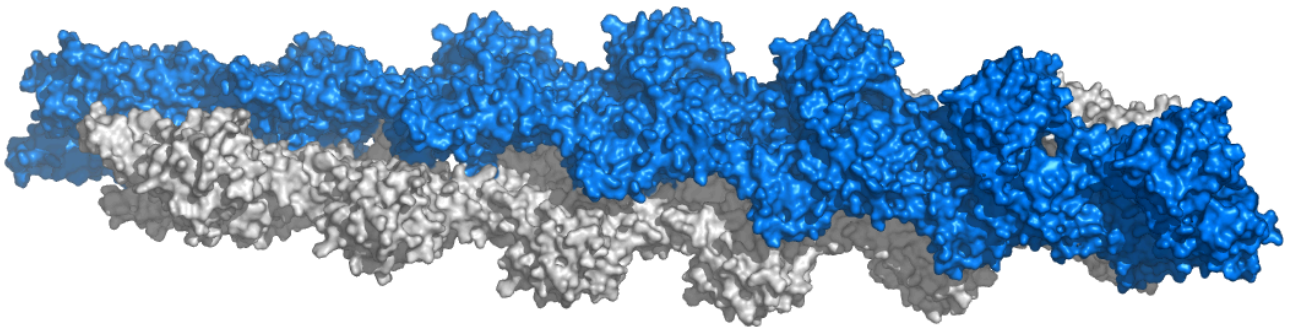


绪论

📖 生物力学基础

机械力：实现某种功能的手段或者作为生物信号，例如：

- 细胞迁移与黏附：肿瘤细胞
- 细胞分裂：细胞收缩
- 外界流场：血液流场（外界流场调控基因表达）



细胞的力学行为很大程度上由它的结构单元的材料性质和排列方式决定。这些结构单元看起来像梁或者梁的网络，统称为细胞骨架。当观察细胞内部时，我们可以看到细胞充满纤丝结构，他为细胞精细而复杂的形状提供了结构基础。这些纤丝通常由蛋白质构成，但是比单个多肽链要显著大的多。

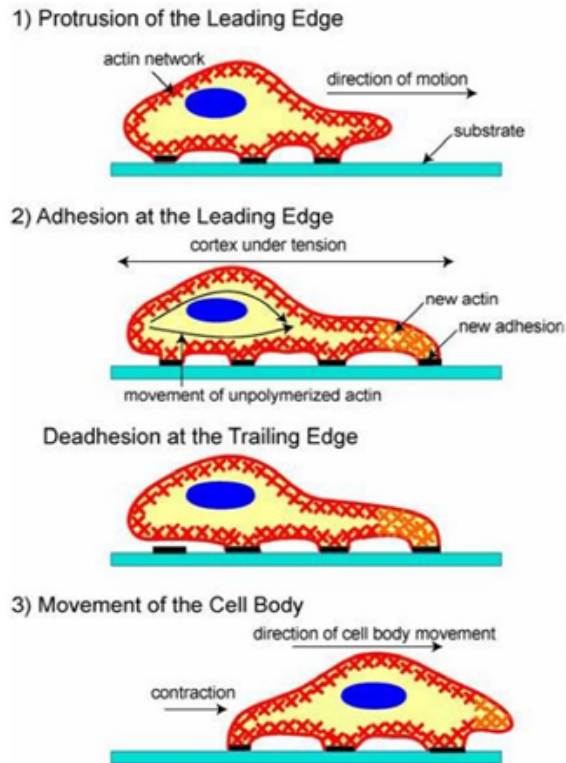
纤丝可分为如下三类：

- 微管：直径约为 $25nm$ 的稍显弯曲的纤丝
- 肌动蛋白丝：直径约为 $8nm$
- 中间丝：尺寸介于微管和肌动蛋白丝之间

肌动蛋白丝也称微纤丝（Mircofilament），他是由G 肌动蛋白单体(G-actin monomer)组成的双链细丝，能够改变细胞形状和驱动细胞运动。

肌动蛋白踏车现象（📖 [Treadmilling effect](#)）：当纤丝一端变长而另一端变短时，会使得丝状物似乎在“移动”，这是由于纤丝一端不断去除蛋白质，而另一端不断添加蛋白质。

