

עלון האיגוד הישראלי לשיטות חישוביות במכניקה

מספר 44

אוקטובר 2022

עורך: אלעד פריאל, המחלקה להנדסת מכונות, המכללה האקדמית להנדסה סמי שמעון, באר-שבע 84100, טל. 08-6475884, דואר אלקטרוני: eladp@sce.ac.il

חברי ועד אישח"מ: מיכאל אנגלמן, סלבה קרילוב, אלעד פריאל, פנחס בר-יוסף, דן גבעולי, יצחק הררי, עמיאל הרשגה, יונתן טל (אחראי האתר), מחמוד ג'בארין (נשיא), ארז גל (מזכיר-גזבר)
איש-קשר עם ECCOMAS: מישל ברקובייר

ועדת ביקורת: יורי פלדמן, מרדכי סנטו

אתר אישח"מ (IACMM) באינטרנט: <http://www.iacmm.org.il>

רישום לחברות באגוד ופרטים נוספים: באתר האיגוד הנ"ל, או פנו למזכיר-גזבר, פרופ' ארז גל, טל. 08-6479671, דואר אלקטרוני: erezgal@bgu.ac.il

מ-"שולחן העורך":

פרופ' מרכוס ריינר ז"ל (1886-1976), למד הנדסה אזרחית באקדמיה הטכנולוגית של וינה. הוא עבד שנים רבות כמהנדס רכבות באירופה ולאחר עלייתו לארץ בשנת 1922, עבד גם כמהנדס ויועץ למכון התקנים הארץ ישראלי. לאחר קום המדינה, כיהן כפרופסור בטכניון ובשנת 1958 אף זכה בפרס ישראל למדעים מדויקים.

פרופ' ריינר היה אחד משניים (בשיתוף עם עמיתו פרופ' יוג'ין בינגהאם) שטבע בשנת 1920 את המונח ריאולוגיה (Rheology), לתחום בפיסיקה, החוקר את הזרימה הפלסטית של "מוצקים רכים". בהיבט התיאורטי, מדע הריאולוגיה עוסק בחקר הקשר בין הדפורמציה/זרימה של החומר ומבנהו הפנימי (למשל אינטראקציה בין תאים ברקמה העוברת דפורמציה וגידול כפי שתראו בהמשך העלון). אני מניח שגם מי שלא עסק במודלים מסוג דומה במכאניקה חישובית מבין שמידול קשר מעין זה, כלל אינו טריוויאלי. בעלון הנוכחי מתוארת עבודה מעניינת מאד הבוחנת שימוש במודל ריאולוגי לתיאור התפתחות וגידול של תאים ביולוגיים.

אני רוצה להודות למר ליאב דרף ולמנחה שלו ד"ר יורי פלדמן מאוניברסיטת בן גוריון, על נכונותם לכתוב את המאמר המרתק המופיע בהמשך העלון.

כמו תמיד, אשמח לשמוע מכל אחד ואחת מחברי האיגוד בנוגע לתכנים אשר הם היו מעוניינים לראות מופיעים בעלון. אנא פנו אלי במייל בכל שאלה או הצעה.

אתם מוזמנים לבקר באתר האינטרנט של האיגוד בו תמצאו מידע על האיגוד ועל תחום המכאניקה החישובית בארץ ובעולם <http://www.iacmm.org.il>. באתר תוכלו לצרף עצמכם (ללא תשלום) לרשימת התפוצה האלקטרונית, להירשם כחברים באיגוד או לחדש את חברותכם.

עדכונים מיום העיון הקודם:

יום העיון ה-49 התקיים ב-24 למרץ במחלקה להנדסת מכונות במכללה להנדסה ע"ש סמי שמעון בבאר שבע. המארגנים המקומיים היו ד"ר אלעד פריאל וד"ר ניר טרבלסי.

