构入手. 这方面的理论和数值模拟是一个活跃的研究方向. 有兴趣的读者可以参考近期的综述如文献 [67].

当我们进一步放大视野, 单个胶原纤维的力学行为又有不同. 由于胶原纤维的直径可以有很大的自由度, 通常更加可靠的是测量胶原亚纤维的模量. 相对于整体材料的流变测量, 这方面的实验还处在初始阶段. 目前较为成熟的方法是利用原子力显微镜测量单个悬浮纤维的力学模量. 在这个尺度上可以发现即使单个纤维也具有空间不均匀的结构(D-period)和硬度, 并且有类似玻璃的非弹性行为 [68,69]. 研究单个亚纤维在不同条件下(诸如温度, 离子浓度)的力学特性, 是我们理解癌细胞力学微环境的重要一环. 有兴趣的读者可以参考文献 [51,70—72].

## 4 结论及展望

我们在本文中以广泛应用与癌症研究的胶原蛋白网络为例探讨了癌细胞的力学微环境. 由于胶原蛋白网络的多尺度自组装特性, 它所提供的力

学环境也是与测量尺度紧密相关的. 对应于纳米、微米、毫米级别, 我们观察到的是单个纤维(或亚纤维)、纤维集束以及纤维网络整体的力学表征. 用细胞来衡量, 它们又分别对应着细胞细胞外介质结合的蛋白集团、单个细胞以及细胞群体. 如何理解跨尺度的细胞力学及其微环境, 是肿瘤物理学急需填补的空白.

最后我们同样也要注意胶原纤维蛋白网络仍然有着很大的局限性. 首先, 在机体中的胶原纤维通常会形成非常致密的网络, 其密度远大于我们在实验室中合成的胶状固体. 实际上, 本文中提到的胶原纤维网络中, 质量的95%以上是水分子, 这与真实的结缔组织有很大的区别. 第二, 体外合成的胶原纤维网络缺少纤维之间的化学交联, 这一区别有可能影响胶原纤维网络的硬度, 以及癌细胞与细胞外间质的具体相互作用, 特别是胶原水解酶MMP的活性. 第三, 尽管胶原蛋白是机体中细胞外间质的主要成分, 其他的成分, 诸如纤粘蛋白(fibronectin), 也是癌细胞力学微环境中的一员. 事实上, 胶原蛋白和纤粘蛋白分别与细胞外不同的受体结合, 从而激活各自对应的下游信号传递. 因此, 胶原蛋白网络无法完全模拟真实机体中的复杂性. 当然, 作为以定量研究为目的的肿瘤物理学来说, 简化细胞微环境通常是必要的. 最后, 胶原蛋白需要从动物身体上提取并提纯, 这就意味着不可避免地掺杂其他物质以及难以控制的每只动物之间的区别. 所以使用体外合成胶原纤维网络的实验实际上是不可能精确重复的. 面对这些问题, 用人工合成的细胞外介质取代动物提取材料是近年来生物工程的一大热点. 例如通过蛋白质编程在肽链中嵌入合适的序列, 可以可控的激活不同种类的细胞外蛋白集团(例如 integrin), 同时调节肽链交联的强度以形成固态的网络结构. 关于这方面的详细介绍超出本文范围, 有兴趣的读者可以参考相关综述, 例如文献 [73—75].

## 参考文献

- [1] Balkwill F, Capasso M, Hagemann T 2012 *J. Cell Science* **125** 5591
- [2] Allinen M et al. 2004 *Cancer Cell* **6** 17
- [3] Friedl P, Alexander S 2011 *Cell* **147** 992
- [4] Hanahan D, Weinberg R 2000 *Cell* **100** 57
- [5] Bierie B, Moses H 2006 *Nature Reviews Cancer* **6** 506
- [6] Muhammad S 2014 *World Journal of Gastroenterology* **20** 17011