Example



Ananthakrishnan et.al(2007) Int J Biol Sci

细胞蠕动

以癌细胞为例，如右图，癌细胞右端指状结构形成细胞黏附斑，左端细胞黏附斑脱粘，形成移动

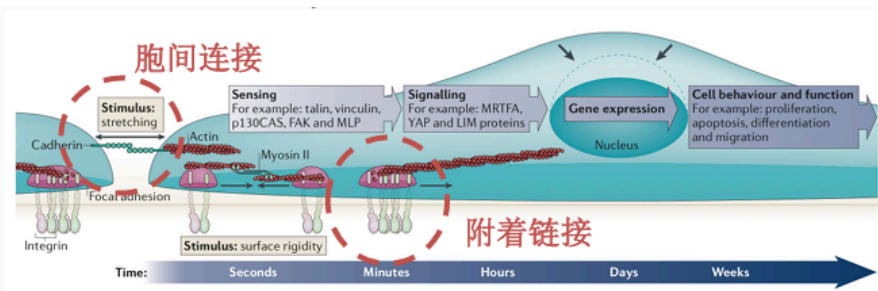
Matrix Elasticity Directs Stem Cell Lineage Specification: 基底刚度调控细胞分化，越硬朝骨细胞分化，越软朝神经细胞分化。

细胞迁移：在群体迁移过程中，细胞群前端的前导细胞发生极化形成“指状结构”引领细胞群的迁移；并且细胞沿着细胞层面内的最大主应力方向迁移。伤口愈合过程中，伤口边缘附近的细胞之间会形成肌动球蛋白环（Actomyosin ring）产生沿伤口边缘环向的收缩力，促进和协调细胞的迁移，极化和排列，以完成伤口愈合过程。

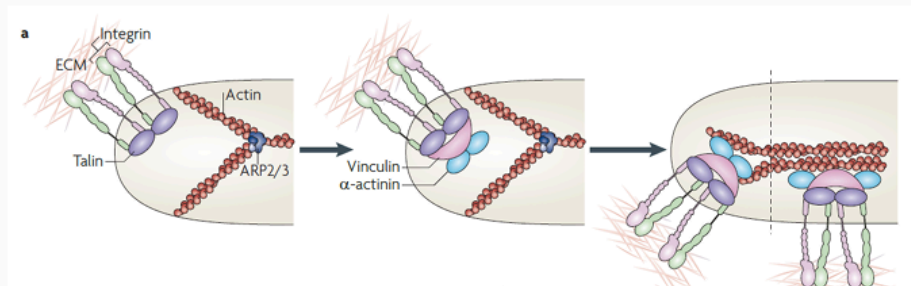
在这个过程中力学因素发挥着关键作用，包括细胞的力学微环境，外界力学刺激等。如：基底刚度的增加可以促进细胞骨架的发展、粘附斑的形成和细胞的铺展。随着基底刚度的增加，细胞收缩力、细胞铺展面积及粘附斑的面积将随之增加；实验发现基底刚度也会影响细胞的迁移方向，如细胞将从软基底迁移到硬基底上，但不可以从硬基底向软基底迁移（细胞微环境）

细胞感受力的分子机制：

- 胞外基质
- 细胞感知
- 外界流体



Thomas Iskratsch, Haguy Wolfenson, Michael P Sheetz, 2014



细胞感受力例子

研究分子生物力学的手段：

- 原子力显微镜 ([Atomic-force microscopy](#))
- 光学镊子 ([Optical tweezers](#))
- 磁镊 ([Magnetic tweezers](#)) (光镊和磁镊本质上是一个谐振子模型)

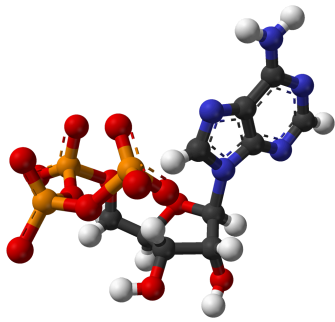
DNA 不只是遗传信息的载体，本身也是分子器件。“活”DNA通常处于受力状态（高度受力），比如说拓扑异构酶水解ATP时可对DNA打结或解结，且受力水平稳定，因此我们不能只从信息角度理解DNA



