

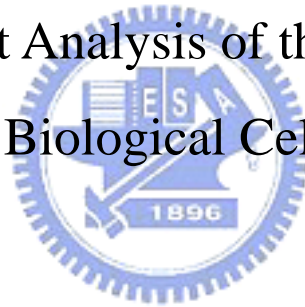
國立交通大學

機械工程學系

碩士論文

生物細胞突出行為之有限單元分析

Finite Element Analysis of the Protrusion of
Biological Cell



研 究 生：顏志涵

指導教授：陳大潘 博士

中 華 民 國 九 十 六 年 七 月

生物細胞突出行為之有限單元分析

Finite Element Analysis of the Protrusion of Biological Cell

研 究 生：顏志涵

Student：Jhih-Han Yan

指導教授：陳大潘

Advisor：Dr.Da-Pan Chan

國立交通大學
機械工程學系
碩士論文



A Thesis

Submitted to Department of Mechanical Engineering
College of Engineering

National Chiao Tung University

in partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of

Master of Science

in

Mechanical Engineering

July 2007

Hsinchu, Taiwan, Republic of China

中華民國九十六年七月

生物細胞突出行為之有限單元分析

研究生：顏志涵

指導教授：陳大潘 博士

國立交通大學機械工程學系（研究所）碩士班

摘 要

本論文利用有限元素方法對生物細胞之突出行為做模擬分析。模擬方向主要分為兩大部分，一為探討細胞膜進行突出行為形成偽足時，其變形程度與機械力之關係，另一方面則探討偽足內之主要支撐—肌動蛋白纖維束，計算其於不同結構組成下所可承受之臨界負載，而後整理兩部分之結果資料並與相關的生物研究報告之數據做比較，可發現結果吻合，成功的利用機械工程科學模擬了生物細胞之行為表現，亦代表了工程科學理論於生物醫學方面可佔有相當的發揮空間。

Finite Element Analysis of the Protrusion of Biological Cell

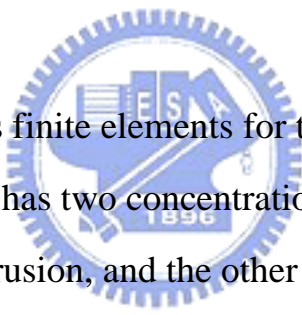
Student : Jhih-Han Yan

Advisor : Dr.Da-Pan Chan

Department (Institute) of Mechanical Engineering

National Chiao Tung University

Abstract



This research employs finite elements for the simulation of the protrusion of biocells. The simulation has two concentrations. One is to study the force needed to produce the protrusion, and the other is to study how much actin filaments are needed to provide the sufficient stiffness for the protrusion. Our finite element predications are in consistence with experimental results. These works bring out the opportunity to simulate biocell phenomena with computational mechanics.

誌 謝

首先要感謝陳大潘教授這兩年來的指導與教誨，讓學生不僅在專業知識上有所進步，也讓學生了解對於研究應有的嚴謹態度和方法，並拓展了在不同領域整合的視野，故在此致上最誠摯的敬意。

感謝實驗室的同伴們，學長的意見及協助，讓我得以順利解決難題，同學間的相互鼓勵及討論，也讓我得到了許多收穫，還要感謝學弟們及時的幫助，讓我順利完成口試。此外，還要感謝許多好朋友們平時的關心與陪伴，在我論文研究之餘帶來活力及歡笑。

最後要感謝一直陪伴我、關心我、支持我的家人，家人的支持也是我完成論文最大的動力，故於此僅以此研究成果獻給他們。



目 錄

中文摘要.....	i
英文摘要.....	ii
誌謝.....	iii
目錄.....	iv
圖目錄.....	v
表目錄.....	vii
一、緒論.....	1
二、細胞簡介.....	3
2-1 細胞概論.....	3
2-2 細胞組織.....	3
2-2-1 細胞膜.....	4
2-3 細胞能動性.....	5
2-4 聚合現象.....	8
2-5 偽足.....	9
三、研究架構及方法.....	14
3-1 研究方向.....	14
3-2 研究工具簡介.....	14
3-2-1 MATLAB 簡介.....	15
3-2-2 ANSYS 簡介.....	15
3-3 研究方法.....	16
四、細胞膜之模擬分析.....	18
4-1 網格建立.....	18
4-2 突出行為之模擬.....	20
4-2-1 單根偽足之模擬.....	20
4-2-2 瓣狀偽足之模擬.....	22
五、肌動蛋白纖維束之模擬分析.....	36
5-1 挫曲分析.....	36
5-1-1 ANSYS 之挫曲分析.....	37
5-2 Arp 複合體之影響.....	39
5-3 肌動蛋白纖維之影響.....	41
六、結論.....	59
6-1 結果比較.....	60
6-2 研究展望.....	61
參考文獻.....	63

圖目錄

圖 2-1	細胞組織圖.....	10
圖 2-2	細胞骨架元素圖.....	10
圖 2-3	細胞膜結構圖.....	11
圖 2-4	細胞遷移系列反應示意圖.....	11
圖 2-5	細胞運動示意圖.....	12
圖 2-6	細胞遷移簡易示意圖.....	12
圖 2-7	球狀肌動蛋白 (G-Actin) 簡圖.....	13
圖 3-1	ANSYS 分析步驟.....	17
圖 4-1	隨 Z 軸梯度變化之不同疏密程度間隔.....	24
圖 4-2	分佈於球面上的圓.....	24
圖 4-3	節點示意圖.....	24
圖 4-4	節點示意圖.....	25
圖 4-5	節點分佈圖.....	25
圖 4-6	不同元素類別.....	26
圖 4-7	不同疏密程度網格細胞膜模型.....	26
圖 4-8	(a)十二根微絲之肌動蛋白微絲束幾何結構排列圖， (b)其排列截面圖.....	27
圖 4-9	肌動蛋白微絲束推動細胞膜之簡圖.....	27
圖 4-10	細胞膜模型 (704 個節點、1389 各元素).....	28
圖 4-11	邊界條件設定.....	28
圖 4-12	細胞膜變形圖.....	29
圖 4-13	細胞膜不同突出程度.....	29
圖 4-14	施加負載與細胞膜突出長度之關係圖.....	30
圖 4-15	兩纖維束不同距離下但固定其接觸面積大小示意圖.....	30
圖 4-16	利用向量外積計算面積.....	31
圖 4-17	雙偽足之突出模擬 (偽足間距離 = $0.81394\ \mu\text{m}$) ...	31
圖 4-18	雙偽足之突出模擬 (偽足間距離 = $0.40395\ \mu\text{m}$) ...	32
圖 4-19	雙偽足之突出模擬 (偽足間距離 = $0.27434\ \mu\text{m}$) ...	32
圖 4-20	雙偽足之突出模擬 (偽足間距離 = $0.17715\ \mu\text{m}$) ...	33
圖 4-21	雙偽足之突出模擬 (偽足間距離 = $0.13032\ \mu\text{m}$) ...	33
圖 4-22	節點 1 之示意圖.....	34
圖 5-1	四種不同受力狀況的挫曲類別.....	44
圖 5-2	施予邊界條件.....	44
圖 5-3	單根肌動蛋白微絲挫曲圖.....	45
圖 5-4	肌動蛋白微絲模型排列截面圖 (七根).....	45

圖 5-5	(A) Arp 複合體分佈展開圖 Type1。(B) 對應圖 (A) 之結構圖.....	46
圖 5-6	Arp 複合體分佈展開圖 Type2.....	46
圖 5-7	Arp 複合體分佈展開圖 Type3.....	47
圖 5-8	Arp 複合體分佈展開圖 Type4.....	47
圖 5-9	Arp 複合體分佈展開圖 Type5.....	48
圖 5-10	邊界條件設定.....	48
圖 5-11	肌動蛋白微絲束模型挫曲圖.....	49
圖 5-12	肌動蛋白微絲模型排列截面圖 (四根).....	49
圖 5-13	不同 Arp 複合體數目分布圖.....	51
圖 5-14	Arp 複合體分佈個數與肌動蛋白微絲束之臨界負載關係圖.....	52
圖 5-15	結構幾何長度與肌動蛋白微絲束臨界負載之關係圖 (四根).....	52
圖 5-16	結構幾何長度與肌動蛋白微絲束臨界負載之關係圖 (七根).....	53
圖 5-17	結構幾何長度與肌動蛋白微絲束臨界負載之關係圖 (十二根).....	53
圖 6-1	肌動蛋白纖維束之長度及臨界負載關係與細胞膜之突出長度及所需外力關係比較圖(十二根肌動蛋白纖維).	62

表目錄

表 4-1	施加負載對細胞膜突出長度之影響.....	34
表 4-2	五組不同偽足間距之結果.....	35
表 5-1	肌動蛋白微絲相關參數.....	54
表 5-2	Euler 柱的端點條件常數.....	54
表 5-3	Arp 複合體隨機分佈與肌動蛋白微絲束臨界負載之影響.....	55
表 5-4	Arp 複合體不同分佈數目與肌動蛋白微絲束臨界負載之影響.....	55
表 5-5	結構幾何長度與肌動蛋白微絲束臨界負載之影響（四根）.....	56
表 5-6	結構幾何長度與肌動蛋白微絲束臨界負載之影響（七根）.....	56
表 5-7	結構幾何長度與肌動蛋白微絲束臨界負載之影響（十二根）.....	57
表 5-8	肌動蛋白微絲數目與肌動蛋白微絲束臨界負載之影響（ $1\mu\text{m}$ ）.....	57
表 5-9	肌動蛋白微絲數目與肌動蛋白微絲束臨界負載之影響（ $1.5\mu\text{m}$ ）.....	57
表 5-10	肌動蛋白微絲數目與肌動蛋白微絲束臨界負載之影響（ $2\mu\text{m}$ ）.....	58
表 5-11	肌動蛋白微絲數目與肌動蛋白微絲束臨界負載之影響（ $2.5\mu\text{m}$ ）.....	58
表 5-12	肌動蛋白微絲數目與肌動蛋白微絲束臨界負載之影響（ $3\mu\text{m}$ ）.....	58

第一章、緒論

生醫工程是一個跨學門的領域，將工程科學之理論及技術應用於醫學的研究及發展，其中生物力學更是將這兩大領域結合的關鍵。麻省理工學者蘇爾什曾提出：力學在疾病的控制及醫療上有極大可發揮的空間。以目前所知，機械外力對於細胞有著甚為顯著之影響，例如機械壓力能大幅提昇軟骨細胞的成長，血管內血流所產生的切力能促進血管內皮細胞之正常分佈及排列。近來由於電子掃描顯微技術及雷射光鉗技術之快速演進，成為生物力學及細胞研究之兩大工具，細胞力學因而有長足之進展。在細胞力學領域中，細胞之遷移運動（Cell Migration）尤其在最近成為醫學界針對癌症之預防及治療研究之重點。因為癌症之發展在初期有擴散轉移之階段，因此了解細胞遷移運動之機制，可在癌症之預防及治療上提供有效的控制。

在細胞生物學裡，細胞之遷移運動為細胞運動（Cell Motility）大綱內之一分支，其主要之運動機構為細胞內部之肌動蛋白（Actin）以高分子合成（Polymerization）之機制合成一較具剛度（Stiffness）之纖維束（Filament Bundle），向前延伸一適當之距離而形成細胞突出（Protrusion），此即為細胞運動之重要器官—偽足（Filopodium）。細胞以此往前延伸之偽足吸附於細胞外之介質，再以肌動蛋白纖維束之收縮力

將細胞之其餘部分往前拖移而完成往前之一小步，此爬行 (Cell Crawling) 之連續重複動作將細胞遷移至目的地。

在生物學領域裡細胞運動已具相當成熟之理論。本研究擬以機械力學之有限元素來模擬細胞遷移運動過程中之突出行為 (Protrusion)，先以適當之有限元素模擬細胞之皮膜，計算形成適當長度之偽足所需之機械力，再以桿元素建立肌動蛋白纖維束，計算形成偽足所需肌動蛋白纖維之數量及其結構。有限元素計算所得數據與生物實驗所得數據相當吻合，從而將此比較抽象之生物現象作機械力學方式之具體表現。

以下為本研究論文之內容：第二章為生物細胞類別概論，並簡介真核細胞之各種組織，且對於細胞能動性、偽足的形成及其內部發生的聚合現象做介紹，第三章對研究方向及方法作描述，並介紹研究中所使用到的兩大工具—ANSYS 和 MATLAB，第四章以有限元素軟體—ANSYS 搭配程式語言軟體—MATLAB 建立細胞膜模型，以之進行模擬而獲得形成偽足長度與機械力之關係和趨勢，並探討兩根以上之偽足合併形成瓣狀偽足的相關研究，第五章則做偽足內部之主要支撐—肌動蛋白纖維束之模擬，以不同的觀點變化其結構組成獲得其臨界負載的不同變化趨勢。第六章便針對第四章與第五章所得之結果作討論，並與相關的生物細胞研究報告做比較。

第二章、細胞簡介

2-1 細胞概論

細胞是生物活動的基本單位，一般而言生物可分為單細胞生物及多細胞生物兩大類，前者如細菌等絕大部分微生物及原生動物，而高等植物與高等動物則為多細胞生物。細胞又可分為兩類：原核細胞與真核細胞，原核細胞內之細胞核之界限並不分明，與其他細胞質混合為一體。真核細胞之細胞核有一層核膜，藉以和其他細胞質作明顯之分隔，可參考圖 2-1。

細胞分類也有人提出應分為三類，即把原屬於原核細胞的古核細胞獨立出來作為與之並列的一類。本論文之研究重點，著重於真核細胞之模擬分析，並以白血球細胞之行為說明真核細胞之可動性及其於人體內之遷移。

2-2 真核細胞

真核微生物細胞，通常具有細胞膜 (Membrane)、細胞核 (Nucleus)、細胞骨架 (Cytoskeleton)、細胞質 (Cytoplasm) …等多種組織，可參考圖 2-1。

細胞核中含有染色質，而其於細胞分裂期時將會濃縮形成染色體，並儲存細胞的遺傳訊息、控制細胞代謝、指導蛋白質合成，故細胞核為真核細胞中相當重要的細胞器。細胞骨架主要由微管 (Microtubules)、微纖維

(Microfilament)、中間絲(Intermediate Filament)等三種纖維組成。微管呈中空管狀，為細胞骨架的架構主幹。微纖維是實心狀的纖維，能確定細胞表面特徵並使細胞運動和收縮。中間絲為中空的骨狀結構，其化學組成比較複雜，在不同細胞中成分變化較大，且中間纖維使細胞具有張力和抗剪切力，可參考圖 2-2。而細胞骨架是維持生物細胞幾何形狀的重要結構，並對於細胞結構剛性有絕對關鍵的影響，於細胞運動中亦扮演相當重要角色。細胞質包含了多種元素，視乎環境情況及當時細胞的活動，可以是凝膠狀亦可為可流動的液體，在細胞內有傳送或聚集的功能。細胞膜是生物細胞與周圍環境以及細胞與細胞之間進行物質交換和信息傳遞的重要通道，本研究將對細胞膜在細胞運動過程中所扮演之角色做研究探討，故於下章節將對其作較詳細之介紹。


2-2-1 細胞膜

生物細胞膜的發展對早期生命的發展是一個相當重要的關鍵，細胞膜包圍著每個細胞而界定了細胞的範圍，並維持細胞內含物與其環境有相當的差異，但它並非僅是一層被動的障礙物，更為一層具有高度選擇性的過濾門戶，維持著膜內外兩邊不同的離子濃度，且可使養分進入細胞而排出代謝廢物。

生物細胞膜的構造是一種複合系統，由數種不同的脂質 (Lipid) 及蛋

白質 (Protein) 所組成。1972 年美國加州大學的辛格 (S. J. Singer) 和尼克森 (G. L. Nicolson) 提出流動鑲嵌模型之說，主張構成細胞膜的脂類分子與蛋白質具有鑲嵌關係，且細胞膜的結構處於流動變化之狀態下，可參考圖 2-3。

在流動鑲嵌模型學說中，細胞膜中的脂類分子成雙分子層排列，構成細胞膜之網架，為細胞膜之基質，可稱之為雙脂層 (The Lipid Bilayer)。而細胞膜中另一種主要成分則為蛋白質，而蛋白質分子所分布之情形主要分為兩種，一種為蛋白質分子鑲嵌於雙脂層網架之中，稱之為整合蛋白 (Integral Protein)，另一種為蛋白分子粘附於雙脂層之表面上，稱為膜周邊蛋白 (Peripheral Protein)。細胞膜之主要功能有以下五點：

- 
- 一、維持細胞之結構完整。
 - 二、保護細胞之內部成分。
 - 三、為細胞內外選擇性物質輸送之通道。
 - 四、細胞表面絨毛、纖毛、鞭毛的著生位點。
 - 五、細胞抗原-抗體特異性識別的物質基礎和位置。

2-3 細胞能動性

於 1675 年科學家安東尼·凡 列文虎克 (Antonie Van Leeuwenhoek) 發表了一份描述細菌運動的相關研究，而此發表亦開啟了科學家對於觀察

細胞運動的研究大門，至今由於新科技不斷創新、突破，對於細胞的運動研究亦有極大的推動、幫助，我們對生物細胞的運動也有了相當的研究成果。生物細胞的運動包括了細胞的整體運動和部份運動，可稱之為細胞能動性 (Cell Motility)，其中整體運動代表細胞遷移(Cell Migration)，而部份運動則是指細胞的突出行為(Protrusion)，亦是本研究之探討重點。

細胞的遷移運動主要為細胞在接受到遷移信號或感受到某物質的濃度梯度後而產生的移動，參與細胞遷移的細胞外信號分子有相當多的種類，如肽、代謝產物、細胞膜的殘片，但其作用皆是先與細胞膜表面的受體結合而啟動細胞內訊號，接而完成一系列的反應，可參考圖 2-4，而所謂的濃度梯度則是依離源（如細菌）的遠近，所產生不同的濃度定義，靠近源的區域濃度梯度高，反之遠離源的區域濃度梯度低。

遷移過程中，細胞將不斷的重複伸出偽足來牽引胞體的循環，故細胞突出行為可說是遷移運動的先驅。兩種行為雖然不全相同，但都有相同的生化反應過程，包括極化現象(Polarisation)、細胞骨架的重新組織及 Cell-ECM 間黏著點的改變，ECM(Extracellular Matrix)為細胞外間質，是由細胞分泌出去的多種蛋白質構成，包括膠原蛋白 (Collagens)、纖維黏蛋白(Fibronectin)、層粘連蛋白(Laminins)和糖蛋白(Proteoglycans)，架構成的複雜纖維網狀組織，可加強組織的強度及韌性。

細胞運動過程是由一連串的突出 (Protrusion)、黏附 (Attachment)

及收縮 (Retraction) 等動作反覆循環，可將之分為五個主要步驟，可參考圖 2-5：

1. Membrane Extension:

細胞的遷移是由極化現象開始，極化現象即為定位出細胞的前後以及移動方向。一旦細胞極化後，憑藉著肌凝蛋白(Myosin)肌動蛋白 (Actin) 可在細胞內移動，並於細胞前進方向之前端發生肌動蛋白聚合 (Actin Polymerization)，產生肌動蛋白纖維 (Actin Filament) 推動細胞膜向前突出，形成偽足(Filopodia)或瓣狀偽足(Lamellipodium)，引導細胞開始前進運動。

2. Attachment to the Substrate

細胞向前伸展後，為避免細胞縮回，故偽足必須找到新的 Cell-ECM 接觸點並且附著上去。細胞內的受器蛋白，如 Integrins，會被送到細胞前緣並附著於細胞外間質上，附著後因偽足之接觸面積大於尾端，因此可提供足夠的抓力拉動整個細胞。

3. Cell Contraction

經前面的偽足固定後，細胞內的胞器將會向前流動，而造成流動之原因主要為於細胞後面已回收的肌動蛋白纖維和細胞膜受器被送往前面，故產生一股向前的流動。

4. Release of the Attachment at the Trailing Edge

尾端部分和 ECM 的接觸點會逐漸分離並縮回。

5. Recycling of the Receptors

最後尾端的受器會被回收到細胞內並往前推送，將繼續進行下一次的循環。

若將整個過程濃縮，主要可分為 1. 細胞膜向遷徙方向伸展 2. 細胞本體的移動，如圖 2-6。

2-4 聚合現象

從上述章節可知生物細胞運動其實是由數種不同過程反覆循環，而聚合現象 (Polymerization) 便是其中相當有趣的一環，生物細胞內的聚合現象類似於高分子材料的聚合，由大量的簡單小分子合併成具有大分子量的物質，而能聚合成高聚物的小分子物質可稱之為單體。

