



## تحلیل پاسخ مژک اولیه سلول به جریان سیال نوسانی با استفاده از روش برهم کنش سیال-سازه

بهرام احمدیان، بهمن وحیدی\*

دانشکده علوم و فنون نوین، دانشگاه تهران، تهران، ایران

### تاریخچه داوری:

دریافت: ۱۳۹۹/۰۱/۳۱  
بازنگری: ۱۳۹۹/۰۸/۲۲  
پذیرش: ۱۳۹۹/۰۹/۰۴  
ارائه آنلاین: ۱۳۹۹/۰۹/۰۵

### کلمات کلیدی:

جریان نوسانی سیال  
مژک اولیه  
حسگر تحریک مکانیکی  
مکانیک سلول  
برهم کنش سیال-سازه

**خلاصه:** مژک‌های اولیه اندامک‌هایی هستند که از سطح سلول به سمت فضای خارج سلولی بیرون زده‌اند و نقش گیرنده تحریک مکانیکی را در سلول به‌عهده دارند. به‌واسطه کانال‌های یونی وابسته به کشش در پایه خود به‌عنوان عامل القای تمایز استئوژنیک به سلول بنیادی شناخته می‌شوند. مژک تحت تأثیر جریان سیال عبوری از سطح سلول دچار تغییر شکل می‌شود که این تغییر شکل باعث باز شدن کانال‌های یونی وابسته به کشش می‌گردد. در این پژوهش مژک به صورت الاستیک خطی مدل شده و پاسخ آن به جریان سیال بررسی شده است. جنبه نوآورانه این پژوهش، اعمال جریان نوسانی سیال بر مژک و ارزیابی پاسخ آن به این جریان سیال است در این پژوهش از روش برهم کنش سیال و سازه برای بررسی پاسخ مژک به جریان سیال استفاده شده است. نتایج نشان می‌دهد که در حالت نوسانی بیشینه کرنش در پایه مژک، که کانال‌های وابسته به کشش تحمل می‌کنند بیشتر از جریان پایا است. بر همین اساس، کانال‌های یونی وابسته به کشش، کرنش بیشتری را تجربه خواهد کرد. به صورت کلی نتایج حاصل از این پژوهش نشان می‌دهد در صورت استفاده از جریان سیال نوسانی تحریک مکانیکی توسط مژک بهتر حس شده و پیش بینی می‌شود در صورت اعمال جریان سیال نوسانی بر سلول بنیادی تمایز استئوژنیک در آن تسهیل یافته تر صورت گیرد.

### ۱- مقدمه

می‌گردد [۵]. مشاهدات نشان می‌دهد که بیماری پلی کیستیک کلیه در اثر عملکرد نامناسب مژک‌های اولیه ایجاد می‌گردد [۶]. در راستای مدل‌سازی تأثیر جریان سیال بر پاسخ مژک، پژوهشی توسط ریدهولم و همکاران [۷] صورت گرفت. در آن مدل مکانیکی، مژک اولیه به‌صورت الاستیک خطی همراه با غشای ویسکوالاستیک تحت جریان سیال شبیه‌سازی شد که در آن از قید همانند تیر یک سر درگیر برای اتصال پایه مژک به سطح سلول استفاده شده است. در چنین شرایطی، تنها امکان حرکت خمشی برای مژک فراهم می‌گردد. در حالی که مطالعات آزمایشگاهی بعدی [۸] نشان می‌دهد که مژک علاوه بر حرکت خمشی دارای حرکت چرخشی نیز می‌باشد. بر همین اساس، پژوهشی توسط عباس زاده راد و وحیدی [۲] صورت گرفت که در آن برای توجیه حرکات مژک از یک لایه‌ی الاستیک در ناحیه‌ی اتصال مژک به سطح سلول استفاده گردید و نتایج آن نشان داد که استفاده از لایه‌ی الاستیک در پایه‌ی مژک حرکات چرخشی و خمشی مژک را ممکن می‌سازد. در پژوهش انجام‌شده توسط دونس و همکاران [۹] روابط حاکم بر چرخش پایه مژک از طریق ارزیابی تغییر شکل

مژک‌ها اندامک‌های هستند که از سطح سلول به سمت فضای خارج سلولی بیرون زده‌اند [۱]. این اندامک در تمامی سلول‌های پستانداران وجود دارد و در بدن به دو دسته مژک‌های حرکتی و اولیه تقسیم می‌شوند [۲، ۳]، مژک‌های حرکتی به‌عنوان عامل حرکت در برخی سلول‌ها از جمله سلول‌های تنفسی شناخته می‌شوند. در حالی که مژک‌های اولیه به‌عنوان حسگر جریان سیال، فشار و ارتعاش در بدن عمل می‌کنند می‌شوند [۱، ۳]. بیشتر پژوهش‌ها در راستای بررسی نقش مژک اولیه در سلول‌های کلیه صورت گرفته است [۴، ۵]. عملکرد مناسب کلیه وابسته به تنظیم جریان خون در نفرون‌ها است که این جریان خون توسط مژک‌های اولیه سلول اپیتلیال<sup>۱</sup> کلیه حس می‌شود. در اثر جریان سیال، مژک اولیه دچار تغییر شکل می‌گردد که این تغییر شکل باعث فعال شدن کانال‌های کلسیم در دیواره‌ی مژک شده و باعث ایجاد رخدادهای انتقال پیام در داخل سلول

1 epithelial

\* نویسنده عهده‌دار مکاتبات: bahman.vahidi@ut.ac.ir



توجیه عملکرد و پاسخ مژک به جریان سیال نوسانی ارائه داد. در پژوهش حاضر از مدلی سه‌بعدی جهت بررسی مژک استفاده می‌شود که بر خلاف پژوهش‌های سابق [۲، ۷، ۱۰] که از جریان پایا استفاده شده، از جریان سیال نوسانی استفاده می‌شود، در این مدل‌سازی، برای توجیه حرکت‌های مختلف مژک از لایه الاستیک دو بعدی در پایه مژک استفاده می‌شود و سؤال این پژوهش آن است که استفاده از جریان سیال نوسانی باعث ایجاد چه تنش و کرنش‌هایی در مژک می‌گردد؟ و این پاسخ‌های مژک باعث بروز چه رخدادهایی در سلول می‌گردد؟ که می‌توان با پاسخ‌دادن به این سوالات و ارائه پیشنهاداتی، درک بهتری از نحوه پاسخ مژک به جریان سیال نوسانی ارائه داد که می‌توان در پژوهش‌های بعدی در راستای درک مکانیسم پاسخ مژک و نقش آن در دریافت تحریک مکانیکی وارد بر سلول بنیادی مورد استفاده قرار گیرد.

## ۲- مواد و روش‌ها

### ۲-۱- مدل هندسی

در این پژوهش، برای مدل‌سازی دامنه‌ی سیال از یک مکعب مستطیل با ارتفاع  $7 \mu\text{m}$ ، طول  $9 \mu\text{m}$  و عرض  $6 \mu\text{m}$  استفاده شد. برای مدل‌سازی مژک، از یک استوانه با قطر  $200 \text{ nm}$  و ارتفاع  $4 \mu\text{m}$  استفاده شد که در بالای آن یک نیمکره به شعاع  $0.1 \mu\text{m}$  به‌عنوان سر مژک قرار گرفته است. برای اتصال مژک به سطح دامنه سیال از یک فیلت به شعاع  $0.1 \mu\text{m}$  و برای اتصال پایه‌ی مژک به سطح کانال، از یک لایه‌ی الاستیک دو بعدی استفاده شد که در شکل ۱ نشان داده است.

