

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Karolis Petrauskas

**KOMPIUTERINIS SUDĖTINĖS GEOMETRIJOS
BIOJUTIKLIŲ MODELIAVIMAS**

Daktaro disertacija
Fiziniai mokslai, informatika (09 P)

Vilnius, 2011

Disertacija rengta 2006–2010 metais Vilniaus universitete.

Mokslinis vadovas:

prof. dr. Romas Baronas (Vilniaus universitetas, fiziniai mokslai, informatika — 09P)

Disertacija parengta įgyvendinant projektą „Kompiuterinių metodų, algoritmų ir įrankių efektyviam sudėtingos geometrijos biojutiklių modeliavimui ir optimizavimui sukūrimas“, finansuojamą iš ES Socialinio fondo pagal VP1-3.1-ŠMM-07-K priemonę „Parama mokslininkų ir kitų tyrėjų mokslinei veiklai (Visuotinė dotacija)“ lėšų.

Turinys

Santrumpos	5
Įvadas	6
Tyrimų sritis ir problemos aktualumas	6
Tyrimo objektas	7
Darbo tikslas ir uždaviniai	8
Tyrimų metodika	8
Darbo rezultatai ir mokslinis naujumas	9
Praktinė darbo rezultatų reikšmė	9
Ginami teiginiai	10
Darbo rezultatų aprobavimas	10
Disertacijos struktūra	11
1 Kompiuterinis biojutiklių modeliavimas	13
1.1 Modelių sudarymo būdai	15
1.2 Biojutiklių modeliavimas diferencialinėmis lygtimis dalinėmis išvestinėmis	16
1.3 Struktūrinių biojutiklio savybių modeliavimas	19
1.4 Bedimensiniai biojutiklių modeliai	21
1.5 Analiziniai sprendiniai	22
1.6 Skaitiniai sprendimo metodai	23
1.6.1 Baigtinių skirtumų metodas	23
1.6.2 Kintamų krypčių metodas	25
1.7 Modelių apibrėžimo kalbos	26
1.7.1 SBML	26
1.7.2 CellML	29
1.8 Reakcijos-difuzijos sistemų modeliavimo priemonės	30
1.9 Apibendrinimas	31
2 Matematiniai modeliai biojutikliams su CNT elektrodu bei perforuota membrana	33
2.1 Biojutiklis su anglies nanovamzdelių elektrodu	34

2.1.1	Matematinis modelis biojutikliui su CNT elektrodu . . .	35
2.1.2	Elektrocheminės reakcijos modeliavimas	41
2.2	Biojutiklio su perforuota membrana modeliavimas vienmatėje erdvėje	43
2.2.1	Dvimatis matematinis modelis	45
2.2.2	Vienmatis matematinis modelis	48
2.2.3	Perforuotos membranos modeliavimas dviem sluoksniais	52
2.3	Apibendrinimas	54
3	Apibendrintas sudėtinės geometrijos biojutiklių modelia- vimas	56
3.1	Aprašo kalba	57
3.2	Programinės įrangos architektūra	61
3.2.1	Branduolys	62
3.2.2	Vartotojo sąsaja	66
3.2.3	Baigtinių skirtumų sprendėjai	68
3.3	Apibendrinimas	78
4	Biojutiklio savybių tyrimas	79
4.1	Biojutiklio su CNT elektrodu modelio tyrimas	79
4.1.1	Modelio rezultatų atitikimas eksperimentams	82
4.1.2	Elektrocheminės reakcijos greičio įtaka	82
4.2	Biojutiklio su CNT elektrodu savybių tyrimas	83
4.2.1	Nanovamzdelių struktūros įtakos tyrimas	84
4.2.2	Fermento koncentracijos įtakos tyrimas	85
4.2.3	Fermento sluoksnio storio įtakos tyrimas	86
4.2.4	Anglies nanovamzdelių sluoksnio storio įtakos tyrimas . .	87
4.2.5	Membranos perforacijos įtakos tyrimas	88
4.3	Vienmačio modelio taikymas biojutikliui su perforuota memb- rana	90
4.3.1	Abstrakčiojo difuzijos koeficiento apskaičiavimo procedūra	91
4.3.2	Fermento kiekio membranos skylutėse įtaka 1-D modelio tikslumui	93
4.3.3	Membranos perforacijos įtaka 1-D modelio tikslumui . .	95
4.3.4	Perforuotos membranos modeliavimas dviem sluoksniais	97
4.4	Apibendrinimas	98
	Išvados	99
	Literatūra	100

Santrumpos

1-D	Vienmatė erdvė.
2-D	Dvimatė erdvė.
C++	Objektiškai orientuota programavimo kalba.
CellML	Biologinių modelių aprašo kalba.
CNT	Anglies nanovamzdelis (angl. Carbon Nanotube).
FieldML	Lauko modelių aprašo kalba (angl. Field Modeling/Markup Language).
MathML	Matematikos žymėjimo kalba (angl. Mathematical Markup Language).
MIRIAM	Projektas, kurio tikslas yra standartizuoti minimalią modelių anotacijai reikalingą informaciją (angl. Minimal Information Required In the Annotation of Models).
PĮ	Programinė įranga.
RDF	Resursų aprašo kalba (angl. Resource Description Framework).
SBML	Biologinių sistemų aprašo kalba (angl. Systems Biology Markup Language).
SBO	Biologinių sistemų ontologija (angl. Systems Biology Ontology).
UML	Modeliavimo kalba (angl. Unified Modeling Language).
XML	Išplečiamoji ženklinimo kalba (angl. Extensible Markup Language).

Įvadas

Tyrimų sritis ir problemos aktualumas

Biojutikliai yra analitiniai įrenginiai, skirti medžiagoms aptikti bei jų koncentracijoms matuoti. Pagrindinės biojutiklio sudedamosios dalys yra biologiškai aktyvi medžiaga, paprastai fermentas, gebantis atpažinti konkrečią medžiagą ir keitiklis, transformuojantis biologinį atpažinimo faktą į elektrinį signalą. Šis elektrinis signalas sustiprinamas, apdorojamas ir pateikiamas biojutiklio vartotojui [1–3].

Biojutikliai taikomi įvairiose srityse, o ypač medicinoje, aplinkos užterštumo tyrimuose bei narkotinių medžiagų aptikimui. Jie yra plačiai taikomi, nes yra labai jautrūs, pigūs ir patikimi prietaisai [4–7]. Pagal „Global Industry Analysts Inc.“ atliktą tyrimą, biojutiklių rinka 2009 metais sudarė apie 8.2 milijardo JAV dolerių ir tikimasi tolimesnio šios rinkos augimo, kasmet apie 6.3% [8].

Kuriant naują biojutiklį, daug darbo ir lėšų skiriama eksperimentiniams bandymams bei biojutiklių kalibravimui. Kadangi fermentai yra brangios medžiagos, tokių eksperimentų vykdymas yra brangus. Siekiant sumažinti fizinių eksperimentų skaičių, pasitelkiamas matematinis biojutikliuose vykstančių procesų modeliavimas [9, 10]. Šie procesai aprašomi netiesinėmis diferencialinėmis lygtimis dalinėmis išvestinėmis [11, 12].

Biojutiklių veikimą aprašančių lygčių analiziniai sprendiniai žinomi tik atskiriems atvejams. Tiriant sudėtingos struktūros biojutiklius plačiame tiriamų medžiagų koncentracijų diapazone, matematinio modelio lygtims spręsti tenka naudoti skaitinius metodus. Šiame darbe taikomi baigtinių skirtumų bei kintamų krypčių metodai [13].

Biojutikliai kuriami naudojant įvairius keitiklių veikimo principus [14]. Vieni plačiausiai taikomų yra optiniai [15] ir amperomeriniai [16] biojutikliai. Optinių biojutiklių keitiklio veikimas pagrįstas šviesos sugėrimu ar išskyrimu. Amperometriniai biojutikliai veikia elektrocheminės reakcijos pagrindu. Tokios reakcijos metu išlaisvinami elektronai yra surenkami

elektrodo ir sudaro elektros srovę, kuri laikoma biojutiklio atsaku.

Konstruojant biojutiklius, naudojamos įvairios biologiškai aktyvios medžiagos [17]. Jų tikslas yra atpažinti konkrečias medžiagas. Biojutikliuose neretai naudojamos kelių pakopų reakcijos. Fermentinės reakcijos taip pat pasižymi skirtingomis kinetinėmis savybėmis. Paprasčiausių fermentinių reakcijų vyksmas yra pakankamai tiksliai aprašomas Michaelis-Menten kinetika, tačiau praktikoje reakcijos būna sudėtingesnės, jų kinetika aprašoma sudėtingesnėmis lygtimis.

Realūs biojutikliai turi sudėtingą struktūrą. Jie būna sudaryti iš skirtingomis savybėmis pasižyminčių sluoksnių. Biojutiklių konstravimui naudojamos perforuotos ir selektyvios membranos, porėtos medžiagos ir t.t.. Viena tokių medžiagų yra anglies nanovamzdeliai [18]. Dėl savo unikalių savybių, ši medžiaga plačiai taikoma pramonėje. Pastaruoju metu anglies nanovamzdeliai imti taikyti kuriant labai aukšto jautrumo biojutiklius [3, 14, 19–24].

Paprasčiausias amperometrinis biojutiklis susideda iš elektrodo bei jo paviršiuje įtvirtinto fermento. Tokio biojutiklio veiksmo modeliavimui pakanka jame vykstančius procesus modeliuoti atkarpoje, atitinkančioje biojutiklio pjūvį viename jo paviršiaus taške. Tokio biojutiklio modelyje reakcijos-difuzijos lygtys apibrėžia procesus visoje modeliuojamoje srityje vienodai. Sudėtingesnės struktūros biojutiklių modelių apibrėžimui neretai tenka naudoti dviejų matmenų erdvę, konstruoti modelį iš sričių, kuriose vykstantys procesai aprašomi skirtingomis lygtimis.

Įprastai, modeliuojant biojutiklius, kiekvienam struktūriškai naujam biojutikliui sudaromas matematinis modelis. Tuomet jis keičiamas skaitiniu ir įgyvendinama programinė įranga, leidžianti spręsti skaitinio modelio lygčių sistemą [11]. Matematinį bei skaitinių modelių kūrimas yra daug atidumo reikalaujantis darbas. Automatizuotas tokių modelių bei programų sudarymas leistų efektyviau vykdyti biojutiklių modeliavimą, šį darbą padaryti paprastesniu, atsparesniu klaidoms.

Tyrimo objektas

Šios disertacijos tyrimų objektas yra matematiniai ir kompiuteriniai biojutiklių modeliai, aprašantys biojutiklių, sudarytų iš kelių skirtingas savybes turinčių dalių, veikimą. Disertacijoje nagrinėjami modeliai formuluojami vienmatėje bei dvimatėje erdvėje, aprašomi diferencialinėmis lygtimis dalinėmis išvestinėmis su netiesiniais nariais ir sprendžiami skaitiškai, naudojant baigtinių skirtumų metodą. Skaitiniai modeliai įgyvendinami kompiuterine programa.

Darbo tikslas ir uždaviniai

Šio darbo tikslas yra automatizuoti biojutiklių, kurių matematiniai modeliai aprašomi diferencialinėmis reakcijos-difuzijos tipo lygtimis vienmatėje arba dvimatėje erdvėje, kompiuterinių modelių sudarymą ir, taikant kompiuterinį modeliavimą, ištirti konkrečių biojutiklių savybes. Tikslui pasiekti buvo sprendžiami šie uždaviniai:

1. Pasiūlyti fermentu prisotinto anglies nanovamzdelių elektrodo, taikomo konstruojant biojutiklius, modeliavimo būdą ir sudaryti biojutiklio su perforuota membrana ir anglies nanovamzdelių elektrodu modelį.
2. Ištirti perforuotos membranos, taikomos biojutikliuose, modeliavimo būdus ir jų taikymo aplinkybes.
3. Apibendrinti vienmatėje ir dvimatėje erdvėje formuluojamų modelių struktūrą biojutikliams, sudarytiems iš kelių skirtingas savybes turinčių dalių.
4. Pasiūlyti biojutiklių aprašo kalbą, leidžiančią formuluoti biojutiklių modelius dalykinės srities sąvokomis, bei sukurti algoritmus ir lanksčią programinę įrangą, leidžiančią vykdyti biojutiklių, kurių modeliai formuluojami vienmatėje arba dvimatėje erdvėje, veikimo modeliavimą.
5. Taikant sukurtą programinę įrangą, ištirti pasiūlytų modelių adekvatumą bei nagrinėjamų biojutiklių geometrinių ir struktūrinių savybių įtaką biojutiklio elgsenai.

Tyrimų metodika

Disertacijoje nagrinėjami biojutiklių modeliai buvo formuluojami netiesinėmis diferencialinėmis lygtimis dalinėmis išvestinėmis. Modelių lygčių sistemoms aproksimuoti buvo taikomi baigtinių skirtumų bei kintamų kryptinių metodai. Disertacijoje pateikti biojutiklių tyrimai buvo atliekami taikant kompiuterinį modeliavimą.

Siekiant sukurti programinę įrangą, užtikrinančią automatizuotą biojutiklių matematinų modelių sudarymą bei jų sprendimą, buvo tiriami publikuoti biojutiklių modeliai, sisteminamos modelių struktūrinės dalys ir jų jungimo būdai.

Darbo rezultatai ir mokslinis naujumas

1. Sudarytas matematinis modelis biojutikliui su anglies nanovamzdelių elektrodu. Taikant kompiuterinį modeliavimą ištirtas modelio adekvatumas.
2. Nustatyti kriterijai, apibrėžiantys, kada biojutiklį su perforuota membrana galima modeliuoti vienmačiu modeliu. Pasiūlyta apibendrintojo difuzijos koeficiento radimo procedūra.
3. Susisteminti elementai, naudojami biojutiklių modelių formulavimui, pagrindinį dėmesį skiriant biojutiklio struktūrinėms savybėms modeliuoti.
4. Apibrėžta biojutiklių modelių aprašo kalba ir sukurta programinė įranga, leidžianti modeliuoti biojutiklių veikimą vienmačiais modeliais arba modeliais, formuluojamais stačiakampėje dvimatės erdvės srityje.
5. Taikant sukurta biojutiklių modeliavimo programinę įrangą, ištirta biojutiklio su anglies nanovamzdelių elektrodu struktūrinių ir geometrinių savybių įtaka biojutiklio elgsenai.

Praktinė darbo rezultatų reikšmė

Disertacijoje pateiktas modelis biojutikliui su anglies nanovamzdelių elektrodu leidžia tirti biojutiklio savybes ir jame vykstančius procesus. Pasiūlytas nanovamzdelių elektrodo modeliavimo būdas gali būti taikomas ir kitų biojutiklių, kuriuose naudojamas toks elektrodas, modeliavimui.

Darbe nustatyti kriterijai, apibrėžiantys, kada galima naudoti vienmatį modelį biojutikliams su perforuota membrana. Daugeliu atvejų tai leidžia biojutiklių veikimo modeliavimą vykdyti daug efektyviau, nei tai galima atlikti naudojant dvimatėje erdvėje formuluojamus modelius.

Sukurta programinė įrangą galima naudoti kompiuterizuotam biojutiklių savybių tyrimui. Naudojantis šia programine įranga galima lengviau formuluoti sudėtingos struktūros biojutiklių modelius bei vykdyti jų veikimo modeliavimą. Tai leidžia lengviau tirti struktūrinių biojutiklio pakeitimų įtaką jų veikimui. Ši programinė įranga taip pat gali būti efektyviai naudojama naujų biojutiklių modelių formulavimui, nes sudaro galimybes lengviau patikrinti modelio teisingumą.

Kompiuterinių eksperimentų pagalba nustatytos biojutiklių savybės gali būti panaudotos kuriant efektyvesnius biojutiklius.

Disertacijos rezultatai panaudoti įgyvendinant projektus „Bioelektrokatalizė sintezėje ir analizėje (BIOSA)“, kuri finansavo Lietuvos mokslo taryba (sutarties Nr. PBT-04/2010) ir „Kompiuterinių metodų, algoritmų ir įrankių efektyviam sudėtingos geometrijos biojutiklių modeliavimui ir optimizavimui sukūrimas“, finansuojamą iš ES Socialinio fondo pagal VP1-3.1-ŠMM-07-K priemonę „Parama mokslininkų ir kitų tyrėjų mokslinei veiklai (Visuotinė dotacija)“ lėšų.

Ginami teiginiai

1. Biojutiklius su anglies nanovamzdelių elektrodu galima modeliuoti makroskopiniame lygyje, nanovamzdelių sritį laikant homogeniška.
2. Modeliai, formuluojami vienmatėje erdvėje, gali būti taikomi tiksliai biojutiklių su išorine perforuota membrana modeliavimui, tačiau ne visais atvejais.
3. Biojutiklių modeliai, formuluojami stačiakampėje dvimatės erdvės srityje, nagrinėjant geometrines jų savybes, gali būti apibendrinti ir surasti primityvai, iš kurių tokie modeliai gali būti konstruojami.
4. Biojutiklių su anglies nanovamzdelių elektrodu veikimas yra žymiai įtakojamas struktūrinių anglies nanovamzdelių savybių.

Darbo rezultatų apibavimas

Straipsniai periodiniuose recenzuojamuose leidiniuose

1. Karolis Petrauskas, Romas Baronas. Biojutiklių, modeliuojamų dvimatėje erdvėje, kompiuterinių modelių automatizuotas sudarymas. *Informacijos mokslai*. 2007, 42–43, p. 108–113. ISSN 1392-0561.
2. Karolis Petrauskas, Romas Baronas. Computational Modelling of Biosensors with an Outer Perforated Membrane. *Nonlinear Analysis: Modelling and Control*. 2009, 14(1), p. 85–102. ISSN 1392-5113.
3. Karolis Petrauskas. Kompiuterinis biojutiklių su perforuota ir selektyvia membrana modeliavimas vienmačiu keturių sluoksnių modeliu. *Informacijos mokslai*. 2009, 50, p. 328–333. ISSN 1392-0561.
4. Romas Baronas, Juozas Kulys, Karolis Petrauskas, Julija Razumienė. Modelling carbon nanotube based biosensor. *Journal of Mathematical Chemistry*. 2011, 49(5), p. 995–1010. ISSN 1572-8897.

Publikacijos konferencijų medžiagoje

1. Karolis Petrauskas, Romas Baronas. Biojutiklių su perforuota membrana vienmačio modelio adekvatumo tyrimas. *Informacinės Technologijos 2007: Konferencijos pranešimų medžiaga*. 2007, p. 422–426. ISSN 1822-6337.

Pranešimai mokslinėse konferencijose

1. Konferencija „Kompiuterininkų dienos 2007“, Klaipėda, 2007. Pranešimo tema „Biojutiklių, modeliujamų dvimatėje erdvėje, kompiuterinių modelių automatizuotas sudarymas“.
2. Konferencija „Informacinės technologijos 2007“, Kaunas, 2007. Pranešimo tema „Biojutiklio su perforuota membrana vienmačio modelio adekvatumo tyrimas“.
3. Konferencija „Mathematical Modelling and Analysis“, Tartu, Estija, 2008. Pranešimo tema „Computational Modelling of Biosensors Covered with a Perforated Membrane“.
4. Konferencija „Kompiuterininkų dienos 2009“. Kaunas, 2009. Pranešimo tema „Kompiuterinis biojutiklių su perforuota ir selektyvia membrana modeliavimas vienmačiu keturių sluoksnių modeliu“.
5. Konferencija „Eighth International Conference of Computational Methods in Sciences and Engineering“, Kos, Graikija, 2010. Pranešimo tema „Computational Modeling of Biosensors with a Carbon Nanotube Electrode and an Outer Perforated Membrane“.

Disertacijos struktūra

Disertaciją sudaro 4 skyriai. Pirmajame skyriuje pateikiama literatūros apžvalga. Jame apžvelgiama biojutiklių modeliavimo metodika bei esami pasiekimai.

Antrajame skyriuje pateikiami originalūs biojutiklių matematiniai modeliai. Šiame skyriuje pateiktas matematinis modelis biojutikliui su anglies nanovamzdelių elektrodu ir supaprastinti modeliai biojutikliams su perforuota membrana bei anglies nanovamzdelių elektrodais. Pastarieji biojutiklių modeliavimą leidžia vykdyti efektyviau.

Trečiajame skyriuje susistemintos biojutiklių modeliuose naudojamos struktūros, pasiūlyta šių struktūrų jungimo metodika bei aprašyti pagrindiniai biojutiklių modeliavimo programų sistemos architektūriniai sprendimai.

Ketvirtajame skyriuje pateikiami pasiūlytų biojutiklių modelių adekvatumo ir modeliuojamų biojutiklių elgsenos tyrimai. Tyrimai atlikti taikant sukurta programinę įrangą (aprašyta 3 skyriuje), leidžiančią automatizuoti skaitinių bei kompiuterinių biojutiklio modelių sudarymą bei biojutiklių veiksmo modeliavimą.

1 skyrius

Kompiuterinis biojutiklių modelia- vimas

Pagrindinis veiksnys, lemiantis biojutiklio veikimą, yra jame vykstančios reakcijos. Reakcijų kinetiką aprašančios konstrukcijos yra privaloma biojutiklio modelio dalis [11, 12]. Fermentinės reakcijos būna įvairių tipų, o jų kinetika aprašoma skirtingomis lygtimis [25]. Vienas paprasčiausių ir plačiai taikomų fermentinės reakcijos kinetikos modelių yra Michaelis-Menten modelis. Šis modelis formuluojamas fermentinėms reakcijoms vykstančioms pagal schemą



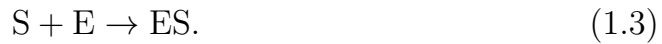
kur S yra fermentinės reakcijos atpažįstamoji medžiaga — substratas, E yra fermentas, P — reakcijos produktas, o ES yra fermento-substrato kompleksas. Tokioje schemoje laikoma, kad pirmoji reakcija yra grįžtamoji, o antroji, kurioje fermento-substrato kompleksas skyla į fermentą ir produktą — negrįžtamoji. Darant prielaidą, kad pirmoji reakcija pasiekia pusiausvyros būseną labai greitai, reakcijos greitis gali būti išreikštas taip:

$$R_{MM} = \frac{V_{max}S}{K_M + S}, \quad (1.2)$$

kur S yra substrato koncentracija, V_{max} — maksimalusis reakcijos greitis, ir K_M yra Michaelis konstanta, charakterizuojanti fermento E savybes [1, 2, 25].

Michaelis-Menten kinetika tinkama aprašyti tik paprasčiausias fermentines reakcijas. Konstruojant biojutiklius dažnai naudojamos kelių pakopų reakcijos, be to prielaida, apie kvazi-stacionarias reakcijas, yra teisinga ne visais atvejais. Tokiais atvejais, kiekviena reakcija nagrinėjama atskirai, o modelyje atsižvelgiama ir į tarpinių medžiagų koncentracijas. Pvz. re-

akcijų schemoje (1.1) reakciją, kurioje substratas ir fermentas susijungia į kompleksą, galima užrašyti taip:



Šios redukcijos-oksidacijos reakcijos greitis gali būti išreikštas medžiagų koncentracijų sandauga padauginta iš reakcijos greičio koeficiento,

$$R_{RO} = kSE, \quad (1.4)$$

kur k yra reakcijos (1.3) greičio koeficientas, o E — fermento koncentracija. Fermentinės reakcijos taip pat gali skirtis tuo, kokį vaidmenį toje reakcijoje atlieka viena ar kita medžiaga. Vienas iš tokių atvejų yra fermentinės reakcijos su inhibicija [25]. Tokios fermentinės reakcijos taikomos ir konstruojant biojutiklius [26–28].

