

Ivana Pajić Lijaković

**MODELOVANJE MORFOLOŠKIH SVOJSTAVA
ĆELIJSKIH POPULACIJA
POD DEJSTVOM SPOLJAŠNJEG OPTEREĆENJA**

AKADEMSKA MISAO

Ivana Pajić Lijaković

**MODELOVANJE MORFOLOŠKIH SVOJSTAVA
ČELIJSKIH POPULACIJA
POD DEJSTVOM SPOLJAŠNJEG OPTEREĆENJA**

Recenzenti

Vesna Ilić, *viši naučni saradnik*

Univerzitet u Beogradu, Institut za medicinska istraživanja

Mirjana Kostić, *vanredni profesor*

Univerzitet u Beogradu, Tehnološko-metalurški fakultet

Viktor Nedović, *vanredni profesor*

Univerzitet u Beogradu, Poljoprivedni fakultet

Izdavač

AKADEMSKA MISAO, Beograd

Štampa

Planeta print, Beograd

Dizajn naslovne strane

Zorica Marković, akademski slikar

Tiraž

300 primeraka

ISBN 978-86-7466-422-3

Sadržaj

ABSTRAKT	6
ABSTRACT	6
UVOD.....	7
I MEHANIKA ČELIJE – SUBČELIJSKI NIVO	12
I 1. ADHEZIONI KONTAKT IZMEĐU ČELIJE I EKSTRAČELIJSKOG MATRIKSA	16
I 1.1 DINAMIKA PROMENE STANJA ADHEZIONOG KOMPLEKSA LIGAND-RECEPTOR	18
I 1.2 RASPODELA ELASTIČNOG NAPONA NA STACIONARNOM ADHEZIONOM KOMPLEKSU	23
I 1.3 LOKALNI FLUKS ČELIJA PREMA EKSTRAČELIJSKOM MATRIKSU	24
I 2. DINAMIKA PROMENE STANJA ČELIJE.....	25
I 2.1 MORFOLOGIJA ČELIJSKE MEMBRANE	27
I 2.2 DINAMIKA PROMENE STANJA ČELIJSKE MEMBRANE	28
I 2.3 NERAVNOTEŽNA PROMENA STANJA ČELIJSKE MEMBRANE	30
I 2.3.1 Dinamika prilagođavanja membrane na jednoj vremenskoj skali.....	32
I 2.3.2 Dinamika prilagođavanja membrane na dve vremenske skale.....	34
I 3. MORFOLOGIJA CITOSKELETA.....	45
I 3.1 DINAMIKA PROMENE STANJA CITOSKELETA.....	46
I 4. KRETANJE ČELIJA	49
I 4.1 MODELOVANJE KRETANJA POJEDINAČNIH ČELIJA.....	52
I 4.2 ANOMALNE OSOBINE KRETANJA ČELIJA	56
I 4.3 ANOMALNA PRIRODA KRETANJA ČELIJA IZRAŽENA PRIMENOM LANŽEVENOVE JEDNAČINE	58
I 5. LOKALNO KRETANJE ČELIJA UNUTAR ČELIJSKE POPULACIJE	61
II. ČELIJSKI ODGOVOR NA MEHANIČKI ILI OSMOTSKI STIMULANS – ČELIJSKI NIVO.....	63
II 1. ODGOVOR ERITROCITA NA DEJSTVO OSMOTSKOG NAPONA U HIPOTONIČNIM USLOVIMA.....	64
II 2. ODGOVOR ČELIJE NA DEJSTVO MEHANIČKOG NAPONA.....	68
II 2.1 DEFORMISANJE ČELIJE – KONSTITUTIVNI MODEL I	69
II 3. DEJSTVO MEHANIČKOG NAPONA GENERISANOG UNUTAR EKSTRAČELIJSKOG MATRIKSA NA IMOBILISANU ČELIJSKU POPULACIJU	73

II 3.1	DEJSTVO MEHANIČKOG NAPONA – ADHERENTNE ČELIJE	75
II 3.2	DEJSTVO MEHANIČKOG NAPONA – NEADHERENTNE ČELIJE	79
II 4.	PRENOŠENJE ELASTIČNE ENERGIJE SA EKSTRAČELIJSKOG MATRIKSA NA ČELIJU DUŽ ADHEZIONE VEZE LIGAND-RECEPTOR	81
II 4.1	PRENOŠENJE ELASTIČNE ENERGIJE DUŽ POLIMERNOG LANCA.....	82
III.	MORFOLOGIJA ČELIJSKE POPULACIJE – SUPRA ČELIJSKI NIVO	86
III 1.	POPULACIONI MODELI	88
III 1.1	MODIFIKOVANI POPULACIONI MODELI.....	90
III 2.	TERMODINAMIČKI MODELI UREĐIVANJA IMOBILISANIH ČELIJSKIH POPULACIJA	92
III 2.1	TERMODINAMIČKA ANALIZA UREĐIVANJA IMOBILISANIH ČELIJSKIH POPULACIJA NA MAKROSKOPSKOM NIVOU	93
III 3.	TERMODINAMIČKA ANALIZA UREĐIVANJA IMOBILISANIH ČELIJSKIH POPULACIJA NA MEZOSKOPSKOM NIVOU	95
III 4.	EKSTRAČELIJSKI MATRIKS – OPŠTE KARAKTERISTIKE	103
III 4.1	MODELOVANJE STRUKTURNIH PROMENA EKSTRAČELIJSKOG MATRIKSA IZAZVANIH RASTOM IMOBILISANE ČELIJSKE POPULACIJE	106
III 5.	REOLOŠKA SVOJSTVA ČELIJSKE POPULACIJE –KONSTITUTIVNI MODELI.....	112
III 5.1	KONSTITUTIVNI MODELI ČELIJSKE POPULACIJE	114
III 6.	REOLOŠKA SVOJSTVA EKSTRAČELIJSKOG MATRIKSA –KONSTITUTIVNI MODELI	120
IV 1.	ANALIZA PRIMENJENIH MODELNIH PRISTUPA	125
IV 1.1	ANALIZA PRIMENJENIH MODELNIH PRISTUPA - DINAMIKA PROMENE STANJA ERITROCITA U HIPOTONIČNIM USLOVIMA	127
IV 1.2	ANALIZA PRIMENJENIH MODELNIH PRISTUPA - DINAMIKA PROMENE STANJA IMOBILISANIH ČELIJSKIH POPULACIJA U MATRIKSIMA POLIMERINIH HIDROGELOVA.....	129
PRILOG: ŠEMATSKI PRIKAZ NUMERIČKE METODE KONAČNIH RAZLIKA		135
SPISAK SIMBOLA.....		137
GRČKI SIMBOLI.....		141
LITERATURA		143

