



POLITECHNIKA ŚLĄSKA  
WYDZIAŁ AUTOMATYKI, ELEKTRONIKI I INFORMATYKI

## **Praca Doktorska**

Rozwijanie narzędzi obliczeniowych oraz modeli matematycznych dla  
systemów reakcji–adwekcji–dyfuzji

Autor: mgr inż. Jarosław Gil

Promotor: prof. dr hab. inż. Andrzej Polański

Promotor pomocniczy: dr inż. Tomasz Jarosz

Gliwice, wrzesień 2024



# Rozwijanie narzędzi obliczeniowych oraz modeli matematycznych dla systemów reakcji–adwekcji–dyfuzji

Autor: mgr inż. Jarosław Gil

Promotor: prof. dr hab. inż. Andrzej Polański

Promotor pomocniczy: dr inż. Tomasz Jarosz

## Streszczenie

Praca doktorska skupia się na rozwijaniu narzędzi obliczeniowych oraz modeli matematycznych dla systemów reakcji-adwekcji-dyfuzji. Złożoność naturalnych procesów chemicznych, fizycznych i biologicznych wymaga tworzenia zaawansowanych modeli matematycznych, które pozwalają na dokładną symulację i analizę tych zjawisk. Głównym celem pracy było stworzenie schematów obliczeniowych pozwalających na analizę skomplikowanych procesów chemicznych, fizycznych oraz biologicznych. Zwrócono szczególną uwagę na modelowanie zjawiska powstawania wzorców Lieseganga, detonacji materiałów wybuchowych oraz ewolucji populacji komórkowych. Praca skupia się na zastosowaniu algorytmów numerycznych w trzech obszarach:

1. Modelowanie procesu powstawania wzorców Lieseganga (system dyfuzji-aglomeracji-reakcji).
2. Modelowanie procesu detonacji materiałów wybuchowych i propagacji fali detonacyjnej (system adwekcji-reakcji).
3. Modelowanie ewolucji populacji komórkowych i mikroorganizmów (procesy stochastyczne).

W pracy zostały opracowane algorytmy, które pozwalają na symulację wymienionych wyżej procesów. Każdy z modeli bazuje na odpowiednich równaniach matematycznych, które opisują zjawiska fizyczne i chemiczne.

Modelowanie wzorców Lieseganga: W tym przypadku zastosowano równania kinetyczne reakcji chemicznych, równania adwekcji i dyfuzji oraz prawo przesycenia, aby opisać proces tworzenia się wzorców w procesach chemicznych. W symulacjach wykorzystano algorytmy oparte na równaniach różniczkowych cząstkowych (PDE), które pozwalają na prognozowanie kształtowania się wzorców w czasie.

Modelowanie detonacji: Proces detonacji materiałów wybuchowych opiera się na złożonych równaniach fizycznych, takich jak równania stanu gazu doskonałego, równania Naviera-Stokesa oraz prawa Rankine'a-Hugoniota. Algorytmy numeryczne zostały zastosowane do modelowania propagacji fali detonacyjnej, opisując zmiany parametrów fizycznych w czasie. Wyniki symulacji zostały porównane z danymi eksperymentalnymi.

Modelowanie ewolucji populacji komórkowych: Zastosowano algorytm Gillespiego, który służy do modelowania procesów stochastycznych w biologii, takich jak mutacje w populacjach komórkowych i mikrobiologicznych. W pracy wprowadzono modyfikacje algorytmu, które pozwalają na efektywne modelowanie rozwoju dużych populacji, obejmujących nawet miliony komórek. Zostały porównane również wyniki z modelem deterministycznym oraz danymi z bazy TCGA (The Cancer Genome Atlas).

Wyniki symulacji przeprowadzonych w pracy potwierdzają poprawność opracowanych modeli oraz algorytmów. Modele powstawania wzorców Lieseganga pozwoliły na uzyskanie wyników zgodnych z prawami Matalona-Packtera oraz danymi literaturowymi. Symulacje detonacji materiałów wybuchowych wykazały wysoką zgodność z wynikami eksperymentalnymi. Natomiast modelowanie ewolucji populacji komórkowych pozwoliło na uzyskanie precyzyjnych danych dotyczących rozwoju populacji i mutacji, co ma istotne znaczenie w badaniach nad nowotworami.

Praca dowodzi, że zastosowanie zaawansowanych metod obliczeniowych i numerycznych do modelowania procesów reakcji-adwekcji-dyfuzji pozwala na precyzyjne odzwierciedlenie rzeczywistych zjawisk. Opracowane algorytmy stanowią istotny wkład w rozwój narzędzi symulacyjnych, które mogą znaleźć zastosowanie w badaniach naukowych oraz przemysłowych, zwłaszcza w dziedzinach takich jak chemia, fizyka czy biologia. Modyfikacje algorytmu Gillespiego otwierają nowe możliwości modelowania rozwoju dużych populacji komórkowych, co ma znaczenie w badaniach nad nowotworami i innymi chorobami.



# Developing computational tools and mathematical models for reaction-advection-diffusion systems

Author: mgr inż. Jarosław Gil

Promoter: prof. dr hab. inż. Andrzej Polański

Auxiliary promoter: dr inż. Tomasz Jarosz

## **Abstract**

The doctoral dissertation focuses on the development of computational tools and mathematical models for reaction-advection-diffusion systems. The complexity of natural chemical, physical, and biological processes necessitates the creation of advanced mathematical models that allow for accurate simulation and analysis of these phenomena. The primary objective of the dissertation was to develop computational schemes that enable the analysis of complex chemical, physical, and biological processes. Special attention was given to modeling the phenomena of Liesegang pattern formation, explosive detonation, and cell population evolution. The work focuses on the application of numerical algorithms in three areas:

1. Modeling of Liesegang pattern formation (diffusion-aggregation-reaction system).
2. Modeling of explosive detonation and the propagation of a detonation wave (advection-reaction system).
3. Modeling of cell population and microorganism evolution (stochastic processes).

The dissertation develops algorithms that allow for the simulation of the aforementioned processes. Each of the models is based on appropriate mathematical equations that describe physical and chemical phenomena.

**Modeling Liesegang Patterns:** In this case, kinetic equations of chemical reactions, advection and diffusion equations, and the law of supersaturation were applied to describe the process of pattern formation in chemical processes. The simulations employed algorithms based on partial differential equations (PDEs) that allow for the prediction of pattern formation over time.

**Modeling Detonation:** The process of explosive detonation is based on complex physical equations, such as the ideal gas equation of state, Navier-Stokes equations, and the

Rankine-Hugoniot conditions. Numerical algorithms were applied to model the propagation of the detonation wave, describing changes in physical parameters over time. The simulation results were compared with experimental data.

**Modeling Cell Population Evolution:** The Gillespie algorithm was used to model stochastic processes in biology, such as mutations in cellular and microbial populations. Modifications to the algorithm were introduced in the dissertation, allowing for efficient modeling of large populations, encompassing even millions of cells. The results were also compared with the deterministic model and data from the TCGA (The Cancer Genome Atlas) database.

The results of the simulations conducted in the dissertation confirm the accuracy of the developed models and algorithms. The Liesegang pattern formation models yielded results consistent with the Matalon-Packter laws and literature data. The explosive detonation simulations showed a high degree of agreement with experimental results. The modeling of cell population evolution provided precise data on population development and mutations, which is of significant importance in cancer research.

The dissertation demonstrates that the application of advanced computational and numerical methods to model reaction-advection-diffusion processes allows for the precise representation of real phenomena. The developed algorithms make a significant contribution to the advancement of simulation tools that can be applied in both scientific research and industrial contexts, particularly in fields such as chemistry, physics, and biology. The modifications to the Gillespie algorithm open up new possibilities for modeling the development of large cell populations, which is relevant in cancer and other disease research.





# Spis treści

<b>1</b>	<b>Cel i zakres pracy</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Tezy</b>	<b>7</b>
<b>3</b>	<b>Elementy oryginalne pracy, publikacje związane z pracą</b>	<b>9</b>
<b>4</b>	<b>Wprowadzenie</b>	<b>13</b>
4.1	Równania kinetyczne reakcji chemicznych . . . . .	13
4.2	Równanie adwekcji . . . . .	14
4.3	Równanie dyfuzji . . . . .	15
4.4	Procesy stochastyczne . . . . .	15
4.4.1	Łańcuch Markowa . . . . .	16
4.4.2	Równania Chapmana-Kołomogorowa . . . . .	16
4.5	Równania różniczkowe zwyczajne . . . . .	16
4.6	Równania różniczkowe cząstkowe . . . . .	18
<b>5</b>	<b>Modelowanie zjawiska powstawania wzorców Lieseganga</b>	<b>21</b>
5.1	Prawo Matalona-Packtera . . . . .	24
5.1.1	Zasada czasowa . . . . .	24
5.1.2	Zasada szerokości . . . . .	25
5.1.3	Prawo odstępów . . . . .	25
5.1.4	Ogólna definicja . . . . .	25
5.2	Model numeryczny . . . . .	26
5.2.1	Założenia modelu . . . . .	27
5.3	Metodologia . . . . .	29
5.3.1	Parametry modelu . . . . .	29
5.3.2	Geometria modelu . . . . .	30
5.3.3	Algorytm . . . . .	31
5.4	Wyniki . . . . .	32
5.5	Podsumowanie . . . . .	38
<b>6</b>	<b>Modelowanie procesu detonacji oraz propagacji fali uderzeniowej</b>	<b>39</b>
6.1	Teoria wybuchu . . . . .	40
6.1.1	Liczba Macha . . . . .	40

6.1.2	Równanie stanu gazu doskonałego . . . . .	41
6.1.3	Model Chapman-Jouguet . . . . .	43
6.1.4	Model ZND . . . . .	43
6.1.5	Równania empiryczne . . . . .	44
6.1.6	Detonacja . . . . .	46
6.1.7	Warunki Rankine'a-Hugoniota . . . . .	48
6.1.8	Front uderzeniowy . . . . .	50
6.1.9	Propagacja fali uderzeniowej . . . . .	51
6.1.10	Dopalenie . . . . .	52
6.2	Podstawy matematyczne i fizyczne modelu . . . . .	53
6.2.1	Algorytm . . . . .	54
6.2.2	Parametry początkowe . . . . .	54
6.2.3	Geometria . . . . .	56
6.2.4	Wyznaczanie mapy frontu fali uderzeniowej . . . . .	59
6.2.5	Zmiana składu . . . . .	59
6.2.6	Określanie wartości parametrów układu . . . . .	61
6.2.7	Wyznaczanie prędkości fali . . . . .	64
6.3	Wyniki . . . . .	64
6.4	Podsumowanie . . . . .	70
<b>7</b>	<b>Modelowanie rozwoju populacji komórkowych w oparciu o algorytm Gillespiego</b>	<b>73</b>
7.1	Teoria rozwoju . . . . .	73
7.1.1	Podstawy teoretyczne rozwoju klonalnego . . . . .	74
7.1.2	Algorytm Gillespiego . . . . .	74
7.1.3	Podstawy teoretyczne rozwoju populacji mikrobiologicznej . . . . .	75
7.1.4	Scenariusz ewolucji . . . . .	76
7.1.5	Typy mutacji . . . . .	79
7.1.6	Populacja krytyczna . . . . .	80
7.2	Model stochastyczny . . . . .	80
7.2.1	Podstawowa wersja algorytmu Gillespiego . . . . .	83
7.2.2	Wersja tau-leap algorytmu Gillespiego . . . . .	84
7.2.3	Zbinowana wersja algorytmu Gillespiego . . . . .	85
7.2.4	Macierzowa wersja algorytmu Gillespiego . . . . .	87

7.3	Model deterministyczny . . . . .	87
7.4	Wyniki . . . . .	89
7.4.1	Rozwój populacji mikrobiologicznej . . . . .	89
7.4.2	Porównanie algorytmów . . . . .	95
7.4.3	Model 1D rozwoju populacji komórkowej . . . . .	98
7.4.4	Model klonalny rozwoju populacji komórkowej . . . . .	103
7.5	Podsumowanie . . . . .	111
<b>8</b>	<b>Podsumowanie pracy</b>	<b>113</b>
	<b>Bibliografia</b>	<b>117</b>
	<b>Spis rysunków</b>	<b>122</b>
	<b>Spis tabel</b>	<b>129</b>
	<b>Spis algorytmów</b>	<b>130</b>





# 1 Cel i zakres pracy

Naturalnie występujące zjawiska chemiczne, fizyczne i biologiczne często są skomplikowanymi, wieloetapowymi procesami. W trakcie matematycznego opisu tych zjawisk zazwyczaj wymagane są duże uproszczenia, wiele danych eksperymentalnych, a nawet opracowanie skomplikowanych modeli empirycznych. Symulacja przebiegu tych procesów jest więc złożonym problemem, trudnym do rozwiązania w przystępny sposób. Zgodnie z istniejącymi prawami każdy proces można rozłożyć na jednostkowe operacje, których sumaryczny efekt będzie tożsamy. Tak uzyskane składowe można opisać niezależnie, a określenie kolejności ich występowania jednoznacznie umożliwi opisanie całego procesu.

Głównym celem pracy było określenie metod i schematów obliczeniowych umożliwiających modelowanie opisanych zjawisk. Kluczowymi aspektami były:

1. Uwzględnienie większości parametrów wpływających na proces zbliżając obliczenia do rzeczywistych warunków.
2. Opracowanie algorytmów implementujących zrealizowane schematy obliczeniowe oraz narzędzia symulacyjne umożliwiające zweryfikowanie poprawności przedstawionych metod. Weryfikacja opracowanych metod opierała się o dane dostępne w literaturze oraz wyniki przeprowadzonych eksperymentów.
3. Ujęcie w algorytmach modelowania procesów z różnych dziedzin nauki: chemii, fizyki i biologii.

Określenie schematów obliczeniowych było możliwe dla ściśle zdefiniowanych zjawisk, które umożliwiły ogólne określenie metody dla danego typu modelu. W ramach prowadzonych badań analizowanymi zjawiskami były: powstawanie wzorców Lieseganga (system dyfuzji-aglomeracji-reakcji), detonacja materiału wybuchowego wraz z propagacją fali detonacyjnej (system adwekcji-reakcji) oraz ewolucja populacji komórkowych i populacji mikroorganizmów (procesy stochastyczne).

Proces powstawania wzorców Lieseganga można opisać jako model chemiczny. Bazując na kinetyce reakcji chemicznej, procesie dyfuzji i aglomeracji oraz prawie przesyceń opracowany został schemat obliczeniowy wyznaczający stężenie strącanego produktu w zależności od czasu trwania procesu. Wymagane było wykorzystanie prawa Matalona-Packtera oraz praw pomocniczych w celu weryfikacji wyników modelu. Algorytm został zaimplementowany z wykorzystaniem środowiska Matlab oraz biblioteki PDESolver.

Detonacja materiału wybuchowego i propagacja fali detonacyjnej (model fizyczny) jest skomplikowanym, wieloetapowym procesem. Określenie schematu obliczeniowego wymagało wykorzystania praw zachowania, równania gazu stanu doskonałego, kinetyki reakcji chemicznych, metod bilansu, równania adwekcji, równania transportu oraz równania Naviera-Stockesa. W trakcie symulacji wyznaczane były zmiany parametrów opisujących skład oraz ruch fali detonacyjnej. Algorytm został zaimplementowany z wykorzystaniem środowiska Python oraz został zweryfikowany z wykorzystaniem danych eksperymentalnych.

Proces ewolucji populacji, jako model biologiczny, jest procesem stochastycznym. Algorytm Gillespiego umożliwia opis stochastycznych zjawisk ewolucyjnych występujących w trakcie rozwoju populacji. Podstawowy algorytm Gillespiego był w trakcie badań modyfikowany w celu uzyskania optymalnego czasu symulacji, umożliwienia przeprowadzenia symulacji dla wysokoliczebnych populacji (ponad milion komórek lub mikroorganizmów) oraz wyznaczenia dokładnych danych ewolucyjnych. Opisane modyfikacje oraz algorytm zostały zaimplementowane w środowisku Python, a wyniki symulacji zostały zestawione z modelem deterministycznym oraz danymi zawartymi w bazie TCGA.

## 2 Tezy

Wyznaczenie schematu obliczeniowego opisującego kolejne kroki procesu chemicznego, fizycznego lub biologicznego oraz zastosowanie metod numerycznych do rozwiązania schematu umożliwia odzwierciedlenie rzeczywistego opisu zjawiska. Parametryzacja wyznaczonego algorytmu oraz uwzględnienie rzeczywistych parametrów oddziałujących na układ przybliża wyniki symulacyjne do danych eksperymentalnych. Otrzymywane dane symulacyjne poprzez zastosowanie metod bilansu i metod numerycznych szczegółowo opisują zmiany występujące w procesie w zależności od jego przebiegu oraz umożliwiają określenie kształtu fali procesu. W odniesieniu do zaplanowanego zakresu pracy, przeprowadzonych badań oraz projektów programistycznych zostały sformułowane następujące tezy:

1. Bazując na schemacie obliczeniowym wyznaczonym na podstawie równania dyfuzji, modelu kinetycznego procesu chemicznego oraz teorii przesycenia można określić sumaryczne równania cząstkowe stanu składu układu. Rozwiązanie otrzymanych równań cząstkowych na bazie schematów siatkowych równań hiperbolicznych określa zmiany składu układu w czasie oraz kształt stacjonarnego procesu strącania.
2. Rozdzielenie skomplikowanego procesu detonacji na cząstkowe zmiany oraz ułożenie schematu obliczeniowego opisującego ewolucję parametrów pozwala na stworzenie algorytmu modelowania funkcji czasowych opisujących kluczowe zmienne układu. Zastosowanie praw zachowania Rankine-Hugoniota oraz równania Naviera-Stockesa do opisu frontu procesu propagacji fali uderzeniowej umożliwia wyznaczenie nieciągłych zmian na froncie fali. Przedstawienie procesu detonacji i propagacji fali uderzeniowej w postaci sekwencji kolejno występujących po sobie zdarzeń zachowuje zależności pomiędzy parametrami i pozwala wyznaczyć kształt fali.
3. Wykorzystanie algorytmu Gillespiego oraz zastosowanie odpowiednich struktur danych środowiska programowania Python umożliwiających obliczenia równoległe oraz przechowywanie danych dotyczących indeksów mutacji i indeksów komórek w postaci macierzy rzadkiej znacząco wpływa na czas trwania symulacji. Umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju wysokoliczebnych (ponad milion komórek) populacji oraz generowanie wysokorozdzielczych statystyk.

4. Weryfikacja danych symulacyjnych z wykorzystaniem danych rzeczywistych sekwencjonowania DNA z bazy TCGA wymaga opracowania kroku analizy odzwierciedlającego rzeczywistą transkrypcję materiału genetycznego, uwzględniającą wartość pokrycia w eksperymentach sekwencjonowania.
5. Grupowanie danych ze względu na charakterystyczne cechy pomimo utraty rozdzielczości danych genetycznych zmniejsza czas symulacji oraz pozwala na modelowanie ewolucji populacji o wielkości dochodzącej do 500 milionów komórek.

### 3 Elementy oryginalne pracy, publikacje związane z pracą

W pracy przedstawione zostały oryginalne aspekty badań:

- Algorytm oraz program (w formie skryptów programu Matlab) symulujący proces powstawania zjawiska pierścieni Lieseganga w kontrolowanym - lepkim środowisku dla geometrii 1D i 2D wraz z weryfikacją wyników na podstawie danych literaturowych i praw opisujących proces.
- Algorytm oraz program (w formie kodu języka Python) symulacji procesu detonacji trotylu oraz propagacji fali uderzeniowej dla geometrii 1D i 2D wraz z weryfikacją wyników na podstawie danych eksperymentalnych i praw opisujących proces (<https://github.com/JGil-polsl/shockwavePropagation>).
- Modyfikacje algorytmu Gillespiego umożliwiające przeprowadzanie symulacji dotyczących rozwoju dużych populacji komórkowych oraz mikroorganizmów.
- Modyfikacje algorytmu Gillespiego umożliwiające generację wysokorozdzielczych danych statystycznych wliczając dane dotyczące propagacji ewolucji w oparciu o fale mutacji i fale fitnessu oraz statystyki VAF (Valliant allelic frequencies).
- Implementacja modyfikacji algorytmu Gillespiego w postaci programu w języku Python (<https://github.com/JGil-polsl/clonalEvolution>).

Badania zostały częściowo przedstawione na konferencjach i opisane w publikacjach.

#### Konferencje

- J. Bobek, A. Polański "Modelowanie numeryczne wzorców Lieseganga dla układów o geometrii liniowej i radialnej", konferencja Onkologia obliczeniowa i spersonalizowana medycyna TU i TERAZ!, 21.04.2021
- Gil J, Szymiczek K, Polanski A "Simulation system for fitness waves in clonal evolution", konferencja Computational Oncology and Personalized Medicine COPM-2022 THE CHALLENGES OF THE FUTURE, 27.04.2022
- Jarosław Gil, Andrzej Polański, "Application of Gillespie algorithm for simulating evolution of fitness of microbial population", VII International Conference of Com-

putational Methods in Engineering Science – CMES'22, 24-26 November 2022, Zamość, Poland

- Gil J "Modelling clonal evolution of tumours by using high resolution stochastic simulations", konferencja Computational Oncology and Personalized Medicine COPM2023 CROSSING BORDERS, CONNECTING SCIENCE, 26.04.2023
- Gil J, Łabaj W, Polański A "Adaptation of birth rate in deterministic model for cancer cells population evolution scenario", Computational Oncology and Personalized Medicine COPM2024 Building the world of tomorrow, today, 22.05.2024

### **Artykuły**

- Gil Jarosław , Polański Andrzej, "Application of Gillespie algorithm for simulating evolution of fitness of microbial population", Applied Computer Science, vol. 18, no. 4, pp 5–15, 2022
- Polanski, Andrzej, et al. "Propagation of weakly advantageous mutations in cancer cell population." arXiv preprint arXiv:2302.06573 (2023).
- Bobek Jarosław, Polański Andrzej, "Numerical modeling of the Liesegang precipitation patterns with linear and radial geometries", Recent advances in computational oncology and personalized medicine / Bajkacz Sylwia, Ostrowski Ziemowit (red.), 2021, Politechnika Śląska, s.11-23, ISBN 978-83-7880-800-8
- Gil Jarosław, Szymiczek Krzysztof, Polański Andrzej, "Improving Gillespie simulation algorithm for fitness in clonal evolution", Recent advances in computational oncology and personalized medicine. Vol. 2, The challenges of the future / Krukiewicz Katarzyna [i in.] (red.), Monografia / Politechnika Śląska, 2022, vol. 969, Politechnika Śląska, s.153-168, ISBN 978-83-7880-876-3. DOI:10.34918/85111
- Gil Jarosław, Polański Andrzej, "Modelling clonal evolution of tumours by using high resolution stochastic simulations", Recent advances in computational oncology and personalized medicine. Vol. 3, Crossing borders, connecting science / Krukiewicz Katarzyna [i in.] (red.), Monografia / Politechnika Śląska, 2023, vol. 1019, Politechnika Śląska, s.34-47, ISBN 978-83-7880-947-0. DOI:10.34918/87328

- Gil Jarosław, Łabaj Wojciech, Polański Andrzej, "Adaptation of birth rate in deterministic model for cancer cells population evolution scenario", Recent Advances in Computational Oncology and Personalized Medicine. (w trakcie)





## 4 Wprowadzenie

W pracy zostały opisane aspekty zastosowania modelowania numerycznego i wykorzystania schematów obliczeniowych w symulowaniu procesów chemicznych, fizycznych i biologicznych. Ze względu na obszerną tematykę, zastosowania ograniczono do implementacji modelu powstawania pierścieni Liesegang (model chemiczny, proces dyfuzji), detonacji materiału wybuchowego i propagacji fali uderzeniowej (model chemiczny i fizyczny) oraz ewolucji populacji komórkowej w oparciu o model rozwoju klonalnego (model epidemiologiczny). Zastosowanie schematów obliczeniowych wymaga zrozumienia matematycznego opisu zjawisk występujących w procesach. W pierwszym rozdziale zostały przytoczone podstawowe definicje i przegląd metod możliwych do wykorzystania w trakcie opracowywania analizowanych modeli. Zostały wzięte pod uwagę ogólne prawa chemiczne i fizyczne, schematy rozwiązywania układów różnicowych oraz ich dyskretyzacji. Następnie kolejno opisane zostały przeprowadzone badania i analizy dla modeli: powstawania pierścieni Liesegang, detonacji materiału wybuchowego oraz rozwoju populacji komórkowych. W każdym kolejnym rozdziale zostały przytoczone podstawowe wiadomości teoretyczne oraz równania matematyczne umożliwiające dokładny opis modelowanych zjawisk.

### 4.1 Równania kinetyczne reakcji chemicznych

Przebieg procesu chemicznego jest zależny od parametrów układu. Możemy je podzielić na parametry wewnętrzne układu, takie jak stężenie substancji uczestniczących w procesie chemicznym czy zanieczyszczenie substancji oraz parametry zewnętrzne, takie jak temperatura, gęstość, ciśnienie. Stan początkowy i czynniki zewnętrzne kształtują kolejne kroki procesu [1].

Równania kinetyczne reakcji chemicznych [2] opisują tempo w jakim reagenty przekształcają się w produkty. Są one fundamentalne w zrozumieniu i modelowaniu tempa przemian procesów chemicznych. Równanie szybkości reakcji (2) i jego związek z równaniem kinetycznym (3), odnoszą się do danego równania reakcji chemicznej (1).



$$v = \frac{d[C]}{dt} = \frac{d[D]}{dt} = -\frac{d[A]}{dt} = -\frac{d[B]}{dt} \quad (2)$$

$$v = \frac{d[A]}{dt} = -k[A][B] \quad (3a)$$

$$v = \frac{d[B]}{dt} = -k[A][B] \quad (3b)$$

$$v = \frac{d[C]}{dt} = k[A][B] \quad (3c)$$

$$v = \frac{d[D]}{dt} = k[A][B] \quad (3d)$$

Gdzie:

$[A]$ ,  $[B]$ ,  $[C]$ ,  $[D]$  - stężenia reagentów,

$k$  - stała szybkości reakcji

Szybkość reakcji jest miarą zmiany ilości jednego z reagentów (może to być zarówno ubytek ilości substratu, jak przyrost ilości produktu) w danym przedziale czasu. Równanie kinetyczne (3) można dyskretyzować uzyskując iteracyjną zależność zmian stężenia reagentów w czasie.

## 4.2 Równanie adwekcji

Równanie adwekcji (4) jest jednym z podstawowych równań opisujących transport substancji w przepływach płynów. Opisuje ono zmianę stężenia substancji w czasie i przestrzeni, uwzględniając prędkość przepływu płynu. Podczas gdy w prostszych przypadkach może być rozwiązane analitycznie, w bardziej złożonych sytuacjach wymaga zastosowania metod numerycznych [3]. Równanie adwekcji jest kluczowe dla zrozumienia procesów transportu w różnych środowiskach oraz dla modelowania zjawisk fizycznych.

$$\frac{\partial c}{\partial t} + \nabla \cdot (\mathbf{u}c) = 0 \quad (4)$$

Gdzie:

$c(x, t)$  - stężenie substancji,

$u$  - prędkość adwekcji,

$\nabla$  - operator Nabla,

$t$  - czas.

### 4.3 Równanie dyfuzji

Równanie dyfuzji (5) opisuje rozprzestrzenianie się substancji, energii lub innych wielkości przez dyfuzję, czyli proces, w którym cząsteczki lub inne obiekty poruszają się z obszarów o większym stężeniu lub temperaturze do obszarów o mniejszym stężeniu lub temperaturze. Jest to jedno z fundamentalnych równań fizyki stosowanych do modelowania różnych procesów, takich jak dyfuzja substancji chemicznych w roztworach, transport ciepła w ciałach stałych czy rozprzestrzenianie się informacji w rozwiązaniach matematycznych. Równanie dyfuzji ma szerokie zastosowanie w różnych dziedzinach nauki i techniki, a jego rozwiązania są często wykorzystywane do analizy i przewidywania zachowania się systemów fizycznych w warunkach dyfuzyjnych.

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D\nabla^2 c \quad (5)$$

Gdzie:

$c(x, t)$  - stężenie substancji,

$D$  - współczynnik dyfuzji,

$\nabla$  - operator Nabla,

$\nabla^2$  - operator Laplace'a,

$t$  - czas.

### 4.4 Procesy stochastyczne

Procesem stochastycznym [4] można nazwać rodzinę zmiennych losowych określonych na pewnej przestrzeni probabilistycznej, które mogą przyjmować realizację z jednakowego zakresu. Intuicyjnie można określić proces stochastyczny jako funkcję zależną od czasu, dla której wynik w dowolnym momencie jest wartością losową. Zjawiska oparte o procesy stochastyczne mogą być analizowane za pomocą modeli matematycznych lub algorytmów opierających się na symulacjach stochastycznych z wykorzystaniem generatorów liczb pseudolosowych.

Proces ewolucji populacji komórkowych czy występowanie mutacji można określić jako zjawisko stochastyczne ze względu na jednakowe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia ewolucyjnego w danej chwili czasu dla każdej składowej populacji. Występowanie zderzeń elementarnych w trakcie procesów chemicznych również jest zjawiskiem stochastycznym - dowolne dwie cząsteczki podczas zderzenia mogą utworzyć produkt

reakcji. Modelowanie procesów stochastycznych jest możliwe stosując algorytmy cząsteczkowe - oparte o zdarzenia elementarne, takie jak metoda Monte-Carlo czy modele Markowa.

#### 4.4.1 Łańcuch Markowa

Łańcuchem Markowa [5, 6] nazywany jest nieskończony ciąg zmiennych losowych które przyjmują wartości z skończonego zbioru stanów, przy czym każdy stan zależy od poprzednich tylko poprzez stan poprzedzający. Matematycznie zależność ta może zostać zapisana jako (6).

$$P(X_{n+1} = x | X_n = x_n, X_{n-1} = x_{n-1}, \dots, X_0 = x_0) = P(X_{n+1} = x | X_n = x_n) \quad (6)$$

#### 4.4.2 Równania Chapmana-Kołodmogorowa

Przejście pomiędzy dwoma stanami można opisać prawdopodobieństwem warunkowym (7),

$$p_{i,j}^{(n)} = P(X_{l+n} = j | X_l = i) \quad (7)$$

dla którego wartość po lewej stronie równania określona jest jako prawdopodobieństwo przejścia ze stanu  $i$  do stanu  $j$  w  $n$  krokach.

Zależności między prawdopodobieństwami przejść można zapisać ogólną formą równań Chapmana-Kołodmogorowa (8) [7, 8].

$$p_{i,j}^{(n+l)} = \sum_k p_{i,k}^{(n)} p_{k,j}^{(l)} \quad (8)$$

### 4.5 Równania różniczkowe zwyczajne

W przypadku skomplikowanych procesów, matematyczny opis jest złożony, często zależny od wielu parametrów. Uzyskanie rozwiązania metodami analitycznymi jest zazwyczaj czasochłonne a nawet niemożliwe. W takim przypadku można zastosować dyskretyzację równań lub metody bilansu w celu uzyskania rozwiązania równania w zadanym kroku czasowym.

## Metoda Eulera

Metoda Eulera [9, 10] jest jedną z najprostszych i najbardziej fundamentalnych metod numerycznych stosowanych do rozwiązywania równań różniczkowych zwyczajnych (ODE). Metoda ta jest wykorzystywana do rozwiązywania początkowych problemów wartościowych równań różniczkowych pierwszego rzędu.

$$\frac{dy}{dt} = f(t, y) \quad (9)$$

Podstawowa idea metody Eulera polega na przybliżeniu rozwiązania równania różniczkowego poprzez dyskretyzację zmiennej czasowej  $t$ . Równanie różniczkowe w postaci (9) jest iteracyjnie rozwiązywane, dzieląc przedział czasowy  $[t_0, t_{\max}]$  na  $N$  równych kroków o długości  $h = \frac{t_{\max} - t_0}{N}$ , co pozwala na obliczenie przybliżonych wartości  $y$  w punktach siatki czasowej (10).

$$t_{n+1} = t_n + h \quad i \quad y_{n+1} = y_n + hf(t_n, y_n) \quad (10)$$

Zalety metody Eulera obejmują prostotę implementacji i niskie koszty obliczeniowe, jednak metoda ta ma również istotne ograniczenia, takie jak niska dokładność (błąd globalny proporcjonalny do  $h$ ) oraz potencjalna niestabilność przy rozwiązywaniu sztywnych równań różniczkowych. Pomimo swoich ograniczeń, metoda Eulera pozostaje cennym narzędziem, które stanowi fundament dla zrozumienia bardziej zaawansowanych technik numerycznych, takich jak metody Rungego-Kutty, które oferują wyższą dokładność i lepszą stabilność w szerokim zakresie zastosowań. W przypadku skomplikowanych schematów obliczeniowych metoda Eulera pomimo niedokładności pozwala na łatwiejszą implementację równań dając zbliżone wyniki do metody Rungego-Kutty.

## Metoda Rungego-Kutty

Metoda Rungego-Kutty czwartego rzędu (RK4) [9, 11] jest jedną z najczęściej używanych metod numerycznych do rozwiązywania równań różniczkowych zwyczajnych (ODE) ze względu na jej wysoką dokładność i stosunkowo prostą implementację. W odróżnieniu od metody Eulera, która jest metodą pierwszego rzędu, metoda RK4 jest metodą wyższego rzędu, co oznacza, że błąd globalny jest proporcjonalny do  $h^4$ , gdzie  $h$  jest krokiem dyskretyzacji czasu.

$$\frac{dy}{dt} = f(t, y) \quad (11)$$

Dyskretyzacja równania różniczkowego w postaci (11) polega na wyznaczeniu wartości zgodnie ze schematem (12) a następnie wyznaczeniu wartości cząstkowej różnicy i ostatecznego wyniku (13b).

$$\begin{aligned} k_1 &= h \cdot f(t_n, y_n) \\ k_2 &= h \cdot f\left(t_n + \frac{h}{2}, y_n + \frac{k_1}{2}\right) \\ k_3 &= h \cdot f\left(t_n + \frac{h}{2}, y_n + \frac{k_2}{2}\right) \\ k_4 &= h \cdot f(t_n + h, y_n + k_3) \end{aligned} \quad (12)$$

Następnie, nowa wartość  $y_{n+1}$  jest obliczana jako ważona suma kroków  $k$  (13a).

$$dy_n = \frac{1}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4) \quad (13a)$$

$$y_{n+1} = y_n + dy_n \quad (13b)$$

Eksperymenty pokazują, że przybliżone rozwiązanie uzyskane za pomocą metody RK4 jest bardzo bliskie rzeczywistemu rozwiązaniu analitycznemu, nawet dla większych wartości  $t$ . Dzięki wyższej dokładności i stabilności, metoda RK4 jest preferowana w wielu zastosowaniach inżynierskich i naukowych, szczególnie tam, gdzie wymagana jest precyzja i niezawodność.

## 4.6 Równania różniczkowe cząstkowe

W przypadku gdy modelowane zjawiska zależą nie tylko od czasu, ale też od współrzędnych przestrzennych należy zastosować metody oparte na równaniach różniczkowych cząstkowych.

### Równania eliptyczne, hiperboliczne i paraboliczne

Równania cząstkowe rzędu drugiego są klasyfikowane jako równania eliptyczne, hiperboliczne lub paraboliczne [12]. Dowolne równanie dwóch zmiennych rzędu drugiego może zostać zapisane jako równanie (14).

$$A \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + 2B \frac{\partial^2 u}{\partial x \partial y} + C \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} + D \frac{\partial u}{\partial x} + E \frac{\partial u}{\partial y} + Fu + G = 0 \quad (14)$$

Gdzie:

$u(x, y)$  - funkcja,

$A, B, C, D, E, F, G$  - stałe współczynniki.

W zależności od wartości wyrażenia  $B^2 - AC$  można określić typ równania. Równanie jest eliptyczne gdy  $B^2 - AC < 0$ , paraboliczne gdy  $B^2 - AC = 0$  natomiast hiperboliczne dla  $B^2 - AC > 0$ .

### Metoda charakterystyk

Metoda charakterystyk jest jedną z technik stosowanych do rozwiązywania równań różniczkowych cząstkowych. Metoda ta jest szczególnie użyteczna w przypadkach, gdy równanie różniczkowe jest hiperboliczne. Numerycznie metoda charakterystyk jest najbardziej skuteczna dla równań cząstkowych pierwszego rzędu. Metoda charakterystyk polega na przekształceniu równania cząstkowego w układ równań zwyczajnych wzdłuż pewnych krzywych zwanych charakterystykami.

