中国科学
1990 年 3 月　　A 辑　　第 3 期

红细胞形状的变分解

程和平*　吴望一
(北京大学力学系，北京 100871)

摘　要

本文从生物学和变分学两方面探讨了红细胞形状的优化设计问题．取细胞质膜和胞质的生化效益为优化目标，运用变分解法求得一簇理论优化曲面．理论解很好地模拟了人红细胞在等渗状态下的双凹形态及在低渗环境中的形态变化，同时成功地给出了蛙和蝾螈红细胞的椭圆盘状外形．文中建立的理论对于从两栖类、爬行类直至哺乳类动物红细胞形态的优化意义给出了统一的说明，为这一领域的研究提供了新的思路．

关键词：红细胞形状，变分解，生化效益

一、引　言

人们很早就发现，在不受应力的自然状态下，哺乳动物的红细胞总是呈现为中间薄、周边厚、通体光滑，形如美丽的双凹圆碟．它们的规则性、一致性及其独特性给人们留下了生动而深刻的印象．为什么哺乳动物的红细胞需要维持这一奇妙的细胞结构呢？换句话说，双凹碟形这一特定形态的生物学含意究竟何在呢？这是生物学上一个由来已久而又饶有兴味的问题．

生物学家、生理学家、生物力学家各从不同的思路对这一问题作过很有意义的探讨．其中，一条引人入胜的途径就是用生物优化的观点来指导研究．生物优化的原理是说，历经数百万年的进化选择，现存生物体的结构形式和活动方式，对于完成其相应的生物学功能来说，往往达到了最理想的状况．将这一原理应用于红细胞形态的研究，Ponder[1] 认为，双凹碟形是氧气被动扩散的最佳形状．Чижевский[2] 也持类似的观点．可是，众所周知，在气体交换的主要场所——毛细血管中，红细胞已变形成为降落伞形．1970 年，Canham[3] 提出另一见解：假定不受应力时红细胞成平板状，且设膜具有一定的抗弯刚度而抗张能力可予忽略，那么，当跨膜渗透使红细胞变形时，双凹碟形所需能量为最小．正如冯元桢[4]所指出的，这一分析的基本前提是不合理的．首先，自然状态下的红细胞是双凹碟形而不是平板壳体；其次，红细胞膜很薄，弯曲刚度比抗张能力低得多，不应保留后者忽略前者．冯[5]本人则从另一角度予以讨论，他接受既成事实，并去分析这一事实的后果．他的结论表明，三维凹面膜非常易于变形，红细胞

本文 1989 年 7 月 15 日收到，1989 年 11 月 6 日收到修改稿．
* 现在通讯地址：北京大学无线电电子学系．

可借此获得较大的变形能力，以顺利通过毛细血管．遗憾的是，对于不具凹面的其它动物红细胞，他的理论就不能普遍适用了．

综观前人的研究，其出发点大多局限于被动扩散，流体力学或膜弹性力学等机械因素，而对更为本质的生物性过程则较少论及，几个较为系统的理论又各有疑难．从优化设计的观点来看，迄今为止，这个问题尚没有一个完满的理论．

基于以上的考虑，本文首先着重于用生物学的观点来研究红细胞在进化和机能上的特殊性，提出了适当的目标泛函．其中，特别强调了红细胞表面膜的生化功能．经过模型处理及数学简化，我们给出了问题的变分表述并求解了红细胞的理论优化形态．与实际情形相比，两者在定性、定量上都是相当吻合的．此外，我们发现，两栖类、爬行类红细胞的椭圆盘形[6,7]遵从于同样的优化规律，其与双凹碟形的差异仅仅是由于变分参数的取值不同．本文的变分思想及其所取得的令人鼓舞的成果，为深入探讨红细胞形态的生物学问题提供了新的思路．