Mojoj deci, Katarini i Konstantinu, u znak zahvalnosti za sve one lepe trenutke koji su mi dali snage i volje da istrajem u svom poslu

ABSTRAKT

Monografija se bavi modelovanjem morfoloških svojstava ćelijskih populacija pod dejstvom spoljašnjeg opterećenja. Morfološka svojstva su razmatrana na sub-ćelijskom, ćelijskom i supra-ćelijskom nivou. U okviru monografije je dat uporedni prikaz različitih tipova modela koji povezuju prostorno organizovanje ćelijskih populacija sa makro-parametrima biotehnoloških i biohemijskih procesa. Optimizovanjem ovih parametara moguće je regulisati rast ćelijske populacije i sekreciju proizvoda u ovim procesima. Razmatrano je dejstvo osmotskog ili mehaničkog napona. Ovi tipovi napona predstavljaju najčešći uzrok promene stanja ćelija i njihove prostorne uređenosti u uslovima njihove primene u okviru čitavog niza biotehnoloških i biomedicinskih procesa.

ABSTRACT

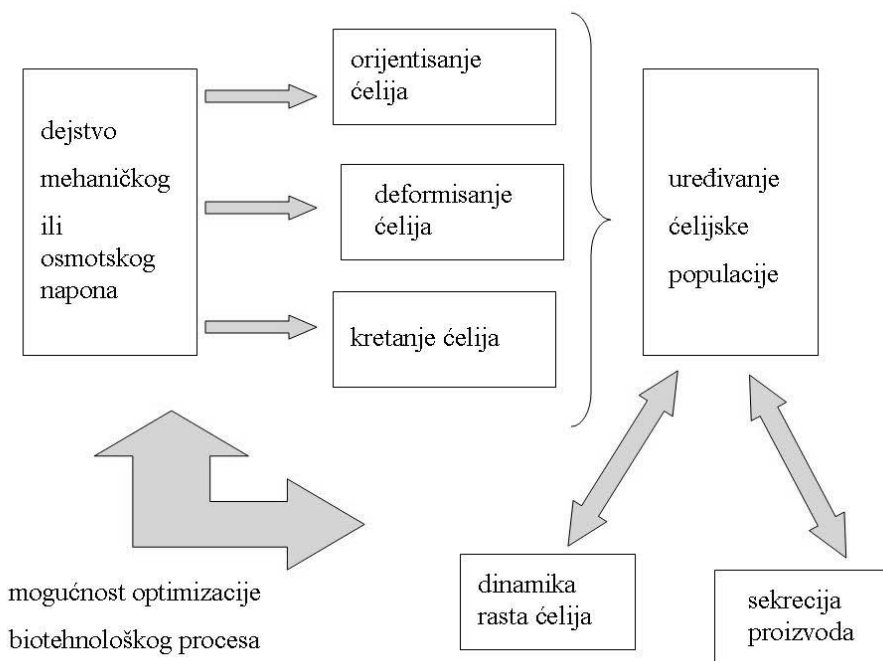
The monograph analyses various modeling approaches of morphology of cellular populations under action of the external stress. Morphology of cells is considered on: (1) sub-cellular, (2) cellular and (3) super-cellular levels. Ordering of cell populations is connected with macro-parameters of biotechnological and biomedical processes based on various modeling approaches. Ordering of cellular population has the impact on cell growth dynamics and secretion of products. On that base, cell growth and products formation could be regulated by optimization of the loading conditions through the choice of the process parameters. The action of mechanical and osmotic stress is considered. Such type of stresses widely affected the ordering of cell populations in various biotechnological and biomedical processes.

UVOD

Regulacija sazrevanja i rasta ćelija predstavlja uslov optimalnog izvođenja niza biotehnoloških i biomedicinskih procesa kako u uslovima *in vitro* tako i u uslovima *in vivo*. Ova regulacija zavisi od morfologije ćelijske populacije. Morfološke promene su uslovljene različitim tipovima interakcija: (1) između ćelija i (2) između ćelija i spoljašnje sredine. Ovi tipovi interakcija utiču na mehanizam prenosa i disipacije energije na sub-ćelijskom, ćelijskom i supra-ćelijskom nivou što utiče na biohemisko i mehaničko stanje pojedinačnih ćelija. Promena stanja se odražava na rast ćelija i dobijanje produkata njihovog metabolizma koji imaju komercijalni značaj.

Optimizacijom uslova spoljašnjeg naprežanja moguće je uticati na prostorno organizovanje ćelija, i posredno na njihov rast i sekreciju proizvoda. Zbog toga je uređivanje potrebno posmatrati u sprezi sa spoljašnjim uslovima u kojima se nalazi ćelijska populacija. U okviru monografije je dat uporedni prikaz različitih tipova modela za opisivanje promene uređenosti ćelijske populacije pod dejstvom osmotskog ili mehaničkog napona. Ovi tipovi napona predstavljaju najčešći uzrok promene stanja ćelija i njihove prostorne uređenosti u uslovima njihove primene u okviru čitavog niza biotehnoloških i biomedicinskih procesa.

Dejstvo osmotskog napona je razmatrano na sub-ćelijskom i ćelijskom nivou na primeru dinamike promene stanja eritrocita u hipotoničnim uslovima. Dejstvo mehaničkog napona je razmatrano na sub-ćelijskom, ćelijskom i supra-ćelijskom nivou na primeru dinamike promene stanja imobilisanih ćelijskih populacija u matriksima polimerinih hidrogelova. Šematski prikaz procesa uređivanja ćelijske populacije pod dejstvom spoljašnjeg napona kao i mogućnosti optimizacije biotehnološkog procesa je prikazan na Slici 1.



Slika 1. Opšta šema fenomena uređivanja ćelijske populacije pod dejstvom spoljašnjeg opterećenja i mogućnosti optimizacije biotehnoškog procesa.

Dejstvo spoljašnjeg napona izaziva: (1) promenu stanja pojedinačnih ćelija kroz procese deformisanja i orijentisanja i (2) promenu prostorne ćelijske organizacije na koju utiče pojedinačno i kolektivno kretanje ćelija. Proces deformisanja ćelija uzrokuje promene na sub-ćelijskom nivou, tj. promenu stanja membrane (poglavlja I 2.2 i I 2.3) i promenu stanja citoskeleta (poglavlje I 3.1). Promena stanja membrane uključuje promenu stanja lipidnog dvo-sloja (savijanje, kompresija/ekspanzija) i promenu stanja trans-membranskih proteina (konformacione promene pojedinačnih proteina i promena njihove prostorne organizacije izazvana lateralnim kretanjem kroz lipidni dvo-sloj). Promena stanja membrane je razmatrana primenom (1) statističkog pristupa koji uključuje a) primenu jednačine Smoluhovskog (Smoluchowskog) za modelovanje evolucije konformacione raspodele trans-membranskih proteina i odgovarajuće

Lanževenove jednačine formulisane u kanonskom faznom prostoru, b) primenu Edvardsove statistike za opisivanje zapreminskog stanja razmatranog sistema, (2) kinetički pristup za opisivanje promene uredjenosti trans-membranskih proteina, (3) termodinamički pristup koji uključuje formulisanje funkcionala slobodne energije odnosno bilansiranje termodinamičkih afiniteta (poglavlje I 2).

