

نانو کانال‌های زیستی: کنترل رشد سلول، مکانوتراپی و دارورسانی ایمن

امید باوی^۱، منوچهر وثوقی^۲، رضا نقدآبادی^۳ و یوسف جمالی^{۴*}

۱. دانشجوی دکتری نانومحاسبات، پژوهشکده علوم و فناوری نانو

دانشگاه صنعتی شریف،

۲. استاد پژوهشکده علوم و فناوری نانو و دانشکده مهندسی شیمی

دانشگاه صنعتی شریف،

۳. استاد پژوهشکده علوم و فناوری نانو و دانشکده مهندسی مکانیک

دانشگاه صنعتی شریف،

۴. استادیار دانشکده ریاضی، دانشگاه تربیت مدرس،

*y.jamali@modares.ac.ir

۱ مقدمه

محرك‌های فیزیکی محیطی و نیروهای مکانیکی وارد بر یک سلول، توسط پروتئین‌هایی که نقش گیرنده‌های مکانیکی را به عهده دارند، شناسایی شده و تحت مکانیزم‌های متنوع و از مسیرهای متفاوتی به مرکز پاسخ‌دهی سلول (هسته) منتقل می‌شوند. یکی از انواع این گیرنده‌های مکانیکی، نانوکانال‌های یونی تحریک شونده با نیروی مکانیکی^۱ (MSCs) هستند که با دریافت و انتقال سیگنال‌های مکانیکی به محیط درون سلولی، علاوه بر حسگری فشار، لمس و شنوایی، در بسیاری از فرایندهای تنظیمی درون سلولی و پاسخ‌های بیولوژیکی نقش اساسی ایفا می‌کنند [۱-۴]. این کانال‌ها، در تمامی گونه‌های جانداران تک‌سلولی و چندسلولی وجود داشته و چه در فاز درون تن چه در فاز برون تن، نقشی حیاتی در تعامل بیولوژیکی این سلول‌ها با محرک‌های پیرامونی ایفا می‌کنند [۵].

یکی از انواع گیرنده‌های مکانیکی که در گونه‌های سلولی متفاوتی از مهره‌داران و بی‌مهرگان وجود دارد، نانوکانال‌های یونی تحریک شونده با نیروی مکانیکی^۱ (MSCs) است که با دریافت و انتقال سیگنال‌های مکانیکی به محیط درون سلولی، علاوه بر حسگری فشار، لمس، ارتعاش و شنوایی، در بسیاری از فرایندهای تنظیمی درون سلولی و پاسخ‌های بیولوژیکی نقش اساسی ایفا می‌کنند. هرگونه نقص در فرآیند ترانسسانی مکانیکی، موجب‌ات عدم کارکرد صحیح فعالیت‌های ارگانیکی بدن و بروز بیماری‌های متعدد را فراهم می‌آورد. علی‌رغم مطالعات بسیار گسترده تجربی و محاسباتی در مورد ساختار و نحوه عملکرد این کانال‌ها، همچنان سؤالات جدی از قبیل: نقش اختصاصی هر یک از اجزاء در فعالیت کانال، مکانیزم‌های تحریک و مدل‌های باز و بست کانال، خواص مکانیکی اجزاء و رژیم نیروی تحمل شده توسط آن‌ها در طول فرآیند باز و بست، تغییرات احتمالی رفتار در محیط‌های مختلف، متفاوت یا یکسان بودن خواص مکانیکی اجزاء مشابه کانال در همولوگ‌های آن و غیره بدون پاسخ مانده‌اند. در این مقاله، میزان موفقیت رهیافت‌های مختلف در مطالعه این ساختارها مورد بررسی قرار گرفته است. روشن‌تر شدن مکانیزم تحریک و نحوه فعالیت کانال‌ها منجر به گسترش دانش در حوزه‌ی کنترل رشد، آسیب و مرگ سلول‌های هدف، بهبود کارایی بهتر نانوحساسه‌ها در حسگری‌های دقیق دارو، به کارگیری کانال‌ها به عنوان نانودریچه‌ی قابل کنترل در روش‌های ایمن دارورسانی و در نتیجه موفقیت بیش از پیش مکانوتراپی و پاتوبیولوژی خواهد شد.

کلمات کلیدی: نانوکانال‌های زیستی، ترانسسانی مکانیکی، دارورسانی، خواص مکانیکی، نانودریچه

۲ نانوکانال‌های یونی تحریک شونده با نیروی مکانیکی

پس از تحقیقات صورت گرفته روی سلول ماهیچه‌ای اسکلتی رویان جوجه [۶] و کشف اولین گونه‌ی شناخته شده‌ی این کانال‌ها که از آن پس با نام کانال‌های یونی فعال شونده با کشش^۲ (SACs) معرفی شد، کانال‌های MS در انواع مختلف سلول‌های ماهیچه‌های صاف، ماهیچه‌های اسکلتی، سلول‌های گوش درونی و سلول‌های خاص عصبی [۴، ۷، ۸] مشاهده و طبقه‌بندی شده است. اگر چه دانسته‌های محققان در مورد این کانال‌ها نسبت به کانال‌های تحریک شونده با ولتاژ و یا لیگاند کمتر است، اما در بیست سال گذشته و به‌ویژه پس از کشف کانال‌های یونی MS در باکتری‌ها و شناسایی ساختار کریستالی سه‌بعدی آن‌ها [۹]، پیشرفت‌های شگرفی در عرصه مطالعات تجربی و تکنیک‌های شبیه‌سازی این کانال‌ها صورت گرفته است.

از آنجایی که خالص‌سازی و مطالعه‌ی ساختار کانال‌های MS پروکاریوت‌ها به مراتب دقیق‌تر و آسان‌تر از یوکاریوت‌ها صورت می‌پذیرد، هدف محققان از مطالعه ساختار کانال‌های پروکاریوت‌ها، کشف ارتباط و هماهنگی موجود میان این گونه‌ها و آگاهی از نحوه‌ی پاسخ‌دهی به تحریکات مکانیکی و شناخت مکانیزم دقیق فعالیت کانال‌های یوکاریوت است؛ امری که در طول این دو دهه، تقریباً ناشناخته مانده است. با این وجود، اخیراً در پی کشف دو پروتئین Piezo1 و Piezo2 به عنوان اجزاء اصلی کانال‌های یونی فعال شونده با کشش (SACs) در سلول پستانداران و موفقیت در حل و یافتن ساختار سه‌بعدی این کانال‌ها [۱۰، ۱۱] افق‌های جدیدی برای درک دقیق‌تر مکانیزم فعالیت دیگر کانال‌های یونی MS متعلق به سلول‌های یوکاریوت در برابر دید محققان گشوده شده است.