二、生物学分析

比较解剖学告诉我们，并不是所有动物的红细胞都是双凹碟形体．在进化上的另一支——鸟类，红细胞体积小，具核，具细胞器，为卵圆形[8]；比哺乳类低等的两栖类、爬行类，其红细胞也具核，但细胞器退化，体积庞大，形状为扁椭圆体．哺乳类红细胞在幼稚时期仍具核、具细胞器，且不呈双凹形[9]．在物种进化过程中，个体上在细胞发育过程中，红细胞高度专门化、高度特化，脱去了核和细胞器．这样，除了骆驼类和驼羊等少数例外，哺乳动物成熟红细胞一般表现为双凹碟形[6,7]．我们推想，这一特征形状的出现看来是和细胞器、细胞核的丧失有关联的．

用细胞生物学的观点来分析，这一关联是意味深长的．我们知道，在其它细胞中，普遍存在的粗面内质网、滑面内质网、高尔基体、线粒体、细胞核膜等构成了十分丰富的内膜系统．这些生物膜和表面质膜一样，在细胞生命活动中有着极为重要的功能意义．对于高度特化的红细胞，尽管其不再具备自我增殖的能力，生化合成、转化也不必那么复杂，但作为一个活细胞，机能活动以及最基本的代谢活动仍将存在．不难设想，当它的胞内膜系统缺失之后，表面质膜必将是唯一重要的．首先，它将替代线粒体膜合成能量物质 ATP[1)]，为细胞提供基本的能量供给，其次，红细胞中有旺盛的 DPG[2)] 合成活动，DPG 对于氧的释放有着重要意义；此外，表面膜还要执行物质交换的调节，通过离子泵的主动运输，载体的易化扩散来控制胞内外物质的流向和流量，维持细胞的内平衡，并为血红蛋白的氧化还原反应提供适宜的生化环境[9,10]．可以说，胞质中进行的所有的生化反应，无论是代谢活动也好，还是功能活动也好，所需的酶和辅酶系统以及主要的反应场所都是与表面质膜的内表面密切相关的．

以上分析明确揭示了这样一对矛盾：在红细胞因专门化、特化而脱去细胞核和细胞器后，一方面，它的生存及机能几乎全以表面质膜为基础；另一方面，这一膜资源又十分有限．按照进化上形态和机能相适应的原则，这对矛盾必将深刻地影响到红细胞的形状表现．由此看来，如何使极为有限的表面膜最大限度地发挥其生化功能，很可能正是问题的核心所在．增强变形能力以降低循环阻力也会在一定程度上影响细胞形态，特别在运动状态下，但相比之下，可暂不讨论．

1) 腺苷三磷酸．
2) 双磷脂酰甘油．

三、变分方程的建立

在我们的问题中，视细胞体积和质膜面积为两给定量，决定它们大小的机制这里不作讨论．进一步，我们假定红细胞的可能形状为轴对称旋转体，且有一垂直于旋转轴的对称平面．满足这些条件的某一曲面的 1/4 剖面轮廓线示于图 1，其中 o 为对称中心，y 轴为旋转轴；a 为旋转半径．

