

مدل سازی ریاضی غشا سلولی کروی تحت تنش هیدرواستاتیک و میدان گرما

استادیار، مرکز تحقیقات سلولی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یاسوج، ایران، s.amin.hadi@gmail.com
 استادیار، گروه مهندسی مکانیک، دانشگاه هرمزگان، بندرعباس، ایران، mohammad.hosseini@hormozgan.ac.ir

امین هادی

سیدمحمد حسینی*

چکیده

در این مقاله اثرات اندازه به وسیله نظریه گرادیان کرنش بر غشا سلولی کروی تحت فشار هیدرواستاتیک و میدان گرما بررسی می‌شود. دو پارامتر مهم و مؤثر بر کنام سلولی، نیروهای مکانیکی و میدان‌های گرما هستند. میدان‌های گرما و مکانیکی وارد بر سلول در صنایع غذایی برای غیرفعال کردن میکروارگانیسم‌ها استفاده می‌شوند. معادلات حاکم با استفاده از اصل کمینه انرژی پتانسیل به دست می‌آیند و در نهایت معادلات حاکم به روش عددی حل می‌شوند. تأثیر پارامترهای اندازه، میدان گرما و فشار هیدرواستاتیک مورد بررسی قرار می‌گیرند. نتایج به دست آمده نشان می‌دهند که اثرات اندازه، قابل صرف نظر کردن نیستند و خواص سخت‌ترشوندگی نسبت به نظریه کلاسیک پیش‌بینی می‌شود. در ضمن میدان گرما و فشار هیدرواستاتیک باعث افزایش جابجایی‌ها می‌شود. نتایج این تحقیق می‌تواند برای صنایع غذایی و مهندسی بافت استفاده گردد.

واژه‌های کلیدی: مدل‌سازی سلول کروی، غشا سلولی، گرادیان کرنش، فشار هیدرواستاتیک، میدان گرما.

Mathematical modeling of spherical cell membranes under hydrostatic stress and heat field

A. Hadi
 M. Hosseini

Cellular and Molecular Research Center, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran.
 Department of Mechanical Engineering, University of Hormozgan, Bandar Abbas, Iran.

Abstract

In this paper, the effects of size on spherical cell membrane under hydrostatic pressure and heat field are investigated using strain gradient theory. Two most important parameters related to the cellular niche are mechanical forces and thermal fields. Thermal and mechanical fields affecting the cell are used in the food industry to inactivate microorganisms. The governing equations are obtained using the minimum potential energy principle and finally the governing equations are solved numerically. The effect of size parameters, heat field and hydrostatic pressure were investigated. The results indicate that the effects of small-scale cannot be ignored and predict the hardening properties compared to classical theory. In addition, increasing the heat field and hydrostatic pressure increases the displacement. The results of this research can be used for food industry and tissue engineering.

Keywords: Spherical cell modeling, Cell membrane, Strain gradient, Hydrostatic pressure, Thermal field.

غیرفعال هستند (بدون انرژی ورودی، فقط پتانسیل شیمیایی/مکانیکی) یا فعال (با قدرت واکنش‌های شیمیایی که به پاسخ مکانیکی تبدیل می‌شوند) افزایش می‌یابد. چنین عملکردهای مکانیکی اغلب مبتنی بر اصول راهنما هستند که از فرآیندهای خودآرایی مولکولی تا استفاده نهایی فراتر می‌روند. روابط حاصل بین مکانیک و زیست‌شناسی در الگوی فرآیند-ساختار-عملکرد مهندسی چندوجهی و دایره‌ای است. به‌عنوان مثال، عنکبوت‌ها انواع مختلفی از ابریشم را از طریق فرآیندهای چرخاندن مکانیکی تولید می‌کنند که برای عملکردهای مختلف طراحی شده است.

القای مکانیکی^۲، محرک مکانیکی است که در آن سلول‌ها بار مکانیکی اعمالی را به انواع سیگنال‌های الکتروشیمیایی تبدیل می‌کنند که بر اساس تغییر در مقدار بارهای مکانیکی قابل ایجاد است [۱، ۲]. انتقال نیرو در بسیاری از پدیده‌های میکروبیولوژیکی مانند پزشکی بازساختی^۳ [۳-۸]، تکثیر سلولی [۹-۱۲]، تمایز^۴ [۱۳-۱۸]، انتقال ژن^۵

۱- مقدمه

سیستم‌های طبیعی اغلب از ساختارهای پیچیده چندمقیاسی و چند فازی برای دستیابی به عملکردهایی فراتر از سیستم‌های ساخت بشر بهره‌برداری می‌کنند. اگرچه درک ساختار شیمیایی این سیستم‌ها ضروری است، بررسی‌های مکانیکی در سیستم‌های بیولوژیکی هنگام در نظر گرفتن بسیاری از سیستم‌های طبیعی که به خواص پیشرفته‌ای مانند نسبت استحکام به وزن بالا و سازگاری پاسخ‌دهی به محرک‌ها دست می‌یابند، بسیار مهم است. تحقیقات در زیست‌شناسی سلولی تا حد زیادی به سنجش‌ها و مدل‌های آزمایشگاهی مبتنی بر سلول متکی است که بررسی و درک رویدادها و فرآیندهای بیولوژیکی خاص را در شرایط مختلف تسهیل می‌کند. کیفیت چنین مدل‌های تجربی و به‌ویژه سطحی که در آن رفتار سلولی را در بافت بومی نشان می‌دهند، برای درک ما از تعاملات سلولی در بافت‌ها و اندام‌ها از اهمیت حیاتی برخوردار است. بقای موجودات اغلب توسط ساختارها و موادی با خواص مطلوب (مثلاً ظرفیت باربری^۱) یا عملکردهای مکانیکی که

² Mechanotransduction
³ Regenerative medicine
⁴ Differentiation
⁵ Transfection

¹ load-bearing capacity

[۱۹-۲۴] و غیرفعال کردن میکروارگانیسمها [۲۵-۲۸] نقش مهمی ایفا می‌کند. با این وجود نوع مکانیزمی که رده‌های سلولی مختلف آن را شامل می‌شود و نوع پاسخ به آن‌ها، به صورت کامل شناسایی نشده است. القای مکانیکی توسط مکانیسم‌های مختلفی مانند فشار هیدرواستاتیک [۲۹-۳۴]، کشش چرخه‌ای [۳۵-۳۹] و تنش برشی چرخه‌ای [۴۰-۴۳] بر روی سلول زنده اعمال می‌شود.

فشار بالا می‌تواند برای غیرفعال کردن میکروارگانیسم‌ها مورد استفاده قرار گیرد و منجر به آسیب‌های شدید به غشاء با افزایش سطح فشار ۲۰۰ MPa تا اثرات کشنده در افزایش فشار ۸۰۰ MPa [۲۶-۲۸] شود و این در حالی است که در فعالیت‌های روزانه مانند بلند کردن یک صندلی، فشار هیدرواستاتیکی معادل با ۱۸ مگاپاسکال بر مفصل لگن وارد می‌شود [۴۴]. به کمک میکروسکوپ *in situ* می‌توان میکروارگانیسم‌ها را تحت فشار مشاهده و بررسی کرد [۴۵].

