

# 细胞力学\*

樊学军

太原工业大学应用力学研究所, 太原 030024

**提要** 本文介绍细胞力学领域中目前研究的主要问题, 着重阐述一些常用的和新近发展起来的实验技术, 并介绍理论上的若干发展, 其中包括细胞的大变形和主动变形方面的研究成果。

**关键词** 细胞; 被动变形; 主动变形; 大变形; 实验技术; 本构方程

## 1 引言

细胞是生命的实体和生命的基本单位, 几乎所有的有机体都是由细胞和细胞的产物所组成。细胞工程学的发展, 导致产生了培养植物细胞进行次生代谢物的分离和提取技术, 以及动物细胞的杂交瘤技术等等, 这些研究都对人类的科学进步产生巨大影响。联合国科教文组织 80 年代中期曾经选择细胞和大脑这两项课题作为生命科学中要特别注意发展的领域<sup>[1]</sup>, 足见其重要性。

细胞力学是细胞工程和组织工程学的基础, 是近几年来生物力学领域中发展迅速的一个前沿课题。细胞的形态结构及其功能, 细胞的生长、发育、成熟、增殖、衰老、死亡以及癌变, 细胞的分化及其调控机理, 都和细胞的力学特性有关。细胞膜具有维持细胞内外物质和能量的交换, 进行信息识别和传递的功能, 膜的受力和变形对其功能的实现有着直接的影响。细胞骨架 (cytoskeleton) 是细胞的重要组成部分, 它既具有产生主动变形的能力, 又具有抵抗被动变形和受力的能力。因而, 研究包括细胞膜和细胞骨架在内的细胞的力学性能, 对于人们认识细胞并改善其功能, 具有十分重要的意义。

细胞力学的研究过去几十年中集中于红细胞, 近几年研究重点转向白细胞、血小板、内皮细胞、癌细胞及多种细胞的相互作用。近年来, 随着细胞分离技术和培养技术的成熟, 实验手段不断更新, 理论上也有了新的发展。本文不打算对各类细胞的力学性能和结构作具体描述, 而是基于一些国际上最新研究成果, 从整体上阐述细胞力学的实验研究方法、理论分析手段, 以及目前存在的主要问题和困难。

\* 国家自然科学基金资助项目。

## 2 实验方法

细胞力学的实验研究关键在于设计使细胞变形的加载方法。在此基础上，通过显微系统观测细胞的受力和变形的关系。当然，细胞力学的实验还与细胞的培养技术及细胞的分离技术有直接的关系。最早关于细胞变形的实验研究可以追溯到本世纪30年代，Norris<sup>[2]</sup>将一微形针置于红细胞中，通过测量针的弯曲变形确定作用在细胞上的力。但这一方法非常难以实现。Cole<sup>[3]</sup>采用挤压的方法研究海胆卵的弹性构造。挤压法的困难在于从照片上不能精确确定接触面的面积。50年代中期发展起来的微型吸管 (micropipet) 法。经过多年不断的改进和发展，目前已成为研究细胞力学性能的主要方法之一。新近发展起来的方法包括：滴孔技术 (pore)、探压技术 (poking technique)、悬浮技术 (suspending technique)、激光捕息法 (laser trap)、双微滴管技术、流动小室 (flow chamber) 和细胞过滤时间分析仪 (cell transit time analyzer) 等。本文将对其中的一些主要方法和应用领域作一介绍。

### 2.1 微型吸管法 (micropipet)

微型吸管技术最早由 Mitchison 和 Swann<sup>[4]</sup> 提出。将具有几毫米内径的玻璃管一端加热，并通过抽拉装置，制成微米量级的尖端，然后插入细胞培养室中 (见图1)，玻璃管的另一端与微型水箱连接。水箱又与一高灵敏度的压力传感器相连。通过上下调节水箱的位置，可以产生适当的吸压，使细胞吸附于管的尖端 (如图2所示)。通过显微镜监测装置，

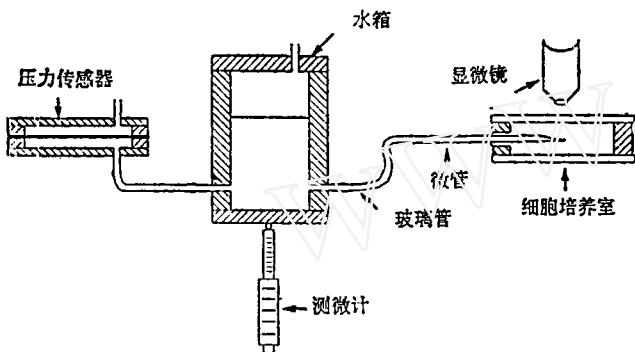


图1 微型吸管装置示意图

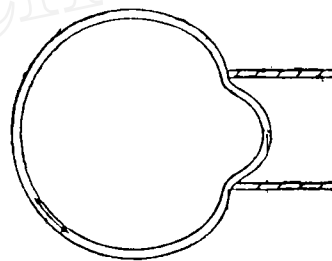


图2 吸附于微管尖端的细胞的变形

可以拍摄到细胞吸入管内的长度随吸压大小的变化。如果水箱移动的间距为  $10\ \mu\text{m}$ ，将产生  $0.1\ \text{Pa}$  (即  $10^{-6}$  大气压) 的压强变化。假设管的尖端直径为  $2\ \mu\text{m}$ ， $0.1\ \text{Pa}$  的吸压相当于施加在细胞上的力是  $0.3 \times 10^{-12}\ \text{N}$ 。这样小的力只是人体正常白细胞重量的十分之一。微型吸管技术不仅可以产生并且测量到这样小的吸压，而且易于标定，重复性好。采用微型吸管技术须遵循一个基本假定，即细胞膜与玻璃管之间没有摩擦力 (通常管的表面涂有一层蛋白质)。此外，在动态条件下，还假设培养液流体粘性力相对于细胞自身的粘性力是可以忽略的。

