

Žilinská univerzita v Žiline

Autoreferát
DIZERTAČNEJ PRÁCE

Žilina, apríl, 2017

Mgr. Martin Bušík

Žilinská univerzita v Žiline
Fakulta riadenia a informatiky

Mgr. Martin Bušík

Autoreferát dizertačnej práce

Vývoj a optimalizácia modelu pre tok buniek v kvapaline

Názov dizertačnej práce

na získanie akademického titulu „**philosophiae doctor**“ (PhD.)
v študijnom programe doktorandského štúdia

aplikovaná informatika

v študijnom odbore

9.2.9 aplikovaná informatika

Žilina, apríl, 2017

Dizertačná práca bola vypracovaná v dennej forme doktorandského štúdia na Katedre softvérových technológií, Fakulte riadenia a informatiky Žilinskej univerzity v Žiline

Predkladateľ Mgr. Martin Bušík
Žilinská univerzita v Žiline
Fakulta riadenia a informatiky
Katedra softvérových technológií

Školiteľ doc. Mgr. Ivan Cimrák, Dr.
Žilinská univerzita v Žiline
Fakulta riadenia a informatiky
Katedra softvérových technológií

Oponenti prof. Ing. Martin Klimo, PhD.
Žilinská univerzita v Žiline
Fakulta riadenia a informatiky
Katedra informačných sietí

prof. RNDr. Daniel Ševčovič, CSc.
Univerzita Komenského v Bratislave
Fakulta matematiky, fyziky a informatiky
Katedra aplikovanej matematiky a štatistiky

Autoreferát bol rozoslaný dňa:

Obhajoba dizertačnej práce sa koná dňa o hod.
pred komisiou pre obhajobu dizertačnej práce schválenu odborovou komisiou v študijnom odbore **9.2.9 aplikovaná informatika**, v študijnom programe **aplikovaná informatika**, vymenovanou dekanom Fakulty riadenia a informatiky Žilinskej univerzity
v Žiline dňa

prof. Ing. Karol Matiaško, PhD.
predseda odborevej komisie

študijného programu **aplikovaná informatika**
v študijnom odbore **9.2.9 aplikovaná informatika**
Fakulta riadenia a informatiky
Žilinská univerzita
Univerzitná 8215/1
010 26 Žilina

Obsah

1 Model a jeho aktuálny stav	5
1.1 Interakcia objekt-kvapalina	5
2 Analýza modelu	6
2.1 Paralelizácia	6
2.2 Inicializácie hustých simulácií	7
3 Interakcia objekt-kvapalina	8
3.1 Referenčný výpočet	8
3.2 Prepočet koeficientu prenosu síl	9
4 Viskoelasticita	10
4.1 Implementácia do simulačného modelu	11
4.2 Zahrnutie do modelu bunky	11
5 Aplikácie modelu	12
5.1 Periodické pole prekážok	12
5.1.1 Popis simulačného experimentu	13
5.1.2 Výsledky	14
5.2 Pole prekážok s posunutými polohami	14
5.2.1 Dizajn mikrofluidického zariadenia	14
5.2.2 Definícia hodnotiaceho parametra	15
5.2.3 Výsledky	15
Publikácie	17
Zoznam použitej literatúry	18

1 Model a jeho aktuálny stav

V našej práci sme sa zamerali na prácu s výpočtovým modelom slúžiacim na popis prúdenia krvi v mikrofluidických zariadeniach. Tieto zariadenia sa dajú predstaviť ako úzke mikrokanáliky s rôznorodou vnútornou štruktúrou. Využívali sme vytvorený modul Object-in-fluid, ktorý je distribuovaný ako súčasť voľne šíriteľného softvéru s otvoreným zdrojovým kódom ESPResSo na simulovanie mnohočasticových systémov [3].

Na popísanie prúdiacej kvapaliny v softvéri ESPResSo sa využíva Lattice-Boltzmannova metóda. Táto metóda je založená na rozdelení priestoru (kvapaliny) do diskretných bodov. Tieto body sú rovnomerne rozmiestnené v trojdimenzionálnej Eulerovskej mriežke. Mriežka je fixná počas celej simulácie. Objekty (bunky) sú popísané prostredníctvom trojuholníkovej diskretizácie (triangulácie) ich povrchu. Elastické vlastnosti objektu sú zachytené prostredníctvom nasledovných elastických modulov:

- *Modul pružnosti* - Sila tohoto modulu pôsobí na každú dvojicu bodov, ktoré majú spoločnú hranu a zachováva relaxovanú dĺžku jednotlivých hrán triangulácie.
- *Modul ohybu* - Má na starosti zachovávať uhly medzi každou dvojicou susedných trojuholníkov.
- *Modul zachovania lokálnej plochy* - Tento modul sa stará o zachovanie plochy jednotlivých trojuholníkov triangulácie.
- *Modul zachovania globálnej plochy a zachovanie objemu* - Tento modul zabezpečuje prirodzené globálne fyzikálne vlastnosti a to zachovávanie objemu a povrchu.

