



杨秋潭研究员, 博士生导师, 中国科学院动物研究所器官再生与智造全国重点实验室上皮类器官系统构建研究组组长。2016年获瑞士苏黎世大学理学博士学位, 2022年于瑞士巴塞尔米歇尔研究所博后出站。曾主持中瑞科技交流科研基金、苏黎世大学Julius Klaus基金、德国工业界PTES科研基金等。2023年3月全职加入中国科学院动物研究所。主要从事类器官形态发生、力学生物学、上皮干细胞微环境和细胞交流等方面的研究。相关成果发表在*Nature Cell biology*、*Nature Physics*、*Developmental Cell*、*Current Opinion in Cell biology*等刊物上。

类器官系统的力学生物学研究进展

王艺^{1,2,3} 吴雪晴^{2,3,4} 吴艳梅^{2,3,4*} 杨秋潭^{1,2,3,4*}

(¹东北农业大学生命科学学院, 哈尔滨 150030; ²中国科学院动物研究所器官再生与智造重点实验室, 北京 100101; ³北京干细胞与再生医学研究院, 北京 100101; ⁴中国科学院大学, 北京 100101)

摘要 细胞及组织水平的生物力是发育和再生过程中不可或缺的调控因素。人们对于力学生物学的研究由来已久, 然而以往有限的研究技术限制了人们对该领域更深入全面的理解。类器官系统能模拟组织发育与再生过程中的细胞交流和细胞与细胞外基质的互作事件。作为体外培养系统, 类器官易于进行活体成像、组织机械力检测及力学干扰实验。这些优势使类器官成为细胞和组织生物力学的重要研究模型。该文首先介绍在不同类器官系统中相应组织机械力的产生及形态发生机制, 其次总结细胞外基质的物理性质对类器官生长的影响, 并归纳目前常见的生物力学检测工具。最后, 讨论通过类器官系统研究生物力学所面临的机遇和挑战。

关键词 力学生物学; 类器官; 细胞外基质; 器官芯片; 生物力检测

Advances in Mechanobiology Research with Organoid Systems

WANG Yi^{1,2,3}, WU Xueqing^{2,3,4}, WU Yanmei^{2,3,4*}, YANG Qiutan^{1,2,3,4*}

(¹College of Life Science, Northeast Agricultural University, Harbin 150030, China; ²Key Laboratory of Organ Regeneration and Reconstruction, Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101 China;

³Beijing Institute for Stem Cell and Regenerative Medicine, Beijing 100101, China;

⁴University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Abstract Biomechanical forces at the cellular and tissue levels are essential regulatory factors in development and regeneration. Despite the long history of research in mechanobiology limited technological capabilities have historically hindered a deeper and more comprehensive understanding of this field. Organoid systems, which

收稿日期: 2025-06-15

接受日期: 2025-08-02

国家自然科学基金(批准号: 32470875)、中国科学院动物研究所自主部署项目建制化攻关项目(批准号: 2024I0Z0102)和中国科学院动物研究所自主科研项目(批准号: 2023I0Z0101)资助的课题

*通信作者。Tel: 010-64802477, E-mail: wuyanmei23@ioz.ac.cn; Tel: 010-64802477, E-mail: qiutan.yang@ioz.ac.cn

Received: June 15, 2025

Accepted: August 2, 2025

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.32470875), the Initiative Scientific Research Program, Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences (Grant No.2024I0Z0102) and the Initiative Scientific Research Program of Institute of Zoology (Grant No.2023I0Z0101)

*Corresponding authors. Tel: +86-10-64802477, E-mail: wuyanmei23@ioz.ac.cn; Tel: +86-10-64802477, E-mail: qiutan.yang@ioz.ac.cn

can simulate cell communication and cell-extracellular matrix interactions during tissue development and regeneration, offer a promising solution. As an *in vitro* culture system, organoids are well-suited for live imaging, tissue force measurement, and mechanical perturbation experiments. These advantages position organoids as a crucial research model for studying cellular and tissue mechanobiology. This article introduces the mechanisms of tissue mechanical force generation and morphogenesis in various organoid systems, summarizes the influence of the physical properties of the extracellular matrix on organoid growth reviews commonly used tools for tissue and cellular force detection, and discusses the opportunities and challenges in studying mechanobiology through organoid systems.

Keywords mechanobiology; organoids; extracellular matrix; organoids-on-a-chip; biomechanical force detection

力学生物学作为一门交叉学科,通过整合生物学与力学相关理论,系统研究了力学因素在从分子、细胞、组织到器官等不同尺度的生物系统中的功能及其调控机制,旨在揭示生命活动的力学规律,并为生命科学与健康领域的重大科学问题提供解决方案^[1]。虽然力学生物学是一门新兴的学科,但人们对生物发育过程中力学因素的探索却有着悠久的历史^[2-3]。

近年来,类器官培养体系的不断发展完善,使得包括力学生物学在内的多学科得到了长足发展。类器官是由胚胎干细胞或成体干细胞在体外培养而来的三维多细胞系统。在培养过程中,干细胞不断增殖分化,产生多种与体内相似的细胞类型,并能自组装生成组织特异的形态结构。目前,包括脑、肺、乳腺、肝、肠、肾脏在内等几乎所有组织对应的类器官及肿瘤类器官培养体系已被成功建立^[4]。由于具有:(1)包含多细胞类型;(2)能构成与体内相似的3D结构;(3)可以直接使用人源细胞进行体外培养;(4)易于进行力学干扰和检测等优势,类器官已然成为力学生物学研究的重要工具。结合先进仪器,研究者可对处于不同发育阶段的类器官进行实时观察,对其力学行为进行测算以及施加可控的力学干扰,以研究力学因素对类器官发育的影响^[5-6]。更加精确的力学定量为将固体、流体力学原理应用于类器官的力学建模提供基础。例如,基于应力-应变响应建立组织的黏弹性本构模型,或利用流体力学模拟细胞间隙流动与剪切应力分布,能够更全面地揭示力学因素在组织构建过程中的调控作用^[7-9]。此外,研究者还可利用具有不同力学特性的人工细胞外基质材料,对细胞的微环境进行精细调控,从而研究各类力学信号对细胞命运、迁移及组织形态建构的影响^[10]。通过这些策略,可进一步解析生物力的产生、传导与感知机制,阐明其在组织自组织过程中的作

用机制^[11-12]。重要的是,更为系统、精准的数据有助于多种力学模型的构建,这使得研究者可以对类器官内部力学因素及其时空分布进行精准预测,并模拟其在不同力学扰动下的形态变化^[13-15]。

本文概述了近年来基于类器官系统探究发育过程中力学因素作用的相关研究,介绍了不同物理特性的胞外基质对类器官发育的影响,同时对前沿力学生物学研究相关的工具进行了介绍,旨在对力学生物学研究领域的发展前景与困难进行探讨(图1)。

1 力学因素对类器官发育的影响

器官发育过程中,细胞生长产生的机械力驱动组织发生特异的形态改变,是组织特异生理功能构建的必要条件^[16-17]。哺乳动物的组织作为复杂的多细胞系统,如何通过自组织形成与功能密切相关的特定形态结构在很长的一段时间内缺乏详细的机制研究。近年来,科研人员以类器官为研究对象,借助多种精密仪器来检测并干扰组织水平的生物力,进而解读生物力在组织发育中产生的各种因果关系。

1.1 组织张力

组织张力(tension)是指生物组织内部固有的应力,这种力不是由外部施加,而是组织本身在生理状态下所产生的,在维持组织结构和功能稳态中发挥关键作用。在多器官发育过程中,细胞通过改变细胞骨架蛋白的表达和功能改变组织张力,从而进一步驱动组织形态发生。在肠类器官自组织过程中力学因素发挥着重要作用。例如在肠类器官隐窝形成过程中,肌动球蛋白的富集与收缩导致隐窝顶端以及绒毛基底侧的组织张力增加,共同驱动隐窝的形态发生。通过小分子药物抑制肌动球蛋白正常功能或对类器官进行力学干扰导致隐窝结构形成受阻^[18-20]。乳腺发育过程中,腺体产生圆柱形分支并随后转变为泡

