



بررسی محاسباتی تأثیر چسبندگی بین سلول سرطانی و دیواره رگ بر حرکت سلول در رگ‌های خونی

اصغر خرم، بهمن وحیدی*، زهرا ملاحسینی

دانشکده علوم و فنون نوین، دانشگاه تهران، تهران، ایران

تاریخچه داوری:

دریافت: ۱۳۹۶/۰۵/۰۷

بازنگری: ۱۳۹۶/۱۲/۲۲

پذیرش: ۱۳۹۷/۰۲/۰۲

ارائه آنلاین: ۱۳۹۶/۰۲/۰۸

کلمات کلیدی:

سلول سرطانی

مکانیک سلولی

متاستاز

مدل سازی محاسباتی

چسبندگی

خلاصه: سرطان بیماری‌ای است که باعث مرگ‌ومیر بسیاری در جهان شده است. علیرغم پیشرفت‌های وسیع پزشکی، هنوز شناخت کافی از سرطان وجود ندارد. بنابراین، نیاز قابل توجهی به مدل‌سازی‌های مهندسی برای شناخت بهتر آن احساس می‌شود. حرکت سلول سرطانی در خون و چسبندگی‌های آن در حین متاستاز، از پیچیده‌ترین سازوکارهایی است که در بدن اتفاق می‌افتد. در این تحلیل یک مدل دوبعدی از حرکت سلول سرطانی توسعه داده شده است که در دو حالت مختلف در یک مسیر مستقیم در رگ خونی حل می‌شود. دو حالت تحلیل شامل وجود و عدم وجود چسبندگی بین سلول سرطانی و دیواره رگ در حضور چسبندگی بین سلول سرطانی و گلبول سفید است. این تحلیل‌ها با روش اجزای محدود و به کمک معادلات برهمکنش سیال-جامد صورت می‌گیرد. در این تحلیل‌ها فرض شده است که خواص سلول‌ها و خون به صورت همگن هستند و سیال به صورت نیوتنی و تراکم ناپذیر است. همچنین سلول سرطانی به صورت صلب و گلبول سفید به صورت الاستیک خطی مدل شده است. تحلیل‌ها نشان می‌دهد که تأثیر وجود پیوندهای بین سلول و دیواره رگ به مراتب بیش‌تر از تأثیر پیوندهای بین سلول‌ها است. بررسی دقیق نمودارهای تحلیل‌های چسبندگی در کنار مسائل پزشکی نظیر دارورسانی به بیماران سرطانی، در درمان و پیشگیری از متاستاز سرطان تأثیر بسزایی دارد.

۱- مقدمه

عامل اصلی مرگ بر اثر سرطان، همین موضوع است، با این حال هنوز هم اطلاعات و فهم دقیقی از نیروهای عامل تقسیم و پخش سلول‌ها در قسمت‌های مختلف بدن در دست نیست و قابلیت پیش‌گیری این بیماری هنوز دقیقاً به دست نیامده است. تلاش‌های موجود برای یافتن چنین چارچوب و درکی از سلول‌ها، در پیچیدگی‌های بسیار زیاد در تکثیر و تقسیم و رشد سلول سرطانی و انواع مختلف از سرطان‌ها که اتفاق می‌افتند و همچنین پخش شدن ناهمگن سلول‌ها در تومورها گم شده است و این حقیقت را نیز باید در نظر داشت که بررسی حرکت سلول‌ها در آن عمق از بدن اگر غیرممکن نباشد، بسیار مشکل است [۱]. گرچه توجه به مباحث مکانیکی در پشت مباحث بیوشیمیایی سرطان کمتر دیده شده است، ولی علاقه‌مندی‌ها به مباحث بیومکانیکی آن نیز جدیداً گسترش یافته است [۳].

سرطان نام یک بیماری نیست بلکه اصطلاحی است که به بیش از ۲۰۰ بیماری با یک سری خواص و ویژگی‌های مشترک گفته می‌شود. سرطان به بیماری‌هایی گفته می‌شود که در اثر رشد بی‌رویه و غیرقابل کنترل سلول‌ها و انتشار آن‌ها به بخش‌های مختلف بدن به وجود می‌آیند. در مورد فردی که سرطان در بدن او تشخیص داده می‌شود، درجه زیان‌آوری تومورها تنها عامل مهم در درمان نیست، بلکه وسعت پراکنده شدن سلول‌های سرطانی نیز عامل مهمی در میزان خطر این بیماری است [۱]. سلول‌های بدخیم پخش شده از تومور اولیه به قسمت‌های دورتر گسترش می‌یابند، جایی که آنها می‌توانند در مقابل درمان‌های معمولی مقاومت کنند، تکثیر شوند و باعث نارسایی اندام‌های حیاتی گردند [۲].

* نویسنده عهده‌دار مکاتبات: bahman.vahidi@ut.ac.ir

پیوندهای بین سلول‌ها و دیواره رگ پرداخته‌اند که اکثر این پژوهش‌ها مربوط به گلبول سفید است. در واقع پژوهش‌های معدودی در سطح سلول بر روی بیماری سرطان انجام گرفته است که از جمله این موارد، پژوهش هاسکینز [۱۵] جهت بررسی چسبندگی و برخورد سلول سرطانی و گلبول سفید است که در آن، پیوندهای بین سلول سرطانی و گلبول سفید اعمال شده است ولی تأثیر پیوندهای بین سلول سرطانی و دیواره رگ دیده نشده است. در پژوهش هاسکینز [۱۵] یک سلول سرطانی که به صورت صلب فرض شده است در مسیری مستقیم در جریان خون حرکت می‌کند تا به یک گلبول سفید چسبیده به دیواره رگ می‌رسد. سپس شروع به ایجاد پیوند و تعامل با گلبول سفید می‌کند که باعث تغییر شکل در گلبول سفید و تغییر در سرعت حرکت سلول سرطانی می‌شود. در این پژوهش [۱۵]، تأثیر حرکت سلول سرطانی بر تغییر شکل گلبول سفید، در حالی که گلبول سفید از دیواره جدا نمی‌شود، بررسی شده است. همچنین، مقایسه سرعت‌های افقی و عمودی سلول سرطانی در حالت وجود و عدم وجود چسبندگی به خوبی نشان می‌دهد که وجود پیوندها چطور حتی تا ۵۰ درصد در بعضی نقاط سرعت را کاهش داده‌اند [۱۵]. البته لازم به ذکر است که روش انجام پژوهش هاسکینز [۱۵] به صورت کدنویسی بوده و به همین دلیل سرعت سلول به صورت نقطه‌ای تغییر داشته است در صورتی که حرکت سلول در صورت تحلیل به وسیله نرم‌افزارهای اجزا محدود یکنواخت است.

در فرآیند متاستاز، سلول سرطانی، در حین حرکت با برخورد به سایر سلول‌های سرطانی یا سلول‌های شناور در خون، پیوندهایی ایجاد می‌کند ولی اتفاق مهم‌تر این است که سلول سرطانی ممکن است به دیواره رگ نزدیک شود [۵]. پس از نزدیک شدن سلول به دیواره رگ، پیوندهایی بین سلول و دیواره رگ اتفاق می‌افتد که باعث کندتر شدن سرعت حرکت سلول و به دام افتادن آن می‌شود [۵]. برقراری این پیوندها مهم‌ترین عامل در خروج سلول‌های سرطانی از دیواره رگ و تکمیل فرآیند متاستاز است. این پدیده تاکنون در هیچ پژوهشی بررسی نشده است. بررسی این پدیده برای شناخت بهتر بیماری سرطان و حرکت سلول سرطانی در خون و تأثیر پیوندهای ایجادشده بر سرعت حرکت آن، الزامی به نظر می‌رسد. مرحله بعدی این بررسی که بحث بیولوژیکی آن بسیار پررنگ‌تر است و نیاز به

متاستاز سلول سرطانی، همان انتشار و پخش سلول‌های تومور سرطانی از تومور اولیه به تومور ثانویه است که عامل اصلی بسیاری از مرگ‌های اتفاق افتاده به دلیل سرطان است. برای این کار، راه‌های مختلفی نظیر مسیر جریان خون یا مسیر جریان لنفاوی مجاور تومور اولیه وجود دارد. مراحل متاستاز سلول‌های سرطانی به صورت زیر است [۴]:

- ۱- جدایی سلول از تومور اولیه و مهاجرت به اطراف تومور
- ۲- نفوذ از طریق دیواره‌ی رگ و آزاد شدن در جریان خون
- ۳- حرکت سلول در جریان خون
- ۴- چسبیدن سلول‌ها به دیواره رگ و خروج از آن به سمت بافت‌های مجاور

دومرحله‌ای که بیش‌تر مدنظر مدل‌سازی‌های مکانیک است حرکت سلول در جریان خون و خروج سلول‌ها از دیواره رگ است که به دو روش تداخل فیزیکی یا چسبیدن اتفاق می‌افتد [۵].

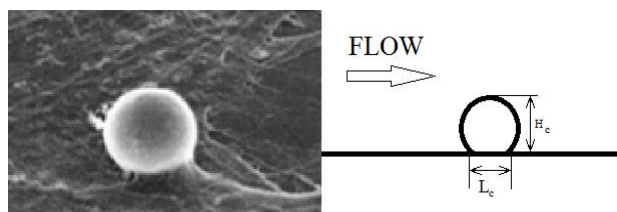
از حدود یک دهه پیش، زیست‌شناسی مدرن یک علاقه تازه به وجود آمده‌ای در مکانیک سلول‌ها و بافت‌ها یافته است و این مسأله باعث پیشرفت‌های زیادی در فهم چگونگی حرکت سلول‌ها در مسیر تکثیر و رشد سرطان شده است. مکانیک یک پل بین دانسته‌های بیوشیمیایی و ژنتیکی در یک طرف و مشاهدات آزمایشگاهی جابه‌جایی‌ها و تغییرات سلول‌ها و بافت‌ها از طرف دیگر ایجاد کرده است که این ارتباط تا به امروز وجود نداشته است و مهم‌ترین نقش در ایجاد آن بر عهده مدل‌سازی‌های محاسباتی است.

از جمله این مدل‌سازی‌ها، مدل‌سازی رگ‌زایی تومور سرطانی [۶]، مدل چند مقیاسی حرکت سلول در بین بافت‌های زمینه خارج سلولی^۱ [۷ و ۸]، مدل هله-شاو^۲ برای بررسی مکانیکی رشد سلول‌ها و حرکت‌های آن [۹] و مدل‌سازی رشد تومور بدون رگ‌های خونی درون آن در دو حالت گسسته و پیوسته [۱۰-۱۳] می‌باشد. همچنین، مدل‌سازی‌های زیادی با در نظر گرفتن تومور به صورت چند فازی [۱۴] انجام شده است.