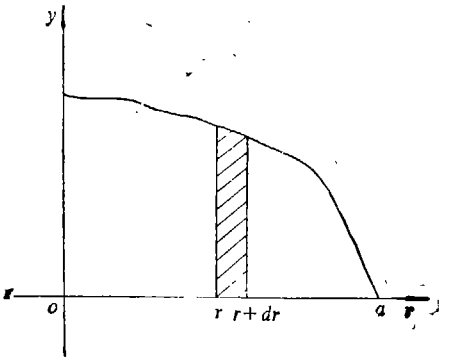


图 1　曲面的 1/4 轮廓图

现在考虑 $[r, r+dr]$ 间的胞质 (dV) 和胞膜 (dS)，记其对细胞代谢活动、机能活动的生物学效益(B)的贡献为 dB．这里 B 是一综合参量，反映细胞生化活动的水平．具体说来，它是 ATP，DPG 的产率、O_2，CO_2 与血红蛋白的结合量与结合速率，胞质中经膜主动转运的 Ca^{2+}，Na^+，K^+ 等物质的流量等一系列生化指标的加权值．根据上一节讨论，胞膜过程与胞质过程是所有这些完整的生化过程中不可分割的两个环节，并且它们是相互依赖，相互促进的．胞膜过程的快慢将影响胞质过程的节奏，反过来，胞质过程的强弱也决定着胞膜过程的水平．这就是说，它们对 dB 的影响不是彼此独立的简单的加法关系，而是相互影响的乘法关系(更确切地说，目前这还是一个假设)，即

$$dB = K \cdot \frac{ds}{dr} \cdot dV. \tag{1}$$

K 为一比例常数，ds 为质膜项，dV 为胞质项．进一步，为简化数学分析，在上式中取

$$ds = 2\pi r dr, \tag{2}$$

即(1)式中胞膜项可近似由它在与 y 轴垂直的平面上的投影即同心圆环的面积来代替．考虑到细胞形态较为扁平，这一近似在大部分区域中均是适用的，仅在曲率较大的侧面边缘处会引进一些误差．对于变分处理来说，这种局部误差不至于给总体趋势带来多大影响．这样，细胞总体的生物学效益即为

$$B = \int dB = \int_V 2\pi K r dV = \int_0^a 8\pi^2 K r^2 y dr. \tag{3}$$

前述的细胞体积，质膜面积也即表面积为定值可表为

$$V = \int_0^a 4\pi r y dr = C_1, \tag{4a}$$

$$S = \int_0^a 4\pi r \sqrt{1+y'^2} dr = C_2, \tag{4b}$$

其中 C_1，C_2 是常数．

所谓最高效率地发挥质膜的生化机能，其指标就是在细胞体积及质膜面积不变的条件下其生物学效益 B 达到最高．此时所得的极值曲线 l 即为所求的红胞细优化外形的 1/4 剖面轮廓线．根据泛函的极值条件，得本节所求的变分方程如下：

$$\delta B|_l = \delta\left(\int_0^a 8\pi^2 K r^2 y dr\right)|_l = 0. \tag{5}$$

四、求 解

考虑到 $8\pi^2 K$ 为常数，变分(5)式等价于

$$\delta\left(\int_0^a r^2 y dr\right)|_l = 0. \tag{6}$$

与(6)式相应的条件极值的辅助泛函 F 及其 Euler 方程各为

$$F = r^2 y - \lambda_1 r y - \lambda_2 r\sqrt{1+y'^2} = 0 \tag{7}$$

和

$$F_y - F_{ry'} - F_{yy'}y' - F_{y'y'}y'' = 0. \tag{8a}$$

端点 $r=0$ 和 $r=a$ 为可动边界，分别在 $y=\varphi_0(r)$（现为 y 轴）和 $y=\varphi_1(r)$（现为 r 轴）上变动，于是端点必须满足的横截面条件[11]

$$[F+(\varphi_0'-y')F_{y'}]_{r=0}=0 \text{ 和 } [F+(\varphi_1'-y')F_{y'}]_{r=a}=0 \text{ 变为}$$

$$F_{y'}|_{r=0}=0, \tag{8b}$$

$$(F-y'F_{y'})|_{r=a}=0. \tag{8c}$$

将(7)式代入(8)式得

$$r^2-\lambda_1 r = -\lambda_2\left[\frac{y'}{\sqrt{1+y'^2}}+r\frac{y''}{(1+y'^2)^{3/2}}\right] = -\lambda_2\frac{d}{dr}\left(\frac{ry'}{\sqrt{1+y'^2}}\right), \tag{9a}$$

$$-\lambda_2 r\frac{y'}{\sqrt{1+y'^2}}\bigg|_{r=0}=0, \tag{9b}$$

$$\left(r^2y-\lambda_1 ry-\lambda_2 r\sqrt{1+y'^2}+\lambda_2 r\frac{y'^2}{\sqrt{1+y'^2}}\right)\bigg|_{r=a} = -\frac{\lambda_2 a}{\sqrt{1+y'^2}}\bigg|_{r=a}=0, \tag{9c}$$

