



بررسی اثر هندسه داربست مهندسی بافت استخوان بر مدولاسیون مکانیکی رفتار لایه سلولی

امیرعلا بخشیان نیک، بهمن وحیدی*

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

تاریخچه داوری:

دریافت:

بازنگری:

پذیرش:

ارائه آنلاین:

کلمات کلیدی:

داربست مهندسی بافت استخوان

دینامیک سیالات محاسباتی

لایه سلولی

مدولاسیون مکانیکی

سلول بنیادی مزانشیمی

چکیده: پیشرفت در روش‌های تولید افزایشی تاثیر چشمگیری در امکان کنترل و اصلاح طرح داخلی داربست استخوانی و ویژگی‌های آن گذاشته است. این امر موجب ارائه روش‌های نوین برای طراحی داربست‌های مهندسی بافت استخوان شده است. طراحی کامپیوتری داربست‌های مبتنی بر سطوح مینیمال مثلثاتی به دلیل نسبت سطح به حجم بالا که عاملی حیاتی در پژوهش‌های زیستی است، مطرح می‌باشد. از آنجایی که تحریک‌های مکانیکی اعمال شده در حین عبور سیال از داخل تخلخل‌های داربست، بر تکثیر، مهاجرت، تمایز و سرنوشت سلول‌های بنیادی مزانشیمی اثر دارد و این تحریک‌های مکانیکی خود متاثر از هندسه داخلی داربست هستند. در این پژوهش نگاهی دقیق‌تر به این موضوع افکنده می‌شود و با استفاده از ابزار دینامیک سیالات محاسباتی دو داربست مهندسی بافت استخوان مبتنی بر سطوح مینیمال مثلثاتی با نام‌های G و I از منظر مدولاسیون مکانیکی و برهمکنش با لایه سلولی به ضخامت ۵/۸ میکرومتر که نماینده‌ی تجمع سلولی روی داربست است، مورد بررسی قرار می‌گیرد. داربست G به دلیل هندسه داخلی مناسب و ایجاد توزیع تنش برشی مناسب روی لایه‌ی سلولی شرایط بهتری را برای کشت سلول و برهمکنش سیال-سازه ایجاد می‌کند. از سویی دیگر در داربست I نقاط مرده‌ای ایجاد می‌شود که یکنواختی سیگنال‌دهی در سطح آن را محدود می‌کند.

۱- مقدمه

مهم‌ترین عملکرد داربست مهندسی بافت استخوان نقش آن به عنوان قالبی است که به سلول‌ها اجازه اتصال، تکثیر، تمایز و سازمان‌دهی در جهت تشکیل بافت استخوان طبیعی و سالم را هم‌زمان با تخریب داربست می‌دهد. این داربست‌ها باید قابلیت‌هایی مانند اتصال سلول‌های استخوانی، نرخ تخریب زیستی مناسب، تخلخل‌های بهم پیوسته با قطر مناسب (۵۰۰ μm-۱۰) و استحکام مکانیکی مشابه استخوان را دارا باشند. درصد و اندازه تخلخل و نفوذ پذیری از جمله خواص به هم وابسته هستند که بر خواص مکانیکی داربست و جریان سیال داخل آن اثر می‌گذارند. پارامترهای دیگر از قبیل توزیع اندازه تخلخل، میزان بهم پیوستگی تخلخل‌ها، میزان پیچیدگی و انحنای داربست، مساحت سطح تخلخل‌ها و نفوذ پذیری نیز از دیگر عوامل مهم طراحی هستند [۱۲-۱۰].

مدول الاستیک داربست نقشی حیاتی در تعیین شکل، رفتار تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی ایفا می‌کند. در پژوهش‌های پیشین بیان شده است که سلول‌های بنیادی مزانشیمی انسان روی داربست نرم (۱ kPa) تمایل به تمایز در جهت سلول‌های عصبی دارند. داربست‌هایی با مدول الاستیک متوسط (۱۰ kPa) در مدت یک هفته تمایز به سلول‌های پشتیبان عصبی را نشان داده‌اند. در داربست‌هایی با مدول الاستیک مشابه استخوان (۴۰-۲۵ kPa)، تمایز به سلول‌های استخوانی مشاهده شده است [۱۳ و ۱۴]. استفاده از سطوح ضمنی روشی انعطاف‌پذیر است که به عنوان ابزاری برای تولید ساختارهای متخلخل با سطوح پیچیده ارائه شده است. این روش

بافت استخوان دارای پتانسیل بالای خود ترمیمی است که این ویژگی از فرآیند پیوسته نوسازی زمینه استخوان ناشی می‌شود. بنابراین، شکستگی‌های استخوانی در مواردی که به صورت مناسب ثابت شده باشند، قابل ترمیم به صورت خود به خودی هستند [۱ و ۲]. از نظر پزشکی، بهترین گزینه برای ترمیم ضایعات استخوانی استفاده از پیوند استخوانی از خود بیمار (اتوگرافت) است. اما منابع محدود اهدا کننده استخوان و عوارض موضح اهداکننده از محدودیت‌های این روش هستند [۳ و ۴]. روش جایگزین، استفاده از پیوند استخوانی فردی دیگر (الوگرافت) است. در این روش عواملی از جمله انتقال بیماری، التهاب و پس زدن توسط سیستم ایمنی بدن محدود کننده هستند [۵].

مهندسی بافت استخوان می‌تواند بر محدودیت‌های دسترسی به بافت اتوگرافت و مشکلات التهابی ناشی از الوگرافت غلبه کند [۶]. داربست‌های مهندسی بافت به منظور تسهیل فرآیند ترمیم و ایجاد توانایی تولید بافت در صدمات با ابعاد بحرانی (وسیع‌تر از ترمیم با فرآیند طبیعی) پیشنهاد می‌شوند. با پیشرفت در طراحی داربست‌های مهندسی بافت استخوان، نقش آن‌ها در القای تحریک مکانیکی به سلول‌های کشت شده مورد توجه قرار گرفته است [۷-۹]. یکی از عوامل اثرگذار بر تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی، تحریک‌های بیومکانیکی ناشی از عبور سیال است.

$$F(r) = \cos(x)\sin(Y) + \cos(Y)\sin(Z) + \cos(Z)\sin(X) = 0 \quad (1)$$

$$F(r) = 2[\cos(X)\cos(Y) + \cos(Y)\cos(Z) + \cos(X)\cos(Z)] - [\cos(2X) + \cos(2Y) + \cos(2Z)] = 0 \quad (2)$$

به منظور شبیه‌سازی برهمکنش سیال-سلول-داربست، توزیع سلول‌ها داخل داربست به صورت لایه‌ای پیوسته از سلول‌ها به ضخامت $8/5 \mu m$ در نظر گرفته شد. فرض مسئله بر این است که سلول‌ها طوری روی دیواره‌ی داخلی داربست پخش شده‌اند که نیمی از ضخامت کامل خود ($17 \mu m$) را حفظ نموده‌اند. به این منظور، با استفاده از نرم افزار راینو ۴^۳ لایه سلولی طراحی گردید که در شکل ب-۱ نمایش داده شده است.

