



کاربرد میکروسکوپ نیروی اتمی در استخراج نیرو و زمان بحرانی منیپولیشن دوبعدی برای بافت سرطانی معده با مدل‌های اصطکاکی متفاوت

معین طاهری

گروه مهندسی مکانیک، دانشکده فنی و مهندسی اراک، دانشگاه اراک، اراک، ایران

چکیده: به منظور شناخت بهتر و بهبود روند درمان بیماری سرطان، بررسی ویژگی‌های ساختاری و خواص مکانیکی بافت‌های سلولی از اهمیت بالایی برخوردار می‌باشد. پس، فرایند نانومنیپولیشن بافت‌های سرطانی و سالم با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی، سبب شناخت این بیماری می‌شود. در این پژوهش، نیرو و زمان بحرانی فرایند منیپولیشن بافت سرطانی معده با در نظر گرفتن نیروهای اصطکاکی با مدل‌های مختلف، مورد بررسی قرار گرفته است. در روند کلی منیپولیشن نیروی بحرانی هنگام غلبه بر نیروهای مقاوم همچون اصطکاک رخ داده و بالا بودن این نیرو سبب آسیب رساندن به بافت‌های سرطانی می‌شود. مدل‌های اصطکاکی کولمب، لاگره و اچ‌کا در این پژوهش مورد استفاده قرار گرفته‌اند. با تحلیل تصاویر توپوگرافی حاصل از تصویربرداری با میکروسکوپ نیروی اتمی، هندسه‌ی بافت سرطانی معده به صورت کروی فرض شده است. شبیه‌سازی‌های صورت گرفته با در نظر گرفتن مدل‌های اصطکاکی متفاوت انجام شده است. نمودارهای نیرویی در منیپولیشن دوبعدی ترسیم شده است و از نمودار نیروی برآیند برای مقایسه استفاده شده است. پس از ثابت شدن مقدار نیرو در مدل‌های اصطکاکی متفاوت، مقدار نیرو و زمان بحرانی به دست آمده است. کم‌ترین میزان نیرو و زمان بحرانی بافت سرطانی معده در مدل اصطکاکی لاگره به ترتیب با مقادیر ۰/۵۱ نانونیوتن و ۶۴ میلی‌ثانیه ثبت شده است.

واژگان کلیدی: بافت سرطانی معده، میکروسکوپ نیروی اتمی، مدل‌های اصطکاکی، نیروی بحرانی، زمان بحرانی

*m-taheri@araku.ac.ir

طریق میکروسکوپ نیروی اتمی و فرایندهای آن، بدان پرداخته شده است [۱]. روند کلی این فرایندها، شناخت تمامی عوامل تأثیرگذار همچون نیروهای چسبندگی، نیروی اصطکاکی، هندسه‌ی سلول و تیرک میکروسکوپ نیروی اتمی، عوامل محیطی و سایر پارامترها در فاز اول و استخراج ویژگی در فاز دوم منیپولیشن است.

فلوید و همکارانش منیپولیشن [۲]، در محیط مایع را مورد بررسی قرار داده‌اند. زارعی و همکارانش [۳]، فاز دوم منیپولیشن را مورد بررسی قرار داده‌اند. مدل اصطکاکی لاگره، کولمب و اچ‌کا در این روش استفاده شده‌اند. مدل اصطکاکی کولمب بیش‌ترین سرعت و جابه‌جایی و مدل لاگره، کم‌ترین مقدار را در شبیه‌سازی صورت گرفته، ارائه داده‌اند. همچنین، افزایش شعاع ذرات از ۶۰ به ۱۰۰

۱- مقدمه

تکثیر غیرعادی سلول‌ها در اعضای بدن سبب بروز بیماری به نام سرطان می‌شود. پس، تشخیص این بیماری در مراحل اولیه سبب روند بهتر درمان می‌شود. انتقال ذرات بیولوژیکی، استخراج ویژگی سلول‌ها، ساخت حس‌گرهای نانو در درمان بیماری‌ها و سایر موارد از جمله کاربردهای فناوری نانو در زمینه‌ی پزشکی است؛ بنابراین، به منظور شناخت این بیماری و تعیین ساختار و ویژگی آن از روش‌های نوینی همچون منیپولیشن و با استفاده از ابزاری به نام میکروسکوپ نیروی اتمی صورت می‌پذیرد. پیوند جهان ماکروسکوپی ما به دنیای نانوسکوپی تک مولکول‌ها، نانوذرات و ساختارهای نانویی یک چالش فناوری است که از

میکرومتر، سبب کاهش مقدار جابه‌جایی و سرعت شده است که دلیل اصلی این امر را افزایش شعاع ناحیه تماس و در نتیجه افزایش اصطکاک و چسبندگی به‌عنوان نیروهای مقاوم در برابر حرکت دانسته‌اند. کورایم و همکارانش [۴]، به بررسی و بررسی حساسیت منیپولیشن با مدل‌های متفاوت اصطکاکی پرداخته‌اند.

ذاکری و خوارزمی [۵]، سطوح تماسی را در ابعاد نانو با استفاده از مدل‌های اصطکاکی مدل‌سازی و شبیه‌سازی کرده‌اند. همچنین تأثیر پارامترهای هندسی سطح شامل، انحراف معیار ارتفاع زبری‌ها و شعاع نوک قله زبری‌ها بر نیروی عمودی، نیروی اصطکاکی و در نهایت ضریب اصطکاک نوک سوزن میکروسکوپ اتمی و سطح زبر را بررسی کرده‌اند. نتایج به دست آمده نشان‌دهنده‌ی افزایش نیروی عمودی و نیروی اصطکاکی و کاهش ضریب اصطکاک با افزایش مقدار انحراف معیار ارتفاع زبری بوده است. از دیگر نتایج این پژوهش، افزایش نیروهای عمودی، نیروی اصطکاکی و نیز ضریب اصطکاک با افزایش شعاع نوک برجستگی‌ها است. ذاکری و همکارانش [۶]، مدل‌سازی منیپولیشن بر روی سطوح زبر را نیز مورد مطالعه قرار داده‌اند.

کورایم و همکارانش [۷]، به کاربرد روش آنالیز حساسیت سوبل در منیپولیشن با استفاده از مدل اصطکاکی لاگره پرداخته‌اند. محمدی و همکارانش [۸] منیپولیشن نمونه‌های زیستی را به صورت دینامیکی مدل‌سازی کرده‌اند. همچنین تجزیه‌و‌بررسی المان محدود سوزن و تیرک میکروسکوپ نیروی اتمی انجام شده است. در نهایت شرایط بحرانی لغزش، شامل زمان و نیروی بحرانی را به دست آورده و اثرات تغییرات سرعت را مشاهده کرده‌اند. نتایج حاصل نیز با مقایسه با پژوهش‌های گذشته و برای ذرات طلا، مخمر و دی‌ان‌ای اعتبارسنجی شده است. طاهری [۹] با استفاده از آنالیز حساسیت ای-فست به بررسی تأثیر پارامترهای طول، عرض و ضخامت تیرک، ارتفاع سوزن و شعاع ذره و سوزن در منیپولیشن سه‌بعدی پرداخته است. نیروی بحرانی لغزشی و غلتشی و زمان بحرانی لغزشی و غلتشی از پارامترهای خروجی مورد بررسی هستند. در نهایت ضخامت تیرک به‌عنوان مؤثرترین پارامتر بر نیروی بحرانی و ارتفاع سوزن بر زمان بحرانی شناخته شده‌اند.

