

生物材料力学性质调控类器官形成： 从微环境感知到生理病理重塑*

汤睿智¹⁾ 刘熙秋^{2)**}

¹⁾ 华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院分子诊断湖北省重点实验室, 武汉 430014;

²⁾ 华中科技大学同济医学院药学院, 武汉 430030)

摘要 类器官技术已成为生物医学研究中极具潜力的体外模型, 但其传统培养依赖动物源基质胶, 存在批次变异、成分不明确及机械性能不可控等局限。近年研究证实, 基质刚度、黏弹性、拓扑结构及时间力学动态, 在干细胞自组织、谱系分化和类器官成熟中发挥与生化信号同等关键的调控作用。本文系统综述细胞外基质力学性质调控类器官形成的研究进展, 从力学信号转导机制出发, 围绕核心节点 YAP/TAZ 和核心受体整合素, 与生化信号交互作用协同决定细胞命运, 阐述刚度、黏弹性及拓扑结构对初始聚集、扩增、分化及功能成熟各阶段的影响, 并总结天然及合成水凝胶的工程化策略。天然材料改性可实现力学约束与生化支持的空间分离, 合成高分子材料可独立调控刚度和配体密度, 动态力学微环境可模拟渐进硬化。未来需解析力学-生化协同规则, 发展时空可编程水凝胶, 建立组织特异性力学参数库, 推进标准化力学筛选平台。本文旨在为理解力学-生物学耦合机制及设计高保真培养平台提供理论参考。

关键词 生物材料, 细胞外基质, 类器官, 力学信号转导

中图分类号 R318.01, Q66

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0170

CSTR: 32369.14.pibb.20260170

类器官是由干细胞或祖细胞在三维培养中自组织形成的微型器官样结构, 能够重现体内组织的细胞组成、空间构型及部分生理功能, 已成为疾病模型、药物筛选和再生医学的重要工具^[1-3]。然而, 目前大多数类器官培养仍以人工基膜 (matrigel) 等动物源基底膜提取物为基质。人工基膜富含层粘连蛋白、胶原蛋白和多种生长因子, 能有效支持上皮类器官的生长。但其批次间变异性大、成分不明确、存在异源病原体污染风险, 且机械性能难以精确调控, 严重限制了实验的可重复性和临床转化前景^[4-6]。更重要的是, 传统培养策略主要依赖可溶性生化因子的时序添加, 而忽视了细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 作为物理支架对细胞行为的关键调控作用^[7-10]。

事实上, 在胚胎发育和组织稳态中, 细胞不仅接收化学信号, 还持续感知并响应来自微环境的力学刺激^[11-12]。ECM 的刚度、黏弹性、拓扑结构及动态重塑能力, 通过整合素介导的黏着斑复合物、细胞骨架重排及核力学信号转导, 激活 Yes 相关蛋白 (Yes-associated protein, YAP) /含 PDZ 结合基

序的转录共激活因子 (transcriptional coactivator with PDZ-binding motif, TAZ)、Ras 同源蛋白家族 (Ras homolog family, Rho) /Rho 相关蛋白激酶 (Rho-associated kinase, ROCK) 等机械敏感通路, 从而影响干细胞自我更新、谱系特化及组织形态发生^[13-21]。因此, 将生物材料的力学设计引入类器官培养体系, 是推动类器官成熟和功能化的重要方向。

近年来, 研究者们开发了多种可精确调控力学性质的水凝胶体系, 并将其应用于脑、心脏、肾、肠、肝、胰腺、内耳、牙及多种肿瘤类器官的培养。本文按照从基础机制到工程应用的逻辑, 系统综述生物材料力学性质调控类器官形成的研究进展, 重点讨论刚度、黏弹性、拓扑结构及动态力学变化对类器官各发育阶段的影响, 并展望该领域的未来挑战与临床转化前景 (图 1)。

* 武汉英才优秀青年人才项目和国家自然科学基金 (82372093) 资助。

** 通讯联系人。

Tel: 027-83692735, E-mail: xiqiuli@hust.edu.cn

收稿日期: 2026-04-02, 接受日期: 2026-07-15

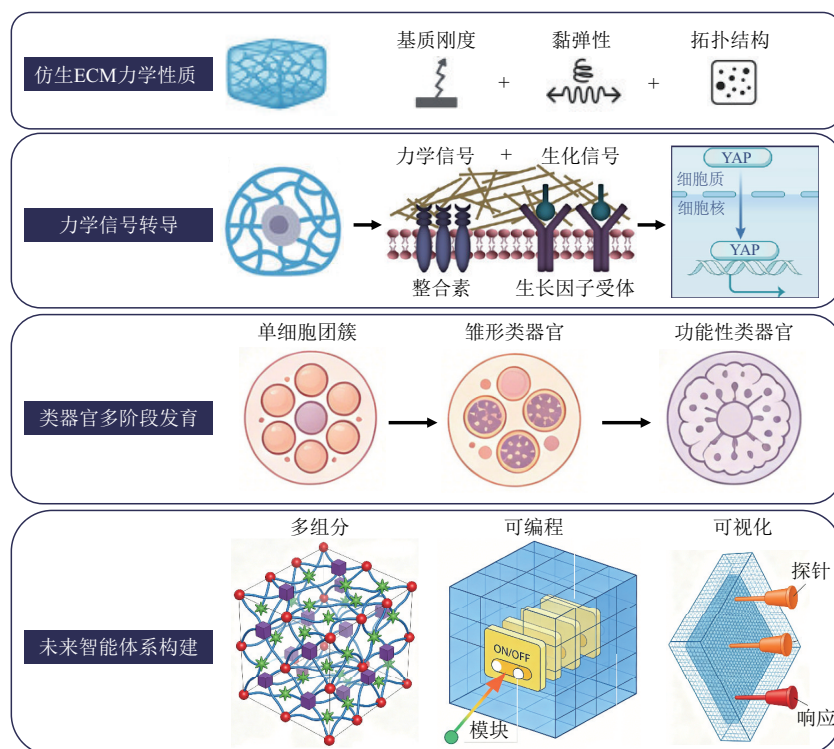


Fig. 1 Organoid formation Regulation through mechanical properties of biomaterials

图1 生物材料力学性质调控类器官形成

1 ECM力学性质的分类与仿生

1.1 基质刚度

ECM刚度通常以弹性模量表示，是细胞感知的最直接力学信号^[22-25]。不同组织的生理刚度差异显著，例如脑组织约为0.1~1 kPa，肝脏约为0.5~5 kPa，肾脏约为5~10 kPa，而肿瘤组织往往呈现更高的刚度^[26-27]。多项研究一致表明，基质刚度是决定干细胞源性类器官能否成功形成特异性结构并实现功能成熟的关键力学调控参数，且不同组织类型对微环境基质刚度的需求存在显著差异。Song等^[28]利用8臂-聚乙二醇（polyethylene glycol, PEG）和可被基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinases, MMP）降解的肽段交联剂，制备了不同质量百分比浓度（3%、5%、8%）的PEG水凝胶，其弹性模量分别约为1.3、4.7和11.9 kPa。将人诱导多能干细胞（human induced pluripotent stem cells, hiPSCs）源性的心脏类器官包封于这些水凝胶中，发现只有在3%的软基质中，类器官才能形成明显的腔室结构并表现出良好的收缩功能。而8%的硬基质则导致类器官尺寸减小、搏动率降低及钙瞬变异常。这一结果提示，心脏发育所需的

微环境刚度远低于常规合成材料的预设值。Clerkin等^[29]利用明胶甲基丙烯酸酯基（gelatin methacryloyl, GelMA）水凝胶培养hiPSCs源性的肾脏类器官。他们发现，5%（质量体积比）GelMA（弹性模量约300 Pa）和15%（质量体积比）GelMA（弹性模量约5 500 Pa）对肾单位分化的调控截然不同：软基质促进了近端小管标志物植物凝集素（Lotus Tetragonolobus Lin, LTL）的表达，而硬基质（更接近成人肾脏的生理刚度）则显著上调了足细胞成熟相关基因表达，并通过透射电镜观察到足突样结构的形成。研究结果表明，不同肾单位节段的最适力学微环境存在差异，通过调控基质刚度可以在一定程度上引导谱系分化方向。Zhang等^[30]利用四嗪和脲基-4-吡啶酮（2-ureido-4-pyrimidone, UPy）修饰的明胶，经生物正交点击反应制备了水凝胶，并通过改变明胶浓度（8% vs 12%）和四嗪/UPy摩尔比（1:1 vs 0.5:1），获得了弹性模量在2~7 kPa范围内的基质。他们将小鼠牙胚的上皮和间充质细胞混合后包封于水凝胶中，发现只有在最软的基质中，细胞才能自组织形成典型的牙胚样结构，并出现内釉上皮、星网层等特征。而在较硬的基质中，细胞仅形成上皮囊肿或无

定形团块, 表明牙形态发生对基质刚度极为敏感。综上, 心脏类器官仅在极低弹性模量 (~1 kPa) 下才能形成腔室并正常搏动。肾脏类器官则表现出阶段依赖性, 软基质促进近端小管形成, 硬基质促进细胞成熟。牙胚类器官对基质刚度最为敏感, 仅在最软窗口内才能完成上皮-间充质组织, 提示不同组织具有独特的“最优刚度窗口”, 是功能性类器官构建的核心前提。

1.2 黏弹性

天然ECM不仅是弹性体, 更体现出显著的黏弹性, 其中应力松弛行为是重要的表现形式, 使得细胞能够重塑其周围基质并建立力学稳态^[31-32]。Hushka等^[33]报道了一种基于硼酸酯动态共价键的PEG水凝胶体系。该水凝胶通过应变促进的叠氮-

炔环加成形成永久交联网络, 同时通过氟苯硼酸与硝基多巴胺之间的可逆配位键引入应力松弛特性。流变学测试表明, 该水凝胶能在数秒内松弛80%的应力, 松弛速率远快于人工基膜。将小鼠肠道类器官包封于这种快速松弛的水凝胶中, 即使在完全不添加外源层黏连蛋白的情况下, 类器官仍能高效形成隐窝结构(图2)。进一步研究发现, 快速应力松弛促进了类器官自身分泌层黏连蛋白, 并在隐窝区域形成更厚的基底膜样沉积。相比之下, 不含动态键的弹性PEG水凝胶则完全依赖外源层黏连蛋白才能支持隐窝形成。这一发现揭示了基质黏弹性通过促进细胞自身ECM沉积驱动形态发生的新机制。

