

## 考虑生化刺激的细胞分裂的力学模型

安美文\* 吴文周 陈维毅 曲 华 滕维中

(太原理工大学 应用力学研究所, 太原 030024)

**摘 要** 为了解释动物细胞胞质分裂的力学机理, 基于大量的细胞卵裂实验数据, 在 Zinemanas 和 Nir 的流体动力学模型基础上, 对微丝的局部集中函数改为随同质膜移动, 增加了由于生化刺激引起主动微丝的影响系数。数值计算表明: 此模型能较好的预测细胞在胞质分裂过程中, 细胞的总体和局部变形, 以及卵裂沟处的张力和细胞内压。

**关键词** 主动微丝, 胞质分裂, 收缩环, 大变形, 张力

**中图分类号** Q66 **文献标识码** A **文章编号** 1000-3061(2004)05-0754-05

胞质分裂是指动物细胞核的有丝分裂完成之后胞质的分裂过程, 是动物细胞繁殖周期的最终阶段, 控制这一现象的生理和生化方面的机理仍旧在探索中。从大量的实验结果<sup>[1-3]</sup>可以看出: 细胞发生变形的原因是细胞膜下赤道卵裂沟处形成并持续起作用的收缩环的主动收缩。我们把质膜与膜下微丝网共同看作外皮层。微丝在胞质分裂初期是均匀分布且随机取向。分裂开始后, 在细胞赤道板处, 微丝变成平行排列, 形成环状致密带, 被称为收缩环(CR), 是细胞分裂的必需的细胞器, 为分裂过程提供主动收缩力。实验证实: 收缩环在胞质分裂初期出现, 它的形成与分裂中期形成的有丝分裂器的生化刺激有关, 即: 在胞质流动影响下, 微丝重新取向, 而可发生重取向的微丝数取决于有丝分裂器的生化刺激, 二者共同作用形成收缩环。

为了研究胞质分裂的机理, 根据实验的结论, 力学工作者提出了各种模型。主要有两类: 一是以粘弹性外皮为主的固液耦合模型, 另一种是以粘性液体-胞质为主的流体动力学模型。

Pujara 和 Lardner(1979)<sup>[4]</sup>提出了固液耦合模型。此模型主要研究了赤道收缩力与细胞膜的变形之间的关系。Akkas(1980, 1981)<sup>[5,6]</sup>对这一模型进行修正, 分别将膜看做 Moony-Rivlin 材料和 STZC 材料。此模型能很好地预测细胞变形, 但收缩力和内

压曲线与实验结果相差甚远。Akkas(1996)将细胞膜的刚度看作子午角的函数, 结果略有改进。

Greenspan(1977)<sup>[7]</sup>提出最初的流体动力学模型, 试图解释收缩环的形成。由于张力被假定为各向同性, 并未达到预期效果。Zinemanas 和 Nir(1988)<sup>[8]</sup>提出了一个新模型: 表面张力取决于微丝的集中程度和微丝的取向。而微丝的集中程度和重取向取决于有丝分裂器的生化刺激。此模型成功地预测了收缩环的形成, 相关的表面参数例如表面力、表面集中、内压以及流场都与实验结果相似。Zinemanas 和 Nir(1990)<sup>[9]</sup>又在模型中考虑了细胞膜的流变特性的影响, 计算结果较前稍好。

本文从细胞的真实结构出发, 对微丝的集中程度及重取向的问题进行修正, 以期得到与实验更接近的结果。

### 1 生物力学模型

在考虑了细胞分裂过程的许多现象后, 基于以下假设, 我们提出修改后的固液耦合模型。

(1) 细胞外皮层由两部分组成<sup>[10]</sup>: 外面是连续的薄的质膜, 看作由 Moony-Rivlin 材料构成。质膜下是通过附着点与质膜连接在一起的微丝网。

