

论有丝分裂的动力学

唐孝威

(中国科学院高能物理研究所,北京100039)

摘要 对真核细胞有丝分裂的动力学提出一个新的模型,称为动粒马达-中央区马达模型。这个模型认为有丝分裂中动粒马达和中央区马达两类马达蛋白分子对染色体运动起重要作用。用这个模型对有丝分裂中染色体前中期会聚、中期振荡和子染色体后期分离等运动过程进行统一的描述。

关键词 有丝分裂 染色体运动 动粒马达 中央区马达 动粒马达-中央区马达模型

真核细胞有丝分裂是一个基本的生命现象^[1]。关于有丝分裂中染色体的运动已经知道了近100年,但它的动力学机制至今仍是一个争论不休的问题^[2]。

前人曾经提出过许多模型,包括牵引丝模型^[3]、动力平衡模型^[4]、微管聚合模型^[5]、极斥力模型^[6]、动粒马达-极斥力模型^[7]、“智能”动粒模型^[8]等,来讨论有丝分裂中染色体的运动。作者认为,这些模型大多局限于有丝分裂中某一个阶段的讨论。本文从有丝分裂全过程各个阶段一致性的观点出发,提出一个新的模型,称为动粒马达-中央区马达模型,尝试对有丝分裂中两侧着丝后的染色体前中期会聚(prometaphase congression)、中期振荡(metaphase oscillation)和子染色体后期分离(anaphase segregation)的全过程进行统一的描述。

1 动粒马达-中央区马达模型

在有丝分裂前中期形成纺锤体。然后染色体的姊妹动粒分别有动粒微管(kinetochore microtubules简称kMTs)与纺锤体相应的极相连接,成为两侧着丝的染色体。在前中期,两侧着丝后的染色体向纺锤体的赤道平面运动,最后全部排列在赤道平面附近。在中期,排列好的染色体在赤道平面附近不断地往复移动,直到它们分裂为子染色体。在后期,分开的子染色体分别向纺锤体的极运动(后期A),其后在子染色体分离的同时,纺锤体还延长(后期B)。最后有丝分裂完成,纺锤体崩解。

基于有丝分裂中各种马达蛋白的实验数据^[9~13],我们提出有丝分裂的一个动力学模型,称为动粒马达-中央区马达模型,认为有丝分裂中对染色体运动起重要作用的有两类马达蛋白,一类是位于染色体动粒处的马达蛋白(简称动粒马达),另一类是位于纺锤体中央区处的马达蛋白(简称中央区马达)。

在有丝分裂前中期,1个染色体两侧的姊妹动粒分别着丝。实验已知,在染色体的动粒处

有力蛋白(dynein-like proteins)，它们提供染色体运动的驱动力^[9,10]，驱动力的方向是沿着连接动粒的 kMTs、指向相应的纺锤体一极。我们把这一类马达称为动粒马达，假设驱动力的大小正比于动粒处协同作用的马达蛋白分子数。

有丝分裂纺锤体由两个“半纺锤体”组成。在纺锤体赤道平面附近，从纺锤体相对两极发出的极微管(polar microtubules 简称 pMTs)交错对插，我们把 pMTs 交错的这个区域称为纺锤体的中央区。中央区极性反平行的微管之间存在微管协同蛋白(microtuble associated proteins)，它们可以驱动微管相对滑动，并表现为电镜观测下微管之间的桥状结构^[11~13]。把这一类马达称为中央区马达，假设它们给从纺锤体对面一极发出并且穿过中央区的 kMTs 以驱动力，使之朝赤道平面的方向滑动，驱动力的大小由穿过中央区的 kMTs 与中央区的重叠长度决定。

在动粒马达-中央区马达模型中，有丝分裂中染色体同时由动粒马达和中央区马达驱动，其中动粒马达直接作用于染色体的动粒，而中央区马达则作用于从纺锤体对面一极发出而穿过中央区的 kMTs，这些 kMTs 又带着与之连接的染色体一起运动。

2 有丝分裂中染色体的运动定律

在有丝分裂中，染色体在细胞质中缓慢运动，其速度的数量级为 $10^{-2} \mu\text{m}/\text{s}$ ，相应的雷诺数约为 10^{-6} 。染色体这种低雷诺数的运动，可以由粘性介质中物体缓慢运动的 Stokes 定律描述，即染色体受力 F 和它的运动速度 v 之间的关系是：

$$F = s\eta v, \quad (1)$$

式中 s 是染色体的几何因子， η 是细胞质粘度。

文献[14]指出，染色体几何因子的数值，可用一个长度和体积与染色体相等的等效椭球体来推算。设染色体直径为 d ，长度为 l ，相应的等效椭球体的长半轴 a 和短半轴 b 由下式决定： $d = 1.64 b$, $l = 2 a$ 。用文献[14]中的公式，可以分别计算运动平行于椭球体长轴方向的染色体几何因子 $S_{//}$ 及运动垂直于椭球体长轴方向的染色体几何因子 S_{\perp} 。当一个染色体分裂为两个子染色体后，可设每个子体的长度与母体相同，其体积是母体的一半。