دامنه وسیعی از پلیمرهای طبیعی و مصنوعی برای استفاده به عنوان داربست استفاده می‌شوند. در انجام شبیه‌سازی‌های این پژوهش از خواص مکانیکی پلیمر پر کاربرد پلی‌کاپرولاکتون^۴ در مهندسی بافت استخوان استفاده شده است. رفتار این پلیمر مصنوعی الاستیک خطی در نظر گرفته می‌شود. پلی‌کاپرولاکتون مورد استفاده در مهندسی بافت استخوان دارای مدول الاستیک 0.3 GPa و ضریب پواسون 0.3 است [۲۱-۱۹] و همین مقادیر به عنوان خواص مکانیکی در شبیه‌سازی داربست مورد استفاده قرار گرفت. سلول‌های بنیادی مزانشیمی انسان که در حال تمایز استخوانی هستند دارای مدول الاستیک آنی^۵ معادل با $219 \pm 890 \text{ Pa}$ هستند [۲۲]. با توجه به شرایط شبیه‌سازی که حالت پایا فرض شده است، از مدول الاستیک آنی به عنوان خواص مکانیکی لایه سلولی با ضریب پواسون 0.45 استفاده گردید [۲۲]. نحوه استقرار این لایه در شکل ج-۱ نمایش داده شده است.

سیال در این پژوهش محیط کشت دی‌ام‌ام^۶ در نظر گرفته شده است، زیرا این ماده در پژوهش‌های آزمایشگاهی استفاده می‌شود. این سیال نیوتونی با لزجت $1/45 \text{ mPa.s}$ و چگالی 1000 kg.m^{-3} [۲۳] با سرعت‌های ورودی $1, 10, 25, 50$ و 100 میکرومتر بر ثانیه فرض شده است. شرط مرزی خروجی در بخش انتهایی داربست و محل خروج سیال، فشار صفر در نظر گرفته شده است [۲۴].

به منظور بررسی برهمکنش میان سیال، لایه سلولی و داربست از نرم‌افزار کامسول ۵٫۱^۶ استفاده شده است. معادلات نویر-استوکس^۷ بر حرکت سیال حکم فرما است. در مورد سیال تراکم ناپذیر نیوتونی، این معادله به صورت معادله (۳) برقرار است.

$$\rho \left(\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + \mathbf{u} \cdot \nabla \mathbf{u} \right) = -\nabla p + \nabla \cdot \left(\mu (\nabla \mathbf{u} + (\nabla \mathbf{u})^T) - \frac{2}{3} \mu (\nabla \cdot \mathbf{u}) \mathbf{I} \right) + \mathbf{F} = 0 \quad (3)$$

اجازه می‌دهد که طراحی داربست به سادگی با استفاده از یک معادله ریاضی و با آزادی در ایجاد اشکال پیچیده متخلخل و ویژگی‌های هندسی متنوع انجام پذیرد. گزینه‌های مناسبی برای طراحی داربست زیستی از طریق توابع ضمنی که متعلق به گروه بزرگی از سطوح متناوب مینیمال است، وجود دارد [۱۵]. مجموعه‌ای از سطوح مثلثاتی متناوب که با معادلات مثلثاتی و به صورت ضمنی بیان می‌شوند در مهندسی بافت به کار گرفته می‌شوند [۱۲]. داربست‌های مبتنی بر سطوح متناوب می‌توانند آسان‌تر توسط سلول‌ها احاطه شوند، که این امر منجر به توزیع سلولی یکنواخت‌تر و تجمع سلولی عمیق‌تری در مقایسه با داربست‌هایی با هندسه‌ی نامتقارن می‌گردد. از جمله فواید دیگر این داربست‌ها سهولت در مدل‌سازی، تولید و امکان پیش‌بینی خواص هندسی آن‌ها است [۱۵ و ۱۶].

در این پژوهش به بررسی اثر هندسه داربست مهندسی بافت استخوان که با استفاده از سطوح متناوب مثلثاتی طراحی شده، بر مدولاسیون مکانیکی لایه‌ی سلولی پرداخته شده است. به بیانی دیگر، با توجه به نقش تعیین کننده طرح داربست در چگونگی توزیع تنش برشی ناشی از سیال داخل آن، هدف این پژوهش بررسی برهمکنش سیال، داربست و لایه سلولی با خواص مکانیکی سلول‌های بنیادی مزانشیمی است. تعیین چگونگی برهمکنش داربست-سلول دید دقیق‌تری از نحوه عمل سیال داخل داربست و نیز توانایی پیش‌بینی سرنوشت سلول‌های بنیادی به دست می‌دهد. به طور کلی این پژوهش دو نوآوری را ارائه می‌نماید: ۱. استفاده از سطوح مینیمال ریاضی به عنوان پایه طراحی داربست (به دلیل قابلیت و سهولت در اعمال ویژگی‌های هندسی و مکانیکی مرتبط با آن)؛ ۲. استفاده از لایه سلولی به منظور شبیه‌سازی تجمع سلول‌ها روی داربست (در پژوهش‌های پیشین، تک سلول روی داربست‌ها طراحی شده است که موجب می‌شود از شرایط واقعی فاصله گرفته شود).

