

مدل‌سازی ایجاد بیرون‌زدگی در سلول در اثر نیروی وارد شده توسط رشته‌های اکتین

عسل عطاخانی^۱، فرشید محمدرفیعی^{۱،۲} و اعظم غلامی^۳

۱. دانشکده فیزیک، دانشگاه تحصیلات تکمیلی علوم پایه زنجان، زنجان

۲. پژوهشکده علوم پایه و فناوری‌های نوین، دانشگاه تحصیلات تکمیلی علوم پایه، زنجان

۳. موسسه ماکس پلانک برای دینامیک و خودسازماندهی، گوتینگن، آلمان

پست الکترونیکی: a.atakhani@iasbs.ac.ir

(دریافت مقاله: ۱۳۹۷/۰۷/۱۱؛ دریافت نسخه نهایی: ۱۳۹۷/۰۸/۱۵)

چکیده

سلول‌های متحرک برای حفظ حیات خود، نیاز به حرکت کردن و تغییر شکل غشاء خود دارند. لذا مطالعه عوامل مؤثر در ایجاد و کنترل بیرون‌زدگی‌های غشاء سلول یکی از موضوعات مورد توجه محققین و دانشمندان است. شکل تعادلی و حرکت غشاء، ناشی از نیروهای وارد شده از جانب اکتین‌های زیر غشاء است. در این مقاله، با ارائه مدلی بر پایه قطبیدگی اکتین‌های زیر غشاء و ویژگی‌های فیزیکی آن، به مطالعه بیرون‌زدگی‌های ایجاد شده در غشاء سلول می‌پردازیم. همچنین اثر تغییر کمیت‌های مختلفی مانند چگالی رشته‌های اکتین، نرخ پلیمره شدن رشته‌ها و همچنین تنش وارد شده به غشاء را بر بزرگی بیرون‌زدگی غشاء بررسی می‌کنیم.

واژه‌های کلیدی: بیرون‌زدگی، تغییر شکل غشاء، رشته اکتین، ناحیه شبه‌منعطف، ژل

۱. مقدمه

رشته‌های اکتین می‌توانند همواره پلیمره و واپلیمره شوند. ولی هنگامی که در مجاورت یک مانع زیستی قرار می‌گیرند، این فرایند وابسته به نیروی وارد شده به سر رشته‌ها و همچنین فضای آزاد ایجاد شده در مقابل رشته‌ها می‌شود. این فضای آزاد در اثر افت و خیز گرمایی رشته‌های اکتین و همچنین مانع مقابل آنها، که همان غشاء است، فراهم می‌شود [۲]. محققین در مطالعات تجربی و نظری ثابت کرده‌اند که نیروی ایجاد شده طی ساز و کار تغییر طول اکتین، برای ایجاد حرکت در سلول کافی است [۳-۶]. مدل‌های متفاوتی برای توصیف

سلول‌های متحرک برای زنده ماندن و انجام وظایف‌شان باید به سیگنال‌های رسیده از محیط، پاسخ مناسب دهند و حرکت کنند. این حرکت می‌تواند در راستای پیدا کردن مواد مغذی، التیام زخم (کراتینوسیت‌ها^۱)، پدیده فاگوسیتوز یا پدیده ریخت‌زایی باشد. سلول‌ها از طبیعت قطبی رشته‌های اکتین برای پلیمره شدن جهت‌دار استفاده می‌کنند و در غشاء سلول تغییر شکل ایجاد کرده و موجب حرکت سلول می‌شوند [۱].

۱. Keratinocytes

شده در زیر غشاء، آن را به عقب می‌کشند. این کشیدگی تا زمانی که رشته از غشاء جدا شود ادامه می‌یابد. همچنین رشته‌ها در حالت آزاد با نرخ وابسته به نیرو و فاصله، پلیمره شده و با نرخ وابسته به نیرو، واپلیمره می‌شوند [۱۰]. با توجه به ویژگی کشسانی غشاء، آن را به صورت مجموع‌های از فنرها با سختی کشسانی معین که به صورت سری و سربه‌سر به هم متصل شده‌اند در نظر می‌گیریم. شکل ۱ طرح‌واره‌ای از غشاء و شبکه‌ی اکتینی پشت آن را نشان می‌دهد. دو نیروی نشان داده شده در دو انتهای غشاء به منظور نشان دادن چسبندگی غشاء به سطح و همچنین اثر تنش غشاء، وارد شده است [۱۱].

۳. رشته‌های اکتین

در این مدل رشته‌های اکتین به صورت میله‌های شبه‌منعطفی که در زیر غشاء افت و خیز می‌کنند و قابلیت پلیمره شدن دارند، در نظر گرفته می‌شوند. ناحیه‌ی اکتینی را به صورت یک برس پلیمری در نظر می‌گیریم. سر منفی این رشته‌ها درون ژل محکم شده است. ساقه‌ی اکتین‌ها به صورت عمودی از ژل بیرون زده و در نتیجه سر مثبت رشته‌ها در ناحیه‌ی شبه‌منعطف در زیر غشاء قرار می‌گیرد. رشته‌های اکتین از ژل به عنوان یک تکیه‌گاه مکانیکی بهره می‌گیرند تا به غشاء نیرو وارد کنند [۱۲]. سر مثبت رشته‌های آزاد در ناحیه‌ی شبه‌منعطف می‌تواند افت و خیز کند، پلیمره و یا واپلیمره شود [۱۳]. در چنین دستگاهی در صورتی که فضای کافی برای اضافه شدن یک مونومر در مقابل سر رشته وجود داشته باشد، رشته با نرخ k_p پلیمره می‌شود. از آنجایی که رشته و غشاء هر دو افت و خیز گرمایی دارند معمولاً فضای لازم برای اضافه شدن مونومر فراهم می‌شود [۹]. همچنین مونومرها با نرخ k_{dp} از سر رشته کنده می‌شوند. در این دو حالت، طول رشته اکتین به اندازه‌ی طول یک مونومر، δ ، تغییر می‌کند. نرخ‌های k_p و k_{dp} با روابط زیر محاسبه می‌شوند