Reverzibilno deformisanje ćelija uzrokuje elastično deformisanje citoskeleta. Promena stanja citoskeleta je razmatrana termodinamički modelovanjem konformacionih promena krutih proteinskih lanaca koji ulaze u sastav citoskeleta (engl. worm like chain theory) (poglavlje I 3).

Na promenu prostorne organizacije ćelijske populacije pored deformisanja i orijentisanja pojedinačnih ćelija utiče i proces pojedinačnog i kolektivnog kretanja. Pri modelovanju kretanja ćelija potrebno je uključiti anomalne efekte, izazvane složenim mehanizmom disipacije energije (poglavlje I 4.3). Anomalni efekti zavise od prirode i dimenzija ćelija, njihove koncentracije i od osobina sredine. U monografiji su diskutovana dva uzroka anomalnih efekata koji dovode do prigušenja kretanja ćelija: (1) zaglavljivanje ćelija između drugih ćelija ili u porama ekstraćelijskog matriksa i (2) prigušenja Braunovskog termičkog kretanja kod ćelija čiji je prečnik veći od $1 \mu m$.

Prostorno uređivanje ćelijskih populacija je praćeno primenom različitih modelnih pristupa. Statistički pristup pruža mogućnost formulisanja konfiguracijske raspodele ćelija (poglavlje I 4.1). U skladu s tim, evolucija konfiguracijske raspodele ćelija se može opisati primenom jednačine Smoluhovskog. Kretanje pojedinačnih ćelija, s obzirom na stohastičku prirodu, se može opisati odgovarajućim sistemom jednačina Lanževenovskog tipa. Egzaktno rešenje sistema Lanževenovih jednačina je vrlo teško postaviti s obzirom na složenost među-ćelijskih interakcija koje utiču na njihov prostorni raspored. U cilju predviđanja prostornog uređivanja ćelijskih populacija pod dejstvom spoljašnjeg napona je potrebno preći na druge tipove modela. Umesto definisanje prostornog položaja svake ćelije u toku perioda rasta pogodnije je modelovati proces uređivanja ćelijskih populacija razmatrajući dinamiku u okviru mezo –domena. Pre nego što se pristupi modelovanju, potrebno je formulisati pogodnu “veličinu stanja“ ćelijske populacije.

Populacioni modeli prate uvećanje broja ćelija u populaciji ne vodeći računa o promeni stanja ćelija. Dva tipa najčešće korišćenih modela su Logistička modelna jednačina i Lotka-Voltera model koji kroz sistem jednačina opisuje međusobnu interakciju dve populacije (poglavlje III 1). Međutim, broj ćelija ne predstavlja veličinu stanja neophodnu za modelno razmatranje dinamike uređivanja ćelijskih populacija.

Gustina pakovanja bi bila najbolji kvantitativni pokazatelj stanja ćelija. Ona može biti povezana sa dinamikom rasta ćelija i sekrecijom proizvoda. Gustine pakovanja zavisi od: (1) promene stanja pojedinačnih ćelija kroz procese deformisanja i orijentisanja i (2) među-ćelijskih rastojanja. Promena lokalne gustine pakovanja ćelija je izazvana pojedinačnim i kolektivnim kretanjem ćelija. Kolektivno kretanje zavisi od lokalnih gradijenata gustine pakovanja ćelija i gustine matriksa (poglavlje III 1.1). Za modelovanje dinamike uređivanja formulisani su konvektivni i konduktivni fluksevi. Međutim, ovi modeli ne pružaju detaljan opis različitih tipova interakcija na različitim prostornim skalama koji utiču na promenu stanja ćelijskih populacija.

S obzirom na složenost procesa uređivanja ćelijske populacije koji se odvija na različitim prostornim i vremenskim skalama, najefikasnije bi bilo korišćenje termodinamičkog pristupa, formulisanjem odgovarajućih afiniteta koji su definisani uvođenjem odgovarajuće forme funkcionala slobodne energije. U cilju sticanja potpune slike o procesu uređivanja ćelija razvijen je niz termodinamičkih modela na mezoskopskom nivou koji prate promenu parametara uređivanja polazeći od bilansa termodinamičkih afiniteta u formi Lanževenove jednačine (poglavlje III 3).

Promena prostorne uređenosti pod dejstvom spoljašnjeg opterećenja utiče na reološka svojstva gustih, mekih ćelijskih populacija. Anomalne priroda kretanja uzrokovana složenim mehanizmom disipacije energije određuje tip konstitutivnih modelnih jednačina koje opisuju visko-elastična svojstva ćelijskih populacija. Primena različitih formi Zenerove modelne jednačine sa frakcionim izvodima je dala dobre rezultate u opisivanju reoloških svojstava ćelijskih populacija (poglavlje III 5.1).

Uređivanje imobilisanih ćelijskih populacija u mnogome zavisi od reoloških svojstava ekstraćelijskog matriksa. Najčešće su korišćeni polimerni hidrogelovi. Rast

imobilisanih ćelija uslovljava reverzibilne i ireverzibilne strukturne promene ekstraćelijskog matriksa. Do ovih strukturnih promena dolazi usled prenošenja i disipacije energije. Zbog toga su u okviru monografije praćene strukturne promene polimernih hidrogelova primenom: (1) termodinamićkog pristupa na mezoskopskom nivou uvodeći pogodnu formu funkcionala slobodne energije i (2) reološkog pristupa na makroskopskom nivou polazeći od Zenerove modelne jednaćine sa frakcionim diferencijalima.

Na ovaj naćin je u monografiji diskutovana univerzalnost primenjenih modelnih pristupa na razlićite sisteme i to: (1) konstituente ćelije, (2) pojedinaćne ćelije i (3) ćelijske populacije.

