中国科学: 生命科学 2026 年 第 56 卷 第 11 期: 2705 ~ 2714
SCIENTIA SINICA Vitae lifecn.scichina.com
《中国科学》杂志社 SCIENCE CHINA PRESS

评 述

力有未逮: 单分子生物力检测的挑战和机遇

任远[1*], 张苏宁[1], 周军[2*]

1. 北京师范大学生命科学学院, 北京 100875
2. 南开大学生命科学学院, 天津 300071
* 联系人, E-mail: yuan.ren@bnu.edu.cn; junzhou@nankai.edu.cn

收稿日期: 2025-11-01; 接受日期: 2026-03-05; 网络版发表日期: 2026-11-04
中央高校基本科研业务费(批准号: 10300-310400209523)资助

摘要 每个细胞都可以产生和感受机械力, 但是机械力信号在生命活动中的重要性却常常被忽视. 在缺乏生物力探针时, 尤其是当缺乏在活细胞内可以使用的探针的情况下, 生物力的产生、传递和调控的机制研究难以深入, 同时也很难发现新的机械力敏感型生物大分子. 本文回顾了从细胞到分子尺度生物力的检测过程, 比较了现有的生物力测量工具, 并介绍了最近出现的可以遗传编码的单分子机械力探针. 基于新型活细胞内机械力探针的潜力, 本文对于未来相关领域研究和应用的前景作出了积极展望, 并对于我国在此领域的独特研究优势进行了简要梳理.

关键词 力学生物学, 细胞骨架, 信号通路, 蛋白设计, 单分子生物物理

二十世纪以来, 生命科学研究的蓬勃发展已经将人们对生命活动的理解深入到了分子层面, 并且为改善人类生存环境和提升人类生活质量提供了前所未有的工具. 在分子生物学发展的早期阶段, 若干化学家及物理学家的参与为传统生物学研究带来新的思路和方法, 也在很大程度上重新塑造了现代生物学的研究范式. 尽管在分子水平上, 物理和化学的分界相当模糊, 但由于生物化学在解释生命活动上取得的巨大成功, 人们往往倾向于从生物化学的角度去研究和理解各种细胞活动, 也默认基于细胞内外大分子的分离纯化、结构解析、化学修饰、代谢水平等研究结果可以很好地还原和概括细胞运行的机制. 尤其在对细胞信号通路的研究中, 磷酸化、泛素化、甲基化等经典蛋白修饰相关的酶和底物的研究几乎已经成为信号通路研究的代名词. 对于一个经历了传统生物学本科教育, 甚至研究生教育和科研训练的学生来讲, “化学”似乎比“物理”更“生物”. 然而, 经典的化学方法并不足以解释复杂的生命现象. 越来越多的证据已经显示, 细胞所产生和感受的信号不仅仅是简单的分子和离子浓度等化学信号, 也包括在空间和时间上受到高度调控的机械力信号. 换言之, 细胞并不只是一座装满了底物和酶的微型化学工厂, 也是一台遍布“发条”和“齿轮”的动态机器. 在细胞和细胞之间, 细胞和细胞外基质之间, 以及细胞内的各种细胞器之间, 广泛存在的生物机械力信号像许多无形的手, 深刻地影响着细胞的行为和命运[1~3](图1).

1 生物力无处不在

力是在物体相互作用时导致物体位置和形状改变

引用格式: 任远, 张苏宁, 周军. 力有未逮: 单分子生物力检测的挑战和机遇. 中国科学: 生命科学, 2026, 56: 2705–2714
Ren Y, Zhang S N, Zhou J. A bit beyond our grasp: challenges and opportunities in single-molecule force measurement in living cells (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2026, 56: 2705–2714, doi: 10.1360/SSV-2025-0353

© 2026《中国科学》杂志社 www.scichina.com
https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0353

