

交联蛋白断裂特性对肌动蛋白-微管复合网络力学响应的影响*

龚 博, 刘远嘉, 袁丽人, 许 蔚

(昆明理工大学 建筑工程学院, 昆明 650500)

摘要: 细胞骨架的力学性能对维持细胞形态、实现细胞运动与分裂等生命过程至关重要。肌动蛋白丝与微管作为细胞骨架的核心组分,通过交联蛋白相互连接,形成复杂的聚合物网络结构,其宏观力学行为与交联蛋白的物理特性密切相关。本研究基于粗粒化肌动蛋白-微管复合网络模型,系统探究了交联蛋白的断裂距离阈值与生成距离阈值两个关键参数对网络力学性能的影响。模拟结果表明:微管交联蛋白的断裂距离阈值对网络的力学响应起着主导作用;减小其断裂距离阈值会导致应力-应变曲线整体向下移动,结构承载能力降低。相比之下,肌动蛋白丝交联蛋白断裂距离阈值的变化对复合网络宏观力学响应影响微弱。此外,交联蛋白的生成距离阈值对网络力学性能影响不显著。本研究揭示了肌动蛋白-微管复合网络的宏观力学性能主要由交联蛋白断裂距离阈值决定,而对生成距离阈值不敏感,为理解动态交联对细胞骨架的力学稳定性提供了新的理解视角。

关键词: 肌动蛋白-微管复合网络; 动态交联; 断裂距离; 生成距离

中图分类号: O369 **文献标志码:** A **DOI:** 10.21656/1000-0887.470001

Effects of Fracture Characteristics of Cross-Linking Proteins on the Mechanical Responses of Actin-Microtubule Composite Networks

GONG Bo, LIU Yuanjia, YUAN Liren, XU Wei

(Faculty of Civil Engineering and Mechanics, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, P.R. China)

Abstract: The mechanical properties of the cytoskeleton are crucial for maintaining cell morphology and enabling life processes such as cell movement and division. Actin filaments and microtubules, as core components of the cytoskeleton, are interconnected by cross-linking proteins to form a complex polymer network structure, of which the macroscopic mechanical behavior is closely related to the physical properties of cross-linking proteins. Based on a coarse-grained actin-microtubule composite network model, the effects of 2 key parameters of cross-linking proteins: the fracture distance threshold and the formation distance threshold, on the network's mechanical properties were systematically investigated. The simulation results show that, the fracture distance threshold of microtubule cross-linking proteins plays a dominant role in the network's mechanical responses;

* 收稿日期: 2025-12-31; 修订日期: 2026-02-03

基金项目: 国家自然科学基金(12202169); 云南省基础研究计划(202301AT070353)

作者简介: 龚博(1987—),男,讲师,博士,硕士生导师(通信作者. E-mail: gongbo@kust.edu.cn);

许蔚(1976—),男,教授,博士,博士生导师(E-mail: 13354909706@163.com).

引用格式: 龚博, 刘远嘉, 袁丽人, 许蔚. 交联蛋白断裂特性对肌动蛋白-微管复合网络力学响应的影响[J]. 应用数学和力学, 2026, 47(6): 736-749.

reducing this threshold leads to an overall downward shift of the stress-strain curve and a decrease in structural loading-bearing capacity. In contrast, changes in the fracture distance threshold of actin filament cross-linking proteins have a weak impact on the macroscopic mechanical behavior, and the formation distance threshold of cross-linking proteins has no significant effect on the network's mechanical properties. This study reveals that the macroscopic mechanical properties of the actin-microtubule composite network are mainly dependent on the fracture distance threshold of cross-linking proteins while being insensitive to the formation distance threshold, providing a new sight for understanding the role of dynamic cross-linking in the mechanical stability of the cytoskeleton.

Key words: composite actin-microtubule network; dynamic cross-linking; fracture distance; formation distance

0 引 言

细胞依靠细胞骨架维持其结构完整性、协调运动并完成分裂。细胞骨架是由肌动蛋白丝(actin filament, F-actin)、微管(microtubule, MT)、中间纤维通过各种交联蛋白的交联作用形成的具有动态特性的复杂生物聚合物网络^[1-3]。细胞骨架作为细胞的结构支撑与动态信号枢纽,主导着细胞对外界力学环境的感知与适应^[4]。因此,阐明细胞骨架的力学特性与调控机制,对于理解细胞生命活动的基本规律至关重要。

围绕细胞骨架的力学建模及力学响应, Hang 等^[5]通过有限元方法构建了包含黏弹性细胞膜、细胞质及离散弹性微管(作为细胞骨架)的细胞结构力学模型,系统揭示了不同拉伸模式下细胞骨架的响应机制:在单轴拉伸载荷下,微管会沿加载方向取向并导致细胞硬化;而在双轴拉伸载荷下,微管将发生弹性屈曲,从而引起细胞软化。基于 Hang 等的细胞模型, Wang 等^[6]参照棱柱张拉结构及已有的有限元细胞模型^[7-10],建立了包含单细胞与细胞单层的多尺度结构模型,证实了细胞层的刚度显著高于单个细胞的刚度。在理解细胞骨架变形的微观机制方面, Lin 等^[11]通过构建微管-肌动蛋白丝复合网络模型发现,由于微管自身刚度远高于肌动蛋白丝,微管的存在可抑制网络中的非均匀应变,促使肌动蛋白丝网络产生非线性硬化现象(non-linear stiffening)。此外,利用考虑剪切应力影响的包含细胞膜、细胞质与细胞骨架的有限元模型, Liang 等^[12]发现细胞在小变形时表现出幂律流变特性,而在大变形时则呈现应力硬化行为。

动态交联作为细胞骨架网络的基本特征,对其宏观力学行为至关重要。已有的研究表明,交联蛋白的动态变化(包括结合与解离过程)会显著影响网络的黏弹性响应特征^[13]。比如,在纯化的肌动蛋白网络体系中,交联蛋白持续地结合与解离,导致细胞在短时间尺度下表现为弹性固体,而在长时间尺度下表现为黏性流体^[14-15]。肌动蛋白网络由短时间尺度下的弹性固体向长时间尺度下的黏性流体的转变,主要归因于交联蛋白的解离^[16]。微管与肌动蛋白的协同作用则可以拓展细胞骨架的功能维度, Kučera 等^[17]通过实验构建的动态肌动蛋白-微管复合网络,证实了肌动蛋白可导引微管重组并维持网络的有序性,使网络同时具备结构稳定性与可塑性特征。动态交联过程处于结合与解离的动态变化中,并受到细胞内应力变化的调控^[18-20]。处于稳态交联的肌动蛋白-微管复合网络,当微管蛋白浓度与肌动蛋白单体浓度接近时,网络中肌动蛋白丝的迁移率达到峰值,且高于在单一网络体系中的迁移率;当微管蛋白浓度大于肌动蛋白单体浓度时,复合网络的刚度显著提升,抵抗变形的能力明显优于单一组分网络以及微管浓度占比较低的网络体系^[21-22]。交联作用还可以引导肌动蛋白丝重排,调控微管的迁移行为,使得复合网络的刚度随交联蛋白与肌动蛋白浓度比值的增加呈现先上升后下降的非单调变化趋势^[23-24]。此外,网络的动态重构(如交联蛋白更新)也赋予了细胞骨架适应外界环境变化的可塑性^[16, 25]。

尽管动态交联对细胞骨架力学行为影响的研究已取得显著进展,但在理解动态交联对网络力学行为的精准调控机制方面仍有待进一步探究。现有的研究重点关注交联蛋白动态变化对网络构象、黏弹性及网络断裂行为的影响^[26-28],但对于断裂距离阈值(维持交联的最大距离)、生成距离阈值(可生成交联作用的最大距离)等关键参数变化如何调控肌动蛋白-微管复合网络力学特性鲜有报道,限制了对细胞骨架力学调控机制

