

اثر کشش سطحی و سرعت کشش بر رفتار دینامیکی غشای دولایه در فرآیند کشیدن لوله

غشایی از آن با استفاده از مدل ریاضی



امیرحسین کریمی*، حمیدرضا میردامادی و سعید ضیائی‌راد

ایران، اصفهان، دانشگاه صنعتی اصفهان، دانشکده مهندسی مکانیک

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۰۶/۴ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۱۰/۲۵

چکیده

تغییر شکل در غشاهای بیولوژیک، برای بسیاری از عملکردهای سلولی مثل انتقال در دستگاه گلژی و شبکه اندوپلاسم و شکل‌دهی اندامکها حیاتی است. بررسی رفتار دینامیکی غشاهای دولایه لیپید می‌تواند اطلاعات ارزشمندی را درباره کارکرد سلولها در اختیار محققان قرار دهد. یکی از تغییر شکل‌های مهم در غشاء، ایجاد ساختارهای لوله‌ای شکل می‌باشد که کاربرد بسیار مهمی دارد. بنابراین، فرآیند کشیدن لوله غشایی یا تدر از یک غشاء، مورد توجه محققان قرار گرفته است. این فرآیند، هم در داخل بدن و هم در آزمایشگاه انجام می‌شود و از آن برای سنجش برخی از خواص مکانیکی غشاء نیز استفاده می‌شود. در این مقاله، به بررسی رفتار دینامیکی غشای دولایه لیپید در فرآیند کشیدن تدر با سرعت ثابت از آن، پرداخته می‌شود. برای این منظور، از یک مدل ریاضی استفاده کرده که در آن، خواص الاستیک و سیال بودن غشاء در نظر گرفته شده است. در این مدل، برای غشای دولایه، انرژی الاستیک ناشی از خمش و کشش غشاء و توابع اتلاف ناشی از سیال بودن تک‌لایه‌ها و لغزش آنها بر روی یکدیگر، تعریف شده است. چگونگی تغییر شکل غشاء از لحظه اولیه تا لحظه تشکیل تدر بررسی می‌شود. نیروی کشش دینامیکی تدر بر حسب طول آن محاسبه و اختلاف آن با مقدار استاتیکی محاسبه می‌شود. اثر کشش سطحی و سرعت کشش بر نیروی کشش دینامیکی مطالعه می‌گردد. نشان داده می‌شود که این دو پارامتر اثر قابل توجهی بر رفتار دینامیکی غشاء و نیروی کشش دینامیکی دارند. مقدار بیشینه نیروی کشش و رسیدن آن به حالت دائم، با کشش سطحی تغییر می‌کند.

واژه‌های کلیدی: غشای دولایه لیپید؛ فرآیند کشیدن تدر؛ نیروی کشش دینامیکی؛ کشش سطحی؛ سرعت کشش

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۳۱۳۲۶۰۴۱۱۲، پست الکترونیکی: amir.karimi@me.iut.ac.ir

مقدمه

مولکولهای لیپید می‌باشد، در مقابل عبور مولکولها و یونها مقاومت می‌کند (۳ و ۴).

به دلیل شرایط فیزیکی و شیمیایی، غشاهای دولایه لیپید محصور که یک وزیکل را تشکیل می‌دهند، دچار تغییر شکل‌های پیچیده‌ای می‌شوند (۶، ۱۱ و ۱۷). نمونه‌ای از این تغییر شکلها در دیگرام فاز برای شکل‌های ایستا معرفی شده که در آن، یک وزیکل می‌تواند به شکل استوماتوسایت (Stomatocyte)، اوبلیت (Oblate)، پرولیت (Prolate) و گلابی شکل (Pear-shaped) تبدیل شود (۲۷، ۲۸ و ۳۰).

سلولها و اندامکهای بدن پستانداران توسط یک غشای پلاسما محصور شده است که محتویات داخل آنها را از محیط بیرون جدا می‌کند (۱۸ و ۲۹). غشای پلاسما از دو تک‌لایه تشکیل شده که ساختار پایه آنها، مولکولهای لیپید است (۲۱ و ۲۵). این مولکولها از دو قسمت اصلی، سر آب‌دوست و انتهای آب‌گریز (۱۹ و ۳۱) تشکیل شده‌اند. مولکولهای لیپید در محیط بدن، در کنار یکدیگر قرار گرفته و یک دولایه را تشکیل می‌دهند که یک ساختار قطبی است. هسته آب‌گریز این ساختار که محل رسیدن انتهای

این تغییر شکل و دینامیک غشاء برای وظایف و عملکرد سلولها و اندامکها بسیار حیاتی است.

دولایه‌های لیپید، بسیاری از خواص مکانیکی جامدات و سیالات را دارا می‌باشند (۵ و ۱۳). این خواص توسط آزمایشات تجربی نیز سنجیده شده‌است (۱۰). شکل‌های مختلفی که وزیکلها می‌توانند به خود بگیرند، به دلیل انعطاف‌پذیری در خمش و سیال بودن غشاست. بنابراین، مدل‌های مکانیکی می‌توانند برای مطالعه رفتار دینامیکی این غشاها مناسب باشند. مدل‌های اولیه به معرفی الاستیسیته خمش غشاء پرداختند (۹ و ۱۴). سپس این مدلها گسترش یافته و به مدل دولایه با در نظر گرفتن انرژی کششی تبدیل شدند (۱۲ و ۲۶). دسته‌ای دیگر از تحقیقات، با اضافه کردن توابع اتلاف ناشی از سیال بودن غشاء، رفتار دینامیکی آن را مورد بررسی قرار دادند (۱۶). تعدادی از محققین نیز به بررسی رفتار سلولها با استفاده از شبیه‌سازیهای کامپیوتری مانند روش دینامیک مولکولی پرداخته‌اند (۱ و ۲).

در میان فرآیندهای دینامیکی و تغییر شکل‌های وزیکلها، تشکیل ساختارهای لوله‌ای شکل از غشاء که تدر (Tether) نام دارد، معروف و پرکاربرد است. تدرها در بسیاری از عملکردهای سلولی مثل انتقال در درون سلول یا بین سلولها و چسباندن سلولها به یکدیگر نقش دارند. همچنین، شبکه‌های لوله‌ای شکل در دستگاه گلژی (Golgi apparatus)، قسمت صاف شبکه اندوپلاسم (Endoplasmic reticulum) و سطح درونی غشای میتوکندری (Mitochondria) مشاهده شده‌است (۲۰ و ۳۲). یک نمونه از تشکیل لوله در داخل بدن، عملکرد پروتئینهای مولد در داخل سلولها هستند. این پروتئینها، انرژی شیمیایی را به انرژی مکانیکی تبدیل کرده و از آن، برای کشیدن نقطه‌ای از غشای وزیکلها استفاده می‌کنند (۱۵). ایجاد تدر از غشاء، در خارج از بدن و در آزمایشگاه نیز انجام می‌گیرد. تدرها را می‌توان از وزیکل‌های مصنوعی

و با روشهای مختلف از جمله انبرک نوری (۳۳) و جریان هیدرودینامیک سیال (۲۳)، استخراج کرد. با استفاده از فرآیند کشیدن تدر می‌توان برخی از خواص مکانیکی غشاء را به دست آورد.