1.1 Interakcia objekt-kvapalina

Prepojenie modelu kvapaliny s vnorenými objektami je vykonávané prostredníctvom metódy vnorenej hranice. Pri pohybe objektov v tekutine je lokálne rýchlosť tekutiny totožná s rýchlosťou vnorenej hranice. Pre zabezpečenie tejto podmienky zadávame silu vyvíjanú tekutinou na bod vnorenej hranice F_i . Táto sila je úmerná rozdielu rýchlosti bodu i vnorenej hranice v_i a rýchlosti tekutiny u_i v rovnakom mieste. Silu F_i vyrátame podľa [10, 2] nasledovne

$$F_i = \xi(v_i - u_i). \quad (1)$$

Tu ξ je koeficient úmernosti, ktorý budeme nazývať koeficient prenosu síl. Jedná sa o čisto numerický parameter bez akéhokoľvek fyzikálneho

významu. Je to voliteľný parameter a je nevyhnutný pre správnu interakciu objektu s kvapalinou. Správnym nastavením tohto koeficientu pre rôzne objekty sa budeme zaoberať v Kapitole 3.

2 Analýza výpočtového modelu a problém inicializácie hustých simulácií

V tejto časti sme sa venovali analýze modelu. Zamerali sme sa na analýzu efektivity a účinnosti paralelizácie a problému inicializácie simulácií pre vyššie hodnoty hematokritu (pomer bunkovej časti k objemu celej krvi).

2.1 Paralelizácia

Vplyv paralelizácie v softvéri ESPResSo sme otestovali na simulačnom experimente z Kapitoly 5.1. Tu sme používali simulačný box o veľkosti $100\mu\text{m} \times 50\mu\text{m} \times 30\mu\text{m}$ s valcovitými prekážkami, s vrchnou a spodnou stenou a s jednou väčšou guľovou bunkou. V našej analýze sme prerozdeldovali úlohu na rôzny počet výpočtových jednotiek, a to 1, 2, 4 a 8. Pre každé prerozdelenie sme zvolili štyri rôzne počty červených krviniek (0, 25, 50 a 75) v simulačnom boxe. Pre každú kombináciu sme vykonali 10 simulácií s náhodne nasadenými červenými krvinkami. Každá simulácia bežala 2500 simulačných krokov .

Účinnosť paralelizácie sme hodnotili na základe jej efektivity a zrýchlenia. Hodnota zrýchlenia predstavuje koľkonásobne sa skrúti výpočtový čas pri prechode z jednej výpočtovej jednotky na p jednotiek. Efektivita paralelizácie vraví o tom, nakoľko je paralelizácia účinná. Hovorí o percentuálnej vyťaženosti procesorov a náročnosti vzájomnej komunikácie [8].

Table 1: Zrýchlenie a efektivita pre $p = 2, 4$ a 8 a $n = 2500$ pre štyri rôzne počty červených krviniek v simulačnom boxe.

Počet výpočt. jednotiek		Zrýchlenie				Efektivita			
		Počet buniek				Počet buniek			
		0	25	50	75	0	25	50	75
2	1.91	1.65	1.66	1.64	0.95	0.83	0.83	0.82	
4	3.28	2.84	2.90	2.84	0.82	0.71	0.73	0.71	
8	4.35	4.35	4.65	4.73	0.54	0.54	0.58	0.59	

Výsledky zrýchlenia a efektivity pre nami navrhnutú sériu simulácií môžeme vidieť v Tabuľke 1. Tu vidieť, že paralelizácia na dve výpočtové jednotky je ešte relatívne účinná. V prípade použitia ôsmich výpočtových jednotiek, ich vyťaženosť klesá skoro na polovicu a zvyšok pohlcuje vzájomná komunikácia medzi nimi. Táto neefektivita paralelizácie na 8

výpočtových jednotiek je badateľná aj na zrýchlení, ktoré sa pohybuje približne na úrovni 4.5 násobku pre všetky počty buniek vzhľadom na výpočtový čas na jednej výpočtovej jednotke.

2.2 Inicializácie hustých simulácií

V práci sme sa tiež zaoberali návrhom postupu prostredníctvom ktorého vieme dosiahnuť vyššie hodnoty hematokritu. Tento postup je komplexný a dá sa použiť pre rôzne tvary simulačného kanála. Navrhnutú metódu sme si prezentovali na simulačnom experimente z Kapitoly 5.1. Nami navrhnutá dvojfázová metóda sa skladá z dvoch častí. Prvou je takzvané sypanie buniek. Tu najprv simulačný box vhodne rozšírime. Najlepším prístupom je rozšírenie po jeho najkratšej hrane, tak aby sypajúce bunky museli prejsť čo najkratšiu vzdialenosť. Teraz bunky rozmiestnime do takto rozšíreného simulačného boxu náhodným generovaním ich stredov tak, aby od seba boli vždy vzdialené minimálne dvojnásobok polomeru červenej krvinky. Následne v simulácii nastavíme prúdenie kvapaliny v takom smere, aby bunky prúdili z rozšírenej časti simulačného boxu do jej pôvodnej. Tu na konci nastavíme prekážku pre objekty tak, aby nám bunky z nášho boxu neutekali. Keď sa všetky bunky presunú do pôvodnej časti simulačného boxu, uložíme si ich pozície a simuláciu stopneme. Začiatkové a konečné rozloženie červených krviniek vo fáze sypania môžeme vidieť na Obrázkoch 1 a 2.

