

محاسبه ی مدول یانگ سلول سرطانی سر و گردن در طی فرایند نانومنیپولیشن مبتنی بر میکروسکوپ نیروی اتمی

چکیده: سرطان سر و گردن اغلب دهان، گلو و بینی را درگیر می‌کند. این نوع سرطان با روش های درمانی همچون جراحی، رادیوتراپی و شیمی درمانی سبب آسیب رساندن به سایر سلول ها و عوارضی همچون آسیب های شنوایی و چشایی می‌شود. به منظور رفع این محدودیت در درمان بیماری، مطالعاتی در حوزه ی نانو صورت گرفته است. برخی از این مطالعات در خصوص استفاده از نانوذرات به عنوان حامل های دارویی، شناخت ساختار سلول سرطانی و بررسی خواص مکانیکی صورت گرفته است. در این مطالعه به منظور بهبود درمان و تشخیص زود هنگام این نوع سرطان، به تخمین مدول یانگ سلول سرطانی سر و گردن با استفاده از فرایند نانومنیپولیشن پرداخته شده است. تصاویر توپوگرافی و نمودارهای تجربی مورد استفاده از طریق کاوش سلول سرطانی سر و گردن توسط میکروسکوپ نیروی اتمی استخراج شده است. نوآوری اصلی این پژوهش در استفاده از مدل های تماسی جی کا آر، ام دی و تاتارا بوده است. هدف اصلی پژوهش، رسم نمودارهای عمق نفوذ برحسب نیروی اعمالی، جهت تخمین مدول یانگ بافت سر و گردن است. با مقایسه نتایج تئوری و تجربی، مقدار ۱۲ کیلو پاسکال با در نظر گرفتن مدل تماسی جی کا آر و مقدار ۱۱ کیلو پاسکال با مدل تماسی تاتارا به عنوان مقادیر مدول یانگ سلول سرطانی سر و گردن تخمین زده شده اند.

واژه های راهنما: سرطان سر و گردن، مدل تماسی، مدول یانگ، میکروسکوپ نیروی اتمی، نانومنیپولیشن

معین طاهری*

دانشیار،
گروه مهندسی ساخت و تولید،
دانشکده فنی و مهندسی،
دانشگاه اراک، اراک

پیمان کریمی

دانشجوی کارشناسی ارشد

مجید مستعلی

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

مصطفی ناظمی زاده

استادیار، مهندسی مکانیک،
مجتمع مکانیک، دانشگاه
صنعتی مالک اشتر، اصفهان

مقاله علمی پژوهشی

دریافت: ۱۴۰۱/۰۴/۲۴

پذیرش: ۱۴۰۱/۰۶/۱۴

Moein Taheri*
Associate Professor,
Department of
Manufacturing
Engineering, Faculty of
Engineering, Arak
University, Arak

Peyman Karimi
M.Sc. Student

Majid Mastali
B.Sc., Department of
Mechanical
Engineering, Faculty of
Engineering, Arak
University, Arak

**Mostafa
Nazemizadeh**
Assistant Professor,
Mechanical
Engineering, Faculty of
Engineering, Maleke
Ashtar University,
Isfahan

Calculating the Young's modulus of head and neck cancer cells during the nanomanipulation process using atomic force microscope

Abstract: Head and neck cancer is a disease that often affects the mouth, throat and nose. This type of cancer causes damage to other cells and complications such as hearing and taste damage through treatment methods such as surgery and chemotherapy. Studies have been done on the use of nanoparticles as drug carriers, understanding the structure of cancer cells and investigating their mechanical properties. In this study, in order to improve the treatment and early diagnosis of this type of cancer, the Young's modulus of head and neck cancer cells was estimated using the nanomanipulation process. The topographic images and experimental graphs used were extracted by exploring the head and neck cancer cells under AFM. The main innovation of this research has been in the use of JKR, MD and Tatar contact models. The main aim of the research is to draw indentation depth graphs according to applied force to estimate Young's modulus of Head and Neck tissue. By comparing the theoretical and experimental results of the 12 KPa Young modulus with the JKR model and the value of 11 KPa with the Tatar contact model, the values of the Young modulus of the head and neck cancer cell are estimated.

Keywords: Head and neck cancer, contact model, Young modulus, atomic force microscopy, Nanomanipulation

۱- مقدمه

پارسا [۵] نقش ژن‌های جهش‌یافته و پروتئین‌ها را در ایجاد سرطان مورد مطالعه قرار داده است. همچنین به اهمیت این اطلاعات در درمان و جلوگیری از پیشرفت سرطان در سایر سلول‌ها اشاره کرده است.

نوروزشمسیان و همکارانش [۶] تراشه‌ی جداساز سلول سرطانی سینه را از گلبول سفید و قرمز طراحی کرده‌اند. اندازه و خواص الکتریکی سلول‌ها از پارامترهای مهم این بررسی بوده‌اند. آن‌ها از ترکیب یک روش فعال و یک روش غیرفعال در این تحقیق استفاده کرده‌اند.

ایوانز و بیسلی [۷] به بررسی رادیوتراپی و شیمی درمانی بعد از عمل جراحی سرطان سر و گردن به منظور تکمیل فرایند درمان و اطمینان از بهبود کامل بیماری پرداخته‌اند. اندخسیده و همکارانش [۸] رفتار یک میکروتیر تحت بارگذاری الکترواستاتیک را مدل‌سازی کرده‌اند. هدف آن‌ها محاسبه‌ی تغییرات ولتاژ کشیدگی با توجه به توزیع سختی و فاصله‌ی میان تیر و سطح زیرین بوده است.

شیناتو و همکارانش [۹] خوردگی فلز را به وسیله‌ی میکروسکوپ نیروی اتمی مورد مطالعه قرار داده‌اند. نتایج حاصل با سایر نتایج مورد تحقیق در دیگر آزمایش‌ها مورد مقایسه قرار گرفته است. عطار و همکارانش [۱۰] به بررسی تأثیر پارامترهای هندسی در جابه‌جایی خارج از صفحه‌ی میکروتیر پرداخته‌اند. تحلیل‌ها به روش تاگوچی انجام شده‌اند. در نهایت به اهمیت پارامتر طول میکروتیر اشاره شده است.

شارما و همکارانش [۱۱] به بررسی غدد بزاقی به وسیله‌ی میکروسکوپ نیروی اتمی و میکروسکوپ الکترونی پرداخته‌اند. آن‌ها از نتایج حاصل از تصویربرداری در تشخیص سرطان بهره برده‌اند. ایشی و همکارانش [۱۲] به توسعه‌ی روش‌های نانومنیپولیشن به منظور بررسی خواص مکانیکی مولکول‌های زیستی در سطح تک مولکول پرداخته‌اند.

لی و همکارانش [۱۳] پیشرفت‌های اخیر نانوبات‌ها و همچنین فرایند نانومنیپولیشن را در کاربردهای زیست پزشکی مورد مطالعه قرار داده‌اند. ماشین‌های مولکولی، نانوموتورها، نانوباتیک دی‌ان‌ای و چشم‌اندازهای آینده از جمله مسائل مورد بررسی بوده‌اند. طاهری و بطحایی [۱۴] به آنالیز حساسیت پارامترهای محیطی بر روی نیرو و زمان غلتش به روش آماری ای-فست پرداخته‌اند. انرژی سطحی، کار چسبندگی، مدول الاستیسیته سوزن، مدول الاستیسیته ذره، ضریب پواسون سوزن و ضریب پواسون ذره از جمله پارامترهای ورودی مورد بررسی در طی فرایند نانومنیپولیشن می‌باشند.

