



اثر نحوه اتصال مژک اولیه به سلول در پاسخ آن به جریان سیال: شبیه سازی محاسباتی سه بعدی

امیرحسین عباس زاده^۱ و بهمن وحیدی^{۲*}

^۱کارشناسی ارشد مهندسی پزشکی - بیومکانیک، دانشکده علوم و فنون نوین، دانشگاه تهران

^۲استادیار مهندسی پزشکی، دانشکده علوم و فنون نوین، دانشگاه تهران

مقاله مستقل، تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۰۳/۱۵؛ تاریخ بازنگری: ۱۳۹۶/۰۴/۲۷؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۱/۲۹

چکیده

مژک اولیه اندامکی است که مانند شاخک از سطح سلول بیرون زده است و به عنوان حسگر سلول شناخته می‌شود. در اثر عبور جریان سیال از سطح سلول، مژک اولیه خم می‌شود و باعث ایجاد کرنش و فعال شدن کانال‌های یونی موجود در غشا می‌شود. به این ترتیب سلول می‌تواند جریان سیال اطراف خود را حس کند. در این تحقیق مدلی جدید برای مژک ارائه شده است که هم چرخش و هم خمش آن را تحت اثر جریان سیال ممکن می‌سازد. در این مدل سه بعدی، مژک توسط یک لایه نازک الاستیک به سلول متصل شده است که یک نوع شرط مرزی است. دامنه مژک با ماده الاستیک خطی مدل شده و از روش اجزا محدود در کنار تکنیک‌های برهم‌کنش سیال و سازه به منظور حل معادلات کاملاً جفت‌شده‌ی حاکم بر دامنه‌ها استفاده شده‌است. بیشینه تنش به دست آمده در پایه مژک بسته به سختی لایه الاستیک بین ۱۰ تا ۵۰ کیلو پاسکال متغیر است. نتایج حاکی از آن است که به‌کارگیری این شرط مرزی خاص، سبب انتقال محل رخ دادن تنش و کرنش بیشینه از نواحی داخلی پایه مژک به کناره‌های آن می‌شود. به همین دلیل این مدل می‌تواند حساسیت پاسخ مژک اولیه به تحریکات مکانیکی را بهتر توجیه کند.

کلمات کلیدی: مژک اولیه؛ لایه‌ی نازک الاستیک؛ حس تحریکات مکانیکی؛ برهم‌کنش سیال و سازه.

The Effect of the Kind of Attachment of Primary Cilium to Cell in Its Response to the Fluid Flow: A 3D Computational Simulation

A. Abbasszadeh Rad¹, B. Vahidi^{2*}

¹Master Student, Biomedical Engineering-Biomechanics, Faculty of New Sciences and Technologies, University of Tehran, Tehran.

²Assistant Professor, Biomedical Engineering, Faculty of New Sciences and Technologies, University of Tehran, Tehran.

Abstract

The primary cilium is an organelle which extends out of the cell surface like an antenna and is known as cell sensor. Upon flow of fluid over the cell surface, primary cilium bends which results in strain and activation of ion channels. Thus, cell is able to sense the surrounding fluid flow. In this study a novel model which accommodates for both pivoting and bending of cilium in response to the fluid flow was presented. In this 3D model primary cilium is attached to the cell using a thin elastic layer which is a kind of boundary condition. The domain of the cilium is modeled with linear elastic material and finite element method was used along with fluid-structure interaction techniques to solve the fully coupled governing equations. The maximum stress obtained at the base of the cilium is between 10 to 50 kPa depending on the stiffness of the elastic layer. Results show that application of this boundary condition causes the maximum stress and strain to move from the inner parts of the ciliary base to the lateral parts of it. That is why this model is able to better explain the sensitivity of response of the primary cilium to mechanical stimuli.

Keywords: Primary Cilium; Thin Elastic Layer; Mechanosensation; Fluid-Structure Interaction

۱- مقدمه

تاژکها^۱ و مژکها^۲ از گذشته به عنوان اندامک‌هایی شناخته می‌شده‌اند که در حرکت سلول دو، جزئیات ساختار و کارکرد آنها مورد مطالعه قرار گرفته است. آنها زائده‌هایی هستند که از سلول بیرون زده‌اند. عموماً تعداد تاژکها اندک (کمتر از ۵) و طول آنها زیاد است؛ اما مژکها کوتاه‌اند و معمولاً به تعداد زیاد (بیشتر از ۱۰۰) در سلولها یافت می‌شوند [۱]. مژکها را می‌توان به دو گروه کلی، اولیه^۳ و حرکتی^۴ تقسیم کرد [۲-۴]. کارکرد مژکهای حرکتی این است که با حرکت‌های منظم خود، آب را نسبت به سلول جابجا کنند. این فرایند یا باعث حرکت سلول درون آب و یا حرکت آب و محتویات آن روی سطح سلول می‌شود. سلول‌های اپیتلیال^۵ مثالی برای مورد اخیر هستند که مسیر تنفسی انسان را پوشانده‌اند و مژکها به طور پیوسته موکوس^۶ را از ریه‌ها به پشت گلو بالا می‌آورند. مثال دیگر، حرکت تخمک از تخمدان به رحم است که توسط مژکها انجام می‌شود [۱]. مدت‌ها بود که تقریباً تمام توجه‌ها به مژکهای حرکتی بود؛ زیرا کارکرد آنها به راحتی قابل مشاهده است؛ اما به تدریج دانشمندان شروع به گزارش وجود مژکهای تک (غیرحرکتی) در بسیاری از سلول‌های مهره‌داران کردند [۵].

مژکهای اولیه اندامک‌هایی هستند که تقریباً در تمام سلول‌های بدن وجود دارند [۶]. بیماری کلیه پلی‌کیستیک که یکی از شایع‌ترین ناراحتی‌های ژنتیکی کلیه در انسان است [۷]، اولین بیماری شناخته شده‌ای است که به دلیل معیوب بودن مژک اولیه ایجاد می‌شود [۱]. در دهه گذشته تحقیقات زیادی در خصوص نقش مژک اولیه در بیماری کلیه کیستی انجام شده است [۸]. دقت در عملکرد سلول‌های کلیه نشان می‌دهد که مژکهای اولیه در این سلول‌ها وقتی خم می‌شوند که در معرض حرکت سیال قرار می‌گیرند [۱]. مژکهای اولیه همچنین در تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی^۷ به سلول‌های استخوانی^۸ در پاسخ به جریان

متناوب اهمیت دارند [۹ و ۱۰]. نقش حیاتی آنها در تمایز سلول‌های بنیادی مستخرج از چربی انسان^۹ نیز، اخیراً گزارش شده است [۱۱].

تاکنون گروه‌های مختلفی از پژوهشگران مژک اولیه را مدل‌سازی کرده‌اند تا بتوانند پاسخ آن را به انواع تحریکات مکانیکی از جمله، تنش برشی ناشی از جریان سیال شبیه‌سازی کنند [۶، ۱۲ و ۱۳]. در بیشتر این بررسی‌ها پایه مژک اولیه مانند، پایه تیر یک‌سردرگیر^{۱۰} فرض شده است که کاملاً به سلول مقید شده و فقط می‌تواند دچار خمش شود. اخیراً شواهدی به دست آمده است که این فرضیه را به چالش می‌کشد و نشان می‌دهد که مژک می‌تواند حول پایه خود تغییر زاویه دهد؛ بنابراین شیوه اتصال یک‌سردرگیر نمی‌تواند توجیه‌کننده این بخش از پاسخ مژک به جریان سیال باشد.

