

Modeling the Effects of Biomechanical Factors on the Deformability of Metastatic Cancer Cells

M. Navidbakhsh^{1*}, M. Jaafarnejad²

¹ Associate Professor, School of Mechanical Engineering, Iran University of Science and Technology, Tehran, Iran

² M.Sc Graduated, BioMedical Engineering School, Research and Sciences Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran, mld.jafarnejad@yahoo.com

Abstract

The cancer changes the cytoskeleton of the cells. This change has some effects on the cell mechanobiology and will lead to some changes in the deformability of the cells. The moving ability of the cancer cells would be more than healthy cells. Thus, they can migrate through the tissue in human body.

In this survey, a valid FEM of a cancer cell is presented. Then the effects of various factors such as membrane thickness, elasticity, strain, and frequency response are studied during a process of being converted from normal cells into cancerous malignant cells. Besides, the initial mathematical models are provided.

The results clarify that an increase in membrane elasticity, strain, and frequency would lead to increase in the reaction force. However, an increase in the membrane thickness decreases the reaction force.

Keywords: Cell skeleton, Finite element, Cancer cell, Deformability, Viscoelasticity.

* Corresponding author

Address: Mehdi Navidbakhsh, School of Mechanical Engineering, Iran University of Science and Technology, Hengam Ave., Tehran, Iran
Tel: +98 21 77209027
Fax: +98 21 73222933
E-mail: mnavid@iust.ac.ir

مدلسازی اثر عوامل بیومکانیکی بر قابلیت تغییر شکل پذیری یک سلول سرطانی بدخیم

مهدی نوید بخش^{۱*}، میلاده جعفرنژاد^۲

^۱ دانشیار، دانشکده مهندسی مکانیک، دانشگاه علم و صنعت ایران، تهران

^۲ کارشناس ارشد، دانشکده مهندسی پزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران mld.jafarnejad@yahoo.com

چکیده

سرطان، اسکلت سلولی را دچار تغییر می‌کند و این تغییر با تأثیر بر مکانیک سلول توانایی آن را برای تغییر شکل تغییر می‌دهد و در نتیجه، قدرت حرکت سلول‌های سرطانی می‌تواند با سلول‌های سالم متفاوت بوده و باعث شود که آنها در طول بافت به جاهای مختلف بدن انسان مهاجرت کنند.

این تحقیق با ارائه مدل اجزای محدود معتبر برای یک سلول سرطانی آغاز شده و سپس تأثیر تغییرات عوامل مختلف مانند ضخامت غشاء، الاستیسیته، کرنش وارد بر سلول و فرکانس بر نیروی عکس‌العمل یک سلول سرطانی بدخیم بررسی می‌شود. تحقیقات نشان می‌دهد تغییرات بیومکانیکی ایجاد شده در سلول سرطانی - که خود نتیجه تغییرات بیوشیمیایی در سلول است - اثرات قابل توجهی بر قابلیت تغییر شکل پذیری سلول دارد. در این مطالعه مشاهده شد که با افزایش الاستیسیته غشاء؛ افزایش نیروی عکس‌العمل و با افزایش فرکانس؛ افزایش نیروی عکس‌العمل و با افزایش ضخامت غشاء؛ کاهش نیروی عکس‌العمل و در نهایت با افزایش کرنش وارد از سوی مویرگ‌ها؛ افزایش نیروی عکس‌العمل را خواهیم داشت. همچنین چهار مدل ریاضی ساده برای بیان عددی این روابط ارائه شده است که امکان مقایسه نتایج یک سلول خوش‌خیم و یک سلول بدخیم را میسر ساخته‌اند.

کلید واژگان: اسکلت سلولی، روش اجزای محدود، سلول سرطانی، قابلیت تغییر شکل پذیری، ویسکوالاستیسیته.

* عهده‌دار مکاتبات

نشانی: تهران، نارمک، خیابان هنگام، دانشگاه علم و صنعت ایران، دانشکده مهندسی مکانیک

تلفن: ۰۲۷۰۹۰۲۷، دورنگار: ۰۷۳۲۲۲۹۳۳، پیام‌نگار: mnavid@just.ac.ir

۱- مقدمه

مکانیکی سلول می‌تواند به عنوان شاخصی از وضعیت زیست‌شناختی آن مورد استفاده قرار گیرد و بینش ارزشمندی را از اساس مولد بیماری و بازساخت دو بیماری از یکدیگر فراهم آورد.

