DOI: 10.13376/j.cbls/2023133
文章编号：1004-0374(2023)09-1207-08

骨骼肌细胞骨架与被动刚度

甘彦明[1]，张宇航[1]，张学林[2]，周　越[1,3]*
(1 北京体育大学运动人体科学学院，北京 100084；2 曲阜师范大学体育科学学院，曲阜 273165；3 北京体育大学运动与体质健康教育部重点实验室，北京 100084)

摘　要：骨骼肌细胞骨架按位置可分为细胞核骨架蛋白、细胞质骨架蛋白、细胞膜骨架蛋白和细胞外基质，实现维持细胞核内和细胞膜内稳态、力传导和机械信号转导等功能。近期研究表明骨骼肌细胞骨架蛋白的损伤或缺失大多都伴随被动刚度 (passive stiffness, PS) 的变化，影响骨骼肌工作能力。该文梳理了骨骼肌细胞骨架蛋白的结构和功能联系及其对 PS 的影响，这将有助于进一步理解骨骼肌结构与被动性能的关系，开发新策略改善 PS，增强骨骼肌功能，并为肌营养不良症等肌病提供新的治疗思路。

关键词：骨骼肌；骨架蛋白；被动刚度；肌联蛋白；细胞外基质
中图分类号：G804.2；Q445　　**文献标志码**：A

Skeletal muscle cytoskeleton and passive stiffness

GAN Yan-Ming[1], ZHANG Yu-Hang[1], ZHANG Xue-Lin[2], ZHOU Yue[1,3]*
(1 School of Kinesiology, Beijing Sport University, Beijing 100084, China; 2 College of Physical Education, Qufu Normal University, Qufu 273165, China; 3 Key Laboratory of Physical Fitness and Exercise, Ministry of Education, Beijing Sport University, Beijing 100084, China)

Abstract: Skeletal muscle cytoskeleton by position can be divided into nuclear skeleton protein, cytoplasmic skeleton protein, cell membrane skeleton protein and extracellular matrix, maintaining the nucleus and cell membrane homeostasis, force conduction and mechanical signal transduction. Recent studies have shown that damage or loss of skeletal muscle cytoskeletal proteins are mostly accompanied by changes in passive stiffness (PS), affecting skeletal muscle working ability. This article reviews the structural and functional links of skeletal muscle cytoskeleton proteins and their effects on PS, which will help to further understand the relationship between skeletal muscle structure and passive performance, develop new strategies to improve PS, enhance skeletal muscle function, and provide new treatment ideas for myopathies such as muscular dystrophy.

Key words: skeletal muscle; cytoskeletal protein; passive stiffness; titin; extracellular matrix

引起身体运动的力包括由肌节收缩蛋白产生的主动收缩力和由肌细胞内骨架蛋白和细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 维持的被动张力。目前对骨骼肌被动性能 (黏弹性、应力、应变和刚度等) 的研究越来越多，但仍不清楚骨骼肌中的哪些具体结构承受被动载荷，因此骨骼肌被动力学的结构基础和性能就更难确定。而被动刚度 (passive stiffness, PS) 反映了骨骼肌的黏弹性，因此亟需厘清骨骼肌 PS 的决定因素，才能清晰地理解骨骼肌的被动功能。因为老化、脑瘫和肌营养不良症等都会导致骨骼肌 PS 的变化，而 PS 也与弹性能利用率和跑步经济性密切相关，影响运动表现。

刚度 (骨骼肌被动张力与长度位移的比值 [1]) 和模量 (刚度标准化为面积和零应变 [2]) 被用来描

收稿日期：2022-11-22；**修回日期**：2022-12-21
基金项目：国家队运动员训练参赛机能监控、状态评估及营养补充的综合服务基金项目(2019-CTSA-02)；中央高校基本科研业务费专项基金项目(20211011)
***通信作者**：E-mail: zhouy@bsu.edu.cn；Tel: 010-62989582

述 PS。在人体骨骼肌 PS 的研究中很难排除神经反射、关节和肌腱等对 PS 的影响，因此对 PS 决定因素的研究大多集中在实验动物和人体的骨骼肌和肌细胞层面。有证据表明肌节内骨架蛋白肌联蛋白 (titin)[3] 和细胞外基底膜 [4] 承担了单个肌细胞内的大部分被动负荷。然而，肌束和整块骨骼肌的被动负荷的主要部分则由 ECM [5-6] 承担。因此，本文旨在介绍骨骼肌骨架蛋白的结构和功能与 PS 的关系，试图从微观 (单条肌细胞) 到宏观 (整块骨骼肌) 揭示骨骼肌 PS 的决定因素，为进一步理解骨骼肌的黏弹性等被动性能奠定基础，并为肌营养不良症等骨骼肌疾病的治疗提供新思路。

