



Experimental Extraction of Young's Modulus of MCF-7 Breast Cancer Cell Using Spherical Contact Models

M. Taheri*, M. Mirzalu

Department of Engineering, Arak University, Arak, Iran

ABSTRACT: Breast cancer is one of the most important cancers in the field of medicine due to its high prevalence. Understanding the mechanical properties of cellular tissue, including Young's modulus, and comparing the differences created after the onset of the disease, lead to the development of new methods in recognizing, controlling, and treating the disease. Nanomanipulation is one of the processes used in the field of nanotechnology, which explores the properties of cellular tissues. An atomic force microscope is a tool used during this process that examines the properties of cellular tissue by measuring the movement of the cantilevers and the changes due to displacement and force. In this study, nanomanipulation of MCF-7 breast cancer cells was performed experimentally using an atomic force microscope with the aim of finding the Young modulus of cell tissue. After extracting the experimental results, modeling and calculating the critical force and time by considering different contact models including the Hertz contact model, PT, and COS, has been done. According to the comparison of experimental and simulation results, Young's modulus of MCF-7 breast cancer cells was obtained in the range of 800 Pa. Also, the COS contact model was more in line with the experimental results.

Review History:

Received: May, 03, 2021

Revised: Jul. 07, 2021

Accepted: Sep. 04, 2021

Available Online: Sep. 07, 2021

Keywords:

MCF-7 breast cancer

Nanomanipulation

Contact models

Young's modulus

Atomic force microscopy

1. INTRODUCTION

One of the important indicators for diagnosing and understanding the activity and progression of cancer cells is the relationship between the mechanical properties and biological function of the cell. Among the limitations of working with biological particles and obtaining cellular properties are methods and tools for measuring properties. For this purpose, properties measurement methods such as the nanomanipulation method based on Atomic Force Microscopy (AFM) in the field of Nano are used.

Iturri et al. [1] examined the changes in the MCF-7 breast cancer cell using an atomic force microscope with a fluorescence microscope. They used the cell indentation method to determine simultaneous changes in Young's modulus, maximum adhesion force. Korayem et al. [2] studied the elastic and viscoelastic mechanical properties of the MCF-7 breast cancer cell using atomic force microscopy. They also calculated the modulus of elasticity of the cell using Hertz and Dimitriadis theories. Heydarian et al. [3] compared the viscoelasticity of healthy human breast cells with MCF-10 with MCF-7 cancer cells. They also compared cell stiffness under both static and dynamic conditions.

Therefore, in this research, as a general innovation, an attempt has been made to extract both the force and the critical time of manipulation, in order to ensure that no tissue damage occurs during the experiment. The mechanical properties of

MCF-7 breast cancer cells have been extracted from Hertz, PT, and COS contact models. The cancer cell was examined experimentally and the necessary images and information were extracted by atomic force microscopy.

2. MODELING

In this paper, an atomic force microscope is used to model the MCF-7 breast cancer tissue manipulation. The equations of the contact models are derived from Ref. [4] and due to the contact in the two areas of probe-cell tissue and cell tissue-surface, in three contact models Hertz, PT, and COS have been developed. Also, the cell tissue after preparation and placement on the slide was examined by atomic force microscope and the results of this imaging were extracted.

3. RESULTS AND DISCUSSION

In order to determine the exact shape of the breast cancer cell, as shown in Fig. 1, the geometry of the cancer cell is estimated by defining specific ranges. According to the obtained results, spherical geometry for cell tissue is considered in the simulation using different contact models.

Other results of this study include the extraction of modulus of MCF-7 breast cancer cells. In order to achieve this, force-depth indentation diagrams have been drawn by considering three contact models of Hertz, PT, COS, and experimental results. By considering different yang

*Corresponding author's email: m-taheri@araku.ac.ir



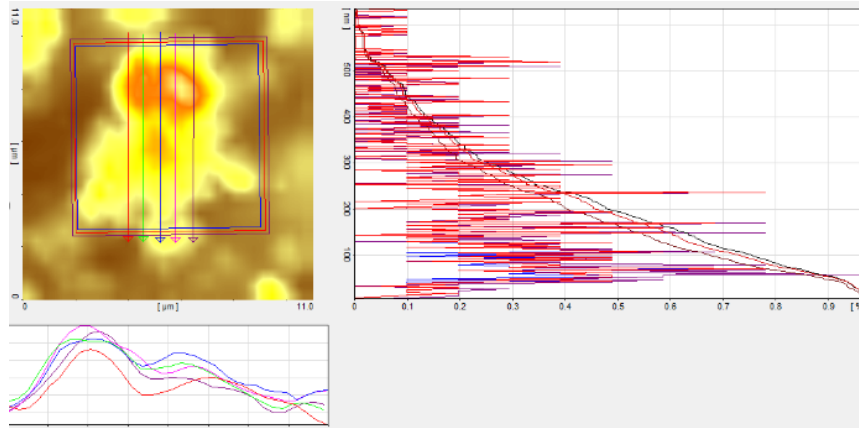


Fig. 1. Estimation of MCF-7 breast cancer cell geometry

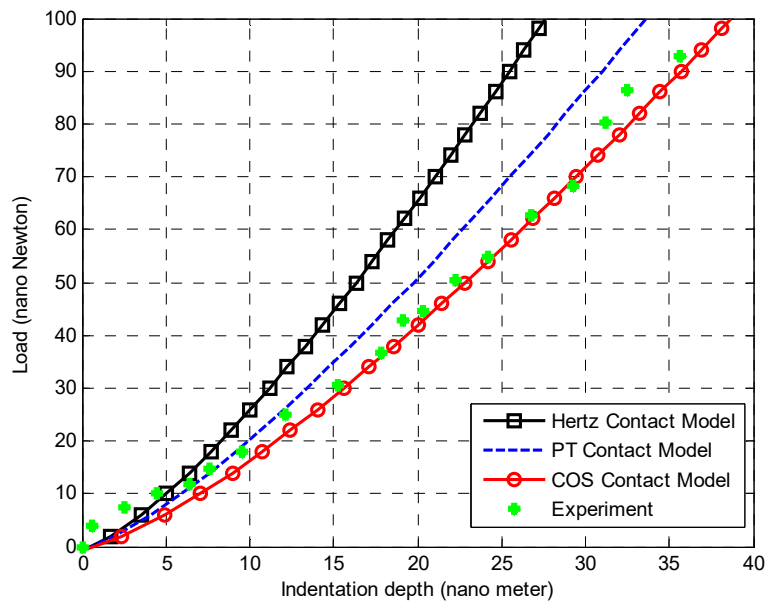


Fig. 2. Experimental and theoretical comparison, Young's modulus of breast cancer cells

modules, the theoretical results of different contact models change. Finally, by considering the Young modulus of 800 Pa for MCF-7 breast cancer cells, the theoretical results are close to the experimental results. As you can see in Fig. 2, the experimental results are more in line with the theoretical results of the COS contact model. It is also observed that at certain penetration depths, the load in the COS contact model is less than other models and causes less damage to the cancer cell tissue.

4. VALIDATION

In order to verify the accuracy of the values obtained in this paper, Refs. [5, 6] have been examined. The considered contact model is Hertz's theory. Atomic force microscopy has been used in all results. Fig. 3, compares the minimum and maximum values of Young's modulus of breast cancer tissue with other references. As can be seen, the values obtained in

this study were in the range of previous studies.

5. CONCLUSION

In this study, due to the importance of recognizing the characteristics of cancer cells, the Young modulus of breast cancer cells is considered an important mechanical property and has been extracted by atomic force microscopy during the nanomanipulation process. In all the simulations performed, Hertz, PT, and COS contact models were applied. By estimating the theoretical results and comparing them with the results of experimental work, Young's modulus of breast cancer cell tissue MCF-7 in the range of 800 Pa has been obtained. Also, in the depth of constant indentation, it has given less load in the COS contact model, which is of great importance due to less damage to the cancer cell. Also, in future works, using other contact models such as MD, DMT, Sun, and Tataru can be used in this field.

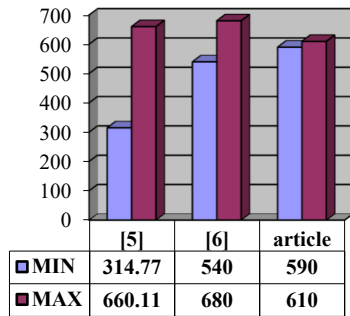


Fig. 3. Validation

REFERENCES

- [1] J. Iturri, A. Weber, A. Moreno-Cencerrado, R. Benítez, S. Leporatti, J.L. Toca-Herrera, Resveratrol-induced temporal variation in the mechanical properties of MCF-7 breast cancer cells investigated by atomic force microscopy, *International journal of molecular sciences*, 20(13) (2019) 3275.
- [2] M.H. Korayem, Y. H. Sooha1, Z. Rastegar, MCF-7 cancer cell apparent properties and viscoelastic characteristics measurement using AFM, *Journal of the Brazilian Society of Mechanical Sciences and Engineering*, 40(6) (2018) 1-11.
- [3] A. Heydarian, D. Milani, S.M.M. Fatemi, An investigation of the viscoelastic behavior of MCF-10A and MCF-7 cells, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 529(2) (2020) 432-436.
- [4] M. Korayem, M. Taheri, Modeling of various contact theories for the manipulation of different biological micro/nanoparticles based on AFM, *Journal of nanoparticle research*, 16(1) (2014) 1-18.
- [5] Y. Wang, C. Xu, N. Jiang, L. Zheng, J. Zeng, C. Qiu, H. Yang, and S. Xie, Quantitative analysis of the cell-surface roughness and viscoelasticity for breast cancer cells discrimination using atomic force microscopy. *Scanning*, 38(6)(2016) 558-563.
- [6] S. Leporatti, D. Vergara, A. Zacheo, V. Vergaro, G. Maruccio, R. Cingolani, and R. Rinaldi, Cytomechanical and topological investigation of MCF-7 cells by scanning force microscopy. *Nanotechnology*, 20(5) (2009), 055103.

HOW TO CITE THIS ARTICLE

M. Taheri, M. Mirzalu, *Experimental Extraction of Young's Modulus of MCF-7 Breast Cancer Cell Using Spherical Contact Models*, *Amirkabir J. Mech Eng.*, 53(12) (2022) 1443-1446.

