

Investigation of Neuronal Damage in Response to Tension

S. Ghazavi¹, B. Vahidi^{2*}

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

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

Receipt in the online submission system: 3 October 2017, accepted: 4 October 2017

Abstract

Due to the importance of the brain and neurons, a vast area of research has been conducted in this field. However, due to the complexity of the neural behavior, each study investigated the functionality of neurons from one perspective such as electrophysiological, chemical, or mechanical perspective. In spite of the large number of research conducted on the brain injury topic, there is no study investigating the interaction of the mechanical and electrical characteristics of the neurons and its effect on the cell functionality. Understating the interaction between the mechanical and electrical properties of a neuron will have a substantial effect on treating neurological diseases such as traumatic brain injury and improving treatment methods such as ultrasound. As a result, there is a vital need to simulate the effect of mechanical forces on the electrophysiological behavior of a neuron. This study is one of the few attempts to achieve this goal by taking into account the mechanosensitivity of ion channels which affects the action potentials. Our proposed comprehensive model is based on power law equation (fractional dashpot) for mechanical modeling, Hodgkin Huxley (HH) equation for electrophysiological model and recent experiments for combination of these two equations. Based on the model, the calculated strain from the power law equation affects the activation and inactivation of ion channels. By changing the activation and inactivation variable in the HH equation, we can evaluate the effect of strain and mechanical stimulation on neural function. The results reveal neuron functions' deficiency during neuron mechanical damage. As a result, action potential signal's amplitude reduces. This reduction in amplitude of the action potential may be reversible or irreversible based on the amount of damage (plastic deformation).

Key words: *computational model; power law (fractional dashpot); neuron; Hodgkin Huxley (HH) equation; damage*

*Corresponding author

Address: Department of New Sciences and Technologies, University of Tehran, P.O. Box: 14399-57131, Tehran, Iran

Tel: +98-21-61118407

Fax: +98-21-88617087

E-mail: bahman.vahidi@ut.ac.ir

بررسی آسیب سلول عصبی در پاسخ به نیروی کششی

سجاد قضاوی^۱، بهمن وحیدی^{۲*}

^۱ کارشناسی ارشد مهندسی پزشکی - بیومکانیک، دانشکده علوم و فنون نوین، دانشگاه تهران
^۲ استادیار مهندسی پزشکی، دانشکده علوم و فنون نوین، دانشگاه تهران

تاریخ ثبت در سامانه: ۱۳۹۶/۷/۱۱، پذیرش قطعی: ۱۳۹۶/۷/۱۲

چکیده

با توجه به اهمیت مغز و سلول‌های عصبی و بیماری‌ها و آسیب‌های مربوط به این سلول‌ها، تحقیقات بسیار گسترده‌ای در این حوزه انجام می‌شود؛ اما به دلیل تخصصی بودن رفتار این سلول‌ها، هر تحقیقی تنها یک جنبه (الکتروفیزیولوژیکی، شیمیایی و مکانیکی) از این سلول را بررسی کرده است. تحقیقی که بتواند تأثیر این عوامل را بر هم و به‌طور جامع بر رفتار سلول عصبی نشان دهد، انجام نشده است. از آنجا که ارتباط روابط مکانیکی و الکتریکی سلول عصبی، نقش تعیین‌کننده‌ای در بسیاری از بیماری‌ها، آسیب‌ها (مانند ضربات مغزی) و درمان‌ها (مانند تحریک با امواج فراصوت) دارد؛ از این‌رو نیاز به مدل‌سازی اثر نیروی مکانیکی بر عملکرد الکتروفیزیولوژیک سلول عصبی حس می‌شود. این تحقیق، یکی از اولین گام‌ها برای دستیابی به این هدف است که با در نظر گرفتن ویژگی حساسیت مکانیکی کانال‌های یونی، تأثیر نیروی مکانیکی را بر موج پتانسیل عمل به‌دست آوریم. در این مدل، خواص مکانیکی و الکتروفیزیولوژی نورو و برهم‌کنش آنها بر یکدیگر در نظر گرفته شده است. مدل جامعی بر اساس میراگر کسری، برای مدل‌سازی مکانیکی و معادلات هاجکین هاکسلی، برای مدل الکتروفیزیولوژی سلول ارائه شده است. از آزمایشات موجود نیز برای ارتباط این دو مدل استفاده شده است؛ در واقع با اعمال تنش، رفتار الکتروفیزیولوژیکی سلول (پتانسیل غشا و جریان کانال‌های یونی) را بررسی می‌کنیم. کرنش به‌دست‌آمده از مدل میراگر کسری، بر فعال‌سازی و غیرفعال‌سازی کانال‌های یونی و در نتیجه معادلات هاجکین هاکسلی اثر می‌گذارد. نتایج، نقص عملکردی سلول عصبی را در زمان آسیب نشان می‌دهد، که باعث کاهش اندازه موج پتانسیل عمل می‌شود. این کاهش می‌تواند بسته به میزان آسیب (کرنش پلاستیک) سلول، بازگشت‌پذیر یا بازگشت‌ناپذیر باشد.

کلیدواژه‌ها: آسیب، سلول عصبی، الکتروفیزیولوژی، میراگر کسری، هاجکین هاکسلی، نیروی مکانیکی

* نویسنده مسئول

نشانی: تهران، خیابان کارگر شمالی، دانشگاه تهران، دانشکده علوم و فنون نوین، کد پستی: ۱۴۳۹۹-۵۷۱۳۱

تلفن: ۰۲۱ ۸۶۰۹۳۰۳۱ (۲۱) ۹۸+

دورنگار: ۰۲۱ ۸۸۶۱۷۰۸۷ (۲۱) ۹۸+

پست الکترونیکی: bahman.vahidi@ut.ac.ir

۱- مقدمه

آسیب فیزیکی مغز، زمانی اتفاق می‌افتد که جمجمه (مغز) به‌طور ناگهانی و کوتاه، تحت انرژی غیرقابل تحملی قرار گیرد. یکی از شایع‌ترین و خطرناک‌ترین آسیب‌های وارده به بدن انسان، جراحات مغزی است که درصد بالایی از مرگ‌ومیرها را به خود اختصاص داده است. نه تنها نرخ بالای مرگ‌ومیر که درصد بسیار بالاتری از آن، شامل افراد با ناتوانی‌ها و معلولیت‌های بلندمدت می‌شود، که این مسأله بر هزینه‌های اجتماعی و اقتصادی جامعه تأثیرگذار است. از طرفی، معیارهای آسیب کنونی، براساس شتاب سر و تنش و کرنش بافت تعریف می‌شود. این معیارها، تعریف دقیقی از آسیب به ما ارائه نمی‌دهند؛ چون این آسیب تنها به مکانیک سلول وابسته نیست و بر خواص الکتریکی سلول هم تأثیرگذار است.

