

物理学在肿瘤细胞的极性及迁移研究中的应用

王璟 杨根 刘峰

Application of physics in the study of cell polarity during tumor cell migration

Wang Jing Yang Gen Liu Feng

引用信息 Citation: *Acta Physica Sinica*, 64, 058707 (2015) DOI: 10.7498/aps.64.058707

在线阅读 View online: <http://dx.doi.org/10.7498/aps.64.058707>

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

系统规模对群体行为的效果

[Effects of system size on population behavior](#)

物理学报.2013, 62(11): 118701 <http://dx.doi.org/10.7498/aps.62.118701>

专题: 癌症生物物理

物理学在肿瘤细胞的极性及其迁移研究中的应用*

王璟¹⁾ 杨根¹⁾ 刘峰^{1)2)†}

1)(北京大学物理学院, 核物理与核技术国家重点实验室, 北京 100871)

2)(北京大学定量生物中心, 北京 100871)

(2014年12月2日收到; 2015年2月6日收到修改稿)

肿瘤细胞和所处微环境的物理性质, 以及它们之间的相互物理作用对于肿瘤的产生、发展与转移都有极大的影响, 这使得从物理学角度探索肿瘤研究成为了必然趋势. 肿瘤转移是癌症致死的最大因素, 而肿瘤细胞迁移中的极化是肿瘤转移的重要一步. 本文总结了物理学实验和模型在揭示细胞迁移和极化机理方面的贡献. 实验上应用最新的微流控芯片技术与表面微模型化技术等手段, 研究空间维度、黏附行为、机械力等物理信号对于细胞极性的建立与保持以及细胞迁移行为的影响后, 发现物理信号与生化反应之间的相互耦合对于细胞迁移有着至关重要的作用; 理论上基于扩散反应方程, 已经建立了一系列表征细胞极化的模型. 今后的研究将结合物理实验建立肿瘤细胞迁移中的极化模型, 进而发展针对肿瘤细胞感知物理信号的新的治疗肿瘤转移方法.

关键词: 肿瘤转移, 细胞迁移, 细胞极性

PACS: 87.19.xj, 87.17.Jj, 87.17.Rt

DOI: 10.7498/aps.64.058707

1 引言

世界卫生组织(World Health Organization, WHO)发表的《全球癌症报告2014》指出癌症是人类死亡的首要原因. 虽然随着科学技术的飞速发展, 在肿瘤诊断与治疗领域已经取得了长足的进步, 但癌症患者与死亡病例在全球范围内尤其是在中国仍然以惊人的速度增加. 因此解决癌症这个长久以来困扰着人类的问题的需求无疑正变得愈加迫切. 而与癌症相关的死亡病例中大约有90%都是由肿瘤的转移所造成^[1,2]. 目前癌症研究的关键之一是搞清肿瘤转移(metastasis)的机理.

肿瘤转移过程可以分解成多个步骤, 包括了肿瘤细胞从原发部位脱离、迁移浸润周围组织、内渗进入血管成为循环肿瘤细胞(circulating tumor cell, CTC)、经血液运输后黏附在远处血管、外渗出血管以及在远处器官形成转移瘤等等(图1^[1-3]).

在转移过程中, 例如从原发部位到血管中以及出血管到远处器官等步骤里, 都存在着细胞通过胞体形变进行的定向移动, 或者称之为细胞迁移. 而细胞极性的建立, 或者称之为细胞极化, 正是细胞迁移的开端. 因此, 要更加了解肿瘤转移的整个过程并进一步发展出新的诊断与治疗手段, 对肿瘤细胞的极性及其迁移进行透彻的研究是必不可少的.

虽然传统的生物学研究已经揭示了调控肿瘤细胞迁移的诸多分子及其信号通路, 但是越来越多的研究表明, 借助物理学的定量研究的思想、测量手段以及模型, 将极大的推动我们对肿瘤细胞迁移的理解. 首先, 肿瘤是环境畸变导致基因突变而造成细胞内信号通路畸变等原因引发的. 不仅仅是生化因素, 肿瘤细胞所处微环境以及肿瘤细胞本身的物理与机械性质对于肿瘤的产生、发展和转移都具有巨大的影响. 在肿瘤的转移过程中, 当肿瘤细胞离开原发灶、进入血管或淋巴管、顺着血液循环、出血管或是侵袭远处组织时都会受到物理力的作

* 国家自然科学基金(批准号: 11434001)和科技部重大仪器专项(批准号: 2012YQ030142)资助的课题.

† 通信作者. E-mail: liufeng-phy@pku.edu.cn

用, 并且肿瘤细胞所经历的微环境的空间维度、拓扑学结构、几何形状以及硬度等等物理参数都在发生着巨大的变化, 因此我们需要引入物理学思想对这一过程进行分析. 其次, 肿瘤细胞迁移过程也绝不是某一个基因或是信号通路就可以完全解释的, 为了将这个庞大而复杂的系统有机地联合起来, 需要引入量化的数学模型, 同时将流体力学、非平衡态统计物理等理论融入原有的生物学模型. 最后, 先进的物理学测量技术与实验方法提供了肿瘤研究的新手段. 在观察与测量方面, 利用双光子显微镜以及远场超分辨随机光重建显微镜 (stochastic optical reconstruction microscopy, STORM) 等等, 在更高的时空尺度上观测细胞的各种行为与细胞

内的各种信号传导通路; 利用原子力显微镜、牵拉力显微镜等开展细胞的趋硬性分析^[4-7], 对细胞的杨氏模量和表面张力等等物理参数的测量^[8] 以及癌细胞侵袭潜力与黏附力之间的关系^[9] 等等研究; 采用光镊技术与磁镊技术等操纵肿瘤的单细胞与单分子; 使用微细加工技术 (例如微流控芯片) 来鉴别、分离与俘获 CTCs^[10-12] 或肿瘤干细胞 (cancer stem cell, CSC) 以及解析信号通路, 模拟体内环境研究癌细胞的迁移等^[13,14] (更具体的介绍参见同期综述). 总之, 在结合多种技术的基础之上, 我们将把从分子到细胞到组织等多个尺度的认知结合在一起, 实现在肿瘤研究上的突破.

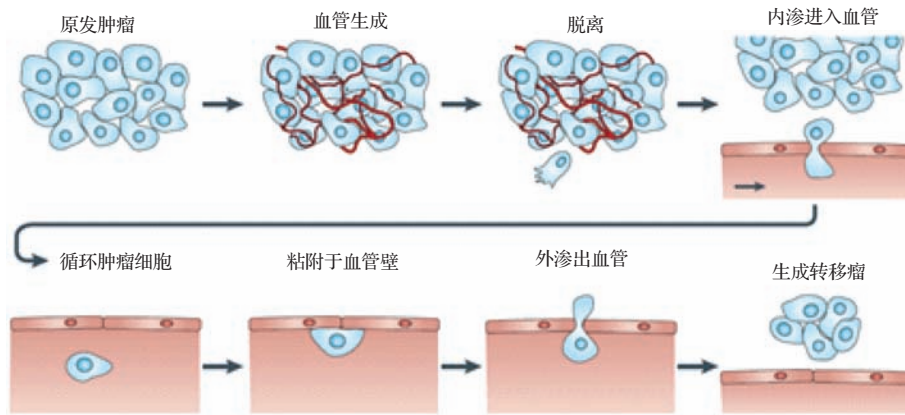


图1 肿瘤细胞转移过程^[3]

2 肿瘤细胞的迁移

2.1 不同细胞类型的细胞迁移模式

与肿瘤细胞迁移密切相关的生物学过程是上皮层细胞 (epithelial cell) 到间充质细胞 (mesenchymal cell) 的转化, 这一过程被简称为 EMT (epithelial-mesenchymal transition)^[15]. 这是因为不同类型的细胞迁移能力有所不同, 间充质细胞比上皮层类型的细胞迁移能力更强. 这两类细胞的主要差别是上皮层细胞有较多的 E-钙联蛋白, 因此细胞之间保持着较强的黏附. 而间充质细胞 E-钙联蛋白的表达量下调, 细胞之间的黏附消退, 迁移能力提高. 通常这两种类型的细胞被认为是肿瘤细胞态的双稳态, 两者之间存在相互转化. 不过目前的实验证据表明两态之间还存在一个过渡态^[16,17]. 即细胞仍然保留了一部分 E-钙联蛋白, 但是具有较强的迁移能力.

