

细胞膜张力的时间序列成像定量分析及单细胞运动的最小格点模型

Hiroki Nishitani¹, Takashi Miura²

2025 年 4 月 22 日

1 摘要

细胞膜张力直接影响各种细胞功能。在这项研究中，我们开发了一种方法从时间序列数据来估计表面张力。我们从二值化细胞形状图像的时间序列中获得了曲率-速度关系，并通过线性回归计算了有效表面张力项。

在过程中，我们观察到曲率与速度之间的关系呈现出 S 形模式。为了解动态过程，我们构建了一个描述单细胞运动的最小晶格模型。该模型由表面张力和突起形成组成，特征参数来自实验观测。我们发现，在曲率与速度的关系中出现了类似的模式。

2 介绍

2.1 培养细胞的形状

细胞形状的动态变化与细胞运动密切相关，并且对于发育、免疫反应和癌症转移等过程至关重要 [1]。细胞具有多种伸出结构，包括扁平的伪足板、指状的微绒毛和圆形的泡状突起。伪足板是薄而宽的结构，与基质有较强的黏附力，并且作为参与二维基质依赖性运动的主要伸出结构被广泛研究 [2]。

微绒毛是长条纤维状结构，在细胞迁移、微管引导和信号传导期间发挥作用 [3]。伪足板和微绒毛是由肌动蛋白骨架的聚合形成的，这推动了膜向外扩张。与之相反，泡状突起则出现在细胞骨架与膜之间的连接中断的地方，使得静水压力可以将膜推出去。与伪足板不同，泡状突起对基质的黏附力较弱，并且最近因其三维环境中使灵活快速运动成为可能的作用而受到关注。伸出结构不仅有助于细胞运动，还被认为作为传感器发挥作用，用于探索基质。因此，细胞形状在细胞功能中的作用是巨大的。

2.2 细胞形状的理论模型

有几个理论模型可以再现单细胞的形状。

2.2.1 相场模型

相场模型是一个连续场模型，它描述了一个变量 $\phi(\mathbf{r}, t)$ 表示的相态 [4]。使用这种方法，我们可以表达表面张力下的界面运动。该模型已被用于表示单细胞和多细胞的动力学 [5, 6]。为了描述细胞，他们通过定义适当的能量将主动细胞移动（细胞迁移）、趋化性、细胞粘附和体积守恒引入到模型中。

2.2.2 细胞波茨模型

一个著名的用于再现细胞运动的离散模型是单元 Potts 模型（CPM）[7]。该模型将细胞形状表示为晶格上的模式，并定义了一个能量泛函

$$E = E_{\text{adhesion}} + E_{\text{volume}} + E_{\text{chemotaxis}}$$

。 E_{adhesion} ， E_{volume} 和 $E_{\text{chemotaxis}}$ 分别代表细胞表面张力、体积守恒和极化细胞运动。然后，根据该泛函，使用马尔可夫链蒙特卡罗方法使细胞形状随时间演变。CPM 简单、计算效率高且高度可扩展，因此被广泛应用。然而，

它面临着诸如将模型参数映射到细胞的物理常数以及解释蒙特卡罗方法代表的时间动态等挑战。

2.3 细胞皮层的表面张力

细胞膜张力，在这两种模型中都涉及，是一个关键概念，已被证明可以直接影响诸如膜运输、细胞形状和运动等功能 [8]。膜张力可以通过测量维持从细胞表面拉出的膜索所需的力来进行测定。使用原子力显微镜和光学镊子已经实现了对膜张力的直接测量。[9, 10]

与细胞相关的张力有多种类型，包括膜张力、皮层张力和基质上的张力 [8]。膜张力主要由两个组成部分构成：脂双层内的静水张力以及膜与细胞骨架之间的粘附，这两者相互影响。皮层张力来源于与细胞膜相连的肌动蛋白细胞骨架的舒张或收缩，并对膜张力有显著的影响。相比之下，基质上的张力是由肌动蛋白细胞骨架对基质的强粘附产生的，但它对膜张力的影响很小。这些张力的大小决定了各种细胞形状，如在边界上交替出现突出和回缩区域的细胞或在前缘形成伪足并在后缘收缩的极化细胞。

2.4 研究总结

我们通过时间推移图像分析和数学建模检查了单个 MDCK 细胞的细胞膜变形。通过图像处理，我们分析了界面突起和回缩的时空特征。利用这些数据，我们研究了表面张力，考察了界面曲率与法线方向速度之间的关系。最后，我们开发了一个离散模型，该模型直接整合了与界面变形相关的物理参数，使我们能够准确再现细胞的形状。

3 材料和方法

3.1 细胞培养

Madin-Darby 犬肾 (MDCK), 其持续表达 EGFP, 由东岛英典教授 (神户大学) 慷慨赠送。细胞在含有 10%胎牛血清 (FBS)+1%抗生素 (Gibco) 的 Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) 中培养。细胞在塑料皿上培养, 并每周传代一次。

3.2 定时观察

次完全汇合的 MDCK 细胞使用 0.05% 胰酶-乙二胺四乙酸从培养皿中分离。然后将细胞接种到一个 35 毫米玻璃底皿 (Matsunami 玻璃) 上。细胞被允许在二氧化碳培养箱中附着于玻璃表面两小时。之后, 将培养皿放置在一个舞台顶部的二氧化碳培养箱 (Tokai Hit) 中, 并使用 Nikon A1R 共聚焦显微镜 (Nikon) 观察细胞动力学。每分钟拍摄一次细胞图像, 持续 3 小时。

在某些情况下, 我们向培养基中添加了 $2\mu M$ 细胞松弛素 D 和/或 $2.5\mu M$ 秋水仙素, 以观察细胞骨架破坏的影响。

3.3 图像处理

3.3.1 二值化

捕获的 nd2 文件使用 nd2reader 转换为 NumPy 数组, 并使用 Python 进行处理。绿色通道 (细胞质) 被分离出来, 使用 OpenCV[11] 进行平滑处理, 并通过二值化平滑后的图像获得掩码图像。使用了一个手动定义的阈值。

