



دانشگاه صنعتی شریف
دانشکده فیزیک

پیشنهاد پژوهشی دکتری

عنوان
بررسی چیدمان کروماتین درون هسته

نگارنده:
علی فرنودی

استاد راهنما:
دکتر محمد رضا اجتهادی

آبان ۱۳۹۶

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِيْمِ

چکیده

در فصل اول این پژوهش مروجی بر مطالعات اخیر افراد در مورد ساختار اسکلت سلوالی و عوامل دخیل در انتقال نیرو در سلول‌های دارای هسته شده است. فیزیک رفتار مواد ویسکوالاستیک با جزئیات نیز بررسی شده. در ادامه‌ی این فصل برخی مطالعات منتخب معرفی شده که در آن از مدل‌های ویسکوالاستیکی برای مدل‌سازی نتایج آزمایشگاهی رفتار بخش‌های مختلف سلول استفاده شده است. در نهایت ساختار کروماتین در هسته‌ی سلول و ماتریس اتصالات کروماتین‌ها درون هسته نیز بررسی شده است. همچنین برخی از مدل‌هایی که در ۲-۳ سال گذشته برای توجیه این ساختار و ماتریس اتصالات انتشار یافته نیز مطالعه شده است.

در فصل دوم طرح پژوهشی توضیح داده شده و در فصل آخر منابع مورد استفاده نامبرده شده است.

کلمات کلیدی: کروماتین، ماتریس اتصالات، ویسکوالاستیک، هسته سلول، شبیه‌سازی

فهرست مطالب

۱	بررسی اجمالی پژوهش	۱
۱	۱ اسکلت سلولی	۱.۱
۳	۱.۱.۱ انقباض و اتصال	۲.۱
۴	۲.۱.۱ ویسکوالاستیسیته	
۴	۱.۲.۱ ساز و کار مولکولی	
۵	۲.۲.۱ گرانزوی، الاستیسیته، و ویسکوالاستیسیته	
۷	۳.۲.۱ گرانزوی خطی	
۸	۴.۲.۱ مدل‌سازی رفتار ویسکوالاستیک	
۸	۵.۲.۱ مدل ماکسول	
۹	۶.۲.۱ مدل کلوین (ویت)	
۱۱	۷.۲.۱ مدل‌های ۳ عنصری	
۱۳	۸.۲.۱ مدول واحلش مختلط	
۱۵	۹.۲.۱ بررسی رئولوژی غشا و اکتین	
۱۸	۳.۱ هسته	
۱۸	۱.۳.۱ نقشه برداری از برهمنکنsh های کروماتین ها	
۱۸	۲.۳.۱ ساز و کار کروماتین در هسته	
۲۲	طرح پژوهش	۲
۲۲	۱.۲ بخش اول	
۲۲	۲.۲ بخش دوم	
۲۲	۱.۲.۲ بخش تکمیلی	
۲۳	۳ منابع	

فهرست تصاویر

- ۱ تصویر سلول اندوتیال (Endothelial) زیر میکروسکوب نشان داده شده است. در این عکس ناحیه آبی هسته سلول، سبز میکروتیوبول ها و قرمز فیلامنت های اکتین را نشان می دهد. [۱] . . .
- ۲ دو فرآیند پلیمریزه شدن اکتین در جلو (سمت راست) سلول در محل اتصال کانونی را نشان می دهد و شکسته شدن اتصالات کانونی در پشت (سمت چپ) سلول به علت انقباض ناشی از جریان اکتو مایوسینی دلایل اصلی برای حرکت سلول بر روی سطوح ۲ بعدی.
- ۳ سلول مخاطی انتهای روده را نشان می دهد. اسکلت سلولی با رنگ سبز نشان داده شده است. [۲۲].
- ۴ الف) یک چیدمان آزمایشگاهی برای اندازه گیری خواص مکانیکی مواد را نشان می دهد. ماده بین دو صفحه موازی قرار گرفته و در زمان $t = 0$ نیروی ثابت F به صفحه بالایی اعمال شده و در زمان t نیرو قطع شده. ب) پاسخ ماده شبه جامد. ج) پاسخ ماده شبه شاره.
- ۵ ابزارهای مورد استفاده برای اندازه گیری خواص ویسکوالاستیکی شاره. الف) شاره بین تو استوانه هم محور قرار می گیرد. در اینجا با ثبت نگه داشتن استوانه داخلی و چرخاندن استوانه بیرونی کرنش ایجاد می شود. اگر فاصله دو استوانه بسیار کم باشد می توان کرنش یکنواخت در ماده ایجاد کرد. نرخ کرنش با اندازه گیری سرعت چرخش و تنفس با اندازه گیری گشتاور وارد به استوانه داخلی اندازه گیری می شود. ب) در این ابزار شاره بین یک صفحه و مخروط قرار می گیرد. کرنش یکنواخت با چرخاندن صفحه زیرین و ثابت نگه داشتن مخروط ایجاد می شود. مشابه ابزار قبل تنفس و نرخ کرنش به ترتیب با اندازه گیری گشتاور وارد بر مخروط و سرعت چرخیدن صفحه زیرین محاسبه می شود.
- ۶ آزمایش واحلش تنفس را نشان می دهد. کرنش پله ای که در شکل الف) نشان داده شده به ماده اعمال شده و تنفس ایجاد شده اندازه گیری می شود. و در شکل ب) پاسخ مواد مختلف نشان داده شده است.
- ۷ با توجه به اصل برهمنهی می توان هر کرنش وابسته به زمان را به صورت جمعی از کرنش های پله ای با اندازه $\Delta \gamma$ نشان داد که در زمان t به ماده اعمال شده است.
- ۸ مدل ماکسول
- ۹ رفتار کردنش در مدل ماکسول هنگامی که در زمان صفر تنفس برشی وارد شود و در زمانی بعد این تنفس برداشته شود.
- ۱۰ مدل کلوین یا ټیت را نشان می دهد.
- ۱۱ رفتار کرنش برشی برای مدل کلوین (ټیت) را نشان می دهد. در زمان صفر تنفس σ به سیستم وارد می شده و در زمان $t = \tau$ بار از روی سیستم برداشته می شود.
- ۱۲ مدل های ۳ عنصری را نشان می دهد. الف) جامد استاندارد ۱، ب) جامد استاندارد ۲، ج) شاره استاندارد ۱، و د) شاره استاندارد ۲ را نشان می دهد.
- ۱۳ رفتار عمومی عناصر مدول مختلط مواد ویسکوالاستیک را برای الف) جامد ویسکوالاستیک و ب) شاره ویسکوالاستیک نشان می دهد.

- مشخصات ویسکوالاستیک وابسته به فرکانس لایه اکتین غشایی را نشان می‌دهد. در نمودارها مدلول ذخیراهای G' با نقاط تو خالی و مدلول از دست رفته G'' با نقاط تو پر نمایش داده شده است. خطوط مقطع مربوط به برازش فیلامنت‌هایی است که برای توصیف آن تنها از یک زمان واحلش می‌توان استفاده کرد (ماکسول تک عنصری معادلات ۳۹ و ۴۰). خطوط پیوسته مربوط به برازش شبکه‌ایست که با ۲ زمان‌های واحلش مشخص می‌شود (ماکسول دو عنصری معادلات ۴۲ و ۴۳). شکل (الف) شبکه اف-اکتین τ_3 بعدی را نشان می‌دهد. ب) و (ج) شبکه اف-اکتینی است که بوسیله ازرین (Ezrin) به یک غشای لپیدی متصل شده است و غلظت نقاط اتصال بین شبکه اف-اکتین و غشا در ب) ۳ مول٪ و درج) ۵ مول٪ است. خط سیاه ضخیم در (الف) و ب) رفتار توانی با نمای ۷۵٪ و درج) وابستگی در فرکانس‌های کم با نمای ۱ را مشخص می‌کند. برای مدلی که تنها یک زمان واحلش (خط مقطع) دارد با رابطه $\tau = \eta/G$ محاسبه شده و برای الف) $\tau_1 = 139 \pm 15s$ ، ب) $\tau_2 = 103 \pm 12s$ ، و برای ج) $\tau_3 = 103 \pm 6s$ بدست می‌آید.
- برای مدل دو زمانی (خط پیوسته) زمان واحلش ب) $\tau_2 = 28 \pm 4s$ ، $\tau_1 = 121 \pm 9s$ و برای ج) $\tau_3 = 33 \pm 6s$ ، $\tau_1 = 131 \pm 16s$ بدست می‌آید [۲].
- قسمتی از ماتریس اتصال مربوط به کروموزم ۱۴ را نشان می‌دهد. هر پیکسل وضعیت اتصال یک لوکس MB با یک لوکس ۱ MB دیگر را نشان می‌دهد. شدت رنگ مشخص کننده تعداد اتصالات بین دو لوکس است. خطوط روی محورها به فواصل MB رسم شده است [۳].
- معماری کروماتین را در ۳ مقیاس مختلف نشان می‌دهد. در شکل بالا کروموزوم‌ها را نشان می‌دهد که هر کدام در فضاهای جدا و مشخص قرار دارند. در شکل وسط نواحی باز و بسته را نشان می‌دهد که رشته‌ی کروماتین از میان این نواحی می‌گذرد. و در شکل پایین رفتار کروماتین را در مقیاس یک میلیون جفت بازی می‌بینیم که به صورت گلبلو فرکتالی رفتار می‌کند [۳].
- ردیف اول مدل ایجاد حلقه و ردیف پایین مدل جدا شدن ناحیه‌ها در طول کروماتین را مشخص می‌کند. الف) شکل کارتونی الگو ایجاد شده توسط مدل ایجاد حلقه را نشان می‌دهد. این الگو به شکل مربع‌های نشان دهنده نواحی با احتمال اتصال بالا در راستای قطر نقشه ظاهر می‌شود. از طرفی مدل تقسیم بندی فضایی کروماتین به نواحی A و B الگویی شطرنجی دارد. نقشه‌ی مدل ایجاد حلقه بر روی کروماتین را نشان می‌دهد. این پروتئین‌ها با مصرف ATP قادر به ایجاد حلقه در DNA هستند. ب) نشان می‌دهد که در حضور فاکتورهای ایجاد کننده حلقه الگوی حلقه‌ها و در عدم حضور حلقه‌ها الگوهای شطرنجی خواهیم داشت. ج) قسمتی از شبیه‌سازی به طوب ۱۰ میلیون جفت بازی را برای هر مدل نشان می‌دهد.

۱ بررسی اجمالی پژوهش

نقش فیزیکدانان در علوم زیستی ارائه دیدگاههای بدیع برای توصیف پدیدههای زیستی است. به عنوان مثال مواد زیستی اغلب با مدل‌های فیزیک مواد نرم قابل توصیف هستند. *DNA* یک پروتئین پیچیده بسیار بلند است که در موردنامنها طول آن به ۲-۳ متر می‌رسد^[۴]. قطر *DNA* حدود ۱ نانومتر است^[۵] و به کمک پروتئین‌های درون هسته بسته بندی و فشرده می‌شود که در این حالت آنرا کروموزوم^۱ می‌نامیم. طول کروموزومها $20\ \mu\text{m}$ است و تنها هنگام تقسیم سلولی است که دارای نظم هستند و در کنار نسخه‌ی رونوشت‌شان به شکل X با میکروسکوپ نوری قابل مشاهده هستند^[۶].

ساختار کروماتین نقش مهمی در فرآیندهای سلولی دارد زیرا باعث می‌شود رشته‌ی بلند *DNA* بیش از حد در هم تنبیده نشود و برای ساز و کارهایی مانند خواندن و نوشتن ژن و ایجاد نسخه رونوشت قابل دسترس باشد^[۷، ۸]. حیات سلول به ساختار کروموزوم وابسته است. در صورتی که هنگام تولید مثل سلول ساختار کروموزومها دچار اختلال شود باعث مرگ سلول می‌شود. کروماتین‌ها در کنار یکدیگر تقریبا تمام فضای هسته را اشغال می‌کنند. در هسته‌ی سلول‌های انسان ۲۳ جفت کروموزوم وجود دارد که در مجموع ۴۶ کروموزوم در هر سلول قرار گرفته است. به مجموعه‌ی *DNA*, چندین پروتئین، و *RNA* کروماتین^۲ گفته می‌شود. وظیفه‌ی اصلی کروماتین را می‌توان در موارد زیر خلاصه کرد:

- ۱- بسته بندی *DNA* در فضای بسیار چگال
- ۲- مقاوم و آماده‌سازی *DNA* برای تقسیم سلولی
- ۳- مراقبت از *DNA* در مقابل آسیب
- ۴- تنظیم *DNA* برای خوانده شدن ژن و عملیات مربوط به *DNA*

وظیفه‌ی اصلی بسته بندی *DNA* در کروماتین به عهده‌ی هیستون^۳ است^[۹]. هیستون معمولا در سلول‌های دارای هسته دیده می‌شود.

