



VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

FAKULTA CHEMICKÁ

FACULTY OF CHEMISTRY

ÚSTAV FYZIKÁLNÍ A SPOTŘEBNÍ CHEMIE

INSTITUTE OF PHYSICAL AND APPLIED CHEMISTRY

MIKROREOLOGICKÉ MODELOVÁNÍ NÁSTROJEM COMSOL MULTIPHYSICS

MICRORHEOLOGY MODELING WITH COMSOL MULTIPHYSICS PACKAGE

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

BACHELOR'S THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Jakub Koláček

VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

prof. Ing. Miloslav Pekař, CSc.

BRNO 2022

Zadání bakalářské práce

Číslo práce: FCH-BAK1640/2021 Akademický rok: 2021/22
Ústav: Ústav fyzikální a spotřební chemie
Student: **Jakub Koláček**
Studijní program: Chemie a chemické technologie
Studijní obor: bez specializace
Vedoucí práce: **prof. Ing. Miloslav Pekař, CSc.**

Název bakalářské práce:

Mikroreologické modelování nástrojem COMSOL Multiphysics

Zadání bakalářské práce:

1. Seznámit se se základy mikroreologie, experimentálním provedením pasivní mikroreologie.
2. Seznámit se se základními funkcemi nástroje COMSOL Multiphysics, zejména modulu "Particle Tracking".
3. Navrhnout vhodné základní modely mající vztah k mikroreologickým experimentům realizovaným na mateřském ústavu.
4. S navrženými modely provést vzorové studie.
5. Diskutovat využitelnost zadaného modelování na mateřském ústavu.

Termín odevzdání bakalářské práce: 27.5.2022:

Bakalářská práce se odevzdává v děkanem stanoveném počtu exemplářů na sekretariát ústavu. Toto zadání je součástí bakalářské práce.

Jakub Koláček
student

prof. Ing. Miloslav Pekař, CSc.
vedoucí práce

prof. Ing. Miloslav Pekař, CSc.
vedoucí ústavu

V Brně dne 1.2.2022

prof. Ing. Michal Veselý, CSc.
děkan

ABSTRAKT

Tato bakalářská práce se zaměřuje na modelování Brownova pohybu pomocí nástroje COMSOL Multiphysics a modulu Particle Tracing. Cílem práce bylo navrhnout a vytvořit základní modely, které budou schopny věrně simulovat pohyb mikročástic ve viskózním a viskoelastickém prostředí, využitelné pro modelování pasivní mikrorheologie. V rámci této práce byly vytvořeny skripty v programu Matlab pro výpočet MSD z výsledků simulací, byla provedena validace viskózního modelu s experimentálními daty a dále byly navrženy základní modely pro simulaci viskoelastického prostředí. Pro návrh těchto modelů byly zvoleny dva odlišné postupy, a to využití rigidních překážek za předpokladu diskrétního prostředí a matematický model uvažující kontinuální prostředí.

Data z viskózního modelu prokázala dobrou shodu s experimentálními výsledky. Výsledky z viskoelastických simulací jsou prezentovány a je diskutován další možný vývoj těchto modelů pro možné praktické využití. Nejblíže se viskoelastickému chování přiblížil kontinuální matematický model, kdy bylo u vyhodnocení MSD pozorováno charakteristické zakřivení.

ABSTRACT

This bachelor thesis focuses on modeling Brownian motion using the COMSOL Multiphysics package and its Particle Tracing module. The aim of the work is to design and create elementary models that will be able to suitably simulate the movement of microparticles in viscous and viscoelastic environments, which can later be used for modeling passive microrheology. Within this work, Matlab scripts were created for the calculation of MSD from the simulation results, validation of the viscous model was performed on experimental data and elementary models for the simulation of the viscoelastic environment were also designed. Two different approaches were chosen for the design of these models, namely the use of rigid obstacles under the assumption of a discrete environment and a mathematical model assuming continuous environment.

Data from the viscous model showed good agreement with the experimental results. The results of viscoelastic simulations are presented, and further possible development of these models is discussed. The continuous mathematical model is considered closest to modeling viscoelastic behavior because of a characteristic curvature that was observed in the evaluation of MSD.

KLÍČOVÁ SLOVA

Brownův pohyb, mikrorheologie, COMSOL Multiphysics, particle tracing

KEYWORDS

Brownian Motion, Microrheology, COMSOL Multiphysics, Particle Tracing

KOLÁČEK, Jakub. *Mikroreologické modelování nástrojem COMSOL Multiphysics*. Brno, 2022. Dostupné také z: <https://www.vutbr.cz/studenti/zav-prace/detail/138972>. Bakalářská práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta chemická, Ústav fyzikální a spotřební chemie. Vedoucí práce Miloslav Pekař.

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracoval samostatně a že všechny použité literární zdroje jsem správně a úplně citoval. Bakalářská práce je z hlediska obsahu majetkem Fakulty chemické VUT v Brně a může být využita ke komerčním účelům jen se souhlasem vedoucího bakalářské práce a děkana FCH VUT.

.....
podpis studenta

PODĚKOVÁNÍ

Na tomto místě bych rád poděkoval vedoucímu své bakalářské práce prof. Ing. Miloslavu Pekařovi, CSc., za odborné vedení, za pomoc a rady při zpracování této práce.

OBSAH

1	ÚVOD.....	7
2	TEORETICKÁ ČÁST	8
2.1	Mikroreologie.....	8
2.1.1	Multiple Particle Tracking (MPT, SPT).....	10
2.1.2	Two-point microrheology (TPM).....	12
2.1.3	Dynamický rozptyl světla (DLS)	12
2.1.4	Difuzní vlnová spektroskopie (DWS)	14
2.2	Brownův pohyb.....	14
2.2.1	Matematický popis Brownova pohybu	15
2.3	Střední kvadratický posun (MSD)	17
2.4	MSD a charakteristika pohybu částice	18
2.5	COMSOL Multiphysics	20
2.5.1	Práce s programem a tvorba modelu	20
2.5.2	Modul Particle Tracing.....	22
2.5.3	Využití nástroje COMSOL Multiphysics pro mikroreologii	23
3	EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST	24
3.1	Výpočet MSD v aplikaci MATLAB	24
3.2	Základní model Brownova pohybu	24
3.3	Analýza síly F_B z výsledků simulace	25
3.4	Ověření základního modelu	26
3.4.1	PEG mikročástice v glycerolu.....	26
3.4.2	PS v glycerolu	27
3.5	Návrh modelu simulující viskoelastické prostředí	28
3.5.1	2D model s překážkami.....	28
3.5.2	3D model s překážkami.....	30
3.5.3	Matematický model viskoelastického prostředí.....	31
4	VÝSLEDKY A DISKUSE.....	33
4.1	Výpočty a analýza MSD	33
4.2	Ověření základního modelu a výpočtu MSD	33
4.3	Modely viskoelastického prostředí	34
4.3.1	2D model s překážkami.....	35

4.3.2	3D model s překážkami.....	36
4.3.3	Matematický model.....	37
4.4	Využití modelů na mateřském ústavu	40
5	ZÁVĚR.....	41
6	SEZNAM POUŽITÝCH ZDROJŮ	42
7	SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	47
8	SEZNAM PŘÍLOH	48

1 ÚVOD

Studiu hydrogelů jako nosičů léčiv nebo sledování transportu léčiv v biologických systémech a tkáních je stále věnována větší a větší pozornost. Tyto systémy jsou charakteristické svou komplexností a studování jejich struktury a jak tato struktura ovlivňuje transport látek je pro tyto aplikace kritické. Pro řešení a studování této problematiky se právě využívají mikroreologické experimenty, zejména pasivní mikroreologie.

Poměrně novým přístupem na fakultě je využití simulací pro podporu těchto experimentů. Vzhledem k časové náročnosti klasických experimentů v laboratoři, ať už je to příprava vzorků nebo samotné měření, poskytují simulace jednoznačnou výhodu v rychlosti přípravy a vyhodnocení dat – při vhodně navržených modelech je možné simulacemi optimalizovat prováděné experimenty efektivněji a v mnohem kratším čase.

Tato práce si klade za cíl navrhnout základní modely, které by mohly být později využity pro podporu těchto experimentů, a rámcově poskytnout možnosti v oblasti dalšího řešení této problematiky a otevřít tak cestu dalším simulačním experimentům. Navržené modely jsou poté analyzovány jednoduchými studiemi a je ověřována jejich shoda s experimentálními daty.

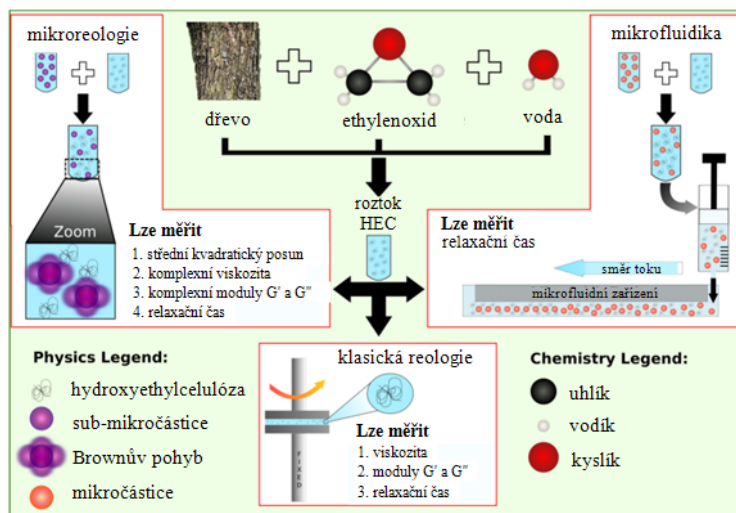
Teoretická část se nejdříve zaměřuje obecně na mikroreologii jako obor a poskytuje základní přehled o používaných technikách provedení mikroreologických experimentů. Dále se práce zaměří na fyzikální a stručnou matematickou podstatu sledovaných jevů, které jsou potřeba pro správnou charakteristiku tvořených modelů a pro lepší pochopení problematiky. V poslední části bude představen multifyzikální software COMSOL Multiphysics, ve kterém byla provedena experimentální část této práce.

Experimentální část se věnuje vyhodnocení MSD dat z vypočtených simulací a prezentuje různé přístupy k modelování dané problematiky a návrhy patřičných modelů. Dále je diskutován další vývoj těchto modelů.

2 TEORETICKÁ ČÁST

2.1 Mikroreologie

Mikroreologie je obor zabývající se studiem lokálních reologických vlastností pomocí sledování trajektorie mikročástic suspendovaných v kapalině. V mnoha ohledech tato technika doplňuje klasickou reologii (Obrázek 1), která se provádí v makroskopickém měřítku pomocí reometru.



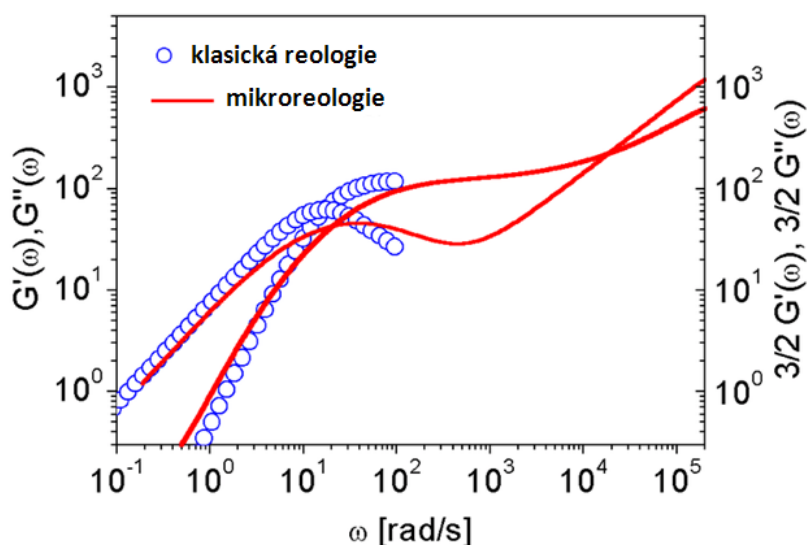
Obrázek 1 Schéma komplexního studia hydroxyethyl celulózy využitím klasické reologie, mikroreologie a mikrofluidiky [1]

Podle „hnací síly“ sledovaných mikročástic můžeme mikroreologii rozdělit na dvě části, a to na mikroreologii pasivní a aktivní. Pasivní mikroreologie využívá pro pohyb mikročástice náhodný tepelný pohyb vyvolaný srážkami molekul v médiu. U aktivní mikroreologie je pohyb částic realizován vnější silou. Tou může být působení vnějšího magnetického pole, optická pinzeta, či využití gravitační nebo odstředivé síly.

Mikroreologie se v mnoha ohledech liší od klasické reologie. Výhody jsou patrné při zkoumání biologických systémů a vzorků, u kterých není možné získat větší objemy nebo získání větších objemů je nákladné [2]. Mikroreologické metody dokáží využít vzorky už od objemů cca 10^{-15} – 10^{-12} litrů. U klasické reologie se minimální objem vzorku pohybuje kolem 10^{-6} litrů [3].

Reologické vlastnosti materiálu mohou být touto metodou měřeny ve velkém rozsahu frekvencí, a to zejména ve vyšších hodnotách až k jednotkám kHz [2; 4]. Tuto skutečnost demonstruje i Obrázek 2.

Využití mikroreologie může také vnést náhled do vnitřní struktury materiálu a odhalit jeho heterogenitu, kterou klasická reologie odhalit nedokáže [5].



Obrázek 2 Shoda mikroreologických měření s reologickými v nižších frekvencích a rozšíření zjištěných dat ve vyšších frekvencích pomocí mikroreologie. Autor uvádí použití korekčního faktoru $3/2$ pro porovnání hodnot, nutností použití této korekce si není jistý [6].

Pasivní mikroreologie má i určité nedostatky a není proto univerzální metodou. Ve standardních přístupech vyžaduje alespoň částečně transparentní vzorky a špatně charakterizuje materiály s vysokými moduly.

Dříve (2007) byla jako limitace mikroreologických metod uváděna výpočetní náročnost, ta ovšem v dnešní době již není relevantní. Některé limitace je možné obejít kombinací metod, jejich využívání však nemusí být tak rozšířené. Netransparentní vzorky je například možné studovat využitím rentgenové spektroskopie (XPCS) [7; 8].

Tato práce je zaměřena na modelování experimentů sledující „samovolný“ pohyb částic, tedy pasivní mikroreologii, nicméně je vhodné zmínit určité rozdíly obou přístupů.

Aktivní mikroreologie dokáže na rozdíl od pasivní mikroreologie zkoumat i tuhé materiály, kde tepelný pohyb molekul není natolik silný, aby mikročástice rozpohyboval. Dále tyto metody dokážou přispět v oblasti aktivních biologických systémů, kde je pohyb částic ovlivněn např. molekulovými motory. Dokáže tedy studovat systém mimo jeho termodynamickou rovnováhu a umožňuje studovat nelineární reologické vlastnosti média.

Obecně jsou jako sondy využívány koloidní částice o rozměrech od několika nanometrů do několika mikrometrů. Velikost těchto částic je důležitá zejména pro pasivní mikroreologii, kdy tepelné fluktuace musí být dost silné na to, aby uvedly částici do měřitelného pohybu. Vhodná sonda pro mikroreologická měření by měla splňovat tři základní charakteristické předpoklady [2]:

1. Částice využívané pro sledování by měly mít stejný tvar i velikost.
2. Částice by měly být stabilní, odolávat chemické degradaci a neagregovat.
3. Povrch těchto částic by neměl nijak zásadně ovlivňovat okolní prostředí.

V praxi jsou nejčastěji využívány mikročástice z polystyrenu, které je možné pořídit v různých velikostech a jejich výhodou je jejich hustota při využití ve vodných roztocích. Hustota polystyrenu je $1,055 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ při běžné laboratorní teplotě $20 \text{ }^\circ\text{C}$. Rychlost sedimentace je tedy značně omezena, nicméně nemůže být úplně zanedbána.

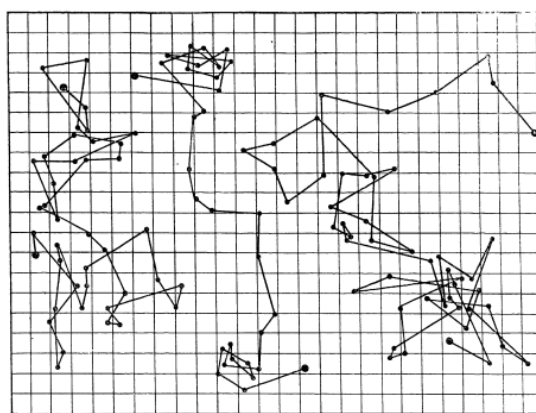
Dalšími hodně využívanými sondami je např. silika. Ta se využívá u organických roztoků, u těchto typů částic je velkým problémem hustota, která se pohybuje okolo $2,65 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$.

