

ŽILINSKÁ UNIVERZITA V ŽILINE
FAKULTA RIADENIA A INFORMATIKY



**Výpočtové algoritmy pre vývoj, validáciu a aplikáciu
modelov biologických buniek**

DIZERTAČNÁ PRÁCA

2020

Mgr. Mariana Ondrušová

**ŽILINSKÁ UNIVERZITA V ŽILINE
FAKULTA RIADENIA A INFORMATIKY**

**Výpočtové algoritmy pre vývoj, validáciu a aplikáciu
modelov biologických buniek**

**DIZERTAČNÁ PRÁCA
283600203001**

Študijný program: Aplikovaná informatika
Študijný odbor: Informatika
Školiace pracovisko: Katedra softvérových technológií
Fakulta riadenia a informatiky
Žilinská univerzita v Žiline
Vedúci práce: prof. Mgr. Ivan Cimrák, Dr.

Žilina, 2020

Mgr. Mariana Ondrušová

Anotácia

Typ práce: Dizertačná práca

Akademický rok: 2019/2020

Názov práce: Výpočtové algoritmy pre vývoj, validáciu a aplikáciu modelov biologických buniek

Autorka: Mgr. Mariana Ondrušová

Školiteľ: prof. Mgr. Ivan Cimrák, Dr.

Jazyk: Slovenčina

Počet strán: [93](#)

Počet obrázkov: [60](#)

Počet tabuliek: [14](#)

Počet referencií: [33](#)

Kľúčové slová: Červená krvinka, simulačný model, porovnávanie experimentov, viskozita membrány

Pod'akovanie

Chcela by som sa poďakovať prof. Mgr. Ivanovi Cimrákovi, Dr. za odborné vedenie, ľudský prístup, pochopenie a veľa dobrých nápadov a pripomienok. Osobitné ďakujem venujem Kike a Mišovi, ktorí mi trpezlivo odpovedali na moje nekončiace otázky a pomáhali pri riešení problémov a Ive za pomoc pri spúšťaní simulácií. A ďakujem aj mojim spolužiakom Maťovi, Martinovi, Isabelle, Betke, Monike, Ferovi a Kati za výnimočné pracovné prostredie. A tiež Maťovi, Miške a Martinkovi za veľkú dávku pochopenia a voľného času k štúdiu.

Abstrakt

ONDRUŠOVÁ, Mariana: *Výpočtové algoritmy pre vývoj, validáciu a aplikáciu modelov biologických buniek*. [Dizertačná práca] Žilinská univerzita v Žiline. Fakulta riadenia a informatiky. Katedra softvérových technológií. - Vedúci dizertačnej práce: prof. Mgr. Ivan Cimrák, Dr. – Žilina: FRI ZU, 2020, 93 s.

Dizertačná práca sa zaoberá validáciou a aplikáciou modelov biologických buniek. Modely biologických buniek sú popísané ako objekty s elastickými vlastnosťami, ktoré modelujeme pomocou softvéru ESPResSo. Prvým cieľom práce je validácia existujúceho modelu v rôznych simulačných podmienkach, kde porovnáваме náš simulačný model s biologickými dátami. Druhým cieľom je návrh, spracovanie a výskum nového modulu bunky – modul viskozity membrány bunky. Uvádžame dva princípy implementácie viskozity membrány a overujeme ju na viacerých simuláciach, ktoré potvrdzujú jeho význam.

Kľúčové slová: Červená krvinka, simulačný model, porovnávanie experimentov, viskozita membrány bunky

Abstract

ONDRUŠOVÁ, Mariana: *Computational algorithms for the development, validation and application of biological cell models*. [Dissertation thesis] - University of Žilina. Faculty of Management Science and Informatics. Department of Software Technology. - Supervisor: prof. Mgr. Ivan Cimrák, Dr. - Žilina, FRI ZU, 2020, 93 s.

The dissertation thesis contains validation and application of biological cell models. Biological cell's model is described as object with elastic properties, that is modeled with software ESPResSo. The first goal of the dissertation thesis is to validate the existing model in different simulation conditions, where we compare our simulation model with the biological experiment. The second goal is to propose and research a new cell's module – viscosity membrane. We present two principles of the implementation of membrane viscosity and verify it in several simulations that confirm its importance.

Key words: Red blood cell, simulation model, comparing experiments, membrane viscosity

Obsah

Zoznam obrázkov	17
Zoznam tabuliek.....	21
Zoznam používaných skratiek a veličín	23
1 Úvod.....	25
2 Súčasnú metódu modelovania buniek.....	27
2.1 Náš výskum v rámci výskumu vo svete	27
2.2 Lattice-Boltzmanova metóda	29
2.3 Metóda vnorenej hranice s rozptýleným prepojením	30
2.4 Model červenej krvinky.....	31
Modul pružnosti.....	32
Modul ohybu.....	33
Modul zachovania lokálnej plochy	34
Modul zachovania globálnej plochy	35
Modul zachovania objemu	36
2.5 Výpočtové pozadie	37
3 Skúmanie citlivosti výpočtového modelu v iných podmienkach simulácií ...	39
3.1 Rotácia bunky v šmykovom toku.....	39
3.2 Validácia modelu červenej krvinky vzhľadom na deformáciu bunky v zúženom mikrokanáli	42
Podstata simulačného experimentu	42
Simulačné nastavenia.....	42
Výsledky	46
3.3 Vplyv elastických parametrov na správanie sa bunky v šmykovom toku.....	54
Podstata simulačného experimentu	54
Simulačné nastavenia.....	54

Výsledky	56
4 Viskozita membrány bunky	60
4.1 Modul viskozity membrány bunky	61
4.2 Implementácia viskozity membrány bunky	62
Prvý princíp implementácie – veľkosť sily ako rozdiel rýchlostí	62
Druhý princíp implementácie - veľkosť sily ako rozdiel rýchlostí a následné premietnutie na hranu	63
4.3 Základné simulácie	63
4.3.1 Modul viskozity membrány medzi dvoma bodmi na spoločnej hrane.....	64
4.3.2 Modul viskozity membrány medzi tromi a štyrmi bodmi na spoločnej hrane	67
4.4 Vplyv modulu viskozity membrány na rýchlosť otáčania bunky v statickom experimente	71
Podstata simulačného experimentu	71
Simulačné nastavenia.....	71
Výsledky	72
4.5 Vplyv modulu viskozity membrány na rýchlosť otáčania bunky v dynamickom systéme	74
4.5.1 Vplyv veľkosti modulu viskozity membrány	74
Podstata simulačného experimentu	74
Simulačné nastavenia.....	74
Výsledky	76
4.5.2 Validácia simulačného modelu so zaradením viskozity membrány bunky	78
Podstata simulačného experimentu	78
Simulačné nastavenia.....	78
Výsledky	79
Simulačné nastavenia.....	82
Výsledky	82
5 Záver.....	86

Publikácie.....	89
Bibliografia	91



Zoznam obrázkov

Obrázok 1 Diskretizovaný povrch červenej krvinky.	28
Obrázok 2 Smery pohybu častíc lattice-Boltzmannovej metódy v 2D a 3D zobrazení.	30
Obrázok 3 Dovočítanie rýchlosti kvapaliny v bode vnorenej hranice 2D. Čiarkovaná čiara predstavuje hranicu objektu.	31
Obrázok 4 Skutočný a diskretizovaný tvar červenej krvinky.	32
Obrázok 5 Ukážka modulu pružnosti.	33
Obrázok 6 Ukážka modulu ohybu.	34
Obrázok 7 Ukážka modulu zachovania lokálnej plochy.	35
Obrázok 8 Ukážka modulu zachovania globálnej plochy.	36
Obrázok 9 Ukážka modulu zachovania objemu.	36
Obrázok 10 Vznik šmykového toku.	40
Obrázok 11 Zjednodušená verzia šmykového toku.	40
Obrázok 12 Spúšťanie šmykového toku v konkrétnych podmienkach [21].	41
Obrázok 13 Bunkové prevaľovanie a rotácia bunky. Prekreslené podľa [20].	42
Obrázok 14 Schematický pohľad na experimentálny kanál zhora. Parametre pre kanál boli vybraté z [22]. Počiatočná šírka kanála $w = 100\mu\text{m}$, postupne zúžená do šírky $w_c = 20\mu\text{m}$, výška kanála bola $38\mu\text{m}$, l_c v závislosti od aktuálneho experimentu od 100 do $800\mu\text{m}$	43
Obrázok 15 Simulačný kanál s dĺžkou v zúženej časti $l_c = 100\mu\text{m}$ bez tekutiny, uzavretý, spodná a vrchná stena sú pre lepšiu vizualizáciu priehľadné.	43
Obrázok 16 Simulačný kanál s dĺžkou v zúženej časti $l_c = 100\mu\text{m}$, bez vrchnej a spodnej steny, s tekutinou.	43
Obrázok 17 Simulačný kanál s dĺžkou v zúženej časti $l_c = 800\mu\text{m}$, bez vrchnej a spodnej steny, s tekutinou.	44
Obrázok 18 Jedenásť pozícií buniek v počiatočnej fáze simulácie. [23].	45
Obrázok 19 Set rotácií buniek, s ktorými sme pracovali. Otáčané v x a z-smere. [23].	45

Obrázok 20 Snímky bunky na začiatku nasadenej do tretiny šírky kanálu. Bunka sa začne otáčať pod vplyvom kvapaliny pred úzkou časťou (a) a ďalej v čase vstupu do zúženej časti (b). Tvar bunky na výstupe zo zúženej časti a opätovný vstup do širšej časti (c)..	47
Obrázok 21 Postupné naťahovanie simulačného modelu bunky v pozícii 1 a biologickej bunky v čase. Obrázok ukazuje hodnoty pre natiahnutie bunky od jej začiatku do polovice dĺžky zúženej časti kanála s dĺžkou $l_c = 800 \mu\text{m}$.	47
Obrázok 22 Bunka s počiatočnou rotáciou a natočením pre viditeľnosť extrémálneho bodu.	50
Obrázok 23 Simulačný model počas otáčania bunky z vrchnej časti kanála s pohybom proti smeru hodinových ručičiek. Stred bunky sa javí statický, pohyb vidíme na jej membráne.	50
Obrázok 24 Simulačný kanál podľa [22] pre $l_c = 800\mu\text{m}$ s vyznačenými šírkami pre výpočet pozícii buniek na vstupe a počas prechodu zúženou časťou (orandžová farba šípky).	51
Obrázok 25 Spúšťanie šmykového toku v konkrétnych podmienkach [21].	55
Obrázok 26 Amplitúda x-súradnice extrémálneho bodu. Čiernou farbou je vyznačený rozsah hodnôt vychádzajúci z otáčania bunky.	56
Obrázok 27 Amplitúda maximálneho natiahnutia x-súradnice pri rôznych hodnotách modulu ohybu a pre rýchlosť tekutiny = $0,002 \text{ ms}^{-1}$.	57
Obrázok 28 Amplitúda maximálneho natiahnutia x-súradnice pri rôznych hodnotách rýchlosti tekutiny a pre modul ohybu = $3,4 \cdot 10^{-18} \text{ N.m}$.	58
Obrázok 29 Amplitúda maximálneho natiahnutia x-súradnice pri rôznych hodnotách modulu ohybu a pre rýchlosť tekutiny = $0,002 \text{ ms}^{-1}$.	58
Obrázok 30 Dva základné viskoelastické modely podľa [25].	60
Obrázok 31 Prvý princíp implementácie – veľkosť viskóznej sily sa vypočíta ako rozdiel rýchlostí bodov na hrane [27].	62
Obrázok 32 Druhý princíp implementácie – veľkosť viskóznej sily sa vypočíta ako rozdiel rýchlostí bodov na hrane a následne sa premietne na spoločnú hranu [27].	63
Obrázok 33 Schematické zobrazenie pohybu dvoch bodov v horizontálnej rovine.	64

Obrázok 34 Simulačné zobrazenie pohybu dvoch bodov v horizontálnej rovine.	65
Obrázok 35 Schematické zobrazenie pohybu dvoch bodov vo vertikálnej rovine.....	65
Obrázok 36 Simulačné zobrazenie pohybu dvoch bodov vo vertikálnej rovine.	65
Obrázok 37 Schematické zobrazenie pohybu dvoch bodov v horizontálnej rovine.....	66
Obrázok 38 Simulačné zobrazenie pohybu dvoch bodov v horizontálnej rovine.	66
Obrázok 39 Schematické zobrazenie pohybu dvoch bodov vo vertikálnej rovine.....	67
Obrázok 40 Simulačné zobrazenie pohybu dvoch bodov vo vertikálnej rovine.	67
Obrázok 41 Schematické zobrazenie pohybu troch bodov v rovine.	68
Obrázok 42 Simulačné zobrazenie pohybu troch bodov v rovine.....	68
Obrázok 43 Schematické zobrazenie pohybu troch bodov v rovine.	69
Obrázok 44 Simulačné zobrazenie pohybu troch bodov v rovine.....	69
Obrázok 45 Simulačné zobrazenie pohybu štyroch bodov pri prvej implementácii - veľkosť sily ako rozdiel rýchlostí.	69
Obrázok 46 Simulačné zobrazenie pohybu štyroch bodov pri druhej implementácii - veľkosť sily ako rozdiel rýchlostí a následné premietnutie na hranu.	70
Obrázok 47 Simulačné nastavenie bunky. Vľavo sú zobrazené body membrány, v ktorých pôsobila ťažavacia sila. Vpravo je zobrazený smer ťažavacej sily.....	71
Obrázok 48 Spúšťanie šmykového toku v konkrétnych podmienkach [21].....	75
Obrázok 49 Amplitúda maximálneho natiahnutia x-súradnice pri rôznych hodnotách modulu viskozity membrány a pre rýchlosť tekutiny = 0.002 ms ⁻¹	77
Obrázok 50 Amplitúda maximálneho natiahnutia x-súradnice pri rôznych hodnotách rýchlosti tekutiny a pre modul viskozity membrány = 2.0 N.s/m.	77
Obrázok 51 Výsledky pre rôzne hodnoty modulu viskozity membrány [29].....	78
Obrázok 52 Spúšťanie šmykového toku v konkrétnych podmienkach [21].....	79
Obrázok 53 Prvé výsledky bez použitia viskozity membrány pre bunku s diskretizáciou - 374 bodov [21].....	80
Obrázok 54 Výsledky so zaradením viskozity membrány pre bunku s diskretizáciou - 374 bodov [21].....	81

Obrázok 55 Výsledky bez použitia viskozity membrány pre bunku s diskretizáciou - 642 bodov.	81
Obrázok 56 Výsledky pre rôzne hodnoty modulu viskozity membrány [29].....	83
Obrázok 57 Vplyv viskozity membrány pre bunku s diskretizáciou - 374 bodov.	83
Obrázok 58 Vplyv viskozity membrány pre bunku s diskretizáciou – 642 bodov.....	84
Obrázok 59 Porovnanie frekvencie otáčania bunky pre viskozitu kvapaliny $1.5 \times 10^{-6} \text{ m}^2/\text{s}$ a rôzne diskretizácie bunky.....	84
Obrázok 60 Porovnanie frekvencie otáčania bunky pre viskozitu kvapaliny $5 \times 10^{-6} \text{ m}^2/\text{s}$ a rôzne diskretizácie bunky.....	85

Zoznam tabuliek

Tabuľka 1 Doplnujúce simulačné nastavenia.	46
Tabuľka 2 Hodnoty pre spriemerovanú maximálnu dĺžku bunky pre $l_c = 100 \mu\text{m}$ a $800 \mu\text{m}$ podľa závislosti od počiatočnej pozície. Smerodajná odchýlka udáva odchýlku v maximálnej dĺžke bunky od spriemerovanej maximálnej dĺžky pre $l_c = 100 \mu\text{m}$ a $800 \mu\text{m}$ podľa závislosti od počiatočnej pozície.	2
Tabuľka 3 Hodnoty pre spriemerovanú maximálnu dĺžku bunky pre $l_c = 100 \mu\text{m}$ a $800 \mu\text{m}$ v závislosti od počiatočnej rotácie. Smerodajná odchýlka udáva odchýlku v maximálnej dĺžke bunky od spriemerovanej maximálnej dĺžky.	49
Tabuľka 4 Uhol otočenia bunky od počiatočnej pozície po pozíciu na konci zúženej časti simulačného kanála pre $l_c = 800 \mu\text{m}$	51
Tabuľka 5 Pozície buniek v počiatočnej pozícii a v zúženej časti kanála pre $l_c = 800 \mu\text{m}$	53
Tabuľka 6 Doplnujúce simulačné nastavenia.	55
Tabuľka 7 Rozsahy maximálneho natiahnutia bunky pri rôznych hodnotách modulu ohybu a rýchlosti kvapaliny.	57
Tabuľka 8 Doplnujúce simulačné nastavenia.	72
Tabuľka 9 Deformácia buniek v ustálenom stave.	73
Tabuľka 10 Relatívna zmena na dĺžke a šírke bunky v ustálenom stave.	73
Tabuľka 11 Doplnujúce simulačné nastavenia.	75
Tabuľka 12 Rozsahy maximálneho natiahnutia bunky pri rôznych hodnotách modulu viskozity membrány a rýchlosti kvapaliny.	76
Tabuľka 13 Doplnujúce simulačné nastavenia.	80
Tabuľka 14 Doplnujúce simulačné nastavenia.	82



Zoznam používaných skratiek a veličín

RBC - red blood cell

CTC - circulating tumor cell

ESPResSo - Extensible Simulation Package for Research on Soft matter

koeficient modulu pružnosti – lokálny koeficient ovplyvňujúci pružnosť bunky [N/m]

koeficient modulu ohybu – lokálny koeficient ovplyvňujúci tuhosť bunky [Nm]

koeficient modulu zachovania lokálnej plochy - lokálny koeficient zachovávajúci lokálnu plochu bunky [N/m]

koeficient modulu zachovania globálnej plochy - globálny koeficient zachovávajúci globálnu plochu bunky [N/m]

koeficient modulu zachovania objemu - globálny koeficient zachovávajúci globálny objem bunky [N/m²]

koeficient modulu viskozity membrány - koeficient ovplyvňujúci rýchlosť zmeny v dynamických systémoch [Ns/m]

polomer RBC – polomer modelu bunky v simuláciách [m]

koeficient prenosu síl – koeficient vyrovnávajúci prenos síl medzi bodmi vnorenej hranice a kvapaliny [Ns/m]

rýchlosť bodu – rýchlosť bodu bunky pohybujúceho sa v kvapaline [m/s]

rýchlosť kvapaliny – rýchlosť kvapaliny v bodoch mriežky kvapaliny [m/s]

hustota kvapaliny [kg/m³]

viskozita kvapaliny [m²/s]

šmykový tok – rozdiel rýchlostí na vrchnej a spodnej strane bunky, súvisí s veľkosťou rozdielu rýchlostí [s⁻¹]

objemový prietok – množstvo pretečenej kvapaliny za časovú jednotku [m³/μs]

časový krok – časová jednotka, pri ktorej zaznamenávame pre nás potrebné jednotky [s]

Zoznam používaných skratiek a veličín

сила – používaná pri moduloch/pri spúšťaní kvapaliny/ pohybe bodov [N]

výška/šírka/dĺžka - parametre simulačného kanála [μm]

frekvencia otáčania – periodičita otáčania bodu bunky [s^{-1}]

1 Úvod

Už dávno sa ľudstvo zaoberalo otázkou, čo sa nachádza vo vnútri organizmov. Prvé biologické experimenty zamerané na prácu s červenými krvinkami však vždy mali a stále majú svoje obmedzenia. Napríklad je to ich životnosť, možnosť opakovať experiment s tými istými krvinkami, či vyššie rýchlosti tokov krvi. Preto postupom času ľudia hľadali aj iné možnosti akými sú počítačové simulácie. Počítačové simulácie vychádzajú z biologických experimentov. Navyše v sebe zahŕňajú vlastnosti ako je elasticita, energetický stav, priľnavosť k iným objektom ale tiež dokážu predpovedať výsledky biologických experimentov, ktoré nie sú zreplikovateľné v laboratóriách. V neposlednom rade ich veľkou prednosťou je, že k experimentom nepotrebnú živú bytosť.

Počítačové simulácie sú založené na spracovávaní interakcií objektov a tekutiny, pričom správanie každého elementu je definované matematickým predpisom. K vzájomným interakciám dochádza napríklad v mikrofluidických zariadeniach, ktoré predstavujú rôzne druhy kanálov väčších či menších rozmermi, zúženiami, rôzne vstavanými prekážkami.

Pod objektami myslíme červené krvinky, biele krvinky a krvné doštičky, ktoré sa spolu nachádzajú v tekutine – krvnej plazme. Podľa [1] je tvorená približne z 55% homogénnou krvnou plazmou a 45% tvoria červené a biele krvinky a krvné doštičky v pomere 500:1:30. Preto ďalej budeme pracovať len s krvnou plazmou a červenými krvinkami. V ďalšom texte používame pre červené krvinky skratku RBC (z anglického red blood cell).

Mikrofluidické zariadenia majú veľký význam pre štúdie, ktoré sa venujú chorobám buniek (napríklad nádorovým bunkám). Ich výskyt v krvi je veľmi zriedkavý - napríklad len jedna bunka na milión hematologických buniek v krvi pacientov. A keďže sa uvádza súvis medzi typom nádorovej bunky a typom rakoviny, separácia týchto buniek v mikrofluidických zariadeniach môže slúžiť na rýchle stanovenie diagnózy u pacientov [2]. V ďalšom texte používame pre cirkulujúce nádorové bunky skratku CTC (z anglického circulating tumor cell).

Názov dizertačnej práce výpočtové algoritmy pre vývoj, validáciu a aplikáciu modelov biologických buniek je rozpracovaný do dvoch čiastkových cieľov. Validáciu

modelu biologických buniek v sebe zahŕňa prvý čiastkový cieľ. Vývoj a aplikáciu modelov biologických buniek v sebe zahŕňa druhý čiastkový cieľ.

- Prvý čiastkový cieľ: Validácia existujúceho modelu v rôznych simulačných podmienkach. Tomuto cieľu sa venujeme v Kapitole [3](#), kde náš simulačný model validujeme s existujúcimi biologickými dátami.
- Druhý čiastkový cieľ: Návrh, spracovanie a výskum nového modulu bunky – modul viskozity membrány bunky. Tomuto cieľu je venovaná Kapitola [4](#), kde si najprv vysvetlíme podstatu viskozity membrány a postupne ju zaradíme do simulačného modelu.

