



БИОМЕХАНИКА

УДК 519.6:539.32+576.52.086.3

Е.С. ДРОЗД

Институт тепло- и массообмена имени А.В. Лыкова НАН Беларуси, г. Минск

С.А. ПРОНКЕВИЧ

Белорусский национальный технический университет, г. Минск

С.А. ЧИЖИК, чл.-кор.

Президиум НАН Беларуси, г. Минск

МОДЕЛИРОВАНИЕ УПРУГОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ОСТРИЯ ЗОНДА АТОМНО-СИЛОВОГО МИКРОСКОПА С БИОЛОГИЧЕСКОЙ КЛЕТКОЙ

В результате выполненного численного моделирования методом конечных элементов контактного взаимодействия острия зонда атомно-силового микроскопа с биологической клеткой определены величины напряжения и деформации, возникающие при внедрении острия зонда в эритроцит. Клетка рассматривалась как однородное упругое тело и как гиперупругое тело, состоящее из оболочки и внутреннего содержимого. Проведено сравнение результатов моделирования с известным аналитическим решением контактной задачи Герца для данной схемы контакта.

Ключевые слова: зонд атомно-силового микроскопа, клетка, метод конечных элементов

Введение. В настоящее время существует ряд методов, позволяющих проводить экспериментальную оценку упругих свойств биологических клеток [1]. Одним из них является атомно-силовая микроскопия (АСМ), и в частности функция силовой спектроскопии, которая дает возможность определять значение локального модуля упругости исследуемого объекта в результате воздействия индентора (острия АСМ-зонда) на исследуемый объект в пределах площадки с минимальным размером вплоть до нескольких нанометров. В то же время изучение биологических объектов остается более сложной задачей по сравнению с аналогичными исследованиями поверхностных слоев твердых тел. Это связано с необходимостью специальной подготовки образцов клеток, оптимизации параметров измерений, а также достоверного интерпретирования экспериментальных результатов. Важнейшим условием установления однозначной связи между измеряемыми характеристиками деформирования исследуемых объектов и искомыми механическими свойствами является использование адекватных механико-математических моделей. Имеющиеся литературные данные о механических свойствах биологических клеток значительно отличаются друг от друга, что вызвано отсутствием единообразия измерений, и, следовательно, затрудняет количественный анализ и сравнение результатов исследований [2–7].

С целью оценки соответствия используемых расчетных моделей экспериментальным данным было проведе-

но численное моделирование контактного взаимодействия острия зонда атомно-силового микроскопа с биологической клеткой. Задача реализовывалась в образовательной версии системы ANSYS. Система ANSYS является универсальной программой, реализующей вычислительную схему метода конечных элементов (МКЭ), которая может быть эффективно применена при описании процессов механики деформирования, в том числе для углубленного анализа поведения объектов при контактном взаимодействии [8]. Средства ANSYS позволяют выполнять расчеты статического и динамического напряженно-деформированного состояния материалов и конструкций, в том числе решения геометрических и физически нелинейных задач механики деформируемого твердого тела [9].

Объект исследования. В качестве объекта для моделирования были выбраны эритроциты, поскольку являются сравнительно простыми клетками. Для построения геометрии контактирующих объектов и их разбиения на конечные элементы использовались данные о форме и размерах исследуемой клетки, а также о радиусе закругления АСМ-зонда (рисунок 1).

Пространственное построение геометрической модели эритроцита и острия зонда было выполнено в системе трехмерного моделирования — SolidWorks и импортировано в ANSYS.

Разбиение контактирующих тел вблизи зоны контакта проводилось на гексагональные конечные элементы, с размером ребра не более 5 нм.

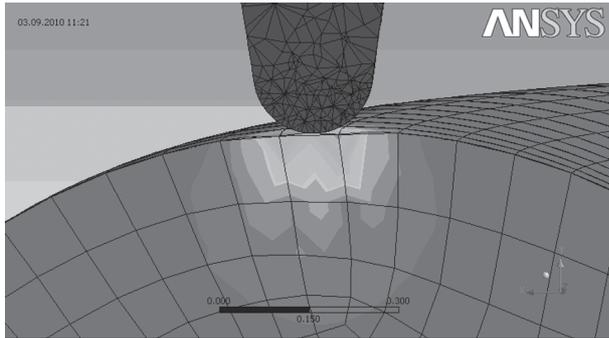


Рисунок 1 — Модель контактного деформирования эритроцита зондом атомно-силового микроскопа

Первоначально клетка рассматривалась как однородное упругое тело и для описания ее физических свойств использовалась упругая изотропная модель материала. Модуль Юнга эритроцита принимался равным 100 кПа, коэффициент Пуассона — 0,48, радиус закругления острия зонда — 40 нм.