۱.۲ دسته‌بندی انواع کانال‌های MS

به منظور مطالعه منظم‌تر، کانال‌های یونی تحریک شونده با نیروی مکانیکی (MSCs) را می‌توان از چند منظر دسته‌بندی کرد. از آنجایی که باز و بست شدن^۴ (فعالیت) این کانال‌ها

منجر به عبور یون‌ها از دیواره کانال (چه از خارج به داخل سلول و چه بالعکس) می‌شود، می‌توان میزان یون انتقال یافته در واحد زمان یا همان رسانایی الکتریکی را معیار دسته‌بندی آن‌ها قرار داد. براین اساس، کانال‌های یونی تحریک شونده با نیروی مکانیکی (MSCها) را می‌توان به سه دسته کانال‌های با رسانش بزرگ (MscL^۵) با رسانش تک کانال مجزا به مقدار تقریبی ۳ nS، کانال‌های با رسانش کوچک (MscK^۶) با رسانش تقریبی ۱ nS و نهایتاً کانال‌های با رسانش بسیار کوچک (MscM^۷) با رسانش تقریبی ۰/۳ nS تقسیم‌بندی کرد [۱۲]. معیار مناسب دیگر برای تقسیم‌بندی این کانال‌ها، گزینش‌پذیری و نوع یون عبوری از آن‌هاست. بر این اساس، کانال‌های یونی MS را می‌توان بر حسب ساختار حفره و گروه‌های عاملی قرار گرفته در دیواره‌ی کانال‌ها به سه دسته‌ی گزینش‌گر کاتیونی (یون‌های Ca^{2+} ، Na^{+} و K^{+})، گزینش‌گر آنیونی (Cl^{-}) و غیرگزینش‌پذیر تقسیم نمود [۱۳، ۱۴]. از آنجایی که عمده‌ی مشاهدات رفتار بیولوژیکی کانال‌ها از طریق داده‌های حاصل از آزمایش پاربند^۸ (رجوع شود به بخش ۴-۱) به دست آمده است، بسیاری از محققان، نوع رفتار این کانال‌ها در برابر اعمال رژیم‌های فشاری متفاوت (برای مثال مکش و دمش) را مبنای قرار داده و کانال‌های MS را به چند گروه کانال‌های فعال شونده با کشش (SACs)، کانال‌های فعال شونده با فشار^۹ (PAC) و کانال‌های غیرفعال شونده با کشش^{۱۰} (SIC) تقسیم‌بندی نموده‌اند [۱۵، ۱۷]. در جدول (۱)، خلاصه‌ی دسته‌بندی‌های انجام شده در مورد کانال‌ها آورده شده است.

۲.۲ کانال‌های یونی MS در پروکاریوت‌ها

کانال‌های MscL، اولین نمونه از کانال‌های یونی MS بودند که ساختار سه‌بعدی آن‌ها به کمک کریستالوگرافی اشعه‌ی ایکس از باکتری مایکوباکتریوم توبرکلوزیس^{۱۱} به دست آمد. ساختار این کانال که در حالت بسته و با رزولوشن ۳/۵ Å به دست آمده بود، نشان می‌داد که کانال مذکور شکلی هوموپتایمر^{۱۲} داشته و هر زیربخش آن از دو دامنه‌ی مارپیچی^{۱۳} TM1 و TM2 و دو گروه انتهایی آمین‌دار

و کربن‌دار در سیتوپلاسم سلول تشکیل شده است [۱۸]. طبق آنچه که در شکل (۱) به تصویر کشیده شده است، پروتئین‌های تشکیل دهنده‌ی دیواره، ساختاری استوانه‌ای شکل (در حالت بسته) با قطر ۵۰ Å تشکیل داده و ضمن عبور از غشای لیپیدی سلول، دامنه‌های آمینی و COOH خود را تا عمق ۳۵ Å سیتوپلاسم سلول نفوذ داده‌اند.

در حالت بسته، نحوه‌ی قرارگیری مارپیچ‌های TM1 پنج مونومر تشکیل دهنده‌ی کانال به گونه‌ای است که امکان عبور یون از دالان میانی کانال وجود ندارد. حال، این فرض خیلی دور از انتظار نبود که با تغییر کنفورماسیون کانال و اریب شدن و یا جابجایی قابل توجه این مارپیچ‌ها در اثر اعمال نیرو، در کسری از ثانیه (میکروثانیه)، اندازه‌ی حفره به قدر کافی برای عبور یون‌ها از دو طرف سطح غشا بزرگ شده و موجب برقراری جریان گردد. مدتی گذشت تا در سال ۲۰۰۲، ساختار حالت باز این کانال، به کمک یک روش ترکیبی از برجسب‌گذاری چرخش نقاط^{۱۴} و طیف‌سنجی^{۱۵} EPR، رمزگشایی شد [۱۹].

۲.۲ کانال‌های یونی MS در یوکاریوت‌ها

۱.۳.۲ کانال‌های MS پتاسیمی با دو دامنه‌ی حفره^{۱۶} (K2P)

این کانال‌ها، با توجه قرارگیری دوپایانه‌ی کربن‌دار و آمین‌دار خود در بخش سیتوپلاسم سلول، به عنوان یک دیمر عمل می‌کنند [۲۰] که تا به امروز بیش از ۱۵ نمونه‌ی آن‌ها شناخته شده است. ساختار این کانال‌ها به گونه‌ای است که همواره نشت خفیفی از یون‌های پتاسیم داشته و به نوعی باعث حفظ پتانسیل الکتریکی غشا می‌شوند. دو نمونه‌ی بیشتر شناخته شده از این خانواده، کانال‌های TREK و TRAAK هستند که در مقابل طیف وسیعی از محرک‌های فیزیکی و شیمیایی (کشش، تغییرات اسیدیته درون سلولی، حرارت، ولتاژ، آمیفات‌ها، اسیدهای چرب غیراشباع) واکنش نشان می‌دهند [۲۱]. طبق مطالعات انجام شده، این کانال‌ها به خوبی در مقابل تغییر انحنای مثبت سلول در اثر اعمال ساکشن در پیپت (آزمایش پاربند: رجوع شود به بخش ۴-۱) پاسخ می‌دهند و علی‌رغم

جدول ۱. طبقه‌بندی نانوکانال‌های یونی تحریک‌شونده با نیروی مکانیکی (MSCs)

رسانش الکتریکی	حساسیت به فشار	گزینش‌پذیری
کانال‌های یونی با رسانش بزرگ (MscL)	کانال‌های فعال شونده با کشش (SAC)	گزینش‌گر کاتیونی
کانال‌های یونی با رسانش کوچک (MscS)	کانال‌های غیرفعال شونده با کشش (SIC)	گزینش‌گر آنیونی
کانال‌های یونی با رسانش بسیار کوچک (MscM)	کانال‌های فعال شونده با فشار (PAC)	غیرگزینش‌گر

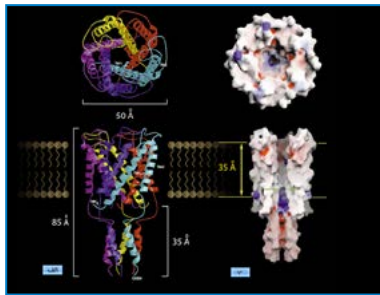
ارزشمندی در مبحث درمان سلول‌های بافت سرطانی پیش روی محققین می‌گذارد. زیرا همان‌گونه که در بخش (۵-۲) بدان اشاره شده است، یکی از تفاوت‌های عمده‌ی بافت سرطانی با بافت سالم بدن، اختلاف سختی بخش خارج سلولی (ECM) آن‌هاست که این امر ممکن است بتواند راه‌حلی برای تشدید فعالیت کانال‌ها از طریق دستکاری خواص مکانیکی بخش خارج سلولی بافت سرطانی ارائه نماید.