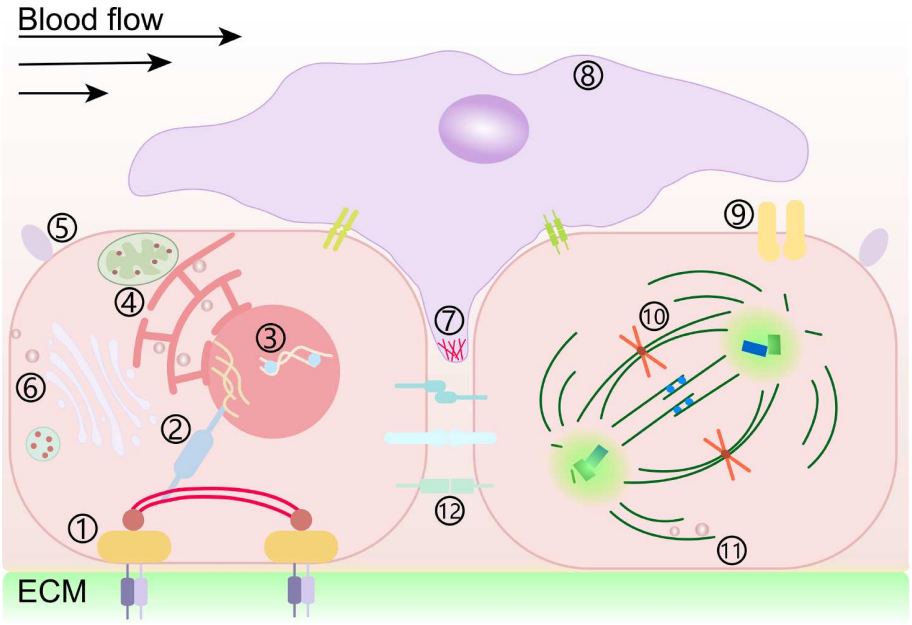


图 1 细胞内外的机械力信号参与多种细胞活动. ①细胞通过黏着蛋白(adhesive proteins)与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)发生连接, 并通过微丝等细胞骨架和马达蛋白产生机械力[4]. 细胞骨架的受力状态可以影响细胞代谢并决定干细胞分化方向[5~7]. ②LINC蛋白(linker of nucleoskeleton and cytoskeleton)复合体通过与细胞质骨架和细胞核骨架的结合传递机械力至细胞核[8]. ③细胞核内机械力对DNA的拉伸可以直接影响基因的表达[9,10]. ④细胞器与细胞膜, 或者细胞器之间接触位点的机械力影响细胞器的形态和功能[11]. ⑤纤毛可以感知来自细胞外环境的机械刺激[12]. ⑥胞吞、胞吐和胞内体的产生及传递过程均受到机械力信号的调控[13,14]. ⑦正在迁移的细胞前端通过微丝的聚合产生推力[15]. ⑧迁移细胞的细胞膜表面张力可以在整体上调节细胞的动态[16]. ⑨机械力敏感型离子通道可以将机械力刺激转化为化学信号和电信号[17,18]. ⑩微管产生的牵引力将染色体分离至细胞两端[19]. ⑪细胞器在细胞内的运输依赖马达蛋白和细胞骨架轨道[20,21]. ⑫细胞和细胞之间通过多种蛋白复合物产生连接, 复合物间的机械力影响细胞间和细胞内的信号传递过程[22~24]. 模式图仅作示意, 分子和细胞的尺寸、数量及形态均有夸张

Figure 1 A multitude of cellular activities are influenced by mechanical forces in and out of cells. ①Cells are connected to the extracellular matrix (ECM) through adhesive proteins and generate mechanical forces from cytoskeletal proteins (such as actin filaments) and motor proteins (such as myosin)[4]. The mechanical status of the cytoskeleton changes cellular metabolism and the differentiation of stem cells[5–7]. ②Linker of nucleoskeleton and cytoskeleton (LINC) complex transmits forces from the cytoskeleton to the nucleus[8]. ③Mechanical forces on chromosomal DNA change gene expression profiles[9,10]. ④The morphology and functional states of organelles are influenced by their physical contacts with other membranes (membrane contact sites)[11]. ⑤Cells sense mechanical stimuli from their environment through cilia[12]. ⑥Mechanical signals regulate endocytosis, exocytosis, and the transport of endosomes[13,14]. ⑦Migrating cells generate pushing forces at the leading edge through the polymerization of actin filaments[15]. ⑧Membrane tension coordinates the global morphology and motility of a migrating cell[16]. ⑨Mechanosensitive ion channels transform physical stimuli into chemical and electrical signals[17,18]. ⑩Sister chromosomes are separated into the two poles of a dividing cell by pulling forces from microtubules[19]. ⑪Organelles are transported in cells by motor proteins on cytoskeletal tracks[20,21]. ⑫Cells are connected by different types of adhesion protein complexes that respond dynamically to mechanical forces[22–24]. The drawings are for illustrative purposes only. Dimensions, quantities, and morphologies of molecules and cells are exaggerated

的一种物理量. 在组织、器官和个体的尺度上, 细胞产生的机械力是显而易见的. 心肌的收缩和舒张为血液循环提供动力, 肺的张合为机体带来氧气, 肠道的蠕动促进消化. 这些都是细胞来源的机械力在宏观上的体现. 长期的进化也使人体适应了地球表面的重力. 通过比较航天员在执行任务前后的生理指标, 可以发现微重力对人体的骨骼肌肉、血液循环和免疫系统等都会造成明显的影响, 这间接说明人体各个器官都会感受到重力刺激的缺失并试图建立新的稳态[25]. 值得一提的是, 国际公认的生物医学工程奠基人冯元桢(Yuan-Cheng Fung)正是因其在肺血流动力学的研究而被誉为“生物力学之父”. 然而, 在细胞尺度上, 机械力的普遍性和重要性直到细胞培养技术和显微摄影技术充分发展后才得到重视. 1980年, Harris等人[26]将鸡胚细胞团培养在约1 μm厚的硅胶膜上, 随后观察到多种组织来源的细胞所产生的拉力都可以使硅胶膜形成褶皱. 这些实验证明非肌肉细胞也可以产生机械力, 并由此打开了在细胞层面研究机械力信号的大门. 随后

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0353

的研究表明, 机械力的产生和调节对于细胞的多种活动都有至关重要的作用. 例如, 在血管的发育过程中, 血流产生的剪切力可以影响血管的生成和血管内皮细胞的状态[27,28]. 而在成体的血管, 尤其是大动脉中, 血流的变化(层流或湍流)可以保护血管或促进动脉粥样硬化的发生[29,30]. 在干细胞的分化过程中, 细胞所附着的基质的硬度可以直接影响细胞的分化方向, 使得在较软的基质上的细胞分化成神经细胞, 而在较硬基质上的细胞分化成骨细胞[5,6]. 在细胞的黏附过程中, 减少细胞附着面积可以直接诱导细胞凋亡[31]. 某些细胞因子如TGF-β可以被预先储存在细胞外基质中, 直到细胞产生足够机械力时才被释放[32]. 这些研究结果对力学生物学(mechanobiology)的发展起到了奠基性的作用, 揭示了机械力信号对于细胞活动施加影响的多种可能途径. 近年来广受关注的机械力敏感型离子通道Piezo在骨关节、心血管、泌尿和免疫系统等多种组织和细胞中都有重要的调节功能[17]. 2021年, Ardem Patapoutian团队[33]因为找到了人体中感受机械压力的离子通道家族Piezo而获得诺贝尔奖. 这一方面再次凸显了机械力信号在生命活动中的重要性, 另一方面也体现出相较于若干化学信号的细胞通路研究(例如: 2003年度诺贝尔化学奖-钾离子通道、2004年度诺贝尔生理学或医学奖-嗅觉受体、2012年度诺贝尔化学奖-GPCR等)、机械力信号的产生、传递和调控研究仍处在相对落后位置[1,34,35].

