



UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA



Modelado y análisis de la pérdida de rigidez por ausencia de *cross-links* trivalentes en el tejido óseo a nivel nano-escala mediante el método de los elementos finitos

Grado en Ingeniería Mecánica

Autor: Andriy Oleksandrovych Opanasenko

Tutora: Ana Vercher Martínez

Junio del 2021

Resumen

Los enlaces interfibrilares, o *cross-links* trivalentes, desempeñan una función fundamental en el control de la rigidez de estructuras nanoscópicas como el microfibrilo de colágeno, unidad básica del tejido óseo. Para analizar el efecto que causa una variación en la densidad de estos enlaces se recurre a la construcción de un modelo computacional por medio del método de elementos finitos.

Asimismo, de la estructura microfibrilar compuesta por moléculas de colágeno, se incorpora un comportamiento constitutivo hiperelástico a partir del modelo de Arruda-Boyce para describir cómo se comportan estas moléculas con el objetivo de conseguir una mayor conformidad con la realidad. En consecuencia, se ajusta el modelo a través de la parametrización de sus variables.

Una vez formado un modelo que represente un conjunto significativo de moléculas de colágeno junto todos sus enlaces (y donde se omite la mineralización), se procede a analizar la rigidez de la estructura que, al variar las proporciones de enlaces tanto interfibrilares como intrafibrilares, refleja una pérdida de rigidez lineal frente a una tendencia exponencial en *cross-links* divalentes. Estos resultados permiten afirmar que los enlaces trivalentes son los que gobiernan principalmente la rigidez del tejido óseo y están relacionados con el envejecimiento de este tejido.

Palabras clave: Microfibrilo de colágeno; Hiperelasticidad; Modelo de Arruda Boyce; Método de Elementos Finitos; *Cross-links*; Pérdida de rigidez ósea.

Resum

Els enllaços interfibril·lars, o *cross-links* trivalents, exerceixen una funció fonamental en el control de la rigidesa d'estructures nanoscòpiques com el microfibril de col·lagen, unitat bàsica del teixit ossi. Per a analitzar l'efecte que causa una variació en la densitat d'aquests enllaços es recorre a la construcció d'un model computacional per mitjà del mètode d'elements finits.

Així mateix, de l'estructura microfibril·lar composta per molècules de col·lagen, s'incorpora un comportament constitutiu hiperelàstic a partir del model de Arruda-Boyce per a descriure com es comporten aquestes molècules amb l'objectiu d'aconseguir una major conformitat amb la realitat. En conseqüència, s'ajusta el model a través de la parametrització de les seues variables.

Una vegada format un model que represente un conjunt significatiu de molècules de col·lagen amb tots els seus enllaços (i on s'omet la mineralització), es procedeix a analitzar la rigidesa de l'estructura que, en variar les proporcions d'enllaços tant interfibril·lars com intrafibril·lars, reflecteix una pèrdua de rigidesa lineal enfront d'una tendència exponencial en *cross-links* divalents. Aquests resultats permeten afirmar que els enllaços trivalents són els que governen principalment la rigidesa del teixit ossi i estan relacionats amb l'envelliment d'aquest teixit.

Paraules clau: Microfibril de col·lagen; Hiperelasticitat; Model de Arruda Boyce; Mètode d'Elements Finites; *Cross-links*; Pèrdua de rigidesa òssia.

Abstract

Interfibrillar bonds, or trivalent *cross-links*, play a fundamental role in controlling the stiffness of nanoscopic structures such as the collagen microfibril, the basic unit of bone tissue. In order to analyze the effect caused by a variation in the density of these bonds, a computational model is constructed by means of the finite element method.

Likewise, of the microfibrillar structure composed of collagen molecules, a hyperelastic constitutive behavior is incorporated based on the Arruda-Boyce model to describe how these molecules behave with the aim of achieving greater conformity with reality. Consequently, the model is adjusted through the parameterization of its variables.

Once a model that represents a significant set of collagen molecules along with all their bonds (and where mineralization is omitted) is formed, we proceed to analyze the stiffness of the structure which, by varying the proportions of both interfibrillar and intrafibrillar bonds, reflects a linear loss of stiffness versus an exponential tendency in divalent *cross-links*. These results allow us to affirm that the trivalent *cross-links* are the ones that mainly govern the stiffness of bone tissue and are related to the aging of this tissue.

Key words: Collagen microfibril; Hyperelasticity; Arruda Boyce model; Finite element method; *Cross-links*; Loss of bone stiffness.

CONTENIDO GENERAL

DOCUMENTO 1 MEMORIA	1
DOCUMENTO 2 PLIEGO DE CONDICIONES	66
DOCUMENTO 3 PRESUPUESTO	72

Índice

Índice de figuras	i
Tablas	iii
DOCUMENTO 1 MEMORIA	1
1. Objetivo	2
2. Motivación	4
3. Estado del arte y antecedentes	5
3.1. Estructura del tejido óseo	5
3.1.a. Introducción	5
3.1.b. Jerarquización en función del nivel de escala	6
3.2. Estructura del tejido óseo en la nano-escala	12
3.2.a. Distribución escalonada en el Fibrilo de Colágeno Mineralizado (FCM): Modelo 5D	12
3.2.b. <i>Cross-links</i>	13
3.3. Estudios previos	16
4. Fundamentos teóricos	17
4.1. Modelos constitutivos basados en la elasticidad	17
4.2. Modelo de Arruda-Boyce	23
4.3. Simulación numérica mediante el Método de los Elementos Finitos	26
5. Modelado del colágeno tipo I	30
5.1. Introducción	30
5.2. Ajuste del modelo de Arruda-Boyce. Simulación por el Método de los Elementos Finitos	35
5.3. Resultados	40
6. Modelado del microfibrilo de colágeno	42
6.1. Descripción del modelo numérico	42
6.1.a. Introducción	42
6.1.b. Propiedades del colágeno y los <i>cross-links</i>	43
6.1.c. Volumen elemental representativo.	44
6.1.d. Obtención de la geometría: modelo 5D	46
6.1.e. <i>Cross-links</i>	48
6.1.f. Mallado y condiciones de contorno	49
7. Resultados	52
7.1. Comportamiento estático del MFC	52
7.2. Influencia sobre la rigidez de los <i>cross-links</i>	56
8. Conclusiones y trabajos futuros	61
9. Referencias bibliográficas	64

DOCUMENTO 2 PLIEGO DE CONDICIONES	66
1. Objeto del pliego de condiciones	67
2. Condiciones generales	67
2.1. Condiciones administrativas	67
2.2. Condiciones de recursos informáticos	68
2.2.a. Hardware	68
2.2.b. Software	69
2.3. Condiciones de interpretación y uso de los resultados.	70
DOCUMENTO 3 PRESUPUESTO	72

Índice de figuras

FIGURA 1. JERARQUÍA DEL TEJIDO ÓSEO EN FUNCIÓN DE SU ESCALA	8
FIGURA 2. NANO-ESCALA DEL TEJIDO ÓSEO.	9
FIGURA 3. REPRESENTACIÓN DEL TROPOCOLÁGENO	10
FIGURA 4. MINERALIZACIÓN DEL COLÁGENO.	11
FIGURA 5. DIAGRAMA 2D REPRESENTATIVO DE UNA SECCIÓN DE UN FCM, SIN <i>CROSS-LINKS</i>	12
FIGURA 6. REPRESENTACIÓN SIMPLIFICADA DE LA ESTRUCTURA DE UN MICROFIBRILLO	13
FIGURA 7. FORMACIÓN DE <i>CROSS-LINKS</i> DIVALENTES	14
FIGURA 8. <i>CROSS-LINKS</i> TRIVALENTES	15
FIGURA 9. CURVA DE TENSIÓN-DEFORMACIÓN DE UNA PROBETA DE ACERO	18
FIGURA 10. CURVA DE TENSIÓN-DEFORMACIÓN DE UN POLÍMERO	18
FIGURA 11. CLASIFICACIÓN DE MODELOS CONSTITUTIVOS PARA DETERMINAR EL COMPORTAMIENTO DE UN SÓLIDO	19
FIGURA 12. RED DE 8 CADENAS SIN DEFORMACIÓN	24
FIGURA 13. PROCESO DE DISCRETIZACIÓN	28
FIGURA 14. GRÁFICA COMPARATIVA DE DIFERENTES NIVELES DE RESISTENCIA MECÁNICA CONSIDERANDO UNA MOLÉCULA DE TROPOCOLÁGENO DE LONGITUD 840 NM	32
FIGURA 15. CURVATURA DEL COLÁGENO TIPO I FRENTE A ESFUERZO DE COMPRESIÓN	32
FIGURA 16. GRÁFICA FUERZA-DEFORMACIÓN DEL COLÁGENO TIPO I FRENTE A LA COMPRESIÓN	33
FIGURA 17. GRÁFICA FUERZA-DEFORMACIÓN DEL COLÁGENO TIPO I FRENTE A UN ESFUERZO DE TRACCIÓN	34
FIGURA 18. GRÁFICA FUERZA-DEFORMACIÓN DE BUEHLER DEL COLÁGENO TIPO I FRENTE A UN ESFUERZO DE TRACCIÓN	35
FIGURA 19. GEOMETRÍA Y MALLADO PARA EL MODELO SIMPLIFICADO DE COLÁGENO HIPERELÁSTICO	37

FIGURA 20. GRÁFICA FUERZA-DEFORMACIÓN DE LA SOLUCIÓN DEL MODELO DE COLÁGENO HIPERELÁSTICO SIMPLIFICADO	40
FIGURA 21. CAMPO DE TENSIONES EN LA DIRECCIÓN LONGITUDINAL DE LA SOLUCIÓN DEL MODELO DE COLÁGENO HIPERELÁSTICO SIMPLIFICADO	41
FIGURA 22. CELDA UNIDAD REPRESENTATIVA	45
FIGURA 23. SECUENCIA DE COLORES PARA CADA UNO DE LOS SEGMENTOS DEL COLÁGENO	47
FIGURA 24. MODELO DEL MICROFIBRILLO DE COLÁGENO TIPO I REALIZADO EN ANSYS APDL.	47
FIGURA 25. <i>CROSS-LINKS</i> DIVALENTES Y TRIVALENTES EN EL MODELO DE HODGE-PETRUSHKA	48
FIGURA 26. <i>CROSS-LINKS</i> DIVALENTES Y TRIVALENTES EN EL MODELO REALIZADO CON ANSYS APDL	49
FIGURA 28. COMPARACIÓN DE LA CURVA F-D DEL MODELO PARA 2 VALORES DE MÓDULO DE YOUNG PARA EL MATERIAL DE LOS <i>CROSS-LINKS</i> .	53
FIGURA 29. CURVA F-D DEL MODELO DE MICROFIBRILLOS DE COLÁGENO TIPO I	54
FIGURA 30. CURVA F-D EN FUNCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE SUPRESIÓN DE <i>CROSS-LINKS</i> .	55
FIGURA 31. CURVA F-D DEL MODELO EN FUNCIÓN DE LA VARIACIÓN DE DENSIDAD DE <i>CROSS-LINKS</i> TRIVALENTES	56
FIGURA 32. CURVA F-D DEL MODELO EN FUNCIÓN DE LA VARIACIÓN DE DENSIDAD DE <i>CROSS-LINKS</i> DIVALENTES.	57
FIGURA 33. CURVA F-D DEL MODELO CON 100% DE <i>CROSS-LINKS</i> TRIVALENTES Y MODIFICANDO LA PROPORCIÓN DE DIVALENTES.	58
FIGURA 34. CURVA F-D DEL MODELO CON 75% DE <i>CROSS-LINKS</i> TRIVALENTES Y MODIFICANDO LA PROPORCIÓN DE DIVALENTES	58
FIGURA 35. CURVA F-D DEL MODELO CON 50% DE <i>CROSS-LINKS</i> TRIVALENTES Y MODIFICANDO LA PROPORCIÓN DE DIVALENTES.	59
FIGURA 36. CURVA F-D DEL MODELO CON 25% DE <i>CROSS-LINKS</i> TRIVALENTES Y MODIFICANDO LA PROPORCIÓN DE DIVALENTES.	59
FIGURA 37. COMPARACIÓN DE LA REDUCCIÓN DE LA FUERZA RESULTANTE MÁXIMA EN EL APOYO DEL MODELO EN FUNCIÓN DE LA DENSIDAD DE <i>CROSS-LINKS</i> .	60

Tablas

TABLA 1. COORDENADAS RELATIVAS DE LOS CENTROS DE LAS MOLÉCULAS DE COLÁGENO DENTRO DE LA CELDA UNIDAD.

45

Documento 1

Memoria

1. Objetivo

El objetivo principal de este Trabajo Fin de Grado es modelar un aspecto esencial del comportamiento mecánico de la unidad estructural fundamental del tejido óseo humano en la nano-escala. Este aspecto se basa en el análisis de la pérdida de rigidez ocasionada por la ausencia de uniones entre moléculas de colágeno. Razón por la cual este fenómeno es enfocado como una reducción de las propiedades mecánicas de las unidades estructurales y como resultado en el hueso en la macroescala.

Con el objetivo de analizar este comportamiento, se construye un modelo numérico empleando el Método de los Elementos Finitos, con el programa comercial ANSYS APDL, que simule un conjunto representativo de microfibrilos sometido a un desplazamiento determinado. El conjunto de microfibrilos está caracterizado por su configuración: los enlaces fibrilares, la mineralización y las moléculas de colágeno tipo I. A su vez, del microfibrilo, se definen por un lado las propiedades elásticas de los enlaces y por otro lado las propiedades hiperelásticas según el modelo de Arruda-Boyce de las moléculas de colágeno junto a la estructura escalonada 5D de estas últimas. No obstante, en este proyecto, se excluye el efecto de la mineralización del colágeno en la caracterización del modelo de microfibrilo.

Para alcanzar el objetivo descrito, la memoria está estructurada de la siguiente forma:

- 1. Objetivo: se presenta tanto los objetivos generales como los secundarios y las consideraciones a la hora de abordar el proyecto.
- 2. Motivación: en este apartado se expone la razón y justificación del proyecto.
- 3. Estado del arte y antecedentes: en este punto se aborda el estado actual de la literatura disponible y su entendimiento. Desde la estructura que compone el tejido óseo en la macroescala y la nano-escala, junto a sus

constituyentes, hasta una valoración de los estudios previos realizados hasta la fecha.

- 4. Fundamentos teóricos: se introducen los modelos hiperelásticos. Se describe con mayor detalle uno de los modelos hiperelásticos utilizados, el de Arruda-Boyce, así como su integración con el Método de los Elementos Finitos.
- 5. Modelado del colágeno tipo I: se profundiza en la caracterización de la molécula del colágeno tipo I e integración en el modelo hiperelástico de Arruda-Boyce. Finalmente se analizan los resultados obtenidos.
- 6. Modelado del microfibrilo de colágeno: en este apartado se describe de forma detallada la construcción del modelo numérico del microfibrilo junto a la incorporación de las propiedades hiperelásticas de la molécula de colágeno y la creación de *cross-links* dentro de un volumen elemental representativo.
- 7. Resultados: se exponen los resultados obtenidos en primera instancia del comportamiento estático y en segunda instancia de la influencia de los enlaces, denominados *cross-links*.
- 8. Conclusiones y trabajos futuros: por último, se valoran los resultados obtenidos para explicar el comportamiento mecánico del microfibrilo además de los efectos de los *cross-links* en este. Se proponen nuevas líneas de investigación de interés relacionadas con el Trabajo Fin de Grado.

2. Motivación

La razón principal de este proyecto es la obtención del título de graduado en Ingeniería Mecánica. No obstante, la justificación de este proyecto se basa en la creación de un modelo computacional de análisis mecánico que permita ampliar el conocimiento de la comunidad científica sobre la influencia de los enlaces interfibrilares, también conocidos como *cross-links* trivalentes. La importancia de estos enlaces reside en su función, conectar el conjunto de microfibrilos que forman los fibrilos del tejido óseo; la densidad de este tipo de enlaces determina un correcto funcionamiento de los huesos. Así pues, una disminución en el número total de enlaces puede llegar a producir enfermedades tales como la osteoporosis [1]. Un mayor entendimiento de los factores que afectan en un nivel nanoscópico a los huesos permite la aparición de nuevas líneas de investigación que pueden desarrollar tratamientos preventivos o curativos de este tipo enfermedades.

Cabe añadir a la justificación que con este aporte se busca profundizar en el análisis del tejido óseo en la nano-escala y dotarlo de la misma importancia que el análisis de los huesos realizado en la macroescala, el cual si está ampliamente estudiado.

3. Estado del arte y antecedentes

3.1. Estructura del tejido óseo

3.1.a. Introducción

El tejido óseo es un sistema biológico ubicado en los huesos de seres vertebrados caracterizado por ser un conjunto altamente jerarquizado y compuesto principalmente por agua, hidroxiapatita y moléculas de colágeno tipo I. La combinación de estos elementos da lugar a una estructura de gran adaptabilidad, dureza y multifuncionalidad. Estas características definen la función que desempeñan los huesos en el cuerpo de un ser vertebrado, función que no se limita solo al soporte estructural de otros sistemas biológicos, sino que también realiza múltiples funciones metabólicas.

La gran variedad de tipos de huesos evidencia una gran adaptabilidad. En consecuencia, esto se traduce en una clara distinción entre el tamaño, forma y composición. Distintos huesos desarrollan diferentes funciones como por ejemplo el hueso frontal del cráneo, que protege frente a impactos con una forma más aplanada, o el peroné, que con su forma más alargada proporciona estabilidad. Es por esta razón que la función determina la forma, pero también la dureza, siendo los huesos que dan soporte los más duros ya que están sometidos a mayores esfuerzos de compresión, tracción y torsión.

Estas propiedades dependen directamente de la regeneración del tejido y la edad, factores que afectan negativamente a la fragilidad del hueso a medida que avanza el tiempo o hay una excesiva reparación del hueso. Asimismo, tanto la densidad como la calidad ósea se ven afectadas por los factores mencionados anteriormente y la aparición de enfermedades como la osteoporosis está directamente conectadas con éstas [1].

Si analizamos las estructuras del tejido óseo de un hueso humano adulto se observa que predominan dos: el hueso cortical o duro, y el hueso trabecular o esponjoso. El hueso, como estructura altamente jerarquizada, permite una clara diferenciación de las partes anteriormente mencionadas por sus unidades estructurales y orden en función de la escala óptica en la que nos encontremos. Y es que estas diferencias entre los conjuntos son más apreciables a nivel de órgano convergiendo en una misma estructura a medida que disminuye la escala.

Una vez expuesto lo característico de este tejido, en base a sus propiedades de resistencia frente a distintos esfuerzos y estructuras, podemos analizar el hueso como cualquier otro material. Por consiguiente, es correcto decir que el tejido óseo es un material compuesto con una fuerte jerarquización que permite analizarlo desde el punto de vista de un ingeniero.

3.1.b. Jerarquización en función del nivel de escala

La escala a la cual se realiza el análisis del tejido óseo da como resultado estructuras diferentes, es decir, las unidades estructurales van cambiando conforme disminuye la escala. En este contexto, podemos diferenciar cuatro escalas características de interés: macroescala, microescala, submicroescala y nanoescala.

En primer lugar, de la observación de un hueso largo adulto como el fémur, es posible diferenciar a simple vista dos partes:

- Una parte central llamada diáfisis.
- Dos extremos llamados epífisis. Es la zona conectiva con las articulaciones.

En segundo lugar, si nos centramos en la microescala, a partir de un corte transversal de cualquier parte del hueso, se observan dos estructuras: el hueso cortical y el trabecular.

El hueso cortical, etimológicamente, hace referencia a la relación con la parte externa de todos los huesos. El tamaño de esta estructura varía en función de la longitud del hueso, siendo más grande en huesos como el fémur. Su función es la de proteger y delimitar la zona trabecular, mucho más rica en vascularización. La zona cortical, a su vez, está compuesta por dos membranas: una capa exterior llamada periostio y una capa interior llamada endostio que hace de barrera entre la zona cortical y trabecular. Al mismo tiempo, se puede identificar una estructura diferenciada en el hueso cortical, en forma de cilindro, denominada Osteonas Secundaria que conforman la unidad estructural del hueso; rodeando a las osteonas se encuentra una matriz intersticial compuesta básicamente de tejido óseo envejecido.

Por otro lado, el hueso trabecular, es un sistema de placas y puntales interconectados que son delimitados normalmente por el hueso cortical. Están compuestos únicamente por tejido lamelar dispuesto en la dirección del puntal a modo de capas superpuestas sin la aparición de osteonas.

En consecuencia, se infiere que el tejido lamelar es común tanto el hueso cortical como en el trabecular, sin embargo, este cambia su disposición dependiendo del tipo de estructura. Esto es debido a que, si definimos este tejido como un conjunto de lamelas o capas, por limitación del tamaño del puntal, no hay espacio para las osteonas que son generalmente más grandes.

Como se ha mencionado anteriormente, la orientación de las lamelas es un factor crítico dependiendo del tipo de estructura. En estructuras como las osteonas secundarias, las lamelas (del orden de 8 a 10 lamelas) se disponen de forma concéntrica alrededor del canal de Havers que se encarga de la vascularización del hueso. En cada capa o lamela, las fibras de colágeno se orientan unidireccionalmente lo que recuerda, en el contexto de materiales compuesto, a la estructura de laminados. En cambio, en estructuras como los puntales del hueso trabecular estas lamelas comparten una única orientación, la del puntal o crecimiento del hueso.