۴ روش‌های مطالعه‌ی رفتار کانال‌ها ۱.۴ روش‌های آزمایشگاهی

یکی از پرکاربردترین روش‌های مطالعه رفتار کانال‌های MS، روش پاریند^{۲۳} است. اساس این روش الکتروفیزبولوژیکی، محصور کردن بخشی از سلول (پار) در یک پیپت شیشه‌ای و اعمال فشار منفی (مکش) و یا مثبت (دمش) به آن است (شکل ۳-الف). با توجه به هندسه‌ی پار و اتصال میان پار و دیواره‌ی شیشه‌ای پیپت، نتیجه‌ی فشار اعمالی، توزیع تنش مکانیکی در پیچ و فعالیت کانال‌هاست که با تغییرات مقاومت سیستم، جریان عبوری از کانال‌ها قابل اندازه‌گیری خواهد بود. سیستم اندازه‌گیری تغییرات مقاومت و جریان در طی فرایند آزمایش در شکل (۳-ب و ۳-ج) نشان داده شده است. مشاهده و ثبت تغییرات لحظه به لحظه، امکان بررسی اثر چند رژیم نیرویی مختلف، بررسی گزینش‌گری کانال‌ها با استفاده از محلول‌های یونی متنوع با مولاریته قابل تنظیم در پیپت و بالاخره توانایی مشاهده جریان تک‌کاناله در آزمایش از مزایای عمده‌ی این روش به شمار می‌آید. روشن نبودن نحوه توزیع تنش در پیچ، تغییرات قابل توجه ساختار سلول در حین آزمایش (به عنوان مثال تغییرات اساسی در رشته‌های اسکلت سلولی قشری پیچ و حتی جدایش میان غشا و بخش CSK) و روشن نبودن حالت دقیق کانال (حالت باز، بسته و یا میانی)، نتیجه‌گیری‌های برگرفته از مشاهدات این آزمایش‌ها را تا حدی دچار چالش کرده و بحث‌های فراوانی را به خود اختصاص داده است [۱۵-۱۷]. یکی دیگر از روش‌های مطالعه ساختار و رفتار کانال‌های MS، استفاده از روش‌های طیف‌سنجی نظیر EPR و FRET است. این روش مطالعه، اطلاعات سودمندی در مورد نحوه‌ی آرایش مارپیچ‌های پروتئینی دیواره کانال و مسیر تغییرات آن‌ها در طی فرایند تحریک در اختیار محقق می‌گذارد [۳۱].

۲.۴ روش‌های محاسباتی و تحلیلی

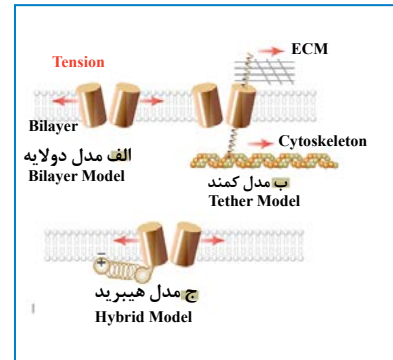
مدت زمان بسیار کوتاه فرایند بازو بست کانال (میکروثانیه) و جریان عبوری خیلی ضعیف از کانال (پیکو آمپر برای جریان تک‌کاناله)، محققان را به روی آوردن به دیگر روش‌های مطالعاتی نظیر روش‌های شبیه‌سازی دینامیک



شکل ۱. ساختار پروتئینی کانال MS مایکوباکتریوم توپرکلوزیس (MtMcsL) در حالت بسته از نمای بالا و نمای جانبی. در قسمت (الف)، هر مونومر (شامل دو مارپیچ TM1 و TM2) با یک رنگ متمایز نشان داده شده است. در قسمت (ب)، دالان و حفره‌ی موجود به صورت نمایان‌تری به تصویر کشیده شده است. برگرفته از [۱۸] همراه با تغییر.

فسفاتی دو سر دولایه) یا آب‌گریز (زنجیره‌های هیدروکربنی لیپید) در عرض دولایه موجب القای کرنش به دیواره کانال شده و به باز و بست آن می‌انجامد (شکل ۲-الف). این مدل عموماً برای کانال‌های MS پروکاریوت پیشنهاد می‌شود [۲۶]. مدل ارائه شده دیگر برای باز و بست کانال‌های MS، مدل کمند^{۲۰} است [۲۷، ۱]. بدین ترتیب که عامل تحریک، این بار به جای اثرگذاری بر دولایه‌ی لیپیدی، روی رشته‌های الاستیک بخش خارج سلولی (ECM^{۲۱}) و یا رشته‌های فرمانند اسکلت سلولی (CSK^{۲۲}) اثر می‌گذارد که به دو قسمت ابتدایی و انتهایی مارپیچ‌های پروتئینی تشکیل دهنده دیواره‌ی کانال متصل‌اند (شکل ۲-ب). این مدل، اساساً برای توجیه رفتار کانال‌های MS پروکاریوت‌ها (به‌عنوان مثال در کانال‌های سلول‌های مویین گوش جانوران [۲۸]) ارائه شده است. زیرا سلول‌های پروکاریوت فاقد بخش خارج سلولی بوده و به نوعی مدل دولایه همخوانی بیشتری با ساختار فیزبولوژیکی آن‌ها دارد. مدل پیشنهادی دیگری که به نوعی ترکیبی از دو مدل کمند و دولایه است، مدل هیبرید است [۲۹]. در این مدل، سر انتهایی دنباله‌های سیتوپلاسمی مارپیچ‌های دیواره‌ی کانال (پایانه‌های آمین‌دار) به نوعی با غشای لیپیدی برهم‌کنش و اتصال داشته و از این رو با تغییر شکل غشا، این دنباله همچون یک کمند، کشیده شده و مارپیچ‌ها را تحت تأثیر قرار خواهد داد (شکل ۲-ج).

اهمیت درک صحیح مدل باز و بست و اجزاء تأثیرگذار در آن بخش (۵-۲) و هنگام بررسی عملکرد سلول‌های مویین گوش درونی و نقش آن‌ها در دریافت امواج مکانیکی صوتی به مراتب روشن‌تر می‌شود. تأثیر خواص مکانیکی اجزاء دخیل در مدل‌های بازو بست، ایده‌های



شکل ۲. چند مدل پیشنهادی برای بازو بست کانال. (الف) مدل دولایه، (ب) مدل کمند دوگانه و (ج) مدل هیبرید (ترکیبی). برگرفته همراه با تغییر از [۲۸، ۳۰]

حضور در اکثر بافت‌های بدن، فراوانی بیشتری در مغز و قلب دارند [۲۲].

۲.۳.۲ کانال‌های یونی TRP^{۲۷}

دسته‌ی بزرگ دیگری از خانواده‌ی کانال‌های MS یوکاریوت‌ها، کانال‌های گزینش‌گر کاتیونی TRP هستند که از شش TM تشکیل شده و در بسیاری از بافت‌های بدن مشاهده می‌شوند [۲۳]. مهم‌ترین عملکرد این کانال‌ها در حس‌گری بینایی، شنوایی و لامسه است و در برابر طیف وسیعی از محرک‌های شیمیایی و فیزیکی (نظیر تغییر pH، نور، دما، تغییرات فشار اسمزی) به خوبی واکنش می‌دهند [۲۴]. در بخش (۵-۱)، عملکرد این کانال‌ها در حس‌گری امواج صوتی بیان شده است.

۳ مدل‌های باز و بست^{۱۸} کانال‌های MS

علاوه بر ابهامات موجود در مورد نحوه‌ی تغییر آرایش مارپیچ‌های دیواره‌ی کانال، نحوه‌ی انتقال نیرو به این مارپیچ‌ها در فرایند تحریک و اعمال یک نیروی خارجی نیز مورد بحث و بررسی جدی است. این که نیروی خارجی اعمال شده به سلول به چه صورت به تنش تبدیل می‌شود، به چه واسطه‌ای به اجزاء دیواره‌ی کانال می‌رسد و این انتقال با چه شدت و مدت زمان اثر به کانال‌ها وارد می‌شود، توجه بسیاری از محققان را به خود جلب کرده و آن‌ها را وادار به پیشنهاد مکانیزم‌های متنوعی در این باره کرده است.