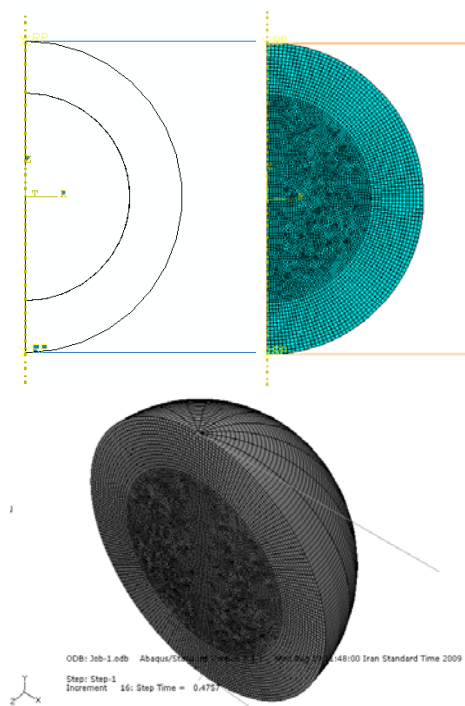
مکانیک سلولی می‌تواند به صورت مطالعه روابط بین نیروهای اعمالی به سلول و تغییرشکل‌های آن تعریف شود. مطابق این تعریف ساده اندازه‌گیری‌های مکانیک سلولی، اساساً خواصی از سلول مانند سختی و ویسکوالاستیسیته^۴ آن را نشان خواهد داد.

در سال‌های اخیر، پیشرفت‌های حاصل از علوم زیستی و پزشکی تا حد زیادی مرهون مدلسازی و شبیه‌سازی بوده است. توسعه کامپیوترهای مدرن کمک قابل‌توجهی به فهم کمی مسائل پیچیده بیولوژیکی کرده‌اند [۲]. اغلب مدل‌ها بر پایه روش اجزای محدود توسعه یافته‌اند. گرایش‌های دیگری نیز بر پایه روش انتگرال مرزی^۵ مانند آنچه به وسیله حیدر^۶ و گیلک^۷ در سال‌های ۲۰۰۰ و ۲۰۰۲ انجام شد؛ موجود است. مدل سلول در مطالعات کیل^۸ و همکاران (۲۰۰۲)، مک‌گری^۹ و همکاران (۲۰۰۵) و فرکو^{۱۰} و همکاران (۲۰۰۷) شامل عضوی مجزاست که برای نمایش هسته به‌کار رفته است [۳].

کیل و همکاران روشی کامپیوتری را برای محاسبه ثابت‌های مواد در آزمون به‌وسیله میکروپلیت^{۱۱} روی سلول اندتلیال^{۱۲} و هسته ایزوله شده آن توسعه دادند. تفسیر اندازه‌گیری‌های آزمایش‌ها با استفاده از شبیه‌سازی نشان می‌دهد که هسته یک سلول اندوتلیال در حدود ۱۰ بار سفت‌تر از سیتوپلاسم آن است. بایجن^{۱۳} و همکاران در مطالعه دیگری نشان دادند که مدل‌های کامپیوتری مبین یک مدل ویسکوالاستیک و یا ویسکوالاستیک دو فازی برای ماده سلول، توانایی شبیه‌سازی صحیح پاسخ خزشی اندازه‌گیری شده تجربی در آزمون کندروسیت‌ها به‌وسیله میکروپیت^{۱۴} MA را دارند [۴]. وزیری و کاظم‌پور مفرد مدل کامپیوتری از یک هسته ایزوله شده در فرورفتگی (متشکل از نوکلئوپلاسم، غشاهای داخلی و خارجی و لمینای هسته‌ای با خواص ماده‌ای گوناگون تشکیل شده است) به‌وسیله

