

مدل سازی ایجاد بیرون زدگی در سلول در اثر نیروی وارد شده توسط رشته های اکتین

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

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

۲. پژوهشکده علوم پایه و فناوری های 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

سلول های متحرک برای حفظ حیات خود، نیاز به حرکت کردن و تغییر شکل غشاء خود دارند. لذا مطالعه عوامل مؤثر در ایجاد و کنترل بیرون زدگی های غشاء سلول یکی از موضوعات مورد توجه محققین و دانشمندان است. شکل تعادلی و حرکت غشاء، ناشی از نیروهای وارد شده از جانب اکتین های زیر غشاء است. در این مقاله، با ارائه مدلی بر پایه قطبیدگی اکتین های زیر غشاء و ویژگی های فیزیکی آن، به مطالعه بیرون زدگی های ایجاد شده در غشاء سلول می پردازیم. همچنین اثر تغییر کمیت های مختلفی مانند چگالی رشته های اکتین، نرخ پلیمره شدن رشته ها و همچنین تنش وارد شده به غشاء را بر بزرگی بیرون زدگی غشاء بررسی می کنیم.

واژه های کلیدی: بیرون زدگی، تغییر شکل غشاء، رشته اکتین، ناحیه شبه منعطف، ژل

۱. مقدمه

رشته های اکتین می توانند همواره پلیمره و واپلیمره شوند. ولی هنگامی که در مجاورت یک مانع زیستی قرار می گیرند، این فرایند وابسته به نیروی وارد شده به سر رشته ها و همچنین فضای آزاد ایجاد شده در مقابل رشته ها می شود. این فضای آزاد در اثر افت و خیز گرمایی رشته های اکتین و همچنین مانع مقابل آنها، که همان غشاء است، فراهم می شود [۲]. محققین در مطالعات تجربی و نظری ثابت کرده اند که نیروی ایجاد شده طی ساز و کار تغییر طول اکتین، برای ایجاد حرکت در سلول کافی است [۳-۶]. مدل های متفاوتی برای توصیف

سلول های متحرک برای زنده ماندن و انجام وظایف شان باید به سیگنال های رسیده از محیط، پاسخ مناسب دهند و حرکت کنند. این حرکت می تواند در راستای پیدا کردن مواد مغذی، التیام زخم (کراتینوسیت ها)^۱، پدیده فاگوسیتوز یا پدیده ریخت زایی باشد. سلول ها از طبیعت قطبی رشته های اکتین برای پلیمره شدن جهت دار استفاده می کنند و در غشاء سلول تغییر شکل ایجاد کرده و موجب حرکت سلول می شوند [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 شبکه اکینینی 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 اکینین

در این مدل رشته‌های اکینین به صورت میله‌های شبه‌منعطفی که در زیر غشاء افت و خیز می‌کنند و قابلیت پلیمره شدن دارند، در نظر گرفته می‌شوند. ناحیه اکینینی را به صورت یک برس پلیمری در نظر می‌گیریم. سر منفی این رشته‌ها درون ژل محکم شده است. ساقه اکینین‌ها به صورت عمودی از ژل بیرون زده و در نتیجه سر مثبت رشته‌ها در ناحیه شبه‌منعطف در زیر غشاء قرار می‌گیرد. رشته‌های اکینین از ژل به عنوان یک تکیه‌گاه مکانیکی بهره می‌گیرند تا به غشاء نیرو وارد کنند [۱۲]. سر مثبت رشته‌های آزاد در ناحیه 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 اکینین به اندازه طول یک مونومر، δ ، تغییر می‌کند. نرخ‌های k_p و k_{dp} با روابط زیر محاسبه می‌شوند

