

# 细胞生物力学\*

黄耀熊<sup>†</sup>

(暨南大学生物医学工程研究所 广州 510632)

**摘要** 文章评述了组成细胞的各种材料与亚结构的力学特性,细胞及其分子所产生的力和细胞对力作用的响应,介绍了描述细胞形态结构与力学行为的本构方程和研究细胞力学的有关实验技术.内容不仅包括有关细胞生物力学各种主要及最新的研究成果,而且还包括作者对细胞力学的有关实验与理论研究结果,还有许多可供从事生命科学研究人员研究参考的有关细胞生物力学详实而又系统的资料和数据.

**关键词** 生物力学,细胞,分子

## Cell biomechanics

HUANG Yao-Xiong<sup>†</sup>

(Institute of Biomedical Engineering, Ji Nan University, Guang Zhou 510632, China)

**Abstract** A review is given for the mechanical properties of the component materials and substructures of biological cells, the forces produced by cells and their molecules, and the response of the cells to an external force. The constitutive relations between the structure and mechanical behavior of cells, and the experimental techniques for cell biomechanics research are described. This article not only reviews the progress and main trends in cell biomechanics research but also includes the data and information needed for such research.

**Key words** biomechanics, cell, molecule

一切生物组织都是由细胞组成的,细胞的形态结构及功能,细胞的生长、发育、成熟、增殖、衰老、死亡以至癌变,细胞的分化及其调控机理,都与细胞的力学特性有关.细胞在实现其功能时,必须使用有关基因信息,合成、选择、存储和输运各种生物分子,转换各种形式的能量,转导各种信号,在响应外界环境的作用同时调整或保持其内部结构,所有这些行为都涉及力学过程.因此,了解和研究细胞生物力学对当前进入到细胞与分子水平的生命科学来说具有十分重要的作用.可以说,进入到细胞力学层次的研究,才可真正为生命体各基本层次建立本构关系及力学模型奠定基础.

细胞与分子生物学是当前生命科学发展的前沿,细胞生物力学(包括其分子的生物力学)因为对于揭示细胞及其分子结构与功能的本构关系,揭示细胞间的相互作用及其对细胞行为与功能的影响与调控规律,以及对之进行建模作定量描述等方面起着重要作用,在近年来进入了一蓬勃旺盛的发展新

时期.它所发挥的影响不仅体现在对细胞生命过程与生理功能的定量分析上,而且还体现在对细胞与组织工程的研究与实践中,以及如何调控细胞的生长与行为等多个方面.其研究工作已与细胞与分子生物化学、生物信息学等相融合,并成为细胞与分子生物学的研究前沿.因此,当前不但从事细胞生物力学的科学工作者迫切需要进一步了解和深化有关细胞生物力学的知识,进一步发展有关理论与实验技术,而且所有从事生命科学的人员都需要掌握有关这方面的信息和技术,来帮助与促进本身的研究工作.本文的目的让读者在了解当前细胞生物力学研究进展的同时,掌握有关对细胞生物力学研究的方法与技术,并建立对它作进一步研究或进行各种其他有关细胞研究的实验与理论基础.

\* 国家自然科学基金(批准号:30227001,60377043)、广东省科技重点攻关项目基金资助项目

2004-07-13 收到初稿,2004-11-30 修回

<sup>†</sup> Email: 1yxhuang@jnu.edu.cn

# 1 细胞的力学结构及其组成材料的力学特性

## 1.1 细胞的力学结构

无论是动物还是植物细胞,都是通过一厚度仅4—5nm的细胞膜与外界隔离.细胞膜为一类脂双层膜,由带双链的类脂和蛋白组成.细胞膜很薄,故非常柔顺,可随意变成各种形状,相当于二维流质.故细胞膜主要对细胞起屏障作用,同时又提供有关物质进出细胞的通道,而不能提供支撑细胞的力学作用.为细胞提供力学支撑作用的是细胞骨架(对于植物细胞,则还有细胞壁).细胞骨架由各种尺寸与刚度不同的细丝网所组成,系缚于细胞膜上并在一些细胞中可让细胞液渗透.细胞骨架根据其力学特性分成几个独立的网架.如在图1所示的上皮细胞中,细长的肌动蛋白细丝与细胞膜相联,稍粗一点的中丝则与细胞的各接合附着位点相连,而较为刚性的微管从微管构成中心径向伸展.细胞骨架的这些组成部分,类似于一建筑的框架(如图2所示的蛙神经细胞中交接的丝网结构),为细胞提供机械强度和力学支撑作用.同时又类似于一城市的道路,为细胞内物质的传输提供通道.

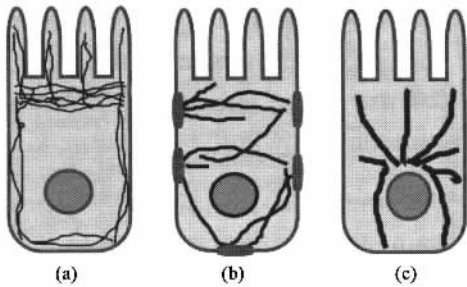


图1 上皮细胞的细胞骨架组成 (a)肌动蛋白细丝; (b)中丝 (c)微管

## 1.2 生物纤丝的力学特性

由于细胞的机械强度和力学支撑作用主要由各种纤丝组成的网络框架提供,所以生物纤丝的力学特性对于细胞的力学特性是十分重要的.细胞的各种生物纤丝或链在物理上可看成为一带有均匀密度和截面积的柔软柱体.直径大多在8—25nm间,如图3所示.其单位长度质量可从链烷的~100Da/nm到微管的160000Da/nm.