3.3.2 通过核测量曲率

对掩模图像执行了卷积操作，使用了 SciPy[12] 中的盘形核和二维卷积函数（图 1a）。随后，开发了一个函数，通过计算核与半径为 $1/\kappa$ 的圆的交集面积，将卷积结果转换为曲率 κ （图 1b）。显著小于核的圆从分析中排除。

腐蚀和膨胀被应用于掩模图像。内部边界是通过从掩模图像中减去腐蚀后的图像获得的，外部边界则是通过从膨胀后的图像中减去掩模图像获得的。界面像素的曲率是通过将卷积后的掩模图像与内部边界图像相乘计算得出的，最终曲率 κ 由卷积结果确定。

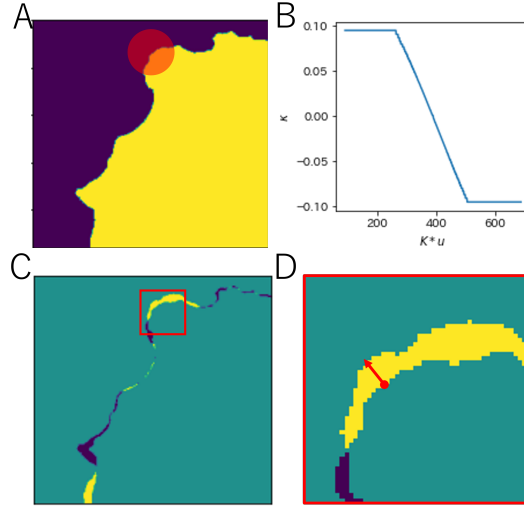


图 1: 曲率测量的概念图。(A) 使用圆形内核进行曲率测量。测量了内核 K (红色) 与细胞 $u(x, y, t)$ (黄色) 之间的交集面积。(B) 卷积区域 $K * u$ 与曲率 κ 的关系。内核与细胞之间重叠的区域 $K * u$ 和曲率 κ 存在相关性。(C) 两帧之间的二值细胞图像差异 $u(x, y, t + 1) - u(x, y, t)$ 。(D) (C) 的放大视图。红色箭头表示 $V_{n_{i,t}}$

3.3.3 界面速度的量化

界面速度 V (图 1c, d) 计算如下: 首先, 我们获得某个时间点 t 内边界的坐标列表作为 $r_{i,t}$ 。接下来, 我们使用 ndimage 中的 gaussian_filter 函

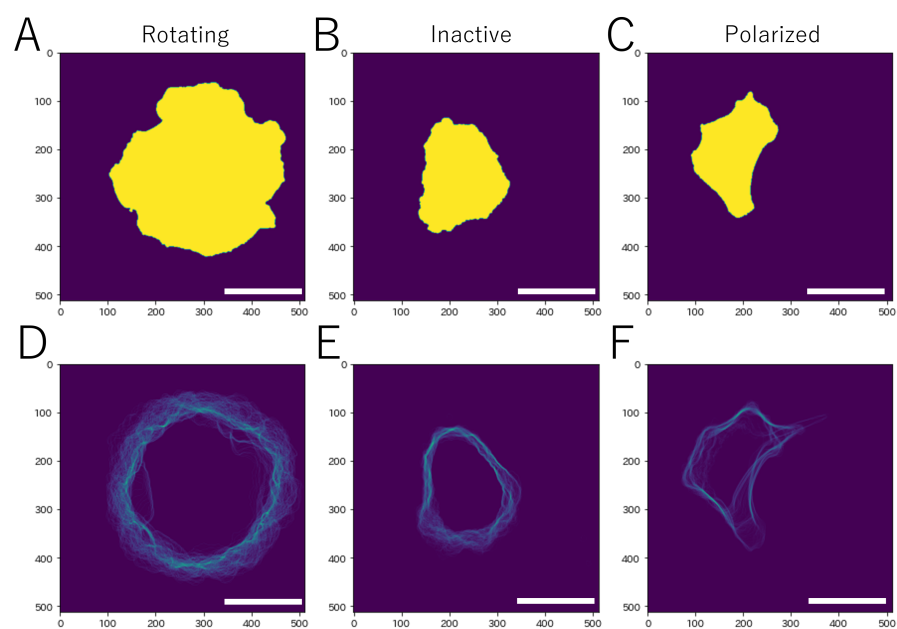


图 2: 三类细胞运动。(A) 细胞边界具有交替的突出和缩回区域的细胞。(B) 边界相对较不活跃的细胞。(C) 在前缘形成伪足并在后缘收缩的细胞。(D-F) (A-C) 中细胞边界的时序叠加。比例尺 = 500 μm 。

数获得了平滑后的图像 $s(x, y)$ 。向外单位法向量在第 i 个内边界点 $\mathbf{n}_{i,t}$ 处由 $\nabla s(x, y)/|\nabla s(x, y)|$ 获得。接下来, 我们获得了时间 $t+dt$ 处的内边界坐标。最后, 我们选择了坐标 $\mathbf{r}_{j,t+dt}$, 它对应于 $\mathbf{r}_{i,t}$, 通过选择使 $|\mathbf{r}_{i,t} + V\mathbf{n}_{i,t} - \mathbf{r}_{j,t+dt}|$ 最小化的 j 。

3.3.4 突出动态的量化

质心到内边界的角度和距离在特定时间点被计算。角度值被四舍五入到整数值, 具有相同角度的网格点被平均以获得从质心开始的角度范围为 0° 到 360° 的界面长度。这些长度的时间差异被计算, 并根据这些差异将变化归类为三种状态:

1. 长度增加 1 个或更多单位时赋予的值为 1。
2. 长度减少 1 个或更多单位时赋予值为-1。
3. 变化在 1 单位以内的值被赋为 0。

使用此方法, 生成了一个二维数组表示角度与时间的关系, 其中每个点都被分配了前突、回缩和静止的状态。对于每个角度, 在时间方向上连续 1 的数量被计数以获得前突持续时间的直方图。此外, 对于每个时间点, 在空间方向上连续 1 的数量也被计数以获得前突宽度的直方图。