بروز سرطان ناشی از بد عمل کردن سلول‌های زیست‌یست. سلول‌های مبتلا به‌طور غیر قابل‌کنترلی تکثیر شده و سازمان بافت را درهم می‌ریزند. اسکلت سلولی^۱، داربست داخلی سلول شامل یک شبکه پیچیده از مولکول‌های بیوپلمری است که شکل و مشخصه‌های تغییرشکل مکانیکی سلول را تعیین کرده و نیز به همراه پروتئین‌ها نقش مهمی را در فرایندهای سلولی مثل مهاجرت، تقسیم سلولی و هدایت مکانیکی ایفا می‌کند. پروتئین‌های پنهان در ناحیه بین سلول‌ها، ماده زمینه خارج سلولی^۲ (ECM) نام دارند که سلول‌ها را به هم متصل کرده و بافت را تشکیل می‌دهند. ساختار اسکلت سلولی و ECM به‌وسیله سرطان تغییرشکل می‌یابند. ساختار تغییر یافته پروتئین با اثرگذاری بر مکانیک تغییرشکل، توانایی سلول سرطانی را نیز برای منقبض و منبسط شدن تغییر می‌دهد. در نتیجه، قدرت حرکت سلول‌های سرطانی می‌تواند در مقایسه با سلول‌های طبیعی بسیار متفاوت بوده و باعث شود که آنها در طول بافت به جاهای مختلف بدن انسان مهاجرت کرده و موجب دگردیسی تومور گردند. نقص در ساختار اسکلت سلولی در بسیاری از بیماری‌ها، نظیر تومورهای سرطانی مؤثر است و بالعکس، هدایت اسکلت سلولی برای اصلاح ساختار و عملکردهای مکانیکی و بیومکانیکی می‌تواند راهی به سوی درمان سرطان باز کند. طبق مطالعات سازمان جهانی سلامت^۳ (WHO) ۷/۶ میلیون انسان فقط در سال ۲۰۰۵ در کل جهان به دلیل سرطان جان باخته‌اند [۱]. با وجود پیشرفت‌های درمانی و اکتشافاتی که از تحقیقات سرطانی ناشی می‌شود، انواع مختلفی از سرطان نسبت به درمان مقاوم مانده‌اند؛ مخصوصاً تومورها، به دلایل مختلف مثل سبک زندگی و عوامل محیطی دچار دگردیسی شده‌اند. هرگونه تغییر در عملکرد سلول به دلیل فرایندهای بیوشیمیایی که بین بدن انسان و عوامل خارجی مهاجم یا پیشرفت بیماری اتفاق می‌افتد، می‌تواند به‌طور قابل‌توجهی خصوصیات مکانیکی سلول را تغییر دهد. بنابراین، اندازه‌گیری خصوصیات

¹ Cytoskeleton² Extra Cellular Matrix³ World Health Organization⁴ Viscoelasticity⁵ Boundary integral method⁶ Haidar⁷ Guilak⁸ Caille⁹ McGarry¹⁰ Ferkio¹¹ Microplate¹² Endotelial¹³ Baaijens¹⁴ Micropipette aspiration



شکل ۱- طرح‌واره و مش‌بندی مدل در نرم افزار

شرایط مرزی با در نظر گرفتن تماس بین سلول و ریز صفحات اعمال شد. فصل مشترک لایه خارجی سلول و لایه داخلی آن با شرط قید^{۱۹} یکی شده است. صفحه پائینی تثبیت شده و صفحه بالایی در جهت عمودی به مقدار مشخصی امکان جابه‌جایی دارد. استقلال مش‌بندی مدل از طریق جواب‌ها مورد بررسی قرار گرفته و مدل همگراست. محاسبات به وسیله نرم افزار آباکوس^{۲۰} نسخه ۶٫۸٫۱ انجام گرفته است. بدین منظور از یک لپ تاپ با مشخصات سی.پی.یو^{۲۱} ۲GHz و رم^{۲۲} ۲ Gb، استفاده شده است. خصوصیات مواد ویسکوالاستیک به وسیله ضریب آسیایش^{۲۳} آنها بیان می‌شود. این مقدار در یک ماده ویسکوالاستیک به وسیله تابع پرونی^{۲۴} تعریف می‌شود. ضرایب تابع پرونی یا به‌طور مستقیم به وسیله کاربر یا از طریق ورود پاسخ خزش سلول حاصل از داده‌های آزمایشگاهی به نرم‌افزار داده می‌شود، که در این صورت نرم‌افزار ضرایب را با استفاده از رابطه (۱) محاسبه می‌کند:

$$g_R(t) = 1 - \sum_{i=1}^N g_i \left(1 - e^{-t/\tau_i^p}\right) \quad (1)$$

میکروسکوپ نیروی اتمی^{۱۵} (AFM) را ارائه دادند [۵]. کاظم‌پور مفرد و همکاران در مطالعه دیگری به منظور بررسی سلول طی آزمایش MTC^{۱۶}، اعمال یک نیروی کنترل شده به سلول به وسیله مهره‌های مغناطیسی را شبیه‌سازی نمودند. میدان جابه‌جایی با چرخش مهره، از خود طرحی کششی/تراکمی را نمایش می‌دهد. شایان توجه است که یک ناحیه با جابه‌جایی صفر درست در زیر مهره دیده می‌شود. در همه شبیه‌سازی‌ها، جابه‌جایی بیشینه در داخل اسکلت سلولی در جهت اعمال نیرو، تقریباً به میزان نصف میزان اعمال شده به مهره است [۶].

از آنجا که در نتایج آزمایشگاهی مورد استفاده، خصوصیات سلول سرطانی لوزالمعده به وسیله میکروپلیت اندازه‌گیری شده است؛ در این تحقیق نیز به منظور بررسی قابلیت تغییر شکل‌پذیری سلول، مدل‌سازی یک سلول سرطانی تحت فشار بین دو صفحه شیشه‌ای یا به تعبیر دیگر میکروپلیت‌ها در شرایط مختلف مورد بررسی قرار گرفته است.

۲- روش

سلول با دو قسمت مجزا (یکی مبین سیتوپلاسم و دیگری مبین غشاء سلول) مدل شده است. کره شکل هندسی پیشنهادی برای یک سلول مفرد در محیط آزمایشگاه است، زیرا سلول‌ها با هر شکل خاصی بعد از جدا شدن از اندام‌ها و در حالت مفرد شکل کروی به خود می‌گیرند (شکل ۱). مدل‌های مکانیکی مختلفی را می‌توان برای سلول‌های اپیتلیال^{۱۷} در نظر گرفت اما مطالعات نشان می‌دهند که مدل‌های ویسکوالاستیک ماکسول^{۱۸} بیشترین نزدیکی را به نتایج آزمایشگاهی ارائه می‌دهند و از آنجا که اجزای اسکلت سلولی بیشترین تأثیر را در مکانیک سلول دارند و این اجزا دارای خاصیت ویسکوالاستیک هستند مناسب‌ترین مدل ماده برای سلول، مدل ویسکوالاستیک است. قسمت داخلی یا سیتوپلاسم مدل ویسکوالاستیک ماکسول، همگن، همسانگرد و غیرقابل تراکم و غشاء آن را کشسان همگن و همسانگرد در نظر گرفته شده است.

