



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ ИНЖЕЊЕРСКИХ НАУКА

Миљан Милошевић

НУМЕРИЧКО МОДЕЛИРАЊЕ ДИФУЗИЈЕ У
КОМПОЗИТНИМ МЕДИЈУМИМА

Докторска дисертација

Крагујевац,
Јун 2012

<i>I. Аутор</i>
Име и презиме: Миљан Милошевић
Датум и место рођења: 01.11.1984. године, Крагујевац, Република Србија
Садашње запослење: Истраживачко развојни центар БиоИРЦ, Крагујевац
<i>II. Докторска дисертација</i>
Наслов: Нумеричко моделирање дифузије у композитним медијумима
Број страница: 152
Број слика: 86
Број библиографских података: 92
Установа и место где је рад израђен: Факултет инжењерских наука
Научна област (УДК): Примењена информатика и рачунарско инжењерство (519.87)
Ментор: др Ненад Филиповић, редовни професор Факултета инжењерских наука
<i>III. Оцена и одбрана</i>
Датум пријаве теме: 17.11.2011.
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: 01-1/1002-6 од 20.04.2012. године
Комисија за оцену подобности теме и кандидата: <ul style="list-style-type: none"> 1. Др Ненад Филиповић, редовни професор, Факултет инжењерских наука Крагујевац 2. Др Вељко Милутиновић, редовни професор, Електротехнички факултет Београд 3. Др Радован Славковић, редовни професор, Факултет инжењерских наука Крагујевац 4. Др Мирослав Живковић, редовни професор, Факултет инжењерских наука Крагујевац 5. Др Драган Милосављевић редовни професор, Факултет инжењерских наука Крагујевац
Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације: <ul style="list-style-type: none"> 1. Др Ненад Филиповић, редовни професор, Факултет инжењерских наука Крагујевац 2. Др Вељко Милутиновић, редовни професор, Електротехнички факултет Београд 3. Др Радован Славковић, редовни професор, Факултет инжењерских наука Крагујевац 4. Др Мирослав Живковић, редовни професор, Факултет инжењерских наука Крагујевац 5. Др Драган Милосављевић, редовни професор, Факултет инжењерских наука Крагујевац
Датум одбране дисертације:

Садржај

Предговор	ix
Abstract	xi
1. Уводна разматрања	1
2. Основи дифузије	5
2.1 Значај дифузије у природи.....	6
2.2 Дифузија у људском телу.....	8
2.3 Дифузија у биолошком смислу – пасивни и олакшани транспорт.....	9
2.4 Међућелијски простор као композитни медијум.....	11
2.4.1 Матрица међућелијског простора.....	12
2.5 Основне једначине дифузије.....	14
2.5.1 Дефиниција концентрације.....	14
2.5.2 Фиков закон.....	16
2.5.3 Диференцијалне једначине дифузије.....	18
3. Моделирање дифузије у нанопростору применом молекуларне динамике	21
3.1 Основи молекуларне динамике.....	22
3.1.1 Интеракција између атома.....	23
3.1.2 Поље сила.....	24
3.1.3 Статистичка механика.....	27
3.2 МД симулација применом програмског пакета НАМД (NAMD).....	28
3.3 Утицај површина на процес дифузије глукозе у наноканалима.....	31
3.3.1 Опис проблема дифузије у нано-ограниченим просторима.....	31
3.3.2 Прорачунске методе.....	33
3.3.3 Локални дифузиони коефицијент молекула глукозе.....	35
3.3.4 Закључне напомене.....	39

4. Моделирање дифузије применом методе коначних елемената	41
4.1 Основи механике непрекидних средина.....	42
4.2 Основни принципи методе коначних елемената.....	45
4.3 Формулација изопараметарских коначних елемената.....	47
4.3.1 3Д изопараметарски коначни елемент.....	47
4.3.2 2Д изопараметарски коначни елемент.....	50
4.3.3 1Д изопараметарски коначни елемент.....	52
4.4 Моделирање поља физичких величина применом МКЕ.....	53
4.4.1 Основне претпоставке.....	54
4.4.2 Метода Гелеркина.....	54
4.4.3 Нелинеарне једначине дифузије у МКЕ.....	57
4.5 Моделирање система за транспорт лекова применом МКЕ.....	58
4.5.1 Уводна разматрања.....	58
4.5.2 НДС графички интерфејс и МКЕ модел.....	59
4.5.3 НДС1 графички интерфејс и МКЕ модел.....	65
4.5.4 Резултати.....	67
4.5.5 Закључне напомене.....	69
5. Хијерархијски модел дифузије у нанопросторима	71
5.1 Хијерархијско повезивање метода МД и МКЕ.....	73
5.1.1 Дефинисање функција скалирања на основу МД симулације.....	73
5.1.2 Коришћење функција скалирања у МКЕ моделу.....	75
5.2 Графички интерфејс софтвер НДС-МД и МКЕ модел.....	76
5.3 МКЕ модел са адсорбцијом.....	78
5.4 Валидација хијерархијског модела.....	80
5.5 Утицај површина на транспортне режиме у наноограниченим просторима.....	82
5.6 Примери.....	86
5.6.1 Дифузија у 2Д моделу наноканалу са различитим функцијама скалирања на супротним зидовима наноканала.....	86
5.6.2 Аксијално симетрични модели наноканала са и без утицаја адсорбције.....	88
5.7 Закључне напомене.....	92

6. Генерализација хијерархијског модела на моделирање дифузије у композитним медијумима	95
6.1 Основне поставке модела.....	96
6.2 Микроструктурни модел.....	97
6.2.1 Дефинисање локалног координатног система структура солида.....	99
6.2.2 Одређивање најкраћег растојања од Гаусове тачке до влакна.....	100
6.2.3 Одређивање најкраћег растојања од Гаусове тачке до сфера.....	102
6.2.4 Матрице трансформације тензора дифузионог коефицијента.....	103
6.2.5 Основне карактеристике МКЕ домена микроструктурног модела.....	105
6.3 Поступак нумеричке хомогенизације и континуум модела.....	106
6.3.1 Основне карактеристике МКЕ домена континуум модела.....	107
6.3.2 Поступак нумеричког одређивања еквивалентног дифузионог коефицијента.....	109
6.4 Резултати и примери.....	110
6.4.1 Утицај праваца влакана на брзину протицања масе кроз референтну запремину микроструктурног модела са влакнима.....	111
6.4.2 Зависност еквивалентног параметара континуум модела од опсега и градијента концентрације.....	113
6.4.3 Зависност еквивалентних параметара од величине референтне запремине.....	114
6.4.4 Утицај укупне површине влакана у референтној запремини на вредност еквивалентних параметара.....	116
6.4.5 Утицај укупне површине сфера у референтној запремини на вредност еквивалентних параметара.....	117
6.4.6 Валидација микроструктурног модела.....	118
6.4.7 Дифузија кроз медијум са паралелно распоређеним влакнима.....	119
6.4.8 Дифузија кроз комплексни медијум испуњен неправилно распоређеним влакнастим и сферним структурама солида.....	122
6.4.9 Дифузија кроз референтну запремину испуњену сферама.....	124
6.5 Закључне напомене.....	128
7. Закључна разматрања	131
Литература	135

Предговор

Мој први контакт са методом коначних елемената и биоинжењерингом је остварен још на средини мојих основних студија, када сам слушао презентацију из ове области на једном семинару у Атини. Начин на који је било могуће симулацијама описати појаве које се дешавају у људском организму ме је импресионирао, и већ тада сам пожелео да запловим у свет нумеричких симулација чији сам и данас члан. Пут ме је у међувремену одвео на другу страну али у тренутку када је требало изабрати тему за дипломски рад нисам имао сумње којим путем желим да наставим своје усавршавање. Јавио сам се професору Филиповићу и од тада је почео филм који, надам се, неће још дуго да се заврши.

Први озбиљан посао у центру за биоинжењеринг, у коме сам почео да радим одмах након завршетка основних студија, сам добио од професора Којића крајем 2008. године. Тог тренутка је, могу да кажем, и званично почео рад на овој докторској дисертацији. Почео сам да радим као програмер графичких интерфејса за моделирање и анализу резултата дифузије у наноканалима. Програм који решава поље дифузије применом коначних елемената, а који је био повезан са графичким интерфејсом, је у том тренутку за мене био црна кутија, па ми је стално била присутна жеља да завири испод хаубе тог моћног програма, направљеног у Лабораторији за инжењерски софтвер Машинског факултета, и да видим шта се тамо конкретно дешава. Професор Којић је то препознао, па је успео уз пуно стрпљења да задовољи моју радозналост и пренесе на мене своја непроцењива знања.

Стога, највећу захвалност, пре свега за стручно вођство при изради дисертације а и за огромно пренето знање, дугујем др Милошу Којићу, редовном професору у пензији Машинског факултета у Крагујевцу, и дописном члану САНУ. Он је успео из мене да извуче оно најбоље, да ми помогне да откријем свет о коме пре тога нисам пуно знао, и без његовог вођства и помоћи сигурно не бих био у прилици да будем ту где сам данас. Наравно, посебно се захваљујем и проф. др Ненаду Филиповићу, редовном професору Факултета инжењерских наука у Крагујевцу, и то због више ствари. Прво, што ми је током основних студија више пута предлагао да упловим у овај свет, затим што ми је током свих ових година проведених у БиоИРЦ-у давао праве

смернице и огромну подршку, а наравно и јер је прихватио да буде ментор овог рада пошто професор Којић из процедуралних разлога то више није могао да буде.

Огромну захвалност за помоћ у изради докторске тезе дугујем др Артурасу Зиемусу (Arturas Ziemus), члану Истраживачког института болнице Методист, из Хјустона, који све ове године блиско сарађује са нама у области нумеричког моделирања дифузије, и без чијих идеја и истраживања ова теза не би имала неопходан квалитет. Уз помоћ др Зиемуса је обављен велики број истраживања и експеримената, а један део тих испитивања је уз његову помоћ објављен у престижним научним часописима. Један део тих обављених истраживања, на којима сам и ја учествовао, ће бити описан и у овом раду. Наравно, захваљујем се и осталим сарадницима Истраживачког института из Хјустона, на челу са проф. Мауро Фераријем, са којима смо успешно сарађивали протеклих година, што и потврђују заједничким снагама објављени радови.

Наравно, не могу да пропустим а да се не захвалим колегама из Истраживачко развојног центра за биоинжењеринг – БиоИРЦ на свакодневной сарадњи, подршци и атмосфери коју су остварили, у току и ван радног времена, и на тај начин ме мотивисали да што пре дођем до циља.

Такође, посебну захвалност дугујем и професорима Факултета инжењерских наука, Мирославу Живковићу и Радовану Славковићу, који су ми током докторских студија давали огромну подршку и који су увек били ту да прискоче у помоћ када су у питању општи проблеми из области методе коначних елемената.

Последње, и вероватно најбитније, за огромну подршку и ослонац у целом свом животу, а нарочито у периоду мог студирања, захваљујем се члановима своје породице: мајци Славици, оцу Спасоју, и брату Милошу, јер су свих ових година имали разумевања за моје обавезе. На крају морам и да се захвалим мојим пријатељима на свим лепим тренуцима у животу, а нарочито Драгану Дачовићу, Мирку Вељовићу и Марку Ђукићу са којима сам викендима налазио инспирацију да следеће радне недеље направим нешто ново и померам границе свог усавршавања.

Миљан Милошевић

Abstract

Recent technological advances enabled with use of nanoscale dimensions, opened a lot of room for various investigations, especially with mass transport through nanoporous media and nanochannels. One of the fields of research is reproducible fabrication of nanofluidic devices with characteristic size from several hundred down to few nanometers, where precise mass exchange and timing are essential. Accurate prediction of the diffusive transport is needed for rational control of physical phenomena. Another field, which is very important, is diffusion within biological system such as extracellular space, consisting of various fibers and particles, which all together affect diffusion process. Despite the increasing focus on nanofluidics in many of these applications, the laws governing molecular transport through nanoscale fluidic channels and porous media have not been fully understood. As the size of the channels and pores is reduced to the molecule size, classical continuum theories fail to predict even the basic characteristics of fluid transport.

In chapter 2 we presented fundamentals of diffusion process and fields of application. As presented in this chapter, mass transport by diffusion is crucial process in biological systems. We have notified the basic nonlinear diffusion equations of mass balance, which are further used in finite element analysis.

In chapter 3 we employed molecular dynamics simulations to study the effects of confinement and concentration on diffusive transport of glucose in silica nanochannels. It is found that glucose modifies the electrical properties of nanochannel walls and that, below 5 nm in channel height, glucose diffusion coefficient (diffusivity) is significantly reduced. With increasing concentration, the diffusivity is reduced linearly in the bulk, while it is reduced nonlinearly at the interface. The effective diffusivity reduction is related to the interface thickness, and has an unexpected reduction at low concentrations. Simulation results presented in chapter 3, consistent with the experimental observations, suggest that nanoconfinement is the essential cause of the observed altered fluid diffusive transport, not accounted for by classical theories, because of coupling of confinement and concentration effects.

In chapter 4 we presented research of reproducible fabrication of nanofluidic devices with characteristic size from several hundred down to few nanometers, where emerging new material properties and transport phenomena made nanofluidic devices appealing for novel biomedical and industrial applications, including drug delivery, where precise mass exchange and timing are essential. Accurate prediction of the diffusive transport is needed for rational

design of nanofluidic components. New transport mechanisms are observed whereby channel surface properties begin to dominate over volume properties. Numerical results are obtained using significantly upgraded PAK-T Finite Element Program, with the experimentally determined dependence of diffusion coefficient on concentration. The agreement between the experimental and numerical results allows using this software as a predictive tool for the rational design of nano-channeled devices for drug delivery, reducing the arduous tasks of production and characterization.

As presented in Chapter 3, diffusion in nanospace does not strictly obey to Fick's law, generally used in macro environment. Deviation from this law is due to surface effects, i.e. due to interaction between transported molecules and bounding surfaces. The continuum methods are not applicable at the nanoscale, therefore molecular dynamics approach remains to be used. Development of computational procedures to couple nanoscale, mesoscale and macroscale would be a desirable direction of research to elucidate mass transport occurring in the NDS devices and to aid the NDS design and optimization. A hierarchical modeling approach, which accounts for interface effects on the diffusion coefficient, is introduced in Chapter 5. The model employs molecular dynamics (MD) for calculation scaling functions to reduce the diffusion coefficient corresponding to "bulk" values. With this reduced diffusion coefficient, modeling is performed using the finite element method (FE) within an incremental iterative scheme. The scaling scheme was validated by predicting experimental glucose diffusion through a nanofluidic membrane with a correlation coefficient of 0.999. Comparison with experiments through a nanofluidic membrane showed interface effects to be crucial.

In Chapter 6 we first present a new hierarchical multiscale microstructural model for diffusion within composite materials that incorporates both microstructural geometry and the interaction between diffusing particles and solid surfaces. This model, which couples Molecular Dynamics (MD) and the Finite Element (FE) method, is employed to construct a continuum diffusion model based on a novel numerical homogenization procedure. The procedure is general and robust, and evaluates constitutive material parameters of the continuum model. These parameters include the traditional equivalent bulk diffusion coefficients and the equivalent distances from the solid surface accounting for surface interaction effects. To demonstrate the model's wide-range of applicability, we examined examples of diffusion of glucose within water through various geometrical/material configurations. The microstructural model, numerical homogenization and continuum model offer a new platform for modeling diffusion within complex composite and biological materials, capable of connecting the molecular and continuum scales.

1.

Уводна разматрања

Транспортни процеси који се одвијају помоћу дифузије се углавном јављају у природи (Boving and Grathwohl 2001, Zhang and Selim 2011), али и у разним технолошким процесима и биолошким системима (Desai et al. 1999, Alber et al. 2007). Стога је у прошлости обављен велики број истраживања са циљем да се детаљно опише дифузиони механизам. Највећи део истраживања је обављен на нивоу макро-скеале где фундаментални закони, као што су Фиков и Дарсијев закон, описују кретање одговарајуће супстанце кроз произвољни медијум. Последња технолошка открића остварена коришћењем модела димензија наноскале, омогућила су репродуктивну производњу уређаја за транспорт флуида на нивоу наноскале, са карактеристичним димензијама од више стотина до неколико нанометара (Ziemys et al. 2011). Открићем нових материјалних карактеристика и транспортних појава уређаји за транспорт флуида на нивоу наноскале су постали допадљиви за примену у новијим биомедицинским и индустријским проблемима. Неки од примера примене су уређаји за испоруку лекова (Grattoni et al. 2010a, Gardeniers and Berg 2004), где су прецизност размене масе и време трајања процеса од кључног значаја за дифузиони процес, као и нанопорозни материјали (Caro et al. 2004, Iijima 1991).

На кретање супстанце кроз поре сложених микроструктура могу да утичу не само граничне површине солида услед којих се мењају путање супстанце, већ и хемијска интеракција између честица и површина солида, која настаје на молекуларном нивоу у зонама које се граниче са површином. Интеракција између супстанце која се креће и граничних површина постаје веома битна и може знатно утицати на просечну брзину дифузионог процеса у простору димензија молекула који се дифузијом крећу (Ziemys et al. 2011, 2012). Под овим претпоставкама, Фиков закон не може довољно прецизно да опише дифузиони процес па се површинска интеракција, која се јавља на молекуларном нивоу, мора узети у обзир. У циљу једноставнијег описа, у наставку ћемо користити назив Фикова дифузија за дифузиони процес без утицаја површина. Једна од техника која омогућава одређивање карактеристике дифузије са утицајем површина је молекуларна динамика (МД), помоћу које је могуће одредити интеракцију између супстанце и зида на атомском и молекуларном нивоу. МД се данас налази у широкој

употреби као веома моћан алат, али је услед огромног броја интеракција, које треба да буду узете у обзир, МД постала непрактична чак и за веома мале домене (реда милиметра). Уколико се помоћу технолошких достигнућа, као што је квантни прорачун, повећа снага и брзина прорачуна, биће могуће једног дана извршити МД симулацију на огромном домену. До тада нам остају само прорачунско-изводљиве методе које ће да служе за повезивање нано- и макро-скеале у циљу моделирања реалних и комплексних дифузионих процеса

Велики број метода механике континуума је развијен у циљу поступања са порозним системима код којих се узимају у обзир термодинамичке карактеристике, али се ипак физика утицаја површина оставља по страни. Најчешће коришћена дискретна метода механике континуума је Метод коначних елемената (МКЕ) која обезбеђује прорачунску робусност и флексибилност када је у питању анализа транспорта у било каквој архитектури уређаја и са временском скалом која се више редова величине разликује од оне која се користи у области молекуларне динамике (МД). Разне шеме су уведене у прошлости са циљем да се повежу МД и МКЕ методе, као на пример хибридне методе (Rudd and Broughton 1998, Hou and Wu 1997, Broughton et al. 1999), или методе премошћавања, такозване „брицинг скејл“ (bridging scale, Wagner and Liu 2003, Kojic et al. 2006, 2008a,b).

Један од начина да се изврши повезивање јесте увођење хијерархијског модела који у себи садржи утицај површина и концентрације на процес дифузије у наноканалима. Циљ овог рада је детаљно истраживање дифузије у композитним просторима, и примена конституисаног хијерархијског модела на нумеричко моделирање дифузионог процеса у сложеним биолошким срединама са композитним елементима облика влакана и сфера.

Излагања у овом раду су сврстана у десет поглавља. Као први корак у анализи, у другом поглављу ће бити описани основни процеси који се уз помоћ дифузије дешавају у природи. Биће описани процеси дифузије у биљкама, животињама, а на крају и у људском организму. Неки од кључних процеса за функционисање основних животних процеса код човека су дифузија у процесу варења хране, снабдевање кисеоника до очију, као и дифузија у процесу транспорта лекова до одговарајућих делова тела. Затим ће бити описан међућелијски простор као један вид композитног медијума кроз који се одвија дифузија храњивих састојака и молекула до ћелија, а биће и описани основни типови влакана у међућелијском простору. На крају овог поглавља ће бити описане основне једначине и дефиниције везане за појмове који се користе за

аналитичку и нумеричку анализу дифузионог процеса а биће дат и деференцијални облик једначине одржања масе (Kojic et al. 2008a) који ће касније бити коришћен у процесу нумеричког моделирања дифузије применом методе коначних елемената.

У трећем поглављу ће бити описан поступак одређивања дифузионог коефицијента у силиконским наноканалима применом молекуларне динамике. Наравно, у почетном делу трећег поглавља ће бити описан основни концепт молекуларне динамике и појмови као што су: дефинисање интеракције између молекула једног сложеног система, интеграција нумеричких једначина равнотеже применом Верлеовог алгорита, и статистичка механика. У наставку поглавља ће бити описан поступак симулација применом програмског пакета за молекуларну динамику НАМД (NAMD), а на крају поглавља ће бити описана анализа утицаја површинских интеракција на вредност дифузионог коефицијента у наноканалу. Извршена анализа је објављена у раду (Ziemys et al. 2010), али је комплетан поступак моделирања система, симулације и анализе добијених резултата поновљен у истраживачко-развојном центру за биоинжењеринг, и наравно описан у овом раду.

Основни концепт моделирања континууалих система применом методе коначних елемената ће бити описан у четвртном поглављу. У првом делу овог поглавља биће приказан основни концепт механике непрекидних средина пошто је МКЕ дискретна метода, која служи за опис кретања и равнотеже континуалних система. Затим ће бити приказани основни принципи Методе коначних елемената, основне једначине којима се описује равнотежа коначног елемента, а и изопараметарска формулација само основних типова коначних елемената који ће бити коришћени за моделе дифузије приказане у наредним поглављима. После тога ће бити описан поступак моделирања поља физичких величина применом Гелеркин процедуре, као и генерализација Гелеркин процедуре на поље дифузије. На крају четврте главе ће бити описано моделирање наноуређаја за дозирање лекова применом МКЕ методе, а биће приказана и два НДС уређаја за дозирање лекова која су настала у нашем истраживачком центру.

У петом поглављу ће бити представљен хијерархијски модел (Ziemys et al. 2011) повезивања више скала у циљу моделирања транспорта масе помоћу дифузије у нанофлуидним системима. Хијерархијски модел узима у обзир утицај површина на дифузиони процес, а дефинисан је тако што се резултати добијени применом МД

симулација преко функција скалирања користе у МКЕ методи приликом интеграције коначног елемента. Затим ће бити приказани графички интерфејс софтвери који су коришћени за потребе испитивања утицаја површина и валидације хијерархијског модела. После тога ће бити приказан проширени хијерархијски модел који укључује утицај адсорпције молекула на зидове граничних површина, а биће приказани и одговарајући резултати који показују утицај адсорпције.

У шестом поглављу ће бити приказана генерализација хијерархијског модела на дифузију у композитним медијумима. Прво ће бити описан хијерархијски модел на микроструктурном нивоу, у оквиру мале референтне запремине. У наставку овог поглавља ће бити формулисан 'континуум' модел који укључује резултате добијене коришћењем микроструктурног модела за дифузију кроз референтну запремину. Континуум модел се састоји из конститутивних параметара у које спадају главни дифузиони коефицијент, који описује слободну дифузију у раствору; а такође и еквивалентно растојање од замишљене површине, као мера површинских утицаја у оквиру микроструктуре. Такође ће бити уведен и нов поступак нумеричке хомогенизације у циљу формулисања континуум модела. На крају поглавља ће бити приказан начин конструкције модела сложене дифузије кроз композитни медијум који се састоји из унутрашњих структура произвољног облика (нпр. влакнасте структуре), где интеракција између молекула, медијума и унутрашњих површина тежи да успори дифузиони процес у односу на Фикову дифузију.

У последњем поглављу се излажу закључна разматрања и запажања о проблему нумеричког моделирања дифузије у композитним медијумима до којих се дошло детаљном анализом у овом раду, почевши од конституисања основних релација које су добијене методом молекуларне динамике и истраживања Фиковог дифузионог процеса у наномембранама, па све до конституисања хијерархијског модела на дифузију у наноканалима са утицајем површина, односно генерализацију хијерархијског модела на дифузију у сложеним биолошким срединама испуњеним различитим унутрашњим микроструктурама које се састоје из сферних и влакнастих елемената солида.

На крају рада се наводи листа коришћене литературе по абecedном реду.

2.

Основи дифузије

Дифузија је транспорт материје под утицајем одговарајућих градијената из зоне више у зону ниже концентрације. Она представља кључни процес у многим техничким и биолошким проблемима где се транспорт масе одвија кроз композитне средине.

У овом поглављу ће бити описани неки од дифузионих процеса који се дешавају у живим организмима. Прво ће бити описани дифузиони процеси који се дешавају у природи. Неки од примера дифузије у природи који ће у наставку бити поменути су: дифузија у процесу фотосинтезе код биљака, дифузија у процесу дисања код човека, инсеката и риба; као и посебан случај дифузије воде који се назива осмоса. Затим ће бити описани неки од примера дифузионог процеса који су кључни за функционисане основних животних процеса код човека, а ту спадају: дифузија у процесу варења хране, снабдевања кисеоника до очију као и дифузија у процесу транспорта лекова до одговарајућих делова тела.

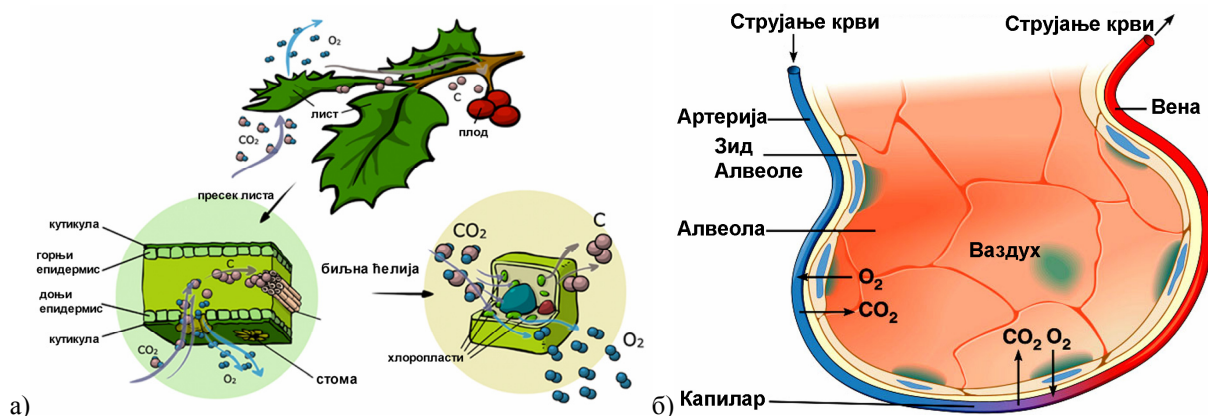
Пошто је тема овог рада дифузија у композитним средина облика међућелијског простора, у овом поглављу ће бити дате основне дефиниције везане за разумевање структуре међућелијског простора и начина на који се одговарајући молекули (храњиви састојци, кисеоник, итд) транспортују кроз међућелијски простор, као и начин на који ти молекули пролазе кроз мембрану и улазе у саму ћелију. Стога ће бити дефинисани типови транспорта кроз ћелијску мембрану, и биће описани типови влакана који су део матрице међућелијског простора. Разумевање претходних ствари је од веома битног значаја за правилно дефинисање улазних параметара код нумеричког модела који ће опонашати овакве системе.

На крају овог поглава ће бити описане основне једначине и дефиниције везане за појмове који се користе за аналитичку и нумеричку анализу дифузионог процеса. Прво ће бити приказано неколико различитих облика дефинисања појма концентрације коришћених у овом раду, затим ће бити описан Фиков закон као основни закон дифузије, а на крају и деференцијални облик једначине одржања масе (Којис et al. 2008a) који је затим коришћен у моделирању дифузионог процеса применом методе коначних елемената (глава 4).

2.1 Значај дифузије у природи

Дифузија је један од кључних процеса у биолошким системима. Без ње живот организама не би био могућ. У овом делу ће бити дат приказ само неких од примера дифузије у природи, пре свега у биљкама и животињама.

Дифузија је веома битна за биљке јер се у току процеса фотосинтезе управо дифузијом биљкама допрема угљен-диоксид а из њих ослобађа кисеоник. Баш у ову сврху биљке имају специјално прилагођену површину за размену гасова. Ваздух улази у стому тј. пору на површини из које се затим угљен-диоксид допрема у биљку (слика 2.1.1а). Из исте тачке се у природу дифузијом ослобађа кисеоник, што процес фотосинтезе чини круцијалним за опстанак живота на Земљи. Гасови се дифузијом крећу кроз такозване мезофилне ћелије које се налазе унутар поре. Пору има облик шупљине, па је на тај начин повећана површина преко које се врши размена а самим тим је повећана и брзина дифузионог процеса.



Слика 2.1.1 а) Шематски приказ размене гасова код биљака путем дифузије; б) Респираторни систем код човека – дифузиона рамена гасова између алвеола и капилара.

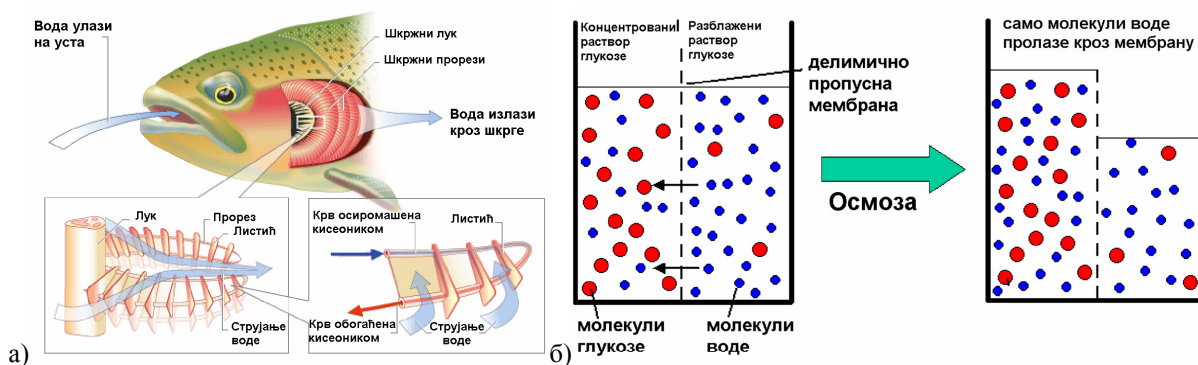
Сисари имају другачији вид специјално прилагођених површина за размену гасова које представљају посебан орган и називају се плућа. Плућа се састоје из огромног броја унутрашњих мехурова испуњених ваздухом који се називају алвеоле (слика 2.1.1б). Услед разлике концентрације кисеоника, између плућа и атмосфере, у току дисања се у организам уноси свеж ваздух велике концентрације кисеоника. Ваздух затим испуњава алвеолу која је са свих страна окружена великим бројем капилара. На овај начин се обезбеђује кратак пут за дифузију кисеоника у крвоток, односно ослобађање угљен-диоксида у околину. Путем крви се кисеоник преноси до свих ћелија у телу, док се угљен-диоксид из одговарајућих делова тела потискује назад у плућа. Све

ово доводи до појаве великих градијената концентрације што убрзава дифузиони процес.

Инсекти немају крвни систем који би носио респираторне гасове кроз њихово тело већ се размена гасова одвија преко отвора на површини који се назива одушак или стигма. Инсекти већих домензија контракцијом мишића повећавају и смањују запремину стомака и на тај начин активно обављају процес дисања. Пошто је ваздух дифузијом прошао кроз одушак он улази у трахеју која је непропусна за дифузију гаса и воде. Из трахеје се ваздух дифузијом преноси у трахеолу која пропушта воду и ваздух.

Размена гасова код риба се одвија преко шкрга (слика 2.1.2а). Рибе на уста уносе свежу количину воде обogaћену кисеоником, затим стварају притисак у устима услед ког се вода преноси у ждрело а онда и до шкрга, где се јавља градијент концентрације услед доведене количине кисеоника. Шкрге поседују огромну површину за размену гасова јер се састоје из хиљаде танких влакана односно секундарних ламела.

Дифузија је такође веома битна за провођење нервних импулса. Јони су наелектрисани молекули па као такви не могу да дифунгују кроз плазматичну мембрану ћелија. Ово значи да су им потребни посебни површински протеини на спољашњој страни зида ћелије, такозвани транспортни протеини, који ће омогућити дифузију до унутрашњости ћелије (више детаља о овом процесу у одељку 2.3).



Слика 2.1.2 а) Размена гасова код риба дифузијом, преко ламела шкрга; б) Шематски приказ процеса осмозе у разблаженом раствору молекула глукозе.

Дифузија воде је специјалан случај дифузије и другачије се назива осмоза (слика 2.1.2б). Осмоза уствари представља дифузију молекула растварача (односно воде) кроз пропустљиву мембрану која пропушта молекуле растварача али не пропушта молекуле растворене супстанце. У природи постоји више примера осмозе, као што је узимање

воде из земљишта од стране биљака или улазак воде у ћелију, итд. Ако се ћелије налазе у воденом раствору, вода (која у ћелији врши функцију растварача) ће тежити да прође кроз ћелијску мембрану у циљу изједначења концентрације са обе стране мембране. Тако, ако ћелију ставимо у хипотоничан раствор (раствор који је мање концентрације у односу на саму ћелију) доћи ће до уласка воде у ћелију, односно до њеног бубрења и прскања. У хипертоничном раствору (концентрованији од раствора у самој ћелији) вода ће излазити из ћелије па ће се ћелија смежурати. Због тога је веома важно да се одржава сталан осмотски притисак, односно константна количина воде у организму, што се назива осморегулација. Код сисара се осморегулација врши преко бубрега, који обезбеђује да вишак воде из крви пређе у мокраћу.

2.2 Дифузија у људском телу

Основни животни процеси у људском телу зависе и не могу бити замишљени без присуства дифузионих механизма. Дифузија се одвија у целом људском телу и без ње, на пример, ћелије и ткива не би могли да добију основне животне састојке за преживљавање, а многи лекови не би могли да се абсорбују у тело.

Процес варења хране у стомаку је само почетни корак у испоруци потребних састојака живим ћелијама, којима треба енергија да би од храњивих састојака направиле нове живе ћелије. Најважнији систем за испоруку храњивих састојака до телесних ћелија је циркулаторни систем. Иако састојци стигну до ћелије којима је то потребно, и даље у крвним судовима циркулаторног система постоји одговарајућа количина храњиве материје. Мањак храњиве материје у ћелијама, као и разлика количине храњиве материје између крвног суда и ћелије, проузрокује градијент концентрације између ћелије и крвног суда. Због мање концентрације у ћелији, храњиви састојци се кроз зид крвног суда транспортују до ћелије.

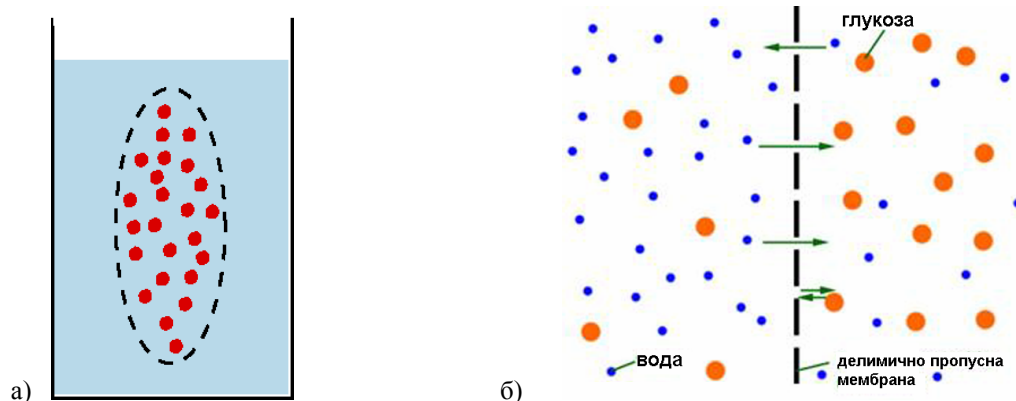
Сваком органу људског тела, па тако и очима, је потребан кисеоник да би нормално функционисао и преживео. У очима постоји мањак крвних судова за пренос кисеоника, који се дифузијом транспортује до ћелија горе описаним процесом, па стога очи морају имати додатне изворе снабдевања кисеоника. Земљина атмосфера обезбеђује потребан кисеоник који око конзумира процесом дифузије кроз корнеу, односно јаки спољни омотач који покрива око. У областима где је ваздух веома загађен, ниво кисеоника може бити мањи, тако да постоји опасност од осушивања очију.

Од озбиљних обољења па све до обичне главобоље људи широм света користе одговарајуће лекове као основно средство да се умањи бол или излече одговарајуће болести. За лекове који се орално уносе као пилуле, мора се пронаћи пут да лек дође до циркулаторног система. Када пилула допре до стомака, и с обзиром да је она углавном временски разградљива, обично је први процес који се одвија разградња капсуле и дифузија лека из капсуле у желудац. После тога се лек из капсуле абсорбује у омотач желуца и долази до крвног циркулаторног система, а све се то одвија процесом дифузије. За неке лекове капсула не обезбеђује довољно дуг процес дозирања (дозирање на дуже стазе) тако да се сав лек адсорбује и одлази у крвни систем веома брзо. У овим случајевима се као алтернативна могућност дозирања користи трансдермални прилепак који је нашао велику примену последњих година. Алтернативна могућност су и наночипови који садрже молекуле лека (Desai et al. 1997). Они могу наћи примену у лечењу разних малигних обољења где је најважније у току дужег временског периода константно допремати молекуле лека до мутираних ћелија које треба да буду уништене. Један од примера наночипова за који је направљен модел применом методе коначних елемената ће бити приказан у глави 4 (Fine et al. 2010).

2.3 Дифузија у биолошком смислу – пасивни и олакшани транспорт

Ако је посматрамо са стране биолошког становишта, дифузија је уствари тежња молекула да се прошире у расположиви слободни простор. Ова тенденција је резултат унутрашње топлотне енергије која је пронађена у свим молекулима на температури мањој од апсолутне нуле. Без икаквих других спољашњих сила супстанца ће се кретати из зоне више у зону ниже концентрације. С обзиром да је дифузија спонтани процес није потребан никакав уложени рад да би до овога дошло.

Пасивни транспорт. Пасивни транспорт је процес дифузије одговарајућих супстанци кроз зид мембране. Као што смо претходно навели, ово је спонтани процес током којег се унутрашња енергија ћелије не повећава. Материја ће се кретати из зоне више у зону ниже концентрације. На слици 2.3.1а,б је шематски приказан процес пасивне дифузије. Испрекидана линија на слици 2.3.1а представља мембрану чији је зид пропустљив за молекуле или јоне који су означени као црвене тачке. Иницијално, све црвене тачке су унутар мембране са слике 2.3.1а. У току времена долази до изласка одређеног броја молекула изван мембране што је последица градијента концентрације.



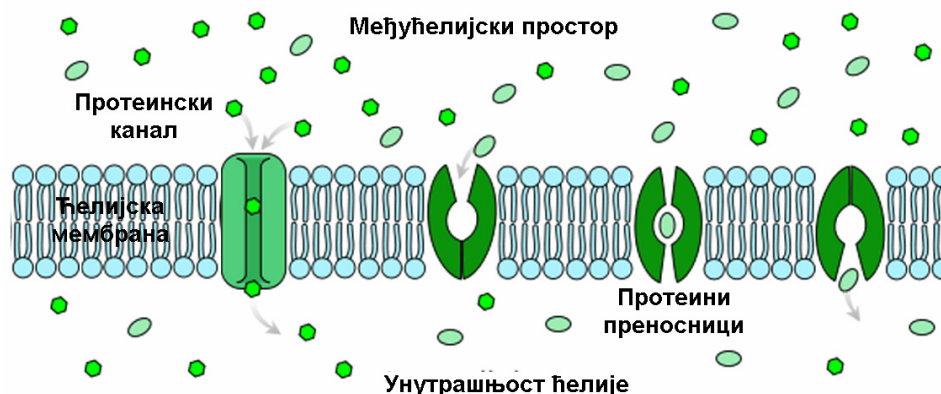
Слика 2.3.1 Процес дифузије кроз делимично пропустљиву мембрану: **а)** Делимично пропустљива мембрана која окружује одговарајуће честице у суду испуњеном течношћу; **б)** Суд са делимично пропустљивом мембраном испуњен молекулима воде и глукозе.

Процес дифузије престаје када дође до изједначења броја молекула унутар и изван мембране. Идентичан процес се дешава код примера са слике 2.3.1б, где мембрана пропушта само молекуле глукозе док молекули воде увек остају на истој страни мембране. Иако је процес дифузије спонтан, брзина дифузије за различите супстанце је условљена пропустљивошћу мембране. С обзиром да је ћелијска мембрана селективно пропустљива, различите групе молекула ће имати различите брзине дифузије. Треба напоменути да је вода једина супстанца која се дифузијом слободно транспортује кроз мембрану па је очигледно да је вода основна материја за функционисање основних ћелијских процеса. Неки молекули, међутим, морају бити потпомогнути одговарајућим методама да би олакшано прошли кроз ћелијску мембрану.

Олакшени дифузиони транспорт. Олакшани дифузиони транспорт је тип пасивне дифузије који омогућава супстанцама да прођу кроз мембрану уз асистенцију транспортних протеина (слика 2.3.2). Неки молекули и јони, као што су глукоза или јони содијума и хлорида, нису у могућности да прођу кроз дупли слој липида ћелијске мембране. Коришћењем јона протеинских канала и транспортних протеина, који су уграђени у ћелијску мембрану, ове супстанце се транспортују до унутрашњости ћелије.

Јони протеинског канала омогућавају да поједини јони прођу кроз протеински канал. Протеински канали се регулишу од стране ћелије па су или отворени или затворени у циљу контроле уласка супстанци у ћелију. Други вид преноса молекула до унутрашњости ћелије је помоћу протеина преносника (транспортни протеини). Транспортни протеини се везују за специфичне молекуле, мењају облик и онда

депонују молекуле кроз мембрану. После извршеног преноса транспортни протеини се враћају у свој почетни облик.



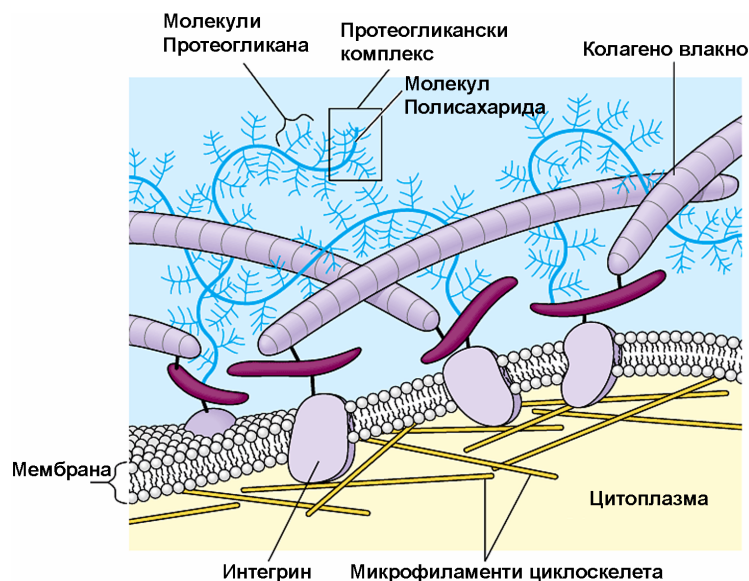
Слика 2.3.2 Зид ћелијске мембране који раздваја међућелијски простор и унутрашњост ћелије. У међућелијском простору се налазе молекули одговарајуће супстанце који теже да путем протеинских канала или помоћу протеина преносника уђу у унутрашњост ћелије.

2.4. Међућелијски простор као композитни медијум

Међућелијски простор је термин који се најчешће користи у области ћелијске и молекуларне биологије да се код вишећелијских организама и ткива опише простор, најчешће испуњен течношћу, који је изван ћелијске мембране. Међућелијски простор (слика 2.4.1) се састоји из метаболита, јона, разних врста протеина као и непротеинских супстанци (ДНК, РНК, липиди, микробиолошки производи, итд...) које могу да утичу на ћелијску функцију. Тако, на пример, под утицајем биохемијских рецептора, који се налазе на ћелији, долази до кретања хормона, фактора раста и осталих супстанци кроз међућелијски простор. Веома често се протеини који испуњавају међућелијски простор задржавају изван ћелије везујући се за одговарајуће елементе матрице међућелијског простора.

Међућелијски простор је од виталног значаја за функционисање свих живих ћелија. Он обезбеђује ослонац ћелијама преко матрице међућелијског простора, посредује у међућелијској комуникацији и омогућава транспорт хранљивих састојака и метаболита до ћелије (као и отпадних материја од ћелија). Течност која испуњава међућелијски простор посредује у испоруци растворених лекова до ћелија и ткива, а један од могућих будућих користи је и чињеница да молекули матрице међућелијског простора могу да служе као рецептори и складишта фармаколошких супстанци које ће

се развити у будућности, па могу допринети лечењу неких, у овом тренутку, неизлечивих болести.



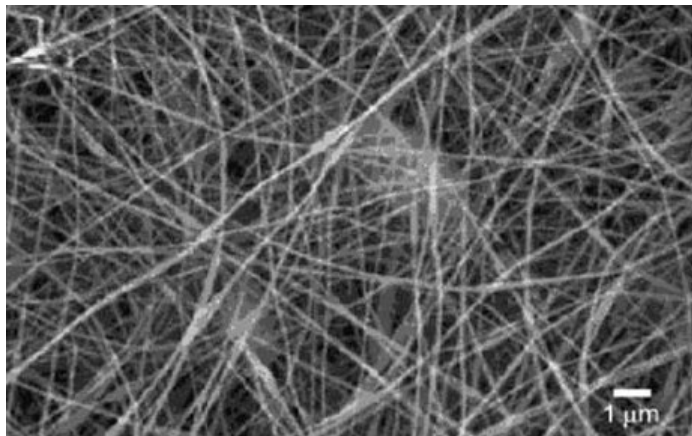
Слика 2.4.1 Међућелијски простор испуњен великим бројем метаболита, јона, разних врста протеина као и непротеинских супстанци. Молекули одговарајућих супстанци преко протеинских канала и протеина преносника, који се налазе у мембрани, улазе у унутрашњост ћелије испуњен цитоплазмом и микрофиламентима циклоскелета.

2.4.1 Матрица међућелијског простора

Матрица међућелијског простора (ЕЦМ, по називу на енглеском - ExtraCellular Matrix) је ванћелијски део ткива живих организама који обезбеђује структурну подршку живим ћелијама у циљу обављања многих важних животних функција. Матрица међућелијског простора је градивни део везивном ткива код животиња и човека. ЕЦМ матрица се састоји из два дела: међупросторна матрица и основна мембрана. Међупросторну матрицу чине полисахариди и влакнасти протеини који служе као отпор притисцима који се јављају у ЕЦМ-у. Основна мембрана служи као место где се у виду наслага таложе и мирују епителне ћелије. Један од примера матрице међућелијског простора је приказан на слици 2.4.2 (Sell et al. 2010).

Улога и значај. С обзиром на њену разновсну структуру и састав, ЕЦМ има велики број функција као што су: пружање подршке, раздвајање једног ткива од другог и регулација међућелијске комуникације. ЕЦМ регулише динамичко понашање ћелија. Као додатак, она врши изоловање фактора раста и служи као једна врста њиховог складишта. Формирање ЕЦМ-а је од виталног значаја за процесе као што су раст ћелија

и зацељење рана. Разумевање структуре и састава ЕЦМ-а може помоћи у схватању комплексне динамике развоја тумора и метастаза у биологији рака, јер метастаза често утиче на разарање ЕЦМ-а помоћу разних врста ензима.



Слика 2.4.2 Матрица међућелијског простора добијена имиџинг методом (Sell et al. 2010) .

Компоненте. Компоненте ЕЦМ-а настају унутар ћелија које га окружују, а затим их ћелија лучи у међућелијски простор где се спајају са већ постојећим садржајем ЕЦМ-а. ЕЦМ се састоји из једне закопчане мреже влакнастих протеина и одређене групе полисахарида.

Типови влакана. Највећи део од укупног броја влакана у матрици међућелијског простора чине колаген и еластин. Колаген је најраспрострањенији протеин у људском телу и чини око 90% састава протеина у костима. Колаген је распрострањен у ЕЦМ-у у облику влакана и даје ослонац суседним ћелијама. Супротно од колагена, еластин даје еластичност ткиву, дозвољавајући ткиву да се растегне а затим врати у свој почетни (оригинални облик). Ово је веома корисно у крвним судовима, плућима, кожи и лигаментима где и иначе има великих количина еластина.

Примена у медицини. Ћелије ЕЦМ-а изазивају раст и исцељење ткива. У људском фетусу, на пример, ЕЦМ заједно са матичним ћелијама утиче на раст људског тела, а служи и за обнављање фетуса уколико дође до оштећења у утроби. Научници су дуго веровали да матрица престаје да функционише после пуног развоја, али је ипак утврђено да она служи као алат за регенерацију људског ткива. У области лечења повреда и инжењеринга ткива, ЕЦМ служи на два начина. Прво, она брани имуни систем од било којих врста повреда, а друго, она олакшава околним ћелијама да поправе оштећено ткиво уместо стварања ожиљка.

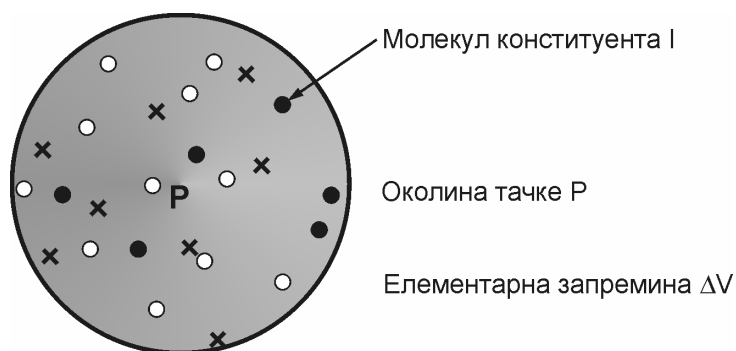
2.5 Основне једначине дифузије

Дифузија, у научном смислу, представља распршивање молекула произвољним кретањем из зоне више у зону ниже концентрације. Дифузија је процес транспорта масе у мешавини која се састоји из више састојака. Подразумеваћемо да се транспорт састојака одвија у материјама које су у течном стању. Постоје два посебна случаја која ћемо узети у обзир а то су: дифузија разблажених супстанци и дифузија у концентрисаним растворима. У наставку ће бити дати различити облици дефиниције концентрације коришћени у овом раду а затим ће бити описане основне поставке Фиковог закона, који је фундаментални (основни) закон дифузије.

2.5.1. Дефиниција концентрације

Концентрација се дефинише као количина конститuenta (супстанце) подељена са укупном запремином мешавине. Постоји 4 типа математичког описа концентрације и то: масена концентрација, моларна концентрација, бројна концентрација и запреминска концентрација. Термин концентрација се може применити на било који облик хемијских мешавина, али углавном се користи код дефинисања удела растворених супстанци у растворима.

