



Ferdowsi
University of
Mashhad

Journal of Applied and Computational Sciences in
Mechanics

Page Journal: mechanic-ferdowsi.um.ac.ir



Society of
Manufacturing
Engineering of
Iran

Manipulation of Breast Cell Tissue with the Aim of Calculating Young's Modulus, using Tataro Contact Theory and Atomic Force Microscopy

Research Article

Moein Taheri¹, Hamed Faraji², Peyman karimi³

DOI: [10.22067/jacsm.2023.80537.1156](https://doi.org/10.22067/jacsm.2023.80537.1156)

1. Introduction

Nanotechnology is widely used in various fields such as construction, medicine, and compounds, especially in processes such as nanomanipulation. A general trend in this process is examining the influencing structures and parameters at the nanoscale. The submissions made in this process are performed in phases 1 and 2, each with a different purpose. Atomic force microscopy is used in various fields, such as measuring atomic forces and surface mechanical properties at the molecular level. It is also one of the most important tools at the nanoscale. Atomic force microscopy captures nanoscale images without the limitations of electrical sensing. And the ease of guidance and more scanning environment it offers researchers is one of the reasons it outperforms other scanning microscopes. One of the important applications of atomic force microscopy is the extraction of material properties, friction, magnetic behavior, and mechanical properties. Other applications include high-resolution imaging and nanoscale cutting processes. Even after the success of atomic force microscopy in materials science, chemistry and physics, applications in biology were quickly found. Some of the applications of this tool in medical science, property extraction and nanomanipulation processes are listed below. In this research, Young's modulus of breast cancer tissue was calculated using Tataro's contact model. The experimental tests carried out to draw the experimental diagram of the target tissue have been repeated 5 times. A theoretical diagram was also examined with an atomic force microscope, and created from the contact model of the tataro and the shape generated in this process. Finally, by comparing experimental and theoretical graphs and also by considering Tataro's contact model, the range of Young's modulus of breast cancer tissue has been determined.

2. Investigation of nanomanipulation process and experimental work

The parameters of the atomic force microscope have a significant impact on the results of the process. For example, in the first phase of manipulation (including the identification

of influential mechanical parameters such as particle geometry, pole shape, contact model and critical force to move the particle), two critical parameters of force and time have been important. The most important factors affecting these critical parameters are the length of the pole, the length of the needle, and other dimensional characteristics of the atomic force microscope. The effects of these parameters have been qualitatively investigated in past researches.

3. Modeling using Tataro contact model

An important and fundamental point in using atomic force microscopy is to know the shape change of particles when using this microscope. It is possible to investigate this deformation through the use of contact mechanics equations. Since the type of micro/nanoparticles is the chosen target for the simulation of contact mechanics in this study of biological micro/nanoparticles, the utmost precision should be used in the selection of contact theories. Tataro's theory is related to hyperelastic bodies and is selected considering the factors affecting biological cells. Equation 3 is derived by expanding Equations 1 and 2.

$$\delta_H = \left[\frac{F}{a} \right]^{2/3} - \frac{F}{a_c} \tag{1}$$

$$\frac{1}{a_c} = \frac{(1+\nu_1)(3-2\nu_1)}{4\pi E_1 R_1} + \frac{(1+\nu_2)(3-2\nu_2)}{4\pi E_2 R_2} \tag{2}$$

$$F = a\delta_H^{3/2} + \left(\frac{3a^2}{2a_c} \right) \delta_H^2 + \left(\frac{15a^3}{8a_c^2} \right) \delta_H^{5/2} \tag{3}$$

In Equations 1 to 3, the parameters F and a represent the contact force and radius in the Tataro model, respectively. Also, ν_1 Poisson's ratio of the particle, ν_2 Poisson's ratio of the needle, E_1 modulus of elasticity of the particle, E_2 modulus of elasticity of the needle, R_1 radius of the particle, R_2 radius

*Manuscript received: January 10, 2023. Revised, January 29, 2023, Accepted, February 21, 2023.

¹.Associate Professor, Department of Mechanical Engineering, Faculty of Engineering, Arak University, Arak, Iran.

Email: m-taheri@araku.ac.ir

² M.Sc. Student, Department of Mechanical Engineering, Faculty of Engineering, Arak University, Arak, Iran..

³ M. Sc. Department of Mechanical Engineering, Faculty of Engineering, Arak University, Arak, Iran.

of the needle and δ_H penetration depth are in Tatar contact model.

4. Results

In this section, graphs of penetration depth and force versus time were first extracted to extract the modulus of breast cancer tissue. After drawing the experimental and theoretical diagrams, this section calculates the Young's modulus according to the Tatar contact model.

After preparing breast cancer tissue in the laboratory, the tissue was placed on a microscope slide and examined with an atomic force microscope. The graph in Figure 1 shows experimental results of breast cancer sample testing. The force is in nanonewtons and the penetrating power of the needle is in nanometers. The experiment was repeated five times and the experimental plot was extracted from the average.

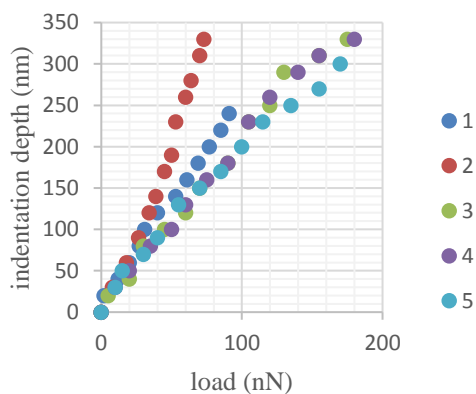


Figure 1. Atomic force microscope imaging results to determine Young's modulus of breast tissue

5. Verification

To verify the accuracy of the results obtained, a comparison of the results of this article with those of references 8 and 20 is presented in this section. References 8 and 20 use Hertzian

contact model. This contact model considers the simplest contact conditions without considering adhesion forces. Due to the importance of adhesion in tissue studies, Tatar contact model was used in this study to simulate manipulation by examining experimental results. As Figure 8 shows, the Young's modulus magnitude for the Tatar model is equal to 2.25 kPa, which roughly corresponds to the Young's modulus magnitude for Hertzian contact model in both references, 1.6 and 1.23. The difference in Young's modulus values is also due to this difference in the contact model equation.

6. Conclusion

The process of nanomanipulation moves particles at the nanoscale with the aim of improving or altering the properties of materials, and also studies at the nanoscale to understand the structure and mechanical and chemical properties of cells and other tissues. It is so important that it has been introduced in various industries. It was also important in medicine. Research conducted in the fields of medicine and cancer show how important it is to know the structure of cancerous and healthy tissue for the recovery and diagnosis of this disease. The elastic modulus is one of the desirable properties for distinguishing between healthy and cancerous cells. Therefore, a second stage investigation of manipulation of biological particles was carried out in this article with the aim of extracting the elastic modulus. Reviewing previous studies and examining experimental charts obtained from atomic force microscopy imaging, we believe that Tatar contact model is suitable for this study. To ensure experimental test results, an experimental chart is created by averaging 5 tests. Finally, simulations and comparisons performed in MATLAB software calculated a range of 2–2.5 kPa values for the modulus of elasticity of breast cancer tissue according to Tatar contact model. In future studies, it is possible to present studies on the influence of different environments on the manipulation process of micro/nanoparticles, the influence of different shapes of atomic force microscope rods, and other environmental and geometric parameters.

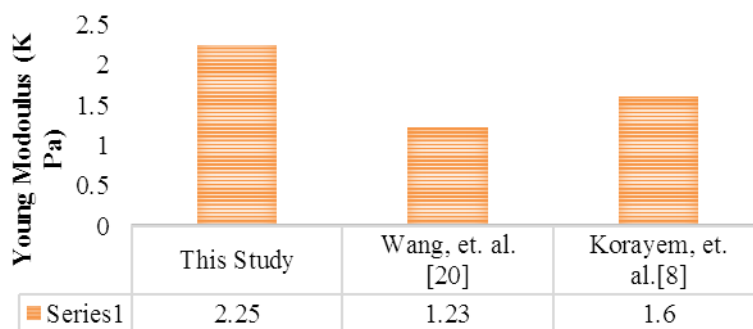


Figure 2 Comparison of validation of force values and critical time obtained from the current research with references 8 and 20



منیپولیشن بافت سلولی سینه با هدف محاسبه مدول یانگ، با استفاده از تئوری تماسی تاتارا و میکروسکوپ

نیروی اتمی*

مقاله پژوهشی

پیمان کریمی^(۳)

حامد فرجی^(۲)

معین طاهری^(۱)

DOI: 10.22067/jacsm.2023.80537.1156

چکیده میکروسکوپ نیروی اتمی یک ابزار قدرتمند و دقیق برای شناسایی خواص ذرات، بررسی نیروهای بین مولکولی، توپوگرافی سطح و منیپولیشن ذرات در ابعاد میکرو/نانو است. نانومنپولیشن از جمله فرایندهایی است که از این ابزار به صورت مطلوب بهره‌برداری می‌شود. امروزه با پیشرفت علم و فناوری از منیپولیشن به منظور ساخت و تولید، تغییرات در خواص مواد، ساخت قطعات پزشکی با ارزش افزوده بیشتر و مواد خام کمتر، بررسی ساختار سلول‌های بیولوژیکی و بسیار موارد دیگر در مقیاس نانو استفاده می‌شود. لذا در این تحقیق به منظور بررسی خواص مکانیکی بافت سرطانی سینه از میکروسکوپ نیروی اتمی در طی فرایند نانومنپولیشن استفاده شده است. در طی این فرایند با بررسی تغییرات ناشی از نیرو-جابجایی، نمودارهای نیرو و عمق نفوذ برحسب زمان ترسیم شده‌اند. همچنین با توجه به اهمیت، تماس ذرات در ابعاد نانو و با در نظر گرفتن مدل تماسی تاتارا و هندسه بافت سرطانی سینه، شبیه‌سازی‌هایی در جهت استخراج مدول یانگ انجام شده است. همچنین به منظور بررسی میزان تطابق نتایج حاصل از شبیه‌سازی فرایند منیپولیشن مبتنی بر میکروسکوپ نیروی اتمی، آزمایش‌های تجربی انجام شده و نمودار تجربی نیز ترسیم شده است. در نهایت با مقایسه‌های صورت گرفته در این تحقیق و با در نظر گرفتن مدل تماسی تاتارا، محدوده ۲ تا ۲/۵ کیلو پاسکال برای مقدار بافت سرطانی سینه محاسبه شده است.