2 Súčasné metódy modelovania buniek

V kapitole si postupne opíšeme jednotlivé zložky, ktoré sú dôležité v našej práci. V podkapitole [2.1](#) si povieme viac o prínose našej výskumnej skupiny Cell-in-fluid Biomedical Modeling & Computations Group do výskumu vo svete, pomocou ktorej sa uskutočnila aj nami prezentovaná práca. V podkapitole [2.2](#) si opíšeme metódu simulácie tekutiny v softvéri ESPResSo. V podkapitole [2.3](#) doplníme opis modelovania tekutiny o interakciu s objektami, ktoré predstavujú červené krvinky, ponorenými v kvapaline a v podkapitole [2.4](#) opíšeme model samotnej červenej krvinky s jeho jednotlivými atribútmi. Nakoniec v podkapitole [2.5](#) si predstavíme softvér ESPResSo s otvoreným zdrojovým kódom a pre naše potreby doplnený o softvérový balík Object-in-fluid.

2.1 Naš výskum v rámci výskumu vo svete

Počítačové simulácie sú v modelovaní biologických procesov stále žiadaným prínosom, avšak spôsob, ako k nim pristupovať sa vo výskumných skupinách líši. Modelovanie biologických procesov je určitým zjednodušením komplexnosti javu. Preto je veľmi dôležité nájsť vhodný spôsob ako čo najviac zjednodušiť dané prostredie a pritom zachovať jeho fyzikálne a biologické vlastnosti. Ak by sme sa zamerali len na modelovanie biologických buniek, vynárajú sa dva základné prístupy - modely založené na časticách (particle-based) a modely založené na diskretizačnej sieti (mesh-based). V oboch prípadoch sa model musí vysporiadať so samotnými objektami a ich vlastnosťami a tiež s interakciami navzájom.

Podstatnú časť dizertačnej práce venujeme viskozite bunkovej membrány a jej implementácii – Kapitole [4](#). Preto v závere každého prístupu - modely založené na časticách a modely založené na diskretizačnej sieti je aj stručné zhrnutie v tejto oblasti.

Modely založené na časticách

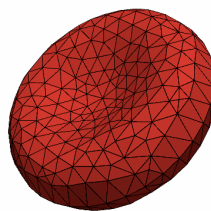
Model je založený na predpoklade, že simulačný priestor je v celom svojom objeme vyplnený časticami [3] [4]. Nastavením vlastností sa rozlíšia častice kvapaliny, bunky a membrány. Častice tekutiny a vnútro bunky majú rovnaké vlastnosti. Pri modeloch založených na časticách sa na modelovanie tekutiny používajú Navier-Stokesové rovnice [5]. Pri simulovaní červených krviniek zohrávajú významnú úlohu častice membrány

bunky. Do nich sú vkladané elastické a viskózne vlastnosti tak, aby predstavovali model červenej krvinky ako celok. Taktiež obsahuje informácie pre interakcie s inými bunkami - časticami inej membrány bunky [6]. Porovnanie viacerých modelov založených na časticách nájdeme v [7].

Implementácia viskozity membrány pri modeloch založených na časticách sa výsledná viskózna sila vypočíta ako rozdiel rýchlostí dvoch bodov na spoločnej hrane [8]. Viac v podkapitole [4.2](#).

Modely založené na diskretizačnej sieti

Model založený na diskretizačnej sieti sa skladá z dvoch rozdielnych častí. Jedna popisuje tekutinu, druhá povrch bunky. Časti sa prepájajú pomocou vzájomných interakcií. Tekutina môže byť popísaná Navier-Stokesovými rovnicami alebo lattice-Boltzmannovou metódou [9]. Pre náš výskum sme si zvolili lattice-Boltzmannovu metódu, ktorá využíva kubickú mriežku. Viac o metóde v [2.2](#). Ak sa pozeráme na červenú krvinku ako na simulačný objekt, berieme do úvahy len jej povrch. Pre zjednodušenie je diskretizovaný bodmi, ktoré sú navzájom poprepávané, čím vytvárajú trojuholníkovú sieť – 1. Model červenej krvinky je tvorený piatimi elastickými modulmi, ktoré zachovávajú jeho elastické vlastnosti. Viac o modeli červenej krvinky v časti [2.4](#). K interakciám medzi tekutinou a povrchom bunky môžeme pristupovať dvoma spôsobmi. Prvý je metóda vnorenej hranice, ktorú používame aj my. Podstatou je rozptýlené prepojenie pomocou trecích síl medzi mrežovými bodmi siete bunky a vrcholmi mriežky tekutiny. Prepojeniu medzi objektami a tekutinou sa venujeme v časti [2.3](#). Druhý spôsob prepojenia je vynútené spojenie bodov siete a vrcholov mriežky cez spoločnú rýchlosť [10] [11].



Obrázok 1 Diskretizovaný povrch červenej krvinky.

Pri modeloch založených na diskretizačnej sieti sme k implementácii viskozity membrány pristupovali s rozšírením. Výsledná viskózna sila sa vypočíta ako rozdiel rýchlostí dvoch bodov na spoločnej hrane, avšak výsledná sila sa potom ešte premietne na spoločnú hranu medzi dvoma bodmi. Pre modely založené na časticách je to nový

prístup, ktorého základ vychádza z práce iného doktoranda v rámci našej výskumnej skupiny [12]. V našej práci je prístup ďalej validovaný a presk umany na rôznych simuláciach a tvorí jeden z prínosov dizertačnej práce.

2.2 Lattice-Boltzmanova metóda

Dynamika kvapaliny môže byť popísaná rôznymi systémami rovníc. Jednou moźnosťou sú Navier-Stokesove parciálne diferenciálne rovnice. Riešenie takýchto rovníc vyžaduje použitie pokročilých numerických metód. V našom prípade pouźivame iný prístup známy ako lattice-Boltzmannova metóda. Pri tomto prístupe sa predpokladá, že priestor, ktorý vyplňa kvapalinu je rovnomerne rozdelený do diskretizačných bodov v kubickej sieti (trojdimenzionálna eulerovská mrieška). Táto mrieška je fixná počas celej doby simulácie. Kvapalina je reprezentovaná fiktívnymi bodmi, ktoré počas simulácie do seba nar azajú (v rozšírenom ponímaní si to môžeme predstaviť ako pohyb molekúl vody počas toku). Tým, ako častice do seba nar azajú, prenášajú o sebe informáciu o veľkosti a smere rýchlosti, ktor ým sa pohybujú.

Funkcia $n_i(x, t)$ hovorí, koľko častíc na mieste x a v čase t sa hýbe vektorou rýchlosťou e_i . Smery pohybu častíc majú rozličnú definíciu, podľa toho, či ich pouźivame v 2D alebo v 3D zobrazení. V 2D sa pouźiva model s 9-timi smermi. V našom prípade pouźivame 3D prípad s 19-timi smermi, teda D3Q19 verziu lattice-Boltzmannovej metódy (3 dimenzie s 19-imi smermi , $e_i, i = 0-18$. Znázornenie týchto smerov v 2D a 3D modeli uvádzame na obrázku 2.

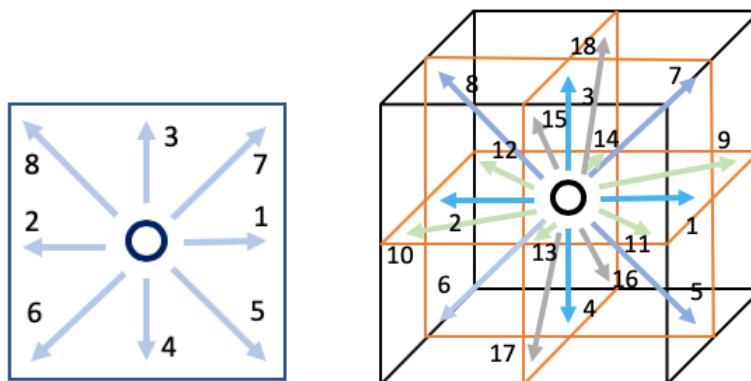
S pridaním externej sily, dostaneme podľa [13] rovnicu

$$n_i(x + e_i \Delta_t, t + \Delta_t) = n_i(x, t) - \Delta_i(n(x, t)) \quad (1)$$

kde Δ_t je časový krok, Δ_i je kolízny operátor z [9] a f_i funkcia externej sily pôsobiacej na kvapalinu. Funkcia $n_i(x, t)$ hovorí, koľko častíc na mieste x a v čase t sa hýbe v smere e_i . Pre celkové popísanie prúdiacej kvapaliny musíme dorátať eštie makroskopické veličiny ako rýchlosť u a hustota ρ . Tie vypočítame tiež podľa [13] nasledovne:

$$\rho(x, t) = \sum_i n_i(x, t) \quad \rho(x, t) u = \sum_i n_i(x, t) e_i \quad (2)$$

kde $\rho(x, t)$ je hustota a u je rýchlosť kvapaliny v mieste x a v čase t .



Obrázok 2 Smery pohybu častíc lattice-Boltzmannovej metódy v 2D a 3D zobrazení.

2.3 Metóda vnorenej hranice s rozptýleným prepojením

Metóda vnorenej hranice popisuje pohyb objektov v kvapaline. Vnorené objekty sú charakterizované hranicou, ktorá je tvorená množinou vnorených hraničných bodov. Hraničné body sú pospájané väzbami, ktoré vytvárajú trojuholníkovú sieť. Pohyb bodov vnorenej hranice vychádza podľa [13] z Newtonovej rovnice pohybu

$$F = m_{ib} \frac{d^2 X_j}{dt^2} \quad (3)$$

kde m_{ib} je hmotnosť bodu vnorenej hranice, X_j je jeho pozícia a F sila, ktorá pôsobí na tento bod. Sila vzniká ako interakcia kvapaliny s hraničnými bodmi vnoreného objektu. Vnoreným objektom sa podrobnejšie venujeme v [2.4](#).

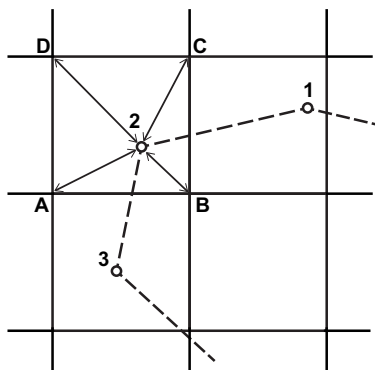
Vnorená hranica objektu v kvapaline nadobúda rovnakú rýchlosť ako je rýchlosť kvapaliny. Aby sme však mohli túto podmienku zabezpečiť, potrebujeme zaviesť silu vyvíjanú kvapalinou u na bod vnorenej hranice v [14].

$$F_j = \xi (u - v) \quad (4)$$

kde ξ je koeficient prenosu síl, u je rýchlosť tekutiny a v je rýchlosť bodu vnorenej hranice.

Rovnica sa zakladá na predpoklade, že rýchlosť kvapaliny je prepočítavaná v tom istom bode ako rýchlosť bodu vnorenej hranice. Avšak v našom prípade je to trochu inak. Ako vidíme na 3 vnorený objekt a kvapalina sa líšia svojou diskretizáciou (majú rôzne

diskretizačné body). Preto rýchlosť kvapaliny u dopočítavame pomocou lineárnej interpolácie pre každý bod vnorenej hranice.



Obrázok 3 Dopočítanie rýchlosti kvapaliny v bode vnorenej hranice 2D. Čiarkovaná čiara predstavuje hranicu objektu.

Treba si však uvedomiť aj opačný efekt, kedy bod vnorenej hranice pôsobí na kvapalinu. Tak bude sila $-F_j$ vrátená späť do kvapaliny. Potom F_j je rozložená do najbližších bodov eulerovskej mriežky kvapaliny a rozloženie je nepriamo úmerné kvádrovým objemom s protíahlými rohmi bodu vnorenej hranice a bodu mriežky. Spätne pôsobenie sily $-F_j$ je zahrnuté aj vo vzorci (1) ako člen $n_i(x, t)$.

2.4 Model červenej krvinky

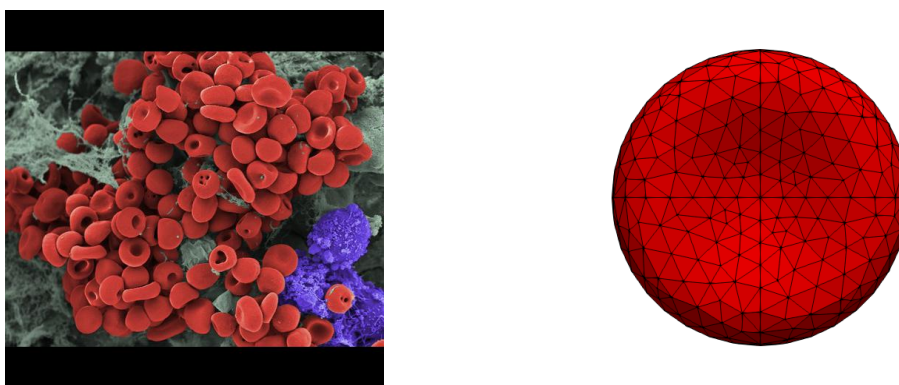
Červená krvinka alebo erytrocyt predstavuje jednu z najšpecializovanejších a zároveň najjednoduchších buniek. Na povrchu bunky sa nachádza cytoplazmatická membrána, ktorú by sme mohli nazvať aj biomembránou. Biomembrána predstavuje dynamický systém, v ktorom je neustály pohyb molekúl. Umožňujú to slabé väzby a vodíkové mostíky. Cytoplazmatická membrána červenej krvinky sa zjednodušene skladá z dvoch vrstiev. Prvá je dvojvrstva fosfolipidov a pod ňou sa nachádza sieť tvorená z proteínu spektrínu. Fosfolipidová dvojvrstva a spektrínová sieť je navzájom poprepájaná proteínmi.

Červená krvinka má v relaxovanom stave bikonkávny tvar, ktorý môžeme analyticky popísať podľa [15] nasledovne:

$$z = \pm 0.5r_0 \left(1 - \frac{x^2+y^2}{r_0^2}\right)^{\frac{1}{2}} \left(C_0 + C_1 \frac{x^2+y^2}{r_0^2} + C_2 \left(\frac{x^2+y^2}{r_0^2}\right)^2\right) \quad (5)$$

kde $r_0 = 3.91\mu\text{m}$, $[x, y, z]$ karteziánske súradnice a konštanty $C_0 = 0.207161$, $C_1 = 2.002558$, $C_2 = -1$.

Pri modeli červenej krvinky berieme do úvahy len membránu bunky na povrchu, reprezentovanú bodmi, ktoré sú navzájom poprepájané v trojuholníkovej sieti. Na 4 môžeme vidieť porovnanie skutočného a diskretizovaného tvaru červenej krvinky.



Obrázok 4 Skutočný a diskretizovaný tvar červenej krvinky.

Simulovanie membrány v našom modeli musí spĺňať rovnaké charakteristiky ako má biologická bunka. To v našich simuláciách zabezpečujeme pomocou piatich modulov elasticity. Ich myšlienka je prebratá z [16]. Pre naše potreby boli upravené v [17]. Odtiaľ tiež čerpáme rovnice používané v nasledujúcich podkapitolách pre jednotlivé moduly, ich pôsobenie a význam.

Jednou z podstatných častí práce je viskozita membrány bunky a z nej vyplývajúci šiesty modul – modul viskozity membrány. Zatiaľ čo prvých päť modulov má význam pri elasticite bunky a pomáhajú jej pri zmene tvaru v rôznych podmienkach, podstatou modulu viskozity membrány bunky je proces elasticity spomaliť. Prvých päť modulov bolo prebratých z iných prác v rámci výskumnej skupiny, modul viskozity membrány sme v práci rozšírili. Viac o viskozite membrány bunky, module viskozity membrány a jeho implementácii postupne rozoberieme v 4. Modul viskozity bol prebratý z [12].

Modul pružnosti

Základný modul, ktorú ovplyvňuje tuhosť membrány, je práve modul pružnosti. Ako sme už spomínali, bunky, s ktorými pracujeme, sú reprezentované diskretizáciou

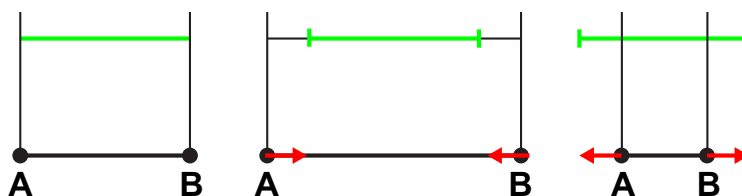
do trojuholníkovej siete. Modul pružnosti je založený na pôsobení síl medzi každými dvoma bodmi, ktoré vytvárajú hrany jednotlivých trojuholníkov. Silu pružnosti medzi dvoma bodmi v jednej pružine vypočítame:

$$\mathbf{F}_s(A, B) = k_s \kappa(\lambda_{AB})(L - L_0) \mathbf{n}_{AB} \quad (6)$$

kde k_s je koeficient pružnosti, L je aktuálna dĺžka hrany medzi dvoma bodmi A, B , L_0 je jej relaxovaná dĺžka, ktorá vychádza z celkového relaxovaného stavu modelu červenej krvinky $\kappa(\lambda_{AB}) = \frac{L_{AB}}{L_{AB}^0}$, \mathbf{n}_{AB} je jednotkový vektor smerujúci z bodu A do bodu B , a κ je nelineárna funkcia, ktorá zodpovedá Neo-Hookeanovému správaniu:

$$\kappa(\lambda_{AB}) = \frac{\lambda_{AB}^{0.5} + \lambda_{AB}^{-2.5}}{\lambda_{AB} + \lambda_{AB}^{-3}} \quad (7)$$

Čím je koeficient pružnosti vyšší, tým je vyššia aj tuhosť membrány a bunka je menej flexibilná. Pôsobenia síl modulu pružnosti môžeme vidieť na 5. Zelená farba predstavuje relaxovanú dĺžku hrany AB , červenou farbou je vyznačená sila, pôsobiaca na spoločnú hranu. Ak je dĺžka hrany medzi dvoma bodmi dlhšia, pôsobiaca sila sa ju snaží skrátiť ak je hrana kratšia, sila sa ju snaží predĺžiť.



Obrázok 5 Ukážka modulu pružnosti.

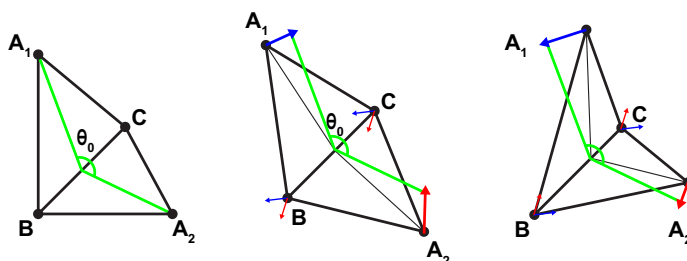
Modul ohybu

K popísaniu správania sa červenej krvinky potrebujeme zobrať do úvahy aj iné moduly. To, akým spôsobom sa membrána bunky vracia naspäť do relaxovanej polohy po ohnutí popisuje modul ohybu. Tento modul je dôležitý nielen pre zachovanie tvaru bunky, ale hlavne zabezpečuje postupný návrat do pôvodného stavu. Modul ohybu je založený na zachovávaní uhlov medzi každou dvojicou susedných trojuholníkov.

Sila, ktorá pôsobí na zachovanie uhlov, sa vypočíta:

$$\mathbf{F}_b(A, B, C) = k_b(\theta - \theta^0) \mathbf{n}_{ABC} \quad (8)$$

kde k_b je koeficient ohybu, θ je aktuálny uhol, θ^0 je ich relaxovaný uhol medzi dvoma trojuholníkmi, ktoré majú spoločnú hranu AB , a \mathbf{n}_{ABC} je jednotkový normálový vektor uhlu, ktorý mení aj silu pôsobiacu proti tejto zmene, preto pri väčšej zmene uhlu je aj sila väčšia. Pôsobenia síl modulu ohybu môžeme vidieť na 6. Zelenou farbou je vyznačený relaxovaný uhol medzi dvoma trojuholníkmi. Modré a červené šípky z bodov A_1 a A_2 predstavujú silu, ktorá pôsobí na navrátenie z aktuálneho do relaxovaného uhlu medzi dvoma trojuholníkmi. Modré a červené šípky z bodov B a C slúžia na dopočítanie síl, aby ich celkový súčet bol nulový.



Obrázok 6 Ukážka modulu ohybu.

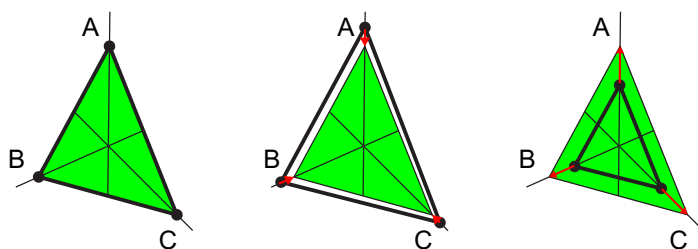
Modul zachovania lokálnej plochy

Ďalší modul, ktorý popíšeme, je modul zachovania lokálnej plochy. Hlavnou úlohou tohto modulu je zachovanie plochy jednotlivých trojuholníkov v triangulácii. Tým tiež prispieva k udržaniu celkovej plochy červenej krvinky. Veľkosť sily zachovávajúcej plochu trojuholníkov vypočítame:

$$\mathbf{F}_{al}(A) = k_{al} \frac{S - S_0}{|t_A|^2 + |t_B|^2 + |t_C|^2} \mathbf{t}_A \quad (9)$$

kde k_{al} je koeficient zachovania lokálnej plochy, S je aktuálna veľkosť S_0 je relaxovaná veľkosť lokálnej plochy trojuholníka ABC a $|t_A|, |t_B|, |t_C|$ označujú veľkosť vektorov z bodu do ťažiska. Ako pôsobí modul zachovania lokálnej plochy, môžeme vidieť na 7. Zelenou farbou je označená relaxovaná veľkosť lokálnej plochy trojuholníka, šípky červenou farbou predstavujú silu, ktorá pôsobí na navrátenie aktuálnej veľkosti

do relaxovanej veľkosti plochy trojuholníka ABC. Smer sily je pozdĺž ťažnice z daného vrcholu.



Obrázok 7 Ukážka modulu zachovania lokálnej plochy.