Масена концентрација. Масена концентрација c_{mj} , густина супстанце 'j' $\rho_j [kg/m^3]$, и густина мешавине (укупна густина) ρ су дефинисани на следећи начин (слика 2.5.1):



Слика 2.5.1 Елементарна запремина мешавине dV у околини тачке P (Којић et al. 2008a).

$$c_{mj} = \frac{\rho_j}{\rho}, \quad \rho_j = \frac{\Delta m_j}{\Delta V}, \quad \rho = \frac{\Delta m}{\Delta V} \quad (2.5.1)$$

где су: Δm_j и Δm , респективно, елементарне масе супстанце j односно мешавине у оквиру елементарне запремине мешавине ΔV . Релација која следи из претходних дефиниција је:

$$\rho = \sum_j \rho_j, \quad \sum_j c_{mj} = 1 \quad (2.5.2)$$

У циљу описа наредних дефиниција уводимо густину $\bar{\rho}_j$ супстанце која заузима запремину ΔV_j у оквиру елементарне запремине мешавине ΔV , а услед тога и запреминску концентрацију c_{vj} ,

$$\bar{\rho}_j = \frac{\Delta m_j}{\Delta V_j} = (\text{const})_j, \quad c_{vj} = \frac{\Delta V_j}{\Delta V} = \frac{\rho_j}{\bar{\rho}_j}, \quad \sum_i c_{vi} = 1 \quad (2.5.3)$$

при чему треба напоменути да је густина супстанце неки константан материјални параметар, док је сума свих концентрација супстанци c_{vj} у неком раствору једнака 1.

Моларна концентрација. Моларна концентрација c_i је дефинисана као број (количина) конституента n_i подељена са укупном запремином раствора V :

$$c_i = \frac{n_i}{V} \quad (2.5.4)$$

Основна јединица за моларну концентрацију је mol/m^3 . У научној примени се, међутим, много чешће користи јединица mol/L . Раствор концентрације 1 mol/L се веома често означава са "1 molar" (1 M).

Бројна концентрација. У физици, астрономији и хемији бројна концентрација се користи да се опише вредност концентрације избројивих објеката (као што су честице, молекули, итд.) у тродимензионалном физичком простору. Термин бројна концентрација се користи и да се опише једна величина, нарочито када се има за циљ да се упореди са другим концентрацијама. Изведене дефиниције које такође налазе примену су: број молекула по јединици површине (површинска концентрација) и број молекула по јединици дужине (линијска бројна концентрација). Бројна концентрација представља број одговарајућих конституената у јединичној запремини:

$$n = \frac{N}{V} \quad (2.5.5)$$

где је N : укупан број објеката у посматраној запремини V . Јединица за бројну концентрацију је m^{-3} , али је чешће коришћена јединица: cm^{-3} .

Запреминска концентрација. Запреминска концентрација (или фракција) је дефинисана као запремина конституента V_i подељена са запремином свих конституената у раствору V :

$$\phi_i = \frac{V_i}{V} \quad (2.5.6)$$

Јединица за запреминску концентрацију је m^3/m^3 . Запреминска концентрација, као термин, се најчешће користи у идеалним растворима у којима важи да је сума свих запреминских концентрација појединих конституената једнака јединици:

$$\sum_i V_i = V; \sum_{i=1}^N \phi_i = 1 \quad (2.5.7)$$

Веза између дефиниција концентрације. За било коју супстанцу можемо направити везу између масене c (mol/m^3) и бројне концентрације n (m^{-3}) преко следећег израза:

$$n = N_A c \quad (2.5.8)$$

где је N_A Авогадров број $\approx 6.022 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$. Такође можемо успоставити везу између масене ρ (kg/m^3) и бројне концентрације n (m^{-3}) преко познате дефиниције моларне масе M (kg/mol), атома или молекула, на следећи начин:

$$n = \frac{N_A}{M} \rho \quad (2.5.9)$$

Овде треба нагласити да је однос M/N_A уствари маса једног атома или молекула у јединицама kg .

2.5.2 Фиков закон

Немачки физиолог Адолф Фик је 1855. године први објавио његове широм света познате законе који опусују процес транспорта масе путем дифузије. Фиков рад је био инспирисан претходним експериментима које је обавио Томас Грахам, али које су имале баш оне недостатке које је Фиков закон успео да надомести. Фиков закон је аналоган релацијама које су у истој епохи откривене од стране других еминентних научника: Дарсијев закон, Омов закон, Фуријеов закон. Фикови експерименти (који су изграђени на основу Грахамових) баве се мерењем концентрација и флуксева соли која се транспортује између два резервоара повезана каналом који је испуњен водом. Треба

нагласити да се цео Фиков рад односио на процесе дифузије у течностима, пошто је у то време важило тврђење да дифузија у чврстим телима није могућа. Данас, Фиков закон налази примену у разумевању процеса дифузије у течностима, гасовима и чврстим телима. Фиков закон је тренутно једна од најзаступљенијих математичких формулација за дефинисање процеса дифузије. Једначине базиране на Фиковом закону се најчешће користе у моделирању транспортних процеса у храњивим материјама, неуронима, биополимерима, порозним солима, итд.

Први Фиков закон успоставља везу између протока масе и концентрације, увођењем претпоставке да се проток масе одвија из зона више у зону ниже концентрације, и то са величином која је пропорционална градијенту концентрације. У једнодимензионалној формулацији његов облик је:

$$q_{mj} = -D \frac{\partial c_j}{\partial x} \quad (2.5.10)$$

где је: q_{mj} - дифузиони флуks (најчешће дат у јединици: mol/m^2s), који представља количину супстанце која ће у јединици времена проћи кроз одговарајућу површину; D - коефицијент дифузије (m^2/s); c - концентрација супстанце (mol/m^3); x - правац простирања молекула (правац дифузије). Коефицијент дифузије D је пропорционалан квадратираној брзини супстанце која се креће путем дифузије, и овај коефицијент најчешће зависи од температуре, концентрације, вискозности, и величине молекула. Код биолошких молекула коефицијент дифузије се обично креће у опсегу од 10^{-11} до $10^{-10} m^2/s$. У тродимензионалном простору Фиков закон има следећи облик:

$$q = -D \nabla c \quad (2.5.11)$$

где је: ∇ - градијент оператор. Ако посматрамо само супстанцу 'j' која се налази у раствору Фиков закон за ту супстанцу гласи да масени флуks означен са $\mathbf{q}_{mj} [kg/m^2s]$, је вектор у негативном смеру просторног градијента концентрације ∇c_{mj} , и изражен је преко следеће математичке релације:

$$\mathbf{q}_{mj} = -\varphi D_j \nabla c_{mj} \quad \text{без сабирања по } j \quad (2.5.12)$$

Ако уместо масене користимо запреминску концентрацију $c_{Vj} = (\Delta m_j / \Delta V)$ Фиков закон има следећи облик:

$$\mathbf{q}_{mj} = -\rho \bar{\rho}_j D_j \nabla (c_{Vj} / \rho) \quad \text{без сабирања по } j \quad (2.5.13)$$

У случају да је тотална густина ρ константна, Фиков закон постаје:

$$\mathbf{q}_{mj} = -\bar{\rho}_j D_j \nabla c_{Vj} \quad \text{без сабирања по } j \quad (2.5.14)$$

2.5.3 Диференцијалне једначине дифузије

Диференцијалне једначине дифузије се ослањају на једначину баланса масе односно једначине континуитета унутар елементарне запремине континуума dV , по јединици времена. Брзина промене масе у елементарној запремини може бити изражена као:

$$\frac{dm}{dt} = \frac{d\rho}{dt} dV \quad (2.5.15)$$

где је ρ масена густина $[kg/m^3]$. Претпоставимо да на површинама материјалног елемента постоје масени флуksеви као што је то приказано на слици 2.5.2а. Укупна масе која кроз површине елементарне запремине протекне у току времена може бити представљена једначином (повећање масе има позитиван знак):

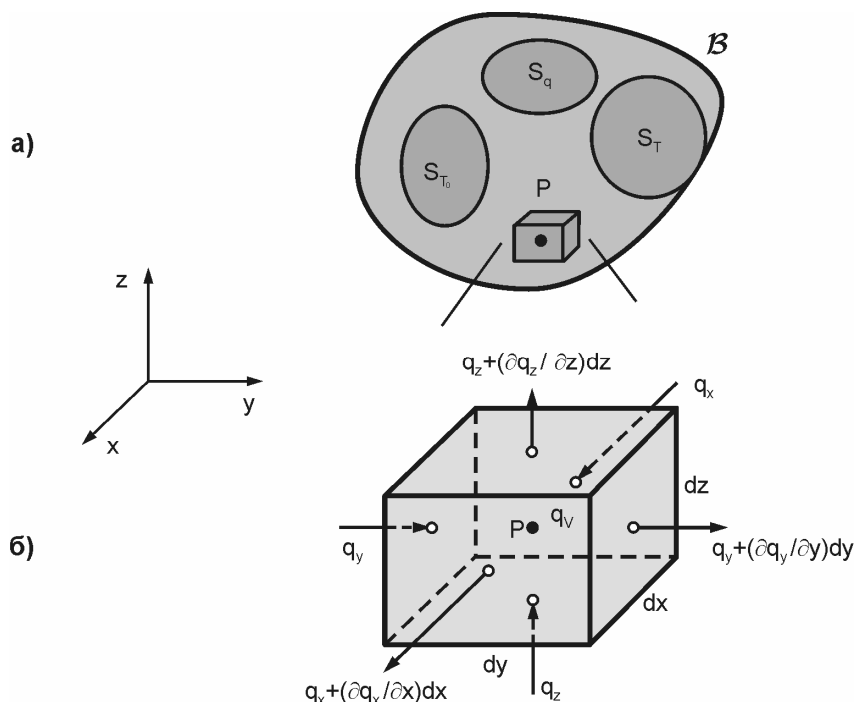
$$-\frac{dQ_s}{dt} = \left(q_x + \frac{\partial q_x}{\partial x} dx - q_x \right) dydz + \left(q_y + \frac{\partial q_y}{\partial y} dy - q_y \right) dx dz + \left(q_z + \frac{\partial q_z}{\partial z} dz - q_z \right) dx dy \quad (2.5.16)$$

уз претпоставку да је флуks позитиван уколико је у истом смеру као правац нормале на површину. Промена масе у јединици времена у запреминском елементу dV услед запреминског извора $q^V [kg/m^3 s]$ има облик:

$$\frac{dQ_V}{dt} = q^V dx dy dz \quad (2.5.17)$$

Укупна промена масе у јединици времена је дата једначином:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{dQ_S}{dt} + \frac{dQ_V}{dt} \quad (2.5.18)$$



Слика 2.5.2 Дифузија **а**) Домен (област) концентрације (тело \square) са граничним условима на површинама: S_T - површина са задатом концентрацијом, S_{T_0} - површина са задатом концентрацијом околине, S_q - задата промене масе у јединици времена на површини; **б**) Елементарна материјална запремина са протицањем масе кроз површину и запреминским извором $q_{mj} [kg / m^3 s]$. Слика преузета из литературе Којић et al. 2008а.

Заменом (2.5.18) у (2.5.15), и коришћењем једначина (2.5.16) и (2.5.17) добијамо (после дељења са $dV = dx dy dz$)

$$\frac{d\rho}{dt} + \frac{\partial q_x}{\partial x} + \frac{\partial q_y}{\partial y} + \frac{\partial q_z}{\partial z} - q^V = 0 \quad (2.5.19)$$

На основу једначине (2.5.19) једначина (2.5.15) за супстанцу 'j' коначно постаје:

$$\begin{aligned} -\frac{\partial \rho_j}{\partial t} + \nabla^T (\rho D_j \nabla c_{mj}) + q_{mj} = 0, \quad \text{ог} \\ -\frac{\partial \rho_j}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x_i} \left(\rho D_j \frac{\partial c_{mj}}{\partial x_i} \right) + q_{mj} = 0 \end{aligned} \quad , \text{ без сумирања по } j, \text{ сумирање по } i=1,2,3 \quad (2.5.20)$$

Претходну једначину одржања масе пишемо за сваки конституент у оквиру мешавине. Уколико је број састојака M онда је број једначина које треба решити $M-1$ зато што је укупна сума концентрација у раствору једнака јединици. Ове једначине одговарају

концентрисаним растворима, код којих промена масене концентрације конституента доводи до промене запремине укупне мешавине.

У случају разблажених раствора имамо растварач (нестишљива течност) као доминатни медијум у масеном уделу, који такође заузима највећи део запремине, а само мали део масе (односно запремине) заузима конституент. У овом случају се претпоставља да је густина мешавине $\rho = const.$, па једначина одржања масе (2.5.20) постаје:

$$-\frac{\partial c_{vj}}{\partial t} + \nabla^T (D_j \nabla c_{vj}) + q_{mj} / \bar{\rho}_j = 0, \quad \text{или}$$

$$-\frac{\partial c_{vj}}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x_i} \left(D_j \frac{\partial c_{vj}}{\partial x_i} \right) + q_{mj} / \bar{\rho}_j = 0, \quad \text{нема сумирања по } j, \text{ сумирање по } i: i=1,2,3 \quad (2.5.21)$$

3.

Моделирање дифузије у нанопростору применом молекуларне динамике

Молекуларна динамика је веома моћан алат за моделирање великих система молекула и атома, и одређивање интеракција које се јављају на молекуларном нивоу. Примена молекуларне динамике заузима значајно место у овом раду јер је управо коришћењем одговарајућих симулације молекуларне динамике описан процес дифузије у веома малим наноканалима димензија сличних величини молекула. У оваквим, такозваним, наноограниченим просторима наелектрисане граничне површине привлаче молекуле и на тај начин у знатној мери успоравају дифузиони процес описан класичним Фиковим законом.

У првом делу овог поглавља биће описане основе МД симулација. Биће описан други Њутнов закон као основни закон интеракције којим се описује кретање молекула у оквиру МД симулације, а затим ће бити описан и Верлеов алгоритам као један вид интеграционе шеме за одређивање трајекторија молекула који међусобно интерагују у току времена. После тога ће бити описан појам поља сила и биће дат опис свих могућих типова интеракције који могу да се јаве између појединачних молекула. На крају првог дела ће бити приказан концепт статистичке механике који је једноставно неопходан да би се створила комплетна слика о једној МД симулацији.

Симулације приказане у овом поглављу су одрађене применом програма за МД симулације који се зове НАМД, тако да ће и бити дат приказ основних корака који су неопходни да би се извршила комплетна симулација. Описани поступак је општ и може бити примењен и на остале програме који служе за моделирање система применом молекуларне динамике.

На крају поглавља ће бити описан поступак одређивања функција скалирања објављен у раду (Ziemys et al. 2010), који је затим поновљен у истраживачко-развојном центру за биоинжењеринг у Крагујевцу. У овом делу ће бити приказани резултати који описују утицај површина на дифузију у нанограниченим просторима, а затим ће бити и

описан поступак дефинисања функција скалирања на основу добијених резултата. Функције скалирања се затим користе у нумеричком моделу применом МКЕ методе, а овај поступак ће детаљније бити описан у глави 5.

3.1 Основи молекуларне динамике

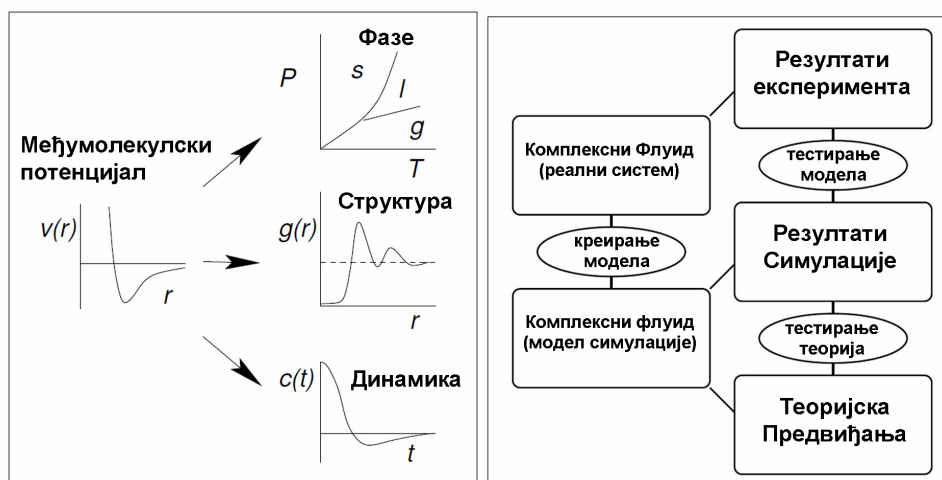
Молекуларна динамика (МД) је облик рачунарске симулације у којој се користе добро познати закони физике да се опише интеракција између атома и молекула која се догађа у току времена. Молекулски системи се састоје из великог броја честица па стога аналитичким путем није могуће наћи механичко понашање овако сложених система. Коришћењем нумеричких метода МД превазилази овај проблем. МД можемо посматрати као виртуални експеримент који има за циљ да приближно опише појаве које се дешавају на молекулској скали.

Још у 19. веку аустријски научник Лудвиг Болцман је објаснио да се материја састоји од честица које се крећу уз међусобну интеракцију, али су и после тога постојала мишљења према којима су молекули сматрани непокретним. Примена молекуларне динамике довела је до разјашњења, односно успела је да покаже да су молекули, као што су протеини и ДНК, покретни системи.

Молекуларна динамика ја мултидисциплинарна наука. Базира се на примени математичких алгоритама и информационе теорије. Настала је крајем 50-их и почетком 60-их година прошлог века у оквиру теоријске физике (Alder and Wainwright 1959, Rahman 1964), али се данас углавном примењује у раду са биомолекулима и у науци о материјалима. Да би се обавила МД симулација неопходно је дефинисати функцију потенцијала, или опис услова по којима ће се јавити међусобна интеракција честица у симулацији. У хемији и физици под овим подразумевамо дефинисање поља сила.

Компјутерска симулација служи као мост (слика 3.1.1) између микроскопских дужинских и временских скала, и макроскопског света у лабораторији (Allen 2004). Помоћу МД симулације се обезбеђује предвиђање међусобне интеракције између молекула, а затим се на основу понашања и путања молекула врши предвиђање макроскопских особина. Истовремено, применом МД симулација, можемо открити неке детаље који нису могли бити утврђени макроскопским симулацијама. Симулације представљају мост и у другом смислу: између теорије и експеримената. Обављањем симулације над идентичним моделом применом МД могу се тестирати успостављене

теоријске релације. Такође се може тестирати модел поређењем са добијеним експерименталним резултатима.



Слика 3.1.1 МД симулација као мост између: а) микроскопске и макроскопске скале; б) теоријских и екперименталних резултата.

3.1.1. Интеракција између атома

МД симулација описује понашање индивидуалних атома, односно тачака у простору одговарајуће масе, који делују на суседне атоме рачунски одређеним пољем сила. У контексту молекуларног моделирања, поље сила представља форму математичких функција која се користи да би се описала потенцијална енергија система материјалних честица (атома или молекула). Функције и скупови параметара поља сила су изведени на основу експерименталног рада и напредних прорачуна квантне механике. Ниво описа на атомској скала се знатно разликује од случаја до случаја. У зависности од система атома који се посматра успостављене су једначине за потенцијал пара атома, или потенцијал система више тела, у циљу коректног описа међуатомских интеракција уз минималне захтеве прорачуна. Уз помоћ овог МД приступа релације квантне механике су замењене релацијама класичне Њутнове механике у циљу тачног предвиђања путања индивидуалног атома. Други Њутнов закон је изражен једначином

$$\mathbf{F}_i = m_i \mathbf{a}_i \tag{3.1.1}$$

за сваки атом i у сложеном систему који се састоји од N атома. У претходној једначини m_i представља масу атома, \mathbf{a}_i вектор убрзања, а \mathbf{F}_i вектор резултујућих сила које делују на атом i , а који се јавља услед интеракције са суседним атомима. Резултујућа сила се такође може изразити као градијент потенцијалне енергије V следећом једначином:

$$\mathbf{F}_i = -\nabla V \quad (3.1.2)$$

МД симулација се остварује нумеричком интеграцијом једначина кретања у току веома малог временског корака (обично 10^{-15} sec односно 1 fs). Разна правила интеграције се могу применити у циљу израчунавања брзина атома у зависности од сила које делују на њега и положаја у простору. Прилично једноставна и популарна интеграциона шема је Верлеов алгоритам који је развио (Swore 1982) и дат је у следећем облику:

$$\begin{aligned} \mathbf{r}_i(t + \Delta t) &= \mathbf{r}_i(t) + \mathbf{v}_i(t)\Delta t + \frac{1}{2}\mathbf{a}_i(t)\Delta t^2 \\ \mathbf{v}_i(t + \Delta t) &= \mathbf{v}_i(t) + \frac{1}{2}[\mathbf{a}_i(t) + \mathbf{a}_i(t + \Delta t)]\Delta t \end{aligned} \quad (3.1.3)$$

На основу претходног алгоритма се одређују позиције атома у наредном временском тренутку симулације $\mathbf{r}_i(t + \Delta t)$, као и брзине $\mathbf{v}_i(t + \Delta t)$, а то се остварује коришћењем познатих вредности у тренутку t и тренутне вредности убрзања атома. Убрзање атома се одређује преко извода потенцијалне функције (3.1.2) и Њутновог закона (3.1.1) $\mathbf{a}_i(t + \Delta t) = -\nabla V[\mathbf{r}_i(t + \Delta t)]/m_i$. На основу претходних вредности одређује се путања, односно временски зависна локација сваког атома. У контексту молекуларне динамике други Њутнов закон може бити описан као:

$$m_i \frac{d\mathbf{v}_i}{dt} = \sum_j F_2(\mathbf{r}_i, \mathbf{r}_j) + \sum_j \sum_k F_3(\mathbf{r}_i, \mathbf{r}_j, \mathbf{r}_k) + \dots \quad (3.1.4)$$

при чему је

$$\frac{d\mathbf{r}_i}{dt} = \mathbf{v}_i \quad (3.1.5)$$

где је m_i маса атома i , \mathbf{r}_i и \mathbf{v}_i вектор положаја и вектор брзине атома i , t време, а F_2 и F_3 сила између пара атома и сила међусобне интеракције три тела услед суседних атома који окружују атом i .

3.1.2 Поље сила

Основна функционална форма поља сила садржи у себи истовремено обухваћене делове који се јављају између везаних атома (најчешће преко ковалентних веза) и слободних (нековалентних) атома. Укупна енергија система има следећи облик:

$$U_{total} = U_{bonded} + U_{nonbonded} \quad (3.1.6)$$

где су: U_{bonded} енергија интеракције између ковалентних, а $U_{nonbonded}$ енергија интеракције између слободних атома. Енергија интеракције између везаних (ковалентних) атома је представљена следећом релацијом:

$$U_{bonded} = U_{stretch} + U_{angle} + U_{dihedral} \quad (3.1.7)$$

где су $U_{stretch}$ - потенцијал затезања везе између два атома, U_{angle} - потенцијал савијања везе, $U_{dihedral}$ - потенцијал увијања (торзије). Енергија интеракције између слободних атома је представљена следећом релацијом:

$$U_{nonbonded} = U_{electrostatic} + U_{vdW} \quad (3.1.8)$$

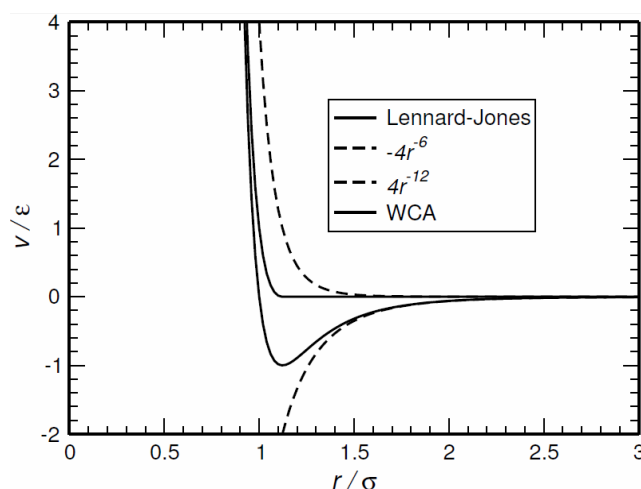
где су: $U_{electrostatic}$ - електростатички потенцијал и U_{vdW} - Ван дер Валсов потенцијал.

Потенцијали слободних атома

Потенцијал пара атома је најједноставнији начин да се опише интеракција између два атома. Међу најпознатијим формулацијама потенцијала пара атома је Ленард-Џонсов потенцијал (Lennard-Jones 1925) за интеракцију између слободних атома (слика 3.1.2):

$$U_{vdW} = 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad (3.1.9)$$

где је ϵ дубина енергетског зида, σ Ван-дер Валсов полупречник, а r_{ij} растојање између пара атома i и j .



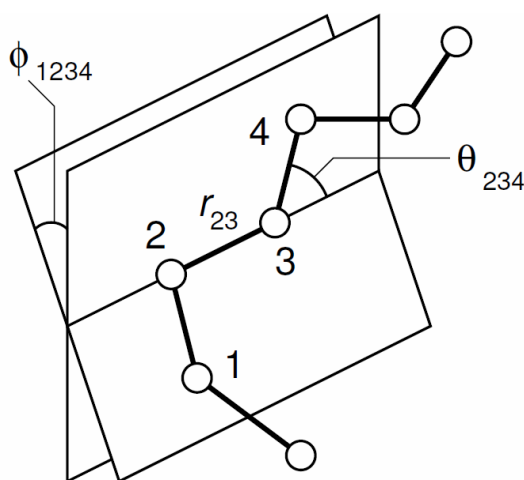
Слика 3.1.2 Дијаграм Ленард-Џонсовог потенцијала између пара атома заједно са утицајима делова r^{-12} и r^{-6} . Такође је приказан и WCA померени репулзивни део потенцијала.

Уколико је присутно електростатичко наелектрисање, у поље сила се додаје и Кулонов потенцијал:

$$U^c(r) = \frac{Q_i Q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} \quad (3.1.10)$$

где су: Q_i и Q_j наелектрисања честица, ϵ_0 пропустљивост слободног простора (вакуума) а r_{ij} растојање између наелектрисаних честица.

Потенцијали везаних атома



Слика 3.1.3 Геометрија простог молекулског ланца која илуструје дефиницију међумолекулског растојања r_{23} , угла савијања θ_{234} и угла увијања ϕ_{1234} .

Као што је већ описано једначином (3.1.7) потенцијал везаних атома се састоји из три компоненте: потенцијал затезања везе између два атома, потенцијал савијања везе и потенцијал увијања (слика 3.1.3), и ове компоненте су дате следећим једначинама:

$$U_{stretch} = \sum_{bonds\ i} \frac{1}{2} \cdot k_i^{stretch} \cdot (r_i - r_{i0})^2 \quad (3.1.11)$$

$$U_{angle} = \sum_{angles\ i} \frac{1}{2} \cdot k_i^{angle} \cdot (\theta_i - \theta_{i0})^2 \quad (3.1.12)$$

$$U_{dihedral} = \sum_{dihedrals\ i} \frac{1}{2} \cdot \begin{cases} k_i^{dihe} [1 + \cos(n_i \phi_i - \gamma_i)] & n_i \neq 0 \\ k_i^{dihe} (\phi_i - \gamma_i)^2 & n_i = 0 \end{cases} \quad (3.1.13)$$

где се ознака *stretch* односи на све ковалентне везе у систему, *angles* су углови између свака два пара ковалентних веза које имају заједнички атом, док *dihedral* описује угао увијања ϕ_i средњег пара атома у систему који се састоји од три редно везане

ковалентне везе (угао између две равни, прву раван чине атоми 1,2,3; док другу раван чине атоми 2,3,4).

3.1.3 Статистичка механика

У МД симулацијама је циљ да се макроскопске особине система добију помоћу симулација на нивоу микроскале. Веза између микроскопских симулација и макроскопских особина је успостављена помоћу концепта статистичке механике која обезбеђује ригорозне математичке изразе који успостављају тачне релације између макроскопских особина и дистрибуције и кретања атома и молекула у систему који се састоји од N тела. МД симулације обезбеђују потребне методе да се реше једначине кретања честица којима се описује истовремено и термодинамика и кинетика система.

Статистичка механика представља макроскопски систем са молекулске тачке гледишта (Goldstein 1980). Циљ статистичке механике је да на основу особина индивидуалних молекула, који сачињавају систем, успоставе релације помоћу којих ће да се разумеју и предвиде макроскопске појаве. У циљу повезивања микроскопског и макроскопског система уводе се временски независне статистичке усредњене вредности које релативно тачно описују један микроскопски систем.

Термодинамичко стање једног система је најчешће дефинисано скупом од неколико параметара као што су на пример температура T , притисак P , и број честица у систему N . Остале термодинамичке особине могу бити изведене из једначина стања или осталих основних термодинамичких једначина. Механичко односно микроскопско стање система је дефинисано позицијом атома у простору r_i и тренутком t , и ови параметри се могу сматрати као координате у мултидимензионалном простору који се назива фазни простор. За систем од N честица фазни простор је димензије $6N$. Појединачна тачка у фазном простору, означена са G , описује стање система. Ансамбл је скуп тачака у фазном простору који задовољава услове одговарајућег термодинамичког стања. МД симулација формира низ тачака у фазном простору као функцију времена; ове тачке припадају истом ансамблу и одговарају различитим коонфигурацијама система у временском тренутку. Ансамбл је скуп свих могућих система који имају различита микроскопска стања али имају идентично макроскопско или термодинамичко стање. Постоји неколико типова ансамбла са карактеристикама које треба да опонашају физичке процесе који се моделирају:

- Микроканонички ансамбл HBE (NVE): Термодинамичке карактеристике система су константан број атома N , константна запремина V , и константна енергија E . Овакав ансамбл одговара изолованим системима.
- Канонички ансамбл HBT (NVT): Ово је скуп свих система чије термодинамичко стање дефинише константан број атома N , константна запремина V и константна температура T .
- Итобарско-изотермни ансамбл $HPIT$ (NPT): Карактеристике овог ансамбла су константан број атома N , константан притисак P , и константна температура T .
- Велики канонички ансамбл mBT (mVT): Термодинамичко стање овог ансамбла је описано константним хемијским потенцијалом μ , константном запремином V и константном температуром T .

3.2. МД симулација применом програмског пакета НАМД (NAMD)

У овом одељку ће бити описан општи поступак једне уобичајене МД симулације применом програмског пакета НАМД, а биће и дат кратак опис улазних фајлова који се користе у симулацији.

НАМД је бесплатан програмски пакет за моделирање методом молекуларне динамике, написан коришћењем *Charm++* паралеленог програмског модела, у данашње време познат по ефикасности рада на паралелно повезаним процесорима и по могућности рада са огромним системима (који се састоји из неколико милиона атома). Први пут је уведен 1995. године (Nelson et al. 1995) као паралелни код за молекуларну динамику који повезивањем са интерфејсом за визуализацију, који се зове ВМД (VMD), омогућава приказ интерактивних симулација.

Постоји неколико фаза у типичном циклусу једне МД симулације применом НАМД програмског пакета:

- Припремање улазних података
- Минимизација енергије
- Еквилибрација
- Продукција МД симулације HBT (NVT) ансамбла.

Припремање улазних података. За сваку од симулација се спремају посебни улазни текстуални фајлови који се затим прослеђују програмском пакету НАМД, који решава систем једначина и резултате извози у одговарајући излазни фајл. У улазне фајлове спадају: фајл са топологијом модела (са екстензијом *.psf), фајл са координатама (*.pdb), и фајл који садржи податке о пољу сила (*.inp). Фајл топологије има следећу структуру:

```
2476 !NATOM
      (a) (b) (c) (d)  (e)  (f)      (g)      (h)      (i)
      1 VAL4 1  VAL CAY CT3 -0.270000  12.0110  0
      2 VAL4 1  VAL HY1  HA   0.090000   1.0080  0
...

```

У фајлу топологије се налазе подаци о укупном броју атома, редном броју атома (a), сегменту коме припада (b), резидуалном броју (c), називу остатка (d), називу атома (e), типу атома (f), вредности неалектрисања (g), маси (h) и индикатору ограничења (i). На основу назива и ознаке остатка може се закључити који ће атоми чинити неку од група (метил група, хидроксилна група, итд...). Фајл топологије такође садржи информације (у виду низа редних бројева атома) које дефинишу ковалентне везе, угаоне везе, торзионе везе и неправилне торзионе везе.

Ковалентне везе (дефинисане паром редних бројева атома)

2475 !NBOND: bonds # number of bonds

```
1 2 1 3 1 4 5 1
```

...

Угаоне везе (дефинисане низом од три редна броја атома)

933 !NTHETA: bond angles # number of bond angles

```
1 5 6 1 5 7 2 1 4
```

...

Торзионе везе (дефинисане низом од четири редна броја атома)

183 !NPHI: dihedrals # number of dihedral angles

```
1 5 7 8 1 5 7 9
```

...

Неправилне торзионе везе (дефинисане низом од четири редна броја атома)

12 !NIMPHI: impropers # number of improper torsions

```
5 1 7 6 7 5 9 8
```

...

Координате атома модела у почетној конфигурацији се налазе у улазном *.pdb фајлу који има следећу структуру:

	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)			(f)	(g)	(h)
АТОМ	1	CAY	VAL	1	-3.881	-1.044	-2.178	0.00	0.00	VAL4
АТОМ	2	HY1	VAL	1	-3.778	-1.657	-1.394	0.00	0.00	VAL4
АТОМ	3	HY2	VAL	1	-3.019	-0.986	-2.681	0.00	0.00	VAL4.
...										

У улазном фајлу који је са екстензијом *.pdb се налазе следећи подаци: редни број атома (a), назив атома (b), назив остатка (c), редни број остатка (d), координате атома хуз (e), удео атома (f), фактор температуре (g) и назив сегмента (h). Последњи улазни фајл је са екстензијом (*.inp) и у њему се налазе сви неопходни параметри за CHARMM поље сила које се користи у МД симулацији. Ово укључује параметре за угао везе, дужину везе, угао торзије као и вредности Ленард-Џонсовог потенцијала и потенцијала неправилне торзионе везе. У МД симулацији приказаној у овом раду су коришћени следећи фајлови који садрже параметре за одговарајућа поља сила: par_all22_prot.inp, sio2_Schulten.inp и par_all22_sugar.inp).

Минимизација енергије. Први прави корак у припремању продукције МД симулација је минимизације енергије. Сврха ове фазе није да пронађе прави глобални минимум енергије већ да прилагоди структуру одговарајућем пољу сила, да изврши правилну расподелу молекула раствора и да ослаби могуће међусобне сукобе између атома уколико је приликом случајног генерисања улазног *.psf фајла дошло до преклапања атома. Излазне фајлове процеса минимизације користимо као улазне фајлове за процес еквилибрације. Излазни фајлови минимизације су са екстензијом *.coor, *.xsc и .vel. у којима су уписани подаци о координатама, проширеном координатном систему и брзинама на крају процеса минимизације.

Еквилибрација. Фаза еквилибрације се врши са циљем да се уравнотеже кинетичка и потенцијална енергија система, тј. да се правилно распореди кинетичка енергија која се јавила услед загревања система. Другим речима, новонастала кинетичка енергија мора бити претворена у потенцијалну. Излазни фајлови процеса еквилибрације су сада улазни за одређивање почетног стања модела пре продукције.

Продукција. Ова фаза циклуса МД симулације служи да се извржи снимање диманичких и структурних карактеристике дуж неког временског периода. Као излазни податак се добија путања сваког појединачног атома у току временена трајања

симулације. Подаци о путањама атома и молекула се затим уписују у један *.dcd фајл. Детаљи о свим осталим опцијама које се налазе у НАМД фајловима могу се пронаћи у упутствима на сајту www.ks.uiuc.edu/Training/Tutorials; у њима се могу пронаћи и детаљни описи структуре и намене свих до сада наведених фајлова попут psf, pdb, parameter, topology и свих осталих битних за рад симулација. Резултати МД симулације, који су смештени у одговарајући *.dcd фајл се затим читавају у програмски пакет ВМД, у коме се врши визуализација и анализа резултата.

3.3 Утицај површина на процес дифузије глукозе у наноканалима

3.3.1 Опис проблема дифузије у нано-ограниченим просторима

Први силиконски наноканали, интегрисани у чиповима и мембранама су направљени пре више од десет година (Keller and Ferrari 1994, Desai et al. 1999). Силиконски наноканали су омогућили нове начине контролисаног дозирања лекова који се искључиво ослањају на транспорт флуида у наноограниченим просторима (Desai et al. 1999, Sinha et al. 2004). Карактеристична дужина наноограничених простора се креће у опсегу од 100 nm па до неколико нанометара. На структуру флуида у зони граничних површина утичу истовремено и геометријске и електричне карактеристике (Zhu and Granick 2001, Huisman et al. 1997). Уколико је висина наноканала сличних димензија као и Дебијева дужина раствора електролита, електрични дупли слој (енглески EDL - electrical double layer) може заузимати знатан део запремине наноограниченог флуида. У случају простих симетричних моновалентних соли, Дебијева дужина износи приближно око 10 nm за концентрације од 10^{-3} M односно 1 nm за концентрацију од 10^{-1} M, а у случају веома малих концентрација може износити и до 100 nm. EDL слој је последица наелектрисања на површини солида. На основу резултата симулације може се закључити да чак и електрично неутралне површине утичу на дистрибуцију јона и електро-осмотична струјања у наноканалу (Huang et al 2007). Стога, слој флуида који је у додиру са граничном површином може заузимати значајан део наноканала па чак и заузимати целу његову запремину.

Уређаји који садрже наноканале се углавном заснивају на конвективном (активном) и дифузионом (пасивном) транспорту. Конвективни транспорт се јавља

услед градијента механичких или електричних сила (Garcia et al. 2005). Међутим, на нивоу наноскале, Рејнолдсов број је веома мали (типично $< 10^2$) па је струјање ламинарно, што значи да вискозне силе доминирају у односу на инерционалне. Пеклеов број је у опсегу од 10^{-6} до 1 за дифузиони коефицијент од 10^{-5} cm²/s, што указује да је молекуларна дифузија или доминантна или једнако важна као струјање флуида (Karniadakis et al. 2005), па се може закључити да је молекуларна дифузија од велике важности при транспорту на нивоу наноскале. Многа истраживања применом МД методе су показала да је дифузиони коефицијент у наноканалима истовремено различит од дифузионог коефицијента слободне дифузије и анизотропан, што значи да су компоненте дифузионог коефицијента различите у тангенцијалном и нормалном правцу (Aggarwal et al. 2007, Brodka and Zerda 1991, Ziemys et al. 2009). Резултати великог броја експерименталних истраживања су или навели на закључак или потврдили да је дифузија у граничним зонама наноканала такође анизотропна (Nosoda et al. 1998, Topgaard and Soderman 2001, Holmqvist et al. 2006). Експерименти расипања (дисперзије) електрона, обављени са ограниченим раствором глукозе у силиконским геловима су показали да на молекуле глукозе не утиче гранична површина све до растојања од 18 nm (Lelong et al. 2007, Lelong et al. 2005). Ова истраживања показују да не постоји знатан утицај површина на транслациону компоненту дифузије молекула глукозе. Једно МД истраживање са раствором глукозе концентрације 2 М у силиконским наноканалима висине 10 nm је показало да слој, који је под утицајем површине, је ширине до 2 nm па то утиче на просечну вредност дифузионог коефицијента у целом наноканалу (Ziemys et al. 2009). Стога се може закључити да се у наноканалима висине до 10 nm дифузија одвија под огромним утицајем површине.

Иако су нанограничење и анизотропија важни фактори који утичу на девијације дифузионог коефицијента, он такође зависи и од вредности концентрације. У случају молекула глукозе, експериментално је отривено да дифузиони коефицијент линерано опада са повећањем концентрације до 50 wt %, а после тога зависност постаје нелинеарна. Утицај концентрације на дифузију није узет у обзир код веома популарне Ајнштајн-Смолучовски (Einstein-Smoluchowski) теорије о дифузији (Islam 2004). У систему који се састоји из две бесконачно велике коморе повезане наноканалом, градијент концентрације дуж наноканала се класично описује једначином:

$$c(x,t) = c_0 \cdot \operatorname{erfc}\left(\frac{x}{2\sqrt{SDt}}\right) \quad (3.3.1)$$

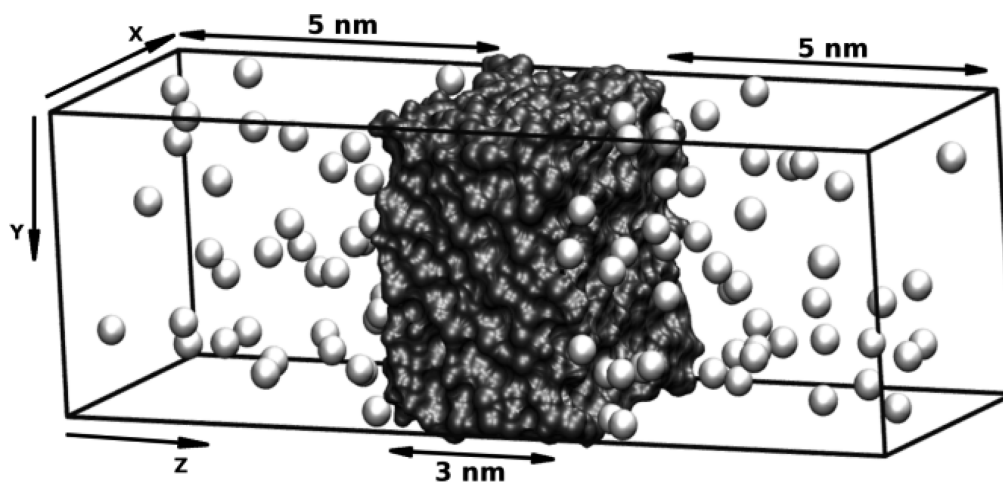
где је c_0 концентрација у бесконачно великом резервоару, x је растојање, t време, а D дифузиони коефицијент. Међутим, у ову формулацију није укључена чињеница да дифузиони коефицијент зависи од концентрације (Gladden and Dole 1953) па стога ова теорија базирана на механици континуума није погодна за примену у НЕМС (NEMS - Nanoelectromechanical systems) уређајима (Cosentino et al. 2005). Стога рационална израда НЕМС уређаја постаје проблем у одсуству тачног теоријског описа, што захтева употребу веома скупог процеса пробе и грешке приликом израде НЕМС уређаја. Прецизан математички модел је од виталног значаја при конструисању и изради уређаја за константно дозирање лекова, где је најбитнија ствар постизање жељене вредности брзине и количине отпуштеног лека (Sinha et al. 2004, Martin et al. 2005).

У овом истраживању стављен је нагласак на утицај граничних површина и концентрације на дифузиони коефицијент раствора у нанофлуидним уређајима. Иако је дифузиони коефицијент у близини зидова наноканала раније одређен и рачунски (Aggarwal et al. 2007, Brodka and Zerda 1991, Ziemys et al. 2009) и експериментално (Hosoda et al. 1998, Schuster et al. 2003) и даље постоји недостатак разумевања истовременог дејства концентрације и граничних површина на дифузију. У овом делу истраживања биће коришћен концепт равнотежне молекуларне динамике у циљу истраживања утицаја наноскале на дифузију раствора глукозе, а затим ће бити дата поређења са експериментима одрађеним са моделима наноканала приближно једнаких физичких димензија и под сличним условима.

3.3.2. Прорачунске методе

МД симулације су спроведене помоћу програма NAMD 2.6 (Phillips et al 2005) уз коришћење TIP3P модела воде (Jorgensen et al. 1983), и уз претпоставку НВТ ансамбла. Пошто 64% раствора глукозе чини β -аномер, узет је молекулски модел β -D глукозе да би се представио раствор глукозе. Симулација са молекулима глукозе је остварена коришћењем поља сила CHARMM22 за шећер (Palma et al. 2001) док је поље сила аморфног силикона (Cruz-Chu et al. 2006) коришћено за моделирање силиконског зида наноканала. Модел силиконског зида наноканала је припремљен према поступку описаном у раду (Cruz-Chu et al. 2006). МД симулација је одрађена према поступку из (Ziemys et al. 2009), односно према поступку који је описан у одељку 3.2 .

На силиконским структурама се у општим условима околине формира природни слој аморфног оксида који може достићи дебљину и до неколико нанометара (Ogata et al. 2000, Okorn-Schmidt 1999). Стога су наши модели наноканала изграђени само од силиконске фазе, за коју је претпостављено да је хидрофилна (растворљива у води) како би се услови модела покlopили са условима који важе код експеримената. Да би силиконски зид начинили хидрофилним, површина силикона је насумице модификована додавањем хидроксилних група што је довело да концентрација на зиду буде 5 nm^{-2} (Zhuravlev 2000). Да би се опонашао наноканал, хидрофилна силиконска плоча је уметнута између водених плоча ширине 5 nm, што је уз примену периодичних граничних услова резултовало да у правцу z осе водена плоча буде укупне дужине од 10 nm (слика 3.3.1). МД модел наноканала, који се састоји из молекула воде и силикона, је затим минимизиран и уравнотежен пре него што су у модел додати молекули глукозе. Минимизација и еквилибрација су одрађени за време од 1 ns уз претпоставку НПТ ансамбла и за време 20 ns код НВТ ансамбла. Коначни силиконски систем уствари представља модел наноканала чија је дужина бесконачна у правцу оса x и y а реда нанометра у праву осе z .



Слика 3.3.1 Основна структура модела силиконског наноканала. Силиконска плоча је представљена тамно сивом бојом, док светле тачке представљају молекуле глукозе концентрације 1 M у наноканалу висине 10 nm (Ziemys et al. 2010).

У циљу испитивања утицаја концентрације на дифузију генерисана су четири различита модела наноканала висине 10 nm (што представља дебљину водене плоче) и то са концентрацијама молекула глукозе од 0.07, 0.90, 1.76, и 3.70 M, али ће од сада ради упрошћења бити коришћене вредности концентрације од 0, 1, 2, и 4 M. Ради испитивања утицаја граничних површина коришћени су уравнотежени модели

наноканала концентрације 2 M, и висина од 5, 3, и 1 nm. Креирано је укупно 7 различитих модела, покривајући широк опсег концентрација и површина (табела 3.3.1).

Табела 3.3.1 Карактеристике раствора глукозе у моделима наноканала

висина, nm	конц., M	број мол. глукозе	број мол. воде	однос глукоза:вода
10	0	8	6166	1:771
10	1	96	5401	1:56
10	2	192	4867	1:25
10	4	384	3259	1:8
5	2	100	2281	1:23
3	2	58	1411	1:24
1	2	20	536	1:27

Сви припремљени модели су били минимизирани и уравнотежени пре продукционе фазе. Прва фаза еквилибрације у циљу уравнотежавања запремине је рађена уз претпоставку НПТ ансамбла и трајала је 1 ns, и она је претходила другој фази која је трајала 20 ns и рађена уз претпоставку НВТ ансамбла. У наредних 20 ns примећено је да се средња густина молекула глукозе на површини интерфејса стабилизује на одговарајућој вредности. Коначан прорачун продукције је реализован уз претпоставку NVT ансамбла и трајао је 30 ns. За све NVT симулације усвојен је временски корак од 2 fs, док је корак уписа путања у излазни фајл био 1ps. Анализа кретања молекула по путањама је извршена усредњавањем вредности са обе стране зида силикона.

3.3.3 Локални дифузиони коефицијент молекула глукозе

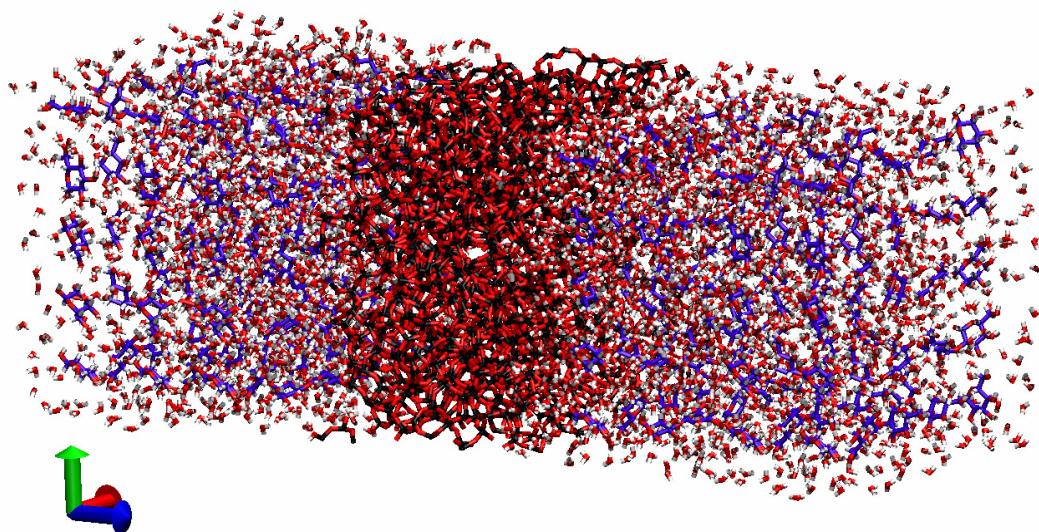
Дифузиони коефицијент у наноканалу је израчунат са циљем да се покаже како различите вредности концентрација и величина граничне површине утичу на дифузију молекула глукозе. Дифузиони коефицијент глукозе је израчунат коришћењем методе главног квадратног померања (MSD), $\langle r^2 \rangle$:

$$\langle r^2 \rangle = 2dDt \quad (3.3.2)$$

где је $d= 1, 2, 3$ фактор који зависи од димензионалности простора, D дифузиони коефицијент, а t време. Дифузиони коефицијент је израчунат дуж висине попречног пресека наноканала, усредњавањем вредности са обе стране зида почев од тачке на површини силикона па све до тачке у средини наноканала. За MSD је усвојен

временски прозор од 20 ps, што је довољно мала вредност да се ухвате само локална померања у оквиру слоја дебљине 0.5 nm.

Моделирање, графички приказ и све врсте детаљних анализа молекулских система за 3, 5 и 10 нанометара врши се помоћу програма ВМД. Молекули бета-д-глукозе код наноканала висине 3 нанометра распоређени су у два слоја у односу на зид; слој ближи и слој даљи од зида с обе стране силиконске коцке у правцу z-осе. За њихову идентификацију послужиће нам резидуални и сегментни део координата атома у pdb фајлу.



Слика 3.3.2 Модел наноканала висине 10 нанометра. Силиконска плоча се налази у средишњој зони и представљена је црвено-црном комбинацијом боја. Са обе стране силиконске плоче су зоне раствора глукозе у води, при чему су молекули воде означени црвено-белом бојом, а молекули глукозе плавом бојом.

Нумерација атома у pdb фајлу почиње од атома зида и иде даље од зида на обе стране, односно у позитивном и негативном смеру z-осе. У случају модела наноканала висине 3 нанометра узето је да фаза продукције 10ns, уз број временских корака од 5000000 при чему је дужина временског корака 2.0 fs. После завршетка прорачуна у програму НАМД користи се програм ВМД и његова Vmd Tk конзола у циљу издвајања потребних податка из излазног фајла симулације. За сваки временски корак симулације се коришћењем Vmd Tk конзоле одређује центар масе сваког молекула глукозе у моделу и затим извози у одговарајући излазни фајл.