以本研究所選取的白血球細胞為例，當白血球受到細菌所分泌的化學物質吸引影響，將啟動細胞內的遷移信號並產生聚合現象，此時在細胞內扮演小分子的單體便為肌動蛋白單體 (G-Actin)，全稱為球狀肌動蛋白 (Globular Actin)，可參考圖 2-7，一端為有刺端 (Barbed End)，另一端為尖頭端 (Pointed End)。當大量的球狀肌動蛋白一個接一個組合，可連成一串肌動蛋白鏈 (F-Actin)，這種肌動蛋白多聚體可稱作纖維形肌動蛋白 (Fibrous Actin)，再經由兩串肌動蛋白鏈互相纏繞則可形成一條肌動

蛋白纖維 (Actin Filament)，這一連串的反應便稱為聚合現象。從相關研究已得知肌動蛋白微絲的成長速度約為每秒鐘可生長十分之一微米 ($0.1 \mu\text{m/s}$)。

2-5 偽足

偽足是生物細胞運動過程中主要的運動器官，聚合現象產生的目的即是形成偽足。當發生肌動蛋白聚合，慢慢形成條狀的肌動蛋白纖維後，經由 Arp 複合體將數根肌動蛋白纖維結合成一束，捆在一起猶如一圓柱，Arp 複合體 (Actin Related-Protein) 是一種能與肌動蛋白結合的蛋白，由 Arp2、Arp3 和其它數種蛋白構成。而肌動蛋白纖維成長到一定長度後，封閉蛋白 (End-Blocking Protein) 會像帽子般覆蓋在纖維頂端，肌動蛋白纖維將停止組合，此時整束肌動蛋白纖維束即可朝運動方向推動細胞膜，在細胞運動方向前端形成突出，此突出物便為偽足，故偽足內主要是由佈滿的肌動蛋白纖維所支撐，而由鄰近數個偽足突出後將可形成瓣狀偽足，為葉子形狀般瓣狀的突出物。

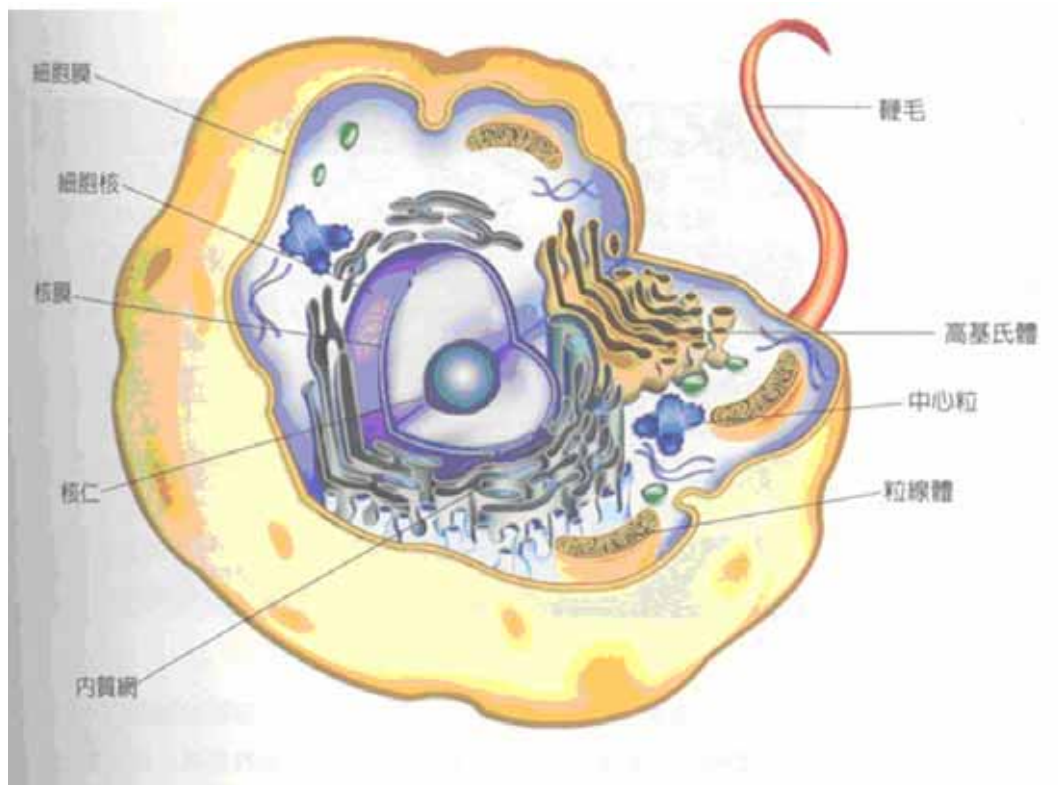


圖 2-1 細胞組織圖

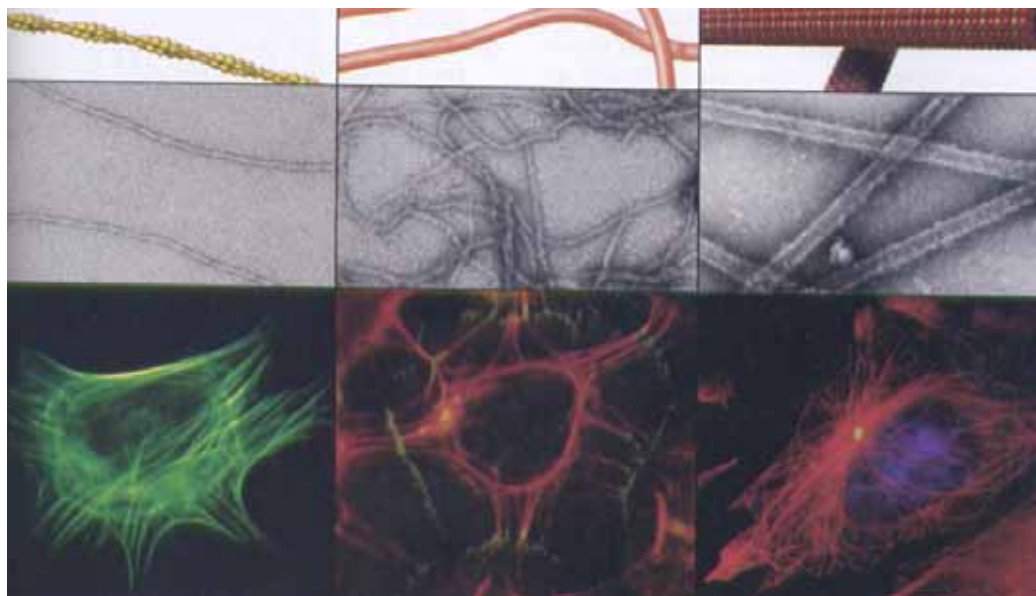


圖 2-2 細胞骨架元素圖，由左而右分別為微纖維、中間絲及微管

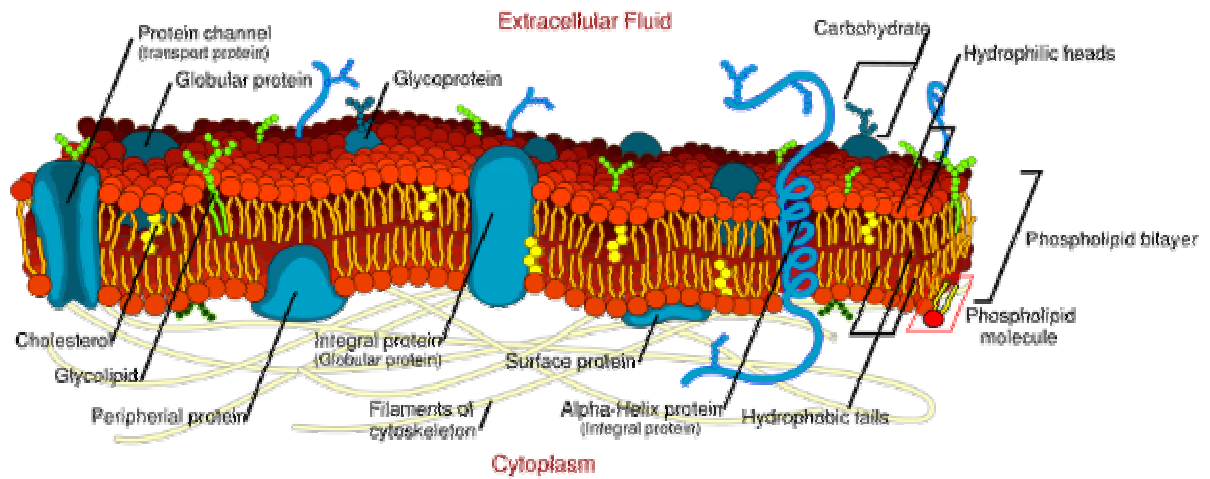


圖 2-3 細胞膜結構圖

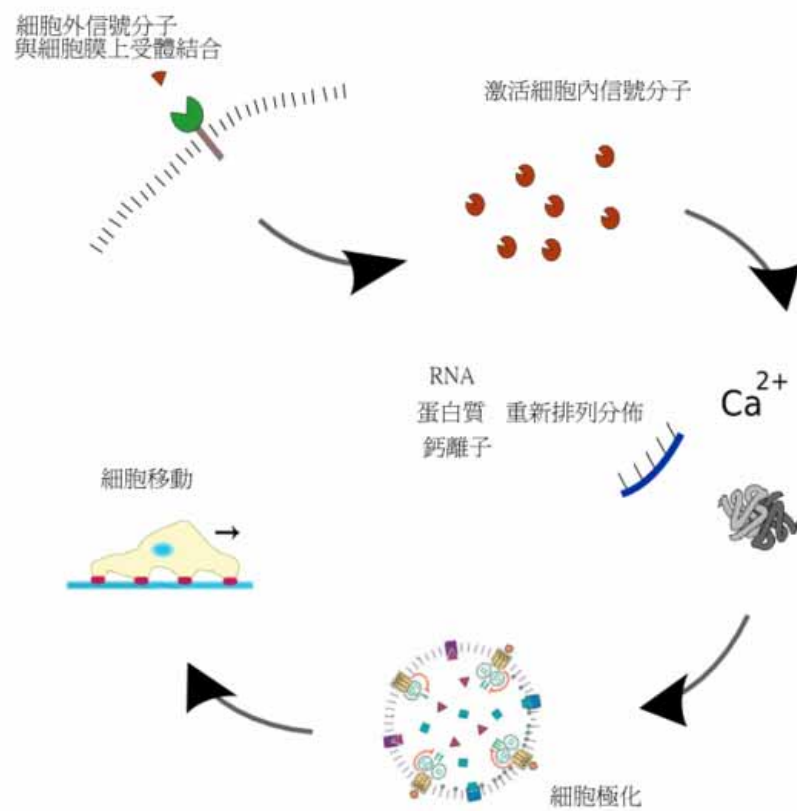
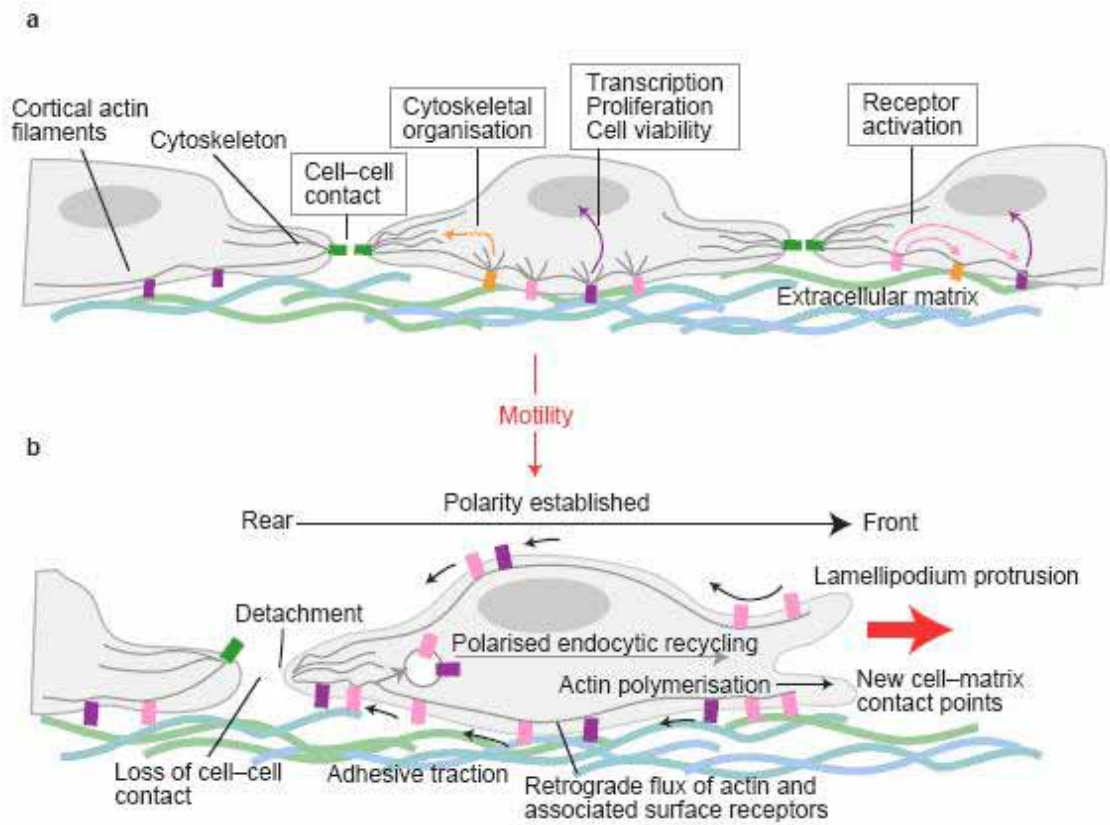


圖 2-4 細胞遷移系列反應示意圖



Cell adhesion and cell migration

圖 2-5 細胞運動示意圖

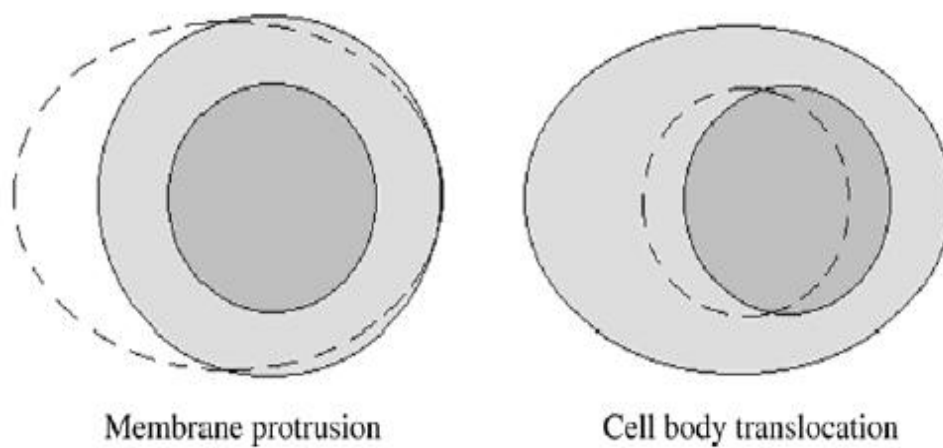


圖 2-6 細胞遷移簡易示意圖

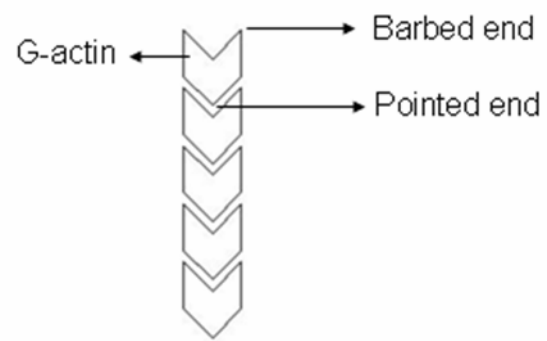


圖 2-7 球狀肌動蛋白 (G-Actin) 簡圖



第三章、研究架構及方法

3-1 研究方向

隨著新科技的不斷進步，生物細胞內的秘密不斷被挖掘出來，而在工程科學領域中，對於生物細胞的動運及其所受之應力影響亦期待有更全面的研究及發展，於本研究中將以機械工程科學的觀點及理論，藉由工程軟體的應用，針對細胞運動過程中的突出行為（Protrusion）即其重要的運動器官—偽足（Filopodium），做相關的力學模型建立和應力分析研究。期待經由力學模型，讓我們對生物細胞的幾何形狀和結構之行為變化與其所產生的應力之間關係有更深入的了解。



3-2 研究工具簡介

現今電腦科技急速的發展，不但對人類生活帶來許多幫助及貢獻，對科學的研究更是提供了莫大的幫助，許多工程問題皆可藉由電腦的輔助，獲得快速的解答和大量的資料，故電腦於工程科學所扮演的角色日趨重要且不可或缺。

本研究藉由程式語言軟體—MATLAB 建立模型所需的網格節點及元素資料，且利用 CAE（Computer Aided Engineering）軟體—ANSYS 建立模型並進行力學分析，於下章節將對這兩個工程軟體做簡單介紹。

3-2-1 MATLAB 簡介

MATLAB 此名稱是由矩陣實驗室 (Matrix Laboratory) 所合成，因此可知其發展理念是提供一套非常完善的矩陣運算指令，但隨著數值運算需求的演變，MATLAB 已成為各種系統模擬、數位訊號處理、科學目視的標準程式語言。

MATLAB 是一個計算核心，圍繞這各計算核心，有許多對不同應用所開發的應用程式，稱之為工具箱 (Toolboxes)，因為這些工具箱的開發，也使本軟體更便於使用、操作。

3-2-2 ANSYS 簡介



ANSYS 是一套功能強大的 CAE 軟體，利用有限元素 (Finite Element) 的觀念，讓工程人員可以藉由此軟體對目標物作詳細的力學分析，也可使工程設計人員快速的預估產品破壞或失效，進而加以改良、修正。ANSYS 的分析步驟主要可分為前處理 (Pre-Processing)、求解 (Solver) 及後處理 (Post-Processing) 這三大部分，可參考圖 3-1，將其步驟簡述如下：

(1) 前處理 (Pre-Processing)：

進行分析的首要步驟，主要為設定模型所使用的元素類型 (Element Type) 及輸入相關的實體常數 (Real Constant)、材料性質 (Material

Props.) 等參數，幾何模型的建立 (Modeling) 和網格分割 (Meshing) 亦屬於前處理。所謂網格分割便是根據建立的幾何模型來分割網格，並可針對模型幾何形狀的變化或邊界條件的施予，設定網格的疏密程度以提升計算效率並降低解的誤差值。

(2) 求解 (Solver):

根據分析目標施予模型邊界條件 (Boundary Conditions)，並選擇適當的分析方法類別 (Analysis Type) 來進行計算和求解。因邊界條件的設定及分析方法類別的選擇，將直接影響解的正確性，故必須謹慎考慮目標物的真實狀況來給予正確的設定，避免分析結果錯誤。

(3) 後處理 (Post-Processing):

得到分析結果資料後，在此步驟可根據需求，利用各種圖表顯示不同的分析結果，亦可以列表方式輸出各項詳細的分析資料。

3-3 研究方法

本論文利用 CAE 軟體—ANSYS 並加以程式語軟體—MATLAB 的輔助，建立各種模型，對偽足的突出行為做力學分析，而分析重點分為兩大部分，一為細胞膜的變形及其所需之機械力，另一部分則為肌動蛋白纖維束欲抵抗細胞膜抵抗力所需之臨界負載，並以各種觀點探討不同肌動蛋白纖維束變化對於臨界負載之影響，於以下章節做詳細介紹。

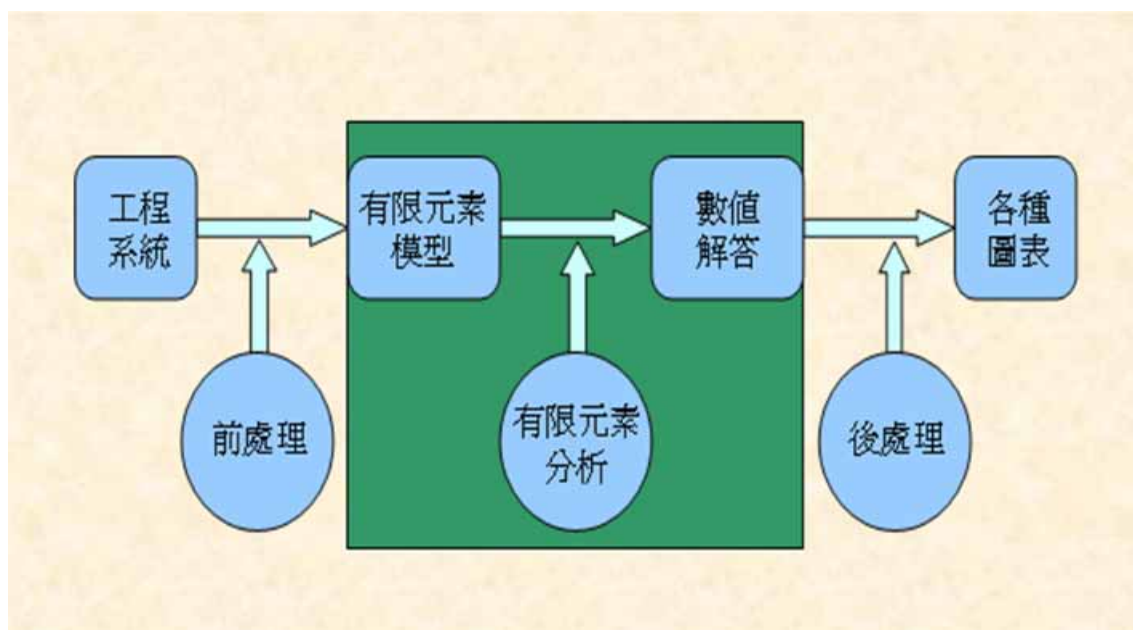



圖 3-1 ANSYS 分析步驟



第四章、細胞膜之模擬分析

白血球是血液中相當重要的血細胞，與紅血球及血小板合稱三大血細胞，其幾何形狀近似球形，直徑約為 10 微米。本論文之模擬重點為細胞之部份運動，於細胞前端部份的行為變化，即其突出行為偽足的形成，故考慮其圓球狀之對稱性及軟體計算之效率，本論文建立一半球薄膜模型，如圖 4-7，以較少的節點數和元素數有效的模擬白血球細胞膜受機械力時之行為變化。

