

Continuum model of actin-myosin flow

M.R. Nikmaneshi^{*1}, B. Firoozabadi², M.S. Saidi³

¹M.Sc Student, Faculty of Mechanic Engineering, Sharif University
Morenik1367@gmail.com

² Professor, Faculty of Mechanic Engineering, Sharif University

³ Professor, Faculty of Mechanic Engineering, Sharif University

Abstract

The front part of a cell is divided to two regions called lamellum and lamellipodium (lamellipodial). Internal flows in this part plays an essential role for cell migration. Indeed, there are many protein filaments called actin in lamellum and lamellipodium, which induce the cell motion with polymerization in the leading edge of the cell. The actin filaments adhere to the extracellular matrix (ECM) by means of focal adhesions and they have contact by myosin motor proteins. The myosin motor proteins cause actin retrograde and anterograde flow exerted contractile stress on them. The focal adhesions exert frictional stress on the actin filaments. In this work, we developed a two-dimensional continuum model of the fan-shaped lamellipodial to obtain the actin retrograde flow. In addition, the actin filaments are assumed as a highly viscous Newtonian fluid. We also investigated the effects of the myosin distribution and cell speed on the actin flow. Our results include actin flow and myosin distribution in the moving cell, and we also illustrate their relation together. These results accord to reported experimentally and numerically data, and are verified with them.

Keywords: myosin motor protein, actin network, focal adhesion, lamellipodial, retrograde flow, anterograde flow

* Corresponding author
Address: Mohammad Reza Nikmaneshi, Faculty of Mechanic Engineering, Sharif University
Tel: +98 21 66165532
Fax: +98 21 66000021
E-mail: Morenik1367@gmail.com

مدل محیط پیوسته برای جریان اکتین _ مایسین

محمدرضا نیک منشی^۱، بهار فیروزآبادی^{۲*}، محمدسعید سعیدی^۳

^۱ کارشناس ارشد مکانیک، دانشگاه صنعتی شریف

^{۲*} استاد دانشکده مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی شریف

Firoozabadi@sharif.edu

^۳ استاد دانشکده مهندسی مکانیک، دانشگاه صنعتی شریف

چکیده

ناحیه جلویی سلول تحت عنوان لملیپودیال به دو قسمت به نام‌های لملوم و لملیپودیوم، تقسیم‌بندی می‌شود. جریان‌های داخلی موجود در این ناحیه، نقشی اساسی در حرکات بیرونی سلولی ایفا می‌کنند. در واقع، تعداد بسیار زیادی رشته‌های پروتئینی به نام اکتین در لملوم و لملیپودیوم سلول وجود دارد، که با پلیمرایز شدن در لبه جلویی سلول، موجب پیشروی آن می‌شوند. رشته‌های اکتینی توسط نواحی چسبندگی به محیط بیرونی سلول متصل شده و با آن در ارتباط هستند. المان دیگری که با شبکه رشته‌ای اکتین در ارتباط است، موتور پروتئین‌های مایسین می‌باشند که در دینامیک این شبکه نقشی اساسی برعهده دارند. در واقع، مایسین‌ها با اعمال تنش‌های کششی بر رشته‌های اکتینی آن‌ها را تحت تأثیر قرار داده و موجب ایجاد جریان‌های عقب‌روند و جلورونده شبکه اکتینی در داخل سلول می‌گردند. در مقاله حاضر، ما مدلی دوبعدی از ناحیه جلویی یک سلول با سرعت بالا، که پوست ماهی را تشکیل داده و هندسه‌ای بادبزی شکل دارد (سلول کراتوسیت)، برای بررسی الگوی جریان اکتینی، در نظر گرفته‌ایم. در این مدل، شبکه اکتینی به‌عنوان یک سیال نیوتنی فرض شده است. ما همچنین، تأثیر موتور پروتئین‌های مایسین و سرعت پیشروی سلول را بر جریان اکتین مورد بررسی قرار داده‌ایم. به‌طور کلی، نتایج حاضر شامل الگوی جریان اکتین و توزیع مایسین درون سلول متحرک و مشخص نمودن رابطه بین آن‌ها است. این نتایج، با داده‌های آزمایشگاهی گزارش شده و نتایج عددی دیگر، کاملاً مطابقت داشته و مورد مقایسه قرار گرفته‌اند.

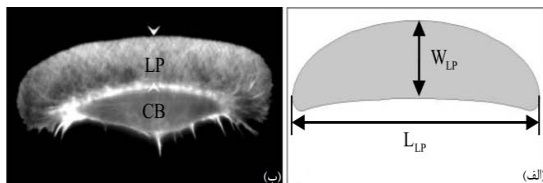
کلیدواژگان: موتور پروتئین‌های مایسین، شبکه اکتین، نواحی چسبندگی، لملیپودیال، جریان عقب‌رونده، جریان جلورونده.

۱- مقدمه

بنابراین، ما توزیعی مشابه را برای این نواحی در نظر گرفته‌ایم.

در برخی تحقیقات، شبکه اکتین به صورت یک ماده جامد الاستیک مدل شده، در حالی که در تحقیقات دیگر از فرض سیال استفاده شده است. کول و همکاران [۱۰] مطالعات آزمایشگاهی بسیاری در زمینه ساختمان سلولی و مکانیزم‌های درونی آن، روی سلول‌های متحرک و ساکن انجام داده‌اند. سرانجام، آن‌ها به این نتیجه رسیدند که، رفتار شبکه اکتینی مشابه مواد ویسکوالاستیک است. آن‌ها همچنین، پی بردند که در فرکانس‌های پایین‌تر از ۱ هرتز، شبکه اکتین به صورت یک سیال خالص رفتار می‌کند و هیچ اثری از رفتار جامد الاستیک دیده نمی‌شود.