$$k_p = k_p^{(*)} \exp\left(-\gamma \frac{f_d \delta}{k_B T}\right), \quad (1)$$

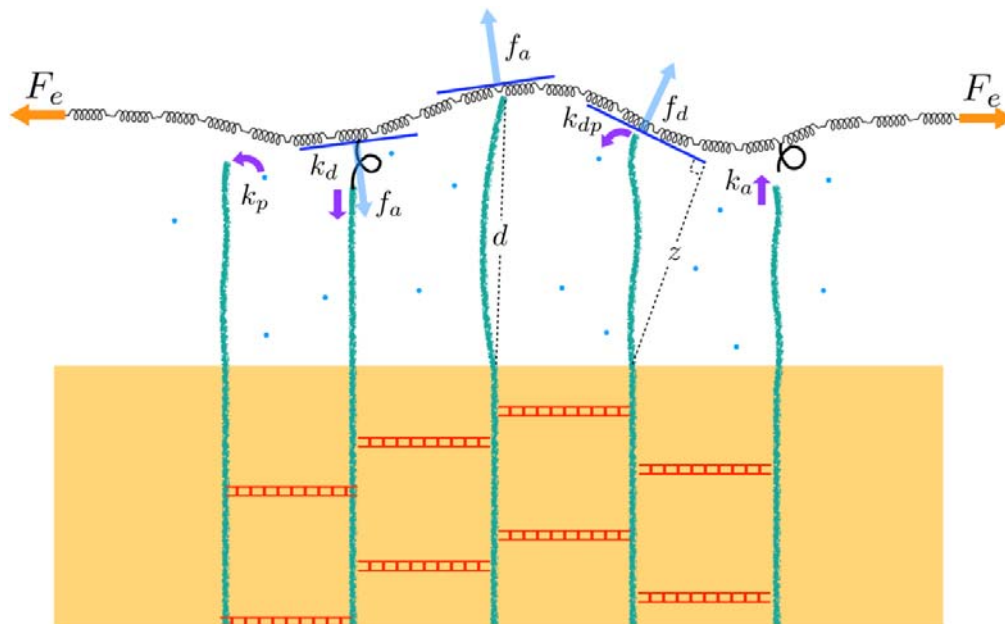
$$k_{dp} = k_{dp}^{\max} \exp\left(-(\gamma-1) \frac{f_d \delta}{k_B T}\right), \quad (2)$$

شکل غشاء و رشته‌های اکتین ارائه شده‌اند [۷-۹]. ما در این مقاله، تحول مجموعه‌ی اکتین‌ها و غشاء را مدل کرده‌ایم. برای این مدل‌سازی رشته‌های اکتین به صورت میله‌های شبه‌منعطف، که در زیر غشاء افت و خیز می‌کنند و پلیمره می‌شوند، در نظر گرفته می‌شوند. این میله‌ها با کمک گرفتن از یک تکیه‌گاه سخت به غشاء نیرو وارد می‌کنند. همچنین غشاء سلول را با در نظر گرفتن سختی خمشی و کشش سطحی آن، با تعدادی کره و فنر، که به صورت سری به یکدیگر متصل هستند، مدل می‌کنیم. در نتیجه با استفاده از یک مدل بهینه، همانند مدل استفاده شده در مرجع [۱۰]، سعی می‌کنیم تا با محاسبه و کمینه کردن انرژی غشائی که تحت تأثیر نیروهای وارد شده توسط رشته‌های قرار دارد، دینامیک بیرون‌زدگی ایجاد شده در غشاء را مطالعه کنیم.

۲. مدل

در این مدل سعی می‌کنیم تا با کنار هم قرار دادن برخی فرایندهایی که در زیر غشاء رخ می‌دهند، دینامیک بیرون‌زدگی تولید شده در غشاء و کمیت‌های مؤثر در اندازه‌ی این بیرون‌زدگی را مطالعه کنیم. دستگاه از دو بخش دارای دینامیک و یک بخش ساکن تشکیل شده است. بخش اول که به ناحیه‌ی شبه‌منعطف معروف است، فضای بین غشاء سلول و ناحیه‌ی ژل است. در این ناحیه رشته‌ها مانند یک برس پلیمری از ژل بیرون زده‌اند و سر مثبت‌شان به سمت غشاء قرار دارد. بخش دوم غشاء سلول است که در اثر نیروهای وارد شده از جانب رشته‌های اکتین، تغییر شکل می‌دهد. در نهایت قسمت ژل ساکن قرار دارد که نقش تکیه‌گاه مکانیکی را برای رشته‌ها بازی می‌کند.

رشته‌های اکتین در ناحیه‌ی شبه‌منعطف پلیمره و واپلیمره می‌شوند و یا این که به غشاء متصل شده و از آن جدا می‌شوند. اتصال به غشاء به واسطه‌ی اتصال به پروتئین‌های اتصال دهنده صورت می‌گیرد. این فرایندها به اعمال نیرو به نقطه‌ی اتصال رشته و غشاء می‌انجامد. رشته‌های آزاد و همچنین رشته‌های متصلی که در زیر غشاء فشرده شده‌اند غشاء را به سمت جلو هل می‌دهند و این در حالی است که رشته‌های متصل کشیده



شکل ۱. (رنگی در نسخه الکترونیکی) نمایی از تحولات اکتین‌ها در ناحیه شبه‌منعطف و غشاء. در این ناحیه رشته‌ها با نرخ k_p پلیمره و با نرخ k_{dp} واپلیمره می‌شوند. همچنین رشته‌ها با نرخ ثابت k_a به غشاء متصل و با نرخ k_d از آن جدا می‌شوند. در این شکل خطوط آبی پررنگ خط مماس بر غشاء در نقطه تماس رشته با آن را مشخص می‌کند. شایان ذکر است که نیرو همواره عمود بر غشاء وارد می‌شود و مؤلفه مماسی آن به دلیل سیال بودن غشاء خنثی می‌شود. فواصل d و Z که در شکل مشخص شده‌اند، به ترتیب فاصله عمودی نقطه اتصال اکتین و مماس بر غشاء در نقطه تماس و فاصله نقطه اتصال اکتین و نقطه تماس با غشاء هستند. دو نیروی F_e که نقش کشش را بازی می‌کنند به گوشه‌های غشاء اعمال می‌شوند.

گرمایی انجام می‌دهد. این امر سبب می‌شود که رشته به غشاء مقابلش نیرو وارد کند. در حالت آزاد، اکتین تنها می‌تواند غشاء را به سمت جلو هل دهد. نیروی وارد شده توسط رشته اکتین به مانع در مقابل آن را با f_d نمایش می‌دهیم. این نیرو به صورت $f_d = f_c \tilde{f}(\zeta)$ نمایش داده می‌شود که $f_c = \pi^2 k_B T l_p / 4 l^2$ نیروی کمانش اکتین و l_p طول ایستایی اکتین است [۱۵].

$\tilde{f}(\zeta)$ نیز از رابطه زیر محاسبه می‌شود [۱۶]

$$\tilde{f}(\zeta) = 4 \exp\left(-\frac{1}{4\zeta}\right) \left[\pi^{5/2} \zeta^{3/2} \left(1 - 2 \operatorname{erf}\left(\frac{1}{\sqrt{4\zeta}}\right) \right) \right]^{-1}, \quad (4)$$

که در آن $\zeta = lp(l-z)/l^2$ است و z فاصله عمودی از پایه اکتین تا مماس غشاء در نقطه برخورد رشته با غشاء است.

رشته‌ها همچنین می‌توانند با نرخ ثابت k_a به پروتئین‌های اتصالگر غشاء متصل شوند. از طرف دیگر رشته‌های متصل می‌توانند با نرخ وابسته به نیروی k_a از غشاء جدا شوند که با رابطه زیر داده می‌شود

در این روابط γ ضریب توزیع انرژی آزاد است [۱۴]، که در این مدل برابر با ۰٫۵ در نظر گرفته می‌شود. f_d نیرویی است که رشته‌های آزاد به غشاء وارد می‌کنند. $k_p^{(s)}$ و k_{dp}^{\max} نرخ‌های پلیمره و واپلیمره شدن در غیاب نیروی خارجی هستند. توجه داریم که $k_p^{(s)}$ به فضای آزاد بین سر رشته و غشاء مقابل آن نیز بستگی دارد که با روابط زیر تعریف می‌شود

$$k_p^{(s)} = \begin{cases} k_p^{\max}, & \Delta h > \delta \\ k_p^{\max} \exp\left(\frac{\Delta h - \delta}{\delta}\right), & \Delta h < \delta \end{cases} \quad (3)$$

در اینجا k_p^{\max} نرخ بیشینه پلیمره شدن در غیاب هر گونه نیرو و مانع خارجی است و Δh فاصله بین سر رشته اکتین و غشاء روبه‌روی آن است.