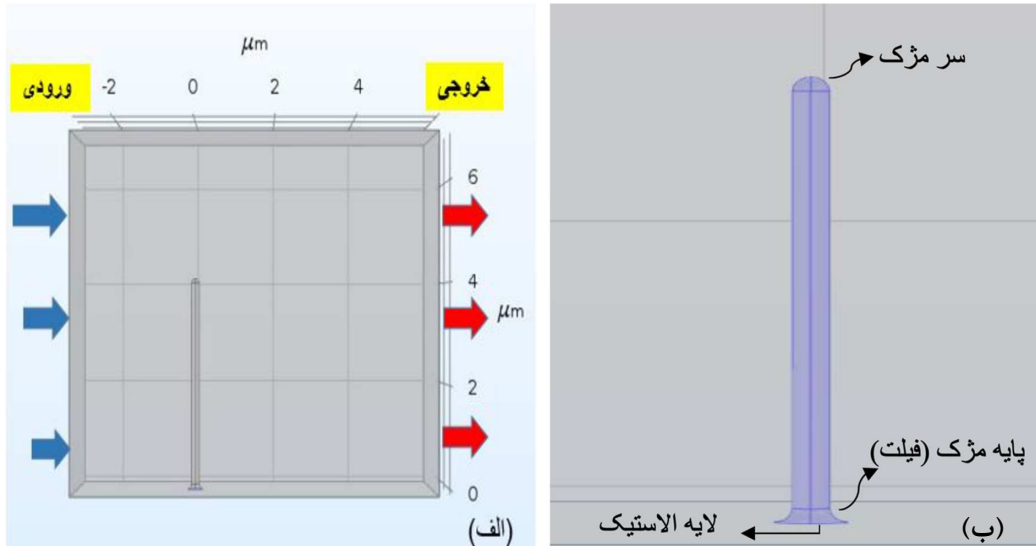
### ۲-۲- شرایط مرزی

در این مدل، همان‌طور که در شکل ۱ نشان داده شده است، سیال از دیواره‌ی سمت چپ وارد محفظه شده و از دیواره سمت راست آن خارج می‌شود. ناحیه‌ی مرزی بین مژک و دامنه‌ی سیال، به‌عنوان مرز سیال و سازه انتخاب شده است که در آن، تحت تأثیر جریان سیال، دامنه‌ی سازه (مژک) دچار تغییر شکل می‌گردد. در مدل‌سازی‌های پیشین، جریان به‌صورت پایا در نظر گرفته شد و نوآوری این پژوهش در نظر گرفتن جریان سیال نوسانی است. به همین دلیل، ورودی سیال مطابق با مطالعات آزمایشگاهی [۱۵، ۱۷] به‌صورت نوسانی با فرکانس  $1 \text{ Hz}$  در نظر گرفته شد. مقدار میانگین سرعت در نزدیک دیواره‌ی ثابت صفر و به‌صورت خطی و مستقل از

مژک تحت تأثیر جریان سیال توسعه یافت. نتایج حاصل از این پژوهش نشان می‌دهد مکانیسم‌های پاسخ مژک به جریان سیال متنوع بوده و این تنوع در مکانیسم‌ها باعث تغییر رفتار مکانیکی مژک می‌گردد. در مدل‌سازی‌های انجام‌شده [۲، ۷، ۱۰] در بررسی پاسخ مژک اولیه به جریان سیال، از جریان پایا استفاده شده است، درحالی‌که مشاهدات آزمایشگاهی نشان می‌دهد که مژک‌های اولیه در تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمال به سلول‌های استخوان در پاسخ به جریان متناوب دارای اهمیت ویژه‌ای هستند [۱۱]. زیرا کانال‌های یونی فعال‌شونده با کشش از نوع TRPV4 که نقش دریافت تحریک مکانیکی و القای استئوژنیک<sup>۱</sup> بر سلول بنیادی را برعهده دارند، در پایه مژک قرار دارد [۱۲]. فرایند تمایز استئوژنیک سلول بنیادی تحت تأثیر جریان نوسانی تسهیل‌یافته‌تر صورت می‌گیرد [۱۳]. به‌همین دلیل، بررسی ساختار مژک سلول در بیوراکتورهای نوسانی می‌تواند به‌عنوان یک هدف درمانی جهت جلوگیری از برخی از بیماری‌های استخوان مانند پوکی استخوان استفاده گردد [۱۴]. در همین راستا، پژوهشی آزمایشگاهی توسط اسپینا و همکاران [۱۵] جهت بررسی تحریک جریان نوسانی سیال بر ساختار میکروتوبول‌ها و مژک اولیه در سلول‌های استخوانی و کلیه صورت گرفت. نتایج این پژوهش نشان داده است که تحت تأثیر جریان سیال، تعداد میکروتوبول‌ها در پایه‌ی مژک افزایش می‌یابد. علاوه بر این، مشخص گردید که مژک اولیه تحت تأثیر جریان نوسانی از طریق ایجاد سازوکار واسطه‌ای باعث تغییر در آرایش و تعداد میکروتوبول‌ها در نتیجه افزایش صلبیت مژک می‌گردد. در پژوهش کوی<sup>۲</sup> و همکاران [۱۶] مژک به صورت دو بعدی مدل‌سازی شده و حرکات مژک در شرایط جریان نوسانی به‌صورت دینامیکی ارزیابی شده است. نتایج حاصل از این پژوهش نشان می‌دهد که مژک تحت تأثیر جریان نوسانی دارای حرکات تناوبی است که این حرکات تحت تأثیر نرخ جریان و عدد و مرسلی هستند. با توجه به اینکه کنترل برخی پارامترها در شرایط آزمایشگاهی بسیار مشکل و در برخی شرایط امکان‌ناپذیر است؛ به‌همین دلیل، شبیه‌سازی مژک تحت جریان سیال نوسانی و ارزیابی توزیع تنش و کرنش در سطح آن از اهمیت ویژه‌ای جهت پیش‌بینی‌های کلینیکی برخوردار است. علاوه بر این پیش‌بینی می‌شود که با استفاده از مدل‌سازی مژک تحت جریان سیال نوسانی می‌توان پیش‌بینی‌هایی در راستای

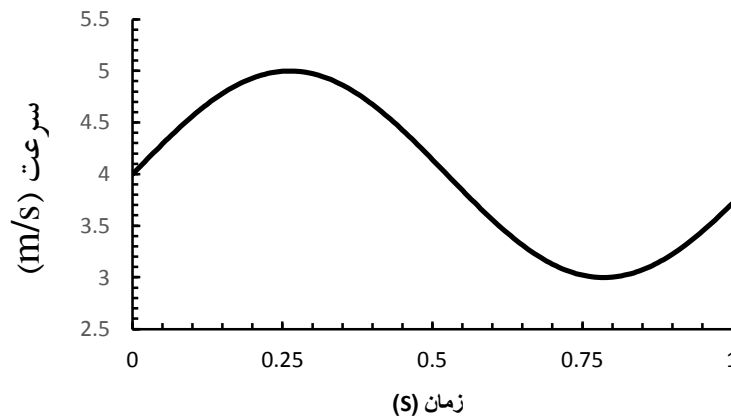
1 osteogenic

2 Cui



شکل ۱. الف) نمای کلی از مدل طراحی شده. ب) مژک طراحی شده

Fig. 1 A) Complete view of the model, B) the model of cilia



شکل ۲. الگوی جریان نوسانی اعمالی بر مژک

Fig. 2. Oscillatory flow pattern applied to the cilia

### ۲-۳- معادلات حاکم

در این قسمت، معادلات استفاده شده در نرم افزار کامسول که متناسب با انتخاب فیزیک برهم کنش سیال و جامد برای حل مسئله استفاده شده، آورده شده است. جریان سیال اعمالی بر مژک در این پژوهش به صورت نوسانی با فرکانس  $1\text{ Hz}$  [۱۴]، در نظر گرفته شده است. در شکل ۲ الگوی جریان اعمالی در این پژوهش نشان داده شده است و به صورت زیر بیان می شود:

$$u_{Fluid}(t) = u_0 + 0.0001 \sin\left(\frac{2\pi}{f}t\right) \quad (1)$$

زمان تا مقدار  $4 \times 10^{-4} \text{ m/s}^2$  در دیواره متحرک بالا افزایش می یابد [۶]. در شکل ۲ الگوی جریان نشان داده شده است. خروجی سیال دارای شرایط فشار صفر و دیواره پایین کانال که پایه مژک به آن متصل است، دارای شرایط عدم لغزش و مابقی دیواره ها دارای شرایط لغزش هستند که این شرایط در تمام بخش های میدان برقرار است. در این پژوهش مطابق با پژوهش گذشته [۲]، مژک به صورت الاستیک خطی با مدول یانگ  $168 \text{ KPa}$  و لزجت سیال برابر  $0.000697 \text{ pa.s}$  که همان لزجت آب در دمای  $37^\circ\text{C}$  است، در نظر گرفته شده است.

که در آن مقدار میانگین سرعت و  $f$  فرکانس نوسان است.

## ۲-۳-۳- شرایط تعادل سینماتیکی و دینامیکی در مرز سیال و جامد

یکی از روش‌های انتقال اطلاعات و پاسخ‌ها در فصل مشترک سیال و جامد در روش جفت‌شوندگی دوطرفه، روش لاگرانژی-اولری است که با جفت‌شوندگی مرحله به مرحله حل‌گرهای هر دامنه، باعث همگرایی پاسخ‌ها می‌شوند. معادله حاکم بر فصل مشترک جامد و سیال به صورت رابطه زیر است [۱۸]:

## ۲-۳-۱- دامنه سیال

معادله استفاده‌شده برای سیال نوسانی تراکم ناپذیر به صورت وابسته به زمان حل شده است معادلات حاکم شامل معادله بقای ممنتوم (ناویر- استوکس) و معادله پیوستگی است که به ترتیب در معادلات ۲ و ۳ آورده شده است [۲]:

$$u_{Fluid} = u_{Boundary} \quad (۶)$$

$$\nabla \cdot u_{Fluid} = 0 \quad (۲)$$

$$u_{Boundary} = \frac{\partial x_{Solid}}{\partial t} \quad (۷)$$

$$\rho \frac{\partial u_{Fluid}}{\partial t} + \rho (u_{Fluid} \cdot \nabla) u_{Fluid} = \quad (۳)$$

$$= [-pI + \mu(\nabla u_{Fluid} + \nabla u_{Fluid}^T)] - \frac{2}{3} \mu(\nabla u_{Fluid}) I \quad (۸)$$

$$\nabla \cdot [-pI + \mu(\nabla u_{Fluid} + \nabla u_{Fluid}^T)]$$

که در رابطه بالا  $u_{Boundary}$  سرعت دیواره در فصل مشترک سیال و سازه است و  $T$  تنش هیدرودینامیکی انتقالی از دامنه‌ی سیال به دامنه جامد است.

که در آن‌ها  $p$  چگالی سیال،  $u_{fluid}$  بردار سرعت سیال،  $I$  فشار،  $T$  تانسور واحد و  $\mu$  لزجت سیال است.

## ۲-۴- روش حل

در بررسی مسائل مربوط به برهم‌کنش و سیال جامد، سیال به عنوان یک عامل خارجی به جسم جامد نیرو وارد می‌کند که این نیرو باعث تغییر شکل در جسم جامد می‌گردد. در مواردی خاصی که، تغییر شکل جسم جامد بسیار کوچک است، می‌توان از روش جفت‌شدگی یک سویه‌ی سیال و جامد برای حل مسئله استفاده کرد، در این روش حل تأثیر تغییر شکل جامد بر جریان سیال در نظر گرفته نمی‌شود و تکرار حل بین دامنه جامد و سیال صورت نمی‌گیرد. در این پژوهش در راستای کاهش خطا از روش حل جفت‌شدگی دوسویه استفاده شده است. در این روش متغیرهای سیال و جامد به طور کامل جفت شده و در هر گام از حل مسئله انتقال داده بین دامنه جامد و دامنه سیال صورت می‌گیرد. به دلیل اهمیت زمان در پژوهش حاضر، از حل‌گر وابسته به زمان برای حل کردن معادلات حاکم بر دامنه‌ها استفاده شده است. معادلات حاکم بر مسئله پس از فرایند گسسته سازی به صورت ماتریس در آمده و با استفاده از روش مستقیم و به صورت کاملاً

## ۲-۳-۲- دامنه جامد

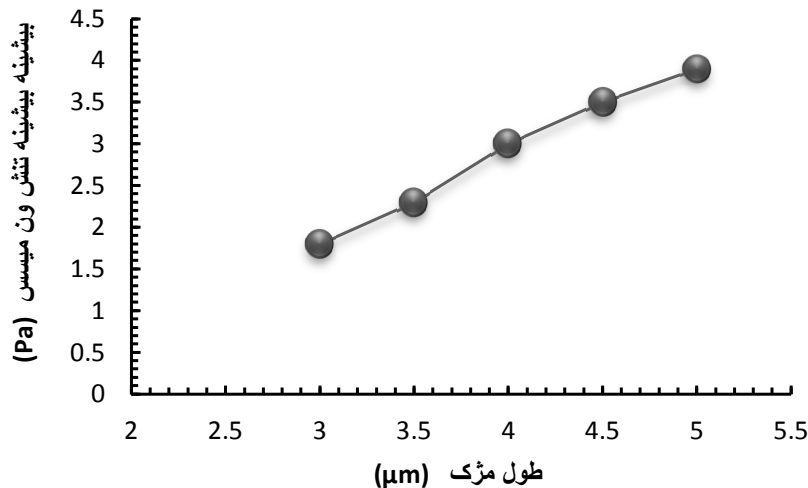
در این پژوهش، از مدل الاستیک خطی برای دامنه جامد استفاده شده است [۶]. بر همین اساس، از معادلات ماده‌ی الاستیک خطی همسانگرد به صورت زیر در این پژوهش استفاده شد [۶]:

$$\frac{\partial^2 x_{Solid}}{\partial t^2} - \nabla \cdot \sigma = (I + \nabla u_{Solid}) v \quad (۴)$$

که در آن  $u$  ضریب پواسون و  $x_{solid}$  جابه‌جایی دامنه است. شرایط مرزی پایه‌ی مژک که از قید لایه‌ی الاستیک استفاده شده است، به صورت زیر است [۶]:

$$n = -k(x_{Solid} - x_0) \sigma \quad (۵)$$

که در آن  $K$  ثابت فنر است.



