



بررسی نقش میکروتوبول‌ها در پاسخ سلول عصبی به بار انفجاری با استفاده از برهمکنش سیال-جامد

حسین احمدی نژاد جوشانی^۱، بهمن وحیدی^{۲*} و محمد حسین صبور^۳

^۱ کارشناسی ارشد هوافضا، دانشکده علوم و فنون نوین، دانشگاه تهران

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

^۳ استادیار هوافضا، دانشکده علوم و فنون نوین، دانشگاه تهران

مقاله مستقل، تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۱۱/۱۰؛ تاریخ بازنگری: ۱۳۹۸/۰۵/۰۷؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۷/۰۶

چکیده

آسیب تروماتیک مغز، بیان آسیب مغزی در نتیجه ترومای ناگهانی است. درک مکانیسم و اثرات چنین خساراتی به مغز جهت درمان صدمات بسیار مهم است. در این تحقیق، یک چارچوب محاسباتی برای به دست آوردن پاسخ سلول عصبی ارائه شده است. سلول عصبی متشکل از سه قسمت، هسته، سیتوپلاسم، غشا و همچنین شبکه میکروتوبول‌ها با جهت‌گیری متفاوت شامل، مربعی، ستاره‌ای و جهت‌گیری تصادفی در نظر گرفته شده است. در مدل‌سازی موج انفجار از بارگذاری فشار ناشی از لیزر و از روش المان محدود با اندرکنش سیال و سازه استفاده شده است. قسمت‌های سلول از مدل‌های مواد ویسکو الاستیک و الاستیک پیروی می‌کنند. نتایج به دست آمده در مقایسه با مطالعات آزمایشگاهی انجام شده، نشان‌دهنده سطوح مختلفی از آسیب سلولی است. نتایج به دست آمده نشان می‌دهند که حضور شبکه میکروتوبول در سیتوپلاسم، فارغ از نوع آرایش شبکه، میزان جابجایی کلی سلول و تنش وون میزز در اجزای دیگر سلول را کاهش می‌دهند؛ همچنین شبکه میکروتوبول در برابر تنش‌های فشاری خارجی اعمالی به سلول، نقش مؤثری در مقاومت کلی سلول ایفا می‌کنند. تنش وون میزز در غشا، در حضور شبکه میکروتوبول‌ها کاهش ۵۰ درصدی از ۳۰ پاسکال به ۱۵ پاسکال دارد.

کلمات کلیدی: سلول عصبی؛ بار انفجاری؛ المان محدود؛ مکانیک سلول؛ آسیب تروماتیک مغز.

Investigating the Effects of Microtubules in the Neuronal Cell Response to the Blast Load using Fluid-Structure Interactions

H. Ahmadi-Nejad joushani¹, B. Vahidi^{2,*}, M.H. Sabour³

¹Master Student, Aerospace Engineering, Faculty of New Sciences and Technologies, University of Tehran, Tehran.

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

³Assistant Professor, Aerospace Engineering, Faculty of New Sciences and Technologies, University of Tehran, Tehran.

Abstract

Traumatic brain injury states to the brain damage causing from sudden trauma. Understanding the mechanism and effects of such damages to the brain is of importance toward the treatment. In this research, a computational framework for considering the response of a neuronal cell is presented. The neuronal cell consists of three components including nucleus, cytoplasm, and membrane, and also the network of microtubules with the different arrays including crossing, stellate as well as random. In the simulation of blast loads, the pressure load driven by laser-induced and finite elements setup with fluid-structure interactions are considered. Cell components are assumed to follow viscoelastic and elastic mechanical behavior. The obtained results as compared to those of the experimental works showed different levels of cell damage. The presence of the microtubules network in cytoplasm, regardless of the types of array, reduces the total displacement of the cell and the von Mises stress in the other cell components. Furthermore, the network of microtubules plays a significant role in the total strength of the cell under the external imposed pressure. The membrane vonMises stress decrease 50percent from 30to 165 Pascals in presence of the network of microtubules.

Keywords: Neuronal Cell; Blast Load; Finite Elements; Cell Mechanics; Traumatic Brain Injury.

۱- مقدمه

تنوع منطقه‌ای خواص مکانیکی آن یک کار چالش برانگیز است [۵ و ۶].

برای مطالعه و بررسی مکانیک سلول‌های عصبی در ابتدا داشتن مدل مناسبی از سلول عصبی حائز اهمیت است؛ به‌گونه‌ای که نتایج حاصل از این مدل در شرایط بارگذاری موردنظر قابل‌قبول باشد. ساختار پیچیده سلول عصبی به‌علاوه پیچیدگی‌های اجزاء داخلی آن، کار شبیه‌سازی دقیق این سلول تحت بارگذاری‌های مختلف را برای محققان این زمینه سخت کرده است.

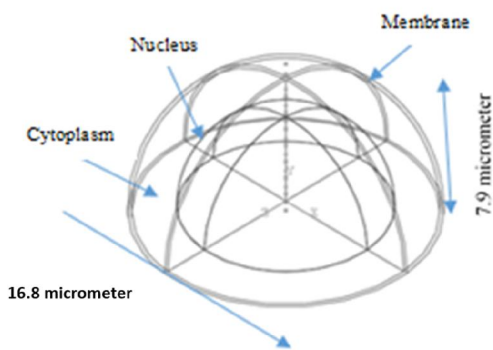
در پژوهش انجام شده توسط ویلینجر و همکاران [۷]، با استفاده از مدل اجزاء محدود، حد مجاز تنش داخل مغز برای ضربه‌مغزی ۲۰ کیلو پاسکال، حد مجاز تنش برای شکستگی جمجمه بین ۹۰ تا ۱۴۵ مگا پاسکال و مقدار ماکزیمم فشار تا مرتبه ۱ کیلو پاسکال پیش‌بینی شده است. سالوادور سیلوا و همکاران [۸] ثابت کرده‌اند که در یک مدل از آستروسیت انفعالی در شرایط آزمایشگاهی، مکانیزم‌های جداگانه‌ای بر مهاجرت سلول در پاسخ به آسیب مکانیکی و تنش‌های فیزیکی مانند، فشار هیدرو استاتیک بالا حاکم است. مورفی و هورکس [۹]، آستانه‌های تحمل مختلف آسیب برای انواع مختلف سلول مشخص کرده‌اند. مورفی و هورکس پیشنهاد کرده‌اند که تحت فشار بالا، حرکت زنجیره آسپل غشا کاهش می‌یابد و برای تطابق با این کاهش حجم، متراکم می‌شود. با انجام این کار، ویسکوزیته کاهش می‌یابد و " رفتار سیالی " غشاء کاهش می‌یابد و در نهایت منجر به آسیب گیرنده می‌شود [۹]. آلفورد و همکاران [۱۰]، پیشنهاد می‌کنند که تحت کشش سریع انفجار، تحریک اینتگرین غشاء سلولی تغییر می‌کند و در نتیجه به‌طور بالقوه پویایی کلسیم و رفتار فنوتیپی در سلول‌های تحت تأثیر، تغییر می‌کند. نتایج آن‌ها نشان می‌دهد که انقباض بیش‌ازحد ناشی از انفجار منجر به تنش بالا در بافت می‌شود که می‌تواند در موارد آسیب شدید، باعث القای بازسازی جبرانی ناسازگارانه، با بهره‌گیری از سوئیچینگ فنوتیپ شود.