- [7] Soon P, Kiaris, H 2013 *Endocrine-Related Cancer* **20** 257
- [8] Zigrino P, Loffek S, Mauch C 2005 *Biochimie* **87** 321
- [9] Hua Y, Korty M, Pardoll D 2007 *Nature Reviews Immunology* **7** 41
- [10] Ulrich T, Pardo E, Kumar S 2009 *Cancer Research* **69**
- [11] Yeung T et al. 2005 *Effects of substrate stiffness on cell morphology, cytoskeletal structure and adhesion. Cell Motility and the Cytoskeleton*, p60
- [12] Lopez J, You I, McDonald D, Weaver V 2011 *Integrative Biology* **3** 910
- [13] Dingal P, Discher D 2014 *Biophysical Journal* **107** 2734
- [14] Seewaldt V 2014 *Nature Medicine* **20** 332
- [15] Bordeleau F, Alcoser T, Reinhart-King C 2014 *American Journal of Physiology: Cell Physiology* **306** C110
- [16] Barcellos-Hoff M, Ravani S 2000 *Cancer Research* **60** 1254
- [17] Luo T, Mohan K, Robinson D 2013 *Nature Materials* **12** 1064
- [18] Silver F, Siperko L 2003 *Critical Review of Biomedical Engineering* **31** 255
- [19] Dufort C, Paszek M, Weaver V 2011 *Nature Review Molecular Cell Biology* **12** 308
- [20] Desgrosellier J, Cheresch D 2010 *Nature Review Cancer* **10** 9
- [21] Varner J, Cheresch D 1996 *Current Opinion in Cell Biology* **8** 724
- [22] Juliano R, Varner J 2004 *Current Opinion in Cell Biology* **5** 812
- [23] Mierke C et al 2010 *The Journal of Biological Chemistry* **285** 13121
- [24] Egeblad M, Werb Z 2002 *Nature Reviews Cancer* **2** 161
- [25] Itoh Y, Nagase H 2002 *Essays Biochemistry* **38** 21
- [26] Gialeli C, Achilleas D 2011 *The FEBS Journal* **278** 16
- [27] Yamazaki D, Kurisu S, Takenawa T 2005 *Cancer Science* **96** 379
- [28] Olson M, Sahai E 2009 *Clinical Experimental Metastasis* **26** 273
- [29] Parker A, Kavallaris M, McCarroll J 2014 *Microtubules and their role in cellular stress in cancer. Frontiers in Oncology*, p00153
- [30] Shtil A et al. 1999 *Oncogene* **18** 377
- [31] Tseng Y, Wirtz D 2001 *Biophysical Journal* **81** 1643
- [32] Courson D, Rock R 2010 *The Journal of Biological Chemistry* **285** 26350
- [33] Wyckoff J et al. 2006 *Current Biology* **16** 1515
- [34] Sabeh F, Shimizu-Hirota R, Weiss S 2009 *Journal of Cell Biology* **185** 11
- [35] Friedl P, Wolf K 2003 *Nature Reviews Cancer* **3** 362
- [36] Aung A et al. 2014 *Biophysical Journal* **107** 2528
- [37] Reichl E et al. 2008 *Current Biology* **18** 471
- [38] Robinson D, Spudich J 2004 *Current Opinions in Cell Biology* **16** 182
- [39] Cao R et al. 2014 *British Journal of Cancer* **111** 539
- [40] Laakso J, Lewis J, Shuman H, Ostap E 2008 *Science* **321** 133
- [41] Pruitt B, Dunn A, Weis W, Nelson W 2014 *PLoS Biology* **12** e1001996
- [42] Suresh S 2007 *Acta Biomaterial* **3** 413
- [43] Hao J et al. 2013 *Cell Biology International* **37** 888
- [44] Liu L et al. 2013 *Proceedings of the National Academy of Science* **110** 1686
- [45] Anon 2006 *Nature Reviews Molecular Biology* **7** 211
- [46] Brown R 2013 *Experimental Cell Research* **319** 2460
- [47] Lodish H et al. 2000 *Molecular Cell Biology* (4th Ed.) (New York: W. H. Freeman)
- [48] Paszek M et al. 2005 *Cancer Cell* **8** 241
- [49] Petrie R, Yamada K 2012 *Journal of Cell Science* **125** 5917
- [50] Schmitt F, Hall C, Jakus M 2005 *Journal of Cellular Physiology* **20** 11
- [51] Shoulders M, Raines R 2009 *Annual Review of Biochemistry* **78** 929
- [52] Yang Y, Motte S, LJ K 2010 *Biomaterials* **31** 5678
- [53] Lang N et al. 2013 *Biophysical Journal* **105** 1967
- [54] Raspanti M, Alessandrini A, Gobbi P, Ruggeri A 1996 *Microscopy Research Techniques* **35** 87
- [55] Raspanti M, Alessandrini A, Ottani V, Ruggeri A 1997 *Journal of Structure Biology* **119** 118
- [56] Brightman A et al. 2000 *Biopolymers* **54** 222
- [57] Yang Y, Kaufman L 2009 *Biophysics Journal* **96** 1566
- [58] Williams R, Zipfel W, Webb W 2005 *Biophysics Journal* **88** 1377
- [59] Cox G et al. 2003 *Journal of Structural Biology* **141** 53
- [60] Jones C et al. 2014 *Soft Matter* **10** 8855
- [61] Reymann A et al. 2012 *Science* **336** 6086
- [62] Etienne-Manneville S 2013 *Annual Review of Cell and Developmental Biology* **29** 471
- [63] Singh P, Carraher C, Schwarzbauer J 2010 *Annual Review of Cell and Developmental Biology* **26** 397
- [64] Shayegan M, Forde N 2013 *PLoS One* **8** e70590
- [65] Stein A, Vader D, Weitz D, Sander L 2011 *Complexity* **16** 22
- [66] Curtis J, Koss B, Grier D 2002 *Optics Communications* **207** 169
- [67] Broedersz C M M 2014 *Rev. Mod. Phys* **86**
- [68] Baldwin S J 2014 *Biophysical Journal* **107** 1794
- [69] Gautieri A S 2011 *Nano Letters* **11** 757
- [70] Orgel J, Irving T A M, Wess T 2006 *Proceedings of National Academy of Sciences America* **103** 9001
- [71] Apel-Sarid L et al. 2010 *Journal of Neurosurgical Pediatrics* **6** 38
- [72] Provenzano P et al. 2006 *BMC Medicine* **4** 38
- [73] Li Y, Yu S 2013 *Current Opinions in Chemical Biology* **17** 968
- [74] Silva E A, Mooney D J 2004 *Current Topics in Development Biology* **64** 181
- [75] Lutolf M, Hubbell J 2005 *Nature Biotechnology* **23** 47