DOI: [10.22060/mej.2021.19993.7149](https://doi.org/10.22060/mej.2021.19993.7149)





استخراج تجربی مدول سلول سرطانی سینه ۷-MCF با استفاده از مدل‌های تماسی کروی

معین طاهری، مهدی میرزالو

دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه اراک، اراک، ایران

تاریخچه داوری:

دریافت: ۱۴۰۰/۰۲/۱۳

بازنگری: ۱۴۰۰/۰۴/۱۶

پذیرش: ۱۴۰۰/۰۶/۱۳

ارائه آنلاین: ۱۴۰۰/۰۶/۱۶

کلمات کلیدی:

سلول سینه ام‌سی‌اف-۷
نانومنیپولیشن
مدل‌های تماسی
مدول یانگ
میکروسکوپ نیروی اتمی

خلاصه: سرطان سینه به علت شیوع بالا، از جمله سرطان‌های مورد توجه در حوزه‌ی پزشکی می‌باشد. شناخت ویژگی‌های مکانیکی بافت سلولی از جمله مدول یانگ و مقایسه‌ی تفاوت‌های ایجاد شده پس از بروز بیماری، سبب ایجاد روش‌های نوین در شناخت، کنترل و درمان این بیماری می‌گردد. نانومنیپولیشن از جمله فرآیندهای مورد استفاده در حوزه‌ی نانو است که با کاوش سطح ذرات بیولوژیکی و تحلیل اطلاعات در دو فاز مختلف به استخراج ویژگی‌های بافت‌های سلولی می‌پردازد. میکروسکوپ نیروی اتمی ابزار مورد استفاده در این فرآیند می‌باشد که از طریق تماس نوک سوزن با بافت سلولی در حین حرکت تیرک و با اندازه‌گیری تغییرات جابه‌جایی و نیرو به بررسی ویژگی‌های بافت سلولی می‌پردازد. در این پژوهش نانومنیپولیشن سلول سرطانی سینه ام‌سی‌اف-۷ با هدف یافتن مدول یانگ بافت، با میکروسکوپ نیروی اتمی به صورت تجربی صورت گرفته است. پس از استخراج نتایج تجربی به مدل‌سازی و محاسبه‌ی نیرو و زمان بحرانی با در نظر گرفتن مدل‌های تماسی مختلف از جمله مدل تماسی هرتز، پی‌تی و سی‌اس، پرداخته شده است. با توجه به مقایسه‌ی نتایج تجربی و شبیه‌سازی انجام شده، مدول یانگ سلول سرطانی سینه ام‌سی‌اف-۷ در محدوده‌ی ۸۰۰ پاسکال به دست آمده است. همچنین مدل تماسی سی‌اس تطابق بیشتری با نتایج تجربی داشته است.

۱-مقدمه

خواص می‌باشد. بدین منظور از روش‌های اندازه‌گیری خواص همچون روش نانومنیپولیشن مبتنی بر میکروسکوپ نیروی اتمی در حوزه‌ی نانو، استفاده می‌شود. در این فرآیند تحت شرایط محیطی و هندسی مشخص، کاوش سطح نمونه و تصویربرداری از آن انجام شده و سبب به‌دست آوردن اطلاعاتی همچون هندسه‌ی سلول، نیروهای چسبندگی، مدول یانگ و سایر خواص سلول می‌گردد.

وانگ و همکاران [۱] به بررسی ویژگی‌های سرطان سینه که یکی از شایع‌ترین تومورهای بدخیم است، به منظور تشخیص سرطان پرداخته‌اند. بدین منظور از میکروسکوپ نیروی اتمی برای توصیف و مقایسه‌ی ساختار سطح نانو و خاصیت الاستیسیته رده‌های مختلف سلول سینه استفاده کرده‌اند. آن‌ها به بررسی خصوصیات ویسکوالاستیک، از جمله، مدول یانگ سلول سینه با استفاده از مدل

رشد غیر طبیعی سلول‌های بدن در ارگان‌های مختلف سبب شکل‌گیری بیماری سرطان می‌گردد. سلول‌های سرطان سینه با توجه به میزان شباهت به سلول اولیه و میزان تکثیر و رشد سلول‌ها در سطوح مختلف، طبقه‌بندی می‌شوند. در فرآیند درمان این بیماری می‌توان از روش‌هایی همچون جراحی، پرتو درمانی و هورمون درمانی استفاده نمود. امروزه تحقیقات نوینی در جهت درمان‌هایی برای سرطان، با عوارض کمتر، در حوزه‌ی پزشکی صورت گرفته است. از شاخص‌های مهم در این روش‌ها برای تشخیص و همچنین درک فعالیت و پیشروی سلول سرطانی می‌توان به ایجاد ارتباط بین خواص مکانیکی و عملکرد بیولوژیکی سلول اشاره نمود. از جمله محدودیت‌های کار با ذرات بیولوژیکی و بدست آوردن خواص سلولی، روش و ابزار اندازه‌گیری

* نویسنده عهده‌دار مکاتبات: m-taheri@araku.ac.ir



همراه با میکروسکوپ فلورسانس به بررسی تغییرات سلول سرطانی پستان ام‌سی‌اف-۷ پرداخته‌اند. آن‌ها از روش تورفتگی سلول برای تعیین تغییرات همزمان مدول یانگ، حداکثر نیروی چسبندگی و تشکیل تتر^۴ استفاده کرده‌اند و به تعیین تحرک و چسبندگی سلول پرداخته‌اند. در نهایت آن‌ها دریافته‌اند که می‌توان از میکروسکوپ نیروی اتمی به عنوان ابزاری تشخیصی برای کنترل تغییرات مکانیکی غیرقابل برگشت، در سلول‌های سرطانی در مراحل اولیه درمان دارویی، استفاده کرد.

لیوراتی و همکاران [۶] با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی در ترکیب با میکروسکوپ کانفوکال به بررسی خواص مکانیکی دو رده‌ی سلولی سرطان سینه پرداخته‌اند. آن‌ها خصوصیات ویسکوالاستیک از جمله مدول یانگ سلول‌های رشد یافته روی بسترهای استاندارد و اصلاح شده را اندازه‌گیری کرده‌اند. نعمت‌بخش و همکاران [۷] با بهره‌گیری از میکروسکوپ نیروی اتمی به مقایسه‌ی ویسکوالاستیسیته سلول‌های پستان پرداخته‌اند. نتایج به‌دست آمده نشان‌دهنده‌ی ارتباط معکوس مدول یانگ سلول‌های چسبنده با بدخیمی بوده است. همچنین از مدل تماسی هرترز در شبیه‌سازی‌های صورت گرفته برای سه رده‌ی سلولی ام‌سی‌اف-۷، ام‌سی‌اف-۱۰ و ام‌دی‌ای-ام‌بی-۲۳۱ استفاده کرده‌اند.

سامانی و همکاران [۸] روش‌های ویژه‌ای را برای اندازه‌گیری کشش بافتی، بافت‌های طبیعی و نمونه‌های تومور پستان توسعه داده‌اند. تجزیه و تحلیل آماری نشان داده است که، تفاوت بین مدول الاستیک اکثر بافت‌ها از نظر آماری معنی‌دار بوده است.

وو و همکاران [۹] مقادیر متفاوت گرانروی و سفتی سلول سرطانی ام‌سی‌اف-۷ را با استفاده از روش‌های مختلف همچون، میکروسکوپ نیروی اتمی، سیتومتری پیچش مغناطیسی^۵، میکروئولوژی ردیابی ذرات^۶، رئومتری صفحه موازی^۷، رئولوژی تک لایه سلول^۸ و کشش نوری^۹ مورد مقایسه قرار داده‌اند. در نهایت نشان داده‌اند که مدول الاستیک سلول‌های سرطانی پستان ام‌سی‌اف-۷ می‌تواند بسیار متفاوت باشند. آن‌ها درباره‌ی تأثیر عواملی از جمله سطح تنش مکانیکی اعمال شده، میزان تغییر شکل، هندسه‌ی کاوشگر، محل

تماسی هرترز و در دو نوع سلول سرطانی ام‌سی‌اف-۷^۱ و سلول سالم ام‌سی‌اف-۱۰^۲ پرداخته‌اند. در نهایت آن‌ها دریافته‌اند که کشش و گرانروی کاهش یافته، نشانگر این می‌باشد، که سلول‌های سرطانی پستان نرم‌تر بوده‌اند و مایعات بیشتری نسبت به سلول‌های خوش خیم داشته‌اند. همچنین مقادیر مدول یانگ، ویسکوزیته و متوسط زبری سلول را نیز بدست آورده‌اند.

حبیب‌نژاد کورایم و رستگار [۲] به منظور مقایسه‌ی دقیق سلول‌های سرطانی سالم و بدخیم سینه، به بررسی ویژگی‌های مکانیکی سلول‌های ام‌سی‌اف-۱۰ مانند توپوگرافی، مدول الاستیسیته، نیروی چسبندگی، مشخصات ویسکوالاستیک، خمش و استحکام محوری پرداخته‌اند و با سلول ام‌سی‌اف-۷ مقایسه کرده‌اند. نتایج نشان‌دهنده‌ی چسبندگی کم‌تر سلول‌های سالم پستان در مقایسه با سلول‌های سرطانی بوده است. همچنین تصاویر توپوگرافی نشان داده‌اند که، سلول‌های سرطانی شعاع بیش‌تری داشته‌اند، که این نتایج می‌تواند به تشخیص سلول‌های بدخیم سرطانی و حتی سطح بیماری کمک کند. همچنین مدول الاستیسیته را نیز با استفاده از مدل تماسی هرترز و برای هر دو رده سلول استخراج کرده‌اند.

کاربین و همکاران [۳] به بررسی ارتباط خواص مکانیکی سلول‌های سرطانی با پیشرفت بیماری پرداخته‌اند. اندازه‌گیری سفتی سلول‌های سرطانی پستان را با استفاده از یک سنسور رزونانس سیلیکون جدید انجام داده‌اند و نتایج را با نتایج حاصل از میکروسکوپ نیروی اتمی مقایسه کرده‌اند. سلول‌های مورد بررسی در این آزمایش شامل سلول‌های سرطانی پستان خوش خیم ام‌سی‌اف-۱۰، بدخیم غیر تهاجمی و بسیار تهاجمی ام‌دی‌ای-ام‌بی-۲۳۱^۳ بوده‌اند. همچنین اختلاف‌های مشاهده شده در خواص سلول‌های مختلف را با نتایج حاصل از مطالعات مبتنی بر میکروسکوپ نیروی اتمی تأیید کرده‌اند. کول‌کارنی و همکاران [۴] به منظور بررسی پیشرفت بیماری در سلول‌های سرطانی به مطالعه‌ی خواص مکانیکی سلول‌های سرطانی پرداخته‌اند. همچنین خصوصیات الاستیک و ویسکوالاستیک سلول‌های سرطانی مهاجم ام‌دی‌ای-ام‌بی-۲۳۱ و غیرتهاجمی ام‌سی‌اف-۷ را محاسبه نموده‌اند.

ایتوری و همکاران [۵] با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی

4 Tether formation
5 Magnetic twisting cytometry
6 Particle-tracking micro rheology
7 Parallel-plate rheometry
8 Cell monolayer rheology
9 Optical stretching

1 MCF-7
2 MCF-10
3 MDA-MB-231

مزایای میکروسکوپ نیروی اتمی بیان نموده‌اند. آن‌ها با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی تحقیقاتی در حوزه‌ی اصلی مواد، صنعت نیمه‌هادی، پلیمرها و دارو انجام داده‌اند. مزایای استفاده از روش‌های مبتنی بر میکروسکوپ نیروی اتمی را در مقایسه با روش‌های قبلی نیز نشان داده‌اند.