За потребе одређивања главног квадратног растојања а затим и дифузионог коефицијента који одговара одређеном растојању од зида написан је одговарајући код у програмском језику C. Прво корак је одређивање растојања одговарајућег слоја и

тачке на зиду силиконског наноканала. Једначина за главно квадратно растојање молекула глукозе за период између два временска тренутка има следећи облик:

$$\langle dr^2 \rangle = \langle |r(t_2) - r(t_1)|^2 \rangle \quad (3.3.3)$$

где је r вектор центра масе молекула глукозе у временском тренутку t , при чему је $t_2 = t_1 + \Delta t$, а $\Delta t = 20 \text{ ps}$, што представља дужину временског прозора. Пошто је дужина временског прозора 20 ps , а време трајања прорачуна 10000 ps , следи да ће укупан број временских прозора бити једнак 500 . Једначина главног квадратног померања појединачног молекула глукозе за цео временски период симулације има следећи облик:

$$\langle dr_j^2 \rangle = \frac{\sum_{k=1}^{N_{\Delta t}} [r(t_{k-1} + \Delta t)_j - r(t_{k-1})_j]^2}{N_{\Delta t}} \quad (3.3.4)$$

где је $\langle dr_j^2 \rangle$ главно квадратно померање MSD, $N_{\Delta t}$ број временских прозора а $\Delta t = 20 \text{ ps}$ дужина временског прозора. Дифузиони коефицијент посматраног молекула израчунавамо према једначини:

$$D_j = \frac{\langle dr_j^2 \rangle}{6\Delta t} \quad (3.3.5)$$

Средња вредност дифузионог коефицијента за све молекуле у посматраном слоју се израчунава према следећој једначини:

$$D_L = \frac{\sum_{j=1}^{N_{MOL}} D_j}{N_{MOL}} \quad (3.3.6)$$

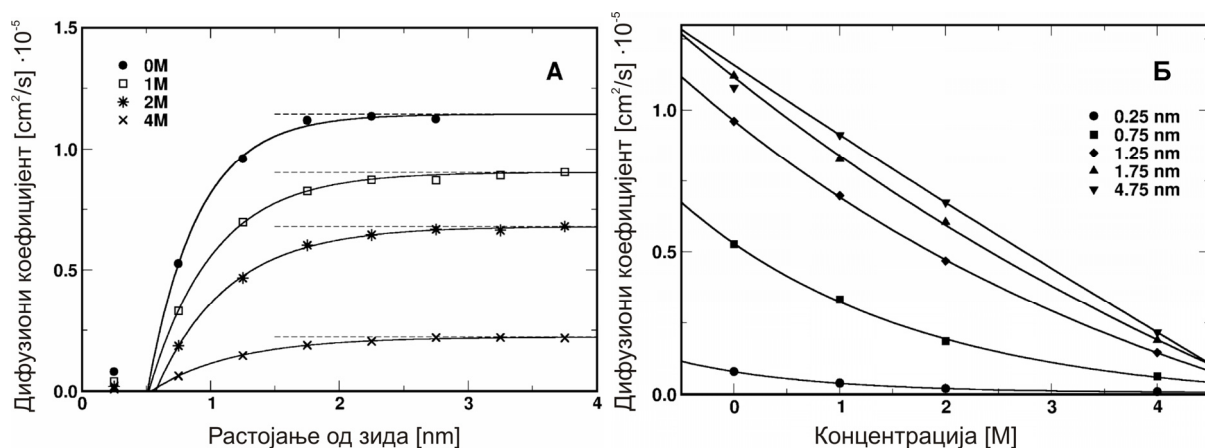
где је N_{MOL} укупан број молекула у једном слоју. Треба напоменути да се усредњавање врши за све молекуле у систему, тј. за молекуле са обе стране зида наноканала.

Промена дифузионог коефицијента у зависности од растојања од силиконског зида је затим фитована експоненцијалном једначином облика:

$$D(x) = D_{\max} (1 - \exp(-(x - x_{\Delta})b)) \quad (3.3.7)$$

где је D_{\max} дифузиона константа у средишту наноканала, x растојање од граничне површине, x_{Δ} померај, а b нумеричка константа. Прва тачка дијаграма је избачена из фитовања да би се анулирао ефекат адсорбоване глукозе; фитовање стога узима у обзир само покретљиве молекуле глукозе. Добијена зависност дифузионог коефицијента од концентрације за наноканал висине 10 nm је приказана на слици 3.3.3а. Установљено је

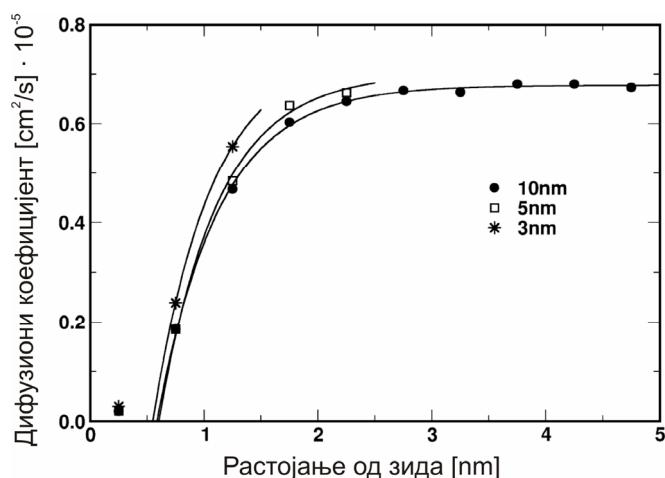
да је померај x_{Δ} величине око 0.5 nm за све вредности концентрација и одговара дебљини слоја адсорбованих молекула глукозе. Са слике 3.3.3а се може видети да је дифузиони коефицијент знатно смањен у зони до растојања 2 nm од зида силикона, и достиже вредност слободне дифузије у средишту наноканала на различитим растојањима од зида у зависности од вредности концентрације.



Слика 3.3.3 а) Локални дифузиони коефицијент молекула глукозе за различите вредности концентрација у наноканалу висине 10 nm као функција растојања од површине; **б)** Зависност дифузионог коефицијента од концентрације за различита растојања молекула од површине зида (Zietus et al 2010).

Анализом зависности дифузионог коефицијента у слоју у околини граничне површине је показано да дифузиони коефицијент линеарно опада у зони која није под утицајем граничне површине, али зависност постаје експоненцијална на растојањима мањим од 3 nm од површине силикона (Слика 3.3.3б). Интеракција између молекула глукозе се одвија под утицајем сила кратког опсега, пре свега Ван дер Валсових сила и хидрогенских веза, уз утицај граничне површине који је у опсегу од неколико нанометара. Уколико су електростатичке силе интеракције доминантне, нарочито у окружењу слабе јонске јачине, може се очекивати појава шире зоне утицаја површине за нелектрисане молекуле у силиконском наноканалу. Резултати добијени овом методом показују нелинеарну зависност дифузионог коефицијента од концентрације. Овај ефекат површина није узет у обзир у класичним теоријама механике континуума, па се може закључити да класичне теорије континуума не описују тачно дифузиони транспорт на нивоу наноскале. Осим утицаја концентрације, који су описани у претходном делу текста, вршено је и истраживање утицаја наноограниченог простора на дифузију молекула глукозе концентрације 2M у наноканалима висина 10, 5, 3, и 1

nm. Откривено је да наноограничење има утицај на дифузију само у зони испод 5 nm (слика 3.3.4).



Слика 3.3.4 Утицај површинске интеракције на дифузиони коефицијент раствора концентрације 2 M у наноканалима висине 3, 5 и 10 нанометра (Ziemus et al 2010).

3.3.4 Закључне напомене

Моделирање силиконских наноканала коришћењем молекуларне динамике у условима равнотеже у потпуности описује теоријски и експериментално објашњене појаве на граничним површинама, укључујући појмове као што су адсорбција глукозе и дифузионе константе. Добијени резултати показују да ће на растојањима од зида мањим од 5 nm, дифузиони коефицијент молекула глукозе бити знатно смањен. Симулације су показале да је дифузиони коефицијент глукозе у наноканалима анизотропан, док је брзина дифузије знатно смањена на растојању мањем од неколико нанометара од површине наноканала. Коначно, добијени резултати показују да наноограничења заједно са концентрацијом утичу да дифузиони транспорт постане нелинеаран. Добијена открића могу бити примењена на остале типове раствора, укључујући лекове који имају исте физичко-хемијске особине као глукоза.

4.

Моделирање дифузије применом методе коначних елемената

Метод коначних елемената (МКЕ) је доминантна метода за основно компјутерско моделирање у области инжењерства, али и у осталим гранама науке па и у биоинжењерингу (Којис et al. 2008a). Први пут је уведен 1960. године као генерализација матричних метода структурне анализе. Од тада па до данас МКЕ је постао основни метод у области рачунске механике и осталим научним и инжењерских пољима. МКЕ методологија је првобитно примењена на моделирање линеарних проблема али је уследио значајан напредак па се МКЕ данас користи и у моделирању нелинеарних проблема код свих области природних наука, укључујући биологију и медицину. Огроман напредак у развоју МКЕ је остварен захваљујући великом броју истраживања, развоју информационе технологије, као и због практичне користи у индустријским и научним апликацијама. Велики број светских врхунских научних часописа, као што су *International Journal for Numerical Methods in Engineering* и *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, се потпуно посветио овој области. Велики број индустријских и научних софтверских пакета, базираних на МКЕ методологији, је развијен и нашао је место у свакодневној индустријској и научној примени. Последњих неколико година, МКЕ је постао веома примамљив за примену у области биоинжењеринга и медицине, као веома моћна методологија за компјутерско моделирање.

У првом делу овог поглавља биће приказан основни концепт механике непрекидних средина (континуума) пошто је МКЕ дискретна метода која служи за опис кретања и равнотеже континуалних система. Такође ће бити дат опис кретања материјалног тела у глобалном и локалном координатном систему, као и дефинисање Јакобијана трансформације који служи за трансформисање физичких величина са локалног на глобални координатни систем (и обрнуто).

Затим ће бити приказани основни принципи Методе коначних елемената, као и основне једначине којима се описује равнотежа коначног елемента а онда и целог система који описује део непрекидне средине. У наставку ће бити представљена изопараметарска формулација само основних типова коначних елемената који ће бити

коришћени за моделе дифузије приказане у наредним поглављима. Формулација подразумева да се исте интерполационе функције користе за интерполацију геометријских домена и поља физичких величина која се решавају применом МКЕ.

Пошто процес дифузије спада у област просторних величина, биће описан и поступак моделирања поља физичких величина применом МКЕ методе. У том делу ће бити описана Гелеркин процедура која служи за дефинисање поља физичких величина, а затим ће бити описана и генерализација Гелеркин процедуре на поље дифузије.

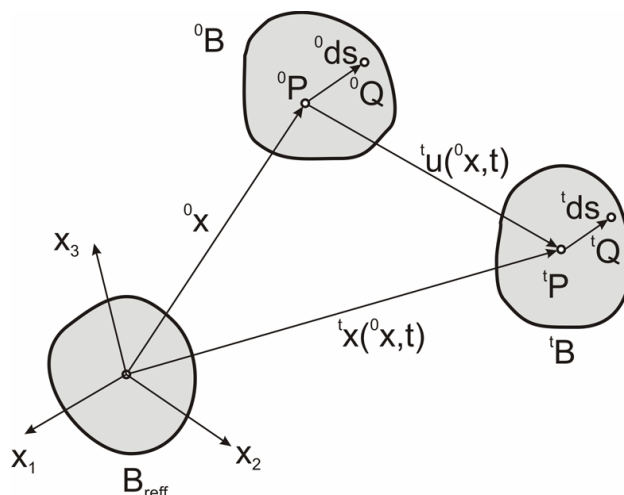
На крају главе ће бити описано моделирање наноуређаја за дозирање лекова применом МКЕ методе. Биће приказана два НДС уређаја за дозирање лекова, резултати добијени применом МКЕ методе, као и поређење резултата са експериментима.

4.1 Основи механике непрекидних средина

Механика непрекидних средина, или механика континуума, је део механике који изучава опште проблеме кретања и равнотеже континуално распоређеног скупа материјалних тачака, тј. континуума. Примери континуално распоређеног система материјалних тачака су чврста или крута тела, течности или гасови. Описивање континуума како се то чини у механици непрекидних средина представља поједностављено разматрање јер се не улази у молекуларни састав материје, а простор који материја испуњава сматра се континуално попуњеним, без празнина. Зато су и механичке величине, које се овде користе, континуалне функције положаја тачака, изузев у коначном броју равни унутар континуума (као што су на пример дисконтинуитети у случају простирања таласа кроз континуум). Ове функције су диференцијабилне у односу на координате, па су изводи уопште узев континуални.

Материјална тачка континуума представља бесконачно мали део непрекидно распоређене материје чији је положај одређен геометријском тачком простора. На сл. 4.1.1 положај материјалне тачке P је назначен у тренутку $t=0$ и у тренутку t . Кретање и положај скупа континуално распоређених материјалних тачака у простору могу бити илустровани померањем положаја деформабилног тела. Као што је и приказано на слици 4.1.1 положај тела B је дефинисан у односу на неко референтно тело B_{ref} . Положај посматраног тела B у почетном временском тренутку $t = 0$ је означен са B_0 , као што је то приказано у литературу (Којић et al. 1998, Којић et al. 2008a). Скуп свих вектора положаја 0x чини почетну конфигурацију B_0 . У временском тренутку t вектор

положаја тачке P је означен са ${}^t\mathbf{x}$, док скуп свих вектора положаја даје конфигурацију тела tB . Пошто тело услед кретања у току времена мења свој положај, вектор положаја ${}^t\mathbf{x}$ тачке P је функција времена, тј. ${}^t\mathbf{x} = \mathbf{x}(t)$.



Слика 4.1.1 Кретање материјалног тела у механици континуума и околина материјалне тачке. Положај тела B у односу на референтно тело B_{ref} , у почетном временском тренутку $t = 0$ (B_0) и у временском тренутку t (tB) (Kojic et al. 1998).

У случају да се за идентификацију материјалних тачака усвоје њихови почетни вектори положаја, конфигурација тела tB се може представити као скуп вектора положаја ${}^t\mathbf{x}$,

$${}^t\mathbf{x} = \mathbf{x}({}^0\mathbf{x}, t) \quad (4.1.1)$$

Претходној векторској једначини одговарају скаларне једначине дате у следећем облику:

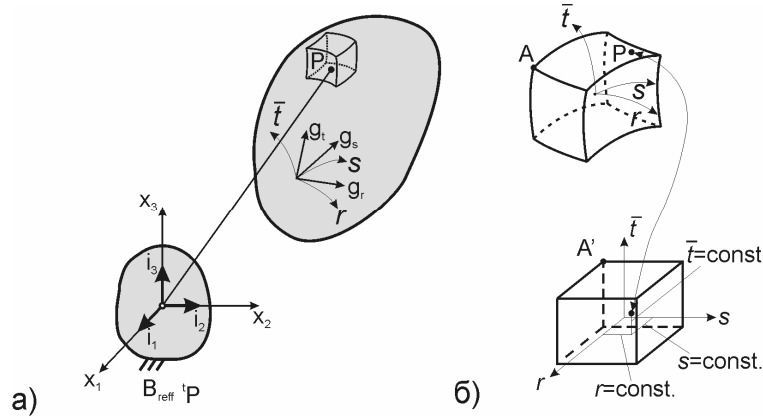
$${}^t x_i = x_i({}^0 x_1, {}^0 x_2, {}^0 x_3; t) \quad i = 1, 2, 3 \quad (4.1.2)$$

где су ${}^t x_i$ и ${}^0 x_i$ Декартове координате материјалне тачке P у временским тренуцима t и $t = 0$. У области методе коначних елемената за описивање кретања материјалних тачака се користе криволинијски (материјални) координатни системи према (Kojic et al. 1998). Основна идеја коришћења материјалних система је увођење општег криволинијског система r, s, \bar{t} таквог да у току кретања свака материјална тачка задржава исту вредност координата:

$$\begin{aligned} r &= \text{const.} \\ s &= \text{const.} \\ \bar{t} &= \text{const.} \end{aligned} \quad (4.1.3)$$

Материјални координатни систем и његов опис је дат на слици 4.1.2. Кретање материјалне тачке, чије се координате мењају у току времена, се може описати векторском једначином облика

$${}^t \mathbf{x} = \mathbf{x}(\mathbf{r}, t) \quad (4.1.4)$$



Слика 4.1.2 Описивање кретања континуума помоћу криволинијског координатног система: **а)** базни вектори \mathbf{g}_1 , \mathbf{g}_2 и \mathbf{g}_3 тангентни на природне координатне линије r, s, \bar{t} ; **б)** Увођење више природних координатних система којима се описује кретање појединих делова домена – коначних елемената (Kojic et al. 1998).

где \mathbf{r} означава вектор положаја материјалне тачке у криволинијском координатном систему. При коришћењу материјалног координатног система битну улогу има Јакобијан трансформације \mathbf{J} који је одређен релацијама

$$J_{ij} = \frac{\partial x_j}{\partial r_i} \quad (4.1.5)$$

где су $r_1 = r$, $r_2 = s$, $r_3 = \bar{t}$. Матрица Јакобијана има следећи облик:

$$\mathbf{J} = \begin{bmatrix} \frac{\partial x_1}{\partial r_1} & \frac{\partial x_2}{\partial r_1} & \frac{\partial x_3}{\partial r_1} \\ \frac{\partial x_1}{\partial r_2} & \frac{\partial x_2}{\partial r_2} & \frac{\partial x_3}{\partial r_2} \\ \frac{\partial x_1}{\partial r_3} & \frac{\partial x_2}{\partial r_3} & \frac{\partial x_3}{\partial r_3} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{g}_{11} & \mathbf{g}_{12} & \mathbf{g}_{13} \\ \mathbf{g}_{21} & \mathbf{g}_{22} & \mathbf{g}_{23} \\ \mathbf{g}_{31} & \mathbf{g}_{32} & \mathbf{g}_{33} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{g}_1^T \\ \mathbf{g}_2^T \\ \mathbf{g}_3^T \end{bmatrix} \quad (4.1.6)$$

где су \mathbf{g}_1 , \mathbf{g}_2 и \mathbf{g}_3 базни вектори (слика 4.1.2а) тангентни на материјалне координанте.

Да би постојала инверзна трансформација координата

$$\partial \mathbf{r} = \mathbf{J}^{-1} \partial \mathbf{x} \quad (4.1.7)$$

мора бити задовољен услов да је детерминанта Јакобијана различита од нуле

$$\det \mathbf{J} \neq 0 \quad (4.1.8)$$

Са слике 4.1.1 се може закључити да је померање материјалних тачака одређено скупом функција

$${}^t \mathbf{u} = \mathbf{u}({}^0 \mathbf{x}, t) = {}^t \mathbf{x} - {}^0 \mathbf{x} \quad (4.1.9)$$

којима се дефинише кретање тела, при чему је са ${}^t \mathbf{u}$ означено померање тачке, чији је почетни положај одређен вектором положаја ${}^0 \mathbf{x}$, у тренутку t . Коришћењем одговарајућих апроксимација према Којић (1998) поље физичких величина, као што је то померање (4.1.9), ће бити једноставно сматрано пољем координата x_i и времена па ће се једначина (4.1.9) писати у следећем облику:

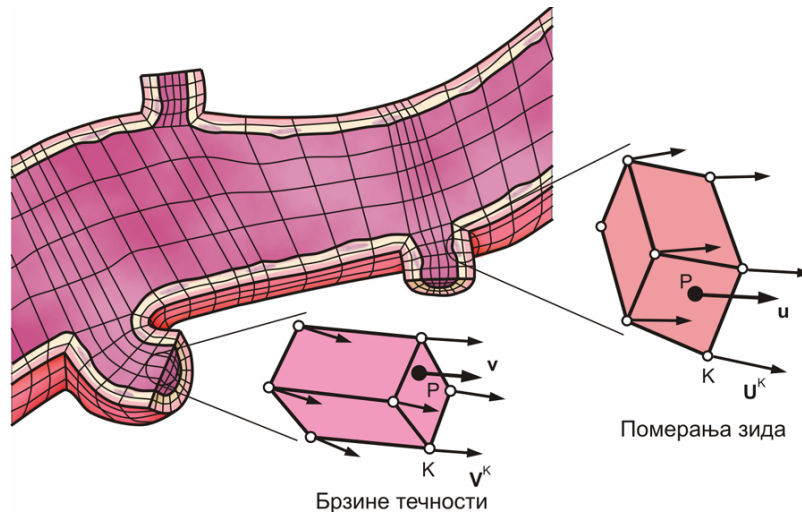
$${}^t \mathbf{u} = \mathbf{u}(\mathbf{x}, t) \quad (4.1.10)$$

Веома битан појам у механици континуума је околина материјалне тачке. Као што је шематски представљено на слици 4.1.1 околина материјалне тачке P је скуп материјалних тачака унутар запремине dV ограничене затвореном површином S . Скуп вектора $d\mathbf{s} = PQ$ чине вектори релативних положаја суседних материјалних тачака у односу на тачку P . На слици 4.1.1 назначени су вектори релативних положаја ${}^0 d\mathbf{s}$ и ${}^t d\mathbf{s}$ који одговарају конфигурацијама ${}^0 V$ и ${}^t V$.

4.2 Основни принципи методе коначних елемената

Основна идеја МКЕ методе је да се било које поље физичких величина дискретизује у коначан број поддомена који се називају коначни елементи. Анализа система спрегнутих коначних елемената, добијених дискретизацијом континуума, омогућава нумеричку симулацију одзива континуума на задате побуде. Физичке величине које су обухваћене моделом добијају се у дискретном облику, тј. у тачкама које произилазе из дискретизације. Ове тачке зову се чворне тачке или једноставно чворови. Ова дискретизација је шематски приказана на слици 4.2.1 за поље померања зида крвог суда услед деформација као и поље брзина крви која тече кроз крвни суд.

Поље померања $\mathbf{u}(x, y, z)$ настало услед механичких утицаја у оквиру сваког коначног елемента је апроксимирано коришћењем векторског поља $\mathbf{u}^e(r, s, t)$ (у наставку ће због упрошћења бити коришћена ознака $\mathbf{u}(r, s, t)$), где су r, s, t локалне координате коначног елемента (ознака ' t ' ће у наставку бити коришћена за време, али ће у тексту бити дефинисано значење ознаке ' t ' уколико не представља време). Апроксимиране вредности померања преко вектора померања \mathbf{U}^e (у наставку ће бити коришћена ознака \mathbf{U}) чворова коначног елемента су дате у облику:



Слика 4.2.1 Дискретизација на коначне елементе поља брзина крви и поља померања услед деформација зида крвног суда. Брзина v и померање u материјалне тачке у оквиру коначног елемента су добијени коришћењем интерполационих функција и интерполацијом вектора брзина V^K и померања U^K у чворовима коначног елемента. (Kojic et al. 2008a).

$$\mathbf{u} = \mathbf{N}\mathbf{U}, \quad u_i = \sum_{K=1}^N N_K U_i^K \equiv N_K U_i^K, \quad i = 1, 2, 3; K = 1, 2, \dots, N \quad (4.2.1)$$

где су U_i^K компоненте (x, y, z) вектора померања чвора K , а N је број чворова коначног елемента. Правилним склапањем једначина равнотеже коначних елемената, добија се једначина равнотеже целокупног домена (тела) која има облик:

$$\mathbf{K}_{sys} \mathbf{U}_{sys} = \mathbf{F}_{sys}^{ext}, \quad \text{или} \quad (K_{sys})_{ij} (U_{sys})_j = (F_{sys})_i^{ext}, \quad i, j = 1, 2, \dots, N_{total}, \quad \text{сума по } j \quad (4.2.2)$$

У претходној једначини \mathbf{U}_{sys} је вектор чворних померања свих чворова у систему; \mathbf{K}_{sys} матрица крутости целог система; \mathbf{F}_{sys}^{ext} је вектор спољашњих сила; и N_{total} је укупан број степени слободе у систему ($N_{total} = 3N_{nodes}$ за дискретизацију помоћу 3Д коначних елемената приказану на слици 4.2.1, где је N_{nodes} укупан број чворова коначних елемената у систему). У даљем тексту ће ради распознавања бити коришћена велика слова за чворне вредности и векторе. Решавањем непознате вредности вектора померања \mathbf{U}_{sys} , добија се поље померања у оквиру сваког коначног елемента.

Овде представљена основна идеја МКЕ методологије је применљива на сложеније проблеме као што су динамички и нелинеарни проблеми код солида, као и основни проблеми поља физичких величина. У овом поглављу ће бити дате формулације основних типова коначних елемената као и формулација релација које се користе у решавању комплекснијих проблема применом МКЕ методе.

4.3 Формулација изопараметарских коначних елемената

У овом делу ће бити описани само они типови изопараметарских коначних елемената који су коришћени за моделирање дифузионих домена приказаних у наставку овог рада. Стога ће бити описани 1Д, 2Д и 3Д изопараметарски коначни елементи.

4.3.1 3Д Изопараметарски коначни елемент

Ова врста коначног елемента се користи за моделирање тродимензионалних тела општег облика (3Д континуума). Број чворова коначног елемента може бити различит али је уобичајено да се креће од 8 до 21. Овакав коначни елемент који има 6 површина које га ограничавају зваћемо основни. Међутим, од овог коначног елемента се могу формирати и други просторни облици као што су просторна призма, тетраедар или четворострана пирамида. Овакви елементи настали поклапањем неких од чворова основног елемента се зову дегенерисани 3Д елементи. У даљем излагању ће бити описан основни 3Д елемент пошто само њега користимо за моделирање дифузије.

Интерполације геометрије и померања основног коначног елемента су дате једначинама:

$$\mathbf{x} = \begin{Bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \end{Bmatrix} = \begin{Bmatrix} x \\ y \\ z \end{Bmatrix} = \mathbf{N}\mathbf{X} \quad (4.3.1)$$

$$\mathbf{u} = \begin{Bmatrix} u_1 \\ u_2 \\ u_3 \end{Bmatrix} = \begin{Bmatrix} u_x \\ u_y \\ u_z \end{Bmatrix} = \mathbf{N}\mathbf{U} \quad (4.3.2)$$

где су: \mathbf{N} интерполациона матрица

$$\mathbf{N} = \begin{bmatrix} N_1 & 0 & 0 & N_2 & 0 & 0 & \dots & N_N & 0 & 0 \\ 0 & N_1 & 0 & 0 & N_2 & 0 & \dots & 0 & N_N & 0 \\ 0 & 0 & N_1 & 0 & 0 & N_2 & \dots & 0 & 0 & N_N \end{bmatrix} \quad (4.3.3)$$

а \mathbf{X} и \mathbf{U} вектори координата чворова и померања чворова, редом:

$$\mathbf{X}^T = [X_1^1 \ X_2^1 \ X_3^1 \ X_1^2 \ X_2^2 \ X_3^2 \ \dots \ X_1^N \ X_2^N \ X_3^N] \quad (4.3.4)$$

$$\mathbf{U}^T = [U_1^1 \ U_2^1 \ U_3^1 \ U_1^2 \ U_2^2 \ U_3^2 \ \dots \ U_1^N \ U_2^N \ U_3^N] \quad (4.3.5)$$

Једначине (3.3.1) и (3.3.2) се могу написати у облику

$$x_i = \sum_{k=1}^N N_k X_i^k \quad i = 1, 2, 3 \quad (4.3.6)$$

и

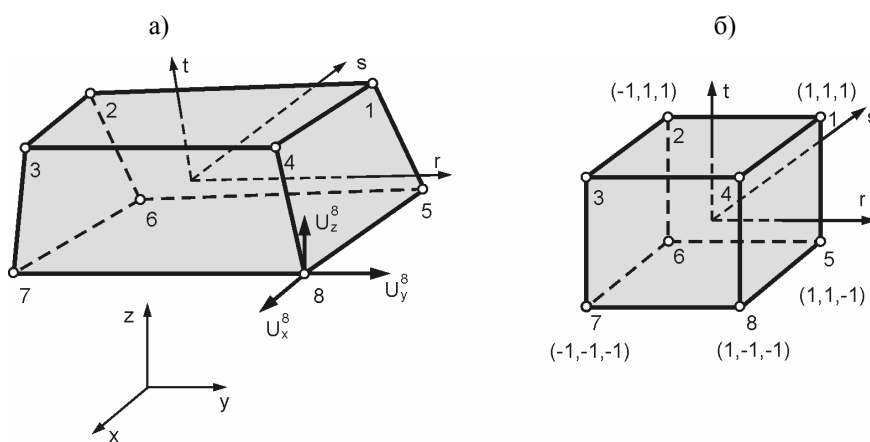
$$u_i = \sum_{k=1}^N N_k U_i^k \quad i = 1, 2, 3 \quad (4.3.7)$$

где $i=1$ одговара оси x , $i=2$ - оси y , а $i=3$ - оси z . У случају основног коначног елемента, који има 8 чворова, интерполационе функције су

$$\begin{aligned} N_1 &= \frac{1}{8}(1+r)(1+s)(1+t) & N_5 &= \frac{1}{8}(1+r)(1+s)(1-t) \\ N_2 &= \frac{1}{8}(1-r)(1+s)(1+t) & N_6 &= \frac{1}{8}(1-r)(1+s)(1-t) \\ N_3 &= \frac{1}{8}(1-r)(1-s)(1+t) & N_7 &= \frac{1}{8}(1-r)(1-s)(1-t) \\ N_4 &= \frac{1}{8}(1+r)(1-s)(1+t) & N_8 &= \frac{1}{8}(1+r)(1-s)(1-t) \end{aligned} \quad (4.3.8)$$

односно

$$N_i(r, s, t) = \frac{1}{8}(1 + r r_i)(1 + s s_i)(1 + t t_i) \quad i = 1, 2, \dots, 8 \quad (4.3.9)$$



в)

ЧВОР	r_i	s_i	t_i
1	+1	+1	+1
2	-1	+1	+1
3	-1	-1	+1
4	+1	-1	+1
5	+1	+1	-1
6	-1	+1	-1
7	-1	-1	-1
8	+1	-1	-1

Слика 4.3.1 Осмочворни 3Д коначни елемент а) Природни координатни систем r, s, t ; б) Декартов координатни систем x, y, z ; в) Вредности природних координата у чворовима коначног елемента (Kojic et al. 1998, 2008a).

Функције $N_i(r, s, t)$ су линеарне по r, s, t и зато се овај коначни елемент зове линеаран. Као што се може видети са слике 4.3.1 његове површи су равни у физичком простору. Овај коначни елемент се затим из простора x, y, z пресликава на коцку чије су координате чворова r_i, s_i, t_i једнаке ± 1 (слика 4.3.1c). У циљу очувања једнозначног пресликавања и десне оријентације природног система r, s, t неопходно је горе усвојени редослед у нумерисању чворова користити у практичној примени 3D елемента.

У наставку ће бити укратко описан поступак рачунања извода $N_{k,j}$ који је уствари:

$$N_{k,j} = \frac{\partial N_k}{\partial x_j} \quad (4.3.10)$$

Пошто су N_k уствари функције природних координата r, s, t , мора се применити поступак посредног диференцирања

$$N_{k,j} = \frac{\partial N_k}{\partial r} \frac{\partial r}{\partial x_j} + \frac{\partial N_k}{\partial s} \frac{\partial s}{\partial x_j} + \frac{\partial N_k}{\partial t} \frac{\partial t}{\partial x_j} \quad (4.3.11)$$

Ако се уведе јакобијан трансформације између Декартовог и природног система, као

$$\mathbf{J} = \begin{bmatrix} \frac{\partial \mathbf{x}}{\partial \mathbf{r}} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial x}{\partial r} & \frac{\partial y}{\partial r} & \frac{\partial z}{\partial r} \\ \frac{\partial x}{\partial s} & \frac{\partial y}{\partial s} & \frac{\partial z}{\partial s} \\ \frac{\partial x}{\partial t} & \frac{\partial y}{\partial t} & \frac{\partial z}{\partial t} \end{bmatrix} \quad (4.3.12)$$

а инверзни јакобијан

$$\mathbf{J}^{-1} = \begin{bmatrix} \frac{\partial \mathbf{r}}{\partial \mathbf{x}} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial r}{\partial x} & \frac{\partial s}{\partial x} & \frac{\partial t}{\partial x} \\ \frac{\partial r}{\partial y} & \frac{\partial s}{\partial y} & \frac{\partial t}{\partial y} \\ \frac{\partial r}{\partial z} & \frac{\partial s}{\partial z} & \frac{\partial t}{\partial z} \end{bmatrix} \quad (4.3.13)$$

Онда се изводи (4.3.10) могу написати у облику

$$N_{k,j} = J_{j1}^{-1} \frac{\partial N_k}{\partial r} + J_{j2}^{-1} \frac{\partial N_k}{\partial s} + J_{j3}^{-1} \frac{\partial N_k}{\partial t} \quad (4.3.14)$$

Изводи $\partial N_k / \partial r$, $\partial N_k / \partial s$, $\partial N_k / \partial t$ се добијају диференцирањем које директно следи из дефиниције $N_k(r, s, t)$ према одговарајућим изразима датим једначином (4.3.8).

Чланови јакобијана J_{mn} следе из дефиниције (4.3.13) и интерполације за геометрију (4.3.6):

$$J_{mn} = \sum_{k=1}^N \frac{\partial N_k}{\partial \mathbf{r}_m} X_n^k \quad (4.3.15)$$

где је $r_1 = r, r_2 = s, r_3 = t$. Претходно поменути поступак одређивања извода функција N_k по Декартовим координатама x_i се може применити да било коју функцију природних координата. Стога, вектор извода $\partial / \partial \mathbf{x}$, дефинисан као

$$\left(\frac{\partial}{\partial \mathbf{x}} \right)^T = \left[\frac{\partial}{\partial x} \quad \frac{\partial}{\partial y} \quad \frac{\partial}{\partial z} \right] \quad (4.3.16)$$

може се матрично изразити релацијом

$$\frac{\partial}{\partial \mathbf{x}} = \mathbf{J}^{-1} \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \quad (4.3.17)$$

где је

$$\left(\frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} \right)^T = \left[\frac{\partial}{\partial r} \quad \frac{\partial}{\partial s} \quad \frac{\partial}{\partial t} \right] \quad (4.3.18)$$

Наравно, може се дефинисати и обрнута трансформација па, ако имамо неку функцију координата x_i , изводи у односу на природне координате имају следећи облик

$$\frac{\partial}{\partial \mathbf{r}} = \mathbf{J} \frac{\partial}{\partial \mathbf{x}} \quad (4.3.19)$$

У практичној примени у методи коначних елемената вредности чланова J_{mn} јакобијана у посматраној тачки елемента одређују се нумерички а затим се врши инверзија матрице \mathbf{J} . Инверзија је могућа само за случај несингуларне матрице \mathbf{J} . До сингуларности може доћи у случају 3Д елемента са угловима између граничних површи елемента већим од 180° .

4.3.2 2Д изопараметарски коначни елемент

Дводимензионални (2Д) изопараметарски коначни елементи представљају специјалан случај 3Д коначних елемената из претходног одељка. Постоји више врста 2Д елемената тако да они чине фамилију 2Д коначних елемената за моделирање континуума. У наставку ће бити дате основне релације раванског 2Д елемента који се користи у процесу моделирања дифузионих проблема приказаних у овом раду.

У случају померања коначног елемента, материјал се деформише на идентичан начин у равнима паралелним једној равни, како је шематски приказано на слици 4.3.2:

$$\mathbf{u} = \mathbf{u}(x, y) \quad (4.3.20)$$

Коначни елемент којим апроксимирамо ово поље померања мора имати чворове који леже у равни x, y и чија померања имају компоненте у правцу оса x и y . Дакле, једначине (4.3.1) и (4.3.2) сада имају облик

$$\mathbf{x} = \begin{Bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{Bmatrix} = \begin{Bmatrix} x \\ y \end{Bmatrix} = \mathbf{N}\mathbf{X} \quad (4.3.21)$$

и

$$\mathbf{u} = \begin{Bmatrix} u_1 \\ u_2 \end{Bmatrix} = \begin{Bmatrix} u_x \\ u_y \end{Bmatrix} = \mathbf{N}\mathbf{U} \quad (4.3.22)$$

где су у складу са једначинама од (4.3.3) од (4.3.5), интерполациона матрица \mathbf{N} ,

$$\mathbf{N} = \begin{bmatrix} N_1 & 0 & N_2 & 0 & \dots & N_N & 0 \\ 0 & N_1 & 0 & N_2 & \dots & 0 & N_N \end{bmatrix} \quad (4.3.23)$$

и вектори координата чворова \mathbf{X} и померања чворова \mathbf{U} , редом,

$$\mathbf{X}^T = [X_1^1 X_2^1 X_1^2 X_2^2 \dots X_1^N X_2^N] \quad (4.3.24)$$

и

$$\mathbf{U}^T = [U_1^1 U_2^1 U_1^2 U_2^2 \dots U_1^N U_2^N] \quad (4.3.25)$$

Једначине (4.3.21) и (4.3.22) се могу написати и у компонентном облику

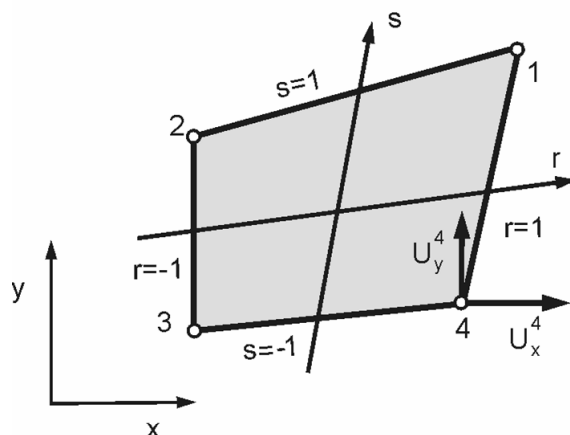
$$x_i = \sum_{k=1}^N N_k X_i^k \quad i = 1, 2 \quad (4.3.26)$$

и

$$u_i = \sum_{k=1}^N N_k U_i^k \quad i = 1, 2 \quad (4.3.27)$$

У случају основног 2Д коначног елемента, који има 4 чвора, интерполационе функције су

$$\begin{aligned} N_1 &= \frac{1}{4}(1+r)(1+s) & N_3 &= \frac{1}{4}(1-r)(1-s) \\ N_2 &= \frac{1}{4}(1-r)(1+s) & N_4 &= \frac{1}{4}(1+r)(1-s) \end{aligned} \quad (4.3.28)$$



Слика 4.3.2 2Д коначни елемент у природном координатном систему (Којис et al. 2008а).

Изводи интерполационих функција по координатама x и y се одређују коришћењем Јакобијана. У случају 2Д елемента Јакобијан и инверзни Јакобијан имају облик

$$\mathbf{J} = \left[\frac{\partial \mathbf{x}}{\partial \mathbf{r}} \right] = \begin{bmatrix} \frac{\partial x}{\partial r} & \frac{\partial y}{\partial r} \\ \frac{\partial x}{\partial s} & \frac{\partial y}{\partial s} \end{bmatrix}$$

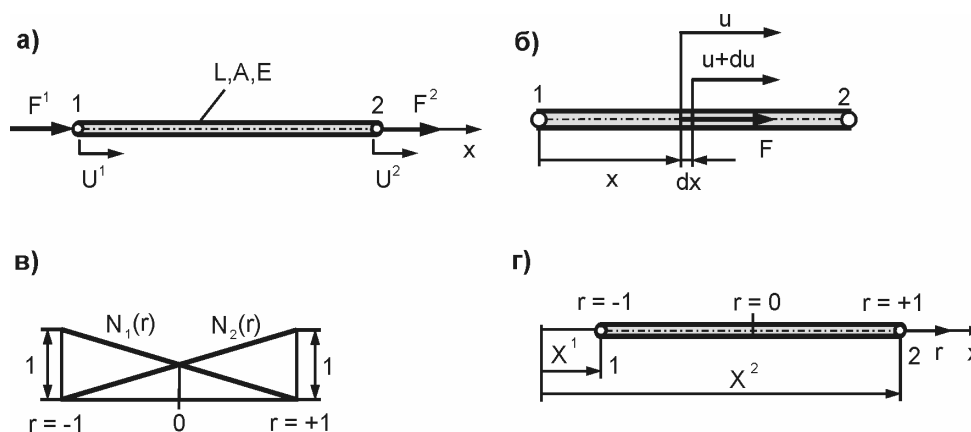
(4.3.29)

$$\mathbf{J}^{-1} = \left[\frac{\partial \mathbf{r}}{\partial \mathbf{x}} \right] = \begin{bmatrix} \frac{\partial r}{\partial x} & \frac{\partial s}{\partial x} \\ \frac{\partial r}{\partial y} & \frac{\partial s}{\partial y} \end{bmatrix} \quad (4.3.30)$$

док се компоненте J_{mn} одређују према једначини (4.3.15).

4.3.3 1Д изопараметарски коначни елемент

Једнодимензионални (линијски, 1Д) елемент представља проблем у коме се одређене законитости могу успоставити у правцу само једне линије. Коначни елемент штапа за проблем деформисања услед дејства сила је приказан на слици 3.3.3. Дискретне величине посматраног елемента за случај деформисања су: координате чворова X^1 и X^2 , померање чворова U^1 и U^2 , и силе F^1 и F^2 којима друга тела делују на посматрани коначни елемент. У силе означене са F^1 и F^2 улазе силе које потичу од коначних елемената са којима је преко чворова везан посматрани елемент, као и силе од других тела.



Слика. 4.3.3 1Д коначни елемент. **а)** Силе и померања у чворовима; **б)** Померање попречног пресека; **в)** Изопараметарске функције $N_1(r)$ и $N_2(r)$; **г)** Интерполација геометрије. (Којић et al 2008а).

Код 1Д коначног елемента приказаног на слици 4.3.3 интерполационе функције $h_1(r)$ и $h_2(r)$, које одговарају чворовима 1 и 2, имају следећи облик

$$h_1 = \frac{1}{2}(1 - r) \quad (4.3.31)$$

$$h_2 = \frac{1}{2}(1 + r)$$

Изводи интерполационих функција се и овде одређују коришћењем Јакобијана. У случају 1Д елемента Јакобијан има облик

$$J = \frac{dx}{dr} = \frac{L}{2} \quad (4.3.32)$$

док је инверзни Јакобијан:

$$\frac{dr}{dx} = J^{-1} = \frac{2}{L} \quad (4.3.33)$$

Изводи $\partial h_1 / \partial r$ и $\partial h_2 / \partial r$ одређују се директно диференцирањем полинома h_1 и h_2 датих у (4.3.31), па имамо

$$h_{1,r} = -\frac{1}{2}; \quad h_{2,r} = \frac{1}{2} \quad (4.3.34)$$

4.4 Моделирање поља физичких величина применом МКЕ

У великом броју инжењерских и биоинжењерских проблема основни задатак је да се одреди поље одговарајућих физичких величина као што су температура, концентрација, притисак флуида или брзина. У овом делу ћемо дати неке основне претпоставке при решавању просторних проблема и биће приказана Гелеркинова метода.

4.4.1 Основне претпоставке

У теоријском поглављу о дифузији (глава 2) су представљене основне једначине једног дифузионог процеса. Једначина дифузије се заснива на физичким законима одржања масе и линеарног момента, и има облик парцијалних диференцијалних једначина са изводима по времену и просторним јединицама.

Велики број аналитичких метода је развијен у прошлости у циљу решавања ових основних једначина, и могу се наћи у литератури (Incropera and DeWitt 1996, Munson et al. 1998, Mills 1999, 2001). Коришћењем ових метода добијен је аналитички облик решења тако да су ове основне једначине задовољене у одговарајућем домену и за задате почетне и граничне услове. У највећем броју случаја, аналитичке функције зависне од времена и простора су такве да су основне једначине и гранични услови истовремено задовољени. Такође постоје, и користе се, приближна аналитичка решења у којима су функције представљене као серије у којима се елементи вишег реда могу занемарити.

Основно ограничење аналитичких метода је то да оне могу бити примењене само на специјалне и просте геометријске облике, са материјалним карактеристикама које не зависе од променљивих у једначинама или од других упрошћених услова. Стога оне не могу бити примењене на генералне проблеме, тј, код комплексних нелинеарних проблема као што су, на пример, струјање ваздуха у алвеолама, где се јављају велика померања граница домена, или код кретања крви кроз крвне судове реда микрометра.

Код моделирања проблема физичких поља коришћењем методе коначних елемената циљ је да се најбоље решење које задовољава основну једначину у оквиру коначног елемента (поддомена) у тежинском смислу. Такође, физичко поље у оквиру сваког коначног елемента је коришћењем одговарајућих апроксимација представљено преко чворних величина, као и у случају солида где се померања тачке у оквиру коначног елемента добијају апроксимацијом померања у чворовима. Једначине равнотеже коначног елемента су најчешће изведене на основу Гелеркинове методе која ће бити описана у наставку.

4.4.2 Метода Гелеркина

У циљу увођења Гелеркин методе, разматрамо парцијалну диференцијалну једначину која одговара дифузији, а која је представљена у глави 2:

$$-c \frac{\partial \phi}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x_i} \left(D \frac{\partial \phi}{\partial x_i} \right) + f^V = 0 \quad (4.4.1)$$

где је $\phi(x_i, t)$ променљива одговарајућег поља; c и D материјални коефицијенти, који генерално зависе од координата x_i , а и од ϕ ; а $f^V(x_i, t)$ је одговарајући извор.

Основна идеја тежинских метода је да се диференцијална једначина множи одговарајућом функцијом која зависи од координата, и увођењем претпоставке да је једначина у тежинском смислу задовољена на целом домену

$$\int_V \psi(x_1, x_2, x_3) \left[-c \frac{\partial \phi}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x_i} \left(D \frac{\partial \phi}{\partial x_i} \right) + f^V = 0 \right] dV \quad (4.4.2)$$

где је $\psi(x_i)$ тежинска функција, а V посматрани домен. Једначина (4.4.2) представља одговарајућу *слабу форму* диференцијалне једначине пошто диференцијална једначина представљена изразом (4.4.1) није обавезно задовољена у свим тачкама домена.

У Гелеркин методи користимо домен V једног изопараметарског коначног елемента и интерполацијске функције $N_K(r, s, t)$ као тежинске функције. Велико слово K се користи да се означе величине које одговарају чворовима у циљу раздвајања од малих слова које означавају величине у Декартовом координатном систему x_i . Тако једначине коначног елемента у слабој форми имају облик,

$$\int_V N_K \left[-c \frac{\partial \phi}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x_i} \left(D \frac{\partial \phi}{\partial x_i} \right) + f^V = 0 \right] dV \quad K = 1, 2, \dots, N \quad (4.4.3)$$

при чему је N број чворова.

При формирању једначине равнотеже коначног елемента, основни корак је трансформација запреминског интеграла у форму која је подобна за примену. Наиме, Гаусова теорема (Fung 1965) може бити примењена на други израз у запреминском интегралу да би се добио облик

$$\int_V N_K \frac{\partial}{\partial x_i} \left(D \frac{\partial \phi}{\partial x_i} \right) dV = \int_S N_K D \frac{\partial \phi}{\partial x_i} n_i dS - \int_V DN_{K,i} \phi_i dV \quad (4.4.4)$$

где је: S површина елемента, а ознака $n_i \equiv \partial / \partial x_i$ је коришћена ради упрошћеног писања.

Израз $D \phi_i n_i$ представља флуks q_S величине ϕ кроз површину елемента, па стога површински интеграл може бити написан у облику

$$F_K^S = \int_S N_K D \frac{\partial \phi}{\partial x_i} n_i dS = \int_S N_K q_S dS \quad (4.4.5)$$

где је $F_K^S(t)$ површински флукс који одговара ‘ K ’. За одређивање вредности поља у некој тачки коначног елемента користимо интерполацију:

$$\phi = N_K \Phi^K = N_1 \Phi^1 + N_2 \Phi^2 + \dots + N_N \Phi^N \quad (4.4.6)$$

где су са Φ^K означене чворне вредности променљиве поља ϕ . Сада, заменом једначина (4.4.6) и (4.4.4) у једначину (4.4.3), и коришћењем једначине (4.4.5) добијамо

$$\begin{aligned} \mathbf{M}\dot{\Phi} + \mathbf{K}\Phi &= \mathbf{F}^S + \mathbf{F}^V, \text{ или} \\ M_{KJ} \dot{\Phi}^J + K_{KJ} \Phi^J &= F_K^S + F_K^V, \quad K, J = 1, 2, \dots, N \end{aligned} \quad (4.4.7)$$

Овде је Φ вектор чворних вредности Φ^K , $\dot{\Phi}$ је вектор првог извода по времену величине у чворовима, док су остале матрице и вектори дати у облику:

$$\begin{aligned} M_{KJ} &= \int_V c N_K N_J dV, \quad K_{KJ} = \int_V D N_{K,i} N_{J,i} dV, \\ F_K^S &= \int_S N_K q_S dS, \quad F_K^V = \int_{S^e} N_K f^V dS \end{aligned} \quad (4.4.8)$$

Систем једначина (4.4.7) представља једначину равнотеже коначног елемента. Повезивање једначина елемената у систем једначине целог тела је извршено као сто је то описано помоћу (4.2.2) тако да систем једначина целог тела поново има облик (4.4.7). Прикладни гранични услови треба да буду употребљени да би се тачно решиле једначине целог система.

Инкрементална форма за временску интеграцију једначине (4.4.7) има облик

$$\left(\frac{1}{\Delta t} \mathbf{M} + \mathbf{K} \right)^{n+1} \Phi = {}^{n+1} \mathbf{F}^S + {}^{n+1} \mathbf{F}^V - \frac{1}{\Delta t} \mathbf{M}^n \Phi \quad (4.4.9)$$

где је Δt дужина временског корака, а горњи леви индекси n и $n+1$ означавају вредности на почетку и на крају n -тог корака.

Када материјални параметри зависе од променљиве ϕ или у случају када се домен знатно мења, мора се развити итеративна шема за решавање система. Према (Којис et al. 1998, 2008a) решење пишемо у облику

$${}^{n+1} \Phi^{(i)} = {}^n \Phi + \Delta \Phi^{(1)} + \Delta \Phi^{(2)} + \dots + \Delta \Phi^{(i)} \quad (4.4.10)$$

што одговара итерацији ‘ i ’. Инкрементално-итеративна једначина за временски корак n и итерацију i сада има облик

$$\begin{aligned} \left(\frac{1}{\Delta t} \mathbf{M} + \mathbf{K} \right)^{(i-1)} \Delta \Phi^{(i)} = {}^{n+1} \mathbf{F}^{S(i-1)} + {}^{n+1} \mathbf{F}^{V(i)} - {}^{n+1} \mathbf{K}^{(i-1)} {}^{n+1} \Phi^{(i-1)} - \\ \frac{1}{\Delta t} {}^{n+1} \mathbf{M}^{(i-1)} \left({}^{n+1} \Phi^{(i-1)} - {}^n \Phi \right) \end{aligned} \quad (4.4.11)$$

где се непознате матрице и вектори одређују према познатим вредностима из претходне итерације ${}^{n+1} \Phi^{(i-1)}$. Једначине елемента се повезују и решавају за одговарајући прираштај $\Delta \Phi^{(i)}$. Итеративни поступак се извршава све док се не задовољи критеријум конвергенције за $\|\Delta \Phi^{(i)}\|$.

У наставку ће бити приказана генерализација методе Гелеркин на дифузију.