در این تحقیق تلاش می‌شود که در یک هندسه سلول نماینده با قسمت‌های تفکیک شده، مدل‌های مختلف مواد مناسب سازنده برای هر یک انتخاب شود. مدل نهایی سلول در معرض بارگذاری انفجاری قرار می‌گیرد و اثرات خاص از بارگذاری انفجاری از نوع فشار و برش، در سطوح مشترک

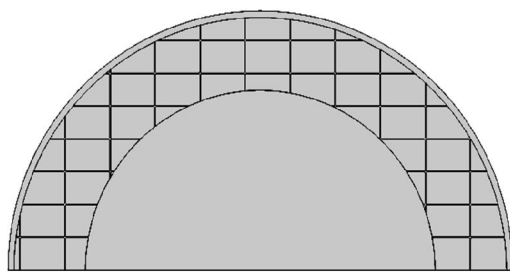
آسیب تروماتیک مغز در نتیجه بارگذاری‌های مکانیکی متفاوتی روی مغز است. پدیده‌های زیادی باعث آسیب تروماتیک مغز می‌شوند، به عنوان مثال یک ضربه به سر، تصادفات وسایل نقلیه، آسیب‌های ورزشی، سقوط از ارتفاع و یا یک موج شوک ناشی از انفجار، همه نمونه‌هایی از نیروهایی هستند که پاسخ مکانیکی مغز در دو سطح سلولی و بافت را به دنبال دارند. این پاسخ مکانیکی در نهایت به پاسخ پاتوفیزیولوژیکی و در نهایت به آسیب مغزی و تغییرات رفتاری و شناختی منجر می‌شود [۱]. در زمینه‌های نظامی، آسیب تروماتیک مغز عموماً در اثر حملات تروریستی است. صدمات انفجار باعث آسیب به انسان در تمامی مقیاس‌ها از اسکلت، اندام‌ها، بافت تا سلول و اجزای زیر سلولی می‌شود و به طور گسترده در ریه‌ها، چشم‌ها، گوش، دستگاه تنفسی فوقانی، قلب، شکم و مغز مشاهده شده است [۱]؛ بنابراین، انفجار بر بدن انسان در سطوح فیزیولوژیکی، سلولی، زیر سلولی و مولکولی تأثیر منفی می‌گذارد. با این حال، هنوز مطالعات زیادی باید در مورد مکانیسم‌های خاص آسیب انفجار که منجر به آسیب مغزی می‌شود، به خصوص در سطح سلولی انجام شود [۲].

صدمات ناشی از ضربه مغزی اخیراً به عنوان یکی از علل مهم اختلال مغز، مورد بررسی قرار گرفته است. آسیب‌های مغزی ناشی از ضربه تروما در حال حاضر تمرکز بسیاری از مطالعات سلولی و ماکروسکوپی در شرایط آزمایشگاهی و روش‌های مدل‌سازی را به خود معطوف کرده است [۳]. در سیستم‌های آزمایشگاهی که برای مطالعه پاسخ سلول نسبت به بارگذاری انفجاری گسترش داده شده‌اند. دو نوع سیستم فشرده‌سازی متداول وجود دارد که شامل ۱- یک سیستم فشاری که که یک فشار گذار در حدود ۱۴۵ تا ۵۸۱ کیلو- پاسکال ایجاد می‌کند ۲- سیستم‌های پایه لیزری که برای مطالعه چسبندگی کشت سلولی مورد استفاده قرار می‌گیرند و یک موج شوک با ماکزیمم فشار در حدود ۲۳ تا ۹۰ مگا- پاسکال ایجاد می‌کنند [۴]. در کنار تلاش‌های آزمایشگاهی انجام شده در زمینه پاسخ سلول به بارگذاری انفجاری، گسترش مدل‌های محاسباتی برای درک بهتر رفتار سلول در پاسخ نسبت به این‌گونه بارگذاری‌ها و درک خصوصیات بیومکانیکی بافت مغز انسان به دلیل ماهیت چند فازی و

در سه آرایش مختلف به یکدیگر متصل‌اند. برای شبیه‌سازی شبکه میکروتوبول‌ها یک پارامتر متغیر به نام اندیس سطح^۱ (EI) تعریف شده‌است که نمایانگر تعداد میکروتوبول‌های موجود در شبکه است. مطمئناً برای مطابقت بیشتر مدل توسعه داده شده با شرایط واقعی، پارامتر EI در هر آرایش باید به اندازه‌ای تعیین شود که چگالی سطحی میکروتوبول در مدل به مقدار همین چگالی در سلول واقعی نزدیک شود، ولی در عمل به دلیل محدودیت‌های فیزیکی و ریاضی در مدل‌سازی امکان این امر وجود ندارد، اما می‌توان آنالیزهای حساسیت پاسخ سلولی نسبت به مقدار EI در هر آرایش را به دست آورد. شکل ۲، ۳ و ۴ به ترتیب شماتیک سلول با آرایه مربعی از شبکه میکروتوبول‌ها، شماتیک سلول با آرایه ستاره-ای از شبکه میکروتوبول‌ها و شماتیک سلول با جهت‌گیری تصادفی شبکه میکروتوبول‌ها را نشان می‌دهند.



شکل ۱- هندسه کلی سلول



شکل ۲- شماتیک سلول با آرایه مربعی از شبکه میکروتوبول‌ها

شناسایی می‌شوند. برای قسمت‌های مختلف سلول رفتار مکانیکی و پارامترهای مناسب انتخاب شد. برخی از اثرات تنظیمات مکانیکی در سلول عصبی خصوصاً در مقیاس زیر سلولی است که برای این منظور، شبکه به هم پیوسته‌ای از میکروتوبول‌ها در سیتوپلاسم سلول عصبی به‌عنوان اجزای زیر سلولی علاوه بر سه قسمت اصلی سلول (هسته، غشا، سیتوپلاسم) در نظر گرفته شد. بارگذاری به‌گونه‌ای انتخاب شده است که به واقعیت فیزیکی موج شوک ناشی از بار انفجاری نزدیک باشد. یکی از مهم‌ترین نوآوری‌های این تحقیق، جایی است که شبکه میکروتوبول‌ها در سلول عصبی مدل شده‌اند. با توجه به اهمیت زیاد میکروتوبول‌ها به عنوان اجزای زیر سلولی، تاثیر شبکه به هم پیوسته‌ای از میکروتوبول‌ها با سه آرایه مختلف در سیتوپلاسم سلول عصبی به‌عنوان اجزای زیر سلولی نیز بررسی شده است. بر اساس بررسی صورت گرفته در این پژوهش، هیچ تحقیقی در راستای بررسی اثر میکروتوبول‌ها در پاسخ سلول عصبی نسبت به بارگذاری انفجاری صورت نگرفته است و در این تحقیق سعی بر آن شده است که اثر حضور و یا عدم حضور شبکه‌ی میکروتوبول‌ها در پاسخ سلولی نسبت به فشار ناشی از انفجار بررسی شود.