ژو و همکاران [۱۵] محدودیت‌های میکروسکوپ نیروی اتمی را بیان کرده‌اند. ارائه ندادن اطلاعات دقیق از گروه‌های مولکولی و محدودیت‌های فن‌آوری خود مانند سرعت پایین تصویربرداری از جمله معایب این ابزار بوده است. در نهایت برای غلبه بر محدودیت‌های فنی، ترکیب کردن میکروسکوپ نیروی اتمی را با سایر تکنیک‌های مکمل ضروری دانسته‌اند.

علیزاده و همکاران [۱۶] خواص الاستیک و رفتار استخوان در سطح نانو را با روش اجزاء محدود مدل‌سازی کرده‌اند. پس از صحت‌سنجی مدل، نتایج توزیع تنش و خواص الاستیک مدل را با نتایج تحلیلی مقایسه کرده‌اند. لی و همکاران [۱۷] از میکروسکوپ نیروی اتمی برای بررسی توپوگرافی و تعیین خواص مکانیکی گلبول‌های قرمز خون و سه نوع سلول سرطانی تهاجمی استفاده کرده‌اند. با تحلیل نتایج نشان داده‌اند که قطرهای گلبول‌های قرمز خون به طور قابل توجهی کوچک‌تر از سلول‌های سرطانی گزارش شده است. همچنین با اندازه‌گیری‌های مکانیکی نشان داده‌اند که، مدول گلبول خون کوچک‌تر از سلول‌های سرطانی بوده است. همچنین آن‌ها دریافته‌اند که، سلول‌های سرطانی تهاجمی مدول یانگ کم‌تری نسبت به سلول‌های سرطانی غیر تهاجمی دارند.

با توجه به پژوهش‌های مورد مطالعه، یکی از محدودیت‌های کارهای گذشته عدم توجه به نیرو و زمان بحرانی و محدودیت دیگر استفاده از یک نوع مدل تماسی در پژوهش بوده است. لذا در این پژوهش به عنوان یک نوآوری کلی سعی شده است که هم نیرو و زمان بحرانی منیپولیشن استخراج شود، تا از عدم آسیب بافت در حین آزمایش اطمینان حاصل گردد و هم این‌که از سه مدل تماسی مختلف جهت استخراج مدول یانگ استفاده شده است.

در این مقاله با در نظر گرفتن مدل‌های تماسی هرتز^۲، پی‌تی^۳ و سی‌اس^۴ به استخراج خواص مکانیکی سلول سرطانی سینه ام‌سی‌اف-۷

کاوش در سلول و محیط خارج سلولی، بر ایجاد تغییرات نیز، بحث کرده‌اند.

آلبرت و همکاران [۱۰] ابتدا به بیان دلایل فیزیولوژیکی که نشان می‌دهد، سلول‌های سرطانی سینه ممکن است نسبت به سلول‌های طبیعی تغییر شکل دهند، پرداخته‌اند. همچنین با مرور مطالعات تجربی پیشین که، مکانیک سلول‌های طبیعی و سرطانی را با هم مقایسه می‌کنند، استدلال کرده‌اند که سلول‌های سرطانی در واقع می‌توانند نرم‌تر از سلول‌های طبیعی در نظر گرفته شوند.

لی و همکاران [۱۱] به منظور توصیف رفتار کششی سلول‌های خوش خیم ام‌سی‌اف-۱۰-ای و سرطانی ام‌سی‌اف-۷ از میکروسکوپ نیروی اتمی با نوک کرووی استفاده کرده‌اند. تصویربرداری ای‌اف‌ام^۱ و تصویربرداری فلورسانس کانفوکال نیز برای بررسی ساختارهای اسکلتی زیرغشایی مربوطه استفاده شده است. در نهایت آن‌ها با در نظر گرفتن مدل تماسی هرتز دریافته‌اند که، مقدار مدول یانگ با افزایش سرعت بارگیری افزایش یافته است. کورایم و همکاران [۱۲] خواص مکانیکی الاستیک و ویسکوالاستیک، سلول سرطانی پستان ام‌سی‌اف-۷، با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی مورد مطالعه قرار داده‌اند. توپوگرافی و خصوصیات ظاهری سلول ام‌سی‌اف-۷، سی و یک سلول مورد تحلیل قرار گرفته است. همچنین آن‌ها با استفاده از نظریه‌های هرتز و دیمیتاریادیس مدول الاستیسیته سلول را محاسبه کرده‌اند. در نهایت نتایج شبیه‌سازی شده با نتایج تجربی مقایسه شده‌اند.

حیدریان و همکاران [۱۳] مقایسه‌ی ویسکوالاستیسیته سلول‌های سینه سالم انسان ام‌سی‌اف-۱۰-ای با سلول‌های سرطانی ام‌سی‌اف-۷ را انجام داده‌اند. این آزمایش شامل افزودن ذرات مغناطیسی نانو به محیط کشت سلولی برای انجام آزمایش خزش بوده است. آن‌ها همچنین یک مدل ویسکوالاستیک سلول با معادلات دیفرانسیل گسسته برای هر دو گروه سلول‌های سالم و سرطانی را پس از کسب اطلاعات در مورد حرکات غشای سلول و انجام فرایندهای مختلف، پیشنهاد داده‌اند و به مقایسه‌ی سفتی سلول تحت دو شرایط استاتیکی و دینامیکی پرداخته‌اند.

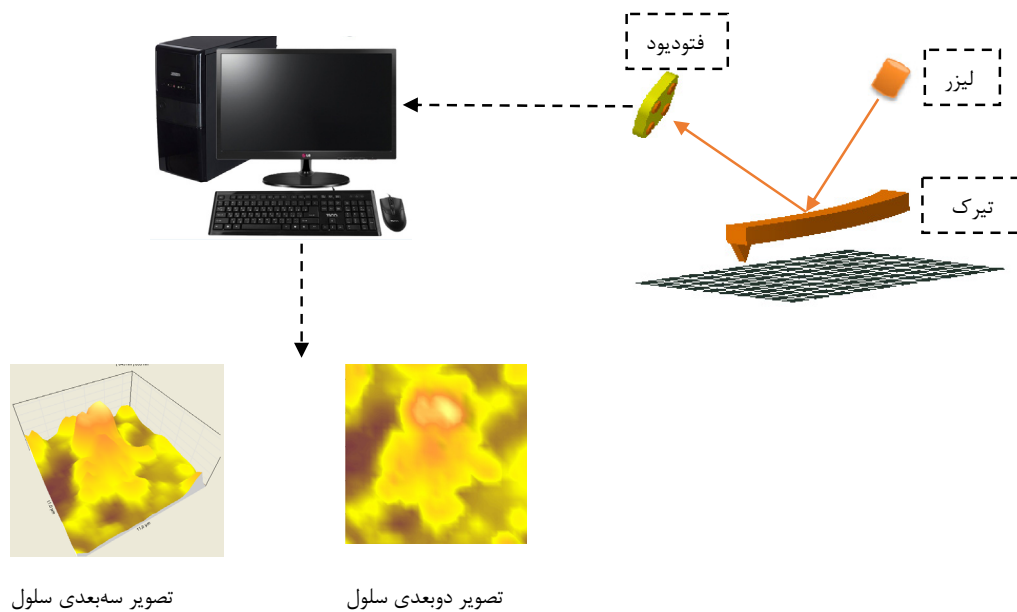
چن و ژو [۱۴] وضوح بالا، آنالیز در زمان واقعی، تصویربرداری در محل، محدودیت‌های زیست‌محیطی اندک و عملکرد ساده را از

2 Hertz

3 PT

4 COS

1 Atomic force microscopy



شکل ۱. روند کلی فرآیند نانومنیپولیشن

Fig. 1. The general process of the nanomanipulation

نانومنیپولیشن در دو فاز کلی صورت می‌پذیرد. بررسی‌های انجام شده در این پژوهش در فاز نخست صورت پذیرفته است. در فاز اول نانو منیپولیشن حرکت با اعمال نیرو به تیرک آغاز می‌گردد. افزایش نیرو تا زمان غلبه بر نیروهای اصطکاک، نیروهای بین‌مولکولی و سایر نیروهای مورد بررسی در ابعاد نانو ادامه پیدا می‌کند. لحظه‌ی غلبه بر این نیروها، زمان بحرانی و نیروی اعمالی، نیروی بحرانی در نظر گرفته می‌شود. فاز دوم نیز حرکت ذره را حین حرکت مورد ارزیابی قرار می‌دهد. با توجه به شکل ۱ میکروسکوپ نیروی اتمی دارای اجزای مهمی از جمله تیرک و سوزن می‌باشد. با برقراری تماس سوزن با سلول و در مدهای تماسی مختلف، فرآیند نانومنیپولیشن آغاز می‌شود. با کاوش سطح توسط میکروسکوپ نیروی اتمی و با حرکت تیرک، تغییرات جابه‌جایی تیرک در طی فرآیند، توسط تابش نور لیزر به تیرک و بازتاب آن در فتودیود اندازه‌گیری می‌شود. با دانستن اطلاعات مختلف از جمله سختی تیرک می‌توان نمودارهای مختلف همچون نیرو- عمق نفوذ را ترسیم نمود. همچنین نتایج حاصل، توسط نرم‌افزارهای موردنظر تحلیل و به صورت نتایجی همچون تصاویر توپوگرافی دوبعدی و سه‌بعدی نیز ارائه می‌شوند.