Pro využití mikrereologického měření je v podstatě možné využít jakékoliv částice, které splňují výše uvedená kritéria. Jako sondy pro mikrereologická měření se využívají i melaminové pryskyřice nebo přímo biologické části buňky, jako např. organely [9].

Multiple Particle Tracking (MPT) nebo také Single Particle Tracking (SPT) označuje základní a nejrozšířenější metodu mikrereologie, kdy je sledován soubor částic a uvažujeme, že jejich chování je na sobě nezávislé. Z tohoto důvodu se někdy označuje právě jako „single particle“. Two-particle microrheology (TPM) je naopak označení speciální metody, která vychází z MPT a sleduje korelovaný pohyb dvou částic.

2.1.1 Multiple Particle Tracking (MPT, SPT)

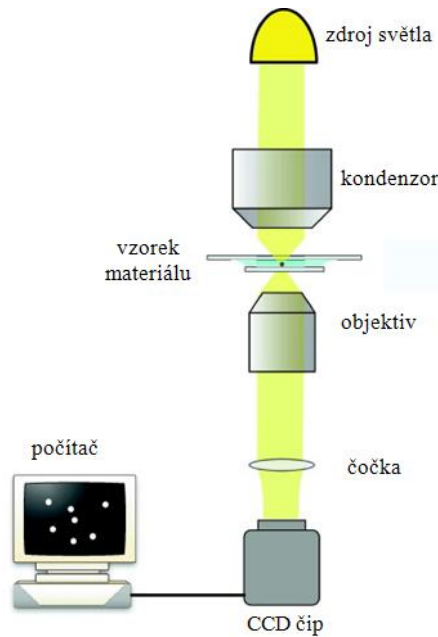
Základní a nejstarší metoda mikrereologie, označovaná také jako videomikrereologie, je založena na sledování trajektorií jednotlivých mikročástic pomocí mikroskopu a záznamového zařízení. První experimenty, které můžeme zařadit do oboru mikrereologie, pochází z roku 1913 od francouzského fyzika J. Perrina.



Obrázek 3 Trajektorie částic z experimentu J. Perrina [10]

Pro tuto metodu je možné využít jak klasické, tak i fluorescenční mikroskopy [2]. Více využívaná jsou měření právě fluorescenčními mikroskopy, která přináší vyšší kontrast a lepší poměr signál/šum.

Obraz je zaznamenáván CCD čipem, který se dá považovat za nejběžnější v laboratorním prostředí. V některých případech se využívá i CMOS čip, který dosahuje vyšších snímacích frekvencí než CCD. Zajímavý může být pro mikrereologii i současný vývoj optických čipů, kterému dominují tzv. sCMOS čipy (scientific Complementary Metal–Oxide–Semiconductor), které poskytují velmi vysoké rozlišení a vysoké snímací frekvence [11].



Obrázek 4 Základní uspořádání experimentu pro MPT [12]

Záznam obrazu je ukládán buď přímo do vyhodnocovacího zařízení nebo lokálně na záznamové zařízení, které poté komunikuje s vyhodnocovacím softwarem. Vzhledem k vyšším snímacím frekvencím, použitému rozlišení a nutnosti využít formáty dat s bezztrátovou kompresí, je nutné počítat s určitou kapacitou pro ukládání dat z experimentu. Jeden desetisekundový záznam pořízený na megapixelové kamery s hloubkou 18 bitů a snímací frekvencí 100 snímků za sekundu zabere 1 GB místa na disku [2].

Vlastnosti použité kamery určují spodní hranice experimentu jako je $\tau_{\min} = 1/f$, kde f je snímací frekvence (s^{-1}) a τ_{\min} nejnižší možný časový interval pro analýzu posunu (time lag). Doba expozice by neměla překročit desetinu τ_{\min} [13]. Maximální možná frekvence pro analýzu viskoelastického chování je daná snímací rychlostí f použité kamery.

2.1.1.1 Zpracování obrazových dat

Jednotlivé snímky jsou nejdříve prokládány filtry pro zvýšení kontrastu a eliminaci šumu. Pozice mikročástice je poté určena na základě intenzity pixelů [2]. Nejjasnější lokální body jsou považovány za odhad počáteční pozice, která je dále aproximována na základě analýzy intenzit okolních pixelů a tato aproximace vede k rozlišení pozice i na subpixelové úrovni.

Samotná poloha částic nemá vysokou vypovídající hodnotu o vlastnostech materiálu, a proto je potřeba přiřadit částicím identifikátory, které by propojily jejich pozice napříč snímky. Výsledkem takové analýzy jsou jedinečné a nezávislé trajektorie jednotlivých částic. K propojení snímků je využívána Van Hooveova korelační funkce. Pravděpodobnost, že se částice posune o vzdálenost δ za čas τ je dána rovnicí

$$G_s(\delta, \tau) = \frac{e^{\left(\frac{-\delta^2}{4D\tau}\right)}}{4\pi D\tau}, \quad (1)$$

pro částice ve viskózním prostředí s difuzním koeficientem D . Na základě této korelační funkce jsou částice na snímcích propojeny mezi sebou. Výstupem měření je soubor dat obsahující čtyři nezávislé proměnné: identifikátor částice, identifikátor snímku, poloha částice v ose x a poloha částice v ose y . Tato data jsou využita pro výpočet středního čtvercového posunu – MSD. Ten je počítán jako

$$\text{MSD}(\tau) = \langle \Delta r(\tau)^2 \rangle = \langle [\mathbf{r}(t) - \mathbf{r}(t + \tau)]^2 \rangle, \quad (2)$$

kde \mathbf{r} je polohový vektor částice, τ je časový posun (time lag) a závorky $\langle \rangle$ označují průměr celého časového průběhu pro všechny sledované mikročástice. Na základě MSD je možné charakterizovat disperzní prostředí a určit jeho reologické parametry, jak je představeno dále v kapitole 2.4.

Jak je patrné z rovnice (2), výsledný MSD je počítán jako průměr všech částic v zorném poli. Každá částice se pohybuje ve svém mikroprostředí, což je výhodné v homogenním prostředí, kdy získáme správnou hodnotu charakterizující okolní prostředí. Problém nastává u prostředí, která nejsou homogenní a vzorek je možné rozdělit do domén, kdy je pozorováno jiné chování u různých skupin částic.

Toto chování je často složité identifikovat. Na výsledném MSD se nemusí projevit díky rušícímu efektu více domén, případně může poskytovat zavádějící výsledky [2]. Pro rozlišení homogenity se často využívá statistický F-test s hladinou významnosti $\alpha = 0,05$, kdy se pro každou částici vypočítá Van Hooveova korelační funkce a následně je porovnáván jejich rozptyl [14; 15].

2.1.2 Two-point microrheology (TPM)

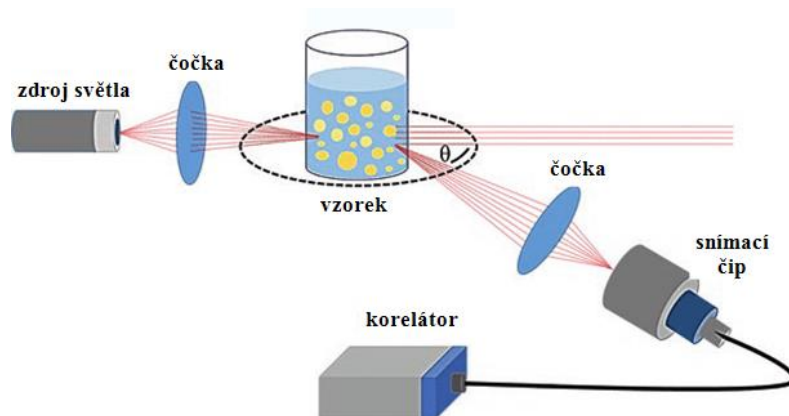
Tato metoda se v praxi provádí shodně jako sledování částic pomocí metody MPT. Liší se ale vyhodnocením dat, kdy se v tomto případě sleduje korelovaný pohyb dvou částic, nikoliv jednotlivých částic.

Základní MPT metoda předpokládá platnost hypotézy kontinuálního prostředí, která je platná pro tekutiny, kde jejich mikrostruktura je mnohem menší než sledovaná mikročástice. Při využití TPM jsou částice od sebe vzdáleny o určitou vzdálenost. Při pohybu sond dochází k toku tekutiny kolem částice a vytvoření pole rychlosti v tekutině, které vytváří vlny, které ovlivňují druhou částici a naopak.

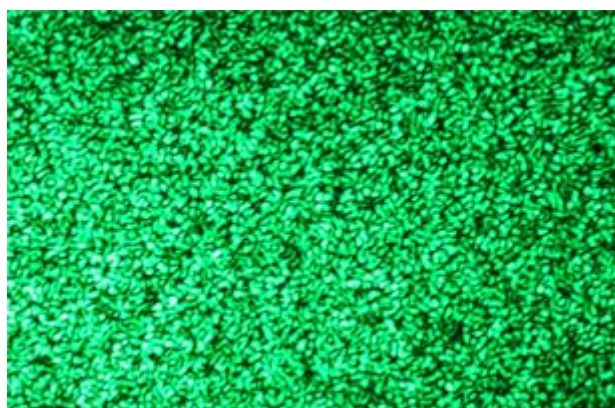
Tato technika je méně citlivá na lokální mikroprostředí částic a je lépe schopna charakterizovat prostředí nacházející se mezi párem částic. Nevýhodou této metody je fakt, že pro vyhodnocení je potřeba větší množství dat, a to nejlépe o $(d/2a)^2$ kde d je vzdálenost částic a a jejich poloměr [2].

2.1.3 Dynamický rozptyl světla (DLS)

Metoda DLS není založena na přímém sledování částic, ale na sledování rozptylu světla mikročásticemi. Částice rozptýlí dopadající světlo do určitého obrazu, označovaného jako speckle pattern (Obrázek 6). Pokud by se částice vůbec nepohybovaly zůstal by obraz konstantní, díky tepelnému pohybu se ale částice neustále pohybují a tento obraz se mění v závislosti na čase. Z těchto změn je možné vypočítat jejich posun v čase.



Obrázek 5 Princip dynamického rozptylu světla. Obraz rozptýleného světla (speckle pattern), který je promítán na detektor se v důsledku fluktuací mění a díky změnám intenzity je možné sledovat pohyb částic [16].



Obrázek 6 Příklad obrazu rozptýleného světla (speckle pattern) vytvořeného metodou DLS [17].

MSD se získá z autokorelační funkce pro intenzitu dopadajícího světla g_1 . Tato funkce sleduje fluktuace intenzity daného „zrna“ v závislosti na čase. Její normalizovaný tvar je

$$g_1(\tau) = \frac{\langle I(t_0)I(t_0 + \tau) \rangle}{\langle I \rangle^2}. \quad (3)$$

Vztah mezi MSD a autokorelační funkcí (3) znázorňuje rovnice

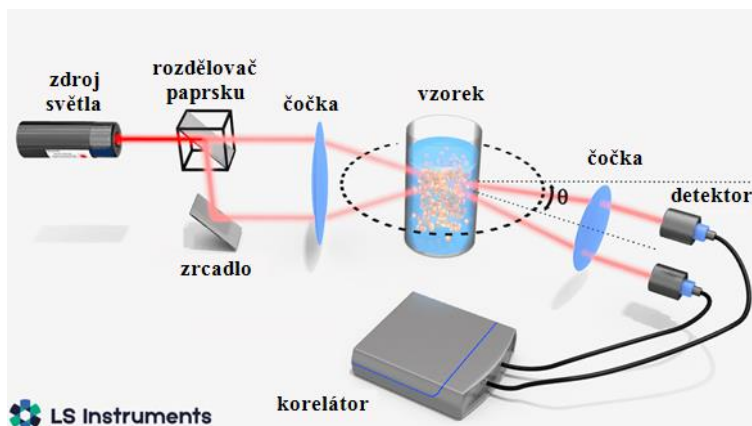
$$\langle \Delta r(\tau)^2 \rangle = \frac{6}{q^2} [\log(g_1(0)) - \log(g_1(\tau))], \quad (4)$$

kde $g_1(0)$ označuje počáteční hodnotu autokorelační funkce, tzn. hodnotu na začátku měření a q je velikost vektoru rozptylu, který závisí na úhlu rozptylu θ , indexu lomu prostředí n a vlnové délce světla λ

$$q = \frac{4\pi n}{\lambda} \sin\left(\frac{\theta}{2}\right). \quad (5)$$

Touto metodou je možné měřit vzorky, které jsou transparentní či jen mírně kalné a kde nedochází k násobnému rozptylu světla, které by mohlo rušit měření. V současné době existují i způsoby, jak tento nežádoucí efekt překonat, a to například pomocí 3D vzájemně korelované DLS (Obrázek 7) [18].

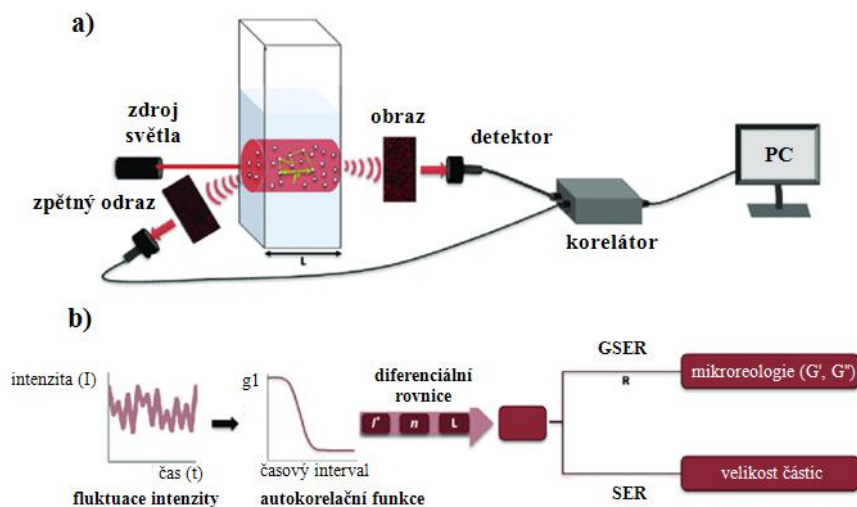
Analogickou metodou k DLS je i často využívaná fluorescenční korelační spektroskopie (FCS). Výhody a nevýhody této metody souvisí obecně s fluorescenčními technikami.



Obrázek 7 Schéma měření zakalených vzorků metodou 3D vzájemně korelované DLS [19]

2.1.4 Difuzní vlnová spektroskopie (DWS)

Pro více zakalené vzorky je možné využít metodu DWS, která je limitním opakem měření dynamického rozptylu světla. Tato metoda nesleduje rozptyl vytvořený konkrétní částicí, ale využívá statistické metody, a naopak vyžaduje násobný rozptyl světla pro vyhodnocení jejich pohybu. Tato metoda je proto vhodná pro měření vysoce turbidních vzorků.



Obrázek 8 a) Schéma měření pomocí DWS b) Schéma postupu při zpracování dat, tento postup je totožný pro obě zmiňované metody založené na rozptylu světla. [20]

2.2 Brownův pohyb

Brownův pohyb byl „nechtěný“ objev skotského botanika Roberta Browna. Ten v roce 1827 pod mikroskopem studoval pylová zrna ve vodě, která se samovolně pohybovala bez žádné zřejmé vnější síly. Nezávisle na Brownově experimentu publikoval Albert Einstein v roce 1905 článek *O pohybu malých částic suspendovaných ve stacionární kapalině vycházející z molekulárně kinetické teorie tepla* [21], kde představil teorii pro tepelný pohyb, který Brown pozoroval. Einsteinův přístup vycházel z kinetické teorie látek a statistické mechaniky [22].

Einsteinovu teorii dokázal a potvrdil sérií několika experimentů v roce 1908 již dříve zmiňovaný Jean Perrin, který na základě série několika různých experimentů stanovoval Avogadrovo číslo. Využitím Einsteinovy teorie došel ke stejnému výsledku a tím poskytl velmi silný experimentální důkaz potvrzující platnost kinetické teorie látek [23].

Pro lepší kontext by bylo vhodné zmínit, že v tomto období probíhaly velké diskuse mezi zastánci atomové teorie, kteří tvrdili, že hmota je diskrétní (Einstein, Perrin) a příznivce pozitivismu (Ostwald, Mach), kteří pokládali existenci atomů jako fiktivní matematické konstrukty a považovali kontinuální energii jako základní fyzikální podstatu [23]. Za tuto práci a obecně za důkaz existence molekul a atomů získal Perrin v roce 1926 Nobelovu cenu za fyziku [24].

Brownův pohyb je tedy náhodný pohyb mikročástic v tekutině, který je vyvolán náhodnými srážkami molekul dané kapaliny nebo plynu. Vzhledem k velmi vysoké frekvenci těchto srážek a jejich působení na částici z různých směrů je výsledný vektor rychlosti mikročástice náhodný a částice vykonává pohyb matematiky označovaný jako náhodná procházka.

