



## تحلیل برهمکنش سیال-سازه از تنش کششی در آکسون با استفاده از مدل سازی اجزای محدود در راستای بررسی آسیب های کرنشی اعصاب

سید دانیال قسیم، بهمن وحیدی\*، یاسمن امیری

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

### تاریخچه داوری:

دریافت: ۱۳۹۸/۱۲/۲۲  
بازنگری: ۱۴۰۰/۰۵/۱۹  
پذیرش: ۱۴۰۰/۰۵/۲۰  
ارائه آنلاین: ۱۴۰۰/۰۵/۲۴

### کلمات کلیدی:

آسیب ناشی از ضربه  
میکروسایالات  
اجزای محدود  
برهم کنش سیال-سازه  
مدل ویسکوالاستیک

**خلاصه:** مطالعه رفتار آکسون تحت شرایط محیطی می تواند دید بهتری در توسعه روش های درمانی به منظور بهبود آسیب های عصبی ایجاد کند. در این تحقیق، با مدل کردن زیرلایه به صورت هایپرالاستیک و اعمال فشارهای مختلف به زیرلایه میزان کرنش های تحمل شده توسط آکسون محاسبه شد. کرنش ها در سه بازه زمانی مختلف اعمال شد تا اثرات نرخ کرنش های مختلف بررسی شود. برای آکسون یک مدل شامل میکروتوبول با خواص الاستیک خطی، نوروفیلانمان و آکسلوما با خواص ویسکوالاستیک خطی فرض شد. جهت گسسته سازی زیرلایه و بخش های مختلف آکسون از روش المان محدود و نرم افزار کامسول استفاده شد. مشاهده شد که رژیم سیال موجود در کانال تأثیری بر پاسخ مکانیکی آکسون ندارد. با استفاده از تحلیل برهم کنش سیال-سازه، میزان کرنش ایجاد شده نزدیک به صفر (در بیشترین حالت ۰/۰۰۰۱) و تنش نیز ناچیز (در بیشترین مقدار ۷۰) گزارش شد. نتایج نشان دهنده اثر عمده میکروتوبول در قبول کردن بارهای مکانیکی و استحکام کلی آکسون می باشد. همچنین بیشترین کرنش ها در داخل آکسلوما دیده می شود که اهمیت پاسخ مکانیکی آن در ایجاد آسیب را متذکر می شود. با توجه به پاسخ مرتبط با نرخ کرنش های مختلف مشاهده می شود که بیشترین احتمال آسیب به آکسون، در کرنش ۴۲٪ و نرخ ۱۹/۱ می باشد.

### ۱-مقدمه

گیرد [۳]. یکی از شایع ترین و خطرناک ترین آسیب های وارد شونده به بدن انسان، جراحات مغزی است که درصد بالایی از مرگ و میرها را به خود اختصاص داده است و درصد بسیار بالاتری از آن، شامل افراد با ناتوانایی ها و معلولیت های بلندمدت می شود که این مسأله بر هزینه های اجتماعی و اقتصادی جامعه تأثیرگذار است. از منظر پیشگیری، شناخت مکانیکی آسیب های مغزی ضروری است. مهم ترین دلایل ایجاد آسیب های مغزی عموماً افتادن، تصادفات، درگیری ها، حوادث ورزشی و در معرض انفجار قرار گرفتن است [۱]. در جراحات ضربه مغزی ممکن است آسیب های فیزیکی زیادی دیده نشود؛ اما باعث گستره ای از آسیب های عملکردی و نقص های شناختی شود. به دلیل همین گستردگی ها، آسیب مغزی یکی از مهم ترین موضوعات پزشکی است و تحقیقات گسترده ای بر روی این زمینه انجام شده است. با وجود پیچیدگی و ناهمگونی پاتولوژی آسیب مغزی ناشی از ضربه، آسیب

باتوجه به اهمیت مغز و سلول های عصبی و بیماری ها و آسیب های مربوط به این سلول ها، تحقیقات در این حوزه بسیار گسترده انجام می گیرد. اما به دلیل تخصصی بودن رفتار این سلول ها، معمولاً تحقیقات مختلف تنها از یک جنبه این سلول ها را مورد بررسی قرار داده اند. در این راستا، تحقیقات گسترده ای بر روی عصب ها، در هر کدام از رفتارهای الکتروفیزیولوژیکی، شیمیایی و مکانیکی به تنهایی صورت گرفته است [۱ و ۲]. با این وجود تحقیقاتی که بتواند تأثیر این عوامل را باهم و به صورت جامع بر رفتار سلول عصبی نشان دهد تاکنون صورت نگرفته است.

آسیب فیزیکی مغز زمانی اتفاق می افتد که جمجمه (و در نتیجه مغز) به صورت ناگهانی و کوتاه مدت تحت انرژی غیرقابل تحملی قرار

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



امکان ایجاد آسیب را مشاهده کنیم. در همین زمینه تلاش بر ارائه‌ی یک مدل کلی از آکسون و اجزای آن به‌صورت ساده انجام شده‌است. سلول‌ها همواره تحت تأثیر نیروی مکانیکی‌اند. دانش مکانیولوژی بر تأثیر نیروهای مکانیکی بر سلول و فرآیندهای مولکولی متمرکز شده‌است و انگیزه‌ی اصلی آن کشف این است که سلول چگونه تحریک مکانیکی را حس می‌کند، انتقال می‌دهد و پاسخ‌های زیستی ایجاد می‌کند. نوآوری این تحقیق در نظر گرفتن اجزای آکسون در مدل محاسباتی و استفاده از تحلیل برهمکنش سیال-سازه می‌باشد. به‌عبارت دیگر، با نگاه بدیعی در مدل کردن آکسون و نیز استفاده از روش برهمکنش سیال-سازه، هدف این تحقیق، بررسی پاسخ‌های مکانیکی مربوط به آکسون در شرایط بارگذاری مکانیکی و بررسی احتمال آسیب عصبی است که با در نظر گرفتن اجزای تشکیل دهنده‌ی آکسون و اسکلت سلولی، محدودیت مطالعات پیشین در این راستا برطرف و درک چگونگی به وجود آمدن آسیب قابل درک می‌شود. همچنین، با بررسی برهمکنش میان آکسون و سیال محیط کشت در سیستم میکروسیالاتی، بخش دیگری از پاسخ‌های مکانیکی سلول مشاهده و سعی می‌شود به این سؤال پاسخ داده شود که آیا توجه به اثرات سیال داخل کانال بر روی آکسون می‌تواند از منظری یکی از موارد مهم در طراحی محیط میکروفلوئیدیک برای بررسی آکسون باشد؟

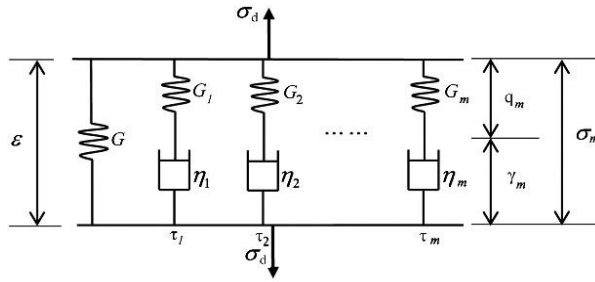
## ۲- مواد و روش‌ها

برای شبیه‌سازی آکسون سلول عصبی نیازمند درک درستی از خواص مکانیکی و هندسه‌ی ساختاری آکسون هستیم. همچنین باتوجه به محیط میکروفلوئیدیک مورد استفاده در کاشت سلول، باید خواص و رفتار بستر نیز در حد نیاز مورد بررسی قرار بگیرد. به‌همین منظور، از مطالعات پیشین برای استخراج داده‌های مورد نیاز استفاده می‌شود. هندسه‌ی آکسون ساده شده و به‌صورت یک استوانه‌ی یکنواخت در نظر گرفته می‌شود. ابتدا خواص و رفتار زیرلایه مورد بررسی قرار می‌گیرد. سپس با بررسی تأثیر جریان موجود در کانال، برای یافتن اثر سیال بر جامد در داخل کانال تلاش صورت می‌گیرد. سپس با بررسی اثر نرخ کرنش و کرنش‌های مختلف سعی در شناسایی تأثیر رژیم‌های مختلف بارگذاری بر آکسون و احتمال ایجاد آسیب را خواهیم داشت.

نفوذی آکسونی به‌عنوان دلیل اصلی آسیب در ۵۰-۴۰ درصد از موارد بستری شناخته می‌شود. در آزمایش‌های هیستوپاتولوژیک، آسیب نفوذ آکسونی به‌عنوان صدمه‌ی چندنقطه‌ای به آکسون‌های ماده‌ی سفید که به‌عنوان آسیب‌پذیرترین بخش نورون شناخته می‌شود، خود را نشان می‌دهد [۴].

در دهه‌های گذشته، نورون به‌صورت مکانیکی مورد آزمون قرار گرفته‌است تا نه‌تنها خواص مکانیکی آن آشکار شود، بلکه رفتار آن هنگام وقوع آسیب، تحت تأثیر بارهای مکانیکی نیز بررسی شود. این نتایج آزمایشگاهی منجر به بروز نظریه‌های متفاوتی درباره‌ی مکانیسم آسیب سلولی شده‌است. اخیراً تلاش‌هایی در زمینه‌ی ارائه‌ی مدل‌های محاسباتی به‌منظور تحلیل آسیب سلولی صورت گرفته‌است [۵ و ۶]. بیشتر مطالعات صورت گرفته در این مدل‌ها بر پایه‌ی تحلیل آکسون به‌عنوان یک دسته میکروتوبول است [۷]. باید در نظر داشت که ساختار کامپوزیت مانند و غیر وابسته‌ی اسکلت سلولی آکسون نقش بسیار مهمی در فرآیند آسیب دارد [۸]. اما مطالعات موجود تا به‌اکنون آکسون را نه به‌صورت یک ساختار یکپارچه بلکه به‌صورت بخش‌های مجزا مورد بررسی قرار داده‌اند. گرچه مدل‌های ساده‌ی اجزا محدودی برای آکسون در مطالعات پیشین ارائه شده‌است [۹]. اما این مدل صرفاً برای استخراج ضریب سفتی مؤثر فتر در مسیرهای آکسونی در حالت استاتیک کاربرد داشت. این مدل ساده نمی‌تواند اطلاعات مهمی همچون تغییر شکل و جابه‌جایی اجزای مختلف آکسون را به ما نشان دهد. تلاش‌هایی توسط مطلق و همکاران در جهت بررسی انعطاف‌پذیری آکسون و سهم اجزای اسکلت سلولی آکسون در فرآیند حرکت و رفت برگشت آکسون انجام شد [۱۰]. با این وجود، این تحقیق نیز جواب‌گوی تأثیر عوامل خارجی مکانیکی به‌صورت اساسی نبوده‌است.

محیط‌های میکروسیالاتی به‌دلیل توانایی در شبیه‌سازی بهتر محیط داخلی بدن و فضای زنده‌ای که سلول با آن در ارتباط است و این‌که ابزارهای میکروسیالاتی توانایی تحریک و بررسی سلول در ابعاد ریزتر فراهم می‌کند، توجه زیادی را به‌خود معطوف کرده‌است. محیط میکروسیالاتی این امکان را فراهم می‌کند تا یک آکسون را به‌صورت خاص ایزوله کرده و مورد بررسی قرار دهیم [۱۱]. در این تحقیق، در ادامه مطالعه پیشین [۱۲] سعی بر آن است تا رفتار آکسون را تحت تأثیر کشش و تحمل کرنش مورد بررسی قرار دهیم و در نتیجه‌ی آن،



شکل ۱. مدل ماکسول تعمیم یافته [۱۴].  
Fig.1 . Generalized Maxwell model.

می‌شود. این قانون، رابطه بین تنش‌ها و کرنش‌های مجهول را نشان می‌دهد. معادله کلی قانون هوک به صورت زیر است [۱۳]:

$$\sigma = C : \varepsilon \quad (3)$$

در این معادلات  $\sigma$  تانسور تنش کوشی؛  $\varepsilon$  تانسور کرنش کوچک؛  $u$  بردار جابجایی؛  $C$  تانسور سفتی مرتبه چهار؛  $f_V$  نیروی حجمی در واحد حجم؛  $\rho$  چگالی؛  $\nabla$  عملگر نابلا؛ بالانویس  $T$  ترانپوز؛ علامت  $A:B = A_{ij}B_{ij}$  ضرب داخلی دو تانسور مرتبه دو است [۱۳].

ویسکوالاستیسیته خاصیت دسته‌ای از مواد است که رفتاری میان دو خاصیت کلی لزج و الاستیک دارند. یکی از مدل‌هایی که برای بیان رفتار ویسکوالاستیک خطی استفاده می‌شود، مدل تعمیم‌یافته ماکسول است [۱۴]. در این مدل با توجه وجود شاخه الاستیک و شاخه‌های ویسکوالاستیک، بهترین تطابق با رفتار مکانیکی نوروفیلانمان وجود دارد. از ویژگی‌های این مدل در نظر گرفتن این است که آرامش در توزیع زمان رخ می‌دهد. در این مدل در غیاب تنش‌های غیرالاستیک، معادله (۳) به صورت معادله‌ی (۴) درمی‌آید [۱۴]:

$$\sigma = C : \varepsilon_{el} \quad (4)$$

که در این رابطه، تانسور کرنش الاستیک  $\varepsilon_{el}$  بیانگر کرنش کلی منهای کرنش‌های اولیه و غیرالاستیک مانند کرنش‌های دمایی است. تعبیر فیزیکی از این مسأله به صورت آنچه در شکل ۱ نشان داده شده است، به مدل تعمیم‌یافته ماکسول موسوم است. در این مدل  $G$  سفتی شاخه‌ی الاستیک اصلی و  $G_m$  نشان‌دهنده‌ی

## ۲-۱- معادلات حاکم

الاستیسیته‌ی خطی، حالت ساده شده‌ی تئوری الاستیسیته غیرخطی و شاخه‌ای از مکانیک محیط‌های پیوسته است. مباحثی از قبیل کرنش‌های بسیار کوچک یا تغییر شکل‌های کوچک و رابطه خطی بین مؤلفه‌های تنش و کرنش، از فرضیات اصلی این تئوری به حساب می‌آیند. فرض الاستیسیته خطی، تنها برای تنش‌هایی معتبر است که باعث ایجاد تسلیم ماده نمی‌شوند. این فرضیات برای بسیاری از مواد مهندسی و شرایط مختلف طراحی منطقی هستند. از این رو، تئوری الاستیسیته خطی کاربرد وسیعی در تحلیل سازه‌ها و طراحی‌های مهندسی دارد. این تئوری اغلب به همراه تحلیل‌های اجزای محدود به کار می‌رود [۱۳].

