

國立臺灣大學工學院應用力學研究所



碩士論文

Institute of Applied Mechanics

College of Engineering

National Taiwan University

Master Thesis

二維細胞運動的相場模型：以盤基網柄菌
趨熱行為為例

Phase-Field Modeling of Two-Dimensional Cell Motility:
an Example Study on Thermotactic Behavior of
Dictyostelium discoideum

徐子桓

Tzu-Huan Hsu

指導教授：陳志鴻 博士

Advisor: Chih-Hung Chen Ph.D.

中華民國 111 年 11 月

November, 2022



致謝

在碩士生涯即將完結之際，回首這兩年多的時光，發現自己學到以邏輯化的思維有條理地剖析問題再解決問題的能力，以及在與同儕的交流中，對於跨領域的內容有更廣泛的接觸。對能在這兩年有如此的成長，要感謝每一位我在應力所遇到的貴人。

首先要感謝我的指導教授陳志鴻老師。研究過程中，老師總是不吝嗇於教導我們，耐心地提點我們能更精進的地方，不論基本或是進階的問題，都能以引導的方式協助我們找到最適合的答案，正所謂受人以魚不如授人以漁，在老師的教導之下，我們的能力才真正的被盤養，十分感謝老師將實驗室的成員真正視為學生來看待，教育者的風範展露無遺。同時在研究上也給予我們最大的資源支持，尤其在我們的研究領域，計算資源的重要性是無可比擬的，有老師的支持才讓研究能夠順利完成，在此向老師致上最高的敬意與感激。

此外也要感謝實驗室的成員竺軒、睿鈞以及品豪，在我研究陷入瓶頸之際，鼓勵之餘還能夠提供我意見，協助我找尋自己的盲點，同時透過與他們的學術交流，拓展了我對於其他領域的視野，若是沒有彼此的相互扶持，研究之路肯定會更加崎嶇。同時也要感謝栢淇學長、峻賢學長、華娟學姊、宗典、源旭、偉傑，因為你們，我的研究生生活才有這麼多歡樂與有趣的回憶。

最後，感謝口試委員包淳偉老師、陳壁彰老師與江宏仁老師於口試時的細心指正，使本研究更臻完善。也謝謝父母一路上的鼓勵與支持，讓我能無後顧之憂的完成學業。再次向所有人至深至深的謝意。



摘要

細胞運動對生命而言是一個常見且不可或缺的機制，許多生物現象都以此為基礎，舉凡傷口癒合、免疫反應或是癌症轉移等。細胞運動主要由肌動蛋白 (actin) 突出和肌球蛋白 (myosin) 收縮引起，其中肌動蛋白聚集的位置由信號分子所決定。本研究提出了一個基於相場法的模型，並且聚焦在肌動蛋白、肌球蛋白以及信號分子對細胞運動的貢獻。本文的模型由若干方程式所構成，其中這幾個方程式分別描述這些物質在系統中的行為，分別是細胞位置 ϕ 、纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 密度 ρ_f 、肌球蛋白密度 ρ_m 以及信號分子 d 隨著時間迭代。 ϕ 是細胞位置標記，其值介於 0 到 1 之間，其中 0 被定義為細胞外部，相對地，1 被定義為細胞內部。在本研究的模型中，突出力以及收縮力的大小取決於纖維狀肌動蛋白以及肌球蛋白的密度，其中信號分子決定纖維狀肌動蛋白聚集的位置。

為了驗證模型，本研究選擇將盤基網柄菌 (*Dictyostelium discoideum*) 這一模式生物 (model organism) 的趨熱性作為研究對象，根據模式生物的科學研究結果，歸納出涵蓋諸多生物的模型，進而應用在各領域，為了確保孢子傳播的良好條件，該菌會根據環境而改變趨熱性。於本研究的模型中，細胞運動由趨熱性以及環境溫度梯度共同決定，透過定義細胞局部溫度與臨界溫度決定趨熱性是正或是負，當細胞局部溫度高於臨界溫度時，細胞呈現正趨熱性；反之，細胞則展示負趨熱性。同時，在一般情況下，環境溫度梯度越高，細胞的運動越快。本研究提出了一個穩定的模型，並很好地實現了盤基網柄菌的細胞運動。期許能在未來加入隨機行走功能、趨食性或趨光性，使模型更加全面，從而更準確描述目標對象，進而應用於諸多領域中。

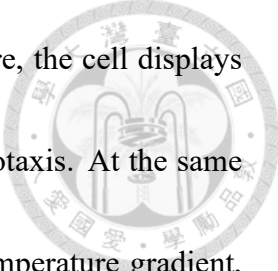
關鍵字：相場法、細胞遷移、細胞力學、相場模型





Abstract

Cell motility is mainly caused by actin protrusion and myosin contraction. Here, we propose a model based on the phase-field method and focus on F-actin and myosin dynamic. We use several equations to describe each contribution of these proteins respectively. Cell location ϕ , density of F-actin ρ_f , density of myosin ρ_m and signal molecular d are evolve with time. ϕ is a position marker which value between 0 to 1, 0 is defined as the outside of a cell, similarly, 1 is defined as inside of a cell. The magnitude of the protrusion and contraction force depends on the concentration of F-actin and myosin, where, signal molecular determine the position F-actin polymerization. To test our model, we apply it to thermotaxis of *Dictyostelium discoideum*. They live and grow in the mulch on the forest floor and feed on bacteria. At daytime, the soil surface is warmer than the subsurface mulch, and hence the *Dictyostelium discoideum* is directed by positive thermotaxis towards the surface. At night, the soil surface is cooler than the subsurface mulch, they still move upwards, this time due to negative thermotaxis. They always tend to migrate towards the soil surface, thus ensuring good conditions for spore dispersal. To decide thermotaxis is positive or negative, we define a cell local temperature and critical temperature.



When the cell local temperature is higher than the critical temperature, the cell displays positive thermotaxis. On the contrary, the cell shows negative thermotaxis. At the same time, our model is driven by temperature gradient, the higher the temperature gradient, the easier the polarization of F-actin. We propose a stable model and also well implement thermotaxis of *Dictyostelium discoideum*. Due to the stability, we could easily extend our model to more complex conditions in the future.

Keywords: Phase-field method, Cell migration, Cell mechanics, Phase-field model



目錄

	Page
致謝	I
摘要	II
Abstract	IV
目錄	VI
圖目錄	IX
表目錄	XI
第一章 緒論	1
1.1 前言	1
1.2 文獻回顧	2
1.2.1 模型相關細胞構造回顧	2
1.2.2 細胞遷移流程	4
1.2.3 從細胞現象到數值模型	6
1.2.4 研究對象	9
1.3 論文架構	11
第二章 研究方法	12
2.1 模型	12
2.1.1 相場法 (phase-field method)	12



2.1.2	肌球蛋白 (myosin) 的機制	14
2.1.3	肌動蛋白的機制	15
2.1.4	細胞受力平衡方程式	18
第三章	模擬結果討論	20
3.1	模擬設置	20
3.1.1	模擬流程	20
3.1.2	系統環境設置	21
3.1.3	信號源設置	22
3.1.4	簡化系統可行性測試	22
3.1.5	溫度梯度驅動	23
3.1.6	形態分析	24
3.1.7	驟停溫度場	26
3.2	複雜溫度場	30
3.3	時變溫度場	35
3.3.1	趨熱性質固定	36
3.3.2	趨熱性質切換	41
第四章	結論與未來展望	47
4.1	結論	47
4.2	未來展望	48
	參考文獻	50
	附錄 A — 演化方程式離散化過程	55
A.1	相場演化方程式	55
A.2	肌球蛋白 (myosin) 演化方程式	56

A.3	纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 演化方程式	57
A.4	信號分子演化方程式	58
A.5	力平衡方程式	59
附錄 B — 參數表		63

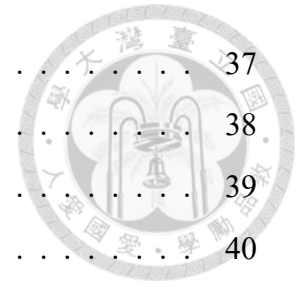




圖目錄

1.1	偽足的示意圖	2
1.2	真核細胞的示意圖	3
1.3	細胞遷移的五步驟模型	6
1.4	文獻回顧示意圖	9
1.5	變形蟲的溫度響應曲線	10
2.1	相場法示意圖	13
2.2	F 函數與 ρ_f 的關係	17
3.1	模擬流程圖	21
3.2	系統環境設置示意圖	21
3.3	模型初步測試結果	23
3.4	形態分析的溫度場	24
3.5	形態分析	25
3.6	F-actin 聚集過程剖面圖	26
3.7	驟停溫度場視覺化結果	27
3.8	驟停溫度場細胞剖面	28
3.9	驟停溫度場分析	29
3.10	驟停溫度場視覺化速度分布圖	30
3.11	複雜溫度場模擬結果	31
3.12	溫度場細胞軌跡圖	32
3.13	溫度梯度向量-細胞軌跡圖	33
3.14	MSD 分析	34
3.15	異常擴散分析	35

3.16 時變溫度場視覺化結果-趨熱性質固定	37
3.17 各時刻溫度分布-趨熱性質固定	38
3.18 時變溫度場下的細胞剖面-趨熱性質固定	39
3.19 時變溫度場結果分析-趨性無轉換	40
3.20 時變溫度場趨熱性質固定視覺化速度分布圖	41
3.21 時變溫度場視覺化結果-趨熱性質切換	42
3.22 各時刻溫度分布-趨熱性質切換	43
3.23 時變溫度場下的細胞剖面-趨熱性質切換	44
3.24 時變溫度場結果分析-趨熱性質切換	45
3.25 時變溫度場趨熱性質切換視覺化速度分布圖	46





表目錄

B.1 參數表	63
---------------	----



第一章 緒論

1.1 前言

細胞運動在自然界中無處不在，例如：單細胞生物的覓食、人類的傷口癒合、免疫反應或是癌症轉移 [1, 2]，這些都與之息息相關，可以說有生命的地方就存在細胞運動，而眾多生命現象都是由細胞之間的交互作用所協同達成，再繼續追本溯源，再複雜的多細胞系統也都是由一顆顆的單細胞所組成，因此理解單顆細胞的行為是一項重要的課題。在細胞運動領域，單細胞的偽足變形蟲運動是一個十分具有代表性的類別，主要包含以下幾個步驟，肌動蛋白 (F-actin) 在細胞前端聚合後產生突出，並且使細胞延長，前端伸出的部分和基質形成點狀黏著 (focal adhesion)，接著在細胞後端的點狀黏著會降解，使得細胞和基質間的連結斷開，最後細胞後端的肌球蛋白 (myosin) 集中並產生收縮，致使細胞後端與基質分離同時整顆細胞向前滑行 [3]。

單細胞的偽足變形蟲運動極其複雜的過程，通常單需要對其簡化，選定簡化後的系統進行研究，根據所得的科學研究結果，歸納出廣泛的模型並用以解釋更複雜的系統，進而一步步還原原先複雜的過程。在細胞運動的研究中，盤基網柄菌 (*Dictyostelium discoideum*) 是一種可移動的單細胞真核生物，同時，生命週期簡單並有許多基因與人類同源，作為模式一種生物是常見的研究對象 [4]，透過力學方程式描述細胞內物質間各自的行為以及之間的交互作用，根據這些方程式建構模型並且以計算機模擬，能夠進一步協助理解自然界的奧妙。

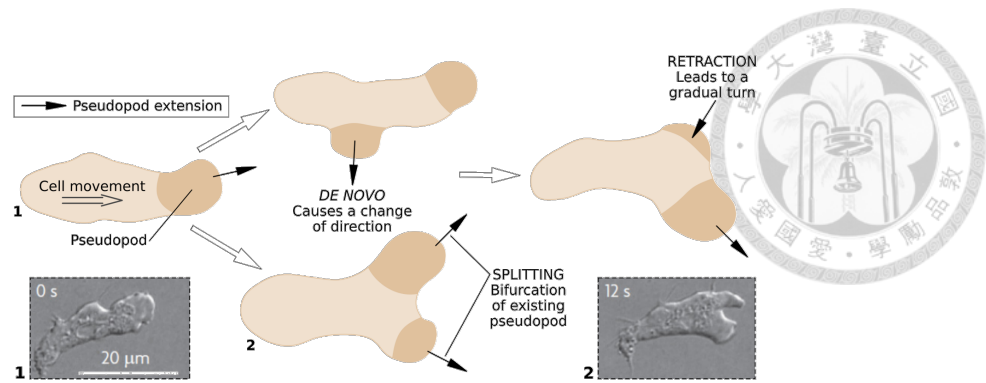


Figure 1.1: 偽足的示意圖 [5]。這張圖展示了偽足發展的形態，偽足突出後可能改變方向形成第二個新的偽足，也可能由原先的偽足分叉，最後導致細胞逐漸轉向。圖中虛線方框部分則是實驗的實拍圖來自 [6]。

1.2 文獻回顧

1.2.1 模型相關細胞構造回顧

細胞骨架 (cytoskeleton) 細胞骨架在細胞質空間上由蛋白絲網路 (protein filaments network) 所組成 [7]。細胞骨架如同前面所提及的在細胞生命活動的進程扮演不可或缺的角色，例如：細胞分裂、細胞極化、細胞遷移以及細胞變形等都與之相關。其中細胞骨架由三種不同種類的蛋白絲所組成

- (1) 肌動蛋白絲 (actin filaments)：肌動蛋白絲由肌動蛋白 (actin) 組成的雙鏈螺旋聚合物，是一種具有彈性的結構，能夠組成一維線束結構、二維網路結構以及三維的凝膠結構。
- (2) 微管 (microtubules)：微管是由微管蛋白構成的長條且中空的圓柱體結構，他們通常只有一端連接到微管組織中心，也就是中心體，主要能夠調節細胞週期。
- (3) 中間絲 (intermediate filaments)：中間絲是由中間絲蛋白組成的繩狀纖維，為中空的骨狀結構，其化學組成複雜，在不同的細胞之中有較大的成分差異。

同時，中間絲、肌動蛋白絲與微管三者相比，是最穩定的細胞骨架，能夠賦予細胞張力和抗剪切力，在細胞支撐功能起到最主要的作用。



比起微管以及中間絲，肌動蛋白絲 (actin filaments) 在細胞遷移中扮演主要角色，因此本文主要關注組成肌動蛋白絲的纖維狀肌動蛋白 (F-actin)，它由較小的球狀肌動蛋白 (G-actin) 所組成。肌動蛋白絲 (actin filaments) 組成了遍布整個細胞內部的網路結構，但主要以球狀肌動蛋白 (G-actin) 的形態細胞質中擴散，藉由在特定區域分解蛋白絲變為球狀肌動蛋白 (G-actin)，再到其他區域重組為纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 結構，此過程被稱之為聚合。

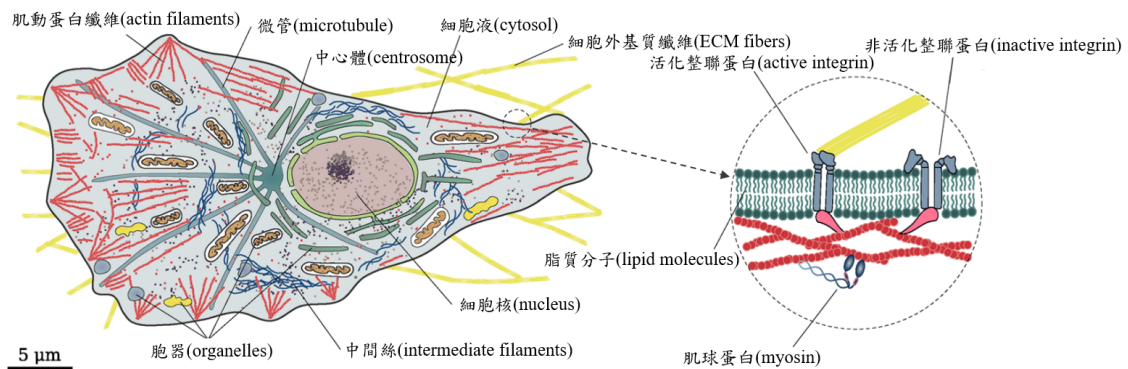


Figure 1.2: 真核細胞的示意圖。其中圖一展示了細胞內部各個構造，圖二展示了三種細胞骨架 (cytoskeleton)[8, 9]。

分子馬達 (molecular motors) 分子馬達 (molecular motors) 是一種能夠跟蛋白絲結合並且沿著蛋白絲穩定移動的蛋白質，其主要功能是細胞內胞器的位移以及細胞骨架 (cytoskeleton) 的收縮。

在這裡主要關注肌球蛋白 (myosin) 家族，尤其是與纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 結合的肌球蛋白 (myosin)。肌球蛋白 (myosin) 由兩條重鏈 (heavy chains) 組成，每條重鏈都有一個球形頭部結構，後面跟著一條長氨基酸序列。沿著蛋白絲移動的肌球蛋白頭具備產生力的機械結構，另一方面，這些長氨基酸序列能夠跟其他肌球蛋白 (myosin) 網綁在一起，肌球蛋白 (myosin) 的運動通過重複循環 ATP 水解

產生能量 [8]，其中 ATP 水解是一種由化學能產生機械能的反應。肌動蛋白網路 (actin network) 的收縮是透過成對的肌球蛋白 (myosin) 連接到兩條不同的蛋白絲來實現的，而其中成對的肌球蛋白 (myosin) 為兩個不同的肌球蛋白 (myosin) 頭尾交互結合而成。

細胞外基質 (extracellular matrix) 細胞外基質 (extracellular matrix) 是由大分子的複雜網路所組成的網狀組織，其主要成份是糖胺聚醣 (glycosaminoglycan)，為蛋白聚醣大分子中聚醣部分的總稱。它通常會產生一種高度水合的凝膠狀物質，其中嵌入了纖維狀蛋白，而其中的凝膠提供了對壓縮力的阻力，並且允許營養物質通過網路擴散。構成細胞外基質的纖維狀蛋白的主要成分是膠原蛋白 (collagen)、彈性蛋白 (elastin) 以及纖連蛋白 (fibronectin)，細胞外基質不僅作為遷移的介質，並且對細胞的形狀、極性和遷移方式都有直接影響。

黏著蛋白 (adhesion proteins) 細胞與細胞之間或是細胞與細胞外基質間有各式各樣的連結方式，不同的連結方式有不同的功能，例如跨細胞膜的信號傳導或是與其他細胞之間連接的機械結構。其中整聯蛋白 (integrin) 在細胞遷移中扮演著重要的角色。整聯蛋白 (integrin) 與細胞外的層連結蛋白 (laminin) 或纖連蛋白 (fibronectin) 結合，並與細胞內和細胞骨架 (cytoskeleton) 相連的蛋白質複合物結合。整聯蛋白 (integrin) 可能處於活化或是非活化狀態 (參見圖1.2中的插圖一)，只有活化整聯蛋白 (integrin) 才能進行連接。整聯蛋白 (integrin) 的活化通常表示對其他細胞或是對自身的信號產生反應。

1.2.2 細胞遷移流程

細胞遷移是一個多步驟並且涉及複雜的生化力學 (biochemomechanical) 信號協調的過程，儘管一些細胞能夠自發地進行反應，但大多數的細胞運動是由環境

中的化學或物理因子所觸發。單個細胞的遷移可以用以下的五步模型 [3] 來解釋：



(1) 細胞前沿 (leading edge) 突出 (protrusion)：

肌動蛋白絲 (actin filaments) 聚集在前沿 (leading edge) 並且將細胞膜向外推，有機會產生三種不同的突出結構：絲狀偽足 (flopodia)(一維結構)、板狀偽足 (lamellipodia)(二維結構) 以及偽足 (pseudopodia)(三維結構)，這些突出結構的成因是因為膜內的纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 聚合在細胞的某一端所造成的。

(2) 點狀接觸 (focal contacts) 形成：

整聯蛋白 (integrins) 與細胞前沿 (leading edge) 的細胞外基質 (extracellular matrix) 配位基 (ligand) 結合，緊接著整聯蛋白 (integrin) 簇集並且信號蛋白聚集在一起，這個過程導致點狀黏著 (focal adhesion) 的形成，這是一種調節細胞反應的多蛋白結構。點狀黏著會將力傳遞到環境中，並且透過不同的信號通道來調節細胞的運動。

(3) 細胞外基質降解：

通過募集表面蛋白酶對細胞外基質進行蛋白水解，細胞外基質的降解能夠為細胞擴張以及遷移提供所需的空間。

(4) 肌動球蛋白 (actomyosin) 對細胞進行收縮：

肌球蛋白 (myosin) 與肌動蛋白絲 (actin filaments) 結合，形成被稱之為肌動球蛋白網路的結構，這種收縮過程主要發生在細胞中央以及細胞後端，肌球蛋白 (myosin) 產生的力透過肌動蛋白網路 (actin network) 傳遞到周遭環境中。

(5) 細胞後沿 (trailing edge) 的分離：

細胞前沿 (leading edge) 的點狀接觸在前面第二步的作用下與細胞外基質緊密連結，但同時細胞後沿 (trailing edge) 的點狀接觸在第三步的作用下被分解，因此在第四步的收縮力作用之下，整個細胞體會向前沿 (leading edge) 的方向移動。