واژه‌های کلیدی بافت سرطانی، مدل تماسی، نانومنپولیشن، میکروسکوپ نیروی اتمی.

Manipulation of Breast Cell Tissue with the Aim of Calculating Young's Modulus, Using Tatara Contact Theory and Atomic Force Microscopy

Moein Taheri

Hamed Faraji

Peyman karimi

Abstract Atomic force microscopy is a powerful and precise tool for identifying particle properties and studying intermolecular forces, surface topography, and particle manipulation in the micro-nano dimension. Nanomanipulation is one process that makes good use of this tool. Today, with advances in science and technology, manipulation is used to modify and manufacture the properties of materials, produce more valuable medical components and fewer raw materials, alter the structure of living cells and much more. We are working at the nanoscale. Therefore, in this study, we used atomic force microscopy to investigate the mechanical properties of breast cancer tissue during the nanomanipulation process. By considering the changes induced by the displacement force, force curves and penetration depths are plotted over time. Given the importance of nanoparticle-particle contact and the tatara contact model and breast cancer tissue geometry, simulations were performed to extract the Young's modulus. Experimental experiments and experimental charts were also performed to verify the agreement between the results of the simulation process based on atomic force microscopy. Finally, using the comparisons made in this study and considering the tatara contact model, a range of 2–2.5 kPa was calculated for breast cancer tissue volume.

Key Words Cancerous tissue, Contact model, Nanomanipulation, Atomic force microscopy.

* تاریخ دریافت مقاله ۱۴۰۱/۱۰/۲۰ و تاریخ پذیرش آن ۱۴۰۱/۱۲/۲ می‌باشد.

Email: m-taheri@araku.ac.ir

(۱) نویسنده مسئول، دانشیار، گروه مهندسی مکانیک، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه اراک، اراک، ایران.

(۲) دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه مهندسی مکانیک، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه اراک، اراک، ایران

(۳) کارشناسی ارشد، گروه مهندسی مکانیک، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه اراک، اراک، ایران

مقدمه

مورد مطالعه در این تحقیق بوده است. کیم و همکاران به بررسی شکل نامتقارن که نقش مهمی در پیش‌بینی حرکت نانوذرات در هنگام منیپولیشن دارد، پرداخته‌اند. یک سیستم با ثبات مکانیکی عالی، به‌وضوح یک پیش‌نیاز برای نانومنیپولیشن موفق است. تفاوت بین منیپولیشن در جهت‌های مخالف نیز ممکن است، ناشی از شکل سوزن نامتقارن ناشی از تولید سوزن، فرایند نصب و یا سایش باشد [4].

کورایم و همایونی [5] منیپولیشن در دو بعد را با استفاده از روش چند مقیاسی تحلیل کرده‌اند. منیپولیشن بیولوژیکی یکی از جالب‌ترین زمینه‌های قابل توجه در منیپولیشن ذرات است. نتایج نشان می‌دهد که تغییر شکل قطعات میکروسکوپ نیروی اتمی در مدل‌های غیر کلاسیک کمتر از مدل کلاسیک است، در نتیجه در مدل کلاسیک نانوذرات آسیب و تغییر شکل بیشتری دیده شده است.

طبق تحقیقات انجام‌شده توسط کورایم و همکارانش [6] انجام فرایند منیپولیشن در محیط‌های آبی موجب کاهش نیروی چسبندگی شده است که ظاهراً روند منیپولیشن را راحت‌تر می‌کند. فرایند منیپولیشن در شرایط واقعی اغلب در محیط‌های آب انجام می‌شود، مطالعه منیپولیشن در یک محیط مایع می‌تواند، به‌عنوان یک تحقیق جامع‌تر برای منیپولیشن نانوذرات مورد توجه قرار گیرد.

کورایم و همکارانش [7] به‌منظور کمک به خودکار نمودن و اجرای دقیق فرایند نانومنیپولیشن یک نانوذره، اقدام به طراحی کنترل‌کننده‌ای برای کنترل میزان انحراف سوزن از راستای قائم کرده‌اند، تا با استفاده از آن از رد شدن نانوذره از زیر سوزن در هنگام عملیات نانومنیپولیشن جلوگیری شود. همچنین در طول انجام عملیات کنترلی به مشاهده میزان انحراف تیرک در جهت Y پرداخته‌شده و با استفاده از این مشاهده، مقدار خیز تیرک، در راستای موازی با جهت حرکت نانوذره را به دست آورده‌اند. اگر میزان خیزش تیرک بیش‌ازحد باشد، نانوذره در حین عملیات از زیر آن عبور می‌کند. آن‌ها همچنین چسبندگی نانوذرات طلا و پلاکت و مخمر در محیط‌های هوا، آب، پلاسما و الکل را بررسی کرده‌اند و به این نتیجه رسیده‌اند که چسبندگی نانوذرات طلا و پلاکت در محیط الکل بیشتر از محیط پلاسما و چسبندگی در محیط پلاسما نیز بیشتر از چسبندگی در محیط آب می‌باشد؛ اما برای نانوذرات مخمر چسبندگی در محیط هوا بیشتر از چسبندگی

فناوری نانو در حوزه‌های مختلف از جمله صنایع ساختمانی، پزشکی، ترکیبات شیمیایی و به‌خصوص در فرایندهایی همچون نانومنیپولیشن کاربرد فراوان دارد. روند کلی این فرایند بررسی ساختار و پارامترهای مؤثر بر آن در ابعاد نانو می‌باشد. جابه‌جایی‌های صورت گرفته در این فرایند در دو فاز اول و دوم انجام‌شده و هدف از هر یک از این فازها متفاوت می‌باشد. میکروسکوپ نیروی اتمی در زمینه‌های مختلف مانند اندازه‌گیری نیروهای اتمی و خواص مکانیکی سطوح در مقیاس مولکولی کاربرد دارد و همچنین یکی از مهم‌ترین ابزارها در زمینه نانو است. میکروسکوپ نیروی اتمی تصاویر نانو را بدون محدودیت در نمونه الکتریکی به دست می‌آورد. همچنین هدایت آسان و محیط اسکن بیشتری که در اختیار محقق قرار می‌دهد، از دلایل برتری آن بر میکروسکوپ‌های روبش‌گر دیگر است. از کاربردهای مهم میکروسکوپ نیروی اتمی می‌توان به استخراج خواص مواد، اصطکاک، رفتار مغناطیسی و خواص مکانیکی اشاره نمود. همچنین از دیگر کاربردهای آن تصویربرداری با وضوح بالا و فرایند برش در مقیاس نانو می‌باشد. همچنین پس از موفقیت میکروسکوپ نیروی اتمی در زمینه‌های علوم مواد، شیمی و فیزیک به‌سرعت در علم زیست‌شناسی نیز مورد استفاده قرار گرفت. برخی از کاربردهای این ابزار در علوم پزشکی و در استخراج خواص و همچنین در روند نانومنیپولیشن در ادامه آورده شده است.

باتری‌های لیتیوم یون در نسل جدید به تراکم انرژی، خروجی برق و ایمنی نیاز دارند. در یک مطالعه ترکیب میکروسکوپ نیروی اتمی و طیف‌سنج جرمی ثانویه برای مشخصه ساختاری و الکتریکی این باتری‌ها مورد تحقیق قرار گرفته است [1].

حبیب‌الله و همکاران [2] طراحی یک الگوی خطی مطلوب مبتنی بر یک کنترل‌کننده گاوسی را برای موقعیت جانبی لوله پیزوالکتریک محرک مورد استفاده در یک میکروسکوپ نیروی اتمی ارائه داده‌اند و نشان داده‌اند که برای دستیابی به عملکرد کنترل، بهتر است از کنترل‌کننده سنتی استفاده شود.