SPISAK SIMBOLA

a	poluprečnik adhezionog kompleksa
a_c	hidrodinamički radijus ćelije
a_r	poluprečnik obeležene čestice
b	kvantifikacija ćelijskih interakcija koje utiču restriktivno na dalji rast
b^*	konstitutivni parameter modela koji kvantifikuje različite restriktivne efekte
A_0	ukupna površinska koncentracija proteina band 3
A_B	efektivna površina membrane zauzeta kompleksima vrste i
A_{LT}	ukupna efektivna površina ćelijske membrane zauzeta ligandima vrste i
A_m	površina ćelijske membrane
A_{RT}	ukupna efektivna površina ćelijske membrane zauzeta receptorima vrste i
c_i	koncentracija unutar-ćelijskog rastvora
c_o	koncentracija van-ćelijskog rastvora
$C_{Hb\ in}$	koncentracija Hb u eritrocitu
$C_{Hb\ out}$	koncentracija Hb u spoljašnjem rastvoru
d	rastojanje ćelije od druge ćelije ili od ekstraćelijskog matriksa na mestu x
D_N	disperzni koeficijent koji kvantifikuje rasipanje dimenzija klastera proteina band 3
E_c	Jungov modul elastičnosti ćelije
E'	energija perturbacije membrane
E_0	srednja energija membrane
E_{KC}	kinetička energija ćelije
E_m	Jungov modul elastičnosti ekstraćelijskog matriksa
E_{PC}	potencijalna energija ćelije
E_T	Jungov modul elastičnosti ćelijske populacije ili tkiva
f	raspodela pritiska nastalog usled interakcija lipidnog dvosloja sa trans-membranskim proteinima
f_d^*	pogonska sila za preuređivanje trans-membranskih proteina
f_{BR}	Braunovska sila termičkog kretanja adhezionog kompleksa

f_{BR}^*	Braunovska sila termičkog kretanja čvora citoskeleta
f_{ext}	spoljašnja sila kojom matriks deluje na ćelijsku populaciju
f_{γ_B}	sila trenja pri kretanju adhezionog kompleksa
f_{γ_R}	sila trenja pri kretanju čvora citoskeleta
f_m	spoljašnja sile dejstva ekstraćelijskog matriksa na kompleks
f_{η}	stohastička sila kretanja ćelija
f_{OT}	sila trenja pri kretanju ćelija
f_p	potencijalna sila veze adhezionog kompleksa sa čvorom citoskeleta
f_{Cp}	potencijalna sila interakcija između ćelija
f_R	rezultantna sila kretanja ćelija
f_T	sila vučenja tj. naprezanja adhezione veze
f_{TP}	frakcije mobilnih molekula band 3
f_{WLC}	sila konformacionog uređivanja proteinskog lanca citoskeleta
$F_{b m}$	energija savijanja membrane
F_c	slobodna energija citoskeleta
F_d	sila spoljašnjeg dejstva na membranu
$F_{d TP}$	deterministička sila koja kvantifikuje privlačne interakcije između molekula band 3
ΔF_e	ukupna promena slobodne energije adhezionih veza
F_m	slobodna energija ćelijske membrane
ΔF_{L_i}	smanjenje slobodne energije usled smanjenja broja liganda koji ostaju slobodni
F_{S_m}	površinska energija membrane
ΔF_{R_i}	smanjenje slobodne energije usled smanjenja broja receptora koji ostaju slobodni
F_T	ukupna slobodna energija ćelije
$h_{m x}$	lokalni elastični pomeraj matriksa u x -pravcu
h	lokalni pomeraj membrane
K	zapreminski elastični modul pojedinačnih ćelija
K_C	zapreminski elastični modul ćelijske populacije

K_{CT1}	kompresivnost ćelijske populacije
K_{CT2}	kompaktivnost ćelijske populacije
J_c	lokalni konvektivni fluks ćelija u matriksu
J_D	lokalni konduktivni fluks ćelija u matriksu
J_h	lokalni fluks ćelija prema matriksu
k_i	konstanta opruge za adhezioni kompleks vrste i
m	srednja masa ćelije
Δm_{Hb}	masa hemoglobina koji je napustio eritrocit
n	gustina ćelijske populacije
N	broj ćelija
N_{TP}	broj trans-membranskih proteina band 3 po klasteru
P_C	prostorna raspodela ćelija
P_i	unutar-ćelijski napon
P_o	van-ćelijski napon
Q_{Hb}	maseni protok hemoglobina iz eritrocita
R_H	poluprečnik hemolitičkog otvora na površini eritrocita
S_{CT}	entropija ćelijske populacije
t	kratko vreme u kome se prati deformisanje, orijentisanje i kretanja ćelija
t_B	vreme bubrenja eritrocita
\bar{u}	lokalni pomeraj matriksa izazvan rastom ćelija
$U(\rho, S)$	potencijalna energija veza između adhezionog kompleksa i čvora mreže citoskeleta
X_{pi}	površinska koncentracija protina band 3 za različita stanja membrane
X_{TP}	kompaktnost klastera proteina band 3
Y_x	slobodna zapremina pojedinačnog klastera band 3
w	statistička matrica
W	lastična energija deformisanja ćelije
W_C	doprinos zapreminskoj funkciji usled koordinisanosti molekula band 3 u klasteru
W_O	doprinos zapreminskoj funkciji usled orijentisanja molekula band 3

W_T	ukupna zapreminska funkcija klastera sačinjenog od molekula band 3
\overline{W}	specifična srednja zapreminska funkcija po jednom molekulu band 3
v	brzina kretanja ćelije
v_t	brzina kretanja obeležene čestice
$\langle v_{eff} \rangle$	efektivna srednja zapremina ćelije u ćelijskoj populaciji
$\langle v_C \rangle$	srednja zapremina pojedinačne ćelije
V_B	zapremina alginatne čestice koju čine matriks i ćelijska populacija
ΔV_B	deo zapremine alginatne čestice
ΔV_c	promena zapremine eritrocita
V_{CT}	zapremina ćelijske populacije
$\langle V_F \rangle$	srednja zapremina šupljina u ćelijskom klasteru
V_{FV}	unutrašnja zapremina klastera band 3 ispunjena molekulima rastvora
V_x	ukupna zapremina klastera proteina band 3 na mestu x
V_m	zapremina ekstraćelijskog matriksa
V_{mEF}	efektivna zapremina ekstraćelijskog matriksa
V_{WLC}	potencijalna energija jednog proteinskog lanca citoskeleta
y	zapreminski udeo razorenog Ca-alginatnog hidrogela
Z_x	particiona funkcija za klaster molekula band 3 na mestu x

