

◆ 특집 ◆ 생체 역학의 최근 연구 동향

유한요소해석을 이용한 연골세포와 세포겔기질의 결합력 분석

Analysis of the Bonding Strength between PCM and Chondrocyte Using FEM

최재봉^{1,✉}, 한정수¹
Jae Bong Choi^{1,✉} and Jung Soo Han¹

1 한성대학교 기계시스템공학과 (Department of Mechanical Systems Engineering, Hansung Univ.)
✉ Corresponding author: jbchoi@hansung.ac.kr, Tel: 02-760-4308

Key Words: Peri-cellular Matrix (세포겔기질), Extra-cellular Matrix (세포외기질), Chondrocyte (연골세포), Bonding Strength (결합력), Cartilage (연골)

1. 서론

가동관절의 표면을 덮고 있는 연골은 기능적으로 낮은 마찰계수를 가지고 관절운동시 하중을 분포시키는 역할을 하고 있다. 이 조직의 복잡한 미세구조 및 기능은 연골세포의 대사작용에 의해 균형을 유지하고 있다. 구조적으로 연골은 기질을 이루는 세포외기질(Extra-cellular matrix, ECM), 연골세포를 둘러싸고 있는 좁은 영역인 세포겔기질(Peri-cellular matrix, PCM), 연골세포(Chondrocyte)로 이루어져 있고, 구성성분으로 콜라겐 섬유(60-70%)와 다당류 단백질분자(Glycosaminoglycan, GAG) (20-30%), 연골세포 및 (10% 이하), 그 외 소량의 단백질로 구성되어 있다(Buschmann et al.¹). 콜라겐 섬유는 구조를 안정화시키는 뼈대 역할과 인장에 대한 저항을 주며, GAG 분자는 음전하를 띠는 말단에 수소결합으로 많은 양의 물 분자를(연골 무게의 70-80% 까지) 함유하여 압축을 견딜 수 있게 해준다(Alexopoulos et al.²). 콜라겐 섬유는 대부분이 Type II 콜라겐 섬유로 구성되어 있고, 그 외 PCM에만 나타나는 Type VI 콜라겐 섬유, 그리고 소량의 Type IX, Type XI의 콜라겐 섬유가 존재한다.

연골은 구조적 및 기능적 차이로 세 영역으로 나누는데 표면에서 약 5% 깊이까지는 표면영역

(Superficial zone), 5%~30%는 중간영역(middle zone), 그 아래는 깊은영역(deep zone)으로 구분된다. ECM의 Type II 콜라겐 섬유는 연골두께에 걸쳐 연결된 형태를 취하며, 표면영역에서는 수평으로, 중간영역에서는 약 45°, 깊은영역에서는 수직으로 배열된 방향성을 가져, 마치 섬유강화재 처럼 각 영역은 콜라겐 섬유가 배열된 방향으로 더 높은 강도를 가지는 비방향성 물성을 띠고 있다(Mow et al.³, Guilak et al.⁴). 연골세포도 각 영역별로 다른 형태를 취하고 있어 표면영역에서는 편평한 형태의 편원형, 중간영역에서는 구형, 깊은영역에서는 깊이 방향으로 늘어난 형태의 편장형을 띤다(Youn et al.⁵). 연골세포는 ECM 혹은 PCM에 비해 물성이 아주 낮기($10^{-1} \sim 10^{-3}$ 배) 때문에 구조적으로는 물질 내부에 존재하는 공동의 성격을 띠고 있다. 이는 섬유강화재에서 섬유의 배열방향으로 늘어난 형태의 공동은 그 방향의 물성을 증가시킨다는 현상과 같이 표면영역에서는 수평방향으로, 깊은 영역에서는 수직방향의 물성을 증가시키는 효과를 준다(Leipzig et al.⁶).