Dla równania różniczkowego cząstkowego pierwszego rzędu (15)

$$\frac{\partial u}{\partial t} + c \cdot \frac{\partial u}{\partial x} = 0 \quad (15)$$

gdzie:

$u = u(x, t)$  - wielkość skalarna,

$c$  - stała prędkość

metoda charakterystyk umożliwia wyliczenie rozwiązania na podstawie układu równań różniczkowych zwyczajnych.

Krzywe charakterystyk można zdefiniować jako trajektorie w przestrzeni  $(x, t, u)$ . Zakładając parametryzację  $x = x(s)$ ,  $t = t(s)$  oraz  $u = u(s)$  z użyciem zmiennej  $s$ , równanie (15) można przedstawić jako (16).

$$\frac{du}{ds} = \frac{\partial u}{\partial t} \frac{dt}{ds} + \frac{\partial u}{\partial x} \frac{dx}{ds} \quad (16)$$

Przyrównując odpowiednie pochodne można zapisać równość (17).

$$\frac{dt}{ds} = 1 \quad \frac{dx}{ds} = c \quad \frac{du}{ds} = 0 \quad (17)$$

Rozwiązując równania (17) można otrzymać równania opisujące charakterystyki w postaci (18).

$$t = s \quad \text{oraz} \quad x = cs + x_0 \quad (18)$$

Równanie charakterystyk (19) przedstawia rozwiązanie wzdłuż których równanie (15) opisuje stałe rozwiązanie wielkości skalarnej  $u$ .

$$x - ct = x_0 \quad (19)$$

W związku ze stałym rozwiązaniem względem każdej charakterystyki można zapisać zależność (20), która określa wygląd rozwiązania dla danego stanu początkowego zmiennej  $x_0$ .

$$u(x, t) = u(x_0, 0) \quad \text{oraz} \quad u(x, 0) = u_0(x) \quad (20)$$

Jeśli więc znane są warunki początkowe, rozwiązanie równania można zapisać jako (21), którego interpretacja określa kształt funkcji  $u$  jako niezmienny w czasie, ale zmieniający się w przestrzeni  $x$  z prędkością  $c$ .

$$u(x, t) = u_0(x - ct) \quad (21)$$



## 5 Modelowanie zjawiska powstawania wzorców Liesegang- ga

Procesy chemiczne i biologiczne zachodzą w naturze w sposób nieodwracalny lub odwracalny. Nieodwracalnym procesom towarzyszy przemiana substancji od stanu początkowego do stanu produktów, bez możliwości zmiany ich stanu bez wymuszenia procesu w odwrotną stronę. Odwracalne procesy natomiast zachodzą w obie strony, od przemiany substratów w produkty, jak i od produktów do substratów, aż do uzyskania punktu równowagi. Szczególnym przykładem procesów odwracalnych są procesy oscylacyjne, których szybkość na początku jest znacznie większa niż na końcu. W wyniku tej różnicy szybkości reakcji, punkt równowagi ustalany jest po długim czasie od rozpoczęcia procesu. Procesom tym towarzyszą charakterystyczne, cykliczne zmiany, które pojawiają się w układzie. Przykładem procesu oscylacyjnego jest reakcja Biełousowa-Żabotyńskiego, której towarzyszy ciągła zmiana barwy i składu układu. Jeżeli proces zachodzi w układzie jednokierunkowo, powstające zmiany mogą być trwałe, tworząc charakterystyczne wzory [13]. Proces strącania pierścieni Lieseganga jest procesem oscylacyjnym, który zachodzi do środka lub na zewnątrz układu. W wyniku dyfuzji składnika dodanego front procesu ciągle się przemieszcza, powodując zmiany stężenia substancji w układzie. Czynniki dodane reaguje z substancją zawartą w gęstym ośrodku, tworząc trudno rozpuszczalne pasma substancji i drastycznie zmieniając lokalne stężenie składników. Dalsza dyfuzja substancji wprowadzonej powoduje powstawanie pasm osadu w regularnych odstępach czasu i przestrzeni. Grubość pierścieni zależy od lokalnej koncentracji stężenia substancji oraz szybkości procesu strącania.

Zjawisko powstawania wzorców Lieseganga można utożsamić z powstawaniem pasm, prążków lub pierścieni tworzących poprzez ruchomy front reakcji chemicznej [14]. Procesowi temu głównie towarzyszy dyfuzja substancji wprowadzonej, reakcja chemiczna oraz strącanie osadu. Wzorce Lieseganga mogą powstawać w wielu różnych procesach oraz w różnych ośrodkach takich jak ciecze, żele czy gazy. W związku z dużym zróżnicowaniem możliwych ośrodków i procesów wzorce Lieseganga są zauważalne w różnych systemach chemicznych, biologicznych czy geologicznych [15]. Powstawanie wzorców wymaga przynajmniej dwóch substancji: wewnętrznego oraz zewnętrznego elektrolitu. Zewnętrzna substancja o znacząco większym stężeniu dyfunduje do środka układu co skutkuje powstawaniem widocznych warstw wskutek reakcji z wewnętrznym czynnikiem

przy zachowaniu właściwych parametrów procesu.

W gęstym ośrodku elektrolit wewnętrzny jest równomiernie rozprowadzony w całej objętości. W trakcie dyfuzji zewnętrznego elektrolitu przesuwanego front procesu można opisać za pomocą reakcji strącania (22):



Gdzie:

$A_{(c)}, B_{(c)}$  - oznacza substancje w fazie ciekłej,

$AB_{(st)}$  - oznacza substancję w fazie stałej

Aby reakcja (22) zaszła, zewnętrzny elektrolit w procesie dyfuzji gromadzi się na froncie reakcji. Aglomeracja substancji powoduje zwiększenie lokalnego stężenia elektrolitu, a po przekroczeniu wartości granicznej prowadzi do strącania substancji. Powstawanie wzorców Liesegang'a można więc opisać poprzez trzy cyklicznie zachodzące zjawiska:

- dyfuzja zewnętrznego elektrolitu
- strącanie produktu
- aglomeracja strąconej substancji

Główny etap procesu - dyfuzja - dla systemu chemicznego można opisać za pomocą drugiego prawa Ficka (23), które uzależnia zmiany stężenia substancji od czasu trwania procesu.

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \nabla^2 c \quad (23)$$

Gdzie:

$D$  - współczynnik dyfuzji,

$\nabla$  - operator Nabla,

$\nabla^2$  - operator Laplace'a,

$c(x, t)$  - stężenie

Jednocześnie, gdy iloczyn rozpuszczalności substancji przekracza wartość krytyczną następuje strącanie substancji zgodnie z reakcją (24). Należy również uwzględnić, że cały produkt nie powstaje w jednej chwili czasu, więc jest od niego zależny. Opisany proces jest procesem stacjonarnym, w trakcie którego zmiany stężenia można opisać za pomocą równania (24).

$$\frac{\partial c}{\partial t} = k_p \cdot ([A] \cdot [B] - K_{SO}) \cdot \Theta([A] \cdot [B] - K_{SO}) \quad (24)$$

Gdzie:

$c$  - stężenie substancji,

$[A], [B]$  - stężenie substancji,

$K_{SO}$  - iloczyn rozpuszczalności,

$k_p$  - stała szybkości reakcji strącania

Równanie (24) odnosi się do teorii przesylenia, która w najprostszym sposobie opisuje zjawisko strącania wzorców Lieseganga. Wytrącanie osadu zgodnie z iloczynem rozpuszczalności jest procesem jednokierunkowym - wytrącona substancja nie rozpuszcza się w układzie, pozostaje w fazie stałej w miejscu strącania. Dalsze wytrącanie substancji w miejscu gdzie proces już zaszedł powoduje aglomeracje substancji i zwiększanie szerokości powstałego pasma. Aglomeracja substancji (25) jest zależna od ilości już wytrąconego produktu, który ułatwia dalsze wytrącanie.

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \lambda \cdot [A] \cdot [B] \cdot [AB] \quad (25)$$

Gdzie:

$\lambda$  - stała aglomeracji,

$[A], [B], [AB]$  - stężenia/ilości substratów  $A, B$  oraz produktu  $AB$

Przedstawione procesy opisują w pełni układ chemiczny, w którym zauważalne są wzorce Lieseganga. Na ich podstawie można zdefiniować model (26) opisujący układ dyfuzji-strącania przedstawiony za pomocą reakcji (22). Stężenie substratów w czasie trwania procesu maleje na skutek reakcji strącania i procesu aglomeracji oraz zmienia się na skutek dyfuzji substancji z obszarów o większym stężeniu (26a, 26b). Stężenie produktu natomiast rośnie tylko na skutek procesu strącania i aglomeracji. Dyfuzja produktu nie zachodzi ze względu na stan skupienia powstającej substancji (26c).

$$\frac{\partial[A]}{\partial t} = D_a \nabla^2[A] - k_p \cdot (a \cdot b - K_{SO}) \cdot \Theta([A] \cdot [B] - K_{SO}) - \lambda \cdot [A] \cdot [B] \cdot [AB] \quad (26a)$$

$$\frac{\partial[B]}{\partial t} = D_b \nabla^2[B] - k_p \cdot (a \cdot b - K_{SO}) \cdot \Theta([A] \cdot [B] - K_{SO}) - \lambda \cdot [A] \cdot [B] \cdot [AB] \quad (26b)$$

$$\frac{\partial[AB]}{\partial t} = k_p \cdot (a \cdot b - K_{SO}) \cdot \Theta([A] \cdot [B] - K_{SO}) + \lambda \cdot [A] \cdot [B] \cdot [AB] \quad (26c)$$

## 5.1 Prawo Matalona-Packtera

Prawo Matalona-Packtera (M-P) jest jednym z kluczowych praw, które opisują procesy samoorganizacji, w tym także powstawanie wzorców Lieseganga. To prawo wyraża związek między stężeniem substancji wprowadzanej do układu, a odległością między kolejnymi strukturami samoorganizującymi się, takimi jak pasma, pierścienie czy prążki.

### 5.1.1 Zasada czasowa

Zasada czasowa (ang. *Time law*) odnosi się do zmian tempa powstawania wzorców Lieseganga w czasie. Jest to zasadniczy aspekt pozwalający zrozumieć tempo formowania się wzorców. Charakterystyczną cechą występującą w układach jest zależność powstawania pierścieni w proporcjonalnych odstępach czasowych (27), co zostało zaobserwowane poraz pierwszy przez Morse'a i Pierce'a [16]:

$$x_n^2 \sim t_n \quad (27)$$

Gdzie:

$x_n$  - pozycja n-tego pierścienia,

$t_n$  - czas powstania n-tego pierścienia

Analiza zasady czasowej umożliwia zrozumienie dynamiki procesów dyfuzyjnych, jak również potwierdzenie poprawności procesu.

### 5.1.2 Zasada szerokości

Zasada szerokości (ang. *Width law*) odnosi się do zależności między szerokością pasma, a parametrami procesu dyfuzji. Głównym rozważanym aspektem jest miejsce powstania pierścienia.

$$w_n \sim x_n \quad LUB \quad w_n \sim \phi_n \quad (28)$$

Zasada ta określa, że szerokość powstającego pasma jest proporcjonalna do miejsca jego powstania. Druga forma prawa została opisana przez Choparda, Luthi i Droza [17] i uzależnia wartość  $\phi_n$  od stężeń początkowych reagentów.

### 5.1.3 Prawo odstępów

Prawo odstępów (ang. *Spacing law*) odnosi się do zależności przestrzennej pomiędzy powstającymi pierścieniami. Prawo zdefiniował Jablczynski [18] definiując równanie matematyczne pozwalające wyznaczyć liczbę pierścieni w ograniczonym obszarze układu. Ogólnie można określić, że wzorce Lieseganga tworzą się zachowując kolejność określoną ciągiem (29):

$$x_n \sim (1 + p)^n \quad (29)$$

W związku z tą definicją, stosunek odstępów między pierścieniami jest proporcjonalny, a nawet ma tendencje do utrzymywania stałej wartości dla dużych wartości  $n$  (30).

$$\frac{x_{n+1}}{x_n} \longrightarrow (1 + p) \quad (30)$$

Wielkość  $(1+p)$  określana jest jako **spacing coefficient**. W trakcie procesu powstawania wzorców Lieseganga wartość współczynnika zwykle rośnie wraz ze zwiększającą się liczbą pierścieni. Zaobserwowano również zjawisko gdzie wartość współczynnika maleje wraz ze zwiększającą się liczbą pierścieni, co zostało opisane jako odwrócone odstępny (ang. *revert spacing*).

### 5.1.4 Ogólna definicja

Prawo Matalona-Packtera mówi nam, że odległość między pasmami lub pierścieniami będzie odwrotnie proporcjonalna do pierwiastka z koncentracji substancji wprowadzanej

do układu. Innymi słowy, im większe stężenie substancji, tym mniejsza odległość między strukturami, a im mniejsze stężenie, tym odległość jest większa.

Zakładając model procesu chemicznego opisany równaniem (22) w równowadze dynamicznej między dyfuzją, a reakcją, możemy wyprowadzić zależność między odległością między strukturami, a stężeniem substancji A. Załóżmy, że  $\Delta x$  oznacza odległość między dwoma kolejnymi strukturami, a  $[A]$  stężenie substancji A w układzie. Wówczas możemy przyjąć, że tempo reakcji  $A + B \rightarrow AB$  jest proporcjonalne do stężenia A oraz stężenia B (31):

$$\text{Tempo reakcji} \propto [A] \cdot [B] \quad (31)$$

Ponieważ stężenie B może być związane ze stężeniem A za pomocą pewnej równowagi chemicznej, możemy przyjąć, że  $[B]$  jest funkcją  $[A]$  (32).

$$\text{Tempo reakcji} \propto [A] \cdot f([A]) \quad (32)$$

gdzie  $f([A])$  jest funkcją opisującą zależność między stężeniem A a stężeniem B.

W równowadze między tempem dyfuzji, a tempem reakcji, możemy przyjąć, że tempo dyfuzji  $D$  jest proporcjonalne do odwrotności kwadratu odległości między strukturami (33).

$$D \propto \frac{1}{(\Delta x)^2} \quad (33)$$

Łącząc te dwa równania, możemy wyprowadzić związek między odległością między strukturami, a stężeniem substancji wprowadzanej do układu (34).

$$\Delta x \propto \frac{1}{\sqrt{C_A \cdot f(C_A)}} \quad (34)$$

## 5.2 Model numeryczny

Dla zdefiniowanego systemu równań (26) można wyznaczać wartości w oparciu o rozwiązania układu równań cząstkowych (PDE). W tym celu wykorzystano narzędzie Matlab R2020b oraz PDE toolbox [19], w którym wyznaczone równania można zdefiniować w postaci równania hiperbolicznego (35).

$$m \frac{\partial^2 u}{\partial t^2} + d \frac{\partial u}{\partial t} - \nabla \cdot (c \nabla u) + au = f \quad (35)$$

Gdzie:

$m, d, c, a$  - stałe lub funkcje definiujące czynniki równania,

$u$  - funkcja zmiennej,

$f$  - funkcja wymuszenia

Stosując równanie (35) dla opisanego systemu równań (26), model przyjmuje postać (36).

$$\begin{aligned}
 0 \cdot \frac{\partial^2[A]}{\partial t^2} + 1 \cdot \frac{\partial[A]}{\partial t} - \nabla \cdot (D_a \nabla[A]) + 0 \cdot [A] \\
 = -k_p \cdot ([A] \cdot [B] - K_{SO}) \cdot \Theta([A] \cdot [B] - K_{SO}) \\
 - \lambda \cdot [A] \cdot [B] \cdot [AB]
 \end{aligned} \tag{36a}$$

$$\begin{aligned}
 0 \cdot \frac{\partial^2[B]}{\partial t^2} + 1 \cdot \frac{\partial[B]}{\partial t} - \nabla \cdot (D_b \nabla[B]) + 0 \cdot [B] \\
 = -k_p \cdot ([A] \cdot [B] - K_{SO}) \cdot \Theta([A] \cdot [B] - K_{SO}) \\
 - \lambda \cdot [A] \cdot [B] \cdot [AB]
 \end{aligned} \tag{36b}$$

$$\begin{aligned}
 0 \cdot \frac{\partial^2[B]}{\partial t^2} + 1 \cdot \frac{\partial[B]}{\partial t} - \nabla \cdot (0 \cdot \nabla[B]) + 0 \cdot [AB] \\
 = k_p \cdot ([A] \cdot [B] - K_{SO}) \cdot \Theta([A] \cdot [B] - K_{SO}) \\
 \lambda \cdot [A] \cdot [B] \cdot [AB]
 \end{aligned} \tag{36c}$$

Można więc określić, że wartości  $m, d, c, a$  z równania (35) są odpowiednio wektorem zerowym, wektorem jedynek, wektorem współczynników dyfuzji oraz wektorem zerowym. Wektor zerowy/jedynek w objaśnieniu oznacza, że człon równania jest nieobecny/obecny. Funkcja wymuszenia  $f$  reprezentowana jest poprzez człon zmian spowodowanych strącaniem i aglomeracją.

### 5.2.1 Założenia modelu

Dla modelu opisanego systemem równań (36) należy zdefiniować warunki początkowe oraz warunki graniczne. Ogólne założenia stanu początkowego układu można zdefiniować jako:

**Tabela 1: Założenia początkowe dotyczące składu układu w chwili  $t=0$ .** Podane założenia determinują, który elektrolit będzie traktowany jako wewnętrzny (a) oraz zewnętrzny (b). Początkowe wartości stężeń substratów wynoszą odpowiednio  $a_0, b_0$ . Ilość produktu reakcji (22) opisuje funkcja  $p$ , natomiast wymiary układu są określone poprzez długość  $L$  oraz promień  $R$ .

Geometria 1D	Geometria 2D
$a(x, 0) = a_0 \cdot \Theta(x > 0 \text{ and } x < L)$	$a(x, y, 0) = a_0 \cdot \Theta(\sqrt{x^2 + y^2} < R)$
$b(x, 0) = b_0 \cdot \Theta(x \leq 0 \text{ and } x \geq L)$	$b(x, y, 0) = b_0 \cdot \Theta(\sqrt{x^2 + y^2} \geq R)$
$p(x, 0) = 0$	$p(x, y, 0) = 0$

- W gęstym, lepkiem ośrodku ruch substancji spowodowany jest głównie siłą dyfuzji.
- Elektrolit wewnętrzny powinien być równomiernie rozprowadzony w całej objętości układu, natomiast stężenie elektrolitu zewnętrznego powinno wynosić zero.
- Stężenie elektrolitu zewnętrznego poza układem powinno być na tyle wysokie aby umożliwić swobodny i ciągły napływ substancji do ośrodka.
- W stanie początkowym produkt powinien być nieobecny w układzie.

W ten sposób zdefiniowane założenia stanu początkowego układu można zobrazować dla geometrii jedno- i dwuwymiarowej za pomocą funkcji stężenia zależnej od zmiennej przestrzennej, co zostało przedstawione w tabeli 1. Uwzględniając określone warunki należy również utworzyć odpowiednią geometrię układu. Dla problemu jednowymiarowego wystarczy przyjąć odległości między punktami w jednej osi. Układ tym samym posiada długość znacząco większą niż szerokość, w wyniku czego proces można uznać za zachodzący wzdłuż całego układu. Dla problemu dwuwymiarowego, aby proces zachodził równomiernie w całym układzie, założona została geometria okręgu. Dla układu 1D została przyjęta długość 200 mm, natomiast dla układu 2D okrąg o promieniu 10 mm.

Zdefiniowanie warunków początkowych nie jest wystarczające, aby pokazać przebieg procesu. Kolejnym ważnym aspektem są warunki występujące na granicach układu:

- Stężenie elektrolitu zewnętrznego powinno być na tyle wysokie, aby zapewnić stały i ciągły napływ substancji do ośrodka.
- Siła dyfuzji elektrolitu zewnętrznego powinna być znacząco większa niż elektrolitu wewnętrznego - elektrolit wewnętrzny nie powinien wypływać z układu.



- Na froncie procesu dyfuzji elektrolitu zewnętrznego zachodzi reakcja strącania, której produkt ogranicza układ.

**Tabela 2: Założenia graniczne dla układu.** Lewa kolumna przedstawia założenia graniczne dla układu 1D, prawa dla układu 2D.

Geometria 1D	Geometria 2D
$a(x == 0   x == L, t) = a_0$	$a(\sqrt{x^2 + y^2}, t) = a_0$
$\frac{\partial b(x == 0   x == L)}{\partial x} = 0$	$\frac{\partial b(\sqrt{x^2 + y^2} == R, t)}{\partial R} = 0$
$\frac{\partial p(x == 0   x == L)}{\partial x} = 0$	$\frac{\partial p(\sqrt{x^2 + y^2} == R, t)}{\partial R} = 0$

Dla tak określonych założeń procesu można określić warunki graniczne (tabela 2). Ostatni punkt założeń wymaga określenia "moving boundary condition". Strącany produkt powinien ograniczać układ od zewnątrz nie pozwalając, aby elektrolit wewnętrzny dyfundował poza granice układu i strącany był produkt w innym miejscu niż front dyfuzji elektrolitu zewnętrznego. Tak zdefiniowaną granicę można określić poprzez wysoki współczynnik aglomeracji (25), jak również dużą szybkość reakcji (24). Ogólnie podaną ruchomą granicę można zapisać w postaci (37).

$$b(x == x_n, t > t_n) = 0 \quad (37)$$

Gdzie:

$x_n$  - pozycja strącania n-tego pierścienia,

$t_n$  - czas strącania n-tego pierścienia

## 5.3 Metodologia

Bazując na układzie (36) został zaprojektowany model numeryczny wyznaczający zmiany stężenia substancji w czasie dla geometrii 1D oraz 2D.

### 5.3.1 Parametry modelu

Zakładając, że proces strącania następuje w momencie przekroczenia krytycznej wartości iloczynu stężeń substancji oraz, że strącanie następuje punktowo dostosowano parametry

**Tabela 3: Parametry modelu eksperymentalnego.**

	Symbol	Geometria 1D	Geometria 2D
Współczynnik dyfuzji elektrolitu wewnętrznego	$D_a$	$1 \cdot 10^{-3} [mm^2 \cdot s^{-1}]$	$0.8 \cdot 10^{-3} [mm^2 \cdot s^{-1}]$
Współczynnik dyfuzji elektrolitu zewnętrznego	$D_b$	$1 \cdot 10^{-3} [mm^2 \cdot s^{-1}]$	$1.2 \cdot 10^{-3} [mm^2 \cdot s^{-1}]$
Iloczyn rozpuszczalności	$K_{SO}$	$3.5 \cdot 10^{-5} [mol^2 \cdot dm^{-6}]$	
Stała szybkości reakcji	$k_p$	$1 \cdot 10^1 [dm^3 \cdot mol^{-1} \cdot s^{-1}]$	
Stała agregacji	$\lambda$	$1 \cdot 10^1 [dm^6 \cdot mol^{-2} \cdot s^{-1}]$	
Skala czasu		$2 \cdot 10^6 [s]$	$86400 [s] (24h)$

modelu zestawione w tabeli 3 na podstawie [20–23]. Przyjęte zostało stężenie elektrolitu wewnętrznego  $C_a = 0.05 \text{ mol/dm}^3$  oraz stężenie elektrolitu zewnętrznego  $C_b = 0.5 \text{ mol/dm}^3$  dla obu systemów geometrii 1D i 2D [24].

Wykorzystując parametry w tabeli 3 oraz system (36) przygotowano dwa modele numeryczne, których poprawność została zweryfikowana za pomocą zasady czasowej, zasady szerokości i prawa odstępów.

### 5.3.2 Geometria modelu

Geometria modelu 1D została przygotowana poprzez podział odległości na punkty w odstępach 0.1 mm [24]. Dla modelu 2D wykorzystana została metoda triangulacji Delaunay z liniowym porządkiem geometrycznym, uzyskując siatkę punktów o maksymalnej długości krawędzi równej 0.25 mm.

### 5.3.3 Algorytm

Wykorzystując narzędzie Matlab 2020b modele zostały zaimplementowane oraz zweryfikowane zgodnie z 5.1. W tym celu napisany został algorytm w oparciu o system (36), a pseudokod algorytmu został przedstawiony w ramach algorytmu 1.

---

**Algorytm 1: Pseudokod algorytmu dla modelu (26).** W programie Matlab została wykorzystana biblioteka PDE solver dla rozwiązywania układu równań cząstkowych w jednym punkcie czasowym. Ogólny zapis algorytmu obowiązuje dla geometrii 1D i 2D.

---

INITIALIZE:

$$C_a = 0.05, C_b = 0.5, C_{ab} = 0$$

$$a(x \geq 0 \text{ and } x \leq L, 0) = C_a, b(x \leq 0, x \geq L) = C_b, p(:, 0) = C_{ab}$$

$$m = [0, 0, 0]$$

$$d = [1, 1, 1]$$

$$c = [D_a, D_b, 0]$$

$$a = [0, 0, 0]$$

$$f = [-1, -1, +1] \cdot (\lambda \cdot a \cdot b \cdot p)$$

wygeneruj siatkę

LOOP:

$$t = 0$$

**while**  $t < t_{max}$  **do**

    oblicz zmianę stężeń  $a$  i  $b$  dla procesu dyfuzji

    oblicz zmianę stężeń  $a$ ,  $b$  i ilości  $ab$  dla procesu strącania

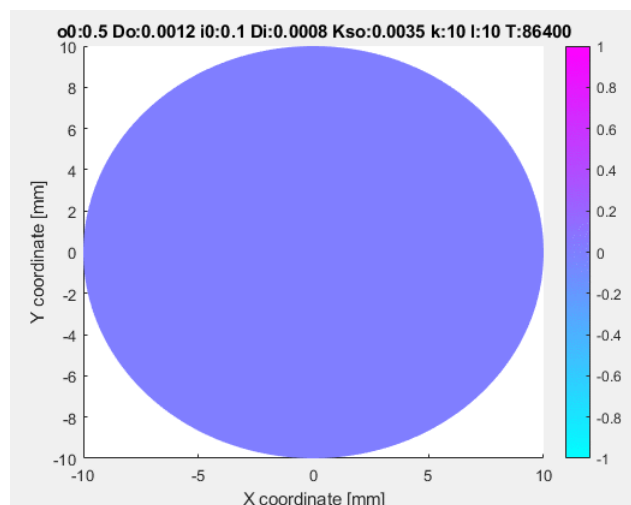
    oblicz zmianę stężeń  $a$ ,  $b$  i ilości  $ab$  dla procesu aglomeracji

$$t = t + t_{step}$$

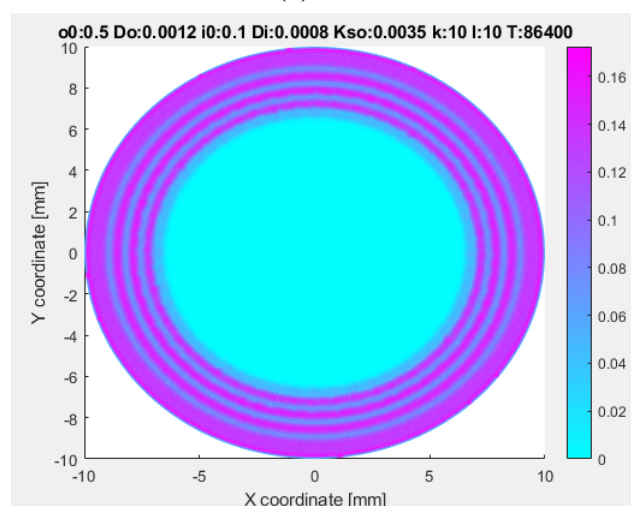
**end while**

---

W oparciu o bibliotekę PDE solver programu Matlab został zaimplementowany model (36) uwzględniając odpowiednie wartości dla  $m, d, c, a$  i  $f$  podane w algorytmie. Główna pętla programu składa się jedynie z części zapisywania danych (w formie pliku i/lub wykresu) oraz aktualizacji stężeń w siatce układu. W stanie początkowym układu nie ma strąconego produktu (Rysunek 1a) natomiast dyfuzja elektrolitu zewnętrznego jest zobrazowana kolejno strącanymi pierścieniami (Rysunek 1b).



(a)  $t = 0$

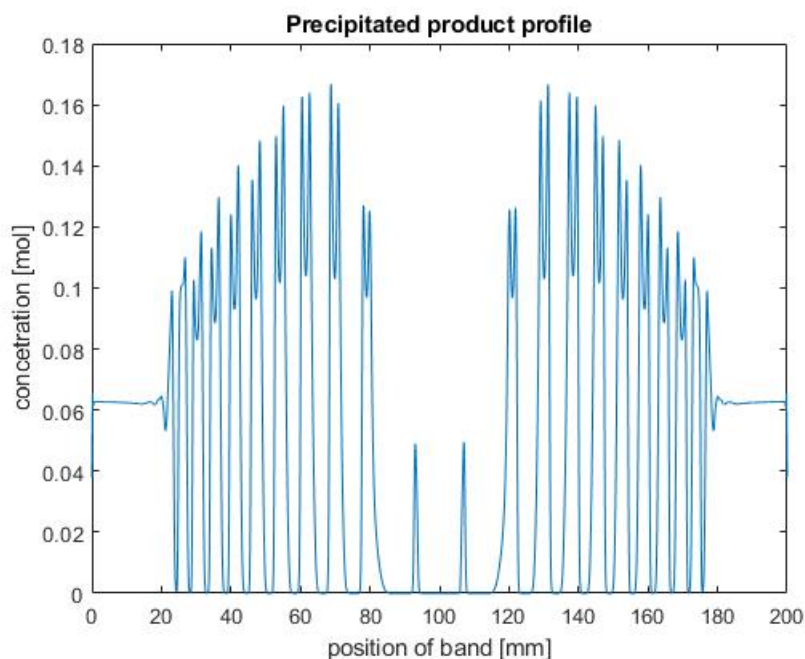


(b)  $t = x$

**Rysunek 1: Stan układu.** Rysunek 1a prezentuje stan układu (ilość strąconego produktu) w czasie  $t = 0$ . Rysunek 1b po pewnym czasie pracy algorytmu. Dyfuzja elektrolitu ze zewnętrznego pokazana jest za pomocą strącania kolejnych pierścieni wewnątrz układu. Na osiach pionowej przedstawiony jest wymiar przestrzenny  $Y$ , na osiach poziomej wymiar przestrzenny  $X$ , kolory przedstawione na rysunkach określają ilość strąconego produktu zgodnie z legendą.

## 5.4 Wyniki

**Geometria 1D.** W pierwszej kolejności sporządzony i sprawdzony został model jednowymiarowy. W tym celu zaprojektowano geometrię układu w formie wektora jednowymia-

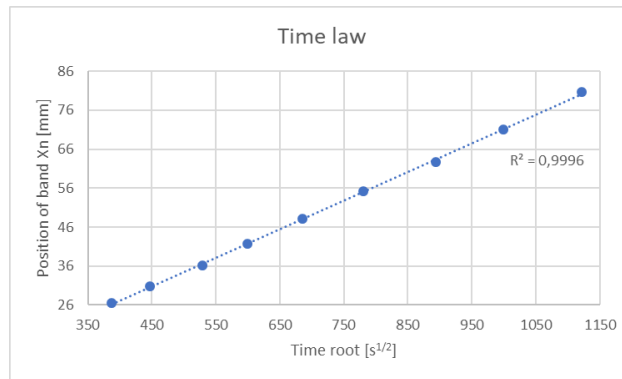


**Rysunek 2: 1D model tworzenia wzorców Lieseganga.** Rysunek przedstawia ilość produktu wytrąconą w wyniku dyfuzji w określonym położeniu od początku/końca układu. Zgodnie z założeniem (5.2.1) elektrolit zewnętrzny napływa do układu z środowiska zewnętrznego.

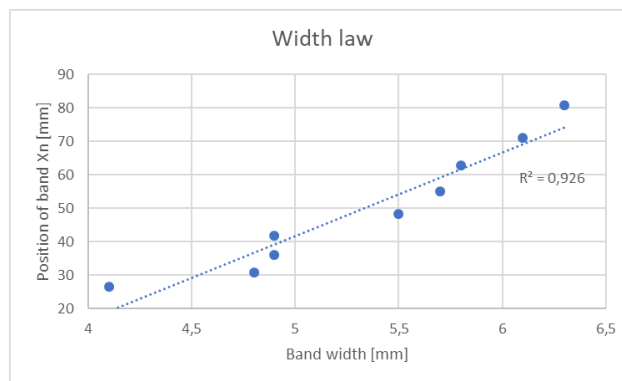
rowego posiadającego w każdym punkcie trzy wartości, konsekwentnie - stężenie elektrolitu wewnętrznego, zewnętrznego i ilość produktu. Dodatkowo założono, że wymiar długości układu jest na tyle duży, że proces zachodzi jedynie w jednym wymiarze. Na rysunku 2 został przedstawiony efekt działania algorytmu.

W celu weryfikacji modelu zostały wyciągnięte z przebiegu symulacji dane dotyczące czasu tworzenia, pozycji oraz szerokości powstających pasm. Wyniki zostały zestawione w tabeli 4.

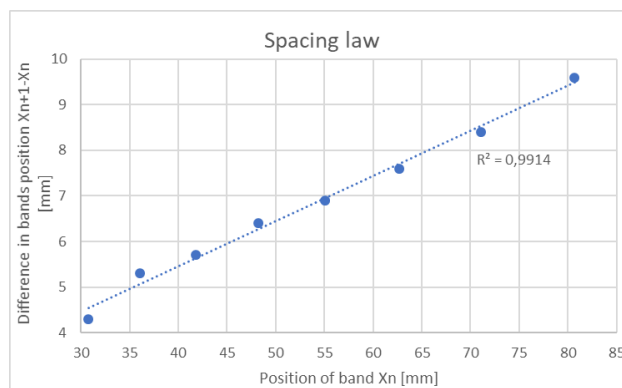
Tabela 4 zawiera dane odczytane z rysunku 2. Na ich podstawie zostały sporządzone zależności pomiędzy parametrami opisanymi w (5.1). Według zasady czasowej (27), czas powstawania pasma jest proporcjonalny do kwadratu jego położenia (Rysunek 3a). Według zasady szerokości (28), położenie i szerokość pasma również są wielkościami proporcjonalnymi (Rysunek 3b). Według prawa odstępów (30), odległość między kolejnymi pasmami jest również zależna od jego pozycji (Rysunek 3c). Korzystając z tych trzech zasad można określić, że model spełniający wszystkie zależności spełnia założenia zjawiska tworzenia wzorców Lieseganga.



**(a) Zasada czasowa.**



**(b) Zasada szerokości.**



**(c) Prawo odstępów.**

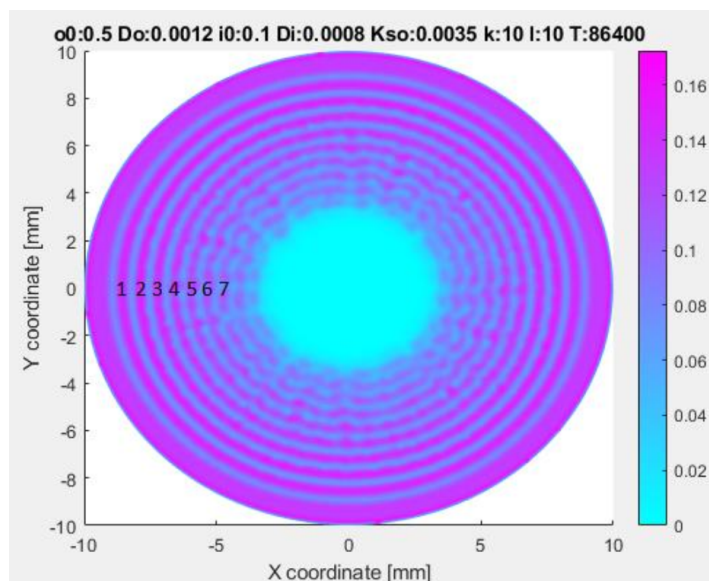
**Rysunek 3: Zależności parametrów przewidywanych pasm.** Rysunek 3a przedstawia proporcjonalną zależność pozycji pasma od pierwiasta kwadratowego z czasu, co potwierdza zasadę czasową. Rysunek 3b przedstawia proporcjonalną zależność pozycji pasma od jego szerokości, co potwierdza zasadę szerokości. Rysunek 3c przedstawia proporcjonalną zależność odległości między kolejnymi pasmami od pozycji poprzedzającego pasma, co potwierdza prawo odstępów.