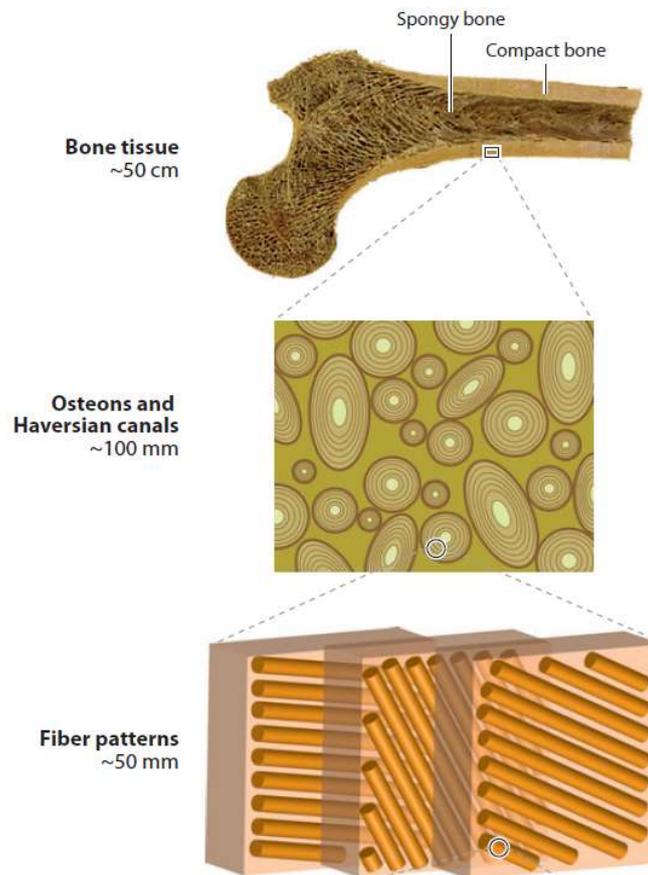


Figura 1. Jerarquía del tejido óseo en función de su escala. A partir de un hueso largo se diferencia dos estructuras: una esponjosa o trabecular, y otra compacta o cortical. Si nos centramos en el tejido cortical se puede observar que está compuesto por Osteonas Secundarias con sus canales de Havers correspondiente. A su vez, las lamelas de las Osteonas muestran un conjunto de fibras orientadas en diferentes direcciones siendo esta característica propia del tejido cortical pero diferente en el trabecular, donde la orientación es la de crecimiento del hueso para todas las capas [2].

En tercer lugar, en la submicroescala, de las lamelas que conforman el tejido lamelar se puede diferenciar un conjunto de fibras unidas entre sí. Estas fibras a su vez están compuestas por un clúster de Fibrilos de Colágeno Mineralizado (FCM).

El FCM tiene una composición caracterizada por dos fases:

- Una fase orgánica que representa el 30% del FCM. Se basa en el colágeno tipo I. Su función es aglutinar la fase inorgánica.
- Una fase inorgánica que representa el 70% del FCM. Se basa en la hidroxiapatita, un mineral. Su función es de soporte y resistencia.

Por último, en la nano-escala, podemos localizar los microfibrilos. Son una estructura que cuando es agrupada en un clúster forman un FCM. Están producidos por cinco moléculas de colágeno basadas en cadenas de aminoácidos junto a un mineral (hidroxiapatita). La característica más relevante del microfibrilo es su estructura escalonada donde las moléculas de colágeno se organizan con unas reglas determinadas y se unen entre sí mediante enlaces covalentes o *cross-links*.

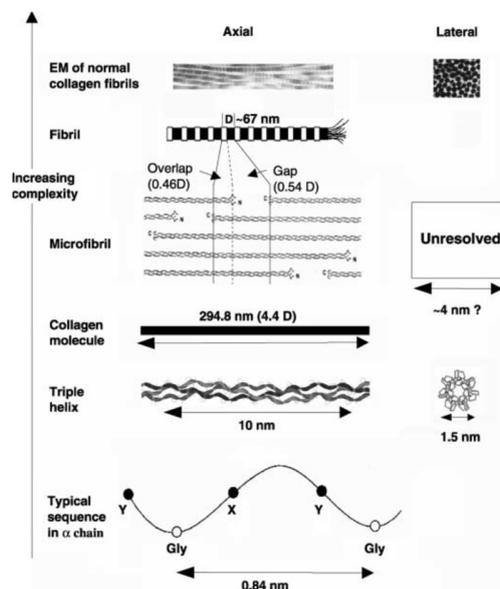


Figura 2. Nano-escala del tejido óseo. A medida que se avanza desde la secuencia de las cadenas hasta el fibrilo de colágeno mineralizado aumenta la complejidad del modelo. La formación del fibrilo final empieza en el aminoácido que se repite en cada una de las 3 cadenas formando el tropocolágeno. La agrupación de 5 moléculas de colágeno dan lugar a un microfibrilo. Un cluster de microfibrilos forman un fibrilo [3].

3.1.c. Constituyentes del tejido óseo

Son tres los elementos que gobiernan fundamentalmente la formación de estructuras en el tejido óseo a lo largo de cada escala métrica: el colágeno tipo I, la hidroxiapatita y el agua. A continuación, se describe cada uno de los componentes.

Las moléculas de colágeno son el constructo más abundante del cuerpo humano, el cual proporciona estabilidad y resistencia a los diferentes tejidos a través de su

comportamiento hiperelástico. Sin embargo, en la actualidad, no se conoce con certeza su interacción conectiva con estructuras de mayor escala como las fibras o Fibrilos de colágeno Mineralizado. Autores como Orgel et al. [4], han permitido esclarecer como se organizan estas moléculas en estructuras escalonadas dentro de los microfibrilos y su composición.

El colágeno tipo I de la mayor parte del tejido óseo tiene una longitud de 300 nm aproximadamente, con una periodicidad (D) a través del eje longitudinal de 67 nm que representa una longitud total de 4.46 D debido a la propia organización escalonada de estas moléculas entre sí [3]. Compuesto por dos cadenas α_1 con una cadena α_2 de aminoácidos (glicina-X-Y) que conforman una triple hélice, esta combinación recibe el nombre de tropocolágeno. El tropocolágeno se explica como una molécula de giro dextrógiro formada por cadenas que experimentan un giro levógiro, la cual carece de ese sentido de giro dextrógiro en los terminales o telopéptidos, normalmente llamados N y C en referencia a la presencia de nitrógeno o carbono respectivamente. Estos terminales delimitan las zonas de unión o enlace con otras moléculas.

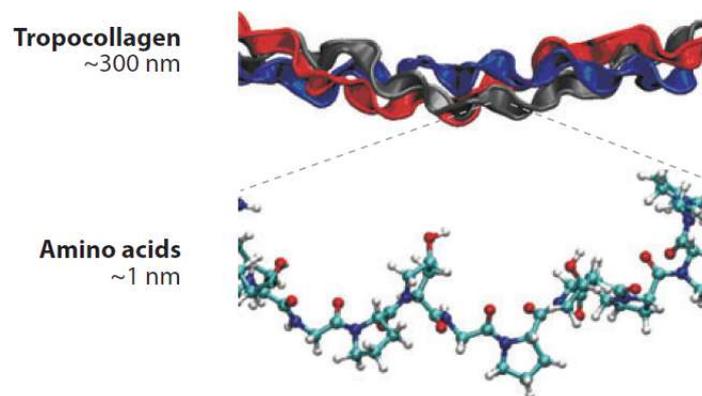


Figura 3. Representación del tropocolágeno. Se diferencian un total de 3 cadenas compuestas por aminoácidos de composición (glicina-X-Y) [2].

El segundo constituyente es la hidroxiapatita, una especie de la apatita que constituye el mineral más abundante del tejido óseo, el cual posee propiedades elásticas e isotropas. La aparición de este mineral se produce en las regiones llamadas *gap*, delimitadas entre los terminales de dos moléculas de colágeno

diferentes en un mismo eje axial, como resultado de la nucleación de aminoácidos e iones propios de la apatita (Ca^{2+} y PO_4^{3-}) [5]. Estudios de autores como Frederick H. Silver y William J. Landis discuten sobre el principio de la nucleación: si esta formación de apatita es propia del colágeno o si requiere la presencia adicional de moléculas diferentes al colágeno [6].

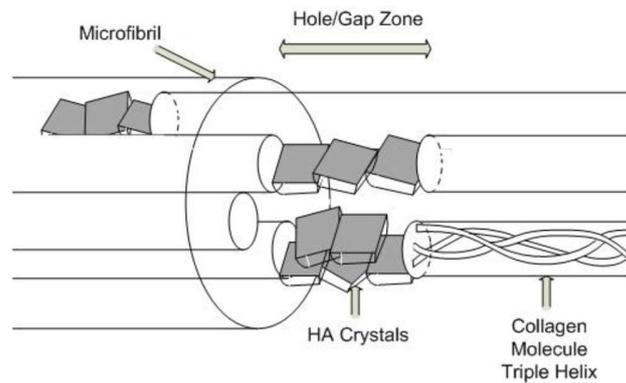


Figura 4. Mineralización del colágeno. La hidroxiapatita se forma en las zonas gap entre dos moléculas de colágeno consecutivas (en el mismo eje axial) [7].

En último lugar, el agua como constituyente del tejido óseo. El agua es propiamente el mayor constituyente del cuerpo humano representando, dentro de un rango, un 60%. Forma parte de la matriz orgánica (30% del tejido óseo) y regula sus interacciones alterando las propiedades químicas y resistentes del colágeno.

La proporción en volumen de cada uno de estos constituyentes representa aproximadamente un 40% del colágeno tipo I, un 50% de la hidroxiapatita y un 10% el agua junto a proteínas distintas del colágeno [8].

3.2. Estructura del tejido óseo en la nano-escala

3.2.a Distribución escalonada en el Fibrilo de Colágeno Mineralizado (FCM): Modelo 5D

Como se ha descrito en el apartado 3.1.b, referente a la jerarquización, el Fibrilo de Colágeno Mineralizado (FCM) está formado por un clúster de microfibrilos cuya estructura se organiza bajo una serie de normas.

Según los constituyentes del tejido óseo expuesto en el apartado 3.1.c, el microfibrilo está compuesto por 5 moléculas de colágeno. Orgel et al. [4] especifica que estas moléculas se agrupan de forma cuasi-hexagonal entre sí al analizar la sección transversal de los FCM.

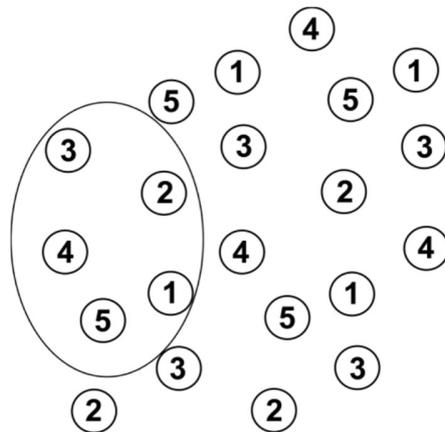


Figura 5. Diagrama 2D representativo de una sección de un FCM, sin cross-links. Cada número representa una molécula de colágeno de las cinco que componen la estructura del microfibrilo [6].

Si analizamos la estructura y orden de las moléculas de colágeno del microfibrilo según un modelo simplificado (Hodge-Petrushka) se observa de forma inequívoca una estructura escalonada caracterizada por la periodicidad. De la información expuesta en el apartado 3.1.c sobre el tropocolágeno, este se divide en cinco segmentos de longitud D (67 nm) a excepción del segmento 5 cuya longitud es $0.46 D$. Entre dos moléculas consecutivas en el eje axial la separación entre ellas viene

definida por el *gap* ($0.54 D$). Sin embargo, entre dos moléculas consecutivas, en el eje transversal, su disposición viene escalonada. Es decir, existe una distancia D entre los terminales del mismo tipo de una molécula y la siguiente en el eje transversal. A su vez, esta distancia D de separación está compuesta por una zona de *gap* ($0.54 D$) y una zona de *overlap* ($0.46 D$) [3] [4] [9].

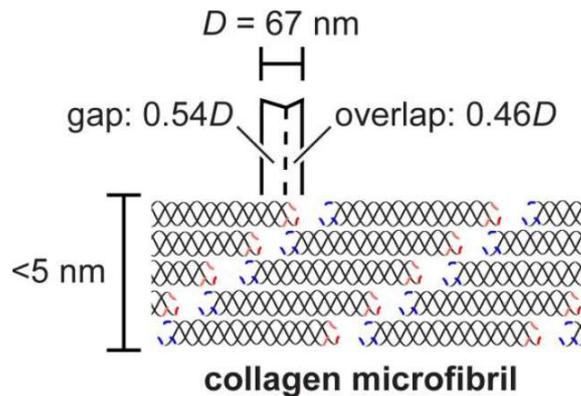


Figura 6. Representación simplificada de la estructura de un microfibrilo.[10]

Es una vez establecida la ordenación presente, del mismo modo, se establece como cada molécula permanece unida. Estas uniones coinciden con los terminales N y C para todos los enlaces existentes, pero se diferencian en la zona de unión en función de su tipo:

- Los *cross-links* divalentes se fijan entre dos moléculas escalonadas de un mismo microfibrilo a una distancia $4D$, en la zona de *overlap*. Son uniones intrafibrilares.
- Los *cross-links* trivalentes están limitados al terminal N y crean enlaces entre las moléculas de distintos microfibrilos. Son uniones interfibrilares.

3.2.b Cross-links

Los enlaces covalentes o *cross-links* son una serie de uniones responsables de la estabilidad y transmisibilidad de esfuerzos en las moléculas de colágeno del

microfibrilo. Su función es vital a la hora de asegurar un correcto funcionamiento del tejido óseo. Por esta razón, el análisis de la densidad de estos enlaces se utiliza en medicina como un marcador biológico de muchas enfermedades relacionadas con anomalías en los huesos como la osteoporosis entre otras, en la resorción ósea o ante la existencia de fracturas [11] [12].

Existen dos tipos de *cross-links* en función del número de enlaces: divalentes y trivalentes.

Los *cross-links* tienen su origen en la hidroxilación de la lisina y sus derivados, es decir, una reacción química en los aminoácidos donde se reemplaza un átomo de hidrógeno por un grupo hidroxilo (OH) oxidando así el compuesto. Cuando esta reacción tiene lugar en los telopeptidos del tropocolágeno, junto con ciertas condiciones, se producen los enlaces entre las moléculas de colágeno con una madurez variable. De esta formación podemos diferenciar los *cross-links* enzimáticos inmaduros y enzimáticos maduros [13].

Los *cross-links* enzimáticos inmaduros o divalentes están presentes principalmente en tejidos con colágeno tipo I, II y III. Se localizan en las zonas de *overlap* del colágeno y se caracterizan por su tamaño máximo de dos enlaces, uniendo moléculas escalonadas a distancias $4D$ entre sí. Su función principal es la de enlace intrafibrilar (dentro del microfibrilo). Decae su número a medida que envejece el tejido.

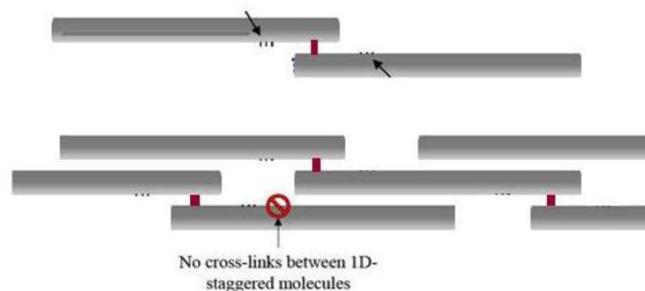


Figura 7. Formación de *cross-links* divalentes. Los enlaces se efectúan entre dos moléculas escalonadas en la zona de *overlap* o solape cuando éstas están separadas una distancia $4D$ [7].

Por otro lado, los *cross-links* enzimáticos maduros o trivalentes contrarrestan el efecto de decaimiento de la densidad de *cross-links* divalentes. Esto es debido a que, pese a disminución de *cross-links* inmaduros a medida que avanza la edad, no se traduce en una disminución de densidad ósea y fuerza en las personas [14]. Tienen lugar en los terminales N del tropocolágeno que no se encuentran ocupados por enlaces inmaduros, uniendo tres moléculas de colágeno de distintos microfibrilos (naturaleza interfibrilar).



Figura 8. *Cross-links* trivalentes. Los enlaces unen las mismas moléculas, pero de distintos microfibrilos [13].

La importancia del análisis de estos enlaces a escalas tan reducidas es fundamental para entender el comportamiento de los huesos en la macroescala ya que mínimas variaciones pueden afectar directamente a la salud de las personas. Para ejemplificarlo, determinados estudios han relacionado una disminución de un 10% de *cross-links* inmaduros puede llegar a significar una pérdida de fuerza mecánica del 15% [1].

3.3 Estudios previos

En relación con la literatura disponible, cabe contrastar el número de estudios realizados referente a la nano-escala del tejido óseo. Si comparamos la cantidad de información y estudios disponibles sobre huesos a escalas no menores que la microescala, se puede afirmar que hay un profundo entendimiento de cómo funcionan las estructuras características de estas escalas. No así se puede afirmar cuando analizamos unidades fundamentales como el Fibrilo de Colágeno Mineralizado o los microfibrilos, donde aún se sigue añadiendo nuevos aportes del comportamiento y naturaleza de las interacciones.

De entre los autores, en la jerarquía del tejido óseo a un nivel nanoscópico, que han realizado una mayor aportación al campo con sus trabajos se encuentran: Orgel et al [4], Gautieri et al [9] o Frederick H. Silver y William J. Landis [6]. El conjunto de estos trabajos da una visión completa de la estructura característica de los microfibrilos junto a las moléculas que los componen, con un énfasis mayor en la composición química y su interacción, pese a un mínimo análisis mecánico. El número de trabajos que analizan el comportamiento frente a esfuerzos a esta escala es reducido en la literatura; sin embargo, los trabajos de investigadores como Jeffrey E. Bischof, Ellen M. Arruda y Karl G. Grosh [15] o Maximilien E. Launey, Markus J. Buehler y Robert O. Ritchie [16], suponen un gran aporte al entendimiento mecánico de estructuras microfibrilares y, por consiguiente, al de los huesos.

En cuanto a las técnicas empleadas, en la actualidad, la más empleada es la cristalografía de rayos X y la microscopía electrónica (STEM) en la observación a una escala nanométrica puesto que permiten una observación directa de los fenómenos. Los métodos numéricos o de computación como el Método de los Elementos Finitos se encuentran limitados a la reproducción de modelos físicos y a su ensayo para medir propiedades mecánicas o reacciones químicas; sin embargo, su uso se ha ido extendiendo debido al aumento de potencia computacional que se ha producido desde los años cincuenta.

4. Fundamentos teóricos

4.1. Modelos constitutivos basados en la elasticidad

La caracterización del comportamiento mecánico mediante modelos constitutivos permite analizar, mediante expresiones y ecuaciones matemáticas, la relación tensión-deformación de cualquier material. Debido a la gran variedad de materiales existentes, los distintos modelos deben adecuarse a los diferentes modos de trabajo del material: lineal, no-lineal, de grandes deformaciones, de pequeñas deformaciones, por deformación por fluencia lenta o *creep*, etc.

Es necesario recalcar que es el modelo constitutivo el que debe adaptarse al material y no a la inversa puesto que la mayoría de los modelos trabajan bajo unas suposiciones o simplificaciones. Mientras que cada material está influenciado por unas condiciones determinadas es fundamental realizar ensayos sobre piezas del material seleccionado a tracción, compresión y flexión para determinar su curva de tensión-deformación. A partir del ensayo de un número considerable de probetas normalizadas que permitan singularizar estadísticamente la curva tensión-deformación, se procede a la búsqueda de un modelo matemático que pueda reproducirla con precisión.

En materiales elásticos como el acero que normalmente trabajan a pequeñas deformaciones, la metodología anteriormente mencionada está estandarizada. Los modelos elástico-lineales son muy utilizados ya que la industria en la actualidad se centra, principalmente, en el uso de materiales con comportamientos lineales como el acero o el hormigón.

Sin embargo, los polímeros son materiales que pueden presentar diversas tendencias en la relación tensión-deformación porque las interacciones dentro del polímero pueden cambiar en función de la magnitud del esfuerzo y las condiciones presentes, como la temperatura, la velocidad de aplicación de carga o el grado de hidratación.