一个大小确定的染色体，几何因子具有确定的值。我们对两种典型大小的染色体及其子染色体的几何因子进行计算。设一种大的染色体 $d = 2.5 \mu\text{m}$, $l = 12 \mu\text{m}$ ，另一种小的染色体 $d = 2 \mu\text{m}$, $l = 3 \mu\text{m}$ ，计算结果列在表 1 中。

如果实验上测量出染色体的运动速度，并且知道染色体的大小和细胞质的粘度，就可以用(1)式和计算的几何因子确定染色体受力的大小。例如设 $v = 0.02 \mu\text{m}/\text{s}$, $s = 50 \mu\text{m}$, $\eta = 10^{-1} \text{Pa}\cdot\text{s}$ ，求得 $F = 1 \times 10^{-13} \text{N}$ 。

3 有丝分裂中的分子涨落

我们认为，马达蛋白分子的统计涨落是一种普遍现象^[15]。在动粒处和中央区处，马达蛋白分子的连接是动态的，而且马达蛋白分子数目是有限的，所以必须考虑马达蛋白分子的统计涨落。预期在有丝分裂的前中期、中期和后期

表 1 两种典型大小的染色体及其子染色体的几何因子

	$S_{//}/\mu\text{m}$	$S_{\perp}/\mu\text{m}$
大染色体	45	59
大染色体的子体	38	52
小染色体	24	25
小染色体的子体	19	21

都会出现马达蛋白分子统计涨落的效应.

我们先讨论染色体动粒处动粒马达的统计涨落. 由于与动粒连接的 kMTs 不断重新组装, 动粒处协同作用的马达蛋白分子数目时时发生变化. 如果马达蛋白分子与动粒的连接是随机的而且各自独立无关, 协同作用的马达蛋白分子数目的统计分布按 Poisson 分布, 那么马达蛋白分子的统计涨落可以用 \sqrt{n} 定律描述. 令动粒处协同作用的马达蛋白分子数目为 n , 它的平均值是 \bar{n} , 则它的涨落 Δn 由下式给出:

$$(\Delta n)^2 = \bar{n}, \quad (2)$$

动粒马达对染色体的驱动力等于:

$$F = nf, \quad (3)$$

其中 f 是单个马达蛋白分子产生的驱动力. 动粒处马达蛋白分子数目的统计涨落必定引起动粒处驱动力的涨落 ΔF :

$$\Delta F = \Delta n \cdot f, \quad (4)$$

实际上在一个染色体的姊妹动粒处, 同时发生着马达蛋白分子的统计涨落.

上面的讨论也适用于中央区处马达蛋白分子的统计涨落和中央区马达驱动力的涨落.

4 染色体的前中期会聚

我们取连接纺锤体两极的连线作为 x 轴, 取这个连线和纺锤体赤道平面的交点作为坐标的原点. 两极之间的距离是 d . 考虑一个位于 x 轴上的染色体, 和原点距离是 x_0 . 用 k_1 和 k_2 表示染色体的两个动粒.

两侧着丝后的染色体两侧的 kMTs 长度不同. 连接 1 个动粒(例如 k_1)与纺锤体中远端一极的 kMTs 长度较长(长度大于 $d/2$), 称之为长 kMTs(LkMTs), 而连接另一动粒(k_2)与纺锤体中靠近的一极的 kMTs, 长度较短(长度小于 $d/2$), 称之为短 kMTs(skMTs). 其中 LkMTs 穿过中央区, 而 skMTs 则不穿过中央区.

如前所述, LkMTs 和由对面“半纺锤体”来的 pMTs 并不相连, 但在它们之间存在中央区马达. 这些马达存在于微管交错对插的中央区中, 存在于 LkMTs 和对面来的 pMTs 之间. 中央区马达对连接 k_1 的 LkMTs 作用而推动 LkMTs 运动. 因为连接 k_2 的 skMTs 不穿过中央区, 它们不受到力.