采用这种技术，Rand等<sup>[5]</sup>将红细胞膨胀成球形，测量膜的弹性模量。Waugh<sup>[6]</sup>在红细胞的自然状态下测量红细胞膜的剪切弹性模量。研究表明，红细胞膜的面积弹性模量与其剪切模量相差近万倍，它能在面积变化很小的情况下，发生大变形。Evans和Yeung<sup>[7,8]</sup>采用不同内径的吸管，研究白细胞的弹性及粘弹性行为，并且采用具有较大管径的玻璃管观察白细胞从球形体到全部吸入管内的全过程，以及其恢复时的瞬间弹跳现象，说明白细胞有明显

的弹性行为。最近, Salo 等<sup>[9,10]</sup>对血管内皮细胞的弹性及粘弹性性质进行了系统的研究,发现肌动蛋白微丝是造成粘性的主要原因。Usami 等<sup>[11]</sup>将微压尖端设计成阶梯形状,分析了白细胞主动变形的一些性质。总之,微型吸管技术由于其精度高,费用相对不太昂贵等特点而被广泛采用。最新的一些研究成果可参阅文献[12,13]。

与微型吸管相近的一种方法,称之为滴孔(pore)法(图3)。通过调节压力使细胞穿入微型孔,从而可以观察到细胞变形的全过程。Frank 等<sup>[14]</sup>采用这一方法,研究了人体嗜中性白细胞的变形行为。

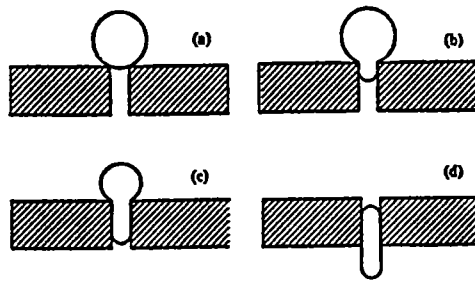


图3 采用滴孔技术研究细胞的变形过程

## 2.2 探压法 (poking technique)

探压技术是新近发展起来的一种测量细胞力学特性的方法<sup>[15]</sup>。被测细胞在玻璃板表面上进行培养,并使其粘附在玻璃表面上,将玻璃板浸透在适当的细胞培养液中,然后使探针挤压细胞,如图4、5所示。探针的另一端与悬臂梁连接。悬臂梁的垂直位移由一微型线性压电马达 (linear piezoelectric motor) 控制,当马达开动,探针接触到细胞时,细胞变形产生的阻力使梁弯曲。阻力的大小可由梁的弯曲变形求得。由于探针可以自由上下移动,而且移动速率可以控制,因而,这项技术是动态的,既可以测得细胞的弹性性能,又能同时获得率相关的粘性性质,而且还能够测量任意时刻变形的恢复过程。探压法的优势还在于它适用于不同类型和大小的细胞。Zahalak 等<sup>[16]</sup>将该技术用于未调整和已调整的淋巴和嗜中性白细胞中,结果发现,所得到的力学参数和基于微型吸管技术得到的结果不同,它既不符合标准的线性固体模型,也不符合常张力皮质层-Maxwell流体模型和不符合常张力皮质层-牛顿流体模型。这告诉我们,采用不同的加载技术反复验证同一类细胞的力学模型是非常重要的。对于红细胞,微型吸管法和挤压法得到的结论是一致的<sup>[17]</sup>。

探压法目前在应用上存在一些限制。比如实验过程中难以保持诸如 pH 值等环境参数的

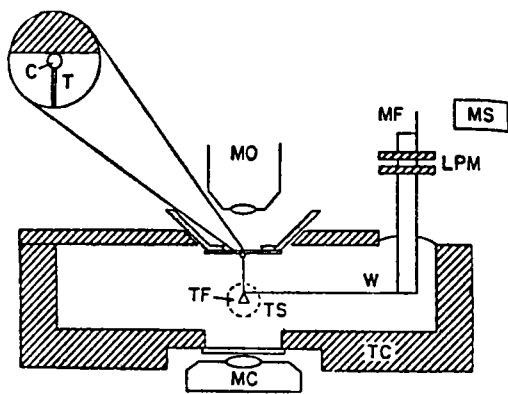


图4 探压技术装置示意图

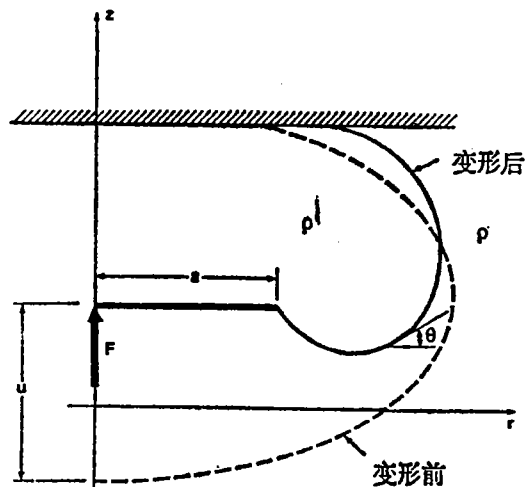


图5 受探针挤压的细胞变形

恒定不变。与之相对应的理论模型也不够理想，它需要考虑率效应、非线性、非均匀性等因素的影响。

不论是微型吸管法，还是探压法，都不可避免地造成了细胞表面与其它介质的接触，接触使问题复杂化。下面介绍的悬浮技术可以避免细胞同周围介质的接触。

### 2.3 悬浮技术 (suspending technique)

由 Tran-Son-Tay 等<sup>[18]</sup>提出的流变显微技术 (rheo-scope)，可以使细胞自由悬浮于培

养液中，这就避免了与其它介质的接触。流变显微装置有多种，图6是反转锥板流变显微装置 (the counter-rotating cone-plate rheo-scope) 的示意图。透明锥体 (锥角约 $1.5^\circ$ ) 和下方平板以相同速度沿相反方向旋转，使悬浮于液体中的细胞处于变形后的准静态状态。通过反转光学显微镜，可以拍摄和记录到细胞的形状。流场剪力可由锥板的转动速度求得。Sutera 等<sup>[19]</sup>采用这种方法研究了未受损红细胞的箱体运动 (tank-treading motion) 及其恢复过程。