۲- مواد و روش‌ها

یکی از چالش‌های مهم در مهندسی بافت تولید و طراحی داربست‌های متخلخلی است که از منظر زیستی بهینه باشند. روش‌های تولید افزایشی^۱ پیشرفته مانند فناوری چاپ سه‌بعدی کام‌های بلندی را در عرصه‌ی طراحی و تولید داربست‌های متخلخل و سازه‌هایی مشابه بافت‌های طبیعی برداشته است. بر این اساس تلفیق فناوری چاپ سه‌بعدی و طراحی داربست‌هایی مبتنی بر سطوح ریاضی گزینه‌های زیادی را در مهندسی بافت استخوان ارائه می‌کند. به منظور طراحی داربست در این پژوهش، با بهره‌گیری از معادلات مثلثاتی ضمنی نشان داده شده در روابط (۱) و (۲) [۱۷ و ۱۸] رویه‌های G و I رسم گردید. این سطوح مبنای طراحی داربست‌ها در نظر گرفته شد و به کمک نرم‌افزار سالیدورکز^۲ طراحی داربست‌ها انجام پذیرفت. ابعاد هر دو داربست $1/67 \times 0/83 \times 0/83 \text{ mm}^3$ است (شکل الف-۱).

- 3 Rhinoceros 4.0
- 4 Polycaprolactone
- 5 Instantaneous Young's modulus
- 6
- 7

- 1 Additive Manufacturing (AM)
- 2 Solidworks

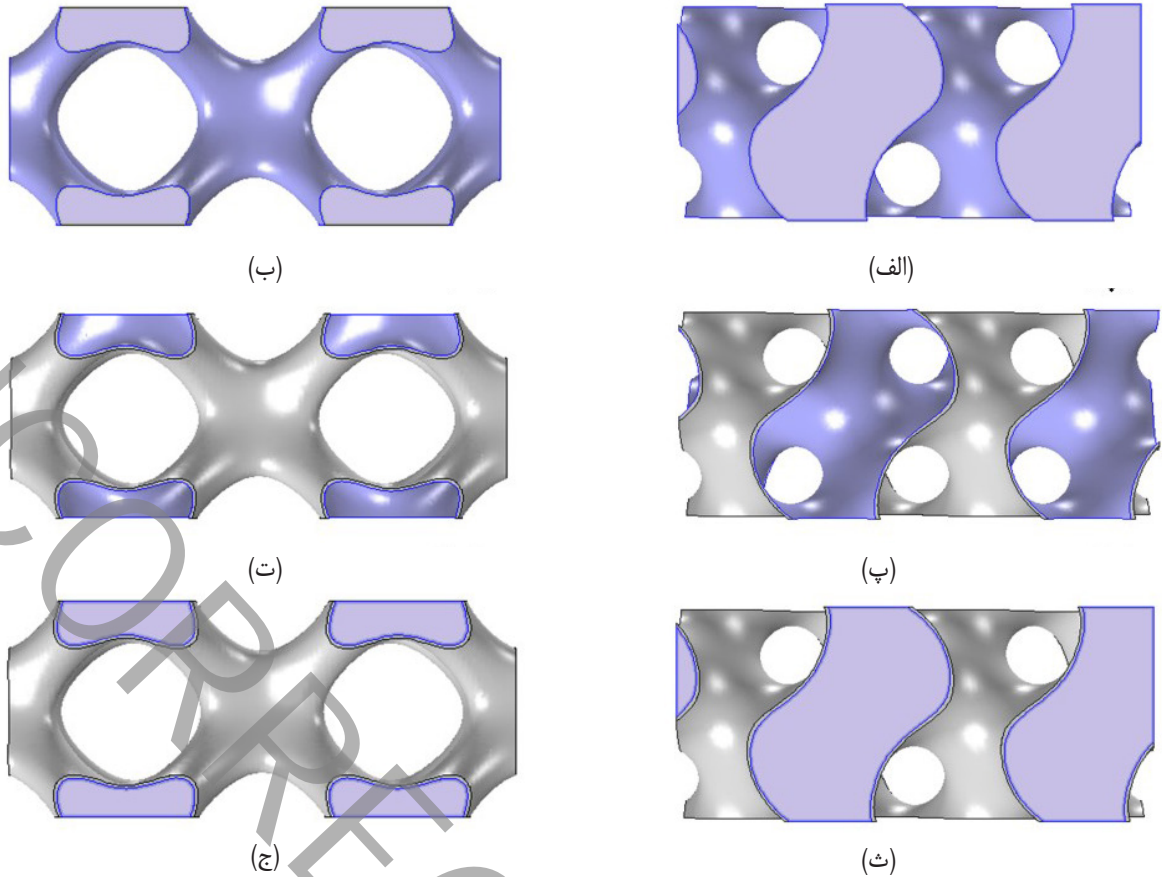


Fig. 1.

شکل ۱: (ا) داربست G ; (ب) داربست I ; (پ) لایه سلولی روی داربست G ; (ت) لایه سلولی روی داربست I ; (ث) مجموع داربست G و لایه سلولی؛ و مجموع داربست I و لایه سلولی

حل شوند. زمانی که یک سیال جامدی را احاطه می‌کند، تنش‌ها و کرنش‌هایی را بر آن اعمال می‌نماید که می‌توانند منجر به تغییر شکل شوند. بسته به فشار و سرعت سیال و ویژگی‌های ماده، تغییر شکل‌ها ممکن است متفاوت باشند. مدل برهمکنش سیال و جامد با شروط مرزی تعادل سینماتیکی و دینامیکی در مرز سیال و جامد از طریق جفت شونده‌گی دوطرفه و به روش تکراری حل شد. معادلات (۶) تا (۹) توصیف‌کننده شرایط حاکم بر حل مسئله هستند.

$$\sigma_{solid} \cdot \mathbf{n} = \sigma_{fluid} \cdot \mathbf{n} \quad (۶)$$

$$\sigma_{fluid} = -\rho_{fluid} \mathbf{I} + \mu(\nabla \mathbf{u}_{fluid} + (\nabla \mathbf{u}_{fluid})^T) - \frac{2}{3} \mu(\nabla \cdot \mathbf{u}_{fluid}) \quad (۷)$$

$$\mathbf{u}_{fluid} = \mathbf{v}_{wall} \quad (۸)$$

$$\mathbf{v}_{wall} = \frac{\partial \mathbf{u}_{solid}}{\partial t} \quad (۹)$$

به‌منظور گسسته‌سازی دامنه‌ی سیال و جامد از روش اجزای محدود استفاده شد. برای دامنه جامد از حلگر MUMPS و برای دامنه سیال از حلگر تکراری GMRES استفاده شد. شرایط حل مسئله برای جریان سیال

در این رابطه، u سرعت سیال، p فشار سیال، ρ چگالی سیال و μ لزجت دینامیک سیال است. این معادلات به‌طور همزمان و به همراه معادله پیوستگی برای سیال تراکم‌ناپذیر (معادله ۴) حل می‌شود.

$$\frac{D\rho}{Dt} + \rho \cdot (\nabla \cdot \mathbf{u}) = 0 \quad (۴)$$

معادلات نویر-استوکس نشان‌دهنده پایستگی ممان است، در حالی که معادله پیوستگی، پایستگی جرم را بیان می‌کند. این معادلات در بطن مدل‌سازی جریان سیال هستند. برای شرایط مرزی ویژه (مانند ورودی‌ها، خروجی‌ها و دیواره‌ها) سرعت سیال و فشار آن در هندسه‌ی معین پیش‌بینی می‌شود.