Biojutikliuose vykstantys procesai yra pastebimai įtakojami medžiagų difuzijos. Sudarant biojutiklių modelius dažniausiai į šiuos procesus atsižvelgiama, todėl biojutiklis nagrinėjamas kaip reakcijos-difuzijos sistema [11, 12]. Įprastai, sudarant biojutiklių modelius, laikoma, kad difuzija veikia tik tiriamą tirpalą sudarančias medžiagas. Fermentas tokiuose modeliuose laikomas įtvirtintu ir, kaip ir kitos biojutiklio dalys, nėra veikiamas difuzijos. Neseni tyrimai parodė, kad tokias prielaidas galima daryti ne visada. Esant labai plonam medžiagos sluoksniui, reikia atsižvelgti ir į tos medžiagos nuplovimą ir į jos difuziją [29].

Fermentinės reakcijos kinetika aprašo fermentinės reakcijos greičio priklausomybę nuo jos aplinkoje esančių medžiagų koncentracijų. Dėl biojutiklio struktūrinių savybių bei medžiagų difuzijos poveikio bendras biojutiklio veikimas ne visiškai atitinka fermentinės reakcijos kinetikos dėsnius. Tiriant biojutiklių savybes kartais analizuojami apibendrintieji biojutiklio parametrai, tokie, kurie stebimi į biojutiklį žiūrint kaip į nedalomą vienetą [30–32]. Vieni dažniausiai naudojamų tokių parametrų yra apibendrintasis maksimalus reakcijos greitis ir apibendrintoji Michaelis konstanta.

Biojutiklio veikimas prasideda kai jo paviršių paliečia tiriamoji medžiaga. Paprastai ant biojutiklio tiriamas tirpalas patenka arba jį užlašinant ant biojutiklio, arba tiriamą tirpalą įlašinant į gerai maišomą buferinį tirpalą, kuris savo ruožtu turi tiesioginį kontaktą su biojutiklio paviršiumi. Tai, kad buferinis tirpalas intensyviai maišomas, leidžia daryti prielaidą, kad medžiagų koncentracijos visame tirpalo tūryje yra vienodos. Tačiau ši prielaida nėra teisinga ties biojutiklio paviršiumi, kur medžiagos klampu-

mas pastebimai stabdo medžiagų konvekciją. Toks tirpalo sluoksnis, kuriame medžiagų koncentracijų negalima laikyti pastoviomis net esant labai intensyviai maišymui, vadinamas Nernst difuzijos sluoksniu, o jo storis priklauso nuo tirpalo savybių bei maišymo intensyvumo [33]. Modeliuojant biojutiklius tenka atsižvelgti į šio sluoksnio daromą įtaką [11].

Nagrinėjant biojutiklių veikimą, išskiriami du jų veikimo režimai. Vienu atveju jų atsaką riboja reakcijų greičiai, o kitu atveju medžiagų difuzija [34–36]. Santykis tarp reakcijos greičio ir medžiagų difuzijos paprastai aprašomas difuzijos modulių, dar vadinamų Damköhler skaičiumi. Konstruojant biojutiklius, difuzijos įtakos biojutiklyje vykstantiems procesams padidinimas dažnai leidžia praplėsti medžiagų koncentracijų režimus, kuriuose biojutiklis veikia pakankamai tiksliai. Modeliuojant biojutiklių veikimą, difuzijos modulis naudojamas biojutiklio savybių tyrimams. Difuzijos modulis taip pat naudojamas apibrėžiant sąlygas, prie kurių biojutiklių modelių lygtys gali būti sprendžiamos analiziškai [11, 35, 37].

Taikant biojutiklius praktikoje, dažnai vartotojui pateikiamas tik galutinis biojutiklio rezultatas. Galutiniu rezultatu įprastai laikomas toks biojutiklio atsakas, kuris yra generuojamas nusistovėjus biojutiklyje vykstantiems procesams [1, 2, 12]. Tiriant biojutiklių savybes dažnai yra įdomūs ne tik galutiniai rezultatai, bet ir jų kitimas laike. Sudarant biojutiklių modelius, dažniausiai nagrinėjama ne tik nusistovėjusi biojutiklio būseną, bet ir jo kinetika [11].

Amperometriniuose biojutikliuose, be fermentinių reakcijų, vyksta ir elektrocheminės reakcijos. Šių reakcijų metu išlaisvinti elektronai formuoja biojutiklio srovę. Modeliuojant biojutiklius, įprasta šias reakcijas laikyti pakankamai greitomis, kad jose būtų sunaudojamas visas reakcijos srityje esantis reakcijos substratas. Amperometriniuose vientiso elektrodo biojutikliuose, atsaką formuojanti elektrocheminė reakcija vyksta ant elektrodo paviršiaus. Sudarant modelius tokiu būdu, laikoma, kad elektrocheminės reakcijos substrato koncentracija ant elektrodo paviršiaus lygi 0, o reakcijos greitis tiesiogiai priklauso nuo šios medžiagos srauto ties elektrodo paviršiumi [11, 12, 35].

1.1. Modelių sudarymo būdai

Biojutiklis yra modeliuojamas kaip reakcijos-difuzijos sistema. Panašūs principai pasitelkiami ir procesų, vykstančių ląstelėse, modeliavimui. Yra pasiūlyta daug būdų tokių sistemų modeliavimui [38]. Viena reakcijos-difuzijos sistemų modelių grupė apibrėžia procesus mikroskopiniame lygyje,

nagrinėjant kiekvieną molekulę atskirai ir paremta atsitiktinių įvykių modeliavimu. Tokie modeliai vadinami stochastiniais. Juose reakcijos yra nagrinėjamos kaip atskiri įvykiai, priklausantys nuo atstumų tarp molekulių, o difuzijos modeliavimas yra paremtas dalelių Brauno judėjimu [39–41].

Kita modelių grupė analizuoja procesus makroskopiniame lygyje, jie paprastai yra deterministiniai ir operuoja medžiagų koncentracijomis, o ne atskiromis dalelėmis. Tokie modeliai yra mažiau tikslūs, kai yra operuojama mažais dalelių kiekiais, tačiau pakankamai tikslūs, kai dalelių ir reakcijos įvykių skaičius tiek didelis, kad galėtų būti suvidurkintas ir laikomas tolygiu laike ir erdvėje [38, 40, 41].

Stochastiniai modeliai vienodai gerai aprašo sistemas tiek tuo atveju, kai sistemoje dalelių yra sąlyginai mažai, tiek tuo atveju, kai jų yra daug. Tačiau, esant dideliame modeliuojamų dalelių skaičiui, stochastiniai metodai tampa mažiau efektyvūs nes reikalauja daug skaičiavimų [41, 42]. Biojutikliai yra sąlyginai dideli prietaisai, dėl to dažniausiai yra modeliuojami makroskopiniame lygyje. Jų modeliai sudaromi medžiagų difuziją bei reakcijas aprašant diferencialinėmis lygtimis dalinėmis išvestinėmis [11, 12].

1.2. Biojutiklių modeliavimas diferencialinėmis lygtimis dalinėmis išvestinėmis

Biojutiklių veikimą galima modeliuoti netiesinių diferencialinių lygčių dalinėmis išvestinėmis sistema [11, 12, 43]. Pagrindinės tokio modelio lygtys yra parabolinės, o uždavinys formuluojamas kaip mišrus uždavinys, apibrėžiant tiek pradines, tiek kraštines sąlygas. Medžiagų kinetika yra aprašoma difuzijos lygtimis su netiesiniais nariais, aprašančiais reakcijų įtaką medžiagų koncentracijoms,

$$\frac{\partial U}{\partial t} = \Lambda(U) + R_U, \quad (1.5)$$

kur U yra medžiagos koncentracija laike ir erdvėje, $\Lambda(U)$ yra operatorius, aprašantis difuziją, o R_U atitinka netiesinius narius, aprašančius reakcijų kinetiką.

Operatoriaus $\Lambda(U)$ išraiška priklauso nuo koordinačių sistemos, kurioje yra formuluojamas modelis. Vienmatėje Dekarto koordinačių sistemoje šis operatorius išreiškiamas taip:

$$\Lambda(U) \equiv D \frac{\partial^2 U}{\partial x^2}, \quad (1.6)$$

kur D yra medžiagos U difuzijos koeficientas [13]. Dvimatėje koordinačių

sistemoje difuziją aprašantis operatorius yra

$$\Lambda(U) \equiv D_x \frac{\partial^2 U}{\partial x^2} + D_y \frac{\partial^2 U}{\partial y^2}, \quad (1.7)$$

kur D_x ir D_y yra medžiagos U difuzijos koeficientai atitinkamai x ir y ašių kryptimis [13, 43, 44]. Cilindrinės koordinačių sistemos r - z plokštumoje šis operatorius išreiškiamas taip:

$$\Lambda(U) \equiv D_r \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial U}{\partial r} \right) + D_z \frac{\partial^2 U}{\partial z^2}, \quad (1.8)$$

kur D_r ir D_z yra difuzijos koeficientai atitinkamai ašių r ir z kryptimis [13, 43, 45].

Lygtyje (1.5) nario R_U išraiška priklauso nuo reakcijų, kuriose dalyvauja medžiaga U , ir yra lygi tų reakcijų greičių sumai,

$$R_U = \sum_{R \in \widehat{R}} \mathbb{I}_{U,R} R, \quad (1.9)$$

kur \widehat{R} yra modelyje nagrinėjamų reakcijų aibė, o $\mathbb{I}_{U,R}$ priklauso nuo to, kaip medžiaga U susijusi su reakcija R ,

$$\mathbb{I}_{U,R} = \begin{cases} -1, & \text{kai } U \text{ yra reagentas reakcijoje } R, \\ 0, & \text{kai } U \text{ nedalyvauja reakcijoje } R, \\ 1, & \text{kai } U \text{ yra reakcijos } R \text{ produktas.} \end{cases} \quad (1.10)$$

Lygtyje (1.9) simbolis R atitinka reakcijos R greitį. Reakcijos greičio išraiška priklauso nuo reakcijos kinetikos tipo. Michaelis-Menten kinetikos reakcijoms greitis aprašomas (1.2) pateikta išraiška, o nagrinėjant kiekvieną reakciją atskirai, reakcijos greitis aprašomas lygtyje (1.3) pateikta išraiška.

Biojutiklio veiksmo modeliavimas yra pradedamas nuo momento, kai modeliuojamą sritį pasiekia tiriamoji medžiaga. Modeliuojama sritis paprastai apima ne tik biojutiklį, bet ir jo aplinką. Biojutikliui veikiant vonios režimu, į modelį įtraukiamas ir Nernst difuzijos sluoksnis [33, 46]. Pradinės modelio sąlygos apibrėžiamos kaip medžiagų koncentracijos visoje modelio srityje, kai laikas $t = 0$. Pradinės modelio sąlygos yra apibrėžiamos tiek modeliuojamos srities viduje, tiek jos kraštuose.

Modelyje, kai laikas $t > 0$, medžiagų koncentracijas modeliuojamos srities viduje aprašo pagrindinės lygtys. Jų struktūra pateikta lygtyje (1.5). Procesus vykstančius srities kraštuose, kai $t > 0$ aprašo kraštinės sąlygos.

Pastovioms medžiagų koncentracijoms sričių kraštuose aprašyti yra naudojama Dirichlė kraštinė sąlyga,

$$U|_{\Gamma} = \text{Const.} \quad (1.11)$$

Ši kraštinė sąlyga yra naudojama medžiagų koncentracijoms gerai maišomame tirpale modeliuoti, dažniausiai aprašo išorinį Nernst difuzijos sluoksnio kraštą. Dirichlė kraštinė sąlyga taip pat taikoma ir labai greitų reakcijų ant elektrodo paviršiaus modeliavimui. Tokiu atveju kraštinė sąlyga yra naudojama su $\text{Const} = 0$ ir modeliuoja tai, kad reakcijoje ties srities paviršiumi Γ yra sunaudojama visa medžiaga U [12, 35].

Noimano kraštinė sąlyga

$$\left. \frac{\partial U}{\partial \mathbf{n}} \right|_{\Gamma} = \text{Const} \quad (1.12)$$

yra taikoma tokiose srityse, kur medžiagai U laidi terpė liečiasi su nelaidžia terpe. Tokia sąlyga yra vadinama nepratekėjimo sąlyga, joje yra naudojama $\text{Const} = 0$. Noimano kraštinės sąlygos taip pat taikomos modelio simetrijai modeliuoti [11, 45].

Biojutikliai sudaryti iš kelių skirtingomis savybėmis pasižyminčių dalių, aprašomi modeliais, apibrėžtais keliose srityse skirtingai. Kiekvienos srities viduje galioja atitinkamos pagrindinės lygtys, o jų sandūrose taikomos nepratekėjimo arba derinimo sąlygos. Derinimo sąlygos taikomos tuomet, kai abiejose gretimose modelio srityse medžiaga yra veikiamos difuzijos,

$$D_1 \left. \frac{\partial U_1}{\partial \mathbf{n}} \right|_{\Gamma} = D_2 \left. \frac{\partial U_2}{\partial \mathbf{n}} \right|_{\Gamma}, \quad D_1|_{\Gamma} = D_2|_{\Gamma}, \quad (1.13)$$

kur U_1 ir U_2 yra medžiagos U koncentracijos atitinkamai uždaroje srityse $\bar{\Omega}_1$ ir $\bar{\Omega}_2$, o Γ yra šių sričių bendras kraštas. D_1 ir D_2 yra medžiagos U difuzijos koeficientai atitinkamai srityse $\bar{\Omega}_1$ ir $\bar{\Omega}_2$ [11, 12].

Amperometriniuose biojutikliuose su vientisu elektrodu biojutiklio atsakas yra generuojamas elektrocheminės reakcijos ant elektrodo paviršiaus. Ši reakcija įprastai laikoma labai greita, o jos greitis priklauso tik nuo reagentų kiekio reakcijos srityje. Jei U yra elektrocheminės reakcijos reagentas, o Γ atitinka elektrodo paviršių, tada biojutiklio atsako srovės tankis yra tiesiogiai proporcingas U srautui ties elektrodo paviršiumi. Dekarto koordinatų

sistemoje srovės tankis yra

$$j = n_e F D \left. \frac{\partial U}{\partial n} \right|_{\Gamma}, \quad (1.14)$$

kur n_e viename elektrocheminės reakcijos įvykyje išskiriamas elektronų skaičius, F yra Faraday konstanta, o D yra medžiagos U difuzijos koeficientas [11, 12, 35].

Srovės tankis j vykstant eksperimentui kinta laike ir nusistovi tuomet, kai nusistovi biojutiklyje vykstantys procesai. Kaip biojutiklio atsakas, dažnai yra naudojama srovė, kurią generuoja jau pusiausvyros būseną pasiekęs biojutiklis, ir yra modeliuojama kaip

$$J = \lim_{t \rightarrow \infty} j(t). \quad (1.15)$$

Žinant biojutiklio generuojamos srovės tankį, viso biojutiklio generuojama srovė gali būti apskaičiuojama integruojant j ar J per visą biojutiklio veiklios srities plotą Ω_B ,

$$i(t) = \int_{\Omega_B} j(t), \quad I = \int_{\Omega_B} J. \quad (1.16)$$

1.3. Struktūrinių biojutiklio savybių modeliavimas

Praktikoje taikomi biojutikliai turi sudėtingą struktūrą. Įprastai jie yra sudaryti iš kelių skirtingas savybes turinčių sluoksnių. Konstruojant biojutiklius yra plačiai naudojamos selektyvios ir perforuotos membranos. Selektyvios membranos yra laidžios tik specifinėms medžiagoms [1, 2]. Perforuotos membranos yra naudojamos siekiant geriau įtvirtinti fermentą biojutiklyje, sumažinti jo išplovimą. Perforuotos membranos taip pat leidžia prailginti koncentracijų režius, kuriuose biojutiklio atsakas yra tiesiškai proporcingas tiriamos medžiagos koncentracijai [47].

Sudarant sudėtingos struktūros biojutiklių modelius, yra išskiriamos homogeniškos modeliuojamos srities dalys. Kiekvienai tokiai srities daliai yra apibrėžiamos pagrindinės lygtys kiekvienai toje srityje nagrinėjamai medžiagai. Taip sudarytame modelyje, kraštinės sąlygos turi būti apibrėžtos ne tik biojutiklio modeliuojamos srities perimetre, bet ir homogeniškų sričių sandūrose. Įprastai, homogeniškų sričių sandūrose yra naudojama arba nepralaidumo (1.12) arba derinimo (1.13) kraštinės sąlygos. Nepralaidumo sąlyga medžiagai yra taikoma tuomet, kai vienoje iš gretimų sričių ji yra

veikiama difuzijos, o kitoje — ne. Tuo atveju, kai medžiaga veikiama difuzijos abiejose gretimose srityse su galimai skirtingais difuzijos koeficientais, ir sričių sandūra yra laidi jai, sudarant modelį sričių sandūroje taikoma derinimo sąlyga.

Kai biojutiklis yra sudarytas iš sluoksnių, kiekviename biojutiklio aktyvaus paviršiaus plote turinčių tą pačią struktūrą bei savybes, jame vykstantys procesai gali būti laikomi vienodais visame biojutiklio aktyvaus paviršiaus plote. Tokiu atveju biojutiklio modeliui apibrėžti pakanka vienmatės erdvės, o modelis gali būti formuluojamas atkarpoje, atitinkančioje biojutiklio skerspjūvį viename jo paviršiaus taške [11, 12, 43]. Kai biojutiklį sudarančios medžiagos nėra homogeniškos visame biojutiklio plote, jo modelį tenka formuluoti daugiau išmatavimų turinčioje erdvėje. Tokie modeliai yra detalesni, tačiau jų naudojimas reikalauja kur kas daugiau skaičiavimų.

Dvimačiai biojutiklių modeliai dažniausiai yra formuluojami Dekarto koordinačių sistemoje, arba cilindrinės koordinačių sistemos r - z plokštumoje. Dvimatėje Dekarto koordinačių sistemoje yra formuluojami modeliai biojutikliams su plyšetu elektrodu. Tokiems biojutikliams modelis yra formuluojamas biojutiklio pjūvyje, statmename elektrodo plyšių krypties. Darant prielaidą, kad elektrodo plyšiai yra išsidėstę vienodais atstumais ir yra simetriški bei vienodos formos, modelyje pakanka nagrinėti pusę vieno plyšio: sritį nuo plyšio vidurio iki tarpo iki gretimo plyšio vidurio [31, 44]. Dvimatė Dekarto koordinačių sistema taip pat yra naudojama biojutiklių su nelygiu išoriniu fermento sluoksnio paviršiumi modeliams sudaryti [48].

Cilindrinė koordinačių sistema biojutiklių modelių formulavimui naudojama tada, kai visas biojutiklis gali būti padalintas tvarkingai išsidėsčiusiais elementais, turinčiais vienodą struktūrą bei išmatavimus. Skaidant biojutiklį sandaros elementais ir analizuojant vieną jų, yra modeliuojami biojutikliai su mikroreaktoriais [49] ir biojutikliai su perforuota membrana [47]. Įprastai tokie biojutiklio sandaros elementai yra laikomi išsidėstę taisyklinga šešiakampe schema, o jie patys yra prizmės, kurių pagrindą sudaro taisyklingas šešiakampis. Siekiant supaprastinti biojutiklio modelį šešiakampė prizmė yra pakeičiama cilindru, kurio pagrindo plotas sutampa su šešiakampės prizmės pagrindo plotu. Taip išskirta biojutiklio dalis yra laikoma simetriška cilindro ašies atžvilgiu, tad biojutiklio modelyje pakanka nagrinėti pusę tokio cilindro skerspjūvio [47, 49–51].

Biojutiklių veiksmo ekeperimentus atliekant kompiuteriniais modeliais, tiriant biojutiklių elgseną plačiame modelių parametrų diapazone, modeliavimo efektyvumas tampa ypač svarbus. Siekiant biojutiklio veiksmo mode-

liavimą atlikti pakankamai efektyviai, modelyje sudėtingos struktūros gali būti pakeistos paprastesnėmis [11, 52]. Supaprastintas modelis įprastai būna mažiau tikslus, tačiau tokie modelio pakeitimai modeliavimą žymiai pagreitina. Vienas tokių, biojutiklių modeliavime taikomų, supaprastinimų yra periodinės medžiagos pakeitimas homogeniška, turinčia panašias savybes medžiaga. Toks pakeitimas yra vadinamas homogenizacijos procesu [53] ir gali būti taikomas skirtingais masteliais. Sudarant biojutiklių modelius homogenizacijos procesas gali būti naudojamas perforuotos membranos modeliavimui vientisu sluoksniu [47, 54]. Toks pakeitimas leidžia biojutiklio modelį formuluoti vienmatėje erdvėje, taip gerokai sumažinant reikalingų skaičiavimų apimtį. Tačiau toks modelis yra mažiau tikslus, o modelyje yra įvedami nauji parametrai, kurių fizikinė prasmė nėra aiški. Periodinės medžiagos pakeitimas homogeniška taip pat yra taikomas ir sudarant modelius biojutikliams su mikroreaktoriais [55].

1.4. Bedimensiniai biojutiklių modeliai

Modeliuojant sudėtingos struktūros biojutiklius yra sudaromi modeliai, turintys daug parametrų. Neretai modeliai yra naudojami tam, kad surasti optimalias biojutiklio parametrų reikšmes. Optimalių parametrų reikšmių paieška įprastai yra vykdoma atliekant kompiuterinius eksperimentus kaitaliojant modelio parametrų reikšmes plačiuose režimuose. Kai tokių parametrų yra daug, jų optimalių reikšmių paieška tampa komplikauta dėl didelio reikalingų atlikti skaičiavimų kiekio. Dėl to, sudarant modelius, yra stengiamasi sumažinti jų parametrų kiekį. Vienas iš metodų, naudojamų modelio parametrų eliminavimui yra bedimensinių modelių sudarymas. Bedimensiniai modeliai taip pat naudojami pagrindinių modelio parametrų identifikavimui [11].

Bedimensinis modelis yra sudaromas įprastame modelyje atliekant kintamųjų pakeitimą taip, kad modelyje liktų tik bedimensiniai parametrai. Taip sudarytame modelyje parametrai yra sunormuoti, o jei norma yra parenkamas vienas iš pirminio modelio parametrų, bedimensiniame modelyje jis būna eliminuojamas. Sudarant bedimensinį modelį vienmatėje erdvėje normomis yra pasirenkama medžiagos koncentracija, įprastai pradinė fermento koncentracija E_0 , vieno iš modelio sluoksnių, įprastai fermento, storis d_E ir vienas iš difuzijos koeficientų (D_E). Pasirinkus normas, atliekami

kintamųjų pakeitimai,

$$\hat{x} = \frac{x}{d_E}, \quad \hat{U} = \frac{U}{E_0}, \quad \hat{t} = \frac{tD_E}{d_E^2}, \quad \hat{D} = \frac{D}{D_E}, \quad (1.17)$$

kur \hat{x} yra bedimensinis erdvės kintamasis, \hat{U} yra bedimensinė medžiagos U koncentracija, \hat{t} yra bedimensinis laiko kintamasis, o \hat{D} žymi bedimensinį difuzijos koeficientą. Simboliai x , U , t ir D yra atitinkami dimensiniai modelio parametrai [11, 28, 56]. Reakcijos nariuose naudojamų kintamųjų pakeitimai priklauso nuo to, koks fermentinės kinetikos modelis yra naudojamas sudarant biojutiklio modelį.