در مدل تیر یک‌سردرگیر پایه مژک با سلول زاویه راست می‌سازد و این زاویه غیرقابل تغییر است. از مبانی پایه‌ای مکانیک می‌دانیم که این تنها قید موجود برای پایه یک تیر نیست، بلکه قیدهای دیگری مثل لولا^{۱۱} هم برای اتصال تیر وجود دارد. در قید از نوع لولا برخلاف قید یک‌سردرگیر، هیچ گشتاوری از تکیه‌گاه به تیر اعمال نمی‌شود و تیر می‌تواند آزادانه حول لولا بچرخد. مدل تیر یک‌سردرگیر کاملاً برعکس مدل لولا است و در آن تکیه‌گاه به هر میزان که لازم باشد، به تیر گشتاور وارد می‌کند تا از تغییر زاویه پایه تیر جلوگیری کند [۱۴].

اما مدلی به جز دو مدل بالا نیز، می‌توان برای مژک متصور شد که در آن میزان گشتاور وارد شده بر تیر از طرف تکیه‌گاه متناسب با تغییر زاویه پایه‌ی مژک باشد. به این ترتیب که هر چه زاویه پایه مژک به میزان بیشتری از نود درجه منحرف شود، گشتاور بیشتری در جهت عکس به مژک وارد شود که مایل باشد، مژک را به حالت اول بازگرداند. این مدل چیزی بین دو مدل قبل با تکیه‌گاه‌های لولایی و یک‌سردرگیر است.

¹ Flagella

² Cilia

³ Primary

⁴ Motile

⁵ Epithelial

⁶ Mucus

⁷ Mesenchymal Stem Cells (MSC)

⁸ Osteocytes

⁹ Human Adipose-Derived Stem Cells (hASC)

¹⁰ Cantilevered Beam

¹¹ Pin

اتصال مژک به سلول پیدا کرد و به این ترتیب در مطالعات بعدی از مدل بهتری استفاده کرد. در این تحقیق از روش المان محدود و تکنیک‌های برهم‌کنش سیال و سازه^۴ استفاده کرده‌ایم تا مسئله را شبیه‌سازی کنیم. معادلات این مسئله، از نوع کاملاً جفت شده^۵ بوده و به روش مستقیم^۶ حل شده‌اند.

۲- مواد و روش‌ها

۲-۱- مدل‌سازی هندسی

مدل سه بعدی این تحقیق شامل، یک استوانه‌ی نازک به قطر ۲۰۰ نانومتر و ارتفاع ۴ میکرومتر است که در سیال درون کانال غوطه‌ور و به دیواره پایینی کانال متصل است که سطح سلول را مدل می‌کند. این استوانه مژک را مدل می‌کند و در بالای آن یک نیم‌کره قرار دارد که نشان‌گر سر مژک است و در محل اتصال پایه مژک با سطح سلول، فیلت^۷ شعاع انحنا^۷ ۰/۱ میکرومتر در نظر گرفته شده است.

ارتفاع، طول و عرض کانال به ترتیب برابر با ۷، ۹ و ۶ میکرومتر انتخاب شده است. اگر ابعاد کانال را بیش از حد کوچک فرض کنیم، با مشکل عدم همگرایی جواب مواجه خواهیم شد و ابعاد بزرگ هزینه محاسبات را افزایش می‌دهد. سیالی هم که به صورت لایه‌ای در کانال جریان دارد، سیال اطراف سلول را شبیه‌سازی می‌کند. به این ترتیب استوانه در اثر تنش برشی ناشی از جریان سیال، دچار تغییر شکل می‌شود.

۲-۲- شرایط مرزی

در شکل ۱ شرایط مرزی مسئله نشان داده شده است. همانطور که دیده می‌شود، سیال از دیواره چپ وارد و از دیواره راست خارج می‌شود. سرعت سیال در ورودی به طرف راست است و با افزایش ارتفاع به صورت خطی افزایش می‌یابد. فشار در خروجی برابر با صفر قرار داده شده است. دیواره پایینی که سطح سلول را مدل می‌کند، دارای شرط عدم لغزش بوده، اما شرط مرزی در سایر دیواره‌ها یعنی دیواره‌ی بالا، جلو و پشت که وجود خارجی ندارند و فقط

از منظر آزمایشگاهی نیز، بتل و همکارانش اخیراً دریافته‌اند که با دستکاری^۱ به وسیله‌ی دام نوری^۲، مژک‌های اولیه دچار تغییر شکل از نوع خمش در طول خود و چرخش حول یک لولای مؤثر در پایه‌ی مژک می‌شوند [۱۵]. به تازگی خیری و همکارانش در شبیه‌سازی المان محدود سلول، از نوعی قید با نام قید گره^۳ در محل اتصال مژک به سطح سلول استفاده کرده‌اند [۱۳]. نتایج کار آن‌ها حاکی از آن است که خم شدن مژک اولیه، باعث انتقال کرنش مکانیکی به سایر اندامک‌های اساسی درون سیتوپلاسم مانند، دستگاه گلژی می‌شود. این نتایج همچنین نشان می‌دهد که میزان حساسیت پاسخ سلول به تحریکات مکانیکی، تا حدی به خواص مکانیکی مژک اولیه بستگی دارد. ما نیز در مراحل پیشین تحقیق خود که با استفاده از مدلی دو بعدی انجام شد، نشان دادیم که اتصال مژک از طریق لایه نازک الاستیک به سطح سلول، می‌تواند توجیه‌کننده همزمان چرخش و خمش مژک تحت اثر جریان سیال باشد [۱۶]. مهمترین محدودیت آن تحقیق، استفاده از مدل دو بعدی بود؛ زیرا یک نوار نازک که در معرض جریان سیال در یک کانال دو بعدی قرار دارد، معادل با یک تیغه مستطیلی خواهد بود که در معرض جریان درون یک کانال سه بعدی قرار می‌گیرد؛ اما مژک، نه یک تیغه مستطیلی که یک استوانه است که در معرض جریان سه بعدی سیال است.

