

细胞伪足断裂的力学行为和微观机制分析

张一¹, 杨媚¹, 方舟¹, 王乾春², 李德昌^{1*}, 季葆华^{1*}

(1. 浙江大学 航空航天学院, 生物力学与应用研究所, 杭州 310027; 2. 国科温州研究院, 浙江 温州 325001)

摘要: **目的** 阐明细胞伪足断裂过程中发生的细胞骨架与质膜之间界面破坏的力学机制。**方法** 使用共聚焦显微镜动态成像技术, 捕捉伪足断裂过程中肌动纤维与细胞膜的变形行为。基于圆柱面界面破坏理论模型, 研究伪足断裂过程中界面破坏的力学机制。基于分子动力学模拟方法模拟伪足断裂过程, 并将模拟结果与理论预测结果比较。开发具有拉伸扭转耦合运动性质的肌动纤维有限元模型, 模拟分析有无细胞膜包裹下肌动纤维在拉伸载荷下的扭转行为。**结果** 理论分析表明, 界面破坏的临界载荷与界面裂纹长度之间存在指数关系, 临界载荷随着界面强度的增加而增加。纤维截面尺寸对临界载荷的影响与界面裂纹长度有关, 在较短和较长尺寸的裂纹下表现出不同的影响。有限元分析表明, 细胞膜约束了肌动纤维拉伸过程中的扭转运动。**结论** 本研究揭示了细胞伪足断裂的力学过程和肌动蛋白纤维与细胞膜界面破坏的力学机制, 为探究细胞外囊泡释放等与伪足断裂相关的细胞行为机制提供定量的理论支持。

关键词: 细胞伪足; 伪足断裂; 界面断裂; 肌动纤维; 细胞膜

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2024.05.003

Analysis on Mechanical Behaviors and Microscopic Mechanisms of the Breakage of Cell Pseudopodia

ZHANG Yi¹, YANG Mei¹, FANG Zhou¹, WANG Qianchun², LI Dechang^{1*}, JI Baohua^{1*}

(1. Institute of Biomechanics and Applications, School of Aeronautics and Astronautics, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China; 2. Wenzhou Institute, University of Chinese Academy of Sciences, Wenzhou 325001, Zhejiang, China)

Abstract: **Objective** To elucidate the mechanisms of interface disruption between the actin filament and membrane of the cell pseudopodium that occurs during the breakage of the pseudopodium. **Methods** Time-lapse images of the behavior of actin filaments and membranes during the rupture process of cell pseudopodia were captured using the confocal microscopy. A theoretical model of the fracture of a cylindrical interface was developed to analyze the interface damage between the actin filament and the membrane during the breakage of the cell pseudopodium. Molecular dynamics simulations were employed to simulate the breaking process of the cell pseudopodium for comparison with the theoretical results. A finite element model considering the coupling of the tensile and torsional deformation of actin filaments was developed to simulate the torsional deformation of actin filaments under tension, both in the presence and absence of a membrane. **Results** The theoretical results

收稿日期: 2024-03-19; 修回日期: 2024-04-28

基金项目: 国家自然科学基金项目(11932017, 12122212)

通信作者: 季葆华, 教授, E-mail: bhji@zju.edu.cn; 李德昌, 教授, E-mail: dcli@zju.edu.cn

* 为共同通信作者

indicated an exponential relationship between the critical load for the broken interface and crack length. The critical load increased with the interfacial strength. The effect of the fiber diameter on the critical load depended on the crack length, exhibiting different effects for small and large crack lengths. Finite element analysis suggested that the membrane substantially constrained torsional movement when the actin filament was extended.

Conclusions This study revealed the breaking process of cell pseudopodia and the mechanical aspects underlying the disruption of the interface between the actin filament and the membrane. These results provide theoretical support for exploring cellular behaviors associated with pseudopodium breakage, such as the release of extracellular vesicles.

Key words: cell pseudopodia; breakage of cell pseudopodia; interface fracture; actin filament; cell membrane

细胞迁移对于组织发育、伤口愈合和肿瘤转移等多种生理和病理过程至关重要^[1]。细胞能够通过主动调节其铺展形态来控制细胞黏附的稳定性,从而主动控制和调节其运动的驱动力^[2]。优化的细胞形状有利于细胞快速地迁移,细胞可以调整其形状以实现其迁移速度和方向的调节,这一过程由前端伪足的延伸和尾部伪足的回缩实现^[3]。伪足的前伸由向前聚合的肌动蛋白纤维推动细胞膜实现,伪足的回缩由肌球蛋白介导的肌动蛋白骨架收缩引起的细胞后部的脱粘实现^[4]。然而,细胞在迁移过程中并不总是维持伪足的完整,也会发生伪足断裂并脱落细胞片段的过程。对伪足断裂后的细胞片段的研究表明,伪足断裂可能是细胞迁移过程中的重要一环,尤其在癌症发展中有着潜在作用。转录组学和蛋白质组学分析结果表明,脱落的细胞片段具有活性并且代谢活跃,包含与细胞间信号转导相关的 mRNA 和蛋白质货物^[5]。神经胶质瘤细胞中脱落的细胞片段数量与其侵袭性相关^[6]。恶性较高肿瘤细胞脱落的细胞片段在被其他肿瘤细胞吸收后,可增强恶性较小肿瘤细胞的迁移和转移^[7]。

当前对该现象的研究集中于对断裂过程形态的观察,Zomer 等^[7]通过活体成像观察到小鼠体内乳腺肿瘤细胞伪足的脱落。Headley 等^[8]报告了小鼠体内循环肿瘤细胞的细胞片段脱落。Patheja 等^[9]通过活细胞延时成像发现人乳腺癌细胞的细胞片段脱落是由于在迁移过程中发生了伪足的断裂。Xue 等^[10]报告了原纤维细胞外基质上上皮细胞运动过程中伪足的断裂,在断裂前伪足发生颈缩,断裂后伪足长度急剧缩短。此外,小鼠胚胎成纤维细胞、小鼠成肌细胞、甲状腺癌细胞、卵巢癌细

胞和人类间充质干细胞中都存在细胞迁移过程中的细胞片段脱落^[11]。这些结果表明,细胞迁移过程中伪足的力学行为不仅包含了前伸和回缩,也存在伪足的断裂与同时释放细胞片段的行为。

力学因素在伪足断裂过程中发挥重要的作用,然而过去的研究大都围绕断裂后的伪足片段的生化性质展开。并且关于伪足断裂过程的研究仅限于形态的观察,对伪足断裂过程中的细胞膜和细胞骨架动力学,及其相互作用的机制还知之甚少,对细胞如何在拉断伪足的同时还能保持自身的活性也仍然缺乏理解。本文提出了考虑细胞膜和肌动蛋白骨架的伪足断裂力学模型,分析伪足拉伸过程中肌动蛋白纤维与细胞膜的界面破坏;通过与活细胞成像和分子动力学模拟结果比较,验证关于拉伸过程中界面破坏的理论预测;构建考虑拉伸-扭转耦合变形的肌动蛋白纤维的有限元模型,并分别模拟有无细胞膜情况下的拉伸变形过程,探究肌动蛋白纤维的扭转对伪足拉伸过程的影响。研究结果揭示了伪足断裂过程中肌动蛋白纤维与细胞膜界面破坏的力学机制,为理解细胞迁移过程中的伪足断裂行为提供理论基础。

1 理论和方法

1.1 肌动蛋白纤维与细胞膜界面裂纹扩展的连续介质力学模型

细胞伪足主要由肌动蛋白纤维与细胞膜组成。本文基于 Gao 等^[12]提出的纤维拔出模型,构建了一个考虑界面破坏的理论模型,以探究伪足断裂过程中的力学机制。在模型中,细胞膜简化为 1 个圆筒结构,肌动蛋白纤维简化为 1 根嵌入细胞膜的连续圆柱体。纤维的半径为 r , 细胞膜外壁的半径为 R ,

