

## مدل سازی الکتروفیزیولوژیکی کمینه برای سلول عضله صاف جداره معده بر اساس جریان های یونی مؤثر

حسین تقدسی<sup>۱</sup>، فرهاد طباطبائی قمشه<sup>۲\*</sup>، نادر جعفرنیا دابانلو<sup>۳</sup> و آیدین فرجی داور<sup>۴</sup>

اطلاعات مقاله	چکیده
دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۰۳/۱۳	از مدل های الکتروفیزیولوژیکی سلولی برای بررسی و شبیه سازی رفتار الکتریکی سلول استفاده می شود. این مدل ها با در نظر گرفتن مشخصات سلول، کانال ها و جریان های یونی موجود در غشای سلول ارائه می گردند. هدف از انجام این تحقیق، ارائه یک مدل کمینه برای سلول عضله صاف معده است. در این مقاله با استفاده از روش تجزیه و تحلیل حساسیت، معادله جریان کلی سلول معده بر مبنای رویکرد یوه و همکاران از سلول روده بزرگ به دست آمد و سپس با شناسایی جریان های مؤثر یونی و حذف جریان های یونی غیرمؤثر، مدل کمینه حاصل شد. برای ارزیابی مدل کمینه، از معیار نقاط شاخص منحنی موج آهسته سلول (پتانسیل شروع، حداکثر پتانسیل نیزه، حداقل پتانسیل دره، حداکثر پتانسیل کفه و پتانسیل استراحت) و معیار مدت زمان پتانسیل عمل ۱۰، ۵۰ و ۹۰ منحنی موج آهسته سلول استفاده گردید. سپس این مقادیر با منحنی موج آهسته در حالت فیزیولوژیک سلول عضله صاف معده مقایسه شد. مدل کمینه به دست آمده دارای انطباق قابل قبولی با مدل فیزیولوژیکی بود، به طوری که بیشترین اختلاف نقاط شاخص در هر دو حالت مربوط به حداکثر پتانسیل نیزه با ۲/۲۱ میلی ولت و بیشترین اختلاف مدت زمان پتانسیل عمل ۱۰ برابر با ۹ میلی ثانیه بود. نتایج به دست آمده از خروجی دو مدل سلول عضله صاف معده (حالت فیزیولوژیک و حالت کمینه) رفتار تقریباً مشابهی در نمودار موج آهسته از خود نشان دادند.
پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۰۶/۲۴	
واژگان کلیدی: مدل کمینه، الکتروفیزیولوژی، موج آهسته، کانال های یونی، سلول عضله صاف، معده.	

### ۱- مقدمه

مدل سازی کانال های یونی و جریان های عبوری از غشای سلول، یکی از روش ها برای شبیه سازی پتانسیل غشای سلول ها در بافت های زنده است. برای ثبت پتانسیل غشای سلول باید بافت یا سلول را خارج کرد و از روش ولتاژ کلمپ یا پیچ کلمپ، پتانسیل مربوط را ثبت نمود که نیاز به محیط آزمایشگاهی با شرایط و ابزار خاص و صرف هزینه و مدت زمانی قابل توجه دارد؛ اما به کمک مدل سازی می توان

جریان های ورودی و خروجی یون ها شامل سدیمی، کلسیمی و پتاسیمی را به صورت عددی نمایش داد و سپس تأثیرات آن ها را بر قسمت های مختلف منحنی پتانسیل عمل به صورت غیرتهاجمی بررسی کرد. تاکنون مطالعات فراوان و مختلفی بر مدل سازی سلول های قلب انجام گرفته است [۱-۳]، ولی مطالعات محدودی در زمینه مدل سازی سلول های عضله صاف دستگاه گوارش انسان به دلیل پیچیدگی های فراوان دستگاه گوارش<sup>۲</sup> (اعم

۳. دانشیار، گروه مهندسی پزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

۴. دانشیار، دانشکده مهندسی برق و کامپیوتر، مؤسسه تکنولوژی نیویورک، نیویورک، آمریکا.

<sup>2</sup> Gastrointestinal Tract

\* پست الکترونیک نویسنده مسئول: fa.tabatabai@uswr.ac.ir

۱. دانشجوی دکتری، گروه مهندسی پزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

۲. دانشیار، مرکز تحقیقات توانبخشی مغز و اعصاب کودکان، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران.

کمینه، می توان به قابلیت شبیه سازی تمامی فازهای موج آهسته (شروع<sup>۱۷</sup>، تحریک<sup>۱۸</sup>، نیزه<sup>۱۹</sup>، کفه<sup>۲۰</sup>، برگشت<sup>۲۱</sup> و استراحت<sup>۲۲</sup>)، تشخیص جریان های مهم یونی غشا، شناسایی جریان های یونی کم اثر غشا و حذف آن ها، انطباق قابل قبول با حالت فیزیولوژیکی موج آهسته و سرعت خروجی مدل اشاره کرد.

مدل ارائه شده، یک مدل الکتروفیزیولوژیکی کمینه در رابطه با سلول های عضلات صاف معده با قابلیت شبیه سازی موج آهسته در حالت الکتروفیزیولوژیکی است و سایر مدل های کمینه ارائه شده، مربوط به مدل های قلبی هستند [۱۳]. به طور کلی، هدف از این تحقیق به دست آوردن مدل الکتروفیزیولوژیکی سلول عضلات صاف معده از سلول های مشابه و مقایسه مقادیر نقاط شاخص موج آهسته (پتانسیل شروع، حداکثر پتانسیل نیزه، حداقل پتانسیل دره، حداکثر پتانسیل کفه و پتانسیل استراحت) و مدت زمان پتانسیل عمل با مدل الکتروفیزیولوژیکی سلول ها و ارائه یک مدل الکتروفیزیولوژیکی کمینه برای سلول عضلات صاف معده است.

## ۲ - مواد و روش ها

در این مقاله برای شبیه سازی موج آهسته سلول عضله صاف معده، از مدل سلول و پارامترهای عضله صاف روده بزرگ یوه و همکاران استفاده شد [۱۲]. از این رویکرد برای دستیابی به هدف تحقیق که ارائه مدل الکتروفیزیولوژیکی برای سلول با استفاده از سلول های مشابه بود، استفاده گردید. از دلایل استفاده از سلول های روده بزرگ در دستگاه گوارش می توان به موارد زیر اشاره کرد: تشکیل شدن بافت های دستگاه گوارش از عضلات صاف، عملکرد فیزیولوژیکی یکسان عضلات صاف، غلظت یون های مشابه در داخل و خارج غشای سلول، جریان یونی مشابه در غشای سلول و وجود فازهای شروع، تحریک، نیزه، دره، کفه، برگشت، استراحت در موج آهسته سلول های عضلات صاف دستگاه گوارش [۸، ۱۱ و ۱۲].