از نگاه تئوری، تحقیقات زیادی بر روی این فرآیند انجام شده و روابطی نیز برای آن ارائه گردیده‌است. در حالت تعادل استاتیکی، تدر را به شکل یک لوله در نظر گرفته که از یک غشای صفحه‌ای، تحت اثر کشش سطحی کشیده شده و توسط نیروی کشش استاتیکی، در حالت تعادل قرار دارد (۷ و ۲۲). شعاع لوله و نیروی کشش استاتیکی، با کمینه کردن کار نیروهای خارجی و الاستیک، به دست آمده، تابعی از سختی خمشی و کشش سطحی غشاست. تعدادی از محققان نیز، توجه خود را بر رفتار دینامیکی این فرآیند معطوف کرده‌اند. در این حالت، مدل‌های ساده، ارائه شده که تدر را به صورت یک استوانه (۸) یا مخروط (۲۴) در نظر گرفته‌اند.

در این مقاله، رفتار دینامیکی غشای دولایه در فرآیند کشیدن تدر، با استفاده از مدل ریاضی استفاده شده در (۱۶)، مطالعه می‌گردد. در این مدل، یک غشای دولایه سیال، در نظر گرفته شده که دو تک‌لایه، توانایی لغزش بر روی یکدیگر را دارند. برای غشاء، انرژیهای خمشی و کششی به همراه توابع اتلاف ناشی از لزجت سیال و لغزش آنها بر روی یکدیگر، در نظر گرفته می‌شود. تدر از یک غشای صفحه‌ای با سرعت ثابت کشیده شده و نیروی کشش دینامیکی بر حسب طول تدر محاسبه می‌شود. سپس اثر کشش سطحی و سرعت کشش تدر، بر رفتار دینامیکی غشاء بررسی می‌شود. همچنین اثر این دو پارامتر بر نیروی کشش تدر و مقدار بیشینه آن، مطالعه می‌گردد.

مواد و روشها

تئوری: برای بررسی رفتار دینامیکی غشاهای دولایه سیال، از مدل معرفی شده در (۱۶) استفاده شده‌است. این مدل به

این معادله در حالت کلی بیان شده‌است و می‌توان آن را برای حالت‌های خاص که مبحث قسمت بعد است، بازنویسی کرد.

حل معادلات حاکم: در این قسمت، توجه بر رویه‌های متقارن محوری معطوف می‌گردد. بنابراین می‌توان رویه میانی را متشکل از دوران یک منحنی مولد حول محور z در نظر گرفت. با بیان پارامتری این رویه، می‌توان معادله ۱ را برای رویه‌های متقارن محوری بازنویسی کرد. سپس، معادلات حاکم را به دست آورده که دسته معادلات دیفرانسیل غیرخطی پاره‌ای است. این معادلات، با استفاده از روش المان محدود، گسسته‌سازی شده و به معادلات دیفرانسیل معمولی تبدیل می‌گردد. در این صورت، تمام متغیرهای مسئله، به صورت زیر، به دو قسمت زمانی و مکانی تقسیم می‌شود:

$$q(s, t) \approx \mathbf{N}^{qT}(s) \mathbf{q}(t) \quad ۲$$

که در این رابطه، $\mathbf{N}^q(s)$ بردار توابع شکل و $\mathbf{q}(t)$ بردار مقادیر زمانی متغیر $q(s, t)$ می‌باشد. s پارامتر مکان و t زمان است.

با جای‌گذاری رابطه بالا در معادلات حرکت و استفاده از روش گالرکین، معادلات حرکت گسسته‌سازی شده و به صورت زیر ارائه می‌گردد:

$$\mathbf{D} \begin{Bmatrix} \mathbf{x} \\ \mathbf{z} \\ \mathbf{v}^i \\ \mathbf{v}^o \end{Bmatrix} + \mathbf{C} \boldsymbol{\lambda} + \mathbf{f} = \mathbf{0} \quad ۳$$

$$\mathbf{C}^T \begin{Bmatrix} \mathbf{x} \\ \mathbf{z} \\ \mathbf{v}^i \\ \mathbf{v}^o \end{Bmatrix} = \mathbf{0}$$

که در این رابطه، \mathbf{x} و \mathbf{z} ، مختصات نقاط گره بر روی منحنی مولد بوده و \mathbf{x} و \mathbf{z} مشتقات آن نسبت به زمان است. \mathbf{v}^i و \mathbf{v}^o به ترتیب، سرعت مماسی نقاط گره بر

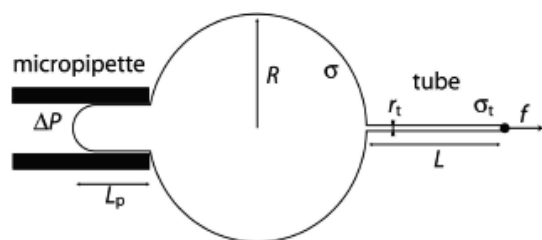
اختصار در این قسمت توضیح داده می‌شود و خوانندگان می‌توانند برای توضیحات بیشتر، به این مرجع مراجعه کنند. یک غشای دولایه لیپید، از دو تک‌لایه از مولکولهای لیپید و پروتئینها تشکیل شده‌است. هر تک‌لایه، توانایی لغزش بر روی تک‌لایه دیگر را دارد ولی در راستای عمود، جابه‌جایی آنها، یکسان است. ضخامت هر تک‌لایه در مقابل با سطح آن ناچیز بوده و می‌توان هر تک‌لایه را به عنوان یک رویه دوبعدی در نظر گرفت. هر تک‌لایه با یک رویه خنثی شناخته می‌شود که بیان‌گر ویژگیهای مکانیکی آن لایه است. یک رویه به نام رویه میانی، که در انتهای هر تک‌لایه و با فاصله d از دو رویه خنثی قرار گرفته، تعریف می‌شود. در مدل‌سازی حاضر، تمام پارامترها بر روی رویه میانی تعریف می‌گردد.

معادلات حاکم: معادلات حاکم بر یک غشای دولایه سیال، با استفاده از روش انرژی به دست می‌آید. با توجه به ناچیز بودن نیروهای اینرسی، به دلیل پایین بودن عدد رینولدز محیط کارکرد غشاء، می‌توان از توان سیستم به جای انرژی آن، برای به دست آوردن معادلات حاکم استفاده کرد. برای این منظور، توان سیستم، متشکل از نرخ انرژیهای الاستیک و توابع اتلاف را نسبت به متغیرهای مسئله، کمینه کرده و معادلات حاکم را به دست می‌آید. تابع توان، متشکل از توان سیستم به اضافه قیود حاکم بر مسئله، به صورت زیر ارائه می‌گردد:

$$P = W + \mathcal{L} \sum_i \lambda_i c_i \quad ۱$$

که در این رابطه، W تابع اتلاف ناشی از لزجت دولایه و لغزش آنها بر روی هم است. \mathcal{L} نرخ تغییرات انرژی الاستیک غشاء بوده که شامل انرژی انحنا و انرژی کشش می‌باشد. c_i ، قید نام بوده و λ_i ضریب مربوط به آن قید است.