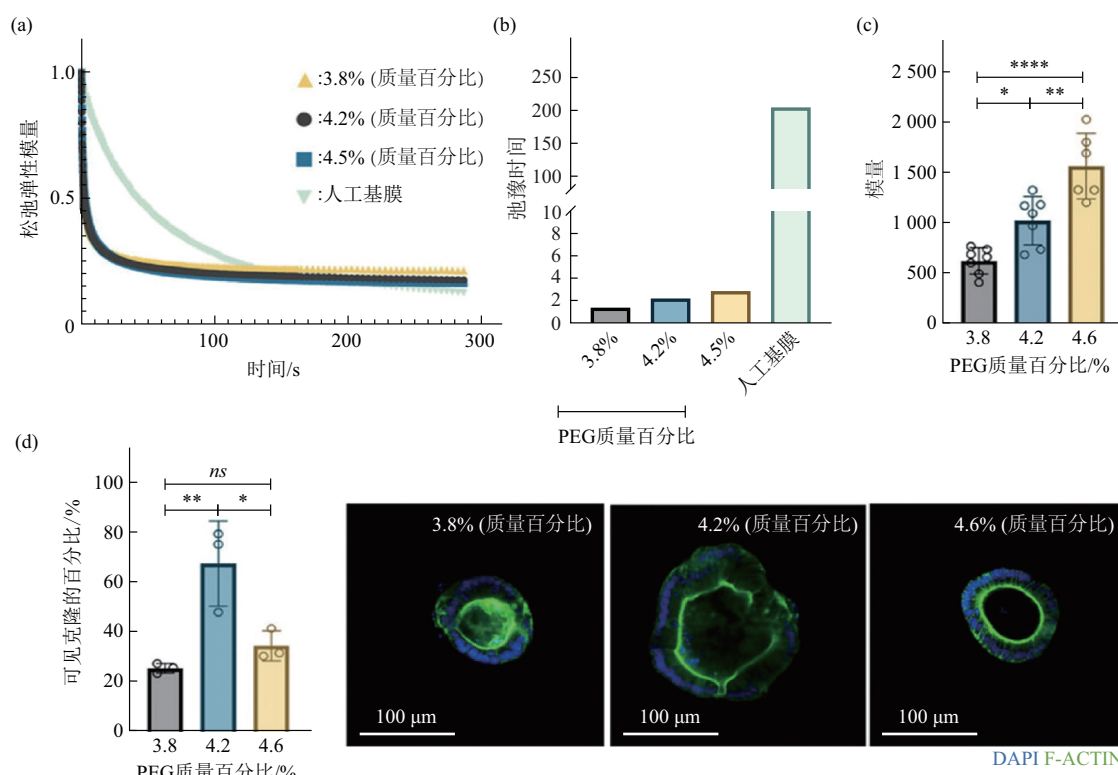


Fig. 2 The biomechanical properties of borate polyethylene glycol (PEG) hydrogel

图2 硼酸酯聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 水凝胶的生物力学性质

(a) 水凝胶能迅速释放应力; (b) 松弛组具有显著更短的松弛时间常数; (c) 单体质量百分比越高, 硼酸酯水凝胶的模量越大; (d) 观察F-肌动蛋白(F-actin, 绿色)定位标记的上皮极化情况来评估集落的活力(细胞核使用DAPI染色, 蓝色), 可见4.2%(质量百分比)水凝胶中的肠道类器官活力最高^[33]。* $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, **** $P \leq 0.0001$, ns: not significant (Copyright 2025 Wiley-VCH GmbH)。

Nerger等^[34]利用离子交联的海藻酸盐水凝胶研究了黏弹性对肾类器官的影响。他们通过改变海藻酸盐的分子质量和交联密度, 获得了具有不同应力松弛速率的基质。结果表明, 在快速松弛的水凝胶中, 肾单位片段(尤其是近端小管和远端小管)

在类器官内的空间分布更加广泛, 且小管形态更为卷曲, 更接近体内肾单位的复杂构型。而弹性较强的水凝胶则导致肾单位片段主要分布于类器官边缘。结合粒子基计算模型, 作者提出水凝胶-类器官界面的变形程度是调控肾单位形态的关键参数,

适度的界面变形有利于小管伸长和卷曲。Chen等^[35]合成了不同黏弹性的GelMA水凝胶,通过调控共价交联密度和分子质量,获得了弹性模量相似但应力松弛时间不同的基质。将hiPSCs源性的脊髓类器官包封于其中,发现快速松弛的高黏弹性水凝胶能促进脊髓类器官的背角和中间神经元标志物表达,而软基质则促进腹侧标志物。进一步与血管类器官共培养时,黏弹性效应优于刚度效应,且快速松弛基质增强YAP核转位,揭示了黏弹性通过机械转导调控神经区域化分化的新机制。Sun等^[36]将人血管类器官包封于半衰期~11 s的快速应力松弛动态水凝胶中,发现黏弹性基质显著促进了血管出芽、管腔增大以及被平滑肌细胞包裹的小动脉分化。单细胞测序显示,黏弹性基质上调了间充质干细胞中的Notch信号、下调了内皮细胞中的血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)表达,从而驱动动脉化程序。移植到心肌梗死模型后,发现该类器官与快速应力松弛水凝胶联合应用能有效重建小动脉网络并改善心功能。

1.3 拓扑结构

除了力学性质,ECM的纤维取向和空间拓扑结构也对类器官形态发生起着决定性作用。Kim等^[8]利用猪肾脱细胞ECM制备水凝胶,该基质完整保留了天然肾的关键成分,包括胶原IV、层黏连蛋白、硫酸乙酰肝素蛋白聚糖(heparan sulfate proteoglycans, HSPG)及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等生长因子。其交织的胶原纤维网络为肾类器官提供稳定的三维物理支撑。同时HSPG通过其硫酸肝素侧链高效结合并局部呈递生长因子,显著促进内皮细胞增殖、迁移与管腔形成,从而加速了功能化肾类器官的构建。Gai等^[37]构建了由脱细胞骨基质、鲑鱼DNA和磷酸钙寡聚体(calcium phosphate oligomers, CPO)组成的双网络仿生水凝胶。该材料具有均匀多孔结构,精准模拟了天然骨的无机/有机复合微环境。其中,DNA链上的磷酸基团与CPO释放的Ca²⁺发生配位作用,原位诱导羟基磷灰石成核与矿化,而脱细胞ECM则提供胶原、蛋白聚糖等成骨诱导信号。负载骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)的仿生基质实现了细胞的自发性成骨分化与血管出芽,最终序贯构建出同时含有致密矿化基质和功能血管网络的成熟骨类器官,为临界骨缺损修复提供了新策略。刘熙秋课题组^[38]采用聚乳酸支架,

通过调控孔径和孔隙率复现皮质骨的多孔网络,多巴胺涂层增强亲水性,诱导骨肉瘤细胞沿纤维定向排列并形成伪足。该类ECM结构显著上调骨肉瘤类器官中整合素、胶原蛋白及PDGF、转化生长因子- β 1(transforming growth factor beta 1, TGF- β 1)等生长因子表达和分泌,激活促分裂原活化的蛋白激酶(mitogenactivated protein kinase, MAPK)、磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/Akt等通路。在此基础上,进一步构建了羟基磷灰石(hydroxyapatite, HAP)与 β 磷酸三钙比例可调的复合支架,模拟不同骨肉瘤亚型的物理微环境,发现可显著促进骨肉瘤类器官中的细胞增殖、上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)及脂肪酸合成酶表达,上调不饱和脂肪酸代谢通路^[39]。两项研究表明,通过3D打印精确ECM的矿物组成和拓扑结构,能够重建骨肉瘤的异质性微环境,促进骨肉瘤类器官的形成和演变。Urciuolo等^[40]则开发了一项革命性的“水凝胶中水凝胶”活体3D打印技术,能够在已形成的类器官周围原位构建具有特定几何形状的微结构。该技术利用双光子吸收使光敏聚合物在已有水凝胶内部发生交联,且不损伤周围活细胞。在脊髓器官型培养中,打印的平行栅栏结构成功引导了神经轴突的定向生长。在肿瘤球模型中,通过分步打印不同间距和刚度的栅栏,观察到癌细胞在较软的栅栏间更易迁移。在小肠类器官中,通过设计并打印了一个具有3个隐窝状凹陷的“原始小肠”结构,将单个类器官包封其中后,类器官的出芽位置与打印的凹陷位置精确对应,富含亮氨酸重复序列的G蛋白偶联受体5(leucine rich repeat containing G protein-coupled receptor 5, LGR5⁺)干细胞特异性定位于隐窝区域,而脂肪酸结合蛋白1则表达于中央腔室。这项技术首次实现了在类器官发育过程中动态添加物理约束,为研究时空力学信号对形态发生的调控提供了强大工具。

1.4 ECM力学性质的多维特征

界面处的力学梯度构建对于理解异质性组织再生具有极高的研究价值,近年来有多个研究组分别从刚度梯度、纤维取向梯度、矿物含量梯度及血管化梯度等不同维度,揭示了梯度力学微环境调控类器官区域特异性分化的关键机制。Yang等^[41]利用分层注射策略,将含透明质酸的软骨诱导微凝胶与含HAP的成骨诱导微凝胶,依次注入缺损部位,形成具有明确力学梯度界面的双层骨软骨类器官。