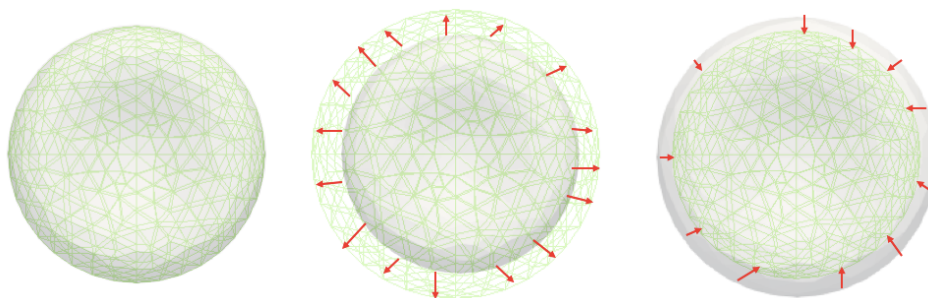
Modul zachovania globálnej plochy

Všetky doterajšie moduly boli lokálneho charakteru. Najprv sme písali o dĺžke hrany medzi dvoma bodmi, neskôr o zachovaní uhla medzi dvoma susednými trojuholníkmi a nakoniec o zachovaní plochy jednotlivých trojuholníkov. My sa však potrebujeme pozrieť na celkovú diskretizáciu bunky aj z hľadiska jej celkového povrchu a objemu. Náš model je popísaný súborom bodov, ktoré sú navzájom pospájané väzbami, musíme brať ohľad aj na jeho fyzikálne vlastnosti ako je povrch a objem.

Modul zachovania globálnej plochy zabezpečuje konštantný povrch bunky počas celej doby simulácie. Silu pôsobiacu na zachovanie celkového povrchu vypočítame

$$\mathbf{F}_{ag}(A) = k_{ag} \frac{S - S_0}{S_0} S_{ABC} \frac{\mathbf{t}_A}{|\mathbf{t}_A|^2 + |\mathbf{t}_B|^2 + |\mathbf{t}_C|^2} \quad (10)$$

kde k_{ag} je koeficient zachovania celkovej plochy, S je aktuálny povrch bunky, S_0 je veľkosť povrchu bunky v pokojovom stave, S_{ABC} je aktuálny povrch trojuholníka ABC a $|\mathbf{t}_A|$ je vektor z vrcholu A k ťažisku trojuholníka ABC. Ako pôsobí modul zachovania globálnej plochy, môžeme vidieť na 8. Zelenou farbou je relaxovaná veľkosť globálnej plochy bunky, šípky červenou farbou predstavujú silu, ktorá pôsobí na navrátenie aktuálnej veľkosti do relaxovanej veľkosti globálnej plochy bunky.



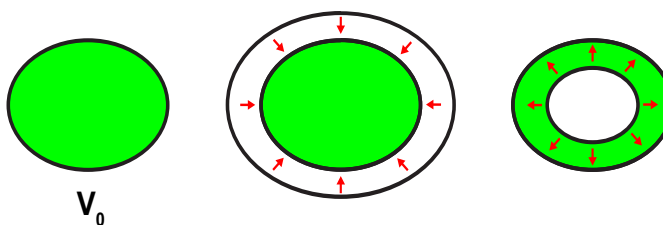
Obrázok 8 Ukážka modulu zachovania globálnej plochy.

Modul zachovania objemu

Ako sme už spomínali v predošlej podkapitole, pri simuláciách potrebujeme zachovať tiež objem telesa. Preto pri tvorbe modelu berieme do úvahy aj modul zachovania objemu, ktorý udržuje konštantný objem počas celej doby simulácie. Silu, ktorá zachováva konštantný objem telesa vypočítame:

$$\mathbf{F}_v(ABC) = -k_v \frac{\Delta V}{V^0} S_{ABC} \mathbf{n}_{ABC} \quad (11)$$

kde k_v je koeficient zachovania objemu, V je celkový objem telesa, V^0 je jeho relaxovaný objem, $\frac{\Delta V}{V^0} = \frac{V - V^0}{V^0}$ je relatívna výchylka objemu telesa od jeho relaxovaného stavu, S_{ABC} je obsah trojuholníka ABC a \mathbf{n}_{ABC} je jednotkový normálový vektor trojuholníka ABC . Ako pôsobí modul zachovania objemu, môžeme vidieť na 9. Zelenou farbou je relaxovaná veľkosť globálnej plochy bunky, šípky červenou farbou predstavujú silu, ktorá pôsobí na navrátenie aktuálnej veľkosti do relaxovanej veľkosti globálnej plochy bunky.



Obrázok 9 Ukážka modulu zachovania objemu.

2.5 Výpočtové pozadie

Pri počítačových simuláciách treba výpočtovo obsiahnuť veľké množstvo vstupných parametrov. K tomu používame open-source programový softvér ESPResSo (Extensible Simulation Package for Research on Soft matter [18]).

ESPResSo je univerzálny programový softvér určený pre vykonávanie simulácií mnohočasticových systémov. Častice môžu napríklad predstavovať atómy alebo molekuly s vlastnou hmotnosťou, ktoré sú navzájom poprepájané väzbami. Jednotlivé vzťahy medzi časticami či spôsob pohybu častíc v priestore si vie užívateľ nastaviť sám pomocou skriptu napísaného v jazyku Python. Pomocou softvéru ESPResSo je možné simulovať dynamiku mnohých systémov.

V rámci softvéru ESPResSo používame balík Object-in-fluid, zameraný na simulácie elastických objektov, kde sa kladie dôraz najmä na bunky a tok kvapaliny. Na ich vizualizáciu slúžia vygenerované VTK súbory [19], v softvéri Paraview [20].

Na rozsiahle simulácie boli využívané výpočtové prostriedky od Žilinskej univerzity. Klaster Žilinskej univerzity je financovaný z projektu „Slovenská infraštruktúra pre vysokovýkonné počítanie“ (ITMS 26210120002) a má nasledovnú špecifikáciu: 46 výpočtových uzlov s parametrami: 2×6 jadrový procesor Intel(R) Xeon(R) CPU L5640 @ 2.27GHz, RAM 96GB, HDD 2×500GB 2 výpočtové uzly s parametrami: 2×10 jadrový Intel(R) Xeon(R) CPU E7- 8860 @ 2.27GHz, RAM 256GB, HDD 2×300GB, 2×grafická karta NVIDIA GF100 [Tesla M2070].

3 Skúmanie citlivosti výpočtového modelu v iných podmienkach simulácií

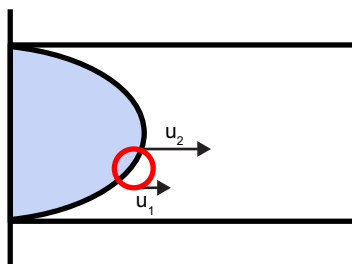
Neustála validácia simulačného modelu by mala byť základom pre každý výskum. Aj náš simulačný model sa neustále vyvíja. Či už je to v tom, ako matematicky implementujeme jednotlivé moduly do celkových elastických vlastností, alebo v zmene veľkosti jednotlivých parametrov, ktoré upravujeme na základe biologických experimentov. Pri validácii výpočtového modelu pomocou biologického experimentu dodržíme základné body:

- Cieľ: Validácia modelu v reálnych biologických podmienkach.
- Metodológia: Porovnanie biologického experimentu a simulačného modelu.
- Postup:
 1. Výber vhodného biologického experimentu a identifikácia konkrétnej kvantity (alebo viacerých), ktorá sa bude porovnávať - v jednotlivých kapitolách nájdeme pod: **Podstata simulačného experimentu**.
 2. Zostavenie a spustenie počítačovej simulácie so zvolením správnych parametrov reflektujúcich fyzikálne a biologické prvky experimentu – v jednotlivých kapitolách nájdeme pod: **Simulačné nastavenia**.
 3. Získanie a porovnanie sledovanej kvantity a vyhodnotenie výsledkov – v jednotlivých kapitolách nájdeme pod: **Výsledky**.

Nasledujúce validačné experimenty sú výsledkom viacerých simulácií rozdelených podľa toho, na čo sme sa zamerali. Pre lepšie vysvetlenie situácií v jednotlivých kapitolách sa najprv zameriame na šmykový tok, jeho vznik a vplyv na správanie sa bunky – kapitola [3.1](#). V kapitole [3.2](#) sa budeme venovať validácii modelu červenej krvinky v zúženom mikrokanáli a v [3.3](#) správaniu sa bunky pri zmene jedného parametra.

3.1 Rotácia bunky v šmykovom toku

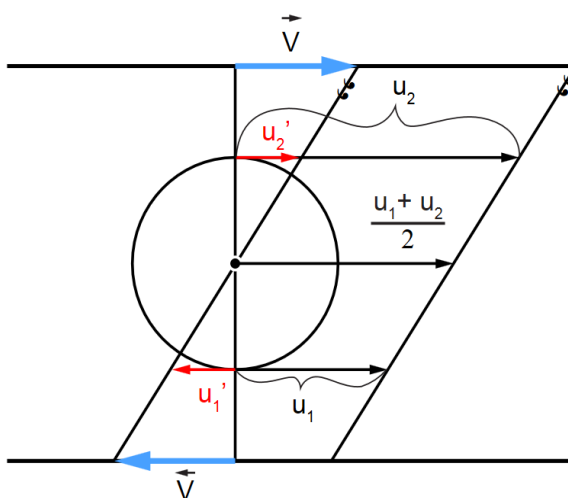
Najprv si popíšeme ako šmykový tok vzniká, následne ukážeme jeho zjednodušenú verziu pre naše simulácie. Názorné vysvetlenie šmykového toku uvádzame na obrázkoch 10 a 11.



Obrázok 10 Vznik šmykového toku.

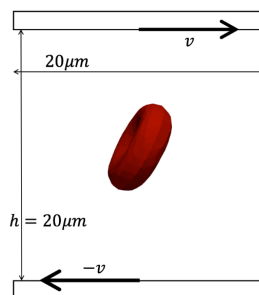
Obrázok 10 znázorňuje spustenie kvapaliny z ľavej steny kanála a jej následný pohyb, charakterizovaný parabolickým profilom rýchlosti. Takýto tok sa nazýva Poiseuille-ov tok. Ak do kvapaliny umiestnime bunku (nie do stredu), môžeme si všimnúť, že na vrchnú hranu bunky pôsobí iná sila kvapaliny ako na hranu spodnú. Bunka začne rotovať. Rozdiel rýchlosti kvapaliny u_2 pri vrchnej časti a u_1 pri spodnej časti bunky charakterizuje tzv. šmykový tok.

Pri simulovaní šmykového toku nemusíme brať do úvahy celý kanál, ale obmedzíme sa len na okolie bunky v tvare kvádra. Prirodzenou voľbou by bolo, keby sme nastavili rýchlosti na hornej a dolnej stene kanála tak, aby rýchlosti pri vrchnej a spodnej časti bunky zodpovedali u_2 a u_1 . Tým by sme dosiahli, že bunka začne rotovať, akoby bola v pôvodnom kanáli, avšak jej ťažisko by sa začalo pohybovať nenulovou rýchlosťou doprava. Tým pádom by sme museli simulovať dlhý kanál v smere x , aby sa mala bunka kam pohybovať.



Obrázok 11 Zjednodušená verzia šmykového toku.

Obrázok 11 znázorňuje zjednodušený spôsob simulácií. Tu sa stred vzťažnej sústavy spojí so stredom bunky a pohybuje sa spolu s ňou. Na obrázku vidíme rozdiel rýchlostí, pričom červené rýchlosti sú také rýchlosti ako sa javia zo stredy bunky. Namiesto toho, aby simulovali pohyb bunky, simulujeme len rozdiel rýchlostí, pričom ťažisko bunky ostáva nehybné. Výsledné rýchlosti v odrážajú rýchlosti u_1 a u_2 , len sú prenesené na steny kanála, odkiaľ ich vieme nasimulovať. Zjednodušený náčrt je na 12.



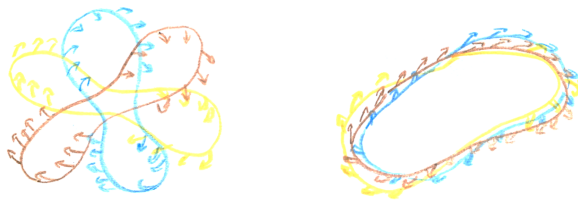
Obrázok 12 Spúšťanie šmykového toku v konkrétnych podmienkach [21].

Jednou zo zmien, ktoré sme pre simulácie so šmykovým tokom vykonali, je prepočet zaznamenávania času. Pri biologických experimentoch sa na zaznamenanie šmykového toku používa „veľkosť šmyku“ alebo „veľkosť zmeny rýchlosti“, anglicky shear rate $\dot{\gamma}$ [s^{-1}]. Pre naše potreby sme to prepočítali na rýchlosť v [s] pomocou vzorca

$$\dot{\gamma} = \frac{2v}{h} \quad (12)$$

kde $\dot{\gamma}$ je veľkosť zmeny rýchlosti prepočítaná na jednotku dĺžky rýchlosť šmyku, v je rýchlosť v sekundách a h je výška kanála.

Červená krvinka sa po vložení najprv predlžuje a zrovnáva s tokom. Pri nižších rýchlostiach bunka začína vykazovať pohyb, ktorý budeme nazývať „bunkové prevaľovanie“ a od určitej rýchlosti pohyb, ktorý budeme nazývať „rotácia membrány“. Bunkové prevaľovanie si môžeme predstaviť ako pretáčanie celej bunky, zatiaľ čo pri rotácii membrány, vnútro bunky sa javí statické, rotáciu vidíme na jej membráne. Pre predstavu uvádzame príklady na 13.



Obrázok 13 Bunkové prevaľovanie a rotácia bunky. Prekreslené podľa [20].

3.2 Validácia modelu červenej krvinky vzhľadom na deformáciu bunky v zúženom mikrokanáli

Podstata simulačného experimentu

Deformácia bunky je jedným z ukazovateľov vhodného nastavenia parametrov bunky. V nasledujúcom experimente sa zameriavame na nasledujúce otázky:

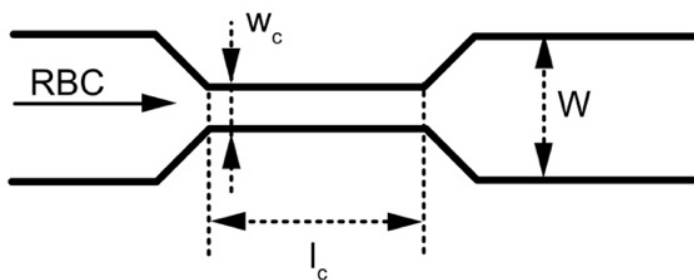
- Ovplyvňuje počiatočná pozícia bunky jej maximálnu deformáciu?
- Ovplyvňuje počiatočná rotácia bunky jej maximálnu deformáciu?
- Ovplyvňuje počiatočná pozícia bunky jej otáčanie počas simulácie?
- Udržiava si bunka svoju pozíciu vzhľadom na šírku simulačného kanála aj po deformácii?

Pozícia bunky predstavuje jej relatívnu polohu vzhľadom na kraj a šírku simulačného kanála.

Simulačné nastavenia

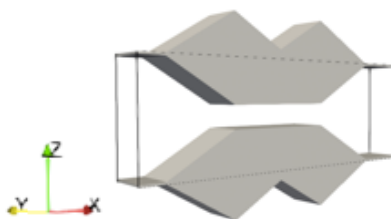
Inšpiráciou pre naše simulačné prostredie bol biologický výskum od [22], kde autori použili kanál, ktorý sa postupne zužuje. V článku sú popísané dve rôzne simulačné prostredia s dvoma rôznymi dĺžkami v zúženej časti. Pre naše potreby sme správanie buniek overili na oboch kanáloch. Oba typy lepšie popisuje 14.

Pri prvom type prostredia boli použité nasledujúce rozmery: celková šírka kanála $w = 100\mu\text{m}$, ktorá sa postupne zúžila do $w_c = 20\mu\text{m}$, dĺžka zúženej časti $l_c = 100\mu\text{m}$. Pri druhom type zostali zachované hodnoty pre šírku w v širšej časti a w_c v zúženej časti, avšak sa zmenil parameter pre l_c – celková dĺžka zúženej časti zo 100 na $800\mu\text{m}$. Celková výška bola zachovaná po celej dĺžke kanála = $38\mu\text{m}$.

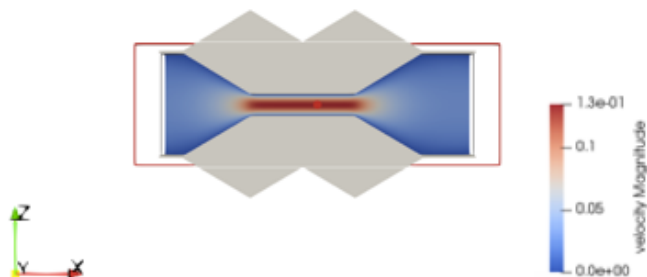


Obrázok 14 Schematický pohľad na experimentálny kanál zhora. Parametre pre kanál boli vybraté z [22]. Počiatočná šírka kanála $w = 100\mu\text{m}$, postupne zúžená do šírky $w_c = 20\mu\text{m}$, výška kanála bola $38\mu\text{m}$, l_c v závislosti od aktuálneho experimentu od 100 do $800\mu\text{m}$.

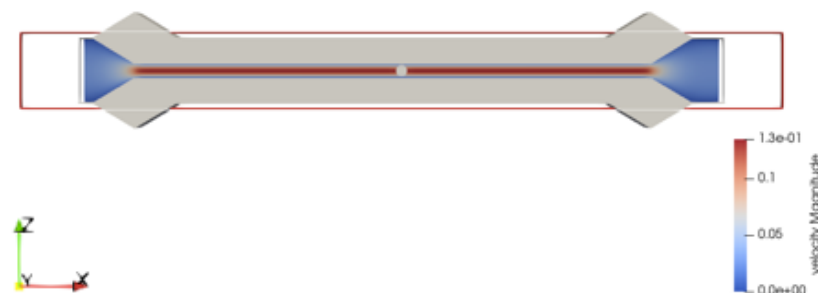
Ak sme pre naše simulačné prostredie zvolili rovnaké parametre pre veľkosť kanála, simulačné prostredie pre náš výskum môžeme vidieť na obrázkoch 15 až 17, zobrazené v Paraview. 15 predstavuje celkový uzavretý kanál pre $l_c = 100\mu\text{m}$. Pre lepšiu predstavu sú spodná a vrchná stena vykreslené priehľadne. 16 je pohľad do vnútra kanála pre $l_c = 100\mu\text{m}$ s grafickým znázornením veľkosti rýchlosti tekutiny, 17 ukazuje simulačný kanál pre $l_c = 800\mu\text{m}$ s tekutinou. Rýchlostná škála tekutiny v kanáli je bližšie uvedená na rozsahu vpravo v jednotkách $[\mu\text{m}/\mu\text{s}]$.



Obrázok 15 Simulačný kanál s dĺžkou v zúženej časti $l_c = 100\mu\text{m}$ bez tekutiny, uzavretý, spodná a vrchná stena sú pre lepšiu vizualizáciu priehľadné.



Obrázok 16 Simulačný kanál s dĺžkou v zúženej časti $l_c = 100\mu\text{m}$, bez vrchnej a spodnej steny, s tekutinou.



Obrázok 17 Simulačný kanál s dĺžkou v zúženej časti $l_c = 800\mu\text{m}$, bez vrchnej a spodnej steny, s tekutinou.

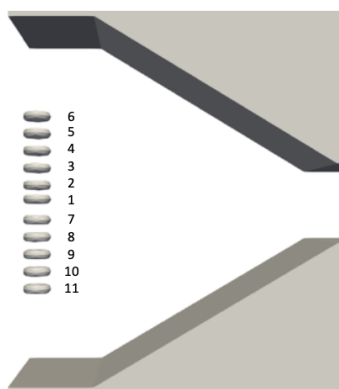
Pohyb objektov v kanáli zabezpečuje tok tekutiny. Rýchlosť tekutiny sme prepočítali taktiež z [22]. V článku boli bunky do kanála vháňané pod takým tlakom, aby dosiahli ustálený objemový prietok $3\ \mu\text{l}/\text{min}$. Aby sme v našich podmienkach docielili daný objemový prietok, museli sme tekutinu rozhybať pod určitou silou. Po prepočítaní na nami používané jednotky a sériou simulácií sme sa nakoniec ustálili na hodnote, ktorá zodpovedá biologickému experimentu. Prepočet:

- objemový prietok použitý v biologickom experimente: $3\ \mu\text{l}/\text{min}$
- rýchlosť tekutiny v zúženej časti v experimente: $1,3\ \text{cm}/\text{s} = 0,013\ \text{m}/\text{s}$
- Vzorec na prepočet pre nami používané jednotky:

$$3 \frac{\mu\text{l}}{\text{min}} = \frac{3 \cdot 10^{-9}\ \text{m}^3}{6 \cdot 10^7\ \mu\text{s}} = \frac{3 \cdot 10^{-9} \cdot 10^{-7}\ \text{m}^3}{6\ \mu\text{s}} = \frac{1}{2} \cdot 10^{-16} \frac{\text{m}^3}{\mu\text{s}} \quad (13)$$

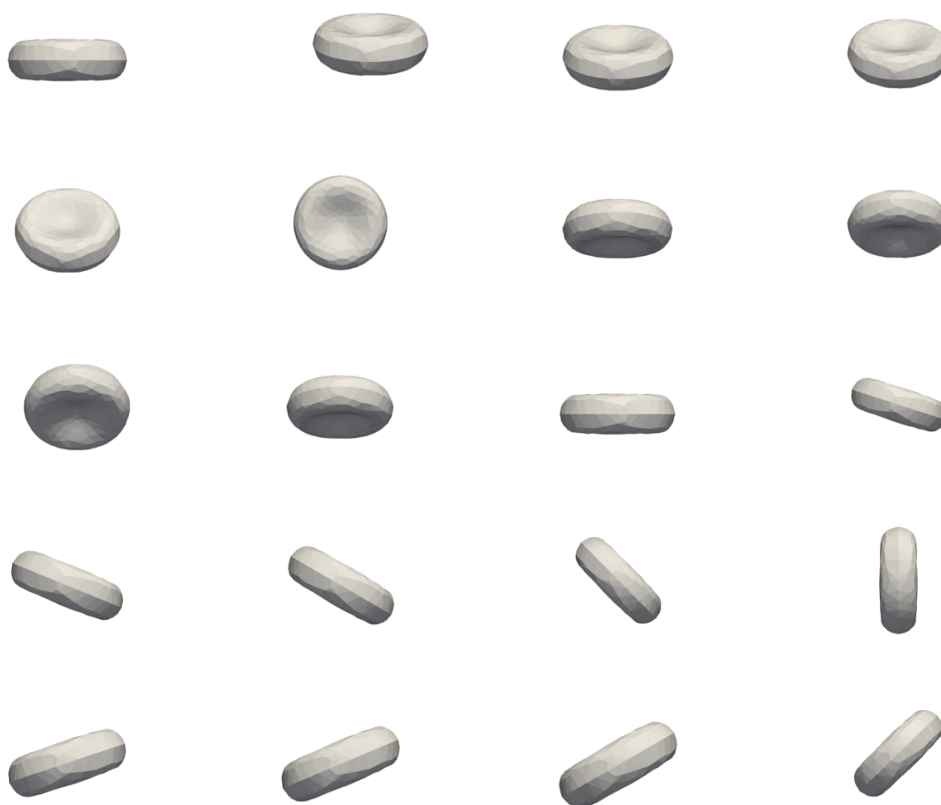
Na dodržanie hodnoty pre objemový prietok a rýchlosť tekutiny v zúženej časti, sme tekutinu spúšťali pomocou externej sily, ktorú sme vložili na začiatku kanála v x - smere do každého bodu mriežky. Externá sila použitá na dosiahnutie objemového prietoku sa líšila vzhľadom na dĺžku kanála v zúženej časti. Pre $l_c = 100\mu\text{m}$ bola externá sila nastavená na $1.139 \times 10^{-12}\ \text{N}$, pre $l_c = 800\mu\text{m}$ bola externá sila nastavená na $2.086 \times 10^{-12}\ \text{N}$. Viac o jednotlivých hodnotách pre simulačné prostredie uvádzame v tabuľke 1.