根据现有的研究数据, 一个合理的推断是, 在几乎所有的细胞活动中都有特定的分子来产生机械力, 也有特定的分子来感受和调节机械力的大小、频率和持续时间. 力可以改变生物大分子的构象, 也可以增强或者减弱分子之间的相互作用[4,36,37]. 因此, 各种生物大分子所介导的细胞器之间、细胞与细胞之间以及细胞与细胞外基质之间的相互作用会产生大量可以被细胞所识别和调控的机械力信号, 这些信号和调节机制也很可能在漫长的进化中与生化信号共同整合进了细胞的调控网络[3,5,7,22]. 尽管从研究的角度来看, 从遗传学、生物化学和工程学入手能够鉴定出可能参与机械力产生和传递的基因或者基因产物, 但是仅凭这些研究方法很难产生某个分子在活细胞中受力的直接证据. 目前, 细胞活动中机械力信号的研究瓶颈在于机械力的检测. 单个细胞所产生的机械力在nN(10^{-9} N)范围, 而单个蛋白质如分子马达等所产生的机械力在pN (10^{-12} N)范围[38~41](一个红细胞所受到的重力约为1 pN). 在没有特殊仪器的条件下, 一般生物学实验室无法探测到这些微量的机械力. 在Ardem Patapoutian研究组发现Piezo通道的实验设计中, 研究人员(Coste等人[33])并没有直接探测Piezo蛋白上的机械力, 而是通过膜片钳技术来检测神经母细胞受到机械刺激后所产生的电流, 同时观察细胞是否会因为缺失了某个膜蛋白而失去对机械刺激的响应(他们使用了siRNAs来降低膜蛋白的表达量). 在连续检测了72个候选蛋白后, Piezo1终于被找到. 在另一个机械力敏感型离子通道TRP4的发现过程中, Shawn Xu团队[42,43]通过比较线虫爬行轨迹的差异找到了缺失突变体, 进而定位了影响线虫躯体感觉的神经细胞和离子通道蛋白. 为了找到大肠杆菌上的机械力敏感型离子通道MscL, Ching Kung研究组的Sukharev等人[44]通过色谱法富集了膜蛋白, 随后在体外的脂质体上插入候选蛋白, 并用膜片钳观察电流强度与膜张力的相关性. 尽管后续的研究已经在多个方向上取得了重大的成果, 但需要补充的是, 直到今天, Piezo1/2, TRP4和MscL上的机械力大小和调控机制都很不清楚. 以上的案例表明精巧的实验设计和耐心扎实的工作可以在一定程度上弥补工具的缺失, 但是, 如果没有在活细胞内直接测量pN大小机械力的工具, 已经被发现的机械力信号通路研究就无法深入, 未知的机械力敏感型生物大分子也很难被发现(人类基因组中可能存在数十种甚至更多的机械力敏感型离子通道). 技术上的瓶颈迟滞了研究领域的发展, 研究的缓慢逐渐导致人们对于生命过程中机械力的忽视.

2 现有的细胞内外机械力检测方法

因为机械力是引起物体形变的原因, 如果可以建立形变与机械力数值的对应关系, 就可以通过测量形变来计算机械力大小(例如, 应用了胡克定律的弹簧测力计)(图2A). 在细胞尺度上, 机械力的测量大致延续了1980年硅胶膜上的细胞培养的思路. 通过测量柔性基质的材料性质, 可以建立机械力与基质形变的定量关系. 另外, 通过在基质中包埋荧光标志物的方法, 可以通过标志物的位移来估测基质的形变. 这一类技术目前被统称为细胞牵引力显微镜技术(traction force microscopy, TFM)[45]. TFM的迭代版本包括将连续的

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0353

基质变为相互分离的阵列柱(pillar array)[46], 以及对完全三维培养(3D culture)的细胞或组织进行受力分析等[47]. 在发育的胚胎中, 细胞之间的压力可以通过注射并分析荧光油滴的形变来测量, 这在某种程度上也可以被视为一种三维TFM[48]. 新一代的原子力显微镜、光镊和磁镊等技术可以在单细胞到单分子的尺度上与活细胞发生相互作用, 通过测量探针的形变、光场或磁场的改变来计算机械力的大小[49~52]. 这是对基于玻璃探针、玻璃吸管等材料的早期机械力测量技术的升级[3,23,40]. 以上技术在胚胎、组织、类器官和细胞培养中都得到了很好的应用, 也为从细胞到亚细胞尺度的机械力测量提供了宝贵数据[53,54].

当尺度继续缩小, 测量单个生物大分子的机械力时, 可选用的工具就受到了诸多限制. 这首先是因为pN的机械力过于微小, 即使对于十分柔软的材料也只能产生纳米尺度的形变, 而在活细胞内纳米数量级的精确成像对于最新的超分辨率显微镜也具有很大的挑战性. 另一方面, 制造有生物兼容性的柔性材料并不简单. 2008年, Meng等人[55]设计了第一个可以用来测定活细胞内蛋白上机械力的探针. 该探针将两个荧光蛋白分别放置在一个α螺旋的两端. 当α螺旋受力时, 荧光蛋白的相对位置和角度会发生偏转, 随后引起荧光强度的变化. 该研究显示细胞边缘的actinin和filamin上存在拉力, 但是并没有测出力的具体数值. 2010年, Carsten Grashoff和Brenton Hoffman(Martin Schwartz研究组)[56]将来源于蛛丝的柔性肽段和两个荧光蛋白组装成了一个新的微型弹簧拉力计(tension sensor module, TsMod), 通过体外单分子校准得到了机械力与肽段长度的标准曲线, 进而测定出细胞内vinculin分子上的机械力数值(~2.5 pN)(图2B). TsMod在发表后已经成为活细胞内测量机械力的经典方法. 近年来的升级版探针调节了肽段的弹性并提高了荧光蛋白检测的灵敏度, 或者通过将荧光蛋白换成萤光素酶的方式实现动态范围(dynamic range)的增加[57~60]. 此类基于肽段拉伸和荧光变化的探针优势在于以荧光强度/荧光寿命的探测规避了对于纳米尺度形变的直接测量, 而且可以通过基因编码在多种细胞里表达. 然而, 因为探针包含了两个荧光蛋白, 导致尺寸过于庞大, 容易在测量时导致目标蛋白的正常功能受到影响. 此外, 因为细胞内的荧光读数是多个分子的平均值, 并无法真正实现对单分子机械力的测量. 最关键的是, 在不同的细胞或蛋白中建立机械力与荧光数值的标准曲线十分耗时, 所需要的设备和专业知识也超出了一般生物学实验室的能力范围. 这些局限性在一定程度上解释了为什么此类工具没有被广泛用于测量其他蛋白上的力或发现新的受力蛋白, 而是被反复地应用于相同的分子(vinculin, talin等)和细胞活动中(如细胞黏附)[61].