پانورچان و همکاران [۱۱] نیز، آزمایشاتی بر روی سلول‌های اپیتلیال دیواره سیاهرگ، با هدف دستیابی به خواص مکانیکی رشته‌های اکتین، انجام دادند. آن‌ها نشان دادند، شبکه اکتین در فرکانس‌های پایین‌تر از ۰/۱ هرتز، رفتاری سیال‌گونه دارد. رابینستین و همکاران [۲]، یک مدل دوبعدی از ناحیه جلویی سلول سرعت بالای کراتوسیت ارائه دادند. آن‌ها شبکه اکتین را به صورت یک ماده ویسکوالاستیک در نظر گرفته‌اند و به بررسی الگوی خاص جریان اکتین و توزیع مایسین در ناحیه لملیپودیال پرداخته‌اند. در این میان، شمش و همکاران [۸]، یک مدل ساده برای بخشی از ناحیه جلویی سلول سرعت پایین اپیتلیال که پوشش داخلی دیواره رگ‌ها را تشکیل می‌دهد، ارائه کرده‌اند. آن‌ها شبکه اکتین را به صورت یک ماده جامد الاستیک خالص فرض کرده‌اند و هدف؛ به دست آوردن مرز میان لملیپودیوم و لموم بوده است.



شکل ۱. سلول در حال حرکت. الف) سلول واقعی به همراه نواحی لملیپودیال (LP) و بدنه سلول (CB). ب) مدل دوبعدی از ناحیه لملیپودیال.

سلول‌های متحرک، به کمک ناحیه جلویی سلول تحت عنوان لملیپودیال^۱ بر روی سطوح حرکت می‌کنند. این ناحیه مسطح و بسیار نازک، از شبکه رشته‌های اکتینی^۲ که توسط غشای سلولی احاطه شده، تشکیل شده است [۱]. رشته‌های اکتین در نزدیکی لبه سلول دائماً در حال پلیمریز شدن و افزایش طول هستند، و همین امر موجب هل دادن غشای سلول به سمت جلو می‌گردد [۲]. در واقع، رشد رشته‌های اکتین عامل اصلی در حرکات سلولی می‌باشد. بدنه سلول که شامل سایر اجزاء از جمله هسته سلول است، در ناحیه عقبی (پس از لملیپودیال)، قرار گرفته است و از آنجایی که در ایجاد حرکات سلولی نقشی ایفا نمی‌کند، در اکثر مطالعات انجام شده، به عنوان یک بار اضافی در نظر گرفته می‌شود [۳ و ۲]. در حقیقت، در نظر گرفتن اجزای تشکیل‌دهنده لملیپودیال بدون بدنه سلول، برای رسیدن به نتایج مشابه سلول‌های واقعی در مورد جریان‌های داخلی و ارتباط آن با حرکات سلولی، کافی است [۲]. در ناحیه لملیپودیال، رشته‌های اکتین به موتور پروتئین‌های مایسین^۳ متصل هستند. مایسین‌ها تنش‌های کششی بر رشته‌های اکتین اعمال می‌کنند [۲]. این امر، موجب ایجاد الگوی خاصی از جریان در شبکه اکتین می‌گردد، به گونه‌ای که، رشته‌های اکتین به سمت محل‌های تجمع مایسین کشیده می‌شوند و هندسه لملیپودیال تحت تأثیر قرار می‌گیرد.

رشته‌های اکتین در نواحی خاصی تحت عنوان نواحی چسبندگی^۴ که در واقع، بسته‌های پروتئینی هستند، به سطح بیرونی سلول متصل شده‌اند [۴-۶]. در مطالعات انجام شده، توزیع این نواحی به دو صورت گسسته و پیوسته در سراسر لملیپودیال در نظر گرفته می‌شود [۷ و ۸]. در اینجا، ما از فرض توزیع پیوسته برای نواحی چسبندگی استفاده کرده‌ایم. استحکام چسبندگی‌ها در نواحی مختلف لملیپودیال متفاوت است. بر اساس تحقیقات تجربی، نواحی جلویی دارای چسبندگی قوی‌تر و هر چه به سمت عقب لملیپودیال پیش می‌رویم، از استحکام چسبندگی‌ها کاسته می‌شود [۹].

^۱ Lamellipodial^۲ Actin filaments network^۳ Myosin motor proteins^۴ Focal adhesions

$$\bar{F} = \bar{\nabla} \cdot \tau^{myo} + \bar{F}_{adh}. \quad (2)$$

با توجه به رابطه ۲، نیروهای خارجی شامل دیورژانس تنش‌های کششی مایسین، τ^{myo} ، و درگ لزجتی مؤثر چسبندگی، F_{adh} ، که توسط نواحی چسبندگی بر شبکه اکتین اعمال می‌گردد [۲]. نیروی درگ لزجتی با سرعت جریان اکتین، $u(\bar{r})$ ، متناسب است و به صورت زیر تعریف می‌شود،

$$\bar{F}_{adh} = -\frac{\xi(\bar{r}) \times \bar{u}(\bar{r})}{H}. \quad (3)$$

در این جا، $\xi(\bar{r})$ ضریب درگ چسبندگی مؤثر است که از داده‌های آزمایشگاهی به دست آمده است [۹]، و H نیز ضخامت لملیپودیال است که در حدود ۲۰۰ نانومتر می‌باشد [۲]. به طور کلی، $\xi(\bar{r})$ از عقب لملیپودیال به سمت جلوی آن افزایش می‌یابد. بنابراین، نواحی چسبندگی در قسمت‌های عقبی لملیپودیال ضعیف و در قسمت‌های جلویی قوی هستند. برای سادگی، ما فرض کرده‌ایم، ضریب درگ چسبندگی به صورت خطی در جهت عرضی لملیپودیال تغییر می‌کند.