1 骨骼肌细胞骨架

细胞是在不断变化的机械载荷下存在的黏弹性材料，其力学性能的来源及其对负载的响应主要由细胞骨架决定 [7]。骨骼肌细胞骨架按位置分为细胞核骨架蛋白、细胞质骨架蛋白 (肌节内和肌节外)、细胞膜骨架蛋白和细胞外基质 (基底膜、肌内膜、肌束膜和肌外膜)[8]。细胞核骨架包括核基质 (nuclear matrix)、核纤层 (nuclear lamina) 和核孔复合物 (nuclear pore complexe, NPC)。核纤层作为“核骨架和细胞骨架的接头”(the linker of nucleoskeleton and cytoskeleton, LINC) 复合体的锚，将细胞核与细胞内、外骨架结合以控制核形状和机械化学信号 [9]。细胞质骨架分为肌节内和肌节外骨架蛋白两套系统：①肌节内系统主要由 titin 和伴肌动蛋白 (nebulin) 组成。Titin 是连接于 Z 线和 M 线之间的蛋白丝，当肌节被拉伸时，它负责 PS[3]。Nebulin 是一种沿着骨骼肌中的肌动蛋白丝 (actin filaments) 从 Z 盘延伸到细肌丝尖端附近的巨大肌节蛋白，调节细肌丝刚度 [10]；②肌节外系统主要由中间丝蛋白 (intermediate filament, IF) 组成，它位于肌原纤维周围，是连接骨骼肌的全部收缩装置、肌膜和其他细胞器的支架，维持肌细胞结构的完整性，为细胞提供机械强度 [11]。IF 中的结蛋白 (desmin) 网络是连接细胞核和细胞内骨架网络的纽带 [12]。膜骨架蛋白包括跨膜蛋白和与膜相连的蛋白，这些蛋白联结肌细胞质骨架蛋白和 ECM 基底膜，通过细胞膜上的跨膜蛋白复合体 —— 肋状体 (costamere)[13] 实现。提示，骨骼肌细胞通过 costamere 衔接内外骨架蛋白，形成了一个张力复合体 [14]。ECM 是各种胶原蛋白、糖蛋白、蛋白聚糖和弹性蛋白组成的三维支架 [15](图 1)。细胞意识的生物学基础就是基于可兴奋的质膜，将细胞质膜和核膜 / 中心体 / 微管复合物视为两种不同的细胞纳米脑，纳米脑通过质膜和细胞骨架将细胞信息场 (所有信息输入的总和) 与基因组和表观基因组互连，以参与细胞问题的解决和细胞间通讯 [16]。

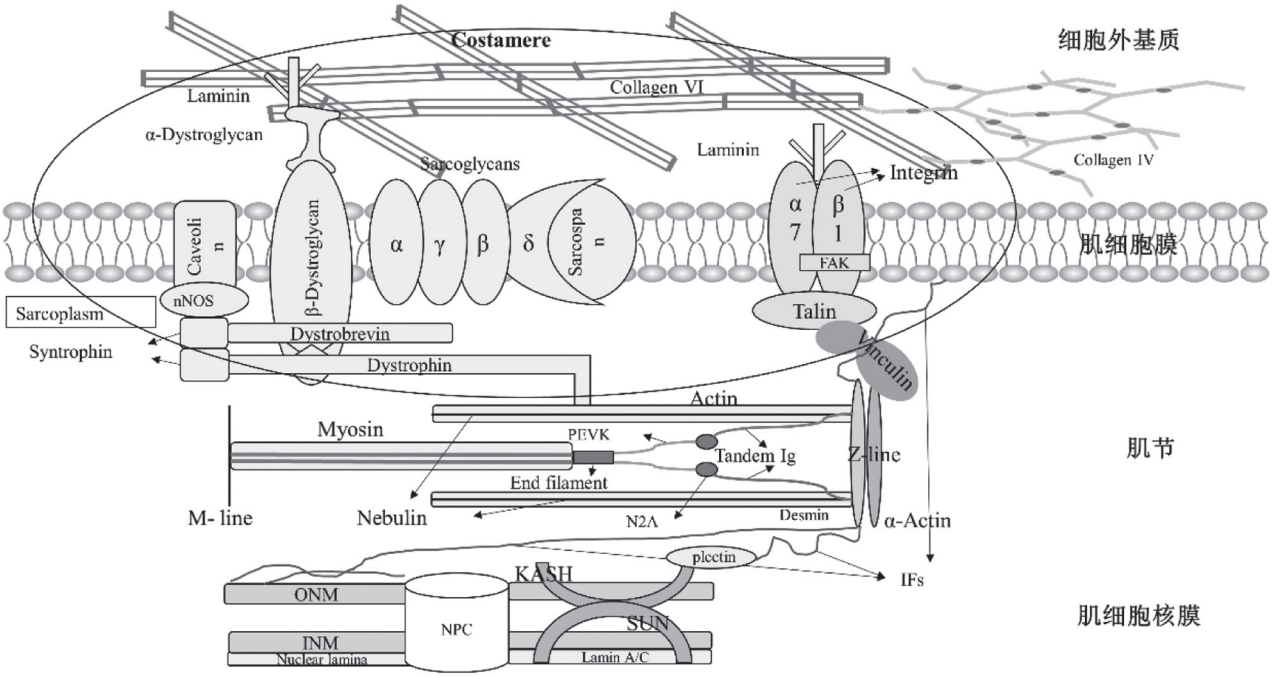

图1 骨骼肌细胞骨架示意图

2 细胞核骨架与被动刚度

2.1 细胞核骨架

力可以通过细胞骨架从细胞表面传递到细胞核。细胞外和细胞质的力通过核膜传递到细胞核内部，引起染色质和核变形[17]。核膜由外核膜 (outer nuclear membranes, ONM) 和内核膜 (inner nuclear membrane, INM) 组成，其中包含大量的膜结合蛋白，以及控制大分子进入细胞核内部的 NPC[9]。INM 内是核纤层，在哺乳动物体细胞中，主要的 A 型核纤层蛋白亚型是核纤层蛋白 A (lamin A) 和 C (lamin C)，由 *LMNA* 基因编码。