Einstein ve své teorii popisuje vztah mezi vnitřní energií systému a difúzním koeficientem

$$\langle \Delta r(\tau)^2 \rangle = 2nD\tau = 2n \frac{k_B T}{\gamma} \tau, \quad (6)$$

kde n je dimenze sledovaného posunu, D difúzní koeficient, τ časový interval posunu. k_B je Boltzmanova konstanta, T termodynamická teplota a γ frikční koeficient.

2.2.1 Matematický popis Brownova pohybu

Pohyb mikročástice je možné popsat pohybovou rovnicí

$$m \frac{d\mathbf{v}(t)}{dt} = \mathbf{F}(t), \quad (7)$$

kde $\mathbf{F}(t)$ je celková síla působící na částici. Budeme uvažovat, že na částici působí dvě síly, síla uvádějící částici do pohybu a síla brzdící pohyb (odpor prostředí, viskozita). V tomto případě budeme zanedbávat gravitační sílu a budeme uvažovat že hustota prostředí a částice je totožná.

Jak již bylo zmíněno, částici uvádí do pohybu náhodné srážky molekul prostředí. Tyto srážky můžeme obecně popsat stochastickou (náhodnou) funkcí, odpor prostředí můžeme definovat jako reakci systému na pohyb částice a dostaneme rovnici

$$m \frac{d\mathbf{v}(t)}{dt} = \boldsymbol{\xi}(t) - \gamma \mathbf{v}(t), \quad (8)$$

kteřou Paul Langevin popsal v roce 1908 pohyb Brownovy částice. Jedná se o stochastickou diferenciální rovnici kde $\boldsymbol{\xi}(t)$ je náhodná fluktuující funkce a γ je frikční koeficient.

Pro další popis budeme uvažovat pouze pohyb v ose x . Náhodná funkce $\xi(t)$ má určité vlastnosti a to

$$\langle \xi(t) \rangle = 0, \quad (9)$$

kde závorky $\langle \rangle$ značí, že se jedná o průměr hodnot v čase [25]. Tento vztah nám říká, že pro dostatečně dlouhé časové rozpětí má síla nulovou střední hodnotu. Vzhledem k velmi vysokému počtu srážek a velkému rozdílu hmotnosti mikročástice s molekulami prostředí můžeme uvažovat normální (Gaussovo) rozdělení hodnot této funkce a korelační čas funkce jako nekonečně krátký. Autokorelační funkce je tedy delta-korelovaná a má tvar

$$\langle \xi(t)\xi(\tau) \rangle = G\delta(t - \tau), \quad (10)$$

kde G je koeficient, který souvisí s odporem prostředí, a $\delta(t - \tau)$ je Kroneckerovo delta, což nám říká, že tento vztah platí pouze pokud $t = \tau$.

Rovnice (10) označuje vztah mezi náhodnou (fluktuující) a disipativní silou (odpor prostředí). Tento vztah se obecně označuje jako fluktuačně disipační teorém (Fluctuation-dissipation theorem – FDT). Tento teorém popisuje vztah mezi lokálním vychýlením systému z rovnováhy a snahou tohoto systému se zpět do rovnováhy dostat. V případě Brownova pohybu se jedná o závislost mezi tepelnou fluktuující silou působící na mikročástici a systematickou silou, která poskytuje odpověď systému na tyto fluktuace.

Pokud se podíváme více na příklad Brownova pohybu, dochází-li k pohybu částice v tekutině, působí na tuto částici třecí síla, která rozptyluje její kinetickou energii na teplo. Síla uvádějící částici do pohybu $\xi(t)$ z rovnice (8) zase naopak převádí tepelnou energii molekul tekutiny v kinetickou energii Brownovy částice. Systém je po celou dobu v termodynamické rovnováze a z toho plyne, že mezi těmito silami musí existovat vztah, aby tato rovnováha byla zachována. Za první formulaci fluktuačně disipačního teorému můžeme považovat i Einsteinovou formulaci, rovnici (6), z roku 1905.

Za předpokladu, že frikční koeficient γ je konstantní, rovnice (8) je platná pro pohyb částice v čistě viskózním prostředí, kde pro odporovou sílu prostředí platí

$$F_D = -\gamma v(t). \quad (11)$$

Ve viskoelastickém médiu není odpor prostředí konstantní, ale má určitou paměť – tedy odezva systému závisí na jeho předchozím chování. Pro viskoelastické prostředí můžeme uvažovat odporovou sílu [26]

$$\lambda \frac{dF_D(t)}{dt} + F_D(t) = -\gamma v(t), \quad (12)$$

kde λ je relaxační čas. Pro viskózní prostředí a tedy $\lambda = 0$ dostáváme opět odporovou složku rovnice (8). Pokud uvažujeme počáteční podmínku $F_D(0) = 0$ je řešením rovnice (12)

$$F_D(t) = - \int_0^t \zeta(t - \tau) v(\tau) d\tau, \quad (13)$$

kde relaxační čas λ je zahrnut v paměťové funkci $\zeta(t - \tau)$. Autokorelační funkce náhodné funkce $\xi(t)$ má poté tvar [26]

$$\langle \xi(t)\xi(\tau) \rangle = 2k_B T \zeta(|t - \tau|) \quad (14)$$

Tato funkce již z principu není delta korelovaná a závisí tedy na předchozích stavech systému.

2.3 Střední kvadratický posun (MSD)

Vzhledem k náhodnému pohybu částic je nutné se na charakteristiku pohybu dívat ze statistického pohledu. Pohyb jedné mikročástice totiž neposkytuje směrodatné výsledky. Pohyb několika mikročástic a jejich statistická analýza již ale poskytuje (za určitých podmínek) náhled do makroskopických vlastností materiálů.

Střední kvadratický posun, MSD, se v mikoreologii používá pro charakteristiku pohybu částic ve sledovaném médiu. MSD je vypočítán jako

$$\text{MSD}(\tau) = \langle \Delta r(\tau)^2 \rangle = \langle [\mathbf{r}(t) - \mathbf{r}(t + \tau)]^2 \rangle, \quad (15)$$

kde t je čas, \mathbf{r} je poloha částice a τ je časový interval (time lag) sledovaného posunu. MSD se pro charakteristiku pohybu prezentuje právě v závislosti na časovém intervalu nikoliv na čase [27]. Pro jednu trajektorii se spočítají všechny možné posuny pro každý časový interval. Závorky $\langle \rangle$ obecně značí průměr souboru, anglicky ensemble average, v našem případě průměr souboru sledovaných částic.

MSD je nejdříve vyhodnocen pro každou částici a pro každé τ . Následně je proveden průměr souboru, který zprůměruje hodnoty MSD v čase τ pro jednotlivé částice. Pro každé τ je počet možných posunů roven

$$N_{\Delta r}(\tau) = 1 + \frac{t_{\max} - \tau}{\tau_{\min}}, \quad (16)$$

kde t_{\max} je konečný čas měření a τ_{\min} je nejmenší sledovaný interval změny pozice částic.

Uvažujme měření pohybu dvou částic po dobu 3 s a krokem $\tau_{\min} = 1$ s. Z mikoreologické metody nebo simulace byly vyhodnoceny hodnoty (Tabulka 1) poloh částic a jednotlivá data jsou krok po kroku zpracována.

Tabulka 1 Simulované hodnoty pozice dvou částic v časech 0–3 s a krokem 1 s

t (s)	částice 1		částice 2	
	x (μm)	y (μm)	x (μm)	y (μm)
0	0,00	0,00	0,00	0,00
1	0,04	0,05	-0,04	0,06
2	-2,91	4,19	-8,11	-6,57
3	-2,86	8,02	-22,21	-4,58
4	8,20	23,35	1,30	9,27
5	0,73	11,38	-2,79	4,86

Pro $\tau = 1$ s jsou k dispozici celkem 3 posuny

$$\Delta r_1 = [r_x(0) - r_x(0 + 1)]^2 + [r_y(0) - r_y(0 + 1)]^2, \quad (17)$$

$$\Delta r_2 = [r_x(1) - r_x(1 + 1)]^2 + [r_y(1) - r_y(1 + 1)]^2, \quad (18)$$

$$\Delta r_3 = [r_x(2) - r_x(2 + 1)]^2 + [r_y(2) - r_y(2 + 1)]^2. \quad (19)$$

Pro $\tau = 2$ s máme k dispozici už jen 2 možné posuny

$$\Delta r_1 = [r_x(0) - r_x(0 + 2)]^2 + [r_y(0) - r_y(0 + 2)]^2, \quad (20)$$

$$\Delta r_2 = [r_x(1) - r_x(1 + 2)]^2 + [r_y(1) - r_y(1 + 2)]^2. \quad (21)$$

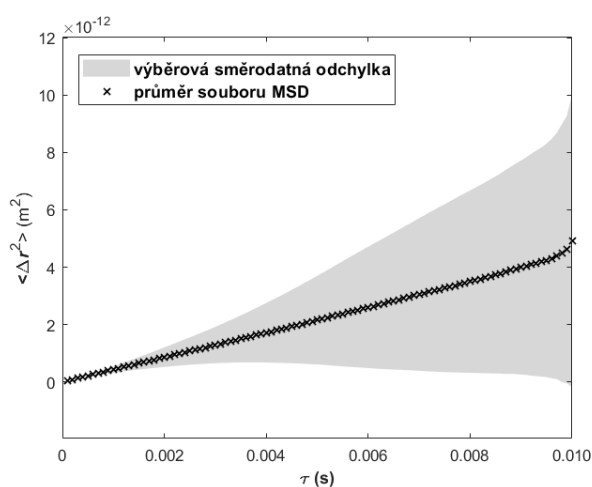
Pro $\tau = 3$ s máme k dispozici pouze jedinou hodnotu posunu a to

$$\Delta r_1 = [r_x(0) - r_x(0 + 3)]^2 + [r_y(0) - r_y(0 + 3)]^2. \quad (22)$$

Pro každý čas τ jsou jednotlivé posuny zprůměrovány a poté je proveden průměr pro všechny částice p . Výsledné MSD je poté vypočítáno jako

$$\text{MSD}(\tau) = \frac{1}{N_{\text{částic}}} \sum_{p=1}^{N_{\text{částic}}} \frac{1}{N_{\Delta r}} \sum_i^{N_{\Delta r}} \Delta r_i. \quad (23)$$

Z výše uvedené rovnice (15) a demonstrace výpočtu vyplývá, že pro nízké hodnoty τ bude soubor obsahovat nejvíce hodnot a pro $\tau = t_{\text{max}}$ je k dispozici již jen jedna hodnota. Přesnost se tedy snižuje s rostoucím časem τ . Danou skutečnost potvrzuje i závislost směrodatné odchylky průměru MSD na τ (Obrázek 9).



Obrázek 9 Závislost výběrové směrodatné odchylky ($\text{MSD} \pm s$ šedě) pro průměrované hodnoty MSD ze simulačních dat

2.4 MSD a charakteristika pohybu částice

Difuze částice v čistě viskózním prostředí je standardně popisována jako

$$\langle \Delta r(\tau)^2 \rangle = 2nD\tau, \quad (24)$$

kde n je dimenze sledovaného posunu, D difuzní koeficient a τ časový interval posunu. Mikroreologie ve většině případů sleduje 2 D trajektorii částic a proto $n = 2$. Ze směrnice přímky MSD zjistíme difuzní koeficient D .

Pokud uvažujeme laminární obtékání částic (nízké Reynoldsovo číslo) a kulovitý tvar částic můžeme využít Stokesův zákon odporu a difuzní koeficient D vyjádřit jako

$$D = \frac{1}{\gamma} k_B T = \frac{k_B T}{6\pi\mu a}, \quad (25)$$

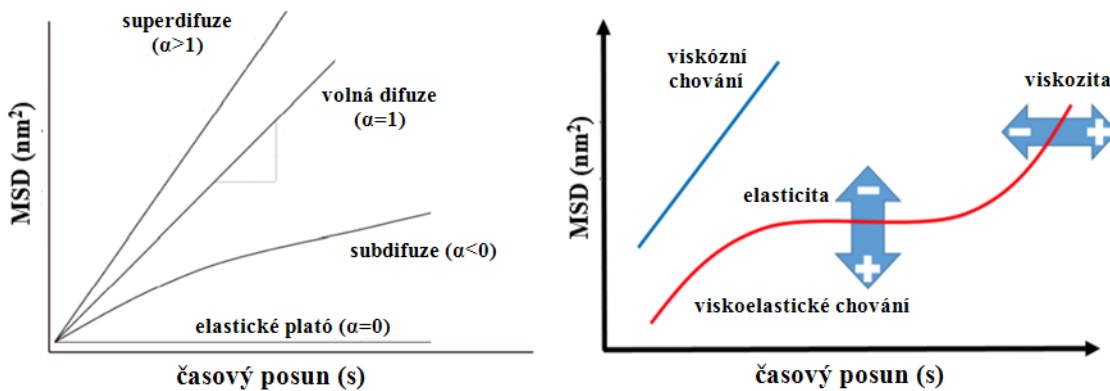
kde γ je převrácená hodnota mobility částice označovaná jako frikční koeficient. Na základě tohoto vztahu jsme z MSD křivky schopni analyzovat velikost částice (poloměr) a nebo dynamickou viskozitu média μ .

Tuto rovnici můžeme označovat jako Stokes-Einsteinovu rovnici pro viskózní látky (newtonské kapaliny). V případě, že se nejedná o čistě viskózní prostředí, může být průběh MSD nelineární. V takových případech je možné závislost MSD na časovém intervalu obecně definovat jako

$$\langle \Delta r(\tau)^2 \rangle \sim \tau^\alpha, \quad (26)$$

kde α je difuzní exponent [28]. Tento koeficient nabývá hodnot $0 \leq \alpha$. Pokud je hodnota rovna jedné jedná se o standardní difuzi ve viskózním prostředí popsanou rovnicí (24). Druhý limitní případ nastává, když $\alpha = 0$, průběh MSD je poté konstantní a s časovým krokem τ se již nemění. Tento případ nastává v čistě elastických materiálech.

Pokud je difuzní exponent větší než jedna, je tento pohyb označován jako superdifuze, kde je již přítomna externí síla a pohyb není zapříčiněn pouze tepelnými fluktuacemi. Tento jev můžeme pozorovat v buňkách při aktivním transportu.



Obrázek 10 Charakteristika pohybu mikročástice na základě MSD křivky [29] (vlevo), rozdíl MSD pro viskózní a viskoelastické prostředí (vpravo) [30]

Již zmíněné rovnice (24) a (25) propojují MSD s reologickými parametry látky pro newtonské kapaliny. Einsteinův vztah ale můžeme dále rozšířit využitím Laplaceovy nebo Fourierovy transformace za využití rovnice (13) a převedením Stokesovy komponenty do frekvenční domény. Získáme tak rovnici

$$\tilde{G}(s) = \frac{k_B T}{\pi a s \langle \Delta \tilde{r}(s)^2 \rangle}, \quad (27)$$

kde $\langle \Delta \tilde{r}(s)^2 \rangle$ je Laplaceova transformace MSD. Tento vztah (27) se označuje jako zobecněná Stokes-Einsteinova rovnice (GSER) a platí i pro viskoelastické (nenewtonské) kapaliny.

Z funkce $\tilde{G}(s)$ je možné inverzní Laplaceovou transformací a poté aplikováním Fourierovy transformace získat parametry $G'(\omega)$ a $G''(\omega)$ [2]. Případně je možné využít proložení $\tilde{G}(s)$ reálnou funkcí, ze které je možné získat komplexní modul $G^*(\omega)$ pomocí metody tzv. analytického pokračování, což je matematická metoda používaná při analýze komplexních funkcí [31]. Komplexní modul je definován jako

$$G^*(\omega) = G' + iG''. \quad (28)$$

Reálná část charakterizuje elastický modul G' a imaginární část modul viskózní G'' . Elastický modul představuje energii, kterou systém dokáže přijmout při deformaci a využít k vrácení do

původního stavu. Tento modul můžeme nazývat také jako akumulovaný (storage modulus). Viskózní modul naopak představuje energii, kterou systém „ztrácí“ přeměnou na tepelnou energii. Označuje se také jako modul ztrátový (loss modulus).

Z MSD můžeme také získat kríповou poddajnost (creep compliance) materiálu bez nutnosti převodu do frekvenční domény jako [32]

$$J(\tau) = \frac{3\pi a}{nkT} \langle \Delta r(\tau)^2 \rangle. \quad (29)$$

2.5 COMSOL Multiphysics

Program COMSOL Multiphysics je simulační software pro analýzu, řešení a modelování multifyzikálních problémů využívající metody konečných prvků (FEM – Finite Element Method).

Softwarový balík je tzv. modulární systém, který představuje základní program, uživatelské rozhraní a výpočetní jádro. Tento základní program je rozšířen pomocí modulů, které představují různé oblasti fyziky jako jsou například moduly Chemical Engineering, Structural Mechanics nebo Electromagnetics a také moduly pro propojení různých programů jako jsou Matlab, AutoCAD nebo SolidWorks.