관절운동으로 연골이 하중을 받으면 기계적 자극이 ECM, PCM을 통하여 변형, Interstitial fluid flow, Electrical potential, 삼투압 변화, 산성도 변화 등 다양한 형태의 자극으로 연골세포로 전달되며, 이에 연골세포가 반응하여 연골 내부구조 및 생화

학적 균형을 유지시켜 준다(Trickey et al.,⁷ Knight et al.,⁸ Ting-Beall⁹). 또한, 연골은 내부에 혈관이 없으며 관절액의 연골 내부로의 확산을 통해 항상성이 유지되므로, 적절한 기계적 자극이 연골의 기능 유지에 필수적이라 할 수 있다. 따라서, 연골의 기계적 자극에 따른 연골세포의 변형기전 분석을 위해 연골의 구조 및 물성이 이성체 이론(Biphasic theory), 점탄성 이론(Visco-elastic theory) 등으로 여러 연구자들에 의해 분석되어 왔다(Guilak et al.,¹⁰ Wu et al.¹¹). 콜라겐 섬유의 분포도 및 방향성, 단백질의 분포도, 물 분자의 함유도의 차이에 따라 ECM의 탄성계수는 표면영역에서 깊은영역으로 갈수록 증가하고, PCM과 연골세포는 영역에 따른 차이를 보이지 않으며, 관절염은 이들 탄성계수의 저하를 가져 오는 것으로 알려져 있다(Jones et al.¹²). 프와송 비는 ECM 및 PCM의 경우 표면영역에서 깊은영역으로 갈수록 증가하고, 연골세포의 경우는 영역에 따른 차이를 보이지 않는 것으로 보고 되어 있다(Jin et al.¹³).

기계적 자극은 궁극적으로 PCM을 통해 연골세포로 전달이 되는데 이 경우 PCM과 연골세포의 결합구조에 따른 결합력이 연골세포 변형에 주요 인자가 될 수 있다. ECM과 PCM은 구조적으로는 콜라겐 섬유와 단백질이 연속적으로 연결된 물질로 생각할 수 있으며, PCM의 탄성계수가 ECM의 탄성계수보다 낮은 것은 콜라겐 섬유의 밀도가 낮고 단백질의 밀도가 높은 구조적 차이에 기인한다(Clark et al.¹⁴). 그러나, Integrin, Fibronectin 등의 연결 단백질에 의한 PCM과 세포막의 연결은 PCM과 연골세포는 물성이 불연속적으로 변하는 것으로 생각할 수 있다(Hing et al.¹⁵).

본 연구에서는 유한요소기법을 이용하여 PCM과 연골세포 사이의 결합력에 따른 연골세포의 변형을 기존의 연구결과와 상대적인 값들이 결정될 것이다. 이 결과는 전체 10%의 변형률을 가한 뒤 각 영역에서 변형률을 본 연구자의 비교·분석하여 연결 단백질에 의한 결합력을 정량화 시키고자 한다. 이를 위해 먼저 표면영역, 중간영역 그리고 깊은영역의 탄성계수에 대한 상대적 크기를 기존의 연구결과와 비교하여 결정된 뒤 이 결과를 결합력 분석을 위한 물성치로 적용한다.

PCM과 연골세포 사이의 결합력에 대한 본 연구 결과는 관절연골 재생을 위한 연골세포로의 기계적 자극이나 연골세포에서 발생하는 생역학적 기전 분석을 위한 기초 자료로 중요한 의미를 가

질 수 있을 것이라 기대한다.