از قسمت های زیاد و متنوع دستگاه گوارش، تفاوت در لایه های عضلات صاف، در دسترس نبودن داده های تجربی و استفاده از داده های تجربی حیوانات آزمایشگاهی به جای انسان) انجام گرفته است. در سالیان اخیر پیشرفت هایی درباره مدل سازی دستگاه گوارش، به پیروی از مدل های قلبی، در حال انجام است [۴ و ۵].

هدف از این تحقیق، ارائه یک مدل کمینه<sup>۱</sup> و یافتن جریان های یونی مؤثر برای تولید و بررسی فازهای موج آهسته<sup>۲</sup> سلول عضله صاف معده<sup>۳</sup> است.

تاکنون مدل های محدودی برای توضیح تأثیر جریان های یونی<sup>۴</sup> بر عملکرد سلول های عضلانی صاف در اجزای مختلف دستگاه گوارش ارائه شده و مدل کمینه ای ارائه نگردیده است. مدل ریاضی برای حرکت روده کوچک توسط میفتاخوف<sup>۵</sup> و همکاران ارائه شد [۶]. سوزوکی<sup>۶</sup>، تحقیقاتی درباره فعالیت های سلولی خودبه خود در لایه عضلات صاف طولی و دایره ای معده انجام داد [۷]. کوریاس و بویست<sup>۷</sup>، یک مدل محاسباتی برای سلول عضله صاف معده و تشکیل موج آهسته ارائه دادند [۸ و ۹]. فعالیت های ضربان ساز سلول های بینابینی کاخال<sup>۸</sup> در قسمت های مختلف بافت فیزیولوژیکی معده توسط ری<sup>۹</sup> و همکاران مورد بررسی قرار گرفت [۱۰]. چنگ پوه<sup>۱۰</sup> و همکاران، یک مدل الکتروفیزیولوژیکی<sup>۱۱</sup> برای سلول عضلانی صاف تهی روده<sup>۱۲</sup> انسان ارائه کردند و آثار انسداد کانال های کلسیمی و پتاسیمی را بر موج آهسته بررسی نمودند [۱۱]. یوه<sup>۱۳</sup> و همکاران، اثر غلظت یون خارج سلولی، تشکیل موج آهسته و تأثیر مسدودکننده های کانال یونی<sup>۱۴</sup> بر مدل سلولی عضله صاف روده بزرگ<sup>۱۵</sup> انسان را مورد بررسی قرار دادند [۱۲]. براساس نتایج منتشر شده در مطالعات و تحقیقات انجام شده در این حوزه، تاکنون مدل کمینه ای برای مدل سازی سلول های معده ارائه نشده است.

در این مطالعه، یک مدل کمینه برای پتانسیل عمل<sup>۱۶</sup> سلول عضله صاف معده ارائه می شود. از ویژگی های این مدل

<sup>12</sup> Jejunum

<sup>13</sup> Yeoh

<sup>14</sup> Ionic Channels

<sup>15</sup> Colon

<sup>16</sup> Action Potential

<sup>17</sup> Initial

<sup>18</sup> Depolarization

<sup>19</sup> Spike

<sup>20</sup> Plateau

<sup>21</sup> Repolarization

<sup>22</sup> Resting

<sup>1</sup> Minimal Model

<sup>2</sup> Slow Wave

<sup>3</sup> Gastric Smooth Muscle Cell

<sup>4</sup> Ionic Currents

<sup>5</sup> Miftakhov

<sup>6</sup> Suzuki

<sup>7</sup> Corrias and Buist

<sup>8</sup> Intestinal Cells of Cajal

<sup>9</sup> Rhee

<sup>10</sup> Cheng Poh

<sup>11</sup> Electrophysiological Model

خاص (I). معادله ۲ فرمول تک جریان مربوط به یک کانال یونی را نشان می‌دهد [۸، ۱۱ و ۱۲].

$$I = G * d * f * (V_m - E) \quad (2)$$

به منظور انطباق بیشتر، از مشخصات الکتروفیزیولوژیکی سلول عضله صاف معده، از تحقیق کوریاس و بویست استفاده شد [۸]. مشخصات الکتروفیزیولوژیکی مربوط به سلول معده در جدول ۱ نشان داده شده است. شایان ذکر است واحد پتانسیل غشای سلول (میلی‌ولت)، ظرفیت غشای سلول (پیکوفاراد) و واحد غلظت یون‌ها در داخل و خارج از سلول (میلی‌مولار) است. برای انطباق پارامترهای کانال‌ها و جریانات هر دو سلول روده بزرگ و معده از روش آنالیز حساسیت<sup>۴</sup> استفاده شد [۱۱ و ۱۴].

جدول ۱- مشخصات الکتروفیزیولوژیکی مربوط به سلول عضله صاف معده [۸]

نماد	پارامتر	مقدار	واحد
$V_m$	پتانسیل غشای سلول	-۷۰	mV
$C_m$	ظرفیت غشای سلول	۷۷	pF
$[Na^+]_i$	غلظت سدیم در داخل سلول	۱۰	mM
$[Na^+]_o$	غلظت سدیم خارج از سلول	۱۳۷	mM
$[Ca^{2+}]_o$	غلظت کلسیم خارج از سلول	۲/۵	mM
$[K^+]_i$	غلظت پتاسیم در داخل سلول	۱۶۴	mM
$[K^+]_o$	غلظت پتاسیم خارج از سلول	۵/۹	mM

به این ترتیب، پارامترهای مؤثر بهینه‌سازی شدند. روش آنالیز حساسیت، پارامترهای مؤثر را تعیین می‌کند و نشان می‌دهد کدام پارامتر در کدام قسمت تأثیر بیشتری بر مدل دارد و در نهایت بر خروجی پتانسیل عمل نمودار موج آهسته مؤثرتر است.

نمودار موج آهسته، حاصل تغییرات پتانسیل غشای سلول در طول زمان است. به منظور محاسبه ولتاژ غشای سلول از فرمول هاچکین-هاکسلی<sup>۵</sup> (معادله ۳) استفاده شد [۱۵]. در این رویکرد غشای سلول عضلانی صاف معده به‌عنوان یک مدار الکترونیکی در نظر گرفته می‌شود.