Острие зонда принималось за абсолютно жесткое тело. Сетка контактных элементов создавалась в области предполагаемого внедрения. В результате моделирования были получены данные о распределении напряжений в значимом объеме поверхностных слоев (рисунок 2), о локальных деформациях поверхностей и фактической площади контакта.

Метод исследования. Для анализа полученных результатов использовалась функциональная связь нагрузки, приложенной к индентору от глубины его внедрения в деформируемое тело. Именно эта зависимость может быть получена экспериментально с помощью процедуры силовой спектроскопии в АСМ. Проводилось сравнение результатов численного МКЭ моделирования с известным аналитическим решением контактной задачи Герца для данной схемы контакта. В случае оценок по теории Герца предполагалось, что индентор взаимодействует с упругим полупространством. В контактных задачах используют приведенный модуль упругости E :

$$E \equiv \left(\frac{11 - \nu_1^2}{E_1} + \frac{1 - \nu_2^2}{E_2} \right)^{-1}, \quad (1)$$

где ν_1, E_1, ν_2, E_2 — коэффициенты Пуассона и модули упругости материалов исследуемого образца и острия зонда (индентора), соответственно. Для расчета локального модуля упругости в точке исследуемой поверхности исходя из теории Герца использовали следующую формулу [10]:

$$E = \frac{3}{4} (1 - \nu^2) \frac{k}{R^2} \frac{Z_{defl}}{(Z_{pos} - Z_{defl})^{\frac{3}{2}}}, \quad (2)$$

где R — радиус закругления острия зонда, k — коэффициент жесткости консоли зонда, Z_{pos} — перемещение зон-

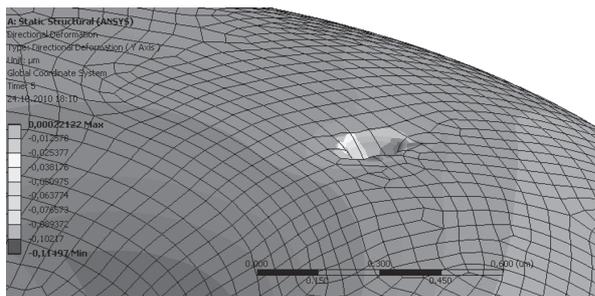


Рисунок 2 — Деформация эритроцита, соответствующая внедрению индентора на глубину 100 нм

да относительно начального положения и Z_{defl} — величина изгиба консоли зонда.

Сравнительный анализ показал мало значимое расхождение значений на малых глубинах внедрения и значительное расхождение на глубинах свыше 80 нм (рисунок 3).

Была выполнена оценка значения модуля упругости исследуемого объекта, исходя из схемы обращения зависимости «глубина внедрения — нагрузка», полученного в результате численного моделирования и экспериментально, с использованием решения Герца (рисунок 4). Установлено, что в обоих случаях имеет место не линейный характер зависимости модуля упругости материала от глубины внедрения (значение модуля упругости убывает с глубиной), в то время как модель Герца предполагает постоянство модуля упругости. Установлены глубины проникновения АСМ-зонда для которых решение Герца удовлетворительно описывает данную контактную задачу: 45—100 нм.

Таким образом, в результате выполненного моделирования были определены величины напряжения и деформации, возникающие при внедрении острия зонда в красную клетку крови, в случае если клетка рассматривалась как однородное упругое тело. Такое представление материала удовлетворяет условиям решения Герца, которое чаще всего используют в статической силовой спектроскопии. Однако, с точки зрения строения биологической клетки, это достаточно грубое приближение. В связи с этим было проведено моделирование учитывающие то, что эритроцит состоит из мембраны (оболочка) и цитоплазмы (однородное внутреннее содержимое). Кроме того, была использована другая модель материала — Ogden. Модель предполагает, что поведение материала можно описать посредством функции плотности энергии напряжения. Данная гиперупругая модель используется для того, чтобы описать нелинейное поведение сжатие-деформации сложных материалов, таких как резина и биологическая ткань [11, 12]. Следовательно, в данном случае клетка рассматривалась как гиперупругое тело, состоящее из оболочки, модуль Юнга которой составлял 120 кПа и внут-