Tran-Son-Tay<sup>[20]</sup>等注意到受超声波干扰的红细胞的粘度有明显改变的事实，设计了一种磁声球测微计 (magneto acoustic ball micrometer) 分析了悬浮红细胞的变形行为<sup>[21]</sup>，研究了细胞溶解 (cell lysis) 的影响<sup>[20]</sup>。

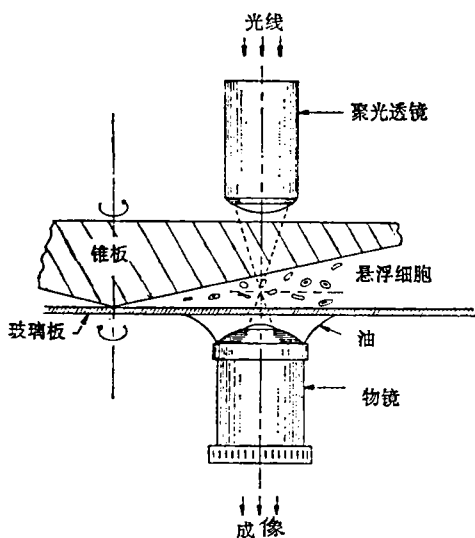


图6 反转锥形板流变计

悬浮技术的主要问题有2个，1是如何精确确定作用在自由悬浮于液体中的细胞上的力；2是如何产生足够量级流场剪力使细胞变形。通常，具有高粘度的葡聚糖盐溶液 (dextran-saline solution) 被广泛采用。

从以上的介绍可以看出，不论采取哪种实验手段，都难以区分细胞的哪一部分变形由细胞皮质引起，哪一部分变形由细胞骨架引起。尽管人们提出了许多模型，但看来实际情况要复杂得多。此外，活细胞主动变形的实验研究工作还很不充分，Skalak 等和 Simon 等开始了这方面的工作，读者可以参阅有关文献[22,23]。

### 3 理论分析

细胞，用最简单的术语表示，可以把它看成是由一层膜包着的流变体。细胞膜使细胞内部与环境隔开，同时，也是细胞与环境进行物质、能量、信息转换的通道，是细胞表面结构中最重要组分。细胞膜的受力和变形对膜的功能和结构有直接影响。此外，细胞与细胞的连接也是相邻的细胞膜特殊生化过程形成的连结装置。在细胞内部，存在着极其复杂的蛋白质纤维的网络结构系统，称之为细胞骨架，它主要包括了微管 (microtubules)，微丝 (microfilament)，中丝 (intermediate filaments)，微梁网络 (microtrabeculae)。遍布细胞内的这种网络系统对于细胞形态构造、细胞运动、物质运输、能量交换、信息传递，细胞的分化和转化等一系列方面起着重要作用。也正是这一网络系统使得细胞具有主动变形和抵抗被动变形的能力。采用连续介质力学的研究方法研究细胞的力学行为，常把细胞看作是均匀的连

续体。下面我们从不同侧面介绍有关细胞力学的一些理论。

### 3.1 张力理论 (tension-field theory)

细胞膜很薄，一个很薄的膜非常容易屈曲，因而在膜平面内几乎不能承受压应力。我们假设：①膜非常薄，完全不能承受面内的任何压应力；②在膜平面内，沿一个方向的主应变为正时，其正交方向的主应变为负或可以忽略。

满足以上两个假设的称之为张力理论。需要指出的是，当膜沿两个正交方向的应变均为正时，张力理论的第二个假设不成立，因而张力理论失效。在此情况下，可按连续介质力学的平衡方程直接求解。

Evans 和 Skalak<sup>[24]</sup>采用张力理论分析了粘附于壁上红细胞的变形行为。Fung<sup>[25]</sup>研究了血流剪力作用下血管内皮细胞膜的受力情况。根据张力理论，正交于血流方向的应力可以忽略。假设细胞是流体状的 (fluid like)，因而细胞内部不能承受剪力 (稳态条件下)，这时，作用在细胞表面膜上的最大应力可以表示为

$$\sigma_{xx} = \tau L/h \quad (1)$$

其中  $\tau$  为流场剪力， $L$  是细胞的长度， $h$  为细胞膜的厚度。根据血流理论， $\tau$  介于  $1-2\text{N/m}^2$  之间，内皮细胞的长度  $L$  约为  $10-60\ \mu\text{m}$ ，厚度  $h$  约为  $10\ \text{nm}$ 。于是发现膜内的应力高出血流剪力  $3-4$  个量级。过去的研究常常集中在细胞受到的流场外力的大小上，文献 [25] 的研究在于引起人们对细胞本身受力情况的注意。以往的研究表明了通过细胞膜的物质和能量交换同流场剪切力的作用有一定的关系<sup>[26]</sup>。现在通过对细胞膜本身受力的研究，可以建立细胞膜的受力与细胞形态及功能的直接关系。此外，膜内的高应力分布有可能导致细胞的损伤和坏死，因为从力学观点看，任何一种材料都有其极限应力。Pappenheimer<sup>[27]</sup>关于细胞膜物质传递的“多孔概念”在理论上是非常完美的。如果采用这一概念，从弹性力学的观点看，受张力作用的孔，在它周围的变形要远大于膜的平均应变，因而将允许大分子流入膜内，从而引起一系列的生理生化变化及细胞形态的变化。Fung 进一步讨论了细胞与细胞的连接，同时考虑了细胞核的影响，发现相邻两个细胞的膜张力跟血液及细胞内的渗透压与静压之差有关。如果静压差为 0，细胞的上表面膜的张力将在上游积累增加，否则，根据细胞侧壁倾角的变化，膜内张力将沿血管增加、减少或出现波动。为了确定侧壁的倾角，需要补充最小余能原理求解。文献 [25] 还讨论了当细胞内物质为固体状 (solid like) 时，细胞膜及连接处的受力情况，此时张力理论是否成立需进一步讨论。