常用单位：

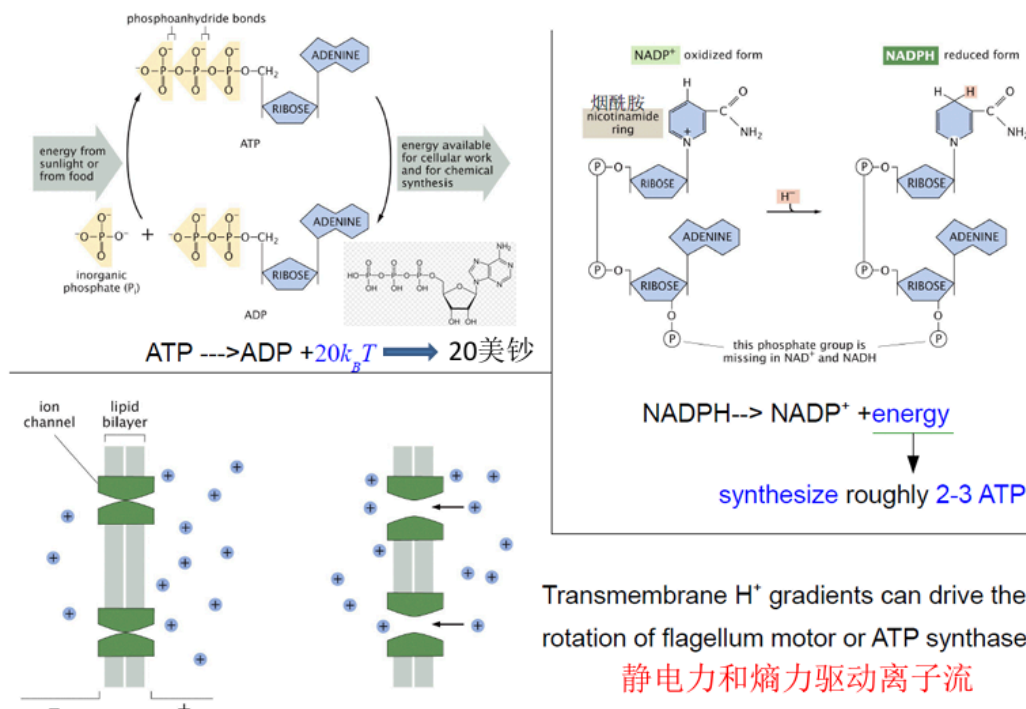
- 生物大分子的尺度：纳米 (nm)
- 细胞的典型尺寸：10 微米
- 时间尺度：飞秒-皮秒-纳秒-微秒-毫秒-秒
- 力：皮牛 (10⁻¹²N)
- 能量（也称热涨落）： $1k_B T = 0.6\text{kcal/mol} = 2.5\text{KJ/mol} = 4.1\text{pNm}$

一般而言，对于微观世界而言，“力”这个物理量没有很大意义，“能量”（或“动量”）才有意义。但是大量单分子力学实验给出，在分子尺度上理解生物大分子的生化过程是同等重要的结构与功能参数。



基于X-射线衍射数据的球棍模型

三磷酸腺苷也称 [W ATP](#) 是细胞内能量传递的“能量货币”，ATP一次水解能产生 $20k_B T$
 1mol葡萄糖糖酵解（Glycolytic）能生成2mol的丙酮酸（pyruvate 2mol 的ATP和2mol的NADH



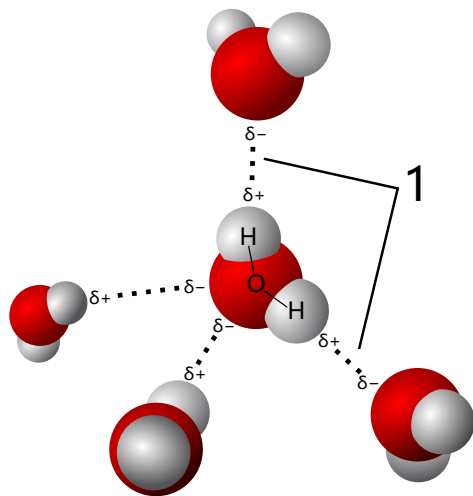
Three storage forms of biological energy

生物的储能形式：

- 磷酸根所携带的能量（类似的有GTP等）
- NADH（或其他类似物 NADPH）：可转移的高能电子形式携带的还原电位
- 离子梯度以类似于电池方式来存储能量（膜两端存在能量差）