Lamin A/C 缺失或突变的细胞在核稳定性[18]、细胞骨架动力学[19]和核 - 细胞骨架力传递[18, 20]方面存在严重缺陷。Lamin A 是核刚度的重要贡献者[21]，并且不同组织的蛋白组学分析表明其表达与组织刚度成正比[22]。肌细胞中 lamin A 突变增加了肌细胞刚度，ERK1/2 信号的抑制剂逆转了突变细胞的机械 (力与信号转导) 改变[23]。由于激活的肌肉干细胞融合缺陷、蛋白质合成缺陷和神经肌肉接头重塑缺陷，*LMNA* 相关先天性肌营养不良症小鼠的骨骼肌不能因运动训练而肥大，并且肌纤维 YAP 机械信号转导异常[24]。Lamin A/C 的空间分布决定了核刚度，对应力刺激作出机械响应[25]。然而，目前尚不完全清楚 lamin 对机械应力的应答和 lamin 含量变化是否是其他机械转导途径的下游。

2.2 LINC复合体与被动刚度

细胞核和细胞骨架通过 LINC 复合物的核层和接头之间的相互作用来调节骨骼肌细胞力学[20-21]。LINC 复合体由位于 ONM 内的 nesprin 蛋白组成，包含一个 C 端 KASH 结构域，与位于 INM 的 SUN 结构域蛋白相互作用 (图 1)。Nesprin 蛋白可以结合 actin、微管相关马达蛋白驱动蛋白 (kinesin) 和动力蛋白 (dynein)、与 IF 相连的网蛋白 (plectin) 等细胞内骨架[26]。LINC 复合体能够跨越核膜传递机械力[21]。这种能力适用于维持中心体 - 细胞核连接和信号转导等多种功能，而这种功能多样性是通过将与不同细胞骨架丝相互作用的不同 KASH 蛋白组装成 LINC 复合物并与辅助因子结合来实现的，并且 LINC 复合体必须是动态的，才能在这些功能之间切换，将力传递到整个细胞核或核内。

SUN 蛋白依次与核纤层、NPC 和染色质结合。KASH 结构域投射到 INM 和 ONM 之间的核周空间，与 SUN 结构域相互作用，阻止了 KASH 蛋白从 ONM 扩散到邻近的内质网。KASH 蛋白延伸到细胞质中，并允许 LINC 复合体结合不同的细胞骨架元件和信号分子。SUN 蛋白反过来定位在 INM 中，通过与 lamin A、染色质结合蛋白和其他蛋白的相互作用将 LINC 复合体锚定在细胞核中，以便它可以将力传递到细胞核。KASH 和 SUN 结构域之间的广泛相互作用解释了 LINC 复合物如何抵抗细胞骨架施加在 KASH 蛋白上的机械力。

Nesprin 或 SUN 蛋白的缺失或受损会严重损害核细胞骨架力传递[27]和机械敏感基因表达[28]。但仍然需要测试受损的机械转导是否是由于 LINC 复合物的成分在细胞内力传递中的作用，或者这些蛋白质是否通过其他功能发挥作用，以应答机械负荷调节 PS。LINC 复合体功能的丧失会导致肌营养不良，*LMNA* 突变会导致核细胞骨架偶联受损和结构功能丧失，这表明核膜与细胞核内、外骨架的充分连接对于骨骼肌 PS 的调节至关重要。

3 细胞质骨架与被动刚度

3.1 肌节内骨架蛋白与被动刚度

Titin 锚定于 A 带的粗肌丝和 Z 线的细肌丝，当肌节被拉伸时，它负责 PS[3]。Titin 有近端 Ig 域 (在低被动张力下伸直)、N2A (与 F-actin 的钙依赖性结合调节主动刚度)、PEVK 区域 (在更高被动张力下伸直) 和远端的终丝 (end filament) 4 部分结构，终丝由 6 个 titin 分子组成且仅在非常长的肌节长度 (sarcomere length，SL>3.8 μm) 和相应的高被动张力下伸直[29](图 1)。Nebulin 和 N-WASP 在 Z 线形成的复合物可以使 IGF-1 诱导的 actin 分支从钩端成核，表明 nebulin 可能在引发肌节数量增加的肌肥大中发挥作用[10]。Nebulin 突变会导致线状体肌病，患者肌肉无力；当 nebulin 存在时，细肌丝刚度提高了 3 倍，表明 nebulin 对维持骨骼肌力至关重要，并有助于细肌丝活化和横桥募集[30]。这提示 nebulin 对 PS (力和位移) 调节的重要性。

在小鼠中，肌细胞和 ECM 都参与承受整块骨骼肌的被动张力。因为随着 SL 的增加，小鼠肌束模量在大约 3.2 μm SL 时开始大于纤维模量，并且在测试的最长 SL 处小鼠肌束的模量增加了 1 倍以上[5]。这可能是骨骼肌系统的保护机制，为防止损伤而表现出骨骼肌 PS 的差异。这提示，当 SL 和拉伸张力在一定的工作范围内时，肌细胞内 titin 的各个区域产生相应反应防止损伤；但当这肌节超过一定长度或张力过大时，titin 的反应可能不足以保护