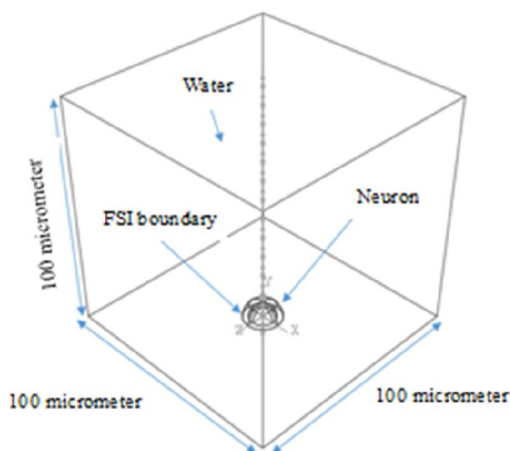
۲- مواد و روش‌ها

۲-۱- هندسه مدل

هندسه کلی سلول شامل سه قسمت اصلی، هسته، سیتوپلاسم و غشا به علاوه سه آرایه متفاوت از شبکه میکروتوبول‌ها است. ابعاد مدل بر اساس مشاهدات برنیک و همکاران [۱۱] است. ارتفاع و قطر برای هندسه سلول به ترتیب $7/9$ و $16/8$ میکرومتر است (شکل ۱). با توجه به اینکه ضخامت غشاء به علاوه قشر در محدوده ۱۰۰ تا ۴۰۰ نانومتر گزارش شده است [۱۲، ۱۳]، ضخامت غشا ۲۰۰ نانومتر در نظر گرفته شد. با توجه به این‌که حجم هسته یک سوم حجم کل سلول است [۱۴]، بنابراین با انجام محاسبات ریاضی هسته سلول دارای قطر $11/65$ و ارتفاع $5/48$ میکرومتر است [۱۱]. در شکل ۱ مدل کلی سلول با ابعاد ذکر شده مشاهده می‌شود. شبکه میکروتوبول‌های شبیه سازی شده در این تحقیق مطابق اندازه‌های ذکر شده [۱۵] دارای قطری برابر ۲۵ نانومتر، ولی با طول‌های متفاوت بوده و

¹ Entity Index

گرفته‌اند. مدل مورد نظر شامل، هسته، سیتوپلاسم، غشا و سه آرایه متفاوت از شبکه میکروتوبول‌ها است. سه قسمت هسته، سیتوپلاسم و غشا از رفتار مکانیکی ویسکوالاستیک پیروی می‌کنند. میکروتوبول‌ها نیز الاستیک خطی در نظر گرفته شده‌اند. سلول نسبت به محور عمودی تقارن دارد. حل گر مورد استفاده برای دامنه جامد، حل گر مستقیم است که در میان گزینه‌های موجود در نرم‌افزار کامسول، از حلگر مامپس برای یافتن پاسخ‌ها استفاده شد. در این شیوه از الگوریتم پیش آرایش اتوماتیک استفاده نموده و ضریب آستانه محور برابر ۰/۱ مورد استفاده قرار گرفت که این دو مورد آخر از تنظیمات معمول نرم‌افزار کامسول در این حلگر است.



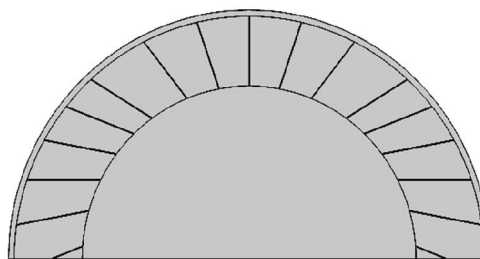
شکل ۵- هندسه کلی مدل

۲-۳- بار انفجاری

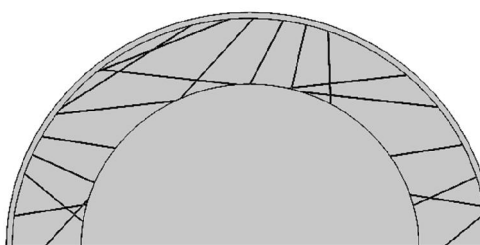
به منظور مقایسه نتایج با کارهای آزمایشگاهی انجام شده، بار انفجاری با ماکزیمم فشار ۵۰ مگاپاسکال و مدت زمان ۸ نانوثانیه که داری فاز مثبت اولیه ۱ نانوثانیه است، در نظر گرفته شد [۱۷]. در شکل ۶ بار انفجاری مدل شده مشاهده می‌شود.

۲-۴- مدل مواد و پارامترها

سه قسمت غشاء، هسته و سیتوپلاسم از رفتار ویسکوالاستیک پیروی می‌کنند و میکروتوبول‌ها نیز الاستیک خطی در نظر گرفته شده‌اند. مدل عمومی مکسول، یک مدل



شکل ۳- شماتیک سلول با آرایه ستاره‌ای از شبکه میکروتوبول‌ها



شکل ۴- شماتیک سلول با آرایه جهت گیری تصادفی از شبکه میکروتوبول‌ها

۲-۲- مدل محاسباتی

در سیستم‌های آزمایشگاهی که از فشار ناشی از لیزر برای مطالعه سلول در شرایط با انفجاری استفاده می‌کند، سلول کاشته شده در مایع غوطه ور است [۱۶]؛ بنابراین برای اینکه بتوان شبیه‌سازی انجام شده را با تحقیقات آزمایشگاهی مقایسه کرد سعی شده است، شرایط مرزی و بارگذاری به گونه‌ای انتخاب شود که به واقعیت فیزیکی مسئله نزدیک باشد. برای این منظور یک مکعب به ابعاد 100×100 میکرومتر در نظر گرفته شد و سلول مدل شده در کف مکعب قرار گرفت (شکل ۵). چارچوب اندرکنش سازه-سیال نیز برای سلول و مکعب در نظر گرفته شده است. سطح بالایی سلول در معرض بار انفجاری قرار گرفته است و چهار دیواره باقی مانده مکعب از شرایط مرزی تقارن پیروی می‌کنند. کف سلول به انتهای مکعب مقید شده است و یک تماس سخت^۱ بین مرز جامد و سیال نیز در نظر گرفته شده است. معادلات حالت نیز برای انتشار موج در آب و سلول مورد استفاده قرار

^۱ Hard Contact

جدول ۱- پارامترهای ویسکوالاستیک [۲۳]

اجزای سلول	μ_1	τ	η_1
غشاء	۱۳/۸۹	۳۰۰۰	۴۱/۶۷
سیتوپلاسم	۱۰۷/۷۸	۰/۰۱	۱/۰۸
هسته	۸۶۲/۲۲	۰/۵	۴۳۱/۱۱

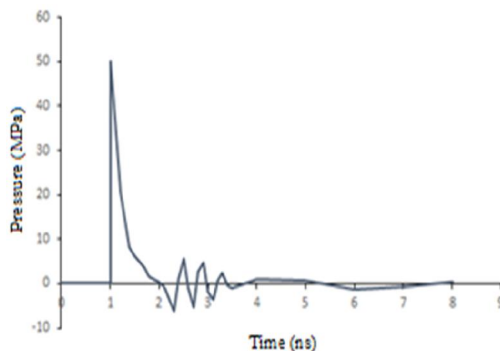
جدول ۲- پارامترهای معادله حالت [۲۳]