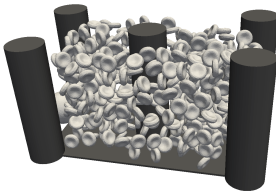


Figure 1: Rozšírený simulačný box a počiatkové nasadenie buniek na začiatku fázy sypania.

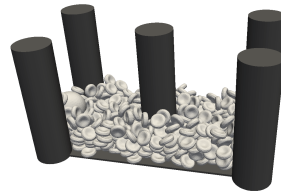


Figure 2: Rozšírený simulačný box a záverečné rozloženie buniek na konci fázy sypania.

V druhej fáze nasypané červené krvinky načítame do už pôvodného simulačného boxu a následne ich rovnomerne rozmiestnime po celom boxe. Túto fázu budeme nazývať trasenie. Rovnomerné rozmiestnenie po celom simulačnom boxe dosiahneme správnou voľbou simulačných nastavení. Ukážka rozmiestnenia buniek v simulačnom boxe bezprostredne po načítaní je zobrazená na Obrázku 3. Na Obrázku 4 následne vidíme výsledné rozmiest-

nenie červených krviniek.

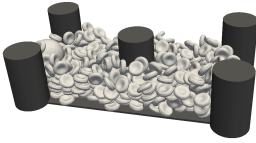


Figure 3: Rozloženie buniek po načítaní do pôvodného simulačného boxu na začiatku fázy trasenia.

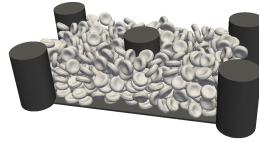


Figure 4: Výsledok dvojfázovej inicializácie so 450 červenými krvinkami, ktorý zodpovedá hematokritu 34.44%.

Treba upozorniť, že v tomto prípade sa nejedná o žiadnu simuláciu reálneho problému. Naším cieľom je iba nájsť, spôsob akým inicializovať husté simulácie s vysokým hematokritom. Hlavnou výhodou tohto prístupu je, že nám umožňuje získať inicializácie pre vysoké hodnoty hematokritu, ktoré by sme inak dosiahnuť nevedeli.

3 Kalibrácia interakcie objekt-kvapalina pri metóde vnorenej hranice

V súčasnosti modul Object-in-fluid vyžaduje nastavenie koeficientu prenosu síl ξ v rovnici (1). V prípade tohto koeficientu sa jedná o čisto numerickú záležitosť, bez akéhokoľvek konkrétneho fyzikálneho pozadia. Preto správna hodnota tohto parametra nie je na prvý pohľad jednoznačná. Na základe toho sme navrhli teoretický experiment, podľa ktorého následne hodnotu tohto parametra vieme nastaviť.

Experiment s odporovou silou

Uvažujme, že vložíme guľu do prúdiacej kvapaliny s konštantnou rýchlosťou. Naším cieľom je nájsť takú silu, ktorá udrží objekt na tom istom mieste bez akéhokoľvek pohybu. Táto sila sa bude rovnať odporovej sile objektu.

3.1 Referenčný výpočet

Na začiatok sme nastavili koeficient prenosu síl pre guľu s 393 bodmi diskretizácie a polomerom $4\mu\text{m}$. Túto referenčnú hodnotu následne vieme použiť pri prepočte tohto koeficientu pre guľe s rôznou veľkosťou a rôznym

počtom bodov diskretizácie. Na Obrázku 5 môžeme vidieť výsledky pre rôzne hodnoty koeficientu prenosu síl. Červenou čiarou je znázornený teoretický výsledok zodpovedajúci fyzikálnym predpokladom. Hodnota ξ bola v experimente detegovaná na 1.82. Kvapalina bola nastavená pre parametre krvnej plazmy.

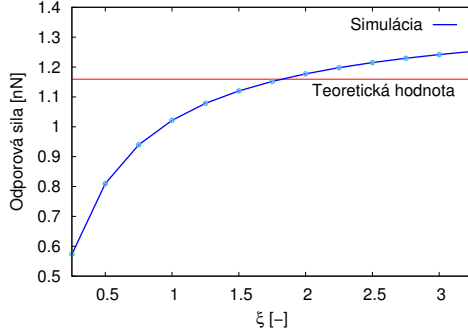


Figure 5: Závislosť odporovej sily na hodnote koeficientu prenosu síl.