کورایم و همکارانش [۱۵] خواص سلول سرطانی سر و گردن را با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی استخراج کرده‌اند.

شکل‌گیری توده‌های گردنی، تغییر صدا، درد سینوس‌ها و ایجاد غدد دهانی از جمله علائم بروز سرطان سر و گردن می‌باشد. درمان این بیماری با توجه به محل تومور، مرحله‌ی سرطان، سن و سلامت عمومی فرد با عوارض قابل توجهی همچون مشکلات در تکلم، بلعیدن و تنفس همراه می‌باشد. شناخت کامل این سلول از لحاظ ساختار و خواص قبل از انتخاب درمان، سبب بهبود روند درمان می‌گردد. این موضوع از مباحث مطرح شده در حوزه‌ی نانو می‌باشد. استفاده از نانوذرات به‌عنوان حامل دارویی، عامل حمله به سلول سرطانی، به‌عنوان ابزاری برای تصویربرداری دقیق‌تر از سلول سرطانی و همچنین تعیین خواص مکانیکی به‌عنوان نشانگر زیستی از جمله کاربردهای فناوری نانو در حوزه‌ی پزشکی می‌باشد. فرایند نانومنیپولیشن، توانایی دست‌کاری در مولکول‌های زیستی و ثبت خواص مکانیکی را در سطح تک‌مولکولی فراهم می‌کند. ابزار میکروسکوپ نیروی اتمی با قابلیت کاوش تمامی سطوح همچون سطوح فلزی، سرامیکی و بیولوژیکی در این فرایند مورد استفاده قرار گرفته است. این ابزار قابلیت اندازه‌گیری خواص مهمی از جمله نیروی چسبندگی، مقاومت الکتریکی و خواص مکانیکی را دارا می‌باشد.

رهروتابان و همکارانش [۱] به بررسی نوع خاصی از سرطان سر و گردن با فرضیاتی در نمونه‌های مورد مطالعه پرداخته‌اند. نمونه‌های مورد آزمایش فرضیاتی همچون درمان فقط به وسیله جراحی، بیماری به‌صورت تومور اولیه، عدم سابقه‌ی بیمار با درمان‌های رادیوتراپی و شیمی‌درمانی و اطلاعات کامل بیمار را دارا بوده‌اند. فیستر و همکارانش [۲] به مقایسه‌ی روش ذره‌درمانی با روش سنتی پرتودرمانی پرداخته‌اند. بدین منظور آن‌ها آزمایش‌های لازم را در این خصوص با استفاده از روش ذره‌درمانی شامل پروتون‌ها و یون‌های کربن انجام داده‌اند. آزمایش‌ها در جهت درمان سرطان سر و گردن و کاهش عوارض درمانی صورت گرفته است.

مشرف جوادی و سلیمانی [۳] روش‌های درمانی مبتنی بر نانوذرات را در درمان سرطان مورد مطالعه قرار داده‌اند. علت انتخاب این روش را نیز شباهت نانوذرات به مولکول‌های زیستی بیان کرده‌اند. همچنین راهکاری به‌منظور افزایش مقاومت نانوذرات در برابر سیستم ایمنی بدن ارائه داده‌اند. صالح‌زاده و همکارانش [۴] مروری بر کاربرد نانوذرات معدنی و آلی در تشخیص و درمان سرطان داشته‌اند. در نهایت به کاربردهای این نانوذرات در تشخیص بیماری، حمل دارو و کمک به تصویربرداری مولکولی اشاره کرده‌اند.

تهیه‌ی تصاویر توپوگرافی و رسم نمودارهای لازم نیز میکروسکوپ نیروی اتمی بوده است. علاوه بر انجام کار تجربی، یکی از نوآوری‌های اصلی این مقاله استفاده از مدل‌های تماسی جی‌کآر، ام‌دی و تاتارا بوده است. یکی از اهداف اصلی نیز در این مقاله رسم نمودارهای عمق نفوذ برحسب نیروی اعمالی، جهت تخمین مدول یانگ بافت سر و گردن با استفاده از مدل‌های تماسی مذکور و مقایسه‌ی نتایج با کارهای گذشته است.

۲- شرح مسئله

در این مقاله به منظور تخمین خاصیت مکانیکی مدول یانگ سلول سرطانی سر و گردن از مدل‌های تماسی جی‌کآر، ام‌دی و تاتارا استفاده شده است. به منظور بررسی میزان دقت مقادیر به‌دست‌آمده از شبیه‌سازی توسط نرم‌افزار متلب، از نمونه‌های تجربی نیز استفاده شده است. بدین منظور سلول سرطانی سر و گردن پس از جداسازی و کشت توسط میکروسکوپ نیروی اتمی مورد مطالعه قرار گرفته است. نتایج حاصل به صورت تصاویر توپوگرافی و نمودار تجربی مدول یانگ ارائه شده است. در نهایت با مقایسه‌ی نتایج تجربی و تئوری، مدل تماسی مطلوب و مقدار تقریبی مدول یانگ بافت سلولی سر و گردن مشخص شده است.

۳- مدل‌سازی

در این بخش درباره‌ی روند کلی فرایند نانومنیپولیشن و همچنین معادلات تماسی استفاده شده در شبیه‌سازی بحث شده است. مقادیر هندسی و خواص ماده سوزن در جداول ۱ و ۲ ارائه شده‌اند.

جدول ۱ مقادیر هندسی AFM

L(μm)	w(μm)	t(μm)	H(μm)
۲۲۵	۲۴	۱	۱۲

سوزن میکروسکوپ نیروی اتمی از سیلیکون تک‌کریستالی تشکیل شده است که خواص مکانیکی آن در جدول ۲ خلاصه شده است.

جدول ۲ خواص مکانیکی AFM

E(GPa)	ν	$\rho (Kg/m^3)$
۱۶۹	۰/۲۷	۲۳۳۰

خواص مورد بررسی شامل ویسکوزیته و مدول الاستیسیته بوده‌اند. استخراج خواص در دو مود تماسی و ضربه‌ای و با استفاده از تئوری‌های تماسی دی‌ام‌تی و هرترز انجام گرفته است. فریدونی و همکارانش [۱۶] به بررسی میزان اثرگذاری هشت پارامتر مختلف شامل شعاع ذره، شعاع سوزن، ارتفاع سوزن، طول تیرک، عرض تیرک، طول ذره، ضریب پواسون و مدول الاستیسیته بر نیرو در فاز دوم نانومنیپولیشن دوبعدی پرداخته‌اند.