ماده	C_0	s
آب	۱۴۵۰	۱/۹۹

هندسه آن بین ۱/۵ تا ۲ برابر ریزتر. پس از اطمینان از اینکه شبکه محاسباتی کوچکتر نیز پاسخ‌هایی معتبر و با خطایی میانگین در بازه‌ی ۰/۰۱ تا ۰/۰۲ برای قسمت‌های مختلف و برای پارامترهای انتخابی تصادفی همچون سرعت انتشار موج در مکعب، به دلیل کاستن از هزینه‌ی محاسباتی از شبکه درشت‌تر که به روش مذکور دقت آن اثبات شده بود، استفاده شد. المان‌بندی سلول با شبکه مربعی ۱۴۷/۷۱۰ المان دامنه‌ای و ۹/۳۵۷ المان مرزی در نظر گرفته شده است. در المان‌بندی سلول با شبکه ستاره‌ای ۶۹/۲۵۲ المان دامنه‌ای و ۳/۶۵۶ المان مرزی تعریف شده است. در نهایت سلول با شبکه جهت‌گیری تصادفی دارای تعداد ۷۸/۸۳۳ المان دامنه و ۴/۹۴ المان مرزی است. لازم به ذکر است که این تعداد المان‌ها برای هر شبکه‌بندی تقریباً دو برابر افزایش داده شده است، اما با توجه به تغییر کمتر از ۰/۰۱ درصدی پاسخ‌ها، در نهایت همین تعداد المان برای سلول با شبکه‌بندی‌های مختلف در نظر گرفته شده است.

۲-۶- آنالیز حساسیت و اعتبار سنجی

برای بررسی اعتبار مدل موردنظر را تحت بارگذاری مرجع [۳] قرار دادیم. با این تفاوت که برای جلوگیری از هزینه‌های بالای محاسباتی، فقط پاسخ غشاء در نظر گرفته شد. در مرجع ذکر شده، یورسلیم و همکاران سلول مدل شده را تحت بار ثابت ۵۰ مگاپاسکال با مدت زمان ۵ نانوثانیه قرار داده‌اند. مقادیر به‌دست‌آمده از تنش و فشار با اختلاف کمتر



شکل ۶- بار انفجار [۱۷]

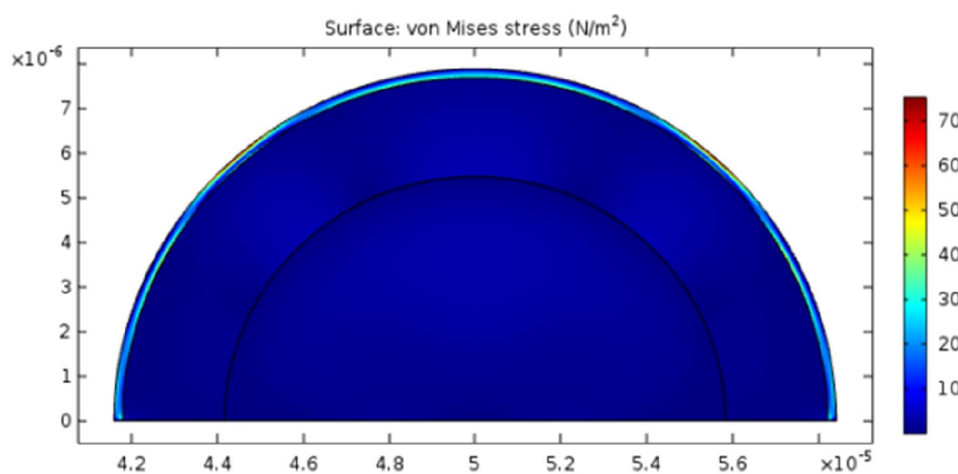
ویسکوالاستیک متشکل از یک مدل هوک و تعدادی مدل مکسول در حالت موازی است. برای غشاء، هسته و سیتوپلاسم مدل عمومی مرتبه اول مکسول در نظر گرفته شد. μ_1 و η_1 و τ به ترتیب، مدول مدول برشی، ویسکوزیته و زمان آسودگی اختصاص داده شده به مدل مکسول است. پارامترهای مربوط به رفتار مکانیکی مواد در جدول ۱ زیر آورده شده است. معادلات حالت هیگونیوت برای توصیف پاسخ حجمی مواد تحت شرایط نرخ کرنش بالا استفاده می‌شود. پاسخ شوک بسیاری از مواد جامد به‌وسیله رابطه هیگونیوت $U_s = C_0 + sU_p$ بین سرعت موج شوک U_s و سرعت ماده U_p بیان می‌شود [۱۸]. C_0 و s پارامترهای مواد هستند که می‌توان آن‌ها را از آزمایش به دست آورد. پارامترهای مربوط به معادلات حالت در جدول ۲ آورده شده‌اند. لازم به ذکر است که برای میکروتوبول‌ها مدول یانگ ۳ مگا پاسکال و ضریب پواسون ۰/۳ [۲۱] در نظر گرفته شده است.

۲-۵- شبکه محاسباتی و رعایت شرط استقلال از شبکه

همانند تمامی تحقیقات در زمینه شبیه‌سازی عددی، در این پژوهش نیز سعی شد تا اصل استقلال از شبکه محاسباتی رعایت گردد. به همین منظور در هر دسته شبیه‌سازی با ریزتر نمودن شبکه و انجام اصلاحات در شبکه، دقت پاسخ‌های به‌دست‌آمده در مورد متغیرهایی که قصد گزارش آن‌ها به‌عنوان نتیجه نهایی را داشتیم یا از آن اطلاعات در استخراج نمودارها و عملیات پس پردازش استفاده شده بود، بررسی شد و به همین منظور شبکه‌بندی هر مدل با توجه به

موردنظر در نرم‌افزار کامسول است. این مقدار تنش وون میزز از مرتبه کار انجام شده توسط یورسلیم و همکاران و شبیه‌سازی انجام‌شده در نرم‌افزار آباکوس است. در شکل ۷ مقدار تنش وون میزز در سلول مدل شده مشاهده می‌شود.

از ۲ درصد نسبت به مرجع [۳]، نشان‌دهنده اعتبار مدل‌سازی انجام شده است. پاسخ سلول مدل شده بدون حضور میکروتوبول‌ها در نظر گرفته شد و نتایج به‌دست‌آمده از تنش وون میزز، ۲۰ تا ۳۰ پاسکال، گواه اعتبار مدل



شکل ۷- تنش وون میزز در سلول بدون حضور شبکه میکروتوبول‌ها

سلول می‌شود و این مقدار از ۰/۱۲ در مدل کنترل، به حدود ۰/۰۴ برای شبکه مربعی، ۰/۰۴۶ برای شبکه با آرایش ستاره‌ای و ۰/۰۱ برای شبکه با جهت‌گیری تصادفی تقلیل می‌یابد. به‌علاوه، تنش وون میزز برای میکروتوبول‌ها در شکل‌های ۸ تا ۱۰ آورده شده است. مقدار تنش وون میزز در غشا از ۳۰ پاسکال در سلول بدون حضور شبکه‌ای از میکروتوبول‌ها، به مقدار ۱۵ پاسکال در سلول با حضور میکروتوبول‌ها، فارغ از آرایه شبکه میکروتوبول‌ها، رسیده است. تنش وون میزز در میکروتوبول‌ها با آرایه‌های مربعی، ستاره‌ای و جهت‌گیری تصادفی به ترتیب ۵۰، ۳۰ و ۳۵ پاسکال است.