گرچه مدل‌سازی‌های مختلفی در هندسه‌ها و شرایط مختلف بیماری سرطان مورد بررسی قرار گرفته‌اند، ولی تحلیل‌های مربوط به سرطان که تا به حال انجام شده است غالباً در ابعاد تومور بوده است. همچنین پژوهش‌های متعددی به بررسی چسبندگی و مدل‌سازی

1 Extra cellular Matrix

2 Hele-Shaw



شکل ۱: تصویر هندسه گلبول سفید چسبیده به دیواره رگ [۱۵].

Fig. 1: Geometry of the leukocyte adhered to the vessel wall

هاسکینز بررسی شده است [۱۵]. در این مقاله، ذکر شده است که گلبول سفید با سه جزء مدل می‌شود که در آن سلول متشکل است از یک هسته صلب، یک سیتوپلاسم ویسکوالاستیک و یک غشای الاستیک؛ به این صورت که هسته ۲۰ درصد حجم کل سلول و غشای آن، ۱ درصد حجم سلول را به خود اختصاص داده است و سایر حجم سلول مربوط به سیتوپلاسم است. با این وجود، از آن جهت که در این پژوهش، علاوه بر پیوند بین سلول‌ها، پیوند سلول سرطانی با دیواره رگ نیز بررسی شده است، در صورت در نظر گرفتن مدل پیشنهاد شده برای گلبول سفید توسط هاسکینز، حجم محاسبات و هزینه محاسباتی پژوهش به طور قابل توجهی افزایش پیدا می‌کند. به همین دلیل، گلبول سفید به صورت یک مدل ساده تغییرشکل‌پذیر با ضریب صلبیت مشخص به صورت الاستیک خطی در نظر گرفته می‌شود.

گرچه هندسه گلبول سفید مورد نظر به صورت ساده و دایره در نظر گرفته می‌شود. با این حال، به دلیل شرایط چسبیدن به دیواره رگ، کمی متفاوت از سلول سرطانی است. برای روشن تر شدن قضیه، شکل ۱ بسیار مفید خواهد بود. نکته مهم این که باید در نظر داشت که برای تولید مدل موجود، فاصله مرکز دایره از سطح به شکلی داده شده است که مطابق شکل ۱، نسبت میان اعداد L_c و H_c مقدار درست و قابل قبول باشد. نسبت Lc/Hc برابر 0.45 در نظر گرفته شده است [۱۷].

برای تغییر شکل گلبول سفید، معادله حاکم، معادله خطی مواد الاستیک است که در معادله (۱) آمده است [۱۵].

$$\sigma_{ii} = E \varepsilon_{ii} \quad (1)$$

در معادله (۱)، E مربوط به مدول الاستیک سلول، ε_{ii} مربوط به تانسور کرنش در کل سلول و σ_{ii} تانسور تنشی است که در گلبول

صرف هزینه و زمان زیادی دارد، بررسی راه کارهای هدفمند کردن کاهش یا افزایش سرعت سلول سرطانی در خون برای از بین بردن این سلول‌ها و جلوگیری از تکمیل فرآیند متاستاز است. در پژوهش حاضر، هدف، بررسی تأثیر پیوندهای بین سلول سرطانی و دیواره رگ بر روی حرکت سلول سرطانی در جریان خون است.

۲- مواد و روش‌ها

۲-۱- تعریف مسأله

درباره اهمیت چسبندگی سلول‌های سرطانی به سایر سلول‌ها و دیواره رگ، در روند متاستاز سرطان، همین بس که مهم‌ترین راه انتشار سلول‌های سرطانی در بدن ایجاد چسبندگی با دیواره رگ است. تحلیل‌های چسبندگی سلول سرطانی و گلبول سفید پیش‌تر به تفصیل انجام شده است [۱۵]. مرحله جدیدی از این تحلیل‌ها که در این جا بررسی می‌شود، تحلیل حرکت و چسبندگی سلول‌های سرطانی به دیواره رگ و مقایسه حرکت آن با حرکت و چسبندگی سلول‌های سرطانی به گلبول‌های سفید است. برای این کار دو تحلیل مختلف حل می‌شود؛ به گونه‌ای که سلول سرطانی در یک مسیر مستقیم حرکت کرده و از روی گلبول سفید چسبیده بر کف رگ، عبور می‌کند. حال در یکی از تحلیل‌ها، پیوندهای دیواره رگ در نظر گرفته نمی‌شود و در حالتی دیگر، اعمال می‌گردد. سپس نتایج با هم مقایسه می‌شوند. برای مقایسه تحلیل‌های انجام شده، در قسمت نتایج، به مقایسه سرعت سلول، تعداد پیوندها و نیروهای وارده بر هر کدام از آن‌ها پرداخته می‌شود تا تفاوت‌های آن‌ها نمایان گردد.

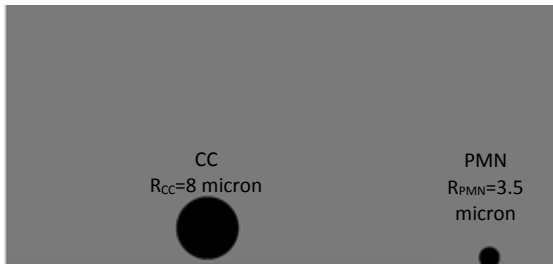
۲-۲- سلول‌ها و معادلات حاکم بر بخش جامداتی تحلیل

۲-۲-۱- سلول سرطانی

مشاهدات تجربی و کیفی نشان می‌دهد که در برخوردهای به وجود آمده بین سلول‌های سرطانی و گلبول‌های سفید، میزان تغییرشکل سلول سرطانی به‌طور چشم‌گیری از تغییرشکل‌پذیری گلبول سفید کمتر است [۱۶]؛ بنابراین سلول سرطانی به صورت یک دایره صلب در نظر گرفته می‌شود که به گلبول سفید برخورد می‌کند [۱۵].

۲-۲-۲- گلبول سفید

یکی از کامل‌ترین مدل‌های بررسی شده در این زمینه در مقاله



شکل ۲ مدل دو بعدی رگ خونی و سلول‌ها در مسیر مستقیم.

Fig. 2: 2D model of the blood vessel and cells in a straight line

برهمکنش سیال و جامد با حل همزمان معادلات سیالات و جامدات و برابر قرار دادن تنش‌ها در محل‌های تعامل دو فیزیک، به صورت معادله (۶) حل می‌شود [۱۵].

$$\tau_{fluid} = \tau_w \quad (6)$$

این رابطه مربوط به برابری تانسور تنش موجود روی سطح تماس دو فیزیک است و w نشان‌دهنده دیواره جامد موجود در تحلیل است که با سیال در ارتباط است.

۲-۵- چسبندگی

چسبندگی بین سلول‌ها بر اثر ایجاد پیوندهای شیمیایی بین اینتگرین‌ها^۱ و سلکتین‌ها^۲ به وجود می‌آید که این پیوندها به دو حالت مدل می‌شوند.

۲-۵-۱- مدل فنر و دمپر

بررسی‌ها نشان داده است که سطح سلول صاف نیست و اجزای چسبندگی یعنی اینتگرین‌ها و سلکتین‌ها بر روی سطح سلول قرار ندارند. بلکه این اجزا روی برآمدگی‌ها و زبری‌هایی روی سلول پراکنده شده‌اند که به آن‌ها میکروویلوس^۳ گفته می‌شود [۱۸]. در مدل‌سازی به روش فنر و دمپر، تأثیر این اجزا نیز بر روی چسبندگی دیده می‌شود؛ به این صورت که مولکول‌های چسبندگی روی نوک اجزای میکروویلوس نصب هستند و مدل آن به این صورت انجام می‌شود که اجزای چسبندگی، شبیه فنر و اجزا میکروویلوس شبیه فنر و دمپر

سفید به دلیل نزدیکی به سلول سرطانی و تأثیرات جریان سیال به وجود می‌آید.

بر حرکت سلول سرطانی نیز معادله مومنتوم، مطابق معادله (۲)، حاکم است.

$$\rho \frac{\partial^2 u_{solid}}{\partial t^2} = \nabla \sigma + f \quad (2)$$

که ρ ، σ و f به ترتیب نماد چگالی، تانسور تنش کوشی و نیروی حجمی می‌باشند.

۲-۳- سیال خون و معادلات حاکم بر بخش سیالاتی تحلیل

معادلات حاکم بر جریان سیال که برای حل تحلیل‌های دینامیک سیالات محاسباتی توسعه یافته‌اند، معادلات پیوستگی و معادلات ناویر-استوکس هستند. این معادلات در زیر به صورت معادله (۳) و (۴) آمده است [۱۵].

$$\rho \frac{\partial v_i}{\partial t} + \rho v_j \frac{\partial v_i}{\partial x_j} = -\frac{\partial p}{\partial x_i} + \frac{\partial \tau_{ij}}{\partial x_j} \quad (3)$$

$$\frac{\partial v_j}{\partial x_j} = 0 \quad (4)$$

همچنین سیال مورد نظر به صورت نیوتنی، با ویسکوزیته یکنواخت و با جریانی آرام فرض شده است که معادله مربوط به آن به صورت معادله (۵) می‌باشد [۱۵].

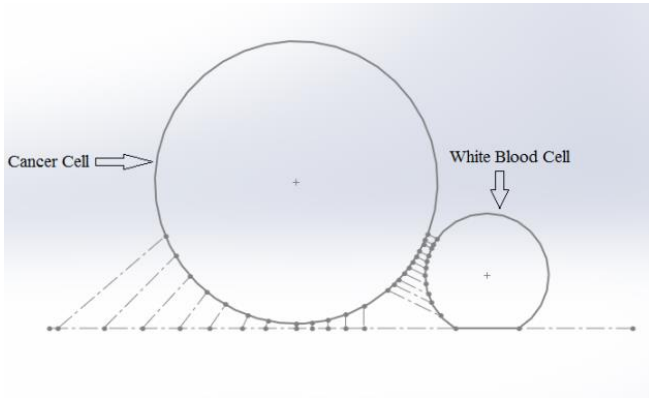
$$\tau_{ij} = \mu \left(\frac{\partial v_i}{\partial x_j} + \frac{\partial v_j}{\partial x_i} \right) \quad (5)$$

در این معادلات، v_j و v_i به ترتیب مربوط به بردار سرعت در جهت‌های x و y ؛ پارامتر x_i و x_j به ترتیب مربوط به بردار مکان در جهت‌های x و y ؛ ρ مربوط به چگالی سیال، μ نشان‌دهنده ویسکوزیته سیال، p معرف فشار سیال و τ_{ij} بیانگر تانسور تنش سیال است. هندسه مساله نیز یک مستطیل ساده است که مسیر مستقیم رگ را نشان می‌دهد.

