

第一章

细胞内部运动定律

本章提要 根据已有的实验事实，本章归纳出细胞内主动运动的四要素和细胞内运动的三定律。应用上述原理，讨论了细胞内细胞器主动运动的平移运动和转动，并且和布朗运动进行比较，指出生命活动和无生命运动的区别。*

细胞内部许多与生命活动有关的重要运动过程，如细胞器运动、细胞内物质转运、细胞有丝分裂等，都是基于分子马达的细胞内运动（Bray, 1992）。在分子马达的生物化学方面已进行大量研究（Kreis and Vale, 1993; Finer, et al. 1994; Mermall, et al. 1994; Spudich, 1994; Gilbert, et al. 1995），但是对分子马达驱动的细胞内运动的动力学尚缺乏研究。本章讨论细胞内部的动力学问题，

参见 Tang(1996c)。

提出基于分子马达的细胞内主动运动的四要素和细胞内运动的三定律。在以后各章中将从它们出发，统一地考察细胞内几种运动的特性。

1.1 细胞内主动运动的四要素

活细胞有复杂的内部结构，细胞质中有许多悬浮的具有膜的亚细胞结构，如细胞核、各种细胞器、胞质颗粒等。此外，细胞内转运的物质常包装为具有膜的转运小泡，细胞内这些物体的尺度多为亚微米至微米，使细胞质呈两相系统。

这些细胞内物体在细胞质中的运动方式，有主动运动和被动运动两类，主动运动是基于分子马达的运动，被动运动是指细胞质中的扩散运动，这两类运动在细胞内并存。耗能的主动运动负责细胞内物质定向长距离的转运和分配，有重要的生物学意义。

根据实验，我们提出细胞内物体主动运动的四个要素是：马达、轨道、能源、调控。主动运动是由分子马达驱动、沿分子轨道定向运动、消耗三磷酸腺苷(ATP)分子、受信号分子调控的运动。

作为分子马达的各种蛋白质，如肌球蛋白(myosin)、驱动蛋白(kinesin)、动力蛋白(dynein)

等,将 ATP 分子水解提供的化学能转换为机械能. 细胞内作为分子马达的蛋白质种类很多 (Kreis and Vale, 1993), 据估计总数有 100 种 (Spudich, 1994). 分子马达常与细胞内物体的膜连接, 组成复合体, 分子马达产生的作用力驱使与它们连接的物体运动.

作为分子轨道的各种蛋白质, 如肌动蛋白 (actin)、微管蛋白 (tubulin) 等, 是细胞骨架蛋白 (Kreis and Vale, 1993). 它们组成有极性的蛋白质纤丝, 如微丝、微管及它们的复合体, 为细胞内物体运动提供运动轨道. 马达的性质和轨道的极性决定了物体主动运动的方向, 这种运动受细胞信号分子 (如 Ca^{2+}) 的调控.

对细胞内物体的主动运动来说, 上述四个要素缺一不可: 若没有分子马达, 就失去主动运动的作用力; 若没有分子轨道, 就不能发生定向的主动运动; 若缺少 ATP 分子及调控主动运动的信号分子, 主动运动也不能进行.

1.2 细胞内的运输网络

基于分子马达的细胞内运动以细胞内运输网络为依托. 根据实验观测, 我们把细胞内运输网络

的特性概括如下：

(1)在细胞内部存在一个纤丝网络系统。

(2)细胞内物体的主动运动必须沿着纤丝进行。

(3)细胞内纤丝是活动的，纤丝运动时带着相连接的物体一起运动。

细胞质是复杂的生物流体，通过电子显微镜观测到细胞中存在由分子轨道纤丝构成的、有组织的、三维的、动态的纤丝网络结构，这个结构作为一个整体存在于细胞内部，形成细胞内物体主动运动赖以进行的运输和循环系统（阎隆飞等，1994）。

细胞内物体沿着分子轨道纤丝主动运动，而蛋白质纤丝可进行聚合和解聚，它们是柔性的、活动的，时时进行变形运动，向各个方向发生位移、分叉和重组。当纤丝运动时，它们带着相连的物体一起运动，因此细胞内一个物体的运动是它自身沿着纤丝的运动和纤丝带着它运动的总效应。