(2) 微丝只能承受与其轴线平行的随时间变化的单向力。质膜为均匀的、各向同性的材料, 可以承

收稿日期: 2004-01-14, 修回日期: 2004-05-12。

基金项目: 国家自然科学基金重点项目资助(No. 10332060)。

\* 通讯作者。 Tel: 86-351-6550967; Fax: 86-351-6018864; E-mail: letteranna@sohu.com

受均匀的表面张力。所以,外皮张力由两部分组成:一是微丝主动收缩引起,二是细胞变形引起的质膜的表面张力。

(3)微丝最初是随机取向且均匀分布,提供的张力也是均匀的。由于有丝分裂器的星状体发出的生化刺激信号的扩散,在短时间内到达表面,假定生化刺激信号阻碍微丝重取向,剩余微丝在胞质流动影响下,重新取向。同时,胞质的流动引起质膜变形,带动微丝随同质膜移动。表面运动和微丝重取向导致外皮张力各向异性<sup>[11]</sup>。

(4)由于细胞在分裂过程中体积变化微小,我们将细胞看作不可压缩体。

## 2 控制方程

### 2.1 胞质流动

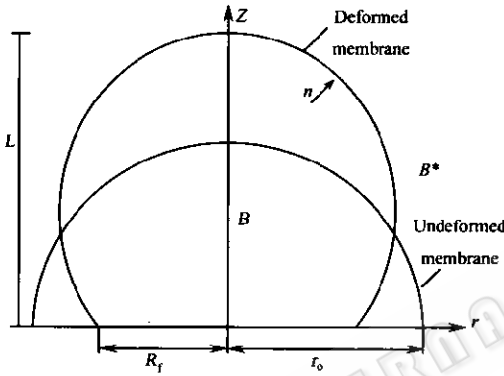


图1 几何模型  
Fig.1 Geometric model

胞质看作具有粘性系数  $\mu$  的粘性液滴 B,由表面积为  $\partial B$  的二维粘弹性膜包裹。外围是有限区域  $B^*$ ,被粘性系数为  $\mu^*$  的粘性液体充满。在等温过程,B和  $B^*$  均为牛顿流体且具有定常性。由于胞质流动较慢,可以忽略惯性力和重力作用,运动方程取决于速度  $v$ ,应力  $\sigma$  和压力  $p$ :

在 B 中有:

$$\nabla \cdot \sigma = 0 \tag{1}$$

$$\nabla \cdot v = 0 \tag{2}$$

$$\sigma = -pI + \mu(\nabla v + \nabla v^T) \tag{3}$$

在  $B^*$  中用  $\sigma^*, v^*, \mu^*$  来代替  $\sigma, v, \mu$  可以得到相似的公式。

需要满足的边界条件:

$$v \rightarrow 0 \quad \text{当 } |x| \rightarrow \infty \text{ 时} \tag{4}$$

$$\Delta v = 0 \tag{5}$$

$$\Delta(\sigma \cdot n) = f \quad x \in \partial B \tag{6}$$

其中: $\Delta$ —表面内外之差

$f$ —界面力

$n$ —由  $B \rightarrow B^*$  的单位向量

表面速度  $v$ :

$$v = \frac{dR}{dt} \tag{7}$$

其中: $R$ —界面  $\partial B$  上点的位置矢径。

### 2.2 界面力

界面力  $f$  在忽略惯性的条件下<sup>[12]</sup>,可以表示为:

$$f = \gamma^{\alpha\beta} |_{\beta} R_{,\alpha} + b_{\alpha\beta} \gamma^{\alpha\beta} n \tag{8}$$

其中:"|"—对表面坐标  $u_\alpha$  的微分,  $\alpha = 1, 2$

$\gamma^{\alpha\beta}$ —表面应力张量

$b_{\alpha\beta}$ —表面曲率张量

### 2.3 表面应力张量

在我们的工作中忽略弯矩张量,方程(8)只与表面应力张量有关。根据生物力学模型的假设,表面应力张量由主动和被动两部分组成:

$$\gamma^{\alpha\beta} = \gamma^{\alpha\beta}_{(p)}(c, N) + \gamma^{\alpha\beta}_{(m)}(e_{\alpha\beta}, e_{\alpha\beta}) \tag{9}$$