3.3.5 表面张力的测量

由于突起是由肌动蛋白细胞骨架推动细胞膜而产生的, 可以通过排除突起的影响来估算表面张力。为了实现这一点, 我们选择了那些突起和回缩呈旋转传播的细胞。

突出区域的识别是基于先前分析中构建的表示推进和回缩的时空数组。在生成曲率与速度图的过程中, 计算了从质心的角度, 并且仅使用了回缩区域。

3.4 数值模拟

我们使用 Python 和 Julia 实现了基于格子的模型和相场模型。模型的详细信息在支持信息中进行了描述。

4 结果

4.1 细胞形状动态的定量测量

4.1.1 细胞运动的观察

我们使用尼康 A1R 共聚焦显微镜获得了细胞的时间延时电影。每组细胞记录了总共 3 小时的运动。在实验中，观察到了以下类型的细胞：

- 一个细胞在其边界处具有交替的凸起和收缩区域（图 2A, D）。在这个细胞中，凸起很明显。
- 具有相对不活跃边界的一个细胞（图 2B, E）。在这个细胞中，突起的大小适中，但未观察到旋转传播。
- 在前缘形成丝状伪足并在后缘发生收缩的细胞（图 2C, F）。在这个细胞中，突起定位在前缘，并且结构显得很精细。

4.1.2 界面运动的量化

细胞膜界面的运动性被量化为两个连续帧之间面积差异与周长比的时间平均值。为了评估细胞骨架抑制剂对界面运动性的影响，我们将对照组和秋水仙素处理组（一种微管聚合抑制剂）进行了比较（图 3）。我们未能检测到统计学上的显著差异。

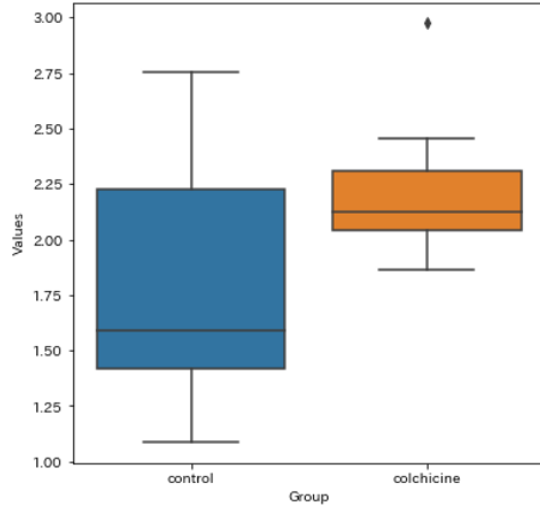


图 3: 两组实验之间界面运动性的箱线图。

4.1.3 曲率与速度的关系。

我们从实验测量中获得了曲率与界面速度的关系图。在多个细胞的情况下，该图表现出分段线性模式，在凸区域斜率减小（图 4）。对于单个细胞，识别出三个不同的组：S 形组、中间组和分段线性组（图 5A-C）。

这些组之间的界面运动性比较显示，S 形组表现出最高的运动性（图 5D）。S 形组对应于具有活跃突起和旋转传播的细胞。在这些细胞中，突起相对于表面张力而言较强，并且保持一个特征大小，这可能会决定图形的形状。

中间组和分段线性组之间图形形状的差异可能归因于界面移动性和突起大小的变化。在对多个细胞进行平均时，不同大小和频率的突起的影响被削弱，从而形成了一个在接近零曲率处有折点的分段线性形状。

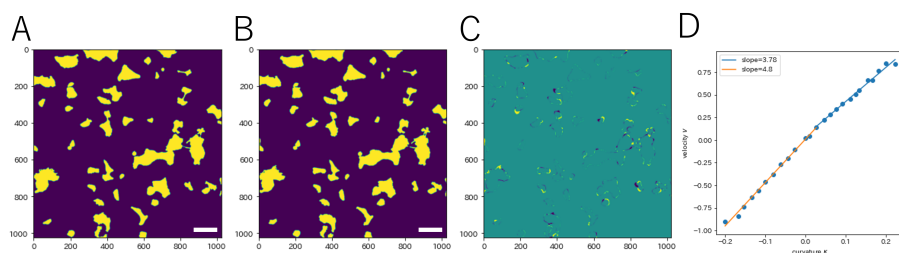


图 4: 曲率与速度关系的多细胞观测。(A) 处于 $t = 0$ 的细胞。(B) 处于 $t = 1(300\text{sec})$ 的细胞。(C) $t = 1$ 和 $t = 0$ 之间的差异图像。(D) 从实验中多个细胞图像获得的曲率 κ 与速度 V 的关系。该图形成分段线性形状，在接近 $\kappa = 0$ 处斜率发生变化。比例尺: $200\ \mu\text{m}$ 。

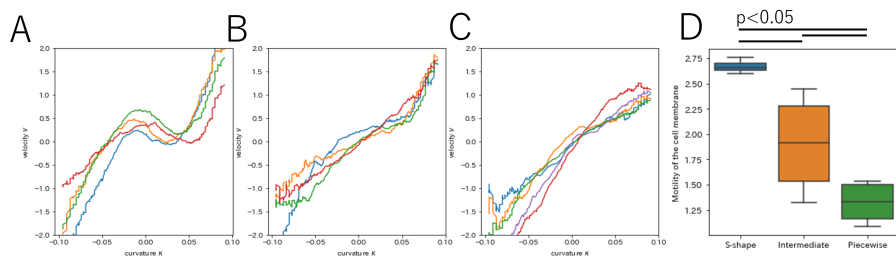


图 5: 曲率与单个细胞中测量的界面速度。(A) S 形图案。(B) 中间图案。(C) 分段线性图案。(D) 膜界面运动性 (A-C)。

4.1.4 突出形成动力学的量化

接下来，我们制作了细胞突起形成的走行图以量化各种特征（图 6）。生成了一个二维数组来表示角度与时间之间的关系，在这个数组中将每一个点分配为突出、回缩或静止状态。突出显示为黄色，回缩显示为黑色，而静止则显示为绿色。