در این بخش به بررسی معادلات حاکم در فاز اول نانومنیپولیشن پرداخته شده است [۱۸]. بدین منظور پارامترهای مورد استفاده در

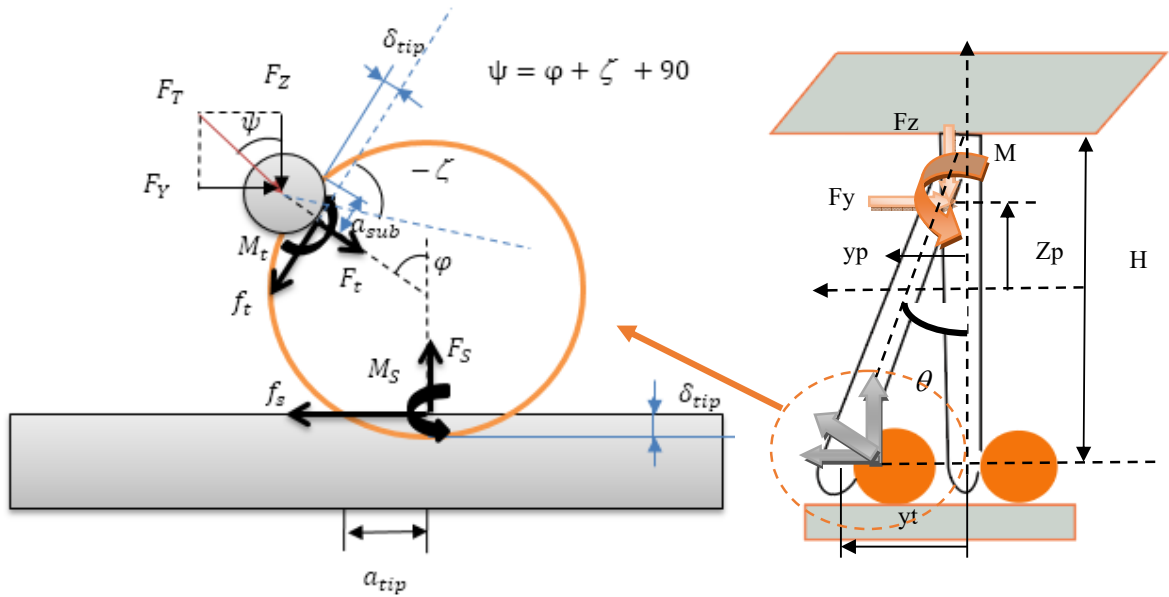
پرداخته شده است. بررسی سلول سرطانی به صورت تجربی انجام شده و تصویربرداری‌ها و اطلاعات لازم توسط میکروسکوپ نیروی اتمی استخراج شده است. در بخش مدل‌سازی معادلات فاز اول نانومنیپولیشن و مدل‌های تماسی آورده شده است و شبیه‌سازی‌های مربوطه برای استخراج مدول یانگ با در نظر گرفتن تمامی روابط صورت گرفته است. در نهایت نمودارهای نتایج تئوری در نرم‌افزار متلب رسم و مورد تحلیل و مقایسه با نتایج کارهای تجربی قرار گرفته است. در این پژوهش مدول الاستیسیته سلول سرطانی سینه ام‌سی‌اف-۷ با در نظر گرفتن مدل‌های تماسی مختلف و توجه به نیرو و زمان بحرانی برای جلوگیری از آسیب به بافت سلولی مورد نظر با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی و در طی فرآیند نانومنیپولیشن استخراج شده است.

۲- مدل‌سازی

در این بخش به تشریح معادلات حاکم در مدل‌سازی و همچنین تشریح روند کار تجربی پرداخته شده است.

۲-۱- مدل‌سازی فاز اول نانومنیپولیشن

به‌دست آوردن اطلاعات مطلوب در حوزه‌ی نانو و در طی فرآیند



شکل ۲. پارامترهای هندسی مورد استفاده در معادلات

Fig. 2. Geometric parameters used in the equations

همچنین معادلات دینامیکی در جهت y و z به علاوه گشتاور جانبی از معادلات تعادل در روابط (۶) و (۷) به دست می‌آیند.

$$\sum F_y = m \ddot{y} = m \left(\frac{\ddot{y}_T + \ddot{y}_P}{2} \right) \quad (6)$$

$$\sum F_z = m \ddot{z} = m \left(\frac{\ddot{z}_T + \ddot{z}_P}{2} \right) \quad (7)$$

با دوبار مشتق‌گیری از روابط (۴) و (۵) و جایگذاری مقادیر شتاب بدست آمده در معادلات (۶) و (۷) روابط (۸) و (۹) حاصل می‌شوند. نیروی وارده بر سوزن از روابط (۸) و (۹) در راستای عمودی و افقی حاصل شده‌اند. با برآیندگیری از نیروها، نیروی برآیند در معادله‌ی (۱۰) بدست می‌آید.

$$F_y = F_y + \frac{m}{2} H \dot{\theta}^2 \sin \theta \quad (8)$$

$$F_z = F_z - \frac{m}{2} H \dot{\theta}^2 \cos \theta \quad (9)$$

$$F_T = \sqrt{(F_y^2 + F_z^2)} \quad (10)$$

معادلات در شکل ۲ مشخص شده‌اند.

با در نظر گرفتن تغییر شکل تماسی بین سلول - رأس ابزار δ_t ، سلول - صفحه‌ی مبنا δ_s و زاویه‌ی پیچش θ روابط سینماتیکی فاز اول به صورت زیر محاسبه می‌شوند:

روابط (۱) و (۲) نشان‌دهنده‌ی نیروهای وارد بر انتهای تیرک در راستاهای عمودی و افقی و رابطه‌ی (۳) نشان‌دهنده‌ی گشتاور وارد بر انتهای تیرک می‌باشند.

$$F_y = K_y y_p \quad (1)$$

$$F_z = K_z z_p \quad (2)$$

$$M_\theta = K_\theta \times \theta \quad (3)$$

به منظور یافتن معادلات سینماتیکی تغییر شکل تیرک از روابط (۴) و (۵) استفاده شده است.

$$y_p = y_{sub} + (R_p - \delta_t) \sin \phi - H \sin \theta \quad (4)$$

$$z_p = y_{sub} + (R_p - \delta_t) \cos \phi + (R_p - \delta_s) - H \cos \theta \quad (5)$$

الف) برای سلول و سوزن

به منظور درک کامل روابط می‌توان به مرجع [۱۸] مراجعه نمود.

$$F_{(adh)Hertz} = 0 \quad (14)$$

$$a_{Hertz} = \left(\frac{(R_p \times R_t) [P_Z \cos \varphi + P_Y \sin \varphi]}{(R_p + R_t)K} \right)^{1/3} \quad (15)$$

$$\delta_{Hertz} = \frac{a_{Hertz}^2 (R_p + R_t)}{R_p \times R_t} \quad (16)$$

ب) برای سلول و صفحه‌ی مینا

در هنگام تماس سلول و صفحه‌ی مینا نیروی اعمالی برابر با $F = P_Z$ و شعاع معادل برابر با $\bar{R} = R_p$ در نظر گرفته می‌شوند. معادلات (۱۷) تا (۱۹)، با توجه به تماس بین سلول و صفحه‌ی مینا ارائه شده‌اند.

$$F_{(adh)Hertz} = 0 \quad (17)$$

$$a_{Hertz} = \left(\frac{R_p P_Z}{K} \right)^{1/3} \quad (18)$$

$$\delta_{Hertz} = \frac{a_{Hertz}^2}{R_p} \quad (19)$$

۲-۲-۲- مدل تماسی پی‌تی

این مدل‌سازی بر پایه‌ی ساده‌سازی مدل تماسی امدی و حل سریع‌تر نسبت به این مدل ارائه شده است [۱۹]. معادلات مدل تماسی پی‌تی در روابط (۲۰) الی (۲۲) آورده شده‌اند.

$$F_{(adh)P} = \boldsymbol{\pi} \bar{R} \bar{F}_{(adh)P} \quad (20)$$

$$a_P = a_{0P} \left(\frac{\alpha_P + \sqrt{1 + F / F_{(adh)P}}}{1 + \alpha_P} \right)^{2/3} \quad (21)$$

$$\delta_{PT} = \frac{a_{0PT}^2}{\bar{R}} \left[\begin{array}{l} \left(\frac{\alpha_{PT} + \sqrt{F / F_{(adh)PT}}}{1 + \alpha_{PT}} \right)^{4/3} \\ - S_{PT} \left(\frac{\alpha_{PT} + \sqrt{F / F_{(adh)PT}}}{1 + \alpha_{PT}} \right)^{(2/3)\beta_{PT}} \end{array} \right] \quad (22)$$

همانند مدل تماسی هرتز و با اعمال نیرو و شعاع معادل بر اساس نوع تماس، معادلات مدل تماسی پی‌تی به صورت زیر بازنویسی

۲-۲-۲- مدل‌های تماسی

در مدل‌سازی ذرات بیولوژیکی در ابعاد نانو، تماس بین سطوح و ذرات از اهمیت بالایی برخوردار می‌باشد. بدین منظور در پژوهش کنونی با در نظر گرفتن مدل‌های تماسی مطلوب به تحقیق درباره‌ی سلول سرطانی سینه پرداخته شده است. در این بخش سه مدل تماسی هرتز، پی‌تی و سی‌اس مورد بررسی قرار گرفته است. مکانیک تماس در تمامی مدل‌ها با در نظر گرفتن تماس بین سلول و سوزن و تماس بین سلول و صفحه‌ی مینا، مورد مطالعه قرار می‌گیرد.

۲-۲-۱- مدل تماسی هرتز

اولین مدل تماسی مورد استفاده در زمینه‌ی مکانیک تماس توسط هرتز [۱۹] مطرح شده است. در این مدل‌سازی، نیروهای چسبندگی در نظر گرفته نشده است و با توجه به اهمیت نیروی چسبندگی در ذرات بیولوژیکی، این مدل از کارایی مطلوبی در این زمینه برخوردار نمی‌باشد. در تمامی معادلات F مقدار نیروی چسبندگی، a نمایش‌دهنده‌ی مقدار شعاع تماسی و δ برابر با عمق نفوذ در نظر گرفته شده‌اند.

روابط (۱۱) الی (۱۳) معادلات مدل تماسی هرتز می‌باشند.

$$F_{(adh)Hertz} = 0 \quad (11)$$

$$a_{Hertz} = \left(\frac{\bar{R} F}{K} \right)^{1/3} \quad (12)$$

$$\delta_{Hertz} = \frac{a_{Hertz}^2}{\bar{R}} \quad (13)$$

با توجه به هندسه‌ی کروی در نظر گرفته شده برای بافت سلولی و سوزن شعاع معادل در هنگام تماس سلول و سوزن برابر با $\bar{R} = \frac{R_p \times R_t}{R_p + R_t}$ و نیروی اعمالی برابر با $F = P_Z \cos \varphi + P_Y \sin \varphi$ در نظر گرفته می‌شود. با اعمال این تغییرات در معادلات (۱۱) الی (۱۳) روابط (۱۴) الی (۱۶) برای تماس سلول و سوزن بدست می‌آیند.

شده‌اند:

تماسی سی‌اس در معادلات (۲۹) الی (۳۱) آورده شده‌اند.