张力理论没有涉及细胞的本构方程，只研究了细胞膜的受力情况及细胞与细胞的连接。因而这一理论被认为是细胞的基础理论。

### 3.2 小变形理论

采用微型吸管技术时，如果管径远小于细胞的直径，而且吸压不大时，小变形理论成立。由于活细胞具有明显的粘弹性行为，一般采用 Maxwell, Voigt 或标准的线性固体模型 (Kelvin 体) 予以描述。下面介绍两种应用于吸管技术实验分析的力学模型。

#### 3.2.1 半无限体模型 (half-space model)

当细胞的变形阻力主要来自细胞骨架的皮质层时，如果吸管的内径非常小，可将细胞看作是具有皮质层厚度的平板。进一步，如果应力沿厚度衰减很快时，作为近似，可以看作是半平面问题。Sato 等<sup>[9]</sup>采用 Kelvin 模型，将该问题归结为求解方程

$$\left. \begin{aligned} \operatorname{div} \mathbf{s} &= 0, \quad \mathbf{e} = \frac{1}{2} [\operatorname{grad} \mathbf{u} + (\operatorname{grad} \mathbf{u})^T], \\ \operatorname{div} \mathbf{u} &= 0, \quad \mathbf{s}' + \tau_\varepsilon \dot{\mathbf{s}}' = -\frac{2E}{3} [\mathbf{e}' + \tau_0 \dot{\mathbf{e}}'], \\ \mathbf{s} &= \mathbf{s}' - p\mathbf{I} \end{aligned} \right\} \quad (2)$$

其边界条件可以表示为

$$s_{rz}(r, 0, t) = 0 \quad r \geq 0, t \geq 0 \quad (3)$$

$$s_{zz}(r, 0, t) = \begin{cases} \Delta p h(t) & r \leq a, t \geq 0 \\ 0 & r \geq b, t \geq 0 \end{cases} \quad (4)$$

$$u_z(r, 0, t) = 0 \quad a \leq r \leq b, t \geq 0 \quad (5)$$

其中  $a, b$  表示吸管的内外半径, 如图 7 所示,  $\mathbf{s}$  是应力张量,  $\mathbf{e}$  是应变张量,  $\mathbf{u}$  是位移矢量,  $\Delta p$  为吸压的变化量,  $\tau_\varepsilon, E$  和  $\tau_0$  为细胞常数,  $h(t)$  是单位阶梯函数. 初始条件可以假定为

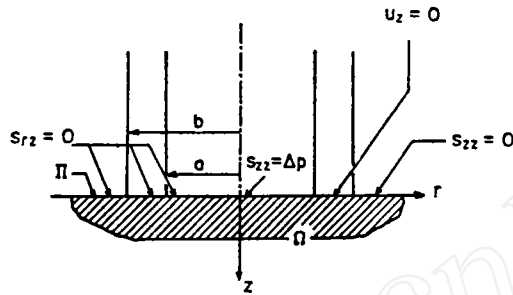


图 7 半无限体模型

$$\mathbf{u} = \mathbf{0}, t = 0 \quad (6)$$

通过 Laplace 变换, 可以得到细胞吸入管内的长度  $L$  与时间具有指数关系

$$\left. \begin{aligned} L(t) &= L_s \left[ 1 - \frac{k_2}{k_1 + k_2} \exp\left(-\frac{T}{\tau_\sigma}\right) \right] h(t) \\ L_s &= \frac{2a\Delta p}{\pi k_1} \end{aligned} \right\} \quad (7)$$

其中

$$\left. \begin{aligned} \tau_\varepsilon &= \frac{\mu}{k_2}, \quad \tau_\sigma = \frac{\mu}{k_1} \left( 1 + \frac{k_1}{k_2} \right) \\ E &= \frac{3}{2} k_1 \end{aligned} \right\} \quad (8)$$

$k_1, k_2$  和  $\mu$  为 Kelvin 模型的参量,  $\tau_\sigma$  可由实验数据用统计平均方法求得. 如果假设本构方程为其它类型时, 不难通过类似的方法得到问题的解答.

半无限体模型尽管简单, 但它提供了一种简单的分析实验数据的方法, 易于使用.

### 3.2.2 常张力皮质层-Maxwell 液滴模型 (Maxwell liquid-drop model with a constant cortical layer).

许多研究表明, 球状白细胞的膜表面是高度皱状的, 因而它允许白细胞易于变形而膜表

面几乎不承受张力。基于这种认识, Bagge 等<sup>[28]</sup>提出了用 Kelvin 模型描述白细胞的力学性能。之后, Evans 和 Kukan<sup>[29]</sup>认为白细胞之所以易于保持球状是因为存在一个承受张力的“皮质层”(cortical layer),因而 Evans 和 Yeung<sup>[7]</sup>提出了具有常张力皮质层-牛顿流体液滴模型。但是, Necdham 和 Hochmuth<sup>[30]</sup>的研究表明细胞骨架的流动行为属非牛顿流体。进而 Dong 等<sup>[31]</sup>提出了具有常张力皮质层的 Maxwell 液滴模型。假设细胞骨架皮质层始终处于常预张力  $T_0$  状态,变形后  $T_0$  的控制方程可以表示为(球坐标系下)

$$2T_0 - \frac{T_0}{a_0} \frac{\partial^2 u_r}{\partial \phi^2} - \frac{T_0}{a_0} \cot \phi \frac{\partial u_r}{\partial \phi} - q_r a_0 = 0 \quad (9)$$