יום העיון ה-49 התנהל בפורמט קצת שונה מהרגיל. יום העיון כלל שלוש מושבי הרצאות כאשר כל מושב נפתח בהרצאת מפתח. המושב הראשון נפתח בהרצאה מרתקת של ד"ר דנה סולוב מהטכניון, בנושא אפיון קבועים למודלי חומר עבור ההתנהגות המכאנית של רקמות רכות בשימוש באנליזת אלמנט סופי הופכית. הרצאת המפתח במושב השני נתנה על ידי ד"ר יורם קוזק, מאוניברסיטת תל אביב, שהציג פיתוח שיטת Immersed boundary לאינטראקציה בין גופים קשיחים בזרימה דחיסה. הרצאת המפתח במושב השלישי ניתנה על ידי פרופ' קונסטנטין וולך, שהציג מידול של סדקים בחומרים רכים ב Material-sink theory.

בנוסף להרצאות המפתח, הועברו ביום העיון עוד עשר הרצאות מרתקות בנושאים מגוונים ומעניינים.



ISC49 – ד"ר דנה סולוב מעבירה את הרצאת המפתח הראשונה בפתיחת יום העיון.

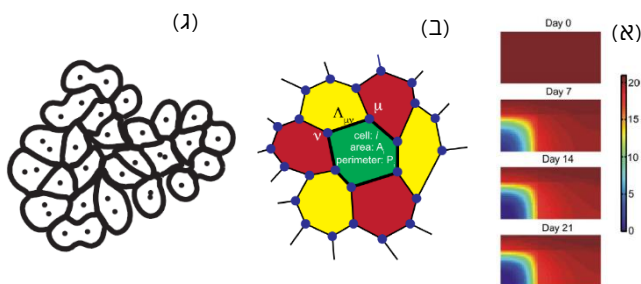
התופעה השנייה הינה ההטרוגניות המאפיינת את גדילת התאים ברקמה. מדד ה- Cell size distribution function (SDF) מראה כי עבור מערכת פתוחה, גודל התאים הממוצע, קצב החלוקה וקצב הגידול של התאים הינם נמוכים יותר במרכז הגידול מאשר בפריפריית הגידול [7].

היפותזת המחקר שלנו סוברת שמאפיינים ראולוגיים של הציטופלסמה (הנוזל והסבך התוך תאי) בכל תא במערכת הרקמה הרב-תאית מהווים חלק מרכזי ביכולת של איתותים מכאניים לעבור בין תאים ותורמים להיווצרות התופעות הנ"ל בצורה לא פחות מהותית מאשר איתותים כימיים וביולוגיים. מאמר זה מציג מודל ריאולוגי, אשר מטרתו לאפשר חקר של תופעות ביולוגיות תאיות מורכבות. כאשר החידוש שמספק המחקר הינו הטמעה של אלגוריתמים למעור אנרגיה מכאנית על מנת לחזק את השערת המחקר.

הקדמה

רוב המודלים הקיימים כיום מתארים תופעות ביולוגיות ברקמה דו-מימדית, וניתן לחלקם ל-2 משפחות – Agent based models ו-Continuum models. בגישת הרצף, מזניחים את מאפייני התא האינדיבידואלי ודינמיקת התאים נשלטת במקרים רבים על ידי משוואות דיפוזיה, דילול והתרבות של אוכלוסיית התאים. במודלים ממשפחת Agent based models כל תא ממודל בצורה מפורשת, ותכונותיו הפיזיקליות תורמות לדינמיקת הרקמה כולה.

מתוך משפחת ה-Agent based models, מודל בו נעשה שימוש נרחב לחקר מכאני של רקמות הינו ה-vertex model. במודל זה, כל תא מיוצג על ידי פוליגון שחולק צלעות וקודקודים עם התאים השכנים. על פי המודל, הקונפורמציה של התאים נקבעת כך שיתקיים מצב שיווי משקל מכאני תמידי ברקמה על ידי החלה של חוקים קונסטיטטיביים שונים השולטים בתנועת הקודקודים באמצעות כוחות שונים [10]. מודל Agent based model אחר, משתייך למשפחת ה-Deformable cell models, מבוסס על מכניקת הזורמים ועושה שימוש בשיטת Immersed Boundary Method (IBM). בשיטה זו מתאפשרת הטמעה של גופים שרירותיים בתוך שדה הזרימה. במחקר זה בחרנו להשתמש במודל האחרון, מכיוון שאנו סוברים כי מודל זה יאפשר גמישות נומרית ופיסיקלית רבה עבור תופעות מורכבות יותר גם בהרחבה למודל 3D.