ابتدا برای آغاز آزمایش، قسمتی از یک وزیکل بسیار بزرگ، با مکش به درون یک پیپت کوچک، کشیده می‌شود. این مکش، باعث ایجاد یک اختلاف فشار بین محیط داخل و بیرون از وزیکل می‌شود. با توجه به اینکه وزیکل، بسیار بزرگ است، قسمت بیرون مانده از پیپت، به صورت یک کره با شعاع R ، در نظر گرفته می‌شود. در ادامه، از طرف مقابل پیپت، نقطه‌ای از وزیکل، با سرعت یا نیروی ثابت به سمت خارج از وزیکل کشیده می‌شود. کشیدن غشاء، باعث ایجاد ساختار لوله‌ای شکل به نام تدر از وزیکل می‌شود. نحوه کشش نقطه‌ای از وزیکل به طرق مختلف امکان‌پذیر است. می‌توان این کار را با انبرک نوری انجام داد یا از یک مهره بسیار کوچک که به وزیکل چسبانده شده، استفاده کرد. نمونه‌ای از این فرآیند، در شکل ۱ و از مرجع (۷) آورده شده‌است.



شکل ۱- فرآیند کشیدن تدر از یک وزیکل بسیار بزرگ (۷)

اما برای مدل‌سازی این فرآیند، می‌توان یک قسمت از وزیکل، حول نقطه کشش را در نظر گرفته، آن را از بقیه وزیکل جدا کرده و مطالعات را بر روی این قسمت، انجام داد. با توجه به اینکه، سطح این قسمت در مقابل سطح وزیکل بسیار کوچک است و وزیکل شعاع بسیار بزرگی دارد، می‌توان آن را به صورت یک دیسک در نظر گرفت. این موضوع در شکل ۲ نشان داده شده است.

روی تک‌لایه درونی و بیرونی است. \mathbf{D} و \mathbf{C} به ترتیب، ماتریسهای اتلاق و قید نام دارند و تابعی غیرخطی از \mathbf{x} و \mathbf{z} هستند. بردار λ ، تمام ضرایب قیود را در خود جای داده است و \mathbf{f} برداری است که از نرخ انرژیهای الاستیک به دست می‌آید.

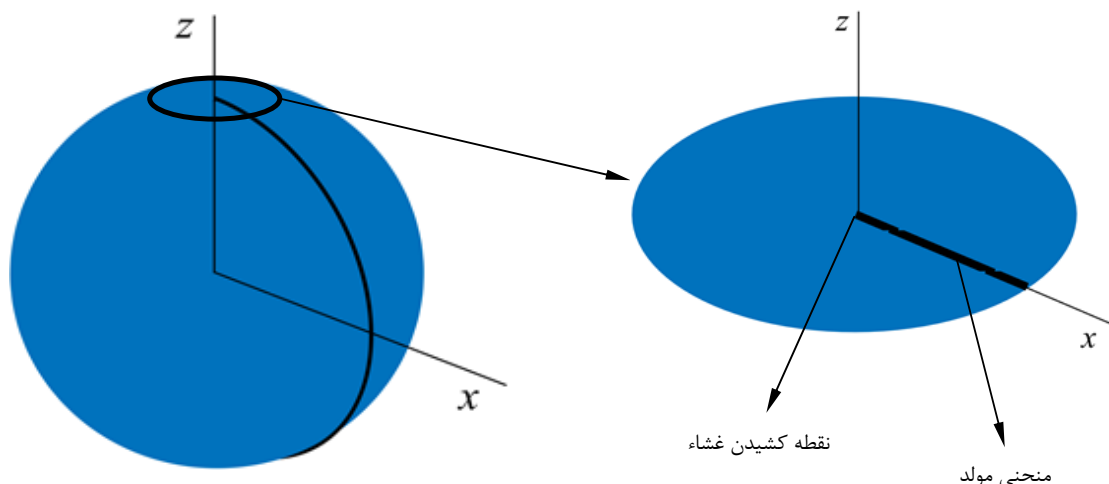
معادلات حاکم به دست آمده باید به همراه دو معادله پیوستگی، برای جرم دو تک‌لایه حل شوند. این دو معادله هم با استفاده از روش گالرکین و رابطه ۲، گسسته‌سازی شده و به شکل زیر ارائه می‌گردد:

$$\begin{cases} \mathbf{D}_{\rho^i} \boldsymbol{\rho}^i + \mathbf{K}_{\rho^i} \boldsymbol{\rho}^i = \mathbf{0} \\ \mathbf{D}_{\rho^o} \boldsymbol{\rho}^o + \mathbf{K}_{\rho^o} \boldsymbol{\rho}^o = \mathbf{0} \end{cases} \quad ۴$$

در این رابطه، $\boldsymbol{\rho}^i$ و $\boldsymbol{\rho}^o$ به ترتیب، مقادیر چگالی نقاط گره بر روی تک‌لایه‌های درونی و بیرونی می‌باشد. تمام ماتریسهای ارائه شده در روابط ۳ و ۴ در مرجع (۱۶) آورده شده‌است. معادلات ۳ و ۴، دسته معادلات دیفرانسیل معمولی غیرخطی مرتبه اول هستند. این معادلات به صورت همزمان و با استفاده از روش عددی، حل شده و متغیرهای مسئله، که شکل منحنی مولد، سرعت مماسی و چگالی تک‌لایه‌ها هست، محاسبه می‌شود.

نتایج

همان‌طور که گفته شد، فرآیند کشیدن لوله غشایی یا تدر از یک وزیکل، چه در داخل بدن و چه در خارج از آن، بسیار پرکاربرد است. این فرآیند، به طور معمول، در آزمایشگاه با کشیدن تدر از یک وزیکل بسیار بزرگ، انجام می‌پذیرد. روشهای مختلفی برای پیاده‌سازی این آزمایش ارائه شده‌است. استفاده از انبرک نوری یا جریان هیدرودینامیک سیال از جمله این روشهاست. برای مدل‌سازی این فرآیند، بهتر است بیشتر با روش انجام آن در آزمایشگاه آشنا شد.



شکل ۲- فرآیند کشیدن تدر از یک وزیکل بسیار بزرگ

$$\sigma = 2\sigma^i = 2\sigma^o \quad 6$$

در این رابطه، σ^i و σ^o به ترتیب، کشش سطحی در تک‌لایه درونی و بیرونی می‌باشد.

حالت استاتیکی: پیش از ادامه بحث لازم است که در مورد روابط ریاضی ارائه شده برای حالت تعادل استاتیکی این فرآیند بیشتر توضیح داده شود. فرض کنید تدر از یک غشای تک‌لایه دیسکی کشیده شده و در طول l توسط نیروی کشش استاتیکی در حالت تعادل نگه داشته شده است. تدر را در این حالت می‌توان به شکل یک استوانه با شعاع r_s و طول l در نظر گرفت. تدر از یک طرف، تحت اثر نیروی کشش استاتیکی f_s قرار داشته و از طرف دیگر تحت تأثیر کشش سطحی می‌باشد. با نوشتن انرژی خمشی و کار نیروهای وارده بر استوانه و کمینه کردن آن نسبت به شعاع و طول آن، مقادیر شعاع استاتیکی، r_s و نیروی استاتیکی f_s برای حفظ این تعادل، به صورت زیر به دست می‌آید:

$$r_s = \sqrt{\frac{\kappa}{2\sigma}} \quad 7$$

$$f_s = 2\pi \left(\sigma r_s + \frac{\kappa}{r_s} \right) = 2\pi \sqrt{2\kappa\sigma} \quad 8$$

در این حالت، منحنی مولد رویه‌ی میانی به صورت یک خط با طول R_0 و موازی با محور x در نظر گرفته می‌شود تا یک غشای دیسکی را مدل‌سازی کند.

