

薄壁细胞受微吸管与探针共同作用 接触模型及数值模拟

付志一*, 焦群英

(中国农业大学理学院,北京 100083)

摘要:建立了以典型的薄壁球型植物细胞为原型的细胞、微吸管及探针接触模型。模型的细胞壁采用封闭球形薄膜,其本构关系为体积不可压超弹性,膜球内充满有压流体以模拟细胞质。应用轴对称几何非线性方法得出了基本微分方程组,并应用龙格-库塔法进行了求解;同时,应用流固耦合有限元法进行了数值模拟以资比较。两种方法得出了较为一致的变形和应力分布。分析、总结了吸管口径和探针直径对压入深度、细胞内压和接触区变化等数值解的影响。

关键词:细胞力学模型;微吸管;微探针;计算生物力学
中图分类号:O359⁺1 **文献标志码:**A

1 引言

通过探针的挤压或微吸管的吮吸可以使细胞发生变形,分析这些变形能够获得细胞的力学性质参数^[1-4]。作为指导微吸管实验方法、理解实验结果的依据,在细胞力学研究的以往文献中较多地使用 Sato(1990)和 Theret(1988)的微吸管-半空间解析模型^[5,6],这种模型被广泛地应用于以连续弹性或黏弹性固体作为细胞模型的情况。然而,对于直径有限的薄壁细胞,在出现较大吸入变形时,半空间模型的几何假设与实际情况差距较大,而针对充液膜球细胞模型与吸管和探针相互作用的研究未见报道。近年来,研究者为了模拟微吸管吮吸实心单细胞过程所采用的非线性解析分析^[7,8]结合有限元数值模拟^[9,10]的思路对解决微吸管、机械探针共同作用于薄壁细胞这一问题提供了新的方法。

本文以薄壁球形植物单细胞为原型,建立内充有压流体的薄膜球形细胞模型,研究细胞模型与微吸管和探针接触问题的几何关系,推导可以用于大变形模拟的控制微分方程,应用数值求解方法,计算在探针压入时的接触状态和细胞的变形、内压、应力等响应,并将这些结果与有限元分析结果进行对比,为应用探针和微吸管技术研究薄壁细胞的力

学行为建立理论基础。

2 接触模型

2.1 模型的基本描述

典型薄壁球形植物细胞的几何模型为充液膜球,封闭的薄膜球用来模拟细胞壁,膜球内部所包围的有压流体代表细胞质^[11]。假设模型的原始状态是膜内流体无内压,膜球无膨胀,中面半径为 r_0 ,壁厚为 h_0 ($h_0 \ll r_0$)。模型的初始膨胀状态按照单细胞悬浮状态^[1,2],假定内压为细胞的膨胀压与环境压强之和,记为 P_0 ,膜的中面半径膨胀为 $r = r_0 \lambda_0$, λ_0 是膜的初始膨胀率。微吸管假设为刚性,内半径为 ρ_0 ,管口过渡圆弧半径为 r_2 ,并记 $r_1 = \rho_0 + r_2$,吸管内的压强为 P_1 ,管外模型受到环境压强为 P_2 。机械探针假设为刚性,头部是半径为 r_1 的半球,探针杆为圆柱,沿着细胞模型和微吸管的对称轴作用。在分析中假设膜球的变形分为如下阶段。膜球在初膨胀后与吸管线在管口圆弧过渡区线接触,与探针点接触,无接触力,如图 1(a) 所示。在微吸管内、外压力差的作用下,模型被部分地吸入微吸管内,变形后膜球的内压为 P ,球上 A、D 点相对于初始膨胀状态的 z 方向位移分别为 δ_A 和 δ_D 。膜球与吸管在管口圆弧过渡区面接触,有接触力;膜球与探针点接触,无接触力,如图 1(b) 所示。在探针压力 F_p 的作用下,膜球继续变形,首先是与吸管口圆弧过渡区接触面加大,与探针头接触面加大,如图 1(c) 所示。随着压入深度 δ_D 的增加,在一定条件下

收稿日期:2009-02-22;修改稿收到日期:2010-05-26.

基金项目:国家自然科学基金(10972234)资助项目.

作者简介:付志一*(1957-),男,博士,教授

(E-mail: fzy@cau.edu.cn);

焦群英(1948-),男,博士,教授.