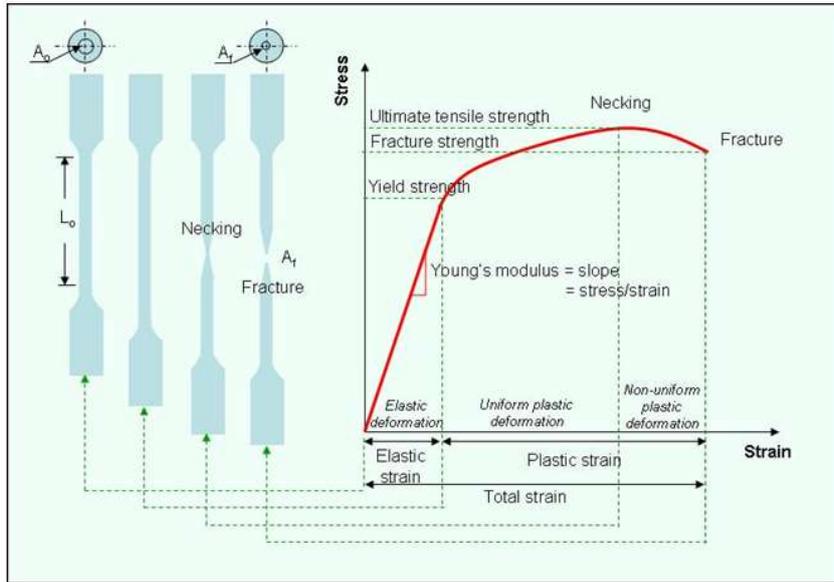


Figura 9. Curva de tensión-deformación de una probeta de acero. De la zona elástica podemos extraer el módulo de Young, parámetro que define directa y linealmente la relación entre un esfuerzo aplicado y la deformación experimentada [17].

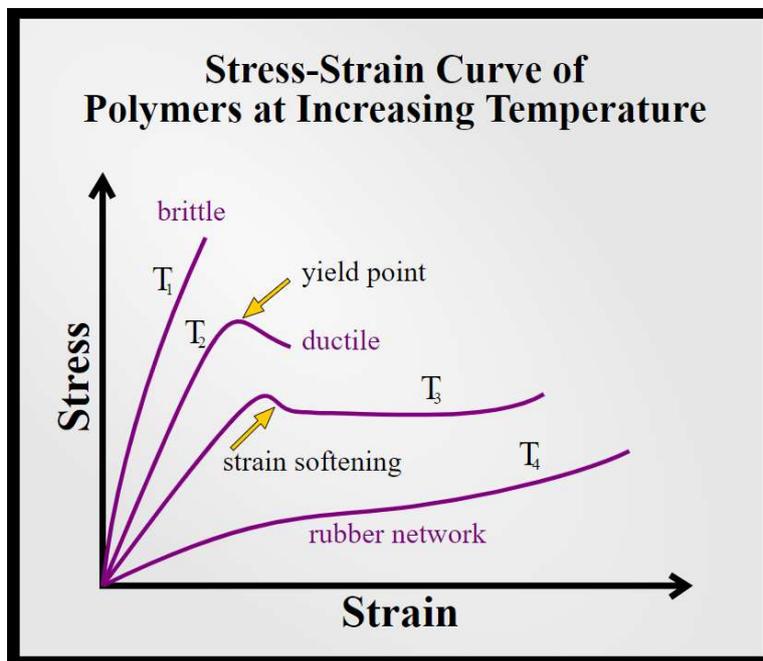


Figura 10. Curva de tensión-deformación de un polímero. Diferentes curvas para distintas temperaturas que a su vez dependen de interacciones internas del material [18].

De los modelos constitutivos existentes podemos diferenciar tres categorías principales que se basan en el fenómeno mecánico que está ocurriendo en el sólido (elasticidad, plasticidad o fractura). Nos centraremos en los modelos basados en la elasticidad lineal y no-lineal.

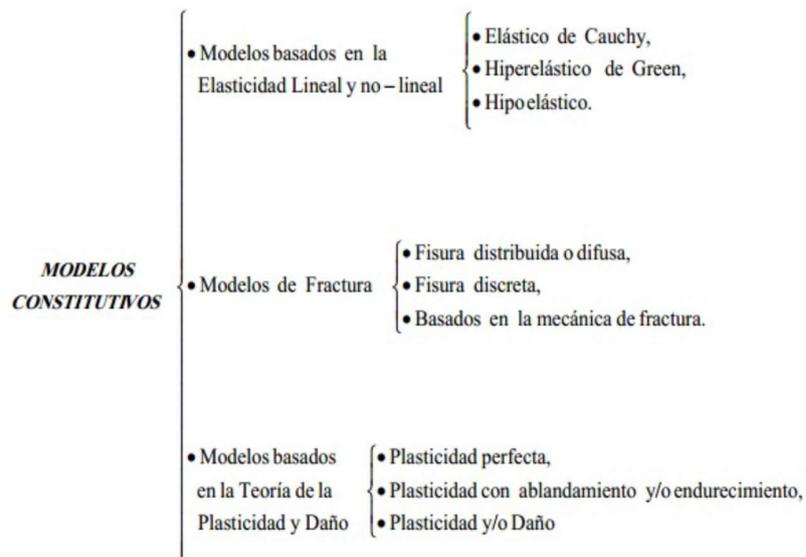


Figura 11. Clasificación de modelos constitutivos para determinar el comportamiento de un sólido [19].

En relación con los modelos basados en la elasticidad que son los más simples, se pueden diferenciar en dos grandes bloques:

- Modelos elásticos de Cauchy: están basadas en la Ley de Hooke. La deformación permite definir el campo tensional. Las ecuaciones no dependen del tiempo.

Las ecuaciones constitutivas, descritas de forma general, exponen que la tensión es una función de la deformación e igualmente a la inversa. Debido a esto, es necesario conocer cualquiera de las dos para abordar el problema.

$$\sigma = f(\varepsilon) \tag{4.1}$$

- Modelos elásticos de Green: también denominados hiperelásticos. La tensión es calculada a partir de un potencial de la deformación. Tanto la tensión como la deformación dependen de la densidad de energía la cual está determinada. Como en las ecuaciones constitutivas de Cauchy, es necesario conocer de antemano la tensión o la deformación para operar.

$$\sigma = \frac{\partial \Psi(\varepsilon)}{\partial \varepsilon} \quad (4.2)$$

En este Trabajo Fin de Grado, los materiales que presentan interés por su aplicación en biopolímeros son los modelos hiperelásticos. Hecha esta salvedad, procedemos a mostrar una descripción general de este tipo de modelos (hiperelásticos) y detallar algunos de los modelos de mayor interés para definir el comportamiento mecánico del colágeno tipo I.

La hiperelasticidad hace referencia a materiales sometidos a grandes deformaciones en un rango elástico, sin plasticidad. Los polímeros, elastómeros o biomateriales son algunos ejemplos de materiales hiperelásticos.

Para los polímeros, este comportamiento tiene su origen en la composición de su microestructura que, formada a partir de moléculas en cadenas, confieren una mayor flexibilidad.

Los elastómeros, son elástico-lineales e isótropos en un rango pequeño de deformación pasando a ser anisotrópicos no-lineales con grandes deformaciones.

El comportamiento mecánico, como se ha referenciado antes, depende directamente de potenciales de energía de deformación. Dentro del modelo, la densidad de energía depende de los invariantes de deformación ($\bar{I}_1, \bar{I}_2, \bar{I}_3$), además de los parámetros particulares de cada modelo que tienen significado físico pudiendo éstos ser dependientes o no de los invariantes. Por último, se asume que son materiales incompresibles por su mínima compresibilidad e isoterms [20].

A continuación, se realiza una descripción de los modelos hiperelásticos más importantes y empleados por programas comerciales de cálculo por elementos finitos como ANSYS o ABAQUS:

- Mooney-Rivlin: modelo propuesto en 1940, utilizado normalmente para el análisis de respuesta elástica en elastómeros. Tiene precisión cuando se trabaja por debajo de un 100% de deformación [21]. Su función de densidad de energía, en la variante de 2 parámetros, viene dada por la siguiente ecuación [20]:

$$W = C_{10}(\bar{I}_1 - 3) + C_{01}(\bar{I}_2 - 3) + \frac{1}{d}(J - 1)^2 \quad (4.3)$$

- C_{10} , C_{01} , d son constantes del material.
- μ es el módulo inicial de cizalladura del material y está relacionado con C_{10} y C_{01} según la siguiente ecuación:

$$\mu = 2(C_{10} + C_{01}) \quad (4.4)$$

- d es el parámetro de incompresibilidad del material y se calcula a partir de la siguiente relación:

$$k = \frac{2}{d} \quad (4.5)$$

- k es el módulo inicial de compresibilidad del material.
- \bar{I}_1 y \bar{I}_2 son invariantes de deformación desviatorio definidos como:

$$I_1 = \lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2 \quad (4.6)$$

$$I_2 = \lambda_1^2 \lambda_2^2 + \lambda_2^2 \lambda_3^2 + \lambda_3^2 \lambda_1^2 \quad (4.7)$$

- Las deformaciones desviadoras $\bar{\lambda}_i = J^{-\frac{1}{3}} \lambda_i$ se forman a partir de las deformaciones principales λ_i . J es la relación de volumen elástico deformado respecto al material sin deformar.

- Neo-Hookeano: propuesto en 1948, está basado en la estadística termodinámica de los enlaces de cadenas poliméricas. Es usado para analizar y dar validez a modelos de plásticos y elastómeros siempre que no se supere un 20% de deformación [22]. Su función de densidad de energía viene dada por la siguiente ecuación [20]:

$$W = \frac{\mu}{2}(\bar{I}_1 - 3) + \frac{1}{d}(J - 1)^2 \quad (4.8)$$

- \bar{I}_1 (ver ecuación 4.6) y J representan los términos anteriormente referenciados.
 - μ es el módulo inicial de cizalladura del material.
 - d es el parámetro de incompresibilidad del material y se calcula a partir de la ecuación 4.5 donde k es el módulo de compresibilidad del material.
- Yeoh: modelo propuesto en 1990, empleado en elastómeros prácticamente incompresibles. Su función de densidad de energía viene dada por la siguiente ecuación [20]:

$$W = \sum_{i=1}^n C_{i0} \cdot (\bar{I}_1 - 3)^i + \sum_{k=1}^n C_{k1} \cdot (J - 1)^{2k} \quad (4.9)$$

- Donde C_{i0} y C_{k1} son constantes del material
 - \bar{I}_1 y J representan los términos referenciados en los modelos anteriores.
 - N es una constante del material.
 - Cuando n = 1 el modelo se reduce al modelo Neo-Hookeano para materiales incompresibles.
- Arruda-Boyce: modelo propuesto en 1993 valido para la descripción de modelos basados en elastómeros y polímeros. Está basado en la estadística mecánica de cadenas de los polímeros. Es el modelo seleccionado para representar el comportamiento mecánico de las moléculas de colágeno por lo que se detalla en el siguiente apartado.

Conviene subrayar que el empleo de modelos hiperelástico para el estudio de estructuras como el microfibrilo es una innovación en este trabajo. Frente a la simplificación lineal que normalmente se realiza de las moléculas de colágeno tipo I, este modelo pretende ser más ajustado a la realidad del tejido óseo.

4.2. Modelo de Arruda-Boyce

El modelo hiperelástico propuesto en 1993 por Ellen M. Arruda y Mary C. Boyce tiene como objetivo la constitución de un modelo que “ represente la naturaleza 3D del comportamiento tensión-desplazamiento mediante el mínimo número de parámetros para representar físicamente el proceso de deformación “ [23].

La ventaja que presenta este modelo frente a los modelos expuestos en el apartado 4.1 es su número invariable y reducido de parámetros. Al contrario que otros modelos que requieren de un mayor número de parámetros conforme aumenta la complejidad del problema o están forzados a cambiar estos parámetros a medida que cambian los estados de deformación, el modelo de Arruda-Boyce ofrece una simplicidad matemática superior con una gran precisión.

Antes de continuar, es esencial comprender la importancia del modelo hiperelástico de Arruda-Boyce dentro del análisis global a realizar sobre la influencia de los *cross-links* en el microfibrilo. Como se ha expuesto en el apartado 1 de Objetivos, en este Trabajo Fin de Grado no se tiene en cuenta el efecto de la mineralización en las moléculas de colágeno. Siendo la hidroxiapatita el elemento resistente del FCM, si se suprime del análisis, es el colágeno tipo I junto a los *cross-links* que las unen los que reciben y soportan toda la tensión. Es por este motivo que se pretende caracterizar con un mayor grado de complejidad permitiendo unos resultados más acordes a la realidad.

A continuación, se expone en base a qué principio funciona el modelo de Arruda-Boyce. También, se describen las diferentes ecuaciones constitutivas y los principales parámetros de control en el software ANSYS APDL.

El modelo se ha construido a partir de la estadística de la cadena de Langevin, un enfoque caracterizado por el uso de modelos simplificados que tienen en cuenta los grados de libertad excluidos mediante ecuaciones diferenciales estocásticas. A su vez, estos modelos se basan en ecuaciones (ecuación de Langevin) que describen un movimiento browniano, es decir, el movimiento de una partícula aparentemente aleatorio causado por las colisiones con otras moléculas.

Arruda y Boyce proponen un modelo basado en 8 cadenas contenidas en un cubo las cuales comienzan en los vértices del cubo y convergen en su centro. La longitud inicial de estas cadenas $r_0 = \sqrt{N}l$ depende del número de enlaces rígidos por cadena (N) y longitud de dichos enlaces (l).

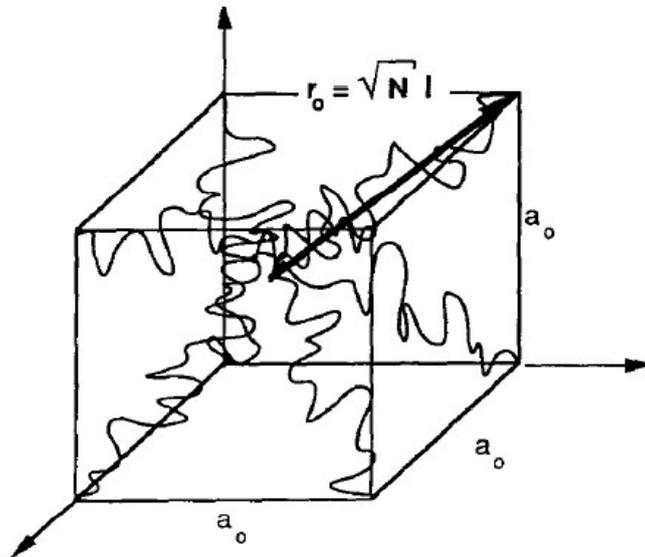


Figura 12. Red de 8 cadenas sin deformación [23].

La ecuación particularizada de la densidad de energía, como se ha descrito de otros modelos hiperelástico, para el caso del modelo de Arruda–Boyce viene dada por:

$$\Psi = Nk_B\Theta\sqrt{n} \left[\beta\lambda_{cadena} - \sqrt{n} \ln \left(\frac{\sinh \beta}{\beta} \right) \right] \quad (4.10)$$

- N es el número de enlaces rígidos por cadena.
- K_B es la constante de Boltzmann (1.38065×10^{-23} J/K)
- Θ es la temperatura expresada en Kelvin.
- n es la densidad de las cadenas
- λ_{cadena} y β se forman a partir de las siguientes ecuaciones:

$$\lambda_{cadena} = \sqrt{\frac{I_1}{3}} \quad \beta = \mathcal{L}^{-1} \left(\frac{\lambda_{cadena}}{\sqrt{n}} \right) \quad (4.11) \text{ y } (4.12)$$

Como se expresa en las fórmulas de los modelos hiperelásticos del apartado 4.1, I_1 es el primer invariante de deformación de Cauchy-Green, mientras que $\mathcal{L}^{-1}(x)$ es la función inversa de Langevin que se expresa como:

$$\mathcal{L}^{-1}(x) = \begin{cases} 1,31 \cdot \tan(1,59x) + 0,91x & \text{para } |x| < 0,841 \\ \frac{1}{\text{sgn}(x) - x} & \text{para } 0,841 \leq |x| < 1 \end{cases} \quad (4.13)$$

Para terminar, se muestra una forma alternativa de expresar la ecuación de densidad de energía (4.10) con una mayor simplificación y dependiente de unos parámetros de control (μ, λ_L, d) . Esta ecuación es la que emplea ANSYS APDL en sus cálculos [20]:

$$W = \mu \left[\frac{1}{2} (\bar{I}_1 - 3) + \frac{1}{20\lambda_L^2} (\bar{I}_1^2 - 9) + \frac{11}{1050\lambda_L^4} (\bar{I}_1^3 - 27) + \frac{19}{7050\lambda_L^6} (\bar{I}_1^4 - 81) + \frac{519}{673750\lambda_L^8} (\bar{I}_1^5 - 243) \right] + \frac{1}{d} \left(\frac{J^2 - 1}{2} - \ln J \right) \quad (4.14)$$

- μ (μ_0) es el módulo de cizalladura inicial. Se calcula a partir de la siguiente ecuación:

$$\mu_0 = nk_B\theta \quad (4.15)$$

- λ_L es el límite de extensión de red. Una vez se supera este límite la tensión aumenta considerablemente ya que las cadenas están totalmente extendidas y por debajo del límite las cadenas se desenrollan. Se calcula con la siguiente fórmula:

$$\lambda_L = \sqrt{N} \quad (4.16)$$

- d es el parámetro de incompresibilidad del material y se calcula a partir de la ecuación 4.5 donde k es el módulo inicial de compresibilidad.
- J es la relación de volumen elástico deformado respecto al material sin deformar.

4.3. Simulación numérica mediante el Método de los Elementos Finitos

Uno de los aspectos más importantes de este Trabajo Fin de Grado es la utilización de un método numérico, el Método de los Elementos Finitos (MEF) para modelar y analizar la estructura fibrilar con sus enlaces del tejido óseo. Aunque otros métodos basados en la experimentación ofrecen una respuesta precisa para estos tipos de análisis, siendo los más comunes a la hora de observar estructuras nanoscópicas, en los últimos años se ha producido un aumento de simulaciones o métodos computacionales para estudiar interacciones a una escala tan reducida, manteniendo a su vez la complejidad del modelo. Esto ha sido posible por el gran avance en la computación sufrido desde los años cincuenta con la aparición de las primeras computadoras.

El Método de los Elementos nace de la necesidad de obtener un método que permita resolver grandes problemas de elasticidad y estructuras en los años cuarenta de autores como Richard Courant y Alexander Hrennikoff. Países como la URSS o China aportaron al desarrollo de este método también. Sin embargo, no fue hasta los años sesenta y setenta cuando organizaciones como la NASA impulsaron programas basados en elementos finitos como NASTRAN, junto con la aparición de *software* libre de MEF, de forma más generalizada en otras disciplinas de la ingeniería como la transferencia de calor o en fluidos.

Dicho lo anterior, con la popularización y establecimiento del MEF como un método eficaz, la elección de esta herramienta numérica frente a la experimentación en un laboratorio se encuentra en la principal ventaja del MEF frente otros métodos: la complejidad del modelo solo depende de la potencia de computación disponible. Para ser más específicos, la simulación numérica es más eficiente tanto en gastos como en tiempo. Todo el proceso se aborda desde un marco teórico donde el tiempo está limitado únicamente por las prestaciones computacionales confiriendo a los modelos una gran capacidad de iteración. En suma, las variables de los modelos pueden ser modificadas con mayor o menor grado sin perder precisión ni tiempo en alterarlas como si sucede mediante la experimentación.

Una vez realizada una introducción al MEF, procedemos a explicar su diferencia con la solución analítica.

La función del MEF es ofrecer, en un marco numérico, una solución a problemas de compleja geometría, carga o material cuando la solución analítica no es posible a través de la resolución de ecuaciones diferenciales. Al contrario que la simulación numérica, la solución analítica se basa en la simplificación del modelo con la admisión de un error posteriormente compensado por un factor de seguridad en función del problema. Así, por ejemplo, en la construcción el cálculo analítico de estructuras como pilares o forjados es realizado por medio de factores de seguridad que tienen en cuenta variables como el clima, los seísmos, etc. Es por eso que abordar problemas de diseño complejos mediante el Método de los Elementos Finitos da resultados más precisos y cercanos a la realidad con la condición de que la elaboración del modelo requiere de una gran comprensión del comportamiento físico, las fuentes de error y la optimización del modelo.

Si enumeramos y describimos los dos aspectos más importantes del análisis mediante elementos finitos, son:

1. Discretización: es el proceso por el cual un sólido continuo complejo por sus características (material o geometría) de infinitos grados de libertad se transforma a un cuerpo más sencillo con un número determinado de grados de libertad. La discretización se lleva a cabo mediante la generación de la denominada malla que no es más que un conjunto de elementos discretos interconectados mediante nodos.
2. Interpolación: una vez discretizado el dominio inicial en subdominios, o elementos, cada uno de éstos permite estimar los grados de libertad y sus derivadas en todo su dominio a partir de la interpolación de la solución nodal.

Con el fin de entender el planteamiento del MEF se procede a exponer los fundamentos principales sin abordar la totalidad del cálculo numérico del proceso.