2. 연구 방법

2.1 영역별 ECM의 탄성계수 분석

먼저 연골의 영역에 따른 ECM의 탄성계수를 결정하기 위해 내부에 PCM이나 연골세포가 없이 ECM으로만 구성된 너비 1.5mm, 두께 3mm 크기의 선형탄성 평면변형을 연골모델을 사용하여, 표면영역은 5%, 중간영역은 25%, 하부영역은 70%로 설정하였다. 각 영역의 탄성계수를 구한 기존 실험들에 의하면 연골 전체에 대한 압입실험으로 구한 표면영역의 탄성계수(E_s)가 정확한 값으로 인식이 되며, 각 영역별로 채취한 시편에 대한 중간영역의 탄성계수(E_m)와 깊은영역의 탄성계수(E_d)는 신뢰도가 결여되는 값이라 할 수 있다. 따라서, 본 연구에서는 E_s 를 100kPa로 하고(Jones et al.¹²), E_m 과 E_d 를 변화시켜가며 모델에 10%의 압축을 가한 뒤 각 영역에 발생하는 변형률을 구하였다. 프와송 비는 영역에 관계없이 0.3의 일정한 값을 적용하였다(Jin et al.¹³). 본 연구자는 면역형광기법을 이용하여 10%, 30% 및 50%의 압축에서 ECM, PCM 및 연골세포의 변형을 구한바 있으며, 10%의 압축에서 PCM과 연골세포를 일컫는 콘드론의 변형률을 표면영역에서는 25%, 중간영역에서는 18%, 깊은영역에서는 2%를 얻은 바 있다(Choi et al.¹⁶). 각 영역별 변형률에 대한 본 연구 결과와 기존 실험 결과를 비교·분석하여 각 영역별 탄성계수를 결정하고자 한다. 면역형광기법을 이용한 실험에서는 연골압축 후 바로 고정을 시켰기 때문에 점탄성 영향을 주는 유체의 영향을 무시하고, 본 연구에서처럼 고체의 구조적 특성만 고려한 선형탄성 해석만으로도 비교가 가능할 것으로 평가된다.

2.2 PCM과 연골세포의 결합력 분석

PCM과 연골세포의 결합력 분석을 위해 상기한 연골 모델에 콘드론 모델을 추가를 하였다. 콘드론 모델의 형태는 기존 연구결과를 이용하였고(Youn et al.⁵), 표면영역의 콘드론은 장축이 10 μ m, 단축이 7 μ m, 두께가 4 μ m이며, 중간영역에서는 반경 9 μ m, 두께 4 μ m, 하부영역에서는 장축이 20 μ m, 단축이 8 μ m, 두께는 장축 방향으로 10 μ m, 단축 방향으로 3 μ m를 가지며, 내부는 연골세포가 차지한다(Fig. 1).

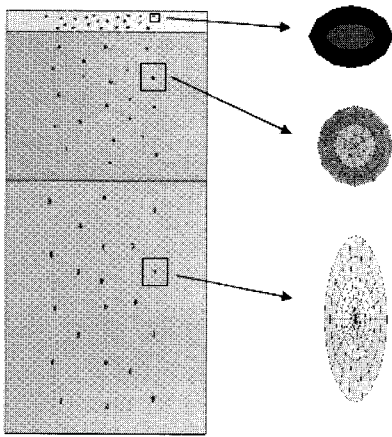


Fig. 1 FEM model with an oblate chondron shape in superficial zone, spherical chondron shape in middle zone and prolate chondron shape in deep zone

영역별 ECM의 탄성계수는 2.1 절의 결과를 적용하였고, 프와송 비는 영역에 관계없이 0.3의 값을 적용하였다. PCM과 연골세포의 물성은 영역에 관계없이 일정하며 값을 사용하였으며, 탄성계수는 각각 50kPa, 1kPa, 프와송 비는 각각 0.3, 0.1로 하였다(Jones et al.,¹² Jin et al.¹³).

PCM과 연골세포의 계면결합력을 분석하기 위해 연결절점 사이에 스프링 요소를 사용하였고, 전체 계면결합력이 1~100kPa 사이가 되도록 스프링상수 값을 변화시켜가며 분석하였다.

연골세포의 분포밀도는 깊은영역에서 표면영역으로 갈수록 최대 5배까지 차이가 나는 것으로 보고되어 본 연구에서도 이와 같은 분포로 전체 두께에 걸쳐 무작위로 분포하였고 각 영역에서 20개씩의 콘드론을 취하여 데이터 분석에 이용하였다. 유한요소해석 프로그램으로는 ABAQUS 4.6-1을 사용하였다.

3. 결과 및 토의

3.1 영역별 ECM의 탄성계수 분석

표면영역의 탄성계수를 100kPa로 하고, 각 영역별 탄성계수 비 E_m/E_s , E_d/E_m 을 변화시켜가며 10%의 압축 하에서 표면영역의 변형률을 구한 결과가 Fig. 2에 표시되어 있다.