1.5. Analiziniai sprendiniai

Biojutiklių veikimas yra modeliuojamas diferencialinėmis lygtimis dalinėmis išvestinėmis su netiesiniais nariais, aprašančiais reakcijos įtaką medžiagų kinetikai. Analiziniai sprendiniai tokių lygčių sistemoms yra žinomi tik atskirais atvejais, kai lygtyse pavyksta panaikinti netiesiškumą. Modeliuose, kuriuose fermentinės reakcijos aprašomos Michaelis-Menten kinetika, lygčių netiesiškumą galima panaikinti kai fermentinės reakcijos substrato koncentracija yra labai didelė arba labai maža [11, 12, 57, 58]. Reakciją aprašantį netiesinį narį galima pakeisti konstanta, kai substrato koncentracija yra kur kas didesnė už K_M ir medžiagų difuzija vyksta kur kas greičiau nei fermentinė reakcija,

$$\frac{V_{max}S}{K_M + S} \approx V_{max}, \quad \text{kai } S \gg K_M. \quad (1.18)$$

Kai fermentinės reakcijos substrato koncentracija yra kur kas mažesnė už Michaelis konstantą K_M , reakcijos greitis daugiausia priklauso nuo to, kiek substrato yra srityje, kurioje vyksta reakcija. Michaelis-Menten kinetikos narys, tokiu atveju, gali būti pakeistas tiesine substrato funkcija,

$$\frac{V_{max}S}{K_M + S} \approx \frac{V_{max}S}{K_M}, \quad \text{kai } S \ll K_M. \quad (1.19)$$

Nors biojutiklių savybių tyrimui analiziniai sprendiniai, dėl apribojimų medžiagų koncentracijoms, turi ribotą pritaikymą, jie gali būti naudojami skaitinių biojutiklių modelių validacijai [37].

1.6. Skaitiniai sprendimo metodai

Biojutiklių modelių lygčių sistemoms analiziniai sprendiniai yra žinomi tik atskirais atvejais, dėl to biojutiklių modeliavimui yra taikomi skaitiniai metodai [52, 59]. Modeliuojant biojutiklius yra plačiai taikomas baigtinių skirtumų metodas. Taikant šį metodą, biojutiklio modelis yra sudaromas keliais žingsniais. Visų pirma yra sudaromas matematinis biojutiklio modelis. Šiame žingsnyje yra apibrėžiama modelio sritis ir biojutiklio kinetiką aprašančios diferencialinės lygtys dalinėmis išvestinėmis. Sudarytasis matematinis modelis yra pakeičiamas skirtuminiu. Skirtuminį modelį sudaranti lygčių sistema tuomet yra sprendžiama matematiniais paketais arba specializuota programine įranga [60]. Specializuota programinė įranga dažnai yra kuriama konkrečiam biojutiklio modeliui įgyvendinti.

Biojutiklio modelio apibrėžimo sritis yra formuluojama koordinačių sistemoje, apimančioje ir erdvės ir laiko ašis. Tokios sritys dažnai yra sudarytos iš stačiakampių ar taisyklingų lygiagretainių. Uždavinius, formuluojamus tokios formos srityse yra patogiau aproksimuoti taikant baigtinių skirtumų metodą. Kai modelis turi sudėtingesnę apibrėžimo sritį, jo aproksimavimui įprastai taikomi baigtinių elementų ar baigtinių tūrių metodai [13, 61, 62].

1.6.1. Baigtinių skirtumų metodas

Taikant baigtinių skirtumų metodą, modelio apibrėžimo sritis yra diskretizuojama padengiant ją tiesėmis, lygiagrečiomis koordinačių sistemos ašims. Šių tiesių susikirtimo taškai sudaro gardelę — skaitinio modelio apibrėžimo sritį. Vienmatėje erdvėje formuluojamiems modeliams ši gardelė yra dvimatė, nes apima erdvės ir laiko dimensijas. Analogiškai, dvimatėje erdvėje formuluojamiems modeliams sudaroma gardelė yra trimatė [61].

Paprasčiausiu atveju gardelė yra sudaroma modelio apibrėžimo sritį padalinant lygiomis dalimis. Vienviečio modelio atveju, jei modelis yra formuluojamas atkarpoje $[a, b]$, o laikas $t \geq 0$ ir sritis pagal erdvę dalinama į N dalių, tai gardelę sudaro taškai

$$\{(x, t) \mid x = a + m\delta_x, t = n\delta_t, m = 0, \dots, N, n = 0, 1, 2, \dots\}, \quad (1.20)$$

kur $\delta_x = (b - a)/N$ yra gardelės žingsnis pagal erdvę o δ_t yra žingsnis pagal laiką. Siekiant padidinti modelio tikslumą ir tuo pačiu išlaikyti priimtina kompiuterinio modelio efektyvumą, gardelė gali būti sudaroma naudojant kintamą žingsnį pagal laiką ar erdvę [56].

Sudarius gardelę, jos taškuose diferencialinės biojutiklio modelio lygtys yra pakeičiamos skirtuminėmis. Sudarant skirtumines lygtis, modelyje naudojamos išvestinės yra pakeičiamos skirtuminiais santykiais tarp gretimų gardelės taškų. Skirtuminėje lygtyje naudojamų gardelės taškų išsidėstymas gali būti parenkamas įvairiai ir yra apibrėžiamas skirtuminės schemos [13, 61]. Nuo schemos parinkimo priklauso skirtuminio modelio tikslumas bei stabilumas [60, 63]. Vienos plačiausiai naudojamų schemų yra išreikštinė, neišreikštinė, Crank-Nicolson ir Hopsotch [60].

Kai modelis yra formuluojamas Dekarto koordinatų sistemoje, lygtyse išvestinė pagal erdvę yra pakeičiama skirtumu

$$\frac{\partial U}{\partial x} \Rightarrow \begin{cases} \frac{U_{m+1,n} - U_{m,n}}{\delta_x}, & \text{kai išvestinė iš kairės,} \\ \frac{U_{m,n} - U_{m-1,n}}{\delta_x}, & \text{kai išvestinė iš dešinės.} \end{cases} \quad (1.21)$$

Šis pakeitimas dažniausiai taikomas kraštinėms modelio sąlygoms. Kai modelio aproksimacija yra atliekama taikant išreikštinę arba neišreikštinę skirtumines schemas, antroji išvestinė pagal erdvę yra pakeičiama išraiška

$$\frac{\partial^2 U}{\partial x^2} \Rightarrow \frac{U_{m+1,n} - 2U_{m,n} + U_{m-1,n}}{\delta_x^2}. \quad (1.22)$$

Išvestinės pagal laiką pakeitimas skirtumine išraiška priklauso nuo to, kokia baigtinių skirtumų schema yra naudojama,

$$\frac{\partial U}{\partial t} \Rightarrow \begin{cases} \frac{U_{m,n} - U_{m,n-1}}{\delta_t}, & \text{neišreikštinei schemei,} \\ \frac{U_{m,n+1} - U_{m,n}}{\delta_t}, & \text{išreikštinei schemei.} \end{cases} \quad (1.23)$$

Skirtuminės modelio lygtys yra sprendžiamos žingsniais pagal laiką. Kiekviename žingsnyje yra apskaičiuojamos kintamųjų reikšmės laiko momentui t pagal kintamųjų reikšmes laiko momentu $t - \delta_t$. Skirtumines lygtis sudarius pagal išreikštinę schemą kiekviename gardelės taške kintamųjų reikšmes galima apskaičiuoti pagal pereinamą žingsnyje pagal laiką turimas reikšmes. Kompiuterinis modelis tokiai schemei yra lengvai realizuojamas ir reikalauja sąlyginai mažai skaičiavimų kiekvienam žingsniui pagal laiką. Tačiau neišreikštinė schema yra stabili tik tuomet, kai yra tenkinama sąlyga

$$\delta_t \leq \frac{\delta_x^2}{2D_U}, \quad \forall U \in \bar{U}, \quad (1.24)$$

kur \bar{U} yra modelyje nagrinėjamų medžiagų aibė, o D_U yra medžiagos U difuzijos koeficientas [13]. Siekiant mažinti modelio paklaidą tenka modelio sritį dalinti į daugiau dalių, o norint neišreikštine schema sudarytą modelį išlaikyti stabilium, tenka naudoti labai mažus žingsnius pagal laiką. Dėl to labai išauga modeliui reikalingų skaičiavimų apimtys.

Skirtuminį modelį sudarius taikant neišreikštine schemą, kintamųjų reikšmės kiekviename gardelės taške priklauso ne tik nuo jų reikšmių pereiname žingsnyje pagal laiką, bet ir nuo reikšmių gretimuose gardelės taškuose. Taip sudarytame skirtuminiame modelyje, norint apskaičiuoti medžiagų koncentracijas viename žingsnyje pagal laiką, tenka spręsti lygčių sistemą. Siekiant supaprastinti šios lygčių sistemos sprendimą, netiesiškumas, kurį įneša reakcijas aprašantys nariai, yra eliminuojamas šiuos narius apskaičiuojant pagal medžiagų koncentracijas pereiname žingsnyje pagal laiką. Taip sudaryta skirtuminių lygčių sistema yra tik dalinai neišreikštinė, tačiau ją sudaro tiesinės lygtys, o visos sistemos matrica yra trijstrižainė. Lygčių sistemoms su trijstrižainėmis matricomis sprendimui yra žinomi efektyvūs algoritmai, dėl to jas patogiau naudoti kompiuteriniame modeliavime [13, 61].

Nors vienos iteracijos pagal laiką sprendimas neišreikštine schema sudarytame modelyje yra sudėtingesnis ir reikalaujantis daugiau skaičiavimų, tačiau taip sudarytas modelis neturi apribojimų žingsniams pagal laiką. Tai leidžia biojutiklius modeliuoti kur kas efektyviau, nei taikant išreikštine schemą.

1.6.2. Kintamų krypčių metodas

Dvimatėje erdvėje formuluojamiems biojutiklių modeliams, neišreikštine schema sudarytų skirtuminių lygčių sistemų matricos nėra trijstrižainės. Tai apsunkina jų sprendimą. Siekiant dvimačio modelio lygčių sistemą spręsti efektyviau, yra taikomas kintamų krypčių metodas [11]. Vieni iš biojutiklių, kurių modeliavimui yra taikomas šis metodas yra biojutiklis su selektyvia ir išorine perforuota membrana [47] bei biojutiklis su plyšetu elektrodu [44].

Taikant šį metodą, kiekvienas žingsnis pagal laiką yra apskaičiuojamas dviem pusžingsniais. Kiekviename iš jų, aproksimuojant matematinio modelio lygtis, viena kryptimi yra taikoma išreikštinė schema, o kita — neišreikštinė. Išreikštinės ir neišreikštinės schemų kryptys kiekviename pusžingsnyje yra sukeičiamos vietomis [13, 61].

Tokiu būdu sudaryto skirtuminio modelio vienam žingsniui pagal laiką apskaičiuoti, jei modelio gardelė yra $M \times N$ taškų, reikia išspręsti $2MN$ lygčių sistemų, kurių matricos yra trijstrižainės. Dažniausiai tai yra efek-

tyviau, nei spręsti MN kintamųjų lygčių sistemą negalint taikyti efektyvių sprendimo algoritmų.

1.7. Modelių apibrėžimo kalbos

Pastaruoju metu modeliavimo taikymas įvairiuose tyrimuose įgauna vis didesnę svarbą bei mastą. Rinkoje yra daug programinių paketų leidžiančių vykdyti reakcijos-difuzijos procesų modeliavimą. Esant tokiai situacijai programų sistemų ir jų duomenų formatų suderinamumas tampa reikšmingu aspektu vykdant tyrimus. Suderinamumo klausimą galima spręsti naudojant standartizuotus modelių specifikavimo būdus. Naudojant bendrą kalbą modelių užrašymui, galima išvengti modelių konvertavimo iš vieno formato į kitą, būtų sumažintas tyrėjo prisirišimas prie konkrečios programinės įrangos, būtų lengviau dalintis modeliais tyrėjų bendruomenėje, kaupti juos viešose duomenų bazėse [64].

Yra sukurta daug kalbų, naudojamų reakcijos-difuzijos procesų modelių užrašymui, tačiau daugelis jų yra labai specifinės. Šioje srityje bendresnės bei plačiai naudojamos yra kalbos CellML ir SBML [65]. Pastaruoju metu tyrėjų bendruomenėje de facto standartu tampa SBML [66]. Žemiau, skyriuose 1.7.1 ir 1.7.2 yra pateikiamos detalesnės šių kalbų apžvalgos.

Tokios kalbos kaip SBML ar CellML leidžia aprašyti modelio struktūrą, tačiau semantinė modelio sudedamųjų prasmė neretai lieka neaiški. Dažnai tuos pačius dalykus net specialistai vadina skirtingai. Tai apsunkina modelių validavimą publikacijų recenzavimo metu, bei pakartotinį modelio panaudojimą. Siekiant įvesti bendrą visiems vienodai suprantamą žodyną, naudojamą formuluojant biologinių sistemų modelius, yra sukurta ontologija SBO (Systems Biology Ontology). Modelių praturtinimas nuorodomis į šios ontologijos elementus leis lengviau apibrėžti modelių semantiką [66, 67]. Ši ontologija yra kuriama MIRIAM projekto apimtyje. Šis projektas siekia apibrėžti modelių anotavimo taisykles, leisiančias lengviau panaudoti esamus modelius [68].

1.7.1. SBML

SBML (Systems Biology Markup Language) yra XML pagrįsta kalba, skirta biologinių sistemų modelių užrašymui. Ši kalba yra skirta standartizuoti modelių apsikeitimą tarp programų, tačiau nėra pritaikyta tiesioginiam žmogaus naudojimui. SBML dokumentų peržiūrai ir manipuliavimui turėtų būti naudojama tam skirta programinė įranga [65, 69]. Kaip pagrindas, XML buvo pasirinktas dėl plataus šio formato naudojimo rinkoje,

sąlyginai paprastos struktūros, bei dėl to, kad rinkoje yra daug įrankių, leidžiančių efektyviai apdoroti XML dokumentus. Siekiant SBML standartą išlaikyti stabilium, jis yra plečiamas publikuojant vis naujus jo lygius. Kiekvienas lygis yra praplėtinamas prieš tai buvusiam. Nepaisant to, yra numatyta, kad atskiri kalbos lygmenys gyvuos lygiagrečiai, nepanaikindami vienas kito aktualumo. Šiuo metu yra išleistas jau trečiasis šio standarto lygmuo. SBML yra sukurtas forumo, kuriame dalyvauja daugelis gamintojų, kuriančių sistemas šiais sričiais. Tarp jų yra ir CellML kūrėjai. Siekiant specifikaciją išlaikyti formalią, ji yra pateikiama naudojant UML notaciją [64, 70, 71].

Pirmasis specifikacijos lygmuo yra publikuotas 2001 metais ir papildytas 2003-aisiais. Šis SBML lygmuo buvo rengiamas daug dėmesio skiriant į suderinamumą tarp esamų sistemų užtikrinimą. Specifikacija buvo skirta ne erdvinių biologinių modelių užrašymui dėl to labiau orientavosi į modelio struktūros bei reakcijų specifikavimą nei modelio geometriją. Modelį šioje kalboje sudaro šios dalys:

- Modelio sritis — tai tūriai, kurių kiekviename taške medžiagų koncentracijos yra vienodos (tirpalas gerai maišomas). Tokia sritis laikoma homogeniška joje vykstančių procesų atžvilgiu. Sritis modelyje gali būti viena kitoje, taip sudarant modelio sričių hierarchiją. Pirmajame SBML lygmenyje šioms sritims formos apibrėžti negalima, yra galimybė nurodyti tik jų dydžius.
- Medžiagų sąrašas. Jame išvardinamos visos modelyje nagrinėjamos medžiagos. Medžiaga čia yra priskiriama konkrečiai modelio sričiai, tad norint apibrėžti modelį, kuriame viena medžiaga egzistuoja keliose srityse, tokią medžiagą reikia apibrėžti kaip kelias — kiekvienai sričiai atskirai.
- Reakcijos, vykstančios vienoje ar kitoje modelio srityje. Kiekviena reakcija čia aprašoma nurodant jos reagentus, produktus bei matematinį reiškinį apibūdinantį reakcijos kinetiką. Taip pat reakcijos gali būti pažymimos kaip greitos. Tas modeliavimo priemonėms leidžia optimizuoti modelių lygčių sistemų sprendimą.
- Parametrų bei matavimo vienetų deklaracijos. Šios sritys leidžia parametrizuoti modelį bei naudoti tyrėjui priimtinius matavimo vienetus. Pirmame SBML lygyje parametrizavimo galimybės yra ribotos, nes parametrus galima naudoti tik atskirose modelio dalyse.
- Papildomos taisyklės, leidžiančios apibrėžti ribojimus modelyje naudojamiems dydžiams.

Kiekvienas XML dokumentas atitinkantis pirmąjį SBML lygmenį aprašo vieną pilną modelį. Be to, modeliai gali skirtis detalumu, nes, siekiant užtikrinti suderinamumą su esamais programiniais paketais, dauguma modelio dalių yra paskelbtos neprivalomomis. Tai leidžia neapibrėžti tyrimui nereikalingų modelio dalių [64, 72].

Antrojo lygmens SBML specifikacijos buvo publikuotos 2002 – 2008 metais, išleidžiant 4 šios specifikacijos versijas. Svarbiausi šio lygmens praplėtimai, biojutiški modeliavimo kontekste, yra išvardinti žemiau.

- Formulėms apibrėžti, vietoje pirmo lygmens specifikacijoje naudotos tekstinės notacijos, pradėta naudoti MathML. Tai leidžia lanksčiau aprašyti reakcijų kinetiką. Taip pat padidino SBML suderinamumą su CellML. Įvesta galimybė apibrėžti funkcijas, kurios savo ruožtu gali būti panaudotos modelio formulėse.
- Kalba papildyta galimybėmis anotuoti jos elementus meta-duomenimis. Anotacijų pagalba modelį galima papildyti nuorodomis į literatūros šaltinius, išorines duomenų bazines ir t.t.. Taip pat pabrėžiama, kad anotacijose turi būti tik tokia informacija, kuri nepakeičia modelio prasmės.

Be kitų mažesnių papildymų yra įvesta ir modelio elementų sąsaja su SBO, kas atskirais atvejais leidžia programų sistemoms suprasti ne tik modelio struktūrą, bet ir semantiką [65, 73].

Trečiojo lygmens SBML specifikacijoje, publikuotoje 2010 metų pradžioje, didžiausias pasikeitimas yra specifikacijos išskaidymas moduliais. Šiuo metu (2010-08-02) yra publikuotas tik pagrindinis specifikacijos modulis (Core) [74]. Nors preliminariuose planuose buvo numatyta SBML vystymas erdvinių savybių palaikymui [65], šiai dienai specifikacijoje tai nėra palaikoma. Numatyti moduliai, darbui su geometrinėmis modelio savybėmis („Spatial Diffusion“ bei „Geometry“) dar nesukurti, pateikiamas tik juodraščio variantas su preliminariais poreikiais [75], bei preliminarus geometrijos vaizdavimo pasiūlymas [76]. Pastarasis yra paremtas tuo, kaip geometrija yra atvaizduojama „Virtual Cell“ pakete.

Trečiojo lygmens SBML specifikacijoje yra pakeistas ir mechanizmas, kaip vienos modelio sritys siejasi su kitomis. Pirmo ir antro lygmens specifikacijoje sritys yra grupuojamos sudarant medžio pavidalo struktūrą. Trečiame kalbos lygmenyje tokie sąryšiai yra panaikinti, t.y. kiekviena sritis yra nesusijusi su kitomis. Sąryšiai tarp sričių yra galimi tik neišreikštiniai, per reakcijas, apribojimus bei taisykles.

SBML kalba šiuo metu yra palaikoma daugelio programinių paketų [65]. Reguliariai atnaujinamą SBML palaikančių PĮ sąrašą galima rasti internete [77].

SBML kalbos panaudojimas biojutiklių modelių aprašui yra komplikuo-
tas todėl, kad nėra galimybių aprašyti erdvines modelio savybes. Biojutiklių
modeliavimui geometrija yra kritinė modelio sudedamoji dalis, nes jų veiki-
mą smarkiai įtakoja medžiagų difuzija.

1.7.2. CellML

CellML yra kalba, skirta aprašyti procesams, vykstantiems ląstelėse ar
jų sudedamosiose dalyse. Pirmoji šios kalbos specifikacijos versija (1.0) yra
publikuota 2001 metais, o sekanti jos revizija (1.1) atlikta 2006 metais.
Pastaroji versija šiuo metu yra aktuali. CellML yra XML pagrįsta kalba.
Matematiniais reiškiniams aprašyti čia naudojama MathML kalba, o meta-
duomenų aprašams — RDF [78, 79].

CellML koncentruojasi į reakcijų, vykstančių tiriamajame objekte, tink-
lo aprašymą. Pagrindinės modelio sudedamosios dalys čia yra komponentai
bei juose vykstančios reakcijos. Komponentai šioje kalboje taip pat neturi
apibrėžtos geometrijos, tačiau skirtingai nei SBML sritys, komponentai ne-
turi ir dydžio. Reakcijos visada priklauso kuriam nors komponentui, o jų
kinetika aprašoma MathML išraiškomis [79, 80].

Modelio geometrija šioje kalboje yra visiškai ignoruojama, tačiau yra
numatoma ateityje į šią kalbą integruoti kokią nors geometrijos aprašo kal-
bą. Kaip kandidatė tokiai integracijai yra minima FieldML kalba [81]. Šiuo
metu FieldML kalba dar yra kūrimo stadijoje ir galutinės versijos dar nėra
publikuotos.

CellML kalboje daug dėmesio yra skiriama modelių komponavimui iš
komponentų. Kiekvienas komponentas atitinka kokį nors modeliuojamo
objekto struktūrinį elementą. Be komponente vykstančių reakcijų dar api-
brėžiami kintamieji, kurie savo ruožtu gali būti būti paskelbti viešais. To-
kie kintamieji sudaro komponento sąsają. Sudarant konkretų modelį, kom-
ponentai apjungiami, apibrėžiant jungtis. Jomis deklaruojamas skirtingų
komponentų sąsajas sudarančių kintamųjų atitikmuo vienas kitam [79, 80].

Nors CellML ir SBML yra pakankamai skirtingos kalbos, praktinius jų
taikymus — jais aprašytus modelius — daugeliu atveju pavyksta atvaizduoti
vienas į kitą netgi automatiškai [82]. Nepaisant to, kad šios dvi kalbos yra
tiesioginės konkurentės, abi jos yra palaikomos MIRIAM projekto, ir šiuo
metu aktyviai vystomos.

Tiek CellML, tiek SBML taikymas biojutiklių modelių užrašymui yra komplikuotas. Nors reakcijų aprašymo mechanizmai abiejose kalbose yra galingi, konstrukcijų, skirtų modelio geometrijai aprašyti, nėra. Tai riboja šių kalbų taikymą sistemų, kuriose medžiagų difuzija turi didelę įtaką jose vykstantiems procesams, modeliavimui.

1.8. Reakcijos-difuzijos sistemų modeliavimo priemonės

Lygčių sistemas, modeliuojančias biojutiklius galima spręsti ir matematiniais paketais, tokiais kaip Maple, Matlab ar Octave [83, 84]. Nepaisant tokių paketų lankstumo, jais modeliuoti biojutiklius nepatogu dėl to, kad modelio abstrakcijos lygis yra gana žemas. Pradiniai duomenys šiems sprendėjams yra biojutiklio matematinį modelį sudaranti lygčių sistema. Be to, uždavinių sprendimas matematiniais paketais yra mažiau tikslus bei labiau imlus skaičiavimo laikui [60].

Universalios programinės įrangos, skirtos biojutiklių modeliavimui nėra, tačiau yra nemažai programinių paketų modeliuojančių reakcijos-difuzijos sistemas [40, 85]. Dauguma šių paketų yra paremti stochastiniais metodais, ir vos keli realizuoja deterministinius metodus [65].