细胞膜厚度为 h 。引入表征纤维截面尺寸的参数, 纤维与细胞膜的横截面积比 $\gamma = r^2 / (R^2 - r^2)$ 。假设肌动纤维与细胞膜的界面存在两种状态: ① 未破坏的稳固结合界面, 在这个状态下纤维与细胞膜在界面处不发生滑移; ② 界面已破坏, 纤维与细胞膜在界面处可以发生滑移, 界面上的剪切力与界面压力有关, 用界面比例系数 μ 来表征剪切力与压力的关系。假设破坏的界面长度为 l , 模型的上端固定, 在细胞膜的下端面施加拉伸载荷 P 。基于该模型, 可以分析得到肌动纤维与细胞膜截面上轴向拉伸载荷 (T_f, T_m) 和位移 (u_f, u_m) 的轴向分布。进一步根据界面裂纹扩展的断裂准则, 得到引起界面破坏的临界拉伸载荷 (具体推导细节以及引入参数的定义和单位请见附录)。

1.2 有限元模型构建

肌动蛋白纤维由两条螺旋链组成, 两条链上的相邻蛋白亚基相互连接维持肌动纤维的稳定。这种双螺旋的结构会引起其轴向拉伸和扭转变形的耦合。参考肌动纤维的结构^[13], 建立1段长为34 nm的肌动纤维模型。肌动纤维的直径为7~9 nm, 相邻亚基间沿纤维方向的距离约为2.73 nm^[13]。在本模型中, 将相邻链上两个最近的亚基看作一个肌动纤维的离散体。因此, 1个离散体高度等于两个亚基间高度, 近似取6 nm; 离散体的半径与肌动纤维的半径近似, 取4 nm。连接每个离散体的弹簧沿圆柱外边缘间隔分布。弹簧的倾斜角度参考了肌动纤维亚基的转角。一般来说, 肌动纤维在相邻链上的亚基之间绕轴旋转166.15°^[14], 则每两个离散体之间转角相差27.7°。将模型中相邻离散体之间的转角设置为30°。简化模型考虑了肌动纤维拉伸-扭转耦合的变形模式。细胞膜简化为包裹在肌动纤维外部的环形柱结构, 厚度为6 nm^[15]。离散体设置为刚体, 细胞膜为各向同性线性弹性体, 弹性模量为19.3 MPa^[16]。本文采用ABAQUS 2021软件进行有限元分析。离散体与细胞膜的单元类型均使用C3D8R八节点六面体线性缩减积分单元。1个离散体的内部共包含1760个单元, 2169个节点。膜中共包含4800个单元, 6000个节点。肌动纤维与细胞膜之间的接触定义为面对面接触, 考虑了界面的挤压与剪切力, 动摩擦因数为0.4。肌动纤维与细胞膜间的摩

擦接触是对两者相互作用关系的一种简化。有限元模型中对肌动纤维与细胞膜界面摩擦因数的设置与理论模型界面的摩擦因数一致, 选取了1个0~1区间的值来表征肌动纤维与细胞膜间界面作用。为保证模型稳定性, 对中间离散体设置小刚度横向约束弹簧, 弹簧刚度为0.01 fN/nm。模型的上端面固定, 下端面施加向下的拉伸载荷, 拉伸最大长度为5 nm, 约为整体长度的15%。使用几何非线性计算方法并开启“Automatic Stabilization”。阻尼系数(damping factor)为 1×10^{-5} 。计算过程中的人工伪应变能小于真实应变能的0.3%。

1.3 分子动力学模拟

本文设计了1段细胞膜管包裹肌动蛋白纤维的全原子模型。肌动纤维由两条完全相同的肌动蛋白链螺旋组成, 螺旋的两个交叉点间有13个亚基, 相邻链的亚基间上升约2.73 nm, 直径7~9 nm^[13]。此时, 在周期边界条件下, 可以头尾相连形成完整的肌动蛋白纤维循环结构。根据纤维的长度和直径, 设计了恰好包裹肌动纤维的空心磷脂膜管。磷脂膜的组分DOPC : DOPS : CHOL为7 : 2 : 1。模型先由CHARMM-GUI平台^[17]生成平面磷脂双分子层, 最后用BUMPY软件^[18]将其卷曲为管状结构。F-actin蛋白亚基结构来自Galkin等^[19]的工作(PDB数据库代码3J81)。分子动力学模拟使用Gromacs软件^[20]运行, 并采用蛋白-磷脂体系中使用最广泛的CHARMM36力场^[21]。模拟系统的初始盒子尺寸为22 nm × 22 nm × 35 nm, 共1666965个原子。H原子使用LINCS算法约束^[22], 非成键相互作用的截断半径为1.2 nm, 粒子网格Ewald(particle mesh Ewald, PME)方法用于计算长程静电相互作用^[23]。模拟体系保持1个标准大气压, 温度310 K(36.85 °C), 步长2.0 fs, 3个方向均采用周期性边界条件。将肌动蛋白纤维与膜管组装并充满水分子, 加入Ca²⁺和Cl⁻离子以平衡电荷。经过能量最小化以及NPT系综下的充分弛豫, 最终得到稳定包裹结构。随后对盒子z方向(膜管轴向)施加0.5 nm/ns匀速变形来实现整体拉伸, 直到纤维断裂。拉伸过程中的磷脂分子面积使用FATSLIM软件包^[24]计算。

1.4 实验

小鼠胚胎成纤维细胞株(NIH3T3)用含有10%

胎牛血清(Gibco 公司,美国),1% P/S(Invitrogen 公司,美国)的 MEM 培养基(Gibco 公司,美国)于 37 °C、5% CO₂ 条件下培养。用 10 μmol/L DiD 细胞膜荧光探针(上海碧云天生物技术有限公司)在其生长培养基中对细胞膜进行染色。在 37 °C、5% CO₂ 条件下避光孵育 20 min。用 PBS 缓冲液(Gibco 公司,美国)快速洗涤后,在生长培养基中对细胞进行成像。用 1 μmol/L CellMask 肌动蛋白示踪染色剂(Thermo Fisher 公司,美国)在其生长培养基中对肌动蛋白纤维进行染色。在 37 °C、5% CO₂ 条件下避光孵育 4~6 h。用 PBS 缓冲液(Gibco 公司,美国)快速洗涤后,在培养基中对细胞进行成像。成像前将细胞在 Biosharp 共聚焦培养皿(兰杰柯科技有限公司,中国)中培养 12 h,保持在 37 °C、5% CO₂ 条件下,然后使用 LSM 900 激光扫描共聚焦显微镜(ZEISS 公司,德国)以 1 024×1 024 像素对样品进行共聚焦延时成像。

2 结果

2.1 伪足断裂过程中肌动蛋白纤维与细胞膜的非同步断裂

为了研究伪足断裂行为,对细胞拉断伪足过程进行实时成像。延时显微成像表明,细胞拉伸伪足过程中,伪足内的肌动蛋白纤维早于细胞膜发生断裂。在伪足发生断裂前,受拉的伪足内的肌动蛋白纤维与细胞膜的形态变化保持同步。8 min 后肌动

蛋白纤维发生断裂并回缩,与母细胞相连的部分向细胞缩回,残余的肌动蛋白纤维碎片也发生收缩。与此同时,包裹在肌动蛋白纤维外侧的细胞膜在母细胞与肌动蛋白纤维碎片之间收窄成细长且管径均匀的膜管结构,使得伪足仍然与母细胞保持相连。16 min 时,细胞膜管最终发生断裂,伪足与母细胞完全分离,进入细胞外环境(见图 1)。实验结果表明,肌动蛋白纤维断裂后沿细胞膜发生移动,其中存在细胞膜和肌动蛋白纤维的界面破坏。