10%의 압축에서 25%의 표면영역 변형률을 얻은 실험 결과와 가장 일치하는 탄성계수 비는

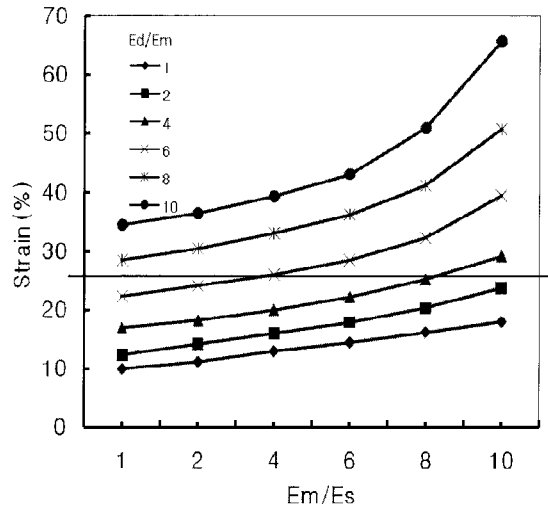


Fig. 2 Strain of superficial zone according to the variation of E_m/E_s and E_d/E_m under 10% tissue compression. The straight line represents the experimental result of 25% strain at superficial zone

$E_m/E_s = 3.5$, $E_d/E_m = 6$ 이며, 이는 30% 및 50%의 압축결과에서도 잘 일치한다. 이 결과에 의하면 중간영역에서의 탄성계수 E_m 은 350kPa이며, 깊은영역에서의 탄성계수 E_d 가 약 2.0MPa을 보여, 최대 E_d 를 2.5MPa을 얻은 타 연구결과와도 일치하고 있다. 실험에서 얻은 변형률 값은 콘드론의 변형률이며, 본 연구에서 얻은 변형률은 각 영역 전체의 변형률이므로 엄밀한 의미에서는 다르다고 할 수 있으나, 콘드론의 변형이 주위 ECM의 물성에 영향을 받으므로 이 둘 사이의 값에는 큰 차이가 없을 것으로 평가된다.

3.2 PCM과 연골세포의 결합력 분석

각 영역별 탄성계수에 대한 결과 값을 적용하여 PCM과 연골세포의 계면결합력에 따른 변형시의 PCM 체적 변화를 변형전의 PCM 체적값으로 나누는 결과로 비교해 보면 계면결합력이 1kPa으로부터 증가할수록 각 영역의 PCM의 체적이 조금 증가하다가 특정 결합력에서 감소하기 시작하였다 (Fig. 3). 이 특정 결합력 값은 표면에서 하부로 갈수록 감소하였는데, 표면영역에서는 약 32kPa, 중간영역에서는 약 24kPa, 깊은영역에서는 약 18kPa로 나왔다. 실험으로부터 얻은(Choi et al.¹⁶) 표준 PCM 체적은 10% 압축에서 표면영역은 0.72, 중간

영역은 0.81, 30% 압축에서 깊은영역에서는 0.84 를 얻었다. 이 점에서의 결합력은 상기한 특정 결합력보다는 조금 낮은 값을 보이며 이는 표면영역의 연골세포가 주변 PCM 에 조금 더 단단하게 결합되어 있으며, 결합 단백질의 밀도가 높다는 것을 의미한다. 혹은 수평방향의 변형이 결합력의 증가에 따라 중간 및 깊은영역에 비해 표면영역에서 가장 큰 감소를 보이는 것이 관절염에 따른 콜라겐 섬유나 결합 단백질의 변화가 표면영역에서 연골세포의 생역학적 반응을 가장 크게 변화시킬 수 있다는 것을 의미한다. 10%의 압축에서는 하부영역에 까지 변형이 전달되지 않아 그림에서처럼 PCM의 체적에는 큰 변화를 보이지 않았다.