برای بررسی ساختار و نحوه مدیریت این ساختار توسط سلول نیاز به کمی کردن^۴ خواص ساختار و دینامیک آن، همکاری فیزیکدانان را ممکن کرده است. فیزیکدانان سلول را یک سیستم خارج از تعادل دارای حرکت^۵ می‌دانند که در آن اسکلت سلولی^۶ با پلیمریزه^۷ (و دی‌پلیمریزه^۸) شدن به صورت خودساماندهی شده در ساختارهای منظمی قرار می‌گیرد که با قوانین فیزیک مواد نرم قابل توصیف است.^[۱۰] اسکلت سلولی قادر به انتقال نیروهای خارجی به اعضای داخلی هسته است. به عنوان مثال مشاهده شده است که هنگامی که سلول بر روی سطوح ناهموار فرار می‌گیرند شکل هسته تغییر می‌کند^[۱۱]. برای بررسی تاثیر نیروهای خارجی بر هسته سلول اسکلت سلولی را بیشتر بررسی می‌کنیم.

۱.۱ اسکلت سلولی

تمامی سلول‌های موجودات زنده اسکلت سلولی دارند. اسکلت سلولی یک شبکه پیچیده تشکیل شده از رشته‌ها یا فیلامنٹ^۹‌ها و لوله‌های نازک یا میکروتیوبول^{۱۰}‌هاست که در داخل سیتوپلاسم^{۱۱} از هسته تا غشای سلول توزیع

¹Chromosome

²Chromatin

³Histone

⁴Quantification

⁵Dynamic

⁶Cytoskeleton

⁷Polymerise

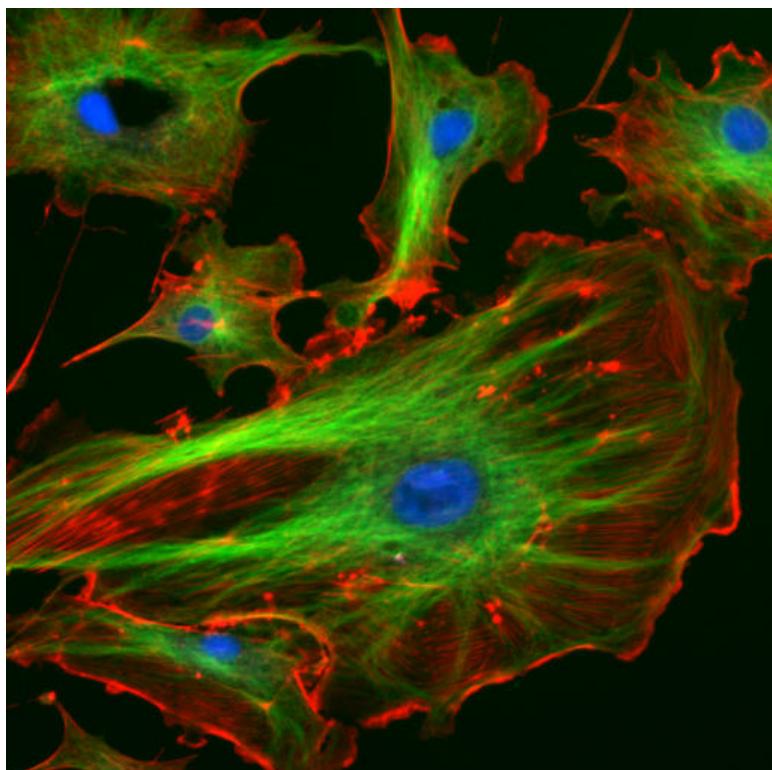
⁸Depolymerise

⁹Filament

¹⁰Microtubule

¹¹Cytoplasm

شده است (شکل ۱) [۱۲، ۱۳]. این مجموعه اساس اسکلت سلولی است و بستر اسکلت برون سلولی را ایجاد می‌کند. این شبکه دائم در حال تغییر است و به طور عمومی از ۳ نوع پروتئین (شامل اکتین^۱) تشکیل شده است. در صورت نیاز سلول، این پروتئین‌ها با سرعت خیلی زیادی پلیمریزه (رشد) یا دیپلیمریزه (تخریب) می‌شوند. ویژگی اصلی اسکلت سلولی، که مورد توجه ماست، قابلیت آن در شکل دادن به سلول و عکس العمل در برابر نیروی خارجی است به خصوص نیروهایی که از طریق ماتریس برون سلولی^۲ به سلول منتقل می‌شود [۱۳]. مدل‌سازی توزیع نیرو در شبکه‌های پلیمری تصادفی تحت تنش به کمک روش‌های محاسباتی کامپیوترا امکان پذیر است [۱۴]. توزیع نیرو در شبکه‌های جرم و فنر مسئله‌ایست که بیش از یک قرن پیش ماسکول^۳ به آن پرداخته است. یکی از نتایج مهم ماسکول این است که در یک شبکه گوی و فنر با افزایش تعداد همسایه‌های به هم متصل انعطاف شبکه کمتر می‌شود [۱۵]. در نتیجه اتصالات فیلامنت‌ها باید با چگالی مشخصی باشد تا بتواند ساختار سلول را حفظ کند.



شکل ۱: تصویر سلول اندوتیال (Endothelial) زیر میکروسکوپ نشان داده شده است. در این عکس ناحیه آبی هسته سلول، سبز میکروتیوبول‌ها و قرمز فیلامنت‌های اکتین را نشان می‌دهد. [۱]

اعضای شبکه اسکلت سلولی با یکدیگر و با پروتئین‌های درون سلول همیشه در حال برهمنش هستند. موتورهای پروتئینی با انرژی شیمیابی حاصل از آب کافت^۴ ATP^۵ اعضای این شبکه را تحت تنش^۶ قرار می‌دهد. این انرژی سوخت لازم برای ۲ فرایند غیر تعادلی اصلی در اسکلت سلولی را فراهم می‌کند که نقش مهمی در پدیده‌های همچون مهاجرت سلول (و برخی باکتری [۱۶]) بازی می‌کند. پلیمریزه شدن فیلامنت‌ها و برهمنش موتورهای پروتئینی با آن‌ها به طور عمومی باعث انقباض اسکلت سلولی می‌شود [۱۷].

¹Actin

²Extra-Cellular Matrix (ECM)

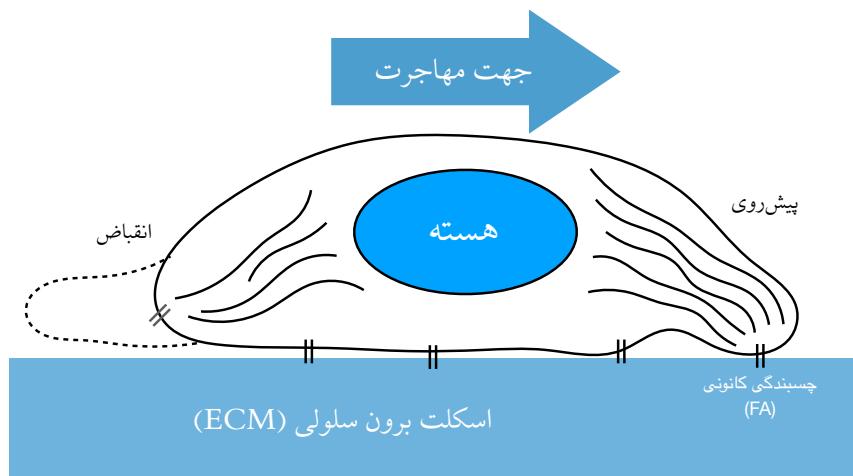
³James Clark Maxwell

⁴Hydrolysis

⁵Adenosine triphosphate

⁶Stress

نقش پلیمریزه شدن توسط اکتین، جریان‌های اکتومایوسینی^۱، و سامانه‌های میکروتیوبول کینسین^۲ در حرکت سلول بر روی سطوح ۲ بعدی به خوبی بررسی شده است [۱۸، ۱۹، ۲۰]. سلول برای حرکت روی سطوح ۲ بعدی، نقاط اتصال کانونی^۳ تشکیل می‌دهد. این نقاط تکیه‌گاه اکتین‌های در حال پلیمریزه شدن هستند که سلول را رو به جهت دلخواه هُل می‌دهند. در سمت مخالف جهت حرکت سلول انقباض اسکلت سلولی حاصل از جریان‌های اکتومایوسینی بر نقاط چسبنده‌ی کانونی غلبه می‌کند و سلول را از سطوح جدا می‌کند [۱۷] (شکل ۲).



شکل ۲: دو فرآیند پلیمریزه شدن اکتین در جلو (سمت راست) سلول در محل اتصال کانونی را نشان می‌دهد و شکسته شدن اتصالات کانونی در پشت (سمت چپ) سلول به علت انقباض ناشی از جریان اکتومایوسینی دلایل اصلی برای حرکت سلول بر روی سطوح ۲ بعدی.

۱.۱.۱ انقباض و اتصال

نیروهای حاصل از انقباض و نیروهای منتقل شده به نقاط اتصال کانونی نقش مهمی در فرآیندهای مکانیکی سلول بازی می‌کنند. تعادل این دو نیرو شکل سلول و نحوه مهاجرت سلول بر روی سطوح ۲ و ۳ بعدی همچنین در میان سلول‌های دیگر را تعیین می‌کند. به از بین رفتن تعادل طبیعی این نیروها می‌تواند باعث تولید توده‌های سلولی و یا نفوذ سلول به داخل بافت‌های اطراف شود (مثلاً تغییر اندازه‌ی هر یک از این نیروها نسبت به حالت تعادلی) [۲۱]. بافت‌های مخاطی^۴ (شکل ۳) ۶۰ درصد سلول‌های بدن انسان را تشکیل می‌دهند و معمولاً بیش از ۹۰ درصد سلول‌های سرطانی از این بافت‌ها شروع می‌شود [۲۱].

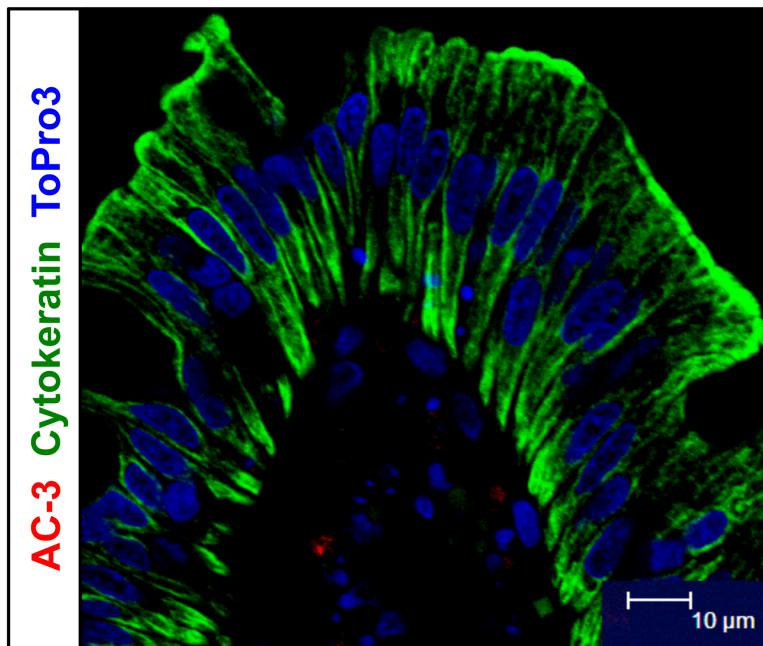
تغییر شکل سلول‌های مخاطی و مهاجرت آنها شامل تغییرات در انقباض مکانیکی سلول است که انرژی خود را از اسکلت سلولی اکتومایوسینی تأمین می‌کند. فعالیت‌های این سلول از برهمنکش آن با اسکلت خارج سلول و سلول‌های دیگر تاثیر می‌پذیرد. این سلول‌ها حرکت محدودی دارند و با سرعت کمی مهاجرت می‌کنند. این محدودیت حاصل از اتصالات قوی و قابل انبساط است که شبکه‌ی درونی و بیرونی را ثابت می‌کند [۲۲]. در رشد تومور سلول‌های مخاطی اختلال در فرآیندهای مختلف نقاط اتصال نامنظم و برهمنکش‌های مکانیکی تغییر یافته بین اسکلت درون سلولی و برون سلولی مشاهده شده است [۲۲]. در نتیجه رشد بافت تحت تاثیر ساز و کار اتصالات و برهمنکش اسکلت سلولی قرار می‌گیرد. به طور مثال شبکه برون سلولی در تومورهای مخاطی ۵-۲۰ برابر سخت‌تر نسبت به

¹Actomyosin

²Microtubule kinesin

³Focal adhesion point

⁴Epithelial



شکل ۳: سلول مخاطی انتهای روده را نشان می‌دهد. اسکلت سلولی با رنگ سبز نشان داده شده است.[\[۲۲\]](#)

حالت عادی گزارش شده است [\[۲۴\]](#). افزایش سختی شبکه برون سلولی ناشی از افزایش نیروهای انقباضی و تعداد نقاط اتصال کانونی است [\[۲۲\]](#). عکس العمل این نیروها به سطوحی که سلول روی آن قرار دارد وارد می‌شود و باعث می‌شود که شکل محیط اطراف نیز تغییر کند [\[۲۵\]](#).