طاهری [۱۰] منیپولیشن ذرات بیولوژیکی را شبیه‌سازی و مدل‌سازی کرده است. نیرو و زمان بحرانی را با استفاده از مدل تماسی جی‌کآر برای ذرات پلاکت و دی‌ان‌ای، محاسبه کرده است. بررسی نتایج حاکی از شروع حرکت غلتشی در راستای محور X نسبت به محورهای Y و Z بوده است. همچنین بیش‌تر بودن مقادیر نیروی بحرانی برای ذرات دی‌ان‌ای نسبت به پلاکت از دیگر نتایج این پژوهش بوده است. کورایم و همکارانش [۱۱]، منیپولیشن نانوذرات طلا، مخمر و پلاکت در محیط‌های گازی، آبی، الکلی و پلاسما را شبیه‌سازی کرده‌اند. بررسی نیرو و زمان بحرانی، نشان‌دهنده‌ی تأخیر در زمان و نیروی بحرانی در محیط‌های متفاوت زیستی نسبت به محیط گازی بوده است. تفاوت در میزان چسبندگی ذرات به سوزن و سطح مبنا از جمله عوامل این اختلاف مطرح شده است.

یان و همکارانش [۱۲] مدلی را برای پیش‌بینی موقعیت نانوذره پس از منیپولیشن ارائه داده‌اند. همچنین، تأثیر تماس بین ذره و نوک سوزن و نیروی مؤثر منیپولیشن را مورد بررسی قرار داده‌اند. مقایسه‌ی نتایج تجربی با نتایج مدل ارائه شده، نشان‌دهنده‌ی اعتبار این مدل است. حبیب‌نژاد کورایم و همکارانش [۱۳] به شبیه‌سازی دینامیک مولکولی منیپولیشن ذرات ویروس، پروتئین و دی‌ان‌ای پرداخته‌اند. همچنین، بررسی اثر زیرلایه با جنس‌های متفاوت در این پژوهش صورت گرفته است. در نهایت با بررسی نتایج حاصل از آزمایش، بیش‌ترین مقدار نیروی منیپولیشن وارد بر ذره و بیش‌ترین آسیب در منیپولیشن با زیرلایه‌ی طلا رخ داده است. تفاوت در مقدار نیروی وان‌دروالس ایجاد شده از طرف زیرلایه به ذرات، از علل این تفاوت عنوان شده است.

طاهری و بطحایی [۱۴]، مدول یانگ سلول سرطانی معده را با استفاده از فرایند منیپولیشن مبتنی بر میکروسکوپ نیروی اتمی استخراج کرده‌اند. آن‌ها از مدل تماسی هرتز و جی‌کآر برای شبیه‌سازی منیپولیشن استفاده کرده‌اند. با مقایسه‌ی نتایج حاصل از آزمایش تجربی و شبیه‌سازی‌های انجام شده، مقدار تقریبی ۳۲۵ کیلوپاسکال به‌عنوان مدول یانگ سلول سرطانی معده محاسبه شده است. ژانگ و همکارانش [۱۵]، به استخراج ویژگی سلولی سرطان معده پرداخته و ظرفیت غشای سلولی را محاسبه کرده‌اند. از این ظرفیت به‌عنوان نشانگر زیستی در تشخیص سرطان معده یاد شده است. سایجو و همکارانش [۱۶]، به بررسی

ویژگی مکانیکی بافت سرطانی، پارامتر اولیه‌ی مهم نیروی اصطکاکی مورد بررسی قرار گرفته است.

در این مقاله، به منظور بررسی نیرو و زمان بحرانی بافت سرطانی معده از مدل‌های اصطکاکی کولمب، لاگره و اچ‌کا استفاده شده است. شبیه‌سازی‌ها با در نظر گرفتن معادلات اصطکاکی و همچنین، معادلات نیرو در دو بعد، انجام شده است. نمودارهای نیرو در راستاهای x ، y و z ترسیم شده و نمودار برآیند FT به‌منظور مقایسه‌ی نتایج استفاده شده است. در نهایت نمودارهای متفاوت با در نظر گرفتن مدل‌های اصطکاکی متفاوت مورد مقایسه قرار گرفته و مقادیر نیرو و زمان بحرانی در نتیجه‌گیری کلی، مورد بررسی قرار گرفته است.

۳- مدل سازی

به‌منظور مدل‌سازی مینیولیشن سلول سرطانی معده، ابتدا به طور کامل به ارائه‌ی معادلات مدل‌های اصطکاکی کولمب، لاگره و اچ‌کا پرداخته شده است. سپس معادلات نیرو در جهات متفاوت حرکت و در طی فرایند نانومینیولیشن دوبعدی ارائه شده‌اند.

۳-۱- مدل اصطکاکی

با کاهش اندازه‌ی دستگاه‌ها و تجهیزات آن‌ها، نسبت سطح به حجم افزایش یافته و نیروهای سطحی، مانند اصطکاک و چسبندگی مهم‌تر شده و بر نیروهای حجمی غلبه یافته‌اند. از آزمایش‌های تجربی واضح است که مقدار ضریب اصطکاک، هنگامی که در مقیاس میکرو/نانو اندازه‌گیری شود با آن‌چه که در مقیاس‌های بزرگ وجود دارد، متفاوت است و بنابراین اصطکاک به مقیاس وابسته است. پس، روش‌های متفاوتی جهت مطالعه و توضیح وابستگی مقیاسی اصطکاک پیشنهاد شده‌است.

نیروی اصطکاک از جمله عواملی است که از شروع حرکت جلوگیری می‌کند. در واقع در مینیولیشن ذرات، نیروی اعمالی بر تیرک میکروسکوپ نیروی اتمی تا زمانی افزایش پیدا می‌کند که بر نیروی اصطکاکی و سایر نیروهای مقاوم غلبه یابد. در این بخش معادلات سه مدل اصطکاکی، به‌منظور استفاده در مدل‌سازی مینیولیشن تشریح شده است.

سرطان معده با استفاده از میکروسکوپ اسکن صوتی پرداخته‌اند. در این پژوهش از پنج نوع نمونه‌ی متفاوت سرطان معده، استفاده شده است و در نهایت به این نتیجه رسیده‌اند که ویژگی آلتراسونیک تحت تأثیر آرایش سلولی، اتصال بین سلولی و اجزای شیمیایی درون سلولی است.