4-1 網格建立



本論文利用程式語言軟體—MATLAB 建立網格節點及元素資料，首先利用等比級數公式設定間隔個數及公比兩變化參數，可產生隨 Z 軸梯度變化之不同疏密程度的間隔，如圖 4-1 所示，並隨不同的 Z 軸座標間隔建立相對應的參考圓，且圓皆為分佈於球面上，如圖 4-1、圖 4-2 所示，這些參考圓主要是用來設定節點的位置，除節點 1 外，模型其餘所有節點皆設定散佈於這些參考圓上，而節點 1 座標設定於半球面的頂端中心，如圖 4-3、圖 4-4 所示。

網格分割必須注意到元素 (Element) 之品質 (Quality)，因元素之品質將影響最後解的誤差值大小，故欲得準確的解必須先有品質較佳的網

格，而以三角元素為例，網格品質可以利用以下公式來定義：

$$\text{Quality} (\triangle ABC) = 2\sqrt{3} \frac{|AB * AC|}{|AB|^2 + |BC|^2 + |CA|^2}$$
$$= 4\sqrt{3} (\text{三角元素面積} / \text{三角元素的邊界平方合}) \quad (4-1)$$

當 Quality 愈接近 1 時，代表網格元素品質愈好，而三角元素為正三角形時可計算其 Quality = 1，故正三角形為最佳化網格元素形狀，亦表示三角元素外形愈近似正三角形愈理想。

節點 1 設定於半球面的頂端中心，節點 2 則位於最接近節點 1 的圓上且其 X 軸座標等於零，如圖 4-4 所示，因希望三角元素近似正三角形，即邊長相等，故計算節點 1 與節點 2 之距離並將圓的周長除以其距離，可獲得每個圓所散佈的節點之最佳個數，則可將節點平均分布於圓上且間隔相同並接近節點 1 與節點 2 之距離，令劃分網格時可獲得較佳品質的三角元素，重複步驟便可得到所有節點座標資料，如圖 4-5。緊接便是定義各三角元素的三個節點，以第一個圓及第二個圓上的節點為例，連接節點 2 及節點 8 為固定邊，將產生兩種元素類型選擇，如圖 4-6，利用 (4-1) 式可求出各別的元素品質，選擇元素品質較佳的類型並重複步驟便可獲得所有元素資料。將獲得的節點及元素資料匯入 ANSYS 軟體便可建立生物細胞膜模型，若更改起初等比公式所設定的個數及公比兩參數將可獲得不同疏密程度的網格模型，可參考圖 4-7。

4-2 突出行為之模擬

建立細胞膜模型後，便可開始針對細胞膜作偽足的突出行為模擬，探討生物細胞膜的形變與機械力之關係。偽足主要由似圓柱狀的肌動蛋白纖維束向前推動細胞膜所形成的突出，而當兩各以上鄰近的偽足突出後，將可合併形成瓣狀偽足（Lamellipodium）。

4-2-1 單根偽足之模擬

經由相關文獻指出，生物細胞運動時所形成之偽足，其內部需 10 至 30 根肌動蛋白纖維捆在一起以對抗細胞膜阻力，故在此模擬中以將於 5-3 章節所提及之由十二根纖維結合的肌動蛋白纖維束模型為假設，其幾何結構排列可參考圖 4-8，將之視為一圓柱結構推動細胞膜，其直徑為七個肌動蛋白纖維直徑距離，即 49 奈米，接續利用 4-1 章節所介紹的程式語言—MATLAB，將程式碼設定適當的參數，即等比公式之個數和公比，建立適用的網格資料，再將網格的節點及元素資料匯入 ANSYS 軟體便可獲得一直徑為 10 微米的半球狀細胞膜模型，可參考圖 4-9，網格中直徑為 49 奈米的圓，正為肌動蛋白纖維束推動細胞膜時，與之接觸的位置，可參考圖 4-9，故可將圓上分佈之節點設為負載施予之位置。

ANSYS 的一般靜力分析（Static Analysis）標準流程為（1）建立模型，（2）設定分析類別及方法，（3）輸入邊界條件，（4）求解並觀看結果，詳

細步驟紀錄如下：

(1) 建立模型：

(I) 將上述介紹得到的網格資料匯入 ANSYS 軟體，便可獲得半球狀細胞膜模型，其直徑為 10 微米，包含 704 個節點和 1389 個元素，見圖 4-10，半球模型之前端中心處因為模擬偽足突出之部位，為求較準確之解故其網格分佈較密。

(II) 選擇元素類型：Shell63 (Elastic 4nodes)。

(III) 輸入實體常數：白血球細胞膜厚度約於 3 奈米至 4 奈米左右，本論文取其平均值採用 3.5 奈米。

(IV) 設定材料性質： $E = 1\text{E}6$ (Pa)，蒲松比 = 0.3。

(2) 設定分析類別及方法：此為簡單的靜力分析問題，故僅需將分析類別選擇為 Static。

(3) 輸入邊界條件：固定半球剖面所有節點之自由度，並配合肌動蛋白纖維束直徑，於細胞膜網格上直徑為 49 奈米的圓上之節點施加負載，如圖 4-11 所示。

(4) 求解並觀看結果：啟動求解器獲得解，並可利用圖形顯示其變形程度，如圖 4-12，亦可列出詳細變形位移資料。

隨施加負載的變化，細胞膜亦產生不同程度變形，如圖 4-13，將其資料整理可得表 4-1 及圖 4-14，觀察圖 4-14 可得知偽足突出長度會隨施加負

載變大而增長，且其關係近似正比的線性關係。

4-2-2 瓣狀偽足之模擬

當兩個以上的偽足形成後，若其相鄰距離近到某種程度，將會合併形成瓣狀偽足，此章節則探討相鄰偽足間之距離與形成瓣狀偽足之影響，並以兩個偽足的突出做模擬。欲探討此主題，需較密的網格以提供足夠的節點數密度來施加機械力，機械力的施加於後續有較詳細之介紹，故調整相關參數獲得合適的網格資料，含有 2953 個節點及 5872 個元素。

瓣狀偽足之模擬流程與 4-2-1 章節介紹之流程大致相同，但其相異之處則於外力負載的施予設定，因欲模擬兩個偽足的突出，且主要探討重點為鄰近偽足間的距離，故必須改變偽足間距此變化參數而固定其它影響因素，其它主要影響因素包含了外力負載的大小和肌動蛋白纖維束推動細胞膜的接觸面積，即施於負載之節點位置所包圍的面積，可參考圖 4-15。其面積的計算可利用兩向量的外積，參考圖 4-16，如三角形 ABD 之面積等於 \overline{AD} 與 \overline{AB} 之外積的一半，故可得公式：

$$\square ABCD = \frac{1}{2}(\overline{AD} \times \overline{AB}) + \frac{1}{2}(\overline{CD} \times \overline{CB}) \quad (5-1)$$

並以兩面積中心距離定義為兩個偽足間的距離，如圖 4-16 為例，定義其面積中心 X 座標值為節點 A 及節點 D 之 X 座標值的平均值。

以上述定義改變偽足間的距離，於各偽足突出之施予外力總和為 8pN，

並儘量減低肌動蛋白纖維束推動細胞膜的接觸面積之誤差，如圖 4-15 所示，配合網格大小變化模擬纖維束推動細胞膜的接觸面積，而其面積周圍節點便為外力的施予位置。模型中各項材料參數使用、其餘邊界條件設定和模擬流程皆同於上章節所敘述，進行模擬可獲得五組不同偽足間距之結果，見圖 4-17 至圖 4-21，及其詳細數據資料可見表 4-2，節點 1 為偽足之間距離的中心點，如圖 4-22 所示，從資料可明顯發現隨兩個偽足間距的縮短，節點 1 亦隨偽足突出方向產生位移，且其間距越短節點 1 突出位移亦越大，將兩個單獨突出的偽足合併為一個瓣狀偽足。於偽足間距為 0.81394 微米時，即為間距最大的資料組，可發現此時節點 1 之位移反而為負值，即為往內縮，當偽足間距縮短為 0.17715 微米時，節點 1 突出長度已接近兩個偽足之最大突出長度，間距為 0.13032 微米時，節點 1 突出長度已非常近似兩個偽足之最大突出長度，兩個偽足已合併成為一個瓣狀偽足。