在细胞尺度上，热能和确定性能量变得可比较，可通过热涨落来比较确定性能量和热运动能量，

氢键

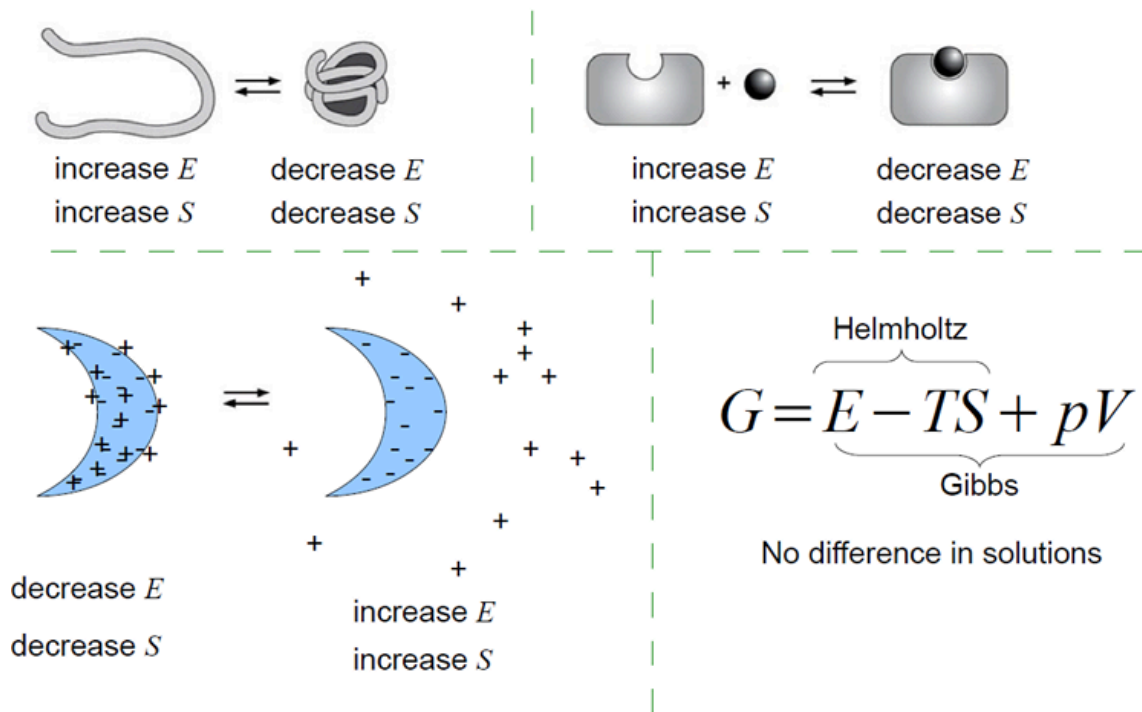


Model of hydrogen bonds (1)
between molecules of water

拓展知识

W **氢键**是分子间作用力的一种，是一种永久偶极之间的作用力，氢键发生在已经以共价键与其它原子键结合的氢原子与另一个原子之间 (X-H...Y)，通常发生氢键作用的氢原子两边的原子 (X、Y) 都是电负性较强的原子。氢键既可以是分子间氢键，也可以是分子内的。其键能最大约为200kJ/mol，一般为5-30kJ/mol，比一般的共价键、离子键和金属键键能要小，但强于静电引力。
——摘自wikipedia

自由能 (free energy) 反映了确定性能量 (energy) 和熵 (entropy) (构型) 之间的竞争关系，因此在微观时我们应取自由能为极值 (表征确定性能量和熵之间的一种权衡)