الف) برای سلول و سوزن

$$F_{(adh)COS} = \omega \overline{RF}_{(adh)COS} \quad (۲۹)$$

$$a_{COS} = a_{0COS} \left(\frac{\alpha_{COS} + \sqrt{1 + F / F_{(adh)COS}}}{1 + \alpha_{COS}} \right)^{2/3} \quad (۳۰)$$

$$\delta_{COS} = \frac{a_{0COS}^2}{R} \left[\left(\frac{\alpha_{COS} + \sqrt{F / F_{(adh)COS}}}{1 + \alpha_{COS}} \right)^{4/3} - S_{COS} \left(\frac{\alpha_{COS} + \sqrt{F / F_{(adh)COS}}}{1 + \alpha_{COS}} \right)^{(2/3)\beta_{COS}} \right] \quad (۳۱)$$

با اعمال شعاع معادل و نیروی اعمالی روابط مدل تماسی به صورت زیر بازنویسی شده‌اند:

الف) برای سلول و سوزن

روابط (۳۲) تا (۳۴) معادلات حاکم بر سلول و سوزن را در مدل تماسی سی‌اس ارائه می‌دهند.

$$F_{(adh)COS} = \pi \frac{(R_p \times R_t) \omega^*}{(R_p + R_t)} \left(0.267 \left(\frac{1 - e^{-\frac{\lambda}{1.02}}}{1.02} \right)^2 - 0.767 \left(\frac{1 - e^{-\frac{\lambda}{1.02}}}{1.02} \right) + 2 \right) \quad (۳۲)$$

$$-0.767 \left(\frac{1 - e^{-\frac{\lambda}{1.02}}}{1.02} \right) + 2$$

$$a_{COS} = N \times \left[\frac{\left(\frac{1 - e^{-\frac{\lambda}{1.0}}}{1.0} \right) + \sqrt{1 + \frac{P_Z \cos \phi + P_Y \sin \phi}{\pi \frac{(R_p \times R_t) \omega^*}{(R_p + R_t)} \left(0.267 \left(\frac{1 - e^{-\frac{\lambda}{1.0}}}{1.0} \right)^2 - 0.767 \left(\frac{1 - e^{-\frac{\lambda}{1.0}}}{1.0} \right) + 2} \right)}}{1 + \left(\frac{1 - e^{-\frac{\lambda}{1.0}}}{1.0} \right)} \right]^{2/3} \quad (۳۳)$$

$$\delta_{COS} = \frac{N^2 (E^* (\pi \omega^*))}{R_p \times R_t} \times \left[\frac{\left(\frac{1 - e^{-\frac{\lambda}{1.0}}}{1.0} \right) + \sqrt{1 + \frac{P_Z \cos \phi + P_Y \sin \phi}{\pi \frac{(R_p \times R_t) \omega^*}{(R_p + R_t)} \left(0.267 \left(\frac{1 - e^{-\frac{\lambda}{1.0}}}{1.0} \right)^2 - 0.767 \left(\frac{1 - e^{-\frac{\lambda}{1.0}}}{1.0} \right) + 2} \right)}}{1 + \left(\frac{1 - e^{-\frac{\lambda}{1.0}}}{1.0} \right)} \right]^{4/3} - O \times \left[\frac{\left(\frac{1 - e^{-\frac{\lambda}{1.0}}}{1.0} \right) + \sqrt{1 + \frac{P_Z \cos \phi + P_Y \sin \phi}{\pi \frac{(R_p \times R_t) \omega^*}{(R_p + R_t)} \left(0.267 \left(\frac{1 - e^{-\frac{\lambda}{1.0}}}{1.0} \right)^2 - 0.767 \left(\frac{1 - e^{-\frac{\lambda}{1.0}}}{1.0} \right) + 2} \right)}}{1 + \left(\frac{1 - e^{-\frac{\lambda}{1.0}}}{1.0} \right)} \right]^U \quad (۳۴)$$

ب) سلول و صفحه‌ی مبنا

به منظور درک روابط این مدل تماسی با در نظر گرفتن تماس بین

معادلات (۲۳) تا (۲۵) نشان‌دهنده‌ی روابط حاکم بر سلول و

سوزن در مدل تماسی پی‌تی می‌باشند.

$$F_{(adh)PT} = \pi \frac{(R_p \times R_t) \omega^*}{(R_p + R_t)} \left(0.267 \left(\frac{1 - e^{-\frac{\lambda}{1.018}}}{1.018} \right)^2 - 0.767 \left(\frac{1 - e^{-\frac{\lambda}{1.018}}}{1.018} \right) + 2 \right) \quad (۲۳)$$

$$a_p = N \times \left[\frac{\left(\frac{1 - e^{-\frac{\lambda}{1.018}}}{1.018} \right) + \sqrt{1 + \frac{P_Z \cos \phi + P_Y \sin \phi}{\pi \frac{(R_p \times R_t) \omega^*}{(R_p + R_t)} \left(0.267 \left(\frac{1 - e^{-\frac{\lambda}{1.018}}}{1.018} \right)^2 - 0.767 \left(\frac{1 - e^{-\frac{\lambda}{1.018}}}{1.018} \right) + 2} \right)}}{1 + \left(\frac{1 - e^{-\frac{\lambda}{1.018}}}{1.018} \right)} \right]^{2/3} \quad (۲۴)$$

$$\delta_p = \frac{N^2 (E^* (\pi \omega^*))}{R_p \times R_t} \times \left[\frac{\left(\frac{1 - e^{-\frac{\lambda}{1.018}}}{1.018} \right) + \sqrt{1 + \frac{P_Z \cos \phi + P_Y \sin \phi}{\pi \frac{(R_p \times R_t) \omega^*}{(R_p + R_t)} \left(0.267 \left(\frac{1 - e^{-\frac{\lambda}{1.018}}}{1.018} \right)^2 - 0.767 \left(\frac{1 - e^{-\frac{\lambda}{1.018}}}{1.018} \right) + 2} \right)}}{1 + \left(\frac{1 - e^{-\frac{\lambda}{1.018}}}{1.018} \right)} \right]^{4/3} - O \times \left[\frac{\left(\frac{1 - e^{-\frac{\lambda}{1.018}}}{1.018} \right) + \sqrt{1 + \frac{P_Z \cos \phi + P_Y \sin \phi}{\pi \frac{(R_p \times R_t) \omega^*}{(R_p + R_t)} \left(0.267 \left(\frac{1 - e^{-\frac{\lambda}{1.018}}}{1.018} \right)^2 - 0.767 \left(\frac{1 - e^{-\frac{\lambda}{1.018}}}{1.018} \right) + 2} \right)}}{1 + \left(\frac{1 - e^{-\frac{\lambda}{1.018}}}{1.018} \right)} \right]^U \quad (۲۵)$$

ب) سلول و صفحه‌ی مبنا

به منظور درک صحیح از تماس بین سلول و صفحه‌ی مبنا در

مدل تماسی ذکر شده، معادلات (۲۶) تا (۲۸) ارائه شده‌اند.

$$F_{(adh)PT} = \pi R_p \omega^* \left(0.267 \left(\frac{1 - e^{-\frac{\lambda}{1.018}}}{1.018} \right)^2 - 0.767 \left(\frac{1 - e^{-\frac{\lambda}{1.018}}}{1.018} \right) + 2 \right) \quad (۲۶)$$

$$0.767 \left(\frac{1 - e^{-\frac{\lambda}{1.018}}}{1.018} \right) + 2$$

۲-۲-۳- مدل تماسی سی‌اس

مدل تماسی سی‌اس بر اساس راه‌حلی تحلیلی توسط ماگیس با

در نظر گرفتن معادلات سنگین ارائه شده است. روابط مورد استفاده

در این بخش براساس معادلات ساده‌تری با حل دقیق‌تر نسبت به

معادلات مطرح‌شده توسط ماگیس ارائه شده‌اند [۱۹]. روابط مدل

۲-۳- کارهای تجربی

سرطان سینه از جمله سرطان‌های با شیوع زیاد در بین بانوان می‌باشد. این بیماری با رشد غیرطبیعی سلول و تشکیل توده سرطانی اتفاق می‌افتد. این توده ممکن است به غدد لنفاوی و سایر ارگان‌های مجاور انتقال پیدا کند. شکل ۳ شماتیکی از سینه و توده‌های سرطانی را نمایش می‌دهد.

عوامل هورمونی، ژنتیکی و محیطی از جمله عوامل مشخص بروز این بیماری می‌باشند. تشخیص این بیماری باعث بهبود روند درمان می‌گردد. بدین منظور در این بخش به بررسی روند انجام آزمایش‌های تجربی و اهداف حاصل از آن پرداخته شده است. به منظور انجام کارهای تجربی در طی دو مرحله، ابتدا سلول سرطانی سینه آماده و سپس با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی مورد کاوش و تصویربرداری قرار گرفته است.

الف) آماده‌سازی سلول سرطانی

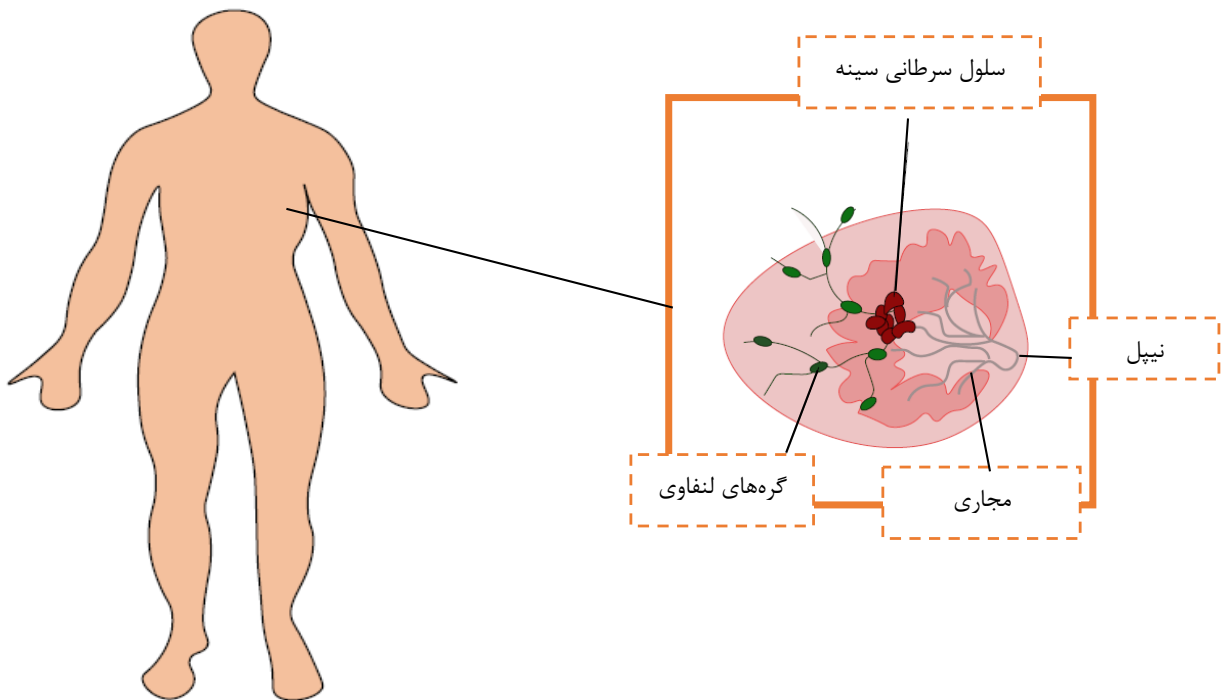
بافت سلول سرطانی سینه ام‌سی‌اف-۷ از نمونه مورد نظر تهیه شده و به منظور قرار گیری بر روی لام، کشت و آماده‌سازی شده

سلول و صفحه‌ی مبنا معادلات (۳۵) تا (۳۷) مطرح شده‌اند.

$$F_{(adh)COS} = \pi R_p \omega^* \left(0.267 \left(\frac{1-e^{-\frac{\lambda}{1.0}}}{1.0} \right)^2 - 0.767 \left(\frac{1-e^{-\frac{\lambda}{1.0}}}{1.0} \right) + 2 \right) \quad (35)$$

