

# Fibroblasten hersker lokalt, men

Cellerne i kroppen har en langt mere omfattende evne til at føle deres omgivelser end tidligere antaget. Artiklen beskriver det teoretiske grundlag for cellernes respons på fysioterapi

AF FYSIOTERAPEUTERNE TORBEN LUND, EXAM. SCIENT,  
HENNING LANGBERG, CAND. SCIENT. PH.D.  
ILLUSTRATIONER TORBEN LUND

Denne artikel er en forlængelse af artiklen "Mekanisk påvirkning af cellen" (nr. 22 2006). Her beskrev vi, hvordan tre filamenttyper med hver deres specialiserede egenskaber udgjorde cytoskelettet, et fysisk ophæng, i cellens indre, som bedst beskrives ud fra tensegrity-princippet.

Desuden introducerede vi, hvordan cellen reagerer på mekaniske påvirkninger, som specifikke manuelle teknikker eller fysisk træning som f.eks. løb, spring og styrketræning. Via den ekstra-cellulære matrix overføres kræfterne til integriner i cellemembranen, der igen fører til kemiske reaktioner i cellekernen (mekanotransduktion). I det følgende vil det teoretiske grundlag for en forståelse af, hvordan cellerne responderer på f.eks. massage, mobilisering, udspænding og styrketræning, blive gennemgået.

## MILLIARDER ÅRS EVOLUTION

De første primitive celleformer på jorden menes at være dannet for mere end 3,4 milliarder år siden. Kerneholdige celler, som vi kender dem i kroppen i dag, f.eks. fibroblasten kan spores to milliarder år tilbage (1). Disse celler er således en væsentlig del af den tidlige evolution, en evolution, der har givet

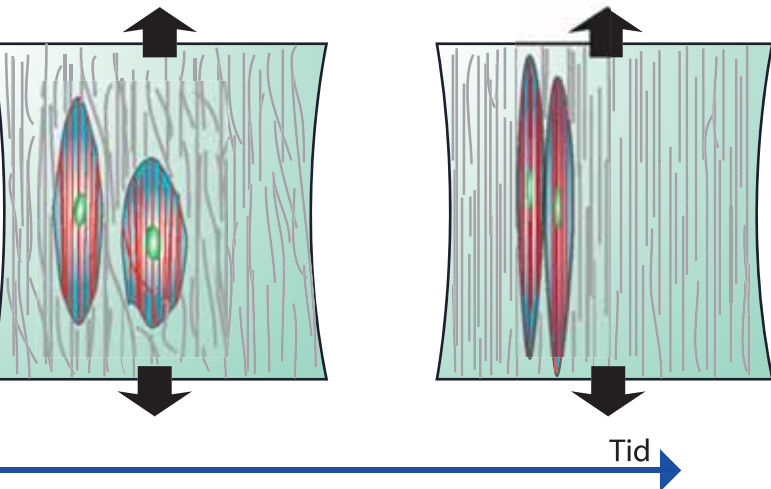
den humane krop evnen til at tilpasse sig ændringer i belastning på kort (over uger) og lang sigt (gennem livet og gennem generationer).

Fysioterapeuter har traditionelt været fascinerede af kroppens tilpasning på det makroskopiske plan og biomekanisk viden er blevet en af fysioterapeuters spidskompetencer. På det makroskopiske plan bidrager nye forskningsresultater i f.eks. knæets og skulderens biomekanik til stadig bedre behandlingstiltag og optimering af fysisk træning.

Cellebiologi er derimod ikke et område, der har været levnet megen opmærksomhed af behandlere generelt, heller ikke af fysioterapeuter. Der er langt fra daglig praksis til teorier om kroppens mindste bestanddele. Men der er megen betydningsfuld viden at hente. En søgning i forskningsdatabasen PubMed på søgeordet "Cell" afslører således, at der er publiceret mere end 3,3 millioner artikler om celler. Alene antallet af kemiske reaktioner, som finder sted i cellens cytoplasma, anslås at være over 10.000. En komplet forståelse af cellens funktion og opbygning er derfor en åbenlys umulighed. Næppe én af disse kemiske processer er overflødige, og de er et udtryk for cellens kompleksitet og naturens suveræne evne til biologisk tilpasning. Forskning inden for cellebiologi har tidligere været

## indgang

■ En revurdering af cellens fysiske egenskaber og evne til sansning skaber forståelse for, hvordan forskellige fysioterapeutiske handlinger påvirker cellerne og vævet.



