

De vijftig micrometer vrije slag

Microscopische synthetische zwemmers of nanobots kunnen nieuwe manieren van ziektebestrijding faciliteren, bijvoorbeeld voor de gerichte toediening van geneesmiddelen. Maar om het fabriceren van zulke medische microzwemmers mogelijk te maken, moeten we de fysica van zwemmen op microschaal goed begrijpen. Dat blijkt namelijk fundamenteel anders te werken dan op macroschaal (mensenschaal). Bram Bet

Hydrodynamica: Navier & Stokes

Zwemmen vindt altijd in een vloeistof plaats en daarom beginnen we bij de basis: hydrodynamica. Hydrodynamica is eigenlijk samen te vatten in één enkel stelsel vergelijkingen: de Navier-Stokesvergelijkingen. Op basis van mechanische principes leidden (onder andere) Claude-Louis Navier en George Stokes in de negentiende eeuw de bewegingsvergelijkingen voor een vloeistofelement af:

$$\rho \left(\frac{\partial}{\partial t} + \mathbf{u} \cdot \nabla \right) \mathbf{u} = -\nabla p + \eta \nabla^2 \mathbf{u} + \mathbf{f},$$

$$\nabla \cdot \mathbf{u} = 0 \quad (1)$$

waarbij ρ , \mathbf{u} en p respectievelijk de massadichtheid, de snelheid en de

druk van het vloeistofelement zijn en \mathbf{f} de externe kracht(-dichtheid) is die daarop werkt. De stroperige wrijving in de vloeistof wordt gekenmerkt door een enkele materiaalconstante η , de viscositeit. De eerste vergelijking drukt hier het impulsbehoud uit dat volgt uit de tweede wet van Newton, terwijl de tweede vergelijking het behoud van massa van een volume-element uitdrukt (de dichtheid van de vloeistof wordt hier constant verondersteld). Deze vergelijkingen worden algemeen beschouwd als de belangrijkste vergelijkingen van de vloeistofdynamica, omdat ze nauwkeurig de beweging beschrijven van een zeer brede klasse vloeistoffen, variërend van het stromen van gassen tot de zeer langzame stroming van de aardmantel [1].

Het Reynoldsgetal

Hoewel de Navier-Stokesvergelijkingen relatief oud en in theorie zeer breed inzetbaar zijn, zijn ze in de praktijk zeer moeilijk op te lossen. Sterker nog, het is nog steeds een openstaand vraagstuk of er in het algemeen oplossingen van deze vergelijking bestaan, een probleem dat zo fundamenteel belangrijk wordt geacht dat het Clay Mathematics Institute het heeft opgenomen in hun lijst van millennium-prijsp Problemen. Afgezien van dit algemene wiskundige bewijs kan zelfs

het numeriek berekenen van oplossingen voor specifieke gevallen een hele uitdaging vormen, omdat de Navier-Stokesvergelijkingen niet lineair zijn. Het blijkt echter dat deze vergelijkingen in een bepaald regime vereenvoudigd kunnen worden. Verschillende hydrodynamische regimes worden gekenmerkt door het Reynoldsgetal (Re), dat gedefinieerd wordt als

$$Re = \frac{\rho V L}{\eta}, \quad (2)$$

waarin V en L de typische snelheids- en lengteschaal zijn van het systeem dat we willen beschrijven met de Navier-Stokesvergelijkingen. Dit dimensieloze getal vergelijkt de grootte van de traagheidskrachten aan de linkerzijde van de Navier-Stokesvergelijkingen ($\sim \rho V^2/L$) met de grootte van de (viskeuze) wrijvingskrachten aan de rechterkant ($\sim \eta V/L^2$), zodanig dat we, wanneer het zeer klein is, de linkerzijde van de Navier-Stokesvergelijkingen kunnen verwaarlozen om de Stokesvergelijkingen te verkrijgen:

$$-\nabla p + \eta \nabla^2 \mathbf{u} + \mathbf{f},$$

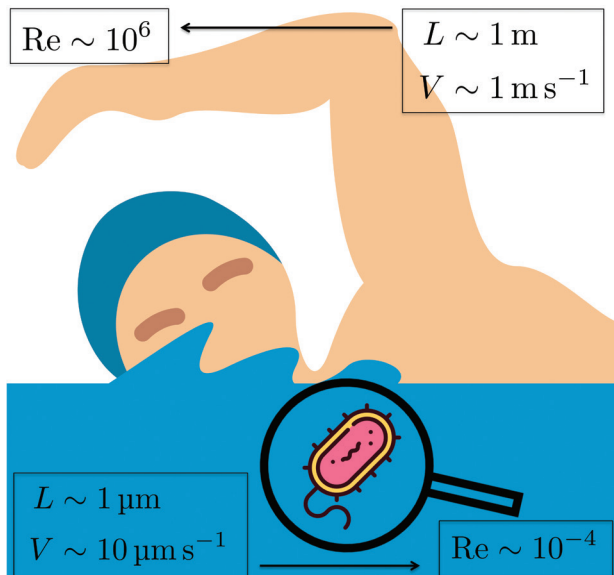
$$\nabla \cdot \mathbf{u} = 0 \quad (Re \ll 1) \quad (3)$$

Dus, als we dingen beschrijven die heel langzaam bewegen (V klein), heel klein zijn (L klein) of door een zeer stroperige vloeistof bewegen (η

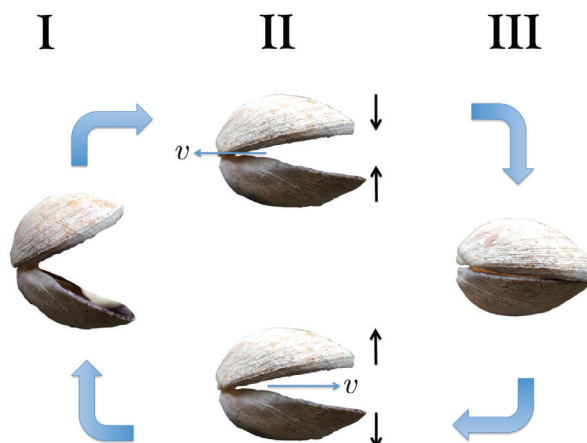
Bram Bet (1989) studeerde theoretische natuurkunde en wiskunde in Utrecht en behaalde in 2013 beide masterdiploma's cum laude. In datzelfde jaar begon hij zijn promotieonderzoek, gericht op vloeistofstromen op micrometerschaal, onder supervisie van René van Roij in Utrecht. Op 17 januari 2018 verdedigde hij succesvol zijn proefschrift *Getting in Shape: Swimming with Stokes and Surfing with Brinkman*.



bram.bet@gmail.com



Figuur 1 Een menselijke zwemmer heeft een lengte L van ongeveer 1 m en zwemt met een snelheid V van ongeveer 1 m/s door het water, wat leidt tot een Reynoldsgetal van 10^6 : traagheid domineert over wrijving. Een microzwemmer daarentegen, met typische grootte $L \sim 1 \mu\text{m}$ en snelheid $V \sim 10 \mu\text{m s}^{-1}$ zwemt bij een Reynoldsgetal van 10^{-4} : traagheid is dus verwaarloosbaar.



Figuur 2 De zwemcyclus van een schelp. De schelp gaat vooruit ($v > 0$) door dicht te klappen (I – III). Bij het openklappen (III – I), doorloopt de schelp dezelfde stappen in omgekeerde volgorde. Omdat traagheid verwaarloosbaar is op microschaal, kan een microschild dus niet zwemmen.

groot), is het Reynoldsgetal klein, speelt traagheid geen rol en moeten zowel Navier als de linkerkant van de vergelijking het spel verlaten.