Výhodou takového řešení je jednotné uživatelské prostředí pro různé oblasti fyziky, což v praxi umožňuje firmám využívat jeden simulační software namísto více úzce specifických programů a spolupráci v rámci týmů, zabývající se různými oblastmi problematiky.

Možnost kombinace fyzikálních rozhraní pro řešení multifyzikálních problémů můžeme demonstrovat na publikaci *COMSOL Multiphysics model for continuous flow microwave heating of liquids* [33], kde autoři využili propojení jednotlivých fyzikálních rozhraní pro simulaci problematiky mikrovlnného ohřívání proudu tekutiny. V tomto modelu byl propojen elektromagnetický modul, modul přenosu tepla a modul proudění tekutin. Výsledky modelu byly porovnávány s experimentálními daty se značnou shodou.

2.5.1 Práce s programem a tvorba modelu

Před tvorbou modelu v programu COMSOL Multiphysics je prvním krokem podrobný popis problému, co chceme modelovat, jaký by měl být výstup z modelu, jak si můžeme simulaci zjednodušit apod. Dále je proces tvorby modelu rozdělen do několika univerzálních kroků, které jsou stručně popsány.

2.5.1.1 Geometrie modelu (Geometry)

Jedním z prvních kroků k vytvoření samotného modelu je vytvoření geometrie, tzn. geometrické reprezentace modelu. Ta může být v závislosti na studovaném problému 1D, 2D nebo 3D. Případně je možné tvořit geometrii v 0D, kde není geometrie využita a model je o tuto část zjednodušen.

Software COMSOL Multiphysics obsahuje řadu geometrických nástrojů, operací a dalších funkcí. Zahrnuje i řadu předdefinovaných objektů pro běžně používané tvary a také možnost parametrizace, která umožňuje jednoduše definovat a umisťovat objekty.

V základní verzi je možné importovat geometrii z obrázku, vytvořené sítě v externím programu nebo souborů určených pro 3D tisk. Dokoupením modulu CAD Import Module je možné importovat geometrie vytvořené v CAD programech.

2.5.1.2 Fyzikální rozhraní (Physics)

Dalším krokem je výběr fyzikálního rozhraní, to může být jen jedno nebo je možné vybrat více rozhraní a navzájem je propojit. K tomu slouží grafické programovací prostředí Physics Builder, kde je možné přidat fyzikální rozhraní bez nutnosti znalosti kódování nebo definování PDR/ODR.

Jednotlivá fyzikální rozhraní jsou dostupná na základě zakoupených modulů. V základní verzi je dostupná možnost vlastního definování všech rovnic potřebných pro výpočet.

2.5.1.3 Sít' (Mesh)

Třetím krokem je vytvoření sítě modelu. Sít'ový model říká programu, ve kterých místech bude řešit zadané rovnice. Tento princip diskretizace je typický u metody FEM.

Správná hustota sítě je proto pro správný výpočet kritická. Velmi jemná sít' v celém modelu výrazně zvyšuje výpočetní čas, velmi hrubá sít' naopak zvyšuje nepřesnost výpočtu. Hustotu sítě je proto vhodné zvolit tak aby byla dostatečně jemná v oblastech, kde potřebujeme více výpočtů (nehomogenní části, ohyb součástky, kontakt materiálů apod.) a hrubší na méně důležitých, homogenních, částech. Optimalizuje se tím přesnost výsledku i potřebný výpočetní čas. Hustotu sítě je možné nechat definovat přímo program na základě vybraného fyzikálního rozhraní nebo vytvořit sít' vlastní.

2.5.1.4 Studie (Study)

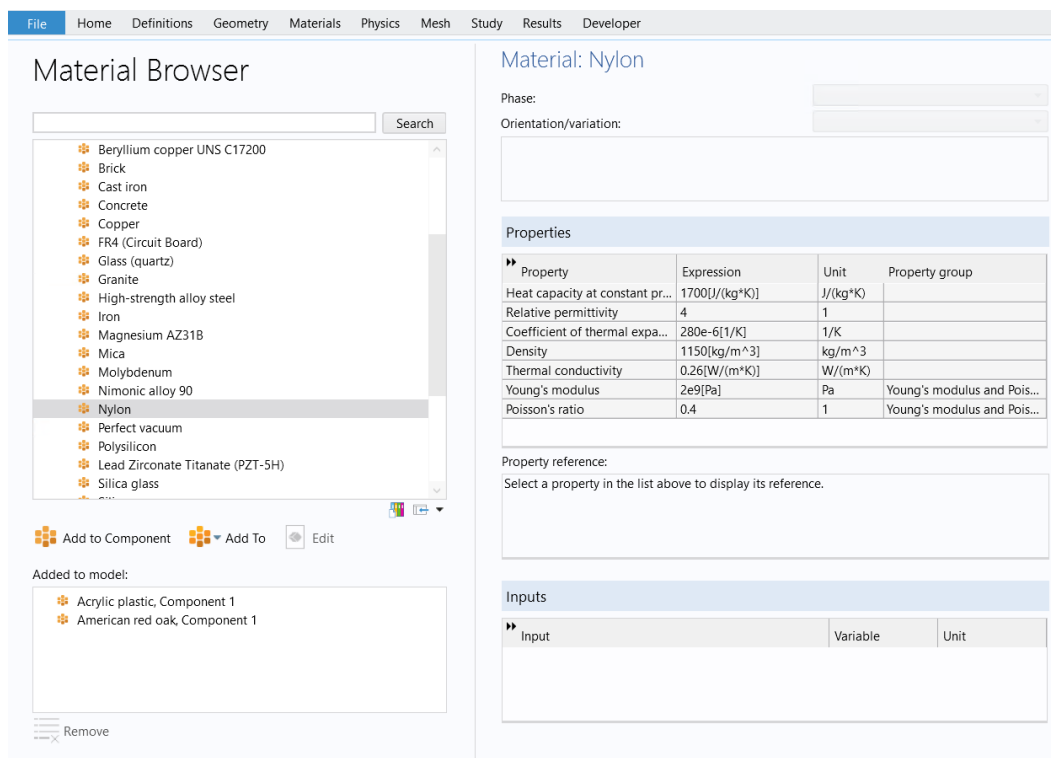
Studie nám určuje, jak chceme model analyzovat, z jakého pohledu se na daný problém dívat. Výběr studie je tedy závislý na cílech analýzy modelu, to může být určení rovnovážného stavu, časově závislý vývoj nebo výpočet amplitud a fází harmonicky vzrušeného systému.

V softwaru COMSOL Multiphysics existuje výběr předdefinovaných typů studií, které je možné použít k provádění různých analýz v modelu. Přednastavené studie se liší v závislosti na fyzikálních rozhraních, která byla v modelu zahrnuta. Pro snazší nastavení je vhodné využití těchto přednastavených studií, které ve většině případů pro simulaci postačují. K dispozici jsou také vlastní studie, které umožňují manuální implementaci kompletního nastavení studie.

Ke každé studii je možné přidat další krok, tzv. sweep. Tato volba iteruje řešení pro různé parametry/funkce, které si uživatel definuje. K dispozici jsou následující možnosti:

- Parametric sweep – umožňuje iteraci řešení pro různé parametry v modelu
- Function sweep – umožňuje iteraci řešení pro funkce definované v modelu
- Material sweep – umožňuje iteraci řešení pro různé materiály

Materiál v programu představuje soubor parametrů specifických pro daný materiál, jako je např. hustota, tepelná kapacita. Program obsahuje již některé předdefinované materiály (Obrázek 11), uživatel si ale může nadefinovat i vlastní materiál s vlastními parametry.



Obrázek 11 Snímek obrazovky z programu COMSOL Multiphysics a ukázka výběru materiálu a jeho předdefinovaných vlastností

2.5.1.5 Výsledky (Results)

Poslední částí v obecném pracovním postupu je sekce Results, která poskytuje výsledky a výstupy ze simulace daného modelu. Tato část se také často označuje jako post-processing.

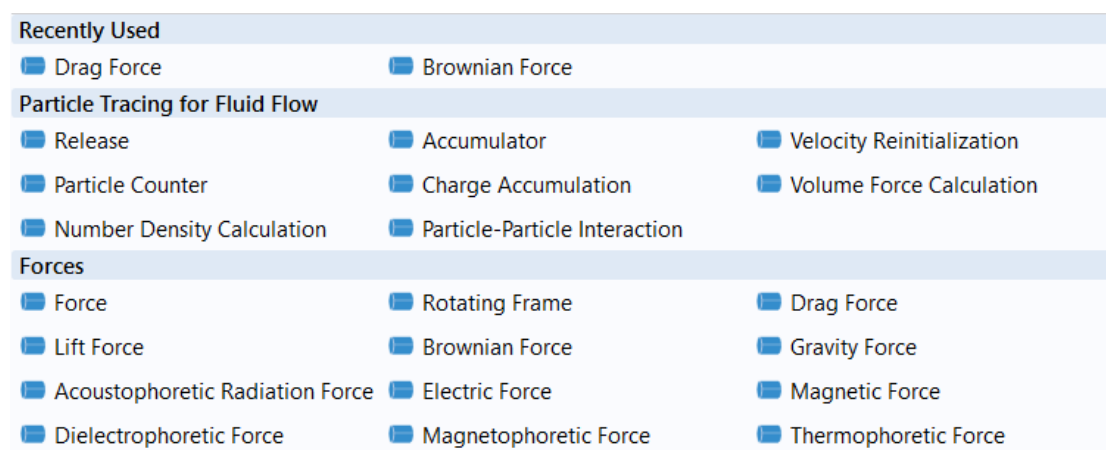
Po prvním výpočtu simulace se standardně zobrazují přednastavené grafy a vizualizace pro použité fyzikální rozhraní. Při interpretaci výsledků je možné vycházet z těchto základních vizualizací, které je možné dále upravovat nebo vytvořit zcela nové dle potřeby uživatele.

2.5.2 Modul Particle Tracing

Rozšiřující modul Particle Tracing přidává k základní verzi programu rozhraní pro sledování pohybu částic v médiu. Vzhledem k velmi obecnému rozhraní je možné tento modul využít pro simulaci iontů v hmotnostní spektrometrii až po simulaci cirkulace vzduchu v místnosti [34; 35].

Pro každou částici je definována pohybová rovnice, která je v rámci časově závislé studie řešena. Částice musí mít definovanou hmotnost a všechny síly, které na částici působí [36]. Při simulaci je v každém časovém kroku počítána síla působící na částici na základě polohy částice v silovém poli. Pokud je zahrnuta interakce částic je tato síla také zahrnuta do celkové rovnice.

Doménu působících sil je možné vybrat z předdefinované nabídky tzv. domén nebo je možné využít domény Force a definovat vlastní sílu. Přednastavené domény jsou zobrazeny na snímku obrazovky z programu (Obrázek 12).



Obrázek 12 Dostupné domény v modulu Particle Tracing

V rámci modulu jsou dostupné také domény, které neprezentují silové působení, ale například ovlivňují vypouštění částic (Release) nebo fungují jako sondy pro sledování počtu částic v určité oblasti (Particle Counter).

Dále je v modelu možné definovat okrajové podmínky. Okrajová podmínka může být definována jako stěna (Wall), od které se odráží částice, nebo jako vtok/odtok (Inlet/Outlet) částic ze simulace. Právě okrajové podmínky typu Wall jsou použity v experimentální části této práce.

Sledování částic je často využíváno v kombinaci s laminárním tokem tekutiny a může například simulovat šíření bakterií v uzavřené místnosti. Na základě těchto simulací může být optimalizována cirkulace vzduchu na operačních sálech, případně další opatření v méně rizikových prostředích [35].

2.5.3 Využití nástroje COMSOL Multiphysics pro mikoreologii

Současné modelovací postupy v oblasti difuze využívají spíše kontinuální matematické formulace jako jsou Fickovy zákony nebo Maxwell-Steffanova rovnice pro difuzi v komplexních systémech. K tomu je v programu COMSOL Multiphysics využíván modul Chemical Engineering. Nejčastěji jsou takto simulovány systémy nosičů léčiv pro získání nebo ověření farmakokinetických dat [37; 38].

I přes velké množství literatury zabývající se simulací pohybu částic v hydrogelech, přístup k problematice pomocí sledování částic, případně přímo modulu Particle Tracing, není rozšířen. V případě této práce je pro pohyb částic simulována i náhodná složka a difuze je následně simulována nezávislým pohybem těchto částic. Tato práce pak představuje příspěvek k dalšímu rozvoji modelování tohoto přístupu.

3 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

Experimentální část této práce se nejdříve věnuje výpočtu MSD pro vyhodnocení provedených studií a poté návrhy jednotlivých modelů.

Tvorba modelů byla realizována v programu COMSOL Multiphysics verze 5.6 a později 6.0. Rozdíl mezi verzemi není z hlediska řešené problematiky relevantní.

3.1 Výpočet MSD v aplikaci MATLAB

MSD byl vypočítán z dat trajektorií jednotlivých částic ve výsledku simulace. Pro výpočet byla využita rovnice (15). V rámci zpracování dat z programu COMSOL Multiphysics byly vytvořeny dva skripty, které z trajektorií vypočítají MSD a vynesou data do grafu.

První skript (MSDsimple.m) byl vytvořen pro jednoduché studie, kdy je jediným parametrem čas. Tento skript umožňuje také porovnání více jednoduchých studií. Skript načte soubory ve formátu CSV z přednastaveného adresáře, pro každou částici spočítá MSD a poté spočítá průměr souboru jako průměr MSD všech částic pro daný časový interval.

Druhý skript (MSDparam.m) byl vytvořen pro vyhodnocování parametrických studií. Export v tomto případě obsahuje navíc jeden sloupec, který reprezentuje různé hodnoty sledovaného parametru a skript MSDsimple.m špatně interpretuje tyto výsledky.

3.2 Základní model Brownova pohybu

Základní model vychází z příkladu uvedeného v galerii modelů společnosti COMSOL AB [39].

Síla odporu kapaliny F_D (Drag Force) je v modulu Particle Tracing definována jako

$$F_D = -\left(\frac{1}{\tau_p}\right) m_p \mathbf{v}, \quad (30)$$

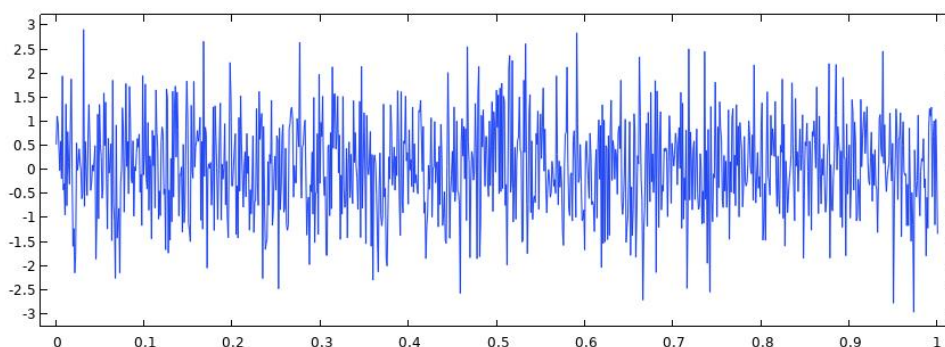
kde τ_p je konstanta závislá na velikosti částice, její hustoty a viskozity prostředí

$$\tau_p = \frac{\rho_p d_p^2}{18\mu}. \quad (31)$$

Síla uvádějící částici do pohybu F_B (Brownian Force) je poté definována jako

$$F_B = \xi \sqrt{\frac{12\pi k_B \mu T a}{\Delta t}}, \quad (32)$$

kde ξ je náhodná síla s normální distribucí, středem v bodě 0 a směrodatnou odchylkou 1 (Obrázek 13).



Obrázek 13 Distribuce funkce ξ v čase

Výpočetní prostor domény je ohraničen kružnicí s poloměrem r_{outer} . Tento poloměr byl u každé simulace nastaven tak, aby neovlivňoval měření a částice byly v konečném čase dostatečně vzdáleny, aby nedošlo k interakci se stěnou. Pokud by došlo k interakci byla nastavena okrajová podmínka „Stick“ což znamená, že při kontaktu je částici nastavena nulová rychlost.

Tabulka 2 Parametry základního modelu

poloměr částice	$1 \cdot 10^{-7} \text{ m}$
hustota částice	$2200 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-3}$
dynamická viskozita kapaliny	$2 \cdot 10^{-5} \text{ Pa} \cdot \text{s}$
teplota	300 K
počet částic	500

3.3 Analýza síly F_B z výsledků simulace

Pro ověření, že výsledná funkce F_B odpovídá nadefinovaným parametrům v simulaci, byla velikost této síly analyzována z výsledků modelu. Motivací této analýzy bylo také ověření, jestli se výsledky řídí rovnicemi (9) a (10).