描述生物纤丝力学特性的主要参数为相关长度(persistence length),它与纤丝的抗弯刚度系数 $\kappa_f$ 的关系为 $\zeta_p = \kappa_f / k_B T$  ( $k_B$ 为玻尔兹曼常数).对细胞内

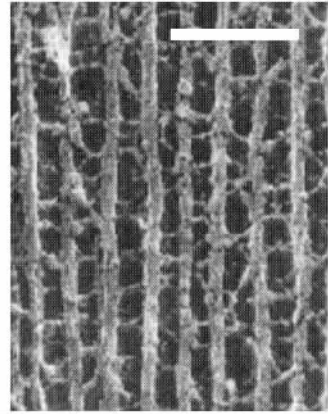


图2 蛙神经细胞中相互交接的丝网结构(垂直的神经丝直径为11nm,交接丝直径为4—6nm,图中的比例尺为0.1 $\mu$ m)

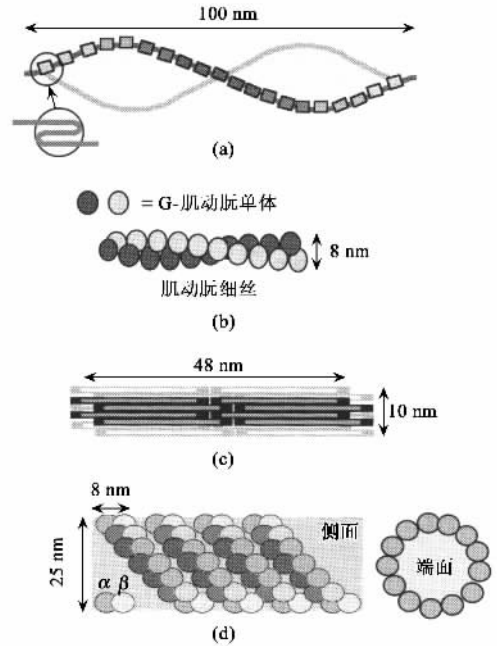


图3 生物纤丝的结构 (a)在一根细丝中交接的两条红细胞膜内蛋白链 (b)G-肌动蛋白单体形成的肌动蛋白细丝 (c)一根由8条原丝状体组成的中空的中丝; (d)一个带13条原丝状体的微管,其基本单元为直径约8nm的 $\alpha$ 和 $\beta$ 微管蛋白

各种聚合物与生物纤丝相关长度的有关测定表明,其值从链烷的0.5nm直到微管的数毫米间大范围变化.纤丝的抗弯刚度可表达为 $\kappa_f = YI$ ,这里 $Y$ 为材料的杨氏模量, $I$ 是惯性矩.实验表明,可将纤丝假定为一内径为 $R_i$ ,外径为 $R$ 的中空管,则有 $I = \pi (R^4 - R_i^4) / 4$ ,这意味着相关长度为

$$\zeta_p = \pi Y (R^4 - R_i^4) / 4 k_B T. \quad (1)$$

因此,由于 $\zeta_p$ 与纤丝截面半径的4次方成正比,故

微管与链烷直径间数倍的差别可使两者的相关长度有较大的差别. 表 1 给出了一些生物学上较为重要的纤丝与聚合物的相关长度以及其单位长度质量. 若将细胞内各种纤丝看作为均匀柱体, 则其杨氏模量在  $(0.5-1.5) \times 10^9 \text{ J/m}^3$  范围内, 这约比常用的“硬”材料如木材、钢铁等的值低两个数量级, 但可与塑料的相比.

表 1 一些重要的生物多聚物的单位长度质量  $\lambda_p$  和相关长度  $\zeta_p$

多聚物	构型	$\lambda_p$ (Da/nm)	$\zeta_p$ /nm
长链烷	线状多聚物	~110	~0.5
红细胞膜内蛋白	双股细丝	4500	10—20
DNA	双螺旋	1900	53 ± 2
F-肌动蛋白	细丝	16000	10—20 × 10 <sup>3</sup>
中丝	32 股细丝	~35000	- -
烟草镶嵌病毒		~140000	~1 × 10 <sup>6</sup>
微管	13 条原丝	160000	1—6 × 10 <sup>6</sup>

### 1.3 细胞质膜的力学特性

如前所述, 细胞的结构组件除生物细丝外, 另一大类便是由类脂双层膜组成的细胞质膜. 假定细胞质膜为一各向同性的刚性面板时, 其抗压缩或拉伸的力学特性可由下式表达:

$$K_A = \frac{d_p K_V}{4/9 + K_V/\mu} \quad (2)$$

式中  $K_A$  和  $K_V$  分别是膜的面积与体积压缩弹性模量,  $\mu$  是切向弹性模量,  $d_p$  是膜的厚度. 对于大多数材料来说,  $K_V \sim 3\mu$ . (2) 式表明,  $K_A$  随膜的厚度而线性增加. 膜在压缩时, 其组成成分脂分子的形状和空间位置都发生变化, 所以  $K_A$  和  $K_V$  与类脂分子间的位错排斥作用能(我们将在下面详细介绍)以及膜界面的表面张力  $\gamma$  两者间的平衡有关. 通常对于单层膜  $K_A = 2\gamma$ , 对于双层膜  $K_A = 4\gamma$ .

膜在受到张力时, 还可能发生弯曲形变, 故还应考虑其抗弯的力学特性. 这一特性的分子根源也来自弯曲时使类脂分子改变其结构与位置所需的能量. 在膜弯曲时, 其弯曲弹性模量  $\kappa_b$  与  $K_A$  有如下关系:

$$\kappa_b = \frac{K_A d_{bl}^2}{\alpha} \quad (3)$$

这里的  $\alpha$  是数值为 12、24 或 48 的常数, 取决于将膜看成是均匀平板还是两片可相互滑动的叶片.  $d_{bl}$  为类脂双层膜的厚度. 膜的弹性模量与膜的分子组成有关, 不同类型的细胞膜及类脂双层膜的  $K_A$  和  $\kappa_b$

实验测量值在室温下分别为  $0.15-0.23(\text{ J/m}^3)$  及  $0.44-0.46(\times 10^{-19} \text{ J})$  左右.  $K_V$  的值对于像 diPPC (双软脂酰基卵磷脂) 一类的磷脂在生理温度条件下为  $2-3 \times 10^9 \text{ J/m}^3$ , 这与常见液体如水 ( $1.9 \times 10^9 \text{ J/m}^3$ ) 及乙醇 ( $1.1 \times 10^9 \text{ J/m}^3$ ) 在  $0^\circ\text{C}$  和大气压强下的值相当. 在研究细胞膜力学特性时,  $\kappa_b$  是非常重要的特性参量.