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

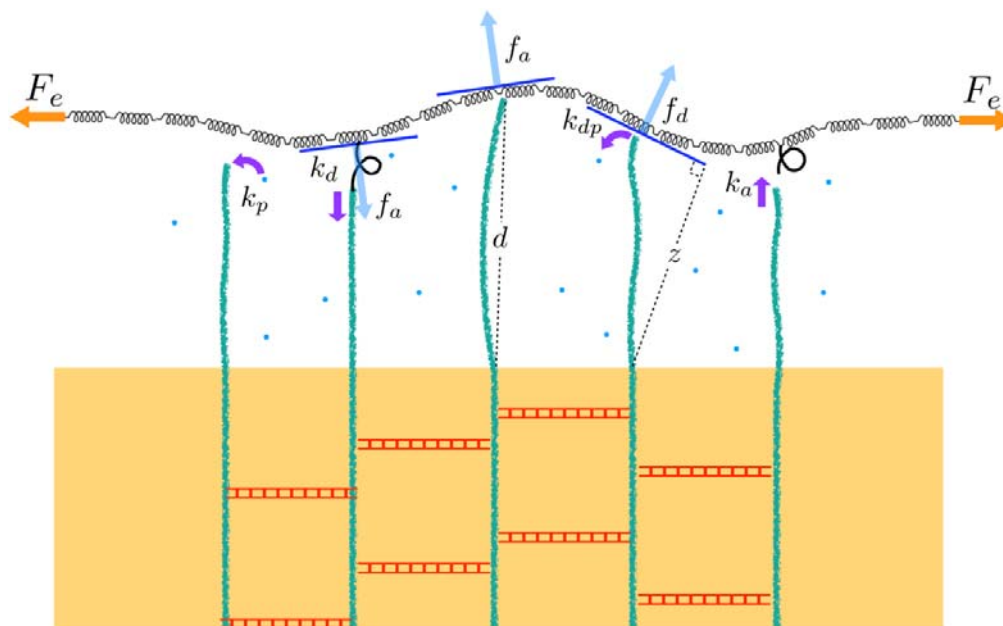
$$k_{dp} = k_{dp}^{max} \exp\left(-(\gamma-1) \frac{f_d \delta}{k_B T}\right), \quad (2)$$

شکل غشاء و رشته‌های اکینین ارائه شده‌اند [۷-۹]. ما در این مقاله، تحول مجموعه اکینین‌ها و غشاء را مدل کرده‌ایم. برای این مدل‌سازی رشته‌های اکینین 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 اندازه این بیرون‌زدگی را مطالعه کنیم. دستگاه از دو بخش دارای دینامیک و یک بخش ساکن تشکیل شده است. بخش اول که به ناحیه شبه‌منعطف معروف است، فضای بین غشاء سلول و ناحیه 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 اکینین، تغییر شکل می‌دهد. در نهایت قسمت ژل ساکن قرار دارد که نقش تکیه‌گاه مکانیکی را برای رشته‌ها بازی می‌کند.

رشته‌های اکینین در ناحیه شبه‌منعطف پلیمره و واپلیمره می‌شوند و با این که به غشاء متصل شده و از آن جدا می‌شوند. اتصال به غشاء به واسطه اتصال به پروتئین‌های اتصال دهنده صورت می‌گیرد. این فرایندها به اعمال نیرو به نقطه 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 اکتین ها در ناحیه شبه منعطف و غشاء. در این ناحیه رشته ها با نرخ k_p پلیمره و با نرخ k_{dp} واپلیمره می شوند. همچنین رشته ها با نرخ ثابت k_a به غشاء متصل و با نرخ k_d از آن جدا می شوند. در این شکل خطوط آبی پررنگ خط مماس بر غشاء در نقطه تماس رشته با آن را مشخص می کند. شایان ذکر است که نیرو همواره عمود بر غشاء وارد می شود و مؤلفه مماسی آن به دلیل سیال بودن غشاء خنثی می شود. فواصل d و z که در شکل مشخص شده اند، 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 می کنند به گوشه های غشاء اعمال می شوند.

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

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

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

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.

رشته ها همچنین می توانند با نرخ ثابت k_a به پروتئین های اتصالگر غشاء متصل شوند. از طرف دیگر رشته های متصل می توانند با نرخ وابسته به نیروی k_a از غشاء جدا شوند که با رابطه زیر داده می شود

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

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

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 روبه روی آن است.

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

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

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

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

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]

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

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

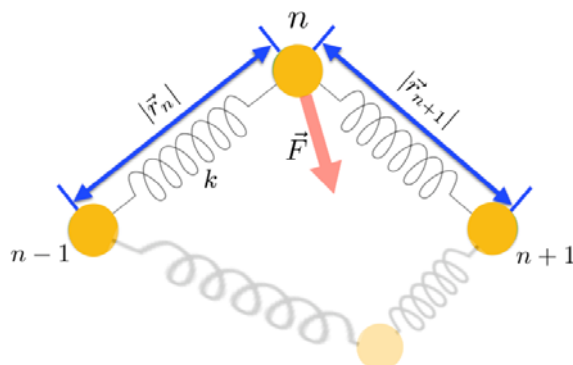
$$(7) \quad f_a = \begin{cases} -k_f (d - R_e), & d \leq R_e \\ -k_{\text{eff}} (d - R_e), & R_e < d \leq l \\ -k_l (d - l) - k_{\text{eff}} (l - R_e), & R_e > l \end{cases}$$

که $R_e = l \left[1 - l / \gamma l_p \right]$ 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 j 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).