۲.۱ ویسکوالاستیسیته

مجموعه‌ی اسکلت سلول پاسخ سلول و توزیع نیروی داخل سلول را مشخص می‌کند. در چند بخش پیشرو سعی شده خصوصیت این شبکه و مدل‌های که رفتار این شبکه را توصیف می‌کنند معرفی شود. برای نوشتمن این بخش از منابع [\[۲۶، ۲۷، ۲۸\]](#) و برای اطلاعات بیشتر توسعه می‌شود که به این منابع مراجعه فرمایید.

۱۰.۱ ساز و کار مولکولی

پلیمر^۱ مولکولی متشكل از رشته‌ی بلندی از اتم‌های است. عکس العمل یک پلیمر به نیروی خارجی در مقیاس اتمی به دو نوع عمومی تقسیم می‌شود. هنگامی که پلیمر تحت تنفس قرار می‌گیرد مکان و زاویه اتم‌ها نسبت به یکدیگر تغییر می‌کند و باعث افزایش انرژی درونی آن می‌شود. مقیاس زمانی این عکس العمل در حدود 10^{-12} ~ ثانیه است. در صورت منعطف بود پلیمر ممکن است که دو اتم آزادی لازم برای چرخیدن نسبت به محور خط واصل‌شان را نیز داشته باشند. مثلاً چرخش پلیمر حول پیوند کربن-کربن تغییر زیادی در راستای تنفس کشیده می‌شوند که باعث کاهش انتروپی^۲ می‌شود. پلیمرهای تشکیل دهنده‌ی لاستیک با این فرآیند کار می‌کنند و با تغییرات خیلی کم در پیوندهای کوالانسی‌شان انرژی درونی‌شان تغییر می‌کند. طبق قانون دوم ترمودینامیک سهم انتروپی در کار انجام شده توسط این فرآیند با دما تعیین می‌شود،

$$fdx = dU - TdS. \quad (1)$$

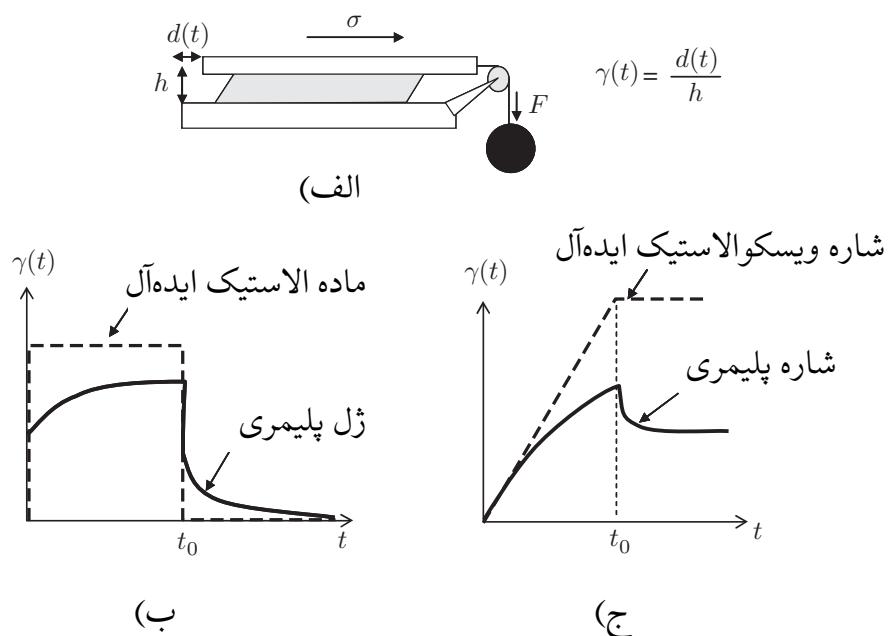
¹Polymer

²Entropy

معادله بالا نشان می‌دهد که با تغییر دما می‌توان نقش انتروپی در خواص الاستیکی پلیمرها را مشخص کرد. نتیجه‌ی مستقیم این رابطه همچنین بیان می‌کند که نیروی لازم برای نگهداشتن یک نوار الاستیکی در یک طول مشخص به همراه بالا رفتن دما افزایش می‌یابد چرا که انرژی بیشتر صرف غلبه بر حرکات تصادفی پلیمرهای تشکیل دهنده می‌شود. و در نقطه مقابله میله استیل خواص انتروپی اتم‌ها سهم مهمی در خواص الاستیکی آن ندارند و انبساط دمایی نیروی الاستیک میله را کاهش می‌دهد. البته عوامل فیزیکی و شیمیایی زیادی بر خواص مولکولی پلیمرها تاثیر می‌گذارد، مانند ساختار مولکولی، دما، وجود محلول‌هایی که بر پلیمر اثر می‌گذارند (مثالاً محلول‌های که باعث تورم یا مت مرکز شدن پلیمرها شوند).

۲.۲.۱ گرانتروی، الاستیسیته، و ویسکوالاستیسیته

عكس العمل مواد هوکی که تحت تنفس مانند شکل ۴.الف قرار گرفته‌اند با رابطه‌ی خطی



شکل ۴: (الف) یک چیدمان آزمایشگاهی برای اندازه‌گیری خواص مکانیکی مواد را نشان می‌دهد. ماده بین دو صفحه موازی قرار گرفته و در زمان $t = 0$ نیروی ثابت F به صفحه بالایی اعمال شده و در زمان t_0 نیرو قطع شده. (ب) پاسخ ماده شبه جامد. (ج) پاسخ ماده شبه شاره.

$$\sigma = G\gamma \quad (2)$$

توصیف می‌شود. که در آن γ کرنش برشی^۱، G مدول برشی^۲، و σ تنفس برشی^۳ است. از طرفی عکس العمل شاره نیوتونی تحت تنفس مشابه با نرخ تغییر کرنش برشی رابطه‌ی خطی دارد،

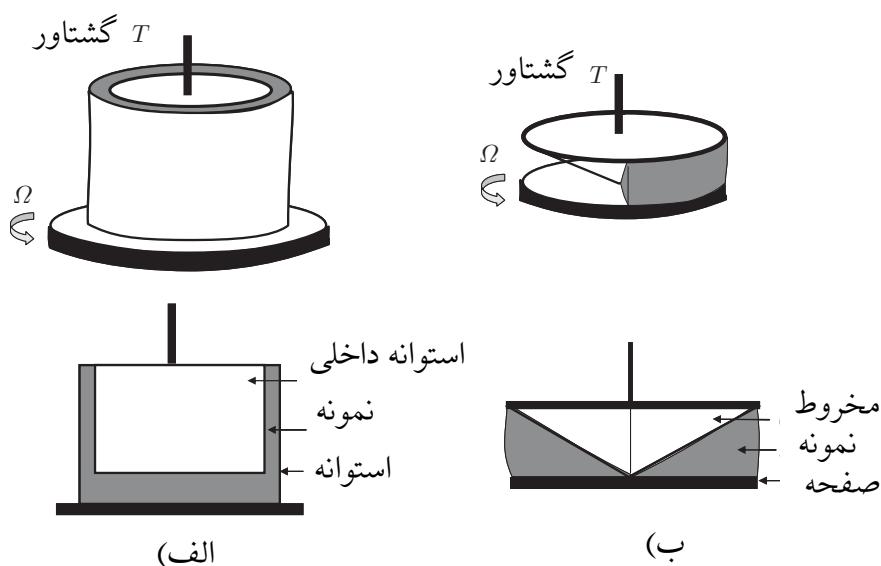
$$\sigma = \eta\dot{\gamma}, \quad (3)$$

¹Shear strain

²Shear modulus

³Shear stress

که در آن η گرانزوی شاره است. در مواد نرم معمولاً مجموعی از هر دو عکس العمل مشاهده می‌شود که خواصیت ویسکوالاستیکی^۱ این مواد را توصیف می‌کند. در شکل ۵ ساختار ساده‌ای از رئومترها^۲ نشان داده شده که بوسیله‌ی آن رفتار ویسکوالاستیک مواد مشخص می‌شود. با استفاده از این ابزارها می‌توان تنش یکنواخت و کرنش کنترل شده‌ی وابسته به زمان در ماده ایجاد کرد. البته که می‌توان پاسخ ماده تحت کرنش ثابت و تنش وابسته به زمان را نیز مورد بررسی قرار داد. شکل ۶ پاسخ تنش ماده ویسکوالاستیک تحت کرنش پله‌ای (معادله‌ی^۴) را نشان می‌دهد.



شکل ۵: ابزارهای مورد استفاده برای اندازه‌گیری خواص ویسکوالاستیکی شاره. (الف) شاره بین تو استوانه هم محور قرار می‌گیرد. در اینجا با ثبت نگه داشتن استوانه داخلی و چرخاندن استوانه بیرونی کرنش ایجاد می‌شود. اگر فاصله دو استوانه بسیار کم باشد می‌توان کرنش یکنواخت در ماده ایجاد کرد. نرخ کرنش با اندازه‌گیری سرعت چرخش و تنش با اندازه‌گیری گشتاور وارد به استوانه داخلی اندازه‌گیری می‌شود. (ب) در این ابزار شاره بین یک صفحه و مخروط قرار می‌گیرد. کرنش یکنواخت با چرخاندن صفحه زیرین و ثابت نگه داشتن مخروط ایجاد می‌شود. مشابه ابزار قبل تنش و نرخ کرنش به ترتیب با اندازه‌گیری گشتاور وارد بر مخروط و سرعت چرخیدن صفحه زیرین محاسبه می‌شود.

$$\gamma(t) = \gamma_0 \Theta(t) = \begin{cases} 0 & t < 0 \\ \gamma_0 & t > 0 \end{cases} \quad (4)$$

عکس العمل ماده تابع γ کرنش اولیه، و زمان خواهد بود. برای کرنش‌های کوچک می‌توان تنش را به این صورت نوشت،

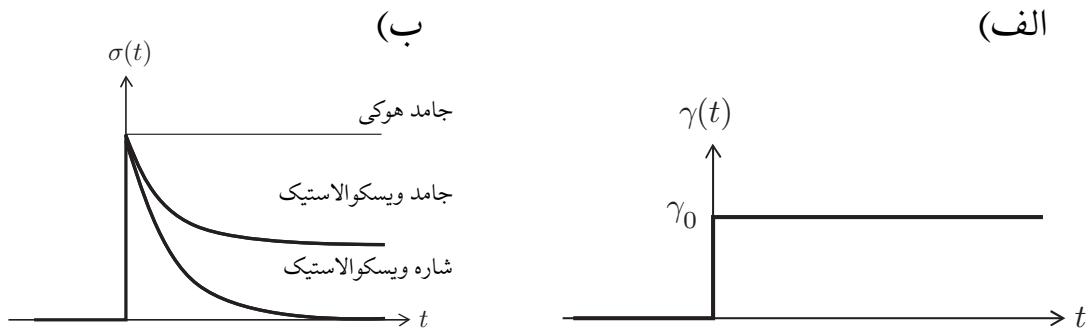
$$\sigma(t) = \gamma_0 G(t). \quad (5)$$

تابع $G(t)$ مدول واحلش^۳ است. شکل ۶ مدول واحلش مواد مختلف را به صورت کیفی رسم می‌کند. همانطور که پیش‌تر اشاره شد رابطه‌ی کرنش و تنش برای جامد الاستیکی (هوکی، نیوتی) خطی است و تحت کرنش ثابت

¹Viscoelasticity

²Rheometers

³Relaxation modulus



شکل ۶: آزمایش واحلش تنش را نشان می‌دهد. کرنش پلهای که در شکل (الف) نشان داده شده به ماده اعمال شده و تنش ایجاد شده اندازه‌گیری می‌شود. و در شکل (ب) پاسخ مواد مختلف نشان داده شده است.

