

# Modelovanie pohybu červených krviniek v mikrofluidických zariadeniach

Renáta Tóthová

Fakulta riadenia a informatiky, Katedra informačných sietí, Žilinská univerzita v Žiline  
Univerzitná 8215/1, 01016 Žilina  
renata.tothova@kis.fri.uniza.sk

**Abstract.** Mikrofluidické zariadenie je možné si predstaviť ako nejaký „mikro kanál“, cez ktorý prechádza vzorka kvapaliny. Funkciou zariadenia je efektívny záchyt požadovaných buniek z danej vzorky kvapaliny. Keďže existuje veľké množstvo možností, počítačová simulácia je nevyhnutná jednak k minimalizovaniu doby a nákladov vývoja a tiež k optimalizácii mikrofluidických zariadení.

Na simulácie toku červených krviniek je použitý softvérový balík ESPResSo. Pre modelovanie červených krviniek je navrhnutá povrchová triangulácia – povrch objektu je pokrytý trojuholníkovou sieťou, každý bod trojuholníka predstavuje hmotnú guľičku, guľičky sú navzájom prepojené pružinami, a teda táto sieť nie je pevná.

Elastické vlastnosti bunky sa dajú modelovať pomocou síl, ktoré pôsobia v jednotlivých bodoch siete alebo je možné ich modelovať pomocou minimalizácie energetického stavu bunky.

Tieto sily alebo energie sú reprezentované tuhosťou jednotlivých pružín, preferovanými uhlami medzi jednotlivými trojuholníkmi siete, zachovávaním konštatnej plochy jednotlivých trojuholníkov siete ako aj celkovej plochy objektu a zachovávaním konštantného objemu objektu. Príspevok popisuje uvedené sily a energie. V ďalšej práci sa chcem zamerať na modelovanie energetických zložiek elastického systému buniek a implementáciu výpočtu energetických zložiek systému do už existujúceho softvéru ESPResSO.

**Keywords:** červené krvinky, mikrofluidické zariadenia, ESPResSo

adfa, p. 1, 2011.

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011

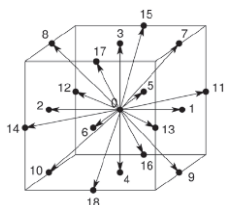
## 1 Úvod

Poznatok, že nádorové bunky z niektorých typov nádorov (tzv. CTCs – circulating tumor cells) kolujú v krvnom obehú a pravdepodobne stoja za vznikom metastáz, je známy už niekoľko desaťročí. Avšak len v posledných rokoch existujú technológie, ktoré sú schopné identifikovať, resp. zachytiť CTCs vo vzorke krvi pacienta. Týchto buniek sa nachádza v krvi malé množstvo (niekoľko buniek na 1ml krvi), preto je potrebné zabezpečiť vysokú efektivitu záchytu z danej vzorky krvi. Predpokladá sa, že úspešná detekcia CTCs môže byť alternatíva k invazívnej biopsii na účely stanovenia, charakterizácie a monitorovania nehematologických nádorov [1].

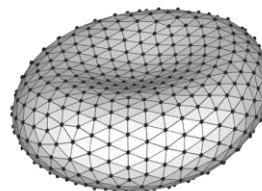
Mikrofluidické zariadenie je mikro kanál, cez ktorý prechádza vzorka kvapaliny. Kanál môže byť rôzneho tvaru, vnútri môžu byť umiestnené otvory rôznych veľkostí, prekážky rôznych tvarov, rôzne časti môžu byť potiahnuté chemikáliami pre zvýšenie priľnavosti buniek k prekážkam. Funkciou zariadenia je efektívny záchyt požadovaných buniek z danej vzorky kvapaliny. Keďže existuje veľké množstvo možností, počítačová simulácia je nevyhnutná jednak k minimalizovaniu doby a nákladov vývoja a tiež k optimalizácii mikrofluidických zariadení (čo najefektívnejší záchyt požadovaných buniek).

## 2 Teoretické princípy

Pre modelovanie správania sa kvapaliny je použitá lattice-Boltzmannova metóda. Metóda predpokladá, že sa kvapalina skladá z fiktívnych bodov, ktoré sú uložené v pevnej mriežke. Pre náš prípad je použitá D3Q19 mriežka (3-rozmerná s 19 vektormi rýchlosti, vid' obr. 1). Jej výhodou je, že v každom bode sa vykonávajú tie isté inštrukcie a každý bod ovplyvňuje len 18 susedných bodov, preto je dobre paralelizovateľná.



Obr. 1 D3Q19 mriežka pre model. kvapaliny



Obr. 2 Povrch. triangulácia čer. krvinky

Pre modelovanie vnorených objektov (červených krviniek) je použitá povrchová triangulácia – povrch objektu je pokrytý trojuholníkovou sieťou, každý bod trojuholníka predstavuje hmotnú guľičku, guľičky sú navzájom prepojené pružinami, a teda táto sieť nie je pevná, viď Obr.2. Elastické správanie objektov je zabezpečené pomocou piatich síl, ktoré pôsobia v jednotlivých bodoch siete [3].