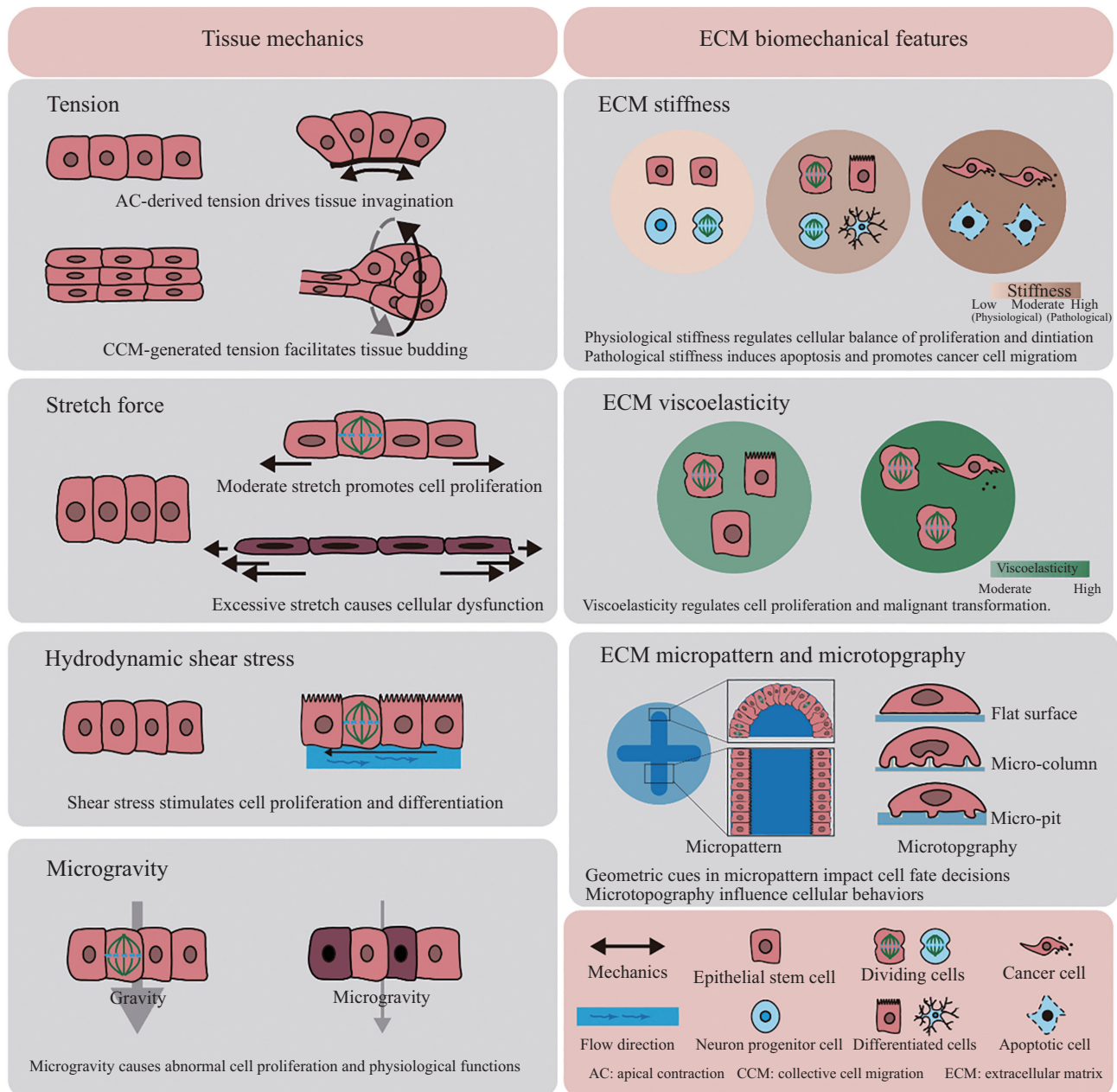


图1 力学因素对类器官生长发育的影响

Fig.1 Effects of mechanical cues on organoid development

状结构。对乳腺类器官的研究发现,腺体从圆柱型向小泡的转变主要是由细胞的集体旋转和重新定向,引起轴向张力减小,环向张力增加所驱动的。促进细胞收缩,增加组织张力能够加速小泡形成进程,相反则抑制小泡形成^[21]。脑发育时经历皮质弯曲,折叠,形成脑沟(sulci)和脑回(gyri)结构使大脑皮层在有限的空间内极大地增加了表面积,从而支持更多神经元的积累^[22-23]。研究表明,脑类器官在发育过程中也会形成类似的“皱褶”结构,而这样的结构也是由细胞骨架收缩,组织张力增加所引起的。抑制

细胞骨架的收缩,或是疾病原因导致的细胞硬度下降会导致脑类器官皱褶形成失败^[24-25]。该机制的发现为平脑症以及相关疾病的治疗提供了新的思路。组织正常功能的行使同样需要适当的张力环境。例如在肠道中,体积较大的杯状细胞挤压周围细胞,导致细胞间紧密连接破裂,这种微小的断裂被认为是维持组织内正常机械张力的关键因素^[26]。综上,组织张力是组织发生和功能行使过程中必不可少的,但由于组织功能结构各异,相同的力学特征也可能由截然不同的机制产生并对组织产生多样的影响。

1.2 牵张力

牵张力(stretch force)是外部施加,导致细胞或组织沿特定方向拉伸的应力。部分器官在执行生理功能的过程中需要遭受频繁的牵张力刺激,例如心脏搏动,肺呼吸时收缩-舒张,以及食糜通过小肠时对腔体的刺激等。多项相关实验表明,牵张力能够通过多种机械力感应途径,对细胞命运决定产生调控作用,以维持组织的正常结构,保证组织正常功能的行使^[27]。肠道隐窝中,拓扑结构特性导致隐窝底部细胞受到牵张力^[18]。对肠道类器官施加循环牵张力(拉伸幅度8%~10%,拉伸频率0.2 Hz)可明显改变类器官体积和干细胞数量^[28-29]。研究发现牵张力能够激活肠道干细胞的机械敏感阳离子通道PIEZO,通道开放引起大量 Ca^{2+} 内流,激活下游Wnt通路活性,抑制Notch通路,最终促进干细胞的自我更新以及向分泌细胞谱系的分化。抑制PIEZO活性后,牵张力引起的干细胞增殖现象减弱(图2A)^[29]。对肺类器官施加牵张力(拉伸幅度10.25%,拉伸频率0.1 Hz)同样促进了细胞增殖。更为重要的是,相较于静态拉伸,动态的循环拉伸促进了肺间充质细胞的成熟以及胞外基质的形成和重塑,这对于肺的发育和正常功能性质至关重要^[30]。基于此,气管闭塞术、增强肺部的牵张力以改善如胎儿先天性膈疝等疾病导致的肺发育不良,成为肺部发育相关疾病的主要治疗方式之一^[31]。此外,牵张力也被证明能够在体外诱导出更加成熟的心肌以及肺泡上皮,为研究相关疾病以及开发新兴材料提供思路^[32]。然而,牵张力并非总是对细胞增殖和组织再生产生积极影响,例如在皮肤类器官中,过高的牵张力干扰了正常的间充质-上皮相互作用(mesenchymal-epithelial interaction)以及真皮细胞对表皮聚集体的附着,这是皮肤类器官形成和毛囊再生的关键因素。这一结果主要由PIEZO依赖的方式驱动,在较低牵张力刺激的同时加入PIEZO激动剂会导致真皮附着减少,而抑制PIEZO会促进真皮细胞附着以及毛发再生^[33]。