لودویگ^۱ و همکاران [۴۶] به بررسی تغییر شکل غشا سلول‌ها در فشارهای بالا پرداختند و نتایج به دست آمده نشان می‌دهد که حساسیت به فشار بعد از اعمال فشار بالا، افزایش یافته است. هارتمن توانست تنش‌های مکانیکی در سلول را با اعمال فشار هیدرواستاتیک بالا نمایش دهد که با ارائه یک مدل ریاضی به منظور محاسبه تنش‌های وارد شده همراه بود. در این بررسی سلول به صورت یک کره در نظر گرفته شده است که دارای پوسته‌ای نانومتری است [۲۷]. آزمایش‌های تجربی و مدل‌های دینامیک مولکولی نشان‌دهنده تأثیر بسیار زیاد اثرات اندازه کوچک^۲ بر خواص مکانیکی در ابعاد نانو و میکرو است که با نظریه‌های کلاسیک مکانیک محیط‌های پیوسته قابل پیش‌بینی نیستند [۴۷-۵۳]. با این حال برخی مدل‌ها از مرتبه بالاتر محیط پیوسته برای حل این مسائل پیشنهاد شده است که می‌توان به نظریه تنش مزدوج^۳ [۵۴]، نظریه گرادیان کرنش میندلین^۴ [۵۵]، نظریه الاستیسیته غیرمحل^۵ [۵۶-۵۹]، نظریه گرادیان کرنش [۶۰]، نظریه اصلاح‌شده تنش مزدوج [۶۱] و نظریه گرادیان کرنش اصلاح‌شده [۶۲] اشاره کرد که از قوی‌ترین و پرترفدارترین روش‌ها هستند. گرادیان کرنش برای اولین بار توسط میندلین به منظور آنالیز نانو ساختارها به صورت وسیع مورد استفاده قرار گرفت که بر اساس آن در چگالی انرژی کرنشی محاسبه شده، علاوه بر تانسور کرنش، از گرادیان کرنش نیز استفاده شده است [۶۳]. در ادامه بسیاری از محققان از این روش به منظور پیش‌بینی رفتار مکانیکی سازه‌های بیولوژیکی در ابعاد نانو استفاده کرده‌اند. برای اولین بار آگت و سیوالک [۶۴، ۶۵] به مطالعه کمانش نانوساختارها به وسیله روش گرادیان کرنش پرداختند. فرج‌پور و راستگو [۶۶] رفتار کمانش در میکروتوبول‌ها را با در نظر گرفتن خواص ویسکو الاستیک برای سیتوپلاسم بررسی کردند که در آن نظریه گرادیان کرنش غیرمحل را مورد استفاده قرار داده‌اند. مختاری و تادی [۶۷] پاسخ ارتعاش آزاد میکروتوبول‌ها را بر اساس گرادیان تنش و کرنش پوسته مدل کردند. زوردجانی و بنی [۶۸] از نظریه گرادیان کرنش اصلاح‌شده برای بررسی ارتعاش آزاد پروتئین تعبیه شده در

سیتوپلاسم با استفاده از مدل خطی و غیرخطی اویلر-برنولی استفاده کردند.

هارتمن و همکاران [۲۷] تنش‌های مکانیکی موجود در ساختارهای سلولی را تحت فشار هیدرواستاتیک بالا با استفاده از نظریه الاستیسیته کلاسیک ارائه کردند و این در حالی است که نظریه الاستیسیته کلاسیک نمی‌تواند تأثیر مقیاس کوچک را پیش‌بینی کند. در مقایسه نتایج این مقاله با داده‌های تجربی بیشترین اختلاف ۷٪ است. هادی و همکاران [۸] با استفاده از نظریه گرادیان کرنش، سلول مخمر را تحت فشار هیدرواستاتیک قرار دادند. نتایج حاکی از دقت بالای این روش نسبت به نظریه کلاسیک است.

اثرات حضور مولکول‌های امفیپات و نقش آن‌ها در القای انحنای موضعی به غشا و همچنین اثر نیروهای کششی درون صفحه‌ای غشا در القای مکانیکی در برخی منابع مورد بررسی قرار گرفته است [۶۹، ۷۰]. هدف از این مطالعه، دستیابی به تغییر شکل و تنش‌های وابسته به صورت دقیق برای یک غشای سلول زنده کروی است. در این بررسی، غشای سلولی تحت فشار هیدرواستاتیک و میدان گرما قرار می‌گیرد. با توجه به اینکه غشای سلولی یک پوسته کروی است که دارای ضخامت در مقیاس نانومتر است، از نظریه گرادیان کرنش به منظور بررسی رفتارهای وابسته به اندازه غشای سلولی استفاده می‌شود.

۲- نظریه‌ها و استخراج معادلات مسئله

برای بررسی غشا مورد بررسی در این مسئله، یک پوسته کروی به شعاع داخلی r_i و شعاع خارجی r_o در نظر گرفته شده و مختصات مورد بررسی برای سلول زنده تحت فشار نیز کروی است. فشار داخلی P_i برای سطح داخل کره و فشار P_o برای سطح بیرون به صورت یکنواخت در نظر گرفته شده و سلول تحت افزایش دما است. شکل ۱ طرحواره مسئله مورد بررسی را نشان می‌دهد. مقدار فشار داخلی با در نظر گرفتن مایع برای هسته و فشار خارج با استفاده از مطالعات هارتمن به صورت زیر ارائه شده است [۲۷]:

$$\frac{P_i}{P_o} = \frac{(1-2\nu) + \frac{1}{2}(1+\nu)}{\frac{E}{3K} \left(1 - \frac{r_i^3}{r_o^3} \right) + \frac{r_i^3}{r_o^3} (1-2\nu) + \frac{1}{2}(1+\nu)} \quad (1)$$

در فرمول بالا K مدول فشاری برای سلول زنده مخمر با در نظر گرفتن هسته مایع است که هارتمن برای مخمر خمیر برابر با ۴ گیگا پاسکال محاسبه کرده است. در جدول ۱ سایر خواص مکانیکی و هندسی سلول مخمر بیان شده است.

جدول ۱- خواص مکانیکی و هندسی سلول مخمری [۲۷]

نسبت بواسون (ν)	ضریب الاستیسیته E (MPa)	ضخامت h (nm)	شعاع خارجی r_o (μm)
0.49	150	97.11	2.49

¹ Ludwig
² Smal-scale effect
³ Coupled stress
⁴ Mindlin's strain gradient
⁵ Nonlocal elasticity

$$B = \frac{\nu}{(1+\nu)(1-2\nu)} \quad (10)$$

$$C = \frac{1}{(1-2\nu)}$$

در جایی که ν نسبت پواسن است. در رابطه (۸) میدان دمایی با توجه به قانون فوریه به شکل زیر نوشته می‌شود:

$$T = C_1 r + C_2 \quad (11)$$

در جایی که C_1 و C_2 ثابت‌های معادله مربوط به پروفیل دما هستند. تانسور تنش از مرتبه بالاتر به صورت زیر نمایش داده می‌شود:

$$\begin{aligned} \tau_{ijk} = \tau_{jik} = & \frac{1}{2} a_1 (\delta_{ij} \xi_{kpp} + 2\delta_{jk} \xi_{ppi} + \delta_{ik} \xi_{jpp}) \\ & + 2a_2 \delta_{jk} \xi_{ipp} + a_3 (\delta_{ij} \xi_{ppk} + \delta_{ik} \xi_{ppj}) \\ & + 2a_4 \xi_{ijk} + a_5 (\xi_{jki} + \xi_{kji}) \end{aligned} \quad (12)$$

$$\begin{aligned} a_1 = & \mu \left(l_2^2 - \frac{4}{15} l_1^2 \right), \\ a_2 = & \mu \left(l_0^2 - \frac{1}{15} l_1^2 - \frac{1}{2} l_2^2 \right), \\ a_3 = & -\mu \left(\frac{4}{15} l_1^2 + \frac{1}{2} l_2^2 \right) \\ a_4 = & \mu \left(\frac{1}{3} l_1^2 + l_2^2 \right), a_5 = \mu \left(\frac{2}{3} l_1^2 - l_2^2 \right) \end{aligned} \quad (13)$$