کورایم و همکارانش [۱۷]، ویژگی الاستیک سلول سرطانی سر و گردن را با استفاده از شبیه‌سازی و کار تجربی محاسبه نموده‌اند. استخراج ویژگی ویسکوزیته و مدول الاستیسیته با استفاده از تئوری‌های تماسی دی‌ام‌تی و هرترز انجام گرفته است. کاربین و همکارانش [۱۸]، سفتی سلول‌های سرطانی پستان خوش‌خیم MCF-10A، بدخیم غیر تهاجمی و بسیار تهاجمی MDA-MB-231 را با استفاده از یک حس‌گر رزونانس سیلیکون جدید و میکروسکوپ نیروی اتمی، محاسبه کرده‌اند. نتایج حاصل از این دو ابزار با یکدیگر مقایسه شده و ارتباط بین تغییرات ویژگی الاستیک با پیشرفت سرطان مورد بررسی قرار گرفته است. فاریا و همکارانش [۱۹] ویژگی الاستیک سلول سرطانی پروستات را با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی و با در نظر گرفتن مدل تماسی هرترز، استخراج کرده‌اند. در نهایت مدول یانگ سه رده‌ی سلولی سرطانی پروستات مورد محاسبه قرار گرفته است.

با توجه به مطالعات صورت گرفته اهمیت این موضوع در رابطه با شناسایی و درمان بیماری‌ها بیش از پیش مشخص می‌شود. نوآوری اصلی این پژوهش نیز در استفاده تجربی از مدل‌های اصطکاکی متفاوت است.

۲- شرح مسئله

با مطالعه‌ی پژوهش‌های گذشته، در رابطه با سایر سرطان‌ها می‌توان دریافت که با توجه به حساسیت بالا در بافت‌های سرطانی باید عواملی همچون نیروی اصطکاک و چسبندگی که سبب افزایش نیروی وارده به تیرک میکروسکوپ نیروی اتمی و در نهایت بافت سلولی می‌شود، مورد مطالعه‌ی دقیق قرار گیرد. همچنین، در پژوهش‌های در حوزه‌ی سرطان معده، بیش‌تر بر مدل‌های تماسی و مدل ساده‌ی کولمب تأکید شده است که با توجه به عدم در نظر گرفتن سطح واقعی تماس در این مدل نتایج به واقعیت نزدیک نیست. پس، در این پژوهش پیش از بررسی

نیروی اصطکاک برای تماس میکرو و با در نظر گرفتن پارامترهای A مساحت واقعی تماس و τ استحکام برشی به صورت رابطه‌ی ۶ آورده شده است.

$$f_T = \tau A \quad (6)$$

رابطه‌ی بین تنش اصطکاک بی‌بعد $\bar{\tau}_f = \tau_f / G^*$ و شعاع تماس بی‌بعد $\bar{a} = a/b$ و با استفاده از پارامترهای a شعاع تماس، b دامنه‌ی بردار برگر و G^* مدول برشی مؤثر تعریف شده است. رابطه‌ی ۷ نشان‌دهنده‌ی معادله‌ی مدول برشی مؤثر و رابطه‌ی ۸ معادله‌ی $\bar{\tau}_f$ را نشان داده‌اند.

$$G^* = \left(\frac{2G_1G_2}{G_1 + G_2} \right) \quad (7)$$

$$\log \bar{\tau}_f = \begin{cases} \log \bar{\tau}_{f_1} & \bar{a} \langle \bar{a}_1 \\ M \log \bar{a} + b & \bar{a}_1 \langle \bar{a} \langle \bar{a}_2 \\ \log \bar{\tau}_{f_2} & \bar{a} \rangle \bar{a}_2 \end{cases} \quad (8)$$

پارامترهای M و B، در روابط ۹ و ۱۰ تعریف شده‌اند.

$$M = - \frac{\left(\log \left(\frac{\bar{\tau}_{f_1}}{\bar{\tau}_{f_2}} \right) \right)}{\left(\log \left(\frac{\bar{a}_2}{\bar{a}_1} \right) \right)} \quad (9)$$

$$B = \frac{(\log(\bar{\tau}_{f_1}) \log(\bar{a}_2) - \log(\bar{\tau}_{f_2}) \log(\bar{a}_1))}{\left(\log \left(\frac{\bar{a}_2}{\bar{a}_1} \right) \right)} \quad (10)$$

نیروی اصطکاک مدل اصطکاک اچ‌کا [۱] در نهایت از رابطه‌ی ۱۱ به دست آمده است.

$$\frac{F_f}{G^* b^2} = \begin{cases} \bar{\tau}_{f_1} \bar{a}^2 & \bar{a} \langle \bar{a}_1 \\ 10^{B \bar{a}^{M+2}} & \bar{a}_1 \langle \bar{a} \langle \bar{a}_2 \\ \bar{\tau}_{f_2} \bar{a}^2 & \bar{a} \rangle \bar{a}_2 \end{cases} \quad (11)$$

۳-۲- مدل‌سازی نانومنیپولیشن دوبعدی

در این بخش معادلات نیروهای حاکم بر فرایند نانومنیپولیشن دوبعدی بافت سرطانی معده، تشریح شده است. در روابط ۱۲ و ۱۳ به تشریح این نیروها پرداخته شده است [۹]. به‌منظور درک بهتر روابط، شکل ۱، طرح‌واره از تماس سوزن و بافت سلولی و همچنین، پارامترهای مورد استفاده در مدل‌سازی را نشان داده است. مدل‌سازی نانومنیپولیشن دوبعدی با نرم‌افزار متلب انجام شده است.

مدل اصطکاک کولمب: در مدل اصطکاک کولمب [۱] نیروی اصطکاک مخالف حرکت بوده و کاملاً مستقل از پارامترهای سرعت و سطح تماسی که ذره بر روی آن قرار دارد بوده و تنها با نیروی عمودی سطح کامل متناسب است. این نیرو در رابطه‌ی ۱ تعریف شده است. پارامترهای رابطه‌ی ۱، به‌صورت μ ضریب اصطکاک سطح، N نیروی عمودی سطح، استحکام برشی و A سطح تماس در نظر گرفته شده‌اند.

$$f_{coulomb} = \mu N + \tau A \quad (1)$$

مدل اصطکاک لاگره: این مدل اصطکاک توسط کانوداس دی‌ویت و همکارانش [۲۰]، و با در نظر گرفتن اثر استریک ارائه شده است. نیروی اصطکاک لاگره در معادله‌ی ۲ و مدل غیرخطی مورد استفاده در این مدل در معادله‌ی ۳ آورده شده‌اند. پارامترهای ۷، سرعت نسبی بین سطوح لغزنده، Z، میانگین تغییر شکل زبری‌ها، σ_0 سختی معادل برای رابطه‌ی موقعیت نیرو در سرعت معکوس، σ_1 ضریب اصطکاک میکرو ویسکوز و σ_2 ضریب اصطکاک ویسکوز در روابط ۳ و ۴ استفاده شده‌اند.