Tieto sily sú reprezentované:

- tuhosťou jednotlivých pružín medzi dvoma bodmi siete (tzv. stretching). V prípade, že má pružina väčšiu dĺžku ako je jej pokojová, sily v bodoch pôsobia proti sebe. Ak má pružina kratšiu dĺžku, ako je pokojová, sily v bodoch pôsobia od seba (majú snahu pružinu predĺžiť),
- preferovanými uhlami medzi jednotlivými trojuholníkmi siete (tzv. bending). Sieť si „pamätá“ zakrivenie v pokojovom stave. Sily v 4 bodoch dvoch susedných trojuholníkov pôsobia tak, aby sa uhol medzi rovinami trojuholníkov zachovával,
- zachovávaním konštatnej plochy jednotlivých trojuholníkov siete ako aj celkovej plochy objektu (tzv. area constraint). Sily v jednotlivých bodoch siete pôsobia tak, aby sa zachovávala plocha jednotlivých trojuholníkov a celková plocha objektu,
- zachovávaním konštantného objemu objektu (tzv. volume constraint).

## 2.1 Možné prístupy

Elastické správanie objektov v kvapaline pri modelovaní ich pohybu je možné zabezpečiť jednak umiernením síl v jednotlivých bodoch objektu alebo je možné pristupovať k problému cez energetický prístup. Objekty v prírode majú snahu dosiahnuť stav s minimálnou možnou energiou (rovnovážny stav) a zároveň sa správajú tak, aby spotrebovali čo najmenšie množstvo energie.

Ak definujeme hodnotu energie jednotlivých bodov siete, môžeme potom pôsobiacu silu vypočítať ako gradient energie.

Existujú viaceré prístupy ako zadefinovať sily pôsobiace v jednotlivých bodoch siete, resp. energiu jednotlivých bodov siete. V nasledujúcom texte popíšem rôzne prístupy pre modelovanie tzv. bendingu, t.j. preferovanie

daného uhla medzi dvoma trojuholníkmi. Pre lepšiu názornosť bolo použité jednotné značenie parametrov a veličín.

V článku [2] je bending definovaný pomocou síl, ktoré pôsobia vo vrchoch trojuholníka (bodoch siete). Pre trojuholník  $ABC$  je tzv. bendingová sila definovaná nasledovne:

$$F_b(ABC) = k_b \frac{\Delta\theta}{\theta_0} n_{ABC} \quad (1)$$

kde  $n_{ABC}$  je jednotkový normálový vektor k rovine trojuholníka  $ABC$ ,  $\theta_0$  je uhol medzi normálami dvoch susedných trojuholníkov v pokojovom stave,  $\Delta\theta = \theta - \theta_0$  je odchýlka aktuálneho uhlu od uhlu v pokojovom stave a  $k_b$  je tzv. bending koeficient. Sila  $F_b(ABC)$  pôsobí vo vrchole (bod siete) trojuholníka  $ABC$ , ktorý neleží na spoločnej hrane daných trojuholníkov. Opačná sila delená dvoma pôsobí vo vrchoch trojuholníka, ktoré ležia na spoločnej hrane daných trojuholníkov.

V článku [4] je definovaná energia bendingu nasledovne:

$$V_{bending} = \sum_{j \in 1 \dots N_j} k_b [1 - \cos(\theta_j - \theta_0)] \quad (2)$$

Kde  $k_b$  je tzv. bending koeficient,  $\theta_j$  aktuálny uhol medzi dvoma susednými trojuholníkmi so spoločnou hranou  $j$ ,  $\theta_0$  je daný uhol v pokojovom stave,  $N_j$  je počet hrán objektu.

Sily v jednotlivých bodoch sú potom počítané z energií podľa vzťahu:

$$f_i = -\partial V(\{x_i\}) / \partial x_i, i \in 1 \dots N_v \quad (3)$$

kde  $N_v$  je počet vrcholov siete.

V článku [5] a [6] je definovaná energia bendingu nasledovne:

$$E_b = \frac{k_b}{2} \sum_{l=1}^{N_l} L_l \tan^2 \left( \frac{\theta_l - \theta_l^0}{2} \right) \quad (4)$$

kde  $k_b$  je tzv. bending koeficient (konštanta),  $N_l$  je počet hrán (pružín),  $L_l$  je aktuálna (po deformácii) dĺžka hrany (pružiny),  $\theta_l$  je uhol medzi normálovými vektormi dvoch susedných trojuholníkov a  $\theta_l^0$  je referenčný uhol.