ما جریان اکتین را به صورت غیرقابل تراکم در نظر گرفته‌ایم [۱۲]، بنابراین معادله بقای جرم برای رشته‌های اکتین به شکل $0 = (\bar{\nabla} \cdot \bar{u})$ ، نوشته می‌شود. تنش‌های لزجتی، τ ، برای سیال نیوتنی و جریان ترکم‌ناپذیر به صورت زیر بیان می‌شود،

$$\tau = \mu((\bar{\nabla} \bar{u}) + (\bar{\nabla} \bar{u})^T). \quad (4)$$

در این جا، μ لزجت دینامیکی شبکه اکتین است که در حدود ۱۰ کیلوپاسکال ثانیه در نظر گرفته شده است [۱۳]. قابل ذکر است، با توجه به سرعت بسیار پایین جریان در داخل سلول، ترم‌های غیر خطی جابه‌جایی، $(u \cdot \nabla)u$ ، از معادلات حرکت اکتین حذف می‌گردد. رشته‌های اکتین قادر به تحمل نیروهای ناشی از فشار استاتیک سیال هستند. در واقع، گرادیان‌های فشار با نیروهای درون شبکه‌ای رشته‌های اکتین در تعادل هستند و تأثیر چندانی بر جریان شبکه اکتین ندارند [۱۴]. از این رو، ترم گرادیان فشار از معادلات حرکت حذف می‌گردد. با این اوصاف، معادله (۱) به صورت زیر بازنویسی می‌شود،

در این جا، با توجه به سرعت پایین سلول و در نتیجه اعمال تغییرات و نیروهای داخلی با فرکانس پایین بر شبکه اکتین، از فرض سیال نیوتنی برای این شبکه استفاده کرده‌ایم [۱۰ و ۱۱]. ما مدلی دوبعدی از ناحیه بادبزی شکل لملیپودیال در نظر گرفته‌ایم. هدف اصلی بررسی تأثیرات مایسین و نواحی چسبندگی بر جریان عقب‌رونده^۵ و جلورونده اکتین^۶ است. ما همچنین رابطه میان توزیع مایسین‌ها و سرعت سلول را مورد بررسی قرار داده‌ایم. قابل ذکر است، با توجه به متحرک بودن سلول، دو نوع دستگاه مختصات متصور است؛ دستگاه مختصات آزمایشگاه یا ثابت و دستگاه مختصات متحرک (نسبت به سلول) [۲ و ۷].

۲-مدل‌سازی ریاضی

در کار حاضر، ناحیه لملیپودیال به صورت یک ناحیه بادبزی شکل مسطح با ضخامت بسیار کم، حدود ۲۰۰ نانومتر [۲]، مدل شده است. این هندسه به همراه یک سلول واقعی در حال حرکت در شکل ۱ نشان داده شده است. مطابق با شکل الف-۱، سلول از دو ناحیه مجزا تشکیل شده است؛ لملیپودیال و بدنه سلول. با این حال، فقط لملیپودیال در حرکات سلولی اهمیت دارد و بر این اساس، در مطالعه حاضر فقط ناحیه لملیپودیال برای شبیه‌سازی در نظر گرفته شده است (شکل ب-۱).

طول ناحیه لملیپودیال (L_{LP}) در حدود ۵۰ میکرون و عرض میانی آن (W_{LP}) حدود ۱۵ میکرون می‌باشد [۲]. ما شبکه اکتین را به صورت یک سیال نیوتنی بسیار لزج در نظر گرفته‌ایم. بنابراین، معادلات حرکت رشته‌های اکتین همان معادلات ناویر استوکس در دو بعد می‌باشند،

$$\rho \left[\frac{\partial \bar{u}}{\partial t} + (\bar{u} \cdot \bar{\nabla}) \bar{u} \right] = -\bar{\nabla} P + \bar{\nabla} \cdot \tau + \bar{F}. \quad (1)$$

در این رابطه، ρ چگالی شبکه اکتین، u سرعت شبکه اکتین در دستگاه مختصات ثابت است. ترم‌های سمت راست معادله، نیروهای موضعی را بیان می‌کنند؛ P فشار استاتیک، τ تنش لزجتی شبکه اکتین، و F نمایانگر نیروهای خارجی است که به صورت زیر بیان می‌شوند،

⁵ Retrograde flow

⁶ Anterograde flow

در این جا، D ضریب پخش مایسین آزاد، m_1 و m_0 به ترتیب، غلظت مایسین های فعال و آزاد هستند. در این میان، فقط مایسین های فعال تنش های کششی بر شبکه اکتین اعمال می کنند. این تنش به صورت یک فشار استاتیک منفی (عامل مکش) برای شبکه اکتین محسوب می شود و در صفحه لملیپودیال به صورت ایزوتروپ است [۲]. به دلیل ضخامت بسیار پایین لملیپودیال، ما از تنش های کششی در جهت عمود بر صفحه آن صرف نظر کرده ایم. بنابراین، مؤلفه های تنش کششی مایسین های فعال به صورت زیر بیان می شود،

$$\tau_{i,j}^{myo} = \begin{bmatrix} \tau^{myo} & 0 & 0 \\ 0 & \tau^{myo} & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}. \quad (8)$$

دامنه تنش های کششی ارتباط مستقیمی با غلظت موتور پروتئین های فعال دارد [۲]. این رابطه با یک ضریب تناسب، k ، بیان می شود،

$$\tau^{myo} = k \times m_1. \quad (9)$$

برای تعیین ضریب k ، غلظت مشخصه موتور پروتئین، M ، معادل تنش کششی در حدود ۱۰۰ پیکونیوتن بر میکرون مربع در نظر گرفته می شود ($kM = 100 \text{ pN}/\mu\text{m}^2$).