آسیب‌های فیزیکی مغز به ایجاد نیروی برشی در بافت مغز و در نهایت کشش فیبرهای آکسونی منجر می‌شود. دیگر اجزای سلول عصبی نیز ممکن است دچار آسیب شوند؛ ولی آکسون، آسیب‌پذیرترین جزو سلول عصبی است [۱]، [۲]. بنابراین آسیب پراکنده آکسونی را یکی از مهم‌ترین آسیب‌های ضربات مغزی نام می‌برند. انواع آکسون‌ها، عملکرد متفاوتی در پاسخ به نیروها دارند. آکسون‌های بدون غلاف میلینی یا گره رانویه آکسون‌های میلین‌دار، بیشتر در معرض آسیب قرار دارند [۳]. ویژگی ساختاری این آسیب، با تصویربرداری‌های معمولی قابل شناسایی نیست؛ از این رو تشخیص آسیب پراکنده آکسونی و بررسی پیشرفت این بیماری، به سختی ممکن است. وجود نشانه‌هایی در شکل آکسون و تغییر شکل آکسون، از گذشته شناخته شده است؛ ولی ناتوانی در اندازه‌گیری این آسیب در بیماران، نشان‌دهنده نقصان روش‌های تشخیصی است. تحقیقات، کاهش ناهمسانگردی تصاویر تانسور انتشار را در ارتباط با نقص عملکردی سلول عصبی در آسیب مغزی می‌دانند [۴]. در حالیکه تصویربرداری تانسور انتشار، به‌عنوان یک ابزار، توانایی شناخت بعضی از انواع آسیب پراکنده را دارد؛ ولی بیشتر جنبه‌های آسیب، از جمله آسیب‌های فیزیولوژیک، هنوز ناشناخته باقی مانده است [۵].

برای شناخت بیشتر این آسیب، ابتدا باید اثر نیرو بر ریزساختارهای سلولی را بررسی کرد. کشش آکسون به تغییر شکل غشا، حفره‌زایی مکانیکی و تغییر در رفتار کانال‌های یونی منجر می‌شود. زمانی که غشا تحت نیروهای خارجی قرار می‌گیرد، باعث افزایش جریان کانال‌های یونی [۶] و ایجاد

حفره‌هایی در طول غشا و هجوم شار یونی (کلسیم و سدیم) به داخل سلول می‌شود [۷]. این شار به تخریب اسکلت سلولی، تشکیل تورم و در نهایت مرگ سلول منجر می‌شود. تغییر رفتار کانال‌های یونی، از آسیب‌های اولیه به‌شمار می‌رود و به تغییر رفتار انتقال سیگنال در همان لحظه آسیب، منجر می‌شود؛ اما حفره‌زایی از آسیب‌های ثانویه است و با گذشت زمان، اثر تخریبی خود را نشان می‌دهد. در این تحقیق، تنها تغییر در رفتار کانال‌های یونی (آسیب اولیه) بررسی شده است.

معیارهای آسیب موجود، بیشتر بر میزان کرنش وارده بر آکسون تأکید دارند [۷]–[۹]؛ بنابراین در این مقاله، کرنش به‌عنوان ورودی برای معادلات پتانسیل غشا فرض شده است. برای محاسبه کرنش، باید رفتار مکانیکی و معادلات حاکم بر ویژگی‌های مکانیکی آکسون به‌دست آید، که در ادامه به بررسی این ویژگی‌ها در تحقیقات گذشته پرداخته خواهد شد.

آکسون تحت کشش، سه رفتار الاستیسیته، ویسکوالاستیسیته و رشد را از خود نشان می‌دهد [۱۰]، [۱۱]. رفتار الاستیک و رشد سلول، در بارگذاری با نرخ بسیار پایین اتفاق می‌افتد. تنها تفاوت این دو رفتار، میزان بارگذاری است، که در اولی بسیار کم و در دومی بسیار زیاد است. در بقیه موارد، رفتار ویسکوالاستیک در آکسون غالب است [۱۰]. آزمایش‌های اخیر روی مشخصه‌های مکانیکی آکسون، رفتار قانون توانی را در آن نشان داده است [۱]، [۲]. این رفتار با مدل‌های اولیه ویسکوالاستیک، قابل دست‌یابی نیست؛ بنابراین باید از مدل‌های عمومی ویسکوالاستیک با تعداد جملات بالا استفاده کرد یا با اضافه کردن اجزای مختلف به مدل‌های اولیه، به این رفتار رسید. یکی از چالش‌ها همواره این است که کدام مدل ویسکوالاستیک و با چه طرز قرارگیری، می‌تواند ویژگی‌های مکانیکی آکسون را بهتر نشان دهد. در اینجا با استفاده از مدل میراگر کسری^۱ (مدل اسکات بلیر)، این مشکل را حل کرده‌ایم. این مدل برخلاف اجزای گسسته مرسوم، که الاستیک یا ویسکوز هستند، همزمان شامل هر دو رفتار می‌باشد. این مدل تنها با دو پارامتر، قادر به شبیه‌سازی رفتار قانون توانی (رفتار ذاتی سلول) است.

معیار آسیب در بیشتر مدل‌های آسیب ضربه مغزی گذشته، تنش یا کرنش بوده است. آنها به‌طور معمول، سر انسان را به‌صورت ماکرو تحت بار مکانیکی قرار داده‌اند و تنش و کرنش موجود در بافت را محاسبه کرده‌اند [۱۲]. معیار آسیب در این مدل‌ها به‌طور معمول، آزمایش‌های تجربی است. در مدل‌های جدیدتر، با در نظر گرفتن تصویر تانسور انتشار، اثر کرنش را بر

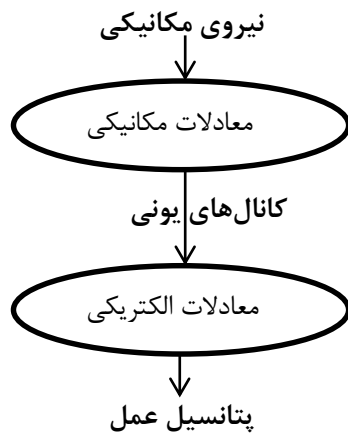
^۱ Fractional dashpot

به دست آمده را به مدل ویسکوالاستیک آکسون اعمال کند و نتیجه را در معادله هاجکین هاکسلی آن رشته بررسی کند [۱۲].