Podľa prístupu [2] a [3] sa považuje za rovnovážny stav bikonkávny tvar červenej krvinky, viď Obr. 2. Pôsobiace sily sú počítané podľa odchýlky od tohto stavu, t.j. do vzťahu vstupuje odchýlka uhla od hodnoty v pokojovom stave. Podľa prístupu [4] je hodnota energie bendingu počítaná ako suma energií bendingu každej hrany objektu, pričom do vzťahu vstupuje taktiež odchýlka uhla od hodnoty v pokojovom stave. Podľa prístupu [5] a [6] je hodnota energie bendingu počítaná ako suma energií bendingu každej hrany objektu, pričom do vzťahu vstupuje odchýlka uhla od referenčného tvaru, a zároveň aj dĺžka jednotlivých hrán objektu. V tomto prístupe sa za referenčný tvar považuje guľa. Bikonkávny tvar je získaný z podmienky zachovania plochy objektu, pričom objem objektu je zmenšený o 60%.

Každý z princípov vychádza z fyzikálnej predstavy správania sa bunky – červenej krvinky v toku krvi. Popisuje elastické správanie sa kontinua (membrána bunky) pomocou diskretnej siete bodov pospájaných pružinami, preto problémom zostáva nájdenie správnej hodnoty koeficientov (konštánt), ktoré vyjadrujú mieru elasticity.

Z experimentov sú známe empirické hodnoty, ktoré je potrebné ďalej kalibrovať podľa zvoleného princípu definovania sily, resp. energie a podľa zvolených parametrov siete. Ukazuje sa, že pri vhodnej voľbe nutnosť kalibrácie odpadá, resp. značne sa zjednodušuje.

### **3 Praktická implementácia**

Pre daný problém, simulácie toku kvapaliny v mikrofluidických zariadeniach, je možné použiť softvérový balík ESPResSo (An Extensible Simulation Package for Research on Soft Matter Systems, [www.espressomd.org](http://www.espressomd.org)). ESPResSo je univerzálny softvérový balík pre modelovanie a vyhodnocovanie dynamiky molekúl v mnohočasticových simuláciach [7].

Tento softvérový balík už bol rozšírený tak, aby obsahoval moduly, ktoré umožňujú modelovanie objektov vnorených v kvapaline, pričom sa berú do úvahy ich elastické a mechanické interakcie [3]. Interakcie sú namodelované na základe silového prístupu. Priebežné výsledky ukazujú, že model je citlivý na hustotu siete, pri každej zmene siete je potrebné vykonať novú kalibráciu parametrov. Oproti tomu energetický prístup pravdepodobne nie je citlivý na

hustotu siete a nebude potrebné parametre kalibrovať, resp. kalibrácia sa významne zjednoduší.

Po namodelovaní energetického prístupu elastického správania sa objektov je plánované rozšíriť softvérový balík ESPResSo o modul, ktorý bude tento prístup zahŕňať.

#### 4 Záver

Z uvedených dôvodov sa v mojej budúcej práci chcem zamerať na modelovanie energetických zložiek elastického systému buniek, nájdenie čo najvhodnejšieho princípu popisu a následne implementovať výpočet energetických zložiek systému do už existujúceho softvéru ESPResSO.

**PodĎakovanie.** Táto práca bola čiastočne podporovaná Agentúrou na podporu výskumu a vývoja na základe zmluvy č. APVV-0441-11.

#### Referencie.

1. S. Nagrath, L. V. Sequist, S. Maheswaran, D. W. Bell, D. Irimia, L. Ulkus, M. R. Smith, E. L. Kwak, S. Digumarthy, A. Muzikansky, P. Ryan, U. J. Balis, R. G. Tompkins, D. A. Haber, and M. Toner. Isolation of rare circulating tumour cells in cancer patients by microchip technology. *Nature*, 450:1235–1239, 2007.
  2. M. Dupin, I. Halliday, C. Care, L. Alboul, L. Munn. Modeling the flow of dense suspensions of deformable particles in three dimensions, *Phys. Rev. E* 75 066707 (2007)
  3. I. Cimrák, M. Gusenbauer, and T. Schrefl. Modelling and simulation of processes in microfluidic devices for biomedical applications. *Computers & Mathematics with Applications*, 64(3):278 – 288, 2012.
  4. D. Fedosov. Multiscale modeling od blood flow and soft matter, *Thesis*, may 2010
  5. M. Nakamura, S. Bessho, S. Wada. Spring-network-based model of a red blood cell for simulating mesoscopic blood flow, *Int. J. Numer. Meth. Biomed. Engng.* 2013; 29:114–128
  6. K. Tsubota, S. Wada. Elastic force of red blood cell membrane during tank-treading motion: Consideration of the membrane's natural state. *International Journal of Mechanical Sciences* 52 (2010) 356–364
- H. Limbach, A. Arnolda, B. Manna, C. Holma. ESPResSo- an extensible simulation package for research on soft matter systems, *Computer Physics Communications* 174 (2006) 704–727