در نظریهٔ گرادیان کرنش میندیلین، سه ضریب طول برای اندازه مورد نظر، در نظر گرفته می‌شود. این ضرایب طول (l_0, l_1, l_2) تابعی از خواص اتمی هستند که با استفاده از آزمایش‌های تجربی مورد محاسبه قرار می‌گیرند [۶۲]. با محاسبه دقیق این مؤلفه‌ها می‌توان خواص ماده مورد نظر را محاسبه کرد. در ابعاد خیلی کوچک، خواص مکانیکی ماده تابعی از مؤلفه‌های مختلفی مانند فاصله بین اتم‌ها، نیروی بین اتم‌ها و ... است. تأثیر این مؤلفه‌ها توسط پارامترهای اندازه در نظریه‌های غیرکلاسیک در نظر گرفته شده است. غفلت از تأثیر مؤلفه‌های اثر اندازه در بررسی‌ها منجر به پاسخ‌های اشتباه خواهد شد.

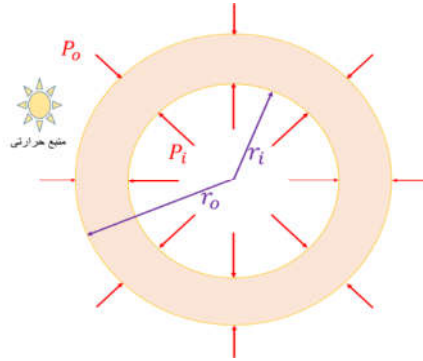
مدول سختی μ به صورت زیر بیان می‌شود:

$$\mu = \frac{E}{2(1+\nu)} \quad (14)$$

حال می‌توان با استفاده از روابط (۳) و (۱۲)، تنش با مرتبه بالاتر را به صورت زیر در نظر گرفت:

$$\begin{aligned} \tau_{rrr} = & k_1 \frac{d^2 u}{dr^2} + k_2 \frac{d}{dr} \left(\frac{u}{r} \right) + k_3 \alpha \frac{dT}{dr} \\ \tau_{\theta\theta r} = & \tau_{r\theta r} = k_4 \frac{d^2 u}{dr^2} + k_5 \frac{d}{dr} \left(\frac{u}{r} \right) + k_6 \alpha \frac{dT}{dr} \\ \tau_{r\theta\theta} = & \tau_{\theta r\theta} = k_4 \frac{d^2 u}{dr^2} + k_5 \frac{d}{dr} \left(\frac{u}{r} \right) + k_7 \alpha \frac{dT}{dr} \\ \tau_{r\theta\theta} = & \tau_{\theta r\theta} = k_8 \frac{d^2 u}{dr^2} + k_9 \frac{d}{dr} \left(\frac{u}{r} \right) + k_{10} \alpha \frac{dT}{dr} \end{aligned} \quad (15)$$

که ضرایب ثابت به شکل زیر تعریف می‌شوند:



شکل ۱- طرحواره مسئله مورد بررسی

تمامی نتایج تجربی و شبیه‌سازی‌های دینامیک مولکولی نشان دهنده اثرگذاری ضرایب اندازه در این ابعاد هستند، این درحالی است که نظریه‌های کلاسیک جوابگو نخواهند بود و از آنجایی که سلول‌های زنده و ویروس‌ها در ابعاد میکرومتر و نانومتر هستند، در این پژوهش نظریهٔ گرادیان کرنش برای یک سلول زنده کروی مورد نظر قرار گرفته است. در این نظریه، گرادیان دوم جابجایی در معادلات حرکت ظاهر می‌شود. تانسور کرنش ε و گرادیان تانسور کرنش ξ به صورت زیر ارائه می‌شوند [۸]:

$$\varepsilon = \frac{1}{2} [\nabla u + (\nabla u)^T] \quad (2)$$

$$\xi = \nabla \varepsilon = \frac{1}{2} \nabla [\nabla u + (\nabla u)^T] \quad (3)$$

این درحالی است که عملگر ∇ در مختصات کروی به صورت زیر بیان می‌شود:

$$\nabla = e_r \frac{\partial}{\partial r} + e_\theta \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial \theta} + e_\phi \frac{1}{r \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \phi} \quad (4)$$

بدین صورت مقدار کرنش و گرادیان کرنش به صورت زیر نمایش داده می‌شوند:

$$\varepsilon = \begin{bmatrix} \frac{\partial u}{\partial r} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{u}{r} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{u}{r} \end{bmatrix} \quad (5)$$

$$\left\{ \begin{aligned} \xi_{rrr} &= \frac{d^2 u}{dr^2} \\ \xi_{r\theta\theta} = \xi_{\theta r\theta} = \xi_{\theta\theta r} = \xi_{\theta r\theta} = \xi_{\theta\theta r} = \xi_{r\theta\theta} &= \frac{d}{dr} \frac{u}{r} \end{aligned} \right. \quad (6)$$

با توجه به اینکه در این مسئله میدان گرما وجود دارد میدان کرنش به دو بخش حرارتی و مکانیکی تبدیل می‌شود.

$$\varepsilon = \varepsilon_{\text{Mechanical}} + \varepsilon_{\text{Thermal}} \quad (7)$$

در ادامه با استفاده از قانون هوک می‌توان رابطه تنش و کرنش را به صورت زیر ارائه داد:

$$\begin{Bmatrix} \sigma_r \\ \sigma_\theta \end{Bmatrix} = E \begin{bmatrix} A & 2B \\ B & A+B \end{bmatrix} \begin{Bmatrix} \varepsilon_r \\ \varepsilon_\theta \end{Bmatrix} - EC\alpha T, \quad \begin{cases} \sigma_\theta = \sigma_\phi \\ \varepsilon_\theta = \varepsilon_\phi \end{cases} \quad (8)$$

در جایی که

$$A = \frac{1-\nu}{(1+\nu)(1-2\nu)} \quad (9)$$

$$\tau_{rr} = \hat{\tau}_{rr} \quad @r = r_1, r_0 \quad (23)$$

$$D_1 r^2 \frac{d^3 u}{dr^3} + D_4 r \frac{d^2 u}{dr^2} + \left(AEr^2 + D_5 \right) \frac{du}{dr} + \left(2BEr - \frac{D_5}{r} \right) u - \alpha (CEr^2 C_2 + CEr C_1 + \frac{2C_1 D_6}{r}) = r^2 \left(\hat{\sigma}_r + \frac{\hat{\tau}_{\theta\theta r}}{r} \right) \quad @r = r_1, r_0 \quad (24)$$