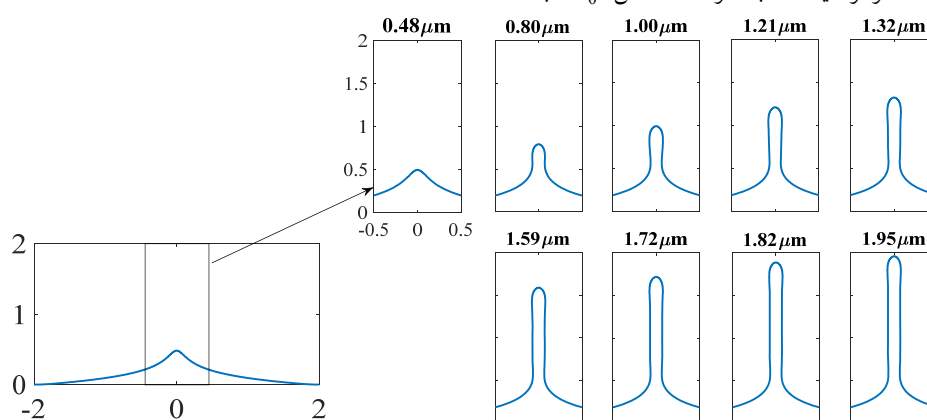
نکته‌ای که باید در این روش مدل‌سازی به آن اشاره کرد این است که اثر وزیکل را بر قسمت جداشده، باید در نظر گرفت. این اثر، وجود کشش سطحی در مرزهای دیسک است. کشش سطحی در وزیکل را می‌توان با استفاده از معادله یانگ-لاپلاس به دست آورد. بر اساس این معادله، اختلاف فشار دو طرف یک غشای تک‌لایه ساکن را می‌توان به شکل غشاء و کشش سطحی در آن به شکل زیر، مرتبط ساخت:

$$\Delta p = 2H\sigma \quad 5$$

که در این رابطه، Δp اختلاف فشار بین دو طرف غشاء، $2H$ انحنای میانگین و σ کشش سطحی در غشاست.

بنابراین با داشتن مقدار اختلاف فشار ایجاد شده توسط پیپت، و مقدار انحنای میانگین $2H = 2/R$ برای کره، می‌توان کشش سطحی را به راحتی محاسبه کرد. با توجه به اینکه در این مطالعه از مدل دولایه استفاده شده، می‌توان از رابطه زیر، کشش سطحی را به کشش سطحی در تک‌لایه‌ها مرتبط ساخت:

کشیده شده و رفتار دینامیکی غشاء، مطالعه می‌گردد. برای حل معادلات، جنس غشای مورد نظر، مطابق با مرجع (۲۲) در نظر گرفته شده و پارامترهای ماده مشابه آن، انتخاب می‌شود که در این صورت، سختی خمشی برابر $\kappa = 10^{-19} \text{ N.m}$ است. چگونگی تغییر شکل غشاء و رسیدن به لوله غشایی، برای مقدار تنش سطحی تک‌لایه‌ها، $\sigma = 2\sigma^i = 2\sigma^o = 10^{-5} \text{ N/m}$ و سرعت کشش $\dot{x} = 50 \mu\text{m/s}$ ، در شکل ۳، نشان داده شده است.



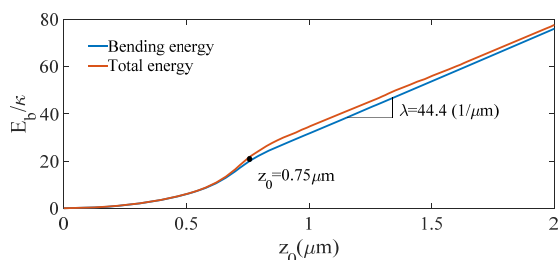
شکل ۳- تغییر شکل غشاء و در فرآیند کشیدن لوله غشایی برای $\sigma = 10^{-5} \text{ N/m}$ و $\dot{x} = 50 \mu\text{m/s}$

نمودار نیروی کشش بی‌بعد شده با نیروی استاتیکی، بر حسب طول تدر، در شکل ۴-الف رسم شده است. مشاهده می‌شود که نیرو، ابتدا به صورت تابعی خطی از طول تدر، تغییر کرده و در طول $(z_0)_{Max} = 0.61 \mu\text{m}$ ، به بیشینه مقدار خود می‌رسد. این مقدار بیشینه، برابر $f_{Max} = 1.131 f_s$ می‌باشد. نکته جالب، افت نیرو پس از این نقطه است که شبیه به تابع نمایی کاهش می‌یابد. در نهایت، مقدار نیرو، برای زمانهای طولانی، به مقدار نیروی استاتیکی میل می‌کند. بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که در حالت دائم، تدر به سمت شکل استاتیکی خود میل می‌کند.

مشاهده می‌شود که هر دوی این مقادیر بر حسب کشش سطحی σ و سختی خمشی κ غشاء هستند.

حالت دینامیکی: برای مدل‌سازی دینامیکی مسئله، دو حالت می‌توان در نظر گرفت. می‌توان تدر را با سرعت ثابت و یا با نیروی ثابت از غشاء، خارج کرد. سرعت ثابت در آزمایشگاه و مقالات، بیشتر مرسوم است و بنابراین در این مقاله، کشش با سرعت ثابت، در نظر گرفته می‌شود. غشاء، به شکل دیسکی با شعاع $R_0 = 2 \mu\text{m}$ ، در نظر گرفته شده، نقطه مرکز دیسک، با سرعت کشش \dot{x} ثابت،

مشاهده می‌شود که تغییر شکل غشاء، در ابتدا به صورت یک برآمدگی بوده که در طول $z_0 = 0.8 \mu\text{m}$ به یک شبه لوله تبدیل می‌شود. تدر در این وضعیت، مانند یک استوانه بوده و تا انتها به شکل استوانه باقی می‌ماند که تنها، طول آن تغییر می‌کند. بنابراین، می‌توان از این زمان به بعد، تدر را به صورت یک استوانه در نظر گرفت. ولی قبل از این طول، نمی‌توان تدر را به شکل یک استوانه، در نظر گرفت. با استفاده از مقادیر سختی خمشی و کشش سطحی استفاده شده، می‌توان شعاع و نیروی استاتیکی را از روابط ۷ و ۸ محاسبه کرد که برابر با $r_s = 70.7 \text{ nm}$ و $f_s = 8.89 \text{ pN}$ هستند.