می کنیم و شکل تعادلی نهایی غشاء را به دست می آوریم. همچنین برای وارد کردن اثر افت و خیز گرمایی، به دستگاه اجازه می دهیم 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 مدل سازی هر دو جزء غشاء و رشته های اکتین، آنها را با هم ترکیب می کنیم که باعث تغییر شکل غشاء از حالت یکنواخت اولیه می شود و یک پیرون زدگی متحرک ایجاد می کند. برای ترکیب مدل های مذکور ابتدا طولی برابر $7 \mu m$ از غشاء را در نظر می گیریم. طول تعادلی فنرهای تشکیل دهنده غشاء را برابر $a = 10 \text{ nm}$ در نظر می گیریم. 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 می شود [۲۰]. در ابتدا غشاء به صورت یک نوار کاملاً تخت در نظر گرفته می شود که به دو گوشه آن نیروی F_e وارد می شود. منشاء وجود این نیرو، نیروی کشش سطحی غشاء و چسبندگی غشاء به سطح پایینی آن است [۱۱]. همچنین در این مدل، غشاء به گونه ای در نظر گرفته می شود که گوشه ها تنها می توانند در راستای افقی، حرکت داشته باشند. این در حالی است که بقیه نقاط غشاء می توانند 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 می دهد. درست در زیر غشاء، ناحیه شبه منعطف با طول اولیه 150 nm تعریف می شود. در این

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

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

که در آن $|\vec{r}_n|$ طول فنری است که گلوله $n-1$ ام را به گلوله n ام وصل می کند، 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 می دهیم. در نتیجه انرژی خمشی در حالت گسسته سازی شده به این شکل نوشته می شود

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

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

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

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

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

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

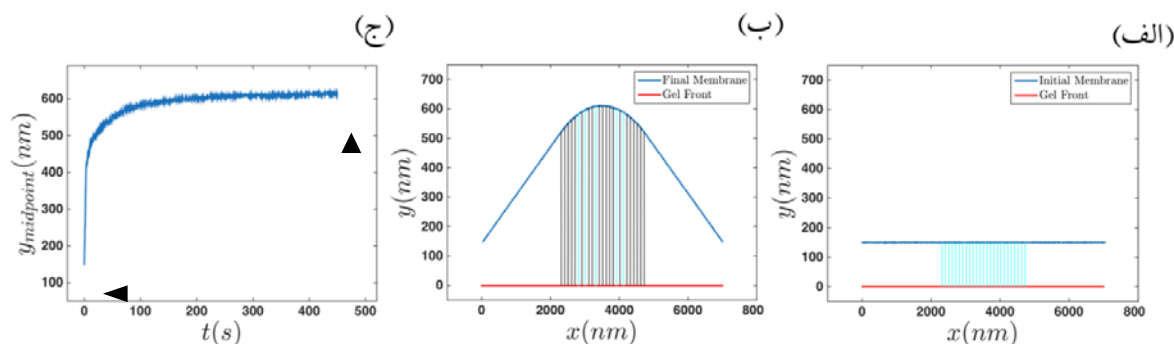
جدول ۱. لیست کمیت‌های استفاده شده در مدل‌سازی.