3.4.2 Нелинеарне једначине дифузије у МКЕ

Да би применили методу Гелеркина узимамо у обзир једначину дифузије (2.5.20)

$$-\frac{\partial c_j}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x_i} \left(D_j \frac{\partial c_j}{\partial x_i} \right) + c_j^V = 0 \quad (4.4.12)$$

конституента 'j', где c_j представља запреминску концентрацију конституента. На основу претходне једначине изводи се једначина за коначни елемент:

$$\mathbf{M}_j \dot{\mathbf{C}}_j + \mathbf{K}_j^d \mathbf{C}_j = \mathbf{Q}_j^S + \mathbf{Q}_j^V \quad \text{без сумирања по } j \quad (4.4.13)$$

где је \mathbf{C}_j вектор чворних концентрација конституента 'j'; вектор \mathbf{Q}_j^V је дефинисан на исти начин као и вектор \mathbf{F}^V у једначини (4.4.8) где c_j^V треба бити коришћено уместо f^V . Матрица \mathbf{M}_j је дата једначином (4.4.8) за $c = 1$, док матрица \mathbf{K}^d има облик

$$\left(\mathbf{K}_j^d \right)_{IJ} = \int_V D_j N_{I,k} N_{J,k} dV = \int_V D_j \left(N_{I,1} N_{J,1} + N_{I,2} N_{J,2} + N_{I,3} N_{J,3} \right) dV \quad (4.4.14)$$

Уколико је површински флуks коначног елемента означен са $(c_n)_j$ $[kg/m^2s]$, флуks у чвору коначног елемента \mathbf{Q}_j^S је

$$Q_{jI}^S = \int_S N_I (c_n)_j dS \quad (3.4.15)$$

Једначина равнотеже (4.4.13) се затим пише за сваки од конституената. Стога, за сваки конституент се врши склапање једначине равнотеже а затим и интеграција једначина применом (4.4.9). Када материјалне карактеристике зависе од концентрације, или када

долази до знатне промене домена дифузије, користи се итеративна процедура описана једначином (4.4.11). Треба нагласити да се овај поступак моделирања применом МКЕ може користити код разблажених раствора, где концентрација конститuenta не утиче на карактеристике мешавине.

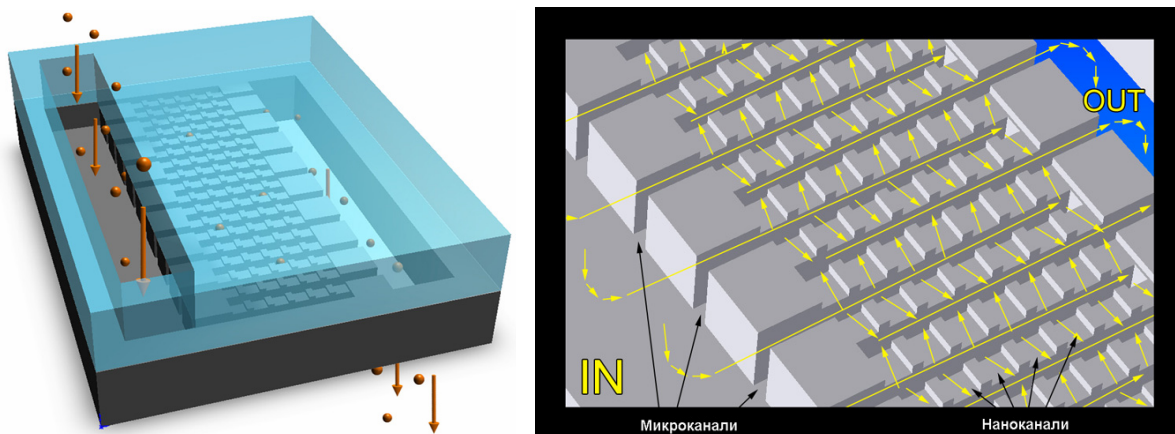
4.5 Моделирање система за транспорт лекова применом МКЕ

4.5.1 Уводна разматрања

Истраживачка група проф. Мауро Ферарија из Хјустона је прва која је произвела силиконске мембране са наноканалима (Keller and Ferrari 1994). Од тада се нови и побољшани нано чипови користе у истраживањима везаним за трансплантацију ћелија у имуно-изолованим уређајима (Chu and Ferrari 1995), за биолошку сепарацију (Desai et al. 1997), као и за контролисано пасивно и активно отпуштање молекула лека из имплантираних капсула (Desai et al. 1999). Са овим наноуређајима је уз рационално димензионисање канала постигнуто протицање нултог реда. То омогућава протицање константе дозе лека дуж дугог временског периода што повећава терапеутску ефикасност а истовремено смањује нежељене ефекте вишеструке администрације.

Иако су значајана достигнућа остварена у компјутерском моделирању, које укључује молекуларну динамику и методе механике континуума (као што је метод коначних елемената), и даље постоје непознати процеси у динамици и кинетици флуида на нивоу наноскале. Методе континуума су се показале као непримењиве за процесе на нивоу наноскале па остаје да се у ту сврху користе принципи молекуларне динамике. Развој прорачунских процедура које би повезале нано-, мезо- и макро-скалу би био пожељан правац истраживања како би се објаснио транспорт масе у НДС уређајима и олакшало дизајнирање и оптимизација НДС уређаја.

Један од НДС уређаја који је настао у истраживачкој групи професора Ферарија је приказан на слици 4.5.1. Молекули се дифузијом транспортују из улазног (IN) у излазни (OUT) резервоар начином који је шематски приказан на слици. Уређај се састоји из улазног резервоара, великог броја паралелних улазних и излазних микроканала, наноканала и излазног резервоара.



Слика 4.5.1 НДС уређај за дифузиони транспорт молекула. Молекули се дифузијом транспортују из улазног (IN) у излазни (OUT) резервоар начином који је шематски приказан жутим линијама и стрелицама.

Микроканалы су повезани са улазним и излазним резервоаром и масени транспорт у њима је означен дугим стрелицама. Улазни и излазни микроканал су повезани наночаналима тако да се транспорт молекула одвија на леву и десну страну до одговарајућих излазних микроканала.

У овом делу истраживања, нагласак ће бити стављен на компјутерско моделирање процеса дифузије у једном типу креираног НДС уређаја који је приказан на слици 4.5.2. Моделирање је извршено применом методе коначних елемената, уз претпоставку да се транспорт молекула може описати нелинеарно-нестационарним дифузионим процесом. Нелинеарност је последица конститутивне зависности дифузионог коефицијента од концентрације. Ове конститутивне зависности су одређене експерименталним путем.

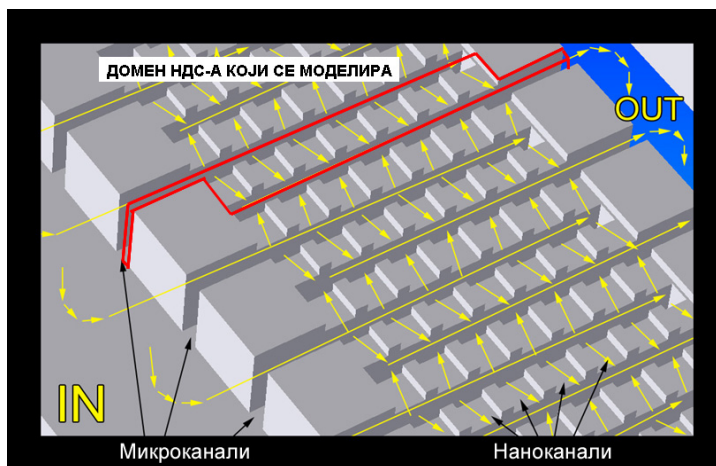
4.5.2 НДС графички интерфејс и МКЕ модел

У циљу генерисања МКЕ модела и постпроцесарања резултата на што лакши начин развијен је НДС графички интерфејс софтвер. Овај НДС интерфес софтвер представља и алат који може да се користи за креирање и оптимизацију НДС уређаја.

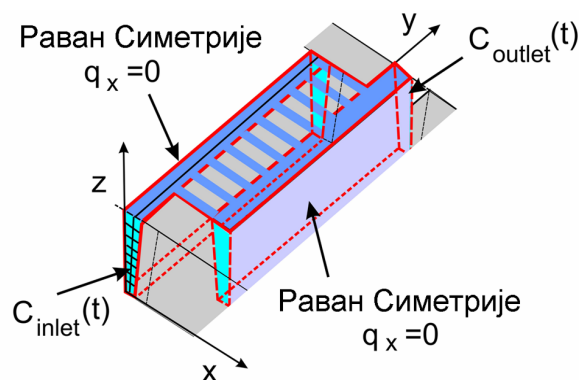
На основу услова симетрије, који су описани у уводном делу, извршено је моделирање само дела наночанала који је приказан на сликама 4.5.2. и 4.5.3, док су гранични услови модела приказани на слици 4.5.3 (Kojic et al. 2009).

Гранични услови су дефинисани на следећи начин (слика 4.5.3). Пошто су испуњени услови симетрије, у МКЕ моделу се дефинишу две равни симетрије у којима се задаје да је флуks у правцу осе X једнак нули, тј. $q_x=0$. Улазни микроканал је повезан

са улазним резервоаром одговарајуће запремина и концентрације, тако да се у чворовима граничног пресека микроканала и резервоара у почетном тренутку задају вредности концентрације C_{inlet} . На сличан начин се у чворовима граничног пресека излазног микроканала и излазног резервоара у почетном тренутку задају концентрације C_{outlet} .

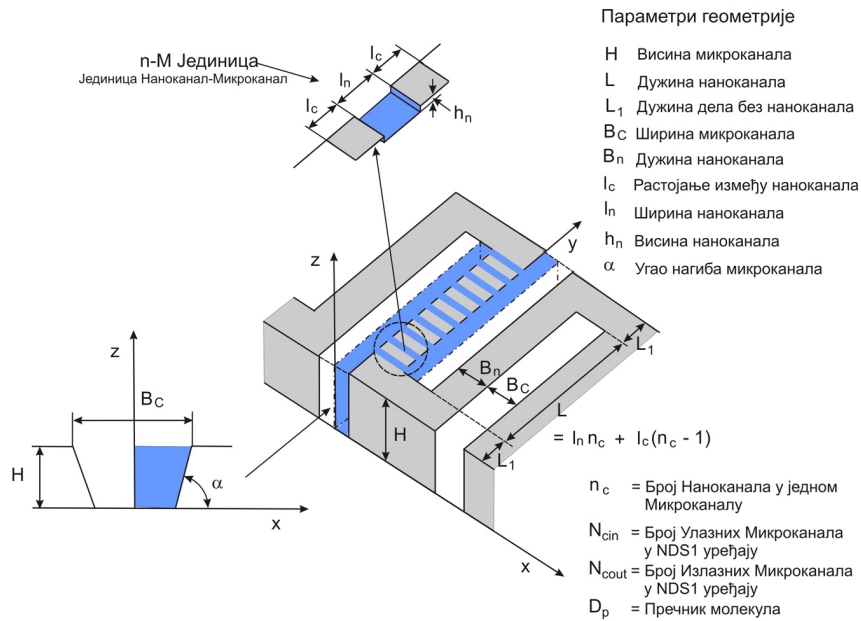


Слика 4.5.2 Домен НДС уређаја моделиран коначним елементима (зона ограничена црвеном линијом).

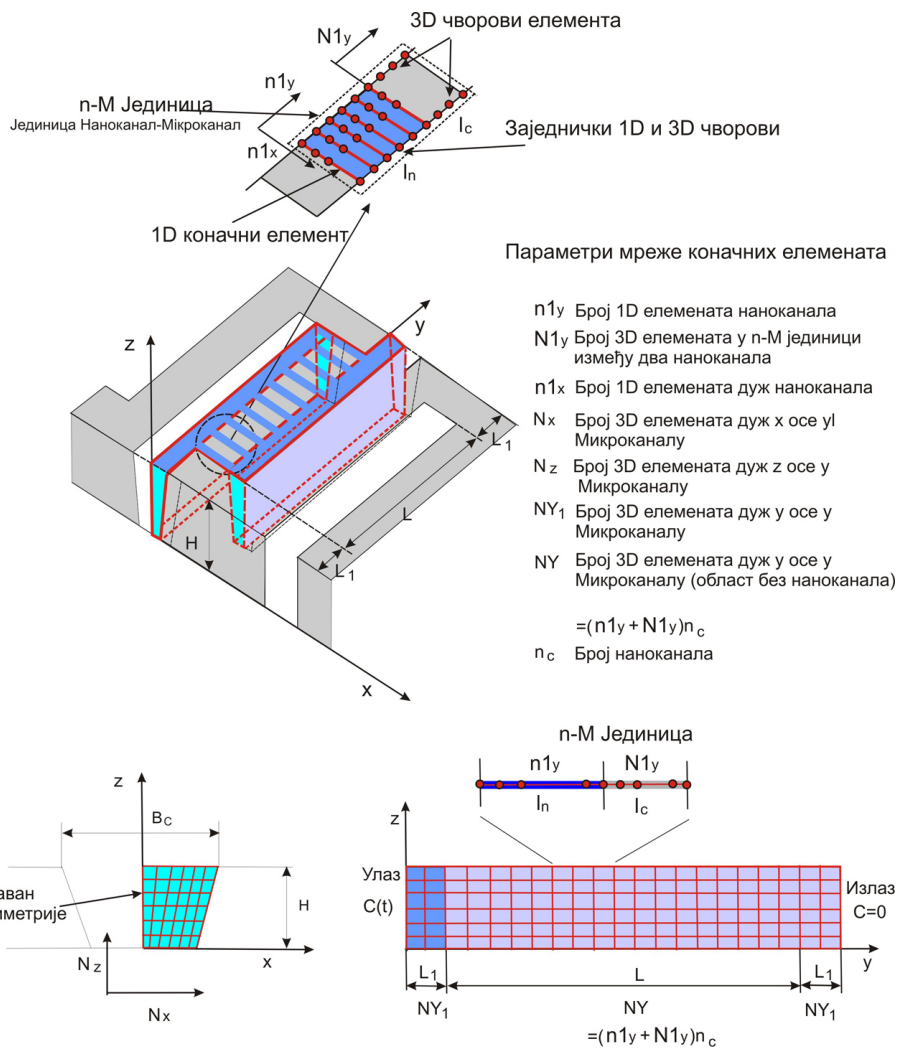


Слика 4.5.3 Домен моделиран МКЕ методом и гранични услови модела.

Параметри геометрије модела су приказани на слици 4.5.4, док су параметри за генерисање мреже коначних елемената приказани на слици 4.5.5. Део мембране који се односи на половину улазног микроканала и половину излазног микроканала се моделира коришћењем 3Д коначних елемената, док се сваки наноканал моделира коришћењем 1Д линијског елемента. Број елемената у сваком од региона, дуж сваке од оса, је приказан на слици 4.5.5. 3Д мрежа коначних елемената нију униформна у правцу у осе, али се понавља за сваку n-M јединицу. Број елемената у домену наноканала дуж осе у није независан улазни параметар већ зависи од броја елемената који чине n-M јединицу.

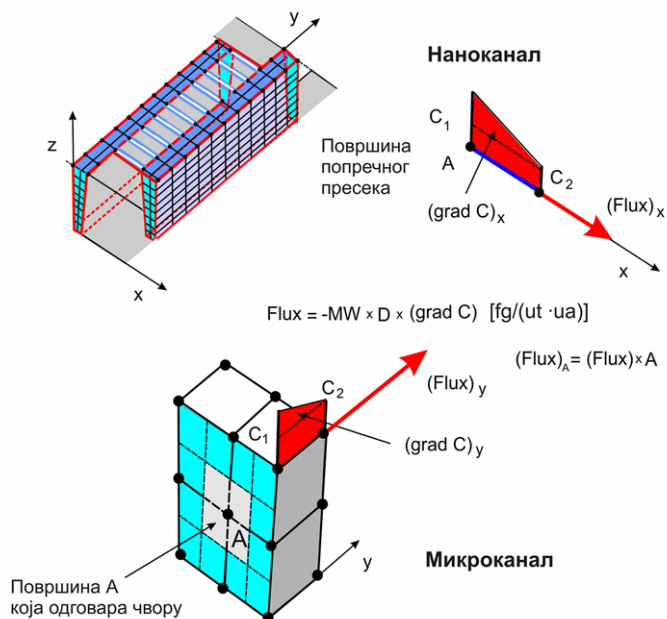


Слика 4.5.4 Геометријски параметри модела коришћени у графичком НДС интерфејс софтверу.



Слика 4.5.5 Параметри мреже коначних елемената у НДС нумеричком моделу.

Важно је нагласити да се 3Д чворови микроканала и 1Д чворови наноканала поклапају као што је и показано на слици 4.5.5. При спецификацији улазних параметара укључени су још и: зависност $D(c)$ (дата у табеларној форми) за дифузију у микроканалима и наноканалима; временски корак; број временских корака; запремина улазног и излазног резервоара, као и иницијалне концентрације у оквиру НДС уређаја.



Слика 4.5.6 Деталји који се односе на рачунање масеног флукса у наноканалу и микроканалу.

Зависност улазне концентрације од времена. У овом делу је дат опис једначина које су имплементирани у програмски пакет ПАК-Т ради правилног описа дифузионог процеса. Пошто су запремина V_{inlet} улазног резервоара, као и иницијална концентрација дати као улазни параметри модела, можемо да одредимо иницијалну масу која се пре почетка прорачуна налазила у улазном резервоару:

$$M_{0res} = c_0 V_{inlet} \quad (4.5.1)$$

као и масу по јединици површине модела:

$$M_0 = c_0 V_{inlet} / (2N_{inlet}) \quad (4.5.2)$$

где N_{inlet} представља број улазних микроканала у НДС мембрани. Промена масе у току времена на једној улазној површини A_{inlet} модела може бити описана једначином:

$$\Delta M = \Delta t \int_{A_{inlet}} q_{inlet} dA = \Delta t \int_{A_{inlet}} D_M \frac{\partial c}{\partial y} dA \quad (4.5.3)$$

тако да маса у излазном резервоару M_{n+1} (која одговара МКЕ моделу) на крају временског корака 'n' може бити описана као

$$M_{n+1} = M_n + \Delta M \quad (4.5.4)$$

при чему је прираштај ΔM негативан. Стога, концентрација на крају временског корака може бити описана:

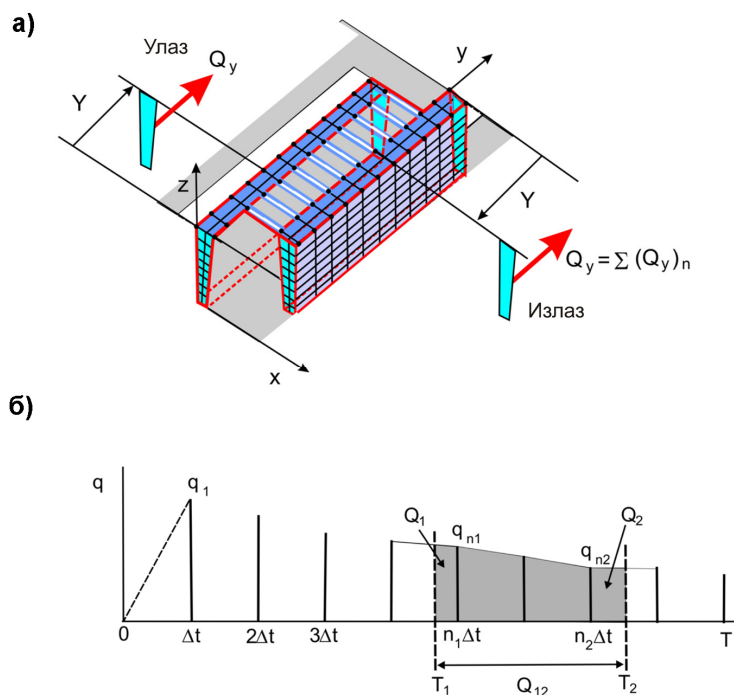
$$c_{n+1} = 2N_{inlet}M_{n+1}/V_{inlet} \quad (4.5.5)$$

За потребе израчунавања масеног флукса кроз 1Д елемент наноканала потребно је да одредимо површину попречног пресека линијског елемента. Она је одређена на основу израза:

$$A_{1D} = \frac{l_n h_n}{n_{1y}} \quad (4.5.6)$$

где су l_n и h_n ширина и висина наноканала а n_{1y} број линијских елемената у једном микроканалу (слике 4.5.5 и 4.5.6).

Графички НДС интерфејс софтвер обезбеђује велики број опција за приказ резултата, као што су на пример приказ дистрибуције концентрације и масног флукса у току времена, промену концентрације и флукса у току времена за одговарајући пресек у нано- или микро-каналу, као и дијаграм протекле масе молекула за одговарајући пресек, за наноканале и за цео НДС уређај. Детаљи који се односе на израчунавање протекле масе су приказани на слици 4.5.7.



Слика 4.5.7 а) Детаљи који се односе на рачунање масеног флукса кроз попречни пресек микроканала; б) Детаљи који се односе на израчунавање протекле масе у НДС уређају.

Поступак одређивања протекле масе. У наставку ће бити описан поступак израчунавања масеног флукса и протекле масе за одговарајуће пресека модела после извршеног прорачуна у програму ПАК-Т.

Временска јединица за МКЕ анализу је означена са u_a , док је временска јединица за приказ резултата означена са u_d . Јединице за анализу и приказ резултата могу бити [s], [min], [hour] и [day], при чему мора бити задовољен услов да је

$$u_d \geq u_a \quad (4.5.7)$$

Резултати масеног флукса у правцу оса X и Y су дати за сваки чвор коначних елемената модела. Масени флукс који одговара чвору је представљен као део масе који кроз припадајућу површину чвора прође у јединици времена анализе (u_a). Ако посматрамо одговарајућу површину, која је одговарајући попречни пресек модела, онда је масени флукс кроз ту површину представљен као сума масених флуксева чворова који припадају тој површини. Пошто су наноканали моделирани коришћењем 1Д коначних елемената стога ће масени флукс кроз један наноканал или више наноканала у датом временском тренутку бити представљен као сума масених флуксева на улазу/излазу наноканала. Претпоставимо да хоћемо да прикажемо резултате масеног флукса чвора за одговарајући временски тренутак t_a , који се налази између временских корака симулације n_1 и $n_2 = n_1 + 1$. Масени флукс се у том случају рачуна према изразу:

$$q = q_1 + \frac{q_2 - q_1}{\Delta t} (t_a - n_1 \Delta t) \quad (4.5.8)$$

где су са q_1 и q_2 означене вредности масеног флукса које одговарају временским корацима n_1 и n_2 , а Δt је дужина временског корака. Маса која кроз одговарајући припадајућу површину чвора или попречни пресек модела прође у одговарајућем временском интервалу (од t_{a1} и t_{a2}) се рачуна као сума масених флуксева по временским корацима како је то приказано на слици 4.5.7а. На основу t_{a1} и t_{a2} се затим одређују временски кораци n_1 и n_2 . Протекла маса се затим израчунава према:

$$Q_{12} = \Delta t \left(\sum_k q_k - \frac{(q_{n_1} + q_{n_2})}{2} \right) + Q_1 + Q_2 \quad (4.5.9)$$

где сума по k обухвата све временске кораке између n_1 и n_2 ; а Q_1 и Q_2 су:

$$\bar{q}_1 = q_{n_1} + \frac{q_{n_1+1} - q_{n_1}}{\Delta t} (n_1 \Delta t - t_{a1}) \quad (4.5.10)$$

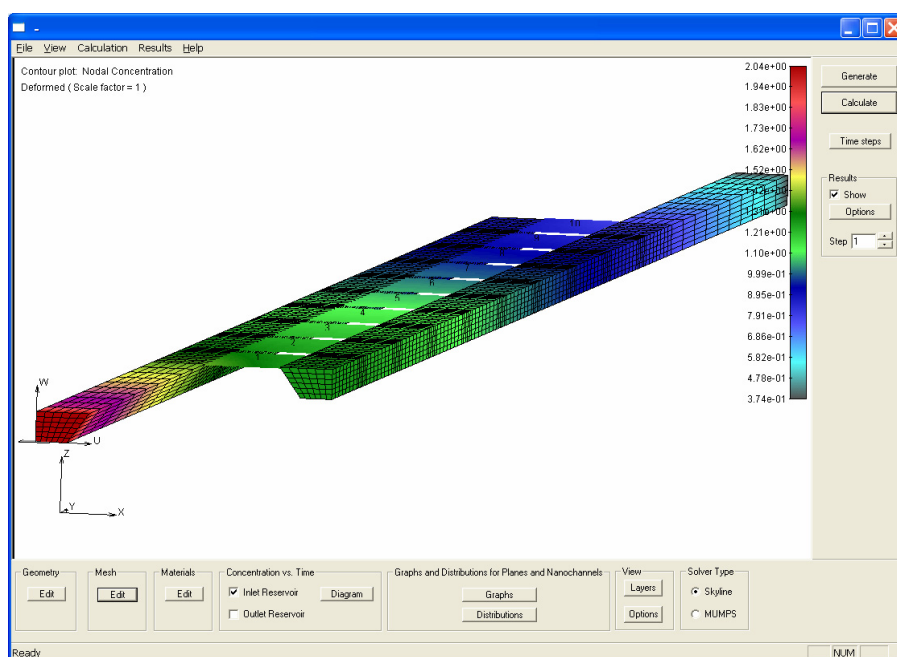
$$Q_1 = \frac{1}{2} (\bar{q}_1 + q_1) (n_1 \Delta t - t_{a1}) \quad (4.5.11)$$

и

$$\bar{q}_2 = q_{n_2} + \frac{q_{n_2+1} - q_{n_2}}{\Delta t} (t_{a_2} - n_2 \Delta t) \quad (4.5.12)$$

$$Q_2 = \frac{1}{2} (q_2 + \bar{q}_2) (t_2 - n_2 \Delta t) \quad (4.5.13)$$

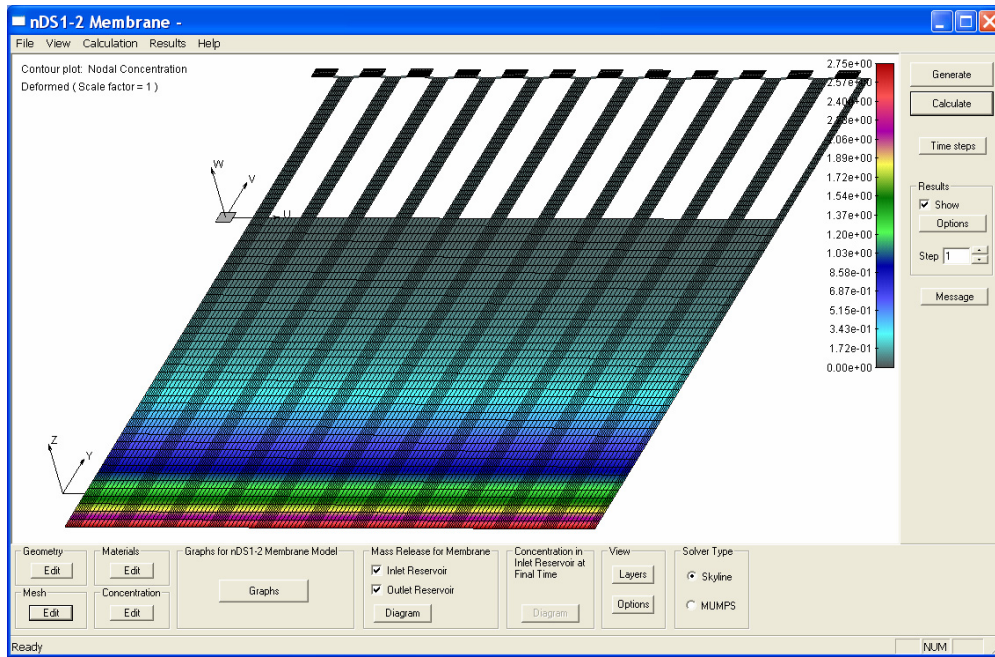
Изглед графичког НДС интерфејс софтвера са генерисаним моделом и пољем концентрације за 1. корак симулације је приказан на слици 4.5.8.



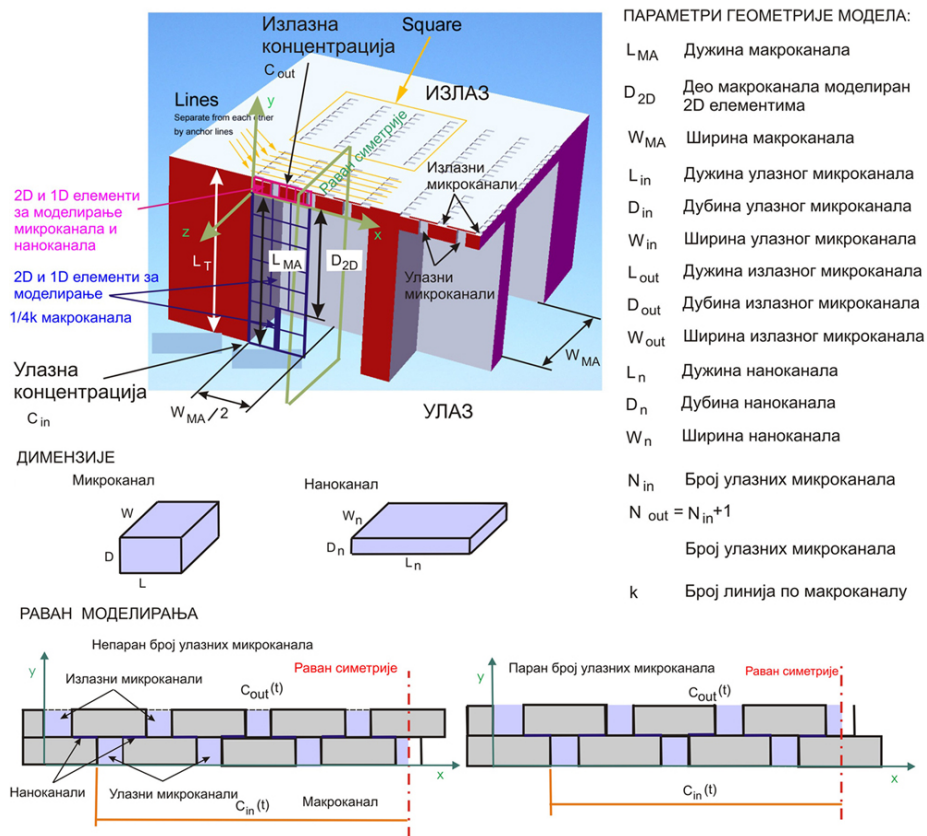
Слика 4.5.8 НДС графички интерфејс софтвер који служи за генерисање модела (пред-процесирање) и анализу резултата (пост-процесирање), (Којић et al. 2009).

4.5.3 НДС1 графички интерфејс и МКЕ модел

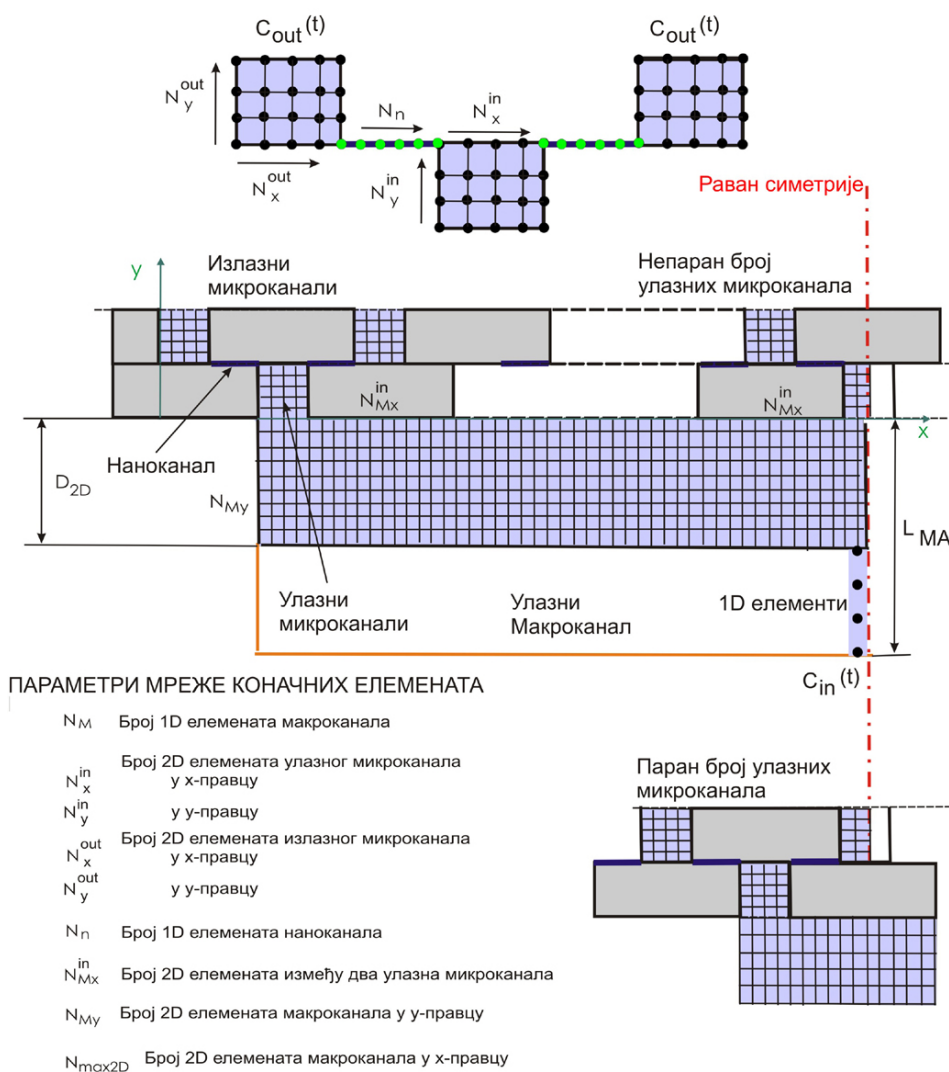
За потребе детаљнијег испитивања дифузионог процеса кроз нано-мембране креиран је још један нумерички модел, означен са НДС1. Графички интерфејс софтвер НДС1 који се користи за генерисање модела (пред-процесирање) и анализу резултата (пост-процесирање) је приказан на слици 4.5.9. Параметри геометрије модела су приказани на слици 4.5.10, док су параметри за генерисање мреже коначних елемената приказани на слици 4.5.11. Систем се састоји из улазног макроканала, улазног микроканала, наноканала и излазног микроканала. Наноканал и део макроканала се моделирају помоћу 1Д елемената док се остали елементи система моделирају коришћењем 2Д коначних елемената.



Слика 4.5.9 НДС1 графички интерфејс софтвер који служи за генерисање модела (пред-процесирање) и анализу резултата (пост-процесирање). Графички интерфејс је у интеракцији са програмом ПАК-Т, коме прослеђује дат фајл после генерисања модела, а од кога преузима резултате после завршетка прорачуна и приказује те резултате у оквиру радне површине.



Слика 4.5.10 Геометријски параметри модела коришћени у графичком НДС1 интерфејс софтверу.



Слика 4.5.11 Параметри мреже коначних елемената у НДС1 нумеричком моделу.

4.5.4 Резултати

У овом делу су приказани резултати за један типичан НДС модел (слика 4.5.8) и извршено је поређење са експерименталним резултатима. Као улазни параметри МКЕ модела коришћени су следећи подаци (јединице су дате у микронима) (Којић et al. 2009).:

- Дужина НДС уређаја = 1593
- Попречни пресек наноканала: Висина = 30, Ширина = 6, угао нагиба 90^0
- Карактеристика наноканала: 13x0.05
- Број наноканала: 60
- Број микроканала: 136
- Запремина: улазног резервоара = 1.0ml
- Излазног резервоара = 1.8ml
- Почетна концентрација: улазни резервоар 2.75 molar
- излазни резервоар 0.

Усвојено да се кроз НДС уређај транспортују молекули глукозе и зависност дифузионог коефицијента од концентрације ја дата линеарном једначином:

$$D = A c + B \quad (4.5.14)$$

са коефицијентима

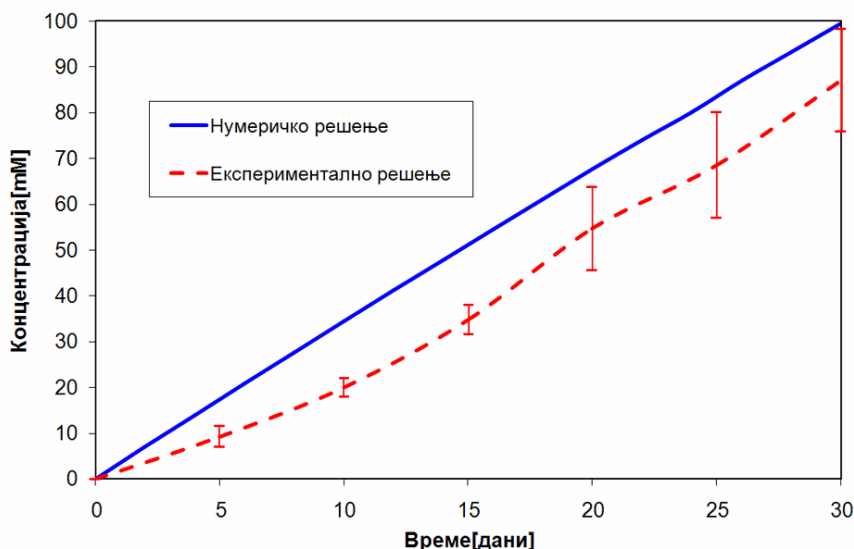
$$\begin{aligned} A &= -1.701411 \text{ E-06} \quad (\text{cm}^2/\text{s}) = -1.701411 \text{ E02} \quad (\mu\text{m}^2/\text{s}) \\ B &= 7.137961 \text{ E-06} \quad (\text{cm}^2/\text{s}) = 7.137961 \text{ E02} \quad (\mu\text{m}^2/\text{s}) \end{aligned} \quad (4.5.15)$$

За дужину временског корака симулације усвејена је вредност од 0.5 дана.

Дијаграм протекле масе кроз сваки од наноканала током периода од 30 дана је приказан на слици 4.5.12. Треба нагласити да је протекла маса кроз наноканале у средњем региону микроканала значајно мања него у наноканалима који су близу крајева зато што је разлика у концентрацији у средњем региону између улазног и излазног микроканала много мања него у крајњим регионима. На слици 4.5.13 је приказана промена концентрације у излазном резервоару у току времена. Резултати прилазани на слици 4.5.13 се веома добро поклапају са експерименталним резултатима и резултатима добијених помоћу линијског модела (Grattoni et al. 2010).



Слика 4.5.12 Дијаграм протекле масе кроз микроканале у току периода од 30 дана (у микрограмима), (Којис et al. 2009).



Слика 4.5.13 Дијаграм промене концентрације у току времена у излазном резервоару. Нумерички (плава линија) и експериментални резултати (испрекидана линија са резевима), Grattoni et al. 2010. (Kojic et al. 2009).

4.5.5 Закључне напомене

Показали смо да моделирање процеса дифузије методама механике континуума може бити коришћено за моделирање транспорта молекула у оквиру НДС уређаја. Дифузија укључује не само транспорт молекула у макроканалима, већ и у наноканалима где наноскала има доминантан утицај на процес дифузије. Коришћењем приближно одређених зависности дифузионог коефицијента од концентрације, помоћу нумеричког модела се могу добити веома добра поклапања са експерименталним резултатима. Поклапање експерименталних и нумеричких резултата је потврда да овај софтвер може бити коришћен за рационално дизајнирање НДС уређаја за испоруку лекова, као и пожељно време трајања процеса отпуштања/протицања биолошких молекула.

5.

Хијерархијски модел дифузије у нанопросторима

Последња технолошка открића, остварена коришћењем модела димензија наноскале, омогућила су репродуктивну производњу уређаја за транспорт флуида на нивоу наноскале, са карактеристичним димензијама од више стодина до неколико нанометара (Ziemys et al. 2011). Открићем нових материјалних карактеристика и транспортних појава уређаји за транспорт флуида на нивоу наноскале су постали употребљиви за примену у новим биомедицинским и индустријским проблемима. Неки од примера примене су уређаји за испоруку лекова (Grattoni et al. 2010a, Gardeniers and Berg 2004), где су прецизност размене масе и време трајања процеса од кључног значаја, као и нанопорозни материјали (Caro et al. 2004, Iijima 1991). На претходним примерима се показало да су транспортни механизми, који се јављају у наноограниченим просторима, од кључног значаја за процес дифузије. Пеклеов број нанофлуидних система се креће у опсегу од 10^{-6} до 1 са коефицијентом дифузије (дифузивност) од 10^{-5} cm^2/s , па стога дифузија молекула доминира масеним транспортом (Karniadakis 2005). Стога је за рационално моделирање компоненти наноуређаја и контролу самог физичког процеса неопходно исправно предвиђање карактеристика дифузионог транспорта.

Као што смо то већ описали у уводној глави, у класичним теоријама континуума процес дифузије кроз хомогени медијум се најчешће описује Фиковим законом (2.5.11). У реалним условима, експериментално је показано да D зависи од концентрације, тј. $D=D(c)$ (English and Dole 1950, Alpert and Banks 1976). Међутим, у наноограниченим просторима, површински слој заузима знатан део домена у коме се одвија дифузија тако да на дифузиони транспорт утиче интеракција између молекула и површине. Интеракција између молекула који се транспортују и површине зида ствара отпоре у кретању молекула, и нарушава континуалност и хомогеност окружења, па процес дифузије описан Фиковим законом постаје нетачан, и неодговарајући да тачно предвиди дифузиони процес.

Велики број студија у прошлости, који се бавио проблемом моделирања дифузионог транспорта у каналима различитих димензија, дошао је до открића да дифузивност, односно дифузиони коефицијент, молекула постаје осетљив на промену

растојања од површине солида. Резултати МД симулације који показују зависност дифузионог коефицијента од растојања, као и зависност од концентрације су описани у глави 3, али се могу наћи и у литератури (Ziemys et al. 2010, Aggarwal et al. 2007). Такође, иста истраживања су показала да дифузиони коефицијент молекула глукозе нелинеарно опада до занемарљивих вредности (приближно једнаких нули) када се молекул приближава површини солида. Под овим условима може доћи до успостављања нових транспортних режима као што су засићен и независан од концентрације (Grattoni et al. 2010). Стога, моделирање оваквих транспортних режима захтева укључивање нових приступа којима ће се информације о појавама на молекулској скали повезати са одговарајућим макромоделима нанофлуидних уређаја. МД даје веома прецизан увид у физику проблема молекуларног транспорта али може бити коришћења за моделирање малих региона, па је стога неопходна примена макромодела.

Велики број унапређених метода механике континуума је развијен у циљу поступања са порозним системима код којих се узимају у обзир само термодинамичке карактеристике, остављајући физику утицаја површина по страни. Најчешће коришћена дискретна метода механике континуума је метод коначних елемената (МКЕ) која обезбеђује прорачунску робусност и флексибилност када је у питању анализа транспорта у било каквој архитектури уређаја и са временском скалом која се више редова величине разликује од оне која се користи у области молекуларне динамике (МД). МКЕ такође може бити коришћен за моделирање елемената нанофлуидних уређаја повезивањем МД и МКЕ у хибридне методе (Rudd and Broughton 1998). Дужинска и временска скала код МКЕ су углавном неколико реда величине веће у односу на МД. МКЕ се заснива на принципу континуума, и као такав нема у себи укључен утицај површина, па није у стању да са одговарајућом тачношћу предвиди дифузиони транспорт. Разне шеме су уведене у прошлости са циљем да се повежу МД и МКЕ методе, као на пример хибридне методе (Rudd and Broughton 1998, Hou and Wu 1997, Broughton et al. 1999), или методе премешавања, такозване „брицинг скејл“ (bridging scale, Wagner and Liu 2003, Kojic et al. 2006, 2008a,b). Један од начина да се изврши повезивање јесте увођење хијерархијског модела који у себи садржи утицај површина и концентрације на процес дифузије у наноканалима. Применом хијерархијског модела се веома прецизно добијене информације помоћу МД модела трансформишу на макромодел са применом методе коначних елемената.

У наставку ове главе биће представљен хијерархијски модел повезивања више скала у циљу моделирања транспорта масе услед дифузије у нанофлуидним системима. Хијерархијски модел узима у обзир зависност дифузионог процеса од концентрације, као и функције скалирања добијене методом молекуларне динамике у циљу кориговања дифузионог коефицијента у близини граничних површина (Arturas et al. 2011). Функције скалирања се затим користе у МКЕ методи приликом интеграције коначног елемента и на тај начин се узима у обзир утицај површине на дифузиони процес.

Затим ће бити приказани графички интерфејс софтвер и генерисани МКЕ модел који су коришћени за потребе испитивања утицаја површина и валидације хијерархијског модела.

После тога ће бити приказан проширени хијерархијски модел који укључује утицај адсорпције молекула на зидове граничних површина, а биће представљене и основне једначине адсорбције укључене у МКЕ модел.

На крају поглавља ће бити извршена валидација хијерархијског модела поређењем са експерименталним резултатима, а биће и дати резултати за неколико примера МКЕ модела са коришћењем различитих врста функција скалирања у једном наноканалу. Такође ће бити приказани и одговарајући резултати који показују утицај адсорбције.

5.1. Хијерархијско повезивање метода МД и МКЕ

У овом делу рада биће дат опис хијерархијског повезивања метода МД и МКЕ у хијерархијски модел. Прво ће бити описано како се облик резултата добијених у глави 3, коришћењем МД симулација, трансформише у облик погодан за примену хијерархијског модела, а затим ће бити и дат опис коришћења резултата МД симулација у МКЕ моделима како би се укључио утицај концентрације и површина на вредност дифузионог коефицијента.

5.1.1 Дефинисање функција скалирања на основу МД симулације

Резултати МД симулација су приказани у глави 3. Као резултат МД симулација добијена је зависност дифузионог коефицијента од растојања од зида као и зависност од концентрације молекула глукозе (Слика 5.1.1a). Дифузиони коефицијент одређен коришћењем МД методе је нормализован у односу на вредност дифузионог

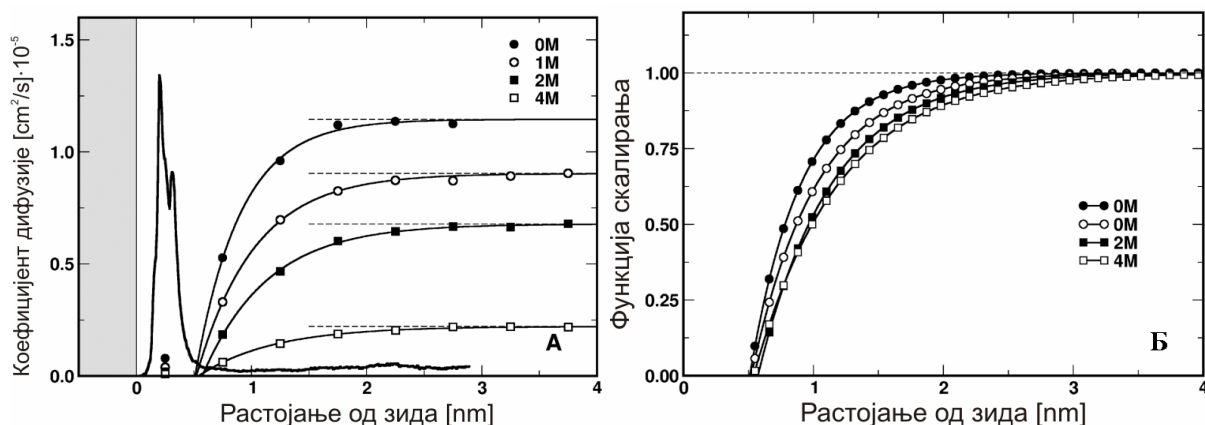
коэффициента D_{bulk} која одговара дифузији у зони која је далеко од зида, где се утицаји површине занемарују. Стога, дифузиони коэффициент је дат у облику

$$D = SD_{bulk} \quad (5.1.1)$$

где је

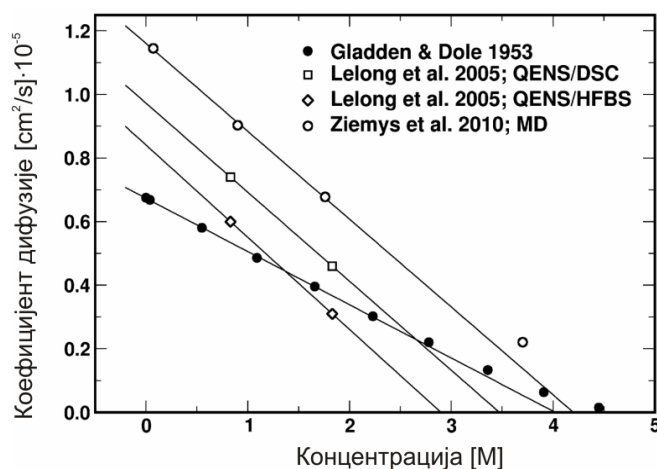
$$S = S(h, c), \quad 0 \leq S \leq 1 \quad (5.1.2)$$

функција скалирања која истовремено зависи од растојања h тачке од зида и концентрације c . Функције скалирања, срачунате применом МД симулација, су приказане на слици 5.1.1б.



Слика 5.1.1 а) Израчуната вредност дифузионог коэффицијента за неколико обрађених концентрација раствора; б) функције скалирања дифузионог коэффицијента у зависности од растојања тачке од површине силикона за неколико обрађених концентрација раствора; према раду Ziemys et al. (2011).

Експериментална истраживања су показала да дифузиони коэффициент D молекула глукозе зависи од концентрације. Неколико експерименталних скупова кривих зависности дифузионог коэффицијента од концентрације, заједно са кривом добијеном помоћу МД симулације, су приказани на Слици 5.1.2.



Слика 5.1.2 Линеарна интерполација података за дифузиони коэффициент молекула глукозе. Подаци су добијени експериментално и на основу МД симулације. Према раду Ziemys et al. (2011).

Резултати су затим фитовани правом линијом у опсегу концентрације од 0 до 2.5 М. Екстраполација до бесконачно разблажених раствора у стању је да предвиди дифузиони коефицијет опсега од $0.7 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$ до $1.0 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$, док се у одговарајућој литератури препоручује вредност око $0.6 \cdot 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$. Разлике у нагибу криве и апсолутним вредностима показују да су резултати веома осетљиви на експерименталне услове. У овом истраживању вредност за дифузиони коефицијент је усвојена према подацима криве Gladden and Dole (Gladden and Dole 1953) која обухвата широк опсег концентрација, од 0 до 3.36 М; ови подаци садрже и вредност дифузионог коефицијента која је најближа подацима из литературе о бесконачно разблаженим растворима (Табела 5.1.1).