۲-۴- برهمکنش خون و سلول‌ها و معادلات حاکم بر آن

هندسه‌ی رگ خونی و سلول‌ها به صورت شکل ۲ نشان داده شده است.

- 1 Integrins
- 2 Selectins
- 3 Microvillus



شکل ۳ شماتیکی از پیوندهای به وجود آمده بین سلول سرطانی، گلبول سفید و دیواره رگ.

Fig. 3: Schematic of the generated bonds between the cancer cell, leukocyte and vessel wall

شکست پیوندها است که در بررسی‌های اخیر چسبندگی، در تمام موارد از این روش استفاده می‌شود. در روش موردنظر، بیشتر روابط و ثابت‌ها به صورت تجربی محاسبه شده‌اند و به صورت آماری به تخمین تعداد پیوندها می‌پردازد [۲۰].

رابطه‌ی (۸) مربوط به احتمال تشکیل یا شکستن پیوندها است که این محاسبه را در هر گام زمانی انجام می‌دهد [۱۵]:

$$P = 1 - \exp(-k \Delta t) \quad (8)$$

در این رابطه، P احتمال شکستن یا تشکیل پیوند، Δt گام زمانی و k که در دو حالت K_{on} یا K_{off} محاسبه و استفاده می‌شود، در معادله (۹) و معادله (۱۰) به آن‌ها اشاره می‌شود [۱۵]:

$$k_{on} = A_L (n_L - n_B) k_{on}^0 \exp\left(\frac{-s_{ts}(d-\lambda)^2}{2k_b T}\right) \quad (9)$$

$$k_{off} = k_{off}^0 \exp\left(\frac{(s-s_{ts})(d-\lambda)^2}{2k_b T}\right) \quad (10)$$

در روابط بالا k_{on0} و k_{off0} به ترتیب نرخ تشکیل و شکستن پیوندها در شرایط تعادلی، n_L تعداد لیگاندها، n_B تعداد گیرنده‌ها، s و s_{ts} به ترتیب، ثابت فنر خطی پیوند و مولکول‌های چسبندگی و A_L سطح سلول‌های در معرض تشکیل پیوند می‌باشد [۱۵]. همچنین، d مقدار طول فنر و λ مقدار طول فنر در حالت تعادل است و k_b و T نیز به ترتیب ثابت بولتزمن و دمای مطلق هستند.

عمل می‌کنند. همچنین، نکته مهم این‌که اجزای چسبندگی تا نیروی حداکثر F_0 قابل کشیده شدن هستند و جابه‌جایی بیش‌تر از آن، بر عهده میکروویپلوس‌ها است [۱۹]؛ گرچه این بررسی‌ها فقط بین گلبول‌های سفید و سطح رگ انجام شده است و بین سلول سرطانی و گلبول سفید هنوز مدل نشده است.

۲-۵-۲- مدل فنر خطی

در این مدل، چسبندگی‌ها به وسیله فنر خطی مدل می‌شود؛ بنابراین، نیروی چسبندگی با استفاده از رابطه هوک طبق معادله (۷) محاسبه می‌شود [۲۰].

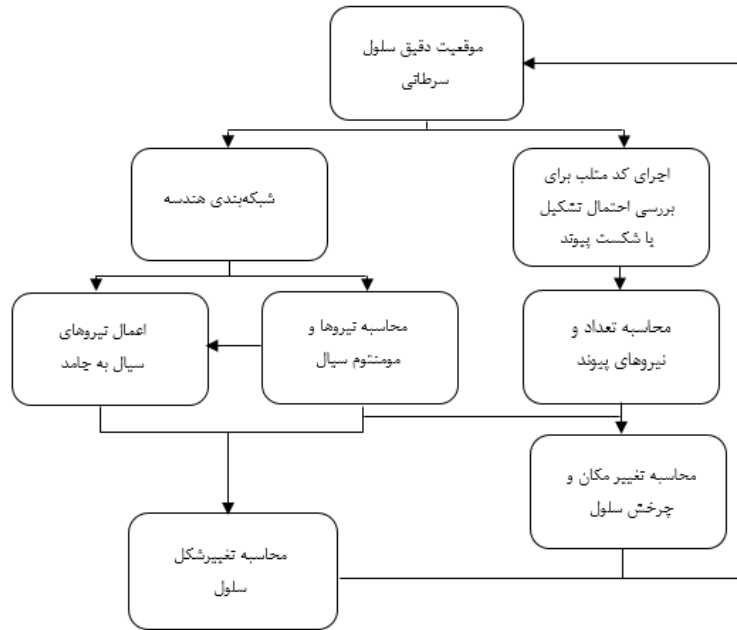
$$F_{b,j} = s(d - \lambda)\hat{e}_j \quad (7)$$

در این رابطه، F نیروی مجموع پیوندها در راستای z مقدار ثابت فنر، d مقدار طول فنر و λ مقدار طول فنر در حالت تعادل است. همچنین، این نیرو در راستای j محاسبه می‌شود [۲۱].

شکل ۳ یک تصویر شماتیک ساده از این مدل‌سازی را نشان می‌دهد که در آن دایره بزرگ‌تر، نماینده سلول سرطانی، دایره کوچک‌تر گلبول سفید و خطوط مستقیم نشان‌دهنده پیوندهای چسبندگی هستند. همان‌طور که قابل مشاهده است، در این موقعیت، سلول سرطانی هم به دیواره‌ی رگ و هم به گلبول سفید می‌چسبد و بیشترین تعداد پیوند را می‌سازد.

برای مدل‌سازی تحلیل حاضر، از روش دوم استفاده شده است. هر پیوند به صورت یک فنر خطی مدل می‌شود و این پیوند، نیرویی برابر k را به وجود می‌آورد. این نیروها در یک نقطه در کمترین فاصله بین دو سلول بر سلول سرطانی وارد می‌شود که عمود بر سطح سلول سرطانی می‌باشد. دقت شود که نیروی معکوس این نیروها که باید بر گلبول‌های سفید هم وارد شود، در بررسی‌ها در برابر سایر نیروهای سیال و چسبندگی‌های سطح رگ ناچیز است و از آن چشم‌پوشی می‌شود [۱۵].

برای محاسبه تعداد پیوندها و همچنین محل دقیق اعمال نیروهای f از روش مونته-کارلو استفاده می‌شود. این روش از معتبرترین روش‌های بررسی چسبندگی و تشخیص زمان تشکیل یا



شکل ۴ فلوجارت حل مسأله با استفاده از ارتباط نرم‌افزارهای کامسول و متلب

Fig. 4: Solution flowchart using the coupling between COMSOL and MATLAB

زبری روی سطح هر دو سلول وجود دارد [۱۵].

۲-۶- نرم‌افزارهای مورد استفاده

برای تحلیل‌های سیالات و جامدات و FSI از نرم‌افزار کامسول ۲،۵ استفاده شده است. ولی برای اعمال نیروی پیوندها، محاسبه نیروها به‌وسیله‌ی کامسول مستلزم زمان و هزینه زیادی است. به همین دلیل در راستای برطرف کردن این محدودیت، استفاده از نرم‌افزارهای برنامه‌نویسی توصیه می‌شود که نرم‌افزار متلب به دلیل ارتباط زنده با کامسول، نرم‌افزار مطلوبی برای این منظور است؛ بنابراین، کدنویسی معادلات مونته-کارلو در متلب صورت گرفته و به‌صورت مستقیم و هم‌زمان با نرم‌افزار کامسول جفت می‌شوند. در شکل ۴، فلوجارت حل مساله آمده است.

۲-۷- پارامترهای استفاده شده در مدل

پارامترهای به‌کاررفته در مدل‌سازی‌ها به‌اختصار و به‌صورت جدول ۱ آورده شده است. مرجع هر یک از این پارامترها، در مقابل آنها آمده است. همچنین در جدول ۲ اطلاعات مربوط به خواص مواد بکار رفته در تحلیل، یعنی خون و سلول‌ها و مراجع هرکدام آورده شده است.

در هر گام زمانی، یک پیوند خاص بین دو نقطه در نظر گرفته می‌شود. سپس، با استفاده از k_{on} و P ، احتمال تشکیل این پیوند محاسبه می‌شود. در مرحله‌ی آخر، برای تشکیل پیوند، عدد احتمال P باید از یک عدد تصادفی بین ۰ و ۱ بزرگ‌تر باشد تا پیوند تشکیل شود. برای شکستن پیوندها نیز در هر گام، یک پیوند در نظر گرفته می‌شود. توجه شود که تمام پیوندهای در نظر گرفته شده در مرحله پیش باید در این مرحله نیز بررسی شوند. پس از محاسبه‌ی احتمال شکستن پیوند به‌وسیله k_{off} و P ، یک عدد تصادفی ساخته می‌شود. اگر احتمال محاسبه شده از آن بزرگ‌تر بود، پیوند شکسته می‌شود. در غیر این صورت، پیوند به وجود آمده باقی می‌ماند و طبق رابطه هوک، نیروی آن محاسبه و در نقطه‌ی مورد بررسی عمود بر سلول وارد می‌شود. پس از محاسبه نیروی این پیوند بر اساس ثابت فنر، فاصله تعادلی و جابه‌جایی، در ادامه، برای راحتی محاسبات و خروجی‌های مفیدتر، این نیرو در راستای محورهای مختصات تجزیه می‌شود. همین مسیر برای پیوند بین سلول و دیواره رگ نیز انجام می‌شود. درنهایت، نیروهای به دست آمده در این دو مرحله با یک دیگر برآیندگیری می‌شوند و برابر نیروی کلی در راستاهای اصلی مختصات قرار داده می‌شوند.