Figur 1: Skematisk forløb af bindevæv med fibroblaster og kollagene fibre. Ved en uniaksial belastning vil såvel fibroblastens cytoskelet som de kollagene fibre ensrettes. Fibroblasterne opnår kontakt med hinanden og en mere langstrakt form samtidig med, at der sker en polarisering.

Lund 2007

# tænker globalt

svær at overføre til praktisk fysioterapi, bl.a. på grund af manglende fokus på cellens fysiske strukturer. Dette rådes der bod på gennem udviklingen af nye og bedre visualiseringsteknikker.

Vi har tidligere beskrevet de kontraktile aktin-filamenter i cellens cytoplasma (23), men for nylig er der også påvist aktin-filamenter inde i selve fibroblastens kerne tæt på DNA'et, som dermed kan påvirke spændingen og organiseringen af kernens strukturer (2). Jo mere vi lærer om cellernes, vævets og kroppens totale reaktion på behandling og træning over tid, des større logisk sammenhæng kan vi se mellem den terapeutiske intervention og behandlingsresultatet.

## VÆVSTILPASNING MENS DU BEHANDLER

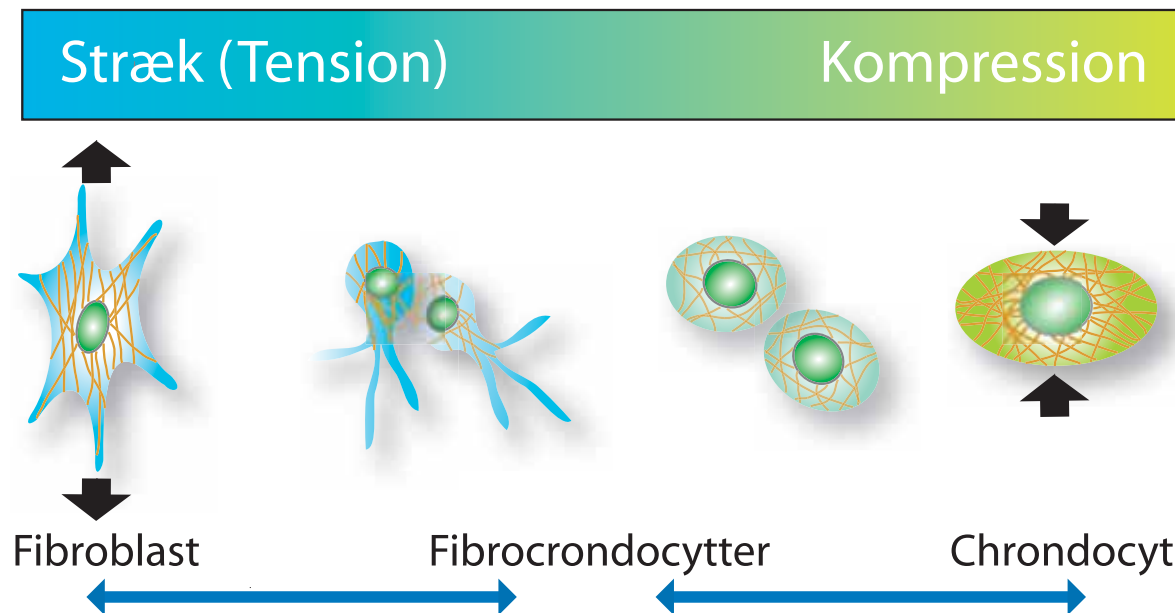
Bindevæv forbindes ofte med ligamenter, sener, ledkapsler og fascier (3), men findes også i musklerne og i vores underhud. Desuden er nerver, blodkar, vener, indre organer indlejrede i et tyndt lag bindevæv. Det er derfor svært at forstille sig en fysioterapeutisk behandling, som ikke i en eller anden grad påvirker bindevævet. Kendetegnende for alt bindevæv er en stor tilpasningsevne til ændrede biomekaniske krav, men samtidig er der også risiko for beskadigelse og dysfunktion. Det videnskabelige fokus på bindevævet

har været på ligamenters og seners mekaniske egenskaber i forbindelse med fysisk aktivitet og skader, mens fascier, aponeuroser, og det subkutane bindevæv ikke har været levnet megen opmærksomhed.