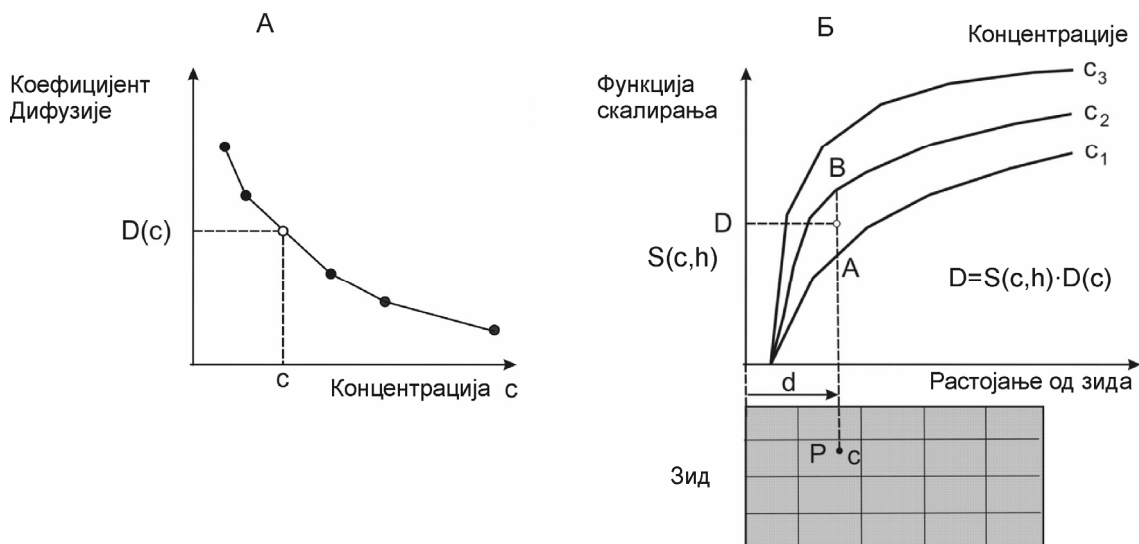
Табела 5.1.1 Експериментални подаци зависности дифузионог коефицијента од концентрације (Gladden and Dole 1953).

c, М	$D \cdot 10^{-6}, \text{ cm}^2/\text{s}$
0.00	6.75
0.55	5.80
1.09	4.86
1.66	3.96
2.23	3.02
2.78	2.20
3.36	1.33

5.1.2 Коришћење функција скалирања у МКЕ моделу

Као што смо то већ споменули у уводном делу ове главе, при развоју модела методом коначних елемената уведена је претпоставка да је процес одвија помоћу нестационарне дифузије са дифузионим коефицијентом који је истовремено зависан од концентрације и просторне позиције тачке која се налази у МКЕ моделу. У МКЕ моделу се користи инкрементално итеративна једначине равнотеже коначног елемента описана једначином (4.4.11) или у литератури (Којис et al. 2008a). У наредном делу су приказане спецификације које се односе на коришћење променљивог дифузионог коефицијента, који је добијен одговарајућим МД симулацијама. Шематски приказ интерполација коришћених за одређивање дифузионог коефицијента је дат на слици 5.2.3. Подаци добијени помоћу МД симулације су организовани у табеле али су овде дати у графичком облику преко скупа кривих $D(d)$ за константне вредности

концентрација c_1, c_2, c_3, \dots . Утицај површина и концентрације на вредност дифузионог коефицијента се коришћењем матрица, према једначини (4.4.14), уграђује у МКЕ модел. Имплементација једначине (4.4.14) је илустрована на слици 5.1.3. Треба нагласити да се између кривих функције скалирања врши линеарна интерполација у циљу одређивања фактора скалирања дифузионог коефицијента.



Слика 5.1.3 Одређивање дифузионог коефицијента у просторној тачки P коришћењем зависности дифузионог коефицијента од концентрације и површинских утицаја. Главна вредност дифузионог коефицијента се одређује са криве $D(c)$, A ; затим се на основу фамилије кривих приказаних на слици B одређује фактор скалирања $S(c,h)$, применом линеарне интерполације између тачака A и B (према Којић et al. 2011a).

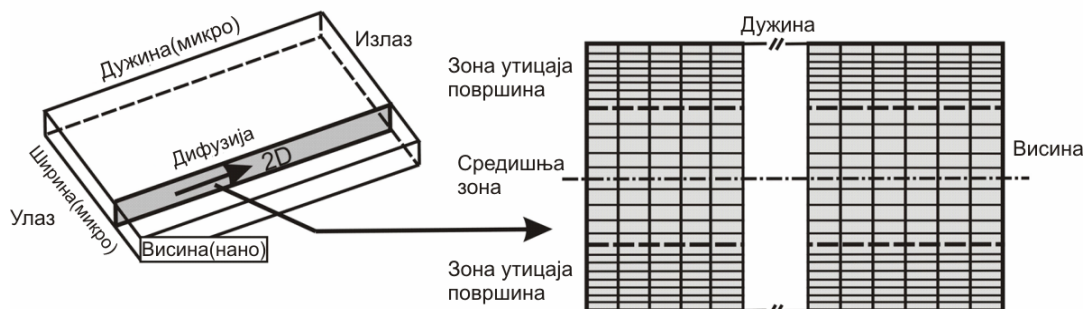
Описани хијерархијски модел је верификован поређењем резултата са експериментима дифузије у наноканалима (Fine et al. 2010). Добијено је да су криве протекле масе рачунских и експерименталних резултата готово идентичне (Ziemys et al. 2011).

5.2. Графички интерфејс софтвер НДС-МД и МКЕ модел

У циљу пред-процесирања, тј. генерисања МКЕ модела наноканала, као и пост-процесирања и приказа резултата МКЕ симулације, развијен је графички интерфејс софтвер под називом НДС-МД. НДС-МД интерфејс такође садржи алат за регенерисање и оптимизацију модела.

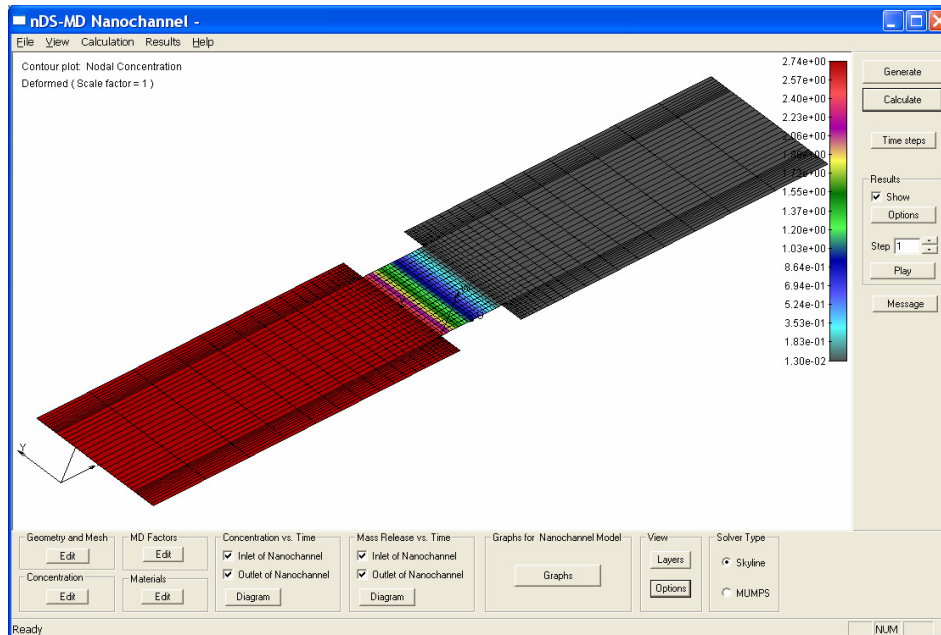
3Д репрезентација наноканала и модела коначних елемената је приказана на слици 5.2.1. Улазни параметри укључују и спецификацију зависности дифузионог коефицијента од концентрације $D(c)$ у табеларној форми за дифузију у микро- и наноканалима, дужину временског корака и број временских корака, запремине улазног и

излазног резервора, као и иницијалне вредности концентрација у оквиру НДС-МД система. МКЕ модел се састоји из 2Д коначних елемената за моделирање наноканала.

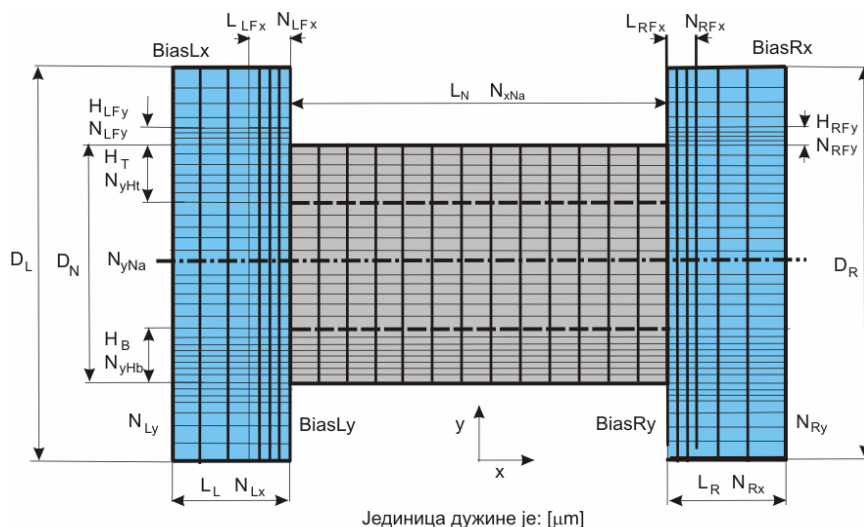


Слика 5.2.1 3Д репрезентација наноканала (лево) и МКЕ модел (десно). Према раду Milosevic et al. 2011.

Графички интерфејс софтвер НДС-МД обезбеђује приказ резултата са великим бројем опција, као што су приказ просторне дистрибуције концентрација и масених флуксева у току времена, промену концентрација и флуксева у току времена за одговарајући пресек у наноканалу, као и дијаграм протекле масе кроз наноканал за изабрани пресек или за цео наноканал. Графички интерфејс НДС-МД програма за моделирање процеса дифузије у наноканалима је приказан на слици 5.2.2.



Слика 5.2.2 Графички интерфејс НДС-МД програма за моделирање дифузије у наноканалима, служи за генерисање модела (пре-процесирање) и анализу резултата (пост-процесирање). Графички интерфејс је у интеракцији са програмом ПАК-Т, коме прослеђује дат фајл после генерисања модела, а од кога преузима резултате по завршетку прорачуна и приказује те резултате у оквиру радне површине (Milosevic et al. 2011).



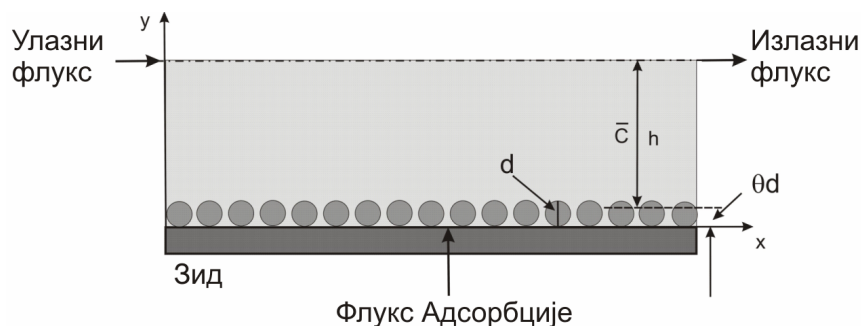
Улазни подаци:

$L_N, L_L, L_R, L_{Lfx}, L_{Rfx}$	Дужине	V_{IN}	Запремина улазног резервоара
$D_N, D_L, D_R, D_{Lfx}, D_{Rfx}$	Ширине(висине)	V_{OUT}	Запремина излазног резервоара
H_T	Зона утицаја горњег зида	C_{IN}	Концентрација у улазном резервоару
H_B	Зона утицаја доњег зида	C_{OUT}	Концентрација у излазном резервоару
W	Ширина наноканала	C_{NCH}	Почетна концентрација у наноканалу
$N_{xNa}, N_{Lx}, N_{Rx}, N_{Lfx}, N_{Rfx}$	Број елемената у правцу осе x-		
$N_{yNa}, N_{yHb}, N_{yHt}, N_{Ly}, N_{Ry}, N_{Lfy}, N_{Rfy}$	Број елемената у правцу осе y-		
$BiasLx, BiasRx, BiasLy, BiasRy$	Фактори скалирања за увећање величине елемената		

Слика 5.2.3 Параметри геометрије и мреже НДС-МД графичког интерфејс софтвера за моделирање наноканала са и без резервоара.

5.3 МКЕ модел са адсорпцијом

Процес адсорпције, односно прилепљивања молекула за површину зида, је један веома битан процес који се јавља при молекулском транспорту у наноограниченим просторима. У овом одељку ће бити описан проширени хијерархијски модел који укључује адсорпцију молекула на зиду наноканала. Шематски приказ адсорпције је на слици 5.3.1 (Којић et al. 2011a).



Слика 5.3.1 Шематски приказ адсорпције. Молекули се адсорбују на зиду у току времена, а у моделу се то представља помоћу флука адсорпције који зависи од тренутне средње вредности концентрације \bar{C} на растојању h од зида у правцу нормале на површину зида. Висина адсорбованог слоја је θd , где је θ релативна површина покривена молекулима, а d пречник молекула.

Релативна површина покривена молекулима θ се дефинише једначином:

$$\theta = \frac{A_{molec}}{A_{total}} \quad (5.3.1)$$

где је A_{molec} површина покривена молекулима (честицама), а A_{total} је укупна површина.

Вредност θ може бити изражена као:

$$\theta = \frac{A_{molec}}{A_{total}} = \frac{k\bar{C}}{1+k\bar{C}} \quad (5.3.2)$$

где је \bar{C} средња концентрација на висини h од зида дуж нормале на површину (нормала у разматраној тачки на површини), а k је коефицијент адсорбције.

У инкрементално-итеративној једначини равнотеже (4.4.11) мора се сада укључити адсорбција на површини зида, као спољашни флуks у чворовима коначних елемената који се граниче са зидом. Флуks адсорбције, који делује у правцу нормале на површину, може бити изражен у следећем облику. Број молекула ΔN (*molecules*) адсорбован на јединичној површини ($1 \mu^2$) зида у току временског корак Δt је:

$$\frac{\Delta N (\text{molecules})}{\mu^2} = j_N \Delta t = D \frac{\partial C}{\partial y} \Delta t \frac{N_A}{10^{15}} = D \Delta t \bar{N}_A \frac{\partial C}{\partial y} \left[\frac{\text{molecules}}{\mu^2} \right] \quad (5.3.3)$$

где је j_N флуks у правцу нормале, $N_A = 6.022 \times 10^{23}$ је Авогадров број, а $\bar{N}_A = 10^{-15} N_A$.

Прираштај релативне површине по јединици површине зида има облик

$$\Delta \theta \left[\frac{\mu^2}{\mu^2} \right] = D \Delta t \bar{N}_A \frac{d^2 \pi}{4} \frac{\partial C}{\partial y} = B_m D \Delta t \frac{\partial C}{\partial y} \left[\frac{\mu^2}{\mu^2} \right] \quad (5.3.4)$$

где је

$$B_m = \bar{N}_A \frac{d^2 \pi}{4} \left[\frac{\mu^2}{\text{Mol}} \right] \quad (5.3.5)$$

Из једначина (5.3.4) и (5.3.2) следи:

$$Q_y = - \frac{1}{\Delta t B_m} \left(\frac{k^{n+1} \bar{C}}{1+k^{n+1} \bar{C}} - \frac{k^n \bar{C}}{1+k^n \bar{C}} \right) \left[\frac{\text{Mol}}{\mu^2 s} \right] \quad (5.3.6)$$

Последњи израз је заједно са једначином (4.4.14) уграђен у програмски пакет ПАК-Т (Којић et al. 1998, 2009).

5.4 Валидација хијерархијског модела

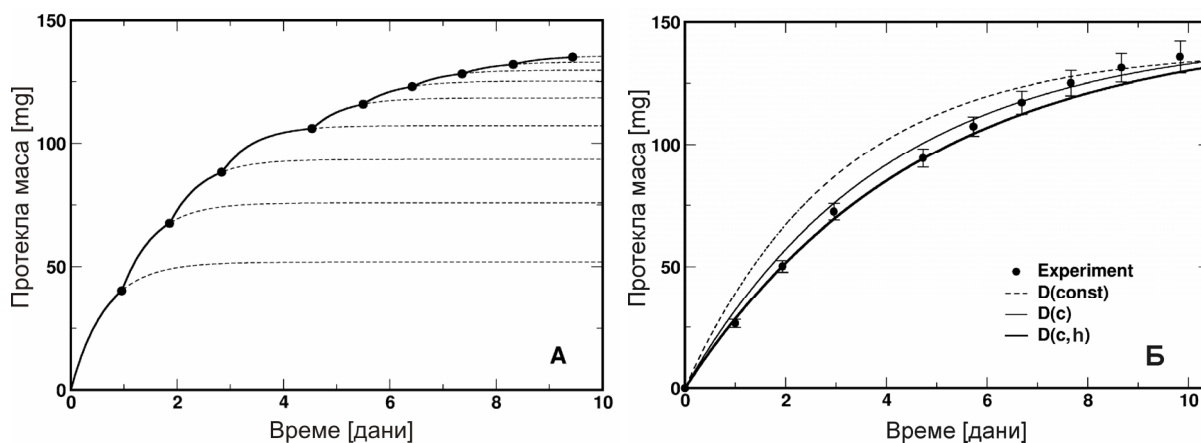
Прво је извршено проучавање утицаја површина у простом моделу наноканала, који је узет као генералан случај. Утицај површина је знатно изражен у малим наноограниченим просторима где запремина која је под утицајем површина заузима највећи део укупне запремине. Стога је генерисан 2Д МКЕ модел наноканала висине 5 nm и дужине 500 nm, где је висина наноканала истог реда величине као дебљина слоја који је под утицајем површине. Шематски приказ 3Д модела наноканала се налази на слици 5.2.1. Претпостављено је да је процес дифузије идентичан у свим равнима паралелним осенченој равни са слике 5.2.1. Стога можемо посматрати само 2Д правоугани домен канала где су странице правоугаоника уствари дужина и висина наноканала. У циљу добијања прецизнијих резултата коришћена је финија мрежа у зонама близу зидова где утицај површина на коефицијент дифузије долази до изражаја, док је у средишњем делу наноканала, у коме је дифузија скоро хомогена, коришћена грубља мрежа. Наноканал повезује улазни и излазни резервоар чије су запремине 0.01 μl . У почетном временском тренутку улазни резервоар је испуњен раствором концентрације 2.75 M, док је у излазном резервоару почетна концентрација једнака нули.

Као и у основном случају, дифузиони коефицијент је узет за репрезентативно мале честице које се дифузијом крећу кроз водени раствор, где се D линеарно мења од $1.0 \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$ за концентрацију једнаку нули, до $0.5 \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$ за 1 M концентрације. Прорачун методом коначних елемената је одрађен са променљивим временским кораком, почевши са веома малих вредностима корака (0.01 s), како би се тачно израчунао прелазни дифузиони режим на почетку симулације, док је на крају узет већи временски корак (0.5 s) због ефикасности и бржег завршетка прорачуна. За сваки временски корак симулације усвојен је критеријум релативне толеранције конвергенције од 1% (Bathe 1996).

Тестирање је извршено за три различита случаја: D је константно ($D=1 \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$); D се линеарно мења у опсегу концентрације од 0 до 2.75 M, $D(c)$; и D је функција концентрације и растојања од површине интерфејса, $D(c,h)$. Резултати су приказани на слици 5.4.1б. Са слике се на основу кривих протекле масе може закључити да је утицај површине од кључног значаја за процес дифузије у малим нанопорама или наноканалима пошто је за криву $D(c,h)$ постигнуто најбоље поклапање са експерименталном кривом, док остале две криве знатно одступају. Са друге стране,

разлике између кривих $D(\text{const})$ и $D(c)$ су мање, показујући да је утицај концентрације мање изражен код наноканала висине 5 nm.

Осим претходног модела, посматрана су још три различита случаја за идентичан систем који је горе описан али само уз различите вредности висина наноканала и то 10, 20 и 50 nm, и из коришћене дифузионог коефицијента облика $D(c,h)$. Добијени профили протекле масе за ова нова три модела показују да је брзина протицања масе сразмерана величини профила висине наноканала. Утврђено је да је код наноканала висине 50 nm утицај површине скоро занемарљив. Ово јасно потврђује важност утицаја површина на дифузију у малим наноканалима, или другим нанопорозним структурама, што нас наводи на закључак да ови утицају треба да буду узети у обзир у циљу тачног предвиђаја масеног транспорта у нанопорозним медијумима.



Слика 5.4.1 Вредност протекле масе за мембрану са наноканалима висине 5 nm добијена прорачуном коришћењем методе коначних елемената. **а)** детаљан приказ добијеног дијаграма протекле масе за константни дифузиони коефицијент $D(\text{const})$ (пуна линија – израчуната вредност протекле масе, испрекидана линија – криве протекле масе уколико се не би празнио излазни резервоар и пунио раствором без молекула глукозе, пун кружић – тачка мерења) ; **б)** дијаграм протекле масе коришћењем разних шема дифузионог коефицијента и поређење са експерименталном кривом која је експоненцијално фитована кроз тачке мерења. Према раду Ziemus et al. 2011.

Провера тачности нашег модела извршена је МКЕ симулацијом за експериментално тестиране наноуређаје за дозирање лекова, у којима се дифузија концентрованог раствора глукозе кроз силиконске наноканале висине 5 nm не одвија по Фиковом закону (Fine et al 2010). Силиконске мембране се састоје из додатних микрофлуидних структура димензија реда микрометра које повезују улазни и излазни резервоар. Експеримент са мембранама је изведен тако да се мерење масе која је ушла у излазни резервоар мери у 9 различитих временских тренутака. У свакој тачки мерења из излазног резервоара се вади раствор глукозе и замењује чистим раствором у коме нема молекула глукозе. На овај начин се дисконтинуално мења концентрација у наноканалу,

што је и укључено у нашу симулацију. Као што се може видети са слике 5.4.1а процес са девет тачака мерења се одвија све док сви молекули глукозе не напусте улазни резервор.

Криве израчунате протекле масе глукозе кроз наноканал, заједно са експерименталним решењем, су приказане на слици 5.3.1б. Крива $D(\text{const})$ у потпуности описује Фикову дифузију која се стриктно одвија по једначини (2.5.11), и види се да она знатно одступа од експерименталног решења. Увођењем утицаја концентрације и површинских ефеката на дифузиони процес смањује се брзина процеса протикања масе па се крива $D(c,h)$ знатно приближава експерименталном решењу.

5.5 Утицај површина на транспортне режиме у наноограниченим просторима

У овом делу ће бити приказани резултати добијени коришћењем хијерархијског модела који показују утицај односа висине и дужине наноканала на карактеристике дифузионог простора у наноограниченим просторима (Ziemus et al. 2012). Истраживања су вршена за наноканале облика узаног отвора, дужина (L): 0.5, 1, 3, 10 μm , и висина (H): 1, 3, 5, 10, 20, 50 nm. Коришћен је 2Д МКЕ модел наноканала а усвојено је да је ширина свих модела 1 μm . Различите вредности коришћених висина и дужина наноканала покривају цео опсег карактеристичних димензија које се јављају у општим нанофлуидним структурама. Истраживања су вршена за три различита режима дифузионог коефицијента: $D(\text{const})$ - D је константно као што је случај код идеалних раствора; $D(c)$ - D је функција концентрације c ; $D(c,h)$ - D је функција концентрације c и растојања тачке од зида наноканала h . Претпостављено је да се дифузија одвија у веома разблаженом воденом раствору и да се мали молекули крећу кроз раствор брзином која је представљена дифузионим коефицијент величине $D = 1.0 \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$. У случају зависности $D(c)$ и $D(c,h)$, дифузиони коефицијент се линеарно мења од $1.0 \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$ за концентрацију $c = 0$ до $0.5 \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$ за $c = 1 \text{ M}$; коришћене су стандардне функције скалирања дифузионог коефицијента као код молекула глукозе (слика 5.1.1). Наноканал је повезан са улазним и излазним резервоаром запремина $1 \cdot 10^{-6} \mu\text{L}$. У почетном временском тренутку концентрација у улазном резервоару износи 1 M, док је у излазном резервоару концентрација једнака нули. Дијаграми протекле масе кроз наноканал су одређени према поступцима описаним у претходном поглављу, као и у (Ziemus et al. 2011).

Као што се може видети на претходно приказаним дијаграмима протекле масе (нпр. слика 5.4.1), све криве имају облик експоненцијалне функције, при чему је померање кривих према $D(\text{const}) < D(c) < D(c,h)$, како се види на слици 5.4.1. Крива протекле масе у току времена се може представити експоненцијалном функцијом облика (Crank 1975):

$$M(t) = M_{\infty} (1 - \exp(-\lambda t)) \quad (5.5.1)$$

где је M_{∞} константа пропорционалности масе или протекла маса у бесконачно великом временском тренутку, t је време, $M(t)$ протекла маса у тренутку t , а λ експонент који описује кинетику дифузије. Аналитичка форма дифузионог процеса који се одвија при константном дифузионом коефицијенту $D(\text{const})$ је описана Фиковим законом. У случају да дифузиони коефицијент зависи од концентрације $D(c)$, једначина баланса масе (2.5.21) постаје:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + \left(\frac{\partial D}{\partial c} \right) \left(\frac{\partial c}{\partial x} \right)^2 \quad (5.5.2)$$

Као што је познато, не постоји аналитичко решење за овај случај, као ни за случај када је укључен утицај површина $D(c,h)$. Овде треба нагласити да истовремено режими $D(c)$ и $D(c,h)$ зависе од природе материјала, јер различита врста молекуларне интеракције доводи до формирања различитих функција скалирања $S(c,h)$, па стога и различитих зависности дифузионог коефицијента од концентрације и растојања од површина $D(c,h)$.

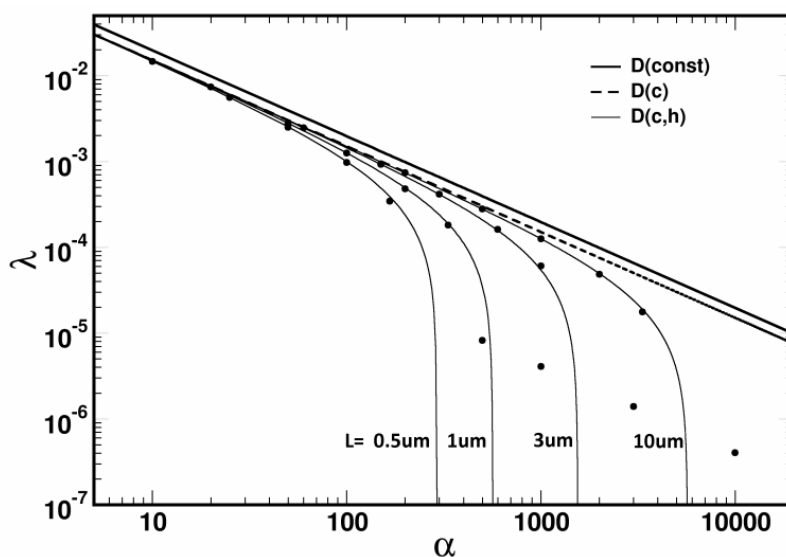
Пошто се решење сваког дифузионог процеса заснива на једначини равнотеже (2.5.21), стога користимо једначину 5.5.1 да бисмо описали сва нумеричка решења добијена фитовањем параметра λ . У покушају да опишемо кинетику протицања масе кроз један нанoureђај, извршена је анализа промене параметра λ у зависности од односа $L/H = \alpha$. Узимајући у обзир чињеницу да L и H директно утичу на величину градијента и попречни пресек, па тако и величину масеног флукса, резултати овде приказане анализе могу бити генерализовани на различите врсте геометрија и запремина нанофлуидних елемената (уређаја, канала, итд...).

Вредности параметра λ су одређене за различите комбинације параметара L и H , узимајући различите режимо дифузије, односно различите режимо дифузионог коефицијента: $D(\text{const})$, $D(c)$ и $D(c,h)$. Параметар λ је затим приказан у односу на параметар α на слици 5.5.1, где се може видети да постоји хиперболична зависност

параметара λ у односу на параметар α . Да бисмо описали хиперболични карактер зависности ових параметара увели смо реципрочну функцију $\lambda(\alpha)$ облика:

$$\lambda(\alpha) = A + B / \alpha \quad (5.5.3)$$

где су A и B произвољни коефицијенти. У случају дифузионог коефицијента облика $D(\text{const})$ и $D(c)$ све комбинације геометрија наноканала се идеално поклапају са реципрочном функцијом код које је $A = 0$. Дифузија облика $D(\text{const})$ не описује процес који се одвија у нанограниченим просторима, али ипак показује које су максималне горње границе дифузионог процеса.



Слика 5.5.1 Зависност параметра λ у односу на $\alpha=L/H$ на дуплој логаритамској скали. Пуна линија представља линију фитовану коришћењем једначина 5.5.3. $D(\text{const})$ и $D(c)$ показују идеално праве линије за различите вредности λ , док $D(c,h)$ формира фамилију кривих $\lambda(\alpha)$. (Ziemus et al. 2012).

У случају дифузије облика $D(c)$ може се приметити да постоји исти нагиб криве као и код случаја $D(\text{const})$, само што је крива нешто испод. У оба случаја, линеарна зависност $\lambda(\alpha)$ на дуплој логаритамској скали показује да постоје јединствене особине дифузионог транспорта у нанофлуидним структурама па стога параметар $\lambda(\alpha)$ може да послужи као параметар у циљу успостављања зависности кинетике процеса у односу на различите типове геометрија и структура. Практично идентичан нагиб криве за дифузију са $D(\text{const})$ и $D(c)$ на слици 5.5.1 показује да зависности дифузионог коефицијент од концентрације не мења механизам Фикове дифузије, већ само утиче на брзину дифузионог процеса. Смањење параметра λ доводи до очекиваног повећања параметра α , јер повећање параметра α је повезано са смањењем градијента концентрације дуж наноканала (случај када се L повећава а H одржава константним), што утиче на брзину протицања масе кроз канал.

Укључивање утицаја површина на дифузиони процес преко $D(c,h)$ показује веома велике разлике вредности параметра $\lambda(\alpha)$ у односу на слободну (Фикову) дифузију. Вредности за λ се поклапају са вредностима добијеним са $D(c)$ при малим вредностима за α . Међутим, за критичну вредност параметра α^* , почиње да се јавља одступање од криве добијене помоћу $D(c)$ формирајући фамилије кривих које одговарају специфичној вредности дужине наноканала L (слика 5.5.1). Вредности за α^* изведене линеаром интерполацијом стрмог дела сваке фамилије кривих $D(c,h)$ (слика 5.5.1, испрекидана линија) су 260, 530, 1490, 5620 за дужине канала L од 0.5, 1, 3, 10 μm , редом. У супротности са Фиковом дифузијом, са увођењем утицаја површина у дифузиони процес λ постаје доста променљиво тако да иста вредност параметра λ може бити добијена за различите комбинације параметара L и H , па однос параметара L и H више није јединствен. Ова појава је последица утицаја површина, која је у дифузиони процес укључена преко функција скалирања $S(c,h)$. Зависност $S(c,h)$ не узима у обзир само геометрију наноканала већ и величину молекула који се крећу услед дифузије, као и материјалне карактеристике нанофлуидних структура. Добијени резултати указују да испод одговарајуће вредности за α^* дифузиони транспорт са утицајем површина престаје да прати карактер Фикове дифузије, јер почиње знатно да одступа од једначине 2.5.11 која описује Фикову дифузију.

На основу претходних анализа може се закључити да једначина Фиковог закона мора бити измењена како би довољно прецизно описивала дифузиони процес у нанопорама и наноканалима, где је величина молекула који се крећу сличних димензија као димензије ограничених простора у којима се одвија дифузија. Стога, са повећањем вредности α достижу се границе које класичне теорије могу да опишу. Закључак о критичним димензијама наноканала се може извести на основу параметра α^* . Коришћењем функција скалирања дифузионог коефицијента изведених за молекуле глукозе (Ziemys et al. 2010) добијено је да критична висина наноканала износи 1.9 nm (слика 5.5.1). Ова вредност је добијена за све испитане дужине наноканала L и показало се да зависи од типа функција скалирања. За молекул глукозе величине 0.5 nm, критична висина наноканала је 3-4 пута већа у односу на величину молекула. Ова вредност је веома блиска експериментално добијеним односима величине молекула и висине наноканала, за молекуле са константном дифузијом, где је експериментално испитан однос за различите вредности молекула и висина наноканала (Fine et al. 2010, Grattoni et al. 2010). Резултати нашег модела, који су конзистентни са експерименталним резултатима, показују да параметар α^* може бити узет као гранични

параметар помоћу кога ће се раздвојити режими Фикове дифузије и дифузије са утицајем површина.

Наши модели и извршене анализе показују да укључивање утицаја површина на дифузиони коефицијент имају огроман утицај на предвиђање масеног транспорта. Добијене вредности за α^* могу да послуже као граница која ће да раздвоји типове дифузионих механизма: када је $\alpha < \alpha^*$ користиће се закони Фикове дифузије, док у случају када је $\alpha > \alpha^*$ користиће се релације за дифузију са утицајем површина. Наша истраживања са различитим параметрима, која су поткрепљена одговарајућим експерименталним резултатима, омогућавају нову врсту увида у процес дифузионог масеног транспорта кроз нано-ограничене структуре и успостављају везу између геометрије, површинских утицаја и кинетике масеног транспорта.

5.6 Примери

5.6.1 Дифузија у 2Д моделу наноканала са различитим функцијама скалирања на супротним зидовима наноканала

У овом делу ће бити приказани резултати за случајеве са различитим функцијама скалирања за горњи и доњи зид наноканала. Запремине улазног и излазног резервоара су исте и износе по $0.01 \mu\text{l}$; у почетном временском тренутку улазни резервоар је испуњен раствором глукозе концентрације 2.75 M , док је у излажном резервоару концентрација једнака нули. Моларана маса раствора је $A_{\text{mol}} = 100 \text{ g/mol}$, па се може срачунати да је почетна маса глукозе у улажном резервоару једнака $2.75 \text{ e}+9 \text{ [fg]}$. Шеме функција скалирања дифузионог коефицијента, према слици 5.1.1, за горњи и доњи зид наноканала су приказане у Табелама 5.6.1 и 5.6.2 (Milosevic et al. 2011).

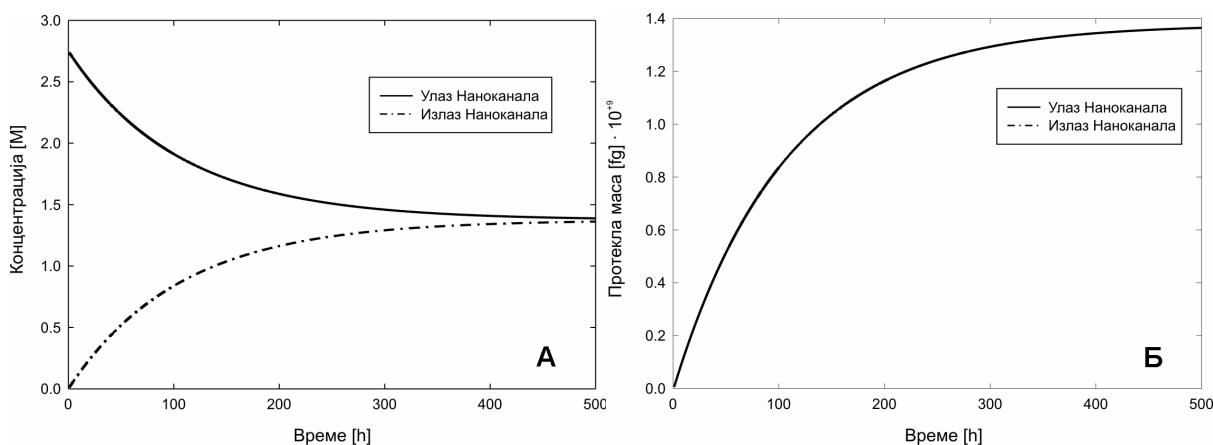
Табела 5.6.1 Функције скалирања дифузионог коефицијента за горњи зид наноканала.

	C1	C2	C3	C4
h-nm	0	1	2	4
0	0	0	0	0
0.5	0.00069	0.00043	0.0003	0.00042
1.5	0.00461	0.00366	0.00273	0.0028
2.5	0.00856	0.00772	0.00707	0.00673
3.5	0.00961	0.00917	0.00881	0.0085
4.5	0.00988	0.00966	0.00947	0.00927
4.6	1.0	1.0	1.0	1.0

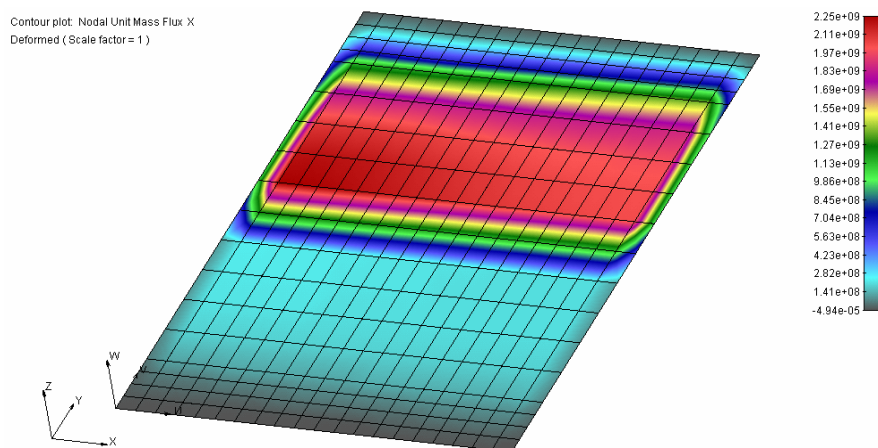
Табела 5.6.2 Функције скалирања дифузионог коефицијента за доњи зид наноканала.

	C1	C2	C3	C4
h-nm	0	1	2	4
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.5	0.069	0.043	0.03	0.042
1.5	0.461	0.366	0.273	0.28
2.5	0.856	0.772	0.707	0.673
3.5	0.961	0.917	0.881	0.85
4.5	0.988	0.966	0.947	0.927
5.5	0.997	0.988	0.979	0.967
6.5	0.999	0.996	0.992	0.987
7.5	1	0.999	0.997	0.994
8.5	1	1	0.999	0.998
9.5	1	1	1	1
10.0	1	1	1	1

Дијаграми промене концентрације у улазном и излазном резервоару, добијени помоћу МКЕ симулације, су приказани на слици 5.6.1б. Са слике 5.6.1а се може видети да ће на крају МКЕ симулације концентрације у оба резервоара бити исте и то 1.37 М. Дијаграм протекле масе молекула глукозе добијен помоћу МКЕ модела мембране са каналима висине 5 nm и уз коришћење различитих шема функција скалирања за доњи и горњи зид наноканала је приказан на слици 5.6.1б. Поље масеног флукса (компонента X) у првом кораку претходно описане симулације је приказан на слици 5.6.2. Са слике 5.6.2 се може видети да је брзина протикања масе (представљена масеним флуksom) знатно мања у зони доњег зида пошто је зона утицаја доњег зида дупло већа од зоне утицаја горњег зида (табеле 5.6.1 и 5.6.2).



Слика 5.6.1 а) Промена концентрације у улазном (пуна линија) и излазном (испрекидана линија) резервоару добијена помоћу МКЕ симулације; **б)** Протекла масе молекула глукозе добијена помоћу МКЕ модела мембране са наноканалима висине 5 nm и уз коришћење различитих шема функција скалирања за доњи и горњи зид наноканала. (Milosevic et al. 2011).



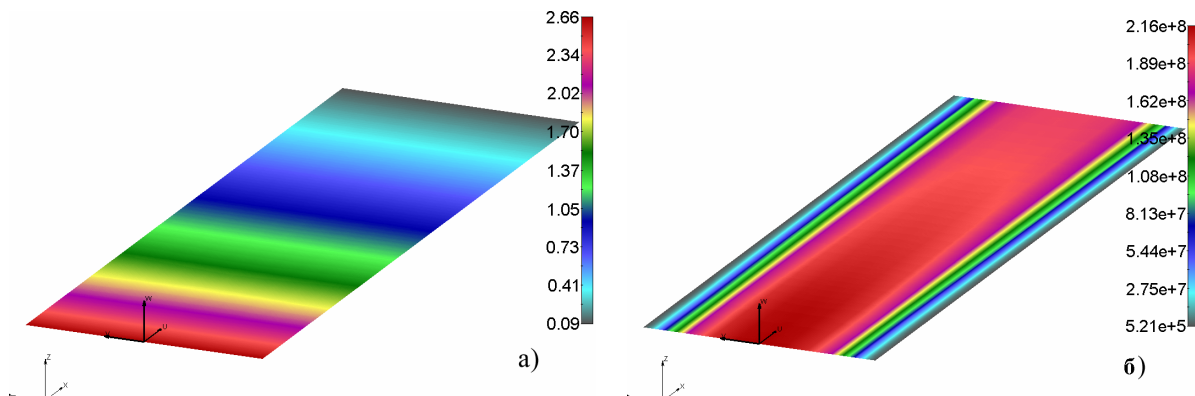
Слика 5.6.2 Поље масеног флуksа у X правцу добијено МКЕ симулацијом уз коришћење различитих шема функција скалирања дифузионог коефицијента за доњи и горњи зид наноканала.

5.6.2 Аксијално симетрични модели наноканала са и без утицаја адсорбције

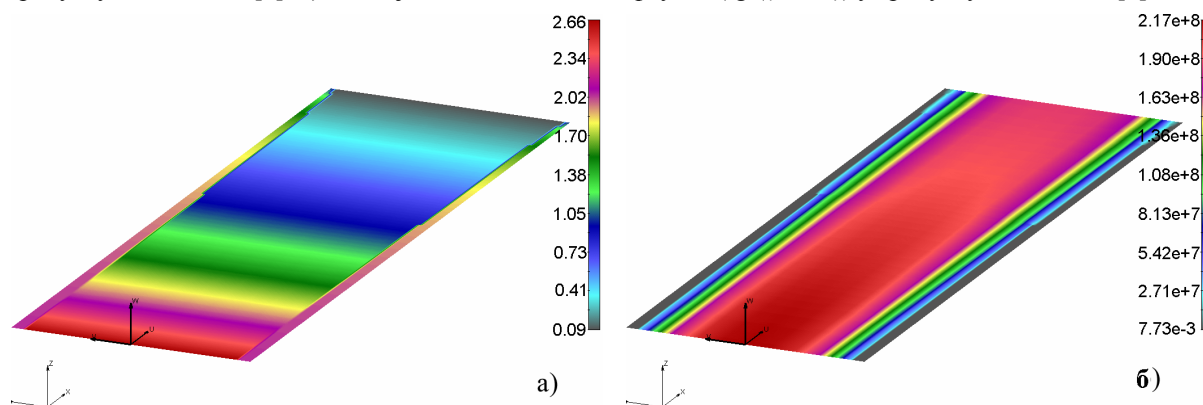
Користимо аксијално-симетричне моделе наноканала (модели не укључују дискретизацију резервоара, већ само њихову запремину). Према условима аксијално-симетричног концепта, моделирамо само радијалну 2Д равн коришћењем аксијално-симетричних услова (аксијално симетрични коначни елементи). Улазни и излазни резервоари су запремине по $7.85e-009 \mu\text{l}$; у почетном временском тренутку улазни резервоар је испуњен раствором концентрације 2.75 M , док је у излазном резервоару концентрација једнака нули. Моларна маса раствора је $A_{\text{mol}} = 100 \text{ g/mol}$, па се може израчунати да је иницијална маса у улазном резервоару $2.17 \text{ e}+3 \text{ [fg]}$. Концентрације у оба резервоара на крају МКЕ симулације, када систем дође у стање равнотеже, ће бити 1.37 M .

Извршено је моделирање три различите конфигурације наноканала, и све су биле без укључених утицаја адсорбције. Први пример је цилиндрични модел наноканала, док су остали примери у облику конуса са сужењем на улазном односно излазном пресеку наноканала. Узето је да је дужина наноканала 50 nm , а полупречник 8 nm . За коничне моделе смо користили исте услове, с тим што је полупречник сужења 6 nm . Број коначних елемената у правцу дуж наноканала је 300 , док је број коначних елемената у радијалном правцу једнак 16 . За сваки од модела (са и без адсорбције) приказано је поље концентрације и јединичног масеног флуksа за одговарајући временски тренутак симулације (Слике 5.6.3, 5.6.4, 5.6.7, 5.6.8, 5.6.9 и 5.6.10, Којић et al. 2011a). За цилиндрични модел и конични модел са сужењем на излазном пресеку

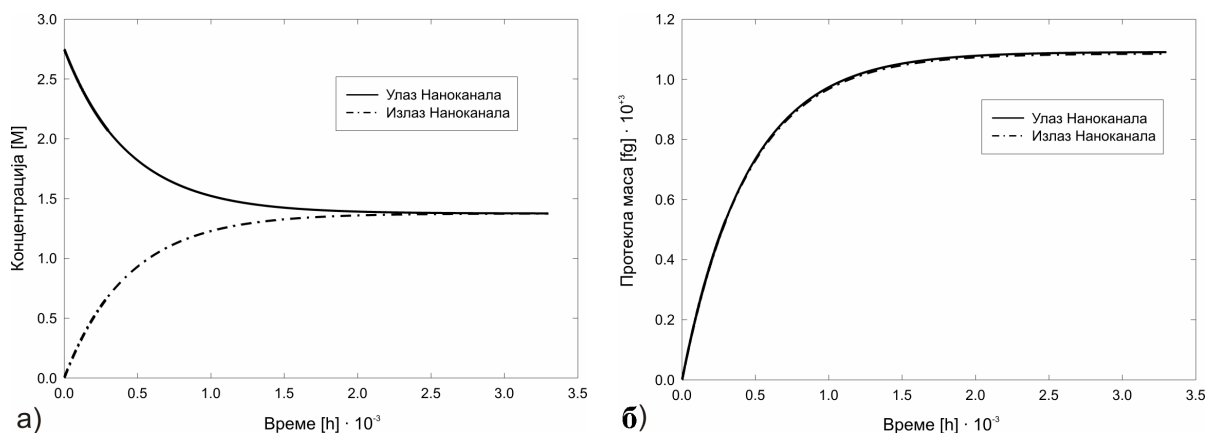
приказани су: дијаграм концентрације и протекле масе у току времена за улазни и излани пресек наноканала (слике 5.6.5 и 5.6.11); а такође и дијаграм релативне покривене површине и јединичног флукса у правцу осе u , у случају укљученог утицаја адсорбције (слике 5.6.6 и 5.6.12).



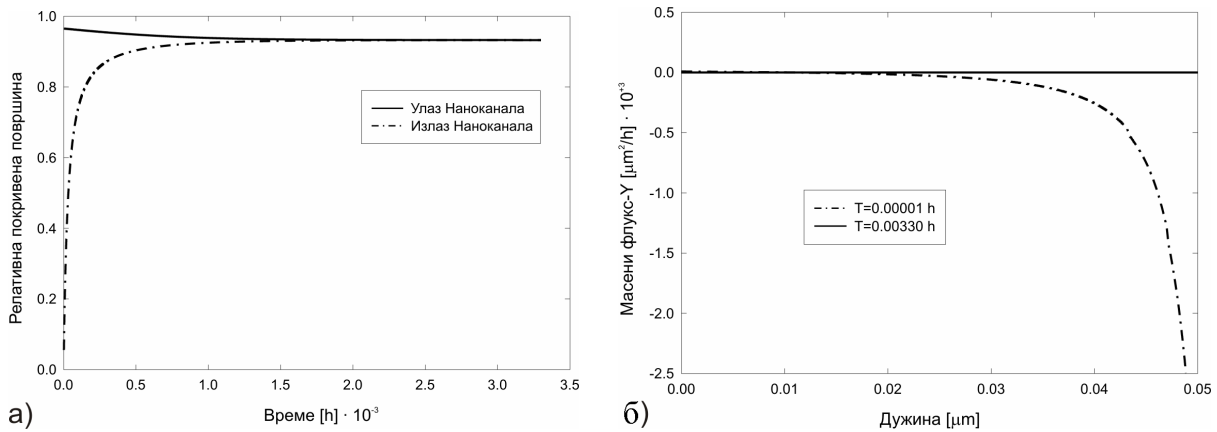
Слика 5.6.3 Цилиндрични модел наноканала без адсорбције: **а)** Поље концентрације (Mol/g) у тренутку $t = 0.00003$ [h]; **б)** Поље јединичног масеног флукса ($fg/(\mu^2 \cdot h)$) у тренутку $t = 0.00003$ [h].



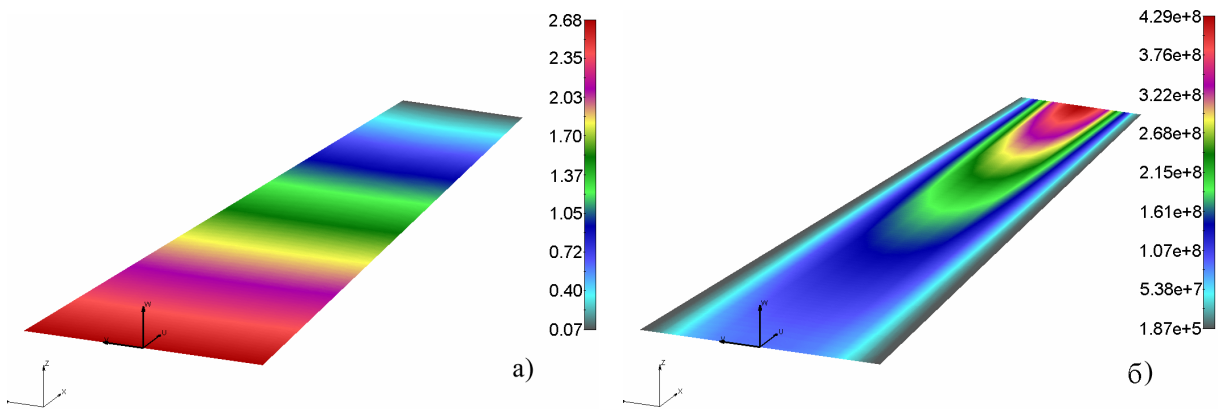
Слика 5.6.4 Цилиндрични модел наноканала са адсорбцијом: **а)** Поље концентрације (Mol/g) у тренутку $t = 0.00003$ [h]; **б)** Поље јединичног масеног флукса ($fg/(\mu^2 \cdot h)$) у тренутку $t = 0.00003$ [h].



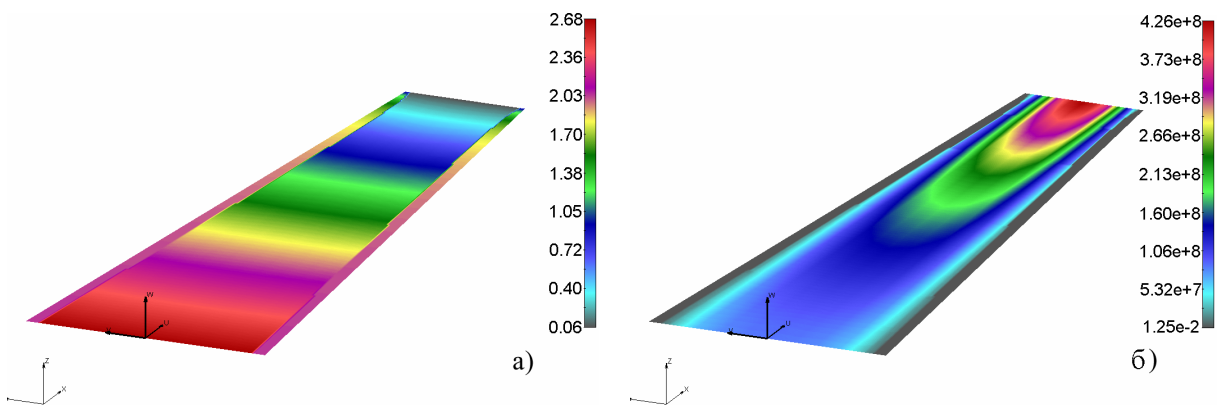
Слика 5.6.5 Цилиндрични модел наноканала са адсорбцијом: **а)** Дијаграм промене концентрације у току времена за улазни и излазни пресек наноканала; **б)** Дијаграм протекле масе у току времена за улазни и излазни пресек наноканала.