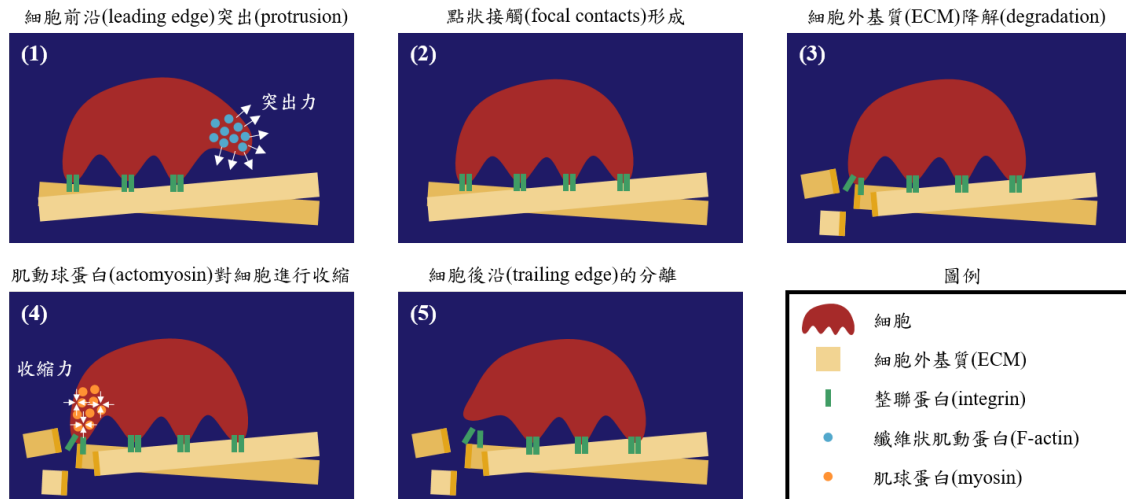


Figure 1.3: 細胞遷移的五步驟模型示意圖。圖 (1) 至圖 (5) 為一個循環，重複這個循環細胞就能向前運動。對 [3, 9] 中的圖片進行改編。

1.2.3 從細胞現象到數值模型

一般而言，在細胞遷移現象領域的模擬中，根據決定細胞形態 (morphology) 的方程式大致可以分成三類建構模型的方法。[9]

- (1) 介面追蹤法 (interface-tracking approach)，是一種明確的追蹤邊界的模擬方法，在本文的案例中邊界指的是細胞膜的具體位置，例如透過 Lagrangian marker points[10, 11]、immersed boundary method[12, 13] 或是 moving bulk and surface meshes[14, 15]，以上這些方法來追蹤。
- (2) 水平集法 (level set method)，這是一種使用定義在固定域上的時間演化距離函數來定位細胞膜位置的方法 [16, 17]，這個方法有相對較低的計算成本，


同時更傾向追蹤界面的平均位置而不是界面的精細細節，通常用於較大尺度的模擬。

- (3) 相場法 (phase field method)，作為一種水平集法，相場法避免使用移動網格 (meshes)，並且採用一個場來辨識細胞所佔據的區域 [5, 18, 19]，這個方法雖然伴隨著相對較高的計算成本，但能夠耦合更多物理場到系統之中，對現象能有更整合性的描述，同時只要網格能夠正確解析界面，就能得到界面的準確細節，此法通常用於表面形狀重要的小尺度模擬中。

本研究在單細胞尺度的範圍，並且關注的焦點在細胞內物質的運作機制驅使細胞運動的過程，因此細胞的形態 (morphology) 的變化會是重點之一，界面的細節不可忽視，同時不同的細胞內物質會需要不同的物理場演化來描述，並且相互耦合，根據上述三種方法的特性，相場法與本研究最為契合。

在採用相場法的細胞運動模擬研究中，普遍而言，有兩種最常見，且能夠成功再現細胞運動的方法 [9]，首先第一種方法引入了極化 (polarization) 向量 \vec{p} ，他代表了肌動蛋白絲 (actin filaments) 的平均方向，這種方法假設垂直於細胞膜的蛋白絲會引起細胞的突出 (protrusion)，換句話說，極化 (polarization) 向量 \vec{p} 控制了相場的平流；第二種方法側重於肌動蛋白網路 (actin network) 的流變學 (rheology)，將肌動蛋白網路視為具有速度 \vec{u} 的流體，而其中纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 密度較高的區域引起細胞的突出。在這兩種方法中，都是由相場方程與一系列的方程式耦合，除了相場方程以外的這些方程式，描述了在細胞內的這些物質在生物力學 (biomechanical) 中的演化過程。本研究採取了第二種更側重於肌動蛋白網路 (actin network) 的流變學 (rheology) 的方法，因為本研究認為相較於第一種方法，此法更為直觀，能夠更直接的對應到細胞運動流程中的每一個步驟。

Shao 及其協作者 [20] 提出了一個相場模型，該模型涉及纖維狀肌動蛋白



(F-actin) 的聚合、肌球蛋白 (myosin) 的收縮以及細胞-基質之間通過黏著位置 (adhesion sites) 的力傳導，其中離散的黏著位置 (adhesion sites) 能夠處於”抓握 (gripping)” 或是”滑動 (slipping)” 模式，分別對應到點狀黏著 (focal adhesion) 存在以及被水解後的狀態。在模型中纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 以及肌球蛋白 (myosin) 密度高的地方，分別會求解出較高的突出力以及收縮力，該研究透過這兩者的不均勻分布來驅使細胞的運動，並且透過魚類角質細胞 (fish keratocytes) 對模型進行驗證。

Moure 及其協作者 [5] 提出的相場模型主要探討變形蟲運動下細胞的大變形，這種結構稱之為偽足 (pseudopods)，這個模型涉及纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 的聚合、肌球蛋白 (myosin) 的收縮、球狀肌動蛋白 (G-actin) 和纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 之間的狀態轉換、細胞-基質之間通過黏著位置 (adhesion sites) 的力傳導以及與膜信號分子間的相互作用。Moure 和 Shao 不同的是黏著位置 (adhesion sites) 的力傳導並非離散分布，而是用一個平均的力代表，模型中膜信號分子的演化由盤基網柄菌 (*Dictyostelium discoideum*) 變形蟲運動的實驗數據擬合成機率分布，因此在偽足的有序生長上和真實現象有高度再現性。

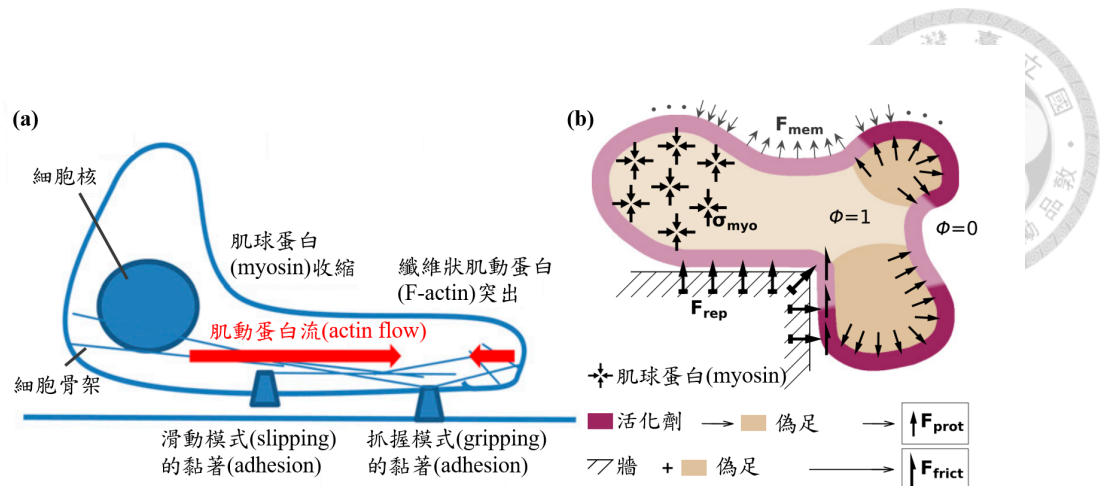


Figure 1.4: 圖 (a) 為 Shao 及其協作者 [20] 所提出模型的側視示意圖，圖中可以看見不同模式的黏著結構以及纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 與肌球蛋白 (myosin) 對細胞造成的影響；圖 (b) 為 Moure 及其協作者 [5] 所提出模型的示意圖，展示了活化劑、突出力以及偽足的關係，同時提供了與牆間交互作用還有肌球蛋白 (myosin) 造成的收縮應力的圖示。

1.2.4 研究對象

許多真核細胞都能夠在固體基質上運動，例如：向營養物質或其他細胞前進、避免毒素或是響應其他外部刺激 [21]。根據細胞的類型以及環境條件，能夠將細胞運動分成幾種明確的類型，其中舉兩個極端的例子 [19]，魚角膜細胞 (fish keratocytes) 以及盤基網柄菌 (*Dictyostelium discoideum*)，這兩者在細胞運動模型中是最常見的研究對象，魚角膜細胞 (fish keratocytes) 基本上保持其形狀並定向移動 [22, 23]；而盤基網柄菌 (*Dictyostelium discoideum*) 通過突出 (偽足) 的形成和收縮表現出不規則的運動，這種不規則運動被稱之為變形蟲運動 (amoeboidal movement)。

本研究選擇較符合研究動機的盤基網柄菌 (*Dictyostelium discoideum*) 作為主要研究對象，盤基網柄菌 (*Dictyostelium discoideum*) 是一種細胞狀黏菌 (cellular slime molds) 的變形蟲 (amoebae)，這種變形蟲生活在森林地面的覆蓋物中 (mulch)，並且以細菌為食。在食物耗盡後，這些變形蟲會聚集形成假變形體

(pseudoplasmodium)，而變形蟲的趨熱性是假變形體 (pseudoplasmodium) 趨熱性的基礎 [24, 25]。

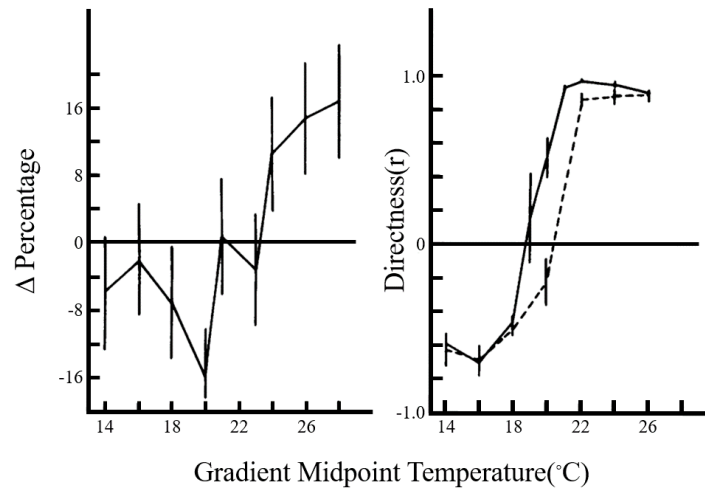
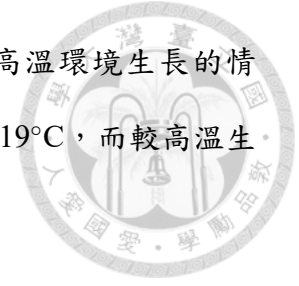


Figure 1.5: 變形蟲的溫度響應曲線。左圖是該變形蟲在 27.5°C 生長並且放置在熱源梯度 16 小時下的結果，左圖中的垂直條代表在 95% 信賴區間；右圖為了量測細胞的自適應現象，實線為 23.5°C 生長的情形，而虛線則是在 27.5°C 生長的情形，垂直條代表的是正負一個標準差。其中縱軸 Δ Percentage 為向熱源移動的以及遠離熱源移動的變形蟲數目差占變形蟲總數的百分比，縱軸 Directness 則是指向性運動的量度，+1.0 代表直接向熱源前進，0 則是代表隨機行走，實驗結果參考自 [24]

從圖1.5的左圖可以發現一個特別的現象，在 14°C 到 28°C 這個區間，溫度較低時能夠觀察到變形蟲的負趨熱性，在 20°C 左右經歷一個轉折，在溫度較高時觀察到變形蟲的正熱趨性。在自然中能夠觀察到盤基網柄菌 (*Dictyostelium discoideum*) 總是向土壤表面遷移，從而確保孢子傳播的良好條件 [26]，這對應到夜晚時，土壤表面比起地下覆蓋物更冷，因此被負熱趨性導向地表，而在白天時正好相反，地表的溫度比起地下覆蓋物更暖，則是由於正趨熱性的關係將變形蟲導向地表。若是變形蟲身處的溫度正好位於轉折點附近的區間，則變形蟲會採取隨機行走，並不表現出任何一種趨性。

圖1.5的右圖則是闡述了盤基網柄菌 (*Dictyostelium discoideum*) 趨熱性質的自

適應能力，實線為變形蟲在較低溫環境生長，比起虛線在較高溫環境生長的情況，低溫生長的情況有著更低的正負熱趨性的轉折點，在大約 19°C，而較高溫生長的情況的正負趨熱性轉折點大約在 22°C 附近。



1.3 論文架構

本文一共分為四大章節第一章，緒論，介紹研究背景，回顧相關文獻並且提出本研究之動機以及目的。第二章，研究方法，此章節主要分為三個部分，分別是細胞運動的底層機制、本研究採用的數學模型以及本研究對照的現實中細胞盤基網柄菌的性質。第三章，模擬結果討論，此章節主要分為模型性質驗證以及特定模擬設置下模擬結果的分析第四章，結論與未來展望，總結本研究成果，並提出接續的未來研究方向。



第二章 研究方法

2.1 模型

由於完整的生物學機制十分複雜，因此本研究選擇簡化模型，盡可能達成在有限複雜度下還原整個機制的過程 [5, 20]。首先本研究根據相場法 (phase-field method) 定義一個相場 $\phi(x, t)$ ，用以定位細胞的位置，接著再定義三個場來決定細胞運動中具有關鍵意義的物質的含量以及位置，分別是肌球蛋白 (myosin) 的密度 $\rho_m(x, t)$ 、纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 的密度 $\rho_f(x, t)$ 以及驅動劑 $d(x, t)$ 的數量，最後以上四個場根據演化方程式隨著時間演化，構成模型的基礎。本研究簡化了細胞膜信號動力學 (membrane signaling dynamics)[5]，透過一個定位在膜上的驅動劑 $d(x, t)$ 來觸發細胞偽足的生長。模型中，由驅動劑 d 驅使纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 聚集，聚集處細胞膜被向細胞外推出，形成突出結構，也就是偽足的生長，相對的，肌球蛋白 (myosin) 在細胞後端聚集，形成收縮力，致使細胞後端收縮，如此往復實現了細胞運動模型。其中肌動蛋白網路 (actin filament network) 被視為流體，而其速度是本研究中定義的背景流速 $\vec{u}(x, t)$ ，此背景流速被以 Stokes 形式的方程式所統御，能夠運輸空間內的各種物質移動。

2.1.1 相場法 (phase-field method)

細胞運動模型被視為移動邊界問題 (moving boundary problem)，其中邊界代表的是細胞膜。多數情況下移動邊界問題的界面厚度趨近於零，因此也被稱之為銳利交界面 (sharp interface)，雖然銳利交界面是一個容易理解的概念，能夠輕易區

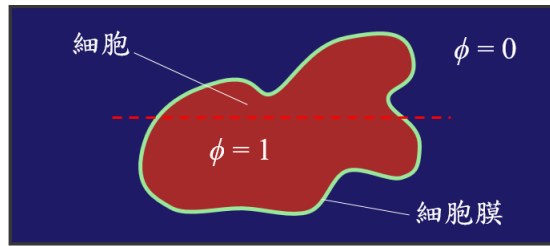


Figure 2.1: 相場法示意圖。上圖展示了相場法的概念， ϕ 標示了細胞的位置， $\phi=1$ 為細胞內部、 $\phi=0$ 為細胞外部。紅色虛線處的剖面展示於下圖，圖中可以看到界面的平滑過度。

分相之間的差異，但劇烈變化的場在數值上處理起來十分複雜，因此本研究所採用的是相場法，也被稱之為擴散介面法或是擴散法，此法的應用性廣泛，對於劇烈變化的外型也能進行計算。

相場法將移動邊界問題重新表述為偏微分方程 (PDEs)，在此法中引入一個變數 ϕ 用以標示細胞的位置， ϕ 介於 0 到 1 之間，其中 1 代表的是細胞內部，0 代表的是細胞外部，在 $\phi=0.5$ 處定義為細胞膜。如同先前所提及，相之間的銳利界面在數值模擬上實行具有難度，因此相場法的擴散介面模型中交界面具有有限寬度，介面的寬度由一個正則化常數 ε 所控制，每個物理量有平滑的相場變化，相場問題的演化方程由相場動力學的能量泛函所推導而出，本模型所採用的能量泛函如下所示：

$$\mathcal{F}(\phi) = \int_{\Omega} \Psi d\Omega = \int_{\Omega} \left(\frac{G(\phi)}{\varepsilon} + \frac{\varepsilon}{2} |\nabla\phi|^2 \right) d\Omega$$

此處的 $G(\phi)$ 是一個雙阱位能函數，其範圍介於 $\phi=1$ 以及 $\phi=0$ 之間。 \mathcal{F} 的泛函導數稱之為化學位能，表示為：

$$\frac{\delta\mathcal{F}}{\delta\phi} = \frac{G'(\phi)}{\varepsilon} - \varepsilon\nabla^2\phi \quad (2.1)$$

如同先前提及，相場 $\phi(x, t)$ 標示了細胞的位置、大小以及形狀，在本研究的假設之中，細胞膜的變形是由肌動蛋白網路 (actin filament network) 所驅動，如前所述，因此在模型中以速度 $\vec{u}(x, t)$ 來致使交界面的移動，此處的 \vec{u} 指的是肌動蛋白網路的速度，Biben 和其合作者提出了一個基於相場法的囊泡動力學模型 [18]，其特色就是能在 ϕ 維持雙曲正切剖面的情形下以 u 來驅動交界面，此方程能夠理解成水平集方程 $\frac{\partial \phi}{\partial t} + \vec{u} \cdot \nabla \phi = 0$ 的擾動，以此為基礎，本研究提出以下方程：

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} + \vec{u} \cdot \nabla \phi = \Gamma \left[\varepsilon \nabla^2 \phi - \frac{G'(\phi)}{\varepsilon} + c\varepsilon |\nabla \phi| - \alpha_\phi \phi (N_\phi - N_{\phi 0}) \right] \quad (2.2)$$

其中 Γ 控制方程式右半邊的強度， ε 決定了交界面的厚度，維持相場 ϕ 在 0 到 1 之間變化的剖面為一雙曲正切函數 (hyperbolic tangent)， $G(\phi) = 18\phi^2(1 - \phi)^2$ 是一個雙阱位能函數，其目的是將 ϕ 的最小值鎖定在 0 同時最大值鎖定在 1 [20]，最後 $c = -\nabla \cdot (\nabla \phi / |\nabla \phi|)$ 代表的是細胞膜的曲率， α_ϕ 是守恆項的強度控制參數， N_ϕ 是 ϕ 的總數， $N_{\phi 0}$ 則是 ϕ 的初始數目。左側兩項所代表的物理意義分別是，相場 ϕ 隨時間的變化以及在絕對座標系下，肌動蛋白網路的流速 \vec{u} 對 ϕ 所造成的影響。右側第一項為擴散項，第二項是雙阱位能項，這兩項屬於相場法的基本構成，第三項為賦予此模型細胞特性的特性項，其用意在於變形蟲運動中偽足突出時不會被擴散項快速消滅，以實現細胞的運動，最後一項是守恆項，能夠將相場 ϕ 的總數守恆。

2.1.2 肌球蛋白 (myosin) 的機制

肌球蛋白 (myosin) 是真核細胞內的一種 ATP 依賴型的分子馬達 (molecular motors)，對於細胞的運動起到重要的作用，在本研究的模型之中，假設肌球蛋白 (myosin) 由肌動蛋白網路 (actin network) 所傳輸，並在細胞之中擴散，因此首先定



義肌球蛋白 (myosin) 的密度為 ρ_m ，並令通量 \vec{j} 為以下形式：

$$\vec{j} = -D\nabla\rho_m + \rho_m\vec{u} \quad (2.3)$$

左項是 ρ_m 的空間變化，是擴散的驅動來源，右項為 ρ_m 被背景流速 \vec{u} 所影響，由速度運輸 ρ_m ，此處的 D 為擴散係數，接下來將通量取空間變化得到 ρ_m 時間上的變化：

$$\frac{\partial\rho_m}{\partial t} = -\nabla\cdot\vec{j} = \nabla\cdot(D\nabla\rho_m - \rho_m\vec{u}) \quad (2.4)$$

由於要體現將肌球蛋白 (myosin) 從纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 密度高的區域輸送出去此一物理現象，此處的擴散係數 D 改寫為 $D_m(\rho_f) = D_{max}/(1 + K^2\rho_f^2)$ 來表示，其中 D_{max} 以及 K 是常數，同時由於細胞的位置會隨著時間而變化，傳統上是求解移動域上的方程式，透過使用相場法，可以求解在固定域上的並等效的方程式如下 [27]：

$$\frac{\partial(\rho_m)}{\partial t} + \nabla\cdot(\rho_m\vec{u}) = \nabla\cdot[D_m(\rho_f)\nabla\rho_m] \quad (2.5)$$

此演化方程式的意義在於產生有效的平流，將肌球蛋白 (myosin) 從纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 密度高的區域 (偽足突出處) 輸送出去，從而將肌球蛋白 (myosin) 聚集到細胞後端引起細胞後端得收縮。

2.1.3 肌動蛋白的機制

肌動蛋白在球狀肌動蛋白 (G-actin) 以及纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 之間交替進行相態的變化 [5]，纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 的運輸可以是突出形成偽足時的形式，也能是被動擴散的形式，在突出結構的部分可以看到偽足的形成，而其中偽足的生長由驅動劑 d 所觸發，驅動劑 d 是一個場，專門用以控制 ρ_f 的濃度，在 d 濃度越高的地方， ρ_f 會更傾向聚集過去。本研究參考過去文獻並根據相場理論提