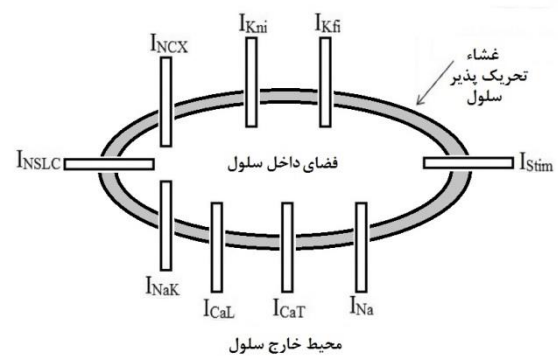
$$\frac{dV_m}{dt} = -\frac{I_{ion}}{C_m} \quad (3)$$

در معادله ۳،  $V_m$  پتانسیل غشای سلول برحسب میلی‌ولت،

معادله جریان کلی حاکم بر این مدل شامل جریان‌های یونی کلسیم، سدیم، پتاسیم و پمپ<sup>۱</sup> و مبادله‌گرهای یونی<sup>۲</sup> هستند. این جریان‌ها به تفکیک در معادله ۱ نمایش داده شده‌اند [۱۲].

$$I_{ion} = I_{Na} + I_{CaT} + I_{CaL} + I_{Kfi} + I_{Kni} + I_{NSLC} + I_{NaK} + I_{NCX} + I_{Stim} \quad (1)$$

در فرمول (۱)،  $I_{Na}$  جریان کانال سدیمی،  $I_{CaT}$  جریان کانال کلسیمی نوع تی،  $I_{CaL}$  جریان کانال کلسیمی نوع ال،  $I_{Kfi}$  جریان کانال پتاسیمی سریع،  $I_{Kni}$  جریان کانال پتاسیمی،  $I_{NSLC}$  جریان نشتی پس‌زمینه‌ای،  $I_{NaK}$  جریان پمپ سدیمی پتاسیمی،  $I_{NCX}$  جریان مبادله‌گر سدیمی کلسیمی و  $I_{Stim}$  جریان تحریک خارجی است. در نهایت  $I_{ion}$ ، جریان کلی سلول برحسب پیکوآمپر است که از مجموع جریان عبوری از غشای سلول به دست می‌آید. مدل شماتیک مربوط به سلول در شکل (۱) نشان داده شده است.



شکل ۱- مدل در نظر گرفته شده برای سلول همراه با

کانال‌های موجود در دیواره غشا. یک جریان سدیمی  $I_{Na}$ ، دو جریان کلسیمی نوع تی  $I_{CaT}$  و نوع ال  $I_{CaL}$ ، دو جریان پتاسیمی سریع  $I_{Kfi}$  و پتاسیمی  $I_{Kni}$ ، یک جریان نشتی  $I_{NSLC}$ ، یک جریان پمپ سدیمی پتاسیمی  $I_{NaK}$ ، یک جریان مبادله‌گر سدیمی کلسیمی  $I_{NCX}$  و یک جریان تحریک خارجی  $I_{Stim}$  در دیواره غشا در نظر گرفته شده است که وظیفه تبادلات یونی بین فضای داخلی و خارجی سلول را برعهده دارند.

هر تک جریان در معادله جریان کلی سلول، شامل چند پارامتر برای هر یون خاص و کانال مربوط به آن یون است. این پارامترها عبارت‌اند از: حداکثر رسانایی کانال (G)، متغیر فعال‌سازی درجه‌۱ وابسته به ولتاژ (d)، متغیر غیرفعال‌سازی درجه‌۱ وابسته به ولتاژ (f)، ولتاژ غشا ( $V_m$ )، پتانسیل نرنست (E)<sup>۳</sup> و جریان یونی مربوط به آن یون