که در آن:

$$\begin{aligned} D_1 &= -k_1, \quad D_2 = -4k_1 - k_2 + 4k_4 \\ D_3 &= -2k_1 - k_2 + 6k_4 + 4k_5 + 4k_8 + 2k_9 \\ D_4 &= -2k_1 - k_2 + 4k_4 + 2k_8 \\ D_5 &= 4k_5 + 2k_9 \\ D_6 &= k_6 + k_7 + k_{10} \end{aligned} \quad (25)$$

معادله حاکم به روش عددی مربعات دیفرانسیلی حل می‌شود. در این روش، مشتق مرتبه‌ی m تابع پیوسته‌ی $f(\bar{r})$ در نقطه‌ی \bar{r}_m به صورت مجموع مقادیر تابع وزنی خطی $A_{mj}^{(n)}$ در نقاط موجود در دامنه تعریف می‌شود. مشتق تابع $f(\bar{r})$ به صورت زیر بیان می‌شود:

$$f_r^{(n)}(\bar{r}_m) = \sum_{j=1}^{N_r} A_{mj}^{(n)} f(\bar{r}_j) \quad m = 1, 2, \dots, N_r \quad (26)$$

در جایی که N_r تعداد نقاط انتخاب شده در راستای شعاعی نانوکره است. مختصات هر نقطه با استفاده از توزیع غیریکنواخت گوس-لوباتو-چبیشف^۱ محاسبه می‌شود.

$$\bar{r}_m = \frac{1}{2} \left(1 - \cos \left(\frac{m-1}{N_r-1} \pi \right) \right) \quad m = 1, 2, \dots, N_r \quad (27)$$

درجایی که

$$l = \bar{r}_0 - \bar{r}_j \quad (28)$$

ضرایب وزنی $A_{mj}^{(1)}$ با استفاده از فرمول زیر به دست می‌آیند:

$$A_{mj}^{(1)} = \frac{M(\bar{r}_m)}{(\bar{r}_m - \bar{r}_j) M(\bar{r}_j)} \quad (29)$$

$$m, j = 1, 2, \dots, N_r, \quad m \neq j$$

در جایی که

$$M(\bar{r}_m) = \prod_{j=1, j \neq m}^{N_r} (\bar{r}_m - \bar{r}_j) \quad (30)$$

همچنین ضرایب وزنی $A_{mj}^{(n)}$ به صورت زیر محاسبه می‌شوند:

$$A_{mj}^{(n)} = n \left(A_{mm}^{(n-1)} A_{mj}^{(1)} - \frac{A_{mj}^{(n-1)}}{\bar{r}_m - \bar{r}_j} \right), \quad (31)$$

$$m, j = 1, 2, \dots, N_r, \quad m \neq j$$

و

$$A_{mm}^{(n)} = - \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq m}}^{N_r} A_{mj}^{(n)} \quad m = 1, 2, \dots, N_r \quad (32)$$

پس از محاسبه‌ی مؤلفه‌های ماتریس A ، این مقادیر را در معادله‌ی تعادل به دست آمده برای نانوکره و شرایط مرزی مرتبط با آن

$$\begin{aligned} k_1 &= 2a_1 + 2a_2 + 2a_3 + 2a_4 + 2a_5 \\ k_2 &= 4a_1 + 4a_2 + 4a_3 \\ k_3 &= -4a_1 - 2a_2 - 6a_3 - 2a_4 - 2a_5 \\ k_4 &= \frac{1}{2} a_1 + a_3 \\ k_5 &= a_1 + 2a_3 + 2a_4 + 2a_5 \\ k_6 &= -\frac{1}{2} a_1 - 3a_3 - 2a_4 \\ k_7 &= -\frac{1}{2} a_1 - 3a_3 \\ k_8 &= a_1 + 2a_2 \\ k_9 &= 2a_1 + 4a_2 + 2a_4 + 2a_5 \\ k_{10} &= -3a_1 - 2a_2 - 2a_5 \end{aligned} \quad (17)$$

در جایی که a_i ضرایبی هستند که معمولاً با استفاده از شبیه‌سازی دینامیک مولکولی یا نتایج آزمایشگاهی مشخص می‌شوند. به منظور دست آوردن معادلات حاکم و شرایط مرزی مربوطه، از قوانین کمینه انرژی استفاده شده است و این در حالی است که W و U به عنوان کار نیروی خارجی و انرژی کرنشی کل در نظر گرفته شده است.

$$\delta U - \delta W = 0 \quad (18)$$

مقدار تغییرات انرژی کرنشی کل به صورت زیر نوشته می‌شود:

$$\begin{aligned} \delta U &= \int_V (\sigma_r \delta \varepsilon_r + \tau_{r\theta} \delta \xi_{r\theta}) dV \\ &= \int_V (\sigma_{jk} \delta \varepsilon_{jk} + \tau_{ijk} \delta \xi_{ijk}) dV = \\ &= \int_0^{r_0} \int_0^\pi \int_0^{2\pi} \left(\sigma_r \delta \varepsilon_r + 2\sigma_\theta \delta \varepsilon_\theta + \tau_{rrr} \delta \xi_{rrr} + 2\tau_{r\theta\theta} \delta \xi_{r\theta\theta} + 4\tau_{\theta\theta r} \delta \xi_{\theta\theta r} \right) r^2 \sin \phi dr d\phi d\theta \\ &= 4\pi \int_0^{r_0} \left(\sigma_r \delta \varepsilon_r + 2\sigma_\theta \delta \varepsilon_\theta + \tau_{rrr} \delta \xi_{rrr} + 2\tau_{r\theta\theta} \delta \xi_{r\theta\theta} + 4\tau_{\theta\theta r} \delta \xi_{\theta\theta r} \right) r^2 dr \end{aligned} \quad (19)$$

کار ناشی از نیروهای خارجی به صورت زیر است:

$$\delta W = 4\pi r^2 \left(\hat{\sigma}_r \delta u + \hat{\sigma}_\theta \delta v + \hat{\tau}_{rrr} \delta \varepsilon_{rr} + \hat{\tau}_{r\theta r} \delta \varepsilon_{r\theta} + \hat{\tau}_{\theta r r} \delta \varepsilon_{\theta r} + \hat{\tau}_{\theta\theta r} \delta \varepsilon_{\theta\theta} \right) \quad (20)$$

از آنجایی که مقدار v ، $\varepsilon_{r\theta}$ و $\varepsilon_{\theta r}$ صفر هستند، معادله (۲۰) به صورت زیر بیان می‌شود:

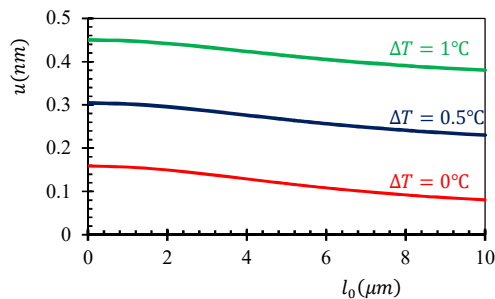
$$\delta W = 4\pi r^2 \left[\left(\hat{\sigma}_r + \frac{\hat{\tau}_{\theta\theta r}}{r} \right) \delta u + \hat{\tau}_{rrr} \frac{d\delta u}{dr} \right] \Big|_{r_1}^{r_0} \quad (21)$$