由于主动运动是沿着分子轨道进行的，在纤丝静止期间用瞬时连续记录细胞内物体运动轨迹的方法，可以确定当时纤丝在细胞内的空间分布（Tang, et al, 1994）。在同一个细胞内不同部位，观测到分子轨道纤丝的空间分布有多种模式，其

中包括定向延伸的模式、局域在一定范围内曲折的模式，以及上述两种情况混合的模式。

实验观测到细胞内分子轨道纤丝的空间分布具有自相似的性质 (Tang, et al, 1994). 不同空间分布模式的纤丝都是分形，不同模式有不同的分形维数，这分形维数只由运动轨迹反映的纤丝几何形状决定，而与运动物体的大小无关。

1.3 分子马达产生的力

要研究基于分子马达的细胞内运动的动力学，首先要了解分子马达产生的力。一定种类的分子马达和分子轨道相互作用，作为分子马达的蛋白质水解 ATP 分子，自身发生构象变化而沿着分子轨道运动。这时单个分子马达产生的作用力有确定的大小和方向，我们把作用力 f 的大小表示为确定值 f_0 ，在作为能源的 ATP 分子充分供应的条件下，

$$f = f_0, \quad (1.1)$$

作用力 f_0 大小的数量级是 pN，力的方向是沿着分子轨道的方向 (Finer, et al, 1994; Spudich, 1994). 关于在 ATP 水解周期中分子马达运行的详细机制，目前正在研究中 (Spudich, 1994;

Gilbert, et al. 1995).

细胞内运动的物体是和分子马达相连接，并在分子马达产生的力驱动下运动的，在力作用的一段时间内，物体运动发生的位移是 d 。根据能量守恒定律，分子马达的作用力在运动物体上所作的功等于 ATP 分子水解提供的有效能量 E 即

$$E = f_0 d. \quad (1.2)$$

已知一个 ATP 分子水解提供的有效能量 $W \approx 5 \times 10^{-20} \text{ J}$, $E = nW$ 是 n 个 ATP 分子水解提供的有效能量。细胞内各个运动物体分别由各自连接的分子马达所驱动，因此在同一细胞内，一个物体进行的主动运动和其他物体的主动运动相对独立，表现出细胞内物体主动运动的个体性。

细胞内物体的主动运动既有有序的运动，又有杂乱的运动。其中空间上杂乱的主动运动，虽然表观上类似液体中悬浮微粒的无规则的布朗运动，但它们和布朗运动有本质的区别，我们称它们为拟布朗运动 (Tang et al, 1994; 唐孝威等, 1993)。布朗运动是分子热运动引起的运动，而拟布朗运动则是基于分子马达的主动运动，只因当时有关的分子轨道纤丝在空间上排列杂乱，所以运动方向就表现出无规则性。

1.4 细胞内物体运动的三定律

细胞内物体在细胞质中运动，表征惯性力和黏滯力之比的雷诺数（Bray, 1992）

$$Re = \frac{vL\rho}{\eta}, \quad (1.3)$$

式中 v 是物体运动速度， L 是物体的几何尺度， ρ 和 η 分别是细胞质的密度和黏度。设 $v = 10 \mu\text{m/s}$ ， $L = 1 \mu\text{m}$ ， $\rho = 1 \text{ g/cm}^3$ ， $\eta = 3 \times 10^{-3} \text{ Pa} \cdot \text{s}$ 求得 $Re \approx 3 \times 10^{-6}$ ，即黏滯力的影响远远大于惯性力效应。

假设细胞质近似为牛顿流体，我们考虑在细胞内没有压差以及细胞内物体远离细胞边界时物体的运动情况。当介质中物体尺度大于介质分子的平均自由程时，物体可以被近似当作宏观物体处理。我们把宏观的物理规律扩充到细胞内部，提出细胞内物体运动的三定律：