Aby sme zabezpečili čo najviac možností na overenie spomínaného biologického experimentu, bunky sme vložili do kanála v jedenástich pozíciách a dvadsiatich rotáciách. Štartovné pozície buniek boli zvolené tak, aby obsiahli podstatnú šírku kanála. Obrázky 18 a 19 ukazujú a vysvetľujú všetky možnosti tak, ako sme s nimi ďalej pracovali.



Obrázok 18 Jedenásť pozícií buniek v počiatočnej fáze simulácie. [23]

Každý jednej pozícii sme priradili dvadsať rôznych rotácií:



Obrázok 19 Set rotácií buniek, s ktorými sme pracovali. Otáčané v x a z-smere. [23]

Doplňujúce nastavenia pre naše simulácie sú uvedené v tabuľke 1.

časový krok	10^{-7} s
koeficient modulu pružnosti	5.56×10^{-6} N/m
koeficient modulu ohybu	3.4×10^{-18} Nm
koeficient modulu zachovania lokálnej plochy	2.54×10^{-5} N/m
koeficient modulu zachovania globálnej plochy	7×10^{-4} N/m
koeficient modulu zachovania objemu	9×10^2 N/m ²
polomer RBC	4×10^{-6} m
koeficient prenosu síl	3.39×10^{-9} Ns/m
hustota kvapaliny	9.9×10^2 kg/m ³
viskozita kvapaliny	8.9×10^{-7} m ² /s
externá sila pre tekutinu pre $l_c = 100\mu\text{m}$	1.139×10^{-12} N
externá sila pre tekutinu pre $l_c = 800\mu\text{m}$	2.086×10^{-12} N

Tabuľka 1 Doplnujúce simulačné nastavenia.

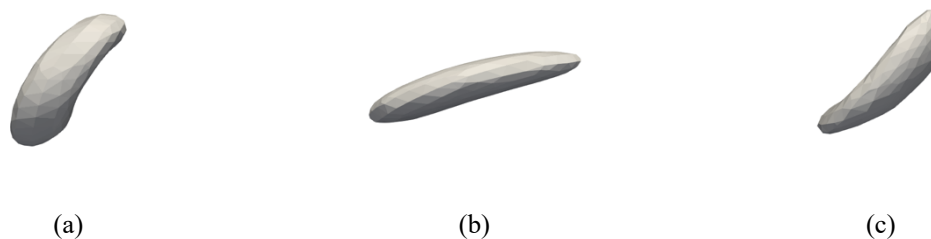
Výsledky

Vykonalí sme simulácie s $11 \times 20 = 220$ rôznymi východiskovými pozíciami bunky, ktoré boli výsledkom kombinácie 11 rôznych pozícií a 20 rôznych rotačných polôh bunky. Výsledky uvádzané v tabuľkách sú získané zo simulačného kanála pre $l_c = 800\mu\text{m}$. Analyzovali sme údaje zo všetkých týchto experimentov a kategorizovali sme každý pohyb, čím sme dali odpovede na otázky položené v časti: Podstata simulačného experimentu.

- Ovplyvňuje počiatočná pozícia bunky jej maximálnu deformáciu?

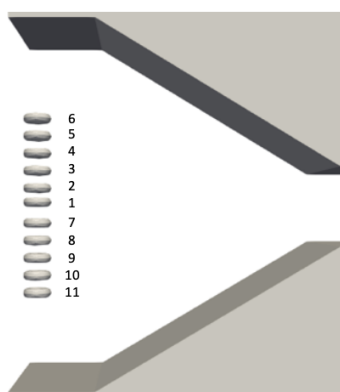
Bunka má svoj relaxovanú dĺžku L_0 a taktiež dĺžku, do ktorej sa vie maximálne natiahnúť L_{max} . V našom prípade stav maximálneho natiahnutia bunka dosiahla pri vstupe do zúženej časti kanála so šírkou $w_c = 20\mu\text{m}$. Bunka spustená z akékoľvek pozície dosiahla maximálne predĺženie pri vstupe do zúženej časti kanála. A to bezohľadu na to,

ako menila tvar pred vstupom pod vplyvom kvapaliny. Deformácia je spôsobená tým, že na bunku v prednej časti pôsobí vyššia rýchlosť ako na bunku v zadnej časti. Pri výstupe zo zúženej časti, bunka opäť mení svoj tvar pod vplyvom rýchlosti kvapaliny a stien kanála. Predná časť sa začne vtlačať späť do vnútra bunky, zatiaľ čo zadná si ešte chvíľu zachováva pôvodnú rýchlosť. Rýchlosť pohybu buniek a z toho vyplývajúci tvar vychádza z predvolene nastaveného objemového prietoku. Na príklad sme vybrali náhodnú bunku s náhodnou pozíciou a rotáciou. Viac o meniacom sa tvare bunky na 20.



Obrázok 20 Snímky bunky na začiatku nasadenej do tretiny šírky kanálu. Bunka sa začne otáčať pod vplyvom kvapaliny pred úzkou časťou (a) a ďalej v čase vstupu do zúženej časti (b). Tvar bunky na výstupe zo zúženej časti a opätovný vstup do širšej časti (c).

Hodnoty pre L_0 boli $8,00\mu\text{m}$, bezohľadu na pozíciu alebo rotáciu bunky. Hodnoty pre L_{max} sa v závislosti od pozície mierne líšili. Hodnoty pre jednotlivé pozície sú v tabuľke 2. Pre jednoznačnejšie vysvetlenie tabuľky pripájame aj obrázok 18.

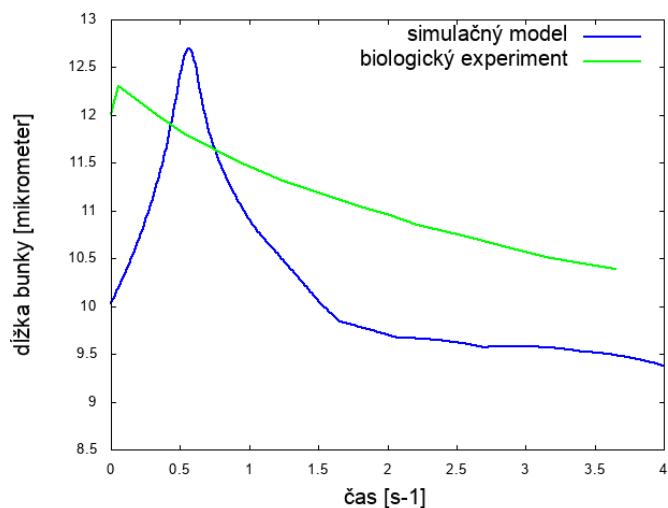


Obrázok 18 Jedenásť pozícií buniek v počiatočnej fáze simulácie.

Počiatočná pozícia bunky	Spriemerovaná maximálna dĺžka bunky $l_c = 100 \mu\text{m}$	Spriemerovaná maximálna dĺžka bunky $l_c = 800 \mu\text{m}$	Smerodajná odchýlka od dĺžky $l_c = 100 \mu\text{m}$	Smerodajná odchýlka od dĺžky $l_c = 800 \mu\text{m}$
1	12,83 μm	12,81 μm	0,54 μm	0,51 μm
2	12,74 μm	12,75 μm	0,51 μm	0,48 μm
3	12,64 μm	12,62 μm	0,47 μm	0,44 μm
4	12,42 μm	12,44 μm	0,55 μm	0,51 μm
5	12,31 μm	12,30 μm	0,52 μm	0,56 μm
6	12,28 μm	12,25 μm	0,69 μm	0,64 μm
7	12,70 μm	12,71 μm	0,42 μm	0,44 μm
8	12,65 μm	12,61 μm	0,48 μm	0,44 μm
9	12,46 μm	12,42 μm	0,48 μm	0,50 μm
10	12,28 μm	12,25 μm	0,55 μm	0,58 μm
11	12,41 μm	12,40 μm	0,64 μm	0,66 μm

Tabuľka 2 Hodnoty pre spriemerovanú maximálnu dĺžku bunky pre $l_c = 100 \mu\text{m}$ a $800 \mu\text{m}$ podľa závislosti od počiatočnej pozície. Smerodajná odchýlka udáva odchýlku v maximálnej dĺžke bunky od spriemerovanej maximálnej dĺžky pre $l_c = 100 \mu\text{m}$ a $800 \mu\text{m}$ podľa závislosti od počiatočnej pozície.

Dĺžky bunky v relaxovanom stave a po maximálnom predĺžení sú konzistentné s tými, ktoré uvádza [22]. Porovnanie biologického experimentu a nášho simulačného modelu je na 21. Hoci krivky na obrázkoch úplne nezodpovedajú experimentálnym údajom, trend je jasne viditeľný. Zlyhanie môže byť spôsobené variabilnými elastickými vlastnosťami červených krviniek od ich veľkosti až po vek [24].






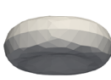










Obrázok 21 Postupné naťahovanie simulačného modelu bunky v pozícii 1 a biologickej bunky v čase. Obrázok ukazuje hodnoty pre natiahnutie bunky od jej začiatku do polovice dĺžky zúženej časti kanála s dĺžkou $l_c = 800 \mu\text{m}$.

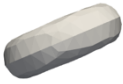


- Ovplyvňuje počiatková rotácia bunky jej maximálnu deformáciu?

Naše simulačné výsledky ukazujú, že počiatková rotácia bunky má vplyv na jej maximálnu deformáciu L_{max} . Tá sa menila najmä vzhľadom na rotáciu bezohľadu na pozíciu. To znamená, že nezáleží v akej počiatkovej výške kanála sa bunka nachádza, rotácie predurčujú veľkosť natiahnutia. Ak sa však pozeráme na konkrétnu rotáciu, hodnoty pre maximálne natiahnutie sa výrazne nelíšia. Viac v tabuľke 3.

Počiatková rotácia bunky	Spriemerovaná maximálna dĺžka bunky $l_c = 100 \mu\text{m}$	Spriemerovaná maximálna dĺžka bunky $l_c = 800 \mu\text{m}$	Smerodajná odchýlka od dĺžky $l_c = 100 \mu\text{m}$	Smerodajná odchýlka od dĺžky $l_c = 800 \mu\text{m}$
	12,20 μm	12,22 μm	0,20 μm	0,38 μm
	12,31 μm	12,36 μm	0,30 μm	0,32 μm
	12,47 μm	12,45 μm	0,33 μm	0,30 μm

3 Skúmanie citlivosti výpočtového modelu v iných podmienkach simulácií

	12,69 μm	12,67 μm	0,40 μm	0,25 μm
	13,27 μm	13,29 μm	0,31 μm	0,28 μm
	16,76 μm	17,10 μm	0,25 μm	0,15 μm
	12,34 μm	12,36 μm	0,26 μm	0,37 μm
	12,58 μm	12,55 μm	0,30 μm	0,36 μm
	12,70 μm	12,69 μm	0,27 μm	0,39 μm
	13,32 μm	13,33 μm	0,33 μm	0,26 μm
	12,33 μm	12,30 μm	0,36 μm	0,41 μm
	12,15 μm	12,11 μm	1,22 μm	1,36 μm
	12,08 μm	12,05 μm	0,30 μm	0,39 μm
	11,94 μm	11,97 μm	0,32 μm	0,50 μm
	11,72 μm	11,74 μm	0,57 μm	0,88 μm
	11,38 μm	11,36 μm	0,86 μm	1,07 μm
	12,00 μm	12,06 μm	0,71 μm	0,66 μm

	12,05 μm	12,06 μm	0,80 μm	0,77 μm
	11,81 μm	11,78 μm	1,10 μm	1,04 μm
	11,68 μm	11,72 μm	0,99 μm	1,13 μm

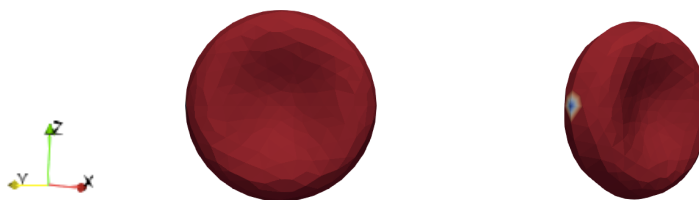
Tabuľka 3 Hodnoty pre spriemerovanú maximálnu dĺžku bunky pre $l_c = 100 \mu\text{m}$ a $800 \mu\text{m}$ v závislosti od počiatočnej rotácie. Smerodajná odchýlka udáva odchýlku v maximálnej dĺžke bunky od spriemerovanej maximálnej dĺžky.

V tabuľke sa objavila výrazná zmena pri rotácii šesť – spriemerovaná maximálna dĺžka bunky dosahovala pre $l_c = 100 \mu\text{m}$ bola 16,76 μm a pre $l_c = 800 \mu\text{m}$ bola 17,10 μm . Je to spôsobené tým, že ostatné rotácie so svojím natočením boli menej ovplyvniteľné šmykovým tokom, čo viedlo k postupnému pomalému predlžovaniu. Rotácia číslo šesť pre svoje natočenie bola viac ovplyvnená šmykovým tokom, čo sa prejavilo na jej výraznom predĺžení.

- Oplyvňuje počiatočná pozícia bunky jej otočenie počas simulácie?

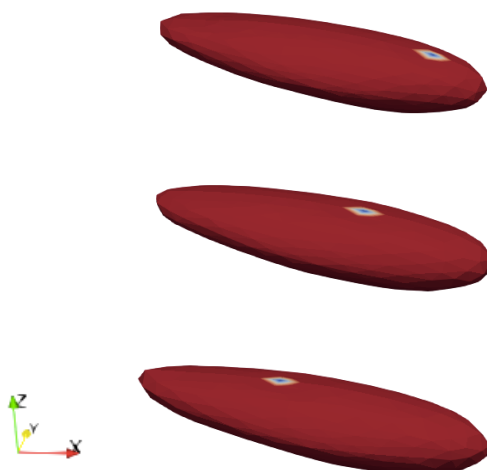
Pri vyhodnotení sme sa zamerali na otočenie bunky od počiatočnej pozície po pozíciu na konci zúženej časti simulačného kanála. Porovnať výsledky pomocou frekvencie otáčania sa ukázalo ako neefektívne vzhľadom na fakt, že bunka sa za sledovaný čas ani raz neotočila okolo vlastnej osi. Preto sme sledovali z-vektor extrémneho bodu bunky s počiatočnou rotáciou číslo šesť a jeho uhol otočenia vzhľadom na stred bunky. Pre jednoznačnejšie výsledky sme pracovali len s kanálom pre $l_c = 800 \mu\text{m}$.

Pre prehľadnosť výsledkov sme menili len pozície bodov - 1. až 11. pozícia v šírke simulačného kanála, ale rotácia buniek ostala pre všetky pozície nemenná. Zvolenú pozíciu s vyznačeným extrémnym bodom predstavuje 22 .



Obrázok 22 Bunka s počiatočnou rotáciou a natočením pre viditeľnosť extrémálneho bodu.

Počiatočná pozícia predurčuje, ako rýchlo sa bude bunka otáčať. V stredovej časti kanála je rýchlosť otáčania najmenšia, zatiaľ čo smerom k stenám kanála sa rýchlosť zvyšuje na svoju maximálnu hodnotu. Čím bližšie k stenám simulačného kanála sa bunka nachádza, tým rýchlejšie sa otáča. Pozícia bunky tiež predurčovala smer otočenia v smere a proti smere hodinových ručičiek. Bunky v strede a vo vrchnej časti simulačného kanála začali od vplyvom tekutiny rotovať v smere, bunky v spodnej časti v proti smere hodinových ručičiek. Príklad pohybu bodu bunky z vrchnej časti kanála počas simulácie je znázornený na 23.



Obrázok 23 Simulačný model počas otáčania bunky z vrchnej časti kanála s pohybom proti smeru hodinových ručičiek. Stred bunky sa javí statický, pohyb vidíme na jej membráne.

Doplňujúce informácie u veľkosti uhla sú v tabuľke 4.

- Udržiava si bunka svoju pozíciu vzhľadom na šírku simulačného kanála aj po deformácii?

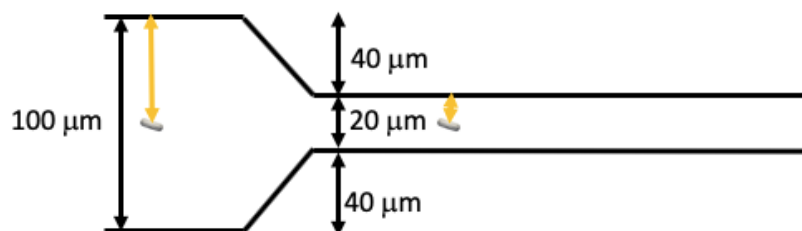
Bunky si aj po vstupe do zúženej časti zachovávali svoju polohu vzhľadom na šírku kanála. Bunky spúšťané z vrchnej polovice kanála sa aj v zúženej časti držali vyššie.

Bunky spúšťané z nižšej polovice, nižšie. Z pozície v strede si bunka po celú dobu držala polohu v strede kanála.

Počiatočná pozícia bunky		Uhol otočenia
Bunka v strede	1	79,14 °
Vrchná časť simulačného kanála	2	148,12 °
	3	201,76 °
	4	206,84 °
	5	293,65 °
	6	340,93 °
Spodná časť simulačného kanála	7	155,33 °
	8	196,17 °
	9	201,53 °
	10	286,74 °
	11	350,58 °

Tabuľka 4 Uhol otočenia bunky od počiatočnej pozície po pozíciu na konci zúženej časti simulačného kanála pre $l_c = 800 \mu\text{m}$.

Ak poznáme počiatočné pozície buniek, vieme určiť ich pozície aj počas prechodu zúženou časťou. Vychádzali sme z 24 a nasledujúcich vzorcov:



Obrázok 24 Simulačný kanál podľa [22] pre $l_c = 800 \mu\text{m}$ s vyznačenými šírkami pre výpočet pozícií buniek na vstupe a počas prechodu zúženou časťou (orandžová farba šípky).

3 Skúmanie citlivosti výpočtového modelu v iných podmienkach simulácií

- o predpoklad na výpočet bunky v počiatočnej polohe vychádza z:

$$\frac{\text{horná hranica šírky simulačného kanála } (\mu\text{m}) - \text{stred bunky od hornej hranice } (\mu\text{m})}{\text{šírka simulačného kanála v aktuálnej polohe } (\mu\text{m})}$$

- o potom výslednú polohu vypočítame ako:

$$\frac{100 - \text{stred bunky od hornej hranice}}{100} \quad (14)$$

- o vzorec na výpočet bunky v zúženej časti:

$$\frac{60 - \text{stred bunky od hornej hranice}}{20} \quad (15)$$

Porovnanie pozícií všetkých buniek v počiatočnej pozícii a v zúženej časti simulačného kanála nájdeme v tabuľke 5.

Počiatočná pozícia bunky	Umiestnenie bunky v počiatočnej pozícii	Relatívne umiestnenie bunky v počiatočnej pozícii vzhľadom na šírku kanála	Umiestnenie bunky v zúženej časti kanála	Relatívne umiestnenie bunky v zúženej časti vzhľadom na šírku kanála
1	50 μm	50 %	49,72 μm	51%
2	55 μm	45 %	50,51 μm	47 %
3	60 μm	40 %	51,49 μm	42 %
4	65 μm	35 %	52,48 μm	37 %
5	70 μm	30 %	53,46 μm	32 %
6	75 μm	25 %	54,43 μm	27 %
7	45 μm	55 %	48,53 μm	57 %
8	40 μm	60 %	47,54 μm	62 %
9	35 μm	65 %	46,55 μm	67 %
10	30 μm	70 %	45,57 μm	72 %
11	25 μm	75 %	44,60 μm	77 %

Tabuľka 5 Pozície buniek v počiatočnej pozícii a v zúženej časti kanála pre $l_c = 800\mu\text{m}$.

Závery

Základom kapitoly bola validácia simulačného modelu bunky na základe biologického experimentu. V kapitole sme si položili otázky vychádzajúcich z validácie, doplnené o vlastné otázky. Dokázali sme, že počiatočná pozícia aj rotácia ovplyvňuje maximálnu deformáciu bunky počas simulácie. Najvýraznejšie natiahnutie sa vyskytovalo vo vstupe do zúženej časti bez ohľadu na počiatočnú pozíciu a rotáciu. Ukázali sme vplyv počiatočnej pozície bunky na uhol otočenia a nakoniec sme potvrdili predpoklad, že počiatočná pozícia bunky predurčuje jej pozíciu počas celej doby simulácie, aj po vstupe do zúženej časti.

3.3 Vplyv elastických parametrov na správanie sa bunky v šmykovom toku

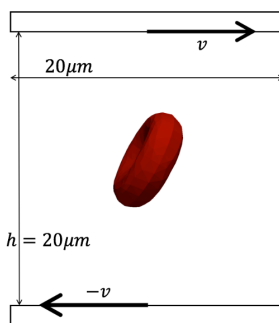
Podstata simulačného experimentu

V nasledujúcom texte sa budeme venovať vplyvu modulu ohybu na správanie sa modelu bunky. Základom sme sa venovali v [Modul ohybu](#). Modul ohybu zachováva veľkosť relaxovaného uhla medzi dvojicou susedných trojuholníkov so spoločnou hranou. Predpokladáme, že práve zmenou hodnoty modulu sa bunka stáva viac či menej tuhou. Pri nižších hodnotách je bunka menej tuhá ako pri vyšších hodnotách. V nasledujúcom texte odpovedáme na:

- Oplyvňuje zmena hodnoty modulu ohybu amplitúdu x-súradnice extrémálneho bodu?
- Oplyvňuje zmena rýchlosti kvapaliny amplitúdu x-súradnice extrémálneho bodu?
- Oplyvňuje zmena hodnoty modulu ohybu rýchlosť otočenia bunky v toku?