在旋转的细胞中，突出区域表现出一致的空间时间特征长度，并以恒定速度沿界面传播（图 6A-C）。突出持续时间和突出宽度的直方图被展示出来。当分析按类别加权的频率时，在大约 5 帧处观察到时间特征长度的峰值，而在约 20° 处观察到空间特征长度的峰值。这些峰值可以分别解释为突出区域的持续时间和宽度。

在非活性细胞中，特征长度和突起数量以及旋转传播略有减少（图 6D-F）。

在极化的细胞中，尾部区域大约在 180° 处明显观察到回缩，而其他区域的突起则显得更加碎片化（图 6G-I）。

在秋水仙素处理组中，存在突起但结构更细（图 6J-L）。

4.1.5 表面张力的测量

在曲率与速度的图中，仅考虑回缩区域时，初始的 S 形曲线转变为近似线性形状。所得线性拟合的斜率平均值为 15.6，标准偏差为 1.3，表明斜率大小的一致性。通过应用正常界面速度的关系式 $V = \sigma\kappa$ ，估计了表面张力系数 σ 。鉴于 $dx = 0.30\ \mu\text{m}$ 和 $dt = 60$ 秒，估计的表面张力系数为 $\sigma = 2.3 \times 10^{-14}\ \text{m}^2/\text{s}$ 。在秋水仙素处理组中，突出部分的影响被抑制，曲率与速度图显示出斜率大小一致的线性关系。线性拟合的斜率平均值为 20.6，标准偏差为 3.8。这表明可以将斜率解释为表面张力系数 σ ，得到 $\sigma = 3.1 \times 10^{-14}\ \text{m}^2/\text{s}$ 。尽管估计的 σ 略有不同与对照组获得的结果，这种变化可能是秋水仙素对表面张力的影响所致。

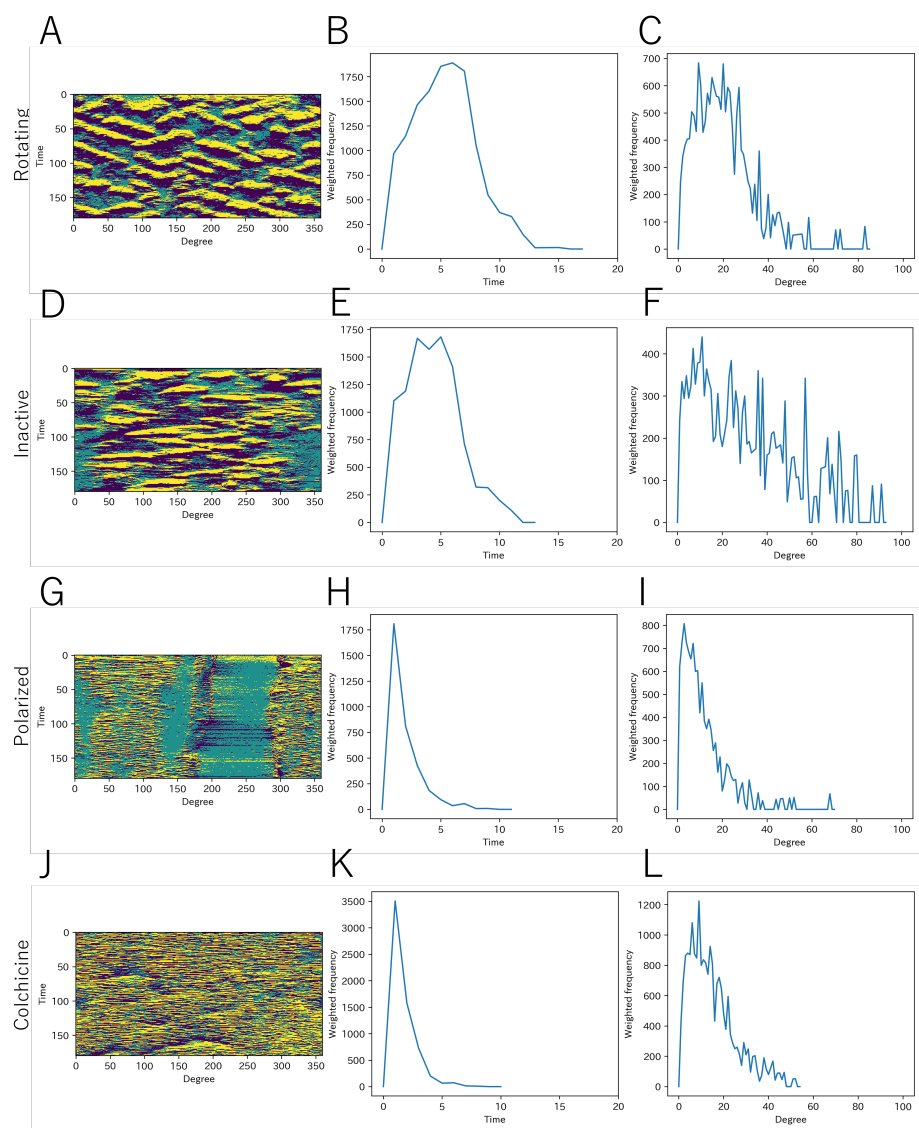


图 6: 旋转、非活性、极化和秋水仙素处理的细胞的突起动力学。(A,D,G,J)。黄色、黑色和绿色分别代表突起、回缩和静止。(B,E,H,K) 突起时间的加权频率。(C,F,I,L) 突起宽度(度数)的加权频率。

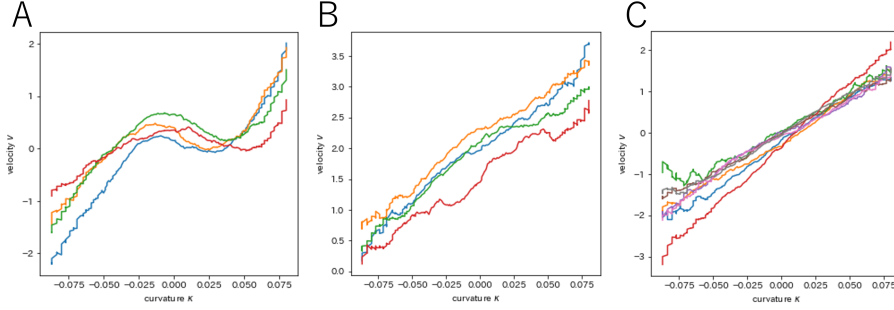


图 7: 利用细胞的曲率-速度关系估计表面张力。(A) 曲率与速度图显示了 S 形关系。(B) 仅使用回缩区域生成的曲率与速度图。(C) 秋水仙素处理组的曲率与速度图。