معادله حاکم بر مسئله در مورد جامد الاستیک خطی به‌صورت معادله (۵) است.

$$-\nabla \cdot \sigma = \mathbf{F}_v \quad (۵)$$

که در آن، σ تنش و F_v واحد حجم نیرو است. به‌منظور بررسی برهمکنش سیال-سازه، لازم است مسائل به‌طور همزمان با استفاده از قوانین حاکم بر دینامیک سیالات و مکانیک جامدات

۳- نتایج و بحث

با استفاده از دینامیک سیالات محاسباتی، عبور سیال از داخل داربست با سرعت‌های ورودی ذکر شده مورد بررسی قرار گرفت. شکل‌های ۳ و ۴ به ترتیب نمودار مقایسه بیشینه سرعت و تغییرات سرعت داخل داربست‌ها را نشان می‌دهند. همان‌طور که از نمودار شکل ۳ قابل دریافت است، مقادیر بیشینه سرعت داخل داربست G در مقایسه با داربست I بزرگتر هستند و به این معناست که سیال در داربست I سطح در دسترس برای عبور بیشتری در مقایسه با داربست G دارد و با دشواری کمتری از داخل داربست عبور می‌نماید. نکته قابل توجه آن است که در سرعت ورودی $100 \mu\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$ ، بیشینه سرعت داخل داربست G بیش از $500 \mu\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$ است. این سرعت در داربست G در حدود $300 \mu\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$ است. به این ترتیب می‌توان گفت، هندسه داربست و سرعت ورودی (اولیه) می‌توانند سرعت‌هایی را که سلول‌ها به طور مستقیم در فصل مشترک داربست-لایه‌ی سلولی احساس می‌کنند، تعیین نمایند. این موضوع از آن جهت حائز اهمیت است که سرعت‌های بالا ممکن است باعث جدا شدن سلول‌ها از داربست شود. جدول ۲ سرعت سیال در نزدیکی دیواره داربست (محل استقرار سلول‌ها) در سرعت‌های ورودی مختلف را نشان می‌دهد. با توجه به جدول ۱ و شکل ۴ تغییرات سرعت در داربست I در مقایسه با داربست G کم‌تر است.

اگر چه داربست I از نظر سهولت در هدایت سیال از داخل تخلخل‌های خود بهینه به نظر می‌رسد، اما به دلیل هندسه خاص این داربست در بخش‌هایی که عمود به جریان سیال و در ناحیه پشت دیواره داربست قرار دارد، سرعت سیال ناگهان افت کرده و مقدار آن به صفر نزدیک می‌شود. این امر باعث عدم یکنواختی در حرکت سیال شده و شرایط دینامیک را به استاتیک تبدیل می‌کند که برای کشت سلول مناسب نیست.

داخل بدن یکی از تحریک‌های مکانیکی که سلول‌های استخوانی دریافت می‌کنند، تنش‌های برشی سیال است که بر تمایز سلول‌ها و قابلیت مینراله شدن^۲ ساختار استخوان اثر می‌گذارد. زمانی که بارگذاری

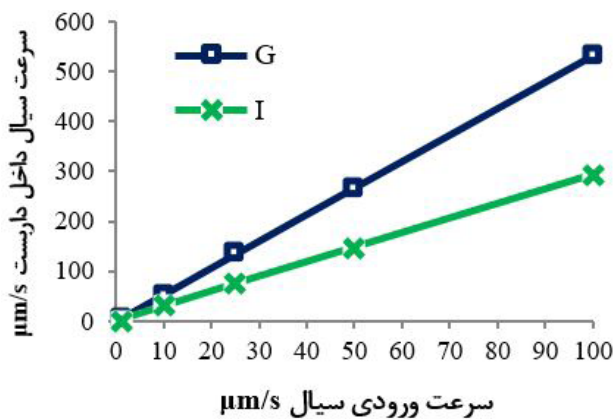
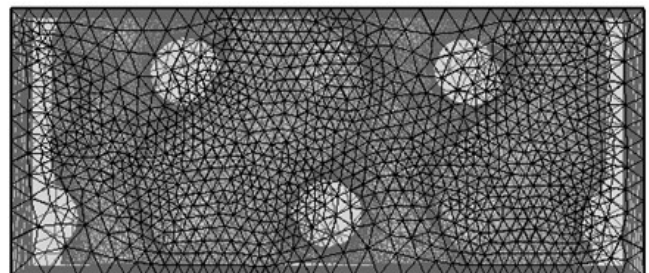


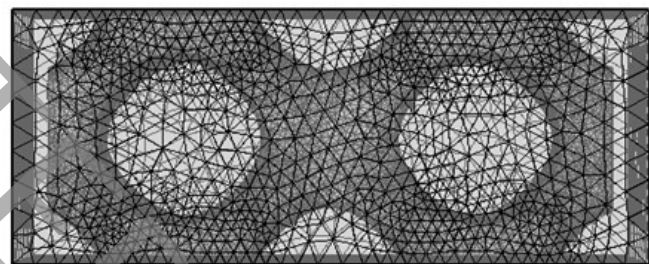
Fig. 3.

شکل ۳: نمودار بیشینه سرعت بر حسب سرعت ورودی اولیه برای دو داربست G و I.

به صورت پایا فرض گردید. همچنین، در لایه مرزی سیال-داربست از المان منشوری^۱ برای مش‌بندی استفاده شد. سطح لایه سلولی نیز با المان‌های مثلثی مش‌بندی شد. برای بررسی استقلال حل از شبکه محاسباتی، مش‌بندی در سه حالت متوسط با تعداد المان ۷۰۵۱۳۳، ریز با ۲۴۵۶۲۶۲ المان و بسیار ریز با ۶۱۰۷۳۴۵ المان مورد حل قرار گرفت. پس از اطمینان از میزان دقت شبکه‌ها، نتایج معتبر و با تغییرات جواب میانگین در بازه $0/01-0/02$ به دست آمد. لذا، با توجه به هزینه سنگین محاسباتی استفاده از شبکه بسیار ریز و به منظور کاهش هزینه محاسباتی از شبکه متوسط استفاده شد. در شکل ۲ دامنه سیال و جامد و همچنین مش‌بندی نشان داده شده است. همچنین در جدول ۱ تغییرات مقادیر سرعت در مش‌های مختلف و استقلال حل از شبکه محاسباتی قابل مشاهده است.