**Tabela 4: Przewidywane dane dotyczące pasm.**

Nr. pasma	Pozycja pasma [mm]	Szerokość pasma [mm]	Czas utworzenia [j.c.]
1	26.5	4.1	150000
2	30.8	4.8	200000
3	36.1	4.9	280000
4	41.8	4.9	360000
5	48.2	5.5	470000
6	55.1	5.7	610000
7	62.7	5.8	800000
8	71.1	6.1	1000000
9	80.7	6.3	1260000

**Geometria 2D.** Model dwuwymiarowy został opracowany na podstawie systemu (36) precyzując zmiany względem dwóch wymiarów w przestrzeni. Parametry, których użyto do symulacji powstawania wzorców Lieseganga (Tabela 3) wymagały doprecyzowania, ze względu na odmienny charakter procesów w przestrzeni dwuwymiarowej. Proces dyfuzji-strącania przebiegał szybciej (zmiana skali czasowej eksperymentu) oraz dyfuzja substancji możliwa była w dwóch wymiarach ( $D_a < D_b$ ). Po doprecyzowaniu parametry eksperymentu były bardziej zbliżone do danych rzeczywistych. Rysunek 4 przedstawia wynik działania modelu.

Na rysunku 4 zostały zaznaczone widoczne pasma, dla których model został zwerifikowany. Dane dotyczące położenia, szerokości oraz czasu powstania pierścienia zestawione zostały w tabeli 5. Dane odnoszą się do procesu, w którym dyfuzja elektrolitu następuje do środka układu, a pasma strąconego produktu mogą zostać zdefiniowane jako poprawnie wytrącony produkt. Zewnętrzny pierścień na rysunku 4 powstaje w wyniku nagłego napływu elektrolitu zewnętrznego o dużym stężeniu do układu. Następnie stabilizacja procesu dyfuzji powoduje, że dalszy proces strącania następuje oscylacyjnie. Wewnętrzne wzorce również nie mogą zostać sklasyfikowane jako kompletne pierścienie ze względu na ich poprzerywaną strukturę oraz niewielką ilość substancji strąconej. Zwiększenie stężenia czy dobór odpowiednich substancji w rzeczywistym eksperymencie umożliwiłoby zmianę parametrów procesu dyfuzji-strącania powodując zmianę struktury pierścieni.

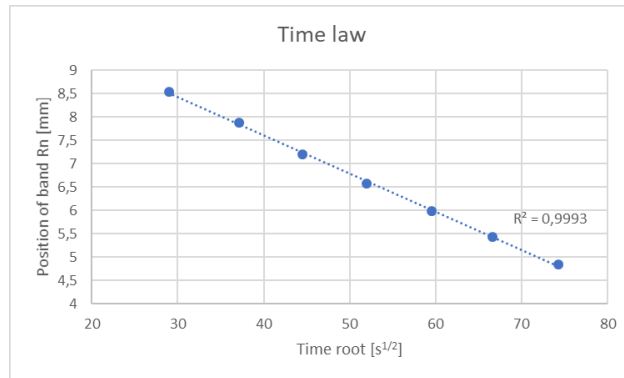


**Rysunek 4: 2D model tworzenia wzorców Lieseganga.** Rysunek przedstawia ilość produktu wytrąconą w wyniku dyfuzji w określonym położeniu od zewnętrznej granicy układu. Geometria układu zakłada możliwość odzwierciedlenia układu w geometrii sferycznej z napływającym elektrolitem zewnętrznym jedynie z zewnątrz. Na osi pionowej przedstawiony jest wymiar przestrzenny  $Y$ , na osi poziomej wymiar przestrzenny  $X$ , kolory przedstawione na rysunku określają ilość strąconego produktu zgodnie z legendą.

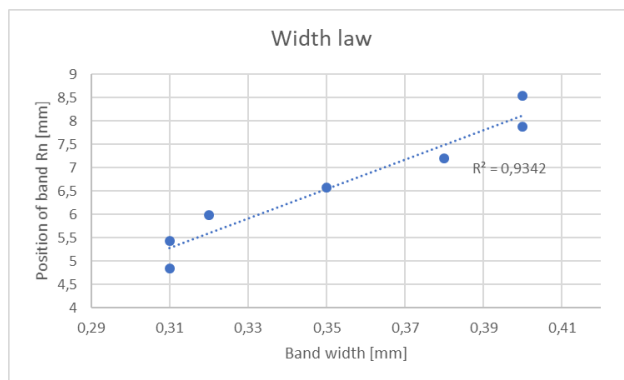
**Tabela 5: Przewidywane dane dotyczące pasm.** Ze względu na bardziej rzeczywisty charakter danych wartości różnią się od modelu 1D.

Nr. pasma	Pozycja pasma [mm]	Szerokość pasma [mm]	Czas utworzenia [j.c.]
1	8.54	0.40	840
2	7.87	0.40	1380
3	7.20	0.38	1980
4	6.58	0.35	2700
5	5.99	0.32	3540
6	5.43	0.31	4440
7	4.84	0.31	5520

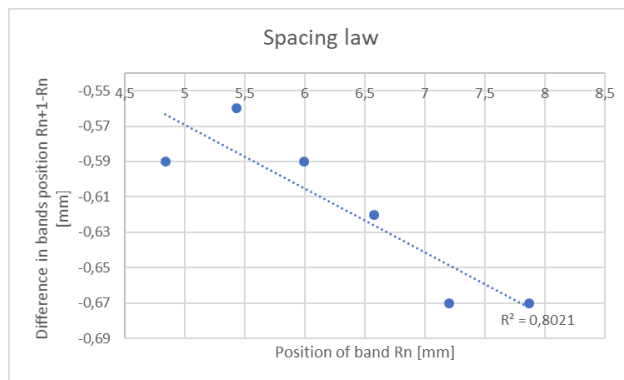




**(a) Zasada czasowa.**



**(b) Zasada szerokości.**



**(c) Prawo odstępów.**

**Rysunek 5: Zależności parametrów przewidywanych pasm.** Rysunek 5a przedstawia proporcjonalną zależność pozycji pasma od pierwiastka kwadratowego z czasu, co potwierdza zasadę czasową. Rysunek 5b przedstawia proporcjonalną zależność pozycji pasma od jego szerokości, co potwierdza zasadę szerokości. Rysunek 5c przedstawia proporcjonalną zależność odległości między kolejnymi pasmami, pozycją poprzedzającego pasma, co potwierdza prawo odstępów.

Model został zweryfikowany wykorzystując zasady opisane w (5.1). Można zauważyć, że rysunek 5a oraz rysunek 5c przedstawiają odwrotną zależność niż w przypadku modelu 1D. Omawiane zależności spełniają założenia wzorców Lieseganga, a ich odmiennność wynika z zależności procesu dyfuzji od dwóch wymiarów przestrzennych.

## 5.5 Podsumowanie

Bazując na schemacie obliczeniowym wyznaczonym na podstawie równania dyfuzji, modelu kinetycznego procesu chemicznego oraz teorii przesylenia można określić sumaryczne równania cząstkowe stanu składu układu. Rozwiązanie otrzymanych równań cząstkowych na bazie schematów siatkowych równań hiperbolicznych określa zmiany składu układu w czasie oraz kształt stacjonarnego procesu strącania.

Modele numeryczne dla geometrii jedno- i dwuwymiarowej tworzenia wzorców Lieseganga zostały opracowane wykorzystując systemy równań cząstkowych opisujące procesy jednostkowe zachodzące w trakcie procesu chemicznego oraz zostały zwalidowane wykorzystując zdefiniowane w literaturze zależności specyficzne dla zjawisk oscylacyjnych. Parametry reakcji dobrane na podstawie [20–23] zostały opisane w tabeli 3, a wyniki eksperymentów jednoznacznie pokazują, że dane symulacyjne spełniają oscylacyjny charakter procesu tworzenia wzorców Lieseganga.

Dalsze prace nad modelem mogą umożliwić symulacje rzeczywistych procesów chemicznych w oparciu o parametry wyznaczone matematycznie i eksperymentalnie co może skutkować większym zrozumieniem systemów dyfuzji-strącania. Wyniki eksperymentów zostały przedstawione w ramach konferencji Computational Oncology and Personalized Medicine 2021 oraz opublikowane w ramach monografii "Recent Advances in Computational Oncology and Personalized Medicine" pod tytułem "Numerical modeling of the Liesegang precipitation patterns with linear and radial geometries." w związku z możliwym zastosowaniem procesu oraz modelu w projektowaniu leków o kontrolowanym uwalnianiu [14].

## 6 Modelowanie procesu detonacji oraz propagacji fali uderzeniowej

Współczesne badania nad teorią detonacji oraz propagacją fali uderzeniowej stanowią obszar o fundamentalnym znaczeniu dla wielu dziedzin nauki i technologii, w tym dla inżynierii materiałowej, przemysłu zbrojeniowego, a także bezpieczeństwa przemysłowego. Teoria ta zajmuje się zrozumieniem złożonych procesów fizycznych zachodzących podczas detonacji materiałów wybuchowych oraz propagacji fal uderzeniowych przez ośrodki gazowe, ciała stałe i ciecze. Detonacja to szybki proces chemiczny, w wyniku którego dochodzi do gwałtownego rozkładu materiału wybuchowego, zwykle przy uwolnieniu dużej ilości energii w postaci ciepła, światła i dźwięku. Kluczowym elementem detonacji jest fala detonacyjna, która propaguje się przez materiał wybuchowy z prędkością nad-dźwiękową, wywołując falę uderzeniową w otaczającym medium. Propagacja fali uderzeniowej odgrywa istotną rolę w wielu zjawiskach fizycznych i technologicznych, takich jak detonacje, zderzenia, czy też procesy spalania w silnikach odrzutowych. Jest to fala ciśnienia, która rozprzestrzenia się przez ośrodek gazowy, ciało stałe lub ciecz, powodując gwałtowne wzrosty ciśnienia i temperatury w miejscach, przez które przechodzi [25].

Aby opisać te zjawiska matematycznie, stosuje się szereg równań opisujących dynamikę gazów, reakcje chemiczne oraz przepływ płynów. Kluczowymi równaniami w teorii detonacji są równania stanu gazu doskonałego oraz równania Naviera-Stokesa, które opisują ruch płynów w złożonych warunkach, takich jak detonacja [26]. Ponadto, równania bilansu masy, energii i pędu stanowią podstawę do modelowania procesów zachodzących podczas detonacji i propagacji fal uderzeniowych [27]. Matematyczne modele teorii detonacji oparte są na założeniu, że reakcje chemiczne zachodzą w bardzo krótkim czasie i są skoncentrowane w cienkiej strefie o skomplikowanej dynamice. Wykorzystuje się również modele reakcji chemicznych, takie jak model Arrheniusa, do opisu kinetyki reakcji zachodzących w czasie detonacji. Ponadto, metody numeryczne, takie jak metoda elementów skończonych, metoda różnic skończonych czy metoda Monte Carlo, pozwalają na symulację procesów detonacji i propagacji fal uderzeniowych w różnych warunkach. Wykorzystanie tych metod umożliwia analizę wpływu różnych czynników, takich jak skład chemiczny materiałów wybuchowych, temperatura otoczenia czy geometria układu, na przebieg procesów detonacji [28].

## 6.1 Teoria wybuchu

Wybuch materiału wybuchowego można podzielić na trzy kluczowe etapy: detonacja - proces, w którym następuje nagła i silna zmiana parametrów fizycznych ośrodka, utworzenie fali detonacyjnej - nagły skok ciśnienia wynikający z zetknięcia się ośrodka o wysokim ciśnieniu z środowiskiem zewnętrznym oraz propagacja fali uderzeniowej - dopalanie fragmentów materiału wybuchowego, a dokładniej produktów rozkładu termicznego tego materiału w celu podtrzymania wysokiej wartości ciśnienia i prędkości frontu fali [29].

Można określić, że detonacja materiału następuje w nieskończenie małym czasie i całkowicie w skończonej objętości [30]. Utworzenie frontu fali uderzeniowej następuje w wyniku wyjścia frontu nadciśnienia z obszaru materiału wybuchowego do środowiska zewnętrznego, powodując bardzo duże zmiany ciśnienia (rzędu kilkudziesięciu MPa) [31]. Dalszy proces propagacji wynika z faktu odzepienia fali uderzeniowej od ośrodka materiału zainicjowanej wysoką wartością ciśnienia i dużą szybkością przemieszczania [32]. Obszar przed falą jest określany jako ośrodek zewnętrzny czy też medium, natomiast obszar za falą uderzeniową jest obszarem dopalania materiałów rozpadu termicznego. Front fali uderzeniowej scharakteryzowany jest jako nieliniowość układu, gdzie występuje nagły skok wartości [33]. Dopalenie powoduje dalsze zmiany parametrów fizycznych fali w wyniku wydzielania się produktów gazowych w skończonej objętości oraz wydzielania się dużych wartości energii [29]. Dalsze propagacja fali, tym samym dalsze dopalanie, skutkuje stopniowym wytłumianiem fali [34].

### 6.1.1 Liczba Macha

Liczba Macha jest bezwymiarową liczbą, która opisuje stosunek prędkości obiektu do prędkości dźwięku w danym medium. Jest kluczowym parametrem w mechanice płynów, aerodynamice oraz innych dziedzinach, gdzie istotne są przepływy gazów.

Matematycznie, liczba Macha jest definiowana jako stosunek prędkości obiektu do prędkości dźwięku w medium (38) [35].

$$M = \frac{v}{v_s} \quad (38)$$

Gdzie:

$v$  - prędkość obiektu,

$v_s$  - prędkość dźwięku w medium.

Jeśli liczba Macha jest mniejsza niż 1, oznacza to, że prędkość obiektu jest mniejsza od prędkości dźwięku w medium. Gdy liczba Macha wynosi dokładnie 1, obiekt porusza się dokładnie z prędkością dźwięku [36]. Gdy liczba Macha przekracza 1, prędkość obiektu jest większa od prędkości dźwięku, co oznacza, że prędkość jest naddźwiękowa [37].

Aby określić liczbę Macha dla gazów doskonałych, a dokładniej dla gazów podmuchowych powstałych w wyniku detonacji materiału wybuchowego, należy przyjąć prędkość dźwięku w powietrzu [35]. Wartość można wyznaczyć z (39).

$$v_s^2 = \gamma RT \quad (39)$$

Gdzie:

$\gamma$  - wskaźnik adiabaticzny,

$R$  - uniwersalna stała gazowa ( $8.314 \left[ \frac{J}{mol \cdot K} \right]$ )

$T$  - temperatura w stopniach Kelwina

To równanie wynika z połączenia równania stanu gazów doskonałych [35] oraz definicji prędkości dźwięku. Wartość  $\gamma$  dla różnych gazów zazwyczaj wynosi około 1,4, chociaż dla gazów jednoatomowych, takich jak hel czy neon, wynosi dokładnie 5/3 (około 1,67) [36]. Liczba Macha jest szeroko wykorzystywana w parametryzacji fali uderzeniowej oraz podczas określania prędkości wysokoenergetycznych procesów [37]. Wprowadzenie tej wartości umożliwia bezwymiarową obserwację oraz uzależnienie innych parametrów układu od prędkości bez uwzględniania dokładnej jej wartości [36].

### 6.1.2 Równanie stanu gazu doskonałego

Równanie stanu gazu doskonałego (40) to podstawowe równanie używane do opisu zachowania się gazów w szerokim zakresie warunków termodynamicznych. Równanie to jest szczególnie przydatne w przypadku gazów, które nie wykazują efektów interakcji międzycząsteczkowych, mające zaniedbywalne objętości i nie oddziałujące ze sobą.

$$pV = nRT \quad (40)$$

Gdzie:

$p$  - oznacza ciśnienie gazu,

$V$  - objętość,

$n$  - liczba moli gazu,

$R$  - uniwersalna stała gazowa (równa  $8,314[\frac{J}{mol \cdot K}]$ ),

$T$  - temperatura gazu w kelwinach.

To równanie można również zapisać w innej formie (41).

$$p = \rho RT \quad (41)$$

gdzie  $\rho$  to gęstość gazu.

Równanie stanu gazu doskonałego wynika z połączenia trzech podstawowych procesów termodynamicznych:

- **Proces izotermiczny (42):** Gdy temperatura gazu pozostaje stała, iloczyn ciśnienia i objętości jest stały.

$$p \cdot V = const \quad (42)$$

- **Proces izochoryczny (43):** Gdy objętość gazu pozostaje stała, iloraz ciśnienia i temperatury jest stały.

$$\frac{V}{T} = const \quad (43)$$

- **Proces izobaryczny (44):** Gdy ciśnienie gazu pozostaje stałe, iloraz objętości i temperatury jest stały.

$$\frac{p}{T} = const \quad (44)$$

Bazując na równaniu stanu gazu doskonałego można określić zależności między parametrami opisującymi gaz. Ciśnienie, temperatura oraz objętość gazu są względem siebie proporcjonalne i zmiana dowolnej wartości powodują zmianę innych parametrów. Każdy proces można podzielić na jednostkowe operacje opisywane równaniami (42), (43), (44). Zgodnie z zasadami termodynamiki stan układu wynikający z szeregu przemian termodynamicznych jest zawsze taki sam, niezależnie od kolejności przemian.

### 6.1.3 Model Chapman-Jouguet

Model Chapman-Jouguet (CJ) jest jednym z możliwych podejść do opisu detonacji w materiałach wybuchowych. Model CJ dostarcza prostego, lecz potężnego narzędzia do analizy procesów detonacyjnych. Główne założenia modelu opierają się na teorii fal uderzeniowych i zasadach termodynamiki.

W modelu CJ detonacja jest traktowana jako fala uderzeniowa, która przemieszcza się przez materiał wybuchowy z prędkością nadźwiękową. Przed falą uderzeniową materiał wybuchowy jest w stanie nienaruszonym (stan 0), a za falą znajdują się produkty detonacji (stan 1). Model zakłada, że produkty detonacji osiągają stan równowagi adiabatycznej natychmiast po przejściu fali uderzeniowej. Kluczową cechą modelu CJ jest założenie, że prędkość względna produktów detonacji względem fali jest równa prędkości dźwięku w tych produktach.

Model CJ zakłada, że reakcje chemiczne są na tyle szybkie, że można je traktować jako natychmiastowe. Detonacja jest więc opisana jako jednowymiarowy, ustalony proces, w którym fala uderzeniowa przekształca materiał wybuchowy w produkty detonacji. Przy tych założeniach, model CJ jest w stanie przewidzieć prędkość detonacji oraz właściwości produktów detonacji na podstawie właściwości materiału wybuchowego.

Jednym z najważniejszych aspektów modelu CJ jest jego zdolność do przewidywania prędkości detonacji w różnych materiałach wybuchowych. Prędkość ta zależy od składu chemicznego materiału oraz od jego stanu fizycznego, takiego jak gęstość czy temperatura. Model CJ jest stosowany w wielu dziedzinach, w tym w przemyśle zbrojeniowym, gdzie jest używany do projektowania i analizy materiałów wybuchowych, oraz w inżynierii bezpieczeństwa, gdzie pomaga przewidywać skutki wybuchów.

Pomimo swojej prostoty, model CJ ma pewne ograniczenia. Nie uwzględnia on na przykład efektów trójwymiarowych oraz niestacjonarnych procesów, które mogą mieć istotny wpływ na rzeczywiste zjawiska detonacyjne. Niemniej jednak, jako pierwszy krok w analizie detonacji, model CJ dostarcza istotnych informacji o fundamentalnych właściwościach materiałów wybuchowych.

### 6.1.4 Model ZND

Model Zeldovicha-von Neumanna-Döringa (ZND) jest jednym z modeli opisujących proces detonacji w materiałach wybuchowych. Nazwany na cześć trzech naukowców: Yako-va Zeldovicha, Johna von Neumanna i Wernera Döringa, model ZND rozszerza klasyczny

model Chapman-Jouguet (CJ) poprzez uwzględnienie szczegółowej struktury strefy reakcji.

W modelu ZND detonacja jest opisana jako proces składający się z trzech głównych stref: fala uderzeniowa, strefa indukcji i strefa reakcji. Fala uderzeniowa jest pierwszym etapem, w którym materiały wybuchowe są skompresowane i podgrzewane do wysokich temperatur i ciśnień. Jest to bardzo szybki proces, który zachodzi na bardzo krótkich skalach czasowych i przestrzennych.

Po fali uderzeniowej następuje strefa indukcji, w której materiały wybuchowe są w stanie skompresowanym, ale reakcje chemiczne jeszcze nie zaszły w pełni. Jest to okres, w którym energia jest gromadzona, a reakcje chemiczne zaczynają się, ale jeszcze nie osiągnęły swojego pełnego tempa. Strefa indukcji jest kluczowa dla zrozumienia dynamiki detonacji, ponieważ determinuje czas potrzebny na inicjację pełnej reakcji chemicznej.

Ostatnią strefą w modelu ZND jest strefa reakcji, w której zachodzą główne reakcje chemiczne prowadzące do detonacji. W tej strefie materiał wybuchowy przekształca się w produkty detonacji, uwalniając znaczną ilość energii. Produkty reakcji osiągają stan równowagi termodynamicznej, co prowadzi do ustabilizowania prędkości detonacji i ciśnienia.

Równania opisujące model ZND są złożone i obejmują równania zachowania masy, pędu i energii, a także równania kinetyczne opisujące tempo reakcji chemicznych. W przeciwieństwie do modelu CJ, model ZND uwzględnia szczegółową dynamikę procesów zachodzących w strefie indukcji i reakcji, co pozwala na bardziej dokładne przewidywanie zachowań materiałów wybuchowych.

### **6.1.5 Równania empiryczne**

Równania Becker-Kistiakowsky-Wilson (BKW) i Jones-Wilkins-Lee (JWL) są kluczowymi modelami matematycznymi wykorzystywanymi do opisu zachowania produktów detonacji materiałów wybuchowych. Oba równania stanowią podstawę wielu symulacji i analiz w dziedzinie inżynierii wybuchów i są szeroko stosowane w praktyce inżynierskiej oraz badaniach naukowych.



### Równania Becker-Kistiakowsky-Wilson (BKW)

Równania BKW (45) zostały opracowane w latach 40. XX wieku i są jednym z najstarszych modeli używanych do opisu stanu gazowych produktów detonacji.

$$P = A \left(1 - \frac{\omega}{V}\right) e^{-\alpha V} + B \left(1 - \frac{\omega}{V}\right) e^{-\beta V} \quad (45)$$

Gdzie:

$P$  - ciśnienie,

$V$  - objętość właściwa (odwrotność gęstości),

$A, B, \alpha, \beta$  i  $\omega$  - stałe materiałowe wyznaczone empirycznie.

Model BKW uwzględnia złożoną zależność między ciśnieniem a objętością właściwą produktów detonacji, umożliwiając bardziej dokładne przewidywanie zachowania gazów powstających podczas detonacji. Parametry równania są dobierane w taki sposób, aby równanie stanu jak najlepiej opisywało dane doświadczalne dotyczące ciśnienia i objętości produktów detonacji.

Zaletą modelu BKW jest jego relatywna prostota i skuteczność w opisywaniu zachowania produktów detonacji dla szerokiego zakresu materiałów wybuchowych. Jednakże, model ten może być mniej precyzyjny w przypadku materiałów o bardziej złożonym składzie chemicznym lub w warunkach, gdzie produkty detonacji nie osiągają szybko stanu równowagi.

### Równania Jones-Wilkins-Lee (JWL)

Równania JWL (46) zostały opracowane w latach 70. XX wieku jako bardziej zaawansowane równanie stanu do opisu produktów detonacji.

$$P = A \left(1 - \frac{\omega}{R_1 V}\right) e^{-R_1 V} + B \left(1 - \frac{\omega}{R_2 V}\right) e^{-R_2 V} + \frac{\omega E}{V} \quad (46)$$

Gdzie:

$P$  - ciśnienie,

$V$  - objętość właściwa,

$E$  - energia wewnętrzna na jednostkę masy,

$A, B, R_1, R_2$  i  $\omega$  - stałe materiałowe wyznaczone empirycznie.

Model JWL uwzględnia dodatkowy składnik związany z energią wewnętrzną produktów detonacji, co pozwala na bardziej precyzyjne modelowanie ciśnienia w szerokim zakresie objętości właściwych. To sprawia, że równanie JWL jest bardziej uniwersalne i może być stosowane do szerokiego zakresu materiałów wybuchowych, w tym tych o bardziej złożonych składach chemicznych.

JWL jest szczególnie przydatne w symulacjach numerycznych procesów detonacyjnych, takich jak metoda elementów skończonych (FEM) czy metoda różnic skończonych (FDM), gdzie dokładność opisu stanu produktów detonacji jest kluczowa. Dzięki uwzględnieniu dodatkowego terminu energetycznego, równanie JWL pozwala na bardziej realistyczne modelowanie dynamiki procesów detonacyjnych.

### **Porównanie i Zastosowania**

Oba równania, BKW i JWL, są kluczowe w modelowaniu procesów detonacyjnych, jednak różnią się zakresem zastosowania i precyzją. Równanie BKW jest często stosowane do materiałów wybuchowych o prostszych składach chemicznych, gdzie zależność ciśnienia od objętości właściwej może być opisana za pomocą dwóch wykładniczych członów. Z kolei równanie JWL, dzięki uwzględnieniu dodatkowego składnika energetycznego, jest bardziej precyzyjne i może być stosowane do szerokiego zakresu materiałów wybuchowych, w tym tych o bardziej złożonych składach chemicznych. Oba równania wymagają jednak przeprowadzenia szeregu eksperymentów w celu wyznaczenia parametrów równania.

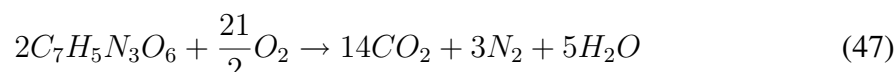
### **6.1.6 Detonacja**

Detonacja to proces gwałtownego rozkładu materiałów wybuchowych, który prowadzi do wydzielenia dużej ilości energii w bardzo krótkim czasie. Mechanizm detonacji można opisać definiując zachodzący proces chemiczny, omawiając zmiany parametrów fizycznych oraz wyprowadzając odpowiednie równania matematyczne opisujące zmiany układu.

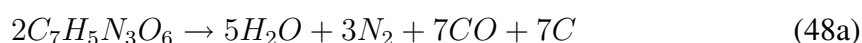
#### **Proces chemiczny.**

Na poziomie mikroskopowym detonacja jest wynikiem bardzo szybkich reakcji chemicznych, które zachodzą na powierzchniach cząsteczek materiałów wybuchowych. Reakcje te prowadzą do powstania gazów o wysokim ciśnieniu i temperaturze oraz wydzielenia

dużej ilości energii. Kluczową rolę odgrywają tutaj cząsteczki utleniacza i paliwa, które reagują ze sobą w bardzo krótkim czasie. Proces detonacji trotylu (2,4,6-trinitrotoluen) można ogólnie opisać za pomocą równania (47). W wyniku detonacji stałego materiału, tworzą się produkty gazowe - produkty rozkładu TNT. Powstawanie gazowych produktów w ośrodku o ograniczonej objętości prowadzi do silnego i nagłego wzrostu ciśnienia.



Głównym założeniem takiego modelu jest nieograniczony dostęp do utleniacza w formie tlenu pochodzącego z powietrza. Przy skondensowanym materiale wybuchowym dostęp do utleniacza jest ograniczony. Tym samym omawiany proces można zapisać w formie układu równań chemicznych następujących równocześnie (48).



Równanie (48a) może określać w jaki sposób trotyl detonuje bez dostępu do utleniającego tlenu, natomiast równania (48b) oraz (48c) opisują fazę dopalania produktów podetonacyjnych.

### **Parametry fizyczne.**

Na poziomie molekularnym zachodzą reakcje między cząsteczkami utleniacza i paliwa, które prowadzą do powstawania gazów o wysokim ciśnieniu i temperaturze. Te gazowe produkty reakcji tworzą fale uderzeniowe, które przemieszczają się przez materiał wybuchowy z prędkością naddźwiękową. Obszar fali uderzeniowej jest scharakteryzowany dużą szybkością przemieszczania i wysokim skokiem nadciśnienia w wyniku czego w układzie występują nieliniowości. Obszar za falą nazywany jest obszarem dopalania, gdzie zachodzą procesy (48b) i (48c). Dalszy postęp procesu chemicznego powoduje podtrzymanie wysokich wartości parametrów fali uderzeniowej oraz brak jej szybkiego wytlumienia. Kinetykę tego procesu dobrze opisuje równanie Arrheniusa, jednak nie pozwala ono wyznaczyć parametrów fali. Prędkość propagacji fali jest ściśle zależna od składu układu, a ośrodek można uznać za nieściśliwy. Zmiany prędkości propagacji fali mogą

zostać opisane równaniem Naviera-Stokesa, które opisuje zachowanie płynów w ruchu (49).

$$\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + (\mathbf{u} \cdot \nabla) \mathbf{u} = -\frac{1}{\rho} \nabla p + \nu \nabla^2 \mathbf{u} + \mathbf{f} \quad (49)$$

Gdzie:

$u$  - prędkość fali,

$t$  - czas,

$p$  - ciśnienie,

$\rho$  - gęstość,

$\nu$  - lepkość kinematyczna,

$f$  - siła zewnętrzna

Dalsza propagacja fali uderzeniowej wymaga zdefiniowania zależności parametrów ośrodka i substancji tworzących front procesu.

### 6.1.7 Warunki Rankine'a-Hugoniota

Warunki Rankine'a-Hugoniota opisują związek pomiędzy stanem ośrodka w obszarze przed i za falą uderzeniową. Stanowią one fundamentalne równania wynikające z zasad zachowania masy, pędu i energii w przepływach płynów. Te równania są niezwykle istotne dla zrozumienia zmian stanu płynu w wyniku przejścia przez falę uderzeniową.

Prawo zachowania masy mówi, że masa w układzie pozostaje stała. W kontekście równań Rankine'a-Hugoniota oznacza to, że ilość płynu przepływającego przez obszar przed falą uderzeniową musi być równa ilości płynu przepływającego przez obszar za falą. To prowadzi do równania opisującego związek pomiędzy gęstościami płynu przed i po fali uderzeniową (50).

$$\rho_1 \cdot v_1 \cdot A_1 = \rho_0 \cdot v_0 \cdot A_0 \quad (50)$$

Gdzie:

$\rho$  - gęstość płynu,

$v$  - prędkość płynu,

$A$  - przekrój przepływu

Prawo zachowania pędu mówi nam, że suma pędów wszystkich cząstek w układzie pozostaje stała, jeśli nie działają na nie zewnętrzne siły. W kontekście fal uderzeniowych, zmiana pędu płynu musi być równa sile działającej na obszarze przed falą. To prowadzi do równania opisującego związek pomiędzy prędkościami płynu przed i po fali uderzeniową (51).

$$p_1 + \rho_1 \cdot v_1^2 = p_0 + \rho_0 \cdot v_0^2 \quad (51)$$

Gdzie:

$p$  - ciśnienie,

$\rho$  - gęstość płynu,

$v$  - prędkość płynu

Prawo zachowania energii stanowi, że energia w układzie nie może być ani stworzona, ani zniszczona, ale tylko przekształcona z jednej formy na inną. Dla gazów, równanie Rankine'a-Hugoniota może być również zapisane przy użyciu ciśnienia gazów i prędkości dźwięku w gazie. Jest to szczególnie istotne w analizie zmian energii w wyniku propagacji fali uderzeniowej (52).

$$\frac{p_1}{\rho_1^\gamma} + \frac{v_1^2}{\gamma - 1} = \frac{p_0}{\rho_0^\gamma} + \frac{v_0^2}{\gamma - 1} \quad (52)$$

Gdzie:

$p$  - ciśnienie,

$\rho$  - gęstość płynu,

$v$  - prędkość płynu,

$\gamma$  - wskaźnik adiabatyczny

Uwzględniając równania (50), (51) i (52) można wyprowadzić równania określające powiązanie parametrów w obszarze przed czołem fali i w obszarze dopalania produktów rozkładu materiału wybuchowego. Najtrudniejszym aspektem jest określenie warunków przed i za frontem fali uderzeniowej przy założeniu, że fala jest w ciągłym ruchu (Rys. 6a). Sposobem rozwiązania tego problemu jest zmiana układu obserwatora tak, aby fala zachowywała się jak fala stacjonarna, natomiast cały ruch odbywał się poprzez zmiany układów (Rys. 6b).



$$\begin{aligned}
p_1 \cdot \left(1 + \frac{\rho_1(u_s - u_x)^2}{p_1}\right) &= p_0 \cdot \left(1 + \frac{\rho_0 u_s^2}{p_0}\right) & (55) \\
\frac{p}{\rho} = RT \rightarrow \frac{\rho_0}{\rho_1} = \frac{p_0}{p_1} \quad i \quad a^2 = \gamma RT \\
p_1 \cdot \left(1 + \left(\frac{\rho_0}{\rho_1}\right)^2 \gamma M_s^2\right) &= p_0 \cdot (1 + \gamma M_s^2) \\
\frac{p_1}{p_0} + \frac{p_0}{p_1} \gamma M_s^2 &= 1 + \gamma M_s^2 \\
\frac{p_1}{p_0} - 1 &= \gamma M_s^2 \left(1 - \frac{p_0}{p_1}\right) \\
\frac{p_1 - p_0}{p_0} \cdot \frac{p_1}{p_1 - p_0} &= \gamma M_s^2
\end{aligned}$$

Przekształcając ostatnie równanie (55) otrzymujemy zależność między liczbą Macha frontu uderzeniowego a nadciśnieniem wytwarzanym przez ten front. Zamieniając lewą stronę równania (56) na zależność gęstości uzyskujemy również zależność między gęstościami ośrodków przed i za falą a liczbą Macha.

$$\frac{p_1}{p_0} = \gamma M_s^2 \rightarrow \frac{\rho_1}{\rho_0} = \gamma M_s^2 \quad (56)$$

Równanie (56) dotyczy obszaru fali uderzeniowej (zaraz przed oraz zaraz za falą) ze względu na założenie stałej temperatury.

### 6.1.9 Propagacja fali uderzeniowej

Propagacja fali uderzeniowej wynikająca z detonacji materiału wybuchowego jest zjawiskiem złożonym, które można opisać za pomocą równań ruchu płynu, takich jak równanie Naviera-Stokesa (49). Równanie Naviera-Stokesa odgrywa istotną rolę w opisie propagacji fali uderzeniowej, która charakteryzuje się gwałtownym wzrostem ciśnienia, gęstości i temperatury w bardzo krótkim czasie. W kontekście równania Naviera-Stokesa, fala uderzeniowa może być rozpatrywana jako nagłe zaburzenie płynu, które przemieszcza się z prędkością przekraczającą prędkość dźwięku w danym medium.

Główne aspekty równania Naviera-Stokesa, które odnoszą się do propagacji fali uderzeniowej, obejmują:

**Pierwsza pochodna czasowa prędkości** ( $\frac{\partial u}{\partial t}$ ): Opisuje zmiany prędkości płynu w czasie. W przypadku fali uderzeniowej, ta pochodna może reprezentować gwałtowne przyspieszenie płynu w obszarze fali.

**Przyspieszenie konwekcyjne** ( $(\mathbf{u} \cdot \nabla)\mathbf{u}$ ): Określa przyspieszenie płynu w wyniku zmian prędkości w przestrzeni. W obszarze fali uderzeniowej, gdzie prędkość płynu zmienia się gwałtownie, to przyspieszenie może być znaczne.

**Gradient ciśnienia** ( $-\frac{1}{\rho}\nabla p$ ): Reprezentuje siłę spowodowaną zmianami ciśnienia w płynie. W obszarze fali uderzeniowej, ciśnienie wzrasta gwałtownie, co powoduje napędzenie płynu do przodu.

**Dyfuzja prędkości spowodowana lepkością** ( $\nu\nabla^2\mathbf{u}$ ): Opisuje dyfuzję prędkości płynu spowodowaną lepkością. Chociaż lepkość jest zazwyczaj pomijana w analizie fal uderzeniowych, to w niektórych warunkach może mieć wpływ na propagację fali.

**Siły zewnętrzne** ( $\mathbf{f}$ ): Mogą być zaniechane w kontekście fali uderzeniowej, chyba że w grę wchodzi inne czynniki, takie jak grawitacja czy siły Coriolisa.