Zwemmen met Stokes

Laten we eens kijken wat typische Reynoldsgetallen zijn die met zwemmen gepaard gaan. Een mens ($L \sim 1 \text{ m}$) kan in water ($\rho \sim 10^3 \text{ kg m}^{-3}$, $\eta \sim 10^{-3} \text{ Pa s}$) zwemmen met een snelheid [2] $V \sim 1 \text{ m s}^{-1}$, zodat dit een Reynoldsgetal $Re \sim 10^6$ oplevert, dat wil zeggen: traagheid domineert de wrijving. Zwemmende micro-organismen komen daarentegen in allerlei soorten en variëteiten, maar ze zijn typisch van grootte $L \sim 1 \mu\text{m}$ en zwemmen met een snelheid $V \sim 10 \mu\text{m s}^{-1}$, zodat ze zwemmen bij een Reynoldsgetal $Re \sim 10^{-4}$, dus traagheid is volkomen verwaarloosbaar en de hydrodynamica wordt accuraat beschreven door de Stokesvergelijkingen.

Om een gevoel te krijgen voor het verschil tussen deze zwemregimes, kunnen we kijken naar de typische afstand die nodig is voordat een zwemmer tot stilstand komt wanneer hij plotseling stopt met zwemmen. De inertiaële en viskeuze krachtdichtheden die op een zwemmer van volume L^3 en massa [3] ρL^3 werken, schalen respectievelijk als $\rho V^2/L$ en $\eta V/L^2$. De tweede wet van Newton vertelt ons dat deze krachten leiden tot typische vertra-

gingen \dot{V} van V^2/L en $\eta V/(\rho L^2)$, respectievelijk, die vervolgens leiden tot een remweg $s = V^2/(2\dot{V}) \sim L$ voor hoge Reynoldsgetallen, maar $s \sim L \cdot Re$ voor lage Reynoldsgetallen. Wanneer wij mensen ons vanaf de zijkant van het zwembad afduwen of vanaf het startblok duiken, glijden we dus een paar meter verder. Wanneer een bacterie daarentegen stopt met zwemmen, komt hij tot stilstand na een afstand $L \cdot Re \sim 1 \text{ \AA}$ en een tijd $L/V \cdot Re \sim 10 \mu\text{s}$! Voor alle praktische doeleinden heeft zo'n zwemmertje dus geen enkele traagheid, met andere woorden: het beweegt precies volgens de krachten die er op dat moment op uitgeoefend worden. Het is overigens moeilijk voor te stellen hoe het voor mensen is om onder dezelfde omstandigheden te zwemmen, dat wil zeggen: in een zwembad gevuld met zo'n stroperige vloeistof dat je na 0,1 mm tot stilstand komt wanneer je erin duikt!

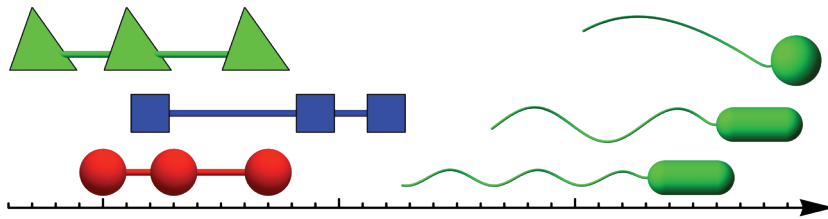
De Schelpstelling

Laten we nu eens goed bekijken wat het betekent om op microschaal te zwemmen. Zwemmen betekent jezelf in een vloeistof voortstuwende door het uitvoeren van een zwemslag: een periodieke verandering van lichaamsvorm. Na zo'n slagcyclus ben je weer terug in de oorspronkelijke vorm, maar (hopelijk) een beetje verplaatst als gevolg van de zwemslag. Door

deze cyclus vaak te herhalen, kom je vooruit. We hebben gezien dat het Reynoldsgetal voor microzwemmers zeer klein is, zodat de beweging van de vloeistof rond de zwemmer nauwkeurig beschreven kan worden door de Stokesvergelijkingen. Als gevolg van het ontbreken van tijdsafhankelijkheid in de Stokesvergelijkingen hangt de verplaatsing per slag van een zwemmer alleen af van het zwemslagpatroon, de reeks van de vormen die de zwemmer aanneemt tijdens de cyclus, maar is deze onafhankelijk van het feit of de zwemslag snel of langzaam wordt uitgevoerd.