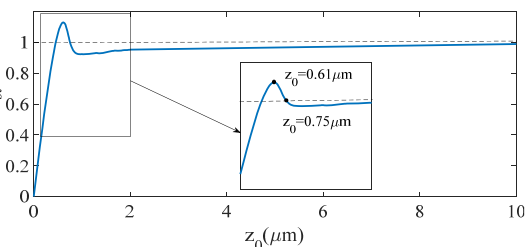


ب نمودار انرژی خمشی و انرژی الاستیک مجموع بر حسب طول تدر

$$\text{شکل ۴- نمودار نیرو و انرژی بر حسب طول تدر برای } \dot{\delta} = 50 \mu\text{m/s} \text{ و } \sigma = 10^{-5} \text{ N/m}$$

در شکل ۴-ب، انرژی خمشی و انرژی الاستیک مجموع غشاء بر حسب طول تدر نشان داده شده است. از آنجا که غشاء در لحظه اول، بدون انحنا و بدون کشیدگی است، بنابراین هر دو مقدار انرژی در لحظه اولیه، مقداری برابر با صفر دارد. همچنین با توجه به اختلاف کم دو نمودار، می‌توان نتیجه گرفت که در این حالت، انرژی کششی مقدار ناچیزی در برابر انرژی خمشی داشته و مکانیزم غالب در شکل دهی غشاء، خمش آن می‌باشد.

با نگاه به نمودار انرژی خمشی، مشاهده می‌شود که نمودار تا طول $z_0 = 0.75 \mu\text{m}$ به صورت تابعی غیرخطی از طول تدر بوده ولی پس از این نقطه، به صورت خطی با شیب ثابت تغییر می‌کند. دلیل این نکته را می‌توان با استفاده از شکل‌های ۳ و ۴-الف جویا شد. در شکل ۳، در طول $z_0 = 0.8 \mu\text{m}$ ، تدر تبدیل به یک استوانه شده است. همچنین در شکل ۴-الف، در طول $z_0 = 0.75 \mu\text{m}$ ، مقدار نیروی کشش به مقدار نیروی استاتیکی نزدیک می‌شود. تغییرات زیادی در مقدار نیروی کشش پس از این نقطه مشاهده نمی‌شود و بنابراین می‌توان فرض کرد که در این نقطه، تدر به شکل یک استوانه تبدیل شده که شعاع آن تقریباً با شعاع استاتیکی استوانه برابر است. با در نظر گرفتن این قسمت به عنوان یک استوانه با شعاع r_s و این نکته که انرژی خمشی این قسمت به دلیل انحنای بزرگ‌تر، بر انرژی خمشی قسمت دیگر غالب است، می‌توان انرژی خمشی را برای این تدر استوانه به شکل زیر نوشت:



الف نمودار نیروی کشش بی‌بعد شده بر حسب طول تدر

اثر کشش سطحی: برای بررسی بیشتر، سعی بر آن است که اثر کشش سطحی بر نیروی کشش تدر بررسی گردد. برای این منظور، چهار مقدار مختلف برای کشش سطحی، در نظر گرفته شده و هر بار، تدر، با سرعت ثابت $\dot{\delta} = 50 \mu\text{m/s}$ کشیده می‌شود. نمودار نیروی کشش بی‌بعد شده، در شکل ۵-الف رسم شده است.

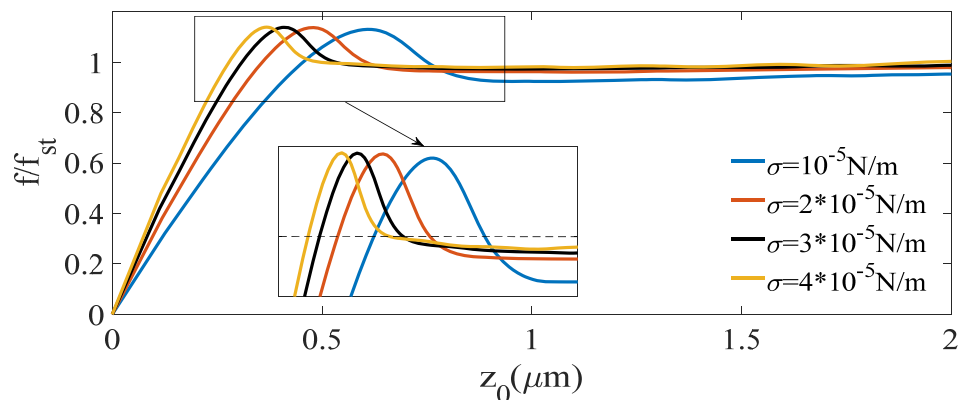
مشاهده می‌شود که مقدار بیشینه نیروی کشش بی‌بعد شده در هر چهار حالت یکسان می‌باشد. البته، با توجه به اینکه، چهار مقدار مختلف کشش سطحی استفاده شده است، بنابراین، طبق رابطه ۸، با کاهش کشش سطحی، نیروی استاتیکی نیز کاهش می‌یابد. پس مقدار بیشینه نیروی کشش، با کاهش کشش سطحی، کاهش می‌یابد زیرا مقدار بی‌بعد شده آن برای هر چهار حالت یکسان است.

ولی تفاوت این چهار حالت، در نقطه‌ای است که نیروی بیشینه رخ می‌دهد. ملاحظه می‌شود که با کاهش کشش سطحی، بیشینه نیروی کشش، در طول بلندتر از تدر اتفاق می‌افتد.

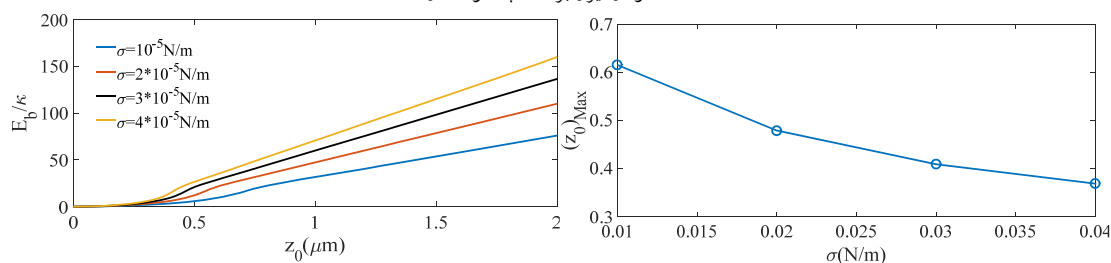
در شکل ۴-ب، انرژی خمشی و انرژی الاستیک مجموع غشاء بر حسب طول تدر نشان داده شده است. از آنجا که غشاء در لحظه اول، بدون انحنا و بدون کشیدگی است، بنابراین هر دو مقدار انرژی در لحظه اولیه، مقداری برابر با صفر دارد. همچنین با توجه به اختلاف کم دو نمودار، می‌توان نتیجه گرفت که در این حالت، انرژی کششی مقدار ناچیزی در برابر انرژی خمشی داشته و مکانیزم غالب در شکل دهی غشاء، خمش آن می‌باشد.