اکتینی که در ناحیه شبه‌منعطف آزاد است و افت و خیز می‌کند نیرویی به غشاء وارد می‌کند که منشأ آنتروپیک^۱ دارد. در چنین حالتی، رشته اکتین در ناحیه شبه‌منعطف افت و خیز

۱. Entropic

حاکم در هر یک از حالات متصل و یا آزاد (برای حالت متصل تنها نرخ جدا شدن و برای حالت آزاد سه نرخ پلیمره، واپلیمره و چسبیدن) تعیین می‌شود. سپس کوچک‌ترین زمان تحول از میان زمان‌های محاسبه شده انتخاب می‌شود، dt^{\min} ، و به عنوان زمان مرجع دستگاه در نظر گرفته می‌شود. با توجه به این زمان و نرخ‌های تحول هر یک از رشته‌ها، فضای احتمال مربوط به رشته تقسیم‌بندی می‌شود، $p_j^{(i)} = dt^{\min} k_j^{(i)}$. در نهایت با انتخاب یک عدد تصادفی $0 \leq \alpha < 1$ ، سرنوشت رشته‌ها به صورت زیر تعیین می‌شود،

$$(8) \quad \text{رشته متصل} = \begin{cases} \text{جدا می‌شود} & 0 \leq \alpha < p_d^{(i)} \\ \text{متصل می‌ماند} & \text{سایر} \end{cases}$$

$$(9) \quad \text{رشته آزاد} = \begin{cases} \text{پلیمره می‌شود} & 0 \leq \alpha < p_p^{(i)} \\ \text{واپلیمره می‌شود} & p_p^{(i)} \leq \alpha < p_p^{(i)} + p_{dp}^{(i)} \\ \text{متصل می‌شود} & p_p^{(i)} + p_{dp}^{(i)} \leq \alpha < p_p^{(i)} + p_{dp}^{(i)} + p_a^{(i)} \\ \text{تغییری نمی‌کند} & \text{سایر} \end{cases}$$

در نهایت بعد از هر تحول، نیرویی که رشته‌های اکتین به غشاء وارد می‌کنند را با استفاده از روابط (۴) و (۷) محاسبه می‌کنیم. این میدان نیروی محاسبه شده، به عنوان نیروی خارجی به غشاء اعمال می‌شوند و غشاء تحت تأثیر این نیروها به تعادل می‌رسد.

۴. غشاء

همان طور که قبلاً اشاره شد، غشاء سلول توسط N فنر با طول اولیه a و $N+1$ گلوله که به صورت سری متصل هستند، مدل سازی می‌شود. شکل ۲ ساختار بزرگ‌نمایی شده از غشاء مورد بررسی را به نمایش می‌گذارد. با توجه به شکل و با استفاده از انرژی گسسته‌سازی شده هلفریش، انرژی هر نقطه زنجیره با رابطه زیر محاسبه می‌شود،

$$G_{\text{total}} = G_{\text{Tension}} + G_{\text{Bend}} + G_F, \quad (10)$$

که در آن G_{Tension} و G_{Bend} به ترتیب انرژی کشیدگی فنرها و انرژی خمشی است و G_F انرژی حاصل از اعمال نیروی

$$k_d = k_d^{(0)} \exp\left(-\frac{f_a \delta}{k_B T}\right), \quad (5)$$

در این رابطه $k_d^{(0)}$ نرخ جدا شدن در غیاب هر گونه نیروی خارجی است [۳]. همچنین در اینجا f_a نیرویی است که رشته‌های متصل به غشاء به آن وارد می‌کنند. اگر رشته اکتین در زیر غشاء فشرده شود، غشاء را به سمت جلو هل می‌دهد و در صورت کشیده شدن، آن را به عقب می‌کشد. با استفاده از مدل زنجیره کرم مانند^۲ و در نظر گرفتن تقریب خطی برای رشته اکتین با دو سر ثابت، می‌توان برای رشته، ثابت فنر زیر را معرفی کرد [۱۷]

$$k_f^{-1} = \frac{l_p^2}{k_B T} \left[\frac{\gamma l}{\gamma l_p} + \frac{\gamma}{4} \left(\exp\left(-\frac{\gamma l}{l_p}\right) - 1 \right) - \left(\exp\left(-\frac{l}{l_p}\right) - 1 \right)^2 \right], \quad (6)$$

که در این رابطه l طول رشته اکتین است. اتصال رشته به غشاء توسط یک پروتئین اتصالگر با طول تعادلی صفر و ثابت فنر k_l صورت می‌گیرد. در نتیجه ثابت فنر حاصل از اتصال سری این دو فنر با $k_{\text{eff}} = k_l k_f / (k_l + k_f)$ محاسبه می‌شود. در نتیجه نیروی f_a به صورت زیر محاسبه می‌شود

$$f_a = \begin{cases} -k_f (d - R_e), & d \leq R_e \\ -k_{\text{eff}} (d - R_e), & R_e < d \leq l \\ -k_l (d - l) - k_{\text{eff}} (l - R_e), & R_e > l \end{cases} \quad (7)$$

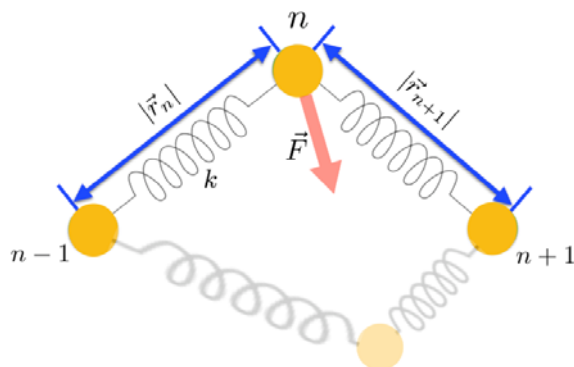
که $R_e = l \left[1 - \frac{1}{\gamma l_p} \right]$ فاصله دو انتهای رشته^۳ است و d فاصله بین پایه اکتین و نقطه اتصال رشته روی غشاء است.

حال با داشتن تمامی نرخ‌های حاکم بر تحول رشته‌ها، می‌توانیم با توجه به حالت هر رشته در هر لحظه از زمان، سرنوشت رشته‌ها را تعیین کنیم. برای این کار از روشی شبیه الگوریتم گیلپسی استفاده می‌کنیم [۱۸]. در ابتدا با توجه به حالت هر رشته موجود در دستگاه، کمینه زمان لازم برای تحول آن رشته را محاسبه می‌کنیم، $dt^{(i)} = \sum_j k_j^{(i)}$. بالانویس (i)

اکتین مورد نظر را مشخص می‌کند و z بسته به تعداد نرخ‌های

۱. Worm-Like chain (WLC)

۲. End to end distance



شکل ۲. (رنگی در نسخه الکترونیکی) تصویر بزرگ‌نمایی شده از سه گلوله در غشاء تحت تأثیر نیرو به همراه مکان نهایی گلوله میانی (ساختار کدر).