Como se representa esquemáticamente en la figura 15, a partir de un fenómeno real se elabora un modelo matemático que trata de explicar el hecho físico. Este modelo matemático suele estar descrito por ecuaciones diferenciales con derivadas parciales y unas condiciones de contorno y obedece a una idealización de la realidad. La resolución analítica de este modelo matemático traería consigo la solución del problema, pero resulta frecuentemente inviable. Seguidamente, se lleva a cabo una discretización del modelo matemático para lo cual se pueden emplear diferentes aproximaciones como, por ejemplo, un principio variacional; el más frecuente consiste en minimizar la energía potencial total. De este modo el planteamiento inicial basado en ecuaciones diferenciales queda reducido a un sistema algebraico de ecuaciones cuya solución nos dará directamente la solución en los nodos de la malla. La generación del modelo discretizado consiste en una simplificación de la realidad. Todas las hipótesis que se tomen en esta fase no deben perder de vista el fenómeno físico que se pretende resolver. El mallado es un aspecto esencial en esta etapa y es necesario asumir que probablemente se cometan errores. El mallado consiste en dividir el modelo en una serie de elementos cuya tecnología habrá sido previamente seleccionada y debe ser lo más fiel posible al fenómeno físico que se pretende reproducir. Los elementos finitos presentan formas geométricas sencillas como elementos, triangulares y cuadriláteros en 2D o tipo pirámide y hexaedro en 3D. Además, su grado de interpolación de la solución nodal suele ser lineal o cuadrático.

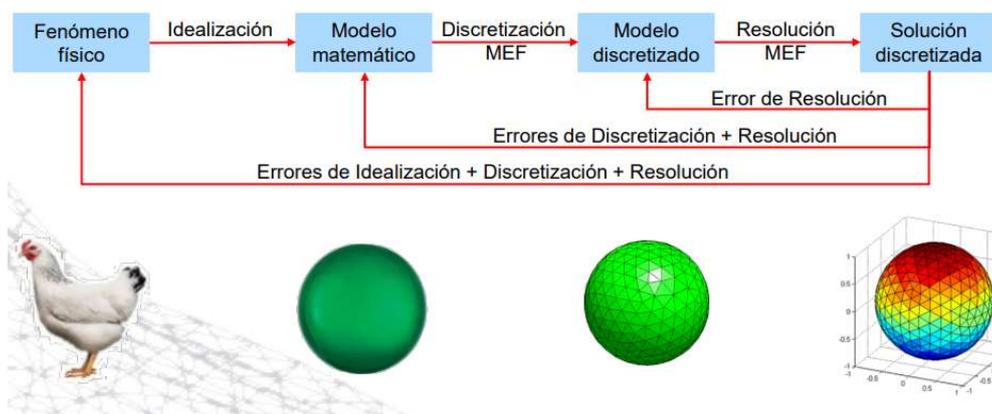


Figura 13. Proceso de discretización. Paso a paso desde un fenómeno real hasta la solución obtenida bajo unas condiciones determinadas. En cada punto se asume un error [24].

Sobre el modelo discretizado, es necesario aplicar una serie de restricciones denominadas condiciones de contorno esenciales con el objetivo de evitar determinados grados de libertad asociados a traslaciones y/o giros de sólido libre. Esta limitación es especialmente importante dado que el Método de Elementos Finitos convencional utiliza una formulación en desplazamientos para calcular, es decir, una vez discretizado el modelo en subdominios se estiman los desplazamientos de los nodos de cada elemento y posteriormente estos desplazamientos nodales se interpolan en el interior del elemento. Otra condición importante es que la continuidad del desplazamiento a lo largo de los elementos se debe cumplir (Continuidad C^0) para alcanzar una convergencia en la solución.

Con el sistema de ecuaciones algebraico resuelto podemos obtener el campo de desplazamientos en cada elemento. A partir de él, mediante las ecuaciones de compatibilidad es posible estimar las componentes de deformación y, mediante un modelo constitutivo, las componentes de tensión en cualquier punto del dominio.

Por último, el proceso que siguen programas como ANSYS APDL con el análisis por elementos finitos se resume en 3 etapas:

1. Preprocesado: se define la geometría del modelo junto a las condiciones de contorno, cargas y el mallado. Además, se especifican las propiedades del material, propiedades de las secciones, etc.
2. Solución: se resuelve el sistema discreto de ecuaciones y, por lo tanto, conoceremos los grados de libertad nodales (desplazamientos y/o giros en el problema estructural).
3. Postprocesado: permite la visualización de variables como la tensión o deformación a través rutinas que proporcionan gráficas y resultados numéricos. Entre otras cosas, también podemos especificar criterios de fallo que permitan evaluar la viabilidad estructural del componente.

5. Modelado del colágeno tipo I

5.1. Introducción

El colágeno tipo I es uno de los tres constituyentes del tejido óseo. Como se describe en el apartado 3.1.c y 3.2.a, esta molécula se conoce como tropocolágeno y desenvuelve una función esencial en la unión de la hidroxiapatita entre dos moléculas posicionadas en un mismo eje axial. Sus características, anteriormente definidas (3.1.c), se resumen a continuación: su geometría, con 300 nm de longitud que se repite con una periodicidad D de 67 nm en la dirección longitudinal de fibrilo de colágeno; su composición, dos cadenas α_1 y una cadena α_2 de aminoácidos (glicina-X-Y) formando una triple hélice; su función, donde un total de 5 moléculas estructuradas de forma escalonada axialmente que conforman un microfibrilo; y su comportamiento mecánico.

Sobre el comportamiento mecánico y la constitución de un modelo que permita analizar biopolímeros como el colágeno tipo I, se ha discutido a lo largo del apartado 4 Fundamentos teóricos, en el cual se han expuesto una serie de modelos adaptables a la realidad hiperelástica del colágeno. Seleccionado el modelo de Arruda-Boyce para describir el comportamiento mecánico, se han expuesto las bases del método de Elementos Finitos con el objetivo de modelar en ANSYS APDL (apartado 4.3).

Antes de elaborar un modelo aislado de una molécula de colágeno tipo I que pueda traducirse y aplicarse a un modelo expandido como es un conjunto de microfibrilos, se ha de examinar el comportamiento hiperelástico del colágeno frente a distintos esfuerzos. A continuación, se explora la literatura disponible sobre las propiedades mecánicas del colágeno de distintos autores como Buehler [16], Launey et al [2] y Bischoff et al [15].

Desde la perspectiva ingenieril es determinante conocer la composición, estructura y comportamiento mecánico de un material para controlar todas las variables, tanto

internas como externas. Esta acción permite asegurar una de las características más importantes en el diseño, la predicción. En la ingeniería, obtener un modelo que permite la predicción y repetición, asumiendo una mínima incertidumbre, significa asegurar la integridad, seguridad y rentabilidad del proceso. Este mismo desarrollo se puede aplicar a cualquier material, por lo que si entendemos el colágeno tipo I como la mínima unidad estructural de un material es razonable emplear el mismo enfoque.

Si queremos comprender el comportamiento mecánico de las moléculas de colágeno tipo I hay que entender cómo determinadas variables afectan al colágeno. De entre estas variables la más importante es la degradación con la edad.

Cualquier tipo de degradación depende del tiempo y el envejecimiento es un proceso intrínseco a todo ser vivo. Este deterioro tiene lugar en toda la materia orgánica y afecta de la misma forma al tejido óseo. Los estudios de Bischoff et al [15] han permitido esclarecer, a través de distintas comparaciones de tejido humano sano frente a tejido cicatrizado y comparando el tejido de roedores, que el comportamiento mecánico sufre grandes variaciones con el envejecimiento. El estudio mediante la elongación de tejido con el extensómetro junto a su simulación en elementos finitos refleja que, en función del estado del tejido, es decir, su edad y si ha sufrido regeneración, altera parámetros básicos como el número de enlaces rígidos por cadena (N) o la densidad molecular de la red de cadenas (n). Éstos son fundamentales para la definición del modelo de Arruda-Boyce a partir de parámetros de control como el módulo de cizalladura inicial (μ) o el límite de extensión de red (λ_L) expuestos en el apartado 4.2.

Asimismo, cabe definir el comportamiento mecánico del colágeno tipo I. Como se observa en la figura 16 del análisis realizado por Buehler [16], la molécula tiene una gran resistencia a fractura (hasta $2.30E+04$ picoNewtons por molécula). Fundamentalmente trabaja a tracción siendo su resistencia muy baja a compresión y mínima a un esfuerzo cortante.

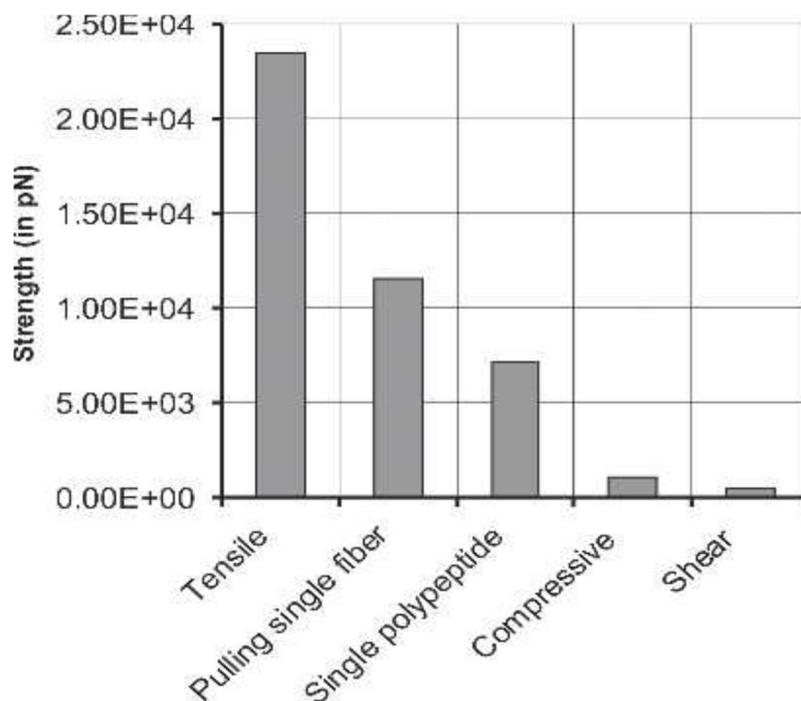


Figura 14. Gráfica comparativa de diferentes niveles de resistencia mecánica considerando una molécula de tropocolágeno de longitud 840 nm. La resistencia a tracción de una molécula es cerca del doble de la resistencia de una fibra de colágeno. Además, se observa que las resistencias a compresión y cortante de una molécula son mínimas. Sin embargo, la tracción de una de las 3 cadenas (polipéptidos) que conforman la molécula de tropocolágeno demuestra una resistencia considerable [16].

Esta diferencia entre tracción y compresión es debido a la naturaleza hiperelástica de las moléculas de colágeno tipo I, un comportamiento mecánico que depende totalmente de las interacciones químicas entre los aminoácidos de las cadenas.

Por un lado, tenemos la respuesta a compresión que ofrece una resistencia mínima y es propia de deformaciones por debajo del 5%. A partir de esta deformación, la molécula comienza a curvarse sobre sí mismo.

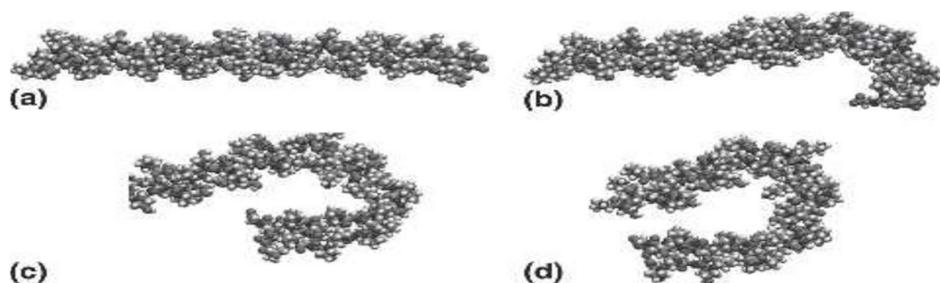


Figura 15. Curvatura del colágeno tipo I frente a esfuerzo de compresión. A partir de un 5% de deformación (a), la molécula comienza a doblarse sobre sí misma (b) (c) (d) [16].

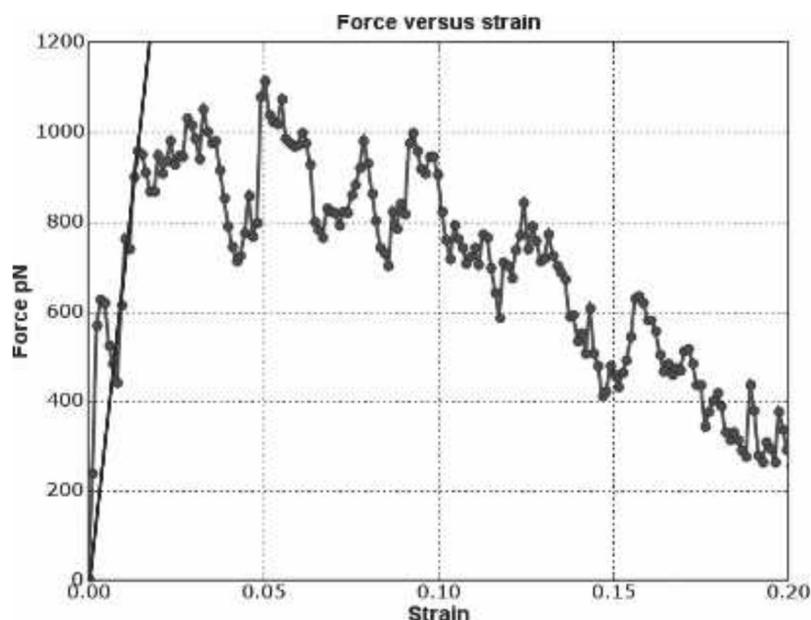


Figura 16. Gráfica Fuerza-Deformación del colágeno tipo I frente a la compresión. A partir del 5% se observa que la fuerza disminuye ya que la molécula se dobla. Cuando pasamos a grandes deformaciones la molécula deja de trabajar a compresión debido a un exceso en su curvatura [16].

Por otro lado, en contraste a la compresión, el colágeno ofrece una mayor resistencia a la tracción permitiéndole trabajar a grandes deformaciones (hasta el 50%). La razón de esta respuesta se encuentra en las diferentes fases que atraviesa el colágeno en su elongación las cuales dependen de su estructura y composición, específicamente de los enlaces de hidrógeno.

En un rango de pequeñas deformaciones (menos del 10%) los enlaces de hidrógeno permanecen estables y es el desenrollamiento de la triple hélice del tropocolágeno el fenómeno que gobierna su comportamiento en un primer estadio. Esta fase no tiene mucha rigidez ya que las moléculas que conforman el microfibrilo aún siguen enrolladas.

Del 10% al 25% de deformación, las cadenas del colágeno están rectas y tensadas comenzando el estrechamiento. Se produce una disminución gradual de enlaces de hidrógeno en las cadenas a causa de su rotura. La rigidez aumenta respecto a la primera fase.

A partir del 25% se detiene la disminución de enlaces de hidrógeno, pero no su rotura ya que en esta fase se produce un ciclo constante de rotura de enlaces y formación de nuevos debido a la proximidad entre las cadenas. La resistencia aumenta considerablemente respecto las fases anteriores porque las moléculas trabajan totalmente a tracción.

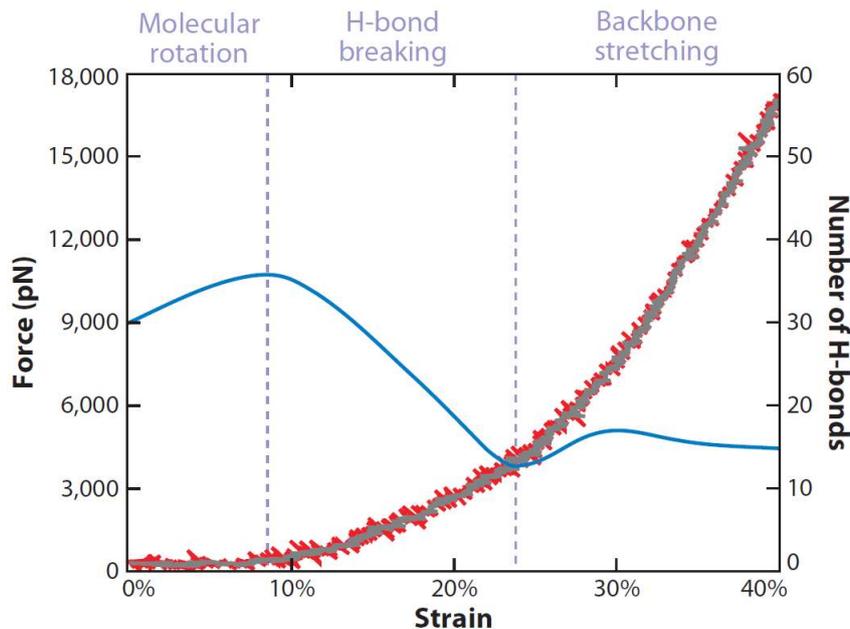


Figura 17. Gráfica Fuerza-Deformación del colágeno tipo I frente a un esfuerzo de tracción. Las 3 fases (desenrollamiento, disminución de enlaces de hidrógeno y tracción total) están delimitadas en función de la deformación. La línea roja muestra el incremento de la fuerza y la línea azul la variación del número de enlaces de hidrógeno [2].

Finalmente, de la información claramente no-lineal que proporcionan las gráficas es correcto asumir que cada fase proporciona una resistencia característica. Es adecuado concluir que, si aproximamos para cada fase un comportamiento lineal, el módulo de Young es diferente para cada etapa, siendo mayor en el rango de deformación de 25% a 40%. Esta simplificación es necesaria para el ajuste del modelo de Arruda-Boyce ya que, a pesar de trabajar para el rango completo de deformación, se asume un módulo de Young general, característico del colágeno tipo I.

5.2. Ajuste del modelo de Arruda-Boyce. Simulación por el Método de los Elementos Finitos

El objetivo del ajuste del modelo hiperelástico de Arruda-Boyce es encontrar los valores numéricos de los parámetros de control (referenciados en el apartado 4.2) que validen el comportamiento mecánico del colágeno tipo I de forma que se corresponda con la realidad física y pueda contrastarse con la literatura disponible. Esto se realiza mediante el programa comercial ANSYS APDL que permite, a partir de unos parámetros (μ, λ, d), obtener la solución de forma numérica y gráfica.

El estudio realizado por Buehler [16] acerca de las propiedades mecánicas del colágeno tipo I mediante su simulación atomística, es el punto de referencia elegido ya que en dicho trabajo se presentan una serie de condiciones semejantes a este Trabajo Fin de Grado como lo son: la geometría, el modelo hiperelástico y la respuesta a tracción. A partir de un modelo de una única molécula de colágeno se pretende ajustar sus variables hasta obtener una respuesta similar a la obtenida por Buehler, mostrada en la figura 20.

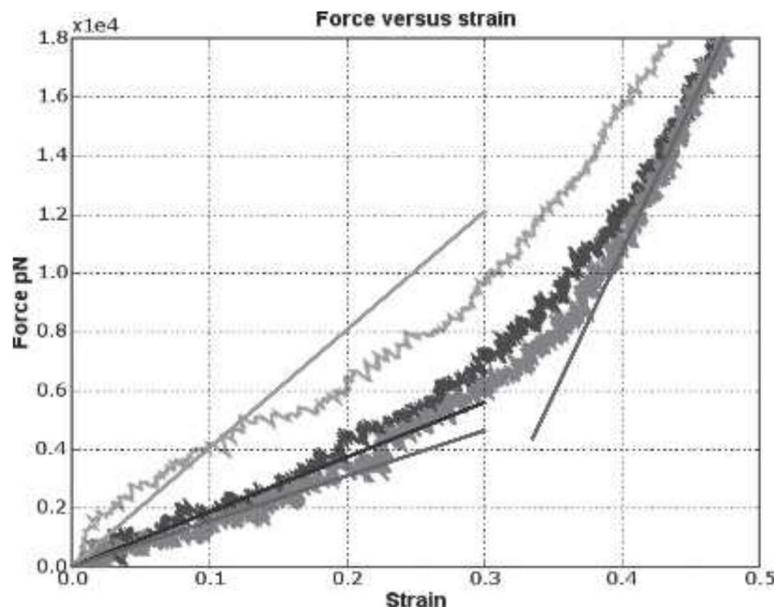


Figura 18. Gráfica Fuerza-Deformación de Buehler del colágeno tipo I frente a un esfuerzo de tracción. Las distintas líneas muestran los resultados obtenidos a diferentes velocidades de aplicación de la carga [16].

Una vez obtenidos los valores de Arruda-Boyce para el modelo simplificado de una molécula de colágeno tipo I, se aplicará al modelo numérico que representa diversos microfibrilos de colágeno (apartado 6). Los parámetros que deben ser calculados son:

- Módulo de cizalladura inicial (μ)
- Límite de extensión de red (λ_L)
- Parámetro de incompresibilidad (d)

El procedimiento que se ha seguido para el cálculo de las variables se basa en la creación de una geometría simplificada del colágeno junto a la aplicación de las condiciones de contorno, un desplazamiento. Posteriormente se introducen valores de los parámetros de control (μ, λ_L, d) acordes a la literatura disponible y se iteran hasta que la solución numérica obtenida converja con unos resultados equivalentes a los obtenidos por Buehler, mostrados en la figura 20. A continuación, se describe de forma detallada todo el proceso.

En primer lugar, la geometría consiste en un cilindro recto de longitud 300 nm y diámetro 1.5 nm (valor aproximado puesto que varía en función del estado de hidratación del colágeno). Esta geometría no considera la rotación en hélice propia del colágeno. Aunque no se represente de manera explícita la existencia de las tres cadenas de aminoácidos, mediante el ajuste del modelo hiperelástico se pretende reproducir su comportamiento.