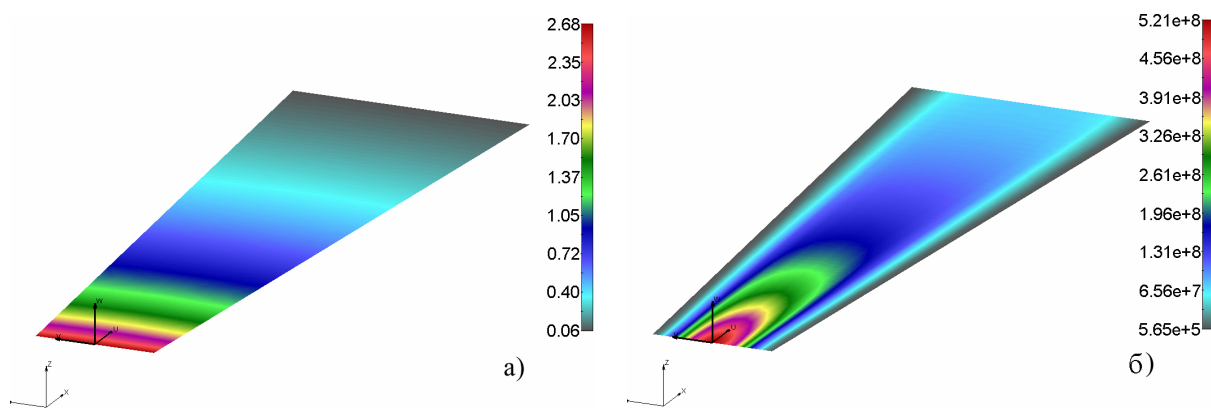
Слика 5.6.6 Цилиндрични модел наноканала са адсорбцијом: **а)** Промена релативне покривене површине у току времена за улазни и излазни пресек наноканала; **б)** Промена јединичног масеног флуks-Y адсорбције на граничној површини зида наноканала за два различита временска тренутка: на почетку $t = 0.0001$ [h] и на крају симулације $t = 0.0033$ [h].



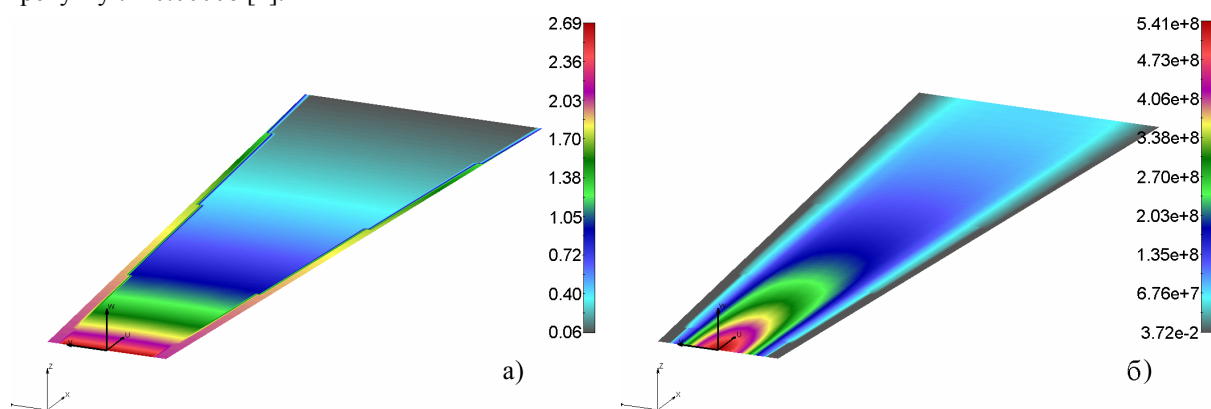
Слика 5.6.7 Конични модел наноканала са сужењем на излазу и без адсорбције: **а)** Поље концентрације (Mol/g) у временском тренутку $t = 0.00006$ [h]; **б)** Поље јединичног масеног флуks ($fg/(\mu^2 \cdot h)$) у тренутку $t = 0.00006$ [h].



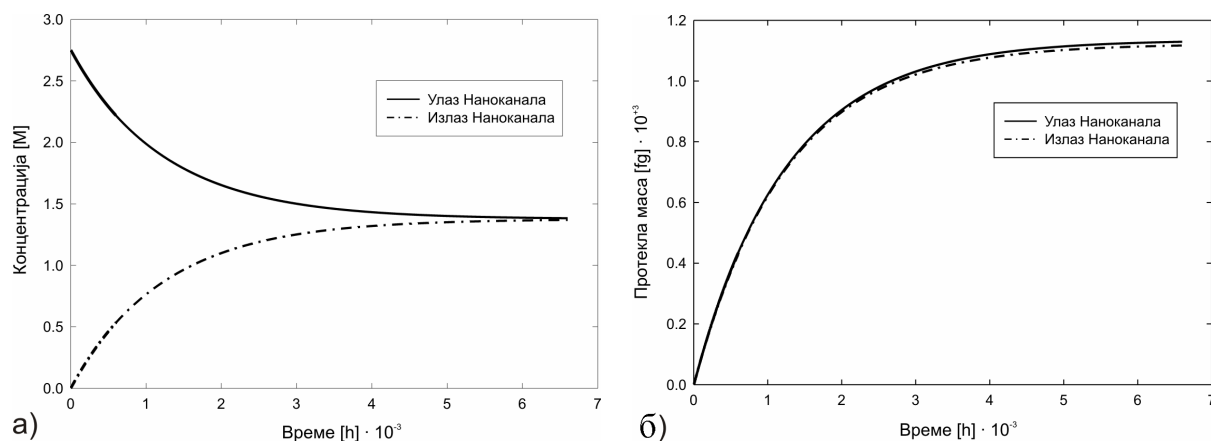
Слика 5.6.8 Конични модел наноканала са сужењем на излазу и без адсорбције: **а)** Поље концентрације (Mol/g) у тренутку $t = 0.00006$ [h]; **б)** Поље јединичног масеног флуks ($fg/(\mu^2 \cdot h)$) at $t = 0.00006$ [h].



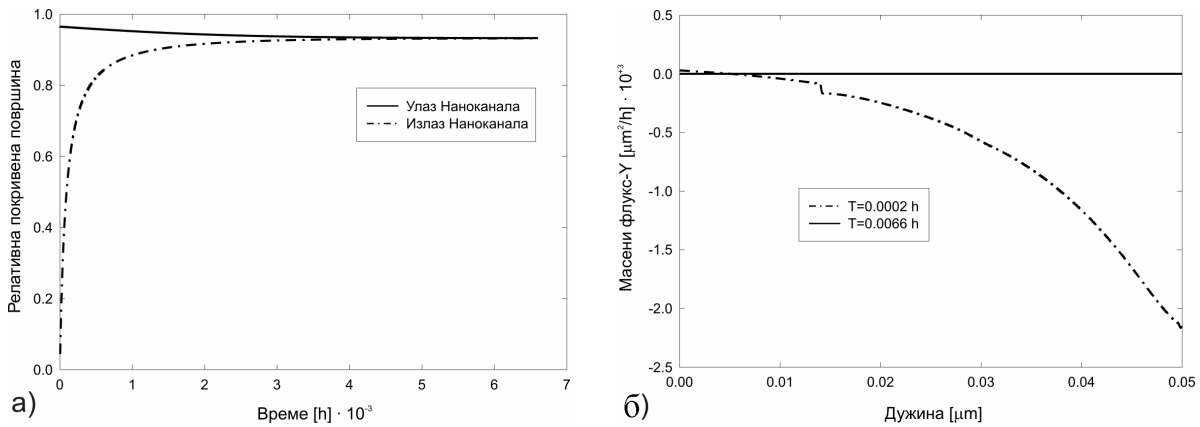
Слика 5.6.9 Конични модел наноканала са сужењем на улазу и без адсорпције: **а)** Поље концентрације (Mol/g) у тренутку $t = 0.00006$ [h]; **б)** Поље јединичног масеног флукса ($\text{fg}/(\mu^2 \cdot \text{h})$) у тренутку $t = 0.00006$ [h].



Слика 5.6.10 Конични модел наноканала са сужењем на улазу и адсорпцијом: **а)** Поље концентрација (Mol/g) у тренутку $t = 0.00006$ [h]; **б)** Поље јединичног масеног флукса ($\text{fg}/(\mu^2 \cdot \text{h})$) у тренутку $t = 0.00006$ [h].



Слика 5.6.11 Конични модел наноканала са сужењем на улазу и адсорпцијом: **а)** Дијаграм промене концентрације у току времена за улазни и излазни пресек наноканала; **б)** Дијаграм протекле масе у току времена за улазни и излазни пресек наноканала.



Слика 5.6.12 Конични модел наноканала са сужењем на улазу и адсорбцијом: **а)** Промена релативне покривене површине у току времена за улазни и излазни пресек наноканала; **б)** Промена јединичног масеног флуksа-Y адсорбције на граничној површини зида наноканала за два различита временска тренутка: на почетку $t = 0.0002$ [h] и на крају симулације $t = 0.0066$ [h].

Као што смо претходно размотрили, и што се може видети са слика 5.6.5а и 5.6.11а, концентрација у оба резервоара на крају МКЕ симулације ће бити иста што је у складу са условима стационарног стања. Такође, маса која напусти улазни резервоар ће бити иста маси која уђе у излазни резервоар (слике 5.6.5б и 5.6.11б). У случају укључене адсорбције у нашим симулацијама може се видети (слике 5.6.4а, 5.6.8а и 5.6.10а) поље више концентрације у зонама које је граниче са зидом наноканала. У овим зонама је масени флуks у правцу осе дуж наноканала једнак нули (слике 5.6.4б, 5.6.8б и 5.6.10б). Релативна покривена површина зависи од концентрације (5.3.2), што се може видети на дијаграмима (слика 5.6.11а и 5.6.12а). Претходни резултати су објављени и у Којис et al. 2011а.

5.7 Закључне напомене

Код дифузионог процеса на нивоу наноскале, у комплексном окружењу који се састоји из знатног броја граничних површина, јавља се редукција дифузионог коефицијента у близини зида, што утиче на укупну дифузију у нанопорозном медијуму. Стога, опис процеса дифузије путем неке од дискретних метода континуума постаје нетачан. У овом поглављу је представљен хијерархијски приступ укључивања утицаја граничних површина, добијених применом МД симулација, на дифузиони процес моделиран помоћу МКЕ методологије. У циљу укључивања зависности дифузионог коефицијента од растојања од граничних површина солида у дифузионом домену, уведени су одговарајући корекциони фактори (функције скалирања) дифузионог

коефицијента. Ове функције скалирања зависе од саме природе солида, флуида, као и дифузионих молекула.

Први део наше студије показује да је утицај површина један од важнијих фактора који делују на процес дифузије у наноограниченим просторима, у којима запремина која је под утицајем солида заузима велики део укупне запремине. Примена хијерархијског модела је показала много прецизније предвиђање дифузије кроз силиконске наноканале у односу на до сада коришћене теорије, и такође демонстрирала да се коришћењем константног дифузионог коефицијента или дифузионог коефицијента, који само зависи од концентрације, не може добити довољно тачно предвиђање јер је утицај површина од кључног значаја у нано-ограниченим просторима.

На основу добијених резултата може се тврдити да, уз одговарајуће претпоставке и погодне експерименте, овај рачунски поступак може послужити као методологија за тачан опис дифузионог феномена у систему где је поршински слој доминантан као и у геометријски сложеним уређајима и доменима. Поред тога, овај приступ може бити коришћен за израчунавање ефективних дифузионих коефицијената за порозне средине са много сложенијим описом физике и самих наноматеријала, а онда као такав може бити укључен у оквиру нумеричких модела. Овај хијерархијски приступ може бити примењен у циљу предвиђања дифузионог транспорта кроз нанопорозне средине у областима инжењерства и биомедицине, пошто велики број новијих технологија укључује основне појмове наноскале, као што су нанопоре, наноматеријали, наночестице, итд.

Ослањајући се на хијерархијски модел дифузије (Ziemys et al. 2011), који повезује МД и МКЕ методе у циљу моделирања на више скала, овде смо изложили проширени облик хијерархијског модела који укључује адсорбцију молекула на граничним површинама у оквиру дифузионог домена величине реда наноскале.

6.

Генерализација хијерархијског модела на моделирање дифузије у композитним медијумима

У првом делу овог поглавља ће бити описан хијерархијски модел на микроструктурном нивоу (у наставку ће бити коришћен израз ‘микроструктурни модел’), у оквиру мале референтне запремине, слика 6.1.1б (Kojic et al. 2011b, 2012). Хијерархијски модел, који повезује методе МД и МКЕ, је експериментално верификован за дифузију у наноканалима, а резултати хијерархијског модела су приказани у претходној глави (глава 5). За ову методу можемо да кажемо да је ефикасна и општа јер се може применити на различите проблеме у којима се јавља веома комплексан дифузиони транспорт. Метода која је приказана у овом поглављу може бити лако проширена тако да укључи велики број типова молекула (на пример, разни протеини и лиганди), разноврсне површине (т.ј. разне ћелије са различитим рецепторима) и разне врсте медијума (т.ј. различите типове раствора).

У наставку поглавља ће бити формулисан ‘континуум’ модел који укључује резултате добијене коришћењем микроструктурног модела за дифузију кроз референтну запремину. Основи услов на коме се базира ова метода је да је, у одговарајућем опсегу концентрације, кинетика протицања масе за одговарајућу просторну тачку иста за микроструктурни и континуум модел. Континуум модел се састоји из конститутивних параметара у које спадају: еквивалентни дифузиони коефицијенти, који описују слободну дифузију у раствору; а такође и еквивалентна растојања од замишљене површине, као мера површинских утицаја у оквиру микроструктуре. Конститутивни параметри су одређени за сва три координатна правца, а у овој глави ће бити показано да ови параметри зависе само од материјалних карактеристика конституената који улазе у састав дифузије, као и геометрије структуре.

Такође ће бити представљен и поступак нумеричке хомогенизације у циљу формулисања континуум модела. До сада публиковане процедуре хомогенизације се углавном заснивају на асимптотским проширењима аналитичких форми са уведеним специјалним претпоставкама које се тичу геометрије микроструктуре (Benssousan and Paranicoulau 1978, Allaire et al. 2012), па стога имају ограничења; оне су такође

примењене на разним облицима композитних средина (Sangani 1986, Eitelberger and Hofstetter 2011), или на дифузију у биолошким окружењима (Chen and Nicholson 2000, Marciniak-Czochra and Ptashnyk 2008). Наша метода није само општа, већ и укључује жељене опсеге концентрација који могу да се јаве током дифузионог процеса.

На крају поглавља ће бити приказан начин конструкције модела сложене дифузије кроз композитни медијум са унутрашњим структурама произвољног облика (нпр. влакнасте и сферне структуре), где интеракција између молекула, медијума и унутрашњих површина тежи да успори дифузиони процес у односу на Фикову дифузију. Биће дати разни примери који илуструју утицај праваца влакана, порозности, укупне површине фазе солида, итд. на кинематику дифузионог процеса у оквиру референтне запремине.

6.1 Основне поставке модела

Као што смо већ споменули, дифузиони процес кретања молекула кроз хомогене средине описан је Фиковим законом (2.5.11). У наноограниченим просторима површински слој може да заузме и значајан део домена тако да се дифузиони процес одвија под утицајем интеракције молекула са површином, па опис дифузионог процеса коришћењем Фиковог закона постаје нетачан. Моделирање процеса дифузије методом молекуларне динамике (МД) као и експерименти извршени у прошлости су показали да на дифузиони транспорт молекула у наноканалима знатно утиче растојање молекула од површина солида у каналу (Ziemys et al. 2010, Aggarwal et al. 2007). Коришћењем МД анализе (глава 3, и Ziemys et al. 2010) је показано да дифузиони коефицијент молекула истовремено зависи и од концентрације и површинских ефеката. Стога, моделирање ових транспортних режима захтева нове приступе помоћу којих ће се информације добијене на молекулској скали пренети у макроскопски модел нанофлуидних уређаја. Идеалан сценарио је коришћење хијерархијског модела, који обезбеђује преношење МД информација у макроскопски модел.

Као што је описано у глави 3, у молекуларној динамици се кретање честица описује Њутновим законом (3.1.1). На основу МД симулације, описане у глави 3, добијају се путање сваког појединачног молекула. На основу путања се одређује дифузиони коефицијент молекула коришћењем принципа средњег квадратног померања (3.3.2). Резултати за дифузиони коефицијент, приказани у глави 5, показују да он истовремено зависи од растојања молекула од зида као и концентрације (Слика

5.1.1a). Дифузиони коефицијент добијен помоћу МД симулације је затим нормализован у односу на главну вредност D_{bulk} , која одговара дифузији у зони далеко од површине где се утицај површине солида занемарује. Стога, као резултат МД симулација користимо једначине (5.1.1) и (5.1.2) како бисмо дефинисали функцију скалирања дифузионог коефицијента који истовремено зависи од растојања h молекула од зида као и концентрације c . Функције скалирања добијене помоћу МД симулације су приказане на слици 5.1.1б. За примере који су приказани у овом раду узето је D глукозе према највећим вредностима скупа података датим у литератури (Gladden and Dole 1953), који се простиру у широком опсегу концентрација, од 0 до 3.36 М, уз линеарну зависност $D(c)$.

Приликом моделирања наноканала методом коначних елемената претпоставили смо да је процес који се одвија нестационарна дифузија и да дифузиони коефицијент зависи истовремено од концентрације и растојања тачке коначног елемента од површине солида у систему. Основна једначина баланса масе, у коју је укључена једначина Фиковог закона (2.5.11), је трансформисана у итеративно-инкрементални систем једначина равнотеже коначног елемента (4.4.11, као и Kojic et al. 2008a).

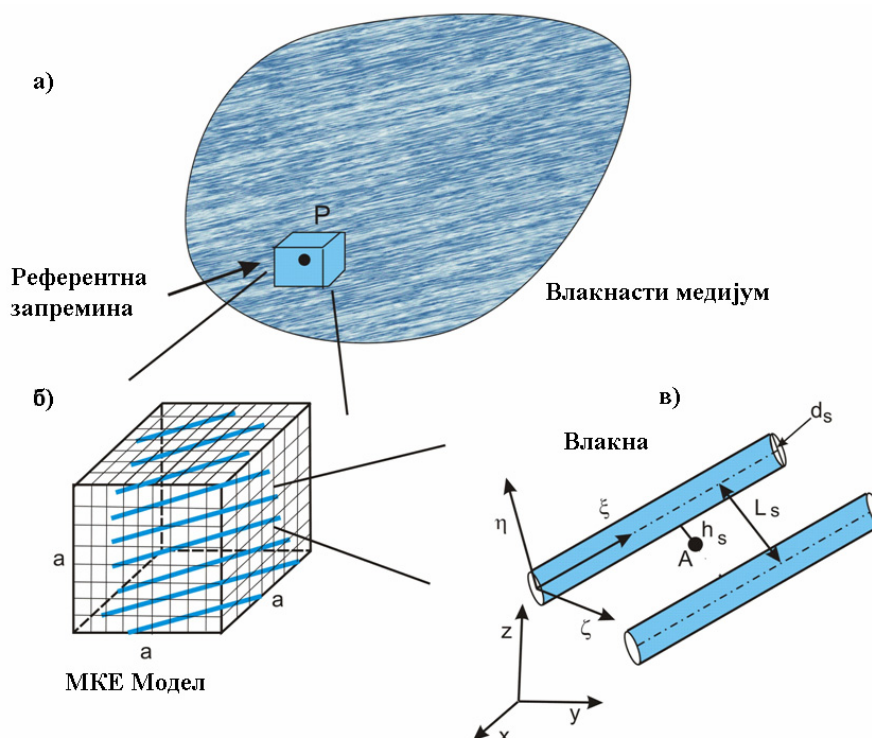
Описани хијерархијски модел је верификован поређењем са експерименталним резултатима (глава 4, Fine et al. 2010), где је добијено веома добро поклапање између експерименталне и рачунске криве протекле масе кроз наноканал (глава 5, Ziemys et al. 2011).

У наставку ове главе ће бити дат преглед генерализације хијерархијског модела за дифузију у комплексном порозном медијуму, који се састоји из елемената солида распоређених у оквиру флуида у коме се одвија дифузија. Посматраћемо посебно случајеве где се унутрашња структура састоји од влакана, односно сфера. У циљу упрошћеног представљања овог генерализаног облика, претпоставићемо да се медијум састоји од влакана солида приказаних на слици 6.2.1а.

6.2 Микроструктурни модел

Прво ће бити формулисан метод хијерархијског моделирања, са применом на микроструктуру, за дифузију у оквиру референтне запремине (слика 6.2.1). На слици 6.2.1а се налази шематски приказ дифузије у оквиру ткива. На кретање молекула при дифузији утиче површинска интеракција са чврстим телима у систему, а ова

интеракција може бити једино одређена применом МД методе у веома малом простору, за сваки конституент микроструктуре посебно, на начин како је описано код наноканала. Узимајући у обзир кретање честица у порозном простору, могу се дефинисати два различита домена: домен у коме нема површинских ефеката услед интеракције молекула и површине, који ћемо звати слободни дифузиони домен; и домен површинске интеракције у близини површине солида. У слободном дифузионом домену, основна једначина дифузије је представљена Фиковим законом (2.5.11), предпостављајући слободну дифузију у оквиру раствора.



Слика 6.2.1 Дифузија у композитном медијуму. **а)** Медијум испуњен влакнима са референтном запремином у тачки P ; **б)** Референтна запремина дискретизована са коначним елементима; **в)** Геометрија унутрашње структуре – група влакана истих карактеристика означена са s , пречника d_s , са међусобним растојања између влакана L_s , и тачка A на растојању h_s од површине најближег влакна (Којић et al 2011б).

Коришћењем молекуларне динамике (МД) могуће је одредити путање честица у домену који се граничи са површином, у малом региону који окружује селектовану тачку у близини површине (тачка A на слици 6.2.1в). На путање честица истовремено утичу међумолекулске силе између молекула који се крећу и силе између молекула раствора и солида. Локалне дифузионе карактеристике могу бити представљене у локалном координатном систему ξ, η, ζ на површини солида, где је ξ нормала на површину, док осе η, ζ леже у тангенцијалној равни (Којић et al 2011б, 2012). Локални ефективни дифузиони коефицијент је редукован у односу на главну вредност D_{bulk}

услед утицаја површина, и ово умањење може бити изражено помоћу функција скалирања f_ξ, f_η, f_ζ . Дифузиони коефицијенти у локалном координатном систему се затим могу написати у облику

$$D_\xi = f_\xi D_{bulk}, \quad D_\eta = f_\eta D_{bulk}, \quad D_\zeta = f_\zeta D_{bulk} \quad (6.2.1)$$

За одговарајуће задате материјалне карактеристике честица, раствора и солида, функција скалирања у некој тачки у близини површине ће истовремено зависити од растојања h од површине и концентрације c у тој тачки. Функције скалирања су у опсегу: $0 \leq f_i(h, c) \leq 1$ (доњи индекс 'i' одговара некој од оса у локалном координатном систему ξ, η, ζ), и једнаке су нули на површини, где је $h=0$; а једнаке су јединици за тачке које нису у домену који је под утицајем интеракције са површином. Дифузиони тензор \mathbf{D} у глобалном координатном систему може бити израчунат коришћењем тензорске трансформације:

$$\mathbf{D} = \mathbf{T} \mathbf{D}_{\xi\eta\zeta} \mathbf{T}^T \quad (6.2.2)$$

где је $\mathbf{D}_{\xi\eta\zeta}$ дијагонални тензор представљен једначином (6.2.1), док је \mathbf{T} матрица трансформације која садржи косинусе углова између локалног и глобалног координатног система (Којис et al. 2008a). У случају да су функције скалирања исте за сва три локална правца $f_\xi = f_\eta = f_\zeta = f(h, c)$, дифузиони тензор има облик

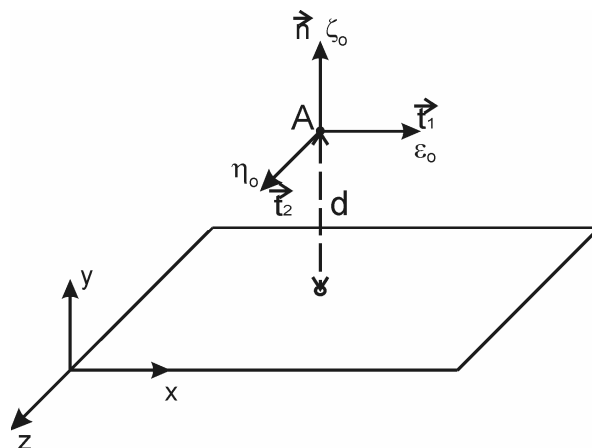
$$\mathbf{D} = \mathbf{D}_{\xi\eta\zeta} = f(h, c) D_{bulk} \mathbf{I} \quad (6.2.3)$$

где је \mathbf{I} јединични тензор; а дифузија има изотропни карактер. Међутим, уколико функције скалирања нису исте за сва три правца дифузија добија анизотропни карактер у домену који је под утицајем површина, па Фиков закон дифузије има облик $\mathbf{J} = -\mathbf{D}\nabla c$.

6.2.1 Дефинисање локалног координатног система структура солида

У овом делу ће бити описан поступак дефинисања локалног координатног система $(\eta_0, \varepsilon_0, \xi_0)$ за тачку простора A која се налази на растојању d од зида одговарајуће структуре, која може бити дефинисана као зид, влакно или сфера. Као општи случај посматраћемо зид наноканала (слика 6.2.2) који лежи у равни (x, z) .

Претпоставимо да је потребно дефинисати локални координатни систем за тачку А која се налази на растојању d од зида. У тачки Р се локални координатни систем $(\eta_0, \varepsilon_0, \xi_0)$ дефинише помоћу оса $(\vec{t}_1, \vec{t}_2, \vec{n})$, при чему се осе \vec{t}_1 и \vec{t}_2 узимају произвољно, с тим да мора бити испуњен услов да леже у равни која је паралелна равни (x,z) , док је правац \vec{n} нормалан на равни (x,z) . У наставку ћемо правце \vec{t}_1 и \vec{t}_2 звати тангенцијалним, док ћемо правац \vec{n} означити као правац нормале. Уколико је материјал изотропан функције скалирања ће бити исте за сва три локална правца. У случају анизотропног материјала, функције скалирања ће бити различите за сва три координатна правца.



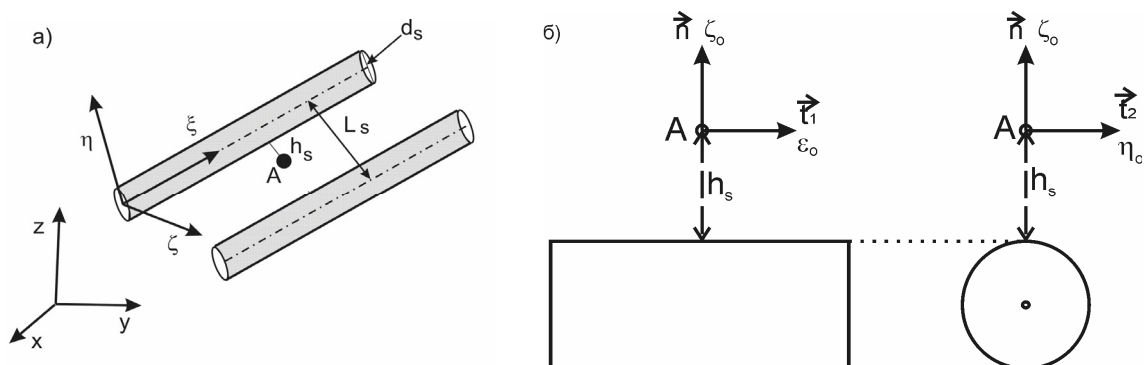
Слика 6.2.2 Дефиниција локалног координатног система $(\eta_0, \varepsilon_0, \xi_0)$ у тачки А која се налази на растојању d од зида наноканала. Зид наноканала лежи у равни (x,z) . Тангенцијалне осе локалног координатног система \vec{t}_1 и \vec{t}_2 леже у равни која је паралелна равни (x,z) док је оса \vec{n} нормална на равни (x,z) .

Пошто се у овом раду као тип композитних структура посматрају сфере и влакна у наставку ћемо описати поступак одређивања најкраћег растојања од Гаусове тачке у простору до одговарајућег влакна и сфере. При дефинисању локалног координатног система у Гаусовој тачки користићемо исту нотацију као у претходном примеру (слика 6.2.2).

6.2.2 Одређивање најкраћег растојања од Гаусове тачке до влакна.

У циљу упрошћеног представљања одређивања потребних података за систем влакана, претпоставићемо да се медијум састоји од влакана солида приказаних на слици 6.2.3а. Унутрашња структура композитног медијума се састоји из групе влакана с истих материјалних карактеристика. Пречник влакана је означен са d_s , док је међусобно растојање између влакана L_s . На слици 6.2.3а је приказана тачка А на растојању h_s од

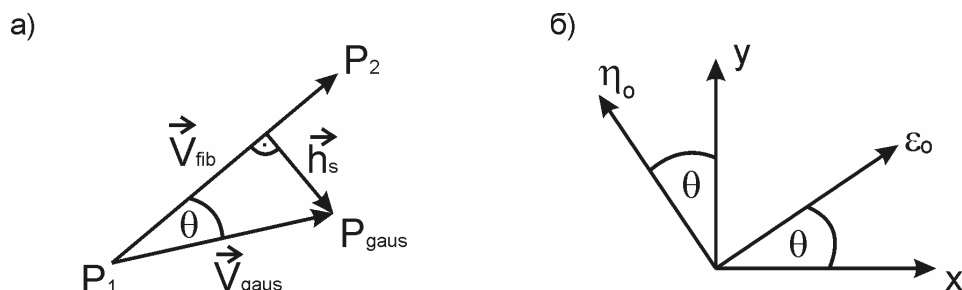
површине најближег влакна. На слици 6.2.3б је, у две ортогоналне пројекције, приказано влакно која се налази на растојању h_s од тачке А. Са слике 6.2.3б се јасно може видети како се врши дефинисање нормалног и тангенцијалних правца локалног координатног система у тачки А.



Слика 6.2.3 Дефинисање локалног координатног система у тачки А која се налази на растојању h_s од влакна које има произвољан правац у простору. **а)** Геометрија унутрашње структуре – група влакана истих карактеристика означена са s , пречника d_s , са међусобним растојањем између влакана L_s , и тачка на растојању h_s од површине најближег влакна, **б)** Приказ влакна, најближег тачки А, у две ортогоналне пројекције.

Поступак одређивања најближег растојања од влакна је следећи. Претпоставимо да је влакно у Декартовом координатном систему дефинисано помоћу тачака P_1 и P_2 (слика 6.2.4), док је Гаусова тачка коначног елемента за коју је неопходно одредити функције скалирања означена са P_{gaus} . Полазимо од дефиниције векторског производа који можемо да напишемо у следећем облику:

$$C = A \times B = \begin{vmatrix} \vec{i} & \vec{j} & \vec{k} \\ a_x & a_y & a_z \\ b_x & b_y & b_z \end{vmatrix} = \vec{i}(a_y b_z - a_z b_y) + \vec{j}(a_z b_x - a_x b_z) + \vec{k}(a_x b_y - a_y b_x) \quad (6.2.4)$$



Слика 6.2.4 а) Дефиниција вектора помоћу којих се одређује најкраће растојање Гаусове тачке P_{gaus} од влакна које је у Декартовом простору одређено тачкама P_1 и P_2 ; **б)** Локални координатни систем влакна у 2Д простору. Влакно је постављено у правцу осе ϵ_0 која лежи под углом θ у односу на осу X .

Општи облик једначине векторског производа за два вектора који стоје под одговарајућим углом θ можемо применити на векторе \vec{V}_{gaus} и \vec{V}_{fib} :

$$|\vec{A} \times \vec{B}| = |\vec{A}| \cdot |\vec{B}| \cdot \sin \theta \Rightarrow |\vec{V}_{gaus} \times \vec{V}_{fib}| = |\vec{V}_{gaus}| \cdot |\vec{V}_{fib}| \cdot \sin \theta \quad (6.2.5)$$

па из претходне једначине добијамо једначину синуса угла θ :

$$\sin \theta = \frac{|\vec{V}_{gaus} \times \vec{V}_{fib}|}{|\vec{V}_{gaus}| \cdot |\vec{V}_{fib}|} \quad (6.2.6)$$

Применом синусне теореме за троугао одређен хипотенузом \vec{V}_{gaus} и катетом \vec{h}_s са слике

6.2.4 добијамо:

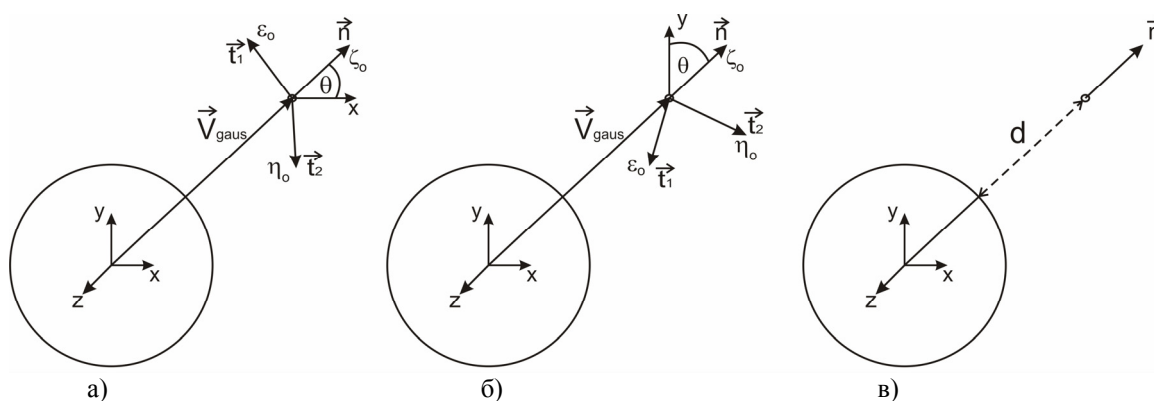
$$|\vec{h}_s| = |\vec{V}_{gaus}| \cdot \sin \theta \quad (6.2.7)$$

Коначно, коришћењем једначина (6.2.7) и (6.2.5) добијамо најкраће растојање Гаусове тачке P_{gaus} од влакна:

$$|\vec{h}_s| = \frac{|\vec{V}_{gaus} \times \vec{V}_{fib}|}{|\vec{V}_{fib}|} = \frac{|\vec{V}_{cross}|}{|\vec{V}_{fib}|} \quad (6.2.8)$$

при чему су: $\vec{V}_{fib} = \vec{P}_2 - \vec{P}_1$, $\vec{V}_{gaus} = \vec{P}_{gaus} - \vec{P}_1$, $\vec{V}_{cross} = \vec{V}_{gaus} \times \vec{V}_{fib}$. Претходно описани поступак одређивања најкраћег растојања од влакна је уграђен у програмски пакет ПАК-Т који решава поље дифузије применом методе коначних елемената.

6.2.3 Одређивање најкраћег растојања од Гаусове тачке до сфера.



Слика 6.2.5 а) Дефинисање локалног координатног система у тачки А, која се налази на растојању d од површине сфера, за случај када вектори \vec{n} и \vec{x} нису паралелни; б) Дефинисање локалног координатног система у тачки А, за случај када вектори \vec{n} и \vec{y} нису паралелни; в) Одређивање најкраћег растојања d од тачке А до површине сфера.

Постоје два начина која можемо да користимо за одређивање нормалног и тангенцијалних праваца локалног корординатног сисема код сферних структура. Ова два случаја су приказана на сликама 6.2.5а и 6.2.5б. Прво вршимо проверу угла између вектора \vec{n} и $\vec{x}(1,0,0)$. Усвајамо да оса \vec{x} представља правац дифузије приликом конструисања еквивалентног дифузионог модела. Уколико је задовољено да вектори \vec{n} и \vec{x} нису паралелни можемо да извршимо следећа израчунавања:

$$\vec{t}_1 = \vec{x} \times \vec{n} \quad (6.2.9a)$$

$$\vec{t}_2 = \vec{n} \times \vec{t}_1 \quad (6.2.9b)$$

Вектор \vec{n} знамо на основу дефиниције сфере, за коју је унапред познат центар и полупречник. Уколико су вектори \vec{n} и \vec{x} паралелни (у оквиру нумеричке толеранције) онда уместо вектора \vec{x} користимо вектор $\vec{y} = (0,1,0)$ и вршимо следећа израчунавања:

$$\vec{t}_1 = \vec{y} \times \vec{n} \quad (6.2.10a)$$

$$\vec{t}_2 = \vec{n} \times \vec{t}_1 \quad (6.2.10b)$$

Најкраће растојање између Гаусове тачке и површине сфере се одређује помоћу једначине (Слика 6.2.5c):

$$d = \left| \vec{V}_{gaus} \right| - R_s \quad (6.2.11)$$

при чему је R_s полупречник сфере, а $\vec{V}_{gaus} = \vec{R}_{gaus} - \vec{O}_{sphere}$.

6.2.4 Матрице трансформације тензора дифузионог коефицијента

Као што смо већ описали (6.2.2) потребно је извршити трансформацију тензора дифузионог коефицијента са локалног на глобални координатни систем:

$$\mathbf{D}_{xyz}^s = \mathbf{T}^s \mathbf{D}_{\xi\eta\zeta}^s \mathbf{T}^{sT} \quad (6.2.12)$$

У наставку ће бити описане 2Д и 3Д трансформације, које се могу применити и на влакна и на сфере.

2Д трансформације. Матрица трансформације \mathbf{T}^s се према слици 6.2.4б дефинише на следећи начин:

$$\mathbf{T}^s = \begin{bmatrix} \varepsilon_{0x} & \eta_{0x} \\ \varepsilon_{0y} & \eta_{0x} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \cos \theta & -\sin \theta \\ \sin \theta & \cos \theta \end{bmatrix} \quad (6.2.13)$$

Матрица локалног дифузионог коефицијента у 2Д простору има следећи облик:

$$\mathbf{D}_{\varepsilon\eta}^s = \begin{bmatrix} D_\varepsilon & 0 \\ 0 & D_\eta \end{bmatrix} \quad (6.2.14)$$

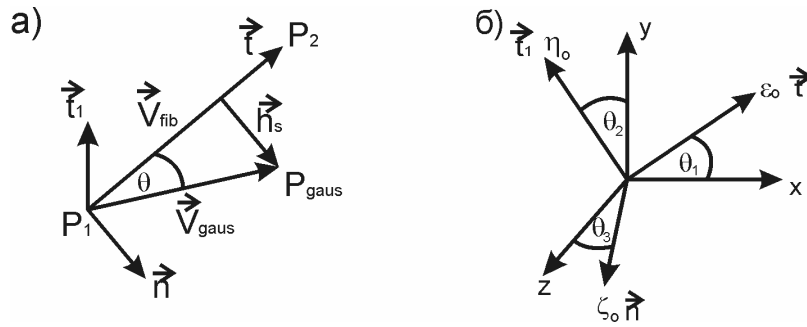
тако да једначина (6.2.12) после одговарајућег матричног множења постаје:

$$\mathbf{D}_{xyz}^s = \begin{bmatrix} D_\varepsilon \cdot \cos^2 \theta + D_\eta \cdot \sin^2 \theta & D_\varepsilon \cdot \sin \theta \cos \theta - D_\eta \cdot \sin \theta \cos \theta \\ D_\varepsilon \cdot \sin \theta \cos \theta - D_\eta \cdot \sin \theta \cos \theta & D_\varepsilon \cdot \sin^2 \theta + D_\eta \cdot \cos^2 \theta \end{bmatrix} \quad (6.2.15)$$

Коначно, из једначине (6.2.15) издвајамо само дијагоналне чланове и добијамо компоненте тензора дифузионог коефицијента у глобалом координатном систему. Приметимо да дифузиони тензор има и вандијагоналне чланове тако да је неопходно користити релацију за флуks:

$$q_i = -D_{ij} \partial c / \partial x_j \quad (6.2.15)$$

3Д трансформације. Матрица трансформације \mathbf{T}^s се према слици 6.2.6 дефинише на следећи начин:



Слика 6.2.6 а) Локални координатни систем у 3Д простору за влакно одређено тачкама P₁ и P₂. Тангенцијални правци су означени са \vec{t} и \vec{t}_1 , док је нормални правац означен са \vec{n} ; б) Локални координатни систем влакна у 3Д простору. Влакно је постављено у правцу осе ε_0 која лежи под углом θ_1 у односу на осу X.

$$\mathbf{T}^s = \begin{bmatrix} \varepsilon_{0x} & \eta_{0x} & \zeta_{0x} \\ \varepsilon_{0y} & \eta_{0y} & \zeta_{0y} \\ \varepsilon_{0z} & \eta_{0z} & \zeta_{0z} \end{bmatrix} \quad (6.2.17)$$

при чему су детаљи дефинисања косинуса угла између одговарајућих оса локалног и глобалног координатног система дати у литератури (Којић et al. 1998, Којић et al. 2008a).

Матрица локалног дифузионог коефицијента у 3Д простору има следећи облик:

$$\mathbf{D}_{\varepsilon\eta\zeta}^s = \begin{bmatrix} D_\varepsilon & 0 & 0 \\ 0 & D_\eta & 0 \\ 0 & 0 & D_\zeta \end{bmatrix} \quad (6.2.18)$$

тако да једначина (6.2.12) после одговарајућег матричног множења постаје:

$$\mathbf{D}_{xyz}^s = \begin{bmatrix} D_x & a_1 & a_2 \\ a_3 & D_y & a_4 \\ a_5 & a_6 & D_z \end{bmatrix} \quad (6.2.19)$$

Као и код 2Д проблема, из једначине (6.2.19) издвајамо само дијагоналне чланове и добијамо компоненте тензора дифузионог коефицијента у глобалом координатном систему.

Уз правилно одређене функције скалирања, коришћењем МД методе, добијен је дифузиони домен у коме је познат дифузиони тензор \mathbf{D} . Затим се дифузиони домен дискретизује применом МКЕ методе и решава се поље дифузије уз примену одговарајућих граничних услова (Којић et al. 2008а, Којић et al. 1998). Детаљи прорачуна коришћењем хијерархијског приступа, који повезује МД и МКЕ моделе, су дати у (Ziemys et al. 2011), као и у глави 5.

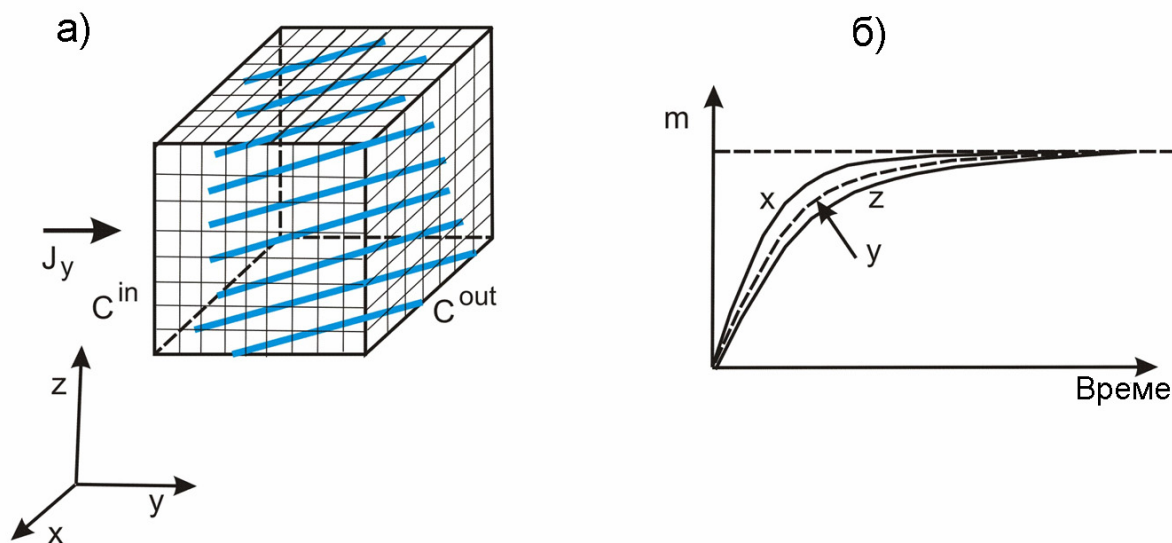
6.2.5 Основне карактеристике МКЕ домена микроструктурног модела

Мрежа коначних елемената за микроструктурни модел обухвата целокупну референтну запремину, уз одговарајуће додатне претпоставке:

1. Коначни елемент који припада фази солида се искључује из МКЕ нумеричке интеграције. Коначни елемент припада фази солида ако све Гаусове тачке коначног елемента припадају фази солида.
2. Чворови коначних елемената који припадају солиду се искључују из једначина за решавање поља дифузије применом МКЕ методе. Чвор припада солиду ако сви околни елементи, којима је тај чвор заједнички, припадају солиду.
3. У случају да коначни елемент не припада фази солида али је бар једна Гаусова тачка потопљена, усваја се да је дифузиони коефицијент у тој Гаусовој тачки једнак вредности која је приближно једнака нули ($1.e-8$).

Срчунавање дифузије је извршено уз задате почетне концентрације на супротним површинама референтне коцке, са дифузионим транспортом у правцу оса x , y и z , редом. У овим прорачунима је претпостављено да је улазна површина повезана са резервоаром запремине V и иницијалне концентрације C_0^{in} ; док је на излазној површини концентрација једнака нули $C^{out} (= 0)$, слика 6.2.7а. Процес дифузије се

одвија све док се не достигне стање равнотеже, за које је испуњено да је $C_{final}^{in} = C^{out} (= 0)$. Криве протекле масе за сва три правца дифузије су шематски приказане на слици 6.2.7б. Овакав модел дифузионог процеса је усвојен са циљем да се покрије цео опсег концентрација, од C_0^{in} до нуле, као и цео опсег брзина протицања масе (односно флуксева кроз супротне површине), почевши од великих почетних вредности па све до крајњих вредности које су приближно једнаке нули.



Слика 6.2.7 Поступак одређивања карактеристика дифузионог процеса кроз референтну запремину: а) Унутрашња структура референтне запремине, уз претпоставку дифузионог транспорта у правцу осе y , услед разлике концентрација на улазу C^{in} у излазу C^{out} ; улазни и излазни флукс су једнаки (означени са J_y); б) Криве протекле масе за дифузију у три координатна правца x, y, z .

6.3 Поступак нумеричке хомогенизације и континуум модел

У овом делу ће бити уведен поступак нумеричке хомогенизације који ће бити коришћен да се одреде одговарајуће еквивалентне дифузионе карактеристике континуума за дату унутрашњу микроструктуру. Основни услов на коме се базира нумерички поступак је да масени флукс кроз неку координатну раван, у било којој тачки дифузионог домена, треба да буде исти за микроструктурни и за континуум модел, у било ком временском тренутку дифузионог процеса. За одговарајућу вредност протекле масе кроз неку референтну запремину, која окружује материјалну тачку, имамо да је масени флукс J_i у правцу x_i једнак

$$J_i = \left(\frac{dm}{dt} \right)_i \quad (6.3.1)$$

Овај извод је геометријски представљен као тангента на криву протекле масе $m(t)_i$ за правац x_i , па се може закључити да ће флуксеви оба модела бити једнаки ако им се криве протекле масе поклапају. Ова интерпретација једнакости флукса кроз референтну запремину је аналогна једначини одржања масе у јединичној запремини, која се користи у механици континуума.

Технички, поступак одређивања дифузионих параметара континуум модела је следећи (Којић et al. 2011б, 2012). Прво се изабере референтна запремина за коју се, коришћењем микроструктурног модела, одреди крива протекле масе (овде названа set1) за сва три координатна правца, претпостављајући да није укључен утицај површина (Фикова дифузија). Следећи корак је проналажење еквивалентне вредности дифузионог коефицијента $(\bar{D}_{bulk})_i$ слободне дифузије, који може бити константан или зависан од концентрације, поступком поклапања криве протекле масе са кривом за микроструктурни модел. Затим се одреде криве протекле масе (set 2) за микроструктурни модел у коме се одвија дифузија са утицајем површина. На крају се, коришћењем еквивалентног дифузионог коефицијента $(\bar{D}_{bulk})_i$ извршава налажење еквивалентног растојања од површине солида \bar{h}_i тако да се крива протекле масе континуум модела поклопи са кривом за set 2.

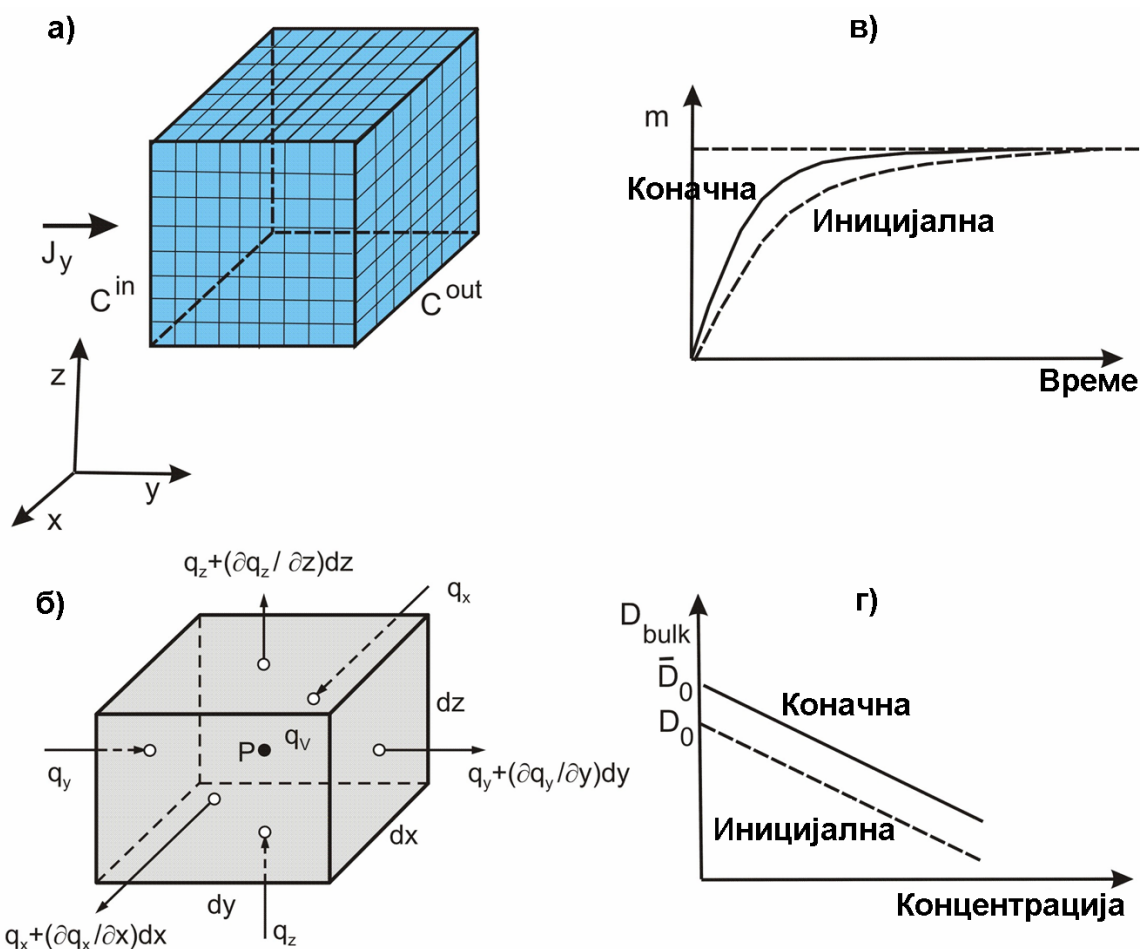
6.3.1 Основне карактеристике МКЕ домена континуум модела

Одређивање почетног (иницијалног) растојања \bar{h}_0 од површине солида.