Om in te zien wat het effect van een verwaarloosbare traagheid is op het zwemmen, kijken we eerst naar hoe een schelp zwemt. Een schelp gaat vooruit door het dichtklappen van de schelp (I-III in figuur 2). Echter, bij het openklappen doorloopt de schelp precies dezelfde stappen als bij het dichtklappen, maar in de omgekeerde volgorde (III-I). Bij een laag Reynoldsgetal zal de schelp dus bij de openslaande beweging even ver terug bewegen als hij bij het dichtklappen vooruit ging.

Een andere manier om dit te formuleren is dat de zwemslag I-III-I invariant is onder omkering van de tijd (reversibel) en dus onmogelijk een nettoverplaatsing kan opleveren. In zijn beroemde lezing *Leven bij lage Reynolds-*



Figuur 3 Links: simpele zwemmers met twee vrijheidsgraden, bestaande uit drie objecten verbonden door twee onafhankelijk beweegbare armen. Rechts: door *E. coli* geïnspireerde zwemmers die zwemmen door middel van een draaiende helixvormige flagel. Voor een beter inzicht in de beweging van deze zwemmers zijn animaties te vinden op <http://web.science.uu.nl/itf/BramBet.htm>.

getallen vatte Edward Purcell [4] dit principe samen in de zogenoemde Schelpstelling: een schelp kan niet zwemmen bij een laag Reynoldsgetal. Merk op dat een schelp maar een enkele vrijheidsgraad (één scharnier) heeft en dus altijd een reversibele zwemslag maakt. Het motto voor zwemmen op kleine schaal is dus: maak met minimaal twee vrijheidsgraden een niet-reversibele zwemslag.

Een van de simpelste zwemmers die aan deze Schelpstelling kan ontsnappen bestaat uit drie onderdelen die verbonden worden door twee onafhankelijk beweegbare armen, zoals te zien in figuur 3. Met dit systeem met twee vrijheidsgraden kan een niet-reversibele zwemslag worden uitgevoerd, door achtereenvolgens (dus niet gelijktijdig!) de armen te verkorten en te verlengen.

De vijftig micrometer vrije slag

Zoals duidelijk is bij zwemwedstrijden, hangt de efficiëntie van een zwemmer af van de slag die wordt uitgevoerd: een borstslag is bijvoorbeeld sneller dan een rugslag. Maar ook de vorm van de zwemmer is van belang: succesvolle zwemmers hebben vaak lange armen, brede schouders, een lang bovenlichaam en slanke benen. Op vergelijkbare wijze kunnen bepaalde vormen en zwemslagen voor microzwemmers dan ook efficiënter zijn dan andere. In ons onderzoek [5] wordt onderzocht welke vormen efficiënte microzwemmers opleveren: welke zwemmer zwemt het snelst bij een gegeven vermogen? We hebben een computermodel ontwikkeld waarmee we de krachten van de vloeistof op elk onderdeel van de zwemmer kunnen uitrekenen en daaruit de zwemsnelheid, het vermogen en de efficiëntie kunnen afleiden. Op die manier zijn we op zoek naar de efficiëntste zwem-

mer. In zekere zin organiseren we dus *in silico* zwemwedstrijden: de vijftig micrometer vrije slag.

We richten ons in eerste instantie op de simpele zwemmers met twee armen. Hoewel je intuïtief zou verwachten dat een efficiënte zwemmer zo min mogelijk wrijving van de vloeistof moet ondervinden, blijkt het tegendeel waar: een efficiënte zwemmer bestaat uit vormen die zo veel mogelijk wrijving ondervinden, zodat op een efficiënte manier kan worden afgezet tegen de vloeistof. Dit is het geval voor de zwemmer die bestaat uit groene tetraëders in figuur 3. Daarnaast is niet alleen de vorm van belang, maar ook de zwemslag. Het blijkt dat een zwemslag het efficiëntst is wanneer de onderdelen elkaar zo dicht mogelijk kunnen naderen. Dit is juist het geval voor de blauwe kubussen.