Forskellene i egenskaber ved de forskellige typer bindevæv ligger overvejende på det makroskopiske plan og ikke på det cellulære niveau. De celler, der producerer bindevævet (fibroblasterne), ligner som udgangspunkt hinanden, uanset i hvilket væv de findes, om end der er påvist en anatomisk relateret forskel i fibroblasters gener (4).

Celler er biologisk aktive, og deres strukturer er ofte en afspejling eller en reaktion på deres fysiske omgivelser. Hvert sekund døgnet rundt påvirkes celler af fysiske ændringer i strukturerne omkring dem. Dette er måske den største forskel mellem traditionel mekanisk tænkning og biologiske materialers egenskaber. Som eksempel på cellens utrolige dynamik kan nævnes, at mikrotubuli filamenterne (en del af cytoskelettet) gennemgår en konstant nedbrydning og opbygning så hyppigt, at deres levetid er begrænset til få minutter (5). En ►

*"All levels of organization are equally important and we have to know something about all of them if we want to approach life" (Szent-Györgyi 1974)*



Lund 2007

Figur 2. Forholdet mellem komprimerende kræfter og kræfter, der trækker i vævet, er afgørende for differentieringen mellem celletyper (fibroblast, fibrochondrocyt, eller en chondrocyt). Således kan en fibroblast skifte karakter og tilpasse sig det fysiske miljø, som omgiver den. Forskelle i cellerne er således udelukkende et resultat af det omgivende miljø som f.eks. i trykket på menisken.

- ▶ ekstrapolation af disse data til den praktiske verden vil betyde, at dele af cellernes fysiske skelet lader sig nedbryde og opbygge flere gange under en almindelig fysioterapeutisk behandling eller træningspas. Langt hen ad vejen er fibroblasten ansvarlig for denne tilpasning af vævet.

#### STYRER DE KOLLAGENE FIBRE

Fibroblasterne stammer fra udifferentierede stamceller i fosterstadiet, også kaldet mesenkymale celler. De beskrives ofte som isolerede, afladede eller tenformede celler med slanke udløbere. Ved differentiering kan de mesenkymale celler transformeres til osteblast, chondrocytter, fedtcelle og endelig til glat muskelcelle. I senævæv benævnes fibroblasterne ofte tendocytter eller fibroblaster (3;6).

Fibroblasten er interessant, fordi den er nøglekomponent i alle former for bindevæv. Den udsættes for mekaniske kræfter under dagligdags aktiviteter, idræt samt ved patologiske tilstande og terapeutisk behandling.

Ligamenter og sener er organiseret fibrøst bindevæv. De består ofte af parallelle kollagene fibre med langtrukne fibroblaster, alignet langs fibrene i længderetningen (7), men ved skader i vævet viser det sig, at cellerne mister deres specifikke orientering. Resultatet

er, at den kollagene matrix også mister orienteringen, og dette medfører nedsatte mekaniske egenskaber i det beskadigede væv (figur 1) (8).

Alignment af celler i cellekulturer, der udsættes for stress, er verificeret et utal af gange (7), men forskerne debatterer, hvor meget af cellers alignment, der er en passiv proces, og hvor meget som er en aktiv cellulær respons på kræfterne (9;10).

Fibroblastens tilpasningsevne til mekaniske kræfter ses suverænt i knæets menisk. Histologiske fund viser, at en menisk indeholder en unik kombination af både fibroblaster og chondrocytter. I meniskens centrale del findes runde chondrocyt-lignende celler med en relativ stor cellekerne (som chondrocytter), og de producerer primært kollagen type 1. De benævnes fibrochondrocytter (11;12) og er et mellemstadium mellem en chondrocyt og en fibroblast. Denne celletype findes, fordi de fysiske kræfter i denne del af menisken består af et ligeligt forhold mellem kræfter, som komprimerer (stimulerer chondrocytten), og kræfter, som trækker i vævet (stimulerer fibroblasten). Således udsættes senævets og ligamenternes fibroblaster oftest for stræk (13;14) til forskel fra fibroblaster i bruskvævet (chondrocytterne), som i højere grad stimuleres gennem kompression (3) (figur 2).

## EN BLÆKSPRUTTE SOM ALDRIG SOVER

Det er hovedsagelig fibroblaster, som syntetiserer (producerer) den ekstracellulære matrix i form af kollagen, elastin og forstadiet til protoglykaner (store sukkerproteinmolekyler) (15). Desuden organiserer og opretholder fibroblasten bindevævet under opvækst og ved skader, træning og fibrøse lidelser.