همان گونه که مشاهده می شود، اثر رفتار قانون توانی سلول در مدل های ذکر شده نادیده گرفته شده است. همچنین در دو مدل از آن، بازگشت پذیری و غیرقابل بازگشت بودن آسیب، بررسی نشده است [۱۵]، [۱۶]؛ زیرا خاصیت پلاستیک در آنها در نظر گرفته نشده است و این خاصیت در مدل جروسالم نیز به درستی اعمال نشده است. تمایز تحقیق حاضر با تحقیقات گذشته، بررسی این دو عامل بر رفتار آکسون و در نهایت بررسی رفتار الکتریکی آکسون است.

۲- مواد و روش ها

برای شبیه سازی چندفیزیکی آکسون، نیاز به درک صحیح از رفتار آکسون در فیزیک های متفاوت است. برای این منظور، در این تحقیق سعی شده است از تحقیقات جدید و مناسب در این حوزه برای شبیه سازی استفاده شود. در ابتدا معادلات حاکم بر رفتار مکانیکی آکسون و سپس معادلات حاکم بر رفتار الکتریکی بیان شده است و در نهایت، تأثیر این دو معادله بر هم با استفاده از آزمایش های تجربی ارائه شده است. در شکل (۱)، فلوجارت روند اجرای کار رسم شده است.



شکل (۱) - فلوجارت روند اجرای کار

۲-۱- رفتار مکانیکی

آکسون مانند هر جزو دیگر از سلول های زیستی، خواص ویسکوالاستیک از خود بروز می دهد. برای شبیه سازی رفتار مکانیکی، باید مدلی انتخاب شود که علاوه بر داشتن ویژگی ویسکوالاستیک آکسون، بتواند ویژگی قانون توانی، که خاصیت

رشته های آکسونی بررسی کرده اند [۱۳]. معیار آسیب در این تحقیقات به طور معمول، آسیب های ساختاری فرض شده است. با وجود اینکه اثر مکانیکی بر انتقال سیگنال تحت ضربه مغزی، به اثبات رسیده است؛ ولی مکانیزم آن هنوز به طور کامل مشخص نشده است. تحقیقات کمی نیز در این زمینه انجام شده اند و مدلهایی براساس این تحقیقات ایجاد شده اند. از جمله شاخص ترین مدل ها می توان به مدل های جروسالم، لارل و دراپاکا اشاره کرد [۱۴]-[۱۶]. تمام این مدل ها، برای شبیه سازی رفتار مکانیکی از مدل های مرسوم ویسکوالاستیک (ترکیب سه جزئی از فنر و دمپر) استفاده کرده اند و سعی در برآورده ساختن رفتار مکانیکی سلول عصبی (قانون توانی) نداشته اند و تنها ضرایبی برای رسیدن به هدف مطلوب (تخریب الکتریکی) به دست آورده اند. هر سه مدل، کرنش را عامل اصلی آسیب و تأثیر آن را بر کانال های یونی، در معادلات هاجکین هاکسلی استفاده کرده اند و در نهایت پتانسیل عمل را بررسی کرده اند. مدل دراپاکا [۱۶]، با استفاده از انرژی (ماکرو) موجود در مدل به روش همیلتون و با کوپل کردن معادلات مکانیکی با معادلات الکتریکی، ولتاژ را به دست آورده است؛ ولی در دو مدل دیگر، ابتدا کرنش را بر کانال یونی اثر داده و سپس، تأثیر آن را با ولتاژ با حل معادله هاجکین مشاهده کرده اند. تنها در مدل آقای جروسالم، تغییر شکل پلاستیک در نظر گرفته شده است؛ به این صورت که حدی برای آسیب مشخص کرده اند و زمانی که تنش اعمالی از این حد بیشتر شود، وارد فاز آسیب (پلاستیک) می شود که این مدل، در عمل در تضاد با نتایج آزمایش های آقای بنکدار است [۱۷] آقای بنکدار در آزمایش های خود پلاستیسیته سلول را، به دلیل تغییر در اسکلت سلولی، جزو ذات سلول دانسته است. این تغییر شکل پلاستیک، در هر سیکل به وجود می آید و متفاوت از تغییر شکل ویسکوز است. او برای اثبات این تفاوت، نیروها را در جهات مختلف به یک سلول وارد می کند و متوجه افزایش این جابجایی ها بعد از چند سیکل می شود، که نشان دهنده پلاستیسیته سلول است. اگر منشاء این رفتار، ویسکوزیته سلول می بود، پس از اعمال بار با جهت مخالف، جابجایی کاهش می یافت. مدل لارل، مدلی چندمقیاسی است، که کامل تر از دو مدل دیگر می باشد. او در این مدل، ابتدا مدل سر انسان را در زمان برخورد شبیه سازی کرده است. پس از این برخورد، با کوپل کردن هندسه مدل با مدل به دست آمده با تصویربرداری تانسور انتشار، توانسته کرنش هر جزو حاصل از شبیه سازی را در جهت محور رشته های نورونی همان جزء، که با تصویر تانسور انتشار به دست آمده، تصویر کند؛ سپس کرنش

را از خود نشان می‌دهند؛ در نتیجه ضریب تابع خزش، جمعی از ضرایب ویسکوالاستیک و پلاستیک سلول است [۱۷] که به صورت زیر بیان می‌شود:

$$J_0 = J_{ve} + J_{pe} \quad (5)$$

این تغییر شکل پلاستیک، در بارگذاری اتفاق می‌افتد و در باربرداری، ثابت باقی می‌ماند.

$$\varepsilon = J_{ve}\sigma_0 \left[\left(\frac{t}{t_0}\right)^\beta - \left(\frac{t-t_1}{t_0}\right)^\beta \right] + J_{pe}\sigma_0 \left(\frac{t_1}{t_0}\right)^\beta \quad (6)$$

حال با استفاده از انتگرال کانولوشن، کرنش را برای هر نوع بار (تنش) ورودی تعمیم می‌دهیم.

$$\varepsilon(t) = \int_0^t J(t-\tau) \frac{d\sigma(\tau)}{d\tau} d\tau \quad (7)$$

که در معادلات بالا، J تابع خزش است.