تنش ثابت در ماده ایجاد می‌شود. مذاب پلیمری و محلول‌های پلیمری تحت کرنش ثابت ابتدا مقواست می‌کنند و در ماده تنش ایجاد می‌شود. از آنجایی که محلول پلیمری مقید به حفظ شکل مشخصی نیست، با گذشت زمان و جابجایی پلیمرهای محلول تنش به صفر کاهش پیدا می‌کند. این مواد را شاره‌های ویسکوالاستیک می‌نامیم. در جامد ویسکوالاستیک همچون لاستیک، همانطور که در بخش قبل صحبت شد، پلیمرها شکل خود را حفظ می‌کنند ولی تحت تنش خارجی با تغییر شکل محدود می‌توانند انرژی درونی خود را افزایش دهند. در نتیجه پس از اعمال کرنش تنش با جابجایی و تغییر شکل پلیمرها کاهش می‌یابد ولی صفر نمی‌شود.

۳.۲.۱ گرانروی خطی

تنش مواد ویسکوالاستیک به کرنشی که در زمان‌های گذشته اعمال شده بستگی دارد. در نتیجه رفتار مواد ویسکوالاستیک بسیار پیچیده است. در صورتی که کرنش کوچک باشد به طوری که سیستم از حالت تعادلی خیلی دور نباشد اصل برهمنهی پابرجا خواهد بود [۲۶]. در این صورت اگر در زمان t_1 کرنش $\gamma(t_1)$ به سیستم اعمال شود پ تنش $\sigma(t_1)$ و در زمان t_2 کرنش $\gamma(t_2)$ به سیستم اعمال شود پ تنش $\sigma(t_2)$ ایجاد شود بر اساس اصل برهمنهی کرنش و تنش سیستم،

$$\begin{aligned}\sigma &= \sigma(t_1) + \sigma(t_2) \\ \gamma &= \gamma(t_1) + \gamma(t_2)\end{aligned}\quad (6)$$

خواهد بود. اگر تغییرات کرنش بسیار کوچک باشد می‌توان به کمک اصل برهمنهی نوشت،

$$\Delta\gamma_i = \dot{\gamma} + \Delta t_i \quad (7)$$

در نتیجه اگر کرنش پیچیده‌ای به سیستم اعمال شود، می‌توان فرض کرد کرنش کلی مجموعه‌ای از کرنش‌هایی است که در بازه‌های زمانی کوچکی به سیستم وارد می‌شود (شکل ۷) و که قابل توجیه با یک مدول واحلش است،

$$\gamma(t) = \sum_i \Delta\gamma_i \Theta(t - t_i) \quad (8)$$

در نتیجه هر کرنش مقطعي، $\Delta\gamma_i$ در زمان t_i در سیستم تنش $G(t - t_i)\Delta\gamma_i$ را در زمان t ایجاد می‌کند. پس تنش در هر زمان را می‌توان بر اساس مجموع کرنش‌هایی که در گذشته به سیستم وارد شده توصیف کرد،

$$\sigma(t) = \sum_i G(t - t_i)\Delta\gamma_i = \sum_i G(t - t_i)\dot{\gamma}(t_i)\Delta t. \quad (9)$$

و اگر حد بازه‌های زمانی بسیار کوچک را در نظر بگیریم، $\Delta t \rightarrow 0$

$$\sigma(t) = \int_{-\infty}^t dt' G(t-t') \dot{\gamma}(t'). \quad (10)$$

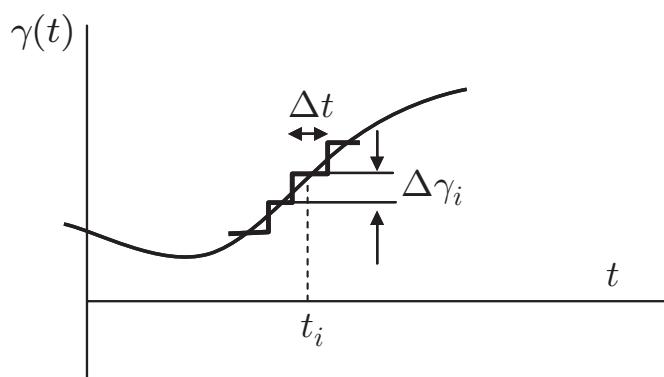
رفتار هر ماده‌ای که با اصل برهمنی با استفاده معادله فوق قابل توصیف باشد را ماده ویسکوالاستیک خطی می‌نامیم. از آنجایی که یک مدول واحلش رفتار سیستم را توصیف می‌کند با داشتن مدول برای یک سیستم می‌توانیم پاسخ تنش سیستم را نسبت به هر کرنشی محاسبه کنیم. به طور مثال، اگر در زمان صفر به سیستم کرنش با نرخ ثابت وارد شود،

$$\sigma(t) = \int_{-\infty}^t dt' G(t-t') \dot{\gamma}(t') = \dot{\gamma} \int_{-\infty}^t dt' G(t-t') \quad (11)$$

در صورتی که که در زمان بسیار طولانی این جمع مقدار محدودی شود، با توجه به معادله ۳

$$\eta_r = \int_{-\infty}^t dt' G(t-t'). \quad (12)$$

که تعریف گرانروی در مواد ویسکوالاستیک خطی است.



شکل ۷: با توجه به اصل برهمنی می‌توان هر کرنش وابسته به زمان را به صورت جمعی از کرنش‌های پله‌ای با اندازه $\Delta\gamma_i$ نشان داد که در زمان t_i به ماده اعمال شده است.

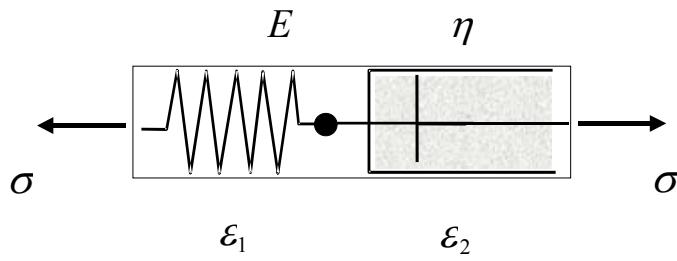
۴.۲.۱ مدل‌سازی رفتار ویسکوالاستیک

معادله ۲ با یک فنر معمولی و معادله ۳ با دش پات^۱ مدل می‌شود و رفتار کرنش برشی این دو مدل هنگامی که تنش برشی خارجی اعمال می‌شود به ترتیب در شکل ۴ ب و ج با خط چین مشخص شده است.

۵.۲.۱ مدل ماکسول

مدل ماکسول یک فنر و یک دش پات است که ماهده شکل ۱ به صورت سری به هم متصل شده است.

¹Dash pot



شکل ۸: مدل ماکسول

حالت تعادلی این سیستم زمانیس است که تنش برشی دو قسمت با هم برابر باشد. پس،

$$\gamma_1 = \frac{\sigma}{G}, \quad \dot{\gamma}_2 = \frac{\sigma}{\eta}, \quad \gamma = \gamma_1 + \gamma_2. \quad (13)$$

با مشتقگیری و جایگذاری به معادله زیر می‌رسیم که معادله‌ی ماکسول است،

$$\sigma + \frac{\eta}{G} \dot{\sigma} = \eta \dot{\gamma}. \quad (14)$$

اگر در زمان صفر تنش برشی σ به سیستم وارد شود، فنر به سرعت عکس العمل نشان می‌دهد ولی دش پات نیاز به زمان بیشتری دارد که عکس العمل نشان دهد. پس در زمان صفر

$$\gamma_0 = \frac{\sigma_0}{G} \quad (15)$$

حال کافی است از معادله ۱۴ انتگرال بگیریم و شرایط اولیه را جایگذاری کنیم،

$$\dot{\gamma} = \frac{\sigma_0}{\eta} \rightarrow \gamma(t) = \frac{\sigma_0}{\eta} t + \gamma_0 \rightarrow \gamma(t) = \sigma_0 \left(\frac{1}{\eta} t + \frac{1}{G} \right). \quad (16)$$

حال اگر تنش برشی خارجی را برداریم دوباره شاهد عکس العمل بلافاصله فنر خواهیم بود ولی دش پات علاوه‌ای به از دست دادن کرنش برشی ندارد. این رفتار در شکل ۹ نشان داده شده‌است.

۶.۲.۱ مدل کلوین (ویت)

در مدل کلوین^۱ یا ویت^۲ دو عنصر فنر و دش پات را به صورت موازی به هم متصل می‌کنیم (شکل ۱۰) در حالت تعادلی این مدل خمس وجود ندارد در نتیجه کرنش برشی برای هر دو عنصر باید برابر باشد،

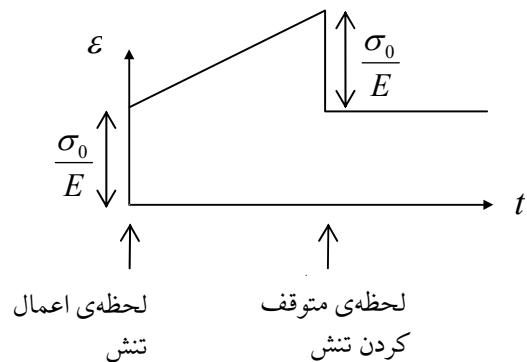
$$\gamma = \frac{\sigma_1}{G}, \quad \dot{\gamma} = \frac{\sigma_2}{\eta}, \quad \sigma = \sigma_1 + \sigma_2. \quad (17)$$

با یک جایگذاری ساده به معادله کلوین (ویت) می‌رسیم،

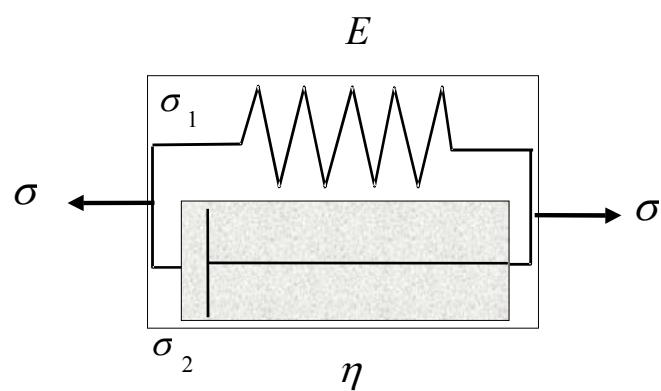
$$\sigma = G\gamma + \eta \dot{\gamma} \quad (18)$$

¹Kelvin

²Voigt



شکل ۹: رفتار کردنش در مدل ماکسول هنگامی که در زمان صفر برشی وارد شود و در زمانی بعد این تنش برداشته شود.



شکل ۱۰: مدل کلوین یا ژویت را نشان می‌دهد.

اگر در زمان صفر به این سیستم تنش برشی اعمال کنیم، فنر علاقه به افزایش طور دارد ولی دش پات نمی‌تواند تغییر طول دهد، پس تمام تنش به دش پات منتقل می‌شود و کرنش اولیه سیستم صفر است ولی با شب اولیه η/G شروع می‌شود. با گذشت زمان دش پات تغییر طور می‌دهد و قسمتی و در سیستم کرنش برشی ایجاد می‌شود. در طول زمان با تغییر طول از تنش برشی دش پات کاسته می‌شود و به تنش برشی فنر اضافه می‌شود. با گذشت زمان بسیار طولانی تنش دش پات صفر می‌شود تمام تنش را فنر تحمل می‌کند (σ/G). معادله درجه اول غیر همگن را با شرایط اولیه توصیف شده حل می‌کنیم، [۱۸](#)

$$\gamma(t) = \frac{\sigma}{G} \left(1 - e^{-\frac{t}{t_R}} \right), \quad t_R = \frac{\eta}{G}. \quad (۱۹)$$

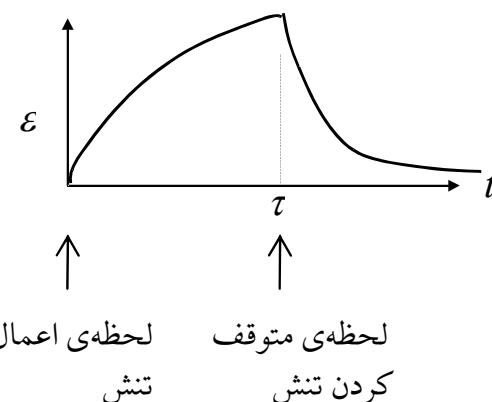
زمان مشخصه t_R زمان بازماندگی [۱](#) سیستم است. حال اگر در زمان τ تنش را از سیستم برداریم دوباره فنر علاقه به تغییر طول دارد ولی دش پات اجازه نمی‌دهد و تمام تنش سیستم را تحمل می‌کند. حل معادله [۱۸](#) با کرنش صفر به شکل زیر خواهد بود،

$$\dot{\gamma} = G\gamma + \eta \rightarrow C e^{-\frac{t}{t_R}}. \quad (۲۰)$$

با محاسبه تنش در زمان $\tau = t$ و جایگذاری در معادله بالا،

$$\gamma(t) = \frac{\sigma}{G} e^{-\frac{t}{t_R}} \left(e^{\frac{\tau}{t_R}} - 1 \right), \quad t > \tau \quad (۲۱)$$

رفتار معادله فوق در شکل [۱۱](#) نمایش داده شده است.