骨骼肌，因而肌细胞内外机械信号经骨骼肌跨膜蛋白转导，使得更耐受的 ECM 发挥作用，以防止骨骼肌损伤，而表现出比 titin 主导的肌细胞 PS 更大的整块骨骼肌的 PS。或许就是骨骼肌的内源性保护机制，才使骨骼肌在抵抗拉伸时表现出 PS。

在哺乳动物中，titin 承担 10%~50% 的肌细胞张力 [31]，而肌细胞承受约 45% 的肌束张力，这导致了 titin 承受最多约 22.5% 的肌束张力 (45% 的 50%) 的结论 [5]。最近的研究表明，肌束仅承担整个骨骼肌水平刚度的 5%~10%[32]，这意味着 titin 仅承担整块骨骼肌张力的 1%~2% (22.5% 的 5%~10%)。总的来说，在哺乳动物骨骼肌中，titin 在肌细胞 PS 中具有比在整块骨骼肌 PS 上更高的功能性承载，即肌细胞的 PS 主要由 titin 主导。

基于上述讨论，我们就不难理解 Noonan 等 [33] 的研究结果，4 周下坡跑步训练导致快肌趾长伸肌 (extensor digitorum longus, EDL) 和慢肌比目鱼肌 (Soleus, SOL) 细胞刚度分别增加和降低，并且 EDL 中肌细胞和肌束刚度变化都发生在长 SL 处，没有发现 EDL 和 SOL 中的 titin 差异。4 周上坡训练对 PS 没有产生影响，股中间肌不受这两种训练方案的影响。提示，不同运动方式对同一块骨骼肌不同层次 (肌细胞、肌束和整块骨骼肌) 的 PS 影响不同；运动导致的肌细胞 PS 差异可能不只由 titin 决定，而且 titin 与肌束及整块骨骼肌 PS 的关系更加复杂，因为也有研究表示整块骨骼肌 PS 和 titin 含量无关，而且超等长训练后人体骨骼肌 titin 异构体相对含量和 / 或异构体表达 (大小) 没有变化。因此，在研究肌细胞 PS 时，应考虑 titin 和 nebulin 等细胞内结构的作用；而在研究肌束和整块骨骼肌 PS 时，还应考虑 ECM 的作用。

3.2 肌节外骨架蛋白desmin与被动刚度

Desmin 网络将相邻肌原纤维的 Z 线彼此连接，并连接到肌膜，以及连接到线粒体和肌细胞核。Desmin 也存在于 M 线，desmin 也在 M 线处横向连接肌原纤维。Desmin 与许多细胞骨架蛋白相互作用，而与 plectin 的相互作用将 desmin 链接到 costamere (图 1)。抗肌萎缩蛋白糖蛋白复合体 (dystrophin-glycoprotein complex, DGC) 参与机械转导 [34]，表明 desmin 与 DGC 的相互作用允许通过肌细胞膜进行局部机械应力信号传导。

研究表明，desmin 基因敲除小鼠 SOL 被动张力和 PS 增加 [35]，并且 titin 修饰不能解释 PS 的大幅增加 [36]，而 desmin 缺失和结缔组织适应才是可能的原因。Chapman 等 [12] 发现 nesprin 1 和 desmin 双基因敲除小鼠的核锚定丧失与纤维化反应相一致，肌束刚度增加，而肌细胞刚度没有增加，这表现为胶原蛋白和 ECM 沉积增加。在 desmin 敲除骨骼肌中，肌周胶原纤维的体积随着刚度的增加而增加，而在肌内膜胶原纤维中没有观察到增加 [36]，这提示肌束和肌细胞刚度差异的原因是肌周胶原纤维结构的变化。新生 mdx 小鼠经腺相关病毒介导的 desmin cDNA 转染可减少肌力下降 [37]。总之，desmin 不仅提供了正常细胞功能所必需的结构稳定性，还参与调节细胞稳态和存活，而其在力的产生和传递中的作用仍不清楚。

4 ECM与被动刚度

骨骼肌 ECM 纤维蛋白 (胶原蛋白和弹性蛋白等) 赋予 ECM 拉伸强度和弹性，蛋白聚糖 (透明质酸等) 赋予 ECM 黏度。胶原蛋白形成肌内结缔组织 (intramuscular connective tissue, IMCT) 网络，即 ECM 的核心纤维成分，IMCT 通常分为三层：肌内膜、肌束膜和肌外膜 [15]。IMCT 含有各种形式的胶原蛋白，其中 I 型和 III 型最丰富，为骨骼肌提供拉伸强度。肌内膜在一个特化的基底膜处与肌细胞膜相连接，基底膜主要由 IV 型胶原蛋白和层黏连蛋白 (laminin，一种 V 型 IF 蛋白) 组成。Laminin 反过来作为跨膜结构 costamere 受体的配体，使其双向传导功能得以实现 (图 1)。因此，costamere 可以应答细胞骨架剪切应力变化，改变构象，使其细胞外结构域向 ECM 内延伸。ECM 中的配体 (laminin、胶原蛋白或纤维连接蛋白) 有助于形成高亲和力的垂直状态，使 ECM 蛋白的结合增加，并导致整合素 (integrin) 聚集，特别是沿着局灶黏附复合体 (结构上将 ECM 连接到细胞内 actin 细胞骨架) 聚集 [13]。ECM 蛋白被特定的细胞表面受体 (integrin 等) 识别。ECM 受体诱导信号通路也促进将不同的 ECM 成分组装成片状纤维结构 (基底膜) 或看似无序的原纤维和纤维 (结缔组织) 网格，其生化组成、顺应性以及超微结构特征发生变化并与组织特异性生理功能相关。并且，ECM 也参与机械转导。