两种微凝胶在刚度上的差异以及层间连续过渡的力学匹配, 有效避免了传统多层支架常见的层间分离问题。力学梯度引导细胞在软骨层保持圆形, 在骨层延展铺展, 实现了软骨与骨组织的同步再生。Miao等^[42]通过脱细胞软骨基质构建了仿生梯度软骨类器官。该基质具有从表层到深层逐渐增加的压缩模量梯度, 同时伴随胶原纤维密度的梯度分布。力学测试表明, 类器官的基质刚度与天然软骨组织高度匹配, 其表面区细胞扁平且沿切向排列, 深层细胞则呈球形并随机分布。这种力学各向异性为软骨提供了优异的抗压和润滑功能, 皮下植入后梯度结构长期稳定。Yang等^[43]采用3D生物打印技术制备了呈0%→30%→60% HAP连续梯度的3层支架, 分别模拟透明软骨、钙化软骨和软骨下骨。力学测试显示, 压缩模量从表层的1.35 kPa平滑过渡至深层的17.29 kPa, 消除了传统多层支架的刚度突变。该刚度梯度在无外源生长因子诱导下, 能引导BMSCs在软骨层保持球形、在骨层铺展成多边形, 并驱动其在软基质中分泌软骨基质, 在硬基质中沉积矿化骨基质。大鼠骨软骨缺损模型中, 梯度支架实现了新生组织与宿主软骨的无缝整合, 并重建了典型的潮线结构。Wu等^[44]通过塑性压缩技术调控胶原水凝胶的纤维取向, 构建了从表面层平行排列到深层随机分布的纤维取向梯度。同时, 通过分层浇注建立了硫酸软骨素浓度梯度。力学压缩试验表明, 塑性压缩使表面层刚度显著高于深层, 且表面层胶原纤维致密化、孔隙率降低, 而深层保持疏松多孔。这种各向异性的力学微环境诱导表面区软骨细胞被拉长、扁平化, 深层细胞则保持球形, 分别模拟了天然软骨表层的抗摩擦功能和深层的承重功能。皮下植入后梯度结构稳定维持, 并在关节软骨缺损修复中实现了透明样软骨再生。综上, 仿生ECM力学梯度特征有望更真实模拟界面组织在生理运动中的力学演变, 推动功能性骨软骨类器官的临床转化。

基质的力学性质并非静态背景, 时间力学动态通过调控细胞张力传导与组织重组, 深度影响类器官的形态发生与功能成熟。Nerger等^[34]利用离子交联海藻酸盐水凝胶, 通过改变海藻酸分子质量和 Ca^{2+} 浓度, 独立调控应力松弛时间从约9 s至数百秒。快速松弛凝胶允许类器官在膨胀过程中实时重置网络结构, 使肾单位片段广泛分布于整个类器官。慢速松弛凝胶则因无法及时耗散细胞牵引力, 将肾单位限制于边缘。此外, Ca^{2+} 释放引起的渗透

压波动还会下调肾小球比例, 揭示动态力学与离子信号的耦合效应。Peng等^[45]设计了基于DNA杂交的动态交联网络, 通过改变交联剂重叠域长度, 将应力松弛时间从<1 s连续调至数小时。同时引入热激活交联策略, 使液态前体在37°C下可控凝胶化。快速松弛基质中, DNA交联点可逆断裂与重组, 允许细胞重塑局部网络, 从而显著促进犬肾细胞(Madin-Darby canine kidney, MDCK)囊泡的顶端-基底极性建立和出芽, 而慢速松弛则因交联点稳定而抑制组织形变。Rijns等^[46]通过调节超分子水凝胶中单/双官能团UPy比例, 将应力松弛半衰期从约1 000 s缩短至约30 s, 同时保持刚度恒定(弹性模量~0.7 kPa)。更快的应力松弛意味着氢键网络在细胞牵引下能迅速重组, 从而允许肠道干细胞高效扩展并正确建立基底-外侧极性。配体筛选表明, 仅层黏连蛋白模拟肽IKVAV能利用这种动态性, 与整合素 $\beta 1$ 协同驱动极性建立。Zhu等^[47]构建了GelMA/DNA双网络水凝胶, 其中DNA与明胶间的氢键赋予材料快速应力松弛, 而光交联GelMA网络提供结构支撑。当细胞牵引时, 氢键动态断裂与重组允许局部网络重排, 促进BMSCs从球形聚集物扩展为互连网络, 并在21 d内自主矿化形成编织骨类器官, 但静态对照因无法耗散细胞力而限制自组织。动态网络的时变特性使类器官能主动重塑基质, 而非被动受限。由此可见, 未来可进一步实现应力松弛速率的时空编程, 解析动态力学信号如何实时引导类器官的图案化、分支形态及多组织融合, 为功能性组织工程提供动态仿生设计准则。

1.5 力学参数的协同/拮抗效应

在ECM力学参数的交互作用中, 拓扑约束与局部刚度的耦合、黏弹性与配体密度的协同、动态力学与生化信号的时空协同, 以及力学梯度与生化梯度的整合, 共同构成了调控类器官命运的多维力学语言。Urciuolo等^[40]的“水凝胶中水凝胶”活体打印技术表明, 微米级栅栏结构并非仅靠拓扑引导, 而是通过局部交联密度差异引入刚度异质性。打印区域刚度升高, 未交联区域维持柔软, 形成软硬界面。神经轴突优先沿此界面迁移, 小肠类器官的LGR5⁺干细胞则精确定位于打印的凹陷处, 证明拓扑约束通过改变局部刚度分布实现了接触引导与机械转导的耦合。Rijns等^[46]则在超分子水凝胶中揭示了黏弹性与配体密度的协同法则。快速应力松弛($\tau_{1/2}$ ~30 s)与1 mmol/L IKVAV配体“匹配”

时,可驱动80%以上肠道类器官建立正确基底-外侧极性。若改用慢速松弛基质($\tau_{1/2}\approx 1\,000\text{ s}$),即使配体浓度相同,正确率也骤降至不足30%。而在快速松弛基质中配体含量过低则细胞无法黏附,表明基质的动态重组能力与配体提供的生化锚点必须协同工作,一方缺失即导致信号竞争。Yang等^[43]的梯度骨软骨类器官中,3D打印支架的连续刚度梯度(1.35 kPa $\rightarrow$ 17.29 kPa)引导BMSCs沿力学路径区域分化,而关节缺损处天然的血管化梯度进一步强化了该模式,实现单来源干细胞在同一支架上层成软骨、下层成骨。上述案例表明,力学参数间的交互作用通过协同或拮抗共同解码ECM物理信息,水凝胶设计必须从“单参数优化”转向“多参数协同编程”。

因此,ECM力学性质通过刚度、黏弹性、拓扑结构及多维梯度协同调控类器官命运。不同组织存在最优刚度窗口,黏弹性应力松弛促进细胞重塑与自组织,拓扑与梯度特征引导空间特异性分化。多参数协同而非单一因素主导类器官形态发生与功

能成熟,为水凝胶仿生设计提供了关键准则。

2 力学信号转导:从细胞感知到命运决定

2.1 YAP/TAZ作为核心节点

Dupont等^[48]于2011年在《自然》(*Nature*)上发表奠基性工作,发现YAP和TAZ为细胞感知基质刚度和细胞形状等物理机械信号的核内感受器,通过Rho GTP酶和肌动蛋白骨架张力传递信号,对基质刚度诱导的间充质干细胞分化以及拓扑结构调控的内皮细胞存活至关重要。之后的多项研究同样显示,在软基质或低黏附条件下,YAP/TAZ主要定位于细胞质。而在硬基质或高张力条件下,其转位入核,与转录增强相关结构域蛋白(transcriptional enhancer associate domain, TEAD)家族转录因子结合,调控增殖、分化和干细胞干性维持相关基因的表达^[48-50]。

Luo等^[51]发现,在水凝胶中充分铺展和黏附的BMSCs表现出显著的YAP核转位,其核/质比约为未铺展对照组的2倍(图3)。通过RNA测序和

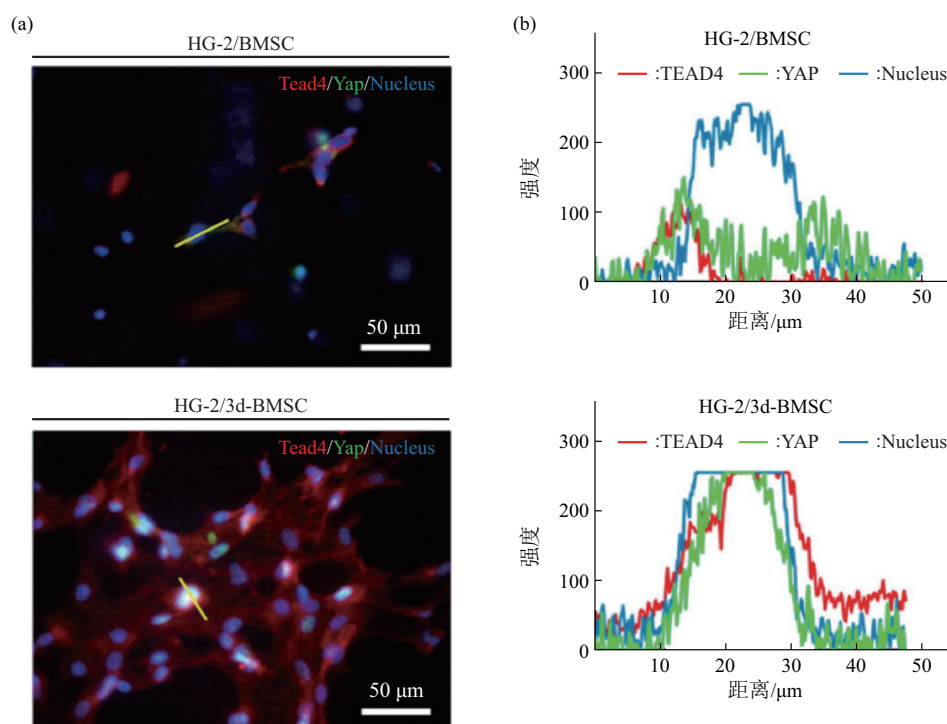


Fig. 3 The spatial mechanical stimulation based on cell adhesion from ECM-mimetic hydrogels to enhance migration from cytoplasm toward nucleus

图3 来自ECM模拟水凝胶的基于细胞黏附的空间机械刺激可增加细胞质向细胞核的迁移

成骨分化诱导后第3天,不同组别骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSC)中转录增强相关结构域蛋白4(transcriptional enhancer associate domain, TEAD4)、Yes相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)和细胞核(nucleus)的免疫荧光染色(a)及共定位分析(b)。HG-2/BMSC:制备负载BMSC的水凝胶,使用成骨分化诱导培养基进行培养得到的类器官;HG-2/3d-BMSC:制备负载BMSC的水凝胶,在生长培养基中培养14 d,以获得附着并伸展的三维BMSC水凝胶,再使用成骨分化诱导培养基进行培养得到的类器官^[51](Copyright 2025 American Chemical Society)。