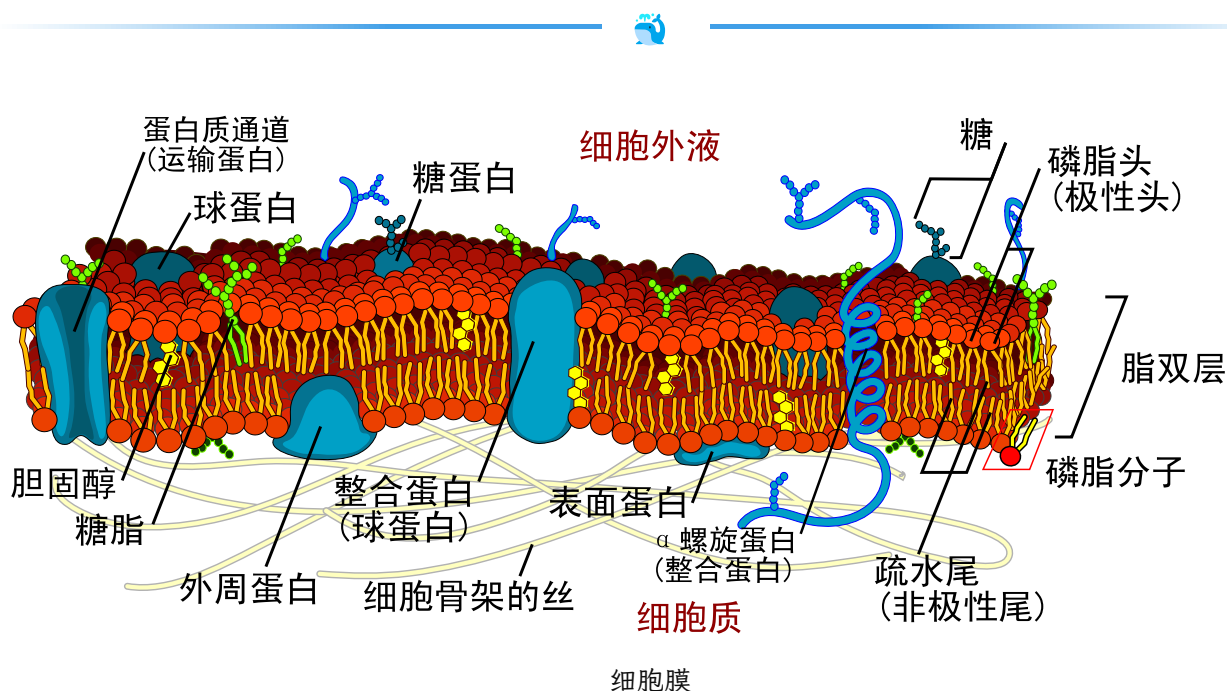
Example

吉布斯自由能 (溶液体系下可以不严格区分吉布斯自由能和亥姆霍兹自由能)

$$G = E - TS + pV$$

细胞中四种能量形式：化学能 (Chemical)、机械能 (mechanical)、电磁能 (electromagnetic) 和热能 (thermal energy)，理论上这四种能量能够相互转换，但是热