整块骨骼肌的 PS 是由肌原纤维之外的结构决定，特别是 ECM 中的胶原蛋白 [1]，ECM 中的胶原蛋白水平决定不同组织的刚度 [22]。已经发现，慢肌 SOL IV 型胶原蛋白的含量高于快肌股直肌 (rectus femoris, RF)，但 laminin 的含量低于快肌 RF，增龄和耐力运动都会扩大差异 [4]。并且增龄会导致 RF

和 SOL 的 PS 增加，但仅 SOL 的 PS 经耐力训练后增加 [38]。而长期耐力训练并没有逆转增龄导致的骨骼肌纤维成分变化，而明显加速了肌纤维类型向慢肌的转变；与 RF 相比，SOL 含有更多的胶原蛋白，并且 SOL 中总胶原蛋白的含量、肌内膜和肌束膜的面积分数比 RF 大。总的来说，增龄会导致骨骼肌 PS 增加，原因可能是 I 型胶原蛋白的积累和透明质酸和弹性纤维的减少 [39]，而耐力性训练会增加骨骼肌 PS，原因可能是肌纤维类型变慢、基底膜 IV 型胶原蛋白和 laminin 变化或肌内膜和肌束膜增加。

多项研究表明，desmin 缺失、nesprin 1 和 desmin 双基因敲除以及 dystrophin 缺失所导致的小鼠骨骼肌 PS 增加 [35, 40-43]，都和 ECM 相关。另外，小鼠肌束模量比肌细胞大 4 倍 [5]；老龄化导致小鼠胫骨前肌肌束刚度增加，并且其 ECM 的胶原蛋白交联度更高，但肌细胞刚度没有增加 [44]；增龄所致的人体骨骼肌 PS 增加是由于 ECM 的刚度增加，主要是由胶原蛋白积累所致 [1]；nesprin 1 和 desmin 双基因敲除小鼠肌束刚度增加，而肌细胞刚度没有增加 [12]。

总之，肌束和整块骨骼肌 PS 主要由 ECM 承担。但目前研究显示，PS 变化的差异不是单纯由胶原蛋白含量决定，而是和胶原蛋白沉积 / 交联关系密切。最近，在肌细胞周围空间中观察到的一个实质性结构是肌束膜胶原纤维缆 (perimysial cables)——一种沿着骨骼肌细胞长度延伸在骨骼肌横截面中的离散结构，是 ECM 中的肌束膜胶原蛋白组成的大束原纤维或胶原蛋白缆，并且 desmin 敲除会导致骨骼肌束膜胶原纤维缆的数量 (但不是它们的大小) 增加，伴随着骨骼肌 PS 和产生胶原蛋白的细胞数量增加 [6]。肌束膜胶原纤维缆的发现和学者将 mdx 小鼠骨骼肌 PS 增加归结于胶原纤维排列复杂 [41]，这可能是同一事物的两个方面。因此，ECM 对 PS 的调控机制还需要进一步探究。

5 Costamere与被动刚度

Costamere 双向机械连接细胞质骨架与 ECM，它将力从肌节传递到 ECM (由内向外)，并反过来将 ECM 上的力传递到肌细胞 (由外向内)。Costamere 主要由两种复合物组成，纽蛋白 - 踝蛋白 - 整合素系统 (vinculin talin integrin system, VTIS) 和 DGC (图 1)，调节细胞内骨架和 ECM 之间的相互作用。作为收缩装置一部分的细胞内 actin 通过 dystrophin 与 ECM 的 laminin 结合。Integrin α7β1，一种跨膜 laminin 受体，也有助于连接 ECM 和细胞内骨架。Dystrophin 和 integrin α7β1 也分别起着关键的横向张力传递和机械信号转导作用 [45]。

5.1 VTIS与被动刚度

在 costamere 中，纽蛋白 (vinculin) 位于质膜内侧，在此处它将 actin 连接到肌细胞膜上，vinculin 的头部区域结合 α-actin 和踝蛋白 (talin) (图 1)。Vinculin 由一个球状头部通过富含脯氨酸的区域和杆状尾部连接而成，vinculin 在 integrin 聚集的调节、力的产生和黏附的加强中起着关键作用，但尚未发现其会影响骨骼肌的疾病。而 integrin 是由两个亚单位 α 和 β 组成的异二聚体，参与细胞内信号级联 [46]。Integrin 的细胞外结构域包埋在 ECM 中，而细胞内结构域结合 talin 和 vinculin 以间接将 integrin 连接到肌节中的 α-actin (图 1)。Integrin α7Bβ1D 是成人骨骼肌中 costamere 的主要异构体，其含量和异构体含量因运动和肌病而发生改变。

VTIS 包括各种跨膜异二聚体受体，这些受体在细胞黏附中起着非常重要的作用，它们将 ECM 与 actin 细胞骨架连接起来，并促进 ECM 和细胞质之间的双向信号传递 [46-47]。Integrin 依赖性 RhoA 信号传导和下游 actin 动力学还参与机械信号转导 [48]。Integrin 的机械拉伸激活 FAK 和 Src 家族激酶，并通过 Rho GEFs LARG 和 GEF-H1 诱导细胞立即变硬 [49]。RhoA 通过激活形成素促进应力纤维的形成，还激活 Rho 相关的卷曲螺旋蛋白激酶。两种 RhoA 下游途径都是最佳细胞张力和刚度传感所必需的 [50]。还需探索骨骼肌细胞如何根据 ECM 刚度、细胞几何形状和细胞密度调整其 RhoA 信号转导，以控制细胞增殖和分化。除此之外，integrin 介导的机械转导还可通过 LINC 复合体将力直接传递到核骨架，调节基因表达。