(1) 细胞内物体在无作用力时保持静态或停止其原有运动，但微小物体存在布朗运动。

(2) 当细胞内物体的作用力和细胞质黏滯阻力平衡时，物体运动速度与作用力的大小成正比，而与物体的几何尺度成反比，运动速度方向和作用力的方向相同。

(3) 细胞内物体运动时带动细胞质流动。

第一定律是黏滞流体的特性，第二定律是 Stokes 定律。设作用于物体的力是 F ，物体的运动速度是 v ，表征物体几何尺度的因子是 s ，细胞质黏度是 η ，描述物体缓慢运动的 Stokes 定律给出

$$F = s\eta v, \quad (1.4)$$

因子 s 与物体的大小和形状有关，一个半径为 a 的球体 $s = 6\pi a$ (Schlichting, 1979)。如果作用于物体的力为恒定，则物体的运动速度为恒定。当 s 和 η 值已知时，实验上通过测量物体运动速度的大小和方向，就可用 (1.4) 式求出作用力的大小和方向。

设一个物体在细胞质中以速度 v 运动，在时间 $t=0$ 时作用力停止，这个物体的运动受细胞质的黏滞阻力而减速，如果物体质量是 m 物体运动速度随时间 t 减小的关系式是 (唐孝威, 1992)

$$v \exp\left[-\frac{6\pi a \eta t}{m}\right]. \quad (1.5)$$

物体在停止前的滑行距离等于 $\frac{mv}{6\pi a \eta}$ ，对于直径为 $1 \mu\text{m}$ 的球形细胞器，这个距离小于 0.001 nm 。因此，物体只在有作用力时进行运动，而在无作用力时运动立即停止，但微小物体可在细胞质中作无

规则的布朗运动。

第三定律是两相流的特性。针对神经元轴突的情况，我们用无穷长的直圆管作为轴突的近似模型，计算轴浆中均匀散布的球形转运小泡，以速度 v 沿圆管的轴作同一方向的主动运动时所带动细胞质的定常流动。我们得到轴浆流动的平均速度 u 与小泡主动运动速度成正比的关系式：

$$\bar{u} = \frac{3\pi}{4} n a R_0^2 v. \quad (1.6)$$

其中 n 是单位体积中的小泡数目 a 是小泡的半径， R_0 是直圆管的半径。

以上讨论的是细胞质中物体的运动。已知细胞膜是流动介质，在细胞膜中物体的运动也服从同样的定律。

上面提出的主动运动四要素和三定律可能具有普遍意义，它们不但在细胞内部的主动运动中起作用，细胞间物质的主动运动可能也遵循这些原理，对它们进行实验和理论研究是很有意义的。

1.5 细胞器的平移运动和转动

细胞器运动是活细胞内部普遍存在的现象 (Schliwa, 1984)。除细胞器平移运动外，文献上报道过细胞器作为整体的转动 (Rebhun, 1972)。已

经知道，细胞器由同它结合的运动蛋白驱动，由 ATP 分子水解提供能量，沿着微丝或微管轨道运动（Kachar, 1985; Weiss and Allen, 1985; Williamson, 1986）。细胞器沿直线轨道的运动，表现为细胞器的平移运动，而细胞器沿轨道的滚动（Schmitt, 1968），以及沿曲率半径很小的弯曲轨道的转折运动，表现为细胞器绕自身轴的转动。我们把上节所述原理应用于对细胞器主动运动的平移运动和转动的讨论（Tang, 1992b；唐孝威，1992, 1993）。

先讨论细胞器的平移运动。设一个球形细胞器半径为 a 悬浮在黏度为 η 的细胞质中。细胞器连接的分子马达使细胞内 ATP 分子水解，提供有效能量，因而在一定的时间间隔内对细胞器施加作用力。细胞器在这作用力的推动下，沿肌动蛋白丝或微管的轨道运动。