می‌کنیم و شکل تعادلی نهایی غشاء را به دست می‌آوریم. همچنین برای وارد کردن اثر افت و خیز گرمایی، به دستگاه اجازه می‌دهیم تا با استفاده از روش مونت کارلو، مکانی که انرژی در بازه $[G_{\min}, G_{\min} + k_B T]$ دارد، را برگزیند.

۵. نتایج

پس از مدل‌سازی هر دو جزء غشاء و رشته‌های اکتین، آنها را با هم ترکیب می‌کنیم که باعث تغییر شکل غشاء از حالت یکنواخت اولیه می‌شود و یک بیرون‌زدگی متحرک ایجاد می‌کند. برای ترکیب مدل‌های مذکور ابتدا طولی برابر $7 \mu\text{m}$ از غشاء را در نظر می‌گیریم. طول تعادلی فنرهای تشکیل دهنده غشاء را برابر $a = 10 \text{ nm}$ در نظر می‌گیریم. در نتیجه غشاء ما از $N = 700$ فنر و تعداد 701 گلوله تشکیل شده است. مدول کششی فنرها برابر $k = 227 \text{ pN nm}^{-1}$ گرفته می‌شود [۲۰]. در ابتدا غشاء به صورت یک نوار کاملاً تخت در نظر گرفته می‌شود که به دو گوشه آن نیروی F_e وارد می‌شود. منشاء وجود این نیرو، نیروی کشش سطحی غشاء و چسبندگی غشاء به سطح پایینی آن است [۱۱]. همچنین در این مدل، غشاء به گونه‌ای در نظر گرفته می‌شود که گوشه‌ها تنها می‌توانند در راستای افقی، حرکت داشته باشند. این در حالی است که بقیه نقاط غشاء می‌توانند آزادانه در هر دو راستای \hat{x} و \hat{y} حرکت کنند. این نوار در غیاب نیروی خارجی در حول و حوش نقطه تعادل خود افت و خیز گرمایی انجام می‌دهد. درست در زیر غشاء، ناحیه شبه منعطف با طول اولیه 150 nm تعریف می‌شود. در این

خارجی بر ذرات غشاء است. G_{Tension} به صورت زیر محاسبه می‌شود

$$G_{\text{Tension}} = \sum_{n=1}^N \frac{k}{2} (|\vec{r}_n| - a)^2, \quad (11)$$

که در آن $|\vec{r}_n|$ طول فنری است که گلوله $n-1$ ام را به گلوله n ام وصل می‌کند، a طول تعادلی فنرها و k ثابت فنر است.

انرژی دیگری که در تعیین شکل غشاء نقش تعیین کننده دارد، انرژی خمشی است. سختی خمشی غشاء را با κ_m نمایش می‌دهیم. در نتیجه انرژی خمشی در حالت گسسته‌سازی شده به این شکل نوشته می‌شود

$$G_{\text{Bend}} = \sum_{n=1}^N \frac{\kappa_m}{2 \zeta_n^2} \left[(x_{n+1} + x_{n-1} - 2x_n)^2 + (y_{n+1} + y_{n-1} - 2y_n)^2 \right], \quad (12)$$

که در آن، (x_n, y_n) مکان هر گلوله در دستگاه مختصات دکارتی را مشخص می‌کند و ζ_n برابر با فاصله متوسط بین نقاط است و با رابطه زیر داده می‌شود

$$\zeta_n = \frac{1}{2} (|\vec{r}_n| + |\vec{r}_{n+1}|), \quad (13)$$

در صورت حضور نیروهای خارجی (وجود رشته‌های اکتین در زیر غشاء)، به نقطه n ام، نیروی خارجی \vec{F} وارد می‌شود. سهم انرژی حاصل از اعمال نیرو به هر نقطه از غشاء به صورت زیر محاسبه می‌شود

$$G_F = - \sum_{n=1}^N \vec{F} \cdot \vec{R}_n, \quad (14)$$

که در آن \vec{R}_n بردار جابه‌جایی گلوله n ام در اثر اعمال نیرو است. در این مدل، ما انرژی آزاد دستگاه گلوله و فنرها را کمینه

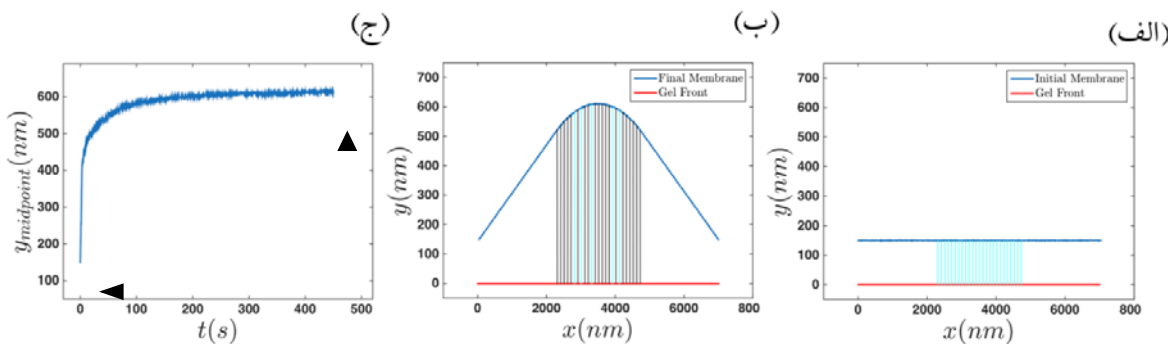
جدول ۱. لیست کمیت‌های استفاده شده در مدل‌سازی.

اندازه	کمیت
227 pN nm^{-1} [۲۰]	مدول کششی، k
$20 k_B T$ [۱۵]	سختی خمشی غشاء، κm
4.14 pN nm	انرژی گرمایی، $k_B T$
10 nm فرض شده	طول تعادلی فنرهای غشاء، a
2.7 nm [۱۵]	اندازه مونومر اکتین، δ
$15 \mu\text{m}$ [۱۵]	طول ایستایی اکتین، l_p
1 pN nm^{-1} [۱۷]	ثابت فنر پروتئین اتصالگر به غشاء، k_l
1 s^{-1} [۱۲]	نرخ چسبیدن، k_a
0.5 s^{-1} [۳]	نرخ آزاد کننده شدن، k_d^0
$35-60 \text{ s}^{-1}$ [۲۱]	بیشینه نرخ آزاد پلیمره شدن، k_p^{max}
$1/4 \text{ s}^{-1}$ [۲۲]	بیشینه نرخ آزاد واپلیمره شدن، k_{dp}^{max}
$[0.1, 0.05, 0.1] \text{ nm}^{-1}$ [۲۳]	چگالی رشته‌های اکتین، n_a
$3-24 \text{ pN}$ [۱۱]	تنش لبه‌های غشاء، F_e

مشخصه تحول رشته‌های اکتین از مرتبه ۰/۱ ثانیه است. لذا زمان مشخصه تحول غشاء بسیار کمتر از زمان مشخصه تحول رشته‌های اکتین است. سلسله فرایندهای ذکر شده چندین هزار بار و تا رسیدن دستگاه به حالت پایا ادامه می‌یابند. حالت پایا زمانی رخ می‌دهد که نیروی وارد شده توسط رشته‌های اکتین، با نیروهای ناشی از کشش و خمش غشاء خنثی شوند. پارامترهای استفاده شده در شبیه‌سازی این مسئله در جدول ۱ خلاصه شده است.