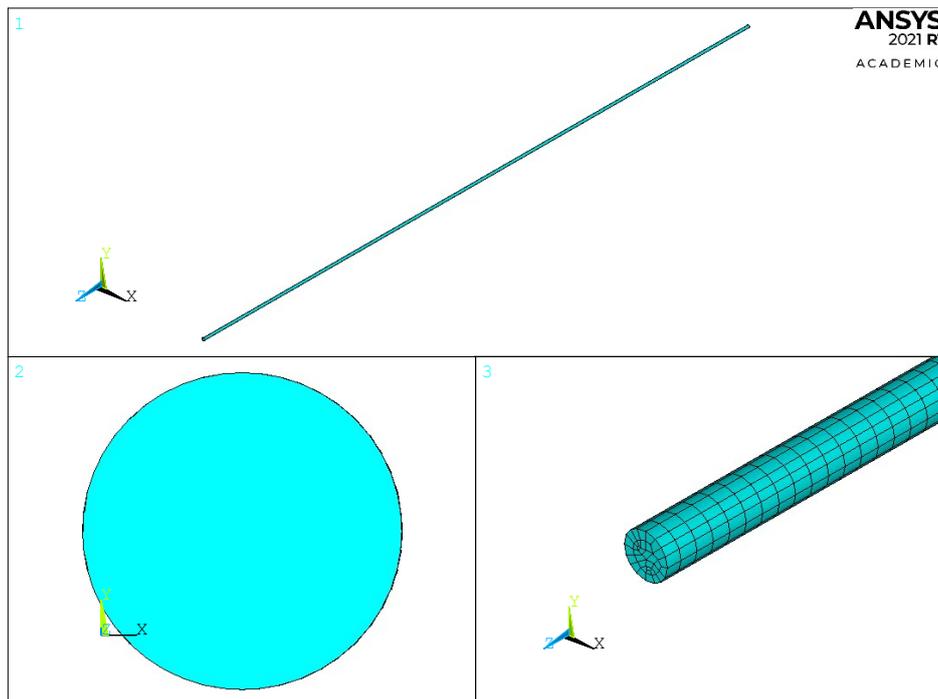


Figura 19. Geometría y mallado para el modelo simplificado de colágeno hiperelástico.

En segundo lugar, el elemento utilizado para el mallado es el SOLID185, adecuado para modelos 3-D de estructuras sólidas, de 3 grados de libertad en cada nodo. A partir de este elemento en su forma hexaédrica, se ha construido el mallado de todo el volumen en el modo SWEEP (figura 21). Las condiciones de contorno aplicadas son las mínimas para restringir el modelo sin la utilización de un empotramiento en la base y evitando su rotación. Se ha apoyado la base restringiendo el grado de libertad axial (z); también se ha restringido el movimiento transversal en una generatriz (x) y, por último, se ha restringido el movimiento transversal perpendicular al anterior (y) en un punto diametralmente opuesto a la generatriz.

Seguidamente, se ha realizado un análisis estático de tracción uniaxial en la dirección longitudinal del modelo (z) con control de desplazamiento en el extremo libre. La deformación aplicada es un 50%, considerando un total de 10 pasos para poder representar cómo evoluciona la respuesta del componente.

Por último, el aspecto más importante de la simulación, definir las propiedades mecánicas del colágeno mediante los parámetros de control de Arruda-Boyce. Para determinarlos, se ha hecho uso de las ecuaciones referenciadas en el apartado 4.2:

1. Módulo de cizalladura inicial (μ): tiene un valor de **2,0711E+09 Pa**

Se ha calculado a partir de la siguiente expresión:

$$\mu_0 = nk_B\theta \quad (4.15)$$

- Donde k_B es la constante de Boltzmann que vale **1,3807E-23 Nm/K**.
- θ es la temperatura en condiciones ambientales expresada en kelvin que vale **300 K**.
- n es la densidad de cadenas, depende del tipo de tejido estudiado y de la edad de este. Sin embargo, se ha calculado mediante la iteración de su valor manteniendo constantes los demás parámetros (λ_L , d) para conseguir una respuesta ajustada a la gráfica de Buehler (figura 20). Su valor se estima en **5E+29 m⁻³**.

2. Límite de extensión de red (λ_L): su valor de **1**.

Se ha calculado a partir de la siguiente expresión:

$$\lambda_L = \sqrt{N} \quad (4.16)$$

- Donde N es el número de enlaces rígidos por cadena. Bischoff et al [15] discute que este valor puede variar dependiendo del tejido y la edad. Se ha escogido el valor mínimo que es **1** ya que no puede haber físicamente menos de un enlace rígido por cadena.

3. Parámetro de incompresibilidad (d): su valor es **1,3793E-12 Pa⁻¹**

Se ha calculado a partir de la siguiente expresión:

$$k = \frac{2}{d} \quad (4.5)$$

$$k = \frac{E}{3 \cdot (1 - 2 \cdot \nu)} \quad (5.1)$$

- Donde k es el módulo de compresibilidad, resulta **1,45E+12 Pa**
- E es el módulo de Young, tomado de Buehler [16] en el ensayo a tracción del colágeno para diferentes ratios de aplicación de carga. Su valor es **8,70E+09 Pa**.
- ν es el coeficiente de Poisson. Su valor es **0,499** asumiendo un comportamiento casi incompresible.

5.3. Resultados

Tras obtener la solución realizamos la comparación con los resultados obtenidos por Buehler. Para confirmar que existe una correlación hay que comprobar si los valores de fuerza en los límites de deformación de las distintas fases a tracción del colágeno se corresponden. Adicionalmente, es posible visualizar si el modelo se comporta de acuerdo con lo planeado al visualizar que el campo de tensiones aplicado se distribuye uniformemente por el modelo y si la deformación final es la que hemos aplicado.

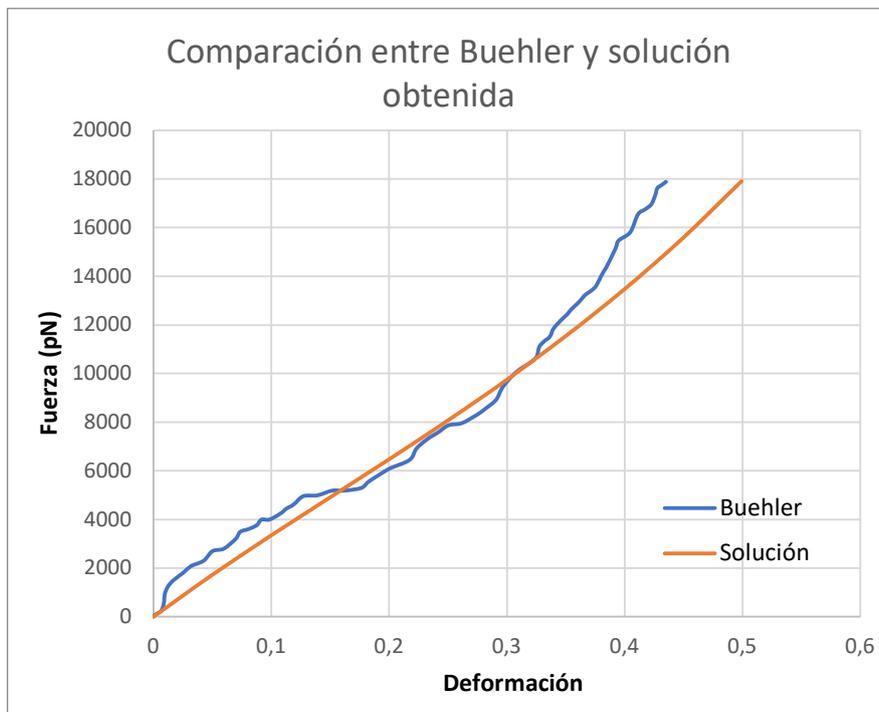


Figura 20. Gráfica Fuerza-Deformación de la solución del modelo de colágeno hiperelástico simplificado. La solución obtenida sigue una tendencia similar a la calculada por Buehler para una velocidad de aplicación de carga de 0.0001 \AA por paso [16].

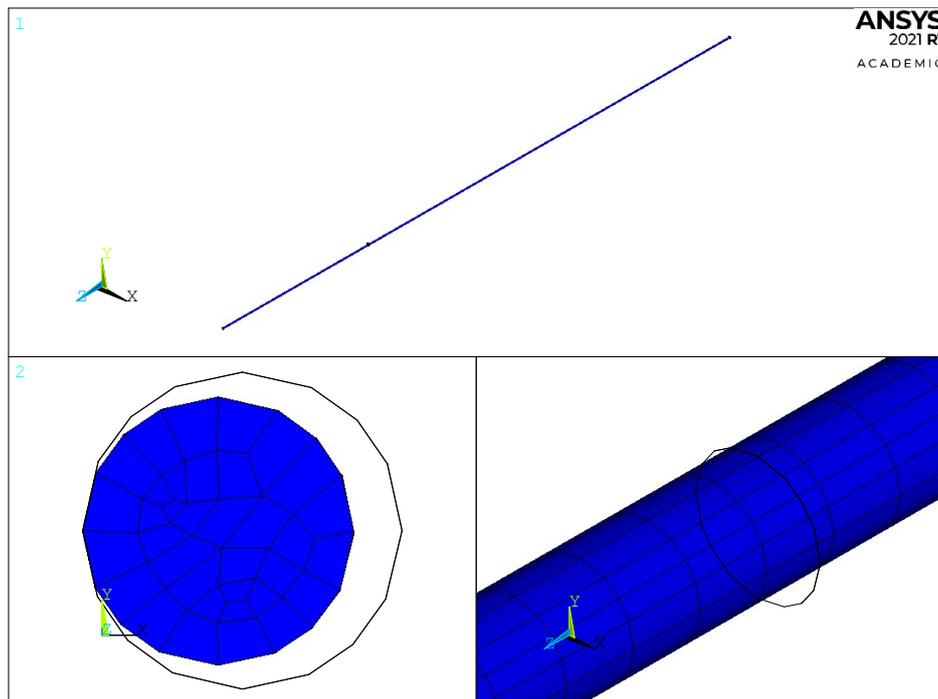


Figura 21. Campo de tensiones en la dirección longitudinal de la solución del modelo de colágeno hiperelástico simplificado. Respecto a la geometría original (contorno en negro), el modelo ha sufrido una elongación en el eje Z y una contracción en el eje radial.

Se concluye que los resultados obtenidos son satisfactorios porque muestran una correlación con los calculados por Buehler para la mayor velocidad de aplicación de la carga (ver figura 20).

6. Modelado del microfibrilo de colágeno

6.1 Descripción del modelo numérico

6.1.a. Introducción

La creación de un modelo computacional que permita valorar la influencia de los *cross-links* en el comportamiento mecánico del fibrilo de colágeno es el objetivo principal de este Trabajo Fin de Grado. Por este motivo que el modelo analizado está condicionado por el número total de *cross-links* representados y la escala de estudio.

Para aislar el efecto de los *cross-links* divalentes y trivalentes es necesario escoger una estructura donde éstos constituyan un factor importante en la transmisión de esfuerzos como es el Fibrilo de Colágeno Mineralizado (FCM). Al reducir la escala, un microfibrilo de colágeno aislado o una molécula de colágeno cuentan con un número demasiado bajo de *cross-links* como para estudiar la respuesta a una variación en su número o densidad. Sin embargo, estructuras de escalas mayores como las fibras de las lamelas requieren de modelos más complejo resultando ineficaces para observar directamente el comportamiento de los enlaces. Puesto que estas estructuras básicas son insuficientes para el análisis considerado se ha recurrido a seleccionar una unidad representativa de la nano-escala, el fibrilo de colágeno (FCM), compuesto por un conjunto de microfibrilos.

La unidad de volumen representativa está basada en la descripción realizada en el apartado 3.2.a de la distribución escalonada del FCM. Principalmente, hay que tener en cuenta la agrupación cuasi-hexagonal de las moléculas de colágeno en la dirección transversal, su estructura escalonada axialmente, la ausencia de mineralización en el colágeno (hidroxiapatita) y, por último, el posicionamiento adecuado de todos los *cross-links*. Asimismo, se ha simplificado la representación del colágeno compuesto de 3 cadenas de aminoácidos con una geometría cilíndrica.

A partir de los fundamentos teóricos sobre el método de elementos finitos (apartado 4.3), junto al empleo del modelo constitutivo hiperelástico de Arruda-Boyce, propuesto en el apartado 4.2 y validada su aplicación en el apartado 5, para caracterizar el comportamiento mecánico de las moléculas de colágeno tipo I, se definen las propiedades elásticas del modelo. Respecto a las propiedades de los enlaces, se propone que, asumiendo un comportamiento elástico, se estudie la influencia del valor de su rigidez.

Una vez construido el modelo, se lleva a cabo el mallado, teniendo en cuenta las limitaciones del hardware disponible, quedando así preparado para realizar modificaciones en la densidad de enlaces y comprobar su influencia. Finalmente, el modelo se somete a una deformación axial de un 10% considerando un total de 10 pasos para observar su evolución.

6.1.b. Propiedades del colágeno y los cross-links

El colágeno, con razón de su naturaleza, se define como un sólido hiperelástico con la parametrización del modelo de Arruda-Boyce. Como bien se ha expuesto en los apartados 5.2 y 5.3, los datos obtenidos se han contrastado con los observados por Buehler en sus estudios concordando con la realidad empírica del colágeno tipo I. Los parámetros de control de Arruda-Boyce contemplados son:

- Módulo de cizalladura inicial (μ) = 2,0711E+09 Pa
- Límite de extensión de red (λ_L) = 1
- Parámetro de incompresibilidad (d) = 1,3793E-12 Pa⁻¹

Por otro lado, en cuanto a las propiedades de los *cross-links*, se ha asumido un comportamiento isotrópico lineal a partir de la tesis de Politis [7], aplicando dos valores diferentes de módulos de Young: 4 MPa y 6 GPa, para mostrar cómo afecta a la rigidez del modelo. El coeficiente de Poisson se mantiene constante en los dos casos con un valor de 0.499 considerando un comportamiento casi incompresible. Para el coeficiente fijado, un módulo de Young de 4 MPa se asemeja a las

propiedades de un elastómero mientras que un módulo de 6 GPa entra en el rango de pequeñas deformaciones características del colágeno tipo I [25]. Cabe destacar que el análisis principal de la variación en el número de *cross-links* se realiza asumiendo el valor del módulo de Young de 6 GPa, mientras que el módulo de 4 MPa se emplea para realizar una comparación de forma secundaria.

6.1.c. Volumen elemental representativo.

La unidad estructural básica del modelo es la molécula de colágeno tipo I. Sin embargo, a la hora de construir la geometría, hemos recurrido a la periodicidad de una estructura elemental que permita evaluar la influencia de un número considerable de enlaces. Este volumen elemental es el microfibrilo, compuesto de 5 moléculas de colágeno.

Para el diseño de la geometría en ANSYS APDL se han tenido en cuenta dos aspectos fundamentales del microfibrilo a partir del modelo idealizado y utilizado por Alexander et al [26]: la agrupación cuasi-hexagonal y la estructura escalonada 5D. La agrupación cuasi-hexagonal de las moléculas de colágeno dentro del microfibrilo define las posiciones relativas de las superficies en el terminal N. Una vez definidos los puntos de origen de la geometría de las moléculas de colágeno se construye la curvatura que experimentan éstas a partir de una función helicoidal.

En primer lugar, se definen las dimensiones de la celda unidad según lo postulado por Alexander ($a = 4 \text{ nm}$, $b = 2.7 \text{ nm}$, $\gamma = 105.6^\circ$) para formar un paralelogramo. Posteriormente, se añaden los puntos de origen de las moléculas según queda indicado en la tabla 1.

La visualización de la figura 24 únicamente indica las posiciones relativas transversalmente a la celda unidad, pero axialmente cada una de estas superficies está separada 35 nm de la anterior. Esto es debido a la estructura escalonada del microfibrilo.

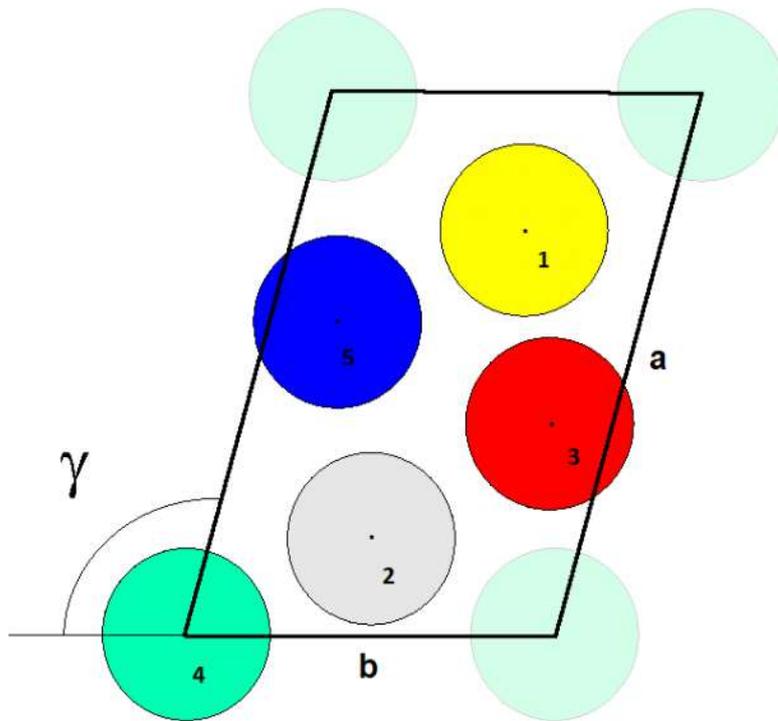


Tabla 1. Coordenadas relativas de los centros de las moléculas de colágeno dentro de la celda unidad.

	x	y
1	2,48054	3,08212
2	1,29513	0,77053
3	2,59027	1,54106
4	0	0
5	1,18540	2,31159

Figura 22. Celda unidad representativa. Se muestra la sección transversal en el terminal N de un microfibrilo, incluyendo las posiciones relativas de las moléculas y las dimensiones de la celda ($a = 4 \text{ nm}$, $b = 2.7 \text{ nm}$, $\gamma = 105.6^\circ$). Esta organización se repite para reproducir el modelo global como un conjunto de microfibrilos.

En segundo lugar, estando definidas las posiciones relativas dentro de la celda unidad, se define una generatriz basada en 30 puntos, a partir una función helicoidal, que permita la posterior extrusión de las secciones transversales de las moléculas con el objetivo de simular la hélice producida por las cadenas de los aminoácidos.

Desde un punto de vista analítico, es necesario conocer las posiciones de cada punto de la generatriz definidas por las siguientes expresiones:

$$x = r \cdot \cos(az) \tag{6.1}$$

$$y = \epsilon \cdot r \cdot \sin(az) \tag{6.2}$$

$$a = \frac{2\pi}{p} \tag{6.3}$$

Donde la coordenada z representa el eje longitudinal de la molécula (300 nm) y los parámetros principales son: $r = 0,2 \text{ nm}$ (radio de giro de la espiral); $\epsilon = -1$ (sentido de giro dextrógiro); $p = 3.000 \text{ nm}$ (paso o avance en z).

6.1.d. Obtención de la geometría: modelo 5D

Asimismo, en base a la generatriz calculada y con un diámetro de 1,23 nm [27] se extruye cada molécula de colágeno. Adicionalmente, la longitud del modelo final debe de ser de 335 nm, es decir, la longitud de la propia molécula (300 nm) más la longitud del *gap* (35 nm) con el fin de proporcionar la estructura escalonada 5D característica del colágeno.

A través de una serie de cortes de los volúmenes del modelo se obtiene la geometría de un microfibrilo seccionado donde cada molécula está dividida en 4 segmentos de longitud D (67 nm), un segmento que mide $0,48 D$ y un *gap* de 35 nm. Cada segmento se encuentra diferenciado por un color con razón de poder visualizar mejor la estructura interna de la geometría y su relación con las posiciones de los *cross-links*. Por último, esta geometría se copia 2 veces en la dirección X e Y de la sección transversal del FCM (ver figura 26) y se escala mediante la reducción de la dirección Z (longitudinal) con un factor de 5 para facilitar la visualización del modelo. A continuación, se muestra una leyenda de los colores empleados en cada segmento para la interpretación de figuras posteriores:

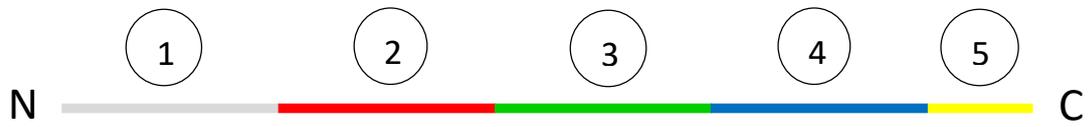


Figura 23. Secuencia de colores para cada uno de los segmentos del colágeno. Los segmentos del (1) al (4) miden 67 nm y sus colores, respectivamente son: (1) Gris, (2) Rojo, (3) Verde y (4) Azul. El segmento número (5) de color Amarillo mide 32 nm.