In-vivo ligger fibroblasten indlejret i den ekstracellulære matrix (ECM) og udsættes således for træk, kompression og forskydning under fysisk aktivitet, hvilket i forskellig grad påvirker fibroblastens cellulære respons. Herved "frisættes" signalmolekyler og transkriptionsfaktorer (faktorer, der påvirker aflæsning af DNA), som igen påvirker dannelsen af de enkelte ECM-bestanddele. Transduktionen af et lokal mekanisk stimuli til et kemisk signal foregår imidlertid ad adskillige veje (16;17). Denne kobling mellem mekaniske kræfter og cellulære respons benævnes mekanotransduktion (se side 8). Meget tyder på, at størstedelen af denne transduktion foregår i cellens periferi om end kræfterne og de biokemiske signaler forplanter sig i hele cellen (18). I cellemembranen findes blandt andet ionkanaler som først tillader transport af diverse ioner, når membranen udsættes for et fysisk stræk, deraf navnet strækfølsomme ionkanaler (18-20). Disse kanaler formodes at have speciel betydning for fibroblastens evne til at føle de mekaniske egenskaber af ECM (21).

Fibroblaster har også evnen til at føle geometrien i cellemembranen ved at registrere kurvaturen (konkav og konveks) af membranen. Ved en bøjning i den konkave retning frigives et enzym (Rac), mens en bøjning i modsatte retning konveks åbner for en ionkanal, så en iontransport over membranen kan foregå (18). En række intracellulære proteiner har vist sig at kunne ændre på deres kobling og deres enzymaktivitet eller fritlægge bindingssteder afhængig af deres struktur (hvorvidt de er rullet sammen som et garnnøgle eller strakt ud) (18;20) (figur 3). Desuden kan cytoskeletets mikrotubuli komprimeres eller strækkes, og dette ændrer det kemiske potentiale. Endnu et eksempel på, hvor omfattende transduktionsvejene er i den levende celle.

Adhæsionen (sammenkædning) mellem fibroblaster og matrixen omfatter adhæsionsmolekyler i cellemembranen, kaldet integriner. De har vist sig at være de første elementer i kaskaderne af signaler, som opfanger eksterne kræfter, og de har en nøgelfunktion gennem at registrere cellefacon, spænding i cytoskeletet og andre typer af cellerespons på mekaniske stimuli og vice versa (9;16;22).

Fokale adhæsioner er komplekse samlinger af mole-

kyler og omfatter blandt andet integriner. Fibronektin er bindeledet mellem de kollagene fibre og integrinerne. Disse lange proteinkæder har vist sig at kunne ændre deres kobling, samt ændre på enzymudskillelsen afhængig af, om proteinet er rullet sammen eller rullet ud (18;20).

Mekanotransduktion foregår også intracellulært, primært gennem det cytoskelet, som vi tidligere har beskrevet (23), idet membranen, der omslutter kernen, indeholder ionkanaler på lige fod med celle membranen.

Træk, kompression og forskydning er de tre basal former for mekanisk belastning som fibroblasten udsættes for under træning og fysioterapeutisk behandling. Det er essentielt at forstå, at så forskellige behandlingstyper som mobilisering, massage og forskellige former for el-terapi (ultralyd og shock wave) fungerer gennem sådanne mekaniske påvirkninger af fibroblasten.

## KOMMUNIKERER MED NABOCELLERNE

Fibroblasten er mekanisk bundet til den ekstracellulære matrix, og har derved mulighed for at "føle" vævspåvirkninger og spiller derfor en kritisk rolle i mediering af et cellulært respons på en lang række stimuli.

Når fibroblasten skal beskrives, bør dens nærmiljø, hvori den indgår, derfor også medtages. Fibroblastens evne til at opfatte de lokale mekaniske kræfter hænger sammen med dens evne til at påvirke det lokale miljø. Med det store antal celler, der arbejder sammen, kan disse lokale forandringer i cellen føre til store forandringer i vævet.

Mekaniske signaler fra matrixen giver feedback til fibroblasten i en velkontrolleret proces. Hele vævsmeknikken afhænger således ikke kun af den enkelte celledens egenskaber og molekylerne i matrixen, men også af den komplekse organisering og interaktion som foregår mellem grupper af celler og omkringliggende matrix (24).