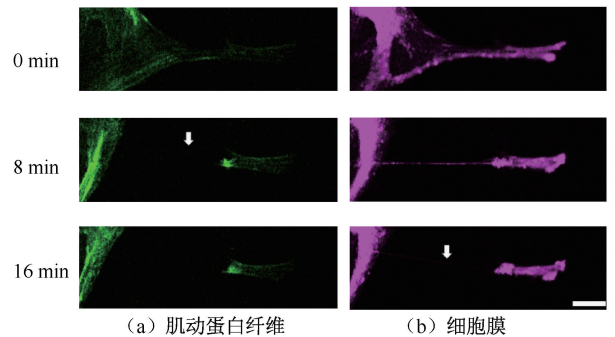


图 1 细胞拉伸伪足过程的延时显微成像

Fig. 1 Time-lapse images of the stretching of cell pseudopodia

(a) F-actin, (b) Plasma membrane

注:拍摄时以 4 min 时间间隔采集延时图像。箭头分别表示肌动蛋白纤维和细胞膜发生断裂的位置。比例尺为 20 μm。

2.2 肌动纤维与细胞膜界面裂纹扩展模型的理论预测

为分析伪足断裂的力学过程,建立了肌动纤维与细胞膜界面裂纹扩展模型[见图 2(a)]。模型引

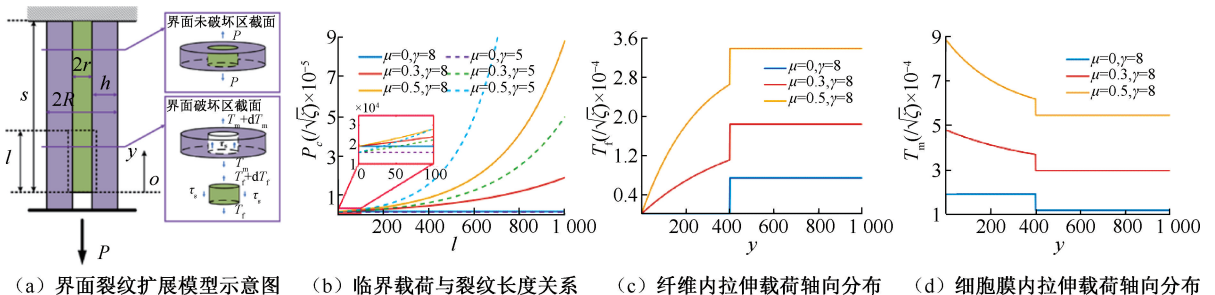


图 2 基于界面裂纹扩展的伪足断裂模型预测界面裂纹扩展的临界载荷

Fig. 2 Predictions of critical loads for crack extension and tensile force in actin filament and membrane based on fracture model of breakage of pseudopodium

(a) Schematic illustration of the theoretical model of the fracture of the interface, (b) Relationship between critical load and the crack length, (c) Axial distribution of tensile load within actin fiber, (d) Axial distribution of tensile load within membrane

注: r 为肌动纤维半径, R 为细胞膜外壁的半径, h 为细胞膜厚度, s 为总长。上端面固定约束,下端面在细胞膜上施加拉伸载荷 P 。 $y \in [0, l]$ 段为有界面裂纹的界面,该区域内肌动纤维与细胞膜可发生轴向滑移并产生与界面压力相关的剪切力,用比例系数 μ 来表征; $y \in [l, s]$ 段为界面未破坏的稳固结合界面,该区域内肌动纤维与细胞膜变形协调。 γ 为肌动纤维与细胞膜横截面积比,用于表征肌动纤维尺寸, $\gamma = r^2 / (R^2 - r^2)$; P_c 为界面裂纹开展的断裂临界载荷; l 为界面破坏长度; T_f 为临界状态下肌动纤维内拉伸载荷; T_m 为临界状态下细胞膜内拉伸载荷; ζ 为界面裂纹开展的断裂韧性,看作常数。

入了两个参数,分别是:① 表征肌动纤维尺寸的肌动纤维与细胞膜横截面积比 γ , $\gamma = r^2 / (R^2 - r^2)$; ② 表征界面强度的界面比例系数 μ 。利用本文理论模型,首先得到引起界面破坏的临界载荷与界面破坏长度的指数增加的关系[见附录式(39)],并发现 μ 和 γ 是其主要影响因素[见图 2(b)]。当不考虑界面破坏区的界面剪切力时,即 $\mu = 0$ 时,临界载荷不随界面破坏长度发生变化。 μ 的增加会引起相同的界面破坏长度下界面破坏临界载荷的增加。而 γ 的变化在界面破坏长度较短和较长时表现为不同的影响特征。在较短的界面裂纹下,引起界面破坏的临界载荷伴随 γ 增加而增加[见图 2(b) 红色框图]。而当界面裂纹较长时, γ 越小,界面越不容易被破坏。

同时,模型还预测了临界状态下肌动纤维与细胞膜管内拉伸载荷的轴向分布[见图 2(c)、(d)]。在界面破坏区,沿着轴线方向细胞膜管内拉伸载荷逐渐降低,肌动纤维内拉伸载荷逐渐增加。随后,

在界面破坏区的边界处肌动纤维与细胞膜的拉伸载荷均发生突变,并在界面未破坏区保持不变。

2.3 伪足断裂过程的分子动力学模拟

为了与连续介质模型相互对照,构建了磷脂空心膜管包裹肌动蛋白纤维的全原子模型,模拟伪足拉伸断裂的过程[见图 3(a)、(b)]。在分子动力学模拟的结果中观察到了与实验现象和理论预测相似的结果。本文发现,在拉伸过程中,肌动纤维早于细胞膜管发生断裂。并且在随后的拉伸过程中,断裂处的细胞膜管的半径逐渐缩小,直至完全断裂。同时,肌动纤维断裂后膜管表面张力分布的结果表明,膜管的表面张力在断裂处附近存在明显有别于其他区域的表面张力突变增加的现象[见图 3(c)]。图 3(d)展示了将全原子模型中的尺寸和材料参数代入理论模型后对细胞膜管的拉伸载荷轴向分布的预测结果。同时,在拉伸肌动纤维的全原子分子动力学模拟中观察到了肌动纤维存在轴向拉伸与扭转耦合的运动模式。

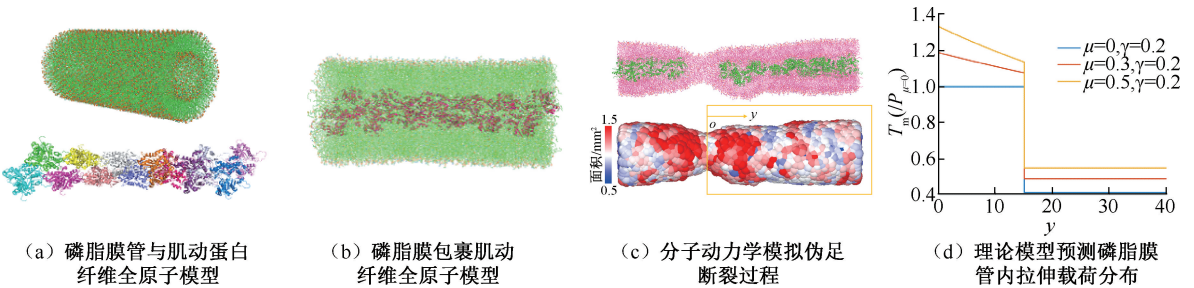


图3 磷脂膜管包裹肌动纤维的全原子模型和拉伸断裂过程模拟

Fig. 3 All-atom model of actin filaments in membrane tubes and molecular dynamic simulation of the stretch-induced fracture process (a) All-atom model of phospholipid bilayer tube and actin filament, (b) All-atom model of actin filaments in membrane tubes, (c) Molecular dynamics simulation of the fracture process of cell pseudopodium, (d) Theoretical model predicting tensile load distribution within phospholipid bilayer tube