出了一種基於自由能泛函理論的肌動蛋白機制模型，方程式如下 [28]：

$$\mathcal{F}[\rho_f, \rho_g] = \int_{\Omega} \phi \left[\frac{\varepsilon_f^2}{2} |\nabla \rho_f|^2 + \frac{\varepsilon_g^2}{2} |\nabla \rho_g|^2 + F(\rho_f, \rho_g, d) \right] d\Omega + \frac{\alpha_a}{2} (\mathcal{N}_0 - \mathcal{N}[\rho_f, \rho_g])^2 \quad (2.6)$$

其中 $\mathcal{N}[\rho_f, \rho_g] = \int_{\Omega} \phi(\rho_f + \rho_g) d\Omega$ 代表的是細胞內肌動蛋白包括球狀以及纖維狀的數量，並且 \mathcal{N}_0 代表的是 \mathcal{N} 在模擬初始時的量值。因此回頭看上述的演化方程式，最後一項是個懲罰項使得 \mathcal{N} 隨著時間能夠保持常數，此處的 α_a 決定了這項對於整個方程式的強度。參數 ε_f 以及 ε_g 分別代表了 ρ_f 還有 ρ_g 擴散的長度尺度。上述函數 F 根據驅動劑 d 的集中程度控制了球狀肌動蛋白 (G-actin) 以及纖維狀肌動蛋白之間相態的變化，其表示式如下：

$$F(\rho_f, \rho_g, d) = 10(\rho_f - 1.5)^2(\rho_f - 0.5)^2 + 7.5(\rho_g - 1.0)^2 + I(d)(\rho_f - 1.5)^2[\rho_f + \beta(d)I(d)] \quad (2.7)$$

此處 $I(d) = d^2 - 2\exp(-4d)$ 以及 $\beta(d) = 0.5[1 - (d - 1.8)^2/1.8^2]$ 。F 在 ρ_g 為一個特殊的最小值時是一個 ρ_g 的凹向上函數，此時代表球狀肌動蛋白 (G-actin) 的密度 ρ_g 處於一個穩定的狀態。然而， F 這個函數會處於凹向上或是凹向下取決於 d 這個值，當 d 很小的時候， F 會呈現雙井位能函數，這兩個井對應到兩個纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 的穩態密度，分別是對應到突出結構 ($\rho_f=1.5$) 以及被動擴散結構 ($\rho_f=0.5$)，在 $d=1.0$ 附近，從能量的角度來看，能量會傾向流往代表突出結構的那個井，相反的，在 $d=0.0$ 附近，能量會傾向流往代表被動擴散結構的井。如果 d 足夠大，例如在 $d=1.5$ 時，函數 F 會變為一個凹向上的函數，只會有一個代表突出結構的局部最小值。如圖2.2所示：

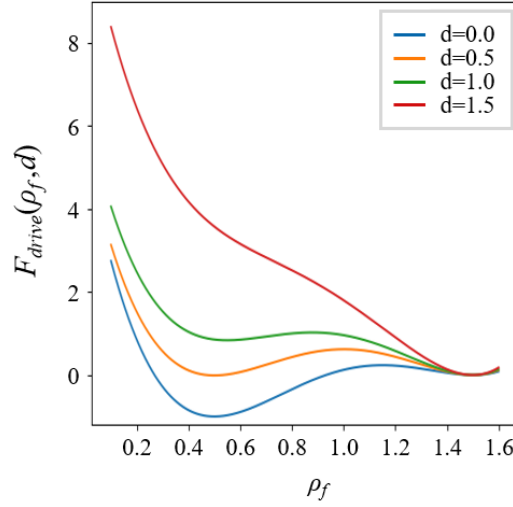


Figure 2.2: 函數 F 對 ρ_f 做圖。能量會趨於最小值，可以用井的概念理解，因此從圖上可以看出來在 $d=1.5$ 時， ρ_f 幾乎完全會落在 1.5 上，同理在 $d=0.0$ 時， ρ_f 會落在 0.5 上， d 在系統中是變動的，從這張圖可以得知， d 對於 ρ_f 造成的影響會鎖定在 0.5 至 1.5 之間。

根據上述的自由能泛函，根據經典非守恆動力學可以推導出演化方程式如下：

$$\frac{\partial(\rho_f)}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho_f \vec{u}) = -\Gamma_f \frac{\delta \mathcal{F}}{\delta \rho_f} \quad (2.8)$$

$$\frac{\partial(\rho_g)}{\partial t} + \nabla \cdot (\rho_g \vec{u}) = -\Gamma_g \frac{\delta \mathcal{F}}{\delta \rho_g} \quad (2.9)$$

此處 Γ_f 以及 Γ_g 皆為常數，而 $\frac{\delta \mathcal{F}}{\delta \rho_f}$ 和 $\frac{\delta \mathcal{F}}{\delta \rho_g}$ 分別是能量對於纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 密度 ρ_f 以及球狀肌動蛋白 (G-actin) 密度 ρ_g 的變分導數，其表示式如下：

$$\frac{\delta \mathcal{F}}{\delta \rho_f} = -\varepsilon_f^2 \nabla \cdot (\nabla \rho_f) + \phi \frac{\partial F}{\partial \rho_f} + \alpha_a \phi (\mathcal{N} - \mathcal{N}_0) \quad (2.10)$$

$$\frac{\delta \mathcal{F}}{\delta \rho_g} = -\varepsilon_g^2 \nabla \cdot (\nabla \rho_g) + \phi \frac{\partial F}{\partial \rho_g} + \alpha_a \phi (\mathcal{N} - \mathcal{N}_0) \quad (2.11)$$

這兩個方程式依序分別由對流項、擴散項、驅動項和守恆項所組成，對流項表示

此演化方程式會隨著系統背景流速 \vec{u} 所運送，擴散項會使得肌動蛋白密度在細胞中趨於均勻，接著驅動項能夠反映驅動劑 d 對於肌動蛋白密度演化的影響，最後守恆項能夠將肌動蛋白的總數維持在固定的數量，在本研究的模型中，令球狀肌動蛋白 (G-actin) 密度 $\rho_g=1$ 且不隨時間演化，這是對模型的暫時簡化，在未來中會添加回此功能。

2.1.4 細胞受力平衡方程式

肌動蛋白網路是由 Stokes equation 所統御的黏性流，該方程式加上了變形蟲運動特有的力，力平衡方程式如下 [20]：

$$\nabla \cdot (\vec{\sigma} + \vec{\sigma}_{myo} + \vec{\sigma}_{prot}) + F_{adh} + F_{mem} = 0 \quad (2.12)$$

此處 $\vec{\sigma} = \phi [\mu (\nabla \vec{u} + \nabla \vec{u}^T) + \lambda \nabla \cdot \vec{u} \mathbf{I}]$ 是定位於細胞內部的經典牛頓流體應力張量，這裡的 μ 和 λ 是黏性係數， \mathbf{I} 則是單位矩陣。接下來看到的 $\vec{\sigma}_{myo} = \phi \rho_m \eta_m (\rho_m) \mathbf{I}$ 是由肌球蛋白 (myosin) 產生的等向收縮應力，其中 $\eta_m (\rho_m) = A \bar{\eta}_m + (1 - A) \bar{\eta}_m \mathcal{H}(\rho_m - 0.9)$ 是一個函數用來控制當肌球蛋白 (myosin) 聚集的程度越高，能夠產生越高的收縮應力，此式中 $\bar{\eta}_m$ 是控制收縮力強度的參數，值越大可以求出越大的收縮力，而 \mathcal{H} 是一個經由平滑化的 Heaviside function，這個函數是將原先的 Heaviside function 由雙曲正切函數加以擬合，目的是要避免原先函數呈現的劇烈變化，進而提升演算法的表現。由纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 聚集而產生的突出應力正向於細胞膜，其表示式為 $\vec{\sigma}_{prot} = -\phi \rho_f \eta_f (\rho_f) \delta_f \nabla \phi \otimes \nabla \phi$ ，而其中的 $\eta_f (\rho_f) = B \bar{\eta}_f + (1 - B) \bar{\eta}_f \mathcal{H}(\rho_f - 1.0)$ 用來控制當纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 密度越高時產生越高的突出應力，同理， $\bar{\eta}_f$ 是突出力的強度控制參數，數值越大求解出的突出力越大。 $F_{adh} = -\varsigma \vec{u}$ 代表一個由黏著斑產生的連續的阻力，此阻力正比於肌動蛋白網路的速度，式子中的 ς 則是這個阻力的摩擦係數。最後

是 F_{mem} ，這個力指的是由細胞膜產生的力，在這裡考量表面張力，這個力正比於細胞膜的曲率，並且跟細胞膜正交，根據相場法，這項表面張力可以被表示為 $F_{mem} = -\gamma(\varepsilon\nabla^2\phi - G'(\phi)/\varepsilon)\nabla\phi$ [29]，此處的 γ 是表面張力的係數，此式由 $\mathcal{H}_{ten} = \gamma L = \int (\frac{\varepsilon}{2}|\nabla\phi|^2 + \frac{G}{\varepsilon})$ 變分而來，是相場法中特有的表示方式，此處的函數 $G(\phi)$ 以及常數 ε 和先前在相場法章節定義的一樣，分別是雙井位能函數以及厚度控制參數。



第三章 模擬結果討論

在本章節將根據前一章節所提及的三個密度場 ρ_f 、 ρ_m 、 ρ_g 、相場 ϕ 以及稍後會提及的驅動劑場 d 的演化方程式來構造模擬的架構，這些變數根據第二章的演化方程式隨著時間演化，並且使用逐次超鬆弛迭代法 (successive over relaxation, SOR) 求解出 x 以及 y 方向的速度場，並且將結果重新代入演化方程式，如此往復循環構成模型的流程。

首先驗證模型可行性，使用一個簡化設定作為測試，接著引入驅動劑場 d 的演化方程式，將受溫度梯度驅動的特性與基本模型架構連結，最後展示盤基網柄菌 (*Dictyostelium discoideum*) 的趨熱性質分析以及驗證，此處分為四個小節，分別是形態分析、溫度場驟停測試、時變溫度場測試以及複雜溫度場測試。

3.1 模擬設置

3.1.1 模擬流程

首先將各個場進行初始條件的設定，包括空間中佔據的面積以及量值的大小，並且先演化若干步使系統中的各個場變的平滑，可以避免在數值化計算中邊界過度銳利導致的錯誤，接著就是進入上述提及的幾個相場的演化，分別是標示細胞位置的相場 ϕ 、肌球蛋白密度 ρ_m 以及肌動蛋白密度 ρ_f ，在這個步驟中會計算預先經由有限差分法處理過的方程式 (詳細過程收錄於附錄之中)，處理過後的式子依序計算，接下來根據紅黑逐次超鬆弛迭代法 (Red-Black SOR) 將速度場 u_x

以及 u_y 從力平衡方程式中求解，解出的結果代回演化方程，如此形成一個迴圈，最後將解出來的結果匯出並進行後續處理。

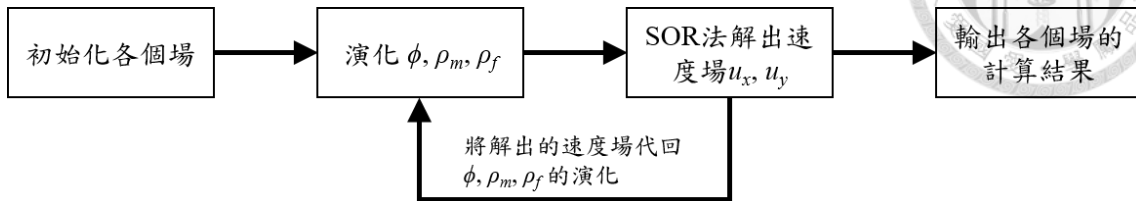


Figure 3.1: 模擬流程圖。簡述了模擬的流程以及各個步驟的意義。

3.1.2 系統環境設置

本研究中細胞尺寸為 $6(\mu\text{m})$ ，同時根據文獻細胞的遷移速度大約為每分鐘前進一個自身尺寸，換算為本文所設置的細胞尺寸，其遷移速度大約是 $0.1(\mu\text{ms}^{-1})$ ，因此空間上選用網格尺寸 $0.2(\mu\text{m})$ 來解析，而時間上每步模擬的時間間隔為 $0.001(\text{s})$ 。除了溫度場以外的物理場，系統邊界均設定為 0，而溫度場邊界根據每次模擬環境所需進行調整。初始條件定義細胞的大小為一個半徑為 $3(\mu\text{m})$ 的圓形，其中初始數值為在細胞內均勻的 $\phi = 1.0$ ， $\rho_m = 1.05(\mu\text{m}^{-2})$ 跟 $\rho_f = 0.51(\mu\text{m}^{-2})$ ，而細胞外所有值皆為 0，在初始時 $d = 0.0(\mu\text{m}^{-2})$ ， $\vec{u} = 0.0(\mu\text{ms}^{-1})$ 。

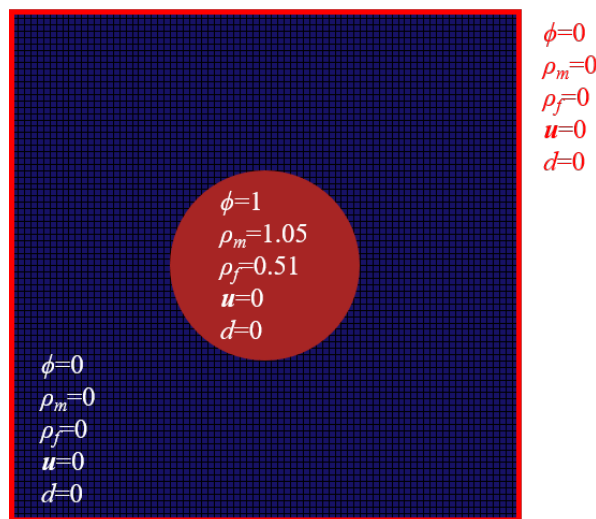


Figure 3.2: 系統環境設置示意圖。從圖中能夠看見系統每個位置的環境設置。



3.1.3 信號源設置

在模型中，為了使纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 的演化能夠受信號分子所驅動，需要定義一個場來決定信號分子的位置以及數量，因此本研究提出一個驅動劑場 $d(x,t)$ ，這個場的演化和信號物質的濃度分布有關，此外根據細胞運動機制，信號分子會聚集在膜上，因此需要引入相場 ϕ 的法向量用來定位，方程式如下：

$$d = p_d \vec{s} \cdot \hat{n} \quad (3.1)$$

其中 p_d 是一個用來控制信號源強度的常數，而 \vec{s} 則是信號源向量，此參數可以是物質梯度、也能夠是其他描述自然現象的向量，最後 $\hat{n} = -\nabla\phi/|\nabla\phi|$ ， \hat{n} 是法向量，將驅動場定位在細胞膜上。

3.1.4 簡化系統可行性測試

在這個章節中為了驗證基礎模型的可行性，簡化了系統，將驅動劑場 d 設定為一個均勻向右的常數，從圖3.3中可以看到細胞能夠往指定的方向前進，在細胞遷移的過程中，會從原先的圓形分布，變成較狹長，在突出力 (protruding force) 和收縮力 (contractile force) 達到平衡時，則此時形態會進入一個穩定狀態，不再變得更狹長。在這次的測試中，證實了用最簡單的信號源向量 \vec{s} 能夠順利驅使細胞移動，在後續的實驗中，只要將信號源向量 \vec{s} 更改為適當的形式，即可實現用特定的物理現象來驅使細胞前進。

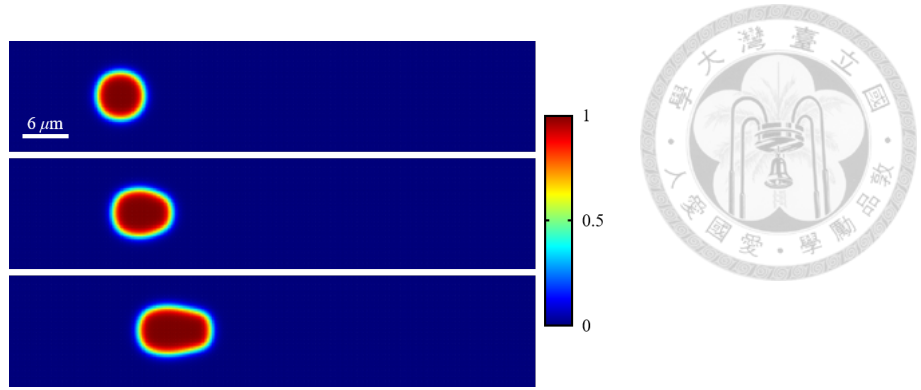


Figure 3.3: 模型初步測試結果。 ϕ 分別在測試開始、測試中、測試結束時的空間分布。

3.1.5 溫度梯度驅動

如同前一段落提及，將信號源向量 \vec{s} 修改即可得到對模型有更進一步的描述，由於本文希望比對的對象為盤基網柄菌 (*Dictyostelium discoideum*) 的趨熱性質，因此信號源向量 \vec{s} 會和溫度的梯度相關，使得細胞能夠往溫度變化的方向前進，改寫後的信號源向量如下：

$$\vec{s} = \mathcal{H}_T \nabla T \quad (3.2)$$

其中 $\mathcal{H}_T(T_{loc}, T_{cri}) = \tanh(100[T_{loc} - T_{cri}])$ 是一個用來判斷細胞當下該表達正趨熱性抑或是負趨熱性的函數，當局部溫度 T_{loc} 高過於臨界溫度 T_{cri} 時，細胞表達出正趨熱性，反之則表現出負趨熱性。在本文的模擬之中，細胞所處的溫度梯度普遍相較於自然環境中大，其原因在於模擬受限於運算資源，若是要實現與自然環境中相仿的溫度梯度設置，同時又要兼顧細胞的趨熱性轉換的現象，需要設置一個極龐大的模擬系統，因此本研究優先以能實現趨熱性轉換現象的溫度設置為主，在未來規劃中可以再加入符合自然環境中的溫度梯度，再由現象對模型參數進行微調。



3.1.6 形態分析

本研究的模型之中，細胞的遷移速度以及遷移時的形態主要和兩個參數有關，分別是在力平衡方程式中控制突出力大小的強度參數 $\bar{\eta}_f$ 以及控制收縮力大小的 $\bar{\eta}_m$ ，在這個段落本文分析了這兩個參數在不同的比例時，會對於細胞的形態產生甚麼變化，且為了更清楚看清細胞形態的差異，此處暫時關閉 ϕ 的守恆項。在此次模擬中，細胞初始之時位於系統中央，並且給予一不隨時間演化的固定溫度場圖3.4，在此溫度分布下，細胞會由得到一個向右上的驅使力，由於溫度場固定，因此根據溫度場演化的驅動劑場 d 也不會隨著時間改變，纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 的聚集過程由驅動劑場 d 所決定，整個模擬中僅改變強度參數 $\bar{\eta}_f$ 以及 $\bar{\eta}_m$ 作為操作變因。

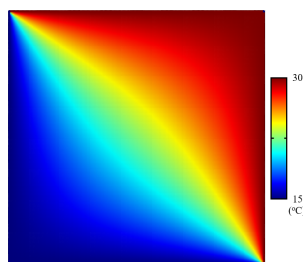


Figure 3.4: 形態分析的溫度場。此段落中用以驅使細胞運動的溫度分布情況，左下為 15 攝氏度，右上為 30 攝氏度。

從圖3.5可以發現， $\bar{\eta}_f$ 越大，細胞的前端遷移速度越快，在 $\bar{\eta}_m$ 越大，細胞尾端就能更容易跟上細胞前端，細胞的形態是這兩個參數競合的結果，若 $\bar{\eta}_f$ 比起 $\bar{\eta}_m$ 大得多，會產生前窄後寬的外型，甚至在極端狀況下會出現後端跟不上前端的情形；若 $\bar{\eta}_m$ 比起 $\bar{\eta}_f$ 大得多，細胞的外型則傾向變為前寬後窄的形態，在極端的情形中，會產生由於收縮力過大，整顆細胞縮至消失。由於本次每個測試都設定了相同的測試時長，圖3.5中每張都是該模擬的最後一步，因此從圖上也能看出，在這兩個參數符合最適當比例的情形下，遷移到越遠的細胞，有著越快的遷移速度，經由這次測試，將本研究的結果與其他文獻 (Shinya Inoue (2011) CIL:11941,

Dictyostelium discoideum, amoeboid cell. CIL. Dataset.) 真實細胞的外型做比對，選定了 $\bar{\eta}_f = 2000$ 以及 $\bar{\eta}_m = 30$ 作為模型的設定。

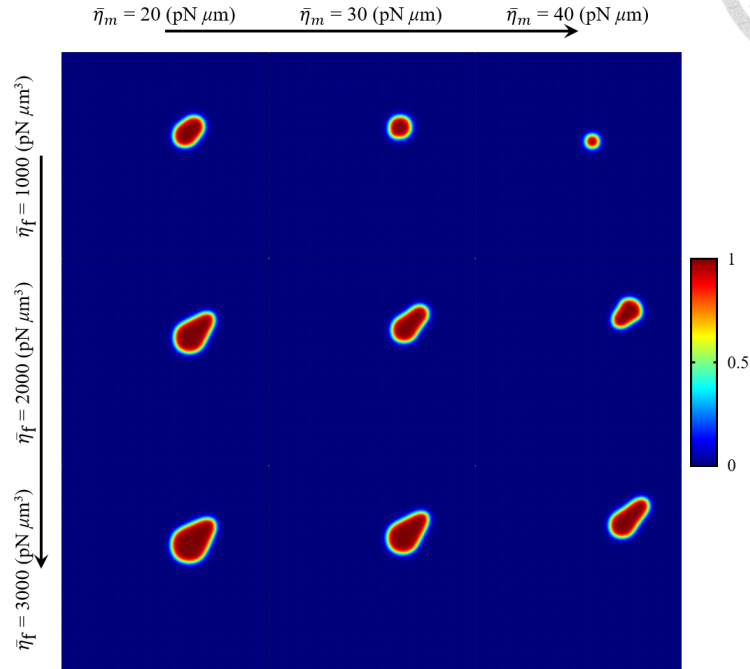


Figure 3.5: 形態分析。突出力強度參數 $\bar{\eta}_f$ 和收縮力強度參數 $\bar{\eta}_m$ 在不同的組合下細胞所表現出的不同遷移形態，只有兩個值匹配在最合適的組合時，細胞遷移時的形態才會符合預期。