اندازه	کمیت
227 pN nm^{-1} [۲۰]	مدول کششی، k
$20 k_B T$ [۱۵]	سختی خمشی غشاء، κm
$4/14 \text{ pN nm}$	انرژی گرمایی، $k_B T$
10 nm فرض شده	طول تعادلی فنرهای غشاء، a
$2/7 \text{ nm}$ [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
$0/5 \text{ s}^{-1}$ [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

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

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



شکل ۳. (رنگی در نسخه الکترونیکی) (الف) مرحله ابتدایی، (ب) مرحله پایای پایانی غشاء و مجموعه اکتینی را برای دستگاهی با مشخصات $k_p^{\max} = 6 \times 10^{-1} \text{ s}^{-1}$ ، $F_e = 12 \text{ pN}$ و $n_a = 0.01 \text{ nm}^{-1}$ به نمایش می گذارند. در شکل های (الف) و (ب) خط با رنگ آبی پر رنگ نمایانگر غشاء است و خط قرمز مرز تکیه گاه اکتینی را مشخص می کند. رنگ آبی روشن نمایانگر رشته هایی است که آزادانه در زیر غشاء افت و خیز می کنند و رشته های متصل به غشاء نیز با رنگ سیاه مشخص شده اند. نمودار (ج) رفتار گلوله ای که درست در وسط غشاء قرار دارد را به صورت تابعی از زمان به نمایش می گذارد. نشانگرهای نقطه ای را مشخص می کنند که اطلاعات مربوط به نمودارهای (الف) و (ب) از آنها استخراج شده اند.

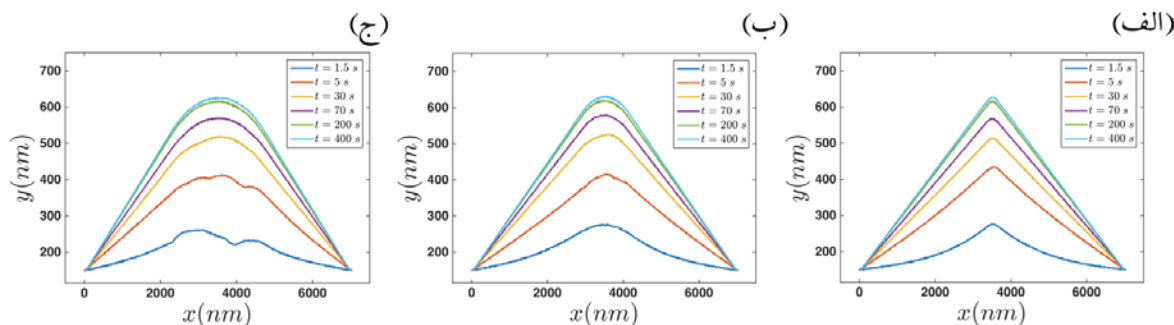
بررسی اثر تغییر کمیت های مختلف در شکل گیری و پیش روی بیرون زدگی در حضور ژل ساکن است. در ابتدا به مطالعه تأثیر تغییر چگالی رشته های اکتین بر روی شکل و بزرگی بیرون زدگی می پردازیم. ساختار غشاء را در زمان های مختلف و برای چگالی رشته های مختلف در شکل ۴ به نمایش گذاشته شده است. در هر سه حالت نمایش داده شده، تعداد رشته های اکتین ثابت و برابر ۲۵ رشته است و تنها فاصله بین رشته ها تغییر می کند. 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 می یابد. در نتیجه ساختار ایجاد شده در چگالی کوچک تر به لملی پودیم نزدیک تر است. همچنین با توجه به این شکل می توان 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 می کند که در تعداد ثابت رشته های اکتین، چگالی رشته ها تأثیری در بزرگی بیرون زدگی ایجاد شده، ندارند و تنها تعداد رشته ها و در نتیجه میانگین نیروی وارد شده توسط آنها در تعیین اندازه بیرون زدگی مؤثر است.

کمیت متغیر دیگر در دستگاه مورد بررسی، نرخ اشباع پلیمره شدن رشته ها در غیاب مانع خارجی است که تأثیر آن بر