איור 1 דוגמאות למודלים שונים עבור מידול דינמיקת תאים. (א) מודל רצף [11], (ב) Vertex model [10], (ג) Deformable cell model [12].

מודל נומרי

המודל מבוסס על פתרון משוואת Navier-Stokes (משוואה 1,2) השולטות בדינמיקת הזורם אשר מייצג את החומר ממנו עשויים התאים עצמם וגם את המטריצה החוץ תאית (ECM).

חלק מההרצאות שהוצגו ביום העיון ה-49 השתתפו בתחרות ההרצאה המצטיינת של האיגוד לימי העיון ה-48 וה-49. השופטים של התחרות ביום העיון ה-49 היו ד"ר ניר טרבלסי, ד"ר ארז גל וד"ר פבל טרפר. השופטים בחרו בהרצאה של מר ליאב דרף (סטודנט של ד"ר יורי פלדמן) כהרצאה המצטיינת של יום העיון ה-49. ההרצאה של מר דרף גם נבחרה כהרצאה המצטיינת של שני ימי העיון. מר דרף יזכה בתמיכה של עד \$1000 מהאיגוד להצגת עבודת המחקר שלו בכנס בינלאומי. ליאב דרף וד"ר אדר כהנא (הזוכה בהרצאה המצטיינת ביום העיון ה-48) יקבלו תעודות המציינות את הזכייה שלהם במושב המליאה של האיגוד ביום העיון ה-50.

ISC50-50

יום העיון ה-50 יתקיים ב-27 אוקטובר 2022, במחלקה להנדסה מכאנית באוניברסיטת תל אביב (המארגנים המקומיים הם ד"ר גיל מרומ וד"ר יורם קוזק).

המרצה המוזמנת היא **Prof. Laura De Lorenzis**, Institute for mechanical systems, Department of Mechanical and Process Engineering, ETH Zurich, Switzerland

פרטים נוספים ניתן למצוא באתר האיגוד ובהודעות לתפוצה.

מודל ריאולוגי להתפתחות ושליחת גרורות של תאי גידול

ליאב דרף, יורי פלדמן
המחלקה להנדסת מכונות, אוניברסיטת בן גוריון.

רקע

ההתנהגות הקולקטיבית של תאים ברקמות שונות מהווה מרכיב מכריע ברגולציה של תהליכים ביולוגיים מגוונים כמו ריפוי פצעים והתקדמות גידולים סרטניים. למרות חשיבותה, התנהגות זו אינה מובנת עד היסוד בשל המורכבות העצומה של המערכת הרב תאית הכוללת איתותים מכאניים ובי-כימיים רבים ומגוונים. מורכבות זו קשה לפענח בגישת המחקר הביולוגית המסורתית של מטה-מעלה (Bottom-Up) בה נוטים לבדוד כל גורם במערכת ולהבין את השפעתו [1].

עד לעת האחרונה, תופעות ביולוגיות רבות נחקרו בגישות שונות אשר אינן מבוססות על מכאניקה ומתמקדות במונחים של איתותים כימיים ורשתות חלבונים [2] [3]. אולם, ישנה הבנה גוברת ששימוש במודלים ראולוגיים הינו חיוני בהבנת תהליכי מורפוגנזה [4], מנגנונים מכאניים שונים יכולים להשפיע על התנהגות קולקטיבית של תאים ועל אופן התפתחות רקמות ביולוגיות, כפי שסוקר בהרחבה ב-[5] [6], ולכן היכולת לחקור את האינטראקציה המכאנית ברקמות ביולוגיות צפופות הינו חשוב ביותר.

במאמר זה נתמקד בשתי תופעות פיסיקליות קולקטיביות של תאים בתוך רקמה מתפתחת. התופעה הראשונה הינה ה-Fingering structure המאפיין את אזור פריפריית הגידול. תצפיות ניסיוניות מעידות על קיומם של תאי leaders, המכתיבים את קצב הגידול וכיוונו, ותאי followers אשר עוקבים אחר כיוון הגדילה [8] [7]. אולם, האופן שבו נבחרים תאים אלו, ואפילו מידת השפעתם, עדיין לא ברור עד הסוף. מחקרים שפורסמו לאחרונה קושרים את היווצרות מבנה האצבעות אל התכונות המכאניות של הרקמה, תנועתיות התאים והחיכוך עם המצע, כאשר יציבות המבנה תלויה ביחסים בין הפרמטרים המכאניים השונים [9].