注:图3(a)是磷脂膜管(上)和肌动蛋白纤维(下)的全原子模型。磷脂膜根据常见的细胞膜组分 DOPC : DOPS : CHOL 以 7 : 2 : 1 比例组成;13 个亚基组成螺旋双链结构的肌动纤维模型。图 3(b)显示了充分弛豫后磷脂膜包裹肌动纤维结构,模型左右两侧周期相连。图 3(c)上图为肌动纤维断裂后,全原子模型的轴向剖面图,绿色为肌动蛋白,半透明浅紫色区域为磷脂双分子层。在拉伸过程中肌动纤维与磷脂膜脱粘且率先发生断裂,断裂处磷脂膜失去支撑发生颈缩;图 3(c)下图为对应状态下单个磷脂分子面积统计图。其中,每个磷脂的面积大小用图示颜色区分,磷脂面积越大表示磷脂膜在该区域的张力越大,反之张力越小。图 3(d)是由理论模型得到细胞膜内拉伸载荷轴向分布的预测结果,设置界面破坏长度为 15 nm, μ 为界面破坏区界面剪切力比例常数, γ 为纤维与细胞膜的横截面积比, $P_{\mu=0}$ 为 $\mu = 0$ 时的界面破坏临界载荷,具体见附录。图 3(d)中坐标原点以及 y 轴方向与图 3(c)相互对应。

2.4 肌动纤维拉伸扭转耦合变形的有限元模拟

为了研究肌动纤维被拉伸所引起的扭转变形对伪足断裂过程的影响,本文构建了一个考虑拉伸和扭转耦合的肌动纤维模型[见图 4(a)]。

图 4(b)所示为细胞膜包裹肌动纤维的网格模型。

本文发现,细胞膜明显约束了肌动纤维所引起的转动。没有细胞膜时,肌动纤维的每个离散体都发生了明显的转角。而在有细胞膜的情况下,离散

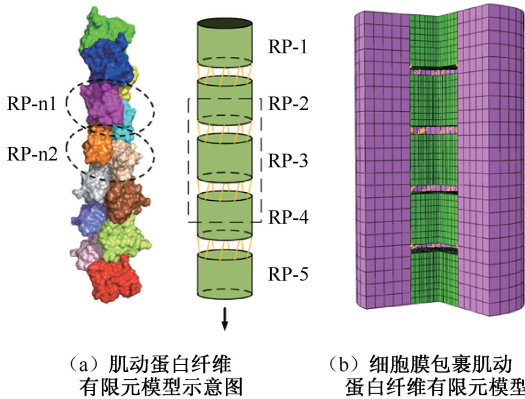


图4 肌动蛋白纤维结构示意图及有限元模型

Fig. 4 Illustration of structure of actin filament and finite element

model (a) Schematic illustration of FEM for actin filament, (b) FEM of actin filament wrapped by cell membrane

注:图4(a)左图为肌动蛋白纤维的原子模型,相邻链上亚基之间绕轴旋转 166.15° ,则每个离散体间转角近似 30° ;右图为简化的肌动蛋白纤维模型。将相邻链上两个最近的亚基看作1个肌动蛋白丝的离散体(RP-n1),建模为1个半径4 nm、高6 nm圆柱体,RP-1~RP-5为每个离散体的编号。该模型通过离散体结合面布置倾斜的弹簧链接实现拉伸与扭转的耦合变形,弹簧的倾斜角度参考肌动蛋白的螺旋结构。图4(b)为细胞膜包裹肌动蛋白的三维有限元网格,纤维与细胞膜间定义为面-面接触,摩擦因数 $\mu = 0.4$ 。图4(b)展示了从第一象限视角剖开的内部结构,绿色为肌动蛋白模型,紫色为细胞膜模型。

体 RP-2、RP-3、RP-4 的转动变得很小[见图5(a)]。图5(b)、(c)分别显示了细胞膜与肌动蛋白纤维界面上的环向滑移量与环向剪切力,图5(d)显示了肌动蛋白纤维与细胞膜的轴向应变。有限元分析得到细胞膜对肌动蛋白纤维扭转的约束作用与分子动力学模拟结果一致。

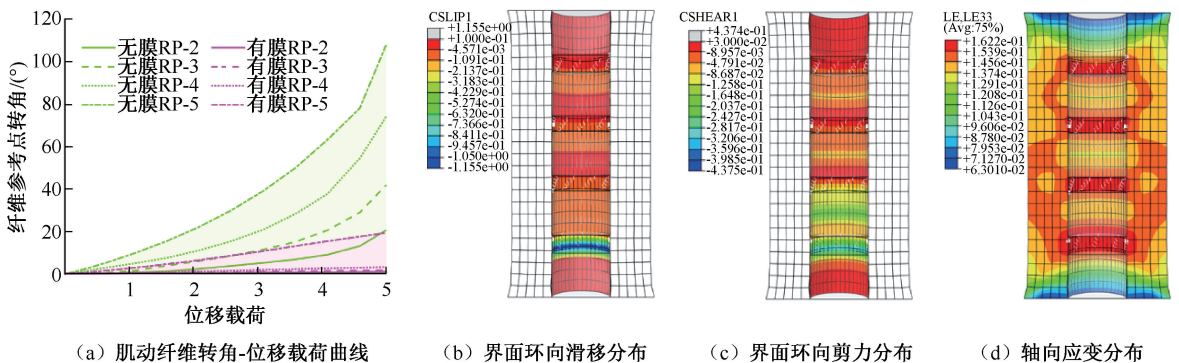


图5 肌动蛋白纤维的拉伸与扭转耦合变形的有限元分析

Fig. 5 Finite element analysis of the tensile-torsional deformation coupling of the actin filament wrapped by cell membrane

(a) Load-displacement curve of actin filament rotation, (b) Distribution of circumferential slip along the interface, (c) Distribution of circumferential shear along the interface, (d) Axial strain distribution

3 讨论

3.1 伪足断裂中界面破坏的力学机制

细胞伪足主要由肌动蛋白纤维和细胞膜组成。伪足断裂过程中,肌动纤维与细胞膜的界面剪切力是引起界面破坏的主要力学因素。当肌动纤维或细胞膜一方断裂后,其界面之间的剪应力会陡然增加。因此,界面的断裂韧性决定了伪足在拉伸载荷作用下的强度和稳定性,是理解伪足断裂行为的关键。

本文的理论模型预测了界面破坏的临界载荷与界面破坏长度呈指数增加的关系[见图2(b)]。该结果说明,在伪足断裂过程中,界面抵抗破坏的能力会伴随界面长度的增加而强化。肌动纤维断裂后,当界面破坏的临界载荷小于细胞膜的断裂载荷时,增加的载荷会率先引起界面的破坏,而界面的破坏会进一步强化界面破坏的临界载荷。当破坏界面的长度达到某个临界值使界面破坏临界载荷与细胞膜的断裂载荷相当时,增加的载荷会使细胞膜断裂,即导致伪足完全断裂。实验结果与分子动力学结果分别从不同方面支持了本文的理论模型。在活细胞成像中观察到了肌动纤维回缩后细胞膜断裂的现象,说明肌动纤维与细胞膜断裂之间存在界面破坏的过程,符合理论模型对断裂过程的预测。分子动力学模拟的结果发现了与实验结果类似的断裂过程,在拉伸过程中肌动纤维先于细胞膜发生断裂。除此之外,理论模型对细胞膜内拉伸载荷的预测结果与分子动力学模拟的结果一致[见