(الف)



(ب)

Fig. 2.

شکل ۲: موقعیت سیال . مش‌بندی در : (الف) داربست G و (ب) داربست I.

جدول ۱: بررسی استقلال حل از شبکه محاسباتی با گزارش مقادیر بیشینه و کمینه سرعت در داربست (تغییرات سرعت در داربست G) برای سرعت ورودی $100 \mu\text{m}/\text{s}$.

Table 1.

سرعت ($\mu\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$)	
۱۰۰	ورودی
۷۷-۱۴۱	مش متوسط
۷۸/۵-۱۴۳/۱	مش ریز
۷۸/۸-۱۴۳/۷	مش بسیار ریز

1 Prism

2 Mineralization

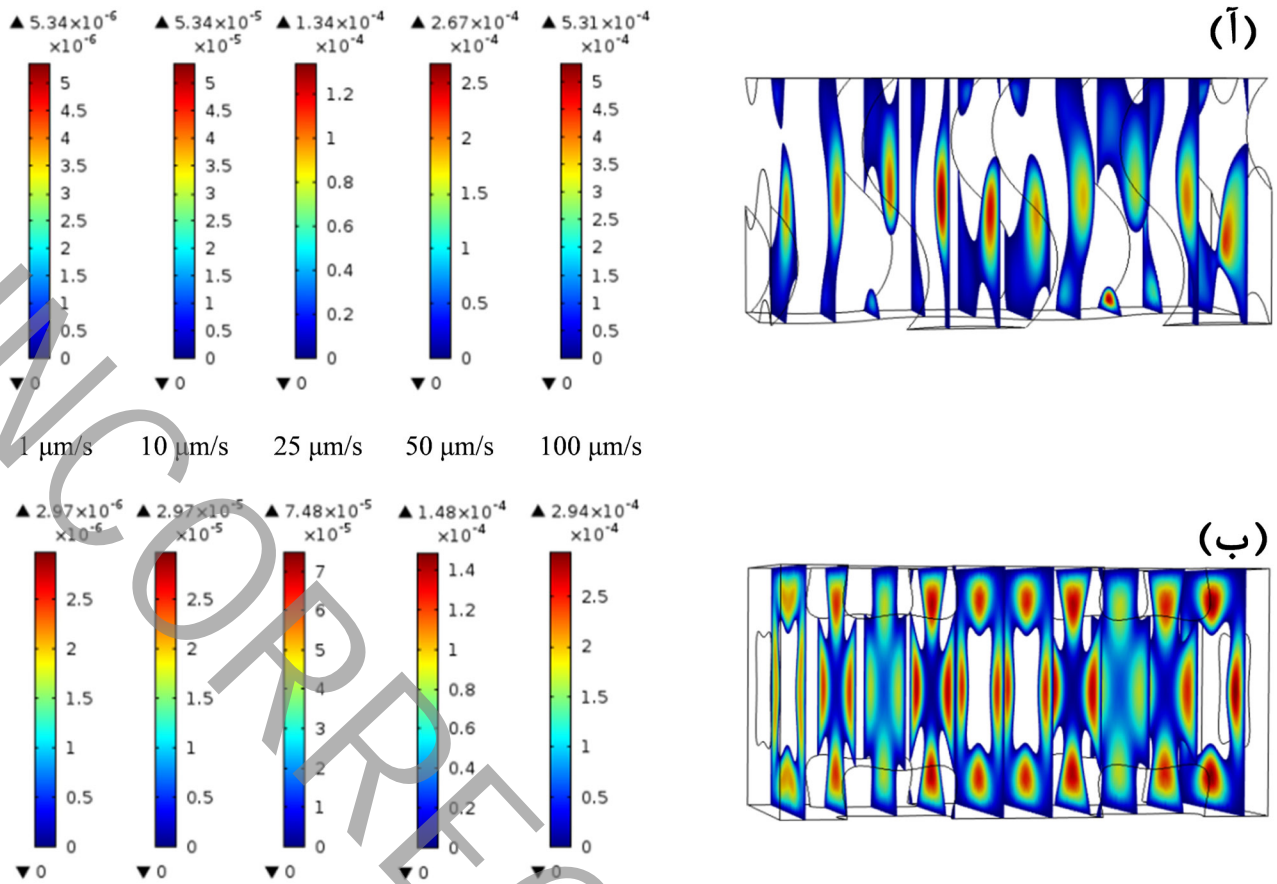


Fig. 4.

شکل ۴: موقعیت و تغییرات سرعت سیال در: (A) داربست G؛ (B) داربست I.

در سطح میکروسکوپی، توزیع تنش برشی ناشی از جریان سیال به توزیع و آرایش تخلخل‌های داربست وابسته است. بازه توزیع نرخ برشی که توسط لایه سلولی احساس می‌شود در داربست G محدود است و این نشان از سیگنال‌دهی تقریباً یکنواخت بخش‌های مختلف داربست دارد. این یکنواختی از آن جهت مورد اهمیت است که در طولانی مدت، تعیین کننده سرنوشت یکسان سلول‌ها است. شکل ۵ چگونگی توزیع نرخ برشی روی لایه سلولی در داربست G را نشان می‌دهد. بزرگی بازه تنش برشی به ترتیب برای سرعت‌های $1 \mu\text{m/s}$ ، 10 ، 25 ، 50 و 100 برابر با $0.18-0.4 \text{ mPa}$ ، $0.18-0.4$ ، $0.18-0.4$ ، $0.18-0.4$ و $0.18-0.4 \text{ mPa}$ (بدون در نظر گرفتن نواحی تنش صفر) به صورت $0.18-0.4$ ، $0.18-0.4$ ، $0.18-0.4$ ، $0.18-0.4$ و $0.18-0.4 \text{ mPa}$ تغییر کمتری در سرعت ورودی ایجاد می‌کند، عملکرد مناسبی در ایجاد تنش‌های یکنواخت ندارد. در این داربست، بخش‌هایی که در مسیر عبور سیال قرار دارند، تنش‌های بالایی را در مقایسه با سایر نقاط تجربه می‌کنند، حال آن‌که در نواحی عمود به جریان سیال و در پشت دیواره‌ها، تنش‌های بسیار ناچیزی روی لایه سلولی ایجاد می‌شود. این عدم یکنواختی در تنش برشی منجر به سیگنال‌دهی غیریکنواخت در لایه سلولی شده و در نهایت موجب تمایز ناهمگن در سلول‌ها می‌شود. در شکل ۶ نرخ برشی ناشی از سیال در

جدول ۲: بازه تغییرات سرعت در نزدیکی دیواره‌ی داربست‌ها در سرعت‌های ورودی مختلف.
Table 2.