### 1.4 细胞其他组件——蛋白与 DNA 分子的力学特性

细胞内还有各种蛋白和 DNA 分子, 它们在力的作用下也会发生形变, 而且其形变会影响它们的功能, 从而影响细胞的功能. 所涉及的形变有功能团的运动(如转动)和变形、功能团的铺展、以及如  $\alpha$  螺旋、 $\beta$  板层等亚结构的变性. 所以在这里我们也简单介绍涉及蛋白和 DNA 分子形变有关的力和能. 蛋白和 DNA 分子的形变主要由熵弹性所控制. 对于大多数蛋白和 DNA 来说, 适用于描述其结构的模型为一螺旋形链(wormlike chain, 简称 WLC)模型. 根据 Marko 与 Siggia(1995) 的推导, 对于 WLC 模型的蛋白和 DNA 分子, 其力与拉伸间的关系可用下式表达:

$$\frac{\zeta_p f}{\kappa_B T} = \frac{(1 - x/L_c)^{-2} - 1}{4} + \frac{x}{L_c} \quad (4)$$

式中  $f$  为作用力. 由于在活细胞内蛋白和 DNA 分子都处于溶液中, 所以力  $f$  可来源于直接的分子间接触、热激发或流体的力.  $x$  则为相对于平衡位置的拉伸位移. 根据(4)式, 当拉伸位移  $x$  很小时, 蛋白和 DNA 分子就像一线性弹簧, 但如  $x$  变大, 就会呈现非线性行为. 且从(4)式可知, 对于一单  $\lambda$ -噬菌体的 DNA 分子, 其  $\zeta_p$  为 53.4nm, 而轮廓长度  $L_c$  为 32.8nm, 故 2—3 pN(皮牛顿)的力便可使之拉长到其轮廓长度的 90%. 但(4)式也预示, 要使  $x$  接近于  $L_c$  的力为无穷大. 表 2 给出了涉及蛋白和 DNA 分子形变的有关尺度大小、力和结合能.

表 2 与蛋白和 DNA 分子形变有关的尺度、力和结合能

尺度 (nm)	力 (pN)	结合能 (pN · nm)
$\alpha$ -螺旋 (~1.7)	扭曲 DNA(0.1)	范德瓦尔斯吸引作用 (~0.7)
$\beta$ -板层 (~0.2)	拉伸 DNA(5.0)	氢键 (~7.0)
功能团 (~2-10)	马达分子 (~5-15)	离子键 (~21)
整个蛋白 (~5-200)	功能团铺展 (~100)	共价键 (~630)

到此为止, 我们可以对细胞组成材料的力学特性有一比较清晰明确的了解. 作为细胞结构的各基

本组件如膜(其厚度)与各种生物纤丝(其线径)在尺度上均在几 nm 到 25nm 之间,而刚度则比传统的硬材料低上百倍,如此小的尺度和较低的刚度,使之毫无疑问都可归类为软材料.软性的材料对于细胞是适合与必要的,因为只有这样才能使细胞在热平衡过程中获得足够的能量,以使其膜与纤丝振颤波动而发生适度的形变.这不仅对于细胞每时每刻功能的实施是必要的,对于细胞的生长、分裂也都是必须的.

## 2 与细胞有关的力及细胞与环境的相互作用

事实表明,细胞在其生命过程中会因环境条件而随时主动改变其形状,或进行蠕动,并在其内部进行化学物质和细胞亚单元的输运.这些行为,都必须由有关动力学机制来驱动.与此同时,细胞与细胞间、细胞与周边环境间也都存在各种各样的相互作用.下面介绍各种细胞内所产生的力以及细胞与外界的相互作用.

### 2.1 细胞内产生的力

#### 2.1.1 由生物纤丝的生长与收缩产生的力

最简单的细胞动力学机制是作为细胞骨架纤丝的肌动蛋白和微管蛋白的生长与收缩.这些丝体的生长会对细胞膜产生一内压,从而引起细胞的移动.或者用来产生一作用于细菌侵入体(如李斯特菌壁)的外部压力.组成纤丝的单体的形状是非对称的,在聚合成细丝的过程中,细丝的组成单元腺苷三磷酸(ATP)单体一旦被细丝捕获,就会被水解为二磷酸盐(ADP).因而,细丝两个端点的生长情况是不同的,具有较快增长速度的一端称为正端(plus end),增长得较慢的一端称为负端(minus end).在大多数情况下,伸向细胞膜边缘处的是细丝的正端.由肌动蛋白和微管蛋白所构成的细丝的长度均以一同浓度相关的速率而变化.在正常的细胞条件下,肌动蛋白细丝以  $10^{-2}$ — $1\mu\text{m/s}$  的速率增长,而微管则以  $0.3\mu\text{m/s}$  的速率增长,以  $0.4$ — $0.6\mu\text{m/s}$  的速率收缩.这些丝体的增长率可通过纤丝内单体数目  $n$  随时间的变化率来反映.纤丝内单体数目的变化率最简单的表达式为

$$\frac{dn}{dt} = k_{\text{on}}[M] - k_{\text{off}}, \quad (5)$$

式中  $[M]$  为自由单体的浓度,  $k_{\text{on}}$  是纤丝捕获单体的速率常数,而  $k_{\text{off}}$  是单体从纤丝上释出的速率常数.由于纤丝处于动态平衡中,故如果  $[M]$  低于临界浓

度  $[M]_c = k_{\text{off}}/k_{\text{on}}$  时,从(5)式可知,  $dn/dt$  为负,便会出现纤丝上单体数目减少的情况.对于肌动蛋白和微管来说,随条件的不同,  $k_{\text{on}}$  通常在  $5$ — $10(\mu\text{m/s})^{-1}$  之间,而  $k_{\text{off}}$  的值对于肌动蛋白在  $1$ — $10\text{s}^{-1}$  之间,对于微管则可大至  $\sim 800\text{s}^{-1}$ .这两个速率均可用单体的扩散来解释.根据简化的反应模型,假如一单体游离到距纤丝端点为  $R$  的范围内,单体就会被纤丝捕获.因此,可定义  $k_{\text{on}} \sim 4\pi DR$ ,这里  $D$  就是单体在溶液内的扩散系数.

总括起来说,细胞骨架的纤丝有两个有趣的动力学特性.如果在其两端的  $[M]$  大小不同,肌动蛋白细丝就可能在一端伸长而同时在另一端缩减,且伸长率与缩减率不同使细丝变长或变短.另一种情况也是事实上的情况是,在单一浓度的溶液内,两个速率相等,因此使纤丝保持固定的长度.对于微管来说,由于微管蛋白二聚体可直接从丝体上解离,使丝体迅速解体,故处于一动力学不稳定状态中.各种纤丝增长或收缩的速率约在  $10^{-2}$ — $1(\mu\text{m/s})$  之间.