Dyskretyzacja równania Naviera-Stockesa jest podstawą określenia prędkości rozchodzącej się fali. Równanie uzależnia zmiany prędkości od czasu i parametrów fizycznych medium. Gęstość i ciśnienie niesione przez falę uderzeniową można wyznaczać niezależnie od czasu na podstawie procesów chemicznych. Zmiany temperatury również można określić opierając się o efekt reakcji chemicznej, a dokładniej o efekt cieplny. Łącząc zmiany punktowe parametrów ze zmianami prędkości fali w czasie można zamodelować rozchodzenie się tej fali zależnie od czasu i przestrzeni.

### 6.1.10 Dopalanie

Faza dopalania fali podetonacyjnej jest kluczowym etapem w procesie detonacji. Charakteryzuje się dużą szybkością zachodzących procesów spalania pozostałości po termicznym rozkładzie materiału. W wyniku detonacji nie wszystkie cząsteczki materiału zostają spalane, a dalsze spalanie nie może zachodzić na skutek braku dostępu do tlenu. Propagująca fala uderzeniowa zasysa tlen do środka układu umożliwiając dalsze spalanie substancji za czołem fali. Ten etap powoduje długie utrzymanie fali podmuchowej oraz jest stopniowe, nie nagłe, wygłuszanie.

Charakterystyka fazy dopalania jest kluczowym elementem, który wpływa na siłę nośną fali podmuchowej. W tej fazie, gorące produkty rozkładu termicznego reagują z dostępnym tlenem, powodując dalsze wydzielanie ciepła i gazów. Ten proces generuje dodatkowe ciśnienie i energię, które napędzają falę podmuchową. Siła nośna fali podmuchowej w dużej mierze zależy od efektywności dopalania, która może być kontrolowana przez różne czynniki, takie jak skład chemiczny materiału wybuchowego, wilgotność oto-



czenia czy dostępność tlenu.

Wraz z ruchem fali podmuchowej przemieszczają się gazy i produkty rozkładu materiału wynikające z detonacji. Skład fali może zostać zdefiniowany poprzez:

**Punktowe zmiany składu wynikające z procesów chemicznych.** W wyniku reakcji chemicznych - reakcji spalania, stałe produkty rozkładu zmieniają się w gazowe odpowiedniki zwiększając objętość masy - tym samym wpływając na wzrost ciśnienia i zmianę gęstości płynu. Ten proces zachodzi punktowo - nie jest zależny od przestrzeni. Można go opisać za pomocą równań chemicznych i równań kinetycznych reakcji chemicznych zakładając stały krok czasowy zmian. Nie zachodzi w tym momencie zmiana składu wywołana ruchem fali.

**Zmiany składu wynikające z propagacji fali.** Punktowe zmiany składu są ściśle zależne od procesów chemicznych, jednak propagacja fali również powoduje zmiany składu. Na skutek wydzielenia się dużej ilości energii w trakcie detonacji materiału wybuchowego fala uzyskuje pewną prędkość początkową rozchodzenia - prędkość detonacji. Wielkość ta maleje w trakcie propagacji fali, a substancje wynikające z przemian chemicznych przemieszczają się zgodnie z czołem fali. Ruch ten można opisać za pomocą równania adwekcji czy równania transportu, zakładając że proces detonacji jest główną siłą napędową ruchu fali.

Uzależnienie zmian składu od procesów chemicznych oraz ruchu fali podmuchowej pozwala na określanie parametrów fizycznych procesu w sposób ciągły i niezależny od przestrzeni. Temperatura jest głównie zależna od efektu cieplnego reakcji chemicznej - od ilości wydzielonych produktów gazowych. Wpływy ruchu ciepła na zasadzie konwekcji w tym procesie są niewielkie. Zmiany ilości produktów gazowych również wpływają na gęstość oraz ciśnienie w układzie. Można więc te parametry określać na podstawie składu masy podmuchowej.

## 6.2 Podstawy matematyczne i fizyczne modelu

Analiza symulacji procesu propagacji fali podetonacyjnej była prowadzona dla przykładu detonacji trotylu (TNT) ze względu na dostępność danych doświadczalnych. Przedstawione schematy można dostosować do dowolnego materiału poprzez uwzględnienie odpowiedniej analizy procesu chemicznego oraz określenie prawdopodobnego składu fali podmuchowej tak, aby opisać proces jakościowo.

### 6.2.1 Algorytm

Symulacja detonacji oraz rozchodzenia się fali detonacyjnej to złożone zadanie, wymagające precyzyjnego modelowania wielu aspektów fizycznych i chemicznych. W celu przeprowadzenia takiej symulacji niezbędne jest zastosowanie zaawansowanych algorytmów numerycznych, które pozwalają na realistyczne odwzorowanie zachodzących procesów. Algorytm 2 obejmuje inicjalizację parametrów materiałowych i geometrycznych, ustawienie początkowych warunków oraz iteracyjny proces obliczeń, który uwzględnia zmiany zachodzące w czasie w wyniku reakcji spalania, adwekcji, konwekcji oraz innych procesów fizycznych. Każdy krok w pętli symulacyjnej ma na celu dokładne określenie parametrów takich jak gęstość, temperatura, ciśnienie, lepkość oraz prędkość w różnych punktach przestrzeni symulacyjnej. Dzięki temu możliwe jest uzyskanie szczegółowego obrazu rozwoju i propagacji fali detonacyjnej w materiałach wybuchowych. Przygotowane narzędzie oparte o implementację algorytmu 2 z wykorzystaniem języka programowania Python jest dostępne w serwisie Github ([github.com/JGil-pols1/shockwavePropagation](https://github.com/JGil-pols1/shockwavePropagation)).

Przedstawiony schemat służy jako ogólny zarys procesu symulacyjnego, który może być dostosowywany i rozszerzany w zależności od specyficznych potrzeb badawczych oraz dostępnych zasobów obliczeniowych. W kolejnych sekcjach omówione zostaną poszczególne elementy tego schematu, w tym metody numeryczne i algorytmy wykorzystywane do obliczeń, co pozwoli na lepsze zrozumienie i efektywne zastosowanie zaprezentowanego pseudokodu w praktycznych symulacjach detonacji.

### 6.2.2 Parametry początkowe

Tabela 6 zawiera wartości początkowe głównych parametrów symulacji. Masa materiału wybuchowego została przyjęta zgodnie z danymi eksperymentalnymi, podobnie jak objętość materiału. Gęstość materiału i środowiska, podobnie jak lepkość, została określona na podstawie składu, przyjmując że materiał wybuchowy składa się jedynie z TNT, a środowisko w 21% tlenu i 79% azotu. Każdy parametr jest osobno ustawiany dla skończonej objętości wynoszącej  $1\text{mm}^3$ . Założono, że geometria układu przedstawiona została jako zbiór sześciątów o wymiarach  $1 \times 1 \times 1$  [mm] odpowiednio dla geometrii 1D połączonych tylko w jednym wymiarze, dla geometrii 2D - w dwóch wymiarach.

---

**Algorytm 2: Pseudokod działania schematu symulacji.**

---

INITIALIZE:

Ustaw parametry materiału

Wygeneruj siatkę geometrii

Ustaw prędkość detonacji

Ustaw początkowe parametry środowiska

LOOP:

**while** czas symulacji  $< t_{stop}$  **do**

    Oblicz promień detonacji

    Oblicz mapę frontu detonacji

    Wyznacz zmianę składu fali i materiału z reakcji spalania

    Wyznacz zmianę składu fali z równania adwekcji

    Wyznacz gęstość

    Wyznacz objętość molową

    Wyznacz temperaturę z reakcji spalania oraz konwekcji

    Wyznacz ciśnienie

    Wyznacz lepkość

    Wyznacz nowe wartości prędkości

    Zaktualizuj czas symulacji

**end while**

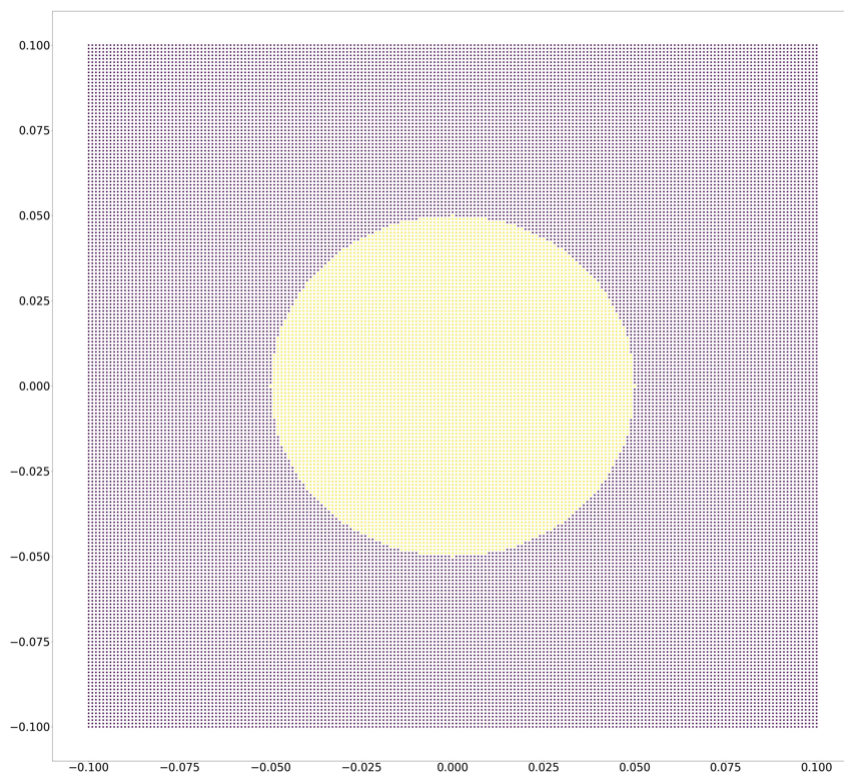
---

**Tabela 6: Parametry początkowe symulacji.** Lepkość oraz skład materiału jest zależny od masy i objętości materiału. Lepkość środowiska zewnętrznego została przyjęta jako sumaryczna lepkość tlenu i azotu. Każdy parametr został ustalony dla skończonej objętości  $1mm^3$

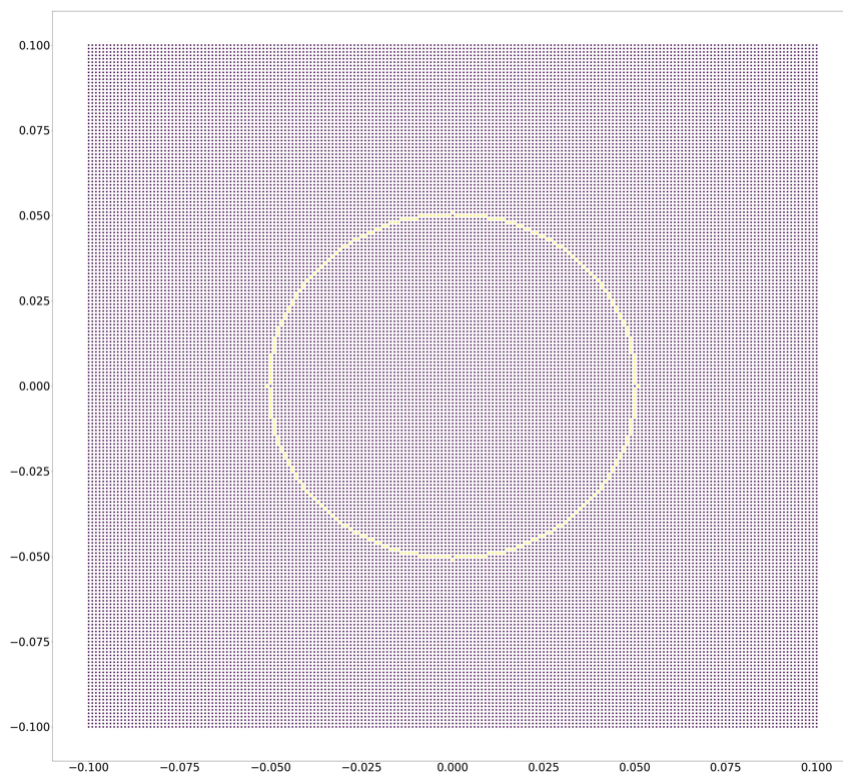
Parametr	Symbol	Wartość początkowa
ciśnienie	$p$	101325 [Pa]
gęstość	$\rho$	0.00129 [kg/m <sup>3</sup> ]
prędkość	$u$	1 [m/s]
prędkość detonacji	$D$	6940 [m/s]
temperatura	$T$	298,15 K

### 6.2.3 Geometria

Symulacje rozchodzenia się fali podetonacyjnej były prowadzone dla dwóch geometrii - 1D oraz 2D. Geometria 1D zakładała podział przestrzeni  $[0, L]$  na milimetrowe odległości. W każdym punkcie były wyznaczane wartości składu układu, ciśnienia, gęstości, objętości molowej i temperatury. Założenia względem geometrii 2D opierały się na dwóch podejściach - triangulacji i teselacji kwadratowej (Rysunek 7). W pierwszym przypadku określanie położenia punktów, dla których wyznaczane były wartości parametrów było niekorzystne, ze względu na zwiększającą się liczbę punktów wraz z odległością od centrum układu. Wpływało to niekorzystnie na dokładność symulacji, tym samym utworzona została geometria 2D składająca się z kwadratowych obszarów. Utworzona geometria opierała się na podziale przestrzeni symulacyjnej na odległości  $1mm$  w dwóch wymiarach. Punkty, dla których wyznaczane były wartości parametrów znajdowały się w wierzchołkach utworzonych wcześniej kwadratów.



**Rysunek 7: Geometria 2D.** Geometria ograniczona do przedziału  $[-0.1, 0.1]$  w obu osiach. Każdy punkt przedstawia punkt wyznaczania wartości parametrów układu. Dla zaprezentowania uwzględnienia geometrii materiału wyrysowane zostały wartości w bardziej ograniczonym przedziale.



**Rysunek 8: Mapa frontu uderzeniowego.** Rysunek przedstawia ideę wyodrębniania frontu uderzeniowego, dla którego należy wyznaczyć parametry środowiska w sposób specjalny.

#### 6.2.4 Wyznaczanie mapy frontu fali uderzeniowej

W każdym cyklu symulacji aktualizowana jest prędkość rozchodzenia się fali oraz jej promień. Promień jednoznacznie wyznacza odległość od punktu inicjacji procesu detonacji do czoła fali. Określenie mapy frontu fali uderzeniowej (Rysunek 8) jest stosowane, aby wyznaczyć wartości parametrów układu dla nieliniowego skoku wartości tych parametrów. Stosowanie równania NS czy równania Burgersa nie jest w tym przypadku możliwe ze względu na gwałtowną zmianę wartości parametrów oraz nieliniowość układu w obszarze czoła fali uderzeniowej.

#### 6.2.5 Zmiana składu

Wraz z ruchem fali podmuchowej i spalania materiału, zmienia się skład układu. Równanie (48a) opisuje proces spalania/detonacji materiału bez dostępu do tlenu. Zgodnie z równaniem (48a) można określić zmianę składu (57) w każdym punkcie geometrii korzystając z równań (3) odnosząc się do ilości (w molach).

$$\begin{aligned}\frac{\partial n_{H_2O}}{\partial t} &= \frac{5}{2} \cdot (k_{TNT}) \cdot n_{TNT} \\ \frac{\partial n_{N_2}}{\partial t} &= \frac{3}{2} \cdot (k_{TNT}) \cdot n_{TNT} \\ \frac{\partial n_{CO}}{\partial t} &= \frac{7}{2} \cdot (k_{TNT}) \cdot n_{TNT} \\ \frac{\partial n_C}{\partial t} &= \frac{7}{2} \cdot (k_{TNT}) \cdot n_{TNT}\end{aligned}\tag{57}$$

Stosując schemat Eulera rozwiązywania równań różnicowych układ (57) można zapisać w postaci (58). Wiedząc, że proces detonacji jest szybki, można założyć, że rozpad materiału zgodnie ze schematem (58) zachodzi natychmiastowo ( $k_{TNT} = 1$ ). Dalsze procesy dopalania i adwekcji produktów rozkładu materiału powodują dalsze wydzielanie się gazów powybuchowych.

$$\begin{aligned}\Delta n_{H_2O} &= \frac{5}{2} \cdot (k_{TNT}) \cdot n_{TNT} \cdot \Delta t \\ \Delta n_{N_2} &= \frac{3}{2} \cdot (k_{TNT}) \cdot n_{TNT} \cdot \Delta t \\ \Delta n_{CO} &= \frac{7}{2} \cdot (k_{TNT}) \cdot n_{TNT} \cdot \Delta t\end{aligned}\tag{58}$$

$$\Delta n_C = \frac{7}{2} \cdot (k_{TNT}) \cdot n_{TNT} \cdot \Delta t$$

Zgodnie z równaniem (48a) w wyniku detonacji 2 moli TNT (ok. 0,5kg) powstaje 15 moli gazów (ok. 336 dm<sup>3</sup> w warunkach normalnych) powodując zmianę ciśnienia, gęstości i objętości molowej układu. Rzeczywista zmiana gazów jest zależna od temperatury procesu i jest wyznaczana korzystając z równania gazu stanu doskonałego (40). Dalszy proces dopalania opisują równania (48b) oraz (48c). Równanie (48c) nie powoduje zmiany ilości produktów gazowych, więc nie wpływa na ciśnienie oraz objętość molową, jednak wpływa na temperaturę i gęstość układu ze względu na zmianę masy cząsteczki i efekt cieplny reakcji. Proces dopalania również można zapisać w formie równań kinetycznych (59) stosując schemat Eulera uwzględniając ubytek tlenu pochodzącego ze środowiska.

$$\Delta n_{CO} = k_{CO} \cdot n_C \cdot \frac{1}{2} n_{O_2} \cdot \Delta t \quad (59)$$

$$\Delta n_{CO_2} = k_{CO_2} \cdot n_{CO} \cdot \frac{1}{2} n_{O_2} \cdot \Delta t$$

$$\Delta n_{O_2} = -(\Delta n_{CO} + \Delta n_{CO_2})$$

Schematy (58) i (59) opisują zmianę składu fali podmuchowej na skutek detonacji materiału i dopalania produktów rozkładu. Ruch masy, tym samym ruch wszystkich składników fali podmuchowej, można opisać za pomocą równania adwekcji (4). Schemat obliczeniowy równania adwekcji metodą Eulera został przedstawiony jako (60), który wyznacza zmiany dowolnego składnika w przestrzeni wraz z ruchem fali.

$$C_{x,y}^{t+1} = C_{x,y}^t + \Delta t \cdot \left( \frac{u_{x,y}^t}{dx} \cdot (C_{x,y}^t - C_{x-1,y}^t) - \right. \quad (60)$$

$$\left. \frac{u_{x,y}^t}{dx} \cdot (C_{x+1,y}^t - C_{x,y}^t) + \frac{u_{x,y}^t}{dy} \cdot (C_{x,y}^t - C_{x,y-1}^t) - \frac{u_{x,y}^t}{dy} \cdot (C_{x,y+1}^t - C_{x,y}^t) \right)$$

Dodając do schematów (58) i (59) wartości wynikające ze schematu (60) otrzymano kompletny model ruchu masy fali podmuchowej zaczynając od materiału w stanie podstawowym.



### 6.2.6 Określanie wartości parametrów układu

**Gęstość.** Gęstość w układzie jest ściśle zależna od ilości poszczególnych substancji. Wartość gęstości wyznaczana jest w ograniczonej objętości  $1mm^3$ , która została założona jako pojedyncza komórka geometryczna. Ilości substancji wchodzących w skład fali podmuchowej są przemnażane przez ich masy molowe, a następnie wyznaczana jest gęstość zgodnie ze wzorem (61).

$$\rho_{x,y} = \frac{\sum n_i \cdot M_i}{V} \quad (61)$$

**Objętość molowa.** Objętość molowa jest ważnym parametrem potrzebnym do określania wartości ciśnienia w układzie. Określa ona ile moli substancji przypada na jednostkową objętość. Jest to wartość odwrotna do gęstości układu i wyznaczna ze wzoru (62).

$$V_{m,x,y} = \frac{V}{\sum n_i} \quad (62)$$

**Temperatura.** Wykorzystując ciepło molowe substancji wchodzących w skład fali podmuchowej oraz efekt cieplny reakcji chemicznych można określić przybliżoną zmianę temperatury. Oprócz efektu cieplnego reakcji, temperatura zmienia się w skutek proces konwekcji, gdzie kolejne przestrzenie fali detonacyjnej nagrzewają się w wyniku dopalania substancji pochodzących z rozkładu materiału. Efekt cieplny reakcji wyznaczany jest ze schematu (63), natomiast proces konwekcji wyznaczany jest ze schematu (64). W związku z zależnością ciepła molowego substancji od temperatury wymagane jest przybliżanie wartości ciepła i temperatury jednocześnie zgodnie z algorytmem 3.

$$Q = \sum n_i \cdot Cp_i \quad (63)$$

$$T_{x,y}^{t+1} = T_{x,y}^t + \Delta t \cdot \left( \frac{u_{x,y}^t}{dx} \cdot (T_{x,y}^t - T_{x-1,y}^t) - \frac{u_{x,y}^t}{dx} \cdot (T_{x+1,y}^t - T_{x,y}^t) + \frac{u_{x,y}^t}{dy} \cdot (T_{x,y}^t - T_{x,y-1}^t) - \frac{u_{x,y}^t}{dy} \cdot (T_{x,y+1}^t - T_{x,y}^t) \right) \quad (64)$$

---

**Algorytm 3: Algorytm wyznaczania temperatury.** Temperatura jest ściśle zależna od sumarycznego efektu cieplnego procesu, który zależny jest od temperatury. Wymagane jest przybliżanie wartości temperatury poprzez przybliżanie jej wartości, wyznaczanie sumarycznego ciepła i porównywanie z sumarycznym efektem cieplnym procesu. Dane dotyczące ciepła molowego substancji są stabelaryzowane w zakresie temperatur 100-6000[K] z krokiem co 100[K].

---

$H$  - sumaryczne ciepło procesu

$Q = \sum n_i \cdot Cp_i$  dla  $T = 100K$

**if**  $H == 0$  **then**

    break

**end if**

dopóki  $Q < H$  podnieś temperaturę i oblicz  $Q$  ponownie

**while**  $|Q - H| > 1\%$  **do**

**if**  $Q > H$  **then**

$T = T - (T - T_{x-1})/2$

**else**

$T = T + (T_x - T)/2$

**end if**

    Oblicz  $Q$  dla nowej temperatury

**end while**

return  $T$

---

**Ciśnienie.** Znając temperaturę i objętość molową w czasie  $t_x$  i  $t_{x-1}$  można wyznaczyć zmianę ciśnienia na podstawie zmodyfikowanego równania gazu stanu doskonałego (65). Ciśnienie jest zależne od składu fali podmuchowej, tym samym od objętości molowej oraz temperatury.

$$p_t = \frac{p_{t-1} \cdot V_{m_{t-1}} \cdot T_{t-1}}{V_{m_t} \cdot T_t} \quad (65)$$

Model ciśnienia - wykorzystując równania Henrch'a (66) i Brody'ego (67) można opisać rozkład ciśnienia w czasie. Równania opisują wartości nadciśnienia względem zredukowanej odległości od centrum detonacji [38, 39].

$$p_m = \frac{1.379}{R_g} + \frac{0.543}{R_g^2} - \frac{0.035}{R_g^3} + \frac{0.006}{R_g^4} \quad (0.05 \leq R_g \leq 0.3) \quad (66)$$

$$p_m = \frac{0.607}{R_g} - \frac{0.032}{R_g^2} + \frac{0.209}{R_g^3} \quad (0.3 \leq R_g \leq 1)$$

$$p_m = \frac{0.065}{R_g} + \frac{0.397}{R_g^2} + \frac{0.322}{R_g^3} \quad (1 \leq R_g \leq 10)$$

$$p_m = \frac{0.096}{R_g} + \frac{0.143}{R_g^2} + \frac{0.573}{R_g^3} - 0.0019 \quad (0.0098 \leq p_m \leq 0.98) \quad (67)$$

$$p_m = \frac{0.657}{R_g^3} + 0.098 \quad (p_m \geq 0.98)$$

Gdzie:

$p_m$  - wartość nadciśnienia [MPa],

$R_g$  - odległość zredukowana [ $\frac{m}{\sqrt[3]{kg}}$ ]

Dla wybuchu sferycznego (materiału wybuchowego o sferycznej geometrii) równania te można uprościć stosując warunek  $R_g > 0.5$  [40]. W ten sposób można otrzymać jedno równanie obowiązujące dla każdej odległości zredukowanej (68).

$$p_m = \frac{0.082}{R_g} + \frac{0.26}{R_g^2} + \frac{0.69}{R_g^3} \quad (68)$$

**Lepkość.** Ostatnim parametrem potrzebnym do wyznaczenia zmian prędkości jest lepkość. Wyznaczana jest na podstawie stabelaryzowanych danych dotyczących lepkości poszczególnych składowych fali podmuchowej zależnie od temperatury oraz ilości **gazowych** substancji wchodzących w skład fali (69). Stabelaryzowane dane są opisane współczynnikami funkcji liniowej.

$$\nu = \Sigma(a_{\nu_i} \cdot T_{x,y} + b_{\nu_i}) \cdot n_i \quad (69)$$

### 6.2.7 Wyznaczanie prędkości fali

Wyznaczanie wartości prędkości fali detonacyjnej jest złożonym problemem. Podobnie jak przy wyznaczaniu wartości parametrów, wykorzystane zostały schematy Eulera. Prędkość może zostać wyznaczona wykorzystując równanie NS (49) lub równanie Burgersa (70).

$$\frac{\partial u}{\partial t} + u \nabla u = \nu \Delta u \quad (70)$$

Wyznaczanie zmian prędkości wykorzystując równanie NS wymaga określenia ciśnienia, gęstości i lepkości w danym punkcie, natomiast równanie Burgersa likwiduje wpływy tych parametrów. W formie nielepkościowej ( $\nu = 0$ ) równanie Burgersa dobrze przedstawia front uderzeniowy.

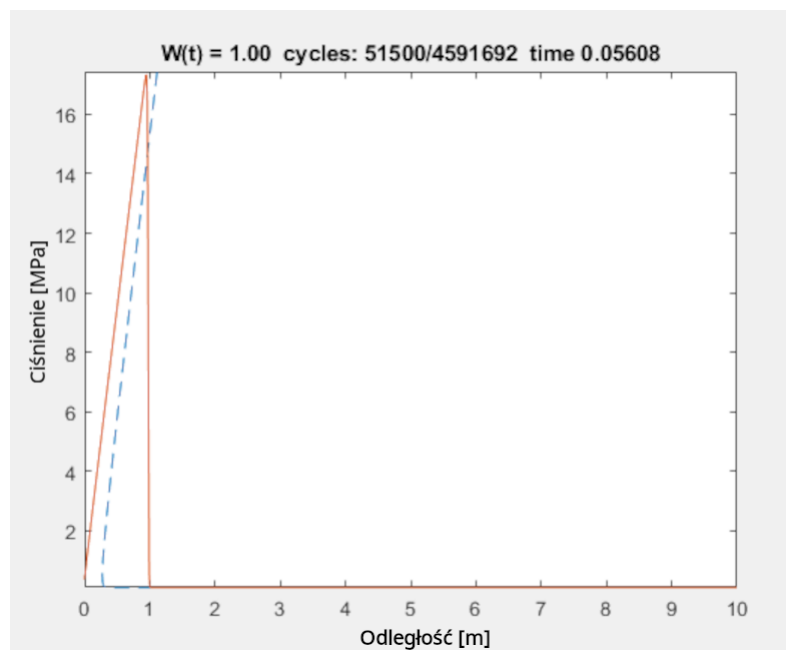
Przekształcając równanie (70) w formie nielepkościowej za pomocą metody Eulera uzyskuje się schemat obliczeniowy (71).

$$u_{x,y}^{t+1} = u_{x,y}^t + \Delta t \cdot \left( \frac{u_{x,y}^t}{dx} \cdot (u_{x,y}^t - u_{x-1,y}^t) - \frac{u_{x,y}^t}{dx} \cdot (u_{x+1,y}^t - u_{x,y}^t) + \frac{u_{x,y}^t}{dy} \cdot (u_{x,y}^t - u_{x,y-1}^t) - \frac{u_{x,y}^t}{dy} \cdot (u_{x,y+1}^t - u_{x,y}^t) \right) \quad (71)$$

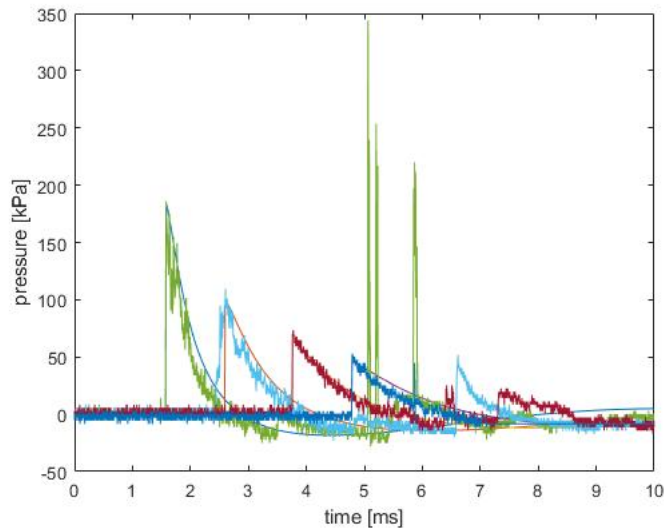
Głównym problemem obu metod wyznaczania prędkości jest nieliniowość na czole fali. Schematy różnicowe nie umożliwiają rozwiązania nieliniowości w układzie, w związku z czym założono, że prędkość na czole narasta dając maksymalną wartość w punkcie frontu. Drugą metodą rozwiązania problemu jest zastosowanie mapy frontu procesu i wyznaczanie na jej podstawie w bardziej uproszczony sposób wartości prędkości, tym samym umożliwiając powstanie nieliniowości na froncie fali.

## 6.3 Wyniki

**Model 1D.** W oparciu o równania (57) - (71) oraz algorytm 2 opracowany został model wyznaczania frontu detonacyjnego w przestrzeni jednowymiarowej. Rysunek 9 przedstawia wygląd fali uderzeniowej w pewnej chwili symulacji. Model opiera się na dokładności do  $0.001[m]$  w związku z czym, narastanie nadciśnienia na froncie widoczne jest jako pionowa linia.



**Rysunek 9: Model fali uderzeniowej w przestrzeni 1D.** Rysunek przedstawia wygląd fali uderzeniowej w jednej chwili czasu. Pomarańczowa linia obrazuje wartości ciśnienia w zależności od odległości od środka detonacji. Niebieska linia symuluje wyniki rozwiązania modelu za pomocą metody charakterystyk.



**Rysunek 10: Dane eksperymentalne.** Rysunek przedstawia pomiar wartości fali nadciśnienia w odległości odpowiednio  $0.5m$ ,  $1m$ ,  $1.5m$  i  $2m$  oraz wygładzenie danych z wykorzystaniem modelu (68). Dane przedstawiają wartości nadciśnienia (napięcia mierzonego przez czujniki) względem czasu w czterech odległościach ustawionych na sferycznej fali. Dane zostały zebrane dzięki Sieć Badawcza Łukasiewicz – Instytut Przemysłu Organicznego, Grupa Badawcza Techniki Wybuchowych

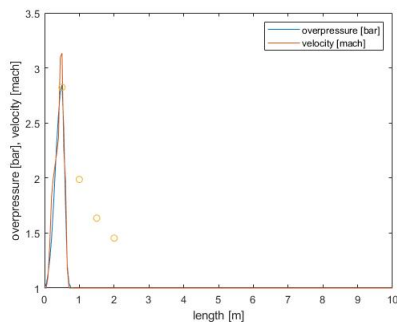
Korzystając z równań (66) - (68) dane eksperymentalne zostały wygładzone oraz wyznaczone zostały parametry wielkości materiału wybuchowego tak, aby odległość zredukowana odpowiadała punktom pomiarowym (Rysunek 10).

Na podstawie danych zawartych na rysunku 10 model został zweryfikowany mierząc wartości nadciśnienia w czterech odległościach od centrum inicjacji (Rysunek 11).

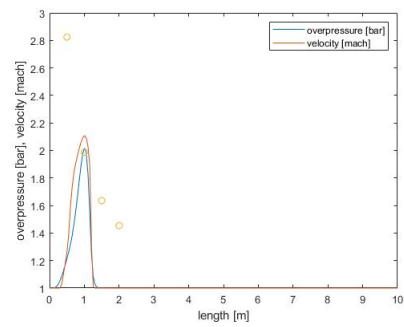
**Model 2D.** Złożoność modelu jednowymiarowego oraz potwierdzenie działania algorytmu spowodowało umożliwienie rozwoju modelu do geometrii dwuwymiarowej. Początkowe parametry układu założone zostały jako parametry środowiskowe - zawarte w tabeli 6. Początkowy wygląd układu został przedstawiony na rysunku 12, gdzie w obrębie geometrii znajduje się jedynie TNT w formie sferycznej.

Detonacja materiału przebiega poprawnie, TNT rozkłada się zgodnie z równaniem reakcji (48a). Zmiana składu materiału ślędzona jest w dowolnej chwili czasu, prezentując rozkład wartości liczby moli substancji w przestrzeni (Rysunek 13).

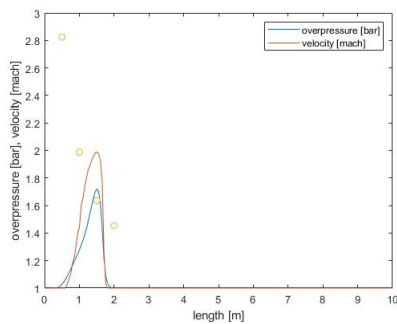
Formowanie frontu uderzeniowego jest widoczne w formie "gromadzenia" ciśnienia na czole fali. Zjawisko to wynika z faktu zwiększonej prędkości fali (Rysunek 14) na



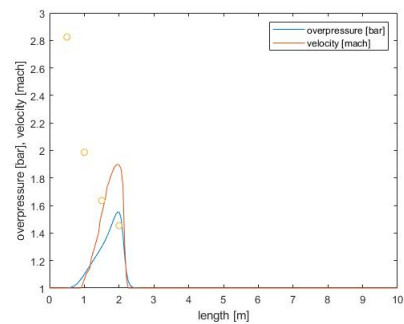
**(a) Punkt pomiarowy 0.5m.**



**(b) Punkt pomiarowy 1m.**

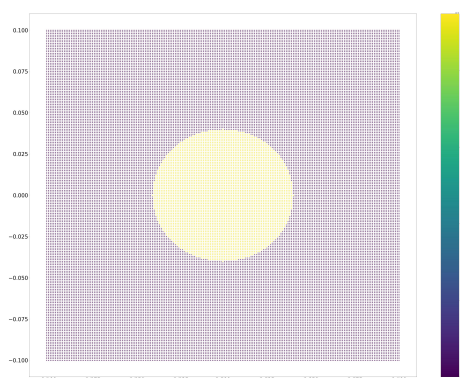


**(c) Punkt pomiarowy 1.5m.**



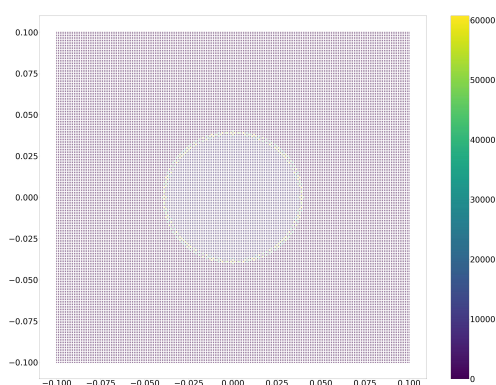
**(d) Punkt pomiarowy 2m.**

**Rysunek 11: Weryfikacja modelu.** Rysunki przedstawiają pokrycie wartości nadciśnienia fali w czterech punktach pomiarowych. Niebieska linia przedstawia rozkład nadciśnienia w odległości od centrum detonacji, natomiast pomarańczowa prędkość (w liczbie Macha) frontu uderzeniowego.