其中: $\gamma^{\alpha\beta}_{(p)}$ —主动分量,由微丝的主动收缩引起,取决于微丝的分布函数  $c$  和重取向函数  $N$

$\gamma^{\alpha\beta}_{(m)}$ —被动分量,由质膜的被动变形引起,取决于外皮的应变  $e_{\alpha\beta}$  和应变率  $e_{\alpha\beta}$

$c$ —微丝在局部的集中函数

$N(z, t, \beta)$ —微丝的取向分布函数

微丝通过附着点与质膜相连,它的集中程度只取决于质膜的延展或收缩,对于随体坐标系,  $c$  的物质导数为 0,在表面坐标下可以表示为:

$$\frac{\partial c}{\partial t} + v^\alpha c |_{,\alpha} = -c(v^\alpha |_{,\alpha} - v^{(3)} b_{\alpha\beta} a^{\alpha\beta}) \tag{10}$$

假定微丝为刚性杆,其取向平衡可能受表面的平移和旋转以及平移和旋转扩散的耦合的影响。由实验结果知,细胞表面的大分子的平移和旋转扩散极小,所以平移和旋转也接近于 0,由于微丝的长度在  $5\mu\text{m}$  左右,其运动接近于布朗运动,其影响也可以忽略。取向分布函数  $N(z, t, \beta)$  可以表示为:

$$\frac{dN}{dt} = \nabla_{(B)} \cdot (\omega N) \tag{11}$$

因为微丝的长度与细胞尺寸相比非常小,表面  $\partial B$  的局部速度场可以考虑看做线性,则微丝的角速度是:

$$\omega(\beta) = (v^\alpha |_{,\beta} - a^{\alpha\beta} b_{\alpha\beta} v^{(3)}) n + \omega(\beta) \tag{12}$$

其中: $\omega(\beta)$ —由微丝相互作用引起的附加角速度

考虑到微丝重取向平衡方程(11)的解以及两条微丝在互相垂直和互相平行时不会引起旋转,与微丝的相互作用相关的角速度可以表示为:

$$\omega(\beta) = \Omega \sin 2\beta \left| \frac{4}{\pi} \arctan \left( \frac{\gamma^{11}}{\gamma^{22}} \right) - 1 \right| \tag{13}$$

其中:  $\Omega$ —比例常数

$\gamma^1, \gamma^2$ —主应力

$\beta$ —沿速度方向的表面切线与微丝轴线间的夹角

微丝收缩引起的主动应力的大小取决于该位置的微丝集中程度  $c(z, t)$ 、微丝可取向的数目——主动微丝系数  $m(z)$  以及微丝取向函数  $N(z, t, \beta)$ , 其关系为:

$$\gamma^{(m)} = FLc(z, t)m(z) \int_0^{\frac{\pi}{2}} N(z, t, \beta) \cos\beta d\beta \quad (14)$$

其中:  $\gamma^{(m)}$ —应力张量的主值

$FL$ —单位长度微丝收缩力

$m(z)$ —生化刺激影响主动微丝系数

$\beta$ —微丝轴向与主方向的夹角

微丝主动收缩力描述为:

$$\frac{d(FL)}{dt} = \left( \frac{C_1}{1 + C_1 t} - C_2 \right) FL \quad (15)$$

上式近似描述了似肌丝行为。常数  $C_1, C_2$  与时间有关。

被动应力张量取决于质膜的本构方程, 我们采用能成功描述红细胞变形的 Mooney-Rivlin 材料, 可以得到主应力与主伸长度之间关系:

$$\gamma^{(1)} = 2h\hat{c} \left( \frac{\lambda_1}{\lambda_2} - \frac{1}{\lambda_1^2 \lambda_2^2} \right) (1 + \Gamma \lambda_2^2) \quad (16)$$

$$\gamma^{(2)} = 2h\hat{c} \left( \frac{\lambda_2}{\lambda_1} - \frac{1}{\lambda_1^2 \lambda_2^2} \right) (1 + \Gamma \lambda_1^2) \quad (17)$$