با نگاه به نمودار انرژی خمشی، مشاهده می‌شود که نمودار تا طول $z_0 = 0.75 \mu\text{m}$ به صورت تابعی غیرخطی از طول تدر بوده ولی پس از این نقطه، به صورت خطی با شیب ثابت تغییر می‌کند. دلیل این نکته را می‌توان با استفاده از شکل‌های ۳ و ۴-الف جویا شد. در شکل ۳، در طول $z_0 = 0.8 \mu\text{m}$ ، تدر تبدیل به یک استوانه شده است. همچنین در شکل ۴-الف، در طول $z_0 = 0.75 \mu\text{m}$ ، مقدار نیروی کشش به مقدار نیروی استاتیکی نزدیک می‌شود. تغییرات زیادی در مقدار نیروی کشش پس از این نقطه مشاهده نمی‌شود و بنابراین می‌توان فرض کرد که در این نقطه، تدر به شکل یک استوانه تبدیل شده که شعاع آن تقریباً با شعاع استاتیکی استوانه برابر است. با در نظر گرفتن این قسمت به عنوان یک استوانه با شعاع r_s و این نکته که انرژی خمشی این قسمت به دلیل انحنای بزرگ‌تر، بر انرژی خمشی قسمت دیگر غالب است، می‌توان انرژی خمشی را برای این تدر استوانه به شکل زیر نوشت:

$$\frac{E_b}{\kappa} = \frac{1}{2} \int (2H)^2 dA \approx \frac{\pi}{r_s} z_0 \quad 9$$



الف نمودار نیرو بر حسب طول تدر



ج نمودار انرژی خمشی بر حسب طول لوله

ب نمودار طول لوله بر حسب کشش سطحی

شکل ۵- مقایسه نیروی کشش و انرژی خمشی برای چهار مقدار مختلف کشش سطحی

نیروی بیشینه و طول مربوط به آن، برای چهار حالت بالا، در جدول زیر گردآورده شده است.

با استفاده از جدول ۱، مقادیر مربوط به طول لوله که بیشینه نیروی کشش در آن رخ می‌دهد، بر حسب کشش سطحی، در شکل ۵-ب نشان داده شده است. مشاهده می‌شود که نمودار، با افزایش کشش سطحی، نزولی است.

بنابراین، طولی از تدر که در آن بیشینه نیرو اتفاق می‌افتد، کاملاً به کشش سطحی وابسته است. به دنبال این موضوع، زمانی که نیرو به نیروی استاتیکی نزدیک می‌شود، با کاهش کشش سطحی، به تأخیر می‌افتد. این به آن معناست که با کاهش کشش سطحی، تدر در طولهای بلندتر (زمان بیشتر) به حالت دائم می‌رسد. مقادیر شعاع و نیروی استاتیکی،

جدول ۱- مقادیر محاسبه شده برای چهار مقدار مختلف کشش سطحی

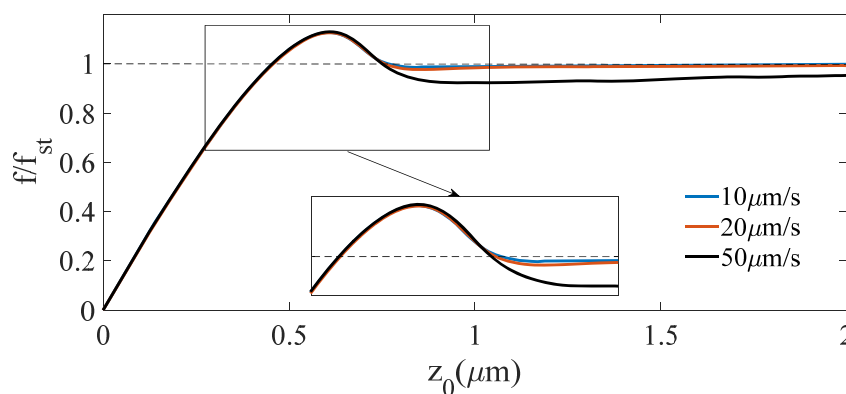
	r_s	f_s	f_{Max}	$(z_0)_{Max}$	π / r_s
$\sigma = 1 \times 10^{-5} \text{ N/m}$	70.7nm	8.89 pN	10.05 pN	0.61 μm	44.4
$\sigma = 2 \times 10^{-5} \text{ N/m}$	50nm	12.57 pN	14.22 pN	0.48 μm	62.83
$\sigma = 3 \times 10^{-5} \text{ N/m}$	40.8nm	15.39 pN	17.41 pN	0.41 μm	77.00
$\sigma = 4 \times 10^{-5} \text{ N/m}$	35.4nm	17.77 pN	20.10 pN	0.37 μm	88.75

حالت، متفاوت است. همان‌طور که مشاهده می‌شود، با کاهش کشش سطحی، این ناحیه بزرگ‌تر می‌شود. دلیل آن هم، موضوعی است که در مورد طول رسیدن به حالت دائم

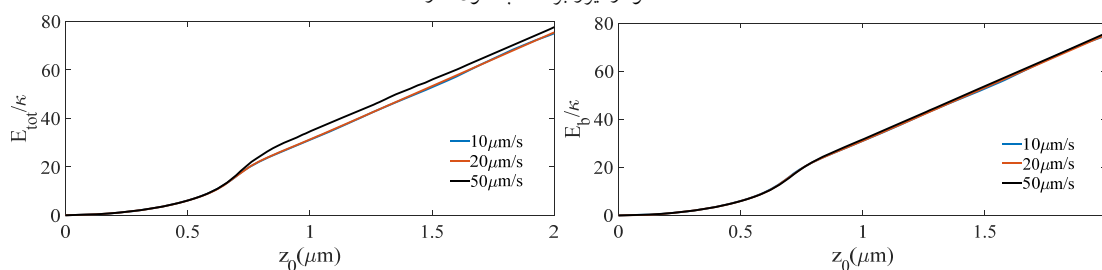
در شکل ۵-ج، نمودار انرژی خمشی بر حسب طول لوله، رسم شده است. دو نکته در مورد این نمودار جالب توجه است. نکته اول اینکه، قسمت غیرخطی نمودار، در چهار

اثر سرعت کشش: در این قسمت، اثر سرعت کشش، بر رفتار دینامیکی غشاء، مورد مطالعه قرار می‌گیرد. برای این منظور، مانند روند طی شده در قسمت قبل، سه مقدار مختلف برای سرعت کشش، در نظر گرفته که هر سه مقدار ثابت است. سپس تدر، با کشش سطحی $\sigma = 1 \times 10^{-5} \text{ N/m}$ در هر سه حالت، کشیده شده و رفتار غشاء، بررسی می‌شود. برای نمونه، نیروی کشش بی‌بعد شده، بر حسب طول تدر، در شکل ۶-الف رسم شده است.

گفته شد. بازه رخ داد قسمت غیرخطی انرژی خمشی، مربوط به قسمت گذرای مسئله می‌باشد. طول تدر و زمان رسیدن به حالت دائم با کاهش کشش سطحی، افزایش می‌یافت و به همین دلیل، قسمت غیرخطی انرژی خمشی نیز با کاهش کشش سطحی، بزرگ‌تر می‌شود. نکته دیگر در مورد شیب نمودارها در قسمت خطی است. در رابطه ۹، شیب نمودار، تابعی از شعاع استاتیکی بود. با کاهش تنش سطحی، طبق رابطه ۷ و جدول ۱، شعاع استاتیکی افزایش یافته و در نتیجه شیب نمودار انرژی خمشی کاهش می‌یابد. این موضوع، در شکل ۵-ج نمایان است. شیب نمودارها نیز در جدول ۱، آورده شده است.