的进一步理解。

本文采用粗粒化方法构建了肌动蛋白-微管复合网络模型,该方法已被证实可有效模拟细胞骨架的力学与化学耦合动态行为^[29-31],系统探究了交联蛋白断裂距离阈值与生成距离阈值对网络力学特性的影响,旨在明确哪些动态交联参数主导复合网络的宏观力学行为,并揭示微管与肌动蛋白丝的差异化作用,以期为理解细胞骨架的力学调控机制提供新见解。

1 计算模型

1.1 结构模型

三维肌动蛋白-微管复合网络计算模型的构建采用在尺寸为 $1\ \mu\text{m}\times 1\ \mu\text{m}\times 1\ \mu\text{m}$ 的立方盒子中随机放置任意取向的肌动蛋白丝和微管形成。每根肌动蛋白丝和微管均设置有一定数量的可发生交联与解离反应的活性位点,单根肌动蛋白丝和微管的长度均设置为 $0.9\ \mu\text{m}$,肌动蛋白丝的根数为 350 根,微管的数目为 62 根。建模的细节参考近期发表的有关肌动蛋白-微管复合网络粗粒化力学建模的工作^[32]。本文构建的计算模型如图 1 所示,图中绿色代表肌动蛋白丝、蓝色管状结构代表微管,它们通过交联蛋白的连接作用形成独立且相互贯穿的网络结构。

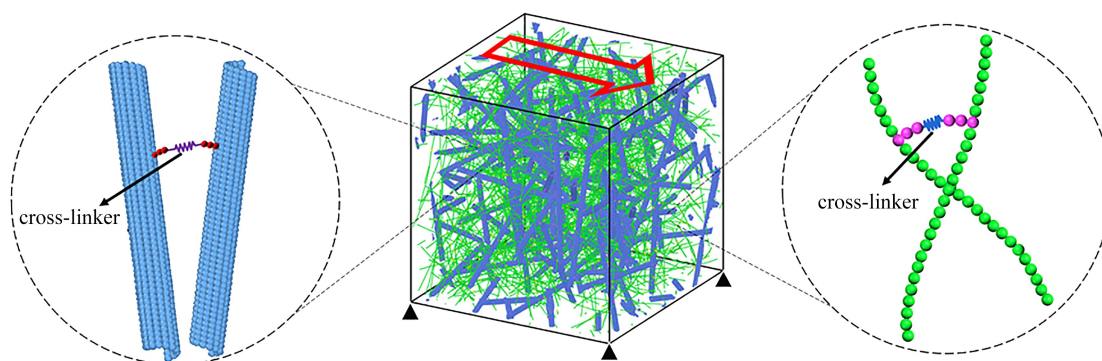


图 1 肌动蛋白-微管复合网络粗粒化计算模型

Fig. 1 The coarse-grained computational model for actin-microtubule composite networks

注 为了解释图中的颜色,读者可以参考本文的电子网页版本,后同。

1.2 交联规则

每根肌动蛋白丝均匀设置了 3 个交联反应活性位点,每根微管则均匀设置了 8 个交联反应活性位点。模拟过程中,当两根肌动蛋白丝(或者两根微管)上的交联位点接近到小于一定距离(反应距离阈值)时,可以一定的概率(交联概率)形成交联,当交联蛋白因受力拉伸超过一定距离(断裂距离阈值)时,交联蛋白可以一定的概率(断裂概率)发生解离,重新恢复到交联形成前的游离状态,其过程如图 2 所示。

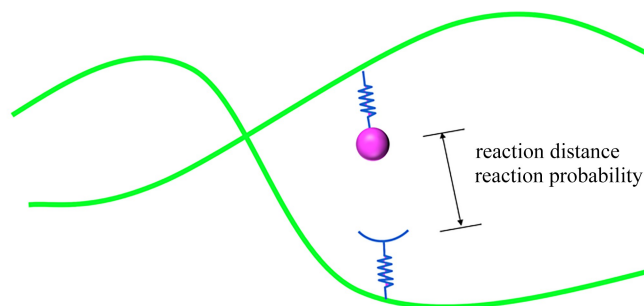


图 2 交联蛋白动态作用示意图

Fig. 2 Schematic diagram of the dynamic action of cross-linking proteins

1.3 模拟方法

基于构建的肌动蛋白-微管复合网络模型,将网络置于 300 K 的正则系综(NVT)下进行动力学弛豫,模拟时长为 140 μs 。参考课题组前期的工作^[32],当网络中交联蛋白形成的数量趋于稳定时,系统也达到热力学平衡状态。当体系达到平衡态时,肌动蛋白丝之间形成了 211 个交联,微管之间形成了 110 个交联。以交联蛋白数量趋于稳定后的状态为施加载荷的初始状态(确保剪切变形模拟具备相同的初始条件)。剪切载荷通过固定模型下边界的原子,并在上边界施加水平位移来实现。本文所有算例的应变加载速率均为 $5.0 \times 10^4 \text{ s}^{-1}$,记录剪切变形过程中上边界所有原子水平方向的受力,该力除以模型上表面面积得到剪切应力值。所有模拟均采用周期性边界条件,模拟结果的后处理与可视化分析均基于开源软件 OVITO^[33],模型采用的所有参数详见表 1。

表 1 模拟参数列表
Table 1 Simulation parameters

parameter	physical meaning	unit
p_{bm}	formation probability of microtubule cross-linking proteins	
p_{rm}	fracture probability of microtubule cross-linking proteins	
p_{bf}	formation probability of actin filament cross-linking proteins	
p_{rf}	fracture probability of actin filament cross-linking proteins	
l_{bf}	distance threshold for the formation of actin filament cross-linking proteins	nm
l_{rf}	fracture distance threshold for actin filament cross-linking proteins	nm
l_{bm}	formation distance threshold for microtubule cross-linking proteins	nm
l_{rm}	fracture distance threshold for microtubule cross-linking proteins	nm
ε	shear strain	
σ	shear stress	Pa
N_{b}	number of cross-linking proteins formed with strain	
N_{r}	number of cross-linking proteins ruptured with strain	
$E_{\text{F-actin}}$	bond energy increment of cross-linking proteins of the actin filament network	pN · nm
E_{MT}	bond energy increment of cross-linking proteins of the microtubule network	pN · nm
E_{total}	bond energy increment of cross-linking proteins of the composite network	pN · nm
ΔE_{bf}	formation energy barrier of actin filament cross-linking proteins	pN · nm
ΔE_{rf}	fracture energy barrier of actin filament cross-linking proteins	pN · nm

2 结果与分析

2.1 网络剪切变形的力学响应

基于前述肌动蛋白丝-肌动蛋白丝、微管-微管交联所形成的复合网络模型,本文首先测试了该模型在剪切变形下的力学响应,图 3(a)展示了计算模型剪切变形的快照,得到的应力-应变关系曲线如图 3(b)所示。该模型中,微管与微管之间、肌动蛋白丝与肌动蛋白丝之间的交联蛋白的生成与断裂概率均设定为 0.05;肌动蛋白丝交联蛋白的生成距离阈值(l_{bf})与断裂距离阈值(l_{rf})分别为 35 nm 与 40 nm;微管交联蛋白的生成距离阈值(l_{bm})与断裂距离阈值(l_{rm})分别为 30 nm 与 50 nm。由图 3(c)和 3(d)的结果可知,当剪切应变大于 0.28 时,微管交联蛋白与肌动蛋白丝交联蛋白均频繁发生断裂与生成反应,表明复合网络在剪切变形过程中发生了重构。交联蛋白的断裂能够增强网络的能量耗散,交联蛋白的生成又增强了网络抵抗进一步变形的能力,两者共同作用导致网络的应力-应变曲线展现出波动特征(图 3(b)),同时储存在交联蛋白中的能量也在波动中逐渐增加(图 3(e))。