¹⁵ Atomic force microscopy

¹⁹ Tie

²³ Relaxation

¹⁶ Magnetic twisting cytometry

²⁰ Abacus

²⁴ Prony

¹⁷ Epitelial

²¹ Central Processing Unit

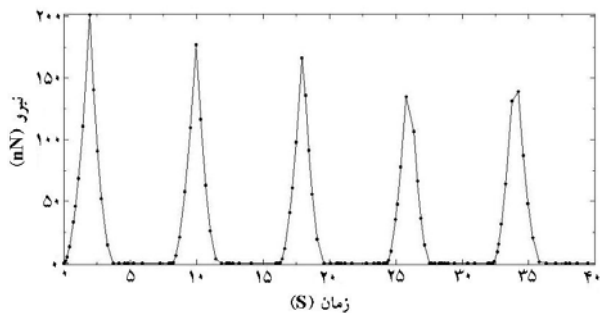
¹⁸ Maxwell

²² Random Access Memory

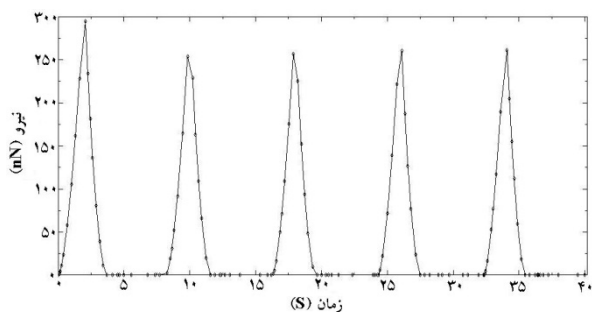
۳- اعتبارسنجی مدل

همان‌طور که در شکل ۲ مشاهده می‌شود بعد از اعمال شرایط، به منظور مقایسه نتایج مدل‌سازی با نتایج آزمایشگاهی و دستیابی به یک مدل معتبر، نیروی عکس‌العمل سلول محاسبه شده است. به این منظور جابه‌جایی بین $0.0\mu\text{m}$ تا $5\mu\text{m}$ در فاصله زمانی 30s مطابق شکل ۳ به سلول اعمال شده است. شکل ۴ مقادیر نیروهای عکس‌العمل برای سلول سرطانی بدخیم را نشان می‌دهد که در مقایسه با نتایج شکل ۵ که مربوط به سلول سرطانی خوش‌خیم است، مشاهده می‌شود که در فاصله زمانی 30s با کاهش بیشینه مقدار نیرو مواجه خواهیم شد.

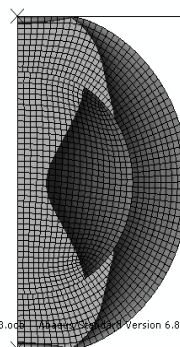
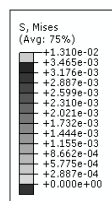
Step:



شکل ۴- نیروی عکس‌العمل سلول سرطانی بدخیم



شکل ۵- نمودار نیروی عکس‌العمل برای سلول سرطانی خوش‌خیم

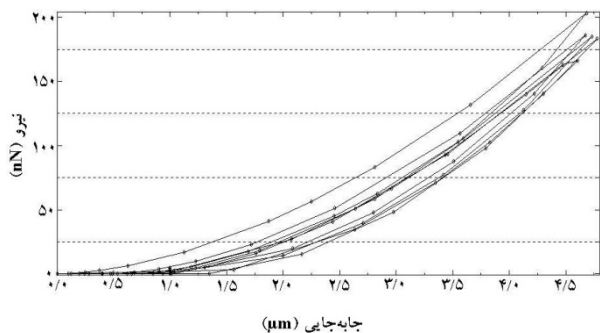


ODB: c-13.000... Version 6.8-1 Fri Sep 11 12:18:20 Iran Standard Time 2009

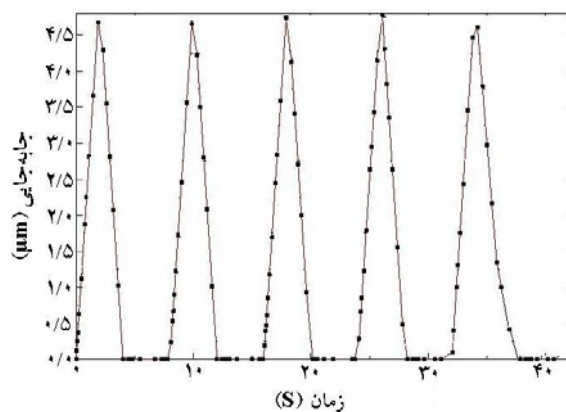
Step: Step 14: Step Time = 2.845
Increment 14: Step Time = 2.845
Primary Var: S, Mises
Deformed Var: U Deformation Scale Factor: +1.0000e+00

شکل ۲- مدل اجزای محدود سلول تغییر شکل یافته

مقادیر نیروی عکس‌العمل و الگوی کاهشی آن با نتایج آزمایشگاهی مطابقت مطلوبی دارد. در شکل ۶ نیز می‌توان نمودار نیرو- جابه‌جایی را برای یک سلول بدخیم طی چند بار اعمال جابه‌جایی متناوب مشاهده نمود. در شکل ۷ نمودار اعمال یک بار کشش و فشار بر سلول بدخیم برای مقایسه با نتایج تجربی ارائه شده در مرجع [۲] رسم شده است. بر این اساس مشاهده شد چگونگی و مقدار افزایش و کاهش نیروی عکس‌العمل سلول و شیب نمودار با مقادیر تجربی مطابقت قابل قبولی دارد.