معادلات حاکم بر مسائل مقدار مرزی در محیط‌های الاستیک، بر اساس سه تانسور معادلات دیفرانسیل با مشتقات جزئی برای تعادل گشتاور خطی و شش رابطه‌ی کرنش-جابجایی بسیار کوچک به دست می‌آیند. به منظور تکمیل دستگاه معادلات دیفرانسیل، به مجموعه‌ای از روابط مشخصه جبری خطی نیاز است [۱۳].

معادلات حاکم عبارت‌اند از:

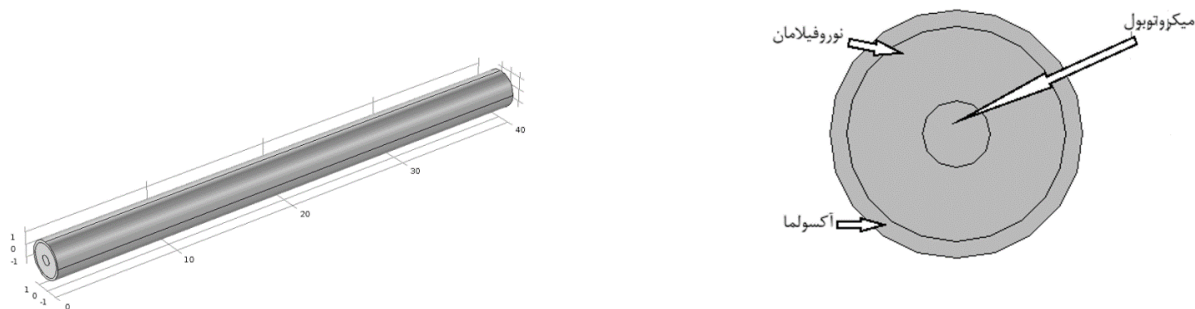
معادله حرکت: این معادله بیانگر قانون دوم نیوتون است [۱۴]:

$$\rho \frac{\partial^2 u}{\partial t^2} = \nabla_x \sigma + f_V \quad (1)$$

معادله کرنش-جابجایی [۱۳]:

$$\varepsilon = \frac{1}{2} [\nabla u + (\nabla u)^T] \quad (2)$$

معادلات مشخصه؛ رفتار مواد الاستیک توسط قانون هوک بیان



شکل ۲. هندسه‌ی آکسون و اجزای تشکیل‌دهنده‌ی آن، الف) نمای جانبی؛ ب) نمای برش از روبرو.  
Fig.2 . Axon geometry and its components, a) Side view; b) Cutting view from the front.

(۸) [۱۴]:

$$\sigma_q = \sum_{m=1}^N \sigma_m = \sum_{m=1}^N 2G_m (\varepsilon - \gamma_m) \quad (۸)$$

در نهایت تنش کلی در قانون هوک با استفاده از تنش ویسکوالاستیک به صورت معادله (۹) درمی‌آید [۱۴]:

$$\sigma = \sigma_0 + C : \varepsilon_{el} + \sigma_q \quad (۹)$$

که در این رابطه  $\sigma$  تنش اولیه<sup>۲</sup> می‌باشد. در داخل کانال، آکسون در ارتباط با سیال محیط کشت قرار دارد. به همین منظور، نیازمند بررسی برهم‌کنش سیال-سازه در این بخش هستیم. برای حل مسائل باید معادلات حاکم برای سیال و سازه حل شوند. برای این منظور از روش کوپل دوطرفه استفاده شد که در این روش با جفت‌شوندگی مرحله به مرحله‌ی اطلاعات و حل‌گرهای هر دامنه می‌توان به همگرایی پاسخ‌هایی از جنس تنش‌های انتقالی و تغییر شکل سازه و رژیم جریان در اثر آن، رسید [۱۵]. معادله‌ی مومنتوم حاکم بر سیال به صورت معادله (۱۰) است [۱۵]:

$$\rho (u_{fluid} \cdot \nabla) u_{fluid} = \nabla \cdot \left[ -pI \right. \quad (۱۰)$$

$$\left. + \mu \left( \nabla u_{fluid} + (\nabla u_{fluid})^T \right) - \frac{2}{3} \mu (\nabla \cdot u_{fluid}) I \right] + F$$

در این رابطه،  $p$  فشار هیرواستاتیکی،  $\mu$  و  $\rho$  به ترتیب لزجت

سفتی شاخه شماره  $m$  است.  $\tau_m$  ثابت زمانی آسودگی در شاخه فنر-دمپر  $m$  است. متغیر کرنش کمکی  $q_m$  به منظور نشان دادن امتداد فنرها و متغیر کمکی  $\gamma_m = \varepsilon - q_m$  برای نشان دادن امتداد دمپرها معرفی شده‌است. مدول برشی شاخه الاستیک  $G$  به صورت معمول مدول برشی درازمدت یا مدول برشی پایا نامیده می‌شود و با نماد  $G_\infty$  نشان داده می‌شود. مدول برشی آنی  $G$  به صورت مجموع سفتی تمامی شاخه‌ها بیان می‌شود و برابر است با معادله (۵) [۱۴]:

$$G_0 = G + \sum_{m=1}^N G_m \quad (۵)$$

این سفتی برای حالتی است که زمان بارگذاری از مقدار ثابت زمانی آسودگی بسیار کمتر است. زمان آرامش به صورت معمول در دامنه فرکانسی<sup>۱</sup> اندازه‌گیری می‌شود. در نتیجه، لزجت دمپر یک کمیت فیزیکی نیست بلکه از اندازه‌گیری‌های سفتی و زمان آسودگی به دست می‌آید. لزجت هر شاخه را به صورت معادله (۶) می‌توان نوشت [۱۴]:

$$\eta_m = G_m \tau_m \quad (۶)$$

در این حالت تنش برای هر شاخه برابر است با معادله (۷) [۱۴]:

$$\sigma_m = 2G_m q_m = 2\eta_m \dot{\gamma}_m = 2G_m (\varepsilon - \gamma_m) \quad (۷)$$

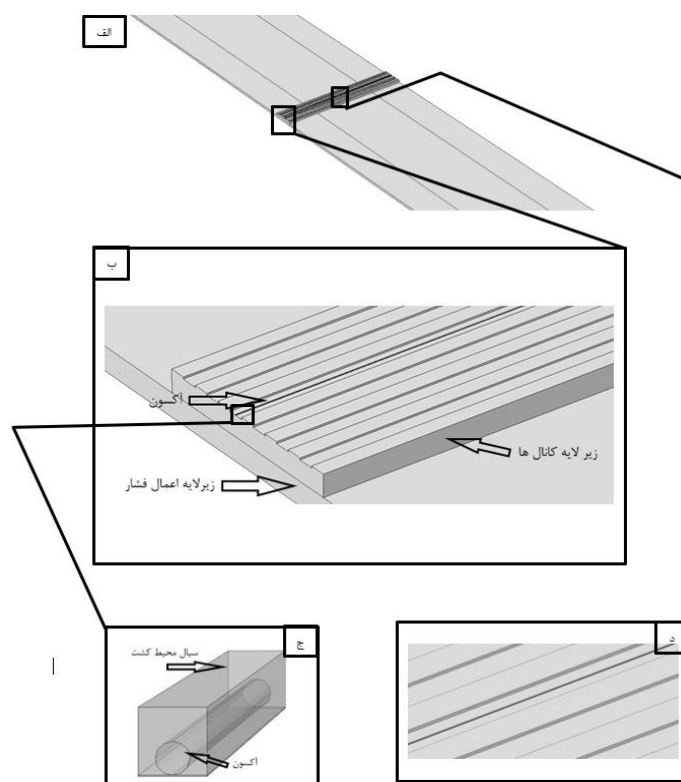
در نهایت مجموع تنش‌ها در تمامی شاخه‌ها برابر است با معادله

<sup>2</sup> Initial stress

<sup>1</sup> Frequency domain

جدول ۱. اندازه‌های هندسی مربوط به سلول عصبی [۱۶].  
**Table 1. Geometric dimensions of the nerve cell.**

اندازه	ساختار
۵ تا ۱۰ میکرومتر	قطر جسم سلولی نورون
۰/۲ تا ۱/۵ میکرومتر	قطر آکسون غیر میلین دار عصبی
۱ تا ۲۰ میکرومتر	پیرامونی قطر آکسون میلین دار
۱ میکرومتر	قطر آکسون سربرال کورتکس
۱/۵ میکرومتر	قطر آکسون استفاده شده در مطالعه
۰/۲۵ میکرومتر	ضخامت غلاف میلین
۱ میلی‌متر تا ۱ متر	طول آکسون
۴۰۰ نانومتر	رشته‌های میکروتوبول
۲۰۰ نانومتر	غشای آکسون



شکل ۳. ساختار کلی کانال‌ها و نحوه قرارگیری آکسون، الف) هندسه کلی زیر لایه و کانال‌ها؛ ب) اجزای مختلف زیر لایه و نحوه قرارگیری آکسون؛ ج) نحوه قرارگیری آکسون در محیط کشت در داخل کانال؛ د) برشی از بخش مرکزی آکسون در داخل کانال که مورد استفاده قرار گرفت.

**Fig.3 . General structure of channels and axon placement, a) General geometry of the sublayer and channels; B) different components of the sublayer and location of the axon is shown; C) where the axon is placed in the culture medium inside the channel; D) A section of the central part of the axon inside the channel that was used.**

را تشکیل می‌دهد، نوروفیلانها هستند. این بخش نیز به صورت ماده‌ای با خواص ویسکوالاستیک که محدوده‌ی مابین غشا و ساختار مرکزی میکروتوبول‌ها را در بر گرفته‌است، شبیه‌سازی شد. در نهایت، غشای آکسون به صورت لایه‌ای به ضخامت ۲۰۰ nm و با خواص ویسکوالاستیک در نظر گرفته شده است [۶].

در ساخت سیستم‌های میکروسیالاتی، یک ماده‌ی مناسب دارای سازگاری‌های زیستی و همچنین راحتی ساخت و در دسترس بودن، پی‌دی‌ام‌اس<sup>۲</sup> است. سیستم مورد استفاده از دولایه‌ی پی‌دی‌ام‌اس تشکیل شده است [۱۱]. کرنش تک‌محوری به وسیله‌ی اعمال فشار یکنواخت به برشی از لایه‌ی زیرین اعمال می‌گردد. طول قسمتی از کانال که تحت تأثیر کرنش ناشی از فشار است، ۲۴۰۰ μm و دارای نسبت طول به عرض ۱:۱۶ می‌باشد. ساختار کانال‌ها بر روی لایه‌ی دوم و با الگوی عمق ۶ μm، عرض ۵۰ μm و فاصله‌ی مابین دو کانال معادل ۵۰ μm، طراحی شده است. ضخامت کلی لایه‌ی اول و لایه‌ی دوم به ترتیب ۷۵ μm و ۷۰ μm است [۱۱]. ساختار کلی کانال‌ها و نحوه قرارگیری آکسون در شکل ۳ نشان داده شده است.

### ۲-۳- خواص مکانیکی

مدل در نظر گرفته‌شده همانند ساختار واقعی آکسون به صورت یک ساختار کامپوزیتی در نظر گرفته می‌شود. این ساختار شامل سه بخش رشته‌های میکروتوبول، شبکه نوروفیلانها و غشای اکتینی آکسون است [۶]. میکروتوبول‌ها به صورت یکنواخت از نوک تا انتهای آکسون پخش شده‌اند [۷]. به کمک پروتئین‌های ارتباط‌دهنده، این فیلامان‌ها رشته‌های میکروتوبولی را تشکیل می‌دهند که خود بیشترین سهم را در سفتی و یکپارچگی ساختاری آکسون دارند [۱۷]. باتوجه به ساختار کلی میکروتوبول و رفتاری که از خود در شرایط مختلف بارگذاری نشان می‌دهد، از یک مدل الاستیک خطی برای توصیف خواص آن استفاده می‌شود [۱۷]. غشای آکسون یا آکسولما<sup>۳</sup> یک ساختاری لیبیدی دولایه است که قسمت‌های درون سلولی را از قسمت‌های خارج سلولی جدا می‌کند. کانال‌های یونی که فعالیت‌های الکتریکی نوروں را تحت تأثیر قرار می‌دهد، بر روی این بخش قرار دارد. غشای آکسون بر روی یک اسکلت اکتین-اسپکترین قرار دارد که بیشترین سهم را در سفتی غشا ایفا می‌کند [۱۸]. در این مدل برای نشان دادن

دینامیکی و چگالی سیال و  $I$  تانسور دلتای کرونگر می‌باشد. همچنین معادلات مربوط به فصل مشترک سیال-سازه در این روش به صورت معادله (۱۱) است [۱۵]:

$$\begin{aligned} u_{fluid} &= u_w \\ u_w &= \frac{\partial u}{\partial t} \\ \sigma \cdot n &= \Gamma \cdot n \\ \Gamma &= \left[ -pI + \mu(\nabla u_f + (\nabla u_f)^T) - \frac{2}{3}\mu(\nabla \cdot u_f)I \right] \end{aligned} \quad (11)$$

در عبارت بالا  $u_w$  بیان‌کننده بردار سرعت دیواره فصل مشترک سیال-سازه می‌باشد.  $u$  بردار جابجایی دیواره،  $\Gamma$  نماینده تنش هیدرودینامیک انتقالی از دامنه سیال به دامنه جامد و  $n$  بردار نرمال یکه است.

### ۲-۲- هندسه

ساختار آکسون مطابق شکل ۲ به صورت یک استوانه در نظر گرفته می‌شود. در داخل این ساختار رشته‌های میکروتوبول و نوروفیلانها قرار می‌گیرند [۱۶].