功能验证揭示, YAP与TEAD4形成复合物, 进而抑制了细胞衰老驱动因子KAT7的表达, 最终增强了BMSCs向骨、软骨和肌腱三向分化的潜能。使用细胞松弛素D破坏细胞骨架或使用维替泊芬抑制YAP-TEAD相互作用, 均可逆转这一效应。该研究建立了“基质力学-细胞骨架-YAP/TEAD4-衰老抑制”的调控轴, 为理解力学信号如何解锁干细胞多能性提供了新视角。

van Sprang等^[52]利用基于脒基嘧啶酮的超分子水凝胶培养肾祖细胞。他们将整合素配体以不同浓度掺入水凝胶纤维中, 发现中间配体在1 mmol/L浓度诱导了最高的YAP核转位水平, 而过高浓度反而因细胞-细胞接触增多而降低了YAP活性。这一结果表明, 整合素配体的空间密度和基质刚度协同作用, 共同决定了YAP的活化程度。

2.2 整合素与特异性信号通路

整合素是连接ECM与细胞骨架的核心受体, 负责介导ECM与细胞之间的黏附, 并双向输送ECM与细胞之间的力学信号转导, 从而广泛调节细胞的存活、增殖、分化和迁移^[53-54]。Wan等^[55]通过蛋白质组学分析发现, 多配体聚糖4 (syndecan-4) 在小鼠胰腺发育后期高表达, 并与胰岛素阳性细胞共定位。基于此将层黏连蛋白衍生肽AG73接枝到复合水凝胶中, 分子对接模拟显示, AG73的GLN-8残基与syndecan-4的HE-13残基形成氢键。实验表明, AG73水凝胶显著促进了hiPSCs向胰腺祖细胞的分化, 其效率优于人工基膜。机制上, AG73与syndecan-4及整合素亚型ITGAV形成复合物, 激活AKT信号通路。使用siRNA敲低ITGAV或使用AKT抑制剂均可阻断这一效应。该工作展示了如何通过设计特定配体-受体相互作用来精确激活目标力学信号通路。

Vanhoeijen等^[56]制备聚(2-烷基-2-噁唑啉) (poly(2-alkyl-2-oxazoline), PAOx) 水凝胶中培养猪小肠类器官, 观察到与人工基膜中典型的基底侧向外极性不同, 水凝胶中的类器官呈现出顶侧向外极性, 即F-肌动蛋白染色显示顶膜面向ECM。将80% PAOx与20%人工基膜混合后, 约66.7%的类器官恢复为基底侧向外极性, 而纯PAOx组中95.2%为顶侧向外。发生这一现象的原因在于PAOx水凝胶不含ECM蛋白, 无法提供整合素 β 1与层黏连蛋白等基底膜成分的结合位点, 从而导致上皮细胞无法建立正确的基底-顶极性。这一发现揭示了整合素-ECM相互作用在上皮极性建立中的

核心地位。

Hushka等^[33]的研究表明, 应力松弛可以通过动态重塑整合素-ECM黏附界面, 增强整合素聚集和黏着斑成熟, 从而激活Rho/ROCK及YAP/TAZ等力学信号通路, 从而提高整合素的表达水平。此过程协同上调层黏连蛋白等ECM组分表达, 促进基底膜自主沉积, 形成支持隐窝形态发生的正反馈力学循环。这揭示了黏弹性通过整合素介导的机械转导, 驱动细胞自身ECM合成与组织自组织的核心机制。

2.3 力学信号与生化信号的交互作用

近年来多项研究证实, 力学信号与生化信号的交互作用在类器官构建中协同调控细胞命运、组织形态发生及功能成熟, 二者的时空整合是模拟生理和病理微环境的关键。Melcher等^[57]发现, 基质刚度通过调控心肌素相关转录因子A (myocardin related transcription factor A, MRTF-A) 核转位与TGF- β 信号交互作用。在0.1~0.2 kPa的软基质上, MRTF-A滞留胞质, 腺泡维持空心, 而在~4 kPa的硬基质上, MRTF-A入核激活纤维化基因。Rho/MRTF抑制剂可逆转刚度效应, 表明力学信号通过肌动蛋白骨架控制转录因子活性, 与生化通路共同决定上皮表型。Sorrentino等^[58]利用刚度可调的水凝胶结合化学定义培养基 (含肝细胞生长因子、R-spondin等) 培养肝类器官。研究发现, 1.3 kPa的生理刚度通过整合素-Src家族激酶 (Src family kinase, SFK) -YAP轴促进肝祖细胞增殖, 而4 kPa的异常高刚度则抑制生长并上调纤维化基因。YAP抑制剂可阻断刚度效应, 而肌球蛋白抑制剂反而增强增殖, 揭示肝类器官中力学转导不依赖肌动球蛋白收缩, 而是通过SFK激活YAP, 与培养基中的生化因子协同维持干性。Pérez-González等^[59]揭示了肠类器官中基底刚度与细胞骨架张力的协同作用。软基质上隐窝通过顶端收缩折叠, 硬基质上通过基底侧收缩伸长。肌球蛋白在隐窝顶端和过渡区基底侧形成差异分布, 与Wnt、Notch等生化梯度共同决定隐窝-绒毛轴向分化, 细胞沿张力梯度集体迁移。Manhas等^[60]通过iPSCs源性的内皮细胞和心肌细胞构建三维心脏类器官, 揭示力学信号与VEGFR信号间的交互作用。VEGFR-酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 药物舒尼替尼下调机械敏感离子通道 (Piezo-type mechanosensitive ion channel component 1, PIEZO1), 导致内皮无法感知剪切力, 一氧化氮减

少。PIEZO1 激动剂 Yoda1 可逆转内皮功能障碍并挽救心肌收缩功能。Notch 研究发现, 内皮是力学信号中断导致心肌损伤的关键中介, 将 PIEZO1-钙信号与 VEGFR 等生化通路紧密联系起来。由此可见, 通过开发力学性质可控的仿生 ECM, 并结合生长因子/小分子鸡尾酒法培养系统, 有望实现力学-生化信号的精确协同编程, 从而在体外构建更接近生理状态的功能性类器官。

综上, 力学信号经整合素受体感知 ECM 物理属性, 激活 YAP/TAZ 核转位并与 TEAD 结合, 调控增殖、分化及干性维持。整合素介导的特异性信号与 TGF- β 、VEGFR 等生化通路交互作用, 协同决定细胞命运。该转导机制将力学刺激转化为转录响应, 是理解类器官发育调控的核心理论基础。

3 基质力学性质对类器官形成关键阶段的调控

细胞通过整合素等膜受体感知 ECM 的力学属性, 并经由 YAP/TAZ 等核心共激活因子将物理信号转化为细胞核内的转录响应。这些分子事件并不孤立存在, 它们最终通过调控细胞骨架张力、黏着斑成熟度及细胞间连接强度, 汇聚为组织尺度的协同行为。这种从“分子开关”到“细胞群体迁移”再到“基质重塑”的逐级放大与反馈, 最终体现为类器官形成过程中可观测的聚集、出芽、分支和腔体发生等宏观形态学事件(表1)。

3.1 初始阶段: 细胞聚集与存活

在类器官形成的初始阶段, 基质刚度对细胞聚集和存活至关重要。Carpentier 等^[61]对比了不同刚度水凝胶对肝胆管类器官扩增的影响。发现只有弹性模量匹配肝脏组织(原子力显微镜(atomic force microscope, AFM)测得约 196 kPa, 流变学技术测得约 6.2 kPa)的水凝胶才能支持类器官的显著扩增, 而更硬的水凝胶则严重限制了类器官的生长。

3.2 扩增阶段: 生长与形态发生

在扩增阶段, 基质力学不仅影响类器官的大小, 还影响其形态发生模式。Hushka 等^[62]观察到在未软化的对照水凝胶(约 1.3 kPa)中, 肠道干细胞集落无法形成隐窝, 保持球状囊肿形态。随着光照软化时间的延长, 隐窝逐渐出现, 并在 5 s 光照时达到最高形成效率。然而, 过度软化(10 s)导致隐窝形成效率下降, 且形成的隐窝长度极短(约 20 μm)、数量极少(约 1 个/集落)。这一发现

表明, 存在一个最优的基质软化程度, 既能允许隐窝突出所需的局部形变, 又能提供足够的机械反作用力以维持隐窝结构的稳定性。

Li 等^[63]通过嵌入式 3D 打印技术, 在星形胶质细胞负载的 GelMA 支撑浴中成功打印了具有复杂分支结构的神经纤维网络。他们打印了 6 分支(60°夹角)、12 分支(30°夹角)乃至模拟嗅球-吻侧迁移流系统的复杂结构。这些打印结构在培养过程中保持形态完整, 神经干细胞在其中分化形成神经球, 并在分化诱导后伸出神经突。这一技术为研究复杂几何约束下神经网络的形态发生提供了前所未有的平台。

3.3 分化与成熟阶段: 谱系特化与功能获得

Arkenberg 等^[64]将 hiPSCs 源性的内耳类器官封装于硫醇-降冰片烯光交联的明胶基水凝胶中, 并通过加入氧化葡聚糖进行二次交联以实现动态刚度调控。他们发现, 在经 0.02% (质量百分比) 氧化葡聚糖大分子(macromolecule oxidized dextran, oDex)处理的软凝胶(~150 Pa)中, 类器官的囊泡形成数量、配对盒 2 (paired box 2, *PAX2*) 基因表达及随后的内耳毛细胞分化均与人工基膜对照组相当(图4)。单细胞 RNA 测序显示, 软凝胶组富集了 ECM 组织和耳发育相关通路, 而人工基膜组则富集了氧化磷酸化和 WNT 信号通路。该研究首次实现在化学成分明确的水凝胶中培养功能性内耳毛细胞。