ایرانی و همکارانش [3] با توجه به اهمیت تشخیص زودهنگام سرطان ریه در روند درمانی این بیماری، به مطالعه روند تشخیص بافت‌های سرطانی با استفاده از نشانگرهای زیستی پرداخته‌اند. میکروسکوپ نیروی اتمی از جمله ابزار

را تعیین کرده‌اند. نتایج نشان داده‌اند که سلول‌های سالم سینه در مقایسه با سلول‌های سرطانی سفت‌تر و چسبندگی کم‌تری دارند. ساموئل و همکارانش [11] طی پژوهشی به این نتیجه رسیده‌اند که خواص مکانیکی میوسیت‌های قلب به‌طور قابل‌توجهی با پیری تغییر می‌کند؛ که می‌تواند به تغییر در عملکرد دیاستولیک بطن چپ کمک کند. آن‌ها با توجه به اینکه سال‌خوردگی، سختی میوسیت‌های قلبی را افزایش می‌دهد به کمک میکروسکوپ نیروی اتمی به اندازه‌گیری سختی میوسیت‌ها پرداخته‌اند. آن‌ها نشان داده‌اند که افزایش مدول الاستیک ظاهری میوسیت‌ها در مکانیسم اختلال دیاستولیک در قلب پیر تأثیرگذار است.

محمودی و همکاران [12] نوعی پیژوالکتریک را با ارتعاشات غیرخطی موردبررسی قرار داده‌اند و پارامترهای دیفرانسیل درجه سوم معادلات مدل‌سازی تیرک برای میکروسکوپ نیروی اتمی را به‌دست آورده‌اند.

آنسو و همکارانش [13] با توجه به ویژگی‌های عملکردی و ساختاری، مدول الاستیک ظاهری و رفتار چسبندگی عضله قلبی و اسکلتی و اندوتلیوم عروقی برای تعیین مدول الاستیک، سرعت سوزن، عمق اندام و شکل موردنظر سوزن را موردبررسی قرار داده‌اند. مهم‌ترین هدف پژوهش آن‌ها بررسی مدول الاستیک بوده و مدل‌سازی سوزن به‌عنوان یک کلاه مخروطی بلند منجر به تغییر در مقدار مدول الاستیک متناسب با عمق است که کمتر از مقدار محاسبه‌شده توسط پردازش با سوزن نوک مخروطی است.

مونتاژ سیستم‌های نانو فوتونی کوانتومی با استفاده از تشدیدکننده‌های پلاسمونیک برای مطالعه منابع فوتون‌ها و پردازش اطلاعات و خواص تراشه‌ها امری بسیار مهم است که بر پایه میکروسکوپ نیروی اتمی انجام شده است [14].

شن و همکاران [15] تأثیر رطوبت محیط‌زیست را بر قدرت چسبندگی سلول‌های مونوئیدی مخمر در محیط بیولوژیکی بررسی کرده‌اند. آن‌ها در تحقیقات خود روش جدیدی برای اندازه‌گیری نیروی چسبندگی سلول‌های مونوئیدی مخمر بر اساس دست‌کاری نانو رباتیک انجام داده‌اند که از طریق میکروسکوپ الکترونی اسکن انجام شده است. بررسی چسبندگی سلول‌های مخمر می‌تواند، ما را در درک بهتر مکانیسم آلودگی سلول‌های مخمر کمک کند. این موضوع می‌تواند، به‌طور بالقوه برای مطالعه عفونت مخمر در محیط مرطوب مفید باشد. همچنین

در سایر محیط‌ها است. کورایم و همکارانش [8] به توسعه و مدل‌سازی نانوذرات زیستی به شکل استوانه‌ای و استوانه‌ای پخ خورده با بهره‌گیری از تئوری‌های تماسی مختلف جهت نانومنیولیشن میکرو/نانوذرات زیستی مختلف بر پایه میکروسکوپ نیروی اتمی پرداخته‌اند. مدل‌سازی تئوری‌های تماس شامل مدل‌های تماسی لاندبرگ، داوسون، نیک پور، هواپرچ و هرتز بوده است. نتایج نشان داده است که در حالت استوانه‌ای مدل تماسی هرتز و در حالت تماس استوانه‌ای پخ خورده تئوری تماس هواپرچ بیشترین تغییر شکل را داشته‌اند. همچنین با در نظر گرفتن جنس ذرات زیستی، نانوذرات با جنس پلاکت به دلیل داشتن خواص مکانیکی در نظر گرفته‌شده در بین تمامی مدل‌ها بیشترین تغییر شکل را داشته‌اند. کورایم و رستگار [9] نتایج مدل‌سازی مدل‌های مکانیک تغییر شکل کوچک برای دی‌ان‌ای با نانوذرات طلا را مقایسه کرده‌اند و از آنجاکه دی‌ان‌ای حدود ۱۰۰۰ بار نرم‌تر از نانوذرات طلا است، همان‌طور که انتظار می‌رود که تغییرات بزرگ‌تری رخ دهد و برای تغییر شکل نانوذرات طلا، در مقایسه با دی‌ان‌ای نیروی ۱۰۰۰ بار بیشتر موردنیاز باشد. مدل‌های مکانیک تماس نشان داده‌اند که وقتی نانوذره نرم‌تر می‌شود، با افزایش سطح تماس بار اعمال‌شده با شیب شدید کاهش یافته است؛ اما سلول‌های بیولوژیکی یا مواد ویسکوز بیش‌ازحد الاستیسیته هستند و این نوع مواد دارای ویژگی‌های دمایی هستند که باعث تغییر شکل مواد به دلیل نیروهای کوچک نمی‌شود. این بدان معنی است که منحنی خمش شیب تیز ندارد. از آنجایی‌که نظریه تاتارا به‌عنوان یک مدل تغییر شکل بزرگ برای مواد الاستیک ارائه شده است، این مدل برای دی‌ان‌ای توسعه داده شده است. نتایج نشان می‌دهد که با استفاده از این مدل، شیب منحنی تغییر شکل نیرویی، روند کندتری دارد که به وضعیت واقعی نزدیک‌تر است، بنابراین پیشنهاد می‌شود از این مدل برای سلول بیولوژیک استفاده شود. برای تغییر مدل‌های مکانیک تماس برای شرایط بیولوژیکی، سه نیروی اصلی به نیروی خارجی اضافه شده‌اند: واندروالس، دولایه الکتریکی و نیروهای هیدراسیون، کورایم و رستگار به بررسی تأثیر این نیروها بر سطح تماس پرداخته‌اند.

کورایم و رستگار [10] خواص مکانیکی سلول‌های سالم و سرطانی سینه، مانند توپوگرافی، ماژول الاستیسیته، نیروی چسبندگی، ویژگی‌های ویسکوالاستیک، خمش و سفتی محوری

روش نوین برای ساخت نانو ساختار گرافنی با استفاده از نانو ساختار مصنوعی دی‌ان‌ای را فراهم می‌کند [19].

وانگ و همکارانش [20] برای توصیف و مقایسه نانو ساختار سطحی و ویسکوالاستیک ردیف‌های مختلف سلولی سینه از میکروسکوپ نیروی اتمی، استفاده کرده‌اند. نتایج نشان‌دهنده تفاوت قابل توجه در کشش و ویسکوزیته، بین دو رده سلولی بوده است. همچنین سلول‌های سرطانی نرم‌تر و روان‌تر از بافت خوش‌خیم هستند.

زارع پور و همکارانش [21] با استفاده از روش تجزیه حرارتی برای ساخت نانو ذرات آهن استفاده کرده‌اند. اندازه نانوذرات توسط میکروسکوپ نیروی اتمی و میکروسکوپ الکترونی تعیین شده و اثر پوشش‌دهی بر زیست‌سازگاری نانوذره مورد بررسی قرار گرفته است و در نهایت نتایج مطلوبی از این پوشش‌دهی حاصل شده است.

کورایم و همکارانش [22] با استفاده از تحلیل تصاویر توپوگرافی به دست آمده توسط میکروسکوپ نیروی اتمی زبری سطح سلول سرطانی HT29 را تعیین کردند. بر مبنای نتایج آنالیز زبری انجام‌شده و معادلات تئوری زبری رابینوویچ، شعاع متوسط برجستگی‌های سطح نمونه و سطح‌منا تعیین شده است. بر مبنای نتایج، مد غلظتی مد غالب در شروع به حرکت سلول است و تحلیل بر مبنای مدل رابینوویچ نسبت به مدل رامپ مقادیر نیرو و زمان بحرانی کمتری را پیش‌بینی کرده است.

خوارزمی و همکاران [23] با استفاده از مدل دینامیکی خمشی-پیچشی میکروسکوپی نیروی اتمی بر اساس مدل اصطکاکی هورتادو-کیم، مدل تماس جانسون-کندال-رابرت و گرین وود-ویلیامسون به یافتن نیروهای اصطکاک و نرمال اعمال شده بر میکروسکوپ نیروی اتمی پرداخته‌اند. رفتار اصطکاکی بین سطوح با توزیع ناهمواری تصادفی در مقیاس نانو مدل سازی و بررسی شد. مدل زبری در نهایت اثر انحراف معیار ارتفاع ناهمواری بر بار نرمال، نیروی اصطکاک و ضریب اصطکاک بررسی شده است. در نهایت مشاهده شد؛ در حالی که فاصله جداسازی کاهش یابد، نیروهای نرمال و اصطکاک افزایش می‌یابد، همچنین افزایش نیروی نرمال باعث کاهش ضریب اصطکاک می‌شود.