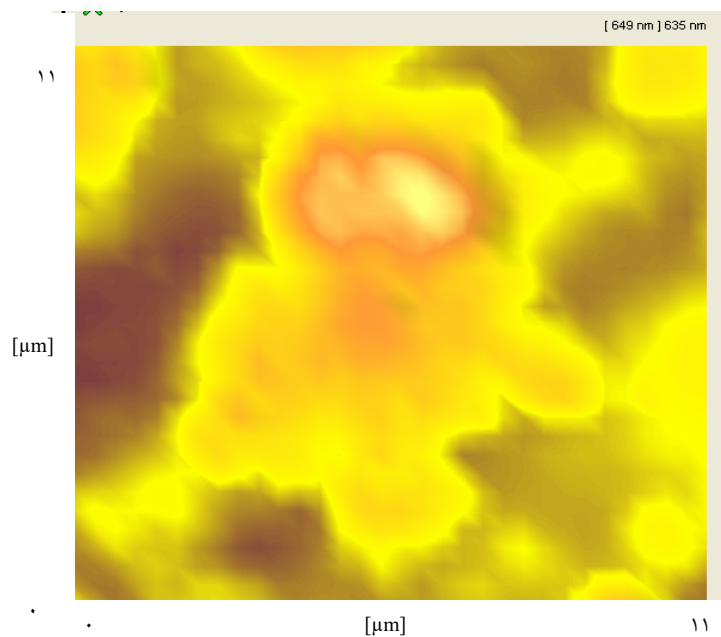
$$a_{COS} = N \times \left[\frac{\left(\frac{1-e^{-\frac{\lambda}{1.0}}}{1.0} \right) + \sqrt{1 + \frac{P_z}{\pi R_p \omega^* \left(0.267 \left(\frac{1-e^{-\frac{\lambda}{1.0}}}{1.0} \right)^2 - 0.767 \left(\frac{1-e^{-\frac{\lambda}{1.0}}}{1.0} \right) + 2}}} \right)^{2/3}}{1 + \left(\frac{1-e^{-\frac{\lambda}{1.0}}}{1.0} \right)} \right] \quad (36)$$

$$\delta_{COS} = \frac{N^2 (E^* (\rho^*))}{R_p^{2/3}} \times \left[\frac{\left(\frac{1-e^{-\frac{\lambda}{1.0}}}{1.0} \right) + \sqrt{1 + \frac{P_z}{\pi R_p \omega^* \left(0.267 \left(\frac{1-e^{-\frac{\lambda}{1.0}}}{1.0} \right)^2 - 0.767 \left(\frac{1-e^{-\frac{\lambda}{1.0}}}{1.0} \right) + 2}}} \right)^{4/3}}{1 + \left(\frac{1-e^{-\frac{\lambda}{1.0}}}{1.0} \right)} \right]^{1/3} - O \times \left[\frac{\left(\frac{1-e^{-\frac{\lambda}{1.0}}}{1.0} \right) + \sqrt{1 + \frac{P_z}{\pi R_p \omega^* \left(0.267 \left(\frac{1-e^{-\frac{\lambda}{1.0}}}{1.0} \right)^2 - 0.767 \left(\frac{1-e^{-\frac{\lambda}{1.0}}}{1.0} \right) + 2}}} \right)^U}{1 + \left(\frac{1-e^{-\frac{\lambda}{1.0}}}{1.0} \right)} \right] \quad (37)$$



شکل ۳. شماتیکی از سینه و توده‌های سرطانی

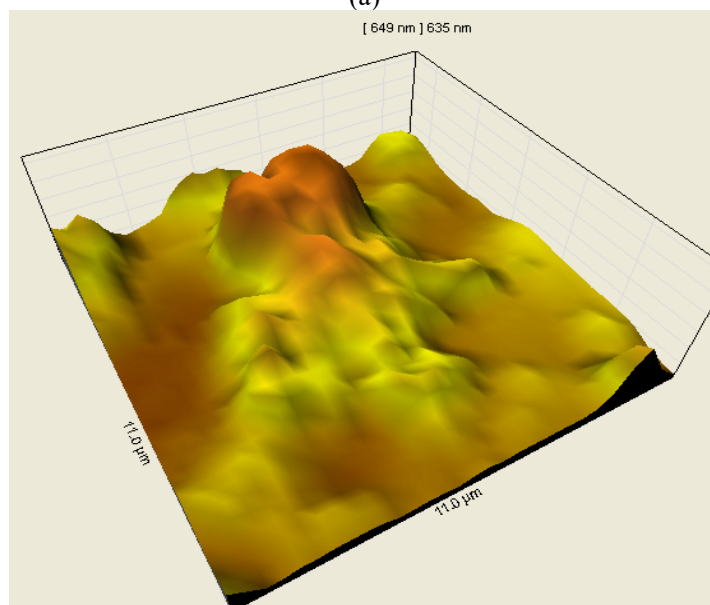
Fig. 3. Schematic of breast and cancerous masses



[μm] 11

(الف)

(a)



(ب)

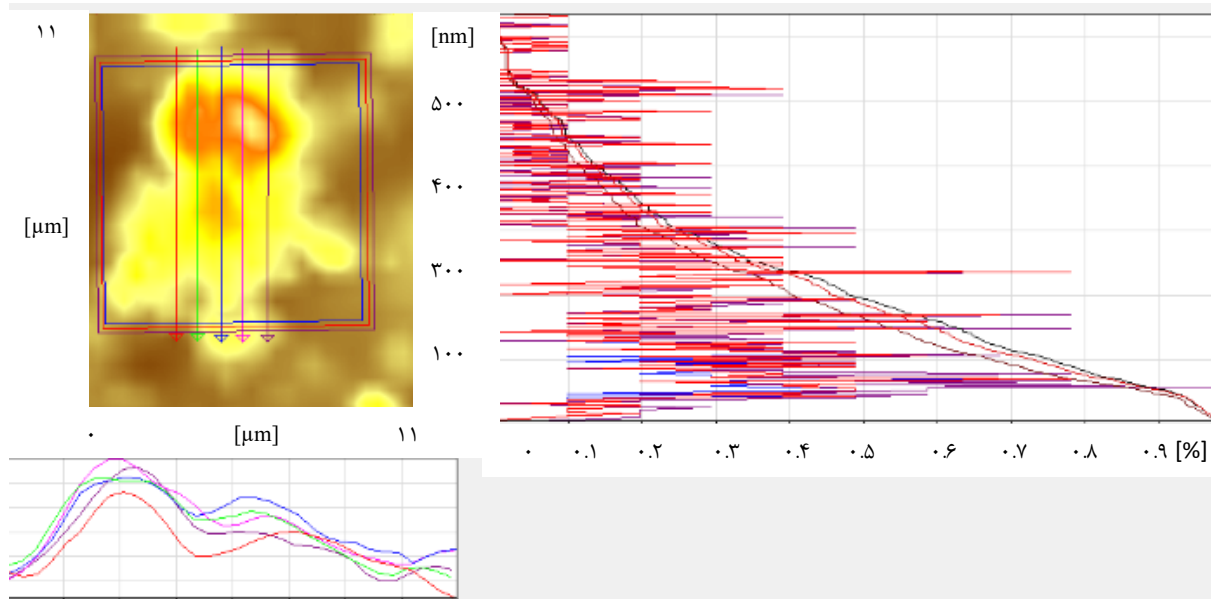
(b)

شکل ۴. تصاویر سلول سرطانی سینه
Fig. 4. Breast cancer cell images

نظر و تماس سوزن تیرک با بافت سلولی، اطلاعات موردنظر با در نظر گرفتن تغییرات ناشی از جابه‌جایی سوزن بدست آمده است. با در نظر گرفتن تغییرات نیرو و جابه‌جایی و لحاظ کردن مدل تماسی مورد نظر، سایر اطلاعات از جمله خواص مکانیکی قابل ارزیابی هستند. همچنین می‌توان به‌منظور جلوگیری از آسیب رساندن به بافت سلولی، نیرو و

است. ارتفاع لام حاوی سلول با در نظر گرفتن ارتفاع میکروسکوپ نیروی اتمی تنظیم شده است.

۱-۱-۱) انجام آزمایش‌ها با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی با حرکت تیرک میکروسکوپ نیروی اتمی بر روی سطح مورد



شکل ۵. تخمین هندسه سلول سرطانی سینه ۷-MCF
 Fig. 5. Estimation of MCF-7 breast cancer cell geometry

۳-۲- نتایج فاز اول نانومنیپولیشن

فرآیند نانومنیپولیشن در دو فاز با هدف‌های متفاوت، انجام می‌شود. شکل ۶ به بررسی فاز اول نانومنیپولیشن با مدل‌های تماسی متفاوت پرداخته است. در این فاز هدف نهایی به‌دست آوردن نیرو و زمان بحرانی می‌باشد. در نمودارهای تهیه شده، اف‌تی^۱ برآیند، نیروی مقاوم لغزشی^۲ و نیروی مقاوم غلتشی^۳ است. نیروی اف‌تی که برآیند نیروهای وارد بر سلول است، در فاز نخست شروع به افزایش می‌کند، تا جایی که بر یکی از این دو نیروی مقاوم لغزشی و یا غلتشی غلبه یافته و موجب آغاز به حرکت سلول به صورت لغزشی و یا غلتشی گردد. همانطور که در تمامی نمودارها با مدل‌های تماسی متفاوت قابل مشاهده است، حرکت سلول ابتدا به صورت لغزشی و سپس غلتشی صورت می‌پذیرد. نمودار ۶-الف حرکت سلول را با در نظر گرفتن مدل تماسی هرتز مورد بررسی قرار می‌دهد. نمودارهای ۶-ب و ۶-ج نیز فاز اول نانومنیپولیشن با مدل‌های تماسی پی‌تی و سی‌اس را نمایش می‌دهد. با مقایسه‌ی تمامی نمودارها می‌توان دریافت که، زمان بحرانی در مدل تماسی هرتز نسبت به سایر مدل‌های مورد بررسی، زودتر اتفاق افتاده است. همچنین کم‌ترین نیروی بحرانی نیز

زمان بحرانی را با در نظر گرفتن مدل‌های تماسی ارائه شده به‌دست آورد و سپس به استخراج خواص پرداخت. در نهایت تصاویر ابتدا با بزرگنمایی‌هایی متفاوت به‌دست آمده و سپس مکان دقیق سلول مشخص و تصاویر با وضوح بالاتر ارائه می‌شوند. تصاویر گرفته شده از بافت سلولی به صورت دوبعدی و سه‌بعدی قابل نمایش می‌باشند.