$$F_f = \sigma_0 + \sigma_1 \frac{dz}{dt} + \sigma_2 v \quad (2)$$

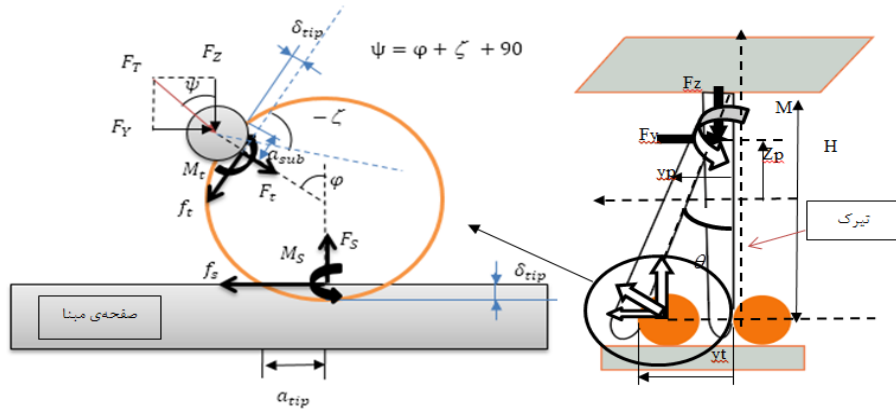
$$g(v) \frac{dz}{dt} = \frac{v}{g(v)} - |v|z \quad (3)$$

رابطه‌ی بین نیروی اصطکاک و سرعت در حالت پایا، در مدل لاگره تابع $g(v)$ و در رابطه‌ی ۴ بیان شده است. پارامترهای F_c نیروی اصطکاک کولمب، F_s نیروی استیکشن و v_s سرعت استریک، در رابطه‌ی ۴ در نظر گرفته شده‌اند.

$$g(v) = \frac{F_c}{\sigma_0} + \frac{(F_c + F_s) e^{-\left(\frac{v}{v_s}\right)^2}}{\sigma_0} \quad (4)$$

مدل اصطکاک اچ‌کا: نیروی اصطکاک لغزشی ماکروسکوپی با در نظر گرفتن نیروی اصطکاک f_T که متناسب با مجموع نیروی عمودی f_N و نیروی چسبندگی f_0 است، در معادله‌ی ۵ تعریف شده است [۲۱].

$$f_T = \mu(f_N + f_0) \quad (5)$$



شکل ۱: شماتیکی از تماس سوزن و بافت سلولی

$$F_Z = F_z \cos^2 \alpha + m \cos^2 \alpha \left(\ddot{z}_s - \ddot{\delta}_t \sin \varphi - \ddot{\delta}_s + \frac{-H\ddot{\alpha} \sin \alpha \cos \theta - H(\dot{\theta}^2 + \dot{\alpha}^2) \cos \alpha \cos \theta}{2} \right) \quad (12)$$

$$+ \left(\frac{I_P \ddot{\alpha} + M \alpha}{H} \right) \sin \theta + F_X \sin \alpha \cos \alpha$$

$$F_Y = F_y \sin^2 \theta + m \sin^2 \theta \left(\ddot{y}_s - \ddot{\delta}_t \cos \varphi \sin \psi - \ddot{\delta}_s + \frac{-H\dot{\theta} \cos \theta + H\dot{\theta}^2 \sin \theta}{2} \right)$$

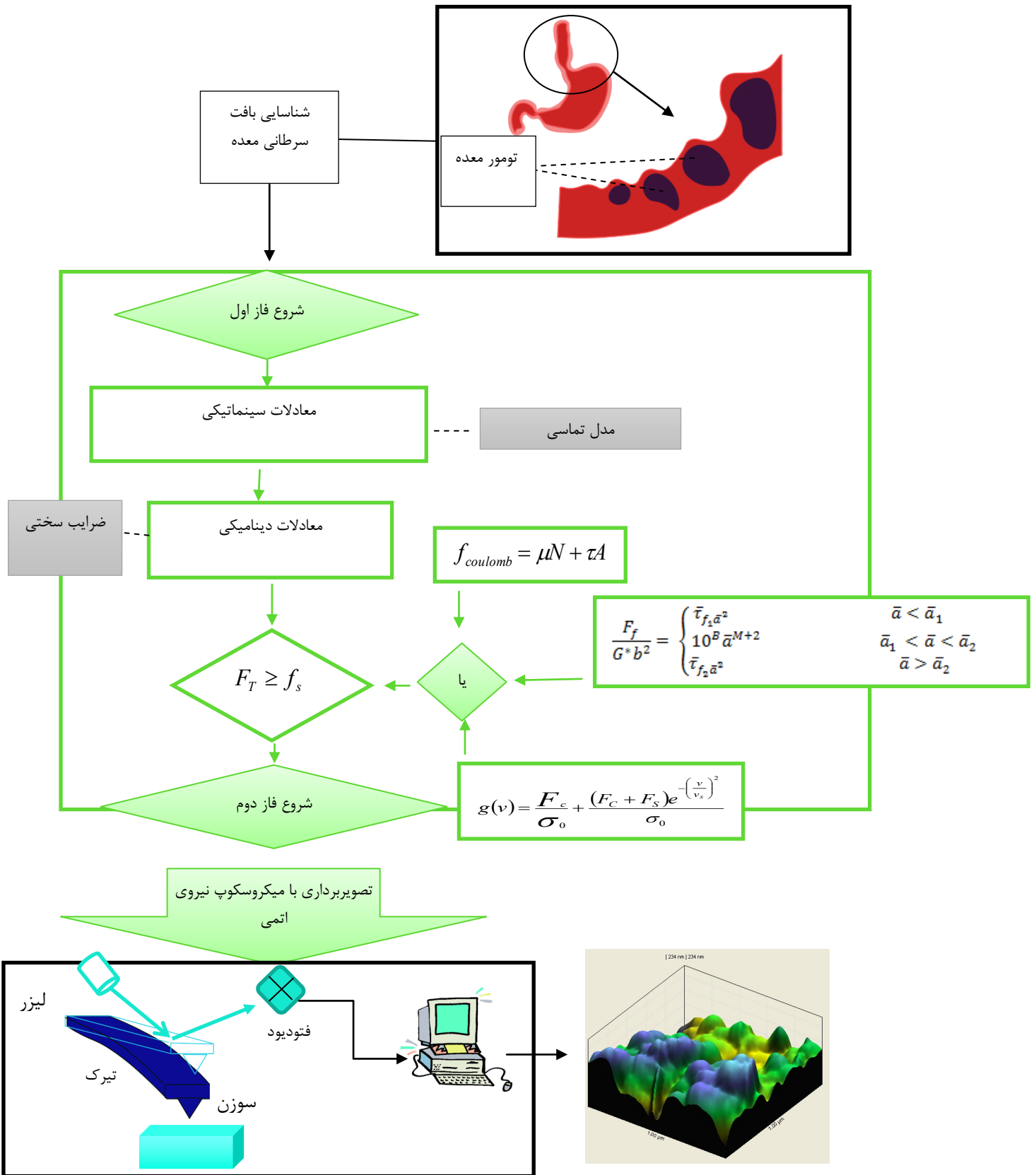
$$+ \left(\frac{I_P \ddot{\theta} + M \theta}{H} \right) \cos \theta + F_Z \sin \theta \cos \theta \quad (13)$$

می‌کند. سپس، با تماس نوک سوزن تیرک میکروسکوپ نیروی اتمی به بافت سلولی مورد نظر، در ابتدا به دلیل وجود نیروی چسبندگی بین بافت سلولی و زیرلایه، تغییری در بافت رخ نخواهد داد تا زمانی که نیروی اعمالی از طرف سوزن بر بافت سلولی بر نیروی چسبندگی بین بافت و زیرلایه غلبه نماید؛ در این لحظه حرکت بافت شروع شده و وارد فاز دوم منیپولیشن که بیانگر آغاز حرکت بافت بر روی زیرلایه است، خواهیم شد.