1.3 流体剪切力

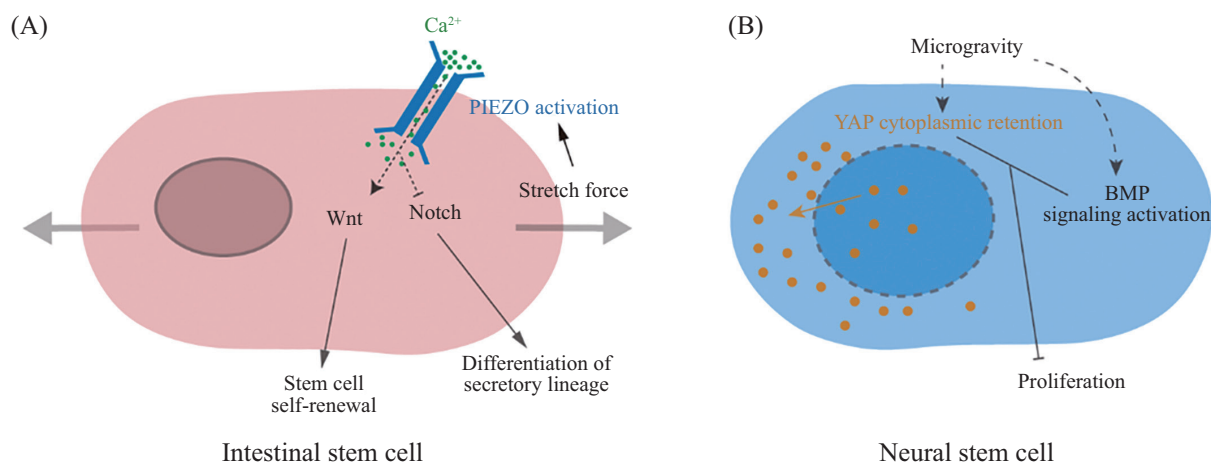
流体剪切力(hydrodynamic shear stress, τ)指流动的液体作用于与其接触的表面的平行摩擦力或切应力。其大小通常由牛顿流体公式 $\tau=\mu(\text{du}/\text{dy})$ 计算,其中 μ 为流体黏度, (du/dy) 为垂直于流动方向的流速梯度。在体内微环境中,流体(血液、淋巴液等)在组织内部管腔中流动的过程会产生流体剪切力,这同

样是调控组织发育的重要机械信号。先前的研究发现通过振荡或旋转产生流体剪切力,能够促进类器官的发育。然而很难分辨这一积极作用是由剪切应力对细胞的刺激作用产生,还是由动态培养促进了营养物质和氧气的扩散所致^[34]。

类器官芯片(organoids-on-a-chip),结合类器官与器官芯片的新型交叉技术,采用微流控技术,通过微通道灌注流体来模拟体内体液流动,这种微尺度环境下的流动的雷诺数(Reynolds)通常远小于1,表明流动呈层流状态。这一系统帮助研究者更清晰地研究和阐述流体剪切力在早期胚胎及组织发育中的影响^[35-36]。如今已有多项研究证明了流体剪切力在细胞分化和类器官成熟过程中的积极作用。例如,与静态培养相比,灌注产生的剪切力促进了脑类器官的神经分化以及皮质层标记物表达^[37]。在肝脏类器官培养中施加流体剪切力能够通过促进胞外基质的沉积和重塑等途径,促进细胞分化和类器官的形成,为在体外诱导更加成熟的类器官创造条件^[38-40]。在肠道类器官中,流体剪切力促进了细胞分化和极性建立,同时实验表明流体剪切力显著影响微生物的分布和增殖,这为肠道微生物群与宿主之间的相互作用的相关理论研究提供了重要见解^[41-42]。此外,研究发现在灌注条件下培养的胰腺类器官具有更好的细胞活力,同时,剪切力的刺激不仅上调了胰岛 β 细胞特异性基因和蛋白的表达,还增加了其在葡萄糖刺激下的胰岛素分泌水平和钙离子通量^[43]。类似地,对肾脏类器官施加流体剪切力诱导了更为成熟的肾小管上皮细胞^[44]。重要的是,流体剪切力显著促进了血管网络的形成,这为体外研究血管类器官,构建血管化类器官,以及功能更全面的类器官系统拓宽了思路^[45]。

1.4 微重力

随着航空航天技术的飞速发展,了解微重力(microgravity)对人类健康的影响,通过微重力改进疾病建模和药物开发已成为相关研究的热点。目前已有多项研究阐明了微重力对人体骨骼系统的影响^[46-47]。在微重力环境下培养骨小梁类器官,研究人员发现骨相关蛋白表达模式的显著变化,具体而言,在微重力环境下,破骨细胞(骨吸收的主要功能细胞)异常表达骨硬化蛋白(sclerostin,通常由终末分化的骨细胞分泌)。这一现象说明微重力环境可能扰乱了骨吸收与骨形成之间的动态平衡,导致了成骨细胞的



A: 牵张力通过激活PIEZO离子通道和 Ca^{2+} 内流, 调控Wnt/Notch信号通路, 影响肠道干细胞自我更新与分化。B: 微重力环境增加了YAP的胞质滞留, 并激活了BMP信号通路, 导致了神经干细胞增殖能力下降。

A: stretch activates PIEZO channels and Ca^{2+} influx to modulate Wnt/Notch signaling, regulating intestinal stem cell self-renewal and differentiation. B: microgravity enhances YAP cytoplasmic retention and activates BMP signaling, reducing neural stem cell proliferation.

图2 机械力调控细胞行为的分子机制

Fig.2 Molecular mechanisms of mechanical force regulation of cell behavior

骨形成功能异常, 骨密度下降, 增加了骨质疏松的发病几率^[47]。此外, 在微重力条件下培养神经类器官, 细胞增殖相关基因表达受到抑制, 而*NEUROD1*、*SLC17A6*等成熟神经元标志物的表达量上调^[48]。在脑类器官的研究中同样发现微重力对细胞增殖的影响, 进一步研究表明, 微重力导致Hippo关键下游效应因子YAP(Yes-associated protein)的核定位减少, 表明YAP的活性受到抑制(图2B)。此外, YAP靶基因*CTGF*、*AREG*、*CYR61*的表达水平也显著下降, 这些基因通常在细胞增殖进程中发挥作用。微重力还激活了BMP信号通路, 表现为BMP靶基因(如*ID1*、*GATA2*、*GATA3*)和BMP配体(如*BMP5*、*BMP6*、*BMP7*)的表达水平显著增加, 进一步抑制了细胞的增殖。重要的是, 在恢复正常重力后, 微重力对脑类器官造成的影响仍持续存在^[49]。这些证据表明微重力能够对多种组织器官产生长期的显著影响, 这对人们研究组织发育与疾病建模提供了新的见解, 同时也有助于人们认识长期太空任务对宇航员健康的潜在风险, 并预防由此引发的健康问题。

2 细胞外基质的物理性质对类器官发育的影响

细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的物理特性对细胞行为和组织结构发生发挥重要且复杂的调控作用^[50]。伴随生物合成材料领域的发展, 人们

设计合成具有特异刚度、黏弹性、拓扑结构的生物材料用于类器官的培养, 以探究细胞感知和响应胞外微环境中生物物理信号的分子途径, 以及这些物理特性对类器官形态发生的影响^[51]。

2.1 胞外基质刚度对类器官发育的影响

胞外基质的刚度(stiffness)是细胞使其微环境变形所需力的大小, 是细胞直接感知的一种关键力学信号。细胞感知周围环境刚度, 并通过机械信号转导对不同程度的刚度做出反应。研究表明, 胞外基质刚度会对细胞的增殖、分化、迁移以及肿瘤细胞侵袭等行为产生影响^[52-53]。肠隐窝周围的基底膜刚度存在明显的变化, 隐窝底部基底膜刚度明显大于顶端。为探究这一力学特性对组织结构的影响, 使用不同刚度基质对肠类器官进行培养, 相较于低刚度环境(1.5 kPa), 较高刚度(18 kPa)环境中的肠干细胞PIEZO通道更容易被激活。PIEZO激活引起 Ca^{2+} 内流, 进而激活Wnt信号并抑制Notch信号通路, 最终促进干细胞的自我更新^[29]。这一结果阐明了微环境力学因素在肠道干细胞生态位维持中的重要作用和分子机制。在耳蜗类器官中, 高基质刚度(5 kPa)同样激活PIEZO通路并增加胞内 Ca^{2+} 浓度。不同的是, 这一进程促进了耳蜗祖细胞向毛细胞的分化^[54]。类似地, 脑类器官在较高刚性(3.6 kPa)的基质中也表现出神经元分化成熟比例的明显增加^[55]。除PIEZO通路外, 胞外基质刚性的增大还上调了肠、肝和肾