کتوماریس و همکاران [24] یک رویکرد جدید که منجر به یک خصوصیات نانومکانیکی سه‌بعدی (۳ بعدی) می‌شود، بر

روش اندازه‌گیری نیروی چسبندگی سلول‌های مخمر که توسط شن پیشنهاد شده می‌تواند در سایر موارد مورد استفاده قرار گیرد. تفضلی و همکاران [16] دینامیک حاکم در حالت‌های میکرو منیپولیشن و نانومنیپولیشن در ذرات کروی را بررسی کرده‌اند که در نهایت یک الگوریتم تکرارپذیر برای نیروهای وارد بر یک نانو/میکرو ذره بر روی یک بستر ارائه کرده‌اند.

تفضلی و همکارانش [17] برای منیپولیشن دوبعدی میکرو / نانو و جمع‌آوری ذرات میکرو/نانومقیاس با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی تحقیقی انجام داده‌اند که در آن برخلاف آثار قبلی، مدل‌های دست‌کاری ارائه شده، شامل مدل اصطکاک بر اساس نیروهای عادی و نیز نیروهای چسبندگی است و نیروهای کشش با استفاده از مدل مکانیک تماس جانسون-کندال-رابرتز (جی کی آر) مدل‌سازی شده‌اند. این مدل برای تعیین اینکه آیا شرایط بحرانی حرکت ذرات به دست می‌آید، استفاده شده است. آن‌ها آزمایش‌های منیپولیشن را با فشار بر روی میکرو ذرات پلی‌استایرن انجام داده‌اند. همچنین مدل کامل و شبیه‌سازی میکرو / نانومنیپولیشن را بر اساس مدل‌سازی اولیه فیزیک دینامیک حرکت ذرات کوچک انجام داده و موقعیت ذرات، با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی به‌عنوان منیپولاتور، مدل‌سازی شده و رفتارهای پویا ذرات را شناسایی کرده‌اند.

تاتارا تغییر شکل‌های کشسان بزرگ یک کره لاستیکی در فشرده‌سازی ساده را ارائه داده است، این فرض به‌عنوان حذف محدودیت‌های مدول یانگ ثابت و تغییر شکل کوچک در نظریه رایج هرتزی در تماس اجسام الاستیک در نظر گرفته شده است [18].

تحقیق ژنتیک و تجزیه و تحلیل بالینی و اثرات متقابل روی فرایندهای فیزیکی و شیمیایی که هنگام منیپولیشن رخ می‌دهد، مدل خوبی برای مطالعه است. وانگ و همکاران در پژوهشی به‌وسیله نانومنیپولیشن عملیات برش، هل دادن و جابه‌جایی‌های خاص را بر روی ذرات دی‌ان‌ای پوشش داده توسط ورق اکسید گرافن، انجام داده و نشان داده‌اند که عملیات ذکر شده را می‌توان به راحتی و بدون آسیب به بستر و پوشش کنترل کرد. همچنین مشخص شد که نیروی عادی مورد نیاز برای برش رشته‌های پوشش داده شده بیش از ۵ برابر رشته‌های برهنه است و اندازه شکاف حاصل می‌تواند تا ۲۰ نانومتر باشد که این روش یک

زیرلایه طلا، یک نوک AFM پوشش داده شده با طلا دارای بالاترین نیروی چسبندگی $42/67$ نانو نیوتن برای زیرلایه های سیلیکونی است، در حالی که نوک AFM با پوشش تیتانیوم نیرو را برای همه نمونه ها کاهش می دهد. همچنین نتایج نهایی نشان می دهد که استفاده از زیرلایه طلا با نوک AFM تیتانیوم منجر به کمترین نیروی چسبندگی می شود که می تواند در اندازه گیری نیروی چسبندگی در حین ریز مونتاژ مفید باشد.

فریدونی و همکاران [29] به بررسی اثرات هشت پارامتر شامل شعاع ذره، شعاع سوزن، ارتفاع سوزن، طول تیرک، عرض تیرک، طول ذره، ضریب پواسون و مدول الاستیسیته بر نیرو، در فاز دوم منیپولیشن پرداخته شده است. برای این منظور از روش آنالیز حساسیت آماری ای-فست استفاده شده است. نتایج به دست آمده بیانگر این موضوع است که، ارتفاع سوزن با 48 درصد، عرض تیرک با 19 درصد، مدول الاستیسیته با 14 درصد و طول تیرک با 8 درصد، بیشترین اثر را بر تغییرات نیرو در فاز دوم منیپولیشن خواهند داشت. همچنین مشاهده شد، مطابق نتایج به دست آمده، می توان از اثرات ناچیز ناشی از تغییرات شعاع ذره، شعاع سوزن، ضریب پواسون سوزن و طول استوانه ای میکرو/نانوذرات هدف چشم پوشی نمود.

کورایم و همکاران [30] در دو بخش تماسی نانومنیپولیشن میکرو/نانوذرات استوانه ای طلا را مورد بررسی قرار داده اند. بخش اول تماس میکرو/نانوذرات هدف و صفحه مینا و بخش دوم تماس نوک سوزن تیرک و میکرو/نانوذرات هدف بود. برای بخش اول از پنج مدل تماسی مهم هرتز، لاندبرگ، داوسون، نیکپور و هواپرینچ استفاده شده است. در بخش دوم نیز از مدل های تماسی هرتز و جی کی آر بهره گرفته شده است. برای تماس در بخش اول تغییر شکل صورت گرفته بین صفحه مینا و میکرو/نانوذرات استوانه ای طلا، مدل داوسون بیشترین و مدل نیکپور کمترین میزان تغییر شکل و عمق نفوذ را داشته است. نتایج نشان داده است، که با افزایش زاویه نوک سوزن با محور Z، میزان عمق نفوذ و تغییر شکل ایجاد شده بین ذره و صفحه مینا به طور کلی کاهش خواهد یافت که، مدل لاندبرگ بیشترین و مدل نیکپور کمترین میزان کاهش را نمایش داده است.

با توجه به پژوهش های انجام شده در این حوزه و بررسی مطلوب بودن مدل تماسی تاتارا برای سلول های بیولوژیکی، در این پژوهش مدول یانگ بافت سرطانی سینه با استفاده از مدل

اساس مدول یانگ و روش فرورفتگی AFM ارائه داده اند. روش پیشنهادی می تواند به شفاف سازی تغییرپذیری خواص مکانیکی نمونه های بیولوژیکی در فضای 3 بعدی (تغییرپذیری در صفحه x-y و رفتار وابسته به عمق) کمک کند. این روش برای ژل های آگارز، فیبروبلاست ها و سلول های سرطان سینه اعمال شد. علاوه بر این، روش های ریاضی جدیدی برای تعیین خصوصیات مکانیکی کمی نیز پیشنهاد شده است. نتایج حاصل از این پژوهش گامی روبه جلو برای توصیف دقیق تر و کامل تر مواد بیولوژیکی است؛ و می تواند به تشخیص دقیق بیماری های مختلف مانند، سرطان در آینده کمک کند.

افرموف و همکاران [25] به مروری بر روش های AFM توسعه یافته شده در سال های اخیر، به منظور بررسی خواص ویسکوالاستیک سلول ها و ژل های نرم پرداخته اند. همچنین مراحل اصلی در پروتکل های جمع آوری و تجزیه و تحلیل داده های معمولی شرح داده شده و در مورد مدل های ویسکوالاستیک مربوطه و نحوه استفاده از آنها برای توصیف ویژگی های خاص بحث شده است.

طاهری [26] به بررسی تجربی تأثیر مدل های اصطکاکی مختلف بر استخراج نیرو و زمان بحرانی نانومنیپولیشن سه بعدی بافت سرطانی روده بزرگ پرداخته است.

طاهری [27] به منظور یافتن مطلوب ترین مقدار نیرو و زمان بحرانی در نانومنیپولیشن بافت سرطانی، باهدف کاوش سطح و به دست آوردن اطلاعات مربوط به بافت سرطانی معده با کمترین آسیب، شبیه سازی دوبعدی نانومنیپولیشن انجام شده است. لذا با توسعه مدل های اصطکاکی ساده، با در نظر گرفتن مدل های اصطکاکی کارلسون-باتیستا، لمایتیه-کارلسون و اف کاتی، نمودارهای نیرو-زمان ترسیم شده و مقادیر نیرو و زمان بحرانی محاسبه شده است. طی شبیه سازی با مدل اف کاتی مشاهده شد که کمترین مقدار نیرو برابر با $0/453$ نانونیوتن و کمترین مقدار زمان بحرانی برابر با 45 میلی ثانیه بوده است، همچنین مقایسه این مقادیر با پژوهش های گذشته، نشان دهنده کاهش نیرو و زمان بحرانی نسبت به مدل اصطکاکی لاگره بوده است.