تصاویری از مراحل مختلف حرکت دستگاه در شکل ۳ به نمایش گذاشته شده است. دستگاه از حالت کاملاً تخت اولیه شروع به حرکت کرده و پس از گذشت زمان مشخصی به تعادل می‌رسد. نمودارهای (الف) و (ب) به ترتیب حالات ابتدایی و پایانی مجموعه اکتین و غشاء را برای چگالی رشته $n_a = 0.1 \text{ nm}^{-1}$ نشان می‌دهند. شکل ۳ (ج) رفتار نقطه‌ای که دقیقاً در وسط غشاء قرار می‌گیرد را به صورت تابعی از زمان به نمایش می‌گذارد. دو نشانگر مشاهده شده در این نمودار مکانی را مشخص می‌کنند که اطلاعات مربوط به نمودارهای

ناحیه ۲۵ رشته اکتین با طول اولیه‌ای برابر با ۵۵ مونومر اکتین، یا معادل $l = 148.5 \text{ nm}$ ، در کنار یکدیگر قرار می‌گیرند. این رشته‌ها، که به صورت عمودی از سطح ژل بیرون زده‌اند، در فواصل مختلف از یکدیگر و درست در وسط ناحیه ژل قرار دارند. با تغییر دادن فاصله بین رشته‌های اکتین، می‌توان چگالی رشته‌ها، n_a ، در مسئله را تغییر داد. در این مقاله، مسئله در سه چگالی متفاوت $n_a = [0.1, 0.05, 0.1] \text{ nm}^{-1}$ بررسی شده است. شایان ذکر است که در ناحیه شبه‌منعطف، رشته‌ها علاوه بر داشتن افت و خیز گرمایی، می‌توانند پلیمره و یا واپلیمره شوند. در هر مرحله پس از تحول رشته‌های اکتین در ناحیه شبه‌منعطف، نیرویی که رشته‌ها به مانع مقابل‌شان وارد می‌کنند، محاسبه می‌شود. این نیرو همواره در جهت عمود به مانع در نقطه تماس با غشاء اعمال می‌شود. همچنین در این مرحله حداقل زمان لازم برای تحول رشته‌ها به عنوان زمان مرجع تحول دستگاه محاسبه می‌شود. سپس غشاء تحت تأثیر این نیروها به سمت ساختار تعادلی جدید خود هدایت می‌شود. زمان مشخصه تحول غشاء از مرتبه میکرو ثانیه [۱۹] و زمان



شکل ۳. (رنگی در نسخه الکترونیکی) (الف) مرحله ابتدایی، (ب) مرحله پایای پایانی غشاء و مجموعه اکتینی را برای دستگاهی با مشخصات $k_p^{\max} = 60 \text{ s}^{-1}$ ، $F_e = 12 \text{ pN}$ و $n_a = 0.01 \text{ nm}^{-1}$ به نمایش می‌گذارند. در شکل‌های (الف) و (ب) خط با رنگ آبی پر رنگ نمایانگر غشاء است و خط قرمز مرز تکیه‌گاه اکتینی را مشخص می‌کند. رنگ آبی روشن نمایانگر رشته‌هایی است که آزادانه در زیر غشاء افت و خیز می‌کنند و رشته‌های متصل به غشاء نیز با رنگ سیاه مشخص شده‌اند. نمودار (ج) رفتار گلوله‌ای که درست در وسط غشاء قرار دارد را به صورت تابعی از زمان به نمایش می‌گذارد. نشانگرهای نقطه‌ای را مشخص می‌کنند که اطلاعات مربوط به نمودارهای (الف) و (ب) از آنها استخراج شده‌اند.

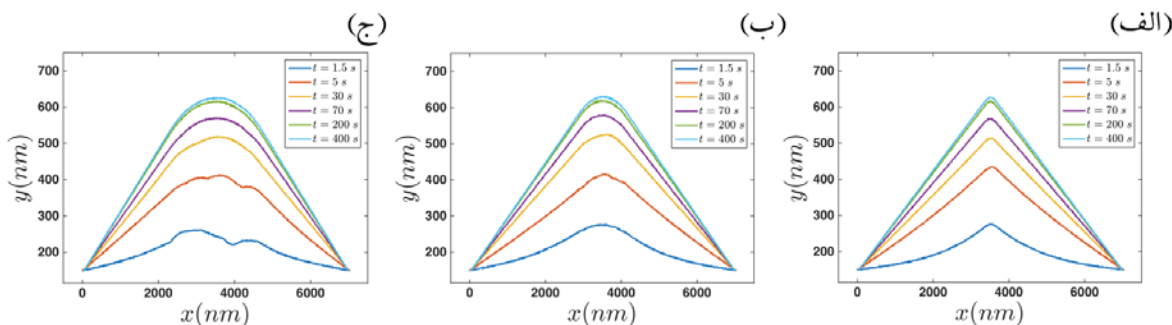
بررسی اثر تغییر کمیت‌های مختلف در شکل‌گیری و پیش روی بیرون‌زدگی در حضور ژل ساکن است. در ابتدا به مطالعه تأثیر تغییر چگالی رشته‌های اکتین بر روی شکل و بزرگی بیرون‌زدگی می‌پردازیم. ساختار غشاء را در زمان‌های مختلف و برای چگالی رشته‌های مختلف در شکل ۴ به نمایش گذاشته شده است. در هر سه حالت نمایش داده شده، تعداد رشته‌های اکتین ثابت و برابر ۲۵ رشته است و تنها فاصله بین رشته‌ها تغییر می‌کند. با توجه به تغییر شکل غشاء از نمودار (الف) تا (ج) مشخص است که با کاهش چگالی اندازه شعاع انحنای ایجاد شده در لبه پیش رونده غشاء افزایش می‌یابد. در نتیجه ساختار ایجاد شده در چگالی کوچک‌تر به لملی پودیم نزدیک‌تر است. همچنین با توجه به این شکل می‌توان مشاهده کرد که میزان پیش روی غشاء در هر یک از سه چگالی برابر است.

تغییرات نقطه میانی غشاء با زمان را برای هر سه چگالی در شکل ۵ نمایش داده شده است. این شکل بیان می‌کند که در تعداد ثابت رشته‌های اکتین، چگالی رشته‌ها تأثیری در بزرگی بیرون‌زدگی ایجاد شده، ندارند و تنها تعداد رشته‌ها و در نتیجه میانگین نیروی وارد شده توسط آنها در تعیین اندازه بیرون‌زدگی مؤثر است.