其中  $q_r$  是整体径向载荷,  $a_0$  为细胞的半径,  $u_r$  是径向位移。

细胞内部 Maxwell 流体的本构方程可以写为

$$\tau_{ij} + \frac{\mu}{k} \dot{\tau}_{ij} = 2\mu \dot{\gamma}_{ij} \quad (10)$$

其中,  $k$  和  $\mu$  分别是弹性模量和粘性系数,  $\dot{\gamma}_{ij}$  和  $\tau_{ij}$  分别是应变率张量和应力偏量,可表示为

$$\dot{\gamma}_{ij} = \frac{1}{2} \left( \frac{\partial v_i}{\partial x_j} + \frac{\partial v_j}{\partial x_i} \right) \quad (11)$$

$$\tau_{ij} = \sigma_{ij} + p \delta_{ij} \quad (12)$$

$\delta_{ij}$  为 Kronecker 算子;  $p$  为细胞内部的静水压力;  $v_i$  为流体速度张量。根据平衡方程和连续性方程

$$\frac{\partial \sigma_{ij}}{\partial x_j} = 0 \quad (13)$$

$$\frac{\partial v_i}{\partial x_i} = 0 \quad (14)$$

最后可将问题的控制方程化为

$$\mu \nabla^2 v = \nabla p + \frac{\mu}{k} \nabla \frac{\partial p}{\partial t} \quad (15)$$

根据加载条件及皮质层与流体的连续性条件,就可以联立求解方程(9)和(15)。然后由实验确定参数。Dong 采用这一模型研究了白细胞吸入微管及其恢复时的变形特征。如图8所示,当变形不大时,实验结果和理论分析吻合。

前面提到,将上述模型用于微型吸管以外的其它实验技术(如探压法)时,有可能得到完全不同的细胞力学特性参数。这表明,细胞的真实力学模型要复杂的多。Hochmuth<sup>[13]</sup>最近建议将白细胞看作是两相流的三层壳模型,但是,由于细胞结构上是非均匀的,因而发展非均匀、多相流、多层

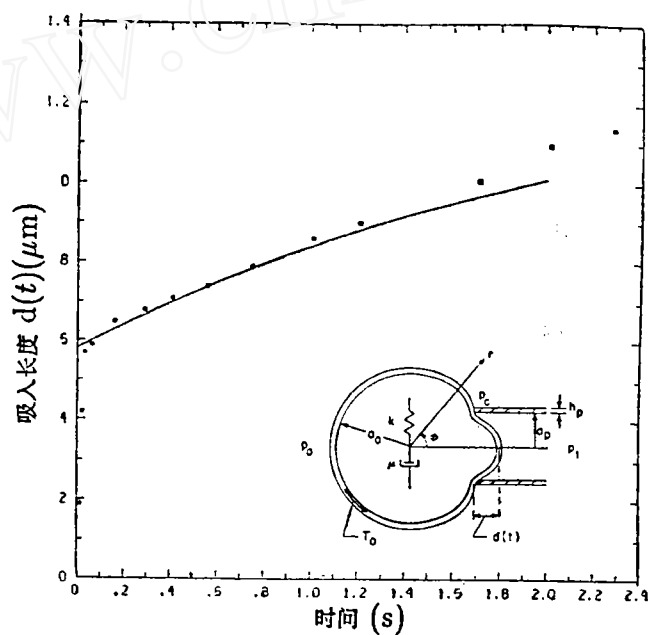


图8 白细胞吸入长度与时间的关系(理论分析结果用实线表示,星点表示实验数据,见文献[31])

壳模型是必要的。

### 3.3 大变形理论

细胞的实际变形往往较大，因而对细胞及细胞膜进行大变形分析是十分必要的。Fung<sup>[32]</sup>针对红细胞膜面积变化很小但可以发生大变形的特点，建立了红细胞膜的本构方程

$$\left. \begin{aligned} N_1 &= k(\lambda_1\lambda_2 - 1) + s \frac{\lambda_1^2 - \lambda_2^2}{2} \\ N_2 &= k(\lambda_1\lambda_2 - 1) - s \frac{\lambda_1^2 - \lambda_2^2}{2} \end{aligned} \right\} \quad (16)$$

这里， $N_1, N_2$  是主方向膜力； $\lambda_1, \lambda_2$  是主伸长比； $s, k$  分别为剪切弹性模量和面积弹性模量。由于  $s$  很小，很小的剪应力就能造成很大的变形。上面方程右边第 2 项若除以  $\lambda_1^2 \cdot \lambda_2^2$ ，即得 Evans 和 Skalak<sup>[24]</sup> 所提出的本构方程。

Cheng<sup>[33,34]</sup> 将细胞看作是包含不可压缩流体的轴对称壳体结构。将膜的本构方程用广义的 Hook 定律表示，即应变能函数  $W$  为

$$\begin{aligned} W(X^1, E) &= \frac{Eh}{2(1-\nu^2)} \{ (\lambda_n - 1)^2 + (\lambda_\theta - 1)^2 + 2\nu(\lambda_n - 1)(\lambda_\theta - 1) \} \\ &+ \frac{Eh^3}{24(1-\nu^2)} \{ k_n^2 + k_\theta^2 + 2\nu k_n k_\theta \} + \frac{kGh}{2} \lambda_l^2 \end{aligned} \quad (17)$$