شکل ۶- نمودار نیرو- جابه‌جایی سلول بدخیم در بازه زمانی 30s



شکل ۳- نیروی جابه‌جایی اعمالی به سلول

همان‌طور که در شکل ۹ مشاهده می‌شود با افزایش در ضخامت غشاء (T)، کاهش در نیروی عکس‌العمل سلول (F) رخ می‌دهد. به بیان دیگر نیرو و ضخامت رابطه عکس دارند. در میان سازه‌ها می‌توان مخازن کروی جدار نازک را یافت که مطابق معادله (۳) تناسب معکوسی میان نیرو و ضخامت t در آنها وجود دارد. در واقع برای محاسبه تنش در جدار یک پوسته کروی از رابطه (۳) استفاده می‌شود:

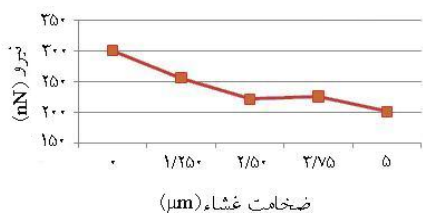
$$\sigma = pr/2t \quad (3)$$

از آنجا که این تغییرات تقریباً خطی است، می‌توان با استفاده از نرم‌افزار MATLAB یک مدل ریاضی اولیه برای تأثیر تغییرات ضخامت غشاء بر تغییرات نیرو در سلول سرطانی بدخیم بیان کرد:

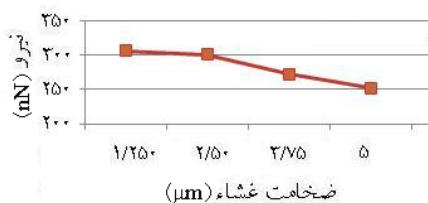
$$288 T + -18/4 = F \quad (4)$$

به همین ترتیب می‌توان مطابق شکل ۱۰ رابطه ضخامت غشاء و نیروی عکس‌العمل را برای یک سلول خوش‌خیم رسم کرد. همان‌طور که از مقایسه شکل ۹ و ۱۰ می‌توان دریافت؛ نمودار سلول سرطانی خوش‌خیم، شیب کمتری دارد. این رفتار سلول خوش‌خیم را می‌توان در قالب معادله (۵) نمایش داد:

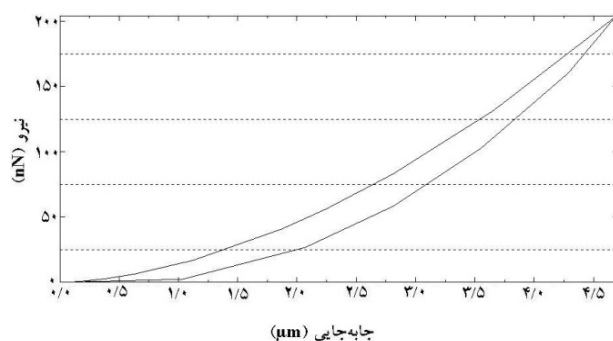
$$303 T + 13/8 = F \quad (5)$$



شکل ۹- تأثیر تغییرات ضخامت غشاء بر تغییرات نیرو در سلول بدخیم



شکل ۱۰- تأثیر تغییرات ضخامت غشاء بر تغییرات نیرو در سلول خوش‌خیم



شکل ۷- نمودار نیرو- جابه‌جایی سلول بدخیم در یک بار کشش و فشار

۴- نتایج

۴-۱- تأثیر تغییرات کشسانی

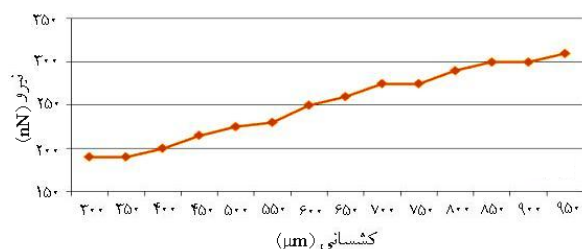
در ابتدا تأثیر تغییرات کشسانی (E) بر تغییرات نیروی عکس‌العمل سلول بررسی شده است. با توجه به شکل ۸ می‌توان مشاهده کرد که با افزایش کشسانی غشاء؛ نیروی عکس‌العمل نیز افزایش می‌یابد.