一般而言细胞迁移可以被分类为三种主要模式: 似变形虫 (amoeboid) 型 (比如白细胞), 延展型 (典型代表比如间充质细胞), 和联合型 (比如介于上皮层细胞和间充质细胞的过渡态细胞)^[14]. 某些细胞会在不同的环境下, 可能采用不同的迁移策略等, 在不同的模式之间转换. 单个细胞延展型迁移是一个周期性的过程. 通常由以下几步组成: 最开始是当细胞受到某种刺激后建立极性确定方向, 然后形成头部伪足并延伸出去, 接着伪足与细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 接触并形成新的黏着斑, 在肌动球蛋白的作用下细胞整体向前移动, 最后收回尾部. 以上的过程周而复始, 细胞便得以不断向前移动.

2.2 不同维度下的细胞迁移

细胞迁移受到许多因素调控, 其中物理信号有着举足轻重的作用, 比如细胞所处微环境的空间维度、基质硬度以及物理限制, 都对细胞的迁移速度

乃至迁移方式拥有巨大影响. 在肿瘤细胞出血管到远处组织的过程中, 既有存在于结缔组织与肌肉等的基底膜之间的一维通道^[14], 也有各种组织上的二维平面, 还有在纤维间质组织的相邻胶原纤维束之间的三维通道^[14]. 通过的各个通道的横截面积也大相径庭, 分布于 $10 \mu\text{m}^2$ 至大于 $300 \mu\text{m}^2$ ^[18], 因此可以说肿瘤细胞在迁移途中把各种各样的物理限制都经历过了.

为了将这些相互作用研究清楚, 研究人员进行了各种体外实验, 也得到了不少成果. 如图2所示^[19], 通过构建各种微环境以模拟肿瘤细胞转移过程中所处微环境具有的特定物理性质, 我们对于细胞在转移过程中如何响应各种物理信号有了更多了解. 迁移过程中细胞会伸出大而扁的片状伪足黏附在基质上并靠此移动, 然而这一模式主要是出现在二维基质平面上^[20,21]. 通过更进一步的实验发现, 当细胞部分进入三维基质中以后, 黏着斑变小并且其组成结构也与二维情形有所不同^[22-24]. 甚至当细胞完全进入三维基质之后, 黏着斑就难以检测到了, 这说明在三维基质中迁移时细胞对周围基质的黏附的作用减弱了^[24,25]. 在另一个关于细胞迁移潜力与细胞在基质上的黏附力大小的关系的研究中发现, 在二维基底上黏附力最弱但转移性最强的细胞的迁移速度最慢, 而在三维基质中中转移性的细胞没有黏附却能拥有最快的迁移速度^[9]. 由此可以看出, 黏附对于细胞迁移的影响是对维度敏感的. 此外, 细胞迁移的模式也是会随着所处基质的维度而改变的. 例如纤维肉瘤细胞在三维基质中耗尽斑联蛋白(一种可以在很多可动细胞的黏着斑、张力纤维以及头部发现的蛋白)后会采用非常规则的周期振荡模式来迁移^[26], 而在二维基底上细胞即便将斑联蛋白耗尽后也不会出现这种振荡模式, 基于表面微模型化(micropattern)技术的一维实验却可以重现这种振荡. 这不仅说明了斑联蛋白可以确保细胞在三维基质中进行随机迁移, 也说明了细胞在一维和三维情形下有相似的迁移表现, 二维情形和三维情形却不太相似. 这一细胞迁移的空间维度规律在其他的研究中也得到了印证. 在NIH3T3成纤维细胞的迁移研究中发现, 细胞在一维与三维情形中进行快速的单轴迁移, 独立于细胞外基质中的配体密度, 这与二维情况形成了鲜明的对比, 并且这两个维度下的迁移都比二维情况更依赖于微管的聚合^[27,28]. 此外, 成纤维细胞在一维线形基底上的黏附斑是微小的点且呈极性分

布^[27,28], 这也与三维情形相类似. 从以上种种可以看出, 空间维度信号可以明显地改变细胞的黏附与迁移表现. 通过进行微环境的空间维度、硬度、物理限制等物理参数以及细胞自身的物理性质对细胞迁移的影响的研究, 我们得到了关于肿瘤细胞本身及其迁移过程的许多信息, 这无疑使得我们向更行之有效的转移性肿瘤的诊断与治疗方法又迈出了

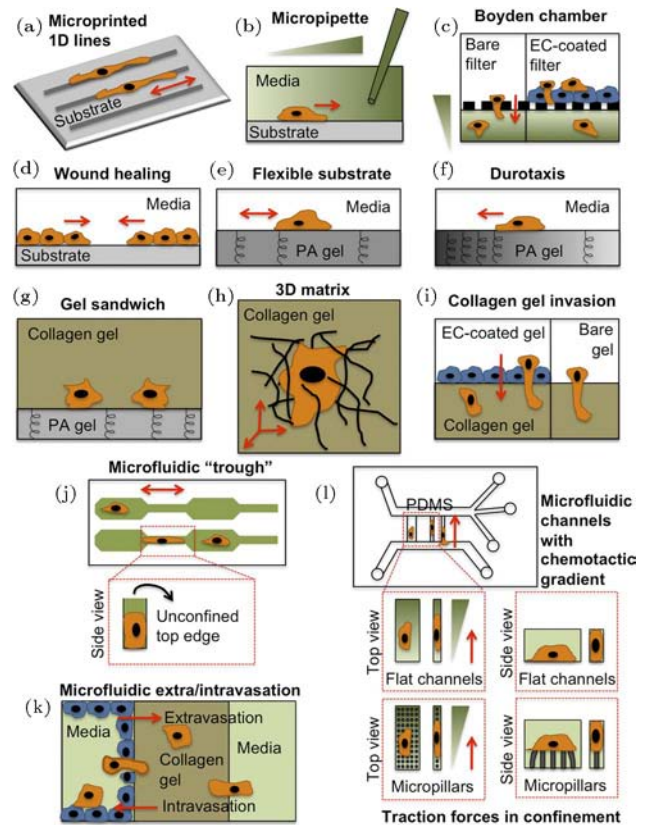


图2 研究物理与生物信号对细胞迁移影响的各种体外实验^[19]

3 细胞极化的基础

3.1 细胞极化的相关物质

细胞迁移的方向通常由细胞的趋化性决定. 由于肿瘤细胞环境中的化学物质比如氧气、养分、或者抑制药物等的分布存在不均匀性, 细胞表面的受体可以感知这些化学物质的梯度, 并且根据所受的刺激而沿梯度方向迁移. 除了化学趋化性, 还有接收基底上难溶物质发出的信号而极化迁移的趋触性以及基底硬度信号引发的趋硬性等等, 都是确定细胞迁移方向的性质. 显然趋化性对于肿瘤细胞究竟会转移到哪里去有着极大的影响. 而细胞极化是细胞趋化性的基础. 因此细胞为什么会极化以及细

胞如何保持极化等等问题的答案对于研究细胞迁移是非常重要的。

极化这个概念其实在物理学中用得比较多,例如电介质的极化,就是在外电场的作用下,电介质由中性而显现出一端为正而另一端为负的电性。而细胞极化可以说是与之相类似的:对于未极化的细胞,其内部物质的分布其实是较为随机均匀的中性状态;而细胞在受到某一空间不均匀的刺激以后,经细胞内信号通路的传导放大,使得与迁移相关的物质分子重新分布,出现一端少一端多的极性分布,细胞也就出现了头与尾,可以确定前进的方向了。