細胞啟動時纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 聚集的過程如圖3.6所示，在本研究中纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 從均勻分布到集中分布所花費的時間在 10^{-2} (s) 這個尺度，這個時間由驅動劑場 d 的強度所決定，而驅動劑場的強度又由溫度梯度的強度所決定，圖3.6展示了在長度 $160(\mu\text{m})$ 的系統中，兩端分別設置 30 攝氏度以及 15 攝氏度，而其溫度均勻變化的情形，在這個例子中花費了 0.04(s)，並且這樣的設置條件已經達到本文所設置的驅動劑場 d 數值上限，因此能夠推論在接下來的研究中，集中的速度都會在 10^{-2} (s) 這個尺度之中。

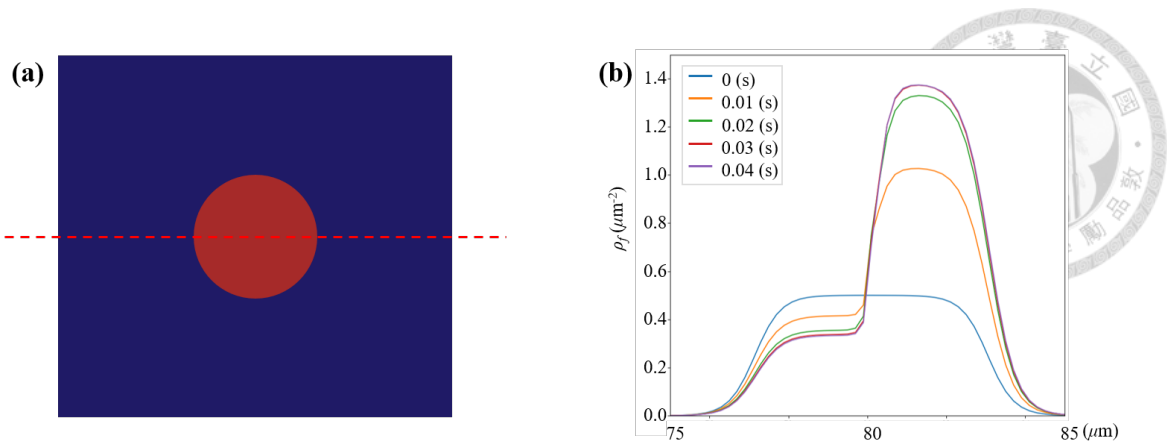


Figure 3.6: (a)F-actin 聚集過程剖面示意圖。這張圖展示了圖 (b) 的剖面位置。(b)F-actin 聚集過程剖面圖。從圖中可以觀察到在模擬初期，纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 從平均分布到集中分布的過程，在本研究的模型中纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 的聚集約花費了 0.04s。

3.1.7 驟停溫度場

在這個段落分析了細胞失去驅動力之後細胞的行為，例如：細胞行進到一處溫度較為恆定的地方沒有溫度變化驅使細胞遷移。在這次的模擬初始就給予纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 在一側聚集，並且沒有驅動劑場 d 存在，因此細胞在模擬初期會由於纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 的聚集，仍會得到向前的突出力，並且向前遷移一段距離，接著由於沒有驅動場 d ，因此原先不均匀分布的纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 會隨著時間趨於均勻分布，一段時間後均勻分布的纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 不再對突出力產生貢獻，此時會變由肌球蛋白 (myosin) 所產生的收縮力主導，使細胞的形態逐漸恢復回能量最小狀態的圓形，視覺化後的結果如圖3.7所示。

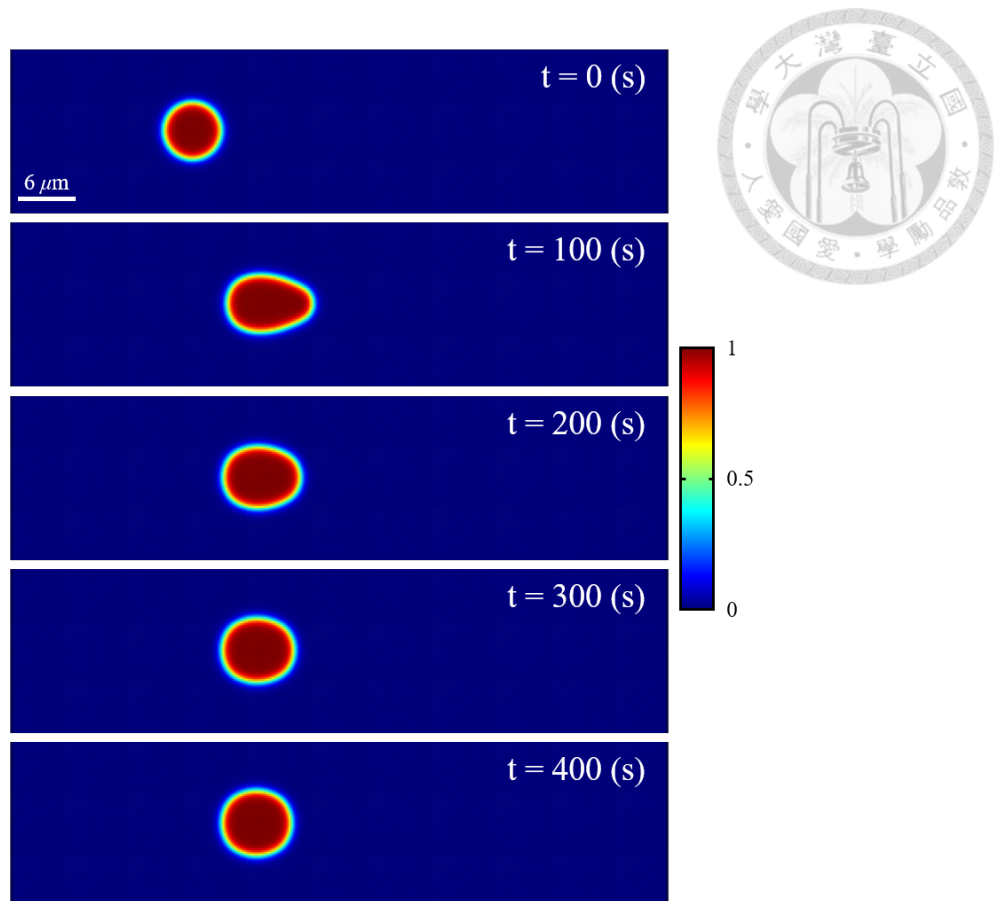


Figure 3.7: 驟停溫度場視覺化結果。細胞向前移動一小段距離，由於纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 逐漸均勻，模型變成由收縮力主導，細胞逐漸回復為初始的形態。

在剖面圖3.8中可以看到在不同時間下細胞內各物質的空間分布，橫軸可以展示所佔據的空間，縱軸則是代表了量值的大小，在 $t=0(s)$ 時纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 在前端聚集，同時肌球蛋白 (myosin) 在後端聚集，在 $t=100(s)$ 時， ϕ 有著最寬的剖面，由於數量是恆定的，若是左右最寬，則上下會最窄，因此可以理解在這個轉折點，細胞呈現狹長形，而此時纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 以及肌球蛋白 (myosin) 均在細胞內均勻分布，最後在 $t=400(s)$ 時，在收縮力的作用下，細胞回復到圓形。

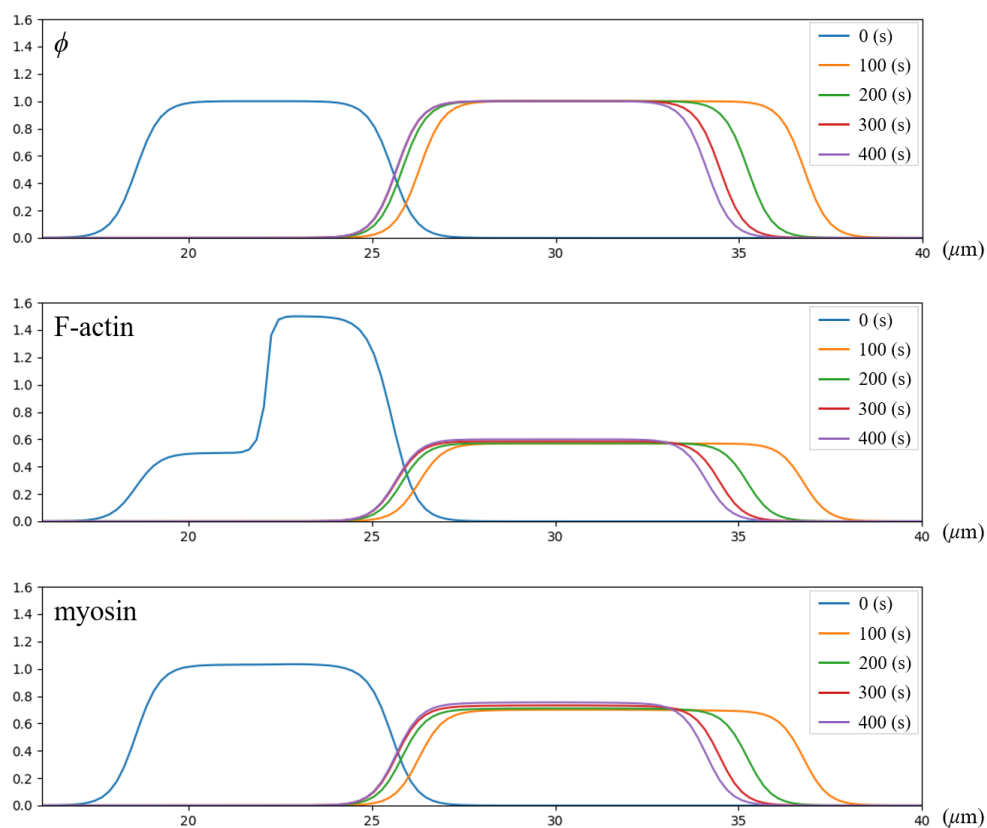


Figure 3.8: 驟停溫度場細胞剖面。細胞的剖面圖，可以視覺化的看到 ϕ 、 ρ_f 、 ρ_m 在空間中的分布

圖3.9(a) 為集中程度對時間作圖，由於假定物質不通過細胞膜與外界交換，物質在細胞內守恆，因此此處的集中程度定義為最大值除上平均值，有越大的集中程度才能演化出越大的極值，此圖顯示了不同時間下， ϕ 、 ρ_f 、 ρ_m 的集中程度，越是集中在這張圖中會有越高的數值，在模擬初期 ρ_f 最集中，可以從剖面圖3.8中看到不同表達下相同的結果，而 ρ_m 則有輕微的聚集， ϕ 由於是均勻的，因此在圖中都是 1，同時可以從圖中發現集中程度在大約 $t=100(s)$ 時出現轉折，這個時間點後三者都接近平均分布，另外也可以看到 ρ_f 從最集中到平均分布的變化是相當快速的。圖3.9(b) 則是質心位置對時間作圖，顯示了三個場的質心隨著時間的變化，在 $t<100$ 時 ρ_f 的質心都高於另外兩者，細胞在向前運動時，總是由前端集中的纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 形成突出結構，因此質心會較於細胞平均更靠前，這點符合生物學上的細胞運動機制，此外在這個時間區段中，能從質心位

置的切線看出細胞的遷移速度，在 $t > 100$ 時，細胞表現出回復性質，質心的位置在往回靠攏，而從質心的變化曲線可以看出，回復的速度越來越慢，最後到平衡狀態時，斜率為 0，表示此時細胞停在該位置不再移動。

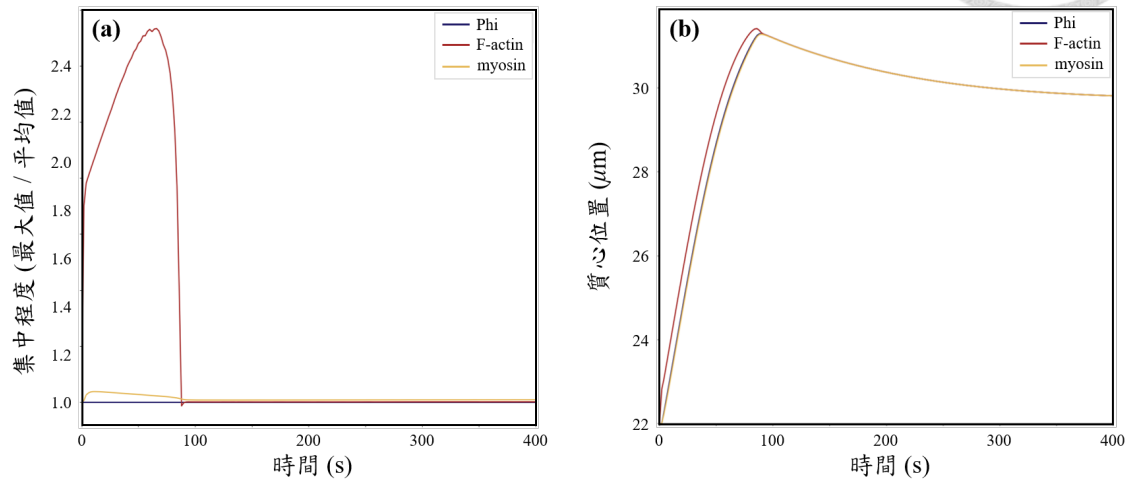


Figure 3.9: 驟停溫度場分析。(a) 集中程度對時間的變化，模擬前期有較明顯的集中趨勢，後期則趨於平均；(b) 質心位置隨著時間的變化，模擬前期可以透過切線看到細胞的遷移速度，後期則是能看到細胞需要花費多久回復到平衡狀態。

接下來，圖3.10是細胞的 x 方向速度分布，經由視覺化處理能夠對於分布情形一目了然，圖中選取了四個關鍵時刻，首先是此模擬初期，選定 $t=50(s)$ 時，對照圖3.9(b) 的位置-時間圖，此時細胞處於向右運動時期，該時刻細胞質心有個正的速度，從速度分布圖中可以發現前沿有一值最高的區域，其速度值在 $0.18(\mu\text{m}/\text{s})$ 左右，這是由細胞的突出力所貢獻，在細胞後沿能看到一黃色區域，在圖中有著僅次於前沿的速度值，這是由細胞的收縮力所貢獻，而細胞的其餘部分則接近於平均分布。接著選定 $t=88(s)$ 以及 $t=90(s)$ ，此時對應到圖3.9(b) 的位置-時間圖中質心位置最大的時刻，細胞運動在這個時刻由突出力主導轉變為收縮力主導，從速度分布圖中可以觀察到， $t=88(s)$ 時細胞前沿仍有一速度快區域，雖然和後沿收縮力主導區域的速度差異已經不如 $t=50(s)$ 時，但此處仍傾向向右運動，而到 $t=90(s)$ ，原先的速度快區域已經變成負值，揭示該處開始往左收縮，從2.1.4可以得知其成因是由於該時刻，纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 的密度已經不足以在式子中

計算出突出力。最後是 $t=200(s)$ 時，細胞這時正在逐漸回復到初始形態，可以看到圖中細胞左側有正的速度，右側則是負的速度，表現出了整顆細胞收縮的趨勢。

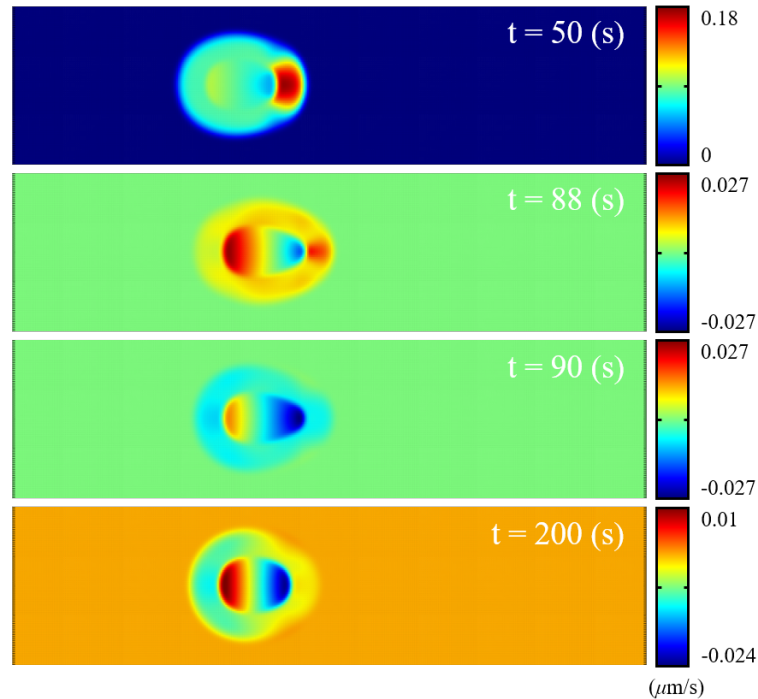


Figure 3.10: 驟停溫度場視覺化速度分布圖。選定了四個關鍵幀來分析該時刻速度分布的成因， $t=50(s)$ 時細胞由突出力主導，在前沿有最大的速度值驅使細胞向右前進， $t=88(s)$ 及 $t=90(s)$ 則揭示了突出力不再被計算出的關鍵時刻，最後 $t=200(s)$ 細胞完全由收縮力主導，逐漸回復成初始形態。

3.2 複雜溫度場

在這次模擬中設置了一個不均勻的固定溫度場，系統上方邊界設定為 25 攝氏度、右側邊界設定為 30 攝氏度、下方邊界設定為 13 攝氏度、左側邊界設定為 20 攝氏度，模擬運行真實時間 500(s)，接著將細胞分別放置在系統中九個不同的位置，觀察細胞在不同位置會表現出什麼樣的性質，模擬結果如圖3.11所示，圖展示了三個不同時間細胞的位置以及形態。

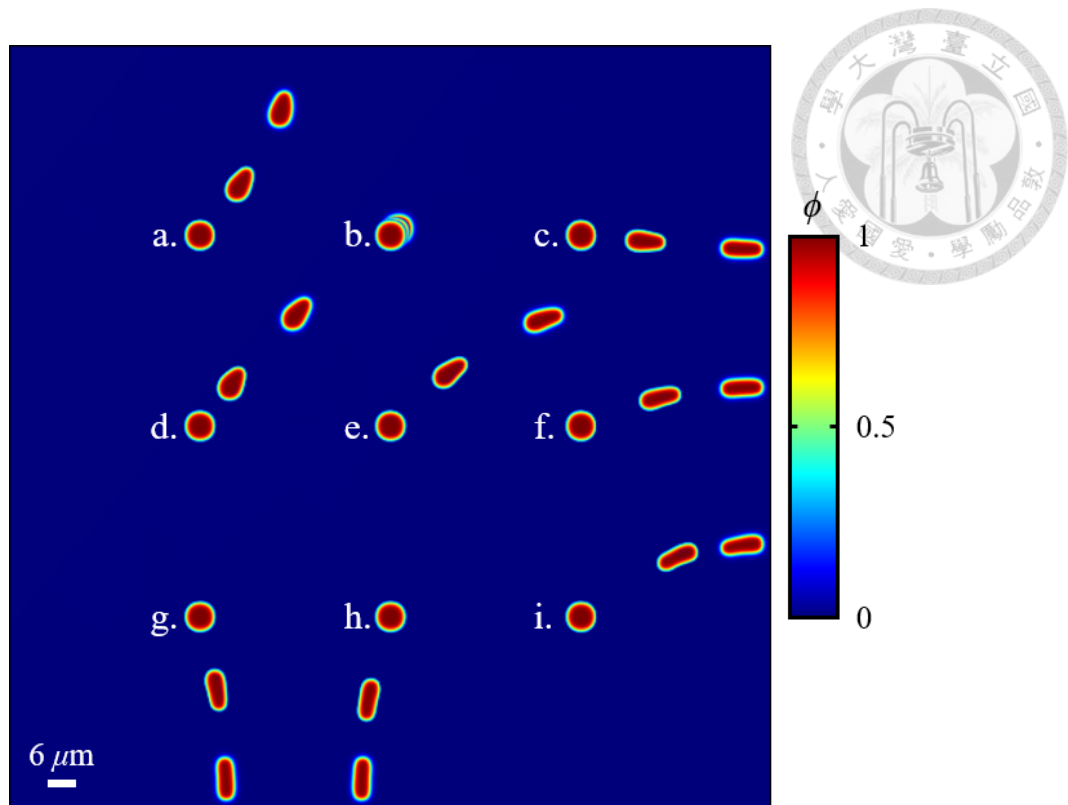


Figure 3.11: 不同時刻的視覺化模擬結果。

由圖3.12的溫度分布以及軌跡可以發現，其中細胞 a,c,d,e,f,i 表現出了正趨熱性質；細胞 g,h 表現出負趨熱性質；細胞 b 則幾乎不動，如同前面曾提及的，細胞的趨熱性質是正或負由局部溫度和臨界溫度所決定，在此次的系統中，臨界溫度為 19 攝氏度，細胞 g 和 h 的局部溫度小於臨界溫度，因此表現出負趨熱性，同理也說明了為何細胞 a,c,d,e,f 表現出正趨熱性質。