کمیت متغیر دیگر در دستگاه مورد بررسی، نرخ اشباع پلیمره شدن رشته‌ها در غیاب ممانع خارجی است که تأثیر آن بر

(الف) و (ب) از آنها استخراج شده است. نمودار (ج) دو مرحله از حرکت را نمایش می‌دهد که آنها را مراحل میانی و پایانی می‌نامیم. در مرحله میانی طول رشته‌ها به واسطه پلیمره یا واپلیمره شدن تغییر می‌کند. اگر رشته‌ای به غشاء متصل شود فرایند تغییر طول آن متوقف می‌شود. در اطراف این رشته متصل، هنوز رشته‌های آزادی وجود دارند که تغییر طول می‌دهند. با افزایش طول رشته‌های همسایه، غشاء سلول به جلو هل داده می‌شود. این امر باعث کشیده شدن رشته متصل به غشاء می‌شود. در این حالت نیروی وارد شده به اکتین با توجه به رابطه (۷)، مقداری منفی به خود می‌گیرد که باعث افزایش نرخ کنده شدن رشته از غشاء می‌شود. در نهایت رشته متصل، از غشاء جدا می‌شود. در مرحله پایانی، نیروهایی که رشته‌های اکتین به غشاء وارد می‌کنند با نیروهای ناشی از کشش و خمش غشاء به تعادل می‌رسند و پیش روی غشاء متوقف می‌شود.

در مرجع [۱۰] تأثیر متحرک بودن و یا نبودن تکیه‌گاه اکتینی در بزرگی بیرون‌زدگی ایجاد شده بررسی شده و مشخص شده که با افزودن اندکی تحرک به ژل میزان پیش روی بیرون‌زدگی به صورت چشمگیری افزایش می‌یابد. به همین دلیل تحرک ژل می‌تواند یکی از عوامل مؤثر در تعیین جهت و سرعت حرکت سلول در پاسخ به تحرکات محیطی باشد. در این مقاله هدف،

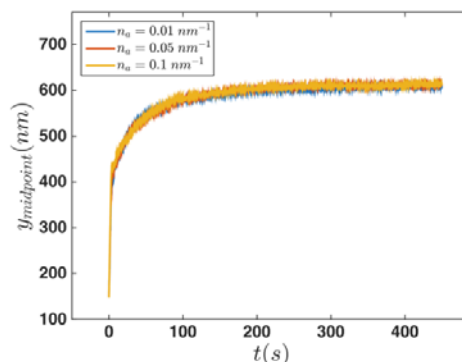


شکل ۴. (رنگی در نسخه الکترونیکی) مقایسه شکل غشاء در زمان‌های مختلف برای دستگاه‌هایی با چگالی (الف) $n_a = 0.1 \text{ nm}^{-1}$ (ب) $n_a = 0.05 \text{ nm}^{-1}$ و (ج) $n_a = 0.1 \text{ nm}^{-1}$. در این نمودارها دستگاه‌هایی با ۲۵ رشته اکتین، با نرخ پلیمره شدن $k_p^{\max} = 45 \text{ s}^{-1}$ و تنش در گوشه‌ها برابر $F_e = 8 \text{ pN}$ در نظر گرفته شده‌اند.

نمودار رفتار نقطه میانی غشاء برای دستگاه‌هایی که در گوشه‌ها تحت تأثیر نیروهای مختلف قرار دارند، به صورت تابعی از زمان، به نمایش گذاشته شده است. همچنین نمودارهای داخلی شکل ۷، میزان تغییر ارتفاع بیشینه به ازای تغییر نیروی وارد بر گوشه‌ها را به همراه انحراف از معیار این کمیت نمایش می‌دهند. در هر دو نمودار، می‌توان مشاهده کرد که با افزایش تنش در گوشه‌ها میزان پیش روی غشاء کاهش می‌یابد.

۶. نتیجه‌گیری

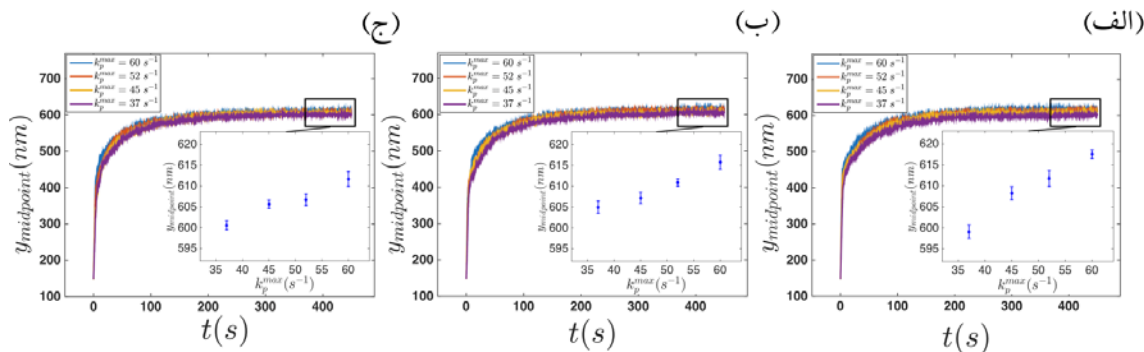
در این مقاله مدلی برای مطالعه بیرون‌زدگی ایجاد شده در غشاء و تأثیر تغییر کمیت‌های مختلف در تحرک و بزرگی بیرون‌زدگی ارائه شده است. برای این کار از ماهیت قطبیده رشته‌های اکتین پی ویژگی‌های کشسانی غشاء استفاده کرده‌ایم. رشته‌های اکتین پی در پی پلیمره و واپلیمره می‌شوند و به غشاء نیروهایی با ماهیت آنتروپیک وارد می‌کنند. این نیروها به طول آزاد افت و خیز کننده رشته‌ها و فاصله بین نقطه اتصال پایه اکتین با غشاء بستگی دارند. به علاوه نیروی وارد شده به سر رشته‌ها به شکل مستقیم در تعیین سرنوشت رشته‌ها دخیل است. هر چقدر نیروی وارد شده به سر مثبت رشته‌های اکتین بزرگ‌تر باشد، احتمال پلیمره شدن رشته از این سر کاهش و احتمال واپلیمره شدن آن افزایش می‌یابد. در مرحله پایانی حرکت، به دلیل افزایش کشش و خمش غشاء، همواره نیروی بزرگ‌تری نسبت به مرحله آغازین حرکت به رشته‌ها وارد می‌شود. همچنین



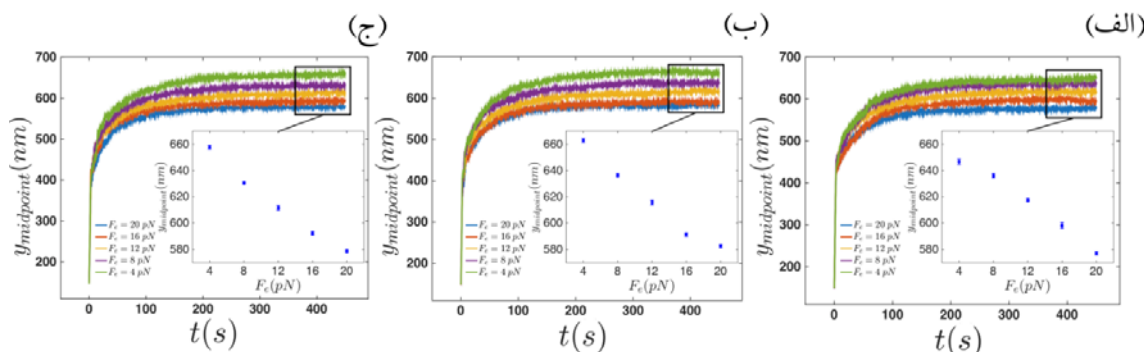
شکل ۵. (رنگی در نسخه الکترونیکی) نمودار تحول نقطه میانی غشاء بر حسب زمان برای چگالی‌های مختلف اکتین. در این نمودار نرخ پلیمره شدن رشته‌ها برابر $k_p^{\max} = 52 \text{ s}^{-1}$ و نیروی وارد شده به گوشه‌های غشاء برابر $F_e = 12 \text{ pN}$ است.