الف نمودار نیرو بر حسب طول تدر



ج نمودار انرژی الاستیک مجموع بر حسب طول تدر

ب نمودار انرژی خمشی بر حسب طول تدر

شکل ۶- مقایسه نیروی کشش و انرژی غشاء برای $\sigma = 1 \times 10^{-5} \text{ N/m}$ و سه مقدار مختلف سرعت کشش

سه نمودار، در نهایت به سمت نیروی استاتیکی میل می‌کنند ولی تفاوتی که مشاهده می‌شود این است که با افزایش سرعت کشش، این اتفاق، در طولهای بلندتر از تدر رخ می‌دهد و به هر اندازه، سرعت کشش، بیشتر باشد، اختلاف نمودارها نیز، بیشتر می‌شود. تمام نمودارهای نیرو بر حسب طول تدر (زمان)، دارای یک نقطه کمینه محلی

نکته اول در مورد این نمودار، این است که بیشینه مقدار نیروی کشش بی‌بعد شده در هر سه حالت یکسان است و چون مقدار کشش سطحی برابر بوده، مقدار نیروی استاتیکی و در نتیجه، مقدار بیشینه نیروی کشش دینامیکی نیز، یکسان هستند. همچنین طولی از تدر، که مقدار بیشینه نیروی کشش، در آن اتفاق می‌افتد نیز، یکسان است. هر

است که پس از نقطه بیشینه نیرو، رخ داده و بعد از آن، نیرو به سمت مقدار استاتیک خود، میل می‌کند. با افزایش سرعت کشش، مقدار نقطه کمینه محلی، کاهش یافته و شدت کاهش آن نیز بیشتر می‌شود به طوری که، اختلاف بین این نقطه در سه حالت، به خوبی نمایان است. هر چه مقدار نقطه کمینه محلی، کمتر باشد، طولی که تدر در آن به حالت استاتیکی نزدیک می‌شود، بلندتر خواهد بود.

نمودار انرژی خمشی بر حسب طول غشاء، در شکل ۶-ب رسم شده است. همان‌طور که ملاحظه می‌شود، انرژی خمشی هر سه حالت، بر هم منطبق بوده و این به آن معناست که شکل تدر، در هر سه حالت و در هر طول از تدر، یکسان است. در این صورت، تدر به شکل استاتیکی خود که استوانه‌ای به شعاع r_s است، نزدیک شده است و بنابراین، می‌توان از مدل استوانه، برای تحلیل آنها استفاده کرد. نکته مهم دیگر، در شکل ۶-ج اتفاق می‌افتد؛ جایی که انرژی الاستیک مجموع حالت سوم، از انرژی الاستیک مجموع دو حالت دیگر، فاصله می‌گیرد. با مقایسه این شکل، با شکل ۶-ب، به این نکته رسیده که تفاوت در انرژی کششی غشاء، بین دو حالت اول و حالت سوم است. مقدار انرژی کششی غشاء نیز با گذشت زمان، کاهش یافته و نمودارها در حال نزدیک شدن به یکدیگر، در شکل ۶-ج هستند. دلیل این موضوع را می‌توان در شکل ۶-الف مشاهده کرد. نمودار نیروی کشش حالت سوم، پس از نقطه بیشینه، با نمودار کشش دو حالت دیگر فاصله دارد. این فاصله، دلیل اختلاف انرژی الاستیک مجموع، در شکل ۶-ج است که دقیقاً از انرژی کششی ایجاد می‌شود. به عبارت دیگر، اختلاف نیروی کشش در حالت سوم به خاطر انرژی کششی در غشاست. البته با گذشت زمان، این مقدار انرژی کششی، افت کرده و نیروی کشش دینامیکی به مقدار استاتیکی خود، میل می‌کند.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه، به بررسی رفتار دینامیکی غشای دولایه، در

فرآیند کشیدن لوله غشایی یا تدر، با استفاده از یک مدل ریاضی پرداخته شد. غشاء، به صورت یک دیسک در نظر گرفته شده که تدر، از نقطه مرکز آن، با سرعت ثابت کشیده شد. تغییر شکل غشاء در این حالت، در زمانهای مختلف به دست آمد. سپس نیروی دینامیکی لازم، برای کشیدن تدر با سرعت ثابت، بر حسب طول تدر (زمان) محاسبه شد. ملاحظه گردید که نیروی کشش، ابتدا به صورت خطی رشد کرده و به مقدار بیشینه خود می‌رسد. این مقدار بیشینه برابر با $f_{Max} = 1.131f_s$ است. سپس، نیرو کاهش یافته و در حالت دائم، به مقدار استاتیکی خود میل می‌کند. نشان داده شد که اگر نیروی کشش دینامیکی، به مقدار استاتیکی آن نزدیک باشد، می‌توان تدر را به صورت یک استوانه در نظر گرفت. سپس اثر کشش سطحی بر نیروی کشش مطالعه گردید. مشاهده شد که مقدار بیشینه نیروی کشش دینامیکی، باز هم رابطه $f_{Max} = 1.131f_s$ را با نیروی کشش استاتیک دارد. طولی که مقدار بیشینه نیرو، در آن اتفاق می‌افتد، با کاهش کشش سطحی، افزایش می‌یابد. به این معنی که تدر، در طولهای بلندتر به حالت دائم می‌رسد. در مرحله بعد، اثر سرعت کشش تدر، بر رفتار دینامیکی غشاء بررسی گردید و این نتیجه به دست آمد که بیشینه نیروی کشش دینامیکی و طولی از تدر که در آن اتفاق می‌افتد، با سرعت کشش، تغییر نمی‌کند. با افزایش سرعت کشش، انرژی کششی در غشاء، بیشتر شده و باعث می‌شود نیروی کشش، در طولهای بلندتر به مقدار استاتیکی میل کند. بنابراین، کشش سطحی و سرعت کشش، بر روی رفتار دینامیکی غشاء و نیروی لازم برای کشش تأثیرگذار هستند.

تقدیر و تشکر

نویسندگان این مقاله، از دکتر محمد رحیمی، برای نظرات سازنده ایشان در راستای انجام این مقاله، تشکر می‌کند. همچنین، همکاری ایشان در روش عددی استفاده شده و

در اختیار گذاشتن اطلاعات خود در این زمینه، شایسته قدردانی می‌باشد.