设细胞器在作用力 f 的推动下以速度 v 运动，而且在运动区域中细胞质黏度是均匀的，则细胞器受到细胞质的黏滞阻力是 $6\pi a\eta v$ 。当作用力和黏滞阻力平衡时，

$$f = 6\pi a\eta v. \quad (1.7)$$

如果在时间间隔 t 内作用力的大小是恒定的，那么在这段时间内细胞器以恒速运动。

假设细胞器沿 x 轴作平移运动，它在时间间隔 t 内受到作用力而发生的位移

$$d=vt. \quad (1.8)$$

作用力在细胞器上所做的功 $E=nW$ 这是由 n 个 ATP 分子水解提供的有效能量，其中 W 是一个 ATP 分子水解提供的有效能量，已知 $W \approx 5 \times 10^{-20} \text{ J}$ 由 ATP 分子水解提供的功率

$$P=E/t. \quad (1.9)$$

P 也等于 W/τ_0 其中 τ_0 是一个 ATP 分子水解提供能量的周期。

推导得到细胞器平移运动速度

$$v=\sqrt{\frac{P}{6\pi a\eta}}, \quad (1.10)$$

位移

$$d=\sqrt{\frac{P}{6\pi a\eta}} t. \quad (1.11)$$

设 $a=0.5 \mu\text{m}$, $\eta=7.5 \times 10^{-3} \text{ Pa} \cdot \text{s}$ (Rebhun 1972; Nothnagel and Webb, 1982), 若 $t=2.4 \text{ s}$, $n=20$, $\tau_0=120 \text{ ms}$, 可以求出运动速度 $v=2.5 \mu\text{m/s}$, 细胞器在 2.4 s 内的位移 $d=6 \mu\text{m}$. 这个估算结果和文献报道的实验数据基本相符。

细胞器或其他胞质颗粒的主动运动和布朗运动具有不同的机制。细胞器的主动运动是由 ATP

分子水解驱动的一种生命活动形式，而微粒的布朗运动是由分子热运动引起的运动。在活细胞内的微粒，既作布朗运动，又可以发生主动运动；细胞外无生命的微粒只能作布朗运动而不发生主动运动。

我们考察半径相同的球形微粒在相同时间间隔内，在相同黏度（ η ）的细胞质中作布朗运动的位移和平均速度。在热平衡条件下，微粒在时间间隔 t 内的布朗运动，在一定轴上投影的位移的均方根值 (Einstein, 1905)

$$\lambda_B = \sqrt{\frac{kTt}{3\pi a\eta}}, \quad (1.12)$$

平均速度

$$\frac{\lambda_B}{t} = \sqrt{\frac{kT}{3\pi a\eta t}}, \quad (1.13)$$

其中 k 是波尔兹曼常数， T 是绝对温度。

对同一个细胞器而言， a 和 η 的值是相同的。因为时间间隔 t 值相等，由 d 和 λ_B 的关系式求得：

$$\frac{d}{\lambda_B} = \sqrt{\frac{E}{2kT}}. \quad (1.14)$$

在 $T=293\text{ K}$ 时，设 $n=20$ 估计 $\frac{d}{\lambda_B}=11$ 。这个值和

文献所给的实验数据是相近的，即在平移运动的时间间隔内，同一个细胞器主动的平移运动的位移显著地大于布朗运动的均方根位移。以上讨论的都是在时间间隔 t 内细胞器的位移。总之，与主动运动相比，分子热运动对细胞器的冲击只是作为微扰而存在。

细胞器主动运动的另一特点是：细胞器在分子马达产生驱动力时发生运动，否则运动就停止。而微粒的布朗运动则是不停息的、连续的运动，运动方向是无规则的。

下面讨论同一个细胞内部几个不同大小微粒的运动。用 a_1 和 a_2 表示同一个细胞内两个微粒的半径， $a_1 > a_2$ 。设两个微粒处于相同黏度的细胞质中，第一个微粒主动运动位移 d_1 与第二个微粒布朗运动均方根位移 λ_{B_2} 之比

$$\frac{d_1}{\lambda_{B_2}} = \sqrt{\frac{1}{2} \cdot \frac{E}{kT} \cdot \frac{a_2}{a_1}}. \quad (1.15)$$

因此，在观测同一个细胞内许多微粒时，不排除这样的可能性：不同大小的微粒都可以发生主动运动，但大的微粒没有明显的布朗运动，只有小的微粒作明显的布朗运动，其位移均方根的大小和大的微粒作主动运动的位移大小相当。