SPECIAL ISSUE—Cancer biophysics

# Collagen network and the mechanical microenvironment of cancer cells

Sun Bo<sup>†</sup>

(Department of Physics, Oregon State University Corvallis, OR, 97331)

( Received 16 January 2015; revised manuscript received 14 February 2015 )

## Abstract

Mechanical interaction between cancer cells and their microenvironment plays a central role in the progression of tumors. *In vitro* models based on biopolymer networks have been successfully employed to simulate the 3D extracellular matrix (ECM) of tumors. In this review, we focus on type I collagen gel. We describe the hierarchical structural and mechanical properties of type I collagen ECM. We demonstrate that corresponding to the scales of adhesion sites, single cells and cell colonies, the mechanics of the ECM is dominated by single fibers, fiber clusters and rheology of the whole fiber network. In the end, we discuss the limitations of reconstituted type I collagen as *in vitro* ECM.

**Keywords:** cancer cell, elastic modulus, collagen, microenvironment

**PACS:** 82.35.Pq, 87.14.em, 87.19.xj, 87.16.dm

**DOI:** [10.7498/aps.64.058201](https://doi.org/10.7498/aps.64.058201)

---

<sup>†</sup> Corresponding author. E-mail: [sunb@physics.oregonstate.edu](mailto:sunb@physics.oregonstate.edu)