Прво вршимо дискретизацију поља референтне запреmine применом МКЕ методе и добијамо мрежу коначних елемената. Илустрација овог прерачунавања је приказана на слици 6.3.1, за влакнасту структуру која припада материјалном сету “s”. За сваку тачку у оквиру домена дифузије израчунавамо (нпр. за тачку А на слици 6.2.1) растојање h_s од најближе површине солида, коришћењем одговарајућег локалног координатног система (ξ, η, ζ) на 6.2.1в). Затим се врши интерполација растојања h_s на чворове коначног елемента, и коришћењем интерполационих функција (Којић et al. 2008а), добијају се чворне вредности H_J^{sm} , као

$$H_J^{sm} = \frac{1}{V_J^m} \int_{V_J^m} N_J h_s dV \quad (6.3.2)$$

где је N_J интерполациона функција а



Слика 6.3.1 Поступак одређивања дифузионог транспорта у еквивалентном хомогеном порозном медијуму. **а)** Референтна запремина; **б)** Референтна запремина у сврху извођења диференцијалног облика једначине одржања масе (аналогија са референтном запремином за нумеричко израчунавање еквивалентних материјалних параметара), q_x, q_y, q_z су површински флуксеви, док је q_v запремински флуks; **в)** Почетна и крајња крива протекле масе; **г)** Претпоставка при одређивању зависности дифузионог коефицијента D_{bulk} од концентрације – нагиб линије $D_{bulk}(c)$ је исти и за стварни и за еквивалентни модел. (Којић et al. 20116).

$$V_J^m = \int_{V_J^m} N_J dV \quad (6.3.3)$$

је запремина која припада чвору J . Крајња вредност растојања од чвора J се добија усредњавањем по свим вредностима израчунатим помоћу једначине (6.3.2):

$$H_J^s = \frac{1}{n_J} \sum_{m=1}^{n_J} H_J^{sm} \quad (6.3.4)$$

где је n_J број елемената које имају заједнички чвор J . Затим се одређује главна вредности растојања \bar{h}^s за сваки материјални сет:

$$\bar{h}_s = \frac{1}{N_{TOT}} \sum_{k=1}^{N_{TOT}} H_J^{sk} \quad (6.3.5)$$

где је N_{TOT} укупан број чворова. Затим се израчунава еквивалентно \bar{h}_0 као

$$\bar{h}_0 = \frac{1}{V_{TOT}^s} \sum_{s=1}^{n_s} V^s \bar{h}_s \quad (6.3.6)$$

где је V_{TOT}^s укупна запремина домена солида, где је V^s запремина материјалног сета”””.

При нумеричкој интеграцији домена у случају континуум модела претпоставља се следеће: у референтној запремини нема потопљених елемената, користи се иста мрежа као код микроструктурног модела, и узима се да је дифузиони коефицијент (еквивалентни) исти у свим Гаусовим тачкама модела. Еквивалентно растојање од површине се израчунава на основу једначине (6.3.6), и такође је исто за све Гаусове тачке референтне запремине.

6.3.2 Поступак нумеричког одређивања еквивалентног дифузионог коефицијента

Поступак нумеричког одређивања еквивалентног дифузионог коефицијента се врши у неколико корака. Сви ови кораци су имплементирани у програмски пакет ПАК-Т, који решава поље дифузије применом методе коначних елемената. Прво се одреди порозност материјала помоћу следеће једначине:

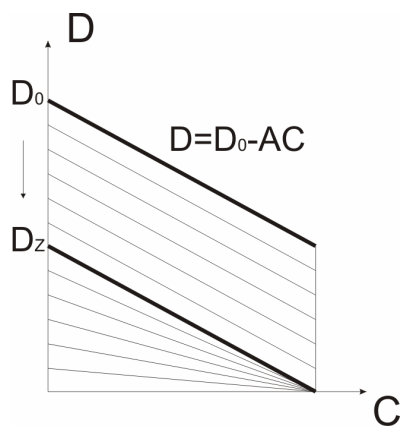
$$\phi = \frac{V - V_{fib}}{V}$$

при чему је V запремина референтног домена, а V_{fib} запремина домена која је испуњена солидом. У нумеричком поступку, запремина солида се добија тако што се саберу све запремине потопљених Гаусових тачака. Потопљена Гаусова тачка значи да координата Гаусове тачке припада солиду. Овде треба водити рачуна при коришћењу различитих густина мреже коначних елемената. Већа густина мреже значи и већу прецизност прорачуна, али увек треба водити рачуна о времену трајања прорачуна (гушћа мрежа значи дуже трајање прорачуна).

Улазана зависност дифузионог коефицијента од концентрације је обично дата као линеарна функција која има следећи облик:

$$D = D_0 - A \cdot c \quad (6.3.7)$$

где је: D – дифузиони коефицијент, c - концентрација, а A - фактор правца линеарне функције. Почетна вредност \bar{D}_0 се рачуна као $\bar{D}_0 = \phi \cdot D_0$. Затим се врши нумеричка хомогенизација криве D-C према слици 6.3.2. Прво се коригује параметар \bar{D}_0 . Уколико се деси да у току хомогенизације вредност \bar{D}_0 достигне вредност D_z , алгоритам започиње промену нагиба криве све док се не дође до еквивалентног дифузионог коефицијента.

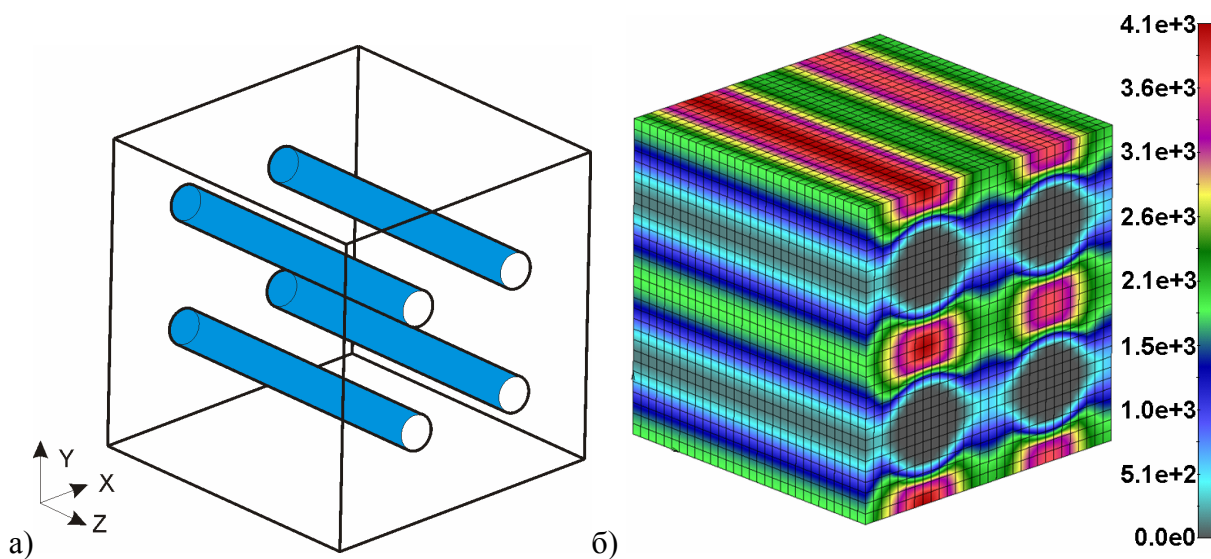


Слика 6.3.2 Шематски приказ промене еквивалентне криве зависности дифузионог коефицијента од концентрације у току нумеричког поступка хомогенизације.

6.4 Резултати и примери

У овом делу поглавља ће бити приказани резултати и примери дифузионог процеса кроз различите врсте композитних медијума. Поред осталог, извршено је истраживање да ли дифузиони параметри континуум модела зависе од величине референтне запремине, опсега концентрације или градијента дифузије и пронашли смо, што ће у наставку бити илустровано, да параметри $(\bar{\mathbf{D}}_{bulk})_i$ и \bar{h}_i зависе само од унутрашње структуре и материјалних карактеристика молекула, солида и раствора. На основу добијених резултата можемо да посматрамо $(\bar{\mathbf{D}}_{bulk})_i$ и \bar{h}_i као материјалне конститутивне параметре. Такође ће бити приказани примери са различитим правцем влакана, као и са различитим порозностима влакана и сфера.

6.4.1. Утицај правца влакана на брзину протицања масе кроз референтну запремину микроструктурног модела са влакнима



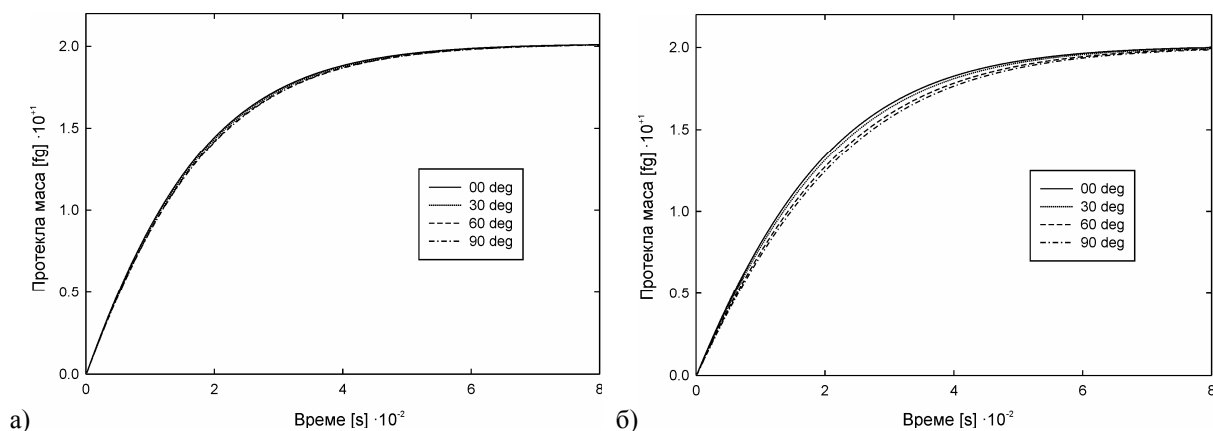
Слика 6.4.1 а) Референтна запремина са 4 влакна произвољно постављена у простору; б) Поље масеног флукса за први корак симулације дифузије са утицајем површина у референтној запремини са четири влакна чији је правац нормалан на правац дифузије.

Посматрамо дифузију која се за референтну запремину са слике 6.4.1 одвија у правцу осе x . Референтна запремина је у облику коцке чија је страница $a_1 = 0.04[\mu m]$, и на улазу је повезана је са резервоаром запремине $V_{in} = 7.850 \cdot 10^{-9} \mu l$ и почетне концентрације $C_{in} = 2.5 \text{ mol/l}$, док је на излазу повезана са резервоаром бесконачно велике запремине. Решени су примери са 3 различите вредности порозности: 0.951, 0.804 и 0.558, док су коришћени углови влакана од 0, 30, 60 и 90 степени. Променом угла и пречника влакана остварене су горе поменуте порозности. Коришћене вредности пречника и правца влакана, у односу на правац дифузије, су приказане у табели 5.4.1. Као резултат су приказане криве протекле масе и криве одступања од вредности нултог правца (нулти правац: правац дифузије је исти као и правац влакана). Решења су посебно приказана за случај Фикове дифузије, и за случај дифузије са утицајем површина.

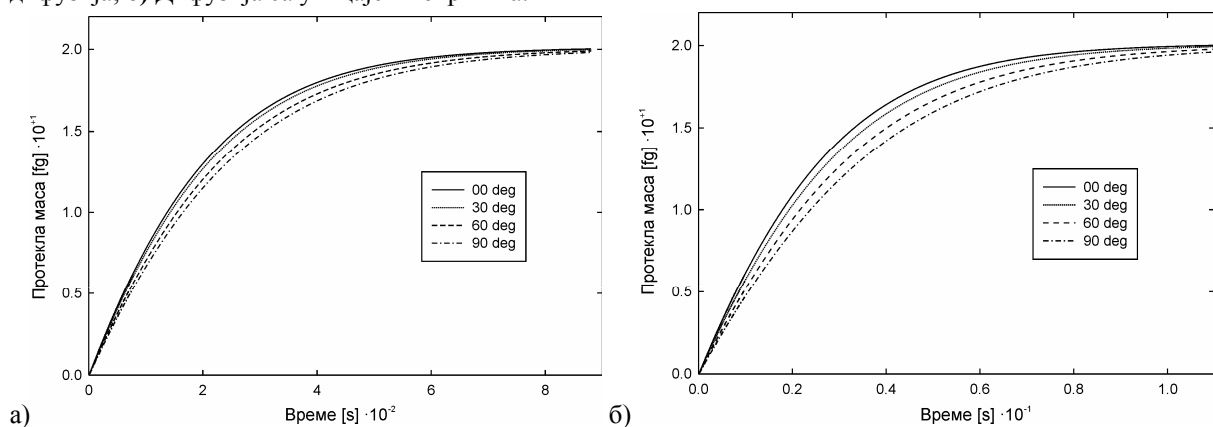
Табела 6.4.1 Промена правца и пречника влакана у референтној запремини за различите порозности.

	0°	30°	60°	90°	Порозност \approx
$D_1(\mu m)$	0.005	0.00482	0.00482	0.005	0.951
$D_2(\mu m)$	0.010	0.00970	0.0097	0.010	0.804
$D_3(\mu m)$	0.015	0.0145	0.0145	0.015	0.558

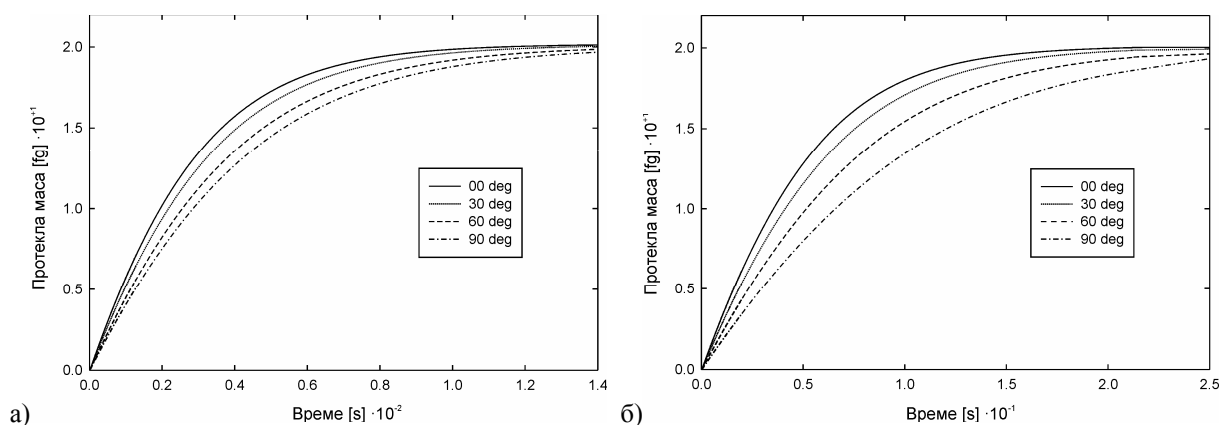
Дијаграми протекле масе и одступања од криве где је дифузија паралелна правцу влакана су приказани редом на сликама од 6.4.2 до 6.4.4, за случајеве Фикове дифузије и дифузије са утицајем површина, и за различите порозности референтног домена.



Слика 6.4.2 Криве протекле масе за различите правце влакана, порозност = 0.951. а) Фикова дифузија; б) Дифузија са утицајем површина.



Слика 6.4.3 Криве протекле масе за различите правце влакана, порозност = 0.804. а) Фикова дифузија; б) Дифузија са утицајем површина.



Слика 6.4.4 Криве протекле масе за различите правце влакана, порозност = 0.558. а) Фикова дифузија; б) Дифузија са утицајем површина.

Може се закључити да одступање кривих протекле масе у односу на почетни случај, када је правац дифузије паралелан правцу влакана, расте са променом угла и највеће је када је правац влакана нормалан на правац дифузије. Одступања су већа када

се посматра дифузија са утицајем површина. Такође се може закључити да одступања расту како се смањује порозност, односно са повећањем фазе солида у систему.

6.4.2. Зависност еквивалентних параметара континуум модела од опсега и градијента концентрације

У овом делу ћемо показати да, за задати раствор и честице које се крећу у референтној запремиони која се састоји из влакана, материјални параметри континуум модела (еквивалентни дифузиони коефицијент и еквивалентно растојање од површине) зависе само од геометрије микроструктуре и њених материјалних карактеристика (Којис et al. 2012). Да би се доказало ово тврђење, коришћена је референтна запремина са силиконским влакнима (као што је приказано на слици 6.4.1), при чему је пречник влакана 10nm, а порозност домена једнака 80%. Дифузија се одвија у правцу осе x , док 4 равномерно распоређена влакна леже под углом 75 степени у односу на правац дифузије. Код овог модела смо мењали почетне граничне услове како бисмо добили различите вредности кривих протекле масе.

На слици 6.4.5а су приказане три значајно различите криве протекле масе, добијене променом вредности запремине улазног резервоара V_{in} за неколико различитих редова величине (од 1.57×10^{-9} до 7.85×10^{-8} [μl]). Еквивалентни дифузиони коефицијент \bar{D}_x и еквивалентно растојање \bar{h}_x су приказани у Табели 6.4.2. На основу резултата из табеле се може видети да су вредности практично једнаке за све криве протекле масе.

Табела 6.4.2 Материјални параметри \bar{D}_x и \bar{h}_x за различите запремине улазног резервоара V_{in} , за исту вредност иницијалне концентрације $c_0 = 2.75 \text{ mol} / l$.

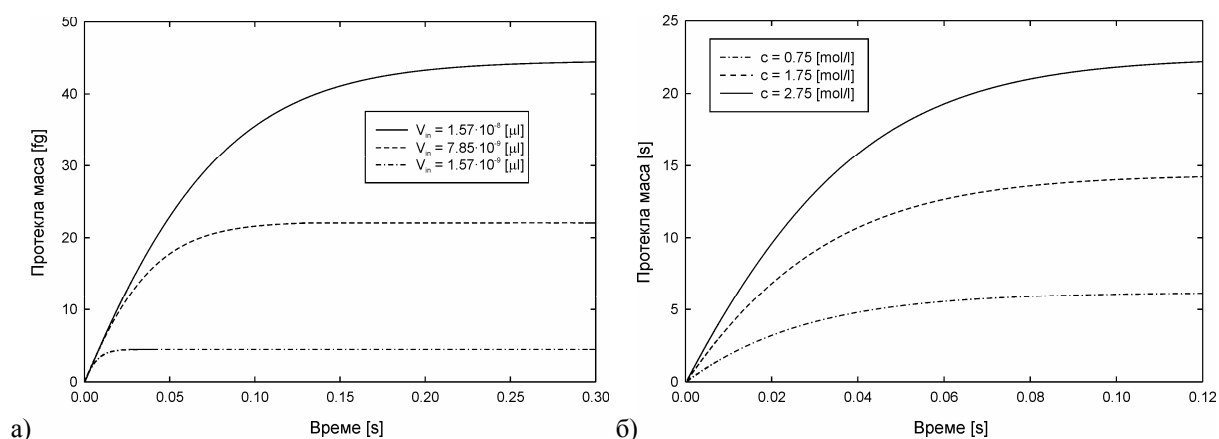
Ред. бр.	V_{in} [μl]	\bar{D}_x [$\mu m^2 / hour$]	\bar{h}_x [μm]
1	$7.850 \cdot 10^{-8}$	$5.4864 \cdot 10^{+7}$	$2.2373 \cdot 10^{-3}$
2	$1.570 \cdot 10^{-8}$	$5.4864 \cdot 10^{+7}$	$2.2373 \cdot 10^{-3}$
3	$7.850 \cdot 10^{-9}$	$5.4864 \cdot 10^{+7}$	$2.2373 \cdot 10^{-3}$
4	$1.570 \cdot 10^{-9}$	$5.4864 \cdot 10^{+7}$	$2.2373 \cdot 10^{-3}$

Други начин да се добију различите криве протекле масе је да се мења вредност иницијалне концентрације c_0 . У овом случају смо мењали вредност c_0 од 0.01 до 2.75 mol/l, за исту вредност запремине улазног резервоара V_{in} . Криве протекле масе су

приказане на слици 6.4.5б, док су израчунате вредности \bar{D} и \bar{h} приказане у Табели 6.4.3. Поново се може видети да еквивалентни дифузиони коефицијент \bar{D} и еквивалентно растојање од површине \bar{h} остаје готово непромењено.

Табела 6.4.3 Материјални параметри \bar{D}_x и \bar{h}_x за различите вредности иницијалних концентрација c_0 , при константној запремини улазног резервоара $V_{in} = 7.850 \cdot 10^{-9} \mu l$.

Ред. бр.	C_{in} [mol/l]	\bar{D}_x [$\mu m^2 / hour$]	\bar{H}_x [μm]
1	2.75	$5.4864 \cdot 10^{+7}$	$2.2373 \cdot 10^{-3}$
2	1.75	$5.4864 \cdot 10^{+7}$	$2.1971 \cdot 10^{-3}$
3	0.01	$5.4864 \cdot 10^{+7}$	$2.0765 \cdot 10^{-3}$



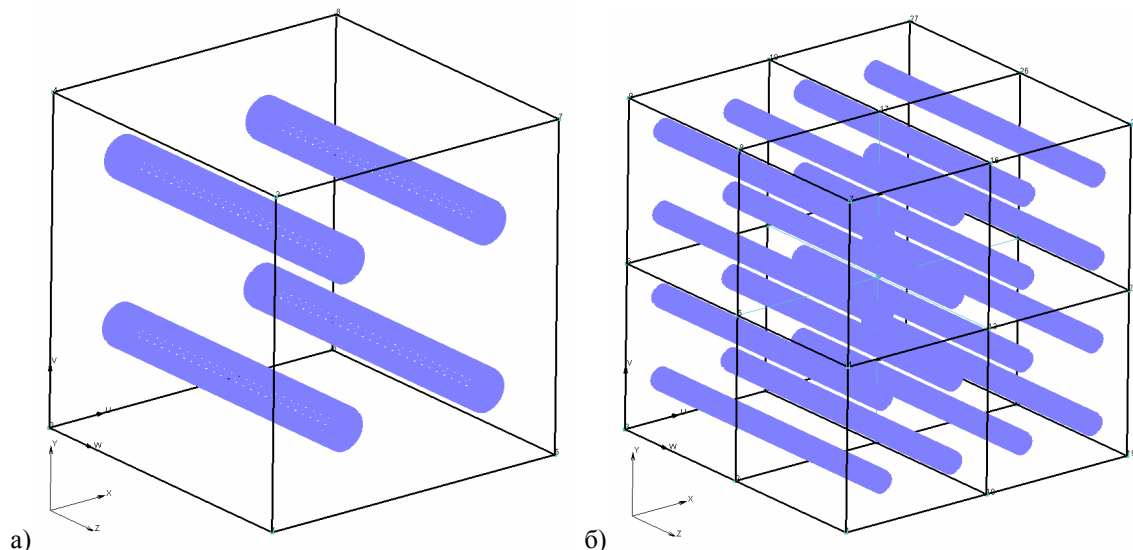
Слика 6.4.5 а) Криве протекле масе за различите запремине улазног резервоара из табеле 6.4.2 (μl): $1.570 \cdot 10^{-8}$, $7.850 \cdot 10^{-9}$ и $1.570 \cdot 10^{-9}$; **б)** Криве протекле масе добијене за исту вредност запремине улазног резервоара $V_{in} = 7.850 \cdot 10^{-9} \mu l$, коришћењем различитих вредности иницијалних концентрација у улазном резервоару c_0 (Molar): 2.75, 1.75, 0.75 и 0.01.

6.4.3. Зависност еквивалентних параметара од величине референтне запремине

У овом примеру смо повећали димензије домена референтне запремине два пута и одредили \bar{D} и \bar{h} . Геометрија референтних запремина за домен странице $a_1 = 0.04 \mu m$ и домен дупло већих димензија $a_2 = 2a_1 = 0.08 \mu m$ је приказана на сликама 6.4.6а и 6.4.6б. Код модела са слика 6.4.6 су коришћени следећи улазни подаци:

1. Модел 1: страница коцке $a_1 = 0.04 [\mu m]$, запремина референтног домена је $V^1 = 7.850 \cdot 10^{-9} \mu l$, број влакана у референтном домену је $N_1 = 2 \cdot 2 = 4$, дужина влакана је $l_1 = 0.04 [\mu m]$.

2. Модел 2: страница коцке $a_2 = 2a_1 = 0.08 [\mu m]$, запремина референтног домена је $V^2 = 8V^1$, број сфера је $N_2 = 4N_1 = 4 \cdot 4 = 16$, дужина влакана је $l_2 = 0.08 [\mu m]$.



Слика 6.4.6 Референтне запремине модела коришћених за проверу утицаја димензија домена на вредност еквивалентних материјалних параметара; **а)** Геометрија модела 1; **б)** Геометрија модела 2.

Усвојено је за оба модела да је запремина улазног резервоара једнака, и да је почетна концентрација у улазном резервоару 2.75 молар. Порозност је иста за оба домена и приближно износи 80%. На излазу се налази резервоар бесконачно велике запремине. Као и у претходим примерима са влакнима дифузија се одвија у правцу осе x , док су влакна пречника 10 nm постављена у референтном домену под углом од 90 степена у односу на правац дифузије.

Табела 6.4.4 Материјални параметри \bar{D}_x и \bar{h}_x за две различите димензије домена референтне запремине (за $c_0 = 2.75 \text{ Mol/l}$, $V_{in} = 7.850 \cdot 10^{-9} \mu\text{l}$)

Ред. бр.	$a \text{ } [\mu\text{m}]$	$\bar{D}_x \text{ } [\mu\text{m}^2 / \text{hour}]$	$\bar{H}_x \text{ } [\mu\text{m}]$
1	0.04	$5.5128 \cdot 10^{+7}$	$2.1615 \cdot 10^{-3}$
2	0.08	$5.4864 \cdot 10^{+7}$	$2.1827 \cdot 10^{-3}$

Табела 6.4.5 Материјални параметри \bar{D}_x и \bar{h}_x за две различите димензије домена референтне запремине (за $c_0 = 0.01 \text{ Mol/l}$, $V_{in} = 7.850 \cdot 10^{-9} \mu\text{l}$)

Ред. бр.	$a \text{ } [\mu\text{m}]$	$\bar{D}_x \text{ } [\mu\text{m}^2 / \text{hour}]$	$\bar{H}_x \text{ } [\mu\text{m}]$
1	0.04	$5.4864 \cdot 10^{+7}$	$2.0730 \cdot 10^{-3}$
2	0.08	$5.4864 \cdot 10^{+7}$	$2.0450 \cdot 10^{-3}$

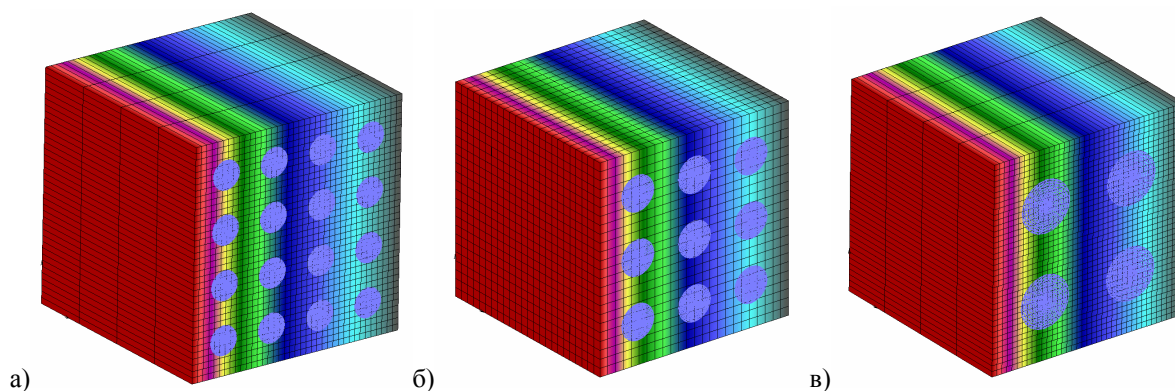
Из табела 6.4.4 и 6.4.5 се може видети да материјални параметри не зависе од димензија референтне запремине. Исто је добијено и за референтну запремину која са састоји из сфера али резултати нису приказани у овом раду (Kojic et al. 2012).

6.4.4. Утицај укупне површине влакана у референтној запремини на вредност еквивалентних параметара.

У овом делу су приказани резултати утицаја укупне величине површине влакана у референтној запремини на еквивалентне материјалне параметре континуум модела. Посматра се референтна запремина истих демензија и улазних параметара као и код претходних модела. Странаца коцке је величине $a = 0.04 \mu m$, улазни резервоар је запремине $V_{in} = 7.850 \cdot 10^{-9} \mu l$ и почетне концентрације $C_{in} = 2.75 \text{ mol/l}$, док је излазни резервоар бесконачно велике запремине. Дифузиони коефицијент се линеарно мења у зависности од концентрације и дефинисан је тачкама $D_0 = 5.9616 \cdot 10^7 [\mu m^2 / hour]$ за $C=0$, и $D_1 = 1.9006 \cdot 10^7 [\mu m^2 / hour]$ за $C=2.75 [\text{molar}]$. Ради провере утицаја површина влакана у домену користили смо три различите унутрашње микроструктуре влакана која су постављена нормално на правац дифузије. Примери су креирани тако да имају исту порозност, која приближно износи 80%. Улазни параметри за сва три примера са слике 6.4.7, као и израчунате вредности запремина и површина солидне фазе су приказане у табели 6.4.6.

Табела 6.4.6 Улазни параметри за сва три примера унутрашњих микроструктура као и израчунате вредности укупних површина и запремина солидне фазе у референтној запремини.

	$D_{fib} \mu m$	Мрежа влакана	$P_{fib} \mu m^2$	$V_{fib} \mu m^3$	Порозност
Пример 1	0.00500	4x4	0.010050	1.2566e-5	0.803891
Пример 2	0.00675	3x3	0.007634	1.2566e-5	0.800347
Пример 3	0.01000	2x2	0.005026	1.2566e-5	0.805556



Слика 6.4.7 Референтна запремина испуњена равномерно распоређеним влакнима чији је правац нормалан на правац дифузије. Поље концентрације континуум модела. **а)** Пример 1, са 16 влакана пречника 5 nm ; **б)** Пример 2, са 9 влакана пречника 6.75 nm ; **в)** Пример 3, са 4 влакна пречника 10 nm .

Резултати еквивалентног дифузионог коефицијента и еквивалентног растојања од површина, добијених у процесу нумеричке хомогенизације, су приказани у табели 6.4.7. На основу резултата за \bar{D}_0^{eff} се може закључити да еквивалентни дифузиони

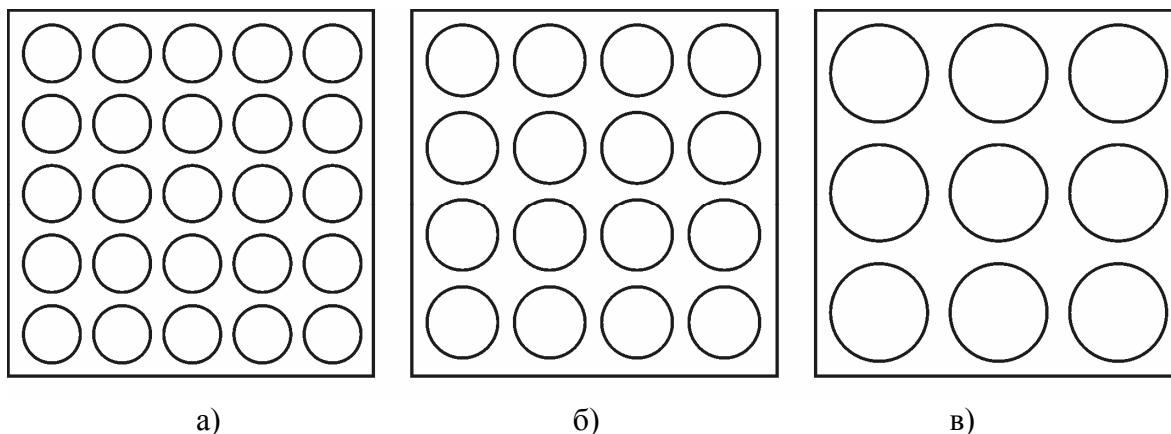
коэффициент зависи од порозности, јер су резултати готово идентични за сва три примера. Када је у питању еквивалентно растојање од површине H_{eff} , на основу резултата се може закључити да са повећањем површине солидне фазе еквивалентно растојање од површине се смањује. Смањење еквивалентног растојања доводи до успорења дифузионог процеса па је и ово један од доказа да површине солида у нанограниченим просторима знатно мењају карактеристике дифузионог процеса.

Табела 6.4.7 Резултати еквивалентног дифузионог коефицијента и еквивалентног растојања од површине добијених коришћењем поступка нумеричке хомогенизације за примере са слике 6.4.7.

	\bar{D}_0^{eff}	\bar{D}_1^{eff}	Површина [μm^2]	H_{eff}
Пример 1	4.33908e+7	2.78251e+6	0.010050	1.6768E-3
Пример 2	4.33800e+7	2.77214e+6	0.007634	1.9002E-3
Пример 3	4.34844e+7	2.87622e+6	0.005026	2.2727E-3

6.4.5. Утицај укупне површине сфера у референтној запремини на вредност еквивалентних параметара.

Осим микроструктура која се састоји из влакана посматрали смо и утицај површине сферних микроструктура на еквивалентне параметре континуум дифузионог модела. Геометрије примера (2Д пројекција) је приказана на слици 6.4.8. Улазни подаци су приказани у табели 6.4.8, док су резултати приказани у табели 6.4.9.



Слика 6.4.8 Пројекција референтне запремина у 2Д. Референтна запремина испуњена равномерно распоређеним сферама. а) Пример 1, са 125 сфера пречника 8 nm ; б) Пример 2, са 9 сфера пречника 10 nm ; в) Пример 3, са 4 сфера пречника 13.4 nm .

Табела 6.4.8 Улазни параметри за сва три примера унутрашњих микроструктура као и израчунате вредности укупних површина и запремина солидне фазе у референтној запремини.

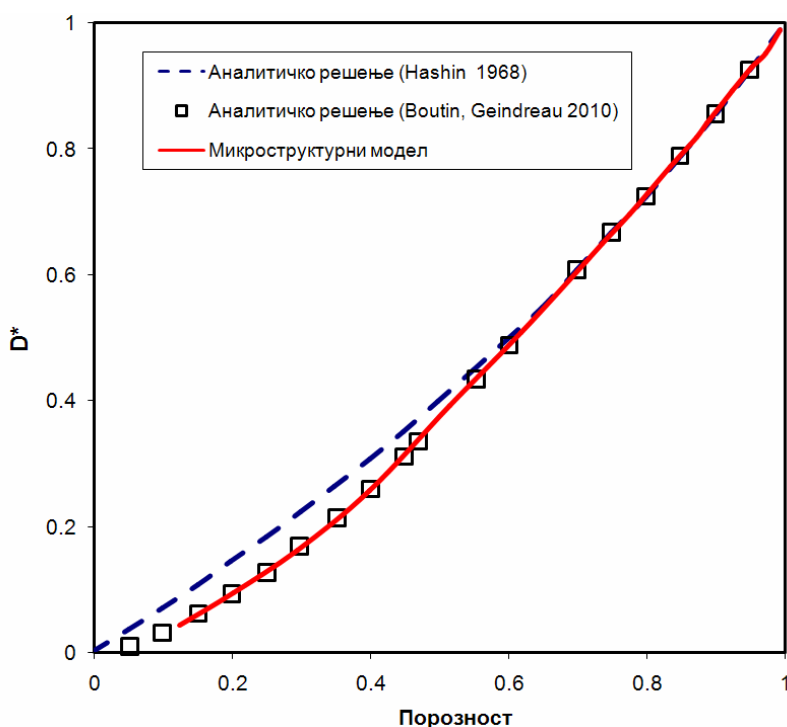
	$D_{fib} \mu m$	Мрежа Сфера	$P_{sphere} \mu m^2$	$V_{sphere} \mu m^3$	Порозност
Пример 1	0.00800	5x5x5	0.0251	0.26808e-6	0.478038
Пример 2	0.01000	4x4x4	0.0201	0.52359e-6	0.469731
Пример 3	0.01340	3x3x3	0.0152	1.25982e-6	0.473430

Табела 6.4.9 Резултати еквивалентног дифузионог коефицијента и еквивалентног растојања од површине добијених коришћењем поступка нумеричке хомогенизације за примере са слике 6.4.8.

	\bar{D}_0^{eff}	\bar{D}_1^{eff}	Површина [μm^2]	H_{eff}
Пример 1	2.11514e+7	1.90080e+4	0.0251	7.6494e-4
Пример 2	1.99526e+7	1.90080e+4	0.0201	9.0608e-4
Пример 3	2.09473e+7	1.90080e+4	0.0152	1.1974e-3

Као и код примера са влакнима, и код примера са сферама су добијени идентични резултати. За еквивалентни дифузиони коефицијент се показало да зависи од порозности, док је еквивалентно растојање обрнуто сразмерно површини.

6.4.6 Валидација микроструктурног модела



Слика 6.4.9 Однос ефективне вредности дифузионог коефицијента \bar{D} и вредности D_0 , слободне дифузије, у зависности од порозности. Наш микроструктурни модел се састоји из сфера која су приказана на слици 6.4.8а. Утицај површина је занемарен, па се посматра само Фикова дифузија. На слици су приказана и два аналитичка решења према радовима (Boutin and Geindreau 2010, Hashin 1968).

Осим претходно показаних примера, одредили смо и дифузиони процес у порозном материјалу, са геометријом која се састоји из равномерно распоређених сфера, коришћењем микроструктурног модела. Коришћени порозни материјал одговара условима приказаним у раду (Boutin and Geindreau 2010). Прорачун је извршен за случај без утицаја површина (Фикова дифузија) и за различите вредности порозности,

коришћењем референтне запремине. Наша крива зависности односа ефективног \bar{D} и главног дифузионог коефицијента D_0 , \bar{D}/D_0 , од порозности, показује веома добро поклапање са вредностима добијеним применом процедура аналитичке хомогенизације (Boutin and Geindreau 2010). Зависност \bar{D}/D_0 од порозности ϕ је у прошлости добијена применом такозваног самосталног аналитичког метода (Hashin 1968), и може бити представљена једначином:

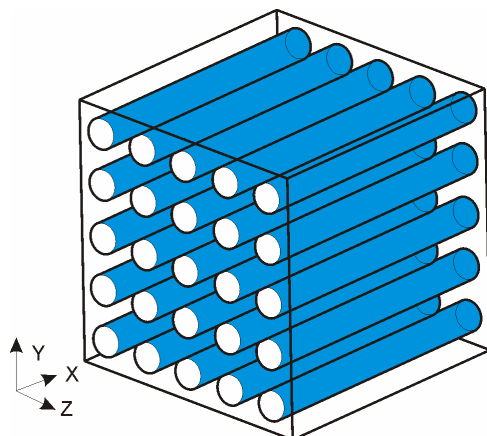
$$\bar{D}/D_0 = \frac{2\phi}{3-\phi} \quad (6.4.1)$$

Резултати ове прости формуле су приказани испрекиданом линијом на слици 6.4.9. Одступање аналитичког решење од наших и резултата из рада (Boutin and Geindreau 2010) постаје евидентно за мање вредности порозности.

Овде приказан приступ може бити узет у обзир аналогно поступцима хомогенизације који су се до сада користили у линеарној и нелинеарној механици солида, провођења топлоте и дифузије, где су приказани различити облици имплементације референтне запремине (референце су цитиране у претходном делу текста, тј. Nicolas et al. 1999, Chapman et al. 2008, Yu and Tnag 2007). Ови до сада објављени нумерички поступци хомогенизације се углавном базирају на аналитичкој форми. Међутим, поступак приказан у овом раду се може сматрати општим јер је применљив на било коју микроструктурну геометрију (која може бити било ког реда комплексности), а једнакост дифузионих флукса укључује цео опсег концентрације, као и зависност микроструктурних параметара од концентрације.

6.4.7. Дифузија кроз медијум са паралелно распоређеним влакнима

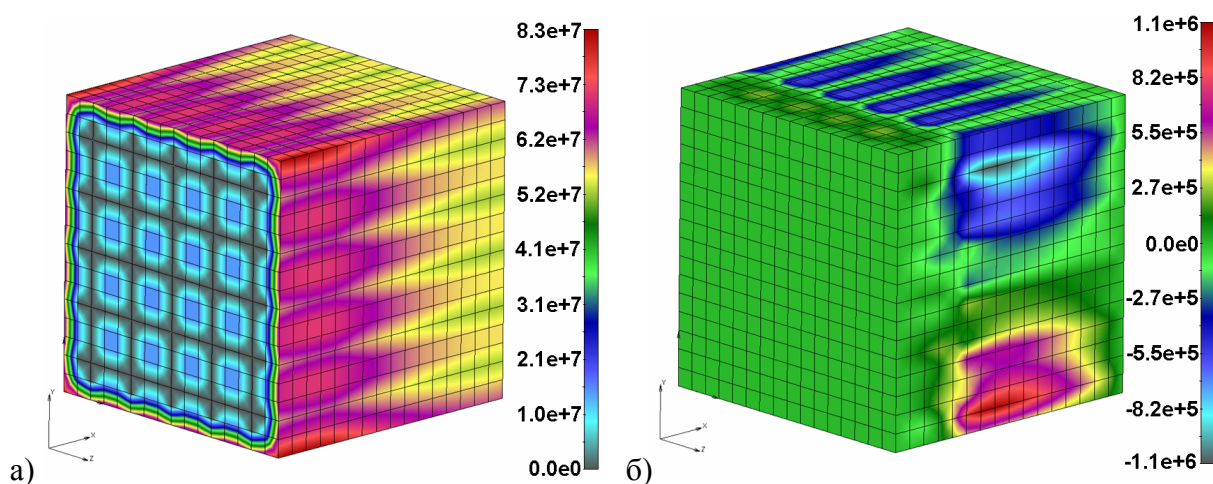
Овај пример је типичан за показивање екстремних разлика између еквивалентних параметара хомогеног модела за случајеве када је масени флукс паралелан влакнима односно нормалан на влакна (Којис et al. 2011б). Референтана запремина модела са паралелно распоређеним влакнима је показана на слици 6.4.10а. Улазни подаци модела су дати у опису слике 6.4.10, заједно са податком за почетно еквивалентно растојање од површине \bar{h} .



Слика 6.4.10 Референтна запремина са 25 влакана паралелно распоређених у односу на осу x .

Подаци: димензије: $L_n = W_n = D_n = 0.04 \mu\text{m}$; крива зависности дифузионог коефицијента од концентрације: $D_0^1 = 5.9616\text{e}+7$ за $c=0$, $D_0^2 = 1.9008\text{e}+7 \mu\text{m}^2 / \text{s}$ за $c=2.75\text{M}$; порозност: 0.693204; почетно еквивалентно растојање од површине $\bar{h} = 0.001073 \mu\text{m}$.

На слици 6.4.11 је приказана дистрибуција компоненти x и y јединичног масеног флуksа у временском тренутку $t=4.\text{e}-4 \text{ s}$, за дифузију у правцу осе x .

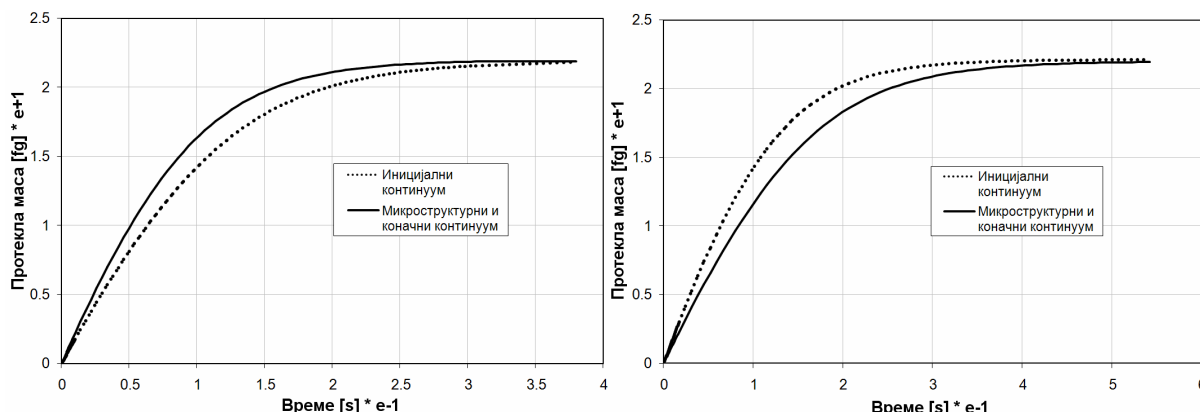


Слика. 6.4.11 Дистрибуција масеног флуksа кроз референтну запремину са слике 6.4.10 у тренутку $t=4.\text{e}-4 \text{ s}$ за случај дифузије у правцу осе x . **а)** Масени флуks у правцу осе x , максимална вредност означана црвеном бојом је $8.28\text{e}+7 \text{ fg} / \mu\text{m}^2$; **б)** Масени флуks у правцу осе y , максимална вредност означена црвеном бојом је $1.1\text{e}+6 \text{ fg} / \mu\text{m}^2$. (Kojic et al. 2011b).

Треба нагласити да су вредности масеног флуksа у правцу y (а и z) осе око 2 реда величине мањи од вредности максималног масеног флуksа у правцу x осе. Почетна и коначна крива (после добијања решења за \bar{D}_0) протекле масе су практично једнаке у случају искљученог утицаја површина.

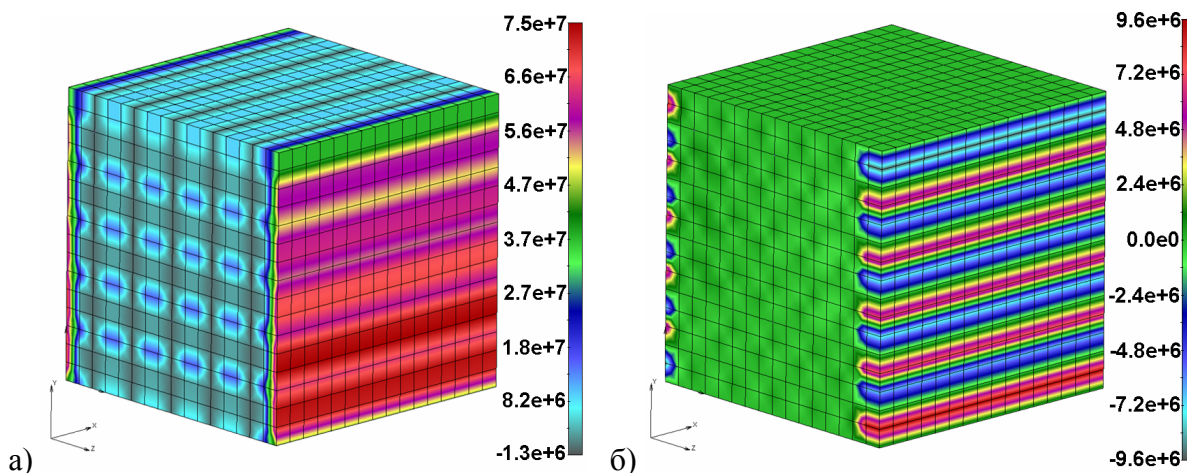
Иницијална и коначна крива протекле масе кроз референтну запремину у случају укључених површинских утицаја су приказане на слици 6.4.12 – лево. Коначна

вредност еквивалентног растојања од површине је $0.001228 \mu m$ (што је веће у односу на почетно израчунату вредност од 0.001073).



Слика 6.4.12 Дифузија у правцу осе x . Почетна и крајња крива протекле масе кроз референтну запремину, и уз укључен утицај површина (лево); Почетна и крајња крива протекле масе кроз референтну запремину, и уз укључен утицај површина (десно) за дифузију у правцу осе y .

Затим је извршен и прорачун за случај дифузије у правцу осе y , т.ј. у правцу нормалном на правац влакана. Масени флуksеви у правцу оса y и z , у временском тренутку $t=4.e-4 s$ су приказани на слици 6.4.13. Масени флуks у правцу осе x је приближно једнак нули.

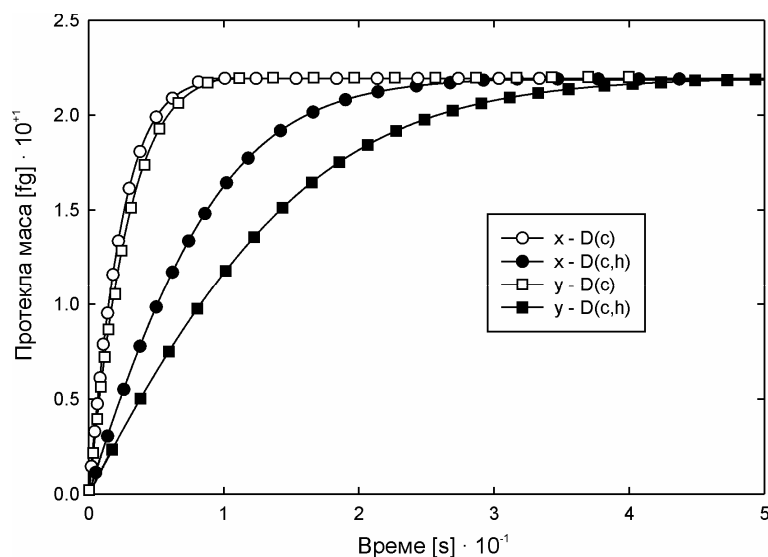


Слика 6.4.13 Дифузија у правцу осе y , масени флуksеви у тренутку $t=4.e-4 s$ а) Масени флуks у правцу осе y , максималан вредност је $7.54e+7 fg / \mu m^2$; б) Масени флуks у правцу осе z , маскимална вредност је $9.26e+6 fg / \mu m^2$ (Kojic et al. 20116).

Криве протекле масе за почетну и крајњу вредност еквивалентног растојања \bar{h} су приказане на слици 6.4.12 - десно. Коначно еквивалентно растојање од површине износи $0.000982 \mu m$ (што је мање од почетно израчунате вредности, која износи 0.001073 , а мање и од вредности растојања за дифузију у правцу осе x које износи

0.001228). Стога можемо закључити да је утицај површине знатно изражен код дифузије у правцу осе y , тј. у правцу нормалном на положај влакана.