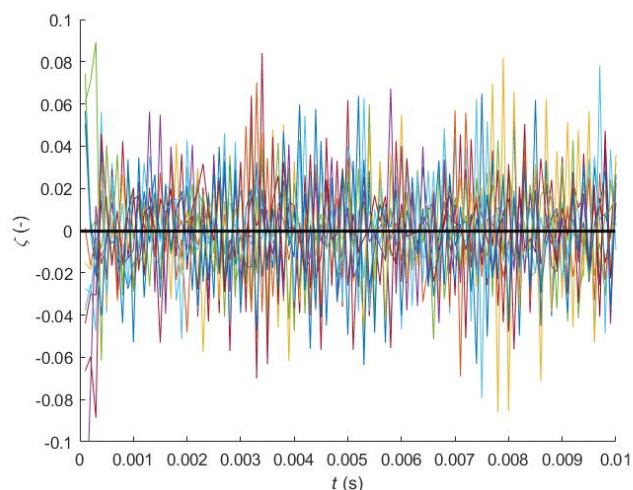
Ze studie základního modelu byla vyexportována data pro hodnoty flukтуаční síly ve směru osy x . Vzhledem k definici této síly v programu COMSOL Multiphysics, kde závisí na časovém kroku, který řešič určuje interně a tato hodnota není nikde ukládána nemohly být tyto hodnoty vyexportovány přímo, ale požadovaná složka síly musela být vyjádřena z pohybové rovnice jako

$$F_{Bx} = \frac{d(m_p v_x)}{dt} - F_{Dx}. \quad (33)$$

Poté byla vyjádřena hodnota velikosti náhodné síly ξ z rovnice (32) jako

$$\xi = \frac{F_{Bx}}{\sqrt{\frac{12\pi k_B \mu T r_p}{\Delta t}}}, \quad (34)$$

kde Δt je již zmiňovaný časový krok, který používá interní řešič softwaru COMSOL Multiphysics. Tento krok nemusí nutně odpovídat časovému kroku, který je zadáván v časové studii. V tomto případě, uvažujeme časový krok zadaný do simulace.



Obrázek 14 Časový průběh náhodné složky Brownovy síly na základě výsledků simulace

Protože průměr souboru všech částic v čase $\langle \xi \rangle = -0,0003 \pm 0,0016$ můžeme uvažovat, že daná funkce splňuje základní předpoklad náhodné fluktuující funkce $\langle F_B \rangle \sim 0$.

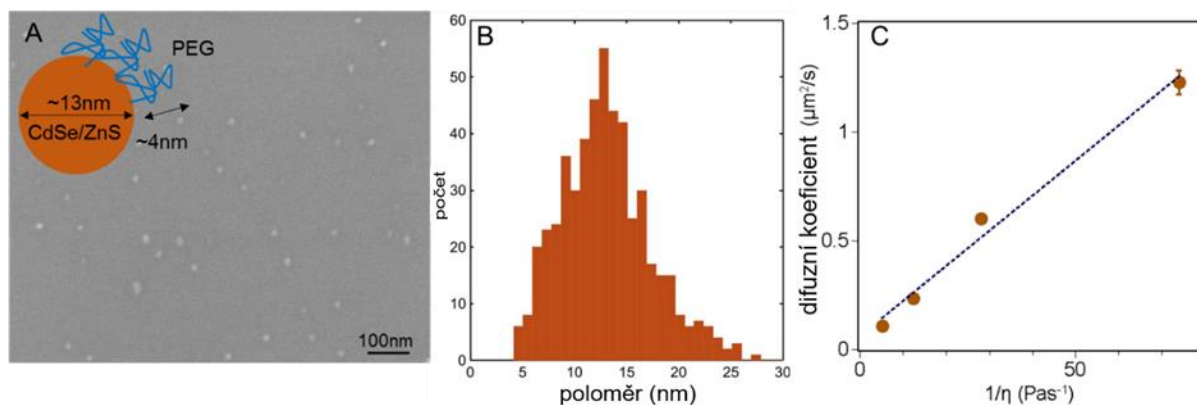
3.4 Ověření základního modelu

Pro další práci se základním modelem a validaci tohoto modelu byly provedeny dvě studie pro srovnání experimentálních výsledků a dat vyhodnocených pomocí studie v COMSOL Multiphysics.

3.4.1 PEG mikročástice v glycerolu

V publikaci *Network confinement and heterogeneity slows nanoparticle diffusion in polymer gels* [40] se autoři zabývají difuzí nanočástic v polyakrylamidových gelech. Pro zjištění velikosti částic autoři použili difuzi v homogenním roztoku glycerolu. Jejich výsledky kalibračního experimentu byly poté porovnávány se základním modelem.

Parametry modelu byly nastaveny podle dat uvedených v experimentu. Hustota částic byla počítána z hustoty jádra a hustoty polyethylenglykolové slupky na základě poměru objemů, které tyto materiály v částici zabírají (Obrázek 15 A).



Obrázek 15 A – zobrazení částice na snímku z elektronového mikroskopu doplněné schématem částice, B – četnosti průměru částic, C – difuzní koeficient pro různé převrácené hodnoty dynamické viskozity [40]

Hustota 90% roztoku glycerolu, která nebyla v článku uvedena byla převzata z tabulek [41]. Počet částic sledovaných v experimentu byl 4946, v modelu byl pohyb počítán pouze pro 500 částic.

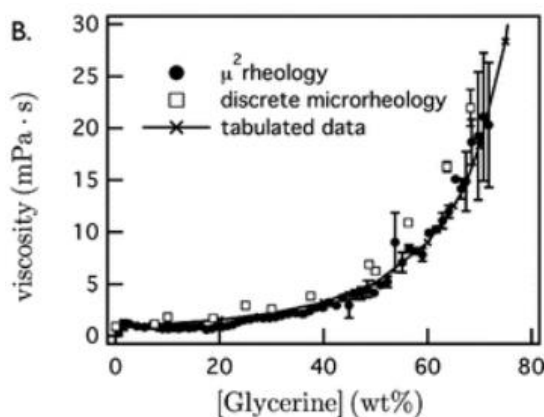
Tabulka 3 Nastavené parametry modelu PEG v glycerolu pro výpočet

hustota kapaliny	1,235 g·cm ⁻³
viskozita kapaliny (prostředí)	0,19 Pa·s
teplota	295 K
poloměr částice	10,4 nm
hustota částice	2,294 g·cm ⁻³
časový rozsah	0–3,5 s
časový krok	10 ⁻³ s

3.4.2 PS v glycerolu

V publikaci *High-throughput rheology in a microfluidic device* [32] autoři sledují možnost mikrorheologických měření v mikrofluidním zařízení. V tomto uspořádání jsou vytvářeny kapky nemísitelné kapaliny a v těchto kapkách je pomocí MPT zjišťována hodnota MSD a následně reologické vlastnosti jako creep compliance materiálu.

Pro validaci mikrorheologického měření autoři zvolili roztok glycerolu a měření provedli jak v mikrofluidním zařízení, tak i klasickou mikrorheologií a tato data poté porovnávali s tabelovanými daty (Obrázek 16).



Obrázek 16 Závislost dynamické viskozity na hmotnostní koncentraci roztoku glycerolu [32].

Modelová studie byla počítána pro rozsah koncentrací glycerolu 5–75 obj. %. Viskozita byla spočítána z webového kalkulátoru [41]. Data v kalkulátoru vycházejí z publikace *Formula for the Viscosity of a Glycerol-Water Mixture* [42].

Tabulka 4 Nastavené parametry modelu PS v glycerolu pro výpočet

teplota	300 K
poloměr částice	$0,52 \cdot 10^{-6}$ m
hustota částice	$1050 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-3}$
časový rozsah [s]	(0,01:0,05,10)
relativní tolerance řešiče	10^{-3}
počet částic	500

3.5 Návrh modelu simulující viskoelastické prostředí

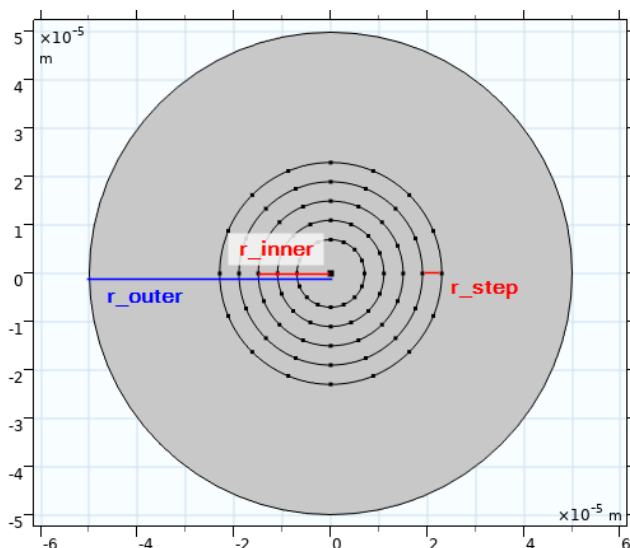
Návrh modelů v této práci můžeme rozdělit do dvou fundamentálně odlišných přístupů. V obou přístupech bylo cílem vytvořit model simulující viskoelastické chování kapalin a propojit parametry ovlivňující toto chování s reálnými vlastnostmi materiálů pro využití pro předvídaní experimentálních výsledků či následnou validaci experimentů.

První přístup vychází z diskrétního pohledu na danou problematiku. V modelu částice naráží do překážek představující strukturu/síť hydrogelu. Tyto překážky jsou v modelech velmi zjednodušeny. Cílem těchto modelů by byl návrh takového modelu, kde jsme poté schopni charakterizovat parametry prostředí jako je vzdálenost překážek od sebe, hustota sítě apod. a vztáhnout tyto parametry k reálným vlastnostem hydrogelu, které jsme schopni měřit.

V druhém přístupu se model neopírá o samotnou geometrii, ale využívá kontinuální přístup. Viskoelastické prostředí je modelováno matematicky a je definováno odporovou silou. Tento postup byl zvolen i v případě čistě viskózního prostředí, kde je odezva systému konstantní s časem. V případě viskoelastického prostředí, ale odezva systému závisí na předchozím stavu a pro simulaci je nutné implementovat paměťovou funkci, která by toto chování zohledňovala.

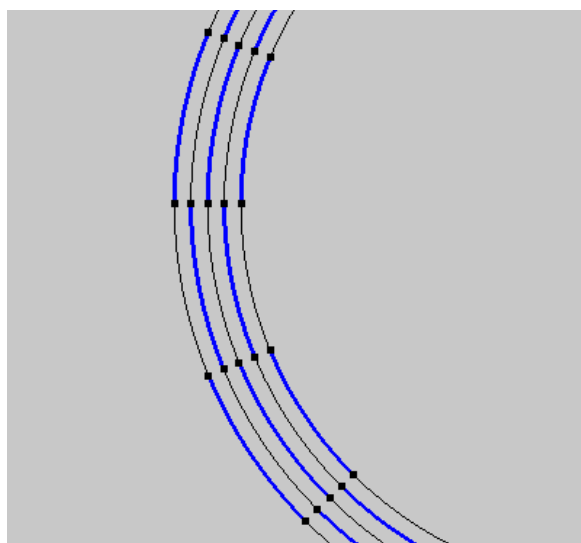
3.5.1 2D model s překážkami

Pro toto modelování byl vytvořen model vycházející ze základního modelu a jeho geometrie. Symetrické překážky (Obrázek 17) byly parametrizovány pro lepší porovnávání výsledků a využití parametrických studií.



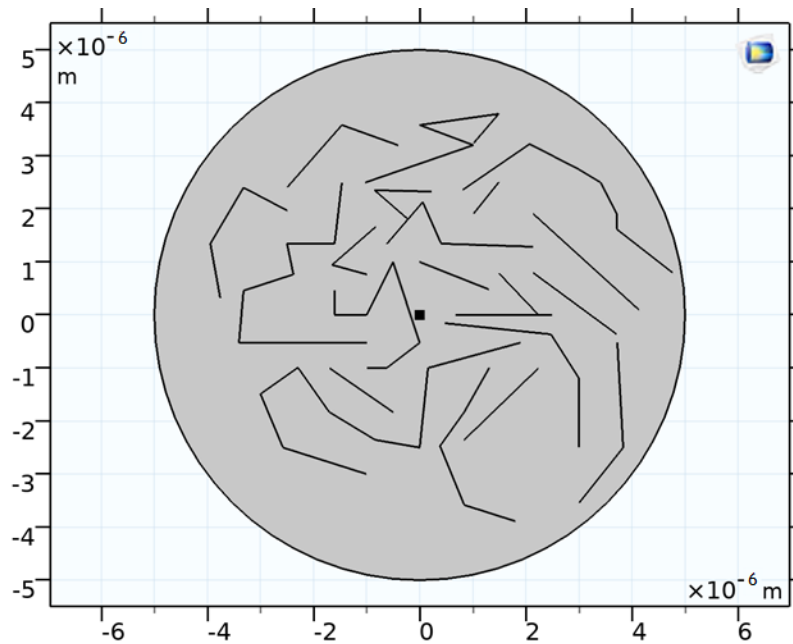
Obrázek 17 Schéma parametrů použitých pro geometrickou parametrizaci modelu.

Geometrie byla nastavena tak, aby byly částice v mezikruží po určitý čas zadrženy a nemohly volně difundovat. Jak je naznačené na přibližné geometrii (Obrázek 18) modře zvýrazněné části obsahovaly okrajovou podmínku „Bounce“, nezvýrazněné oblasti byly pro částice volně průchozí.



Obrázek 18 Přibližná geometrie 2D překážek – modře označené oblasti jsou neprostupné pro částice a při kontaktu se odráží, nezvýrazněné části kružnic jsou pro částice volně průchozí

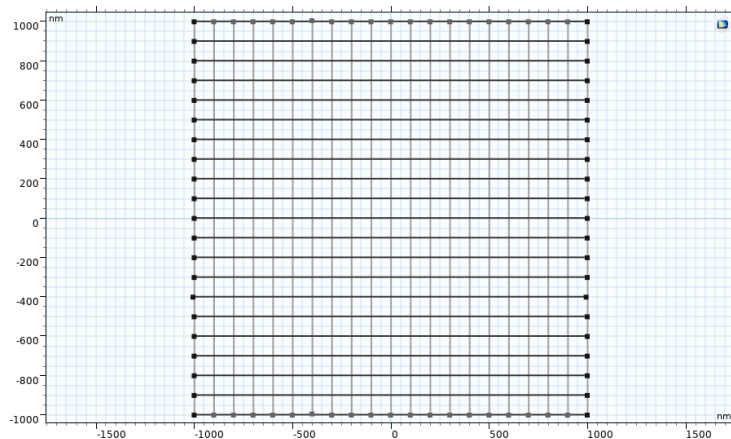
Dále byl vytvořen model bez pravidelné struktury. Geometrie (Obrázek 19) je náhodná, křivky nemají žádné specifické parametry, pouze jsou zachovány mezery, aby částice mohly dosáhnout vnějšího okraje.



Obrázek 19 Náhodná geometrie pro 2D studii s překážkami

3.5.2 3D model s překážkami

Jako rozšíření dvourozměrného modelu (3.5.1 2D model s překážkami) byl vytvořen model s 3D strukturou. Geometrie ve 3D byla založena na jednotlivých pracovních rovinách – work planes, které mají pravidelnou strukturu sítě (Obrázek 20). Velikost oka byla zvolena 100×100 nm.



Obrázek 20 Struktura základní roviny pro simulaci

Každá pracovní rovina byla vyvýšena z úsečky do 3D prostředí pomocí funkce Extrude. Tloušťku jedné vrstvy definuje vytvořený globální parametr *thickness*.

Pracovní roviny byly duplikovány vertikálně, s různými souřadnicemi z . Výsledný model byl složen z 21 pracovních rovin, které byly rovnoměrně rozmístěny v prostoru. Souřadnice z nabývala hodnot $\langle -A \cdot gap; A \cdot gap \rangle$, kde gap [nm] je definován jako globální parametr modelu a A je celočíselný unikátní identifikátor pracovní roviny, $A \in \langle -10; 10 \rangle$.

