

生物细胞中的能量学和力学

(中国科学院上海应用物理研究所 张萌、中国科学院大连化学物理研究所 李国辉 编译自
Alexander R. Dunn, Andrew Price. *Physics Today* 2015 (2) 27)

世界上的生物总是在不停地运动着。动物在奔跑、飞翔、游泳。植物日复一日追逐着太阳。即使是微生物，也在不停地运动。我们体内的细胞的各个部分也在不停地运动，这些运动使我们的细胞可以生长、分裂、改变形状、甚至运动。

除了运动之外，我们的身体还必须能够感知到周围的世界。活体细胞可以对周围很多种机械刺激产生反馈，比如伸展，液体的流动，渗透压的改变，周围环境的硬度。我们的触觉和听觉要求细胞能够感知非常细微的机械力。我们对血压的调节能力依赖于分布在体内动脉和静脉的机械敏感性。

越小的组织器官对周围微小的变化就越为敏感。生长在柔软表面的干细胞会被诱导变成脂肪或者神经组织，但在坚硬表面上的干细胞则会发育成骨细胞。在更大的尺度上，器官的生长和发育要求在形状上有精确的改变，这一过程被组织尺度的机械应力和应变所掌控。生物体对于机械力的感知也同样在我们的日常生活中存在。比如长期的锻炼可以促进骨骼的发育，并能让我们的肌肉更加结实。

为了能够分化出更复杂的性貌特征，细胞之间必须进行频繁的通讯以便协作完成。这些细胞间通讯大多由化学信号完成。但是，越来越多的证据表明，细胞间的通讯也同样受到物理上机械力的调控。图1是一副果蝇胚胎在发育过程中的某一时刻的图像。数以百计的细胞拥挤在一起，细胞之间通过挤压、

推拉形成一定的结构，最终发育成为了身体的各个部分。

尽管运动是我们生命不可或缺的一部分，但直到现在，生物学家们对于生物在细胞层次怎样产生运动，怎样感知运动，怎样对机械力产生反馈这些问题的答案还是知之甚少。直到最近几十年，研究者们才逐渐了解了生物是如何将各种细胞与组织组合在一起的。虽然细胞工作的分子细节极为复杂，一些简单的物理模型却能提供一些重要的启示。

物理学中的细胞

细胞基本不受惯性力的影响。物理学家们用雷诺数来描述一个系统内惯性力与粘性力的比例，记作 Re 。 $Re = \rho v l / \mu$ ， ρ ， μ 为流体密度和动力粘度， v ， l 为流场的特征速度和特征长度。以人体细胞为例，人体细胞的直径大约为 $10 \mu\text{m}$ ，运动速度一般不大于 $10 \mu\text{m/s}$ 。以此来估算细胞的雷诺数 Re 大约为 10^{-4} 。这意味着细胞受到的粘滞力是细胞惯性力的 10000 倍。也就意味着如果没有持续的外力，细胞基本不会运动，即使运动了，一旦撤销掉外

力，细胞也会很快减速静止下来，将自己的动能耗散并引起周围液体的流动。但这并不是说细胞就会永远静止下去。细胞内部有着非常复杂的结构，被称为细胞骨架。在它的帮助下，细胞可以自己产生动力运动。

细胞骨架由多种蛋白质组成，这些蛋白质聚合成绳状或者管状，长度可以达到 100 nm 至几个毫米。细胞骨架的刚性微管一方面维持细胞的紧凑结构，另一方面又可以作为细胞内部其他蛋白质运输的道路。松散而又错综复杂的细胞骨架中间丝网络提供了细胞的机械韧性和刚性。肌动蛋白丝可以迅速聚集和降解从而来调控细胞形貌。肌球蛋白提供支撑网络来牵拉肌动蛋白。

细胞骨架的所有组分对细胞都极为重要，但肌动蛋白和肌球蛋白却格外引人关注。正是由于它们的存在，细胞才得以移动、改变形状，并对周围环境产生力。

尽管细胞骨架的工作细节非常复杂，但我们可以通过一种连续的 Kelvin—Voigt 模型来简单了解细胞骨架的物理属性。这个模型将生物

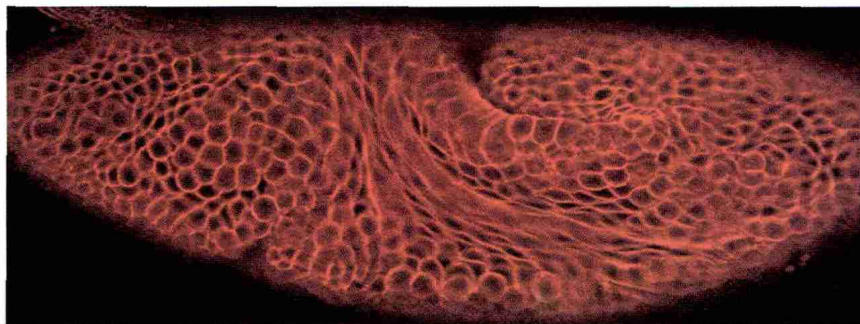


图1 果蝇胚胎发育过程中某一时刻的图像

的复杂结构简化成了一个弹簧加一个阻尼器，如图2所示。

通过这个模型我们可以得出，细胞在分钟或者小时的时间尺度上，可以运动，可以变形。但在秒甚至更短的时间尺度上，细胞基本等效于固体。这一性质反应出，负载力的大小与负载力的频率在细胞对外界反应的过程中同样重要。我们的触觉就是这样。我们手指上的细胞可以感受到200 Hz频率的机械振动。这一能力使我们可以用手指划过物体表面时，感受到表面的细微变化。