در شکل ۲، مشاهده می‌شود که روابط ضرایب تیرک نیز به معادلات دینامیکی اعمال شده و در نهایت نیروی اعمالی به تیرک با نیروی مقاوم به حرکت اصطکاک مورد مقایسه قرار می‌گیرد. هرگاه نیروی اعمالی تیرک بتواند بر نیروی اصطکاک غلبه کند، ذره شروع به حرکت می‌کند که به این نیرو، نیروی بحرانی گویند که در زمان بحرانی اتفاق افتاده است. اطلاعات به دست آمده توسط میکروسکوپ نیروی اتمی، به صورت نمودار و تصاویر توپوگرافی قابل مشاهده هستند. ترسیم نمودارهای شبیه‌سازی شده در نرم‌افزار متلب انجام شده است. همچنین تصاویر سلول‌ها، توپوگرافی سلول و کار تجربی با استفاده از نرم‌افزار SPM-DME انجام شده است.

۴- آزمایش‌های تجربی

شکل ۲، روند کلی پژوهش‌های صورت گرفته در این پژوهش را نمایش می‌دهد. برای انجام مطالعات تجربی، پس از جداسازی سلول‌های بافت سرطانی، ابتدا آن‌ها در ظرفی ریخته شده و شستشو داده شده‌اند. سپس ماده‌ی تثبیت‌کننده (Glutaraldehyde) ۰/۵ درصد به مدت ۱ دقیقه روی سلول‌ها قرار گرفته است. پس از آن، سلول‌ها سه بار و هر بار به مدت ۴ دقیقه بانمک شستشو داده شده و پس از خشک شدن، لام حاوی سلول در درون دستگاه قرار گرفته است. لام مورد نظر توسط میکروسکوپ نیروی اتمی کاوش می‌شود و تغییراتی همچون تغییرات نیرو و جابه‌جایی ثبت می‌شود. این تغییرات توسط تبدیل اشعه‌های تابیده شده به تیرک توسط لیزر و بازتابیده شده به فتودیود، به سیگنال‌های قابل فهم برای کامپیوتر ثبت می‌شوند. همانطور که در فلوجارت شکل ۲ مشخص است، فاز اول نانومنیپولیشن با اعمال معادلات مدل تماسی، به معادلات سینماتیکی آغاز می‌شود. در فاز اول نانومنیپولیشن، تیرک میکروسکوپ نیروی اتمی با سرعت ثابت شروع به حرکت



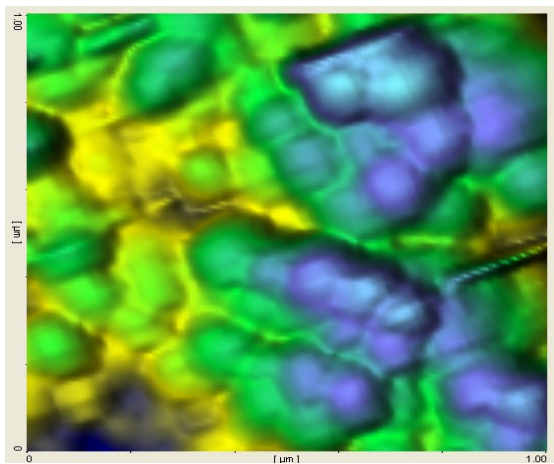
شکل ۲: فرایند نانومنیپولیشن بافت سرطانی معده

۵- تفسیر و بررسی نتایج

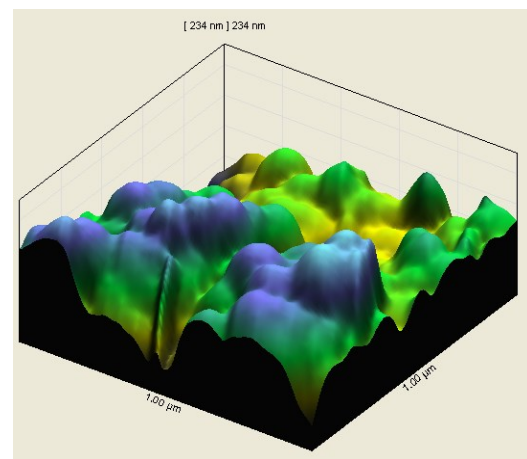
تصاویر توپوگرافی حاصل از تصویربرداری با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی بر روی بافت سرطانی معده و همچنین نمودارهای حاصل از شبیه‌سازی با مدل‌های اصطکاکی متفاوت، برای بررسی در این بخش آورده شده‌اند.

۵-۱- نتایج فاز اول نانومنیپولیشن

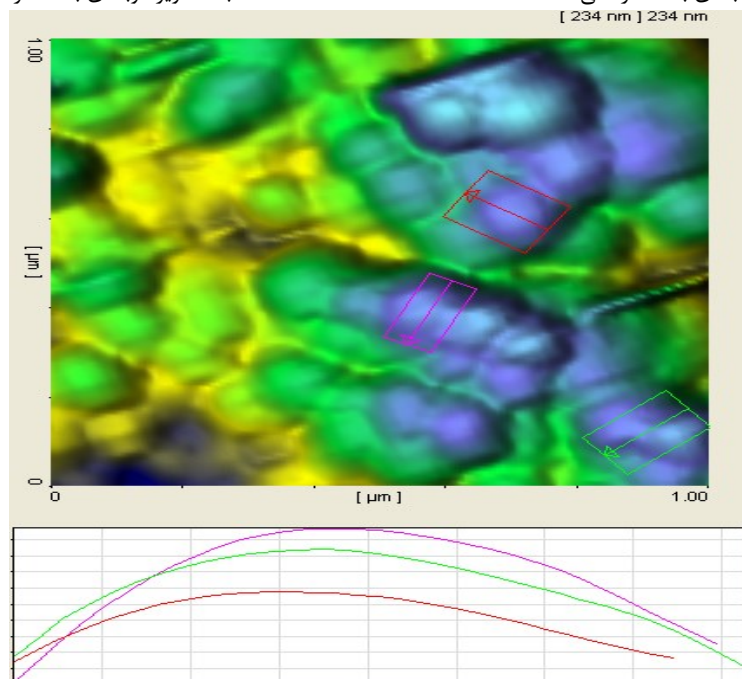
تصاویر توپوگرافی حاصل از تصویربرداری با میکروسکوپ نیروی اتمی برای بافت سرطانی معده در شکل ۳-الف و ۳-ب به صورت