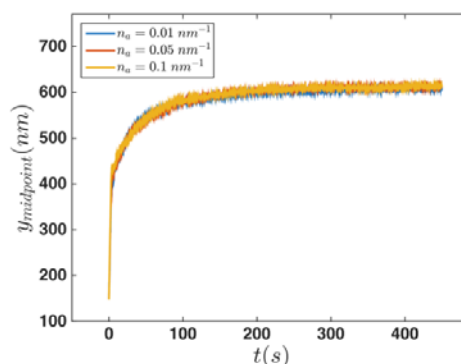
(الف) و (ب) از آنها استخراج شده است. نمودار (ج) دو مرحله از حرکت را نمایش می دهد که آنها را مراحل میانی و پایانی می نامیم. در مرحله میانی طول رشته ها به واسطه پلیمره یا واپلیمره شدن تغییر می کند. اگر رشته ای به غشاء متصل شود فرایند تغییر طول آن متوقف می شود. در اطراف این رشته متصل، هنوز رشته های آزادی وجود دارند که تغییر طول می دهند. با افزایش طول رشته های همسایه، غشاء سلول به جلو هل داده می شود. این امر باعث کشیده شدن رشته متصل به غشاء می شود. در این حالت نیروی وارد شده به اکتین با توجه به رابطه (۷)، مقداری منفی به خود می گیرد که باعث افزایش نرخ کننده شدن رشته از غشاء می شود. در نهایت رشته متصل، از غشاء جدا می شود. در مرحله پایانی، نیروهایی که رشته های اکتین به غشاء وارد می کنند با نیروهای ناشی از کشش و خمش غشاء به تعادل می رسند و پیش روی غشاء متوقف می شود.

در مرجع [۱۰] تأثیر متحرک بودن و یا نبودن تکیه گاه اکتینی در بزرگی بیرون زدگی ایجاد شده بررسی شده و مشخص شده که با افزودن اندکی تحرک به ژل میزان پیش روی بیرون زدگی به صورت چشمگیری افزایش می یابد. به همین دلیل تحرک ژل می تواند 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 پلیمر 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.

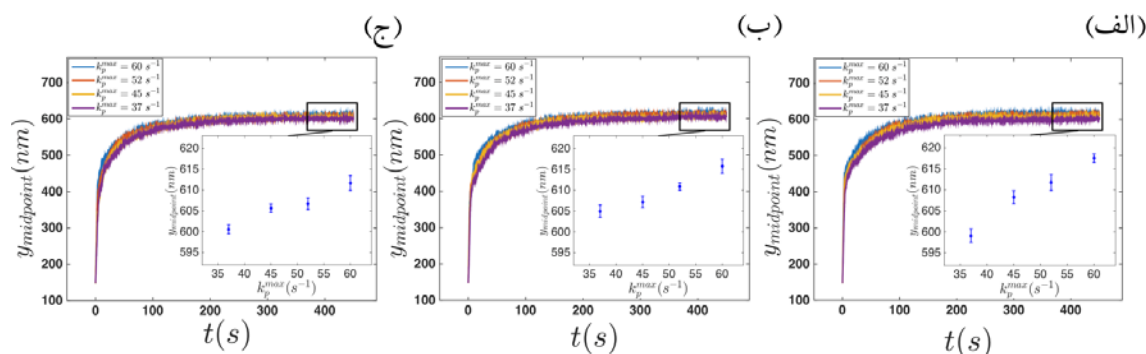


شکل ۵. (رنگی در نسخه الکترونیکی) نمودار تحول نقطه میانی غشاء بر حسب زمان برای چگالی‌های مختلف اکتین. در این نمودار نرخ پلیمر شدن رشته‌ها برابر $k_p^{\max} = 52 \text{ s}^{-1}$ و نیروی وارد شده به گوشه‌های غشاء برابر $F_e = 12 \text{ pN}$ است.

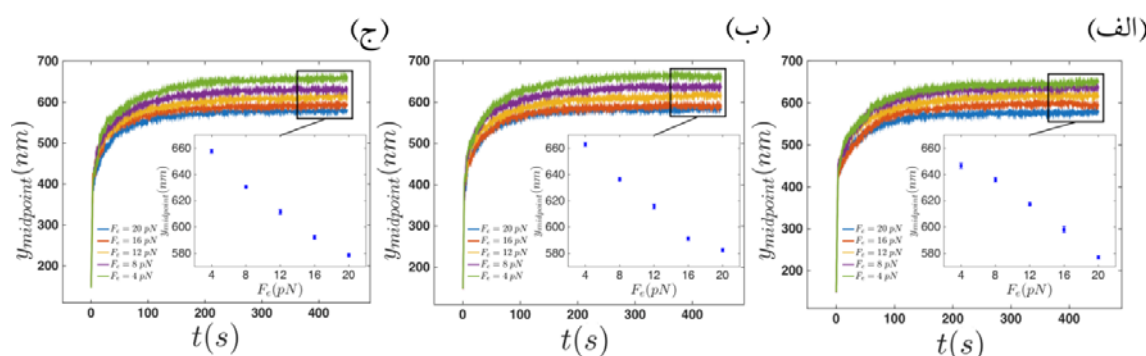
۶. نتیجه‌گیری
در این مقاله مدلی برای مطالعه بیرون‌زدگی ایجاد شده در غشاء و تأثیر تغییر کمیت‌های مختلف در تحرک و بزرگی بیرون‌زدگی ارائه شده است. برای این کار از ماهیت قطبیده رشته‌های اکتین و ویژگی‌های کشسانی غشاء استفاده کرده‌ایم. رشته‌های اکتین پی در پی پلیمر و واپلیمر می‌شوند و به غشاء نیروهایی با ماهیت 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 پلیمر شدن رشته از این سر کاهش و احتمال واپلیمر 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