对于细胞极性究竟是如何建立与保持的,已经进行了不少研究。我们对极化过程中涉及到的许多化学物质及信号通路都拥有了一定的认识^[29]。简单而言,细胞极化是由涉及到Rho家族蛋白、胞内磷脂酰肌醇激酶(PI3Ks)、整合素、微管以及囊泡运输等的一系列相互关联的正负反馈回路而实现的^[29]。Rho家族蛋白是细胞极性建立中的一类重要的核心枢纽调控分子。Rho全称为Ras同源物(Ras是大鼠肉瘤的英文缩写),分子量为20—30 kD,属于小分子量G蛋白,具有GTP酶(GTPase)活性,因此习惯被称为Rho GTPase。Rho GTPases是肌动蛋白和黏附结构的关键调控因子,而且可以控制片状伪足与丝状伪足的形成。当Rho GTPases和GTP相结合时处于激活状态,可以作用于它们的下游效应分子,包括蛋白激酶、脂酶以及Arp2/3复合物(Arp是肌动蛋白相关蛋白的英文缩写)的激活子等^[30]。Rho GTPases和GDP结合时则处于失活状态。鸟苷交换因子(GEFs)可以使GDP从Rho GTPases上释放出来而让GTP取而代之,使得Rho GTPases被激活,而GTPases激活蛋白(GAPs)则可以催化GTP水解,使Rho GTPases失活。鸟苷酸解离抑制因子(GDIs)能够稳定Rho-GDP复合物,并与其结合后定位于胞质,以抑制GDP/GTP交换。在Rho家族中,Rac,Cdc42和RhoG对于形成片状伪足与丝状伪足都是不可或缺的。Cdc42是真核生物中细胞极性的主要调控因子,高活性的Cdc42分布在迁移细胞的前端^[31],对其进行抑制或是在整个细胞内激活都会破坏迁移的方向性^[30]。Cdc42通过限制片状伪足形成的位置^[32]或使细胞核-微管组织中心(MTOC)-高尔基体连线指向迁移前端来调控极性。这一指向的限制将有助于利用微管与囊泡将形成

突起所需的物质输送到细胞前沿^[30]。因此,在细胞极性的研究中,关注各种信号对于Cdc42的影响是一个重要的方向,将其作为直接的标志物或是为其他假设提供印证都是一个不错的选择。除此之外,Rac在前进端活性增高,Rho亚家族蛋白在尾端活性较高,且Rac/Cdc42与Rho相互拮抗,因此这两个也是常用的标志物。简单地说,弄清楚外界信号是如何在细胞膜的某一局部通过表面受体激活这些极性标志物质的正反馈或是负反馈回路,使其活性单单在这一局部增高或降低,也就把细胞极化如何发生的弄清楚大半了。

细胞极化的形成与肌动蛋白聚合形成的微丝是密不可分的,细胞极化必须将所受的刺激信号通过信号通路的级联放大转变成这些直接调节微丝聚合与解聚的物质的浓度的极性分布才能实现。因此很有必要先来了解一下关于微丝的聚合和解聚的动力学。微丝是两条由肌动蛋白单体一个连一个而形成的链互相缠绕扭曲而成的,早在20世纪70年代,人们便已经发现在微丝的两端肌动蛋白单体添加或解离的速率不同,使得微丝拥有生长速度快的生长端与生长速度慢的非生长端^[33]。实验上也已观察到达到平衡态时生长端伸长而非生长端以同样的速率缩短^[34],这种现象称之为踏车。正是这种固有的极性产生了细胞膜上的突起。微丝的聚合与解聚受到多种蛋白的调控。在片状伪足中,微丝形成一个分岔的树枝状网络,此时肌动蛋白的聚合是由Arp2/3复合物来调节的,它们不仅能激活微丝成核还可以结合到已经存在的微丝的侧面或顶端并诱导新的微丝分支形成^[35,36]。Arp2/3复合物的活性则受到WASP/WAVE家族蛋白的调控,当未激活的WASP蛋白作用到Arp2/3复合物上,其活性被抑制,而WASP蛋白会在某一处由上游信号决定的细胞膜上被激活,因此就将Arp2/3复合物的活性局限在该处细胞膜附近^[35],使得微丝不断向某一特定方向伸长。因为当微丝的一端抵住细胞膜后肌动蛋白单体将无法再添加上去,所以突起的形成其实还要依赖于弹性布朗棘轮机理,也就是热能会使新形成的较短微丝弯曲,在存储弹性势能的同时单体也得到了加入的机会,然后伸长了的微丝将会伸直,如同鞭子般打在细胞膜上,数量众多的微丝的鞭打也就是突起的驱动力来源^[36]。从以上的生物学过程中可以看出,Arp2/3复合物是一种重要的极性标志分子,实际上,在极化后的细胞中它也的确呈现前多后少的分布。除了Arp2/3复

合物, 还有其他调节微丝聚合的蛋白. 前纤维蛋白可以通过与肌动蛋白单体结合后阻止微丝的自成核来促进微丝的聚合, 而丝切蛋白可以结合到微丝上促进其解聚, 盖帽蛋白则是结合到微丝的一端阻止其解聚或聚合^[36,37].

3.2 细胞极化的数学模型

3.2.1 细胞极化的特点

细胞极化涉及到极性分子的空间分布与它们之间的相互反应, 因此基于反应扩散方程, 已经建立了一系列的细胞极化的模型. 几乎所有的模型都是基于局域自激活和长程抑制的思想, 但是不同的模型在动态行为, 分岔行为, 以及相应的鲁棒性、灵敏度等物理性质上呈现出巨大的差异. 为了更好的评价这些模型, 首先需要总结一下多种细胞共有的极化特点^[38]: 1) 在一个很大的浓度区间内, 细胞既能感受到梯度陡峭的刺激信号, 也能感受到梯度非常平缓的刺激信号(信号在细胞头尾差别可以小至1%—2%); 2) 极化后的细胞仍能感受到新的刺激, 随着刺激梯度方向而改变方向; 3) 自维持性: 触发极化的刺激信号消失后, 很多细胞仍能保持极性; 4) 有些细胞会在没有明显外加刺激时发生自发极化; 5) 有些种类的细胞会在空间均匀的刺激信号随时间变化时表现出瞬时响应的适应性; 6) 对于多种刺激同时作用, 有些细胞会产生多个前端, 而其他细胞则会迅速解决矛盾而只生成惟一的极性. 这些特点一般来说是较为普遍的, 但并非所有细胞都会表现出所有这些特点, 而且某些特定的细胞还会拥有其他的特点. 下面将介绍几类典型的基于扩散机理的细胞极化的数学模型, 为了研究的方便, 这些模型都选择了建立在参与物质种类较少的却可以表现出细胞极化特点的简单网络之上.

3.2.2 图灵斑图模型

图灵失稳是指在同时存在生物化学反应与随机扩散的体系中, 在适当的条件下, 由于体系内在的反应扩散特性, 空间均匀态会失稳而导致对称性破缺, 从而自组织出一些空间定态图纹, 这些图纹就是图灵斑图^[39]. 鉴于细胞极化也是由均匀态变为不对称态, 图灵失稳有可能是其背后机理的一种. 实际上, 通过模拟, 已经证明了存在局部自我放大与长程抑制的化学体系可以产生生物真实存在的斑图^[40]. 那么, 假设细胞内存在图灵不稳定

性, 任意的空间变化刺激就可以使得未极化的细胞发生对称性破缺并形成一个化学斑图.