类器官中干细胞核 YAP 信号, 而较软基质导致 YAP 核定位减少。有趣的是, 在肠和肾类器官中, 相对较软的基质环境(≈ 300 Pa)导致核 YAP 信号的下调会伴随分化细胞数量的增加以及相关标志物表达量的上调, 并促进对应类器官结构的建立。但对于肝类器官而言, 其分化程度没有显著变化^[56-59]。综上, 胞外基质刚度能通过多种途径对细胞命运决定以及类器官结构建立产生影响。需要注意的是, 相同的调控方式也可能在不同组织中发挥特异的调控作用。

在恶性肿瘤的病理进程中, 异常的胞外基质刚度与肿瘤细胞行为之间能够相互调节^[60-61]。通过肿瘤类器官的构建和研究, 其中的潜在机制得以被进一步阐述。高刚度环境明显促进了乳腺癌、胃癌、肠癌、胰腺癌以及卵巢癌等癌症细胞的增殖与迁移。其中, 刚度较高的环境通过激活 YAP 相关通路促进了癌症相关成纤维细胞(cancer associated fibroblasts, CAFs)的增殖。CAFs 促进了赖氨酸氧化酶(lysyl oxidase)依赖的胶原蛋白-弹性蛋白交联作用重塑胞外基质, 导致了基质刚度的进一步增加^[62-63]。此外, CAFs 能够沿着基质刚度梯度迁移, 并以 $\beta 5$ 整合素依赖的方式, 在路径中留下管状“轨道”, 指导癌细胞的迁移^[64]。重要的是, CAFs 还通过基质产生的物理屏障以及自分泌和旁分泌相关调控通路促进肿瘤耐药性的产生^[65-66]。因此, 充分了解胞外基质刚度与肿瘤类器官以及 CAFs 之间的相互调节作用及其潜在机制, 有助于更高效的癌症防治手段的研发和应用。

2.2 胞外基质黏弹性对类器官发育的影响

胞外基质黏弹性(viscoelasticity)是细胞外基质的重要力学特性之一。由于胞外基质同时具有弹性(储能)和黏性(耗能)两种物理特性, 因此其在受力时会表现出时间依赖性的复杂变化行为^[12]。如今, 通过使用新型合成材料, 改变胞外基质的储能模量与损耗模量从而对胞外基质黏弹性进行调整, 以研究胞外基质黏弹性在细胞命运决定和组织结构建立过程中的作用和机制^[67]。在肠道类器官培养过程中, 增加基质的损耗模量引起细胞 PIEZO 通路以及 YAP 通路相关基因表达上调, 具体表现为 PIEZO 表达量及其下游 MAPK 磷酸化水平的上调, 以及 YAP 核定位的增加, 最终促进细胞的增殖^[68-69]。类似地, 在模拟健康组织黏弹性的胞外基质中培养胆管类器官, 上调了 *Ctgf*、*Cyr61*、*Areg*、*Ankrd1* 等 YAP 通路相关基因的表达, 显著增加了类器官的生成效率^[70]。此外, 黏弹性

的改变还能够增加肠类器官曲率, 而组织曲率的变化被认为是肠类器官隐窝结构形成的关键因素^[19,68,71]。黏弹性也在细胞功能的调节上发挥重要作用。在软骨类器官培养时, 相较于纯弹性的培养环境, 黏弹性环境不仅促进了细胞的增殖与迁移, 还促进了软骨细胞的合成活动, 抑制了细胞的降解活动^[72]。这有利于增强软骨组织机械强度和稳定性, 以承受某些生理活动所施加的负荷。

组织黏弹性与肿瘤发生和发展有着密切关系, 能从多种途径对肿瘤细胞诸多细胞行为产生影响^[73-74]。相比于弹性基质中培养, 黏弹性基质促进了细胞的上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition)。同时, 通过激活 YAP 以及磷酸化 FAK 通路, 增加了乳腺癌细胞的增殖和侵袭能力^[71]。类似地, 增加基质储能模量后, 肠道类器官生长速率加快, 组织对称性被打破, 并出现了指状突起结构, 这可能与肿瘤的发生密切相关^[71]。基于此, 组织黏弹性已经成为临床评估某些疾病和肿瘤的重要诊断指标^[2,75]。

2.3 胞外基质微纳米拓扑结构对类器官发育的影响

类器官的自组织过程具有随机性和异质性, 因此在常规类器官培养过程中, 其形状、大小无法控制, 这种高度可变性限制了类器官在科学研究和临床应用领域的应用^[76]。近年来, 随着生物、材料和工程等学科的快速发展和深度交叉, 研究人员通过光刻技术等手段, 在生物材料上设计并制定不同初始几何形状, 即微图案(micropattern), 能够在一定程度上控制类器官的大小和形状, 并预测其发育进程, 增加了类器官在研究和应用上的可重复性。同时, 研究者也能从中了解微环境的几何结构对细胞行为以及类器官生长的潜在调控机制^[77]。将 LGR5⁺肠道干细胞悬液加入具有一定几何结构微图案的软水凝胶中发现, 肠道干细胞在培养过程中逐渐富集于较为弯曲的图案末端, 这与体内的隐窝结构高度相似^[78]。进一步研究表明, 在弯曲的结构末端, 由于空间的限制, 持续的增殖导致细胞拥挤。而细胞拥挤能从多种途径促进肠道干细胞的自我更新, 提高类器官的生成效率^[78-80]。具体而言, 细胞拥挤导致 YAP 胞质定位增加, 活性降低, 这被认为与肠道干细胞干性维持相关^[81-83]。通过小分子药物抑制细胞收缩, 或抑制 YAP 活性, 消除环境力学梯度变化或 YAP 活性梯度变化, 在图案末端均不能形成肠干细胞富集的、类似隐窝的结构^[78]。同时, 细胞拥挤能够促进 LRP6 信号体

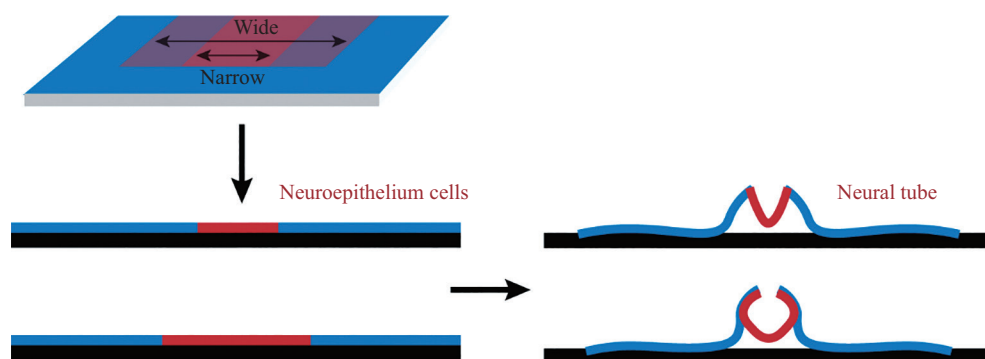


图3 微图案限制的神经上皮宽度影响神经管的形状

Fig.3 Micropattern-restricted neuroepithelial cells width affects neural tube shape

的形成,从而稳定 β -catenin,增强Wnt/ β -catenin信号,最终促进干细胞的自我更新^[79]。此外,微图案曲率对潘氏细胞分化至关重要,研究表明,潘氏细胞能够更早地定位于曲率较大的弯曲底部,为干细胞的自我更新创造条件^[84]。