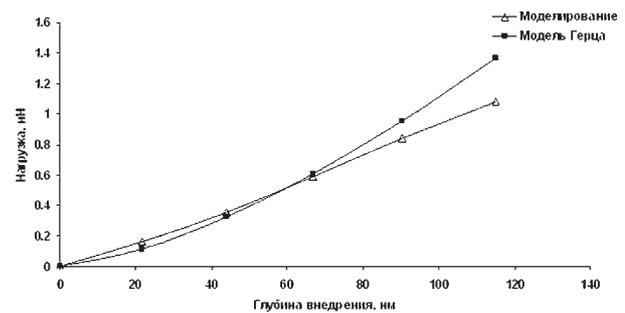


Рисунок 3 — График зависимости нагрузки от глубины внедрения АСМ-зонда в поверхность эритроцита (упругая модель)

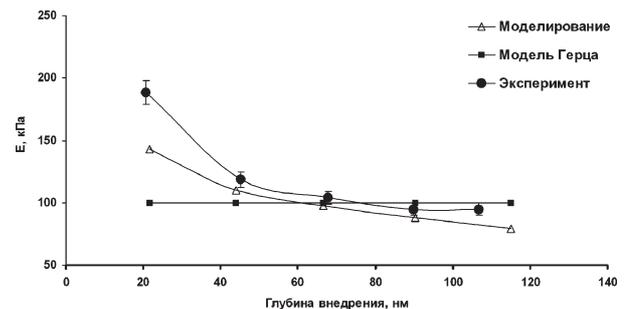


Рисунок 4 — График зависимости модуля упругости (E) от глубины внедрения (упругая модель)

ренного содержимого — 90 кПа. Параметры воздействующего зонда оставались неизменными.

Результаты исследования. На рисунке 5 представлены зависимости сил возникающих при внедрении индентора, от глубины внедрения, полученные в результате моделирования, и рассчитанные по модели Герца для материалов, характеризующихся значениями модуля упругости соответствующими задаваемым значениям отдельно для мембраны и внутреннего содержимого.

Проводится сравнение зависимостей глубина внедрения — контактная нагрузка, полученных для случая, когда при моделировании учитывается наличие более жесткой оболочки, с данными, полученными при расчете по модели Герца отдельно для оболочки (120 кПа) и внутреннего содержимого (90 кПа). Установлено, что при глубинах внедрения индентора не превышающих 40 нм упругая оболочка с внутренним содержимым, оказывает большее сопротивление деформированию, чем оболочка и внутреннее содержимое в отдельности.

Оценка модуля упругости с представлением данных моделирования по схеме Герца показала, что характер зависимости модуля упругости материала от глубины внедрения для гиперупругой модели, так же как и в случае использования упругой МКЭ модели является нелинейным (значение модуля упругости убывает с глубиной внедрения), что также качественно соответствует экспериментально полученным результатам (рисунк 6).

Модель Герца удовлетворительно описывает данную контактную задачу в рассматриваемом диапазоне внедрений, если глубина проникновения АСМ-зонда составляет 30—50 нм. Причем для данных глубин внедрения можно заключить, что значение модуля упругости определяется как упругими характеристиками оболочки, так и внутреннего содержимого.

Выводы. Рассмотрены две модели деформирования эритроцита острием АСМ зонда при реализации процедуры статической силовой спектроскопии: эритроцит как однородное упругое тело и эритроцит как гиперупругое тело состоящее из оболочки и внутреннего содержимого. Получены данные о распределении напряжений в зоне контакта. Установлено, что модель Герца, которая дает простой

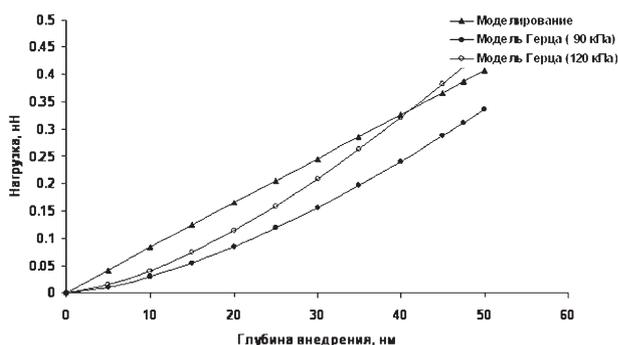


Рисунок 5 — График зависимости нагрузки от глубины анализируемой зоны эритроцита (сравнение решения задачи Герца с гиперупругой МКЭ моделью)

Drozd E.S., Pronkevich S.A., Chizhik S.A.