生物纤丝的生长影响细胞的形状与运动,如图 4(a)所示,大多数动物细胞的中心体都能提供一成核区或微管构成中心,上百条微管从该中心沿径向向外伸长.这些纤丝持续地生长和收缩,其快速生长的正端向细胞外周延伸,从而对细胞质膜形成一综合压强,并由此而推动成核区向细胞中心移动.在细胞分裂期间,中心体被复制,从而提供两个微管生长中心和成核区.一些微管从一中心体伸向另一区,与从另一中心体伸展过来的微管在中界面相遇,形成两中心体的桥联作用.另外的微管则附着在位于两中心体间的细胞染色体上.形成桥联的分子迫使两中心区分离,借助所附着的微管拖动其他染色单体与其一起移动.

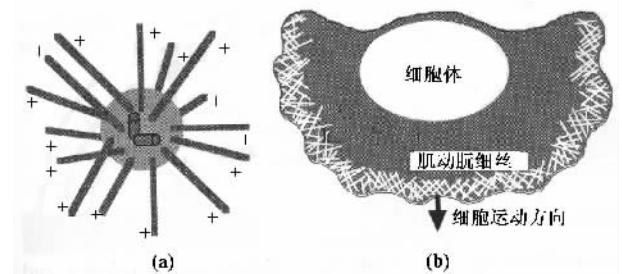


图 4 (a)从中心核区放射状伸出的长微管 (b)高密度肌动蛋白细丝在一细胞移动前缘几微米区内富集

纤丝的生长对细胞的运动起作用.比如成纤维细胞等在一基底材料上移动时,是通过在基底上铺

展一片状结构(片状足)而附着在其上的. 另一些细胞则通过其产生的伪足在基底表面移动. 对以荧光标记的细丝的观察表明, 这些细胞伸长移动的前缘 2—3 $\mu\text{m}$  处富含高密度的肌动蛋白, 且在细胞边界上有细丝生长. 肌动蛋白细丝会以相当于细胞移动的速度 0.1 $\mu\text{m}/\text{s}$  向后移动, 因而相对于基底材料, 细丝的位置可基本没动. 新结合进来的肌动蛋白以 0.1 $\mu\text{m}$  的速度在 20—30s 内被带进细胞片状足内的细丝上. 根据 Skalak 与 Zhu(1990 年)的推导, 伪足所产生的驱动力可在一定程度上由下式解释:

$$P = P_e - \eta \frac{n}{l} \Delta\mu, \quad (6)$$

式中  $n$  是伪足尖端处肌动蛋白的表面数密度,  $l$  是细丝中一个肌动蛋白原粒的长度,  $\Delta\mu$  是一个肌动蛋白单体因聚合而释放的化学能,  $\eta$  则是化学能向机械能转化的有效因子. (6) 式揭示了伪足获得的驱动力来源于细胞内细丝产生过程中的生化反应能, 以及其静水压强  $P_e$ .

### 2.1.2 分子马达产生的力

具有动力并能在一细胞纤丝上线性走动或蠕动的蛋白称为直线马达蛋白(linear motor protein), 与肌动蛋白有关的主要马达蛋白为肌浆球蛋白 - I (Myosin - I) 及肌浆球蛋白 - II (Myosin - II). 这些马达蛋白都有一个或两个线度为 5—10nm 的球形头, 并带有一长尾使之可附着于其他的马达蛋白或微囊或细胞器上, 如图 5 所示. 肌浆球蛋白 - I 只有一质量为 ~80kDa 的球形头, 带有与肌动蛋白结合的位点, 以及一质量为 ~50kDa 的尾, 使之总质量约为 150kDa 左右. 肌浆球蛋白 - II 是一带有两个与肌动蛋白结合位点的二聚体, 其头部质量为 ~150kDa, 而尾部质量为 ~110kDa. 两种肌浆球蛋白与肌动蛋白形成力学复合体, 最常见于肌肉细胞内. 在脊椎肌肉中, 约上百个肌浆球蛋白 - II 集束成一长度达微米级的双极性束, 与肌动蛋白纤丝形成高度合作的结构.

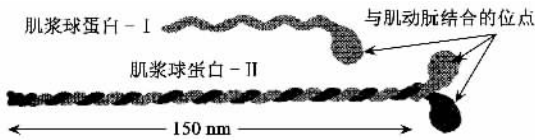


图 5 马达蛋白: 肌浆球蛋白 - I 及肌浆球蛋白 - II 的结构

肌浆球蛋白通常以速率  $10^{-2}$ —1 $\mu\text{m}/\text{s}$  沿着肌动蛋白细丝走向其正端, 引起肌肉收缩. 在微管中则有两种不同的马达蛋白, kinesin 蛋白通常沿微管走

向其正端(也有少数情况是走向负端), 而纤毛蛋白则走向其负端. 它们的移动速度可高达 1—4 $\mu\text{m}/\text{s}$ . 马达蛋白的能量来自 ATP, 其运动机制是, 在纤丝捕获、水解或释放 ATP 及其反应产物 ADP 过程中, 马达蛋白的头部发生形态取向变化, 每一步都使头部在纤丝上有一约 5nm 的位移. 这样的位移随 ATP 的捕获、水解或释放而以每秒一次的周期重复, 使之像在丝体上走动, 如图 6 所示.