其中:  $\lambda_a$ —主伸长度

$\hat{c}, \Gamma$ —材料常数

$h$ —膜厚度

与主应变和主应变率的关系为:

$$e_{(m)} = \frac{1}{2} (\lambda_a^2 - 1) \quad (18)$$

$$\dot{e}_{(m)} = \dot{\lambda}_a \lambda_a \quad (19)$$

表面应变和表面运动之间的关系为:

$$e_{sp} = \frac{1}{2} (v_a |_{\beta} + v_{\beta} |_{a}) - b_{sp} v^{(s)} \quad (20)$$

上式以表面速度的形式给出质膜上任意一点的瞬时应变率。

## 2.4 生化刺激

假定生化刺激从两个有丝分裂器的星状体发出, 在有限时间内平稳扩散到细胞表面,  $S$  是生化刺激, 控制刺激分布的方程为:

$$\nabla^2 S = 0 \quad x \in \partial B \quad (21)$$

边界条件:

$$S = 0 \quad x \in \partial B \quad (22)$$

生化刺激的作用为阻碍微丝重取向, 细胞表面接受到的生化刺激越多, 可取向的微丝越少, 不同位置可以重取向的主动微丝系数可表示为:

$$m = \frac{\frac{\partial S}{\partial n} + C_3}{C_4 - C_3} \quad (23)$$

其中:  $C_3, C_4$ —赤道板处、极处的生化刺激通量, 可由公式(21)、(22)解得。

## 3 轴对称卵裂模型和数值计算

在自然界中绝大多数的卵裂是纵向轴对称的, 所以, 我们选定柱坐标系  $(r, \varphi, z)$  描述三维运动, 表面坐标系选为  $(\varphi, z)$ 。通过  $r = R(z)$  在范围  $-1 < z < 1$  中进行进一步简化, 所有方程进行无量纲化。

方程(1)~(6)可以很方便地表示为用边界量表示的表面速度和表面压力, 为方便计算, 令:  $\mu/\mu^* = 1$ , 可以得到方程的解为:

表面速度:

$$v(z) = \int_{-1}^1 A(z-y) \cdot f(y) dy \quad y \in \partial B \quad (24)$$

界面力:

$$f_a = \frac{\gamma_{zz}}{R_z} + \frac{\gamma_{\theta\theta}}{R_r} \quad (25)$$

$$f_t = \frac{1}{[1 + R'^2(y)]^{1/2}} \left[ \frac{\partial \gamma_{zz}}{\partial y} + \frac{(\gamma_{zz} - \gamma_{\theta\theta})}{R(y)} R'(y) \right] \quad (26)$$

曲率半径:

$$\frac{1}{R_z} = - \frac{R''(y)}{[1 + R'^2(y)]^{3/2}}$$

$$\frac{1}{R_r} = \frac{1}{R(y)[1 + R'^2(y)]^{1/2}} \quad (27)$$

内压力:

$$p(r, z) = \int_{-1}^1 P(z-y) \cdot f(y) dy \quad (28)$$

其中:  $A, P$  可以从 Zinemanas 和 Nir(1988)<sup>[9]</sup> 中得到。

微丝集中系数:

$$\frac{dc}{dt} = -c \left[ -v_a \left( \frac{1}{R_z} + \frac{1}{R_r} \right) + \frac{1}{R(z)[1 + R'^2(z)]^{1/2}} \frac{\partial(v_a R)}{\partial z} \right] \quad (29)$$

取向平衡:

$$\frac{dN}{dt} = \frac{\partial(w(\beta)N)}{\partial \beta} \quad (30)$$

其中角速度为:

$$w(\beta) = - \frac{1}{2} \sin 2\beta \left[ \frac{R(z)}{[1 + R'^2]^{1/2}} \frac{\partial(v_a R)}{\partial z} + \left( \frac{1}{R_z} - \frac{1}{R_r} \right) v_a \right] + \omega(\beta) \quad (31)$$