Fibroblastens fysiske forbindelse med matrixen bør ikke undervurderes, men fibroblasten har desuden kontakt med nabocellerne. Der er god evidens for, at fibroblaster ikke er isolerede celler, men nærmere er bundet sammen i et netværk gennem hele kroppen (25). Adskillige studier har vist, at celler i vægtbærende bindevæv er arrangeret i rækker med dendritagtige udløbere (som nerver), som strækker sig fra celler i en række til celle i en anden (26).

Der findes flere typer celle-celle forbindelser, hvoraf gap junctions er den hyppigste i bindevæv. Gap junctions er ionkanaler, som muliggør overførsel af kalcium mellem celler, hvilket medfører, at et mekanisk signal ►

# Mekanotransduktion i fysioterapi

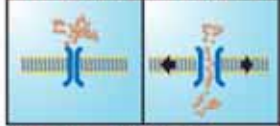
Behandling og træning

Mekanisk påvirkning af cellerne  
Forlængelse    Forskydning    Komprimering

Myocyter    **Fibroblaster**    Endotelceller  
Chondocytter    Osteoblaster

## Molekylære mekanismer

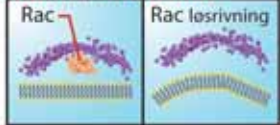
Strækfølsomme ionkanaler



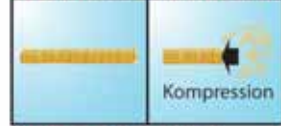
Protein udfoldning



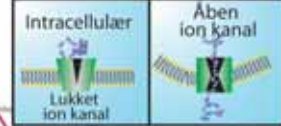
Konkave kurvatur



Mikrotubuli kompression/stræk



Konveks kurvatur



## Mediatorer

**Cytoskelet**

Mikrofilamenter  
Mikrotubuli  
Intermediære filamenter

**Celle-ECM sammenbinding**

Integriner  
Fokale adhæsjoner

**Ekstra cellulær matrix (ECM)**

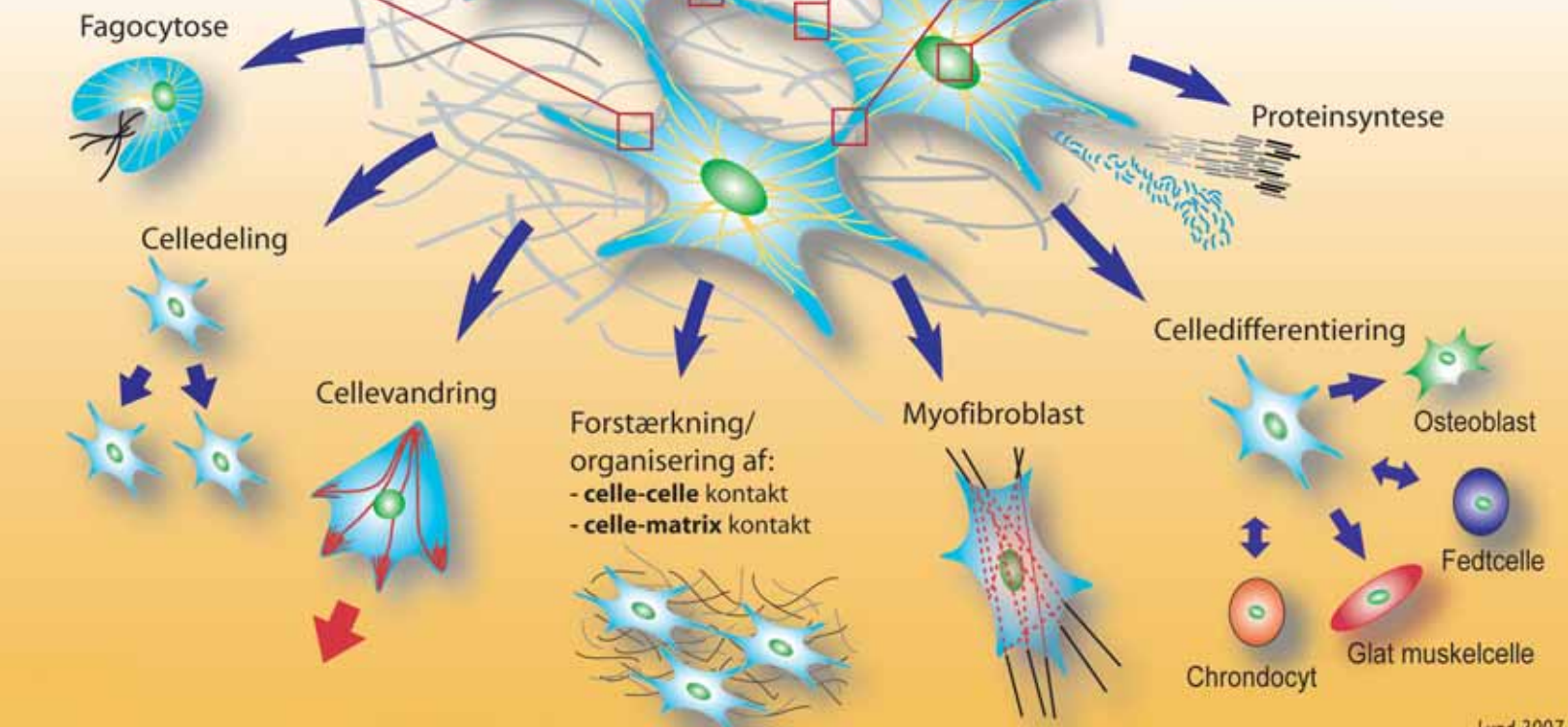
Fibronectin (sammenbinder integriner med ECM)  
Kollagen  
Proteoglycaner (makromolekyler)