随着DNA折纸技术(DNA origami)的发展, 2013年左右, Taekjip Ha和Christopher Chen, Khalid Salaita等课题组[62~64]为膜蛋白上机械力的测量提供了一个很好的解决方案. DNA分子兼具了优异的化学可塑性、高度灵活的可设计性和pN范围的机械稳定性. 正如在PCR反应中温度的升高可以将DNA双链解聚为两条单链一样, pN强度的机械力也可以将DNA双链解聚为单链, 进而引起DNA探针组成和形态的变化, 以及DNA探针上荧光基团等化学修饰状态的变化(图2C). 通过调节DNA链中的GC含量, 可以得到在~10~40 pN范围内发生解聚的不同DNA探针, 其中每个探针都有其所对应的解聚机械力阈值(rupture force). 与TsMod的弹性肽段不同, DNA的解聚并不是一个连续的过程, 而是一个“有或无”的突变. 因此, 基于此类技术的机械力检测只需要观察某个特定DNA探针的信号, 无须重新绘制机械力信号和探针信号的标准曲线. 更有意思的是, 由于DNA测序、成像、PCR等相关技术的高度发展, 基于DNA折纸技术的机械力探针已经演化出了层出不穷的新特性, 为生物分子机械力的探测拓展出了新的维度[65~69]. 然而, DNA探针的最大优势也是它的最大局限性: 活细胞对于DNA分子, 尤其是细胞内的DNA分子的定位和化学修饰有严格的调控机制[70]. 体外合成的DNA分子不容易穿过细胞膜, DNA分子上的多数化学修饰也无法像蛋白质探针一样通过基因编码. 因此, 目前的DNA机械力探针还只能用在膜蛋白的胞外区域上, 与细胞内的诸多机械力过程隔着一道纳米尺度的鸿沟.

3 新型单分子机械力探针

2025年, Berro团队[71]为活细胞内蛋白质上机械力的测量提出了新的思路(图2D). 一方面, 为了借鉴DNA探针的非连续信号和可设计性, 采用了二聚卷曲螺旋(dimeric coiled-coil)作为机械力的感受模块(sensing

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0353

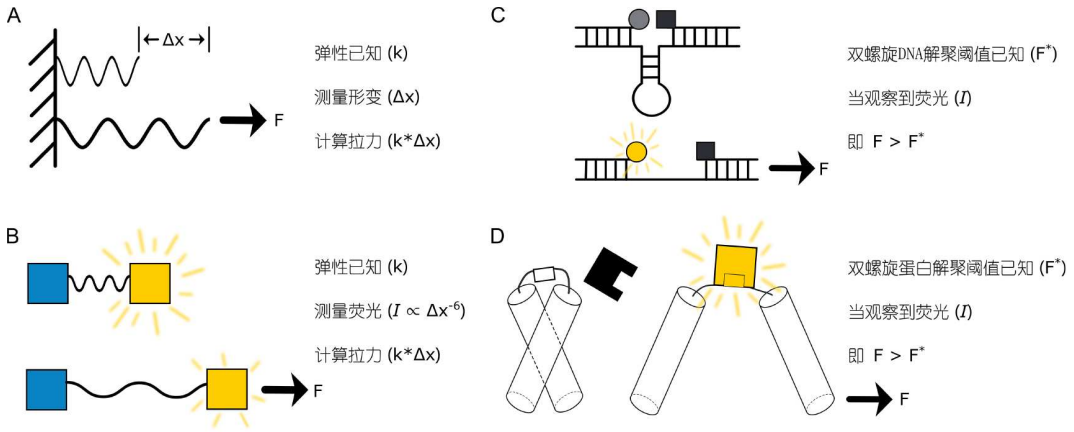


图 2　机械力的测量方法. A: 在一定的拉伸范围内, 弹簧所受到的力与拉伸长度成正比. 一个弹性已被校准的弹簧可以通过测量拉伸长度来读出机械力的数值. B: 基于弹性肽段的机械力探针由两个荧光蛋白(蓝色与黄色方块)与一段弹性已被校准的肽段(黑色弹簧)组成. 在一定的拉伸范围内, 弹性肽段所受的力与拉伸长度成正比. 拉伸长度可以通过荧光的变化来间接计算得出. C: 基于DNA的机械力探针将一个荧光基团(fluorophore, 灰色圆球)和一个荧光淬灭基团(quencher, 黑色方块)放置在相邻位置. 当作用在DNA上的力足以将DNA发卡(黑色环状结构)打开时, 荧光基团开始发光. D: 新型的模块化机械力探针. 两个α-螺旋(圆柱)形成了一个二聚体发卡结构, 连接子(linker)位置的功能性肽段(白色方块)只有在发卡受力打开时才能与游离的结合伙伴(黑色方块)相互作用. 肽段与结合伙伴的结合可以引发包括荧光在内的多种下游信号. 模式图仅作示意, 分子尺寸及形态均有夸张