下面讨论细胞器主动运动的转动。

设球形细胞器半径为 a ，悬浮在黏度为 η 的细胞质中，根据黏性流体中球体缓慢转动的理论 (Schlichting, 1979)，当有旋转力矩 D 作用在细胞器上时，细胞器在细胞质中以角速度 ω 绕自身轴转动，角速度和旋转力矩的关系是

$$D = 8\pi\eta a^3\omega. \quad (1.16)$$

若细胞器在持续时间 t 内转动，且角速度保持恒定，细胞器在这段时间内的转动角度

$$\theta = \omega t. \quad (1.17)$$

旋转力矩对细胞器所作的功是 $D\theta$ ，相应的能量 E 由 ATP 分子水解来提供，因而

$$E = D\theta. \quad (1.18)$$

推导得到细胞器转动角速度

$$\omega = \sqrt{\frac{P}{8\pi a^3 \eta}}. \quad (1.19)$$

细胞器旋转角度和转动持续时间 t 的关系式是

$$\theta = \sqrt{\frac{P}{8\pi a^3 \eta}} t. \quad (1.20)$$

设 $a = 0.5 \mu\text{m}$, $\eta = 7.5 \times 10^{-3} \text{ Pa} \cdot \text{s}$ (Allen, 1974; Haak, et al, 1976) 若 $\tau_0 = 120 \text{ ms}$ 可以求出 $\omega = 4 \text{ rad/s}$. 当转动持续时间 $t = 0.4 \text{ s}$ 时，细胞器的转动角度 $\theta = 92^\circ$.

前面推导过半径为 a 的球形细胞器在黏度为

η 细胞质中的平移运动. 如果 ATP 分子水解提供的驱动功率为 P , 可求出细胞器平移运动速度和在运动持续时间 t 内平移运动的位移, 即式 (1.11).

将细胞器转动公式与平移运动公式比较, 可以看到, 转动角速度随球半径的增大而减小的程度, 比平移运动速度随球半径的增大而减小快得多.

对于同一个细胞器, 如果由 ATP 分子水解提供平移运动的驱动功率和提供转动的驱动功率相同, 那么当它作平移运动时的平移速度与作转动时的转动角速度之比

$$\frac{v}{\omega} = \frac{2}{\sqrt{3}}a. \quad (1.21)$$

上面讨论的细胞器由 ATP 分子化学能驱动的转动, 是活细胞内部生命活动的一种表现形式, 与分子热运动引起细胞器的转动, 即布朗转动相比, 两者有本质的区别.

文献(Einstein, 1905)给出, 在热平衡条件下, 在温度 T 时, 半径为 a 的球在黏度 η 的介质中, 时间间隔 t 内布朗转动角度的均方根

$$\sqrt{\Delta^2} = \sqrt{\frac{kTt}{4\pi a^3 \eta}}, \quad (1.22)$$

式中 k 是玻尔兹曼常数. 由式 (1.20) 和 (1.22) 在相同的时间间隔 t 内, 由 ATP 分子水解驱动的转动的角度 θ 与布朗转动角度均方根值 $\sqrt{\Delta^2}$ 的比值

$$\frac{\theta}{\sqrt{\Delta^2}} = \sqrt{\frac{E}{2kT}}. \quad (1.23)$$

由于 $E \gg kT$, 无生命的布朗转动远远小于作为生命活动表现的细胞器转动.

第二章

细胞膜与膜蛋白运动

本章提要 根据已有的实验事实，本章讨论了细胞膜的结构，提出了细胞膜的网架支撑流动膜模型。此外，还对膜蛋白侧向限制扩散进行了讨论，提出了膜蛋白的两维约束扩散模型，并用这个模型讨论了膜蛋白的多种运动模式。

细胞膜是细胞内部与周围环境的边界。它不但是细胞运动的结构基础之一，而且是细胞和周围环境间进行物质运输、能量交换和信息传递的通路。本章对细胞膜的结构提出了网架支撑流动膜模型，对膜蛋白的侧向运动提出了两维约束扩散模型，并且提出了检验这些模型的实验建议。