اندازه‌های اشاره شده برای آکسون در مراجع مختلف متفاوت است. حدود اندازه‌ها در جدول ۱ ذکر شده است.

مطابق شکل ۲ در این تحقیق، آکسون به شکل یک استوانه‌ی یکنواخت به قطر ۱/۵ μm و به طول ۲۴۰۰ μm در نظر گرفته شد. علت طول زیاد اولیه در نظر گرفته شده، هندسه‌ی میکرو کانال مورد استفاده است، که فاصله‌ی بین دو محفظه را در برمی‌گیرد. در نهایت، جهت بررسی پاسخ مکانیکی به بررسی برشی به طول ۴۰ μm از آکسون اکتفا می‌کنیم تا از تفاوت در ابعاد و نسبت طول به قطر (۱/۵ به ۲۴۰۰) که منجر به مشکلات محاسباتی از جمله شبکه‌بندی می‌شود، جلوگیری به عمل آید [۶]. همچنین به منظور در نظر گرفتن ساختارهای داخلی آکسون، سه قسمت از بخش‌های داخلی آکسون در نظر گرفته‌شد. رشته‌های میکروتوبول داخل آکسون که توسط پروتئین‌های تائو<sup>۱</sup> به هم متصل‌اند، را به صورت یک استوانه با قطر ۴۰۰ nm شبیه‌سازی می‌کنیم. جهت سهولت در مدل‌سازی، از وارد کردن خواص پروتئین‌های متصل‌کننده چشم‌پوشی شده است. بخش اصلی و داخلی که بیشترین حجم ساختار آکسون

2 PolyDiMethylSiloxane (PDMS)

3 Axolemma

1Tau



جدول ۲. خواص مکانیکی در نظر گرفته شده برای اجزای آکسون [۶].

Table 2. Mechanical properties considered for axon components [6].

خواص مکانیکی	اجزای آکسون
الاستیک خطی $E = 830 \text{ MPa}$ $\nu = 0.37$	میکروتوبول
ویسکوالاستیک خطی $K = 7/5 \times 10^{-5} \text{ N/m}$ $\mu = 10^{-7} \text{ Ns/m}$	نوروفیلان
ویسکوالاستیک خطی $G_s = 3/333 \times 10^{-4} \text{ MPa}$ $G_\infty = 1/333 \times 10^{-5} \text{ MPa}$ $\tau = 3000 \text{ s}$ $\nu = 0.499$	آکسولما

جدول ۳. پارامترهای مدل هایپرالاستیک زیرلایه [۱۱].

Table 3. Sublayer hyperelastic model parameters [11].

$\alpha_r$	$\mu_r$ (kPa)	$\alpha_l$	$\mu_l$ (kPa)
-۳/۹۶	۵۳۵/۲	۶/۱	۱۰۷/۶

پی‌دی‌ام‌اس را توصیف کند. پارامترهای به‌کاررفته برای توصیف زیرلایه در جدول ۳ ذکر شده است.

برای سیال داخل میکرو کانال نیز به‌علت شباهت‌های بسیار زیادی که با آب دارد و نیز ساده‌سازی از خواص آب استفاده می‌شود. لزجت دینامیکی و چگالی آب به‌عنوان سیال محیط کشت به‌ترتیب  $0.8891 \text{ cP}$  و  $1000 \text{ kg/m}^3$  در نظر گرفته شد [۲۱].

#### ۴-۲- شرایط بارگذاری

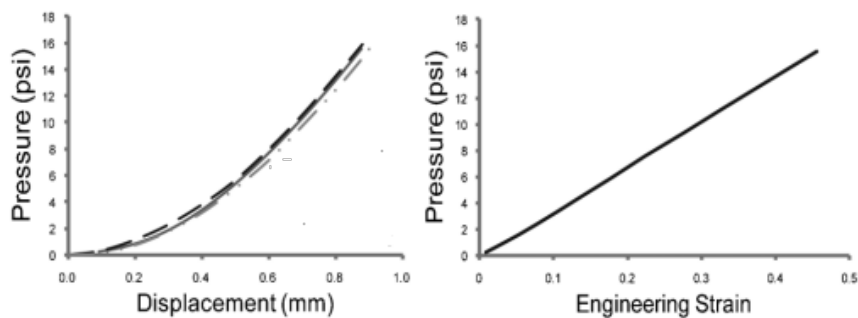
هدف این تحقیق، اعمال رژیم‌های مختلف کرنش و بررسی اثر آن در پاسخ مکانیکی آکسون است. این کرنش به‌صورت اعمال شرایط مرزی و به‌صورت جابه‌جایی در زیرلایه‌ی پایینی اعمال می‌شود. بدین صورت که تحت فشارهای یکنواخت در زیرلایه شاهد کرنش‌ها و نرخ کرنش‌های مختلفی خواهیم بود که توسط لایه‌ی میکروکانال‌ها به آکسون منتقل می‌شود. اندازه کرنش مرتبط با فشارهای اعمال‌شده در شکل ۴ آمده است.

این فشار در مدل به‌صورت بارگذاری مرزی و فشارهای یکنواخت

رفتار غشا از یک ساختار یکپارچه با خواص ویسکوالاستیک خطی استفاده شد [۵]. بخش سوم و نهایی در ساختار آکسون نوروفیلان‌ها هستند: فیلامان‌های میانه‌ای که موازی با رشته‌های میکروتوبول و تا ۱۰ برابر بیشتر در تعداد، قرار گرفته‌اند [۱۹]. این فیلامان‌ها قطر آکسون را مشخص کرده و یکپارچگی کلی شبکه نوروفیلامانی را حفظ و آن را به‌غشای پلاسما و میکروتوبول‌ها متصل می‌کنند [۲۰]. مطالعات زیادی به‌منظور توصیف خواص این بخش صورت گرفته‌است. درنهایت، با استفاده از یک مدل ویسکوالاستیک خطی و در نظر گرفتن مدل فنر-دمپر، خواصی با دقتی نزدیک به رفتار واقعی در نظر گرفته شد [۶]. خواص مکانیکی در نظر گرفته‌شده برای اجزای آکسون در جدول ۲ آمده است.

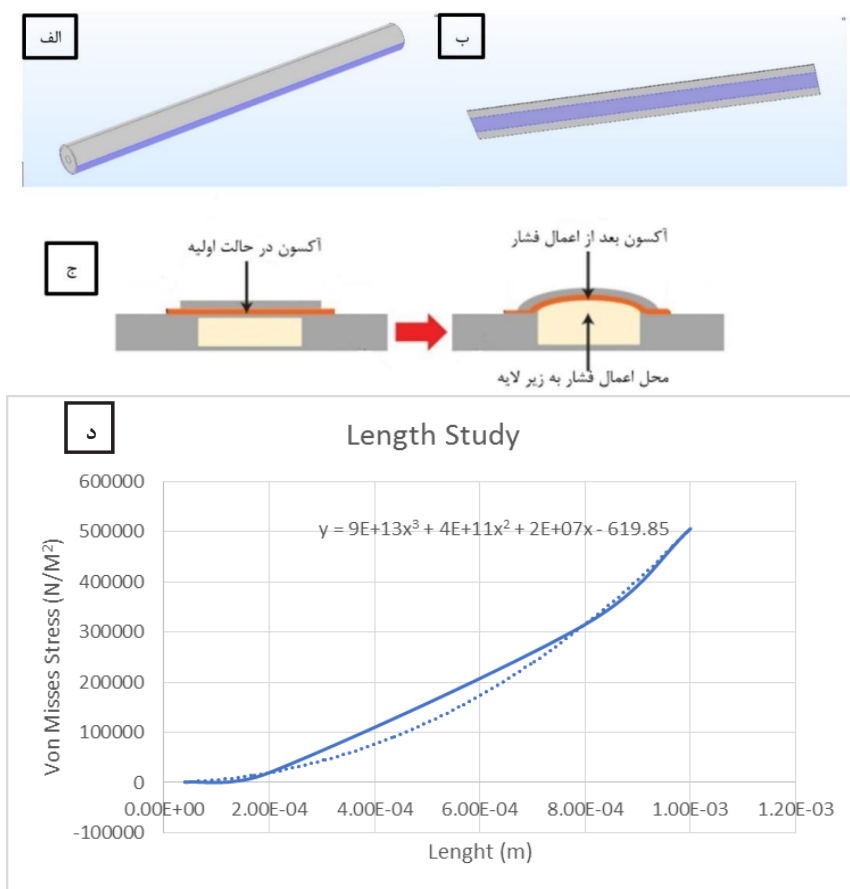
خواص مکانیکی زیرلایه‌ها نیز براساس منابع توسط یک مدل هایپرالاستیک اوگدن درجه دوم بیان می‌شود [۱۱]. با توجه به داده‌های آزمایشگاهی پیشین [۱۱] و با استفاده از روش برازش منحنی<sup>۱</sup> این مدل، مدل مناسبی است که می‌تواند پاسخ زیرلایه

<sup>1</sup> Curve-fitting



شکل ۴. اندازه جابجایی و کرنش مرتبط با فشارهای اعمال شده [۱۱].

Fig.4 . Displacement and Strain magnitudes associated with the applied pressures [11].



شکل ۵. شماتیک بارگذاری و آنالیز طول؛ الف) زیر لایه اعمال فشار، ب) قسمت برش خورده برای مدل آکسون نهایی، ج) شکل شماتیک چگونگی اعمال فشار به عنوان عامل ایجاد جابه‌جایی، د) محاسبه تنش ون مایسسز بر حسب طول جهت در نظر گرفتن قسمت مرکزی آکسون به طول ۲۰ میکرومتر در مدل‌سازی.

Fig.5 . Loading schematic and length analysis; A) Sublayer for applying pressure, b) Cut section for the final axon model, c) Schematic of how to apply pressure to initiate displacement, d) Calculation of von Mises stress in terms of length to consider the central part of the axon with a length of 20  $\mu\text{m}$  in modeling.

به‌نظر می‌رسد، حرکت می‌کنیم. ابتدا و انتهای آکسون که در محیط کشت اصلی در داخل محفظه‌های کشت قرار دارند، به‌صورت قیدهای ثابت در نظر گرفته می‌شود. به‌عنوان مقادیر پیش‌فرض، جابه‌جایی

اعمال شد. باتوجه به شکل ۵، ساختار کلی سیستم اعمال فشار و محل آن مشخص است. به‌منظور بررسی حالت‌های مختلف، از دامنه‌ی کرنش پایین به سمت دامنه‌ی کرنش‌هایی که انتظار آسیب قطعی



جدول ۴. نرخ کرنش و کرنش‌های اعمال شده [۱۱]. فشار یکنواخت اعمال شده به زیرلایه در کرنش‌های ۱۱٪، ۲۵٪ و ۴۲٪ به ترتیب ۳/۵ psi، ۸/۵ psi و ۱۴/۵ psi است.

**Table 4. Applied strain rates and strains. The uniform pressure applied to the sublayer at 11%, 25% and 42% strains is 3.5 psi, 8.5 psi and 14.5 psi, respectively.**

کرنش ۱۱٪	کرنش ۲۵٪	کرنش ۴۲٪	زمان (μs)
$0.4 \text{ s}^{-1}$	$1/0 \text{ s}^{-1}$	$1/6 \text{ s}^{-1}$	۲۶۰
$2/2 \text{ s}^{-1}$	$5/0 \text{ s}^{-1}$	$8/4 \text{ s}^{-1}$	۵۰
$5/0 \text{ s}^{-1}$	$11/4 \text{ s}^{-1}$	$19/1 \text{ s}^{-1}$	۲۲

جدول ۵. مقادیر بارگذاری مدل نهایی آکسون.

**Table 5. Load values for the axon final model.**

کرنش	نیرو در واحد سطح وارده به آکسون از طرف زیرلایه
۱۱٪	$1400 \text{ N/m}^2$
۲۵٪	$3000 \text{ N/m}^2$
۴۲٪	$5500 \text{ N/m}^2$

شبکه صفر جای‌گذاری شد.

ارتباط آکسون با زیرلایه و محیط کانال به صورت چسبندگی همیشگی و با فرض این‌که آکسون در طی فرآیند اعمال بار از زیرلایه جدا نمی‌شود؛ تعریف شد. نرخ کرنش و کرنش‌های اعمال شده در جدول ۴ اشاره می‌شود.

به منظور اعمال این میزان از کرنش برشی از آکسون، در محاسبات نهایی مورد لحاظ قرار گرفته است، مقادیر نیرو در واحد سطحی که آکسون از زیرلایه دریافت می‌کند، به عنوان ورودی بارگذاری در مدل نهایی اعمال شد (جدول ۵).

به منظور ساده‌سازی و کاهش زمان حل و هزینه‌های محاسباتی، یک برش به اندازه  $40 \mu\text{m}$  استفاده می‌شود. ابتدا جهت بررسی این موضوع که داده‌های ساده‌سازی شده چقدر با مدل اصلی تطابق دارد، حالت کلی و هندسه‌ی اصلی آکسون در داخل کانال و در طول واقعی در نظر گرفته شد. در این حالت، تنش‌ها و کرنش‌های به دست آمده در حد  $0.5$  درصد (تنش در مرکز آکسون  $6387 \text{ Pa}$  در مقایسه با مقدار متناظر آکسون مستقل معادل  $6421 \text{ Pa}$ ) با حالتی که آکسون

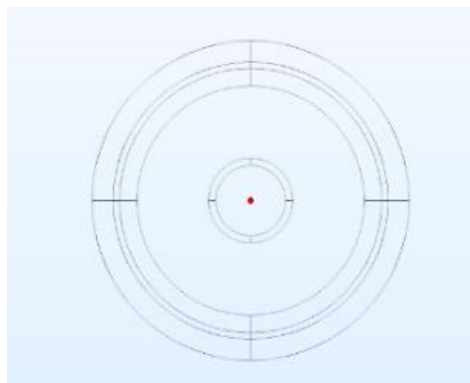
را به صورت مستقل در نظر گرفتیم، تفاوت داشت. در صورتی که زمان حل از ۱ ساعت و ۴۴ دقیقه به ۱۹ ساعت و ۱۷ دقیقه افزایش یافت. برای توجیه شرایط مرزی و نقاطی که آکسون در دو سر ثابت می‌شود نیز همین رویه انجام شد. ابتدا در اندازه‌ی واقعی و در حالتی که آکسون طول  $2400 \mu\text{m}$  دارد، مانند شرایط ذکر شده در تحقیق دوله و همکاران [۱۱]، دو سری که در داخل محفظه‌های دو طرف کانال‌ها بود را ثابت در نظر گرفتیم. در نهایت جهت تطابق با ساده‌سازی‌های قبلی، آکسون به مقیاس  $40 \mu\text{m}$  درآمده است. نیروی اعمال شده از طرف زیرلایه به آکسون نیز در غیاب زیرلایه به گونه‌ای اعمال شد که منجر به همان پاسخ‌ها می‌شود. برای تبدیل مقادیر تنش اعمال شده، با یک محاسبه در طول‌های مختلف به این نتیجه رسیدیم که این مقادیر با مرتبه ۳ نسبت به طول تغییر می‌کند (شکل ۵-د).