其中， $\lambda_n, \lambda_\theta$  为膜内主伸长比； $k_n, k_\theta$  为曲率； $\lambda_l$  为横向剪切应变； $E, G, h, \nu, k$  分别为 Young's 弹性模量，剪切弹性模量，壳的厚度和剪切系数。

而后，Cheng 建立了计算细胞大变形的变分原理及有限元格式，并且考虑了细胞主动变形的影响。其中体积约束条件采用 Lagrange 乘子法引入。至于接触条件，Cheng 建议采用

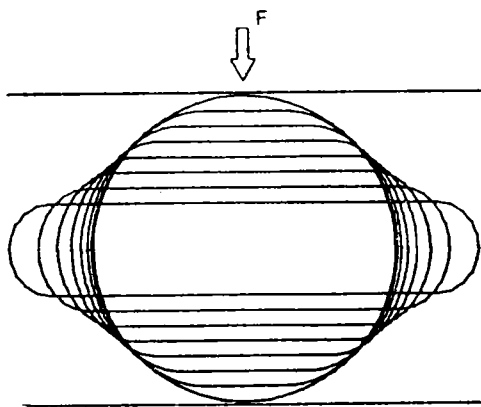


图9 刚性平板挤压细胞的变形数值模拟 (文献[16])

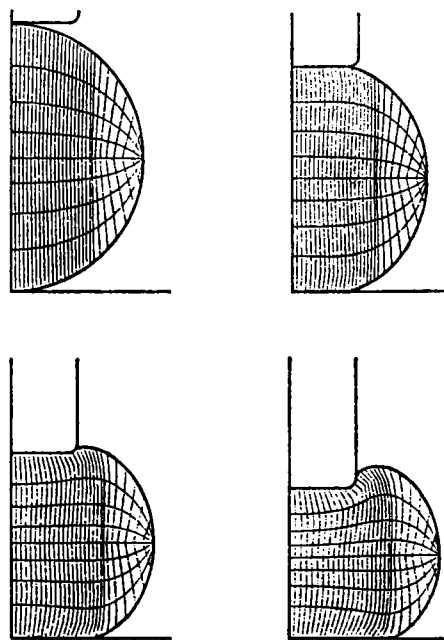


图10 探压过程中细胞变形的数值模拟 (文献[16])



罚函数法 (penalty method)。图 9 和图 10 给出了采用该方法对用挤压实验和探压技术得到的细胞大变形进行数值模拟的结果。

Dong<sup>[35]</sup> 将常张力-Maxwell 液滴皮质球壳模型推广到大变形情况。在此情况下, 细胞皮质层的主膜力  $N_i (i=1,2)$  可以表示为

$$N_i = T_0 + E_a A(\lambda_1, \lambda_2) + E_s B_i(\lambda_1, \lambda_2) \quad (18)$$

其中  $E_a, E_s$  表示面积膨胀和剪切弹性模量;  $A, B_i$  为主伸长比的函数;  $T_0$  为小变形时的常预张力。

细胞内部的 Maxwell 流体的本构方程可以写为:

$$\sigma^{ij}(t) = -pg^{ij} + \int_{-\infty}^t k \exp\left[-\frac{k}{\mu}(t-t')\right] \dot{\gamma}^{ij}(t') dt' \quad (19)$$

其中,  $\sigma^{ij}$  为 Cauchy 应力;  $k, \mu$  为细胞的力学参数;  $g^{ij}$  为曲线坐标下的度量张量。文献[35]在此基础上, 对进入吸管的白细胞进行了大变形的有限元数值模拟, 结果如图11所示。

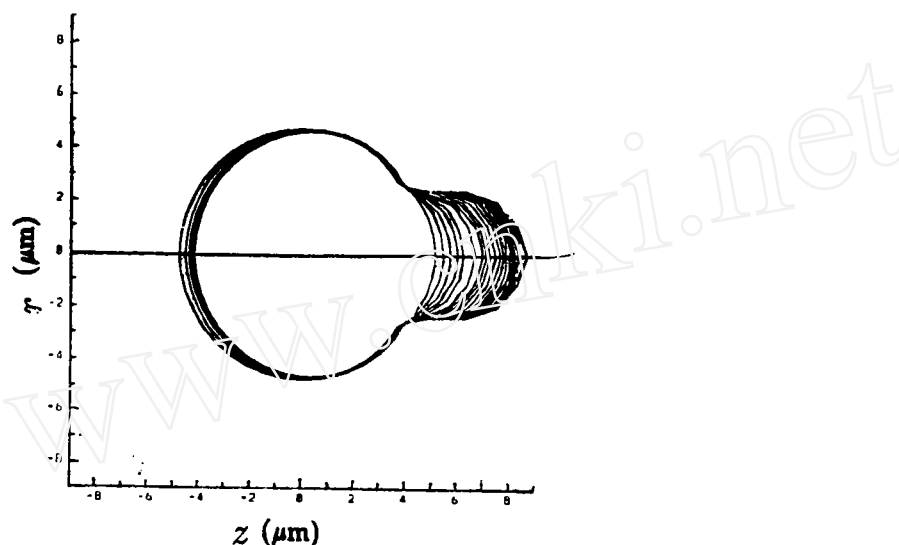


图 11 采用皮质层-Maxwell 液滴模型的大变形数值模拟 (文献[35])