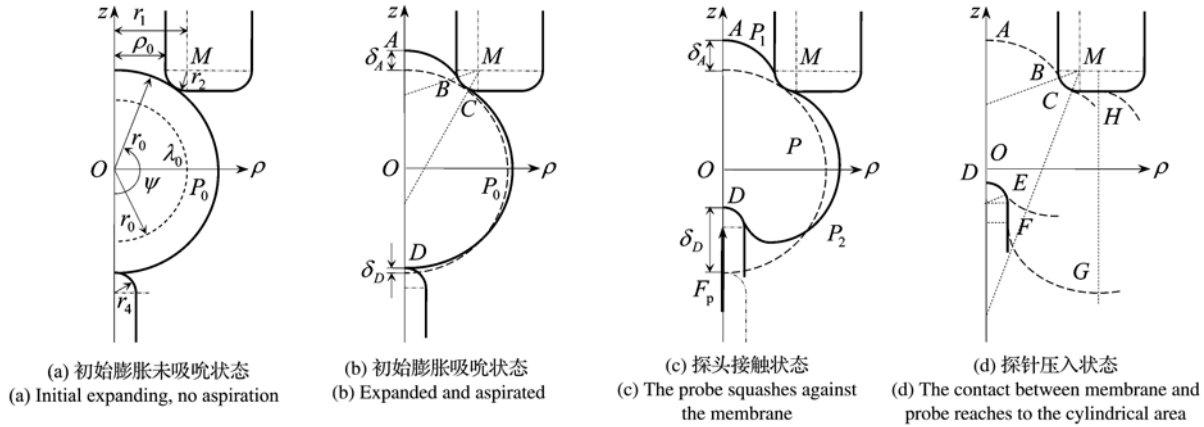


图 1 细胞模型的几何、受力和变形假定
Fig. 1 The assumptions for the geometry and deformation of the cell model

膜球与吸管的接触可扩展至管端平面,与探针的接触可扩展至针杆柱面,如图 1(d) 所示。在分析中未考虑细胞内部液体在内外压差作用下可透过壁膜渗出的问题。

2.2 基本微分方程

模型满足轴对称假定,变形前采用球坐标描述,变形后采用柱坐标描述,表示其关系的几何方程为

$$\rho = r_0 \lambda_0 \sin \Psi$$

$$z' = \pm r_0 \sqrt{\lambda_1^2 - (\lambda_2 \sin \Psi)^2} \quad (1)$$

式中 λ_1 和 λ_2 分别为膜沿经、纬两方向的主伸长率, Ψ 为球坐标沿经线角。经过对方程组(1)的微分,并引入变量替换得

$$y_1 = \lambda_1, y_2 = \lambda_2 \sin \Psi, y_3 = \lambda_2 \sin \Psi + \lambda_2 \cos \Psi \quad (2)$$

可以得到膜的两个主曲率,分别为

$$K_1 = \pm \frac{y_1' y_3 - y_1 y_3'}{r_0 y_1^2 \sqrt{y_1^2 - y_3^2}}, K_2 = \pm \frac{\sqrt{y_1^2 - y_3^2}}{r_0 y_1 y_2} \quad (3)$$

在几何方程(1)和主曲率方程(3)中,根号前正负号的选择应按照变形后膜的实际情况确定。

膜的材料物理性质被假设为体积不可压缩超弹性,本构关系采用 Mooney-Rivlin 的应变能函数^[12],即

$$W = C_{10} (I_1 - 3) + C_{01} (I_2 - 3) + \frac{1}{D_1} (J_{el} - 1)^2$$

式中 C_{10} , C_{01} 和 D_1 为材料弹性系数,对于不可压材料,弹性体积变形率 $J_{el} = 1$, I_1 和 I_2 分别表示应变的第一、二不变量,即

$$I_1 = \lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \frac{1}{\lambda_1^2 \lambda_2^2}, I_2 = \lambda_1^2 \lambda_2^2 + \frac{1}{\lambda_1} + \frac{1}{\lambda_2}$$

模型细胞壁中的主应力为

$$\sigma_i = \lambda_i \frac{\partial W}{\partial \lambda_i} + p$$

式中 p 任意的静水应力,对应变比能无贡献。基于对膜的法向主应力为零的假设,记 $\alpha = C_{01}/C_{10}$,可以得出模型细胞壁经、纬方向的主应力分别为

$$\sigma_i = 2C_{10} \left[1 + \frac{\alpha y_j^2}{\sin^2 \Psi} \right] \left[y_i^2 - \frac{\sin^2 \Psi}{y_i^2 y_j^2} \right], i \neq j \quad (4)$$