نکته مهم باقی‌مانده این‌که مقدار فاصله d یعنی فاصله بین سطح سلول‌ها برابر است با یک فاصله واقعی به‌اضافه یک فاصله که به دلیل

جدول ۱: پارامترهای استفاده شده در تحلیل‌ها

Table 1: Parameters used in the analyses

پارامتر	تعریف	مقدار	واحد	مرجع
H	شعاع بالادست رگ	۶۳.۵	μm	[۱۵]
L	نصف طول رگ	۶۰۰	μm	-
R_{PMN}	شعاع گلبول سفید	۳.۵	μm	[۱۵]
R_{CC}	شعاع سلول سرطانی	۸	μm	[۱۵]
μ	لزجت خون	۰.۰۰۰۱	kg/m.s	[۱۵]
γ	نرخ برش	۲۰۰	1/sec	[۱۵]
ρ	چگالی سیال	۱	g/cc	[۱۵]
n_L	چگالی لیگاند	۱۴	1/ μm	[۲۲]
n_b	چگالی گیرنده‌ها	۱۰	1/ μm	[۲۲]
H_c	ارتفاع پاره شدن پیوندها	۰.۴	μm	[۲۲]
Δt	گام زمانی	۱e-۵	sec	[۱۵]
k_{on}^0	نرخ تشکیل پیوند در حالت تعادل	۱	1/sec	[۲۲]
k_{off}^0	نرخ شکست پیوند در حالت تعادل	۰.۳	1/sec	[۲۲]
σ	ثابت فنر	۱	dyne/cm	[۲۲]
σ_{ts}		۰.۹۸	dyne/cm	[۲۲]
T	دما	۳۱۰	K	-
λ	فاصله تعادلی فنر	۰.۲	μm	[۲۲]

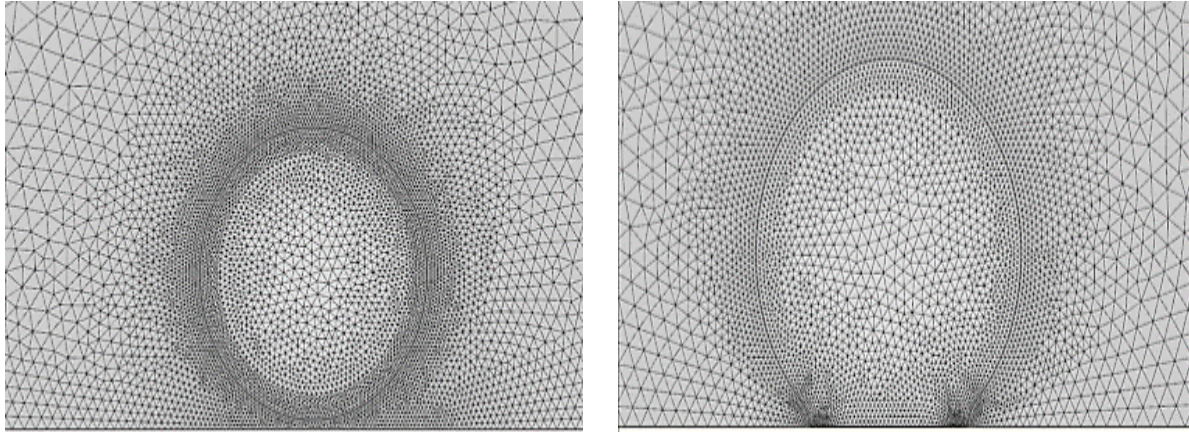
همچنین تمامی دامنه سلولی نیز از اجزای مثلثی استفاده می‌شود که بهترین گزینه برای هندسه‌های نامتقارن است. در تنظیمات انجام شده برای تولید شبکه، کمینه و بیشینه طول جزء به ترتیب برابر ۰/۰۱ و ۳۰ میکرومتر و ضریب رشد اجزا برابر ۱/۱ وارد شده است. جزئیات تعداد این شبکه‌بندی در جدول ۳ آورده شده است.

جهت بررسی استقلال نتایج از شبکه محاسباتی، در دو تحلیل کاملاً یکسان با تعداد اجزا متفاوت، مقادیر خروجی‌ها در ۴ نقطه یکسان در زمان برابر مقایسه می‌شوند. مشخصات سه تحلیل در

۸-۲- شبکه محاسباتی مورد استفاده و بررسی استقلال حل از

شبکه

گرچه می‌توان از تولید خودکار شبکه برای مش‌بندی هندسه استفاده کرد، ولی با توجه به هندسه مدل به دلیل تفاوت ابعادی زیاد بین سلول و رگ خونی که در شکل ۲ مشاهده گردید و همچنین وجود گوشه‌های تیز، نیاز به تولید شبکه اصلاح شده وجود دارد. نرم‌افزار در لایه‌مرزی سیال از اجزای مثلثی استفاده می‌کند. زیرا، برای حل معادلات مرزی مناسب‌تر است. برای دیگر قسمت‌های دامنه سیال و



شکل ۵ تصویر شبکه مربوط به الف) گلبول سفید چسبیده به دیواره‌ی رگ و ب) سلول سرطانی.

Fig. 5: a) Leukocyte adhered to the wall of the vessel, b) cancer cell Generated mesh for

جدول ۴ تعریف شده است:
 حال به منظور مقایسه پاسخ‌ها در دو موقعیت یکسان در سطح سیال، سرعت سیال مقایسه می‌شود و در دو موقعیت یکسان روی سطح گلبول سفید، مقدار تنش مقایسه می‌شود که این نتایج در جدول ۵ آورده شده است. با این کار میزان تغییر خروجی‌ها مشاهده خواهد شد. نتایج نشان می‌دهد که تغییر در تعداد اجزا، در بیشترین حالت باعث تغییرات ۰/۰۴۷٪ در خروجی‌های مذکور شده است و قابل قبول برای محاسبات عددی است. بنابراین، به منظور کاهش هزینه محاسباتی، ضمن دقت بالا، از شبکه‌بندی تحلیل ب استفاده شده است.

۹-۲- روش حل محاسباتی

برای حل مدل از ماژول اف. اس. آی نرم‌افزار کامسول استفاده شده

جدول ۴: پارامترهای شبکه‌بندی

Table 4: Meshing parameters

عنوان تحلیل	حداقل ابعاد اجزا، μm	حداکثر ابعاد اجزا، μm	تعداد اجزا در سطح	تعداد اجزا مرزی
الف	۰/۰۰۵	۲۰	۴۵۲۰۵	۱۲۹۵
ب	۰/۰۱	۳۰	۴۵۱۱۰	۱۲۷۶
ج	۰/۰۲	۴۰	۴۴۸۷۰	۱۲۶۲

جدول ۲ خواص مکانیکی مواد استفاده شده در مدل

Table 2: Mechanical properties of the materials used in the model

ماده	خواص	مقدار	واحد	مرجع
خون	لزجت دینامیکی	۰/۰۰۱	Pa.s	[۱۵]
	چگالی	۱۰۰۰	kg/m ³	[۱۵]
گلبول سفید	مدول یانگ	۵۶۸۲	Pa	[۱۵]
	ضریب پواسون	۰/۴۹۹	-	[۱۵]
	چگالی	۱۰۰۰	kg/m ³	[۱۵]
سلول سرطانی	مدول یانگ	۱۴۵	Pa	[۱۵]
	ضریب پواسون	۰/۴۹۹	-	[۱۵]
	چگالی	۱۰۰۰	kg/m ³	[۱۵]

جدول ۳ مشخصات اجزای مدل

Table 3: Properties of the model elements

ردیف	اجزای دامنه	اجزای لایه مرزی
تعداد	۴۵۱۱۰	۱۲۷۶

$$\frac{\partial p}{\partial x} = \frac{\text{Shear rate} \times \mu}{H} \quad (12)$$

در این معادلات $\frac{\partial p}{\partial x}$ گرادیان فشار و H نصف قطر رگ می‌باشد. پس از محاسبات سرعت بیشینه بر مبنای نرخ برش 200^{-5} ، معادله منحنی سرعت تشکیل می‌شود (معادله (۱۳)).

$$U_{inlet} = \frac{U_{max} \times y \times (2 \times H - y)}{H^2} \quad (13)$$

همچنین، گسسته‌سازی زمانی مدل با گام‌های زمانی 10^{-5} انجام شده و زمان حل مسأله $0/5$ ثانیه وارد می‌شود. معیار همگرایی برابر 5×10^{-4} و تعداد بیشینه تکرارهای حل مدل نیز برابر ۴ اعمال شده است.

۲-۱۰- اعتبارسنجی روش حل

روش مورد استفاده، روش اجزا محدود و حل عددی، به روش اف. اس. آی، با استفاده از نرم‌افزار کامسول همراه با جفت‌شدن آن با نرم‌افزار متلب است. برخلاف تحلیل انجام شده توسط هاسکینز [۱۵]، که در آن، جفت‌شدن نرم‌افزارها به صورت دستی و با کدنویسی‌هایی در فرترن انجام گرفته است، در تحقیق حاضر، ارتباط بین نرم‌افزارهای مورد استفاده به صورت زنده برقرار شده است.

در این بخش، قصد بر آن است تا برخی داده‌های خروجی با نتایج تحقیق هاسکینز و همکاران [۱۵] در سال ۲۰۰۹ مقایسه شود. البته قبل از آوردن نتایج باید تأکید شود که بخشی از ورودی‌های تحلیل‌های انجام شده در این تحقیق از این مقاله گرفته شده است و نه تمام آن‌ها. به همین دلیل انتظار نمی‌رود که نتایج دقیقاً منطبق با مقاله مذکور باشد؛ بلکه روندهای منطقی آن و نمودارهای خروجی به صورت کیفی مقایسه می‌شوند. نکته دیگر، بحث روش مونته-کارلو است که به صورت آماری به حل مسائل چسبندگی می‌پردازد؛ بنابراین انتظار رفتارهای تصادفی وجود دارد و مهم‌ترین نکته این که در مطالعه هاسکینز [۱۵] مسأله چسبندگی و همچنین مسأله حرکت‌های سلول سرطانی و سرعت آن، به صورت کدنویسی انجام شده و داده‌های خروجی به صورت نمودار ارائه شده است. به همین دلیل، برخی پرش‌ها در نمودار دیده می‌شود. درحالی‌که مدل حاضر، به صورت

است. بخش اصلی مدل‌سازی مربوط به چسبندگی سلول سرطانی به گلبول سفید و دیواره رگ بود که به وسیله جفت کردن نرم‌افزار کامسول با نرم‌افزار متلب، این چسبندگی‌ها اعمال شد. روش اعمال این پیوندها به این شکل است که ابتدا کد موردنظر در متلب به صورت یک تابع تعریف شده است. این تابع دارای دو ورودی x و y مربوط به موقعیت مکانی یک نقطه است که این نقطه در واقع خروجی کامسول به متلب می‌باشد و نشان‌دهنده مرکز مختصات سلول سرطانی در حال حرکت است. خروجی متلب به کامسول یک نیروی تفکیک شده در راستای x و y است که به مرکز جرم سلول سرطانی اعمال می‌شود. روش محاسبه این نیروها بر اساس معادلات مونته-کارلو است که در بخش ۲-۵-۲ درباره آن‌ها بحث شده است.