نتایج به‌دست‌آمده برای تأثیر شبکه میکروتوبول‌ها در رابطه چگالی سطحی شبکه میکروتوبول‌ها با کرنش کلی سلول در شکل ۱۱ به تصویر درآمده‌اند. در واقع با افزایش چگالی سطحی میکروتوبول‌ها تعداد میکروتوبول‌ها (میزان کرنش کلی سلول در سطح بالای سلول اندازه‌گیری شده است و نتایج آن در شکل ۱۱ آمده است.

۳- نتایج

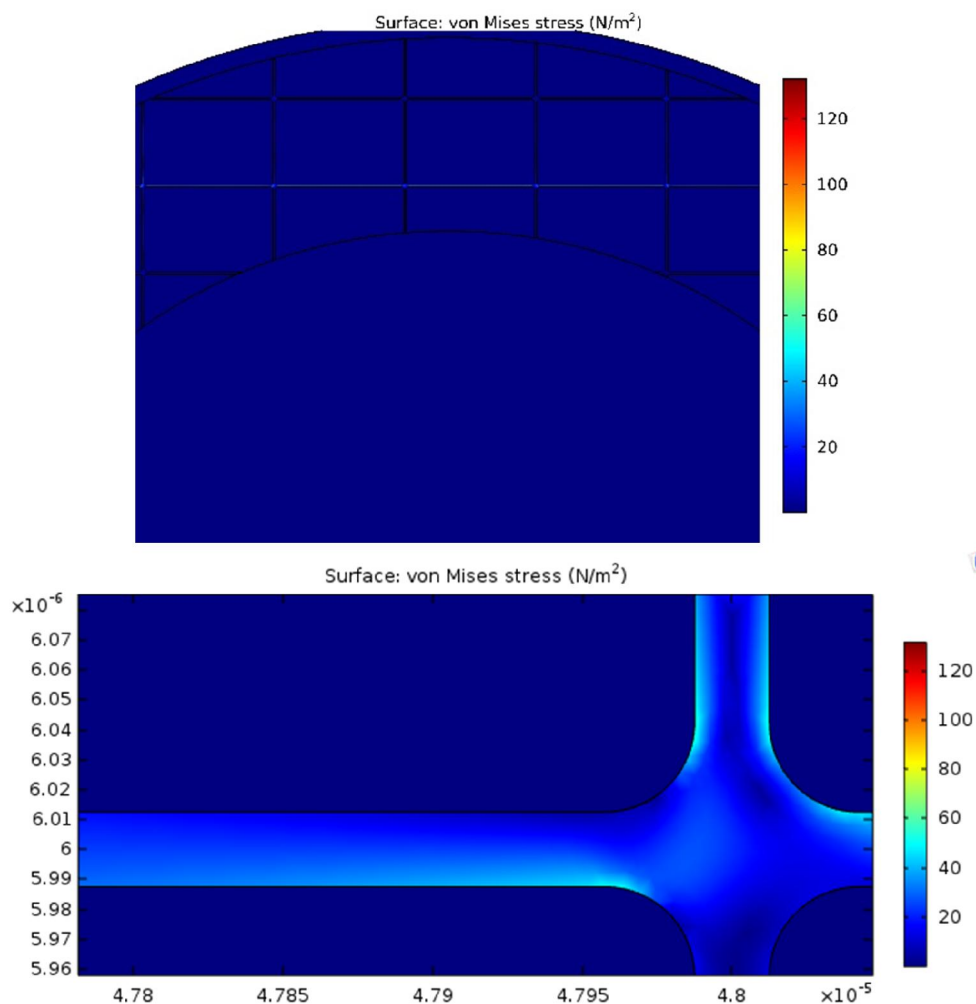
شبیه‌سازی بار انفجاری برای مدت زمان ۱۵۰ نانوثانیه اجرا و گام زمانی مربوط به شبیه‌سازی ۰/۰۱ نانو ثانیه انتخاب شد. لازم به ذکر است که ماکزیمم فشار در شبیه‌سازی انفجاری در زمان ۷۳ نانوثانیه و مقدار ماکزیمم تنش در ۶۵/۵ ثانیه به دست آمد. این مدت‌زمانی است که موج به انتهای مکعب رسیده است.

تأثیر حضور شبکه‌ی درهم‌تنیده‌ی میکروتوبول‌ها در سه آرایش مختلف در سلول، مورد تحقیق قرار گرفت و با تعریف پارامتری به نام EI که نماینده تعداد میکروتوبول‌های موجود در هر شبکه است [۲]، تأثیر مقدار پارامتر EI بررسی شد که می‌تواند به‌نوعی بیانگر چگالی سطحی میکروتوبول در مدل سلولی مورد استفاده در این تحقیق باشد. تأثیر حضور شبکه میکروتوبول در کاهش کرنش‌های تجربه‌شده در سطح بالایی سلول است. با بررسی نتایج به‌دست‌آمده و مقایسه کرنش در این سطح، مشخص می‌شود که حضور یک شبکه از میکروتوبول‌ها در ساختار داخلی سلول، موجب کاهش ۳۰ تا ۴۰ درصدی در میانگین کرنش تجربه‌شده در سطح فوقانی