۲-۲- رفتار الکتریکی

برای مدل‌سازی ویژگی انتشار سیگنال، از مدل انتشار سیگنال الکتریکی هاجکین هاگسلی استفاده شده است. مدل مکانیکی سالیتون نیز برای انتشار سیگنال استفاده می‌شود [۲۰]؛ اما با توجه به نبود آزمایش‌های مناسب در این زمینه و کمبود داده‌هایی برای راستی‌آزمایی مدل، از استفاده از این مدل چشم‌پوشی شده است. مدل هاجکین، برای توضیح موج پتانسیل عمل غشا در یک گره، به صورت زیر است [۲۱]:

$$c \frac{dV}{dt} = -i_{ion} + i_{ext} \quad (8)$$

C ظرفیت خازن غشا بر واحد سطح و i_{ion} و i_{ext} به ترتیب جریان‌های کانال‌های یونی و تحریک در واحد سطح هستند. جریان کانال‌های یونی، حاصل جمع کانال‌های یونی سدیم، پتاسیم و همچنین جریان نشت حاصل از حفره‌های موجود در غشا می‌باشد.

$$i_{ion} = i_{Na} + i_K + i_L \quad (9)$$

هر کدام از جریان‌ها، یک ضریب رسانش دارند که در اختلاف بین پتانسیل غشا و پتانسیل بازگشتی کانال یونی (پتانسیلی که یون در آن به تعادل رسیده است)، ضرب می‌شود.

$$i_j = G_j(V_m - E_j), j = Na, K, L \quad (10)$$

ذاتی سلول است، را نشان دهد. علاوه بر ویژگی‌های بالا، شامل خاصیت ویسکوپلاستیک، که نشان‌دهنده آسیب غیرقابل بازگشت سلول در مدت زمان کم است، نیز باشد. همان‌گونه که بیان شد، مدل‌های گذشته [۱۴]-[۱۶] قادر به بیان این ویژگی‌ها نیستند. در اینجا از مدل میراگر کسری (مدل اسکات بلیر) استفاده شده است. در واقع رفتار میراگر کسری، منطبق بر رفتار سلول است؛ چون هم‌زمان هر دو خاصیت لزجی و الاستیک را دارد. تعریف این مدل به صورت زیر است [۱۸]. در تعریف این مدل از مشتقات کسری استفاده شده است (که بر مبنای اعداد صحیح نیستند).

$$\sigma = V \frac{d^\beta \varepsilon(t)}{dt^\beta} = VD_t^\beta \varepsilon(t), 0 < \beta < 1 \quad (1)$$

که $\varepsilon(t)$ کرنش، D اپراتور مشتق کسری، V ضریب مدل و σ تنش می‌باشد. این تعریف، یک المان پیوسته که هم‌زمان خاصیت الاستیک و لزجی را داراست، ایجاد می‌کند، که مشکلات مدل‌های گسسته مرسوم را ندارد و در دو حد خود به المان‌های مرسوم تبدیل می‌شود؛ یعنی زمانی که β برابر با یک باشد، به المان لزجی و زمانی که برابر با صفر باشد، به المان الاستیک تبدیل می‌شود. اگر از معادله بالا با شرط کرنش اولیه صفر لاپلاس بگیریم، به معادله زیر تبدیل می‌شود.

$$\sigma(s) = VS^\beta \varepsilon(s) \quad (2)$$

حال با فرض تابع پله برای کرنش و تنش و لاپلاس معکوس از این معادله، معادلات خزش و رهایش به صورت زیر به دست خواهند آمد.

$$G(t) = V \frac{t^{-\beta}}{\Gamma(1-\beta)} \quad (3)$$

$$J(t) = \frac{1}{V} \frac{t^\beta}{\Gamma(1+\beta)}$$

برای شبیه‌سازی مکانیکی آکسون سلول عصبی، از معادله خزش میراگر کسری استفاده کرده‌ایم، که به صورت زیر تعریف شده است [۱۹]:

$$\varepsilon = \frac{\varepsilon(t)}{\sigma_0} = J_0 \left(\frac{t}{t_0}\right)^\beta \quad (4)$$

همان‌گونه که بیان شد، آقای بنکدار در آزمایشات خود اثبات کرده است که سلول‌ها در هر تغییر شکل، تغییر شکل پلاستیک

جدول (۱) - ثابت‌های معادله‌های هاجکین هاگسلی [۲۱]، [۲۲]

پارامتر	مقدار
c	1 uF/cm ²
\bar{g}_{Na}	120 mS/cm ²
\bar{g}_K	36 mS/cm ²
\bar{g}_L	0.3 mS/cm ²
n_0	0.3177
m_0	0.0529
h_0	0.5961
E_{Na}	49.5 mV
E_K	-77.5 mV
E_L	-49.2 mV
V_r	-60 mV

سرعت تبدیل هر کدام از دریچه‌ها به صورت زیر تعریف می‌شود [۲۱]:

$$\begin{aligned} \alpha_m &= \frac{0.1(V+40)}{1 - \exp(-0.1(V+40))} \\ \beta_m &= 4 \exp(0.556(V+65)) \\ \alpha_h &= 0.07 \exp(-0.05(V+65)), \\ \beta_h &= \frac{1}{1 + \exp(-0.1(V+35))} \\ \alpha_n &= \frac{0.01(V+55)}{1 - \exp(-0.1(V+55))}, \\ \beta_n &= 0.125 \exp(-0.125(V+65)) \end{aligned} \quad (17)$$

با حل هم‌زمان معادلات دریچه‌ای و پتانسیل غشا، پتانسیل یک گره (نقطه) در طول زمان به دست می‌آید.

۲-۳- تأثیر رفتار مکانیکی بر رفتار الکتروفیزیولوژی

سلول

برای برقراری ارتباط بین این دو مدل (مکانیکی و الکتریکی)، از داده‌های تجربی استفاده می‌کنیم. اعمال نیروی مکانیکی به سلول، باعث تغییر رفتار کانال‌های یونی و افزایش احتمال باز بودن آنها می‌شود [۲۳]. در نتیجه با استفاده از این مشاهدات، کرنش را بر احتمال باز بودن دریچه‌ها در کانال‌های یونی اثر داده‌ایم؛ به این ترتیب که احتمال دریچه‌های فعال‌کننده را به نسبت کرنش افزایش داده‌ایم و در کرنشی که تخریب سلول اتفاق می‌افتد، آنها را به طور کامل باز فرض کرده‌ایم. پتانسیل

G_j رسانش یا معکوس مقاومت و E_j پتانسیل بازگشتی هر کانال است.