Pro každou pracovní plochu byla definována vlastní dislokace (displacement), zvláště pro posun v ose x a y . Dislokace byla v programu definována jako

$$xw\text{-displacement} = rn1(i) * displacement_range, \quad (35)$$

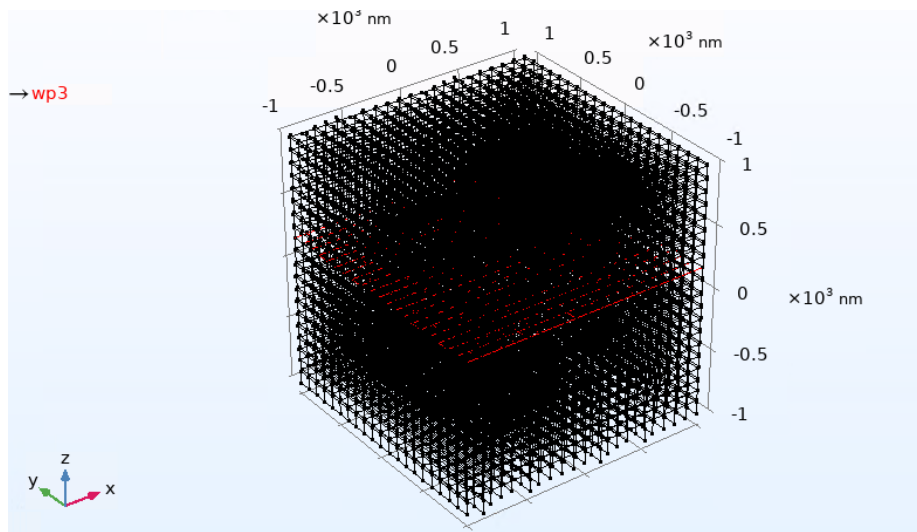
kde proměnná i je unikátní pro každý jednotlivý posun, $displacement_range$ je globální parametr modelu a funkce $rn1()$ je pseudonáhodná funkce, která nabývá hodnot $\langle 0;1 \rangle$ a jejíž rozložení hodnot je normální. Průběh funkce je ekvivalentní jako funkce simulující Brownovu sílu v základním modelu (Obrázek 13).

Dále bylo možné v geometrii modelu využít rotace pracovní roviny, ta však byla nastavena nulová pro všechny roviny.

Tabulka 5 Parametry modelu pro simulaci pohybu ve 3D prostředí

parametr thickness	50 nm
parametr gap	60 nm
parametr displacement_range	100 nm
časový krok	0,0001 s
čas simulace	0,001 s
Poloměr částice	100 nm

Výpočetní doména byla ohraničena krychlí o rozměrech $2 \times 2 \times 2$ [μm] (Obrázek 21) se středem v bodě $[0;0;0]$. Stěny krychle byly omezeny podmínkou Stick (po kontaktu je rychlost částice nulová) a vnitřní stěny pracovních rovin byly nastaveny na hodnotu Bounce pro odraz částic od překážek.



Obrázek 21 3D geometrie jednoduché sítě, červeně je vyobrazena pracovní rovina

3.5.3 Matematický model viskoelastického prostředí

Pro modelování viskoelastického chování kapaliny bylo potřeba definovat odporovou sílu jako funkci času a zavedení parametrů charakterizující paměť a velikost této síly. Byly proto definovány dva parametry G_0 a relaxační čas λ . Z literatury zabývající se popisem pohybu částic ve viskoelastickém prostředí [26] byla třecí síla definována jako

$$\mathbf{F}_D = -G_0 \int_0^t \exp\left(-\frac{t-\tau}{\lambda}\right) \mathbf{v}(\tau) d\tau, \quad (36)$$

kde G_0 a λ jsou konstantní parametry, \mathbf{v} je rychlost částice, t aktuální čas simulace a τ je integrační proměnná.

Do fyzikálního rozhraní byla přidána nová fyzikální doména Force, jejíž definice v programu COMSOL Multiphysics je obecně

$$m \frac{d\mathbf{v}(t)}{dt} = \mathbf{F}. \quad (37)$$

Složky této síly byly v programu definovány pro osu x a y následovně

$$F_x = -G_0 v_e \cdot \text{integrate}(\exp(-(t-\text{taui})/\text{lambdave}) \cdot \text{fpt.vx}, \text{taui}, 0, t) \quad (38)$$

$$F_y = -G_0 v_e \cdot \text{integrate}(\exp(-(t-\text{taui})/\text{lambdave}) \cdot \text{fpt.vy}, \text{taui}, 0, t) \quad (39)$$

kde $G_0 v_e$ a lambdave jsou globální parametry modelu a fpt.vx označuje rychlost částice ve směru osy x. Rovnice (38) a (39) reprezentují exaktní zápis v programu.

Simulace byly provedeny pro různé hodnoty G_0 a λ . Dále byla také provedena studie, kdy parametr G_0 byl nepřímo závislý na relaxačním času λ , a to dle následujícího vztahu:

$$G_0 = \frac{\gamma}{\lambda} = \frac{6\pi\mu a}{\lambda}, \quad (40)$$

kde γ je Stokesův frikční koeficient, μ dynamická viskozita kapaliny a a poloměr sledovaných částic.

4 VÝSLEDKY A DISKUSE

4.1 Výpočty a analýza MSD

Ačkoliv nebyl výpočet MSD přímou součástí zadání práce, pro jakékoliv vyhodnocení a porovnání modelů byl výpočet MSD nezbytný.

V příloze této práce jsou přiloženy zdrojové kódy obou skriptů a návod na použití s programem COMSOL Multiphysics. Současně jsou tyto skripty volně publikovány na platformě GitHub, kde je k dispozici ke stažení vždy aktuální verze. Odkaz na repositář: <https://github.com/JakubKolacek/MSDAnalysis>.

Dále byla zvažována možnost výpočtu MSD přímo v aplikaci COMSOL Multiphysics, což by usnadnilo práci a modelování i vyhodnocení dat by bylo možné přímo v aplikaci. Bohužel se v rámci práce nepodařilo přistoupit k potřebným proměnným v programu kvůli neúplné dokumentaci příslušných funkcí v aplikaci COMSOL Multiphysics.

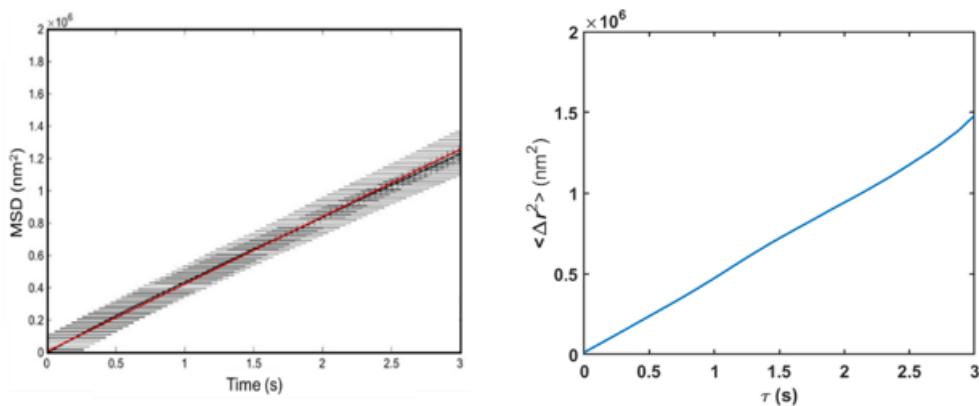
Alternativním řešením pro sjednocení práce by bylo dokoupení doplňku *LiveLink for MATLAB*. Tento doplněk propojuje zmíněné programy a umožňuje obousměrnou komunikaci. Toto propojení by přineslo lehce vyšší uživatelský komfort při zpracování výsledků a uživatel by mohl pracovat pouze v prostředí COMSOL Multiphysics. Poměr cena/výkon je ale pro toto využití velmi nevýhodný.

Tento fakt může být i pro některé aplikace výhodou. I přesto, že skripty vznikly primárně pro zpracování dat z programu COMSOL Multiphysics, nejsou na tento program vázány. Skript je tedy možné využít obecně pro všechny výpočty MSD z trajektorií částic.

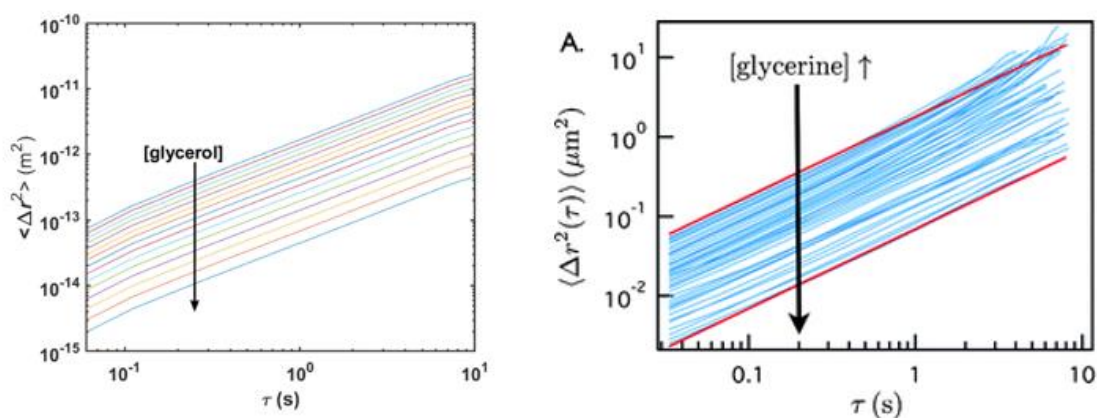
Skripty mohou být dále rozvíjeny a další možný posun v této oblasti by mohl být v kombinaci obou skriptů do robustnější aplikace, která by automaticky na základě vstupních dat identifikovala typ studie (jednoduchá vs parametrická), analyzovala vypočtené MSD (difúzní koeficient, statistické testy, viskoelastické parametry) a pracovala s databází, kde by byly vyhodnocené studie ukládány spolu s parametry modelu.

4.2 Ověření základního modelu a výpočtu MSD

Pro další postup v návrzích modelů bylo nutné ověřit, zda základní model (pro čistě viskózní prostředí) odpovídá experimentálním výsledkům. Jako kalibrační standard se často využívají roztoky glycerolu. Pro porovnání byly proto vybrány dvě publikace v odborných časopisech, které obsahovaly data z mikroreologických experimentů. V dostupné literatuře nebyly dohledány přesné hodnoty trajektorií, a proto jsou porovnávány pouze křivky MSD.



Obrázek 22 PEG v glycerolu, MSD z experimentálních dat vlevo [37] a MSD z počítačové simulace v programu COMSOL Multiphysics vpravo



Obrázek 23 PS částice v glycerolu o různých koncentracích, data z počítačové simulace (vlevo) a experimentální data (vpravo) [32]. Koncentrace glycerolu roste ve směru šipky, červené úsečky vpravo jsou pouze pomocné pro prezentaci dat.

Měřítko grafů byla nastavena tak aby odpovídala publikovaným výsledkům. U obou porovnání (Obrázek 22 a Obrázek 23) lze pozorovat vizuální i řádovou shodu, drobné rozdíly ve směrnících přímků mohou být způsobeny zjednodušenou povahou modelu nebo nepřesnými daty z publikací (distribuce velikosti částic, chyby v provedení experimentu).

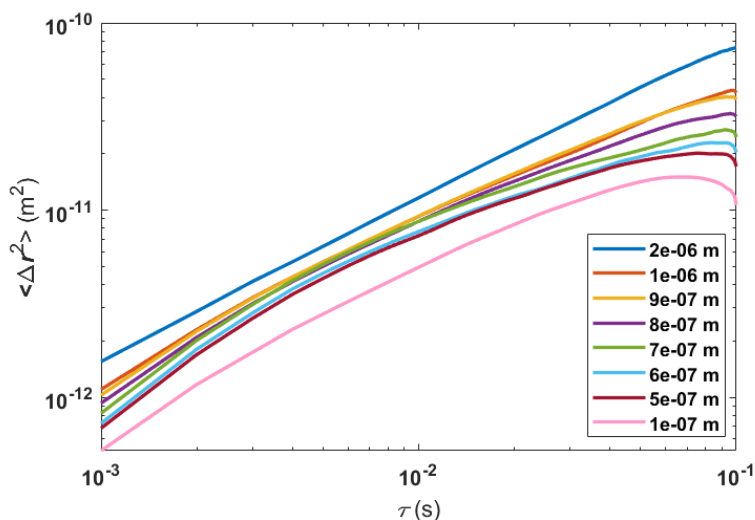
I přes tyto nedostatky je základní model považován za validní a bude z něho vycházeno v dalších modelovacích experimentech. Další vhodnou validací modelu by mohlo být provedení experimentu na mateřském ústavu a porovnání přímo naměřených trajektorií.

4.3 Modely viskoelastického prostředí

Jak již bylo zmíněno v motivaci k experimentální části, v rámci práce bylo zkoumáno několik způsobů, jak přistoupit k modelování viskoelastického prostředí. První modely sestávaly 2D prostředí s rigidními překážkami, které by brzdily postup částic a simulovaly tak skelet hydrogelů. Druhým přístupem byl matematický pohled a zanesení těchto interakcí do frikční síly prostředí.

4.3.1 2D model s překážkami

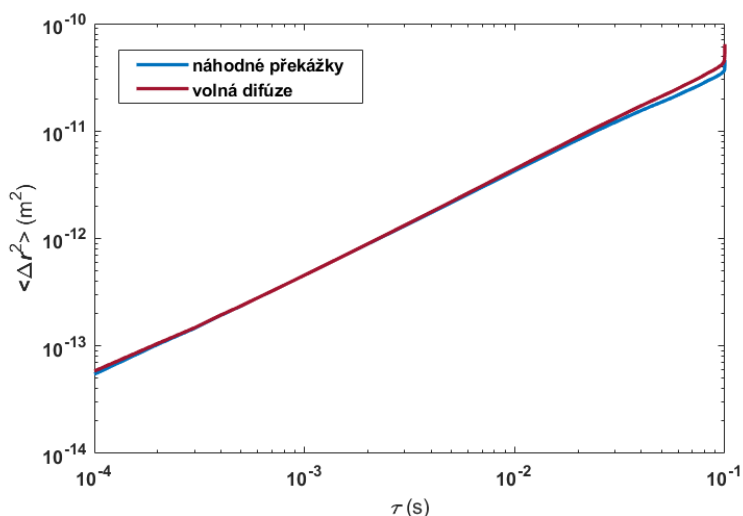
Studie s 2D překážkami byla provedena pro soustředné kružnice a různé hodnoty parametru r_step , který udává rozdíl mezi poloměry sousedních kružnic. V modelu bylo takto simulováno 5 kružnic a prostup částic byl řízen geometrií (Obrázek 18).



Obrázek 24 Závislost MSD na parametru r_step (vzdálenost kružnic)

Z výsledků studie (Obrázek 24) můžeme pozorovat, že tyto překážky vyvolaly pouze subdifuzní pohyb částic a pro případ, kdy velikost mezery je stejná jako poloměr částice můžeme pozorovat určité maximum. To je způsobeno tím, že částice byly při této vzdálenosti uzavřeny v kružnici a nemohly se pohybovat dále. Pro velikost $2 \cdot 10^{-6}$ m již můžeme naopak pozorovat téměř volnou difuzi částic.

Ačkoliv touto studií nebylo dosaženo simulace viskoelastického prostředí, je zde potenciál pro vylepšení modelu a dosažení požadovaného cíle. Překážky v těchto modelech byly nastaveny jako rigidní stěny, pokud bychom tyto překážky dokázali nastavit tak, aby vykazovaly elastické chování, mohli bychom se přiblížit k výsledkům viskoelastického prostředí.

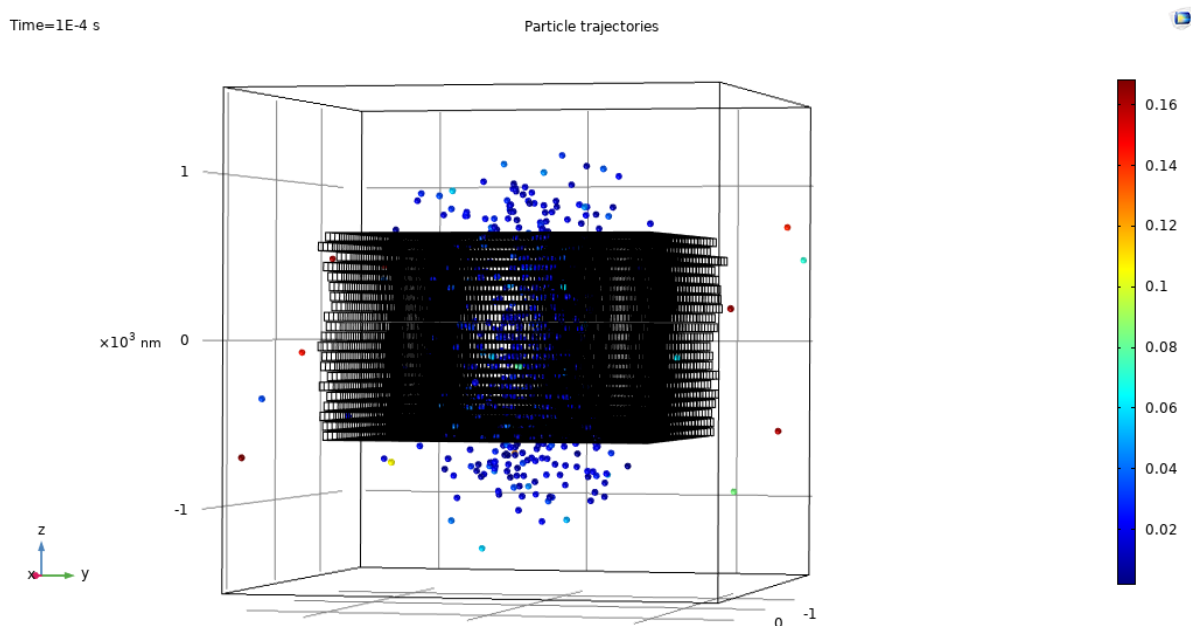


Obrázek 25 Výsledné MSD pro model s náhodnými překážkami a porovnání s volnou difúzí

Náhodné překážky byly zvoleny jako příklad simulace řetězců polymeru v roztoku. Při porovnání výsledků se základním modelem (Obrázek 25) ale vidíme téměř shodné křivky a jejich průběh odpovídá čistě viskóznímu prostředí. Je možné, že model vyžaduje mnohem větší počet překážek, a tedy hustší síť. Vzhledem k tomu, že tvorba takové geometrie je uživatelsky velmi náročná a prakticky ji nelze žádným způsobem charakterizovat a replikovat, nebyly další studie s hustší sítí provedeny.