### 3.4 活细胞的主动变形分析

上面的讨论考虑的都是细胞的被动变形 (passive deformation), 即外部力作用下, 细胞内部抵抗变形的能力。而活细胞本身存在着主动变形 (active deformation)。因而, 研究包含细胞主动变形在内的细胞的力学性质是细胞力学的最终目的。目前对白细胞主动变形的研究较为集中, 主要工作包括: Schmid-Schönbein 和 Skalak<sup>[36]</sup> 的肌动蛋白聚合 (actin polymerization) 模型; Oster 和 Perelson<sup>[37]</sup> 的渗透压模型以及 Zhu 和 Skalak<sup>[38-40]</sup> 的工作。对白细胞的突出运动 (protrusive motion) 的研究, 其目的在于弄清伪足 (pseudopod) 尖端产生驱动力的生化机制。Skalak 和 Zhu<sup>[38]</sup> 根据热力学原理建立了方程

$$p = p_e - \eta \frac{n}{l} \Delta \mu \quad (20)$$

其中,  $p$  和  $p_e$  分别为增长的伪足尖端的内外压;  $n$  为尖端处 F-肌动蛋白的表面数密度

(surface number density);  $l$  为微丝中一个肌动蛋白胶粒 (actin protomere) 的长度;  $\Delta\mu$  为由于一个肌动蛋白单体聚合释放的化学能;  $\eta$  是由化学能向机械能转化的有效因子。因而式 (20) 表明: 膜内的压力一部分由静水压  $p_s$  组成, 另一部分来自活细胞内部微丝网络的生化反应。正是由于这部分压力通过伪足的肌动蛋白网络驱动了内部流体的过滤。需要指出的是, 方程 [20] 是一种最简单的形式, 因为采用热力学的方法只能得到宏观意义上的能量平衡, 无法从细胞微结构上考虑分子力所进行的能量转换。但方程 (20) 为宏观连续介质力学的分析提供了有用的信息。在此基础上, 可将肌动蛋白凝胶体 (actin gel) 看作是多孔介质, 结合连续性方程、Darcy 定理和一定的边界条件, 可以将伪足的突出运动化为一组偏微分方程进行求解。Zhu 和 Skalak<sup>[39]</sup> 求得了该问题的一维解, 得到的结果与实验结果较为吻合。

伪足回缩 (retraction) 的运动机制不同于突出运动机制, 它和细胞主体的被动变形有关。驱使伪足运动的应力由两部分组成, 可以表示为<sup>[38]</sup>

$$\sigma = k_1 \ln \lambda + \sigma_0 \quad (21)$$

其中  $\sigma$  是应力张量;  $\ln \lambda$  是应变张量;  $k_1$  是肌动蛋白凝胶体的弹性模量;  $\sigma_0$  是主动应力。由于在伪足的回缩运动中, F-肌动蛋白网络和流体以相同速度向细胞的主体移动, 因而可将肌动蛋白的凝胶看作是单相均质材料。Zhu 和 Skalak<sup>[40]</sup> 给出了白细胞伪足回缩运动的一维简单模型, 较好地解释了实验现象。Simon 等<sup>[29]</sup> 提出了测量细胞主动大变形的实验方法, 这种方法可以推广到三维情况。Simon 同时提到细胞质的变形远比目前所有理论预测的要复杂得多。研究细胞主动变形的机制, 不仅需要从力学方面研究, 更重要的是搞清楚其生化过程和能量转化过程, 在此基础上, 通过考虑细胞的微结构, 有可能得到细胞主动变形的本构方程。这将是细胞力学的一个十分重要的研究课题。

#### 4 结 语

细胞力学是生物力学近几年来发展迅速的一个前沿领域, 它着重研究细胞的变形和细胞内部的受力状况, 细胞和细胞、细胞和其它介质的相互作用, 以及这些因素和细胞微结构及其功能的关系。因而, 首先遇到的挑战就是发展各种类型细胞的本构方程, 对已经建立的细胞的本构方程, 需要采用不同的实验技术, 在较大的变形和变形率范围内, 反复验证。此外, 研究细胞主动变形机制也是细胞力学的一个重要课题。最后, 发展新的实验技术, 引入适合于细胞大变形分析的新的计算方法, 将为细胞力学的发展作出贡献。

作者衷心感谢杨桂通教授对本文工作的支持。

#### 参 考 文 献

- 1 鲁润龙, 顾月华. 细胞生物学. 中国科技大学出版社, 合肥 (1989)
- 2 Norris, C H. The tension at the surface, and other physical properties of the nucleated erythrocyte. *J. Cell Comp. Physiol.*, **14** (1939): 117-133
- 3 Cole K S. Surface forces of the arbacia egg. *J. Cell Comp. Physiol.*, **1** (1932): 1-9
- 4 Mitchison J M, Swann M M. The mechanical properties of the red cell surface: I. the cell elastimeter. *J. Exp. Biol.*, **31** (1954): 443-460
- 5 Rand R P, Burton A C. Mechanical properties of red cell membrane: I. membrane stiffness and