Buchmann 等^[65]利用人原代乳腺基底细胞在漂浮胶原 I 凝胶中培养出具有分支结构的乳腺类器官。通过活细胞追踪和粒子示踪发现, 分支的伸长并非连续进行, 而是由细胞集体的来回运动驱动的。每次向外的细胞运动都伴随着 ECM 粒子向分支尖端的位移, 而向内的细胞运动则伴随着粒子远离。这种周期性张力诱导了胶原纤维的塑性重排和局部致密化, 最终在分支周围形成一个稳定的胶原“笼”。该笼在分支侧面致密、在尖端疏松, 引导细胞只能向尖端方向迁移和伸长。使用 Rho 激酶抑制剂 Y-27632 抑制细胞收缩力, 或使用 E-钙黏着蛋白阻断抗体破坏细胞间连接, 均可抑制分支形成。这项工作充分展示了细胞-ECM 间力学反馈如何驱动宏观形态发生。

Prince 等^[66]开发了一种由醛基化纤维素纳米晶和明胶组成的纳米纤维水凝胶, 用于培养患者来源的乳腺肿瘤类器官。纳米纤维水凝胶具有与人工基膜相近的弹性模量(~44 Pa), 但其纤维结构和

孔隙率更接近体内肿瘤ECM。更重要的是, 纳米纤维水凝胶的批间变异系数远小于人工基膜 (11% vs 56%)。将3种不同分子亚型的乳腺肿瘤细胞分别包封于纳米纤维水凝胶和人工基膜中, 两者在类器官形态、增殖、基因表达谱 (Spearman 相关系数0.89) 和药物敏感性方面均高度相似。尤为关键的是, 在从患者来源异种移植瘤 (patient-derived tumor xenograft, PDX) 中建立类器官时, 纳米纤维水凝胶几乎完全抑制了小鼠宿主细胞的污染 (仅0.08%), 而人工基膜组则高达51.4%。这一优势使得纳米纤维水凝胶成为建立纯净PDX来源类器官的理想基质。

Duan等^[67]利用温敏型可逆纳米纤维水凝胶培养卵巢癌类器官。其由聚 (甘油单甲基丙烯酸酯)-b-聚 (甲基丙烯酸羟丙酯) 通过聚合诱导自组装形成, 在37℃下为凝胶, 在4℃下变为溶胶。这种热可逆性使得类器官可以通过简单降温而非酶解方式释放, 避免了酶处理对细胞表面抗原的破坏和活力的影响。培养的卵巢癌类器官在组织学、基因表达和体内致瘤能力方面均与人工基膜组相似, 且成功率达到68% (人工基膜75%)。该工作为类器官的温和释放和传代提供了新策略。

Nerger等^[34]研究表明, 快速松弛基质通过允许水凝胶-类器官界面的适度变形, 为肾单位片段的空间重排提供了力学自由度, 促进肾小管卷曲并逼近体内复杂构型。Sun等^[36]发现, 快速松弛水凝胶可驱动血管类器官完成从出芽到小动脉分化的完整成熟程序, 并在心肌梗死移植中验证了功能获益。二者均指向同一规律, 即在谱系特化完成后,

黏弹性通过动态耗散细胞牵引力、解除物理约束, 使细胞构建的复杂三维结构得以“释放”和“展开”, 从而实现从幼稚组织向功能化类器官的质变。提示应力松弛速率是调控类器官形态功能成熟的关键时序参数, 优化该参数有望普适性地提升各类器官的成熟度。

3.4 疾病的发生与发展

近年来, 有多名研究者通过模拟纤维化组织中的异常刚度形成病理性力学微环境, 成功构建了多种疾病类器官模型, 深化了对力学信号驱动疾病进程的理解。Ma等^[68]利用弹性模量分别为1 kPa、6~20 kPa及3 GPa的ECM培养含微血管、上皮和星状细胞的大鼠肝类器官, 发现高刚度诱导纤维化与上皮-间质转化, 并用于评估抗纤维化药物的差异性作用。Wu等^[69]开发了2.9~13.3 kPa范围内弹性模量可调的海藻酸钠-脱细胞基质水凝胶微流控芯片, 将患者来源胆管癌类器官与肺成纤维细胞共培养, 证实高刚度通过TGF-β信号促进MMP表达、化疗耐药及肺转移前微环境形成。Liu等^[70]采用动态共价交联水凝胶, 通过小分子竞争剂实现从0.8~6 kPa的时序性硬化, 培养人iPSCs源性肝类器官, 发现高刚度加剧油酸诱导的脂滴堆积、纤维化标志物及代谢紊乱, 机制涉及ROCK/YAP通路。Xiong等^[71]将结直肠癌类器官与肌成纤维细胞共培养于人工基膜中, 形成12倍弹性模量增加的纤维化微环境, 证明刚度通过激活YAP介导化疗耐药, 而序贯靶向基质与YAP可逆转耐药。这些研究表明, 工程化力学微环境能独立于生化因子重现疾病关键特征, 为机制解析、药物筛选及个性化治

Table 1 The effects of mechanical parameters on organoid formation
表1 代表性类器官构建过程中的力学调控参数和关键效应

器官	材料	力学调控参数	关键效应
肠道	聚丙烯酸 (polyacrylic acid, PAA)	基质刚度 (弹性模量0.2~15 kPa)	高刚度抑制隐窝折叠 ^[59]
	聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG)	基质刚度 (弹性模量500 Pa~1.3 kPa)	软化控制隐窝出芽时间和数量 ^[62]
		黏弹性 ($\tau_{1/2}$ ~2 s)	快速松弛促进隐窝形成 ^[33]
肾脏	明胶甲基丙烯酸酯基 (gelatin methacryloyl, GelMA)	基质刚度 (弹性模量12~20 kPa)	硬基质促进足细胞成熟 ^[29]
	脲基-4-吡啶酮 (2-ureido-4-pyrimidone, UPy)	基质刚度 (弹性模量~2 kPa) +配体密度	硬基质促进极性囊泡形成 ^[46, 72]
	海藻酸盐	黏弹性 ($\tau_{1/2}$: 9~数百s)	快速松弛促进肾单位卷曲分布 ^[34]
肝脏	PEG	基质刚度 (弹性模量0.3~1.3 kPa)	生理性基质刚度促进增殖 ^[58]
	明胶	基质刚度 (弹性模量~196 kPa)	生理性基质刚度支持胆管扩增 ^[61]
心脏	PEG	基质刚度 (弹性模量1.3~11.9 kPa)	软基质促进腔室形成和搏动 ^[28]
骨	GelMA/DNA	黏弹性 ($\tau_{1/2}$ <1 s)	快速松弛促进编织骨形成 ^[47]
血管	明胶	黏弹性 ($\tau_{1/2}$ ~11s)	快速松弛促进小动脉分化 ^[36]
胎盘	DNA交联	黏弹性 ($\tau_{1/2}$: <1 s~数小时)	快速松弛支持滋养层极性出芽 ^[45]
肿瘤	纤维素-明胶	拓扑结构+基质刚度 (弹性模量~44 Pa)	有效抑制宿主细胞污染 ^[66]

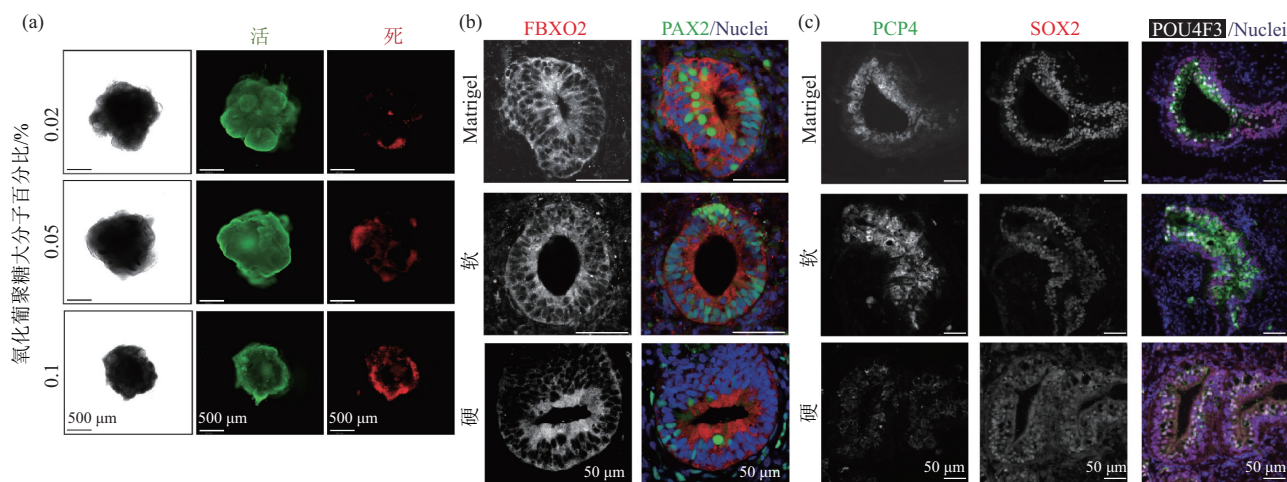


Fig. 4 The effect of macromolecular oxidized dextran (oDex) percentage in hydrogels on inner ear organoids growth

图4 水凝胶中氧化葡聚糖大分子 (macromolecule oxidized dextran, oDex) 百分比对内耳类器官生长的影响

(a) 第18天聚集体的代表性活/死染色图像；(b) 第43天，不同条件下表达F盒蛋白2 (F-box protein 2, FBXO2, 红色)、配对盒蛋白2 (paired box 2, PAX2, 绿色) 和细胞核 (nuclei, 蓝色) 的免疫荧光染色；(c) 不同条件下表达浦肯野细胞蛋白4 (Purkinje cell protein 4, PCP4, 绿色)、SRY盒转录因子2 (SRY-box transcription factor 2, SOX2, 红色) 和POU类4同源盒3转录因子 (POU class 4 homeobox 3, POU4F3, 白色) 的毛细胞承载囊泡的免疫荧光染色^[64] (Copyright 2024 Elsevier)。

疗提供了高仿生、可量化的创新平台。

综上所述，力学信号通过整合素感知、YAP/TAZ核转导，并与TGF- β 等生化通路交互作用，协同调控细胞命运。该转导机制逐级放大为细胞聚集、形态发生、谱系特化及纤维化、耐药等疾病特征等宏观事件，贯穿类器官形成全过程，是基质力学调控类器官发育的核心分子基础。