با استفاده از معادلات بالا، معادلات ناوبر حاکم بر مسئله به شکل زیر ساده خواهند شد:

$$\begin{aligned} D_1 r^4 \frac{d^4 u}{dr^4} + D_2 r^3 \frac{d^3 u}{dr^3} + (AEr^4 + D_3 r^2) \frac{d^2 u}{dr^2} + (2AEr^3 - 2k_5 r) \frac{du}{dr} - (2AEr^2 - 2k_5 r) u + \alpha C_1 (CEr^2 + k_6 + k_7) = 0 \end{aligned} \quad (22)$$

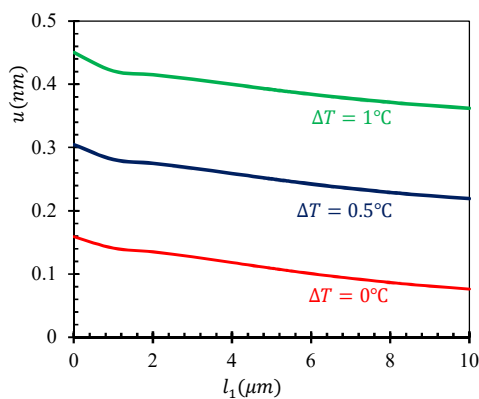
شرایط مرزی به صورت زیر می‌باشند:

¹ Gauss-Lobatto-Chebyshev



شکل ۳- تغییرات جابجایی شعاعی بر حسب متغیر l_0 در دماهای مختلف ($P_o = 100Kpa$ و $l_0 = l_2 = 0$)

شکل ۴ اثرات تغییرات l_1 را بر جابجایی شعاعی را در سه تغییرات دمایی، به مانند نمودار پیشین نشان می‌دهد. همان‌طور که ملاحظه می‌شود، افزایش l_1 نیز به مانند l_0 موجب سفت‌شوندگی بیشتر سلول می‌شود و در تغییرات دمایی مختلف با وجود افزایش جابجایی، با تغییرات l_1 کاهش این جابجایی‌ها مشهود است. در این شکل مقادیر $l_0 = l_2 = 0$ و $P_o = 100Kpa$ در نظر گرفته شده است.



شکل ۴- تغییرات جابجایی شعاعی بر حسب متغیر l_1 در دماهای مختلف ($P_o = 100Kpa$ و $l_0 = l_2 = 0$)

شکل ۵ به بررسی اثرات l_2 بر جابجایی به مانند نمونه‌های قبل پرداخته است که بر خلاف l_0 و l_1 اثرات خاصی بر مقدار جابجایی نداشته و این در حالی است که افزایش دما همچنان باعث افزایش مقدار جابجایی شعاعی می‌شود. در این شکل مقادیر $l_0 = l_1 = 0$ و $P_o = 100Kpa$ در نظر گرفته شده است. همان‌طور که ملاحظه می‌شود با افزایش مقدار دما، مقدار جابجایی در فشار یکسان افزایش یافته است.

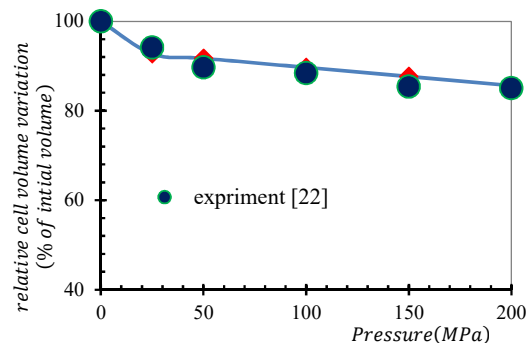
جابگذاری کرده تا یک دسته معادلات به صورت معادله‌ی (۳۴) به دست بیایند:

$$\begin{bmatrix} A_{bb} & A_{bd} \\ A_{db} & A_{dd} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u_b \\ u_d \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} V_{fb} \\ V_{fd} \end{bmatrix} \quad (33)$$

در این معادله زیرنویس b مرتبط با معادلات مربوط به شرایط مرزی و زیرنویس d مرتبط با معادلات مربوط به دیگر نقاط واقع در دامنه‌ی در نظر گرفته شده، هستند. V_{fb} و V_{fd} به ترتیب مقادیر عددی ثابت مربوط به شرایط مرزی و دیگر نقاط دامنه می‌باشند. همچنین u_b و u_d به ترتیب جابجایی نقاط مرزی و دیگر نقاط موجود در دامنه هستند. لازم به ذکر است که بُعد ماتریس به تعداد نقاط در نظر گرفته شده وابسته است. با حل این دستگاه معادلات، جابجایی نقاط محاسبه می‌شوند.

۳- بررسی نتایج

در این قسمت با توجه به نظریهٔ گرادیان کرنش، مقدار جابجایی شعاعی برای غشا سلول زنده که به صورت کروی مدل شده است، ارائه می‌شود و تغییرات آن با توجه به پارامترهای گوناگون بررسی خواهد شد، که این جابجایی شعاعی برای پوستهٔ بیرونی غشا در نظر گرفته شده است. در ابتدا برای راست آزمایی، نتایج این مقاله با مقاله پریبر کرنه و همکاران [۲۵] مقایسه شده است (شکل ۲). برای ارائه نتایج این مقاله شرایط ($l_0 = 0.8\mu m, l_1 = 0.5\mu m, l_2 = 0$) در نظر گرفته شده است [۸] و از تغییرات دما صرف‌نظر گردیده است. نتایج حاکی از دقت بالای این روش است.



شکل ۲- نتایج کار حاضر با نتایج تجربی

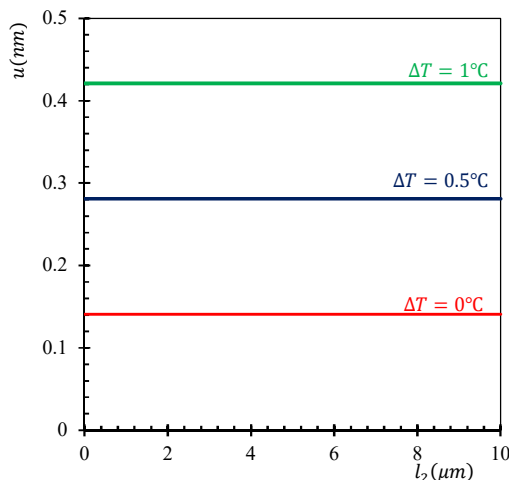
$$(l_0 = 0.8\mu m, l_1 = 0.5\mu m, l_2 = 0, P_i = 0.9984P_o)$$

در شکل ۳ جابجایی شعاعی بر اساس پارامتر l_0 برای تغییرات دمایی $\Delta T_1 = 0.5^\circ C$ و $\Delta T_2 = 1^\circ C$ و همچنین بدون هیچ تغییر دمایی رسم شده است. همان‌طور که ملاحظه می‌شود با افزایش l_0 ، در تمامی تغییرات دما، روند کاهشی را برای جابجایی شعاعی دیده می‌شود که نشان از اثرگذاری این پارامتر بر سفت‌شوندگی سلول است. همان‌طور که ملاحظه می‌شود با افزایش تغییرات دمایی نیز مقدار جابجایی افزایش پیدا کرده و انعطاف‌پذیری سلول بیشتر می‌شود. در این شکل مقادیر $l_0 = l_1 = 0$ و $P_o = 100Kpa$ در نظر گرفته شده است.