能转换为前三种能量是一个比较困难的工程，热能一般是能量转换的尽头，因为热力学第二定律证实我们无法通过热运动进行有用功。

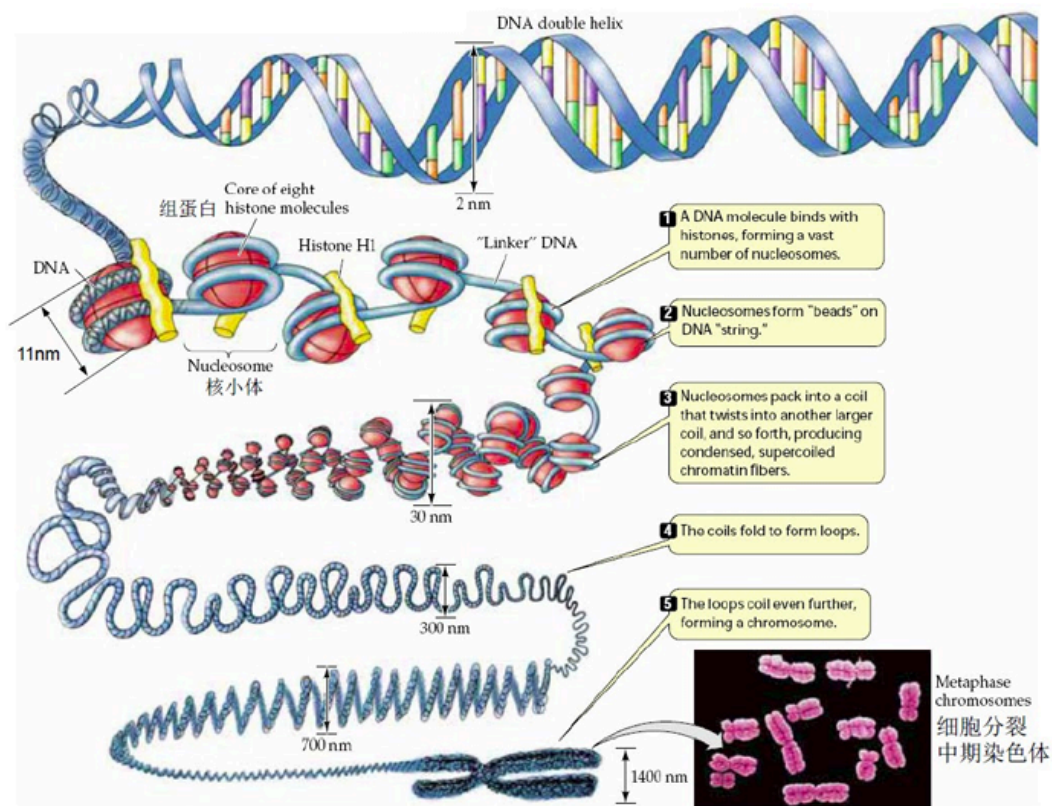


W 细胞膜 (cell membrane) 是将细胞内部与外部环境 (细胞外空间) 分隔并加以保护的生物膜。细胞膜普遍认为由磷脂质双层分子作为基本单位重复而成，即磷脂双分子层，其上镶嵌有各种类型的膜蛋白以及与膜蛋白结合的糖和糖脂。细胞膜可作为细胞与周围环境和细胞与细胞间进行物质交换和信息传递的重要通道，可通过其上的孔隙和跨膜蛋白的某些性质，达到有选择性的、可调控的物质运输作用。

流动镶嵌模型 (Fluid Mosaic Model) 是目前被最广泛接受和认可的观点。这种观点主张，构成膜的蛋白质和脂类分子具有镶嵌关系，而且膜的结构处于流动变化之中。