式中 $\alpha = C_{10}/C_{01}$,考虑到变形之后模型细胞壁的厚度变化,得到膜在经、纬方向的主张力为

$$T_i = 2C_{10} h_0 \left[1 + \frac{\alpha y_j^2}{\sin^2 \Psi} \right] \left[\frac{y_i \sin \Psi}{y_j} - \frac{\sin^2 \Psi}{y_i^2 y_j^2} \right] \quad (5)$$

为了建立膜的平衡微分方程,将膜球按照示意图 1(d) 分为 6 个区域。管内非接触区 AB 记为 1 区;管口圆弧过渡区中接触区 BC 记为 2 区;管口端面接触区 CH 记为 3 区;探头接触区 DE 记为 5 区;探杆接触区 EF 记为 6 区;管外非接触区 EGH 或 FGH 或 EGC 或 FGC 记为 4 区。在 1 区中定义 Ψ 顺时针增加;在 5、6、4、3、2 区中定义 Ψ 逆时针增加。假设模型与吸管、探针的接触无摩擦可有限滑动,记 F_n 和 F_τ 分别为法向和经线切向的面分布力集度。在模型的各区域中均假设 $F_\tau = 0$, F_n 在各区中的定义为:1 区中 $F_{n1} = P - P_1$, 4 区中 $F_{n4} = P - P_2$; 5、6、3、2 区中 $F_{ni} = P - P_{Ci}, i = 2, 3, 5, 6$; P_{C2}, P_{C3}, P_{C5} 和 P_{C6} 分别为相应接触区的接触压强。膜的平衡微分方程为

$$\frac{dT_1}{d\rho} + \frac{T_1 - T_2}{\rho} = 0, K_1 T_1 + K_2 T_2 = F_n \quad (6)$$

非接触区(1、4)的平衡微分方程经整理为

$$\begin{aligned}
 y_1' &= -\frac{\partial T_1/\partial y_2}{\partial T_1/\partial y_1} \frac{y_3 \sin \Psi - y_2 \cos \Psi}{\sin \Psi} - \frac{y_3}{y_2} \frac{T_1 - T_2}{\partial T_1/\partial y_1} \\
 y_2' &= y_3 \\
 y_3' &= \frac{y_1 y_3}{y_1} + \frac{y_1^2 - y_3^2}{y_2} \frac{T_2}{T_1} \mp r_0 y_1 \sqrt{y_1^2 - y_3^2} \frac{F_u}{T_1}
 \end{aligned}
 \tag{6.1}$$

根据膜变形后的平衡控制条件知,在求解 EG 或 FG 段时式(6.1)中第三式等号右第三项取正号,其余情况取负号.应用 5、6、3、2 区接触条件,得出 y_3 在各接触区中的函数为

$$y_3 = \begin{cases} \frac{y_1}{r_4} \sqrt{r_4^2 - (r_0 y_2)^2} & 0 < \Psi < \Psi_E \\ 0 & \Psi_E < \Psi < \Psi_F \\ -y_1 & \Psi_G < \Psi < \Psi_C \\ -\frac{y_1}{r_2} \sqrt{r_2^2 - (r_1 - r_0 y_2)^2} & \Psi_C < \Psi < \Psi_B \end{cases}$$

将接触条件代入式(6)中第一式,5、6、3、2 各区的控制方程简化为

$$\begin{aligned}
 y_1' &= -\frac{\partial T_1/\partial y_2}{\partial T_1/\partial y_1} \frac{y_3 \sin \Psi - y_2 \cos \Psi}{\sin \Psi} - \frac{T_1 - T_2}{\partial T_1/\partial y_1} \frac{y_3}{y_2} \\
 y_2' &= y_3
 \end{aligned}
 \tag{6.2}$$

各接触区的接触力由式(6)中第二式经变形得

$$\begin{aligned}
 P_{C_2} &= \frac{T_1}{r_2} - \frac{T_2}{r_2} \frac{r_1 - r_0 y_2}{r_0 y_2} + P, P_{C_3} = P \\
 P_{C_5} &= \frac{T_1 + T_2}{r_4} + P, P_{C_6} = \frac{T_2}{r_4} + P
 \end{aligned}$$

方程组(6.1~6.2)构成了模型的基本控制方程,现简要介绍方程组(6)系列的定解和求解控制问题.方程组(6.1)在 D、A 点的边界条件为 $\Psi = 0, y_1 = y_3$ 和 $y_2 = 0$;在各区的交界点 B、C、E、F、H 等处都使用 y_1 和 y_2 的连续条件.方程组(6)系列的体积控制条件为在变形过程中膜内流体的体积不变,平衡控制条件为模型各区和整体的 z 方向和周向平衡条件.