این کانال‌های یونی، دریچه‌هایی (فعال‌سازی و غیرفعال‌سازی) دارند که با باز و بسته شدن خود، موجب عبور یون‌ها می‌شوند. تأثیر دریچه‌ها در معادلات هاجکین هاگسلی، با ضرایبی مشخص می‌شوند که در واقع احتمال باز یا بسته بودن هر کدام از دریچه‌ها است که با ضرب شدن در بیشینه رسانش (چگالی کانال‌ها)، رسانش بر واحد سطح به دست می‌آید. برای یافتن جریان عبوری در واحد سطح، رسانش در اختلاف بین پتانسیل غشا و پتانسیل بازگشتی هر یون ضرب می‌شود.

$$\begin{aligned} i_{Na} &= m^3 h \bar{g}_{Na} (V_m - E_{Na}) \\ i_K &= n^4 \bar{g}_K (V_m - E_K) \\ i_L &= \bar{g}_L (V_m - E_L) \end{aligned} \quad (11)$$

کانال‌های سدیمی، سه دریچه فعال‌سازی و یک دریچه غیرفعال‌سازی داشته و کانال‌های پتاسیم، چهار دریچه فعال‌سازی دارند. احتمال باز بودن هر کدام از این دریچه‌ها، تابعی از سرعت باز و بسته شدن دریچه‌ها α_i ، β_i است.

$$1 - P_i \xrightleftharpoons[\beta_i(V)]{\alpha_i(V)} P_i \quad (12)$$

تغییر این احتمال، معادله دیفرانسیل زیر را تشکیل می‌دهد.

$$\frac{dp}{dt} = \alpha_i(1-p) + \beta_i P, p, i = n, m, h \quad (13)$$

$$\begin{aligned} \tau_p &= \frac{1}{\alpha_p + \beta_p}, p = n, m, h \\ p_\infty &= \frac{\alpha_p}{\alpha_p + \beta_p} \end{aligned} \quad (14)$$

τ_p ثابت زمانی و p_∞ حالت پایای این احتمال تعریف می‌شوند. با استفاده از تعریف بالا، به معادله دیفرانسیلی زیر خواهیم رسید:

$$\tau_p \frac{dp}{dt} = p_\infty - p, p = m, h, n \quad (15)$$

با حل معادله دیفرانسیل، احتمال باز بودن دریچه‌ها طبق معادله زیر تغییر خواهد کرد:

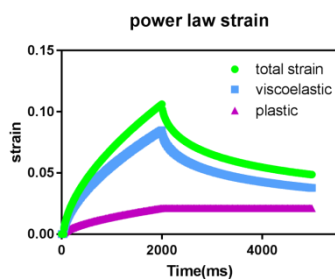
$$P = P_\infty - (P_\infty - P_0) e^{-\frac{t}{\tau}} \quad (16)$$

با یکدیگر هستند؛ در نتیجه نیرویی (پتانسیل معکوس) بر آنها وارد نخواهد شد. این تأثیر در معادلات پتانسیل معکوس، با نسبتی از کرنش نشان داده شده است؛ به این صورت که حساسیت مکانیکی برابر با ۲ در نظر گرفته شده و پتانسیل معکوس در ضریبی بین ۱ تا ۰، که تابعی از نسبت کرنش به کرنش آسیب است، ضرب خواهد شد [۱۴].

$$\begin{cases} E_{Na}(\varepsilon) = \begin{cases} E_{Na}(1 - (\varepsilon/\varepsilon_{\max})^\gamma) & \varepsilon \leq \varepsilon_{\max} \\ 0 & \varepsilon > \varepsilon_{\max} \end{cases} \\ E_K(\varepsilon) = \begin{cases} E_K(1 - (\varepsilon/\varepsilon_{\max})^\gamma) & \varepsilon \leq \varepsilon_{\max} \\ 0 & \varepsilon > \varepsilon_{\max} \end{cases} \end{cases} \quad (19)$$

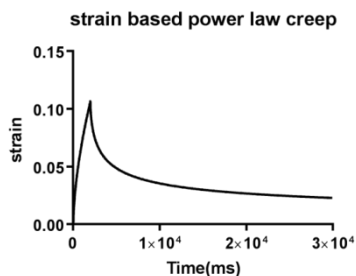
۳- یافته‌ها و بحث

ابتدا به پاسخ کرنش در مقابل بار کششی برای آکسون می‌پردازیم؛ سپس دربارهٔ میزان آسیب الکتروفیزیولوژی سلول تحت کرنش به دست آمده بحث می‌کنیم. کرنش کل بر حسب کرنش‌های ویسکوالاستیک و پلاستیک نشان داده شده است (شکل ۲).



شکل (۲) - جابجایی ویسکوالاستیک و پلاستیک آکسون

با در نظر گرفتن تابع خزش در قسمت قبل برای کشش ۵۰۰ پاسکال در ۲s، پاسخ کرنش به صورت شکل زیر خواهد شد.



شکل (۳) - کرنش آکسون تحت ۵۰۰ پاسکال در ۲ ثانیه

تفاوت پتانسیل عمل در زمان آسیب و سلامتی، در شکل ۴ مشاهده می‌شود. به دلیل نشت کانال‌های یونی آکسون در زمان آسیب، پتانسیل‌های کمتری را تجربه می‌کند و در این زمان

بازگشتی نیز که نقش اساسی در انتقال یون‌ها دارد و در زمان آسیب، به تفریب به صفر می‌رسد، به صورت تابعی از کرنش قرار داده‌ایم و در زمان کرنش، آسیب را به صفر رسانده‌ایم.