Figure 2　Molecular force sensors. A: Within the elastic range, force on a spring scales linearly with its extension. The magnitude of force on a calibrated spring (with a known stiffness) can be calculated by measuring the extension of the spring. B: TsMod consists of two fluorescent proteins (blue and yellow squares) and a calibrated elastic peptide (black spring). Within a small range, force on the elastic peptide scales linearly with its extension, and the extension can be inferred from the changes in fluorescence according to FRET principles. C: A fluorophore (grey circle) is positioned close to a quencher (black square) when the DNA force sensor is in the duplex mode (black hairpin). When the force on the DNA sensor exceeds the rupture threshold, fluorescence is generated. D: New modular mechano-sensor based on coiled-coils. A hairpin protein is formed by two α-helices (cylinders). The functional peptide linker (white square) only interacts with its binding partner (black square) when the hairpin is ruptured by mechanical forces exceeding its unfolding force threshold. The interaction between the functional peptide and its binding partner leads to multiple downstream signaling events including fluorescence and luminescence. The drawings are for illustrative purposes only. Dimensions, quantities, and morphologies of molecules and cells are exaggerated

module), 并通过蛋白设计和单分子校准得到了在3~11 pN范围内发生解聚的不同探针. 另一方面, 为了减少探针体积, 将读数模块(readout module)分为两部分, 仅在卷曲螺旋的连接子位置保留一段小肽. 这段小肽的构象受到卷曲螺旋的限制, 仅在卷曲螺旋受力解聚时才能被释放出来, 进而与游离的结合伙伴相互作用并引起下游信号的变化. 下游的信号并不局限于荧光, 而是可以在显微成像、化学发光、免疫印迹等多种方法中自由选择. 与现有的机械力探针相比, 此种探针在体积、灵敏度、应用范围和可延展性上都具有显著的优势. 这种模块化的设计使活细胞内机械力的检测变得更为便捷和准确. 通过使用这种新型的机械力探针, Berrot团队[37,71~73]首次报道了酵母内吞和细胞分裂中Ent1及Cdc12(formin)的受力情况, 测量了线虫神经细胞中UNC70(β-spectrin)和哺乳动物细胞核骨架结构中mini-nesprin-2G的受力情况, 并更新了在细胞黏附过程中vinculin的受力情况. 在该工具的开发过程中, Berro团队及合作者所定量测量的活细胞内受力蛋白的数量已经超过了之前发表的受力蛋白数量的总和, 并且观察到了机械力信号调控的新机制. 细胞内众多的机械力相关过程的定量研究由此变得触手可及. 共同通讯作者之一任远刚刚成立独立课题组, 将继续探究活细胞内单分子机械力测量和工程化的可能.

4　总结与展望

如果定量描述是理解研究对象的第一步, 那么人们对于细胞内外机械力信号的理解还在起步阶段. 即使是在明显受到机械力调控的细胞活动中(如细胞分裂、染色体分离等), 机械力的来源、大小和调节机制也缺乏定量研究. 与已知的少数明星分子(如Piezo, TCR, Talin, YAP等)相比, 新的机械力敏感型蛋白受体、离子通道、转录因子、酶和细胞外基质组分还有待被发现, 经典细胞信号通路中(如NOTCH, GPCR通

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0353

路等)机械力信号的参与情况也可能比人们目前所知的更加深入和广泛.

下一代的活细胞机械力探针需要在多个维度上超越现有工具: (ⅰ) 在时空分辨率上继续接近理论极限(时间分辨率~1 ms, 空间分辨率<20 nm), 并实现对于力的方向、频率等特征的检测. (ⅱ) 同时对多个蛋白上的机械力信号进行实时定量检测, 以及通过机械力探针与钙探针等化学信号探针的联合使用来观察细胞和细胞器的动态变化. (ⅲ) 制造可以在活细胞内定量施加力的执行器(force actuator), 如人工可控分子马达等, 进而丰富机械力信号的研究手段. 在应用方面, 成熟的机械力探针可以为疾病的早期检测增加新的可能性(如在动脉粥样硬化发展严重之前探测到血管壁硬度的改变), 并且为药物的靶向释放提供新的工具(如在肺纤维化和肝硬化过程中对硬化区域靶向释放药物).

作为一个集合了生物、工程、化学、物理、材料和系统科学的交叉领域, 我国在单分子生物机械力方向的研究具有独特的优势. 在机构设置方面, 中国科学院有多个研究所具有相关研究的深厚底蕴和鲜明特色(如力学研究所、生物物理研究所等), 许多高校也围绕生物力学主题建立了研究所(如上海交通大学力学生物学研究所、清华大学生物力学与医学工程研究所、西安交通大学仿生工程与生物力学研究所等). 近年来国内相关研究团队在生物机械力产生和传递的底层机制上取得了诸多突破性的进展, 并结合类器官、微载体和微流控等多种技术拓展了生物机械力的应用场景[66,74~77]. 仅以过去一年为例, 我国研究团队揭示了细胞外基质硬化对于神经母细胞瘤发病的促进作用[78], 细胞核挤压诱发细胞铁死亡的分子机制[75], Piezo1在早期代谢性脂肪肝发展、免疫细胞分化以及T细胞抗肿瘤活性中的作用[79~81], 发现了新的机械力感受分子和细胞膜机械强度的调节分子[82,83], 通过工程化改造细胞黏附改变了成纤维细胞的迁移速度和形态[84], 并结合实验与建模对海鞘脊索管的扩张机制做出了定量物理描述[85]. 在临床以及应用方面, 国内在心血管疾病、骨关节、口腔和软组织再生等领域都组建了具有国际先进水平的团队[86~89]. 此外, 由于我国在植物研究中的国际领先地位, 新型机械力探针在模式植物和作物中的率先应用将很可能揭示崭新的生物学规律, 并带来前所未有的品种改良思路(如动态响应重力的栽培作物等)[35]. 在诸多同仁的共同努力下, 我们有理由相信, 力学生物学将会在中国的大地上铺开新的篇章.

致谢 感谢北京师范大学张毅博士、李雪莹博士对本文撰写提出的宝贵建议. 引文参考未尽之处欢迎来信讨论.