因此, 前中期染色体受到的总作用力 F 是由 F_1 , F_2 , F_3 3 部分组成的, 其中 F_1 和 F_2 分别是着丝点 k_1 和 k_2 处的动粒马达对染色体的驱动力, F_3 是中央区马达对连接 k_1 的 LkMTs 的驱动力. 当 LkMTs 与中央区的重叠长度为一定时, F_3 的大小是一定的.

$$F = F_1 + F_2 + F_3. \quad (5)$$

由于同 1 个染色体的姊妹动粒结构相同而朝向相反, F_1 和 F_2 的大小相等而方向相反, 它们相互抵消, 只有 F_3 起作用. F_3 的方向是指向赤道平面的, 染色体在它作用下移向赤道平面. 染色体移动过程中 LkMTs 长度缩短而 skMTs 长度增加. 当染色体在力的作用下移动到达赤道平面, 染色体两侧的 kMTs 就没有长短之分了, 这时作用力 F_3 不复存在, 因此染色体就留在赤道平面附近. 这样可以解释染色体的前中期会聚.

我们把 F_3 的大小代入(1)式, 求得染色体与原点间的距离 x 随时间 t 的关系式:

$$x = x_0 - \frac{F_3}{s\eta} t \quad (6)$$

实际上前中期会聚运动有两个组成部分，一是上面讨论的染色体移向赤道平面的运动，另一部分是染色体往复振荡，我们在下节中加以讨论。

5 染色体的中期振荡

我们先讨论有丝分裂中期染色体在纺锤体赤道平面附近的振荡。我们认为，这种现象是染色体姊妹动粒处的马达作用力涨落的结果^[15]。

设在动粒 k_1 和 k_2 处的协同作用的马达蛋白分子数分别是 n_1 和 n_2 。因为同一个染色体姊妹动粒的结构相同，所以 n_1 和 n_2 的平均值相同： $\bar{n}_1 = \bar{n}_2 = \bar{n}$ 。由(2)式，它们的涨落是：

$$(\Delta n_1)^2 = (\Delta n_2)^2 = \bar{n}.$$

在 k_1 和 k 处，动粒马达对染色体的驱动力分别是 F_1 和 F_2 。这两个力之和给出中期染色体所受的总作用力 $F = F_1 + F_2$ 。因为 F_1 和 F_2 的方向相反而平均值相等 $\bar{F}_1 = \bar{F}_2 = \bar{F} \cdot f$ ，所以总作用力的平均值 $\bar{F} = 0$ 。根据(4)式， F_1 和 F_2 的涨落是：

$$\Delta F_1 = \Delta n_1 \cdot f$$

$$\Delta F_2 = \Delta n_2 \cdot f$$

由于姊妹动粒处的马达蛋白分子是独立涨落的，总作用力的涨落等于：

$$(\Delta F)^2 = (\Delta F_1)^2 + (\Delta F_2)^2$$

我们推导得到：

$$\overline{(\Delta F)^2} = \sqrt{2\bar{n}} \cdot f \quad (7)$$

对一个位于 x 轴上的染色体来说，两侧 kMTs 都垂直于赤道平面，染色体是沿 kMTs 运动的，因而振荡运动的方向垂直于赤道平面。

总作用力的涨落导致染色体的往复振荡。我们可以预期以下现象：(1)由于总作用力涨落的统计性，染色体振荡不是周期运动（例如正弦曲线），而是无规则的运动；(2)由于总作用力方向的改变是马达蛋白分子的连接状况造成的，一个染色体从朝一个方向的运动转变为朝相反方向的运动是突然发生的；(3)由于涨落中总作用力有时为零，染色体在振荡过程中偶尔会停顿不动；(4)由于不同的染色体作用力的涨落是独立无关的，邻近染色体的振荡是各自独立的，它们之间没有相关性。

用(1)和(7)式，我们得到在特征时间 τ 内染色体振荡的均方根位移是

$$\sqrt{\overline{x^2}} = \sqrt{2\bar{n}} \frac{f \cdot \tau}{s\eta}. \quad (8)$$

我们可以估计 $\tau = 100$ s 时间内 $\sqrt{\overline{x^2}}$ 的大小；设 $\bar{n} = 10$, $f = 1 \times 10^{-14}$ N, 若 $\eta = 10^{-1}$ Pa·s, $s_{\perp} = 60 \mu\text{m}$, 求得 $\sqrt{\overline{x^2}} = 0.8 \mu\text{m}$ 。这个结果在数量级上和实验数据符合。

上述讨论也适用于前中期染色体会聚运动中的往复振荡，但这时还需考虑中央区马达驱动力涨落的因素。

6 子染色体的后期分离

我们的模型认为，动粒马达和中央区马达这两类马达不但在有丝分裂的前中期和中期起作用，而且在有丝分裂后期继续起作用：在后期 A，动粒马达驱动子染色体向着纺锤体相应的极运动；在后期 B，在动粒马达驱动子染色体向极运动的同时，中央区马达驱动两个“半纺锤