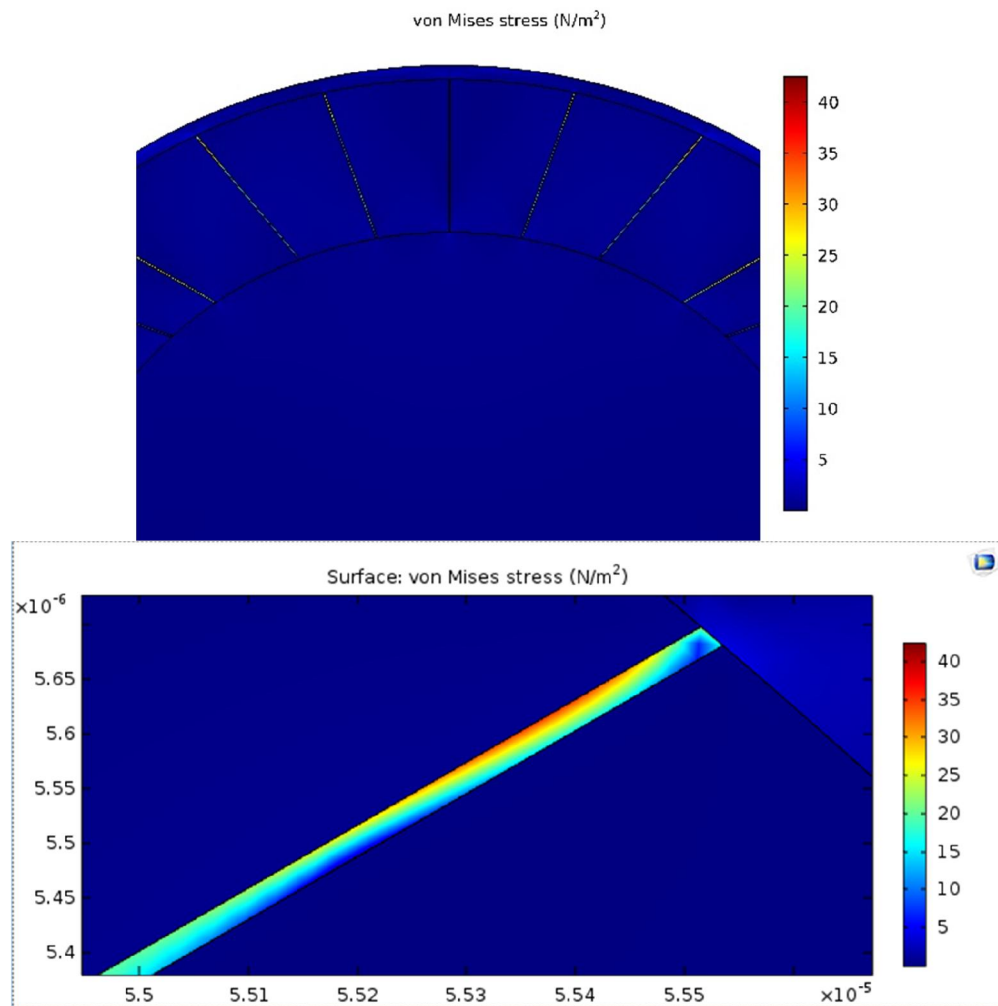
۴- بحث

قرار گیرد، نکات جالبی به دست می‌آید. همان‌طور که قابل پیش‌بینی است، به دلیل بالاتر بودن ضریب سختی میکروتوبول‌ها، قسمت اعظم تنش اعمالی به سلول توسط این اعضا تحمل می‌شود. علت این امر به‌سادگی مشخص است؛ هنگامی که یک ماده‌ی کامپوزیت تحت کرنش یک‌بعدی قرار می‌گیرد (مانند تیری که از دو سر تحت فشار یا کرنش قرار گرفته و اعضای تشکیل دهنده‌ی آن در آرایش موازی نسبت به جهت اعمال نیرو قرار گرفته‌اند)، با در نظر گرفتن مدل الاستیسیته خطی و یکسان بودن کرنش در اعضا،

همان‌طور که در شکل‌های ۸ تا ۱۰ مشاهده می‌شود، فارغ از تحلیل‌های عددی، به‌وضوح مشخص است که حضور شبکه‌ی میکروتوبول در دامنه‌ی سلول، باعث کاهش مقدار تنش در سلول شده است. این کاهش در تنش سلول، فارغ از آرایش شبکه میکروتوبول، برای تمامی آرایش‌ها (ستاره‌ای، شبکه‌ی مربعی و شبکه با جهت‌گیری دلخواه) در مقایسه با مدل سلول اصلی (مدل کنترل) صادق است. همچنین هنگامی که تأثیر حضور شبکه میکروتوبول‌ها در اثرات داخلی موردتوجه



شکل ۸- تنش وون میزز میکروتوبول‌ها با آرایش مربعی

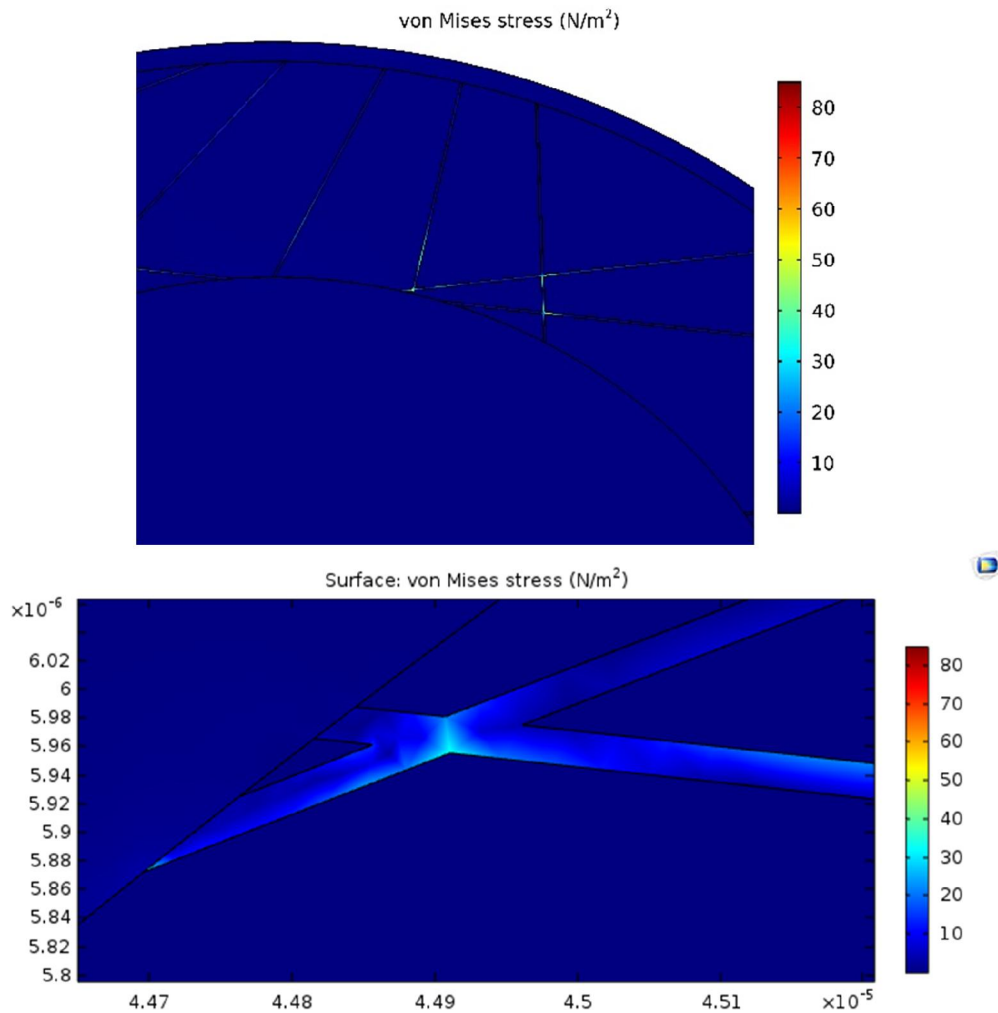


شکل ۹- تنش وون میزز میکروتوبول‌ها با آرایش ستاره‌ای

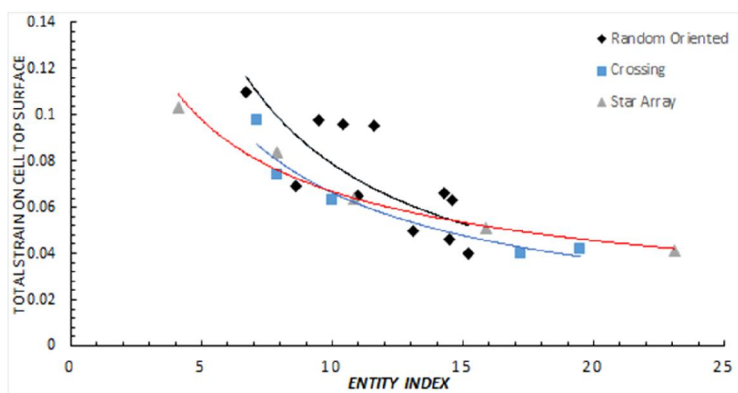
سیتوپلاسم و غشا، می‌شود. با توجه به نتایج تنش وون میزز و اینکه قسمت اعظم این تنش‌ها توسط میکروتوبول‌ها (فارغ از نوع آرایش آن‌ها) تحمل می‌شوند، نقش ویژه میکروتوبول‌ها به‌عنوان یک جزء از اسکلت سلولی را نشان می‌دهد. کاهش ۵۰ درصدی تنش وون میزز در غشا سلول تأکید کننده‌ی این مطلب است. غشا در بارگذاری انفجاری اولین قسمت از سلول است که نسبت به این‌گونه بارگذاری‌ها پاسخ می‌دهد [۱۹] و در واقع آغازگر آشبار آسیب در سلول است؛ بنابراین اهمیت در نظر گرفتن اجزای اسکلت سلولی به‌درستی مشخص شده است.