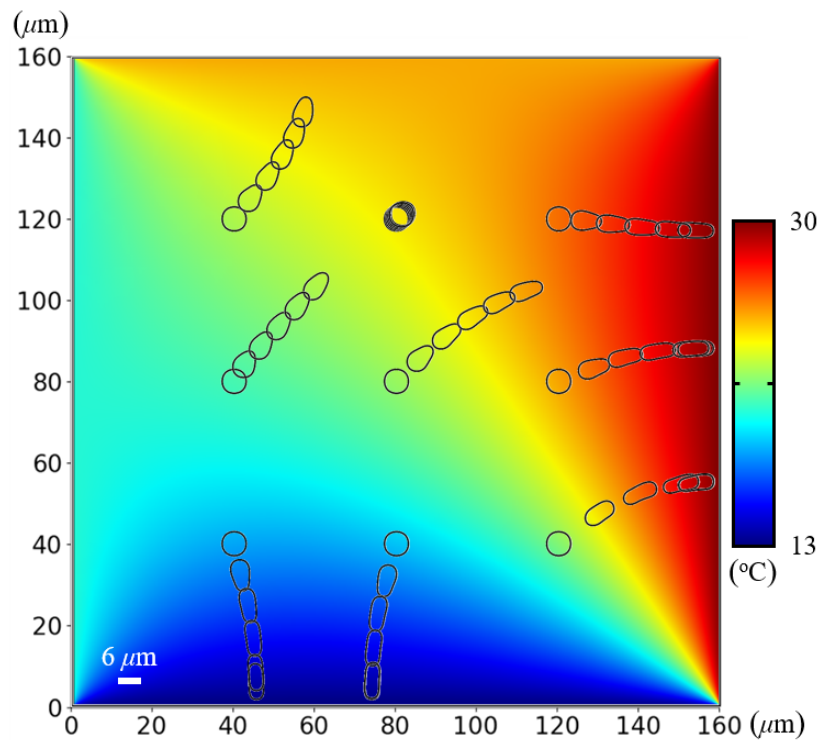


Figure 3.12: 溫度場細胞軌跡圖。在溫度場中細胞遷移的軌跡。可以看到細胞是平行於溫度變化的方向前進，同時局部的溫度會決定細胞的趨熱性為正或為負，從軌跡也能得知細胞行進到邊界時會無法繼續前行。其中圖內軌跡的每一幀間隔都是 100s，因此圖片上 6 幀分別是 $t=0(s), 100(s), 200(s), 300(s), 400(s), 500(s)$ 。

圖3.13(a)展示了溫度梯度向量對比上細胞的軌跡，這張圖解釋了為何細胞 b 能夠表現出在原地幾乎不移動的性質，他所處位置的梯度強度太弱，即便局部溫度高於臨界溫度應該要表現出正趨熱性，也沒辦法被溫度梯度所驅動，在自然界中，細胞遇到這樣的情形會表現出隨機行走，直到隨機行走至一個有足夠溫度梯度處才展現出正或負趨熱性，因此在未來規劃中添增隨機行走功能將具有很高的優先性。同時也能發現處在差不多溫度梯度的 b 以及 d，一個只能在原地一個卻能前進，從溫度梯度的絕對值大小來判斷，兩者所在地分別是 0.0525 以及 $0.0527(^\circ\text{C}\cdot\mu\text{cm})$ ，如此細微的差異卻對結果有巨大的影響，可以推論在本研究的模型中存在一個決定能否驅動細胞的臨界梯度強度，而閾值在這個上述梯度之間。另外從圖中能夠發現細胞的運動方向和溫度梯度的方向相同，正趨熱性的細胞會

與溫度梯度方向同向，而負趨熱性的細胞則會與溫度梯度反向，這樣的結果驗證了本模型基於溫度梯度驅動的設計，將右下角的細胞 i 放大來看，圖3.13(b)中可以更明確觀察到細胞移動軌跡與梯度方向之間的關係。

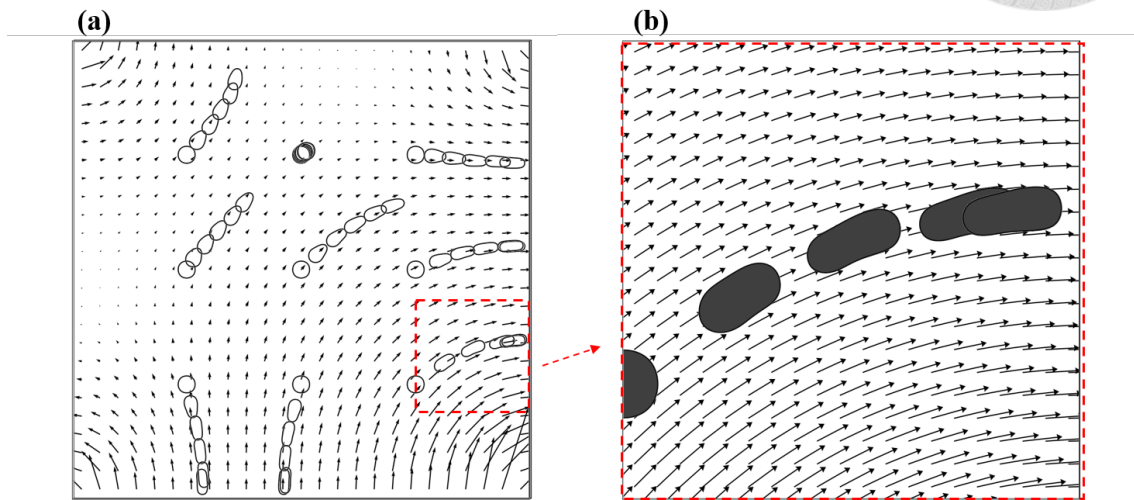


Figure 3.13: 溫度梯度向量-細胞軌跡圖。(a) 在溫度梯度向量圖中細胞遷移的軌跡。圖中梯度越小處細胞遷移速度越慢，甚至如同細胞 b 只能在原地幾乎無法遷移。另外，細胞遷移方向與溫度梯度向量平行，正趨熱性的細胞運動方向會和箭頭一致，負趨熱性的細胞運動方向則反之。(b) 將右下角的細胞 i 移動軌跡放大來觀察更清楚的軌跡與梯度向量的關係。

最後看到圖3.14，這四張圖展現了均方位移 (Mean Square Displacement) 和時間的關係，本研究依照細胞表現出的行為將其區分為三組，分別是圖 (a) 高溫梯度正趨熱性組、圖 (b) 負趨熱性組以及圖 (c) 低溫度梯度正趨熱性組。根據圖3.13能夠得知當下細胞所處位置的溫度梯度強度，能夠發現處在越高溫度梯度處的細胞，有著越快的移動速度，以細胞 i 為例，他所處位置的梯度強度對比於其餘細胞是相對最大的，在圖3.14(a) 中有著最大的斜率，接下來依序是細胞 f,e,c。此外，圖中細胞 c,f,g,h,i 在時間的後段表現出水平曲線是因為系統邊界設定的關係，細胞到達系統邊界後沒有辦法繼續往前進，因此只能停留在原地，(b) 這組兩顆細胞都表現出負趨熱性，同時相較之下，細胞 h 有較高的移動速度。最後圖3.14(c) 是低溫度梯度正趨熱性組，這三顆細胞都處在溫度梯度較弱的地方，但細胞 b 的行為和細胞 a,b 截然不同，從圖3.11也能發現 b 細胞在原地不太移動，甚

至將它放大來看在圖3.14(d)中，直至模擬結束，該細胞所處位置沒有達到能驅使細胞的臨界梯度，該臨界梯度在 0.0525 以及 $0.0527(^{\circ}\text{C}\cdot\mu\text{cm})$ 之間。

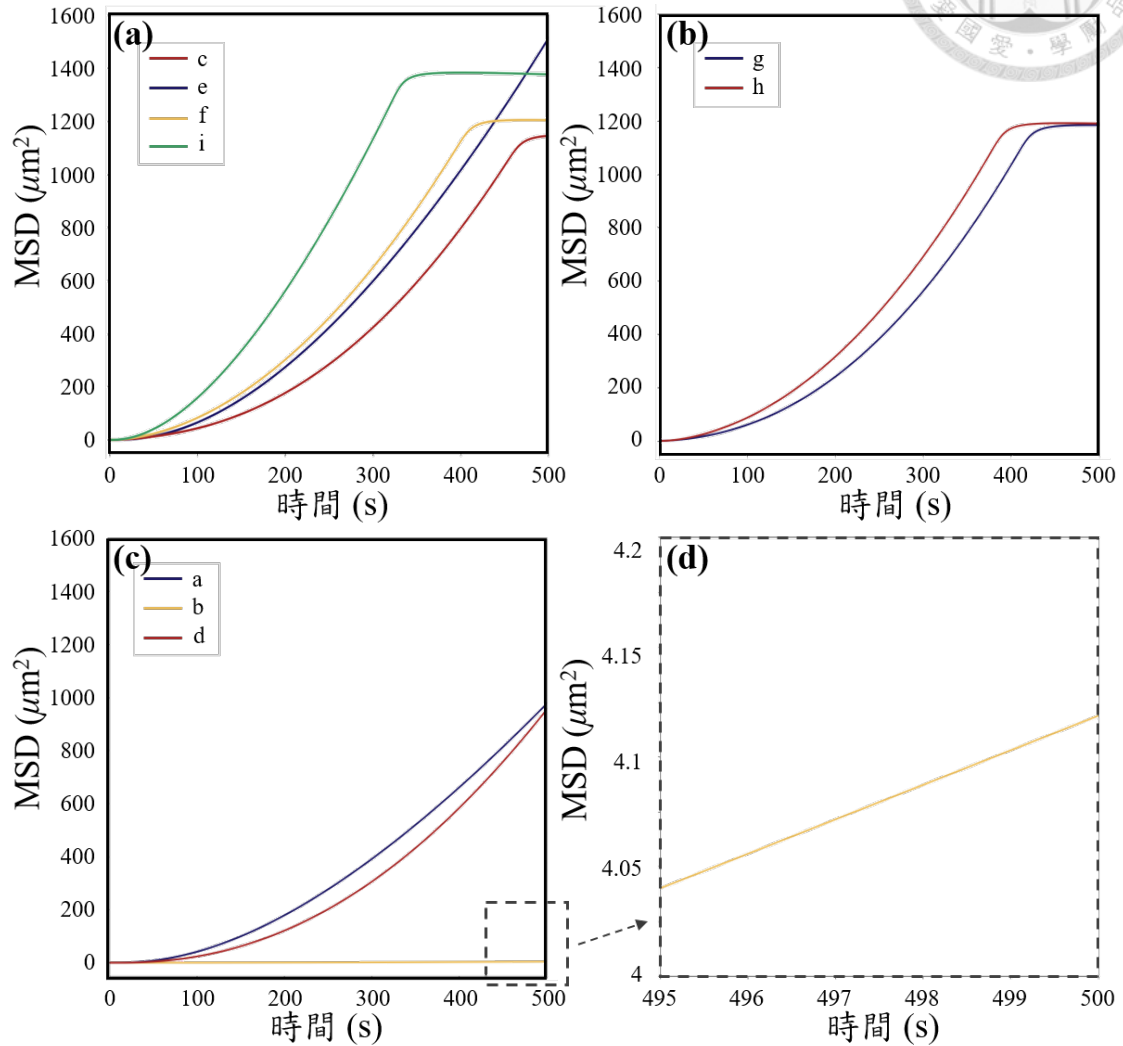


Figure 3.14: MSD(Mean Square Displacement) 分析。這張圖展示了模擬中每顆細胞的 MSD 與時間的關係。

$$MSD \langle r^2(t) \rangle = K_{\alpha} t^{\alpha} \quad (3.3)$$

另外，系統中每顆細胞除了細胞 b，其 MSD 斜率皆為凹向上，並且於時間為非線性關係，這些皆屬於異常擴散 (anomalous diffusion) 中的超擴散 (superdiffusion) 現象，這個行為與布朗運動的典型線性關係形成鮮明的對比。根據 3.3 MSD 的冪次率 (power law) 標準式，將各細胞的 MSD 結果擬合出廣義擴散係數 K_{α} 以及擴散

指數 α ，並且將這兩個參數與梯度強度作圖得到圖3.15，在圖 (a) 整體趨勢中，大致上梯度強度越高，會得到越高的廣義擴散係數 K_α 值，而在圖 (b) 中，梯度強度越高，會對應到越低的擴散指數 α 值，細胞最終的遷移速度取決於這兩個值得綜合貢獻。

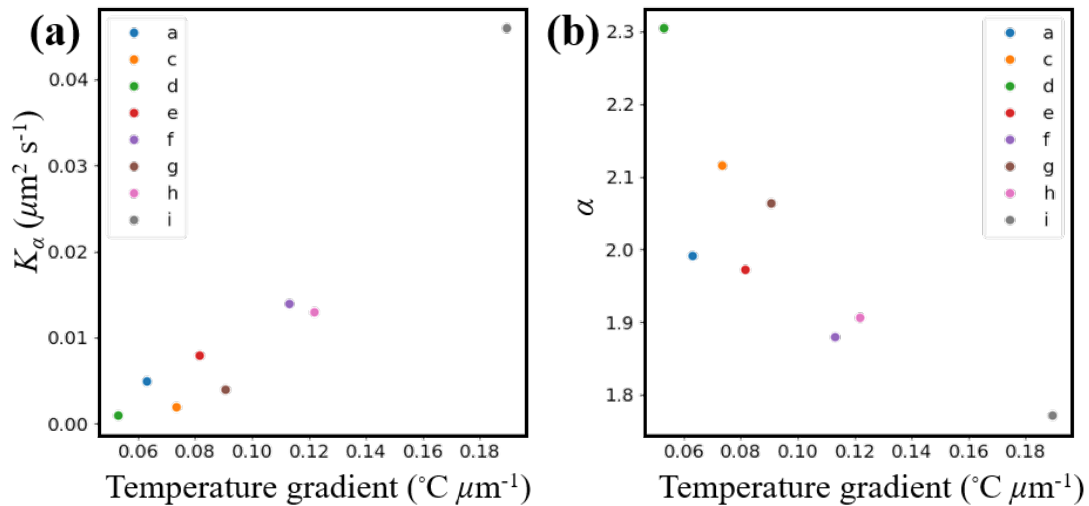


Figure 3.15: 異常擴散分析。

3.3 時變溫度場

在這個章節中，設置了隨著時間變化的溫度場，在自然界中鮮少存在溫度穩定不變化的環境，因此變動溫度下的測試是十分重要的，同時為了符合白天以及黑夜時，地表以及土壤覆蓋物間的溫度差異，此章節的時變溫度場設計為冷熱源對調的形式。章節中分為兩個部分討論，分別是溫度的變化跨度並不涉及趨熱性質的轉換，以及涉及趨熱性質轉換的兩種情形。



3.3.1 趨熱性質固定

此次模擬中，熱源設定為 40 攝氏度，冷源設定為 10 攝氏度，在模擬的過程中緩慢均勻對調，直到模擬結束時完全對調，即原先熱源處變為冷源，原先冷源處則變為熱源。細胞的初始位置在系統的正中央。

視覺化後的模擬結果展示於圖3.16。模擬之初，細胞會向右移動，接著溫度變化的過程會經歷溫度均勻的時刻，以均勻時刻為界，溫度梯度的方向將會對調，因此該時刻是細胞前進方向會發生轉折，在前進方向轉換過程中，細胞內物質分布逐漸趨於均勻，並且形態逐漸回復到圓形，展現出回復性，如先前3.1.7所示，接下來反向的溫度變化漸強，由於此時細胞局部溫度高於臨界溫度，因此仍展現出正趨熱性質，細胞開始往反向前進。

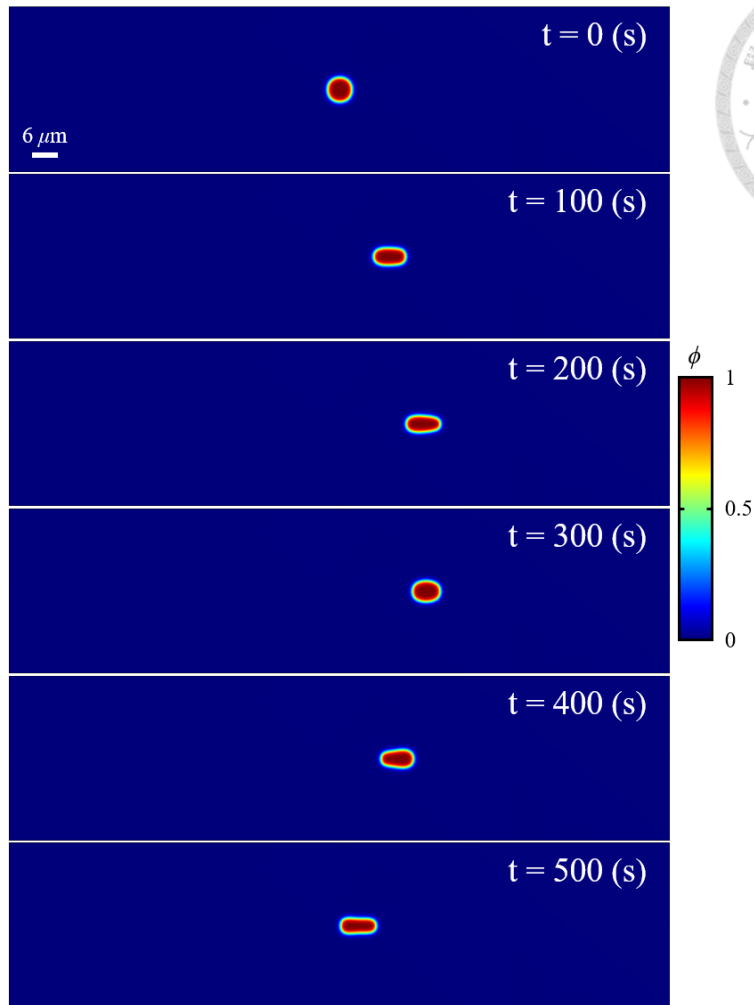


Figure 3.16: 時變溫度場視覺化結果。視覺化展示了各個時刻細胞的位置以及形態，受到溫度梯度影響，細胞展現出正趨熱性質，隨著時間演化，冷熱源逐漸對調，經歷溫度梯度方向變換後，細胞開始向左運動。

將細胞運動軌跡與溫度場疊加在一起展示如3.17，從圖中可以觀察到不同溫度分布時，細胞所處的位置以及其形態。

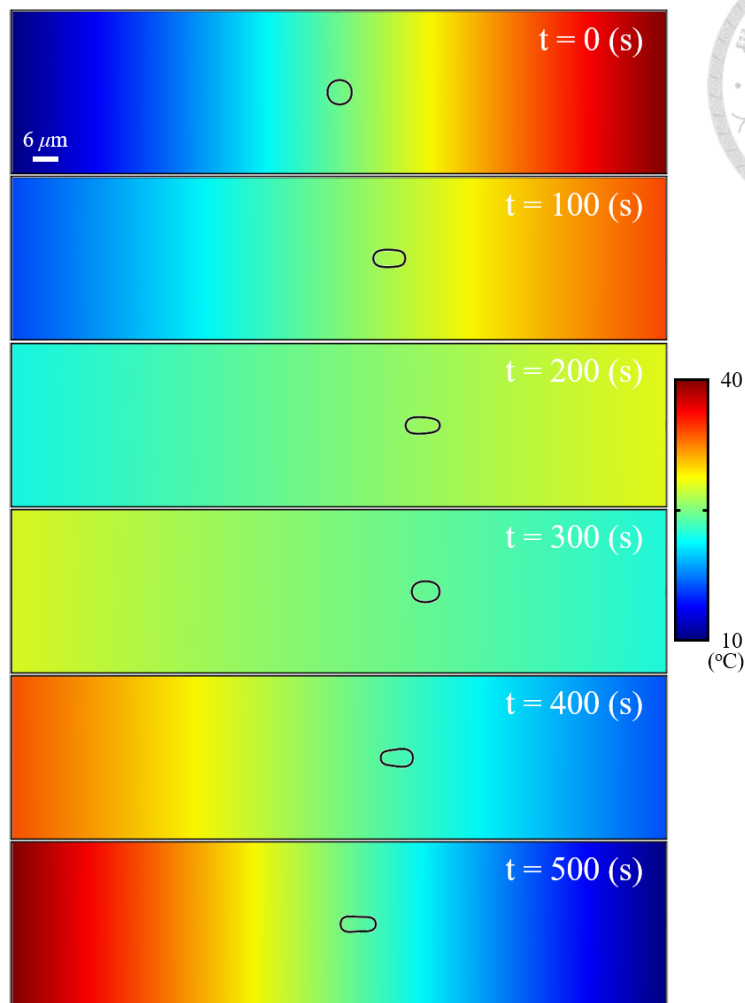


Figure 3.17: 各時刻溫度分布圖，圖中選取的 6 幀分別是 $t=0(s)$, $100(s)$, $200(s)$, $300(s)$, $400(s)$, $500(s)$ ，同時也在圖片中放上當下時刻的細胞輪廓剪影。

圖3.18中展示不同時間下細胞內各物質的空間分布，模擬初始之時，所有物質都是均勻分布在細胞中，接著由於空間中存在溫度梯度，在 $t=1(s)$ 時，驅動劑場 d 驅使纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 聚集在細胞前沿，前沿產生突出力，而肌球蛋白 (myosin) 在後沿聚集進而產生收縮力，因此細胞開始前行，隨著溫度場趨於均勻，細胞移動的速度也隨著時間減緩， $t=250(s)$ 時達到轉折點，接著由於冷熱源對調，梯度隨著時間重新顯現，但此時梯度方向已經轉換，同時由於細胞局部溫度高於臨界溫度，因此細胞仍舊展示出正趨熱性開始往回運動，直至冷熱源對調完成同時模擬結束，溫度場剖面展示了空間中不同時間的溫度分布，從中可以判