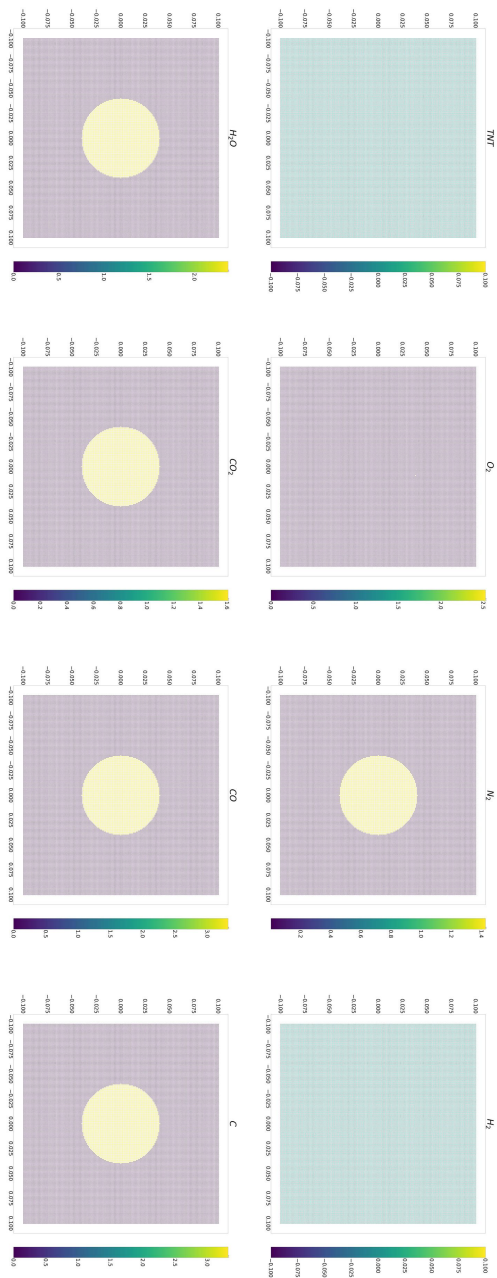
**Rysunek 12: Geometria 2D układu.** Rysunek przedstawia dokładną geometrię układu w przestrzeni  $[-0.1, 0.1]$  [m]. Na rysunku został zaznaczony obszar zawierający w stanie początkowym jedynie trotyl. Pozostałe parametry (ciśnienie, temperatura, lepkość) zostały ustawione jako parametry środowiskowe.

jej czole oraz przesuwania masy podetonacyjnej, tym samym zwiększając gęstość frontu (Rysunek 15).

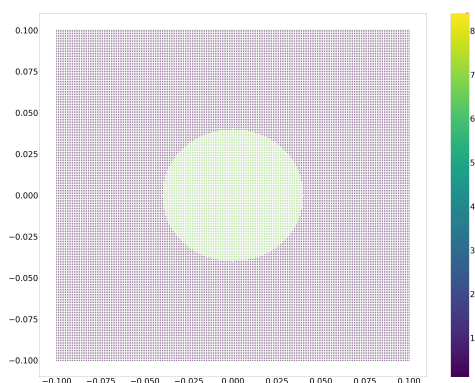


**Rysunek 14: Rozkład prędkości fali.** Rysunek przedstawia rozkład prędkości fali w całej przestrzeni symulacji. Zauważalna jest zwiększona prędkość na froncie uderzeniowym jak również niestabilność nieliniowości układu.





**Rysunek 13: Rozkład substancji w symulacji.** Rysunek przedstawia 8 odrębnych przekrzeni reprezentujących skład fali podmuchowej.



**Rysunek 15: Rozkład ciśnienia.** Rysunek przedstawia rozkład ciśnienia wywołanego poprzez ruch masy podmuchowej, proces rozkładu materiału oraz dopalanie stałych produktów rozkładu.

Na rysunku 14 przedstawiony został główny problem związany z modelowaniem nieliniowości w układzie. Niestabilność schematów numerycznych rozwiązywania równań różnicowych oraz złożoność modelu powodują, że fala uderzeniowa po wyjściu z obszaru materiału wybuchowego nie tworzy regularnego frontu jak w przypadku modelu 1D. Dalsza propagacja fali jest niemożliwa ze względu na wyznaczanie przeciwnie skierowanych wartości prędkości.

## 6.4 Podsumowanie

Rozdzielenie skomplikowanego procesu detonacji na cząstkowe zmiany oraz ułożenie schematu obliczeniowego opisującego ewolucje parametrów pozwala na stworzenie algorytmu modelowania funkcji czasowych opisujących kluczowe zmienne układu. Zastosowanie praw zachowania Rankine-Hugoniota oraz równania Naviera-Stockesa do opisu frontu procesu propagacji fali uderzeniowej umożliwia wyznaczenie nieciągłych zmian na froncie fali. Przedstawienie procesu detonacji i propagacji fali uderzeniowej w postaci sekwencji kolejno występujących po sobie zdarzeń zachowuje zależności pomiędzy parametrami i pozwala wyznaczyć kształt fali.

Opisany model jednowymiarowy propagacji fali uderzeniowej został zweryfikowany w oparciu o dane doświadczalne wybuchu sferycznego ładunku trotylu. Wartości nadciśnienia oraz rozkład fali podmuchowej pasuje do danych eksperymentalnych i do założeń

teoretycznych. W przypadku modelu dwuwymiarowego, zostało dodatkowo wprowadzone wyznaczanie parametrów układu na podstawie procesu detonacji i składu materiału wybuchowego. Proces detonacji przebiega zgodnie z założeniami teoretycznymi, jednak proces propagacji fali uderzeniowej po wyjściu z obszaru materiału wybuchowego wymaga dalszych prac w celu zlikwidowania niestabilności warunków na froncie uderzeniowym.



## **7 Modelowanie rozwoju populacji komórkowych w oparciu o algorytm Gillespiego**

W dobie zaawansowanej technologii i rosnących możliwości obliczeniowych, modelowanie numeryczne staje się nieodzownym narzędziem w badaniach biologicznych. Szczególnie istotne jest ono w zrozumieniu dynamiki rozwoju populacji komórek, jak również mikroorganizmów. Modele numeryczne umożliwiają symulację procesów biologicznych, które są zbyt złożone, aby można je było analizować za pomocą tradycyjnych metod eksperymentalnych.

Jednym z kluczowych algorytmów wykorzystywanych w tym kontekście jest algorytm Gillespiego, znany również jako algorytm Monte Carlo metody zdarzeń dyskretnych. Algorytm ten, opracowany przez Daniela T. Gillespiego, jest stosowany do modelowania systemów chemicznych i biologicznych, w których reakcje zachodzą w sposób losowy i dyskretny w czasie [41, 42]. Dzięki swojej zdolności do precyzyjnego odwzorowania stochastycznej natury procesów biologicznych, algorytm Gillespiego znalazł szerokie zastosowanie w modelowaniu dynamiki rozwoju populacji komórek i mikroorganizmów [43–45].

W niniejszym rozdziale skupiono się na zastosowaniu algorytmu Gillespiego do modelowania rozwoju klonalnego populacji komórek oraz populacji mikrobiologicznych [46, 47]. Przeanalizowano podstawowe zasady działania algorytmu oraz przedstawiono przykłady zastosowań w kontekście biologii komórkowej i mikrobiologii [48–50]. Ponadto, zaprezentowano wyniki symulacji komputerowych, które ilustrują, jak algorytm Gillespiego może być wykorzystany do badania dynamiki wzrostu populacji, interakcji między komórkami oraz odpowiedzi na zmienne warunki środowiskowe [51, 52] wraz z porównaniem do danych pochodzących z eksperymentów biologicznych.

### **7.1 Teoria rozwoju**

Rozwój klonalny jest głównym procesem opisującym ewolucję populacji komórek. Termin "klonalny" odnosi się do populacji komórek, które są genetycznie identyczne, wywodzą się z jednej komórki macierzystej i dzielą się przez mitozę. Proces ten jest kluczowy dla zrozumienia wzrostu nowotworów, regeneracji tkanek, a także produkcji biologicznych w przemyśle biotechnologicznym.

### 7.1.1 Podstawy teoretyczne rozwoju klonalnego

Rozwój klonalny można opisać za pomocą modeli matematycznych, które umożliwiają zrozumienie dynamiki populacji komórkowych. Najprostszy model to model wzrostu eksponencjalnego, który zakłada, że każda komórka w populacji dzieli się w stałym tempie (72).

$$N(t) = N_0 e^{rt} \quad (72)$$

Gdzie:

$N(t)$  - liczba komórek w czasie  $t$ ,

$N_0$  - początkowa liczba komórek,

$r$  - tempo wzrostu [53].

Jednakże, model wzrostu eksponencjalnego jest zbyt uproszczony, aby opisać rzeczywiste populacje komórkowe, ponieważ nie uwzględnia ograniczeń środowiskowych, ani złożoności biologicznych procesów wewnątrz komórek. Bardziej zaawansowanym podejściem jest model logistyczny, który uwzględnia ograniczenia środowiskowe, takie jak dostępność zasobów (73).

$$N(t) = \frac{K N_0 e^{rt}}{K + N_0 (e^{rt} - 1)} \quad (73)$$

gdzie  $K$  to nośność środowiska [53].

### 7.1.2 Algorytm Gillespiego

Algorytm Gillespiego, znany również jako algorytm stochastycznej symulacji (SSA), jest szeroko stosowany do modelowania dynamiki populacji komórkowych na poziomie molekularnym. Algorytm ten pozwala na symulację reakcji chemicznych zachodzących w komórkach w sposób stochastyczny, co jest kluczowe dla uwzględnienia losowych fluktuacji, które są istotne w małych populacjach komórek [41].

Algorytm Gillespiego działa na zasadzie losowego wyboru czasu i rodzaju następnego zdarzenia w systemie. Procedura ta obejmuje następujące kroki:

1. Obliczenie wszystkich możliwych reakcji i ich szybkości.
2. Losowanie czasu do następnego zdarzenia.

3. Losowanie, która reakcja zajdzie.
4. Aktualizacja stanu systemu.
5. Powtórzenie kroków 1-4 aż do osiągnięcia określonego czasu końcowego lub stanu.

Dzięki swojej dokładności i zdolności do modelowania małych populacji, algorytm Gillespiego jest idealnym narzędziem do badania dynamiki klonalnych populacji komórek, zwłaszcza w kontekście badań nad nowotworami i różnicowaniem komórek macierzystych [44, 45].

### 7.1.3 Podstawy teoretyczne rozwoju populacji mikrobiologicznej

Rozwój populacji mikrobiologicznych, przykładowo drożdży [54, 55], jest procesem złożonym, na który wpływa wiele czynników biologicznych i środowiskowych. Zrozumienie podstaw teoretycznych tego procesu jest kluczowe dla wielu dziedzin, w tym biologii, biotechnologii i medycyny. Procesy te można opisać za pomocą modeli matematycznych i symulacji komputerowych, które uwzględniają zarówno czynniki deterministyczne, jak i stochastyczne [56].

Populacje mikroorganizmów, takich jak drożdże, zwykle rozmnażają się bezpłciowo, co prowadzi do klonalnej ekspansji. W takich populacjach różnorodność genetyczna powstaje głównie w wyniku mutacji podczas replikacji DNA. Mutacje te mogą być korzystne, neutralne lub szkodliwe, co wpływa na przystosowanie poszczególnych klonów w populacji [57, 58]. Dynamikę populacji można opisać modelami uwzględniającymi procesy narodzin, śmierci i mutacji.

**Modele deterministyczne.** Modele deterministyczne, takie jak równania Fishera-Kolmogorowa [59, 60], są często używane do opisu dynamiki populacji mikroorganizmów. Równania te, będące równaniami różniczkowymi cząstkowymi, opisują zmiany częstości różnych wariantów genetycznych w czasie i przestrzeni [61]. Równania Fishera-Kolmogorowa (74), znane również jako równania reakcji-dyfuzji, są używane do modelowania rozprzestrzeniania się genów lub innych cech w populacjach biologicznych [62].

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + ru(1 - u) \quad (74)$$

Gdzie:

$u(x, t)$  - funkcja gęstości lub częstotliwości cechy (np. allelu) w populacji w czasie  $t$  i przestrzeni  $x$ ,

$D$  - współczynnik dyfuzji, który opisuje rozprzestrzenianie się cechy w przestrzeni,

$r$  - współczynnik wzrostu, który opisuje szybkość wzrostu cechy w populacji,

$ru(1 - u)$  - nieliniowy człon reakcji, który reprezentuje logistyczny wzrost populacji.

Równanie Fishera-Kolmogorowa opisuje jednoczesne działanie dwóch procesów:

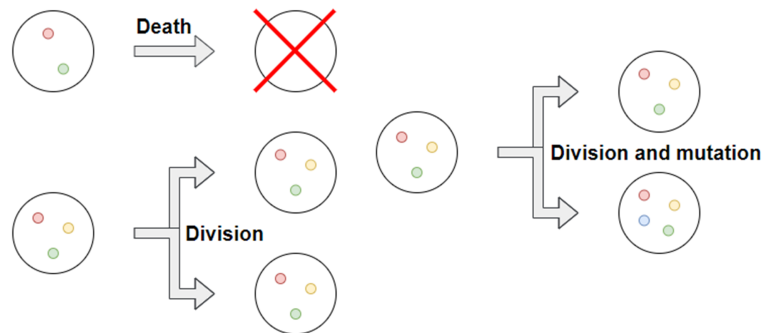
- **Dyfuzja:** Proces ten opisuje, jak cecha rozprzestrzenia się w przestrzeni. W kontekście biologicznym, może to być migracja osobników lub rozprzestrzenianie się genów przez reprodukcję.
- **Reakcja:** Ten proces odnosi się do lokalnej dynamiki wzrostu populacji, gdzie tempo wzrostu jest proporcjonalne do obecnej liczby osobników, ale ograniczone przez efekt nosicielski (człon logistyczny).

**Modele stochastyczne.** Ze względu na inherentną losowość w procesach mutacji i reprodukcji, modele stochastyczne są często bardziej odpowiednie. Modele te uwzględniają probabilistyczną naturę zdarzeń takich jak narodziny, śmierć i mutacje. Algorytm Gillespiego jest szeroko stosowanym narzędziem do symulacji takich stochastycznych procesów w populacjach mikroorganizmów [41, 63].

#### 7.1.4 Scenariusz ewolucji

Rozwój guza, spowodowany nagromadzeniem somatycznych mutacji genomowych, które zakłócają, a ostatecznie deregulują procesy komórkowe związane z sygnalizacją, metabolizmem i replikacją, jest złożonym procesem o różnych etapach i trybach dynamiki. Podstawowe badania nad scenariuszami i mechanizmami ewolucji guza, w połączeniu z danymi obserwacyjnymi oraz wiedzą biologiczną i genetyczną, mają ogromne znaczenie dla badań nad rakiem. Istnieje wiele badań zarówno teoretycznych, jak i eksperymentalnych poświęconych charakterystyce/obserwacji procesu progresji guzów. Te ostatnie, zwłaszcza te wykorzystujące zaawansowane techniki biologii molekularnej, dostarczają ilościowego tła dla badań nad scenariuszami rozwoju raka [64–66].





**Rysunek 16: Zdarzenia ewolucyjne.** Schemat opisuje symbolicznie zdarzenia występujące w trakcie ewolucji populacji komórkowej - śmierć komórki, podział komórki oraz podział komórki z mutacją.

W trakcie ewolucji populacji komórkowej zakładane jest wystąpienie trzech głównych zdarzeń ewolucyjnych: śmierć komórki, podział komórki i mutacja komórki (Rysunek 16). Rozważane są mutacje o dwóch charakterystycznych typach:

- **mutacje kierunkowe** - mutacje charakteryzujące się niską częstotliwością występowania oraz dużym pozytywnym efektem na współczynnik przystosowania komórki. Wystąpienie mutacji kierunkowej jest utożsamiane z wystąpieniem mutacji o silnym efekcie powodując utworzenie nowej gałęzi komórek w drzewie rozwoju populacji - utworzeniem nowego klonu. Każda komórka danego klonu zawiera ten sam zestaw mutacji kierunkowych. Wpływ występującej mutacji może zostać opisany równaniem (75).

$$\mu_{div} = (1 + f)^l \quad (75)$$

Gdzie:

$\mu_{div}$  - współczynnik przystosowania komórki opisany przez intensywność procesu replikacji,

$f$  - efekt mutacji kierunkowej,

$l$  - liczba mutacji kierunkowych w komórce

- **mutacje pasażerskie** - mutacje charakteryzujące się wysoką częstotliwością występowania oraz małym wpływem na współczynnik przystosowania. Efekt mutacji

pasażerskiej może być negatywny, neutralny jak i pozytywny - zależnie od założeń scenariusza ewolucyjnego. Akumulacja mutacji pasażerskich prowadzi do zróżnicowania komórek wewnątrz jednego klonu. Wpływ mutacji pasażerskich może zostać opisany równaniem (76).

$$\mu_{div} = \frac{1}{(1+s)^k} \quad (76)$$

Gdzie:

$\mu_{div}$  - współczynnik przystosowania komórki opisany przez intensywność procesu replikacji,

$s$  - efekt mutacji pasażerskiej,

$k$  - liczba mutacji pasażerskich w komórce

Sumarycznie współczynnik przystosowania może zostać opisany równaniem zawierającym jednocześnie oba typy mutacji (77).

$$\mu_{div} = \frac{(1+f)^l}{(1+s)^k} \quad (77)$$

- **Replikacja.** W wyniku podziału powstają dwie komórki. Profil genetyczny pierwszej jest identyczny jak w komórce rodzicielskiej, natomiast druga komórka może nabyć mutację z niewielkim prawdopodobieństwem. Proces podziału komórek można opisać równaniem (78).

$$t_{div} = \frac{t_{exp}}{\mu_{div}} \quad (78)$$

Gdzie:

$t_{div}$  - czas oczekiwania na podział komórki,

$t_{exp}$  - liczba pseudolosowa o standardowym rozkładzie wykładniczym,

$\mu_{div}$  - współczynnik przystosowania komórki opisany przez intensywność procesu replikacji

- **Mutacja.** Zgodnie z wcześniejszym opisem występujące mutacje mogą być kierunkowe lub pasażerskie. Prawdopodobieństwo mutacji kierunkowej wynosi  $p_f$ , prawdopodobieństwo mutacji pasażerskiej wynosi  $p_s$ .

Intensywność podziału komórek jest zjawiskiem losowym oraz jest ściśle zależna od współczynnika przystosowania komórki, tym samym akumulacji mutacji. Każda mutacja kierunkowa o silnym pozytywnym efekcie powoduje zwiększenie częstości podziału komórki, natomiast mutacje pasażerskie mogą powodować zmniejszenie częstości podziału. Równanie (78) opisuje implementację intensywności podziału dla algorytmu Gillespiego.

- **Śmierć komórki.** Wystąpienie śmierci komórki jest procesem losowym zależnym jedynie od liczności populacji. Im większa populacja tym większe prawdopodobieństwo, że komórka umrze. Śmierć jest losowym procesem Poissona, którego intensywność można opisać równaniami (79a, 79b).

$$\mu_{dth} = \frac{N}{N_c} \quad (79a)$$

$$t_{dth} = \frac{t_{exp}}{\mu_{dth}} \quad (79b)$$

Gdzie:

$\mu_{dth}$  - intensywność śmierci,

$N$  - wielkość populacji,

$N_c$  - parametr skalujący intensywność procesu śmierci komórek, związany pojemnością kompartmentu komórkowego,

$t_{dth}$  - czas oczekiwania na śmierć komórki

Równanie (79b) jest implementacją zjawiska śmierci komórki dla algorytmu Gillespiego.

### 7.1.5 Typy mutacji

Oprócz scenariusza rozwoju klonalnego opartego na mutacjach kierunkowych i pasażerskich, można wyróżnić scenariusz polegający na akumulacji pozytywnych i negatywnych mutacji o małym wpływie na współczynnik przystosowania. W tym przypadku nie są wyróżniane klony występujące w populacji. Komórki w trakcie ewolucji poddawane są jednakowemu zjawiskom ewolucyjnym (Rysunek 16), a parametry komórek wyznaczone są z wykorzystaniem tych samych równań.

W scenariuszu klonalnym mutacje komórkowe powodują różnicowanie między subpopulacjami. Mutacje pasażerskie mogą mieć efekt pozytywny, negatywny lub neutralny.

Pozytywny efekt jest obserwowany, gdy mutacja utrzymuje się w wielu komórkach, negatywny prowadzi do śmierci komórek. Dla właściwej interpretacji efektu mutacji należy zdefiniować współczynnik zmienności allelicznej (VAF). Pozytywny efekt mutacji jest obserwowany dla wysokich wartości VAF, neutralny i negatywny dla niskich.

### 7.1.6 Populacja krytyczna

Ważnym efektem w modelach rozwoju klonalnej populacji komórkowej jest wielkość krytyczna populacji [67]. Wielkość populacji krytycznej można wyznaczyć zgodnie z równaniem (80).

$$N_{crit} = \frac{p_s}{p_f} \cdot \frac{s}{f^2} \quad (80)$$

Gdzie:

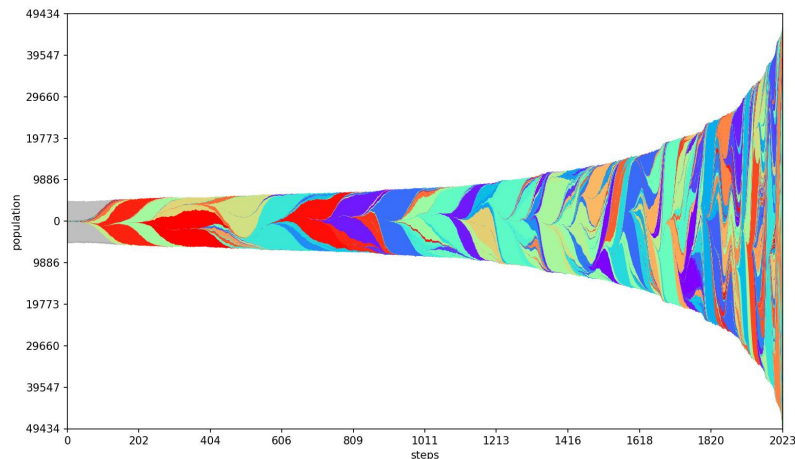
$p_s, p_f$  - prawdopodobieństwo pasażerskiej i kierunkowej mutacji,  
 $s, f$  - efekt pasażerskiej i kierunkowej mutacji

Zakładając, że przy zadanych parametrach początkowa wielkość populacji będzie mniejsza niż wyznaczona krytyczna wartość, prawdopodobieństwo, że populacja wymrze jest większe.

## 7.2 Model stochastyczny

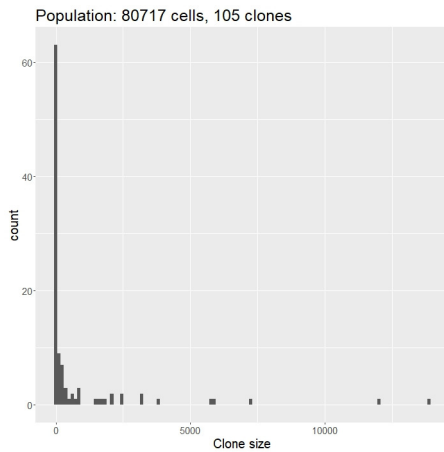
Opracowany model numeryczny został napisany w formie programu w języku Python i jest dostępny jako biblioteka języka pod nazwą `clonalEvolution` na `pypi.org`. Kod źródłowy programu jest również dostępny w serwisie Github (<https://github.com/JGil-polsl/clonalEvolution>). Symulator bazuje na algorytmie Gillespiego zmodyfikowanego [68] tak, aby szczegółowo opisać stan populacji komórkowej w dowolnej chwili symulacji. Dane wynikowe zapisywane są w formacie `.npz` a ich zawartość pozwala na określanie statystyk dynamiki rozwoju populacji (przykładowe statystyki zostały przedstawione na rysunku 18): fali mutacji, fali dopasowania, wzrostu populacji, statystyk VAF (*Valiant allelic frequencies*) oraz wykresów Mullera dla całej populacji (Rysunek 17). Istotnym elementem symulatora jest możliwość generowania szczegółowych statystyk VAF ze względu na traktowanie komórki jako obiektu i zapisywanie wszystkich

informacji w niej zawartych. Statystyki VAF możliwe są do wygenerowania dla całej populacji (z rozróżnieniem podziału na klonów) oraz dla pojedynczego klonu (rozdzielając efekt mutacji).

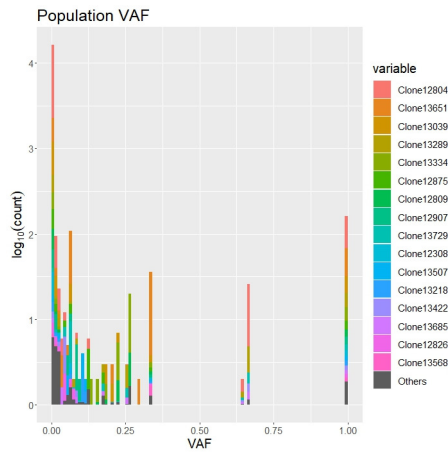


**Rysunek 17: Wykres Mullera dla całej populacji.** Rysunek przedstawia rozwój populacji w trakcie symulacji z uwzględnieniem podziału populacji na klonów. Różne klonów zostały zaznaczone różnymi kolorami. Ze względu na wielką liczbę klonów, te same kolory mogą zostać ponownie użyte dla nowo powstałych klonów. Rysunek został wygenerowany z użyciem biblioteki języka Python - pyfish [69].

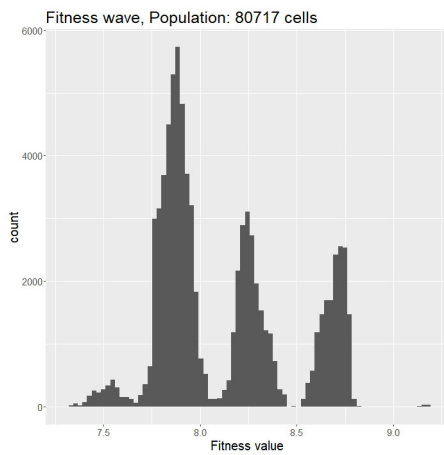
Rysunek 17 przedstawia rozwój populacji na przestrzeni symulacji z uwzględnieniem dominującego klonu w danej generacji. Na rysunku 18 przedstawione zostały statystyki generowane na podstawie danych wyjściowych symulacji [70]. Wykres rozkładu klonów (Rysunek 18a) przedstawia wielkości klonów w danej generacji. Fala mutacji (Rysunek 18d) oraz fala dostosowania (Rysunek 18c) przedstawiają zależność liczby komórek od odpowiednio liczby mutacji w komórce i współczynnika dostosowania komórki. Statystyka VAF (Rysunek 18b) przedstawia częstości występowania mutacji - współczynnik VAF determinuje w jakim procencie wszystkich komórek populacji (lub klonu) występuje dana mutacja. Podane statystyki są niezależne od czasu - są możliwe do wygenerowania dla pojedynczej generacji.



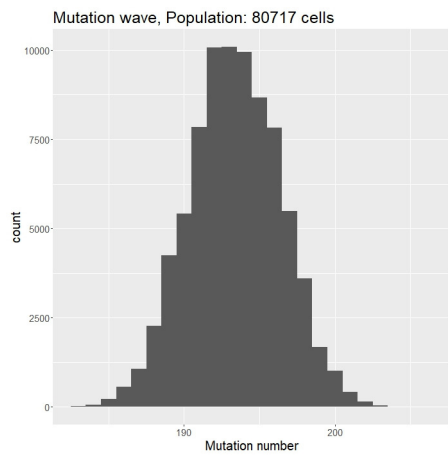
**(a) Histogram wielkości klonów.**



**(b) Histogram częstości allelicznych mutacji.**



**(c) Fala dostosowania.**



**(d) Fala mutacji.**

**Rysunek 18: Statystyki.** Rysunki przedstawiają przykładowe statystyki możliwe do wygenerowania przez program. Wartość parametru *count* w bloku (a) oznacza liczbę klonów o odpowiadającej wielkości określonej na osi poziomej. W bloku (b) na osi pionowej przedstawione są wartości logarytmu dziesiętnego z parametru *count* określającego liczbę mutacji występujących w fragmencie populacji. Dodatkowo kolorami została oznaczona przynależność mutacji do klonów dla danej wartości parametru *VAF*. Wartość parametru *count* w bloku (c) oznacza liczbę komórek opisanych jednakową wartością parametru dostosowania określoną na osi poziomej. Wartość parametru *count* w bloku (d) oznacza liczbę komórek posiadających jednakową liczbę mutacji określoną na osi poziomej.

### 7.2.1 Podstawowa wersja algorytmu Gillespiego

Podstawową koncepcją algorytmu Gillespiego (Algorytm 4) jest symulacja rozwoju populacji realizując jedynie zjawisko ewolucyjnie o najmniejszym czasie wystąpienia. Dla każdej komórki w populacji generowane są losowe czasy wystąpienia śmierci i podziału uwzględniając wielkość populacji oraz współczynnik dostosowania. W jednym cyklu symulacji wszystkie czasy muszą zostać porównane, a następnie zjawisko o najmniejszym czasie jest uwzględniane dla populacji. Czas symulacji przesuwany jest o najmniejszy czas zjawiska, a cały cykl powtarza się [71].

Znajdowanie najmniejszego czasu zjawiska ewolucyjnego w populacji wymaga porównania wszystkich wartości względem siebie. W najgorszym przypadku złożoność algorytmu będzie wynosić  $O((2n)!)$  - w każdym cyklu jedna wartość czasu zjawiska musi zostać przyrównana do dwóch zjawisk  $n$  komórek populacji. Dla małej populacji złożoność algorytmu nie sprawia problemu, jednak dla większych populacji czas symulacji może wzrosnąć do wysokich wartości.

---

**Algorytm 4: Pseudokod algorytmu Gillespiego.** Podany pseudokod przedstawia implementację algorytmu Gillespiego w wersji podstawowej.

---

```
Pobierz parametry początkowe
while not koniec symulacji do
    Wygeneruj  $t_{dth}$  oraz  $t_{div}$  dla każdej komórki
    Znajdź najmniejszą wartość wśród  $t_{div}$  i  $t_{dth}$ 
    if  $t_{dth} < t_{div}$  then
        Usuń komórkę
    else
        if Komórka mutuje then
            Dodaj kopię komórki do populacji z nową mutacją
        else
            Dodaj kopię komórki do populacji
        end if
    end if
    Przesuń czas symulacji o najmniejszą wartość  $t_{div}/t_{dth}$ 
end while
```

---

## 7.2.2 Wersja tau-leap algorytmu Gillespiego

Złożoność podstawowego algorytmu Gillespiego można zmniejszyć poprzez stałe kroki czasowe symulacji. Wszystkie zjawiska ewolucyjne, których czas wystąpienia jest mniejszy niż krok czasowy, są uwzględniane w jednym cyklu symulacji. Algorytm 5 przedstawia pseudokod stosownej modyfikacji. Zastosowanie stałego kroku czasowego powoduje zmniejszenie złożoności algorytmu. Uwzględniając najgorszy scenariusz, należy przeprowadzić  $2n$  porównań dla  $n$  komórkowej populacji. Tym samym złożoność algorytmu można określić jako  $O(2n)$ , a czas symulacji jest liniowo zależny od wielkości populacji.

---

**Algorytm 5: Pseudokod algorytmu Gillespiego w wersji tau-leap.** Podany pseudokod przedstawia implementacje algorytmu Gillespiego w wersji tau-leap. Parametr  $\tau$  określa krok czasowy - wszystkie zdarzenia ewolucyjne o czasie mniejszym niż  $\tau$  zostają wykonane.

---

Pobierz parametry początkowe

Ustaw wartość  $\tau$

**while not** Koniec symulacji **do**

    Wygeneruj  $t_{dth}$  oraz  $t_{div}$  dla każdej komórki

**for** Dla każdej komórki w populacji **do**

**if**  $t_{div} < \tau$  or  $t_{dth} < \tau$  **then**

**if**  $t_{dth} < \tau$  **then**

                Usuń komórkę

**else**

**if** Komórka mutuje **then**

                    Dodaj kopię komórki do populacji z nową mutacją

**else**

                    Dodaj kopię komórki do populacji

**end if**

**end if**

**end if**

**end for**

    Zaktualizuj czas symulacji o  $\tau$

**end while**

---

W przypadku, gdy dla jednej komórki czas śmierci oraz podziału jest mniejszy od



kroku czasowego  $\tau$  należy najpierw rozważyć zjawisko o większym priorytecie (wcześniejszym czasie wystąpienia). Jeżeli czas wystąpienia śmierci komórki jest niższy niż podziału, komórka nie będzie się dzielić. W odwrotnej sytuacji można pominąć oba zjawiska, ze względu na śmierć pierwowzoru komórki i dopisanie jej identycznej kopii lub usunąć pierwowzór i dopisać kopię komórki z nową mutacją jeżeli zjawisko mutacji występuje.

### 7.2.3 Zbinowana wersja algorytmu Gillespiego

Pierwszą proponowaną modyfikacją algorytmu Gillespiego jest grupowanie komórek względem charakterystycznej cechy - liczby mutacji, aby skrócić czas symulacji. Podaną modyfikację przedstawia algorytm 6. Podejście grupowania komórek zmniejsza złożoność algorytmu przyspieszając czas symulacji kosztem utraty danych dotyczących typu mutacji. Dla każdej komórki uwzględniany jest typ mutacji jedynie w trakcie wyznaczania nowej wartości współczynnika dostosowania.

---

**Algorytm 6: Pseudokod algorytmu Gillespiego w wersji zbinowanej.** Binowanie polega na grupowaniu komórek względem charakterystycznej cechy a następnie symulacja rozwoju grup komórek.

---

Pobierz parametry początkowe

$N_0$  komórek o zerowej liczbie mutacji

Ustaw parametr  $\tau$

**while not** Koniec symulacji **do**

**for** Dla każdej grupy komórek **do**

        Wygeneruj liczbę komórek umierających, dzielących się i mutujących na podstawie licznosci populacji, parametru dostosowania i prawdopodobieństwa mutacji

$$N_k = N_k - N_{k(dth)} + N_{k(div)} - N_{k(mut)}$$

$$N_{k+1} = N_{k+1} + N_{k(mut)}$$

**end for**

        Zaktualizuj czas symulacji o  $\tau$

**end while**

---

Wyróżniając mutacje kierunkowe i pasażerskie wartości współczynnika dla każdej komórki mogą się zwiększać i zmniejszać. Grupowanie komórek powoduje, że należy wyznaczać średnią wartość współczynnika dla całej grupy - na tej podstawie generowa-

ne są liczby komórek umierających, dzielących się i mutujących. W wyniku uśredniania wartości parametrów grup tracone są informacje dotyczące pojedynczych komórek oraz pojedynczych mutacji. Generowanie statystyk VAF jest w tym przypadku niemożliwe.

Złożoność binowanej wersji algorytmu można określić jako  $O(n)$  gdzie  $n$  jest interpretowane jako ilość grup. Dla dużych populacji liczba grup jest znacząco mniejsza niż liczba komórek w wyniku czego czas symulacji jest znacząco mniejszy niż w przypadku modyfikacji tau-leap kosztem utraty informacji o mutacjach.

---

**Algorytm 7: Pseudokod algorytmu Gillespiego w wersji macierzowej.** Podejście macierzowe dotyczy przechowywania i zapisywania danych. Populacja, podzielona na klony, jest reprezentowana przez macierze dla których wiersze odpowiadają komórkom klonu a kolumny mutacjom występującym w całej populacji.

---

Pobierz parametry początkowe

Ustaw parametr  $\tau$

Wygeneruj macierz dla wszystkich komórek zawierającą jedną kolumnę zerową

**while not** Koniec symulacji **do**

    Wygeneruj  $t_{div}$  i  $t_{dth}$  dla każdej komórki

**for** Dla każdej komórki **do**

**if**  $t_{div} < \tau$  or  $t_{dth} < \tau$  **then**

**if**  $t_{dth} < \tau$  **then**

                Usuń komórkę

**else**

**if** Komórka mutuje **then**

                    Dodaj kopię komórki do populacji z nową mutacją

                    Jeżeli wystąpiła mutacja kierunkowa - utwórz nowy klon i odpowiadającą mu nową macierz mutacji

**else**

                    Dodaj kopię komórki do populacji

**end if**

**end if**

**end if**

**end for**

    Zaktualizuj czas symulacji o  $\tau$

**end while**

---

#### 7.2.4 Macierzowa wersja algorytmu Gillespiego

Bazując na algorytmie Gillespiego w wersji tau-leap oraz w wersji zbinowanej opracowany został algorytm uwzględniający szczegółowe śledzenie rozwoju populacji skupiając uwagę na pojedynczych komórkach. Podział populacji na klony oraz zastosowanie macierzy mutacji pozwoliło na generowanie dokładnych statystyk rozwoju populacji zachowując krótki czas symulacji. Pseudokod przedstawiony jako algorytm 7 opisuje ogólną implementację modyfikacji.