微图案技术在人类神经发育相关研究中同样取得了长足发展^[85]。通过微图案模拟体内发育过程中的对称破缺(symmetry breaking),能够在体外构建具有自组织背腹侧(dorsoventral)结构的极化脊髓类器官。同时,改变微图案的大小,能够控制类器官背/腹结构面积的比例^[86]。重要的是,研究发现微图案的宽度能够影响后续神经管的形状以及闭合程度(图3)^[87]。这拓宽了人们对神经管闭合不全所引起的先天缺陷的发病机制的了解,同时为预防和治疗相关疾病提供了更为仿真的模型。

除微图案外,通过在生物材料表面设计不同形状的、纳米尺度的微柱和微坑,能够研究基质表面微拓扑结构,即微地貌(microtopography),对细胞生长发育的影响^[88]。从机制上讲,微柱或微坑可能通过影响细胞以及细胞核的形状,对细胞多种行为和代谢通路产生影响。例如,与平坦表面的基质相比,纳米柱上的细胞蛋白质和脂质合成减少,同时氧化应激水平和脂质不饱和程度较低^[89]。此外,纳米柱影响间充质干细胞核结构以及染色质构象,通过对转录重编程的影响,促进了干细胞向成骨细胞的分化。重要的是,将纳米柱基质植入颅骨缺陷小鼠体内发现,与体外结果类似,在不添加外源信号因子的条件下,特殊微地貌同样通过细胞核结构以及染色质构象的改变增强骨的再生^[90]。将人脐静脉内皮细胞接种于表面具有连续微坑形成凹槽的生物材料上发现,连续的微坑结构促进了细胞迁移,其中三角形

微坑的促进效果最强。此外,将平坦或有圆形、矩形或三角形微地貌的生物材料植入大鼠皮下发现,存在三角形凹槽的材料上具有更高的血管密度和更大的平均血管面积,同时发现三角形凹槽组具有最低的纤维包膜厚度,这是判定异物反应(foreign body response)的关键指标之一^[91]。这一结果为新型植入式医疗器械的开发和应用拓宽了思路。

3 生物力检测工具

前文讨论了各种研究人员如何对发育中的细胞组织进行力学检测、干扰和操纵,以解析其中的相互关系,这离不开多种精密仪器的应用。本节对常用的生物力检测工具进行介绍。

原子力显微镜(atomic force microscopy, AFM)被广泛应用于机械力生物学实验当中。AFM是一种扫描探针显微镜,利用微小探针来测量样品表面的物理性质。在测量过程中,探针在样品表面施加微小的力,导致探针发生微小的弯曲或位移。通过荧光束反射以及光敏二极管探测器测量探针的位移,即可对样品的刚度、弹性等力学特征进行精准测定。

激光切割(laser cuts)和激光消融(laser ablation)在力学检测方面都可通过对类器官特定部位进行激光破坏,制造创口。测量创口形成后一段时间创面位移的速度,可推算类似组织在该特定部位的张力大小。

微量吸管抽吸(micropipette aspiration)将微移液管与微流体泵相结合,以检测细胞或组织水平的张力。微移液管接触类器官待测部位后,通过微流体泵施加逐步递增的吸力,引起组织形变,最后测量吸面相同形变所需的吸力大小,进而可结合杨-拉普拉斯(Young-Laplace)公式计算特定类器官部位的张力。

表1 生物力检测工具
Table 1 Biomechanical testing tools

检测工具 Testing tool	检测内容 Measurement content	测量精度 Measurement precision	适用范围 Applicable scope	参考文献 References
Atomic force microscopy	Stiffness, viscoelasticity, adhesion, intermolecular forces	Force: pN-nN Displacement: nm Modulus: kPa-GPa	Molecules, cells, tissues, extracellular matrix	[92-93]
Optical tweezers	Stiffness, elastic modulus, adhesion, fluid shear force	Force: fN-pN Displacement: nm	Molecules, cells	[94]
Magnetic tweezers	Stiffness, elastic modulus, torsional force	Force: pN-nN Displacement: nm Torque: pN×nm	Molecules, cells	[95]
Micropipette aspiration	Tissue tension	Force: pN-nN Modulus: Pa	Cell membrane	[19,96]
Laser cuts	Tissue tension	Force: nP Displacement: μm	Cell membrane, cytoskeleton, extracellular matrix	[18-19]
Fluorescence resonance energy transfer	Tissue tension	Force: pN Distance: nm	Molecules	[97-98]
Parallel plate compression	Elastic modulus, stiffness, viscoelasticity	Force: mN-N Displacement: μm-mm Modulus: kPa-MPa	Cells, tissues, extracellular matrix, biomaterials	[74,99]
Nanoindentation	Elastic modulus, stiffness, viscoelasticity	Force: nN-mN Displacement: nm Modulus: kPa-GPa	Cells, tissues, extracellular matrix, biomaterials	[100-101]
Micro tweezers	Stiffness, viscoelasticity	Force: μN-mN Displacement: μm Modulus: kPa-MPa	Cells, tissues	[102]
Brillouin microscopy	Stiffness, elastic modulus	Frequency shift: MHz-GHz Modulus: MPa-GPa	Cells, tissues, extracellular matrix	[103]
Fluorescence speckle microscopy	Intracellular random forces	Velocity: nm/s	Cytoskeletal proteins	[104]

基于荧光共振能量转移 (fluorescence resonance energy transfer, FRET) 的张力传感器将弹性蛛丝蛋白鞭毛状的纳米弹簧连接到一个受体的供体荧光团。在无张力的情况下, 纳米弹簧结构致密, FRET 升高; 施加拉力拉伸弹簧, FRET 降低。因此, 可通过检测FRET来计算张力大小。

此外, 平行板压缩 (parallel plate compression)、纳米压痕 (nanoindentation)、微机械镊 (micro tweezers)、布里渊显微镜 (Brillouin microscopy) 等工具在机械力生物学上都有广泛的应用 (表 1)。在力学生物学相关研究中, 通常通过多种检测方法配合使用、互补检测、相互验证, 确保可以更加真实、直观、系统地对机械力生物学特征进行推断与测算。

4 讨论与展望

近年来, 通过将力学生物学原理与生物医学、

工程学等多学科先进技术的深度融合, 研究者在类器官和组织的发育机制方面取得了更为全面且深刻的认知。同时, 多学科交叉研究不仅促进了人们对力学因素调控生物发育过程机制的理解, 还系统揭示了多种组织器官疾病发生发展过程中的物理致病因素, 这为研究生物过程的精确调控以及疾病发生过程提供了理论依据和技术支持^[16,105]。目前, 基于类器官模型的力学生物学研究系统和成果已经在组织工程、再生医学、疾病诊疗和药物筛选等多个领域展现出广阔的应用潜力。例如在模拟体内肿瘤微环境刚度的机制中培养肿瘤类器官, 能够更仿真地研究肿瘤的侵袭过程, 同时进行化疗药物测试, 以评估力学条件对药效的影响^[106]。在肝类器官芯片上施加循环流体剪切, 也有助于模拟肝脏对药物代谢的作用^[107]。此外, 对微纳米拓扑结构与细胞行为进行研究, 有助于开发新的医学材料以用于伤口愈合

或组织再生等领域^[90-91]。

值得注意的是, 细胞对外界物理刺激的感知和响应机制是多样且相互关联的, 同时, 在不同类型细胞或组织中, 同样的机械刺激可能会产生不同甚至截然相反的结果, 如何在这种复杂且特异的信号转导网络中找到普遍的规律, 全面解析力学因素对细胞行为以及组织发育中的精确调控作用和潜在机制, 是当前所面临的严峻挑战之一^[2]。在多细胞尺度上, 组织在3D基质中是不断变化的, 其感知的黏弹性和刚度等生物力是如何演变的尚不清楚, 且存在技术检测上的困难。此外, 尽管目前已在体外成功构建了具有血管化和神经化特征的一类器官模型, 并证实了其结构和功能与体内组织具有较高的相似性, 但相较于体内真实的微环境, 现有类器官模型在组织复杂度以及功能完整性等方面仍存在不足^[108-109]。因此, 如何通过生物材料、微流控技术和生物制造等跨学科手段, 在体外构建具有更高复杂度和生理相关性的类器官系统, 并结合力学生物学、理论建模深入研究力学生物学对发育和疾病的影响, 是当前生物医学工程领域亟待突破的难题。