力在 VTIS 上的传递使 ECM 的黏弹性和细胞张力之间建立了机械互易性 [48]。在机械转导过程中，力的作用改变 talin 等机械敏感蛋白的功能，以引发生化信号，调节细胞力学中的快速反应和基因表达的长期变化。如前所述，integrin 与 ECM 基底膜相互作用，特别是 VI 型胶原蛋白，因为在 VI 型胶原蛋白缺失的骨骼肌肌病中，机械传导所必需的蛋白质发生了改变 [51]。

5.2 DGC与被动刚度

DGC 可以根据不同的生化特征和定位确定为三个亚复合体：肌浆亚复合物 (sarcoplasmic subcomplex)、肌聚糖 (跨膜) 复合物 (sarcoglycan complex) 和抗肌

萎缩蛋白聚糖亚复合物 (dystroglycan subcomplex)。DGC 形成了结合细胞内结构 (如 actin 细胞骨架) 和 ECM 成分的复合物 (图 1)。DGC 参与了与其结合的蛋白质相关的无数信号通路，在细胞信号转导、维持膜稳定性与完整性和力的传导方面有关键作用 [34]。其中，actin-dystrophin-dystroglycan-laminin 连接轴在骨骼肌收缩和拉伸过程中保护肌细胞膜对抗机械拉力，并参与和分子环境有关的信号转导。

DGC 成分失活或突变，已经产生了 30 多种具有各种肌营养不良表型的小鼠模型 [52]。Mdx 小鼠骨骼肌的纤维化增加，并且被动张力随增龄受到损害，骨骼肌 PS 增加 [41-42]，骨骼肌被结缔组织和脂肪取代，表现出假性肥大，这提示脂肪或结缔组织的刚度大于骨骼肌细胞刚度。等长收缩训练可以改善 mdx 小鼠肌肉的收缩功能和 PS[53]。一次性离心运动导致 dystrophin 丢失，腓肠肌被动拉断应力降低 [54]。因此，骨骼肌 PS 和 dystrophin 密切相关，并且长期适应性离心训练可能会提高骨骼肌调节 PS 的能力。

DGC 参与 actin 重塑和肌细胞骨架动态调节。Syntrophins 为 actin 结合蛋白，脂质蛋白等蛋白的膜定位由细胞内表面的 syntrophins 促进 [55]。当 laminin 存在时，syntrophin 也与 G 蛋白的 Gβγ 亚基相互作用，从而激活骨骼肌中的 PI3K/Akt 信号。DGC 经由 syntrophin 募集 Rac1[56]。研究还发现，sarcospan 与 PI3K/Akt 信号通路的激活有关，这对 PS、肥大和病理生理学的调节十分重要。此外，在 utrophin 相关蛋白上调中，sarcospan 通过减少 integrin β1D 与 dystroglycan 复合物的结合，改变黏附复合物之间的串扰 [57]。总之，肌节通过加强细胞黏附和信号转导，使骨骼肌细胞与基质相连接，从而增加肌纤维膜的弹性。

6 小结与展望

综上所述，单条肌细胞 PS 主要由 titin 和 nebulin 承担，肌细胞束和整块骨骼肌的 PS 主要由 ECM 承担。衔接细胞核内外的力学信号蛋白核膜 LINC 和衔接肌细胞内外的力学信号蛋白肌细胞膜 costamere (VTIS 和 DGC) 通过机械连接和信号转导调节 PS。细胞内 (细胞核、细胞质骨架蛋白)、细胞膜骨架蛋白 (costamere) 和细胞外骨架蛋白 (ECM) 将骨骼肌由内而外联系为一个有机张力复合体，共同承受被动载荷，形成 PS。骨骼肌主被动功能的实现依赖于这些细胞骨架组件的相互联系。

机械信号转导似乎与细胞核骨架、膜骨架和 ECM 的变化是相互关联的，骨骼肌细胞骨架协同调控 PS，使骨骼肌对病变和运动产生了相应的反应与适应。未来研究需要从骨骼肌不同层面 (肌细胞、肌束和整块骨骼肌) 探究细胞骨架与 PS 的关系，探究 ECM、costamere 和 LINC 如何单独或综合双向调控 PS，并深入探究运动对骨架蛋白和 PS 的影响及机制，为理解骨骼肌的被动力学性能，开发新策略和运动干预方案，提高骨骼肌工作能力和治疗肌营养不良症等肌病奠定理论基础。

[参 考 文 献]

[1] Pavan P, Monti E, Bondi M, et al. Alterations of extracellular matrix mechanical properties contribute to age-related functional impairment of human skeletal muscles. Int J Mol Sci, 2020, 21: 3992

[2] Lieber RL, Binder-Markey BI. Biochemical and structural basis of the passive mechanical properties of whole skeletal muscle. J Physiol, 2021, 599: 3809-23

[3] Yadav J, Kumar Y, Singaraju GS, et al. Interaction of chloramphenicol with titin I27 probed using single-molecule force spectroscopy. J Biol Phys, 2021, 47: 191-204