رشته های اکتین در مجاورت لبه جلویی سلول پلیمرایز می شوند و در سایر نواحی لملیپودیال دیپلیمرایز^۹ شده و به مونومرهای اکتین^{۱۰} تبدیل می شوند. ما فرض کرده ایم دیپلیمرایز شدن با یک نرخ ثابت، γ (نرخ جدا شدن)، صورت می گیرد. بنابراین، تغییرات چگالی اکتین از معادله زیر پیروی خواهد کرد،

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = -\vec{\nabla} \cdot ((\bar{u} - \vec{V}_{cell})\rho) - \gamma\rho. \quad (10)$$

در این جا، نرخ دیپلیمرایز شدن، γ ، برابر 0.3 بر ثانیه فرض شده است [۲]، و توزیع چگالی اکتین نیز هم چون مایسین ها در چارچوب سلول متحرک محاسبه می شود. به منظور بی بعد سازی پارامترها از مقادیر مشخصه استفاده کرده ایم؛ طول مشخصه لملیپودیال، L ، برابر با 10 میکرون، و سرعت مشخصه شبکه اکتین، V ، برابر با 0.2 میکرون بر ثانیه انتخاب شده است، بر این اساس، مشخصه زمانی به دست می آید ($t = L/V = 50 \text{ s}$). چگالی مشخصه شبکه اکتین و

$$\rho \frac{\partial \bar{u}}{\partial t} = \vec{\nabla} \cdot [\mu((\vec{\nabla} \bar{u}) + (\vec{\nabla} \bar{u})^T)] + \vec{\nabla} \cdot \tau^{myo} + \vec{F}_{adh}. \quad (5)$$

برای محاسبه تنش های کششی مایسین، τ^{myo} ، ابتدا باید توزیع این موتور پروتئین ها را در ناحیه لملیپودیال به دست آوریم. موتور پروتئین های مایسین دو نوع موقعیت نسبت به رشته های اکتین می توانند داشته باشند؛ متصل به رشته ها و جدا از آن ها [۱۵ و ۲]. موتور پروتئین هایی که متصل به شبکه اکتین هستند، مایسین های فعال یا در حال کار و آن هایی که جدا از رشته ها هستند، مایسین های آزاد نام دارند. البته این دو موقعیت مایسین دائماً در حال تبدیل شدن به یکدیگر هستند. مایسین های فعال با نرخ ثابت k_1 از شبکه جدا می شوند و موتورهای آزاد با نرخ ثابت k_0 به آن متصل می شوند. قابل ذکر است، توزیع مایسین در دستگاه مختصات سلول متحرک بررسی می شود. ما یک حرکت پایا با سرعت ثابت، \vec{V}_{cell} ، را برای پیشروی سلول فرض کرده ایم. بنابراین، موتور پروتئین های مایسین با سرعت جریان اکتین که در دستگاه مختصات متحرک، جریانی عقب رونده است، جابه جا می شوند و در نواحی عقبی لملیپودیال تجمع می کنند. در واقع، موتورهای فعال که متصل به شبکه اکتین هستند، با جریان اکتین همراه می شوند و در دستگاه مختصات متحرک دارای سرعتی برابر با $(\bar{u}(\vec{r}, t) - \vec{V}_{cell})$ هستند. اما، موتورهای آزاد فقط تحت تأثیر حرکت رو به جلوی سلول با سرعت $(-\vec{V}_{cell})$ به سمت عقب حرکت می کنند. در حقیقت، موتورهای آزاد در سیال دیگری که تحت عنوان سیتوسول^۷ بوده و به همراه شبکه اکتین محیط سیتوپلاسم^۸ را تشکیل می دهد، شناور هستند. اما، از آن جایی که در این شبیه سازی، هدف بررسی جریان اکتین است، جریان سیتوسول به صورت یک جریان یکنواخت با سرعت ثابت سلول، به سمت عقب، $-\vec{V}_{cell}$ ، فرض شده است. قابل ذکر است، موتورهای آزاد با مکانیزم پخش مولکولی نیز در سیتوسول پخش می شوند. با توجه به آنچه گفته شد، معادلات غلظت موتور پروتئین های مایسین به صورت زیر بیان می گردد،

$$\frac{\partial m_1}{\partial t} = -k_1 m_1 + k_0 m_0 - \vec{\nabla} \cdot ((\bar{u} - \vec{V}_{cell})m_1). \quad (6)$$

$$\frac{\partial m_0}{\partial t} = k_1 m_1 - k_0 m_0 - \vec{\nabla} \cdot ((-\vec{V}_{cell})m_0) + D\nabla^2 m_0. \quad (7)$$

^۷Cytosol^۸Cytoplasm^۹Depolymerize^{۱۰}Actin monomers

۳- شرایط مرزی

شرط مرزی معادله حرکت اکتین، صفر بودن تنش‌های عمودی در سراسر مرز لملیپودیال است،

$$[\boldsymbol{\tau} + \boldsymbol{\tau}^{myo}] \cdot \mathbf{n} = 0. \quad (15)$$

برای معادلات غلظت مایسین، از شرط مرزی صفر بودن شار عبوری برای مایسین‌های آزاد و شرط مرزی صفر بودن غلظت مایسین‌های فعال در سرتاسر مرز لملیپودیال استفاده شده است. در واقع، مایسین آزاد نمی‌تواند از مرز لملیپودیال عبور کند و مایسین فعال در این مرز وجود ندارد. ما هم‌چنین چگالی اکتین را بر روی مرز ثابت، ρ_0 فرض کرده‌ایم. با توجه به این شرط مرزی و معادله چگالی اکتین (معادله (۱۴))، رشته‌های اکتین فقط بر روی مرز لملیپودیال در حال پلیمریز شدن و در سایر نواحی در حال دیپلیمر شدن هستند.