در تحقیق پیش رو برای برطرف کردن این محدودیت، از یک مدل سه بعدی استفاده شده که به واقعیت نزدیک‌تر است. در این تحقیق مژک توسط یک لایه نازک با خاصیت فنری به سطح سلول متصل شده است. این لایه که مرز پایینی مژک را تشکیل می‌دهد، امکان چرخش آن حول پایه‌ی خود را فراهم می‌کند تا بتوان بخش دیگر پاسخ این اندامک به جریان سیال را نیز بررسی کرد. سؤال موضوع این تحقیق آن است که استفاده از مدل توضیح داده شده در بالا چه تأثیری در تنش و کرنش به وجود آمده در پایه مژک و نیز تغییر شکل مژک دارد؟ آیا این تأثیر قابل چشم‌پوشی است یا آن قدر زیاد است که نمی‌توان از آن صرف نظر کرد؟ با پاسخ دادن به این سؤال، می‌توان درک بهتری از نحوه

⁴ Fluid-Structure Interaction

⁵ Fully Coupled

⁶ Direct

⁷ Fillet

¹ Manipulation

² Optical Trap

³ Tie Constraint

تمام دامنه سیال با شرایط مرزی در یک آزمایش واقعی نیاز نیست؛ بلکه کافی است، میدان سرعت ورودی را مشابه آنچه در بالا ذکر شد تعریف کرده و سپس شرایط مرزی را به گونه‌ای انتخاب کنیم که این فرم میدان سرعت تا انتهای کانال حفظ شود. شرط لغزش در دیواره‌های جلو، پشت و بالا، دقیقاً به همین منظور انتخاب شده‌اند.

لزجت سیال برابر با 0.00697 پاسکال ثانیه که همان لزجت آب در دمای 37 درجه‌ی سانتیگراد است در نظر گرفته شده؛ زیرا آزمایش‌هایی که روی سلول‌ها انجام می‌شود نیز در همین دما صورت می‌گیرد [۱۲]. با توجه به این که ارتفاع کانال 7 میکرومتر در نظر گرفته شده است، سرعت در بالاترین نقطه کانال برابر با $1/95 \times 10^{-10}$ متر بر ثانیه به دست می‌آید.

همانطور که قبلاً اشاره شد، در مدل‌های تحقیقات پیشین [۶ و ۱۲] نحوه اتصال پایه مژک به سطح سلول از نوع قید ثابت^۱ بوده و نوآوری این مدل آن است که مژک اولیه توسط یک لایه‌ی نازک الاستیک به نام پایه‌ی فنری^۲ با ثابت فنر، قابل تنظیم به کانال متصل شده است؛ بنابراین در مدل سه بعدی از یک لایه‌ی دو بعدی الاستیک برای اتصال مژک و کانال استفاده می‌شود.

۲-۳- معادلات حاکم

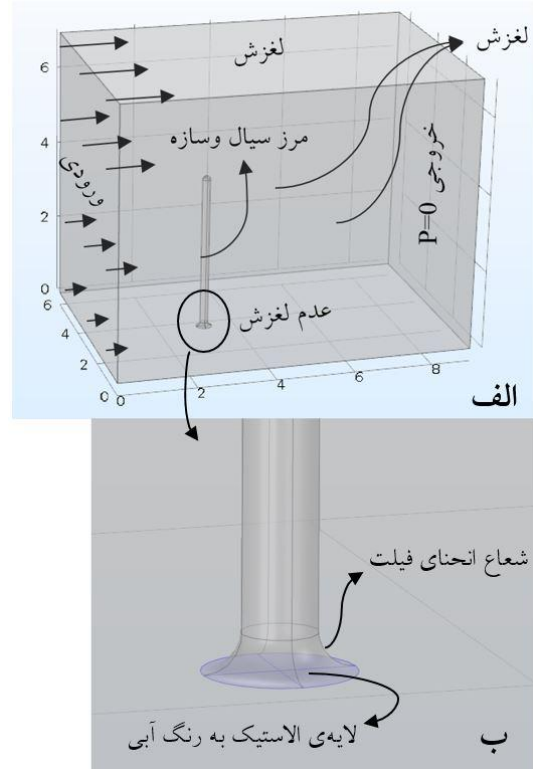
معادلات حاکم بر این جریان تراکم ناپذیر لایه‌ای، معادلات پیوستگی و ناویر-استوکس است [۱۷].

$$\rho \nabla \cdot u_{fluid} = 0 \quad (2)$$

$$\rho \frac{\partial u_{fluid}}{\partial t} + \rho (u_{fluid} \cdot \nabla) u_{fluid} = \nabla \cdot [-pI + \mu (\nabla u_{fluid} + (\nabla u_{fluid})^T)] + F \quad (3)$$

که در آنها ρ چگالی سیال، u_{fluid} سرعت سیال، t زمان، p فشار، I تانسور واحد، μ لزجت سیال و F نیروی حجمی است. به دلیل آنکه ما به دنبال جواب پایایی مسئله هستیم، جمله اول در معادله (۴) حذف می‌شود که وابسته به زمان است.

دامنه شبیه‌سازی سیال را تعیین می‌کنند، لغزش است. سطوح استوانه هم از نوع مرز سیال و سازه است.



شکل ۱- الف) نمای شماتیک از دامنه مدل شده در نرم افزار همراه با شرایط مرزی و ب) بزرگنمایی پایه‌ی مژک

مقدار سرعت در بالاترین نقطه‌ی ورودی کانال را به گونه‌ای انتخاب می‌کنیم تا میزان تنش برشی در سیال 40 میلی پاسکال باشد که مقدار استفاده شده در آزمایش‌های گذشته است [۱۲]. برای مشخص کردن این سرعت، علاوه بر تنش برشی سیال به ارتفاع دیواره و لزجت سیال نیاز است. رابطه (۱) معادله حاکم بر لایه‌ی نازک از سیالات نیوتنی است که بین دو دیواره ساکن و متحرک قرار دارد.

$$\tau = \mu \frac{U}{H} \quad (1)$$

که در آن τ تنش برشی سیال، μ لزجت سیال، U سرعت دیواره متحرک و H ارتفاع کانال است. در چنین حالتی، سرعت سیال از صفر در نزدیکی دیواره‌ی ثابت به مقدار U در نزدیکی دیواره‌ی متحرک به صورت خطی افزایش می‌یابد. برای شبیه‌سازی چنین جریانی در نرم‌افزار، به مدل‌سازی

¹ Fixed Constraint
² Spring Foundation

شرط لغزش به کار رفته در دیواره‌های بالا، جلو و پشت نیز از این قرار است [۱۷]:

$$u_{fluid} \cdot n = 0 \quad (12)$$

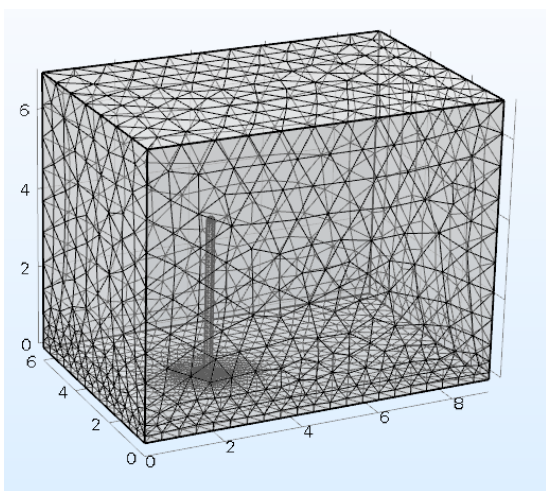
$$K - (K \cdot n)n = 0 \quad (13)$$

که در آن

$$K = \left[\mu (\nabla u_{fluid} + (\nabla u_{fluid})^T) \right] n \quad (14)$$

۲-۴- شبکه‌ی محاسباتی

در این شبیه‌سازی از نسخه‌ی ۵/۲ نرم‌افزار کامسول^۲ استفاده شده است. در شکل ۲ مش یا همان شبکه محاسباتی که دامنه را به اجزا محدود تقسیم می‌کند، نمایش داده شده است. این شبکه به طور پیش‌فرض توسط خود نرم‌افزار تولید می‌شود. دامنه‌های مژک جامد و محیط سیال اطراف آن، توسط المان‌های چهار وجهی و منشوری شبکه‌بندی شده‌اند. برای شبکه‌بندی سطح دیواره‌ها نیز، از المان‌های مثلثی و چهار ضلعی استفاده شده‌است.