یکی از این مدل‌های بازو بست که برای طیف وسیعی از کانال‌های یوکاریوت و پروکاریوت پیشنهاد شده [۱، ۲۷ و ۲۵] مدل دولایه^{۱۹} (غشا) است. به عبارتی نیروی خارجی اعمالی از طریق بستر دولایه‌ی لیپیدی به پروتئین‌های دیواره‌ی کانال رسیده و تغییر مساحت و یا تغییر ضخامت ناحیه‌ی آبدوست (گروه‌های

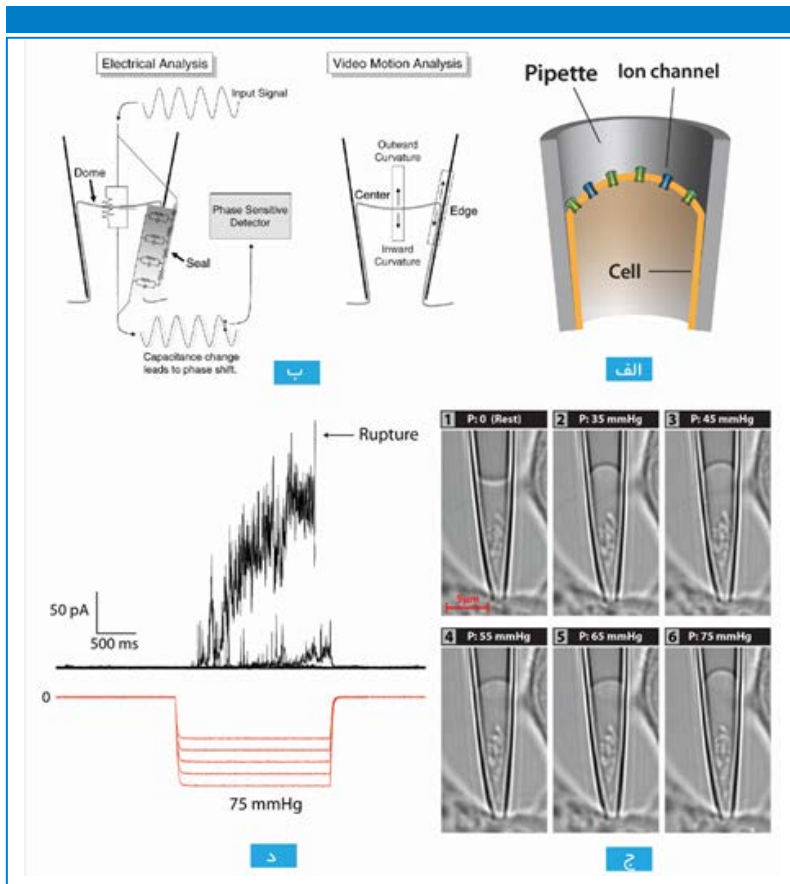
مولکولی (MD) [۳۲،۳۱] و روش‌های مدل‌سازی ساختاری مبتنی بر مکانیک محیط‌های پیوسته [۳۳-۳۵] تشویق نموده است. به کمک این روش‌ها، می‌توان در مورد نحوه توزیع نیرو در سلول، مکانیزم دقیق باز و بست، تغییرات ساختاری مارپیچ‌های دیواره کانال از وضعیت حالت بسته به حالت باز اطلاعات سودمندی کسب نمود.

۱.۲.۴ مطالعه رفتار کانال به کمک شبیه‌سازی دینامیک مولکولی

با توجه به رژیم پیکونیوتنی نیرو در فرایند باز و بست و همچنین مدت زمان بسیار کوتاه این فرایند (کمتر از میلی‌ثانیه)، به کارگیری روش‌های شبیه‌سازی تنها گزینه بررسی رفتار مکانیکی کانال و مکانیزم‌های پیشنهادی برای فعالیت آن است. از طرف دیگر، مشاهده عملکرد و خواص مکانیکی اجزاء کانال به صورت مستقل، میزان نیروی تحمل شده توسط هر آلفا هلیکس در طول فرایند باز و بست، تغییرات احتمالی خواص مکانیکی اجزاء در محیط‌های مختلف (آب، غشاء و غیره)، متفاوت یا یکسان بودن خواص مکانیکی اجزاء مشابه کانال در همولوگ‌های آن و غیره نیز به کمک شبیه‌سازی دینامیک مولکولی قابل دست‌یابی است [۳۶، ۳۷]. باید توجه داشت که به عنوان مثال، برای بررسی پدیده‌ی انحنای موضعی، نیازمند شبیه‌سازی پاره‌ای از غشای سلول حداقل به شعاع ۱۰۰ نانومتر هستیم. از آنجایی که در مدل‌سازی تمام‌اتم دینامیک مولکولی چنین سیستمی تعداد اتم‌های سیستم بالغ بر بیست میلیون اتم می‌شود (یعنی بیش از ۱۰۰ برابر سیستم‌های شبیه‌سازی مرسوم و قابل انجام با ابررایانه‌های حال حاضر)، استفاده از روش‌های مدل‌سازی درشت‌دانه و یا مدل‌سازی مکانیک پیوسته اجتناب‌ناپذیر خواهد بود. لازم به ذکر است که اگرچه قدرت روش‌های شبیه‌سازی دینامیک مولکولی درشت‌دانه در بیان جزئیات بیش از روش‌های مدل‌سازی مکانیک پیوسته است، اما سرعت انجام و توان محاسباتی لازم برای انجام روش اخیر به هیچ‌وجه قابل مقایسه با روش دینامیک مولکولی نیست. به عبارتی، با در نظر گرفتن این نکته که زمان مورد نیاز برای شبیه‌سازی فرایند گشودگی کامل کانال‌های یونی در مقیاس میلی‌ثانیه گزارش شده است [۳۸، ۳۹]، به‌کارگیری روش‌های مدل‌سازی ساختاری مبتنی بر مکانیک محیط‌های پیوسته، گزینه‌ی بسیار مناسبی برای مطالعه این موضوع محسوب می‌شود.

۱.۲.۴ مدل‌سازی کانال و غشای سلول به کمک روش المان محدود

مطالعه رفتار دیواره سلول در انحنای



شکل ۳. بررسی فعالیت کانال‌ها در آزمایش پاریند. الف) شماتیک پاره‌ی سلول، یون‌های محلول پیپت و نحوه‌ی اتصال پاره با دیواره‌ی پیپت در طی فرایند اعمال فشار منفی (مکش)؛ ب) سیستم ثبت تصاویر و اندازه‌گیری تغییرات مقاومت و جریان در طی فرایند آزمایش [۴۰] ج) افزایش مرحله‌به‌مرحله مقدار مکش در پیپتی با قطر ۳/۴۶ میکرومتر تحت گام‌های مکشی ۲۵ تا ۷۵ mmHg از حالت استراحت (بدون مکش) تا پارگی (لیز) سلول. د) جریان عبوری (خطوط سیاه) از کانال‌های G22S-MscL-cGF موجود در غشای سلول برای گام‌های مختلف فشار (خطوط قرمز) نشان داده شده است [۴۱].

(شکل ۴-الف)، نیازمند شبیه‌سازی پاره‌ای از غشای سلول حداقل به شعاع ۱۰۰ نانومتر هستیم. از آنجایی که در مدل‌سازی تمام-اتم دینامیک مولکولی چنین سیستمی تعداد اتم‌های سیستم بالغ بر بیست میلیون اتم می‌شود (یعنی بیش از ۱۰۰ برابر سیستم‌های شبیه‌سازی مرسوم و قابل انجام با ابررایانه‌های حال حاضر)، استفاده از روش‌های مدل‌سازی درشت‌دانه و یا مدل‌سازی مکانیک پیوسته اجتناب‌ناپذیر خواهد بود.