GRČKI SIMBOLI

α_x	merilo afiniteta ćelije da se kreće u pravcu x prema ekstraćelijskom matriksu
β	kinetička konstanta nastajanja mobilne frakcije proteina band 3
χ_x	stepen slobode koji kvantifikuje koordinaciju molekula band 3 u klasteru
$\tilde{\varepsilon}$	tenzor deformacije pojedinačnih ćelija
$\tilde{\varepsilon}_{CT}$	tenzor deformacije ćelijske populacije
$\tilde{\varepsilon}_m$	lokalni tenzor deformacije matriksa
ϕ	parametar uređenosti trans-membranskih proteina
Φ^*	memorijski operator
Φ_C	parameter uređivanja ćelijske populacije
φ_i	osmotski koeficijent za unutar-ćelijski rastvor
φ_o	osmotski koeficijent za van-ćelijski rastvor
γ	stepen frakcionog diferenciranja
γ_B	koeficijent trenja prilikom kretanja kompleksa
γ_R	koeficijent trenja prilikom kretanja čvora
η_{TP}	stohastička sila koja kvantifikuje interakcije molekula band 3 sa lipidnom membranom
κ	modula savijanja lipidnog dvo-sloja
μ^*	efektivna kinetička konstanta koja predstavlja brzinu ugušćavanja ćelijske populacije usled kompresije
$\mu_{B i}$	hemijski potencijal uspostavljenih adhezionih kompleksa vrste i
μ_c	kinetička konstanta rasta ćelija
μ_{CL}	smicajni modul ćelijske populacije
μ_{ef}	kontrolni parameter uređivanja ćelijske populacije
μ_L	smicajni modul pojedinačne ćelije
μ_{1m}	smicajni viskozitet matriksa
μ_{2m}	zapreminski viskozitet matriksa
ν_{TP}	broj klastera trans-membranskog proteina band 3
θ	specifična brzina kidanja klastera većih dimenzija

ρ	koncentracija ćelija u mezzo-domenu alginatne čestice
ρ_K	relativni pomeraj između adhezionog kompleksa i čvora mreže citoskeleta
ρ_m	lokalna gustina matriksa
ρ_{TP}	raspodela dimenzija klastera trans-membranskog proteina band 3
$\tilde{\sigma}_{TR}$	lokalni tenzor napona dela jedne ćelije (sub-ćelijski nivo)
$\tilde{\sigma}$	tenzor napona jedne ćelije (ćelijski nivo)
$\tilde{\sigma}_{CT}$	tenzor napona unutar ćelijske populacije (supra-ćelijski nivo)
σ_0	prostorno usrednjeni spoljašnji napon generisan u ekstraćelijskom matriksu koji deluje na adhezioni kompleks
$\tilde{\sigma}_m$	generisani napon unutar ekstraćelijskog matriksa
σ_{pm}	Poissonov odnos ekstraćelijskog matriksa
σ_{pc}	Poisson-ov odnos ćelijske populacije ili tkiva
σ_T	površinski napon ćelije
τ	dugo vreme u kome se prati rast ćelija
ω_a	adhezijska energija po jedinici površine ćelije
Ω_C	grand potencijal ćelijske populacije
ξ_P	karakteristična dimenzija klastera trans-membranskih proteina
ξ_{Ai}	dužina adhezijske veze vrste i
ξ_{ix}	stepena slobode koji kvantifikuju orijentaciju molekula band 3
Ξ	grand particiona funkcija
Ψ_1	talasna funkcija
ψ_m	lokana slobodna energija lipidnog dvo-sloja

LITERATURA

- Ala-Nissila T, Majaniemi S, Elder K (2004) Phase-Field Modeling of Dynamical Interface Phenomena in Fluids. *Physics*, 640:357-388.
- Atanackovic TM (2002) A modified Zener model of a viscoelastic body. *Continuum Mechanical Thermodynamics* 14:137-148.
- Bagley RL, Torvik PJ (1986) On the fractional calculus model of viscoelastic behavior. *Journal of Rheology* 30:133-155.
- Bell GI, Dembo M, Bongrand P (1984) Cell adhesion. Competition between nonspecific repulsion and specific bonding. *Biophysical Journal* 45:1051-1064.
- Bischofs IB, Schwarz US (2005) Effect of Poisson Ratio on Cellular Structure Formation, *Physical Review Letters* 95(6):0681021-4.
- Bruinsma R (2005) Theory of Force Regulation by Nascent Adhesion Sites, *Biophysical Journal*, 89:87-94.
- Budini AA, Caceres MO (2004) Functional characterization of generalized Langevin equation. *Journal of Physics A: Mathematical and General* 37:5959-5981.
- Bugarski B, Jovanovic G, Vunjak-Novakovic G (1993) *Bioreactor Systems Based on Microencapsulated Animal Cell Cultures*. U: *Fundamentals of Animal Cells Immobilization and Microencapsulation*, Goosen MFA (editor) Boca Raton, Florida: CRC Press, 267-296.
- Bugarski B, Goosen MFA, Vunjak-Novakovic G (1998) *Principles of Bioreactor Design for Encapsulated Cells*. U: Kuhlreiber WM Lanza RP, Chick WL (editori), *Cell Encapsulation Technology and Therapeutics*, (Birkhauser, Boston, Basel, Berlin, 1998) 395-416.
- Burghart I, Moller KB (2002) Quantum dynamics for dissipative systems: A hydrodynamics perspective. *Journal of Chemical Physics* 117(16):7409-7425.
- Butler JP, Tolic-Norrelykke IM, Fabry B, Fredberg JJ (2002) Traction fields, moments and strain energy that cells exert on their surrounding. *American Journal of Cell Physiology* 282:C595-C605.
- Cambel AB (1993) *Applied Chaos Theory: a paradigm for complexity*, Academic Press, INC, Boston/London/New York, ISBN 0-12-155940-8, pp. 91-106.
- Cheng G, Tse J, Jain RK, Munn LL (2009) Micro-Environmental Mechanical Stress Controls Tumor Spheroid Size and Morphology by Suppressing Proliferation and Inducing Apoptosis in Cancer Cells. *PLoS ONE* e4632:1-11.

Cheng LY (1987) Deformation analysis in cell and development biology, Part I – formal methodology. *Transactions of the American Society of Mechanical Engineers: Journal of Biomedical Engineering* 109:10-17.

Cai X, Cai XXI, Cheng Q, Wu S, Huang F (2010) Connection between biomechanics and cytoskeleton structure of lymphocyte and Jurkat cells: An AFM study. *Micron* 41:257-262.

Coffey WT, Kalmykov YuP, Waldron JT (2004) *The Langevin Equation with Applications to Stochastic Problems in Physics, Chemistry and Electrical Engineering*, Word Scientific Series in Contemporary Chemical Physics, Vol 14 ISBN 981-238-462-6.

Coombs D, Dembo M, Wofsy C, Goldstein B (2004) Equilibrium Thermodynamics of Cell-Cell Adhesion Mediated by Multiple Ligand-Receptor Pairs. *Biophysical Journal* 86:1408-1423.