حیدری و همکاران [28] تأثیر رسوب طلا و تیتانیوم را بر روی نوک های میکروسکوپ نیروی اتمی در نیروهای چسبندگی و مدول یانگ، بین چندلایه MEMS (سیلیکون، طلا و نقره) و نوک های AFM بررسی کرده اند. طبق نتایج بیان شد که، به جز

تحقیق هستند، آشنا می‌باشد. از سوزن میکروسکوپ نیروی اتمی برای تصویربرداری از سطوح و به‌عنوان ریز بازویی جهت منیپولیشن اجسام نیز استفاده می‌شود. منیپولیشن شامل موقعیت‌دهی، جابه‌جایی نانوذره با کشیدن یا هل دادن روی سطح، بریدن و تشریح، لمس کردن و دندان‌دهی می‌باشد. نحوه عملکرد این دستگاه آنالیز سطوح موردنظر و بررسی نتایج حاصل از آن می‌باشد. پارامترهای میکروسکوپ نیروی اتمی تأثیر به‌سزایی در نتایج فرایند دارد. به‌طور مثال در فاز اول منیپولیشن (شامل شناسایی پارامترهای تأثیرگذار مکانیکی از جمله هندسه ذره، شکل تیرک، مدول تماسی و نیروی بحرانی برای به حرکت درآمدن ذره) دو پارامتر بحرانی نیرو و زمان مهم بوده است. مهم‌ترین عوامل تأثیرگذار روی این پارامترهای بحرانی طول تیرک، طول سوزن و سایر مشخصات ابعادی میکروسکوپ نیروی اتمی می‌باشد که تأثیرات این پارامترها در پژوهش‌های گذشته به‌صورت کیفی بررسی شده است. شکل (۱) شماتیکی از این فرایند را نمایش می‌دهد.

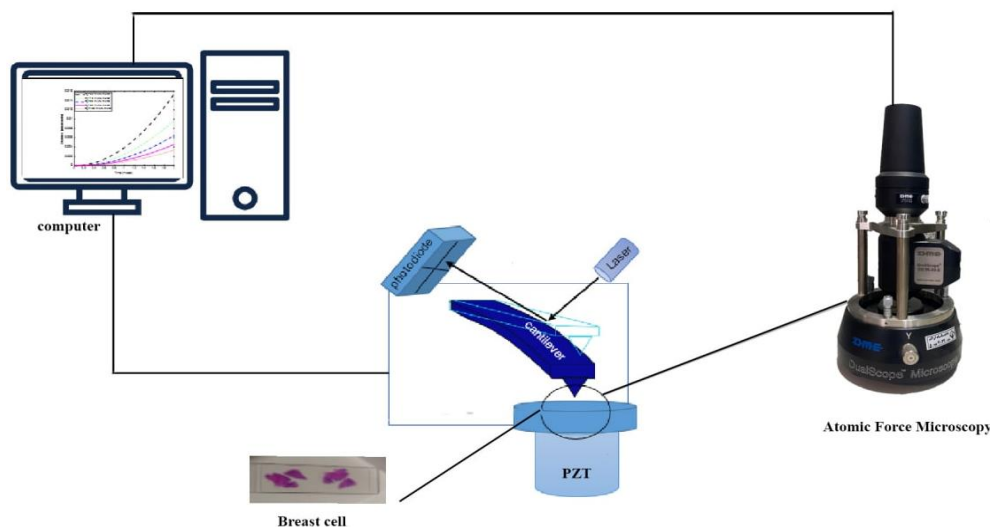
تماسی تاتارا محاسبه‌شده است. آزمایش‌های تجربی صورت گرفته برای ترسیم نمودار تجربی بافت موردنظر، ۵ بار تکرار شده‌اند. نمودارهای تئوری نیز از طریق بررسی صورت گرفته توسط میکروسکوپ نیروی اتمی و با توجه به هندسه حاصل از این فرایند و همچنین مدول تماسی تاتارا انجام شده است. درنهایت با مقایسه نمودارهای تجربی و تئوری و همچنین با در نظر گرفتن مدول تماسی تاتارا، محدوده مدول یانگ بافت سرطانی سینه مشخص شده است.

مدل‌سازی

با توجه به تعریف مسئله، در این بخش ابتدا به بررسی روند کلی فرایند نانومنیپولیشن پرداخته شده، سپس به‌منظور استخراج مدول یانگ بافت سرطانی سینه با استفاده از شبیه‌سازی‌های انجام شده به بررسی معادلات مدول تماسی تاتارا پرداخته شده است.

بررسی فرایند نانومنیپولیشن و کار تجربی

علم بیولوژیک بسیاری از پیشرفت‌های حال حاضر خود را مرهون میکروسکوپ نیروی اتمی است. نام این میکروسکوپ برای دانشمندی که در علوم زیست‌شناسی در حال آزمایش و



شکل ۱ فرایند نانومنیپولیشن با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتم

سرطان و عامل کشندگی آن پرداخته شده و پس از آن، قسمتی از بافت جدا شده و بر روی لام قرار گرفته است. به منظور شروع آزمایش ابتدا ظرفی که بافت روی آن قرار دارد را بر روی صفحه میکروسکوپ نیروی اتمی قرار داده شد و سپس به کمک صفحه نمایش آن، بررسی های دقیق صورت می گیرد تا بافت های مناسب آزمایش انتخاب شود. معیار گزینش بافت ها شکل ظاهری شان بوده است.

بحث و نتایج

استخراج مدول یانگ بافت های سلولی سینه تأثیر ویژه ای در بهبود و اثربخشی روش های درمان دارد. از دیگر نتایجی که با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی در کاوش سلول ها می توان به آن دست یافت، استخراج مدول یانگ می باشد. در ادامه به منظور تعیین محدوده برای مدول یانگ، نتایج به صورت نمودارهای تئوری و تجربی با در نظر گرفتن مدل تماسی تاتارا آورده شده است. در این بخش، به منظور استخراج مدول یانگ بافت سرطانی سینه، ابتدا نمودارهای عمق نفوذ و نیرو بر حسب زمان استخراج شده است. پس از ترسیم نمودارهای تجربی و تئوری، در این بخش به محاسبه مدول یانگ با توجه به مدل تماسی تاتارا پرداخته شده است.

نتایج حاصل از شبیه سازی مینیولیشن سه بعدی با مدل های تماسی مختلف

در نمودار شکل (۲) نیروی عمودی سوزن در زمان های مختلف در بازه زمانی ۰-۱/۱ ثانیه و در محدوده ۲۰-۸۰ نانونیوتن و همچنین عمق نفوذ سوزن در بازه زمانی ۰-۱/۱ ثانیه و در محدوده ۴/۷-۵/۸ نانونیوتن در آزمایش نمونه سرطانی سینه نشان داده شده است. بعد از استخراج نمودارهای نیروی عمودی و عمق نفوذ در آزمایش از تطبیق دو نمودار جهت به دست آوردن نقاط تجربی به منظور شبیه سازی آزمایش نمونه سرطانی سینه استفاده شده است. با توجه به یکسان بودن زمان های آزمایش در محور x دو پارامتر نیروی عمودی و عمق نفوذ در محور y قرار گرفته است. در سایر نمودارهای شکل (۲) نیز نتایج تکرار آزمایش با شرایط یکسان در بازه زمانی ۰-۱/۱ ثانیه نشان داده شده است.

مدل سازی با استفاده از مدل تماسی تاتارا

نکته مهم و اساسی جهت استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی شناخت تغییر شکل ذرات هنگام استفاده از این میکروسکوپ است. بررسی این تغییر شکل از طریق استفاده از معادلات مکانیک تماس امکان پذیر است. مکانیک تماس، ناحیه تماس (سطح، خط یا نقطه) دو جسم در برخورد با یکدیگر را مورد مطالعه قرار می دهد. از آنجایی که جنس میکرو/نانوذرات هدف انتخابی جهت شبیه سازی مکانیک تماس در این مطالعه میکرو/نانوذرات بیولوژیکی است، باید در انتخاب تئوری های تماسی نهایت دقت را به کار برد. از آنجایی که غالب میکرو/نانوذرات بیولوژیکی مانند دی ان ای، پلاکت ها، نانو باکتری ها، مخمرها، سلول های سرطانی و غیره، جنس نرم و پلاستیک گونه ای دارند؛ باید دقت داشت که تئوری های تماسی ای را انتخاب کرد که هم نیروی چسبندگی و هم حالت الاستو-پلاستیک گونه نانوذرات بیولوژیکی را در نظر می گیرند. عامل تأثیرگذار دیگر در فعالیت بر مبنای میکروسکوپ نیروی اتمی، محیط انجام فرایند است.