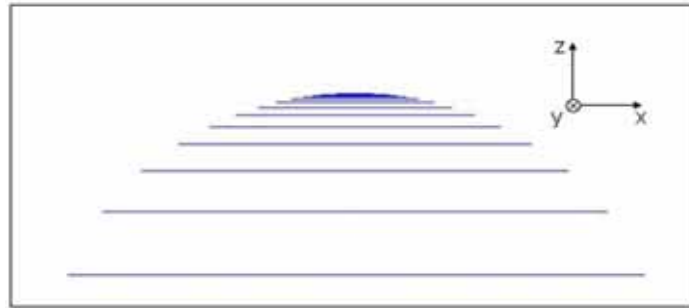


圖 4-1 隨 Z 軸梯度變化之不同疏密程度間隔

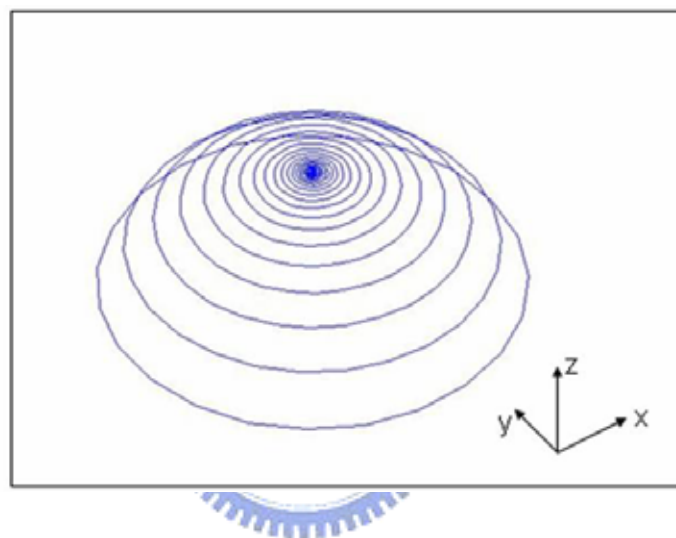


圖 4-2 分佈於球面上的圓

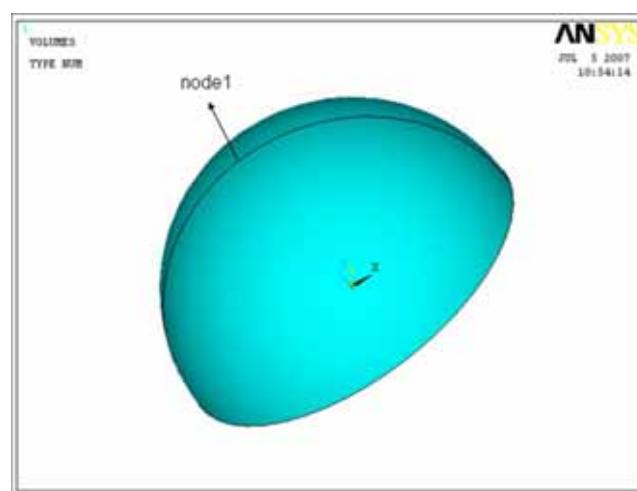


圖 4-3 節點示意圖

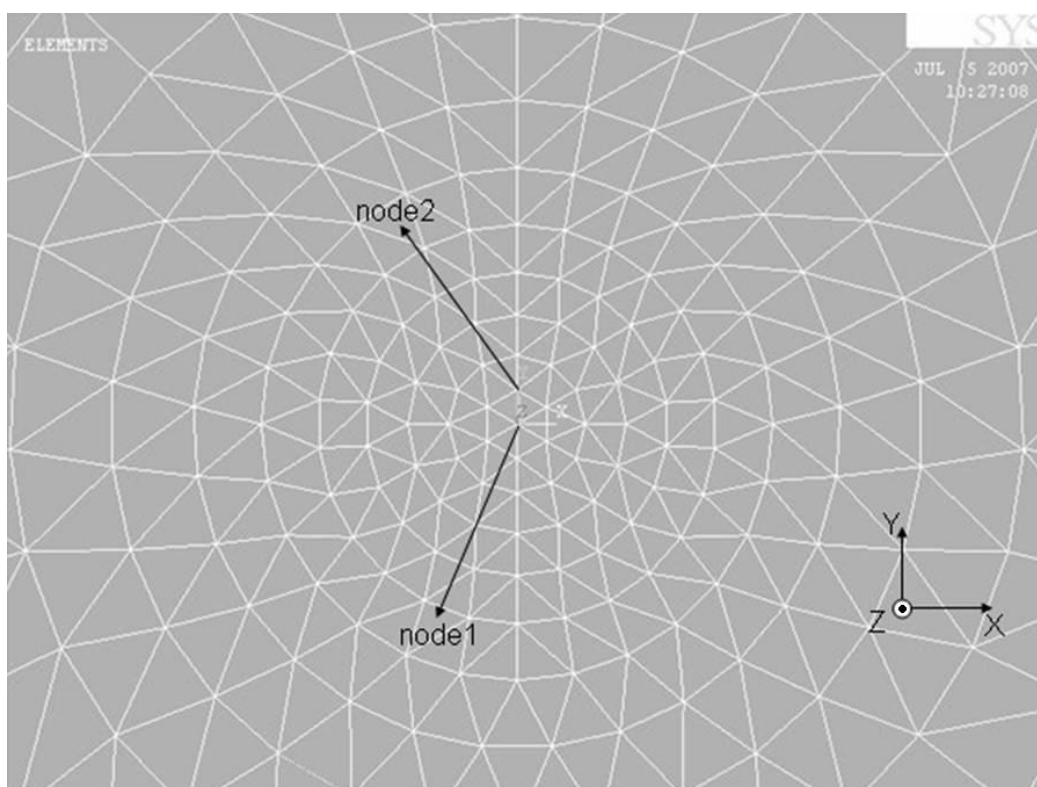


圖 4-4 節點示意圖

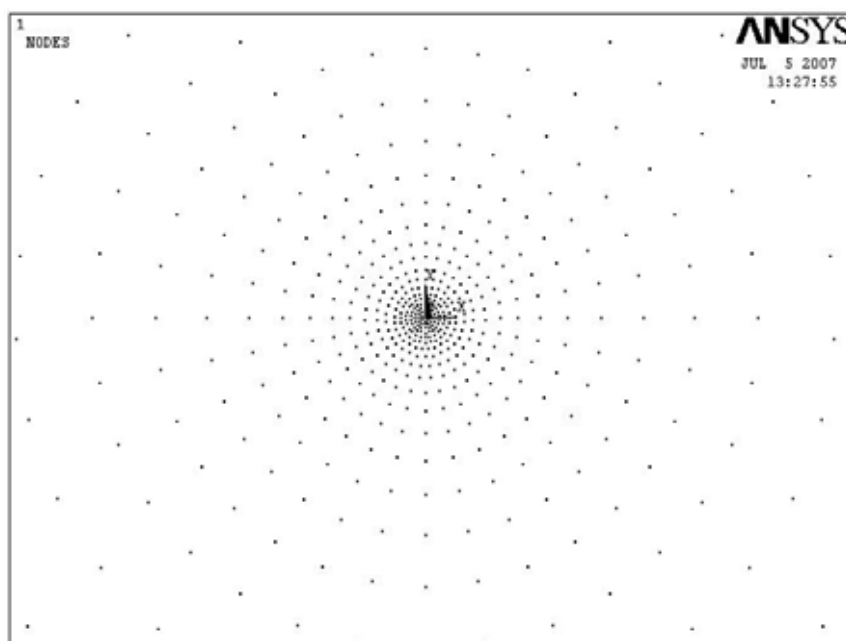


圖 4-5 節點分佈圖

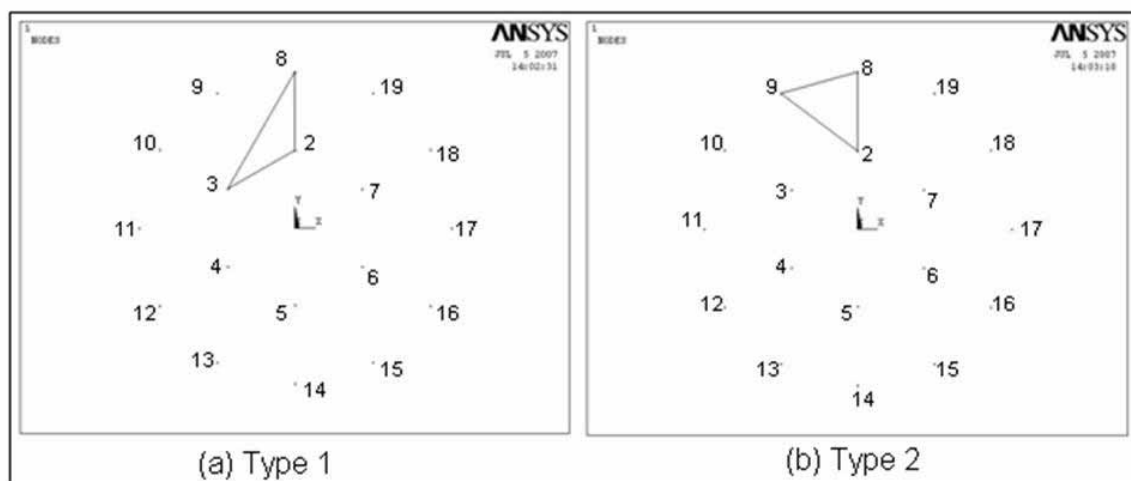


圖 4-6 不同元素幾何形狀

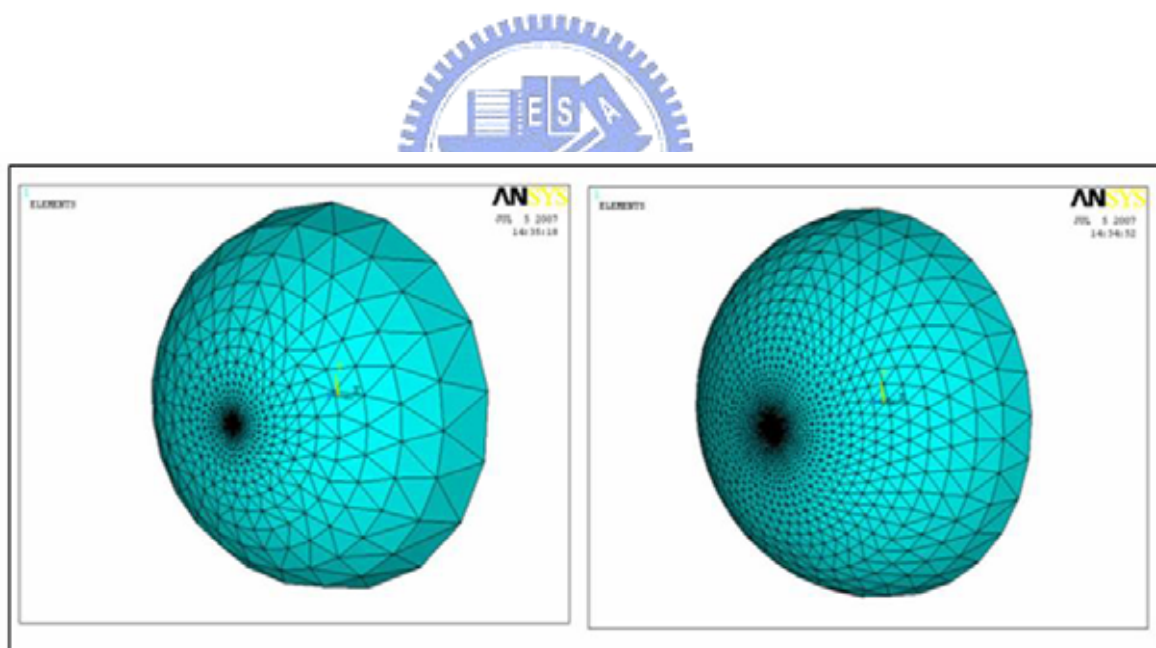


圖 4-7 不同疏密程度網格細胞膜模型

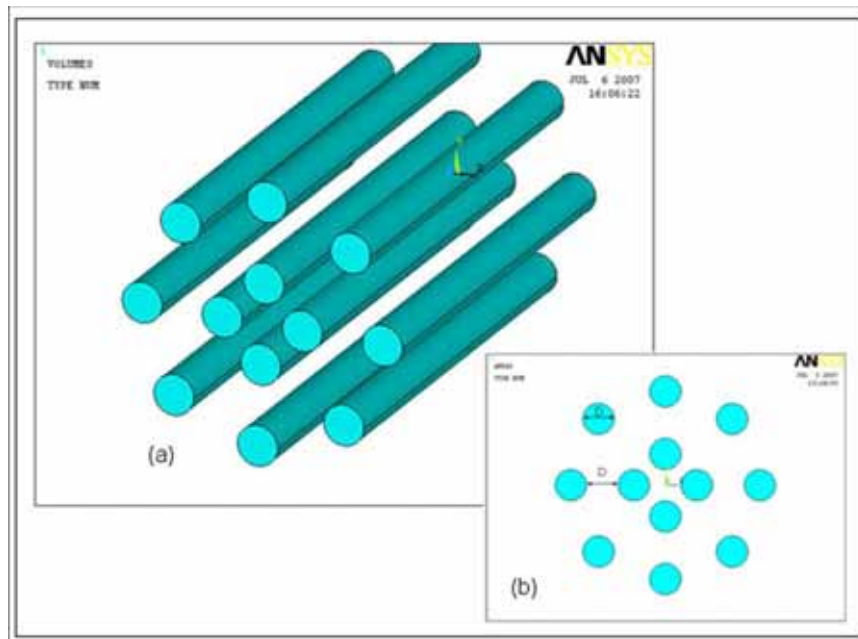


圖 4-8 (a)十二根微絲之肌動蛋白微絲束幾何結構排列圖，(b)其排列截面

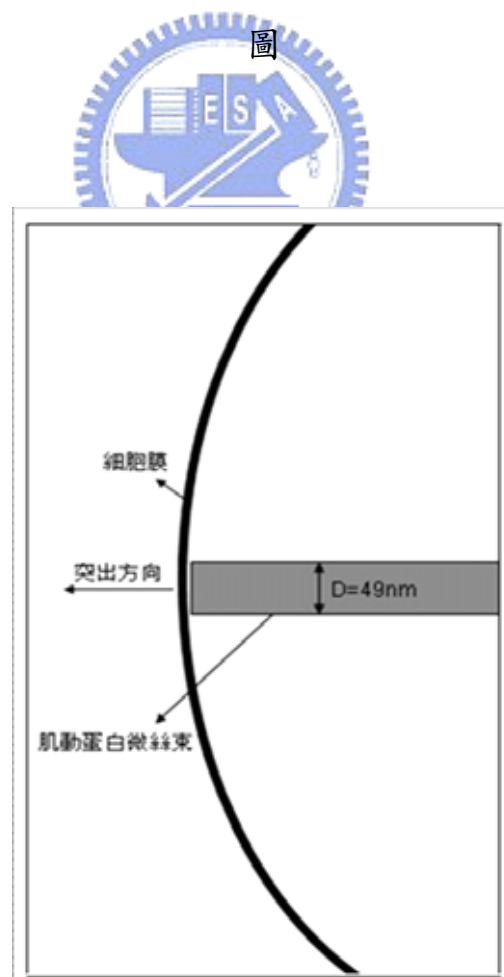


圖 4-9 肌動蛋白微絲束推動細胞膜之簡圖

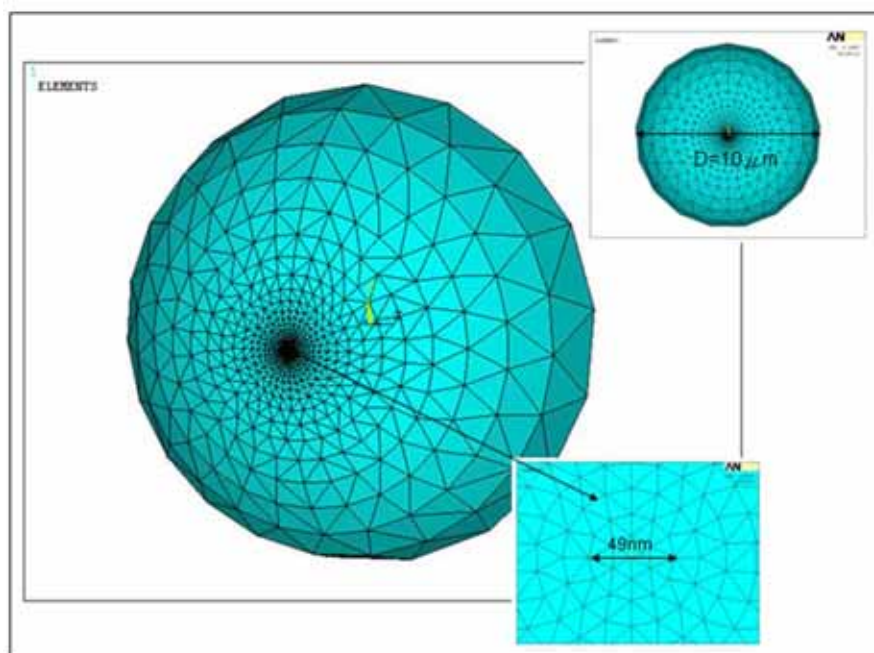


圖 4-10 細胞膜模型（704 個節點、1389 各元素）

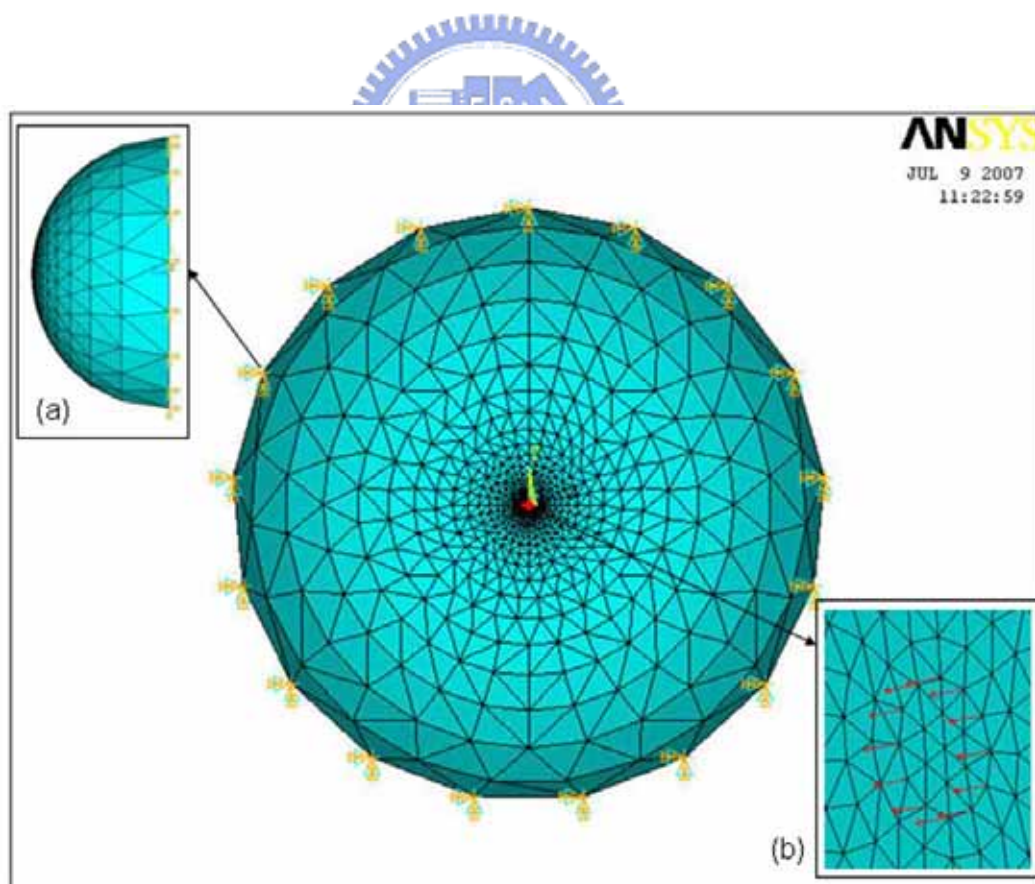


圖 4-11 邊界條件設定 (a) 固定半球剖面節點自由度，(b) 於直徑為 49nm 的圓上之節點施加負載。

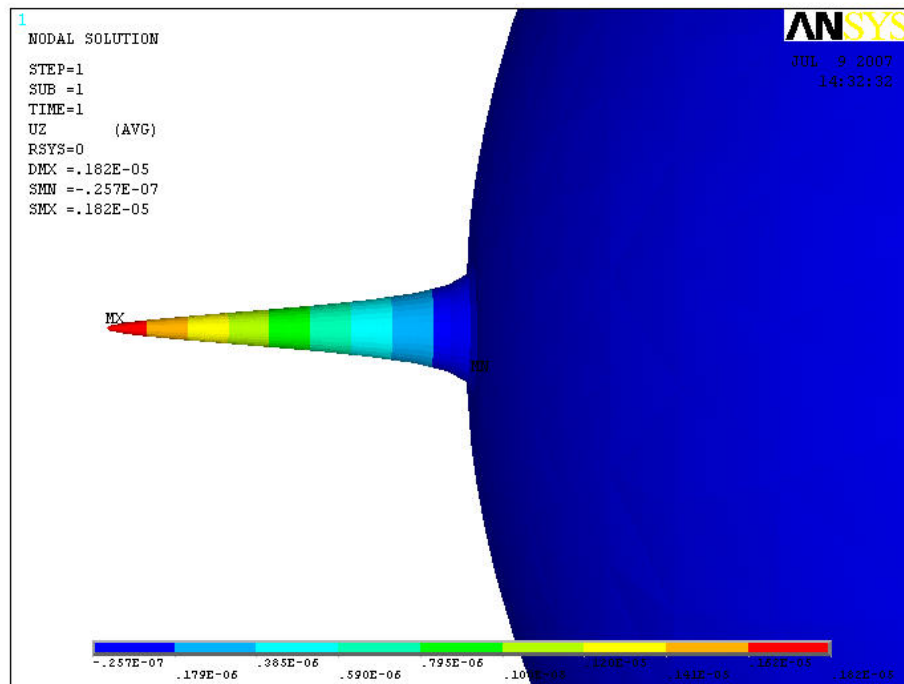


圖 4-12 細胞膜變形圖

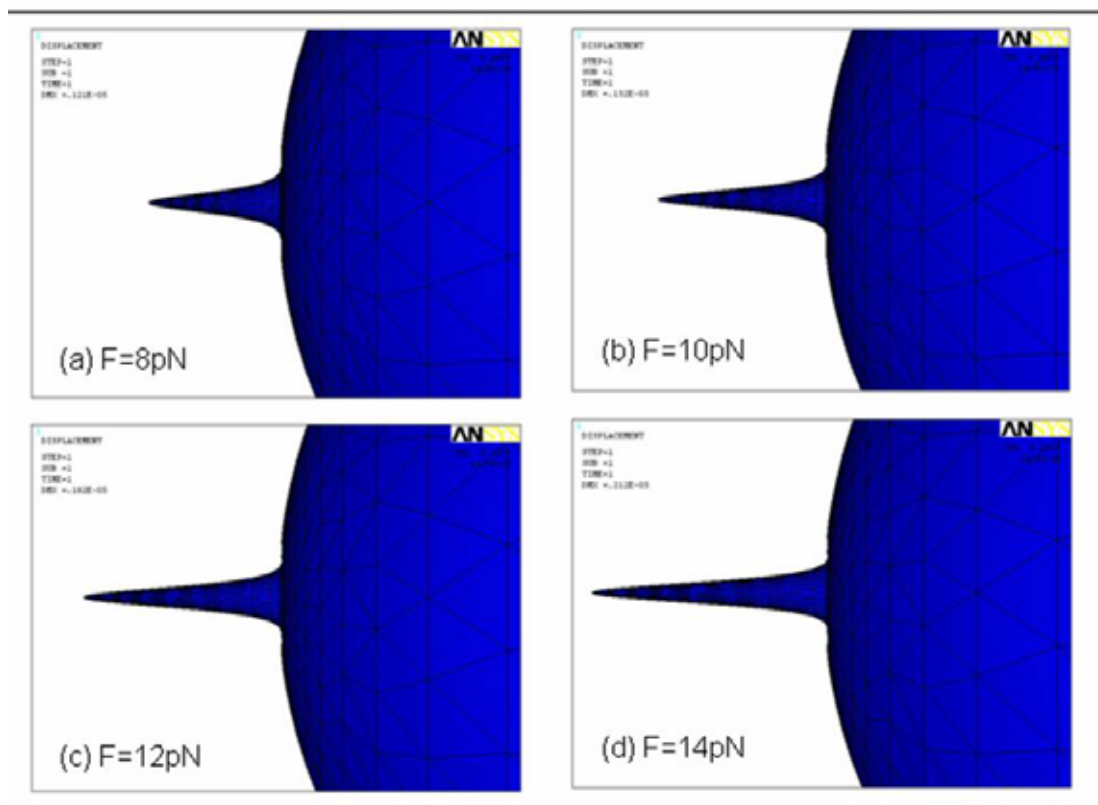


圖 4-13 細胞膜不同突出程度

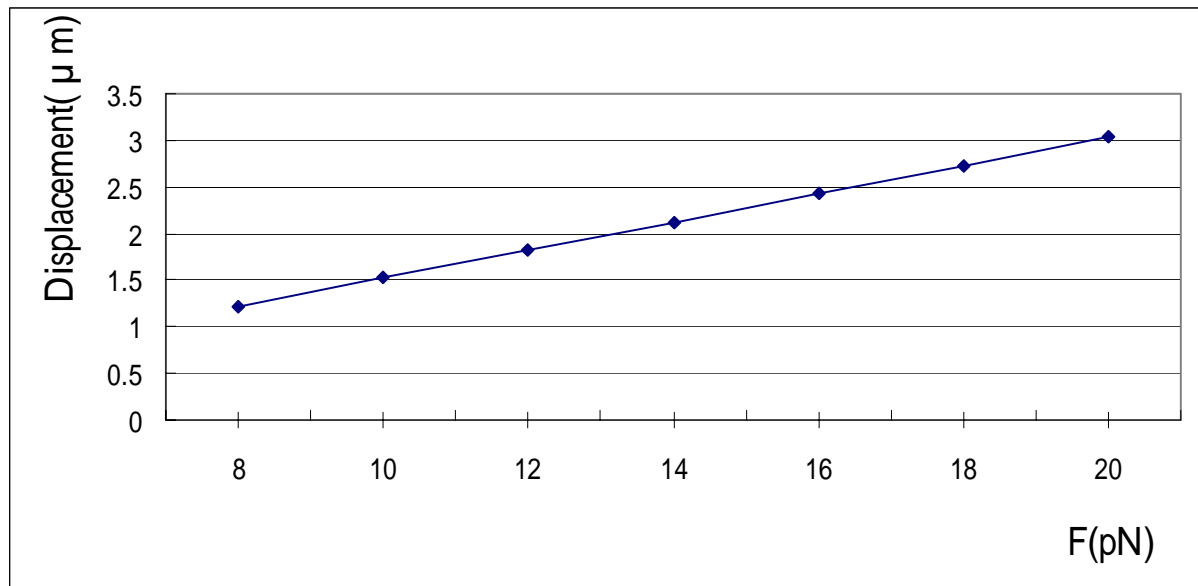


圖 4-14 施加負載與細胞膜突出長度之關係圖

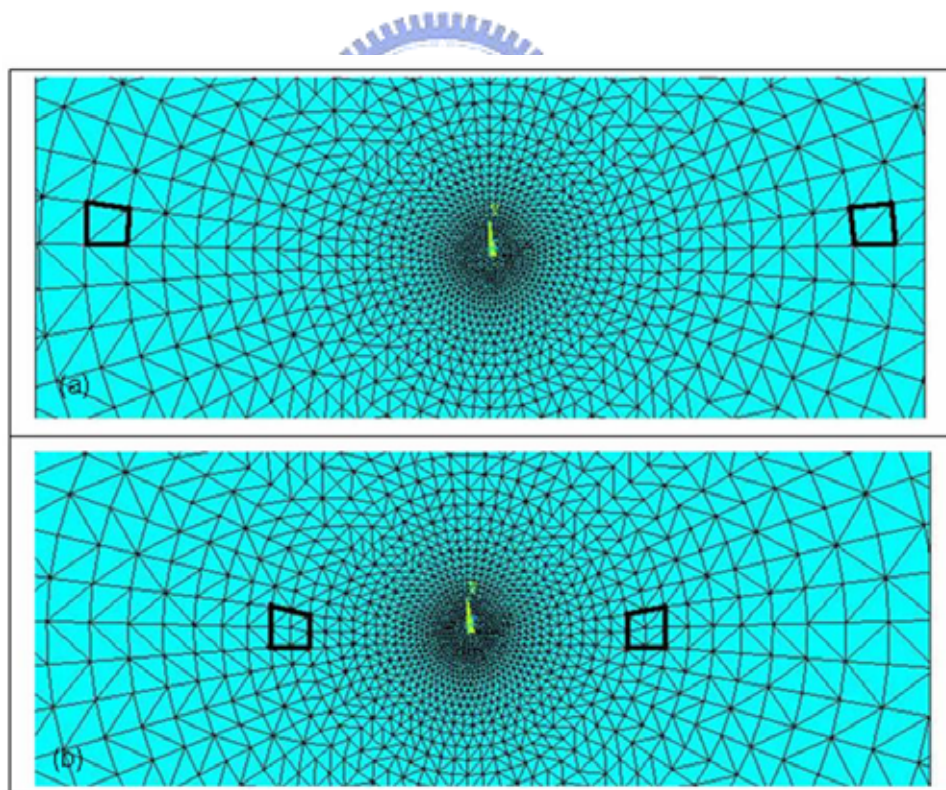


圖 4-15 粗線為模擬兩根纖維束突出推動細胞膜之接觸面積，(a)、(b)為兩纖維束不同距離下但固定其接觸面積大小示意圖

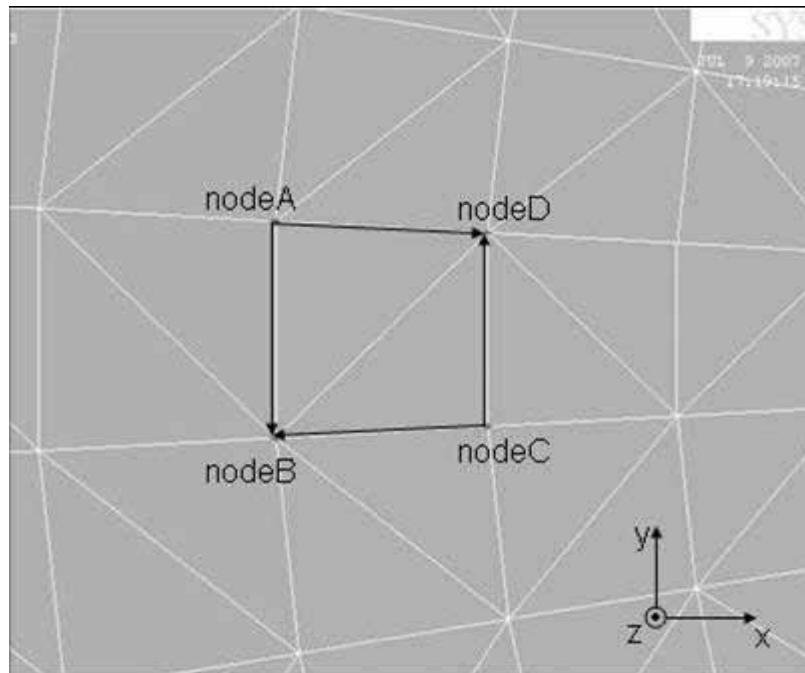


圖 4-16 利用向量外積計算面積

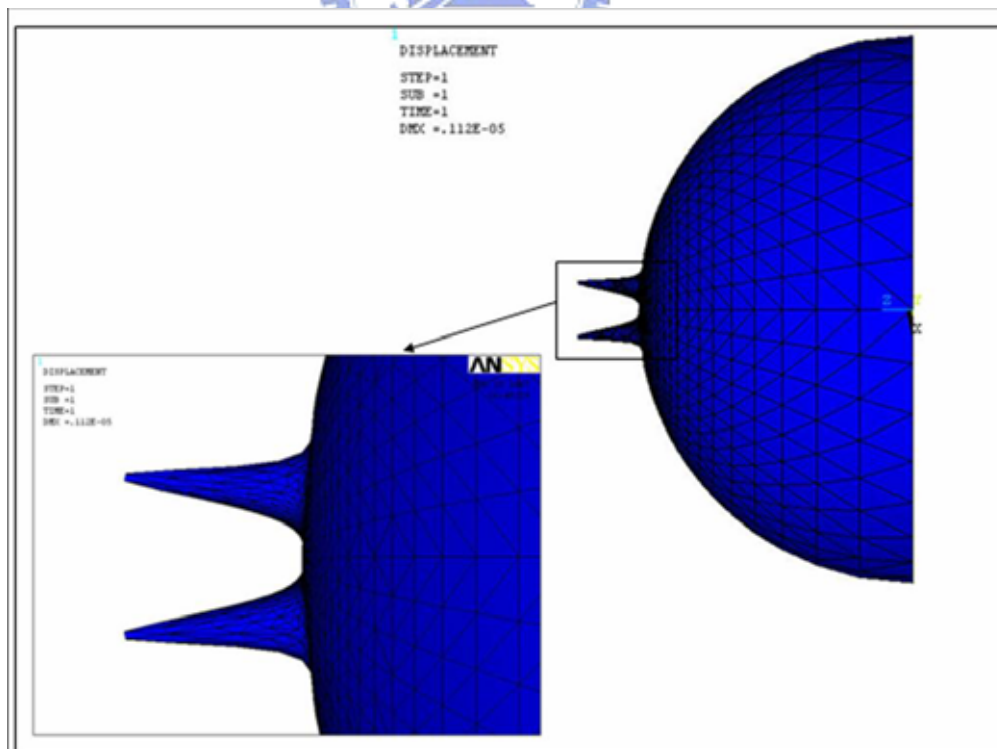


圖 4-17 雙偽足之突出模擬（偽足間距離 = $0.81394 \mu\text{m}$ ）

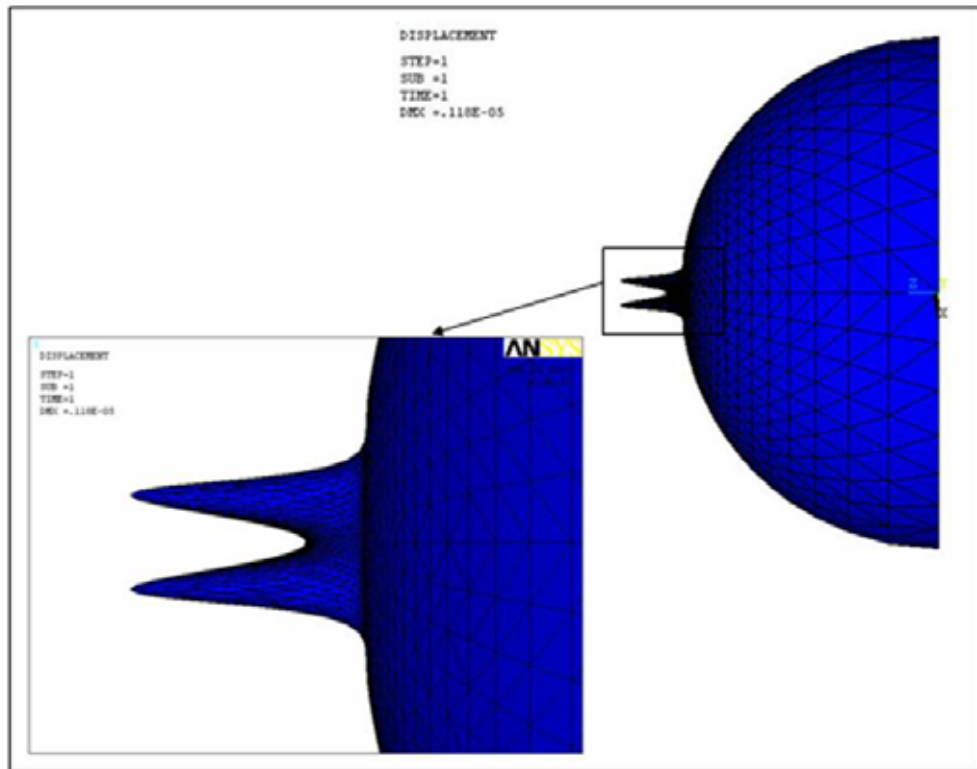


圖 4-18 雙偽足之突出模擬（偽足間距離 = $0.40395 \mu\text{m}$ ）

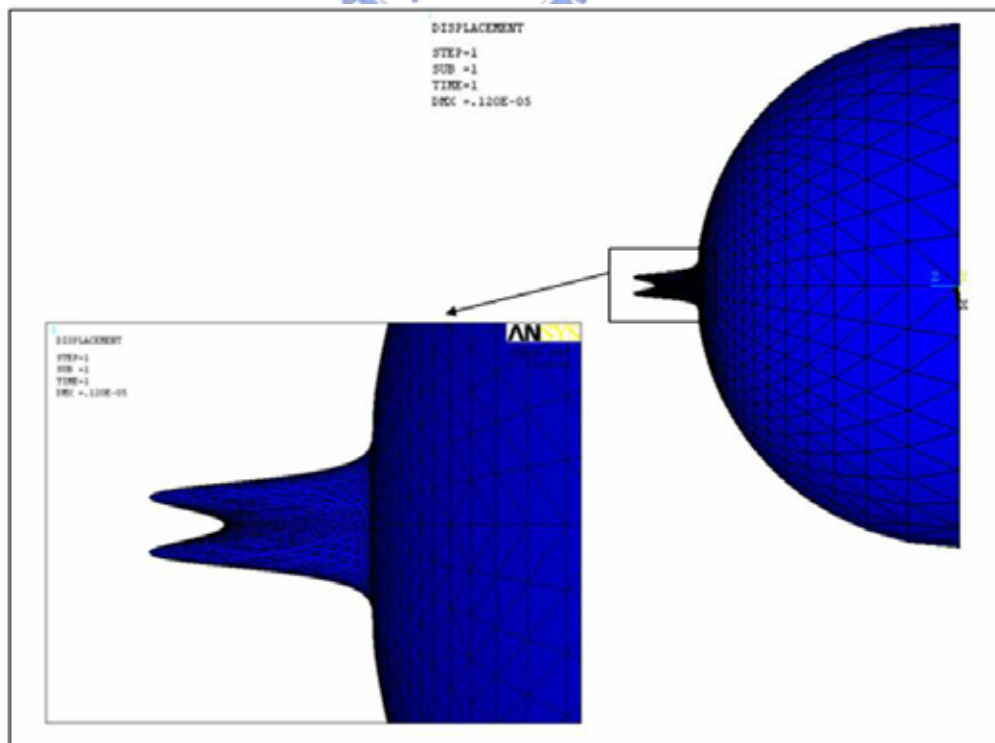


圖 4-19 雙偽足之突出模擬（偽足間距離 = $0.27434 \mu\text{m}$ ）

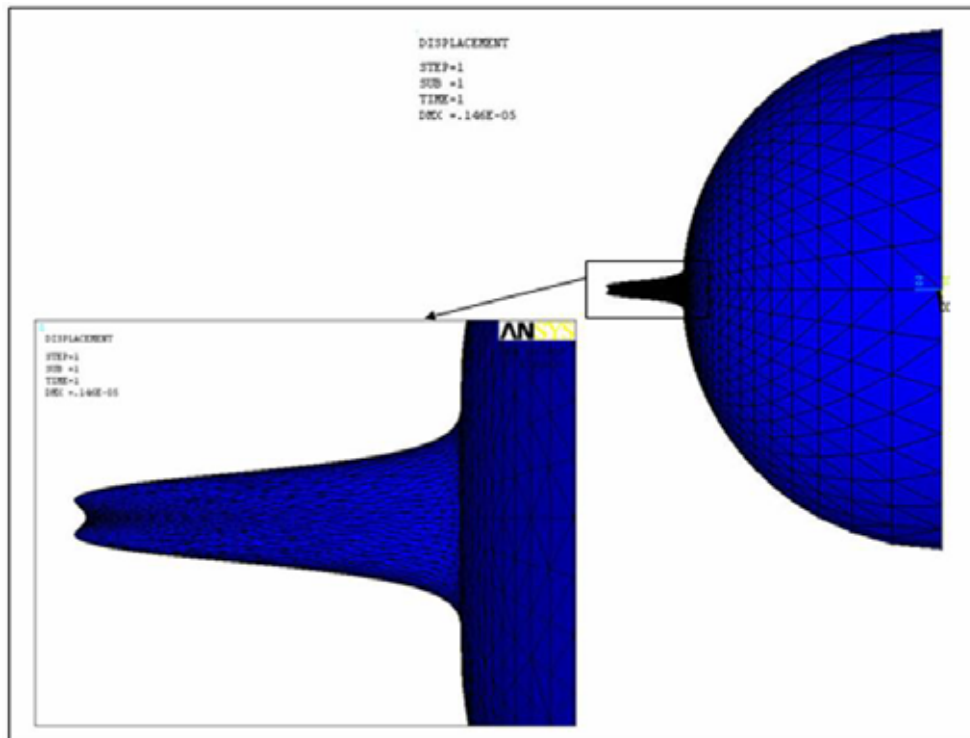


圖 4-20 雙偽足之突出模擬（偽足間距離 = $0.17715\ \mu\text{m}$ ）

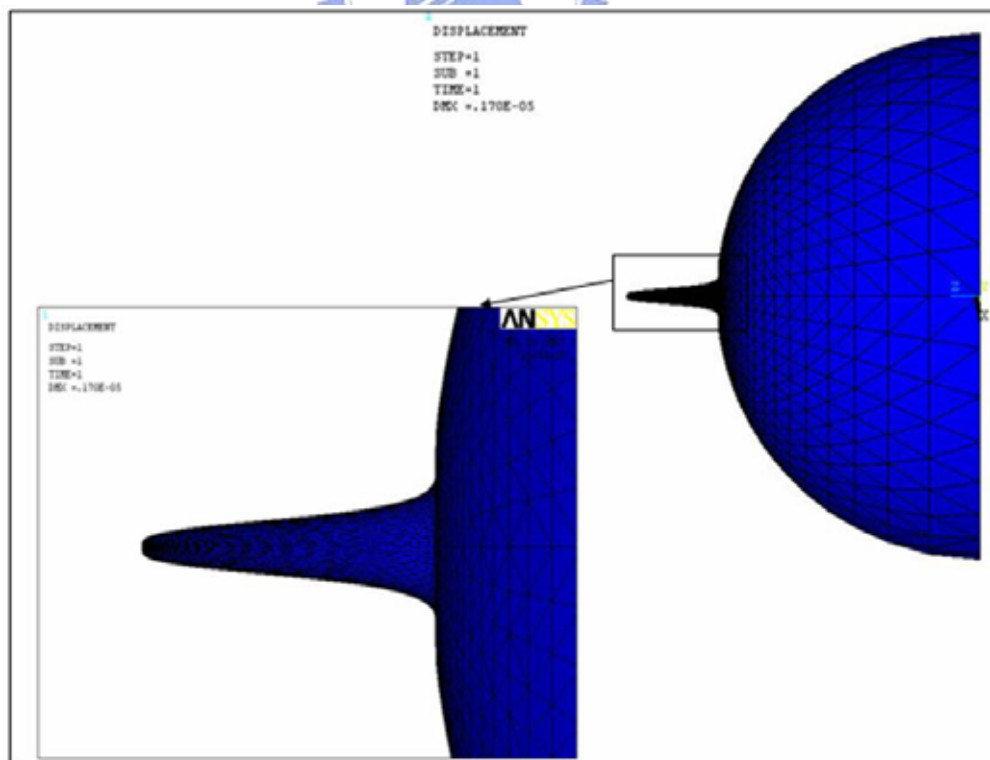


圖 4-21 雙偽足之突出模擬（偽足間距離 = $0.13032\ \mu\text{m}$ ）

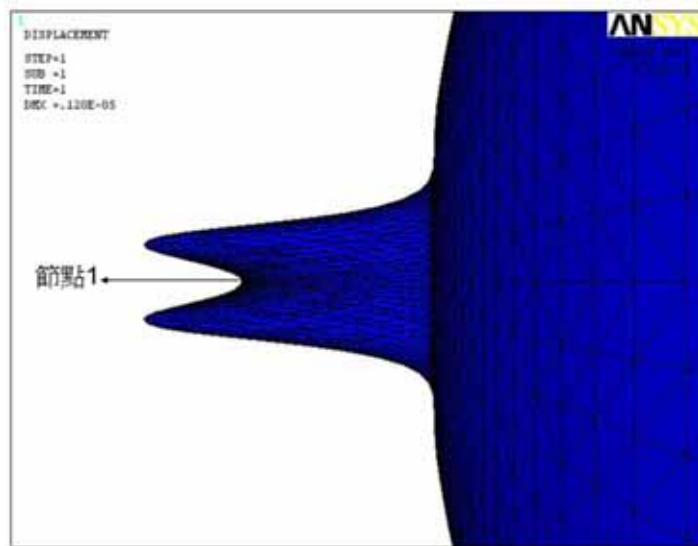


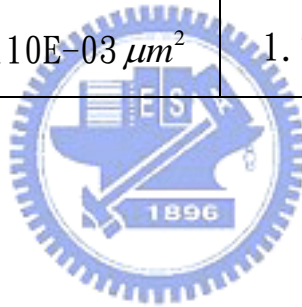
圖 4-22 節點 1 之示意圖

表 4-1 施加負載對細胞膜突出長度之影響

細胞膜厚度	3.5nm	
細胞膜彈性係數	1E6 Pa	
單節點所施之負載(pN)	負載總和(pN)	細胞膜突出之長度(μm)
0.6666667	8	1.21
0.8333333	10	1.52
1.0000000	12	1.82
1.1666667	14	2.12
1.3333333	16	2.43
1.5000000	18	2.73
1.6666667	20	3.03

表 4-2 五組不同偽足間距之結果

細胞膜厚度	3.5nm		
細胞膜彈性係數	1E6 Pa		
雙偽足之中心距離	模擬纖維束推動細胞膜之接觸面積	最大突出長度	節點 1 突出長度
0.81394 μm	1.85290E-03 μm^2	1.12 μm	-0.02713 μm
0.40395 μm	1.84670E-03 μm^2	1.18 μm	0.2645 μm
0.27434 μm	1.98000E-03 μm^2	1.20 μm	0.77647 μm
0.17715 μm	1.96120E-03 μm^2	1.46 μm	1.4096 μm
0.13032 μm	1.88110E-03 μm^2	1.70 μm	1.6945 μm



第五章、肌動蛋白纖維束之模擬分析

由第二章之介紹可對偽足之功能及其內部的結構有概略的了解，偽足是生物細胞運動的重要運動器官，其內部是由佈滿的肌動蛋白纖維所支撐，肌動蛋白纖維是由球狀肌動蛋白聚合而成，當 Arp 複合體將數根肌動蛋白纖維組合成一束似圓柱狀的肌動蛋白纖維束後，再將其朝細胞運動方向前端推動細胞膜，在此過程中，肌動蛋白纖維束勢必受到軸向的機械負載，而肌動蛋白纖維束所能承受的機械負載與細胞膜被推動的程度，即偽足可形成的長度，具有關鍵且直接的影響，故此實為值得探討之研究。