شکل ۳. بررسی حساسیت مدل ارائه شده نسبت به تغییر طول مژک

Fig. 3. Oscillatory flow pattern applied to the cilia

کامسول نسخه ۵/۳ استفاده شد که در آن شبکه محاسباتی توسط خود نرم افزار ایجاد شد. مدل ارائه شده در برخی از قسمت‌ها دارای ناحیه باریک است و تغییر شکل و توزیع تنش در آن نواحی از اهمیت پژوهشی بالایی برخوردار است. به همین دلیل، از شبکه محاسباتی به صورت غیراتوماتیک استفاده شده و در نواحی باریک برای افزایش دقت محاسباتی از المان‌های کوچک استفاده شده است. یکی از پارامترهای مهم در اعتباربخشی به دقت نتایج عددی، رعایت استقلال حل از شبکه محاسباتی است. به همین دلیل، در این پژوهش با کاهش اندازه المان‌ها و تغییر در نحوه توزیع المان به خصوص در نواحی مرزی، دقت پاسخ در برابر تغییر اندازه المان بررسی شده است. در جدول ۱ تغییر اندازه المان و بیشینه تنش و جابه‌جایی مژک نشان داده شده است. با مقایسه‌ی نتایج حاصل شبکه‌های مختلف، مشخص گردید که تأثیر افزایش تعداد المان بر پاسخ مژک تحت جریان سیال ناچیز است. بر همین اساس در این پژوهش از ۶۴۶۷۴ المان که متشکل از ۶۲۰۴۴ المان چهار وجهی<sup>۱</sup>، ۲۶۲۲۰ المان منشوری<sup>۲</sup>، ۳۳۲ المان لبه‌ای<sup>۳</sup>، ۴۸۴۶ المان مثلثی<sup>۴</sup> و ۲۱ المان رأسی<sup>۵</sup> استفاده شده است (شکل ۴).

جفت شده حل شده است. در این روش، ماتریس معادلات در یک زمان حل می‌شود و جواب دقیق دستگاه به دست می‌آید. در این پژوهش از حلگر PARDISO برای حل مسئله استفاده شده است، که این حلگرها به صورت پیش فرض در نرم افزار کامسول قرار دارند.

## ۲-۵- آنالیز حساسیت

در پژوهش‌های مربوط به مدل‌سازی در راستای بررسی حساسیت مدل ارائه شده، یکی از پارامترهای مدل را به آرامی تغییر داده و تغییرات خروجی در آن مورد بررسی قرار خواهد گرفت. با توجه به اینکه در مطالعه آزمایشگاهی پیشین طول مژک به صورت یک بازه گزارش شده است [۶]. بنابراین در این بخش حساسیت پاسخ مدل ارائه شده به تغییرات این پارامتر در بازه مربوط ارزیابی شده است. برای بررسی این موضوع طول مژک را تغییر داده و مقدار بیشینه تنش ون میسس ایجاد شده در مژک مورد بررسی قرار گرفته است. همان‌طور که در شکل ۳ نشان داده شده است، با افزایش طول مژک میزان بیشینه تنش ون میسس در پایه مژک تقریباً خطی افزایش می‌یابد.

## ۲-۶- استقلال حل از شبکه محاسباتی

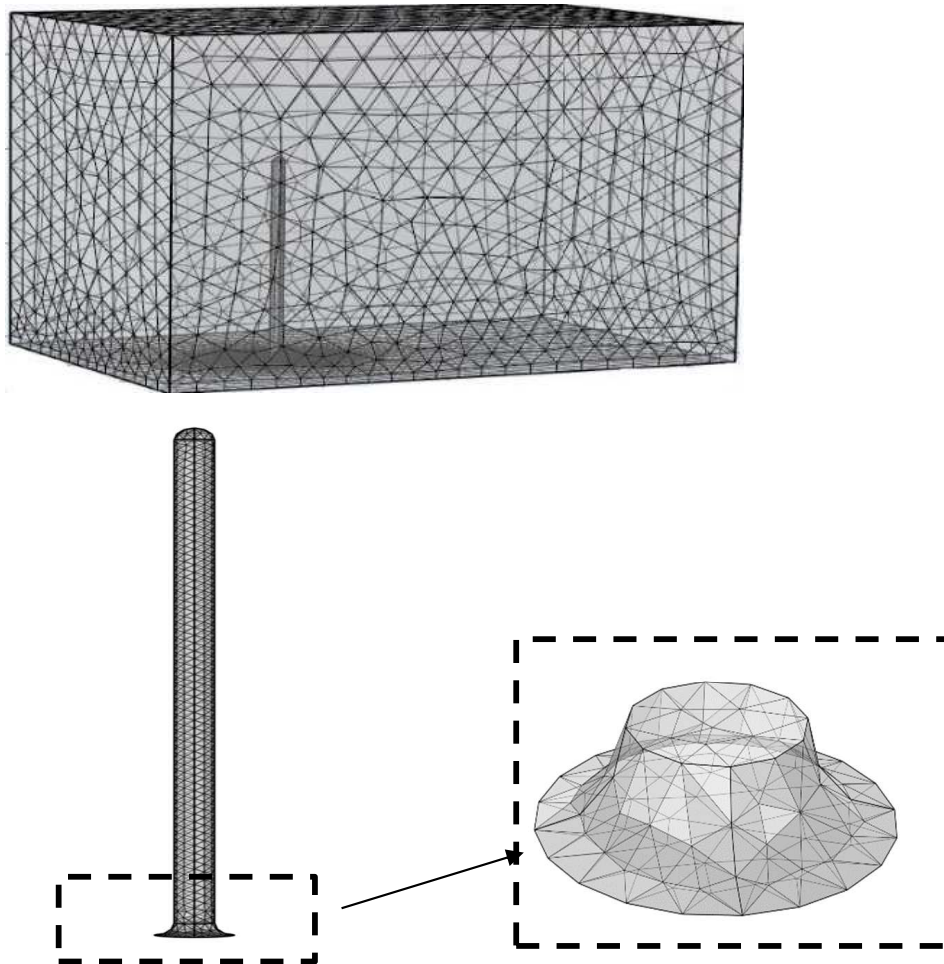
در شبیه‌سازی‌های عددی به روش اجزای محدود باید از یک شبکه محاسباتی برای حل مسئله استفاده کرد. در این پژوهش از نرم افزار

- 1 Tetrahedral
- 2 Prism
- 3 Edge
- 4 Triangular
- 5 Vertex

جدول ۱. استقلال حل از شبکه‌ی محاسباتی

Table. 1 Independency of the solution from the computational grid

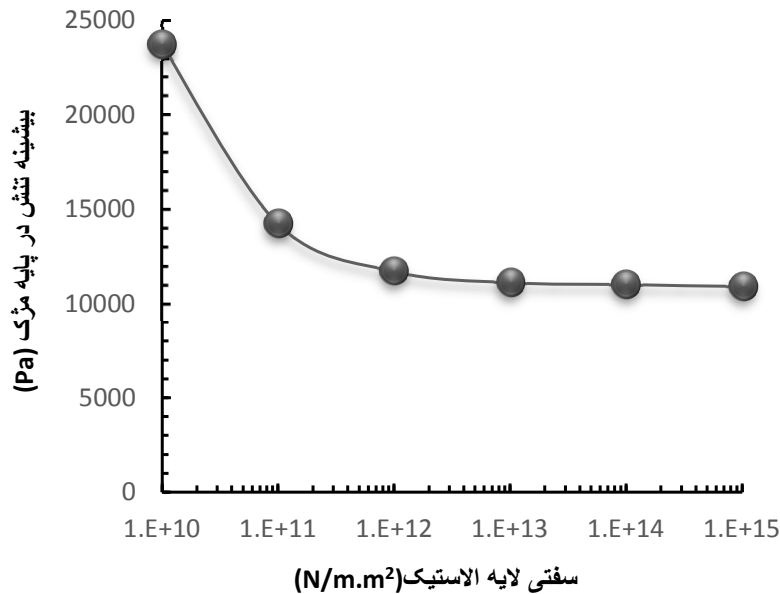
بیشترین جابه‌جایی نوک مژک ( $\mu\text{m}$ )	بیشترین تنش ون میسس در مژک ( $\times 10^4 \text{ Pa}$ )	تعداد المان دامنه جامد	تعداد المان دامنه سیال	شماره
۳	۱/۹۶	۲۲۶۵۴	۴۲۰۲۰	۱
۲/۹۷	۱/۹۱	۳۴۵۴۶	۵۰۷۹۰	۲
۳/۰۲	۱/۹۸	۵۲۸۲۱	۷۴۷۵۹	۳