**Celle-celle sammenbinding**

Cadheriner (kalcium afhængige adhæsjonsprotein)  
Gap Junction (kanal forbindelse)  
Desmosomer ("punktsvejsning" med intermediære filamenter)

**Cellekerne**

Ion kanaler  
Aktin-filamenter



- ▶ spredes til nabocellerne. Disse intracellulære calciumbølger forplanter sig gennem disse kanaler og kan registreres over 10-20 celler fra stimulus stedet (27).

Studier i cellekulturer har vist, at mekanisk stimulering af fibroblaster fra ligamenter øger denne intercellulære kommunikation (28).

### FIBROBLASTEN – NU I 3D

Tidligere foregik forskningen i fibroblasten i 2-dimensionelle (2D) substrater, hvor fibroblasten var fikseret til underlaget, og det har givet en række begrænsninger og ført til forkerte konklusioner. Nye teknikker gør det nu muligt at studere fibroblastens egenskaber i mere in-vivo-lignende 3D-miljøer, hvor fibroblasten er omgivet af den ekstracellulære matrix som kollagen og fibrin, og hvor fibroblasten kan udsættes for stræk (tension), kompression eller forskydning (shear stress) i flere retninger samtidig. I sådanne studier, udviser fibroblasten en mere kompleks respons og markant anderledes geometri end på 2D overflader (24;29;30) Fibroblaster i ligamenter har ikke som tidligere antaget en ens og tenformet morfologi og ligger ikke på lange rækker i et lineært mønster, men udviser i stedet et kompleks 3-dimensionel mønster, hvor cellerne er flettet og snoet ind i hinanden. Dette arrangement er langt mere omfattende og kompleks end tidligere beskrevet (29).

I 3D systemerne er det desuden muligt at studere såvel cellevandring som 3D remodulering af matrixen. Dette giver et mere realistisk billede af fibroblastens dynamiske funktion i den humane krop.

### HOMEOSTASE I VÆVET

Mekanisk belastning spiller en afgørende rolle i bevarelsen af vævets homeostase (ligevægt). Bindevævet i kroppen fortjener speciel opmærksomhed, fordi det konstant udsættes for mekanisk belastning og som et resultat responderer med ændringer af dets struktur og funktion. Disse forandringer tilvejebringes overvejende af bindevævets fibroblaster. Disse celler konverterer mekanisk belastning via mekanotransduktion til en lang række biologiske processer, herunder ekspresion af talrige gener inklusiv de gener, der ansvarlig for tilpasningen af ECM.

Mekanotransduktion sker fordi belastning forplanter sig i kroppen til knogler, muskler, sener, fascier via den ekstra cellulære matrix, integriner og celle-celle forbindelser til cytoskelettet og endelig cellekernen.