評估肌動蛋白纖維束所受之機械負載，明顯為壓縮力，可將其視為受壓元件 (Compression Member)，故本論文中利用 ANSYS 軟體建立肌動蛋白纖維束模型，並從不同的觀點對其作挫曲分析 (Buckling Analysis)，且對結果資料作探討，肌動蛋白纖維相關參數可見表 5-1。

5-1 挫曲分析

當受壓元件所受的軸向負載超過臨界負載 (Critical Load)，元件因而產生大變形造成結構失效，稱之為挫曲 (Buckle)。一般受中心負荷的長柱 (Long Columns) 受力狀況還可分為四種，分別為(a)兩端皆為圓端或樞支端、(b)兩端皆為固定端、(c)一端為自由端，另一端為固定端、(d)一端

為圓端或樞支端，另一端為固定端，可參考圖 5-1。經由 Euler 柱公式(Euler Column Formula) 推導可得公式：

$$P_{cr} = \frac{C\pi^2 EI}{l^2} \quad (5-1)$$

P_{cr} 為臨界負載， E 彈性係數 (Elastic Modulus)， I 為二次面積矩 (Second Moment of Area)， l 為柱的長度， C 為端點條件常數 (End-Condition Constant)，可參考表 5-2。考慮肌動蛋白纖維束受力狀況，選取(c)類型作挫曲分析，將端點條件常數代入 (5-1) 式得：

$$P_{cr} = \frac{\pi^2 EI}{4l^2} \quad (5-2)$$

故可以利用 (5-2) 式驗證模擬結果是否正確。



5-1-1 ANSYS 之挫曲分析

ANSYS 提供了兩種針對挫曲問題進行分析的方法，分別為非線性挫曲分析 (Nonlinear Buckling Analysis) 及特徵值挫曲分析 (Eigenvalue Buckling Analysis)，本論文採用後者。特徵值挫曲分析法可分為四大步驟：(1) 建立模型，(2) 求穩態解 (The Static Solution)，(3) 求挫曲之特徵值解 (The Eigenvalue Buckling Solution)，(4) 觀看結果。

利用 CAE 軟體建立模型進行模擬分析，必須先確認整體的模擬流程，因其正確性將直接影響最後結果的準確性，故可先利用簡單的模型進行測

試，並與 (5-2) 式做驗證。以單根長度為 2 微米之肌動蛋白纖維為例，可將其視為圓柱，詳細模擬流程紀錄如下，相關參數可見表 5-2：

(1) 建立模型：

(I) 選擇元素類型 (Element Type): Beam4 (3-D Elastic)。

(II) 輸入實體常數 (Real Constant): Cross Section Area =

$3.8485\text{E-}17(m^2)$, Area Moment of Inertia= $1.1786\text{E-}34(m^2)$ 。

(III) 設定材料性質 (Material Properties): $E = 1.2\text{E}9$ (Pa)。

(IV) 建立結構幾何模型 (Modeling): 建立長度為 2 微米之長柱。

(V) 網格分割 (Meshing)。

(2) 求穩態解：

(I) 分析類別：選擇 Static Analysis 並至 Analysis Options 開啟 Prestress On。

(II) 設定邊界條件：固定柱的底部自由度，並於頂部施予負載，可參考圖 5-2。

(III) 求得穩態解。

(3) 求挫曲之特徵值解：

(I) 分析類別：選擇 Eigen Buckling，開啟 Analysis Options 勾選 Block Lanczos，並於 Number of Modes to Extract 部位輸入 1，開啟 ExpansionPass 中的 Expand Modes 並於 Number of Modes to

Expand 部位輸入 1。

(II) 求得特徵值解。

(4) 觀看結果：

當特徵值解趨近 1 時，於柱頂部施予之負載便為臨界負載。可觀看其變形圖，如圖 5-3，於此簡例獲得臨界負載 = $8.7242\text{E-}2(\text{pN})$ ，與(5-2)式求得之解符合，故後續挫曲分析皆依循此流程。

5-2 Arp 複合體之影響

Arp 複合體 (Actin Related-Protein) 是肌動蛋白纖維之間結合的主要元素，其分佈之狀況對於肌動蛋白纖維束之影響是我們所感到興趣的，此章節將針對 Arp 複合體於肌動蛋白纖維束中，不同的分佈情形及不同的分佈數目，對肌動蛋白纖維束之臨界負載所產生的影響作討論。

(1) 不同的分佈情形：

建立一組由七根肌動蛋白纖維組成，長度為 2 微米的肌動蛋白纖維束模型，肌動蛋白纖維束排列截面如圖 5-4，彼此相距一個直徑距離，預留 Arp 複合體連接空間。模型中採用 Beam4 (3-D Elastic) 元素來模擬似圓柱的肌動蛋白纖維於負載下之行為變化，其相關材料參數可見表 5-1，經網格分割令每根肌動蛋白纖維包含十一個節點 (Node) 及十個元素 (Element)，緊接利用散佈的 Arp 複合體將各元素組合成一完整結構，並

紀錄 Arp 複合體之分佈位置，其中所採用 Arp 複合體之材料參數同於肌動蛋白纖維，但其截面直徑為肌動蛋白纖維的一半。

建立五個不同 Arp 複合體隨機分佈的肌動蛋白纖維束模型，相鄰的肌動蛋白纖維皆有數根 Arp 複合體連接，且其總數為定值二十四個，可見圖 5-5~5-9 五種分佈類型，接續依照 ANSYS 挫曲分析流程，其邊界條件設定七根肌動蛋白底部端自由度皆為固定，頂部端各受相同壓縮負載 F ，可參考圖 5-10，故肌動蛋白纖維束之臨界負載實為七倍的 F 。進行求解後可獲得各 Arp 複合體分佈類別模型的臨界負載解，見表 5-3，並可觀看其變形圖，如圖 5-11。