斷梯度的方向以及大小。

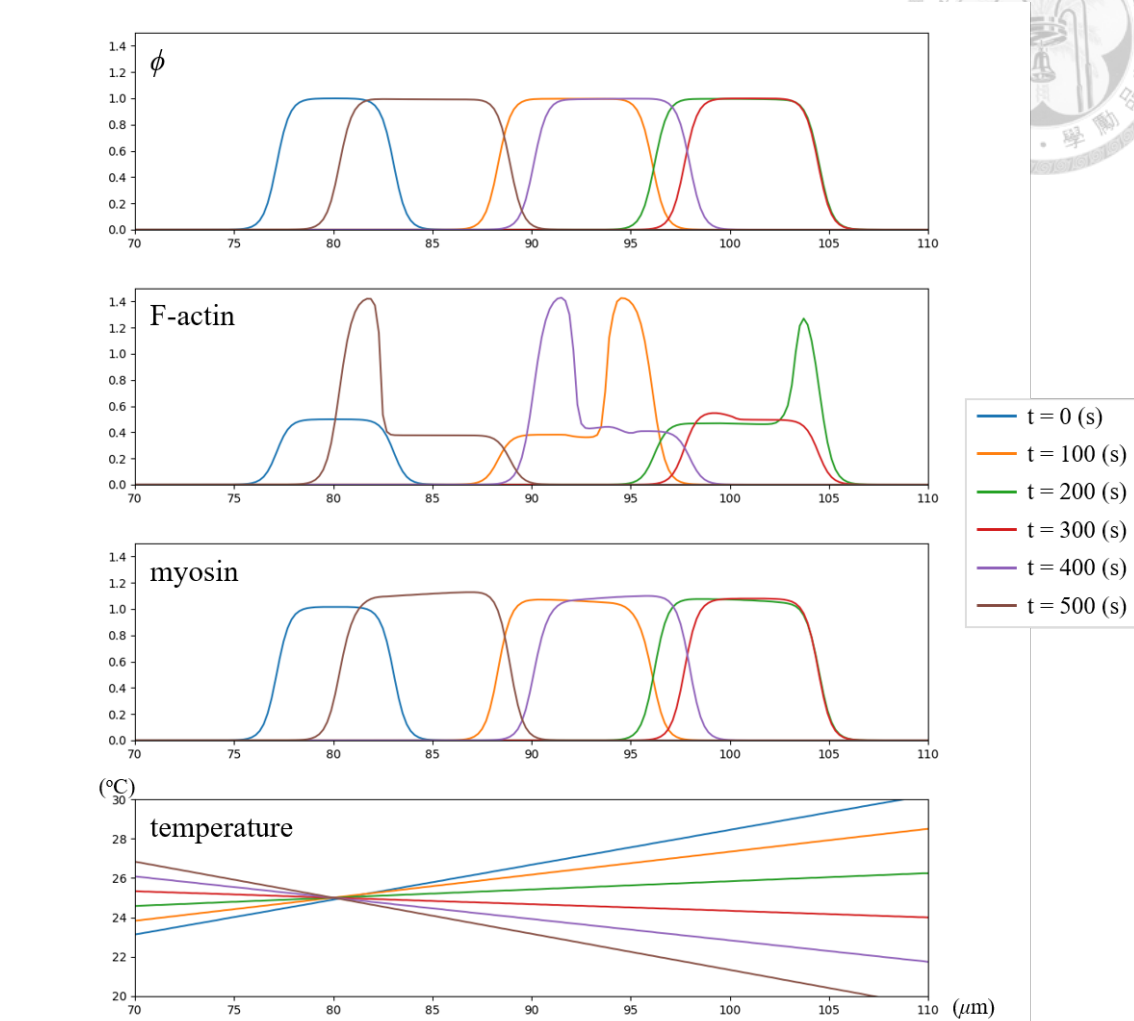


Figure 3.18: 時變溫度場下的細胞剖面。從圖中可以視覺化看到 ϕ 、 ρ_f 、 ρ_m 在不同時刻的分布情況，下圖中的副圖則展示了此次模擬中不同時刻的溫度分布。

集中程度-時間圖3.19(a) 分析了 ϕ 、 ρ_f 、 ρ_m 在各個時刻的集中程度差異，從圖中發現在 0 至 200 秒左右以及 300 秒後有明顯的兩個高峰，對應到模擬中順向前行以及反向前行的時間， ρ_f 的高度集中伴隨著細胞運動一起出現，只要驅動場 d 存在時， ρ_f 能夠持續維持高度集中狀態，否則會如同圖3.9經歷特徵時間後集中程度會消散。位置-時間圖3.19(b) 展示了不同時間下的質心位置，此圖的斜率即為細胞的速度，如上述，由於 ρ_f 前進時在細胞前端有較大值，因此質心位置都會偏向細胞欲前行的方向，這點從圖上能看出， $t=0(s)$ 至 $t=200(s)$ 處於前行狀態時，纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 高於其餘兩者， $t=300(s)$ 至 $t=500(s)$ 的後行狀態則是相反，

圖中間有一段平坦，在 $t=200(s)$ 左右，此時系統內溫度雖然尚未完全均勻分布，但驅動劑場 d 已經小到不足以持續維持 ρ_f 的高度集中，細胞質心速度開始減緩直至零，過程中仍能向前一小段距離，接著細胞開始展現回復性使細胞形態回復圓形，如同3.1.7所敘述，對應到圖中間一小段高原期，這個過程中 ρ_f 從聚集在前沿變為平均分布再後沿聚集，實現了反向前進。

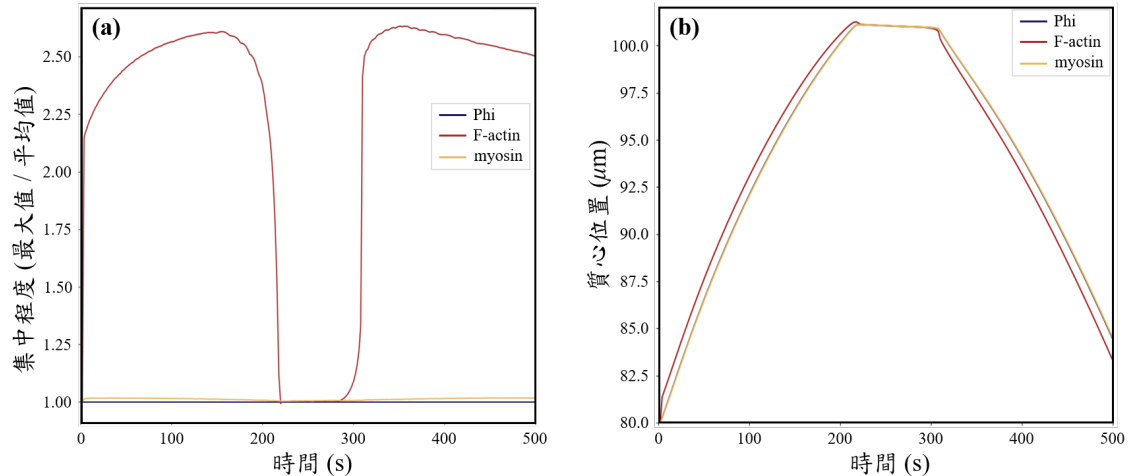


Figure 3.19: 時變溫度場結果分析。圖 (a) 展示了 ϕ 、 ρ_f 、 ρ_m 聚集程度與時間的關係，可以看到在細胞遷移階段纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 以及肌球蛋白 (myosin) 有著較高的集中程度，而在轉向階段則三者都趨於平均分布。(b) 這張圖展示了質心位置對於時間的變化，圖中曲線的斜率可以看出細胞移動的速度以及方向

這裡選取了三個速度分布的關鍵幀，分別是向右前行、停滯以及向左前行。
 $t=100(s)$ 時，細胞正向右前行，同樣纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 高度集中處求解出突出力，也就會有高速度值區域在前沿， $t=250(s)$ 展示了溫度梯度不足以驅使細胞運動時細胞的回復行為，最後， $t=400(s)$ 細胞向左前行，由於質心速度此時為負，因此看的的視覺化顏色分布會和 $t=100(s)$ 相反，另外， $t=100(s)$ 以及 $t=400(s)$ 細胞處於運動狀態，只要是運動狀態都是由突出力所主導，同理處於停滯狀態的 $t=250(s)$ ，則是由收縮力主導。

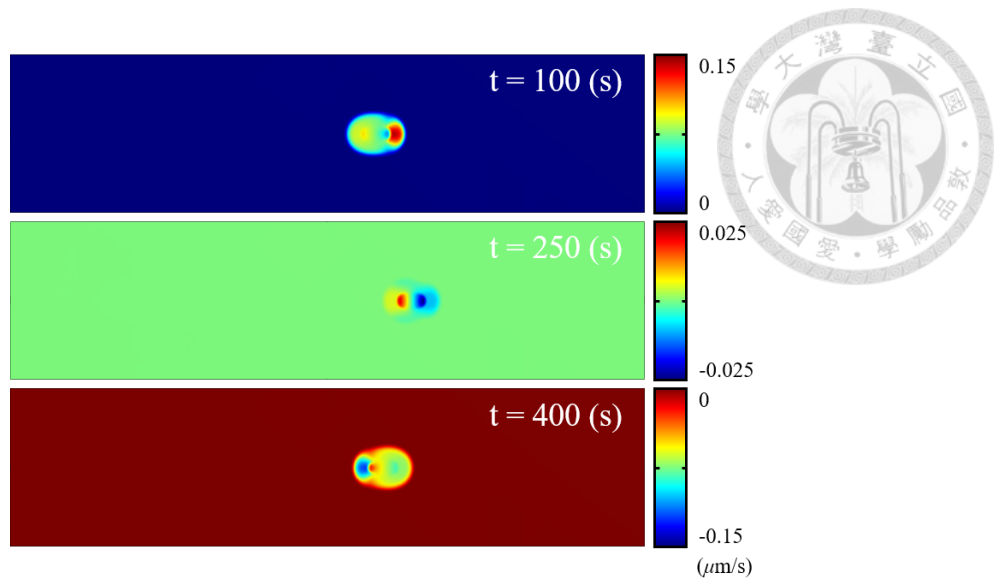


Figure 3.20: 時變溫度場趨熱性質固定視覺化速度分布圖。展示了向右前行、停滯以及向左前行三個關鍵幀， $t=100(s)$ 以及 $t=400(s)$ 運動階段細胞由突出力所主導， $t=250(s)$ 停滯階段細胞由收縮力所主導。

3.3.2 趨熱性質切換

此次模擬熱源初始設置為 27 攝氏度，冷源設置為 12 攝氏度，並且隨著時間熱源溫度逐漸減弱，冷源溫度逐漸增強，在模擬完結時，原先的熱源處會變為 7 攝氏度，而原先的冷源處則會變為 27 攝氏度，溫度變化過程如圖 3.22 所示，這樣的溫度設置和 3.3.1 的設置差異並不大，但卻會得到截然不同的結果，原因在於此次模擬中，細胞將會經歷一次趨熱性轉換。

模擬的視覺化結果如圖 3.21。細胞在溫度梯度下開始向右前進，雖著溫度分布趨於均勻，細胞運動速度漸緩，直到停滯，目前為止都和 3.3.1 展示出的行為相仿，歷經均勻分布後溫度持續改變，但這次由於細胞局部溫度低於臨界溫度，因此和 3.3.1 不同，這次細胞發生趨熱性質切換，由原先的正趨熱性切換為負趨熱性，接著溫度梯度方向變得和原先相反，此時細胞已經表現出負趨熱性，因此細胞重新開始向新的冷源也就是向右進發。

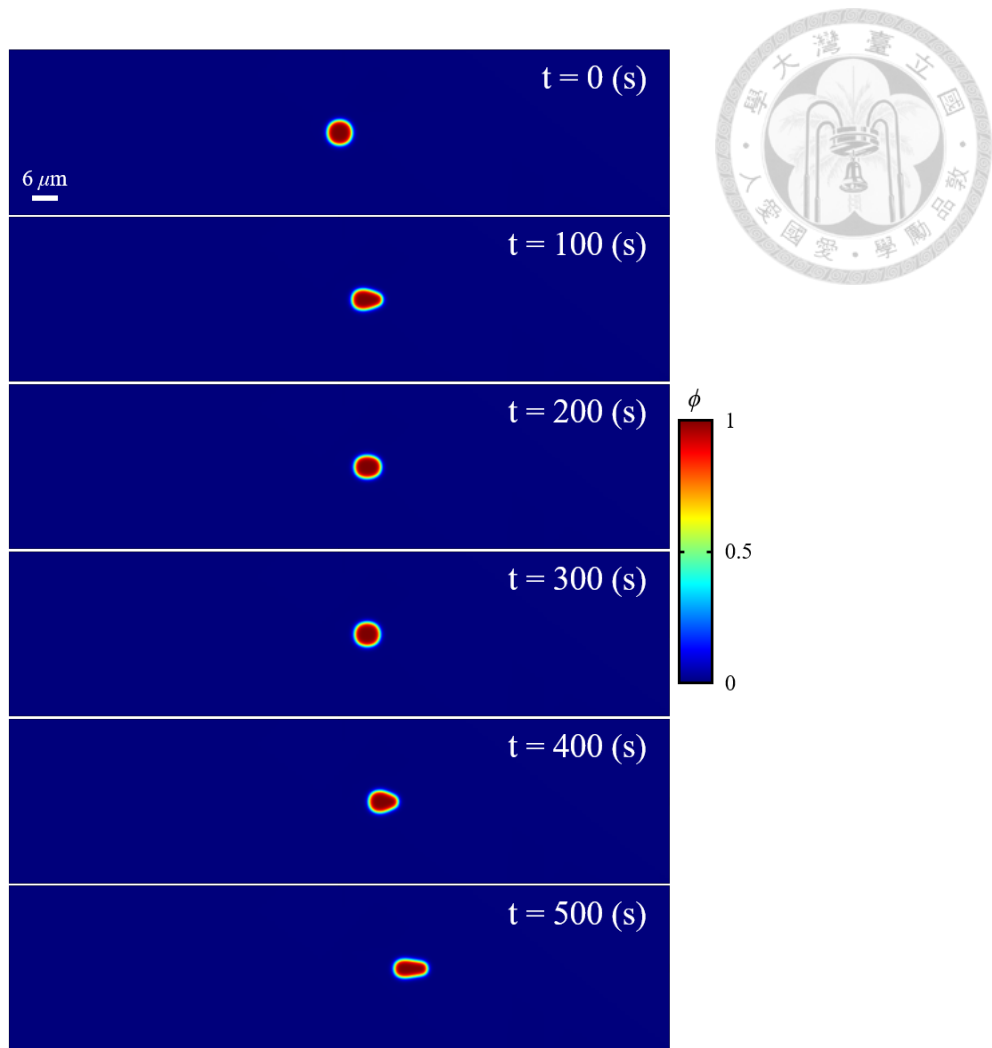


Figure 3.21: 時變溫度場視覺化結果。視覺化展示了各個時刻細胞的位置以及形態，受到溫度梯度影響，細胞展現出正趨熱性質，隨著時間演化，冷熱源逐漸對調，經歷溫度梯度方向變換後，由於趨熱性質的切換，由正趨熱性變為負趨熱性，細胞重新開始向右運動。

圖3.22將細胞在模擬過程中的運動軌跡與溫度場變化疊加在一起，能夠從圖中觀察到不同溫度時刻細胞所處的位置以及其形態。

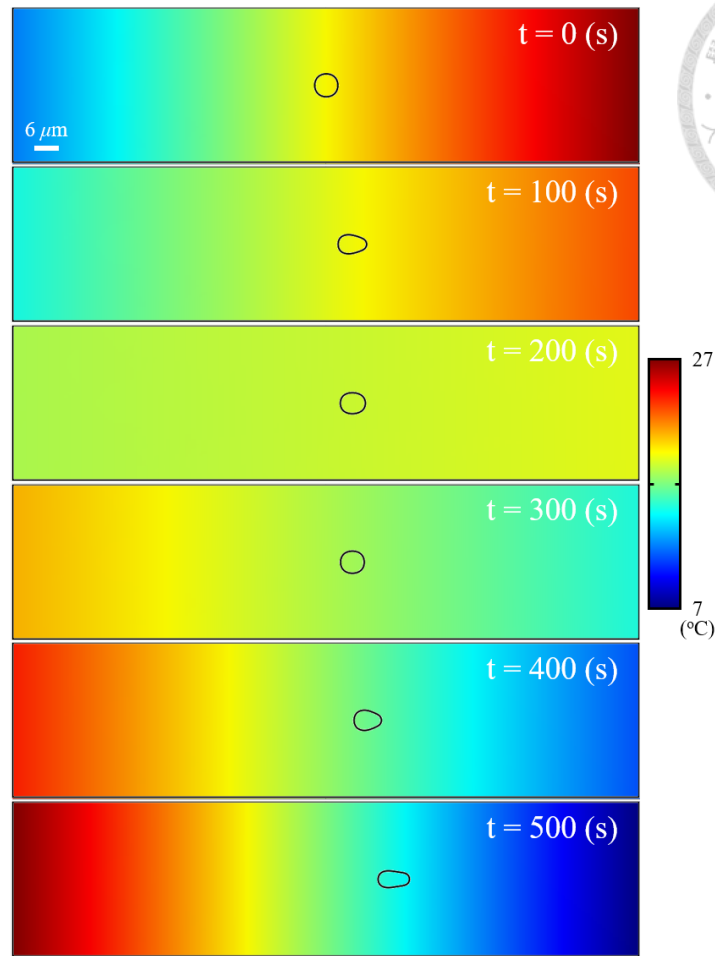


Figure 3.22: 各時刻溫度分布圖，圖中選取的 6 幀分別是 $t=0(s)$, $100(s)$, $200(s)$, $300(s)$, $400(s)$, $500(s)$ ，同時也在圖片中放上當下時刻的細胞輪廓剪影，可以看到較大差異的溫度場，細胞會處在移動中的形態，而如同 $t=300(s)$ 均勻的場，細胞則處於回復行為表現中。

根據細胞剖面圖 3.23，在模擬剛開始時，細胞會由於局部溫度高於臨界溫度 19 攝氏度 [24] 而展現出正趨熱性，因此會向溫度高處前行， $t=2(s)$ 時可以看到纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 聚集在右側，準備向右側前進，接著溫度梯度逐漸減弱，導致細胞前行速度趨緩，在 $t=100(s)$ 到 $t=300(s)$ 左右這個區間，細胞幾乎停下，並且逐漸回復成圓形。在大約 $t=300(s)$ 後，局部溫度低於臨界溫度，因此趨性轉換，細胞變為負趨熱性，但此時右方已經變為溫度場中溫度較低的區域，受到負趨熱性的影響，細胞重新啟動準備再向右前行，到模擬結束的 $t=500(s)$ 都仍持續這個運動方向。這樣的模擬結果正好符合文獻中，由於地表能提供較好的生存環

境，盤基網柄菌 (*Dictyostelium discoideum*) 不論白天黑夜都持續往地表遷移的現象 [26]，在白天時地表溫度將高於土壤溫度，細胞欲前往地表因此表現出正趨熱性，反之夜晚地表溫度將高於土壤溫度，同理細胞表現出負趨熱性。

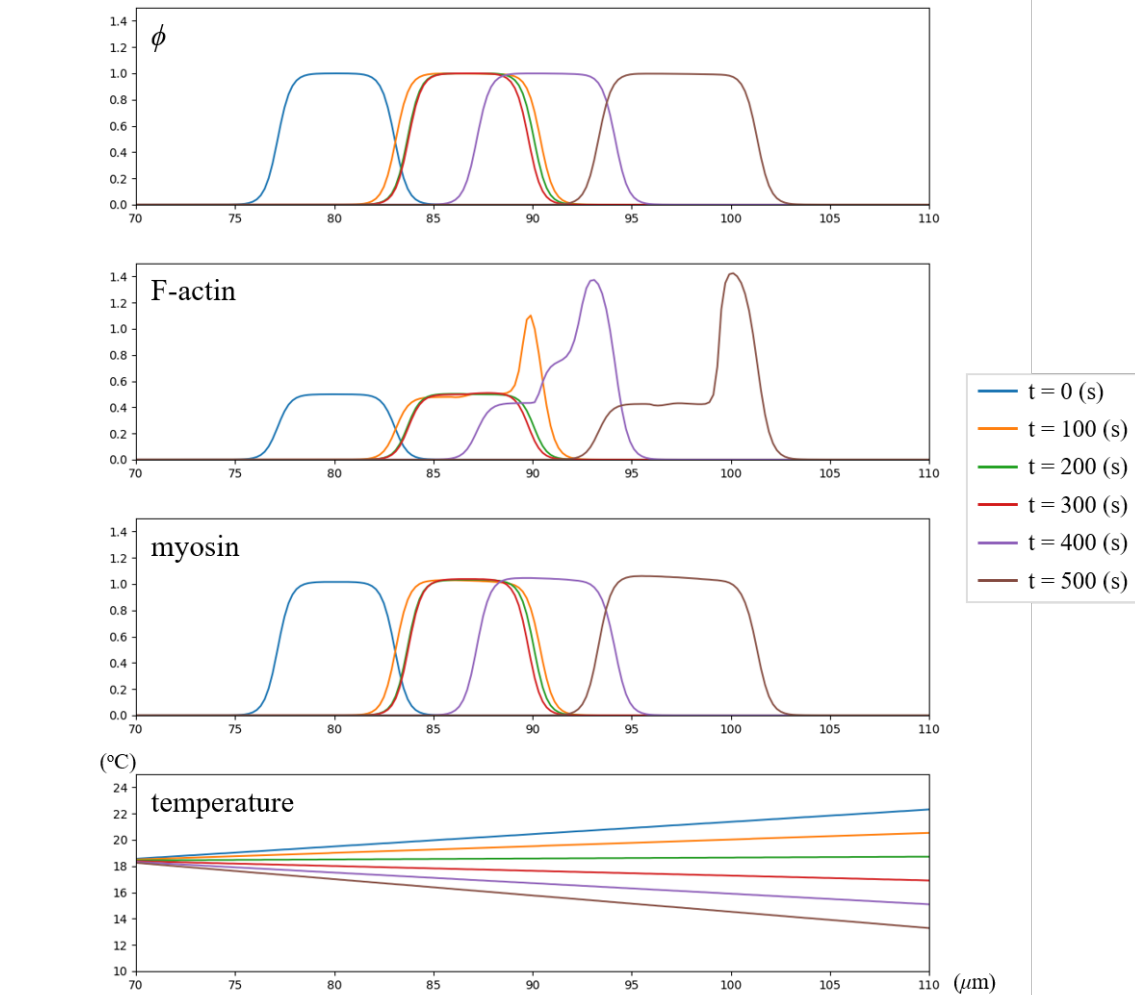


Figure 3.23: 時變溫度場下的細胞剖面。藉由剖面圖展示出細胞內各種物質的分布以及數目，圖中的副圖是不同時間下，這個空間區間內的溫度場剖面，可以協助判斷特定時刻的溫度以及溫度梯度。