(9b)式是自动满足的．由(9c)式可推得

$$y'(a)=-\infty. \tag{10}$$

令(9a)式各项在 $r=0$ 处取值，同时考虑到曲率 $k=y''/(1+y'^2)^{3/2}$ 在 $r=0$ 处取有限值及一般情况下 $\lambda_2\neq 0$，可推知

$$y'(0)=0. \tag{11}$$

边界约束条件(10)，(11)式在几何上有明确的含义．(10)式意味着曲面上下对称两部分在侧面边缘处的衔接是光滑的；(11)式则说明曲面在与旋转轴的两交点处不会出现尖点．两式联合，保证了三维曲面通体光滑．积分(9a)式得

$$\frac{y'}{\sqrt{1+y'^2}} = mr+br = f, \tag{12}$$

式中 $m=1/(3\lambda_2)$，$b=-\lambda_1/(2\lambda_2)$，令(12)式在 $r=a$ 处取值并注意到(10)式得 $m=(-1-ba)/a^2$，代入(12)式并作如下尺度变换使旋转半径归一化：

$$y/a = Y, \tag{13a}$$

$$r/a = X. \tag{13b}$$

结合边界条件解(9)式，最终得确定变分通解的方程为

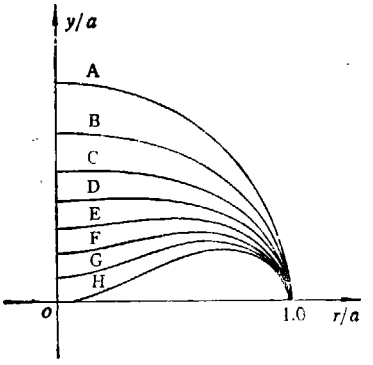


图 2　极值曲线族

($d_A = -0.99$, $d_B = -0.5$, $d_C = 0.0$, $d_D = 0.5$, $d_E = 1.0$, $d_F = 1.5$, $d_G = 2.0$, $d_H = 2.5$)

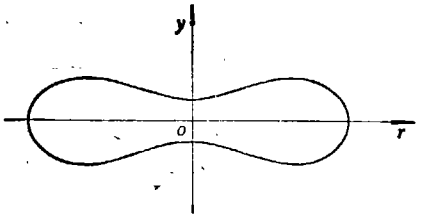


图 3　人红细胞形态的理论剖面

($V = 94\mu m^3$, $S = 135\mu m^2$, 相应于渗透压 300m Osm)

$$Y' = \frac{f}{\sqrt{1-f^2}}, \tag{14a}$$

$$Y = \int_x^1 Y' dX, \tag{14b}$$

$$f = -(d+1)X^2 + dX, \tag{14c}$$

式中仅含一个参数 $d = ab$, d 取不同值即对应于不同的极值曲面．因 (14b) 式一般为一椭圆积分，无法表出解析解，但不难得到其数值结果．

图 2 是经数值积分 (14b) 后绘制的极值曲线簇． $d > 2.5$ 时，Y 将出现负值，为非物理解；$d = -1$ 为球形，是变分的极端情形或退化情形；优化曲面形态上有两类，以 $d = 0$ 为界，当 $-1 < d \leqslant 0$ 为椭圆盘形，而当 $0 < d \leqslant 2.5$ 时，为双凹碟形．

如果 a, d 给定，则不难数值地求出(14)式的解，但在实际问题中往往给出红细胞体积 V 及质膜面积 S，此时为了求红细胞优化外形，需要在 V, S 和 a, d 之间建立起两个关系式．