参考文献 (References)

- [1] HAN Y, HUANG K, YAO Q P, et al. Mechanobiology in vascular remodeling [J]. *Natl Sci Rev*, 2018, 5(6): 933-46.
- [2] RAJENDRAN A K, SANKAR D, AMIRTHALINGAM S, et al. Trends in mechanobiology guided tissue engineering and tools to study cell-substrate interactions: a brief review [J]. *Biomater Res*, 2023, 27(1): 55.
- [3] KELLER R. Physical biology returns to morphogenesis [J]. *Science*, 2012, 338(6104): 201-3.
- [4] GRAPIN-BOTTON A, KIM Y H. Pancreas organoid models of development and regeneration [J]. *Dev*, 2022, 149(20): dev201004.
- [5] TOMER R, KHAIRY K, AMAT F, et al. Quantitative high-speed imaging of entire developing embryos with simultaneous multi-view light-sheet microscopy [J]. *Nat Methods*, 2012, 9(7): 755-63.
- [6] GAO L, SHAO L, HIGGINS C D, et al. Noninvasive imaging beyond the diffraction limit of 3D dynamics in thickly fluorescent specimens [J]. *Cell*, 2012, 151(6): 1370-85.
- [7] PATEL B, GIZZI A, HASHEMI J, et al. Biomechanical constitutive modeling of the gastrointestinal tissues: a systematic review [J]. *Mater. Des.*, 2022, 217: 110576.
- [8] YIN M, YAZDANI A, KARNIADAKIS G E. One-dimensional modeling of fractional flow reserve in coronary artery disease: uncertainty quantification and Bayesian optimization [J]. *Comput Methods Appl Mech Eng*, 2019, 353: 66-85.
- [9] KISSAS G, YANG Y, HWUANG E, et al. Machine learning in cardiovascular flows modeling: predicting arterial blood pressure from non-invasive 4D flow MRI data using physics-informed neural networks [J]. *Comput Methods Appl Mech Eng*, 2020, 358: 112623.
- [10] TANG W, DAS A, PEGORARO A F, et al. Collective curvature sensing and fluidity in three-dimensional multicellular systems [J]. *Nat Phys*, 2022, 18(11): 1371-8.
- [11] LI Y, WONG I Y, GUO M. Reciprocity of cell mechanics with extracellular stimuli: emerging opportunities for translational medicine [J]. *Small*, 2022, 18(36): 2107305.
- [12] TORTORELLA I, ARGENTATI C, EMILIANI C, et al. The role of physical cues in the development of stem cell-derived organoids [J]. *Eur Biophys J Biophys*, 2022, 51(2): 105-17.
- [13] FONTANELLA C G, SALMASO C, TONIOLO I, et al. Computational models for the mechanical investigation of stomach tissues and structure [J]. *Ann Biomed Eng*, 2019, 47(5): 1237-49.
- [14] BRANDSTAETER S, GIZZI A, FUCHS S L, et al. Computational model of gastric motility with active-strain electromechanics [J]. *Zamm-Z Angew Math Me*, 2018, 98(12): 2177-97.
- [15] SHARMA S, BUIST M L. Comparing finite viscoelastic constitutive relations and variational principles in modeling gastrointestinal soft tissue deformation [J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2024, 155: 106560.
- [16] LI Y, TANG W, GUO M. The cell as matter: connecting molecular biology to cellular functions [J]. *Matter*, 2021, 4(6): 1863-91.
- [17] TANG W, HUANG J, PEGORARO A F, et al. Topology and nuclear size determine cell packing on growing lung spheroids [J]. *Phys Rev X*, 2025, 15(1): 011067.
- [18] PÉREZ-GONZÁLEZ C, CEADA G, GRECO F, et al. Mechanical compartmentalization of the intestinal organoid enables crypt folding and collective cell migration [J]. *Nat Cell Biol*, 2021, 23(7): 745-57.
- [19] YANG Q, XUE S L, CHAN C J, et al. Cell fate coordinates mechano-osmotic forces in intestinal crypt formation [J]. *Nat Cell Biol*, 2021, 23(7): 733-44.
- [20] XUE S L, YANG Q, LIBERALI P, et al. Mechanochemical bistability of intestinal organoids enables robust morphogenesis [J]. *Nat Phys*, 2025, 21(4): 608-17.
- [21] FERNÁNDEZ P A, BUCHMANN B, GOYCHUK A, et al. Surface-tension-induced budding drives alveologenesis in human mammary gland organoids [J]. *Nat Phys*, 2021, 17: 1130-6.
- [22] BUDDAY S, STEINMANN P, KUHL E. The role of mechanics during brain development [J]. *J Mech Phys Solids*, 2014, 72: 75-92.
- [23] BAYLY P V, TABER L A, KROENKE C D. Mechanical forces in cerebral cortical folding: a review of measurements and models [J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2014, 29: 568-81.
- [24] RICCOBELLI D, BEVILACQUA G. Surface tension controls the onset of gyrification in brain organoids [J]. *J Mech Phys Solids*, 2020, 134: 103745.
- [25] KARZBRUN E, KSHIRSAGAR A, COHEN S R, et al. Human brain organoids on a chip reveal the physics of folding [J]. *Nat Phys*, 2018, 14(5): 515-22.
- [26] CREFF J, HE Y, BERNAT-FABRE S, et al. Goblet cells mechanically breach the epithelial barrier in gut homeostasis [J]. *bioRxiv*, 2025, doi: 10.1101/2025.04.01.646617.
- [27] HU D, DONG Z, LI B, et al. Mechanical force directs proliferation and differentiation of stem cells [J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2023, 29(2): 141-50.