3.2 Zovšeobecnenie prepočtu koeficienta prenosu síl pre iné tvary objektu

Analýzou a následným odvodením sme dostali vzorec pre výpočet koeficientu prenosu síl pre negulové objekty s rôznou veľkosťou a počtom bodov triangulácie. Potom pre výpočet koeficientu prenosu síl pre objekt s povrchom S a počtom bodov n dostaneme nasledujúci vzťah

$$\xi_{n,S} = \frac{n_{ref}}{n} \frac{\sqrt{S}}{\sqrt{S_{ref}}} \xi_{ref}, \quad (2)$$

kde referenčné hodnoty sú hodnoty nakalibrovaného prípadu, teda $n_{ref} = 393$, $S_{ref} = 201.06$ (povrch gule s polomerom $4\mu m$) a $\xi_{ref} = 1.82$.

Navrhnutý vzorec (2) otestujeme na experimente s odporovou silou, kde ako objekty použijeme elipsoidy. Tvarový koeficient pre elipsoidy vypočítame podľa [1]. V Tabuľke 2 môžeme vidieť simulačné výsledky pre elipsoidy za použitia vzorca (2) na prepočet koeficientu prenosu síl.

V poslednom stĺpci v Tabuľke 2 sú odchýlky simulačných výsledkov od teoretických hodnôt. Všetky simulačné experimenty majú odchýlku menšiu ako 5%, čo považujeme v našom modeli za prijateľnú odchýlku. Platnosť vzorca (2) sme otestovali iba na sérii špecificky vybraných elíps. Nepoznáme však tvarový koeficient pre červenú krvinku. Teda v takto

Table 2: Simulačné výsledky pre rôzne elipsoidy za použitia vzorca (2) na počet koeficientu prenosu síl. a predstavuje veľkosť dvoch polosí a b veľkosť predĺženej/skrátenej polosi. Smer znamená smer toku vzhľadom na spoľštenie/predĺženie. ΔF sú relatívne odchýlky od teoretického riešenia.

Sieť	a	b	K	smer	S	ξ	ΔF
622	3	4.5	1.102	→	152.26	1.00	1.17%
390	4	7	1.153	→	306.88	2.27	1.02%
130	5	8.75	1.153	→	479.50	8.50	1.25%
986	6	10.5	1.153	→	690.48	1.34	3.05%
622	3	4.5	1.194	↓	152.26	1.00	-0.28%
390	4	7	1.288	↓	306.88	2.27	-0.47%
130	5	8.75	1.288	↓	479.50	8.50	-0.43%
986	6	10.5	1.288	↓	690.48	1.34	2.47%
594	3	1.5	0.905	→	78.05	0.75	0.14%
130	4	1	0.867	→	113.92	4.14	-2.27%
374	5	1.25	0.867	→	178.00	1.80	-2.76%
1026	6	1.5	0.867	→	256.32	0.79	-3.45%
594	3	1.5	0.793	↓	78.05	0.75	3.26%
130	4	1	0.682	↓	113.92	4.14	3.35%
374	5	1.25	0.682	↓	178.00	1.80	1.81%
1026	6	1.5	0.682	↓	256.32	0.79	0.70%

navrhnutom experimente nevieme priamo otestovať platnosť odvodeného vzorca aj pre tvar červenej krvinky. Vzhľadom na podobnosť jej tvaru s tvarom splošteného elipsoidu budeme predpokladať, že tento vzťah je dostatočný a platí aj v tomto prípade.

4 Viskoelastické vlastnosti bunkovej membrány

V tejto časti prejdeme na ďalšiu dôležitú časť pri práci so simulačným modelom a tou je vývoj nových častí modelu. V rámci toho sme rozšírili model o ďalší elastický modul, ktorý zachytáva viskózne vlastnosti bunkovej membrány. Tie vyplývajú zo zloženia bunkovej membrány. Tak ako si ukážeme, zahrnutie týchto vlastností má výrazný vplyv na dynamické správanie bunky.

4.1 Implementácia do simulačného modelu

Bunková membrána má viskoelastické vlastnosti. To znamená, že ak hrany diskretizácie v našom modeli pôvodne predstavovali struny, tak pri zahrnutí viskozity membrány do nášho modelu bude hrana diskretizácie predstavovať určité zapojenie struny a tlmíča. Tlmíč bude reprezentovať fyzikálnu predstavu o viskozite a bude pôsobiť proti smeru deformácie.

Pre implementáciu viskózných vlastností je potrebné vytvoriť nový elastický modul, ktorý zachytí dané správanie. Viskóznou silu pôsobiacu medzi bodmi A a B následne vyrátame ako

$$F_v(A, B) = \mu \frac{dL_{AB}(t)}{dt} n_{AB}, \quad (3)$$

kde μ je viskózný koeficient a $\frac{dL_{AB}(t)}{dt}$ je rýchlosť deformácie.