Reakcijos-difuzijos sistemas galima nagrinėti skirtingais masteliais. Galima nagrinėti atskiras molekules, jų tarpusavio sąveiką bei Brauno judėjimą, arba nagrinėti sistemą aukštesniame abstrakcijos lygyje, nekreipiant dėmesio į atskiras daleles, bet operuojant jų koncentracijomis. Tiek vienas, tiek kitas detalumo lygis gali būti taikomas uždaviniams spręsti. Yra programinių paketų, pvz. SIMMUNE [86], leidžiančių apjungti skirtingus abstrakcijos lygmenis, tačiau dauguma koncentruojasi į vieną iš jų.

Stochastiniais metodais reakcijos-difuzijos sistemos dažniausiai yra modeliuojamos mikroskopiniame lygmenyje, operuojant molekulėmis, modeliuojant jų judėjimą bei sąveiką. Stochastinius metodus realizuojantys paketai yra: MCell [87], Smoldyn [42, 88, 89], STEPS [90, 91], MesoRD [92], Meredys [93], E-Cell [94], SIMMUNE [86], ir daug kitų [65]. Visos šie paketai yra orientuoti į procesų, vykstančių ląstelėse, modeliavimą. Programos, analizuojančios sistemas mikroskopiniame lygyje dažniausiai yra paremtos stochastiniais procesais ir aprašomais pagrindine reakcijos-difuzijos lygtimi [95] arba Smoluchowski dinamika [96]. Tokiomis lygtimis aprašyti modeliai įprastai yra sprendžiami generuojant atsitiktinius dalelių judesius pagal Monte-Carlo procedūrą. Vienas šiuo pagrindų sukurtų algoritmų yra Gillespie metodas [41].

Nors tarp stochastinį reakcijos-difuzijos modeliavimą įgyvendinančių pa-

ketų ir yra tokių, kurie pagal teikiamą funkcionalumą galėtų būti taikomi biojutiklių modeliavimui, tačiau jų taikymas šioje srityje yra komplikuotas dėl to, kad modeliai yra formuluojami mikroskopiniame lygmenyje. Biojutikliai ir sritys, kuriose formuluojami biojutiklių modeliai, yra kur kas didesni už ląsteles. Taip pat procesuose dalyvauja ir daugiau molekulių, o vykstantys procesai yra dažnai lėtesni. Jų modeliavimas stochastiniais metodais būtų labai imlus laikui ir kitiems resursams [40, 85, 86].

Tiriant procesą, kuriame dalyvauja santykinai daug dalelių (molekulių ar atomų), yra prasminga jį modeliuoti stambesniu masteliu, operuojant medžiagų koncentracijomis, o ne atskiromis dalelėmis. Tokiu atveju biojutiklių modeliai aprašomi diferencialinėmis lygtimis arba diferencialinėmis lygtimis dalinėmis išvestinėmis. Tokių modelių sprendėjai yra deterministiniai ir paprastai remiasi skaitiniu lygčių sistemų sprendimu. Šiuo principu veikia tokie paketai kaip „Virtual Cell“ [97] ir CalC [98]. Nors „Virtual Cell“ buvo sukurtas ląstelėse vykstančių procesų modeliavimui, jis gali būti taikomas ir kitoms medžiagų reakcija-difuzija pagrįstoms sistemoms modeliuoti [99–101].

Nors rinkoje yra nusistovėję kelios modelių apibrėžimo kalbos [64, 65], dauguma programų naudoja savo nestandardizuotą modelių apibrėžimo kalbą arba esamą kalbą praplečia elementais, specifiniais tik tam tikram paketui.

Biojutiklių kompiuterinis modeliavimas dažniausiai yra atliekamas konkrečiam uždaviniui sukurta programine įranga [11, 102]. Tokios įrangos naudojimas įgalina modeliavimą atlikti efektyviau, nes algoritmai gali būti optimizuoti konkrečioms sąlygoms. Optimizuojant biojutiklių modeliavimo programinę įrangą, yra taikomas ir skaičiavimų lygiagretinimas, taip išnaudojant šiuolaikinius kompiuterius, turinčius kelis centrinius procesorius [103].

1.9. Apibendrinimas

Sudarant matematinius modelius, biojutikliai dažnai yra analizuojami kaip reakcijos-difuzijos sistemos. Biojutiklių modeliai dažniausiai yra sudaromi makroskopiniame lygyje, operuojant medžiagų koncentracijomis, jų difuzija ir reakcijų greičiais. Tokie modeliai yra aprašomi diferencialinėmis lygtimis dalinėmis išvestinėmis. Biojutiklių modelius sudarančios lygtys dažniausiai yra netiesinės, o jų analiziniai sprendiniai yra žinomi tik atskiriems atvejams. Biojutiklių savybių tyrimui plačiame medžiagų koncentracijų diapazone yra taikomi skaitiniai metodai.

Taikant skaitinį modeliavimą pakankamai tikslų sprendinių radimas reikalauja atlikti daug skaičiavimų. Be to, tiriant biojutiklių savybių priklausomybę nuo jo parametrų tenka atlikti daug kompiuterinių eksperimentų. Siekiant kompiuterinius biojutiklių tyrimus atlikti efektyviau, jų modeliai yra paprastinami. Biojutiklių modeliai įprastai yra sudaromi vienmatėje arba dvimatėje erdvėje, o skaitiniai modeliai sudaromi taip, kad jų lygčių sistemų sprendimui galima būtų taikyti efektyvius algoritmus. Sudarant biojutiklių modelius yra taikomas homogenizacijos procesas, leidžiantis periodines medžiagas analizuoti kaip homogeniškas. Tai leidžia supaprastinti biojutiklių modelius ir kai kuriais atvejais juos formuluoti mažiau dimensijų turinčioje erdvėje.

Plačiau taikomų įrankių, skirtų biojutikliuose vykstantiems procesams modeliuoti, nėra. Ląstelėse vykstančių procesų, kaip ir biojutiklių, modeliai yra sudaromi remiantis panašiais principais, juos nagrinėjant kaip reakcijos-difuzijos sistemas. Nors ląstelių modeliavimui skirtų programinių paketų yra daug, tačiau biojutiklių modeliavimui jų taikymas yra ribotas, nes jie dažniausiai yra pagrįsti stochastiniais metodais, kurie nėra efektyvūs modeliuojant biojutiklius. Kai kurie paketai, leidžiantys ląstelėse vykstančius procesus modeliuoti diferencialinėmis dalinių išvestinių lygtimis, gali būti taikomi biojutiklių modeliavimui. Tokių programinių paketų taikymą komplikuoja tai, kad jie yra gana bendri, ir neatsižvelgia į optimizacijas, kurias galima taikyti modeliuojant biojutiklius.

Biologinių sistemų modelių užrašymui yra sukurtos kelios kalbos, o šiuo metu plačiausiai taikomos yra SBML ir CellML. Šios kalbos leidžia aprašyti biologinių sistemų struktūrą ir jose vykstančias reakcijas. Šių kalbų taikymas užrašant biojutiklių modelius kol kas yra ribotas, nes jose nėra numatyta konstrukcijų, skirtų geometrinėms modeliuojamo objekto savybės aprašyti.

2 skyrius

Matematiniai modeliai biojutikliams su CNT elektrodu bei perforuota membrana

Pastaruoju metu biojutiklių gamyboje pradėta taikyti nanotechnologijas [104]. Šių technologijų taikymas leidžia sukurti labai jautrius biojutiklius. Konstruojant biojutiklius, anglies nanovamzdeliai gali būti taikomi elektrodų gamybai [105]. Siekiant supaprastinti biojutiklių su anglies nanovamzdelių elektrodais savybių tyrimą, turi būti sudaryti jų matematiniai ir kompiuteriniai modeliai. Biojutikliams su anglies nanovamzdelių elektrodais yra sudaryti matematiniai modeliai, tačiau jų taikymas tiksliam biojutiklių veikimo tyrimui yra ribotas dėl mažo jų detalumo. Lyons pasiūlytuose modeliuose nėra atsižvelgiama į medžiagų difuziją, o nanovamzdelių elektrodas yra laikomas vienalyčiu, nelaidžiu nagrinėjamos medžiagos, nors autorius teigia, kad atsižvelgti į medžiagų difuziją yra tikslinga [106, 107].

Biojutiklių gamyboje perforuotos membranos naudojamos siekiant prailginti tiriamų medžiagų koncentracijų režius, prie kurių biojutiklio atsakas yra tiesiogiai proporcingas tiriamos medžiagos koncentracijai. Perforuotos membranos taip pat yra naudojamos siekiant apsaugoti biojutiklyje esantį fermentą nuo jo išplovimo, taip prailginant biojutiklio tarnavimo laiką. Perforuota membrana gali būti modeliuojama detalai, nagrinėjant šios biojutiklio dalies faziškumą [47, 108], arba mažiau detalai, šią medžiagą laikant homogeniška [54]. Detalesni modeliai tiksliau aprašo biojutiklį, tačiau turi būti formuluojami dvimatėje erdvėje. Tokių modelių taikymas vykdant kompiuterinius eksperimentus reikalauja kur kas daugiau skaičiavimų nei vienmatėje erdvėje formuluojamiems modeliams. Kita vertus, perforuotą membraną laikant homogeniška terpe, modelyje yra įvedami parametrai, kurių fizikinė prasmė yra ribota.

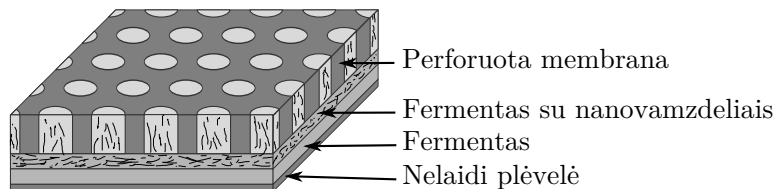
Siekiant ištirti biojutiklių su anglies nanovamzdelių elektrodu bei perforuota membrana savybes, sprendžiant disertacijos uždavinius buvo sudarytas matematinis tokio biojutiklio modelis [109]. Biojutiklio modelis buvo suformuluotas dvimatėje erdvėje, atsižvelgiant į perforuotos membranos geometrines savybes. Taikant šį modelį, vykdant kompiuterinius eksperimentus buvo ištirtas modelio adekvatumas ir biojutiklio savybės.

Vykdant kompiuterinius eksperimentus buvo ištirtos biojutiklių su perforuota membrana modelių supaprastinimo galimybės, modelius formuluojant vienmatėje erdvėje [110–112]. Vienmačių modelių taikymas tokių biojutiklių tyrimus leistų atlikti efektyviau.

Sprendžiant disertacijos uždavinius, tyrimui buvo pasirinkti konkretūs biojutikliai. Tai leido tyrimo rezultatus palyginti su fizikinių eksperimentų bei kitų autorių modelių rezultatais.

2.1. Biojutiklis su anglies nanovamzdelių elektrodu

Diagramoje, 2.1 paveiksle, schematiškai pavaizduota biojutiklio, su anglies nanovamzdelių elektrodu ir perforuota membrana, struktūra [105].

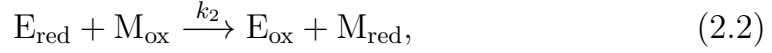


2.1 pav. Biojutiklio su fermento prisotintu anglies nanovamzdelių elektrodu ir perforuota membrana principinė schema. Paveiksle proporcijos nėra išlaikytos.

Nagrinėjamas biojutiklis yra sukonstruotas jungiant skirtingų medžiagų ir dydžių sluoksnius. Šie sluoksniai yra įtvirtinti ant nelaidžios plėvelės, 2.1 paveiksle pavaizduotos apatiniu sluoksniu. Gaminant biojutiklį, nanovamzdelių sluoksnis yra įtvirtinamas ant perforuotos membranos ir pripildomas fermento. Dalis fermento lieka neįsiskverbęs į šį sluoksnį. Biojutiklio schemoje jis yra pavaizduotas sluoksniu tarp nelaidžios plėvelės bei nanovamzdelių. Anglies nanovamzdeliai šiame biojutiklyje atlieka elektrodo funkciją. Dalis jų, dėl biojutiklio gamybos technologijos, patenka į perforuotos membranos skylutes, tačiau fermento šiose skylutėse nėra.

Biojutiklio sluoksniuose, pripildytuose fermento, vyksta dviejų žingsnių fermentinė reakcija. Joje fermento (E) katalizuojamas substratas (S) esant

mediatoriui (M) yra konvertuojamas į produktą (P),



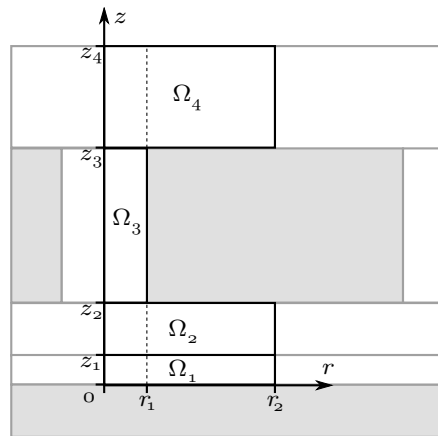
kur E_{ox} ir E_{red} yra fermentas atitinkamai oksiduotoje ir redukuotoje formoje, o M_{ox} ir M_{red} — oksiduotą bei redukuotą mediatorių. Biojutiklio srityje užpildytoje anglies nanovamzdelių redukuotas mediatorius (M_{red}) yra oksiduojamas elektrocheminėje reakcijoje,



Šios reakcijos metu išlaisvinti elektronai sudaro biojutiklio generuojamą srovę. Reakcija (2.3) yra laikoma labai greita. Nagrinėjant amperometrinius biojutiklius elektrochemines reakcijas yra įprasta laikyti tokiomis [1, 2].

2.1.1. Matematinis modelis biojutikliui su CNT elektrodu

Vienas iš biojutiklų su anglies nanovamzdelių elektrodu sudarančių sluoksnių yra perforuota membrana. Sudarant modelius biojutikliams su perforuota membrana, dažnai yra nagrinėjamas vienas biojutiklio sandaros elementas, susidedantis iš vienos membranos skylutės ir jos aplinkos, o modelis formuluojamas cilindrinės koordinatinių sistemų r – z plokštumoje. Biojutiklio su anglies nanovamzdelių elektrodu ir perforuota membrana sandaros elemento profilis šioje koordinatinių sistemose yra parodytas 2.2 paveiksle.



2.2 pav. Biojutiklio sandaros elemento profilis. Paveiksle proporcijos nėra išlaikytos.

Diagramoje, 2.2 paveiksle, r_1 atitinka perforuotos membranos skylutės spindulį, o r_2 vieno biojutiklio sandaros elemento spindulį. Sritys Ω_1 ir Ω_2

žymi atitinkamai fermento sluoksnį ir fermentu praturtintą nanovamzdelių sluoksnį. z_1 čia atitinka fermento sluoksnio storį, nanovamzdelių sluoksnio storis yra $z_2 - z_1$, o perforuotos membranos — $z_3 - z_2$. Sritis Ω_3 šiame paveiksle žymi perforuotos membranos skylutę, o Ω_4 — yra Nernst difuzijos sluoksnį, kurio storis yra $z_4 - z_3$. Tegul atviros modelio sritys Ω_i , $i = 1, 2, 3, 4$, pavaizduotos 2.2 paveiksle, yra apibrėžtos kaip

$$\begin{aligned}\Omega_1 &\equiv (0, r_2) \times (0, z_1), & \Omega_2 &\equiv (0, r_2) \times (z_1, z_2), \\ \Omega_3 &\equiv (0, r_1) \times (z_2, z_3), & \Omega_4 &\equiv (0, r_2) \times (z_3, z_4).\end{aligned}\tag{2.4}$$

Papildomai, tegul $\bar{\Omega}_i$ bus uždaros sritys, atitinkančios atviras sritis Ω_i , $i = 1, 2, 3, 4$. Dėl patogesnio modelio lygčių užrašymo pasižymime modelio kraštus kaip

$$\Gamma_i = \begin{cases} [0, r_2] \times \{0\}, & \text{kai } i = 0, \\ \bar{\Omega}_i \cap \bar{\Omega}_{i+1}, & \text{kai } i = 1, 2, 3, \\ [0, r_2] \times \{z_4\}, & \text{kai } i = 4, \end{cases}\tag{2.5}$$

kur Γ_0 ir Γ_4 yra biojutiklio sandaros elemento apatinis bei viršutinis kraštai, o Γ_k žymi ribas tarp gretimų sričių Ω_k ir Ω_{k+1} , $k = 1, 2, 3$.

2.1.1.1. Pagrindinės lygtys

Nagrinėjamo biojutiklio veikimas yra aprašomas netiesinėmis reakcijos difuzijos lygtimis [11, 52]. Šio biojutiklio modelis yra formuluojamas dvi-matėje erdvėje, cilindrinės koordinačių sistemos plokštumoje $r-z$. Kadangi anglies nanovamzdelių savybės yra ne izotropinės, modelis yra suformuluotas naudojant skirtingus medžiagų difuzijos koeficientus kryptims lygiagrečiomis ašims r ir z [113, 114].

Siekiant supaprastinti pagrindinių modelio lygčių išraiškas, yra apibrėžiamas operatorių Λ , kuris aprašo difuzijos narį cilindrinėje koordinačių sistemoje, ašyse r ir z ,

$$\Lambda(U) \equiv D_{U,r} \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial U}{\partial r} \right) + D_{U,z} \frac{\partial^2 U}{\partial z^2},\tag{2.6}$$

kur U yra konkrečios medžiagos U koncentracija, $D_{U,r}$ ir $D_{U,z}$ yra šios medžiagos difuzijos koeficientai atitinkamai kryptimis r ir z .

Fermentas biojutiklyje yra imobilizuotas, tad modelyje jo difuzija bei išplovimas nėra nagrinėjamas [115]. Srityse turinčiose Ω_1 ir Ω_2 fermento koncentracijos dinamika yra įtakojama fermentinių reakcijų (2.1) ir (2.2)

bei aprašoma lygtimis

$$\begin{aligned}\frac{\partial E_{ox,i}}{\partial t} &= -k_1 E_{ox,i} S_i + k_2 M_{ox,i} E_{red,i}, \\ \frac{\partial E_{red,i}}{\partial t} &= k_1 E_{ox,i} S_i - k_2 M_{ox,i} E_{red,i}, \quad (r, z) \in \Omega_i, \quad i = 1, 2, \quad t > 0,\end{aligned}\tag{2.7}$$

kur t yra laikas, $U_i = U_i(r, z, t)$, $U \in \{E_{ox}, E_{red}, S, M_{ox}\}$ yra atitinkamų medžiagų koncentracijos srityje $\overline{\Omega}_i$, k_1 ir k_2 yra atitinkamai reakcijų (2.1) ir (2.2) greičių koeficientai.

Substrato difuzija vyksta visose modelio srityse: fermento sluoksnyje (Ω_1), anglies nanovamzdelių sluoksnyje (Ω_2), perforuotos membranos skylutėse (Ω_3) ir Nernst difuzijos sluoksnyje (Ω_4). Abiejuose fermento turinčiuose sluoksniuose substratas dalyvauja reakcijoje (2.1). Substrato koncentracijos S_i dinamika srityje Ω_i , $i = 1, 2, 3, 4$ yra aprašoma lygtimi

$$\frac{\partial S_i}{\partial t} = \begin{cases} \Lambda(S_i) - k_1 E_{ox,i} S_i, & \text{kai } i = 1, 2, \\ \Lambda(S_i), & \text{kai } i = 3, 4. \end{cases}, \quad (r, z) \in \Omega_i, \quad t > 0.\tag{2.8}$$

Kaip ir substrato, oksiduoto mediatoriaus M_{ox} difuzija vyksta visose biojutiklio srityse bei Nernst difuzijos sluoksnyje. Abiejuose sluoksniuose turinčiuose fermento, mediatorius dalyvauja fermentinėje reakcijoje (2.2). Sluoksniuose, turinčiuose nanovamzdelių oksiduotas mediatorius yra regeneruojamas elektrocheminėje reakcijoje (2.3). Taigi, M_{ox} dinamika modelio srityje Ω_i yra aprašoma sekančia lygtimi, kai $t > 0$ ir $(r, z) \in \Omega_i$:

$$\frac{\partial M_{ox,i}}{\partial t} = \begin{cases} \Lambda(M_{ox,i}) - k_2 M_{ox,i} E_{red,i}, & \text{kai } i = 1, \\ \Lambda(M_{ox,i}) - k_2 M_{ox,i} E_{red,i} + k_3 M_{red,i}, & \text{kai } i = 2, \\ \Lambda(M_{ox,i}), & \text{kai } i = 3, 4, \end{cases}.\tag{2.9}$$

Mediatorius redukuotoje formoje (M_{red}) yra generuojamas biojutiklio srityse turinčiuose fermento, reakcijoje (2.2). Fermento sluoksnyje (sritis Ω_1) M_{red} yra generuojamas tačiau nereaguoja jokiaje reakcijoje, dėl to kaupiasi ir yra veikiamas difuzijos. Nanovamzdelių sluoksnyje (sritis Ω_2) mediatorius yra reoksiduojamas elektrocheminėje reakcijoje (2.3). Mediatoriaus

redukuotoje formoje kinetika yra aprašoma šiomis lygtimis, kai $t > 0$,

$$\frac{\partial M_{red,i}}{\partial t} = \begin{cases} \Lambda(M_{red,i}) + k_2 M_{ox,i} E_{red,i}, & \text{kai } i = 1, \\ \Lambda(M_{red,i}) + k_2 M_{ox,i} E_{red,i} - k_3 M_{red,i}, & \text{kai } i = 2, \\ \Lambda(M_{red,i}), & \text{kai } i = 3, 4, \end{cases} \quad (2.10)$$

kur $M_{red,i} = M_{red,i}(r, z, t)$ yra redukuoto mediatoriaus koncentracija srityje Ω_i , $i = 1, 2, 3, 4$.

2.1.1.2. Kraštinės sąlygos

Vykstant modeliuojamiems eksperimentams buferinis tirpalas yra gerai maišomas, dėl to medžiagų koncentracijas virš Nernst difuzijos sluoksnio galima laikyti pastoviomis [33], kai $t > 0$ ir $r \in [0, r_2]$,

$$S_4(r, z_4, t) = S_0, \quad M_{ox,4}(r, z_4, t) = M_0, \quad M_{red,4}(r, z_4, t) = 0, \quad (2.11)$$

kur S_0 ir M_0 yra substrato ir oksiduoto mediatoriaus koncentracijos buferiniame tirpale.

Biojutiklio sandaros elemento simetrijai modeliuoti yra naudojamos nepralaidumo sąlygos. Šios sąlygos taip pat taikomos ir visam perforuotos membranos paviršiui, kai $t > 0$,

$$\left. \frac{\partial S_i}{\partial \mathbf{n}} \right|_{\Pi_i} = \left. \frac{\partial M_{ox,i}}{\partial \mathbf{n}} \right|_{\Pi_i} = \left. \frac{\partial M_{red,i}}{\partial \mathbf{n}} \right|_{\Pi_i} = 0, \quad i = 1, 2, 3, 4, \quad (2.12)$$

kur \mathbf{n} yra normalės kryptis, o $\Pi_i = \bar{\Omega}_i \setminus \Omega_i \setminus \Gamma_{i-1} \setminus \Gamma_i$.