4.2 重现单细胞运动的数学模型。

我们开发了一个模型，通过迭代以下突起和表面张力过程 $n_substeps$ 次来实现细胞膜突起和表面张力。

令 σ 表示细胞膜的表面张力， w_p 表示突起宽度， w_p^+ 表示突起宽度增加率， ω_p 表示突起旋转速度， V_p 表示突起生长速度， q_p 表示突起持续概率， g_p 表示突起启动概率。

4.2.1 突出过程

我们以以下方式实现突起动力学（图 8）：首先，我们定义

$$w_p = protrusion_num \times dx, \quad (1)$$

$$w_p^+ = n_substeps \times protrusion_plus_num \times \frac{dx}{dt}, \quad (2)$$

$$\omega_p = n_substeps \times rotate_num \times \frac{dx}{dt}, \quad (3)$$

$$V_p = n_substeps \times \frac{dx}{dt}, \quad (4)$$

$$q_p = persistence_p^{n_substeps}, \quad (5)$$

$$g_p = n_substeps \times generate_p. \quad (6)$$

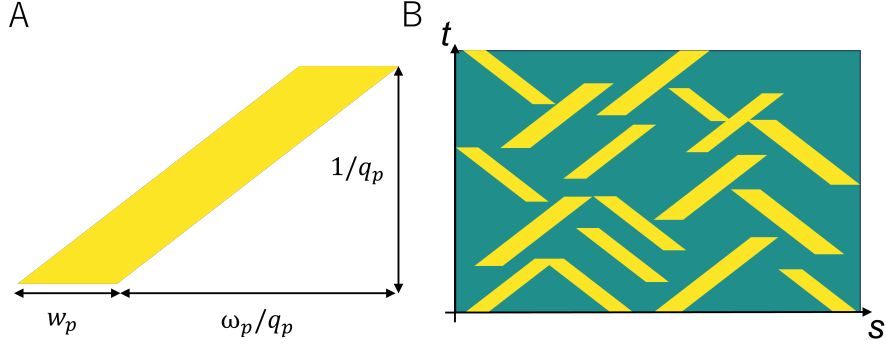


图 8: 突出过程的示意图。横轴表示以逆时针方式分配给细胞轮廓格点的顺序索引 s ，而纵轴表示时间 t 。(A) 每个平行四边形对应一个单独的突起形成，由寿命 ($1/q_p$)、宽度 (w_p) 和速度 (ω_p) 指定。(B) 细胞表面的走行图通过概率 g_p 实现了多个突起的生成。

在时间 t 时，从外边界中选择若干个突起启动点。以概率 `persistence_p`，一个启动点会持续到时间 $t - 1$ 。在这种情况下，在以启动点为中心的核（半径为 $t - 1$ ）与外边界的交点中，会选择中心格点。这确保了时间 t 处的启动点仍靠近之前的位置，并位于外边界上。突起的旋转运动是通过沿外边界将启动点移动 `rotate_num` 个晶格点来实现的。以 `generate_p` 的概率，从外边界随机选择一个启动点。为防止过度聚集，选择启动点时要确保它们之间的距离不会变得太小，并且在启动点处的曲率不是正数。如果两个启动点之间的距离小于 10，则移除这两个点。如果突出区域持续了 k 步，则通过将启动点为中心的 $\text{protrusion_num} + (k - 1) \times \text{protrusion_plus_num}$ 个晶格点设置为 1 来实现突起。

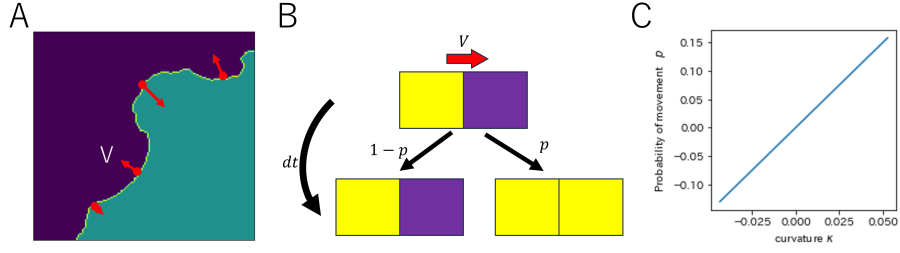


图 9: 表面张力过程的实现。(A) 由于表面张力导致界面移动 (红色箭头)。(B) 界面移动的实现。位于界面上的非细胞晶格点以概率 p 转变为细胞晶格点。当界面的速度为 V 时, 设置 $p = V dt/dx$ 可确保界面速度的期望值等于 V 。(C) 界面处的曲率 κ 与沿法线方向移动的概率 p 之间的关系。

4.2.2 表面张力过程

接下来我们如下实现表面张力 (图 9): 计算内外边界的曲率。使用曲率和单元体积, 移动边界格点的概率 p 按照以下方式确定:

$$V = \sigma \kappa + \alpha \left(\frac{\Delta A}{A_0} \right), \quad p = \frac{V}{n_substeps} \times \frac{dt}{dx}$$