微分方程组(6)系列采用 Runge-Kutta 法求解.基本参数为 $r_0, h_0, P_0, P_2, P_1, C_1, \alpha, \rho_0, r_2, r_4$ 和 F_p ,选择 F_p 作为主动载荷.通过膜的变形和变形后的平衡对迭代进行控制,可以识别接触状态,确定接触范围,并得出 y_1, y_2 和 y_3 的收敛解.

2.3 有限元分析模型

对图 1(a)所示膨胀前模型进行有限元剖分,采用 ABAQUS 轴对称膜 MAX2 模拟细胞壁,本构关系及其参数取值与方程组(6)系列应完全一致.

采用轴对称流体 FAX2 模拟细胞内质,流体的体积不可压缩,无热力学过程.微吸管和探针均采用解析刚体模拟,微吸管和探针与细胞模型之间的接触属性均设为无摩擦有限滑动.应用 ABAQUS/STANDARD 静态非线性求解器,按照先膨胀,后吮吸,最后逐步对 F_p 进行加载的路线进行求解.

3 算 例

算例 A、B 和 C 的细胞、内压参数参考了 Wu (1999) 针对苹果果肉细胞进行有限元分析时所采用的数据^[13],吸管内半径与细胞半径的比例参考了 Zhou(2005)所采用的数据^[9].细胞模型 $r_0 = 50 \mu\text{m}$, $h_0 = 1.25 \mu\text{m}$;初膨胀、环境和吸管压力分别为 $P_0 = 0.2 \text{ MPa}$, $P_2 = 0.1 \text{ MPa}$, $P_1 = 0.08 \text{ MPa}$,材料参数 $C_{10} = 1.5 \text{ MPa}$, $\alpha = 0.34$,吸管过度圆弧 $r_2 = 5 \mu\text{m}$,初始膨胀应力为 $\sigma_0 = 2.908 \text{ MPa}$.

3.1 算例 A

吸管相对内半径 $\rho_0 / r_0 = 0.5$,探针相对半径 $r_1 / r_0 = 0.1$,探针压力 $F_p = 0 \sim 280 \mu\text{N}$.模型的 FEM 模拟结果如图 2 所示.在本算例条件下,微分方程组解和有限元解都证实模型与吸管的接触仅限于管口圆弧过渡区,模型与探针的接触仅限于探头的半球区.细胞模型 A 点的吸入变形率 δ_A / r_0 和 D 点的压入变形率 δ_D / r_0 的变化曲线如图 3 所示,探针的压入引起模型内压的变化曲线如图 4 所示.比较图 3 和图 4 与表 1 的数据可知,较细的探针直径在压入点附近造成较大的压入变形,此变形并未使细胞产生较大的整体变形,使细胞内压上升幅度

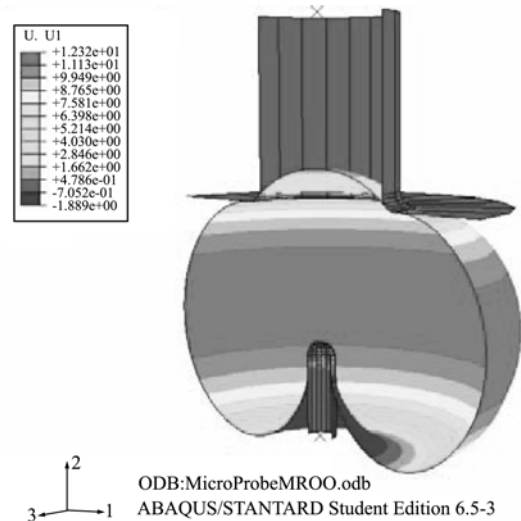


图 2 算例 A 细胞模型的变形 $F_p = 280 \mu\text{N}$
 Fig. 2 Example A. The displacement of the cell model at $F_p = 280 \mu\text{N}$