(2) 不同的分佈數目：



同樣七根長度為 2 微米的肌動蛋白纖維所組成的肌動蛋白纖維束模型，結構幾何排列亦同圖 5-4，欲增加 Arp 複合體分布密度，以觀察不同 Arp 複合體數目下肌動蛋白纖維束臨界負載之影響變化，故亦需加密單根肌動蛋白纖維模型柱之節點數，以便連接 Arp 複合體元素，每根纖維模型包含二十一個節點和二十個元素，模型中各項材料參數設定皆同上節所述，參考表 5-1。

如圖 5-13 所示，依序增加 Arp 複合體總數，從二十四個增至四十八個，九種不同分佈數目，其邊界條件設定亦同於圖 5-10 所示，依照 ANSYS 挫曲分析流程獲得各模型的肌動蛋白纖維束臨界負載，將結果整理可得表 5-4。

針對 Arp 複合體兩種不同觀察方向，不同的分佈情形及不同的分佈數目，可明顯發現前者在五個力學模型所得之臨界負載結果差異不大，約分佈於 $6E-12$ 牛頓左右，故當 Arp 複合體總數相同時，而隨機散佈其連接位置對肌動蛋白纖維束結構之臨界負載的影響並不大。觀察後者情形，當 Arp 複合體個數逐漸增加，可發現肌動蛋白纖維束之臨界負載呈非線性增加，可見圖 5-14，起初臨界負載會明顯變大，但隨 Arp 複合體數目增加，其總數達四十八個時，其臨界負載之變化量將趨近平緩，近似 $12E-12$ 牛頓，故可獲知 Arp 複合體之個數對肌動蛋白纖維束之臨界負載具有相當影響，但到達一定數量後其影響將逐漸變小，甚至將不再影響。



5-3 肌動蛋白纖維之影響

上一章節已針對 Arp 複合體之變化與肌動蛋白纖維束的臨界負載作討論，本章節將探討肌動蛋白纖維對於肌動蛋白纖維束臨界負載之影響。肌動蛋白纖維束主要由數根肌動蛋白纖維經由 Arp 複合體組合而成的結構，想當然爾肌動蛋白纖維與肌動蛋白纖維束具有直接且關鍵的影響，此章節從不同的肌動蛋白纖維長度和不同的肌動蛋白纖維數目，這兩方面做相關的探討。

(1) 不同的肌動蛋白纖維長度：

從推導出的 (5-2) 式可發現，單一圓柱之臨界負載與其長度的平方

成反比，故可簡單推斷出當結構的幾何長度愈長，其臨界負載將有變小的趨勢，本章節以三種不同的肌動蛋白纖維束模型，改變其結構幾何長度，並以之作探討。

建立分別由四根、七根及十二根肌動蛋白纖維組成的肌動蛋白纖維束模型，以四根肌動蛋白纖維組成的模型為例，相同的結構排列方式及間距，如圖 5-12，並固定 Arp 複合體之相對分佈位置和數目，但改變肌動蛋白纖維長度，分別有 1 微米、1.5 微米、2 微米、2.5 微米和 3 微米五種長度肌動蛋白纖維束模型，依照 ANSYS 挫曲分析流程獲得個別之臨界負載值，見表 5-5 及圖 5-15，觀察其趨勢可發現當結構幾何長度變長時，結構所能承受之臨界負載呈非線性下降，依相同步驟完成七根及十二根肌動蛋白纖維束模型，觀看結果得表 5-6、5-7 和圖 5-16、5-17，亦可發現相同趨勢。

肌動蛋白纖維長度對於結構之臨界負載佔有非常關鍵的影響，從分析結果可得知較短的肌動蛋白纖維束具有較大的臨界負載，進行突出行為時，可輕易抵抗細胞膜給予的抵抗力，但若於聚合時期形成較長的肌動蛋白纖維束，其所能承受之臨界負載將急遽下降，故為了抵抗細胞膜的抵抗力，肌動蛋白纖維束的長度將需受到拘束，而偽足長度也因此有一定限制。

(2) 不同的肌動蛋白纖維數目：

針對上述章節介紹之模型，於此章節以不同的觀點進行討論。利用結構幾何長度為 1 微米的模型為例，比較由不同纖維數目結合成的肌動蛋白

纖維束之臨界負載關係，得表 5-8，明顯得知由較多纖維數目結合成的肌動蛋白纖維束之臨界負載亦較大，整理其它不同長度資料，得表 5-9、5-10、5-11 和 5-12，亦可獲得相同結論。