۴- روش محاسبات

معادله (۱۱) که معادله جریان شبکه اکتین است، به صورت عددی در سراسر ناحیه لملیپودیال حل می‌شود. سپس، معادلات (۱۲) و (۱۳) که به ترتیب معادلات غلظت موتور پروتئین‌های فعال و آزاد هستند، هم‌زمان حل شده و با توجه به غلظت مایسین فعال، مقدار جدید تنش کششی مایسین حاصل می‌شود. سرانجام، معادله (۱۴) حل شده و توزیع جدید چگالی اکتین به دست می‌آید. سپس، معادله (۱۱) دوباره با مقادیر جدید چگالی اکتین و تنش کششی مایسین فعال حل می‌شود. این روند تکرار شده تا جواب نهایی برای میدان سرعت اکتین و توزیع مایسین حاصل شود. قابل ذکر است، برای حل معادلات از نرم افزار Comsol Multiphysics 4.3 استفاده کرده‌ایم.

۵- نتایج و بحث

ما از مش‌بندی مثلی برای هندسه بی‌بعد لملیپودیال با تعداد المان‌های ۸۶۷۳، ۵۵۵۳ و ۳۳۲۰ استفاده کرده‌ایم و از استقلال حل از شبکه اطمینان حاصل شده است.

غلظت مشخصه مایسین نیز به ترتیب ρ_0 و M هستند. بنابراین،

پارامترهای بی‌بعد به صورت زیر تعریف می‌شوند،

$$\bar{\mathbf{u}}^* = \frac{\bar{\mathbf{u}}}{V}, \quad \bar{\mathbf{r}}^* = \frac{\bar{\mathbf{r}}}{L}, \quad t^* = \frac{tV}{L}, \quad \rho^* = \frac{\rho}{\rho_0}, \quad m^* = \frac{m}{M}.$$

به کمک این پارامترهای بی‌بعد، معادلات (۵)، (۶)، (۷) و

(۱۰) بازنویسی می‌شوند،

$$\rho^* \text{Re} \frac{\partial \bar{\mathbf{u}}^*}{\partial t^*} = \bar{\nabla}^* \cdot [(\bar{\nabla}^* \bar{\mathbf{u}}^*) + (\bar{\nabla}^* \bar{\mathbf{u}}^*)^T] + \bar{\nabla}^* \cdot \boldsymbol{\tau}^{*myo} + \bar{\mathbf{F}}_{adh}^* \quad (11)$$

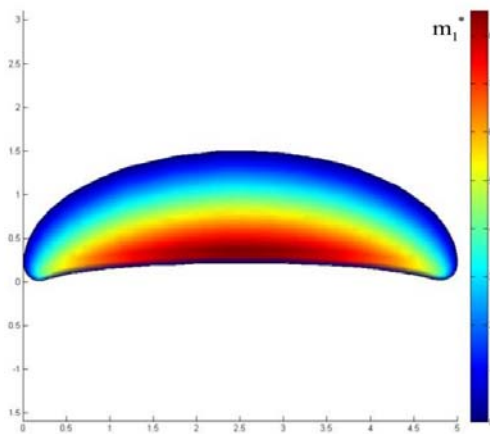
$$\frac{\partial m_1^*}{\partial t^*} = -\left(\frac{k_1 L}{V}\right) m_1^* + \left(\frac{k_1 L}{V}\right) \left(\frac{k_0}{k_1}\right) m_0^* - \nabla^* \cdot ((\bar{\mathbf{u}}^* - \bar{\mathbf{V}}_{cell}^*) m_1^*) \quad (12)$$

$$\frac{\partial m_0^*}{\partial t^*} = \left(\frac{k_1 L}{V}\right) m_1^* - \left(\frac{k_1 L}{V}\right) \left(\frac{k_0}{k_1}\right) m_0^* - \nabla^* \cdot ((-\bar{\mathbf{V}}_{cell}^*) m_0^*) + \left(\frac{D}{L^2 k_0}\right) \left(\frac{k_1 L}{V}\right) \left(\frac{k_0}{k_1}\right) \nabla^{*2} m_0^* \quad (13)$$

$$\frac{\partial \rho^*}{\partial t^*} = -\bar{\nabla}^* \cdot ((\bar{\mathbf{u}}^* - \bar{\mathbf{V}}_{cell}^*) \rho^*) - \left(\frac{\gamma L}{V}\right) \rho^* \quad (14)$$

با توجه به معادلات بی‌بعد شده، مقادیر بی‌بعد k_0/k_1 ، $D/L^2 k_0$ و $k_1 L/V$ در توزیع مایسین‌ها بسیار مهم هستند. بنابراین، ابتدا باید تکلیف این مقادیر مشخص گردد. ما فرض کرده‌ایم که نرخ جدا شدن مایسین‌های فعال از شبکه اکتین برابر با نرخ اتصال مایسین‌های آزاد به شبکه است ($k_0 = k_1$). اگر $D/L^2 k_0$ خیلی بزرگ‌تر از یک باشد، توزیع مایسین آزاد یکنواخت خواهد بود و اگر این مقدار بی‌بعد خیلی کم‌تر از یک باشد، مایسین‌های آزاد با جریان سیتوسول همراه شده و در نواحی عقبی تجمع می‌کنند. ما مقدار بی‌بعد $k_1 L/V$ را خیلی کم‌تر از یک فرض کرده‌ایم. این به معنای اهمیت جابه‌جایی در توزیع موتور پروتئین‌های فعال است. به عبارت دیگر، نرخ جدا شدن مایسین‌های فعال در برابر سرعت جریان اکتین ناچیز است و مایسین‌ها قبل از جدا شدن از شبکه اکتین با آن همراه می‌شوند. پارامتر مهم دیگر عدد رینولدز جریان اکتین، Re ، است، که در جریان‌های داخلی سلول بسیار کوچک و در حدود ۰/۱ تخمین زده شده است [۲].