منابع

- ۱- قسمتی ز، محمدی‌نژاد س. ۲۰۱۸. بررسی سازوکار انتقال انتخابی از میان کمپلکس منفذ هسته سلول با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی. مجله پژوهش‌های سلولی و مولکولی;۳۱(۲):۲۷۹-۹۱.
- ۲- صدیقیان غ، رضایی مارنانی ح، رزمی منش ف. ۲۰۱۸. بررسی نفوذ داروهای آسپیرین و ایبوپروفن در غشاء دولایه لیپیدی به کمک شبیه سازی دینامیک مولکولی. مجله پژوهش‌های سلولی و مولکولی;۳۱(۲):۳۱۷-۲۸.
- 3- Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. 2002. *Molecular Biology of the Cell*: Garland, New York.
- 4- Andersen OS ,Koeppel RE. 2007. Bilayer thickness and membrane protein function: an energetic perspective. *J Annu Rev Biophys Biomol Struct*;36:107-30.
- 5- Boal D. 2012. *Mechanics of the Cell*. 2 ed: Cambridge University Press.
- 6- Božič B, Gomišček G, Kralj-Iglič V, Svetina S, Žekš B. 2002. Shapes of phospholipid vesicles with beadlike protrusions. *J European Biophysics Journal*;31(7):487-96.
- 7- Brochard-Wyart F, Borghi N, Cuvelier D, Nassoy P. 2006. Hydrodynamic narrowing of tubes extruded from cells. *J Proceedings of the National Academy of Sciences*;103(20):7660-3.
- 8- Derényi I, Jülicher F, Prost J. 2002. Formation and interaction of membrane tubes. *J Physical review letters*;88(23):238101.
- 9- Deuling H, Helfrich W. 1976. The curvature elasticity of fluid membranes: a catalogue of vesicle shapes. *J de Physique*;37(11):1335-45.
- 10- Dimova R, Aranda S, Bezlyepkina N, Nikolov V, Riske KA, Lipowsky R. 2006. A practical guide to giant vesicles. Probing the membrane nanoregime via optical microscopy. *J Physics: Condensed Matter*;18(28):S1151.
- 11- Döbereiner H, Käs J, Noppl D, Sprenger I, Sackmann E. 1993. Budding and fission of vesicles. *J Biophysical journal*;65(4):1396-403.
- 12- Evans EA. 1974. Bending resistance and chemically induced moments in membrane bilayers. *J Biophysical journal*;14(12):923-31.
- 13- Hallett FR, Marsh J, Nickel BG, Wood JM. 1993. Mechanical properties of vesicles. II. A model for osmotic swelling and lysis. *J Biophysical journal*;64(2):435-42.
- 14- Helfrich W. 1973. Elastic properties of lipid bilayers :theory and possible experiments. *J Zeitschrift für Naturforschung C*;28(11-12):693-703.
- 15- Hirokawa N. 1998. Kinesin and dynein superfamily proteins and the mechanism of organelle transport. *J Science*;279(5350):519-26.
- 16- Karimi A, Mirdamadi H, Ziaei-Rad S. 2018. Mathematical modeling of dynamic behavior of fluid bilayer membranes under the effect of density asymmetry. *J theoretical biology*;454:330-44.
- 17- Käs J, Sackmann E. 1991. Shape transitions and shape stability of giant phospholipid vesicles in pure water induced by area-to-volume changes. *J Biophysical journal*;60(4):825-44.
- 18- Lombard J. 2014. Once upon a time the cell membranes: 175 years of cell boundary research. *J Biology direct*;9(1):32.
- 19- McNaught AD. 1997. *Compendium of chemical terminology*: Blackwell Science Oxford.
- 20- Mollenhauer H, Morré DJ. 1998. The tubular network of the Golgi apparatus. *J Histochemistry cell biology*;109(5-6):533-43.
- 21- Murate M, Kobayashi T. 2016. Revisiting transbilayer distribution of lipids in the plasma membrane. *J Chemistry physics of lipids*;194:58-71.
- 22- Powers TR, Huber G, Goldstein RE. 2002. Fluid-membrane tethers: minimal surfaces and elastic boundary layers. *J Physical Review E*;65(4):041901.

- 23- Raucher D, Sheetz MP. 1999. Characteristics of a membrane reservoir buffering membrane tension. *J Biophysical journal*;77(4):1992-2002.
- 24- Rossier O, Cuvelier D, Borghi N, Puech P, Derényi I, Buguin A, et al. 2003. Giant vesicles under flows: Extrusion and retraction of tubes. *J Langmuir*;19(3):575-84.
- 25- Sackmann E. 1995. Biological membranes architecture and function. *J Structure Dynamics of Membranes*;1:1-63.
- 26- Seifert U. 1997. Configurations of fluid membranes and vesicles. *J Advances in physics*;46(1):13-137.
- 27- Seifert U, Berndl K, Lipowsky R. 1991. Shape transformations of vesicles: Phase diagram for spontaneous-curvature and bilayer-coupling models. *J Physical Review A*;44(2):1182.
- 28- Seifert U, Lipowsky R. 1995. Morphology of vesicles: *Handbook of biological physics*; 403-64 p.
- 29- Singleton P. 2004. *Bacteria in biology, biotechnology and medicine*: John Wiley & Sons.
- 30- Svetina S. 2009. Vesicle budding and the origin of cellular life. *J ChemPhysChem*;10(16):2769-76.
- 31- Voet D, Voet JG, Pratt CW. 2013. *Fundamentals of biochemistry :life at the molecular level*: Wiley Hoboken.
- 32- Waterman-Storer CM, Salmon E. 1998. Endoplasmic reticulum membrane tubules are distributed by microtubules in living cells using three distinct mechanisms. *J Current Biology*;8(14):798-807.
- 33- Waugh RE. I. ۱۹۸۲ Surface viscosity measurements from large bilayer vesicle tether formation. II. Experiments. *J Biophysical journal*;38(1):29-37.

The effect of surface tension and pulling rate on the dynamic behavior of tether extrusion process using a mathematical model

Karimi A.H., Mirdamadi H.R. and Ziaee rad S.

Faculty of Mechanical Engineering, Isfahan University of Technology, Isfahan, I.R. of Iran

Abstract

Dynamic behavior of biological membranes is involved in many processes within the cells and organelles like transport in the Golgi apparatus, endoplasmic reticulum and mechanisms of shaping used by cytoskeleton. Among different dynamic procedures and shape transformations of membranes, formation of tubular structures called tether is well-known. Tethers are involved in many cellular processes such as inter, intracellular transport and cell-cell adhesion. Tubular networks are also observed in the Golgi apparatus, the smooth part of the Endoplasmic reticulum and the inner membrane of the Mitochondrion. Membrane tubes can be formed by in vitro experiments. Tethers are also extracted from synthetic vesicles using different techniques such as optical tweezer and hydrodynamic flow. In this paper, the dynamic behavior of a bilayer membrane in tether extension process is studied using a mathematical model based on the mechanical properties of the bilayer membrane. A fluid bilayer membrane is utilized in this model consisting of two monolayers sliding on each other. The bending and stretching energies in addition to dissipations due to the fluidity of each monolayer and the inter-monolayer drag are defined for the bilayer membrane. The dynamic behavior of the bilayer membranes in the tether extension process is studied. The tether is extruded by a constant pulling rate and the dynamic pulling force is measured. The effect of the pulling rate and the surface tension on the dynamic pulling force is investigated. These two parameters have a great effect on the dynamic pulling force and the steady state of the process.

Key words: Lipid bilayer membrane; Tether extrusion process; Dynamic pulling force; surface tension; pulling rate