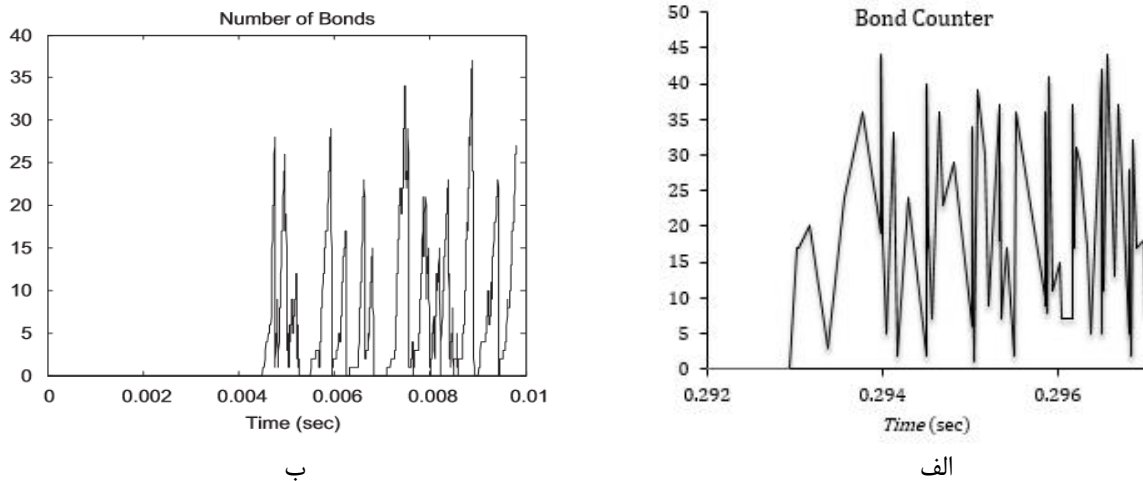
شرایط ورودی مسأله به صورت سرعت ورودی سیال با استفاده از معادلات (۱۱) و (۱۲) اعمال می‌شود. سرعت سیال در این روابط بر اساس نرخ برش‌های موردنظر در مدل محاسبه می‌شود.

$$U_{max} = \frac{1}{2\mu} \times H^2 \times \frac{\partial p}{\partial x} \quad (11)$$

جدول ۵: نتایج تحلیل‌های استقلال از شبکه

Table 5: Mesh independency analyses results

عنوان تحلیل	پارامتر μm	پارامتر μm	سرعت سیال، mm/s	تنش گلبول سفید، Pa
الف	۴۰۸	۶۰	۰/۰۰۳۳۳۴۸	-
	۲۵۰	۱۴	۰/۰۰۱۲۵۲۵	-
	۵۵۲/۴۳	۲/۱۰۸۱	-	۱/۲۴۷۶
	۵۴۸/۲۷	۰/۳۲۴۳	-	۳/۸۹۰۳
ب	۴۰۸	۶۰	۰/۰۰۳۳۳۴۷	-
	۲۵۰	۱۴	۰/۰۰۱۲۵۲۵	-
	۵۵۲/۴۳	۲/۱۰۸۱	-	۱/۲۴۸۴
	۵۴۸/۲۷	۰/۳۲۴۳	-	۳/۹۲۷۳
ج	۴۰۸	۶۰	۰/۰۰۳۳۳۶۵	-
	۲۵۰	۱۴	۰/۰۰۱۲۵۲۵	-
	۵۵۲/۴۳	۲/۱۰۸۱	-	۱/۲۵۰۲
	۵۴۸/۲۷	۰/۳۲۴۳	-	۳/۹۳۷۱



شکل ۶ مقایسه بین تعداد پیوندها در الف) مدل حاضر و ب) مدل هاسکینز [15].

Fig. 6: Comparison between the bonds in a) the current model, b) Hoskins [15]

سلول، مشابه تحلیل هاسکینز [۱۵]، پرداخته شده، در زمان ۰/۰۰۲۹ ثانیه، بزرگی سرعت به ۰/۰۰۴۲ متر بر ثانیه می‌رسد. در نتیجه، این زمان، به‌عنوان زمان ابتدایی مقایسه و بازه بررسی تعداد پیوندها، دقیقاً مشابه مرجع [۱۵] در نظر گرفته شده است. همچنین، لازم به ذکر است که خروجی‌های تصادفی را نمی‌توان دقیقاً مقایسه کرد ولی از نظر منطقی اگر به دو نمودار دقت شود، مشاهده می‌شود که خروجی تعداد پیوندها و روندهای منطقی مربوط به تصادفی بودن پیوندها، در یک بازه زمانی برابر، یکسان است و در دو نمودار، در مقدار ماکزیمم، نزدیک به ۴۰ پیوند ایجاد می‌شود.

۲-۱۰-۲- آنالیز حساسیت

برای اعتبارسنجی روش حل لازم است آنالیز حساسیت انجام شود. به این صورت که مقادیر پارامترهای ورودی مسأله حول مقدار اصلی تغییر داده شده و پاسخ‌ها محاسبه می‌شوند که باید حائز شرایط محدود شوندگی باشند. برای این کار تحلیل‌های الف، ب و ج طبق جدول ۶ بر اساس تغییرات در پارامتر نرخ برش، که تأثیر مستقیم بر سرعت و تنش‌های ایجاد شده دارد، حل شده، سپس مقادیر پاسخ‌ها مقایسه می‌شوند. سایر پارامترهای مدل طبق جدول ۱ و ۲ است.

نتایج این تحلیل‌ها در جدول ۷ به تفکیک آورده شده است. مشاهده می‌شود که با تغییر نرخ برش از ۱۸۰ به ۲۰۰ و در ادامه از ۲۰۰ به ۲۲۰ رشد خروجی‌های سرعت سیال و تنش گلبول سفید کاملاً منطقی و تقریباً به‌صورت خطی اتفاق افتاده است. این تغییرات

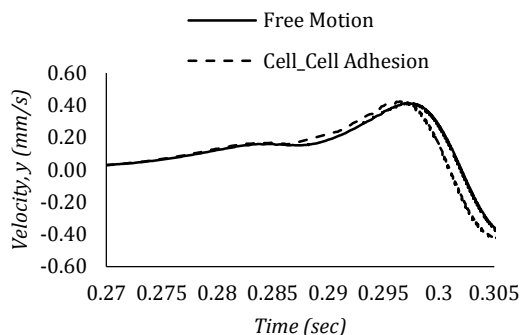
یکپارچه در نرم‌افزار کامسول حل شده و حتی بخش کدنویسی آن نیز کاملاً هم‌زمان^۱ انجام شده است؛ بنابراین نمودارها و تغییرات کاملاً پیوسته است.

۲-۱۰-۱- تعداد پیوندها

بیان شد که مدل حاضر با مدل هاسکینز [۱۵] از نظر هندسی و پارامتری تقریباً شبیه هستند و بنابراین تعداد پیوندها باید یکسان باشد. در شکل ۶ نمودارهای تعداد پیوندهای ایجاد شده بین سلول سرطانی و گلبول سفید قابل مشاهده است که نمودار سمت راست مربوط به مدل حاضر است.

همان‌طور که در شکل ۶ مشاهده می‌شود، طول بازه زمانی بررسی شده، در مدل حاضر و مدل هاسکینز [۱۵]، یکسان است، اما زمان‌های ابتدا و انتهای آن، متفاوت است. این موضوع به دلیل آن است که در مطالعه هاسکینز و همکاران [۱۵]، رویکرد شبه‌پایا پیش گرفته شده است، حال آنکه در مدل حاضر، مسأله به صورت گذرا تحلیل شده است. بنابراین، در مدل هاسکینز [۱۵]، از همان ابتدا، سرعت ۰/۰۰۴۲ متر بر ثانیه، به عنوان شرایط مرزی در نظر گرفته است. در این صورت، به منظور مقایسه دو مدل لازم است، زمانی به عنوان زمان ابتدایی انتخاب شود که سرعت به سرعت مذکور رسیده باشد. با توجه به شکل‌های ۷ و ۸ که به مقایسه سرعت‌های افقی و عمودی سلول سرطانی در دو حالت آزاد و چسبندگی سلول به

1 Sync



شکل ۸ مقایسه سرعت عمودی سلول سرطانی برحسب زمان در حالت آزاد و چسبندگی سلول به سلول.

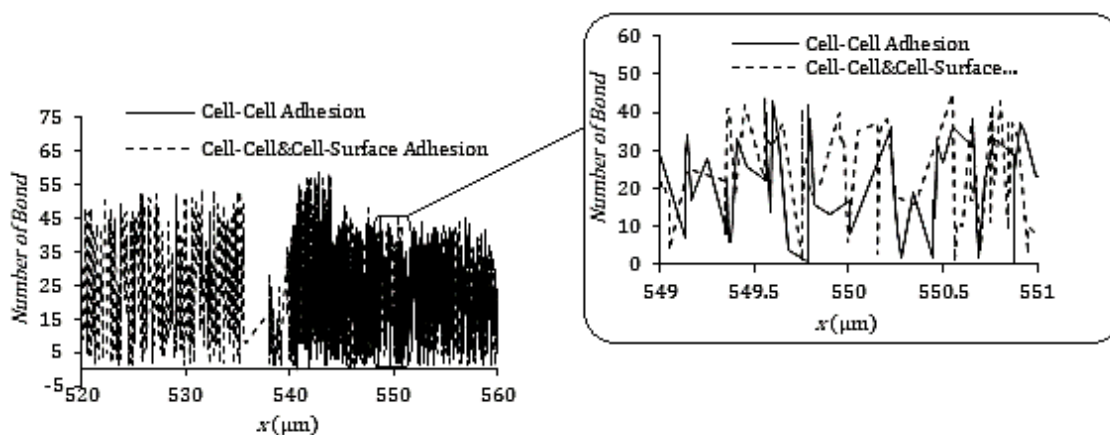
Fig. 8: Cancer cell vertical velocity vs. time comparison in free and cell-cell adhesion modes

جدول ۶: پارامترهای تحلیل‌های الف، ب و ج

Table 6: Parameters in the analyses a, b and c

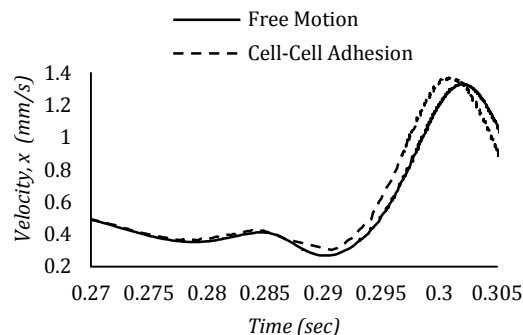
عنوان تحلیل	نرخ برش سیال (1/s)
الف	۱۸۰
ب	۲۰۰
ج	۲۲۰

شکل ۹ مقایسه بین تعداد پیوندها در دو حالت مختلف را نشان می‌دهد. مشاهده می‌شود که نمودار حالت چسبندگی سلول به سلول تا نزدیکی گلبول سفید مقدار صفر دارد ولی نمودار چسبندگی به دیواره رگ، از ابتدای مسیر دارای مقدار است. نکته‌ای که باید گفته



شکل ۹: مقایسه تعداد پیوندهای ایجادشده در تحلیل‌ها

Fig. 9: Number of bonds comparison in the analyses



شکل ۷ مقایسه سرعت افقی سلول سرطانی برحسب زمان در حالت آزاد و چسبندگی سلول به سلول.