Kraštas Γ_0 atitinka biojutiklio pagrindą sudarančios nelaidžios plėvelės paviršių. Ši plėvelė yra nelaidi visoms biojutiklio modelyje nagrinėjamos medžiagoms,

$$\left. \frac{\partial S_1}{\partial z} \right|_{\Gamma_0} = \left. \frac{\partial M_{ox,1}}{\partial z} \right|_{\Gamma_0} = \left. \frac{\partial M_{red,1}}{\partial z} \right|_{\Gamma_0} = 0, \quad t > 0. \quad (2.13)$$

Modelio srityse, kur liečiasi gretimi biojutiklio sluoksniai, turintys skirtingas difuzijos savybes, medžiagų koncentracijos yra aprašomos derinimo sąlygomis, kai $t > 0$,

$$D_{U_i,z} \left. \frac{\partial U_i}{\partial z} \right|_{\Gamma_i} = D_{U_{i+1},z} \left. \frac{\partial U_{i+1}}{\partial z} \right|_{\Gamma_i}, \quad U_i|_{\Gamma_i} = U_{i+1}|_{\Gamma_i}, \quad i = 1, 2, 3, \quad (2.14)$$

kur $U \in \{S, M_{ox}, M_{red}\}$.

2.1.1.3. Pradinės sąlygos

Biojutiklio veikimo pradžia ($t = 0$) laikoma momentas, kai į buferinį tirpalą yra įpilama substrato S ir mediatoriaus M_{ox} . Tuo metu biojutiklio viduje šių medžiagų dar nėra, bet jos jau yra pasiekusios išorinį difuzijos sluoksnį,

$$S_i = M_{ox,i} = M_{red,i} = 0, \quad (r, z) \in \bar{\Omega}_i \setminus \Gamma_4, \quad i = 1, 2, 3, 4, \quad (2.15)$$

$$S_4|_{\Gamma_4} = S_0, \quad M_{ox,4}|_{\Gamma_4} = M_0, \quad M_{red,4}|_{\Gamma_4} = 0, \quad (2.16)$$

kur S_0 ir M_0 yra substrato bei mediatoriaus koncentracijos gerai maišomame buferiniame tirpale.

Biojutiklio veikimo pradžioje yra laikoma, kad visas fermentas yra oksiduotoje formoje. Sudarant biojutiklio modelį yra laikoma, kad fermentas yra tolygiai pasiskirstęs fermento sluoksnyje, kai $t = 0$,

$$\begin{aligned} E_{ox,1} &= E_0, \quad (r, z) \in \Omega_1, \\ E_{red,i} &= 0, \quad (r, z) \in \Omega_i, \quad i = 1, 2; \end{aligned} \quad (2.17)$$

kur E_0 yra pradinė fermento koncentracija fermento sluoksnyje.

Sudarant modelį taip pat laikoma, kad fermentas yra tolygiai pasiskirstęs nanovamzdelių sluoksnyje, ir kad jo koncentracija gali būti kitokia, nei yra fermento sluoksnyje,

$$E_{ox,2} = \eta E_0, \quad (r, z) \in \Omega_2, \quad t = 0, \quad (2.18)$$

kur η yra fermento koncentracijos nanovamzdelių sluoksnyje Ω_2 santykis su jo koncentracija fermento sluoksnyje Ω_1 , praktiškai $0 \leq \eta < 1$ [105].

2.1.1.4. Biojutiklio atsakas

Biojutiklio generuojama srovė susidaro dėl elektrocheminės reakcijos (2.3). Šioje reakcijoje išlaisvinami elektronai sudaro elektros srovę, kuri yra sustiprinama, apdorojama ir pateikiama įtaiso vartotojui. Biojutiklio atsakas įprastai yra proporcingas biojutiklio paviršiaus plotui [116, 117]. Analizuojant atskirą biojutiklio sandaros elementą, srovė dažnai yra normuojama elemento paviršiaus plotu. Tokiu atveju biojutiklio atsaką charakterizuoja srovės tankis, o ne pati srovė [11].

Srovę generuojanti elektrocheminė reakcija (2.3) vyksta anglies nanovamzdelių sluoksnyje praturtintame fermentu. Ši srovė yra proporcinga reakcijos greičiui srityje Ω_2 . Tokiu atveju, biojutiklio generuojamos srovės

tankis laiko momentu t yra

$$j(t) = \frac{2n_e F k_3}{r_2^2} \int_{z_1}^{z_2} \int_0^{r_2} M_{red,2r} dr dz, \quad (2.19)$$

kur n_e yra skaičius elektronų, išlaisvinamų mediatoriaus oksidacijos metu, o F — Faradėjaus konstanta. Srovės tankis, biojutikliui esant pusiausvyros būsenoje yra

$$J = \lim_{t \rightarrow \infty} j(t). \quad (2.20)$$

2.1.1.5. Difuzijos koeficientai

Siekiant supaprastinti modelį, medžiagų S , M_{ox} ir M_{red} difuzijos savybės yra laikomos vienodomis, t.y. yra laikoma, kad vienoje terpėje šios medžiagos turi vienodus difuzijos koeficientus.

Fermento bei Nernst difuzijos sluoksniai modelyje laikomi homogeniškai, medžiagų difuzijos koeficientai čia yra

$$\begin{aligned} D_{U_1,r} = D_{U_1,z} = D_e, \quad U_1 \in \{S_1, M_{ox,1}, M_{red,1}\}, \\ D_{U_4,r} = D_{U_4,z} = D_n, \quad U_4 \in \{S_4, M_{ox,4}, M_{red,4}\}, \end{aligned} \quad (2.21)$$

kur D_n yra substrato bei mediatoriaus difuzijos koeficientas buferiniame tirpale bei Nernst difuzijos sluoksnyje, o D_e — atitinkamas difuzijos koeficientas fermente. Šie difuzijos koeficientai yra vienodi visomis erdvės kryptimis.

Nanovamzdeliai srityse Ω_2 ir Ω_3 yra pasiskirstę netolygiai. Apibendrintuosius difuzijos koeficientus šioms sritims galima gauti taikant homogenizacijos procesą [53, 114].

Fermentu praturtintą nanovamzdelių sluoksnį (Ω_2) galima laikyti sudarytą iš trijų dedamųjų: fermento, anglies nanovamzdelių ir buferinio tirpalo. Perforuotos membranos skylutėse (Ω_3) esanti medžiaga gali būti analogiškai laikoma sudaryta iš dviejų dedamųjų: anglies nanovamzdelių ir buferinio tirpalo. Apibendrintieji difuzijos koeficientai šioms dviem medžiagoms gali būti išreikšti dedamųjų užimamo tūrio dalimis, medžiagos kreivumu ir dedamųjų dalių difuzijos koeficientais [53, 114, 118, 119],

$$\begin{aligned} D_{U_2,\zeta} = \theta_{2,\zeta}(v_2 D_{CNT,U} + \eta_2 D_e + (1 - v_2 - \eta_2) D_n), \quad U_2 \in \{S_2, M_{ox,2}\}, \\ D_{U_3,\zeta} = \theta_{3,\zeta}(v_3 D_{CNT,U} + (1 - v_3) D_n), \quad U_3 \in \{S_3, M_{ox,3}\}, \quad \zeta \in \{r, z\}, \end{aligned} \quad (2.22)$$

kur v_i ir η_2 yra atitinkamai tūrio dalys užimamos anglies nanovamzdelių ir fermento, $0 < v_i, \eta_2 < 1$, $D_{CNT,U}$ čia yra medžiagos U difuzijos koeficien-

tas nanovamzdeliuose, o $\theta_{i,r}$ ir $\theta_{i,z}$ yra medžiagos kreivumą apibūdinančios konstantos atitinkamai kryptimis r ir z , $i = 2, 3$. Kreivumo konstantų $\theta_{i,r}$ ir $\theta_{i,z}$ reikšmės priklauso nuo nanovamzdelių struktūrinių savybių, įskaitant nanovamzdelių sutvarkymą ir orientaciją [114].

Difuzijos koeficientus $D_{CNT,U}$ ir tūrio dalis v_2, v_3 laikant mažais [120], o turio dalį η_2 artima η , apibendrintųjų difuzijos koeficientų išraiškas (2.22) galima supaprastinti,

$$\begin{aligned} D_{U_2,\zeta} &= \theta_{2,\zeta}(\eta D_e + (1 - \eta)D_n), & U_2 &\in \{S_2, M_{ox,2}\}, \\ D_{U_3,\zeta} &= \theta_{3,\zeta}D_n, & U_3 &\in \{S_3, M_{ox,3}\}, \quad \zeta \in \{r, z\}, \end{aligned} \quad (2.23)$$

kur η yra fermento koncentracijos santykis naudotas lygtyje (2.18).

2.1.2. Elektrocheminės reakcijos modeliavimas

Modeliuojant amperometrinius biojutiklius yra įprasta srovę generuojančią elektrocheminę reakciją laikyti pakankamai greita, kad ji sunaudotų visą reagentą, esantį srityje, kurioje vyksta ši reakcija. Norint šią savybę atspindėti modeliuojant biojutiklį su anglies nanovamzdelių elektrodu, taikant modelį (2.7)–(2.23), tenka naudoti dideles koeficiento k_3 reikšmes. Dideli reakcijų greičiai didina skaitinės aproksimacijos paklaidas. Taikant baigtinių skirtumų metodą, norint aproksimacijos paklaidas išlaikyti mažomis ir schemą — stabilia, didinant reakcijų greičius tenka mažinti žingsnius pagal laiką. Tai, savo ruožtu, daro modeliavimą lėtesniu.

Siekiant biojutiklio su anglies nanovamzdelių elektrodu modeliavimą padaryti efektyvesniu, buvo sudarytas modelis, kuriame elektrocheminė reakcija (2.3) laikoma be galo greita. T.y. visas redukuotas mediatorius (M_{red}) srityje Ω_2 yra momentaliai reoksiduojamas. Tokia prielaida leidžia biojutiklio modelį supaprastinti eliminuojant greitą reakciją.

2.1.2.1. Medžiagų kinetika

Tariant, kad reakcija (2.3) srityje Ω_2 mediatorių momentiška reoksiduoja, gauname, kad visas M_{ox} sureagavęs reakcijoje (2.2) yra iš karto atgaminamas reakcijoje (2.3). Momentinis M_{ox} atgaminimas lemia tai, kad reakcijos nariai lygtyje (2.9), aprašančioje koncentracijos $M_{ox,2}$ dinamiką srityje Ω_2 , kompensuoja vienas kitą ir gali būti praleisti. Dėl to lygtį (2.9)

galima pakeisti sekančia lygtimi, kai $t > 0$,

$$\frac{\partial M_{ox,i}}{\partial t} = \begin{cases} \Lambda(M_{ox,i}) - k_2 M_{ox,i} E_{red,i}, & \text{kai } i = 1, \\ \Lambda(M_{ox,i}), & \text{kai } i = 2, 3, 4, \end{cases}, \quad (r, z) \in \Omega_i. \quad (2.24)$$

Momentinis M_{red} sunaudojimas srityje Ω_2 lemia tai, kad tiek srityje Ω_2 tiek ant jos krašto Γ_1 šios medžiagos koncentracija yra visada lygi 0. Dėl to mediatoriaus redukuotoje formoje nenulinė koncentracija yra tik fermento sluoksnyje. Tai leidžia modelio pagrindinę lygtį (2.10) pakeisti lygtimi

$$\frac{\partial M_{red,1}}{\partial t} = \Lambda(M_{red,1}) + k_2 M_{ox,1} E_{red,1}, \quad (r, z) \in \Omega_1, \quad t > 0. \quad (2.25)$$

Atlikus šį modelio pakeitimą, mediatorius $M_{red,i}$ srityse Ω_i , $i = 2, 3, 4$ nebeegzistuoja. Tai leidžia pašalinti pradines bei kraštines sąlygas šiai medžiagai visose modelio srityse išskyrus $\bar{\Omega}_1$.

Sričių sandūroje Γ_1 , kur fermento sluoksnis (Ω_1) liečiasi su nanovamzdelių sluoksniu (Ω_2) oksiduoto mediatoriaus M_{ox} koncentracija yra įtakojama elektrocheminės reakcijos (2.3). Ši reakcija yra laikoma tokia greita, kad visas M_{red} srautas, susidarantis dėl difuzijos, ties sritimi Γ_1 yra oksiduojamas,

$$M_{red,1}|_{\Gamma_1} = 0, \quad (2.26)$$

ir yra konvertuojamas į M_{ox} , kai $t > 0$,

$$D_{M_{ox,2},z} \frac{\partial M_{ox,2}}{\partial z} \Big|_{\Gamma_1} = D_{M_{ox,1},z} \frac{\partial M_{ox,1}}{\partial z} \Big|_{\Gamma_1} + D_{M_{red,1},z} \frac{\partial M_{red,1}}{\partial z} \Big|_{\Gamma_1}, \quad (2.27)$$

$$M_{ox,1}|_{\Gamma_1} = M_{ox,2}|_{\Gamma_1}.$$

2.1.2.2. Biojutiklio atsakas

Srovę generuojanti elektrocheminė reakcija (2.3) vyksta anglies nanovamzdelių sluoksnyje praturtintame fermentu. Kadangi ši reakcija yra laikoma labai greita, jos greitis pilnai priklauso nuo M_{red} koncentracijos, M_{red} savo ruožtu yra generuojamas kaip reakcijos (2.2) produktas. Dėl to, srityje Ω_2 elektrocheminės reakcijos (2.3) greitis sutampa su fermentinės reakcijos (2.2) greičiu. Tokiu atveju srovės tankis $j_{\Omega_2}(t)$ generuojamas nanovamzdelių sluoksnyje laiko momentu t yra

$$j_{\Omega_2}(t) = \frac{n_e F k_2}{\pi r_2^2} \int_0^{2\pi} \int_{z_1}^{z_2} \int_0^{r_2} E_{red,2} M_{ox,2} r \, dr \, dz \, d\varphi, \quad (2.28)$$

kur n_e yra skaičius elektronų, išlaisvinamų mediatoriaus oksidacijos metu, o F — Faradėjaus konstanta.

M_{red} taip pat yra generuojamas ir fermento sluoksnyje, modelio srityje Ω_1 . Skirtingai nei srityje Ω_2 , čia mediatorius nėra oksiduojamas ir dėl to kaupiasi bei yra veikiamas difuzijos. Fermento sluoksnyje susidaręs M_{red} yra sunaudojamas ties nanovamzdelių sluoksniu, srityje Γ_1 . Srovės tankis, sugeneruojamas dėl Ω_1 srityje susidariusio M_{red} oksidavimo ant paviršiaus Γ_1 gali būti gaunamas iš Faradėjaus ir Fiko lygčių,

$$j_{\Gamma_1}(t) = -\frac{n_e F D_{M_{\text{red},1,z}}}{\pi r_2^2} \int_0^{2\pi} \int_0^{r_2} \frac{\partial M_{\text{red},1}}{\partial z} \Big|_{\Gamma_1} r dr d\varphi. \quad (2.29)$$

Bendras biojutiklio generuojamos srovės tankis yra tankių (2.28) ir (2.29) suma,

$$\begin{aligned} j(t) &= j_{\Omega_2}(t) + j_{\Gamma_1}(t) = \\ &= \frac{2n_e F}{r_2^2} \int_0^{r_2} \left(k_2 \int_{z_1}^{z_2} E_{\text{red},2} M_{\text{ox},2} dz - D_{M_{\text{red},1,z}} \frac{\partial M_{\text{red},1}}{\partial z} \Big|_{\Gamma_1} \right) r dr, \end{aligned} \quad (2.30)$$

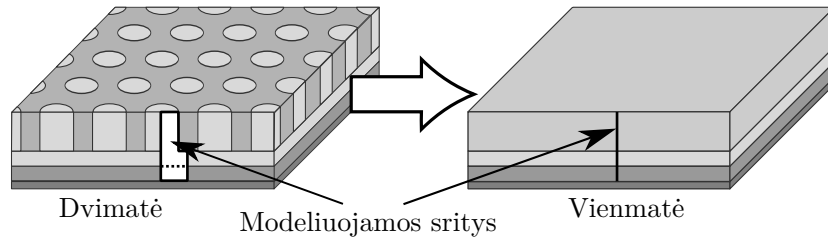
o srovės tankis, biojutikliui esant pusiausvyros būsenoje yra

$$J = \lim_{t \rightarrow \infty} j(t). \quad (2.31)$$

2.2. Biojutiklio su perforuota membrana modeliavimas vienmatėje erdvėje

Dvimatėje erdvėje formuluojamų modelių taikymas kompiuteriniam biojutiklių savybių tyrimui reikalauja atlikti sąlyginai daug skaičiavimų. Vienmačiai biojutiklių modeliai yra kur kas efektyvesni, tačiau mažiau tiksliai aprašo biojutiklio struktūrą. Siekiant ištirti vienmačio modelio taikymo galimybes biojutilių su perforuota membrana modeliavimui, buvo pasirinktas konkretus amperometrinis biojutiklis, sudarytas iš kelių skirtingomis savybėmis pasižyminčių sluoksnių. Nagrinėjamame biojutiklyje, elektrodo paviršius yra uždengtas selektyvia membrana, laidžia tik fermentinės reakcijos produktui. Ant selektyvios membranos yra įtvirtintas fermento sluoksniu, kuris savo ruožtu yra uždengtas perforuota membrana. Sudarant biojutiklio modelį buvo atsižvelgta į tai, kad uždengiant fermentą perforuota membrana, šios membranos skylutės gali būti dalinai užpildomos fermento. Nagrinėjamo biojutiklio struktūra yra pavaizduota 2.3 paveiksle, kairėje.

Diagramoje, 2.3 paveiksle pavaizduotos struktūros biojutikliams yra ži-



2.3 pav. Principinė biojutiklio su perforuota membrana schema (kairėje), ir atitinkamai supaprastintos struktūros biojutiklis (dešinėje), perforuotą membraną laikant homogenišku sluoksniu. Paveiksle mastelis nėra išlaikytas.

nomi matematiniai modeliai formuluojami tiek vienmatėje tiek dvimatėje erdvėje [47, 54]. Dvimatis šio biojutiklio modelis yra detalesnis, jame yra atsižvelgiama į perforuotos membranos geometriją, tuo tarpu vienmačiame modelyje perforuota membrana yra laikoma homogenišku sluoksniu. Skaitinis dvimatėje erdvėje formuluojamų modelių lygčių sistemų sprendimas reikalauja kur kas daugiau skaičiavimų, nei modelių formuluojamų vienmatėje erdvėje. Skaičiavimų greitis yra ypač svarbus tiriant biojutiklio savybes plačiame parametrų reikšmių diapazone, nes tenka atlikti daug skaitinių eksperimentų.

Šiame biojutiklyje, srityse turinčiose fermento vyksta fermentinė reakcija



kurios metu substratas S grįžtamojoje reakcijoje su fermentu E suformuoja kompleksą ES . Komplexas savo ruožtu skyla į fermentą E bei produktą P . Pastarasis biojutiklio elektrodo paviršiuje dalyvauja elektrocheminėje reakcijoje, kurios metu išlaisvinti elektronai formuoja biojutiklio atsako srovę. Tyrimui buvo pasirinktas biojutiklis su Michaelis-Menten kinetikos fermentine reakcija, kad modeliu gautus rezultatus galima būtų lyginti su kitų autorių gautais rezultatais [47, 54].

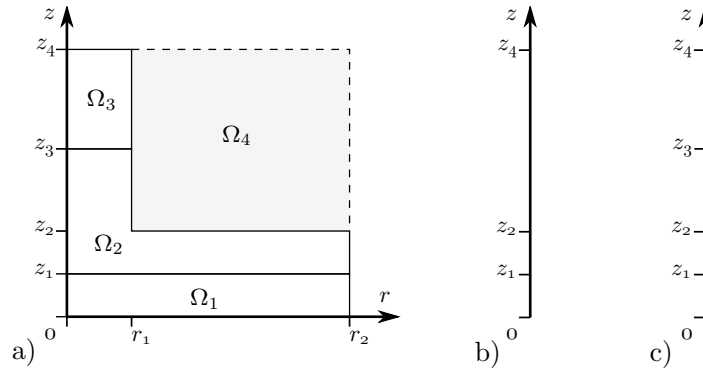
Sudarant nagrinėjamo biojutiklio modelį yra laikoma, kad reakcija, kurioje substratas ir fermentas susijungia į kompleksą, pasiekia pusiausvyros būseną labai greitai. Tokios reakcijos kinetika yra aprašoma Michaelis-Menten kinetikos lygtimi

$$R(S) = \frac{V_{max}S}{K_M + S}, \quad (2.33)$$

kur V_{max} yra maksimalus fermentinės reakcijos greitis, K_M yra Michaelis konstanta, S — substrato S koncentracija, o $R(S)$ yra fermentinės reakcijos greičio funkcija nuo substrato koncentracijos [11, 12, 121].

2.2.1. Dvimatis matematinis modelis

Formuluojant matematinį modelį yra laikoma, kad perforuotos membranos skylutės yra taisyklingo cilindro formos, yra nutolusios viena nuo kitos vienodais atstumais ir išsidėsčiusios šešiakampe schema. Tokiu atveju pakanka nagrinėti vieną perforuotos membranos sandaros elementą — skylutę bei šešiakampę prizmę sudarančią skylutės aplinką. Siekiant supaprastinti biojutiklio modelį galima prizmę pakeisti cilindru, kurio pagrindo plotas lygus šešiakampės prizmės pagrindo plotui. Kadangi toks biojutiklio sandaros elementas yra simetriškas, sudarant modelį pakanka nagrinėti pusę jo pjūvio [47]. Tokio pjūvio schema yra pateikta 2.4 a paveiksle.



2.4 pav. Biojutiklio sandaros elemento pjūvio schema dvimatėje erdvėje (a) ir biojutiklio pjūvio schema vienmatėje erdvėje (b, c), perforuotą membraną laikant homogenišku sluoksniu. Vienmatis modelis gali būti formuluojamas išskiriant perforuotos membranos dalį be fermento (c), arba neišskiriant (b).

Diagramoje, 2.4 a paveiksle, sritis Ω_1 atitinka selektyvią membraną, Ω_2 — fermentu užpildytą sritį, Ω_3 atitinka perforuotos membranos skylutės dalį, neužpildytą fermentu, o Ω_4 — perforuotos membranos medžiagą, nelaidžią modelyje nagrinėjamos medžiagoms,

$$\begin{aligned} \Omega_1 &= (0, r_2) \times (0, z_1), & \Omega_2 &= (0, r_2) \times (z_1, z_3) \setminus \overline{\Omega_4}, \\ \Omega_3 &= (0, r_1) \times (z_3, z_4), & \Omega_4 &= (r_1, r_2) \times (z_2, z_4). \end{aligned} \quad (2.34)$$

Čia ir žemiau $\overline{\Omega}_i$ yra uždara sritis, atitinkanti atvirą sritį Ω_i , $i = 1, 2, 3, 4$.

Diagramoje, 2.4 paveiksle, r_1 atitinka perforuotos membranos skylutės, o r_2 — biojutiklio sandaros elemento spindulį. z_1 čia yra selektyvios membranos, $z_2 - z_1$ yra fermento sluoksnio, o $z_4 - z_2$ — perforuotos membranos storis. z_3 žymi lygį, kiek perforuotos membranos skylutės yra užpildytos fermentu.