Simulation of the elastic interaction between the probe of atomic force microscope and the cell

The numerical simulation of the interaction between the probe of atomic force microscope and biological cell using finite element contact model was done. The magnitudes of the stress and strain arising during the indentation of the probe into the red blood cells were defined. The cell was considered as a homogeneous elastic body and as hyperelastic body, consisting of the shell and the internal contents. The results of simulation were compared with the analytical solution of the Hertz contact problem.

Поступила в редакцию 03.06.2011.

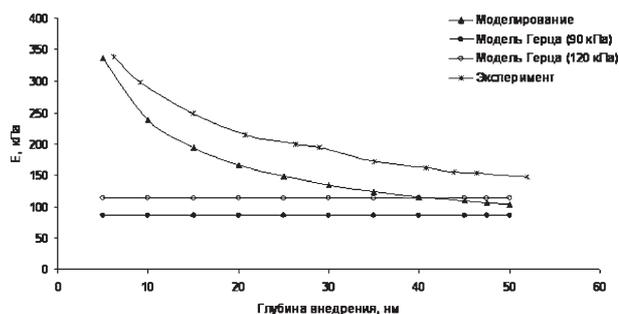


Рисунок 6 — Зависимость модуля упругости от глубины анализируемой зоны (результаты расчета с использованием гиперупругой модели МКЭ)

алгоритм расчета экспериментальных данных при оценке модуля упругости биологической клетки не может адекватно использоваться для широкого диапазона внедрения индентора. Однако, может быть определена глубина проникновения АСМ-зонда (40—50 нм), для которой модель Герца удовлетворительно описывает данную контактную задачу. Полученные результаты могут найти применение при диагностике клеточной патологии.

Список литературы

- Lee, G.Y.H. Biomechanics approaches to studying human diseases / G.Y.H. Lee, C.T. Lim // Trends Biotechnology. — 2007. — Vol. 25, № 3. — pp. 111—118.
- Atomic force microscopy probing of cell elasticity / T.G. Kuznetsova [et al.] // Micron. — 2007. — Vol. 38, № 8. — pp. 824—833.
- Mathur, A.B. Atomic force and total internal reflection fluorescence microscopy for the study of force transmission in endothelial cells / A.B. Mathur, G.A. Truskey, W.M. Reichert // Biophys. J. — 2000. — Vol. 78, № 4. — pp. 1725—1735.
- Experimental and numerical analyses of local mechanical properties measured by atomic force microscopy for sheared endothelial cells / T. Ohashi [et al.] // Bio-Med. Materials and Eng. — 2002. — Vol. 12, № 3. — pp. 319—327.
- Colloids Kinetic study on the elastic change of vascular endothelial cells on collagen matrices by atomic force microscopy / H. Sato [et al.] // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. — 2004. — Vol. 34, № 2. — pp. 141—146.
- Connection between biomechanics and cytoskeleton structure of lymphocyte and Jurkat cells: an AFM study / X. Cai [et al.] // Micron. — 2010. — Vol. 41, № 3. — pp. 257—262.
- Measuring the viscoelastic properties of human platelets with the atomic force microscope / M. Radmacher [et al.] // Biophys. J. — 1996. — Vol. 70, № 1. — pp. 556—567.
- Чигарев, А.В. ANSYS для инженеров / А.В. Чигарев, А.С. Кравчук, А.Ф. Смолюк. — М., 2004. — 512 с.
- Басов, К.А. Ansys в примерах и задачах / К.А. Басов. — М.: КомпьютерПресс, 2002. — 224 с.
- Chizhik, S.A. Micromechanical properties of elastic polymeric materials as probed by scanning force microscopy / S.A. Chizhik, Z. Huang, V.V. Gorbunov // Langmuir. — 1998. — Vol. 14. — pp. 2606—2609.
- Ogden, R.W. Large deformation isotropic elasticity on the correlation of theory and experiment for incompressible rubber like solids / R.W. Ogden // Proceedings of the Royal Society of London. Series A. Mathematical and Physical Sciences. — Vol. 326, № 1567. — 1972. — pp. 565—584.
- Ogden, R.W. Elastic deformations of rubberlike solids / R.W. Ogden // In Mechanics of Solids / Wheaton and Co. — 1982. — pp. 499—538.