Fig. 7: Cancer cell horizontal velocity vs. time comparison in free and cell-cell adhesion modes

به‌صورت افزایش در سرعت و تنش نمود پیدا کرده که با توجه به افزایش نرخ برش سیال، این امر انتظار می‌رفت.

۳- نتایج و بحث

۳-۱- تأثیر چسبندگی کامل سلول سرطانی بر حرکت سلول

تحلیل‌ها نشان می‌دهد که چسبندگی سلول به دیواره رگ تأثیر بسیار زیادی بر روند حرکت سلول دارد و البته این امر انتظار می‌رفت؛ زیرا بخش اصلی چسبندگی سلول و خروج از دیواره رگ مربوط به چسبندگی به دیواره‌ها است که این اتفاق در جوار یک گلبول سفید شدت می‌گیرد. این بخش تحلیل‌های مربوط به مقایسه بین حرکت سلول با چسبندگی سلول به سلول و حرکت سلول با چسبندگی کامل را نشان می‌دهد.

جدول ۷: نتایج تحلیل های الف و ب و ج

Table 7: Results of the analyses a, b and c

عنوان تحلیل	پارامتر $\mu\text{m}\cdot\text{s}$	پارامتر $\mu\text{m}\cdot\text{s}$	سرعت سیال mm/s	تنش گلبول سفید، Pa
الف	۵۴۹/۰۳	۵۹/۳۵۹	۰/۰۰۵۷۹۲۹	-
	۵۴۹/۶۷	۱۲/۸۵۳	۰/۰۰۱۸۵۱۲	-
	۵۴۷/۴	۲/۶۶۰۳	-	۲/۸۳۱۲
	۵۴۷/۴۴	۱/۲۲۶۹	-	۲/۴۰۵۰
ب	۵۴۹/۰۳	۵۹/۳۵۹	۰/۰۰۶۴۳۶۵	-
	۵۴۹/۶۷	۱۲/۸۵۳	۰/۰۰۲۰۵۶۹	-
	۵۴۷/۴	۲/۶۶۰۳	-	۳/۱۴۶۰
	۵۴۷/۴۴	۱/۲۲۶۹	-	۲/۶۷۱۹
ج	۵۴۹/۰۳	۵۹/۳۵۹	۰/۰۰۷۰۷۸۹	-
	۵۴۹/۶۷	۱۲/۸۵۳	۰/۰۰۲۲۴۵۰	-
	۵۴۷/۴	۲/۶۶۰۳	-	۳/۵۶۵۲
	۵۴۷/۴۴	۱/۲۲۶۹	-	۲/۹۶۶۳

شکل ۱۰ مربوط به مقایسه سرعت های افقی سلول سرطانی و شکل ۱۱ مربوط به مقایسه سرعت ها در راستای قائم است. با نگاهی به نمودارها می توان متوجه تأثیر بالای چسبندگی به دیواره رگ در روند حرکت سلول سرطانی شد. به گونه ای که زمان لازم برای رسیدن سلول سرطانی به گلبول سفید که در حالت چسبندگی سلول به سلول حدود ۰/۳ ثانیه است، به حدود ۰/۴۲ افزایش می یابد. همچنین، نمودار سرعت در حالت چسبندگی کامل گرچه روندی مشابه با حالت چسبندگی سلول به سلول دارد، ولی به طور قابل توجهی به سمت پایین جابه جا شده است و سرعت ها در گام های مختلف بسیار کاهش یافته اند. برای مقایسه بهتر، ترجیح داده شده است تا نمودارها بر حسب مکان ترسیم شوند. به این طریق می توان در تمامی مسیر، سرعت سلول را نظیر به نظیر مقایسه کرد.

در شکل ۱۲ و شکل ۱۳ این مقایسه انجام شده است. مشاهده می شود که در ابتدای مسیر به دلیل وجود چسبندگی به دیواره، سرعت حالت چسبندگی کامل، خصوصاً در راستای افقی بسیار پایین تر از حالت چسبندگی سلول به سلول است. با توجه به موقعیت گلبول سفید در هندسه دو بعدی شکل ۲، موقعیت محور افقی ۵۵۰

شود این است که تعداد پیوندهای یک سلول با سطح به دلیل سطح تماس بیشتر همواره بیشتر از تعداد پیوندهای ایجاد شده با یک سلول دیگر است. این امر در نمودار کاملاً مشهود است. همچنین وقتی سلول سرطانی به گلبول سفید نزدیک می شود؛ در محلی که پتانسیل تشکیل پیوند با دیواره رگ و گلبول سفید، هر دو وجود دارد، انتظار می رود تعداد پیوندها برای چند لحظه افزایش یابد؛ زیرا مجموع پیوندهای هر دو حالت را نشان می دهد. این اتفاق نیز در نمودار به خوبی دیده می شود.

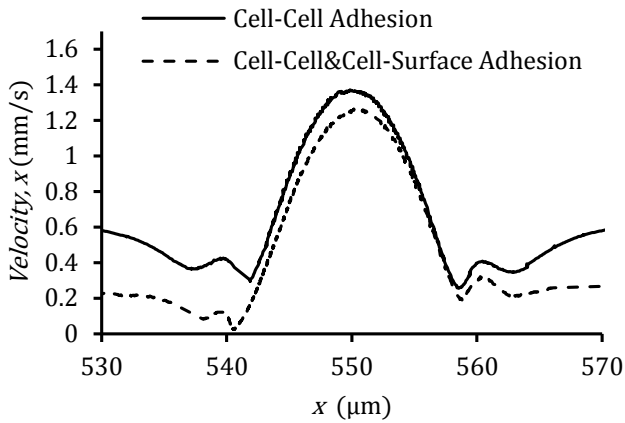
شکل ۹ مربوط به بازه بزرگی از تحلیل است که به دلیل کوچک بودن گام های زمانی، تعداد خروجی های تعداد پیوندها بسیار زیاد است و نمی توان در این ازدحام نمودارها و خطوط چیزی مشاهده کرد. به همین دلیل، در همان شکل، بزرگ نمایی بازه کوچکی از آن آورده شده است. این بخش مربوط به محل گلبول سفید یعنی موقعیت محور افقی ۵۵۰ میکرون است که ۱ میکرون قبل و بعد از این موقعیت در نمودار مشاهده می گردد. با توجه به خاصیت تصادفی بودن پیوندها، می توان این دو نمودار را با تقریب خوبی دقیقاً یکسان دانست.

در طول مسیر کمتر دچار حرکت‌های عمودی می‌شود مگر این‌که برخوردی با سایر سلول‌ها داشته باشد که چسبندگی آن به گلبول سفید نیز نوعی از همین برخورد است. همان‌طور که مشاهده می‌شود، سرعت حرکت عمودی سلول سرطانی در آستانه رسیدن به موقعیت طولی ۵۵۰ میکرون، یا به عبارتی نزدیک شدن به موقعیت مکانی گلبول سفید افزایش می‌یابد که در حالت چسبندگی کامل، مقدار آن کمتر از حالت چسبندگی سلول به سلول است.

مقایسه بعدی، مقایسه نمودار مکان سلول برحسب زمان است. شکل ۱۴ نشان می‌دهد که چطور چسبندگی به دیواره باعث می‌شود حرکت سلول کندتر اتفاق بیفتد و دیرتر به محل موردنظر برسد. برای

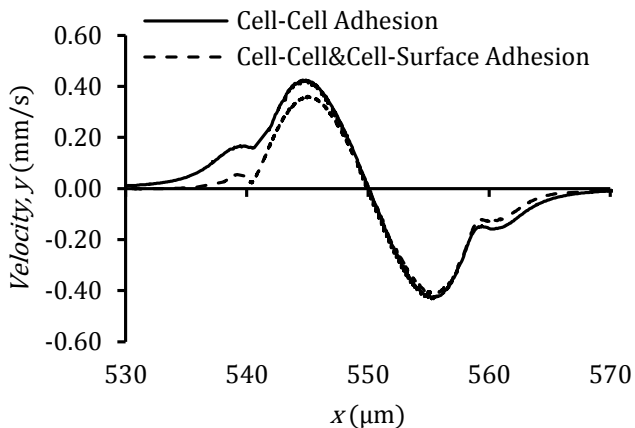
میکرون، این اختلاف بین دو حالت چسبندگی کامل و چسبندگی سلول به سلول تا رسیدن به گلبول سفید، بین دو نمودار وجود دارد ولی پس از رسیدن به گلبول سفید، به دلیل بی‌تأثیر بودن پیوندهای دیواره، اختلاف نتایج کاهش می‌یابد. طوری که در انتهای جدایی از گلبول سفید دو نمودار بسیار به هم نزدیک می‌شوند. البته در انتهای مسیر به دلیل نزدیک شدن دوباره سلول سرطانی به دیواره رگ، نمودارها از هم فاصله می‌گیرند که نشان‌دهنده تأثیر قابل‌توجه این پیوندها در روند حرکت سلول سرطانی است.

این اتفاقات در نمودار سرعت قائم به چشم می‌خورد و دلیل آن، حرکت‌های کوتاه سلول در راستای قائم است. سلول سرطانی



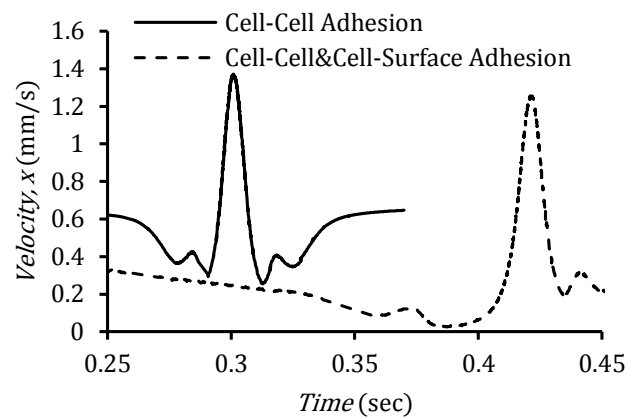
شکل ۱۲: مقایسه سرعت افقی سلول سرطانی برحسب مکان، در فاصله ۲۰ میکرون قبل و بعد از گلبول سفید.