بیرون‌زدگی ایجاد شده در شکل ۶ قابل مشاهده است. با افزایش نرخ پلیمره شدن رشته‌ها، بزرگی بیرون‌زدگی ایجاد شده افزایش می‌یابد. نمودارهای داخلی میزان بیرون‌زدگی ناحیه وسط غشاء، y_{midpoint} ، بر حسب نرخ آزاد پلیمره شدن رشته‌ها به همراه انحراف از معیار هر کمیت نشان داده شده است. افزایش ارتفاع به ازای افزایش نرخ آزاد پلیمره شدن رشته‌ها به وضوح مشاهده می‌شود. این اثر همانند قبل وابسته به چگالی رشته‌ها نیست و در تمامی چگالی‌ها رفتار یکسانی قابل مشاهده است.

آخرین کمیت مورد بررسی در این مقاله، تأثیر تغییر نیروی وارد بر گوشه‌های غشاء است. این تغییرات برای دستگاه‌هایی با چگالی مختلف در شکل ۷ به نمایش گذاشته شده‌اند. در این



شکل ۶. (رنگی در نسخه الکترونیکی) نمودار تحول نقطه میانی غشاء بر حسب زمان برای نرخ‌های اشباع پلیمره شدن متفاوت. در این نمودار نرخ پلیمره شدن رشته‌ها برابر با مقادیر $k_p^{max} = [37, 45, 52, 60] s^{-1}$ است و نیروی وارد شده به گوشه‌های غشاء برابر $F_e = 12 pN$ است. چگالی رشته‌ها در دستگاه به ترتیب (الف) $n_a = 0.1 nm^{-1}$ (ب) $n_a = 0.05 nm^{-1}$ (ج) $n_a = 0.01 nm^{-1}$ در نظر گرفته شده است. نمودارهای داخلی مقدار متوسط بیشینه بیرون‌زدگی ایجاد شده در دستگاه به همراه انحراف از معیار این کمیت، به ازای تغییر نرخ آزاد پلیمره شدن از $k_p^{max} = 37 s^{-1}$ تا $k_p^{max} = 60 s^{-1}$ نشان داده شده است. مقادیر متوسط و انحراف از معیار برای داده‌های داخل کادر محاسبه شده‌اند.



شکل ۷. (رنگی در نسخه الکترونیکی) نمودار تحول نقطه میانی غشاء بر حسب زمان برای نیروهای متفاوت. در این نمودار نرخ پلیمره شدن رشته‌ها برابر با مقادیر $k_p^{max} = 60 s^{-1}$ است و نیروی وارد شده به گوشه‌های غشاء برابر $F_e = [4, 8, 12, 16, 20] pN$ است. چگالی رشته‌ها در دستگاه به ترتیب (الف) $n_a = 0.1 nm^{-1}$ (ب) $n_a = 0.05 nm^{-1}$ (ج) $n_a = 0.01 nm^{-1}$ در نظر گرفته شده است. نمودارهای داخلی، مقدار متوسط بیرون‌زدگی ایجاد شده در دستگاه به همراه انحراف از معیار این کمیت را به ازای نیروهای مختلف F_e نشان می‌دهد. مقادیر متوسط و انحراف از معیار برای داده‌های داخل کادر محاسبه شده‌اند.

جانب غشاء، بیش‌تر رشته‌ها به صورت کاملاً فشرده در زیر غشاء جای می‌گیرند. در نهایت با به تعادل رسیدن نیروهای اکتینی و نیروی ناشی از کشش و خمش غشاء، بیرون‌زدگی ایجاد شده در ارتفاع معینی به تعادل می‌رسد. در این مقاله اثر کمیت‌های مختلفی همچون چگالی رشته‌ها، تنش در گوشه‌ها و همچنین نرخ پلیمره شدن رشته‌ها، بر بزرگی بیرون‌زدگی ایجاد شده، مورد مطالعه قرار گرفت. مشخص شد که تغییر چگالی رشته‌ها، در شرایطی که تعداد رشته‌های موجود در دستگاه ثابت

افزایش طول رشته‌ها باعث کوچک‌تر شدن نیروی وارد شده توسط آنها به غشاء می‌شود (روابط (۴)، (۶) و (۷)). نیروی وارد شده به غشاء همچنین به حالت رشته‌های اکتین در زیر غشاء بستگی دارد. رشته‌های آزاد تنها می‌توانند غشاء را رو به جلو هل دهند. در حالی که رشته‌های متصل به غشاء، اگر در حالت فشرده شده باشند، غشاء را به جلو هل می‌دهند و اگر در حالت کشیده باشند غشاء را به سمت عقب می‌کشند. در مرحله پایانی، به دلیل بلندی طول رشته‌ها و بزرگی نیروی وارد شده از

شدن رشته‌ها همچنین می‌تواند در تعیین سرنوشت بیرون‌زدگی مؤثر باشد. اندازه این کمیت به چگالی مونومرهای اکتین در لبه جلویی حرکت بستگی دارد. افزایش این کمیت موجب می‌شود تا بیرون‌زدگی بیشتر در محیط پیشروی کند. ولی در نهایت این اثر به مراتب کمتر از اثر تغییر تنش در گوشه‌ها است.

در انتها شایان ذکر است که به دلیل ساده‌سازی دستگاه مورد بررسی، از بسیاری از فرایندهای رخ داده در زیر غشاء از جمله هسته‌بندی رشته‌های جدید، کلاهی‌دار شدن و یا حذف شدن رشته‌ها از ناحیه شبه‌منعطف و همچنین دینامیک شبکه اکتینی، ژل، صرف نظر شده است. تکیه‌گاه مکانیکی در نظر گرفته شده برای رشته‌های اکتین در این مدل، در حقیقت شبکه‌ای درهم‌تنیده‌ای از رشته‌های اکتین است که توسط پروتئین‌های اتصال‌گری همچون Arp2/3 و α -اکتینین‌ها^۳ به یک دیگر متصل شده‌اند. به وجود آمدن این اتصال‌ها در مرز ناحیه شبه‌منعطف و ژل، باعث تشکیل و پیش روی ژل بر روی رشته‌های اکتین می‌شود. همچنین موتورهای مولکولی میوزین II به رشته‌ها متصل می‌شوند و با حرکت بر روی آنها، علاوه بر ایجاد پایداری مکانیکی، در دستگاه انقباض ایجاد می‌کنند. این نیروهای انقباضی، که باعث کشیده شدن اسکلت سلولی به سمت داخل سلول می‌شوند، جریان رو به عقبی درون سلول به وجود می‌آورند که به جریان بازگشتی^۴ معروف است. در صورتی که جریان بازگشتی ناشی از موتورهای میوزین و پیش روی حاصل از اتصال پروتئین‌های اتصال‌گر هم مرتبه باشند، می‌توان از تحرک مرز ناحیه ژل صرف نظر کرد و آن را ساکن در نظر گرفت. این شرایط در مدل ارائه شده در این مقاله مد نظر بوده است. انتظار داریم که افزودن هر یک از این فرایندها باعث تغییر سرعت و بزرگی بیرون‌زدگی ایجاد شده شوند. شایان ذکر است که اثر افزودن تحرک به ناحیه ژل در مرجع [۱۰] بررسی شده است. نتیجه حاصل شده مبنی بر این است که با افزودن اندکی تحرک به ناحیه ژل، که می‌تواند ناشی از غیرفعال‌سازی موتورهای میوزین باشد، بیرون‌زدگی‌هایی به