<sup>4</sup> Sensitivity Analysis

<sup>5</sup> Hodgkin-Huxley

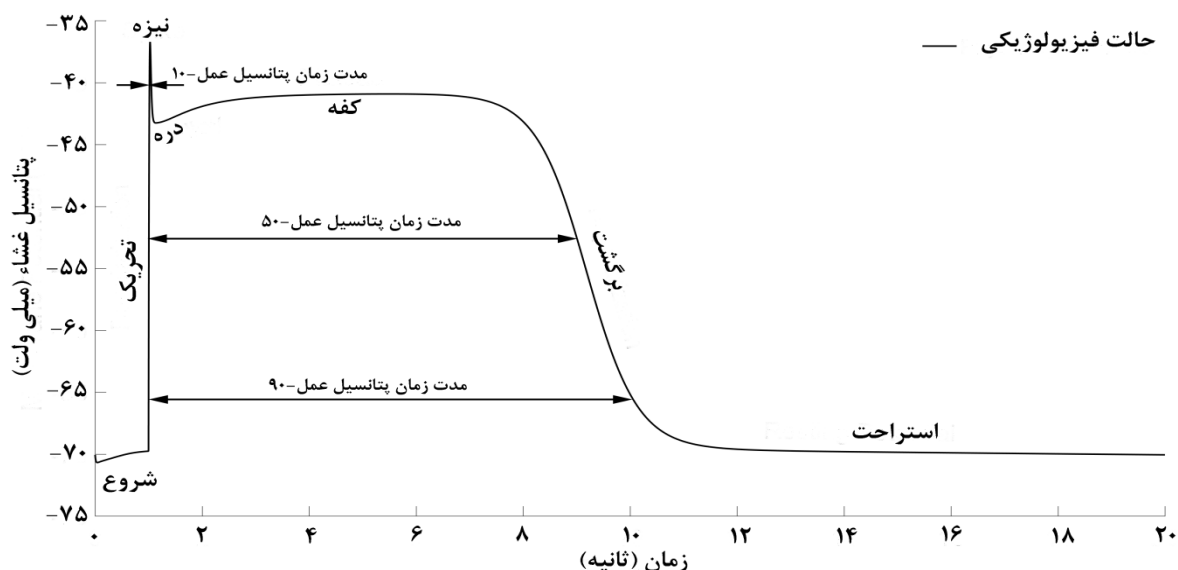
<sup>1</sup> Pump

<sup>2</sup> Exchanger

<sup>3</sup> Nernst Potential

استراحت  $Resting Potential$  می باشند. دسته دوم شامل زمان وقوع نقاط شاخص در فازهای موج آهسته می شود. دسته سوم شامل مدت زمان پتانسیل عمل در ۱۰، ۵۰ و ۹۰ درصد (Action Potential Duration-10, 50, 90) اختلاف پتانسیل است. اندازه گیری مدت زمان پتانسیل عمل به این صورت است که ابتدا اختلاف پتانسیل بین دو لحظه به حداکثر رسیدن پتانسیل غشا (نقطه نیزه) و استراحت پتانسیل غشا (نقطه استراحت) در نظر گرفته می شود. سپس پتانسیل الکتریکی غشا در این محدوده به ۱۰ قسمت مساوی تقسیم شده، مدت زمانی که سیگنال موج آهسته در بالای آن پتانسیل خاص قرار دارد، به عنوان مدت زمان پتانسیل عمل آن زمان خاص گزارش می شود. نقاط شاخص در فازهای موج آهسته سلول عضله صاف معده در حالت فیزیولوژیکی همراه با مدت زمان پتانسیل عمل [۱۶ و ۱۷].

$I_{ion}$  جریان کلی عبورکننده از غشای سلول برحسب پیکوآمپر و  $C_m$  ظرفیت غشای سلول برحسب پیکوفاراد است [۸]. پس از به دست آمدن نمودار موج آهسته سلول عضله صاف معده و مقایسه آن با نمودار موج آهسته سلول معده حاصل از تحقیق کوریاس و بویست [۸]، برای دستیابی به مدل کمینه، جریان ها به صورت جداگانه مورد بررسی قرار گرفتند و میزان تأثیرات آن ها در نمودار موج آهسته مشخص شد. سپس اثر جریانات اضافی را از بین برده، معیارهایی برای مقایسه دو موج آهسته اصلی و مدل کمینه در نظر گرفته شد. این معیارها به سه دسته تقسیم شدند. مجموعه اول شامل نقاط شاخص فازهای مختلف موج آهسته هستند. این نقاط شاخص در منحنی موج آهسته شامل پتانسیل شروع  $Initial Potential$ ، حداکثر پتانسیل نیزه  $Maximum Spike Potential$ ، حداقل پتانسیل دره  $Minimum Valley Potential$ ، حداکثر پتانسیل کفه  $Maximum Plateau Potential$  و پتانسیل



شکل ۲- نمودار موج آهسته حاصل از شبیه سازی مدل سلول عضله صاف معده در حالت فیزیولوژیکی. در این منحنی فازهای موج آهسته شامل پتانسیل شروع، تحریک، نیزه، دره، کفه، برگشت، استراحت و مدت زمان پتانسیل عمل ۱۰، ۵۰ و ۹۰ نمایش داده شده است

### ۳- نتایج

ثانیه با شیب زیاد، فاز تحریک را پشت سر گذاشته، به حداکثر پتانسیل غشا در حدود  $-36$  میلی ولت در فاز نیزه می رسد و سپس یک افت ناگهانی تا  $-43$  میلی ولت در فاز دره دارد و در ادامه، فاز کفه را با حداکثر پتانسیل غشا  $-40$  میلی ولت در مدت زمان  $5/5$  ثانیه پشت سر می گذارد و وارد فاز برگشت می شود و سپس در فاز استراحت در حدود  $9$  ثانیه در پتانسیل غشا  $-70$  باقی می ماند و دوباره همین سیکل را تکرار می کند. این سیکل یک مرتبه در  $20$  ثانیه

نمودار موج آهسته به دست آمده از معادله هاجکین-هاکسلی (معادله ۳) در شکل (۲) و همچنین نتایج حاصل از مدل اولیه در حالت فیزیولوژیکی، در جدول ۲ نشان داده شده است. این نتایج نشان می دهد نمودار موج آهسته تولیدشده، انطباق قابل توجهی با نمودار موج آهسته حاصل از سلول معده دارد [۸]؛ بدین معنی که نمودار موج آهسته از حدود  $-70$  میلی ولت شروع می شود و در کمتر از یک

جدول ۲- مقادیر پتانسیل عمل مربوط به نقاط شاخص در مدل فیزیولوژیک سلول عضله صاف معده

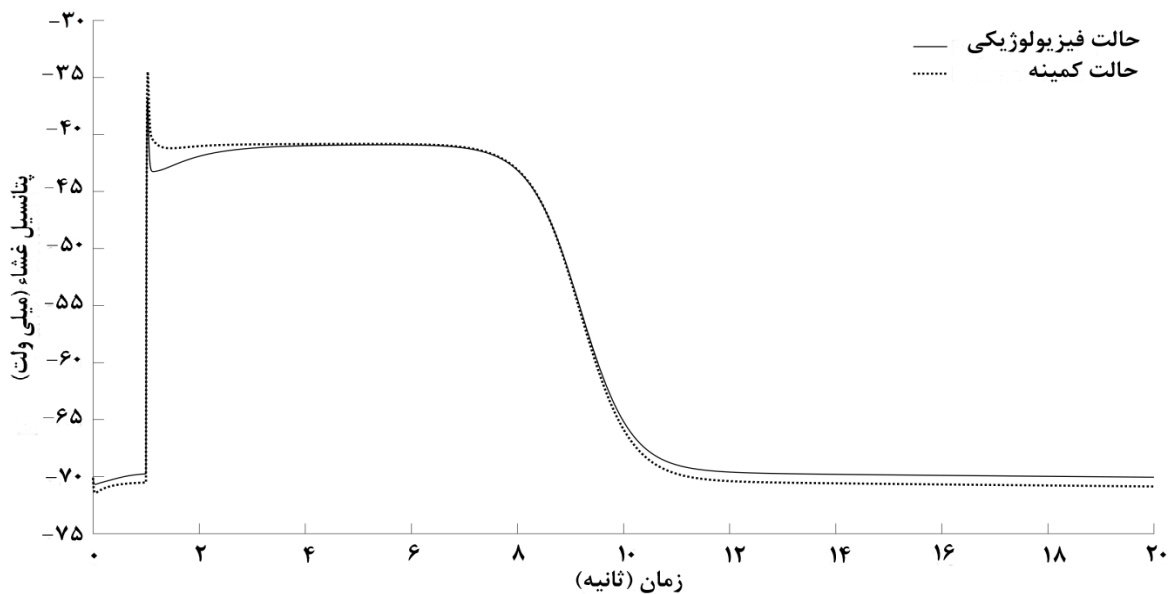
مدل فیزیولوژیک	پتانسیل شروع	حداکثر پتانسیل نیزه	حداقل پتانسیل دره	حداکثر پتانسیل کفه	پتانسیل استراحت
پتانسیل غشا (میلی‌ولت)	-۷۰/۰۶	-۳۶/۷۲	-۴۳/۲۶	-۴۰/۹۲	-۷۰/۰۶
زمان (میلی‌ثانیه)	۱	۱۰۲۸	۱۱۳۶	۵۴۹۲	۲۰۰۰۰