参考文献

1 Eyckmans J, Boudou T, Yu X, et al. A Hitchhiker's guide to mechanobiology. Dev Cell, 2011, 21: 35–47
2 Cheng B, Li M, Lin M, et al. Mechanobiology across timescales. Nat Rev Phys, 2025, 7: 621–644
3 Zhu C, Lee C Y, McIntire L V. From cellular to molecular mechanobiology. APL Bioeng, 2020, 4: 010902
4 Huang D L, Bax N A, Buckley C D, et al. Vinculin forms a directionally asymmetric catch bond with F-actin. Science, 2017, 357: 703–706
5 McBeath R, Pirone D M, Nelson C M, et al. Cell shape, cytoskeletal tension, and rhoa regulate stem cell lineage commitment. Dev Cell, 2004, 6: 483–495
6 Engler A J, Sen S, Sweeney H L, et al. Matrix elasticity directs stem cell lineage specification. Cell, 2006, 126: 677–689
7 Zha B, Zhang C, Wu C. The stiffness of extracellular matrix in regulating cellular metabolism. Am J Physiol Cell Physiol, 2025, 329: C298–C306
8 Carley E, Stewart R M, Zieman A, et al. The LINC complex transmits integrin-dependent tension to the nuclear lamina and represses epidermal differentiation. eLife, 2021, 10: e58541
9 McCreery K P, Stubb A, Stephens R, et al. Mechano-osmotic signals control chromatin state and fate transitions in pluripotent stem cells. Nat Cell Biol, 2025, 27: 1757–1770
10 Sun J, Chen J, Mohagheghian E, et al. Force-induced gene up-regulation does not follow the weak power law but depends on H3K9 demethylation. Sci Adv, 2020, 6: eaay9095
11 Chen Z, Chen P, Li J, et al. External strain on the plasma membrane is relayed to the endoplasmic reticulum by membrane contact sites and alters

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0353

cellular energetics. Sci Adv, 2025, 11: eads6132
12 Liu P, Liu Y, Zhou J. Ciliary mechanosensation—roles of polycystins and mastigonemes. J Cell Sci, 2023, 136: jcs260565
13 Ren Y, Yang J, Fujita B, et al. Force redistribution in clathrin-mediated endocytosis revealed by coiled-coil force sensors. Sci Adv, 2023, 9: eadi1535
14 Lemière J, Ren Y, Berro J. Rapid adaptation of endocytosis, exocytosis, and eisosomes after an acute increase in membrane tension in yeast cells. eLife, 2021, 10: e62084
15 Footer M J, Kerssemakers J W J, Theriot J A, et al. Direct measurement of force generation by actin filament polymerization using an optical trap. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104: 2181–2186
16 Lieber A D, Schweitzer Y, Kozlov M M, et al. Front-to-rear membrane tension gradient in rapidly moving cells. Biophys J, 2015, 108: 1599–1603
17 Ridone P, Vassalli M, Martinac B. Piezo1 mechanosensitive channels: what are they and why are they important. Biophys Rev, 2019, 11: 795–805
18 Goodman M B, Sengupta P. How *Caenorhabditis elegans* senses mechanical stress, temperature, and other physical stimuli. Genetics, 2019, 212: 25–51
19 Akiyoshi B, Sarangapani K K, Powers A F, et al. Tension directly stabilizes reconstituted kinetochore-microtubule attachments. Nature, 2010, 468: 576–579
20 Cason S E, Holzbaur E L F. Selective motor activation in organelle transport along axons. Nat Rev Mol Cell Biol, 2022, 23: 699–714
21 Vanni G, Citron A, Suli A, et al. Microtubule architecture connects AMOT stability to YAP/TAZ mechanotransduction and Hippo signalling. Nat Cell Biol, 2025, 27: 1725–1738
22 Gordon W R, Zimmerman B, He L, et al. Mechanical allostery: evidence for a force requirement in the proteolytic activation of notch. Dev Cell, 2015, 33: 729–736
23 Chen Y, Ju L, Rushdi M, et al. Receptor-mediated cell mechanosensing. Mol Biol Cell, 2017, 28: 3134–3155
24 Yu H H, Zallen J A. Abl and Canoe/Afadin mediate mechanotransduction at tricellular junctions. Science, 2020, 370: eaba5528
25 Tomsia M, Cieśla J, Śmieszek J, et al. Long-term space missions' effects on the human organism: what we do know and what requires further research. Front Physiol, 2024, 15: 1284644
26 Harris A K, Wild P, Stopak D. Silicone rubber substrata: a new wrinkle in the study of cell locomotion. Science, 1980, 208: 177–179
27 le Noble F, Fleury V, Pries A, et al. Control of arterial branching morphogenesis in embryogenesis: go with the flow. Cardiovasc Res, 2005, 65: 619–628
28 Davies P F, Dewey Jr C F, Bussolari S R, et al. Influence of hemodynamic forces on vascular endothelial function. *In vitro* studies of shear stress and pinocytosis in bovine aortic cells. J Clin Invest, 1984, 73: 1121–1129
29 Shyy Y J, Hsieh H J, Usami S, et al. Fluid shear stress induces a biphasic response of human monocyte chemotactic protein 1 gene expression in vascular endothelium. Proc Natl Acad Sci USA, 1994, 91: 4678–4682
30 Nigro P, Abe J I, Berk B C. Flow shear stress and atherosclerosis: a matter of site specificity. Antioxid Redox Signal, 2011, 15: 1405–1414
31 Chen C S, Mrksich M, Huang S, et al. Geometric control of cell life and death. Science, 1997, 276: 1425–1428
32 Wipff P J, Rifkin D B, Meister J J, et al. Myofibroblast contraction activates latent TGF-β1 from the extracellular matrix. J Cell Biol, 2007, 179: 1311–1323
33 Coste B, Mathur J, Schmidt M, et al. Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. Science, 2010, 330: 55–60
34 Trepat X. When cellular forces became visible. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21: 253
35 Yan Y, Sun Z, Yan P, et al. Mechanical regulation of cortical microtubules in plant cells. New Phytol, 2023, 239: 1609–1621
36 Liu B, Chen W, Evavold B D, et al. Accumulation of dynamic catch bonds between TCR and agonist Peptide-MHC triggers T Cell signaling. Cell, 2014, 157: 357–368
37 Ren Y, Yang J, Fujita B, et al. Cross-regulations of two connected domains form a mechanical circuit for steady force transmission during clathrin-mediated endocytosis. Cell Rep, 2024, 43: 114725
38 Takamatsu N, Furumoto H, Ariga T, et al. Stall force measurement of the kinesin-3 motor KIF1A using a programmable DNA origami nanospring. eLife, 2026, 14: RP108477