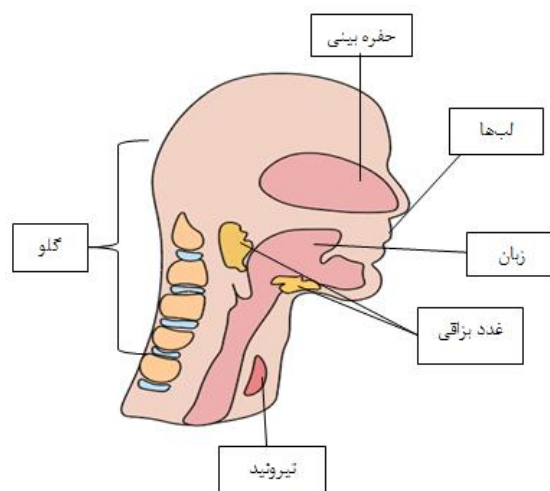
طاهری و میرزالی [۱۷] به بررسی تئوری و تجربی چگونگی استخراج مدول یانگ یافت سرطانی سینه با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی با استفاده از مدل‌های تماسی چان، چنگ و بریک، پرداخته‌اند و با مقایسه‌ی این سه مدل، مدل تماسی چن را یک مدل مطلوب برای این موضوع معرفی نموده‌اند. کورایم و رستگار [۱۸] به توسعه‌ی منیپولیشن سه‌بعدی سلول‌های بیولوژیکی ویسکوالاستیک با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی و بر اساس مدل‌های تماسی و کشش نوسانی پرداخته‌اند.

کورایم و همکارانش [۱۹] کاربرد مدل‌های تماس ویسکوالاستیک زبر را در فاز اول منیپولیشن سه‌بعدی برای میکرو/نانوذرات بیولوژیکی با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی بررسی نموده‌اند. خلیلی و همکارانش [۲۰] به مطالعه‌ی منیپولیشن نانوذره دی‌ان‌ای با بهره‌گیری از میکروسکوپ نیروی اتمی برپایه‌ی روش المان محدود با استفاده از تئوری‌های مکانیک تماس هرترز، جی‌کی‌آر، دی‌ام‌تی و بی‌سی‌پی پرداخته‌اند. کورایم و خاکسار [۲۱] برنامه‌ریزی مسیر بهینه‌ی نانوذرات بیضوی و مکعبی با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی یک و دو پروب را مورد مطالعه قرار داده‌اند. طاهری [۲۲] کاربرد میکروسکوپ نیروی اتمی در استخراج نیرو و زمان بحرانی منیپولیشن دوبعدی برای بافت سرطانی معده با مدل‌های اصطکاکی مختلف را بررسی نموده است. طاهری [۲۳] همچنین به بررسی تأثیر مدل‌های اصطکاکی مختلف بر استخراج تجربی نیرو و زمان بحرانی نانومنیپولیشن سه‌بعدی بافت سرطانی روده‌ی بزرگ پرداخته است.

تمرکز این مقاله بر شناخت خواص مکانیکی ریز سلول زیستی سرطان سر و گردن با استفاده از فرایند منیپولیشن است تا فارغ از روش‌های درمان معمول، به کشف روشی با مشکلات و عوارض کمتر کمک کند. مطالعات صورت گرفته با در اختیار قراردادن اطلاعاتی درباره‌ی ساختار و خاصیت مکانیکی مذکور، باعث شناسایی سلول‌های سرطانی و سالم و در نتیجه جلوگیری از تخریب سلول‌های سالم و کارآمدی بیشتر روش‌های درمان خواهد شد. ابزار کاوش موقعیت سلول‌های سرطانی، جهت

۳-۱- فرایند نانومنیپولیشن و کار تجربی

رشد تومورها در ناحیه‌ی سر و گردن به معنای ابتلا به سرطان می‌باشد. ارگان‌های درگیر با این بیماری در شکل (۱) ترسیم شده‌اند. همان‌طور که در شکل (۱) مشاهده می‌شود، سرطان سر و گردن در محل‌هایی همچون سینوس‌ها، دهان، گلو، حنجره و غدد بزاقی رخ می‌دهد. از جمله علل بروز این بیماری مواردی همچون مصرف الکل و دخانیات، ویروس اچ‌پی‌وی، اشعه‌ی ماورای بنفش و جنسیت می‌باشد.



شکل ۱ ارگان‌های درگیر با سرطان سر و گردن

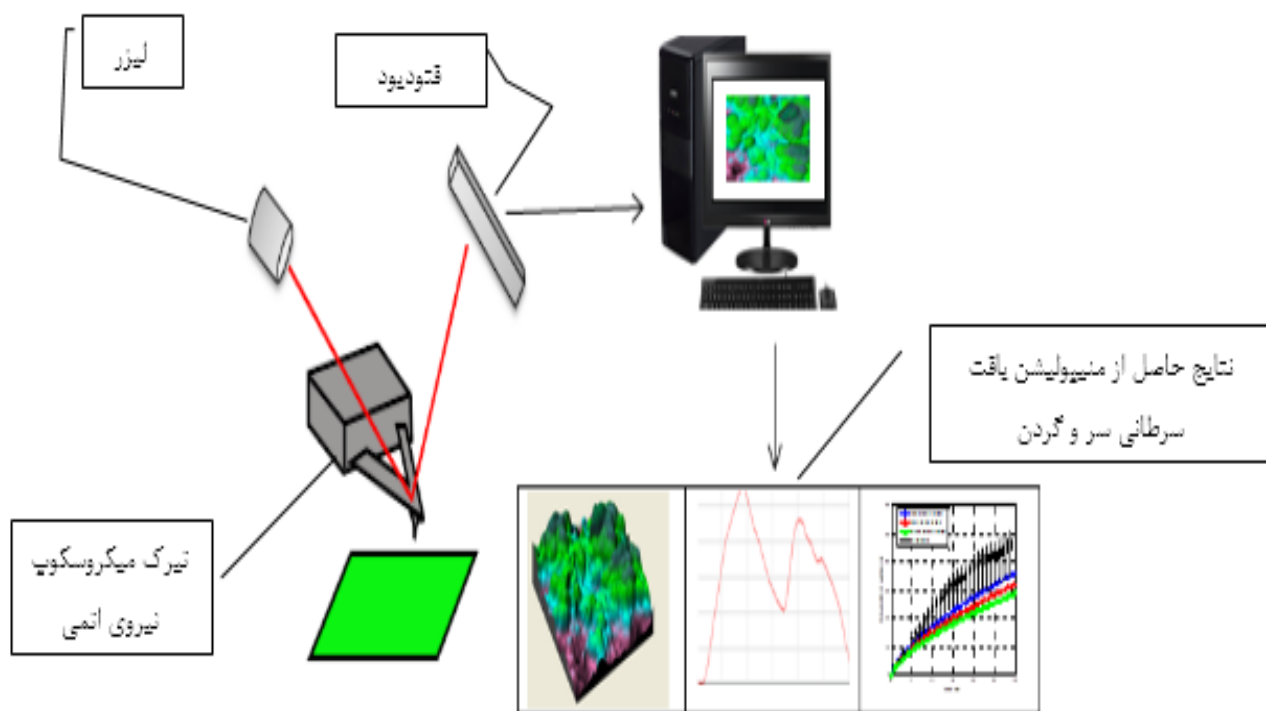
نانومنیپولیشن از جمله روش‌های شناخت سلول‌های بیولوژیکی همچون سلول‌های سرطانی می‌باشد. همان‌طور که در شکل (۲) مشاهده می‌شود، این فرایند به کمک ابزار مهمی به نام میکروسکوپ نیروی اتمی انجام می‌شود.