Simulačné nastavenia

Pre simuláciu sme použili kanál s rozmermi $20\mu\text{m} \times 20\mu\text{m} \times 20\mu\text{m}$, ktorý obsahoval jednu bunku v strede kanála a kvapalinu sme spúšťali pomocou šmykového toku ako je popísaný na obrázku 25.



Obrázok 25 Spúšťanie šmykového toku v konkrétnych podmienkach [21].

Aktuálne používaná hodnota pre modul ohybu je $3.4 \cdot 10^{-18}$ N.m. Na zodpovedanie otázky, ako vplýva modul ohybu na správanie sa bunky sme vybrali nasledovné hodnoty tak, aby boli v súlade s inými elastickými modulmi: desaťnásobne nižšiu hodnotu: $3.4 \cdot 10^{-19}$ N.m, $1.2 \cdot 10^{-18}$ N.m a $4.8 \cdot 10^{-18}$ N.m. Spolu sme tak získali štyri rôzne hodnoty modulu ohybu. K tomu sme na základe [21] zvolili rýchlosti: 0.0002 ms^{-1} , 0.0006 ms^{-1} , 0.0008 ms^{-1} , 0.001 ms^{-1} , 0.002 ms^{-1} , čo zodpovedá piatim rôznymi hodnotám šmykového toku: 20 s^{-1} , 60 s^{-1} , 80 s^{-1} , 100 s^{-1} a 200 s^{-1} . Na meranie rýchlosti otáčania bunky v čase, sme si zvolili extrémálny bod s najvyššou súradnicou v x-smere (súhlasný so smerom pohybu kvapaliny). Viac o jednotlivých hodnotách pre simulačné prostredie uvádzame v tabuľke 6.

časový krok	10^{-7} s
koeficient modulu pružnosti	$5.56 \times 10^{-6} \text{ N/m}$
koeficient modulu zachovania lokálnej plochy	$2.54 \times 10^{-5} \text{ N/m}$
koeficient modulu zachovania globálnej plochy	$7 \times 10^{-4} \text{ N/m}$
koeficient modulu zachovania objemu	$9 \times 10^2 \text{ N/m}^2$
polomer RBC	$4 \times 10^{-6} \text{ m}$
koeficient prenosu síl	$3.39 \times 10^{-9} \text{ N.s/m}$
hustota kvapaliny	10^3 kg/m^3
viskozita kvapaliny	$10^{-6} \text{ m}^2/\text{s}$

Tabuľka 6 Doplnujúce simulačné nastavenia.

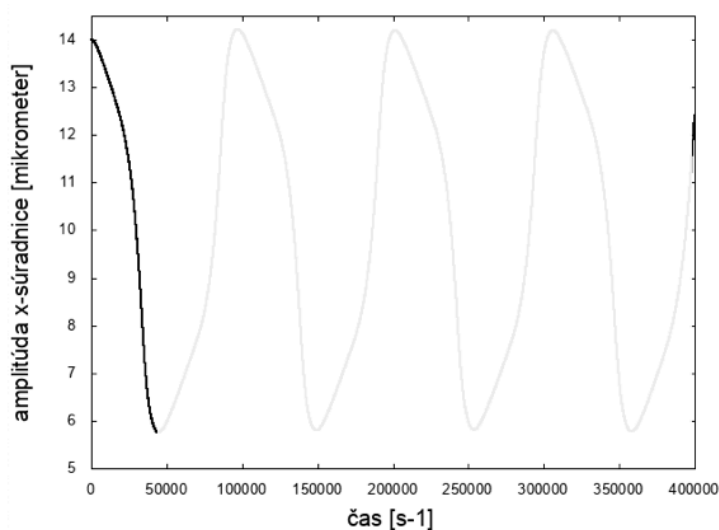
Výsledky

Ak spúšťame kvapalinu pomocou šmykového toku a do stredu kanála umiestnime bunku, bunka sa začne postupne otáčať. Pri spustení simulácie bunka postupne nabera rýchlosť, ktorá vrcholí tesne predtým, ako sa opäť dostáva do pôvodnej polohy rovnobežne s tokom kvapaliny. Bunka tu zas výrazne spomalí. Dané správanie je ovplyvnené tekutinou spúšťanou z hraníc kanála – teda bližšie k hraniciam je tok silnejší.

Vykonalí sme 4x5 simulácií pre každú hodnotu modulu ohybu a rýchlosť spúšťanej kvapaliny. Pozícia aj rotácia bunky boli rovnaké pre všetky simulácie.

- Ovplyvňuje zmena hodnoty modulu ohybu amplitúdu x-súradnice extrémálneho bodu?
- Ovplyvňuje zmena rýchlosti tekutiny amplitúdu x-súradnice extrémálneho bodu?

Amplitúda súradnice extrémálneho bodu je rozsah dvoch hodnôt pri otáčaní bunky. Ak v tabuľke Tabuľka 6 uvádzame polomer bunky – 4 μm , jej priemer je 8 μm , potom v kanáli s veľkosťou 20 μm bude amplitúda bodu v rozmedzí približne 14 - 6 μm . Presnejší rozsah určuje tuhosť bunky. Pre lepšiu predstavu uvádzame obrázok 26.



Obrázok 26 Amplitúda x-súradnice extrémálneho bodu. Čiernou farbou je vyznačený rozsah hodnôt vychádzajúci z otáčania bunky.

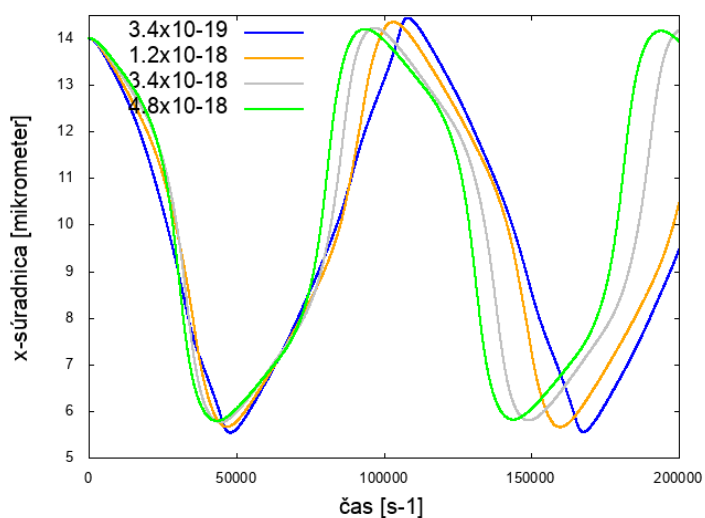
Aj keď rozdiel medzi amplitúdami pre rôzne hodnoty modulu ohybu je minimálny, výsledky potvrdili predpoklad - vyššia hodnota modulu spôsobuje vyššiu tuhosť bunky, t.j. bunka sa menej natiahla. Rozsahy maximálneho natiahnutia bunky pri rôznych hodnotách modulu ohybu vidíme v tabuľke 7 a na 27. Viditeľnejší rozdiel vidíme pri zmene rýchlosti

3 Skúmanie citlivosti výpočtového modelu v iných podmienkach simulácií

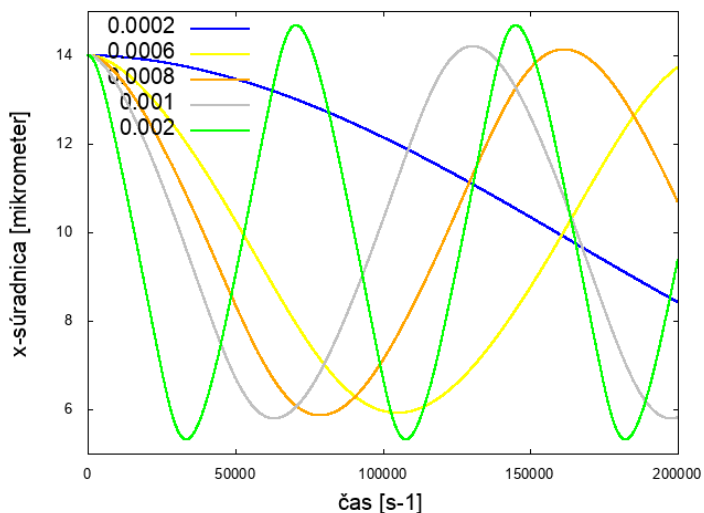
kvapaliny. Výsledky z 7 a 28 ukazujú vplyv rýchlosti kvapaliny na rýchlosť natiiahnutia bunky v počiatočnej fáze simulácie. Aj keď najnižšia rýchlosť nie je vykreslená celá, trend je jasne viditeľný.

Amplitúda x-súradnice extrémneho bodu						
		Rýchlosť kvapaliny				
		0,0002 ms ⁻¹	0,0006 ms ⁻¹	0,0008 ms ⁻¹	0,001 ms ⁻¹	0,002 ms ⁻¹
Hodnoty modulu ohybu	3,4·10 ⁻¹⁹ N.m	8,111 μm	8,224 μm	8,330 μm	8,427 μm	8,865 μm
	1,2·10 ⁻¹⁸ N.m	8,072 μm	8,116 μm	8,193 μm	8,281 μm	8,780 μm
	3,4·10 ⁻¹⁸ N.m	8,013 μm	8,078 μm	8,135 μm	8,206 μm	8,318 μm
	4,8·10 ⁻¹⁸ N.m	7,998 μm	8,071 μm	8,124 μm	8,189 μm	8,641 μm

Tabuľka 7 Rozsahy maximálneho natiiahnutia bunky pri rôznych hodnotách modulu ohybu a rýchlosti kvapaliny.



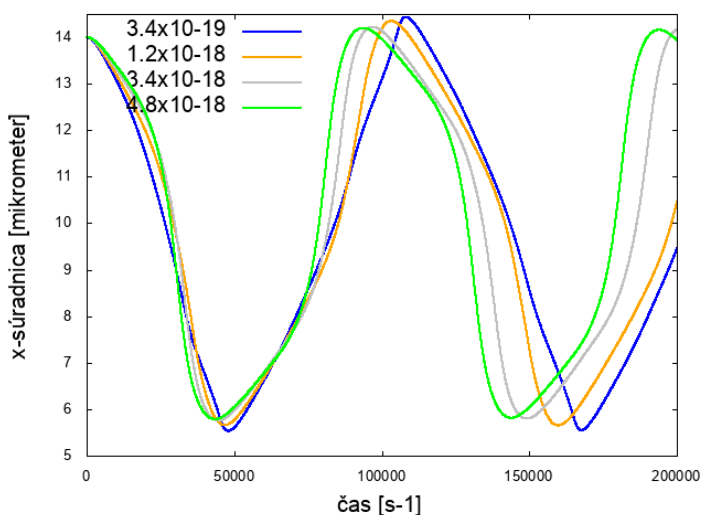
Obrázok 27 Amplitúda maximálneho natiiahnutia x-súradnice pri rôznych hodnotách modulu ohybu a pre rýchlosť tekutiny = 0,002 ms⁻¹.



Obrázok 28 Amplitúda maximálneho natiahnutia x-súradnice pri rôznych hodnotách rýchlosti tekutiny a pre modul ohybu = $3,4 \cdot 10^{-18}$ N.m.

- Ovplyvňuje zmena hodnoty modulu ohybu rýchlosť otočenia bunky v toku?

Ak vyššia tuhosť bunky ovplyvňuje jej celkové natiahnutie, predpokladáme, že bude mať vplyv aj na rýchlosť otáčania. K tomu sme vybrali x – súradnicu extrémálneho bodu, ktorú sme sledovali v čase. Opäť Obrázok 29, ktorý ukazuje výsledky pre rôzne hodnoty modulu ohybu a pre rýchlosť tekutiny – $0,002 \text{ ms}^{-1}$. Obrázok ukazuje závislosť medzi tuhosťou buniek a otočením - čím je bunka tuhšia, tým pomalšie sa otáča.



Obrázok 29 Amplitúda maximálneho natiahnutia x-súradnice pri rôznych hodnotách modulu ohybu a pre rýchlosť tekutiny = $0,002 \text{ ms}^{-1}$.

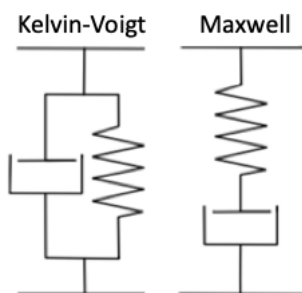
Závery

Zmena elastických parametrov má vplyv na celkové správanie bunky v šmykovom toku. V našom prípade sme si vybrali jeden parameter – modul ohybu, ktorému mu sme menili hodnoty v súlade s ostatnými elastickými parametrami. Naším cieľom bolo poukázať účinok modulu na celkovú tuhosť bunky. Postupne sme dokázali, že vyššia tuhosť bunky ovplyvňuje nielen amplitúdu natiahnutia bunky ale aj rýchlosť natiahnutia. Získané výsledky sme dodatočne vizuálne vykreslili.

4 Viskozita membrány bunky

Pre lepšie pochopenie najprv popíšeme 4 druhy materiálov z fyzikálneho hľadiska: elastický, elasticko-plastický, plastický a viskoelastický. Po natiahnutí a uvoľnení materiálu, reagujú rôznym spôsobom. Elastický a viskoelastický model sa vrátia do pôvodného stavu, aj keď viskoelastický o niečo pomalšie. Plastický model sa nevráti do svojho pôvodného tvaru a nakoniec elasticko-plastický len čiastočne [25].

Viskoelastický materiál je podľa [25] založený na princípe struny a tlmiča, ktoré sa navzájom dopĺňajú. Pričom rozdiel je v ich zapojení. Na danom predpoklade sú založené dva základné modely - 30.



Obrázok 30 Dva základné viskoelastické modely podľa [25].

Elastické správanie lineárnej struny môže byť popísané podľa nasledujúcej rovnice:

$$\sigma(t) = k_s \varepsilon(t) \quad (16)$$

kde $\sigma(t)$ je napätie, $\varepsilon(t)$ je deformácia a k_s je elastický parameter. Rovnica popisujúca správanie tlmiča je:

$$\sigma(t) = \mu \frac{d\varepsilon}{dt} \quad (17)$$

kde $\sigma(t)$ je napätie, $\frac{d\varepsilon}{dt}$ rýchlosť deformácie a μ je viskózný koeficient podľa [26].

- popísaný model - Kelvin-Voigtov model

Tento model vychádza z predpokladu paralelného zapojenia struny a tlmiča – 30. Kelvin-Voigtov model sa vypočíta ako:

$$\sigma(t) = k_s \varepsilon(t) + \mu \frac{d\varepsilon}{dt} \quad (18)$$

kde $\sigma(t)$ je napätie, $\varepsilon(t)$ je deformácia, μ je viskózný koeficient a k_s je elastický koeficient [26].

- popísaný model - Maxwellov model

Model vychádza z predpokladu sériového zapojenia struny a tlmiča – 30. Maxwellov model sa vypočíta ako:

$$\frac{\sigma(t)}{\mu} = \frac{d\varepsilon(t)}{dt} - \frac{1}{k_s} \frac{d\sigma}{dt} \quad (19)$$

kde $\sigma(t)$ je napätie, $\varepsilon(t)$ je deformácia, μ je viskózný koeficient a k_s elastický koeficient [26].

Pre jednoznačnosť vyjadrenia sme sa ďalej rozhodli používať Kelvin-Voigtov model.

Pri pohybe bunky v dynamických systémoch sa väzby v bunkovej membráne preskupujú a tak dochádza k jej deformácii. Pod dynamickými systémami si môžeme predstaviť všetky možnosti, kedy sa bunka pohybuje, prevaľuje či mení tvar. Deformáciu buniek charakterizujú elastické a viskózne vlastnosti. Tie definujú, ktorým smerom sa membrána ohýba, prípadne ťahuje a zmršťuje. Princíp struny a tlmiča spôsobuje, že viskozita bunkovej membrány ovplyvňuje rýchlosť, akou sa tieto zmeny dejú ale negatívnym spôsobom. Viskozita teda vždy pôsobí proti tejto zmene a tým spomaľuje zmenu tvaru membrány.

Je dôležité pripomenúť, že viskozita má význam iba v dynamickom systéme, preto v statických experimentoch ako je napríklad sedimentácia buniek je jej veľkosť nulová.

4.1 Modul viskozity membrány bunky

Spomínali sme už, že náš simulačný model červenej krvinky je tvorený trojuholníkovou sieťou na povrchu bunky. Do tejto siete vkladáme všetky elastické parametre. Preto aj viskozitu bunkovej membrány implementujeme rovnakým spôsobom.

Viskózný modul dopĺňa ostatné moduly, avšak jeho primárnou úlohou nie je zachovávanie tvaru membrány bunky. Tento modul nie je založený na nejakom relaxovanom stave, do ktorého sa modul snaží bunku dostať. Sila, ktorou pôsobí modul viskozity membrány je v protiklade so silou, ktorá pôsobí pri zmene. Konkrétne, čím rýchlejšia zmena tvaru bunky nastáva, tým väčšia viskózna sila pôsobí v smere proti tejto zmene. Napríklad

pri zaradení tohto modulu v simuláciách, nastávajú zmeny tvaru bunky pomalšie, ako keby sme ho nezaradili.

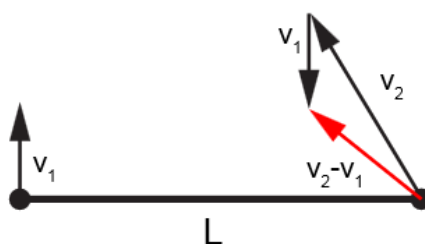
Bližšie k implementácii v kapitole [4.2](#) a v jej podkapitolách, kde si popíšeme jednotlivé prístupy a odôvodnenia.

4.2 Implementácia viskozity membrány bunky

V predošlej kapitole sme písali, že viskozitu bunkovej membrány implementujeme do modelu rovnakým spôsobom ako všetky ostatné moduly. V rôznych prácach sa dočítame o prístupe, ktorý vychádza z predpokladu, že výsledná viskózna sila sa vypočíta ako rozdiel rýchlostí dvoch bodov na spoločnej hrane. Takýto prístup používa napríklad [8]. Druhý prístup vychádza z rovnakého základu rozdielu rýchlostí, avšak výsledná sila sa potom ešte premietne na spoločnú hranu medzi dvoma bodmi. Je to nový prístup, ktorý sme overovali na rôznych simuláciách. Keďže viskózna sila pôsobí medzi dvoma bodmi na spoločnej hrane, druhá implementácia nám príde logickejšia. Na overenie našich predpokladov sme sa rozhodli jednotlivé implementácie porovnať na súbore simulácií.

Prvý princíp implementácie – veľkosť sily ako rozdiel rýchlostí

Obrázok 31 znázorňuje dva body siete prepojené spoločnou hranou L , pohybujúce sa rýchlosťami v_1 a v_2 . Vo všeobecnosti sa tieto rýchlosti nerovnajú. Relatívna rýchlosť prvého bodu vzhľadom na druhý bod je daná rozdielom rýchlostí $v_2 - v_1$. Viskozita membrány sa dá chápať ako mechanizmus, ktorý má pôsobiť proti tejto rýchlosti. Preto môžeme viskóznu silu definovať ako záporný násobok tohto rozdielu vzt'ahom $F_{visc} = k_{visc}(v_2 - v_1)$.



Obrázok 31 Prvý princíp implementácie – veľkosť viskóznej sily sa vypočíta ako rozdiel rýchlostí bodov na hrane [27].

Druhý princíp implementácie - veľkosť sily ako rozdiel rýchlostí a následné premietnutie na hranu

Pokiaľ budeme viskozitu chápať ako mechanizmus, ktorý má pôsobiť len proti zmene dĺžky samotnej hrany, musíme relatívnu rýchlosť premietnuť do smeru hrany. Do výpočtov teda zahrnieme priemet rýchlosti. Čo znamená, že vektorovú rýchlosť pomocou kolmice premietneme na priamku určenú hranou L . Dostaneme tak symbolický predpis $F_{visc} = k_{visc}(\text{priemet}_L(v_2 - v_1))$. Grafické znázornenie na 32.



Obrázok 32 Druhý princíp implementácie – veľkosť viskózne sily sa vypočíta ako rozdiel rýchlostí bodov na hrane a následne sa premietne na spoločnú hranu [27].

Matematické vyjadrenie pre druhý princíp je nasledovné:

$$F_{visc}(A, B) = k_{visc}(\mathbf{v}_2 - \mathbf{v}_1, \mathbf{n}_{AB})\mathbf{n}_{AB} \quad (20)$$

kde k_{visc} je viskózný koeficient, $(\mathbf{v}_2 - \mathbf{v}_1, \mathbf{n}_{AB})$ je skalárny súčin vektorov, \mathbf{n}_{AB} je jednotkový vektor smerujúci z bodu A do bodu B . Ukážky zaradenia viskózneho modulu do simulácii sú uvedené v nasledujúcich kapitolách.

4.3 Základné simulácie

Doteraz sme si vysvetlili význam viskozity membrány a spôsoby, ako ju môžeme zaradiť do nášho simulačného modelu. Pri zaraďovaní nového modulu sme prechádzali od najjednoduchších objektov k zložitejším.

Táto kapitola je príkladom tých najjednoduchších – kedy modul viskozity vkladáme najprv medzi dva body, neskôr medzi tri a štyri body, ktoré sú vo dvojiciach na spoločnej hrane. Výsledky sú prezentované pomocou obrázkov.

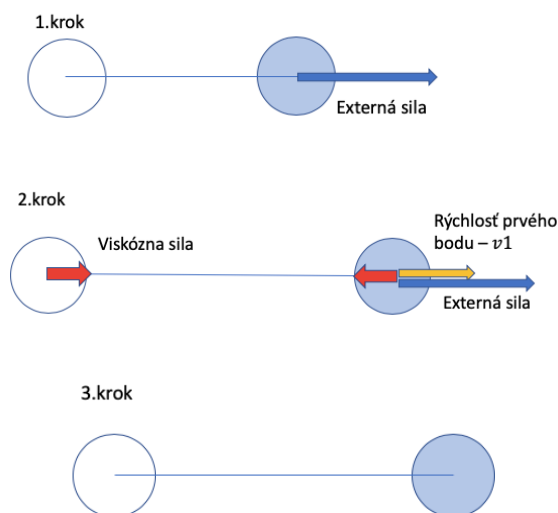
4.3.1 Modul viskozity membrány medzi dvoma bodmi na spoločnej hrane

Pripomeňme si, že model červenej krvinky sa skladá z trojuholníkovej siete bodov, ktoré sú navzájom prepojené. Teda vždy sú spolu spojené dva body. V tejto časti sme sa rozhodli zamerať práve na tieto dva body.