4 工程化力学微环境的构建策略

工程化力学微环境的构建策略主要依托力学性质可控水凝胶，通过调节聚合物浓度、交联密度、动态共价键及超分子相互作用，精确控制基质刚度和黏弹性等 (图5)。例如，PEG、聚丙烯酸 (polyacrylic acid, PAA)、GelMA等合成体系可独立调控力学参数，而海藻酸盐分子质量调节、脱细胞ECM等策略则赋予基质时间依赖的黏弹性响应。动态共价键或超分子相互作用可以实现刚度的时空可编程性，从而模拟生理及病理组织的力学演变^[73]。

4.1 天然材料的力学改性

Tang等^[74]采用“异质包封”改性策略构建了“海藻酸钙壳-人工基膜核”的非均质包封结构。首先将类器官前体包裹于2%人工基膜中形成软核心，再通过离子交联在核心外层沉积一层海藻酸钙水凝胶，厚度控制在30~40 μm 。以0.1% (质量体

积比) 的极低的浓度使其弹性模量与人工基膜相近 (<100 Pa)，但具有生物惰性和不可降解性。外层壳与内层核心之间无化学连接，仅通过物理接触实现力学传递。这种异质结构使外层提供的体积压缩力被限制在薄壳区域，而内层核心保留了人工基膜的生化信号和细胞介导的降解能力。壳层在培养约5 d后因内部生长膨胀而自然破裂，实现了力学刺激的“时间窗口”控制。该策略的核心创新在于将力学约束与生化支持在空间上分离，且无需引入外源触发剂即可实现自限性压缩。

4.2 合成材料的精确力学调控

Rijns等^[72]采用“超分子共组装”改性策略，基于UPy四重氢键模块构建超分子动态水凝胶，核心改性是实现了有效配体密度与基质刚度的正交调控。一方面，将非功能化的M-UPy与含有cRGD的UPy-cRGD按不同摩尔比共混，通过超分子共组装形成混合纤维。由于UPy-cRGD的摩尔占比决定了纤维中配体的空间密度，而总聚合物浓度保持不变，因此可在宏观刚度不变下独立改变有效配体浓度。另一方面，通过改变总UPy浓度或M-UPy与B-UPy的比例，独立调节水凝胶的弹性模量 (0.1~8 kPa) 和交联密度。所有组分均通过非共价氢键自组装，赋予水凝胶动态应力松弛特性 (半衰期~1 000 s)。该策略实现了配体密度、宏观刚度和动态特性的三参数解耦，为研究各参数独立或协同

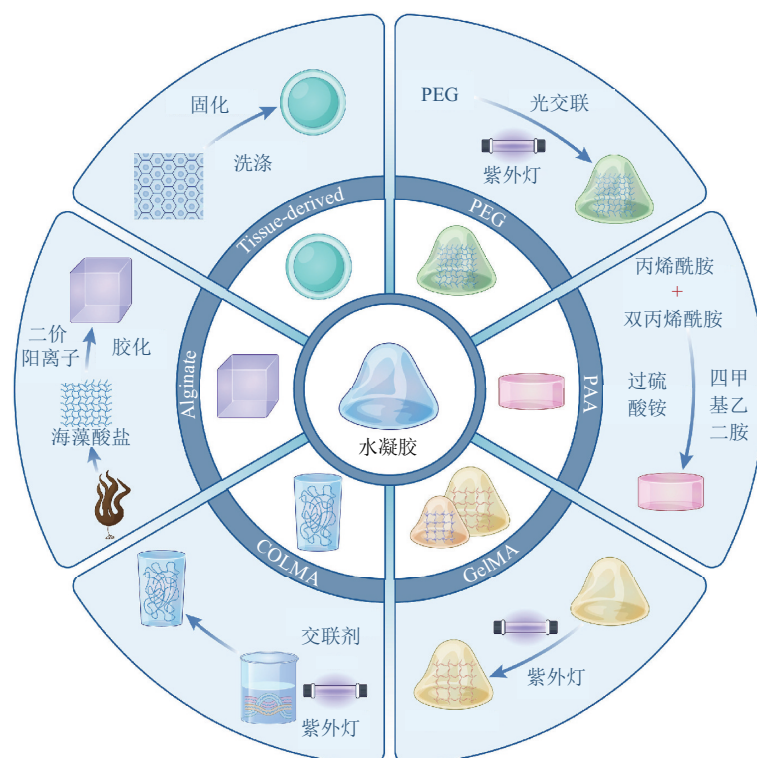


Fig. 5 The main methods for constructing the engineering mechanical microenvironment

图5 工程化力学微环境构建的主要方法

聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 在光引发剂存在下通过紫外辐射交联形成聚乙二醇水凝胶。丙烯酰胺和双丙烯酰胺在过硫酸铵和四甲基乙二胺存在下交联形成聚丙烯酸 (polyacrylic acid, PAA) 水凝胶。明胶经紫外辐射固化形成明胶甲基丙烯酰基 (gelatin methacryloyl, GelMA) 水凝胶。胶原在交联剂或紫外辐射存在下形成胶原甲基丙烯酰基 (collagen methacryloyl, COLMA) 水凝胶。海藻酸盐与二价阳离子结合形成海藻酸 (alginate) 水凝胶。使用洗涤剂去除组织中的细胞和抗原, 得到脱细胞ECM, 再固化形成组织来源的 (tissue-derived) 水凝胶^[73] (Copyright 2025 The Authors. Publishing services by Elsevier B.V. on behalf of KeAi Communications Co. Ltd.)。

的生物学效应提供了平台。

4.3 构建动态力学微环境

模拟疾病进展中ECM的动态硬化是近年来的前沿方向。Major等^[75]利用“物理共混+自发结构转变”改性策略, 通过物理共混将脂肪组织脱细胞ECM与丝素蛋白按不同比例混合, 形成复合材料。采用可见光 (400–450 nm) 交联系统, 使用光引发剂, 通过形成二酪氨酸键实现初步交联。核心改性原理在于利用丝素蛋白固有的自发性 β 折叠转变, 在无外源刺激条件下, 丝素分子链中的疏水区域通过氢键缓慢重组, 从无规卷曲向 β 折叠结构转变, 导致水凝胶在数周内持续硬化。通过调节脱细胞ECM与丝素的比例, 可以控制 β 折叠的形成程度和硬化幅度。该策略的关键优势是脱细胞ECM提供组织特异性的生化信号, 而丝素提供动态力学行为, 二者在共混体系中保持功能独立, 无需额外化学修饰或外部触发即可模拟疾病微环境中的渐进

性硬化。

因此, 工程化力学微环境主要依托力学性质可控水凝胶, 通过天然材料改性 (如异质包封实现空间分离)、合成材料精确调控 (如超分子共组装实现刚度、配体密度解耦) 及构建动态微环境 (如自发结构转变模拟渐进硬化) 等策略, 实现力学参数的精确编程与仿生模拟, 为类器官构建提供可控平台。

5 挑战与展望

尽管该领域取得了显著进展, 但仍面临若干挑战。首先, 多参数解耦仍是一大难题。许多天然来源的水凝胶 (如人工基膜) 同时包含生化信号和力学信号, 难以区分二者的贡献。即使在合成水凝胶中, 改变交联密度往往同时影响刚度、孔径和降解速率。将力学性能可控的水凝胶与自动化、高通量的类器官芯片技术相结合, 是未来的重要方向。活

体力学成像技术的发展将为揭示类器官内部应力分布提供可视化工具。目前对力学信号的评估多基于基因表达和形态学终点, 缺乏实时、空间分辨的力学传感技术。Lü等^[76]开发的基于纳米裂纹铂膜的软力传感膜, 已成功用于实时监测心脏类器官的收缩力, 但该技术尚未普及至其他类器官类型。开发可嵌入水凝胶的荧光张力探针或基于FRET的力学传感器, 将是重要的技术突破。虽然临床转化前景令人期待, 但从实验室到临床仍面临免疫排斥、规模化生产和监管审批诸多障碍。使用完全化学成分明确、无动物源的水凝胶将大大降低免疫原性和病原体污染风险, 是临床转化的首选策略。

综上所述, 生物材料的力学性质绝非简单的物理支撑, 而是与生化信号同等重要的类器官命运调控开关。从刚度梯度引导软骨细胞表型分区, 到黏弹性促进肠道类器官自发沉积层黏连蛋白, 从拓扑约束引导神经轴突定向生长, 到动态硬化模拟肿瘤微环境演变, 大量研究已经证明, 细胞能够感知并响应ECM的多种力学参数, 并通过整合素-细胞骨架-YAP/TAZ等信号轴将其转化为转录输出。工程化力学微环境的构建策略也从单一组分、静态体系, 发展到多组分、可编程、可视化的智能体系。要实现“设计高保真类器官培养平台”这一目标, 必须攻克以下核心科学问题与技术瓶颈。首先, 需系统解析力学参数与生化信号之间的协同/拮抗规则, 阐明细胞如何将多维度力学输入整合为特异性转录输出。其次, 发展可独立调节多力学参数且互不干扰的材料合成策略, 构建具有时空编程能力的智能水凝胶体系, 实现对力学微环境的动态模拟与精确干预。再次, 针对不同组织类型和疾病阶段, 建立力学参数与类器官表型之间的量化关系数据库, 明确各组织的最优力学窗口及动态演变轨迹。最后, 在上述研究基础上, 开发高通量、标准化的力学筛选平台, 加速从实验室到临床的转化验证, 推动高保真类器官模型在药物筛选、疾病建模和再生医学中的实际应用。