بیرون‌زدگی ایجاد شده در شکل ۶ قابل مشاهده است. با افزایش نرخ پلیمر شدن رشته‌ها، بزرگی بیرون‌زدگی ایجاد شده افزایش می‌یابد. نمودارهای داخلی میزان بیرون‌زدگی ناحیه وسط غشاء، y_{midpoint} ، بر حسب نرخ آزاد پلیمر شدن رشته‌ها به همراه انحراف از معیار هر کمیت نشان داده شده است. افزایش ارتفاع به ازای افزایش نرخ آزاد پلیمر 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 نرخ های اشباع پلیمره شدن متفاوت. در این نمودار نرخ پلیمره شدن رشته ها برابر با مقادیر $k_p^{\text{max}} = [37, 45, 52, 60] \text{ s}^{-1}$ است و نیروی وارد شده به گوشه های غشاء برابر $F_e = 12 \text{ pN}$ است. چگالی رشته ها در دستگاه به ترتیب (الف) $n_a = 0.1 \text{ nm}^{-1}$ (ب) $n_a = 0.05 \text{ nm}^{-1}$ و (ج) $n_a = 0.01 \text{ nm}^{-1}$ در نظر گرفته شده است. نمودارهای داخلی مقدار متوسط بیشینه بیرون زدگی ایجاد شده در دستگاه به همراه انحراف از معیار این کمیت، به ازای تغییر نرخ آزاد پلیمره شدن از $k_p^{\text{max}} = 37 \text{ s}^{-1}$ تا $k_p^{\text{max}} = 60 \text{ s}^{-1}$ نشان داده شده است. مقادیر متوسط و انحراف از معیار برای داده های داخل کادر محاسبه شده اند.



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

جانب غشاء، بیش تر رشته ها به صورت کاملاً فشرده در زیر غشاء جای می گیرند. در نهایت با به تعادل رسیدن نیروهای اکتینی و نیروی ناشی از کشش و خمش غشاء، بیرون زدگی ایجاد شده در ارتفاع معینی به تعادل می رسد. در این مقاله اثر کمیت های مختلفی همچون چگالی رشته ها، تنش در گوشه ها و همچنین نرخ پلیمره شدن رشته ها، بر بزرگی بیرون زدگی ایجاد شده، مورد مطالعه قرار گرفت. مشخص شد که تغییر چگالی رشته ها، در شرایطی که تعداد رشته های موجود در دستگاه ثابت

افزایش طول رشته ها باعث کوچک تر شدن نیروی وارد شده توسط آنها به غشاء می شود (روابط (۴)، (۶) و (۷)). نیروی وارد شده به غشاء همچنین به حالت رشته های اکتین در زیر غشاء بستگی دارد. رشته های آزاد تنها می توانند غشاء را رو به جلو هل دهند. در حالی که رشته های متصل به غشاء، اگر در حالت فشرده شده باشند، غشاء را به جلو هل می دهند و اگر در حالت کشیده باشند غشاء را به سمت عقب می کشند. در مرحله پایانی، به دلیل بلندی طول رشته ها و بزرگی نیروی وارد شده از