2.2 交联蛋白断裂距离阈值对复合网络力学性能的影响

为了探究交联蛋白断裂距离阈值这一关键参数对复合网络力学性能的调控作用,本文构建了微管和肌动蛋白丝交联蛋白分别具有不同断裂距离阈值的两组模型,两组模型的具体参数如表 2 所示。

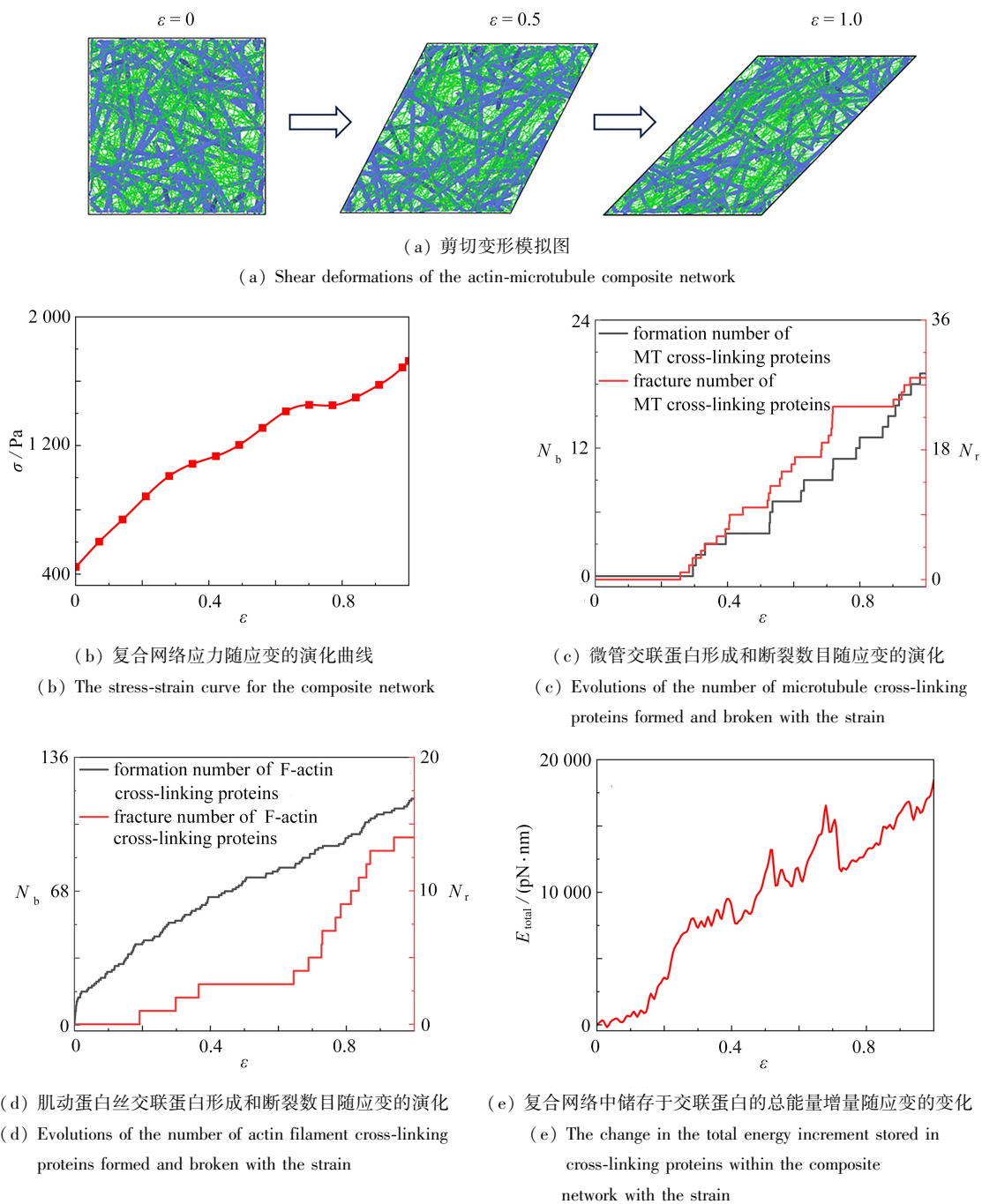


图3 肌动蛋白-微管复合网络力学性能分析(应力-应变、交联蛋白数目及能量增量演化)

Fig. 3 Mechanical property analysis of actin-microtubule composite networks(stress-strain, evolution of cross-linking protein number, and energy increments)

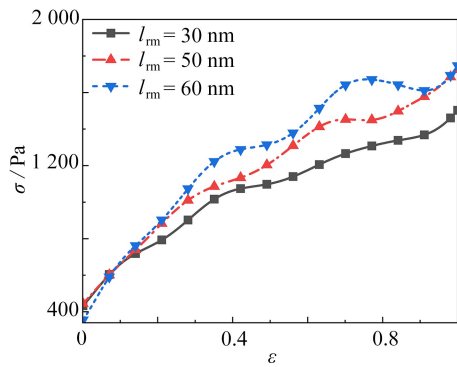
表2 微管与肌动蛋白丝交联蛋白断裂距离阈值取值表

Table 2 The fracture distance thresholds for microtubule and F-actin cross-linking proteins

fiber type	fixed parameter	variable parameter	values of fracture distance thresholds of crosslinkers	fracture force corresponding to fracture distance thresholds of cross-linkers
microtubule	$p_{rm} = p_{rf} = p_{bm} = p_{bf} = 0.05,$ $l_{bf} = 35 \text{ nm}, l_{bm} = 30 \text{ nm}, l_{rf} = 40 \text{ nm}$	l_{rm}	30 nm, 50 nm, 60 nm	10 pN, 30 pN, 40 pN
actin filament	$p_{rm} = p_{rf} = p_{bm} = p_{bf} = 0.05,$ $l_{bf} = 30 \text{ nm}, l_{bm} = 30 \text{ nm}, l_{rm} = 30 \text{ nm}$	l_{rf}	30 nm, 40 nm, 50 nm	10 pN, 20 pN, 40 pN