در محاسبات مربوط به برهمکنش سیال-جامد نیز، سیال به صورت تراکم ناپذیر و جریان سیال بدون اغتشاش در نظر گرفته شد. مقدار سرعت ورودی سیال اگرچه باتوجه به منابع موجود نامشخص بود، اما باتوجه به مشخصات سیستم و علم به این‌که سرعت سیال ناشی

جدول ۶. نتایج محاسبات استقلال حل از شبکه.

Table 6. The calculated results of mesh sensitivity analysis.

اندازه	ساختار
۵ تا ۱۰۰ میکرومتر	قطر جسم سلولی نورون
۰/۲ تا ۱/۵ میکرومتر	قطر آکسون غیر میلین دار عصبی پیرامونی
۱ تا ۲۰ میکرومتر	قطر آکسون میلین دار
۱ میکرومتر	قطر آکسون سربرال کورتکس
۱/۵ میکرومتر	قطر آکسون استفاده شده در مطالعه
۰/۲۵ میکرومتر	ضخامت غلاف میلین
۱ میلی‌متر تا ۱ متر	طول آکسون
۴۰۰ نانومتر	رشته‌های میکروتوبول
۲۰۰ نانومتر	غشای آکسون



شکل ۶. نقطه در نظر گرفته شده جهت محاسبات تنش.

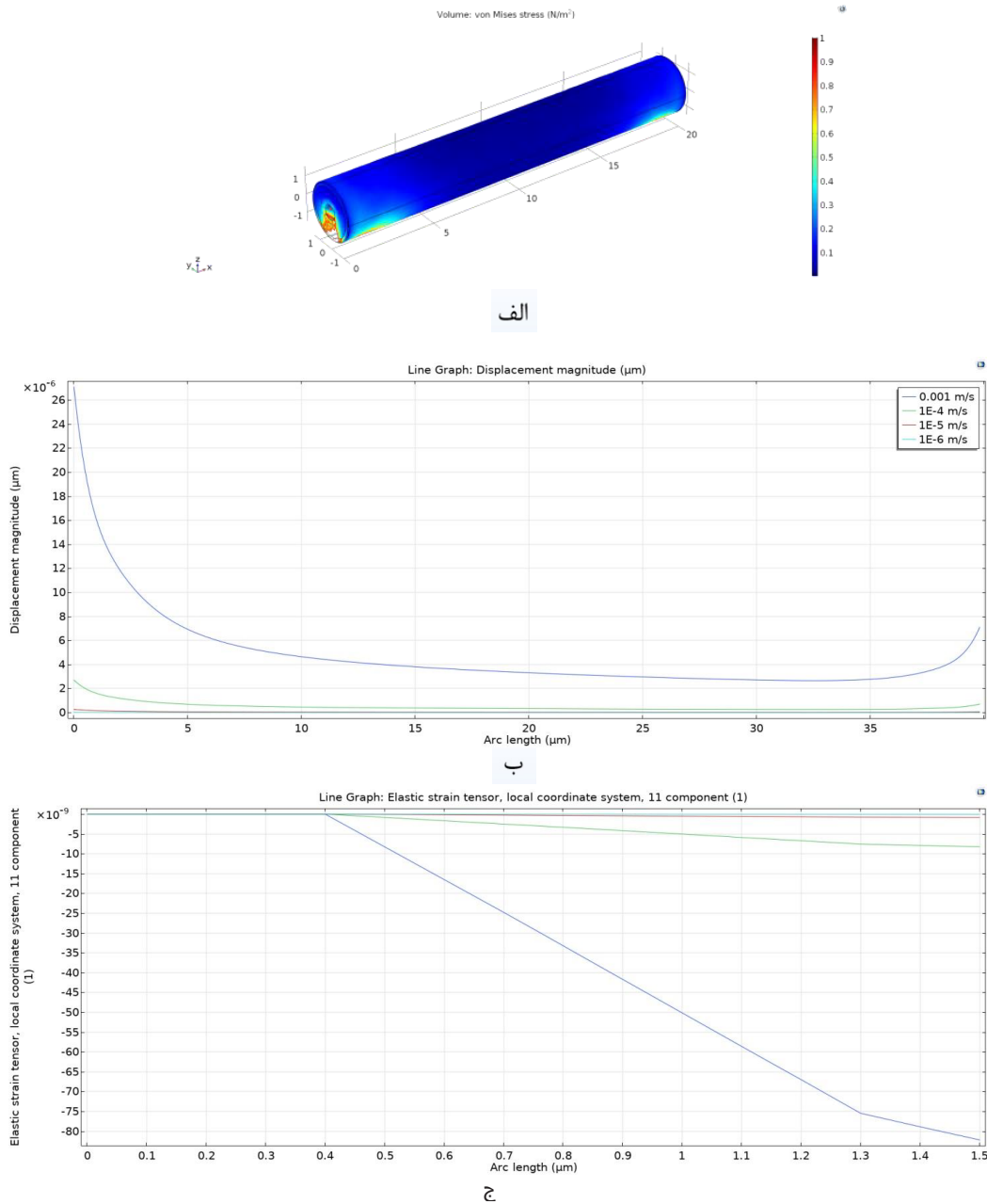
Fig. 6. The point considered for stress calculations.

فشار از معادلات درجه اول استفاده شد.

#### ۵-۲- روش حل محاسباتی

حل مدل در سه مرحله انجام می‌شود. حل تمامی بخش‌های تحقیق توسط نرم‌افزار چندفیزیکی کامسول<sup>۱</sup> (ورژن ۵/۲) انجام شد. ابتدا به منظور درک صحیح از تأثیر سیال بر آکسون، محاسبات مرتبط

از اختلاف سطح سیال محیط کشت در محفظه‌های قسمت ابتدا و انتهایی کانال است، مقدار  $10 \mu\text{m/s}$  لحاظ شد. باید توجه داشت که این مقدار بیشتر از مقادیر واقعی در کانال است و صرفاً هدف از استفاده از این مقدار حد بالای سرعت، نشان دادن عدم تأثیر این جریان بر پاسخ مکانیکی آکسون است. در خروجی سیال، فشار مرجع معادل فشار محیط به مقدار یک اتمسفر لحاظ شد. به منظور گسسته‌سازی سیال نیز برای سرعت از معادلات درجه دوم و برای



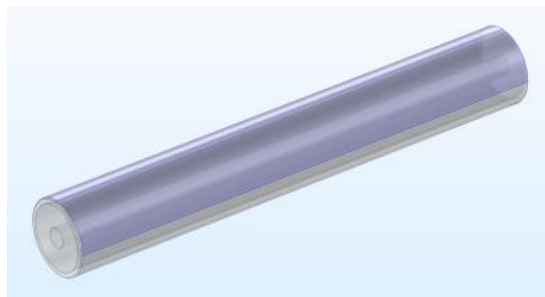
شکل ۷. الف) مقادیر تنش در طول آکسون (بر حسب میکرومتر) در داخل میکرو کانال ؛ ب) جابه‌جایی بر مبنای طول قوس در سرعت‌های مختلف؛ ج) کرنش بر مبنای طول قوس در سرعت‌های مختلف.

**Fig. 7. a) Stress values along the axon (in micrometers) inside the microchannel; b) Displacement based on the arc length at different velocities; c) Strain based on the arc length at different velocities.**

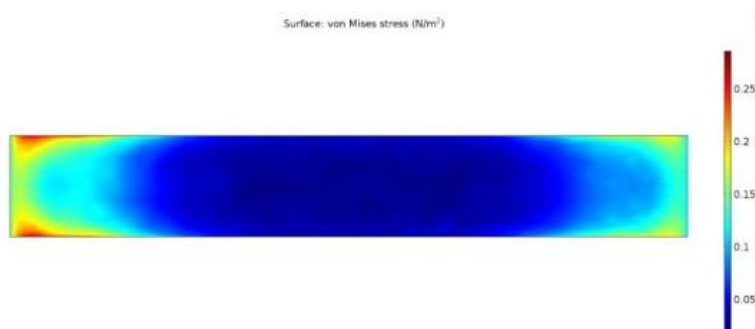
و در نتیجه حداقل کردن جانشین‌شونده‌ها عمل می‌کند، استفاده شد. سپس به منظور اطمینان از نرخ کرنش‌های مورد نظر و همچنین صحت‌سنجی تک‌محوره بودن کرنش در راستای موردنظر، داده‌های مرتبط با رفتار زیرلایه استخراج می‌شود. در نهایت، کرنش و نرخ کرنش‌های به‌دست آمده بر مدل آکسون اثر داده می‌شود تا نتیجه‌ی نهایی حاصل شود. در محاسبات مربوط به مدل آکسون و نتایج مرتبط

با برهم‌کنش سیال-سازه انجام می‌شود. به همین منظور، معادلات مرتبط در یک مطالعه‌ی وابسته به زمان و با تئورانس ۰/۰۰۱ و با در نظر گرفتن خواص غیرخطی حل شد. همچنین از حل گر مامپس<sup>۱</sup> که بر اساس الگوریتم‌های پیش‌سفرارشی<sup>۲</sup> جهت مبادلات ستون‌ها

1MUMPS  
2Preordering algorithms



شکل ۸. صفحه جهت مشاهده اثرات داخلی تنش.  
**Fig. 8. Face to view the internal effects of stress.**



شکل ۹. مقادیر تنش در صفحه داخلی آکسون.  
**Fig. 9. Stress values on the inner face of the axon.**

است. هرچند که اختلاف زمان موردنیاز برای حل بسیار چشم‌گیر است. در نتیجه، در تمامی حالات برای حل محاسبات از شبکه با تعداد المان ۴۵۰۵۸ استفاده می‌شود. محل در نظر گرفته شده جهت محاسبات تنش در شکل ۶ مشاهده می‌شود. این نقطه دقیقاً در مرکز هندسی مدل قرار دارد. از شکل برش داده شده می‌توان دید که نقطه در مرکز استوانه است. همچنین در محور طول آکسون نیز نقطه در فاصله‌ی ۲۰  $\mu\text{m}$  قرار دارد.

### ۳-نتایج و بحث

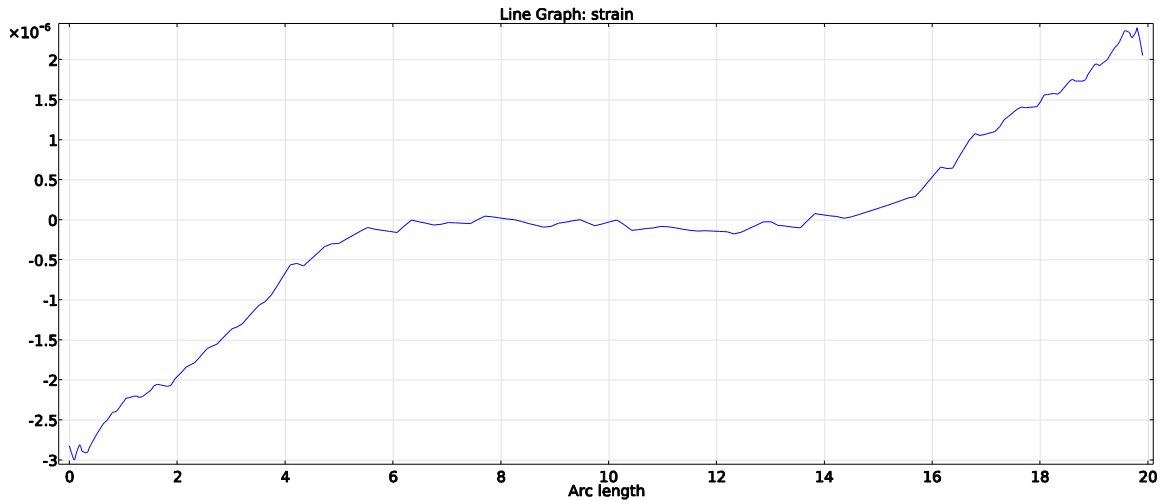
با در نظر گرفتن آکسون با هندسه‌ی مشخص شده در داخل کانال می‌توان پاسخ آکسون به جریان سیال محیط کشت را مورد بررسی قرارداد. مقادیر تنش در آکسون در داخل میکرو کانال در شکل ۷ آمده است. این شکل مربوط به مطالعه بر هم‌کنش سیال-سازه صرفاً با اعمال جریان سیال (بدون کرنش وارده از طرف زیرلایه) می‌باشد. در این مطالعه هدف بررسی اثر جریان سیال بر روی آکسون است. در نتیجه تنها تحریک خارجی وارده بر آکسون از طرف جریان سیال

با کرنش و نرخ کرنش، مطالعه‌ی وابسته به زمان با گام‌های زمانی  $\mu\text{s}$  ۲ و در زمان‌های  $\mu\text{s}$  ۲۲،  $\mu\text{s}$  ۵۰ و  $\mu\text{s}$  ۲۶۰ استفاده شد. محاسبات با شرایط تماماً جفت‌شده<sup>۱</sup> انجام شد که از یک نسخه‌ی میرا شده‌ی نیوتن برای کنترل پارامترها استفاده می‌کند.