4.3.2 3D model s překážkami

Dále byla myšlenka diskrétních překážek rozvedena do trojrozměrného prostoru vytvořením jednoduché a pravidelné mřížky.

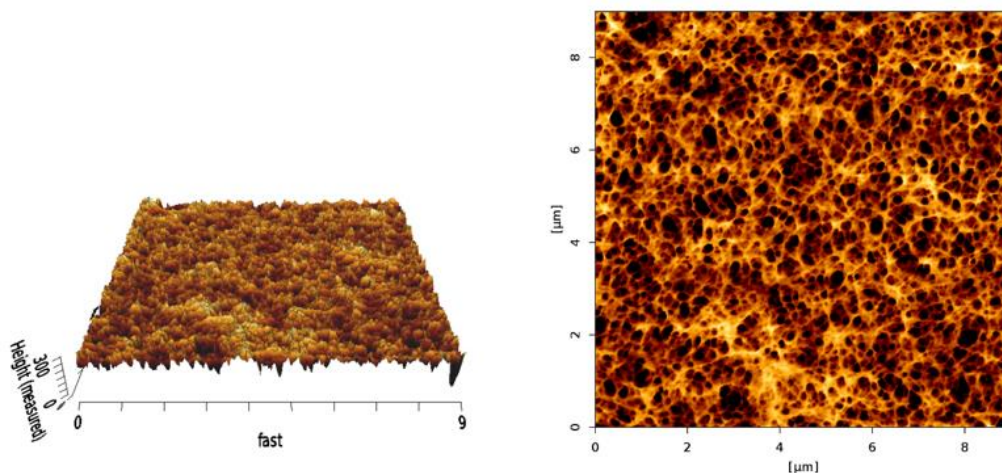


Obrázek 26 Polohy částic v čase 10^{-4} s ve 3D modelu, barevná škála označuje aktuální rychlost částice $f_{pt.vx}$

Z grafických výsledků (Obrázek 26) je patrné, že bude potřeba několikanásobně rozšířit model. Je potřeba také upravit parametr gap, aby se částice pohybovaly i více horizontálně, případně přidat i vertikální roviny. Zvětšení modelu na $6 \times 6 \times 6 \mu\text{m}$ vedlo k zaseknutí programu a velmi dlouhému vykreslování – v řádu stovek minut – a model byl v podstatě nepoužitelný.

Z tohoto modelu nebylo možné ani analyzovat MSD, protože i v tomto jednoduchém případě měl program problém vypočítat všechny interakce částic se stěnou a interní řešič vyloučil přibližně 60 % částic z modelu, spolehlivé výsledky MSD tedy nebylo možné získat.

Ze všech těchto skutečností plyne potřeba optimalizace modelu, aby bylo možné provést simulace větších geometrií a analyzovat MSD. Dalším krokem v této oblasti je vytvoření geometrie na základě reálné struktury hydrogelu. Nicméně jak je vidět na snímku (Obrázek 27), tak struktura je pro geometrický popis náročná a vzhledem k problémům u jednoduché studie bude řešení takového modelu náročné.

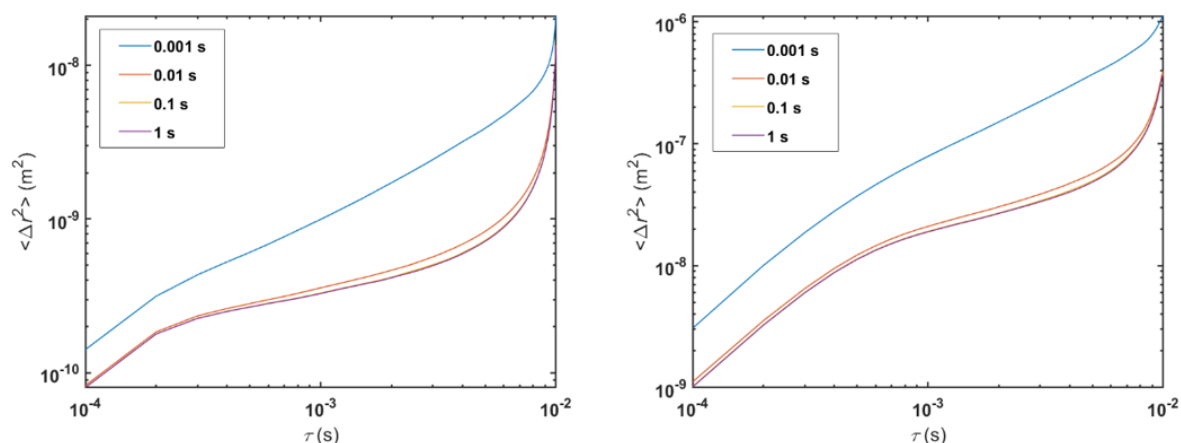


Obrázek 27 Snímek struktury 2% agarózy, získáno z experimentů na mateřském ústavu

4.3.3 Matematický model

Pro tento model nebyla geometrie podstatná a viskoelasticita byla simulovaná využitím paměťové funkce a úpravy síly, která poskytuje odpověď prostředí na pohyb částice.

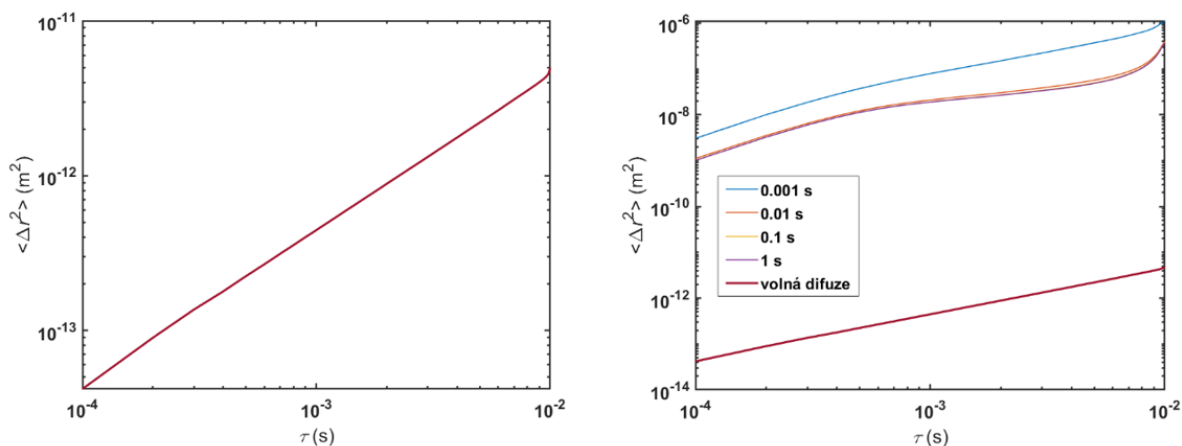
Parametry simulace vycházely ze základního modelu. Sledován byl čas 0–0,01 s a krok simulace byl nastaven na 10^{-4} s. Studie byly provedeny pro různé parametry λ a G_0 .



Obrázek 28 Výsledky MSD z matematického modelu viskoelastického prostředí. Ve studii bylo sledováno zakřivení křivky MSD pro parametry $G_0 = 10^{-9} \text{ N}\cdot\text{m}^{-1}$ (vlevo) a $G_0 = 10^{-10} \text{ N}\cdot\text{m}^{-1}$ (vpravo) a různé hodnoty λ uvedené v legendě

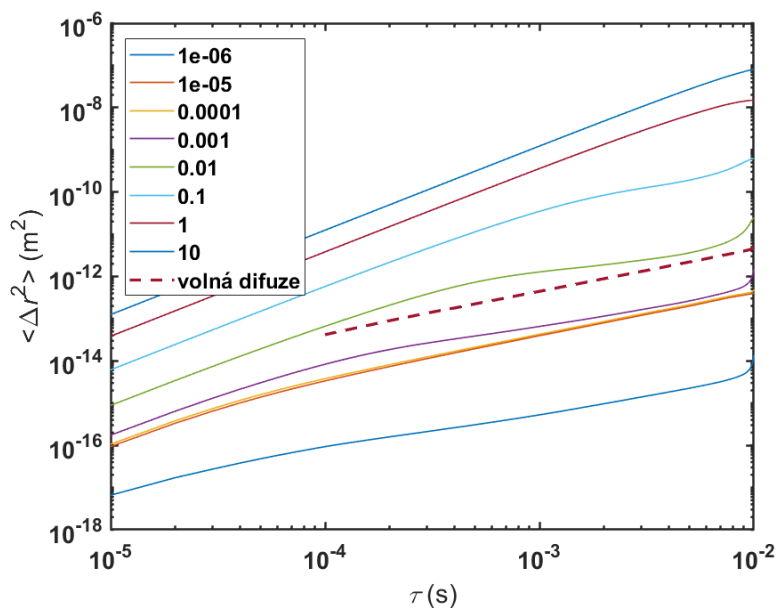
Ve výsledcích studie matematického modelu (Obrázek 28) můžeme pozorovat náznaky typického zakřivení MSD ve viskoelastickém prostředí. Pro hodnoty $G_0 = 10^{-9} \text{ N}\cdot\text{m}^{-1}$ pozorujeme náběh elastického ustálení (elastic plateau) již při nižších hodnotách časového intervalu.

Dále můžeme pozorovat značný rozdíl v průběhu křivky pro relaxační čas 0,001 s a 0,01 s. Pro nižší hodnotu λ je zakřivení minimální a pro vyšší hodnoty $\lambda > 0,01$ s je naopak rozdíl v zakřivení zanedbatelný i ve vyšších řádech.



Obrázek 29 Volná difuze v základním modelu (vlevo) a porovnání volné difuze s viskoelastickým pro $G_0 = 10^{-10} \text{ N}\cdot\text{m}^{-1}$ a různé parametry λ v legendě (vpravo)

Při porovnání MSD křivky základního modelu s parametrem G_0 (Obrázek 29) vidíme rozdíl v MSD o přibližně 4 řády. To je pravděpodobně způsobeno výběrem parametrů G_0 a λ a skutečností, že tyto parametry byly voleny nezávisle na sobě.



Obrázek 30 Porovnání MSD pro viskózní (Obrázek 29 vlevo) a viskoelastické prostředí. Model viskoelastického prostředí se řídil rovnicí (40) a jediným parametrem byl relaxační čas [s] (legenda)

Pokud se podíváme na výsledky simulace (Obrázek 30), kde parametr G_0 byl nepřímo závislý na relaxačním čase λ podle frikčního koeficientu, rovnice (40), je možné pozorovat řádovou shodu mezi MSD křivkou volné difuze a MSD z viskoelastického prostředí, nejvíce se shoduje s parametrem $\lambda = 0,01 \text{ s}$. Tato hodnota odpovídá G_0 přibližně $4 \cdot 10^{-9} \text{ N}\cdot\text{m}^{-1}$.

Pro vyšší hodnoty λ (1 a 10 s) už není zřejmé zakřivení a můžeme tvrdit, že pro sledované časy se pohyb částice chová jako v čistě viskózním prostředí.

Tímto modelem bylo dosaženo největšího přiblížení k simulaci viskoelastického prostředí, nicméně byly identifikovány jisté nedostatky tohoto modelu, které jsou dále diskutovány. Validace tohoto modelu nebyla v této práci provedena.

4.3.3.1 Zjištěné nedostatky matematického modelu a návrhy možného řešení

Na základě analýzy výsledků, bylo zjištěno, že program COMSOL Multiphysics považuje výraz $fpt.vx$ jako konstantní hodnotu v čase t a program ji tedy neintegruje i přesto, že je tento výraz uveden ve funkci `integrate()`. Tím tedy získáváme formulaci síly F_D jako

$$F_D = -G_0 \int_0^t \exp\left(-\frac{t-\tau}{\lambda}\right) \mathbf{v}(t) d\tau. \quad (41)$$

To odpovídá formulaci, kterou ve své práci publikoval Volkov [26], nicméně ostatní odborná literatura (Kubo [25], Furst [2]) prezentuje tuto rovnici ve tvaru

$$F_D = -G_0 \int_0^t \exp\left(-\frac{t-\tau}{\lambda}\right) \mathbf{v}(\tau) d\tau. \quad (42)$$

Rychlost je zde definována jako funkce integrační proměnné τ a tedy pro správnou interpretaci by měla být v programu integrována.

Skutečnost, že výraz $fpt.vx$ je programem považován za konstantu v čase t byla ověřena u oficiální podpory programu COMSOL Multiphysics. Při návrhu dalšího možného postupu bylo podporou sděleno, že program nedisponuje vhodnou funkcí pro integraci rychlosti v celém rozsahu $0-t$. Nicméně byly doporučeny jisté alternativní postupy.

Abychom mohli korektně simulovat F_D podle většinové formulace bude potřebné propojit předchozí řešení v čase $t-\Delta t$ s řešením v čase t . Toho může být dosaženo využitím funkce `Previous Solution` v nastavení řešiče.

Nicméně oficiální podpora doporučuje přístup pouze k několika předchozím řešením. Pravděpodobně z důvodu výpočetní náročnosti tohoto řešení. Komplexním a plně funkčním řešením by mohl být vývoj vlastní funkce v jazyce Java, která by ukládala výsledek předchozích řešení a umožňovala tedy plnohodnotnou integraci rychlosti částice.

Dále byla v modelu zanedbána úprava náhodné síly F_B , kterou je možné rozdělit na konstantní část určující velikost síly a náhodnou flukтуаční funkci, která udává okamžitou velikost a směr. V modelu jsme uvažovali, že její autokorelační funkce je delta-korelovaná. To platí pro systém v rovnováze u čistě viskózních kapalin, ale ve viskoelastickém prostředí již tato autokorelační funkce nabývá tvaru (14) a je závislá na předchozím stavu systému. Flukтуаčně disipační teorém tedy není pro tyto simulace splněn. Tento fakt znamená, že systém není reálně v rovnováze.

Dalším krokem v rozvoji modelu by byla úprava této síly, tak aby platila její autokorelační funkce, toho může být dosaženo implementováním vlastní paměťové funkce pro F_B odvozením ze síly F_D a příslušné autokorelační funkce.

4.4 Využití modelů na mateřském ústavu

Využití těchto modelů pro podporu experimentů na ústavu fyzikální a spotřební chemie je zatím pouze v teoretické rovině. Provedené studie slouží jako základ, který je potřeba dále rozvíjet a který bude možné dále reálně využít. Zajímavou a již diskutovanou možností je import geometrie hydrogelu a provádění studií na reálných strukturách.

Vhodně navržené modely budou moci sloužit k předvídání výsledků experimentů a ušetřit práci při provádění mikrorheologických měření. Příprava a měření vzorků je časově náročná činnost, v případě simulací změna jednoho parametru a následné vyhodnocení může být provedeno v řádu nižších jednotek minut. Další využití těchto modelů by mohlo být po provedení experimentální práce jako validace těchto experimentů a případné odhalení příčiny nesouhlasu dat.

Předpokládá se využití k vyhodnocování experimentálních mikrorheologických dat (zejména z FCS) a simulaci pohybu nosičů léčiv v biologickém prostředí.

5 ZÁVĚR

V teoretické části byly představeny základy technik mikroreologie, základní matematický aparát studované problematiky a simulační nástroj používaný v této práci. V experimentální části byly úspěšně navrženy modely simulující pohyb mikročástic.

Všechny navrhované modely vycházely z tzv. základního modelu, který simuloval viskózní prostředí. Tento model byl úspěšně validován s experimentálními daty z odborných publikací. Cílem navrhovaných modelů bylo přiblížit se k modelování viskoelastického prostředí za pomoci dvou odlišných a na sobě nezávislých přístupů.