شکل ۲- شبکه محاسباتی استفاده شده در شبیه‌سازی

همانطور که مشاهده می‌شود، در قسمت‌های باریک مدل از المان‌های ریزتر استفاده شده تا تغییر شکل‌ها در این مناطق به خوبی رصد شود. در این شبکه از ۴۶۰۲۲ المان چهار وجهی، ۲۰۴۰ المان منشوری، ۳۳۸۶ المان مثلثی، ۷۰ المان چهار ضلعی، ۳۳۴ المان لبه‌ای و ۲۲ المان راسی

شرط مرزی عدم لغزش که در دیواره پایینی اعمال می‌شود، به صورت رابطه (۴) تعریف می‌شود [۱۷]:

$$u_{fluid} = 0 \quad (4)$$

معادلات حاکم بر مرز سیال و جامد از قرار زیر است [۱۷]:

$$u_{fluid} = u_w \quad (5)$$

$$u_w = \frac{\partial u_{solid}}{\partial t} \quad (6)$$

$$\sigma \cdot n = \Gamma \cdot n \quad (7)$$

که در آن‌ها u_w سرعت دیواره، u_{solid} جابجایی جامد، σ تانسور تنش دامنه‌ی سازه، n بردار نرمال و Γ تانسور تنش برای سیال نیوتنی است:

$$\Gamma = \left[-pI + \mu (\nabla u_{fluid} + (\nabla u_{fluid})^T) - \frac{2}{3} \mu (\nabla \cdot u_{fluid}) I \right] \quad (8)$$

لازم به ذکر است که با توجه به پایا در نظر گرفتن این شبیه‌سازی، عبارت وابسته به زمان در معادله ۶ حذف شده و در نتیجه سرعت سیال در مرز دیواره نیز صفر است؛ بنابراین معادلات ۵ و ۶، همان شرط عدم لغزش روی مرز سیال و جامد می‌باشند. همچنین با توجه به ابعاد مساله، امکان استفاده از شرط مرزی عدم لغزش، با بررسی مقادیر سرعت و گرادیان سرعت گره‌ای سیال نزدیک دیواره، مورد بررسی و تایید قرار گرفت.

معادلات حاکم بر دامنه سازه همان معادلات ماده الاستیک خطی همسانگرد^۱ است [۱۷].

$$\rho \frac{\partial^2 u_{solid}}{\partial t^2} - \nabla \cdot \sigma = (I + \nabla u_{solid})v \quad (9)$$

که در آن v ضریب پواسون است.

شرط مرزی در مرز پایین مژک یک‌سردرگیر که قید ثابت نام دارد به صورت رابطه (۱۰) است [۱۷].

$$u_{solid} = 0 \quad (10)$$

در حالی که این مرز در صورت استفاده از پایه فنی از شرط (۱۰) پیروی می‌کند [۱۷]:

$$\sigma \cdot n = -k(u_{solid} - u_0) \quad (11)$$

که u_0 مقدار اولیه‌ی u_{solid} و k ثابت فنر است.

^۲ COMSOL Multiphysics 5.2.0.166

^۱ Isotropic

استفاده شده است. در مجموع، دامنه سیال با ۴۷۰۱۶، دامنه‌ی جامد با ۱۰۴۶ و سطوح با ۳۴۵۶ المان مش زده شده‌اند.

۲-۵- روش حل محاسباتی

به دلیل ماهیت مستقل از زمان مسئله مورد بررسی از حل گر ساکن^۱ برای حل کردن معادلات حاکم بر دامنه‌ها استفاده کردیم. معادلات حاکم بر مسئله پس از گسسته‌سازی، به صورت ماتریس در می‌آیند و به روش مستقیم حل می‌شوند. در این روش ماتریس معادلات در یک زمان حل می‌شود و جواب دقیق دستگاه به دست می‌آید.

این مسئله به روش کاملاً جفت شده حل شده است که یک روش تکراری است. در این روش معادلات سیال و سازه همزمان با هم در نظر گرفته می‌شوند تا ماتریسی واحد به وجود آید که شامل، همه معادلات حاکم بر المان‌های سیال و سازه است.

۲-۶- جدول پارامترها

جدول ۱- پارامترهای هندسی و خواص سیال و سازه

پارامتر	تعریف	مقدار	واحد
H	ارتفاع کانال	۷	μm
W	عرض کانال	۶	μm
L	طول کانال	۹	μm
a	قطر مژک	۰/۲	μm
CL	طول مژک	۴	μm
r	شعاع فیلت	۰/۱	μm
ρ	چگالی	۱۰۰۰	kg/m ³
μ	لزجت	۰/۰۰۰۶۹۷	Pa.s
τ	تنش برشی سیال	۴۰	mPa
E	مدول یانگ	۱۷۸۰۰۰	Pa
ν	نسبت پواسون	۰/۳۳	-
K	ثابت فنر	۱۰ ^{۱۰}	N/m.m ²

۲-۷- استقلال حل از شبکه محاسباتی

به منظور حصول اطمینان از جواب‌ها لازم است، استقلال جواب از شبکه محاسباتی بررسی شود. استفاده از شبکه‌های محاسباتی با ساختارها و تعداد المان‌های متفاوت نباید تغییری مؤثر در جواب‌ها ایجاد کند. برای بررسی این موضوع، مسئله با استفاده از سه شبکه محاسباتی با تعداد المان‌های متفاوت محاسبه و نتیجه‌ی حاصل که بیشینه تنش فون میسس در پایه مژک است با یکدیگر مقایسه شد. پارامترهای جابجایی نوک مژک و میانگین تنش فون میسس در مژک نیز که معیاری از میانگین جواب در کل دامنه می‌باشند با یکدیگر مورد مقایسه قرار گرفتند. با بررسی نتایج دیده می‌شود که نتایج حاصل بسیار نزدیک به یکدیگر است. این نتایج در جدول ۲ خلاصه شده‌اند.

جدول ۲- تأثیر ساختار شبکه و ابعاد المان‌ها بر پاسخ شبیه سازی

تعداد المان	میسس در پایه مژک (N/m ²)	میانگین تنش فون میسس در مژک (μm)	میانگین تنش فون میسس در مژک (N/m ²)
۴۸۰۶۲	۵۰۰۰۰	۲/۴۲	۱۲۲۰
۶۹۱۸۰	۵۰۱۰۰	۲/۴۳	۱۲۲۰
۱۳۰۸۷۸	۴۹۵۰۰	۲/۴۱	۱۲۱۰

۲-۸- آنالیز حساسیت

در این بخش تغییرات آرام و پیوسته متغیرهای خروجی را با تغییرات پارامترهای ورودی در یک محدوده‌ی مشخص رصد خواهیم کرد. برای این منظور، طول مژک و تنش وارده از سوی سیال را در محدوده‌های آزمایشگاهی [۶، ۱۲] تغییر می‌دهیم و اثر آن را بر پاسخ مورد نظر یعنی بیشینه تنش فون میسس^۲ بررسی می‌کنیم که در پایه مژک اتفاق می‌افتد. نتایج در شکل ۳ و شکل ۴ خلاصه شده‌اند.