### ۲-۱-۵- ایجاد شبکه و استقلال حل از شبکه محاسباتی

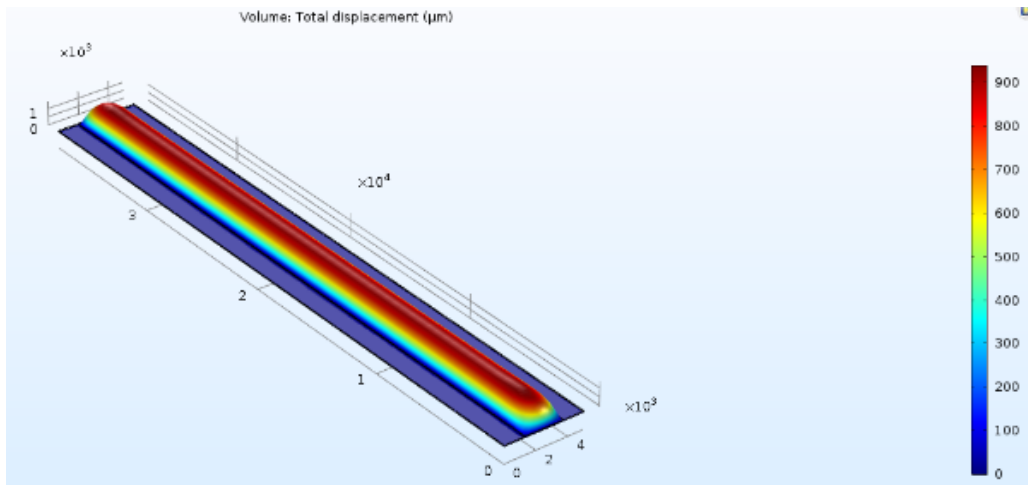
برای ایجاد شبکه‌ی در این تحقیق از نرم‌افزار چند فیزیکی کامسول استفاده شد. از المان‌های چهاروجهی جهت شبکه‌بندی قسمت جامد و المان‌های منشوری<sup>۲</sup> برای قسمت سیال استفاده شد. تعداد المان‌ها در پنج اندازه انجام شد تا استقلال حل از اندازه شبکه تعیین شود. به‌منظور بررسی اثر تغییرات اندازه‌ی المان‌ها در راستای شعاعی نیز بخش مرتبط با آکسلوما ریزتر مش زده شد. نتایج مرتبط با تعداد المان‌های به‌کار رفته برای محاسبه مقادیر تنش در جدول ۶ مشخص شده است. مقادیر تغییرات تنش در دو ستون نهایی جدول بسیار ناچیز

1 Fully coupled  
 2 Prism element



شکل ۱۰. مقادیر کرنش بر روی لبه آکسون در تماس با سیال محیط کشت.

Fig. 10. Strain values on the edge of the axon in contact with the culture medium.



شکل ۱۱. تغییر شکل زیرلایه در فشار ۱۴/۵ psi.

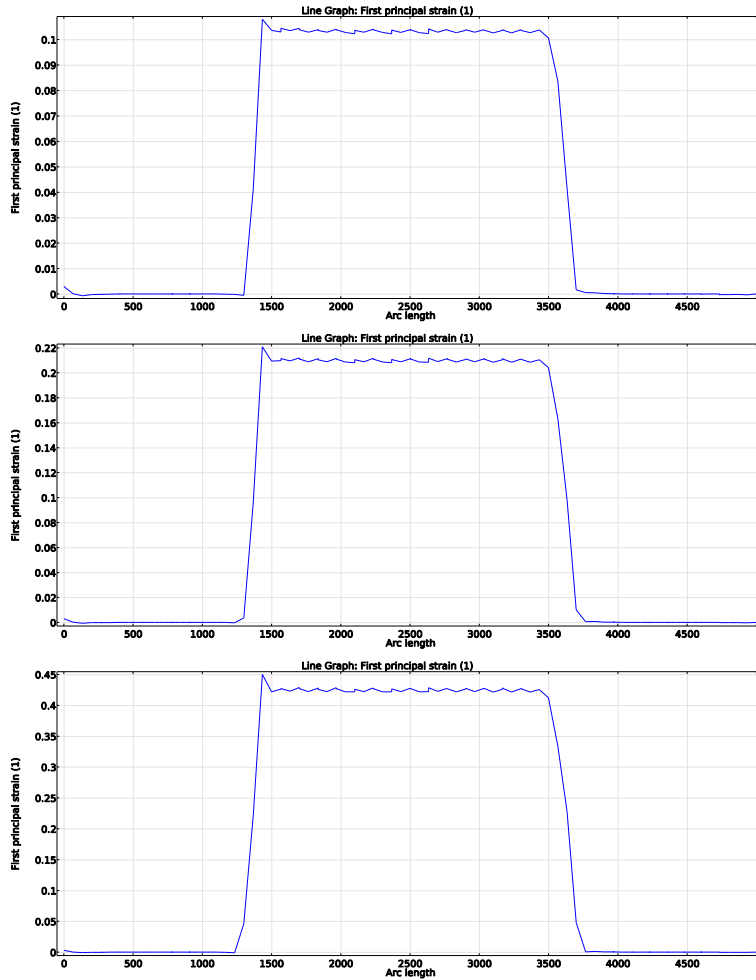
Fig. 11. Deformation of the sublayer at a pressure of 14.5 psi.

آکسون بیان شده است.

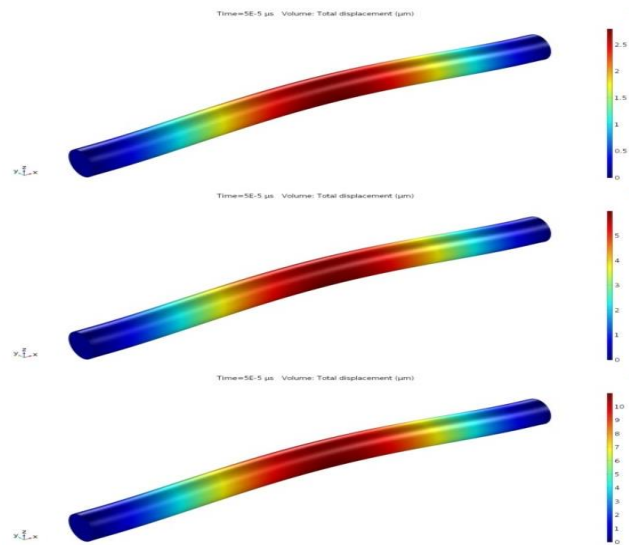
جهت بررسی بیشتر تأثیر جریان مقادیر تنش در صفحه‌ای که از محور وسط آکسون می‌گذرد، شکل‌های ۸ و ۹ آورده شد تا تأثیر بر قسمت‌های داخلی نیز دیده شود. در نهایت نیز با بررسی مقادیر کرنش بر روی لبه‌ی بالایی آکسون که در تماس مستقیم با سیال است، مطابق شکل ۱۰ مشاهده شد که مقادیر این کرنش‌ها ناچیز و در محاسبات آتی قابل چشم‌پوشی است. سیال بر روی پاسخ مکانیکی آکسون تأثیر آن‌چنانی ندارد و صرفاً نقش ایجاد محیط مناسب برای رشد و حیات آکسون را دارد. این نتایج نشان می‌دهد که با افزایش

است و لذا شرایط مساله متفاوت با مطالعاتی است که در ادامه مقاله به بررسی اثر کرنش وارده از طرف زیرلایه بر آکسون انجام می‌شود. همان‌گونه که در این شکل مشاهده می‌شود، به‌صورت کلی در داخل آکسون شاهد تنش‌های بسیار کوچکی هستیم که بر روی پاسخ مکانیکی آکسون اثر ندارد. این شرایط با آنچه توسط دوله و همکاران [۱۱] گزارش شده، تطابق دارد.

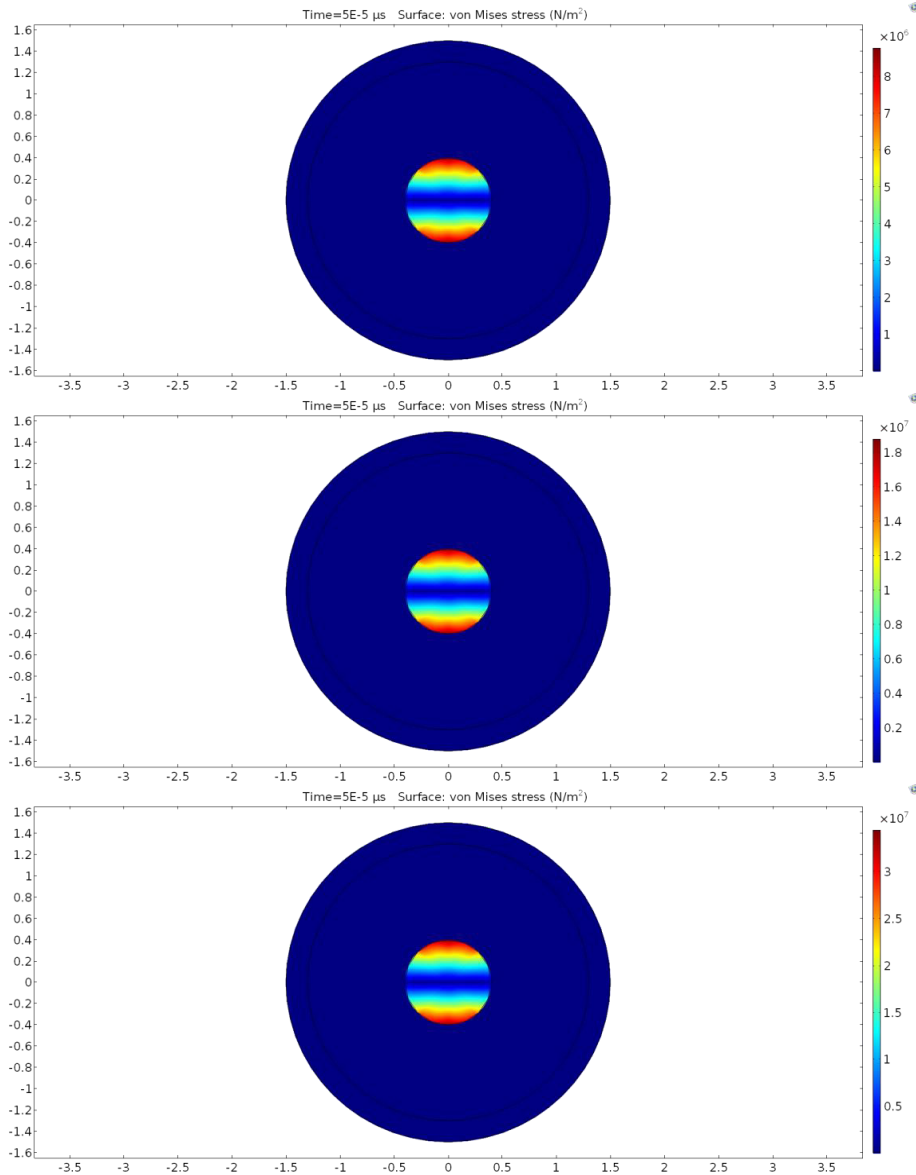
مقادیر مختلفی ( $e^{-3}$ ،  $e^{-4}$ ،  $e^{-5}$ ،  $e^{-6}$ ) (متر بر ثانیه) برای سرعت ورودی جریان در نظر گرفته شده است. در شکل ۷ قسمت ب مقادیر کرنش و جابه‌جایی در سرعت‌های مختلف در سطح تماس سیال و



شکل ۱۲. کرنش در فشارهای اعمال شده ۳/۵ psi، ۸/۵ psi و ۱۴/۵ psi.  
 Fig. 12. Strain at applied pressures of 3.5 psi, 8.5 psi and 14.5 psi.



شکل ۱۳. تغییرات کلی جابه‌جایی آکسون به ترتیب از بالا به پایین برای کرنش‌های ۱۱٪، ۲۴٪ و ۴۲٪.  
 Fig. 13. General changes in axon displacement for 11%, 24% and 42% strains from top to bottom, respectively.



شکل ۱۴. مقادیر تنش در کرنش‌های ۱۱٪، ۲۴٪، و ۴۲٪ و زمان ۵۰  $\mu\text{s}$  به ترتیب از بالا به پایین.

Fig. 14. Stress values at strains of 11% and 24%, 42% from top to bottom, respectively, in the time equals to 50  $\mu\text{s}$ .

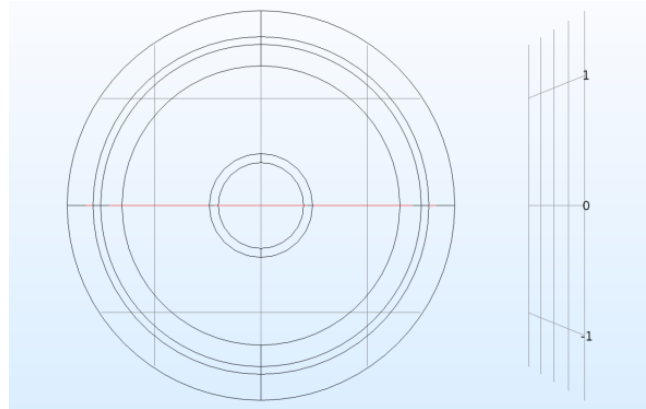
آزمایشگاهی نشان داده شده بود [۲۲]، به دست آمد. در نتیجه از داده‌های خروجی این بخش از کار به عنوان داده‌های ورودی و بارگذاری‌های مورد نیاز برای مدل قسمت برش خورده از آکسون استفاده می‌شود. پاسخ کلی آکسون به بارگذاری‌ها و مقادیر جابه‌جایی در حجم کلی آکسون مطابق شکل ۱۳ بررسی می‌شود. با توجه به هندسه مسأله و قیود آن انتظار می‌رود که آکسون همانند تیر دوسرگرداری که کرنش تک‌محوره به آن وارد شده است، عمل کند. توجه به شکل ۱۳ نشان می‌دهد که تغییر شکل کلی آکسون

سرعت سیال تا مقادیر ۱ میلی متر بر ثانیه، کماکان شاهد مقادیر ناچیز کرنش خواهیم بود که فرض مبنی بر عدم تأثیر جریان بر پاسخ مکانیکی آکسون را توجیه می‌کند.