تئوری تاتارا [18] مربوط به اجسام های پیر الاستیک و با در نظر گرفتن عوامل تأثیرگذار بر سلول های بیولوژیکی انتخاب شده است. رابطه (۳) با توسعه معادلات (۱) و (۲) استخراج شده است.

$$\delta_H = \left[\frac{F}{a} \right]^{2/3} - \frac{F}{a_c} \quad (1)$$

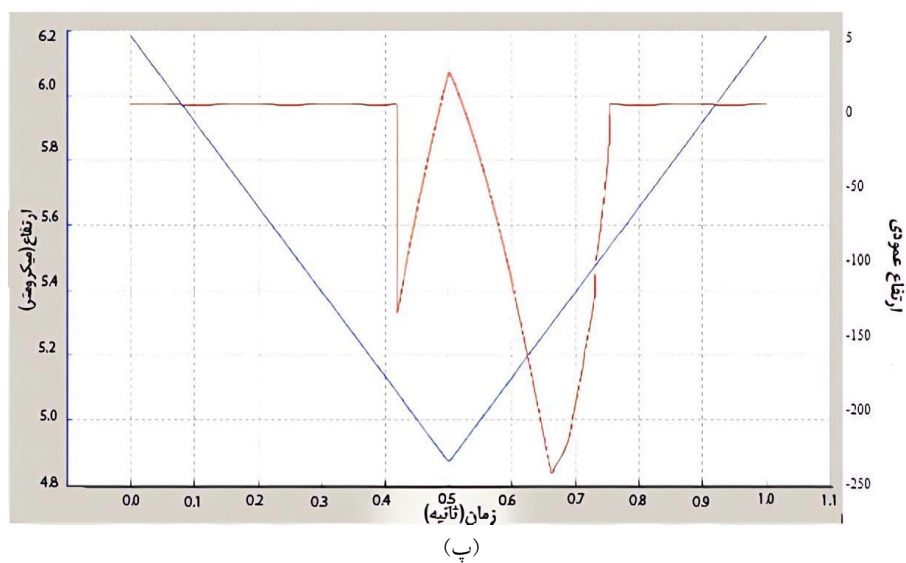
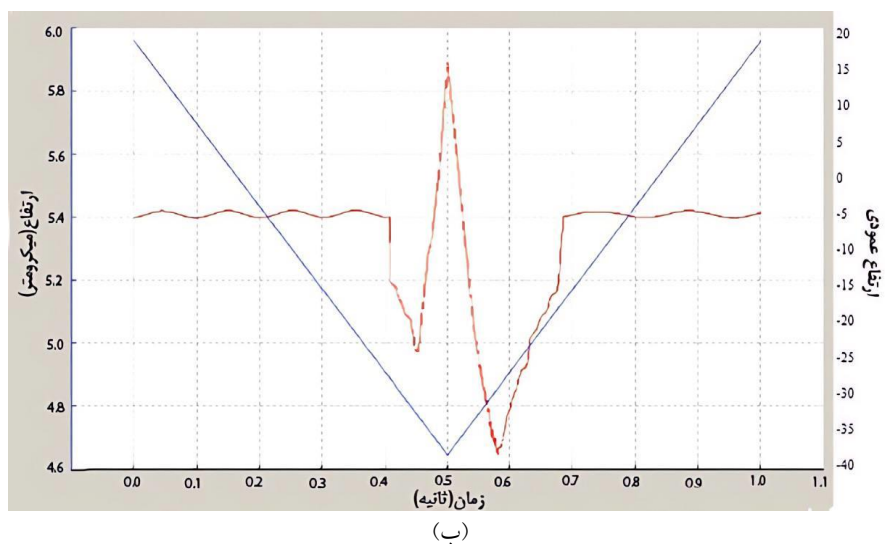
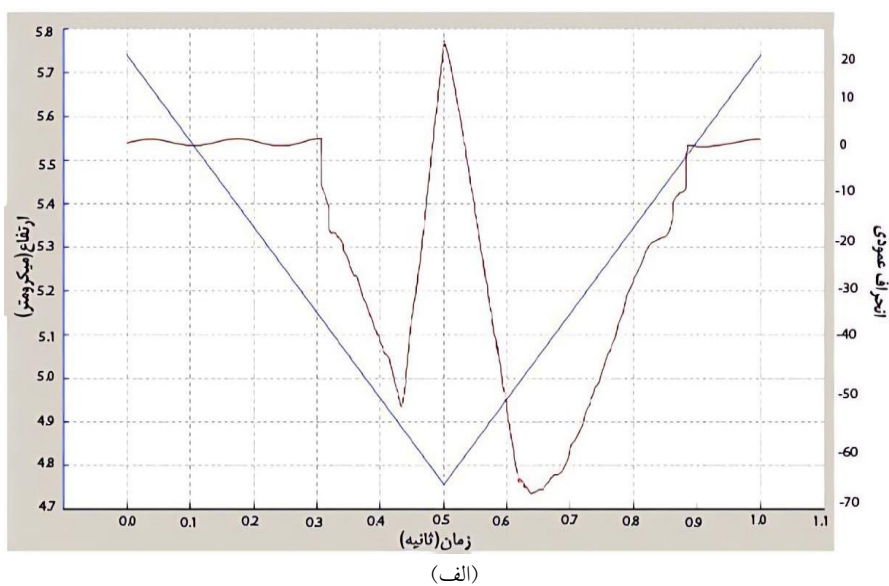
$$\frac{1}{a_c} = \frac{(1+\nu_1)(3-2\nu_1)}{4\pi E_1 R_1} + \frac{(1+\nu_2)(3-2\nu_2)}{4\pi E_2 R_2} \quad (2)$$

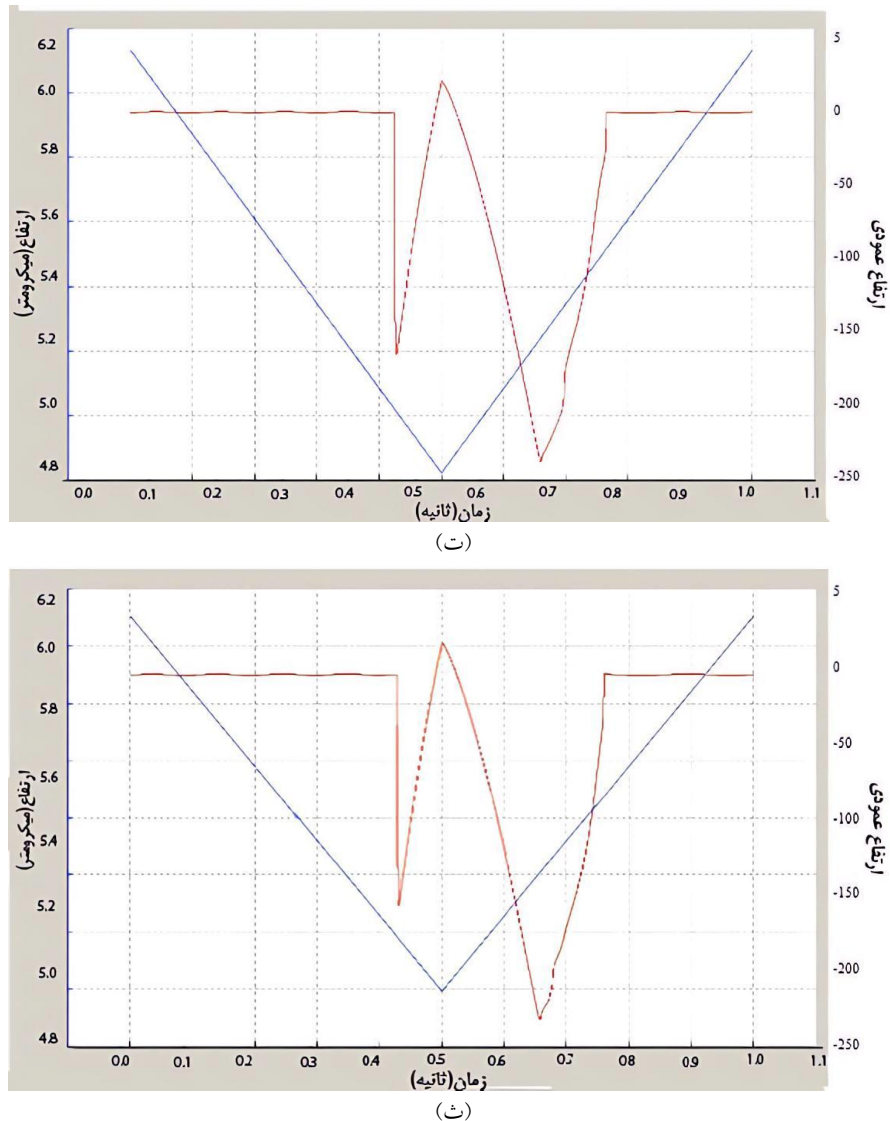
$$F = a\delta_H^{3/2} + \left(\frac{3a^2}{2a_c} \right) \delta_H^2 + \left(\frac{15a^3}{8a_c^2} \right) \delta_H^5 \quad (3)$$

در معادلات (۱) تا (۳)، پارامترهای F و a به ترتیب نیرو و شعاع تماسی را در مدل تاتارا نشان می دهد. همچنین، نسبت پواسون ذره، ν_2 نسبت پواسون سوزن، E_1 مدول الاستیسیته ذره، E_2 مدول الاستیسیته سوزن، R_1 شعاع ذره، R_2 شعاع سوزن و δ_H عمق نفوذ در مدل تماسی تاتارا می باشد.