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0353

39 Meyhöfer E, Howard J. The force generated by a single kinesin molecule against an elastic load. Proc Natl Acad Sci USA, 1995, 92: 574–578

40 Athamneh A I M, Cartagena-Rivera A X, Raman A, et al. Substrate deformation predicts neuronal growth cone advance. Biophys J, 2015, 109: 1358–1371

41 Maruthamuthu V, Sabass B, Schwarz U S, et al. Cell-ECM traction force modulates endogenous tension at cell-cell contacts. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108: 4708–4713

42 Li W, Feng Z, Sternberg P W, et al. A *C. elegans* stretch receptor neuron revealed by a mechanosensitive TRP channel homologue. Nature, 2006, 440: 684–687

43 Kang L, Gao J, Schafer W R, et al. *C. elegans* TRP family protein TRP-4 is a pore-forming subunit of a native mechanotransduction channel. Neuron, 2010, 67: 381–391

44 Sukharev S I, Blount P, Martinac B, et al. A large-conductance mechanosensitive channel in *E. coli* encoded by mscL alone. Nature, 1994, 368: 265–268

45 Dembo M, Wang Y L. Stresses at the cell-to-substrate interface during locomotion of fibroblasts. Biophys J, 1999, 76: 2307–2316

46 Tan J L, Tien J, Pirone D M, et al. Cells lying on a bed of microneedles: an approach to isolate mechanical force. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100: 1484–1489

47 Legant W R, Miller J S, Blakely B L, et al. Measurement of mechanical tractions exerted by cells in three-dimensional matrices. Nat Meth, 2010, 7: 969–971

48 Campàs O, Mammoto T, Hasso S, et al. Quantifying cell-generated mechanical forces within living embryonic tissues. Nat Meth, 2014, 11: 183–189

49 Garzon-Coral C, Fantana H A, Howard J. A force-generating machinery maintains the spindle at the cell center during mitosis. Science, 2016, 352: 1124–1127

50 Brown André E X, Litvinov R I, Discher D E, et al. Forced unfolding of coiled-coils in fibrinogen by single-molecule AFM. Biophys J, 2007, 92: L39–L41

51 Jiao J, Rebane A A, Ma L, et al. Single-molecule protein folding experiments using high-precision optical tweezers. In: Optical Tweezers. Methods in Molecular Biology, vol. 1486. New York: Humana Press, 2017

52 Liu J, Le S, Yao M, et al. Tension gauge tethers as tension threshold and duration sensors. ACS Sens, 2023, 8: 704–711

53 Zhang Q, Lin F, Huang J, et al. Mechanical transmission enables EMT cancer cells to drive epithelial cancer cell migration to guide tumor spheroid disaggregation. Sci China Life Sci, 2022, 65: 2031–2049

54 Przybyla L, Lakins J N, Sunyer R, et al. Monitoring developmental force distributions in reconstituted embryonic epithelia. Methods, 2016, 94: 101–113

55 Meng F, Suchyna T M, Sachs F. A fluorescence energy transfer-based mechanical stress sensor for specific proteins *in situ*. FEBS J, 2008, 275: 3072–3087

56 Grashoff C, Hoffman B D, Brenner M D, et al. Measuring mechanical tension across vinculin reveals regulation of focal adhesion dynamics. Nature, 2010, 466: 263–266

57 Cost A L, Ringer P, Chrostek-Grashoff A, et al. How to measure molecular forces in cells: a guide to evaluating genetically-encoded FRET-based tension sensors. Cel Mol Bioeng, 2015, 8: 96–105

58 Freikamp A, Cost A L, Grashoff C. The piconewton force awakens: quantifying mechanics in cells. Trends Cell Biol, 2016, 26: 838–847

59 Ham T R, Collins K L, Hoffman B D. Molecular tension sensors: moving beyond force. Curr Opin Biomed Eng, 2019, 12: 83–94

60 Aird E J, Tompkins K J, Ramirez M P, et al. Enhanced molecular tension sensor based on bioluminescence resonance energy transfer (BRET). ACS Sens, 2020, 5: 34–39

61 Eder D, Basler K, Aegerter C M. Challenging FRET-based E-cadherin force measurements in *Drosophila*. Sci Rep, 2017, 7: 13692

62 Wang X, Ha T. Defining single molecular forces required to activate integrin and notch signaling. Science, 2013, 340: 991–994

63 Zhang Y, Ge C, Zhu C, et al. DNA-based digital tension probes reveal integrin forces during early cell adhesion. Nat Commun, 2014, 5: 5167

64 Blakely B L, Dumelin C E, Trappmann B, et al. A DNA-based molecular probe for optically reporting cellular traction forces. Nat Meth, 2014, 11: 1229–1232

65 Brockman J M, Su H, Blanchard A T, et al. Live-cell super-resolved PAINT imaging of piconewton cellular traction forces. Nat Meth, 2020, 17: 1018–1024