باشد، تأثیری در بزرگی بیرون‌زدگی ندارد. ولی این کمیت می‌تواند کنترل‌کننده شکل نهایی بیرون‌زدگی و تولید فیلوپودیوم^۴ و یا لملی‌پودیوم^۵ باشد. لملی‌پودیوم‌ها بیرون‌زدگی‌های پهن با ضخامت بسیار کم در حدود ۲۰۰-۱۰۰ نانومتر هستند، که با رشته‌های شاخه‌دار اکتین پر شده‌اند. این بیرون‌زدگی‌ها تا چند صد نانومتر رشد می‌کنند و پهنای آنها می‌تواند تا چند ده میکرومتر بر روی سطح گسترش یابد. در حالی که فیلوپودیوم‌ها با ساختار انگشت مانند خود، دارای ضخامت ۳۰۰-۱۰۰ نانومتر هستند، که توسط دسته‌های موازی اکتین اشباع شده‌اند و طولشان می‌تواند تا چند میکرون در محیط رشد کند [۲۴]. در این مقاله با استفاده از مدل‌سازی انجام گرفته، بیرون‌زدگی‌هایی به بزرگی از مرتبه یک میکرومتر به دست می‌آید. نتایج به دست آمده برای حالتی که چگالی رشته‌های اکتین برابر $n_a = 0.1 \text{ nm}^{-1}$ است، با مقادیر گزارش شده برای لملی‌پودیوم همخوانی خوبی دارد و مدل ارائه شده می‌تواند، در چگالی‌های کم رشته، بیرون‌زدگی‌هایی مشابه لملی‌پودیوم تولید کند. البته باید توجه داشت اکتین‌ها در لملی‌پودیوم ساختاری شاخه‌ای دارند که، به دلیل ساده‌سازی، این ساختار در مدل به صورت شاخه‌های عمودی در نظر گرفته شده است. حالت $n_a = 0.1 \text{ nm}^{-1}$ بیشتر شبیه حالت فیلوپودیوم است. همان‌طور که در بخش نتایج اشاره شد، در این حالت بیرون‌زدگی غشاء از مرتبه یک میکرومتر است که متناظر با مراحل اولیه تشکیل فیلوپودیوم در سلول‌ها است. نتایج این مقاله نشان می‌دهد که دینامیک رشته‌های اکتین به تنهایی برای شکل‌گیری فیلوپودیوم با طول بیشتر از یک میکرومتر کافی نیستند و باید اثر پدیده‌های دیگری از جمله دینامیک ژل و موتورهای پروتئینی زیر غشاء نیز در دستگاه در نظر گرفته شود. کمیت‌های دیگر، تا حدودی در تعیین سرنوشت بیرون‌زدگی نقش دارند. اثر چسبندگی به سطح و کشش در غشاء، که همگی در نیروهای وارد شده به گوشه‌ها جمع‌آوری شده‌اند، می‌تواند با ایجاد بیرون‌زدگی‌های بزرگ‌تر مقابله کنند. تغییر نرخ پلیمره

۳. α -actinin

۴. Retrograde Flow

۱. Filopodium

۲. Lamellipodium

از تحولات رخ داده در فرایند حرکت سلول ارائه کنیم و اثر محرک‌های محیطی بر روی حرکت سلول را بررسی کنیم.

مراتب بزرگ‌تر از حالت ژل ساکن حاصل می‌شود. در نهایت، با افزودن دیگر فرایندها به مدل، قادر خواهیم بود مدل واقعی‌تری

مراجع

1. B Alberts, A Johnson, J Lewis, M Raff, A K Roberts and P Walter, *Molecular Biology of the Cell*. 4th Edition, Garland, New York (2002).
2. M J Footer, J WJ Kerssemakers, J A Theriot, and M Dogterom, Direct measurement of force generation by actin filament polymerization using an optical trap. *Proceedings of the National Academy of Sciences the United States of America* **104**, 7 (2007) 2181.
3. D Kovar, R Pollard, and D Thomas, "Insertional Assembly of Actin Filament Barbed ends in Association With Formins Produces Piconewton Forces", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **101**, 41 (2004) 14725.
4. A Mogilner and G Oster, *Biophysical Journal* **84**, 3 (2003) 1591.
5. E A Carlsson, *Annual Review of Biophysics* **39** (2010) 91.
6. E A Carlsson, *Biophysical Journal* **84**, 5 (2003) 2907.
7. B P Canham, *Journal of Theoretical Biology* **26**, 1 (1970) 61.
8. W Helfrich, *Zeitschrift für Naturforschung C* **28**, 11-12 (1973) 693.
9. E Atilgan, D Wirtz and S X Sean, *Biophysical Journal* **90**, 1 (2006) 65.
10. A Atakhani, F Mohammad-Rafiee and A Gholami, Azam. *PloS ONE* **14**, 3 (2019) 0213810.
11. S M Hashemi, P Sens, and F Mohammad-Rafiee, *Journal of the Royal Society Interface* **11**, 100 (2014) 20140769.
12. M Falcke, and J Zimmermann, *The European Physical Journal Special Topics* **223**, 7 (2014) 1353.
13. J Zimmermann, M Enculescu, and M Falcke, *Physical Review E* **82**, 5 (2010) 051925.
14. A B Kolomeisky and M Efisher, *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* **279**, 1-4 (2000) 1.
15. A Gholami, J Wilhelm, and E Frey, *Physical Review E* **74**, 4 (2006) 041803.
16. M Enculescu, M Sabouri-Ghomi, G Danuser, and M Falcke. *Biophysical Journal* **98**, 8 (2010) 1571.
17. R Phillips, J Kondev, J Theriot, and H Garcia, "Physical Biology of the Cell", Garland Science (2012).
18. L Mollazadeh-Beidokhti, J Deseigne, D Lacoste, F Mohammad-Rafiee, and H Schiessel, *Physical Review E* **79** 3 (2009) 031922.
19. J C Earnshaw and G E Crawford, *Biophysical Journal* **55**, 5 (1989) 1017.
20. M Deserno and W M Gelbart, *Journal of Physical Chemistry B* **106**, 21 (2002) 5543.
21. A Mogilner and G Oster, *Biophysical Journal* **71**, 6 (1996) 3030.
22. T D Pollard, *Journal of Cell Biology* **103**, 6 (1986) 2747.
23. A Mogilner and B Rubinstein, *Biophysical Journal* **89**, 2 (2005) 782.
24. P K Mattila and P Lappalainen, *Nature Reviews Molecular Cell Biology* **9**, 6 (2008) 446.