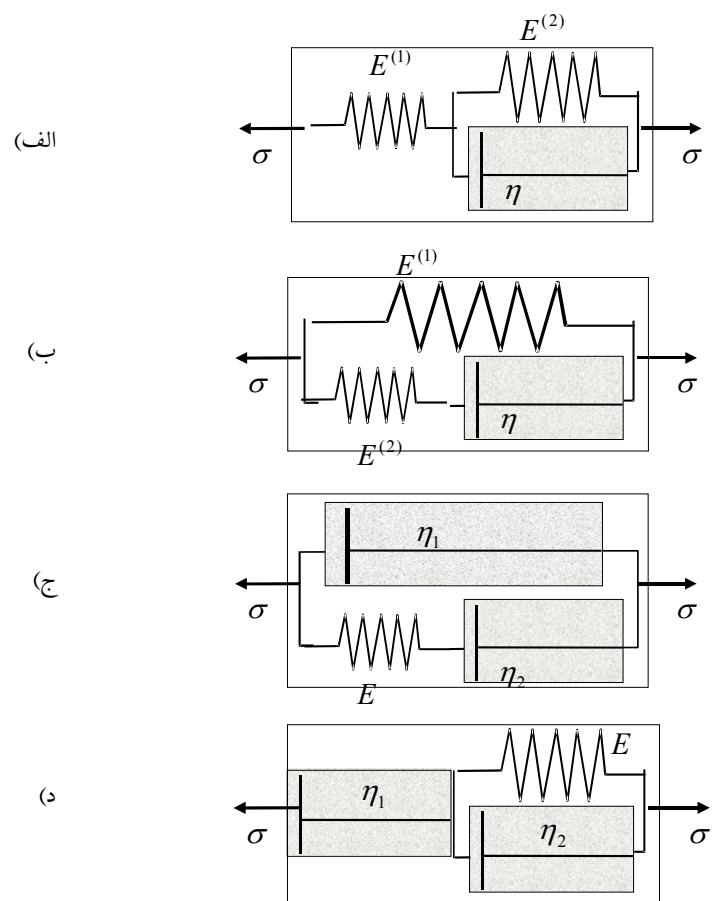


شکل [۱۱](#): رفتار کرنش برشی برای مدل کلوین (فُیت) را نشان می‌دهد. در زمان صفر تنش σ به سیستم وارد می‌شده و در زمان τ بار از روی سیستم برداشته می‌شود.

۷.۲.۱ مدل‌های ۳ عنصری

ترکیب دو مدل ماکسول و کلوین ساده‌ترین مدلی است که می‌تواند رفتار عمومی مواد ویسکوالاستیک را توصیف کند. [۴](#) ترکیب ممکن مدل [۳](#) عنصری در شکل [۱۲](#) رسم شده است. در دو مدل شکل [۱۲](#) الف و ب تنش اولیه به فنر(ها) منتقل می‌شود و در لحظه اعمال تنش شاهد تغییر طول هستیم، در نتیجه این دو مدل برای توصیف جامدی‌های ویسکوالاستیک مناسب هستند. از طرفی در دو چیدمان شکل [۱۲](#) ج و د به علت منتقل شدن بار تنش اولیه به عناصر

^۱Retardation time



شکل ۱۲: مدل‌های ۳ عنصری را نشان می‌دهد. (الف) جامد استاندارد ۱، (ب) جامد استاندارد ۲، (ج) شاره استاندارد ۱، و (د) شاره استاندارد ۲ را نشان می‌دهد.

دش پات، این مدل‌ها شاره‌های ویسکوالستیک را به خوبی توصیف می‌کنند. روابط تنش و کرنش برشی چهار مدل نشان داده شده در شکل ۱۲ به ترتیب در معادلات زیر بیان شده‌است،

$$\begin{aligned}
 \text{(الف)} \quad & \sigma + \frac{\eta}{G_1 + G_2} \dot{\sigma} = \frac{G_1 G_2}{G_1 + G_2} \gamma + \frac{\eta G_1}{G_1 + G_2} \dot{\gamma} \\
 \text{(ب)} \quad & \sigma + \frac{\eta}{G_2} \dot{\sigma} = G_1 \gamma + \frac{\eta (G_1 + G_2)}{G_2} \dot{\gamma} \\
 \text{(ج)} \quad & \sigma + \frac{\eta_2}{G} \dot{\sigma} = (\eta_1 + \eta_2) \dot{\gamma} + \frac{\eta_1 \eta_2}{G} \ddot{\gamma} \\
 \text{(د)} \quad & \sigma + \frac{\eta_1 + \eta_2}{G} \dot{\sigma} = \eta_1 \dot{\gamma} + \frac{\eta_1 \eta_2}{G} \ddot{\gamma}
 \end{aligned}$$

۸.۲.۱ مدول واحلش مختلط

یکی از روش‌های تعیین گرانزوی خطی مواد محاسبه پاسخ تنش به کرنش نوسانی است. فرض کنید که ابزارهای شکل ۵ کرنش نوسانی زیر را در ماده ایجاد کنند،

$$\gamma(t) = \gamma_0 \cos \omega t. \quad (22)$$

با جایگذاری در معادله ۱۰ داریم،

$$\begin{aligned}
 \sigma(t) &= - \int_{-\infty}^t dt' G(t-t') \gamma_0 \omega \sin \omega t \\
 &= - \int_0^\infty dt' G(t') \gamma_0 \omega \sin \omega(t-t') \\
 &= \gamma_0 [G'(\omega) \cos \omega t - G''(\omega) \sin \omega t]
 \end{aligned} \quad (23)$$

که در معادله فوق،

$$G'(\omega) = \omega \int_0^\infty dt \sin \omega t G(t) \quad (24)$$

$$G''(\omega) = \omega \int_0^\infty dt \cos \omega t G(t) \quad (25)$$

در نتیجه می‌توان تبدیل فوریه $G(t)$ را با $G^*(\omega)$ نشان می‌دهیم و به این صورت تعریف می‌شود،

$$G^*(\omega) = i\omega \int_0^\infty dt G(t) e^{-i\omega t} \quad (26)$$

به عبارتی دیگر،

$$G^*(\omega) = G'(\omega) + iG''(\omega). \quad (27)$$

و $(\omega) * G$ را مدول مختلط می‌نامیم. در این مسئله $G''(t)$ مدول ذخیره‌ای^۱ است که پاسخ الاستیک ماده و $G''(t)$ مدول از دست رفته^۲ است که پاسخ گرانزوی سیستم را نشان می‌دهد. مواد ویسکوالاستیک ترکیبی از رفتار شاره و

¹Storage modulus

²Loss modulus

جامد را از خود نشان می‌دهند. یکی از روش‌های تعیین اینکه ماده جامد است یا شاره نگاه کردن به مدول مختلط در فرکانس‌های کوچک است. فرض کنید که مدول مختلط به شکل زیر باشد.

$$G(t) = G_e + Ge^{-\tau/t} \quad (28)$$

در معادله ۲۸ مدول تعادلی است که برای شاره‌ی ویسکوالاستیک صفر است (شکل ۶). در نتیجه می‌توان مدول مختلط را می‌توان به شلک زیر نوشت،

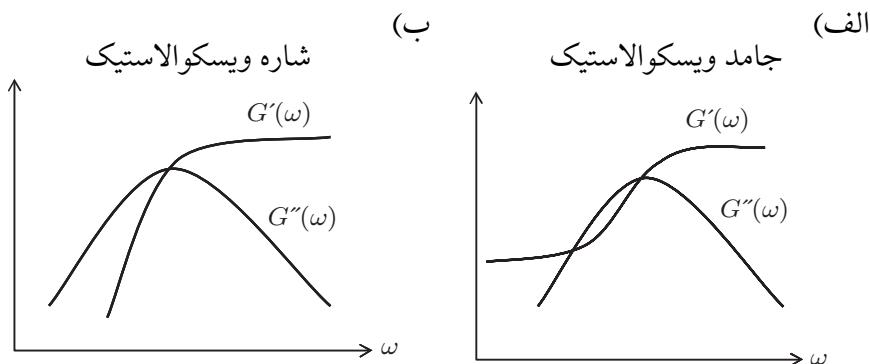
$$G'(\omega) = G_e + G \frac{(\omega\tau)^2}{1 + (\omega\tau)^2} G''(\omega) = G \frac{\omega\tau}{1 + (\omega\tau)^2} \quad (29)$$

برای محاسبه‌ی معادلات ۳۰ از بست زیر استفاده شده‌است،

$$\begin{aligned} \int_0^\infty dt e^{-\omega t} &= \lim_{s \rightarrow 0} \int_0^\infty dt e^{-\omega t - st} \\ &= \lim_{s \rightarrow 0} \frac{1}{s + i\omega} = \frac{1}{s + i\omega} \end{aligned} \quad (30)$$

پس برای فرکانس‌های کوچک مدول مختلط به شلک زیر خواهد بود،

$$G^*(\omega) = \begin{cases} G_e & \text{برای جامد ویسکوالاستیک} \\ i\omega G\tau = i\omega\eta & \text{برای شاره ویسکوالاستیک} \end{cases} \quad (31)$$



شکل ۱۳: رفتار عمومی عناصر مدول مختلط مواد ویسکوالاستیک را برای (الف) جامد ویسکوالاستیک و (ب) شاره ویسکوالاستیک نشان می‌دهد.

رفتار عمومی $G'(\omega)$ و $G''(\omega)$ در شکل ۱۳ نمایش داده شده است. آزمایش‌های متعددی مشابه این رفتارها را در شبکه‌های اکتینی موجود در سلول‌های زنده را نیز تایید می‌کند.

۹.۲.۱ بررسی رئولوژی غشا و اکتین

شکل ۱۴ مدول ذخیره‌ای و از دست رفته را برای یک شبکه اکتین ۳ بعدی (شکل ۱۴.الف) و یک غشا که با دو چگالی مختلف پروتئین متصل کننده (شکل ۱۴.ب و شکل ۱۴.ج) به شبکه اکتینی متصل شده است را نشان می‌دهد^[۲]. ۳ رژیم مشخص در پاسخ هر یک از این شبکه‌ها به تنش خارجی دیده می‌شود. در شکل ۱۴ در ناحیه ۱ $G'' > G'$ که نشان از این است که رفتار الاستیکی شبکه در فرکانس‌های میانی غالب است. در ناحیه ۲ رفتار توانی با نمای ۰/۷۵ مشاهده می‌شود که با رفتار تک فیلامنتی منطبق است. و در نهایت در ناحیه ۳ رفتار ماده در فرکانس‌های پایین را می‌بینیم. در ناحیه ۳ ضریب پخش فیلامنت‌ها و ساز و کارهای مولکولی هنگام تغییر فاصله و زاویه پیوندهای کوالانسی اهمیت دارد. مشابه این ۳ رژیم در آزمایش‌های مربوط به لایه‌ی اکتین-غشا‌یی نیز دیده می‌شود (شکل ۱۴.ب و ج).

در هر ۳ آزمایش دیده شده است که در ناحیه ۱، که مربوط به فرکانس‌های میانی است، پاسخ الاستیک (G') بیشترین سهم را دارد و هنگامی که شبکه اکتینی به غشا متصل می‌شود (شکل ۱۴.ب و شکل ۱۴.ج) ضریب الاستیک افزایش می‌یابد. سختی الاستیکی شبکه‌ی پلیمری وابسته به تعداد اتصالات میان پلیمری هاست. از آنجایی که اتصال به غشا باعث افزایش اتصالات پلیمری می‌شود اختلاف سختی بین شکل ۱۴.ب و ج را می‌توان ناشی از افزایش چگالی پروتئین‌های متصل کننده به غشا دانست^[۲].

در ناحیه ۳، که مربوط به فرکانس‌های پایین است، دیده شده که شبکه‌های اکتینی نسبت به تنش‌های خارجی مقاومت زیادی نشان نمی‌دهند. در تنش‌های با فرکانس پایین فیلامنت‌ها زمان کافی برای حرکت و پخش^۱ در راستای تنش دارند و نقاط اتصال درون شبکه‌ای با این ساز و کار تغییر می‌کند (مدل خزیدن پلیمرها^۲). فضای در اختیار پلیمرها برای واحلش در مدل خزیدن به طول پلیمرها وابسته است و تغییر رژیم از ۳ به ۱ توسط این طول تعیین می‌شود. برای شکل ۱۴.الف طول متوسط واحلش $16\mu m$ اندازه‌گیری شده که با اندازه‌گیری آزمایشگاهی این نمونه همخوانی دارد^[۲].