为了实现存在局部激活与长程抑制, 在两种成分的简单细胞极化模型中, 往往假定一种结合在细胞膜上的扩散缓慢的可以自催化的大分子激活子与存在于细胞质中的快速扩散的小分子抑制子, 如图3(a)所示^[38]. 或者也可以将抑制子替换为对底物的消耗, 这同样也可以成为激活子增长的阻尼, 如图3(b)所示. 当然, 还有着其他与之等效的变体, 这里就不一一列举了. 除了两种成分的系统, 三种成分的系统也能实现图灵不稳定性, 例如其中包含两种相互抑制的局部激活子与由它们所促进合成的快速扩散的反过来抑制它们的抑制子^[41], 如图3(c)所示.

图灵斑图模型的通用方程如下所示:

$$\begin{aligned}\frac{\partial A}{\partial t} &= D_A \nabla^2 A + f(A, I), \\ \frac{\partial I}{\partial t} &= D_I \nabla^2 I + g(A, I),\end{aligned}\quad (1)$$

式中 A 和 I 分别代表激活子和抑制子, D_A 和 D_I 分别代表两类分子的扩散系数, 而且 $D_A < D_I$, $f(A, I)$ 和 $g(A, I)$ 分别代表激活子和抑制子相互作用的函数.

图灵斑图模型有着许多优点, 比如能够解释自发极化、对刺激信号的放大以及在信号消失后保持极性. 但是图灵模型也存在一些问题, 比如在合适的参数条件下会产生多处峰值, 而细胞极化通常只有一处最大值. 尽管有些细胞会出现瞬间伸出多个伪足的情形, 然而这些伪足之间的间隔并没有规律性, 这与图灵模型的结果也不太一致. 图灵模型也不能解释某些未受刺激的细胞会存在休眠状态, 因为在图灵模型中不管刺激多小都会发生极化. 最后, 在图灵机制下形成的极性也不会响应新的刺激而变化.

3.2.3 梯度感应模型

在图灵模型中, 并不强调刺激信号的梯度, 也因此不会随梯度方向改变而改变极性, 而针对这一点所设计的一类模型, 就是梯度感应模型. Levchenko 和 Iglesias 提出的局部激励、全局抑制 (LEGI) 模型^[42] 就是梯度感应模型的一种. 这个模型包含有一种快速作用的局域激活子和一种缓慢作用的全局抑制子, 两者都会被外部的时空刺激成比例的激活, 如图3(d)所示. 在细胞表现出的反应取决于这两者的同一下游效应分子, 也就是取决于

激活子与抑制子浓度之比的假设之下, 该模型很好地实现了细胞对于均匀刺激的适应, 极化强度随梯度增强而变大以及极性随梯度方向反转而反转. 在LEGI模型的一个变体——平衡失活模型^[42]中, 将抑制子改为膜结合且快速作用的, 而激活子则相反, 并加入了下游效应分子对抑制子的消耗, 如图3(e)所示. 这些修改使得细胞可以对于外部梯度进行开关式的响应.

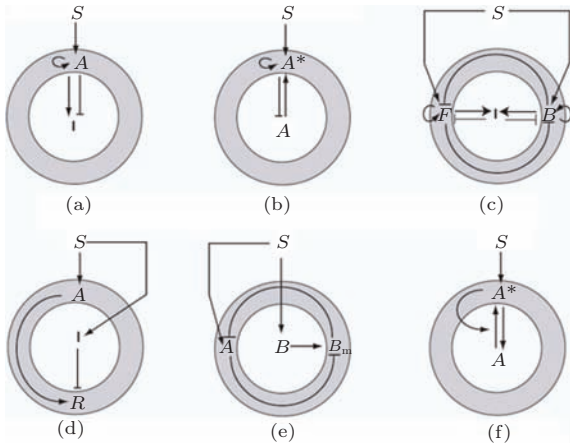


图3 细胞极化机理示意图^[38] (细胞被分为细胞膜(灰色)和细胞内部. S 代表外界刺激, A , B 和 F 代表激活子, I 代表抑制子, R 代表下游反应子. 下标 m 代表细胞膜)

LEGI模型的数学形式如下:

$$\begin{aligned} \frac{\partial A}{\partial t} &= k_A S(t, x) - k_{-A} A, \\ \frac{\partial I}{\partial t} &= D \nabla^2 I + k_I S(t, x) - k_{-I} I, \\ \frac{\partial R}{\partial t} &= k_R A (R_T - R) - k_{-R} I R, \end{aligned} \quad (2)$$

式中 A 和 I 分别代表激活子和抑制子, R 代表反应子(R_T 是其浓度常量), D 代表抑制子的扩散系数, $S(t, x)$ 表征随时间 t 和空间坐标 x 变化的外界刺激, k_i 和 k_{-i} 分别代表相应分子的生成率和降解率($i = A, I$ 或者 R).

LEGI模型有着许多符合细胞极化特点的地方, 但也存在着局限性. 首先, LEGI模型并不会明显放大梯度信号. 此外, 这一模型也无法保证极性的持久性, 在梯度信号消失后, 极性也随之消失. 最后, 在LEGI模型中也无法出现自发极化.

3.2.4 波模型

所谓波模型, 即是将活化作用作为一种波来解释细胞极化产生的模型. 在实验中曾观察到在膜上没有受体, 因此也不会有信号输入的情况下, PIP3与肌动蛋白活性仍会在局部不断涌现高浓度再消

失的现象^[43], 这种像波一样的行为对于这种观点无疑是很好的支持. 实际上, 在一个由快速传播的激活子与缓慢传播的抑制子组成的系统中, 一个局部的激发将会像波一样传遍整个细胞^[44,45]. 为了形成极性, 也就是使波被激发的一端与其相对的一端存在宏观的活化水平差异, 必须使产生的波停留在这一局域, 或者说把波钉死, 由这一思想产生的就是波钉(wave pinning, WP)模型.

WP模型只考虑细胞极化反应中的一个关键分子Rho蛋白, 它在细胞膜上时处于激活态 a , 其扩散速率 D_a 远小于它在细胞质中的非活化态 b 的其扩散速率 D_b ; Rho蛋白在此两态之间相互转化, 模型假设 a 到 b 的转化速率常数 $k_{ab} = \delta$, 而它的激活有一个正反馈回路, 此正反馈在从 b 到 a 的转化速率 k_{ba} 中表现为希尔方程项, 即 $k_{ba} = k_0 + (\gamma a^2)/(K^2 + a^2)$, 其中 k_0 是本底转化速率, γ 和 K 分别代表希尔方程的最大反应速率和饱和常数. 注意到希尔常数 $n = 2$ 可以保证模型得到激活态的双稳态的解. 最后描述体系的方程如下:

$$\begin{aligned} \frac{\partial a}{\partial t} &= D_a \nabla^2 a + f(a, b), \\ \frac{\partial b}{\partial t} &= D_b \nabla^2 b - f(a, b), \\ f(a, b) &= \left(k_0 + \frac{\gamma a^2}{K^2 + a^2} \right) b - \delta a. \end{aligned} \quad (3)$$

WP模型有许多好性质. 其一, 它拥有对于小幅刺激稳定的休眠状态; 其二, 当刺激信号幅度一旦超过某一阈值, 它将快速响应, 而不像图灵模型那样在小扰动下是缓慢响应的; 其三, 在极性形成后, 只要新刺激信号足够强, 极性就会随之变化. 然而WP模型同样有着自己的不足. 首先, WP模型的响应强度与刺激强度并不成正比. 其次, 从由于相互竞争的刺激信号或是噪声产生的不稳定多峰状态到确定方向会花费较长的时间.