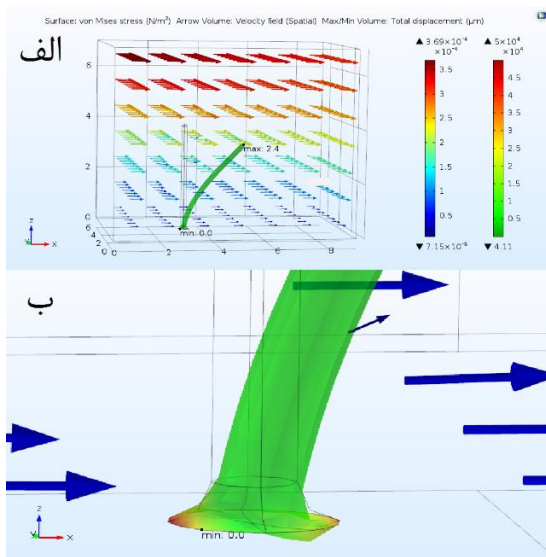
همان‌طور که در شکل ۳ دیده می‌شود، با افزایش طول مژک، بیشینه‌تنش ایجاد شده در پایه‌ی آن تقریباً به صورت خطی افزایش می‌یابد.

² Von Mises

¹ Stationary Solver

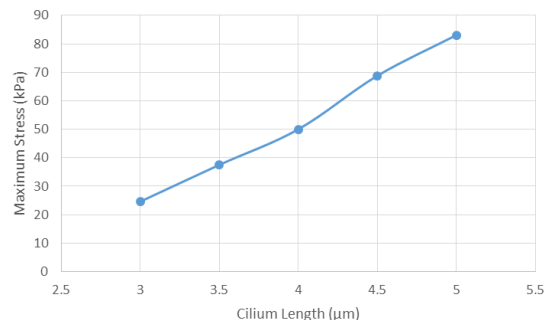
خطی در این مدل، تانسورهای تنش و کرنش از قانون هوک تبعیت کرده و با یکدیگر رابطه‌ای خطی دارند، پس با توجه به فرضیات به کار رفته در این تحقیق، بررسی میدان‌های تنش ما را به نتیجه می‌رساند.

شکل ۵ میدان جریان سیال درون کانال و میدان تنش در مژک خمیده شده را نشان می‌دهد. این مدل شامل، مژکی است به طول ۶ میکرومتر که توسط لایه‌های الاستیک با ثابت فنر 10^{11} نیوتن بر متر بر متر مربع به سطح سلول متصل شده و در معرض جریان سیال با تنش برشی ۴۰ میلی پاسکال قرار دارد. در مورد واحد ثابت فنر لایه الاستیک در ذیل شکل ۹ توضیح داده شده است.

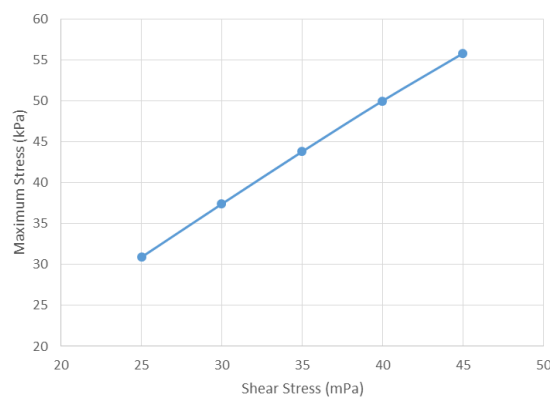


شکل ۵- الف) نمایش همزمان ۱- طرح رنگی میدان تنش در مژک، ۲- میدان جریان سیال که توسط پیکانهای رنگی رسم شده است، و ۳- بیشینه جابجایی مژک. ب) نمای بزرگ شده از پایه‌ی مژک

پیکان‌های رنگی رسم شده در شکل ۵، میدان جریان سیال درون کانال را به تصویر می‌کشد. راستای این پیکان‌ها، جهت جریان سیال را در هر نقطه نشان می‌دهد و اندازه آن‌ها نیز، نشان‌گر سرعت سیال در آن نقطه است. مقدار عددی سرعت در هر نقطه از دامنه سیال نیز، توسط رنگ پیکان‌ها مشخص می‌شود. نوار رنگی سمت راست طرح که رنگ‌های آبی تا قرمز را به اعداد صفر تا $3/5$ متناظر می‌کند، راهنمای



شکل ۳- اثر طول مژک بر بیشینه تنش ایجاد شده در پایه‌ی آن (سایر پارامترها مطابق جدول ۱ است).



شکل ۴- اثر تنش برشی جریان سیال بر بیشینه تنش ایجاد شده در پایه‌ی مژک (سایر پارامترها مطابق جدول ۱ است).

در شکل ۴ مشاهده می‌شود که بیشینه تنش ایجاد شده در پایه‌ی مژک با شدت جریان سیال نیز، رابطه‌ای مستقیم و خطی دارد.

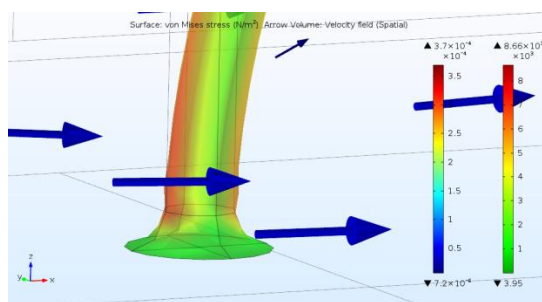
۳- یافته‌ها و بحث

در این بخش نتایج حاصل از شبیه‌سازی عددی در قالب طرح‌های رنگی و نمودار ارائه خواهد شد. طرح‌ها نشان‌گر میدان تنش فون میسس در دامنه شبیه‌سازی‌اند و در نمودار، تغییرات بیشینه تنش در دامنه مژک برحسب ثابت فنر لایه الاستیک نشان داده می‌شود. از آنجا که کانال‌های یونی فعال شونده با کشش^۱ در غشای مژک قرار دارند، آن‌چه در این تحقیق برای ما اهمیت دارد، بیشینه‌ی کرنش ایجاد شده در لایه‌ی بیرونی مژک است. به دلیل استفاده از ماده الاستیک

^۱ Stretch-Activated Ion Channel

۰/۰۱ میکرومتر (شکل وسط) در میان طرح رنگی و در طرف چپ آن، جزیره‌ای سفید رنگ مشاهده می‌شود. در این قسمت، دامنه‌ی مژگ به طرف بالا جابجا شده و این ناحیه را خالی گذاشته است. در عوض در طرف راست مقطع ۰/۰۱- میکرومتر (شکل راست)، جزیره‌ای رنگی مشاهده می‌شود. این بدان دلیل است که دامنه مژگ این منطقه به طرف پایین جابجا شده و این ناحیه را پر کرده است که کمی پایین تر از کف کانال قرار دارد.