Крајњи резултати за овај пример су приказани на слици 6.4.14. Са слике се може закључити да не постоје значајне разлике између кривих протекле масе дифузије паралелне влакнима у односу на дифузију нормалну на правац влакана, када је искључен утицај површина. Међутим, ове разлике долазе до изражаја када је укључен утицај површина.



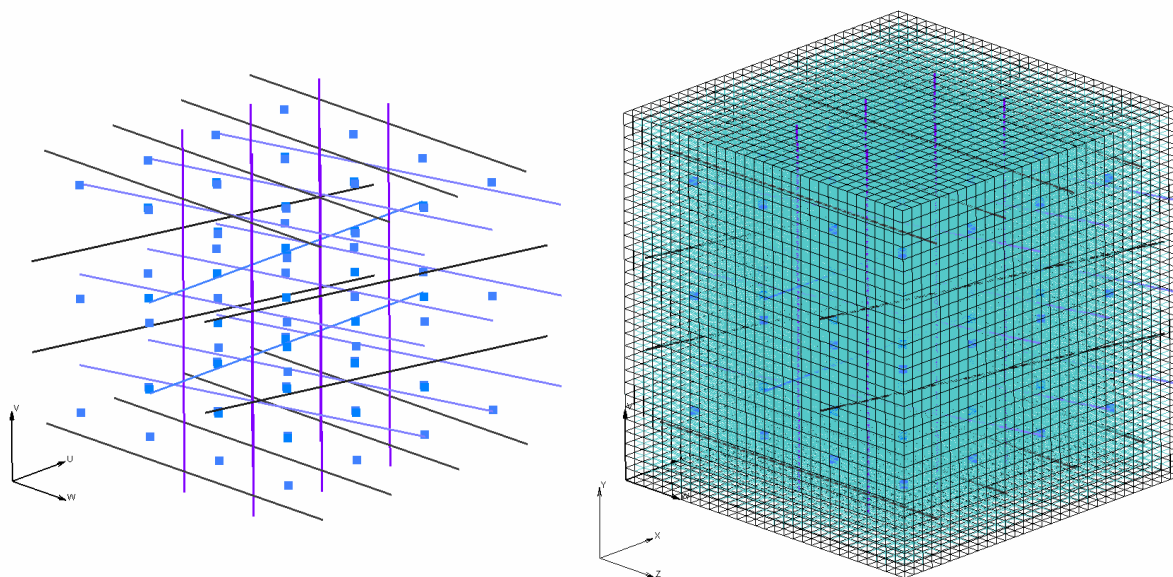
Слика 6.4.14 Криве протекле масе кроз медијум испуњен влакнима паралелним оси x . Ознаке на слици: x - $D(c)$, y - $D(c)$ дуфизија у правцу x и y осе уз искључен утицај површина; x - $D(c,h)$, y - $D(c,h)$ дуфизија у правцу x и y осе уз укључен утицај површина.

Табела 6.4.9 Параметри еквивалентног модела за дифузију у сва три координатна правца.

Правца дифузије	Еквивалентно растојање од површине \bar{h} (почетно је 0.005447) [μm]	Дифузиони коефицијент за $c=0$ (почетни 1.656e+4) [$\mu\text{m}^2 / \text{s}$]	Дифузиони коефицијент за $c=2.75M$, (почетни 5.280e+3) [$\mu\text{m}^2 / \text{s}$]
x	0.001228	6.07320e+7	2.01258e+7
y	0.000982	5.37588e+7	1.31511e+7
z	0.000982	5.37588e+7	1.31511e+7

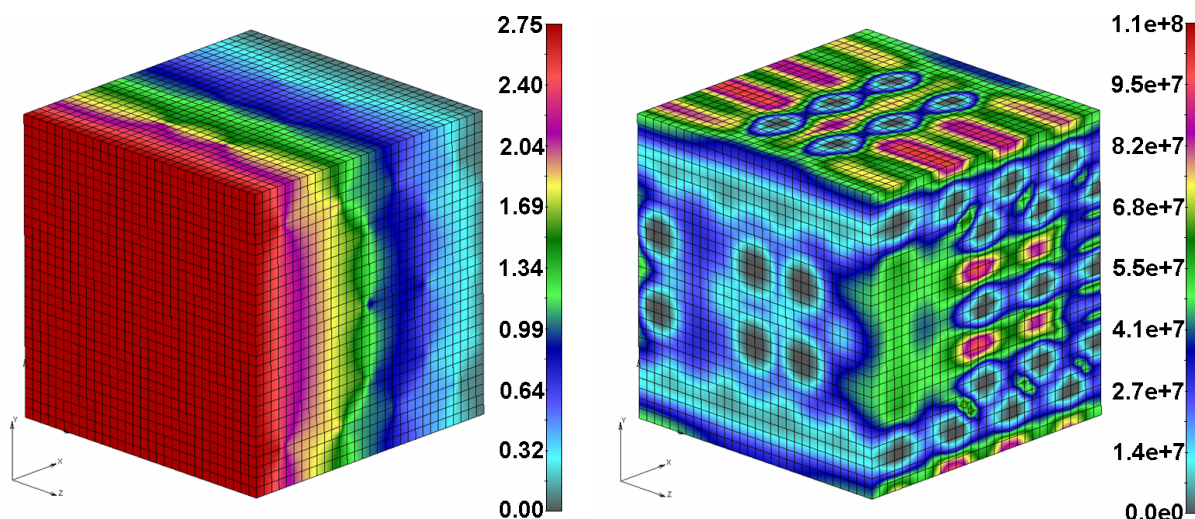
6.4.8. Дифузија кроз комплексни медијум испуњен неправилно распоређеним влакнастим и сферним структурама солида

Геометрија једног примера сложеног медијума је приказана на слици 6.4.15. Овај сложени композитни медијум се састоји из неколико скупова влакана и сфера произвољно поређаних у оквиру референтне запремине.



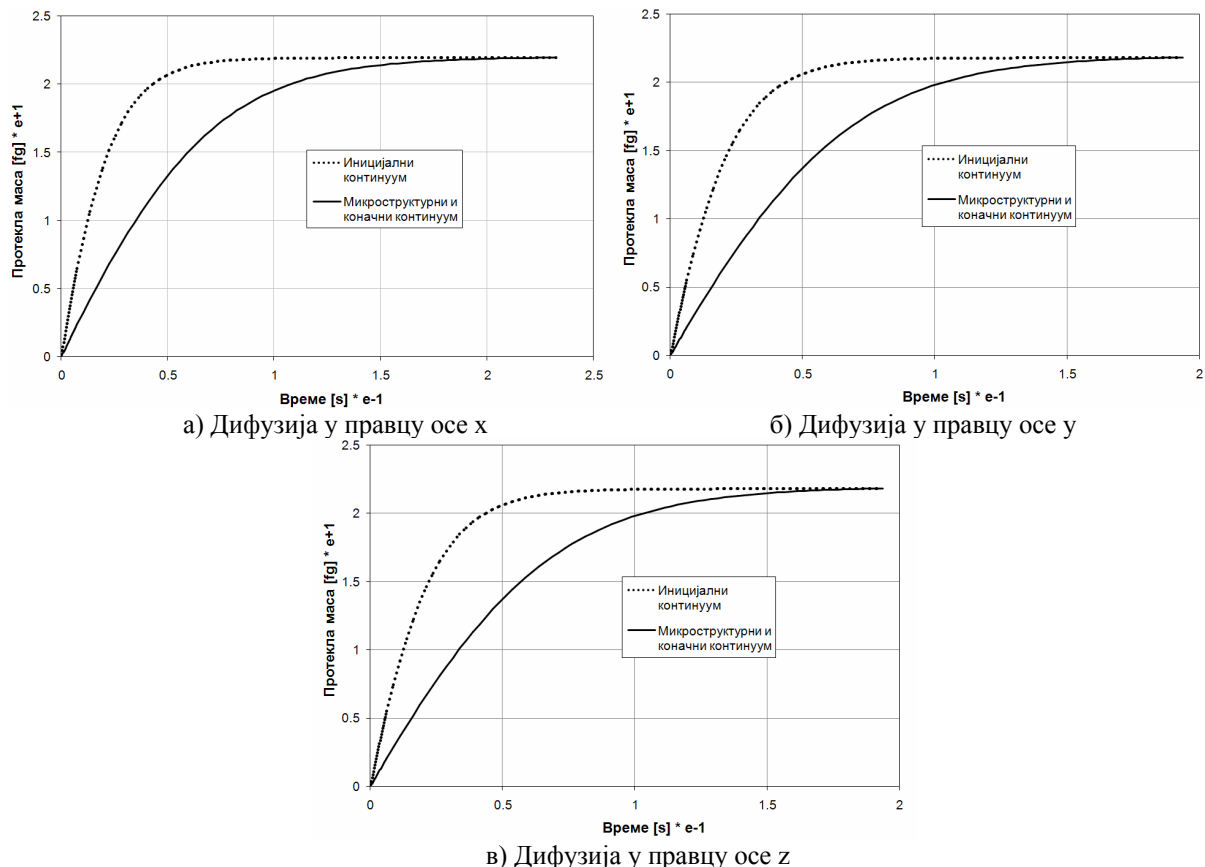
Слика 6.4.15 Комплексни композитни медијум. **Подаци:** димензије: $L_n = W_n = D_n = 0.04 \mu m$; крива зависности дифузионог коефицијента од концентрације: $D_0^1 = 1.656e+4$ за $c=0$, $D_0^2 = 5.280e+3 \mu m^2 / s$ for $c=2.75M$; порозност: 0.853547; иницијално еквивалентно растојање од површине $\bar{h} = 0.005447 \mu m$. Положај влакана у референтној запремини (лево) и дискретизација референтне запремине применом методе коначних елемената (десно). (Којић et al. 20116).

На слици 6.4.16 су дати поље концентрације и поље масеног флукса у правцу осе x за случај дифузије у правцу осе x . Значајна неуниформност поља услед присуства влакана у моделу је видљива на обе слике. Сличан карактер неуниформности се може видети и за дифузију у друга два координатна правца (резултати нису приказани у овом раду).



Слика 6.4.16. Комплексни композитни медијум. Поље концентрације (лево) и масеног флукса- x (десно) у тренутку $t=1E-3s$, за дифузију у правцу осе x . (Којић et al. 20116).

Криве протекле масе за дифузију у правцу x, y, z су приказане на слици 6.4.17, заједно са кривом добијеном за почетну вредност еквивалентног растојања од површине $\bar{h} = 0.005447 \mu m$ која зависи само од геометрије модела. Са слике се може видети да



Слика 6.4.17. Криве протекле масе кроз комплексни модел за дифузију у сва три координатан правца. (Којич et al. 20116).

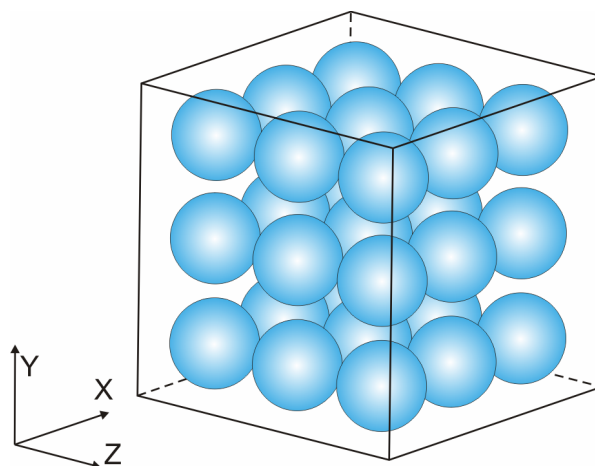
не постоје значајне разлике између кривих протекле масе за стварни и коначни еквивалентни модел. Кратак преглед параметара еквивалентног модела ја приказан у Табели 6.4.10. Пошто не постоје значајне разлике у параметрима еквивалентног модела, може се узети да су карактеристике модела приближно изотропне.

Табела 6.4.10. Параметри еквивалентног модела за дифузију у сва три координатна правца.

Правац дифузије	Еквивалентно растојање од површине \bar{h} (почетно је 0.005447) [μm]	Дифузиони коефицијент за $c=0$ (почетни $1.656e+4$) [$\mu m^2 / s$]	Дифузиони коефицијент за $c=2.75M$, (почетни $5.280e+3$) [$\mu m^2 / s$]
x	0.001433	$1.63530e+4$	$5.0730e+3$
y	0.001474	$1.64560e+4$	$5.1765e+3$
z	0.001493	$1.64560e+4$	$5.1765e+3$

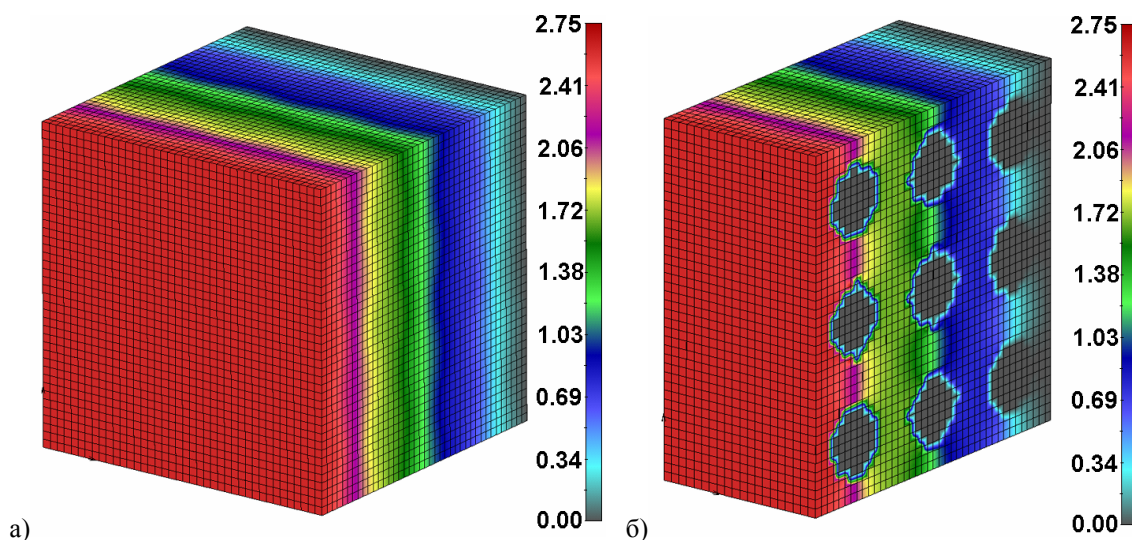
6.4.9. Дифузија кроз референтну запремину испуњену сферама

У референтној запремини облика коцке, странице $a = 0.04 \mu m$, равномерно је распоређено 27 сфера силикона (мрежа $3 \times 3 \times 3$), пречника $D_s = 0.009 \mu m$ (слика 6.4.18). Порозност унутрашње микроструктуре је 89.8%. Улазни резервоар је запремине $V_{in} = 7.85 \cdot 10^{-9} \mu l$ и концентрације 2.75 molar, док је излазни резервоар бесконачно велике запремине.



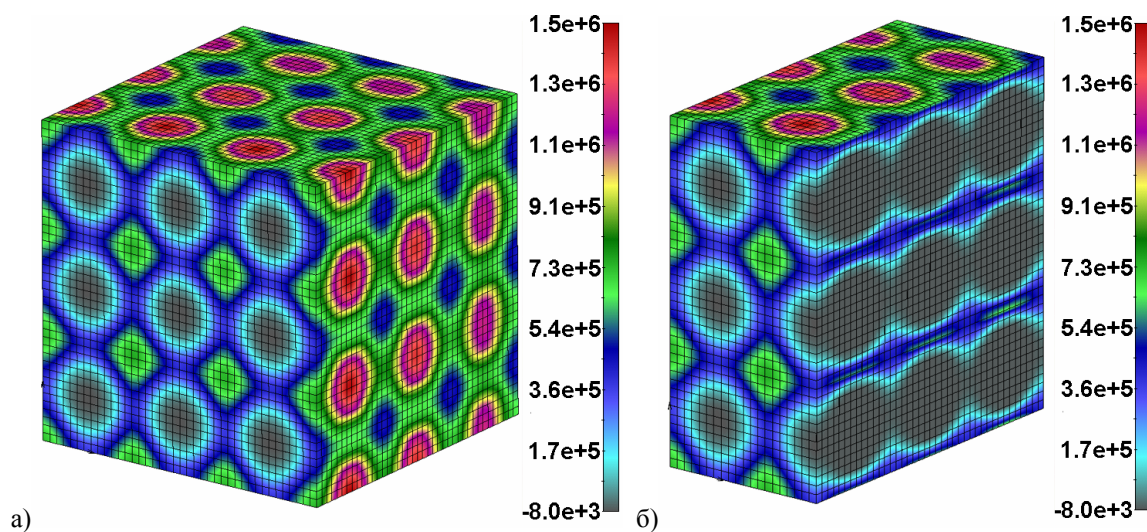
Слика 6.4.18 Геометрија микроструктурног модела који се састоји из 27 равномерно распоређених сфера у оквиру референтне запремине.

Поље концентрације у првом кораку симулације дифузионог процеса са утицајем површина је приказано на слици 6.4.19а, док је на слици 6.4.19б приказано поље концентрације у пресеочној равни X-Y на растојању $Z=0.02 \mu m$.



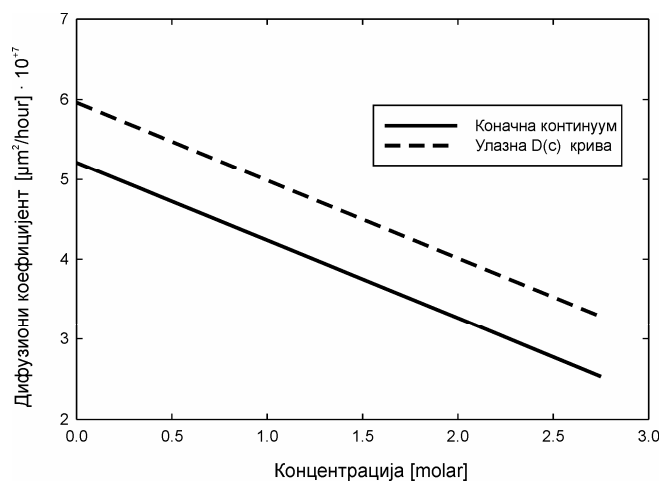
Слика 6.4.19 Поље концентрације, дифузија у правцу осе X, Микроструктурни модел са сферама, а) први корак симулације, $t = 0.004s$; б) пресеочна равна на растојању $Z=0.02 \mu m$.

Поље масеног флукса у првом кораку је приказано на слици 6.4.20а, док је на слици 6.4.20б приказано поље масеног флукса у пресечној равни X-Y на растојању $Z=0.02 \mu\text{m}$.

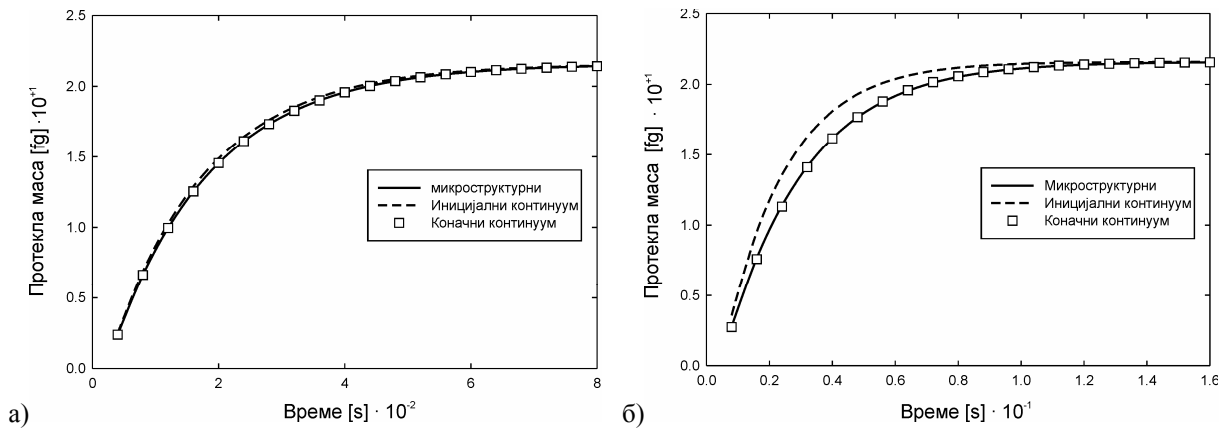


Слика 6.4.20 Поље компоненте X јединичног масеног флукса, микроструктурни модел са сферама, **а)** Дифузија у правцу осе X, први корак симулације $t = 0.004\text{s}$; **б)** пресечна равна на растојању: $Z=0.02 \mu\text{m}$.

Затим је извршен поступак нумеричке хомогенизације за пример са слике 6.4.18. Резултати почетне $D(c)$ криве и еквивалентне криве дифузионог коефицијента континуум модела су приказани на слици 6.4.21. Поступак нумеричке хомогенизације је извршен за два типа дифузије: Фикова дифузија и дифузија са утицајем површина.

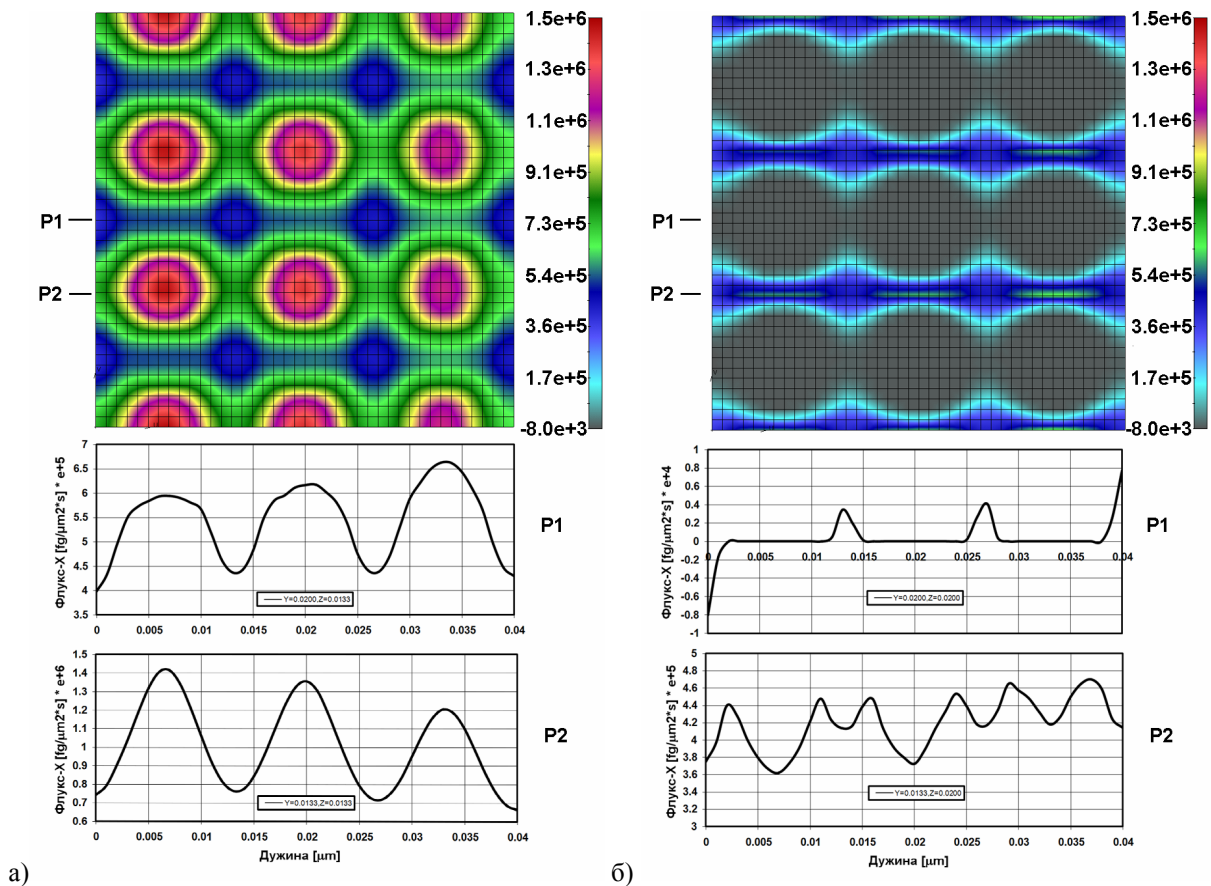


Слика 6.4.22 Крива зависности $D(c)$: почетна крива и еквивалентна крива коначног континуум модела.



Слика 6.4.23 Криве протекле масе кроз микроструктуру приказану на слици 6.4.18. а) Криве за микроструктурни модел за случај D(c), континуум модел са геометријски одређеним D(c), и континуум модел са коначном вредношћу D(c); б) Криве за микроструктурни модел за случај D(h,c), континуум модел са геометријски одређеним D(h,c), и континуум модел са коначном вредношћу D(h,c).

Резултати кривих протекле масе за оба режима, као и за микроструктурни, иницијални континуум и коначни континуум модел су приказани на сликама 6.4.23а и 6.4.23б.



Слика 6.4.24 Поље компоненте X јединичног масеног флуksа и дијаграми зависности јединичног масеног флуksа од растојања за две различите пресечне равни, и у линијама P1 и P2; а) пресечна раван на растојању $Z=0.0133 \mu\text{m}$ и дијаграми за линије P1 ($Y=0.0200, Z=0.0133$) и P2 ($Y=0.0133, Z=0.0133$); б) пресечна раван на растојању $Z=0.0200 \mu\text{m}$ и дијаграми за линије P1 ($Y=0.0133, Z=0.0200$) и P2 ($Y=0.0200, Z=0.0200$). Све димензију су дате у микрометрима.

И коначно, у циљу бољег увида у начин на који се врши дифузија у зонама око сферних структура, на сликама 6.4.24а и 6.4.24б су дата поља масеног флукса у одговарајућим пресечним равнима које пресецају референтну запремину, као и дијаграми промене масеног флукса дуж линија P1 и P2 модела.

6.5 Закључне напомене

Да резимирамо, у овој глави је прво формулисан микроструктурни хијерархијски дифузиони модел за општу микроструктурну геометрију, који укључује утицаје површинске интеракције. Утицаји интеракције су представљени функцијама скалирања, које су одређене применом МД симулације, и које представљају однос између стварне вредности и вредности дифузионог коефицијента у зони ван утицаја површина. Функције скалирања су изражене као функције растојања од површине унутрашњих структура, и концентрације, и израчунате су за локални координатни систем. Стога се могу разликовати два домена дифузије у композитном медијуму: домен слободне дифузије (описан Фиковим законом) и домен у околини граничних површина (дифузија са утицајем површина), који је представљен успореном дифузијом. Дифузија је затим одређена применом МКЕ методе. Утицаји граничних површине се могу видети када се пореде криве протекле масе са и без утицаја граничних површина. Затим је микроструктурни модел коришћен у оквиру овде уведених поступака нумеричке хомогенизације са циљем да се успостави еквивалентни континуум дифузиони модел. Конститутивни дифузиони параметри континуум модела, који се састоје од еквивалентне вредности дифузионог коефицијента слободне дифузије и еквивалентног растојања од унутрашњих површина, су уведени за сва три координатна правца. Поступак хомогенизације се заснива на услову да криве протекле масе за два модела морају бити исте (у оквиру нумеричке толеранције). Ови основни елементи, микроструктурни модел за одговарају референтну запремину и нумерички поступак хомогенизације, су општи и прецизни, и нуде нове могућности у моделирању дифузије у комплексним срединама, укључујући молекуларни транспорт у оквиру биолошких система, као што је међућелиски простор ткива. Општост нашег модела је илустрована на примерима са простом и сложеном микроструктуром, као што је приказано код микроструктура са влакнима и сферама. Приказана методологија може бити даље коришћена у циљу развоја ефективних хијерархијских модела са додатном сложености и додатним утицајима, као што је на пример укључивање вишеструког броја типова

молекула (на пример различити протеини/лиганди), вишеструке површине (разни типови ћелија са различитим рецепторима) као и различити медијум (т.ј. различити раствори). Такође, микроструктурни модели у одабраном малом домену и еквивалентни континуум модели у већем домену могу бити директно спрегнути (концепт подструктура који није овде приказан), или, еквивалентни континуум модели могу бити успостављени са различитим еквивалентним конститутивним параметрима у дифузионом домену, укључујући стохастичну дистрибуцију и повратну спрегу са микроструктурним моделима (детаљи су изван подручја овог истраживања).

7.

Закључна разматрања

Највећи део истраживања у прошлости из области дифузије је обављен на нивоу макро-скеале где фундаментални закони, као што су Фиков и Дарсијев закон, описују кретање одговарајуће супстанце кроз произвољни медијум. Међутим, на кретање супстанце кроз поре сложених микроструктура утичу не само граничне површине солида услед којих се мењају путање супстанце, већ и хемијска интеракција између супстанце и површина солида. Ова интеракција постаје веома битна и може знатно утицати на просечну брзину дифузионог процеса у нано-ограниченом простору. Стога, Фиков закон не може довољно прецизно да опише дифузиони процес па се површинска интеракција, која се јавља на молекулском нивоу, мора узети у обзир.

Један од начина да се одреде карактеристике дифузије са утицајем површина је молекуларна динамика (МД), помоћу које је могуће одредити интеракцију између супстанце и зида на атомском и молекулском нивоу. Међутим, због великог броја интеракција које треба да буду узете у обзир, МД постаје непрактична чак и за веома мале домене (реда милиметра). Осим метода молекуларне динамике, развијен је велики број метода механике континуума, као што је метод коначних елемената, у циљу изучавања порозних система. Код ових континуалних метода се узимају у обзир термодинамичке карактеристике, али се ипак физика утицаја површина оставља по страни.

На основу претходног излагања се долази до закључка да би повезивање метода молекуларне динамике и методе коначних елемената могло да доведе до успешног моделирања овако сложених система. Стога су у прошлости уведене разне шеме са циљем да се повежу МД и МКЕ методе, као на пример хибридне методе (Rudd and Broughton 1998, Hou and Wu 1997, Broughton et al. 1999), или методе премошћавања, такозване “брицинг скејл“ (bridging scale, Wagner and Liu 2003, Kojic et al. 2006, 2008а,б). Један од начина да се изврши повезивање јесте примена, у овом раду приказаног, хијерархијског модела који у себи садржи утицај површина и концентрације на процес дифузије у композитним медијумима. У наставку ћемо изложити закључке до којих смо дошли у сваком од поглавља ове дисертације.

У другом поглављу су описани основни процеси који се путем дифузије дешавају у живим организмима и биосистемима. На крају поглавља су описане основне једначине дифузије, и деференцијални облик једначине одржања масе који је коришћен у процесу нумеричког моделирања дифузије применом методе коначних елемената.

У трећем поглављу је описан поступак одређивања дифузионог коефицијента у силиконским наноканалима применом методе молекуларне динамике. Добијени резултати показују да моделирање силиконских наноканала коришћењем молекуларне динамике у условима равнотеже у потпуности описује теоријски и експериментално објашњене појаве на границама површина. Добијени резултати показују да ће на растојањима од зида мањим од 5 nm, дифузиони коефицијент молекула глукозе бити знатно смањен. Симулације су показале да је дифузиони коефицијент глукозе у наноканалима анизотропан, а и да је његова вредност знатно смањена на растојању од површине наноканала мањем од неколико нанометара. Добијени резултати показују да наноограничења, заједно са концентрацијом, утичу да дифузиони транспорт постане нелинеаран, па ова открића могу бити примењена на разне врсте раствора, укључујући и лекове.

У четвртном поглављу је описан основни концепт нумеричког моделирања дифузионог процеса применом методе коначних елемената. На основу приказаних резултата долази се до закључка да моделирање процеса дифузије методама механике континуума може бити коришћено за моделирање транспорта молекула у оквиру НДС уређаја. Коришћењем приближно одређених зависности дифузионог коефицијента од концентрације, помоћу нумеричког модела се могу добити веома добра поклапања са експерименталним резултатима. Поклапање експерименталних и нумеричких резултата је потврда да овај концепт и графички интерфејс софтвер могу бити коришћени за рационално дизајнирање НДС уређаја за испоруку лекова, па стога могу имати примену и у осталим доменима реда нанометра.

У петом поглављу је изложен хијерархијски приступ укључивања утицаја граничних површина, добијен применом МД симулација, на дифузиони процес моделиран помоћу МКЕ методе. У циљу укључивања зависности дифузионог коефицијента од растојања од граничних површина солида у дифузионом домену, уведене су одговарајуће функције скалирања дифузионог коефицијента. Први део приказане студије о хијерархијском моделирању показује да је утицај површина један од важнијих фактора који делују на процес дифузије у наноограниченим просторима, у којима део запремине који је под утицајем површине солида заузима велики део укупне

запремине. На основу добијених резултата може се закључити да ова рачунска шема може послужити као поступак за тачан опис дифузионог феномена у систему где је поршински слој доминантан. Осим тога, овде је представљен и проширени облик хијерархијског модела који укључује адсорбцију молекула на граничним површинама у оквиру дифузионог домена величине реда наноскале. Наша истраживања са различитим параметрима α , која су поткрепљена одговарајућим експерименталним резултатима, омогућавају нову врсту увида у процес дифузионог масеног транспорта кроз наноограничене структуре и успостављају везу између геометрије, површинских утицаја и кинетике масеног транспорта.

На почетку шестог поглавља је формулисан микроструктурни хијерархијски дифузиони модел за општу микроструктурну геометрију, који укључује утицаје површинске интеракције. Дифузија је затим одређена применом МКЕ методе. Затим је микроструктурни модел коришћен у оквиру овде уведених поступака нумеричке хомогенизације са циљем да се успостави еквивалентни континуум дифузиони модел. Конститутивни дифузиони параметри континуум модела, који се састоје од еквивалентне вредности дифузионог коефицијента слободне дифузије и еквивалентног растојања од унутрашњих површина, су уведени за сва три координатна правца. Ови основни елементи: микроструктурни модел за одговарајућу референтну запремину и нумерички поступак хомогенизације, су општи и прецизни, и нуде нове могућности у моделирању дифузије у комплексним срединама, укључујући молекуларни транспорт у оквиру биолошких система, као што је међућелијски простор ткива. Општост нашег модела је илустрована на примерима са простом и сложеном микроструктуром. Приказана методологија може бити даље коришћења у циљу генерисања ефективних хијерархијских модела са додатном сложеносћу и додатним утицајима, као што је на пример укључивање вишеструког броја типова молекула (на пример различити протеини/лиганди), вишеструке површине (разни типови ћелија са различитим рецепторима) као и код различитих врста медијума (т.ј. различитих врста раствора).

Литература

- Aggarwal N., Sood J., Tankeshwar K., *Anisotropic diffusion of a fluid confined to different geometries at the nanoscale*. Nanotechnology, 2007. **18**(33): p. 5.
- Alber F., Dokudovskaya S., L. M. Veenhoff, W. Zhang, J. Kipper, D. Devos, A. Suprpto, O. Karni-Schmidt, R. Williams and B. T. Chait, Nature **450** (7170), 683-694 (2007).
- Alder B. J., Wainwright T. E. (1959). "Studies in Molecular Dynamics. I. General Method". *J. Chem. Phys.* **31** (2): 459. Bibcode 1959 JChPh..31..459A.
- Allaire G., Pankratova I., Piatnitski A., *J. Funct. Anal.* **262** (1), 300-330 (2012).
- Allen M.P., Introduction to Molecular Dynamics Simulation, *Computational Soft Matter: From Synthetic Polymers to Proteins, Lecture Notes, John von Neumann Institute for Computing, NIC Series, Vol. 23, ISBN 3-00-012641-4, pp. 1-28, 2004.*
- Alpert S., Banks G., *The concentration dependence of the hemoglobin mutual diffusion coefficient*. Biophysical Chemistry, 1976. **4**(3): p. 287-296.
- Bathe K.J., *Finite Element Procedures*. Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, N.J., (1996)
- Ben-Avraham D., Havlin S. (2000). Diffusion and Reactions in Fractals and Disordered Systems. *Cambridge University Press*.
- Benssousan J. L., Papanicoulau G., *Asymptotic Analysis for Periodic Structures*. (North-Holland, Amsterdam 1978).
- Boutin C., Geindreau C., Periodic homogenization and consistent estimates of transport parameters through sphere and polyhedron packings in the whole porosity range, *Phys. Rev. E* **82**, 036313 (2010).
- Boving T. B., Grathwohl P., *J. Contam. Hydrol.* **53** (1-2), 85-100 (2001).
- Brodka A., Zerda T., Molecular dynamics of SF in porous silica. *J. Chem. Phys.* **1991**, 95, 9.
- Broughton J., et al., *Concurrent coupling of length scales: Methodology and application*. Physical Review B, 1999. **60**(4): p. 2391-2403.
- Caro, J., et al., *Zeolite membranes-state of their development and perspective*. Microporous and Mesoporous Materials, 2000. **38**(1): p. 3-24.
- Chapman S. J., Shipley R. J., Jawad R., *Bull. Math. Biology* **70**, 2334–2357 (2008).
- Chen K. C., Nicholson C., *PNAS* **97** (15), 8306–8311 (2000).

Chu W.H., Ferrari M., *Silicon Nanofilter with Absolute Pores and High Mechanical Strength*, SPIE, Vol. 2593, Ed. Paul Gourley, 1995, pp. 9-20.

Cosentino C., Amato F., Walczak R., Boiarski A., Ferrari M., Dynamic model of biomolecular diffusion through two-dimensional nanochannels. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 7358–7364.

Crank, J., *The mathematics of diffusion*, 2nd edn. Clarendon. 1975: Oxford.

Cruz-Chu E. R., Aksimentiev A., Schulten K., Water-silica force field for simulating nanodevices. *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 21497–21508.

Desai T.A., Chu W.H., Tu J.K., Beattie G.M., Hayek A., Ferrari M., “Microfabricated Immunoisolating Biocapsules”, *Biotechnology and Bioengineering*, Vol. 57, No. 1, 1997, pp. 118-120 (a).

Desai T.A., Chu W. H., Rasi G., Sinibaldi-VallebonaBorboni P., Beattie G. M., Hayek A., Ferrari M., in Proceedings of SPIE, San Jose, CA, USA, 1997, pp. 216–226 (б).

Desai T.A., Chu W.H., Rasi G., Vallebona P.S., Guarino E., Ferrari M., “Microfabricated Biocapsules Provide Short-Term Immunoisolation of Insulinoma Xenografts”, *Biomedical Microdevices*, Vol. 1, No. 2, 1999, pp. 131-181 (a).

Desai T.A., Hansford D., Kulinsky L., Nashat A., Rasi G., Tu J., Wang Y., Zhang M., Ferrari M., Nanopore technology for biomedical applications. *Biomed. MicrodeVices* **1999**, *2*, 11–40. (б).

Eitelberger J., Hofstetter K., *Composites Sci. Technology* **71** 145–151 (2011).

English, A., M. Dole, *Diffusion of sucrose in supersaturated solutions*. Journal of the American Chemical Society, 1950. **72**(7): p. 3261-3267.

Fine D., Grattoni A., Hosali S., Ziemys A., De Rosa E., Gill J, Kojic M., Milosevic M., Brousseau L., Medema R., Goodall R., Ferrari M., Liu X., A robust nanofluidic membrane with tunable zero-order release for implantable dose specific drug delivery. *Lab on a Chip*. 2010. *10*(22), 3074-3083.

Franks F., Physical chemistry of small carbohydrates equilibrium solution properties. *Pure Appl. Chem.* **1987**, *59*, 1189–1202.

Garcia A., Ista L., Petsev D., O’Brien M., Bisong P., Mammoli A., Brueck S., Lo’pez G., Electrokinetic molecular separation in nanoscale fluidic channels. *Lab. Chip* **2005**, *5*, 1271–1276.

Gardeniers H., Berg A., *Micro-and nanofluidic devices for environmental and biomedical applications*. International Journal of Environmental Analytical Chemistry, 2004. **84**(11): p. 809-819.

Gladden J.K., Dole M., *Diffusion in supersaturated solution-II: glucose solutions*. J. Am. Chem. Soc., 1953. **75**: p. 3900-3904.

- Goldstein H., *Classical Mechanics*. Addison Wesley, Reading, Massachusetts, second edition, 1980.
- Grattoni, A., et al., *Nanochannel Technology for Constant Delivery of Chemotherapeutics: Beyond Metronomic Administration*. Pharmaceutical Research, 2010: p. 1-9.
- Grattoni, A., et al., *Nanochannel Systems for Personalized Therapy and Laboratory Diagnostics*. Current Pharmaceutical Biotechnology, 2010. **11**(4): p. 343-365.
- Griess G. A., Serwer P., *Biophysical Journal* **65**, 138-148 (1993).
- Hashin Z., *J. Compos. Mater.* **2**, 284, 1968.
- Holmqvist P., Dhont J., Lang P., Anisotropy of Brownian motion caused only by hydrodynamic interaction with a wall. *Phys. Rev. E* **2006**, *74*, 21402–21407.
- Hosoda M., Sakai K., Takagi K., Measurement of anisotropic Brownian motion near an interface by evanescent light-scattering spectroscopy. *Phys. Rev. E* **1998**, *58*, 6275–6280.
- Hou T., Wu X., *A Multiscale Finite Element Method for Elliptic Problems in Composite Materials and Porous Media* 1*. Journal of Computational Physics, 1997. **134**(1): p. 169-189.
- Huang D., Cottin-Bizonne C., Ybert C., Bocquet L., Ion-specific anomalous electrokinetic effects in hydrophobic nanochannels. *Phys. Rev. Lett.* **2007**, *98*, 177801.
- Huisman W., Peters J., Zwanenburg M., de Vries S., Derry T., Abernathy D., van der Veen J., Layering of a liquid metal in contact with a hard wall. *Nature* **1997**, *390*, 379–381.
- Iijima, S., *Helical microtubules of graphitic carbon*. Nature, 1991. **354**(6348): p. 56-58.
- Islam, M. Einstein-Smoluchowski diffusion equation: A Discussion. *Phys. Scr.* **2004**, *70*, 120–125.
- Jorgensen W. L., Chandrasekhar J., Madura J. D., Impey R. W., Klein, M. L., Comparison of simple potential functions for simulating liquid water. *J. Chem. Phys.* **1983**, *79*, 926–935.
- Karniadakis G., Beskok A., Aluru N. R., *Microflows and Nanoflows: Fundamentals and Simulation*; Springer: New York, 2005.
- Keller C., Ferrari M. Milli-scale polysilicon structures. In *Solid-State Sensor and Actuator Workshop*, Hilton Head, SC, June 12-16, 1994;pp 132-137.
- Kojić M., Slavković R., Zivković M., Grujović N., *Metod konačnih elemenata I - Linearna analiza*, Mašinski fakultet u Kragujevcu, 1998.
- Kojic M., Slavkovic R., Grujovic N., Zivkovic M., Filipovic N., (1998, 2009) *PAK – FE program for linear and nonlinear analysis for solids, fluids, mass and heat transfer, biomechanics and coupled problems*; Mech. Eng. Faculty, University of Kragujevac; R & Center for Bioengineering, Kragujevac, Serbia.

- Kojic M., Bathe K.J., *Inelastic Analysis of Solids and Structures*, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, (2005).
- Kojic M., Filipovic N., Tsuda A. (2006). *A multiscale method for bridging dissipative particle dynamics and Navier-Stokes finite element equations for incompressible fluid and its application in biomechanics*. Proc. First South-East European Conference on Comp. Mechanics (Eds. M. Kojic and M. Papadrakakis), Kragujevac, Serbia.
- Kojic M., Filipovic N., Stojanovic B., Kojic N., (2008). *Computer Modeling in Bioengineering: Theoretical background, examples and software*. 200, 8: John Wiley & Sons. (a).
- Kojic M., Filipovic N., Tsuda A. (2008). *A mesoscopic bridging scale method for fluids and coupling dissipative particle dynamics with continuum finite element method*, Comp. Meth. Appl. Mech. Engrg., 197, 821-833(б).
- Kojic M., Kojic N., Milosevic M., Grattoni A., De Rosa E., Ferrari M., Finite element modeling of diffusion in NDS (nanochannel delivery system), 2nd International Congress of Serbian Society of Mechanics (IConSSM 2009), Palić (Subotica), Serbia, 1-5 June 2009.
- Kojic M., Milosevic M., Kojic N., Ferrari M., Ziemys A., On diffusion in nanospace, JSSCM, Vol. 5 / No. 1, 2011 / pp. 84-109 (a).
- Kojic M., Ziemys A., Milosevic M., Isailovic V., Kojic N., Rosic M., Filipovic N., Ferrari M., Transport in biological tissues, JSSCM – Special Issue for Scientific Conference: Biomedical engineering for human health, Vol. 5 / No. 2, 2011 / pp (б).
- Kojic M., Milosevic M., Kojic N., Ferrari M., Ziemus A., Diffusion in composite materials with surface interaction effects: microstructural and continuum models, Nature Materials (to be submitted), 2012.
- Kriz R., class MSE 2034: Elements of Material Engineering, Difusion in human body, online version at http://www.sv.vt.edu/classes/MSE2034_NoteBook/MSE2034.html (fall 1996).
- Lelong G., Price D. L., Douy A., Kline S., Brady J. W., Saboungi, M.-L. Molecular dynamics of confined glucose solutions. *J. Chem.Phys.* **2005**, 122, 164504.
- Lelong G., Price D. L., Brady J. W., Saboungi M.-L. Dynamics of trehalose molecules in confined solutions. *J. Chem. Phys.* **2007**, 127, 065102.
- Lennard-Jones J.E., 1925, “On the Forces between Atoms and Ions,” *Proceedings of the Royal Society of London. Series A*, **109**, pp. 584-597.
- MacKerell Jr A., et al., *J. Phys. Chem. B*, **102**(18), 3586-3616 (1998).
- Marciniak-Czochra A., Ptashnyk M., *SIAM J. Math. Anal.* **40** (1), 215–237 (2008).
- McNaught A. D., Wilkinson A., IUPAC. Compendium of Chemical Terminology (the “Gold Book”) (Blackwell Science, Oxford, 1997), XML on-line corrected version:

<http://goldbook.iupac.org> (2006) created by M. Nic, J. Jirat, and B. Kosata; updates compiled by A. Jenkins.

Milosevic M., Ziemys A., Ferrari M., Kojić M., Modeling of diffusion within nanochannels with the surface effects, 3rd International Congress of Serbian Society of Mechanics (IConSSM 2011), Vlasina Lake, Serbia, 5-8 July 2011.

Nelson M., Humphrey W., Gursoy A., Dalke A., Kale' L., Skeel R., Schulten K., Kufrin R. *Comput Phys Commun* 1995, 91, 111.

Nicolas M. O., Oden J. T., Vemagantia K., Remacle J. F., *Comput. Methods Appl. Mech. Engrg.* **176**, 265-278 (1999).

Ogata Y., Tsuboi T., Sakka T., Naito S., Oxidation of porous silicon in dry and wet environments under mild temperature conditions. *J. Porous Mater.* **2000**, 7, 63–66.

Okorn-Schmidt H. Characterization of silicon surface preparation processes for advanced gate dielectrics. *IBM J. Res. DeV.* **1999**, 43, 351–365.

Palma R., Himmel M. E., Liang G., Brady J. W., Glycosyl hydrolases in biomass conversion. In *ACS Symposium Series 769*; Himmel, M. E., Baker, J. O., Saddler, J. N., Eds.; American Chemical Society: Washington, DC, 2001.

PHED 200, Chapter 16 , Respiratory System, Eastern Michigan University, on-line version of course at http://people.emich.edu/pbogle/PHED_200/home/phed200.htm

Phillips J. C., Braun R., Wang W., Gumbart J., Tajkhorshid E., Villa, E., Chipot, C., Skeel, R. D., Kale' L., Schulten K., Scalable molecular dynamics with NAMD. *J. Comput. Chem.* **2005**, 26, 1781–1802.

Priel, S. et al. Multiscale modeling of protein transport in silicon membrane nanochannels. Part 1. Derivation of molecular parameters from computer simulations. *Biomed. Microdev.* **8**, 277-290 (2006).

Rahman A. (1964). "Correlations in the Motion of Atoms in Liquid Argon". *Phys Rev* **136** (2A): A405-A411. Bibcode 1964 PhRv..136..405R.

Rapaport D.C., *The Art of Molecular Dynamics Simulation*, Cambridge University Press, (2004).

Rudd, R. and J. Broughton, *Coarse-grained molecular dynamics and the atomic limit of finite elements*. *Physical Review B*, 1998. **58**(10): p. 5893-5896.

Saether E., A Multiscale Method for Simulating Fracture in Polycrystalline Metals, PhD Dissertation, , Faculty of the Virginia Polytechnic Institute and State University, 2008.

Sangani A. S., *J. Polymer Sc: Part B: Polymer Physics* **24**, 563-575 (1986).

Schuster, J., Cichos, F., Borczykowski C., Anisotropic diffusion of single molecules in thin liquid films. *Eur. Phys. J. E* **2003**, 12, 75–80.

- Sell S.A., Wolfe P.S., Garg K., McCool J.M., Rodriguez, I.A., Bowlin, G.L. The Use of Natural Polymers in Tissue Engineering: A Focus on Electrospun Extracellular Matrix Analogues. *Polymers* 2010, 2, 522-553.
- Sinha P. M., Valco G., Sharma S., Liu X., Ferrari M., Nanoengineered device for drug delivery application. *Nanotechnology* 2004, 15, S585–S589.
- Smith W.F., Foundations of Materials Science and Engineering 3rd ed., McGraw-Hill (2004).
- Swope W.C., Andersen H.C., Berens P.H., and Wilson K.R., 1982, “The Velocity Verlet Algorithm,” *J. Chem. Phys.* **76**, p. 637.
- Topgaard D., Soderman, O. Diffusion of water absorbed in cellulose fibers studied with ¹H-NMR. *Langmuir* 2001, 17, 2694–2702.
- Wagner GJ, Liu WK (2003). *Coupling of atomistic and continuum simulations using a bridging scale decomposition*, *J. Comput. Phys.*, 190, 249-274.
- Yu W., Tnag T., *Int. J. Solids Struct.* **44** (22-23), 7510–7525 (2007).
- Zhang H., Selim H. M., *J. Contam. Hydrol.* **126** 121–129 (2011).
- Zhu Y., Granick S., Rate-dependent slip of Newtonian liquid at smooth surfaces. *Phys. Rev. Lett.* **2001**, 87, 96105.
- Zhuravlev L. T. The surface chemistry of amorphous silica. Zhuravlev model. *Colloids Surf. A* **2000**, 173, 1–38.
- Ziemys A., Ferrari M., Cavasotto C. N. Molecular Modeling of Glucose Diffusivity in Silica Nanochannels. *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2009**, 9, 6349–6359.
- Ziemys A., Grattoni A., Fine D., Hussain F., Ferrari M., *Confinement effects on monosaccharide transport in nanochannels*, *The Journal of Physical Chemistry B* (2010) 132–137.
- Ziemys A., Kojic M., Milosevic M., Kojic N., Hussain F., Ferrari M., Grattoni A. (2011). *Hierarchical modeling of diffusive transport through nanochannels by coupling molecular dynamics with finite element method*, *Journal of Computational Physics*, 230, 5722–5731.
- Ziemys A., Kojic M., Milosevic M., Ferrari M., *Interfacial Effects on Nanoconfined Diffusive Mass Transport Regimes*, *Phys. Review Letters*, 2012, Volume 108, Issue 23, 236102.