شکل ۴. شبکه محاسباتی

Fig. 4. Computational grid





شکل ۵. بیشینه ی تنش در مژک بر حسب سفتی لایه الاستیک در مقیاس لگاریتمی

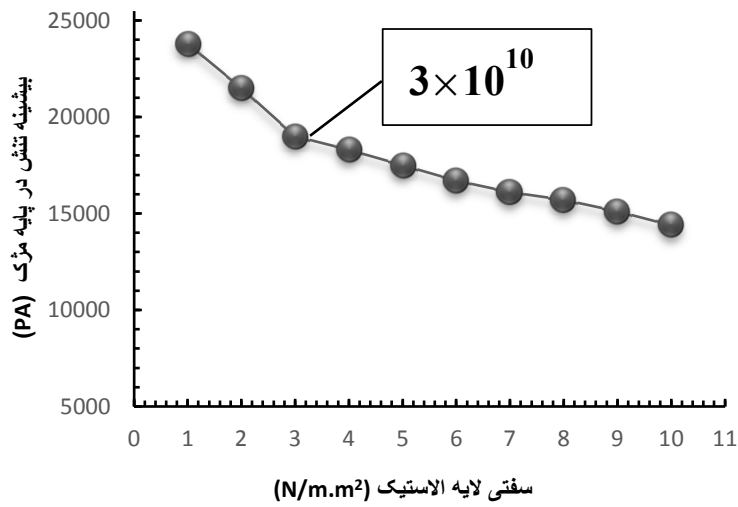
Fig. 5. Maximum stress in cilia versus stiffness of the elastic layer in logarithmic scale

که در شکل ۵ نشان داده شده است، با افزایش ضریب سفتی لایه الاستیک تغییرات تنش بیشینه در پایه مژک به مقدار ثابت نزدیک می شود و با افزایش مقدار سفتی تغییرات تنش ون میسس در پایه مژک ناچیز است و این نشان می دهد که اتصال مژک به سطح کانال به ازای این مقادیر سفتی همانند قید ثابت (تیر یک سردرگیر) است. با توجه به اینکه بیشینه ی تغییرات تنش در پایه مژک در بازه  $10^{10} N/m.m^2$  تا  $10^{11} N/m.m^2$  رخ داده است، برای بررسی بهتر، در شکل ۷ این ناحیه گذار بزرگنمایی شده است. همانطور که در شکل ۶ نشان داده شده است، منحنی از دو ناحیه تقریباً خطی با شیب متفاوت تشکیل شده است. اندازه این شیب منحنی در سمت راست  $3 \times 10^{10} N/m.m^2$  ملایم و در سمت چپ آن تندتر است. مطابق با پژوهش عباس زاده و وحیدی [۲]، در نواحی که نمودار دارای شیب تند است، مکانیزم چرخشی بر مکانیزم خمشی غلبه می کند و در نواحی با شیب ملایم مکانیزم خمشی بر مکانیزم چرخشی غلبه می کند. بر این اساس، در مقدار سفتی که شیب نمودار تغییر می کند، امکان رخ دادن هر دو نوع حرکت مژک وجود دارد. به همین دلیل، در این پژوهش از سفتی  $3 \times 10^{10} N/m.m^2$  برای لایه ی الاستیک

در این پژوهش از گام زمانی ۰/۱ ثانیه استفاده شده است، در راستای بررسی پایداری جواب های بدست آمده گام های ۰/۰۱ و ۰/۰۰۱ مورد بررسی قرار گرفت که نتایج حاصل از ان نشان داده که پاسخ مژک به جریان سیال نوسانی تحت تاثیر گام زمانی نیست

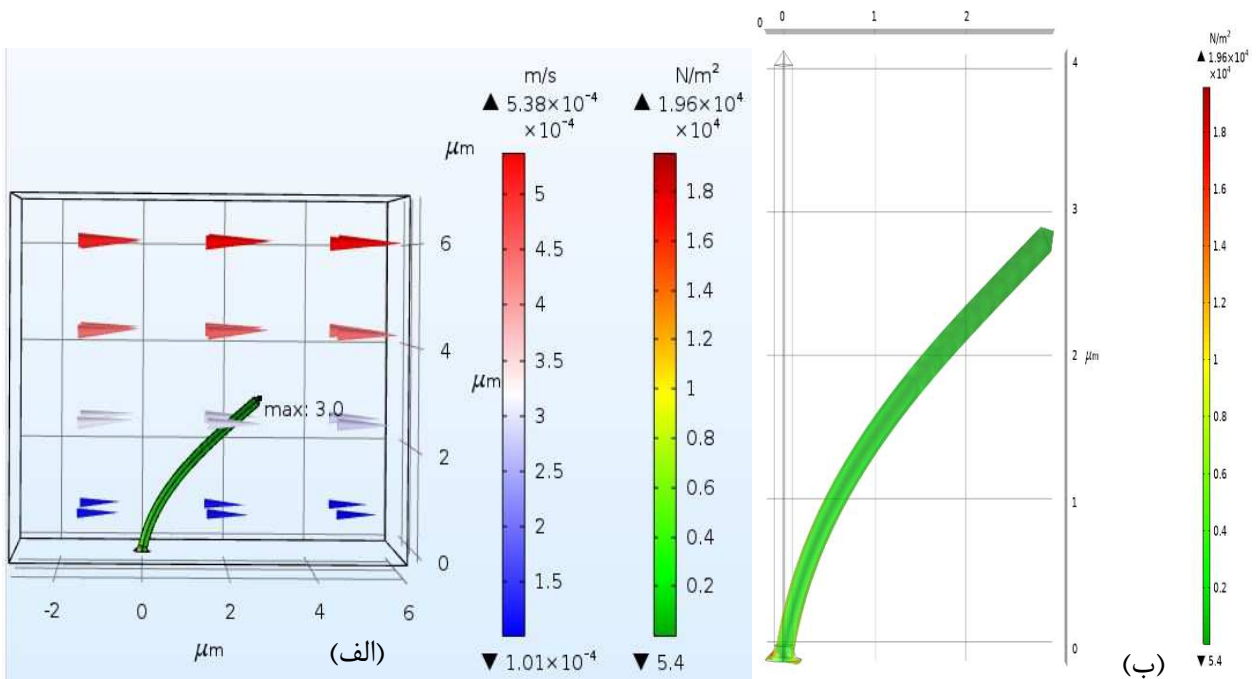
### ۳- نتایج و بحث

در این قسمت نتایج حاصل از شبیه سازی مژک تحت تاثیر جریان سیال نوسانی به صورت مخروطها و طرح های رنگی در شکل ۷ ارائه شده است. طرح های رنگی نشانگر میدان تنش فون میسس در دامنه ی شبیه سازی و مخروطهای رنگی نشان دهنده جهت جریان سیال در شبیه سازی اند. این پژوهش شامل مژکی است به طول  $4 \mu m$  که توسط لایه ی الاستیک به سطح سلول متصل شده و در معرض جریان نوسانی با فرکانس ۱ Hz قرار دارد. سفتی لایه ی الاستیک در پایه ی مژک باید به گونه ای انتخاب گردد که مدل بتواند حرکات مختلف مژک از جمله: حرکت خمشی و چرخشی را توجیه کند. بر همین اساس تغییرات بیشینه تنش ون میسس در پایه مژک متناسب با مقادیر مختلف سفتی لایه الاستیک در دامنه شبیه سازی مورد بررسی قرار گرفت. همان طور