Cowin, SC (2004) *Tissue Growth and Remodeling*. *Annular Review of Biomedical Engineering* 6:77-107.

Delano M (1995) Simple physical constraints in hemolysis. *Journal of Theoretical Biology* 175: 517-524.

Destainville N (2008) Cluster phases of membrane proteins. arXiv:cond-mat/0607400v2 [cond-mat.soft] 1-5.

Dexter DL (1953) A Theory of Sensitized Luminiscence in Solids. *Journal of Chemical Physics* 21(5):836-850.

Dieterich P, Klages R, Preuss R, Shwab A (2007) Anomalous dynamics of cell migration. *PNAS* 105(2):459-463.

Dintenfass L (1968) Internal Viscosity of the Red Cell and Blood Viscosity Equation. *Nature* 219:956-958.

Dong C, Skalak R, Sung KP, Schmid-Schonbeing GW, Chein S (1998) Passive deformation analysis of human leukocytes. *Journal of Biomechanical Engineering* 110:27-36.

Dogterom M, Kerssemakers JWJ, Romet-Lemonne G, Janson ME (2005) Force generation by dynamic microtubules. *Current Opinion in Cell Biology* 17:67-74.

Du Roure O, Saez A, Buguin A, Austin RH, Chavrier P, Siberzan P, Ladoux B (2005) Force mapping in epithelial cell migration. *PNAS* 102(7):2390-2395.

Dorđević VD, Jarić J, Fabriz B, Fredberg JJ, Stamenović D (2003) Fractional Derivatives Embody Essential Features of Cell Rheological Behavior. *Annals of Biomedical Engineering* 31:692-699.

Edwards S, Grinev DV (1988) Statistical mechanics of vibration-induced compaction of powders, *Physical Review E*, 58(4):4758-4762.

- Edwards SF (2005) The full canonical ensemble of a granular system, *Physica A*, 353:114-118.
- Edwards SF (2008) The distribution of forces in granular system under external stress is a spinglass problem, *Journal of Physics A: Mathematical Theory* 41:324019-1-5.
- Eiselt P, Lee KY, Mooney DJ (1999) Rigidity of Two-Component Hydrogels Prepared from Alginate and Poly(ethylene glycol)-Diamines, *Macromolecules*, 32:5561-5566.
- Evans E (1995) Physical Actions in Biological Adhesion in *Handbook of Biological Physics*, Vol. 1 eds. Lipowsky R, Sackmann E.
- Evans AR, Turner MS, Sens P (2003) Interactions between proteins bound to biomembranes, *Phys Rev E* 67:0419071-10.
- Forgacs G, Foty RA, Shafrir Y, Steinberg MS (1998) Viscoelastic Properties of Living Embryonic Tissues: a Quantitative Study. *Biophysical Journal* 74:2227-2234.
- Friedi P, Borgmann S, Brocker EA (2001) Amoeboid leukocyte crawling through extracellular matrix: lessons from the Dictyostelium paradigm of cell movement. *Journal of Leukocyte Biology* 70:491-509.
- Fundueanu G, Nastruzzi C, Carпов A, Desbrieres J, Rinaudo M (1999) Physico-chemical characterization of Ca-alginate microparticles produced with different methods, *Biomaterials*, 20:1427-1435.
- Furche F, Ahlrichs R (2002) Adiabatic time-dependent density functional methods for excited state properties. *Journal of Chemical Physics* 117(16):7433-7447.
- Gil T, Ipsen JH, Mouritsen OG, Sabra MC, Sperotto MM, Zuckermann MJ (1998) Theoretical analysis of protein organization in lipid membranes. *Biochimica et Biophysica Acta* 1376:245-266.
- Golan DE, Veatch W (1980) Lateral mobility of band 3 in the human erythrocyte membrane studied by fluorescence photobleaching recovery: Evidence for control by cytoskeletal interactions, *Proc Natl Acad Sci* 77(5):2537-2541.
- Harris AK, Stopak D, Wild P (1981) Fibroblast traction as a mechanism for collagen morphogenesis. *Nature* 290:249-251.
- Heer CV (1976) *Statistical mechanics kinetic theory and stochastic processes*. Academic Press, New York.
- Hill TL (1986) *An Introduction to Statistical Thermodynamics*, Dover, New York.
- Hoffman AS (2002) Hydrogels for biomedical applications, *Adv. Drug Delivery Review* 43:3-12.
- House W, Stoker MGP (1966) Structure of normal and polyoma virus-transformed hamster cell cultures. *Journal of Cell Science* 1:169-173.

- Ingber DE (1998) The Architecture of Life, *Sci. Americ.* 48-57.
- Ingber DE (2006) Cellular mechanotransduction: putting all the pieces together again, *FASEB Journal* 20:811-827.
- Kasehagen K, Linz F, Kratzmer G (1991) Metabolism of hybridoma cells and antibody secretion at high cell densities in dialysis tubing. *Enzyme and Microbial Technology* 13(11):873-881.
- Klepac P, Neubert MG, van den Driessche (2007) Dispersal delays, predator-prey stability, and the paradox of enrichment. *Theoretical Population Biology* 71:436-444.
- Lammermann T, Sixt M (2009) Mechanical modes of 'amoeboid' cell migration. *Current Opinion in Cell Biology* 21:636-644.
- Landau LD, Lifshitz EM (1960) *Statistička fizika, Kurs teorijske fizike*, Naučna knjiga, Beograd.
- Landau LD, Lifshitz EM (1988) *Theory of Elasticity*. Pergamon Press. Oxford UK.
- Lardner TJ, Pujara P (1980) Compression of spherical cells. *Mechanics Today* 5:161-176.
- Lau AWC, Hoffman BD, Davies A, Crocker JC, Lubensky TC (2003) Microrheology, Stress Fluctuations, and Active Behavior of Living Cells. *Physical Review Letters* 91(19):198101-1-4.
- Leal-Egana A, Dietrich-Braumann U, Diaz-Cuenca A, Nowicki M, Bader A (2011) Determination of pore size distribution at the cell-hydrogel interface. *Journal of Nanobiotechnol Open Access* 9(24):1-7.
- Lee KY, Rowley JA, Eiselt P, Moy BM, Bouhadir KH, Mooney DJ (2000) Controlling Mechanical and Swelling Properties of Alginate Hydrogels Independently by Cross-Linker Type and Cross-Linking Density, *Macromolecules*, 33:4291-4294.
- Lee GM, Varma A, Palsson BO (1991) Production of Monoclonal Antibody Using Free-Suspended and Immobilized Hybridoma Cells. *Biotechnology and Bioengineering* 38:821-830.
- Leiber MR, Steck TL (1982) A description of the holes in human erythrocyte membrane ghosts, *Journal of Biological Chemistry* 257:11651-11659.
- Lieber MR, Hesse JE, Nickol JM, Felsenfeld G (1987) The Mechanism of Osmotic Transfection of Avian Embryonic Erythrocytes: Analysis of a System for Studying Developmental Gene Expression, *J Cell Biol* 105:1055-1067.
- Li J, Dao M, Lim CT, Surech S (2005) Spectrin-level Modeling of the Cytoskeleton and Optical Tweezers Stretching of the Erythrocyte, *Biophys J* 88:3707-3719.
- Lodish H, Berk A, Kaiser CA, Krieger M, Scott MP, Bretscher A, Ploegh H, Matsudaira P (2008) *Molecular Cell Biology*, 6th edition, ISBN 0-7167-7601-4.