در حوزه‌ی نانو و مکانیک مولکولی (MM)، انواع مختلفی از المان‌های حجم معادل (RVE^۳) برای مطالعه رفتار ساختارهای گوناگون به طور وسیع مورد استفاده قرار گرفته است [۳۴، ۴۲-۴۴]. در نرم‌افزارهای المان محدود به طور خاص، اولین و مهم‌ترین قدم در تعریف چنین المانی، مشخص کردن خواص مکانیکی آن بر اساس بیشترین سازگاری با رفتارهای

بسیار شدید، علاوه بر حوزه فعالیت کانال‌های مکانوسنسیتو، بسیاری از فرایندهای فیزیولوژیک سلول همچون فرایندهای اندوسیتوز، آگزوسیتوز و تقسیم سلولی را نیز شامل می‌شود. بنابراین، ارائه مدلی کارآمد که از یک طرف فاقد محدودیت‌های توان محاسباتی لازم برای انجام (همچون شبیه‌سازی دینامیک مولکولی) بوده و از طرف دیگر دقت لازم برای پیش‌بینی و تحلیل رفتار مجموعه را داشته باشد، به مطالعه کانال‌ها کمک فراوانی می‌کند. با چنین تحلیلی، به راحتی و با دقت کافی می‌توان در دو حوزه مهم و تأثیرگذار در فعالیت کانال‌ها به مطالعه و بررسی پرداخت:

۱ نقش انحنای موضعی (لوکال) در فعالیت کانال

۲ بررسی همزمان اثر انحنای موضعی و طول ناهمسانی آب‌دوستی پروتئین و غشاء برای بررسی پدیده‌ی انحنای موضعی

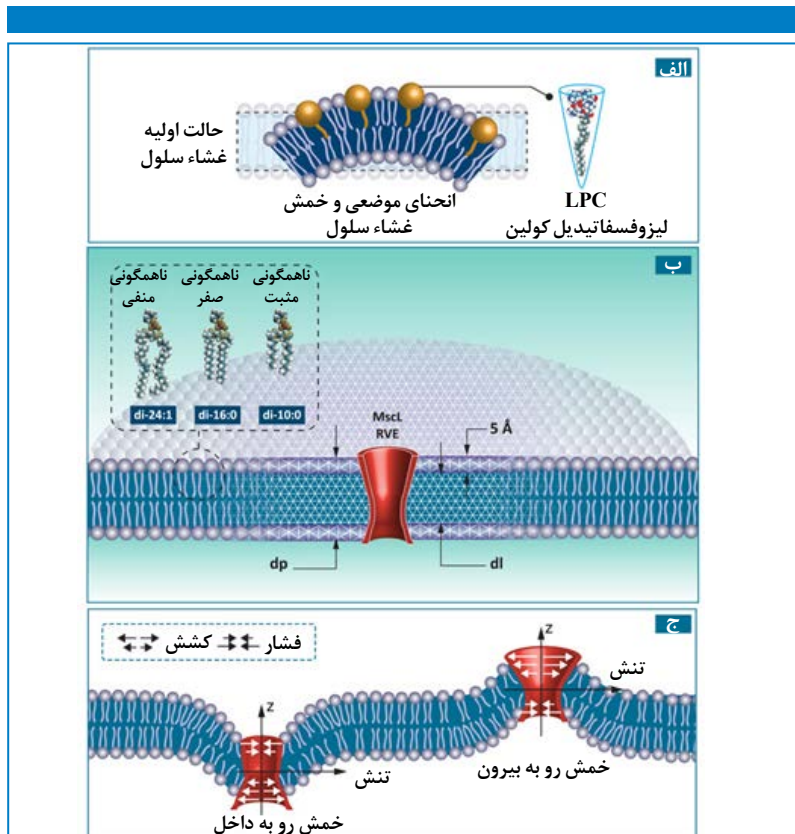
کانال را به خوبی در اختیار ما می‌گذارد [۳۵]. یکی از قابلیت‌های ممتاز این رهیافت این است که به کمک مدل المان محدود ارائه شده و به سادگی می‌توان میزان غلظت مورد نیاز از ادخال گونه‌های خارجی به یکی از تک‌لایه‌های داخلی یا بیرونی غشا به منظور ایجاد انحنای موضعی دلخواه را محاسبه نمود (شکل ۴-ب). ضخامت این المان حجم معادل بر اساس شعاع ژیراسیون هلیکس، ۵ آنگستروم و پروفیل اولیه حفره درون کانال براساس داده‌های مولکولی مربوط به کانال در دیتراجنت به کمک نرم‌افزار HOLE [۴۵] به دست آمده است (شکل ۴-ب).

۵ اهمیت بررسی رفتار کانال‌ها در مکانوتراپی و رسانش ایمن دارو

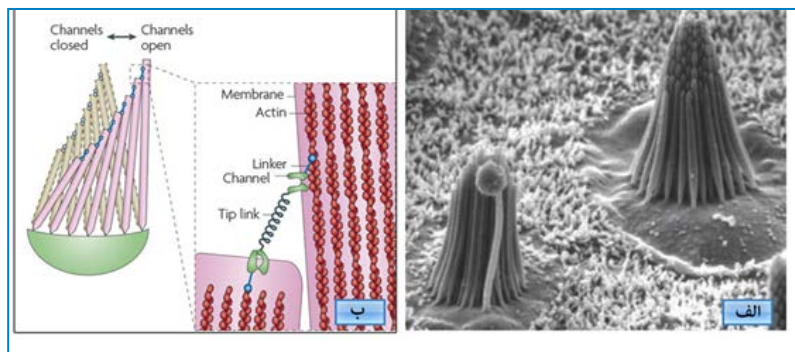
حیاتی بودن حوزه‌ی مطالعات کانال‌های یونی از این جهت درک می‌شود که اکثر رفتار بیولوژیکی موجودات زنده به‌طور مستقیم با این کانال‌ها در ارتباط است. حضور این کانال‌ها برای شنوایی، بینایی، حس لامسه، رشد استخوان، تنظیم فشار خون، رشد ماهیچه‌ها ضروری بوده [۱، ۴۶] و ضعف عملکرد این کانال‌ها، یکی از دلایل اصلی بروز هایپرتروفی و بی‌نظمی ضربان قلب، ضعف شنوایی، تحلیل عضلات ماهیچه‌ای، بیماری‌های مجاری ادراری، رشد توده‌های سرطانی و اختلالات عصبی است [۴۷]. شناخت ساختار و رفتار دقیق این کانال‌ها، علاوه بر شناسایی و درمان بیماری‌ها، نقش‌سازنده‌ای در حوزه‌ی ساخت ماهیچه‌ها و بافت‌های مصنوعی و همچنین رسانش و رهاسازی دارو در بافت هدف خواهد داشت.

۱.۵ نقش کانال‌های MS در شنوایی

گوش درونی^{۲۵} حساس‌ترین عضو حسی بدن انسان است [۴] که به‌شدت به تحریکات مکانیکی ناشی از امواج صوت حساس است. این امواج مکانیکی به‌وسیله گوش خارجی و با عبور از کانال شنوایی گوش میانی به ناحیه گوش درونی که محل اصلی ادراک صدا است، می‌رسد. تحریک‌های مکانیکی در محیط اطراف گوش (صوت و یا گرانش)، باعث تغییر شکل‌های بسیار کوچک در استروسیلیا^{۲۶}‌های موجود یک دسته‌ی موئین^{۲۷} در سلول‌های موئین گوش درونی می‌شود. تغییر شکل استروسیلیاها منجر به کشیده شدن طناب (لینک)‌های^{۲۸} کوچک موجود بین استروسیلیاها مجاور که از محل دهانه‌ی کانال به هم متصل شده‌اند، شده و در نتیجه به باز شدن این دریچه‌های یونی در خلال این فرآیند می‌انجامد (شکل ۵). در این هنگام شارش نسبتاً سریع یون‌های کلسیم منجر به عبور کامل آن‌ها از کانال و در نتیجه مخابره سیگنال از طریق این کانال‌ها



شکل ۴. تحلیل المان محدود برای بررسی فعالیت کانال در انحنای موضعی. الف) انحنای موضعی ناشی از ادخال لیپیدهای مخروطی لیزوفسفاتی‌دیل‌کولین در لایه‌ی بیرونی غشا (ب) مدل پیوسته کانال MscL درون غشا. بخش غشای سلول از یک لایه‌ی الاستیک برای زنجیره‌های هیدروکربنی آب‌گریز و دو لایه‌ی دیگر برای نواحی آب‌دوست گروه‌های فسفات بالا و پایین غشا تشکیل شده است. برای بررسی طول ناهمسانی آب‌گریزی، سه فسفولیپید POPC با طول زنجیره هیدروکربنی مختلف di-24:1 و di-10:0، di-16:0، آب‌گریزی مثبت، ناهمسانی صفر و ناهمسانی آب‌گریزی منفی بین کانال و غشا مدل شده است [۳۵]. ج) وابستگی تنش توزیعی به فاصله z از صفحه میانی غشا در خمش حاصل از انحنای موضعی [۴۱].