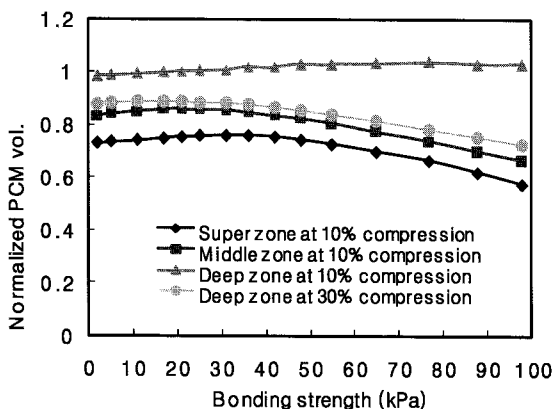


Fig. 3 Changes of normalized PCM volume which is divide by uncompressed PCM volume, according to the bonding strength between PCM and chondrocyte. There is no distinguishable changes of normalized PCM volume in deep zone at 10 % compression, because the compression did not transmit to the deep zone at 10% tissue strain

계면결합력에 따른 변형시의 연골세포 체적 변화를 변형전의 연골세포 체적값으로 나눈 결과로 비교해 보면 계면결합력이 1kPa 으로부터 증가할 수록 각 영역의 연골세포 체적이 증가하다가 상기한 특정 결합력에서 부터는 일정한 값을 보였다 (Fig. 4). 이 결합력 이상부터는 연골세포가 수평방향으로 늘어나는 것을 방해하는 것으로 판단된다. 실험으로부터 얻은(Choi et al.¹⁶) 표준 연골세포 체적은 10% 압축에서 표면영역은 0.85, 중간영역은 0.88, 30% 압축에서 깊은영역에서는 0.85 를 얻었다. 이는 PCM 체적에서와 같이 특정 결합력보다 조금

낮은 곳에서 나타났다.

연골세포가 받는 변형률과 ECM 각 영역이 받는 국부 변형률 사이의 관계가 비선형이라는 일반적인 결과는 대단히 중요한 의미를 내포하고 있다. 특히, ECM의 높은 국부 변형률(>25%) 조건 하에서는 연골세포의 상당 변형률은 이보다 낮지만, ECM의 낮은 국부 변형률(<25%)에서는 연골세포의 상당 변형률은 증가하는 현상을 보인다. 이러한 결과는 연골세포와 PCM의 기계적 물성을 직접 측정된 이전의 연구결과와 콘드론에 대한 이론적 해석 결과와도 일치한다. 이전의 연구결과에 의하면 PCM의 강성도는 연골조직의 깊이에 따라 일정한 값을 보이며, 표면영역 ECM의 강성도와 비슷한 값을 가지나 중간영역 및 하부영역의 ECM에 비해서는 상당히 낮은 강성도를 가지는 것으로 나타났다. 본 연구결과와 이전의 연구결과를 종합해보면, 표면영역처럼 높은 국부 변형률이 발생하는 영역에서는 높은 계면결합력을 가지는 PCM이 연골세포에 전해지는 변형률을 줄이도록 일종의 기계적 완충 역할을 하고 있으며, 중간영역과 깊은영역에서는 상대적으로 작게 발생하는 국부 변형률을 연골세포에서 증폭되게 하는 기능을 PCM이 수행하고 있는 것처럼 보인다. 따라서, 영역에

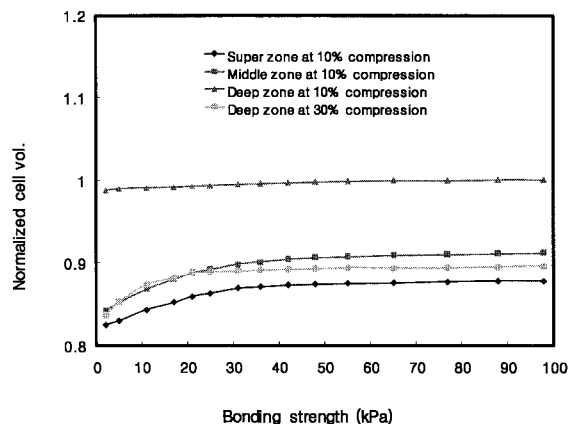


Fig. 4 Changes of normalized cell volume which is divide by uncompressed cell volume, according to the bonding strength between PCM and chondrocyte. There is no distinguishable changes of normalized cell volume in deep zone at 10% compression, because the compression did not transmit to the deep zone at 10% tissue strain

따라 ECM 변형률은 불균일 할지라도 연골세포에 발생하는 변형률은 연골조직의 깊이에 상관없이 균일하게 유지되도록 PCM 이 기능하고 있다고 할 수 있다.