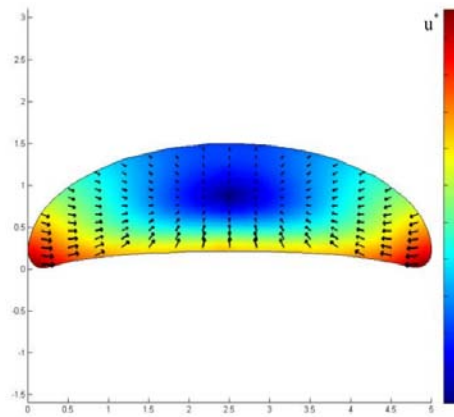
قابلیت پخش شونده آن‌ها در محیط سیال و میزان سرعت سلول. در شکل الف-۴ ضریب پخش شونده مایسین آزاد بسیار کوچک فرض شده است، بنابراین، ترم مربوط به پخش مولکولی از معادله (۱۳) حذف خواهد شد و مایسین آزاد تحت تأثیر سرعت سلول قرار گرفته و در جهت عکس حرکت سلول با سرعت $-\vec{v}_{cell}$ به سمت نواحی عقبی لملیپودیل حرکت می‌کند. در حالت دیگر، ما فرض کرده‌ایم که قابلیت پخش شونده مایسین آزاد بالا است. نتیجه در شکل ب-۴ نشان داده شده است. با توجه به شکل، در این حالت توزیع مایسین آزاد یکنواخت‌تر خواهد بود.



شکل ۳. توزیع مایسین فعال در دستگاه مختصات متحرک.

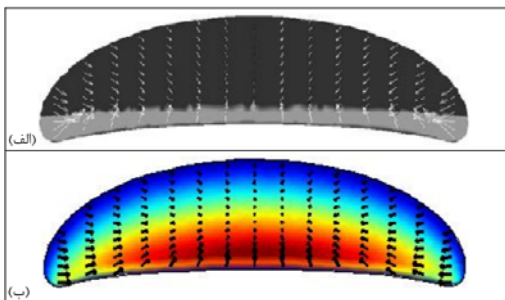
ما همچنین، مقایسه‌ای میان نتایج مدل ویسکوالاستیک رابینستین و هم‌کاران [۲] و مدل نیوتنی حاضر برای میدان سرعت جریان اکتین و توزیع مایسین‌های فعال در شکل ۵ انجام داده‌ایم. با توجه به این نتایج، الگوی جریان اکتین در مدل حاضر با فرض سیال نیوتنی برای شبکه اکتین مشابه مدل ویسکوالاستیک است. مطابق این نتایج، مایسین‌های فعال، در هر دو مدل، به کمک جریان عقب‌رونده اکتین در دستگاه مختصات متحرک، $(\vec{u}(\vec{r}, t) - \vec{v}_{cell})$ ، در نواحی عقبی لملیپودیل تجمع می‌کنند. علاوه بر این، بردارهای سرعت جریان اکتین در دستگاه مختصات ثابت، در هر دو مدل مشابه است. با توجه به این بردارها، سرعت جریان جلورونده در نواحی عقبی از سرعت جریان عقب‌رونده در مجاورت لبه جلویی سلول بیشتر است.

الگوی جریان عقب‌رونده و جلورونده اکتین برای سلول کراتوسیت سرعت بالا در شکل ۲ نمایش داده شده است. در واقع، جریان عقب‌رونده از لبه جلویی سلول به سمت عقب لملیپودیل است و جریان جلورونده در جهت عکس می‌باشد. با توجه به شکل ۲، سرعت جریان جلورونده در اغلب نواحی بزرگ‌تر از جریان عقب‌رونده است، که با نتایج آزمایشگاهی مطابقت دارد. یکی از عوامل این امر، قوی بودن نقاط چسبندگی در نواحی جلویی لملیپودیل نسبت به نواحی عقبی آن است. قابل ذکر است، این میدان سرعت اکتین در دستگاه مختصات ثابت نشان داده شده است و برای نمایش آن در دستگاه مختصات متحرک، کافی است سرعت ثابت سلول را که، در راستای محور عمودی است، از تمام میدان سرعت اکتین کم کنیم $(\vec{u} - \vec{v}_{cell})$. بنابراین، در دستگاه مختصات متحرک، سرعت جریان اکتین در لبه جلویی بیشینه است و هر چه به سمت نواحی عقبی پیش می‌رویم از میزان آن کاسته می‌شود. در واقع، در دستگاه متحرک، جریان غالب اکتین عقب‌رونده خواهد بود.

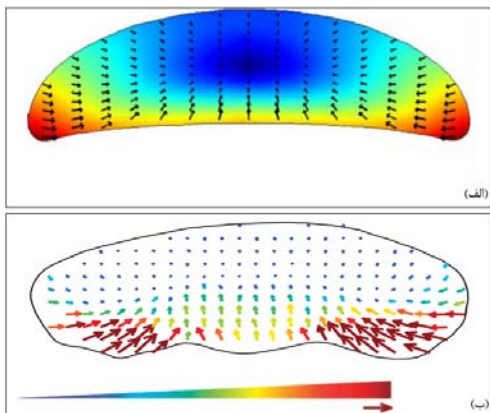


شکل ۲. میدان سرعت اکتین در دستگاه مختصات ثابت.