变形率:

$$e_{(z)} = \frac{1}{[1 + R'^2(z)]^{1/2}} \frac{\partial v_z}{\partial z} + \frac{v_a}{R_z} \quad (32)$$

$$e_{(\theta)} = \frac{v_r}{R(z)[1 + R'^2(z)]^{1/2}} \frac{\partial R}{\partial z} + \frac{v_a}{R_r} \quad (33)$$

数值计算过程简述如下:

(a) 给出最初表面形状和表面力,利用公式(24)~(27)计算表面速度。其中: $A$ 、 $P$ 可以从 Zinemanas 和 Nir(1988)<sup>[9]</sup>中得到。利用公式(30)计算细胞膜内压。

(b) 选择时间步长  $\Delta t = \min(\Delta z)/\max(\Delta v)$ 。

(c) 利用公式(29)计算微丝表面分布,(13)、(30)、(31)计算微丝重取向。

(d) 计算新的表面张力。

(e) 计算表面变形。

(f) 重复步骤 a~e。

### 4 计算结果与讨论

由于本模型是在 Zinemanas 和 Nir<sup>[9]</sup>模型基础上引入了生化刺激影响系数  $m$ ,并考虑了质膜与微丝的连接,计算结果表明:除卵裂沟处环向张力以及细胞内压有所改进外,其他结果:表面速度、分布函数  $N$ 、集中函数  $c$  等中间物理量都与文献[9]相似,而有关极处、卵裂沟处的主伸长率、极长、卵裂半径等关系也很相似。这里不再赘述。

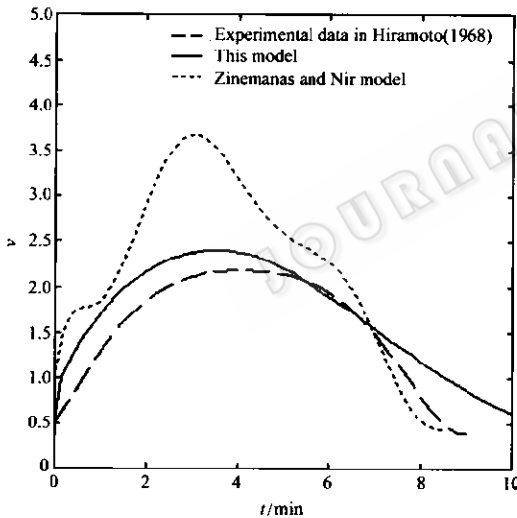


图2 卵裂沟处的环向张力  
Fig.2 The dynamic development of the Circumferential tension at the furrow

有关卵裂沟处环向张力的动态变化,图2中,列出了 hiramoto 的实验结果、Zinemanas 和 Nir 的考虑质膜流变特性的结果以及本模型的计算结果。三者相比,由于考虑了质膜的材料引起张力的单调增加和衰减,Zinemanas 和 Nir 的模型比不考虑质膜要理想,本模型在其基础上又考虑了生化刺激的影响系数  $m$ ,调整了膜上各位置的主动微丝数量,各点的由微丝引起的膜张力降低,相应的速度改变,微丝与质膜的连接又引起被动膜张力的变化,计算的结果