رخ می‌دهد یا به عبارتی، دوره وقوع موج آهسته سلول عضله صاف معده در حالت فیزیولوژیک در حدود ۳ سیکل بر دقیقه<sup>۱</sup> است [۸ و ۱۸]، در حالی که دوره وقوع موج آهسته سلول عضله صاف روده بزرگ برابر با ۵ سیکل در دقیقه می‌باشد [۱۲]. پس از به دست آمدن نتایج مدل اولیه در حالت فیزیولوژیک، به بررسی مدل کمینه پرداخته شد. منظور از مدل کمینه، مدلی است که با کمترین جریان‌ات یونی، نموداری مشابه نمودار موج آهسته در حالت فیزیولوژیک سلول عضله صاف معده نشان بدهد. برای دستیابی به مدل کمینه در فرمول جریان کلی سلول (معادله ۱)، به ترتیب جریان‌ها به صورت مجزا از معادله جریان کلی سلول حذف شدند و در هر مرحله با رسم نمودار و مقایسه پتانسیل غشا نقاط شاخص با حالت فیزیولوژیک (پتانسیل شروع، حداکثر پتانسیل نیزه، حداقل پتانسیل دره، حداکثر پتانسیل کفه، پتانسیل استراحت) و زمان وقوع آن‌ها اندازه‌گیری و محاسبه گردید. با حذف مرحله به مرحله جریان کانال سدیمی، جریان کانال کلسیمی نوع تی، جریان

کانال کلسیمی نوع ال، جریان کانال پتاسیمی سریع و جریان مبادله‌گر سدیمی کلسیمی، تغییر قابل توجهی در جریان کلی سلول و نمودار موج آهسته مشاهده نشد؛ ولی با حذف جریان کانال پتاسیمی، جریان ناشی پس‌زمینه‌ای، جریان پمپ سدیمی پتاسیمی و جریان تحریک، تغییرات قابل توجهی در نمودار موج آهسته سلول عضله صاف معده مشاهده گردید و بدین ترتیب مشخص شد جریان‌های اصلی و سازنده نمودار موج آهسته چه جریان‌هایی هستند. بر همین اساس، مدل کمینه با چهار جریان اصلی، نمودار موج آهسته‌ای همانند حالت فیزیولوژیک سلول عضله صاف معده با اختلاف ناچیزی می‌دهد. معادله مدل کمینه در فرمول ۴ نمایش داده شده است.

$$I_{ion} = I_{Kni} + I_{NSLC} + I_{NaK} + I_{Stim} \quad (۴)$$

شکل (۳) منحنی موج آهسته در حالت فیزیولوژیک (خط توپر) و منحنی موج آهسته در حالت کمینه (نقطه‌چین) را به صورت هم‌زمان برای سلول عضله صاف معده در یک دوره زمانی و در مدت زمان ۲۰ ثانیه نمایش می‌دهد.



شکل ۳- منحنی موج آهسته سلول عضله صاف معده. حالت فیزیولوژیک (خط توپر)، حالت کمینه (نقطه‌چین)

<sup>1</sup> Cycle per Minute

جدول ۳- مقادیر پتانسیل عمل مربوط به نقاط شاخص در مدل کمینه سلول عضله صاف معده

مدل کمینه	پتانسیل شروع	حداکثر پتانسیل نیزه	حداقل پتانسیل دره	حداکثر پتانسیل کفه	پتانسیل استراحت
پتانسیل غشا (میلی ولت)	-۷۰/۱۲	-۳۴/۵۱	-۴۱/۲۲	-۴۰/۸۴	-۷۰/۸۷
زمان (میلی ثانیه)	۱	۱۰۳۲	۱۴۶۸	۵۰۶۶	۲۰۰۰۰

نتایج مربوط به پنج نقطه شاخص منحنی موج آهسته در مدل کمینه سلول عضله صاف معده براساس پتانسیل غشا و زمان وقوع آن ها در جدول ۳ نشان داده شده است. با توجه به نتایج جداول ۲ و ۳ مشخص می شود که تفاوت مقدار پتانسیل غشا در حالت کمینه با حالت فیزیولوژیکی در مقادیر پتانسیل شروع، حداکثر پتانسیل نیزه، حداقل پتانسیل دره، حداکثر پتانسیل کفه، پتانسیل استراحت به ترتیب برابر با ۰/۰۶، ۲/۲۱، ۲/۰۴، ۰/۰۸ و ۰/۸۱ میلی ولت است که نشان دهنده انطباق قابل توجه مدل کمینه با مدل فیزیولوژیکی سلول عضله صاف معده می باشد.

به منظور بررسی دقیق تر انطباق دو منحنی موج آهسته در حالت فیزیولوژیکی و کمینه، از شاخص مدت زمان پتانسیل عمل نیز استفاده شد. شاخص مدت زمان پتانسیل عمل، مدت زمان رفت و برگشت سیگنال منحنی تا یک مقدار پتانسیل غشای خاص را نمایش می دهد. برای این مقایسه از شاخص های مدت زمان پتانسیل عمل ۱۰، ۵۰ و ۹۰ درصد استفاده گردید (شکل ۲). نتایج مربوط به سه حالت مدت زمان پتانسیل عمل در نظر گرفته شده در مدل فیزیولوژیکی و مدل کمینه در جدول ۴ نشان داده شده است.