با نزدیک شدن نوک سوزن به نمونه و با توجه به نیروهای اتمی بین سوزن و سطح بستر، تیرک میکروسکوپ نیروی اتمی دچار انحراف می‌شود. روش تشخیص این انحراف به کمک تاباندن نور لیزر و بازتاب در یک آشکارساز حساس به موقعیت مانند فتودیود می‌باشد.

میکروسکوپ نیروی اتمی با اندازه‌گیری دقیق و غیرمخرب انحراف تیرک و نیروی اعمالی، به ترسیم نمودارهای نیرو-عمق نفوذ پرداخته و به کمک معادلات تماسی به استخراج خواصی همچون نیروهای چسبندگی، ویسکوزیته، هندسه و مدول یانگ می‌پردازد.

۳-۲- مدل‌های تماسی

یکی از مهم‌ترین مسائل در هنگام استفاده از معادلات در ابعاد نانو توجه به تماس بین سطوح مختلف می‌باشد. در فرایند نانومنیپولیشن تماس در سطح صورت می‌گیرد و معادلات در دو بخش تماس بین ذره-سوزن و ذره-صفحه‌ی بستر مورد بررسی قرار می‌گیرند.



شکل ۲ فرایند استخراج خواص توسط میکروسکوپ نیروی اتمی

۳-۲-۱- مدل تماسی جی کآر

با رفع محدودیت تئوری تماسی هرتز و در نظر گرفتن نیروهای چسبندگی به عنوان پارامتری مهم در تماس ذرات در ابعاد نانو و به خصوص برای ذرات بیولوژیکی، مدل تماسی جی کآر [۲۴] به وجود آمده است. برای معادلات تماسی ذره و سوزن در مدل تماسی جی کآر داریم:

همان طور که مشاهده می شود، معادلات مربوط به نیروی چسبندگی، شعاع تماس و عمق نفوذ به ترتیب در معادلات (۱) تا (۳) آورده شده اند.

$$F_{(adh)JKR} = (6\pi\omega^* K a_{JKR}^3)^{1/2} \quad (1)$$

$$a_{JKR} = \left[\left(\frac{R_p \times R_t}{R_p + R_t} \right) K \times \left(P_z \cos \phi + P_y \sin \phi + 3\pi \frac{R_p \times R_t}{R_p + R_t} \omega^* + \left[6\pi \frac{R_p \times R_t}{R_p + R_t} \omega^* (P_z \cos \phi + P_y \sin \phi) + \left(3\pi \frac{R_p \times R_t}{R_p + R_t} \omega^* \right)^2 \right]^{1/2} \right) \right]^{2/3} \quad (2)$$

$$\delta_{JKR} = \frac{a_{JKR}^2 (R_p + R_t)}{R_p \times R_t} - \sqrt{\frac{8\pi\omega^* a_{JKR}}{3K}} \quad (3)$$

برای تماس ذره-صفحه می بنا داریم:

معادله (۴) نمایانگر نیروی تماسی ذره-صفحه، معادله (۵) شعاع تماسی و معادله (۶) رابطه عمق نفوذ در محل تماس می باشند.

$$F_{(adh)JKR} = (6\pi\omega^* K a_{JKR}^3)^{1/2} \quad (4)$$

$$a_{JKR} = \left[\frac{R_p}{K} [P_z + 3\pi R_p \omega^* + [6\pi R_p \omega^* P_z + (3\pi R_p \omega^*)^2]^{1/2}] \right]^{2/3} \quad (5)$$

$$\delta_{JKR} = \frac{a_{JKR}^2}{R_p} - \sqrt{\frac{8\pi\omega^* a_{JKR}}{3K}} \quad (6)$$

در معادلات ۱ تا ۶، $F_{(adh)JKR}$ نیروی چسبندگی در مدل تماسی جی کآر، ω^* انرژی سطح، K مدول الاستیسیتهی مؤثر، a_{JKR} شعاع تماسی مدل جی کآر، R_p شعاع ذره، R_t شعاع سوزن، P_z نیرو در راستای محور قائم، P_y نیرو در راستای محور افقی و δ_{JKR} عمق نفوذ در این مدل را نشان می دهند.

۳-۲-۲- مدل تماسی ام دی

مدل تماسی ام دی [۲۵] با حل مشکلات تئوری های تماسی دی ام تی و جی کآر مطرح شده است. این تئوری شامل حل تحلیلی بوده است. در ادامه به طرح معادلات این تئوری پرداخته شده است. نیروی چسبندگی اعمالی در مدل تماسی ام دی و در ناحیهی تماس بین ذره و سوزن در رابطه (۷)، شعاع تماس در رابطه (۸) و عمق نفوذ در رابطه (۹) آورده شده اند.

$$F_{(adh)MD} = \lambda a_{MD}^2 \left(\frac{\pi(R_p + R_t)\omega^* K^2}{R_p \times R_t} \right)^{1/3} \times [\sqrt{m^2 - 1} + m^2 \arctan \sqrt{m^2 - 1}] \quad (7)$$

$$1 = \left[\frac{\lambda a_{MD}^2}{2} \left(\frac{(R_p + R_t)^2 K}{\pi(R_p \times R_t)^2 \omega^*} \right)^{2/3} \times [\sqrt{m^2 - 1} + (m^2 - 2) \arctan \sqrt{m^2 - 1}] \right] + \left[\frac{4\lambda^2 a_{MD}^2}{3} \left(\frac{(R_p + R_t)^2 K}{\pi(R_p \times R_t)^2 \omega^*} \right)^{1/3} \times [1 - m + \sqrt{m^2 - 1} \arctan \sqrt{m^2 - 1}] \right] \quad (8)$$

$$\delta_{MD} = \frac{(R_p + R_t) a_{MD}^2}{(R_p \times R_t)} - \frac{4\lambda a_{MD}}{3} \left(\frac{\pi(R_p + R_t)\omega^*}{(R_p \times R_t)K} \right)^{1/3} \sqrt{m^2 - 1} \quad (9)$$

نیروی چسبندگی، شعاع تماسی و عمق نفوذ در معادلات تئوری تماسی ام دی در محل تماس ذره با صفحهی بستر در روابط (۱۰) تا (۱۲) اشاره شده است.

$$F_{(adh)MD} = \lambda a_{MD}^2 \left(\frac{\pi\omega^* K^2}{R_p} \right)^{1/3} \times [\sqrt{m^2 - 1} + m^2 \arctan \sqrt{m^2 - 1}] \quad (10)$$

$$1 = \left[\frac{\lambda a_{MD}^2}{2} \left(\frac{K}{\pi R_p^2 \omega^*} \right)^{2/3} \times [\sqrt{m^2 - 1} + (m^2 - 2) \arctan \sqrt{m^2 - 1}] \right] + \left[\frac{4\lambda^2 a_{MD}^2}{3} \left(\frac{K}{\pi R_p^2 \omega^*} \right)^{1/3} \times [1 - m + \sqrt{m^2 - 1} \arctan \sqrt{m^2 - 1}] \right] \quad (11)$$