På jorden udsættes vævet konstant for tyngdekraften. De fleste individuelle celler i kroppen inklusiv fibroblasten er for små til at registrere tyngdekraften,

medmindre cellen indeholder tunge organeller, som i det indre øre. Cellen føler således tyngdekraft gennem koblingen til den omkringliggende ekstracellulære matrix og om end tyngdekraften som sådan er meget lille, forstærkes den under bevægelse, og det kan i knogler, ledbånd og sener resultere i store samlede komprimerende eller forlængende kræfter (2-10 gange kropsvægten i akillesenen under løb eller hop). Denne mekaniske belastning er en forudsætning for at opretholde homeostase i vævet. Fibroblasten føler altså de påvirkninger (deformationer), som den ekstracellulære matrix udsættes for under mekanisk stress og oversætter disse informationer til et adaptivt respons for eksempel øget kollagenproduktion og ensretning af fibrillerne. Cellulær mekanotransduktion kan ikke forstås isoleret eller defineres fuldstændig ud fra mekanofølsomme molekyler. Cellens sansning af mekaniske kræfter afhænger af den arkitektoniske kontekst, som cellen lever i. Det cellulære respons vil blive styret af, hvordan mekaniske kræfter er distribueret i organet og i det væv, der omgiver det, samt af den eksisterende spænding som findes i ECM, cellen, cytoskelettet og membranen. Vores evne til at føle mekaniske kræfter på celleniveau er derfor en direkte manifestation af, hvordan vores kroppe er konstruerede.

### UDFORDRINGEN I FREMTIDEN

I denne artikel har fokus været på mekanotransduktion i forbindelse med raskt væv. En lang række lidelser ikke mindst i bevægeapparatet som for eksempel osteoporose, reumatoid artrit, artrose og Dupuytrens kontraktur skyldes imidlertid en unormal celle- og vævsstruktur (32) og kræver en revurdering af den humane patofysiologi (32).

Udfordringen i fremtidens forskning bliver at forstå, hvordan fibroblasten målretter sit adaptive "respons" ud fra de mange mekanotransduktionssignaler. Mekanotransduktion foregår ikke isoleret, men nærmere ud fra et integreret netværk af forskellige signalveje som både inkluderer molekulære mekanismer, mediatorer, cytokiner og vækstfaktorer, og dermed skabes en endnu større forståelse for, hvordan forskellige fysioterapeutiske behandlinger påvirker cellerne og vævet.

En omfattende litteraturliste til artiklen kan downloades fra [fysio.dk](http://fysio.dk) ->artikelbilag ■

*"The cells and growth factors necessary to promote tissue regeneration are already present in the tissue; only the correct physical signals are missing, and these can be provided as a form of "mechanotherapy" (Ingber 2006)(31)*

## **Referenceliste til ”Fibroblasten hersker lokalt, men tænker globalt” Fysioterapeuten nr. 9, 2007**

Forfattere Torben Lund og Henning Langberg

Kontakt: lund@fysiolab.dk langberg@fysiolab.dk

- (1) Foltmann B. Det ufattelige liv, tanker om biologi og erkendelse. 1 ed. Gyldendal; 2000.
- (2) Storch KN, Taatjes DJ, Bouffard NA, Locknar S, Bishop NM, Langevin HM. Alpha smooth muscle actin distribution in cytoplasm and nuclear invaginations of connective tissue fibroblasts. *Histochem Cell Biol* 2007 Feb 20.
- (3) Benjamin M, Ralphs JR. The cell and developmental biology of tendons and ligaments. *Int Rev Cytol* 2000;196:85-130.
- (4) Rinn JL, Bondre C, Gladstone HB, Brown PO, Chang HY. Anatomic demarcation by positional variation in fibroblast gene expression programs. *PLoS Genet* 2006 Jul;2(7):e119.
- (5) Mitchison T, Kirschner M. Dynamic instability of microtubule growth. *Nature* 1984 Nov 15;312(5991):237-42.
- (6) Wang JH. Mechanobiology of tendon. *J Biomech* 2006;39(9):1563-82.
- (7) Wang JH, Jia F, Gilbert TW, Woo SL. Cell orientation determines the alignment of cell-produced collagenous matrix. *J Biomech* 2003 Jan;36(1):97-102.
- (8) Weiss JA, Woo SL, Ohland KJ, Horibe S, Newton PO. Evaluation of a new injury model to study medial collateral ligament healing: primary repair versus nonoperative treatment. *J Orthop Res* 1991 Jul;9(4):516-28.
- (9) Pedersen JA, Swartz MA. Mechanobiology in the third dimension. *Ann Biomed Eng* 2005 Nov;33(11):1469-90.
- (10) Wang JH, Yang G, Li Z, Shen W. Fibroblast responses to cyclic mechanical stretching depend on cell orientation to the stretching direction. *J Biomech* 2004 Apr;37(4):573-6.
- (11) Aufderheide AC, Athanasiou KA. Mechanical stimulation toward tissue engineering of the knee meniscus. *Ann Biomed Eng* 2004 Aug;32(8):1161-74.
- (12) Lin Z, Willers C, Xu J, Zheng MH. The chondrocyte: biology and clinical application. *Tissue Eng* 2006 Jul;12(7):1971-84.
- (13) Langevin HM, Bouffard NA, Badger GJ, Iatridis JC, Howe AK. Dynamic fibroblast cytoskeletal response to subcutaneous tissue stretch ex vivo and in vivo. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005 Mar;288(3):C747-C756.
- (14) Wang JH, Thampatty BP, Lin JS, Im HJ. Mechanoregulation of gene expression in fibroblasts. *Gene* 2007 Jan 31.