Fig. 12: Cancer cell horizontal velocity vs. location comparison, at 20 microns before and after the leukocyte



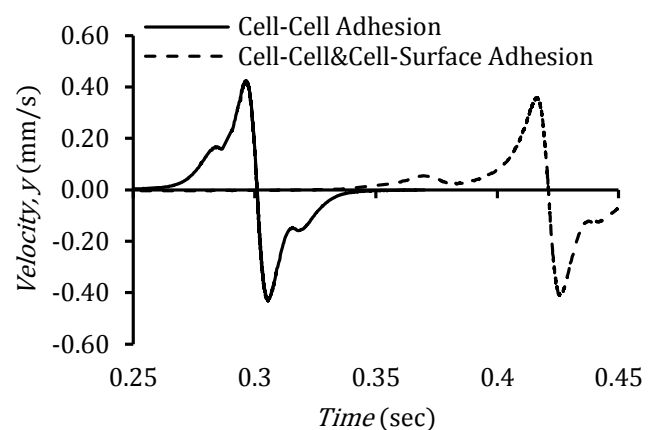
شکل ۱۳: مقایسه سرعت قائم سلول سرطانی برحسب مکان، در فاصله ۲۰ میکرون قبل و بعد از گلبول سفید.

Fig. 13: Cancer cell vertical velocity vs. location comparison, at 20 microns before and after the leukocyte



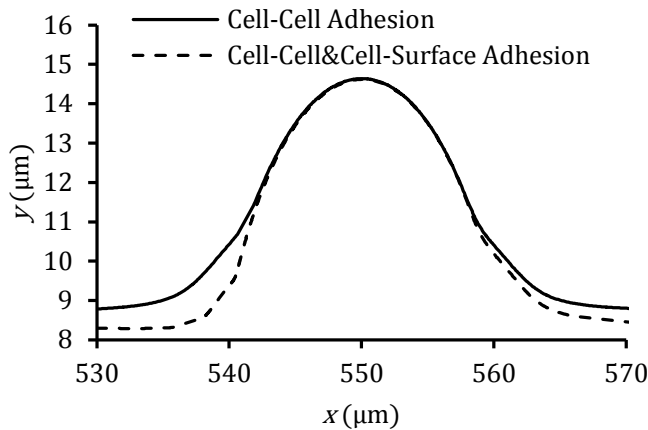
شکل ۱۰: مقایسه سرعت افقی سلول سرطانی برحسب زمان.

Fig. 10: Cancer cell horizontal velocity vs. time comparison



شکل ۱۱: مقایسه سرعت قائم سلول سرطانی برحسب زمان.

Fig. 11: Cancer cell vertical velocity vs. time comparison



شکل ۱۵: مقایسه مکان عمودی سلول سرطانی برحسب مکان افقی، در فاصله ۴۰ میکرون قبل و بعد گلبول سفید.

Fig. 15: Cancer cell vertical location vs. horizontal location, at 40 microns before and after the leukocyte

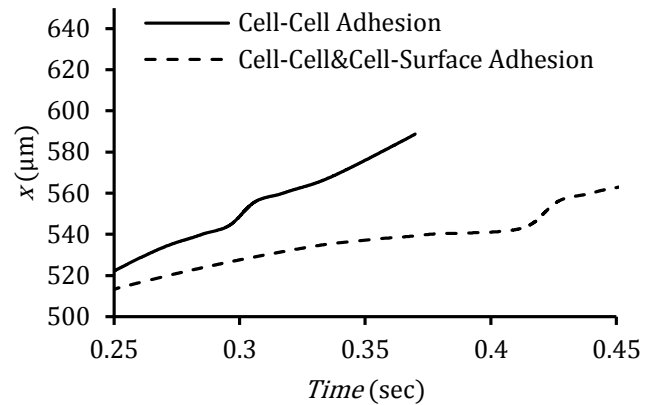
۱۶ قابل مشاهده است، تأثیر پیوندهای دیواره بر این پارامتر کمتر است. همان‌طور که انتظار می‌رود، این تأثیر باید در نزدیکی گلبول سفید، در $550 \mu\text{m}$ ، که پیوندهای هر دو ناحیه روی مکان سلول سرطانی تأثیر دارد، مشاهده شود که دقیقاً همین اتفاق رخ می‌دهد. در بقیه مسیر نیز نمودارها تقریباً منطبق‌اند. با این حال، برای بحث و بررسی بیش‌تر با کوچک‌تر کردن دامنه سعی شده است تا دقیق‌تر به این مسأله نگاه شود.

در شکل ۱۶ بزرگ‌نمایی بخشی از نمودار اصلی نیز آمده است. در این نما، مشاهده می‌شود که گرچه تأثیر پیوندهای دیواره بر فاصله جدایش دو سلول ناچیز است؛ ولی روند منطقی آن کاملاً درست می‌باشد و پیوندهای دیواره باعث نزدیک‌تر شدن سلول سرطانی به گلبول سفید می‌شود.

۳-۲- اعتبارسنجی نتایج

برای صحت‌سنجی مکانیک جامدات تحلیل، یکی از تحلیل‌های ساده انجام‌شده بر روی گلبول سفید در شرایط مشابه در نرخ برش 400 s^{-1} را با یکی از حالت‌های تجربی انجام‌شده توسط لیتون-یانگ [۲۳]، به‌صورت کیفی در شکل ۱۷ مقایسه شده تا این ادعا ثابت شود. مشاهده می‌شود که تغییرشکل گلبول‌های سفید و همچنین منحنی سرعت آن‌ها منطبق‌اند.

بر اساس مطالعات انجام شده، قرارگیری گلبول سفید در معرض تنش برشی برای مدت زمان خاصی، می‌تواند عملکرد و



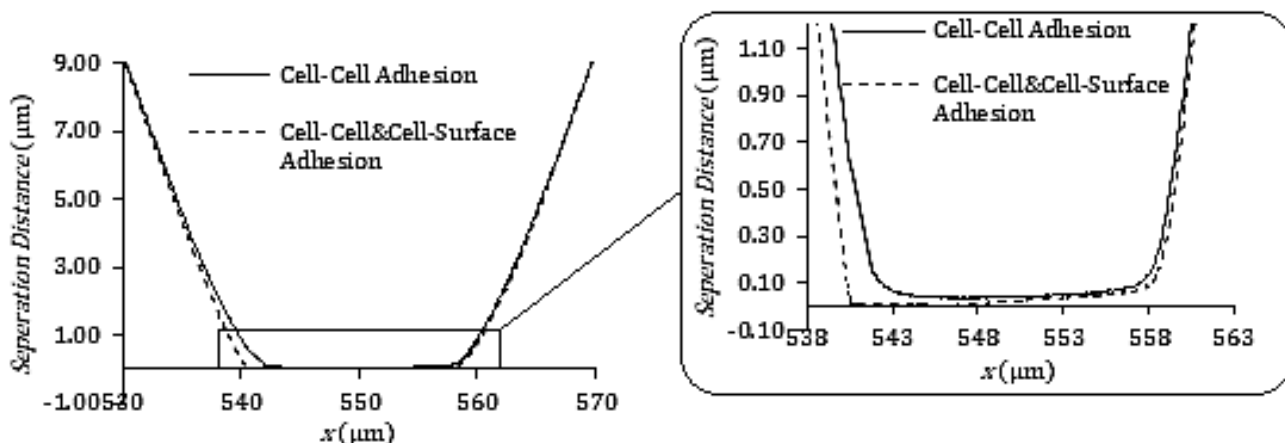
شکل ۱۴: مقایسه مکان افقی، سلول سرطانی برحسب زمان.

Fig. 14: Cancer horizontal location vs. time comparison

مثال فاصله بین ۵۲۰ تا ۵۶۰ میکرون، در حالت چسبندگی سلول به سلول در ۰/۰۷ ثانیه طی شده است درحالی‌که این زمان برای حالت چسبندگی کامل حدود ۰/۱۷ ثانیه است.

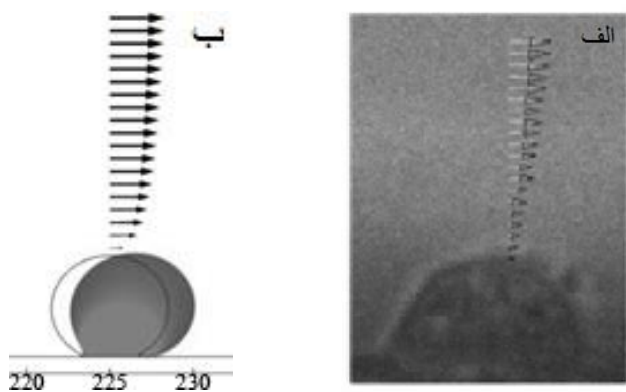
در شکل ۱۵ مقایسه بین مکان عمودی برحسب مکان افقی، در فاصله ۴۰ میکرون قبل و بعد گلبول سفید در دو حالت نشان داده شده است. در بحث مقایسه سرعت‌های عمودی گفته شد که حرکت سلول در راستای قائم چشمگیر نیست ولی این نمودار نشان می‌دهد که مکان سلول در راستای قائم در دو حالت چقدر متفاوت است. این تفاوت نشان‌دهنده تأثیر چسبندگی سلول به دیواره است که نمود آن در بخش‌های نزدیک به دیواره مشهود است و دیواره، سلول را به سمت خود متمایل کرده است.

مقایسه دیگری که در پژوهش‌های پیشین [۱۵]، برای بررسی تأثیر عوامل چسبندگی بر حرکت سلول انجام شده است مربوط است به فاصله جدایش دو سلول در موقعیت‌های مختلف از یکدیگر که معرف کمترین فاصله بین دو سطح سلول‌ها است. در شکل ۱۶ این پارامتر بین دو حالت مقایسه شده است. البته این نمودارها برحسب مکان افقی حرکت سلول رسم شده‌اند. زیرا در نمودارهای قبل مشاهده شد که نمودارهای رسم شده برحسب زمان به دلیل جابه‌جایی و تفاوت بسیار زیاد با همدیگر اجازه مقایسه و بحث را نمی‌دهند. تأثیر پیوندهای دیواره بر فاصله جدایش سلول و دیواره رگ، در شکل ۱۵ که مربوط به موقعیت عمودی سلول سرطانی است، نشان داده شد که مقدار آن قابل توجه بود؛ اما همان‌طور که در شکل



شکل ۱۶: مقایسه فاصله جدایش دو سلول، در فاصله ۲۰ میکرون قبل و بعد از گلبول سفید.

Fig. 16: Two cells separation distance comparison, at 20 microns before and after the leukocyte



شکل ۱۷: مقایسه (الف) تصویر واقعی و (ب) تصویر به دست آمده از کامسول مربوط به گلبول سفید چسبیده به دیواره رگ [۲۳].