4.2 Zahrnutie do modelu bunky

Model bunky popísaný piatimi elastickými modulmi z Kapitoly 1 rozšírime o viskózne vlastnosti. Ich účinky otestujeme na relaxačnom experimente popísanom v [6]. Podľa [9] popíšeme priebeh relaxácie a zároveň vieme odhadnúť relaxačný čas nezávislý na počiatočnom natiahnutí.

V našom simulačnom experimente budeme uvažovať červenú krvinku ponorenú v kvapaline s hustotou $1000 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-3}$ a dynamickou viskozitou $1.5 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$. Jej elastické koeficienty sme zvolili podľa [12]. Poznamenajme, že modul viskozity nijako neovplyvní statické vlastnosti, ktoré boli využité pri kalibrovani elastických koeficientov. Porovnanie priebehu relaxácie pre šesť rôznych hodnôt viskózneho koeficientu v takto navrhnutom simulačnom experimente, môžeme vidieť na Obrázku 6. V Tabulke

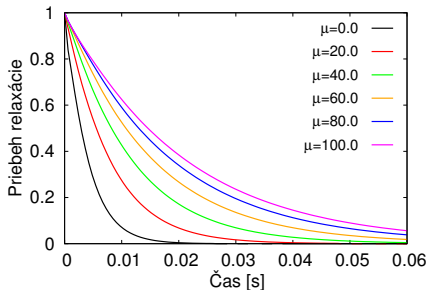


Figure 6: Priebeh relaxácie pre šesť rôznych hodnôt viskózneho koeficientu podľa rovnice [9].

3 môžeme vidieť porovnanie relaxačného času vypočítaného podľa [9] najlepšou aproximáciou exponenciálnou funkciou. Vzhľadom na prípad bez viskozity sa nám podarilo relaxačný čas predĺžiť viac ako päťnásobne.

Podľa [7] viskozita bunkovej membrány spôsobuje spomalenie relaxácie približne dvojnásobne. Vzhľadom na Tabuľku 3 je zrejmé, že toto, naše riešenie spĺňa. Problém je v nesúlade dĺžky relaxačného času v modeli v prípade bez viskozity. Ten je výraznejšie kratší, ako by v skutočnosti mal byť. Počas práce sa nám nepodarilo odhaliť presnú príčinu tohto problému.

Table 3: Porovnanie relaxačného času pre šesť rôznych hodnôt viskózneho koeficientu.

μ	0	20	40	60	80	100
$t_c[s]$	0.004	0.0077	0.0116	0.0153	0.0186	0.0209

5 Aplikácie modelu v biologickom výskume

V prvej časti sme v spolupráci s členmi výskumnej skupiny vykonali rozsiahlú analýzu dizajnu mikrofluidických zariadení s periodickým poľom prekážok slúžiacich na zachytávanie špecifických druhov buniek, čo vyústilo do publikácie [4]. V druhej časti sme sa zamerali na analýzu mikrofluidických zariadení s posunutým poľom prekážok. Tu sme sa sústredili na vplyv hematokritu na počet kolízií s prekážkami.

5.1 Simulačná štúdia trajektórií a miery zachytávania špecifickej bunky v periodickom poli prekážok

V tejto časti si ukážeme analýzu mikrofluidického zariadenia s periodickým poľom prekážok, kde budeme predpokladať použitie vybraných proteínov, teda schopnosť špecifickej bunky (v našom prípade špeciálne rakovinovej bunky) vytvárať väzbu medzi receptormi na jej povrchu a daným proteínom. Analýza bola uskutočnená na základe hodnotiaceho parametra, miery zachytávania, pre rôzne polomery prekážok a hustoty suspenzií.

Mieru zachytávania sme si odvodili z [11], ktorú sme rozšírili o vplyv plochy bunky reagujúcej so stenou zariadenia. Nakoniec sme sa teda dostali k návrhu nášho modelu v nasledujúcej forme

$$P_a \simeq aA_c \exp \left[-b \frac{\tau}{A_c} \right]. \quad (4)$$

Tu a, b sú konštanty, τ je šmykové napätie v strede rakovinovej bunky a A_c je plocha bunky reagujúca so stenou zariadenia.

5.1.1 Popis simulačného experimentu

Naším cieľom je simulovať mikrofluidické zariadenie s periodickým poľom valcovitých prekážok. Simulovať celé mikrofluidické zariadenie by bolo nesmierne výpočtovo náročné. Našťastie v našom prípade stačí simulovať jeden blok periodického poľa tak, ako môžeme vidieť na Obrázku 7. Predpokladali sme periodicitu v x -ovom a y -ovom smere. Rozmer našej simulovanej oblasti bol $100\mu\text{m} \times 50\mu\text{m} \times 28\mu\text{m}$.

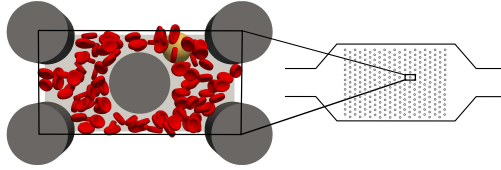


Figure 7: Periodické pole prekážok v mikrofluidickom zariadení.