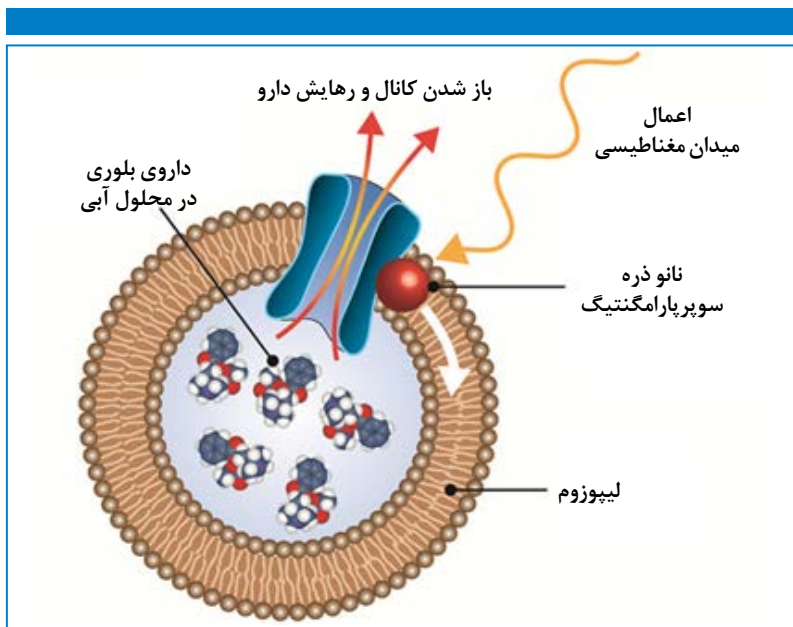


شکل ۵. سلول‌های موئین در گوش درونی. الف) تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM) از دسته سلول‌های موئین (ب) شماتیکی از مکانیزم عملکرد کانال [۷].

بیولوژیک پروتئین و محیط پیرامون آن است. برای مدل کردن غشا، از یک سه لایه (متشکل از یک لایه برای زنجیره‌های هیدروکربنی لیپید و دو لایه‌ی دیگر برای نواحی گروه‌های فسفات بالا و پایین غشا) استفاده شده است. مدل کردن نواحی آب‌دوست گروه‌های فسفاتی و ناحیه آب‌گریز مرکزی غشا، به عنوان لایه‌های مجزا با خواص مکانیکی متفاوت، امکان بررسی نقش ضخامت‌های متفاوت لیپید و تأثیر عدم تطابق آب‌گریزی غشا و پروتئین بر فعالیت

خواهد شد.

تاکنون پیشنهاد‌های متفاوتی برای انجام عمل باز و بست فنرمانند و در نتیجه عبور یون در سلول ارائه شده است. با استفاده از نتایج به دست آمده از مطالعات دقیق میکروسکوپی، اولین عضوی که در عمل باز و بست فنی کانال دخیل است، طناب‌ها یا لینک‌های اتصالی است که هر دو استروسیلیایی مجاور هم در یک دسته‌ی مویین را به هم متصل نموده است. با توجه به خواص مکانیکی این اعضا، عملاً احتمال فنی عمل کردن این اتصال در فرآیند گیتینگ کم است؛ چرا که در مقایسه با بار اعمالی لازم جهت تحریک سلول‌های مویین (پیکونیوتن)، این اتصالات بسیار سفت و صلب خواهند بود [۴۸]. اهمیت تحقیقات بر روی مکانیزم عمل کردن کانال‌های MS وقتی پررنگ‌تر می‌شود که به آمار سال ۲۰۰۴ از سوی سازمان جهانی سلامت (WHO^{۲۹}) در حوزه شنوایی منتشر شده است، توجه شود. طبق آمارهای رسمی این سازمان در این سال، بیش از ۲۷۵ میلیون نفر از مردم جهان درگیر اختلالات شنوایی در سطح متوسط تا پیشرفته هستند که حدود ۸۰ درصد از آن‌ها در کشورهای با درآمد کم و متوسط قرار دارند [۴۹].



شکل ۶. تعبیه کانال MscL به عنوان یک نانودریچه برای رهایش دارو از لیپوزم. اعمال میدان مغناطیسی به سیستم حامل دارو، ذرات مغناطیسی با ابعاد متوسط کمتر از ۷ نانومتر که به مناطق موثر در فعالیت کانال پیوند خورده اند را جابجا کرده و با باز شدن حفره ۱۰ نانومتری کانال، داروهای بارگذاری شده در لیپوزوم به بافت هدف رسانده می‌شوند.

را به گروه‌های عاملی مستقر در دامنه‌های تأثیرگذار در باز و بست کانال MscL پیوند داد و پس از این، هر جا و هر موقع که نیاز شود، با اعمال میدان مغناطیسی فرایند گشودگی کانال و رهاسازی دارو را کنترل نمود [۵۱]. در شکل (۶)، شماتیکی از مکانیزم گشودگی نانودریچه و رهاسازی دارو از محیط درونی لیپوزوم به خارج از آن نشان داده شده است.

۶ نتیجه‌گیری

وظیفه نانوکنال‌های زیستی فعال شونده با تحریک مکانیکی (MSCs) که به طور طبیعی در بسیاری از گونه‌های تک‌سلولی و چندسلولی وجود دارد، دریافت و انتقال سیگنال‌های مکانیکی به محیط درون سلولی و ایفای نقش اساسی در حسگری فشار، لمس، شنوایی، تنظیم فشار خون، رشد ماهیچه است. روشن‌تر شدن ساختار و نحوه عملکرد این کانال‌ها و آگاهی از نقش اختصاصی هر یک از اجزاء در فعالیت کانال، موجب روشن شدن بیشتر مکانیزم تحریک و نحوه فعالیت کانال‌ها شده و به گسترش دانش در حوزه‌ی درمان می‌انجامد. با توجه به حساسیت و تحریک‌پذیری این کانال‌ها نسبت به طیف گسترده‌ای از محرک‌های مکانیکی، این امکان وجود دارد که در آینده نه چندان دور، روش‌های بهتر و سازگارتری برای کنترل فعالیت کانال‌ها و رهاسازی کاملاً هدفمند و ایمن دارو از این نانودریچه‌ها مورد استفاده قرار گیرد.

تحت الشعاع قراردادن اجزاء تأثیرگذار در باز و بست کانال فراهم شده و به نوعی شاید بتوان بر رشد و تکثیر این سلول‌ها غلبه کرد. به عنوان مثال، طبق نتایجی که از مدل‌سازی و مطالعه رفتار کانال و ساختارهای پیرامونی آن به روش المان محدود (FEM) به دست آمده است [۵۰]، دریافت می‌شود که تحت یک نیروی تحریک یکسان، میزان تغییر کنفورماسیون کانال برای مدل کمند و مدل دولایه از نقطه‌نظر انرژی تفاوت قابل ملاحظه‌ای دارد. امید است نتایجی از این دست بتوان راه‌حلی برای تشدید فعالیت کانال‌ها از طریق دستکاری خواص مکانیکی بخش خارج سلولی بافت سرطانی ارائه نمود.