2.2.1.1. Pagrindinės lygtys

Srityje Ω_1 , atitinkančioje selektyvią membraną, vyksta tik fermentinės reakcijos produkto difuzija, substratui ši membrana nelaidi,

$$\frac{\partial P_1}{\partial t} = D_1 \Delta P_1, \quad (r, z) \in \Omega_1, \quad t > 0, \quad (2.35)$$

kur $P_1 = P_1(r, z, t)$ yra fermentinės reakcijos (2.32) produkto koncentracija srityje $\bar{\Omega}_1$, D_1 yra produkto difuzijos koeficientas selektyvioje membranoje, o Δ yra Laplaso operatorius cilindrinės koordinatinių sistemų r - z plokštumoje [13],

$$\Delta U = \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial U}{\partial r} \right) + \frac{\partial^2 U}{\partial z^2}. \quad (2.36)$$

Fermento sluoksnyje, srityje Ω_2 , vyksta reakcija (2.32) bei substrato ir produkto difuzija. Šių medžiagų koncentracijų dinamika srityje Ω_2 , kai $t > 0$, yra aprašoma reakcijos-difuzijos lygtimis

$$\frac{\partial S_2}{\partial t} = D_2 \Delta S_2 - R(S_2), \quad \frac{\partial P_2}{\partial t} = D_2 \Delta P_2 + R(S_2), \quad (r, z) \in \Omega_2, \quad (2.37)$$

kur $S_2 = S_2(r, z, t)$ ir $P_2 = P_2(r, z, t)$ yra atitinkamai substrato ir produkto koncentracijos srityje $\bar{\Omega}_2$. D_2 yra šių medžiagų difuzijos koeficientas fermente. Nors substrato ir produkto difuzijos koeficientai gali skirtis, paprastumo dėlei šiame modelyje jie laikomi vienodais.

Srityje Ω_3 , perforuotos membranos skylutės dalyje, neužpildytoje fermento, vyksta tik substrato bei produkto difuzija,

$$\frac{\partial S_3}{\partial t} = D_3 \Delta S_3, \quad \frac{\partial P_3}{\partial t} = D_3 \Delta P_3, \quad (r, z) \in \Omega_3, \quad t > 0, \quad (2.38)$$

kur $S_3 = S_3(r, z, t)$ ir $P_3 = P_3(r, z, t)$ yra substrato ir produkto koncentracijos srityje $\bar{\Omega}_3$, o D_3 yra šių medžiagų difuzijos koeficientas buferiniame tirpale.

2.2.1.2. Kraštinės sąlygos

Siekiant suprastinti modelio lygčių išraiškas, pasižymime ribas tarp sričių Ω_i , $i = 1, 2, 3$, bei modelio viršutinį bei apatinį kraštus,

$$\Gamma_i = \begin{cases} [0, r_2] \times \{0\}, & \text{kai } i = 0, \\ \bar{\Omega}_i \cap \bar{\Omega}_{i+1}, & \text{kai } i = 1, 2, \\ [0, r_1] \times \{z_4\}, & \text{kai } i = 3. \end{cases} \quad (2.39)$$

Taip pat pasižymime simbolių

$$\Gamma_{nl} = (\overline{\Omega}_1 \cup \overline{\Omega}_2 \cup \overline{\Omega}_3) \setminus (\Omega_1 \cup \Omega_2 \cup \Omega_3) \setminus \Gamma_0 \setminus \Gamma_3. \quad (2.40)$$

Ties modelio simetrijos ašimi, modelio išoriniu perimetru bei ribose, kur sritys $\Omega_i, i = 1, 2, 3$ liečiasi su nelaidžiomis sritimis, medžiagų koncentracijos aprašomos nepratekėjimo sąlygomis,

$$\begin{aligned} D_i \frac{\partial S_i}{\partial n} \Big|_{\overline{\Omega}_i \cap \Gamma_{nl}} &= 0, \quad i = 2, 3, \\ D_i \frac{\partial P_i}{\partial n} \Big|_{\overline{\Omega}_i \cap \Gamma_{nl}} &= 0, \quad i = 1, 2, 3, \\ D_2 \frac{\partial S_2}{\partial n} \Big|_{\Gamma_1} &= 0, \end{aligned} \quad (2.41)$$

kur n yra normalės kryptis.

Ant ribų, kur liečiasi sritys, laidžios substratui ar produktui, medžiagų koncentracijos apibrėžiamos derinimo sąlygomis,

$$\begin{aligned} S_2 = S_3, (r, z) \in \Gamma_2, \quad D_2 \frac{\partial S_2}{\partial n} \Big|_{\Gamma_2} &= D_3 \frac{\partial S_3}{\partial n} \Big|_{\Gamma_2}; \\ P_i = P_{i+1}, (r, z) \in \Gamma_i, \quad D_i \frac{\partial P_i}{\partial n} \Big|_{\Gamma_i} &= D_{i+1} \frac{\partial P_{i+1}}{\partial n} \Big|_{\Gamma_i}, \quad i = 1, 2. \end{aligned} \quad (2.42)$$

Išoriniame biojutiklio krašte, kur biojutiklis liečiasi su tiriamu tirpalu, medžiagų koncentracija yra laikoma pastovia, ir sutampa su koncentracijomis tiriamajame tirpale,

$$S_3(r, z_4, t) = S_0, \quad P_3(r, z_4, t) = 0, \quad r \in [0, r_1], \quad (2.43)$$

kur S_0 yra substrato koncentracija tiriamame tirpale.

Modeliojant amperometrinius biojutiklius, elektrochemines reakcijas, vykstančias ant elektrodo paviršiaus, yra priimta laikyti pakankamai greitomis, kad visos reakcijoje dalyvaujančios medžiagos būtų sunaudojamos vos tik pasiekusios elektrodo paviršių. Nagrinėjamame biojutiklyje, elektrocheminėje reakcijoje dalyvauja fermentinės reakcijos produktas. Jo koncentracija ties elektrodu yra lygi 0, kai $t > 0$,

$$P_1(r, 0, t) = 0, \quad r \in [0, r_2]. \quad (2.44)$$

2.2.1.3. Pradinės sąlygos

Modeliuojamo eksperimento pradžia yra laikomas toks momentas, kai substrato biojutiklio viduje dar nėra, tačiau jis jau pasiekęs jo paviršių. Tai aprašoma pradinėmis sąlygomis ($t = 0$) [47],

$$\begin{aligned} P_i &= 0, & (r, z) \in \bar{\Omega}_i, & i = 1, 2, 3, \\ S_i &= 0, & (r, z) \in \bar{\Omega}_i \setminus \Gamma_3, & i = 2, 3, \\ S_3 &= S_0, & (r, z) \in \Gamma_3. & \end{aligned} \quad (2.45)$$

2.2.1.4. Biojutiklio atsakas

Amperometrinio biojutiklio atsakas yra proporcingas elektrocheminės reakcijos, vykstančios ant elektrodo paviršiaus, greičiui. Reakcijos greitis, savo ruožtu, priklauso nuo to, kiek produkto pasiekia elektrodo paviršių,

$$\begin{aligned} i(t) &= n_e F D_1 \frac{1}{\pi r_2^2} \int_0^{2\pi} \int_0^{r_2} \left. \frac{\partial P_1}{\partial z} \right|_{z=0} r \, dr \, d\varphi = \\ &= n_e F D_1 \frac{2}{r_2^2} \int_0^{r_2} \left. \frac{\partial P_1}{\partial z} \right|_{z=0} r \, dr, \end{aligned} \quad (2.46)$$

kur $i(t)$ generuojamos srovės tankis laiko momentu t , φ yra trečioji cilindrinės koordinatų sistemos ašis, n_e yra elektrocheminėje reakcijoje išlaisvinamų elektronų skaičius, o F yra Faradėjaus konstanta [47, 121]. Biojutiklio atsako srovės tankis, nusistovėjęs jame vykstantiems procesams yra

$$I = \lim_{t \rightarrow \infty} i(t). \quad (2.47)$$

2.2.2. Vienmatis matematinis modelis

Perforuotą membraną laikant periodine medžiaga, jai galima pritaikyti homogenizacijos procesą [53]. Taikant šią techniką perforuota membrana yra pakeičiama homogeniška medžiaga, turinčia panašias savybes. Toks pakeitimas leidžia nagrinėjamo biojutiklio veikimą aprašyti vienmatėje erdvėje [44, 54]. Šiame skyriuje yra pateikiamas vienmatis biojutiklio modelis atitinkantis 2.2.1 skyriuje aprašytą dvimatį biojutiklio modelį (2.34)–(2.47).

2.2.2.1. Pagrindinės lygtys

Vienmačiame biojutiklio modelyje pagrindinės lygtys yra aprašomos trims modelio sritims, pavaizduotoms 2.4 b paveiksle. Fermentinės reakcijos pro-

dukto difuzija, vykstanti selektyvioje membranoje yra aprašoma lygtimi

$$\frac{\partial P_1^*}{\partial t} = D_1 \Delta P_1^*, \quad z \in (0, z_1), \quad t > 0, \quad (2.48)$$

kur $P_1^* = P_1^*(z, t)$ yra produkto koncentracija selektyviojoje membranoje, Δ yra Laplaso operatorius vienmatei Dekarto koordinatų sistemai.

Vienmačiame modelyje fermento sluoksniu yra laikoma ta sritis, kurioje vien fermentas, neįtraukiant perforuotos membranos skylių. Šiame sluoksnyje vyksta substrato bei produkto difuzija bei fermentinė reakcija. Šie procesai yra aprašomi sekančiomis lygtimis, kai $t > 0$,

$$\frac{\partial S_2^*}{\partial t} = D_2 \Delta S_2^* - R(S_2^*), \quad \frac{\partial P_2^*}{\partial t} = D_2 \Delta P_2^* + R(S_2^*), \quad z \in (z_1, z_2). \quad (2.49)$$

kur $S_2^* = S_2^*(z, t)$ ir $P_2^* = P_2^*(z, t)$ yra atitinkamai substrato bei produkto koncentracijos fermento sluoksnyje.

Kadangi perforuota membrana yra nehomogeniška medžiaga, sudarant vienmatį matematinį modelį jai yra pritaikytas homogenizacijos procesas [53, 54]. Nagrinėjamų medžiagų koncentracijų dinamika homogenizuotoje perforuotoje membranoje, kai $t > 0$, yra aprašoma lygtimis:

$$\frac{\partial S_3^*}{\partial t} = D_3^* \Delta S_3^* - \gamma R(S_3^*), \quad \frac{\partial P_3^*}{\partial t} = D_3^* \Delta P_3^* + \gamma R(S_3^*), \quad z \in (z_2, z_4), \quad (2.50)$$

kur $S_3^* = S_3^*(z, t)$ ir $P_3^* = P_3^*(z, t)$ yra substrato bei produkto koncentracijos srityje, sutampančia su perforuota membrana, $[z_2, z_4]$, D_3^* yra apibendrintasis substrato ir produkto difuzijos koeficientas homogenizuotoje perforuotoje membranoje, o γ yra fermentinės reakcijos greičio korekcijos koeficientas.

2.2.2.2. Kraštinės sąlygos

Kaip ir dvimačiame modelyje, gretimų sričių sandūrose yra apibrėžtos derinimo sąlygos,

$$\begin{aligned} D_1 \left. \frac{\partial P_1^*}{\partial z} \right|_{z=z_1} &= D_2 \left. \frac{\partial P_2^*}{\partial z} \right|_{z=z_1}, & P_1^*(z_1, t) &= P_2^*(z_1, t), \\ D_2 \left. \frac{\partial P_2^*}{\partial z} \right|_{z=z_2} &= D_3^* \left. \frac{\partial P_3^*}{\partial z} \right|_{z=z_2}, & P_2^*(z_2, t) &= P_3^*(z_2, t), \\ D_2 \left. \frac{\partial S_2^*}{\partial z} \right|_{z=z_2} &= D_3^* \left. \frac{\partial S_3^*}{\partial z} \right|_{z=z_2}, & S_2^*(z_2, t) &= S_3^*(z_2, t). \end{aligned} \quad (2.51)$$

Kitos kraštinės sąlygos yra analogiškos kraštinėms sąlygoms, naudotoms

apibrėžiant dvimatį biojutiklio modelį,

$$P_1^*(0, t) = 0, \quad D_2 \left. \frac{\partial S_2^*}{\partial z} \right|_{z=z_1} = 0, \quad (2.52)$$

$$S_3^*(z_4, t) = S_0, \quad P_3^*(z_4, t) = 0. \quad (2.53)$$

2.2.2.3. Pradinės sąlygos

Kaip ir dvimačiame modelyje, yra laikoma, kad eksperimento pradžioje substrato bei produkto biojutiklyje dar nėra, tačiau tiriamasis tirpalas jau yra ant išorinio biojutiklio paviršiaus. Tai yra modeliuojama pradinėmis modelio sąlygomis

$$\begin{aligned} P_1^*(z, 0) &= 0, \quad z \in [0, z_1], \\ S_2^*(z, 0) &= P_2^*(z, 0) = 0, \quad z \in [z_1, z_2], \\ S_3^*(z, 0) &= P_3^*(z, 0) = 0, \quad z \in [z_2, z_4], \\ S_3^*(z_4, 0) &= S_0, \quad P_3^*(z_4, 0) = 0. \end{aligned} \quad (2.54)$$

2.2.2.4. Biojutiklio atsakas

Biojutiklio generuojamos srovės tankis laiko momentu t yra apibrėžiamas kaip ir dvimačiame modelyje, tik čia lygtis yra perrašyta vienmatei Dekarto koordinatų sistemai,

$$i^*(t) = n_e F D_1 \left. \frac{\partial P_1^*}{\partial z} \right|_{z=0}. \quad (2.55)$$

Atitinkamai srovės tankis, generuojamas nusistovėjus biojutiklyje vykstantiems procesams yra

$$I^* = \lim_{t \rightarrow \infty} i^*(t). \quad (2.56)$$

2.2.2.5. Fermentinės reakcijos greičio korekcijos koeficientas

Lyginant su dvimačiu modeliu (2.35)–(2.38), (2.41)–(2.45), vienmačiame biojutiklio modelyje (2.48)–(2.56) yra įvesti du papildomi parametrai: apibendrintasis difuzijos koeficientas D_3^* bei fermentinės reakcijos efektyvumo korekcijos koeficientas γ . Šie du parametrai atsirado taikant homogenizacijos procesą perforuotai biojutiklio membranai [53, 114]. Šių parametru fizikinė prasmė yra ribota [54].

Taikant tūrių vidurkinimo metodiką [114], reakcijos greičio korekcijos koeficientas γ gali būti paskaičiuojamas kaip fermento užimama tūrio dalis

bendrame perforuotos membranos tūryje (žr. 2.4 pav.),

$$\gamma = \frac{\pi r_1^2(z_3 - z_2)}{\pi r_2^2(z_4 - z_2)} = \alpha\beta, \quad (2.57)$$

kur α atitinka membranos perforacijos lygį, o β yra skylių užpildymo fermentu laipsnis,

$$\alpha = \frac{\pi r_1^2}{\pi r_2^2} = \frac{r_1^2}{r_2^2}, \quad \beta = \frac{z_3 - z_2}{z_4 - z_2}. \quad (2.58)$$

Perforacijos lygis α taip pat gali būti traktuojamas kaip skylių tūrio dalis perforuotoje membranoje, o skylių užpildymo fermentu laipsnis β — kaip fermento užimamo tūrio dalis skylutėse.

2.2.2.6. Apibendrintasis difuzijos koeficientas

Vieni bendriausių apribojimų apibendrintam difuzijos koeficientui D_3^* gali būti išreikšti nelygybe

$$0 \leq D_3^* \leq \max(D_2, D_3). \quad (2.59)$$

Tikslesniam koeficiento D_3^* įvertinimui reikia atsižvelgti į membranos perforacijos geometrines savybes. Šio koeficiento apskaičiavimui taip pat gali būti taikomas tūrių vidurkinimo metodas [53, 114].

Tuo atveju, kaip medžiaga yra dviejų fazių mišinys, apibendrintasis difuzijos koeficientas d^* yra apibrėžiamas kaip funkcija nuo mišinį sudarančių medžiagų difuzijos koeficientų (d_1 ir d_2) bei užimamo tūrio dalies (v) [122, 123],

$$\frac{d_1 d_2}{v d_2 + (1 - v) d_1} \leq d^* \leq v d_1 + (1 - v) d_2. \quad (2.60)$$

kur d_i yra difuzijos koeficientas fazėje i , $i = 1, 2$, o v yra pirmos fazės tūrio dalis. Atitinkamai antrosios fazės tūrio dalis yra $(1 - v)$.

Apibendrintasis difuzijos koeficientas d^* dviejų fazių mišinyje taip pat gali būti apskaičiuojamas pagal jo viršutinę ribą lygtyje (2.60) bei medžiagos kreivumo koeficientą θ ($0 \leq \theta \leq 1$) [124, 125],

$$d^* = \theta(v d_1 + (1 - v) d_2). \quad (2.61)$$

Labai panašiu būdu apibendrintasis difuzijos koeficientas buvo apskaičiuotas modeliuojant gliukozės difuziją per izoliuotą kasos Langerhano salelę [118].

Perforuotos membranos skylutes modeliuojant taisyklingais cilindrais, perforuotos membranos skylutės kreivumą galima laikyti artimu vienetui, $\theta \approx 1$. Tuomet apibendrintasis difuzijos koeficientas D_h^* membranos skylutės viduje gali būti apibrėžiamas apskaičiuojamas išreiška

$$D_h^* = \beta D_2 + (1 - \beta) D_3, \quad (2.62)$$

kur β yra fermento tūrio dalis perforuotos membranos skylutėje, kaip apibrėžta (2.58). Laikant, kad perforuotos membranos medžiagoje nagrinėjamų medžiagų difuzija nevyksta, bei tai, kad membranos skylutės kreivumas yra artimas vienetui, formulę (2.61) pritaikome visai perforuotai membranai ir gauname sekančią išraišką apibendrintam difuzijos koeficientui D_3^* ,

$$D_3^* = \alpha D_h^* = \alpha (\beta D_2 + (1 - \beta) D_3). \quad (2.63)$$

Nors tūrių vidurkinimo metodas ir yra plačiai taikomas, yra keletas atvejų, kai šio metodo rezultatai yra nekorektiški. Vienas iš tokių, yra neperšlampamo junginio atvejis [126]. Tokiu atveju detalesnis reakcijos-difuzijos sistemos modeliavimas reikalauja papildomų parametrų [127]. Kitavertus, modelis formuluojamas dvimatėje erdvėje atsižvelgia į perforuotos membranos geometriją, tad čia papildomi koeficientai nereikalingi.

Apibendrintąjį difuzijos koeficientą galima rasti ir atliekant kompiuterinius eksperimentus. Šio koeficiento radimo procedūra yra pateikta 4.3.1 skyriuje ir yra paremta kompiuterinių eksperimentų vykdymu su skirtingomis apibendrintojo difuzijos koeficiento reikšmėmis. Taikant šią procedūrą konkrečiam biojutikliui, turint atitinkamo dvimačio modelio rezultatus, galima apskaičiuoti apibendrintąjį difuzijos koeficientą ir jį taikyti tolimesniems biojutiklio tyrimams.

2.2.3. Perforuotos membranos modeliavimas dviem sluoksniais

Biojutiklio su perforuota membrana modelis (2.34)–(2.47) yra sudarytas atsižvelgiant į tai, kad perforuotos membranos skylutės gali būti dalinai užpildytos fermento. 2.2.2 skyriuje yra pateiktas supaprastintas tokio biojutiklio modelis, formuluojamas vienmatėje erdvėje. Siekiant biojutiklio modelį aprašyti vienmatėje erdvėje, perforuota membrana yra pakeičiama homogenišku, turinčiu panašias savybes, sluoksniu. Norint biojutiklio struktūrą vienmačiame modelyje atspindėti detalčiau, buvo sudarytas modelis, kuriame perforuota membrana pakeičiama dviem homogeniškais skirtingomis savybėmis pasižyminčiais sluoksniais. Šie sluoksniai atitinka per-

foruotos membranos sritis, kur fermentas yra užpildęs membranos skylutes ir kur skylutėse fermento nėra. Tokio modelio struktūra yra pavaizduota 2.4 c paveiksle.

Nagrinėjama biojutikliui matematinis modelis, perforuotą membraną aprašantis dviem homogeniškais sluoksniais gali būti gaunamas iš vienačio modelio, aprašyto 2.2.2 skyriuje, jame pakeičiant lygtis, aprašančias procesus vykstančius perforuotoje membranoje. Dėl šios priežasties šiame skyriuje nėra paeikiamas pilnas biojutiklio modelis, o tik skirtumai nuo 2.2.2 skyriuje pateikto modelio.

Perforuotoje membranoje išskiriant du sluoksnius, modelio (2.48)–(2.56) pagrindinės lygtys (2.50) turi būti pakeistos lygtimis:

$$\frac{\partial S_3^*}{\partial t} = D_3^* \Delta S_3^* - \gamma R(S_3^*), \quad \frac{\partial P_3^*}{\partial t} = D_3^* \Delta P_3^* + \gamma R(S_3^*), \quad z \in (z_2, z_3), \quad (2.64)$$

$$\frac{\partial S_4^*}{\partial t} = D_4^* \Delta S_4^*, \quad \frac{\partial P_4^*}{\partial t} = D_4^* \Delta P_4^*, \quad z \in (z_3, z_4), \quad (2.65)$$

kur $S_3^* = S_3^*(z, t)$ ir $P_3^* = P_3^*(z, t)$ yra substrato ir produkto koncentracijos modelio srityje, atitinkančioje perforuotos membranos dalį, kurioje skylutės yra užpildytos fermento, o $S_4^* = S_4^*(z, t)$ ir $P_4^* = P_4^*(z, t)$ yra atitinkamai substrato bei produkto koncentracija likusioje membranos dalyje. D_3^* ir D_4^* yra apibendrintieji medžiagų difuzijos koeficientai atitinkamoje modelio srityje, o γ yra fermentinės reakcijos greičio korekcijos koeficientas.

Modelio (2.48)–(2.56) derinimo sąlygos (2.51) turi būti papildytos lygtimis aprašančiomis procesus perforuotos membranos dalių su ir be fermento sandūroje,

$$\begin{aligned} D_3^* \frac{\partial P_3^*}{\partial z} \Big|_{z=z_3} &= D_4^* \frac{\partial P_4^*}{\partial z} \Big|_{z=z_3}, & P_3^*(z_3, t) &= P_4^*(z_3, t), \\ D_3^* \frac{\partial S_3^*}{\partial z} \Big|_{z=z_3} &= D_4^* \frac{\partial S_4^*}{\partial z} \Big|_{z=z_3}, & S_3^*(z_3, t) &= S_4^*(z_3, t), \end{aligned} \quad (2.66)$$

o kraštinės sąlygos (2.53), aprašančios medžiagų koncentracijas biojutiklio išoriniame paviršiuje turi būti pakeistos lygtimis:

$$S_4^*(z_4, t) = S_0, \quad P_4^*(z_4, t) = 0. \quad (2.67)$$

Pradinės sąlygos (2.54) sričiai $z \in [z_2, z_4]$ turi būti pakeistos lygtimis:

$$\begin{aligned} S_3^*(z, 0) = P_3^*(z, 0) = 0, \quad z \in [z_2, z_3], \\ S_4^*(z, 0) = P_4^*(z, 0) = 0, \quad z \in [z_3, z_4), \\ S_3^*(z_4, 0) = S_0, \quad P_3^*(z_4, 0) = 0. \end{aligned} \quad (2.68)$$

Koeficientai D_3^* , D_4^* ir γ yra įvesti perforuotą membraną pakeičiant homogenišku sluoksniu, o jų fizikinė prasmė yra ribota. Kaip ir modelyje, perforuotą membraną aprašančiame vienu homogenišku sluoksniu, taip ir šiame modelyje, šie koeficientai gali būti apskaičiuojami arba randami vykdant skaitinius eksperimentus. Kadangi fermentinė reakcija šiame modelyje vyksta visame srities $[z_2, z_3]$ storiuje, analizinė reakcijos greičio korekcijos koeficiento išraiška gali būti užrašyta paprasčiau nei (2.57) ir priklausyti tik nuo skylių užimamo tūrio dalies perforuotoje membranoje,

$$\gamma = \frac{\pi r_1^2}{\pi r_2^2} = \alpha, \quad (2.69)$$

Kiekvienas iš perforuotos membranos sluoksnių turinčių skirtingas difuzijos savybes skylutėse šiame modelyje yra modeliuojamas atskira sritimi. Dėl šios priežasties supaprastėja ir apibendrintųjų difuzijos koeficientų analizinės išraiškos. Jos nebėra priklausomos nuo skylių užpildymo fermentu lygio ir yra įtakojamos tik medžiagų difuzijos koeficientų bei skylių užimamo tūrio dalies α ,

$$D_3^* = \alpha D_3, \quad D_4^* = \alpha D_4. \quad (2.70)$$

Šiame modelyje reakcijos greičio korekcijos koeficientas γ bei apibendrintieji difuzijos koeficientai D_3^* ir D_4^* , skirtingai nei modelyje visą perforuotą membraną modeliuojant vienu homogenišku sluoksniu, nebėra įtakojami skylių užpildymo fermentu lygio. Šis parametras šiame skyriuje pateiktame modelyje yra atspindimas atitinkamai sluoksnių $[z_2, z_3]$ ir $[z_3, z_4]$ storiais.