ب- تصویر دوبعدی بافت سرطانی معده



الف- تصویر سه‌بعدی بافت سرطانی معده



ج- تخمین هندسه‌ی بافت سرطانی معده

شکل ۳: تصاویر توپوگرافی حاصل از تصویربرداری با میکروسکوپ نیروی اتمی

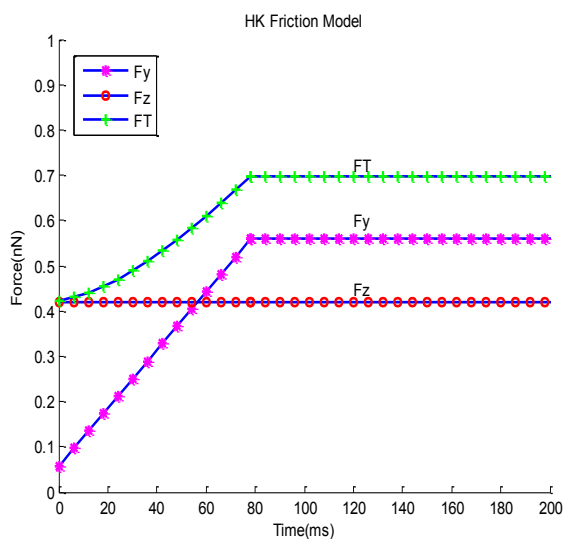
۵-۲- نتایج حاصل از شبیه‌سازی منیپولیشن دوبعدی

شروع حرکت در منیپولیشن ذرات با غلبه بر نیروهای مقاوم همچون اصطکاک انجام می‌شود. با توجه به مطالعه بر روی بافت‌های سلولی سرطانی و اهمیت عدم آسیب رساندن به این سلول‌ها در حین پژوهش، نیروی اعمالی برای غلبه بر اصطکاک از اهمیت بالایی برخوردار است. بدین منظور اولین گام در مطالعه بر روی بافت‌های سرطانی به دست آوردن نیرو و زمان بحرانی حرکت است. از جمله عوامل تأثیرگذار بر نیرو و زمان بحرانی می‌توان به نیروی اصطکاک اشاره نمود. به همین علت مدل‌های اصطکاکی متفاوت از جمله کولمب، لاگره و اچ‌کا در این پژوهش مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

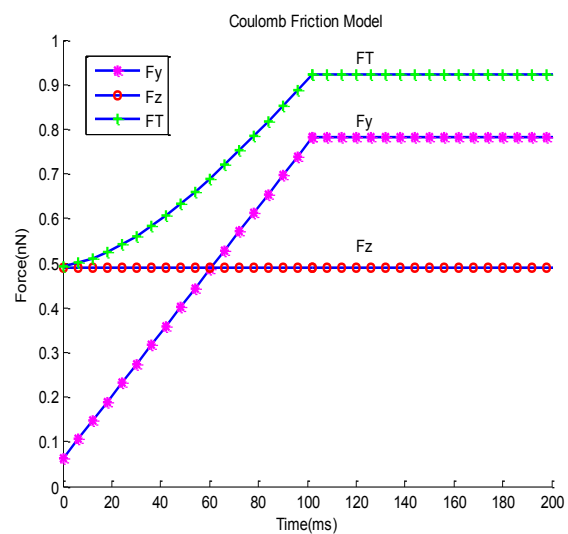
در تمامی نمودارهای شکل ۴، نیروهای F_y و F_z راستاهای y و z در نظر گرفته شده‌اند. برآیند تمامی این نیروها با پارامتر FT مشخص شده است. همانطور که در شکل ۴ قابل مشاهده است، با ثابت شدن نیروها در راستاهای متفاوت و در نیروی برآیند، نقاط

بحرانی بر روی محورهای عمودی و افقی نشان‌دهنده‌ی نیرو و زمان بحرانی در هر راستا در منیپولیشن دوبعدی بر روی بافت سلولی سرطانی معده، هستند. علت ثابت بودن نیرو در تمامی اشکال و در راستای z به دلیل ثابت بودن نیروی عمودی سطح است.

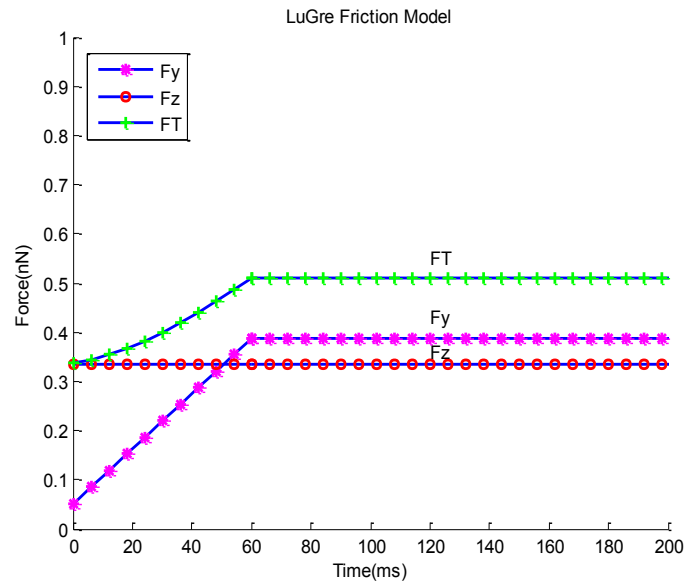
با بررسی شکل ۴ و نمودارهای حاصل از شبیه‌سازی منیپولیشن، بافت سرطانی معده، با استفاده از مدل‌های اصطکاکی متفاوت، می‌توان دریافت که زمان و نیروی بحرانی برآیند در مدل اصطکاکی کولمب به دلیل در نظر گرفتن سطح ظاهری تماس در معادلات شبیه‌سازی بیشترین مقدار را دارا است. همچنین کمترین مقدار نیرو و زمان بحرانی مربوط به مدل اصطکاکی لاگره و با توجه به در نظر گرفتن سطح واقعی تماس در ابعاد نانو قابل توجیه است. مقادیر نیرو و زمان بحرانی برای مدل اصطکاکی اچ‌کا نیز در محدوده‌ی بین مدل‌های اصطکاکی لاگره و کولمب قرار دارد.