عضوی که دارای ضریب سختی بزرگ‌تری است، تنش بیشتری را تحمل خواهد نمود.

شکل ۱۱ میزان تأثیر حضور شبکه‌ی میکروتوبول در کاهش کرنش‌های تجربه‌شده در سطح بالایی سلول است. این نتیجه ضرورت در نظر گرفتن اجزای زیر سلولی در تنظیمات مکانیکی سلول عصبی هنگام انجام آزمایش‌ها و شبیه‌سازی‌ها را به‌خوبی روشن می‌سازد. درنهایت وجود آرایه‌ای از میکروتوبول‌ها، باعث کاهش مقدار تنش و کرنش، چه از منظر کرنش سطح فوقانی سلول و چه کمترین میزان تنش تجربه‌شده توسط قسمت‌های مختلف سلول، به‌خصوص



شکل ۱۰- تنش وون میزز میکروتوبولها با آرایش جهت گیری تصادفی



شکل ۱۱- تغییرات کرنش کلی در بالای سلول با افزایش ضریب سطح برای آرایش‌های مختلف

یک بار انفجار باشد. در این کار، یک مدل از یک سلول عصبی ارائه شد. این مدل شامل سه قسمت مستقل: هسته، سیتوپلاسم، غشا و همچنین آرایه‌های متفاوتی از میکروتوبول‌ها است. هسته، سیتوپلاسم و غشاء از رفتار مکانیکی ویسکو-الاستیک پیروی می‌کنند. معادلات حالت برای انتشار موج انفجار در آب به کار گرفته شده‌اند. رفتار مکانیکی آرایه‌های مختلف از میکروتوبول‌ها الاستیک خطی در نظر گرفته شد. پارامترها برای رفتارهای مکانیکی مختلف از مراجع معتبر گرفته شد. در نهایت، یک رویداد انفجار به کار برده شده در شرایط آزمایشگاهی شبیه‌سازی شد. نتایج نشان می‌دهد، در حالی که سطح فشار همگنی سلول را تحت تأثیر قرار می‌دهد، اثرات برشی به‌طور عمده در سطوح مشترک مشاهده می‌شوند. پیش‌بینی شده است که این مقدار فشار برای ایجاد صدمه درجه ۱ تا ۳ کافی باشد. این پدیده به‌شدت برای یکپارچگی و سلامت غشاء سلولی مهم است. این مقادیر فشار و تنش می‌تواند برای آسیب شدید عصبی، حتی ضربه مغزی و شکستگی استخوان جمجمه کافی باشد. از پیامدهای جدی دیگر، می‌توان به آسیب در سازمان گیرنده‌ها، اندامک‌های انتقال‌دهنده در غشاء، اجزای اسکلت سلولی مرتبط و همچنین مهاجرت سلول اشاره کرد. در نهایت فشار، تنش وون میزز، نیروی برشی در سطح مشترک و در نتیجه آسیب‌های احتمالی، با افزایش مدت زمان فاز مثبت موج شوک، افزایش قابل‌توجهی دارند و پیامدهای مستقیمی بر خواص عملکرد نورو و در نتیجه مغز دارند؛ همچنین می‌توان پیش‌بینی کرد که غشای هسته به احتمال زیاد از همان نوع از آسیب رنج می‌برد که برای غشای سلول مشاهده شده است. در واقع، درحالی‌که به نظر می‌رسد، کرنش‌های بزرگ توسط غشای آکسون در نرخ پایین تحمل شوند، مشخص است که نرخ‌های بالای تغییر شکل به‌شدت بر انتقال و خواص در نتیجه عملکرد آکسون تأثیر می‌گذارند.

نوآوری این طرح در انتخاب قسمت‌های مختلف سلول و مواد مناسب برای هر قسمت در مدل‌سازی کل سلول است. سعی بر این است که قسمت‌های در نظر گرفته شده و مواد مناسب برای این قسمت‌ها، برای بارگذاری موردنظر مناسب باشند، به‌نحوی که پاسخ کلی سلول در برابر این بارگذاری دارای دقت قابل قبولی باشد. دومین نوآوری این تحقیق به بررسی برخی از اثرات تنظیمات مکانیکی در سلول عصبی

نکته قابل توجه در مورد شبکه با جهت‌گیری تصادفی این است که در آن کرنش کلی یک رفتار کاهشی با شیب زیاد نسبت به افزایش چگالی سطحی میکروتوبول‌ها دارد که این رفتار تا حدود زیادی این مدل را غیر معتبر می‌نماید. لازم به ذکر است که این مدل به دلیل محدودیت‌های فیزیکی و ریاضی در مدل‌سازی دارای محدودیت در اعتبارسنجی نتایج است و استفاده از روش‌های دیگر نظیر مونت کارلو جهت مدل‌سازی دقیق این شبکه توصیه می‌شود. شواهد زیستی [۲۰] نیز عدم تطابق هندسی این شبکه با شبکه‌ی واقعی میکروتوبول‌ها که از اطراف هسته منشعب شده و تا نزدیکی غشا ادامه‌دارند را بیان می‌کنند. در مدل مربعی با وجود اینکه همچنان مشکل عدم تطابق با شواهد زیستی [۲۰] وجود دارد، اما تابع به‌صورت تخمینی از یک‌روند کاهشی با شیب ملایم برخوردار بوده و در نهایت با افزایش چگالی سطحی شبکه، میزان کرنش سلول آن به یک بازه‌ی خاص همگرا شده است. البته اشکالاتی در این شبکه نیز وجود دارد، از جمله اینکه مقادیر تا حدودی خارج از روند نمودار نیز در آن یافت می‌شود و همچنین کرنش کلی را کمی کمتر از اندازه‌ی واقعی پیش‌بینی می‌کند. این امر می‌تواند مرتبط با ساختار خیلی منظم شبکه در آن بوده باشد. در نهایت باید به نمودار مربوط به رفتار سلول در حضور شبکه‌ی ستاره‌ای شکل توجه داشت. این نوع آرایش شبکه، تطابق بسیار بالایی با شواهد زیستی [۲۰] دارد و همین‌طور رفتار کرنش کلی برای سلول در وجود شبکه ستاره‌ای نیز در بازه‌ی قابل قبولی قرار گرفته است؛ همچنین روند کاهشی آن با شیب بسیار ملایم و منطقی صورت گرفته است. شاید علت اصلی منطقی‌تر بودن نتایج شبکه‌ی ستاره‌ای، مطابقت بیشتر آن با هندسه و شرایط موجود در شبکه‌ی واقعی میکروتوبول‌ها در سلول باشد. امری که پیش‌تر نیز در اندک شبیه‌سازی‌های انجام شده در این حوزه مورد استفاده و اثبات قرار گرفته بود [۱۲، ۲۲].