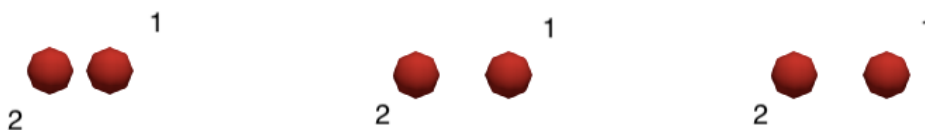
Ak pracujeme len s dvoma bodmi na spoločnej hrane a zameriavame sa len na viskozitu medzi týmito bodmi, simulačné nastavenia sa značne zjednodušujú. Z elastických parametrov nastavujeme hodnotu iba pre modul viskozity membrány. Na pohyb sme použili externú silu, ktorú sme pridali do jedného bodu. Môžeme si to predstaviť, akoby sme za jeden bod ťahali a druhý bod sa prispôsobí pohybu prvého, pričom jeho pohyb je mierne brzdený modulom viskozity. Body na spoločnej hrane môžeme umiestniť buď vertikálne alebo horizontálne. Obidva prípady si najprv vykreslíme názorne a potom doplníme o obrázky zo simulácie. Pre lepšiu predstavu, ako fungujú sily medzi dvoma bodmi si vysvetlíme priamo k implementáciám.

- **Prvý princíp implementácie – veľkosť sily ako rozdiel rýchlostí**

Popis pohybu dvoch bodov v horizontálnej rovine popisuje 33. V 1. kroku na prvý bod (modrý kruh) pôsobí určitá veľkosť externej sily v x-smere. V 2. kroku sa prvý bod posunie o nejakú rýchlosť v x - smere (žltá farba), druhý bod (prázdny kruh) však nemá žiadnu rýchlosť. Viskózná sila (červenou farbou) sa vypočíta ako rozdiel rýchlostí prvého a druhého bodu a rovnaká veľkosť sily sa nastaví do oboch bodov ale s opačným smerom. Keďže sú body v horizontálnej rovine, sila je v smere spojnice bodov, body sa začnú pohybovať tak ako sú v x – smere. 34 dopĺňa vysvetlenie o záznam zo simulácie.

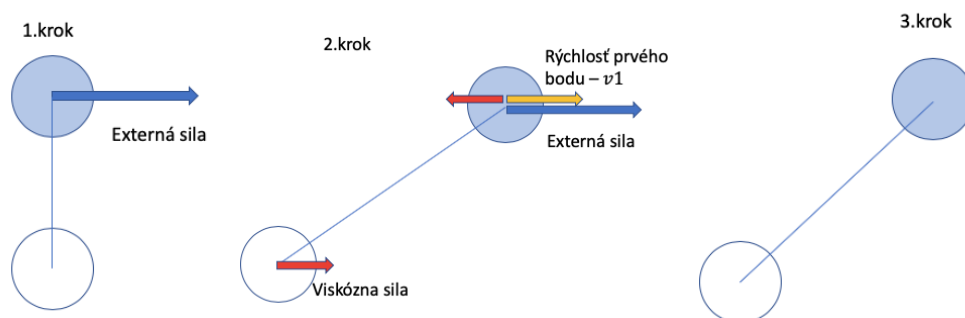


Obrázok 33 Schematické zobrazenie pohybu dvoch bodov v horizontálnej rovine.

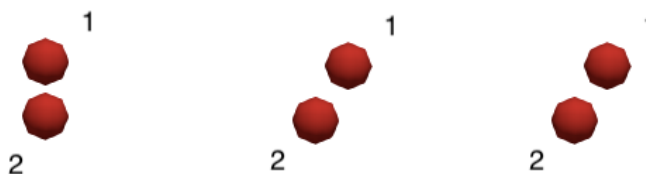


Obrázok 34 Simulačné zobrazenie pohybu dvoch bodov v horizontálnej rovine.

Ak sa dva body nachádzajú vo vertikálnej rovine, v 1. kroku na prvý bod (modrý kruh) pôsobí určitá veľkosť externej sily v x-smere. V 2. kroku sa prvý bod posunie o nejakú rýchlosť v x - smere (žltá farba), druhý bod (prázdny kruh) však nemá žiadnu rýchlosť. Viskóznna sila (červenou farbou) sa vypočíta ako rozdiel rýchlostí prvého a druhého bodu a rovnaká veľkosť sily sa nastaví do oboch bodov ale s opačným smerom. Body sa začnú posúvať tak, ako sú rovnomerne v x-smere – obrázky 35, 36.



Obrázok 35 Schematické zobrazenie pohybu dvoch bodov vo vertikálnej rovine.

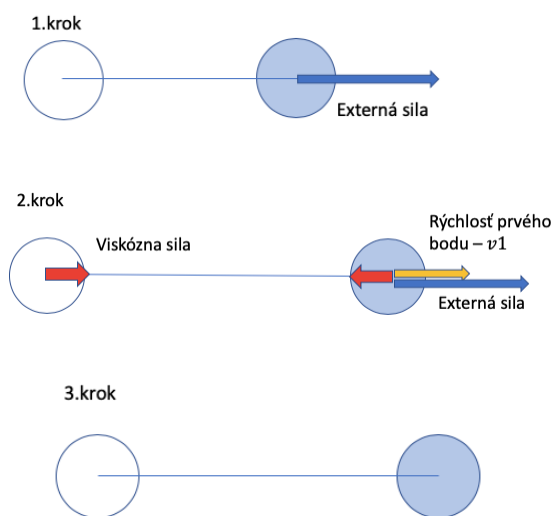


Obrázok 36 Simulačné zobrazenie pohybu dvoch bodov vo vertikálnej rovine.

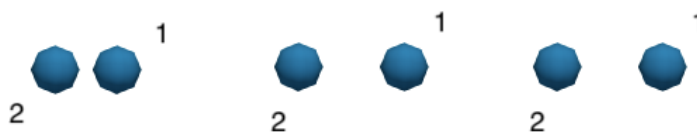
- **Druhý princíp implementácie – veľkosť sily ako rozdiel rýchlostí a následné premietnutie na hranu**

Pri druhej implementácii sa musíme pozerať na výslednú silu premietnutú kolmo na hranu. Jej konečný výsledok v každom kroku bude menší, tiež začne pôsobiť iným

smerom, čo sa pri vertikálnej polohe prejaví na pohybe druhého bodu. Pri horizontálnej polohe sa výsledná sila stále premieta na hranu a keďže priemet je priamo rovný samotnej sile, je tu princíp prenášania síl rovnaký ako na 33 a rozdiel neuvídime - obrázky 37, 38.



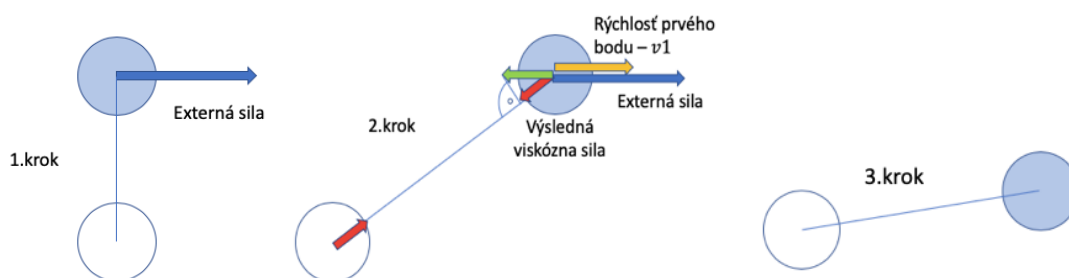
Obrázok 37 Schematické zobrazenie pohybu dvoch bodov v horizontálnej rovine.



Obrázok 38 Simulačné zobrazenie pohybu dvoch bodov v horizontálnej rovine.

Ak sa dva body nachádzajú vo vertikálnej rovine, v 1. kroku na prvý bod (modrý kruh) pôsobí určitá veľkosť externej sily v x-smere. V 2. kroku sa prvý bod posunie o nejakú rýchlosť v x - smere (žltá farba), druhý bod (prázdny kruh) však nemá žiadnu rýchlosť. V tomto prípade sme do nákresu pridali medzikrok – sila (zelená farba), ktorá vzniká ako výsledok rozdielu rýchlostí prvého a druhého bodu, ale nenazývame ju ešte viskóznou silou, lebo ešte nie je premietnutá na hranu. Potom výsledná viskózná sila (červenou farbou) je sila, ktorá je výsledkom premietnutia a veľkosť tejto sily sa vloží do oboch bodov s opačným smerom. Výsledkom prenesenia síl z priestoru na hranu sa prvý bod posunie mierne dole a druhý bod mierne hore. Tento efekt trvá ešte chvíľku až kým sa druhý bod nedostane takmer do vertikálnej roviny s prvým bodom. Potom sily spôsobia, že druhý bod sa začne

posúvať nadol a prvý bod nahor. Tento efekt sa cyklicky opakuje počas celej doby simulácie – obrázky 39, 40.



Obrázok 39 Schematické zobrazenie pohybu dvoch bodov vo vertikálnej rovine.



Obrázok 40 Simulačné zobrazenie pohybu dvoch bodov vo vertikálnej rovine.

Súbor schematických nákrsov a obrázkov zo simulácií ukazuje rôzne správanie dvoch bodov na spoločnej hrane pri prvej a druhej implementácii. Ak viskózná sila pôsobí medzi dvoma bodmi na spoločnej hrane, druhá implementácia nám prídá vzhľadom na pohyb objektu prirodzenejšia. Aby sme si svoje predpoklady potvrdili, doplnujeme simulácie s dvoma bodmi o simulácie s tromi a štyrmi bodmi v nasledujúcej podkapitole.

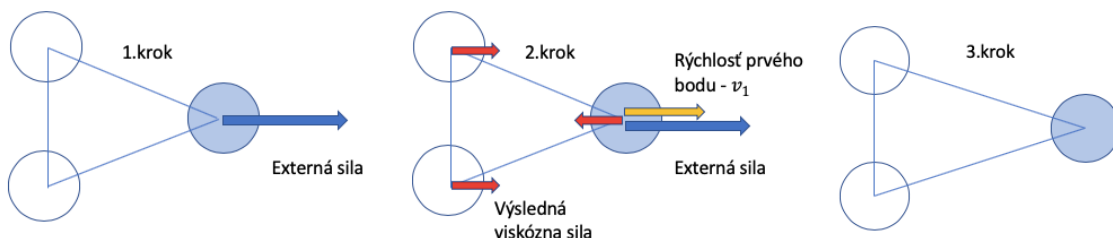
4.3.2 Modul viskozity membrány medzi tromi a štyrmi bodmi na spoločnej hrane

Čím vyšší počet bodov so spoločnými hranami zaradíme, tým sa schematické nákresy stávajú komplikovanejšie a preto ich uvádzame len pre tri body. Pre štyri body sme text doplnili len o obrázky zo simulácií.

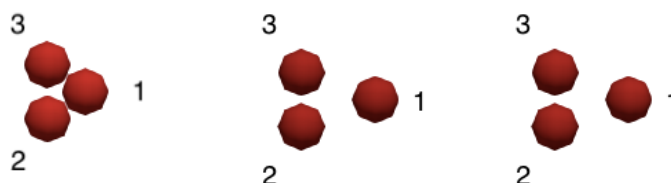
- **Prvý princíp implementácie – veľkosť sily ako rozdiel rýchlostí**

Popis pohybu troch bodov v rovine popisuje 41. V 1. kroku na prvý bod (modrý kruh) pôsobí určitá veľkosť externej sily v x-smere. V 2. kroku sa prvý bod posunie o nejakú rýchlosť v x - smere (žltá farba), druhý a tretí bod (prázdny kruh) však nemajú žiadnu

rýchlosť. Viskózná sila (červenou farbou) sa vypočíta ako rozdiel rýchlostí prvého + druhého bodu a prvého + tretieho bodu a rovnaká veľkosť sily sa nastaví do všetkých bodov. Pôsobením týchto síl sa všetky tri body začnú posúvať rovnomerne v x – smere. 42 dopĺňa vysvetlenie o záznam zo simulácie.



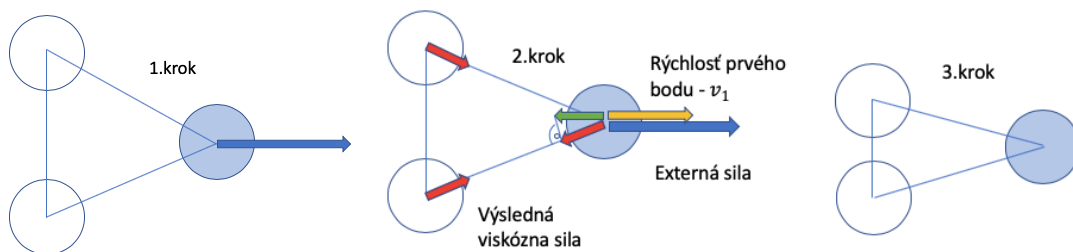
Obrázok 41 Schematické zobrazenie pohybu troch bodov v rovine.



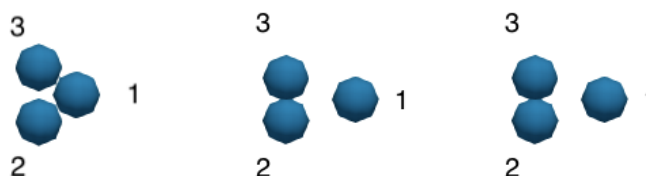
Obrázok 42 Simulačné zobrazenie pohybu troch bodov v rovine.

- **Druhý princíp implementácie – veľkosť sily ako rozdiel rýchlostí a následné premietnutie na hranu**

V 1. kroku na prvý bod (modrý kruh) pôsobí určitá veľkosť externej sily v x-smere. V 2. kroku sa prvý bod posunie o nejakú rýchlosť v x - smere (žltá farba), druhý a tretí bod (prázdny kruh) však nemá žiadnu rýchlosť. Nákres dopĺňa medzikrok – sila (zelená farba), ktorá vzniká ako výsledok rozdielu rýchlostí prvého a druhého a prvého a tretieho bodu, ale nenazývame ju ešte viskóznou silou, lebo ešte nie je premietnutá na hranu. Potom výsledná viskózná sila (červenou farbou) sa vypočíta ako rozdiel rýchlostí prvého + druhého bodu a prvého + tretieho bodu, premietne sa na hranu a rovnaká veľkosť viskózne sily sa nastaví do všetkých bodov. Výsledkom prenesenia síl z priestoru na hranu sa druhý bod posunie mierne hore a tretí bod mierne dole. Oba sa priblížia k prvému bodu – obrázky 43, 44.



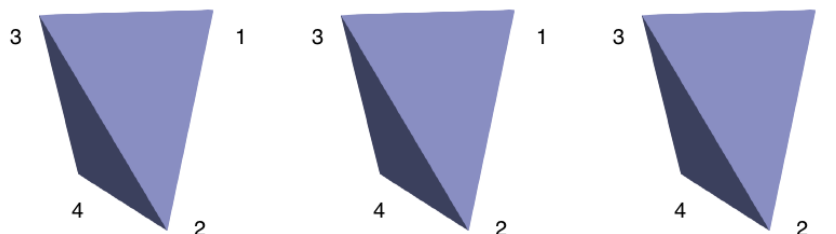
Obrázok 43 Schematické zobrazenie pohybu troch bodov v rovine.



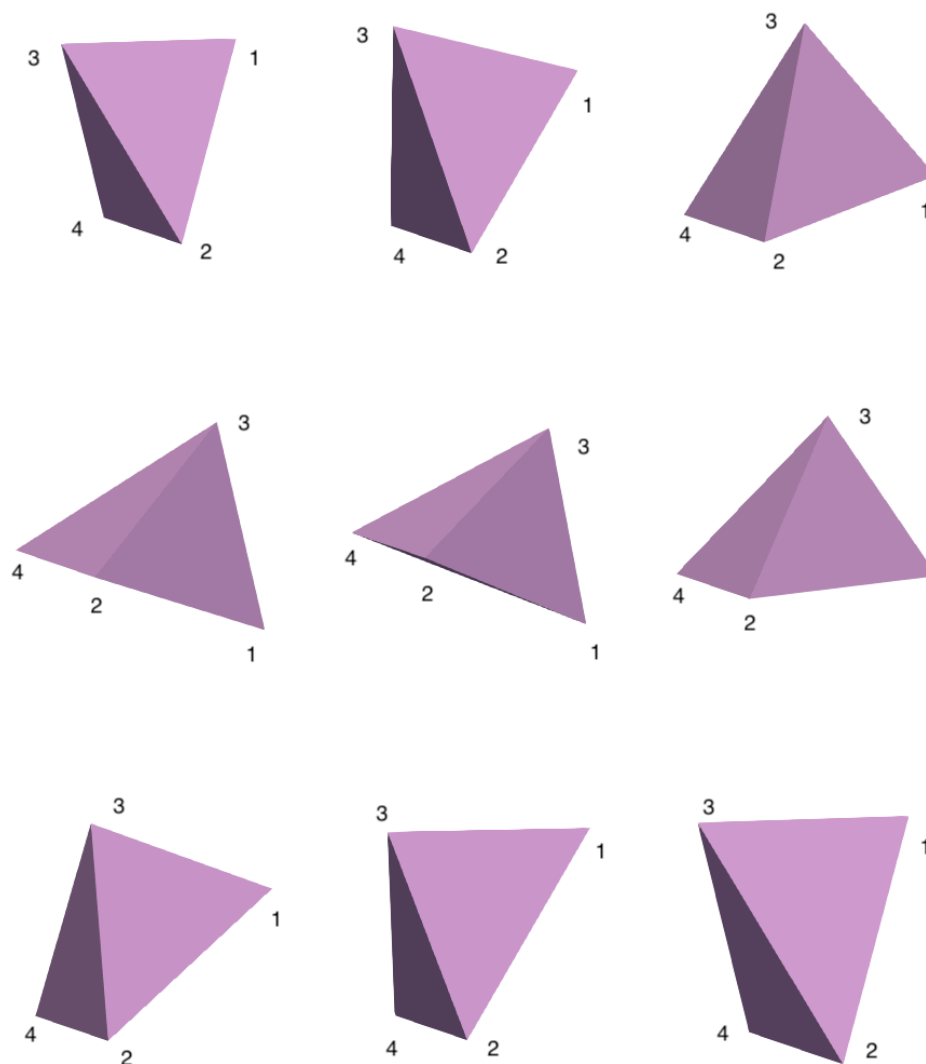
Obrázok 44 Simulačné zobrazenie pohybu troch bodov v rovine.

Súbor obrázkov pre tri body ukazuje, že práve druhá implementácia - veľkosť sily ako rozdiel rýchlostí a následné premietnutie na hranu je pre pohyb objektu prirodzenejšia. Čo potvrdzuje našu teóriu, ktorú sme vyvodili pri dvoch bodoch na spoločnej hrane.

Pre štyri body sú schematické nákresy neprehľadnejšie, preto uvádzame iba obrázky zo simulácií - 45,46. Pri prvej implementácii sa body posúvajú nezmenené v x-smere počas celej doby simulácie. Pri druhej implementácii sa výsledkom prenesenia síl z priestoru na hranu sa prvý bod posunie mierne dole a druhý, tretí a štvrtý bod mierne hore. Tento efekt trvá ešte chvíľku a keď sa tretí bod dostáva takmer do vertikálnej roviny s prvým bodom, sily spôsobia, že druhý, tretí a štvrtý bod sa začne posúvať nadol a prvý bod nahor. Tento efekt sa cyklicky opakuje počas celej doby simulácie.



Obrázok 45 Simulačné zobrazenie pohybu štyroch bodov pri prvej implementácii - veľkosť sily ako rozdiel rýchlostí.



Obrázok 46 Simulačné zobrazenie pohybu štyroch bodov pri druhej implementácii - veľkosť sily ako rozdiel rýchlostí a následné premietnutie na hranu.

Súbor obrázkov pre štyri body ukazuje, že práve druhá implementácia - veľkosť sily ako rozdiel rýchlostí a následné premietnutie na hranu je pre pohyb objektu prirodzenejšia. A potvrdzuje závery získané pri dvoch a troch bodov.

Záver

Čiastkové výsledky zo simulácií s dvoma/troma/štyrmi bodmi pre obe implementácie potvrdili naše predpoklady o druhej implementácii. Preto sme sa rozhodli modul ohybu zaradiť k už používaným elastickým modulom a pracovať s ním na väčších objektoch ako je napríklad model červenej krvinky.

4.4 Vplyv modulu viskozity membrány na rýchlosť otáčania bunky v statickom experimente

Skôr ako prejdeme k zložitejším experimentom so zaradením viskozity bunky, je dôležité dokázať, že viskozita má význam iba v dynamickom systéme. V statických experimentoch ju preto môžeme zanedbať a na výsledkoch sa to neprejaví. Pre lepšiu prehľadnosť simulačných experimentov dodržíme základné body postupu:

- Postup:
 1. Podstata simulačného experimentu
 2. Simulačné nastavenia
 3. Výsledky

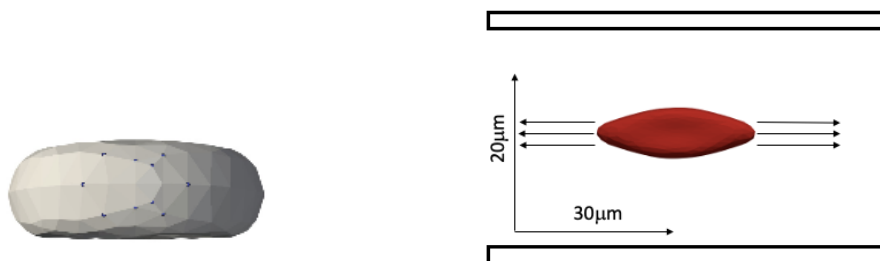
Podstata simulačného experimentu

Jedným z ukazovateľov správneho výberu experimentu je deformácia buniek a to aj pri statických systémoch. Pokiaľ by sme sa pozerali na zmenu tvaru bunky v čase, hovoríme o dynamickom experimente. Ak sa však zameriame len na výsledok, keď už sa deformácia ustálila, hovoríme o statickom experimente. V nasledujúcej časti odpovieme na otázku:

- Ovplyvňuje zaradenie modulu viskozity membrány v statickom experimente deformáciu buniek?