- [28] MENG F, SHEN C, YANG L, et al. Mechanical stretching boosts expansion and regeneration of intestinal organoids through fueling stem cell self-renewal [J]. *Cell Regen*, 2022, 11(1): 39.
- [29] BAGHDADI M B, HOUTEKAMER R M, PERRIN L, et al. PIEZO-dependent mechanosensing is essential for intestinal stem cell fate decision and maintenance [J]. *Science*, 2024, 386(6725): eadj7615.
- [30] JOSHI R, BATIE M R, FAN Q, et al. Mouse lung organoid responses to reduced, increased, and cyclic stretch [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2022, 322(1): L162-73.
- [31] WILLIAMS E E, LAU S, ABBASI N, et al. Postnatal management of preterm infants with congenital diaphragmatic hernia [J]. *Pediatr Surg Int*, 2025, 41(1): 67.
- [32] LU K, SEIDEL T, CAO-EHLKER X, et al. Progressive stretch enhances growth and maturation of 3D stem-cell-derived myocardium [J]. *Theranostics*, 2021, 11(13): 6138-53.
- [33] WANG M, ZHOU X, ZHOU S, et al. Mechanical force drives the initial mesenchymal-epithelial interaction during skin organoid development [J]. *Theranostics*, 2023, 13(9): 2930-45.
- [34] LANCASTER M A, KNOBLICH J A. Generation of cerebral organoids from human pluripotent stem cells [J]. *Nat Protoc*, 2014, 9(10): 2329-40.
- [35] ZHENG Y, XUE X, SHAO Y, et al. Controlled modelling of human epiblast and amnion development using stem cells [J]. *Nature*, 2019, 573(7774): 421-5.
- [36] KIM S, LAM P Y, RICHARDSON L S, et al. A dynamic flow fetal membrane organ-on-a-chip system for modeling the effects of amniotic fluid motion [J]. *Biomed Microdevices*, 2024, 26(3): 32.
- [37] WANG Y, WANG L, GUO Y, et al. Engineering stem cell-derived 3D brain organoids in a perfusable organ-on-a-chip system [J]. *RSC Adv*, 2018, 8(3): 1677-85.
- [38] MICHIELIN F, GIOBBE G G, LUNI C, et al. The microfluidic environment reveals a hidden role of self-organizing extracellular matrix in hepatic commitment and organoid formation of hiPSCs [J]. *Cell Rep*, 2020, 33(9): 108453.
- [39] WANG Y, WANG H, DENG P, et al. *In situ* differentiation and generation of functional liver organoids from human iPSCs in a 3D perfusable chip system [J]. *Lab Chip*, 2018, 18(23): 3606-16.
- [40] JUNG D J, BYEON J H, JEONG G S. Flow enhances phenotypic and maturation of adult rat liver organoids [J]. *Biofabrication*, 2020, 12(4): 045035.
- [41] LEE K K, MCCAULEY H A, BRODA T R, et al. Human stomach-on-a-chip with luminal flow and peristaltic-like motility [J]. *Lab Chip*, 2018, 18(20): 3079-85.
- [42] GINGA N J, SLYMAN R, KIM G A, et al. Perfusion system for modification of luminal contents of human intestinal organoids and realtime imaging analysis of microbial populations [J]. *Micromachines*, 2022, 13(1): 131.
- [43] TAO T, WANG Y, CHEN W, et al. Engineering human islet organoids from iPSCs using an organ-on-chip platform [J]. *Lab Chip*, 2019, 19(6): 948-58.
- [44] HOMAN K A, GUPTA N, KROLL K T, et al. Flow-enhanced vascularization and maturation of kidney organoids *in vitro* [J]. *Nat Methods*, 2019, 16(3): 255-62.
- [45] KAWAKITA S, MANDAL K, MOU L, et al. Organ-on-a-chip models of the blood-brain barrier: recent advances and future prospects [J]. *Small*, 2022, 18(39): 2201401.
- [46] MOOSAVI D, WOLOVSKY D, DEPOMPEIS A, et al. The effects of spaceflight microgravity on the musculoskeletal system of humans and animals, with an emphasis on exercise as a countermeasure: a systematic scoping review [J]. *Physiol Res*, 2021, 70(2): 119-51.
- [47] IORDACHESCU A, HUGHES E A B, JOSEPH S, et al. Trabecular bone organoids: a micron-scale 'humanised' prototype designed to study the effects of microgravity and degeneration [J]. *NPJ Microgravity*, 2021, 7(1): 17.
- [48] MAROTTA D, IJAZ L, BARBAR L, et al. Effects of microgravity on human iPSC-derived neural organoids on the International Space Station [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2024, 13(12): 1186-97.
- [49] GUO D, YAO B, SHAO W, et al. The critical role of YAP/BMP/ID1 axis on simulated microgravity-induced neural tube defects in human brain organoids [J]. *Adv Sci*, 2025, 12(5): 2410188.
- [50] SAXENA N, CHAKRABORTY S, DUTTA S, et al. Stiffness-dependent MSC homing and their differentiation to CAFs: implications in breast cancer invasion [J]. *J Cell Sci*, 2024, 137(1): jcs261145.
- [51] ZHU Y, SUN L, WU X, et al. Engineered human organoids for biomedical applications [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2023, doi:10.1016/j.addr.2023.115142.
- [52] HASEGAWA K, FUJII S, MATSUMOTO S, et al. YAP signaling induces PIEZO1 to promote oral squamous cell carcinoma cell proliferation [J]. *J Pathol*, 2021, 253(1): 80-93.
- [53] GUO A, WANG B, LYU C, et al. Consistent apparent Young's modulus of human embryonic stem cells and derived cell types stabilized by substrate stiffness regulation promotes lineage specificity maintenance [J]. *Cell Regen*, 2020, 9: 15.
- [54] XIA M, WU M, LI Y, et al. Varying mechanical forces drive sensory epithelium formation [J]. *Sci Adv*, 2023, 9(44): eadf2664.
- [55] CASSEL DE CAMPS C, ASLANI S, STYLIANESIS N, et al. Hydrogel mechanics influence the growth and development of embedded brain organoids [J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2022, 5(1): 214-24.
- [56] GJOREVSKI N, SACHS N, MANFRIN A, et al. Designer matrices for intestinal stem cell and organoid culture [J]. *Nature*, 2016, 539(7630): 560-4.
- [57] SORRENTINO G, REZAKHANI S, YILDIZ E, et al. Mechano-modulatory synthetic niches for liver organoid derivation [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3416.
- [58] GARRETA E, PRADO P, TARANTINO C, et al. Fine tuning the extracellular environment accelerates the derivation of kidney organoids from human pluripotent stem cells [J]. *Nat Mater*, 2019, 18(4): 397-405.
- [59] HUSHKA E A, YAVITT F M, BROWN T E, et al. Relaxation of extracellular matrix forces directs crypt formation and architecture in intestinal organoids [J]. *Adv Healthc Mater*, 2020, 9(8): 1901214.
- [60] MALLER O, DRAIN A P, BARRETT A S, et al. Tumor-associated macrophages drive stromal cell-dependent collagen crosslinking and stiffening to promote breast cancer aggression [J]. *Nat Mater*, 2021, 20(4): 548-59.
- [61] RAY A, PROVENZANO P P. Aligned forces: origins and mechanisms of cancer dissemination guided by extracellular matrix architecture [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2021, 72: 63-71.