Pre každú kombináciu polomeru stĺpika ($7, 9, 11$ a $13\mu\text{m}$) a pre každý počet buniek ($10, 50$, respektíve 100) sme mali 10 rôznych nasadení rakovinej bunky. Desať rôznych nasadení rakovinej bunky bolo rovnomerne rozmiestnených na začiatku simulačného boxu medzi dvoma stĺpikmi. Pre každé jedno nasadenie rakovinej bunky sme vykonali 10 rôznych náhodných nasadení červených krviniek. Nakoniec teda bolo vykonaných dokopy 1200 simulácií. Rakovinové bunky boli modelované ako guľa s polomerom $8.75\mu\text{m}$. Červené krvinky boli popísané typickým bikonkávnym tvarom s polomerom $3.91\mu\text{m}$.

Table 4: Zodpovedajúca miera zachytávania pre jednotlivé kombinácie buniek a polomerov valcovitých prekážok.

n_{cell}	$r = 7$		$r = 9$	
	Ht	P	Ht	P
10	2.79	1.43	2.92	13.75
50	5.42	1.78	5.67	12.54
100	8.71	2.01	9.10	12.13

n_{cell}	$r = 11$		$r = 13$	
	Ht	P	Ht	P
10	3.09	38.12	3.33	76.48
50	6.00	36.59	6.46	77.33
100	9.64	34.93	10.38	73.38

5.1.2 Výsledky

Výsledky z 1200 simulácií sme štatisticky spracovali a sú sumarizované v Tabuľke 4. Tu vidíme, že s väčším polomerom prekážky miera zachytávania stúpa. Naopak, s rastúcim počtom buniek miera zachytávania klesá (s výnimkou pri prekážke s polomerom $7\mu m$).

Vo výsledku sme ukázali, že plná trojrozmerná simulácia zahrňujúca kontakty medzi bunkami je veľmi užitočná pre analýzu mikrofluidických zariadení s periodickým poľom prekážok. Prostredníctvom týchto simulácií sme ukázali vplyv hematokritu a polomeru valcovitej prekážky na trajektóriu rakovinovej bunky a mieru zachytávania.

5.2 Štúdia frekvencie nárazov objektov pri poli prekážok s posunutými polohami

V tejto časti nadviažeme na [5], kde bol prezentovaný základný vplyv hematokritu na takéto mikrofluidické zariadení. Optimálne usporiadanie, v našom prípade posunutie radov prekážok tak, aby sme maximalizovali frekvenciu kontaktov buniek s prekážkou, budeme nazývať kolízny mód. V našej analýze si podrobne ukážeme kedy a ako sa tento kolízny mód so zvyšujúcim hematokritom postupne mení a vytráca.

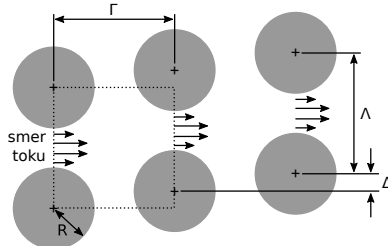


Figure 8: Dizajn mikrofluidického zariadenia s posunutým poľom prekážok. Γ je horizontálna vzdialenosť dvoch prekážok, Λ ich vertikálna vzdialenosť, Δ veľkosť posunutia susedných radov prekážok a R je polomer použitej prekážky. Simulovaná oblasť je vyznačená čiarkovane.

5.2.1 Dizajn mikrofluidického zariadenia

V našej štúdií sme uvažovali zariadenia s posunutými radmi stĺpikov, tak ako môžeme vidieť na Obrázku 8. Tu Γ je horizontálna vzdialenosť dvoch prekážok, Λ ich vertikálna vzdialenosť, Δ veľkosť posunutia susedných radov prekážok a R je polomer použitej prekážky. Naším cieľom bolo nájsť optimálne posunutie susedných radov prekážok Δ tak, aby sme pri

prechode buniek takýmto polom prekážok dosiahli čo najväčší počet kontaktov buniek s prekážkou.

5.2.2 Definícia hodnotiaceho parametra

Na ohodnotenie dizajnu zariadení s posunutými radmi prekážok použijeme hodnotiaci parameter, ktorý nazveme miera kolízií. Ten vyjadruje, koľkokrát bunka kolidovala s prekážkou v pomere ku celkovému počtu prechodov radmi prekážok. Mieru kolízií pre posunutie Δ vypočítame podľa [5] ako

$$CpR_{\Delta} = \frac{\sum_{i=1}^n h_{\Delta}^i}{\sum_{i=1}^n p_{\Delta}^i}, \quad (5)$$

kde n je počet buniek v systéme, i je index bunky, h_{Δ}^i je počet kolízií bunky i s prekážkou a p_{Δ}^i je počet prechodov bunky i cez rady prekážok. Kolíznym modom budeme nazývať takú Δ , ktorá bude mať najvyššiu hodnotu miery kolízií zo všetkých skúmaných posunutí.