3.2.5 对模型的总结

综上所述, 细胞极化存在着多种多样的模型, 这其实正来源于细胞种类的多样性. 不同的模型有着各自的优缺点, 同时也并非每种细胞的极化特点都一样, 不同种类的细胞的极化机理很可能存在较大的差异, 因此需要用不同的模型来处理. 此外, 上面所介绍的模型其实都是最为基本的概念性模型, 在这些模型的基础上, 添加额外的机理或者将不同的模型结合起来可以使之更为符合细胞极化应有的特点, 所以得到完全符合某种细胞的极化特

点的模型也许不是难事. 然而, 尽管模型能够与实际细胞极化的特点相符, 有些模型, 例如LEGI模型, 其实还没有确定其假设的反应物所实际对应的生化成分, 而且模型所需的参数也仍有不少尚未测量得到, 因此模型的完善还需要更多的实验支持, 将模型投入应用更是还有一段长路要走.

4 物理信号与细胞极性

4.1 关于物理信号与细胞极性的实验研究

除了化学引诱物, 基底的硬度、基底与细胞间以及细胞与细胞间的黏附力、细胞受到的流体切应力等物理信号也可以影响甚至控制细胞的极性, 而在这一方面对肿瘤细胞以外的其他细胞也已经有了不少的研究, 下面将展示两个实验上的例子来帮助理解这一点.

在实验一中^[46], 大鼠血管平滑肌(VSM)细胞被接种在覆盖有胶原蛋白的硅膜之上, 通过特殊的设备对硅膜进行等双轴拉伸直至细胞增大到预先设定好的面积, 在5 min后观察到细胞伸出的伪足数量明显减少. 再通过蛋白质印迹法(Western blotting)来检测Rac与Rho后发现, 等双轴拉伸使活性Rac减少, 而且拉伸幅度越大, 减少越明显, 但Rho的活性却没有受到明显影响. 这说明了通过等双轴拉伸增大细胞所受的应力可以抑制Rac, 从而使伪足减少. 进一步的实验对细胞施加了单轴拉伸, 发现拉伸后的短时间内, 沿拉伸方向细胞会继续延伸, 而在垂直于拉伸方向细胞则会持续收缩. 通过荧光共振能量转移(Fluorescence resonance energy transfer, FRET)来观察活性Rac, 发现单轴拉伸后, 拉伸方向的细胞两端Rac活性上升而侧面活性下降. 这一实验揭示了力学过程的确会影响细胞的极性分布.

在实验二中^[47], 应用表面微模型化技术, 用纤连蛋白(fibronectin)制作的细胞可黏附区域在基底上被设计为独特的形状, 例如图4中所示的图案^[47], 再令人类视网膜色素上皮(RPE)细胞在基底上扩散, 待细胞形成黏附后进行观察. 实验中观察到存在于细胞边缘的黏附位点刺激了肌动蛋白在细胞膜突起中的聚合, 并且使得有黏附的笔直细胞边缘形成了薄的应力纤维, 在没有黏附的笔直细胞边缘形成厚的应力纤维, 而在有黏附的弯曲细胞边缘没有应力纤维生成. 由此可以看出细胞的黏附

行为的确会影响细胞的极性, 更进一步的, 黏附的形状也能控制细胞极性的分布.

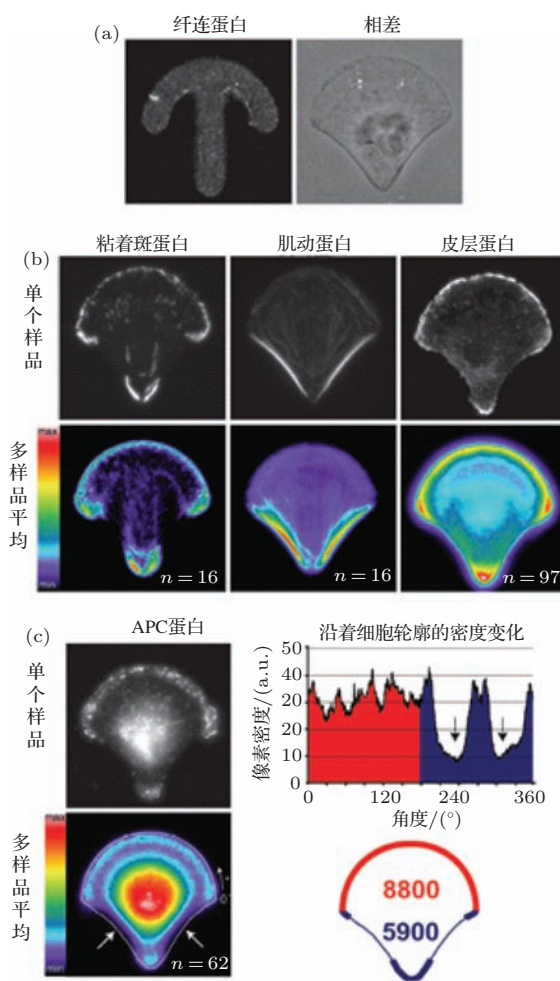


图4 在特定形状的可黏附基底上的细胞极性^[47]

在观察到物理信号可以控制细胞极性之后, 自然而然想到的问题就是, 物理信号是如何影响细胞极性的? 鉴于细胞极性必须经过多重化学反应最终通过极性分子的分布而体现出来的, 了解物理信号是如何转导为化学信号就是最为关键的一步. 具体到模型方面, 只要将力学信号转化为可以输入到已有模型中的刺激分子信号并考虑到物理形变对于扩散的影响, 物理信号引发细胞极化的模型就可以构建出来. 因此, 必须了解细胞的机械力感受与转导机理.

4.2 整合素介导的细胞黏附

无论是细胞与细胞之间的黏附, 还是细胞与细胞外基质间的黏附, 都不是细胞膜直接与细胞膜或基质相接触, 而是通过细胞膜上的特定跨膜分子与

其配体相结合来实现的。而整合素就是介导细胞与细胞外基质间黏附的重要物质。整合素几乎存在于所有细胞表面,是多种细胞外基质成分的受体,整合素的胞外区与细胞外基质相连,胞内区则与细胞骨架相连,像一座桥梁般介导细胞内外信息的传递,因此通过整合素将细胞外基质承载的信号转入细胞内是机械力转导的主要途径。整合素是由 α 和 β 两个亚单位形成的异二聚体,本身是没有激酶活性的。当整合素与细胞外基质上的配体(例如纤连蛋白等)相结合后,就会引发整合素在有配体处聚集,并在细胞内招募黏着斑,而它所首先招募的黏着斑激酶(FAK)则发挥脚手架的功能,开启多个下游通路^[48]。FAK结合到整合素复合物上之后,将被磷酸化而激活,从而显露出可以与Src, PI3K, SFKs以及桩蛋白(paxilin)等相结合的位点,而这些物质在结合到FAK上后也将被激活。通过例如FAK-paxilin-Crk-Rho等途径,信号被传递到下游的MAPK和Rho GTPases,最终导致细胞骨架的动态变化,调节细胞的极性与迁移。

整合素的结构类似于一个头连着两只脚,其中头位于细胞外,而脚位于细胞内。整合素与细胞外配体之间的亲和力是由整合素的构象所决定的。如图5(a),(c)及(f)所示^[49],当整合素的头朝向细胞膜方向而且两腿并列紧靠时,整合素与细胞外配体之间的亲和力较弱;而如图5(b),(d)及(e)所示,当整合素的头垂直于细胞膜而朝向细胞外基质并且两腿间有很大空隙时,整合素与细胞外配体之间的亲和力较强。通过拉伸分子动力学模拟发现,从(a)状态或(d)状态开始,如果施加(b),(e)中箭头所示的作用力,(a)状态将变为(b)状态,而(d)状态将变为(e)状态,这说明通常由应力纤维收缩提供的施加在整合素 β 亚基上的侧向作用力将整合素导向高亲和力态;如果施加(c),(f)中箭头所示的作用力,(a)状态将变为(c)状态,(d)状态将变为(f)状态,这说明只存在沿配体方向拉伸整合素的张力会将整合素导向低亲和力态。由此可见,整合素与细胞骨架之间的连接除了使得细胞外基质上的配体密度分布可以通过细胞黏附调节细胞极性,也使得作用在细胞其他部位的力可以经由细胞骨架传递到黏附位点改变整合素亲和力,导致局部活性整合素的密度发生变化,从而影响细胞极性。此外,当细胞外基质产生较大的位移而细胞膜无法发生同步的形变时,整合素与配体间的结合可能会断开,从而对下游信号通路产生影响,这也可能是物