تحقیقات اخیر، تغییرات سیگنال انتقالی نورون را به دلیل نیروی مکانیکی نشان داده‌اند. دلیل اصلی این اتفاق، حساسیت مکانیکی کانال‌های یونی است. آزمایشات وانگ، این اتفاق را نشان داده‌است [۲۳] و ولمن و بوچر، مکانیزمی برای آن ارائه کرده‌اند [۲۴، ۲۵]. یون کلسیم نیز بر تخریب اسکلت سلولی و آسیب سلول عصبی نقش دارد، اما آزمایشات نشان داده‌اند که با بستن کانال‌های سدیمی، این آسیب اتفاق نخواهد افتاد؛ بنابراین در این مدل، تنها یون‌های سدیم و پتاسیم در نظر گرفته شده است. وانگ و بوچر، تأثیر مکانیکی بر موج پتانسیل عمل را بر افزایش احتمال فعال‌سازی و غیرفعال‌سازی دریچه‌ها یا انتقال به چپ نمودار آنها را بر حسب ولتاژ نشان داده‌اند. این پدیده به این واقعیت اشاره دارد که کانال‌های یونی در ولتاژ کمتری فعال می‌شوند و بر این مطلب دلالت دارد که کانال‌ها، صدمه دیده و دچار نشتی شده‌اند؛ بنابراین نتیجه گرفته‌اند که کرنش، باعث تغییر احتمال باز بودن دریچه‌های کانال یونی می‌شود.

برای نشان دادن اثر این تخریب و تغییر در معادلات هاجکین هاکسلی، جریان کانال یونی باید به سمت چپ انتقال یابد (ولتاژ کمتر). برای این کار، باید نرخ فعال‌سازی و غیرفعال‌سازی α_i و β_i را به سمت چپ انتقال دهیم. این کار را با تغییر ورودی آنها به $(V + V_{Ls})$ انجام می‌دهیم؛ به عبارت دیگر، محور ولتاژ را به سمت راست انتقال می‌دهیم (می‌کشیم).

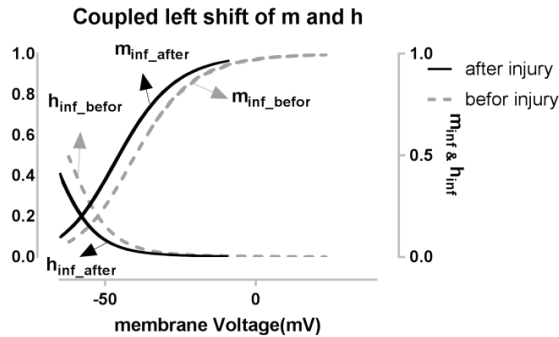
همان‌گونه که در معادله (۱) مشاهده می‌شود، ورودی با نسبتی از کرنش بیشینه، به سمت چپ انتقال یافته است. به این صورت که پتانسیل انتقال به چپ V_{Ls} برابر با پتانسیل معکوس کانال‌های یونی E_i می‌باشد. γ به صورت حساسیت مکانیکی تعریف شده است که در اینجا، براساس مقاله آقای جورسالم برابر با ۲ در نظر گرفته شده است [۱۴].

$$i = Na, K$$

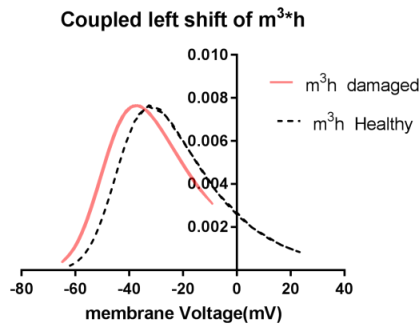
$$\begin{cases} \alpha_i(\varepsilon, V) = f(V + V_{Ls, \max} \left(\frac{\varepsilon}{\varepsilon_{\max}} \right)^\gamma) \\ \beta_i(\varepsilon, V) = f(V + V_{Ls, \max} \left(\frac{\varepsilon}{\varepsilon_{\max}} \right)^\gamma) \end{cases} \quad (18)$$

تغییر مهم دیگر در زمان آسیب، میل پتانسیل معکوس کانال‌ها به صفر است. این پدیده به این دلیل اتفاق می‌افتد که پتانسیل درون و بیرون در زمان آسیب، برابر می‌شوند و یون‌ها در تعادل

همان‌گونه که وانگ پیش‌بینی کرده بود، احتمال درپچه‌های فعال‌سازی و غیرفعال‌سازی سدیم، به دلیل تخریب، به چپ انتقال پیدا می‌کند. آسیب، باعث فعال‌سازی کانال با پتانسیل کمتر و انتقال به چپ نمودار آنها می‌شود (شکل ۷).



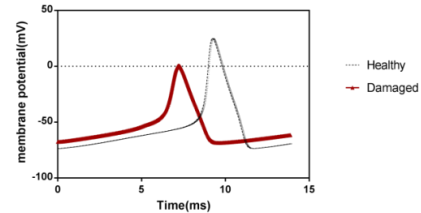
شکل (۷) - تفاوت احتمال فعال‌سازی و غیرفعال‌سازی درپچه‌های کانال سدیمی، قبل و بعد از آسیب



شکل (۸) - تفاوت احتمال باز بودن کانال یون سدیم، قبل و بعد از آسیب

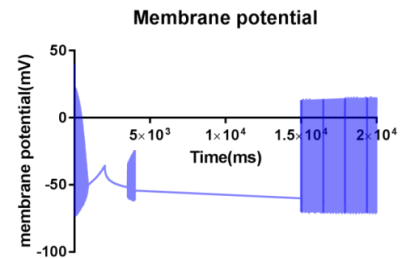
احتمال باز بودن کانال سدیمی با ولتاژ، در شکل ۸ رسم شده است. این نمودار، انتقال به چپ را تأیید می‌کند و همچنین پیشینه نمودار در محور x (پتانسیل) برای قبل از آسیب برابر با ۳۰ میلی‌ولت و بعد از آسیب در حدود ۰ میلی‌ولت است، که نشان‌دهنده کاهش پتانسیل و نرسیدن به پتانسیل‌های بالاتر، پس از آسیب می‌باشد. اگر همان‌گونه که ریکت گزارش کرد، مدل تحت کرنش‌های متفاوت قرار گیرد، کاهش اندازه پتانسیل عمل را مشاهده خواهیم کرد (شکل ۹) [۷] و در کرنش‌های ۰.۵٪، ۱.۰٪، ۱.۵٪ و ۲.۰٪، به ترتیب به ۱.۰۰٪، ۰.۸۰٪، ۰.۶۰٪ و ۰.۲۰٪ اندازه پتانسیل عمل بدون آسیب خواهد رسید. همان‌گونه که در شکل پایین مشاهده می‌شود، در مدل‌سازی به ترتیب به ۰.۸۰٪، ۰.۶۰٪، ۰.۲۰٪ اندازه پتانسیل عمل بدون آسیب خواهد رسید. مدل ارائه‌شده در زمان طولانی، می‌تواند اندازه پتانسیل عمل را پس از آسیب مشخص کند؛ ولی تفاوت مدل در زمان

پتانسیل داخل و خارج سلول به هم نزدیک‌تر می‌شوند. اندازه پتانسیل عمل نیز بعد از آسیب، کاهش یافته است.