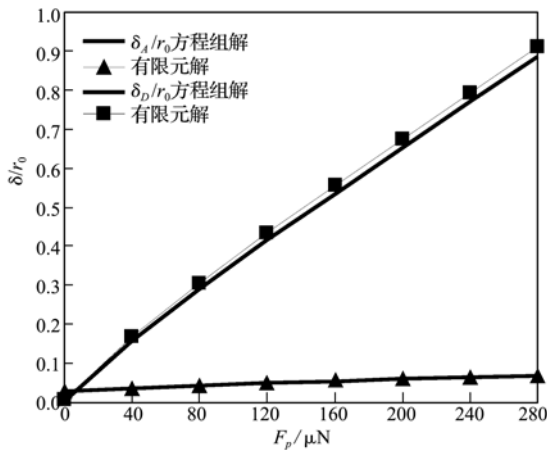


图 3 算例 A 两极处的变形率曲线
Fig. 3 Example A. The displacement ratio curves at A and D on the model

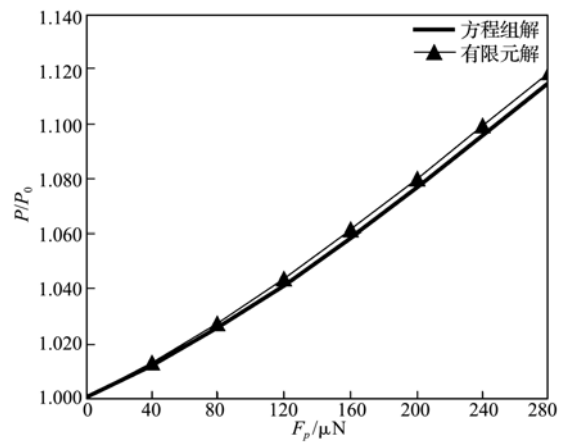


图 4 算例 A 细胞模型的内压曲线
Fig. 4 Example A. The inner pressure curves of the cell model

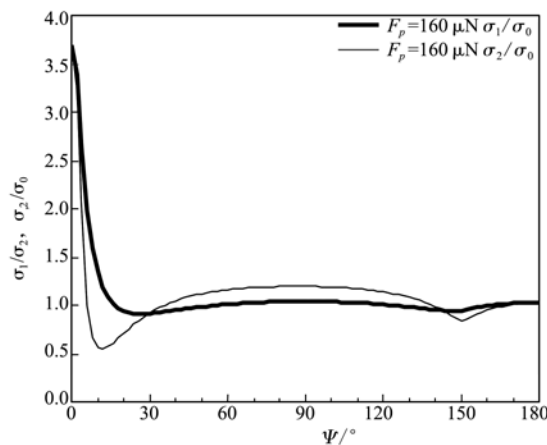


图 5 算例 A 模型主应力沿经线的分布曲线,方程组解
Fig. 5 Example A. The principle stresses distribution curves of the cell model from differential equations group 6

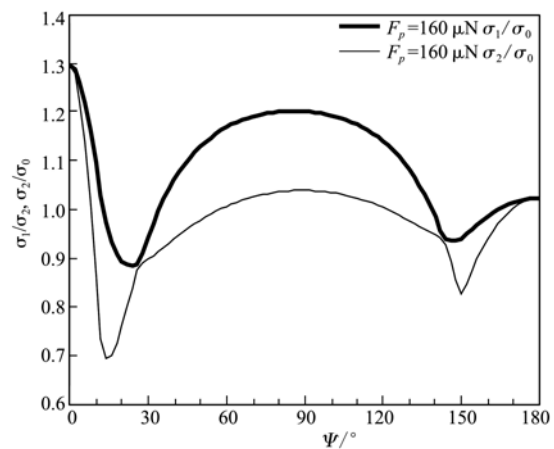


图 6 算例 B 模型主应力沿经线的分布,方程组解
Fig. 6 Example B. The principle stresses distribution curves of the cell model from differential equations group 6

表 1 算例 A、B 和 C 结果对比

Tab. 1 Comparison of results from Exp A, B and C

$F_p/\mu\text{N}$	Exp.	δ_A/r_0	δ_D/r_0	P/P_0	σ_A/σ_0	σ_D/σ_0
80	A	0.043	0.305	1.028	1.027	2.001
	B	0.044	0.258	1.027	1.024	1.082
	C	0.121	0.308	1.038	1.151	2.017
280	A	0.070	0.911	1.119	1.083	11.638
	B	0.071	0.708	1.113	1.066	1.743
	C	0.187	0.857	1.138	1.328	11.604