باشد، تأثیری در بزرگی بیرون زدگی ندارد. ولی این کمیت می تواند کنترل کننده شکل نهایی بیرون زدگی و تولید فیلوپودیوم^۴ و یا لملی پودیوم^۵ باشد. لملی پودیوم ها بیرون زدگی های پهن با ضخامت بسیار کم در حدود ۱۰۰-۲۰۰ نانومتر هستند، که با رشته های شاخه دار اکتین پر شده اند. این بیرون زدگی ها تا چند صد نانومتر رشد می کنند و پهنای آنها می تواند تا چند ده میکرومتر بر روی سطح گسترش یابد. در حالی که فیلوپودیوم ها با ساختار انگشت مانند خود، دارای ضخامت ۱۰۰-۳۰۰ نانومتر هستند، که توسط دسته های موازی اکتین اشباع شده اند و طول شان می تواند تا چند میکرون در محیط رشد کند [۲۴]. در این مقاله با استفاده از مدل سازی انجام گرفته، بیرون زدگی هایی به بزرگی از مرتبه یک میکرومتر به دست می آید. نتایج به دست آمده برای حالتی که چگالی رشته های اکتین برابر $n_a = 0.1 \text{ nm}^{-1}$ است، با مقادیر گزارش شده برای لملی پودیوم همخوانی خوبی دارد و مدل ارائه شده می تواند، در چگالی های کم رشته، بیرون زدگی هایی مشابه لملی پودیوم تولید کند. البته باید توجه داشت اکتین ها در لملی پودیوم ساختاری شاخه ای دارند که، به دلیل ساده سازی، این ساختار در مدل به صورت شاخه های عمودی در نظر گرفته شده است. حالت $n_a = 0.1 \text{ nm}^{-1}$ بیشتر شبیه حالت فیلوپودیوم است. همان طور که در بخش نتایج اشاره شد، در این حالت بیرون زدگی غشاء از مرتبه یک میکرومتر است که متناظر با مراحل اولیه تشکیل فیلوپودیوم در سلول ها است. نتایج این مقاله نشان می دهد که دینامیک رشته های اکتین به تنهایی برای شکل گیری فیلوپودیوم با طول بیشتر از یک میکرومتر کافی نیستند و باید اثر پدیده های دیگری از جمله دینامیک ژل و موتورهای پروتئینی زیر غشاء نیز در دستگاه در نظر گرفته شود. کمیت های دیگر، تا حدودی در تعیین سرنوشت بیرون زدگی نقش دارند. اثر چسبندگی به سطح و کشش در غشاء، که همگی در نیروهای وارد شده به گوشه ها جمع آوری شده اند، می توانند با ایجاد بیرون زدگی های بزرگ تر مقابله کنند. تغییر نرخ پلیمره

شدن رشته ها همچنین می تواند در تعیین سرنوشت بیرون زدگی مؤثر باشد. اندازه این کمیت به چگالی مونومرهای اکتین در لبه جلویی حرکت بستگی دارد. افزایش این کمیت موجب می شود تا بیرون زدگی بیشتر در محیط پیشروی کند. ولی در نهایت این اثر به مراتب کمتر از اثر تغییر تنش در گوشه ها است.

در انتها شایان ذکر است که به دلیل ساده سازی دستگاه مورد بررسی، از بسیاری از فرایندهای رخ داده در زیر غشاء از جمله هسته بندی رشته های جدید، کلاهک دار شدن و یا حذف شدن رشته ها از ناحیه شبه منعطف و همچنین دینامیک شبکه اکتینی، ژل، صرف نظر شده است. تکیه گاه مکانیکی در نظر گرفته شده برای رشته های اکتین در این مدل، در حقیقت شبکه ای درهم تنیده ای از رشته های اکتین است که توسط پروتئین های اتصال گری همچون Arp2/3 و α -اکتینین ها^۳ به یک دیگر متصل شده اند. به وجود آمدن این اتصال ها در مرز ناحیه شبه منعطف و ژل، باعث تشکیل و پیش روی ژل بر روی رشته های اکتین می شود. همچنین موتورهای مولکولی میوزین II به رشته ها متصل می شوند و با حرکت بر روی آنها، علاوه بر ایجاد پایداری مکانیکی، در دستگاه انقباض ایجاد می کنند. این نیروهای انقباضی، که باعث کشیده شدن اسکلت سلولی به سمت داخل سلول می شوند، جریان رو به عقبی درون سلول به وجود می آورند که به جریان بازگشتی^۷ معروف است. در صورتی که جریان بازگشتی ناشی از موتورهای میوزین و پیش روی حاصل از اتصال پروتئین های اتصالگر هم مرتبه باشند، می توان 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 بیرون زدگی 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 می تواند ناشی از غیرفعال سازی موتورهای میوزین باشد، بیرون زدگی هایی به

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.