5.2.3 Výsledky

Na Obrázkoch 9–12 vidíme vývoj miery kolízie vzhľadom na zvyšujúcu sa Δ . Môžeme si všimnúť ako s pribúdajúcim počtom buniek sa mení optimálne posunutie maximalizujúce mieru kolízií. Kolízny mód sa postupne znižuje, až v prípade siedmich buniek úplne zanikne. Tu sa už nedá tvrdiť o nijakom kolíznom móde, lebo všetky hodnoty sú nižšie ako 0.5. Vidíme, že všetko podstatné sa deje pre hodnoty $\Delta = 1, 3, \dots, 31$. Mimo týchto hodnôt miera kolízií v žiadnom prípade neprekročí hranicu 0.5.

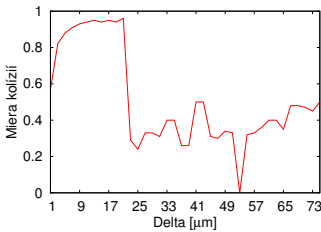


Figure 9: Kolízna miera pre prípad jednej bunky v simulačnom kanáli (hematokrit 0.7%).

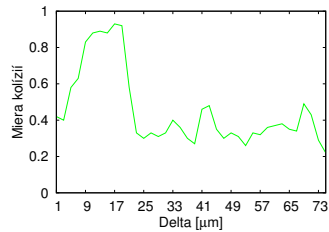


Figure 10: Kolízna miera pre prípad troch buniek v simulačnom kanáli (hematokrit 2.1%).

Na Obrázku 13 vidíme vývoj mier kolízií pre sedem rôznych úrovní hematokritu zodpovedajúcich počtom buniek 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 a pre hodnoty $\Delta = 1, 3, \dots, 31$. Zakrúžkované hodnoty sú maximá pre dané hematokrity,

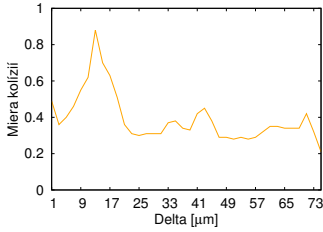


Figure 11: Kolízna miera pre prípad piatich buniek v simulačnom kanáli (hematokrit 3.5%).

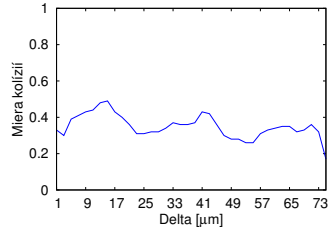


Figure 12: Kolízna miera pre prípad siedmich buniek v simulačnom kanáli (hematokrit 4.9%).

teda kolízne módy. V prípade hematokritu 4.9% nie je zakrúžkovaná žiadna hodnota, pretože v žiadnom prípade sme nedosiahli mieru kolízií aspoň 0.5. Na základe vývoja týchto maxím, je vidieť ako sa optimálny dizajn mení vzhľadom na hematokrit. Toto je ďalší príklad toho ako dôležité je v niektorých prípadoch uvažovať vzájomné bunkové interakcie a vykonávať kompletne simulácie s celými bunkami bez zanedbania akýchkoľvek ďalších parametrov.

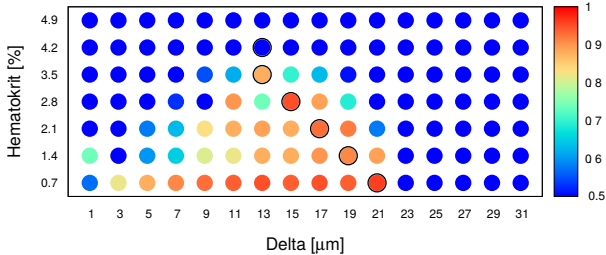


Figure 13: Závislosť mier kolízií na hematokrite pre hodnoty $\Delta = 1, \dots, 31$. Modrá (tmavá) farba znamená mieru kolízií rovnú 0.5. Vyznačené hodnoty predstavujú kolízne módy pre jednotlivé hematokrity.

V štúdiu by sa samozrejme v štúdiu dalo pokračovať ďalej. Napríklad dalo by sa skúmať a porovnať miera kolízií pre prípad menších buniek, pri zachovaní rovnakého hematokritu. Ďalej by sa tak isto dali meniť veľkosti prekážok, prípadne aj ich tvar.