与实验观察更接近。

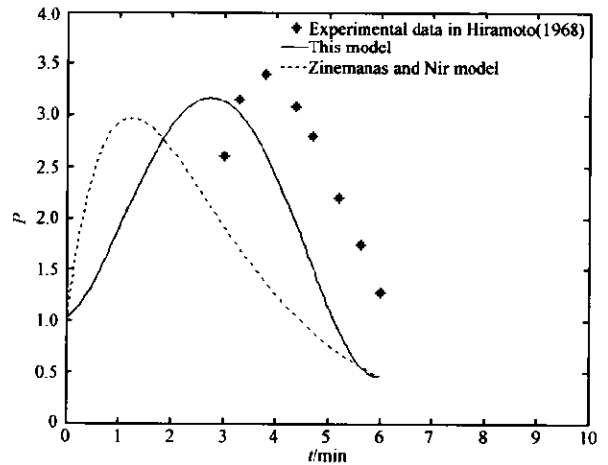


图3 卵裂沟处的内压  
Fig.3 Pressure dynamics at the center

图3给出了细胞在卵裂沟处的内压与时间的关系。 $m$ 的引入在影响了膜张力的同时,也影响了相关量——胞质内压,结果也与实验符合较好。

### 5 结论

在模型中,考虑局部主动微丝数量以及质膜的材料性质对于预测表明变形和调整局部张力显然很重要。但对整个细胞变形的影响有限。此模型基本上能够预测胞质分裂过程中的主要现象。但要想更精确的解释胞质分裂的生物力学机理,还需要更多的有关微丝相互作用、外皮组成与生化刺激间的关系实验。

### REFERENCES(参考文献)

- [1] Rappaport R. Establishment of the mechanism of cytokinesis in animal cells. *Int Rev Cytol*, 1986, **105**: 245 - 281
- [2] Opas J, Soltynska M. Reorganization of the cortical layer during cytokinesis in mouse blastomeres. *Exp Cell Res*, 1978, **113**: 208 - 211
- [3] Schroeder TE. Dynamics of the contractile ring. *Molecules and Cell Movement*. Edited by Inoue S, Stephens RE, New York. Raven Press, 1975, pp.305 - 334
- [4] Pujara P, Lardner TJ. A model for cell division. *J Biomechanics*, 1979, **12**: 293 - 299
- [5] Akkas N. On the biomechanics of cytokinesis in animal cells. *J Biomechanics*, 1980, **13**: 977 - 988
- [6] Akkas N. A viscoelastic model for cytokinesis in animal cells. *J Biomechanics*, 1981, **14**: 621 - 631
- [7] Greenspan HP. On the dynamics of cell cleavage. *J Theor Biol*, 1977, **65**: 79 - 99
- [8] Zinemanas D, Nir A. On the viscous deformation of biological cells under anisotropic surface tension. *J Fluid Mech*, 1988, **193**: 217 - 241

- [ 9 ] Zinemanas D, Nir A. Surface viscoelastic effects in cell cleavage. *J Biomechanics*, 1990, **23**: 417 - 424
- [10] Waxman AM. Dynamics of a couple-stress fluid membrane. *Study in applied mathematics*, 1984, **70**:63 - 86
- [11] Boulbitch A, Simson R, Merkle R. Shape instability of a biomem-brane driven by a local softening of the underlying actin cortex. *J physical Review*, 2000, **62**: 3974 - 3985
- [12] Ajipt PJ, Alan JH. A simple, mechanistic model for directional instability during mitotic chromosome movements. *J Biophysical*, 2002, **83**: 42 - 58

## Biochemical Stimulus Effects in Cell Cleavage

AN Mei-Wen\* WU Wen-Zhou CHEN Wei-Yi QU Hua TENG Wei-Zhong

(*Applied Mechanics Institute, Taiyuan University of Technology, Taiyuan 030024, China*)

**Abstract** A lot of experimental findings have confirmed that : Animal cells acquire a spherical shape just before the division; Under biochemical stimulus of mitotic apparatus aster the cells form a contractile ring in equator plane, and the mother cell divides into two daughter cells; meanwhile the total volume keeps constant. In Zinemanas and Nir's model the reorientation of microfilament and the visco-elasticity of cortex have been took into consideration. In our present work, the effective coefficient  $m$  due to biochemical stimulus was incorporated into the model, and the local distribution  $C$  was modified to diffuse with the plasma membrane motion. The numerical results showed that the formation of a contractile ring and parameters such as the surface tension in the furrow and internal pressure can be predicted successfully. Compared with Zinemanas and Nir's model, the results of our model are more correspondent with the experimental results. It can be concluded that the effective coefficient  $m$  has limited effects on the process control of cytokinesis.

**Key words** active filament, cytokinesis, contractile ring, big deformation, tension

Received: 01-14-2004

This work was supported by Grant from The key program of National Natural Science Foundation (No.10332060).

\* Corresponding author. Tel:86-351-6550967; Fax:86-351-6018864; E-mail:letteranna@sohu.com