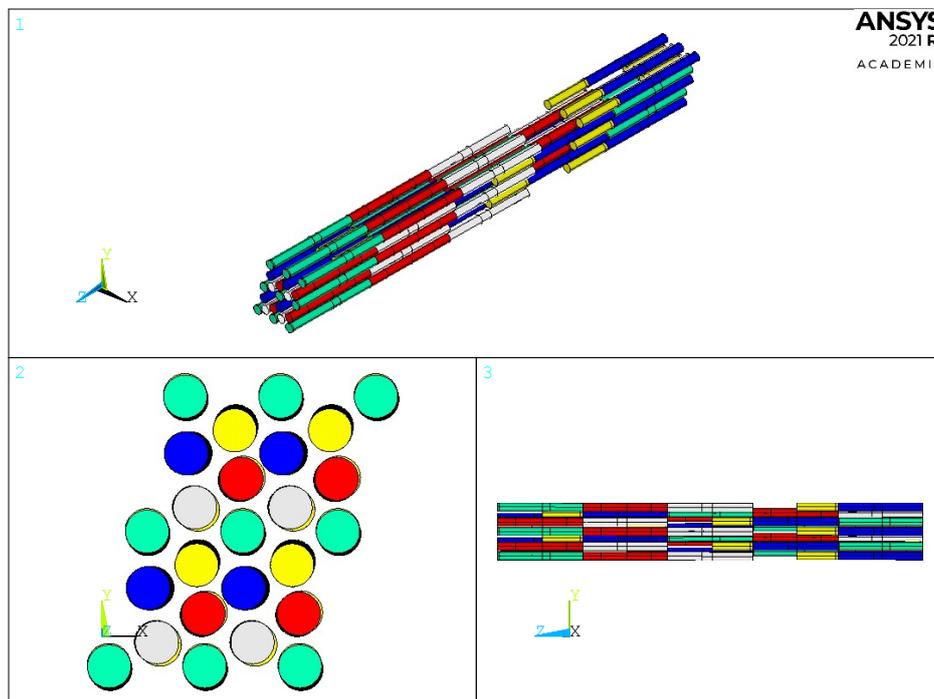


Figura 24. Modelo del microfibrilo de colágeno tipo I realizado en ANSYS APDL. Está incorporada la diferenciación entre los distintos segmentos de la molécula de colágeno en consonancia a lo expuesto en la figura 23.

6.1.e. Cross-links

La localización de los *cross-links* divalentes y trivalentes está determinada en función de su naturaleza, tal y como se expone en el apartado 3.2.b. Según el marco teórico y el modelo construido, la posición de todos los enlaces según un modelo simplificado (Hodge-Petrushka) viene representado en el siguiente esquema:

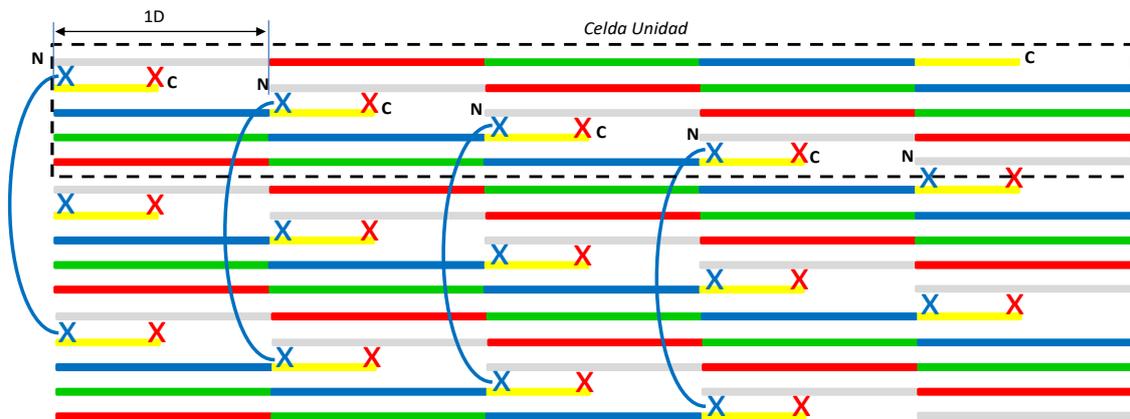


Figura 25. Cross-links divalentes y trivalentes en el modelo de Hodge-Petrushka. Los segmentos están diferenciados en función de una secuencia de colores descrita en la figura 25. Por un lado, los enlaces trivalentes, representados con líneas azules, solo tienen lugar en el terminal N y suceden entre moléculas de distintos microfibrilos. Por otro lado, los divalentes, representados con 2 cruces, se ubican entre moléculas escalonadas 4D de un mismo microfibrilo en la zona de overlap.

A continuación, se muestran las uniones interfibrilares e intrafibrilares aplicadas en el modelo realizado en ANSYS APDL:

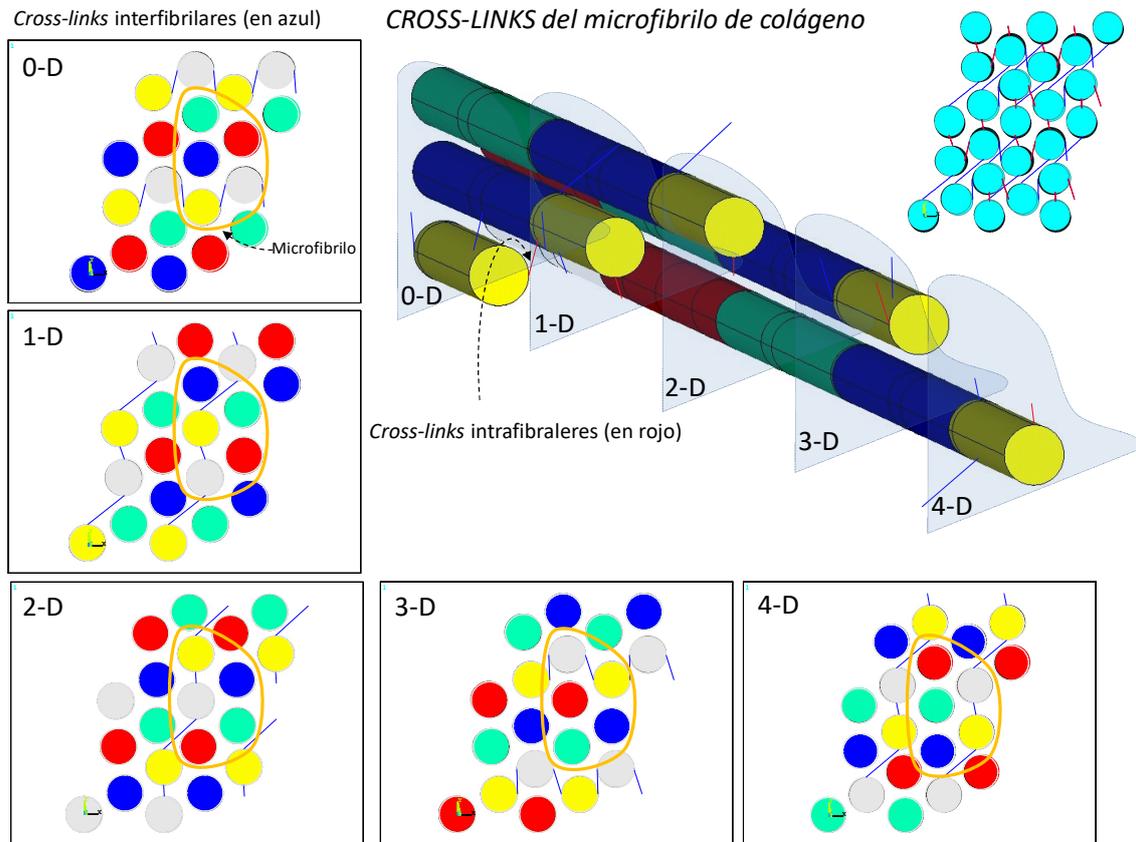


Figura 26. Cross-links divalentes y trivalentes en el modelo realizado con ANSYS APDL. Las secciones realizadas mantienen una distancia periódica D de manera que permiten visualizar todos los cross-links. Dentro del microfibrilo (rodeado en naranja) los únicos segmentos que contienen enlaces divalentes son los de color gris y amarillo para cualquier sección ya que son los únicos separados $4D$ en la estructura escalonada. Los enlaces que conectan segmentos fuera del microfibrilos son trivalentes. En la imagen 3D del modelo, cada tipo de enlace se diferencia por un color: rojo para los intrafibrilares y azul para los interfibrilares.

6.1.f. Mallado y condiciones de contorno

Finalizada la construcción geométrica del modelo, la elaboración de la malla se realiza empleando dos tipos de elemento:

- El elemento SOLID185 es utilizado para mallar todos los volúmenes que representan las moléculas de colágeno. Es adecuado para el uso de estructuras sólidas 3D, cuenta con 3 grados de libertad. Se recomienda usar la opción de *Enhanced Strain* en problemas hiperelásticos y de grandes deformaciones. Se emplea un tamaño de 0.5.
- El elemento BEAM188 es usado para mallar todos los *cross-links*. Es idóneo para el análisis de estructuras de tipo “viga” como son los enlaces, tiene 6 grados de libertad cada nodo. Se emplea un tamaño de 0.5.

Una vez definidos los elementos junto a sus tamaños, la licencia educativa de ANSYS APDL y la potencia de computación limita el número de elementos disponibles. Los tamaños de los elementos se han seleccionado según este criterio para que la solución pueda converger con un tiempo reducido. El número total de elementos es de 30.893, con 70.894 nodos.

El método de mallado utilizado varía en función del elemento estructural:

- Todos los volúmenes son mallados con elementos hexaédricos en el modo SWEEP, dejando que el mismo programa decida las superficies de origen y final.
- Los *cross-links* son mallados con la opción automática de ANSYS APDL.

En cuanto a las condiciones de contorno, es sumamente importante restringir los suficientes grados de libertad para que pueda converger la solución al resolver un comportamiento hiperelástico. Estas restricciones son:

1. Limitar todos los grados de libertad del área de la base del modelo en el sistema de coordenadas por defecto, cartesiano.
2. Limitar el grado de libertad circunferencial de todas las áreas cilíndricas que definen las moléculas de colágeno. Para ello se emplea el sistema de

coordenadas cilíndrico con el eje Z del sistema cartesiano como eje de rotación.

3. Limitar los grados de libertad de rotación (ROTX, ROTY, ROTZ) de todos los nodos de los *cross-links* mediante el sistema cartesiano global.

Finalmente, se aplica un desplazamiento en la dirección Z en todas las superficies localizadas en el extremo contrario a la base del modelo, que implique un 10% de deformación.

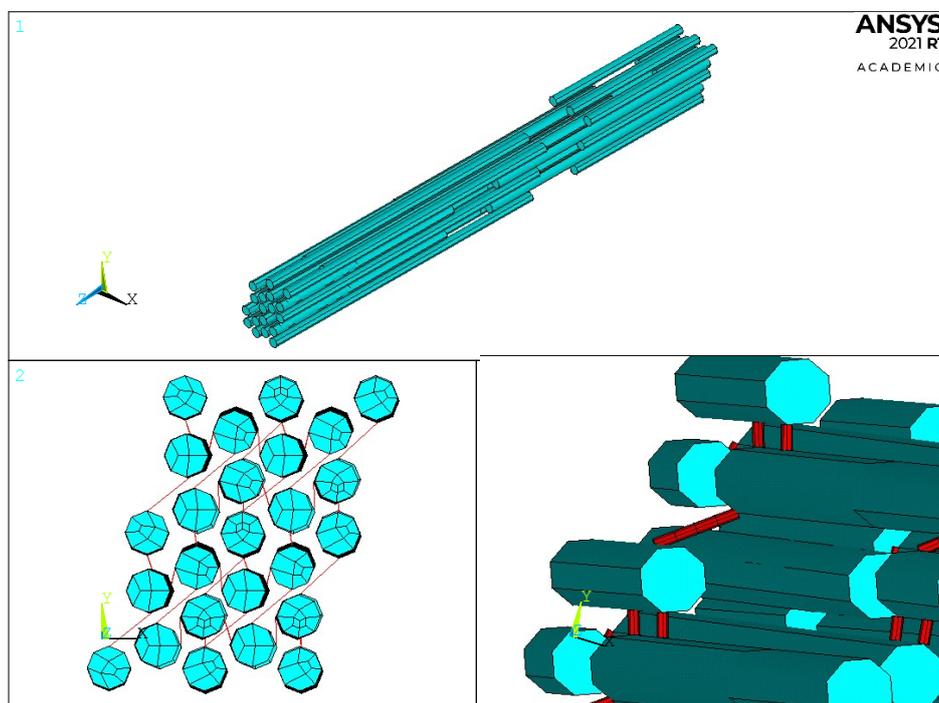


Figura 27. Mallado del modelo de microfibrilos de colágeno tipo I en ANSYS APDL.

7. Resultados

7.1 Comportamiento estático del MFC

A continuación, se mostrarán los resultados obtenidos de la curva Fuerza-Deformación (F-D) para diferentes modelos de MFC. El análisis se realiza en condiciones cuasiestáticas con control de desplazamiento. La simulación numérica resulta no-lineal siendo dos las fuentes de este comportamiento, por un lado, el material hiperelástico del colágeno y por otro, la consideración de grandes deformaciones.

Por lo que se refiere a la solución del modelo construido a partir de microfibrilos de colágeno (ver apartado 6), es necesario recalcar que el objetivo último es analizar la variación de la rigidez del modelo en función de la densidad de enlaces. Sin embargo, es esencial esclarecer cuál es el parámetro principal que gobierna la rigidez en el modelo.

Debido a la propia geometría del modelo y en base a los dos elementos estructurales principales, las moléculas de colágeno y *cross-links*, hemos deducido que el factor que determina la rigidez de la estructura es la rigidez de los *cross-links*. Mediante el análisis de las fuerzas transmitidas a la base del modelo cuando se aplica una deformación de un 10%, los resultados reflejan una variación considerablemente grande para los dos valores de módulo de Young de los *cross-links* considerados (ver figura 28). Como se ha expuesto en el apartado 6.1.b, para un mismo coeficiente de Poisson de 0,499, se han utilizado dos valores del módulo de Young: 6 GPa y 4 MPa.

Como muestran los resultados obtenidos en este Trabajo Fin de Grado, hemos confirmado nuestra hipótesis de que los enlaces controlan la rigidez de la estructura, siendo la tendencia de las dos curvas obtenidas similar pero cuyos valores numéricos se diferencian en un factor de 1000, mismo factor de diferencia entre los módulos de Young utilizados. Asimismo, es de resaltar que, al considerar el análisis

con grandes desplazamientos, la propia deformación de la estructura modifica la orientación de los enlaces y, por tanto, la rigidez del modelo.

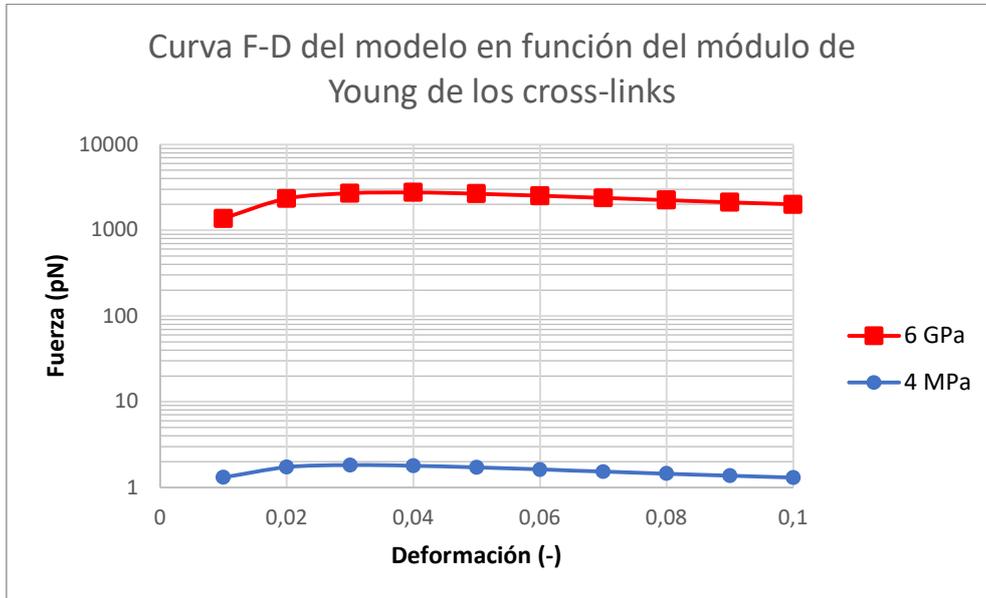


Figura 28. Comparación de la curva F-D del modelo para 2 valores de módulo de Young para el material de los cross-links. Se ha usado una escala semilogarítmica para poder visualizar con mayor claridad la disparidad de la solución.

Conforme a lo discutido en el apartado 6.1.b y los resultados obtenidos, todos los análisis posteriores se realizan teniendo en cuenta un módulo de Young en los *cross-links* de 6 GPa junto a un coeficiente de Poisson de 0,499.

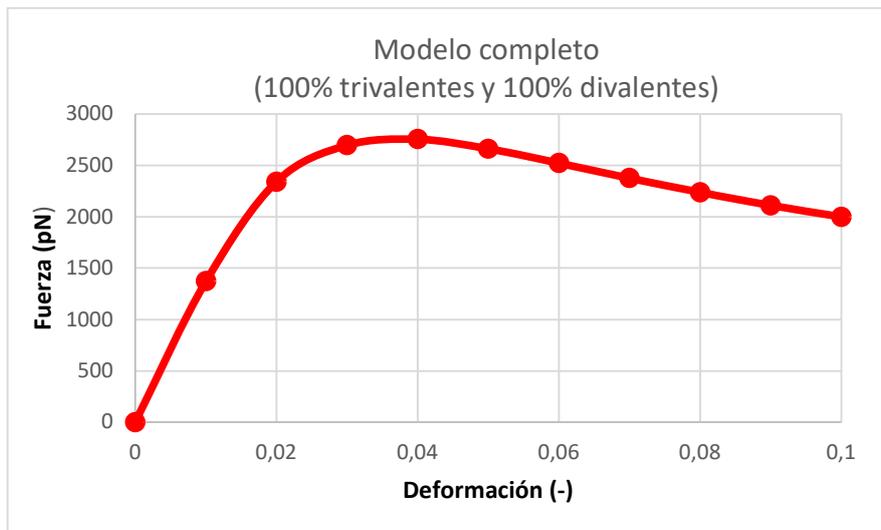


Figura 29. Curva F-D del modelo de microfibrilos de colágeno tipo I. No hay variación de la densidad de *cross-links*. Modelo de referencia: modelo completo.

Los resultados obtenidos para una presencia del 100% de *cross-links* divalentes y trivalentes con un módulo de 6 GPa (**caso estático**) se muestran en la Figura 29.

No obstante, referente a la disminución de rigidez del modelo como efecto de una disminución en el número de enlaces y a partir de hipótesis planteada, debe tenerse en cuenta que los resultados varían en función de la localización y número de los *cross-links*. Es decir, dentro del modelo, la rigidez varia para una misma reducción porcentual de enlaces según la localización de éstos.

Esta situación se representa claramente cuando comparamos el análisis de la curva F-D en presencia de la totalidad de *cross-links* trivalentes y un 50% de divalentes en los siguientes casos:

- Se han suprimido el 50% de enlaces divalentes del total mediante su desactivación en 2 secciones contiguas.
- Se han suprimido el 50% de enlaces divalentes del total mediante su desactivación de forma aleatoria.
- Se han suprimido el 50% de enlaces divalentes del total mediante su desactivación en 2 secciones no contiguas (alternas).

En la Figura 30 se muestran los resultados obtenidos. En consecuencia, se ha determinado que la forma de eliminación de *cross-links* para los posteriores análisis de variación de densidad, se base en la desactivación de éstos en secciones contiguas, por ser el caso más desfavorable.