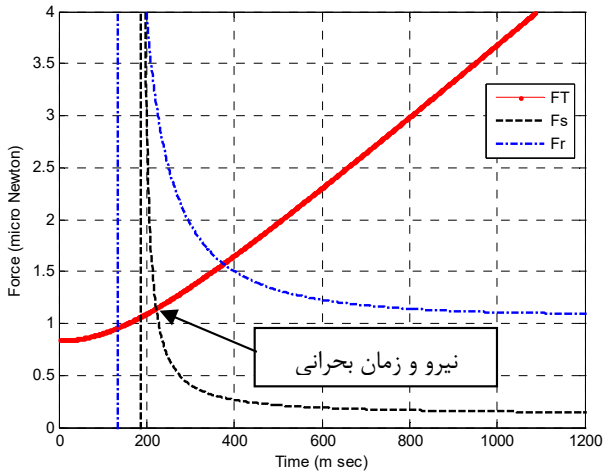
۳- بحث و نتایج

در این بخش، به تشریح کامل نتایج حاصل از مدل‌سازی و کارهای تجربی انجام شده، پرداخته شده است.

۳-۱- نتایج حاصل از تصویربرداری با میکروسکوپ نیروی اتمی

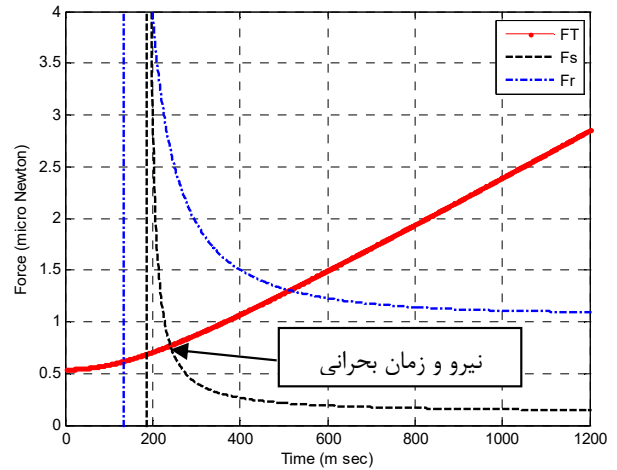
از جمله نتایج حاصل از تصویربرداری با میکروسکوپ نیروی اتمی می‌توان به تصاویر توپوگرافی حاصل از این فرآیند اشاره نمود. شکل ۴ تصاویر دوبعدی و سه‌بعدی حاصل از نانومنیپولیشن را نمایش می‌دهد. به‌منظور تعیین شکل دقیق سلول سرطانی سینه همانطور که در شکل ۵ مشاهده می‌شود، با تعیین محدوده‌های مشخص به تخمین هندسه‌ی سلول سرطانی پرداخته شده است. با توجه به نتایج به‌دست آمده هندسه‌ی کروی برای بافت سلولس در شبیه‌سازی با استفاده از مدل‌های تماسی مختلف در نظر گرفته شده است.

1 Total force (FT)
 2 Sliding force (Fs)
 3 Rolling force (Fr)



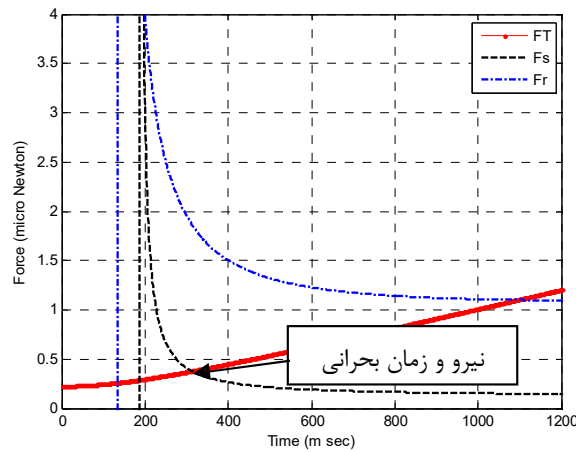
الف: مدل تماسی هرتز

a: Hertz contact model



ب: مدل تماسی PT

b: PT contact model



ج: مدل تماسی COS

c: COS contact model

شکل ۶. نتایج فاز اول نانومنیپولیشن با مدل‌های تماسی مختلف

Fig. 6. Results of the first phase of nanomanipulation with different contact models

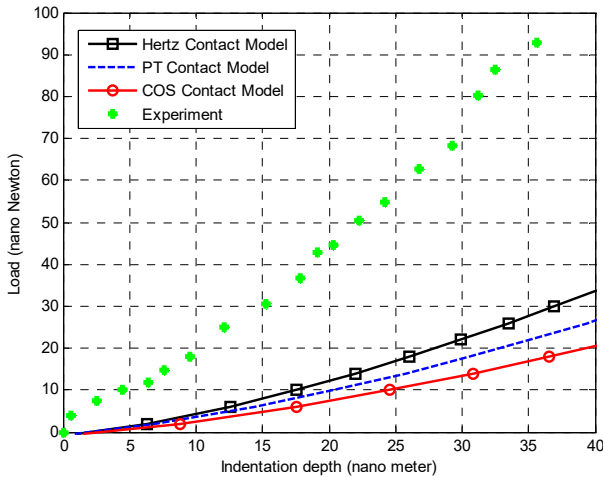
در این فرآیند باید در نظر داشت که نتایج حاصل از کارهای تجربی به صورت میانگین و ثابت ترسیم می‌شوند. با در نظر گرفتن مدول‌های یانگ متفاوت نتایج تئوری حاصل از مدل‌های تماسی مختلف تغییر می‌کنند. همانطور که مشاهده می‌شود در شکل ۷-الف با در نظر گرفتن مدول یانگ ۴۰۰ پاسکال نمودارهای نتایج تئوری در پایین نمودار تجربی قرار گرفته و عدم تطابق این نمودارها با در نظر گرفتن این فرض قابل مشاهده می‌باشد.

در شکل ۷-ب مدول یانگ ۱۲۰۰ پاسکال به عنوان فرض، در تمامی معادلات نتایج تئوری لحاظ شده است. در این نمودار نیز تطابق نتایج تجربی و تئوری در تعداد محدودی از نقاط صورت گرفته

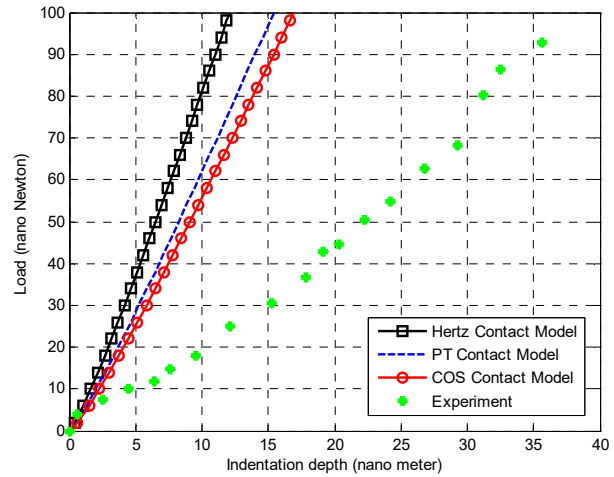
در فاز اول نانومنیپولیشن با در نظر گرفتن مدل تماسی سی‌اس در شکل ۶-ج به دست آمده است.

۳-۳- نتایج حاصل از کارهای تجربی

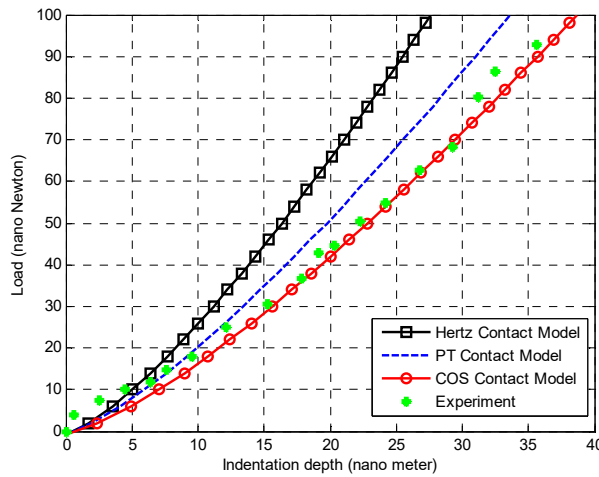
در این بخش، به استخراج مدول یانگ سلول سرطانی سینه ام‌سی‌اف-۷ پرداخته شده است. به منظور دستیابی به این مهم، نمودارهای نیرو-عمق نفوذ با در نظر گرفتن سه مدل تماسی هرتز، پی‌تی، سی‌اس و نتایج تجربی ترسیم شده‌اند. محدوده‌ی اعداد در نظر گرفته شده برای تخمین مدول یانگ سلول با توجه به پژوهش‌های پیشین، که با روش‌های دیگر انجام شده‌اند، در نظر گرفته شده است.



الف: مدول یانگ ۴۰۰ پاسکال
a: Young modulus 400 Pa



ب: مدول یانگ ۱۲۰۰ پاسکال
b: Young modulus 1200 Pa



ج: مدول یانگ ۸۰۰ پاسکال
c: Young modulus 800 Pa

شکل ۷. مقایسه‌ی تجربی و تئوری مدول یانگ سلول سرطانی سینه

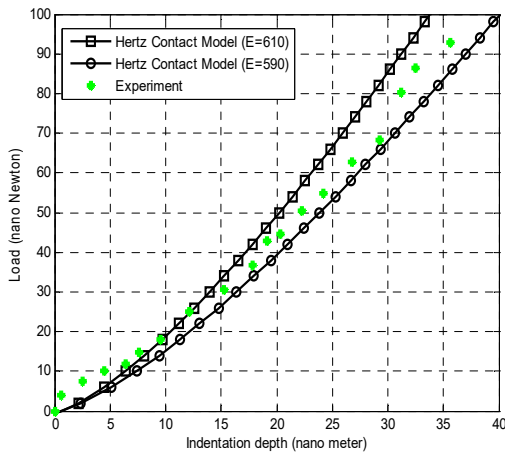
Fig. 7. Experimental and theoretical comparison, Young's modulus of breast cancer cells

[۲۰ و ۲۱] مورد بررسی قرار گرفته‌اند. مدل تماسی در نظر گرفته شده، تئوری هرتز می‌باشد. در تمامی نتایج از میکروسکوپ نیروی اتمی استفاده شده است. همانطور که در شکل ۸-الف مشاهده می‌شود، با در نظر گرفتن مدل تماسی هرتز در این مقاله و پس از اعمال نیرو و زمان بحرانی با توجه به مدل تماسی، نتایج تجربی در محدوده‌ی نتایج تئوری و بین مقایر ۵۹۰ الی ۶۱۰ پاسکال قرار گرفته است. شکل ۸-ب به مقایسه‌ی مقادیر مینیمم و ماکزیمم مدول یانگ بافت سرطانی سینه با در نظر گرفتن سایر مراجع پرداخته است. همانطور که مشاهده می‌شود مقادیر به‌دست آمده در این پژوهش در محدوده‌ی پژوهش‌های پیشین قرار داشته است.