		سرعت ($\mu\text{m.s}^{-1}$)				
		۱۰۰	۵۰	۲۵	۱۰	۱
ورودی	G	۷۷-۱۴۱	۲۸/۵-۷۰/۵	۱۹/۲-۳۵/۲	۷/۷-۱۴/۱	۰/۷۷-۱/۴۱
	I	۳۲-۴۸	۱۶-۲۴	۸-۱۲	۳/۲-۴/۸	۰/۳۲-۰/۴۸

روی استخوان اعمال می‌شود، سیال موجود در بافت استخوان از داخل تخلخل‌های استخوان عبور کرده و تنش برشی توسط سلول‌های استخوانی تمایز یافته به نام استئوسایت‌ها احساس می‌شود. شبکه زمینه اطراف این استئوسایت‌ها شرایط انتقال چنین تنش‌هایی به سلول‌های استخوان ساز و پیش‌ساز استخوانی را فراهم می‌آورد. گزارش شده است که سلول‌های استخوانی در شرایط داخل بدن به بارگذاری برشی در بازه $0.1-3 \text{ Pa}$ (معادل $0.1-3 \text{ Pa}$) پاسخ می‌دهد [۲۶]. با توجه به منابع مطالعاتی، تنش برشی در محدوده $0.001-0.01 \text{ dyn.cm}^{-2}$ که توسط سلول‌ها در داربست احساس می‌شود، تنش برشی ناچیزی است [۲۶ و ۲۷].

1 Osteocytes

[۲۹ و ۳۰]. از سویی دیگر، سیگنال‌دهی کلسیم برای بسیاری از عملکردهای سلول استخوانی از قبیل تکثیر و تمایز ضروری است. تحریک‌های مکانیکی مانند جریان سیال باعث جذب یون‌های کلسیم بین سلولی و سیگنال‌دهی کلسیم درون سلولی می‌شود [۳۱].

توزیع اولیه سلول‌ها بعد از کشت می‌تواند بر توزیع نهایی بافت اثر گذارد و کشت یکنواخت سلول‌ها، پایه‌ای برای تشکیل بافت یکنواخت محسوب می‌شود. داربست‌هایی که دارای طرح نامنظم هستند منجر به تحریک‌های غیریکنواخت شده و ممکن است بافت غیریکنواختی را ایجاد کنند. تنش فون میز به عنوان معیاری برای سنجش تنش سه‌بعدی اعمالی به سلول‌ها، یکی دیگر از پارامترهایی است که در این پژوهش مورد مطالعه قرار گرفته است. صرف نظر از نواحی ورودی و خروجی سیال که شرایط مرزی حکم‌فرماست، بخش میانی داربست G از نظر تنش فون میز در مقایسه با داربست I توزیع یکنواخت‌تری را داراست. این تنش برای داربست G به ترتیب برای سرعت‌های $1 \mu\text{m/s}$ ، 10 ، 25 ، 50 و $100 \mu\text{m/s}$ برابر با 0.005 ، 0.01 ، 0.02 ، 0.04 و 0.08 mPa و برای داربست I برابر با 0.005 ، 0.01 ، 0.02 ، 0.04 و 0.08 mPa است. عملکرد داربست G در این مورد نیز در مقایسه با داربست I بهتر است. به این معنا که داربست G میدان‌های تنش با توزیع یکنواخت‌تری را روی لایه سلولی ایجاد می‌کند. حال آن‌که در داربست I مناطقی با تنش فون میز نزدیک به صفر (منطقه صفر) مشاهده می‌شود (شکل‌های ۷ و ۸). ممانعت از عبور سیال و کاهش سطح در دسترس برای عبور، باعث افزایش ناخواسته سرعت در فصل مشترک سیال-داربست می‌شود. دبی سیال ورودی ثابت است و کاهش سطح عبور سیال، سرعت را افزایش می‌دهد. به این ترتیب، با توجه به هندسه داربست I، این داربست مسیر عبور سیال را از میان تخلخل‌ها هموار می‌کند، اما در مناطق عمود به جریان سیال و در پشت دیواره‌ها، منطقه صفر ایجاد می‌نماید و سلول‌هایی که به این مناطق مهاجرت کرده‌اند، سیگنال‌های ناچیزی را احساس می‌کنند (شکل ۹). در مجموع

داربست I مشاهده می‌شود. در مقایسه این دو داربست از نظر یکنواختی توزیع تنش برشی، داربست G عملکرد بهتری دارد. همچنین برای هر دو داربست در سرعت‌های کمتر از $50 \mu\text{m/s}$ ، بزرگی تنش‌های برشی ناچیز است و در بازه موثر واقع نمی‌شود. از سویی دیگر، تفاوت تنش‌ها در بخش‌های مختلف داربست G در مقایسه با داربست I کمتر است.

بزرگی ناحیه پخش شونده سلول با توجه به سختی زمینه خارج سلولی تغییر می‌کند. بین پخش شونده سلول‌ها و سختی زیرلایه رابطه مستقیم وجود دارد؛ به این معنا که هرچه سختی زیرلایه افزایش یابد، میزان پخش شونده سلول روی آن بیشتر می‌شود [۴ و ۲۸]. سلول به صورت یک حسگر مکانیکی عمل می‌کند و تمامی اطلاعات و خواص مکانیکی زیرلایه را دریافت می‌کند و بر این پایه شکل، موقعیت و اندازه خود را تنظیم می‌کند

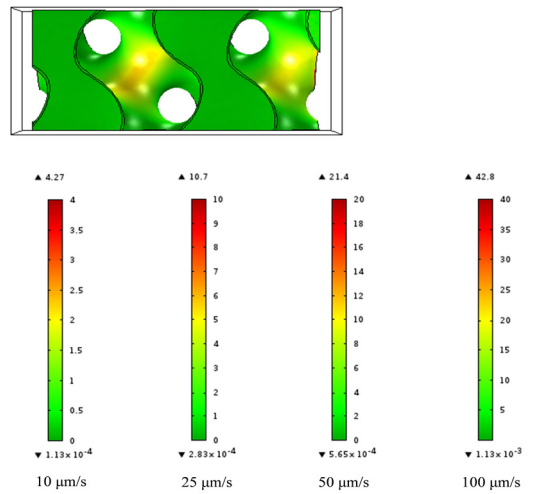


Fig. 5.