شکل ۶. بیشینه‌ی تنش در مژک بر حسب سفتی لایه الاستیک

Fig. 6. Maximum stress in the cilia versus stiffness of the elastic layer



شکل ۷. الف) پاسخ مژک تحت جریان نوسانی سیال، ب) نمای نزدیک مژک

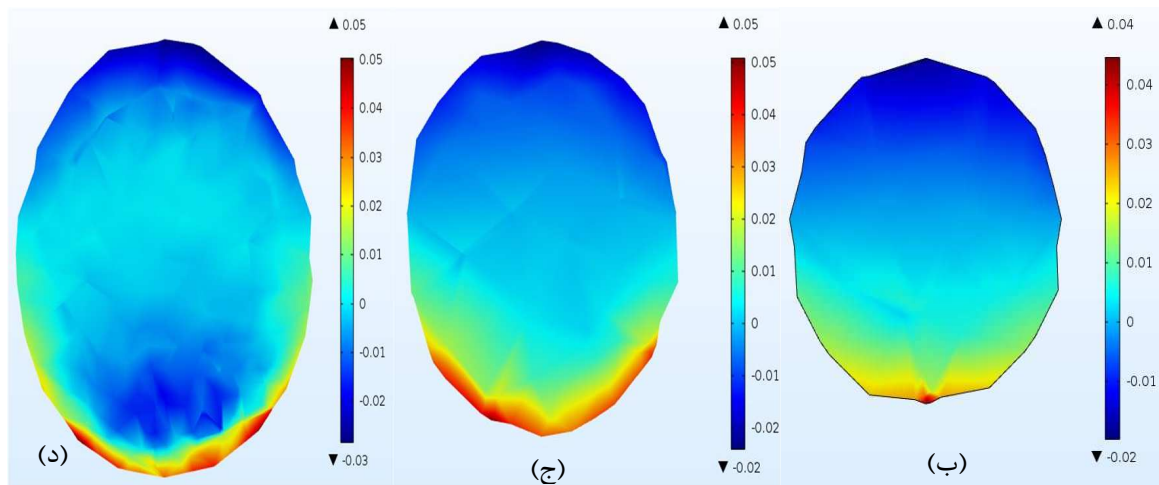
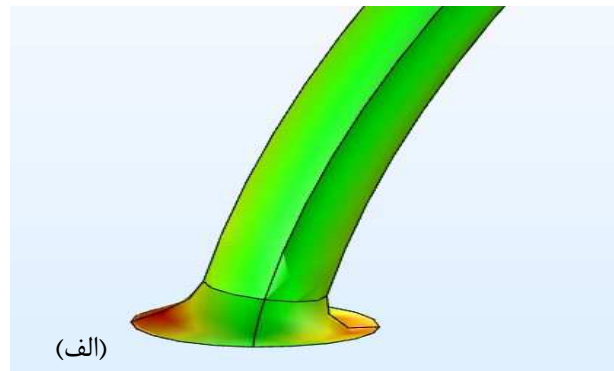
Fig. 7. a) Response of cilia to the oscillatory fluid flow, b) Close view of cilia



جدول ۲. پاسخ مژک به جریان نوسانی سیال در زمان‌های مختلف

Table 2. The response of Cilia to the oscillatory flow at different times

بیش‌ترین جابه‌جایی نوک مژک ( $\mu\text{m}$ )	بیش‌ترین تنش ون میسس در پایه‌ی مژک ( $\times 10^4 \text{ Pa}$ )	زمان (s)
۳	۱/۹۶	۰/۲۵
۲/۵	۱/۶۲	۰/۵
۱/۷	۱/۰۸	۰/۷۵
۲/۴	۱/۶۱	۱



شکل ۸. الف) بزرگ‌نمایی پایه‌ی مژک. توزیع کرنش در پایه مژک تحت جریان نوسانی سیال در ارتفاع ب)  $0.07 \mu\text{m}$ ، ج)  $0.05 \mu\text{m}$  و د)  $0.03 \mu\text{m}$

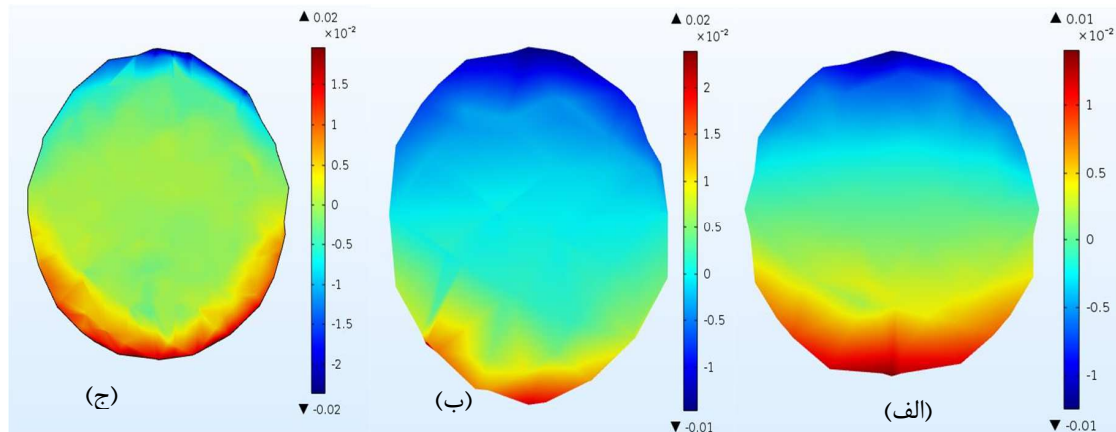
در بررسی پاسخ مژک به سیال نوسانی استفاده شده است (شکل ۷). با توجه به اینکه سرعت جریان سیال در این پژوهش به صورت وابسته به زمان تغییر می‌کند، جریان سیال در بازه‌های زمانی مختلف باعث ایجاد تغییر شکل‌های مختلفی در مژک اولیه می‌گردد. در جدول ۲، تأثیر جریان سیال نوسانی بر مژک در گام‌های زمانی  $\frac{T}{4}$ ، همان‌طور که در شکل ۸- الف نشان داده شده است، بیشترین تغییرات تنش در پایه مژک رخ داده و قسمت اعظم مژک تحت جریان سیال دارای مقادیر تنش ون میسس کوچک است. مشاهدات نشان

است.  $T$  و  $\frac{3T}{2}$  که دوره تناوب جریان نوسانی است نشان داده شده است. همان‌طور که در شکل ۸- الف نشان داده شده است، بیشترین تغییرات تنش در پایه مژک رخ داده و قسمت اعظم مژک تحت جریان سیال دارای مقادیر تنش ون میسس کوچک است. مشاهدات نشان

جدول ۳. بررسی تأثیر شعاع فیلت بر پاسخ مژک به جریان سیال

Table 3. The effect of fillet radius on cilia's response to fluid flow

شماره	شعاع فیلت ( $\mu\text{m}$ )	بیشترین تنش ون میسس در پایه‌ی مژک ( $\times 10^4 \text{ Pa}$ )	بیشترین جابه‌جایی نوک مژک ( $\mu\text{m}$ )
۱	۰/۰۵	۲/۵۳	۳/۵۷
۲	۰/۱	۱/۹۶	۳/۰
۳	۰/۲	۱/۴۳	۲/۶۸