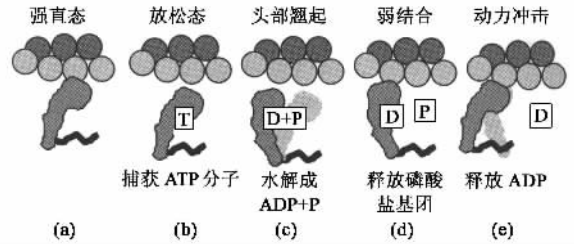


图 6 根据 X 射线散射实验导出的肌浆球蛋白在肌动蛋白细丝上走动的原理图 (a)肌浆球蛋白的头部在肌动蛋白细丝强直态上紧密结合 (b)细丝在捕获一 ATP 后放松 (c)在水解 ATP 期间使肌浆球蛋白头部翘起沿肌动蛋白细丝移动 (d)随着释放一磷酸盐基团, 肌浆球蛋白头部在细丝新的部位上弱结合 (e)由释放 ADP 所启动的动力冲击下, 再次发生形态变化. 图中的 T, D 及 P 分别为 ATP, ADP 和磷酸盐

经用激光光镊等手段测得的马达蛋白所产生的力约为 8pN(也有实验测得是 3—4pN)左右, 这与它们在“走”过步长为 5—8nm 的每一步时水解一 ATP 分子所释放的化学能  $20k_B T$  相对应. 因为如假定该化学能有 50% 转化为机械能的话, 则正好  $50\% \times 20k_B T / 5\text{nm} = 8\text{pN}$ . 至于微管的马达蛋白, 各个研究小组使用不同手段测得的力为 2—6 pN 间. 由于这些马达蛋白移动的速度快一些, 所以假定其每步长为 8nm, 同样若也是仅有 50% 化学能转化为机械能的话, 则  $20k_B T$  所对应产生的力为 5pN, 与实验相符.

另一种分子马达为转动型马达, 主要出现在一些细菌及单细胞生物体中, 如鞭毛菌. 其鞭毛的标准长度为 10 $\mu\text{m}$ , 这约为该细菌主体的几倍长(见图 7). 这种细菌会在其分子马达驱动下绕其轴转动时产生力矩和推进力. 这些分子马达由几个基于蛋白的组件构成, 其中包括封闭细胞膜的套管, 一个附着在细胞处的圆形定子, 以及一个直径为 15nm、附着在鞭毛处的转子. 如图 7 所示, 鞭毛在转动时形成一螺旋运动, 使之像一螺旋桨推进器, 从液体获得的反冲力分解为一沿轴向的推力与一绕轴的力矩. 鞭毛的转动为反时针方向, 为了与之平衡, 细胞本身应作

反方向(亦即顺时针方向)较慢速的转动(因粘滞力的缘故,其转速约为 10Hz).鞭毛的旋转速度为每秒 100 转(即 100Hz)这与一汽车马达的转速相似.大量实验测定表明,各种细胞鞭毛转动所产生的力矩在  $2-6 \times 10^{-18} \text{ N} \cdot \text{m}$  间.而且,其力矩会随转速增大而单调降低到零(对应于转速为几百 Hz 时).此外,细胞鞭毛的力矩可产生几个皮牛顿的前向推进力,使得细菌以高达每秒数十微米的速度向前运动.与机械马达相似,分子马达也会因负荷过大而死机.

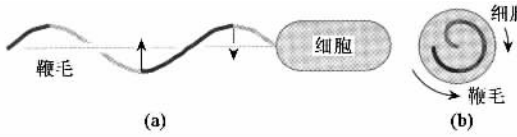


图 7 一转动分子马达 (a)鞭毛螺旋形绕一细菌的对称轴转动 (b)沿轴向看细胞,鞭毛的转动为反时针方向,以提供推进力,而细胞则相应作缓慢的顺时针方向转动与之平衡

使分子转动马达产生推进力的机制目前仍未完全清楚,已知鞭毛并非如直线马达分子那样因水解 ATP 而直接得到驱动力,有一些研究认为,它是因质子越过跨膜势梯度(电势与 pH 梯度)或离子流而产生的.

但对于较简单的转动型分子马达,如 ATP 的  $F_1$  部分(即  $F_1 - \text{ATPase}$ )的  $\gamma$  亚单元也是一种转动分子马达,已证明其转动的驱动力也来自 ATP 的水解.十分有趣的是,这些因 ATP 水解获得驱动力而作直线或旋转运动的过程是一可逆过程.即是说,通过以外力驱动这些分子的运动,反过来可引起 ATP 的合成.已有实验证明,使用质子流或用磁力驱动附着于上述  $\gamma$  亚单元的磁珠,使之旋转,就会引起 ATP 的合成,而且改变其转动速度和方向均会影响 ATP 合成的效率.这一现象具有十分重要的意义,其有关的作用机制和定量关系的研究正在进一步进行中.

## 2.2 细胞所受到的外部作用力

我们知道,细胞膜的结构为镶嵌有蛋白的类脂双层膜,类脂的亲水性极性头有些是两性离子化的,如卵磷脂,呈现电偶极子特性,有些则是带负电的,如磷脂酰丝氨酸.所以,当细胞与其他细胞或与基底材料接触距离在 5nm 或以上时,就会产生因电偶极子相互作用导致的范德瓦尔斯力,以及因与细胞质或细胞外溶液中游离的带相反电荷的离子(或其他带电表面)的相互作用产生的静电力.当细胞间的接触距离再短些时,还会出现因每一细胞膜的细

胞外基质间的位错排斥作用力.此外,因为热起伏,细胞还会产生抵抗吸附的熵阻力.下面简单介绍这些力的作用.

### 2.2.1 范德瓦尔斯力

这是一种存在于永久偶极子或诱导电偶极子间的分子间相互作用力.两相隔距离为  $D_s$  的平面间的范德瓦尔斯力会导致一压强效应,其压强大小为

$$P_v = -\frac{\pi\rho^2 C_{vdw}}{6D_s^3}, \quad (7)$$

式中的  $C_{vdw}$  是一常数,  $\rho$  是平面介质中的分子密度,且式中的负号表明是吸引力.对于类脂双层膜来说,假定膜上聚集的是甲基基团,则  $C_{vdw}$  约为  $0.5 \times 10^{-77} \text{ J} \cdot \text{m}^6$ ,  $\rho = 3.3 \times 10^{28} \text{ m}^{-3}$ . 因此,对应于  $D_s = 5 \text{ nm}$ , 可由(7)式算得的压强为  $0.25 \times 10^5 \text{ J/m}^2 = 0.23 \text{ atm}$ . 据此数值,我们可大致了解两细胞膜间相互作用的大小.