其中 σ 表示表面张力, κ 表示曲率, α 是体积守恒的强度, A_0 是目标体积, 而 ΔA 是当前体积与目标体积之间的差值。

α 的值被选择为使得体积随时间的变化保持在合理的范围内。

对于内边界, 设置 $p > 0$ 处的格点为 0, 而对于外边界, 设置移动方向为负向的 $p < 0$ 处的格点为 1。

如果一个格点仅通过对角线连接与其他点相连, 并且其相邻点被进一步替换为 0, 则该格点本身也替换为 0 以防止孤立。

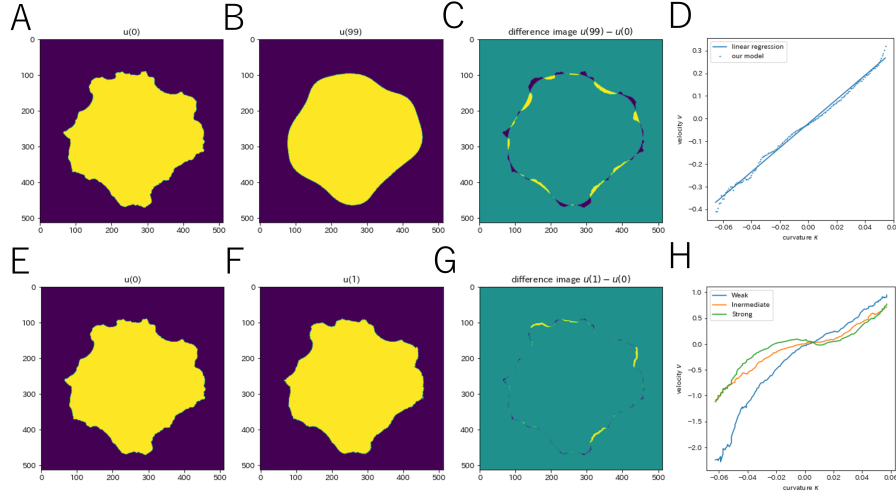


图 10: 细胞动力学及模型的曲率-速度关系。(A,D) 单个细胞仅通过表面张力移动的模式。 $u(t)$: 时间 t 处的二值化细胞图像。(A) 时间 $t = 0$ 的细胞图像。(B) 时间 $t = 99$ 的细胞图像。(C) 时间 $t = 99$ 和 $t = 0$ 之间的差异图像。(D) (A-B) 的曲率与速度图。显示了 $\sigma = 5 \cdot dx^2/dt$ (蓝色虚线) 及其线性回归线 (蓝色实线)。模型的设置 $\sigma = 5 \cdot dx^2/dt$ 与测量的斜率 (5.33) 紧密匹配。(E-H) 具有表面张力和突起动力学的单个细胞的模式。 $u(t)$: 时间 t 处二值化的细胞图像。(E) 时间 $t = 0$ 处的细胞图像。(F) 时间 $t = 1$ 处的细胞图像。(G) $t = 1$ 和 $t = 0$ 之间的差异图像。(H) 从 (E,F) 获得的曲率与速度图。随着突起活动增加, 该图从分段线性形状过渡到 S 形曲线。这一结果与图中所示的结果一致。5A-D.

4.3 细胞模型的定量测量

4.3.1 曲率与速度的关系对于模型生成的图案。

我们展示了由模型中细胞运动产生的曲率与界面速度的图 (图 10)。当仅施加强度为 $\sigma = 5 \cdot dx^2/dt$ 的表面张力时, 形成的图形几乎是直线, 斜率约为 5, 成功重现了所施加的表面张力强度 (图 10A-D)。当同时施加表面张力和突起时, 随着突起相对强度的增加, 图形从分段形状转变为 S 形曲线 (图 10E-H)。

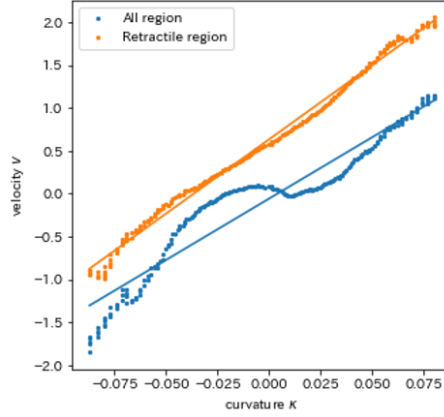


图 11: 曲率与速度图及其回归线。蓝色线条显示了 S 形关系，而橙色线条则使用仅回缩区域（橙色）生成的图形。

4.3.2 表面张力的测量

在曲率与速度的图中，初始的 S 形曲线转变为近似线性的形状（图 11）。所得线性拟合的斜率为 17.3，这与模型中的表面张力参数 $\sigma = 18 \cdot dx^2/dt$ 非常吻合。这一结果表明，我们的方法可以有效地提取出实验测量细胞中表面张力的影响。

5 讨论

5.1 测量表面张力的生理重要性

细胞膜的表面张力在包括运动性、内吞作用、外排作用和维持细胞形状等多种细胞功能中起着关键作用 [8]。一些研究表明，膜张力与细胞运动性呈负相关，并利用这种关系来解释细胞的移动 [13, 14]。其他研究则表明，膜张力通过限制伪足突出到单一方向帮助维持细胞极性。一项关于线虫精子细胞的研究显示，降低膜张力会破坏极性的形成并导致运动速度下降 [15]。此外，增加的膜张力已被证明可以增强外排作用，这提供了额外的膜表面积，

从而缓冲了张力的变化。这种能力使细胞能够适应机械应力和环境变化，使得膜张力成为维持细胞柔性的关键因素 [16]。研究膜张力的机制和测量方法对于理解这些细胞功能至关重要。

5.2 膜张力的测量方法

实验上，可以通过使用光学捕获的珠子拉动膜栓来测量膜张力 [17]。然而，在细胞访问受限的情况下，如发育或集体细胞迁移期间，这种方法难以应用。在这种情况下，从延时图像中估算膜张力提供了一个可行的替代方案。这一方法不仅在直接接触细胞受限条件下是可行的，而且还可以与其他实验程序同时进行，使其成为一种便捷和灵活的方法。

5.3 所提模型的优势

在我们的模型中，可以明确定义界面张力，其曲率与界面速度关系的准确性可与相场方法相比拟。此外，可以将界面张力设置为零，该模型具有计算速度快的优势。与同样是离散模型的细胞 Potts 模型 (CPM) 相比，我们的方法在时间间隔和界面速度等物理量之间提供了更清晰的对应关系。此外，可以独立指定物理参数。