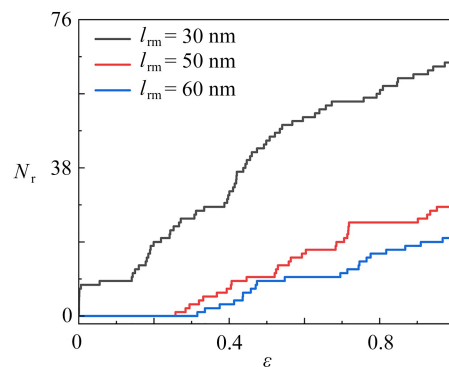
2.2.1 微管交联蛋白断裂距离阈值对复合网络力学性能的影响

随着微管交联蛋白断裂距离阈值从 60 nm 逐步降低至 30 nm,复合网络应力-应变曲线呈整体下降趋势(图 4(a)),交联蛋白断裂和生成的数目随应变增加呈整体上升趋势(图 4(b)和 4(c)).微管交联蛋白断裂距离阈值的减小,增加了交联蛋白断裂的数目(图 4(b)),显著降低了复合网络整体的承载能力,导致应力-应变曲线随微管交联蛋白断裂距离阈值减小逐渐降低(图 4(a)).尽管随着交联蛋白断裂距离阈值的减小,其新生成的数目不断增加(图 4(c)),但是新生成的交联蛋白并没有随着剪切变形的增大而迅速展现出承受载荷的作用,新生成的交联蛋白并不能快速弥补复合网络因交联蛋白断裂而丧失的承载能力,这从储存在微管交联蛋白中的能量增量随微管交联蛋白断裂距离阈值的变化趋势可以得到佐证(图 4(d)).微管断裂距离阈值较大时,复合网络在变形过程中储存在微管交联蛋白中的能量较高,且能量曲线随应变增加出现剧烈波动现象,表明交联蛋白的断裂能快速耗散较高的能量.图 4(e)展示了复合网络在变形过程中储存于肌动蛋白丝交联蛋白中的能量的增量变化.可以看出,微管交联蛋白断裂距离阈值的变化,对于肌动蛋白丝交联蛋白在复合网络力学性能中的贡献不产生明显的影响.系统储存于所有交联蛋白中的总能量增量(图 4(f))与储存于微管交联蛋白中的总能量增量(图 4(d))的变化趋势高度一致,表明复合网络中交联蛋白的能量主要储存于微管交联蛋白中,微管网络是复合网络的关键承载结构^[34],其交联蛋白的断裂是整体网络储能与承载能力降低的主要原因.



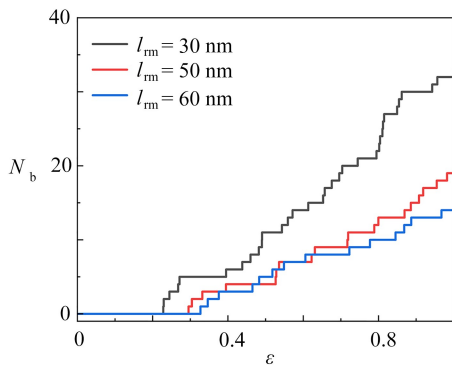
(a) 复合网络应力随应变的变化

(a) Changes of the composite network stress with the strain



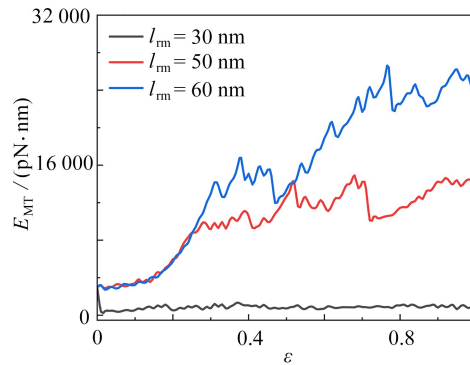
(b) 微管交联蛋白断裂数目随应变的演化

(b) Evolutions of the number of fractured microtubule cross-linking proteins with the strain



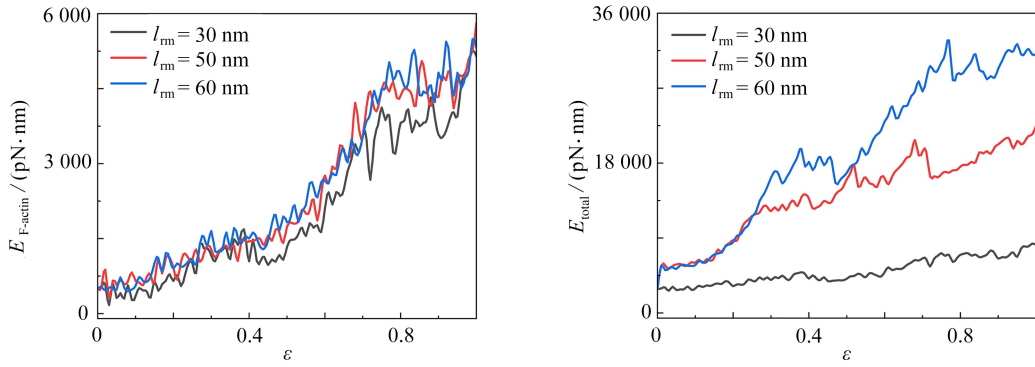
(c) 微管交联蛋白新生成数目随应变的演化

(c) Evolutions of the number of newly formed microtubule cross-linking proteins with the strain



(d) 微管交联蛋白总变形能增量随应变的变化

(d) Changes of the total deformation energy increment of microtubule cross-linking proteins with the strain



(e) 肌动蛋白丝交联蛋白总变形能增量随应变的变化
(e) Changes of the total deformation energy increment of actin filament cross-linking proteins with the strain

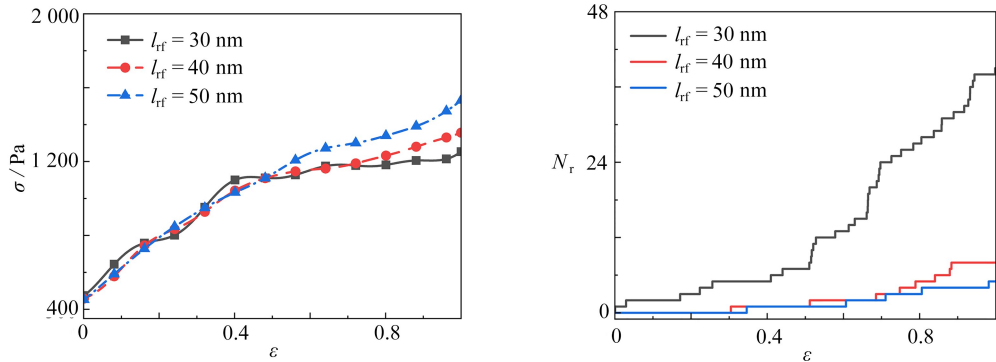
(f) 复合网络交联蛋白总变形能增量随应变的变化
(f) Changes of the total deformation energy increment of cross-linking proteins in the composite network with the strain

图4 微管交联蛋白不同断裂距离阈值对复合网络力学响应的影响

Fig. 4 Effects of different breaking distance thresholds of microtubule crosslinking proteins on the mechanical response of actin-microtubule composite network

2.2.2 肌动蛋白丝交联蛋白断裂距离阈值对复合网络力学性能的影响

肌动蛋白丝交联蛋白断裂距离阈值的变化对网络宏观力学性能的影响与微管交联蛋白的情况存在显著差异.如图 5(a)所示,当肌动蛋白丝交联蛋白的断裂距离阈值从 30 nm 变化到 50 nm 时,复合网络的应力-应变曲线在应变小于 0.5 时并不产生显著变化,仅在应变大于 0.5 的阶段展现出一定的差异.进一步分析肌动蛋白丝交联蛋白数目随变形增加的变化情况发现,在相同的剪切应变下,肌动蛋白丝交联蛋白断裂的数目(图 5(b))和生成的数目(图 5(c))均随着交联蛋白断裂距离阈值的减小而增加,表明断裂的交联蛋白可以形成新的活性交联位点,促进交联蛋白的重新生成,初始并未交联的位点随着剪切变形的增加,也增加了其交联的可能性,导致新形成的交联蛋白数目高于断裂的交联蛋白数目.网络储存于肌动蛋白丝交联蛋白中的变形能增量随应变的变化曲线表明,交联蛋白断裂距离阈值越小,储存于其中的变形能量增量越低(图 5(d)),表明交联蛋白的大量断裂可以迅速耗散网络的变形能,而新生成的交联蛋白,处于承受荷载较低的状态,不能迅速弥补交联蛋白断裂导致的肌动蛋白丝网络承载能力的降低.图 5(e)展示了复合网络在变形过程中储存于微管交联蛋白中的能量的增量变化,不同肌动蛋白丝断裂距离阈值下微管交联蛋白的变形能增量差异较小,结合复合网络交联蛋白总变形能增量(图 5(f))可以发现,虽然肌动蛋白丝交联蛋白断裂阈值的变化影响了复合网络交联蛋白的总变形能,但复合网络的整体力学性能并未出现显著变化(图 5(a)).这一研究结果也从侧面证实了肌动蛋白网络在复合网络中主要起到“柔性连接”的辅助作用^[35-38],并不能主导复合网络的力学性能.