### 2.2.2 静电力

根据库仑定律,两带电电荷间存在静电作用力.根据两电荷带电性质的不同,其相互作用力可以是吸引力(异性电荷时),也可以是排斥力(同性电荷时).对于带电膜,情况要复杂得多,因为除了两膜上电荷的相互作用外,还有与其所吸附的在溶液中带相反电荷的离子的相互作用.这些离子是随温度等条件变化而改变与膜的距离,因此,对膜间的相互作用力需用泊松-玻尔兹曼方程来描述.所导出的两带同性电荷膜间的排斥压强为

$$P_e = \frac{\pi k_B T}{2l_B D_s^2}, \quad (8)$$

式中的  $l_B = q^2/4\pi\epsilon k_B T$ , 称为 Bjerrum 长度,反映了介质中带有带相反电荷离子(其电荷为  $q$ )的性质.

静电力与范德瓦尔斯力共同作用的结果在近距离与长距离时都是吸引性的,仅在中等距离时静电排斥作用才较为明显.图 8 给出了静电力与范德瓦尔斯力的大小随两膜间距离变化的一定量例子,以便读者对两力产生的压强随膜距变化的情况有较为直观的了解.

### 2.2.3 位错相互作用力

这种作用力是因为分子的空间结构与位错排列状态而产生的.对于细胞来说,因细胞质膜及其聚合膜,以及细胞外基质的结构与运动,对细胞间所提供的通常是一排斥性的相互作用.对应产生的压强为

$$P_s = \frac{2c(k_B T)^2}{\kappa_b D_s^3}, \quad (9)$$

式中  $\kappa_b$  为弯曲刚度,对于一般的双层膜约为 10—

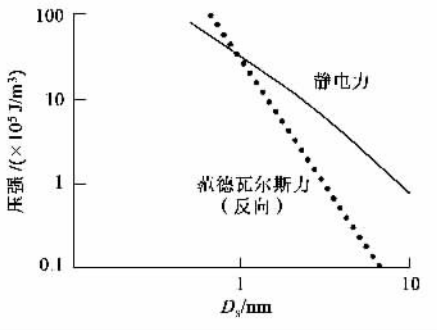


图8 两刚性平面间的范德瓦尔斯力与静电力压强随面间距  $D_s$  变化的情况. 在计算范德瓦尔斯压强时所用的参数见正文, 而计算静电力压强时的  $\sigma = -0.1 \text{ C/m}^2$   $q = e$   $\epsilon = 80\epsilon_0$

$25k_B T \epsilon_f$  是一约等于 0.1 的数值常数. 当  $D_s$  较大时  $P_s$  比  $P_v$  及  $P_e$  都要大.

### 2.2.4 溶合力

上述几种力在膜间距为几个纳米时是最重要的力, 但是, 当间距更小时, 溶剂的作用便变得重要起来. 这是因为要使两膜紧密接触, 首先必须将溶剂从两膜间的空间排开. 其次, 在膜平面附近的溶剂分子可能处于非规整的结构. 因此, 两刚性面的溶合力可能是波动变化的, 其变化波长与分子的直径相当. 根据溶剂及界表面状态的不同, 波动变化的溶合力会整合成要么吸引要么排斥的总体趋向. 在平面与溶剂间相互作用可忽略的情况下, 溶合力压强是吸引性的. 但当平面与液体间存在吸引力相互作用时, 溶合力压强便是排斥性的.

### 2.2.5 粘附作用

当细胞与外界物体的距离非常小时, 其膜还会通过与外部物体分子间接触所产生的结合能而发生粘附作用. 该结合能可以相当大, 比如生物素蛋白与维生素 H 的结合能可达每结合键  $35k_B T$ , 属于最强的结合能之列. 更强的是共价键的结合能, 可达  $140 k_B T$  (如 C—C 或 C—O). 通常将两个相互接触、中间仅隔着薄层水等介质的膜的表面能密度之差, 称为粘附能密度. 在将上述各种其他相互作用都考虑进来, 后膜间的粘附能密度的典型数值约为  $10^{-5} \text{ J/m}^2$ . 因而对于粘附的两膜在接触面积为  $10 \mu\text{m}^2$  时, 所对应的粘附能可达  $10^{-16} \text{ J}$ . 而要使一细胞发生弯曲形变的能量仅为  $10^{-18} \text{ J}$  左右, 故在粘附作用发生时, 将会对细胞的形状结构产生较大的影响.

## 3 关于细胞形态结构与受力作用的关系及其本构方程

由于细胞的力学单元主要是由一流体膜与其细胞骨架(或细胞壁)形成的组合包膜. 该膜的各弹性模量, 包括弯曲(bending)、压缩(compression)以及抗切变能力(shear resistance)等弹性模量会强烈影响细胞的形状. 同时, 细胞骨架为一网络结构系统, 它使得细胞具有主动变形和抵抗被动变形的能力. 因此, 在考虑细胞的形态结构以及这一结构因力的作用而变形时必须首先注意到这些因素.

对于细胞的力学行为, 常用的分析方法是连续介质力学. 基于连续介质力学, 细胞可看作一均匀的连续体. 在细胞与外界相互作用过程中, 若在细胞与外界接触的界面上有一跨界压差  $P$ , 就会引起使细胞形变的横向张力. 该张力的方向与膜表面局部曲率的关系服从著名的 Young-Laplace 公式:

$$P = \frac{\tau_1}{R_1} + \frac{\tau_2}{R_2}, \quad (10)$$

式中的  $R_1$  和  $R_2$  分别是曲面沿方向 1 和方向 2 的曲率半径,  $\tau_1$  和  $\tau_2$  则为对应方向上的张力. 因此, 对应于不同的张力, 膜会有不同的曲率, 从而呈现不同的形状. 对于细胞膜和各种类脂双层膜在外力作用下的被动变形(passive deformation)与细胞因环境的生理生化条件变化及自身生长的需要而发生的主动变形(active deformation), 人们提出了各种各样的理论模型以及有关本构关系, 限于篇幅, 下面我们仅简单介绍其中几种.