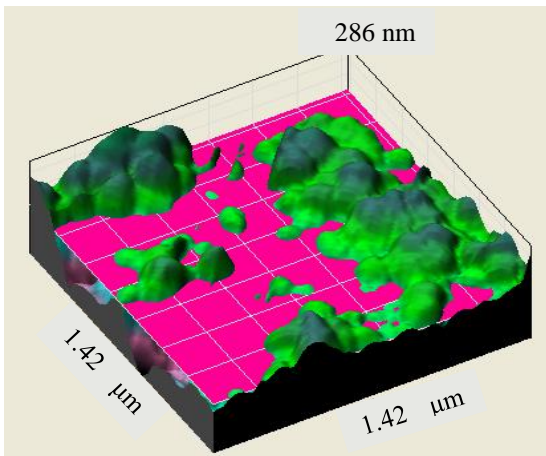
$$\delta_{MD} = \frac{a_{MD}^2}{R_p} - \frac{4\lambda a_{MD}}{3} \left(\frac{\pi\omega^*}{R_p K} \right)^{1/3} \sqrt{m^2 - 1} \quad (12)$$

در معادلات ۷ تا ۱۲، $F_{(adh)MD}$ نیروی چسبندگی در مدل تماسی ام دی، ω^* انرژی سطح، K مدول الاستیسیتهی مؤثر، m نسبت شعاعی، a_{MD} شعاع تماسی مدل ام دی، R_p شعاع ذره، R_t شعاع سوزن، λ نسبت گسترش و δ_{MD} عمق نفوذ در مدل ام دی را نشان می دهند.

۳-۲-۳- مدل تماسی تاتارا

بررسی در دو بعد می‌باشد. در نهایت هندسه‌ی سلول سر و گردن مورد آزمایش به صورت کره در نظر گرفته شده است.

از دیگر نتایج حاصل از کاوش سطح توسط میکروسکوپ نیروی اتمی، می‌توان به نمودار نیرو-عمق نفوذ در شکل (۵) اشاره نمود. این نمودار با در نظر گرفتن نیروی بارگذاری مطلوب نسبت به عمق نفوذ، مانع از آسیب به بافت سلولی می‌گردد. به منظور ترسیم دقیق‌تر این نمودار هر نقطه نمایشگر مقدار میانگین چندین آزمایش تجربی می‌باشد.



شکل ۳ توپوگرافی ثبت شده توسط میکروسکوپ نیروی اتمی

تئوری تاتارا [۲۶] مربوط به اجسام هایپرااستیک و با بهینه‌سازی مدل تماسی هرتز ارائه شده است. رابطه‌ی (۱۵) با توسعه‌ی معادلات (۱۳) و (۱۴) استخراج می‌گردد. این رابطه به منظور ایجاد ارتباط بین نیرو و تغییر شکل اصلی هرتز ایجاد شده است.

$$\delta_H = \left[\frac{F}{a} \right]^{2/3} - \frac{F}{a_c} \quad (13)$$

$$\frac{1}{a_c} = \frac{(1+\nu_1)(3-2\nu_1)}{4\pi E_1 R_1} + \frac{(1+\nu_2)(3-2\nu_2)}{4\pi E_2 R_2} \quad (14)$$

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

در معادلات ۱۳ تا ۱۵، F نیرو در مدل تماسی تاتارا، a شعاع تماسی، ν_1 نسبت پواسون ذره، ν_2 نسبت پواسون سوزن، E_1 مدول الاستیسیته‌ی ذره، E_2 مدول الاستیسیته‌ی سوزن، a شعاع تماسی مدل تاتارا، R_1 شعاع ذره، R_2 شعاع سوزن و δ_H عمق نفوذ در مدل تاتارا را نشان می‌دهند.