شکل ۵: توزیع نرخ برشی (نماینده تنش برشی) روی لایه سلولی در داربست G در سرعت‌های اولیه مختلف.

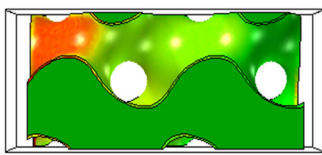


Fig. 7.

شکل ۷: توزیع تنش فون میز روی لایه سلولی در داربست G در سرعت‌های اولیه مختلف.

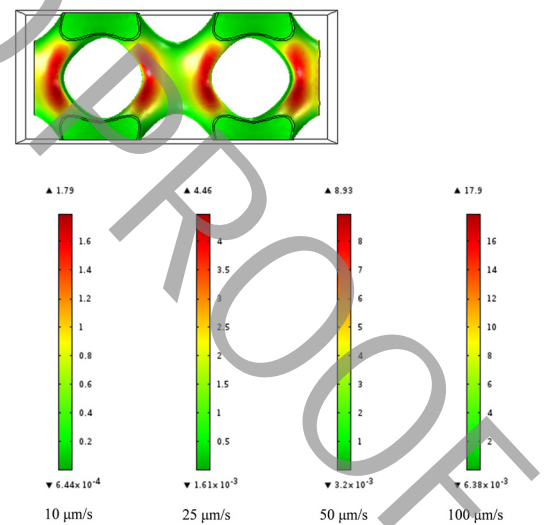


Fig. 6.

شکل ۶: توزیع نرخ برشی (نماینده تنش برشی) روی لایه سلولی در داربست I در سرعت‌های اولیه مختلف.

مبتنی بر سطوح مینیمال به نام‌های G و I از نقطه نظر تحریک‌های مکانیکی مقایسه انجام گرفته است. داربست استخوانی G با هندسه خاص سیال را در کلیه نقاط خود هدایت می‌نماید و شرایط یکنواخت سیگنال‌دهی مکانیکی را با بازه محدودتر تنش در سطح لایه سلولی ایجاد می‌کند؛ از سویی دیگر داربست I که در آن مناطق تنشی نزدیک به صفر مشاهده می‌شود، کارایی مناسبی برای استفاده به عنوان داربست استخوانی نشان نمی‌دهد. در انجام این پژوهش به دلیل محدودیت‌های سخت‌افزاری موجود، خواص مکانیکی لایه سلولی به صورت الاستیک خطی در نظر گرفته شده است. حال آن‌که این فرض قابلیت توسعه و نزدیک‌سازی به شرایط واقعی را داراست. همچنین باید به محدودیت‌های ابزارهای سنجش آزمایشگاهی پارامترهای مورد ارزیابی در این پژوهش اشاره نمود. به این ترتیب، پیشنهاد می‌شود در پژوهش‌های آینده، رفتار مکانیکی ویسکوالاستیک لایه سلولی، شبیه‌سازی نفوذپذیری داربست، بررسی پاسخ‌های اجزای زیر سلولی با استفاده از مدل‌سازی چند مقیاسی و شبیه‌سازی تنوع گسترده‌تری از شرایط بیوراکتور مورد بررسی قرار گیرد. از سویی دیگر، نتایج حاصل از این شبیه‌سازی قابلیت اعتبار سنجی از نظر بررسی سرنوشت سلولی از طریق آزمون‌های آزمایشگاهی را دارد.

منابع

- [1] Uffinger, T., I. Ali and S. Becker, "Experimental and numerical investigations of the flow around three different wall-mounted cylinder geometries of finite length", *Journal of Wind Engineering and Industrial Aerodynamics*, 119 (2013): 13-27.
- [2] Wang, H. F. and Y. Zhou, "The finite-length square cylinder near wake", *Journal of Fluid Mechanics*, 638 (2009): 453-490.
- [3] Wang, H. F., Y. Zhou, C. K. Chan and K. S. Lam, "Effect of initial conditions on interaction between a boundary layer and a wall-mounted finite-length-cylinder wake", *Physics of Fluids*, 18.6 (2006): 065106.
- [4] Sattari, P., J. A. Bourgeois and R. J. Martinuzzi, "On the vortex dynamics in the wake of a finite surface-mounted square cylinder", *Experiments in Fluids*, 52.5 (2011): 1149-1167.
- [5] Sheridan, J. W., J. Welsh, M. C. Hourigan and M. Thompson, "Longitudinal vortex structures in a cylinder wake", 1994: 2883-2885.
- [6] Pattenden, R. J., S. R. Turnock and X. Zhang, "Measurements of the flow over a low-aspect-ratio cylinder mounted on a ground plane", *Experiments in Fluids*, 39.1 (2005): 10-21.
- [7] Iungo, G. V., L. M. Pii and G. Buresti, "Experimental investigation on the aerodynamic loads and wake flow features of a low aspect-ratio circular cylinder", *Journal of Fluids and Structures*, 28 (2012): 279-291.

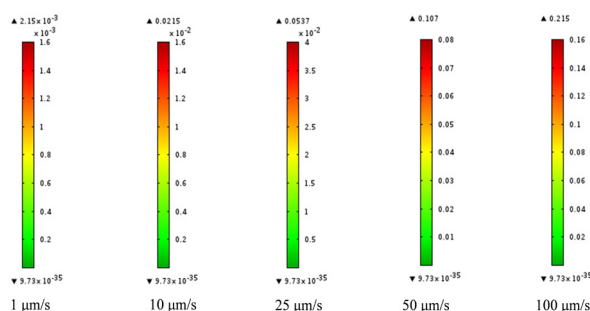
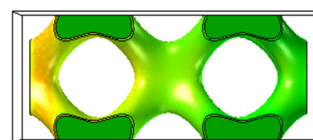


Fig. 8.

شکل ۸: توزیع تنش فون میزز روی لایه سلولی در داربست I در سرعت‌های اولیه مختلف.