حال به مقایسه این نوع اتصال با اتصال کاملا مقید در مدل تیر یک‌سر درگیر می‌پردازیم. شکل ۷ نتایج شبیه‌سازی مژگی با پایه‌ی کاملا مقید و بدون خاصیت الاستیک را نشان می‌دهد.



شکل ۷- نمای بزرگ شده‌ی پایه‌ی مژگ مربوط به مدل تیر یک‌سر درگیر

از مقایسه‌ی این شکل با شکل ۵-ب در می‌یابیم، در صورت استفاده از پایه‌ی الاستیک، محل وقوع بیشینه تنش و در نتیجه بیشینه‌ی کرنش، از بالای فیلت به درون آن انتقال می‌یابد. به این ترتیب دامنه درون فیلت، تغییر شکلی موج گونه داده و این فرآیند، امکان تغییر زاویه پایه مژگ را فراهم ساخته است.

میدان تنش در برش‌های مختلف پایه‌ی مژگ کاملا مقید در ارتفاع‌های صفر، ۰/۰۱ و ۰/۰۳ میکرومتر از کف کانال در شکل ۸ نشان داده شده است.

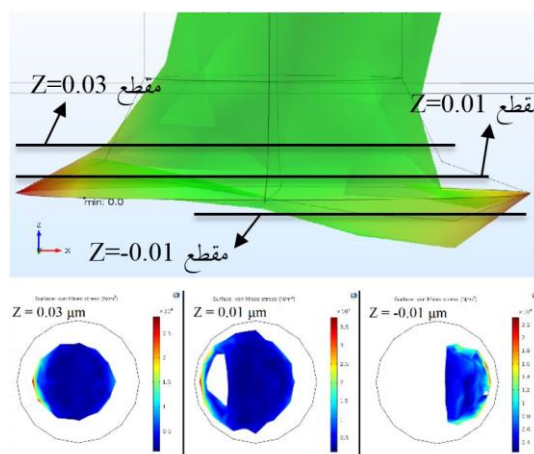
در این تصویرها نیز، دایره‌های مشکی بزرگترین مقطع مژگ که در کف کانال واقع است را نشان می‌دهند.

اما نکته‌ای حائز اهمیت در مقایسه شکل ۶ با شکل ۸ وجود دارد. مشاهده می‌شود که در مدل با اتصال مقید (شکل ۸)، بزرگترین مقادیر تنش در نواحی میانی پایه‌ی مژگ رخ

مقدار عددی سرعت بر حسب متر بر ثانیه است؛ اما نوار دیگر که رنگ‌های سبز تا قرمز را به اعداد صفر تا ۴/۵ متناظر می‌کند، مربوط به تنش دامنه سازه یا همان مژگ است. در این شکل میزان بیشترین جابه‌جایی دامنه سازه که همان تغییر مکان سر مژگ است نیز نشان داده شده است که برابر با ۲/۴ میکرومتر است.

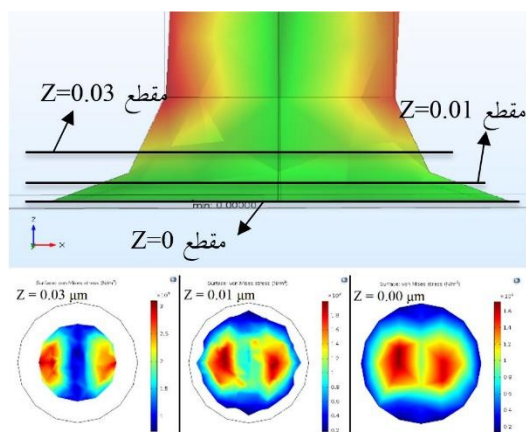
همان‌طور که مشاهده می‌شود، قسمت زیادی از دامنه‌ی مژگ به رنگ سبز است، پس تنش در این نواحی ناچیز است. بیشینه تنش دامنه‌ی مژگ در پایه‌ی آن رخ می‌دهد که در شکل ۵-ب، بزرگ‌نمایی شده است. در این شکل دیده می‌شود که محل اتصال مژگ به سلول به گونه‌ای خاص تغییر شکل داده است، به طوری که پایه مژگ تابیده شده و به شکل موج درآمده است. این نوع تغییر شکل اجازه تغییر زاویه‌ی پایه مژگ را به آن می‌دهد.

برای نمایش بهتر این نوع تغییر شکل، پایه مژگ در سه ارتفاع مختلف به طور افقی برش زده شده است. توزیع تنش در این مقاطع در شکل ۶ آورده شده است.

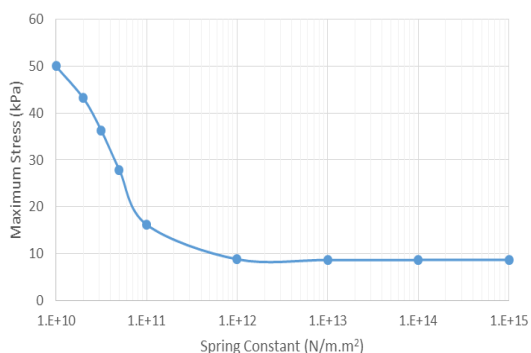


شکل ۶- بالا) محل برش‌های پایه‌ی مژگ در ارتفاع‌های ۰/۰۳، ۰/۰۱ و ۰/۰۱- میکرومتر که با خط‌های تیره نشان داده شده‌اند. پایین) میدان تنش در مقاطع مژگ در ارتفاع‌های ۰/۰۳، ۰/۰۱ و ۰/۰۱- میکرومتر به ترتیب از چپ به راست

در این شکل‌ها بزرگترین مقطع مژگ که در کف کانال واقع است، با دایره‌های مشکی نشان داده شده‌اند. در مقطع ۰/۰۳ میکرومتر (شکل چپ) قطر دامنه مژگ به دلیل وجود فیلت، کوچکتر از قطر دایره‌های یاد شده است. در مقطع



شکل ۸- بالا) محل برش های پایه‌ی مژک در ارتفاع‌های ۰/۰۳، ۰/۰۱ و ۰/۰۰۱ و صفر میکرومتر که با خط‌های تیره نشان داده شده‌اند. پایین) میدان تنش در مقاطع مژک در ارتفاع‌های ۰/۰۳، ۰/۰۱ و صفر میکرومتر به ترتیب از چپ به راست در مدل تیر یک‌سردگیر (اتصال کاملاً مقید)