5.4 我们研究的局限性

我们的模型具有以下限制：首先，晶格各向异性的影响可能会影响结果。可以通过提高空间分辨率来减轻这种影响。其次，该模型明确包含了与变形相关的物理参数，但没有考虑内在机制如生化反应。最后，小于核圆的结构无法准确测量其曲率。在这种情况下，需要重新定义一个合适的核圆或者直接从空间坐标计算曲率。

6 支持信息

6.1 相场模型的定义

相场模型首先由 [4] 描述。为了描述细胞，胞内区域定义为 $\phi = 1$ ，胞外区域定义为 $\phi = 0$ ，并且两个相通过一个薄过渡层连接。该方法包含能量项，如表示每个相的自由能的双阱势能、界面能、体积守恒和趋化性。 $\phi(\mathbf{r}, t)$ 的时间演化由这些能量的功能导数决定：

$$\tau \frac{\partial \phi(\mathbf{r}, t)}{\partial t} = - \frac{\delta G}{\delta \phi(\mathbf{r}, t)},$$

其中 G 是能量泛函。虽然该方法可以与反应扩散方程结合来表达各种形状，但在计算速度方面存在局限性。

非线性反应扩散方程已被广泛用作图案形成的模型。其中一个最简单的例子是单稳态反应扩散方程，即艾伦-卡恩方程。这里，设 $0 < m < 1$ 和 $\varepsilon \ll 1$ 。

$$\tau \frac{\partial \phi}{\partial t} = \varepsilon^2 \nabla^2 \phi + \phi(1 - \phi) \left(\phi - \frac{1}{2} + m \right) \quad (7)$$

解由两个区域组成， $\Phi = 0$ 和 $\Phi = 1$ ，通过一个过渡层连接。虽然这个过渡层的宽度是有限的，但它很小，并且通过取尖锐界面极限作为 $\varepsilon \rightarrow 0$ ，可以将过渡层近似为一个界面。这种近似导致了一个界面演化方程。

特别是当 $m = 1/2$ 时，界面的法向速度 V 与其平均曲率成正比。这被称为平均曲率方程，该方程已经被广泛研究。

6.2 Allen-Cahn 方程的尖锐界面极限

该关系的简化推导由 [4] 提供。我们考虑二维阿伦-卡恩方程。

$$\tau \frac{\partial \phi}{\partial t} = \varepsilon^2 \nabla^2 \phi + \phi(1 - \phi) \left(\phi - \frac{1}{2} + m \right) \quad (8)$$

令 $\varepsilon \ll 1$, 并定义 $\tau = b\varepsilon$ 和 $m = \varepsilon f/\sqrt{2}$ 。假设轴对称并使用极坐标, 方程采取以下形式。

$$b\varepsilon \frac{\partial \phi}{\partial t} = \varepsilon^2 \left(\frac{\partial^2 \phi}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial \phi}{\partial r} \right) + \phi(1 - \phi) \left(\phi - \frac{1}{2} + \frac{\varepsilon f}{\sqrt{2}} \right) \quad (9)$$

令 V 表示界面的法向速度, κ 表示平均曲率。通过将径向坐标 r 拉伸一个因子 ε 并假设具有速度的行进前沿解 V

$$\eta = \frac{1}{\varepsilon} (r - Vt) \quad (10)$$

我们得到以下方程

$$\frac{d^2 \phi}{d\eta^2} + \varepsilon (bV + \kappa) \frac{d\phi}{d\eta} + \phi(1 - \phi) \left(\phi - \frac{1}{2} + \frac{\varepsilon f}{\sqrt{2}} \right) = 0 \quad (11)$$

通过比较 ε 中的零阶项, 我们发现方程存在一个驻波前沿解。

$$\phi'' + \phi(1 - \phi) \left(\phi - \frac{1}{2} \right) = 0 \quad \rightarrow \quad \phi = \frac{1}{2} \left(1 - \tanh \frac{\eta}{2\sqrt{2}} \right) \quad (12)$$

此外, Φ' 可以重写成以下形式:

$$\phi' = -\frac{1}{2} \left(1 - \tanh^2 \frac{\eta}{2\sqrt{2}} \right) \cdot \frac{1}{2\sqrt{2}} \quad (13)$$

$$= -\frac{1}{\sqrt{2}} \cdot \frac{1}{2} \left(1 - \tanh \frac{\eta}{2\sqrt{2}} \right) \cdot \frac{1}{2} \left(1 + \tanh \frac{\eta}{2\sqrt{2}} \right) \quad (14)$$

$$= -\frac{1}{\sqrt{2}} \phi(1 - \phi) \quad (15)$$

将 Φ 和 Φ' 代入方程并比较 ε 中的一阶项，我们得到 V 的表达式：

$$\varepsilon \{ (bV + \kappa) \phi' + \phi(1 - \phi) \frac{f}{\sqrt{2}} \} = 0 \quad (16)$$

$$\varepsilon \cdot \frac{1}{\sqrt{2}} \phi(1 - \phi) \{ -(bV + \kappa) + f \} = 0 \quad (17)$$

$$bV = f - \kappa \quad (18)$$

通过将极坐标系的原点放置在曲率圆的中心，可以推导出一般情况下的相同关系 [4]。

6.3 格点模型与界面方程的关系

我们评估在离散晶格模型中以概率决定运动时，表示以速度 c 移动的界面所产生的误差程度。

一个离散格点模型被考虑，其中单位时间和长度分别划分为 n_t 和 n_x 个

格点，以表示速度 c 。该模型中的时间步长 dt 和空间步长 dx 由以下给出：

$$dt = \frac{1}{n_t}, dx = \frac{1}{n_x}. \quad (19)$$

在此公式下，移动的概率 p 表示为：

$$p = c \cdot \frac{dt}{dx} = c \cdot \frac{n_x}{n_t}.$$

对于足够大的 n_t ，单位时间内移动 k 格点的概率服从泊松分布：

$$P(k; c \cdot n_x).$$

当 $c \cdot n_x$ 足够大时，泊松分布近似于正态分布。此外，增加 n_x 按比例减少标准差 (SD) 为：

$$\frac{1}{\sqrt{n_x}}.$$

因此，如果我们将 n_x 和 n_t 取得足够大，则该系统的行为主旨类似于界面方程。

参考文献

- [1] Dani L. Bodor, Wolfram Pönisch, Robert G. Endres, and Ewa K. Paluch. Of cell shapes and motion: The physical basis of animal cell migration, 3 2020.
- [2] Metello Innocenti. New insights into the formation and the function of lamellipodia and ruffles in mesenchymal cell migration. Cell Adhesion and Migration, 12:401–416, 9 2018.
- [3] J. L. Gallop. Filopodia and their links with membrane traffic and cell