小且与探针压力呈近似线性关系,因此对吸入变形影响不大。细胞壁主应力比($\sigma_i/\sigma_0, i = 1, 2$)沿经线的分布如图 5 所示,在 $\Psi = 0^\circ$ 处数值较小的一对曲线对应 $F_p = 80 \mu\text{N}$,另一对曲线对应于 $F_p = 160 \mu\text{N}$ 。主应力在探头压入点 D 处达到最大值,在其附近区域中($\Psi = 0^\circ \sim 30^\circ$)变化剧烈,在其余各部分的分布与 σ_0 相差不远。

3.2 算例 B

为观察吸管接触区的变化和探针接触区的扩

展,本例选择了较粗的探针,并加大了探针压力。计算条件为 $\rho_0/r_0 = 0.5, r_4/r_0 = 0.3, F_p = 0 \sim 640 \mu\text{N}$ 。微分方程组解和有限元解都证实在 $F_p \geq 520 \mu\text{N}$ 时细胞模型与吸管的接触区延伸至管端平面,而与探针的接触仍仅限于探头的半球区。在压入变形与算例 A 相同时,细胞内压的上升幅度较大。

细胞壁中主应力分布如图 6 所示,其特点为探头尖端区应力明显小于前例。 $\Psi = 0^\circ$ 处数值较小的一对曲线对应 $F_p = 80 \mu\text{N}$;另一对曲线对应 $F_p = 160 \mu\text{N}$ 。比较图 5 和图 6 两图发现,同样压力下细探针只在压入局部引起高应力。

3.3 算例 C

为观察吸管口径对接触区变化、应力分布和内压规律的影响,本算例选择了较粗的吸管,探针压力也较算例 A 大。数据为 $\rho_0/r_0 = 0.8, r_4/r_0 = 0.1, F_p = 0 \sim 400 \mu\text{N}$,在 $F_p \geq 160 \mu\text{N}$ 时微分方程组

解和有限元解都证实模型与探针的接触区延伸至探针杆,而与吸管的接触仍限于管口圆弧过渡区。在与前两算例同样的压入变形下,细胞内压的上升幅度也很小。主应力分布与算例 A(图 5) 接近。此结果说明细探针压入所引起的细胞壁中最大应力和最大应变均非常集中地出现在压入点 D,吸管口径对应力分布影响不大。较细的探针可以显著降低穿刺时细胞的总体应力、变形,在实验中对细胞的伤害将会较小。

4 结 论

基于对典型的球形薄壁植物细胞建立的细胞-吸管-探针接触模型在接触区域的假定上参考了有限元的分析结果。由此推导出的方程组(6)系列在求解中完全依靠自身结果对接触状态和平衡条件对求解过程进行控制,所得结果与有限元模拟结果在变形、应变都很大时仍然吻合良好,本模型可以用于薄壁或具有膜-液结构的细胞的分析计算。通过对计算结果的总结发现,在吸入压差不大,细胞不被吸入吸管,而仅与管口相接触的条件下,相对细胞半径较细的探针造成的最大应力集中在压入点附近;在压入较深时,细胞与探针的接触将扩展至探针杆部。探针较粗时,细胞与吸管的接触将延伸至管口端平面,而不会与探针杆部接触。探针压入造成的细胞的内压变化不大且近似线性,不同的吸管口径对内压变化规律影响不大,在压入深度相同时,较细探针造成的细胞内压变化更小。

参考文献(References):