Macierz mutacji można rozumieć jako strukturę w postaci tabeli gdzie wiersze reprezentują komórki należące do klonu a kolumny mutacje występujące w komórkach. Gdy mutacja jest obecna w danej komórce macierz zawiera wartość 1 w danym polu, w innym przypadku występuje wartość 0. Uwzględnienie śmierci komórki skutkuje usunięciem wiersza macierzy, podziału komórki - dodaniem kopii wiersza do macierzy, mutacji pasażerskiej - dodaniem kolumny do macierzy z jedną 1 w ostatnim wierszu, natomiast mutacja kierunkowa powoduje utworzenie nowego klonu, tym samym nowej macierzy mutacji z jednym wierszem reprezentującym pierwszą komórkę w klonie. W wyniku akumulacji mutacji, struktura składa się głównie z wartości zerowych - zastosowanie struktur typu *sparse matrix* pozwala na ograniczenie zużycia pamięci.

W trakcie symulacji tworzony klon posiada podstawowe informacje dotyczące wszystkich komórek: liczba komórek, lista mutacji kierunkowych, lista mutacji pasażerskich oraz macierz mutacji. Pojedynczy wiersz macierzy mutacji składa się z: parametru dostosowania komórki, listy  $\{0, 1\}$  reprezentującej obecność mutacji. Kolejność kolumn w macierzy mutacji odpowiada liście mutacji pasażerskich dzięki czemu można zidentyfikować każdą mutację.

### 7.3 Model deterministyczny

Rozważając proces ewolucji populacji można wyszczególnić dwa podstawowe przypadki:

- **Propagacja korzystnych mutacji.** W trakcie rozwoju populacji mogą występować słabe i mocne mutacje o korzystnym efekcie. Zakładając słaby efekt mutacji można rozważyć proces rozwoju populacji zgodnie z rysunkiem 19. Rozdzielając proces ewolucji na trzy podstawowe zjawiska wyszczególniamy:

**Podział komórek.** Komórki dzielą się zgodnie z intensywnością podziału (75), którą można określić jako (81).

$$\mu_{div}(l, s) = (1 + s)^l \cong e^{ls} \quad (81)$$

**Śmierć komórek.** Intensywność śmierci jest zależna od ilości komórek w populacji, niezależnie od parametru dostosowania. Równanie (79a) można zmodyfikować zakładając zależność intensywności procesu śmierci komórek od parametru  $A$  (82) [72].

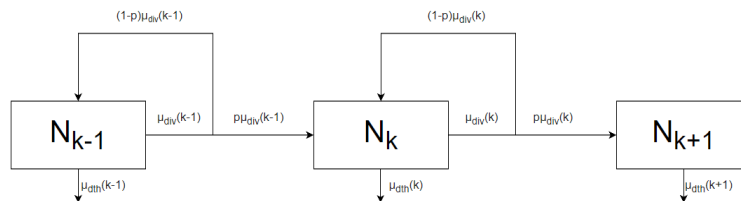
$$\mu_{dth}(N) = \left(\frac{N}{N_c}\right)^A \quad (82)$$

**Mutacje komórek.** W trakcie podziału mogą występować mutacje z prawdopodobieństwem  $p_f$ , których intensywność można określić równaniem (83).

$$p_f \cdot \mu_{div} \quad (83)$$

- **Propagacja negatywnych mutacji.** Odwrotnym przypadkiem jest występowanie mutacji o negatywnym efekcie na współczynnik dostosowania. Zmiana efektu akumulowanych mutacji może wpływać jedynie na intensywność podziału komórek (84).

$$\mu_{div}(k, f) = \frac{1}{(1 + f)^k} \cong e^{-kf} \quad (84)$$



**Rysunek 19: Schemat modelu deterministycznego.** Rysunek przedstawia schemat rozwoju populacji, zakładając, że populacja jest podzielona na podpopulacje ze względu na liczbę mutacji ( $k$ ) w komórkach. Wartość  $N_k$  oznacza liczbę komórek posiadającą  $k$  mutacji.  $\mu_{dth}$  określa intensywność śmierci komórek,  $\mu_{div}$  intensywność podziału komórek. W trakcie podziału jedna z komórek potomnych może uzyskać mutację z prawdopodobieństwem  $p$ .

Na podstawie rysunku 19 oraz równań (81 - 84) można zapisać wzór określający zmiany liczebności komórek w czasie (85).

$$\frac{dN_k}{dt} = (1 - p) \cdot \mu_{div}(k) \cdot N_k + p \cdot \mu_{div}(k - 1) \cdot N_{k-1} - \mu_{dth}(k) \cdot N_k \quad (85)$$

Gdzie:

$N_k$  - liczba komórek posiadających  $k$  mutacji,

$k$  - indeks dotyczący parametrów grupy o  $k$  mutacjach,

$\mu_{div}, \mu_{dth}$  - intensywność podziału, śmierci komórek,

$p$  - prawdopodobieństwo mutacji

## 7.4 Wyniki

Algorytm Gillespiego wraz z przedstawionymi modyfikacjami został zaimplementowany w języku Python. Główną biblioteką jest *clonalEvolution*, która jest dostępna na pypi.org w formie biblioteki języka Python 3.6.

Napisany program przyjmuje parametry wejściowe populacji w formie: początkowej wielkości populacji ( $N$ ), pojemności środowiska ( $N_c$ ), efektów mutacji ( $s, f$ ), prawdopodobieństwo mutacji ( $p_s, p_f$ ) i kroku czasowego ( $\tau$ ).

### 7.4.1 Rozwój populacji mikrobiologicznej

Pierwszym zastosowaniem algorytmu była symulacja rozwoju populacji komórkowych w oparciu o dane rozwoju populacji drożdży [73]. W symulacjach został wykorzystany zbinowany algorytm Gillespiego (Algorytm 6) ustalając parametry symulacji przedstawione w tabeli 7.

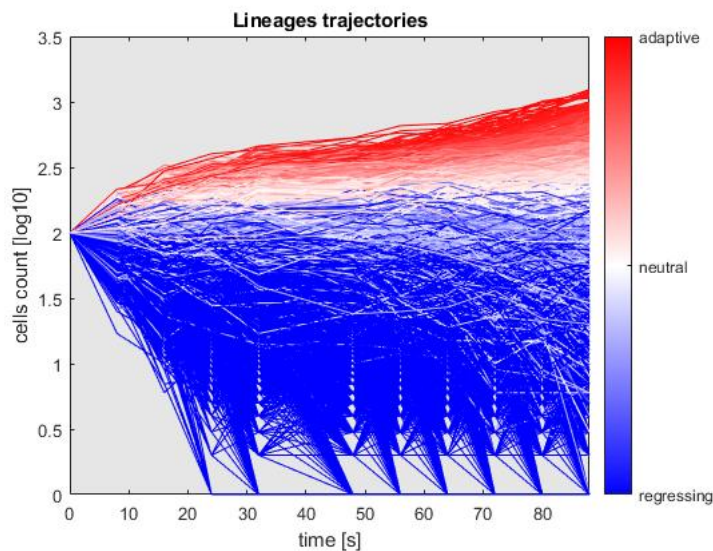
**Tabela 7: Parametry modelu rozwoju populacji drożdży.**

efekt mutacji	$s$	2.5-15% zadane rozkładem Poissona
początkowa populacja	$N$	50'000 grup, 100 komórek
pojemność środowiska	$N_c$	$5 \cdot 10^6$
prawdopodobieństwo mutacji	$p$	20%

Populacja komórek została podzielona na grupy zgodnie z opisem eksperymentu [54]. Na tej podstawie zostały przeprowadzone dwa eksperymenty:

- Rozwój populacji bazujący na parametrach symulacyjnych przedstawionych w tabeli 7. Początkowa populacja podzielona na 50'000 grup po 100 komórek każda.
- Rozwój populacji bazujący na danych eksperymentalnych dostarczonych [54]. Populacja składała się z 500'000 grup komórek o różnych wielkościach.

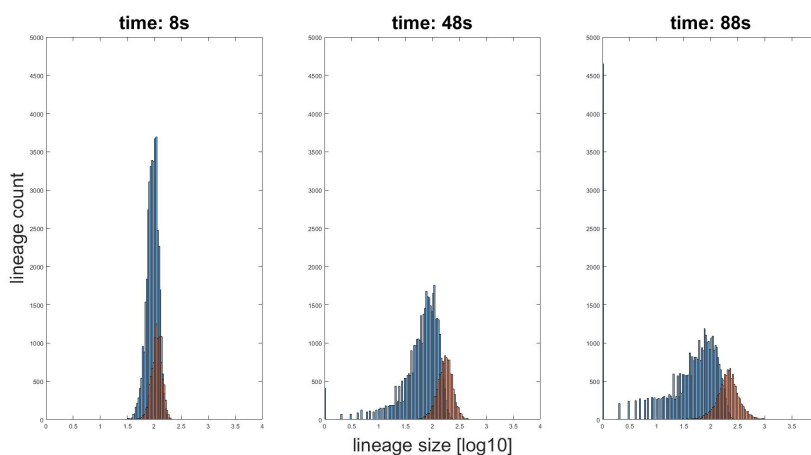
W celu określenia dokładności modelu wykonano serie symulacji. Na rysunku 20 zostały przedstawione symulowane kierunki rozwoju poszczególnych grup komórek dla pierwszego eksperymentu. Czerwone, niebieskie oraz białe linie określają kierunek rozwoju danej grupy odpowiednio: rozwijające się, wymierające i neutralne. Z przedstawionych 50'000 grup komórek ok. 10% wymiera, natomiast niektóre narastają 10-100 krotnie. Z powodu małego zróżnicowania między początkowymi grupami komórek, niewielka liczba grup adaptuje się. Akumulacja pozytywnych mutacji powoduje wzrost wartości współczynnika dostosowania oraz wypieranie mniej zaadaptowanych grup.



**Rysunek 20: Symulowane trajektorie rozwoju** (dla grup komórek zawierających więcej niż 100 komórek): czerwone linie - grupy o dobrym dostosowaniu, niebieskie linie - grupy o złym dostosowaniu, białe linie - grupy komórek, których kierunek rozwoju nie został jednoznacznie zdeterminowany. Na osi pionowej został zaznaczony logarytm dziesiętny z wielkości grupy komórkowej, na osi poziomej czas prowadzenia symulacji.

Wzrost adaptacyjnych linii komórkowych powoduje zwiększenie prawdopodobieństwa śmierci komórek. Komórki o niższej wartości parametru przystosowania głównie

wymierają, co prowadzi do wyginięcia linii. Niektóre klony dominują w populacji, co skutkuje mniejszą różnorodnością genetyczną w całej populacji. Na rysunku 21 przedstawiono rozkłady wielkości linii, gdzie paramter przystosowania linii zaznaczono kolorami niebieskim i pomarańczowym. Adaptacyjne linie komórkowe rosną, co ilustruje rysunek - rozkłady wielkości linii zmieniają swoją średnią wartość z  $10^2$  do około  $10^{2.5}$ . Wysokie słupki na wykresie w pobliżu zera reprezentują wymarłe linie.



**Rysunek 21: Rozkłady wielkości linii komórkowych.** Trzy rysunki przedstawiają histogram wielkości grup komórkowych w trzech chwilach czasowych w trakcie symulacji. Na osi pionowej został przedstawiony parametr opisujący liczbę grup komórkowych zawierających liczbę komórek zgodnie z osią poziomą. Na osi poziomej został przedstawiony logarytm dziesiętny z liczby komórek w grupach komórkowych. Niebieska część określa linie komórkowe o neutralnym i negatywnym tempie wzrostu, pomarańczowa część reprezentuje rozwijające się linie.

Różnicowanie się populacji przebiega zgodnie z założeniami. Kilka linii uzyskało korzystną mutację (linie adaptacyjne), co skutkuje wyższym współczynnikiem przystosowania i wzrostem wielkości linii. Niektóre mutacje w klonach miały niewielki wpływ na ich dostosowanie, co prowadziło do wyginięcia linii. W większości przypadków mutacje sprzyjały dostosowaniu grupy, utrzymując wielkość linii na stałym poziomie.

Dalsze symulacje powinny spowodować, że więcej linii wymrze ze względu na szybki wzrost tych zaadaptowanych. Prawdopodobieństwo śmierci, które zależy, według relacji logistycznej, od wielkości całej populacji, będzie kształtowane głównie przez największe grupy. Wydłużony czas symulacji mógłby dostarczyć informacji na temat dominujących

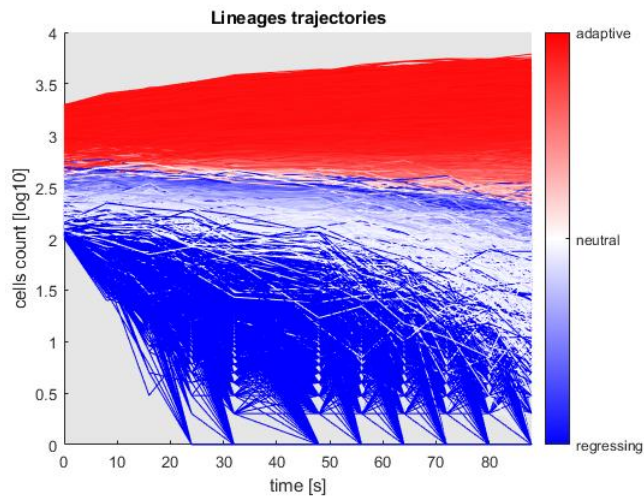
klonów. Szybki wzrost linii spowodowałby wyginięcie małych klonów. Różnorodność genetyczna powinna być bardzo mała, a populacja powinna składać się głównie z genetycznych klonów.

Kolejny eksperyment bazował na wynikach podanych w [54]. Początkowy rozmiar linii i jej współczynnik przystosowania zostały ustalone na podstawie danych eksperymentalnych. Wpływ mutacji na dostosowanie grupy był taki sam jak w pierwszym eksperymencie – od 2,5% do 15%, opisany przez rozkład Poissona. Dostarczone dane nie odzwierciedlają symulacji. Grupa badawcza zbierała informacje o komórkach, wybierając losową liczbę z populacji. Naszym celem było uzyskanie podobnej charakterystyki wzrostu populacji. Na rysunku 22 przedstawiono trajektorie symulowanych linii na podstawie danych eksperymentalnych. Różnice między rysunkiem 20 a rysunkiem 22 wynikają z różnego początkowego stanu modelu. Kiedy zakłada się, że grupy są równe na początku symulacji, dostosowanie całej populacji jest rozłożone jak efekt mutacji. Na początku symulacji zarówno prawdopodobieństwo podziału, jak i śmierci zależy od całej populacji – w kolejnych cyklach ta zależność się zmienia. Gdy początkowy rozmiar linii jest losowy, prawdopodobieństwo śmierci zależy głównie od linii o dużym rozmiarze. Więcej komórek prowadzi także do większej liczby zdarzeń podziału i mutacji, co powoduje wzrost wartości parametru przystosowania linii. Duże grupy rosną, zyskując dobrą adaptację i powodując wymieranie mniejszych lub mniej przystosowanych linii.

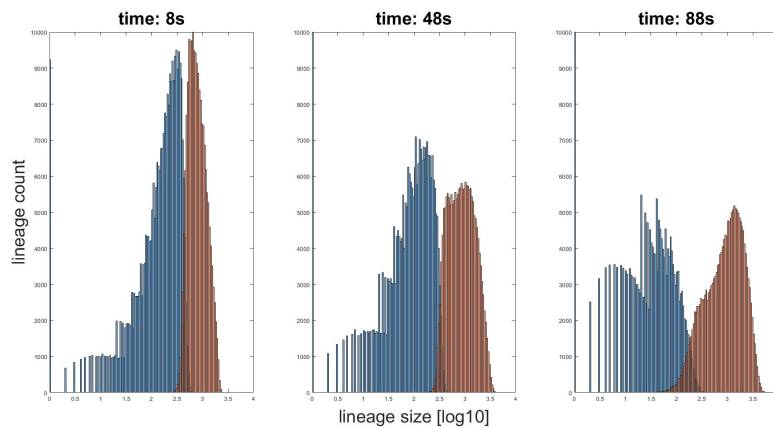
Na rysunku 23 przedstawiono rozkład wielkości linii, a na rysunku 24 jej współczynnik przystosowania, aby pokazać, że na początkowym etapie symulacji grupy różniły się od siebie. Rzeczywisty eksperyment pokazuje, że linie adaptacyjne powinny rosnać w tempie wykładniczym, gdy osiągną odpowiednią wielkość i współczynnik przystosowania. Kolejne cykle ewolucji populacji powinny to potwierdzić. Po prawej stronie wykresu pokazano zmianę wielkości linii. Tworzy to swego rodzaju front ewolucyjny, co sugeruje, że populacja może rosnać znacznie szybciej w kolejnych krokach.

Zmiany w wielkości linii i jej współczynnika dostosowania są spowodowane licznymi mutacjami. Niektóre z nich mogą zapewniać dobrą adaptację i wzrost współczynnika przystosowania. Rysunek 24 opisuje, jak linie adaptują się w czasie symulacji. Wysoki współczynnik przystosowania można wyjaśnić uzyskaniem korzystnej mutacji przez linię. Niska wartość współczynnika występuje głównie w liniach, dla których efekty mutacji były neutralne lub nie miały żadnych mutacji. Różnicowanie się wewnątrz populacji jest widoczne i jest spowodowane licznymi mutacjami w dużych grupach oraz małą liczbą mutacji w małych grupach.

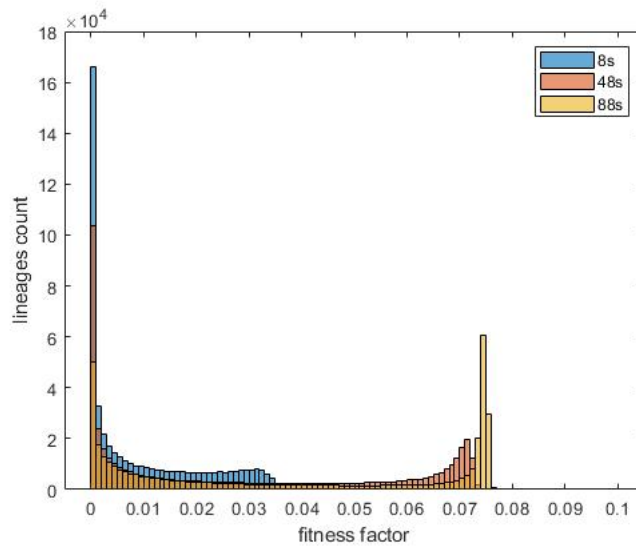




**Rysunek 22: Symulowane trajektorie rozwoju na podstawie danych eksperymentalnych** (dla grup komórek zawierających więcej niż 100 komórek): czerwone linie - grupy o dobrym dostosowaniu, niebieskie linie - grupy o złym dostosowaniu, białe linie - grupy komórek których kierunek rozwoju nie został jednoznacznie zdeterminowany. Na osi pionowej został zaznaczony logarytm dziesiętny z wielkości grupy komórkowej, na osi poziomej czas prowadzenia symulacji.



**Rysunek 23: Rozkład linii komórkowych na podstawie danych eksperymentalnych.** Trzy rysunki przedstawiają histogram wielkości grup komórkowych w trzech chwilach czasowych w trakcie symulacji. Na osi pionowej został przedstawiony parametr opisujący liczbę grup komórkowych zawierających liczbę komórek zgodnie z osią poziomą. Na osi poziomej został przedstawiony logarytm dziesiętny z liczby komórek w grupach komórkowych. Niebieska część określa linie komórkowe o neutralnym i negatywnym tempie wzrostu, pomarańczowa część reprezentuje rozwijające się linie.



**Rysunek 24: Rozkład parametru przystosowania.** Rysunek przedstawia histogram wartości parametru przystosowania dla wszystkich grup komórkowych z uwzględnieniem poprawy wartości parametru w czasie. Rysunek przedstawia trzy histogramy zaznaczone odpowiednimi kolorami dla trzech chwilach czasowych symulacji. Na osi pionowej został przedstawiony parametr opisujący liczbę grup komórkowych posiadających parametr przystosowania zgodnie z opisem na osi poziomej.

Eksperymenty obliczeniowe umożliwiają śledzenie procesu ewolucji przystosowania populacji mikroorganizmów. Populacje mikroorganizmów adaptują się do warunków środowiskowych poprzez proces bezpłciowej ewolucji. Ze względu na brak rekombinacji, cała populacja mikroorganizmów może być podzielona na klony – subpopulacje o identycznych lub podobnych profilach genetycznych. Adaptacja zachodzi szybko dzięki replikacji komórek i korzystnym mutacjom.

Proces ewolucji jest badany za pomocą teorii ewolucji klonalnej. Tutaj ewolucja klonalna jest numerycznie symulowana przy użyciu odpowiednio zdefiniowanego silnika symulacyjnego Gillespiego (Algorytm 6). Symulacje stochastyczne odtwarzają scenariusze ewolucji klonalnej z szybką adaptacją, jak to obserwowano w wielu systemach biologicznych, takich jak populacje bakterii, niektóre grzyby, czy w procesach mitotycznej ewolucji subpopulacji komórkowych organizmów, co jest szczególnie istotne w rozwoju populacji mikroorganizmów. Pojawienie się wielu duplikatów genetycznych prowadzi do bardzo szybkiego, niemal chaotycznego wzrostu populacji przy braku różnorodności genetycznej.

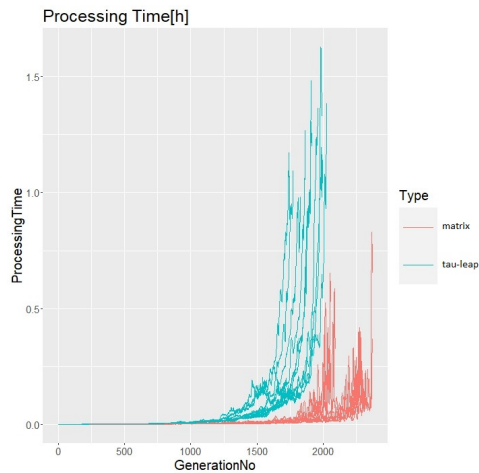
Zachowanie populacji jest podobne w obu eksperymentach przeprowadzonych w tym badaniu – wielkości linii wzrastają, niektóre z nich zmniejszają się, a inne pozostają na stałym poziomie. Uzyskanie przez linię korzystnej mutacji powoduje dobrą adaptację klonu w wyniku wzrostu parametru dostosowania. Parametry symulacji zależą głównie od dużych grup klonów, które zastępują mniejsze. Prawdopodobieństwo śmierci wzrasta wraz z rozwojem populacji, a prawdopodobieństwo podziału zmienia się z powodu mutacji. Duże grupy klonów łatwo kompensują śmierć komórek dzięki dobrej adaptacji, podczas gdy mniejsze grupy głównie się cofają i wymierają. Korzystne mutacje są widoczne, ponieważ rozkład wielkości adaptacyjnych linii przesuwa się w kierunku wyższych wartości.

Dalsze badania mogą skupić się na wpływie różnych rodzajów mutacji na adaptację linii oraz na to, jak zmieniające się warunki środowiskowe wpływają na ewolucję populacji. Ponadto analiza długoterminowych efektów mutacji mogłaby dostarczyć cennych informacji na temat dynamiki adaptacyjnej i potencjalnych ścieżek ewolucyjnych w różnych scenariuszach.

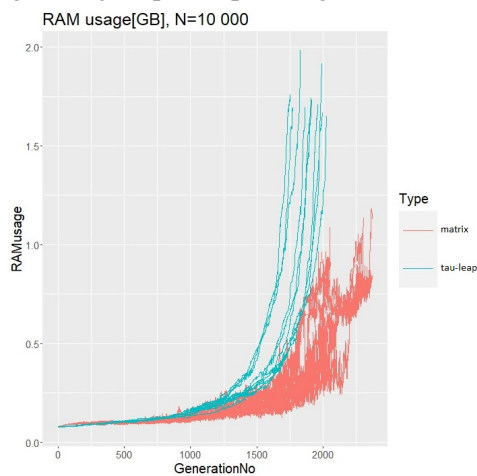
#### **7.4.2 Porównanie algorytmów**

Algorytm w wersji tau-leap (Algorytm 5) oraz algorytm wykorzystujący macierz mutacji (Algorytm 7) pozwalają na uzyskanie jednakowych wyników. Zastosowanie macierzy mutacji spowodowało znaczne skrócenie czasu symulacji oraz zmniejszenie zużycia pamięci ze względu na zmianę sposobu przechowywania danych w trakcie symulacji, ich modyfikacji oraz sposobie zapisu (Rysunek 25).

Zastosowanie macierzy mutacji znacząco zmniejszyło czas wymagany do przeprowadzenia symulacji zaczynając od 10'000 komórek, kończąc na 10-krotnym wzroście. Podobnie zużycie pamięci dla algorytmu zawierającego macierz mutacji było mniejsze. Wprowadzenie operacji macierzowych oraz zapis danych dotyczących klonów i populacji w formie macierzy znacząco usprawnił proces symulacji zachowując dokładność wyników. Poprawa czasu symulacji wynikała bezpośrednio z zastosowania struktury macierzowej przechowywania danych dotyczących klonów oraz operacji macierzowych na niej. Każde zjawisko ewolucyjne było nakładane na cały wiersz macierzy jednocześnie w przypadku algorytmu macierzowego, natomiast w przypadku algorytmu tau-leap wymagana była aktualizacja wielu pól struktury komórki. Zużycie pamięci zmalało w związku z pomijaniem wartości '0' gdy komórka nie posiadała mutacji. Stosując macierz w formacie

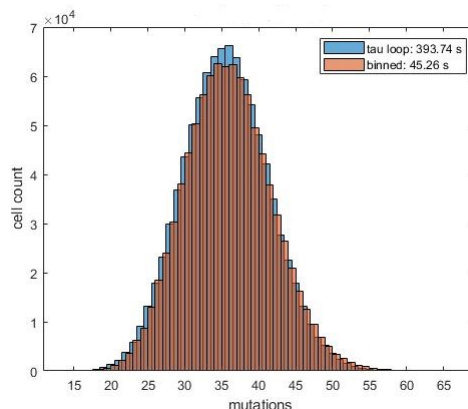


**(a) Porównanie czasu symulacji.** Czas symulacji wyznaczony był jako czas wymagany na przeprowadzenie symulacji dla  $N=10'000$  w trakcie pojedynczej generacji. Rysunek przedstawia czas trwania symulacji dla danej generacji w pięciu przebiegach.



**(b) Porównanie zużycia pamięci.** Zużycie pamięci zostało porównane jako sumaryczna wykorzystana pamięć w trakcie symulacji. Rysunek przedstawia sumaryczną ilość użytej pamięci RAM wraz z wzrastającą liczbą generacji dla pięciu przebiegów.

**Rysunek 25: Porównanie czasu symulacji i zużycia pamięci.** Symulacje były prowadzone z wykorzystaniem algorytmu tau-leap oraz macierzowego w celu porównania czasu symulacji oraz wymaganej pamięci RAM. Eksperyment został powtórzony 5 razy.



**Rysunek 26: Porównanie fali mutacji.** Na rysunku zostało przedstawione porównanie fali mutacji dla algorytmu tau-leap oraz algorytmu zbinowanego. Fala mutacji jest głównym wyznacznikiem określenia podobieństwa algorytmów ze względu na przedstawienie sposobu akumulacji mutacji przez komórki. Rysunek przedstawia histogram liczby komórek posiadających jednakową liczbę mutacji określoną na osi poziomej.

*sparse matrix* można było pominąć zapamiętywanie identyfikatorów mutacji dla każdej komórki osobno ze względu na pomijanie wartości '0' w macierzy. Ze względu na pozostawianie wszystkich kolumn reprezentujących mutacje, wymiary macierzy były znaczące. W związku ze stosowaniem formatu *sparse matrix* tylko znaczące wartości były przechowywane w pamięci powodując zmniejszenie rozmiaru macierzy.

W przypadku algorytmu w formie zbinowanej (Algorytm 6), grupowanie komórek względem charakterystycznej cechy powodowało utratę informacji specyficznych dla pojedynczych komórek. Jednak czas symulacji zmniejszał się znacząco ze względu na podobieństwo algorytmu do modelu deterministycznego. Analizowanie zjawisk ewolucyjnych dla całej grupy komórek, nie dla pojedynczych, powodowało zmniejszenie czasu wymaganego na generowanie wartości losowych. Przechowywanie identyfikatorów mutacji dla każdej komórki osobno stało się niemożliwe ze względu na brak rozróżnienia komórek w grupie. Ustalane wartości średnie parametrów ewolucyjnych nie powodowały zmian w statystykach rozwoju całej populacji (Rysunek 26).

Algorytm w wersji zbinowanej może więc służyć jako dodatkowy sposób na szybkie przeanalizowanie rozwoju całej populacji, aby dostosować parametry symulacji dla innych algorytmów. Na rysunku 26 zostało przedstawione porównanie fali mutacji algorytmu tau-leap oraz algorytmu zbinowanego, jak również porównanie czasu symulacji. Wartość czasu przedstawiona na rysunku jest wartością średnią czasu wymaganego na

zasymulowanie rozwoju pojedynczej generacji w trakcie rozwoju populacji.

Algorytmy 5 oraz 7 nie różnią się znacząco generowanymi wynikami, jednak minimalizacja zużycia zasobów w przypadku algorytmu 7 jest znacząca. Algorytm 6 jest najefektywniejszy pod kątem czasu symulacji jednak utrata specyficznych danych dotyczących statystyk pojedynczych komórek jest jego istotną wadą.

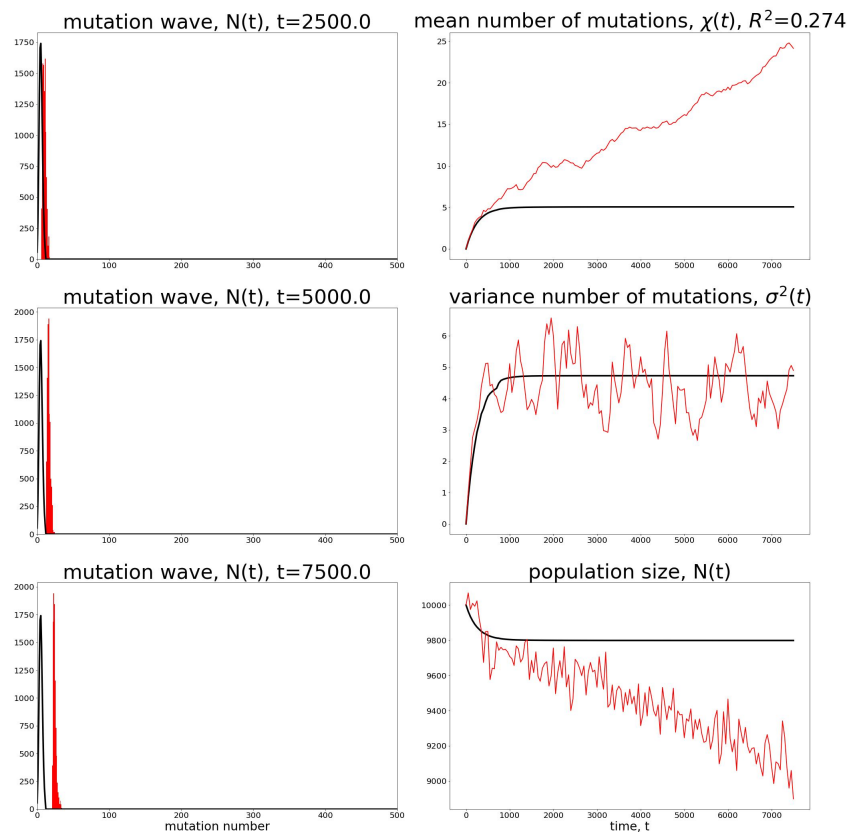
### 7.4.3 Model 1D rozwoju populacji komórkowej

Jednym z analizowanych scenariuszy rozwoju populacji było założenie występowania tylko mutacji pasażerskich jednego typu. Głównym celem podejścia było określenie sposobu dopasowania modelu deterministycznego do wyników uzyskiwanych w symulacjach stochastycznych. W przypadku modelu deterministycznego (Równanie (85)), fala mutacji pozostawała stacjonarna (Rysunek 27) - zawsze występowały komórki o zerowej liczbie mutacji. W celu dopasowania danych do modelu stochastycznego należało wprowadzić zmianę w funkcji  $N_k$  tak, aby interpretować wielkość populacji w danej grupie adekwatnie do rzeczywistych warunków. Gdy wielkość grupy komórek o danej liczbie mutacji spadnie poniżej wartości '1' grupa nie powinna móc się dzielić. W związku z ciągłym charakterem obliczeń, zjawisko to nie jest respektowane. W celu poprawy można zastosować pierwszy typ funkcji (86). Funkcja  $N_{fp}(N_k)$  wprowadza modyfikację wielkości grupy komórek  $N_k$ .

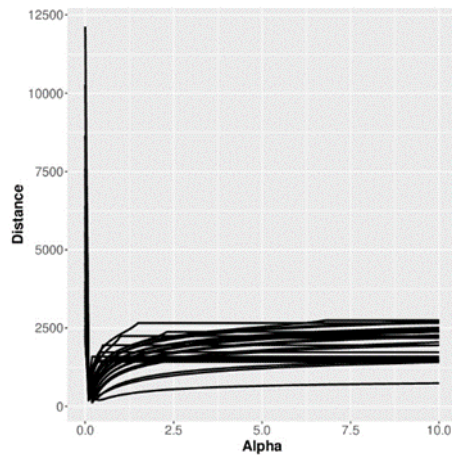
$$N_{fp}(N_k) = N_k \cdot (N_k \geq 1) \quad (86)$$

Zastosowanie równania (86) powoduje wyzerowanie wartości liczby komórek w danej grupie kiedy jej wielkość będzie mniejsza niż 1. Ta modyfikacja spowodowała uwzględnienie procesu ruchomej fali, jednak dynamika rozwoju populacji w modelu deterministycznym odbiegała od modelu stochastycznego. Małe wielkości grup powodowały zbyt wolny wzrost liczby komórek względem wyników uzyskanych z algorytmu Gillespiego. Gdy zjawiska ewolucyjne są rozważane dla poszczególnych komórek osobno w losowy sposób, nie występuje ciągły wzrost liczby komórek - jak w przypadku wyznaczania wielkości matematycznie. Aby uwzględnić przedstawiony efekt zastosowana została dodatkowa modyfikacja funkcji  $N_{fp}$  tak, aby dla mniejszych grup dynamika procesu była szybsza (Równanie (87)).

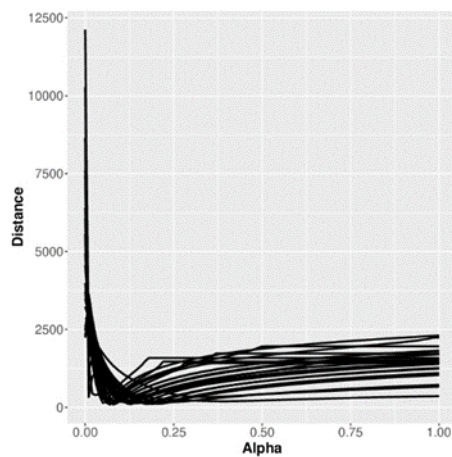
$$N_{fp}(N_k) = N_k \cdot (1 - e^{-\alpha \cdot n_k}) \quad (87)$$



**Rysunek 27: Problem stacjonarnej fali modelu deterministycznego.** Rysunek przedstawia dynamikę rozwoju populacji z wykorzystaniem scenariusza tylko mutacji pasażerskich o negatywnym wpływie. Populacja jest wymierająca o czym świadczy zmniejszająca się liczba komórek. Czerwonym kolorem zostały zaznaczone wyniki modelu stochastycznego, czarnym - modelu deterministycznego, z uwzględnieniem jednakowych parametrów symulacji. Aby podkreślić ruchomość fali mutacji trzy próbki czasowe zostały wyrysowane.



**Rysunek 28: Określanie parametru  $\alpha$ .** Rysunek przedstawia porównanie dziesięciu symulacji stochastycznych do deterministycznego modelu z uwzględnieniem wartości parametru  $\alpha$  w przedziale  $[0,10]$  w celu określenia wartości parametru  $\alpha$  dla minimalnej wartości parametru podobieństwa (88). Na osi pionwej została przedstawiona wartość parametru podobieństwa pomiędzy wynikami stochastycznymi a wynikami deterministycznymi, na osi poziomej została przedstawiona wartość parametru  $\alpha$ .