- (15) Culav EM, Clark CH, Merrilees MJ. Connective tissues: matrix composition and its relevance to physical therapy. *Phys Ther* 1999 Mar;79(3):308-19.
- (16) Chen CS, Mrksich M, Huang S, Whitesides GM, Ingber DE. Geometric control of cell life and death. *Science* 1997 May 30;276(5317):1425-8.
- (17) Huang H, Kamm RD, Lee RT. Cell mechanics and mechanotransduction: pathways, probes, and physiology. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004 Jul;287(1):C1-11.
- (18) Vogel V, Sheetz M. Local force and geometry sensing regulate cell functions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006 Apr;7(4):265-75.
- (19) Orr AW, Helmke BP, Blackman BR, Schwartz MA. Mechanisms of mechanotransduction. *Dev Cell* 2006 Jan;10(1):11-20.
- (20) Ingber DE. Cellular mechanotransduction: putting all the pieces together again. *FASEB J* 2006 May;20(7):811-27.
- (21) Sarasa-Renedo A, Chiquet M. Mechanical signals regulating extracellular matrix gene expression in fibroblasts. *Scand J Med Sci Sports* 2005 Aug;15(4):223-30.
- (22) Chiquet M, Renedo AS, Huber F, Fluck M. How do fibroblasts translate mechanical signals into changes in extracellular matrix production? *Matrix Biol* 2003 Mar;22(1):73-80.
- (23) Lund T, Langberg H. Mekanisk påvirkning af cellen. *Fysioterapeuten* 2006;22:4-8.
- (24) Grinnell F. Fibroblast biology in three-dimensional collagen matrices. *Trends Cell Biol* 2003 May;13(5):264-9.
- (25) Langevin HM, Cornbrooks CJ, Taatjes DJ. Fibroblasts form a body-wide cellular network. *Histochem Cell Biol* 2004 Jul;122(1):7-15.
- (26) Grinnell F, Ho CH, Tamariz E, Lee DJ, Skuta G. Dendritic fibroblasts in three-dimensional collagen matrices. *Mol Biol Cell* 2003 Feb;14(2):384-95.
- (27) Ko KS, McCulloch CA. Intercellular mechanotransduction: cellular circuits that coordinate tissue responses to mechanical loading. *Biochem Biophys Res Commun* 2001 Aug 3;285(5):1077-83.
- (28) Jones BF, Wall ME, Carroll RL, Washburn S, Banes AJ. Ligament cells stretch-adapted on a microgrooved substrate increase intercellular communication in response to a mechanical stimulus. *J Biomech* 2005 Aug;38(8):1653-64.
- (29) Chi SS, Rattner JB, Sciore P, Boorman R, Lo IK. Gap junctions of the medial collateral ligament: structure, distribution, associations and function. *J Anat* 2005 Aug;207(2):145-54.
- (30) Jiang H, Grinnell F. Cell-matrix entanglement and mechanical anchorage of fibroblasts in three-dimensional collagen matrices. *Mol Biol Cell* 2005 Nov;16(11):5070-6.



- (31) Ingber DE, Mow VC, Butler D, Niklason L, Huard J, Mao J, et al. Tissue engineering and developmental biology: going biomimetic. *Tissue Eng* 2006 Dec;12(12):3265-83.
- (32) Ingber DE. Mechanobiology and diseases of mechanotransduction. *Ann Med* 2003;35(8):564-77.