مراحل آماده سازی بافت

بافت مورد بررسی در این پژوهش، بافت سرطانی سینه در نظر گرفته شده است. پس از تهیه بافت مورد نظر، به تعیین نوع



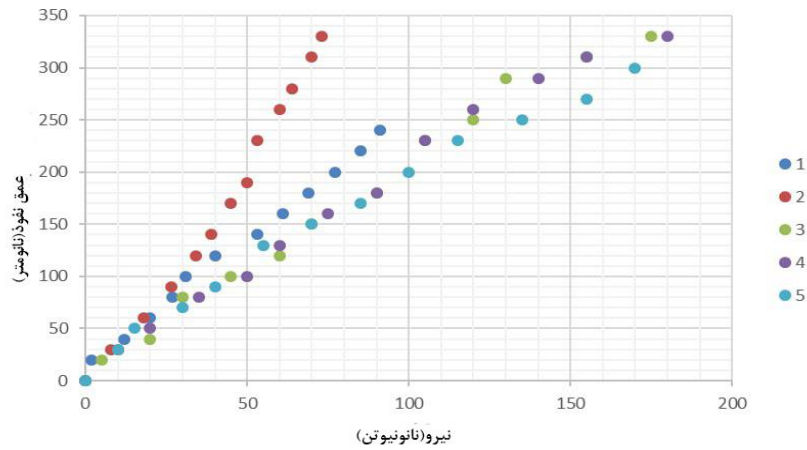


شکل ۲ نتایج شبیه‌سازی سه‌بعدی مینیولیشن با مدل تماسی تاتارا

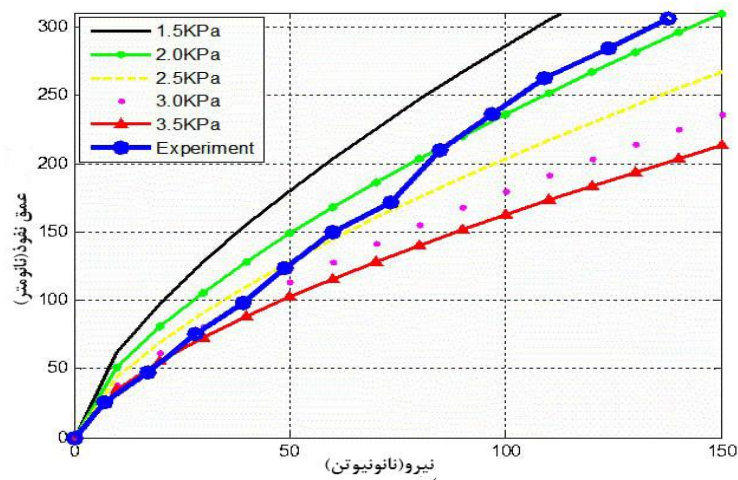
نمودار تجربی حاصل شده از میانگین‌گیری ۵ آزمایش در شکل (۴) آورده شده است. همچنین شبیه‌سازی‌های صورت گرفته با مدل تماسی تاتارا، با در نظر گرفتن مدول یانگ‌های مختلف، به صورت نمودار ترسیم شده‌اند. همان‌طور که در شکل (۴) مشاهده می‌شود، محدوده مدول یانگ بافت سرطانی سینه مقادیر ۱/۵ تا ۳/۵ کیلو پاسکال را نمایش می‌دهد. با افزایش میزان بارگذاری، مدول یانگ بافت سرطانی کاهش می‌یابد. این نکته قابل توجه است که در نظر گرفتن هر یک از مقادیر مدول یانگ، با توجه به میزان بارگذاری و میزان حساسیت بافت سرطانی، انتخاب خواهد شد.

نتایج حاصل از تصویربرداری با میکروسکوپ نیروی اتمی برای تعیین مدول یانگ بافت سلولی سینه

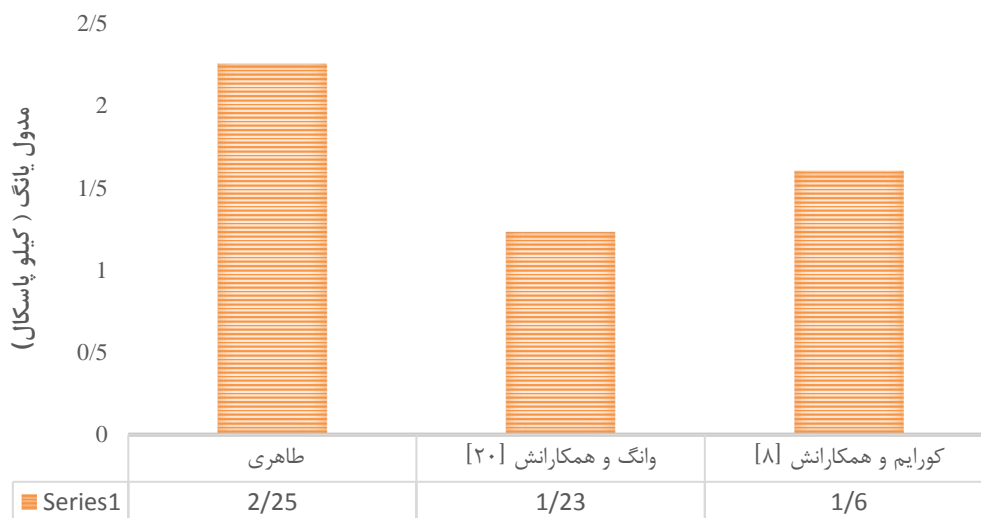
پس از آماده‌سازی بافت سرطانی سینه در آزمایشگاه، این بافت بر روی لام قرار گرفته و سپس مورد کاوش توسط میکروسکوپ نیروی اتمی قرار گرفته است. نمودار شکل (۳) نتایج تجربی آزمایش نمونه سرطانی سینه است که در آن نیرو برحسب نانونیوتن و عمق نفوذ سوزن برحسب نانومتر نشان داده شده است. این نمودار با در نظر گرفتن نیروی بارگذاری مطلوب نسبت به عمق نفوذ، مانع از آسیب رسیدن به بافت سلولی می‌گردد. این آزمایش ۵ بار تکرار شده و از میانگین‌گیری از آن‌ها، نمودار تجربی استخراج شده است.



شکل ۳ نتایج تصویربرداری میکروسکوپ نیروی اتمی برای تعیین مدول یانگ از بافت سلول سینه



شکل ۴ تعیین محدوده مدول یانگ از بافت سرطانی



شکل ۵ مقایسه صحت سنجی مقادیر نیرو و زمان بحرانی حاصل از پژوهش حاضر با مراجع ۲۰ و ۸

از تصویربرداری با میکروسکوپ نیروی اتمی، مدل تماسی تاتارا برای این تحقیق مطلوب در نظر گرفته شده است. به منظور اطمینان از نتایج حاصل از آزمایش‌های تجربی، نمودار تجربی با میانگین‌گیری از پنج آزمایش ترسیم شده است. در نهایت با شبیه‌سازی‌های صورت گرفته در نرم‌افزار متلب و با مقایسه‌های صورت گرفته محدود به ۲ تا ۲/۵ کیلو پاسکال برای مقدار مدول یانگ بافت سرطانی سینه با توجه به مدل تماسی تاتارا محاسبه شده است. در تحقیق‌های آتی می‌توان پژوهش‌هایی در خصوص، بررسی تأثیر محیط‌های مختلف برای فرایند منیپولیشن میکرو/نانوذرات، بررسی تأثیر هندسه‌های مختلف تیرک میکروسکوپ نیروی اتمی و سایر پارامترهای محیطی و هندسی را ارائه داد.

فهرست علائم و اختصارات

علائم انگلیسی

شعاع تماسی در مدل تماسی تاتارا (نانومتر)	a
مدول الاستیسیته ذره (کیلوپاسکال)	E_1
مدول الاستیسیته سوزن (کیلوپاسکال)	E_2
نیرو در مدل تماسی تاتارا (نانونیوتن)	F
شعاع ذره (نانومتر)	R_1
شعاع سوزن (نانومتر)	R_2

علائم یونانی

عمق نفوذ مدل تماسی تاتارا (نانومتر)	δ_H
نسبت پواسون ذره	V_1
نسبت پواسون سوزن	V_2

صحت سنجی

به منظور بررسی صحت نتایج به دست آمده، در این بخش مقایسه نتایج این مقاله با نتایج مراجع [8] و [20] آورده شده است. در مراجع [8] و [20]، مدل تماسی هرترز استفاده شده است. در این مدل تماسی ساده‌ترین شرایط تماسی بدون در نظر گرفتن نیروی چسبندگی، در نظر گرفته شده است. با توجه به اهمیت نیروی چسبندگی در مطالعه بافت‌های سلولی، در این تحقیق با بررسی نتایج تجربی، مدل تماسی تاتارا برای شبیه‌سازی منیپولیشن استفاده شده است. همان‌طور که در شکل (۵) مشاهده می‌شود. میزان مدول یانگ در مدل تاتارا برابر با ۲/۲۵ کیلو پاسکال می‌باشد که تقریباً به مقدار مدول یانگ در مدل تماسی هرترز در هر دو مراجع با مقادیر ۱/۶ و ۱/۲۳ نزدیک می‌باشد؛ تفاوت در مقادیر مدول یانگ نیز به دلیل تفاوت در معادلات مدل تماسی بوده است. تفاوت در مقادیر مدول یانگ نیز به دلیل تفاوت در معادلات مدل تماسی بوده است.