图3(d)]。模拟结果显示,细胞膜管的表面张力轴向分布存在明显的分区[见图3(c)]。根据本文的理论模型,存在这种突变的原因是界面的破坏改变了载荷的传递模式。

另外,本文实验和分子动力学模拟显示,伪足断裂过程还伴随细胞膜的变形和融合。因此,质膜完整性对于细胞稳态至关重要。细胞上微小的伤口可以通过自发的脂质流动愈合,从而维持细胞的质膜完整性^[25]。伪足断裂过程中存在的界面破坏允许细胞骨架在细胞膜断裂前发生回缩,使得伪足在最终断裂前通过细胞膜管与母细胞相连。肌动纤维断裂后,细胞膜迅速收缩成不含肌动纤维的细长膜管,极大减小了随后细胞膜断裂所造成的膜伤口,更利于细胞的膜损伤修复。另外,与细胞膜和肌动纤维同步断裂相比,不含肌动纤维的细胞膜管能够以膜融合的形式发生分离,进而可以始终保持母细胞的质膜完整性,使得母细胞始终处于封闭空间内,避免了伪足断口处的胞质内容物泄露。因此,界面破坏的行为或许是伪足断裂后母细胞仍能维持细胞活性的重要原因。应当指出的是,细胞膜的应力松弛时间通常在 μs 量级^[26],当前观察到的伪足断裂过程的时间尺度约为数百秒。本文将伪足断裂过程简化为准静态过程,将细胞膜视为各向同性弹性体,将细胞膜中的黏性和弹性效应用平均的弹性模量表示。进一步的研究可以考虑细胞膜的黏弹性对伪足断裂的影响。

3.2 界面强度和纤维尺寸对肌动纤维和细胞膜界面破坏的影响

肌动纤维和细胞膜界面的断裂韧性和界面破坏区的比例系数 μ 决定了界面破坏的临界载荷。界面破坏与两种能量耗散有关,分别是裂纹扩展时的表面自由能的释放和肌动纤维与细胞膜滑移所引起的能量耗散。界面破坏时能量释放越高,表明界面越不容易被破坏。在断裂韧性不变的前提下, μ 通过影响第2部分的能量耗散改变界面破坏临界载荷。在 $\mu = 0$ 时,第2部分能量耗散为0,界面破坏临界载荷为常数,不随界面破坏长度发生变化,只与伪足的几何和材料性质有关。达到界面破坏临界载荷后,伪足内肌动纤维与细胞膜界面将会完全破坏。 μ 直接影响界面剪切力,在拉伸伪足过程中, μ 越大,肌动纤维与细胞膜滑移所引起的能量

耗散越大,界面越不容易被进一步破坏。

肌动纤维的尺寸也有重要的影响。在界面断裂韧性不变的前提下,尺寸越大,单位裂纹长度对应的裂纹面越大,进而导致界面破坏时更大的表面自由能释放。在图2(b)中可以观察到, $\mu = 0$ 时, γ 越大,临界载荷越大。另外,纤维尺寸也影响肌动纤维与细胞膜的滑移。这种影响是复杂而多面的,不仅改变了肌动纤维与细胞膜的相对拉伸刚度,影响了载荷分配,也影响两者之间的泊松效应而改变了界面挤压力。根据本文的理论模型,这些影响的综合效果是增加纤维尺寸会降低界面滑移引起的能量耗散。由此可见,纤维尺寸对界面破坏相关的两种能量耗散产生了相反的作用。在界面裂纹较短时,界面滑移所引起的能量耗散较小,表面自由能的释放为抵抗裂纹扩展的主要部分,纤维尺寸对界面破坏临界的增强效果更为明显。伴随界面破坏的逐渐增加,界面破坏区内界面剪切力对界面强度的影响逐渐成为主导,纤维尺寸对界面破坏临界主要表现为削弱效果。

本文提出了一个考虑界面破坏的细胞伪足断裂力学模型,解释了伪足断裂过程中界面破坏的力学机制。本文理论分析发现,界面破坏的临界载荷与界面破坏长度呈指数关系,并且这种关系受到界面强度和纤维截面尺寸的影响。理论预测的结果与活细胞成像实验结果和分子动力学模拟结果一致。另外,本文通过构建考虑拉伸-扭转耦合的肌动纤维有限元模型发现,细胞膜会明显约束拉伸过程中肌动纤维的扭转变形。伪足的结构和行为与细胞迁移、黏附、分泌等许多重要的细胞功能有关。近期有研究提出,以细胞骨架为支撑的质膜突起结构是细胞外囊泡的脱落平台^[27]。细胞伪足的断裂过程或许蕴含着这一细胞间重要通讯介质的释放机制。本研究结果揭示了细胞伪足断裂的具体过程和力学机制,为探究细胞外囊泡释放等伪足断裂相关的细胞行为机制提供了理论支持。

注:本文中提到的附录内容请见医用生物力学网站。

利益冲突声明:无。

作者贡献声明:张一、杨媚、方舟负责研究实施、数据分析、论文撰写;王乾春负责数据分析、论文撰写;李德昌负责数据分析、论文指导与撰写;

季葆华负责研究方案设计、数据分析、论文指导与撰写。

参考文献:

- [1] YAMADA KM, SIXT M. Mechanisms of 3D cell migration [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(12): 738-752.
- [2] ZHONG Y, JI B. How do cells produce and regulate the driving force in the process of migration? [J]. *Eur Phys J Spec Top*, 2014, 223(7): 1373-1390.
- [3] ZHONG Y, JI B. Impact of cell shape on cell migration behavior on elastic substrate [J]. *Biofabrication*, 2013, 5(1): 015011.
- [4] VAN HELVERT S, STORM C, FRIEDL P. Mechanoreciprocity in cell migration [J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(1): 8-20.
- [5] MELWANI PK, BALLA MMS, NISHAD S, *et al.* Integrated transcriptomic and proteomic analysis of microplasts derived from macrophage-conditioned medium-treated MCF-7 breast cancer cells [J]. *FEBS Lett*, 2021, 595(13): 1844-1860.
- [6] YOUNT G, TAFT RJ, LUU T, *et al.* Independent motile microplast formation correlates with glioma cell invasiveness [J]. *J Neurooncol*, 2007, 81(2): 113-121.
- [7] ZOMER A, MAYNARD C, VERWEIJ FJ, *et al.* *In vivo* imaging reveals extracellular vesicle-mediated phenocopying of metastatic behavior [J]. *Cell*, 2015, 161(5): 1046-1057.
- [8] HEADLEY MB, BINS A, NIP A, *et al.* Visualization of immediate immune responses to pioneer metastatic cells in the lung [J]. *Nature*, 2016, 531(7595): 513-517.
- [9] PATHEJA P, SAHU K. Macrophage conditioned medium induced cellular network formation in MCF-7 cells through enhanced tunneling nanotube formation and tunneling nanotube mediated release of viable cytoplasmic fragments [J]. *Exp Cell Res*, 2017, 355(2): 182-193.
- [10] XUE N, BERTULLI C, SADOK A, *et al.* Dynamics of filopodium-like protrusion and endothelial cellular motility on one-dimensional extracellular matrix fibrils [J]. *Interface Focus*, 2014, 4(2): 20130060.
- [11] PADHI A, DANIELSSON BE, ALABDULJABBAR DS, *et al.* Cell fragment formation, migration, and force exertion on extracellular mimicking fiber nanonets [J]. *Adv Biol (Weinh)*, 2021, 5(6): e2000592.
- [12] GAO YC, MAI YW, COTTERELL B. Fracture of fiber-reinforced materials [J]. *Z Für Angew Mat Phys*, 1988, 39(4): 550-572.
- [13] EGELMAN EH. The structure of F-actin [J]. *J Muscle Res Cell Motil*, 1985, 6(2): 129-151.
- [14] EGELMAN EH, FRANCIS N, DEROSIER DJ. F-actin is a helix with a random variable twist [J]. *Nature*, 1982, 298(5870): 131-135.
- [15] ALMQUIST BD, MELOSH NA. Molecular structure influences the stability of membrane penetrating biointerfaces [J]. *Nano Lett*, 2011, 11(5): 2066-2070.
- [16] PICAS L, RICO F, SCHEURING S. Direct measurement of the mechanical properties of lipid phases in supported bilayers [J]. *Biophys J*, 2012, 102(1): L01-L03.
- [17] JO S, KIM T, IYER VG, *et al.* CHARMM-GUI: A web-based graphical user interface for CHARMM [J]. *J Comput Chem*, 2008, 29(11): 1859-1865.
- [18] BOYD KJ, MAY ER. BUMPy: A model-independent tool for constructing lipid bilayers of varying curvature and composition [J]. *J Chem Theory Comput*, 2018, 14(12): 6642-6652.
- [19] GALKIN VE, ORLOVA A, VOS MR, *et al.* Near-atomic resolution for one state of F-actin [J]. *Structure*, 2015, 23(1): 173-182.
- [20] ABRAHAM MJ, MURTOLO T, SCHULZ R, *et al.* GROMACS: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers [J]. *SoftwareX*, 2015(1): 19-25.
- [21] KLAUDA JB, VENABLE RM, FREITES JA, *et al.* Update of the CHARMM all-atom additive force field for lipids: Validation on six lipid types [J]. *J Phys Chem B*, 2010, 114(23): 7830-7843.
- [22] HESS B. P-LINCS: A parallel linear constraint solver for molecular simulation [J]. *J Chem Theory Comput*, 2008, 4(1): 116-122.
- [23] ESSMANN U, PERERA L, BERKOWITZ ML, *et al.* A smooth particle mesh Ewald method [J]. *J Chem Phys*, 1995, 103(19): 8577-8593.
- [24] BUCHOUX S. FATSLiM: A fast and robust software to analyze MD simulations of membranes [J]. *Bioinformatics*, 2017, 33(1): 133-134.
- [25] AMMENDOLIA DA, BEMENT WM, BRUMELL JH. Plasma membrane integrity: Implications for health and disease [J]. *BMC Biol*, 2021, 19(1): 71.
- [26] CRAWFORD GE, EARNSHAW JC. Viscoelastic relaxation of bilayer lipid membranes. Frequency-dependent tension and membrane viscosity [J]. *Biophys J*, 1987, 52(1): 87-94.
- [27] RILLA K. Diverse plasma membrane protrusions act as platforms for extracellular vesicle shedding [J]. *J Extracell Vesicles*, 2021, 10(11): e12148.
- [28] DEGUCHI S, OHASHI T, SATO M. Tensile properties of single stress fibers isolated from cultured vascular smooth muscle cells [J]. *J Biomech*, 2006, 39(14): 2603-2610.
- [29] SLOMKA N, GEFEN A. Confocal microscopy-based three-dimensional cell-specific modeling for large deformation analyses in cellular mechanics [J]. *J Biomech*, 2010, 43(9): 1806-1816.

附录 肌动纤维与细胞膜界面裂纹扩展的连续介质模型

基于 Gao 等^[12]提出的纤维拔出模型,本文构建了 1 个考虑界面破坏过程的伪足断裂模型。该模型由 1 个圆筒结构(细胞膜,紫色)和 1 根嵌入其中的连续圆柱体(肌动蛋白纤维,绿色)组成。纤维的半径为 r ,细胞膜外壁的半径为 R ,其数值为肌动纤维的半径与磷脂双分子层厚度 h 之和。模型的上端为固定约束($y=s$),在细胞膜管的下端面($y=0$)施加拉伸载荷 P 。在模型的下端,存在一段长度为 l 的界面破坏区 $y \in [0, l]$,纤维与细胞膜在界面处可以发生滑移,界面上的剪切力与界面压力有关,用比例系数 μ 来表征剪切力与压力的关系。 $y \in [l, s]$ 为界面未破坏区,纤维与细胞膜在界面处不发生滑移。 T_f, T_m 分别为肌动纤维和细胞膜上的拉力; $u_f(y), u_m(y)$ 分别为肌动纤维和细胞膜的轴向位移; E_f, E_m 分别为肌动纤维和细胞膜的弹性模量; v_f, v_m 分别为肌动纤维和细胞膜泊松比。

S1 肌动纤维与细胞膜的拉伸载荷与位移

S1.1 界面破坏区内肌动纤维与细胞膜的拉伸载荷

如图 2(a)所示,描述伪足断裂过程的理论模型是空间轴对称问题,故使用柱坐标 (ρ, ϕ, y) 表示,法向应力和剪切应力在轴向(y 方向)的平衡关系可表示为:

$$\frac{\partial \sigma_y}{\partial y} + \frac{1}{\rho} \frac{\partial (\rho \tau_{\rho y})}{\partial \rho} = 0 \quad (1)$$

式中: σ_y 和 $\tau_{\rho y}$ 分别是沿轴向的正应力和剪切力。将该平衡方程在横截面($\rho\phi$ 平面, $\rho \in [r_1, r_2]$)积分得到:

$$\frac{\partial T}{\partial y} = 2\pi(\rho \tau_{\rho y}) \Big|_{\rho=r_1}^{\rho=r_2} \quad (2)$$

式中: $T = \int_{r_1}^{r_2} 2\pi\rho\sigma_y d\rho$ 表示轴向张力。式(2)在肌动纤维与细胞膜中均成立,令 T_f, T_m 分别为肌动纤维与细胞膜受到的拉力,由此可以得到界面破坏区内肌动纤维与细胞膜轴向方向的平衡方程为:

$$\begin{aligned} \frac{dT_f}{dy} &= 2\pi r \tau_s \\ \frac{dT_m}{dy} &= -2\pi r \tau_s \end{aligned} \quad (3)$$

在界面破坏区内 $y \in [0, l]$,界面剪切力与界面挤压力呈正比:

$$\tau_s = \mu \cdot F_N = \mu(q_0 + q^*) \quad (4)$$

式中: μ 为表征界面强度的界面破化区的比例系数; F_N 为界面挤压力由两部分组成,分别是初始挤压力 q_0 和拉伸过程中肌动纤维与细胞膜泊松收缩引起的界面挤压 q^* 。 q^* 与肌动纤维与细胞膜中的拉伸载荷有关。对模型的水平横截面进行分析,可得到 q^* 与肌动纤维和细胞膜内拉力 T_f, T_m 的关系。考虑柱坐标 (ρ, ϕ, y) 下的轴对称问题, σ_ρ 和 σ_ϕ 是横截面内的应力, σ_y 是轴向应力。轴对称问题是平面应变($\varepsilon_y = 0$)和轴向拉伸($\varepsilon_y \neq 0$)的叠加,因此应力和位移的表达式为:

$$\begin{cases} \sigma_\rho = \frac{C_1}{\rho^2} + C_2 \\ \sigma_\phi = -\frac{C_1}{\rho^2} + C_2 \\ u_\rho = \frac{1+v}{E} \left[-\frac{C_1}{\rho} + (1-2v)C_2\rho \right] - \frac{v}{E}(\sigma_y - 2vC_2)\rho \end{cases} \quad (5)$$