参 考 文 献

- [1] Clevers H. Modeling development and disease with organoids. *Cell*, 2016, **165**(7): 1586-1597
- [2] Hofer M, Lutolf M P. Engineering organoids. *Nat Rev Mater*, 2021, **6**(5): 402-420
- [3] Verstegen M M A, Coppes R P, Beghin A, *et al.* Clinical applications of human organoids. *Nat Med*, 2025, **31**(2): 409-421
- [4] Kozłowski M T, Crook C J, Ku H T. Towards organoid culture without matrigel. *Commun Biol*, 2021, **4**(1): 1387
- [5] Kim S, Min S, Choi Y S, *et al.* Tissue extracellular matrix hydrogels as alternatives to Matrigel for culturing gastrointestinal organoids. *Nat Commun*, 2022, **13**(1): 1692
- [6] Li X, Sheng S, Li G, *et al.* Research progress in hydrogels for cartilage organoids. *Adv Healthc Mater*, 2024, **13**(22): e2400431
- [7] Gjorevski N, Sachs N, Manfrin A, *et al.* Designer matrices for intestinal stem cell and organoid culture. *Nature*, 2016, **539**(7630): 560-564
- [8] Kim J W, Nam S A, Yi J, *et al.* Kidney decellularized extracellular matrix enhanced the vascularization and maturation of human kidney organoids. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, **9**(15): e2103526
- [9] Giobbe G G, Crowley C, Luni C, *et al.* Extracellular matrix hydrogel derived from decellularized tissues enables endodermal organoid culture. *Nat Commun*, 2019, **10**(1): 5658
- [10] LeSavage B L, Suhar R A, Broguiere N, *et al.* Next-generation cancer organoids. *Nat Mater*, 2022, **21**(2): 143-159
- [11] Vining K H, Mooney D J. Mechanical forces direct stem cell behaviour in development and regeneration. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, **18**(12): 728-742
- [12] Segel M, Neumann B, Hill M F E, *et al.* Niche stiffness underlies the ageing of central nervous system progenitor cells. *Nature*, 2019, **573**(7772): 130-134
- [13] Isomursu A, Park K Y, Hou J, *et al.* Directed cell migration towards softer environments. *Nat Mater*, 2022, **21**(9): 1081-1090
- [14] Xie W, Wei X, Kang H, *et al.* Static and dynamic: evolving biomaterial mechanical properties to control cellular mechanotransduction. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, **10**(9): e2204594
- [15] Shou Y, Teo X Y, Wu K Z, *et al.* Dynamic stimulations with bioengineered extracellular matrix-mimicking hydrogels for mechano cell reprogramming and therapy. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, **10**(21): e2300670
- [16] Saraswathibhatla A, Indana D, Chaudhuri O. Cell-extracellular matrix mechanotransduction in 3D. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, **24**(7): 495-516
- [17] Kanchanawong P, Calderwood D A. Organization, dynamics and mechanoregulation of integrin-mediated cell-ECM adhesions. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, **24**(2): 142-161
- [18] Moya I M, Halder G. Hippo-YAP/TAZ signalling in organ regeneration and regenerative medicine. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, **20**(4): 211-226
- [19] Gjorevski N, Nikolaev M, Brown T E, *et al.* Tissue geometry drives deterministic organoid patterning. *Science*, 2022, **375**(6576): eaaw9021
- [20] Zhong G, Su S, Li J, *et al.* Activation of Piezo1 promotes osteogenic differentiation of aortic valve interstitial cell through YAP-dependent glutaminolysis. *Sci Adv*, 2023, **9**(22): eadg0478
- [21] Barcelo J, Samain R, Sanz-Moreno V. Preclinical to clinical utility of ROCK inhibitors in cancer. *Trends Cancer*, 2023, **9**(3): 250-263
- [22] Zhang M, Zhang B. Extracellular matrix stiffness: mechanisms in tumor progression and therapeutic potential in cancer. *Exp Hematol Oncol*, 2025, **14**(1): 54

- [23] Li P, Liu Y, Liu S, *et al.* Hydrogels with reversible stiffness modulation: new materials for studying dynamic mechanical cues that regulate cell behavior. *Front Bioeng Biotechnol*, 2025, **13**: 1710978
- [24] Wang D, Brady T, Santhanam L, *et al.* The extracellular matrix mechanics in the vasculature. *Nat Cardiovasc Res*, 2023, **2**(8): 718-732
- [25] Discher D E, Janmey P, Wang Y L. Tissue cells feel and respond to the stiffness of their substrate. *Science*, 2005, **310**(5751): 1139-1143
- [26] Engler A J, Sen S, Sweeney H L, *et al.* Matrix elasticity directs stem cell lineage specification. *Cell*, 2006, **126**(4): 677-689
- [27] Paszek M J, Zahir N, Johnson K R, *et al.* Tensional homeostasis and the malignant phenotype. *Cancer Cell*, 2005, **8**(3): 241-254
- [28] Song Y, Seitz M, Kowalczewski A, *et al.* Mechanically and chemically defined PEG hydrogels improve reproducibility in human cardioid development. *Adv Healthc Mater*, 2025, **14**(16): 2403997
- [29] Clerkin S, Singh K, Davis J L, *et al.* Tuneable gelatin methacryloyl (GelMA) hydrogels for the directed specification of renal cell types for hiPSC-derived kidney organoid maturation. *Biomaterials*, 2025, **322**: 123349
- [30] Zhang X, Contessi Negrini N, Correia R, *et al.* Generating tooth organoids using defined bioorthogonally cross-linked hydrogels. *ACS Macro Lett*, 2024, **13**(12): 1620-1626
- [31] Chaudhuri O, Gu L, Klumpers D, *et al.* Hydrogels with tunable stress relaxation regulate stem cell fate and activity. *Nat Mater*, 2016, **15**(3): 326-334
- [32] Chaudhuri O, Cooper-White J, Janmey P A, *et al.* Effects of extracellular matrix viscoelasticity on cellular behaviour. *Nature*, 2020, **584**(7822): 535-546
- [33] Hushka E A, Blatchley M R, MacDougall L J, *et al.* Fully synthetic hydrogels promote robust crypt formation in intestinal organoids. *Adv Mater*, 2025, **37**(43): e09672
- [34] Nerger B A, Sinha S, Lee N N, *et al.* 3D hydrogel encapsulation regulates nephrogenesis in kidney organoids. *Adv Mater*, 2024, **36**(14): e2308325
- [35] Chen X, Liu C, McDaniel G, *et al.* Viscoelasticity of hyaluronic acid hydrogels regulates human pluripotent stem cell-derived spinal cord organoid patterning and vascularization. *Adv Healthc Mater*, 2024, **13**(32): e2402199
- [36] Sun D, Zhang K, Zheng F, *et al.* Matrix viscoelasticity controls differentiation of human blood vessel organoids into arterioles and promotes neovascularization in myocardial infarction. *Adv Mater*, 2025, **37**(5): 2410802
- [37] Gai T, Zhang H, Hu Y, *et al.* Sequential construction of vascularized and mineralized bone organoids using engineered ECM-DNA-CPO-based bionic matrix for efficient bone regeneration. *Bioact Mater*, 2025, **49**: 362-377
- [38] Wang M L, Xu N Y, Tang R Z, *et al.* A 3D-printed scaffold-based osteosarcoma model allows to investigate tumor phenotypes and pathogenesis in an *in vitro* bone-mimicking niche. *Mater Today Bio*, 2022, **15**: 100295
- [39] Wang M L, Chen X Y, Xu N Y, *et al.* *In vitro* osteosarcoma models based on 3D-printed composite scaffolds to reveal cellular responses, molecular mechanisms and predictive biomarkers. *ACS Mater Lett*, 2024, **6**(1): 240-249
- [40] Urciuolo A, Giobbe G G, Dong Y, *et al.* Hydrogel-in-hydrogel live bioprinting for guidance and control of organoids and organotypic cultures. *Nat Commun*, 2023, **14**: 3128
- [41] Yang Z, Wang B, Liu W, *et al.* *In situ* self-assembled organoid for osteochondral tissue regeneration with dual functional units. *Bioact Mater*, 2023, **27**: 200-215
- [42] Miao X, Kong K, Rong K, *et al.* Construction of biomimetic gradient-structured cartilage organoids and mechanistic study of their application for cartilage rejuvenation. *Bioact Mater*, 2026, **59**: 579-594
- [43] Yang X, Wang L, Chen X, *et al.* Digital light processing 3D bioprinting of collagen-based gradient osteochondral scaffold for cartilage-bone regeneration. *Int J Biol Macromol*, 2025, **331**: 148403
- [44] Wu Y, Jia Z, Sun K, *et al.* A multi-gradient organoid of articular cartilage with bionic matrix microenvironment. *Biomaterials*, 2025, **322**: 123393
- [45] Peng Y H, Hsiao S K, Gupta K, *et al.* Dynamic matrices with DNA-encoded viscoelasticity for cell and organoid culture. *Nat Nanotechnol*, 2023, **18**(12): 1463-1473
- [46] Rijns L, Wijnakker J A P M, Veenbrink V A, *et al.* Controlling intestinal organoid polarity using synthetic dynamic hydrogels decorated with laminin-derived IKVAV peptides. *Adv Healthc Mater*, 2026, **15**(8): e02079
- [47] Zhu M, Zhang H, Zhou Q, *et al.* Dynamic GelMA/DNA dual-network hydrogels promote woven bone organoid formation and enhance bone regeneration. *Adv Mater*, 2025, **37**(24): 2501254
- [48] Dupont S, Morsut L, Aragona M, *et al.* Role of YAP/TAZ in mechanotransduction. *Nature*, 2011, **474**(7350): 179-183
- [49] Panciera T, Azzolin L, Cordenonsi M, *et al.* Mechanobiology of YAP and TAZ in physiology and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2017, **18**(12): 758-770
- [50] Piccolo S, Panciera T, Contessotto P, *et al.* YAP/TAZ as master regulators in cancer: modulation, function and therapeutic approaches. *Nat Cancer*, 2023, **4**(1): 9-26
- [51] Luo P, Cheng Y, Yuwen L, *et al.* Hydrogel enhanced organoid multidirectional differentiation via Yap/Tead4 mechanotransduction for accelerated tissue regeneration. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2025, **17**(26): 37601-37616
- [52] van Sprang J F, Aarts J G M, Rutten M G T A, *et al.* Co-assembled supramolecular hydrogelators enhance glomerulogenesis in kidney organoids through cell-adhesive motifs. *Adv Funct Mater*, 2024, **34**(42): 2404786
- [53] Sun Z, Guo S S, Fässler R. Integrin-mediated mechanotransduction. *J Cell Biol*, 2016, **215**(4): 445-456
- [54] Cooper J, Giancotti F G. Integrin signaling in cancer: mechanotransduction, stemness, epithelial plasticity, and