- [62] FARHAT A, FERNS G A, ASHRAFI K, et al. Lysyl oxidase mechanisms to mediate gastrointestinal cancer progression [J]. *Gastrointest Tumors*, 2021, 8(1): 33-40.
- [63] XIAO W, PAHLAVANNESHAN M, EUN C Y, et al. Matrix stiffness mediates pancreatic cancer chemoresistance through induction of exosome hypersecretion in a cancer associated fibroblasts-tumor organoid biomimetic model [J]. *Matrix Biol Plus*, 2022, 14: 100111.
- [64] BASCHIERI F, ILLAND A, BARBAZAN J, et al. Fibroblasts generate topographical cues that steer cancer cell migration [J]. *Sci Adv*, 9(33): eade2120.
- [65] VON AHRENS D, BHAGAT T D, NAGRATH D, et al. The role of stromal cancer-associated fibroblasts in pancreatic cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 76.
- [66] FENG B, WU J, SHEN B, et al. Cancer-associated fibroblasts and resistance to anticancer therapies: status, mechanisms, and countermeasures [J]. *Cancer Cell Int*, 2022, 22(1): 166.
- [67] CHAUDHURI O, COOPER-WHITE J, JANMEY P A, et al. Effects of extracellular matrix viscoelasticity on cellular behaviour [J]. *Nature*, 2020, 584(7822): 535-46.
- [68] YAVITT F M, KIRKPATRICK B E, BLATCHLEY M R, et al. *In situ* modulation of intestinal organoid epithelial curvature through photoinduced viscoelasticity directs crypt morphogenesis [J]. *Sci Adv*, 2023, 9(3): eadd5668.
- [69] BAO L, CUI X, WANG X, et al. Carbon nanotubes promote the development of intestinal organoids through regulating extracellular matrix viscoelasticity and intracellular energy metabolism [J]. *ACS Nano*, 2021, 15(10): 15858-73.
- [70] RIZWAN M, LING C, GUO C, et al. Viscoelastic notch signaling hydrogel induces liver bile duct organoid growth and morphogenesis [J]. *Adv Healthc Mater*, 2022, 11(23): e2200880.
- [71] ELOSEGUI-ARTOLA A, GUPTA A, NAJIBI A J, et al. Matrix viscoelasticity controls spatio-temporal tissue organization [J]. *Nat Mater*, 2023, 22(1): 117-27.
- [72] CRISPIM J F, ITO K. *De novo* neo-hyaline-cartilage from bovine organoids in viscoelastic hydrogels [J]. *Acta Biomater*, 2021, 128: 236-49.
- [73] FAN W, ADEBOWALE K, VÁNCZA L, et al. Matrix viscoelasticity promotes liver cancer progression in the pre-cirrhotic liver [J]. *Nature*, 2024, 626(7999): 635-42.
- [74] LIU F, GAO B, LEI L, et al. Intercellular flow dominates the poroelasticity of multicellular tissues [J]. *Nat Phys*, 2025, doi: 10.1038/s41567-025-029470.
- [75] MACCABI A, SHIN A, NAMIRI N K, et al. Quantitative characterization of viscoelastic behavior in tissue-mimicking phantoms and *ex vivo* animal tissues [J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0191919.
- [76] HUCH M, KNOBLICH J A, LUTOLF M P, et al. The hope and the hype of organoid research [J]. *Development*, 2017, 144(6): 938-41.
- [77] LI Y, ZHONG Z, XU C, et al. 3D micropattern force triggers YAP nuclear entry by transport across nuclear pores and modulates stem cells paracrine [J]. *Natl Sci Rev*, 2023, 10(8): nwad165.
- [78] GJOREVSKI N, NIKOLAEV M, BROWN T E, et al. Tissue geometry drives deterministic organoid patterning [J]. *Science*, 2022, 375(6576): eaaw9021.
- [79] LI Y, CHEN M, HU J, et al. Volumetric compression induces intracellular crowding to control intestinal organoid growth via Wnt/ β -catenin signaling [J]. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(1): 170-2.
- [80] LIN F, LI X, SUN S, et al. Mechanically enhanced biogenesis of gut spheroids with instability-driven morphomechanics [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 6016.
- [81] GREGORIEFF A, LIU Y, INANLOU M R, et al. Yap-dependent reprogramming of Lgr5⁺ stem cells drives intestinal regeneration and cancer [J]. *Nature*, 2015, 526(7575): 715-8.
- [82] YUI S, AZZOLIN L, MAIMETS M, et al. YAP/TAZ-dependent reprogramming of colonic epithelium links ECM remodeling to tissue regeneration [J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 22(1): 35-49, e7.
- [83] LUKONIN I, SERRA D, CHALLET MEYLAN L, et al. Phenotypic landscape of intestinal organoid regeneration [J]. *Nature*, 2020, 586(7828): 275-80.
- [84] YAVITT F M, KHANG A, BERA K, et al. Engineered epithelial curvature controls Paneth cell localization in intestinal organoids [J]. *Cell Biomater*, 2025, 1(3): 100046.
- [85] HAREMAKI T, METZGER J J, RITO T, et al. Self-organizing neuruloids model developmental aspects of Huntington's disease in the ectodermal compartment [J]. *Nat Biotechnol*, 2019, 37(10): 1198-208.
- [86] SEO K, CHO S, SHIN H, et al. Symmetry breaking of human pluripotent stem cells (hPSCs) in micropattern generates a polarized spinal cord-like organoid (pSCO) with dorsoventral organization [J]. *Adv Sci*, 2023, 10(20): 2301787.
- [87] KARZBRUN E, KHANKHEL A H, MEGALE H C, et al. Human neural tube morphogenesis *in vitro* by geometric constraints [J]. *Nature*, 2021, 599(7884): 268-72.
- [88] WANG K, MAN K, LIU J, et al. Dissecting physical and biochemical effects in nanotopographical regulation of cell behavior [J]. *ACS Nano*, 2023, 17(3): 2124-33.
- [89] LI Z, SARIKHANI E, PRAYOTAMORNKUL S, et al. Multimodal imaging unveils the impact of nanotopography on cellular metabolic activities [J]. *Chem Biomed Imaging*, 2024, 2(12): 825-34.
- [90] WANG X, AGRAWAL V, DUNTON C L, et al. Chromatin reprogramming and bone regeneration *in vitro* and *in vivo* via the microtopography-induced constriction of cell nuclei [J]. *Nat Biomed Eng*, 2023, 7(11): 1514-29.
- [91] WANG X, ZHENG H, WANG J, et al. Impact of micro-scale regular topography on cell and tissue behaviors [J]. *Sci China Mater*, 2024, 67(7): 2090-102.
- [92] ARTHUR P, KANDOI S, SUN L, et al. Biophysical, molecular and proteomic profiling of human retinal organoid-derived exosomes [J]. *Pharm Res*, 2023, 40(4): 801-16.
- [93] DUTTA A, BIBER J, BAE Y, et al. Model-based investigation of elasticity and spectral exponent from atomic force microscopy and electrophysiology in normal versus schizophrenia human cerebral organoids [J]. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2022, doi: 10.1109/EMBC48229.2022.9871376.
- [94] BUSTAMANTE C J, CHEMLA Y R, LIU S, et al. Optical tweezers in single-molecule biophysics [J]. *Nat Rev Methods Primers*, 2021, 1: 25.
- [95] JIANG C, LIONBERGER T A, WIENER D M, et al. Electromagnetic tweezers with independent force and torque control [J]. *Rev Sci Instrum*, 2016, 87(8): 084304.

- [96] MAÎTRE J L, NIWAYAMA R, TURLIER H, et al. Pulsatile cell-autonomous contractility drives compaction in the mouse embryo [J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(7): 849-55.
- [97] WANG J, MAEDA E, TSUJIMURA Y, et al. *In situ* FRET measurement of cellular tension using conventional confocal laser microscopy in newly established reporter mice expressing actinin tension sensor [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 22729.
- [98] KUMAR A, OUYANG M, VAN DEN DRIES K, et al. Talin tension sensor reveals novel features of focal adhesion force transmission and mechanosensitivity [J]. *J Cell Biol*, 2016, 213(3): 371-83.
- [99] MANALILI D, BERARDI M, AARDEMA H, et al. Parallel-plate compression test for soft materials: confocal microscopy-assisted ferrule-top nanoindentation [J]. *Biomed Opt Express*, 2022, 13(2): 824-37.
- [100] BARTOLOZZI A, VITI F, DE STEFANO S, et al. Development of label-free biophysical markers in osteogenic maturation [J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2020, 103: 103581.
- [101] XU D, HARVEY T, BEGIRISTAIN E, et al. Measuring the elastic modulus of soft biomaterials using nanoindentation [J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2022, 133: 105329.
- [102] AYALA Y A, PONTES B, ETHER D S, et al. Rheological properties of cells measured by optical tweezers [J]. *BMC Biophys*, 2016, 9: 5.
- [103] BAKHSHANDEH S, TAÏEB H M, SCHLÜSSLER R, et al. Optical quantification of intracellular mass density and cell mechanics in 3D mechanical confinement [J]. *Soft Matter*, 2021, 17(4): 853-62.
- [104] CAMERON L A, HOUGHTALING B R, YANG G. Fluorescent speckle microscopy [J]. *Cold Spring Harb Protoc*, 2011, 2011(5): pdb.top106.
- [105] ZHANG Y, QI F, CHEN P, et al. Spatially defined microenvironment for engineering organoids [J]. *Biophys Rev*, 2024, 5(4): 041302.
- [106] XIANG D, HE A, ZHOU R, et al. Building consensus on the application of organoid-based drug sensitivity testing in cancer precision medicine and drug development [J]. *Theranostics*, 2024, 14(8): 3300-16.
- [107] HENDRIKS D, BROUWERS J F, HAMER K, et al. Engineered human hepatocyte organoids enable CRISPR-based target discovery and drug screening for steatosis [J]. *Nat Biotechnol*, 2023, 41(11): 1567-81.
- [108] BORDELON R C, HERATH M, SPEER A L. Innervation of human intestinal organoids [J]. *J Vis Exp*, 2025, doi: 10.3791/67702.
- [109] KISTEMAKER L, VAN BODEGRAVEN E J, DE VRIES H E, et al. Vascularized human brain organoids: current possibilities and prospects [J]. *Trends Biotechnol*, 2025, 43(6): 1275-85.