式中: C_1, C_2 为待定常数。在肌动纤维内($\rho \in [0, r]$),为防止 $\rho = 0$ 出现无穷大应力,取 $C_1 = 0, C_2 = A, \sigma_y = \sigma_f$, 得:

$$\begin{aligned} \sigma_{\rho f} &= A, \quad \sigma_{\phi f} = A, \quad \tau_{\rho\phi f} = 0 \\ u_{\rho f} &= \frac{(1+v_f)(1-2v_f)}{E_f} A\rho - \frac{v_f}{E_f}(\sigma_f - 2v_f A)\rho \end{aligned} \quad (6)$$

在细胞膜内($\rho \in [r, R]$),取 $C_1 = B, C_2 = C, \sigma_y = \sigma_m$, 得:

$$\begin{aligned} \sigma_{\rho m} &= \frac{B}{\rho^2} + C, \quad \sigma_{\phi m} = -\frac{B}{\rho^2} + C, \quad \tau_{\rho\phi m} = 0 \\ u_{\rho m} &= -\frac{1+v_m}{E_m} \left[\frac{B}{\rho} - (1-2v_m)C\rho \right] - \frac{v_m}{E_m}(\sigma_m - 2v_m C)\rho \end{aligned} \quad (7)$$

式中: A, B, C 为待定常数; σ_f, σ_m 分别为肌动纤维与细胞膜横截面内的法向应力。肌动纤维与细胞

膜横截面内径向应力和径向位移在边界处满足:

$$\begin{cases} \sigma_\rho|_{\rho=R} = 0 \\ \sigma_\rho|_{\rho=r^+} = \sigma_\rho|_{\rho=r^-} \\ u_\rho|_{\rho=r^+} = u_\rho|_{\rho=r^-} \end{cases} \quad (8)$$

将式(6)和式(7)代入式(8),求解得到待定常数:

$$\begin{aligned} A &= \frac{\alpha v_f \sigma_f - v_m \sigma_m}{\alpha(1 - v_f) + 1 + v_m + 2\gamma} \\ B &= \gamma R^2 A \\ C &= -\gamma A \end{aligned} \quad (9)$$

式中: α 为细胞膜与肌动纤维的弹性模量比值, $\alpha = E_m/E_f$; γ 为肌动纤维与细胞膜的水平横截面积比, $\gamma = r^2/(R^2 - r^2)$ 。 q^* 为泊松收缩引起的界面压力, $q^* = -\sigma_{\rho=r} = -A$, 代入式(4), 得到界面破坏区的界面剪切力:

$$\begin{aligned} \tau_s &= \mu \cdot F_N = \\ &\mu \left(q_0 - \frac{\alpha v_f \sigma_f - v_m \sigma_m}{\alpha(1 - v_f) + 1 + v_m + 2\gamma} \right) \end{aligned} \quad (10)$$

式中: σ_f, σ_m 近似取肌动纤维与细胞膜内的平均轴向拉伸应力。该近似在 $y \in [0, s]$ 范围内都成立:

$$\begin{aligned} \sigma_f &= T_f / \pi r^2 \\ \sigma_m &= T_m / [\pi(R^2 - r^2)] \end{aligned} \quad (11)$$

在界面破坏区内 $y \in [0, l]$, 肌动纤维与细胞膜的拉力满足边界条件:

$$\begin{cases} T_f(0) = 0 \\ T_m(0) = P \end{cases} \quad (12)$$

将式(10)、(11)代入式(3)后与式(12)联立求解, 得到界面破坏区内 $y \in [0, l]$ 肌动纤维与细胞膜的拉力:

$$\begin{aligned} T_f &= \frac{\gamma v_m}{\alpha v_f + \gamma v_m} (P_1 + P) (1 - e^{-\lambda y}) \\ T_m &= P - T_f \end{aligned} \quad (13)$$

式中:

$$\lambda = \frac{2\mu}{r} \left(\frac{\alpha v_f + \gamma v_m}{\alpha(1 - v_f) + 1 + v_m + 2\gamma} \right) \quad (14)$$

$$P_1 = \frac{\pi r^2 q_0}{\gamma v_m} [\alpha(1 - v_f) + 1 + v_m + 2\gamma]$$

S1.2 界面未破坏区内肌动纤维与细胞膜的拉伸载荷

在界面未破坏区内 $y \in [l, s]$, 肌动纤维和细胞膜的轴向变形协调:

$$\frac{du_f}{dy} = \frac{du_m}{dy} \quad (15)$$

应力-应变的关系满足:

$$\frac{du_f}{dy} = \frac{1}{E_f} [\sigma_f - \nu_f (\sigma_{\rho f} + \sigma_{\phi f})] \quad (16)$$

$$\frac{du_m}{dy} = \frac{1}{E_m} [\sigma_m - \nu_m (\sigma_{\rho m} + \sigma_{\phi m})]$$

并且肌动纤维与细胞膜的拉力合力为 P :

$$T_f + T_m = P \quad (17)$$

将式(6)、(7)和式(11)代入式(16)后, 联立式(15)、式(17)求解, 得到界面未破坏区域内 $y \in [l, s]$ 肌动纤维和细胞膜上的拉力表达式:

$$\begin{aligned} T_f &= \frac{\gamma(1 - 2kv_m)P}{\alpha + \gamma - 2k(\alpha v_f + \gamma v_m)} \\ T_m &= \frac{\alpha(1 - 2kv_f)P}{\alpha + \gamma - 2k(\alpha v_f + \gamma v_m)} \end{aligned} \quad (18)$$

式中:

$$k = \frac{\alpha v_f + \gamma v_m}{\alpha(1 - v_f) + 1 + v_m + 2\gamma} \quad (19)$$

S1.3 肌动纤维与细胞膜的位移

现在已经得到了在载荷 P 作用下, 肌动纤维和细胞膜管内的拉伸载荷, 可进一步结合几何关系得到肌动纤维与细胞膜管的轴向位移。在 $y \in [0, s]$ 范围内, 应力-应变满足:

$$\frac{du_f}{dy} = \frac{1}{E_f} \left(\frac{T_f}{\pi r^2} - 2\nu_f A \right) \quad (20)$$

$$\frac{du_m}{dy} = \frac{1}{E_m} \left(\frac{\gamma T_m}{\pi r^2} - 2\nu_m C \right)$$

对于界面未破坏区 $y \in [l, s]$, 将式(18)、(9)代入式(20), 得到位移在界面未破坏区内满足:

$$\begin{aligned} \frac{du_f}{dy} = \frac{du_m}{dy} &= \left(\frac{1}{\pi r^2 E_f} \right) \left[\frac{\gamma P}{\alpha + \gamma - 2k(\alpha v_f + \gamma v_m)} \right] \times \\ &\left[1 - \frac{2(\alpha v_f^2 + \gamma v_m^2)}{\alpha(1 - v_f) + 1 + v_m + 2\gamma} \right] \end{aligned} \quad (21)$$

对上式积分并代入界面未破坏区的边界条件:

$$u_f(s) = u_m(s) = 0 \quad (22)$$

得到 $y \in [l, s]$ 区域内肌动纤维和细胞膜的位移表达式:

$$u_f = u_m = \frac{(y - s)}{\pi r^2 E_f} \left[\frac{\gamma P}{\alpha + \gamma - 2k(\alpha v_f + \gamma v_m)} \right] \times$$

$$\left[1 - \frac{2(\alpha v_f^2 + \gamma v_m^2)}{\alpha(1 - v_f) + 1 + v_m + 2\gamma} \right] \quad (23)$$