از سوی دیگر روند رفتار سلول در حالت‌های خوش‌خیم تا بدخیم را با توجه به تغییر در کشسانی آن طبق نتایج آزمایشگاهی می‌توان به وسیله رابطه (۲) بیان کرد:

$$123/3 E + 0/2 F = \quad (2)$$

۴-۲- تأثیر تغییرات ضخامت غشاء

مطالعات نشان می‌دهند که در یک روند سرطانی کردن سلول در آزمایشگاه به‌وسیله پروتئین SPC²⁵؛ تغییرات ضخامت غشاء به دلیل حضور عمده اکتین در آن و تأثیر SPC بر سازماندهی اکتین به وضوح قابل مشاهده است [۲]. پس می‌توان حدس زد که تغییرات غشاء می‌تواند از عوامل مؤثر بر قابلیت تغییر شکل‌پذیری سلول باشد.



شکل ۸- تأثیر تغییرات کشسانی بر تغییرات نیروی عکس‌العمل

²⁵ Sphingosylphosphorylcholine

۴-۳- تأثیر تغییرات فرکانس

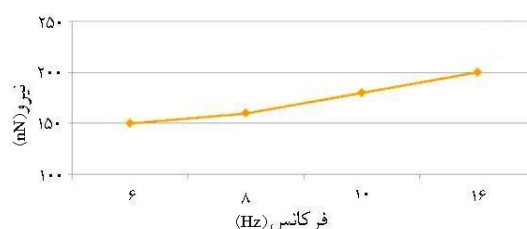
فرکانس عامل دیگری است که می‌تواند بر خواص مکانیکی سلول اثرگذار باشد. شکل ۱۱ تأثیر تغییرات فرکانس (f) را بر تغییرات نیروی عکس العمل (F) سلول نشان می‌دهد. همان‌طور که مشاهده می‌شود، با افزایش فرکانس، نیروی عکس العمل سلول نیز افزایش می‌یابد.

تأثیر تغییرات فرکانس بر نیرو را نیز می‌توان با رابطه (۶) نشان داد:

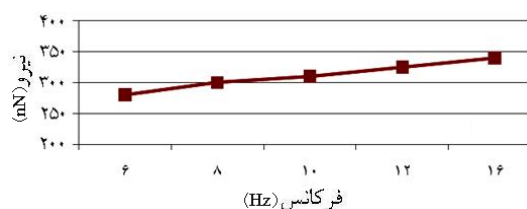
$$F = 0.2f + 139.1 \quad (6)$$

همان‌طور که در شکل ۱۲ مشاهده می‌شود، روند تغییرات در سلول خوش خیم نیز به صورت صعودیست با این تفاوت که شیب کمتر اما عرض از مبدا بیشتری دارد. این تغییرات تقریباً خطی را می‌توان با رابطه عددی (۷) نمایش داد:

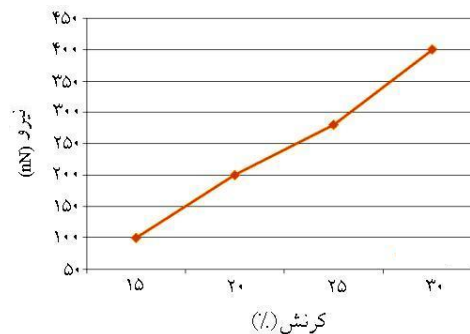
$$F = 0.187f + 253.3 \quad (7)$$



شکل ۱۱- تأثیر تغییرات فرکانس بر تغییرات نیرو در سلول بدخیم



شکل ۱۲- تأثیر تغییرات فرکانس بر تغییرات نیرو در سلول خوش خیم



شکل ۱۳- تأثیر تغییرات کرنش بر تغییرات نیرو در سلول بدخیم

۴-۴- تأثیر تغییرات کرنش وارده بر سلول بدخیم

عامل دیگری که به نظر می‌رسد بر قابلیت تغییرشکل پذیری سلول بی‌تأثیر نباشد، کرنش اعمالی از دیواره مویرگ‌هاست. با توجه به قطر مویرگ‌ها (بین ۴μm تا ۹μm) حداکثر کرنشی که می‌توان برای سلول سرطانی در نظر گرفت، بین ۱۵٪ تا ۳۵٪ است که معادل ۳/۷۵μm تا ۸/۷۵μm خواهد بود.