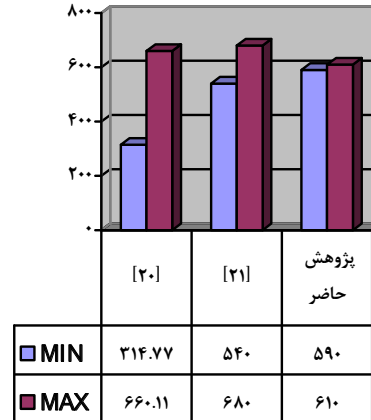
است. در نهایت با در نظر گرفتن مدول یانگ ۸۰۰ پاسکال برای سلول سرطانی سینه ام‌سی‌اف-۷ نتایج تئوری به نتایج تجربی نزدیک شده‌اند. همانطور که مشاهده می‌کنید در شکل ۷-ج نتایج تجربی تطابق بیشتری با نتایج تئوری حاصل از مدل تماسی سی‌اس دارند. همچنین مشاهده می‌شود که در عمق نفوذهای مشخص، میزان بارگذاری در مدل تماسی سی‌اس کمتر از سایر مدل‌ها بوده و سبب آسیب‌رسانی کمتر به بافت سلول سرطانی می‌گردد.

۴- صحت‌سنجی

به‌منظور بررسی صحت مقادیر به‌دست آمده در این مقاله، مراجع



الف:مدول یانگ بافت سلولی بر اساس مدل تماسی هرتز
a: Young modulus of cellular tissue based on Hertz contact model



ب: صحت‌سنجی
b: Validation

شکل ۸. مقایسه‌ی تجربی و تئوری مدول یانگ سلول سرطانی سینه

Fig. 8. Experimental and theoretical comparison, Young's modulus of breast cancer cells

روش نانومنیپولیشن بر پایه‌ی مدل تماسی سی‌اس استفاده نمود. همچنین در کارهای آتی با استفاده از سایر مدل‌های تماسی مانند ام‌دی، دی‌ام‌تی، سان و تاتارا و با در نظر گرفتن فرض‌های تکمیل کننده می‌توان به نتایج مطلوب‌تری در این حوزه دست یافت. سایر خواص مکانیکی سلول مانند ویسکوزیته نیز می‌تواند در تحقیق‌های آتی مورد بررسی قرار گیرند.

فهرست علائم

شعاع تماسی در مدل تماسی هرتز	a_{Hertz}
مدول الاستیسیته مؤثر	E^*
نیروی اعمالی در مدل تماسی هرتز	F_{adh}
نیروی وارد بر سلول از طرف سوزن	F_T
نیروی جانبی وارد بر سلول از طرف سوزن	F_Y
نیروی جانبی تیرک	F_y
نیروی عمودی وارد بر سلول از طرف سوزن	F_z
نیروی عمودی تیرک	F_z
ارتفاع سوزن	H
ضریبی از مدول الاستیسیته مؤثر	k
ضریب سختی جانبی تیرک	k_y
ضریب سختی عمودی تیرک	k_z

۵- نتیجه‌گیری

در این پژوهش با توجه به اهمیت شناخت ویژگی‌های سلول‌های سرطانی به منظور درمان، کنترل پیشرفت و تکثیر این نوع سلول‌ها، به تحقیق درباره‌ی ویژگی‌های سلول سرطانی سینه ام‌سی‌اف-۷ پرداخته شده است. مدول یانگ سلول سرطانی سینه به عنوان یک ویژگی مهم مکانیکی در نظر گرفته شده و توسط میکروسکوپ نیروی اتمی و در طی فرآیند نانومنیپولیشن استخراج شده است. در تمامی شبیه‌سازی‌های صورت گرفته، مدل‌های تماسی هرتز، پی‌تی و سی‌اس اعمال شده است. نتایج تئوری ابتدا در فاز اول نانومنیپولیشن و در جهت یافتن نیرو و زمان بحرانی مورد بررسی قرار گرفته و کم‌ترین نیرو و زمان بحرانی در مدل تماسی سی‌اس شناسایی شده است. استفاده از نتایج فاز اول نانومنیپولیشن و به‌دست آوردن نیرو و زمان بحرانی به دلیل جلوگیری از آسیب رساندن به بافت سلولی انجام شده است. با تخمین نتایج تئوری و مقایسه‌ی آن با نتایج حاصل از کارهای تجربی، مدول یانگ بافت سلولی سرطانی سینه ام‌سی‌اف-۷ در محدوده‌ی ۸۰۰ پاسکال به‌دست آمده است. همچنین در عمق نفوذ ثابت، بارگذاری کم‌تری در مدل تماسی سی‌اس داده است، که به دلیل آسیب کم‌تر به سلول سرطانی، از اهمیت بالایی برخوردار می‌باشد. با توجه به گستردگی انواع سلول‌های سرطانی می‌توان برای شناخت خواص تمامی سلول‌های سرطانی و سالم از

Physical biology, 15(6) (2018) 065005.

- [5] J. Iturri, A. Weber, A. Moreno-Cencerrado, R. Benítez, S. Leporatti, J.L. Toca-Herrera, Resveratrol-induced temporal variation in the mechanical properties of MCF-7 breast cancer cells investigated by atomic force microscopy, International journal of molecular sciences, 20(13) (2019) 3275.
- [6] S. Leporatti, D. Vergara, A. Zacheo, V. Vergaro, G. Maruccio, R. Cingolani, R. Rinaldi, Cytomechanical and topological investigation of MCF-7 cells by scanning force microscopy, Nanotechnology, 20(5) (2009) 055103.
- [7] Y. Nematbakhsh, K.T. Pang, C.T. Lim, Correlating the viscoelasticity of breast cancer cells with their malignancy, Convergent Science Physical Oncology, 3(3) (2017) 034003.
- [8] A. Samani, J. Zubovits, D. Plewes, Elastic moduli of normal and pathological human breast tissues: an inversion-technique-based investigation of 169 samples, Physics in medicine & biology, 52(6) (2007) 1565.
- [9] P.-H. Wu, D.R.-B. Aroush, A. Asnacios, W.-C. Chen, M.E. Dokukin, B.L. Doss, P. Durand-Smet, A. Ekpenyong, J. Guck, N.V. Guz, A comparison of methods to assess cell mechanical properties, Nature methods, 15 (2018) 491-498.
- [10] C. Alibert, B. Goud, J.B. Manneville, Are cancer cells really softer than normal cells?, Biology of the Cell, 109(5) (2017) 167-189.
- [11] Q. Li, G.Y. Lee, C.N. Ong, C.T. Lim, AFM indentation study of breast cancer cells, Biochemical and biophysical research communications, 374(4) (2008) 609-613.
- [12] M.H. Korayem, Y. H. Sooha1, Z. Rastegar, MCF-7 cancer cell apparent properties and viscoelastic characteristics measurement using AFM, Journal of the Brazilian Society of Mechanical Sciences and Engineering, 40(6) (2018) 1-11.
- [13] A. Heydarian, D. Milani, S.M.M. Fatemi, An investigation of the viscoelastic behavior of MCF-10A and MCF-7 cells, Biochemical and Biophysical Research Communications, 529(2) (2020) 432-436.
- [14] J. Chen, K. Xu, Applications of atomic force microscopy in materials, semiconductors, polymers, and medicine: A

گشتاور پیچشی تیرک	M_θ
جرم	m
نیرو در راستای محور Z	P_z
نیرو در راستای محور Y	P_y
شعاع سلول	R_p
شعاع سوزن	R_i
ضریب چسبندگی مؤثر	w^*
موقعیت عرضی سلول	y_p
موقعیت عرضی صفحه‌ی مبنا	y_{sub}
شتاب جانبی سوزن	\ddot{y}_i
شتاب جانبی سلول	\ddot{y}_p
شتاب عمودی سلول	\ddot{z}_p
شتاب عمودی سوزن	\ddot{z}_i
موقعیت ارتفاع سلول	Z_p
عمق نفوذ در مدل تماسی هرترز	δ_{Hertz}
عمق نفوذ سوزن	δ_i
زاویه‌ی پیچش	θ
زاویه سوزن	ϕ
زاویه‌ی نیروی سوزن	ψ

مراجع

- [1] Y. Wang, C. Xu, N. Jiang, L. Zheng, J. Zeng, C. Qiu, H. Yang, S. Xie, Quantitative analysis of the cell-surface roughness and viscoelasticity for breast cancer cells discrimination using atomic force microscopy, Scanning, 38(6) (2016) 558-563.
- [2] M.H. Korayem, Z. Rastegar, Experimental Characterization of MCF-10A Normal Cells Using AFM: Comparison with MCF-7 Cancer Cells, Molecular & Cellular Biomechanics, 16(2) (2019) 109.
- [3] E.A. Corbin, F. Kong, C.T. Lim, W.P. King, R. Bashir, Biophysical properties of human breast cancer cells measured using silicon MEMS resonators and atomic force microscopy, Lab on a Chip, 15(3) (2015) 839-847.
- [4] A.H. Kulkarni, A. Chatterjee, P. Kondaiah, N. Gundiah, TGF- β induces changes in breast cancer cell deformability,

- nanomanipulation based on AFM, The International Journal of Advanced Manufacturing Technology, 41(7) (2009) 714-726.
- [19] M. Korayem, M. Taheri, Modeling of various contact theories for the manipulation of different biological micro/nanoparticles based on AFM, Journal of nanoparticle research, 16(1) (2014) 1-18.
- [20] Y. Wang, C. Xu, N. Jiang, L. Zheng, J. Zeng, C. Qiu, H. Yang, and S. Xie, Quantitative analysis of the cell-surface roughness and viscoelasticity for breast cancer cells discrimination using atomic force microscopy. Scanning, 38(6)(2016) 558-563.
- [21] S. Leporatti, D. Vergara, A. Zacheo, V. Vergaro, G. Maruccio, R. Cingolani, and R. Rinaldi, Cytomechanical and topological investigation of MCF-7 cells by scanning force microscopy. Nanotechnology, 20(5) (2009), 055103.
- minireview, Instrumentation Science & Technology, 48(6) (2020) 667-681.
- [15] L. Zhou, M. Cai, T. Tong, H. Wang, Progress in the Correlative Atomic Force Microscopy and Optical Microscopy, Sensors, 17 (2017) 938:1-15.
- [16] E. Alizadeh, M. Dehestani, P. Zysset, Mechanical Properties and Structural Behavior of Bone at Nano Scale with Cohesive Elementmm, Amirkabir Journal of Mechanical Engineering, 53(2) (2021) 1-3. (in persian)
- [17] M. Li, L. Liu, N. Xi, Y. Wang, Z. Dong, X. Xiao, W. Zhang, Atomic force microscopy imaging and mechanical properties measurement of red blood cells and aggressive cancer cells, Science China Life Sciences, 55(11) (2012) 968-973.
- [18] M. Korayem, M. Zakeri, Sensitivity analysis of nanoparticles pushing critical conditions in 2-D controlled

چگونه به این مقاله ارجاع دهیم

M. Taheri, M. Mirzalu, *Experimental Extraction of Young's Modulus of MCF-7 Breast Cancer Cell Using Spherical Contact Models*, Amirkabir J. Mech Eng., 53(12) (2022) 5769-5784.

DOI: [10.22060/mej.2021.19993.7149](https://doi.org/10.22060/mej.2021.19993.7149)