افزایش دما باعث افزایش جابجایی شعاعی در سلول می‌شود. فشار هیدرواستاتیک نیز رابطه مستقیم با جابجایی شعاعی دارد. در پایان می‌توان از نتیجه این مقاله می‌توان برای طراحی مکانیزم های غیرفعال سازی میکروارگانیسم‌ها برای صنایع غذایی استفاده کرد.

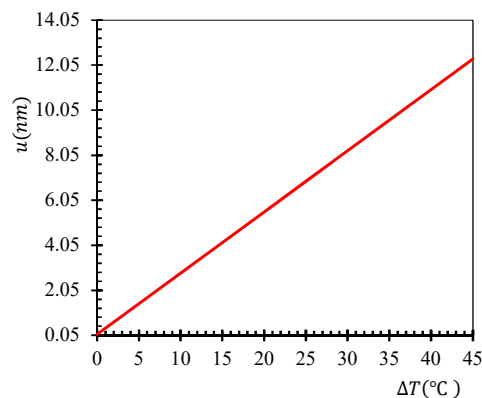
۵- مراجع

- [1] Lee, J. Y., Chang, J. K., Dominguez, A. A., Lee, H.-p., Nam, S., Chang, J., Varma, S., Qi, L. S., West, R. B. and Chaudhuri, O. YAP-independent mechanotransduction drives breast cancer progression. *Nature communications*, Vol. 10, No. 1, pp. 1-9, 2019.
- [2] Jin, P., Jan, L. Y. and Jan, Y.-N. Mechanosensitive ion channels: structural features relevant to mechanotransduction mechanisms. *Annual review of neuroscience*, Vol. 43, pp., 2020.
- [3] Leucht, P., Kim, J.-B., Currey, J. A., Brunski, J. and Helms, J. A. FAK-mediated mechanotransduction in skeletal regeneration. *PLoS One*, Vol. 2, No. 4, pp. e390, 2007.
- [4] Wong, V. W., Akaishi, S., Longaker, M. T. and Gurtner, G. C. Pushing back: wound mechanotransduction in repair and regeneration. *Journal of Investigative Dermatology*, Vol. 131, No. 11, pp. 2186-2196, 2011.
- [5] Poss, K. D., Wilson, L. G. and Keating, M. T. Heart regeneration in zebrafish. *Science*, Vol. 298, No. 5601, pp. 2188-2190, 2002.
- [6] Dunn, S. L. and Olmedo, M. L. Mechanotransduction: relevance to physical therapist practice-understanding our ability to affect genetic expression through mechanical forces. *Physical therapy*, Vol. 96, No. 5, pp. 712, 2016.
- [7] Nowell, C. S., Odermatt, P. D., Azzolin, L., Hohnel, S., Wagner, E. F., Fantner, G. E., Lutolf, M. P., Barrandon, Y., Piccolo, S. and Radtke, F. Chronic inflammation imposes aberrant cell fate in regenerating epithelia through mechanotransduction. *Nature cell biology*, Vol. 18, No. 2, pp. 168-180, 2016.
- [8] Hadi, A., Rastgoo, A., Haghighipour, N. and Bolhassani, A. Numerical modelling of a spheroid living cell membrane under hydrostatic pressure. *Journal of Statistical Mechanics: Theory and Experiment*, Vol. 2018, No. 8, pp. 083501, 2018.
- [9] Suswillo, R. F., Javaheri, B., Rawlinson, S. C., Dowthwaite, G. P., Lanyon, L. E. and Pitsillides, A. A. Strain uses gap junctions to reverse stimulation of osteoblast proliferation by osteocytes. *Cell biochemistry and function*, Vol. 35, No. 1, pp. 56-65, 2017.
- [10] Mascharak, S., Benitez, P. L., Proctor, A. C., Madl, C. M., Hu, K. H., Dewi, R. E., Butte, M. J. and Heilshorn, S. C. YAP-dependent mechanotransduction is required for proliferation and migration on native-like substrate topography. *Biomaterials*, Vol. 115, pp. 155-166, 2017.
- [11] Donahue, D. A., Porrot, F., Couespel, N. and Schwartz, O. SUN2 silencing impairs CD4 T cell proliferation and alters sensitivity to HIV-1 infection independently of Cyclophilin A. *Journal of Virology*, Vol., pp. JVI. 02303-02316, 2017.
- [12] Paul, N. E., Denecke, B., Kim, B. S., Dreser, A., Bernhagen, J. and Pallua, N. The effect of mechanical stress on the proliferation, adipogenic differentiation and gene expression of human adipose-derived stem cells. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, Vol., pp., 2017.
- [13] Tabatabaei, F., Jazayeri, M., Ghahari, P. and Haghighipour, N. Effects of equiaxial strain on the differentiation of dental pulp stem cells without using biochemical reagents. *Mol Cell Biomech*, Vol. 11, No. 3, pp. 209-220, 2014.
- [14] Haghighipour, N., Heidarian, S., Shokrgozar, M. A. and Amirzadeh, N. Differential effects of cyclic uniaxial stretch on human mesenchymal stem cell into skeletal muscle cell. *Cell biology international*, Vol. 36, No. 7, pp. 669-675, 2012.
- [15] Norizadeh-Abbariki, T., Mashinchian, O., Shokrgozar, M. A., Haghighipour, N., Sen, T. and Mahmoudi, M.



شکل ۵- تغییرات جابجایی شعاعی بر حسب متغیر l_2 در دماهای مختلف ($P_0 = 100 Kpa$ و $l_0 = l_1 = 0$)

در شکل ۶ جابجایی بر اساس تغییرات دما ارائه شده است که ملاحظه می‌شود با افزایش دما، مقدار جابجایی افزایش می‌یابد. همچنین می‌توان جابجایی را بر اساس مقدار فشار وارده نیز محاسبه کرد. نمودار تغییرات جابجایی بر حسب دما و فشار به ازای مقادیر $l_0 = l_1 = 4 \times 10^{-6}$ ، $l_2 = 4 \times 10^{-4}$ و $\alpha = 0.8 \times 10^{-4}$ رسم شده است. همان‌طور که ملاحظه می‌شود، می‌توان تغییرات جابجایی بر حسب دما و فشار را خطی در نظر گرفت.