- therapeutic resistance. *Cancer Cell*, 2019, **35**(3): 347-367
- [55] Wan J, Xu Y, Qi T, *et al.* AG73-GelMA/AlgMA hydrogels provide a stable microenvironment for the generation of pancreatic progenitor organoids. *J Nanobiotechnology*, 2025, **23**(1): 149
- [56] Vanhoeijen R, Okkelman I A, Rogier N, *et al.* Poly(2-alkyl-2-oxazoline) hydrogels as synthetic matrices for multicellular spheroid and intestinal organoid cultures. *Biomacromolecules*, 2025, **26**(3): 1860-1872
- [57] Melcher M L, Block I, Kropf K, *et al.* Interplay of the transcription factor MRTF-A and matrix stiffness controls mammary acinar structure and protrusion formation. *Cell Commun Signal*, 2022, **20**(1): 158
- [58] Sorrentino G, Rezakhani S, Yildiz E, *et al.* Mechano-modulatory synthetic niches for liver organoid derivation. *Nat Commun*, 2020, **11**(1): 3416
- [59] Pérez-González C, Ceada G, Greco F, *et al.* Mechanical compartmentalization of the intestinal organoid enables crypt folding and collective cell migration. *Nat Cell Biol*, 2021, **23**(7): 745-757
- [60] Manhas A, Liu Y, Noishiki C, *et al.* Multiscale profiling of tyrosine kinase inhibitor cardiotoxicity reveals mechanosensitive ion channel PIEZO1 as cardioprotective. *Sci Transl Med*, 2025, **17**(829): eadv9403
- [61] Carpentier N, Ye S, Delemarre M D, *et al.* Gelatin-based hybrid hydrogels as matrices for organoid culture. *Biomacromolecules*, 2024, **25**(2): 590-604
- [62] Hushka E A, Yavitt F M, Brown T E, *et al.* Relaxation of extracellular matrix forces directs crypt formation and architecture in intestinal organoids. *Adv Healthc Mater*, 2020, **9**(8): e1901214
- [63] Li Y E, Jodat Y A, Samanipour R, *et al.* Toward a neurospheroid niche model: optimizing embedded 3D bioprinting for fabrication of neurospheroid brain-like co-culture constructs. *Biofabrication*, 2020, **13**(1): 015014
- [64] Arkenberg M R, Jafarkhani M, Lin C C, *et al.* Chemically defined and dynamic click hydrogels support hair cell differentiation in human inner ear organoids. *Stem Cell Rep*, 2025, **20**(2): 102386
- [65] Buchmann B, Engelbrecht L K, Fernandez P, *et al.* Mechanical plasticity of collagen directs branch elongation in human mammary gland organoids. *Nat Commun*, 2021, **12**(1): 2759
- [66] Prince E, Cruickshank J, Ba-Alawi W, *et al.* Biomimetic hydrogel supports initiation and growth of patient-derived breast tumor organoids. *Nat Commun*, 2022, **13**: 1466
- [67] Duan Y, Jin Y, Jia Y, *et al.* Fully synthetic nanofibrillar hydrogel for the growth and enzyme-free release of patient-derived ovarian tumor organoids. *Biomaterials*, 2026, **326**: 123723
- [68] Ma L, Yin L, Zhu H, *et al.* Two-dimensional vascularized liver organoid on extracellular matrix with defined stiffness for modeling fibrotic and normal tissues. *J Tissue Eng*, 2024, **15**: 20417314241268344
- [69] Wu L, Wu G, Wu D, *et al.* Stiffness-tunable hydrogel microfluidic chip reveals the role of stiffness in cholangiocarcinoma invasion and pre-metastatic niche formation. *Adv Healthc Mater*, 2026, **15**(9): e03515
- [70] Liu Y, Gilchrist A E, Johansson P K, *et al.* Engineered hydrogels for organoid models of human nonalcoholic fatty liver disease. *Adv Sci*, 2025, **12**(22): e17332
- [71] Xiong D, Zheng Q, Chen W, *et al.* Targeting the YAP-mediated stromal signaling unlocks chemoresistance in a human organoid fibrosis model. *Biofabrication*, 2026, **18**(3): 035001
- [72] Rijns L, Hagelaars M J, van der Tol J J B, *et al.* The importance of effective ligand concentration to direct epithelial cell polarity in dynamic hydrogels. *Adv Mater*, 2024, **36**(43): e2300873
- [73] Zhang C, Shen Y, Huang M, *et al.* Dynamic hydrogel mechanics in organoid engineering: from matrix design to translational paradigms. *Bioact Mater*, 2026, **55**: 144-170
- [74] Tang X, Wang Z, Khutsishvili D, *et al.* Volumetric compression by heterogeneous scaffold embedding promotes cerebral organoid maturation and does not impede growth. *Cell Syst*, 2023, **14**(10): 872-882.e3
- [75] Major G, Ahn M, Cho W W, *et al.* Programming temporal stiffness cues within extracellular matrix hydrogels for modelling cancer niches. *Mater Today Bio*, 2024, **25**: 101004
- [76] Lü Q, Gong S, Lees J G, *et al.* A soft and ultrasensitive force sensing diaphragm for probing cardiac organoids instantaneously and wirelessly. *Nat Commun*, 2022, **13**(1): 7259

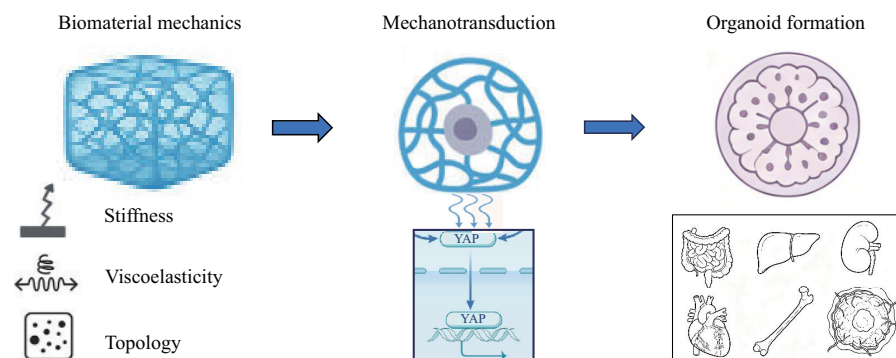
Organoid Formation Regulation Through Mechanical Properties of Biomaterials: From Microenvironment Sensing to Physiological and Pathological Remodeling*

TANG Rui-Zhi¹⁾, LIU Xi-Qiu^{2)**}

¹⁾Hubei Key Laboratory of Molecular Diagnosis, The Central Hospital of Wuhan, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430014, China;

²⁾School of Pharmacy, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

Graphical abstract



Abstract Organoid technology has become a highly promising *in vitro* model in biomedical research, but its traditional culture relies on animal-derived basement membrane matrices, which suffer from batch-to-batch variability, undefined biochemical composition, and poorly controllable mechanical properties. Recent studies have confirmed that matrix stiffness, viscoelasticity, topography, and temporal mechanical dynamics play regulatory roles equally as critical as biochemical signals in stem cell self-organization, lineage specification, and functional maturation of organoids. This review systematically summarizes the progress in understanding how extracellular matrix (ECM) mechanical properties regulate organoid formation. Focusing on the YAP/TAZ factors and the integrin receptors, which engage in crosstalk with biochemical signals to synergistically determine cell fate. We then elaborate how specific mechanical parameters, such as stiffness, viscoelasticity, and topography, influence each distinct stage of organoid development, from initial aggregation and compaction, through proliferative expansion, to lineage-committed differentiation and terminal functional maturation. Appropriate stiffness facilitates efficient aggregation and symmetry breaking, while excessive rigidity impairs proliferation and accelerates cellular senescence. In hepatic organoid expansion where only stiffness matching liver tissue

* This work was supported by grants from Wuhan Outstanding Young Talents Project and The National Natural Science Foundation of China (82372093).

** Corresponding author.

Tel: 86-27-83692735, E-mail: xiqiuliu@hust.edu.cn

Received: April 2, 2026 Accepted: July 15, 2026

(~6.2 kPa) supported robust growth. Viscoelastic stress relaxation promotes integrin clustering, enhances focal adhesion maturation, and stimulates endogenous ECM deposition, thereby supporting self-organized crypt-villus architecture and basement membrane assembly. Notably, dynamic softening of hydrogels enables optimal crypt budding, whereas rapid stress relaxation permits nephron segment coiling and drives vascular organoid maturation toward arteriole differentiation, highlighting stress relaxation as a key temporal parameter. Topographical cues provide contact guidance that directs polarized outgrowth, lumen formation, and neuronal orientation, all of which are essential for achieving organotypic architecture. The embedded 3D printing of complex neural networks enables precise control over branching geometries, facilitating studies of morphogenesis under spatial constraints. The engineered mechanical microenvironments have been successfully applied to recapitulate disease phenotypes: stiff matrices induce fibrosis and epithelial-mesenchymal transition in liver organoids, promote chemoresistance in cholangiocarcinoma. Furthermore, we summarize engineering strategies for both natural and synthetic hydrogels aimed at creating mechanically defined culture platforms. Natural biomaterial modifications achieve spatial separation of mechanical constraints from biochemical support, enabling self-limited compressive stimulation within a defined time window. Synthetic polymers allow independent tuning of stiffness, ligand density, and viscoelasticity through adjustable crosslinking and dynamic non-covalent interactions, thus providing orthogonal control over multiple mechanical parameters. Dynamic microenvironments that mimic progressive stiffening as observed in development, tumor evolution, or fibrosis can be constructed using composites that undergo spontaneous structural transitions. In the future, critical challenges include deciphering the synergistic rules governing mechanical-biochemical interplay, developing spatiotemporally programmable hydrogels that enable on-demand modulation of local mechanics, establishing comprehensive databases of tissue-specific mechanical parameter windows, and advancing standardized high-throughput screening platforms to accelerate preclinical validation and clinical translation. Moreover, integrating real-time mechanical sensors and non-invasive imaging techniques would allow dynamic monitoring of intracellular forces and tissue-level stress during culture. Ultimately, this review aims to provide a theoretical foundation for deepening our understanding of mechano-biological coupling mechanisms and for rationally designing high-fidelity, physiologically relevant organoid culture platforms that fully harness the regulatory power of mechanical cues.

Key words biomaterials, extracellular matrix, organoids, mechanotransduction

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0170

CSTR: 32369.14.pibb.20260170