Een andere mogelijkheid om microzwemmers te construeren, is door inspiratie te putten uit de natuur. De bacterie *Escherichia coli* is een veel bestudeerde microzwemmer, met een goed begrepen zwemmechaniek. Sterker nog, omdat de volledige DNA-sequentie en een groot aantal mutaties bekend zijn, wordt *E. coli* vaak aangeduid als het best begrepen organisme op aarde. *E. coli* zwemt door achter zijn cellichaam een bundel spiraalvormige flagellen (lange, dunne ledematen) rond te draaien door middel van een gecompliceerde roterende motor in de celwand.

In ons onderzoek modelleren we microzwemmers naar voorbeeld van de *E. coli*, zoals te zien is in figuur 3. Hiermee onderzoeken we specifiek hoe de zwemefficiëntie afhangt van de vorm van het cellichaam en de flagelbundel. Interessant is dat, hoewel men zou verwachten dat de evolutie altijd de meest efficiënte vorm selecteert (middelste zwemmer in figuur 3, rechts), er een

tweede efficiënte flagelvorm uit onze analyse komt die (zover wij weten) niet in de natuur wordt waargenomen (bovenste zwemmer in figuur 3, rechts).

Slotwoord

De afgelopen jaren is er veel interesse ontstaan in het zwemmen op kleine schaal, omdat het veelbelovende medische toepassingen kan opleveren. Je kunt je voorstellen dat microzwemmers een nieuwe manier kunnen opleveren om bevruchting te bevorderen, door een microzwemmer te verbinden aan een niet-zwemmende spermacel en deze naar de eicel te begeleiden. Ook kan een behandeling van een tumor veel efficiënter en effectiever verlopen, met minder schade of bijwerkingen voor het lichaam, wanneer het medicijn precies bij de tumor wordt afgeleverd door een kleine zwemmer. Daarnaast kunnen microzwemmers een nieuwe manier opleveren om bevruchting te bevorderen, door een microzwemmer te verbinden aan een niet-zwemmende spermacel en deze naar de eicel te begeleiden.

Zo'n behandeling is echter verre van effectief wanneer de geneesmiddelen de ziektehaard nooit bereiken omdat halverwege de reis de brandstof op is. Ons onderzoek vindt de meest efficiënte zwemmers en brengt de fabricatie van kleine medicijntransporteurs mogelijk een stapje dichterbij. In huidig [6] en toekomstig onderzoek vergelijken we onze numerieke voorspellingen met synthetische microzwemmers die nu al in een labomgeving gecreëerd kunnen worden.

Referenties en noten

- 1 Vloeistoffen die niet voldoen aan de Navier-Stokesvergelijkingen, worden niet-Newtoniaanse vloeistoffen genoemd. Maïszetmeel opgelost in water is een voorbeeld van een dergelijke vloeistof, die zogenoemde schuifverdikking vertoont: de viscositeit neemt toe wanneer de oplossing wordt geroerd.
- 2 De Fransman Florent Manaudou heeft het huidige wereldrecord vijftig meter vrije slag op de korte baan: 20,26 s, dat wil zeggen: $V \approx 2,47 \text{ ms}^{-1}$.
- 3 We nemen aan dat de massadichtheid van de zwemmer vergelijkbaar is met die van de vloeistof.
- 4 E. M. Purcell, *American Journal of Physics* 45, 3 (1977).
- 5 B. Bet, G. Boosten, M. Dijkstra en R. van Roij, *The Journal of Chemical Physics* 146, 084904 (2017).
- 6 H. R. Vutukuri, B. Bet, R. Roij, M. Dijkstra en W. T. Huck, *Scientific Reports* 7, 16758 (2017).