شکل ۶- تغییرات جابجایی شعاعی بر حسب متغیر دما و مشاهده افزایش جابجایی با افزایش دما

۴- نتیجه‌گیری

در این مقاله اثرات پارامتر اندازه و تغییرات دما بر روی سلول کروی تحت میدان گرما و فشار هیدرواستاتیک بررسی شد. معادلات ناویر حاکمه و شرایط مرزی متناظر به وسیله روش کمینه انرژی پتانسیل استخراج و با استفاده از روش عددی مربعات دیفرانسیلی حل شدند. نتایج نشان داد که اثرات اندازه، پارامتر تأثیرگذاری برای تحلیل الاستیک سلول است. در ضمن، پارامترهای l_0 و l_1 ، سخت‌شوندگی را پیش‌بینی می‌کنند و l_2 تأثیر چندانی بر حل این مسئله ندارد. همچنین

- Vitro Three-Dimensional Cartilage Regeneration by a Novel Hydrostatic Pressure Bioreactor. *Stem cells translational medicine*, Vol., pp. sctm. 2016-0118, 2016.
- [32] Schroeder, C., Hoelzer, A., Zhu, G., Woiczinski, M., Betz, O. B., Graf, H., Mayer-Wagner, S. and Mueller, P. E. A CLOSED LOOP PERFUSION BIOREACTOR FOR DYNAMIC HYDROSTATIC PRESSURE LOADING AND CARTILAGE TISSUE ENGINEERING. *Journal of Mechanics in Medicine and Biology*, Vol. 16, No. 03, pp. 1650025, 2016.
- [33] Seitz, C., Rückert, M., Deloch, L., Weiss, E.-M., Utz, S., Lzydor, M., Ebel, N., Schlücker, E., Fietkau, R. and Gaipf, U. S. Tumor cell-based vaccine generated with high hydrostatic pressure synergizes with radiotherapy by generating a favorable anti-tumor immune microenvironment. *Frontiers in oncology*, Vol. 9, pp. 805, 2019.
- [34] Tokuda, S. and Yu, A. S. Regulation of epithelial cell functions by the osmolality and hydrostatic pressure gradients: a possible role of the tight junction as a sensor. *International journal of molecular sciences*, Vol. 20, No. 14, pp. 3513, 2019.
- [35] Salehi-Nik, N., Amoabediny, G., Pouran, B., Tabesh, H., Shokrgozar, M. A., Haghighipour, N., Khatibi, N., Anisi, F., Mottaghy, K. and Zandieh-Doulabi, B. Engineering parameters in bioreactor's design: a critical aspect in tissue engineering. *BioMed research international*, Vol. 2013, pp., 2013.
- [36] Haghighipour, N., Tafazzoli-Shadpour, M., Shokrgozar, M. A. and Amini, S. Effects of cyclic stretch waveform on endothelial cell morphology using fractal analysis. *Artificial organs*, Vol. 34, No. 6, pp. 481-490, 2010.
- [37] Riehl, B. D., Park, J.-H., Kwon, I. K. and Lim, J. Y. Mechanical stretching for tissue engineering: two-dimensional and three-dimensional constructs. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, Vol. 18, No. 4, pp. 288-300, 2012.
- [38] Syedain, Z. H. and Tranquillo, R. T. Controlled cyclic stretch bioreactor for tissue-engineered heart valves. *Biomaterials*, Vol. 30, No. 25, pp. 4078-4084, 2009.
- [39] Wang, W.-B., Li, H.-P., Yan, J., Zhuang, F., Bao, M., Liu, J.-T., Qi, Y.-X. and Han, Y. CTGF regulates cyclic stretch-induced vascular smooth muscle cell proliferation via microRNA-19b-3p. *Experimental cell research*, Vol. 376, No. 1, pp. 77-85, 2019.
- [40] Zhao, F., Chella, R. and Ma, T. Effects of shear stress on 3-D human mesenchymal stem cell construct development in a perfusion bioreactor system: Experiments and hydrodynamic modeling. *Biotechnology and bioengineering*, Vol. 96, No. 3, pp. 584-595, 2007.
- [41] Yeatts, A. B. and Fisher, J. P. Bone tissue engineering bioreactors: dynamic culture and the influence of shear stress. *Bone*, Vol. 48, No. 2, pp. 171-181, 2011.
- [42] McCoy, R. J. and O'Brien, F. J. Influence of shear stress in perfusion bioreactor cultures for the development of three-dimensional bone tissue constructs: a review. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, Vol. 16, No. 6, pp. 587-601, 2010.
- [43] Anisi, F., Salehi-Nik, N., Amoabediny, G., Pouran, B., Haghighipour, N. and Zandieh-Doulabi, B. Applying shear stress to endothelial cells in a new perfusion chamber: hydrodynamic analysis. *Journal of Artificial Organs*, Vol. 17, No. 4, pp. 329-336, 2014.
- [44] Hodge, W., Fijan, R., Carlson, K., Burgess, R., Harris, W. and Mann, R. Contact pressures in the human hip joint measured in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol. 83, No. 9, pp. 2879-2883, 1986.
- [45] Bauer, B., Hartmann, M., Sommer, K. and Knorr, D. Optical in situ analysis of starch granules under high pressure with a high pressure cell. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, Vol. 5, No. 3, pp. 293-298, 2004.
- [46] Ludwig, H., Butz, P. and Weber-Kühn, H. Bakterien unter Druck. *Deutsche Apotheker Zeitung*, Vol. 130, pp. 2774-2776, 1990.
- [47] Adeli, M. M., Hadi, A., Hosseini, M. and Gorgani, H. H. Torsional vibration of nano-cone based on nonlocal strain Superparamagnetic nanoparticles direct differentiation of embryonic stem cells into skeletal muscle cells. *Journal of Biomaterials and Tissue Engineering*, Vol. 4, No. 7, pp. 579-585, 2014.
- [16] Pan, H., Xie, Y., Zhang, Z., Li, K., Hu, D., Zheng, X., Fan, Q. and Tang, T. YAP-mediated mechanotransduction regulates osteogenic and adipogenic differentiation of BMSCs on hierarchical structure. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, Vol. 152, pp. 344-353, 2017.
- [17] Deshpande, R. S. and Spector, A. A. Modeling stem cell myogenic differentiation. *Scientific Reports*, Vol. 7, pp., 2017.
- [18] Safshekan, F., Shadpour, M. T., Shokrgozar, M. A., Haghighipour, N. and Alavi, S. H. Effects of short-term cyclic hydrostatic pressure on initiating and enhancing the expression of chondrogenic genes in human adipose-derived mesenchymal stem cells. *Journal of Mechanics in Medicine and Biology*, Vol. 14, No. 04, pp. 1450054, 2014.
- [19] Szeto, G. L., Van Egeren, D., Worku, H., Sharei, A., Alejandro, B., Park, C., Frew, K., Brefo, M., Mao, S. and Heimann, M. Microfluidic squeezing for intracellular antigen loading in polyclonal B-cells as cellular vaccines. *Scientific reports*, Vol. 5, pp. 10276, 2015.
- [20] Sharei, A., Zoldan, J., Adamo, A., Sim, W. Y., Cho, N., Jackson, E., Mao, S., Schneider, S., Han, M.-J. and Lytton-Jean, A. A vector-free microfluidic platform for intracellular delivery. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol. 110, No. 6, pp. 2082-2087, 2013.
- [21] Lee, J., Sharei, A., Sim, W. Y., Adamo, A., Langer, R., Jensen, K. F. and Bawendi, M. G. Nonendocytic delivery of functional engineered nanoparticles into the cytoplasm of live cells using a novel, high-throughput microfluidic device. *Nano letters*, Vol. 12, No. 12, pp. 6322-6327, 2012.
- [22] Sharei, A., Cho, N., Mao, S., Jackson, E., Pocevičiute, R., Adamo, A., Zoldan, J., Langer, R. and Jensen, K. F. Cell squeezing as a robust, microfluidic intracellular delivery platform. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, Vol., No. 81, pp. e50980-e50980, 2013.
- [23] Uchugonova, A., Breunig, H. G., Batista, A. and König, K. Optical reprogramming of human cells in an ultrashort femtosecond laser microfluidic transfection platform. *Journal of biophotonics*, Vol., pp., 2015.
- [24] Buhmann, C., Valer, M. and Mueller, O. Monitoring siRNA transfection efficiency and gene silencing effect with a microfluidic chip device. *Tissue Antigens*, Vol. 64, No. 4, pp. 432, 2004.
- [25] Perrier-Cornet, J.-M., Maréchal, P.-A. and Gervais, P. A new design intended to relate high pressure treatment to yeast cell mass transfer. *Journal of biotechnology*, Vol. 41, No. 1, pp. 49-58, 1995.
- [26] Smith, A., Moxham, K. and Middelberg, A. Wall material properties of yeast cells. Part II. Analysis. *Chemical Engineering Science*, Vol. 55, No. 11, pp. 2043-2053, 2000.
- [27] Hartmann, C., Mathmann, K. and Delgado, A. Mechanical stresses in cellular structures under high hydrostatic pressure. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, Vol. 7, No. 1, pp. 1-12, 2006.
- [28] Hartmann, C. and Delgado, A. Numerical simulation of the mechanics of a yeast cell under high hydrostatic pressure. *Journal of biomechanics*, Vol. 37, No. 7, pp. 977-987, 2004.
- [29] Miyaniishi, K., Trindade, M. C., Lindsey, D. P., Beaupré, G. S., Carter, D. R., Goodman, S. B., Schurman, D. J. and Smith, R. L. Effects of hydrostatic pressure and transforming growth factor- β 3 on adult human mesenchymal stem cell chondrogenesis in vitro. *Tissue Engineering*, Vol. 12, No. 6, pp. 1419-1428, 2006.
- [30] Price, J. C. F. A. *The development and validation of a hydrostatic pressure bioreactor for applications in bone tissue engineering*. Keele University, 2017.
- [31] Chen, J., Yuan, Z., Liu, Y., Zheng, R., Dai, Y., Tao, R., Xia, H., Liu, H., Zhang, Z. and Zhang, W. Improvement of In