۳.۵ نانودریچه‌ها^{۳۳} و رسانش و رهاسازی ایمن دارو

استفاده از نانوکنال‌های یونی MscL، افق جدیدی برای حل مشکل رهاسازی دارو در سیستم‌های رسانش دارو لیپوزمال^{۳۴} گشوده است. با توجه به ابعاد حفره‌ای که این نانوکنال‌ها دارند (در حدود ۱۰ نانومتر)، به راحتی می‌توانند دارو و حتی پروتئین‌های کوچک را از درون خود عبور داده و مشکل رهاسازی کنترل از راه دور داروهای حمل‌شونده در ساختارهای لیپوزومال را مرتفع سازند. بدین منظور، این بیومولکول‌ها در دیواره لیپوزوم به عنوان یک نانودریچه یا شیر کنترل تعبیه می‌شود. برای فعال کردن کانال‌ها، می‌توان ذرات سوپراپارامگناطیسی همچون $CoFe_2O_4$

۲.۵ بافت سرطانی و ارتباط کانال‌های MS با آن

در بخش (۳) اهمیت درک صحیح مدل باز و بست (کمند، دولایه و یا هیبرید) و اجزاء تأثیرگذار در آن به نقش خواص مکانیکی ماتریس خارج سلولی (ECM) بر بافت سرطانی ارجاع داده شد. افزایش سفتی ECM در یک سلول، می‌تواند در اثر الیافی شدن یک بافت و یا در پاسخ به افزایش کشش در اسکلت سلولی صورت پذیرد که در این شرایط، احتمال بروز جهش‌های ژنتیکی و در نتیجه تولید سلول‌های سرطانی افزایش خواهد یافت [۷]. افزایش سفتی اولیه ECM به‌وسیله فوکل آدهژن^{۳۵}‌ها احساس می‌شوند و سپس با استفاده از سایر اجزای درون سلولی مانند اینتگرین^{۳۱}‌ها، در خلال یک لوپ با بازخورد مثبت، بر سفتی ECM افزوده می‌شود و به این ترتیب موجبات شکل‌گیری تومور فراهم می‌شود. به‌عنوان مثال در سلول‌های سرطان سینه، با افزایش ECM، عمل انقباض سلولی و تکثیر سلول با هم صورت می‌پذیرد که این عامل می‌تواند باعث ایجاد فنوتیپ^{۳۲}‌های سرطانی غیرقابل تمایز با قابلیت تکثیر بالا در سلول‌های قسمت بیرونی سینه و ایجاد تومور در این ناحیه شود [۷]. با این تفسیر، اگر مدل غالب باز و بست (کمند، دولایه و یا هیبرید) کانال‌های MS در سلول‌های معین از یوکاریوت‌ها مشخص شود، نحوه فعالیت کانال‌ها در سلول‌های سرطانی روشن‌تر شده و بنابراین امکان سنتز داروهای هدفمند برای

پی‌نوشت‌ها: ↓

- | | | |
|---|--|--|
| 1. Mechanosensitive Ion Channels | 12. Homopentamer | 24. Representative Volume Element (RVE) |
| 2. Mechanosensitive Ion Channels | 13. Transmembrane | 25. Inner ear |
| 3. Stretch Activated Channels | 14. Site-directed spin labeling | 26. Stereocilia |
| 4. Gating | 15. EPR (Electron paramagnetic resonance) spectroscopy | 27. Hair bundle |
| 5. Large conductance mechanosensitive channel | 16. MS 2P-domain potassium channels (K2P) | 28. Tip links |
| 6. Small conductance mechanosensitive channel | 17. Transient Receptor Potential | 29. World Health Organization |
| 7. Mini conductance mechanosensitive channel | 18. Gating | 30. Focal adhesion |
| 8. Patch-Clamp | 19. Bilayer Model | 31. Integrin |
| 9. Pressure Activated Channels | 20. Tether Model | 32. Phenotype |
| 10. Stretch Inactivated Channels | 21. Extracellular Matrix | 33. Nanovalves |
| 11. Mycobacterium tuberculosis (Mt) | 22. Cytoskeleton | 34. Liposomal drug delivery systems (LDDS) |
| | 23.- Patch-clamp | |

منابع: ↓

- Chalfie, M., Neurosensory mechanotransduction. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2009. 10(1): p. 44-52.
- Pan, B., J. Waguespack, M.E. Schnee, C. LeBlanc, and A.J. Ricci, Permeation properties of the hair cell mechanotransducer channel provide insight into its molecular structure. *Journal of Neurophysiology*, 2012. 107(9): p. 2408-2420.
- Sachs, F., Mechanical transduction by ion channels: A cautionary tale. *World J Neurol*, 2015. 5(3): p. 74-87.
- Stöver, T. and M. Diensthuber, Molecular biology of hearing. *GMS Current Topics in Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery*, 2011. 10.
- Martinac, B., Mechanosensitive ion channels: molecules of mechanotransduction. *Journal of cell science*, 2004. 117(12): p. 2449-2460.
- Guharay, F. and F. Sachs, Stretch-activated single ion channel currents in tissue-cultured embryonic chick skeletal muscle. *The Journal of physiology*, 1984. 352(1): p. 685-701.
- Jaalouk, D.E. and J. Lammerding, Mechanotransduction gone awry. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2009. 10(1): p. 63-73.
- Sukharev, S. and D.P. Corey, Mechanosensitive channels: multiplicity of families and gating paradigms. *Science Signalling*, 2004. 2004(219): p. re4.
- Bass, R.B., P. Strop, M. Barclay, and D.C. Rees, Crystal structure of *Escherichia coli* MscS, a voltage-modulated and mechanosensitive channel. *Science Signalling*, 2002. 298(5598): p. 1582.
- Brohawn, S.G., J. del Marmol, and R. MacKinnon, Crystal structure of the human K2P TRAAK, a lipid-and mechanosensitive K⁺ ion channel. *Science Signalling*, 2012. 335(6067): p. 436.
- Miller, A.N. and S.B. Long, Crystal structure of the human two-pore domain potassium channel K2P1. *Science Signalling*, 2012. 335(6067): p. 432.
- Berrier, C., M. Besnard, B. Ajouz, A. Coulombe, and A. Ghazi, Multiple mechanosensitive ion channels from *Escherichia coli*, activated at different thresholds of applied pressure. *Journal of Membrane Biology*, 1996. 151(2): p. 175-187.
- Miedema, H., Ion-Selective Biomimetic Membranes. *Biomimetic Membranes for Sensor and Separation Applications*, 2012: p. 63-86.
- Zhang, X., J. Wang, Y. Feng, J. Ge, W. Li, W. Sun, I. Iscla, J. Yu, P. Blount, and Y. Li, Structure and molecular mechanism of an anion-selective mechanosensitive channel of small conductance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2012. 109(44): p. 18180-18185.
- Hisada, T., J.V. Walsh, and J.J. Singer, Stretch-inactivated cationic channels in single smooth muscle cells. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*, 1993. 422(4): p. 393-396.
- Köhler, R., A. Grundig, S. Brakemeier, L. Rothermund, A. Distler, R. Kreutz, and J. Hoyer, Regulation of pressure-activated channel in intact vascular endothelium of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *American journal of hypertension*, 2001. 14(7): p. 716-721.
- Morris, C.E. and W.J. Sigurdson, Stretch-inactivated ion channels coexist with stretch-activated ion channels. *Science (New York, NY)*, 1989. 243(4892): p. 807.
- Chang, G., R.H. Spencer, A.T. Lee, M.T. Barclay, and D.C. Rees, Structure of the MscL homolog from *Mycobacterium tuberculosis*: a gated mechanosensitive ion channel. *Science*, 1998. 282(5397): p. 2220-2226.
- Perozo, E., D.M. Cortes, P. Somporpisut, A. Kloda, and B. Martinac, Open channel structure of MscL and the gating mechanism of mechanosensitive channels. *Nature*, 2002. 418(6901): p. 942-948.
- Martinac, B. and A. Kloda, Evolutionary origins of mechanosensitive ion channels. *Progress in biophysics and molecular biology*, 2003. 82(1): p. 11-24.
- Maingret, F., E. Honoré, M. Lazdunski, and A.J. Patel, Molecular Basis of the Voltage-Dependent Gating of TREK-1, a Mechano-Sensitive K⁽⁺⁾ Channel. *Biochemical and biophysical research communications*, 2002. 292(2): p. 339-346.