אנו מציעים שני אלגוריתמים חדשים לאופן מימוש התפתחות הרקמה. לטובת האלגוריתמים, נגדיר את האנרגיה הקינטית של הרקמה, מתוך שאיפה למזער את האנרגיה של הרקמה המתפתחת:

$$E = \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \rho A_i v_{c_i}^2 \quad (4)$$

כאשר A_i הינו השטח של התא i -ה (אקווילנטי לנפח בסימולציה הדו מימדית שלנו) ו- $v_{c_i} = \frac{x_{c_i}^t - x_{c_i}^{t-\Delta t}}{\Delta t}$ הינה מהירות מרכז המסה של התא i .

מטרתו של האלגוריתם הראשון הינה להציע אלטרנטיבה לאופן שבו נבחרים התאים אשר יתחילו את תהליך ההתפתחות. באלגוריתם המוצע, התאים שיבחרו להתחיל את תהליך המיטוזה יהיו התאים אשר תחילת גדילתם תתרום את האנרגיה הקינטית המועטה ביותר לרקמה כולה.

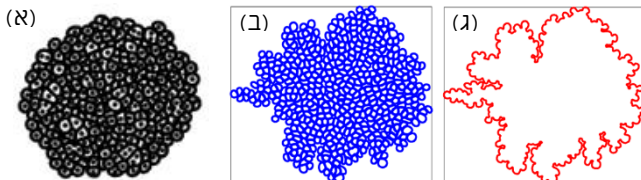
האלגוריתם השני מבוסס על עקרון ה- gradient descent , ומציע להתאים לכל תא i קצב גדילה ייחודי s_i (משוואה 5), כאשר מכלול כל הקצבים יקטין את האנרגיה הקינטית של המערכת כולה.

$$(s_1 \dots s_N)^{k+1} \equiv \bar{s}^{k+1} = \bar{s}^k - \alpha \nabla E \quad (5)$$

כאשר גרדיאנט האנרגיה מחושב על פי עוצמת המקורות: $\nabla E = (\partial E / \partial s_1 \dots \partial E / \partial s_N)$ (6)

תוצאות עיקריות

את התוצאות של האלגוריתם הראשון לעומת הסימולציות ללא האלגוריתם ניתן לראות באיור 4. לאורך הפריפריה של הגידול ניתן לזהות בבירור דפוס אצבעות, שהוא תוצאה ישירה של התחלת מיטוזה על ידי תאים הממוקמים בפריפריה של הגידול אשר נבחרו כתוצאה מהפעלת האלגוריתם.



איור 4 – מושבת תאים שהתקבלה בסימולציות המודל המוצע. (א) גידול שהתקבל ללא שימוש באלגוריתם (ב) גידול שהתקבל כתוצאה מהפעלת אלגוריתם בחירת התאים (ג) קווי מתאר היקף של הגידול המדגישים את מבנה האצבעות.

תוצאות האלגוריתם השני מראות כי יש קשר בין קצב גדילת התאים לבין מיקומם היחסי בגידול. באיור 5 ניתן לראות כי הזמן שלקח לתא להכפיל את נפחו קטן ככל שמתרחקים ממרכז הגידול. תוצאות נוספות (לא מוצגות כאן) מראות כי למרות הבחירה האקראית של תאים שיגדלו (האלגוריתם השני פעל בנפרד מהאלגוריתם הראשון), שימוש באלגוריתם גרם לכך שהרבה יותר תאים נטו להתחלק הרחק ממרכז הגידול. תוצאות אלו עולות בקנה אחד עם תצפיות ניסיוניות רבות המדווחות על קצבי גדילה שונים בין פריפריית הגידול לבין מרכזו.