- Mason TG, Weitz DA (1995) Optical Measurement of Frequency-Dependent Linear Viscoelastic Moduli of Complex Fluids. *Physical Review Letters* 74(7):1250-1253.
- Mason TG, Gang H, Weitz DA (1997) Diffusing wave spectroscopy measurements of viscoelasticity of complex fluids. *Journal of Optical Soc Am A* 14(1):139-149.
- Metzler R, Klafter J (2000) The random walk's guide to anomalous diffusion: a fractional dynamics approach. *Physics Reports* 339:1-77.
- Middleman S (1972) *Transport Phenomena in the Cardiovascular System*. Wiley-Interscience.
- Mombach JCM, Robert D, Graner F, Gillet G, Thomas GL, Idiart M, Rieu JP (2005) Rounding of aggregates of biological cells: Experiments and simulations. *Physica A* 352:525-534.
- Munoz MA, Marconi UMB, Cafiero R (1993) Phase separation in systems with absorbing states. *Europhysics Letters* 23(1):1-5.
- Munoz MA, Hwa T (1998) On nonlinear diffusion with multiplicative noise. *Europhysics Letters* 41:147-52.
- Munoz MA, Pastor-Satorras R (2003) Stochastic Theory of Synchronization Transitions in Extended Systems. *Physics Review Letters* 90:204101 1-4.
- Murray JD, Maini PK, Tranquillo RT (1988) Mechanochemical models for generating biological pattern and form in development, *Physics Reports*, 171(2):59-84.
- Nedovic V, Willaert R, Leskosek-Cukalovic I, Obradović B, Bugarski B (2005) Beer production using immobilized cells. u: Nedovic V, Willaert R (eds.), *Applications of Cell Immobilization Biotechnology*, (Springer, Berlin, 2005), 259-273.
- Pajic-Lijakovic I, Bugarski D, Bugarski B, Obradovic B, Plavsic M (2003) Examination of Rheological Properties of Fine Particles as Carriers for Control Drug Release. *Chemical Engineering Communication* 190(1):83-93.
- Pajic-Lijakovic I, Nedovic V, Bugarski B (2006) Nonlinear dynamics of brewing yeast cell growth in alginate micro-beads, *Materials Science Forum*, 518:519-524.
- Pajic-Lijakovic I, Bugarski D, Plavsic M, Bugarski B (2007a) Influence of microenvironmental conditions on hybridoma cell growth inside the alginate-poly-L-lysine microcapsule. *Process Biochemistry* 42(2):167-174.
- Pajic-Lijakovic I, Plavsic M, Bugarski B, Nedovic V (2007b) Ca-alginate hydrogel mechanical transformations - the influence on yeast cell growth dynamics. *Journal of Biotechnology* 129(3):446-452.
- Pajic-Lijakovic I, Plavsic M, Nedovic V, Bugarski B (2007c) Investigation of Ca-alginate hydrogel rheological behavior in conjunction with immobilized yeast cell growth dynamics. *Journal of Microencapsulation* 24(5):420-429.

Pajic-Lijakovic I, Plavsic M, Nedovic V, Bugarski B (2008) Modeling of microenvironmental restricted yeast cell growth within Ca-alginate microbead. *Minerva Biotechnologica* 20(2):99-102.

Pajic-Lijakovic I, Ilic V, Bugarski B, Plavsic M (2010a) The rearrangement of erythrocyte band 3 molecules and reversible osmotic holes formation under hypotonic conditions. *European Biophysics Journal* 39(5):789-797.

Pajic-Lijakovic I, Plavsic MB, Nedovic V, Bugarski B (2010b) Ca-alginate hydrogel changes caused by yeast cell growth dynamics. *Current Research, Technology and Education Topics in Applied Microbiology and Biotechnology, Microbiology Book Series No 2*, ed. A Mendez-Vilas, p. 1486-1493, ISBN 978-84-614-9192-9.

Panyukov S, Rabin Y (2000) Thermal Fluctuations of Elastic Filaments with Spontaneous Curvature and Torsion. *Physical Review Letters* 85(11):2404-2407.

Peeters EAG, Bouten CVC, Oomens CWJ, Baaijens FPT (2003) Monitoring the biomechanical response of individual cells under compression: a new compression device. *Medical and Biological Engineering and Computing* 41:498-503.

Perullini M, Jobbagy M, Bermudez M, Moretti MB, Garcia SC, Bilmes SA (2008) Optimizing Silica Encapsulation of Living Cells: In Situ Evaluation of Cellular Stress. *Chem Mater* 20:3015-3021.

Plavsic MB (1996) *Polimerni materijali-nauka i inženjerstvo*, Nučna knjiga, Beograd.

Plavsic M, Pajic-Lijakovic I, Putanov P (2005) Chain Conformational Statistics and Mechanical Properties of Elastomer Blends, *New polymer materials*, ed. Ciffery and Mc Knight, American Chemical Society. pp. 252-266.

Plavsic MB, Pajic-Lijakovic I, Plavsic MM (2010a) Compactivity of cell colonies-relations between living cells inside polymer hydrogel beads. *International Journal of Modern Physics B* 24(6-7):813-824.

Plavsic MB, Pajic-Lijakovic I, Bugarski B, Budinski-Simendic J, Nedovic V, Putanov P (2010b) Pseudo-Blend Model of Hydrogel Immobilized Living Cells. *Book Series: ASC Symposium Series*, ed. Korugic-Karasz Lj, American Chemical Society, p. 149-166, ISBN 978-0-8412-2602-9.

Plavsic M, Pajic-Lijakovic I, Bugarski B, Rakovic D (2010c) Bioderivatívni polimeri i hidrogelovi. U *Biomaterijali*, Rakovic D i Uskokovic D (editori), Institut tehničkih nauka Srpske akademije nauka i umetnosti: Društvo za istraživanje materijala, Beograd: Drasler Partner, ISBN 978-86-80321-23-3.

Peppas N (1986) *Hydrogels in Medicine and Pharmacy* (CRS Press, Boca Raton, 1986).