Fig. 17: Comparison between, a) the real image and b) the image obtained from COMSOL related to the leukocyte adhered to the wall of the vessel

دنبال شد. بدین منظور فرضیاتی از جمله صلب بودن سلول سرطانی و چسبیده بودن گلبول سفید به دیواره رگ در نظر گرفته شد. فرض دیگر، هندسه دوبعدی تحلیل است که گرچه رفتار واقعی و دقیق حرکت سلول نیست ولی حرکت سلول بین دو صفحه موازی و اثر چسبندگی و برخورد آن با سایر سلول‌ها، با استفاده از این هندسه به خوبی مدل می‌شود. این فرضیات ساده‌کننده، به دلیل برخی محدودیت‌ها اعمال شد که از جمله آن حجم بالای محاسبات و صرف زمان و هزینه بسیار زیاد برای این تحلیل‌ها، در صورت فرض سه‌بعدی هندسه و خواص دقیق گلبول سفید و سلول سرطانی و چسبندگی‌های آن‌ها بود. هرچند با تمام ساده‌سازی‌های انجام‌شده، باز هم حجم محاسبات بالا باعث صرف حدود ۱۲۰ ساعت برای تحلیل شد که این

مورفولوژی آن را تحت الشعاع قرار دهد. این در حالی است که تعداد گلبول‌های سفید در خون حساسیت کمتری نسبت به تنش برشی و مدت زمان بقای آن دارد [۲۴ و ۲۵]. بنابراین، به دلیل اهمیت تأثیر تنش برشی بر گلبول سفید، بیشینه میزان تنش برشی روی گلبول سفید، در طول حل، بررسی شده است. مشاهده شد که بیشینه تنش برشی روی گلبول هنگامی اتفاق می‌افتد که سلول سرطانی به گلبول سفید می‌رسد. میزان این تنش، حدود ۱۱ پاسکال است که از میزان تنش برشی بحرانی گزارش شده برای گلبول سفید (حدود ۱۵۰ پاسکال [۲۴]) بسیار کمتر است. علاوه بر این مدت زمانی که گلبول سفید در معرض این میزان تنش قرار دارد بسیار کوتاه‌تر از مدت زمان بحرانی (۲ دقیقه [۲۴]) است. لازم به ذکر است که پیش از رسیدن سلول سرطانی به گلبول سفید، تنش برشی روی سطح گلبول، در سطح تنش برشی روی سلول‌های زیستی یعنی بین ۰/۵ تا ۲/۵ پاسکال [۲۷] قرار دارد.

۴- نتیجه‌گیری

در این پژوهش، به مدل‌سازی حرکت سلول سرطانی در جریان خون پرداخته شد تا هم حرکت سلول به وسیله روش اف. اس. آی بررسی شود و هم چسبندگی سلول سرطانی به گلبول سفید و به دیواره رگ مدل‌سازی و حل گردد. بنابراین، هدف پژوهش در راستای بررسی نقش این چسبندگی‌ها و تأثیر وجود یا عدم وجود آنها بر حرکت سلول سرطانی قرار گرفت. تحلیل‌های موردنظر، در نرم‌افزار کامسول و با استفاده از ماژول مستقیم اف. اس. آی انجام گرفت. در این تحلیل‌ها، حرکت سلول به وسیله روش نوسازی شبکه^۱ تحلیل و

1 Remeshing

- [2] E.B. J. Massague, R. R.Gomis, Understanding the molecular mechanisms driving metastasis, *Molecular Oncology*, 11 (2017).
- [3] J.H.V. G.W. Brodland, The mechanics of metastasis: insights from a computational model, *PLOS ONE*, 7(9) (2012).
- [4] C. Dong, Adhesion and signaling of tumor cells to leukocytes and endothelium in cancer metastasis, Springer Verlag Berlin Heidelberg, 4 (2009) 477-521.
- [5] K.K. D. Wirtz, P.C. Searson, The physics of cancer: the role of physical interactions and mechanical forces in metastasis, *Nat Rev Cancer*, 11(7) (2012) 512-522.
- [6] L. Preziosi, *Cancer modelling and simulation*, CRC Press, 2009.
- [7] D.W. M. Qiao, M. Carey, X. Zhou, L. Zhang, Multi-scale agent-based multiple myeloma cancer modeling and the related study of the balance between osteoclasts and osteoblasts, *PLOS ONE*, 10(12) (2015).
- [8] G.S.S. T.S. Deisboeck, *Multiscale cancer modelling*, CRC Press, 2011.
- [9] J.L. V. Cristini, *Multiscale modeling of cancer*, Cambridge University Press, 2010.
- [10] R.V.N.M. A. V. Antoniouk, *Mathematics and life sciences*, De Gruyter, 2013.
- [11] S.H.S. F. Pourhasanzadeh, A.M. Alizadeh, An agent-based model of avascular tumor growth: immune response tendency to prevent cancer development, *Simulation: Transactions of the Society for Modeling and Simulation International*, 93(8) (2017) 641-657.
- [12] A.W. S.M. Bajimaya S. Joldes, K. Miller, Modeling three-dimensional avascular tumor growth using lattice gas cellular automata, *Computational Biomechanics for Medicine*, (2014) 15-26.
- [13] S.J. T. Rose, Mathematical models of avascular tumor growth, *Society for Industrial and Applied Mathematics*, 49(2) (2007) 179-208.
- [14] S.A.a.L. Preziosi, *Multiphase models tumor of growth*, in, Springer, 2009.
- [15] R.F.K. M.H. Hoskins, J. Bistline, C. Dong, Coupled flow-structure-biochemistry simulations of dynamic

امر با کامپیوتری با حجم حافظه موقت^۱ ۱۶ گیگابایت و پردازنده‌های ۸ هسته‌ای ۳/۵ گیگاهرتز با حافظه اس. اس. دی^۲ اتفاق افتاد. البته باید توجه داشت که تمام موارد ساده‌سازی، با ذکر مستندات کافی، اعمال شده است و خطای ایجاد شده در مقابل صرفه‌جویی‌های زمانی، قابل چشم‌پوشی است.

بررسی تحلیل‌ها نشان می‌دهد که دینامیک جریان خون، برخورد سلول سرطانی و گلبول سفید و تغییرشکل‌های آن‌ها (هرچند بسیار ناچیز)، حرکت سلول سرطانی و دینامیک آن در جریان خون و در نهایت تأثیرات پیوندهای ایجاد شده بر حرکت سلول سرطانی، به‌صورت هم‌زمان در این تحلیل قابل بررسی است که با توجه به هدف مورد نظر، بخشی از این موضوعات پوشش کامل داده شد و برخی دیگر از اولویت‌های تحقیقات آتی می‌باشد.

مباحث مهم‌تر از نظر تحلیل حاضر، تأثیر پیوندهای بین سلول‌ها یا بین سلول و دیواره رگ بر حرکت سلول سرطانی است. بررسی این موارد به‌وسیله مقایسه سرعت حرکت سلول سرطانی و فاصله جدایش آن با گلبول سفید و دیواره‌ی رگ انجام گرفت. با توجه به نتایج این تحقیق، چسبندگی سلول و دیواره بر حرکت سلول سرطانی تأثیر قابل توجهی دارد تا حدی که تا ۵۰ درصد حرکت سلول کندتر شده است. در راستای همین تحلیل، برای تداوم آن می‌توان مدل تومور سرطانی را از نظر هندسی یا خواص مکانیکی دقیق‌تر در نظر گرفت یا تأثیرات جریان را بر گلبول سفید مورد توجه قرار داد. همچنین می‌توان خواص گلبول سفید را که در این‌جا ثابت در نظر گرفته شده است، به‌صورت متغیر و وابسته به شرایط در نظر گرفت. مهم‌تر از این موارد بحث‌های کدنویسی متلب و توابع بکار رفته و ساده‌سازی‌های آن است که برای بالا بردن دقت حل، نیاز به صرف زمان بسیار بیشتر برای کدنویسی و همچنین صرف زمان چند برابری برای تحلیل‌های مستقیم و اتصال کد متلب به کامسول است که در صورت وجود زمان کافی، می‌توان با در نظر گرفتن همه موارد در کدنویسی و همچنین هندسه سه‌بعدی رگ‌ها و سلول‌ها، نتایج بسیار قابل استنادی را به دست آورد.

مراجع

- [1] J. Gabriel, *The biology of cancer*, Whurr publishers London and Philadelphia, 2004.

1 Ram

2 Solid-State Drive (SSD)

- [21] D.T. M. Dembo, K. Saxaman, D. Hammer, The reaction-limited kinetics of membrane-to-surface adhesion and detachment, *The Royal Society of London*, 234(1274) (1988) 55-83.
- [22] C.D.E. S. Jadhav, K. Konstantopoulos, A 3-D computational model predicts that cell deformation affects selectin-mediated leukocyte rolling, *Biophysical Journal*, 88(1) (2005) 96-104.
- [23] S.Y. J. Leyton, M.H. Hoskins, R.F. Kunz, J.D. Zahn, C. Dong, Design of a side-view particle imaging velocimetry flow system for cell-substrate adhesion studies, *Journal of Biomechanical Engineering*, 128(2) (2006) 271-278.
- [24] K.H. J. Carter, H. Harasaki, W.A. Smith, Short exposure time sensitivity of white cells to shear stress, *American Society for Artificial Internal Organs*, 49(6) (2003) 687-691.
- [25] T.C.H. T.S. Dewitz, R.R. Martun, L.V. McIntire, Mechanical trauma in leukocytes, *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 90(4) (1977) 728-736.
- [26] S. Nidadavolu, Analysis and comparison of parallel plate flow chambers to determine consistency of fluid forces on cells, 2013.
- systems of blood cells using an adaptive surface tracking method, *Journal of Fluids and Structure*, 25(5) (2009) 936-953.
- [16] M.S. S. Liang, C. Dong, Shear stress and shear rate differentially affect the multi-step process of leukocyte-facilitated melanoma adhesion, *Experimental Cell Research*, 310(2) (2005) 282-292.
- [17] D.P. G. Megali, M. Cacciola, F. Calarco, D. De Carlo, F. Lagana, F.C. Morabito, Modeling interface response in cellular adhesion, in: *COMSOL Conference Milan*, 2009.
- [18] T.A.S. R.E. Bruehl, D. F. Bainton, Quantitation of L-selectin distribution on human leukocyte microvilli by immunogold labeling and electron microscopy, *Journal of Histochem Cytochem*, 44(8) (1996) 835-844.
- [19] S.K.D. S. Bose, J.M. Karp, R. Karnik, A semianalytical model to study the effect of cortical tension on cell rolling, *Biophysical Journal*, 90(12) (2010) 3870-3879.
- [20] S.M.A. D.A. Hammer, Simulation of cell rolling and adhesion on surfaces in shear flow: general results and analysis of selectin-mediated neutrophil adhesion, *Biophysical Journal*, 63(1) (1992) 35-57.