理作用影响细胞极性的一种方式。

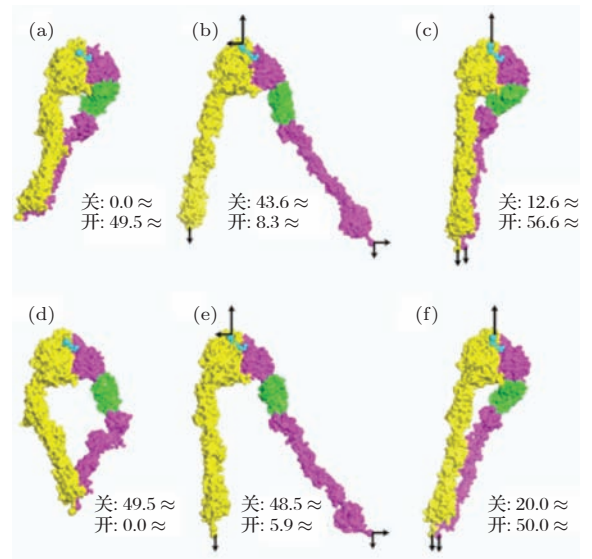


图5 拉伸力对整合素构象的调节^[49]

4.3 机械敏感性离子通道与细胞极性

在细胞膜表面存在着许许多多的离子通道,有由膜电位控制的电压敏感性离子通道,也有由配体-受体结合控制的化学敏感性离子通道,还有着由膜上张力所控制的机械敏感性离子通道,而这最后一种通道就可以将机械信号转换为化学信号,从而控制细胞极性。具体地说,机械敏感性离子通道是一类细胞膜张力的变化可以激活并增加其开放概率的通道。这类通道既有随张力增大而激活的,也有随张力增大而失活的;既有选择某一电性或某一种离子才能通过的,也有没有选择性的。

在对钙闪烁的研究中发现,迁移细胞的前端存在丰富的、微米尺度的、瞬时的高钙信号,也就是钙闪烁,并发现钙闪烁依赖于细胞膜表面TRPM7机械敏感性离子通道的激活^[50]。进一步的实验发现,在迁移细胞的垂直方向设置趋化因子梯度后,朝向高浓度方向的细胞前端有更强更密集的钙闪烁信号,引导细胞转向这一方向,这说明钙闪烁伴随细胞极性的改变。因此,机械力改变细胞膜上的张力,从而激活机械敏感性离子通道,导致钙离子涌入,也可能是力学信号改变细胞极性的方式。

4.4 细胞膜张力与极性保持

在前面关于物理作用与细胞极性的讨论中,我们提到更多的是物理信号是如何改变细胞的极性,

最后就让我们来看一看细胞膜张力这一物理作用是如何保持细胞极性的。

正如在第三章理论模型部分中所提到的, 要保证细胞进行有效的迁移, 就不能让 Rac 的活性在整个细胞内均匀分布, 而必须保证将 Rac 的活性限制在细胞的前进端。只有这样, 才不会让细胞形成多个前进端而无法定向迁移。为此所必需的就是一个用于阻止 Rac 活性扩散的长程抑制因子, 而细胞膜张力恰好也可以担当这样一个角色。在一个研究细胞极性保持机制的实验^[51]中, 如图 6 所示, 研究者使细胞主体与其伪足间形成了一个细长的脖子并将之切断后发现, 细胞主体会重新形成极性, 这说明了伪足的存在的确抑制了细胞其他部位伪足的产生。而进一步对于未切断脖子状态下细胞内物质扩散速率的研究发现, 这一形态会严重削弱细胞内扩散以至于仅仅依靠扩散机理来进行长程抑制是不够的, 因此存在着更快的抑制机理。而机械力的传播并不受到这一形态的限制, 同时力信号的传播比扩散快得多, 而且实验也证明了伪足出现后细胞膜上的张力会明显增加。接下来, 研究者使用微量吸管 (micropipette) 增加细胞膜上张力, 发现细胞前进端的 Rac 活性与伪足均被抑制, 而且这一过程是可逆的。以上种种都说明了, 细胞膜张力的增加起到了长程抑制因子的作用, 从而参与到了保持细胞极性的过程中。

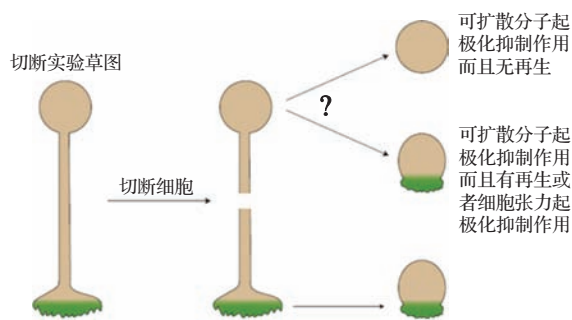


图 6 通过切断细胞研究细胞极性的实验示意图^[51]

5 结论与展望

迄今为止, 还原论一直是自然科学领域最为基本的研究方法, 我们将事物的性质按物理、化学、生物等等领域加以区分并割裂开来研究, 得到了许许多多的成果。然而, 随着研究的越加深入, 我们发现这条路越来越难走, 因为我们研究的事物越来越复杂, 也越来越难以分割, 肿瘤等疾病就是一个

最好的例子, 而各种交叉学科的兴起也印证了这一点。在对细胞迁移与极性进行研究的过程中, 我们可以清晰地看到, 物理行为会影响生化过程, 而生化过程又会反过来调节物理行为, 所谓牵一发而动全身正是如此。因此单独的性质很可能被复杂的环境所吞没, 我们需要以更加整体的眼光来看待肿瘤的研究。将物理学应用在肿瘤研究中并不是将肿瘤细胞拿到物理实验室中来实验就可以的, 而是需要将物理学的知识和思维方式与长久以来积累的研究肿瘤的经验相融合, 孕育出新的仪器、新的方法、新的理论并结合在一起, 创造出能够在不伤害肿瘤细胞的情况下, 模拟体内环境, 可以定量地观察到任意多种条件相耦合作用后细胞的响应的系统。

有关肿瘤细胞迁移中细胞极化是肿瘤转移中的关键一步, 结合物理和生物的系统定量研究对这一过程的研究将极大地推动我们对肿瘤转移地理解。不过目前有关地研究还是比较缺乏, 根据已有的有关研究, 特别是借鉴已有的对其他细胞迁移和极化的研究, 在未来的研究中有如下重点值得注意的方向。

首先, 我们需要建立三维肿瘤细胞体系。肿瘤细胞的迁移研究已经表明迁移的模式和维度高度相关^[14]。传统的肿瘤研究样品通常是二维细胞培养或者是小鼠等动物模型, 通常前者比较容易准备和对细胞进行操作, 适合做高通量的定量测量; 后者则更加接近与实际生理和病理条件, 但是做定量测量则十分困难。体外三维肿瘤细胞体系可以更好的模拟体内环境, 并且更加适合做定量测量^[52]。不过, 为了实现三维体系的单细胞水平地测量, 我们需要进一步地发展三维成像技术。目前已有的点扫描双光子显微镜与共聚焦显微镜相比, 可以将成像深度从几十微米提高到几百乃至上千微米^[53]。但是它们的成像速度有限, 对样品的光毒性也比较大。最近发展的光面显微镜采用特殊的光路设计^[54,55]。它通过一条微米尺度的光面来选择性地激发所观测面的荧光分子, 然后通过高分辨的 CCD 摄像镜头在与激发面垂直的方向收集荧光对整个激发面成像, 从而降低了成像的噪声并且提高了成像速度。不过由于光面的有效观测范围有限, 对于样品观测室的设计通常都存在非常严苛的空间限制。设计适合光面显微镜观测的三维肿瘤体系仍然存在一定的挑战。