体”分离,使纺锤体的两极彼此离开。

下面讨论子染色体在后期 A 的运动^[16]。在中期末了,染色体分裂为两个子染色体,分裂后的子染色体只有一个动粒,它由 kMTs 连接到相应的极。子染色体是在动粒马达驱动下,沿连接它的 kMTs 向极运动。

用 n_a 表示在后期中子染色体动粒处马达蛋白分子的平均数目。设在后期 A 中 n_a 保持恒定,这时动粒马达驱动力 $F_a = n_a \cdot f$,它的大小是恒定的。用(1)式求得子染色体向极运动的平均速度 v_a :

$$v_a = \frac{F_a}{s\eta} \quad (9)$$

式中 s 是子染色体的几何因子($s_{//}$)。 v_a 的大小是恒定的,与所连接的 kMTs 长度无关。这和实验事实一致^[16]。

我们可以估计前中期中央区马达驱动力 F_3 和后期 A 动粒马达驱动力 F_a 的相对大小。如果在实验上测出染色体在前中期移动的平均速度 v_p 和它的子染色体在后期 A 运动的平均速度 v_a ,用(6)式和(9)式可以推算 F_3 和 F_a 的比值。设前中期和后期 η 值变化不大,在(6)式中用染色体几何因子,在(9)式中用子染色体几何因子,由文献[7]的实验数据 $v_p = 0.035 \mu\text{m/s}$ 和 $v_a = 0.009 \mu\text{m/s}$,求得 F_3 和 F_a 的比值约等于 6.

7 讨论

本文提出的有丝分裂动力学模型不同于其他模型的特点在于:

(1)在这个模型中,有丝分裂动力学的分子基础是动粒马达蛋白和中央区马达蛋白,因此,有丝分裂中染色体的姊妹动粒是主动的,穿过中央区、连接一个动粒与远端一极的 LkMTs 也是主动的。这不同于文献[3~5]认为染色体是被动的观点以及牵引力大小正比于 kMTs 长度的观点。

(2)这个模型用动粒马达和中央区马达的联合作用来解释染色体前中期会聚。这不同于文献[6~8]认为极斥力对会聚起重要作用的观点。

(3)这个模型用动粒马达和中央区马达分子数目的统计涨落来解释染色体的前中期和中期振荡。这不同于文献[8]中认为动粒有“智能”的观点。而在文献[3~7]中对染色体振荡并无解释。

参 考 文 献

- 1 Earnshaw W C, Pluta A F. Mitosis. BioEssays, 1994, 16:639~643
- 2 Koshland D. Mitosis: back to the basis. Cell, 1994, 77:951~954
- 3 Ostergren G. The mechanism of co-orientation in bivalents and multivalents, the theory of orientation by pulling. Hereditas, 1951, 37:85~156
- 4 Inoue S. Cell division and the mitotic spindle. J Cell Biol, 1981, 91:131s~147s
- 5 Mitchison T J. Microtubule dynamics and kinetochore function in Mitosis. Ann Rev Cell Biol, 1988, 4:527~549
- 6 Carpenter A T C. Distributive segregation: motors in the polar wind. Cell, 1991, 64:885~890
- 7 Rieder C L, Salmon E D. Motile kinetochores and polar ejection forces dictate chromosome position on the vertebrate mitotic spindle. J Cell Biol, 1994, 124:223~233
- 8 Skibbens R V, Skeen V P, Salmon E D. Directional instability of kinetochore motility during chromosome congression and

- segregation in mitotic newt lung cells: a push-pull mechanism. *J Cell Biol*, 1993, 122:859~875
- 9 Steuer E R, Wordeman L, Schroer T A *et al*. Localization of cytoplasmic dynein to mitotic spindles and kinetochores. *Nature*, 1990, 345:266~268
- 10 Hyman A A, Mitchison T J. Two different microtubule-based motor activities with opposite polarities in kinetochores. *Nature*, 1991, 351:206~211
- 11 Hogan C J, Stephens L, Shimizu T *et al*. Physiological evidence for involvement of a kinesin-related protein during anaphase spindle elongation in diatom central spindles. *J Cell Biol*, 1992, 119:1 277~1 286
- 12 Gorbsky G J. Chromosome motion in mitosis. *Bio-Essays*, 1992, 14:73~80
- 13 Kuriyama R, Nislow C. Molecular components of the mitotic spindle. *Bio-Essays*, 1992, 14:81~88
- 14 Nicklas R B. Chromosome velocity during mitosis as a function of chromosome size and position. *J Cell Biol*, 1965, 25:119~135
- 15 Tang Xiaowei. Discussion on the chromosome oscillation during metaphase. *Chin Phys Lett*, 1995, 12:126~128
- 16 Tang Xiaowei. Discussion on the force for chromosome movement during anaphase. *Prog in Natural Sci*, 1992, 5:457~460