[4] Kovanen V, Suominen H, Risteli J, et al. Type IV collagen and laminin in slow and fast skeletal muscle in rats--effects of age and life-time endurance training. Coll Relat Res, 1988, 8: 145-53

[5] Meyer G, Lieber RL. Muscle fibers bear a larger fraction of passive muscle tension in frogs compared with mice. J Exp Biol, 2018, 221: jeb182089

[6] Gillies AR, Chapman MA, Bushong EA, et al. High resolution three-dimensional reconstruction of fibrotic skeletal muscle extracellular matrix. J Physiol, 2017, 595: 1159-71

[7] Pegoraro AF, Janmey P, Weitz DA. Mechanical properties of the cytoskeleton and cells. CSH Perspect Biol, 2017, 9: a022038

[8] 马新东, 周越, 王瑞元. 骨架蛋白、肌力与骨骼肌微损伤的关系研究. 成都体育学院学报, 2011, 37: 86-90

[9] Kirby TJ, Lammerding J. Emerging views of the nucleus as a cellular mechanosensor. Nat Cell Biol, 2018, 20: 373-81

[10] Takano K, Watanabe-Takano H, Suetsugu S, et al. Nebulin and N-WASP cooperate to cause IGF-1-induced sarcomeric actin filament formation. Science, 2010, 330: 1536-40

[11] Infante E, Etienne-Manneville S. Intermediate filaments: integration of cell mechanical properties during migration. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 951816

[12] Chapman MA, Zhang J, Banerjee I, et al. Disruption of both nesprin 1 and desmin results in nuclear anchorage defects and fibrosis in skeletal muscle. Hum Mol Genet, 2014, 23: 5879-92

[13] Boppart MD, Mahmassani ZS. Integrin signaling: linking mechanical stimulation to skeletal muscle hypertrophy.

Am J Physiol Cell Physiol, 2019, 317: C629-41
[14] 张学林, 史冀鹏, 高晓娟, 等. 针刺对离心运动性骨骼肌过度使用损伤的治疗研究. 中国运动医学杂志, 2013, 32: 899-909
[15] Csapo R, Gumpenberger M, Wessner B. Skeletal muscle extracellular matrix - what do we know about its composition, regulation, and physiological roles? A narrative review. Front Physiol, 2020, 11: 253
[16] Baluška F, Miller WB Jr, Reber AS. Biomolecular basis of cellular consciousness via subcellular nanobrains. Int J Mol Sci, 2021, 22: 2545
[17] Arsenovic PT, Ramachandran I, Bathula K, et al. Nesprin-2G, a component of the nuclear LINC complex, is subject to myosin-dependent tension. Biophys J, 2016, 110: 34-43
[18] Shaw NM, Rios-Monterrosa JL, Fedorchak GR, et al. Effects of mutant lamins on nucleo-cytoskeletal coupling in *Drosophila* models of *LMNA* muscular dystrophy. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 934586
[19] Ho CY, Jaalouk DE, Vartiainen MK, et al. Lamin A/C and emerin regulate MKL1-SRF activity by modulating actin dynamics. Nature, 2013, 497: 507-11
[20] Leong EL, Khaing NT, Cadot B, et al. Nesprin-1 LINC complexes recruit microtubule cytoskeleton proteins and drive pathology in Lmna mutant striated muscle. Hum Mol Genet, 2023, 32: 177-91
[21] Vahabikashi A, Sivagurunathan S, Nicdao FAS, et al. Nuclear lamin isoforms differentially contribute to LINC complex-dependent nucleocytoskeletal coupling and whole-cell mechanics. Proc Natl Acad Sci U S A, 2022, 119: e2121816119
[22] Swift J, Ivanovska IL, Buxboim A, et al. Nuclear lamin-A scales with tissue stiffness and enhances matrix-directed differentiation. Science, 2013, 341: 1240104
[23] Chatzifrangkeskou M, Kah D, Lange JR, et al. Mutated lamin A modulates stiffness in muscle cells. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 529: 861-7
[24] Owens DJ, Messeant J, Moog S, et al. Lamin-related congenital muscular dystrophy alters mechanical signaling and skeletal muscle growth. Int J Mol Sci, 2020, 22: 306
[25] Srivastava LK, Ju Z, Ghagre A, et al. Spatial distribution of lamin A/C determines nuclear stiffness and stress-mediated deformation. J Cell Sci, 2021, 134: jcs248559
[26] Chang W, Worman HJ, Gundersen GG. Accessorizing and anchoring the LINC complex for multifunctionality. J Cell Biol, 2015, 208: 11-22
[27] Jabre S, Hleihel W, Coirault C. Nuclear mechanotransduction in skeletal muscle. Cells, 2021, 10: 318
[28] Tajik A, Zhang YJ, Wei FX, et al. Transcription upregulation via force-induced direct stretching of chromatin. Nat Mater, 2016, 15: 1287-96
[29] Nishikawa K. Titin: a tunable spring in active muscle. Physiology (Bethesda), 2020, 35: 209-17
[30] Kiss B, Lee EJ, Ma W, et al. Nebulin stiffens the thin filament and augments cross-bridge interaction in skeletal muscle. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115: 10369-74
[31] Prado LG, Makarenko I, Andresen C, et al. Isoform diversity of giant proteins in relation to passive and active contractile properties of rabbit skeletal muscles. J Gen Physiol, 2005, 126: 461-80
[32] Ward SR, Winters TM, O'Connor SM, et al. Non-linear scaling of passive mechanical properties in fibers, bundles, fascicles and whole rabbit muscles. Front Physiol, 2020, 11: 211
[33] Noonan AM, Mashouri P, Chen J, et al. Training induced changes to skeletal muscle passive properties are evident in both single fibers and fiber bundles in the rat hindlimb. Front Physiol, 2020, 11: 907
[34] Wilson DGS, Tinker A, Iskratsch T. The role of the dystrophin glycoprotein complex in muscle cell mechanotransduction. Commun Biol, 2022, 5: 1022
[35] Anderson J, Li Z, Goubel F. Passive stiffness is increased in soleus muscle of desmin knockout mouse. Muscle Nerve, 2001, 24: 1090-2
[36] Gillies A, Lieber R. Muscle fibrosis due to loss of desmin increases muscle stiffness due to an increased number of perimysial collagen cables. FASEB J, 2014, 28: 1102.8
[37] Ferry A, Messeant J, Parlakian A, et al. Desmin prevents muscle wasting, exaggerated weakness and fragility, and fatigue in dystrophic mdx mouse. J Physiol, 2020, 598: 3667-89
[38] Kovanen V, Suominen H. Effects of age and life-long endurance training on the passive mechanical properties of rat skeletal muscle. Compr Gerontol A, 1988, 2: 18-23
[39] Fede C, Fan C, Pirri C, et al. The effects of aging on the intramuscular connective tissue. Int J Mol Sci, 2022, 23: 11061
[40] Lopez MA, Bontiff S, Adeyeye M, et al. Mechanics of dystrophin deficient skeletal muscles in very young mice and effects of age. Am J Physiol Cell Physiol, 2021, 321: C230-46
[41] Brashear SE, Wohlgemuth RP, Gonzalez G, et al. Passive stiffness of fibrotic skeletal muscle in mdx mice relates to collagen architecture. J Physiol, 2021, 599: 943-62
[42] Ritter P, Nubler S, Buttgereit A, et al. Myofibrillar lattice remodeling is a structural cytoskeletal predictor of diaphragm muscle weakness in a fibrotic mdx (mdx Cmah(-/-)) model. Int J Mol Sci, 2022, 23: 10841
[43] Anderson J, Joumaa V, Stevens L, et al. Passive stiffness changes in soleus muscles from desmin knockout mice are not due to titin modifications. Pflugers Arch, 2002, 444: 771-6
[44] Wood LK, Kayupov E, Gumucio JP, et al. Intrinsic stiffness of extracellular matrix increases with age in skeletal muscles of mice. J Appl Physiol (1985), 2014, 117: 363-9
[45] 孔梅, 张翔, 叶梅聆, 等. 过度离心训练引起的骨骼肌肌束膜衔接盘结构域变化及针刺干预效应. 生理学报, 2017, 69: 17-32
[46] Jia B, Yu S, Yu D, et al. Mycotoxin deoxynivalenol affects myoblast differentiation via downregulating cytoskeleton and ECM-integrin-FAK-RAC-PAK signaling pathway. Ecotoxicol Environ Saf, 2021, 226: 112850
[47] Solís C, Russell B. Striated muscle proteins are regulated both by mechanical deformation and by chemical post-