برای برآش داده‌های شکل ۱۴ از مدلی که پلاگ^۳ و همکاران در سال ۲۰۱۶ پیشنهاد داده‌اند استفاده شده است. در این مدل فرض شده که طول اکتین‌ها بر اثر تنش تغییر نمی‌کند و تغییرات ناشی از تنش با یک پلیمر خطی که توسط یک شبکه‌ی پلیمری موثر محاصره شده است مدل می‌شود. از آنجایی که مدهای خمی بسیار کم خرج‌تر از مدهای کشسانی پلیمر است در نظر نگرفتن این مدها شبکه‌ی اکتینی که پلیمر را محاصره کرده است را می‌توان مانند یک راهرو فرض کرد که توسط پتانسیل‌های هارمونیک پلیمر را در درون خود هدایت می‌کند. از آنجایی که تنش‌های خارجی بر طول پلیمر اثر ندارد تنش‌ها به شکل پتانسیل داخل راهروی شبکه ظاهر می‌شود. از طرفی فرض می‌شود که شبکه‌ی اطراف پلیمر تنها از نقاط اتصال می‌توانند بر پلیمر تاثیر بگذارند [۲۹، ۳۰]. انرژی اتصال این پلیمرها از مرتبه‌ی بزرگی دمای محیط است و عمر موثر آنها حدود چند ثانیه است^[۲]. فرض می‌شود که فیلامنت‌ها در یک پتانسیل دوره‌ای یک بعدی قرار دارند که توسط نیروی خارجی دچار اختلال شده و این اختلال باعث می‌شود که فیلامنت در یک جهت بخصوص راحت‌تر حرکت کند^[۳۰]. اختلاف در احتمال حرکت فیلامنت به معنی وجود اصطکاک در سیستم است که با مدل دش-پات^۴ توصیف می‌شود. پس می‌توانیم رفتار این شبکه را با فتر ماکسول توصیف کنیم. اینکه چند عنصر ماکسول نیاز داریم بستگی به اتصالات بین شبکه‌ای دارد. اینکه اتصالات حاصل در هم تنیدگی فیلامنت‌ها باشد یا بوسیله‌ی یک عامل پروتئینی محکم شده باشد.

پس می‌توانیم شبکه را به صورت مدول مختلط موثر زیر بنویسیم،

$$\frac{1}{G^*} = \frac{1}{G_s} + \frac{1}{i\eta\omega}, \quad (32)$$

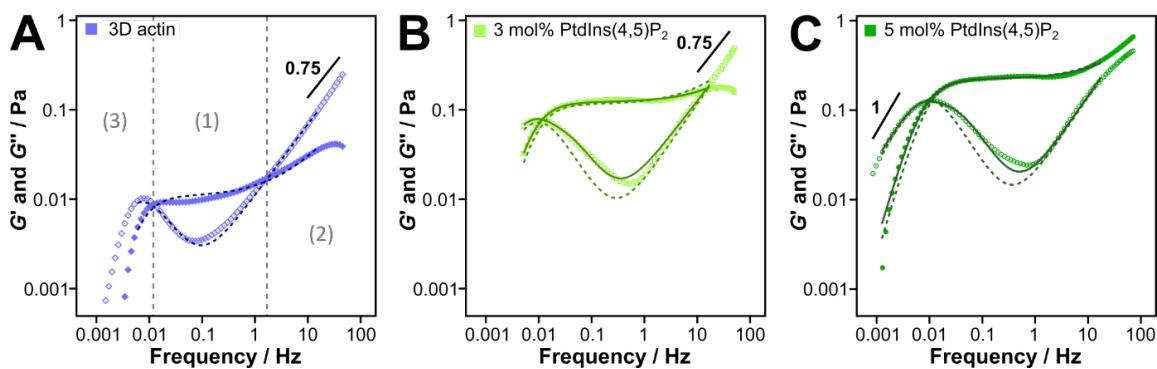
که η اصطکاک حاصل از لغزش فیلامنت‌ها بر روی یکدیگر و اتصالات موقت حاصل این حرکت را توصیف می‌کند. هم مدول فیلامنت به طول L است که با خمندن مدهایی با عدد موج $L = n\pi/q_n$ در آن ایجاد می‌شود، G_s

¹Difussion

²Reptation modul

³Plagge

⁴Dashpot module



شکل ۱۴: مشخصات ویسکوالاستیک وابسته به فرکانس لایه اکتین غشایی را نشان می‌دهد. در نمودارها مدول ذخیره‌ای G'' با نقاط تو خالی و مدول از دست رفته G'' با نقاط تو پر نمایش داده شده است. خطوط مقطع مربوط به برآش فیلامنټ‌هایی است که برای توصیف آن تنها از یک زمان واحش می‌توان استفاده کرد (ماکسول تک عنصری معادلات ۳۹ و ۴۰). خطوط پیوسته مربوط به برآش شبکه‌ایست که با ۲ زمان‌های واحش مشخص می‌شود (ماکسول دو عنصری معادلات ۴۲ و ۴۳). شکل (الف) شبکه اف-اکتین ۳ بعدی را نشان می‌دهد. ب) و (ج) شبکه اف-اکتینی استکه بوسیله ازرین (Ezrin) به یک غشای لیپیدی متصل شده است و غلظت نقاط اتصال بین شبکه اف-اکتین و غشا در ب) ۳ مول٪ و در (ج) ۵ مول٪ است. خط سیاه ضخیم در (الف) و (ب) رفتار توانی با نمای ۰/۷۵ و در (ج) وابستگی در فرکانس‌های کم با نمای ۱ را مشخص می‌کند. برای مدلی که تنها یک زمان واحش (خط مقطع) دارد با رابطه $\eta/G = \tau = 139 \pm 15s$ برای (الف)، $\tau = 102 \pm 12s$ ، ب) و $\tau = 28 \pm 4s$ برای (ج) و $\tau = 103 \pm 6s$ برای مدل دو زمانی (خط پیوسته) زمان واحش ب) $\tau_2 = 121 \pm 9s$ و برای (ج) $\tau_1 = 131 \pm 16s$ ، $\tau_2 = 23 \pm 6s$ بدست می‌آید [۲].

$$\frac{1}{G_s} = \frac{1}{G} \sum_n \frac{\sin^4(q_n L/2)}{(L q_n)^4 + i\omega/\omega_0}. \quad (33)$$

که در معادله G_s مدول پلاتو^۱، ω فرکانس جهش^۲ به شاخه فرکانس‌های بالاتر است. در دو حد فرکانس‌های بالا و پایین قسمت‌های حقیقی و موهومی مدول به ترتیب،

$$G'_s \rightarrow G, \begin{cases} 0.38 \cdot \alpha \cdot (\omega/\omega_0)^{3/4} & \omega \gg \omega_0 \\ 1 & \omega \ll \omega_0 \end{cases} \quad (34)$$

و

$$G''_s \rightarrow G, \begin{cases} 0.92 \cdot \alpha \cdot (\omega/\omega_0)^{-3/4} & \omega \gg \omega_0 \\ \omega/\omega_0 & \omega \ll \omega_0 \end{cases} \quad (35)$$

که می‌توان به شکل زیر نوشت،

$$G'_s = G \cdot (1 + 0.38 \cdot \alpha \cdot (\omega/\omega_0)^{3/4}) \quad (36)$$

$$G''_s = G \cdot ((\omega/\omega_0)^{-1} + (0.92 \cdot \alpha)^{-1} \cdot (\omega/\omega_0)^{-3/4}) \quad (37)$$

که α حاصل جمع زدن روی تمام مدھاست و اعدادی که در دو معادله ظاهر می‌شود به علت وجود $i^{3/4}$ است،

$$i^{3/4} = e^{i\pi/4} = \sin \frac{\pi}{4} + i \cos \frac{\pi}{4} = 0.38 + i 0.92 \quad (38)$$

با جدآوردن قسمت‌های حقیقی و مختلط می‌توان معادلات فوق را به شکل معادله‌ی $??$ بدست آورد،

$$G' = (\eta\omega)^2 \cdot \frac{G'_s}{D} \quad (39)$$

$$G'' = \alpha_1 \eta\omega \cdot \frac{((G'_s)^2 + G''_s (G''_s + \eta\omega))}{D} \quad (40)$$

که در معادلات فوق،

$$D = (G'_s)^2 + (G''_s + \eta\omega)^2 \quad (41)$$

در نتیجه پارامترهایی که شناور هستند، G ، ω ، α_0 ، α_1 ، η ، α . پارامتر α_1 فازی است که اجازه می‌دهد که قسمت حقیقی و موهومی را نسبت به یکدیگر تنظیم کنیم. در شکل $??$ خطوط گسسته با توجه به معادلات $??$ فیت شده‌اند. زمان مشخصه‌ی ایجاد و فناوری اتصالات بین فیلامنت‌ها با $\tau = \eta/G$ مشخص می‌شود. در مدل اتصال دائمی فیلامنت به شبکه در نظر گرفته نشده است، در نتیجه، این مدل برای فرکانس‌های پایین رفتار فیلامنتی که قادر به پخش^۳ است، برای فرکانس‌های میانی فیلامنت با اتصالات موقت، و در فرکانس‌های بالا رفتار تک فیلامنت را به

¹Plateau

²Cross over

³Diffusion

خوبی توصیف می‌کند. در شکل ۱۴ ب و ج مشاهده می‌شود که رفتار شبکه اکتین متصل به غشا را نمی‌توان تنها با یک زمان مشخصه توضیح داد. اگر فرض کنیم که یک عنصر ماسکولی دیگر نیز به شبکه اضافه شده،

$$G' = G'_1 + \alpha_2 \cdot G'_2 \quad (42)$$

و

$$G'' = G''_1 + \alpha_2 \cdot G''_2. \quad (43)$$

از آنجایی که در هر دو شکل شاهد ناحیه پلاتو دوم نیستیم، انتظار می‌رود که ضریب مدول ذخیره‌ای دوم بسیار کوچکتر از مدول تلف باشد، $\alpha_2 \ll \alpha_1$. نکته مهم این است که مشخص شده است که هنگام اتصال به غشا پ معرفی پروتئین‌های واصل، زمان مشخصه‌ی جدیدی به سیستم وارد می‌شود که مانند عنصر دوم ماسکول عمل می‌کند. برای این آزمایش بخصوص زمان مشخصه دوم که مربوط به اتصال پروتئین ازrin^۱ است، $0.03s^{-1} = \tau$ گزارش شده است. [۲]

۳.۱ هسته

۱.۳.۱ نقشه برداری از برهمنکنش‌های کروماتین‌ها

نحوه‌ی تا شدن کروموزم‌ها داخل هسته اطلاعات زیادی در مورد ساختار کروموزوم در اختیار ما قرار می‌دهد. این اطلاعات می‌توانند نشانه‌ی از سازوکار فعالیت ژن‌ها^۳ و به طور کلی وضعیت هسته در اختیار ما قرار دهد. با روش های-سی^۳ [۳] می‌توان برهمنکنش ژن‌ها را در داخل هسته دنبال کرد. به طور خلاصه در این روش قسمت‌های مختلف کروماتین علامت گذاری می‌شود. ماتریسی شکل ۱۵ یکی از نتایج این آزمایش را نشان می‌دهد. رشته‌ی کروموزوم به مناطق یک میلیون جفت بازی^۴ (۱MB) تقسیم می‌شود که به آن لوکس^۵ گفته می‌شود. هر عضو ماتریس M_{ij} تعداد اتصالات بین لوکی^۶ (جمع لوکس)^۷ و ز را مشخص می‌کند.

مطالعه ماتریس اتصال نشان می‌دهد که در طول کروموزم نواحی متشکل از لوکی‌های زیادی وجود دارد که یا علاقه به ایجاد اتصال زیاد با نواحی دیگر دارند یا اتصالات کمتری ایجاد می‌کنند. این نواحی به طور عمومی با دو دسته لوکی تقسیم بندی می‌شود، لوکی A دارای نواحی با اتصالات کم و لوکی B با اتصالات زیاد است. وجود اتصالات زیاد در ناحیه B خبر از این می‌دهد که در این ناحیه کروموزم بیشتر پک^۸ شده است. به عبارت دیگر ژن‌هایی که در نواحی نوع B قرار دارد علاوه‌ی بیشتری به چیدمان‌های فضایی نزدیک به هم دارند. همچنین نتایج آزمایش فیش سه بعدی^۹ نیز تایید می‌کند که قسمت‌هایی از کروماتین که در نواحی مشابه قرار دارند (A یا B) در نزدیکی یکدیگر ظاهر می‌شوند.