22. Patel, A.J., E. Honoré, F. Maingret, F. Lesage, M. Fink, F. Duprat, and M. Lazdunski, A mammalian two pore domain mechano-gated S-like K⁺ channel. *The EMBO journal*, 1998. 17(15): p. 4283-4290.
23. Clapham, D.E., TRP channels as cellular sensors. *Nature*, 2003. 426(6966): p. 517-524.
24. Voets, T., K. Talavera, G. Owsianik, and B. Nilius, Sensing with TRP channels. *Nature chemical biology*, 2005. 1(2): p. 85-92.
25. Hamill, O.P., Twenty odd years of stretch-sensitive channels. *Pflügers Arch*, 2006. 453(3): p. 333-51.
26. Kung, C., A possible unifying principle for mechanosensation. *Nature*, 2005. 436(7051): p. 647-654.
27. O'Hagan, R., M. Chalfie, and M.B. Goodman, The MEC-4 DEG/ENaC channel of *Caenorhabditis elegans* touch receptor neurons transduces mechanical signals. *Nature neuroscience*, 2004. 8(1): p. 43-50.
28. Nilius, B. and E. Honoré, Sensing pressure with ion channels. *Trends in neurosciences*, 2012. 35(8): p. 477-486.
29. Koprowski, P. and A. Kubalski, C termini of the *Escherichia coli* mechanosensitive ion channel (MscS) move apart upon the channel opening. *Journal of Biological Chemistry*, 2003. 278(13): p. 11237-11245.
30. Hamill, O., Twenty odd years of stretch-sensitive channels. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*, 2006. 453(3): p. 333-351.
31. Corry, B., A.C. Hurst, P. Pal, T. Nomura, P. Rigby, and B. Martinac, An improved open-channel structure of MscL determined from FRET confocal microscopy and simulation. *The Journal of general physiology*, 2010. 136(4): p. 483-494.
32. Samuli Ollila, O., M. Louhivuori, S.J. Marrink, and I. Vattulainen, Protein shape change has a major effect on the gating energy of a mechanosensitive channel. *Biophysical journal*, 2011. 100(7): p. 1651-1659.
33. Bavi, O., M. Vossoughi, R. Naghdabadi, and Y. Jamali, The effect of local bending on gating of MscL using a representative volume element and finite element simulation. *Channels*, 2014. 8(4): p. 344-349.
34. Tang, Y., G. Cao, X. Chen, J. Yoo, A. Yethiraj, and Q. Cui, A finite element framework for studying the mechanical response of macromolecules: application to the gating of the mechanosensitive channel MscL. *Biophysical journal*, 2006. 91(4): p. 1248-1263.
35. Bavi, O., M. Vossoughi, R. Naghdabadi, and Y. Jamali, The Combined Effect of Hydrophobic Mismatch and Bilayer Local Bending on the Regulation of Mechanosensitive Ion Channels. *PLoS ONE*, 2016. 11(3): p. e0150578.
36. Bavi, N., O. Bavi, M. Vossoughi, R. Naghdabadi, A.P. Hill., B. Martinac, and Y. Jamali, Nanomechanical properties of MscL alpha helices: A steered molecular dynamics study. *Biophysical Journal*, 2016.
37. Bavi, N., D.M. Cortes, C.D. Cox, P.R. Rohde, W. Liu, J.W. Deitmer, O. Bavi, P. Strop, A.P. Hill, D. Rees, B. Corry, E. Perozo, and B. Martinac, The role of MscL amphipathic N terminus indicates a blueprint for bilayer-mediated gating of mechanosensitive channels. *Nat Commun*, 2016. 7.
38. Hamill, O.P. and B. Martinac, Molecular basis of mechanotransduction in living cells. *Physiological reviews*, 2001. 81(2): p. 685-740.
39. Perozo, E., A. Kloda, D.M. Cortes, and B. Martinac, Physical principles underlying the transduction of bilayer deformation forces during mechanosensitive channel gating. *Nature Structural & Molecular Biology*, 2002. 9(9): p. 696-703.
40. Suchyna, T.M. and F. Sachs, Mechanosensitive channel properties and membrane mechanics in mouse dystrophic myotubes. *The Journal of physiology*, 2007. 581(1): p. 369-387.
41. Bavi, O., C. Cox, M. Vossoughi, R. Naghdabadi, Y. Jamali, and B. Martinac, Influence of Global and Local Membrane Curvature on Mechanosensitive Ion Channels: A Finite Element Approach. *Membranes*, 2016. 6(1): p. 14.
42. Behfar, K. and R. Naghdabadi, Nanoscale vibrational analysis of a multi-layered graphene sheet embedded in an elastic medium. *Composites Science and Technology*, 2005. 65(7): p. 1159-1164.
43. Sadeghi, M. and R. Naghdabadi, Nonlinear vibrational analysis of single-layer graphene sheets. *Nanotechnology*, 2010. 21(10): p. 105705.
44. Wiggins, P. and R. Phillips, Membrane-protein interactions in mechanosensitive channels. *Biophysical journal*, 2005. 88(2): p. 880-902.
45. Smart, O.S., J.G. Neduelil, X. Wang, B. Wallace, and M.S. Sansom, HOLE: a program for the analysis of the pore dimensions of ion channel structural models. *Journal of molecular graphics*, 1996. 14(6): p. 354-360.
46. Eisenhoffer, G.T., P.D. Loftus, M. Yoshigi, H. Otsuna, C.-B. Chien, P.A. Morcos, and J. Rosenblatt, Crowding induces live cell extrusion to maintain homeostatic cell numbers in epithelia. *Nature*, 2012.
47. Martinac, B., Mechanosensitive ion channels: An evolutionary and scientific tour de force in mechanobiology. *Channels*, 2012. 6(4): p. 0-2.
48. Martinac, B. and A. Kloda, Mechanosensory transduction. 2012.
49. WHO, Deafness and hearing loss. World Health Organization, Fact sheet No. 300, Updated March 2015, 2015.
50. Bavi, O., M. Vossoughi, R. Naghdabadi, N. Bavi, and Y. Jamali, Investigation of gating mechanisms of mechanosensitive ion channels using continuum Mechanics, in Abstracts of the 5th International Conference on Nanostructures (ICNS5), M.R. Ejtehadi, Editor. 2014, Sharif University of Technology: Kish-Iran. p. 46.
51. Nakayama, Y., M. Mustapić, H. Ebrahimian, P. Wagner, J.H. Kim, M.S. Al Hossain, J. Horvat, and B. Martinac, Magnetic nanoparticles for "smart liposomes". *European Biophysics Journal*, 2015. 44(8): p. 647-654.