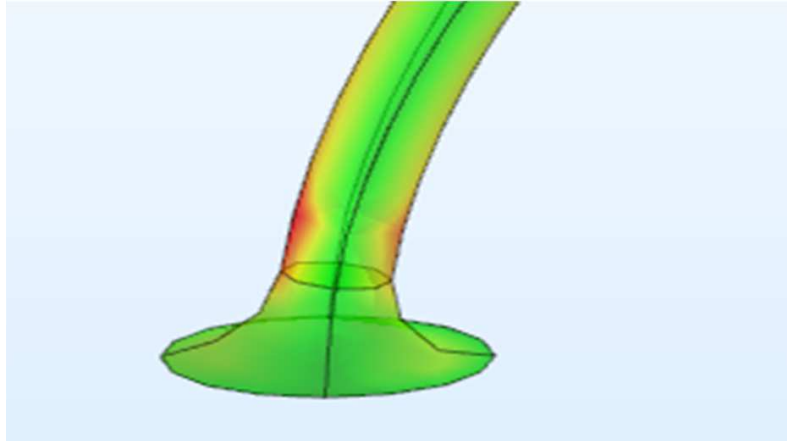


شکل ۹. توزیع کرنش در پایه‌ی مژک تحت جریان سیال پایا در ارتفاع الف)  $0.07 \mu\text{m}$  ب)  $0.05 \mu\text{m}$  ج)  $0.03 \mu\text{m}$

Fig. 9. Strain distribution at cilia base under steady flow in heights of b)  $0.07 \mu\text{m}$ , c)  $0.05 \mu\text{m}$  and d)  $0.03 \mu\text{m}$

سیال برابر جریان سیال نوسانی بدون ترم هارمونیک است. با مقایسه‌ی توزیع کرنش در پایه‌ی مژک تحت تأثیر جریان نوسانی و پایا (شکل ۸ و شکل ۹)، مشاهده می‌گردد که در ارتفاع برابر مقدار کرنش ایجادشده در پایه‌ی مژک در جریان نوسانی نسبت به جریان پایا بیشتر است. بر همین اساس می‌توان این‌گونه استنباط کرد که در جریان سیال نوسانی، کانال‌های یونی وابسته به کشش تحت کرنش بیشتری قرار می‌گیرند. با توجه به اینکه هر چه تنش و کرنش به‌وجود آمده در ناحیه‌ی غشا مژک بیشتر باشد، تبدیل تحریکات مکانیکی بهتر اتفاق افتاده و در نتیجه این تحریکات بهتر حس می‌شوند [۶]. بر همین اساس، پیش‌بینی می‌شود که استفاده از جریان سیال نوسانی نسبت به جریان سیال پایا در فعال‌سازی این کانال‌ها و در نتیجه القای تمایز استئوژنیک کارآمدتر است. با توجه به اینکه بیش‌ترین تغییرات تنش در پایه مژک رخ می‌دهد، در راستای بررسی پارامتر اندازه شعاع فیلت پایه مژک بر پاسخ آن به جریان سیال، در این قسمت مژک با شعاع‌های  $0.5 \mu\text{m}$  و  $2 \mu\text{m}$  مدل‌سازی شده است. همانطور که در جدول ۳ نشان داده

داده است که کانال‌های یونی فعال‌شونده با کشش از نوع TRPV۴ در پایه مژک قرار دارند [۹]. بر همین اساس برای بررسی توزیع کرنش در پایه‌ی مژک در بازه‌ی زمانی  $t = 0/25s$  که بیش‌ترین میزان جابه‌جایی در نوک مژک رخ داده است، در ارتفاع‌های مختلف در ناحیه پایه‌ی مژک برش‌زده‌شده و توزیع کرنش در هر کدام از این مقاطع در شکل ۸-ب نشان داده شده است. مطالعات آزمایشگاهی [۱۷] نشان داده است که کانال‌های یونی فعال‌شونده با کشش از نوع TRPV۴ که نقش مهمی در فرایند القای استئوژنیک سلول بنیادی دارند، در نواحی که بیش‌ترین کرنش رخ می‌دهند، قرار دارند. همان‌طور که در شکل ۹ نشان داده‌شده است، بیش‌ترین کرنش در غشاء پایه مژک رخ می‌دهد. پس می‌توان این‌گونه نتیجه گرفت که کانال‌های یونی فعال‌شونده با کشش از نوع TRPV۴ در غشاء مژک قرار دارند که این نتیجه با مشاهدات آزمایشگاهی پراتریوس و همکاران [۱۹] مطابقت دارد. حال به مقایسه پاسخ مژک به جریان سیال نوسانی و پایا می‌پردازیم. در شکل ۱۰، توزیع کرنش در پایه‌ی مژک تحت جریان سیال پایا نشان داده شده است که در آن، سرعت جریان



شکل ۱۰. نمایی از پایه مژک با شعاع فیلت  $0.02 \mu\text{m}$

Fig. 10. View of base of cilia with fillet radius of  $0.02 \mu\text{m}$

در راستای بررسی صحت نتایج بدست آمده، مدل ارائه شده در این پژوهش مطابق با شرایط مرزی پایا با پژوهش عباس زاده و وحیدی [۶] مقایسه شد که در هر دو تنش ون میسس در پایه مژک از مرتبه  $10^4 \text{ Pa}$  است. در پژوهش عباس زاده و وحیدی [۶]، جریان به صورت پایا و مسئله به صورت مستقل از زمان حل شده است؛ در حالی که مشاهدات آزمایشگاهی هوی<sup>۱</sup> و همکاران [۱۲] نشان می دهد که تحت جریان سیال نوسانی، فرایند تمایز استئوژنیک سلول بنیادی تسهیل یافته تر صورت می گیرد و این در حالی است که کانال های یونی فعال شونده با کشش که نقش دریافت تحریک مکانیکی و القای تمایز استئوژنیک بر سلول بنیادی را بر عهده دارند، در پایه مژک قرار دارند. بر همین اساس، نوآوری این پژوهش بررسی تأثیر جریان سیال نوسانی بر پاسخ مژک به صورت وابسته زمان است که در پژوهش های گذشته مورد بررسی قرار نگرفته است. از محدودیت های این پژوهش هزینه محاسبات زیاد می باشد. به همین دلیل، خواص مژک به صورت الاستیک خطی در نظر گرفته شده است. وجود نداشتن داده های آزمایشگاهی مبتنی بر بررسی مستقیم پاسخ مژک تحت تأثیر جریان سیال نوسانی از دیگر محدودیت های این پژوهش است.

#### ۴- نتیجه گیری

در این پژوهش به بررسی مژک تحت جریان سیال نوسانی پرداخته شد. جنبه نوآورانه این پژوهش، اعمال جریان نوسانی سیال بر مژک است که در پژوهش های گذشته از آن صرف نظر شده است. در این