圖3.24(a) 可以在模擬前期以及模擬末期看到兩個纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 的大值，且兩個時期的集中程度變化不同，在前期由於細胞在減速前行，因此能看到集中程度隨著時間下降，而末期則是由於加速前行，集中程度提升到極限後進入一個平衡的狀態，因此模擬末期的纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 呈現高原狀。其中一個值得注意的部分，在大約 $t=300(s)$ 處，細胞正要重新開始運動時，明顯纖維

狀肌動蛋白 (F-actin) 聚集的速度不如模擬初期那麼快，這是因為此時梯度不如模擬初期，因此只會演化出比較小的驅動劑場 d ，呈現出的是聚集越來越快的狀況。與圖3.9和圖3.19同理，在細胞不動的當下，細胞內各物質都趨於平均分布。接著圖3.24(b) 是位置-時間圖，可以發現模擬前期細胞正在做加速度為負的運動，而模擬後期則是加速度為正，在中期停滯時，停留的位置在 $87.5(\mu\text{m})$ 附近，同時停滯時也由於細胞的收縮行為，質心位置些微減小。

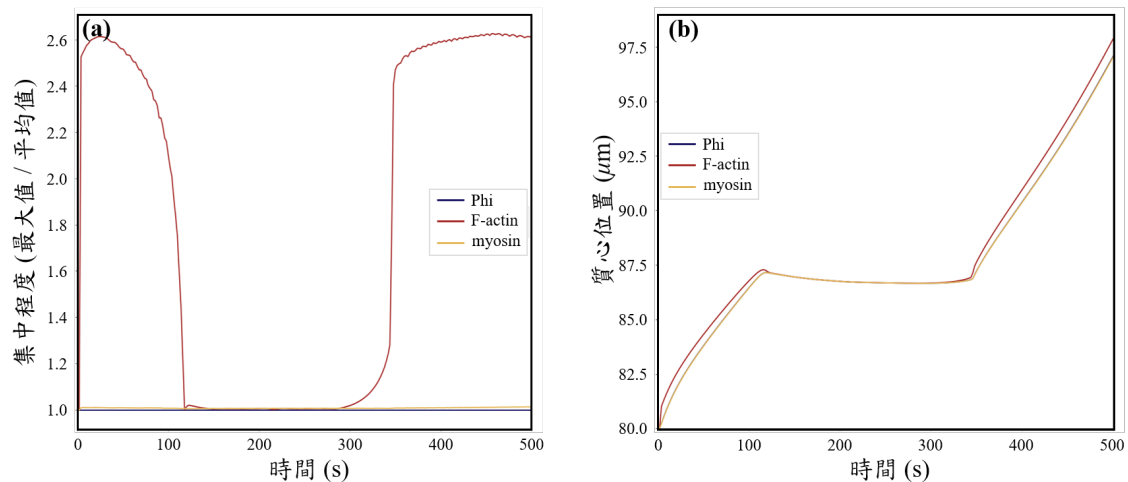


Figure 3.24: 時變溫度場結果分析。左圖展示了集中程度與時間之間的關係，能透過集中程度的變化解理解細胞的狀態。右圖則是位置-時間圖，可以從圖中得到速度、加速度以及停滯位置等資訊。

這裡選擇了三個細胞行為的速度分布圖關鍵幀，分別代表模擬前期的運動、中期的停滯以及後期的再次前進。在 $t=50(\text{s})$ 時，細胞處於向右運動的過程中，此處色條的極值 $0.11(\mu\text{m}/\text{s})$ 和圖3.20中的 $0.15(\mu\text{m}/\text{s})$ 相比較小，原因是溫度分布導致梯度大小的不同，進而影響了細胞運動的速度，在梯度越大時細胞會有越快的運動速度， $t=250(\text{s})$ 時細胞停滯，由於收縮力的主導，細胞左側的速度為正，右側的速度為負，表現出收縮的行為，最後 $t=450(\text{s})$ 時，細胞正處在重新開始運動後的運動平衡狀態，和 $t=50(\text{s})$ 相比，此時有更快的移動速度也是由於梯度大小的差異。

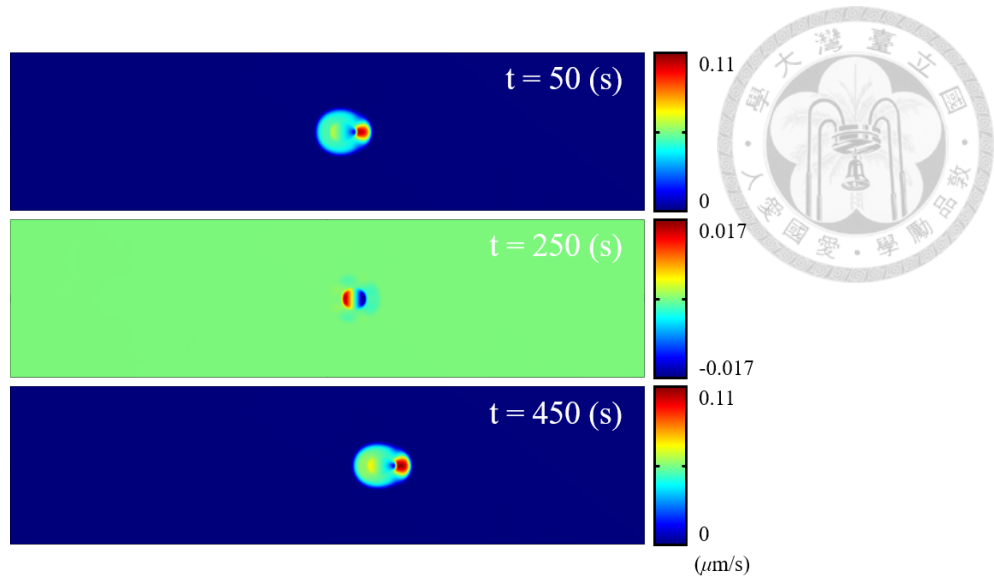


Figure 3.25: 時變溫度場趨熱性質切換視覺化速度分布圖。展示了向右前行、停滯以及停滯後重新向右前行三個關鍵幀， $t=50(\text{s})$ 以及 $t=450(\text{s})$ 運動階段細胞由突出力所主導， $t=250(\text{s})$ 停滯階段細胞由收縮力所主導。



第四章 結論與未來展望

4.1 結論

本研究根據相場法探討細胞細胞遷移的底層機制，包括纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 的聚集所引起的突出力 (protruding force)、肌球蛋白 (myosin) 的聚集所引起的收縮力 (contractile force) 以及用以驅動纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 的聚集且被溫度梯度所決定的驅動劑 d 。上述三者以及用以標記細胞位置的相場 ϕ 隨著時間演化，加上透過力平衡方程式求解速度場，這五項數學方程式描述並且建構了本研究所提出的模型。

流程上會先計算溫度場的梯度，該梯度影響驅動劑場 d 的演化，接著驅動劑場的空間分布決定了纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 會在何處聚集，由聚集的纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 再透過力平衡方程式求解出細胞前行的速度，最後這個速度影響了每個演化的場，如此形成一個迴圈往復計算，構成了本研究的模型。

透過遷移形態分析、回復性測試分析了本研究模型的特性，在遷移形態分析中調整控制突出力大小的強度參數 $\bar{\eta}_f$ 以及控制收縮力大小的 $\bar{\eta}_m$ 的不同組合，得出不同組合下所展現出不同的遷移形態，並經由和文獻比對外觀選出本模型所使用的參數大小，接著在回復性測試中，透過細胞剖面揭示了遷移過程中 ϕ 、 ρ_f 、 ρ_m 的分布情形，發現在遷移時纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 會在前進方向的前端聚集，同時肌球蛋白 (myosin) 則會在後端聚集，在集中程度與時間的關係圖再一次闡述了這個觀點，最後在質心位置與時間的關係圖中計算出細胞的遷移速度的尺

度，並且速度與文獻符合，同時也能看到纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 從集中恢復均勻的特徵時間，再由肌球蛋白 (myosin) 主導收縮力使細胞恢復到圓狀，因此細胞的質心位置在主導力切換後會慢慢倒退。




分析模型性質後將細胞放置到特定的背景環境，對比模型和盤基網柄菌 (*Dictyostelium discoideum*) 在相同環境中所表現出的性質。在溫度場各處放置九顆細胞，此模擬中細胞的表現大致分成三種類型，正趨熱性、負趨熱性以及不被溫度梯度所驅動，而其中不論正趨熱性或是負趨熱性，處於越強溫度梯度大小區域的細胞表現出越快的遷移速度，而停留在原地的細胞是因為該區域溫度梯度大小不足以驅動他。由在地溫度與臨界溫度決定出細胞表現出何種趨熱性質符合盤基網柄菌 (*Dictyostelium discoideum*) 的性質，接著對這九顆細胞的 MSD 進行分析，同時根據異常擴散的冪次律標準式擬合出了細胞的廣義擴散係數以及擴散指數，對細胞的行為有更深一部的分析。

最後，對照白天與夜晚，土壤表面以及土壤覆蓋物中溫度不同的情形設計了時變溫度場，在第一個模擬中，細胞局部溫度在整個模擬時間中都高於臨界溫度，細胞的趨熱性沒有經歷轉換，但系統中的溫度梯度方向卻隨著時間調換了，因此細胞表現出折返的行為，而第二個模擬有相似的時變溫度場設計，但結果卻截然不同，系統中的溫度梯度方向隨著時間調換，但由於局部溫度在溫度梯度方向調換後低於臨界溫度，因此表現出停滯後再向同個方向出發的行為，這點與盤基網柄菌不斷往土壤表面前進的行為符合。

4.2 未來展望

未來可能的研究方向首先是添加細胞的隨機行走功能，由於目前暫時沒有此功能，因此細胞有可能遷移至梯度不足以驅動之處而受困在該地，添加進這項功

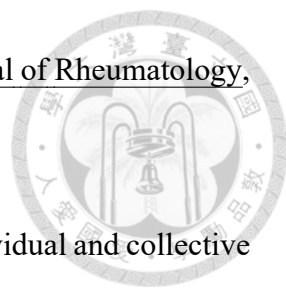


能後能夠使模型更符合真實細胞的情況。也能夠添加進其他的趨性，能觀察細胞在相互競爭的不同刺激下會表現出何種行為。接著是吞噬作用功能，目前的系統只適用於細胞被場分布的梯度所驅動，例如：趨熱性、趨光性或是趨酸性，但盤基網柄菌 (*Dictyostelium discoideum*) 是一種細菌食性的生物，因此添加進吞噬作用功能會是一個使模型更完整的策略。本實驗室先前曾經有集體細胞方面的研究，可以透過本研究對於個體細胞詳細描述其底層機制的模型，加入細胞之間的交互作用，進一步完善原先的集體細胞模型。最後是將 [5] 中細胞停留在原地時的有序偽足生長整合到模型之中，加上上述吞噬作用功能以及其他趨性的功能，就能形成一個完整的細胞遷移模型，能夠應對到不同背景環境中，都能表現出和真實生物相同的行為。

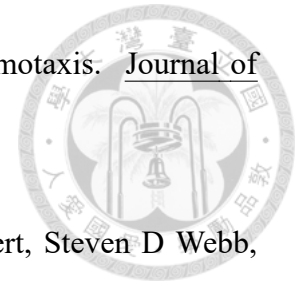


參考文獻

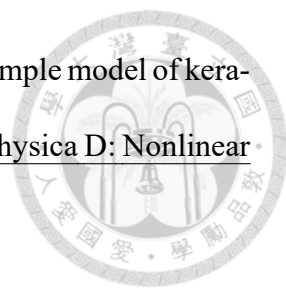
- [1] Evanthia T Roussos, John S Condeelis, and Antonia Patsialou. Chemotaxis in cancer. Nature Reviews Cancer, 11(8):573–587, 2011.
- [2] Peter Friedl and Darren Gilmour. Collective cell migration in morphogenesis, regeneration and cancer. Nature reviews Molecular cell biology, 10(7):445–457, 2009.
- [3] Peter Friedl and Katarina Wolf. Tumour-cell invasion and migration: diversity and escape mechanisms. Nature reviews cancer, 3(5):362–374, 2003.
- [4] Petra Fey, Pascale Gaudet, Tomaz Curk, Blaz Zupan, Eric M Just, Siddhartha Basu, Sohel N Merchant, Yulia A Bushmanova, Gad Shaulsky, Warren A Kibbe, et al. dictybase—a dictyostelium bioinformatics resource update. Nucleic acids research, 37(suppl_1):D515–D519, 2009.
- [5] Adrian Moure and Hector Gomez. Computational model for amoeboid motion: Coupling membrane and cytosol dynamics. Physical Review E, 94(4):042423, 2016.
- [6] Robert H Insall. Understanding eukaryotic chemotaxis: a pseudopod-centred view. Nature reviews molecular cell biology, 11(6):453–458, 2010.
- [7] Bruce Alberts, Alexander Johnson, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts, and Peter Walter. Molecular biology of the cell (garland science, new york, 2002). There is no corresponding record for this reference, 1997.
- [8] Bruce Alberts, Alexander Johnson, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts, Peter

- 
- Walter, et al. Molecular biology of the cell. Scandinavian Journal of Rheumatology, 32(2):125–125, 2003.
- [9] Adrian Moure and Hector Gomez. Phase-field modeling of individual and collective cell migration. Archives of Computational Methods in Engineering, 28(2):311–344, 2021.
- [10] Inbal Hecht, Monica L Skoge, Pascale G Charest, Eshel Ben-Jacob, Richard A Firtel, William F Loomis, Herbert Levine, and Wouter-Jan Rappel. Activated membrane patches guide chemotactic cell motility. PLoS computational biology, 7(6):e1002044, 2011.
- [11] FJ Vermolen and A Gefen. A phenomenological model for chemico-mechanically induced cell shape changes during migration and cell–cell contacts. Biomechanics and modeling in mechanobiology, 12(2):301–323, 2013.
- [12] Wanda Strychalski, Calina A Copos, Owen L Lewis, and Robert D Guy. A poroelastic immersed boundary method with applications to cell biology. Journal of Computational Physics, 282:77–97, 2015.
- [13] Hugo Casquero, Carles Bona-Casas, and Hector Gomez. Nurbs-based numerical proxies for red blood cells and circulating tumor cells in microscale blood flow. Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering, 316:646–667, 2017.
- [14] Charles M Elliott, Björn Stinner, and Chandrasekhar Venkataraman. Modelling cell motility and chemotaxis with evolving surface finite elements. Journal of The Royal Society Interface, 9(76):3027–3044, 2012.
- [15] G MacDonald, John A Mackenzie, M Nolan, and RH Insall. A computational method for the coupled solution of reaction–diffusion equations on evolving domains and

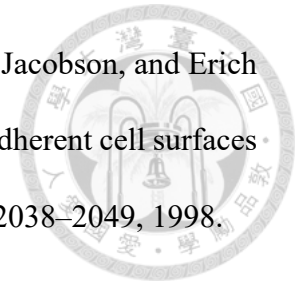
manifolds: Application to a model of cell migration and chemotaxis. Journal of computational physics, 309:207–226, 2016.



- [16] Matthew P Neilson, Douwe M Veltman, Peter JM van Haastert, Steven D Webb, John A Mackenzie, and Robert H Insall. Chemotaxis: a feedback-based computational model robustly predicts multiple aspects of real cell behaviour. PLoS biology, 9(5):e1000618, 2011.
- [17] Changji Shi, Chuan-Hsiang Huang, Peter N Devreotes, and Pablo A Iglesias. Interaction of motility, directional sensing, and polarity modules recreates the behaviors of chemotaxing cells. PLoS computational biology, 9(7):e1003122, 2013.
- [18] Thierry Biben, Klaus Kassner, and Chaouqi Misbah. Phase-field approach to three-dimensional vesicle dynamics. Physical Review E, 72(4):041921, 2005.
- [19] Alexander Dreher, Igor S Aranson, and Karsten Kruse. Spiral actin-polymerization waves can generate amoeboidal cell crawling. New Journal of Physics, 16(5):055007, 2014.
- [20] Danying Shao, Herbert Levine, and Wouter-Jan Rappel. Coupling actin flow, adhesion, and morphology in a computational cell motility model. Proceedings of the National Academy of Sciences, 109(18):6851–6856, 2012.
- [21] Dennis Bray. Cell movements: from molecules to motility. Garland Science, 2000.
- [22] Tatyana M Svitkina, Alexander B Verkhovsky, Kyle M McQuade, and Gary G Borisy. Analysis of the actin–myosin ii system in fish epidermal keratocytes: mechanism of cell body translocation. The Journal of cell biology, 139(2):397–415, 1997.

- 
- [23] Mohammad Abu Hamed and Alexander A Nepomnyashchy. A simple model of keratocyte membrane dynamics: the case of motionless living cell. Physica D: Nonlinear Phenomena, 408:132465, 2020.
- [24] Choo B Hong, Donna R Fontana, and Kenneth L Poff. Thermotaxis of dictyostelium discoideum amoebae and its possible role in pseudoplasmodial thermotaxis. Proceedings of the National Academy of Sciences, 80(18):5646–5649, 1983.
- [25] Bruce D Whitaker and Kenneth L Poff. Thermal adaptation of thermosensing and negative thermotaxis in dictyostelium. Experimental cell research, 128(1):87–93, 1980.
- [26] Athanasius FM Marée, Alexander V Panfilov, and Paulien Hogeweg. Migration and thermotaxis of dictyostelium discoideum slugs, a model study. Journal of theoretical biology, 199(3):297–309, 1999.
- [27] Julien Kockelkoren, Herbert Levine, and Wouter-Jan Rappel. Computational approach for modeling intra-and extracellular dynamics. Physical Review E, 68(3):037702, 2003.
- [28] Heike Emmerich. The diffuse interface approach in materials science: thermodynamic concepts and applications of phase-field models, volume 73. Springer Science & Business Media, 2003.
- [29] Danying Shao, Wouter-Jan Rappel, and Herbert Levine. Computational model for cell morphodynamics. Physical review letters, 105(10):108104, 2010.
- [30] Brian A Camley, Yanxiang Zhao, Bo Li, Herbert Levine, and Wouter-Jan Rappel. Periodic migration in a physical model of cells on micropatterns. Physical review letters, 111(15):158102, 2013.

- [31] Andreas R Bausch, Florian Ziemann, Alexei A Boulbitch, Ken Jacobson, and Erich Sackmann. Local measurements of viscoelastic parameters of adherent cell surfaces by magnetic bead microrheometry. Biophysical journal, 75(4):2038–2049, 1998.