**Rysunek 29: Określanie parametru  $\alpha$ .** Rysunek przedstawia porównanie dziesięciu symulacji stochastycznych do deterministycznego modelu z uwzględnieniem wartości parametru  $\alpha$  w przedziale  $[0,1]$  w celu określenia wartości parametru  $\alpha$  dla minimalnej wartości parametru podobieństwa (88). Na osi pionwej została przedstawiona wartość parametru podobieństwa pomiędzy wynikami stochastycznym a wynikami deterministycznym, na osi poziomej została przedstawiona wartość parametru  $\alpha$ .



Uwzględnienie wartości  $\alpha$  w funkcji modyfikującej wielkość grupy dodaje dodatkowy stopień swobody w modelu powodując większe możliwości dopasowania. Określenie wartości parametru  $\alpha$  tak aby fala mutacji modelu deterministycznego podążała podobnie do fali mutacji modelu stochastycznego jest kolejnym problemem.

W celu wyznaczenia optymalnej wartości parametru  $\alpha$  przeprowadzono szereg eksperymentów określających zależność parametru od prawdopodobieństwa mutacji i efektu mutacji. Wstępnie przeprowadzono symulacje uwzględniając wartość efektu mutacji w przedziale  $[-0.005, -0.0001]$  z krokiem  $-0.0002$  określając wartości parametru  $\alpha$  w zakresie  $[0, 10]$  z krokiem  $0.1$  (Rysunek 28). Porównanie położenia fal pomiędzy modelami oparte zostało o miarę podobieństwa (88).

$$d = \sqrt{(p_d - p_s)^2} \quad (88)$$

Gdzie:

$d$  - odległość między wynikami położenia fali modelu deterministycznego i modelu stochastycznego,

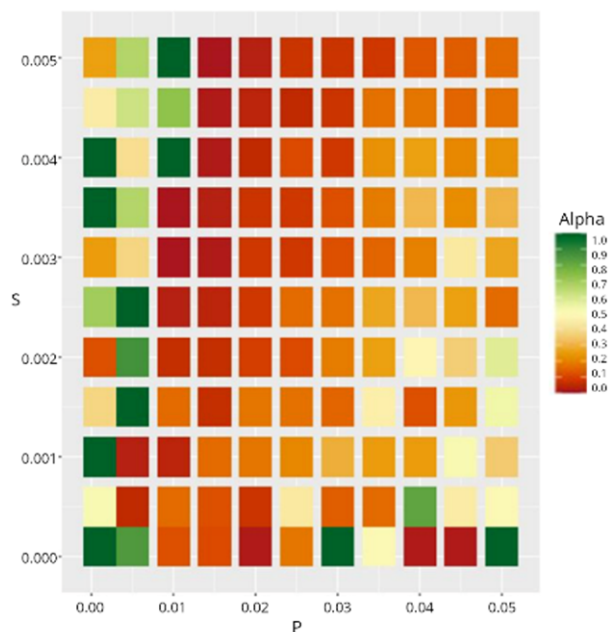
$p_d, p_s$  - położenie fali modelu deterministycznego i modelu stochastycznego

Na rysunku 28 zauważalne jest jednoznaczne minimum wartości różnicy odległości fal mutacji dla obu modeli w okolicach wartości parametru  $\alpha = 0.1$ . Aby jednoznacznie określić wartość parametru został zmniejszony zakres oraz zwiększona dokładność kroku dla parametru (Rysunek 29).

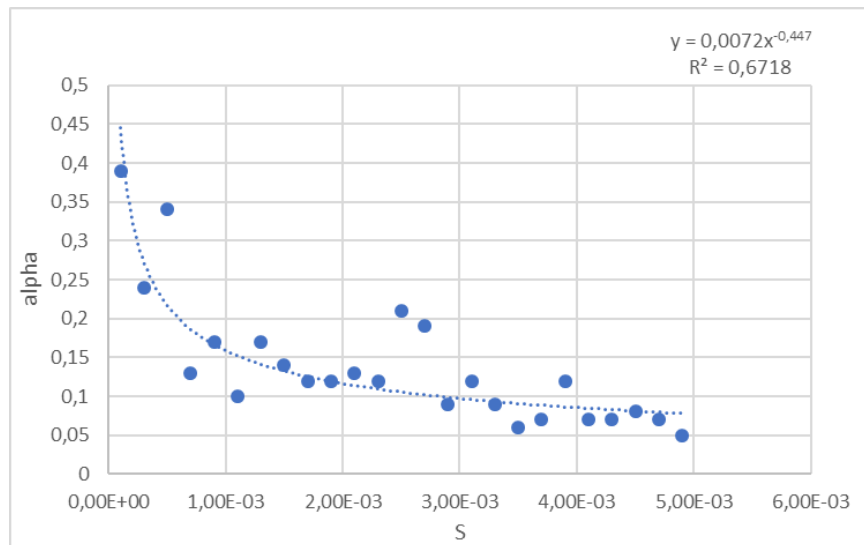
Określona minimalna wartość odległości fal mutacji występuje dla wartości parametru  $\alpha = 0.12$ . Aby określić, czy wartość parametru jest zależna od prawdopodobieństwa mutacji przeprowadzono kolejne eksperymenty uzależniając jego wartość od prawdopodobieństwa i efektu mutacji (Rysunek 30).

Na rysunku 30 jest zauważalna zależność od wartości efektu mutacji, wartość prawdopodobieństwa mutacji ma minimalny wpływ na wartość parametru  $\alpha$  dlatego została przyjęta zależność parametru  $\alpha$  od wartości efektu mutacji. Dla tak określonego parametru została sprawdzona zależność zmienna w formie dopasowania do funkcji potęgowej (Rysunek 31).

Wprowadzenie do modelu deterministycznego parametru  $\alpha$  w formie funkcji nie wpłynęło na zwiększenie dokładności pokrycia fal mutacji. W związku z tym, optymalna wartość parametru  $\alpha$  została określona w przedziale wartości efektu mutacji  $[-0.005, 0]$  oraz



**Rysunek 30: Określanie parametru  $\alpha$ .** Rysunek przedstawia porównanie symulacji stochastycznych do deterministycznego modelu z uwzględnieniem wartości parametru  $\alpha$  w przedziale  $[0,1]$ . Odległość fal mutacji pomiędzy modelami wyznaczana była w oparciu o parametr podobieństwa (88) dla generowanych danych stochastycznych (7500 generacji z krokiem co 50 generacji) w zależności od prawdopodobieństwa mutacji w zakresie  $[0, 0.05]$  oraz efektu mutacji w zakresie  $[0, (-)0.005]$ .



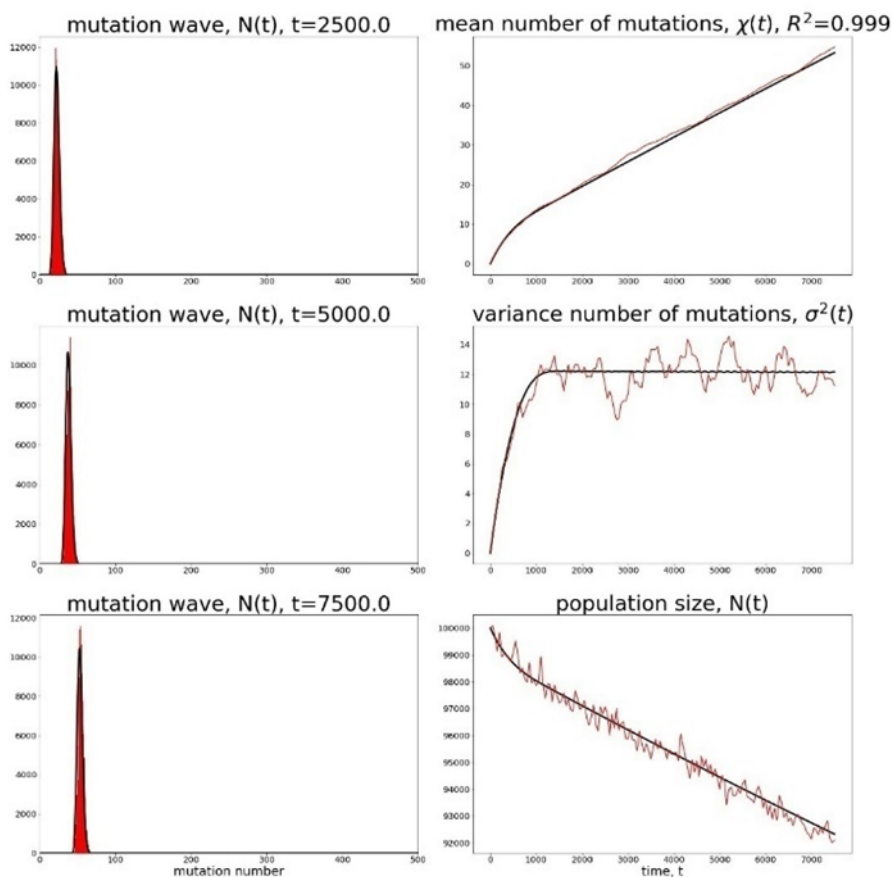
**Rysunek 31: Zależność parametru  $\alpha$  od efektu mutacji w funkcji potęgowej.** Na rysunku przedstawiono dopasowanie funkcji potęgowej do rozkładu minimalnej wartości parametru  $\alpha$  w zależności od wartości efektu mutacji.

wartości prawdopodobieństwa mutacji  $[0, 0.05]$  jako 0.12. Dla tak uzyskanego parametru zostały przeprowadzone symulacje w celu sprawdzenia ruchu fali mutacji (Rysunek 32).

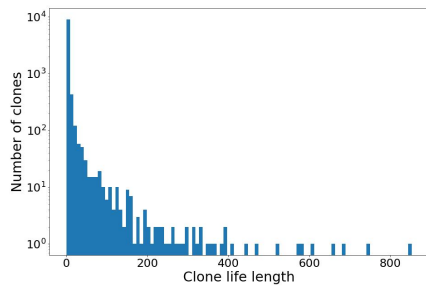
#### 7.4.4 Model klonalny rozwoju populacji komórkowej

Rozwój klonalny populacji nowotworowej opiera się na chaotycznym podziale komórek na własne kopie. Profil genetyczny komórek jednego klonu jest zbliżony, niemal identyczny. W scenariuszu rozwoju klonalnego zostały uwzględnione mutacje kierunkowe tworzące klony oraz mutacje pasażerskie, powodujące zróżnicowanie komórek w obrębie jednego klonu oraz wpływające na współczynnik dostosowania komórek w sposób negatywny, neutralny lub pozytywny.

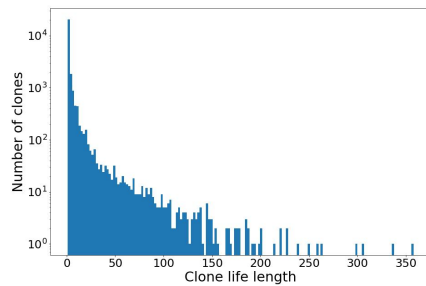
Każda komórka należąca do tego samego klonu posiada jednakowy zestaw mutacji kierunkowych, mutacje pasażerskie różnicują komórki między sobą. Każda mutacja kierunkowa daje pozytywny efekt na współczynnik dopasowania zgodnie z równaniem (77). Efekt mutacji pasażerskich jest uwzględniany również zgodnie z równaniem (77), jednak efekt mutacji może być różny.



**Rysunek 32: Dopasowanie fali mutacji modelu deterministycznego i stochastycznego.** Rysunek przedstawia dynamikę rozwoju populacji z wykorzystaniem scenariusza tylko mutacji pasażerskich o negatywnym wpływie. Populacja jest wymierająca o czym świadczy zmniejszająca się liczba komórek. Czerwonym kolorem zostały zaznaczone wyniki modelu stochastycznego, czarnym - modelu deterministycznego, z uwzględnieniem jednakowych parametrów symulacji. Rysunek uwzględnia model deterministyczny ze zmodyfikowaną funkcją  $N_{fp}$  oraz parametrem  $\alpha = 0.12$  potwierdzając dopasowanie fali mutacji modelu deterministycznego i stochastycznego.



(a) Mutacje pasażerskie pozytywne.

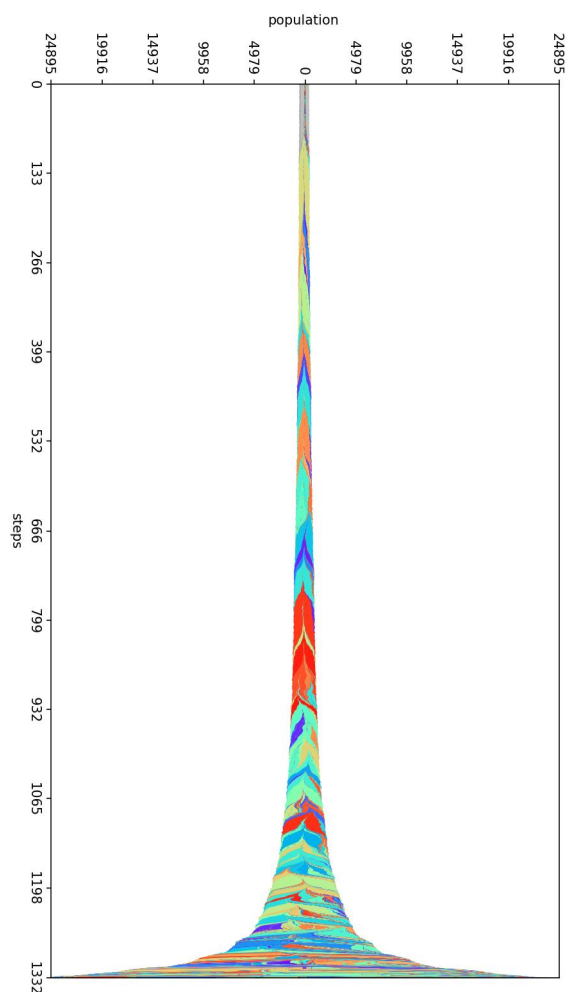


(b) Mutacje pasażerskie negatywne.

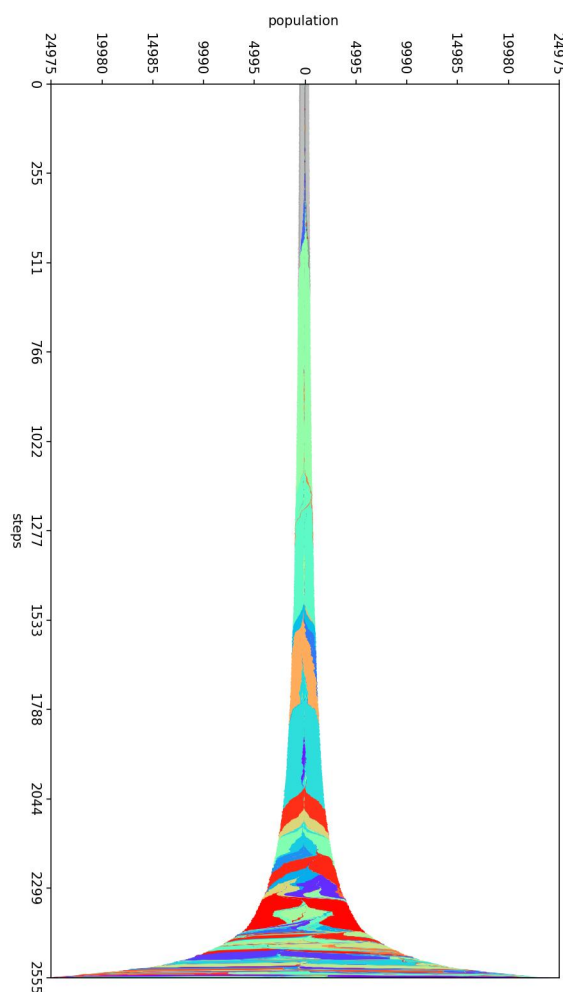
**Rysunek 33: Histogram czasu życia klonów.** Rysunki przedstawiają histogram czasu życia klonów w trakcie rozwoju populacji. Na osiach pionowych został przedstawiony parametr opisujący liczbę klonów obecnych w populacji przez określoną na osi poziomej liczbę generacji.

Ciągłe zmiany współczynnika dostosowania na skutek akumulacji mutacji pasażerskich prowadzą do zmian częstotliwości powstawania nowych klonów. Jeżeli efekt mutacji jest negatywny, zmiany struktury klonów będą częstsze niż w przypadku pozytywnego efektu mutacji. Powstający nowy klon zawsze posiada wyższy współczynnik dostosowania na skutek silnego pozytywnego efektu mutacji, dlatego przy zmniejszającej się wartości fitnessu pozostałych klonów występuje większe prawdopodobieństwo podziału komórek nowego klonu.

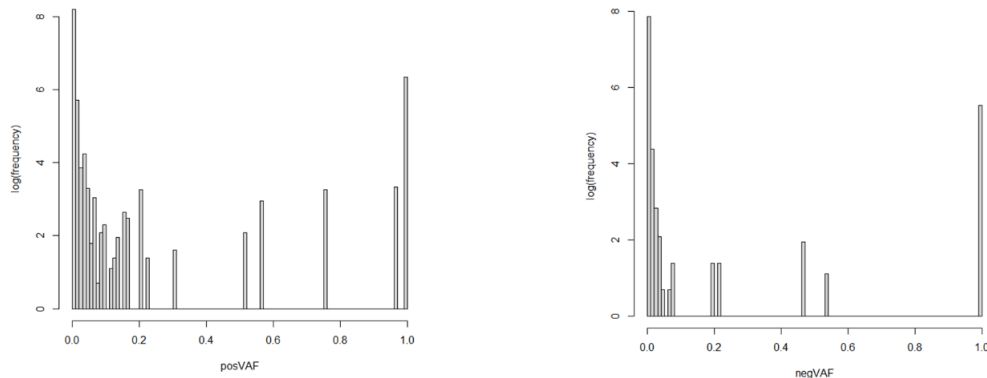
Rysunek 35 przedstawia wykres klonów w przypadku pasażerskich mutacji o pozytywnym efekcie, rysunek 34 przedstawia wykres klonów w przypadku pasażerskich mutacji o negatywnym efekcie. Kolorami zostały zaznaczone klony występujące w trakcie rozwoju populacji. Zauważalny jest dominujący klon w danej generacji, którego czas życia w przypadku negatywnych mutacji jest krótszy. Rysunek 33 przedstawia rozkład życia klonów wygenerowany dla obu efektów mutacji. W przypadku mutacji pozytywnych zauważalne jest, że czas życia klonów jest większy niż w przypadku mutacji negatywnych. W obu scenariuszach występuje dużo klonów, których czas życia jest bardzo krótki. Spowodowane jest to brakiem adaptacji nowo powstałych klonów i wyparciem ich przez dominujące już w populacji dobrze dostosowane klony.



**Rysunek 34: Wykres rozkładu klonów dla mutacji pasażerskich negatywnych.** Rysunek przedstawia rozwój populacji w trakcie symulacji z uwzględnieniem podziału populacji na kłony. Różne kłony zostały zaznaczone różnymi kolorami. Ze względu na wielką liczbę klonów, te same kolory mogą zostać ponownie użyte dla nowo powstałych klonów. Zmiany dominującego klonu w przypadku negatywnych mutacji pasażerskich są częste. Rysunek został wygenerowany z użyciem biblioteki języka Python - pyfish [69].



**Rysunek 35: Wykres rozkładu klonów dla mutacji pasażerskich pozytywnych.** Rysunek przedstawia rozwój populacji w trakcie symulacji z uwzględnieniem podziału populacji na klonów. Różne klonów zostały zaznaczone różnymi kolorami. Ze względu na wielką liczbę klonów, te same kolory mogą zostać ponownie użyte dla nowo powstałych klonów. Zmiany dominującego klonu w przypadku pozytywnych mutacji pasażerskich nie są częste. Rysunek został wygenerowany z użyciem biblioteki języka Python - pyfish [69].



**(a) Statystyka VAF dla mutacji pozytywnych. (b) Statystyka VAF dla mutacji negatywnych.**

**Rysunek 36: Statystyki VAF.** Rysunek przedstawia statystykę VAF dla całej populacji w określonym punkcie rozwoju, kiedy rozwój populacji jest już w zaawansowanym stanie (około 95% czasu symulacji). Wartości przedstawione na osi pionowej określają liczbę mutacji w skali logarytmicznej występujących w populacji zgodnie z parametrem opisanym na osi poziomej.

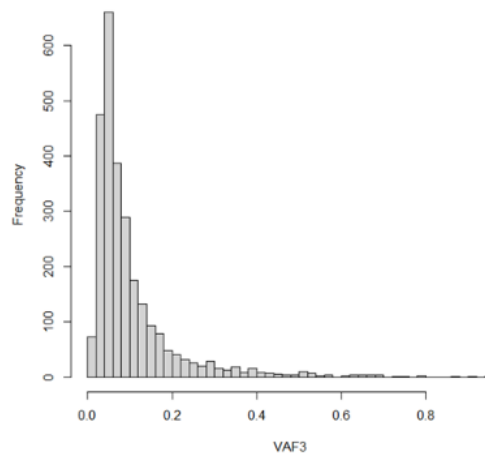
Dane rzeczywiste nie dają jednak informacji dotyczącej długości życia klonów, ani dystrybucji klonów w czasie. Zazwyczaj wyniki badań dotyczą jednej próbki czasowej. Analiza danych dotyczących pojedynczej generacji jest więc kluczowa, aby odnieść wyniki symulacji do danych eksperymentalnych.

Rysunek 36 przedstawia statystykę VAF dla obu typów mutacji. W przypadku scenariusza z pozytywnymi pasażerskimi mutacjami zauważalne jest, że większa liczba mutacji występuje w wielu komórkach. Zróżnicowanie komórek jest więc mniejsze niż w przypadku mutacji o negatywnym efekcie.

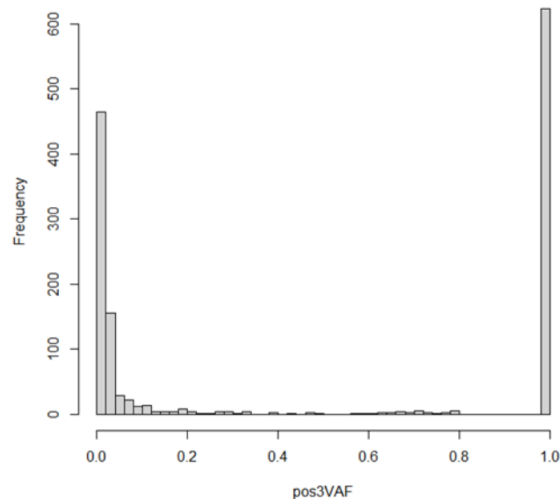
Dane uzyskiwane z symulacji obejmują całą populację komórek. Aby móc porównać statystyki VAF do danych rzeczywistych, które stanowią tylko niewielką próbkę całej populacji komórek, zostało przeprowadzone modelowanie procesu próbkowania. Losowo wybrane mutacje oraz komórki zostały usunięte z danych symulacyjnych, tak aby pokrycie danych wynosiło ok. 2.35% zgodnie z pokryciem danych rzeczywistych [74].

Rysunek 37 przedstawia statystykę VAF dla danych rzeczywistych. Zauważalną dużą różnicą jest brak jednoznacznego wyróżnienia dominujących mutacji. Brak dużej liczby mutacji przy wartości 0 i 1 może wynikać z filtracji danych na etapie analizy. Rzadko występujące mutacje oraz mutacje występujące w każdej komórce mogą być błędnie brane jako szum lub tkanka normalna w wyniku czego są one usuwane. Rysunek 38 przedsta-

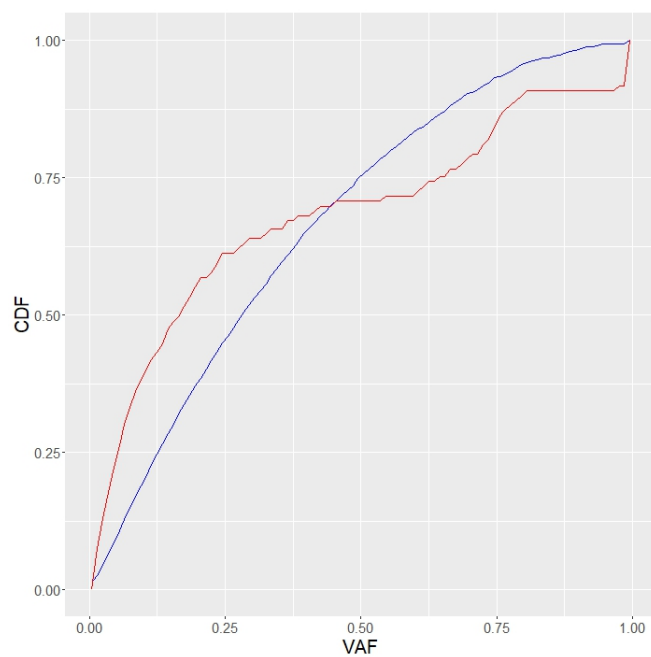




**Rysunek 37: Statystyka VAF dla danych rzeczywistych.** Dane eksperymentalne zostały pobrane z bazy TCGA. Wartości przedstawione na osi pionowej określają liczbę mutacji występujących w populacji zgodnie z parametrem opisanym na osi poziomej.



**Rysunek 38: Statystyka VAF wyselekcjonowanych danych symulacyjnych.** Rysunek przedstawia statystykę VAF dla mutacji pozytywnych po selekcji zgodnie z pokryciem danych rzeczywistych. Wartości przedstawione na osi pionowej określają liczbę mutacji występujących w populacji zgodnie z parametrem opisanym na osi poziomej.



**Rysunek 39: Podobieństwo statystyk VAF.** Rysunek przedstawia wykres podobieństwa pomiędzy histogramem statystyki VAF dla danych rzeczywistych i danych symulacyjnych po selekcji. Kolorem niebieskim został oznaczony histogram danych rzeczywistych, kolorem czerwonym histogram danych symulacyjnych.

wia statystykę VAF dla danych symulacyjnych po procesie selekcji. Zauważalne jest podobieństwo w rozkładzie histogramu. Rysunek 39 przedstawia miarę podobieństwa (88) statystyk VAF. Rozkład histogramów jest podobny w przypadku danych rzeczywistych i danych symulacyjnych.

Aby określić poprawność danych symulacyjnych należy przeprowadzić dodatkowe badania. Dotychczas przeprowadzone symulacje prowadzone były z wykorzystaniem tylko jednego typu mutacji pasażerskich. Kolejnym aspektem może być wprowadzenie do algorytmu możliwości generowania mutacji o różnych efektach, jak również zmiennych efektach.

## **7.5 Podsumowanie**

Wykorzystanie algorytmu Gillespiego oraz zastosowanie odpowiednich struktur danych środowiska programowania Python umożliwiające obliczenia równoległe oraz przechowywanie danych dotyczących indeksów mutacji i indeksów komórek w postaci macierzy rzadkiej znacząco wpływa na czas trwania symulacji. Umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju wysokoliczebnych (ponad milion komórek) populacji oraz generowanie wysokorozdzielczych statystyk.

Weryfikacja danych symulacyjnych z wykorzystaniem danych rzeczywistych sekwencjonowania DNA z bazy TCGA wymaga opracowania kroku analizy odzwierciedlającego rzeczywistą transkrypcję materiału genetycznego, uwzględniającą wartość pokrycia w eksperymentach sekwencjonowania.

Grupowanie danych ze względu na charakterystyczne cechy pomimo utraty rozdzielczości danych genetycznych zmniejsza czas symulacji oraz pozwala na modelowanie ewolucji populacji o wielkości dochodzącej do 500 milionów komórek.

Wykorzystanie algorytmu Gillespiego do symulowania rozwoju populacji komórkowych i mikrobiologicznych pozwala odwzorować rzeczywisty rozwój populacji. Wprowadzone modyfikacje umożliwiają symulacje dużych populacji z możliwością generowania dokładnych danych ewolucyjnych. Analiza danych symulacyjnych oraz odpowiednie preparowanie danych umożliwia śledzenie procesu ewolucji. Przedstawione scenariusze symulacji ewolucji zostały zestawione z rzeczywistymi eksperymentami potwierdzając poprawność wyników.



## 8 Podsumowanie pracy

Problematyka pracy została głównie skupiona na możliwościach zastosowania modelowania numerycznego w procesie symulacji rzeczywistych procesów chemicznych, fizycznych i biologicznych. Przedstawione schematy obliczeniowe oraz algorytmy zostały zweryfikowane na podstawie pozyskanych danych doświadczalnych oraz obowiązujących praw. Otrzymane modele dobrze przedstawiają rzeczywiste zjawiska i umożliwiają dokładniejszą analizę procesów z wykorzystaniem danych symulacyjnych.

Wyznaczenie schematu obliczeniowego opisującego kolejne kroki procesu oraz zastosowanie metod numerycznych do rozwiązania schematu umożliwia rzeczywisty opis zjawiska. Parametryzacja wyznaczonego algorytmu oraz uwzględnienie rzeczywistych parametrów oddziałujących na układ przybliża wyniki symulacyjne do danych eksperymentalnych. Otrzymywane dane symulacyjne poprzez zastosowanie metod bilansu i metod numerycznych szczegółowo opisują zmiany występujące w procesie w zależności od jego przebiegu oraz umożliwiają określenie kształtu fali procesu. Określony na podstawie danych kształt fali procesu odzwierciedla dynamikę zjawiska oraz umożliwia interpretację analizowanego układu.

Praca została podzielona na trzy kluczowe segmenty:

- Zjawisko powstawania wzorców Liesegang, przedstawiające proces dyfuzji-aglomeracji reakcji. Otrzymany model spełnia prawa Matalona-Packtera w związku z czym przedstawia rzeczywisty proces. Określenie właściwych równań w oparciu o równania hiperboliczne było kluczowe w celu uzyskania iteracyjnego schematu umożliwiającego wyznaczenie ilości substancji dyfundujących i strącających w układzie. Opisany schemat obliczeniowy może zostać wykorzystany do dowolnego zjawiska opierającego się głównie na dyfuzji substancji po uwzględnieniu parametrów układu (poprzez dobranie odpowiednich stałych) jak również model może zostać rozszerzony o kolejne składowe produkty reakcji.
- Detonacja materiału wybuchowego, jako proces dynamiczny został przedstawiony jako proces fizyczny głównie skupiający adwekcyjny ruch masy. Na skutek następujących reakcji chemicznych wydzielane są duże ilości energii obrazowane poprzez zmiany parametrów układu. Rozpad termiczny materiału jest słabo zależny od czasu trwania procesu - zakładano, że reakcje chemiczne przebiegają natychmiastowo na froncie procesu. Rozłożenie procesu na poszczególne podprocesy oraz

ułożenie ich w kolejności występowania w trakcie zjawiska umożliwiło skuteczny i prostszy opis procesu oraz zachowanie wszystkich zależności. Po zakończonym procesie detonacji następowała faza propagacji fali uderzeniowej i dopalania produktów rozkładu materiału. Wykorzystanie równania Naviera-Stockesa umożliwiło uwzględnienie wpływu parametrów układu na prędkość masy podmuchwej, natomiast ruch samej masy opisany został za pomocą procesu transportu.

- Symulacje ewolucji populacji komórkowych z wykorzystaniem algorytmu Gillespiego. W tym przypadku zostały przeprowadzone badania umożliwiające optymalizację algorytmu w celu umożliwienia symulacji ewolucji wysokoliczebnych populacji komórkowych zachowując dokładność danych symulacyjnych. Zastosowane modyfikacje algorytmu zostały wykorzystane i zweryfikowane w oparciu o dane eksperymentalne pozyskane ze źródeł literaturowych oraz bazy TCGA.

Model powstawania wzorców Lieseganga oparty na zjawisku dyfuzji substancji w lepkim środowisku oraz reakcji wytrącania opisuje rzeczywisty proces. Bazując na schemacie obliczeniowym wyznaczonym na podstawie równania dyfuzji, modelu kinetycznego procesu chemicznego oraz teorii przesylenia można określić sumaryczne równania cząstkowe stanu składu układu. Równania (36) uwzględniają ruch substancji na skutek procesu dyfuzji (33), strącania substancji w oparciu o model kinetyczny reakcji chemicznej, model przesylenia (24) oraz aglomeracji substancji (25). Rozwiązanie otrzymanych równań cząstkowych na bazie schematów siatkowych równań hiperbolicznych określa zmiany składu układu w czasie oraz kształt stacjonarnego procesu strącania. Uzyskiwane dane symulacyjne określały rozłożenie substancji w układzie umożliwiając określenie kształtu procesu na skutek zależności wytrącania w czasie. Ruch substancji na skutek dyfuzji oraz jej aglomeracja były ściśle zależne od czasu oraz ilości substancji wprowadzonych do układu. Powstające wzorce spełniały założenia prawa Matalona-Packtera oraz wykazywały jednakowe zależności jak w przypadku procesów rzeczywistych [16]. Opisane elementy pracy potwierdzają tezę 1.

Rozdzielenie skomplikowanego procesu detonacji na cząstkowe zmiany oraz ułożenie schematu obliczeniowego opisującego ewolucję parametrów pozwala na stworzenie algorytmu modelowania funkcji czasowych opisujących kluczowe zmienne układu (Algorytm 2). Zależności pomiędzy poszczególnymi zjawiskami zostały zachowane uwzględniając kolejność ich występowania w algorytmie oraz stosując dużą dokładność symulacji względem czasu (6.2.6). Ekspansja fali uderzeniowej była kluczowym elementem anali-

zowanym w trakcie prac. Dynamika procesu powodowała powstawanie nieliniowości na czole fali podmuchowej wynikające z nagłych zmian mierzonych parametrów układu. Zastosowanie praw zachowania Rankine-Hugoniota (55) oraz równania Naviera-Stockesa (6.1.9) do opisu frontu procesu propagacji fali uderzeniowej umożliwia wyznaczenie nieciągłych zmian na froncie fali. Zmiany w strefie dopalania, skutkujące podtrzymaniem prędkości fali oraz stopniowymi zmianami parametrów układu, wyznaczone były na podstawie praw zachowania oraz równań adwekcji (60). Dane symulacyjne zostały zestawione z danymi eksperymentalnymi pozyskanymi dzięki Sieć Badawcza Łukasiewicz – Instytut Przemysłu Organicznego, Grupa Badawcza Technik Wybuchowych potwierdzając poprawność opisanego schematu obliczeniowego. Otrzymane wyniki potwierdzają tezę 2

W przypadku symulacji ewolucji populacji komórkowych skupiono się na modyfikacjach algorytmu Gillespiego (Algorytmy 4 - 7). Wykorzystanie algorytmu Gillespiego oraz zastosowanie odpowiednich struktur danych środowiska programowania Python umożliwiające obliczenia równoległe oraz przechowywania danych dotyczących indeksów mutacji i indeksów komórek w postaci macierzy rzadkiej znacząco wpłynęło na czas trwania symulacji oraz zużycie pamięci (Rysunek 25). Celem modyfikacji było umożliwienie symulacji ewolucji wysokoliczebnych populacji z zachowaniem dokładnych danych symulacyjnych. Na podstawie danych generowane były statystyki VAF, kształt fali mutacji czy wykresy Mullera w celu analizy zmian w trakcie procesu. Modyfikacje zostały dostosowane do analizowanego procesu oraz wymaganych warunków akceptacji. Ewolucja populacji komórkowych została podzielona na dwa segmenty: ewolucja populacji mikrobiologicznej (drożdży) oraz rozwój komórek nowotworowych. W pierwszym przypadku weryfikacja modelu odbyła się poprzez zestawienie wyników symulacji z danymi literaturowymi [54]. Modyfikacja algorytmu umożliwiła symulację populacji złożonej z 5 milionów komórek w przypadku danych symulacyjnych, natomiast około 50 milionów komórek stosując początkowe dane doświadczalne. Uzyskane rozkłady linii komórkowych były zbliżone w obu eksperymentach, a dodatkowo symulacje komputerowe umożliwiły uzyskanie dodatkowych statystyk opisujących dynamikę rozwoju populacji potwierdzając tezę 3. Symulacje rozwoju komórek nowotworowych były oparte o dwa scenariusze: ewolucje klonalną oraz akumulację pozytywnych i negatywnych mutacji. W oparciu o scenariusz akumulacji mutacji określone zostały równania deterministyczne umożliwiające wyznaczenie zmian wielkości populacji. Model deterministyczny i stochastyczny zostały ze sobą zestawione oraz wypracowana została modyfikacja modelu deterministycznego powodująca zgodność wyników obu modeli, potwierdzając tezę 5.