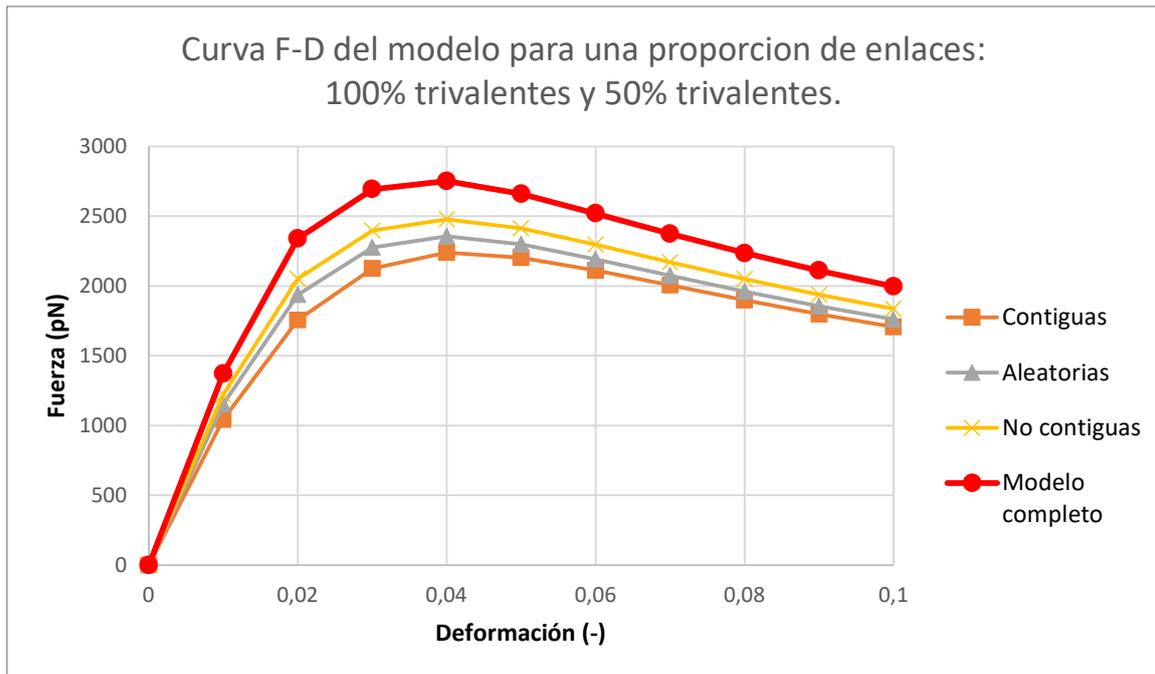


Figura 30. Curva F-D en función de la estrategia de supresión de *cross-links*. El caso estudiado es cuando hay una presencia de un 100% de trivalentes y únicamente un 50% de divalentes. Los resultados se comparan la curva obtenida para el modelo completo.

7.2. Influencia sobre la rigidez de los *cross-links*

El estudio de la influencia de los enlaces en la rigidez del modelo de microfibrilos de colágeno tipo I se ha dividido en 3 análisis de interés:

1. Análisis del impacto único de los enlaces interfibrilares (trivalentes).
2. Análisis del impacto único de los enlaces intrafibrilares (divalentes).
3. Análisis del impacto de distintas proporciones de enlaces interfibrilares (trivalentes) cuando se modifica el número de enlaces intrafibrilares (divalentes).

Para el primer caso, los resultados obtenidos cuando no hay *cross-links* divalentes y variamos la proporción de *cross-links* trivalentes en un 100%, 75%, 50% y 25% se muestra en la Figura 31.

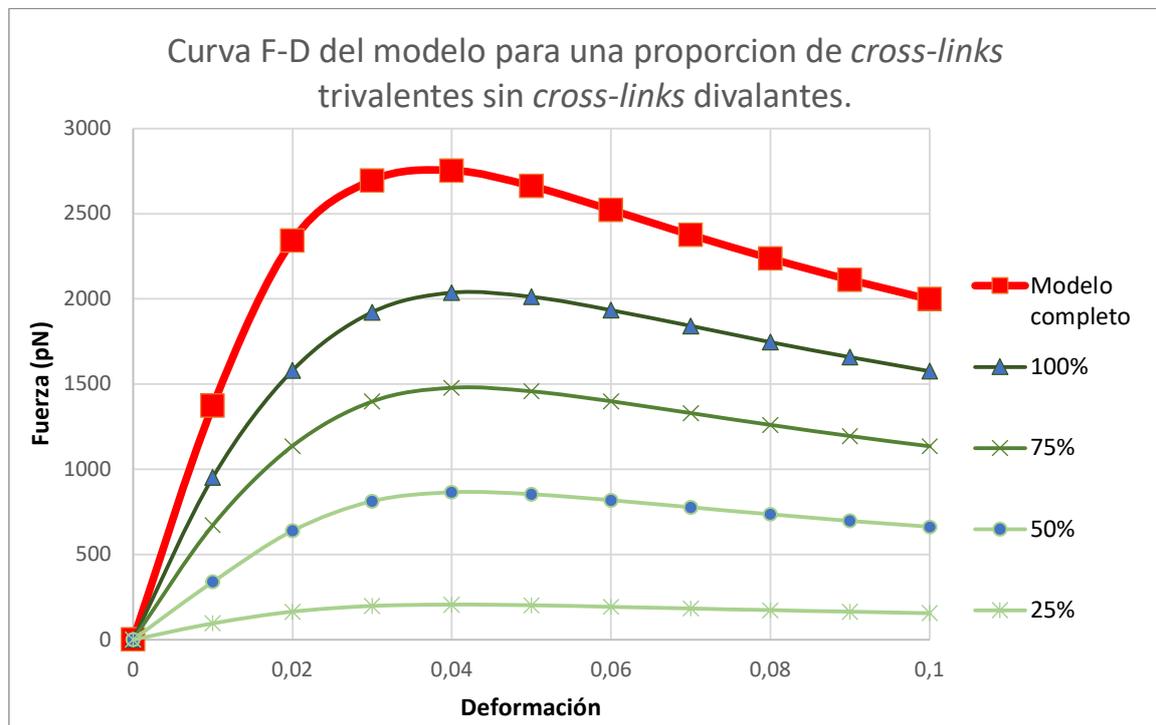


Figura 31. Curva F-D del modelo en función de la variación de densidad de *cross-links* trivalentes. La proporción de *cross-links* divalentes es de 0%.

En el segundo caso, no hay *cross-links* trivalentes y variamos la proporción de *cross-links* divalentes en un 100%, 75%, 50% y 25%. Los resultados se muestran en la Figura 32.

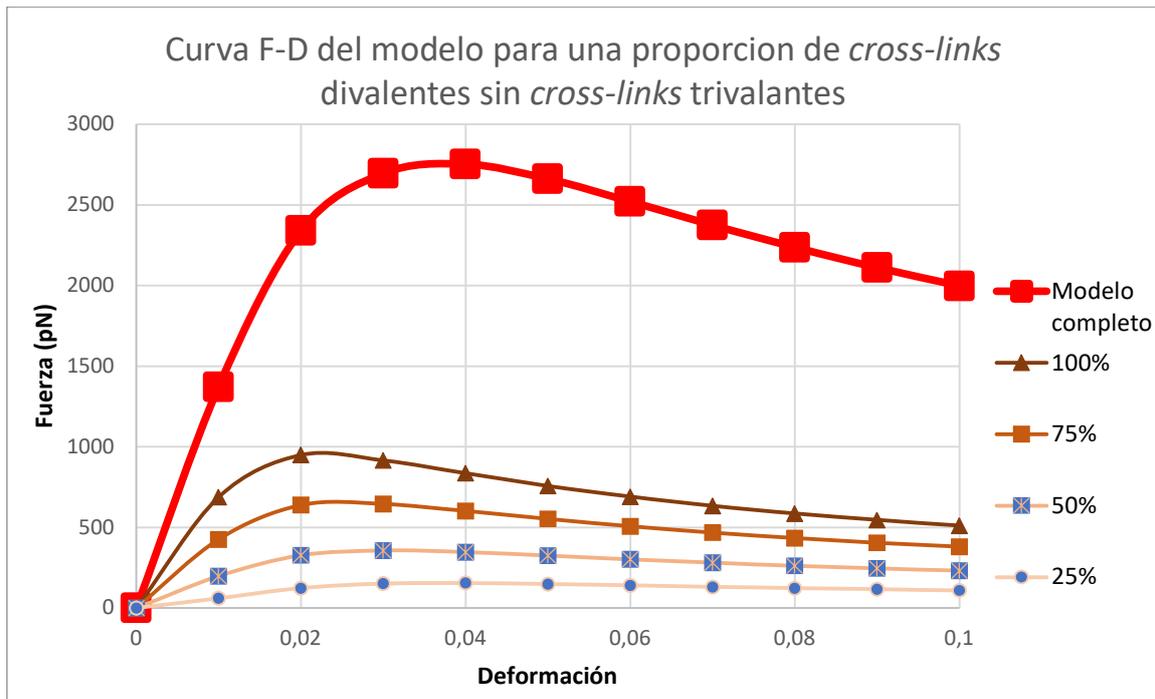


Figura 32. Curva F-D del modelo en función de la variación de densidad de *cross-links* divalentes. La proporción de *cross-links* trivalentes es de 0%.

Por último, analizamos la rigidez del modelo a partir de la variación de enlaces divalentes manteniendo diferentes proporciones de trivalentes (100%, 75%, 50% y 25%) presentes. Esta metodología se ha empleado dado que los *cross-links* trivalentes muestran una mayor importancia a la hora de gobernar la rigidez estructural y su variación es más acusada (ver figuras 31 y 32). Los casos estudiados donde se modifica el porcentaje de divalentes son:

- Modelo con 100% de *cross-links* trivalentes
- Modelo con 75% de *cross-links* trivalentes
- Modelo con 50% de *cross-links* trivalentes
- Modelo con 25% de *cross-links* trivalentes

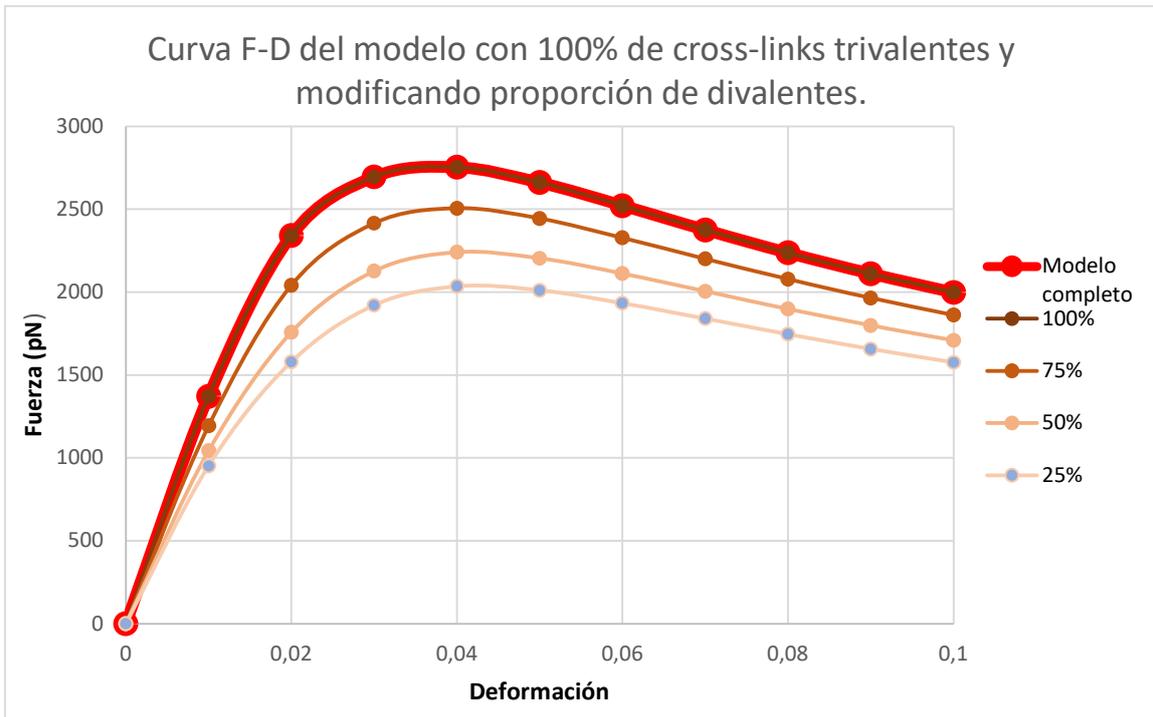


Figura 33. Curva F-D del modelo con 100% de cross-links trivalentes y modificando la proporción de divalentes.

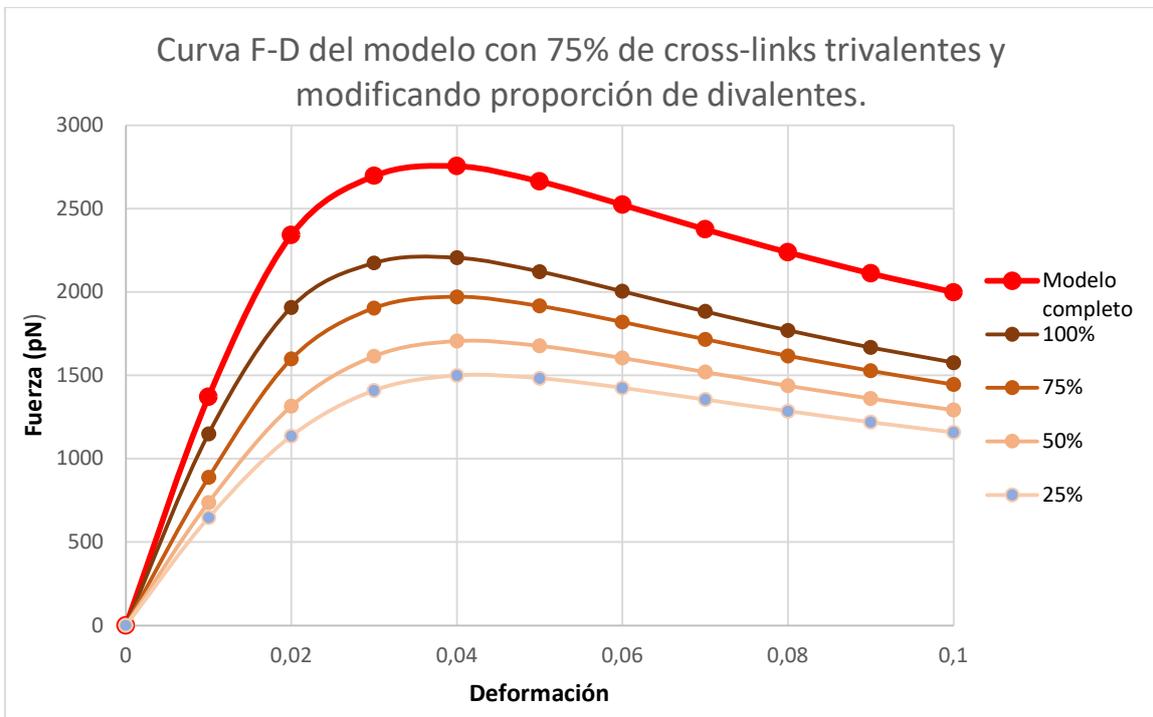


Figura 34. Curva F-D del modelo con 75% de cross-links trivalentes y modificando la proporción de divalentes.

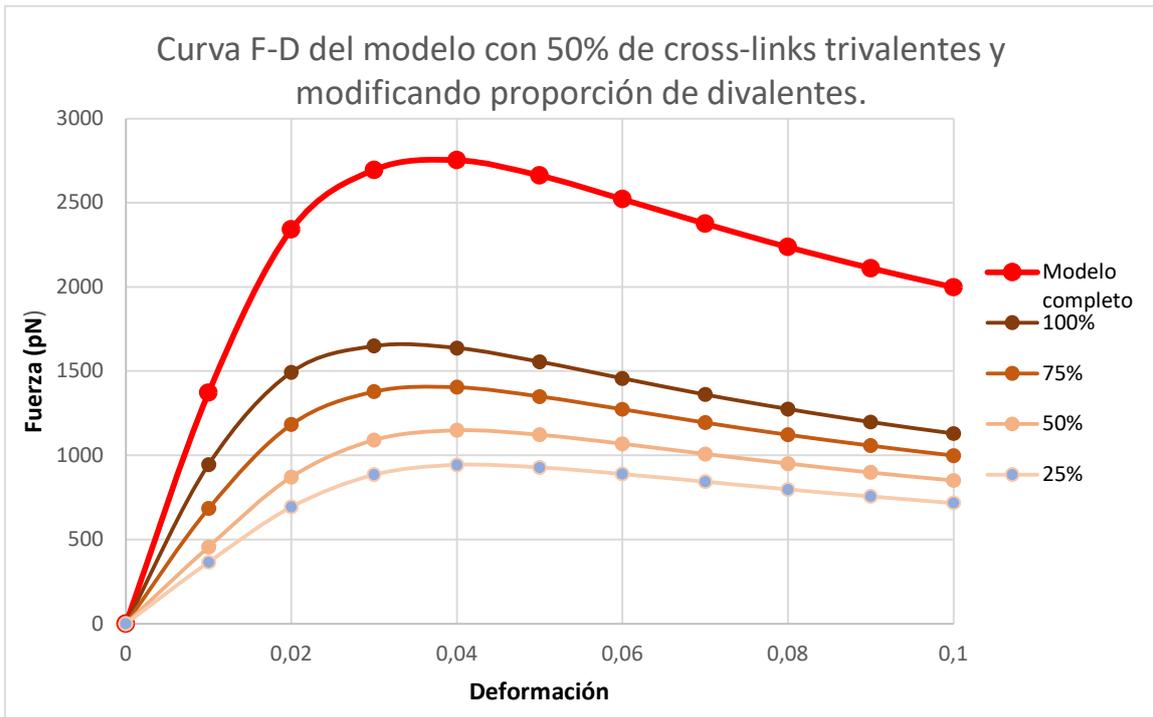


Figura 35. Curva F-D del modelo con 50% de cross-links trivalentes y modificando la proporción de divalentes.

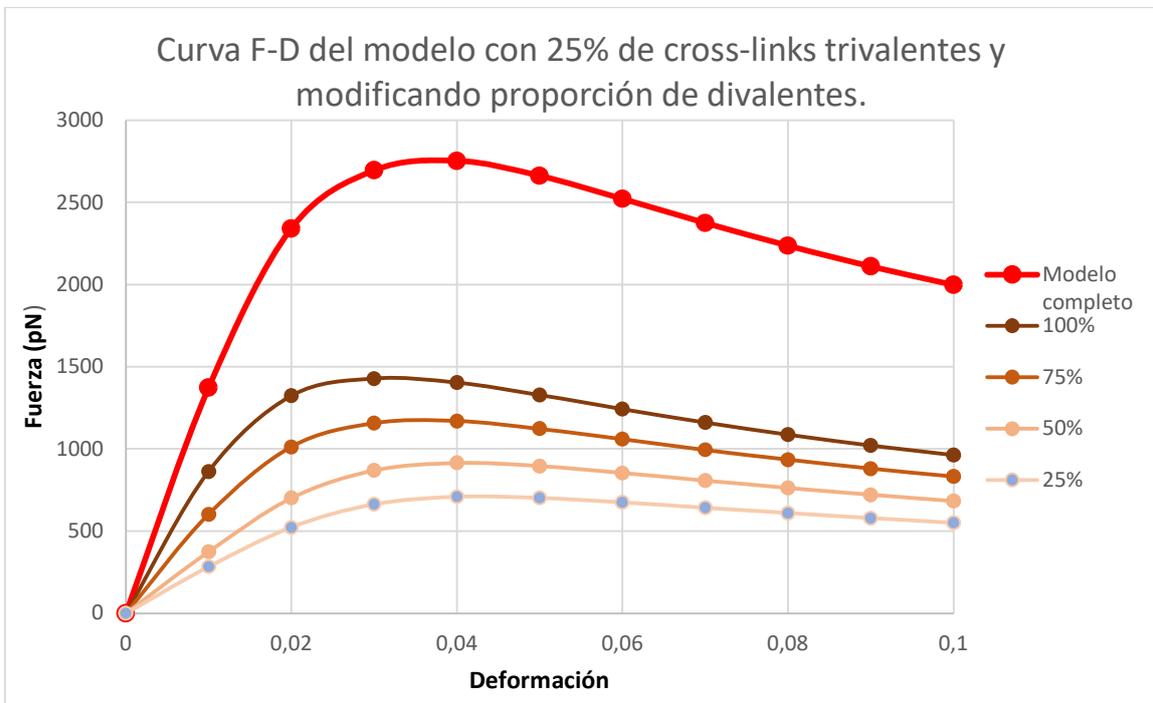


Figura 36. Curva F-D del modelo con 25% de cross-links trivalentes y modificando la proporción de divalentes.

Finalmente, la diferenciación entre el efecto que causan estas reducciones sobre la fuerza resultante máxima en el apoyo del modelo se observa en la Figura 37.

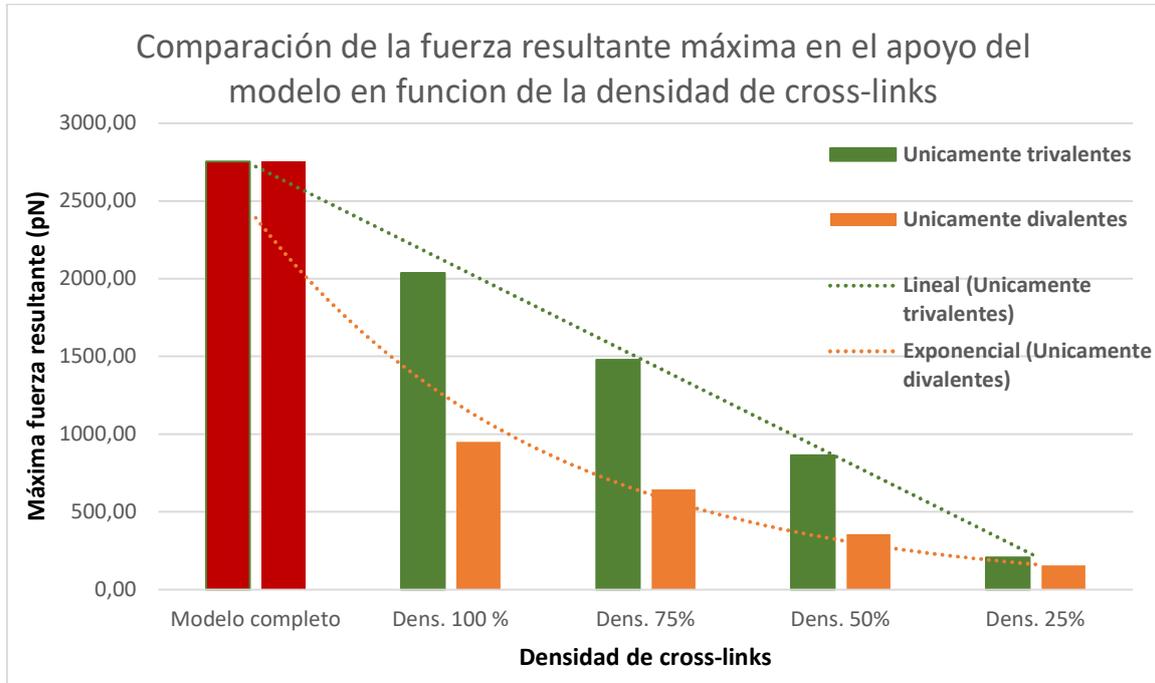


Figura 37. Comparación de la reducción de la fuerza resultante máxima en el apoyo del modelo en función de la densidad de cross-links.