定义

$$S_1 = \int_0^1 XY dX = S_1(d), \tag{15a}$$

$$S_2 = \int_0^1 X\sqrt{1+Y'^2}\, dX = S_2(d). \tag{15b}$$

考虑到(4)及(13)式，有

$$S_1 = \frac{V}{4\pi a^3}, \tag{16a}$$

$$S_2 = \frac{S}{4\pi a^2}. \tag{16b}$$

由此可得

$$a = \frac{S_2(d)V}{S_1(d)S}, \tag{17a}$$

$$\frac{4\pi S_2^3 V^2}{S_1^2 S^3} = 1. \tag{17b}$$

这就是 V, S 和 a, d 之间的两个关系式. 我们以 d 为参数,从 $d=-0.99$ 到 2.50 按步长 0.01 制作了 d, S_1, S_2 数表. 输入 V, S 值后,即由计算机检索出满足(17b)式之 d, 并由(17a)式得旋转半径 a. 据 d 得 Y, 再据 a 及(13)式作尺度反变换,最终得实际优化形态 $y(r)$.

我们注意到,(17b) 式可改写为

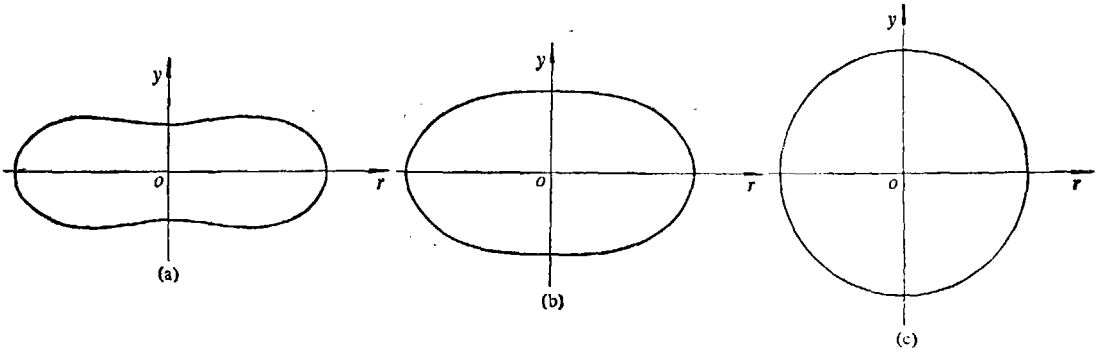
$$\frac{S^3}{V^2}=\frac{4\pi S_2^3(d)}{S_1^2(d)}=H(d), \tag{18}$$

式子左边即是细胞无量纲化的膜质比. 数值结果证明, $H(d)$ 是一单调升函数. 这意味着膜质比和 d, 从而和细胞的优化形态是一一对应的. 大家知道,膜质比是一个十分重要的细胞生物学参量,红细胞的优化形态取决于它的膜质比,这一结果的含义是耐人寻味的.

五、实 例

(1) 文献[4]给出溶液渗透压为 300Osm 下(等渗),人的红细胞统计参数为 $V=94\mu m^3$, $S=135\mu m^2$. 据此求得等渗状态下人的红细胞的优化形态如图 3 (纵剖面). 可以看到,理论红细胞很好地体现了真实红细胞的基本特征: 中间凹,周边凸且通体光滑.

(2) 生物体的内平衡是一种有起伏的动态稳定. 在循环过程中,动脉端和静脉端的血浆渗透压存在着差异[9]; 细胞自身的渗透压也常常会发生生理性波动. 假设渗透压在一定范围内变动时,红细胞仍具有维持其最高生物学效益的能力,图 4(a), 4(b), 4(c) 所列的理论结果显示了人红细胞在渗透压不断减少的低渗状态下,从双凹碟形体膨胀为扁椭圆体最终成一球体的特征过程,与实验的结果[12]相一致. 注意,这里采用了膨胀过程中膜面积近似不变的条件.