其次, 我们需要结合实验建立肿瘤细胞的极化模型来理解肿瘤细胞的迁移。目前还没有针对肿瘤

细胞极化的模型, 而且有关肿瘤细胞极化的实验仍然相对缺乏, 我们需要通过系统的实验确定肿瘤细胞极化的特点. 值得注意的是, 肿瘤的一大特点是通常包含不同种类的细胞, 其中有代表性的比如肿瘤类干细胞和肿瘤非干细胞^[56,57]. 肿瘤类干细胞与胚胎干细胞类似, 有自我复制和分化成其他类型细胞的能力, 植入动物体直接成瘤的能力很强. 这类肿瘤细胞同时也具有较强的抗辐照和化疗的能力, 被认为是治疗后肿瘤复发的关键^[57]. 通常认为肿瘤治疗的关键是有效地消除肿瘤类干细胞, 不过最近的研究使得情况更为复杂, 因为肿瘤类干细胞和肿瘤非干细胞之间存在相互之间的转化^[58,59]. 实验表明肿瘤类干细胞比肿瘤非干细胞迁移能力更强, 可能是肿瘤转移的关键因素. 因此研究表征这两类有代表性的肿瘤细胞的迁移特性以及探索产生差异的机理对于理解肿瘤细胞转移具有重要意义. 其中一个值得注意的研究方向是细胞膜的张力对细胞极化的影响. 一方面肿瘤类干细胞也更具可塑性^[60], 微丝表达量减少一半左右^[7], 因此其细胞膜的张力会较小. 另一方面而细胞膜的张力被认为对极化有抑制作用^[51]. 我们预计肿瘤类干细胞的极化对外界信号的响应会更快, 在实验上验证以及在模型上解释这一现象将有助于我们理解肿瘤细胞转移, 进一步发展出针对肿瘤细胞的极化过程中对外界物理刺激的机械感知的新的癌症转移治疗方法.

展望未来, 为了进一步将物理学应用在肿瘤研究上, 我们需要更多的物理学家投入到这一领域中; 而随着物理、化学、生物、工程等领域的研究者越加通力协作, 相信癌症也终有一天会被攻克.

参考文献

- [1] Weigelt B, Peterse J L, van't Veer L J 2005 *Nat. Rev. Cancer.* **5** 591
- [2] Chaffer C L, Weinberg R A 2011 *Science* **331** 1559
- [3] Wirtz D, Konstantopoulos K, Searson P C 2011 *Nat. Rev. Cancer.* **11** 512
- [4] Lo C M, Wang H B, Dembo M, Wang Y L 2000 *Biophys. J.* **79** 144
- [5] Bryan A K, Goranov A, Amon A, Manalis S R 2010 *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **107** 999
- [6] Byun S, Son S, Amodei D, Cermak N, Shaw J, Kang J H, Hecht V C, Winslow M M, Jacks T, Mallick P, Manalis S R 2013 *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **110** 7580
- [7] Guck J, Schinkinger S, Lincoln B, Wottawah F, Ebert S, Romeyke M, Lenz D, Erickson H M, Ananthakrishnan R, Mitchell D, Kas J, Ulvick S, Bilby C 2005 *Biophys. J.* **88** 3689
- [8] Agus D B, Alexander J F, Arap W, Ashili S, Aslan J E, Austin R H, Backman V, Bethel K J, Bonneau R, Chen W C, Chen-Tanyolac C, Choi N C, Curley S A, Dallas M, Damania D, Davies P C, Decuzzi P, Dickinson L, Estevez-Salmeron L, Estrella V, Ferrari M, Fischbach C, Foo J, Fraley S I, Frantz C, Fuhrmann A, Gascard P, Gatenby R A, Geng Y, Gerecht S, Gillies R J, Godin B, Grady W M, Greenfield A, Hemphill C, Hempstead B L, Hielscher A, Hillis W D, Holland E C, Ibrahim-Hashim A, Jacks T, Johnson R H, Joo A, Katz J E, Kelbouskas L, Kesselman C, King M R, Konstantopoulos K, Kraning-Rush C M, Kuhn P, Kung K, Kwee B, Lakins J N, Lambert G, Liao D, Licht J D, Liphardt J T, Liu L, Lloyd M C, Lyubimova A, Mallick P, Marko J, McCarty O J, Meldrum D R, Michor F, Mumenthaler S M, Nandakumar V, O'Halloran T V, Oh S, Pasqualini R, Paszek M J, Philips K G, Poultney C S, Rana K, Reinhart-King C A, Ros R, Semenza G L, Senechal P, Shuler M L, Srinivasan S, Staunton J R, Stypula Y, Subramanian H, Tlsty T D, Tormoen G W, Tseng Y, van Oudenaarden A, Verbridge S S, Wan J C, Weaver V M, Widom J, Will C, Wirtz D, Wojtkowiak J, Wu P H 2013 *Sci. Rep.* **3** 1449
- [9] Indra I, Undyala V, Kandow C, Thirumurthi U, Dembo M, Beningo K A 2011 *Phys. Biol.* **8** 015015
- [10] Nagrath S, Sequist L V, Maheswaran S, Bell D W, Irimia D, Ulkus L, Smith M R, Kwak E L, Digumarthy S, Muzikansky A, Ryan P, Balis U J, Tompkins R G, Haber D A, Toner M 2007 *Nature* **450** 1235
- [11] Ozkumur E, Shah A M, Ciciliano J C, Emmink B L, Miyamoto D T, Brachtel E, Yu M, Chen P I, Morgan B, Trautwein J, Kimura A, Sengupta S, Stott S L, Karabacak N M, Barber T A, Walsh J R, Smith K, Spuhler P S, Sullivan J P, Lee R J, Ting D T, Luo X, Shaw A T, Bardia A, Sequist L V, Louis D N, Maheswaran S, Kapur R, Haber D A, Toner M 2013 *Sci. Transl. Med.* **5** 179ra47
- [12] Stott S L, Hsu C H, Tsukrov D I, Yu M, Miyamoto D T, Waltman B A, Rothenberg S M, Shah A M, Smas M E, Korir G K, Floyd F P Jr, Gilman A J, Lord J B, Winokur D, Springer S, Irimia D, Nagrath S, Sequist L V, Lee R J, Isselbacher K J, Maheswaran S, Haber D A, Toner M 2010 *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **107** 18392
- [13] Liu L, Sun B, Pedersen J N, Yong K-M A, Getzenberg R H, Stone H A, Austin R H 2011 *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **108** 6853
- [14] Friedl P, Alexander S 2011 *Cell* **147** 992
- [15] Tsai J H, Yang J 2013 *Genes. Dev.* **27** 2192
- [16] Zhang J, Tian X J, Zhang H, Teng Y, Li R, Bai F, Elankumaran S, Xing J 2014 *Sci. Signal.* **7** ra91
- [17] Lu M, Jolly M K, Onuchic J, Ben-Jacob E 2014 *Cancer. Res.* **74** 4574