细胞中分子分类

- 小分子：水、糖、氨基酸
- 大分子：油脂、多糖、蛋白质、DNA、RNA
- 大分子组装体：染色体



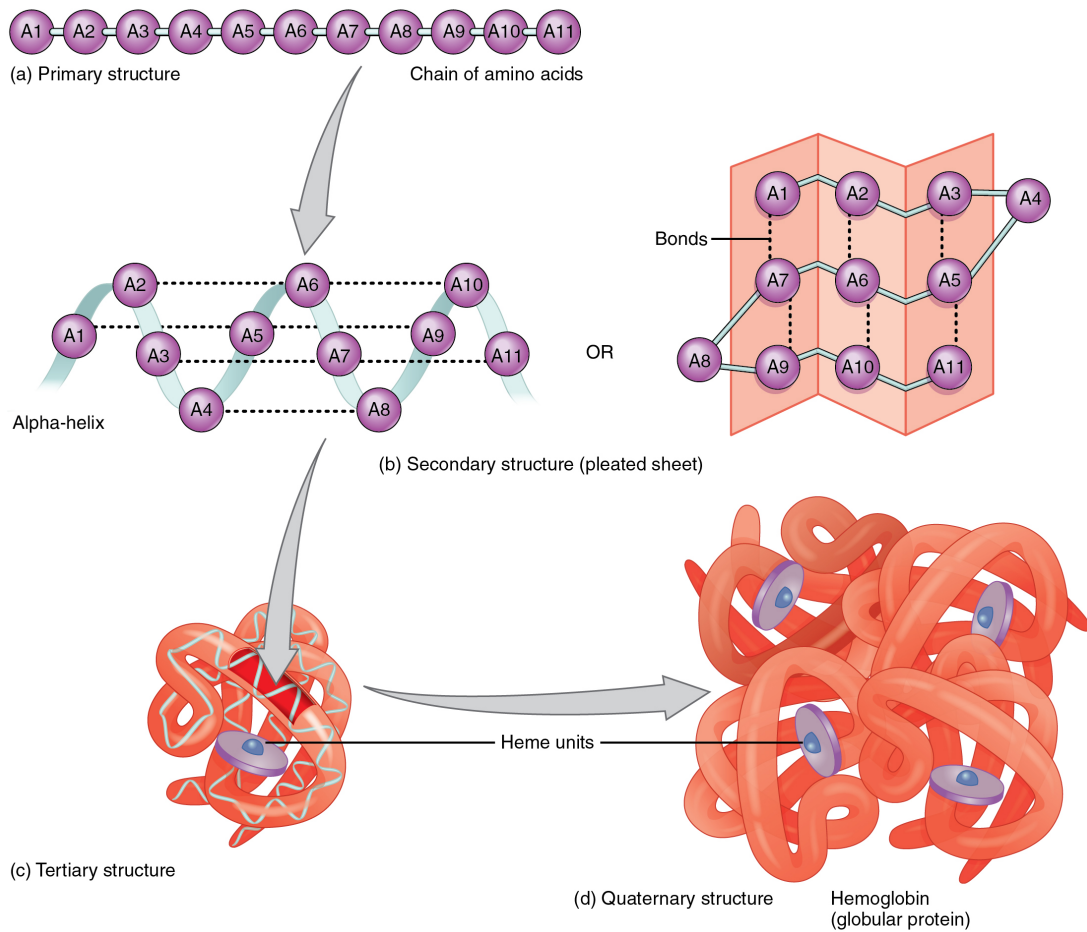
染色体组装层级

核小体是染色体的基本结构。脱氧核糖核苷酸分子具有典型的双螺旋结构。脱氧核糖核酸双螺旋一次在每个组蛋白8聚体分子的表面盘绕越1.75全，组蛋白8具体与其表面上盘绕的脱氧核糖核苷酸分子共同构成核小体。在相邻的两个核小体之间，有长约50~60个碱基对的脱氧核糖核酸连接线。在相邻的连接线之间结合着一个第5种组蛋白（H1）的分子。密集成串的核小体形成了核质中的100埃左右的纤维，这就是染色体的“一级结构”。

在这里，脱氧核糖核酸分子大约被压缩了7倍。染色体的一级结构经螺旋化形成中空的线状体，称为螺线体或称核丝，这是染色体的“二级结构”，螺线体的每一周螺旋包括6个核小体，因此脱氧核糖核酸的长度在这个等级上又被再压缩了6倍。

螺线体再进一步螺旋化，形成直径为0.4微米的筒状体，称为超螺旋体。这就是染色体的“三级结构”。到这里，脱氧核糖核酸又再被压缩了40倍。超螺旋体进一步折叠盘绕后，形成染色单体—染色体的“四级结构”。两条染色单体组成一条染色体。到这里，脱氧核糖核酸的长度又再被压缩了5倍。从染色体的一级结构到四级结构，脱氧核糖核酸分子一共被压缩了 $7 \times 6 \times 40 \times 5 = 8400$ 倍。

这个过程靠分子马达进行压缩封装，可见分子马达的效能

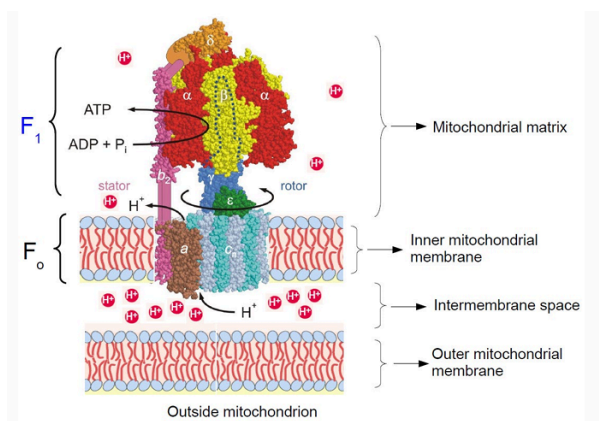


蛋白质结构

分子马达是分布于细胞内部或细胞表面，可将ATP水解能或跨膜电化学梯度的自由能转换为线性或旋转运动能量的蛋白质或蛋白质复合物；其负责细胞内的一部分物质或者整个细胞的宏观运动。

- 驱动蛋白(Kinesin)
- 动力蛋白(Dynein)
- 肌球蛋白(Myosin)

ATP 合成酶



ATP 合成酶利用离子通道质子流动产生的电化学势能，通过蛋白质的结构来进行 ATP 的合成，它由 ADP 和 无机磷酸盐形成