Nejdříve byly vytvářeny modely s jednoduchými překážkami, které měly za cíl simulovat elastickou síť hydrogelů. Z výsledků bylo pozorováno, že tímto přístupem nebylo přímo docíleno simulace viskoelastického prostředí, nicméně byl identifikován velký potenciál pro další rozvoj tohoto modelu, a to úpravou překážek tak, aby vykazovaly elastické chování. Tímto přístupem by mohlo být docíleno věrné simulace pohybu ve viskoelastickém prostředí.

Druhý přístup se věnoval matematické formulaci prostředí a sil působících na částici. Na základě výsledků bylo u tohoto modelu pozorováno přiblížení se k simulaci viskoelastického prostředí, a to charakteristickým ohybem MSD křivky. Současně byly identifikovány některé nedostatky modelu, ale bylo navrženo i možné řešení. Pro další postup v této oblasti tento model zatím představuje největší potenciál.

Pro samotné vyhodnocení modelů a simulací byly vytvořeny skripty v programu Matlab. Společně s navrženy modely tak tvoří základ pro návrhy modelů a další rozvoj simulací na fakultě.

6 SEZNAM POUŽITÝCH ZDROJŮ

- [1] DEL GIUDICE, Francesco, Manlio TASSIERI, Claude OELSCHLAEGER a Amy Q. SHEN. When Microrheology, Bulk Rheology, and Microfluidics Meet: Broadband Rheology of Hydroxyethyl Cellulose Water Solutions. *Macromolecules* [online]. 2017, **50**(7), 2951-2963 [cit. 2022-04-18]. ISSN 0024-9297. Dostupné z: doi:10.1021/acs.macromol.6b02727
- [2] FURST, Eric a Todd SQUIRES. *Microrheology*. First edition. Oxford: Oxford University Press, 2017, xiii, 451 stran : ilustrace. ISBN 978-0-19-965520-5.
- [3] KAMYKOWSKI, Gregory W. Materials Characterization by Rheological Methods. In: *TA Instruments* [online]. New Castle, DE: TA Instruments, 2022 [cit. 2022-05-16]. Dostupné z: <https://www.tainstruments.com/wp-content/uploads/2019-04-AM-Rheology.pdf>
- [4] MIZUNO, D., D. HEAD, F. MACKINTOSH a C. SCHMIDT. Active and Passive Microrheology in Equilibrium and Nonequilibrium Systems. *Macromolecules* [online]. 2008, **41**(19), 7194-7202 [cit. 2022-04-09]. ISSN 0024-9297. Dostupné z: doi:10.1021/ma801218z
- [5] KOTLARCHYK, Maxwell, Samir SHREIM, Martha ALVAREZ-ELIZONDO et al. Concentration Independent Modulation of Local Micromechanics in a Fibrin Gel. *PLoS ONE* [online]. 2011, **6**(5) [cit. 2022-04-14]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0020201
- [6] SCHEFFOLD, F., S. ROMER, F. CARDINAUX et al. New trends in optical microrheology of complex fluids and gels. *Trends in Colloid and Interface Science XVI* [online]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2004, 141-146 [cit. 2022-04-18]. ISBN 978-3-540-00553-7. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-540-36462-7_32
- [7] LIU, Weiping. *X-Ray Scattering and Rheology/Microrheology Characterization of Nanocomposite Films and Nanoparticle Dispersions*. Ann Arbor, 2021, , 114 s. Dostupné také z: <https://www.proquest.com/dissertations-theses/x-ray-scattering-rheology-microrheology/docview/2551212891/se-2?accountid=17115>. Disertace. State University of New York at Stony Brook.
- [8] CICUTA, Pietro a Athene M. DONALD. Microrheology: a review of the method and applications. *Soft Matter* [online]. 2007, **3**(12) [cit. 2022-04-18]. ISSN 1744-683X. Dostupné z: doi:10.1039/b706004c
- [9] WIRTZ, Denis. Particle-Tracking Microrheology of Living Cells: Principles and Applications. *Annual Review of Biophysics* [online]. 2009, **38**(1), 301-326 [cit. 2022-05-18]. ISSN 1936-122X. Dostupné z: doi:10.1146/annurev.biophys.050708.133724

- [10] PERRIN, Jean. Mouvement brownien et molécules. *Journal de Physique Théorique et Appliquée* [online]. 1910, **9**(1), 5-39 [cit. 2022-05-18]. ISSN 0368-3893. Dostupné z: doi:10.1051/jphys:0191000900500
- [11] LIN, Ruisheng, Alex CLOWSLEY, David BADDELEY, Isuru JAYASINGHE a Christian SOELLER. Single Molecule Localisation Microscopy with sCMOS Cameras. *Biophysical Journal* [online]. 2016, **110**(3), 161-162 [cit. 2022-04-16]. ISSN 00063495. Dostupné z: doi:10.1016/j.bpj.2015.11.904
- [12] SELVAGGI, Lara, Marinella SALEMME, Carmen VACCARO, Giuseppe PESCE, Giulia RUSCIANO, Antonio SASSO, Chiara CAMPANELLA a Rosa CAROTENUTO. Multiple-Particle-Tracking to investigate viscoelastic properties in living cells. *Methods* [online]. 2010, **51**(1), 20-26 [cit. 2022-04-15]. ISSN 10462023. Dostupné z: doi:10.1016/j.ymeth.2009.12.008
- [13] KOWALCZYK, Anne, Claude OELSCHLAEGER a Norbert WILLENBACHER. Tracking errors in 2D multiple particle tracking microrheology. *Measurement Science and Technology* [online]. 2015, **26**(1) [cit. 2022-04-15]. ISSN 0957-0233. Dostupné z: doi:10.1088/0957-0233/26/1/015302
- [14] VALENTINE, M., P. KAPLAN, D. THOTA, J. CROCKER, T. GISLER, R. PRUD'HOMME, M. BECK a D. WEITZ. Investigating the microenvironments of inhomogeneous soft materials with multiple particle tracking. *Physical Review E* [online]. 2001, **64**(6) [cit. 2022-04-15]. ISSN 1063-651X. Dostupné z: doi:10.1103/PhysRevE.64.061506
- [15] WEHRMAN, Matthew, Seth LINDBERG a Kelly SCHULTZ. Multiple particle tracking microrheology measured using bi-disperse probe diameters. *Soft Matter* [online]. 2018, **14**(28), 5811-5820 [cit. 2022-04-15]. ISSN 1744-683X. Dostupné z: doi:10.1039/C8SM01098F
- [16] CHOUDHARY, Ram Chandra, Sarita KUMARI, R. V. KUMARASWAMY, Ajay PAL, Ramesh RALIYA, Pratim BISWAS a Vinod SAHARAN. Characterization Methods for Chitosan-Based Nanomaterials. *Plant Nanobionics* [online]. Volume 1. Cham: Springer International Publishing, 2019, s. 103-116 [cit. 2022-04-15]. Nanotechnology in the Life Sciences. ISBN 978-3-030-12495-3. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-030-12496-0_5
- [17] Particle Size Analysis. In: *Spectradyne - Exosomes Extracellular Vesicles Nanoparticles* [online]. Signal Hill CA: Spectradyne [cit. 2022-04-16]. Dostupné z: <https://nanoparticleanalyzer.com/technology-scattering.php>
- [18] BLOCK, Ian D. a Frank SCHEFFOLD. Modulated 3D cross-correlation light scattering: Improving turbid sample characterization. *Review of Scientific Instruments* [online]. 2010, **81**(12) [cit. 2022-04-16]. ISSN 0034-6748. Dostupné z: doi:10.1063/1.3518961

- [19] 3D Cross-Correlation. In: *LS Instruments* [online]. Fribourg: LS Instruments, 2020 [cit. 2022-04-16]. Dostupné z: <https://lsinstruments.ch/en/theory/dynamic-light-scattering-dls/3d-cross-correlation>
- [20] MEDRONHO, B., A. FILIPE, C. COSTA, A. ROMANO, B. LINDMAN, H. EDLUND a M. NORGRÉN. Microrheology of novel cellulose stabilized oil-in-water emulsions. *Journal of Colloid and Interface Science* [online]. 2018, **531**, 225-232 [cit. 2022-04-16]. ISSN 00219797. Dostupné z: doi:10.1016/j.jcis.2018.07.043
- [21] EINSTEIN, A. Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen. *Annalen der Physik*. 1905, **322**(8), 549-560. ISSN 00033804. Dostupné z: doi:10.1002/andp.19053220806
- [22] SCOTT, Peter. *Brownian Motion*. University of California Santa Cruz, 2001. Dostupné také z: <http://physics.ucsc.edu/~drip/5D/brown/brown.pdf>
- [23] NEWBURGH, Ronald, Joseph PEIDLE a Wolfgang RUECKNER. Einstein, Perrin, and the reality of atoms: 1905 revisited. *American Journal of Physics* [online]. 2006, **74**(6), 478-481 [cit. 2022-04-15]. ISSN 0002-9505. Dostupné z: doi:10.1119/1.2188962
- [24] Jean Baptiste Perrin – Facts. In: *The official website of the Nobel Prize* [online]. Sweden: Nobel Prize Outreach AB, 2022 [cit. 2022-04-15]. Dostupné z: <https://www.nobelprize.org/prizes/physics/1926/perrin/facts/>
- [25] KUBO, R. The fluctuation-dissipation theorem. *Reports on Progress in Physics* [online]. 1966, **29**(1), 255-284 [cit. 2022-04-10]. ISSN 00344885. Dostupné z: doi:10.1088/0034-4885/29/1/306
- [26] VOLKOV, V. S. a A. I. LEONOV. Non-Markovian Brownian motion in a viscoelastic fluid. *The Journal of Chemical Physics* [online]. 1996, **104**(15), 5922-5931 [cit. 2022-04-17]. ISSN 0021-9606. Dostupné z: doi:10.1063/1.471324
- [27] KEPTEN, Eldad, Aleksander WERON, Grzegorz SIKORA, Krzysztof BURNECKI, Yuval GARINI a Yaakov LEVY. Guidelines for the Fitting of Anomalous Diffusion Mean Square Displacement Graphs from Single Particle Tracking Experiments. *PLOS ONE* [online]. 2015, **10**(2) [cit. 2022-04-09]. ISSN 1932-6203. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0117722
- [28] OLIVEIRA, Fernando A., Rogelma M. S. FERREIRA, Luciano C. LAPAS a Mendeli H. VAINSTEIN. Anomalous Diffusion: A Basic Mechanism for the Evolution of Inhomogeneous Systems. *Frontiers in Physics* [online]. 2019, **7** [cit. 2022-05-19]. ISSN 2296-424X. Dostupné z: doi:10.3389/fphy.2019.00018
- [29] EL KAFFAS, Ahmed. *Measuring the mechanical properties of apoptotic cells using particle tracking microrheology*. Toronto, 2008. Dostupné také z: https://www.researchgate.net/publication/267954103_Measuring_the_mechanical_properties_of_apoptotic_cells_using_particle_tracking_microrheology. Diplomová práce. Ryerson University. Vedoucí práce Michael C. Kolios.

- [30] Viscoelasticity measured by DWS. In: *Rheology / Viscoelastic properties of soft materials* [online]. Toulouse: FORMULATION, 2022 [cit. 2022-05-17]. Dostupné z: https://www.formulation.com/files/.thumbs/technologies/bulk_rheo/500x350a/dws_ms_d_viscoelasticity_rheolaser.png
- [31] MASON, T. G. a D. A. WEITZ. Optical Measurements of Frequency-Dependent Linear Viscoelastic Moduli of Complex Fluids. *Physical Review Letters* [online]. 1995, **74**(7), 1250-1253 [cit. 2022-05-16]. ISSN 0031-9007. Dostupné z: doi:10.1103/PhysRevLett.74.1250
- [32] SCHULTZ, Kelly M. a Eric M. FURST. High-throughput rheology in a microfluidic device. *Lab on a Chip* [online]. 2011, **11**(22), 3802-3809 [cit. 2022-05-16]. ISSN 1473-0197. Dostupné z: doi:10.1039/c1lc20376b
- [33] SALVI, D., D. BOLDOR, G.M. AITA a C.M. SABLIOV. COMSOL Multiphysics model for continuous flow microwave heating of liquids. *Journal of Food Engineering* [online]. 2011, **104**(3), 422-429 [cit. 2022-05-08]. ISSN 02608774. Dostupné z: doi:10.1016/j.jfoodeng.2011.01.005
- [34] RUSSELL, Zachary E., Shane T. DIDONA, Jason J. AMSDEN, Charles B. PARKER, Gottfried KIBELKA, Michael E. GEHM a Jeffrey T. GLASS. Compatibility of Spatially Coded Apertures with a Miniature Mattauch-Herzog Mass Spectrograph. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry* [online]. 2016, **27**(4), 578-584 [cit. 2022-05-17]. ISSN 1044-0305. Dostupné z: doi:10.1007/s13361-015-1323-7
- [35] HJALMARSSON, Sofia, Therese LINDBERG, Ida WERNSTRÖM, Annette ERICHSEN ANDERSSON, Magnus KARLSTEEN, Yury TARAKONOV a S. Peter APELL. *Particle Tracing: Analysis of Airborne Infection Risks in Operating Theatres*. Milan, 2012. Dostupné také z: https://publications.lib.chalmers.se/records/fulltext/167926/local_167926.pdf
- [36] The Particle Tracing Module User's Guide. In: *COMSOL - Software for Multiphysics Simulation* [online]. Sweden: COMSOL, 2022 [cit. 2022-05-17]. Dostupné z: <https://doc.comsol.com/6.0/doc/com.comsol.help.particle/ParticleTracingModuleUsersGuide.pdf>
- [37] XU, Yihan, Yuxi JIA, Zhao WANG a Zhaojing WANG. Mathematical Modeling and Finite Element Simulation of Slow Release of Drugs Using Hydrogels as Carriers with Various Drug Concentration Distributions. *Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. 2013, **102**(5), 1532-1543 [cit. 2022-05-17]. ISSN 00223549. Dostupné z: doi:10.1002/jps.23497
- [38] BARATI, Aboufazl, Saman SOTOUDEH, Reza DAVARNEJAD a Mohammad Aliabadi FARAHANI. Simulation and experimental analysis of an intelligent tissue for controlled drug delivery. *The Canadian Journal of Chemical Engineering* [online]. 2011, **89**(6), 1521-1527 [cit. 2022-05-17]. ISSN 00084034. Dostupné z: doi:10.1002/cjce.20634

- [39] Brownian Motion. In: *COMSOL - Software for Multiphysics Simulation* [online]. Stockholm: COMSOL, 2022 [cit. 2022-05-14]. Dostupné z: <https://www.comsol.com/model/brownian-motion-12333>
- [40] PARRISH, Emmabeth, Matthew CAPORIZZO a Russell COMPOSTO. Network confinement and heterogeneity slows nanoparticle diffusion in polymer gels. *The Journal of Chemical Physics* [online]. 2017, **146**(20) [cit. 2022-01-29]. ISSN 0021-9606. Dostupné z: doi:10.1063/1.4978054
- [41] Calculate density and viscosity of glycerol/water mixtures. In: *University of Reading* [online]. Reading: University of Reading, 2022 [cit. 2022-05-17]. Dostupné z: http://www.met.reading.ac.uk/~sws04cdw/viscosity_calc.html
- [42] CHENG, Nian-Sheng. Formula for the Viscosity of a Glycerol–Water Mixture. *Industrial & Engineering Chemistry Research* [online]. 2008, **47**(9), 3285-3288 [cit. 2022-05-17]. ISSN 0888-5885. Dostupné z: doi:10.1021/ie071349z

7 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

MSD – střední čtvercový posun (Mean Square Displacement)

MPT – vícečasticová mikrореologie (Multiple-particle tracking)

SPT – jednočasticová mikrореologie (Single-particle tracking)

TPM – dvoučasticová mikrореologie (Two-point microrheology)

DLS – dynamický rozptyl světla (Dynamic light scattering)

DWS – difuzní vlnová spektroskopie (Diffusing-wave spectroscopy)

PEG – polyethylenglykol

PS – polystyren

XPCS – rentgenová fotonová korelační spektroskopie (X-ray photon correlation spectroscopy)

CCD – zařízení s vázanými náboji (Charge-coupled device)

CMOS – komplementární polovodič oxidu kovu (Complementary Metal-Oxide Semiconductor)

sCMOS – komplementární polovodič oxidu kovu pro vědecké účely (scientific Complementary Metal-Oxide Semiconductor)

GB – gigabajt (gigabyte)

FCS – fluorescenční korelační spektroskopie (Fluorescence correlation spectroscopy)

FDT – flukтуаčně-disipační teorém (Fluctuation-dissipation theorem)

GSER – zobecněný Stokes-Einsteinův vztah (Generalized Stokes-Einstein relation)

FEM – metoda konečných prvků (Finite Element Method)

PDR – parciální diferenciální rovnice

ODR – obyčejná diferenciální rovnice

8 SEZNAM PŘÍLOH

Příloha č.1: Návod na analýzu MSD v programu Matlab

Příloha č.2: Zdrojový kód skriptu MSDsimple.m

Příloha č.3: Zdrojový kód skriptu MSDparam.m