۴- تفسیر و تحلیل نتایج

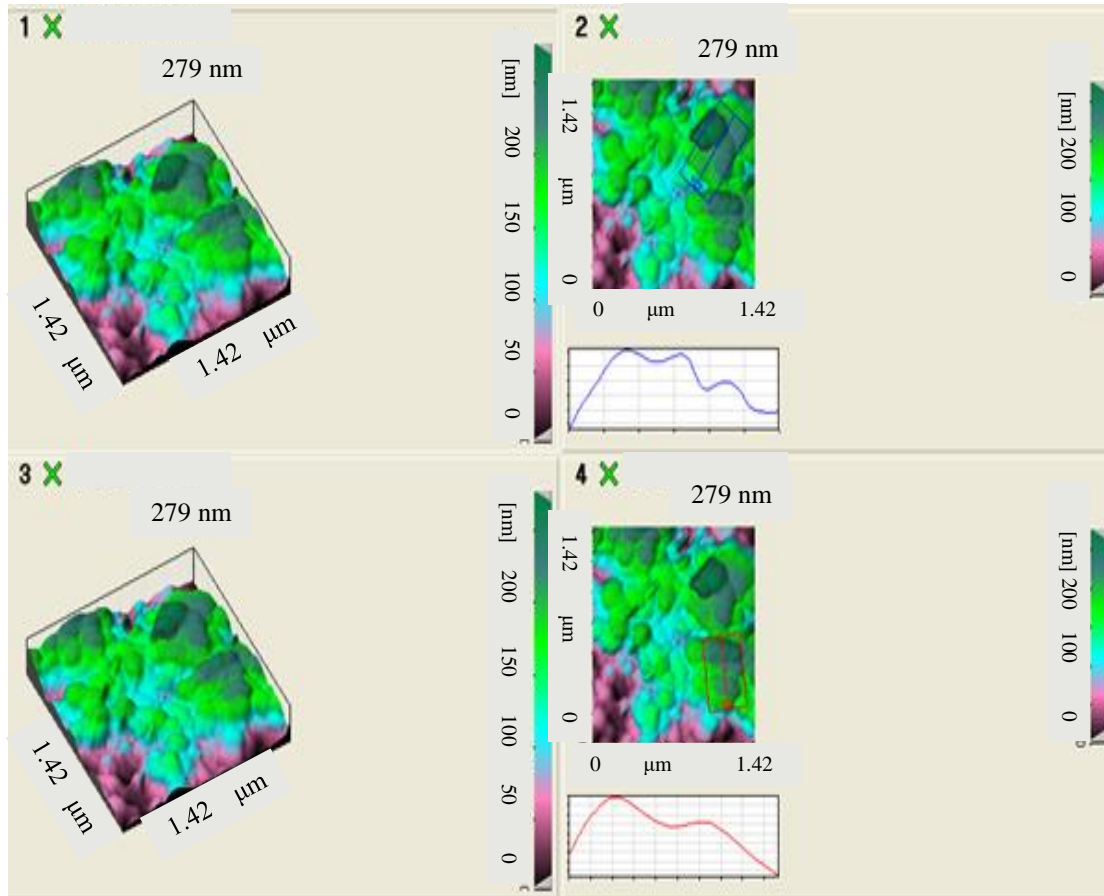
۴-۲- نتایج حاصل از شبیه‌سازی

همان‌طور که در بخش مدل‌سازی اشاره شد، استخراج مدول یانگ بافت‌های سلولی در مطالعه و بهبود روش‌های درمان مؤثر می‌باشد. از دیگر نتایج استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی در کاوش سلول‌ها، استخراج مدول یانگ می‌باشد که در شکل (۶)، به منظور تعیین بازه‌ی مدول یانگ برای شبیه‌سازی، نتایج به صورت نمودارهای تجربی و تئوری با در نظر گرفتن مدل‌های تماسی جی‌کآر، ام‌دی و تاتارا ترسیم شده‌اند. با توجه به این نمودارها مدول یانگ سلول سرطانی سر و گردن با در نظر گرفتن این مدل‌های تماسی در بازه‌ی ۹ تا ۱۵ کیلو پاسکال قرار گرفته است. با در نظر گرفتن مدول یانگ ۱۳ کیلو پاسکال در شبیه‌سازی‌های صورت گرفته، نمودار تجربی با مدل تماسی جی‌کآر در شکل (۷-الف) تطابق بیشتری داشته است. با کاهش مقدار مدول یانگ به ۱۱ کیلو پاسکال نمودار تجربی به سمت نمودار حاصل از شبیه‌سازی تئوری با مدل تماسی تاتارا سوق پیدا کرده است. نمودار ام‌دی نیز بین نمودارهای جی‌کآر و تاتارا قرار گرفته مقدار مدول یانگ را حدود ۱۲ کیلو پاسکال تخمین می‌زند.

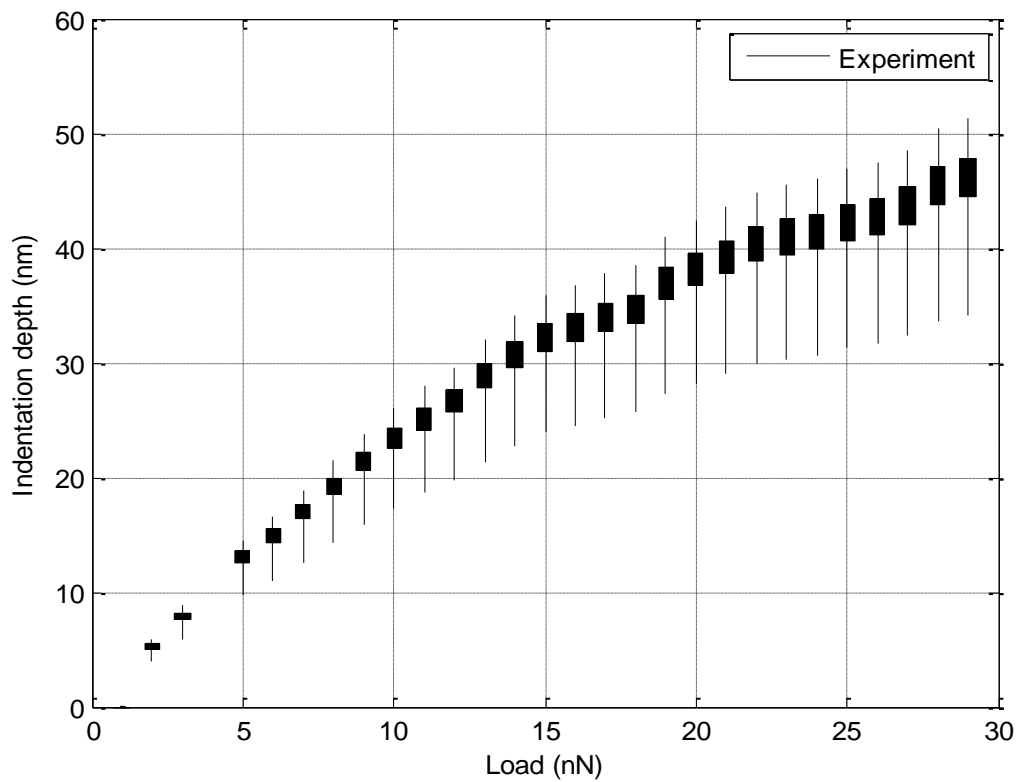
در این بخش نتایج حاصل از تصویربرداری میکروسکوپ نیروی اتمی و نمودارهای تجربی و شبیه‌سازی‌های تئوری مورد تحلیل قرار گرفته‌اند.

۴-۱- استخراج تصاویر توپوگرافی در منیپولیشن سه‌بعدی بافت سرطانی سر و گردن توسط میکروسکوپ نیروی اتمی

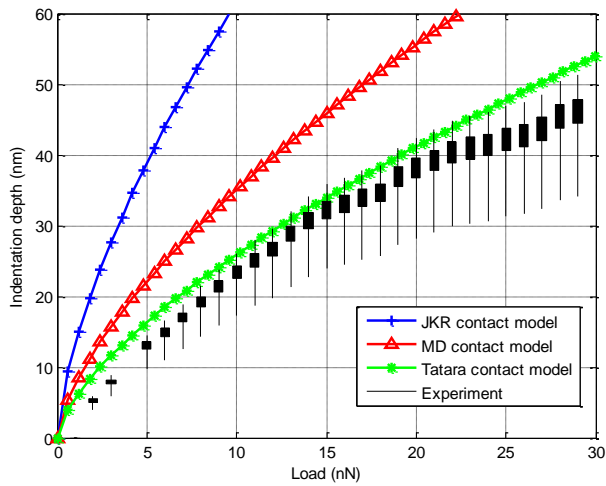
تصاویر توپوگرافی ثبت شده توسط میکروسکوپ نیروی اتمی در شکل (۳) آورده شده است. این تصاویر به صورت دوبعدی و سه‌بعدی قابل ترسیم می‌باشند. در تنظیمات نرم‌افزار مورد استفاده، با در نظر گرفتن رنگ‌های متفاوت برای بازه‌های مختلف ارتفاع، تصاویری سه‌بعدی با در نظر گرفتن مکان دقیق سلول نشان داده شده است. به منظور تعیین هندسه‌ی سلول و استفاده از آن در معادلات حاکم بر تئوری‌های تماسی و معادلات نانومنیپولیشن، محدوده‌هایی برای تعیین میانگین ارتفاع تعیین شده است. شکل (۴) نمایش‌دهنده‌ی میانگین ارتفاع سلول مورد