### 3.1 膜表面曲率与其弯曲形变所需的自由能

描述膜在发生弯曲形变时所需的单位面积能量密度  $\mathcal{E}$  最简化的关系式, 经过多名作者(Canham, 1970; Helfrich, 1973; Evans, 1974)相继发展, 到目前为止研究得最透彻, 并成为最广为接受的理论模型, 如下式表示:

$$\mathcal{E} = (\kappa_b/2) (C_1 + C_2 - C_0)^2 + \kappa_G C_1 C_2, \quad (11)$$

式中  $C_1$  和  $C_2$  分别是膜的两个主曲率, 而  $C_0$  是膜的自发曲率(对于球形膜, 其半径为  $2/C_0$ , 且  $C_1 + C_2 - C_0 = 0$ ), 它表达膜向某个方向预弯曲的程度.  $\kappa_G$  是高斯刚度. (11)式的重要性在于, 据此可通过对  $\mathcal{E}$  求面积的积分, 求出各种封闭曲面  $A$  的弯曲弹性能量  $E$ , 并可据能量的大小, 推断出膜体的形状来. 即:

$$E = \frac{\kappa_b}{2} \int (C_1 + C_2 - C_0)^2 dA + \kappa_G \int C_1 C_2 dA. \quad (12)$$

利用(12)式可很好地解释细胞的形变并预示其可能的形状. 如图 9 示出的三种细胞形状, 就与实验中

观察到的三种带裂口红细胞的形状相符,对应算得的弯曲弹性能量分别为

$$E_{\text{outside}} = 8\pi\kappa_b[(1 - rC_0/2)^2 + (1 - RC_0/2)^2] + 2\pi\kappa_C,$$

$$E_{\text{inside}} = 8\pi\kappa_b[(1 - rC_0/2)^2 + (1 - RC_0/2)^2] + 2\pi\kappa_C,$$

$$E_{\text{spec}} = \pi\kappa_b(9 + 4\pi/\sqrt{3}) + 4\pi\kappa_C.$$

细胞的弯曲弹性能在  $10^{-19}$  J 数量级,而对应于室温下一个理想分子的热运动能量  $k_B T$  也在  $10^{-19}$  J 量级.由此可见,细胞在温度涨落情况下便可能具有足够的形变能来发生形状的变化.在实验中就可观察到红细胞一类的细胞在显微光镜下不停地“搏动”变形而发生闪烁(flicker)的现象.利用此现象,反过来可无扰在位测定(表示对研究对象作无干扰,且在其原位置进行检测)细胞的  $\kappa_b$  及  $\mu$  值.

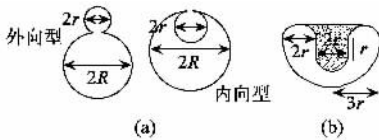


图9 (a)向外长与向内长的麦琳的红细胞 (b)带特殊形状缺口的红细胞

应指出的是(12)式是在假定膜仅存在弯曲阻抗力的理想化情况下导出的,所以适合于描述轴对称形状的一类脂双层膜体.实际上,与膜相关的细胞骨架对细胞也会起抗形变的作用,而且除抗弯作用外还会有抗剪切等作用.如就红细胞来说,实验表明,其细胞骨架的形状虽与整个红细胞时的双凹形相似,但洗脱了脂质膜后的细胞骨架比母细胞会变大或变小些,且更趋向于球形.所以关于细胞骨架对红细胞在自然状态下形状变化(弱变形)的作用,目前是一热门的研究课题.下面介绍的细胞在外力抽吸时的变形,则是研究细胞在大变形情况下其细胞骨架所起的作用.

### 3.2 细胞在被外力抽吸时的变形

红细胞在血液循环过程中,要变形后才能通过直径远比其自然状态下的线度小得多的毛细血管.为研究红细胞通过毛细血管的行为,人们设计了毛细管抽吸实验,即利用一带负压的直径与毛细血管相当的毛细管( $\sim 1\mu\text{m}$ ),研究在毛细管压强差  $\Delta P$  作用下细胞的变形及被抽吸进毛细管的情况(见图10).实验上常通过测定  $\Delta P$  和细胞被吸进的长度  $L$ ,来确定细胞的剪切弹性模量  $\mu$ .

### 3.3 描述细胞形变的本构方程

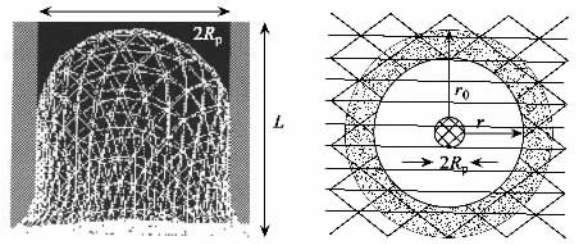


图10 红细胞被吸进毛细管的模拟 (a)细胞被吸进长度为  $L$  的冠部 (b)从毛细管往下看的示意图,其中  $r_0$  是细胞被吸进前的半径  $r$  是吸进时管外部分的半径

细胞在变形时,其形变尽管可以较大,但其膜面积的变化却不大.根据这一情况,冯元桢先生于1983年提出了红细胞形变的本构方程

$$N_1 = k(\lambda_1\lambda_2 - 1) + \frac{\mu(\lambda_1^2 - \lambda_2^2)}{2},$$

$$N_2 = k(\lambda_1\lambda_2 - 1) - \frac{\mu(\lambda_1^2 - \lambda_2^2)}{2}, \quad (13)$$

式中  $N_1$  和  $N_2$  分别是两个主方向膜力,  $\lambda_1$  和  $\lambda_2$  是主伸长比,  $\mu$  和  $k$  分别是剪切弹性模量与面积弹性模量.

其实,细胞在许多情况下是粘附在基底材料或与其他细胞粘附在一起的.我们在前面介绍到细胞在粘附过程中,是通过受体与配体的键合作用进行的,这些作用的发生与数目是随机且是统计意义上的.我们不能测定每一分子键合过程,但每一分子键合过程对粘附都是重要的.因为受体与配体的键合可对细胞提供与其移位力  $f$  相平衡的细胞间或细胞与基底材料间的力学耦连作用.为此,Belk(1978年)与Dembo等(1988年)在假定键合键为一线性弹簧模型情况下,提出了关于在细胞粘附过程中机械力与生物化学反应间的本构关系:

$$k_-(f) = k_-^0 \exp\left\{\left[\frac{\kappa_1}{\kappa_B}(\lambda_1 - \lambda_B)f + \frac{\kappa_B - \kappa_1 f^2}{2\kappa_B^2}\right]/k_B T\right\} \quad (14)$$

$$k_+(f) = \frac{k_+^0}{k_-^0} k_- \exp\left(-\frac{f^2}{2\kappa_B k_B T}\right), \quad (15)$$