- [1] Jenny Blewett, Kathleen Burrows, Colin Thomas. A micromanipulation method to measure the mechanical properties of single tomato suspension cells[J]. *Biotechnology Letters*, 2000, **22**(23): 1877-1883.
- [2] Wang C, Cowen C, Zhang Z, et al. High-speed compression of single alginate microspheres[J]. *Chemical Engineering Science*, 2005, **60**(23): 6649-6657.
- [3] Robert M H. Review Micropipette aspiration of living cells[J]. *Journal of Biomechanics*, 2000, **33**(1): 15-22.
- [4] Lim C T, Zhou E H, Quek S T. Mechanical models for living cells—a review[J]. *Journal of Biomechanics*, 2006, **39**(2): 195-216.
- [5] Sato M, Theret D, Wheeler L, et al. Application of the micropipette technique to the measurement of cultured porcine aortic endothelial cell viscoelastic properties[J]. *Journal of Biomechanical Engineering*, 1990, **112**: 263-268.
- [6] Theret D P, Levesque M J, Sato M, et al. The application of a homogeneous half-space model in the analysis of endothelial cell micropipette measurements[J]. *Journal of Biomechanical Engineering*, 1988, **110**: 190-199.
- [7] He J H, Xu W, Zhu L. Analytical model for extracting mechanical properties of a single cell in a tapered micropipette[J]. *Applied Physics Letters*, 2007, **90**(2): 023901-3.
- [8] Thomas Boudou, Jacques Ohayon, Youri Arntz, Gerard Finet, Catherine Picart, Philippe Tracqui. An extended modeling of the micropipette aspiration experiment for the characterization of the Young's modulus and Poisson's ratio of adherent thin biological samples; Numerical and experimental studies[J]. *Journal of Biomechanics*, 2006, **39**(9): 1677-1685.
- [9] Zhou E H, Lim C T. Finite element simulation of the micropipette aspiration of a living cell undergoing large viscoelastic deformation[J]. *Mechanics of Advanced Materials and Structures*, 2005, **12**(6): 501-512.
- [10] Wang C, Wang W, Thomas C. Modelling the mechanical properties of single suspension-cultured tomato cells[J]. *Annals of Botany*, 2004, **93**(4): 443-453.
- [11] 付志一, 焦群英. 渗出对薄壁植物细胞受压力学行为的影响[J]. *中国农业大学学报*, 2005, **10**(5): 5-9. (FU Zhi-yi, JIAO Qun-ying. Effect of osmosis on mechanical behavior of parenchyma plant cell under compressive loading[J]. *Journal of China Agricultural University*, 2005, **10**(9): 5-9. (in Chinese))
- [12] Feng W W, Yong W H. On the contact problem of an inflated spherical nonlinear membrane[J]. *Journal of Applied Mechanics*, 1973, **40**: 209-214.
- [13] Wu N, Pitts M J. Development and validation of a finite element model of an apple fruit cell[J]. *Postharvest Biology and Technology*, 1999, **16**(1): 1-8.

The contact model and numerical simulation of parenchyma cell aspirated by micropipette and squashed by mechanical probe

FU Zhi-yi*, JIAO Qun-ying

(School of Sciences, China Agricultural University, Beijing 100083, China)

Abstract: A numerical model was formed from a typical parenchyma spherical plant cell to show the contact behavior of a cell suckled by a micropipette and squashed by a probe. The cell was built as a spherical membrane filled with static liquid. The incompressible hyper-elastic constitutive was used for cell wall, the incompressible hydrostatic fluid was used to simulate inner cytoplasm. The contact model was used to simulate the interaction of membrane touching with micropipette and microprobe. Considering nonlinear geometric and physic relations, the differential control equations were deduced. The numerical solutions were obtained through Runge-Kutta method. As a comparative solution, the cell was also modeled and simulated by fluid-solid coupled finite element method. The solutions of the two methods were fairly agreed with each other. Finally, looking into the solutions of deformation, inside pressure, stresses on the wall and contact forces, the effect of inner diameter of pipette and diameter of probe to these results were discussed.

Key words: cell mechanical model; micropipette; microprobe; computational biomechanics

(上接第 172 页)

A novel dynamic condensation method with shift for finite element models

ZHANG An-ping^{*1,2}, CHEN Guo-ping¹

(1. College of Aerospace Engineering, Nanjing University of Aeronautics and Astronautics, Nanjing 210016, China;

2. Research Institute of Unmanned Aircraft, Nanjing University of Aeronautics and Astronautics, Nanjing 210016, China)

Abstract: Combining the matrix power accelerated subspace iteration method with the shift technique, this paper presents a novel structural dynamic condensation method. Firstly, the structural initial finite element model(FEM) is condensed only once by carrying out the matrix power accelerated subspace iteration method, and the eigenvalues of the initial condensed FEM are calculated. Then, the shift place is determined by judging the convergence situation of low-order eigenvalues, and a new general eigen-equation with shift is built after a suited shift cost is chosen. Finally, the dynamic condensation matrix of the new general eigen-equation is calculated iteratively via the matrix power accelerated subspace iteration, and the accurate condensed FEM is obtained after the iteration convergence. The numerical examples show that the presented method is feasible and has the advantage of quicker convergence rate as well as high reduction accuracy.

Key words: finite element model (FEM); dynamic condensation; matrix power accelerated subspace iteration; shift