גבולות התא מיוצגים על ידי אוסף של נקודות לגראנג'יות אשר דרכם מחושב מתח הפנים של התא על ידי קפיצים ליניאריים המחברים בין הנקודות, כמו גם קשרי אדהזיה אשר ממודלים על ידי קפיצים ליניאריים המחברים בין תאים סמוכים. מימוש זה מעניק לרקמה המתקבלת תכונות ויסקו-אלסטיות אשר אופייניות לרקמות ביולוגיות. בנוסף, המודל כולל את תהליך המיטוזה – גדילה וחלוקה של תאים, המניע את הגידול באוכלוסיית התאים וממומש באמצעות מקורות מסה s הממוקמים במרכזי התאים.

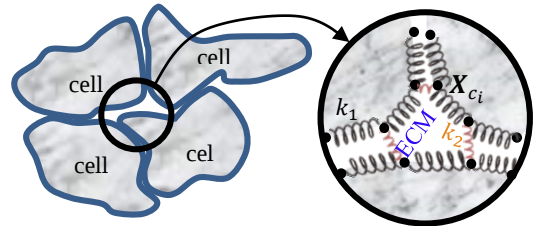
הכוחות המופקים מהקפיצים מועברים מהנקודות הלגרנג'יות בהן הם מחוברים אל הרשת האווירית, בה נפתרות משוואות NS, באמצעות הפרוצדורה הנדרשת בהתאם לשיטת IBM (משוואה 3).

$$\rho \left(\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + \nabla \cdot (\mathbf{u} \mathbf{u}) \right) = -\nabla p + \mu \nabla^2 \mathbf{u} + \frac{\mu}{3\rho} \nabla s + \mathbf{f} \quad (1)$$

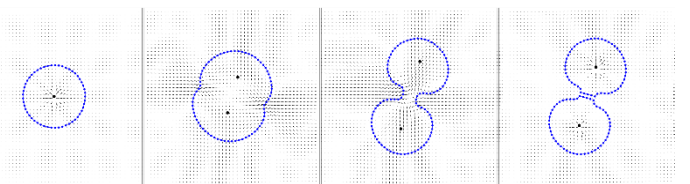
$$\rho \nabla \cdot \mathbf{u} = s, \quad (2)$$

$$f(x, t) = \sum_{\Omega} F(X_{c_i}, t) \delta^2(x - X_{c_i}) \quad (3)$$

כאשר $\mathbf{u}$ שדה המהירויות, p שדה הלחצים, ρ צפיפות הזורם, s מקורות הגדילה (מקורות מסה), $\mathbf{f}$ כוחות הקפיצים ברשת האווירית, F כוחות הקפיצים בנקודות הלגרנג'יות ו- δ הינה פונקציית הדלתא של Dirac.



איור 2 – תיאור סכמתי של המודל. קפיצים ליניאריים הממדלים מתח פנים וקשרי אדהזיה בין תאים סמוכים.



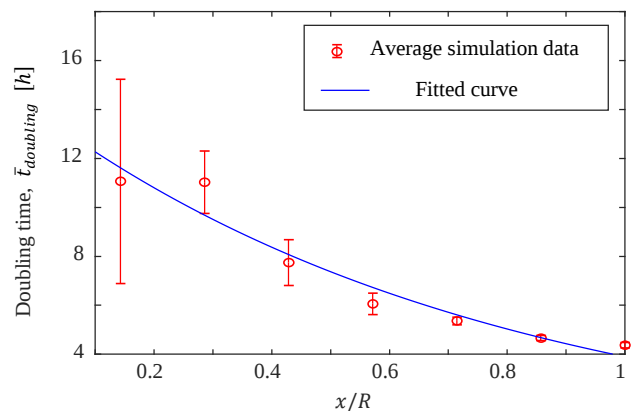
איור 3 – שלבי המיטוזה: גדילה, פולריזציה, תהליך החלוקה ולבסוף קבלה של שני תאי בת חדשים.

לאחר פיתוח המודל, בוצעו מספר מבחני ולידציה כמותיים על מנת לבסס את אמינות המודל ביחס לתצפיות ניסיוניות [12].