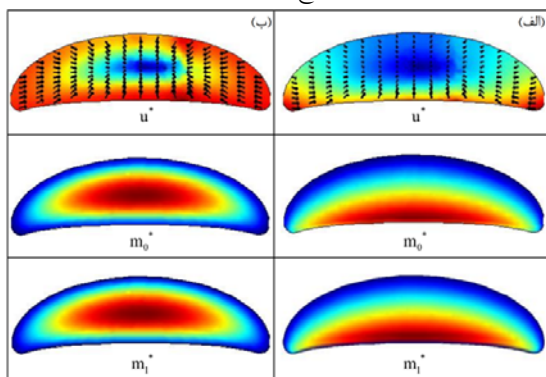
توزیع مایسین فعال در شکل ۳ نشان داده شده است. این توزیع در دستگاه مختصات متحرک به دست آمده است. همان‌طور که گفته شد، جریان اکتین در این دستگاه عقب‌رونده خواهد بود، بنابراین، مایسین‌های فعال به همراه این جریان به سمت نواحی عقبی لملیپودیل حرکت می‌کنند. توزیع موتور پروتئین‌های آزاد به دو عامل وابسته است؛



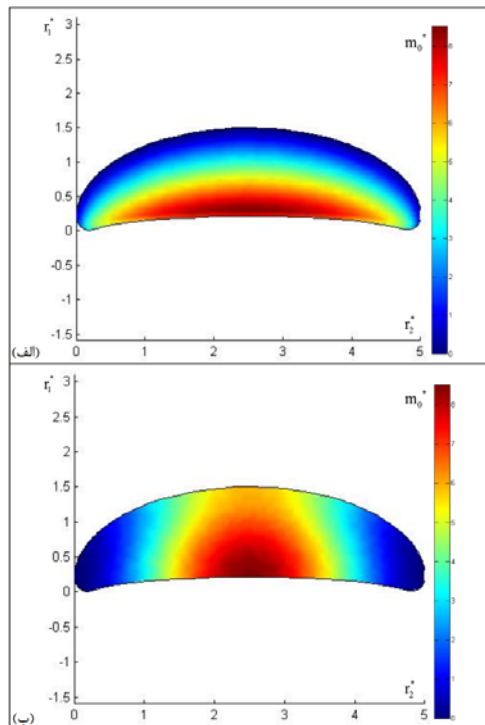
شکل ۵. بردارهای سرعت جریان اکتین در دستگاه مختصات ثابت و توزیع مایسین فعال در چارچوب سلول متحرک. (الف) مدل ویسکوالاستیک رابینستین و همکاران [۱]، (نواحی روشن تر مطابق با نواحی با غلظت بالاتر هستند). (ب) مدل نیوتنی حاضر.



شکل ۶. میدان سرعت جریان اکتین در یک سلول کراتوسیت متحرک. (الف) مدل حاضر. (ب) نتایج ویلسون و همکاران [۱۶].



شکل ۷. میدان سرعت جریان اکتین و توزیع مایسین های فعال و آزاد در دو سرعت متفاوت سلول. (الف) سلول سرعت بالا (در حدود ۰/۳ میکرون بر ثانیه). (ب) سلول سرعت پایین (در حدود ۰/۰۵ میکرون بر ثانیه).



شکل ۴. توزیع مایسین آزاد در دستگاه مختصات متحرک برای یک سلول سرعت بالا. (الف) قابلیت پخش شونده گی پایین مایسین. (ب) قابلیت پخش شونده گی بالای مایسین.

در شکل ۶ نیز مقایسه ای میان نتایج شبیه سازی حاضر و نتایج تجربی ویلسون و همکاران [۱۶] صورت گرفته است. همان طور که دیده می شود، الگوی جریان اکتین در هر دو مطالعه مشابه است و جریان جلورونده با سرعت بیش تر از جریان عقب رونده دیده می شود.

در آخر نیز، تأثیر سرعت سلول را بر توزیع موتور پروتئین ها و میدان سرعت اکتین مورد بررسی قرار داده ایم. همان طور که گفته شد، توزیع مایسین های فعال و آزاد به سرعت پیشروی سلول، \vec{v}_{cell} ، وابسته است؛ هنگامی که سلول با سرعت بالا حرکت می کند، مایسین در نواحی عقبی تجمع می کند و در سلول های سرعت پایین، مایسین در نواحی مرکزی لملیو دیال تجمع می کند. البته، با توجه به رابطه میان غلظت موتورهای فعال و تنش کششی اعمال شده بر شبکه اکتین، سرعت سلول بر میدان جریان اکتین نیز تأثیرگذار می باشد. در شکل ۷ توزیع مایسین های فعال و آزاد و میدان سرعت اکتین برای دو سرعت متفاوت سلول کراتوسیت نمایش داده شده است.