۵- نتیجه گیری

آسیب تروماتیک مغز، بیان آسیب مغزی در نتیجه شوک ناگهانی است. درک مکانیسم و اثرات چنین خساراتی به مغز برای درمان جراحات بسیار مهم است. تغییر در نفوذپذیری غشاء و اختلال در غشاء ممکن است، اولین پاسخ سلول به

- associated proteins and flexural rigidity of microtubules. *J Cell Biol* 138(5): 1067-1075.
- [3] Jérusalem A, Dao M (2012) Continuum modeling of a neuronal cell under blast loading. *Acta Biomater* 8(9): 3360-3371.
- [4] Brown KA (2016) Blast loading of cells. in: *Blast Injury Science and Engineering*, Eds., Springer.
- [5] Edwards DS, Clasper J (2016) Blast injury mechanism. in: *Blast Injury Science and Engineering*, Eds., Springer.
- [6] Chen Y, Constantini S (2013) Caveats for using shock tube in blast-induced traumatic brain injury research. *Front Neurol* 4: 117.
- [7] Willinger R, Baumgartner D (2003) Numerical and physical modelling of the human head under impact-towards new injury criteria. *Int J Vehicle Des* 32(1-2): 94-115.
- [8] Salvador-Silva M, Aoi S, Parker A, Yang P, Pecun P, Hernandez MR (2004) Responses and signaling pathways in human optic nerve head astrocytes exposed to hydrostatic pressure in vitro. *Glia* 45(4): 364-377.
- [9] Murphy EJ, Horrocks LA (1993) A model for compression trauma: pressure-induced injury in cell cultures. *J Neurotrauma* 10(4): 431-444.
- [10] Alford PW, Dabiri BE, Goss JA, Hemphill MA, Brigham MD, Parker KK (2011) Blast-induced phenotypic switching in cerebral vasospasm. *P Natl A Sci India* 108(31): 12705-12710.
- [11] Bernick KB, Prevost TP, Suresh S, Socrate S (2011) Biomechanics of single cortical neurons. *Acta Biomater* 7(3): 1210-1219.
- [12] Mofrad MR, Kamm RD (2006) *Cytoskeletal mechanics: Models and measurements in cell mechanics*. Cambridge University Press.
- [13] Jean RP, Chen CS, Spector AA (2005) Finite-element analysis of the adhesion-cytoskeleton-nucleus mechanotransduction pathway during endothelial cell rounding: axisymmetric model. *J Biomech Eng-T ASME* 127(4): 594-600.
- [14] Gladilin E, Micoulet A, Hosseini B, Rohr K, Spatz J, Eils R (2007) 3D finite element analysis of uniaxial cell stretching: from image to insight. *Phys Biol* 4(2): 104.
- [15] O'Connor CM, Adams JU, Fairman J (2010) *Essentials of cell biology*. Cambridge, MA: NPG Education, Vol. 1.
- [16] Zander NE, Piehler T, Boggs ME, Banton R, Benjamin R (2015) In vitro studies of primary explosive blast loading on neurons. *J Neurosci Res* 93(9): 1353-1363.
- [17] Sondén A, Svensson B, Roman N, Östmark H, Brismar B, Palmblad J, Kjellström BT (2000) Laser-induced shock wave endothelial cell injury. *Lasers in surgery and medicine*. 26(4): 364-375.

خصوصاً در مقیاس زیر سلولی است که شبکه به هم پیوسته‌ای از میکروتوبول‌ها در سیتوپلاسم سلول عصبی به عنوان اجزای زیر سلولی علاوه بر سه قسمت اصلی سلول (هسته، غشا، سیتوپلاسم) در نظر گرفته شدند. اثر حضور و یا عدم حضور شبکه میکروتوبول‌ها در پاسخ سلولی نسبت به فشار ناشی از انفجار بررسی شد. با بررسی میزان کرنش کلی سلول مشاهده شد که حضور شبکه میکروتوبول، فارغ از نوع آرایش شبکه، میزان جابجایی کلی سلول را کاهش می‌دهد. در این دسته شبیه‌سازی از سه نوع آرایش مربعی، جهت‌گیری تصادفی و ستاره‌ای شکل برای مدل‌سازی شبکه میکروتوبول‌ها استفاده شد؛ همچنین پارامتری به نام شاخص سطح برای شبکه میکروتوبول‌ها تعریف شد و تأثیر افزایش این شاخص (افزایش تعداد میکروتوبول‌ها) بر کرنش کلی سلول در سطح فوقانی آن بررسی شد. همچنین مشاهده شد که این شبکه میکروتوبول‌ها هستند که در برابر تنش‌های فشاری خارجی اعمالی به سلول، نقش مؤثری در مقاومت کلی سلول ایفا می‌کنند. به علاوه با مقایسه نتایج با حضور و عدم حضور شبکه میکروتوبول‌ها، بیشتر تنش وون میزز وارد شده به سیتوپلاسم توسط شبکه میکروتوبول‌ها تحمل می‌شود و کاهش ۵۰ درصدی در تنش وون میزز غشا نشان دهنده، اهمیت حضور اسکلت سلولی در شبیه‌سازی سلول عصبی و همچنین پاسخ سلول عصبی به بارگذاری خارجی را نشان می‌دهد. در نتیجه، مدل ارائه شده برخی از پدیده‌های درون سلولی که در طول تغییر شکل نوروں رخ می‌دهند و به‌طور بالقوه به آسیب منجر می‌شود را به‌طور موفق رصد می‌کند.

لازم به ذکر است که نتایج این تحقیق در زمینه‌های مختلفی از جمله ساخت زره برای سربازان، درمان بیماری‌هایی مانند سنگ کلیه، آسیب‌های ورزشی، آسیب تروماتیک فزانوردان و در نهایت پیشگیری و درمان در حوزه آسیب تروماتیک مغز مورد استفاده قرار گیرد.

۶- مراجع

- [1] Bernick KB (2011) *Cell biomechanics of the central nervous system*. Thesis, Massachusetts Institute of Technology.
- [2] Felgner H, Frank R, Biernat J, Mandelkow EM, Mandelkow E, Ludin B, Matus A, Schliwa M (1997) Domains of neuronal microtubule-

- chondrogenic pathways. *Tissue Eng Pt B-Rev* 18(6): 436-444.
- [21] Barreto S, Clausen CH, Perrault CM, Fletcher DA, Lacroix D (2013) A multi-structural single cell model of force-induced interactions of cytoskeletal components. *Biomaterials* 34(26): 6119-6126.
- [22] Barreto S, Perrault CM, Lacroix D (2014) Structural finite element analysis to explain cell mechanics variability. *J Mech Behav Biomed* 38: 219-231.
- [18] Drumheller DS (1998) *Introduction to wave propagation in nonlinear fluids and solids*. Cambridge University Press.
- [19] Prado GR, Ross JD, DeWeerth SP, LaPlaca MC (2005) Mechanical trauma induces immediate changes in neuronal network activity. *J Neural Eng* 2(4): 148.
- [20] Mathieu PS, Lobo EG (2012) Cytoskeletal and focal adhesion influences on mesenchymal stem cell shape, mechanical properties, and differentiation down osteogenic, adipogenic, and