با توجه به شکل ۱۳ می‌توان پیش‌بینی کرد که مقدار نیروی وارده از دیواره مویرگ‌ها به سلول سرطانی بین ۱۰۰nN تا ۴۰۰nN بسته به قطر مویرگ است و نیز افزایش نیروی عکس‌العمل سلول به واسطه افزایش کرنش قابل پیش‌بینی است. این رفتار سلول بدخیم را می‌توان به وسیله رابطه ساده (۸) نمایش داد:

$$F = 19.6s - 196 \quad (8)$$

از آنجا که فقط سلول‌های بدخیم قابلیت متاستاز را دارند تأثیر کرنش را فقط بر این دسته از سلول‌ها بررسی کرده‌ایم.

۵- نتیجه‌گیری

پیشرفت‌های رخ داده در بیوفیزیک و بیولوژی سلول، فرصت‌های منحصر به فردی را برای بررسی ارتباط بین مکانیک ساختارهای سلولی/درون سلولی و عملکردهای سلولی نظیر میتوز، سیگنال‌دهی، هدایت مکانیکی و قدرت حرکت سلول، فراهم آورده‌اند. از پیامدهای مهم چنین پیشرفت‌هایی، ارائه روش‌هایی برای اندازه‌گیری نیرو، در مقایسه با اثر جابه‌جایی سلول‌های زنده طی یک آزمایش بیومکانیکی پیچیده است. این اثر مکانیکی، به همراه دیگر روش‌های ژنتیکی، زیستی و شیمیایی دورنمای جدید و منحصر به فردی را ایجاد می‌کند. بررسی نتایج و نمونه‌ها نشان می‌دهد چگونه تغییرات پاسخ‌های مکانیکی سلول، ناشی از تغییرات بیوشیمیایی یک اسکلت سلولی سفت به تبدیل یک سلول طبیعی و بالغ؛ به یک سلول تومور قادر به حرکت و فناپذیر وابسته است.

با رشد سریع رشته نوظهور مکانیک سلولی و مولکولی سرطان، راه زیادی برای انتقال و تعمیم تحقیقات به فرایندهای بدن انسان باقی مانده است. سلول‌های بی‌تحرك در زیر

مراجع

- [1] Suresh. S., Biomechanics and biophysics of cancer cells. *Acta Biomaterialia*, 2007; 3: 413-438.
- [2] Suresh S., Spatz J., Mills J.P., Micoulet A., Dao Lim C.T., Beil M., Seufferlein T., Connections between single-cell biomechanics and human disease states: gastrointestinal cancer and malaria. *Acta Biomaterialia*, 2005; 1: 15-30.
- [3] Janmey P.A., Euteneuer U., Traub P., Schliwa M., Viscoelastic properties of vimentin compared with other filamentous biopolymer networks. *J Cell Biol* 1991; 113: 155-60.
- [4] Martin R.B., Burr D., Sharkey N., Skeletal tissue mechanics. New York: Springer-Verlag; 1998: 16-26.
- [5] Vaziri A., Gopinath A., Deshpande V.S., Continuum-based computational models for cell and nuclear mechanics. *The Journal of Mechanics of Materials and Structures*, 2007; 2 (6): 21-30.
- [6] Hochmuth R.M., Micropipette aspiration of living cells. *J Biomech*, 2000; 33: 15-22.

لایه‌های مصنوعی و در محیطی مصنوعی معمولاً پاسخ‌های مکانیکی متفاوتی در غیاب سیگنال‌های شیمیایی دارند. علاوه بر این، آزمایش‌های بیوفیزیکی مختلف، مؤلفه‌های متفاوتی از ساختارهای درون سلول، تحت تنش‌های گوناگون و با دقت‌های مختلف به دست آورده‌اند. بنابراین اختلاف در اطلاعات به دست آمده از پاسخ‌های مکانیکی سلول و تناقض با تحقیقات بیوشیمیایی تعجب آور نیست.

به هر حال نیاز ضروری به توسعه شبیه‌سازی محاسباتی دقیق از مکانیک مولکولی و سلولی که با دقت فعل و انفعالات درون مولکولی و دینامیک اسکلت سلولی هنگام تغییر به سبب بیماری را مدل می‌کنند، قابل درک است. برقرار کردن یک ارتباط جامع بین مکانیک سلول و کارکردهای زیستی و شیمیایی سلول در سلامت و بیماری برای پیشرفت در تشخیص سرطان، پیشگیری و درمان لازم است.