جدول ۴- مقادیر مدت زمان پتانسیل عمل در مدل فیزیولوژیکی و کمینه برای سلول عضله صاف معده

مدل	پارامتر	مدت زمان پتانسیل عمل ۱۰	مدت زمان پتانسیل عمل ۵۰	مدت زمان پتانسیل عمل ۹۰
مدل فیزیولوژیکی	پتانسیل غشا (میلی ولت)	-۴۰/۱	-۵۳/۴	-۶۶/۷
	زمان (میلی ثانیه)	۳۳	۸۰۵۶	۹۲۳۵
مدل کمینه	پتانسیل غشا (میلی ولت)	-۳۸/۱	-۵۲/۳	-۶۶/۶
	زمان (میلی ثانیه)	۴۲	۷۹۷۱	۹۰۹۶

با توجه به نتایج جدول ۴ مشخص می شود که اختلاف بین مقادیر پتانسیل غشا در ۱۰، ۵۰ و ۹۰ درصد به ترتیب برابر ۲، ۱/۱ و ۰/۱ میلی ولت می باشد که بسیار ناچیز است. همچنین اختلاف بین شاخص مدت زمان پتانسیل عمل ۱۰ برابر ۹ میلی ثانیه، مدت زمان پتانسیل عمل ۵۰ برابر ۸۵ میلی ثانیه و مدت زمان پتانسیل عمل ۹۰ برابر ۱۳۹ میلی ثانیه است.

#### ۴ - بحث

این مطالعه با هدف به دست آوردن مدل های الکتروفیزیولوژیکی خاص از مدل های کلی و جامع سلولی و سلول های مشابه انجام گرفت. هدف اصلی در این پژوهش، نتیجه گرفتن یک مدل الکتروفیزیولوژیکی کمینه برای سلول عضله صاف معده از مدل فیزیولوژیکی آن است. برای این تحقیق ابتدا مدل فیزیولوژیکی سلول عضله صاف معده

از رویکرد مدل سلول روده بزرگ با روش تجزیه و تحلیل حساسیت به دست آمد [۱۲]. دلیل استفاده از سلول روده بزرگ این بود که ساختار الکتروفیزیولوژیکی سلول ها، کانال های یونی، جریانات یونی، غلظت یون ها در داخل و خارج غشا، لایه های عضلات و فعالیت های الکترومکانیکی<sup>۱</sup> در قسمت های مختلف دستگاه گوارش که دارای عضلات صاف هستند، مشابه است [۱۹]. سپس مشخصات الکتروفیزیولوژیکی سلول معده در مدل قرار گرفت و پارامترهای مؤثر در منحنی موج آهسته تصحیح و بهینه سازی شدند و در نهایت نمودار موج آهسته سلول عضله صاف معده با انطباق قابل توجهی نسبت به مدل معده کوریاس و بویست به دست آمد [۸].

به منظور بررسی و صحت سنجی خروجی مدل پیشنهادی (منحنی موج آهسته حاصل از سلول عضله صاف معده) که

<sup>1</sup> Electromechanical Activity

کنترل امواج انقباضی معده اشاره کرد [۱۳ - ۲۰ - ۲۱]. برای رسیدن به مدل کمینه، جریانات یونی غیرمؤثر شناسایی شدند و از جریان کلی سلول (معادله ۱) حذف گردیدند. جریان‌های حذف‌شده عبارت بودند از: دو جریان کانال کلسیمی نوع ال و تی، جریان کانال پتاسیمی سریع، جریان کانال سدیمی و جریان مبادله‌گر کانال سدیمی کلسیمی. با حذف این جریانات یونی مشخص شد مدل کمینه با چهار جریان یونی کانال پتاسیمی، کانال نشستی، پمپ سدیمی پتاسیمی و جریان تحریک، نموداری همانند نمودار موج آهسته سلول عضله صاف معده از خود نشان می‌دهد.

با مقایسه نتایج به‌دست‌آمده از مقادیر پتانسیل غشا در نقاط شاخص منحنی موج آهسته سلول عضله صاف معده در حالت کمینه (جدول ۳) و حالت فیزیولوژیک (جدول ۲) مشخص شد تفاوت در مقادیر پتانسیل شروع ۰/۱ درصد، حداکثر پتانسیل نیزه ۶ درصد، حداقل پتانسیل دره ۴/۷ درصد، حداکثر پتانسیل کفه ۰/۲ درصد و پتانسیل استراحت ۱/۲ درصد است که این تفاوت‌ها بسیار ناچیز بوده، بیانگر انطباق قابل توجه مدل کمینه با مدل فیزیولوژیکی سلول است. با توجه به نتایج مشخص شد مدل کمینه سلول عضله صاف معده تأثیر بیشتری بر حداکثر پتانسیل نیزه (افزایش ۲/۲۱ میلی‌ولت) و حداقل پتانسیل دره (افزایش ۲/۰۴ میلی‌ولت) و تأثیر خیلی ناچیزی بر سایر فازها دارد (شکل ۳). علاوه بر این، مدل کمینه، زمان وقوع حداقل پتانسیل دره را به تعویق می‌اندازد (افزایش ۳۳۲ میلی‌ثانیه) و حداکثر پتانسیل کفه را تسریع می‌کند (کاهش ۴۲۶ میلی‌ثانیه)، ولی در کلیت نمودار تأثیری ندارد.

سپس برای تأیید کارایی مدل کمینه و بررسی انطباق بیشتر دو مدل، از معیار مدت زمان پتانسیل عمل استفاده شد. این معیار نشان می‌دهد سیگنال چه مدت زمانی را صرف رفت از یک مقدار پتانسیل خاص و برگشت تا همان مقدار پتانسیل در نمودار موج آهسته کرده است. از این معیار برای سنجش فاصله زمانی فاز نیزه و فاز تحریک و برگشت استفاده شد (شکل ۲). با توجه به نتایج ارائه‌شده در جدول ۴ مربوط به مدل فیزیولوژیک و مدل کمینه مشخص گردید که تفاوت در معیارهای مدت زمان پتانسیل عمل ۱۰، ۵۰ و ۹۰ به ترتیب برابر با ۲۷/۳، ۱/۲ و ۱/۵ درصد است. به نظر می‌رسد دلیل طولانی‌تر شدن مدت زمان فاز نیزه در مدل کمینه (۹ میلی‌ثانیه) افزایش حداکثر پتانسیل نیزه و حداقل

در حالت فیزیولوژیک و با استفاده از روش آنالیز حساسیت به دست آمد، از روش محاسبه خطا و مقایسه با منحنی موج آهسته تحقیق کوریاس و بویست استفاده شد. نتایج حاصل از محاسبه خطا در جدول ۵ آورده شده است.