ب- مدل اصطکاکی اچ‌کا



الف- مدل اصطکاکی کولمب



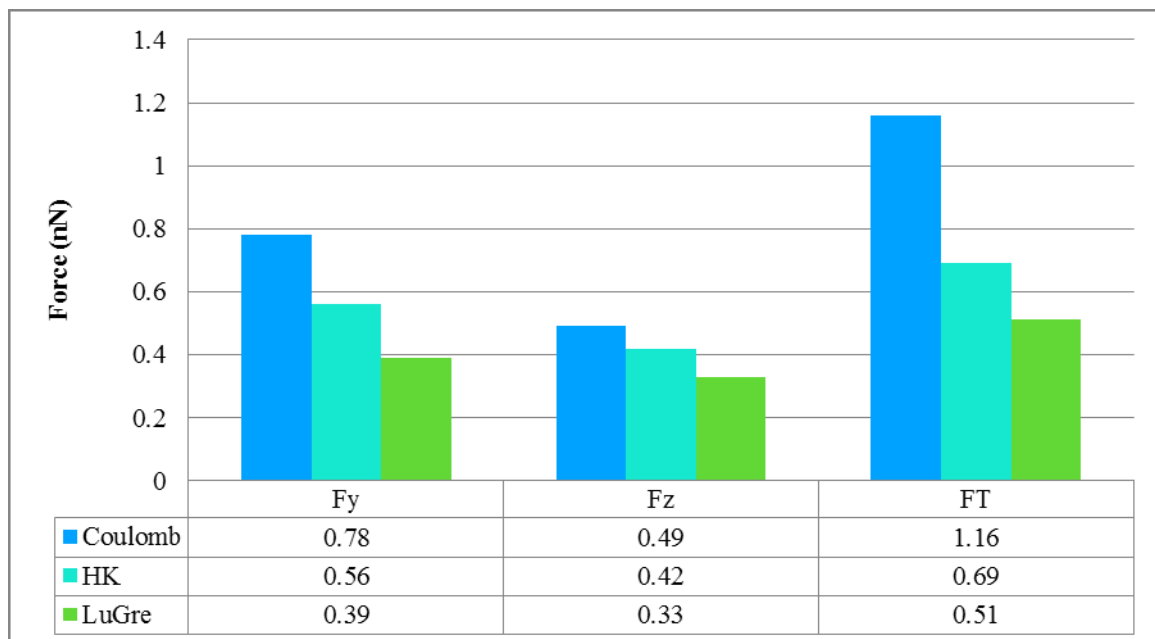
ج- مدل اصطکاکی لاگره

شکل ۴: مقایسه‌ی نیرو و زمان بحرانی منیپولیشن با استفاده از مدل‌های اصطکاکی متفاوت

نظر گرفتن سطح واقعی تماس، نیروی اصطکاک را کمتر برآورد نموده و در نتیجه نیرو و زمان بحرانی در این مدل دارای کمترین مقدار خواهد بود. دلیل تفاوت نیرو در راستای دو محور Y و Z و زیاد بودن نیرو در راستای محور Z نسبت به محور Y ، نیز ناشی احتمالاً ناشی از اثر چسبندگی در مقیاس نانو است.

۳-۵- مقایسه نتایج

شکل ۵، نیروهای بحرانی در مدل‌های متفاوت اصطکاکی را نشان می‌دهد. مدل کولمب، به دلیل در نظر گرفتن سطح ظاهری تماس، نیروی اصطکاک را بیشتر برآورد کرده و در نتیجه نیرو و زمان بحرانی در این مدل، نسبت به مدل‌های اچ‌کا و لاگره، بیشترین مقدار را خواهد داشت؛ در حالی که مدل لاگره، به دلیل در



شکل ۵: مقایسه‌ی نیروهای بحرانی منیپولیشن با استفاده از مدل‌های اصطکاکی متفاوت

۶- نتیجه گیری

عواملی همچون وراثت، پلیپ معده و رژیم غذایی نامناسب سبب تغییر در بافت‌های سلولی معده و بروز سرطان در این بخش از بدن می‌شود. درمان‌های سنتی همچون جراحی، شیمی درمانی و پرتودرمانی اغلب باعث بروز آسیب و عوارض جانبی در بدن بیمار می‌شوند. پس، برای استفاده از روش‌های نوین درمانی، شناخت کامل بافت سرطانی از لحاظ شکل، ساختار شیمیایی و ویژگی مکانیکی حائز اهمیت است. قدم نخست در این مطالعات نزدیک کردن روند پژوهش‌ها به روند واقعی درمان است؛ بنابراین شناخت کامل عوامل مؤثر بر فرایند مطالعاتی، از نخستین موارد مهم پژوهش‌هایی است. پس، در این پژوهش، از روش مینیولیشن مبتنی بر میکروسکوپ نیروی اتمی برای پژوهش درباره‌ی مدل

اصطکاکی مناسب در استخراج نیرو و زمان بحرانی استفاده شده است. مدل‌های اصطکاکی لاگره، کولمب و اچ‌کا در شبیه‌سازی‌های صورت گرفته در این پژوهش استفاده شده‌اند. هندسه‌ی بافت سرطانی معده به‌صورت کروی و با استفاده از میانگین‌گیری از تصاویر توپوگرافی حاصل از تصویربرداری فرض شده است. در نهایت کمترین مقدار نیرو و زمان بحرانی برای مدل لاگره و بیش‌ترین مقدار برای مدل اصطکاکی کولمب محاسبه شده است. در پژوهش‌ها آتی می‌توان سایر عوامل همچون هندسه‌ی تیرک میکروسکوپ نیروی اتمی، محیط‌های متفاوت زیستی و سایر موارد را مورد بررسی قرار داد. همچنین، می‌توان ویژگی مکانیکی این بافت سرطانی را با در نظر گرفتن فرضیات هندسی و محیطی نزدیک به واقعیت سلول محاسبه کرد.

۷- فهرست علائم

گشتاور پیچشی تیرک حول محور Y	M_α	سطح تماس	A
گشتاور پیچشی تیرک حول محور Z	M_θ	شعاع تماسی	a
نیروی عمودی سطح	N	شعاع تماسی بی‌بعد	\bar{a}
سرعت نسبی بین سطوح لغزنده	v	دامنه‌ی بردار برگر	B
سرعت استریک	v_s	نیروی چسبندگی	f_0
موقعیت ذره در راستای محور X	x_s	نیروی اصطکاک کولمب	F_c
موقعیت ذره در راستای محور Y	y_s	نیروی اصطکاک کولمب	$f_{coulomb}$
میانگین تغییر شکل زبری‌ها	z	نیروی عمودی سطح	f_N
موقعیت ذره در راستای محور Z	z_s	نیروی اعمالی انتهای سوزن در راستای X	F_X
زاویه تیرک	α	نیروی اعمالی نوک سوزن در راستای X	F_x
عمق نفوذ نانوذره در صفحه‌ی مینا	δ_s	نیروی اعمالی انتهای سوزن در راستای Y	F_Y
عمق نفوذ نانوذره در سوزن	δ_t	نیروی اعمالی نوک سوزن در راستای Y	F_y
زاویه‌ی پیچش	θ	نیروی اعمالی انتهای سوزن در راستای Z	F_Z
ضریب اصطکاک	μ	نیروی اعمالی نوک سوزن در راستای Z	F_z
سختی معادل برای رابطه‌ی موقعیت نیرو در سرعت معکوس	σ_0	تابع رفتار سرعت	$g(v)$
ضریب اصطکاک میکرو ویسکوز	σ_1	مدول برشی مؤثر	G^*
ضریب اصطکاک ویسکوز	σ_2	مدول برشی سوزن	G_1
استحکام برشی	τ	مدول برشی ذره	G_2
تنش اصطکاکی	τ_f	ارتفاع سوزن	H
زاویه سوزن	ϕ	ممان اینرسی تیرک حول نقطه‌ی ابتدایی	I_P
زاویه‌ی نیروی سوزن	ψ	جرم تیرک	M