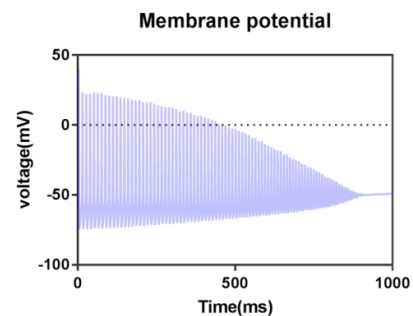
شکل (۴) - تفاوت پتانسیل عمل قبل و بعد از آسیب

نتایج شبیه‌سازی و برهمکنش نیروی مکانیک بر رفتار الکتریکی سلول به صورت زیر خواهد بود. اگر آکسون تحت تابع کرنش (شکل ۳) قرار بگیرد پاسخ الکتریکی به صورت شکل ۵ خواهد بود، تا زمانی که به بیشترین کرنش موجود برسد پتانسیل عمل کاهش می‌یابد.



شکل (۵) - موج پتانسیل عمل تحت کرنش

ولی پس از اینکه کرنش ویسکوالاستیک کاهش یافت و تنها کرنش پلاستیک، که در اینجا مقدار کمتری نسبت به کرنش پیشینه است، باقی بماند، پتانسیل بازیابی می‌شود و آکسون، توان انتقال سیگنال را خواهد داشت. توجه به این نکته اهمیت دارد که اگر کرنش، پایین‌تر از حدی باشد، پتانسیل بازگشت‌پذیر است؛ ولی اگر کرنش پلاستیک، بیشتر از ۰.۱ باشد، پتانسیل بازگشت‌ناپذیر و سلول برای همیشه تخریب می‌شود. مانند اتفاقی که در واقعیت رخ می‌دهد و در کرنش‌های کوچک، امکان بازیابی وجود دارد؛ ولی کرنش بزرگ، باعث تخریب همیشگی و نابودی سلول می‌شود.



شکل (۶) - بزرگنمایی موج پتانسیل عمل در ۱ ثانیه

این تغییر شکل آکسون بر عملکرد سلول بیش از پیش حس می‌شود.

تغییر شکل پلاستیک و بازگشت‌ناپذیری آسیب سلول نیز نشان داده شده است، که هم خلأ مدل‌های پیشین را پوشش می‌دهد و هم آسیب نوروون را به‌صورت واقعی‌تر و متغیر با زمان نشان می‌دهد. در واقعیت، آکسون رفتار ویسکوپلاستیک از خود نشان می‌دهد، که مدل‌های پیشین در بیان آن موفق نبوده‌اند. به‌علاوه، میراگر کسری یکی از مدل‌هایی است که می‌توان با در نظر گرفتن آن، بسیاری از پدیده‌های پیچیده ویسکوالاستیک را شبیه‌سازی کرد، که هر دو از نوآوری‌های این تحقیق هستند. البته هنوز هم می‌توان با اضافه کردن اسکلت سلولی یا شار یون کلسیم، درک بهتری از آسیب در زمان طولانی به‌دست آورد.

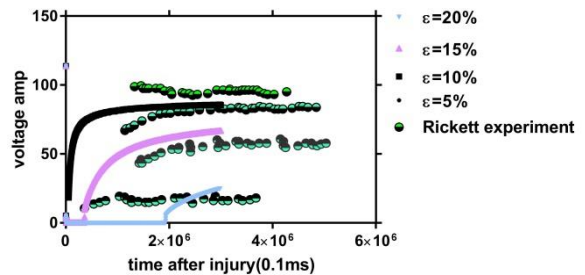
۵- سپاس‌گزاری

این تحقیق با شماره گرنت ۲۵۰۴، مورد حمایت ستاد توسعه علوم و فناوری‌های شناختی می‌باشد و از آن ستاد محترم، به‌دلیل حمایت مالی از این پژوهش، قدردانی می‌شود.

۶- مراجع

- [1] T. Grevesse, B. E. Dabiri, K. K. Parker, and S. Gabriele, "Opposite rheological properties of neuronal microcompartments predict axonal vulnerability in brain injury," *Sci. Rep.*, vol. 5, p. 9475, Mar. 2015.
- [2] Y. B. Lu *et al.*, "Viscoelastic properties of individual glial cells and neurons in the CNS," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 103, pp. 17759–17764, 2006.
- [3] T. REEVES, L. PHILLIPS, and J. POVLISHOCK, "Myelinated and unmyelinated axons of the corpus callosum differ in vulnerability and functional recovery following traumatic brain injury," *Exp. Neurol.*, vol. 196, no. 1, pp. 126–137, Nov. 2005.
- [4] B. B. Bendlin *et al.*, "Longitudinal changes in patients with traumatic brain injury assessed with diffusion-tensor and volumetric imaging," *Neuroimage*, vol. 42, pp. 503–514, 2008.
- [5] C. L. Mac Donald, K. Dikranian, S. K. Song, P. V. Bayly, D. M. Holtzman, and D. L. Brody, "Detection of traumatic axonal injury with diffusion tensor imaging in a mouse model of traumatic brain injury," *Exp. Neurol.*, vol. 205, pp. 116–131, 2007.
- [6] D. H. Smith and D. F. Meaney, "Axonal Damage in Traumatic Brain Injury," *Neurosci.*, vol. 6, no. 6, pp. 483–495, Dec. 2000.
- [7] T. Rickett, S. Connell, J. Bastijanac, S. Hegde, and R. Shi, "Functional and mechanical evaluation of nerve stretch injury," *J. Med. Syst.*, vol. 35, no. 5, pp. 787–793, 2011.

آسیب است. در مدل، پتانسیل به صفر می‌رسد؛ ولی در آزمایش آقای ریکت، پتانسیل کاهش یافته، ولی به صفر نمی‌رسد. یکی از دلایل این تفاوت، ممکن است وجود رشته‌های نورونی در آزمایش باشد و این تجمع نورونی، همگی در یک زمان آسیب نخواهند دید؛ ولی در مدل پیشنهادی، شبیه‌سازی تنها روی یک آکسون انجام شده است.