(a) 形态 I($V=116\mu m^3$, $S=135\mu m^2$, 相应于渗透压 217mOsm)　(b) 形态 II($V=134\mu m^3$, $S=135\mu m^2$)　(c) 形态 III($V=148\mu m^3$, $S=135\mu m^2$)

图 4 人红血球在低渗环境中的形态

(3) 对人的红细胞,理论解与实测形态在某些特征量上的定量比较列于表 1. 理论解与实测值的偏差,一般均在统计数据的标准差范围内. 考虑到问题本身的极端复杂性,符合情形是令人满意的.

(4) 上节已述,优化曲面族中还有另一种特征形态——椭圆盘形. 非常有趣的是,这恰是两栖类、爬行类红细胞的主要形态. 假定它们的实际形态为严格的扁椭球体,由实际轴长参数

表 1　实测值与理论值的定量比较(人红细胞)

资料来源	渗透压	$V(\mu m^3)$	$S(\mu m^2)$	$D(\mu m)$	$H_{min}(\mu m)$	$H_{max}(\mu m)$
Evans 和 Fung[12]	300	94±14	135±16	7.82±0.62	0.81±0.35	2.58±0.27
本文		94	135	8.20	1.11	2.23
Evans 和 Fung[12]	217	116	135	7.59±0.52	2.10±0.39	3.30±0.39
本文		116	135	7.98	2.49	2.86
Tsang[13]		98±16	130±16	7.65±0.67	1.44±0.47	2.84±0.46
本文		98	130	7.98	1.60	2.41
Ponder[1]		112	152	8.50±0.40	1.02±0.08	2.40±0.13
本文		112	152	8.70	1.16	2.36

注：D 示旋转直径；H_{min} 示最小厚度；H_{max} 示最大厚度；±号后数字为各统计数据的标准差.

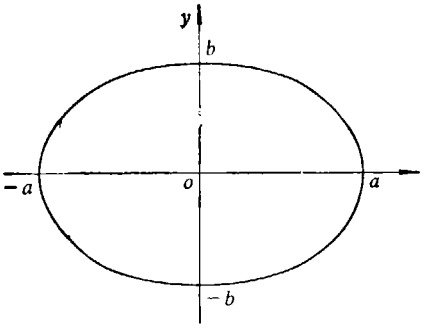


图 5　蛙红细胞形态的理论剖面
($V=4.3\times10^3\mu m^3$, $S=1.31\times10^3\mu m^2$)

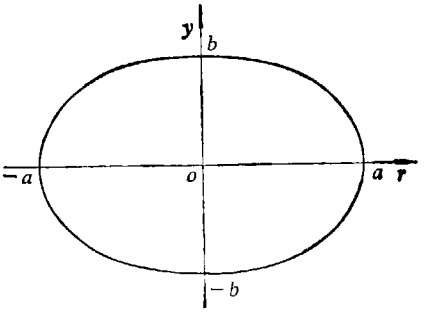


图 6　蝾螈红细胞形态的理论剖面
($V=8.77\times10^3\mu m^3$, $S=2.12\times10^3\mu m^2$)

表 2　实测值与理论值的比较(蛙和蝾螈)

动　物	资料来源	$2a(\mu m)$	$2b(\mu m)$	$V(\mu m^3)$	$S(\mu m^2)$
蛙	文献[8]	22.8	15.8	4.30×10^3*	1.31×10^3*
	优化解	23.0	15.7	4.30×10^3	1.31×10^3
	二者偏差	<1%	<1%	—	—
蝾螈	文献[8]	29.3	19.5	8.77×10^3*	2.12×10^3*
	优化解	29.7	19.3	8.77×10^3	2.12×10^3
	二者偏差	1%	1%	—	—

* 根据轴长参数 $2a$, $2b$ 按严格扁椭球析算所得.