Simulačné nastavenia

Návrh pre naše simulačné prostredie sme čerpali z [28], kde sa autori zameriavali na postupné naťahovanie bunky za určitý počet bodov po oboch stranách. Pre simuláciu sme použili kanál s rozmermi $30\mu\text{m} \times 10\mu\text{m} \times 20\mu\text{m}$, ktorý obsahoval jednu bunku v strede kanála a túto bunku sme naťahovali rovnomerne po oboch stranách za 10 bodov - obrázok 47.



Obrázok 47 Simulačné nastavenie bunky. Vľavo sú zobrazené body membrány, v ktorých pôsobila naťahovacia sila. Vpravo je zobrazený smer naťahovacej sily.

Aj keď najpodstatnejším parametrom bolo u nás zaradenie modulu viskozity membrány – hodnoty 0.0 N.s/m a 0.5 N.s/m, z článku sme si ponechali voliteľnú silu ťažovania bunky – 0.016 nN, 0.047 nN, 0.088 nN, 0.130 nN, 0.192 nN. Doplnujúce simulačné nastavenie sú uvedené v tabuľke 8.

časový krok	10^{-7} s
koeficient modulu pružnosti	5.56×10^{-6} N/m
koeficient modulu ohybu	8×10^{-18} N.m
koeficient modulu zachovania lokálnej plochy	4×10^{-6} N/m
koeficient modulu zachovania globálnej plochy	7×10^{-4} N/m
koeficient modulu zachovania objemu	9×10^2 N/m ²
polomer RBC	3.91×10^{-6} m
koeficient prenosu síl	3.39×10^{-9} N.s/m
hustota kvapaliny	10^3 kg/m ³
viskozita kvapaliny	1.5×10^{-6} m ² /s

Tabuľka 8 Doplnujúce simulačné nastavenia.

Výsledky

Elastické vlastnosti bunky síce umožňujú ťažovanie, ale s postupujúcim časom sa bunka deformuje stále menej. Simulácie sme porovnávali v štádiu, keď rozdiel zmeny dĺžky bunky v časovom kroku bol menší ako 0,0001 μm. Porovnali sme výsledné natiahnutie bunky bez modulu viskozity membrány a s jeho zaradením a odpovedali na otázku:

- Ovplyňuje zaradenie modulu viskozity membrány v statickom experimente deformáciu buniek?

Tabuľka 9 prezentuje deformáciu buniek v ustálenom stave, tabuľka 10 rozdiel dĺžky a šírky bunky v μm pre jednotlivé sily ťažovania.

Záver

Ťažovanie buniek je vhodný spôsob overovania vplyvu viskozity membrány. Pri ustálenom natiahnutí sme porovnali relatívnu zmenu dĺžky a šírky bunky. A aj keď

4 Viskozita membrány bunky

výsledný tvar bunky bol rovnaký, práve spôsob natáhovania bunky spôsobil daný minimálny rozdiel - v dĺžke nebol väčší ako 0,00006 μm a v šírke 0,00001 μm . Tým sme preukázali, že modul viskozity membrány nemá vplyv v statických experimentoch.

Deformácia buniek v ustálenom stave					
		Modul viskozity membrány 0,0 N.s/m		Modul viskozity membrány 0,5 N.s/m	
		Dĺžka	Šírka	Dĺžka	Šírka
Sila natáhovania bunky	0,016 nN	9,2138 μm	6,6004 μm	9,2133 μm	6,6006 μm
	0,047 nN	11,5652 μm	5,3071 μm	11,5659 μm	5,3064 μm
	0,088 nN	13,2504 μm	4,6347 μm	13,2503 μm	4,6348 μm
	0,130 nN	14,2470 μm	4,3332 μm	14,2470 μm	4,3333 μm
	0,192 nN	15,2231 μm	4,0862 μm	15,2231 μm	4,0862 μm

Tabuľka 9 Deformácia buniek v ustálenom stave.

Relatívna zmena na dĺžke a šírke bunky v ustálenom stave			
		Dĺžka	Šírka
Sila natáhovania bunky	0,016 nN	0,00005 μm	0,00003 μm
	0,047 nN	0,00006 μm	0,0001 μm
	0,088 nN	0,00 μm	0,00001 μm
	0,130 nN	0,0 μm	0,00002 μm
	0,192 nN	0,0 μm	0,0 μm

Tabuľka 10 Relatívna zmena na dĺžke a šírke bunky v ustálenom stave.

4.5 Vplyv modulu viskozity membrány na rýchlosť otáčania bunky v dynamickom systéme

Základné simulácie nám slúžili ako podklad k zložitejším. Pri zložitejších nastavíme hranice kanála spolu s tekutinou a tiež už pracujeme s modelom červenej krvinky a nielen s bodmi. V nasledujúcich podkapitolách sa budeme venovať vplyvu veľkosti modulu viskozity membrány na rýchlosť otáčania bunky. Aj keď táto kapitola je súborom nových simulácií a validačných simulácií s biologickými experimentami, opäť dodržíme v oboch prípadoch nasledujúce základné body postupu.

V podkapitole [4.5.1](#) sa pozrieme len na vplyv modulu zatiaľ bez porovnania s biologickým experimentom. V podkapitole [4.5.2](#) porovnáme náš model bunky so zaradeným modulom s biologickými a inými simulačnými dátami. Obe podkapitoly využívajú rotáciu bunky v šmykovom toku, spomínanú v kapitole [3.1](#), preto sa je už nebudeme podrobnejšie venovať.

4.5.1 Vplyv veľkosti modulu viskozity membrány

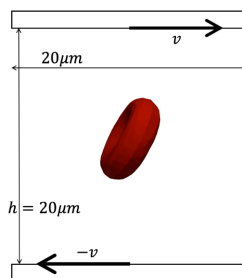
Podstata simulačného experimentu

Viskozita bunkovej membrány ovplyvňuje rýchlosť zmeny tvaru bunky v dynamických systémoch. Viskozita vždy pôsobí proti tejto zmene a tým spomaľuje zmenu tvaru membrány. Podstatou nasledujúcich simulácií je preukázať vzťah medzi veľkosťou hodnoty viskozity membrány bunky a jej rýchlosťou rotácie v šmykovom toku. V nasledujúcom experimente sa zameriavame na:

- Ovpľyvnúje zmena hodnoty modulu viskozity membrány rozsah amplitúdy x- súradnice extrémálneho bodu?
- Ovpľyvnúje zmena rýchlosti tekutiny amplitúdu x-súradnice extrémálneho bodu?
- Ovpľyvnúje zmena hodnoty modulu viskozity membrány rýchlosť rotácie bunky v šmykovom toku?

Simulačné nastavenia

Pre simuláciu sme použili kanál s rozmermi $20\mu\text{m} \times 20\mu\text{m} \times 20\mu\text{m}$, ktorý obsahoval jednu bunku v strede kanála a kvapalinu sme spúšťali pomocou šmykového toku ako je popísaný na obrázku Obrázok 48.



Obrázok 48 Spúšťanie šmykového toku v konkrétnych podmienkach [21].

Rýchlosť bodu bunky sme prepočítali vzhľadom na frekvenciu otáčania bodu v čase pomocou vzorca:

$$f = \frac{1}{T} \quad (21)$$

kde f je frekvencia otáčania a T je perióda otočenia bodu okolo vlastnej osi. K tomu sme si opäť zvolili extrémny bod bunky s najvyššou súradnicou v x-smere, ktorý má rovnaký smer ako je smer rotácie bunky. Pre zaznamenanie amplitúdy extrémneho bodu a zhodnoteniu vplyvu veľkosti modulu viskozity sme zvolili nasledujúce hodnoty – 0.0 Ns/m, ktorá predstavovala bunku bez vplyvu viskozity, 0.5 Ns/m, 1.0 Ns/m, 1.5 Ns/m, 2.0 Ns/m. K tomu sme na základe [21] zvolili rýchlosti: 0.0006 ms^{-1} , 0.001 ms^{-1} , 0.0016 ms^{-1} , 0.002 ms^{-1} . Viac o jednotlivých hodnotách pre simulačné prostredie uvádzame v tabuľke 11.

časový krok	10^{-7} s
koeficient modulu pružnosti	$5.56 \times 10^{-6} \text{ N/m}$
koeficient modulu ohybu	$3.4 \times 10^{-18} \text{ N.m}$
koeficient modulu zachovania lokálnej plochy	$2.54 \times 10^{-5} \text{ N/m}$
koeficient modulu zachovania globálnej plochy	$7 \times 10^{-4} \text{ N/m}$
koeficient modulu zachovania objemu	$9 \times 10^2 \text{ N/m}^2$
polomer RBC	$4 \times 10^{-6} \text{ m}$
koeficient prenosu síl	$3.39 \times 10^{-9} \text{ N.s/m}$
hustota kvapaliny	10^3 kg/m^3
viskozita kvapaliny	$10^{-6} \text{ m}^2/\text{s}$

Tabuľka 11 Doplnujúce simulačné nastavenia.

Výsledky

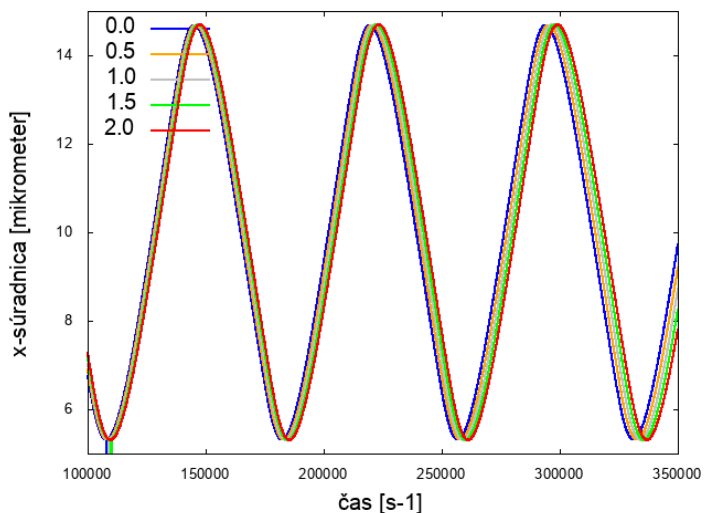
Viskozita membrány ukázala vplyv na rýchlosť pohybu bunky v dynamických systémoch. Vykonali sme $4 \times 5 = 20$ simulácií pre každú hodnotu modulu ohybu a rýchlosť spúšťanej kvapaliny. Simulácie nám dali odpoveď na otázky položené v úvode podkapitoly.

- Ovplyvňuje zmena hodnoty modulu viskozity membrány amplitúdu x-súradnice extrémneho bodu?
- Ovplyvňuje zmena rýchlosti tekutiny amplitúdu x-súradnice extrémneho bodu?

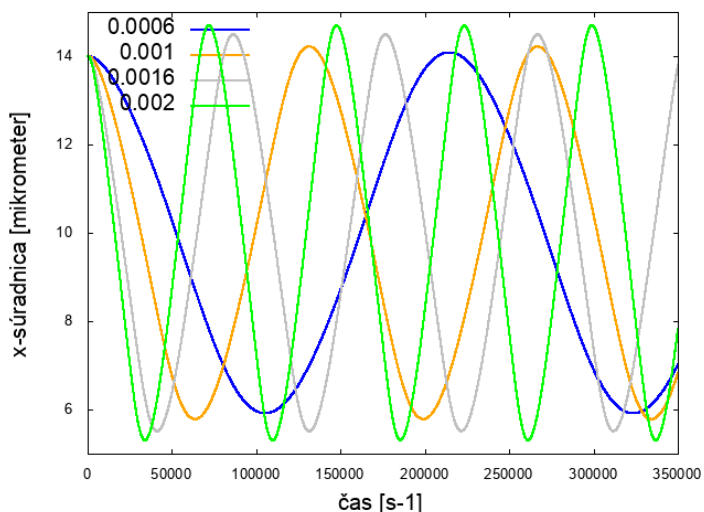
Veľkosť modulu viskozity membrány ovplyvňuje amplitúdu bodu len minimálne. Potvrďuje to tabuľka 12, kde zmena nastáva až na treťom platnom mieste a obrázok 49, kde je rotácia bunky až od hodnoty, pri ktorej vieme rozlíšiť jednotlivé moduly viskozity. Výraznejší rozdiel má vplyv rýchlosti tekutiny - tabuľka 12 aj obrázok 50.

		Amplitúda x-súradnice extrémneho bodu			
		Rýchlosť kvapaliny			
		0,0006 ms ⁻¹	0,001 ms ⁻¹	0,0016 ms ⁻¹	0,002 ms ⁻¹
Hodnoty modulu viskozity membrány	0,0 N.s/m	8,079 μm	8,207 μm	8,476 μm	8,683 μm
	0,5 N.s/m	8,080 μm	8,210 μm	8,480 μm	8,686 μm
	1,0 N.s/m	8,081 μm	8,213 μm	8,484 μm	8,689 μm
	1,5 N.s/m	8,083 μm	8,216 μm	8,487 μm	8,692 μm
	2,0 N.s/m	8,084 μm	8,218 μm	8,491 μm	8,694 μm

Tabuľka 12 Rozsahy maximálneho natiahnutia bunky pri rôznych hodnotách modulu viskozity membrány a rýchlosti kvapaliny.



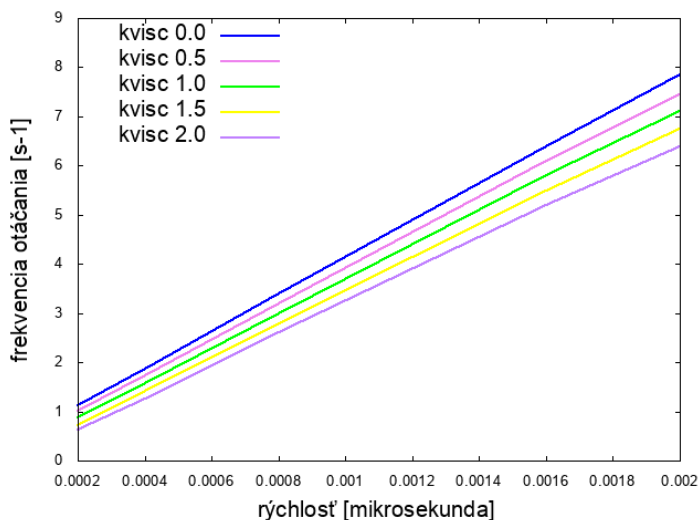
Obrázok 49 Amplitúda maximálneho natiahnutia x-súradnice pri rôznych hodnotách modulu viskozity membrány a pre rýchlosť tekutiny = 0.002 ms⁻¹.



Obrázok 50 Amplitúda maximálneho natiahnutia x-súradnice pri rôznych hodnotách rýchlosti tekutiny a pre modul viskozity membrány = 2.0 N.s/m.

- Oplyvňuje zmena hodnoty modulu viskozity membrány rýchlosť otáčania bunky v šmykovom toku?

Bunka bez modulu viskozity membrány sa pohybovala rýchlejšie ako bunka, ktorá viskozitu membrány medzi modulmi obsahovala. Frekvencia rotácie bunky v toku sa priamoúmerne znižovala so zvyšujúcou sa hodnotou modulu viskozity membrány. Bunka s modulom viskozity o veľkosti 2.0 Ns/m sa pohybovala o 5% pomalšie ako bunka bez modulu viskozity membrány. Porovnanie všetkých hodnôt prepočítaných na frekvenciu rotácie je na obrázku 51.



Obrázok 51 Výsledky pre rôzne hodnoty modulu viskozity membrány [29].

Závery

V podkapitole sme postupne odpovedali na tri otázky. Rozsah natiahnutia bunky v toku ovplyvňuje nielen rýchlosť spúšťanej kvapaliny, ale aj hodnota modulu viskozity membrány. Čím vyššia rýchlosť kvapaliny, tým vyšší je rozsah natiahnutia bunky v čase. Rovnakým spôsobom je bunka ovplyvnená aj so zvyšujúcim sa modulom viskozity. Modul viskozity membrány ovplyvňuje aj rýchlosť rotácie bunky v šmykovom toku. Postupným zvyšovaním hodnoty modulu viskozity sa rýchlosť rotácie bunky znižovala.

4.5.2 Validácia simulačného modelu so zaradením viskozity membrány bunky

Podstata simulačného experimentu

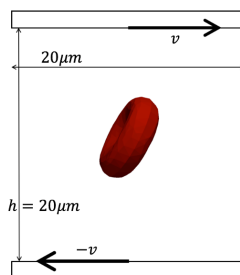
K záveru témy o viskozite membrány porovnáme náš simulačný model so zaradeným viskóznym modulom s inými dostupnými dátami. K validácii našej hypotézy sme prevzali výsledky z [8], založený na overení biologických experimentov z [30] a [31].

V nasledujúcich simuláciách odpovieme na otázku:

- Aká hodnota modulu viskozity membrány najlepšie zodpovedá biologickým experimentom?

Simulačné nastavenia

Pre simuláciu sme použili kanál s rozmermi $20\mu\text{m} \times 20\mu\text{m} \times 20\mu\text{m}$, ktorý obsahoval jednu bunku v strede kanála a kvapalinu sme spúšťali pomocou šmykového toku ako je popísaný na obrázku Obrázok 52.



Obrázok 52 Spúšťanie šmykového toku v konkrétnych podmienkach [21].

Rýchlosť bodu bunky sme prepočítali vzhľadom na frekvenciu otočenia bodu v čase. K tomu sme si opäť zvolili extrémny bod bunky s najvyššou súradnicou v x-smere.

Jednou zo zmien, ktoré sme museli vykonať je prepočet jednotiek zaznamenávania času. V článku používajú „rýchlosť šmyku“, anglicky shear rate $\dot{\gamma}$ [s^{-1}]. Pre naše potreby sme to prepočítali na rýchlosť v [s] pomocou vzorca:

$$\dot{\gamma} = \frac{2v}{h} \quad (22)$$

kde $\dot{\gamma}$ je rýchlosť šmyku, v rýchlosť v sekundách a h je výška kanála. Keďže v [8] sa rýchlosť šmyku pohybuje v rozmedzí 0-200 s^{-1} sa nami zvolená výška kanála je 20 μm , rýchlosť potom vyrátame ako:

$$v = \frac{\dot{\gamma}h}{2} \quad (23)$$

Následne sme k overeniu výsledkov použili 10 rôznych rýchlostí – od 0.0002 ms^{-1} do 0.002 ms^{-1} . Výsledky sme spracovali pre dva typy diskretizácie buniek – bunku s 374 bodmi a bunku s 642 bodmi. Doplňujúce simulačné nastavenia sú v tabuľke 13.

Výsledky

Vieme, že viskozita bunkovej membrány pôsobí ako tlmič. Naše prvotné výsledky bez zaradenia modulu viskozity membrány sme porovnávali s výsledkami z [8]. Najprv sme simulácie vykonali s diskretizáciou – 374 bodov a potom 642 bodov. Nakoniec sme našli odpoveď na našu otázku položenú v úvode.

- Aká hodnota modulu viskozity membrány je najvhodnejšia na validáciu s biologickými experimentami?

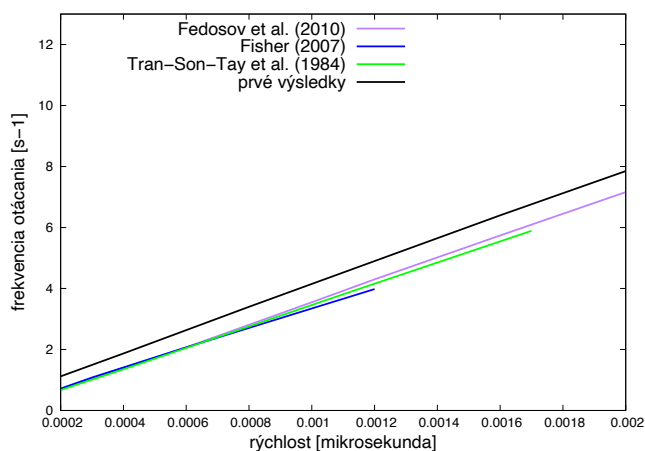
časový krok	10^{-7} s
koeficient modulu pružnosti	5.56×10^{-6} N/m
koeficient modulu ohybu	3.4×10^{-18} N.m
koeficient modulu zachovania lokálnej plochy	2.54×10^{-5} N/m
koeficient modulu zachovania globálnej plochy	7×10^{-4} N/m
koeficient modulu zachovania objemu	9×10^2 N/m ²
polomer RBC	4×10^{-6} m
koeficient prenosu síl	3.39×10^{-9} N.s/m
hustota kvapaliny	10^3 kg/m ³
viskozita kvapaliny	5×10^{-6} m ² /s

Tabuľka 13 Doplňujúce simulačné nastavenia.

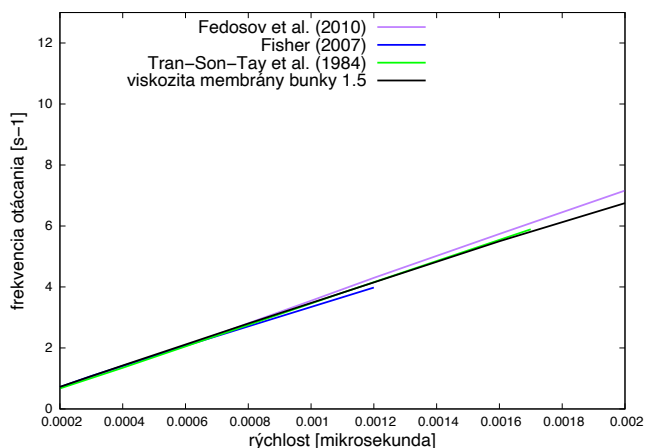
Diskretizácia bunky s 374 bodmi

Na obrázku 53 môžeme vidieť frekvenciu rotácie bunky v čase. Výsledky simulácií bez zaradenia modulu viskozity (čiernou farbou), ktoré sú o 13% vyššie ako experimentálne výsledky [8] poukazujú na vyššiu frekvenciu otáčania bunky. Naším ďalším postupom bolo nájsť vhodnú hodnotu pre koeficient viskozity membrány bunky.

Vykonalí sme niekoľko simulácií pre rôzne hodnoty modulu viskozity membrány. Ako najlepšia hodnota sa nám osvedčila – 1.5 Ns/m. Výsledky sú na obrázku 54.



Obrázok 53 Prvé výsledky bez použitia viskozity membrány pre bunku s diskretizáciou - 374 bodov [21].