- [3] K. Kruse, J. F. Joanny, F. Jülicher, and J. Prost; "Coupling Contractility and retrograde flow in lamellipodium motion," *Physical Biology*, vol. 3, p.p. 130-137, 2006.
- [4] A. Y. Alexandrova, K. Arnold, S. Schaub, J. M. Vasiliev, J.-J. Meister, A. D. Bershadsky, and A. B. Verkhovsky; "Comparative dynamics of retrograde actin flow and focal adhesions: formation of nascent adhesions triggers transition from fast to slow flow," *PloS one*, vol. 3, p.p. 1-9, 2008.
- [5] Y. Aratyn-schaus and M. L. Gardel; "Clutch dynamics," *Science*, vol. 322, p.p. 1646-1647, 2008.
- [6] H. Lodish, A. Berk, C. A. Kaiser, M. Krieger, M. P. Scott, A. Bretscher, H. Ploegh, and P. Matsudaira; "Molecular Cell Biology," Sixth edit. W. H. Freeman and Company, 2008.
- [7] D. Shao, H. Levine, and W. Rappel, "Coupling actin flow, adhesion, and morphology in a computational cell motility model," *J. PANAS*, vol. 109, pp. 6851-6856, May 2012.
- [8] T. Shemesh, A. B. Verkhovsky, T. M. Svitkina, A. D. Bershadsky, and M. M. Kozlov, "Role of focal adhesions and mechanical stresses in the formation and progression of the lamellum interface," *J. Biophysical*, vol. 97, pp. 1254-1264, September 2009.
- [9] S. Schaub, S. Bohnet, V. M. Laurent, J.-J. Meister, and A. B. Verkhovsky, "Comparative maps of motion and assembly of filamentous actin and myosin II in migrating cells," *J. Molecular Biology of the Cell*, vol. 18, pp. 3723-3732, July 2007.
- [10] T. P. Kole, Y. Tseng, I. Jiang, J. L. Katz, and D. Wirtz, "Intracellular mechanics of migrating fibroblasts," *J. Molecular Biology of the Cell*, vol. 16, pp. 328-338, January 2005.
- [11] P. Panorchan, J. S. H. Lee, T. P. Kole, Y. Tseng, and D. Wirtz, "Microrheology and ROCK Signaling of Human Endothelial Cells Embedded in a 3D Matrix," *J. Biophysical*, vol. 91, pp. 3499-3507, November 2006.
- [12] E. Kuusela, "Continuum model of cell adhesion and migration," *J. Mathematical Biology*, vol. 58, pp. 135-161, May 2008.
- [13] K. Larripa, A. Mogilner, "Transport of a 1D viscoelastic actin-myosin strip of gel as a model of a crawling cell," *J. Physica A*, vol. 372, pp. 113-123, June 2006.
- [14] C. Zhu, G. Bao, and Ning Wang; "Cell mechanics: mechanical response, cell adhesion, and molecular deformation," *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, vol. 2, p.p. 189-226, 2000.
- [15] D. H. Wachsstock, W. H. Schwarz, and T. D. Pollard; "Cross-linker dynamics determine the mechanical properties of actin gels," *Biophysical Journal*, vol. 66, p.p. 801-809, 1994.
- [16] C. A. Wilson, M. A. Tsuchida, G. M. Allen, E. L. Barnhart, K. T. Applegate, P. T. Yam, L. Ji, K. Keren, G. Danuser, and J. A. Theriot; "Myosin II contributes to cell-scale actin network treadmill through network disassembly," *Nature*, vol. 465, p.p. 373-377, 2010.

جمع بندی

در مقاله حاضر، ما مدلی دوبعدی از ناحیه بادبزنی شکل لملیپودیل یک سلول کراتوسیت در حال حرکت ارائه کردیم. برای شبیه‌سازی جریان اکتین در داخل سلول از دیدگاه محیط پیوسته استفاده شده و شبکه اکتین به صورت یک سیال نیوتنی بسیار لزج فرض شده است. موتور پروتئین‌های فعال که به شبکه اکتین متصل هستند، به این شبکه تنش‌های کششی اعمال کرده و موجب ایجاد جریانی با الگویی خاص در آن می‌شوند. در واقع، با توجه به نتایج حاضر، مایسین‌های فعال رشته‌های اکتین را به سمت نواحی تجمع خود که دارای بیشترین میزان تنش هستند، می‌کشاند و هم‌چون چاه برای جریان اکتین محسوب می‌شوند. نواحی چسبندگی نیز در جریان اکتین نقش ایفا می‌کنند. این نواحی نیروهای اصطکاکی بر شبکه اعمال کرده و موجب کند شدن حرکت آن می‌شوند. مطابق با نتایج آزمایشگاهی، نواحی چسبندگی در مجاورت لبه جلویی قوی‌تر از نواحی عقبی هستند، بنابراین، سرعت جریان جلورونده در عقب بیش از سرعت جریان عقب‌رونده در جلو است. توزیع موتور پروتئین‌های مایسین که در شکل‌گیری جریان اکتین نقش اساسی ایفا می‌کند، به دو عامل مهم وابسته است؛ قابلیت پخش شونده مایسین آزاد و سرعت پیشروی سلول. قابلیت پخش‌شوندگی بالای مایسین آزاد موجب توزیع یکنواخت این موتور پروتئین‌ها می‌شود. از طرفی، سرعت بالای سلول موجب جمع شدن مایسین‌ها در نواحی عقبی لملیپودیل می‌گردد و هر چه سرعت سلول کاهش یابد، توزیع مایسین‌ها در نواحی مرکزی متمرکز می‌شود. در نظر گرفتن تمام این عوامل مؤثر، ما را به الگوی صحیحی از جریان‌های داخلی سلول متحرک می‌رساند.

مراجع

- [1] B. Geiger, J. Spatz, and A. D. Bershadsky; "Environmental sensing through focal adhesions," *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, vol. 10, p.p. 21-33, 2009.
- [2] B. Rubinstein, M. F. Fournier, K. Jacobson, A. B. Verkhovsky, and A. Mogilner, "Actin-myosin viscoelastic flow in the keratocyte lamellipod," *J. Biophysical*, vol. 97, pp. 1853-1863, October 2009.