(a) 复合网络应力随应变的变化
(a) Changes of the composite network stress with the strain

(b) 肌动蛋白丝交联蛋白断裂数目随应变的演化
(b) Evolution of the number of fractured actin filament cross-linking proteins with the strain

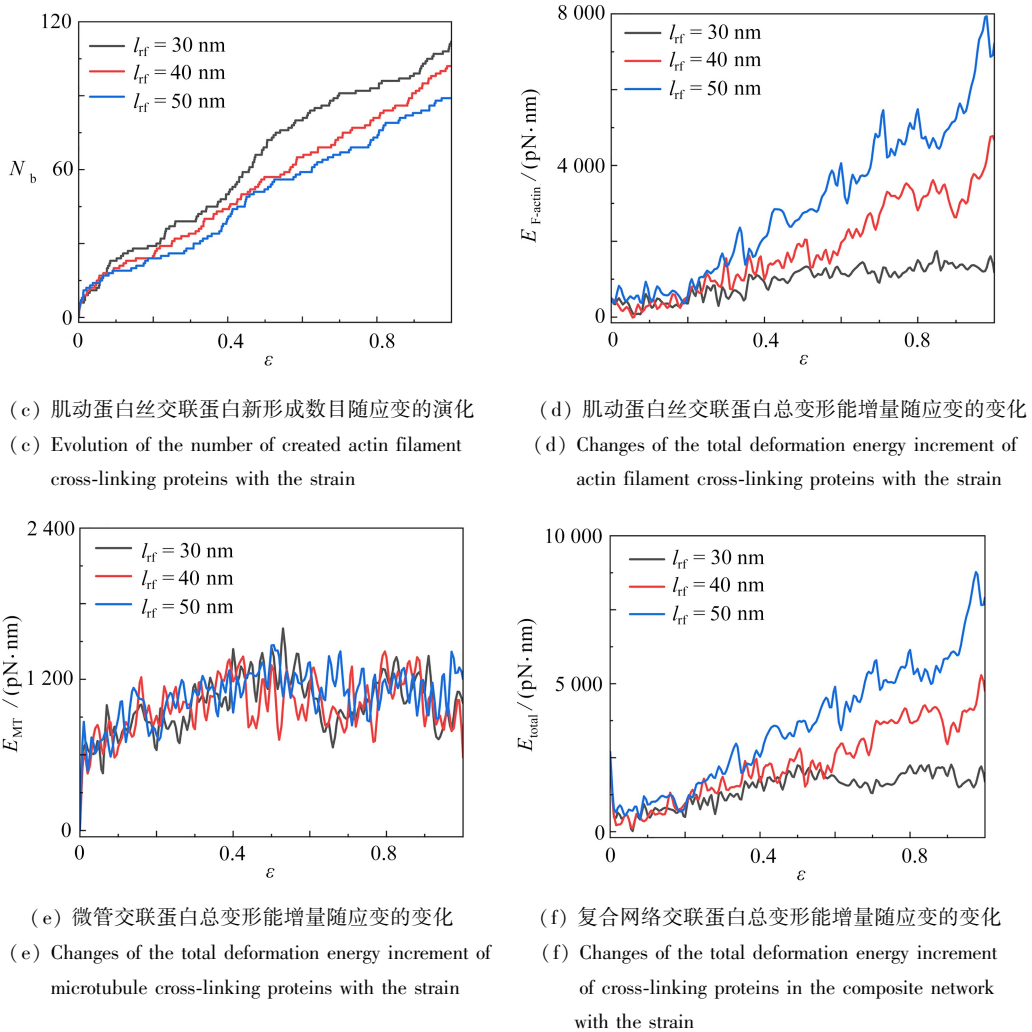


图 5 肌动蛋白丝交联蛋白不同断裂距离阈值下复合网络力学响应随应变的变化

Fig. 5 Mechanical responses of the composite network to strains under different fracture distance thresholds of actin filament cross-linking proteins

2.3 交联蛋白生成距离阈值对复合网络力学性能的影响

交联蛋白生成距离阈值的变化,直接影响复合网络变形过程中其内部的交联密度,进而调控网络整体力学行为.为进一步探究交联蛋白生成距离阈值对复合网络力学行为的影响,本文也进行了两组对比模拟,其中一组模拟只将微管交联蛋白的生成距离阈值设为可调参数,另一组模拟仅将肌动蛋白丝交联蛋白的生成距离阈值设为可调参数.两组模拟采用的具体参数如表 3 所示.

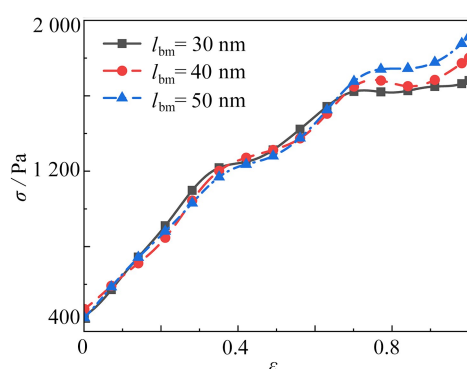
2.3.1 微管交联蛋白生成距离阈值对复合网络力学性能的影响

当微管交联蛋白的生成距离阈值从 30 nm 变化到 50 nm 时,如图 6(a) 所示,复合网络在剪切变形过程中的应力-应变曲线并未表现出明显差异.观测网络变形过程中交联蛋白数目的变化发现,随着交联蛋白生成距离阈值的增大,复合网络在变形过程中新生成的交联蛋白数目也越多(图 6(b)),断裂的交联蛋白数目随应变增加的演化轨迹却几乎不受交联蛋白生成距离阈值变化的影响(图 6(c)),说明网络内部能量传递路径并未因新生成的交联蛋白发生显著变化.图 6(d) 显示微管交联蛋白中储存的总变形能增量在不同生成距离阈值下的变化趋势基本一致,进一步表明微管交联蛋白生成距离阈值不影响网络内部能量传递路径,网络整体力学响应由微管交联蛋白断裂距离阈值主导.

表3 微管与肌动蛋白丝交联蛋白生成距离阈值取值表

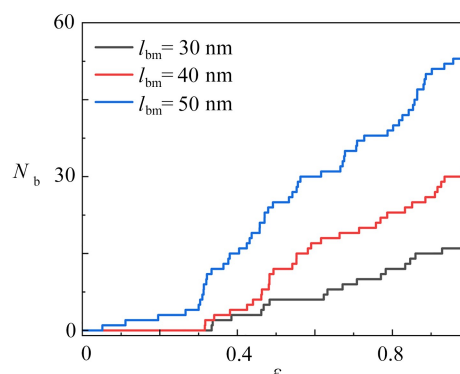
Table 3 The formation distance thresholds for microtubule and F-actin cross-linking proteins

fibertype	fixed parameter	variable parameter	values of the formation distance thresholds of cross-linkers
microtubule	$p_{rm} = p_{rf} = p_{bm} = p_{bf} = 0.05$, $l_{bf} = 35 \text{ nm}, l_{rm} = 60 \text{ nm}, l_{rf} = 40 \text{ nm}$	l_{bm}	30 nm, 40 nm, 50 nm
actin filament	$p_{rm} = p_{rf} = p_{bm} = p_{bf} = 0.05$, $l_{rf} = 30 \text{ nm}, l_{bm} = 30 \text{ nm}, l_{rm} = 30 \text{ nm}$	l_{bf}	10 nm, 20 nm, 30 nm