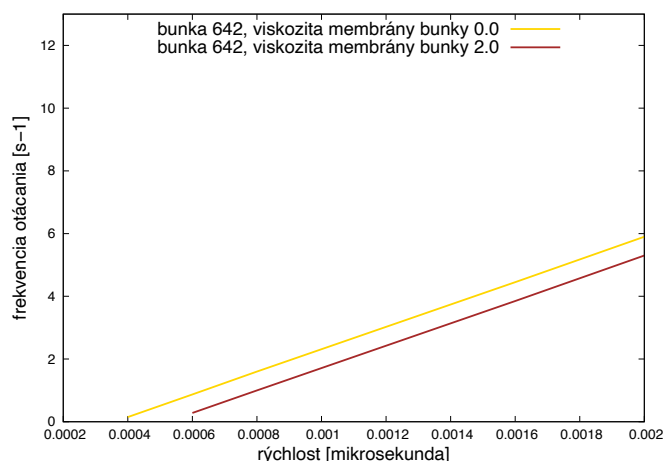


Obrázok 54 Výsledky so zaradením viskozity membrány pre bunku s diskretizáciou - 374 bodov [21].

Diskretizácia bunky s 642 bodmi

Pri bunke s vyššou diskretizáciou sme nemohli riešiť zaradenie viskózneho modulu ako pri bunke s nižšou diskretizáciou. Bunka s 642 bodmi sa otáčala v toku pomalšie, čo malo za následok jej nižšiu frekvenciu otáčania aj bez zaradenia modulu viskozity.

A aj keď zaradenie piatich modulov viskozity malo za následok postupné znižovanie frekvencie otáčania ako pri bunke s 374 bodmi, na obrázku 55 sme na ukážku vykreslili len frekvenciu bez zaradenia modulu a s modulom viskozity 2.0 Ns/m.



Obrázok 55 Výsledky bez použitia viskozity membrány pre bunku s diskretizáciou - 642 bodov.

Pred samotným záverom však treba zdôrazniť, že simulačný experiment vychádzal z nastavení získaných z [8]. Avšak nastavenia úplne nekorešponujú s nami bežne používanými nastaveniami. Konkrétny rozdiel je vo veľkosti viskozity kvapaliny, ktorá podľa [8] bola 5×10^{-6} m²/s, pričom my v simuláciách používame menšiu. Preto sme

sa rozhodli pre ďalšiu sadu simulácií s novým nastavením pre viskozitu kvapaliny. V tomto prípade získané výsledky neporovnávame s biologickým experimentom.

Simulačné nastavenia

Opäť sme použili dva typy diskretizácie – bunku s 374 a 682 bodmi a päť hodnôt pre modul viskozity membrány – 0.0 Ns/m, 0.5 Ns/m, 1.0 Ns/m, 1.5 Ns/m, 2.0 Ns/m. Pre prehľadnosť dopĺňujúce simulačné nastavenia v tabuľke 14.

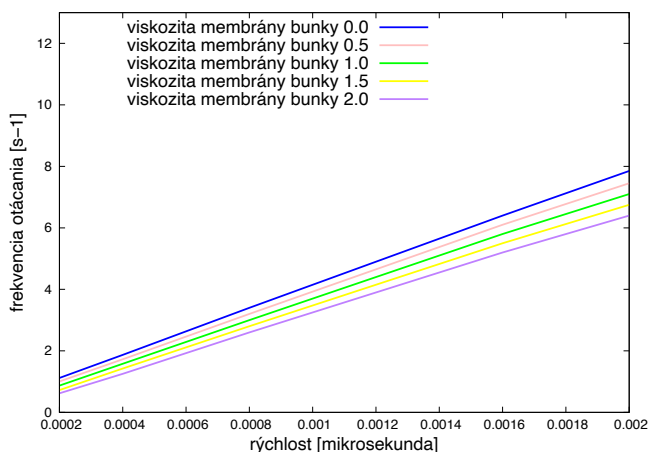
časový krok	10^{-7} s
koeficient modulu pružnosti	5.56×10^{-6} N/m
koeficient modulu ohybu	3.4×10^{-18} N.m
koeficient modulu zachovania lokálnej plochy	2.54×10^{-5} N/m
koeficient modulu zachovania globálnej plochy	7×10^{-4} N/m
koeficient modulu zachovania objemu	9×10^2 N/m ²
polomer RBC	4×10^{-6} m
koeficient prenosu síl	3.39×10^{-9} N.s/m
hustota kvapaliny	10^3 kg/m ³
viskozita kvapaliny	1.5×10^{-6} m ² /s

Tabuľka 14 Dopĺňujúce simulačné nastavenia.

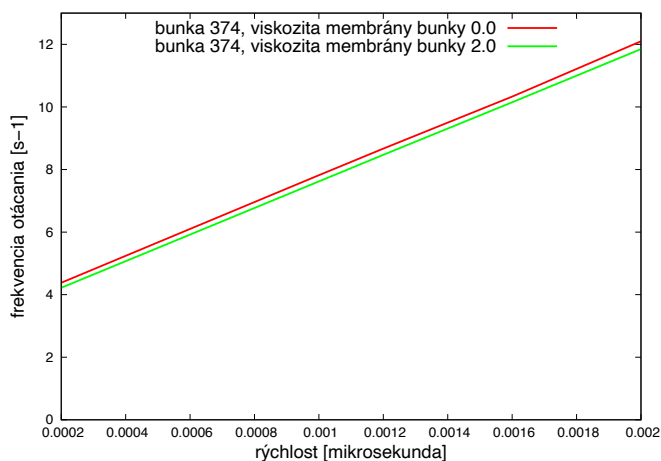
Výsledky

Diskretizácia bunky s 374 bodmi

Pri použití vyššej viskozity kvapaliny – obrázok 56 je jasne vidieť rozdiel vo frekvenciách otáčania pre jednotlivé moduly viskozity membrány bunky. Avšak pri použití nižšej viskozity kvapaliny sme výraznejší rozdiel nezaznamenali. Aj keď sme vykonali simulácie pre všetky hodnoty modulu viskozity membrány, na obrázku 57 sme pre prehľadnosť vykreslili len frekvenciu otáčania bunky bez zaradenia modulu a s jeho najvyššou hodnotou.



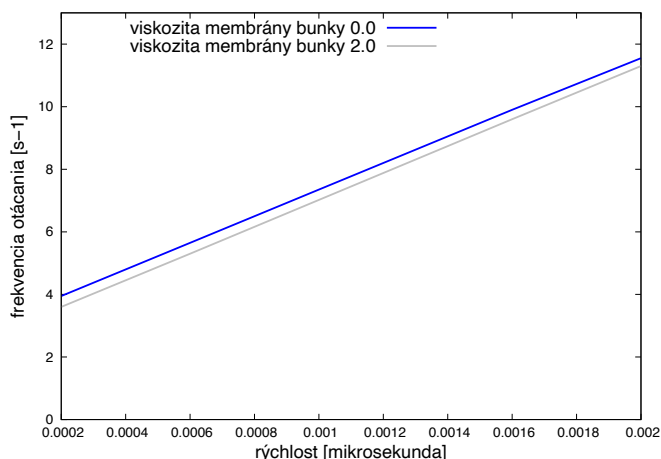
Obrázok 56 Výsledky pre rôzne hodnoty modulu viskozity membrány [29].



Obrázok 57 Vplyv viskozity membrány pre bunku s diskretizáciou - 374 bodov.

Diskretizácia bunky s 642 bodmi

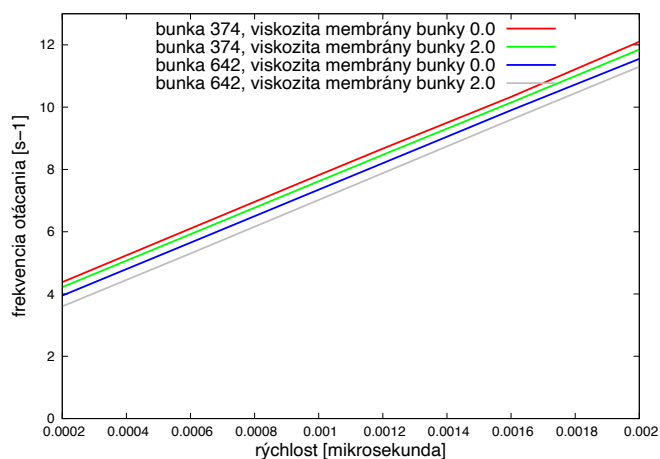
Opäť ako pri viskozite kvapaliny $5 \times 10^{-6} \text{ m}^2/\text{s}$ sa potvrdilo, že bunka s vyššou diskretizáciou má nižšiu frekvenciu otáčania ako bunka s nižšou diskretizáciou. Na obrázku 58 je vykreslená frekvencia otáčania bunky s nulovou viskozitou membrány a s jej najvyššie zisťovanou hodnotou 2.0 Ns/m.



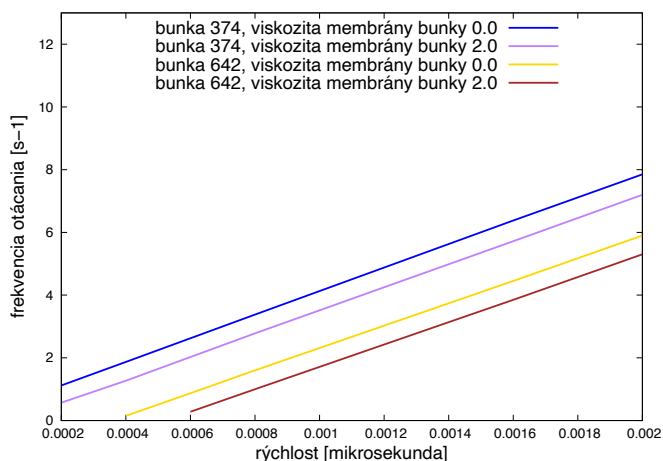
Obrázok 58 Vplyv viskozity membrány pre bunku s diskretizáciou – 642 bodov.

Závery

Výsledné obrázky ukazujú, že akákoľvek viskozita, či už kvapaliny alebo membrány bunky a taktiež diskretizácia bunky, znižujú jej frekvenciu otáčania v toku. Najvyššiu frekvenciu otáčania má bunka s viskozitou kvapaliny $1.5 \times 10^{-6} \text{ m}^2/\text{s}$ a diskretizáciou 374 bodov (červená a zelená čiara), čosi nižšiu bunka s 642 bodmi (fialová a sivá čiara) – obrázok 59. S výrazne vyššou viskozitou kvapaliny - $5 \times 10^{-6} \text{ m}^2/\text{s}$ sa znížili aj frekvencie otáčania pre bunku s 374 (modrá a fialová čiara) a 642 bodmi (zlatá a hnedá čiara) – obrázok Obrázok 60.



Obrázok 59 Porovnanie frekvencie otáčania bunky pre viskozitu kvapaliny $1.5 \times 10^{-6} \text{ m}^2/\text{s}$ a rôzne diskretizácie bunky.



Obrázok 60 Porovnanie frekvencie otáčania bunky pre viskozitu kvapaliny $5 \times 10^{-6} \text{ m}^2/\text{s}$ a rôzne diskretizácie bunky.

Podstatou podkapitoly však bolo dokázať vplyv viskozity membrány na rýchlosť otáčania bunky v toku. Simulácie s vyššou hodnotou viskozity kvapaliny sme overovali s biologickými dátami, kde spočiatku náš model bez zaradenia viskózneho modulu dosahoval vyššiu frekvenciu rotácie ako overované dáta. Nakoniec však nájdenie vhodnej veľkosti pre modul viskozity sme dokázali náš model červenej krvinky natoľko spomaliť, aby to zodpovedalo overovaným údajom. Pre úplnosť výsledkov sme pozmenili už existujúce simulačné prostredie na nami používané parametre a výsledky porovnali.

5 Záver

V práci sme postupne prešli všetkými časťami, ktoré sú dôležité pre vývoj a validáciu simulačného modelu. V kapitolách popisujúcich biologickú motiváciu - [1](#) a podstatu simulačného modelu - [2](#) sme systematicky popísali všetky dôležité časti. V kapitolách, ktoré tvorili základ pre výskum - [3](#) a [4](#) sme jednotlivé časti doplnili o obrázky, tabuľky, schematické obrázky a obrázky zo simulácií. Hlavný prínos dizertačnej práce je popísaný v [4 Viskozita membrány bunky](#).

V Kapitole [2](#) sme si rozobrali súčasné metódy modelovania buniek, kde sme zaradili nami používaný simulačný model do modelov používaných v rámci iných výskumných skupín. Ich rozdelenie na základe popisu objektov a používanej kvapaliny. Ďalej sme cez súbor rovníc popísali dynamiku kvapaliny využívanú v simulačnom prostredí, doplnenú o názorné obrázky. Zvlášť sme sa venovali interakcii medzi kvapalinou a objektami, ktoré predstavujú červené krvinky. Objektu červenej krvinky sme popísali v samostatnej časti, kde sme dôkladnejšie uviedli jej elasticke vlastnosti a päť modulov, ktoré tieto vlastnosti reprezentujú. Moduly sú názorne vysvetlené obrázkami a doplnené rovnicami. Na záver kapitoly sme charakterizovali výpočtové pozadie. Predstavili sme softvér ESPResSo a balík Object-in-fluid, zameraný na simulácie elastických objektov, najmä buniek a tok kvapaliny. Informácie sme doplnili o parametre vysokovýkonného klastra Žilinskej univerzity.

V Kapitole [3](#) sme rozobrali prvý cieľ práce: Validácia existujúceho modelu v rôznych simulačných podmienkach. V jednotlivých podkapitolách sme sa venovali niekoľkým oblastiam simulačného modelu, ktorý sme validovali pomocou postupne položených otázok, zameraných na aktuálny problém. Najprv sme simulačný model porovnávali s biologickým experimentom tak, že sme simulačný model vložili do podmienok popísaných v biologickom experimente a porovnávali sme dosiahnuté výsledky. Neskôr sme sa pozreli na správanie sa simulačného modelu pri zmene jedného z elastických parametrov. Získané výsledky boli doplnené o príslušné tabuľky a obrázky.

V Kapitole [4](#) sme rozobrali druhý cieľ práce: Návrh, spracovanie a výskum nového modulu bunky – modul viskozity membrány bunky. Implementácia nového modulu, ktorý ovplyvňuje elasticke vlastnosti bunky, bola hlavnou prácou doktorandského štúdia. Popísali sme si dva princípy implementácie modulu viskozity, ich teoretické pozadie, zdôvodnili

význam. K vysvetleniu fungovania oboch princípov sme spravili sériu simulácií od najjednoduchších po zložitejšie. Získané výsledky boli doplnené o príslušné schematické nákresy a záznamy zo simulácií. Princíp, ktorému sme sa detailnejšie venovali, je medzi výskumnými skupinami zaoberajúcimi sa modelovaním buniek, novým prístupom. S implementáciou daného princípu sme vykonali ďalšiu sériu simulácií a v závere sme porovnali simulačný model doplnený o nový modul s biologickými a inými simulačnými dátami.

V rámci prínosu implementácie nového modulu bunky treba zdôrazniť, že aj keď sa zdá prínos minimálny, treba brať do úvahy, že nie je výsledkom spolupráce ale štúdie jednotlivca.

Neustála validácia výpočtového modelu by mala byť základom pre každý výskum. V rámci našej výskumnej skupiny je naša práca čiastkovým prínosom a model ma neustále možnosti vylepšovania. Napríklad spôsob modelovania jadra v bunke, nové tvary interakčných kanálov alebo zlepšenie nastavení pri interakciách buniek v hustých hematokrytoch.

Publikácie

- [1] Ondrušová, M.: „Sensitivity of red blood cell dynamics in a shear flow.“ *Central European Research Journal*, zv. 3, vyd.1, pp. 28-33, 2017.
- [2] Ondrušová, M., Cimrák, I.: „Dynamical properties of red blood cell model in shear flow“ *Information and Digital Technologies*, pp. 288-292, 2017.
- [3] Ondrušová, M.: „Different implementation of viscous parameter in red blood cell's model,“ rev. *MIST conference*, vyd.1, pp. 56-59, 2019.
- [4] Ondrušová, M.: „Influence of viscosity of red blood cell's model,“ rev. *MIST conference*, vyd. 1, pp. 60-64, 2019.
- [5] Ondrušová, M., Cimrák, I.: „Analysis of the behavior of the red blood cell model in a tapered microchannel“ *Bioinformatics and Biomedical engineering: Springer*, vyd.1, pp. 407-417, 2019.
- [6] Kajánek, F., Ondrušová, M., Poštek, T.: „Detection of Lattice-points inside Triangular Mesh for Variable-viscosity Model of Red Blood Cells“ *Proceedings of the 13th International Joint Conference on Biomedical Engineering Systems and Technologies*, vyd.1, pp. 212-217, 2020.

Práce v tlači

- [1] Ondrušová, M.: „Influence of elastic parameters in computational model of red blood cells in a shear flow“ *EFM*, 2018.

Bibliografia

- [1] „Volume Of Blood In A Human,“ [Online]. Available: <https://hypertextbook.com/facts/1998/LanNaLee.shtml>. [Cit. 30 03 2019].
- [2] Nagrath,S., Sequist, L.V., Maheswaran,S., et. al, „Isolation of rare circulating tumor cells in cancer patients by microchip technology,“ *Nature*, zv. 450, pp. 1236-1239, 2007.
- [3] Fedosov, D. A., *PhD thesis: Multiscale Modeling of Blood Flow and Soft Matter*, Brown University, 2010.
- [4] Pivkin, I. V., Karniadakis, G. E., „Accurate coarse-grained modeling of red blood cells,“ *Physical Review Letters*, zv. 101, 2008.
- [5] Hosseini, S. M., Feng, J. J., „How malaria parasites reduce the de- formability of infected red blood cells,“ *Biophysical Journal*, zv. 103:1–10, 2012.
- [6] Gompper, G., Ihle, T., Kroll, D. M., Winkler, R. G., „Multi-particle collision dynamics: A particle-based mesoscale simulation approach to the hydrodynamics of complex fluids,“ *Advanced Computer Simulation Approaches for Soft Matter Sciences*, zv. 3, pp. 1-87, 2009.
- [7] Ye, T., Phan-Tien, N., Lim, C. T., „Particle-based simulations of red blood cells,“ *Journal of Biomechanics*, zv. 49, p. 255–2266, 2016.
- [8] Fedosov, D.A, Caswell, B., Karniadais, G.E., „Cell deformation in shear flow,“ *Computational Hydrodynamics of Capsules and biological Call*, pp. 204-209, 2010.
- [9] Zhang, J., „Lattice Boltzmann method for microfluidics: Models and applications,“ *Microfluidics and Nanofluidics*, zv. 10, pp. 1-28, 2011.
- [10] Peskin, C. S., „Numerical analysis of blood flow in the heart,“ *Journal of Computational Physics*, zv. 25, pp. 220-252, 1977.
- [11] Krueger, T., PhD thesis: Computer Simulation Study of Collective Phenomena in Dense Suspensions of Red Blood Cells under Shear, Max- Planck Institut, 2012.
- [12] Bušík, M., PhD thesis: Vývoj a optimalizácia modelu pre tok buniek v kvapaline, Žilinská univerzita, 2017.
- [13] Ahlrichs, P.; Dünweg, B., „Lattice-Boltzmann simulation of polymer-solvent systems,“ *International Journal of Modern Physic C*, zv. 9, %1. vyd.8, pp. 1429-1438, 1998.

- [14] Cimrák, I., Jancigova, I., Tothova, R., Gusenbauer, M., „Mesh-based modeling of individual cells and their dynamics in biological fluids,” *Applications of Computational Intelligence in Biomedical Technology*, pp. 1-28, 2015.
- [15] Dupin, M. M.; Halliday, I.; Care, C. M.; et al., „Modeling the flow of dense suspensions of deformable particles in three dimensions,” *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys.*, zv. 75, %1. vyd.6, 2007.
- [16] Jancigova, I., Cimrák, I., „Non-uniform force allocation for area preservation in spring network models,” *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, zv. 32, %1. vyd.10, 2016.
- [17] Cimrák, I., Gusenbauer, M., Schrefl, T., „Modelling and simulation of processes in microfluidic devices for biomedical applications,” *Computers and Mathematics with Applications*, zv. 64, %1. vyd.3, pp. 278-288, 2012.
- [18] „ESPResSo (Extensible Simulation Package for Research on Soft matter,” [Online]. Available: <http://espressomd.org>. [Cit. 30 03 2019].
- [19] „VTK,” [Online]. Available: <http://www.vtk.org/>. [Cit. 30 03 2019].
- [20] „Paraview,” [Online]. Available: <https://www.paraview.org/>. [Cit. 30 03 2019].
- [21] Ondrusova, M., Cimrák, I., „Dynamical properties of red blood cell model in shear flow,” *IDT*, pp. 288-292, 2017.
- [22] Wan, J., Ristenpart, W. D., Stone, H. A., „Dynamics of shear-induced ATP release from red blood cells,” *PNAS*, zv. 105, %1. vyd.43, pp. 16432-16437, 2008.
- [23] Ondrusova, M., Cimrák, I., „Analysis of the behavior of the red blood cell model in a tapered microchannel,” zv. 1, *Bioinformatics and Biomedical engineering*: Springer, 2019, pp. 407-417.
- [24] Ward, K. A., Roebuck, L., „Red blood cell deformability: Effect of age and smoking,” *AGE*, zv. 14, %1. vyd.73, 1991.
- [25] „Basic Elasticity and Viscoelasticity,” Princeton University Press, [Online]. Available: <http://assets.press.princeton.edu/chapters/s9774.pdf>. [Cit. 03 04 2019].
- [26] Yazarov, M., „PhD Thesis: One-dimensional viscoelastic simulation of ice behaviour in relation to dynamic ice action,” Norwegian University of Science and Technology, 2012.
- [27] Ondrusova, M., „Different implementation of viscous parameter in red blood cell's model,” *MIST conference*, pp. 56-59, 2019.

- [28] Bohiniková, B., Bacharatá, K., „Simulation Approaches to Stretching of Red Blood Cells,“ rev. *Bioinformatics and Biomedical Engineering : Lecture Notes in Computer Science*, Springer, 2019, pp. 309-317.
- [29] Ondrušová, M., „Sensitivity of red blood cell dynamics in a shear flow,“ *Central European researches journal*, pp. 28-33, 2017.
- [30] Tran-Son-Tay, R., Sutura, S. P., Rao, P. R., „Determination of RBC membrane viscosity from rheoscopic observations of tank-treading motion,“ *Biophys J.*, zv. 1, %1. vyd.46, pp. 65-72, 1984.
- [31] Fisher, T., „Tank-tread frequency of red blood cell membrane,“ *Biophys Journal*, zv. 93, pp. 65-72, 2007.
- [32] Cimrák, I., Gusenbauer, M., Schrefl, T., „Modelling and simulation of processes in microfluidic devices for biomedical applications,“ *Computers and Mathematics with Applications*, zv. 64, %1. vyd.3, pp. 278-288, 2012.
- [33] Ondrušová, M., „Influence of viscosity of red blood cell's model,“ rev. *MIST conference*, 2019.