- [67] Mokhtari, F. and TADI, B. Y. Free Vibration Analysis of Microtubules as Orthotropic Elastic Shells Using Stress and Strain Gradient Elasticity Theory, Vol., pp., 2016.
- [68] Zeverdejani, M. K. and Beni, Y. T. The nano scale vibration of protein microtubules based on modified strain gradient theory. *Current Applied Physics*, Vol. 13, No. 8, pp. 1566-1576, 2013.
- [69] Bavi, O., Cox, C. D., Vossoughi, M., Naghdabadi, R., Jamali, Y. and Martinac, B. Influence of global and local membrane curvature on mechanosensitive ion channels: a finite element approach. *Membranes*, Vol. 6, No. 1, pp. 14, 2016.
- [70] Martinac, B., Nikolaev, Y. A., Silvani, G., Bavi, N., Romanov, V., Nakayama, Y., Martinac, A. D., Rohde, P., Bavi, O. and Cox, C. D. *Cell membrane mechanics and mechanosensory transduction*. Elsevier, City, 2020.
- gradient elasticity theory. *The European Physical Journal Plus*, Vol. 132, No. 9, pp. 393, 2017.
- [48] Hosseini, M., Gorgani, H. H., Shishesaz, M. and Hadi, A. Size-Dependent Stress Analysis of Single-Wall Carbon Nanotube Based on Strain Gradient Theory. *International Journal of Applied Mechanics*, Vol. 09, No. 06, pp. 1750087, 2017.
- [49] Hosseini, M., Shishesaz, M., Tahan, K. N. and Hadi, A. Stress analysis of rotating nano-disks of variable thickness made of functionally graded materials. *International Journal of Engineering Science*, Vol. 109, pp. 29-53, 2016.
- [50] Nejad, M. Z., Hadi, A. and Rastgoo, A. Buckling analysis of arbitrary two-directional functionally graded Euler-Bernoulli nano-beams based on nonlocal elasticity theory. *International Journal of Engineering Science*, Vol. 103, pp. 1-10, 2016.
- [51] Shishesaz, M., Hosseini, M., Tahan, K. N. and Hadi, A. Analysis of functionally graded nanodisks under thermoelastic loading based on the strain gradient theory. *Acta Mechanica*, Vol., pp. 1-28, 2017.
- [52] Nejad, M. Z. and Hadi, A. Non-local analysis of free vibration of bi-directional functionally graded Euler-Bernoulli nano-beams. *International Journal of Engineering Science*, Vol. 105, pp. 1-11, 2016.
- [53] Nejad, M. Z. and Hadi, A. Eringen's non-local elasticity theory for bending analysis of bi-directional functionally graded Euler-Bernoulli nano-beams. *International Journal of Engineering Science*, Vol. 106, pp. 1-9, 2016.
- [54] Toupin, R. A. Elastic materials with couple-stresses. *Archive for Rational Mechanics and Analysis*, Vol. 11, No. 1, pp. 385-414, 1962.
- [55] Mindlin, R. and Eshel, N. On first strain-gradient theories in linear elasticity. *International Journal of Solids and Structures*, Vol. 4, No. 1, pp. 109-124, 1968.
- [56] Eringen, A. C. Theory of micromorphic materials with memory. *International Journal of Engineering Science*, Vol. 10, No. 7, pp. 623-641, 1972.
- [57] Eringen, A. C. Nonlocal polar elastic continua. *International journal of engineering science*, Vol. 10, No. 1, pp. 1-16, 1972.
- [58] Eringen, A. C. On differential equations of nonlocal elasticity and solutions of screw dislocation and surface waves. *Journal of applied physics*, Vol. 54, No. 9, pp. 4703-4710, 1983.
- [59] Eringen, A. C. *Nonlocal continuum field theories*. Springer Science & Business Media, 2002.
- [60] Aifantis, E. Strain gradient interpretation of size effects. *International Journal of Fracture*, Vol. 95, No. 1-4, pp. 299-314, 1999.
- [61] Yang, F., Chong, A., Lam, D. C. C. and Tong, P. Couple stress based strain gradient theory for elasticity. *International Journal of Solids and Structures*, Vol. 39, No. 10, pp. 2731-2743, 2002.
- [62] Lam, D. C., Yang, F., Chong, A., Wang, J. and Tong, P. Experiments and theory in strain gradient elasticity. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, Vol. 51, No. 8, pp. 1477-1508, 2003.
- [63] Danesh, V. and Asghari, M. Analysis of micro-rotating disks based on the strain gradient elasticity. *Acta Mechanica*, Vol. 225, No. 7, pp. 1955-1965, 2014.
- [64] Akgöz, B. and Civalek, Ö. Application of strain gradient elasticity theory for buckling analysis of protein microtubules. *Current Applied Physics*, Vol. 11, No. 5, pp. 1133-1138, 2011.
- [65] Civalek, Ö., Demir, Ç. and Akgöz, B. Free vibration and bending analyses of cantilever microtubules based on nonlocal continuum model. *Mathematical and Computational Applications*, Vol. 15, No. 2, pp. 289-298, 2010.
- [66] Farajpour, A. and Rastgoo, A. Influence of carbon nanotubes on the buckling of microtubule bundles in viscoelastic cytoplasm using nonlocal strain gradient theory. *Results in physics*, Vol. 7, pp. 1367-1375, 2017.