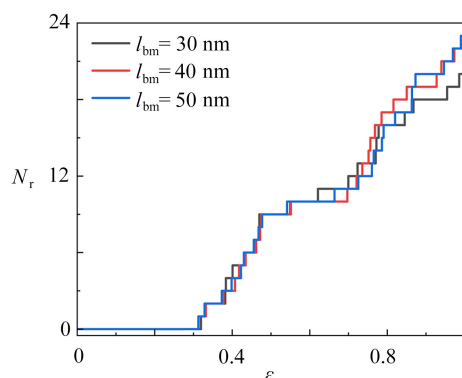
(a) 复合网络应力随应变的变化

(a) Changes of the composite network stress with the strain



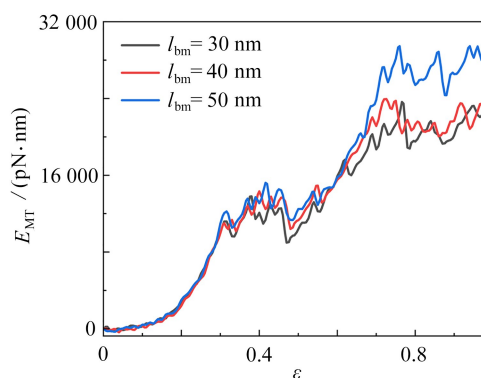
(b) 微管交联蛋白新生成数目随应变的演化

(b) Evolution of the number of newly formed microtubule cross-linking proteins with the strain



(c) 微管交联蛋白断裂数目随应变的演化

(c) Evolution of the number of fractured microtubule cross-linking proteins with the strain



(d) 微管交联蛋白总变形能增量随应变的变化

(d) Changes of the total deformation energy increment of microtubule cross-linking proteins with strain

图6 微管交联蛋白不同生成距离阈值下复合网络力学响应随应变的变化

Fig. 6 Mechanical responses of the composite network to strains under different formation distance thresholds of microtubule cross-linking proteins

2.3.2 肌动蛋白丝交联蛋白生成距离阈值对复合网络力学性能的影响

肌动蛋白丝交联蛋白生成距离阈值对复合网络力学性能的调控与微管交联蛋白的情况类似,即阈值的变化对网络应力-应变关系不产生显著影响,如图7(a)所示.尽管肌动蛋白丝交联蛋白的生成数目和断裂数目均随着交联蛋白生成距离阈值的增加而有所提高(图7(b)和图7(c)),但储存于肌动蛋白网络交联蛋白中的总变形能增量总体不受交联蛋白数目变化的影响,表明肌动蛋白网络在剪切变形过程中承担的载荷并不发生显著变化(图7(d)),因而对复合网络整体承载能力的贡献有限.

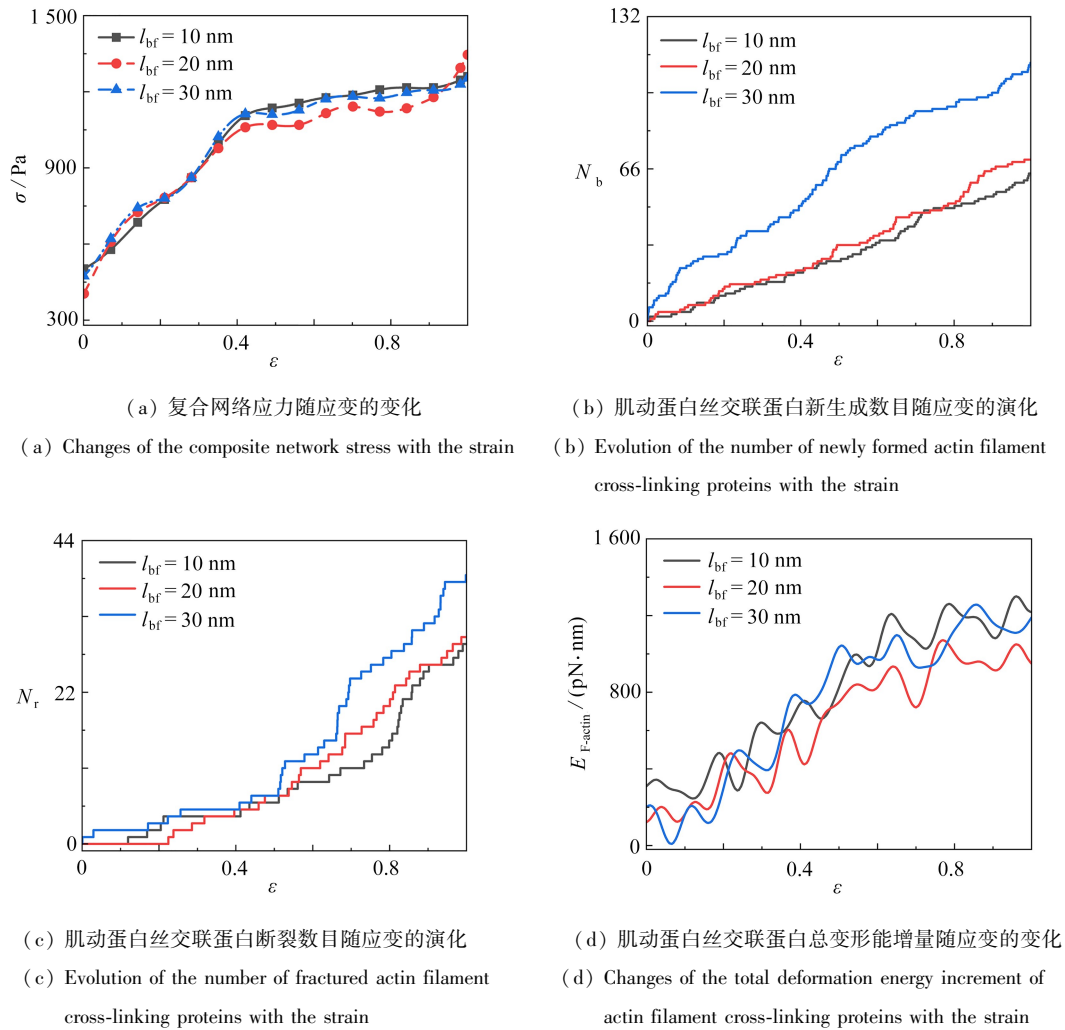


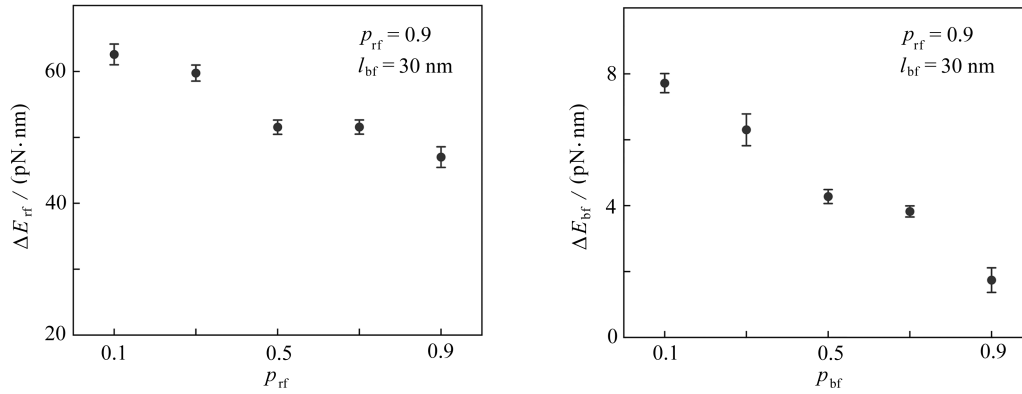
图 7 肌动蛋白丝交联蛋白不同生成距离阈值对复合网络力学性能的影响

Fig. 7 Effects of different formation distance thresholds of actin filament crosslinking proteins on the mechanical properties of the composite network