2.3. Apibendrinimas

Šiame skyriuje yra nagrinėjamas biojutiklių su anglies nanovamzdelių elektrodais ir perforuotomis membranomis modeliavimas. Biojutikliui su anglies nanovamzdelių elektrodu yra pasiūlytas originalus matematinis modelis, suformuluotas dvimatėje erdvėje. Darant prielaidą, kad elektrocheminė reakcija yra pakankamai greita, kad sunaudotų visą reakcijos aplinkoje

esantį reagentą, pasiūlytas būdas, kaip biojutiklio modelį galima supaprastinti, jame eliminuojant greitą elektrocheminę reakciją.

Šiame skyriuje taip pat pasiūlyti modeliai, leidžiantys biojutiklius su perforuota membrana modeliuoti vienmatėje erdvėje bei pasiūlytos homogenizacijos procese įvestų parametrų analizinės išraiškos, leidžiančios supaprastintus modelius (1-D) efektyviai taikyti biojutiklių savybių tyrimui.

Pateikti matematiniai modeliai yra paremti periodinių medžiagų pakeitimu homogeniškomis. Toks pakeitimas leidžia supaprastinti modelius, o tai biojutiklių modeliavimą įgalina vykdyti daug efektyviau.

3 skyrius

Apibendrintas sudėtinės geometrijos biojutiklių modeliavimas

Atliekant kompiuterinius biojutiklių tyrimus įprastai iš pradžių yra suformuluojamas matematinis biojutiklio modelis, tuomet jis yra verčiamas skirtuminiu ir įgyvendinama programinė įranga sprendžianti skirtuminio modelio lygčių sistemą. Ši programinė įranga tuomet yra naudojama biojutiklių savybių tyrimui vykdant kompiuterinius eksperimentus su skirtingomis modelio parametrų reikšmėmis. Kiekvienas kompiuterinio biojutiklio modelio sudarymo žingsnis reikalauja laiko ir atidumo jį įgyvendinant. Automatizuotas kompiuterinių modelių sudarymas biojutiklių tyrimus leistų atlikti efektyviau.

Siekiant automatizuoti biojutiklių kompiuterinių modelių sudarymą buvo suprojektuota ir įgyvendinta programinė įranga, leidžianti modeliuoti biojutiklius, kurių modeliai yra formuluojami vienmatėje arba dvimatėje erdvėje. Sudarant programinę įrangą buvo siekiama, kad jos naudotojas biojutiklio modelį formuluotų dalykinės srities sąvokomis. Matematiniai ir juos atitinkantys skaitiniai bei kompiuteriniai biojutiklių modeliai turi būti sudaromi automatiškai, pagal vartotojo pateiktą biojutiklio aprašą. Kitas tikslas, kurio buvo siekiama kuriant šią programinę įrangą yra tai, kad ja galima būtų modeliuoti struktūriškai sudėtingus biojutiklius, sudarytus iš kelių skirtingas savybes turinčių medžiagų. Biojutiklių modelių aprašo kalba turi numatyti konstrukcijas tokių biojutiklių modelių užrašymui, o programinė įranga — kompiuterinių tokių biojutiklių modelių sudarymą bei veiksmo modeliavimą.

Šiame skyriuje aprašoma programinė įranga [128], kuri buvo sukurta sprendžiant disertacijos uždavinius. Įranga sukurta naudojant C++ programavimo kalbą [129], yra atviro kodo ir yra viešai prieinama adresu <http://github.com/kape1395/biosensor.solver-2D>. C++ kalba buvo pa-

sirinkta dėl ja sukurtų programų efektyvumo vykdant daug skaičiavimų atliekančius algoritmus.

3.1. Aprašo kalba

Biojutiklių veiksmo modeliavimo programinei įrangai užduotis turi būti suformuluota apibrėžiant biojutiklio struktūrą bei savybes. Kuriant šią programinę įrangą, užduočių formulavimui buvo sukurta kalba, leidžianti paprastomis konstrukcijomis aprašyti biojutiklių modelius įtraukiant tiek biochemines tiek geometrines biojutikslio savybes.

Modelio aprašo kalba yra pagrįsta XML [130]. Toks kelias buvo pasirinktas dėl plataus XML taikymo bei įrankių darbui su juo gausos. Formali biojutiklių aprašo kalbos gramatika yra apibrėžta „XML Schema“ kalba. Kalbos struktūrose yra naudojamas sudėtinių tipų paveldėjimas, leidžiantis plėsti kalbą egzistuojančius šia kalba aprašytus modelius išlaikant suderinamais su naujomis kalbos versijomis.

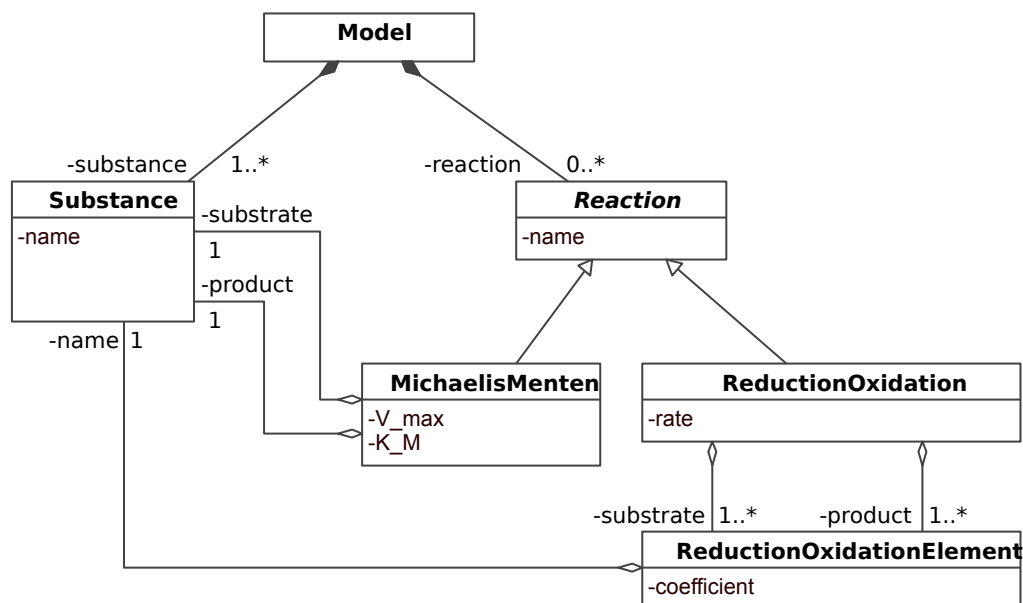
Biojutiklio aprašo kalba yra sukonstruota kaip dalykinės srities kalba. Joje naudojami dalykinės srities terminai, o apimant tik biojutiklių modelių aprašus yra minimizuojamas kalbos sudėtingumas. Sudarant kalbą buvo siekiama, kad joje būtų operuojama kiek galima aukštesnio lygio savokomis, šių savokų transformavimą į matematinius modelius paliekant biojutiklių modeliavimo programinei įrangai.

Biojutiklio modelis yra aprašomas XML dokumentu, kurio šakninis elementas yra `model`, kuris savo ruožtu turi elementus aprašančius biojutiklyje vykstančias reakcijas, jo struktūrą bei modelio vykdymui reikiamus parametrus. Aprašo kalbos struktūros, aprašančios modelyje nagrinėjamas medžiagas bei reakcijas, schematiškai pateikiamos 3.1 paveiksle.

Biojutiklio modelyje nagrinėjamos medžiagos modelyje yra įvardinamos elementais `substance`. Čia medžiagos yra tik išvardinamos, suteikiant vardą, kuriuo jos bus vadinamos visame modelyje. Difuzijos savybės bei dalyvavimas reakcijose yra aprašomas atitinkamai kitose modelio dalyse.

Modelyje nagrinėjamos reakcijos yra įvardinamos elementais `reaction`. Šiuose elementuose yra aprašoma reakcijų kinetika nurodomos jose dalyvaujančios medžiagos. Kiekviena reakcija yra identifikuojama vardu, kuris vėliau naudojamas reakcijų priskyrimui sritims. Biojutiklio modelio aprašo kalboje yra numatytos dviejų tipų reakcijos: Michaelis-Menten kinetikos reakcija bei redukcijos-oksidacijos reakcijos.

Modelyje apibrėžus nagrinėjamas medžiagas bei reakcijas jau galima apibrėžti ir biojutiklio struktūrą bei geometriją. Tam skirtos kalbos konst-



3.1 pav. Biojutiklio modelio aprašo kalbos konstrukcijos skirtos nagrinėjama medžiagų bei reakcijų aprašui.

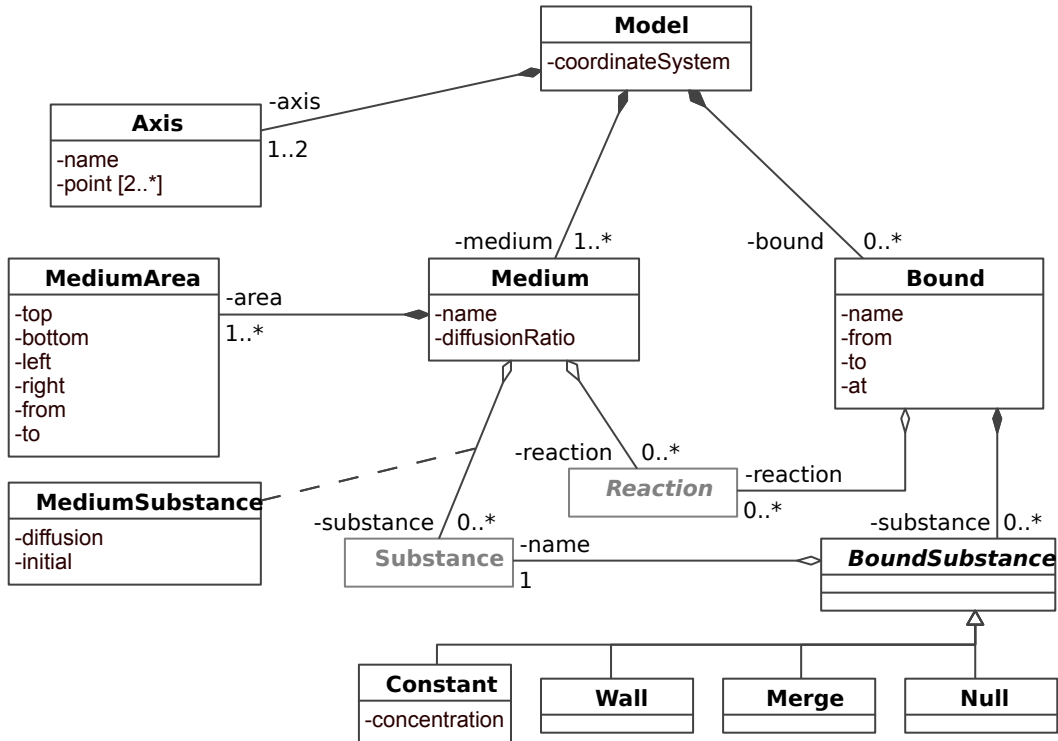
rukcijos schematiškai pavaizduotos klasių diagramoje, 3.2 paveiksle.

Biojutiklio struktūros ir geometrijos aprašas pradedamas nuo modelio koordinatinių sistemos parinkimo. Tai daroma nurodant reikšmę elemento `mode` atributui `coordinateSystem`. Kalboje yra palaikomos vienmatė ir dvimatė dekartio koordinatinių sistemos bei cilindrinė koordinatinių sistema, kai modelis yra formuluojamas r - z plokštumoje.

Biojutiklio modelio aprašo kalba biojutiklio geometriją leidžia formuluoti atkarpomis vienmatėje erdvėje arba stačiakampiais bei jų kraštus sudarančiomis atkarpomis dvimatėje erdvėje. Abibrėžiant geometriją koordinatinių sistemos ašyse yra atidedami taškai, žymintys atkarpų ar stačiakampių ribas. Taip modelio sritis sudalinama sritimis, kuriose medžiagos laikomos homogeniškomis. Šis gardelės sudarymas yra atliekamas elementais `axis`.

Biojutiklio struktūra sudaroma aprašant ją sudarančias dalis — terpes, jų geometriją, medžiagų difuzijos savybes ir jose vykstančias reakcijas. Tam, kalboje, yra skirti elementai `medium`. Vienas šio elemento egzempliorius apibrėžia vieną biojutiklį sudarančią terpę. Ši terpė laikoma homogeniška ir gali apimti kelias modelio gardelės celes, nebūtinai esančias greta. Terpės užimamos srities geometrinės savybės aprašomos susiejant ją su koordinatinių sistemoje apibrėžta gardele. Tai atliekama elementais `area` atitinkamame `medium` elemente.

Medžiagų difuzijos savybės nurodomos kiekvienai terpei atskirai. Tam yra skirti elemento `medium` elementai `substance`. Be difuzijos koeficientų



3.2 pav. Biojutiklio modelio aprašo kalbos konstrukcijos skirtos biojutiklio struktūrinėms savybėms aprašyti.

čia taip pat norodoma ir pradinės medžiagų koncentracijos terpėje.

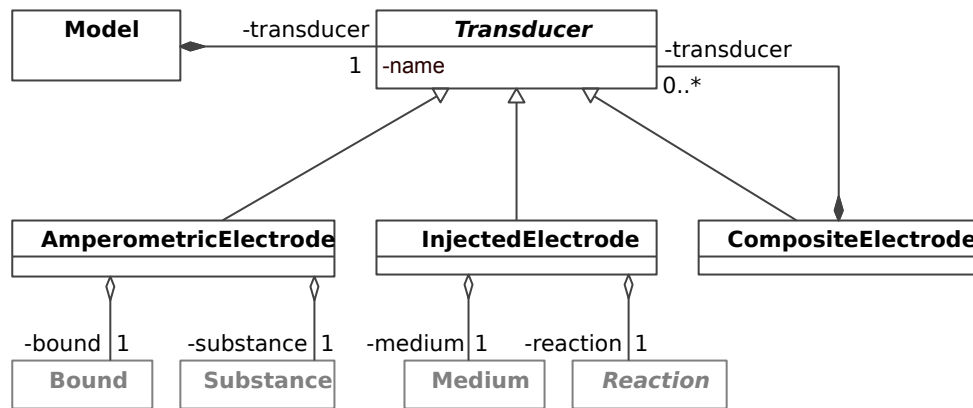
Reakcijos gali vykti keliose modelį sudarančiose terpėse. Apibrėžiant terpę joje vykstančios reakcijos yra nurodomos elementais `reaction`, kurie savo ruožtu yra tik nuodorus į anksčiau modelyje apibrėžtas reakcijas.

Modelio sričių kraštuose vykstantys procesai yra aprašomi modelio elementais `bound`. Kaip ir terpių atveju, jų kraštai aprašomi susiejant juos su koordinatinių sistemoje apibrėžta gardele ir išvardinant juose vykstančias reakcijas bei medžiagų kinetiką. Ant srities krašto vykstančios reakcijos yra interpretuojamos kaip tokios, kurios vyksta ant skirtingų terpių sandūros paviršiaus. Medžiagų kinetika terpių kraštuose ar sandūrose gali būti aprašoma kaip pastovi koncentracija, sąlytis su nelaidžia terpe bei sąlytis su laidžia terpe. Tai išreiškiama parenkant `substance` elemento tipą atitinkamai `Constant`, `Wall` arba `Merge`.

Siekiant supaprastinti modelių aprašus, kai kurias detales modelyje galima nutylėti, jei jos gali būti išvedamos iš kitos modelyje pateiktos informacijos. Aprašant medžiagų kinetiką terpių kraštuose yra laikoma, kad visur, kur tam tikrai medžiagai laidi terpė liečiasi su nelaidžia terpe, yra taikoma sąlyčio su nelaidžia terpe kinetika, tuo tarpu dviejų laidžių tam tikrai medžiagai terpių sandūrai atitinkamai taikoma laidžių terpių sandūros ki-

netika. Tokie pagal nutylėjimą taikomi modelio elementai leidžia smarkiai supaprastinti modelio užrašymą. Praktiškai, visuose šios kalbos taikymuose kraštines sąlygas pakako aprašyti tik medžiagų šaltinį bei elektrodą atitinkančiose srityse.

Aprašius modelio struktūrą bei reakcijas, modelis jau turi pakankamai informacijos reakcijos-difuzijos lygčių sistemų sudarymui, tačiau siekiant apskaičiuoti biojutiklio atsaką dar turi būti aprašytas ir biojutiklio keitiklis. Modelio apibrėžimo kalboje tam yra numatytas elementas `transducer`. Šio elemento struktūra yra pavaizduota 3.3 paveiksle.



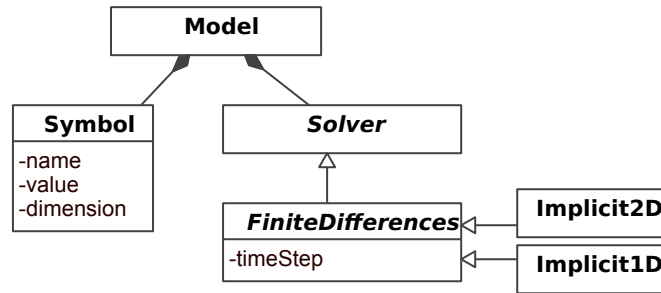
3.3 pav. Biojutiklio modelio aprašo kalbos konstrukcijos skirtos biojutiklio keitikliui aprašyti.

Kalboje yra numatyti dviejų tipų keitikliai. Tai yra amperometriniis elektrodas (`AmperometricElectrode`) bei elektrodas surenkantis srovę tūryje (`InjectedElectrode`). Amperometriniis elektrodas gali būti apibrėžtas ant terpės krašto, nudorant substratą, kuris ant šio paviršiaus elektrocheminėje reakcijoje yra konvertuojamas į elektrinį signalą. Keitiklis `InjectedElectrode` yra susiejamas srovę generuojančia elektrochemine reakcija bei terpe, kurioje ta reakcija vyksta. Pastarasis keitiklio tipas gali būti taikomas biojutiklių su nanovamzdelių elektrodu modelių aprašams.

Esant sudėtingai elektrodo struktūrai gali būti naudojama sudėtinio keitiklio konstrukcija, leidžianti apjungti kelis keitiklius. Tokio sudėtinio keitiklio generuojama srovė yra suma visų jį sudarančių keitiklių generuojamų srovių suma.

Modelyje apibrėžus nagrinėjamas medžiagas, reakcijas, struktūrą jei keitiklius biojutiklio modelis yra pilnas, tačiau to neužtenka skaitinių eksperimentų vykdymui. Tam, kad galima būtų vykdyti konkrečius skaitinius eksperimentus turi būti apibrėžtos konkrečios modelyje naudojamų simbolių reikšmės bei parinktas modelio sprendėjas. Biojutiklio apraše naudo-

jamiems simboliams konkrečios reikšmės bei dimensijos yra priskiriamos elementais `symbol`, kaip parodyta 3.4 paveiksle.



3.4 pav. Biojutiklio modelio aprašo kalbos konstrukcijos skirtos biojutiklio keitikliui aprašyti.

Sprendėjas modeliui yra parenkamas elementu `solver`. Šio elemento struktūra priklauso nuo parinkto sprendėjo. Baigtinių skirtumų sprendėjams yra apibrėžta bendra bazinė modelio struktūra, į kurią įeina baigtinių skirtumų gardelės sudarymo parametrai, skaičiavimo pabaigos sąlygų aprašai, žingsnio pagal laiką koregavimo parametrai bei konstrukcijos, leidžiančios aprašyti situacijas, kada schema yra laikoma nestabilia. Sprendėjo elemente taip pat apibrėžiama ir tai, kokių tipų rezultatai turi būti generuojami bei išvedami vykdant skaitinį eksperimentą. Šiuo metu sistemoje yra numatyti du konkretūs sprendėjai. Tai yra vienmatis bei dvimatis baigtinių skirtumų neišreikštinės schemas sprendėjai.

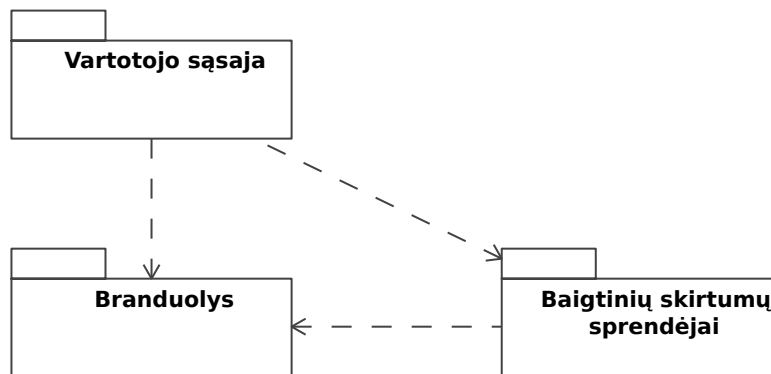
3.2. Programinės įrangos architektūra

Biojutiklių modeliavimas įprastai susideda iš kelių žingsnių. Visų pirma yra sudaromas matematinis biojutiklio modelis. Šiame žingsnyje apibrėžiama biojutiklio struktūra, jame vykstantys procesai bei jų sąveika. Apibrėžus matematinį modelį, jis yra pakeičiamas skirtuminiu modeliu. Šiame žingsnyje matematinį modelį sudaranti diferencialinių lygčių dalinėmis išvestinėmis sistema yra aproksimuojama skaitiniais metodais. Šiame darbe yra analizuojamas tik baigtinių skirtumų metodas, tad šio žingsnio pasekoje turime skirtuminių lygčių sistemą. Turint skirtuminių lygčių sistemą yra gaminama programinė įranga, įgyvendinanti šios sistemos sprendimą.

Šie modelio sudarymo žingsniai dažnai yra rutininiai ir reikalauja didelio atidumo. Siekiant pagreitinti modelių sudarymą bei sumažinti pasitaikančių klaidų skaičių, šie žingsniai turi būti automatizuoti. Apžvelgus esamas PĮ, skirtas reakcijos-difuzijos procesų modeliavimui buvo nuspręsta, kad biojutiklių modeliavimui tinkamų paketų nėra. Dėl to atitinkama PĮ buvo

sukurta šios disertacijos rengimo apimtyje. Šiame skyriuje yra pateikiama sukurta programinės įrangos architektūra bei pagrindiniai algoritmai.