附錄 A — 演化方程式離散化過程

在本附錄中展示了各個演化方程式的離散化過程，作為物理現象的數學表達與計算機運算之間的橋梁。

A.1 相場演化方程式

相場 ϕ 的演化方程式如下：

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} + \vec{u} \cdot \nabla \phi = \Gamma \left[\varepsilon \nabla^2 \phi - \frac{G'(\phi)}{\varepsilon} + c\varepsilon |\nabla \phi| - \alpha \phi (N_\phi - N_{\phi 0}) \right] \quad (\text{A.1})$$

式子中 $\vec{u} = (u_x, u_y)$ 是系統中肌動蛋白網路的流速， Γ 是強度常數， ε 決定了界面的厚度， $G(\phi) = 18\phi^2(1-\phi)^2$ 是雙井位能函數， $c = -\nabla \cdot (\nabla \phi / |\nabla \phi|)$ 是細胞膜曲率， α 是守恆項的強度常數。將式子展開後化作偏微分的形式如下：

$$\begin{aligned} \frac{\partial \phi}{\partial t} = & - \left(u_x \frac{\partial \phi}{\partial x} + u_y \frac{\partial \phi}{\partial y} \right) + \Gamma \left[\varepsilon \left(\frac{\partial^2 \phi}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \phi}{\partial y^2} \right) - \frac{G'(\phi)}{\varepsilon} \right. \\ & \left. + c\varepsilon \sqrt{\left(\frac{\partial \phi}{\partial x} \right)^2 + \left(\frac{\partial \phi}{\partial y} \right)^2} - \alpha \phi (N_\phi - N_{\phi 0}) \right] \end{aligned}$$

將偏微分後的結果進行離散化，由於離散化結果較長，因此為了方便閱讀本研究將方程式各項以簡寫代替，其中 *Avc* 為平流項、*Diff* 為擴散項、*Dwell* 為雙井位能項、*Cur* 為曲率項以及 *Con* 守恆項，離散化結果如下：

$$\frac{\phi_{n+1} - \phi_n}{\Delta t} = \text{Avc} + \Gamma (\text{Diff} + \text{Dwell} + \text{Cur} + \text{Con})$$



$$\phi_{n+1}^{(i,j)} = \phi_n^{(i,j)} + \Delta t \{Avc + \Gamma (Diff + Dwell + Cur + Con)\} \quad (A.2)$$

而其中：

$$Avc = - \left(u_x \frac{\phi^{(i+1,j)} - \phi^{(i-1,j)}}{2\Delta x} + u_y \frac{\phi^{(i,j+1)} - \phi^{(i,j-1)}}{2\Delta x} \right)$$

$$Diff = \varepsilon \frac{\phi^{(i+1,j)} + \phi^{(i-1,j)} + \phi^{(i,j+1)} + \phi^{(i,j-1)} - 4\phi^{(i,j)}}{(\Delta x)^2}$$

$$Dwell = - \frac{G'(\phi)}{\varepsilon} = - \frac{36\phi(1-\phi)(1-2\phi)}{\varepsilon}$$

$$Cur = c\varepsilon \left(\left[\frac{\phi^{(i+1,j)} - \phi^{(i-1,j)}}{2\Delta x} \right]^2 + \left[\frac{\phi^{(i,j+1)} - \phi^{(i,j-1)}}{2\Delta x} \right]^2 \right)^{0.5}$$

$$Con = \alpha\phi(N_\phi - N_{\phi 0})$$

A.2 肌球蛋白 (myosin) 演化方程式

肌球蛋白 (myosin) 演化方程式如下：

$$\frac{\partial(\rho_m)}{\partial t} = -\nabla \cdot (\rho_m \vec{u}) + \nabla \cdot [D_m(\rho_f) \phi \nabla \rho_m] \quad (A.3)$$

其中 $D_m(\rho_f) = D_{max} / (1 + K^2 \rho_f^2)$ ， D_{max} 以及 K 是強度常數，接著令 $\phi_{D_m} = D_m(\rho_f) \phi$ ，並且將式子展開後化作偏微分的形式如下：

$$\frac{\partial \rho_m}{\partial t} = - \left[u_x \frac{\partial \rho_m}{\partial x} + u_y \frac{\partial \rho_m}{\partial y} + \rho_m \left(\frac{\partial u_x}{\partial x} + \frac{\partial u_y}{\partial y} \right) \right]$$

$$+ \frac{\partial \phi_{D_m}}{\partial x} \frac{\partial \rho_m}{\partial x} + \frac{\partial \phi_{D_m}}{\partial y} \frac{\partial \rho_m}{\partial y} + \phi_{D_m} \left(\frac{\partial^2 \rho_m}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \rho_m}{\partial y^2} \right)$$

將偏微分後的結果進行離散化，其中 Avc 為平流項以及 $Diff$ 為擴散項，離散化

結果如下：

$$\frac{\left(\rho_m^{(i,j)} \right)_{n+1} - \left(\rho_m^{(i,j)} \right)_n}{\Delta t} \approx Avc + Diff$$



$$(\rho_m^{(i,j)})_{n+1} = (\rho_m^{(i,j)})_n + \Delta t \{Avc + Diff\} \quad (A.4)$$

而其中：

$$\begin{aligned} Avc = & - \left[u_x \frac{\rho_m^{(i+1,j)} - \rho_m^{(i-1,j)}}{2\Delta x} + u_y \frac{\rho_m^{(i,j+1)} - \rho_m^{(i,j-1)}}{2\Delta x} \right. \\ & \left. + \rho_m \left(\frac{u_x^{(i+1,j)} - u_x^{(i-1,j)}}{2\Delta x} + \frac{u_y^{(i,j+1)} - u_y^{(i,j-1)}}{2\Delta x} \right) \right] \\ Diff = & \frac{\phi_{D_m}^{(i+1,j)} - \phi_{D_m}^{(i-1,j)}}{2\Delta x} \frac{\rho_m^{(i+1,j)} - \rho_m^{(i-1,j)}}{2\Delta x} \\ & + \frac{\phi_{D_m}^{(i,j+1)} - \phi_{D_m}^{(i,j-1)}}{2\Delta x} \frac{\rho_m^{(i,j+1)} - \rho_m^{(i,j-1)}}{2\Delta x} \\ & + \phi_{D_m}^{(i,j)} \left(\frac{\rho_m^{(i+1,j)} + \rho_m^{(i-1,j)} + \rho_m^{(i,j+1)} + \rho_m^{(i,j-1)} - 4\rho_m^{(i,j)}}{(\Delta x)^2} \right) \end{aligned}$$

A.3 纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 演化方程式

肌球蛋白 (myosin) 演化方程式如下：

$$\frac{\partial \rho_f}{\partial t} = -\nabla \cdot (\rho_f \vec{u}) - \Gamma_f \left[-\varepsilon_f^2 \nabla \cdot (\phi \nabla \rho_f) + \phi \frac{\partial F}{\partial \rho_f} + \alpha \phi (\mathcal{N} - \mathcal{N}_0) \right] \quad (A.5)$$

ε_f 為擴散長度尺度常數，函數 $F = 10(\rho_f - 1.5)^2(\rho_f - 0.5)^2 + 7.5(\rho_g - 1.0)^2 + I(d)(\rho_f - 1.5)^2[\rho_f + \beta(d)I(d)]$ 描述驅動劑 d 對 ρ_f 的影響， α 是守恆項的強度常數， \mathcal{N} 以及 \mathcal{N}_0 分別是 ρ_f 當前總數以及模擬初始時的總數，接著將式子展開後化作偏微分的形式如下：

$$\begin{aligned} \frac{\partial \rho_f}{\partial t} = & - \left[u_x \frac{\partial \rho_f}{\partial x} + u_y \frac{\partial \rho_f}{\partial y} + \rho_f \left(\frac{\partial u_x}{\partial x} + \frac{\partial u_y}{\partial y} \right) \right] \\ & - \Gamma_f \left(-\varepsilon_f^2 \left[\frac{\partial \phi}{\partial x} \frac{\partial \rho_f}{\partial x} + \frac{\partial \phi}{\partial y} \frac{\partial \rho_f}{\partial y} + \phi \left(\frac{\partial^2 \rho_f}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \rho_f}{\partial y^2} \right) \right] \right. \\ & \left. + \phi \frac{\partial F}{\partial \rho_f} + \alpha \phi (\mathcal{N} - \mathcal{N}_0) \right) \end{aligned}$$



將偏微分後的結果進行離散化，其中 Avc 為平流項、 $Diff$ 為擴散項、 Drv 為驅動項以及 Con 為守恆項，離散化結果如下：

$$\frac{\left(\rho_f^{(i,j)}\right)_{n+1} - \left(\rho_f^{(i,j)}\right)_n}{\Delta t} \approx Avc - \Gamma_f (Diff + Drv + Con)$$

$$\left(\rho_f^{(i,j)}\right)_{n+1} = \left(\rho_f^{(i,j)}\right)_n + \Delta t \{Avc - \Gamma_f (Diff + Drv + Con)\} \quad (A.6)$$

而其中：

$$Avc = - \left[u_x \frac{\rho_f^{(i+1,j)} - \rho_f^{(i-1,j)}}{2\Delta x} + u_y \frac{\rho_f^{(i,j+1)} - \rho_f^{(i,j-1)}}{2\Delta x} + \rho_f \left(\frac{u_x^{(i+1,j)} - u_x^{(i-1,j)}}{2\Delta x} + \frac{u_y^{(i,j+1)} - u_y^{(i,j-1)}}{2\Delta x} \right) \right]$$

$$Diff = \left(\frac{\rho_f^{(i+1,j)} + \rho_f^{(i-1,j)} + \rho_f^{(i,j+1)} + \rho_f^{(i,j-1)} - 4\rho_f^{(i,j)}}{(\Delta x)^2} \right)$$

$$Drv = \phi \frac{\partial F}{\partial \rho_f}$$

$$= \phi^{(i,j)} \left[20 \left(\rho_f^{(i,j)} - 1.5 \right) \left(\rho_f^{(i,j)} - 0.5 \right) \left(2\rho_f^{(i,j)} - 2.0 \right) + 2I(d) \left(\rho_f^{(i,j)} - 1.5 \right) \left[\rho_f^{(i,j)} + \beta(d) I(d) \right] + I(d) \left(\rho_f^{(i,j)} - 1.5 \right)^2 \left[1 + \beta(d) I(d) \right] \right]$$

$$Con = \alpha \phi^{(i,j)} (\mathcal{N} - \mathcal{N}_0)$$

A.4 信號分子演化方程式

驅動劑場 d 的演化方程式如下：

$$d = p_d \nabla T \cdot \hat{n} \quad (A.7)$$



其中 p_d 是強度常數， $\hat{n} = -\nabla\phi/|\nabla\phi|$ 是細胞膜法向量，接著將式子展開後化作偏微分的形式如下：

$$d = -p_d \frac{1}{|\nabla\phi|} \left(\frac{\partial T}{\partial x} \frac{\partial \phi}{\partial x} + \frac{\partial T}{\partial y} \frac{\partial \phi}{\partial y} \right)$$

將偏微分式進行離散化處理如下：

$$d = -p_d \frac{1}{|\nabla\phi|} \left(\frac{T^{(i+1,j)} - T^{(i-1,j)}}{2\Delta x} \frac{\phi^{(i+1,j)} - \phi^{(i-1,j)}}{2\Delta x} + \frac{T^{(i,j+1)} - T^{(i,j-1)}}{2\Delta x} \frac{\phi^{(i,j+1)} - \phi^{(i,j-1)}}{2\Delta x} \right) \quad (\text{A.8})$$

A.5 力平衡方程式

根據力平衡方程式使用紅黑逐次超鬆弛迭代法 (Red-Black SOR) 將模型的速度場 $\vec{u} = (u_x, u_y)$ 求解，力平衡方程式如下：

$$\nabla \cdot (\vec{\sigma} + \vec{\sigma}_{myo} + \vec{\sigma}_{prot}) + F_{adh} + F_{mem} = 0 \quad (\text{A.9})$$

其中：

$$\vec{\sigma} = \phi \left[\mu (\nabla\vec{u} + \nabla\vec{u}^T) \right]$$

$$\vec{\sigma}_{myo} = \phi \rho_m \eta_m(\rho_m) I$$

$$\vec{\sigma}_{prot} = -\phi \rho_f \eta_f(\rho_f) \nabla\phi \otimes \nabla\phi$$

$$F_{adh} = -\zeta \vec{u}$$

$$F_{mem} = -\gamma \left(\varepsilon \nabla^2 \phi - \frac{G'(\phi)}{\varepsilon} \right) \nabla\phi$$

另外，式子中：

$$\eta_m(\rho_m) = A \bar{\eta}_m + (1 - A) \bar{\eta}_m \mathcal{H}(\rho_m - 0.9)$$

$$\eta_f(\rho_f) = B \bar{\eta}_f + (1 - B) \bar{\eta}_f \mathcal{H}(\rho_f - 1.0)$$

上述式子以及其中各常數的物理意義對照收錄於2.1.4，接著將力平衡方程式各項展開成偏微分形式，首先是 $\nabla \cdot \vec{\sigma}$ ：

$$\begin{aligned}\hat{i} : \mu & \left[\phi \left(2 \frac{\partial^2 u_x}{\partial x^2} + \frac{\partial u_x^2}{\partial y^2} \right) + \frac{\partial \phi}{\partial y} \left(\frac{\partial u_x}{\partial y} + \frac{\partial u_y}{\partial x} \right) + 2 \frac{\partial \phi}{\partial x} \frac{\partial u_x}{\partial x} + \phi \frac{\partial^2 u_y}{\partial x \partial y} \right] \\ \hat{j} : \mu & \left[\phi \left(2 \frac{\partial^2 u_y}{\partial y^2} + \frac{\partial u_y^2}{\partial x^2} \right) + \frac{\partial \phi}{\partial x} \left(\frac{\partial u_x}{\partial y} + \frac{\partial u_y}{\partial x} \right) + 2 \frac{\partial \phi}{\partial y} \frac{\partial u_y}{\partial y} + \phi \frac{\partial^2 u_x}{\partial x \partial y} \right]\end{aligned}$$

接著令 $\phi_{m_{yo}} = \phi \rho_m \eta_m (\rho_m)$ ，因此 $\nabla \cdot \vec{\sigma}_{m_{yo}}$ 能被改寫成：

$$\begin{aligned}\hat{i} : \frac{\partial \phi_{m_{yo}}}{\partial x} \\ \hat{j} : \frac{\partial \phi_{m_{yo}}}{\partial y}\end{aligned}$$

令 $AA = -\phi \rho_f \eta_f (\rho_f) \left(\frac{\partial \phi}{\partial x} \right)^2$ 、 $BB = -\phi \rho_f \eta_f (\rho_f) \left(\frac{\partial \phi}{\partial y} \right)^2$ 以及 $CC = -\phi \rho_f \eta_f (\rho_f) \left(\frac{\partial \phi}{\partial x} \frac{\partial \phi}{\partial y} \right)$ ，

因此 $\nabla \cdot \vec{\sigma}_{prot}$ 被表示為：

$$\begin{aligned}\hat{i} : \frac{\partial AA}{\partial x} + \frac{\partial CC}{\partial y} \\ \hat{j} : \frac{\partial BB}{\partial y} + \frac{\partial CC}{\partial x}\end{aligned}$$

接著 F_{adh} 較為單純，被表示為：

$$\begin{aligned}\hat{i} : -\varsigma u_x \\ \hat{j} : -\varsigma u_y\end{aligned}$$

最後來到 F_{mem} ：

$$\begin{aligned}\hat{i} : -\gamma \left[\varepsilon \left(\frac{\partial^2 \phi}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \phi}{\partial y^2} \right) - \frac{G'(\phi)}{\varepsilon} \right] \left(\frac{\partial \phi}{\partial x} \right) \\ \hat{j} : -\gamma \left[\varepsilon \left(\frac{\partial^2 \phi}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \phi}{\partial y^2} \right) - \frac{G'(\phi)}{\varepsilon} \right] \left(\frac{\partial \phi}{\partial y} \right)\end{aligned}$$



接下來是 SOR 法部分的式子推導，將力平衡方程式拆成 x 方向以及 y 方向的分量，分別在各自方向上合力為零，x 方向如下：

$$0 = \mu\phi^{(i,j)} \left(2 \frac{u_x^{(i+1,j)} + u_x^{(i-1,j)} - 2u_x^{(i,j)}}{(\Delta x)^2} + \frac{u_x^{(i,j+1)} + u_x^{(i,j-1)} - 2u_x^{(i,j)}}{(\Delta x)^2} \right) - \varsigma u_x^{(i,j)} + R$$

將式子中當前位置的速度 $u_x^{(i,j)}$ 相關的項次作為未知放到左半邊，其餘作為已知放在右半邊：

$$\varsigma u_x^{(i,j)} + \frac{6\mu\phi^{(i,j)}u_x^{(i,j)}}{(\Delta x)^2} = \mu\phi^{(i,j)} \left(\frac{2u_x^{(i+1,j)} + 2u_x^{(i-1,j)} + u_x^{(i,j+1)} + u_x^{(i,j-1)}}{(\Delta x)^2} \right) + R$$

經由整理後得到當前位置的速度 $u_x^{(i,j)}$ ：

$$u_x^{(i,j)} = \frac{(\Delta x)^2}{6\mu\phi^{(i,j)} + (\Delta x)^2\varsigma} \left[\mu\phi^{(i,j)} \left(\frac{2u_x^{(i+1,j)} + 2u_x^{(i-1,j)} + u_x^{(i,j+1)} + u_x^{(i,j-1)}}{(\Delta x)^2} \right) + R \right] \quad (\text{A.10})$$

其中：

$$R = \text{SigRmn} + \text{CmpF}$$

$$\text{SigRmn} = \mu \left(2 \frac{\phi^{(i+1,j)} - \phi^{(i-1,j)}}{2\Delta x} \frac{u_x^{(i+1,j)} - u_x^{(i,j-1)}}{2\Delta x} + \frac{\phi^{(i,j+1)} - \phi^{(i,j-1)}}{2\Delta x} \frac{u_x^{(i,j+1)} - u_x^{(i,j-1)}}{2\Delta x} + \frac{\phi^{(i,j+1)} - \phi^{(i,j-1)}}{2\Delta x} \frac{u_y^{(i+1,j)} - u_y^{(i-1,j)}}{2\Delta x} + \phi^{(i,j)} \frac{u_y^{(i+1,j+1)} - u_y^{(i-1,j+1)} - u_y^{(i+1,j-1)} + u_y^{(i-1,j-1)}}{4(\Delta x)^2} \right)$$

$$\text{CmpF} = (\nabla \cdot \vec{\sigma}_{myo})_i + (\nabla \cdot \vec{\sigma}_{prot})_i + (F_{mem})_i$$

y 方向的推導過程如下：

$$0 = \mu\phi^{(i,j)} \left(2 \frac{u_y^{(i,j+1)} + u_y^{(i,j-1)} - 2u_y^{(i,j)}}{(\Delta x)^2} + \frac{u_y^{(i+1,j)} + u_y^{(i-1,j)} - 2u_y^{(i,j)}}{(\Delta x)^2} \right) - \varsigma u_y^{(i,j)} + R$$

將式子中當前位置的速度 $u_y^{(i,j)}$ 相關的項次作為未知放到左半邊，其餘作為已知放在右半邊：

$$\varsigma u_y^{(i,j)} + \frac{6\mu\phi^{(i,j)}u_y^{(i,j)}}{(\Delta x)^2} = \mu\phi^{(i,j)} \left(\frac{2u_y^{(i,j+1)} + 2u_y^{(i,j-1)} + u_y^{(i+1,j)} + u_y^{(i-1,j)}}{(\Delta x)^2} \right) + R$$

經由整理後得到當前位置的速度 $u_y^{(i,j)}$ ：

$$u_y^{(i,j)} = \frac{(\Delta x)^2}{6\mu\phi^{(i,j)} + (\Delta x)^2\varsigma} \left[\mu\phi^{(i,j)} \left(\frac{2u_y^{(i,j+1)} + 2u_y^{(i,j-1)} + u_y^{(i+1,j)} + u_y^{(i-1,j)}}{(\Delta x)^2} \right) + R \right] \quad (\text{A.11})$$

其中：

$$R = \text{SigRmn} + \text{CmpF}$$

$$\text{SigRmn} = \mu \left(2 \frac{\phi^{(i,j+1)} - \phi^{(i,j-1)}}{2\Delta x} \frac{u_y^{(i+1,j)} - u_y^{(i,j-1)}}{2\Delta x} + \frac{\phi^{(i+1,j)} - \phi^{(i-1,j)}}{2\Delta x} \frac{u_x^{(i,j+1)} - u_x^{(i,j-1)}}{2\Delta x} + \frac{\phi^{(i+1,j)} - \phi^{(i-1,j)}}{2\Delta x} \frac{u_y^{(i+1,j)} - u_y^{(i-1,j)}}{2\Delta x} + \phi^{(i,j)} \frac{u_x^{(i+1,j+1)} - u_x^{(i-1,j+1)} - u_x^{(i+1,j-1)} + u_x^{(i-1,j-1)}}{4(\Delta x)^2} \right)$$

$$\text{CmpF} = (\nabla \cdot \vec{\sigma}_{myo})_j + (\nabla \cdot \vec{\sigma}_{prot})_j + (F_{mem})_j$$



附錄 B — 參數表

Table B.1: 模型中使用到的各個參數的物理意義以及量值。

符號	敘述	值	資料來源
Γ	拉格朗日乘數	$0.52\mu\text{ms}^{-1}$	[20]
ε	相場介面厚度常數	$2\mu\text{m}$	[20]
α_ϕ	相場守恆項常數	0.01	估算
D_{max}	肌球蛋白 (myosin) 擴散尺度常數	4.16ms^{-1}	[30]
K	肌球蛋白 (myosin) 擴散衰減率	$1.55\mu\text{m}^2$	[5]
ε_f	纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 擴散長度尺度	$0.707\mu\text{m}$	[5]
ε_g	肌球蛋白 (myosin) 擴散長度尺度	$3.16\mu\text{m}$	[5]
α_a	纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 守恆項常數	$0.06\mu\text{m}^{-2}$	[5]
Γ_f	纖維狀肌動蛋白 (F-actin) 移動性常數	0.52s^{-1}	[5]
Γ_m	肌球蛋白 (myosin) 移動性常數	0.52s^{-1}	[5]
μ	動力黏度係數	$1500\text{pN}\cdot\text{s}\cdot\mu\text{m}^{-1}$	[31]
$\bar{\eta}_m$	收縮力強度常數	$30\text{pN}\mu\text{m}$	3.1.6
A	收縮力範圍	0.4117	[5]
$\bar{\eta}_f$	突出力強度常數	$2000\text{pN}\mu\text{m}^3$	3.1.6
B	突出力範圍	0.07659	[5]
ς	細胞基質摩擦係數	$0.7\text{pN}\cdot\text{s}\cdot\mu\text{m}^{-3}$	[30]
γ	表面張力係數	78pN	[30]
p_d	驅動劑場強度常數	14	估算