3 讨论与分析

文献中已经报道了多种描述交联蛋白动态交联与断裂行为的动力学模型。比如: Tang 等^[39]在其建立的半柔性纤维交联网络中,将交联蛋白视为“线性+扭转”组合弹簧,并以“能量准则”判断其断裂,即当交联蛋白存储的能量超过预设临界值时即发生断裂,但是该模型未考虑交联蛋白的重新生成。Wei 等^[40]基于考虑纤维朗之万动力学行为的有限元(FEM-LD)计算框架,将肌动蛋白网络抽象为具有拉伸、弯曲及扭转刚度的三维非线性 Reissner 梁,与“线性+扭转”组合弹簧瞬时交联构成网络;该模型采用 Huisman 等^[41]提出的方法生成三维结构,并以“热激活动力学速率准则”作为交联蛋白断裂的判据——无载荷下的固有解离/结合速率,并通过交联蛋白应变能对其解离速率进行修正,进而借助 Monte Carlo 方法量化断裂概率。在此模型中,交联蛋白的断裂与再结合概率受外力间接调控,表现为外力增大导致交联蛋白存储的弹性能升高、解离速率加快,从而断裂概率提高。Wei 等^[42]进一步将交联蛋白考虑为兼具“逆锁键/滑移键”动力学特征的瞬时交联蛋白组成的系统,基于热激活理论及统计分布来量化交联蛋白的断裂概率,使得其断裂与再结合概率直接受外力调控。Li 等^[43]重点考虑了交联蛋白的“滑移键”特性,即“外力越大、能量势垒越低、解离速率越快、断裂概率越高”的动力学规律。

为了明晰论文所采用的交联蛋白断裂概率参数与断裂能垒之间的关联,本文计算了当断裂距离阈值设定为 30 nm 时,在不同断裂概率条件下,交联蛋白发生断裂时所对应的能量(能垒),如图 8(a)所示.随着断裂概率的增加,交联蛋白断裂能垒值呈现近似线性降低的特点,表明随着断裂概率的增加,交联蛋白断裂能垒越低,断裂越容易发生.类似地,本文也进一步讨论了交联蛋白生成概率参数与生成能垒之间的关联,如图 8(b)所示.交联蛋白的生成概率越高,生成能垒值越小,表明随着生成概率的增加,交联越容易形成.



(a) 肌动蛋白丝交联蛋白断裂能垒随断裂概率的变化
(b) 肌动蛋白丝交联蛋白生成能垒随生成概率的变化
(a) The fracture energy barrier of actin filament cross-linking proteins as a function of the fracture probability
(b) The formation energy barrier of actin filament cross-linking proteins as a function of the formation probability

图 8 交联蛋白断裂和生成概率与能垒之间的对应关系(图中每个能垒点代表 10 组计算结果的平均值)

Fig. 8 Correspondence between the fracture and formation probabilities of cross-linking proteins and energy barriers (each energy barrier point in the figure represents the average value of 10 sets of calculation results)

此外,本文也关注了交联蛋白动态交联情况下,复合网络在三次独立加载-卸载条件下的能量耗散行为.图 9 的结果显示,交联蛋白的动态生成与断裂行为导致应力响应曲线出现显著的波动特征.随着加载变形的增大,卸载曲线与加载曲线围成的面积也越来越大,复合网络耗散的能量也越来越高,说明动态交联行为赋予了复合网络很强的能量耗散能力.

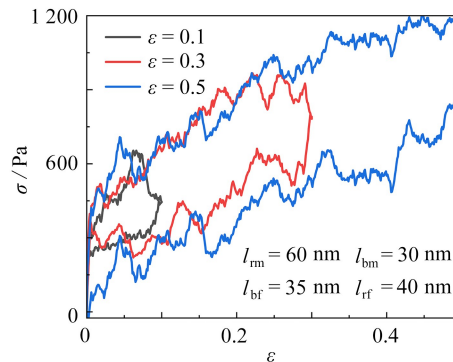


图 9 三次独立的加载-卸载条件下复合网络的力学响应

Fig. 9 Mechanical responses of the composite network under 3 independent loading and unloading conditions

前述文献中的交联蛋白模型均基于能量阈值准则构建了其断裂与外力、分子特性(如刚度、特征能量)之间的动态关联.相比之下,本文中的模型将断裂与生成的距离阈值和概率均设为独立参数,难以反映“几何状态影响反应概率”的真实动力学行为(例如交联蛋白伸长量对断裂概率的影响),可能导致模拟结果与实际动力学过程之间存在偏差.为提升模型的物理真实性与实验适配性,未来可在此基础上引入“能量-概率”耦合机制,将断裂概率与交联蛋白的特征能量相关联,使概率参数具备明确的物理意义,从而更好地反映外力与分子特性对交联动力学的调控作用.

4 结 论

本文通过三维肌动蛋白-微管复合网络粗粒化计算模拟,深入探究了网络内部交联蛋白动态行为调控的关键参数——交联蛋白断裂和生成距离阈值对复合网络宏观力学行为的影响.研究表明,微管交联蛋白的断裂距离阈值对复合网络的应力-应变响应具有决定性影响.微管交联蛋白断裂距离阈值越小,交联蛋白断裂数目显著增加,导致复合网络承载能力降低.相比而言,肌动蛋白丝交联蛋白的断裂距离阈值对交联蛋白动态生成与断裂会产生明显的影响,但其对网络宏观力学响应影响微弱,可能与其在复合网络中扮演“柔性辅助连接”的力学角色有关.此外,本文模拟结果还表明,微管和肌动蛋白丝交联蛋白生成距离阈值的变化对网络整体力学性能的影响均不显著.本文的研究揭示了肌动蛋白丝与微管交联蛋白断裂与生成行为对复合网络力学性能的差异化影响,加深了对细胞骨架多尺度动态力学行为的理解,也可为调控细胞骨架力学行为的研究提供基础和参考.

参考文献(References):