translational modification. Biophys Rev, 2021, 13: 679-95
[48] Sun Z, Guo SS, Fässler R. Integrin-mediated mechanotransduction. J Cell Biol, 2016, 215: 445-56
[49] Guilluy C, Swaminathan V, Garcia-Mata R, et al. The Rho GEFs LARG and GEF-H1 regulate the mechanical response to force on integrins. Nat Cell Biol, 2011, 13: 722-7
[50] Schiller HB, Hermann MR, Polleux J, et al. β1- and αv-class integrins cooperate to regulate myosin II during rigidity sensing of fibronectin-based microenvironments. Nat Cell Biol, 2013, 15: 625-36
[51] De Palma S, Capitanio D, Vasso M, et al. Muscle proteomics reveals novel insights into the pathophysiological mechanisms of collagen VI myopathies. J Proteome Res, 2014, 13: 5022-30
[52] Whitmore C, Morgan J. What do mouse models of muscular dystrophy tell us about the DAPC and its components? Int J Exp Pathol, 2014, 95: 365-77
[53] Lindsay A, Larson AA, Verma M, et al. Isometric resistance training increases strength and alters histopathology of dystrophin-deficient mouse skeletal muscle. J Appl Physiol (1985), 2019, 126: 363-75
[54] 马新东, 周越, 王瑞元. 一次性离心运动对大鼠骨骼肌骨架蛋白表达和肌力的影响. 中国运动医学杂志, 2012, 31: 31-7
[55] Hogan A, Yakubchyk Y, Chabot J, et al. The phosphoinositol 3,4-bisphosphate-binding protein TAPP1 interacts with syntrophins and regulates actin cytoskeletal organization. J Biol Chem, 2004, 279: 53717-24
[56] Valiente M, Andrés-Pons A, Gomar B, et al. Binding of PTEN to specific PDZ domains contributes to PTEN protein stability and phosphorylation by microtubule-associated serine/threonine kinases. J Biol Chem, 2005, 280: 28936-43
[57] Mamsa H, Stark RL, Shin KM, et al. Sarcospan increases laminin-binding capacity of α-dystroglycan to ameliorate DMD independent of Galgt2. Hum Mol Genet, 2022, 31: 718-32