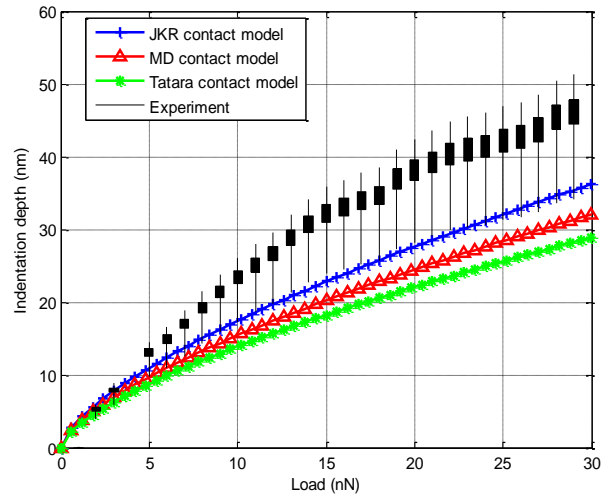
شکل ۴ میانگین ارتفاع سلول



شکل ۵ نیرو-عمق نفوذ سلول سرطانی

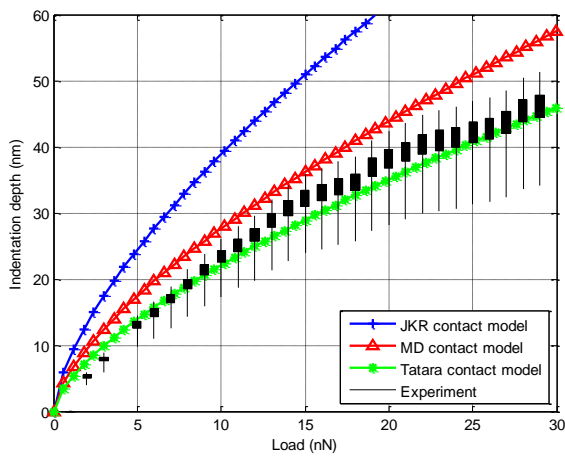


شکل ۶ ب- مدول یانگ ۹ کیلو پاسکال

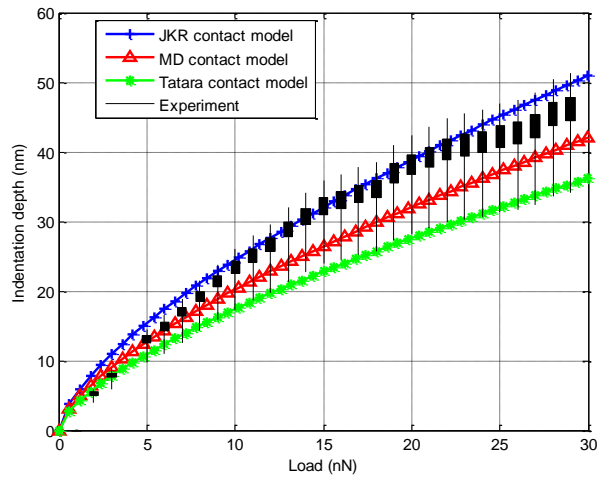


شکل ۶ الف- مدول یانگ ۱۵ کیلو پاسکال

شکل ۶ تعیین بازه‌ی مدول یانگ

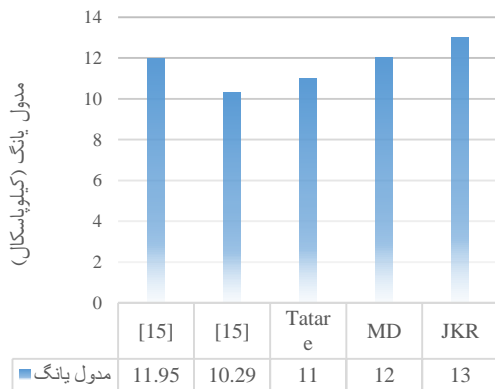


شکل ۷ ب- مدول یانگ ۱۱ کیلو پاسکال



شکل ۷ الف- مدول یانگ ۱۳ کیلو پاسکال

شکل ۷ تخمین مدول یانگ بافت سلولی سر و گردن



شکل ۸ نمودارهای صحت‌سنجی

۵- صحت‌سنجی

به‌منظور بررسی صحت نتایج به‌دست آمده، در این بخش مقایسه‌ی نتایج این مقاله با نتایج مرجع [۱۵] آورده شده است. تفاوت در مقادیر مرجع [۱۵] با توجه به تفاوت در مدل‌های تماسی استفاده شده در این دو تحقیق می‌باشد. مدل‌های تماسی دی‌ام‌تی و هرترز در این مرجع استفاده شده است.

۶- نتیجه گیری

نیروی مدل تاتارا (nN)	F
نیروی چسبندگی در مدل جی کآر (nN)	$F_{(adh)JKR}$
نیروی چسبندگی در مدل ام دی (nN)	$F_{(adh)MD}$
مدول الاستیسیتهی مؤثر (KPa)	K
نیروی خارجی در راستای محور قائم (nN)	P_Y
نیروی خارجی در راستای محور افقی (nN)	P_Z
شعاع ذره (nM)	R_p
شعاع سوزن (nM)	R_t
نسبت شعاعی	m

علائم یونانی

انرژی سطح ($nN/\mu M$)	ω^*
عمق نفوذ مدل تماسی تاتارا (nM)	δ_H
عمق نفوذ مدل تماسی جی کآر (nM)	δ_{JKR}
عمق نفوذ مدل تماسی ام دی (nM)	δ_{MD}
نسبت گسترش	λ
نسبت پواسون ذره	ν_1
نسبت پواسون سوزن	ν_2

۸- مراجع

- [1] Rahrotaban, S., Jolehar, M., Khatibi, A., Tissue Eosinophilia in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, *J Res Dent Sci.*, Vol. 11, No 2, pp. 96-102, (2012).
- [2] Pfster, D.G., Spencer, S., Brizel, D.M., Burtness, B., Busse, P.M., Caudell, J.J., Cmelak, A.J., Colevas, A.D., Dunphy, F., Eisele, Head and neck cancers, version 1.2015: featured updates to the NCCN guidelines, *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, Vol. 13, No. 7, pp. 847-856, (2015).
- [3] Moshref javadi, M., Soleimani, N., Therapeutic and anticancer effects of nanoparticles, *RJMS*, Vol. 27, No. 10, pp. 115-134, (2020).
- [4] Salehzadeh, M., Norouzian, P., Abbasalipourkabir, R., The use of nanoparticles in diagnosis and treatment of breast cancer: A review, *Pajouhan Scientific Journal*, Vol. 13, No. 2, pp. 1-12, (2015).
- [5] Parsa, N., Molecular and cellular basis of human cancer, *Journal of cell & tissue*, Vol. 2, No. 4, pp. 365-376, (2012).
- [6] Noruzshamsian, O., Mohseni, A., Mojaddam, M., Design of a micro-separator for Circulating Tumor Cells (CTCs) from blood flow using hybrid pinched flow fractionation (PFF) and dielectrophoresis methods, *Journal of Solid and Fluid Mechanics*, Vol. 10, No. 1, pp. 281-296, (2020).
- [7] Evans, M., Beasley, M., Target delineation for postoperative treatment of head and neck cancer, *Oral oncology*, Vol. 86, pp. 288-295, (2018).