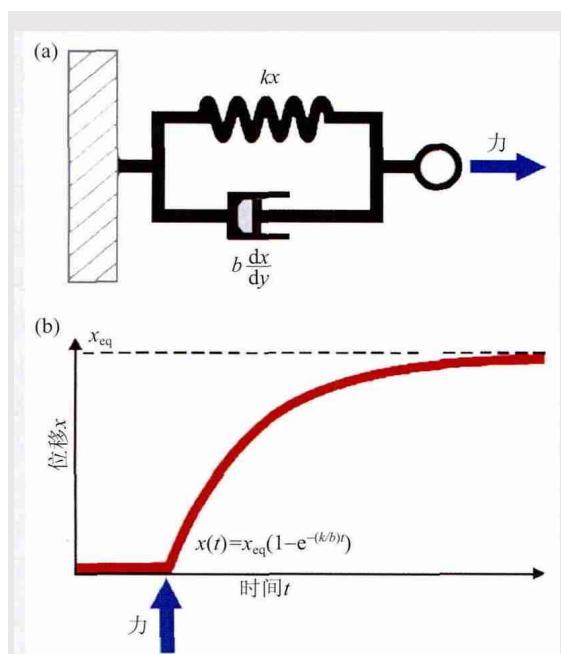


图2 Kelvin—Voigt模型将细胞描述为一种既有粘性又有弹性的材料。将细胞用并联起来的弹簧和阻尼器来表示 (a)当我们拉右端的时候，这种材料(细胞)会产生形变，并产生抵抗力，这个抵抗力的大小等于 kx 加上 $b \frac{dx}{dt}$ ， k 与 b 分别为弹簧的弹性系数与阻尼器的阻尼系数；(b)在拉力的作用下，体系会趋向于新的平衡位置 x_{eq} ，位移与时间的关系如图所示

蛋白质的能量学分析

蛋白质所处的空间通常是非常狭小的，并且充满了热噪声。当蛋白质在细胞内运动时，蛋白同样要受到布朗运动的影响，因为蛋白本身就有热运动，并且不断地和周围的水分子在发生着碰撞。在室温下，分子的平均热运动动能为 $4.1 \text{ pN} \cdot \text{nm}$ 或者 25 meV 。

热噪声的存在为细胞中的活动设置出了一条能量的下限。举例来说，假如一种蛋白质有两种构象，这两种构象之间的自由能差为 ΔG ，那么

这两种构象之间的概率分布将遵守玻尔兹曼分布 $\exp(-\Delta G/k_B T)$ 。如果 $\Delta G = 1 k_B T$ ，那么这两种构象出现的概率比值为 $1/3$ 。如果 $\Delta G = 0.5 k_B T$ ，那么这两种构象出现的概率比值就变为了只有 $1/1.6$ 。这种概率上比较小的差异在细胞中很可能不会被观测到，一点外部的力量就可以极大地改变两种构象之间的平衡。

细胞中活动的能量上限由三磷酸腺苷(ATP)决定。ATP被称为细胞中的能量货币。很多酶都需要与ATP结合，借助于ATP中储存的能量才能够进行一些通常需要克服势垒才能够进行的行为，比如运动，还有化学合成。通常细胞中

每个ATP所储存的能量大约为 $20 k_B T$ 。因此，细胞内分子机器运行所需的能量一般介于 $1 k_B T$ 与 $20 k_B T$ 之间。

分子机器

分子机器有一个非常好的例子，那就是肌球蛋白。肌球蛋白存在于肌肉之中，它可以将ATP中储存的化学能转化为力和定向的移动。

分子传感器

为了让细胞内的分子机器们能够工作，细胞内还有很多分子级别的传感器。这些传感器可以探测机械拉伸、液体流动、震动、挤压，甚至能够探测到热和光。因为细胞内有如此多的传感器，所以理解这些传感器的工作原理和功能就成为了一件非常重要的事情。研究最深的一种分子传感器叫黏着斑。黏着斑将细胞与细胞外的环境连接在一起，使细胞可以感受到机械拉伸。

展望

生物学家一直在通过组装数以百计的蛋白质与大分子来研究细胞的功能。黏着斑就是这样的例子。但我们眼中每个高度复杂的例子在细胞中却只是沧海一粟。将细胞描述为细胞骨架与细胞质的连续介质模型显然不能描述细胞的复杂行为。分子尺度的精细描述对于研究单个蛋白质分子很有帮助，但对于研究大量不同尺寸不同种类分子的组装问题显然力不从心。目前来说，理解这些分子的组装与功能对于生物学家来说仍然是一项很大的挑战。¹⁾

1) 细胞是一个由各种分子体系包括生物分子蛋白质和核酸，它们所处的细胞质溶液环境和细胞膜磷脂双分子层，以及重要功能调节剂小分子和离子组成的复杂系统。整个细胞的功能是由若干个上述分子体系之间复杂微观相互作用所导致的，是个多尺度现象。同时，就生物大分子自身来讲也是个多尺度问题，例如，蛋白质有的是由几千个原子组成的单体，也有由若干个蛋白和核酸组成的包含几百万原子的巨大复合体，跨越3—4个数量级之大。没有任何一个理论、方法或手段可以用于研究所有生物学问题。所以，不论是实验研究还是理论计算模拟，都需要针对多尺度生物学问题提出和发展相应的多精度模型。国内相关科研单位在实验和理论方面都做出了很多出色的研究工作。——译者注