- p>adhesion.
- Seminars in Cell and Developmental Biology*
- , 102:81–89, 6 2020.
- [4] Ryo Kobayashi. Modeling and numerical simulations of dendritic crystal growth. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, 63:410–423, 1993.
 - [5] Makiko Nonomura. Study on multicellular systems using a phase field model. *PLoS ONE*, 7:e33501, 4 2012.
 - [6] Daisuke Imoto, Nen Saito, Akihiko Nakajima, Gen Honda, Motohiko Ishida, Toyoko Sugita, Sayaka Ishihara, Koko Katagiri, Chika Okimura, Yoshiaki Iwadate, and Satoshi Sawai. Comparative mapping of crawling-cell morphodynamics in deep learning-based feature space. *PLOS Computational Biology*, 17:e1009237, 8 2021.
 - [7] François Graner and James Alexander Glazier. Simulation of biological cell sorting using a two-dimensional extended potts model. *Physical Review Letters*, 69:2013–2016, 1992.
 - [8] Nils C. Gauthier, Thomas A. Masters, and Michael P. Sheetz. Mechanical feedback between membrane tension and dynamics, 10 2012.
 - [9] Alexander X Cartagena-Rivera, Christina M Van Itallie, James M Anderson, and Richard S Chadwick. Apical surface supracellular mechanical properties in polarized epithelium using noninvasive acoustic force spectroscopy. *Nature Communications*, 8:1030, 12 2017.
 - [10] Kapil Bambardekar, Raphaël Clément, Olivier Blanc, Claire Chardès, and Pierre-François Lenne. Direct laser manipulation reveals the mechanics of cell contacts in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112:1416–1421, 2 2015.

- [11] Itseez. Open source computer vision library, 2015.
- [12] Pauli Virtanen, Ralf Gommers, Travis E. Oliphant, Matt Haberland, Tyler Reddy, David Cournapeau, Evgeni Burovski, Pearu Peterson, Warren Weckesser, Jonathan Bright, Stéfan J. van der Walt, Matthew Brett, Joshua Wilson, K. Jarrod Millman, Nikolay Mayorov, Andrew R. J. Nelson, Eric Jones, Robert Kern, Eric Larson, C J Carey, İlhan Polat, Yu Feng, Eric W. Moore, Jake VanderPlas, Denis Laxalde, Josef Perktold, Robert Cimrman, Ian Henriksen, E. A. Quintero, Charles R. Harris, Anne M. Archibald, Antônio H. Ribeiro, Fabian Pedregosa, Paul van Mulbregt, Aditya Vijaykumar, Alessandro Pietro Bardelli, Alex Rothberg, Andreas Hilboll, Andreas Kloeckner, Anthony Scopatz, Antony Lee, Ariel Rokem, C. Nathan Woods, Chad Fulton, Charles Masson, Christian Häggström, Clark Fitzgerald, David A. Nicholson, David R. Hagen, Dmitrii V. Pasechnik, Emanuele Olivetti, Eric Martin, Eric Wieser, Fabrice Silva, Felix Lenders, Florian Wilhelm, G. Young, Gavin A. Price, Gert-Ludwig Ingold, Gregory E. Allen, Gregory R. Lee, Hervé Audren, Irvin Probst, Jörg P. Dietrich, Jacob Silterra, James T Webber, Janko Slavič, Joel Nothman, Johannes Buchner, Johannes Kulick, Johannes L. Schönberger, José Vinícius de Miranda Cardoso, Joscha Reimer, Joseph Harrington, Juan Luis Cano Rodríguez, Juan Nunez-Iglesias, Justin Kuczynski, Kevin Tritz, Martin Thoma, Matthew Newville, Matthias Kümmerer, Maximilian Bolingbroke, Michael Tartre, Mikhail Pak, Nathaniel J. Smith, Nikolai Nowaczyk, Nikolay Shebanov, Oleksandr Pavlyk, Per A. Brodtkorb, Perry Lee, Robert T. McGibbon, Roman Feldbauer, Sam Lewis, Sam Tygier, Scott Sievert, Sebastiano Vigna, Stefan Peterson,

- Surhud More, Tadeusz Pudlik, Takuya Oshima, Thomas J. Pingel, Thomas P. Robitaille, Thomas Spura, Thouis R. Jones, Tim Cera, Tim Leslie, Tiziano Zito, Tom Krauss, Utkarsh Upadhyay, Yaroslav O. Halchenko, and Yoshiki Vázquez-Baeza. Scipy 1.0: fundamental algorithms for scientific computing in python. *Nature Methods*, 17:261–272, 3 2020.
- [13] Lin Ji, James Lim, and Gaudenz Danuser. Fluctuations of intracellular forces during cell protrusion. *Nature Cell Biology*, 10:1393–1400, 2008.
- [14] Kinneret Keren, Zachary Pincus, Greg M. Allen, Erin L. Barnhart, Gerard Marriott, Alex Mogilner, and Julie A. Theriot. Mechanism of shape determination in motile cells. *Nature*, 453:475–480, 5 2008.
- [15] Ellen L Batchelder, Gunther Hollopeter, Clément Campillo, Xavier Mezanges, Erik M Jorgensen, Pierre Nassoy, Pierre Sens, and Julie Plastino. Membrane tension regulates motility by controlling lamellipodium organization.
- [16] Nils C Gauthier, Marc Antoine Fardin, Pere Roca-Cusachs, and Michael P Sheetz. Temporary increase in plasma membrane tension coordinates the activation of exocytosis and contraction during cell spreading.
- [17] Furqan M. Fazal and Steven M. Block. Optical tweezers study life under tension, 6 2011.