Model stochastyczny, pomimo dłuższych procesów symulacji rozwoju populacji, umożliwia dokładniejsze śledzenie komórek. Scenariusz rozwoju klonalnego populacji komórkowej oparty był o występujące w trakcie rozwoju mutacji kierunkowe (o silnym pozytywnym efekcie) oraz pasażerskich (o słabym negatywnym/pozytywnym/neutralnym) efekcie. W trakcie prowadzenia badań nad modelem rozwoju klonalnego, opisane w pracy algorytmy zostały porównane oceniając możliwości wprowadzonych modyfikacji. Weryfikacja danych symulacyjnych z wykorzystaniem danych rzeczywistych sekwencjonowania DNA z bazy TCGA wymaga opracowania kroku analizy odzwierciedlającego rzeczywistą transkrypcję materiału genetycznego, uwzględniającą wartość pokrycia w eksperymentach sekwencjonowania (Rysunek 39). Dane symulacyjne uzyskiwane z modelu również musiały zostać zmodyfikowane w celu porównania do danych doświadczalnych. W tym celu wykorzystany został proces transkrypcji materiału genetycznego a jego kroki zostały zasymulowane w środowisku komputerowym modyfikując dane symulacyjne na wzór danych rzeczywistych. Wygenerowane na ich podstawie statystyki pokrywały się z danymi rzeczywistymi dowodząc poprawność modelu oraz potwierdzając tezę 4.

Wyznaczenie schematów obliczeniowych oraz zastosowanie modelowania numerycznego do opisu i symulacji rzeczywistych zjawisk chemicznych, fizycznych i biologicznych umożliwia dokładniejszą analizę procesów. Przeprowadzenie wstępnych badań z wykorzystaniem metod opisanych w pracy może umożliwić dokładniejsze zrozumienie parametrów procesu oraz lepsze ich dopasowanie do rzeczywistego eksperymentu. Ze względu na złożoność zjawisk rzeczywistych, czasu ich trwania oraz szkodliwość z nimi związanych, opisana w pracy problematyka może mieć kluczowe zastosowanie w usprawnieniu rzeczywistych badań.



## Bibliografia

- [1] Robin Smith. *Chemical process: design and integration*. John Wiley & Sons, 2005.
- [2] Krzysztof Pigon and Zdzisław Ruziewicz. *Chemia fizyczna*. Pan. Wyd. Naukowe, 1980.
- [3] Willem H Hundsdorfer, Jan G Verwer, and WH Hundsdorfer. *Numerical solution of time-dependent advection-diffusion-reaction equations*. Vol. 33. Springer, 2003.
- [4] Erhan Cinlar. *Introduction to stochastic processes*. Courier Corporation, 2013.
- [5] Oliver Ibe. *Markov processes for stochastic modeling*. Newnes, 2013.
- [6] James R Norris. *Markov chains*. 2. Cambridge university press, 1998.
- [7] Jack Karush. “On the chapman-kolmogorov equation”. In: *The Annals of Mathematical Statistics* 32.4 (1961), pp. 1333–1337.
- [8] Ralf Metzler. “Generalized Chapman-Kolmogorov equation: A unifying approach to the description of anomalous transport in external fields”. In: *Physical Review E* 62.5 (2000), p. 6233.
- [9] Åke Björck, Germund Dahlquist, and Stefan Paszkowski. *Metody numeryczne*. Państwowe Wydawnictwo Naukowe, 1987.
- [10] BN Biswas et al. “A discussion on Euler method: A review”. In: *Electronic Journal of Mathematical Analysis and Applications* 1.2 (2013), pp. 2090–2792.
- [11] David W Zingg and Todd T Chisholm. “Runge–Kutta methods for linear ordinary differential equations”. In: *Applied Numerical Mathematics* 31.2 (1999), pp. 227–238.
- [12] M Krzyżański. “Równania różniczkowe cząstkowe rzędu drugiego cz. I 1957, cz. II 1962”. In: *Warszawa, PWN, Biblioteka Matematyczna* 15 (), p. 21.
- [13] Hideki Nabika, Masaki Itatani, and István Lagzi. “Pattern Formation in Precipitation Reactions: The Liesegang Phenomenon”. en. In: *Langmuir* 36.2 (Jan. 2020), pp. 481–497. ISSN: 0743-7463, 1520-5827. DOI: 10.1021/acs.langmuir.9b03018.
- [14] Jarosław Bobek and Andrzej Polański. “Numerical modeling of the liesegang precipitation patterns with linear and radial geometries”. en. In: *Recent Advances in Computational Oncology and Personalized Medicine* 1 (2021), pp. 11–23.

- [15] Elizeth Ramírez-Álvarez et al. “On the dynamics of Liesegang-type pattern formation in a gaseous system”. en. In: *Scientific Reports* 6.1 (Mar. 2016), p. 23402. ISSN: 2045-2322. DOI: 10.1038/srep23402.
- [16] Harry W. Morse and George W. Pierce. “Diffusion und Übersättigung in Gelatine”. en. In: *Zeitschrift für Physikalische Chemie* 45U.1 (Sept. 1903), pp. 589–607. ISSN: 2196-7156, 0942-9352. DOI: 10.1515/zpch-1903-4529.
- [17] “Reaction-diffusion cellular automata model for the formation of Liesegang patterns”. In: 72 (Feb. 1994), pp. 1384–1387. DOI: 10.1103/PhysRevLett.72.1384.
- [18] K. Jablczynski. “The rhythmic formation of precipitates. Liesegang rings”. In: 33 (1923), pp. 1592–602. ISSN: 0037-8968.
- [19] The MathWorks Inc. *MATLAB version: 9.13.0 (R2022b)*. Natick, Massachusetts, United States, 2022. URL: <https://www.mathworks.com>.
- [20] David Granjon, Olivier Bonny, and Aurélie Edwards. “Coupling between phosphate and calcium homeostasis: a mathematical model”. en. In: *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 313.6 (Dec. 2017), F1181–F1199. ISSN: 1931-857X, 1522-1466. DOI: 10.1152/ajprenal.00271.2017.
- [21] Sonia Recillas et al. “Studies on the precipitation behavior of calcium phosphate solutions”. In: *Journal of Ceramic Processing Research* 13 (Feb. 2012), pp. 5–10.
- [22] Herbert S. Harned and Herman W. Parker. “The Diffusion Coefficient of Calcium Chloride in Dilute and Moderately Dilute Solutions at 25°”. In: *Journal of the American Chemical Society* 77.2 (Jan. 1955), pp. 265–266. ISSN: 0002-7863. DOI: 10.1021/ja01607a004.
- [23] A. Das and S. N. Changdar. “Tracer diffusion studies in the system phosphoric acid-disodium hydrogen phosphate-water by a radioactive method”. In: 45 (May 1995), pp. 773–778. ISSN: 0969-806X. DOI: 10.1016/0969-806X(94)00098-5.
- [24] Hui Zhang et al. “Three dimension Liesegang rings of calcium hydrophosphate in gelatin”. en. In: 71 (Sept. 2014), pp. 597–605. ISSN: 1573-4846. DOI: 10.1007/s10971-014-3411-8.
- [25] Arthur A Lefebvre. *Principles of combustion*. Wiley, 1992.
- [26] John D Anderson. *Computational fluid dynamics*. McGraw-Hill, 2010.

- [27] Yakov Borisovich Zeldovich. “The theory of detonation”. In: *Academy of Sciences of the USSR* 27 (1940), pp. 527–546.
- [28] EC Koch et al. *Handbook of combustion*. Wiley-VCH Verlag GmbH, 2010.
- [29] James H. Lee. *The Theory of Shock Waves and Detonations*. Cambridge University Press, 2008.
- [30] W. Fickett and W. C. Davis. *Detonation: Theory and Experiment*. Dover Publications, 1979.
- [31] Michael J. Kaneshige and John B. Zel’dovich. “Detonation properties of liquid explosives”. In: *Journal of Applied Physics* 78 (1995), pp. 896–906.
- [32] Brian Buchanan. *Explosions in Air*. Springer, 2001.
- [33] John Walter. *Shock Waves: An Introduction*. Springer, 2008.
- [34] Robert T. Beyer. *Nonlinear Acoustics*. Acoustical Society of America, 1986.
- [35] John D. Anderson Jr. *Fundamentals of Aerodynamics*. 3rd. McGraw-Hill Education, 2001.
- [36] H. W. Liepmann and A. Roshko. *Elements of Gasdynamics*. John Wiley & Sons, 1957.
- [37] Ascher H. Shapiro. *The Dynamics and Thermodynamics of Compressible Fluid Flow*. The Ronald Press Company, 1953.
- [38] Josef Henrych and G. R. Abrahamson. “The Dynamics of Explosion and Its Use”. In: *Journal of Applied Mechanics* 47.1 (Jan. 1980), p. 218. DOI: 10.1115/1.3153619.
- [39] Harold L. Brode. “Numerical Solutions of Spherical Blast Waves”. en. In: *Journal of Applied Physics* 26.6 (June 1955), pp. 766–775. ISSN: 0021-8979, 1089-7550. DOI: 10.1063/1.1722085.
- [40] RC Wang and GZ Zhao. *Terminal effect of projectile*. 1993.
- [41] D. T. Gillespie. “Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions”. In: *Journal of Physical Chemistry* 81.25 (1977), pp. 2340–2361. DOI: 10.1021/j100540a008.

- [42] M. A. Gibson and J. Bruck. “Efficient exact stochastic simulation of chemical systems with many species and many channels”. In: *Journal of Physical Chemistry A* 104.9 (2000), pp. 1876–1889. DOI: 10.1021/jp993732q.
- [43] N. G. Van Kampen. *Stochastic Processes in Physics and Chemistry*. 3rd. North-Holland, 1992. ISBN: 978-0-444-52965-7.
- [44] H. H. McAdams and A. Arkin. “Stochastic mechanisms in gene expression”. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 94.3 (1997), pp. 814–819. DOI: 10.1073/pnas.94.3.814.
- [45] A. M. Kierzek. “STOCKS: STOChastic Kinetic Simulations of biochemical systems with Gillespie algorithm”. In: *Bioinformatics* 18.3 (2002), pp. 470–481. DOI: 10.1093/bioinformatics/18.3.470.
- [46] H. Salis, V. Sotiropoulos, and Y. Kaznessis. “Multiscale Hy3S: Hybrid stochastic simulation for supercomputers”. In: *BMC Bioinformatics* 6.1 (2005). DOI: 10.1186/1471-2105-6-93.
- [47] C. Li and G. Rabitz. “A general analysis of exact solutions to master equations for nonlinear chemical systems”. In: *Journal of Chemical Physics* 132.12 (2010). DOI: 10.1063/1.3368679.
- [48] J. Elf and M. Ehrenberg. “Fast evaluation of fluctuations in biochemical networks with the linear noise approximation”. In: *Genome Research* 13.11 (2003), pp. 2475–2484. DOI: 10.1101/gr.1196503.
- [49] D. J. Wilkinson. *Stochastic Modelling for Systems Biology*. Chapman & Hall/CRC, 2006. ISBN: 978-1584885405.
- [50] D. T. Gillespie. “Stochastic simulation of chemical kinetics”. In: *Annual Review of Physical Chemistry* 58 (2007), pp. 35–55. DOI: 10.1146/annurev.physchem.58.032806.104637.
- [51] D. F. Anderson. “Incorporating postleap checks in tau-leaping”. In: *Journal of Chemical Physics* 122.18 (2005). DOI: 10.1063/1.1889442.
- [52] D. T. Gillespie. “The multiscale stochastic simulation algorithm (MSSA)”. In: *Journal of Chemical Physics* 138.17 (2013). DOI: 10.1063/1.4802990.
- [53] J. D. Murray. *Mathematical Biology I: An Introduction*. 3rd. Springer, 2002. ISBN: 978-0387952239.

- [54] Samuel F Levy et al. “Quantitative evolutionary dynamics using high-resolution lineage tracking”. In: *Nature* 519.7542 (2015), pp. 181–186.
- [55] Alex N Nguyen Ba et al. “High-resolution lineage tracking reveals travelling wave of adaptation in laboratory yeast”. In: *Nature* 575.7783 (2019), pp. 494–499.
- [56] Christopher V Rao, Darren M Wolf, and Adam P Arkin. “Control, exploitation and tolerance of intracellular noise”. In: *Nature* 420 (2002), pp. 231–237.
- [57] Daniel T Gillespie. “A rigorous derivation of the chemical master equation”. In: *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* 188 (1992), pp. 404–425.
- [58] Michael B Elowitz et al. “Stochastic Gene Expression in a Single Cell”. In: *Science* 297 (2002), pp. 1183–1186.
- [59] Andrei N Kolmogorov, Igor G Petrovskii, and Nikolai S Piskunov. “Study of the diffusion equation with growth of the quantity of matter and its application to a biology problem”. In: *Moscow University Mathematics Bulletin* 1 (1937), pp. 1–25.
- [60] Ronald A Fisher. “The wave of advance of advantageous genes”. In: *Annals of Eugenics* 7.4 (1937), pp. 355–369.
- [61] Michael M Desai and Daniel S Fisher. “The speed of evolution and maintenance of variation in asexual populations”. In: *Current Opinion in Genetics & Development* 17.6 (2007), pp. 491–498.
- [62] Akira Okubo and Simon A Levin. *Diffusion and ecological problems: modern perspectives*. Vol. 14. Springer Science & Business Media, 2001.
- [63] Luca Marchetti, Corrado Priami, and Vo Hong Thanh. “Simulation algorithms for computational systems biology”. In: *Handbook of Computational Molecular Biology* (2017), pp. 21–1.
- [64] Peter Nowell. “The clonal evolution of tumor cell populations”. In: *Science* 194.4260 (1976), pp. 23–28.
- [65] Mel Greaves and Carlo C Maley. “Clonal evolution in cancer”. In: *Nature* 481.7381 (2012), pp. 306–313.
- [66] et al. Kumar. “Passenger Mutations in More Than 2,500 Cancer Genomes: Overall Molecular Functional Impact and Consequences”. In: *Cell* 180.5 (2020), 915–927.e16. DOI: 10.1016/j.cell.2020.01.032.

- [67] Christopher D McFarland, Leonid A Mirny, and Kirill S Korolev. “Tug-of-war between driver and passenger mutations in cancer and other adaptive processes”. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 111.42 (2014), pp. 15138–15143.
- [68] Jarosław Gil, Andrzej Polański, and Krzysztof Szymiczek. “Improving Gillespie simulation algorithm for fitness in clonal evolution.” In: *Recent advances in computational oncology and personalized medicine. Vol. 2, The challenges of the future / Krukiewicz Katarzyna [i in.] (red.)* (2022), pp. 153–168.
- [69] Adam Streck, Tom L Kaufmann, and Roland F Schwarz. “SMITH: spatially constrained stochastic model for simulation of intra-tumour heterogeneity”. In: *Bioinformatics* 39.3 (2023), btad102.
- [70] Jarosław Gil and Andrzej Polański. “Modelling clonal evolution of tumours by using high resolution stochastic simulations”. In: *Recent advances in computational oncology and personalized medicine. Vol. 2, The challenges of the future / Krukiewicz Katarzyna [i in.] (red.)* (2023), pp. 34–47.
- [71] David F. Anderson. “A modified next reaction method for simulating chemical systems with time dependent propensities and delays”. In: *The Journal of Chemical Physics* 127.21 (2007), p. 214107.
- [72] Andrzej Polanski et al. “Propagation of weakly advantageous mutations in cancer cell population”. In: *arXiv preprint arXiv:2302.06573* (2023).
- [73] Jarosław Gil and Andrzej Polański. “Application of gillespie algorithm for simulating evolution of fitness of microbial population”. In: *Applied Computer Science* 18.4 (2022).
- [74] Jarosław Gil, Wojciech Łabaj, and Andrzej Polański. “Adaptation of birth rate in deterministic model for cancer cells population evolution scenario”. In: *Recent Advances in Computational Oncology and Personalized Medicine* (2024).

## Spis rysunków

- 1 **Stan układu.** Rysunek 1a prezentuje stan układu (ilość strąconego produktu) w czasie  $t = 0$ . Rysunek 1b po pewnym czasie pracy algorytmu. Dyfuzja elektrolitu zewnętrznego pokazana jest za pomocą strącania kolejnych pierścieni wewnątrz układu. Na osiach pionowej przedstawiony jest wymiar przestrzenny  $Y$ , na osiach poziomej wymiar przestrzenny  $X$ , kolory przedstawione na rysunkach określają ilość strąconego produktu zgodnie z legendą. . . . . 32
- 2 **1D model tworzenia wzorców Lieseganga.** Rysunek przedstawia ilość produktu wytrąconą w wyniku dyfuzji w określonym położeniu od początku/końca układu. Zgodnie z założeniem (5.2.1) elektrolit zewnętrzny napływa do układu z środowiska zewnętrznego. . . . . 33
- 3 **Zależności parametrów przewidywanych pasm.** Rysunek 3a przedstawia proporcjonalną zależność pozycji pasma od pierwiasta kwadratowego z czasu, co potwierdza zasadę czasową. Rysunek 3b przedstawia proporcjonalną zależność pozycji pasma od jego szerokości, co potwierdza zasadę szerokości. Rysunek 3c przedstawia proporcjonalną zależność odległości między kolejnymi pasmami od pozycji poprzedzającego pasma, co potwierdza prawo odstępów. . . . . 34
- 4 **2D model tworzenia wzorców Lieseganga.** Rysunek przedstawia ilość produktu wytrąconą w wyniku dyfuzji w określonym położeniu od wewnętrznej granicy układu. Geometria układu zakłada możliwość odzwierciedlenia układu w geometrii sferycznej z napływającym elektrolitem zewnętrznym jedynie z zewnątrz. Na osi pionowej przedstawiony jest wymiar przestrzenny  $Y$ , na osi poziomej wymiar przestrzenny  $X$ , kolory przedstawione na rysunku określają ilość strąconego produktu zgodnie z legendą. . . . . 36
- 5 **Zależności parametrów przewidywanych pasm.** Rysunek 5a przedstawia proporcjonalną zależność pozycji pasma od pierwiasta kwadratowego z czasu, co potwierdza zasadę czasową. Rysunek 5b przedstawia proporcjonalną zależność pozycji pasma od jego szerokości, co potwierdza zasadę szerokości. Rysunek 5c przedstawia proporcjonalną zależność odległości między kolejnymi pasmami, pozycją poprzedzającego pasma, co potwierdza prawo odstępów. . . . . 37

6	<b>Relatywna obserwacja frontu fali.</b> 6a przedstawia ruchomy front fali uderzeniowej, gdzie zakładana jest obserwacja frontu z zewnątrz. 6b przedstawia stacjonarny front fali, gdzie zakładana jest obserwacja fali zgodnie z prędkością jej poruszania. . . . .	50
7	<b>Geometria 2D.</b> Geometria ograniczona do przedziału $[-0.1, 0.1]$ w obu osiach. Każdy punkt przedstawia punkt wyznaczania wartości parametrów układu. Dla zaprezentowania uwzględnienia geometrii materiału wyrysowane zostały wartości w bardziej ograniczonym przedziale. . . . .	57
8	<b>Mapa frontu uderzeniowego.</b> Rysunek przedstawia ideę wyodrębniania frontu uderzeniowego, dla którego należy wyznaczyć parametry środowiska w sposób specjalny. . . . .	58
9	<b>Model fali uderzeniowej w przestrzeni 1D.</b> Rysunek przedstawia wygląd fali uderzeniowej w jednej chwili czasu. Pomarańczowa linia obrazuje wartości ciśnienia w zależności od odległości od środka detonacji. Niebieska linia symuluje wyniki rozwiązania modelu za pomocą metody charakterystyk. . . . .	65
10	<b>Dane eksperymentalne.</b> Rysunek przedstawia pomiar wartości fali nadciśnienia w odległości odpowiednio $0.5m$ , $1m$ , $1.5m$ i $2m$ oraz wygładzenie danych z wykorzystaniem modelu (68). Dane przedstawiają wartości nadciśnienia (napięcia mierzonego przez czujniki) względem czasu w czterech odległościach ustawionych na sferycznej fali. Dane zostały zebrane dzięki Sieć Badawcza Łukasiewicz – Instytut Przemysłu Organicznego, Grupa Badawcza Technik Wybuchowych . . . . .	66
11	<b>Weryfikacja modelu.</b> Rysunki przedstawiają pokrycie wartości nadciśnienia fali w czterech punktach pomiarowych. Niebieska linia przedstawia rozkład nadciśnienia w odległości od centrum detonacji, natomiast pomarańczowa prędkość (w liczbie Macha) frontu uderzeniowego. . . . .	67
12	<b>Geometria 2D układu.</b> Rysunek przedstawia dokładną geometrię układu w przestrzeni $[-0.1, 0.1]$ $[m]$ . Na rysunku został zaznaczony obszar zawierający w stanie początkowym jedynie trotyl. Pozostałe parametry (ciśnienie, temperatura, lepkość) zostały ustawione jako parametry środowiskowe. . . . .	68
14	<b>Rozkład prędkości fali.</b> Rysunek przedstawia rozkład prędkości fali w całej przestrzeni symulacji. Zauważalna jest zwiększona prędkość na froncie uderzeniowym jak również niestabilność nieliniowości układu. . . . .	68



13	<b>Rozkład substancji w symulacji.</b> Rysunek przedstawia 8 odrębnych przestrzeni reprezentujących skład fali podmuchowej. . . . .	69
15	<b>Rozkład ciśnienia.</b> Rysunek przedstawia rozkład ciśnienia wywołanego poprzez ruch masy podmuchowej, proces rozkładu materiału oraz dopalanie stałych produktów rozkładu. . . . .	70
16	<b>Zdarzenia ewolucyjne.</b> Schemat opisuje symbolicznie zdarzenia występujące w trakcie ewolucji populacji komórkowej - śmierć komórki, podział komórki oraz podział komórki z mutacją. . . . .	77
17	<b>Wykres Mullera dla całej populacji.</b> Rysunek przedstawia rozwój populacji w trakcie symulacji z uwzględnieniem podziału populacji na klonów. Różne klonów zostały zaznaczone różnymi kolorami. Ze względu na wielką liczbę klonów, te same kolory mogą zostać ponownie użyte dla nowo powstałych klonów. Rysunek został wygenerowany z użyciem biblioteki języka Python - pyfish [69]. . . . .	81
18	<b>Statystyki.</b> Rysunki przedstawiają przykładowe statystyki możliwe do wygenerowania przez program. Wartość parametru <i>count</i> w bloku (a) oznacza liczbę klonów o odpowiadającej wielkości określonej na osi poziomej. W bloku (b) na osi pionowej przedstawione są wartości logarytmu dziesiętnego z parametru <i>count</i> określającego liczbę mutacji występujących w fragmencie populacji. Dodatkowo kolorami została oznaczona przynależność mutacji do klonów dla danej wartości parametru <i>VAF</i> . Wartość parametru <i>count</i> w bloku (c) oznacza liczbę komórek opisanych jednakową wartością parametru dostosowania określoną na osi poziomej. Wartość parametru <i>count</i> w bloku (d) oznacza liczbę komórek posiadających jednakową liczbę mutacji określoną na osi poziomej. . . . .	82
19	<b>Schemat modelu deterministycznego.</b> Rysunek przedstawia schemat rozwoju populacji, zakładając, że populacja jest podzielona na podpopulacje ze względu na liczbę mutacji ( $k$ ) w komórkach. Wartość $N_k$ oznacza liczbę komórek posiadającą $k$ mutacji. $\mu_{dth}$ określa intensywność śmierci komórek, $\mu_{div}$ intensywność podziału komórek. W trakcie podziału jedna z komórek potomnych może uzyskać mutację z prawdopodobieństwem $p$ . . . . .	88

- 20 **Symulowane trajektorie rozwoju** (dla grup komórek zawierających więcej niż 100 komórek): czerwone linie - grupy o dobrym dostosowaniu, niebieskie linie - grupy o złym dostosowaniu, białe linie - grupy komórek, których kierunek rozwoju nie został jednoznacznie zdeterminowany. Na osi pionowej został zaznaczony logarytm dziesiętny z wielkości grupy komórkowej, na osi poziomej czas prowadzenia symulacji. . . . . 90
- 21 **Rozkłady wielkości linii komórkowych.** Trzy rysunki przedstawiają histogram wielkości grup komórkowych w trzech chwilach czasowych w trakcie symulacji. Na osi pionowej został przedstawiony parametr opisujący liczbę grup komórkowych zawierających liczbę komórek zgodnie z osią poziomą. Na osi poziomej został przedstawiony logarytm dziesiętny z liczby komórek w grupach komórkowych. Niebieska część określa linie komórkowe o neutralnym i negatywnym tempie wzrostu, pomarańczowa część reprezentuje rozwijające się linie. . . . . 91
- 22 **Symulowane trajektorie rozwoju na podstawie danych eksperymentalnych** (dla grup komórek zawierających więcej niż 100 komórek): czerwone linie - grupy o dobrym dostosowaniu, niebieskie linie - grupy o złym dostosowaniu, białe linie - grupy komórek których kierunek rozwoju nie został jednoznacznie zdeterminowany. Na osi pionowej został zaznaczony logarytm dziesiętny z wielkości grupy komórkowej, na osi poziomej czas prowadzenia symulacji. . . . . 93
- 23 **Rozkład linii komórkowych na podstawie danych eksperymentalnych.** Trzy rysunki przedstawiają histogram wielkości grup komórkowych w trzech chwilach czasowych w trakcie symulacji. Na osi pionowej został przedstawiony parametr opisujący liczbę grup komórkowych zawierających liczbę komórek zgodnie z osią poziomą. Na osi poziomej został przedstawiony logarytm dziesiętny z liczby komórek w grupach komórkowych. Niebieska część określa linie komórkowe o neutralnym i negatywnym tempie wzrostu, pomarańczowa część reprezentuje rozwijające się linie. . . . . 93

- 24 **Rozkład parametru przystosowania.** Rysunek przedstawia histogram wartości parametru przystosowania dla wszystkich grup komórkowych z uwzględnieniem poprawy wartości parametru w czasie. Rysunek przedstawia trzy histogramy zaznaczone odpowiednimi kolorami dla trzech chwilach czasowych symulacji. Na osi pionowej został przedstawiony parametr opisujący liczbę grup komórkowych posiadających parametr przystosowania zgodnie z opisem na osi poziomej. . . . . 94
- 25 **Porównanie czasu symulacji i zużycia pamięci.** Symulacje były prowadzone z wykorzystaniem algorytmu tau-leap oraz macierzowego w celu porównania czasu symulacji oraz wymaganej pamięci RAM. Eksperyment został powtórzony 5 razy. . . . . 96
- 26 **Porównanie fali mutacji.** Na rysunku zostało przedstawione porównanie fali mutacji dla algorytmu tau-leap oraz algorytmu zbinowanego. Fala mutacji jest głównym wyznacznikiem określenia podobieństwa algorytmów ze względu na przedstawienie sposobu akumulacji mutacji przez komórki. Rysunek przedstawia histogram liczby komórek posiadających jednakową liczbę mutacji określoną na osi poziomej. . . . . 97
- 27 **Problem stacjonarnej fali modelu deterministycznego.** Rysunek przedstawia dynamikę rozwoju populacji z wykorzystaniem scenariusza tylko mutacji pasażerskich o negatywnym wpływie. Populacja jest wymierająca o czym świadczy zmniejszająca się liczba komórek. Czerwonym kolorem zostały zaznaczone wyniki modelu stochastycznego, czarnym - modelu deterministycznego, z uwzględnieniem jednakowych parametrów symulacji. Aby podkreślić ruchomość fali mutacji trzy próbki czasowe zostały wyrysowane. . . . . 99
- 28 **Określanie parametru  $\alpha$ .** Rysunek przedstawia porównanie dziesięciu symulacji stochastycznych do deterministycznego modelu z uwzględnieniem wartości parametru  $\alpha$  w przedziale  $[0,10]$  w celu określenia wartości parametru  $\alpha$  dla minimalnej wartości parametru podobieństwa (88). Na osi pionowej została przedstawiona wartość parametru podobieństwa pomiędzy wynikami stochastycznymi a wynikami deterministycznymi, na osi poziomej została przedstawiona wartość parametru  $\alpha$ . . . . . 100

- 29 **Określanie parametru  $\alpha$ .** Rysunek przedstawia porównanie dziesięciu symulacji stochastycznych do deterministycznego modelu z uwzględnieniem wartości parametru  $\alpha$  w przedziale  $[0,1]$  w celu określenia wartości parametru  $\alpha$  dla minimalnej wartości parametru podobieństwa (88). Na osi pionowej została przedstawiona wartość parametru podobieństwa pomiędzy wynikami stochastycznym a wynikami deterministycznymi, na osi poziomej została przedstawiona wartość parametru  $\alpha$ . . . . . 100
- 30 **Określanie parametru  $\alpha$ .** Rysunek przedstawia porównanie symulacji stochastycznych do deterministycznego modelu z uwzględnieniem wartości parametru  $\alpha$  w przedziale  $[0,1]$ . Odległość fal mutacji pomiędzy modelami wyznaczana była w oparciu o parametr podobieństwa (88) dla generowanych danych stochastycznych (7500 generacji z krokiem co 50 generacji) w zależności od prawdopodobieństwa mutacji w zakresie  $[0, 0.05]$  oraz efektu mutacji w zakresie  $[0, (-)0.005]$ . . . . . 102
- 31 **Zależność parametru  $\alpha$  od efektu mutacji w funkcji potęgowej.** Na rysunku przedstawiono dopasowanie funkcji potęgowej do rozkładu minimalnej wartości parametru  $\alpha$  w zależności od wartości efektu mutacji. . . . 103
- 32 **Dopasowanie fali mutacji modelu deterministycznego i stochastycznego.** Rysunek przedstawia dynamikę rozwoju populacji z wykorzystaniem scenariusza tylko mutacji pasażerskich o negatywnym wpływie. Populacja jest wymierająca o czym świadczy zmniejszająca się liczba komórek. Czerwonym kolorem zostały zaznaczone wyniki modelu stochastycznego, czarnym - modelu deterministycznego, z uwzględnieniem jednakowych parametrów symulacji. Rysunek uwzględnia model deterministyczny ze zmodyfikowaną funkcją  $N_{fp}$  oraz parametrem  $\alpha = 0.12$  potwierdzając dopasowanie fali mutacji modelu deterministycznego i stochastycznego. . . . . 104
- 33 **Histogram czasu życia klonów.** Rysunki przedstawiają histogram czasu życia klonów w trakcie rozwoju populacji. Na osiach pionowych został przedstawiony parametr opisujący liczbę klonów obecnych w populacji przez określoną na osi poziomej liczbę generacji. . . . . 105

- 34 **Wykres rozkładu klonów dla mutacji pasażerskich negatywnych.** Rysunek przedstawia rozwój populacji w trakcie symulacji z uwzględnieniem podziału populacji na klony. Różne klony zostały zaznaczone różnymi kolorami. Ze względu na wielką liczbę klonów, te same kolory mogą zostać ponownie użyte dla nowo powstałych klonów. Zmiany dominującego klonu w przypadku negatywnych mutacji pasażerskich są częste. Rysunek został wygenerowany z użyciem biblioteki języka Python - pyfish [69]. . . . . 106
- 35 **Wykres rozkładu klonów dla mutacji pasażerskich pozytywnych.** Rysunek przedstawia rozwój populacji w trakcie symulacji z uwzględnieniem podziału populacji na klony. Różne klony zostały zaznaczone różnymi kolorami. Ze względu na wielką liczbę klonów, te same kolory mogą zostać ponownie użyte dla nowo powstałych klonów. Zmiany dominującego klonu w przypadku pozytywnych mutacji pasażerskich nie są częste. Rysunek został wygenerowany z użyciem biblioteki języka Python - pyfish [69]. . . 107
- 36 **Statystyki VAF.** Rysunek przedstawia statystykę VAF dla całej populacji w określonym punkcie rozwoju, kiedy rozwój populacji jest już w zaawansowanym stanie (około 95% czasu symulacji). Wartości przedstawione na osi pionowej określają liczbę mutacji w skali logarytmicznej występujących w populacji zgodnie z parametrem opisanym na osi poziomej. . . . . 108
- 37 **Statystyka VAF dla danych rzeczywistych.** Dane eksperymentalne zostały pobrane z bazy TCGA. Wartości przedstawione na osi pionowej określają liczbę mutacji występujących w populacji zgodnie z parametrem opisanym na osi poziomej. . . . . 109
- 38 **Statystyka VAF wyselekcjonowanych danych symulacyjnych.** Rysunek przedstawia statystykę VAF dla mutacji pozytywnych po selekcji zgodnie z pokryciem danych rzeczywistych. Wartości przedstawione na osi pionowej określają liczbę mutacji występujących w populacji zgodnie z parametrem opisanym na osi poziomej. . . . . 109
- 39 **Podobieństwo statystyk VAF.** Rysunek przedstawia wykres podobieństwa pomiędzy histogramem statystyki VAF dla danych rzeczywistych i danych symulacyjnych po selekcji. Kolorem niebieskim został oznaczony histogram danych rzeczywistych, kolorem czerwonym histogram danych symulacyjnych. . . . . 110

## Spis tabel

1	<b>Założenia początkowe dotyczące składu układu w chwili <math>t=0</math>.</b> Podane założenia determinują, który elektrolit będzie traktowany jako wewnętrzny (a) oraz zewnętrzny (b). Początkowe wartości stężeń substratów wynoszą odpowiednio $a_0, b_0$ . Ilość produktu reakcji (22) opisuje funkcja $p$ , natomiast wymiary układu są określone poprzez długość $L$ oraz promień $R$ . . . . .	28
2	<b>Założenia graniczne dla układu.</b> Lewa kolumna przedstawia założenia graniczne dla układu 1D, prawa dla układu 2D. . . . .	29
3	<b>Parametry modelu eksperymentalnego.</b> . . . . .	30
4	<b>Przewidywane dane dotyczące pasm.</b> . . . . .	35
5	<b>Przewidywane dane dotyczące pasm.</b> Ze względu na bardziej rzeczywisty charakter danych wartości różnią się od modelu 1D. . . . .	36
6	<b>Parametry początkowe symulacji.</b> Lepkość oraz skład materiału jest zależny od masy i objętości materiału. Lepkość środowiska zewnętrznego została przyjęta jako sumaryczna lepkość tlenu i azotu. Każdy parametr został ustalony dla skończonej objętości $1mm^3$ . . . . .	56
7	<b>Parametry modelu rozwoju populacji drożdży.</b> . . . . .	89

## Spis algorytmów

1	<b>Pseudokod algorytmu dla modelu (26).</b> W programie Matlab została wykorzystana biblioteka PDE solver dla rozwiązywania układu równań cząstkowych w jednym punkcie czasowym. Ogólny zapis algorytmu obowiązuje dla geometrii 1D i 2D. . . . .	31
2	<b>Pseudokod działania schematu symulacji.</b> . . . . .	55
3	<b>Algorytm wyznaczania temperatury.</b> Temperatura jest ściśle zależna od sumarycznego efektu cieplnego procesu, który zależne jest od temperatury. Wymagane jest przybliżanie wartości temperatury poprzez przybliżanie jej wartości, wyznaczanie sumarycznego ciepła i porównywania z sumarycznym efektem cieplnym procesu. Dane dotyczące ciepła molowego substancji są stabelaryzowane w zakresie temperatur $100-6000[K]$ z krokiem $co\ 100[K]$ . . . . .	62

4	<b>Pseudokod algorytmu Gillespiego.</b> Podany pseudokod przedstawia implementację algorytmu Gillespiego w wersji podstawowej. . . . .	83
5	<b>Pseudokod algorytmu Gillespiego w wersji tau-leap.</b> Podany pseudokod przedstawia implementację algorytmu Gillespiego w wersji tau-leap. Parametr $\tau$ określa krok czasowy - wszystkie zdarzenia ewolucyjne o czasie mniejszym niż $\tau$ zostają wykonane. . . . .	84
6	<b>Pseudokod algorytmu Gillespiego w wersji zbinowanej.</b> Binowanie polega na grupowaniu komórek względem charakterystycznej cechy a następnie symulacja rozwoju grup komórek. . . . .	85
7	<b>Pseudokod algorytmu Gillespiego w wersji macierzowej.</b> Podejście macierzowe dotyczy przechowywania i zapisywania danych. Populacja, podzielona na klony, jest reprezentowana przez macierze dla których wiersze odpowiadają komórkom klonu a kolumny mutacjom występującym w całej populacji. . . . .	86