نانومینیوپولیشن با کاربردهایی همچون آماده سازی سیستم های بیولوژیکی، تغییر خواص نانوذرات و ساخت تجهیزات ریزمقیاس از جمله فرایندهای نوین به شمار می آید. بهره گیری از این فرایند با استفاده از میکروسکوپ نیروی اتمی می تواند در مطالعات ذرات بیولوژیکی در تمامی محیطها مورد توجه واقع گردد. سلول های سرطانی از جمله مسائل مورد توجه در حوزه ی پزشکی می باشند. درمان مطلوب در این حوزه بدون شناخت ساختار و خواص مکانیکی سلول سالم و سرطانی، سبب تخریب سایر سلول ها و ناکارآمدی درمان می گردد. سرطان سر و گردن با شیوع بالا در میان مردان نسبت به زنان از جمله بیماری های مهم می باشد. در این تحقیق به منظور بررسی مقدار مدول یانگ به عنوان خواص مکانیکی سلول سر و گردن، از میکروسکوپ نیروی اتمی استفاده شده است. پس از مشخص شدن هندسه ی سلول با استفاده از آنالیز تصاویر توپوگرافی و مشخص کردن مدل های تماسی، نمودارهای تئوری ترسیم شده اند. مدل های تماسی جی کآر، ام دی و تاتارا از جمله تئوری های مورد بررسی در این تحقیق می باشد. نمودار تجربی نیز با در نظر گرفتن تمامی شرایط و کاوش سطح ترسیم شده است. در نهایت با در نظر گرفتن تطابق بین نتایج تئوری و نمودار تجربی، مقادیر ۱۳ کیلو پاسکال با مدل تماسی جی کآر، ۱۲ کیلو پاسکال با مدل تماسی ام دی و ۱۱ کیلو پاسکال با مدل تماسی تاتارا به عنوان مقادیر مدول یانگ سلول سرطانی سر و گردن تخمین زده شده اند. به طور کلی با توجه به صحت سنجی صورت پذیرفته و مقایسه ی نتایج این پژوهش با کارهای گذشته، می توان گفت مدل تاتارا با توجه به در نظر گرفتن اجسام های پرا الاستیک نسبت به مدل های جی کآر و ام دی از دقت بالاتری برخوردار می باشد. در پژوهش های آینده و به منظور دستیابی به نتایج مطلوب تر می توان سایر پارامترهای فرایند مانند هندسه ی تیرک میکروسکوپ نیروی اتمی، محیط های مختلف و سختی تیرک را مورد بررسی قرار داد. همچنین می توان سایر مدل های تماسی را نیز در این تخمین مورد ارزیابی قرار داد.

۷- فهرست علائم و اختصارات

علائم انگلیسی

شعاع تماسی مدل جی کآر (nM)	a_{JKR}
شعاع تماسی مدل جی کآر (nM)	a_{MD}
مدول الاستیسیتهی ذره (KPa)	E_1
مدول الاستیسیتهی سوزن (KPa)	E_2

- [18] Korayem, M. H., Rastegar, Z., Development of 3D manipulation of viscoelastic biological cells by AFM based on contact models and oscillatory drag, *Mechanics of Advanced Materials and Structures*, Vol. 28, No. 24, pp. 2572-2584, (2021).
- [19] Korayem, M. H., Mozafari, M., Sooha, Y. H., Rastegar, Z., Development and application of rough viscoelastic contact models in the first phase of 3D manipulation for biological micro-/nanoparticles by AFM, *Archive of Applied Mechanics*, Vol. 91, No. 9, pp. 3739-3753, (2021).
- [20] Khalili, M., Taheri, M., Bathaee, S. H., Shakeri, F., Study of DNA nanoparticle manipulation using atomic force microscopy based on finite element method using theories of contact mechanics, *Mechanics of Advanced and Smart Materials*, Vol. 1, No. 2, pp. 155-174, (2022).
- [21] Korayem, M. H., Khaksar, H., Optimum path planning of elliptic and cubic nanoparticles using one and dual probe atomic force microscopes, *Mechanics of Advanced Materials and Structures*, Vol. 29, No. 15, pp. 2126-2141, (2022).
- [22] Taheri, M., Application of atomic force microscopy in critical force and critical time extraction of 2D manipulation for gastric cancer tissue with different friction models, *Nanoscale*, Vol. 9, No. 1, pp. 136-145, (2022).
- [23] Taheri, M., Investigation of the effect of different friction models on experimental extraction of 3D nanomanipulation force and critical time of colon cancer tissue, *Amirkabir Journal of Mechanical Engineering*, Vol. 54, No. 4, pp. 4-4, (2022).
- [24] Johnson, K.L., Kendall, K., Roberts, A., Surface energy and the contact of elastic solids, *Proceedings of the royal society of London, A. mathematical and physical sciences*, Vol. 324, No. 1558, pp. 301-313, (1971).
- [25] Sun, Y., Akhremitchev, B., Walker, G.C., Using the adhesive interaction between atomic force microscopy tips and polymer surfaces to measure the elastic modulus of compliant samples, *Langmuir*, Vol. 20, No. 14, pp. 5837-5845, (2004).
- [26] Tatara, Y., On compression of rubber elastic sphere over a large range of displacements—part 1: theoretical study, *ASME, J. Eng. Mater. Technol.*, pp. 285-291, (1991).
- [8] Andakhshideh, A., Maleki, S., Marashi, S.S., Investigation of nonlinear pull-in phenomena in functionally graded micro-beams under electrostatic excitation, *Journal of Solid and Fluid Mechanics*, Vol. 8, No. 3, pp. 137-151, (2018).
- [9] Shinato, K.W., Huang, F., Jin, Y., Principle and application of atomic force microscopy (AFM) for nanoscale investigation of metal corrosion, *Corrosion Reviews*, Vol. 38, No. 5, pp. 423-432, (2020).
- [10] Attar, A., Tahmasebipour, M., Dehghan, M., Investigation of the effect of geometrical parameters on the out-of-plane displacement of a T-shaped piezoelectric microcantilever, *Journal of Solid and Fluid Mechanics*, Vol. 8, No. 4, pp. 1-9, (2018).
- [11] Sharma, S., Rasool, H.I., Palanisamy, V., Mathisen, V., Schmidt, M., Wong, D.T., Gimzewski, J.K., Structural-mechanical characterization of nanoparticle exosomes in human saliva, using correlative AFM, FESEM, and force spectroscopy, *ACS nano*, Vol. 4, No. 4, pp. 1921-1926, (2010).
- [12] Ishii, Y., Ishijima, A., Yanagida, T., Single molecule nanomanipulation of biomolecules, *TRENDS in Biotechnology*, Vol. 19, No. 6, pp. 211-216, (2001).
- [13] Li, M., Xi, N., Wang, Y., Liu, L., Progress in nanorobotics for advancing biomedicine, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. 38, No. 1, pp. 130-147, (2020).
- [14] Taheri, M., Bathaee, S.H., Sensitivity analysis of peripheral parameters in three dimensional nano-manipulation by using HK model, *Journal of Solid and Fluid Mechanics*, Vol. 9, No. 2, pp. 123-139, (2019).
- [15] Korayem, M. H., Heidary, M., Rastegar, Z., The head and neck cancer (HN-5) cell line properties extraction by AFM, *Journal of biological engineering*, Vol. 14, No. 1, pp. 1-15, (2020).
- [16] Fereiduni, F., Taheri, M., Modabberifar, M., Investigation of the effect of different parameters on force in the second phase of two-dimensional nanomanipulation, *Iranian Journal of Manufacturing Engineering*, Vol. 8, No. 2, pp. 23-31, (2021).
- [17] Taheri, M., Mirzalou, M., Theoretical and experimental simulation of young modulus extraction of breast MCF-10 cells using atomic force microscope, *Modares Mechanical Engineering*, Vol. 22, No. 1, pp. 37-45, (2021).