۲.۳.۱ ساز و کار کروماتین در هسته

در حال حاضر تصور ما از کروموزوم‌های داخل هسته‌ی سلول‌ها آرایشی به دور از رشته‌های در هم تیزدهی نامنظم است [۳، ۳۱]. در این بخش علاقه داریم که نظم این سیستم در همتیزده و پیچیده را در مقیاس بزرگ یعنی در مقیاس میلیون جفت بازی^۹ مطالعه کنیم. یکی از مدل‌ها درشت دانه برای توصیف رفتار گزارش شده توسط آزمایش‌های-سی مدل درشت دانه‌ی پیشنهاد شده توسط [۳] است که در شکل ۱۶ نشان داده شده است. در این مدل کروماتین

¹Ezrin

²Gene&Activity

³Hi-C

⁴Mega Basepare

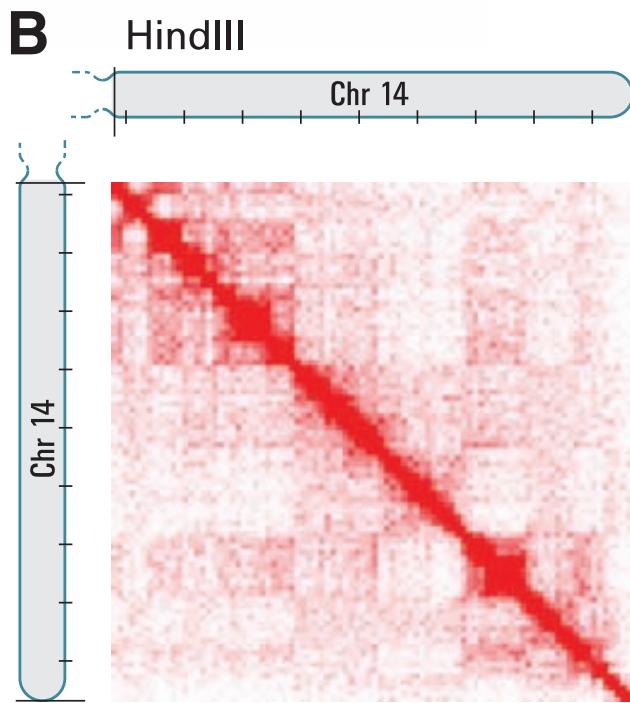
⁵Locus

⁶Loci

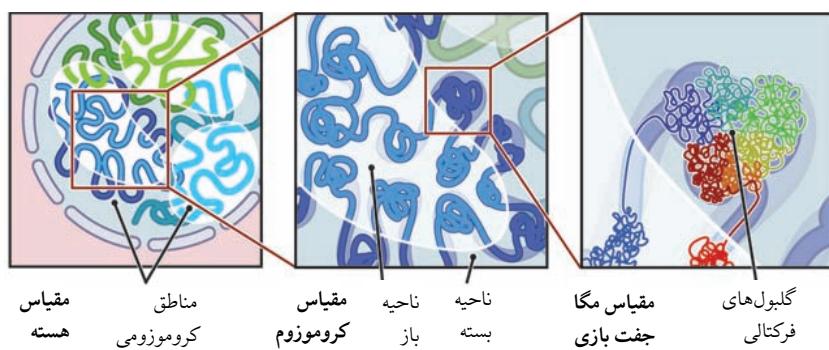
⁷Pack

⁸3D-FISH

⁹Mega Basepare

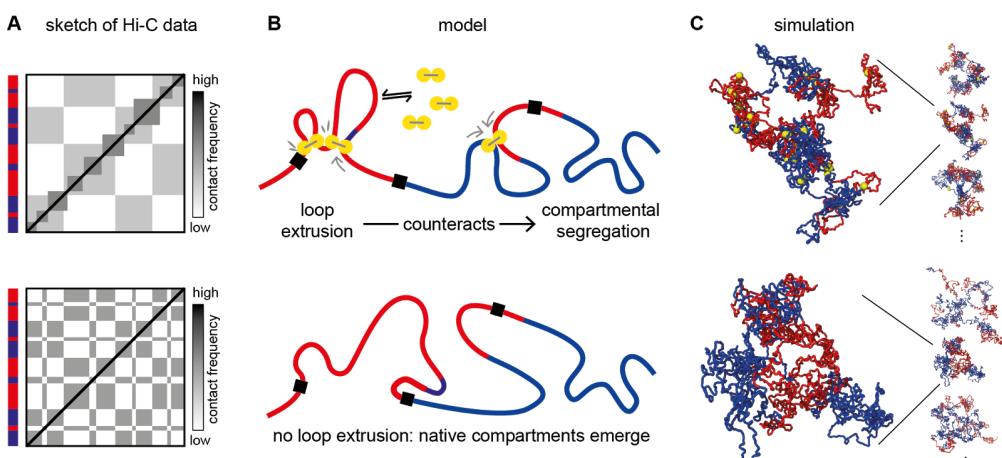


شکل ۱۵: قسمتی از ماتریس اتصال مربوط به کروموزم ۱۴ را نشان می‌دهد. هر پیکسل وضعیت اتصال یک لوکس MB با یک لوکس B دیگر را نشان می‌دهد. شدت رنگ مشخص کننده تعداد اتصالات بین دو لوکس است. خطوط روی محورها به فواصل MB رسم شده‌است [۲].



شکل ۱۶: معماری کروماتین را در ۳ مقیاس مختلف نشان می‌دهد. در شکل بالا کروموزوم‌ها را نشان می‌دهد که هر کدام در فضاهای جدا و مشخص قرار دارند. در شکل وسط نواحی باز و بسته را نشان می‌دهد که رشته‌ی کروماتین از میان این نواحی می‌گذرد. و در شکل پایین رفتار کروماتین را در مقیاس یک میلیون جفت بازی می‌بینیم که به صورت گلوبول فرکتالی رفتار می‌کند [۲].

رشته‌ی بلندی درون هسته در نظر گرفته می‌شود که از دو عنصر A و B تشکیل شده است. در این مقیاس کروماتین در فضاهای مشخصی قرار دارد [۳۱، ۳۲]. همچنین نتایج اندازه‌گیری با روش‌های های-سی و تصویر برداری از لوکی‌ها تایید می‌کند که نواحی هم نوع (A و B) علاقه دارند که با یکدیگر برهمنکنش داشته باشند. در مقیاس پیشنهاد شده ساز و کار فشرده شدن کروماتین وجود پروتئین‌هایی شبیه به کوهسین^۱ است که به شکل حلقه بوده و می‌تواند روی DNA حرکت کنند و طی فرآیندی حلقه ایجاد کنند [۳۲]. شکل ۱۷ این مدل را نشان می‌دهد.



شکل ۱۷: ردیف اول مدل ایجاد حلقه و ردیف پایین مدل جدا شدن ناحیه‌ها در طول کروماتین را مشخص می‌کند. الف) شکل کارتونی الگو ایجاد شده توسط مدل ایجاد حلقه را نشان می‌دهد. این الگو به شکل مریع‌های نشان دهنده نواحی با احتمال اتصال بالا در راستای قطر نقشه ظاهر می‌شود. از طرفی مدل تقسیم بندی فضایی کروماتین به نواحی A و B الگویی شطرنجی دارد. نقشه‌ی مدل ایجاد حلقه بر روی کروماتین را نشان می‌دهد. این پروتئین‌ها با مصرف ATP قادر به ایجاد حلقه در DNA هستند. ب) نشان می‌دهد که در حضور فاکتورهای ایجاد کنندهٔ حلقه الگوی حلقه‌ها و در عدم حضور حلقه‌ها الگوهای شطرنجی خواهیم داشت. ج) قسمتی از شبیه‌سازی به طوب ۱۰ میلیون جفت بازی را برای هر مدل نشان می‌دهد.

فرآیند ایجاد نواحی مجازی A و B در طول کروماتین با مدل حلقه قابل توضیح نیست. همانطور که در شکل ۱۷ ردیف پایین مشاهده می‌کنید، الگوی ایجاد شده توسط اتصالات لوکی‌ها در کروموزوم الگوی صفحه شطرنجی تشکیل می‌دهد. این الگو نشان می‌دهد که بخش‌هایی بر روی کروماتین با بخش‌های دیگری احتمال اتصال زیاد و با بخش‌هایی دیگر احتمال اتصال کمی دارند. از آنجایی که توزیع بخش‌های اتصال زیاد همیشه در همسایگی نزدیک آنها قرار ندارد الگوی شطرنجی پدید می‌آید. اما زمانی که اتصال با فرآیند ایجاد حلقه در کروماتین ایجاد شود اتصالات بسیار موضعی است در نتیجه الگوی مریع شکل در امتداد قطر ماتریس اتصال ایجاد می‌شود (شکل ۱۷ ردیف بالا).

یکی از مدل‌های محبوب پیشنهاد وجود برهمنکنش‌های مشخص بین نواحی است که بر اثر جدا سازی فازی قسمت‌های هم نوع در فضاهای مشخص در کنار یکدیگر قرار می‌گیرند [۳۲]. این نواحی با رشته‌های پلیمری مدل می‌شوند که بر روی آن قسمت بندی‌های زیادی از ۲ نوع ناحیه ایجاد شده است و هر لوکی می‌تواند نوع A یا B باشد. این دو نوع ناحیه از لحاظ اندازه و خواص الاستیکی با یکدیگر مشابه‌اند ولی به لحاظ برهمنکنش متفاوت هستند. یعنی برای برهمنکنش‌های A - A، B - B، و A - B، ارزی مختلفی تعریف می‌شود. برای جدا سازی مناطق با محاسبه انرژی برهمنکنش‌ها به هر منطقه برچسب کلی A یا B داده می‌شود. همچنین بین لوکی‌ها نیروی دافعه وجود دارد تا لوکی‌ها در داخل یکدیگر فرو نرون. شبیه‌سازی همچنین نشان می‌دهد که افزایش تعداد عناصر ایجاد حلقه در کروماتین‌ها با ایجاد ناحیه‌های A و B مخالفت می‌کند [۳۲]. نتیجه‌ی جدایی مناطق کروماتینی به دو ناحیه به

^۱Cohesin

وسیله مدل جدا سازی فازی با انرژی برهمنکنش لوکی‌ها قابل تنظیم است. یعنی با نسبت‌های مختلف انرژی مناطق B ممکن است در مرکز هسته متمرکز شوند یا نزدیک به غشای هسته. از طرفی در اکثر سلول‌ها مشاهده شده است که کروماتین با غشای هسته اتصالات قوی برقرار می‌کند و به دیواره‌ی هسته متصل می‌شوند. در نتیجه برای مدل‌سازی این فرآیند پیشنهاد می‌شود که در انتهای هر کروماتین نواحی B قرار دهیم (این پروتئین‌ها بیشتر مسئول اتصال به غشای هسته هستند) ولی برهمنکنش با هسته نیز برای آن تعریف شود [۳۲].

۲ طرح پژوهش

۱.۲ بخش اول

پخشی از این پژوهش به توسعه و تکمیل مدل سلول مجازی^۱ می‌پردازد. این مدل مجموعه‌ای از مدل‌های شناخته شده و تایید شده‌ی فیزیکی است که رفتار مکانیکی اجزای مختلف سلول را توصیف می‌کند. این مدل ابزار اصلی برای پیش‌برد شبیه‌سازی این پژوهش خواهد بود. این مدل از بخش‌هایی همچون اسکلت برون سلولی، غشا، شبکه‌ی اکتینی، غشای هسته، و کروماتین‌های داخل آن تشکیل شده‌است. هر یک از بخش‌های نامرده نیاز به تنظیم و توسعه داردند تا این پژوهش را عملی سازند. برای مثال در راستای بررسی تاثیر هندسه و نیروی خارجی بر شکل هسته‌ی سلول و چیدمان کروماتین‌های درون آن، فرآیند انتقال و توزیع نیرو در مدل سلول مجازی توسعه پیدا خواهد کرد.

رفتار سلول نسبت به نیروی خارجی و هندسه‌ی محیط اطراف به عوامل مختلف زیستی، شیمیایی، و فیزیکی وابسته است. در شبیه‌سازی با مدل مجازی سلول می‌توانیم سهم فیزیک مسائل را از بخش‌های دیگر جدا کنیم. به طور مثال اگر سلولی بر روی یک سطح مشخصی شروع به حرکت کند، با این مدل می‌توان فهمید که چه مقدار از این حرکت سهم کینه‌سازی انرژی مکانیکی سلول است.