上两式中  $k_+$  与  $k_-$  分别是受体-配体键合与其反向过程的反应系数,上标“0”表示在力不存在时的值.  $\kappa$  和  $\lambda$  分别是弹性模量与弹簧的自然长度,其下标“B”与“t”分别表示在键合态与转换态时的值.(14)与(15)式的重要性在于揭示了机械力是怎样在调节生化反应的反应率中起作用的.这样的本构关系,包括力和细胞的结构与功能的关系,以及前面关于伪运动驱动力方程(6)式所反映的细胞主动形变



或蠕动的驱动力生物化学来源,代表着当前细胞生物力学研究的主要方向.最新的一系列研究还表明,机械力还可对细胞生长起信息引导作用.在引导干细胞胚胎细胞等发展成什么样的细胞的过程中,力就充当生物信号并起调节作用.比如,机械力可影响血管及消化系统的细胞的基因表达.如图 11 所示的是果蝇的胚胎细胞,实验表明,在对之施加压力时,会使得原先仅分布在细胞膜上的  $\beta$ -catenin 蛋白移进细胞质,并进入细胞核,从而激活细胞使之表达一种名叫“Twist”的基因.这种基因的作用是使细胞内凹变形,形成口道,并使细胞粘附分子与细胞外基质间的接触发生改变.除了诱导细胞形态的变化外,力的作用还会影响离子的跨膜运输,细胞内囊泡的交流等.有关的本构关系,特别是细胞怎样将所感应的力作用转换成生化信号并进而作出生物反应,无疑成为当前研究的前沿课题.

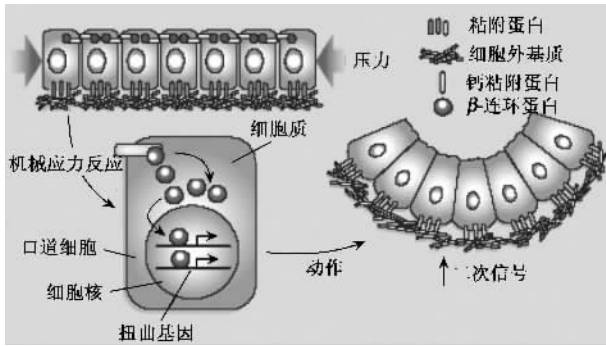


图 11 果蝇胚胎细胞在压力作用下激发“twist”基因表达过程

## 4 细胞生物力学研究的实验方法

随着光电子技术和显微技术的发展,细胞生物力学的实验手段也得到较大的发展,使之进入到细胞内单分子水平,并从最初的大扰动技术发展出许多无扰、实时、原位测定技术.目前较为适用的技术包括:微管抽吸法(micropipet)、探压法(poking technique)、光镊技术(optical tweezer)、原子力显微镜(atomic force microscope, AFM)与近场光学显微镜(scanning near field optical microscope, SNOM)、显微激光散射技术(microscope laser light scattering)、单分子检测技术(single molecule detection, 简称 SMD)、荧光共振能量转移术(fluorescence resonant energy transfer, 简称 FRET)、以及我们所发展的显微动态图像分析(microscope dynamic imaging)等技术.由于已有不少文章介绍过这些技术,故本文就不再详细介绍,请有兴趣的读者参阅文献[15—18].

## 5 结束语

总的来说,传统的细胞力学主要研究细胞运动、细胞变形、细胞间相互作用以及细胞如何产生力,如何感觉和响应外界的作用力.随着 20 世纪 90 年代以来的细胞与组织工程的发展与需要,细胞生物力学得到快速发展而进入一新时期.目前的研究内容还包括:对细胞骨架动力学研究,细胞-细胞外基质相互作用以及有关的细胞形状结构、功能、形变能力和整个细胞的力学特性;细胞内各亚细胞结构(如微管、肌动蛋白细丝和中丝、微梁网络等)的粘弹性和连接,和细胞附着与运动有关的细胞与分子层次的力学行为;细胞因机械力作用所引起的损伤;以及有关力学作用对细胞生长、重整、力学信号转导和基因表达以至引起 ATP 合成等过程的影响等.细胞生物力学的上述各方面研究,不但对当前细胞与组织工程、分子生物力学和生物工程、心血管生物力学、各种软硬组织的生物力学、生物力学模型和生物材料等的研究起了重要的促进作用,而且对于生命科学的进一步发展和突破,将发挥着难以估量的影响.

## 参考文献

- [1] David Boal. Mechanics of cell. Cambridge University Press, UK, 2002(包括其中的参考文献)
- [2] Cheng Chu, Gang Bao, Ning Wang. Annual Rev. Biomed. Eng., 2000, 2: 189
- [3] Durack G, Robinson J P. Emerging tools for single-cell analysis. New York: Wiley-Liss, 2000
- [4] Marko J F, Siggia E D. Stretching DNA, Macromolecules, 1995, 28: 8759
- [5] Hiroyasu I et al. Nature, 2004, 427: #25
- [6] Berg H C. Annu. Rev. Biochem. 2003, 72: 19
- [7] Skalak R, Zhu C. Thermodynamics & mechanics of cell activation. Biomechanics of active movement and deformation of cells. In: Akkas N edited. NATO ASI series. H42. Springer Verlag, 1990, 155—183]
- [8] Canham P. J. Theor. Biol., 1970, 26: 61
- [9] Helfrich W. Z. Naturforsch., 1973, 28c: 693
- [10] Evans E. Biophys. J., 1973, 13: 926
- [11] 冯元桢.生物力学.北京:科学出版社,1983[Feng Y Z. Biomechanics. Beijing Science Press, 1983(in Chinese)]
- [12] Bell G. Science, 1978, 200: 618
- [13] Dembo M et al. Proc. R. Soc., London Ser. B, 1988, 234: 55
- [14] Scott I, Stainier D. Nature, 2003, 425: #61
- [15] Huang Y X. Chinese Sci. Bull., 2000, 45: 2084
- [16] 黄耀熊等.生物物理学报, 2000, 16: 643[Huang Y X et al. Acta Biophysica, 2000, 16: 643(in Chinese)]
- [17] Akihiko Ishijima, Toshio Yanagida, Single molecule nanobio-science, TRENDS in Biochemical Sciences 2001, 26: #38
- [18] 李晶,黄耀熊等.生物物理学报, 2002, 18: 350[Li J, Huang Y X et al. Acta Biophysica, 2002, 18: 350(in Chinese)]