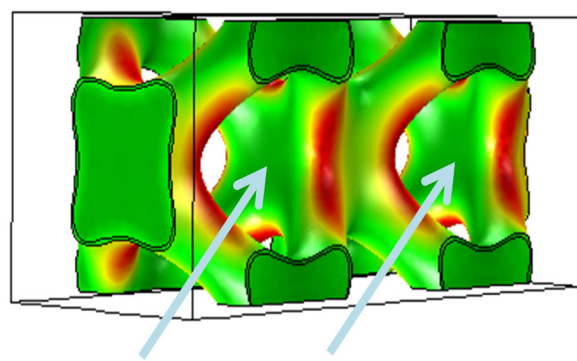


Fig. 9.

شکل ۹: مناطق صفر تنشی در داربست I.

می‌توان نتیجه گرفت بازدهی کشت سلول روی داربست G بالاتر است، زیرا شرایط ایجاد شده از نقطه نظر تنش یکنواخت‌تر است.

۴- نتیجه گیری

هدف از این پژوهش بررسی کارایی داربست‌های مبتنی بر سطوح ریاضی و ارزیابی نحوه برهمکنش داربست-لایه سلولی (تجمع سلول‌ها روی داربست) است. در این پژوهش، از مکانیک سیالات محاسباتی برای تحلیل برهمکنش سیال-سازه جهت بررسی اثر هندسه داربست بر رفتار مدولاسیون لایه سلولی با خواص مکانیکی سلول‌های بنیادی مزانشیمی و ضخامت فرضی $1/5 \mu\text{m}$ تحت سرعت‌های ورودی مختلف استفاده شده است. با توجه به نتایج به دست آمده، استفاده از داربست‌های مبتنی بر سطوح مینیمال به دلیل قابلیت در کنترل هندسه تخلخل‌ها و نیز پیش‌بینی نحوه عمل تحریک‌های مکانیکی در مهندسی بافت استخوان بسیار موثر و مفید است. از سویی دیگر، در میان این داربست‌ها، آن‌هایی که شرایط بهینه را برای کشت سلول و نیز انتقال یکسان تحریک‌های مکانیکی فراهم می‌آورند، باید انتخاب شوند. در این پژوهش میان دو دسته از داربست‌های استخوانی

- a Short Finite Cylinder Numerical Investigation”. *Proceedings of the International Conference on Heat Transfer and Fluid Flow*, 2014.
- [19] Park, C.W., S.J Lee, “Effects of free-end corner shape on flow structure around a finite cylinder”, *Journal of Fluids and Structures*, (2004): 141-158.
- [20] Farrell, C., S. Carrasquel, O. Guven and X. Patel, “Effect of wind tunnel walls on the flow past circular cylinder and cooling tower models”, *J. Fluids Eng.*, 1977.
- [21] Moody, J. and J. Darke, “Fastlearning in networks of locally-tuned processing units”. *Neural Computation*, 1, 281-294, (1989): 281-294.
- [22] Lowe, D. and D. Broomhead, “Multivariable functional interpolation and adaptive networks”, *Complex Syst.* 2 (1988): 321-355.
- [23] Dayhoff, J. E., “Neural Network Architectures: an Introduction”. *Van Nostrand Reinhold*, 1990.
- [24] Huang, S. H. and C. Hong, “Artificial neural networks in manufacturing: concepts, applications, and perspectives”, *IEEE Trans. Compon. Packag. Manuf. Technol. Part A* 17 (1994): 212-228.
- [25] Kawai, H. and Y. Ohashi, “Three Dimensional Structures behind a Square Prism”. *The Seventh Asia-Pacific Conference on Wind Engineering*, November 8-12, 2009, Taipei, Taiwan.
- [26] H. F. Wang, Y. Chan, W. Wong, K. Lam, “Flow Structure Around A Finite-Length Square Prism”, *15th Australasian Fluid Mechanics Conference*. The University of Sydney, Sydney, Australia 13-17 December, 2004.
- [27] Shuji Tanaka, S. M., “An investigation of the wake structure and aerodynamic characteristic of a finite circular cylinder”, (1999): 178-187.
- [28] Fox, R. W., A. T. McDonald’s, “introduction to fluid mechanics, analysis of experimental uncertainty”, fluid mechanics, Eight edition, (2011): 829-836.
- [8] Shiki akamoto, Y. S., “Vortex Shedding From a Circular Cylinder of Finite Length Placed on a Ground Plane”, *Journal of Fluids Engineering*, (1992): 512-521.
- [9] Sumner, D. and J. L. Heseltine, “O. Dansereau, Wake structure of a finite circular cylinder of small aspect ratio”, *Experiments in Fluids*, 37.5 (2004): 720-730.
- [10] Sumner, D. and J. Heseltine, “Tip vortex structure for a circular cylinder with a free end”, *Journal of Wind Engineering and Industrial Aerodynamics*, 96.6-7 (2008): 1185-1196.
- [11] Roh, S. and S. Park, “Vortical flow over the free end surface of a finite circular cylinder mounted on a flat plate”, *Experiments in Fluids*, 34.1 (2003): 63-67.
- [12] Adaramola, M. S., O. G. Akinlade, D. Sumner, D. J. Bergstrom and A. J. Schenstead, “Turbulent wake of a finite circular cylinder of small aspect ratio”, *Journal of Fluids and Structures*, 22.6-7 (2006): 919-928.
- [13] Sumner, D., “Two circular cylinders in cross-flow”, A review, *Journal of Fluids and Structures*, 26.6 (2010): 849-899.
- [14] Park, C. W., S. J. Lee, “Free end effects on the near wake flow structure behind a finite circular cylinder”, *Journal of Wind Engineering and Industrial Aerodynamics*, 88.2-3 (2000): 231-246.
- [15] Krajnovic, S., “Flow around a tall finite cylinder explored by large eddy simulation”, *J.Fluid Mech*, (2011): 294-317.
- [16] Movahedi, A., A. Sohankar and M. Dehghan Manshadi, “Experimental investigation of turbulent flow around a 3d square cylinder with wall effect”, *Sharif Mechanical Engineering Journal*, 30-3.1 (2014): 65-77.
- [17] Wang, J. J., G. H Sheng and N. Li, “Drag reduction of square cylinders with cut-corners at the front edges”, *Exp Fluids*, 2014.
- [18] Javadi, K., “On the Turbulent Flow Structures over