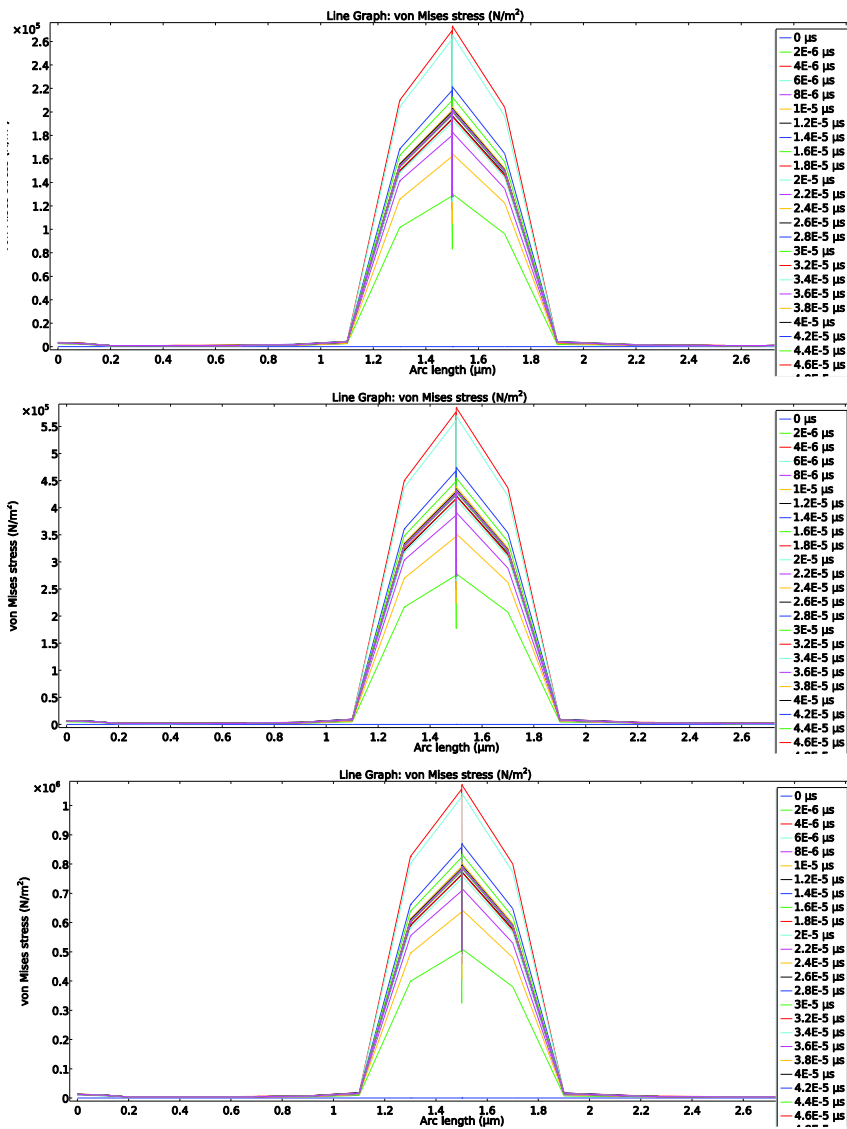
با اعمال فشارهای مختلف و مشاهده پاسخ زیرلایه‌ها و تأثیر آن میزان اندازه کرنش‌های مورد نیاز برای اعمال بر آکسون به دست آمد (شکل ۱۱). همچنین این مورد که اعمال بار منجر به ایجاد کرنش تک‌محوره در آکسون می‌شود، مورد تأیید قرار گرفت (شکل ۱۲).

از نتایج این مدل‌سازی‌ها تطابق دقیقی با آنچه در مدل



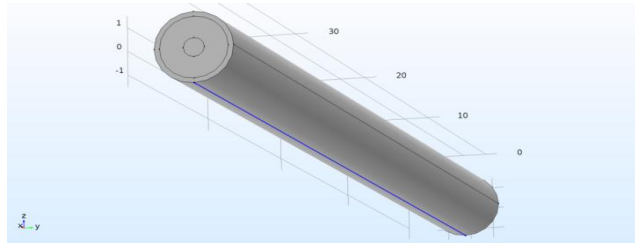


شکل ۱۵. ناحیه محاسبه تنش‌های داخلی.  
Fig. 15. Internal stress calculation area.



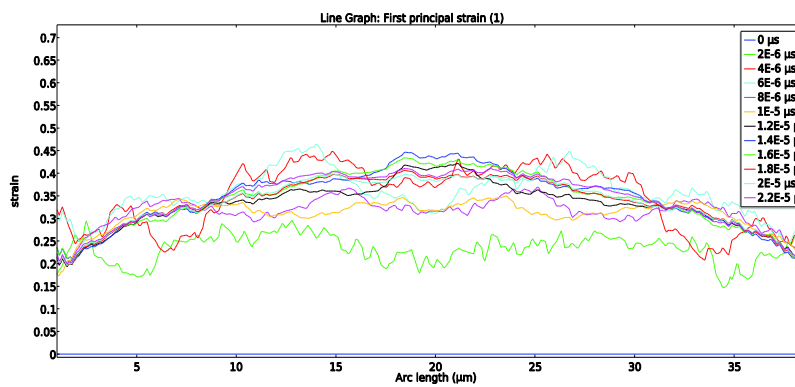
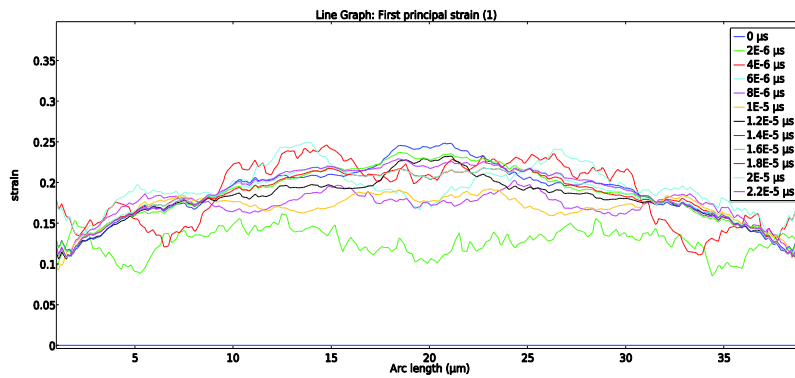
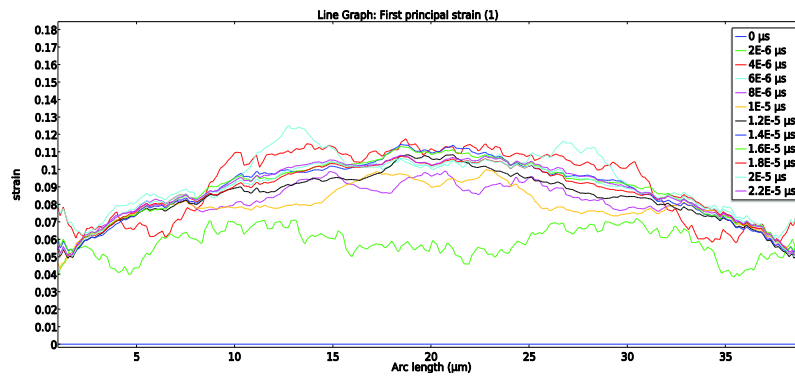
شکل ۱۶. مقادیر تنش‌ها در کرنش‌های ۱۱٪، ۲۴٪، و ۴۲٪ و زمان ۵۰ μs به ترتیب از بالا به پایین.

Fig. 16. The values of stresses in 11%, 24% and 42% strains from top to bottom, respectively, in the time equals to 50 μs.



شکل ۱۷. ناحیه تماس آکسلوما با زیرلایه جهت محاسبات کرنش.

Fig. 17. Axolemma contact area with the sublayer for strain calculations.



شکل ۱۸. تغییرات کرنش در طول آکسلوما در زمان  $t=22 \mu s$ .

Fig. 18. Strain changes along the Axolemma at  $t=22 \mu s$ .

مطابق انتظار و مقادیر بیشینه‌ی آن در قسمت‌های مرکزی آکسون است. برای بررسی دقیق‌تر رفتار آکسون باید مقادیر تنش و کرنش در نقاط مختلف و اجزای مختلف آکسون بررسی شود. به نظر می‌رسد که اثرات مربوط به آسیب کرنشی در میکروتوبول وابسته به مقادیر کرنش است. به این صورت که در ناحیه مرکزی اعمال بار که بیشترین میزان کرنش مشاهده می‌شود، نشان‌گذاری بتا-توبولین<sup>۱</sup> حاکی از تخریب چشم‌گیر میکروتوبول نسبت به نواحی با کرنش کمتر دارد. همچنین نشان‌گذاری‌های فلورسنت نیز همین مسئله را تأیید می‌کنند [۱۱].

اولین بخش حائز اهمیت، مشاهده اثر کرنش‌ها بر روی بخش‌های مختلف آکسون است. در این راستا مقدار سهم هرکدام از اجزای آکسون و تأثیرگذاری آن‌ها در پاسخ کلی مورد توجه قرار گرفت. با بررسی شکل ۱۴ می‌توان مشاهده کرد که بیشترین سهم از تنش وارده به آکسون توسط میکروتوبول‌های داخلی تحمل می‌شود. این نتایج با یافته‌های قبلی که عمده یکپارچگی ساختار آکسون را ناشی از استحکام رشته‌های میکروتوبول می‌دانند [۶]، منطبق است. یکی از اولین اتفاقاتی که در طی بروز آسیب آکسونی دیده می‌شود، شکسته شدن رشته میکروتوبول‌هاست. تحقیقات فراوانی در این زمینه صورت گرفته است تا چگونگی این پاسخ‌ها را نشان دهد. همان‌گونه که در پژوهشی پیشین [۶] نشان داده شده است، میزان تنش‌هایی در حدود ۲۰ MPa، منجر به از هم گسیختگی رشته‌های میکروتوبول می‌شود. با مقایسه‌ی مقادیر تنش‌های بیشینه در این تحقیق در پاسخ به کرنش‌های وارد شده با مقادیر موجود در آن پژوهش [۶]، ایجاد آسیب در دو حالت کرنش ۲۴٪ و ۴۲٪ توجیه‌پذیر است.

برای بررسی دقیق‌تر تنش‌ها، برشی از آکسون در راستای محور  $Y$  و عمود بر راستی بارگذاری مانند آنچه در شکل ۱۵ نشان داده شده است، در نظر گرفته می‌شود. مقادیر تنش‌ها در کرنش‌های ۱۱٪ و ۲۴٪ و ۴۲٪ و زمان  $50 \mu s$  در شکل ۱۶ مشخص است.

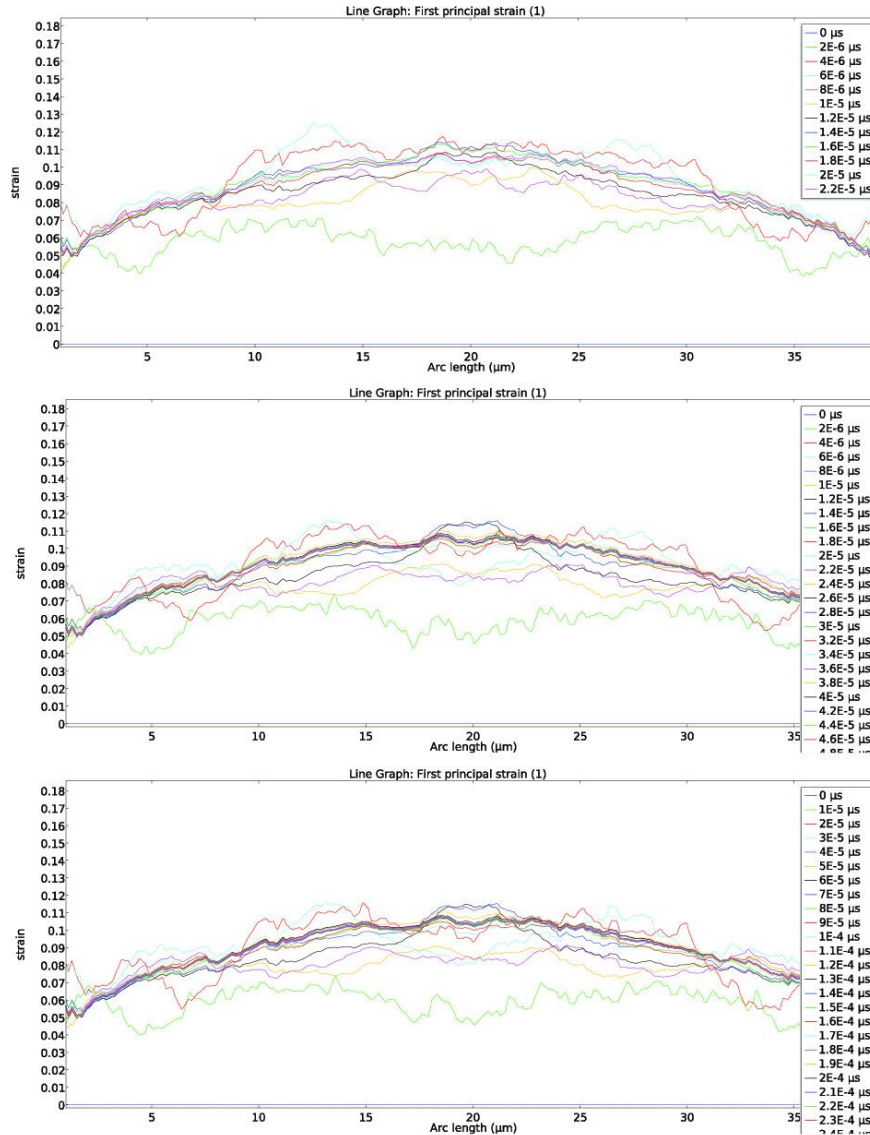
باید این نکته را در ذهن داشت که در این نتایج، اثرات مربوط به بحث بسپارش و وابسپارش<sup>۲</sup> در نظر گرفته نشده است. هرچند با مقایسه‌ی نتایج موجود با گزارشات اخیر [۷] می‌توان مشاهده کرد که بیشترین اثر این پدیده‌ها برای نرخ کرنش‌های بسیار پایین است و در حالت نرخ کرنش بالا قابل چشم‌پوشی است. پدیده رشته‌زایی-رشته

1 B-tubulin  
2 Polymerization and depolymerization

زدایی در زمان‌های نزدیک به ۱۰۰۰ ms خود را نشان می‌دهد که از مقدار زمان شبیه‌سازی دینامیک ما بسیار بالاتر است. در نتیجه، اثرات مربوط به انتقال نوروفیلانمان ها و یا اتصال دوباره‌ی ارتباط دهنده وارد محاسبات نشد. گرچه در نهایت برای ارائه‌ی درک درستی از پاسخ کلی باید به عوامل شیمیایی و اثرات آن‌ها نیز به‌دقت پرداخته شود. برای حالت کرنش ۱۱٪ از آن‌چه از مدل آزمایشگاهی و همچنین دیگر مدل‌های مشابه [۲۳] استخراج شده است، احتمال ایجاد آسیب پایین است. زیرا تخریبی در ساختار آکسون صورت نمی‌گیرد. تنها نگرانی موجود در این حالت مربوط به پاسخ الکتریکی آکسون است که در برخی منابع [۲۲] به آن اشاره شده است. بدین صورت که با اعمال این بارگذاری، تغییراتی که در باز و بسته شدن کانال‌های یونی بر روی آکسولما انجام می‌شود، باعث تغییر سیگنال الکتریکی و در نهایت تخریب آکسون می‌شود. بدین صورت که در کرنش‌های ۱۰ درصد و ۲۰ درصد شاهد تغییرات پتانسیل عمل به مقادیر ۸۰ درصد و ۲۰ درصد هستیم. کاهش پتانسیل عمل و نزدیک شدن آن به صفر آسیب به آکسون را نشان می‌دهد [۲۴].