شکل ۹- بیشینه‌ی تنش در مژک بر حسب ثابت فنر در مقیاس لگاریتمی

نمودار بهتر دیده شود. از این نمودار استنباط می‌شود که برای ثابت‌های بیشتر از 10^{12} نیوتن بر متر بر متر مربع میزان خمیدگی مژک و در نتیجه بیشینه‌ی تنش به وجود آمده در آن تغییر نمی‌کند؛ زیرا به ازای این مقادیر، فنر بسیار سخت بوده و مدل اتصال الاستیک به مدل اتصال مقید میل می‌کند؛ اما با کاهش ثابت فنر، پایه‌ی مژک سست‌تر شده و مژک تغییر شکل بیشتری را در مقابل جریان سیال تجربه می‌کند. این باعث افزایش بیشینه کرنش و تنش به وجود آمده در مژک می‌شود. به ازای مقادیر بین 10^{10} تا 10^{11} نیوتن بر متر بر متر مربع مشاهده می‌شود که تغییرات بیشینه تنش،

می‌دهند که با رنگ قرمز نشان داده شده‌اند؛ در حالی که در مژک با اتصال الاستیک (شکل ۶)، این مقادیر بیشینه در محیط اطراف پایه‌ی مژک رخ می‌دهند که محل قرارگیری غشای آن است و نواحی میانی به رنگ آبی درآمده‌اند. از منظر بیولوژیکی این تفاوت می‌تواند بسیار قابل ملاحظه باشد؛ زیرا کانال‌های یونی فعال شونده با کشش که در حقیقت مبدل‌های^۱ تحریک مکانیکی کرنش به سیگنال شیمیایی یون کلسیم می‌باشند، کانال‌هایی درون غشای مژک هستند و در نزدیکی پایه مژک متمرکزاند. این کانال‌ها همان‌طور که از نام آن‌ها پیداست، در اثر کشیده شدن غشا باز می‌شوند که این خود باعث ورود یون‌های کلسیم به داخل سلول و فعال شدن زنجیره‌ای از واکنش‌های شیمیایی درون سلول می‌شود و در نهایت سلول از این طریق جریان سیال اطراف خود را حس می‌کند [۱۸]. این یک فرآیند تبدیل تحریک مکانیکی^۲ است و برای افزایش حساسیت^۳ آن لازم است، تنش بیشینه در محل تجمع این مبدل‌ها، یعنی غشای مژک اتفاق بیافتد. علت تمرکز این کانال‌ها در نزدیکی پایه مژک نیز همین امر است؛ زیرا تنش بیشینه همواره در نزدیکی پایه مژک اتفاق می‌افتد. از مطالب فوق بر می‌آید که مدل ارائه شده در این تحقیق، حساسیت بیشتری را نسبت به مدل تیر یک‌سردگیر برای مژک که یک حسگر^۴ تحریکات مکانیکی است، پیش‌بینی می‌کند و بهتر می‌تواند توجیه‌کننده‌ی حساسیت این اندامک باشد.

در نهایت اثر ثابت فنر لایه‌ی الاستیک را روی بیشینه‌ی تنش مژک، در شکل ۹ بررسی می‌کنیم.

ابتدا لازم به توضیح است که واحد ثابت فنر لایه الاستیک، نیوتن بر متر بر واحد سطح (مترمربع) است؛ یعنی هرچه سطح این لایه بیشتر باشد، ثابت فنر بیشتر در نظر گرفته می‌شود؛ به طوری که الاستیسیته‌ی سطح مقداری مشخص باشد. اگر چه در این تحقیق مساحت لایه متغیر نیست، اما استفاده از این واحد درک بهتری را از میزان انعطاف‌پذیری لایه‌ی الاستیک فراهم می‌کند. در شکل ۹، محور افقی در مقیاس لگاریتمی رسم شده تا روند تغییرات

¹ Transducer

² Mechanotransduction

³ Sensitivity

⁴ Sensor

رابطه‌ای تقریباً خطی با لگاریتم ثابت فنر دارد. برای به دست آوردن نتایج صحیح در شبیه‌سازی مدل‌هایی شامل لایه‌های الاستیک منعطف‌تر لازم است، از شبکه محاسباتی بسیار ریزتر در ناحیه پایه‌ی مژک استفاده شود تا امکان تغییر شکل بیشتر فراهم شود.

نخستین یافته‌ای که به این مدل اعتبار می‌بخشد، چرخیدن مژک حول پایه در پاسخ به جریان سیال از آن است. طرح رنگی شکل ۵-ب، به خوبی قابلیت این مدل را در توجیه این نوع حرکت نشان می‌دهد؛ اما مهمترین روش برای سنجش اعتبار یک مدل مقایسه نتایج حاصل از آن مدل با نتایج معتبر است. در این شبیه‌سازی بیشینه تنش در مژکی که به صورت تیر یک‌سر درگیر مدل شده است، از مرتبه بزرگی هزار پاسکال است. در شبیه‌سازی ریدهولم و همکارانش [۱۲] نیز، این کمیت از همین مرتبه بوده و تفاوت عددی ناشی از تفاوت در هندسه دو مدل است. در آن پژوهش یک بستر الاستیک در نظر گرفته شده است که غشای سلول را مدل می‌کند و پایه مژک به اندازه‌ی ۲ میکرومتر به داخل سلول فرو رفته و در آنجا به صورت کانتیلور مقید شده است. وجود نداشتن داده‌های آزمایشگاهی برای ثابت فنر لایه‌ی الاستیک نیز، از دیگر محدودیت‌های این تحقیق است. به رغم این محدودیت‌ها، این مدل می‌تواند چرخش مژک را حول پایه آن که مبتنی بر مشاهدات آزمایشگاهی است (شکل‌های ۳ و ۴ و ۶ مرجع [۱۵]) به خوبی توجیه کند و جنبه‌ی نوآورانه‌ی این مقاله در قابلیت توجیه مکانیزم چرخش مژک حول پایه است. اهمیت این مساله آن است که کانال‌های حساس به تحریک مکانیکی واقع در پایه مژک در اثر چرخش مژک حرکت می‌کنند؛ در حالی که نیروی قویتری از جریان سیال لازم است تا کانال‌های واقع در طول مژک را حرکت دهد؛ بنابراین، همانگونه که نتایج آزمایشگاهی نشان می‌دهد، کانال‌های واقع در پایه مژک در قیاس به کانال‌های واقع در طول مژک، نسبت به جریان ضعیف بسیار پاسخ دهنده تر هستند [۱۵]. این نوع جریان مطابق فرضیات پژوهش انجام شده در این مقاله است. همچنین، به این نکته اشاره می‌شود که مدل ارائه شده در این تحقیق، اولین مدل با تطابق هندسی مطلوب با مدل واقعی مژک است که با هدف بررسی چرخش آن تا کنون ارائه شده است.

در اینجا لازم است، این مدل با مدل دو بعدی تحقیق پیشین [۱۶] مقایسه شود. معادل سه بعدی هندسه دوبعدی مورد استفاده در آن پژوهش، یک تیغه الاستیک است که تحت جریان سیال درون یک کانال قرار دارد؛ در حالی که مژک نه یک تیغه بلکه یک استوانه است که سیال می‌تواند از اطراف آن عبور کند؛ اما در مدل دو بعدی، عبور سیال از اطراف مژک امکان پذیر نیست و در نظر گرفته نشده است. به دلیل وجود این نقطه ضعف در مدل دو بعدی که با داده‌های کمی مطالعات آزمایشگاهی [۱۵] از حرکت مژک در اثر جریان سیال، تفاوت قابل ملاحظه‌ای مشاهده می‌شود، مسئله‌ی ۳ بعدی در این تحقیق حل شده است. لازم به توضیح است که در شبیه‌سازی صورت گرفته، این محدودیت وجود دارد که به دلیل عدم اطلاع از میزان فنریت پایه‌ی الاستیک، این تحقیق نمی‌تواند به صورت کمی شده نتایج را به مدل واقعی (آزمایشگاهی) نزدیک تر کند؛ زیرا نتایج به میزان الاستیسیته‌ی پایه بستگی دارد.