همچنین می‌توان به همکاری جدید بین گروه ماده‌چگال نرم دکتر اجتهادی و گروه انبرک نوری دکتر سید ریحانی اشاره کرد. در این قسمت با استفاده از نتایج رئومتری گروه دکتر سید ریحانی بر روی گلbul‌های قرمز می‌توانیم مدل سلول مجازی را تصحیح و کالیبره کنیم. (اطلاعات بیشتر در بخش ۹.۲.۱)

۲.۲ بخش دوم

کروماتین حامل اطلاعات موجودات زنده‌است. از طرفی این اطلاعات به علت محدودیت فضای داخل سلول همیشه در دسترس نیستند. ساختار و چیدمان کروماتین درون سلول سهم مهمی در نحوه و شانس خوانده شدن ژن‌های بر روی آن دارد. افراد در سال‌های اخیر فناوری لازم برای مطالعه‌ی آزمایشگاهی این چیدمان را تهیه کرده‌اند (اطلاعات بیشتر در بخش ۳.۱).

در بخش دوم پژوهش از مدل تکمیل شده‌ی سلول مجازی برای بررسی هندسه‌ی اتصالات کروماتین (ماتریس اتصالات) و ساختار کروماتین‌ها در هسته‌ی سلول استفاده خواهد شد. در این پژوهش علاوه بر بررسی ساختار کروماتین در حالت تعادلی سلول، با اعمال تنش به هسته‌ی سلول قادر به بررسی پاسخ ساختار کروماتین و ماتریس اتصالات آن تحت نیروهای خارجی نیز هستیم.

۱.۲.۲ بخش تکمیلی

مهاجرت سلول مسئله روز و جال دیگری است که در صورت مناسب بودن شرایط می‌توان در ادامه این پژوهش دنبال کرد. مهاجرت سلول فرآیندی غیر تعادلی است که بخش زیستی و فیزیکی آن هسته‌ی سلول را تحت تنش قرار می‌دهد و از حالت کره به بیضی تغییر می‌دهد. در صورت امکان می‌توان مدل‌های مهاجرت سلولی را در مدل سلول مجازی توسعه داد و تغییرات ساختار کروماتین و ماتریس اتصالات آن را تحت تنش‌های ناشی از فرآیند غیر تعادلی حرکت سلول نیز بررسی کرد (اطلاعات بیشتر در بخش‌های ۱.۱ و ۱.۱.۱).

¹The Virtual Cell

References

- [١] [Online]. Available: <http://rsb.info.nih.gov/ij/images/>
- [٢] H. Nöding, M. Schön, C. Reinermann, N. Dörrer, A. Kürschner, B. Geil, I. Mey, C. Heussinger, A. Janshoff, and C. Steinem, “Rheology of membrane-attached minimal actin cortices,” *The Journal of Physical Chemistry B*, vol. 122 no. 16 pp. 4045–4057, 2018 pMID: 29589937 [Online]. Available: <https://doi.org/10.1021/acs.jpcb.vb11491>
- [٣] E. Lieberman-Aiden, N. L. van Berkum, L. Williams, M. Imakaev, T. Ragoczy, A. Telling, I. Amit, B. R. Lajoie, P. J. Sabo, M. O. Dorschner, R. Sandstrom, B. Bernstein, M. A. Bender, M. Groudine, A. Gnirke, J. Stamatoyannopoulos, L. A. Mirny, E. S. Lander, and J. Dekker, “Comprehensive mapping of long-range interactions reveals folding principles of the human genome,” *Science*, vol. 326 no. 5950 pp. 293–289, 2009 [Online]. Available: <http://science.sciencemag.org/content/326/5950/289>
- [٤] G. B. Kauffman, “Mcgraw-hill encyclopedia of science and technology, 8th edition (ed. parker, sybil p.),” *Journal of Chemical Education*, vol. 76 no. 3 p. 324, 1999 [Online]. Available: <https://doi.org/10.1021/ed.76p324>
- [٥] J. D. WATSON and F. H. C. CRICK, “Molecular structure of nucleic acids: A structure for deoxyribose nucleic acid,” *Nature*, vol. 171 pp. 737 EP, –, 1953 [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1038/171737a>
- [٦] N. CHAFFEY, “Alberts, b., johnson, a., lewis, j., raff, m., roberts, k. and walter, p. molecular biology of the cell. 4th edn.” *Annals of Botany*, vol. 91 no. 3 pp. 401–401, 2003 [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4224496/>
- [٧] K. E. Polovnikov, M. Gherardi, M. Cosentino-Lagomarsino, and M. V. Tamm, “Fractal folding and medium viscoelasticity contribute jointly to chromosome dynamics,” *Phys. Rev. Lett.*, vol. 120 p. 088101 Feb. 2018 [Online]. Available: <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevLett.120.088101>
- [٨] N. CHAFFEY, “Alberts, b., johnson, a., lewis, j., raff, m., roberts, k. and walter, p. molecular biology of the cell. 4th edn.” *Annals of Botany*, vol. 91 no. 3 pp. 401–401, 2003 [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4224496/>
- [٩] C. M. Hammond, C. B. Strømme, H. Huang, D. J. Patel, and A. Groth, “Histone chaperone networks shaping chromatin function,” *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, vol. 18 pp. 141 EP, –, 1, 2017 [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1038/nrm.2016.109>

- [۱۰] D. Caballero and J. G. Goetz, “Foreword: Physics of cell migration,” *Cell Adhesion & Migration*, vol. ۹ no. ۵ pp. ۳۲۶–۳۲۵ Sep-Oct .۲۰۱۵ [Online]. Available: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4905265/>
- [۱۱] T. Heydari, M. Heidari, O. Mashinchian, M. Wojcik, K. Xu, M. J. Dalby, M. Mahmoudi, and M. R. Ejtehadi, “Development of a virtual cell model to predict cell response to substrate topography,” *ACS Nano*, vol. ۱۱ no. ۹ pp. ۹۰۹۲–۹۰۸۴ .۹ .۲۰۱۷ [Online]. Available: <https://doi.org/10.1021/acsnano.7b03732>
- [۱۲] J. Hardin, G. Bertoni, and L. Kleinsmith, *Becker’s World of the Cell*. Pearson .۲۰۱۴ [Online]. Available: <https://books.google.com/books?id=IDVAoAEACAAJ>
- [۱۳] K. M. Heidemann, A. O. Sageman-Furnas, A. Sharma, F. Rehfeldt, C. F. Schmidt, and M. Wardetzky, “Topology counts: Force distributions in circular spring networks,” *Phys. Rev. Lett.*, vol. ۱۲۰ p. ۰۶۸۰۱ Feb .۲۰۱۸ [Online]. Available: <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevLett.120.06801>
- [۱۴] C. Heussinger and E. Frey, “Force distributions and force chains in random stiff fiber networks,” *The European Physical Journal E*, vol. ۲۴ no. ۱ pp. ۵۳–۴۷ Sep .۲۰۰۷ [Online]. Available: <https://doi.org/10.1140/epje/i2007-10209-1>
- [۱۵] J. C. M. F.R.S., “L. on the calculation of the equilibrium and stiffness of frames,” *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*, vol. ۲۷ no. ۱۸۲ pp. ۲۹۹–۲۹۴ .۱۸۶۴ [Online]. Available: <https://doi.org/10.1080/14786446408643668>
- [۱۶] T. Mignot, J. W. Shaevitz, P. L. Hartzell, and D. R. Zusman, “Evidence that focal adhesion complexes power bacterial gliding motility,” *Science*, vol. ۳۱۵ no. ۵۸۱۲ pp. ۸۵۶–۸۵۳ .۲۰۰۷ [Online]. Available: <http://science.sciencemag.org/content/315/5813/853>
- [۱۷] R. J. Hawkins, R. Poincloux, O. Bénichou, M. Piel, P. Chavrier, and R. Voituriez, “Spontaneous contractility-mediated cortical flow generates cell migration in three-dimensional environments,” *Biophysical Journal*, vol. 101 no. 5 pp. 1045–1041 .۲۰۱۸/۰۸/۰۶ .۲۰۱۱ [Online]. Available: <https://doi.org/10.1111/bj.11107>
- [۱۸] K. Kruse, J. F. Joanny, F. Jülicher, J. Prost, and K. Sekimoto, “Asters, vortices, and rotating spirals in active gels of polar filaments,” *Phys. Rev. Lett.*, vol. 92 p. 078101 Feb .۲۰۰۴ [Online]. Available: <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevLett.92.078101>
- [۱۹] Voituriez, R., Joanny, J. F., and Prost, J., “Spontaneous flow transition in active polar gels,” *Europhys. Lett.*, vol. 70 no. 3 pp. 410–404 .۲۰۰5 [Online]. Available: <https://doi.org/10.1209/epl/i2004-1001-2>
- [۲۰] D. Marenduzzo, E. Orlandini, M. E. Cates, and J. M. Yeomans, “Steady-state hydrodynamic instabilities of active liquid crystals: Hybrid lattice boltzmann simulations,” *Phys. Rev. E*, vol. 76 p. 031921 Sep .۲۰۰۷ [Online]. Available: <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevE.76.031921>

- [۲۱] B. Rubinstein and I. M. Pinto. “Epithelia migration: A spatiotemporal interplay between contraction and adhesion.” *Cell Adhesion & Migration*, vol. ۹ no. ۵ pp. ۳۴۴–۳۴۰ , ۲۰۱۵ pMID: ۲۶۱۷۶۵۸۷ [Online]. Available: <https://doi.org/10.1089/cam.2013.0329>
- [۲۲] D. Pan, A. Das, D. Liu, R. S. Veazey, and B. Pahar. “Isolation and characterization of intestinal epithelial cells from normal and siv-infected rhesus macaques.” *PLOS ONE*, vol. ۷ no. ۱ pp. ۱۵–۱ ۰ ۱ . ۲۰۱۲ [Online]. Available: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030247>
- [۲۳] J. R. Lange and B. Fabry. “Cell and tissue mechanics in cell migration.” *Experimental Cell Research*, vol. ۳۱۹ no. ۱۶ pp. ۲۴۱۸ – ۲۴۲۳ , ۲۰۱۳ special Issue: Cell Motility and Mechanics. [Online]. Available: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014482713001948>
- [۲۴] M. J. Paszek, N. Zahir, K. R. Johnson, J. N. Lakins, G. I. Rozenberg, A. Gefen, C. A. Reinhart-King, S. S. Margulies, M. Dembo, D. Boettiger, D. A. Hammer, and V. M. Weaver. “Tensional homeostasis and the malignant phenotype.” *Cancer Cell*, vol. ۸ no. ۳ pp. ۲۵۴–۲۴۱ ۲۰۱۸/۰۸/۱۲ . ۲۰۰۵ [Online]. Available: <https://doi.org/10.1111/jccr.2005.08.010>
- [۲۵] J. Hoshen and R. Kopelman. “Percolation and cluster distribution. i. cluster multiple labeling technique and critical concentration algorithm.” *Phys. Rev. B*, vol. ۱۴ pp. ۳۴۴۵–۳۴۳۸ Oct . ۱۹۷۶ [Online]. Available: <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevB.14.3438>
- [۲۶] M. Doi. *Soft Matter Physics*. Oxford University Press, ۲۴ August . ۲۰۱۳
- [۲۷] D. Roylance. *Engineering Viscoelasticity*. Massachusetts Institute of Technology: MIT OpenCourseWare, <http://ocw.mit.edu> (Accessed .(۲۰۱۸ License: Creative Commons BY-NC-SA. <http://web.mit.edu/course/3/3.11/www/modules/visco.pdf>
- [۲۸] P. A. T. U. o. A. Kelly. *Mechanics Lecture Notes: An introduction to Solid Mechanics*. Available from <http://homepages.engineering.auckland.ac.nz/pkel.10/SolidMechanicsBooks/index.html>. ۲۰۱۳
- [۲۹] H. E. Amuasi, A. Fischer, A. Zippelius, and C. Heussinger. “Linear rheology of reversibly cross-linked biopolymer networks.” *The Journal of Chemical Physics*, vol. ۱۴۹ no. ۸ p. ۰۰۷۴۹ ۰ ۲ . ۲۰۱۸ [Online]. Available: <https://doi.org/10.1063/1.5030169>
- [۳۰] J. Plagge, A. Fischer, and C. Heussinger. “Viscoelasticity of reversibly crosslinked networks of semiflexible polymers.” *Phys. Rev. E*, vol. ۹۳ p. ۰۰۶۲۵ ۰ ۲ Jun . ۲۰۱۶ [Online]. Available: <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevE.93.062502>
- [۳۱] J. H. Gibcus and J. Dekker. “The hierarchy of the ۳d genome.” *Molecular Cell*, vol. ۴۹ no. ۵ pp. ۷۸۲–۷۷۳ ۲۰۱۸/۱۰/۱۴ . ۲۰۱۳ [Online]. Available: <https://doi.org/10.1111/molcel.12130>

- [۳۲] J. Nuebler, G. Fudenberg, M. Imakaev, N. Abdennur, and L. Mirny, “Chromatin organization by an interplay of loop extrusion and compartmental segregation,” *bioRxiv*, .۲۰۱۷ [Online]. Available: <https://www.biorxiv.org/content/early/2017/10/02/119626>