- [18] Wolf K, Alexander S, Schacht V, Coussens LM, Andrian von UH, van Rheenen J, Deryugina E, Friedl P 2009 *Semin. Cell. Dev. Biol.* **20** 931
- [19] Stroka K M, Konstantopoulos K 2014 *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* **306** C98
- [20] Gilmore A P, Burridge K 1996 *Nature* **381** 531
- [21] Miyamoto S, Teramoto H, Coso O A, Gutkind J S, Burbelo P D, Akiyama S K, Yamada K M 1995 *J. Cell. Biol.* **131** 791
- [22] Cukierman E, Pankov R, Stevens DR, Yamada KM 2001 *Science* **294** 1708
- [23] Cukierman E, Pankov R, Yamada K M 2002 *Curr. Opin. Cell. Biol.* **14** 633
- [24] Fraley S I, Feng Y, Krishnamurthy R, Kim D H, Celdon A, Longmore G D, Wirtz D 2010 *Nat. Cell. Biol.* **12** 598
- [25] Petroll W M, Ma L, Jester J V 2003 *J. Cell. Sci.* **116** 1481
- [26] Fraley S I, Feng Y, Giri A, Longmore G D, Wirtz D 2012 *Nat. Commun.* **3** 719
- [27] Chang S S, Guo W H, Kim Y, Wang Y L 2013 *Biophys. J.* **104** 313
- [28] Doyle A D, Wang F W, Matsumoto K, Yamada K M 2009 *J. Cell. Biol.* **184** 481
- [29] Yamaguchi H, Condeelis J 2007 *Biochim. Biophys. Acta.* **1773** 642
- [30] Etienne-Manneville S, Hall A 2002 *Nature* **420** 629
- [31] Itoh R E, Kurokawa K, Ohba Y, Yoshizaki H, Mochizuki N, Matsuda M 2002 *Mol. Cell. Biol.* **22** 6582
- [32] Srinivasan S, Wang F, Glavas S, Ott A, Hofmann F, Aktories K, Kalman D, Bourne H R 2003 *J. Cell. Biol.* **160** 375
- [33] Wegner A 1976 *J. Mol. Biol.* **108** 139
- [34] Fujiwara I, Takahashi S, Tadakuma H, Funatsu T, Ishiwata S 2002 *Nat. Cell. Biol.* **4** 666
- [35] Welch M D, Mullins R D 2002 *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* **18** 247
- [36] Pollard T D, Borisy G G 2003 *Cell* **112** 453
- [37] Remedios dos C G, Chhabra D, Kekic M, Dedova I V, Tsubakihara M, Berry D A, Nosworthy N J 2003 *Physiol. Rev.* **83** 433
- [38] Jilkine A, Edelstein-Keshet L 2011 *PLoS. Comput. Biol.* **7** e1001121
- [39] Turing A M 1952 *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* **2** 37
- [40] Gierer A, Meinhardt H 1972 *Kybernetik* **12** 30
- [41] Narang A 2006 *J Theor. Biol.* **240** 538
- [42] Levine H, Kessler D A, Rappel W J 2006 *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **103** 9761
- [43] Sasaki A T, Janetopoulos C, Lee S, Charest P G, Takeda K, Sundheimer L W, Meili R, Devreotes P N, Firtel R A 2007 *J. Cell. Biol.* **178** 185
- [44] Weiner O D, Marganski W A, Wu L F, Altschuler S J, Kirschner M W 2007 *PloS. Biol.* **5** e221
- [45] Arai Y, Shibata T, Matsuoka S, Sato MJ, Yanagida T, Ueda M 2010 *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **107** 12399
- [46] Katsumi A, Milanini J, Kiosses W B, del Pozo M A, Kaunas R, Chien S, Hahn K M, Schwartz M A 2002 *J. Cell. Biol.* **158** 153
- [47] Théry M, Racine V, Piel M, Péin A, Dimitrov A, Chen Y, Sibarita J B, Bornens M 2006 *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **103** 19771
- [48] Huttenlocher A, Horwitz A R 2011 *Cold. Spring. Harb. Perspect. Biol.* **3** a005074
- [49] Zhu J, Luo B H, Xiao T, Zhang C, Nishida N, Springer T A 2008 *Mol. Cell.* **32** 849
- [50] Wei C, Wang X, Chen M, Ouyang K, Song LS, Cheng H 2009 *Nature* **457** 901
- [51] Houk A R, Jilkine A, Mejean C O, Boltyskiy R, Dufresne E R, Angenent S B, Altschuler S J, Wu L F, Weiner O D 2012 *Cell* **148** 175
- [52] Yamada K M, Cukierman E 2007 *Cell* **130** 601
- [53] Truong T V, Supatto W, Koos D S, Choi J M, Fraser S E 2011 *Nat. Methods.* **8** 757
- [54] Gao L, Shao L, Chen B C, Betzig E 2014 *Nat. Protoc.* **9** 1083
- [55] Mahou P, Vermot J, Beaurepaire E, Supatto W 2014 *Nat. Methods.* **11** 600
- [56] Hanahan D, Weinberg R A 2011 *Cell* **144** 646
- [57] Kreso A, Dick J E 2014 *Cell. Stem. Cell.* **14** 275
- [58] Yang G, Quan Y, Wang W, Fu Q, Wu J, Mei T, Li J, Tang Y, Luo C, Ouyang Q, Chen S, Wu L, Hei T K, Wang Y 2012 *Br. J. Cancer.* **106** 1512
- [59] Gupta P B, Fillmore C M, Jiang G, Shapira S D, Tao K, Kuperwasser C, Lander E S 2011 *Cell* **146** 633
- [60] Suresh S 2007 *Acta. Materialia.* **55** 3989

SPECIAL ISSUE — Cancer biophysics

Application of physics in the study of cell polarity during tumor cell migration*

Wang Jing¹⁾ Yang Gen¹⁾ Liu Feng^{1)2)†}

1) (State Key Laboratory of Nuclear Physics and Technology, School of Physics, Peking University, Beijing 100871, China)

2) (Center for Quantitative Biology, Peking University, Beijing 100871, China)

(Received 2 December 2014; revised manuscript received 6 February 2015)

Abstract

Investigation of tumors from a physics perspective has attracted more and more attention since the initiation, development, and metastasis of tumors are strongly influenced by the physical interactions between the tumor cells and their microenvironments. As tumor metastasis accounts for more than 90% of cancer-associated death, one of the focuses is to understand its underlying mechanism, especially how tumor cells polarize during their migration. Cell polarization directs tumor-cell migration in response to a spatial stimulus, e.g., the gradient of chemokine or oxygen molecules. It forms the front and back edges of cells by establishing asymmetric distributions of cell polarity proteins such as the Rho family GTPases and organelles such as Golgi. This paper reviews how the experimental and theoretical studies combining physics with biology reveal the underlying mechanisms of cell migration and cell polarity. Experimental results demonstrate that the physics clues including extracellular matrix's mechanical properties, dimensionality, and topography are strongly coupled with the biochemical reactions to establish and maintain the cell polarity and direct cell migration. The cell migration mode in a more physiological three-dimensional (3D) matrix is different from that in a two-dimensional (2D) system. Moreover, the membrane tension is suggested to maintain cell polarity by inhibiting polarization processes outside the front edge. On the other hand, a series of reaction diffusion models have been developed to characterize cell polarity. Representative examples including "Turing-type" model, local-excitation and global-inhibition (LEGI) model, and wave-pinning model can capture certain features of cell polarization, however none of them takes the physical factors, such as the membrane tension, into account hence fails to explain previous published experimental results showing the regulation of cell polarity by the membrane tension. To further improve our understanding of the mechanism of cell polarity, in the future study it is experimentally important to establish 3D tumor systems and study the gene regulation network that can control cell polarization by advanced microscope; theoretically it is of importance to build mathematical models for the chemical reaction diffusion systems coupled with the mechanical factors such as membrane tension. These studies will reveal the molecular mechanism of cell polarization and cell migration under a more physiological relevant condition. They may also help us understand how the higher deformation ability of cancer stem cells provides the higher migration capability compared with the normal cancer cells. Ultimately, they will facilitate developing new therapeutic strategy against tumor metastasis by targeting the signaling of tumor cells in response of physical stimuli.

Keywords: tumor metastasis, cell migration, cell polarity**PACS:** 87.19.xj, 87.17.Jj, 87.17.Rt**DOI:** 10.7498/aps.64.058707

* Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No. 11434001), and the Department of Science of China (Grant No. 2012YQ030142).

† Corresponding author. E-mail: liufeng-phy@pku.edu.cn