شکل (۹) - تفاوت مدل ارائه‌شده با نتایج آزمایشگاهی

این مدل، تطابق مناسبی با نتایج آزمایش‌ها دارد. مدل ارائه‌شده توانسته کاهش اندازه پتانسیل پس از آسیب را همان‌گونه که شی پیش‌بینی کرده بود، نشان دهد [۸]. همچنین مدل، انتقال به چپ کانال یونی را به‌خوبی پیش‌بینی کرده است [۲۳]، [۲۶] و نرخ ایجاد پتانسیل (ایجاد شلیک) در ثانیه، از ۸۶ به ۵۶ هرتز کاهش می‌یابد. در نظر گرفتن برخی جنبه‌های هندسی غشا (مانند تغییرات ضخامت و شعاع) و نرخ‌های متفاوت فعال‌سازی و غیرفعال‌سازی انواع کانال‌های یونی، از محدودیت‌های مدل هاجکین هاکسلی است.

۴- نتیجه‌گیری

این مدل، می‌تواند درک بهتری از مکانیزم حساسیت مکانیکی سلول ارائه دهد و مقیاس سلولی (ماکروسکوپی) را به مقیاس یونی (میکروسکوپی) وابسته کند و همچنین گام مناسبی برای بررسی هدایت مکانیکی سلول به‌شمار آید. با این تحقیق، می‌توانیم محدوده آسیب را در ضربات مغزی به‌دست آوریم. این محدوده به واقعیت نزدیک‌تر است؛ چون براساس آسیب عملکردی در نظر گرفته شده است. فراتر از آن، با گسترش و درک روزافزون اثرات مکانیکی بر الکتروفیزیولوژی سلول عصبی، از انتقال سیگنال با موج مکانیکی سالیتون (که با موج پتانسیل کوپل می‌شود) تا اثرات بیماری‌های تخریبی نوروون، مانند آلزایمر و ضربات مغزی، و همچنین برای درمان‌ها، مانند تغییر عملکردی نوروون با موج فراصوت، نیاز به ایجاد مدلی برای کوپل

- [17] N. Bonakdar *et al.*, "Mechanical plasticity of cells.," *Nat. Mater.*, vol. 15, no. 10, pp. 1090–4, Oct. 2016.
- [18] D. Craiem and R. L. Magin, "Fractional order models of viscoelasticity as an alternative in the analysis of red blood cell (RBC) membrane mechanics.," *Phys. Biol.*, vol. 7, no. 1, p. 13001, Jan. 2010.
- [19] "Creep Function of a Single Living Cell," *Biophys. J.*, vol. 88, no. 3, pp. 2224–2233, Mar. 2005.
- [20] T. Heimburg and A. D. Jackson, "On soliton propagation in biomembranes and nerves.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 102, no. 28, pp. 9790–5, Jul. 2005.
- [21] A. L. Hodgkin and A. F. Huxley, "A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve.," *J. Physiol.*, vol. 117, no. 4, pp. 500–544, Aug. 1952.
- [22] C. Koch, *Biophysics of computation: information processing in single neurons*. Oxford University Press, 1999.
- [23] J. A. Wang, W. Lin, T. Morris, U. Banderali, P. F. Juranka, and C. E. Morris, "Membrane trauma and Na⁺ leak from Nav1.6 channels," *Am. J. Physiol. - Cell Physiol.*, vol. 297, no. 4, 2009.
- [24] V. Volman and L. J. Ng, "Computer Modeling of Mild Axonal Injury: Implications for Axonal Signal Transmission," *Neural Comput.*, vol. 25, no. 10, pp. 2646–2681, Oct. 2013.
- [25] P. A. Boucher, B. Joós, and C. E. Morris, "Coupled left-shift of Nav channels: Modeling the Na⁺-loading and dysfunctional excitability of damaged axons," *J. Comput. Neurosci.*, vol. 33, no. 2, pp. 301–319, 2012.
- [26] P.-A. Boucher, B. Joós, and C. E. Morris, "Coupled left-shift of Nav channels: modeling the Na⁺-loading and dysfunctional excitability of damaged axons," *J. Comput. Neurosci.*, vol. 33, no. 2, pp. 301–319, Oct. 2012.
- [8] R. Shi and J. Whitebone, "Conduction Deficits and Membrane Disruption of Spinal Cord Axons as a Function of Magnitude and Rate of Strain," *J. Neurophysiol.*, vol. 95, no. 6, 2006.
- [9] A. C. Bain and D. F. Meaney, "Tissue-level thresholds for axonal damage in an experimental model of central nervous system white matter injury.," *J. Biomech. Eng.*, vol. 122, no. 6, pp. 615–22, Dec. 2000.
- [10] T. J. J. Dennerll, P. Lamoureux, R. E. E. Buxbaum, and S. R. R. Heidemann, "The cytomechanics of axonal elongation and retraction," *J. Cell Biol.*, vol. 109, no. 6 I, pp. 3073–3083, 1989.
- [11] R. Bernal, P. A. Pullarkat, and F. Melo, "Mechanical properties of axons," *Phys. Rev. Lett.*, vol. 99, p. 18301, 2007.
- [12] S. Kleiven, "Predictors for traumatic brain injuries evaluated through accident reconstructions.," *Stapp Car Crash J.*, vol. 51, pp. 81–114, Oct. 2007.
- [13] R. M. Wright and K. T. Ramesh, "An axonal strain injury criterion for traumatic brain injury," *Biomech. Model. Mechanobiol.*, vol. 11, no. 1–2, pp. 245–260, Jan. 2012.
- [14] A. Jérusalem, J. A. García-Grajales, A. Merchán-Pérez, and J. M. Peña, "A computational model coupling mechanics and electrophysiology in spinal cord injury," *Biomech. Model. Mechanobiol.*, vol. 13, no. 4, pp. 883–896, Aug. 2014.
- [15] L. J. Ng *et al.*, "A Mechanistic End-to-End Concussion Model That Translates Head Kinematics to Neurologic Injury," *Front. Neurol.*, vol. 8, p. 269, Jun. 2017.
- [16] C. S. Drapaca, "An electromechanical model of neuronal dynamics using Hamilton's principle.," *Front. Cell. Neurosci.*, vol. 9, p. 271, 2015.