۴- نتیجه گیری

در این پژوهش سعی بر آن بود تا پاسخ مژک به جریان سیال و میدان تنش به وجود آمده در پایه‌ی آن بررسی شود. جنبه نوآورانه‌ی این طرح، استفاده از مدلی جدید برای نحوه اتصال مژک به سطح سلول است. در تعدادی از تحقیقات گذشته این اتصال به صورت کاملاً مقید و ثابت در نظر گرفته شده و پایه‌ی مژک به صورت کاملاً مقید مدل شده است [۶ و ۱۲]؛ اما در این تحقیق از شرط مرزی پایه فنری که در حقیقت یک لایه‌ی الاستیک بسیار نازک است، در مرز محل اتصال مژک به سلول استفاده شده است. شبیه‌سازی‌های عددی این تحقیق با استفاده از روش‌های برهمکنش سیال و سازه انجام شد و نتایج حاصل از آن در قالب طرح‌های رنگی بیان شد. این نتایج حاکی از آن است که اگر از پایه‌ی الاستیک استفاده شود، بیشینه تنش مقاطع پایه مژک در نزدیکی غشای بیرونی آن اتفاق می‌افتد و این توجیهی است بر حساسیت مژک به تحریکات مکانیکی، زیرا کانال‌های یونی فعال شونده با کشش که تحریک مکانیکی کرنش را به پاسخ شیمیایی ورود یون کلسیم به درون سلول تبدیل می‌کنند، در غشای مژک قرار دارند. پس هر چه تنش و کرنش به وجود آمده در ناحیه‌ی غشا بیشتر باشد،

- primary cilium embedded in a collagen matrix. *J Biomech* 47(9): 2211-2217.
- [7] Wilson PD (2004) Polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 350(2): 151-164.
- [8] Winyard P, Jenkins D (2011) Putative roles of cilia in polycystic kidney disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 1812(10): 1256-1262.
- [9] Hoey DA, Tormey S, Ramcharan S, O'Brien FJ, Jacobs CR (2012) Primary cilia-mediated mechanotransduction in human mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 30(11): 2561-2570.
- [10] Tummala P, Arnsdorf EJ, Jacobs CR (2010) The role of primary cilia in mesenchymal stem cell differentiation: a pivotal switch in guiding lineage commitment. *Cell Mol Bioeng* 3(3): 207-212.
- [11] Bodle JC, Rubenstein CD, Phillips ME, Bernacki SH, Qi J, Banes AJ, Lobo EG (2013) Primary cilia: the chemical antenna regulating human adipose-derived stem cell osteogenesis. *PLoS One* 8(5): e62554.
- [12] Rydholm S, Zwart G, Kowalewski JM, Kamal-Zare P, Frisk T, Brismar H (2010) Mechanical properties of primary cilia regulate the response to fluid flow. *Am J Physiol Renal Physiol* 298(5): F1096-F1102.
- [13] Khayyeri H, Barreto S, Lacroix D (2015) Primary cilia mechanics affects cell mechanosensation: A computational study. *J Theor Biol* 379: 38-46.
- [14] Meriam J, Kraige L (2007) *Engineering mechanics: Statics*; SI Version. 6th edn. Wiley, Hoboken.
- [15] Battle C, Ott CM, Burnette DT, Lippincott-Schwartz J, Schmidt CF (2015) Intracellular and extracellular forces drive primary cilia movement. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112(5): 1410-1415.
- [16] Abbasszadeh Rad A, Vahidi B (2016) A finite elements study on the role of primary cilia in sensing mechanical stimuli to cells by calculating their response to the fluid flow. *Journal of Computational Applied Mechanics* 47(1): 35-44.
- [17] C. Multiphysics, 2014. Version 4.4. COMSOL, Inc., Burlington, MA, USA, pp. Fluid-Structure Interaction (fsi), Fluid Properties 1, Equation .
- [18] Praetorius H, Spring KR (2001) Bending the MDCK cell primary cilium increases intracellular calcium. *J Membr Biol* 184(1): 71-79.

تبدیل تحریکات مکانیکی بهتر اتفاق افتاده و در نتیجه این تحریکات بهتر حس می‌شوند.

این نوآوری اگر چه جنبه تئوری دارد، اما به دلیل آن که مدل را بهبود می‌بخشد، می‌تواند در تمام تحقیقات دیگری کاربرد داشته باشد که قبلاً مژک را به صورت عددی شبیه‌سازی کرده‌اند. به عنوان مثال در تحقیقاتی که پاسخ مژک به کرنش کششی [۶]، تأخیر پاسخ کلسیم نسبت به اعمال جریان سیال [۱۲] و چرخش مژک [۱۵] را بررسی کرده‌اند، این امکان وجود دارد که از این مدل استفاده و شبیه‌سازی را تکرار کرد تا تاثیر این شرط مرزی جدید در نتایج مشخص شود.

به منظور تکمیل این تحقیق می‌توان به جای استفاده از ماده الاستیک خطی، خواص مکانیکی ویسکوالاستیک^۱ و هایپرالاستیک^۲ مژک را نیز لحاظ کرد و یا از مدل ویسکو هایپرالاستیک^۳ استفاده کرد. آنگاه لازم است، میدان توزیع کرنش مورد بررسی قرار داده شود؛ همچنین با توجه به اهمیت فیزیولوژیکی تحریکات نوسانی در تمایز سلول‌های بنیادی [۹-۱۱]، می‌توان پاسخ مژک به جریان سیال وابسته به زمان و جریان متناوب را نیز بررسی کرد.

۵- مراجع

- [1] Adams M (2010) The primary cilium: An orphan organelle finds a home. *Nature Education* 3(9): 54.
- [2] Singla V, Reiter JF (2006) The primary cilium as the cell's antenna: signaling at a sensory organelle. *science* 313(5787): 629-633.
- [3] Marshall WF, Nonaka S (2006) Cilia: tuning in to the cell's antenna. *Curr Biol* 16(15): R604-R614.
- [4] Fliegauf M, Benzing T, Omran H (2007) When cilia go bad: cilia defects and ciliopathies. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8(11): 880-893.
- [5] Kovalevskij AO (1867) *Entwicklungsgeschichte des Amphioxus lanceolatus*, Acad. Impériale des Sciences.
- [6] Mathieu PS, Bodle JC, Lobo EG (2014) Primary cilium mechanotransduction of tensile strain in 3D culture: Finite element analyses of strain amplification caused by tensile strain applied to a

¹ Viscoelastic

² Hyperelastic

³ Visco-Hyperelastic Model