Publikácie

- [1] Bušík, M.: 'Viscoelasticity in spring network models for proper dynamics of cell membrane', *Journal of information, control and management systems*, vol. 13, no. 1, pp. 3-9, 2015, ISSN 1336-1716
- [2] Tóthová, R., Jančígová, I., Bušík, M.: 'Calibration of elastic coefficients for spring-network model of red blood cell', *Information and Digital Technologies (IDT) 2015, International Conference, IEEE*, pp. 376-380, 2015, ISBN 978-1-4673-7185-8
- [3] Cimrák, I., Bachratá, K., Bachratý, H., Jančígová, I., Tóthová, R., Bušík, M., Slavík, M., Gusenbauer, M.: 'Object-in-fluid framework in modeling of blood flow in microfluidic channels', *Communications, Scientific Letters of the University of Žilina*, vol. 18/1a, pp. 13-20, 2016, ISSN 1335-4205
- [4] Bušík, M., Jančígová, I., Tóthová, R., Cimrák, I.: 'Simulation study of rare cell trajectories and capture rate in periodic obstacle arrays', *Journal of Computational Science*, vol. 17, pp. 370-376, 2016, ISSN 1877-7503
- [5] Bušík, M., Kotus, M., Slavík, M.: 'Data management system for computational experiments in blood cell modelling: mesh analysis showcase', *ELEKTRO 2016, 11th international conference : Štrbské Pleso - High Tatras, Slovakia, May 16-18, 2016*, pp. 495-499, 2016, ISBN 978-1-4673-8698-2.
- [6] Bušík, M.: 'The analysis of fluid discretization and its impact on elastic object immersed in fluid', *MIST 2016 Mathematics in Science and Technologies, Fačkovské sedlo, Klak, Slovakia, January 2-7, 2016*, CreateSpace Independent Publishing Platform, pp. 7, 2016, ISBN 978-1533605665.
- [7] Bušík, M., Cimrák, I.: 'The calibration of fluid-object interaction in immersed boundary method', *Experimental fluid mechanics (EFM) 2016*

Práce v tlači

- [1] Bušík, M., Cimrák, I., Slavík, M.: 'The calibration of fluid-object interaction in immersed boundary method for elliptical objects', *zasláný do Journal of Computational Science*

Zoznam použitej literatúry

- [1] *Hydrodynamic forces*. http://webspaces.clarkson.edu/projects/fluidflow/courses/me537/1_2Drag.pdf: Clarkson University, online, prevzaté: apríl 2017.
- [2] Ahlrichs, P.; Dünweg, B.: Lattice-Boltzmann simulation of polymer-solvent systems. *International Journal of Modern Physics C*, volume 9, no. 08, 1998: pp. 1429–1438.
- [3] Arnold, A.; Lenz, O.; Kesselheim, S.; et al.: ESPResSo 3.1 — Molecular dynamics software for coarse-grained models. In *Meshfree Methods for Partial Differential Equations VI, Lecture Notes in Computational Science and Engineering*, volume 89, edited by M. Griebel; M. A. Schweitzer, Springer, 2013, pp. 1–23.
- [4] Bušík, M.; Jančígová, I.; Tóthová, R.; et al.: Simulation study of rare cell trajectories and capture rate in periodic obstacle arrays. *Journal of Computational Science*, volume 17, 2016: pp. 370–376.
- [5] Cimrák, I.: Collision rates for rare cell capture in periodic obstacle arrays strongly depend on density of cell suspension. *Computer methods in biomechanics and biomedical engineering*, volume 19, no. 14, 2016: pp. 1525–1530.
- [6] Dao, M.; Li, J.; Suresh, S.: Molecularly based analysis of deformation of spectrin network and human erythrocyte. *Materials Science and Engineering: C*, volume 26, no. 8, 2006: pp. 1232–1244.
- [7] Dao, M.; Lim, C.; Suresh, S.: Mechanics of the human red blood cell deformed by optical tweezers. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, volume 51, no. 11–12, 2003: pp. 2259 – 2280, ISSN 0022-5096, proceedings of a Symposium on Dynamic Failure and Thin Film Mechanics, honoring Professor L.B. Freund.
- [8] Eager, D. L.; Zahorjan, J.; Lazowska, E. D.: Speedup versus efficiency in parallel systems. *IEEE Transactions on Computers*, volume 38, no. 3, 1989: pp. 408–423.
- [9] Hochmuth, R.; Worthy, P.; Evans, E.: Red cell extensional recovery and the determination of membrane viscosity. *Biophysical journal*, volume 26, no. 1, 1979: p. 101.
- [10] Limbach, H.-J.; Arnold, A.; Mann, B. A.; et al.: ESPResSo—an extensible simulation package for research on soft matter systems. *Computer Physics Communications*, volume 174, no. 9, 2006: pp. 704–727.
- [11] Smith, J.; Lannin, T.; Syed, Y.; et al.: Parametric control of collision rates and capture rates in geometrically enhanced differential immunocapture (GEDI) microfluidic devices for rare cell capture. *Biomedical Microdevices*, volume 16, no. 1, 2014: pp. 143–151.

- [12] Tóthová, R.: *Vývoj a implementácia biomedicínskych modelov vhodných na modelovanie mikrofluidických zariadení*. Ph.D. thesis, Žilinská univerzita, 2016.