אלגוריתם תיעדוף גדילה

ברקמה ביולוגית, לא כל התאים היוצרים את הרקמה מתפתחים בכל רגע נתון (ישנם תאים אשר נמצאים במצב "רדום"), ולא כל אלו המתפתחים גדלים בקצב זהה. בשלב הוולידציה של המודל, האלגוריתם הכתיב כי כל כמה דקות ייבחר תא, בצורה אקראית לחלוטין, אשר יתחיל את תהליך ההתפתחות ולכל התאים קצב הגדילה יהיה קצב זהה השווה ל- s (עוצמת המקור במשוואת NS) [12].

- [8] S. A. Vilchez Mercedes, F. Bocci, H. Levine, J. N. Onuchic, M. K. Jolly and P. Kin Wong, "Decoding leader cells in collective cancer invasion," *Nature Reviews Cancer*, vol. 21, no. 9, pp. 592-604, 2021.
- [9] T. Büscher, A. L. Diez, G. Gompfer and J. Elgeti, "Instability and fingering of interfaces in growing tissue," *New Journal of Physics*, vol. 22, no. 8, 2020.
- [10] R. Sknepnek, D. Barton, S. Henkes, C. Weijer "Active vertex model for cell resolution description of epithelial tissue mechanics", *PLoS Comput. Biol.*, vol. 13, no. 10, p. e1005569, 2017.
- [11] G. Liesbet, *Computational modeling in tissue engineering*, Berlin: Springer, 2013.
- [12] K. K. Rejniak, "An immersed boundary framework for modelling the growth of individual cells: An application to the early tumour development," *Journal of Theoretical Biology*, no. 247, pp. 186-204, 2007.



איור 5 – זמן הכפלת הנפח הממוצע של תאים כפונקציה של מרחק התאים ממרכז הגידול.

יש לציין כי הדמיון בין תוצאות הסימולציות לבין תצפיות ניסיוניות התקבל על בסיס שיקולים מכאניים בלבד וללא מידול ישיר של התופעות המתבקשות. כלומר, לא הוגדר תיעדוף מפורש לגדילת התאים באזור הפריפריה או לקצב גדילה מהיר יותר באזור זה, אלא, הדבר התקבל מתוך הדרישה למינימום אנרגיה מכאנית.

מסקנות

לאור היווצרות מבנה האצבעות אשר התקבל בעקבות הפעלת האלגוריתם הראשון, ניתן להציע מנגנון המבוסס אופטימיזציה אנרגטית עבור בחירת תאי ה-leaders ותאי ה-followers המתוארים בספרות. המגמות אשר התקבלו בעקבות הפעלת האלגוריתם השני מחזקות את הטענה כי איתותים מכאניים מבוססי אנרגיה אכן עוברים דרך הרקמה ומכתיבים התנהגות קולקטיבית של התאים המרכיבים את הגידול.

מקורות

- [1] J. A. Park, L. Atia, J. A. Mitchel, J. J. Fredberg and J. P. Butler, "Collective migration and cell jamming in asthma, cancer and development," *Journal of cell science*, vol. 129, no. 18, pp. 3375-3383, 2016.
- [2] L. Wolpert, *Principles of Development*, Oxford: Oxford Univ Press, 2005.
- [3] R. Weinberg, *The Biology of Cancer*, New York: Garland Science, 2006.
- [4] C. Duclut, J. Pajmians, M. Inamdar, C. Modes and F. Jülicher, "Nonlinear rheology of cellular networks," *Cells & development*, vol. 203746, 2021.
- [5] E. Lawson-Keister and M. L. Manning, "Jamming and arrest of cell motion in biological tissues," *Current Opinion in Cell Biology*, vol. 72, pp. 146-155, 2021.
- [6] D. T. Butcher, T. Alliston and V. M. Weaver, "A tense situation: forcing tumour progression," *Nature Reviews Cancer*, vol. 9, no. 2, pp. 108-122, 2009.
- [7] M. Reffay, L. Petitjean, S. Coscoy, E. Grasland-Mongrain, F. Amblard, A. Buguin and P. Silberzan, "Orientation and Polarity in Collectively Migrating Cell Structures: Statics and Dynamics," *Biophysical Journal*, no. 100, p. 2566-2575, 2011.