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0353

66 Hu Y, Li H, Zhang C, et al. DNA-based ForceChrono probes for deciphering single-molecule force dynamics in living cells. Cell, 2024, 187: 3445–3459.e15
67 Ma R, Abdul Rahman M H B, Beusch C M, et al. Mechano-ID: proximity labeling of mechanically active receptors reveals the mechanome and tags mechanically active cells. J Am Chem Soc, 2025, 147: 36097–36104
68 Zhou K, Chung M, Cheng J, et al. DNA nanodevice for analysis of force-activated protein extension and interactions. bioRxiv, 2024, 10.25.620262
69 Shahrokhtash A, Sivertsen M T, Laursen S H, et al. Nanoscale cellular traction force quantification: CRISPR-Cas12a supercharged DNA tension sensors in nanoclustered ligand patterns. ACS Appl Mater Interfaces, 2025, 17: 7339–7352
70 Decout A, Katz J D, Venkatraman S, et al. The cGAS-STING pathway as a therapeutic target in inflammatory diseases. Nat Rev Immunol, 2021, 21: 548–569
71 Ren Y, Yang J, Saito T, et al. Genetically encoded mechano-sensors with versatile readouts and compact size. bioRxiv, 2025, 01.16.633409
72 Naughton B S, Devarkar S C, Todorow V, et al. Nodal modulator (NOMO) is a force-bearing transmembrane protein required for muscle differentiation. J Cell Biol, 2025, 224: e202505010
73 Saito T, Ren Y, Berro J. Mechanisms of force transmission on cytokinesis Formin Cdc12 in fission yeast revealed by coiled-coil force sensors. bioRxiv, 2025, 05.14.653946
74 Jiang Z L. Mechanobiology research in China. Mechanobiol Med, 2023, 1: 100002
75 Zhou F, Ju R J, Kang C, et al. Mechanical confinement induces ferroptosis through mitochondrial dysfunction. Nat Commun, 2025, 16: 11717
76 Wang Y, Zhang C, Yang W, et al. LIMD1 phase separation contributes to cellular mechanics and durotaxis by regulating focal adhesion dynamics in response to force. Dev Cell, 2021, 56: 1313–1325.e7
77 Yang S, Wang M, Tian D, et al. DNA-functionalized artificial mechanoreceptor for *de novo* force-responsive signaling. Nat Chem Biol, 2024, 20: 1066–1077
78 Sun G Z, Miao C, Tian W H, et al. Extracellular matrix stiffness drives post-mitotic nuclear pore complex assembly to promote neuroblastoma pathogenesis. Cell Rep, 2026, 45: 116858
79 Ma J, Xie N, Wang Z, et al. Liver stiffness rises early in MASLD and drives inflammation, lipid dysmetabolism, and fibrosis via Piezo1-YAP mechanotransduction. Adv Sci, 2026, 13: e19109
80 Yang Q, Cao Y, Wang L, et al. Mechanical force receptor Piezo1 regulates TH9 cell differentiation. Cell Rep, 2025, 44: 115136
81 Pang R, Sun W, Yang Y, et al. PIEZO1 mechanically regulates the antitumour cytotoxicity of T lymphocytes. Nat Biomed Eng, 2024, 8: 1162–1176
82 Long Y, Liang K, Niu Y, et al. Hepatic hypertension on-a-chip identifies GPR116 as a hydrostatic pressure mechanosensor to regulate vascular injury in cirrhosis. Sci Adv, 2025, 11: eadu7596
83 Zhu Y, Xiao F, Wang Y, et al. NINJ1 regulates plasma membrane fragility under mechanical strain. Nature, 2025, 644: 1088–1096
84 Feng J, Feng K, Xiong Z, et al. Capped high-force integrin bond lifetimes and spacing-tuned binding frequency drive rapid fibroblast migration. Proc Natl Acad Sci USA, 2025, 122: e2505941122
85 Shi W, Duclut C, Xu Y, et al. Physics of notochord tube expansion in ascidians. Proc Natl Acad Sci USA, 2025, 122: e2419960122
86 Wu Z, Feng Y, Bi R, et al. Image-based evaluation of single-cell mechanics using deep learning. Cell Regen, 2025, 14: 21
87 Wu M, Yang H, Liu S, et al. Enhanced engraftment of human haematopoietic stem cells via mechanical remodelling mediated by the corticotropin-releasing hormone. Nat Biomed Eng, 2025, 9: 754–771
88 Chen F, Liu X, Ge X, et al. Porous polydroxyalkanoates (PHA) scaffolds with antibacterial property for oral soft tissue regeneration. Chem Eng J, 2023, 451: 138899
89 Yang Y, Chu C, Liu L, et al. Tracing immune cells around biomaterials with spatial anchors during large-scale wound regeneration. Nat Commun, 2023, 14: 5995

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0353

A bit beyond our grasp: challenges and opportunities in single-molecule force measurement in living cells

REN Yuan[1*], ZHANG SuNing[1] & ZHOU Jun[2*]

[1] *College of Life Sciences, Beijing Normal University, Beijing 100875, China*
[2] *College of Life Sciences, Nankai University, Tianjin 300071, China*
* *Corresponding authors, E-mail: yuan.ren@bnu.edu.cn; junzhou@nankai.edu.cn*

All cells sense and generate mechanical forces, yet the importance of mechanical signals in life is often overlooked. Research into cellular and molecular force generation, transmission, and regulation mechanisms can hardly advance without reliable mechanical force sensors, and it is prohibitively difficult to discover novel mechanosensitive biomolecules without force sensors that work within living cells. As a primer to the burgeoning field of mechanobiology, we briefly cover the history of biological force measurement from cellular to molecular scales, and compare the strengths and weaknesses of existing tools that helped shape our current understanding of cellular mechanics. We introduce a new type of genetically encoded single-molecule force sensor that offers exciting possibilities to unravel the mysteries of mechanotransduction, and provide an optimistic outlook on future research and applications while outlining China's unique advantages in this domain.

mechanobiology, cytoskeleton, cell signaling, protein design, single molecule biophysics

doi: 10.1360/SSV-2025-0353

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0353