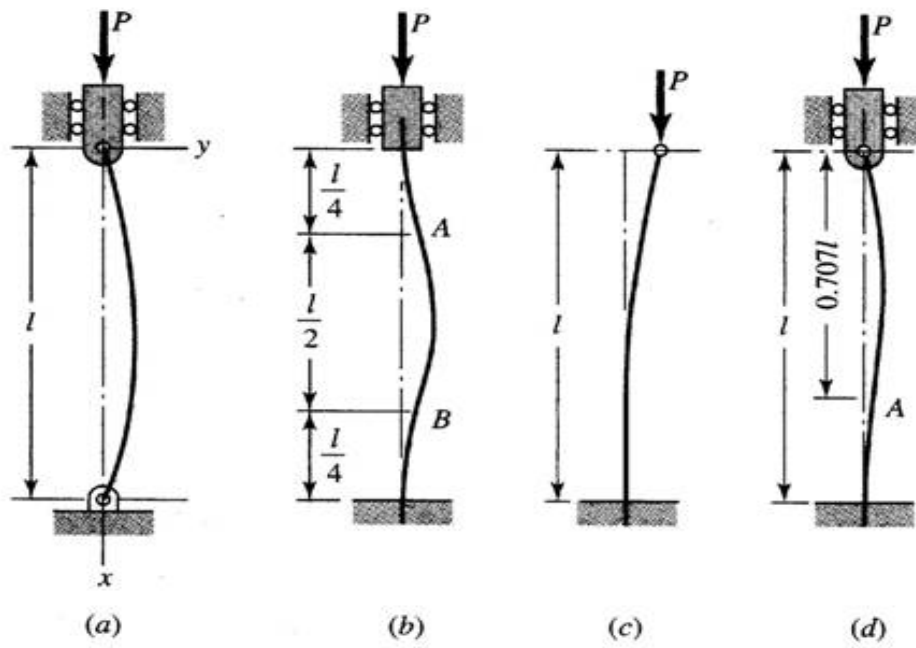


圖 5-1 四種不同受力狀況的挫曲類別

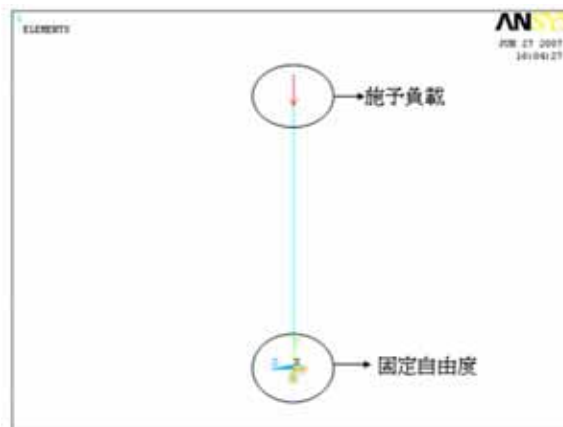


圖 5-2 施予邊界條件

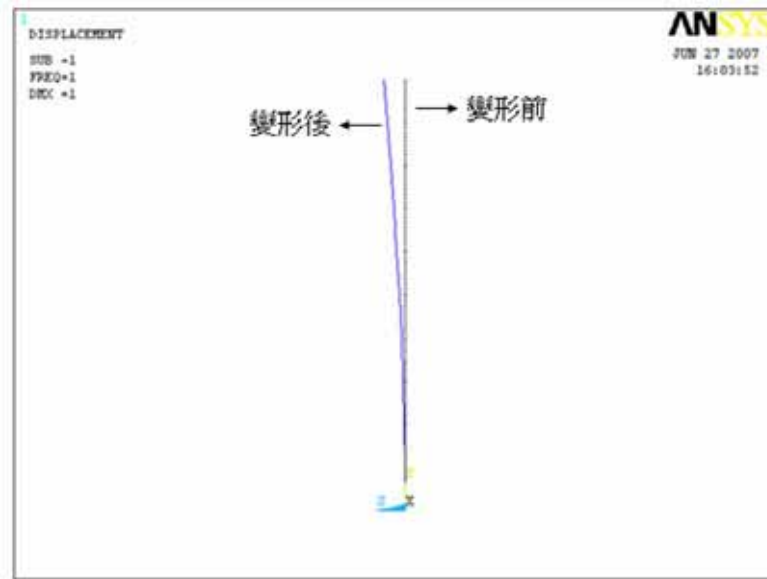


圖 5-3 單根肌動蛋白微絲挫曲圖

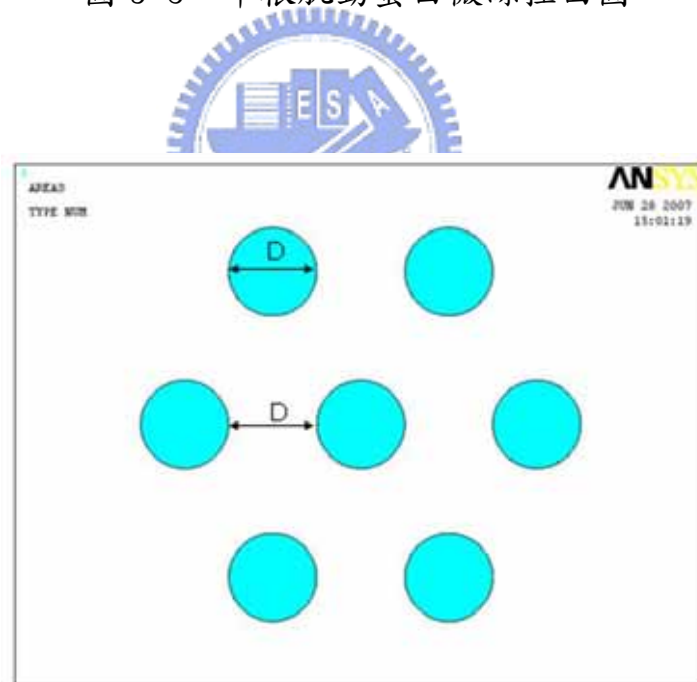


圖 5-4 肌動蛋白微絲模型排列截面圖（七根）

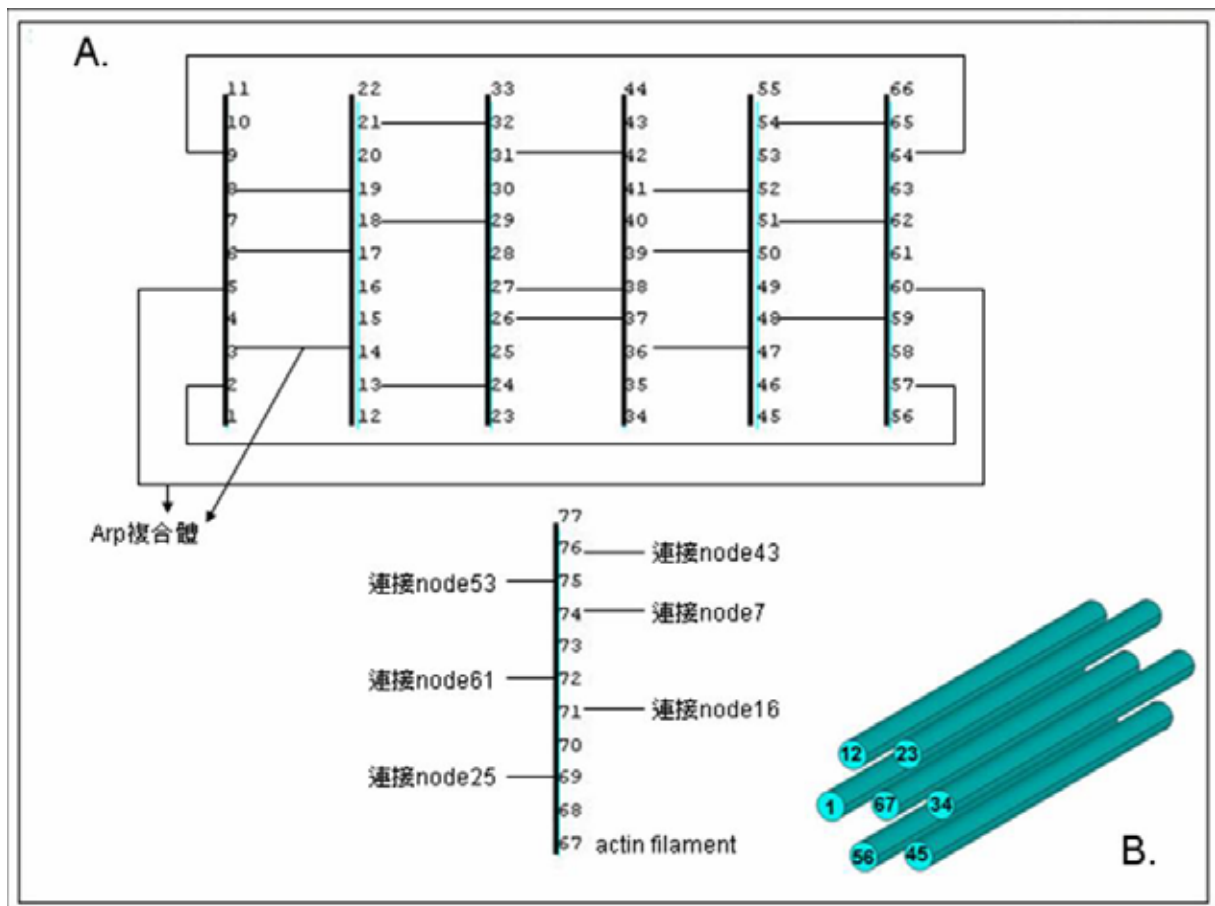


圖 5-5 (A) Arp 複合體分佈展開圖 Type1，粗線代表肌動蛋白微絲，細線為 Arp 複合體。(B) 對應圖 (A) 之結構圖

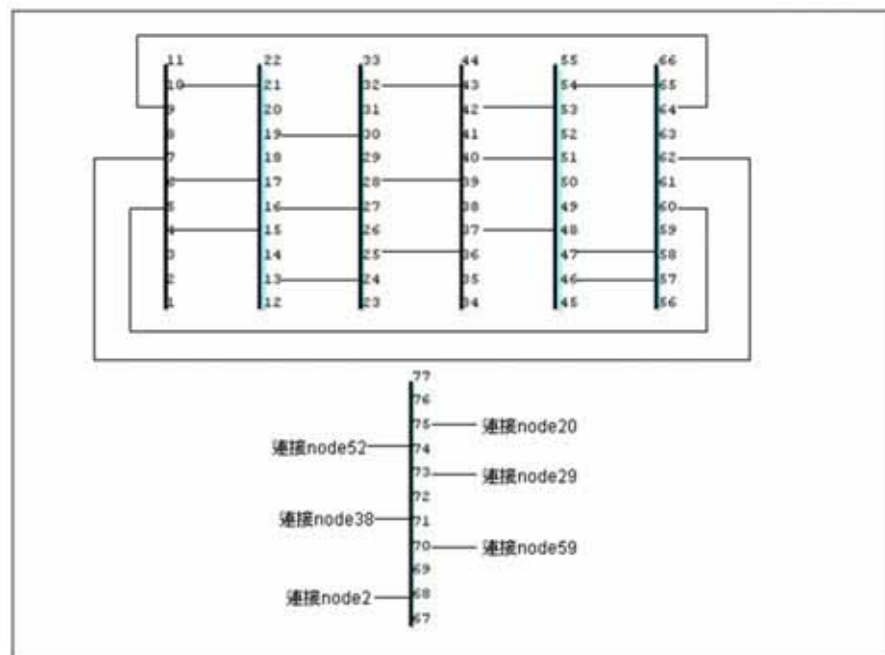


圖 5-6 Arp 複合體分佈展開圖 Type2

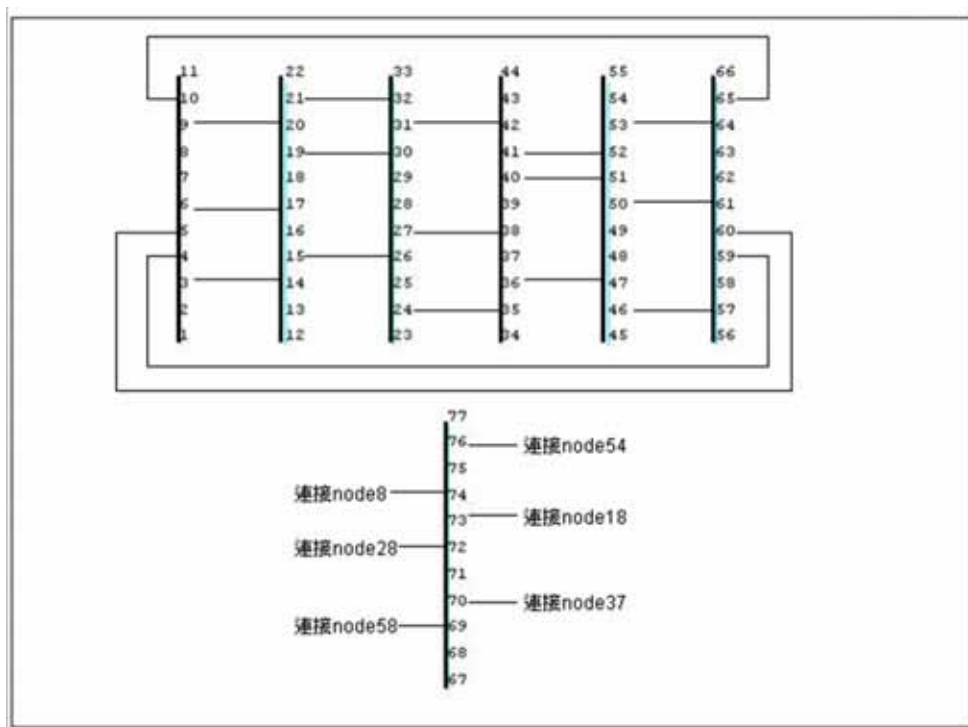


圖 5-7 Arp 複合體分佈展開圖 Type3

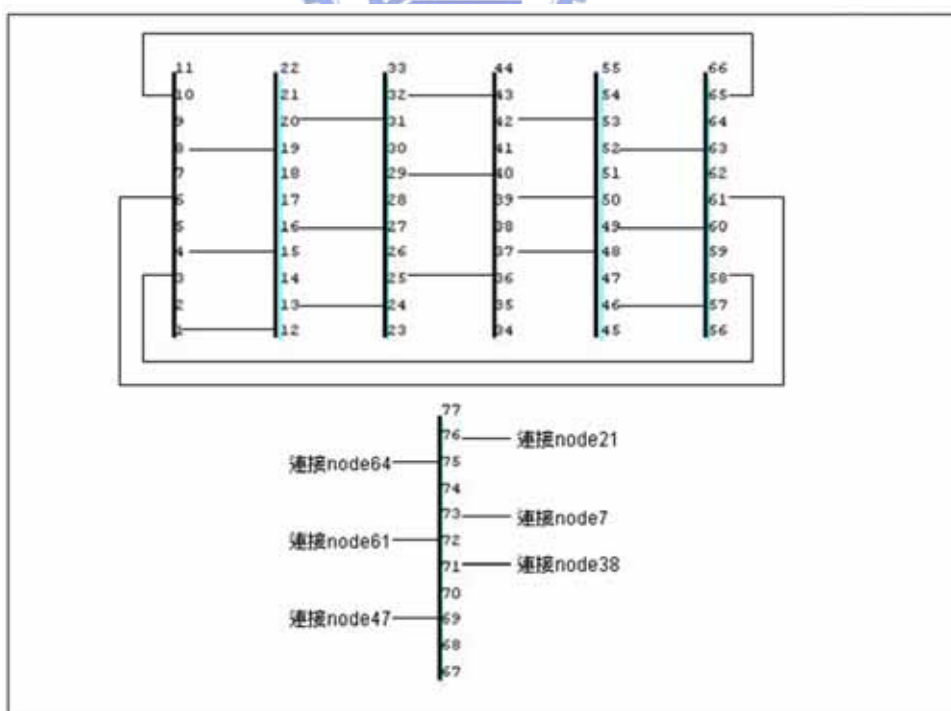


圖 5-8 Arp 複合體分佈展開圖 Type4

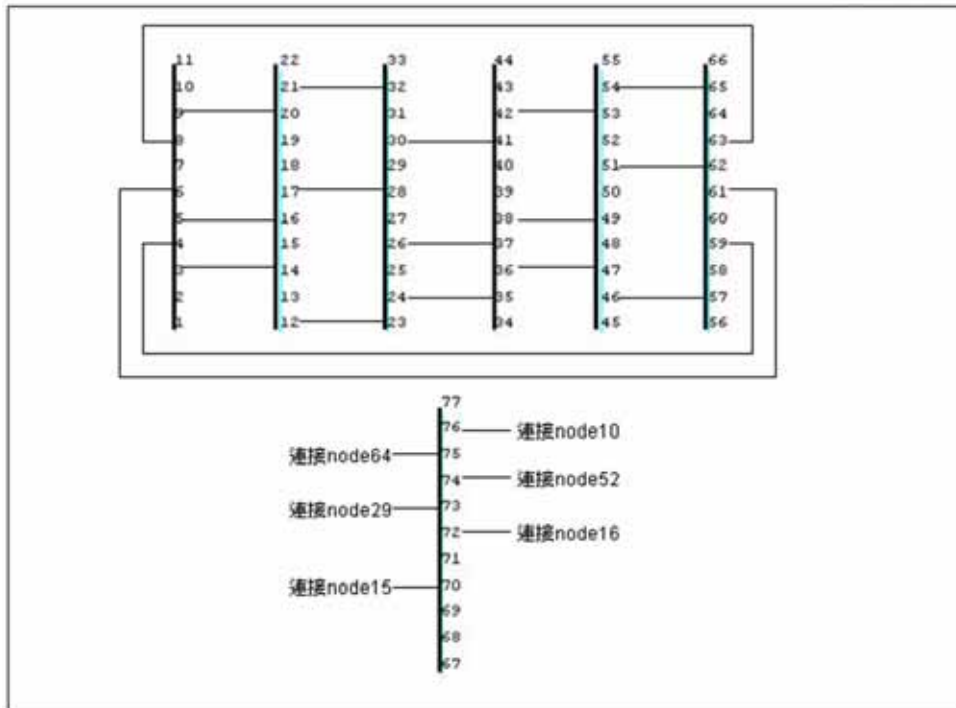


圖 5-9 Arp 複合體分佈展開圖 Type5

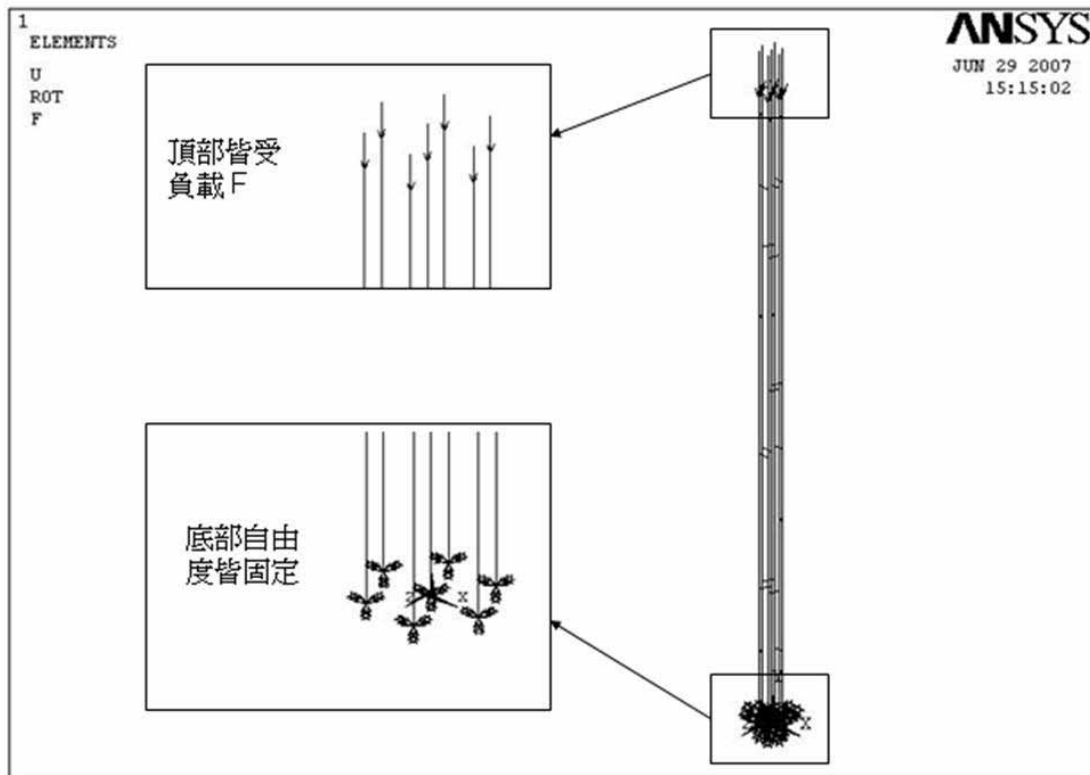


圖 5-10 邊界條件設定

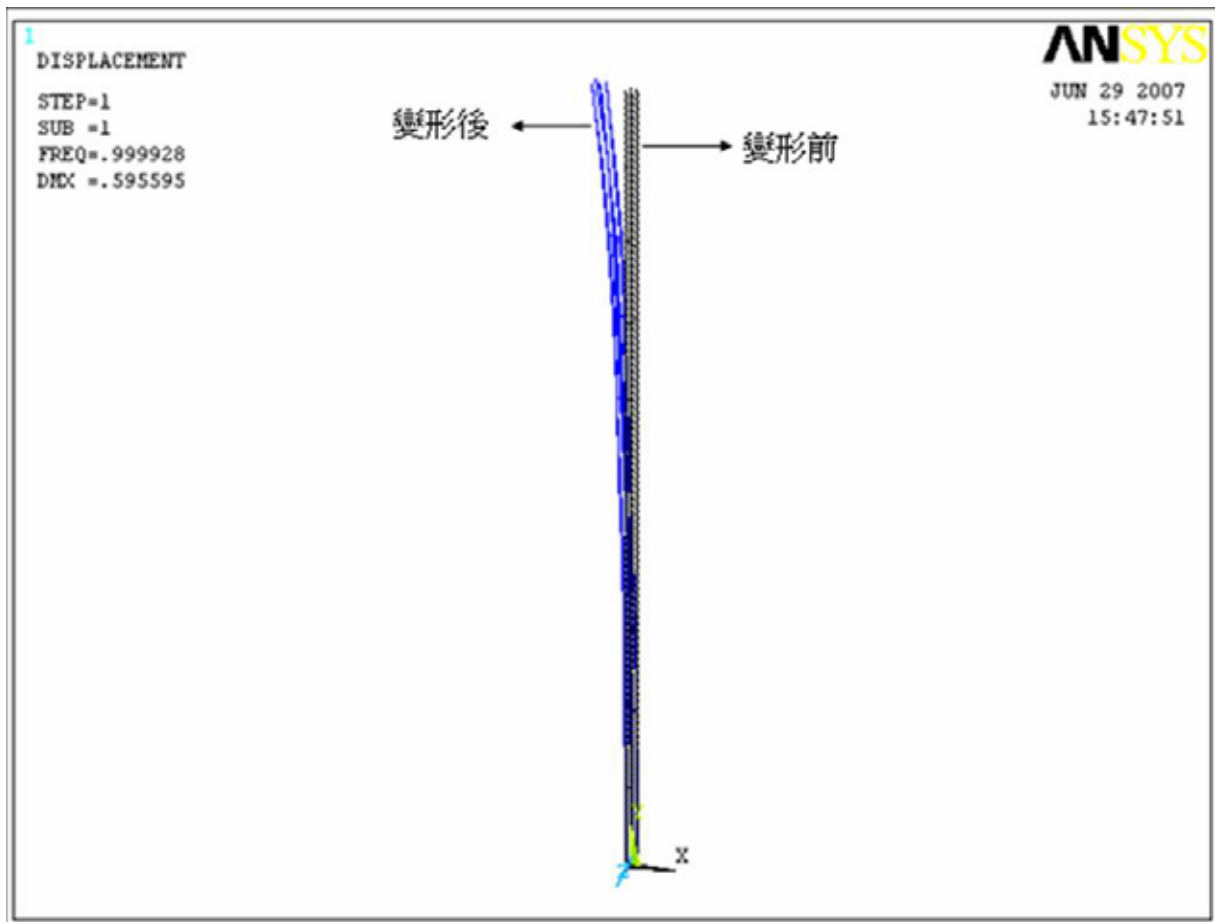


圖 5-11 肌動蛋白微絲束模型挫曲圖

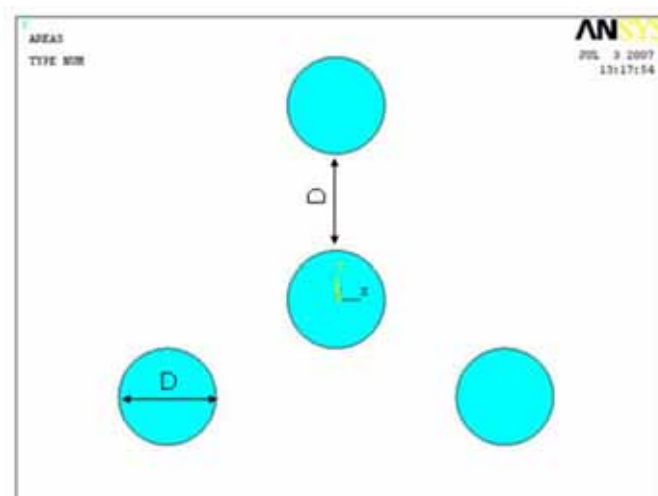
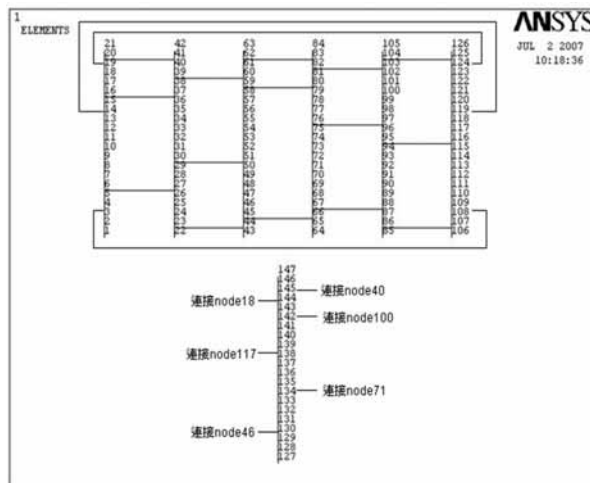
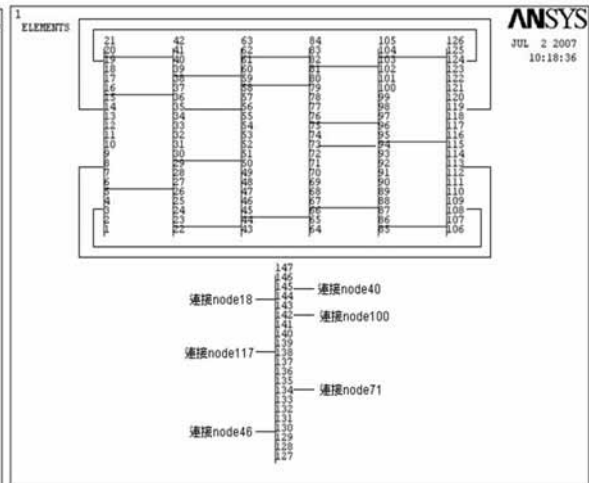


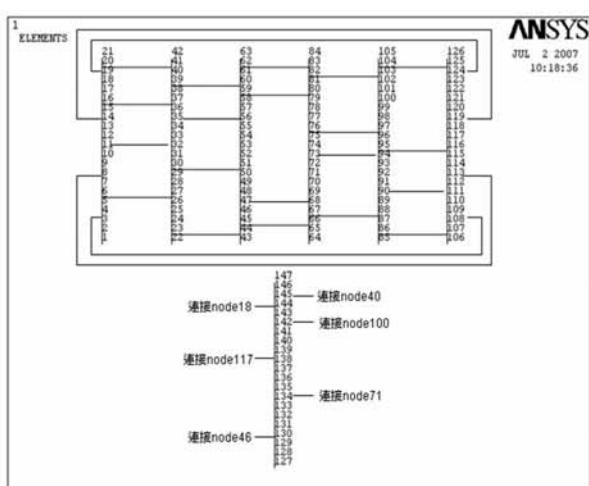
圖 5-12 肌動蛋白微絲模型排列截面圖（四根）



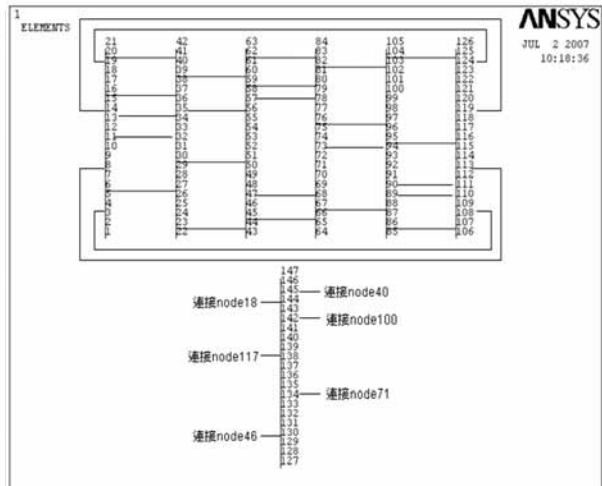
(a) 24 個 Arp 複合體



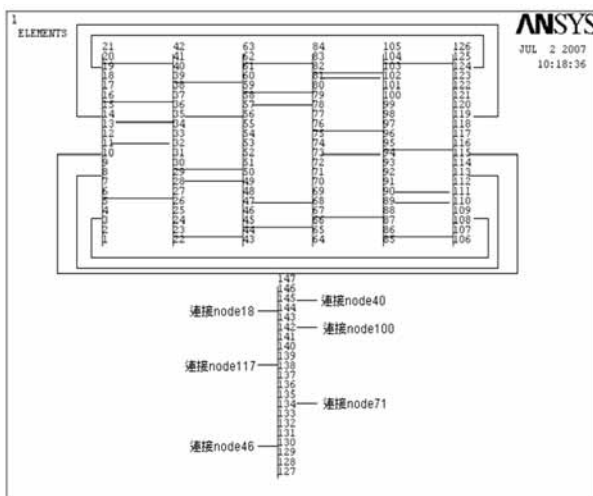
(b) 27 個 Arp 複合體



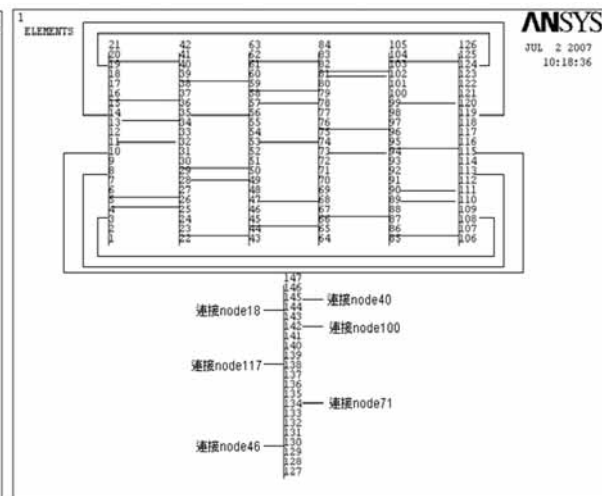
(c) 30 個 Arp 複合體



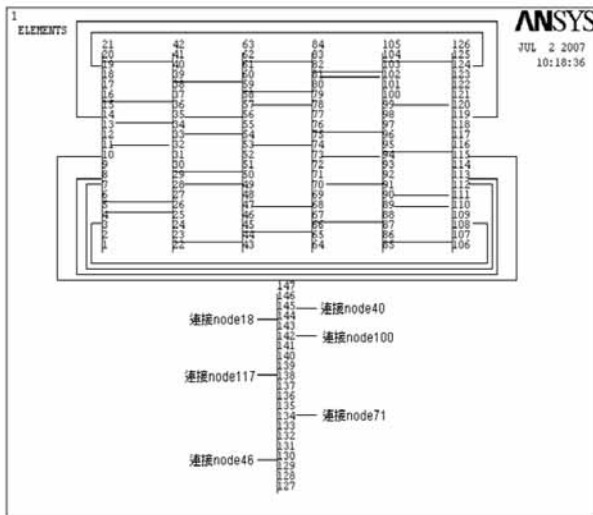
(d) 33 個 Arp 複合體



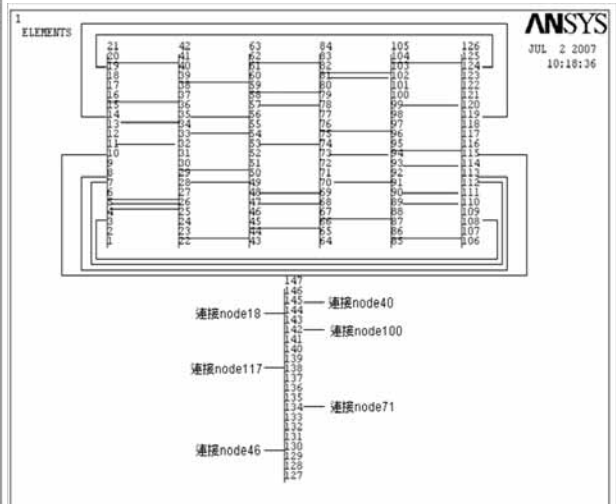
(e) 36 個 Arp 複合體



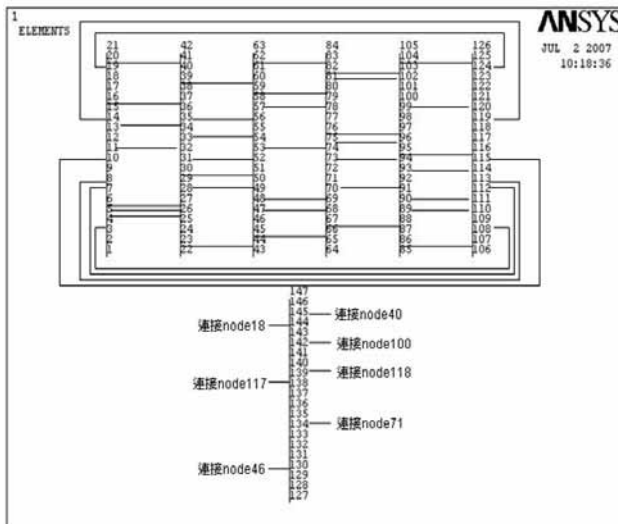
(f) 39 個 Arp 複合體



(g) 42 個 Arp 複合體



(h) 45 個 Arp 複合體



(i) 42 個 Arp 複合體

圖 5-13 不同 Arp 複合體數目分布圖 (a、b、c、d、e、f、g、h、i)