- [8] S. Z. Mohammadi, M. Moghadam, and H. N. Pishkenari, "Dynamical modeling of manipulation process in Trolling-Mode AFM", *Ultramicroscopy*, 197, 83-94, 2019.
- [9] M. Taheri, "Sensitivity analysis of 3D manipulation of spherical nanoparticles by using E-fast method", *Modares Mechanical Engineering*, 17(11), 59-69, 2018.
- [10] M. Taheri, "3D-Dynamic modeling and simulation of biological nanoparticle motion using AFM nano-robot", *Modares Mechanical Engineering*, 15(12), 311-316, 2016.
- [11] A. H. Korayem, M. Taheri, and M. H. Korayem, "Dynamic Modeling and simulation of nano particle motion in different environments using AFM nano-robot", *Modares Mechanical Engineering*, 15(1), 294-300, 2015.
- [12] S. Yuan, L. Liu, Z. Wang, N. Xi, and Y. Wang, "Study of nano-manipulation approach based on the least action principle using AFM based robotic system", in: 2017 36th Chinese Control Conference (CCC), IEEE, 4424-4429, 2017.
- [13] M. H. Korayem, M. Estaji, and A. Homayooni, "Molecular dynamic modeling of bioparticles nanomanipulation based on AFM: investigating substrate effects", *Modares Mechanical Engineering*, 17(3), 437-445, 2017.
- [14] M. Taheri, "Determination of the young modulus of gastric cancer tissue experimentally using atomic force microscopy", *Modares Mechanical Engineering*, 20(12), 2709-2720, 2020.
- [15] Y. Zhang, J. Zhao, H. Yu, P. Li, W. Liang, Z. Liu, G.B. Lee, L. Liu, W.J. Li, and Z. Wang, "Detection and isolation of free cancer cells from
- [1] F. J. Rubio-Sierra, W. M. Heckl, and R. W. Stark, "Nanomanipulation by atomic force microscopy", *Advanced Engineering Materials*, 7(4), 193-196, 2005.
- [2] S. Floyd, Ch. Pawashe, and M. Sitti, "Two-dimensional contact and noncontact micromanipulation in liquid using an untethered mobile magnetic microrobot", *IEEE Transactions on Robotics*, 25(6), 1332-1342, 2009.
- [3] B. Zarei, S. Bathaee, M. Taheri, and M. Momeni, "Second phase of nanomanipulation of particles by atomic force microscopy using Coulomb, HK, and LuGre Friction Models", *Modares Mechanical Engineering*, 19(1), 181-190, 2019.
- [4] M. H. Korayem, M. Taheri, and M. Zakeri, "Sensitivity Analysis of Nanoparticles Manipulation Based on Different Friction Models", *Applied Surface Science*, 258(18), 6713-6722, 2012.
- [5] M. Zakeri, M. Kharazmi, "Modeling of Friction in Micro/Nano scale with Random Roughness Distribution", *Modares Mechanical Engineering*, 14(11), 2015.
- [6] M. Zakeri, J. Faraji, M. Kharazmi, "Multipoint contact modeling of nanoparticle manipulation on rough surface", *Journal of Nanoparticle Research*, 18 (374), 1-23, 2016.
- [7] M. H. Korayem, M. Taheri, and Z. Rastegar, "Sobol Method Application in Sensitivity Analysis of LuGre Friction Model During 2D Manipulation", *Scientia Iranica*, 21(4), 1461-1469, 2014.

ascites and peritoneal lavages using optically induced electrokinetics (OEK)”, *Science advances*, 6(32), eaba9628, 2020.

[16] Y. Saijo, M. Tanaka, H. Okawai, and F. Dunn, “The ultrasonic properties of gastric cancer tissues obtained with a scanning acoustic microscope system”, *Ultrasound in medicine & biology*, 17(7), 709-714, 1991.

[17] M. H. Korayem, K. Heidary, and Z. Rastegar, “The head and neck cancer (HN-5) cell line properties extraction by AFM”, *Journal of biological engineering*, 14(1), 1-15, 2020.

[18] E. A. Corbin, F. Kong, C. T. Lim, W. P. King, and R. Bashir, “Biophysical properties of human breast cancer cells measured using silicon MEMS resonators and atomic force microscopy”, *Lab on a Chip*, 15(3), 839-847, 2015.

[19] E. C. Faria, N. Ma, E. Gazi, P. Gardner, M. Brown, N. W. Clarke, and R. D. Snook, “Measurement of elastic properties of prostate cancer cells using AFM”, *Analyst*, 133(11), 1498-1500, 2008.

[20] C. D. Wit, H. Olsson, K. J. Astrom, and P. Lischinsky, “A New Model for Control of Systems with Friction”, *IEEE Transactions on Automatic Control*, 40, 419-425, 1995.

[21] J. A. Hurtado, and K. S. Kim, “Scale Effects in Friction of Single Asperity Contacts: Part 2; Multiple-Dislocation-Cooperated Slip”, *Proceedings of the Royal Society of London Series A*, A455, 3385–3400, 1999.



Application of atomic force microscopy in critical force and critical time extraction of 2D manipulation for gastric cancer tissue with different friction models

M. Taheri

Department of Mechanical Engineering, Arak University, Arak, Iran

Abstract: In order to better understand and improve the treatment of cancer, the study of the structural properties and mechanical properties of healthy cell tissues is of great importance. Therefore, the process of Nano manipulation of cancerous and healthy tissues using atomic force microscopy leads to the recognition of this disease. In this study, the critical force and time of gastric cancer tissue in the manipulation process have been evaluated by considering frictional forces with different models. In the general process of manipulation, a critical force occurs when overcoming resistive forces such as friction, and the high force causes damage to cancerous tissues. Coulomb, LuGre and HK friction models have been used in this research. By analyzing the topographic images obtained by atomic force microscopy, the geometry of gastric cancer tissue is assumed to be spherical. The simulations are performed by different friction models. Graphs of all forces are plotted in 2D manipulation, and the resultant force diagram is used for comparison. After fixing the amount of force in different friction models, the amount of force and critical time are considered. The lowest force and critical time for gastric cancer tissue were also recorded for the LuGre friction model with 0.51 nN and 64 ms.

Keywords: Gastric cancer tissue, atomic force microscopy, friction models, critical force, critical time.