نتیجه‌گیری

فرایند نانومنیپولیشن باهدف جابه‌جایی ذرات در ابعاد نانو و بهبود و یا تغییر در خواص مواد وارد صنایع مختلف گردید و با توجه به اهمیت مطالعه در ابعاد نانو و شناخت ساختار و خواص مکانیکی و شیمیایی سلول‌ها و بافت‌های مختلف در حوزه پزشکی نیز مورد اهمیت قرار گرفت. بررسی‌های صورت گرفته در حوزه پزشکی و سرطان، نشان‌دهنده اهمیت شناخت ساختار بافت سرطانی و سالم در بهبود و تشخیص این بیماری را دارد. مدول یانگ از جمله خواص مطلوب برای تشخیص سلول‌های سالم و سرطانی می‌باشد.

لذا در این مقاله بررسی‌هایی در فاز دوم منیپولیشن ذرات بیولوژیکی باهدف استخراج مدول یانگ انجام پذیرفته است. با مطالعه پژوهش‌های پیشین و بررسی نمودار تجربی حاصل

مراجع

- [1] J.O. de Beeck, N. Labyedh, A. Sepúlveda, V. Spampinato, A. Franquet, T. Conard, P.M. Vereecken, and U. Celano, "Direct imaging and manipulation of ionic diffusion in mixed electronic–ionic conductors," *Nanoscale*, vol. 10, no. 26, pp. 12564-12572, 2018.
- [2] H. Habibullah, H.R. Potalan, R. Petersen, and M.S. Rana, "Tracking of triangular reference signals using LQG controllers for lateral positioning of an AFM scanner stage," *IEEE/ASME Transactions on Mechatronics*, vol. 19, no.

- 4, pp. 1105-1114, 2013.
- [3] K. Irani, R. Kolahchi, M. Sedighi, H. Naderi-Manesh, and A. Allahverdi, "Detection of Lung Cancer Cell-Derived Exosomes in Microfluidic Platform via Immunofluorescence," *Iranian Journal of Biology*, vol. 35, no. 2, pp. 225-238, 2020.
- [4] S. Kim, F. Shafiei, D. Ratchford, and X. Li, "Controlled AFM manipulation of small nanoparticles and assembly of hybrid nanostructures," *Nanotechnology*, vol. 22, no. 11, pp. 115301, 2014.
- [5] M.H. Korayem, A. Homayooni, "Non-classic multi scale analysis of 2D-manipulation with AFM based on modified couple stress theory," *Computational Materials Science*, vol. 114, pp. 33-39, 2016.
- [6] M.H. Korayem, R.N. Hefzabad, A. Homayooni, and H. Aslani, "Molecular dynamics simulation of nanomanipulation based on AFM in liquid ambient," *Applied Physics A*, vol. 122, no. 11, pp. 1-10, 2016.
- [7] M.H. Korayem, A.H. Korayem, M. Taheri, and S. Rafee nekoo, "Control of AFM nano-robot based on sliding mode control method in different biological environments," *Modares Mechanical Engineering*, vol. 16, no. 11, pp. 369-377, 2017. (In Persian)
- [8] M.H. Korayem, H. Khaksar, and M. Taheri, "Modeling of contact theories for the manipulation of biological micro/nanoparticles in the form of circular crowned rollers based on the atomic force microscope," *Journal of Applied Physics*, vol. 114, no. 18, pp. 183715, 2013.
- [9] M.H. Korayem, Z. Rastegar, "Application of Nano-Contact Mechanics Models in Manipulation of Biological Nano-Particle: FE Simulation," *International Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, vol. 8, no. 1, pp. 35-50, 2012.
- [10] M.H. Korayem, Z. Rastegar, "Experimental Characterization of MCF-10A Normal Cells Using AFM: Comparison with MCF-7 Cancer Cells," *Molecular & Cellular Biomechanics*, vol. 16, no. 2, pp. 109, 2019.
- [11] S.C. Lieber, N. Aubry, J. Pain, G. Diaz, S.J. Kim, and S.F. Vatner, "Aging increases stiffness of cardiac myocytes measured by atomic force microscopy nanoindentation," *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 287, no. 2, pp. 645-651, 2004.
- [12] S.N. Mahmoodi, N. Jalili, "Non-linear vibrations and frequency response analysis of piezoelectrically driven microcantilevers," *International Journal of Non-Linear Mechanics*, vol. 42, no. 4, pp. 577-587, 2007.
- [13] A.B. Mathur, A.M. Collinsworth, W.M. Reichert, W.E. Kraus, and G.A. Truskey, "Endothelial, cardiac muscle and skeletal muscle exhibit different viscous and elastic properties as determined by atomic force microscopy," *Journal of Biomechanics*, vol. 34, no. 12, pp. 1545-1553, 2001.
- [14] M. Nguyen, S. Kim, T.T. Tran, Z.Q. Xu, M. Kianinia, M. Toth, and A. Aharonovic, "Nanoassembly of quantum emitters in hexagonal boron nitride and gold nanospheres," *Nanoscale*, vol. 10, no. 5, pp. 2267-2274, 2018.
- [15] Y. Shen, M. Nakajima, M.R. Ahmad, S. Kojima, M. Homma, and T. Fukuda, "Effect of ambient humidity on the strength of the adhesion force of single yeast cell inside environmental-SEM," *Ultramicroscopy*, vol. 111, no. 8, pp. 1176-1183, 2011.
- [16] A. Tafazzoli, M. Sitti, "Dynamic behavior and simulation of nanoparticle sliding during nanoprobe-based positioning," In *ASME International Mechanical Engineering Congress and Exposition*, vol. 47063, USA, (2004).

- [17] A. Tafazzoli, Ch. Pawashe, and M. Sitti, "Atomic force microscope based two-dimensional assembly of micro/nanoparticles," *The 6th IEEE International Symposium on Assembly and Task Planning: From Nano to Macro Assembly and Manufacturing (ISATP)*, Canada, (2005).
- [18] Y. Tatara, "On compression of rubber elastic sphere over a large range of displacements—part 1: theoretical study," *Journal Engineering Mater. Technology*, vol. 113, no. 3, pp. 285-291, 1991.
- [19] Y. Wang, Y. Shen, B. Li, Sh. Wang, J. Zhang, Y. Zhang, and J. Hu, "Nanomanipulation of Individual DNA Molecules Covered by Single-Layered Reduced Graphene Oxide Sheets on a Solid Substrate," *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 122, no. 2, pp. 612-617, 2017.
- [20] Y. Wang, Ch. 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*, vol. 38, no. 6, pp. 558-563, 2016.
- [21] A. Zarepour, M. Rafieenia, "Design, synthesis, characterization and bioactivity evaluation of polyglycerol-grafted Fe₃O₄ nanoparticles," *Cellular and Molecular Researches*, vol. 29, no. 1, pp. 80-91, 2016.
- [22] M.H. Korayem, H. Badkoobehhezaveh, and M. Taheri, "Experimental Determination of HT29 Cancerous Cell Surface Roughness by Atomic Force Microscopy to be Applied in Nanomanipulation," *Journal Of Applied and Computational Sciences in Mechanics*, vol. 28, no. 1, pp. 111-122, 2017.
- [23] M. Kharazmi, M. Zakeri, J. Faraji, and K. Osouli, "Modelling of Atomic Force Microscopic Nano Robot's Friction Force on Rough Surfaces," *9th International Conference on Nanotechnology*, Turkey, September 6-7, (2018).
- [24] S.V. Kontomaris, A. Stylianou, A. Georgakopoulos, and A. Malamou, "3D AFM Nanomechanical Characterization of Biological Materials," *Nanomaterials*, vol. 13, no. 3, pp. 395, 2023.
- [25] Y.M. Efremov, T. Okajima, and A. Raman, "Measuring viscoelasticity of soft biological samples using atomic force microscopy," *Soft matter journal*, vol. 16, no. 1, pp. 64-81, 2020.
- [26] M. Taheri, "Investigation of the Effect of Different Friction Models On Experimental Extraction of 3D Nanomanipulation Force and Critical Time of Colon Cancer Tissue," *Amirkabir Journal of Mechanical Engineering*, vol. 54, no. 4, pp. 791-804, 2022. (In Persian)
- [27] M. Taheri, "Investigation of New Friction Models in Two-Dimensional Manipulation of Gastric Cancer Tissue," *Journal of Applied and Computational Sciences in Mechanics*, 2022. (In Persian)
- [28] P. Heidari, M. Salehi, B. Ruhani, V. Purcar, and S. Căprărescu, "Influence of Thin Film Deposition on AFM Cantilever Tips in Adhesion and Young's Modulus of MEMS Surfaces," *Materials*, vol. 15, no. 6, pp. 2102, 2022.
- [29] F. Fereiduni, M. Taheri, and M. Modabberifar, "Investigation of the effect of different parameters on force in the second phase of two-dimensional nanomanipulation," *Iranian Journal of Manufacturing Engineering*, vol. 8, no. 2, pp. 23-31, 2021. (In Persian)
- [30] M.H. Korayem, M. Taheri, H. Khaksar, and S.H. Bathaee, "Using Micro/Nano Scale Contact Models in 3D Manipulation of Deformation of Au Particles Under Angular Effect," *Iranian Journal of Manufacturing Engineering*, vol. 7, no. 5, pp. 33-43, 2020. (In Persian)