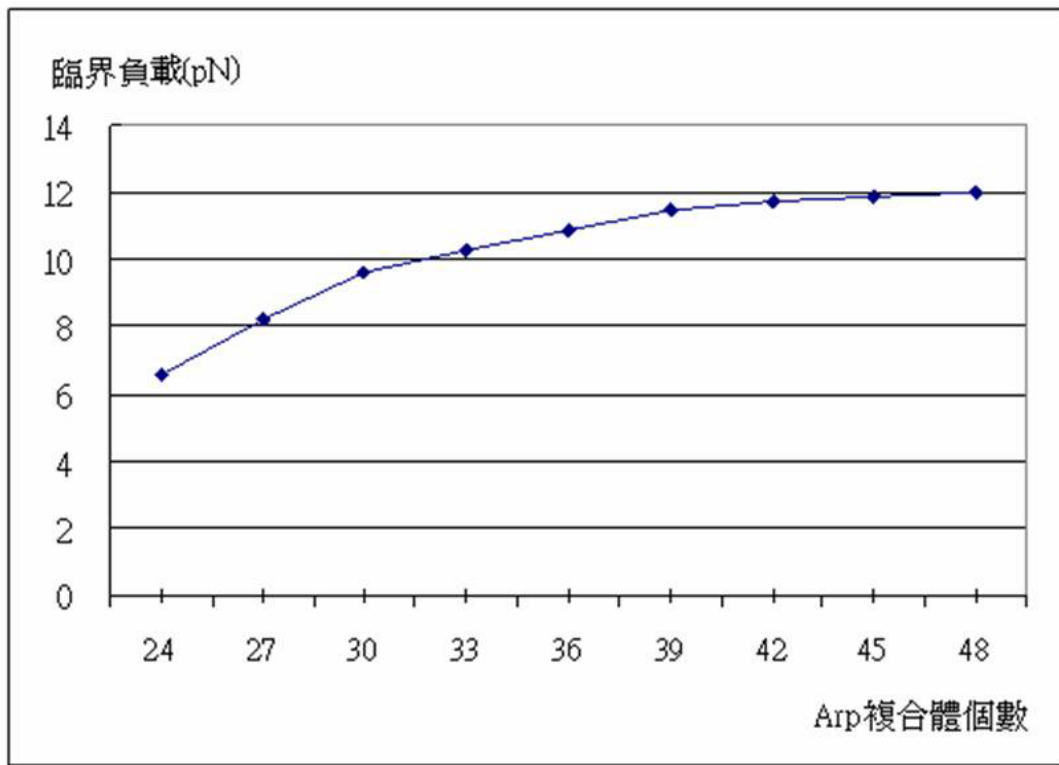


圖 5-14 Arp 複合體分佈個數與肌動蛋白微絲束之臨界負載關係圖

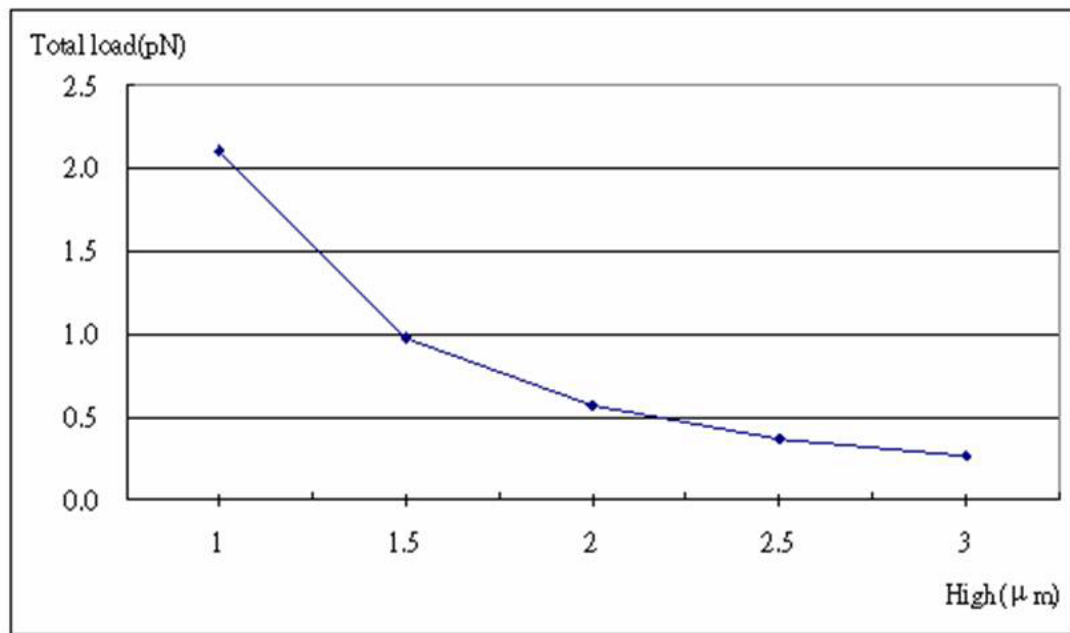


圖 5-15 結構幾何長度與肌動蛋白微絲束臨界負載之關係圖（四根）

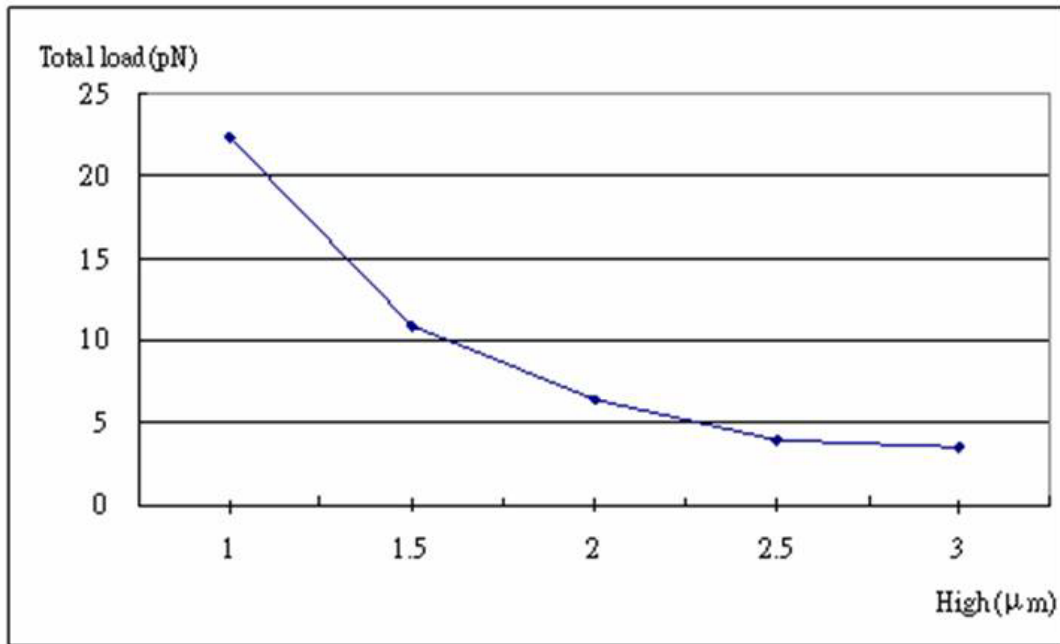


圖 5-16 結構幾何長度與肌動蛋白微絲束臨界負載之關係圖（七根）

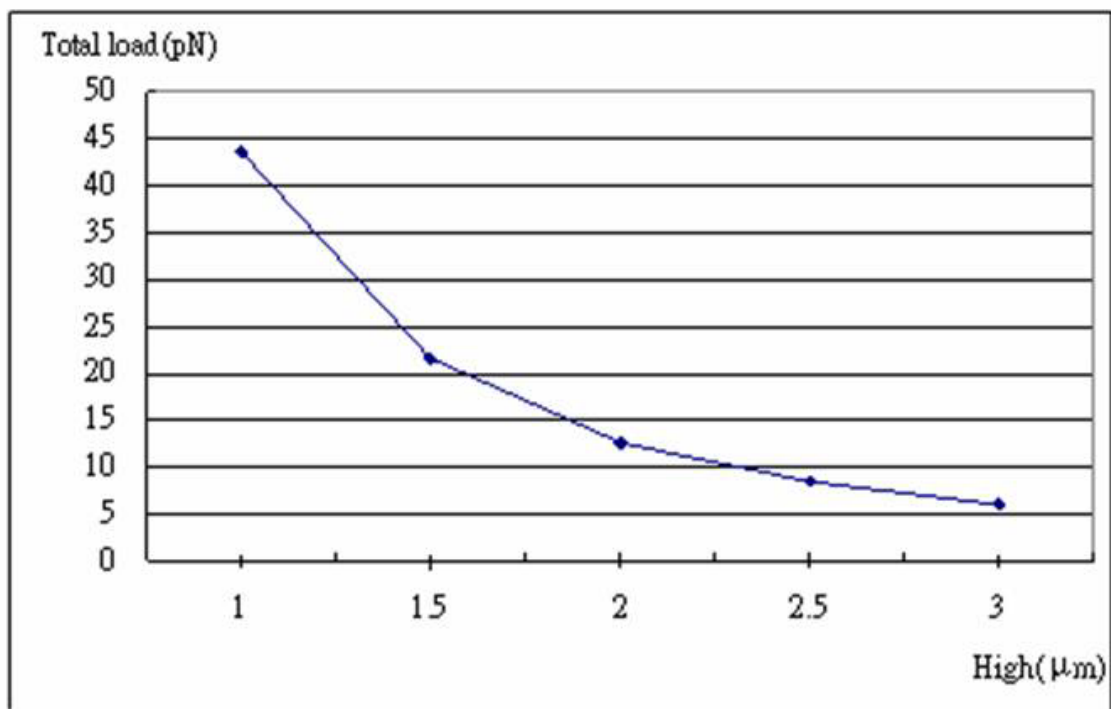


圖 5-17 結構幾何長度與肌動蛋白微絲束臨界負載之關係圖（十二根）

表 5-1 肌動蛋白纖維相關參數

參數意義	值	參考文獻
直徑	7 nm	[1]
彈性係數	1.2E9 Pa	[3]
蒲菰比	0.3	[3]

表 5-2 Euler 柱的端點條件常數

端點形式	理論值	保守值	建議值
固定-自由	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$
圓形-圓形	1	1	1
固定-圓形	2	1	1.2
固定-固定	4	1	1.2

表 5-3 Arp 複合體隨機分佈與肌動蛋白纖維束臨界負載之影響

類別	肌動蛋白纖維束長度	單根肌動蛋白纖維所受之負載	肌動蛋白纖維束之臨界負載	Arp 複合體之數目
Type1	2 μ m	0.91907 pN	6.43349 pN	24
Type2	2 μ m	0.88293 pN	6.18051 pN	24
Type3	2 μ m	0.93365 pN	6.53555 pN	24
Type4	2 μ m	0.89715 pN	6.28005 pN	24
Type5	2 μ m	0.94857 pN	6.63999 pN	24

表 5-4 Arp 複合體不同分佈數目與肌動蛋白纖維束臨界負載之影響

Arp 複合體個數	肌動蛋白纖維根數	肌動蛋白纖維束長度	單根肌動蛋白纖維所受之負載	肌動蛋白纖維束之臨界負載
24 個	7 根	2 μ m	0.9425 pN	6.5975 pN
27 個	7 根	2 μ m	1.1790 pN	8.2530 pN
30 個	7 根	2 μ m	1.3750 pN	9.6250 pN
33 個	7 根	2 μ m	1.4645 pN	10.2515 pN
36 個	7 根	2 μ m	1.5350 pN	10.7450 pN
39 個	7 根	2 μ m	1.6410 pN	11.4870 pN
42 個	7 根	2 μ m	1.6820 pN	11.7740 pN
45 個	7 根	2 μ m	1.7000 pN	11.9000 pN
48 個	7 根	2 μ m	1.7110 pN	11.9770 pN

表 5-5 結構幾何長度與肌動蛋白纖維束臨界負載之影響（四根）

肌動蛋白纖維束長度	單根肌動蛋白纖維所受之負載	肌動蛋白纖維束之臨界負載
3 μm	0.25963 pN	1.03852 pN
2.5 μm	0.36953 pN	1.47812 pN
2 μm	0.56795 pN	2.27180 pN
1.5 μm	0.98044 pN	3.92176 pN
1 μm	2.10160 pN	8.40640 pN

表 5-6 結構幾何長度與肌動蛋白纖維束臨界負載之影響（七根）

肌動蛋白纖維束長度	單根肌動蛋白纖維所受之負載	肌動蛋白纖維束之臨界負載
3 μm	0.49667 pN	3.47669 pN
2.5 μm	0.57128 pN	3.99896 pN
2 μm	0.91907 pN	6.43349 pN
1.5 μm	1.55550 pN	10.88850 pN
1 μm	3.19540 pN	22.36780 pN

表 5-7 結構幾何長度與肌動蛋白纖維束臨界負載之影響（十二根）

肌動蛋白纖維束長度	單根肌動蛋白纖維所受之負載	肌動蛋白纖維束之臨界負載
3 μm	0.49550 pN	5.94600 pN
2.5 μm	0.69677 pN	8.36124 pN
2 μm	1.05050 pN	12.60600 pN
1.5 μm	1.79640 pN	21.55680 pN
1 μm	3.63090 pN	43.57080 pN

表 5-8 肌動蛋白纖維數目與肌動蛋白纖維束臨界負載之影響（1 μm ）

肌動蛋白纖維數目	長度(μm)	單根肌動蛋白纖維所受之負載	肌動蛋白纖維束之臨界負載
4	1	2.10160 pN	8.40640 pN
7	1	3.19540 pN	22.36780 pN
12	1	3.63090 pN	43.57080 pN

表 5-9 肌動蛋白纖維數目與肌動蛋白纖維束臨界負載之影響（1.5 μm ）

肌動蛋白纖維數目	長度(μm)	單根肌動蛋白纖維所受之負載	肌動蛋白纖維束之臨界負載
4	1.5	0.98044 pN	3.92176 pN
7	1.5	1.55550 pN	10.88850 pN
12	1.5	1.79640 pN	21.55680 pN

表 5-10 肌動蛋白纖維數目與肌動蛋白纖維束臨界負載之影響 ($2\mu\text{m}$)

肌動蛋白纖維數目	長度(μm)	單根肌動蛋白纖維所受之負載	肌動蛋白纖維束之臨界負載
4	2	0.56795 pN	2.27180 pN
7	2	0.91907 pN	6.43349 pN
12	2	1.05050 pN	12.60600 pN

表 5-11 肌動蛋白纖維數目與肌動蛋白纖維束臨界負載之影響 ($2.5\mu\text{m}$)

肌動蛋白纖維數目	長度(μm)	單根肌動蛋白纖維所受之負載	肌動蛋白纖維束之臨界負載
4	2.5	0.36953 pN	1.47812 pN
7	2.5	0.57128 pN	3.99896 pN
12	2.5	0.69677 pN	8.36124 pN

表 5-12 肌動蛋白纖維數目與肌動蛋白纖維束臨界負載之影響 ($3\mu\text{m}$)

肌動蛋白纖維數目	長度(μm)	單根肌動蛋白纖維所受之負載	肌動蛋白纖維束之臨界負載
4	3	0.25963 pN	1.03852 pN
7	3	0.49667 pN	3.47669 pN
12	3	0.49550 pN	5.94600 pN

第六章、 結論

本論文之模型建立主要為針對白血球細胞突出行為之模擬，於第四章以細胞膜之角度，模擬在不同外力施加下對其所產生的不同突出程度影響，發現偽足突出長度會隨施加外力變大而增長，且其關係近似正比的線性關係，由這些資料可獲得當細胞進行遷移時，偽足伸出適當長度所需之對應的外力，而此外力可視為偽足突出時細胞膜之抵抗力，即為偽足內部肌動蛋白纖維束所應給予的支撐力。第五章便以肌動蛋白纖維束之角度，模擬於不同的結構組合及不同的長度下，計算肌動蛋白纖維束所能支撐的臨界負載及其影響趨勢，主要有四種模擬重點：

- (1) 由七根肌動蛋白纖維組成的纖維束，固定長度、結構幾何排列及 Arp 複合體總數，但隨機分佈 Arp 複合體之連接狀況產生五種不同分佈模型，發現 Arp 複合體雖於不同分佈狀況，但其總數相同時，肌動蛋白纖維束之臨界負載變化不大
- (2) 於相同肌動蛋白纖維組成之模型改變 Arp 複合體之總數，發現隨 Arp 複合體總數增加，纖維束之臨界負載呈非線性提昇，但當總數達四十八個時，臨界負載趨近平緩近似 $12E-12$ 牛頓，可見圖 5-14，故得知 Arp 複合體之個數對肌動蛋白纖維束之臨界負載具有相當影響，但達一定數量後其影響將逐漸變小，甚至不再影響。

- (3) 變化肌動蛋白纖維束之結構幾何長度，但固定其結構排列、Arp 複合體總數及 Arp 複合體相對的分佈狀況，發現隨長度增加臨界負載呈非線性下降，起初有明顯的下降變化，但增長至一定長度後其變化量較和緩，可參考圖 5-17。
- (4) 固定肌動蛋白纖維束之長度，但改變肌動蛋白纖維之數目，有四根、七根及十二根三種不同肌動蛋白纖維數目組成的纖維束，比較其臨界負載變化，發現由較多纖維數目結合成的肌動蛋白纖維束之臨界負載較大，整理其它不同長度資料，亦可獲得相同結論可參考表 5-8~5-12。



6-1 結果比較

由相關研究報告[1]指出，細胞膜的撓曲(Bending)及張力(Tension)會導致偽足欲突出時產生抵抗力，抵抗力約於 $10\text{E}-12$ 牛頓至 $20\text{E}-12$ 牛頓 ($10\text{pN}\sim 20\text{pN}$) 之間，而偽足大致為直徑約 50 至 100 奈米的圓柱，其內部提供主要支撐力的肌動蛋白纖維束需由 10 至 30 根肌動蛋白纖維組成來對抗細胞膜之阻力，且當肌動蛋白纖維排列的較緊密時，纖維將會有效的相互影響，則可將其視為一圓柱狀的粗桿，纖維束亦將會較堅韌，可有效的提供支撐力，而因細胞膜抵抗力所可能導致肌動蛋白纖維束的挫曲問題，故偽足長度被限制於 1 至 2 微米，雖由更多的肌動蛋白纖維組成更粗的纖維束具有較大的臨界負載，但會受到肌動蛋白單體不足的限制而無法成

形。比較本論文研究結果，由十二根肌動蛋白纖維組成的纖維束模型，與細胞膜突出長度所需之外力關係做比較，參考圖 6-1，發現兩條資料線交會於 P 處，其圖表示當偽足長度小於 P_x 值時，肌動蛋白纖維束可提供足夠的機械力抵抗細胞膜帶來的抵抗力而不產生挫曲，但當長度大於 P_x 值時，肌動蛋白纖維束將無法提供足夠的機械力而產生挫曲，其 P_x 值近似 2，代表偽足突出的最長長度，符合相關研究所指出的長度範圍 ($1\mu\text{m}\sim 2\mu\text{m}$)，而其所需之支撐力亦於相關研究提出的數據範圍內 ($10\text{pN}\sim 20\text{pN}$)，故本論文研究成功的利用機械工程之理論及觀點模擬了生物細胞之行為表現。

6-2 研究展望

相關研究指出偽足突出之幾何形狀近似圓柱，本論文研究於細胞膜模擬部份所產生之突出近似圓錐體，可參考圖 4-13，此為尚未克服的一點，其主要因為白血球細胞表面並非光滑的球面，而是有許多皺摺，故在此點造成模型模擬的誤差，此為需進一步改善之處，但本論文之些許成果亦表示了工程科學理論於生物醫學方面可佔有相當的發揮空間，亦期待此兩大領域之結合有更持續的成長。

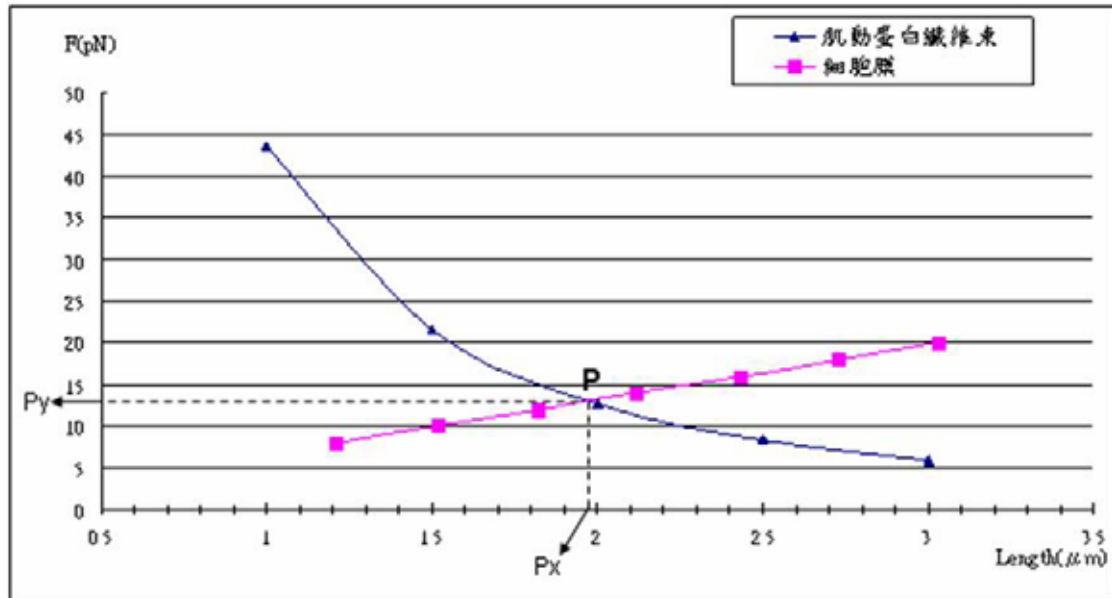


圖 6-1 肌動蛋白纖維束之長度及臨界負載關係與細胞膜之突出長度及所需外力關係比較圖(十二根肌動蛋白纖維)



參考文獻

- [1] A. Mogilner, B. Rubinstein, “The physics of filopodial protrusion” , Biophysical Journal, Volume 89, pp.782-795 , August 2005.
- [2] Alexander Mogilner, George Oster, “Cell motility driven by actin polymerization” , Biophysical Journal, 1996.
- [3] J.G. McGarry, P.J. Prendergast, “A three-dimensional finite element model of an adherent eukaryotic cell” , European Cells and Materials, Vol.7, pp.27-34, 2004.
- [4] J.C.Shillcock, R.Lipowsky, “Shape fluctuations and elastic properties of two-component bilayer membranes” , Europhy. Lett., 69(4), pp.650-656, 2005.
- [5] Joseph E. Shigley, Charles R. Mischke, Mechanical Engineering Design, six edition, McGraw-Hill, New York, 2001.
- [6] Thomas D. Pollard, William C. Earnshaw, Cell biology, Philadelphia, 2002.
- [7] 陳嘉芬, 細胞生物學, 第一版, 藝軒, 台北市, 2002。
- [8] 龔皇光, 黃柏文, 陳鴻雄, ANSYS與電腦輔助工程分析, 初版, 全華, 台

北市，2002。

[9] 林欣曄，「狄勞尼三角化之有限單元網格自動建立」，國立交通大學，碩士論文，民國八十七年。