在 $y = l$ 处,位移为:

$$u|_{y=l} = \frac{(l-s)}{\pi r^2 E_f} \left[\frac{\gamma P}{\alpha + \gamma - 2k(\alpha v_f + \gamma v_m)} \right] \times \left[1 - \frac{2(\alpha v_f^2 + \gamma v_m^2)}{\alpha(1 - v_f) + 1 + v_m + 2\gamma} \right] \quad (24)$$

在界面破坏区 $y \in [0, l]$, 将式(13)、(9)代入式(20),得到位移在界面破坏区满足:

$$\frac{du_f}{dy} = \frac{\gamma v_m}{E_f \pi r^2} \left\{ \frac{(1 - 2kv_f) [-e^{-\lambda y} P + (1 - e^{-\lambda y}) P_1] + P}{\alpha v_f + \gamma v_m} \right\}$$

$$\frac{du_m}{dy} = \frac{\gamma}{\alpha E_f \pi r^2} \left\{ \frac{\alpha v_f P - \gamma v_m (1 - 2kv_m) [-e^{-\lambda y} P + (1 - e^{-\lambda y}) P_1]}{\alpha v_f + \gamma v_m} \right\} \quad (25)$$

对式(25)积分并利用界面破坏区内肌动纤维与细胞膜的位移边界条件:

$$u_f(l) = u|_{y=l} \quad (26)$$

$$u_m(l) = u|_{y=l}$$

得到界面破坏区域内 $y \in [0, l]$, 肌动纤维和细胞膜的位移表达式:

$$u_f = \frac{(l-s)}{\pi r^2 E_f} \left[\frac{\gamma P}{\alpha + \gamma - 2k(\alpha v_f + \gamma v_m)} \right] \left[1 - \frac{2(\alpha v_f^2 + \gamma v_m^2)}{\alpha(1 - v_f) + 1 + v_m + 2\gamma} \right] + \frac{P(y-l)}{E_f \pi r^2} \left[\frac{2\gamma v_f v_m}{\alpha(1 - v_f) + 1 + v_m + 2\gamma} \right] + \frac{(1 - 2kv_f)}{E_f \pi r^2} \gamma v_m (P + P_1) \left(\frac{1}{\lambda} (e^{-\lambda y} - e^{-\lambda l}) + y - l \right) \quad (27)$$

$$u_m = \frac{(l-s)}{\pi r^2 E_f} \left[\frac{\gamma P}{\alpha + \gamma - 2k(\alpha v_f + \gamma v_m)} \right] \left[1 - \frac{2(\alpha v_f^2 + \gamma v_m^2)}{\alpha(1 - v_f) + 1 + v_m + 2\gamma} \right] + \frac{\gamma P(y-l)}{\alpha E_f \pi r^2} \left[1 - \frac{2\gamma v_m^2}{\alpha(1 - v_f) + 1 + v_m + 2\gamma} \right] +$$

$$\frac{\gamma(1 - 2kv_m)}{\alpha E_f \pi r^2} \gamma v_m (P_1 + P) \left(\frac{1}{\lambda} (e^{-\lambda l} - e^{-\lambda y}) + l - y \right) \quad (28)$$

界面破坏区域内 $y \in [0, l]$, 肌动纤维和细胞膜之间的相对滑移为:

$$v(y) = |u_m(y) - u_f(y)| = \frac{\gamma}{\alpha E_f \pi r^2} P(l-y) \times (1 - 2kv_m) - \frac{\alpha + \gamma - 2k(\alpha v_f + \gamma v_m)}{\alpha E_f \pi r^2 (\alpha v_f + \gamma v_m)} \times \gamma v_m (P + P_1) \left[\frac{1}{\lambda} (e^{-\lambda l} - e^{-\lambda y}) + l - y \right] \quad (29)$$

S2 界面裂纹扩展的临界载荷

肌动纤维与细胞膜界面的破坏过程,可以建模为初始长度为 l , 宽度为 $2\pi r$ 的裂纹面沿界面扩展的过程。裂纹面扩展的过程满足能量守恒:

$$P\Delta u - \int_{SI} \tau_s dv dS = dU + g dA \quad (30)$$

式中: $P\Delta u$ 为拉伸过程中外载荷所做的功, Δu 为下端面的位移; SI 为肌动纤维和细胞膜界面破坏区的面积, $\int_{SI} \tau_s dv dS$ 为该区域内肌动纤维与细胞膜滑移产生的能量耗散; $g dA$ 为裂纹扩展所需要的能量, g 为表面能, A 为肌动纤维和细胞膜界面裂纹面的面积; U 为应变能,在弹性系统内满足:

$$dU = \frac{1}{2} \left(P\Delta u - \int_{SI} \tau_s dv dS \right) \quad (31)$$

将式(31)代入式(30),可得:

$$g = \frac{1}{2} \left[P \frac{\partial \Delta u}{\partial A} - \int_{SI} \tau_s \frac{\partial v(y)}{\partial A} dS \right] \quad (32)$$

在界面裂纹开展的过程中, $g = \zeta$, $A = 2\pi r l$, $dSI = 2\pi r dy$, $P = P_C$, $\Delta u = |u_m(0)|$, 代入式(32)得:

$$\zeta = -\frac{P_C}{4\pi r} \frac{\partial u_m(0)}{\partial l} - \frac{1}{2} \int_0^l \tau_s \frac{\partial v(y)}{\partial l} dy \quad (33)$$

将 $u_m(0)$ 和 $v(y)$ 代入上式,可得:

$$4\alpha\pi^2 r^3 E_f (1 + \beta) \zeta = \gamma(1 - 2kv_m) \times [P_C - (1 + \beta)Q]^2 \quad (34)$$

式中:

$$\beta = \frac{\alpha(1 - 2kv_f)}{\gamma(1 - 2kv_m)}$$

$$Q = \frac{\gamma v_m (P_c + P_1)}{\alpha v_f + \gamma v_m} (1 - e^{-\lambda l}) \quad (35)$$

为进一步简化式(34),令 $\mu = 0$ 得到临界载荷:

$$P_{\mu=0} = 2\pi r^{\frac{3}{2}} \left[\frac{\alpha E_f (1 + \beta) \zeta}{\gamma (1 - 2k v_m)} \right]^{\frac{1}{2}} \quad (36)$$

将式(36)代入式(34),利用 $P_{\mu=0}$ 化简得到临界载荷 P_c 的表达式:

$$P_c = \frac{(P_{\mu=0} + P_1)K}{K + e^{-\lambda l} - 1} - P_1 \quad (37)$$

式中:

$$K = \frac{\alpha v_f + \gamma v_m}{\gamma v_m (1 + \beta)} \quad (38)$$

当初始界面挤压力 $q_0 = 0$ 时,临界载荷为:

$$P_c = \frac{K P_{\mu=0}}{K + e^{-\lambda l} - 1} \quad (39)$$

附表 S1 理论模型和数值模拟中参数定义和选取

参数	定义	单位	取值范围
r	纤维半径	nm	4(单根) ^[13]
h	细胞膜厚度	nm	6 ^[15]
R	细胞膜的外边缘半径	nm	$r + h$
E_f, E_m	肌动纤维与细胞膜的弹性模量	MPa	1.45, 19.3 ^[28,16]
v_f, v_m	肌动纤维与细胞膜的泊松比	—	0.45, 0.45 ^[29]
γ	纤维与细胞膜横截面积比	—	$r^2 / (R^2 - r^2)$
μ	界面破坏区内界面剪切力与挤压力的比值	—	0 ~ 1
l	界面裂纹长度	nm	—
ζ	界面破坏断裂韧性	pN · nm ⁻¹	—