본 연구결과에 의하면 PCM 은 ECM 의 압축에 의해 상당한 in situ 변형을 하는 것으로 요약할 수 있다. PCM 과 ECM 의 영역에 따라 다른 기계적 응답특성은 PCM 의 물성에 의한 것이라기보다는 연골의 깊이에 따라 상대적으로 다른 물성을 보이는 ECM 에 기인한 것으로 보여 진다. 이는 연골의 전체적인 물성이 경사기능성 물질(functionally gradient material) 처럼 표면영역에서 깊은영역으로 갈수록 ECM 의 탄성계수 값이 연속적으로 증가하는 현상을 분석함으로써 좀 더 정확한 결과를 유추할 수 있다. 연골내 연골세포와 주위 조직 간의 상호작용에 대한 이전의 유한요소해석 결과와 종합하면, PCM 은 연골세포 주위의 유체유동 환경이나 국부 응력-변형률을 영역에 따라 달리 조절함으로써 생역학적으로 중요한 역할을 수행하는 것으로 평가할 수 있으며, 또한 PCM 이 외부 기계적 자극으로부터 연골세포를 보호하는 기능을 수행하는 것으로 추측할 수 있다.

연골 변형특성 및 계면 결합력 분석을 위한 FEM 결과와 실험결과를 비교 분석하면 콘드론의 변형특성은 PCM 과 연골세포 계면의 물리적 특성에 영향을 받기 보다는 PCM 을 둘러 싸고 있는 ECM 의 물성에 크게 영향을 받는다는 것을 알 수 있다. 표면영역의 연골세포가 주변 PCM 에 조금 더 단단하게 결합되어 즉 결합 단백질의 밀도가 높음에 따라 수평방향의 변형이 중간 및 깊은영역에 비해 표면영역에서 가장 큰 변화를 보이는 것이 관절염에 따른 콜라겐 섬유나 결합 단백질의 변화가 표면영역에서 연골세포의 생역학적 반응을 가장 크게 변화시킬 수 있다는 것을 의미한다. 추후 노화나 관절염에 따른 콘드론의 변형특성에 대한 분석이 수반된다면 PCM 이 연골에 끼치는 생리학적 및 병리학적 영향을 분석할 수 있을 것으로 사료된다.

4. 결론

유한요소기법을 적용하여 해석한 본 연구로 연골의 영역별 탄성계수 비 $E_m/E_s = 3.5$, $E_d/E_m = 6$ 를 얻었으며, 이는 표면영역에서의 탄성계수 E_s 는 100kPa, 중간영역에서의 탄성계수 E_m 은 350kPa

깊은영역에서의 탄성계수 E_d 는 2.0Mpa 를 준다. PCM 과 연골세포 사이의 결합력은 표면영역에서 깊은영역으로 갈수록 감소하는 경향을 보여 주어, 표면영역에서 결합 단백질의 밀도가 가장 높다고 할 수 있다. 이는 표면영역 연골세포의 생역학적 반응이 제일 활발하다거나, 연골세포에 발생하는 변형률이 연골조직의 깊이에 상관없이 균일하게 유지되도록 PCM 이 기능하고 있다는 결론을 유추할 수 있다.

후 기

본 연구는 2008 년도 한성대학교의 교내 연구비 지원으로 수행되었다.