Podlubny I (1999) *Fractional Differential Equations*, *Mathematics in Science and Engineering*, Vol 198, Academic Press ISBN 0-12 558840-2.

- Pribush A, Meyerstein D, Meyerstein N (2002) Kinetic of erythrocyte swelling and membrane hole formation in hypotonic media, *Bioch Biophys Acta* 1558:119-132.
- Ramaswamy S, Toner J, Prost J (2000) Nonequilibrium Fluctuations, Traveling Waves, and Instabilities in Active Membranes. *Physical Review Letters* 84(15):3494-3497.
- Rieu JP, Upadhyaya A, Glazier JA, Ouchi NB, Sawada Y (2000) Diffusion and Deformations of Single Hydra Cells in Cellular Aggregates. *Biophys Journal* 79:1903-1914.
- Rolli CG, Seufferlein T, Kemkemer R, Spatz JP (2010) Impact of Tumor Cell Cytoskeleton Organization on Invasiveness and Migration: A Microchannel-Based Approach. *PLoS ONE* 5(1):e8726 1-8.
- Rus G, Garcia-Martinez J (2007) Ultrasonic tissue characterization for monitoring nanostructured TiO₂-induced bone growth. *Physics in Medicine and Biology* 52:3531-3547.
- Sato Y, Yamakose H, Suzuki Y (1993) Mechanism of Hypotonic Hemolysis of Human Erythrocytes, *Biol Pharm Bull* 16(5):506-512.
- Seeman P (1967) Transient holes in the erythrocyte membrane during hypotonic hemolysis and stable holes in the membrane after lysis by saponin and lysolecithin. *Journal of Cell Biology* 32(1):55-70.
- Sens P, Turner MS (2004) Theoretical Model for the Formation of Caveolae and Similar Membrane Invaginations, *Biophys J* 86:2049-2057.
- Shraiman BI (2005) Mechanical feedback as possible regulator of tissue growth. *PNAS* 102(9):3318-3323.
- Simpson NE, Stabler CL, Simpson CP, Sambanis A, Constantinidis I (2004) The role of the CaCl₂-gluronic acid interaction on alginate encapsulated βTC3 cells. *Biomaterials* 25:2603-2610.
- Slaughter B, Li R (2006) Toward a molecular interpretation of the surface stress theory for yeast morphogenesis. *Current Opinion in Cell Biology* 18:47-53.
- Skalak R, Tozeren A, Zarda RP, Chien S (1973) Strain energy function of red blood cell membranes. *Biophysical Journal* 13:245-263.
- Smith AE, Moxham KE, Middelberg APJ (2000) Wall material properties of yeast cells. Part II. Analysis, *Chemical Engineering Science* 55:2043-2053.
- Smith JT, Tomfohr JK, Wells MC, Beebe TP, Kepler TB, Reichert MW (2004) Measurement of Cell Migration on Surface-Bound Fibronectin Gradients. *Langmuir* 20:8279-8286.
- Smith JT, Elkin MT, Reichert MW (2006) Directed cell migration on fibronectin gradients: effects of gradient slope. *Experimental Cell Research* 312:2424-2432.

- Stenson JD, Thomas CR, Hartley P (2009) Modelling the mechanical properties of yeast cells. *Chemical Engineering Science*. 64:1892-1903.
- Stokke BT, Draget KI, Smidsrod O, Yuguchi Y, Urakawa H, Kajiwara K (2000) Small-Angle X-ray Scattering and Rheological Characterization of Alginate Gels. 1. Ca-Alginate Gels. *Macromolecules*, 33:1853-1863.
- Supek I (1960) *Teorijska fizika i struktura materije*. Školska knjiga, Zagreb.
- Tanaka T (1979) Phase transition in gels and a single polymer, *Polymer* 20:1404-14012.
- Tarasov VE, Zaslavsky GM (2007) Fractional dynamics of systems with long-range space interaction and temporal memory. *Physica A* 383(2):291-308.
- Taylor AM, Boulter J, Harding SE, Colfen H, Watts A (1999) Hydrodynamics Properties of Hyman Erythrocyte Band 3 Solubilized in Reduced Triton X-100. *Biophysical Journal* 76:2043-2055.
- Thu B, Bruheim P, Espevik T, Smidsrod O, Soon-Shiong P, Skjak-Braek G (1996a) Alginate polycation microcapsules, I Interaction between alginate and polycation, *Biomaterials*, 17:1069-79.
- Thu B, Bruheim P, Espevik T, Smidsrod O, Soon-Shiong P, Skjak-Braek G (1996b) Alginate polycation microcapsules, II Some functional properties, *Biomaterials*, 17:1031-40.
- Tomishige M, Sako Y, Kusumi A (1998) Regulation mechanism of the lateral diffusion of band3 in erythrocyte membranes by the membrane skeleton, *Journal of Cell Biology* 142(4):989-1000.
- Troumine O, Otto A (1997) Biomechanical properties of fibroblasts. *MRS Bulletin* 24(10):22-26.
- Troumine O, Otto A (1999) Time scale dependent viscoelastic and contractile regimes in fibroblasts probed by microplate manipulation. *Journal of Cell Science* 110:2109-2116.
- Upadhyaya A, Rieu JP, Glazier JA, Sawada Y (2001) Anomalous diffusion and non-Gaussian velocity distribution of Hydra cells in cellular aggregates. *Physica A* 293:549-558.
- Varon M, Choder M (2000) Organization and Cell-Cell Interactions in Starved *Saccharomyces cerevisiae* Colonies. *Journal of Bacteriology* 182(13):3877-3880.
- Volfson D, Cookson S, Hasty J, Tsimring LS (2008) Biomechanical ordering of dense cell populations. *PNAS* 105(40):15346-15351.
- Wang CX, Pritchard CR, Thomas CR (2004) Modelling the mechanical properties of single suspension-cultured tomato cells. *Annals Botany* 93:443-453.

Weiss L (1991) Deformation-driven, lethal damage to cancer cells. *Cell Biochem Biophys* 18(2):73-79.

Yamakawa H (1971) *Modern Theory of Polymer Solutions*. Harper and Row, New York.

Zade-Oppen AMM (1998) Repetitive cell 'jump' during hypotonic lysis of erythrocytes observed with simple flow chamber. *Journal of Microscopy* 192:54-62.

Zamel A, Safran SA (2007) Active self-polarization of contractile cells in asymmetrically shaped domains. *Physics Review E*, 76:0219051-11.

Zhang Z, Ferenczi MA, Lush AC, Thomas CR (1991) A novel micromanipulation technique for measuring the bursting strength of single mammalian cells. *Applied Microbiology and Biotechnology* 36:208-210.