اهمیت بررسی پاسخ مکانیکی آکسولما دارای اهمیت است. با در نظر گرفتن قسمت زیرین آکسون که در تماس دائم با زیرلایه است و در شکل ۱۷ مشخص شده است، می‌توان تغییرات کرنش در آکسولما را رصد کرد. با توجه به شرایط حاکم بر مسئله و نوع بارگذاری‌ها و چگونگی اعمال فشار توسط زیرلایه، شاهد کرنش تک محوره خواهیم بود. به همین منظور، تمامی کرنش‌های در نظر گرفته شده در راستای بارگذاری و محور  $Z$  خواهد بود.

همان‌گونه که در شکل ۱۸ نشان داده می‌شود، بیشترین مقدار کرنش و مقادیر مورد انتظار از بارگذاری زیرلایه به آکسولما وارد می‌شود. با توجه به خواص مکانیکی و رفتار واقعی آکسولما، این پدیده قابل پیش‌بینی بود. مدل‌سازی انجام شده توسط مونتانیو و همکاران [۶] نشان داد که در صورت اعمال کرنش‌های ۳۰ درصدی به آکسون، شاهد کاهش ضخامت آکسولما تا ۴۰ درصد خواهیم بود. آن‌ها نشان دادند که افزایش نرخ کرنش از ۱ بر ثانیه به ۱۰ بر ثانیه می‌تواند منجر به کاهش ضخامت ۵ درصد، مازاد بر مقادیر قبلی شود. این امر می‌تواند اثر اصلی آکسولما در شروع فرآیند آسیب را توجیه کند. همچنین پاسخ به‌دست‌آمده نشان می‌دهد که در ابتدای بارگذاری، مقادیر کرنش یک جهش پیدا می‌کند و به‌مرور و باگذشت زمان به‌حالت



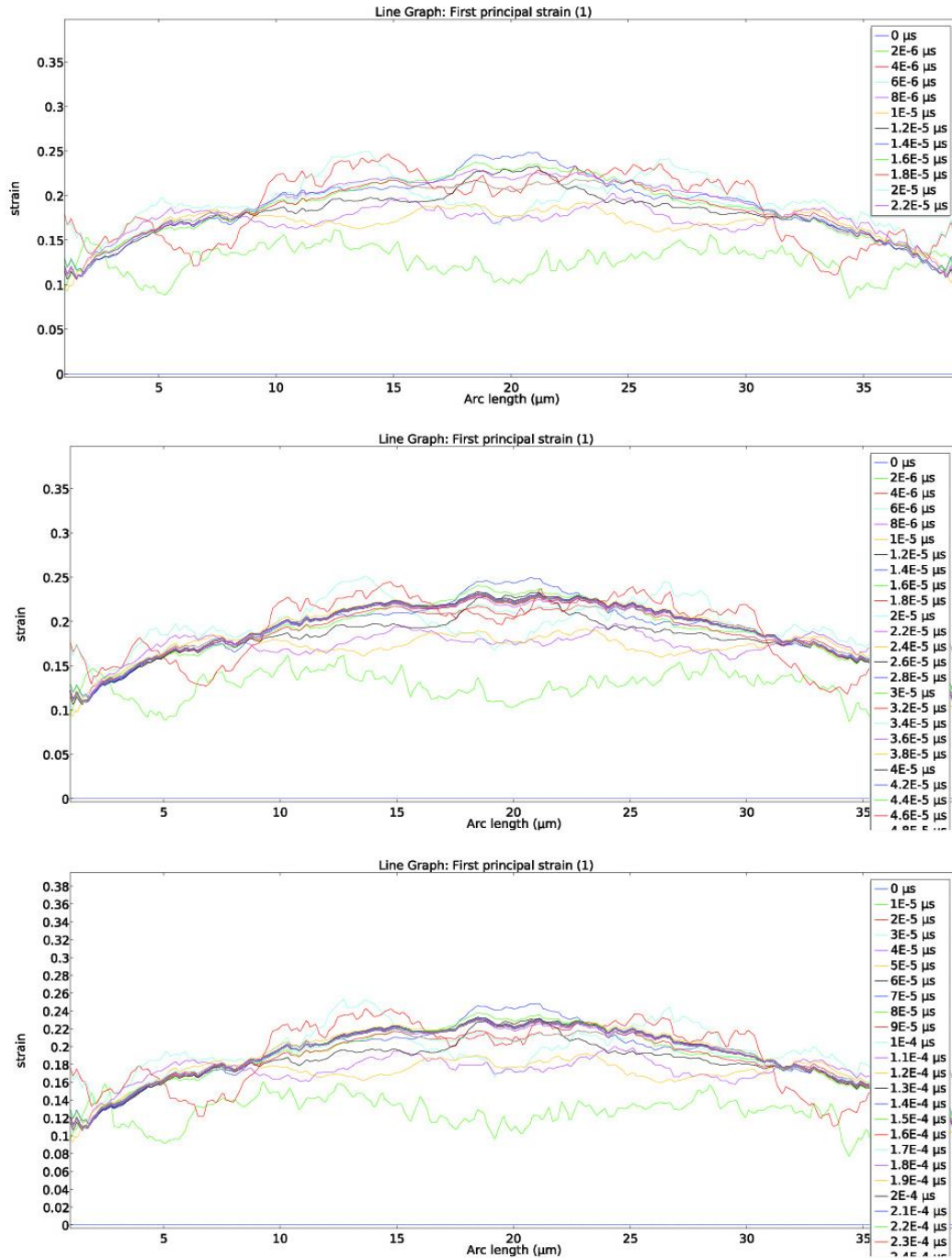
شکل ۱۹. پاسخ به کرنش ۱۱٪ در طی زمان‌های مختلف برای نرخ کرنش‌های ۰/۴، ۲/۲ و ۵ بر ثانیه به ترتیب از بالا به پایین.

**Fig. 19. Response to 11% strain during different times for strain rates of 0.4, 2.2 and 5 per second from top to bottom, respectively.**

پی آسیب وارد نورون می‌شود. این افزایش ناشی از تغییرات نفوذپذیری آکسلوما در پی کرنش است. در یک تحقیق انجام شده پیشین [۱۱]، پیرو آسیب تغییرات نفوذپذیری نسبت به مولکول کلسین بررسی شد. مشاهده شد که تغییرات چشم‌گیری بروز نمی‌دهد، به همین علت نتیجه گرفتند که عمده دلیل آسیب نه تغییرات نفوذپذیری غشا بلکه تخریب رشته‌های میکروتوبول است.

باتوجه به خواص ویسکوالاستیک مربوط با آکسلوما می‌توان نتیجه گرفت که عامل اصلی در پاسخ مکانیکی نرخ کرنش است [۶]. مطالعات بسیاری هم به صورت آزمایشگاهی [۲۵] و هم به صورت شبیه‌سازی

تعادل می‌رسد. این پدیده اهمیت زمان اعمال کرنش وارد شده به آکسون و نرخ آن را نشان می‌دهد. همواره باید این پدیده را در نظر داشته باشیم که نرخ کرنش‌های بالا و زمان کوتاه منجر به پاسخی از آکسون می‌شود که احتمال بروز آسیب را بالا می‌برد. کیلنیک و همکاران [۲۵] پیشنهاد دادند که آسیب نفوذی و دانه‌دانه شدن آکسون ناشی از آسیب‌های ضربه‌ای مغز به علت پدیده‌ی تخلخل‌زایی مکانیکی (به وجود آمدن حفره‌هایی در آکسلوما که ناشی از بارگذاری مکانیکی و تخریب تدریجی آن است) می‌باشد. در مدل ارائه شده، کیلنیک و همکاران مشاهده کردند که مقادیر زیادی از لوسیفر زرد در



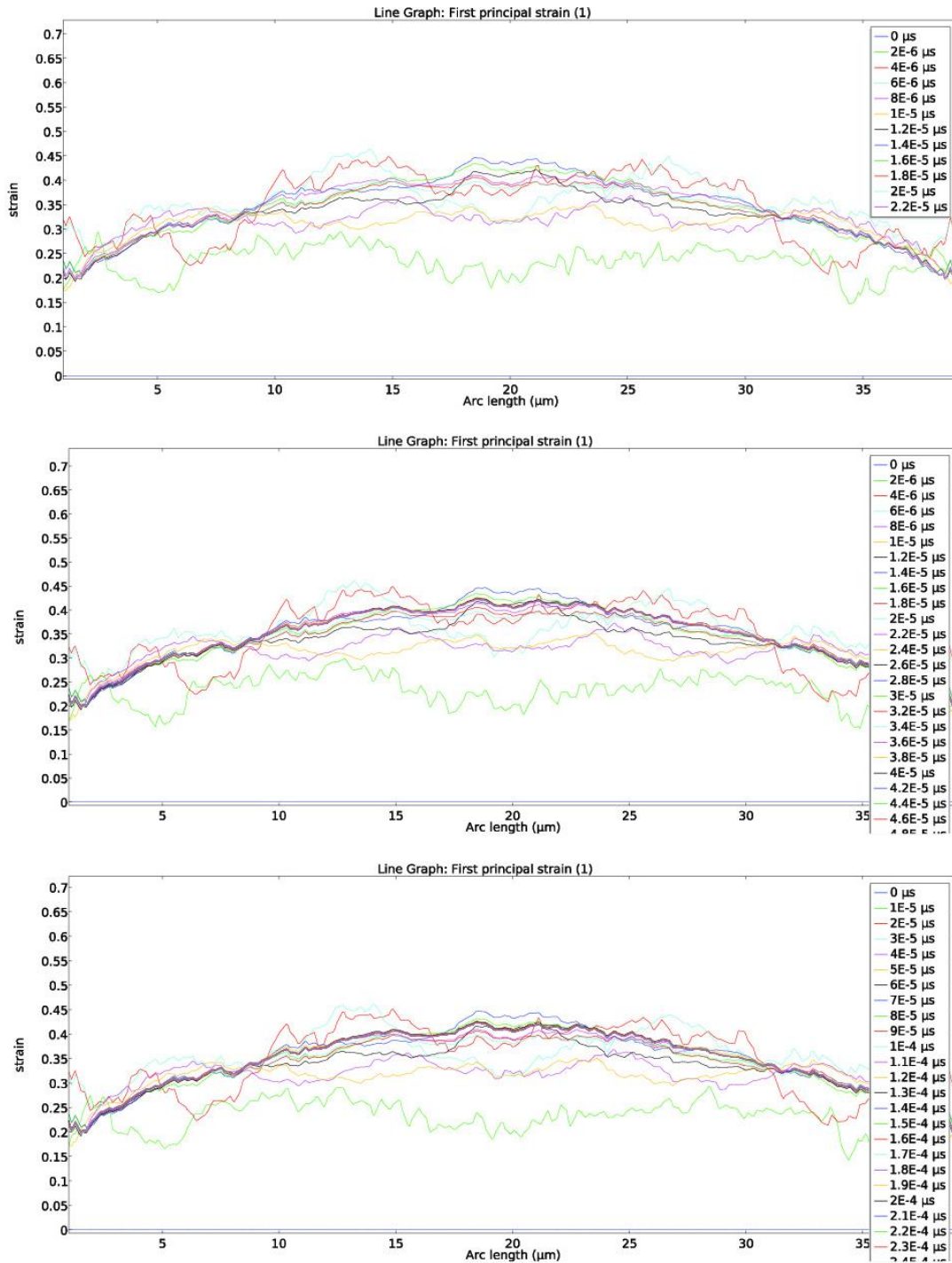
شکل ۲۰. پاسخ به کرنش ۲۴٪ در طی زمان‌های مختلف برای نرخ کرنش‌های ۱، ۵ و ۱۱/۴ بر ثانیه به ترتیب از بالا به پایین.

**Fig. 20. Strain response of 24% at different times for strain rates of 1, 5 and 11.4 per second from top to bottom, respectively**

که محدوده‌ی ایجاد آسیب با داده‌های آزمایشگاهی تطبیق دارد [۱۱]. در نتایج آزمایشگاهی و با کمک تصویربرداری نشان داده‌شد که بعد از اعمال کرنش ۴۲ درصد و در نرخ کرنش ۱۹/۱ بر ثانیه، آسیب به آکسون شروع شده و در نهایت بعد از گذشت ۲۴ ساعت از اعمال

جهت توصیف آکسلوما انجام شده‌است. نتایج حاصل از این نتایج نشان دهنده‌ی تخریب کامل آکسون در نرخ کرنش‌های پایین‌تر از  $2s^{-1}$  منطبق بر کرنش‌های بالاتر از ۲۰ درصد است، که باتوجه به میزان نرخ کرنش و کرنش‌های وارد شده به مدل موجود می‌توان دید





شکل ۲۱. پاسخ به کرنش ۴۲٪ در طی زمان‌های مختلف برای نرخ کرنش‌های ۱/۶، ۸/۴ و ۱۹/۱ بر ثانیه به ترتیب از بالا به پایین.