- [1] DOGTEROM M, KOENDERINK G H. Actin-microtubule crosstalk in cell biology[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2019, **20**(1): 38-54
- [2] WEN Q, JANMEY P A. Polymer physics of the cytoskeleton[J]. *Current Opinion in Solid State and Materials Science*, 2011, **15**(5): 177-182.
- [3] HUBER F, BOIRE A, LÓPEZ M P, et al. Cytoskeletal crosstalk: when three different personalities team up [J]. *Current Opinion in Cell Biology*, 2015, **32**: 39-47.
- [4] LEE W. The cytoskeleton and its binding proteins as mechanosensors, transducers, and functional regulators of cells[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, **25**(1): 172.
- [5] HANG J T, XU G K. Stiffening and softening in the power-law rheological behaviors of cells[J]. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, 2022, **167**: 104989.
- [6] WANG H, HANG J T, CHANG Z, et al. Static and dynamic mechanics of cell monolayers: a multi-scale structural model[J]. *Acta Mechanica Sinica*, 2022, **38**(5): 222006.
- [7] HANG J T, KANG Y, XU G K, et al. A hierarchical cellular structural model to unravel the universal power-law rheological behavior of living cells[J]. *Nature Communications*, 2021, **12**: 6067.
- [8] MCGARRY J G, PRENDERGAST P J. A three-dimensional finite element model of an adherent eukaryotic cell [J]. *European Cells and Materials*, 2004, **7**: 27-34.
- [9] WANG L, WANG L, XU L, et al. Finite element modelling of single cell based on atomic force microscope indentation method[J]. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 2019, **2019**(1): 7895061.
- [10] ZHANG L Y, LI Y, CAO Y P, et al. Stiffness matrix based form-finding method of tensegrity structures[J]. *Engineering Structures*, 2014, **58**: 36-48.
- [11] LIN Y C, KOENDERINK G H, MACKINTOSH F C, et al. Control of non-linear elasticity in F-actin networks with microtubules[J]. *Soft Matter*, 2011, **7**(3): 902-906.
- [12] LIANG D, HANG J T, XU G K. A structure-based cellular model reveals power-law rheology and stiffening of living cells under shear stress[J]. *Acta Mechanica Sinica*, 2023, **39**(10): 623129.
- [13] KIM T, HWANG W, KAMM R D. Dynamic role of cross-linking proteins in actin rheology[J]. *Biophysical Journal*, 2011, **101**(7): 1597-1603.
- [14] KOLE T P, TSENG Y, JIANG I, et al. Intracellular mechanics of migrating fibroblasts[J]. *Molecular Biology of the Cell*, 2005, **16**(1): 328-338.

- [15] FISCHER-FRIEDRICH E, TOYODA Y, CATTIN C J, et al. Rheology of the active cell cortex in mitosis[J]. *Biophysical Journal*, 2016, **111**(3): 589-600.
- [16] CHAUBET L, CHAUDHARY A R, HERIS H K, et al. Dynamic actin cross-linking governs the cytoplasm's transition to fluid-like behavior[J]. *Molecular Biology of the Cell*, 2020, **31**(16): 1744-1752.
- [17] KUCERA O, GAILLARD J, GUÉRIN C, et al. Actin-microtubule dynamic composite forms responsive active matter with memory[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2022, **119**(31): e2209522119.
- [18] HANG J T, WANG H, WANG B C, et al. Anisotropic power-law viscoelasticity of living cells is dominated by cytoskeletal network structure[J]. *Acta Biomaterialia*, 2024, **180**: 197-205.
- [19] LI S H, XU G K. Topological mechanism in the nonlinear power-law relaxation of cell cortex[J]. *Physical Review E*, 2023, **108**(6): 064408.
- [20] ZHOU W H, YIN X, XIE S J, et al. A tensegrity-based mechanochemical model for capturing cell oscillation and reorientation[J]. *Journal of Applied Physics*, 2024, **136**(7): 074701.
- [21] RICKETTS S N, FRANCIS M L, FARHADI L, et al. Varying crosslinking motifs drive the mesoscale mechanics of actin-microtubule composites[J]. *Scientific Reports*, 2019, **9**: 12831.
- [22] RICKETTS S N, ROSS J L, ROBERTSON-ANDERSON R M. Co-entangled actin-microtubule composites exhibit tunable stiffness and power-law stress relaxation[J]. *Biophysical Journal*, 2018, **115**(6): 1055-1067.
- [23] FRANCIS M L, RICKETTS S N, FARHADIL, et al. Non-monotonic dependence of stiffness on actin crosslinking in cytoskeleton composites[J]. *Soft Matter*, 2019, **15**(44): 9056-9065.
- [24] DWYER M E, ROBERTSON-ANDERSON R M, GURMESSA B J. Nonlinear microscale mechanics of actin networks governed by coupling of filament crosslinking and stabilization[J]. *Polymers*, 2022, **14**(22): 4980.
- [25] MAXIAN O, PELÁEZ R P, MOGILNER A, et al. Simulations of dynamically cross-linked actin networks: morphology, rheology, and hydrodynamic interactions [J]. *PLoS Computational Biology*, 2021, **17**(12): e1009240.
- [26] ZHANG B, GONG Z, ZHAO L, et al. Decoding protein dynamics in cells using chemical cross-linking and hierarchical analysis[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2023, **62**(35): e202301345.
- [27] LI L, HOU Z. Crosslink-induced conformation change of intrinsically disordered proteins have a nontrivial effect on phase separation dynamics and thermodynamics[J]. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2023, **127**(22): 5018-5026.
- [28] XU J, WIRTZ D, POLLARD T D. Dynamic cross-linking by α -actinin determines the mechanical properties of actin filament networks[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1998, **273**(16): 9570-9576.
- [29] FREEDMAN S L, BANERJEE S, HOCKY G M, et al. A versatile framework for simulating the dynamic mechanical structure of cytoskeletal networks[J]. *Biophysical Journal*, 2017, **113**(2): 448-460.
- [30] ZHA J, ZHANG Y, XIA K, et al. Coarse-grained simulation of mechanical properties of single microtubules with micrometer length[J]. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2021, **7**: 632122.
- [31] CHU J W, VOTH G A. Coarse-grained modeling of the actin filament derived from atomistic-scale simulations [J]. *Biophysical Journal*, 2006, **90**(5): 1572-1582.
- [32] WANG Z, YUAN L, XU W, et al. Mechanical behaviors of actin-microtubule composite network: a coarse-grained Langevin dynamics study[J]. *Acta Mechanica Sinica*, 2025, **42**(4): 624674.
- [33] STUKOWSKI A. Visualization and analysis of atomistic simulation data with OVITO: the open visualization tool [J]. *Modelling and Simulation in Materials Science and Engineering*, 2010, **18**(1): 015012.
- [34] BRANGWYNNE C P, MACKINTOSH F C, KUMAR S, et al. Microtubules can bear enhanced compressive loads in living cells because of lateral reinforcement[J]. *The Journal of Cell Biology*, 2006, **173**(5): 733-741.

- [35] GARDEL M L, NAKAMURA F, HARTWIG J, et al. Stress-dependent elasticity of composite actin networks as a model for cell behavior[J]. *Physical Review Letters*, 2006, **96**(8): 088102.
- [36] POLLARD T D. Actin and actin-binding proteins[J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2016, **8**(8): a018226.
- [37] LIELEG O, SCHMOLLER K M, CLAESSENS M M A E, et al. Cytoskeletal polymer networks: viscoelastic properties are determined by the microscopic interaction potential of cross-links[J]. *Biophysical Journal*, 2009, **96**(11): 4725-4732.
- [38] SEMMRICH C, LARSEN R J, BAUSCH A R. Nonlinear mechanics of entangled F-actin solutions[J]. *Soft Matter*, 2008, **4**(8): 1675-1680.
- [39] TANG B, SUN F, WEI X, et al. Defect size and cross-linker properties controlled fracture of biopolymer networks[J]. *Extreme Mechanics Letters*, 2022, **54**: 101743.
- [40] WEI X, FANG C, GONG B, et al. Viscoelasticity of 3D actin networks dictated by the mechanochemical characteristics of cross-linkers[J]. *Soft Matter*, 2021, **17**(45): 10177-10185.
- [41] HUISMAN E M, VAN DILLEN T, ONCK P R, et al. Three-dimensional cross-linked F-actin networks: relation between network architecture and mechanical behavior[J]. *Physical Review Letters*, 2007, **99**(20): 208103.
- [42] WEI X, FANG C, GONG B, et al. Time-dependent response of bio-polymer networks regulated by catch and slip bond-like kinetics of cross-linkers [J]. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, 2021, **147**: 104267.
- [43] LI S H, GAO H, XU G K. Network dynamics of the nonlinear power-law relaxation of cell cortex[J]. *Biophysical Journal*, 2022, **121**(21): 4091-4098.