8. Conclusiones y trabajos futuros

En conclusión, con la construcción del modelo de microfibrilos de colágeno tipo I de comportamiento hiperelástico junto a sus *cross-links* y los resultados obtenidos de los análisis, hemos deducido que:

- Se ha desarrollado un modelo computacional que permite la simulación de una región representativa de un Fibrilo de Colágeno Mineralizado (FCM) compuesta de un conjunto de microfibrilos enlazados mediante *cross-links* permitiéndonos analizar aspectos como la rigidez a escalas muy reducidas (nano-escala).
- Se ha tratado de reproducir la organización y estructura interna del microfibrilo para asegurar la máxima fidelidad con la realidad del modelo a costa de realizar simplificaciones en la geometría de las moléculas de colágeno. Asimismo, se han añadido todos los *cross-links*, tanto interfibrilares como intrafibrilares, en la estructura como elemento de unión entre las moléculas en ausencia de mineralización (hidroxiapatita).
- Se ha implementado con éxito el comportamiento hiperelástico de la molécula de colágeno según el modelo de Arruda-Boyce por medio del ajuste al análisis del modelado de una molécula aislada realizado por Buehler. Este estudio nos permite definir el modelo constitutivo de Arruda-Boyce por medio de los parámetros (μ, λ, d). Estos valores se han ajustado a partir de variables con un significado físico a excepción de la densidad de cadenas (n) que ha requerido de su iteración.
- Con el objetivo principal de estudiar el efecto de los *cross-links* trivalentes en la rigidez del tejido óseo, hemos estudiado cómo influye su reducción bajo un criterio determinado. Como ponen de manifiesto los resultados, afirmamos que los *cross-links* son los principales responsables de la rigidez de la estructura y son los de tipo trivalente los que mayor rigidez aportan. Además, una disminución porcentual de los enlaces trivalentes en ausencia de divalentes muestra una tendencia lineal en la reducción de la fuerza máxima transmitida

(serie en color verde de la Figura 37) y, observando las pendientes iniciales de las curvas de Fuerza-Deformación, la misma tendencia se aprecia en la caída de la rigidez. En cambio, una disminución porcentual de los enlaces divalentes en ausencia de trivalentes (serie en color rojo de la Figura 37) implica una tendencia exponencial en la reducción de las mismas magnitudes. Este resultado pone de manifiesto el papel o rol esencial de los enlaces trivalentes en la transmisión del esfuerzo en las unidades de fibrilo de colágeno en el tejido óseo.

- Los resultados obtenidos a través del estudio de la rigidez del modelo al variar tanto la proporción de *cross-links* divalentes como trivalentes permiten realizar un paralelismo con el envejecimiento del tejido óseo. Se revela que la disminución de enlaces enzimáticos inmaduros (divalentes o intrafibrilares) depende directamente de la densidad de enlaces enzimáticos maduros (interfibrilares) y, a pesar de que éstos experimentan una disminución con el avance del tiempo (trivalentes), la disminución de *cross-links* divalentes no tiene un impacto drástico.
- Por último, mencionar que el trabajo realizado presenta una serie de limitaciones, algunas de ellas derivadas del software / hardware y otras de las hipótesis tomadas.

Existen diversas líneas de trabajo interesantes que se pueden desarrollar como trabajos futuros, una de ellas es la implementación adicional de uno de los tres constituyentes principales del tejido óseo, la hidroxiapatita, es decir, la mineralización del colágeno. Esto permitiría construir un modelo más complejo y fiel a la realidad de estas estructuras básicas en la nano-escala. Otra línea es caracterizar con un mayor grado de complejidad el comportamiento mecánico de los *cross-links* y su interacción con otras estructuras (colágeno tipo I e hidroxiapatita).

Otro punto fundamental a la hora de explorar las alternativas anteriormente mencionadas es el aumento en la capacidad de modelado y cálculo de ANSYS (software y hardware) permitiendo así la construcción de un modelo de mayores dimensiones. Esto permitiría aumentar el número de enlaces totales, así como una malla más refinada para conseguir una mayor precisión en los resultados.

9. Referencias bibliográficas

- [1] L. Knott, C. C. Whitehead, R. H. Fleming, y A. J. Bailey, «Biochemical changes in the collagenous matrix of osteoporotic avian bone», *Biochem. J.*, vol. 310, n.º 3, pp. 1045-1051, sep. 1995.
- [2] M. E. Launey, M. J. Buehler, y R. O. Ritchie, «On the Mechanistic Origins of Toughness in Bone», *Annu. Rev. Mater. Res.*, vol. 40, n.º 1, pp. 25-53, jun. 2010.
- [3] J. P. R. O. Orgel, A. Miller, T. C. Irving, R. F. Fischetti, A. P. Hammersley, y T. J. Wess, «The In Situ Supermolecular Structure of Type I Collagen», *Structure*, vol. 9, n.º 11, pp. 1061-1069, nov. 2001.
- [4] J. P. R. O. Orgel, T. C. Irving, A. Miller, y T. J. Wess, «Microfibrillar structure of type I collagen in situ», *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 103, n.º 24, pp. 9001-9005, jun. 2006.
- [5] S. Weiner y W. Traub, «Organization of hydroxyapatite crystals within collagen fibrils», *FEBS Lett.*, vol. 206, n.º 2, pp. 262-266, oct. 1986.
- [6] F. H. Silver y W. J. Landis, «Deposition of apatite in mineralizing vertebrate extracellular matrices: A model of possible nucleation sites on type I collagen», *Connect. Tissue Res.*, vol. 52, n.º 3, pp. 242-254, jun. 2011.
- [7] D. Politis, «Finite Element Analysis of Tendon's Collagen Network in Three Dimensions», p. 75.
- [8] M. J. Glimcher, «Bone: Nature of the Calcium Phosphate Crystals and Cellular, Structural, and Physical Chemical Mechanisms in Their Formation», *Rev. Mineral. Geochem.*, vol. 64, n.º 1, pp. 223-282, ene. 2006.
- [9] A. Gautieri, S. Vesentini, A. Redaelli, y M. J. Buehler, «Hierarchical Structure and Nanomechanics of Collagen Microfibrils from the Atomistic Scale Up», *Nano Lett.*, vol. 11, n.º 2, pp. 757-766, feb. 2011.
- [10] M. D. Shoulders y R. T. Raines, «Collagen Structure and Stability», *Annu. Rev. Biochem.*, vol. 78, n.º 1, pp. 929-958, jun. 2009.
- [11] S. P. Robins, «Collagen crosslinks in metabolic bone disease», *Acta Orthop. Scand.*, vol. 66, n.º sup266, pp. 171-175, ene. 1995.
- [12] R. Russell, «The Assessment of Bone Metabolism *In Vivo* Using Biochemical Approaches», *Horm. Metab. Res.*, vol. 29, n.º 03, pp. 138-144, mar. 1997.
- [13] L. Knott y A. J. Bailey, «Collagen *cross-links* in mineralizing tissues: A review of their chemistry, function, and clinical relevance», *Bone*, vol. 22, n.º 3, pp. 181-187, mar. 1998.
- [14] A. J. Bailey y M. S. Shimokomaki, «Age related changes in the reducible *cross-links* of collagen», *FEBS Lett.*, vol. 16, n.º 2, pp. 86-88, ago. 1971.
- [15] J. E. Bischoff, E. M. Arruda, y K. Grosh, «Finite element modeling of human skin using an isotropic, nonlinear elastic constitutive model», *J. Biomech.*, vol. 33, n.º 6, pp. 645-652, jun. 2000.
- [16] M. J. Buehler, «Atomistic and continuum modeling of mechanical properties of collagen: Elasticity, fracture, and self-assembly», *J. Mater. Res.*, vol. 21, n.º 8, pp. 1947-1961, ago. 2006.
- [17] I. Faridmehr, M. Hanim Osman, A. Bin Adnan, A. Farokhi Nejad, R. Hodjati, y M. Amin Azimi, «Correlation between Engineering Stress-Strain and True Stress-Strain Curve», *Am. J. Civ. Eng. Archit.*, vol. 2, n.º 1, pp. 53-59, mar. 2014.
- [18] V. G. Rostiashvili y T. A. Vilgis, «Statistical Thermodynamics of Polymeric Networks», en *Encyclopedia of Polymeric Nanomaterials*, S. Kobayashi y K. Müllen, Eds. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2014, pp. 1-18.
- [19] C. Pérez Taboada, «Modelización constructiva de comportamiento de materiales compuestos para el uso civil», Tesis, Universitat Politècnica de Catalunya, 2005. [En línea]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/2099.1/3260>

- [20] S. Ahmad, B. M. Irons, y O. C. Zienkiewicz, «Ansys Mechanical APDL Theory Reference», p. 950, 2020.
- [21] D. M. N. Hamza y D. H. M. Alwan, «Hyperelastic Constitutive Modeling of Rubber and Rubber-Like Materials under Finite Strain», p. 14, 2010.
- [22] A. N. Gent, *Engineering with Rubber: How to Design Rubber Components*, 3.^a ed. München: Carl Hanser Verlag GmbH & Co. KG, 2012.
- [23] E. M. Arruda y M. C. Boyce, «A three-dimensional constitutive model for the large stretch behavior of rubber elastic materials», *J. Mech. Phys. Solids*, vol. 41, n.º 2, pp. 389-412, feb. 1993.
- [24] D. de ingeniería mecánica y de materiales Universidad Politécnica de Valencia, «Características de la solución del Método de Elementos Finitos.» 2021.
- [25] N. Sasaki y S. Odajima, «Stress-strain curve and young's modulus of a collagen molecule as determined by the X-ray diffraction technique», *J. Biomech.*, vol. 29, n.º 5, pp. 655-658, may 1996.
- [26] B. Alexander *et al.*, «The nanometre-scale physiology of bone: steric modelling and scanning transmission electron microscopy of collagen–mineral structure», *J. R. Soc. Interface*, vol. 9, n.º 73, pp. 1774-1786, ago. 2012.
- [27] W. J. Landis, M. J. Song, A. Leith, L. McEwen, y B. F. McEwen, «Mineral and Organic Matrix Interaction in Normally Calcifying Tendon Visualized in Three Dimensions by High-Voltage Electron Microscopic Tomography and Graphic Image Reconstruction», *J. Struct. Biol.*, vol. 110, n.º 1, pp. 39-54, ene. 1993.

Documento 2

Pliego de

condiciones

1. Objeto del pliego de condiciones

Este pliego de condiciones tiene como objeto regular las relaciones entre el proyectista, el tutor del proyecto y demás partes implicadas en el ámbito del proyecto mediante la descripción de las condiciones generales del trabajo.

Con razón al carácter del trabajo de investigación en el ámbito de la ingeniería mecánica aplicada a la caracterización elásticas de tejidos jerárquicos como el hueso, se exponen las condiciones de interpretación y uso de éste, así como los modelos de elementos finitos desarrollados en el trabajo.

2. Condiciones generales

Se reconoce públicamente las marcas registradas que aparecen en el desarrollo del proyecto, así como los derechos de autor de la bibliografía consultada para la realización de este Trabajo Fin de Grado.

No está permitida la reproducción total o parcial de este proyecto, esto incluye: el modelo de elementos finitos, su geometría y ecuaciones. Además, no se permite ni su tratamiento informático, ni la transmisión de ninguna forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, por fotocopia, por registro y otros métodos, sin el permiso previo y por escrito del ingeniero firmante del proyecto.

2.1. Condiciones administrativas

El promotor del presente proyecto es el Departamento de Ingeniería Mecánica y Materiales adscrito a la Escuela Técnica Superior de Ingeniería del Diseño en la Universidad Politécnica de Valencia. La tutora es la Dra. Ana Vercher Martínez. El proyectista es D. Andriy Oleksandrovysh Opanasenko, alumno del Grado en Ingeniería Mecánica.

Las condiciones a las que está sometida el proyectista son las siguientes:

- Cumplir con la legislación vigente.
- Llevar a cabo el proyecto según las indicaciones efectuadas por el promotor.
- Cumplir con la normativa sobre la realización de proyectos fin de carrera vigente en la Universidad Politécnica de Valencia, la Escuela Técnica Superior de Ingeniería del Diseño y el Dpto. de Ingeniería Mecánica y de Materiales.
- Respetar las leyes sobre derechos de autor.
- Consultar con el promotor cualquier modificación de las especificaciones iniciales.
- Informar periódicamente al promotor del estado de desarrollo del proyecto.

El proyectista está amparado por una serie de derechos, a saber:

- Disponer de un equipo informático adecuado para la realización del proyecto.
- Ser informado por el promotor sobre los derechos legales acerca del proyecto.
- Recibir soporte técnico para cualquier problema imprevisto que pueda surgir.
- En caso de ausencia del promotor del proyecto, el proyectista tendrá plena potestad en la toma de decisiones relativas a la ejecución del proyecto.

2.2. Condiciones de recursos informáticos

2.2.a. Hardware

Para la realización de este trabajo se ha hecho uso de un ordenador de sobremesa cuyo propietario es el proyectista Andriy Opanasenko. El ordenador cuenta con las siguientes características.

- Procesador: Intel(R) Core (TM) i5-7600K CPU @ 3.80GHz
- Memoria RAM: 16 GB
- Tarjeta gráfica: NVIDIA GeForce GTX 1060 6GB
- Unidad de almacenamiento HDD: 128 GB
- Sistema Operativo: Windows 10 Home
- Arquitectura: 64 bits

2.2.b. Software

Debido a la metodología empleada para la realización del presente estudio, se derivan una serie de condiciones y requisitos que limitan el uso de herramientas informáticas. El no cumplimiento de estos requisitos supone la imposibilidad del uso del modelo de elementos finitos.

ANSYS Inc.

La compañía Ansys Inc ofrece una librería de programas para distintas aplicaciones. Se ha escogido Ansys APDL®. Durante el proyecto se han empleado la versión 2021 R1 STUDENT. Para la creación de los modelos y su resolución es suficiente el uso de la licencia STUDENT, la licencia más básica, ya que según se ha descrito el modelo no sobrepasa los 128.000 nodos (límite de la versión 2021 R1).

Programas de procesamiento de texto y datos.

Para el tratamiento de la información, la elaboración de gráficos, la lectura de documentos y la redacción del trabajo se hace uso de Adobe Acrobat, Microsoft Word, Microsoft Excel y Power Point.

Además, se ha hecho uso del programa PlotDigitizer para poder extraer gráficas a partir de las imágenes de la bibliografía.

2.3. Condiciones de interpretación y uso de los resultados.

El autor del presente proyecto no se responsabiliza del uso de los resultados obtenidos del estudio de investigación. Dichos estudios han de validarse con estudios experimentales in Vitro e in Vivo.

A lo largo de este trabajo se han realizado una serie de simplificaciones y asunciones que han permitido obtener unos resultados. Estas simplificaciones se han realizado conforme a la propia a la literatura disponible y las limitaciones que impone el método de elementos finitos. A continuación, éstas se enumeran y exponen:

1. La mineralización del colágeno tipo I en las zonas *gap* no se ha modelado ni tenido en cuenta a la hora de realizar los cálculos como se ha definido en los objetivos de este Trabajo Fin de Grado. Sin embargo, en la actualidad, se sigue investigando como interaccionan los enlaces con la hidroxapatita debido a su proximidad y formación, por lo que si puede haber una influencia entre los elementos.
2. Para la geometría del colágeno tipo I, se simplificado su estructura compuesta de 3 cadenas como una estructura cilíndrica. Se ha conservado el giro en hélice que produce esta molécula.
3. Respecto al comportamiento hiperelástico de la molécula de colágeno tipo I según Arruda-Boyce, todos los parámetros de control han sido calculados a partir de variables a excepción de la densidad de cadenas (n), que se ha calculado mediante su iteración para un límite de extensión de red de 1. El ajuste de los parámetros por medio de otras variables arroja resultados diferentes.
4. El modelo final basado en una sección de un Fibrilo de Colágeno Mineralizado (FCM). Para su construcción se ha utilizado la celda unidad representativa del microfibrilo. Es por esta razón que el modelo cuenta con moléculas adicionales, algunas de ellas con elementos y *cross-links* sin conexión. Estos elementos flotantes deben de eliminarse para que la solución pueda converger en ANSYS APDL.

5. El modelo final ha de ser escalado con un factor de 5 en la dirección Z, disminuyendo así su longitud.
6. El comportamiento mecánico de los *cross-links* se ha asumido como elástico lineal. El coeficiente de Poisson debe ser el más cercano a 0,5.
7. La desactivación de *cross-links* ha de efectuarse mediante la utilización de un material elástico lineal de módulo de Young mínimo como 10 Pa para asegurar la conectividad del modelo. Para conseguir el efecto más desfavorable debido a la disminución de enlaces deben de retirarse primero todos los que se encuentran en la misma sección y posteriormente los de secciones contiguas.

Documento 3

Presupuesto

1. Precios elementales

Ref	Unidad	Descripción	Coste (€)
h1p	h.	Proyectista	25,00
h1d	h.	Docente/Tutor	60,00
lic1	ud por año.	Licencia paquete Microsoft Office	107,50
lic2	ud por año.	Licencia Mathcad	668,00
gast1	mes.	Conexión a Internet	30,00
gast2	ud.	Amortización de ordenador (vida útil 5 años)	1.200,00
gast3	mes.	Consumo eléctrico	33,75

2. Cuadro de precios descompuestos

Ref	Unidad	Descripción	Coste (€)	Cantidad	Importe (€)
tar1	ud.	Planteamiento del problema y búsqueda bibliográfica. Incluye la definición de objetivos, su estructuración y la revisión de la literatura disponible.			
h1p	h.	Proyectista	25,00	70	1.750,00
h1d	h.	Docente/Tutor	60,00	20	1.200,00
				Total	2.950,00

Ref	Unidad	Descripción	Coste (€)	Cantidad	Importe (€)
tar2	ud.	Construcción del modelo de Elementos Finitos. Incluye: el desarrollo del modelo a partir de una serie de macros; las diferentes iteraciones del mallado y condiciones de contorno; obtención y procesamiento de resultados.			

h1p	h.	Proyectista	25,00	150	3.750,00
h1d	h.	Docente/Tutor	60,00	50	3.000,00
lic2	ud por año.	Licencia Mathcad	668,00	0,3	200,40
				Total	6.950,40

Ref	Unidad	Descripción	Coste (€)	Cantidad	Importe (€)
tar3	ud.	Redacción de documentación técnica. Incluye tanto la redacción como la revisión por parte del proyectista y tutor.			
h1p	h.	Proyectista	25,00	80	2.000,00
h1d	h.	Docente/Tutor	60,00	20	1.200,00
lic1	ud por año.	Licencia paquete Microsoft Office	107,50	0,5	53,75
				Total	3.253,75

Ref	Unidad	Descripción	Coste (€)	Cantidad	Importe (€)
tar4	ud.	Gastos generales. Abarca el consumo eléctrico, de Internet y la amortización del equipo empleado para una vida útil de 5 años.			
gast1	mes.	Conexión a Internet	30,00	6	180,00
gast2	ud.	Amortización de ordenador (vida útil 5 años)	1.200,00	0,1	120,00
gast3	mes.	Consumo eléctrico	33,75	6	202,50
				Total	502,50

3. Valoración					
Ref	Unidad	Descripción	Coste (€)	Cantidad	Importe (€)
tar1	ud.	Planteamiento del problema y búsqueda bibliográfica. Incluye la definición de objetivos, su estructuración y la revisión de la literatura disponible.	2.950,00	1	2.950,00
tar2	ud.	Construcción del modelo de Elementos Finitos. Incluye: el desarrollo del modelo a partir de una serie de macros; las diferentes iteraciones del mallado y condiciones de contorno; obtención y procesamiento de resultados.	6.950,40	1	6.950,40
tar3	ud.	Redacción de documentación técnica. Incluye tanto la redacción como la revisión por parte del proyectista y tutor.	3.253,75	1	3.253,75
tar4	ud.	Gastos generales. Abarca el consumo eléctrico, de Internet y la amortización del equipo empleado para una vida útil de 5 años.	502,50	1	502,50
Total					13.656,65
Total (con IVA)					16.524,55