**Fig. 21. Response to 42% strain during different times for strain rates of 1.6, 8.4 and 19.1 per second from top to bottom, respectively.**

و صرفاً کرنش در یک جهت در نظر گرفته شده‌است. در نتیجه برخی از نتایج به صورت دقیق با نتایج آزمایشگاهی انطباق کامل ندارد. اما با مقایسه با برخی مدل‌سازی‌ها می‌توان نتایج را اعتبارسنجی کرد. زیرا

بارگذاری آکسون به صورت کامل تخریب می‌شود. همچنین نشانه‌هایی از هم‌گسیختگی اولیه‌ی آکسونی نیز یافت شد. در مدل موجود، به علت برخی فرضیات، یکی از عوامل مهم یعنی اثر کرنش دو محوره حذف

معیارهای اصلی جهت بررسی آسیب و تعیین محدوده‌ی آسیب مانند از هم گسیختگی میکروتوبول‌ها کماکان قابل اعمال است. همچنین تخریب احتمالی آکسلوما در کرنش‌های بالای ۲۰ درصد موردی است که می‌تواند آسیب را توجیه کند [۶].

پاسخ به کرنش‌های ۱۱٪، ۲۴٪ و ۴۲٪ در طی زمان‌های مختلف در نرخ کرنش‌های اشاره شده در جدول ۴ در شکل‌های ۱۹ تا ۲۱ مشاهده می‌شود. با مشاهده تغییرات در این نمودارها، با افزایش نرخ کرنش (از بالا به پایین)، نزدیک شدن پاسخ‌ها در زمان‌های مختلف (به‌ویژه در محل بیشینه‌ی کرنش) گزارش می‌شود. همان‌گونه که در شکل‌های ۱۹، ۲۰ و ۲۱ نشان داده شده است، با افزایش زمان، مقادیر کرنش از جهش‌های ناگهانی دور و به حد تعادل می‌رسند. این امر با نتایجی که در بررسی آزمایشگاهی پیشین [۱۱] نشان داده شد و بیان‌گر اثر نرخ کرنش بر شرایط ایجاد آسیب بود، مطابق است. در کار آزمایشگاهی نشان داده شد که در حالتی که آکسون تحت اثر مقدار مشخصی کرنش است، در صورتی که نرخ کرنش پایین باشد، آکسون زمان کافی برای تطبیق با کشش پیش‌آمده را خواهد داشت و در نتیجه احتمال آسیب پایین‌تر است. اما در صورت اعمال همان اندازه کرنش در زمان‌های کمتر شانس این‌که آسیب پیش بیاید و حتی شاهد قطع شدن کامل آکسون باشیم، بسیار بالاتر است [۲۲]. با توجه به این‌که آکسوتومی اولیه پدیده‌ای غیرمعمول در آسیب نفوذی آکسون است، شناسایی عواملی که شروع‌کننده زنجیره اتفاقات ثانویه در آسیب هستند، حیاتی است. مسیرهای مولکولی فراوانی که منجر به تغییرات مورفولوژیکی در آکسون، مانند لغزش و نوسان آکسون و در نهایت باعث بروز تخریب ثانویه می‌شوند، پیشنهاد شده‌اند [۷]. باید توجه داشت که مدل‌های آزمایشگاهی قادر به رصد آن‌ها نیست. تلاش ما با رویکرد ساختاری ارائه عامل شروع‌کننده‌ی آسیب بود. به‌منظور مشاهده‌ی دقیق فرآیند پیشرفت آسیب بدون شک نیازمند بررسی دقیق‌تر با استفاده از خواص فعال‌تر و همچنین رفتارهای مولکولی هستیم.

#### ۴- نتیجه‌گیری

یکی از مهم‌ترین چالش‌های بیماری‌های تخریب‌کننده‌ی نورون، درک چگونگی آسیب در سطح سلولی و تأثیر آن بر عملکرد شبکه‌ی سلول‌های عصبی است. ضربات مغزی باعث اختلال در انتقال آکسونی

و یا تخریب سیگنال انتقالی می‌شوند. بسیاری از مطالعات، اختلالات شناختی، رفتاری و ادراکی ناشی از این آسیب را نشان می‌دهند؛ ولی هیچ چارچوبی برای ارتباط این علائم رفتاری در مقیاس ماکرو به آسیب‌ها در سطح سلولی تعریف نشده‌است. برای درک بهتر تأثیر آن بر نقص عملکردی نورون و نقص شناختی، در این تحقیق، اثر ضربه بر سیگنال (اطلاعات) در هر نورون به‌طور اختصاصی بررسی شده‌است که در بیماری‌های مختلف از جمله آلزایمر، پارکینسون، ام اس و ضربات مغزی که به‌نوعی مربوط به تغییرات ساختاری سلول عصبی هستند، نقش اساسی بازی می‌کند. زیرا برهم خوردن تعادل مکانیکی سلول عصبی، تخریب اسکلت سلولی و همچنین تغییرات ساختاری سلول از جمله عوامل دخیل در بسیاری از بیماری‌های مغز و اعصاب می‌باشند.

در تحقیق انجام‌شده با تکیه بر نتایج حاصل از یک مدل آزمایشگاهی و واردکردن آکسون در داخل یک سیستم میکروسیالاتی، اثر جریان سیال و شرایط داخلی کانال و زیرلایه در پاسخ آکسون بررسی شد. گرچه با این تقریب ساده‌سازی‌های توجیه‌پذیری صورت گرفت، اما متأسفانه از اثرات مهم پروتئین‌های متصل‌کننده‌ی تائو که بیانگر بسیاری از ویژگی‌ها و پاسخ‌های مکانیکی میکروتوبول‌هاست، چشم‌پوشی شد. این مدل می‌تواند درک بهتری از سازوکار حساسیت مکانیکی سلول ارائه دهد و همچنین گام مناسبی برای بررسی مکانیک سلول به‌شمار آید. با استفاده از نتایج این تحقیق، می‌توان گام مهمی در جهت تعیین محدوده‌ی آسیب در ضربات مغزی برداشت. با توجه به خواص مکانیکی و رفتار مکانیکی آکسون و اعمال این خواص به بخش‌های زیرساختاری آن، می‌توان پاسخ این ساختارها را به یک محرک مکانیکی مورد مطالعه قرار داد. به این ترتیب که می‌توان با بررسی نقاطی که بیشترین میزان کرنش و تنش را متحمل می‌شوند، پاسخ آن‌ها را در گذر زمان بررسی کرد. این محدوده‌ی آسیب به واقعیت نزدیک‌تر است. چون بر اساس آسیب عملکردی در نظر گرفته شده‌است. پروسه‌ی آسیب مکانیکی در نهایت منجر به نقص عملکردی نورون می‌شود. این نکته حائز اهمیت است که آسیب مکانیکی سلول، منجر به کشیدگی آکسون، حفره‌زایی غشاء و آسیب میکروتوبول می‌شود. نیروی واردشده به مغز، فرد را مستعد بیماری‌های تخریب‌کننده‌ی نورون در آینده می‌کند. سؤال اساسی که پیش می‌آید این است که چگونه نیرو منجر به آسیب می‌شود. در پاسخ



- 643 (2018).
- [7] C. Conde, A. Cáceres, Microtubule assembly, organization and dynamics in axons and dendrites, *Nature Reviews Neuroscience*, 332-319 (2009) (5)10.
- [8] E. Bar-Kochba, M.T. Scimone, J.B. Estrada, C. Franck, Strain and rate-dependent neuronal injury in a 3D in vitro compression model of traumatic brain injury, *Scientific Reports*, 11-1 (2016) (1)6.
- [9] F. Zhu, D.L. Gatti, K.H. Yang, Nodal versus total axonal strain and the role of cholesterol in traumatic brain injury, *Journal of neurotrauma*, 870-859 (2016) (9)33.
- [10] S.P. Mutalik, J. Joseph, P.A. Pullarkat, A. Ghose, Cytoskeletal mechanisms of axonal contractility, *Biophysical journal*, 724-713 (2018) (4)115.
- [11] J.-P. Dollé, B. Morrison III, R.S. Schloss, M.L. Yarmush, An organotypic uniaxial strain model using microfluidics, *Lab on a Chip*, 442-432 (2013) (3)13.
- [12] S.D.a.B.V. Ghasimi, effect of strain on axonal injuries in microfluidic cell culture platform, in: *The 27th Annual International Conference of Iranian Society of Mechanical Engineers-ISME*, Tehran, Iran, 2019.
- [13] E. Stein, R. De Borst, T.J. Hughes, *Encyclopedia of computational mechanics*, (2004).
- [14] A. Comsol, *Structural mechanics module user's guide*, COMSOL Multiphysics (TM) v, (2012) 5).
- [15] R.D. Cook, *Concepts and applications of finite element analysis*, John Wiley & sons, 2007.
- [16] N. Abolfathi, A. Naik, M. Sotudeh, G. Karami, M. Ziejewski, Diffuse axonal injury and degradation in mechanical characteristics of brain white matter, in: *Summer Bioengineering Conference*, American Society of Mechanical Engineers, 2008, pp. 230-229.
- [17] D. Bray, M.B. Bunge, Serial analysis of microtubules in cultured rat sensory axons, *Journal of neurocytology*, 605-589 (1981) (4)10.
- [18] T.D. Pollard, J.A. Cooper, Actin, a central player in cell shape and movement, *science*, -1208 (2009) (5957)326 1212.
- [19] P.C. Wong, J. Marszalek, T.O. Crawford, Z. Xu, S.-T. Hsieh, J.W. Griffin, D.W. Cleveland, Increasing neurofilament

به این پرسش باید گفت که پروتئین‌های حساس به محرک مکانیکی، نیروهای مکانیکی خارج سلولی را به اسکلت سلولی و کانال‌های یونی منتقل می‌کنند و باعث تغییر رفتار سلول عصبی می‌شوند. در این تحقیق تا حد زیادی سعی شد که اجزای ساختاری آکسون مانند میکروتوبول، نوروفیلان و آکسولما وارد شوند. با تقریب‌های خوبی مدل مناسبی که رفتار واقعی آکسون را تا حد زیادی شبیه‌سازی می‌کند، به دست آمد. نکته‌ی قابل ملاحظه در این شبیه‌سازی، بررسی میکروتوبول‌های داخلی آکسون به صورت یک استوانه‌ی یکنواخت با خواص متناسب با میکروتوبول‌های واقعی بود. نتایج حاصل از این تحقیق می‌تواند دریچه‌ی جدیدی در طراحی مهندسی آزمایش‌های سلولی مبتنی بر اصول مکانوبیولوژی بگشاید.

## تشکر و قدردانی

این تحقیق با کمک ستاد توسعه علوم و فناوری‌های شناختی انجام شده است. مراتب تشکر و قدردانی را از حمایت‌های این ستاد داریم.

## مراجع

- [1] M.A. Hemphill, S. Dauth, C.J. Yu, B.E. Dabiri, K.K. Parker, Traumatic brain injury and the neuronal microenvironment: a potential role for neuropathological mechanotransduction, *Neuron*, 1192-1177 (2015) (6)85.
- [2] A. Goriely, S. Budday, E. Kuhl, *Neuromechanics: from neurons to brain*, *Advances in Applied Mechanics*, 48 139-79 (2015).
- [3] D.C. Van Essen, A tension-based theory of morphogenesis and compact wiring in the central nervous system, *Nature*, 318-313 (1997) (6614)385.
- [4] A. Holbourn, *Mechanics of head injuries*, *The Lancet*, 441-438 (1943) (6267)242.
- [5] A. Jérusalem, M. Dao, Continuum modeling of a neuronal cell under blast loading, *Acta biomaterialia*, (2012) (9)8 3371-3360.
- [6] A. Montanino, S. Kleiven, Utilizing a structural mechanics approach to assess the primary effects of injury loads onto the axon and its components, *Frontiers in neurology*, 9

- 891-880 (2019) (5)117.
- [23] D.F. Meaney, Relationship between structural modeling and hyperelastic material behavior: application to CNS white matter, *Biomechanics and modeling in mechanobiology*, 293-279 (2003) (4)1.
- [24] S. GhazaviKhorasgani, B. Vahidi, Mechanical effect on Neuron electrical signal, in: 24 2017th National and 2nd International Iranian Conference on Biomedical Engineering (ICBME), IEEE, pp. 6-1.
- [25] D. Kilinc, G. Gallo, K.A. Barbee, Mechanically-induced membrane poration causes axonal beading and localized cytoskeletal damage, *Experimental neurology*, (2)212 430-422 (2008).
- subunit NF-M expression reduces axonal NF-H, inhibits radial growth, and results in neurofilamentous accumulation in motor neurons, *The Journal of cell biology*, 1422-1413 (1995) (6)130.
- [20] C. Leterrier, P. Dubey, S. Roy, The nano-architecture of the axonal cytoskeleton, *Nature Reviews Neuroscience*, 726-713 (2017) (12)18.
- [21] D.L. Logan, *A first course in the finite element method*, Cengage Learning, 2016.
- [22] A. Datar, J. Ameeramja, A. Bhat, R. Srivastava, A. Mishra, R. Bernal, J. Prost, A. Callan-Jones, P.A. Pullarkat, The roles of microtubules and membrane tension in axonal beading, retraction, and atrophy, *Biophysical journal*,

چگونه به این مقاله ارجاع دهیم

*D. ghasimi, B. Vahidi, Y. Amiri, Fluid-Structure Interactions Analysis of Tension in An Axon Using Finite Elements Modeling to Investigate Strain Related Neurological Damages, Amirkabir J. Mech Eng., 53(8) (2021) 4609-4632.*

DOI: [10.22060/mej.2021.17476.6734](https://doi.org/10.22060/mej.2021.17476.6734)