جدول ۵- مقایسه مقدار خطای مدل پیشنهادی در حالت فیزیولوژیک با مدل کوریاس و بویست

پارامتر	خطا (%)
پتانسیل شروع	۰/۰۴
حداکثر پتانسیل نیزه	۱/۳
حداقل پتانسیل دره	۱/۶
حداکثر پتانسیل کفه	۰/۷
پتانسیل استراحت	۰/۲
مدت زمان پتانسیل عمل ۱۰	۰/۱
مدت زمان پتانسیل عمل ۵۰	۳/۸
مدت زمان پتانسیل عمل ۹۰	۵/۷

همان طور که نتایج نشان می‌دهد، خطاهای محاسبه‌شده در پارامترهای منتخب عمدتاً کمتر از ۲ درصد است، به‌جز خطای محاسبه‌شده درباره پارامترهای مدت زمان پتانسیل عمل ۵۰ و ۹۰ که به ترتیب برابر با ۳/۸ و ۵/۷ درصد هستند که به دلیل طولانی شدن فاز کفه و افت سریع مقدار پتانسیل غشا از فاز کفه به فاز استراحت (شیب‌دار بودن زیاد فاز برگشت) می‌باشد. در نهایت نتایج به‌دست‌آمده از اندازه‌گیری خطا نشان‌دهنده انطباق قابل قبول مدل پیشنهادی در حالت فیزیولوژیک با مدل کوریاس و بویست است.

نتایج به‌دست‌آمده از مدل کمینه نشان داد که نمودار ولتاژ-زمان در مدل الکتروفیزیولوژیکی کمینه شباهت قابل توجهی با نمودار موج آهسته سلول در حالت فیزیولوژیک دارد. این مدل با صرف نظر کردن از جریانات یونی غیرمؤثر در منحنی پتانسیل عمل حاصل می‌شود. مدل کمینه دارای چند ویژگی شاخص است. از ویژگی‌های مدل کمینه می‌توان به: ۱. افزایش سرعت خروجی مدل به دلیل کاهش حجم و میزان محاسبات؛ ۲. تعیین جریانات یونی مهم و تأثیرگذار بر پتانسیل عمل؛ ۳. حذف جریانات یونی غیرمؤثر؛ ۴. شبیه‌سازی رفتار مدل فیزیولوژیک سلول؛ ۵. طراحی سخت‌افزارهای بیوالکترونیک و قابل کاشت با معادلات و مدارات بهینه‌تر با سرعت پردازش بالاتر برای پیش‌بینی و

دیدگاه می توان در آینده روی انسداد کانال های یونی [۲۷] و مکانیزم باز و بسته شدن دریچه های کانال های یونی نیز تحقیقات مشابهی انجام داد و مدت زمان باز و بسته شدن دریچه ها را در مدل های فیزیولوژیکی و مدل کمینه مورد توجه قرار داده، تأثیرات آنها را بر نمودار موج آهسته حاصل شده بررسی کرد و با نتایج آزمایشگاهی و مدل های موجود مقایسه نمود. حتی می توان جریانات یونی مؤثر را با توجه به عملکرد پارامترهای وابسته به زمان و وابسته به ولتاژ در دریچه های کانال های یونی مشخص کرد.

#### ۵- نتیجه گیری

به دلیل شباهت های موجود در سلول ها و لایه های عضلات صاف اجزای مختلف دستگاه گوارش و با استفاده از روش تجزیه و تحلیل حساسیت می توان مدل های الکتروفیزیولوژیکی سلولی را با تقریب خوبی نسبت به هم به دست آورد. در این مقاله، مدل سلول معده از روی سلول روده بزرگ با دقت قابل قبولی تقریب زده شد. سپس یک مدل کمینه از حذف جریانات یونی غیرمؤثر و در نظر گرفتن جریان های یونی مؤثر ارائه گردید. دقت مدل کمینه با معیارهای پتانسیل غشای نقاط شاخص نمودار موج آهسته و مدت زمان پتانسیل عمل با نمودار موج آهسته سلول عضله صاف معده در حالت فیزیولوژیکی مورد سنجش قرار گرفت و نتایج مشابهی حاصل شد.

پتانسیل دره و تعویق زمان وقوع آن است و دلیل کاهش مدت زمان پتانسیل عمل ۵۰ و ۹۰، تسریع زمان وقوع حداکثر پتانسیل کفه و زودتر شروع شدن فاز برگشت در مدل کمینه برای رسیدن به فاز استراحت می باشد.

تاکنون تحقیقات محدودی درباره سلول های عضلات صاف، به ویژه قسمت های مختلف دستگاه گوارش انجام شده است. این امر می تواند به دلیل پیچیدگی و تنوع انواع سلول ها و لایه های عضلات صاف و قسمت های متعدد دستگاه گوارش باشد، در صورتی که در قلب مدل سازی های فراوانی از جمله مدل های کمی<sup>۱</sup>، الکتروفیزیولوژیکی<sup>۲</sup>، اجزای محدود<sup>۳</sup> و سه بعدی<sup>۴</sup> انجام گرفته است [۲۱-۲۳]. شایان ذکر است شبیه سازی های ریاضی در سلول های بنیادی، واکنش غشای سلول ها به تأثیر داروها و شبیه سازی تصویری و دسته بندی سلول های سالم، خوش خیم و بدخیم برای تشخیص انواع سرطان نیز در سال های اخیر مورد توجه قرار گرفته است [۲۴-۲۶] که می توان از روش های ارائه شده در آنها نیز برای شبیه سازی و دسته بندی سلول های عضلات صاف و تأثیر داروها بر فازهای موج آهسته در حالت فیزیولوژیکی و کمینه بهره برد. این تحقیق با این دید انجام گرفت که تاکنون مدل کمینه ای برای سلول های عضلات صاف ارائه نشده است. از نتایج این تحقیق می توان برای سایر اجزای تشکیل دهنده دستگاه گوارش استفاده کرد. برای تعمیم این

#### مراجع

- [1] S.A. Niederer, J.Lumens and N.A. Trayanova, "Computational models in cardiology", Nature Reviews Cardiology, Vol. 16, No. 2, 2019, pp. 100-111.
- [2] R. Piersanti, P.C. Africa, M. Fedele, C. Vergara, L. Dedè, A.F. Corno and A. Quarteroni, "Modeling cardiac muscle fibers in ventricular and atrial electrophysiology simulations", Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering, Vol. 373, 2021, pp. 113468.
- [3] S.N. Doost, D. Ghista, B. Su, L. Zhong and Y.S. Morsi, "Heart blood flow simulation: a perspective review", BioMedical Engineering OnLine, Vol. 15, No. 1, 2016, p. 101.
- [4] G. Tse, E.T. Lai, A.P. Lee, B.P. Yan and S.H. Wong, "Electrophysiological mechanisms of gastrointestinal arrhythmogenesis: lessons from the heart", Frontiers in physiology, Vol. 7, 2016, p. 230.
- [5] P. Du, S. Calder, T.R. Angeli, S. Sathar, N. Paskaranandavivel, G. O'Grady and L.K. Cheng, "Progress in mathematical modeling of gastrointestinal slow wave abnormalities", Frontiers in physiology, Vol. 8, 2018, p. 1136.
- [6] R.N. Miftakhov, G.R. Abdusheva and J. Christensen, "Numerical simulation of motility patterns of the small bowel. 1. Formulation of a mathematical model", Journal of theoretical biology, Vol. 197, No. 1, 1999, pp. 89-112.