- intracellular pressure. *Biophysical J.*, **4** (1964) : 115—135
- 6 Waugh R, Evans E A. Thermoelasticity of red blood cell membrane. *Biophysical J.*, **26** (1979) : 115—132
  - 7 Evans E, Yeung A. Apparent viscosity and cortical tension of blood granulocytes determined by micropipet aspiration. *Biophysical J.*, **56** (1989) : 151—160
  - 8 Yeung A, Evans E. Cortical shell-liquid core model for passive flow of liquid-like spherical cells into micropipets. *Biophysical J.*, **56** (1989) : 139—149
  - 9 Sato M, Levesque M J, Nerem R M. An application of the micropipet technique to the measurement of the mechanical properties of cultured bovine aortic endothelial cells. *ASME J. Biomech. Engng.*, **109** (1987) : 27—34
  - 10 Sato M, et al. Application of the micropipet technique to the measurement of the cultured porcine aortic endothelial cell viscoelastic properties. *ASME J. Biomech. Engng.*, **112** (1990) : 263
  - 11 Usami S, Wung S-L, et al. Locomotion forces generated by a polymorphonuclear leukocyte. *Biophys. J.*, **63** (1992) : 1663—1666
  - 12 Skierczynski B A, Usami S, Chien S, Skalak R. Active motion of polymorphonuclear leukocytes in response to chemoattractant in a micropipette. *ASME J. Biomech. Engng.*, **115** (1993) : 503
  - 13 Hochmuth R M. Measuring the mechanical properties of individual human blood cells. *ASME J. Biomech. Engng.*, **115** (1993) : 515
  - 14 Frank R S, Tsai M A. The behaviour of human neutrophils during flow through capillary pores. *ASME of J. Biomech. Engng.*, **112** (1990) : 277
  - 15 Peterson N O, McConnaughey W B, Elson E L. Dependence of locally measured cellular deformability on position on the cell temperature and cytochalasin B. *Proc. of the National Academy of Science, USA*, **79** (1982) : 5327—5331
  - 16 Zahalak G I, McConnaughey W B, Elson E L. Determination of cellular mechanical properties by cell poking, with an application to leukocytes. *ASME of J. Biomech. Engng.*, **112**, (1990) : 283
  - 17 Daily B, Elson E L, Zahalak G I. Cell poking: determination of the elastic area compressibility modulus of the red cell membrane. *Biophys. J.*, **45** (1984) : 671
  - 18 Tran-Son-Tay R, Sutura S P, Rao P R. Determination of RBC membrane viscosity from rheoscopic observations of tank-treading motion. *Biophys. J.*, **45** (1984) : 65—72
  - 19 Sutura S P, Mueller E R, Zahalak G I. Extensional recovery of an intact erythrocyte from a tank-treading motion. *ASME of J. Biomech. Engng.*, **112**, (1990) : 250
  - 20 Tran-Son-Tay R, Beaty B B, Coffey B E. Effects of cell lysis on the rheological behaviour of red blood cell suspensions. *ASME of J. Biomech. Engng.*, **112** (1990) : 257
  - 21 Tran-Son-Tay R, Beaty B B, Hochmuth R M. Mechanically driven, acoustically tracked, translating-ball rheometer for small opaque samples. *Rev. Sci. Instrum.*, **59** (8) (1988): 1399—1404
  - 22 Skalak R, Cheng D, Zhu C. Passive deformations and active motions of leukocytes. *ASME of J. Biomech. Engng.*, **112** (1990) : 295
  - 23 Simon S I, Schmid-Schonbein G W. Kinematics of cytoplasmic deformation in neutrophils during active motion. *ASME of J. Biomech. Engng.*, **112** (1990) : 283
  - 24 Evans E A, Skalak R. *Mechanical and Thermodynamics of Biomembrane*, CRC Press, Boca Raton, Fla. (1990)
  - 25 Fung Y C, Liu S Q. Elementary mechanics of endothelium of blood vessels., *ASME of J. Biomech. Engng.* **115** (1993) : 1—12
  - 26 Nollert M U, Diamond S L, McIntire L V. Hydrodynamic shear stress and mass transport modulation of endothelial cell metabolism. *Biotech. and Bioeng.*, **38**, (1991) : 588—602
  - 27 Pappenheimer J R. Passage of molecules through capillary walls. *Physiological Review*, **33** (1953): 387—423
  - 28 Bagge U, Skalak R, Attefors R. Granulocyte rheology. *Advances in Microcirculation*, **7** (1977) : 29—48
  - 29 Evans and Kukan B. Passive material behaviour of granulocyte based on the large deformation and recovery after deformation tests. *Blood*, **64** (1984) : 1028—1035
  - 30 Needham D, Hochmuth R M. Rapid flow of passive neutrophils into a 4 $\mu$ m pipet and measurement of cytoplasmic viscosity. *ASME of J. Biomech. Engng.*, **112** (1990) : 269—276
  - 31 Dong C, Skalak R, Sung K-L P, Schmid-Schonbein G W, Chien S. Passive deformation analysis of human leukocytes. *ASME of J. Biomech. Engng.*, **110** (1988) : 27—36
  - 32 冯元桢. 生物力学. 科学出版社. 北京 (1983)

- 33 Cheng L Y. Deformation analysis in cell and developing biology. Part I formal methodology. *ASME of J. Biomech. Engng.*, **109** (1987) : 10
- 34 Cheng L Y. Deformation analysis in cell and developing biology. Part II Mechanical experiments on cells. *ASME of J. Biomech. Engng.*, **109** (1987) : 18
- 35 Deng C R, Skalak R, Sung K-L P. Cytoplasmic rheology of passive neutrophils. *Biorheology*, **28** (1991) : 557—567
- 36 Schmid-Schonbein G W, Skalak R. Continuum mechanical model of leukocytes during protoped formation. *ASME J. Biomech. Engng.*, **106** (1984) : 10—18
- 37 Oster G F, Perelson A S. Cell spreading and motility: a model lamellipod. *J. Math. Biol.*, **21** (1985) : 383—388
- 38 Skalak R, Zhu C. Thermodynamics and mechanics of cell activation. Biomechanics of active movement and deformation of cells. Akkas, N (ed.) NATO ASI series, H42, Springer-Verlag, (1990) 155—183
- 39 Zhu C, Skalak R. A continuum model of protrusion of pseudopod. *Biophys. J.*, **54** (1988) : 1115—1137
- 40 Zhu C, Skalak R, Schmid-Schonbein G W. One-dimensional steady continuum model of retraction of pseudopod in leukocytes. *ASME of J. Biomech. Engng.*, **112** (1989) : 69—77

## CELL BIOMECHANICS

Fan Xuejun

Institute of Applied Mechanics

Taiyuan University of Technology, Taiyuan 030024

**Abstract** A state-of-art survey in the field of the cell biomechanics is presented in this paper. Emphasis is placed on showing how to measure and characterize the mechanical and adhesive properties of cells and membranes. Discussions are made on the studies of large deformations and active deformations of cells.

**Keywords** *cell; passive deformation; active deformation; large deformation; experimental technique; constitutive relation*