析算出 V, S 值，对现有数据的蛙和蝾螈两种动物进行了计算．结果表明，轴长参数理论值与

实际值以误差小于 1% 的精确度相符(表 2, 并参见图 5, 图 6). 这一结果并不意外. 两栖类、爬行类红细胞虽然具核,但细胞器不发达;体积硕大,往往为哺乳类的几十倍,上百倍,膜质比很小,因而同样存在膜资源紧张的问题.

六、结 语

本文中, 我们从生物学和变分学两方面探讨了红细胞形状的优化设计问题. 文中建立的优化理论具有很强的解释力. 理论解很好地模拟了人红细胞在等渗状态下的自然形态及在低渗环境中的形态变化. 更为重要的是,对两栖类、爬行类的椭圆盘形以及哺乳类的双凹碟形两类不同的形态给出了统一的解释. 这也是其它理论所不及的. 较为公认的冯的理论[4]可以部分地解释双凹碟形的生物学意义,但不能认识椭圆盘形的优化价值.

认识哺乳类、爬行类、两栖类红细胞形态的内在统一性, 在生物学上是有深刻意义的. 从两栖类,经爬行类,直到哺乳类,在进化上是一脉相承的. 随着细胞分工的高度专门化,红细胞高度特化,内膜系统渐渐退化至几乎消失,而生物膜对于活细胞的生化活动是不可或缺的. 内膜资源的短缺必须加以弥补. 一方面是生化进化,一方面是形态进化. 对于后者,大自然似乎选择了两条途径. 一是细胞体积趋于减小,相对增加表面膜面积. 膜质比 (S^3/V^2) 从两栖类的 122 (蛙)、123 (蝾螈)增至哺乳类的 280 (人). 我们的研究揭示了另一条重要途径, 这就是充分发挥有限膜资源的生物效益,也就是形态上维持在我们所求解的最优状态.

本文的研究仅局限于红细胞. 通常认为红细胞的形状应和生化功能及变形能力两者有关, 但本研究表明红细胞在静息状态下的形状几乎只和生化功能有关. 当然当红细胞处在血管中的运动血液时,它的形状则和红细胞变形性能密切相关.

作为初步的探讨,本文难免有不少粗略之处,尚待进一步的改进. 但是这一理论在以上诸方面取得的成功,充分表明它已经触及问题的生物学本质. 作者希望,这里建立的理论模型及研究方法将为透彻理解红细胞形态的优化意义投射一线光明.

本研究得到北京大学生物学系贺慕严副教授、曹焯副教授的有益指教. 在数值计算方面, 卢志泊同志曾给予不少帮助. 谨此致谢.

参 考 文 献

[1] Ponder, E., *Hemolysis and Related Phenomena Grune & Stratton*, New York, 1948.
[2] Чижевский, А. П., *Руктурный анализ движушейся крови*, Издательство Академии Наук СССР, Москва, 1959.
[3] Canham, P. B., *J. Theoret. Biol.*, **26**(1970), 61—81.
[4] 冯元桢,生物力学,科学出版社, 1983.
[5] Fung, Y. C., *Fed. Proc.*, **25**(1966), 1761—1772.
[6] 李永材、黄溢明主编,比较生理学,高等教育出版社, 1984.
[7] Romer, A. S. & Parsons, T. S., *The Vertebrate Body W. B. Saunders Company*, Philadelphia, London, Toronto, 1977.
[8] 北京农业大学兽医学系家畜解剖学教研组编,家畜组织学与胚胎学,农业出版社,1961.
[9] 易见龙等主编,血液生理学专辑,人民卫生出版社,1955.
[10] Mountcastle, V. B., *Medical Physiology*, Vol.2, The C. V. Mosby Company, Saint Louis, 1974.
[11] «数学手册»编写组,数学手册,高等教育出版社,1979.
[12] Evans, E. & Fung, Y. C., *Microvasc. Res.*, **4** (1972), 335—347.
[13] Tsang, W. C. O., & Thesis, M. S., *Univ. of California*, San Diego, 1975.