<sup>3</sup> Finite Element Model

<sup>4</sup> Three Dimensional Model

<sup>1</sup> Quantitative Model

<sup>2</sup> Electrophysiological Model



- [7] H. Suzuki, "Cellular mechanisms of myogenic activity in gastric smooth muscle", *The Japanese journal of physiology*, Vol. 50, No. 3, 2000, pp. 289-301.
- [8] A. Corrias and M.L. Buist, "A quantitative model of gastric smooth muscle cellular activation", *Annals of biomedical engineering*, Vol. 35, No. 9, 2007, pp.1595-1607.
- [9] A. Corrias and M.L. Buist, "Quantitative cellular description of gastric slow wave activity", *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, Vol. 294, No. 4, 2008, pp. G989-G995.
- [10] P.L. Rhee, J.Y. Lee, H.J. Son, J.J. Kim, J.C. Rhee, S. Kim, S.D. Koh, S.J. Hwang, K.M. Sanders and S.M. WARD, "Analysis of pacemaker activity in the human stomach", *The Journal of physiology*, Vol. 589, No. 24, 2011, pp. 6105-6118.
- [11] Y.C. Poh, A. Corrias, N. Cheng and M.L. Buist, "A quantitative model of human jejunal smooth muscle cell electrophysiology", *PLoS One*, Vol. 7, No. 8, 2012, p. e42385.
- [12] J.W. Yeoh, A. Corrias and M.L. Buist, "Modelling human colonic smooth muscle cell electrophysiology", *Cellular and molecular bioengineering*, Vol. 10, No. 2, 2017, pp.186-197.
- [13] S. Sabzpoushan and Z. Daneshparvar, "A minimal two state variables model for action potential in human ventricular cell", *Iranian Journal of Biomedical Engineering*, Vol. 7, No. 3, 2013, pp. 187-200.
- [14] T. Bahill, *Bioengineering--biomedical, Medical, and Clinical Engineering*, Prentice Hall, 1981.
- [15] A.L. Hodgkin and A.F. Huxley, "A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve", *The Journal of physiology*, Vol. 117, No. 4, 1952, p. 500.
- [16] U. Ravens, D. Katircioglu-Öztürk, E. Wettwer, T. Christ, D. Dobrev, N. Voigt, C. Poulet, S. Loose, J. Simon and A. Stein, "Application of the RIMARC algorithm to a large data set of action potentials and clinical parameters for risk prediction of atrial fibrillation", *Medical & biological engineering & computing*, Vol. 53, No. 3, 2015, pp.263-273.
- [17] Y. Richter, P.G. Lind and P. Maass, "Modeling specific action potentials in the human atria based on a minimal single-cell model", *PLoS One*, Vol. 13, No. 1, 2018, pp. e0190448.
- [18] G. O'Grady, P. Du, L.K. Cheng, J.U. Egbuji, W.J. Lammers, J.A. Windsor and A.J. Pullan, "Origin and propagation of human gastric slow-wave activity defined by high-resolution mapping", *American Journal of Physiology Gastrointestinal Liver Physiology*, Vol. 299, No. 3, 2010, pp. G585-G592.
- [19] G. Duthie and A. Gardner, *Physiology of the gastrointestinal tract*, John Wiley & Sons, 2006.
- [20] A. Farajidavar, "Bioelectronics for mapping gut activity", *Brain research*, Vol. 1693, 2018, pp. 169-173.
- [21] A. Naghilou and S.H. Sabzpoushan, "Evaluation of ELF Electric Fields Effects on Bifurcation Phenomenon of Spaced-Clamped Conductance-Based Minimal Cell Models", *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, Vol. 3, No. 20, 2013, pp. 8-16.
- [22] D.G. Whittaker, M. Clerx, C.L. Lei, D.J. Christini and G.R. Mirams, "Calibration of ionic and cellular cardiac electrophysiology models", *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, Vol. 12, No. 4, 2020, p. e1482.
- [23] J. Kushner, X. Ferrer and S.O. Marx, "Roles and Regulation of Voltage-gated Calcium Channels in Arrhythmias", *The Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management*, Vol. 10, No. 10, 2019, p. 3874.
- [۲۴] اسماعیل رحیم پور، بهمن وحیدی و زهرا ملاحسینی، «بررسی عددی رفتار کرنش سختی سلول‌های بنیادی مزنشیمال بر روی بسترهای الاستیک»، *مجله مدل‌سازی در مهندسی*، دوره ۱۶، شماره ۵۵، زمستان ۱۳۹۷، صفحه ۳۵۹-۳۵۱.
- [۲۵] مانده رحیم‌نژاد، بهمن وحیدی، بهمن ابراهیمی حسین‌زاده و فاطمه یزدیان، «شبیه‌سازی دینامیک مولکولی برهمکنش داروی ضد سرطان پاکلیتاکسل با غشای سلولی: بررسی تغییرات انرژی و اندروالسی و فاصله مرکز جرم»، *مجله مدل‌سازی در مهندسی*، دوره ۱۷، شماره ۵۷، تابستان ۱۳۹۸، صفحه ۱۵-۲۵.
- [۲۶] پانید تیموری، مهدی مزینانی و راحیل حسینی، «ارائه یک مدل هوشمند قطعه‌بندی مبتنی بر منطق فازی و تبدیل موجک گسسته در تصاویر دیجیتالی جهت شناسایی سرطان معده»، *مجله مدل‌سازی در مهندسی*، دوره ۱۸، شماره ۶۳، زمستان ۱۳۹۹، صفحه ۱۳۱-۱۵۰.
- [27] H. Taghadosi, F.T. Ghomsheh, N.J. Dabanloo and A. Farajidavar, "Electrophysiological modeling of the effect of potassium channel blockers on the distribution of stimulation wave in the human gastric wall cells", *Journal of Biomechanics*, Vol. 127, 2021, p. 110662.