참고문헌

1. Buschmann, M. D., Hunziker, E. B., Kim, Y. and Grodzinsky, A. J., "Altered aggrecan synthesis correlates with cell and nucleus structure in statically compressed cartilage," *J. Cell Sci.*, Vol. 109, No. 2, pp. 499-508, 1996.
2. Alexopoulos, L. G., Haider, M. A., Vail, T. P. and Guilak, F., "Alteration in the mechanical properties of the human chondrocyte pericellular matrix with osteoarthritis," *J. Biomech. Eng.*, Vol. 125, No. 3, pp. 323-333, 2003.
3. Mow, V. C., Kuei, S. C., Lai, W. M. and Armstrong, C. G., "Biphasic creep and stress relaxation of articular cartilage in compression : theory and experiments," *J. Biomech. Eng.*, Vol. 102, No. 1, pp. 73-84, 1980.
4. Guilak, F., Tedorw, J. R. and Burgkart, R., "Viscoelastic properties of the cell nucleus," *Bioch. Biophys. Res. Comm.*, Vol. 269, No. 3, pp. 781-786, 2000.
5. Youn, I., Choi, J. B., Cao, L., Setton, L. A. and Guilak, F., "Zonal variation in the three-dimensional morphology of the chondron measured in situ using confocal microscopy," *Osteoarthritis and Cartilage*, Vol. 14, No. 9, pp. 889-897, 2006.
6. Leipzig, N. D. and Athanasiou, K. A., "Unconfined creep compression of chondrocyte," *J. of Biomechanics*, Vol. 38, No. 1, pp. 77-85, 2005.
7. Trickey, W. R., Vail, T. P. and Guilak, F., "The role

- of the cytoskeleton in the viscoelastic properties of human articular chondrocytes," *J. Ortho. Res.*, Vol. 22, No. 1, pp. 131-139, 2004.
8. Knight, M. M., Lee, D. A. and Bader, D. L., "The influence of elaborated pericellular matrix on the deformation of isolated articular chondrocyte cultured in agarose," *Biochi. Biophys. Acta*, Vol. 1405, No. 1-3, pp. 67-77, 1998.
 9. Ting-Beall, H. P., "The effects of osmotic stress on the viscoelastic and physical properties of articular chondrocytes," *Biophys. J.*, Vol. 82, No. 2, pp. 720-727, 2002.
 10. Guilak, F. and Mow, V. C., "The Mechanical environment of the chondrocyte: a biphasic finite element model of cell-matrix interaction in articular cartilage," *J. of Biomechanics*, Vol. 33, No. 12, pp. 1663-1673, 2000.
 11. Wu, J. Z., Herzog, W. and Epstein, M., "Modelling of location- and time-dependent deformation of chondrocyte during cartilage loading," *J. of Biomechanics*, Vol. 32, No. 6, pp. 563-572, 1999.
 12. Jones, W. R., Ting-Beall, H. P., Lee, G. M., Kelley, S. S., Hochmuth, R. M. and Guilak, F., "Alteration in the Young's modulus and volumetric properties of chondrocytes isolated from normal and osteoarthritic human cartilage," *J. of Biomechanics*, Vol. 32, No. 2, pp. 119-127, 1999.
 13. Jin, H. and Lewis, J. L., "Determination of Poisson's ratio of articular cartilage by indentation using different-sized indenter," *Transaction of the ASME*, Vol. 126, No. 2, pp. 138-145, 2004.
 14. Clark, A. L., Barclay, L. D., Matyas, J. R. and Herzog, W., "In situ chondrocyte deformation with physiological compression of the feline patellofemoral joint," *J. of Biomechanics*, Vol. 36, No. 4, pp. 553-568, 2003.
 15. Hing, W. A., Sherwin, A. F., Ross, J. M. and Poole, C. A., "The influence of the pericellular microenvironment on the chondrocyte response to osmotic challenge," *Osteoarthritis and Cartilage*, Vol. 10, No. 4, pp. 297-307, 2002.
 16. Choi, J. B., Youn, I., Cao, L., Leddy, H. A., Gilchrist, C. L., Setton, L. A. and Guilak, F., "Zonal changes in the three-dimensional morphology of the chondron under compression: The relationship among cellular, pericellular, and extracellular deformation in articular cartilage," *J. of Biomechanics*, Vol. 40, No. 12, pp. 2596-2503, 2007.
 17. Alexopoulos, L. G., Williams, G. M., Upton, M. L., Setton, L. A. and Guilak, F., "Osteoarthritic changes in the biphasic mechanical properties of the chondrocyte pericellular matrix in articular cartilage," *J. of Biomechanics*, Vol. 38, No. 3, pp. 509-517, 2005.
 18. Durrant, L. A., Archer, C. W., Benjamin, M. and Ralphs, J. R., "Organization of the chondrocyte cytoskeleton and its response to changing mechanical conditions in organ culture," *J. Anat.*, Vol. 194, Part 3, pp. 343-353, 1999.