شده است، با افزایش شعاع فیلت میزان تغییر شکل مژک و کرنش در پایه آن کاهش می یابد. با توجه به اینکه در این پژوهش از لایه الاستیک دو بعدی با سفتی  $3 \times 10^{10} \text{ N} / \text{m}^2$  برای اتصال مژک به کانال استفاده شده است. با افزایش شعاع فیلت، سطح تماس مژک با کانال افزایش می یابد. با افزایش سطح تماس، میزان سفتی موثر لایه الاستیک نیز افزایش می یابد که همین عامل باعث کاهش تغییر شکل مژک و سخت شدن حرکت چرخشی آن می گردد. علاوه بر این، همان طور که در شکل ۱۰ نشان داده شده است، تنش بیشینه در مژک با شعاع فیلت  $0.2 \mu\text{m}$  در پایه ی آن رخ نداده است و سطح مژک دارای تنش بیشینه است که این خلاف مشاهدات آزمایشگاهی [۹، ۱۷] است. بر همین اساس، پیش بینی می شود که شعاع فیلت مژک به عنوان یک پارامتر بر صحت مدل سازی مژک موثر است و می بایست همواره به گونه ای باشد که کرنش بیشینه در پایه مژک ایجاد گردد. در پژوهش ریدهولم و همکاران [۷]، از لایه ویسکوالاستیک بر روی غشای مژک استفاده شده و مژک همانند تیر یک سردرگیر به سطح کانال متصل شده است. برای بررسی صحت ساده سازی الاستیک خطی در این پژوهش مژک با قید تیر یک سردرگیر مدل سازی گردید و نتایج حاصل با مدل ریدهولم و همکاران [۷] مقایسه گردد. مقایسه نشان داده است که تنش ون میسس در هر دو مدل در مرتبه کیلو پاسکال است و اختلاف بین نتایج به دلیل اختلاف در هندسه دو مدل است. یکی از مهم ترین نتایجی که به این پژوهش اعتبار می بخشد، قرارگیری بیشینه کرنش ایجاد شده در غشاء پایه مژک است که با مشاهدات آزمایشگاهی [۱۹] مطابقت دارد.

## ۶- مراجع

- [1] M. Adams, The primary cilium: An orphan organelle finds a home, *Nature Education*, 3(9) (2010) 54.
- [2] A. Abbasszadeh Rad, B. Vahidi, 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) (2016) 35-44.
- [3] V. Singla, J.F. Reiter, The primary cilium as the cell's antenna: signaling at a sensory organelle, *science*, 313(5787) (2006) 629-633.
- [4] E.A. Schwartz, M.L. Leonard, R. Bizios, S.S. Bowser, Analysis and modeling of the primary cilium bending response to fluid shear, *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 272(1) (1997) F132-F138.
- [5] M. Spasic, C.R. Jacobs, Primary cilia: Cell and molecular mechanosensors directing whole tissue function, in: *Seminars in cell & developmental biology*, Elsevier, 2017, pp. 42-52.
- [6] A.H. Abbasszadeh Rad, B. Vahidi, The Effect of the Kind of Attachment of Primary Cilium to Cell in Its Response to the Fluid Flow: A 3D Computational Simulation, *Journal of Solid and Fluid Mechanics*, 8(1) (2018) 203-213.
- [7] S. Rydholm, G. Zwart, J.M. Kowalewski, P. Kamali-Zare, T. Frisk, H. Brismar, Mechanical properties of primary cilia regulate the response to fluid flow, *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 298(5) (2010) F1096-F1102.
- [8] C. Battle, C.M. Ott, D.T. Burnette, J. Lippincott-Schwartz, C.F. Schmidt, Intracellular and extracellular forces drive primary cilia movement, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112.5 (2015): 1410-1415.
- [9] M.E. Downs, A.M. Nguyen, F.A. Herzog, D.A. Hoey, C.R. Jacobs, An experimental and computational analysis of primary cilia deflection under fluid flow, *Computer methods in biomechanics and biomedical engineering*, 17(1) (2014) 2-10.
- [10] P.S. Mathieu, J.C. Bodle, E.G. Lobo, Primary cilium mechanotransduction of tensile strain in 3D culture: Finite element analyses of strain amplification caused by tensile strain applied to a primary cilium embedded in a collagen matrix, *Journal of biomechanics*, 47(9) (2014) 2211-2217.
- [11] P. Tummala, E.J. Arnsdorf, C.R. Jacobs, The role of primary cilia in mesenchymal stem cell differentiation: a pivotal switch in guiding lineage commitment, *Cellular and molecular bioengineering*, 3(3) (2010) 207-212.
- [12] D.A. Hoey, S. Tormey, S. Ramcharan, F.J. O'Brien, C.R. Jacobs, Primary cilia-mediated mechanotransduction in human mesenchymal stem cells, *Stem cells*, 30(11) (2012) 2561-2570.
- [13] G. Chen, R. Xu, C. Zhang, Y. Lv, Responses of MSCs to 3D scaffold matrix mechanical properties under oscillatory perfusion culture, *ACS applied materials & interfaces*, 9(2) (2017) 1207-1218.
- [14] P. Pisani, M.D. Renna, F. Conversano, E. Casciaro, M.

پژوهش، از روش برهم‌کنش سیال و سازه برای بررسی پاسخ مژک به جریان سیال استفاده شده‌است. نتایج نشان می‌دهد که کانال‌های یونی وابسته به کشش تحت جریان سیال نوسانی در غشاء مژک قرار گرفته و کرنش بیشتری را نسبت به حالت استفاده از جریان پایا تحمل می‌کنند. بر همین اساس، تحریکات مکانیکی توسط کانال‌های یونی وابسته به کشش بهتر حس می‌شود و فرایند القا استئوزنیک تسهیل یافته‌تر صورت می‌گیرد. علاوه بر این مشخص گردید که پارامتر شعاع پایه مژک بر صحت مدل‌سازی مژک موثر بوده و همواره باید به گونه‌ای انتخاب شود که بیشینه کرنش در پایه مژک رخ دهد. در آینده می‌توان از طریق منظور نمودن خواص ویسکوالاستیک و هایپرالاستیک برای مژک، پاسخ آن به جریان سیال مورد بررسی قرار گیرد.

## ۵- فهرست علائم

ضریب ثابت	$A$
ثابت فنر	$k$
زمان	$t$
فشار	$p$
فرکانس نوسان	$f$
مقدار میانگین سرعت	$u_0$
بردار سرعت سیال	$u$ سیال
جابه جایی دامنه	
چگالی سیال	$\rho$
تانسور واحد	$I$
لزجت سیال	$\mu$
ضریب پواسون	$\nu$
تنش هیدرودینامیکی	$\Gamma$

- [17] M.A. Corrigan, G.P. Johnson, E. Stavenschi, M. Riffault, M.-N. Labour, D.A. Hoey, TRPV4-mediates oscillatory fluid shear mechanotransduction in mesenchymal stem cells in part via the primary cilium, *Scientific reports*, 8(1) (2018) 3824.
- [18] M. Moradkhani, B. Vahidi, Effect of Collagen Substrate Stiffness and Thickness on the response of a Mesenchymal Stem Cell in Cell Culture Environment: A Computational Study, (2016).
- [19] H. Praetorius, K.R. Spring, Bending the MDCK cell primary cilium increases intracellular calcium, *The Journal of membrane biology*, 184(1) (2001) 71-79.
- Di Paola, E. Quarta, M. Muratore, S. Casciaro, Major osteoporotic fragility fractures: Risk factor updates and societal impact, *World journal of orthopedics*, 7(3) (2016) 171.
- [15] L.C. Espinha, D.A. Hoey, P.R. Fernandes, H.C. Rodrigues, C.R. Jacobs, Oscillatory fluid flow influences primary cilia and microtubule mechanics, *Cytoskeleton*, 71(7) (2014) 435-445.
- [16] J. Cui, Y. Liu, B.M. Fu, Numerical study on the dynamics of primary cilium in pulsatile flows by the immersed boundary-lattice Boltzmann method, *Biomechanics and modeling in mechanobiology*, 19(1) (2020) 21-3.

برای ارجاع به این مقاله از عبارت زیر استفاده کنید:

*B. Ahmadian, B. Vahidi. Response analysis of primary cilia of the cell to the oscillatory fluid flow by using fluid-structure interaction method, Amirkabir J. Mech. Eng., 53(Special Issue 5)(2021) 3293-3306.*

DOI: [10.22060/mej.2020.18243.6793](https://doi.org/10.22060/mej.2020.18243.6793)