Siekiant kuriamą programinę įrangą padaryti lengviau prižiūrima ir plečiama, ji buvo sudaroma iš kelių atskirų modulių. Kiekvieno modulio atsakomybės bei sąsajos yra apibrėžti. Tai leidžia sumažinti jų sankibą ir taip palengvina tolimesnį sistemos vystymą. Pagal savo atsakomybes komponentai yra suskirstyti į kelias sritis. Jos pavaizduotos UML paketais diagramoje, pateiktoje 3.5 paveiksle. Kaip parodyta šioje diagramoje, sistemos

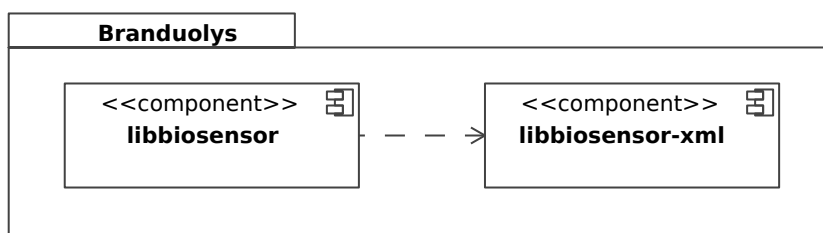


3.5 pav. Biojutiklių modeliavimo sistemos struktūra. Šioje UML diagramoje pateikiamas bendriausias sistemą sudarančių dalių grupavimas.

branduolys yra nepriklausomas nuo kitų sričių. Jis apibrėžia pagrindinius sistemos bruožus, tačiau nieko nežino apie konkrečius biojutiklių veikimo simuliacijos būdus. Pastarieji yra įgyvendinami atskiruose komponentuose, kurie savo ruožtu yra priskiriami sprendėjų paketui. Sprendėjai yra nepriklausomi nuo vartotojo sąsajos, tačiau įgyvendina bei naudoja sistemos branduolio pateiktas sąsajas. Tiek branduolio, tiek sprendėjų komponentai yra įgyvendinti kaip programinės bibliotekos. Norint vartotojui pasinaudoti jų teikiamu funkcionalumu reikalingos vartotojo sąsają realizuojančios programos. Pastarosios yra priskirtos vartotojo sąsajos sričiai. Kiekviena sistemos sritis bei ją sudarantys komponentai yra detaliau aprašyti žemiau esančiuose skyriuose.

3.2.1. Branduolys

Branduolį sudaro sistemos dalys, apibrėžiančios visos sistemos darbą, nepriklausomos nei nuo vartotojo sąsajos, nei nuo konkrečių sprendėjų. Kaip pavaizduota 3.6 paveiksle, sistemos branduolį sudaro dvi bibliotekos. Biblioteka `libbiosensor-xml` leidžia manipuluoti biojutiklio modelio apibrėžimo dokumentais, operuojant C++ objektais. Ši biblioteka yra ge-



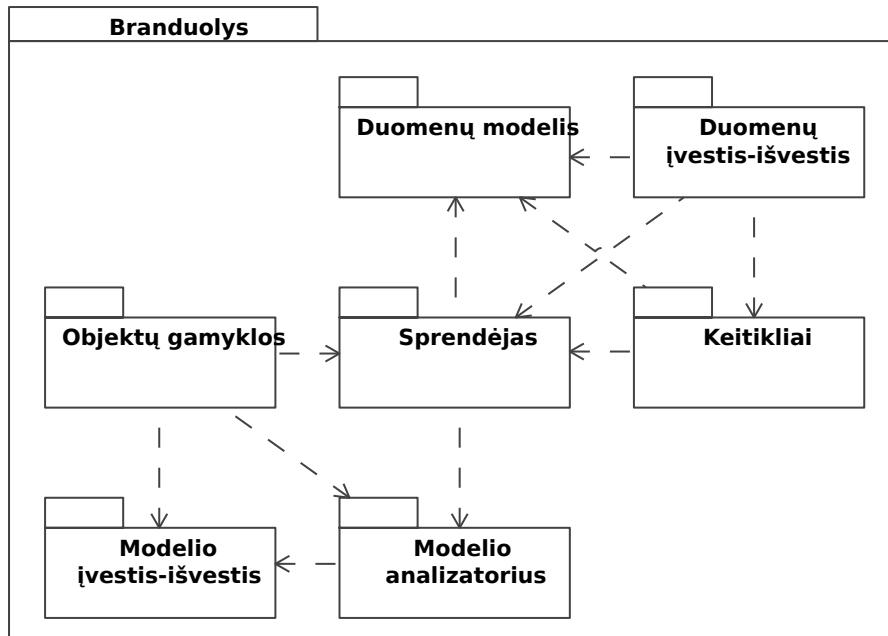
3.6 pav. Sistemos branduolį sudarančios bibliotekos.

neruojama iš biojutiklio modelio aprašo kalbą apibrėžiančių „XML Schema“ failų, naudojant kompanijos „Code Synthesis“ teikiamą „xsdccx“ [131] programinę įrangą. Biblioteka `libbiosensor-xml` įgyvendina modelio įvesties-išvesties paketą (žr. diagramą 3.7 pav.) ir yra naudojama bibliotekoje `libbiosensor`, bei vartotojo sąsają teikiančiuose komponentuose. Sprendėjai šios bibliotekos klasėmis neoperuoja. Modelio informacijai gauti jie naudoja paketo „Modelio analizatorius“ funkcionalumą. Toks nuo kalbos apibrėžimo priklausomų klasių naudojimo lokalizavimas leidžia šią kalbą plėtoti, neiššaukiant didelių pakeitimų sprendėjų realizacijose.

Bibliotekoje `libbiosensor` yra apibrėžta visos sistemos struktūra bei jos plėtimo taškai. Šios bibliotekos antraščių failuose yra pateikiami interfeisai, kuriuos turi įgyvendinti sprendėjų realizacijos. Čia taip pat pateikiamos standartinės kai kurių interfeisų realizacijos, bei pagalbinės klasės, kurios gali būti naudingos sprendėjų realizavimui ar kitų posistemių plėtimui. Šios bibliotekos struktūra yra pateikta UML paketų diagramoje, 3.7 paveiksle.

Konkretaus sprendėjo sąveika su kitomis sistemos dalimis yra įgyvendinta naudojant įvykių publikavimo mechanizmą. Sprendėjui galima užregistruoti įvykių gavėjus, kurie turi būti informuoti apie sprendėjo būsenos pasikeitimus. Šie įvykių gavėjai savo ruožtu, gali įtakoti sprendėją, vykdyti rezultatų išvedimo funkcijas, tikrinti simuliacijos būsenos korektiškumą, keisti simuliacijos žingsnio pagal laiką dydį, identifikuoti simuliacijos pabaigą ir t.t.. Sprendėjo interfeisai bei numatytosios įvykių gavėjų realizacijos yra įgyvendintos pakete „Sprendėjas“.

Duomenų modelio interfeisai, įgyvendinti atitinkamame pakete, leidžia sistemos komponentams dirbti su einamąja simuliacijos būsena nepriklausomai nuo sprendėjo realizacijos ar vidinio duomenų formato. Duomenų modelio interfeisai leidžia dirbti su modeliuojama sritimi tiek laikant ją vientisa, tiek atskirais segmentais, atitinkančiais homogeniškas biojutiklio sritis. Čia apibrėžtų interfeisų realizacijos paprastai yra pateikiamos konkrečių sprendėjų.



3.7 pav. Biojutiklių modeliavimo sistemos branduolio struktūra. Paketai šioje diagramoje atitinka logines šios posistemės dalis.

Simuliacijos rezultatų išvedimas sistemoje vykdomas atsitikus tam tikriems įvykiams. Vieni rezultatai turi būti išvedami periodiškai, kaip pavyzdžiui biojutiklio generuojamos srovės kitimas laike, kiti — eksperimento pabaigoje, ar tam tikru jo vykdymo laiku. Pastarasis variantas dažnai naudojamas medžiagų koncentracijų profiliams išsaugoti. Tokie sistemos naudojimo scenarijai nulėmė tai, kad sistemos duomenų išvedimo posistemė yra pagrįsta sprendėjo įvykių publikavimo mechanizmu, t.y. kiekvienas simuliacijos rezultatų komponentas įgyvendina sprendėjo įvykių gavėjo interfeisą. Be komponentų, išvedančių konkrečius rezultatus, yra įgyvendinti ir keli sudėtiniai išvedimo komponentai, leidžiantys lanksčiai konfigūruoti išvedimo posistemę. Tokie sudėtiniai komponentai leidžia nurodyti rezultatų išvedimo laiką ar periodiškumą.

Duomenų įvedimo-išvedimo posistemė be rezultatų generavimo funkcionalumo taip pat turi ir įvesties-išvesties kontekstų realizacijas. Tokių kontekstų įvedimas leido simuliacijos rezultatų generatorius atriboti nuo konkrečios duomenų saugyklos. Sistemoje yra įgyvendintos dvi kontekstų realizacijos: failinės sistemos kontekstas, visus duomenis išsaugantis apibrėžtos struktūros aplanke, ir standartinio išvedimo srauto kontekstas, leidžiantis biojutiklių modeliavimo sistemos rezultatus filtruoti standartinėmis operacinės sistemos priemonėmis.

Vienas dažniausiai naudojamų simuliacijos rezultatų yra biojutiklio at-

sakas. Sprendėjai šioje sistemoje nagrinėja tik reakcijos-difuzijos reiškinius ir neapima keitiklio funkcijų modeliavimo. Pastarasis funkcionalumas yra realizuotas pakete „Keitikliai“. Pagrindinis duomenų šaltinis keitiklių realizacijoms yra duomenų modelis, per kurį sprendėjai pateikia einamąją simuliacijos būseną. Remiantis šiais duomenimis ir yra apskaičiuojamas biojutiklio atsakas. Sistemoje yra įgyvendinti dviejų tipų keitikliai bei galimybė juos komponuoti. Pirmasis — pagrįstas medžiagos srauto ant paviršiaus matavimu. Šio keitiklio įgyvendinimas yra pagrįstas lygties

$$j_{\Gamma}(t) = n_e F \frac{1}{|B|} D_U \int_{\Gamma} \frac{\partial U}{\partial \mathbf{n}} \Big|_{\Gamma} d\Gamma \quad (3.1)$$

sprendimu. Čia $j_{\Gamma}(t)$ yra keitiklio generuojamos srovės tankis laiko momentu t , n_e yra ant paviršiaus vykstančios reakcijos metu išlaisvinamų elektronų skaičius, F — Faradėjaus konstanta. U čia yra srovę generuojančios reakcijos substratas, D_U — šios medžiagos difuzijos koeficientas. Simbolis Γ čia žymi paviršių, kuriame vyksta minėtoji reakcija, o $|B|$ — modeliuojamos biojutiklio srities plotą. Kompiuterinis išraiškos (3.1) įgyvendinimas yra sudarytas naudojant baigtinių skirtumų metodą gradiento skaičiavimui bei trapecijų metodą integravimui.

Kitas realizuotas keitiklio tipas yra paremtas reakcijos, vykstančios tūryje greičio matavimu. Toks keitiklis yra taikomas biojutiklio su nano-vamzdelių elektrodu modeliavimui ir yra įgyvendintas reakcijos greičio integralo

$$j_{\Omega}(t) = n_e F \frac{1}{|B|} \int_{\Omega} R d\Omega \quad (3.2)$$

skaičiavimu. Simboliai n_e , F ir $|B|$ čia turi tokią pačią prasmę kaip ir lygtyje (3.1). R čia žymi reakcijos greitį konkrečiame laiko ir erdvės taške, o Ω — sritį, kurioje ši reakcija vyksta ir generuoja atsaką. Integralas kompiuteriniame šio keitiklio įgyvendinime taip pat skaičiuojamas naudojant trapecijų metodą.

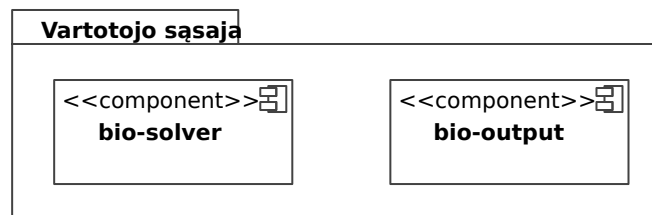
Ši biojutiklių modeliavimo sistema yra sukurta taip, kad ją būtų galima nesunkiai papildyti nauju funkcionalumu. Tam yra numatyti sistemos plėtimo taškai. Plėtimo taškai yra numatyti sprendėjų, sustojimo sąlygų, žingsnio pagal laiką valdiklių, išvedimo komponentų bei keitiklių pridėjimui. Visi šie objektai yra ne biojutiklio modelio bet sprendėjo konfigūracijos elementai. Šių komponentų plėtimo mechanizmo įgyvendinimas yra pagrįstas objektų gamyklomis [132]. Kiekviena biblioteka, įgyvendinanti biojutiklio modeliavimo sistemos plėtinius turi pateikti šių objektų gamyklos realizaci-

ją, kuri savo ruožtu pagal jai žinomus biojutiklio knfigūracijos komponentus kuria atitinkamus bibliotekoje įgyvendintų klasių objektus.

Be gamyklos interfeiso, branduolyje taip pat yra pateikiamos dvi konkrečios objektų gamyklos. Viena jų leidžia kurti branduolyje įgyvendintus komponentus, o kita — sudėtinė gamykla, deleguojanti objektų kūrimo funkcijas kitoms, iš anksto užregistruotoms gamykloms. Ši objektų gamyklos realizacija leidžia lengvai apjungti kelių bibliotekų teikiamus funkcionalumus į vientisą sistemą.

3.2.2. Vartotojo sąsaja

Biojutiklių modeliavimo sistemos branduolys yra realizuotas kaip programinių bibliotekų rinkinys. Tiesiogiai vartotojai šiomis bibliotekomis pasinaudoti negali. Jos yra skirtos naudoti kuriant biojutiklių modeliavimo programas. Pastarosios šiai sistemai atstoja vartotojo sąsaja. Įgyvendinant biojutiklių modeliavimo sistemą buvo sukurtos dvi vartotojo sąsajos funkcijos atliekančios programos. Jos schematiškai pavaizduotos diagramoje, 3.8 paveiksle.



3.8 pav. Biojutiklių modeliavimo sistemos vartotojo sąsają sudarančios programos.

Sistemos vartotojo sąsaja yra įgyvendinta kaip komandinės eilutės programa. Šios programos nėra interaktyvios, jos parametrizuojamos per komandinėje eilutėje nurodomus argumentus. Rezultatus šios programos rašo į failinę sistemą bei standartinį išvedimo srautą, kuris vėliau gali būti apdorojamas kitų filtravimą atliekančių programų ar nukreiptas į failinę sistemą. Toks vartotojo sąsajos modelis yra pasirinktas todėl, kad jis leidžia automatizuoti biojutiklių simuliacijos serijų vykdymą bei rezultatų apdorojimą.

Sistemoje vartotojo sąsaja yra įgyvendinta dviejose programose. Programa **bio-solver** yra skirta biojutiklių veikimo simuliacijai, o **bio-output** simuliacijos rezultatų apdorojimui. Šios programos yra atskirtos, nes atlieka labai skirtingas funkcijas bei naudojamos skirtingose tyrimo fazėse.

Programa **bio-solver** yra atsakinga už vieno kompiuterinio eksperimento vykdymą. Ji gali būti vykdoma dviem režimais: naujo kompiuterinio

eksperimento vykdymas bei nutraukto eksperimento vykdymo pratęsimas. Pastarasis režimas yra ypač naudingas ilgai trunkančioms simuliacijoms, kai dėl kokių nors priežasčių yra nutraukiamas programos darbas. Programos vykdymo režimas nustatomas jai nurodant atitinkamus argumentus. Programos palaikomi parametrai bei galimi jų deriniai yra pateikiami 3.9 paveiksle. Pirmuoju atveju programa tik informuoja vartotoją apie programos

- (1) `bio-solver`
- (2) `bio-solver [--simulate] <model> <output-dir> [-S<symbol>=<value>]*`
- (3) `bio-solver --resume <model> <concentration-file> <output-dir>`

3.9 pav. Programos `bio-solver` signatūra. Čia pateikti trys variantai, kaip programa gali būti aktyvuota. Skliausteliai `[]` žymi neprivalomus parametrus, žymės skliausteliuose `<>` žymi vietas, kur turi būti pateikiamos argumentų reikšmės, žymė `*` reiškia, kad tokių argumentų gali būti nurodoma kiek norima kartų.

paleidimo signatūrą ir baigia darbą.

Paleidžiant programą, kaip parodyta 3.9 paveikslo 2 eilutėje, yra inicijuojamas naujas kompiuterinis eksperimentas. Šiuo atveju programai turi būti pateiktas failas `<conf>`, kuriame yra aprašytas biojutiklio modelis bei sprendėjo konfigūracija. Parametru `<output-dir>` yra nurodomas failinės sistemos aplankas kuriame bus kaupiami simuliacijos rezultatai. Vėliau šie rezultatai gali būti naudojami analizei tiesiogiai, ar naudojant programą `bio-output`. Be simuliacijos rezultatų šiame aplanke išsaugoma ir sprendėjo versija bei naudota konfigūracija. Ši informacija, esant reikalui, leidžia lengviau atkartoti eksperimentą.

Inicijuojant naują biojutiklio veikmo simulaciją be minėtų parametru taip pat galima nurodyti ir reikšmes modelio apraše deklaruotiems simboliams. Tai daroma nurodant vieną ar daugiau formos `-S<symbol>=<value>` argumentų. Čia `<symbol>` turi atitikti vieno iš modelyje deklaruotų simbolių vardą, o `<value>` — naują šio simbolio reikšmę. Šis funkcionalumas supaprastina eksperimentų serijų vykdymo automatizavimą, leisdamas parametrų reikšmių kitimą aprašyti tiesiogiai skriptuose.

Norint pratęsti nutrauktą kompiuterinio eksperimento vykdymą, programą `bio-solver` reikia paleisti kaip parodyta 3.9 paveikslo 3 eilutėje. Parametrai `<model>` ir `<output-dir>` čia turi tokią pačią prasmę, kaip ir inicijuojant naują biojutiklio simuliaciją. Parametru `<concentration-file>` yra nurodomas failas su išsaugotais biojutiklio modelyje analizuojamų me-

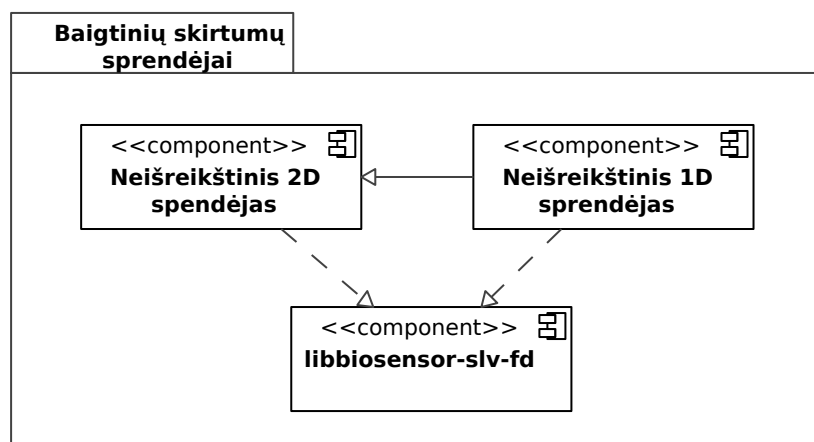
džiagų koncentracijų profiliais. Medžiagų koncentracijų profilių failuose yra išsaugoma informacija ir apie einamąjį simuliacijos laiką, tad šios informacijos pakanka eksperimentui pratęsti.

Programa `bio-output` yra naudojama išvestinių rezultatų gavimui iš sprendėjo rezultatų direktorijoje išsaugotų duomenų. Ši programa vartotojo sąsają taip pat realizuoja komandinės eilutės pagalba. Tokia vartotojo sąsaja, kaip ir simuliacijos programos atveju, pasirinkta dėl platesnių darbų automatizavimo galimybių. Atliekant tyrimus ši programa kartu su programa „gnuplot“ [133] buvo naudojama automatizuotam grafikų sudarymui.

Išvestinių rezultatų skaičiavimo atskyrimas nuo simuliacijos vykdymo leidžia išvengti pakartotinio eksperimentų vykdymo papildomiems rezultatams gauti.

3.2.3. Baigtinių skirtumų sprendėjai

Sietemos dalis „Baigtinių skirtumų sprendėjai“ yra skirta konkrečių sprendėjų realizacijoms, paremtoms baigtinių skirtumų metodu. Ši posistemė yra įgyvendinta kaip programinė biblioteka, ir yra naudojama vartotojo sąsajos posistemėje. Jos struktūra yra pateikiama diagramoje, 3.10 paveiksle.

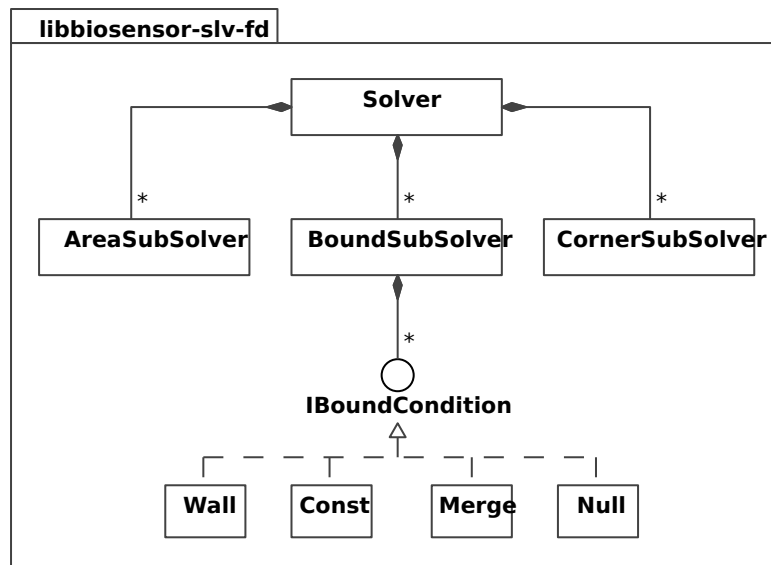


3.10 pav. Baigtinių skirtumų sprendėjų posistemės struktūra. Ši posistemė realizuota programine biblioteka `libbiosensor-slv-fd`. Šioje bibliotekoje yra pateikiami dvi sprendėjo realizacijos: vienmatis bei dvimatis neišreikštinės schemas sprendėjai.

Biojutiklių modeliavimo sistema šioje posistemėje pateikia du konkrečius sprendėjus. Abu jie biojutiklio modelį sudarančių lygčių sistemą apksimuoja neišreikštine schema. Vienas jų leidžia vykdyti vienmačiais modeliais paremtas simuliacijas, o kitas dvimačiais, formuluojamais arba dvimatėje dekartio koordinatų sistemoje arba cilindrinės koordinatų sistemos $r-z$ plokštumoje.

Biojutiklių simuliaciją pagal vienmatėje erdvėje suformuluotus modelius galima vykdyti ir dvimačiu sprendėju. Naujo funkcionalumo vienmatis sprendėjas sistemai nesuteikia, tačiau šis sprendėjas vienmatėje erdvėje formuluojamus uždavinius sprendžia kur kas efektyviau [13, 61]. Dėl to sistemoje yra pateikti tiek vienmatis tiek dvimatis sprendėjas. Vienmatis biojutiklio sprendėjas iš esmės yra atskiras dvimačio sprendėjo atvejis, tad ir programiškai, vienmatis sprendėjas yra paveldėtas iš dvimačio. Toliau šiame skyriuje yra nagrinėjama dvimačio sprendėjo struktūra bei veikimas.

Siekiant dvimatį biojutiklio sprendėją padaryti universalų, tinkamą įvairios struktūros biojutiklių modeliavimui, jis buvo sukurtas taip, kad konkrečiam uždaviniui sprendėjas būtų surenkamas iš paruoštų primityvų. Tokio sudėtinio sprendėjo struktūra yra pavaizduota UML klasių diagramoje, 3.11 paveiksle.



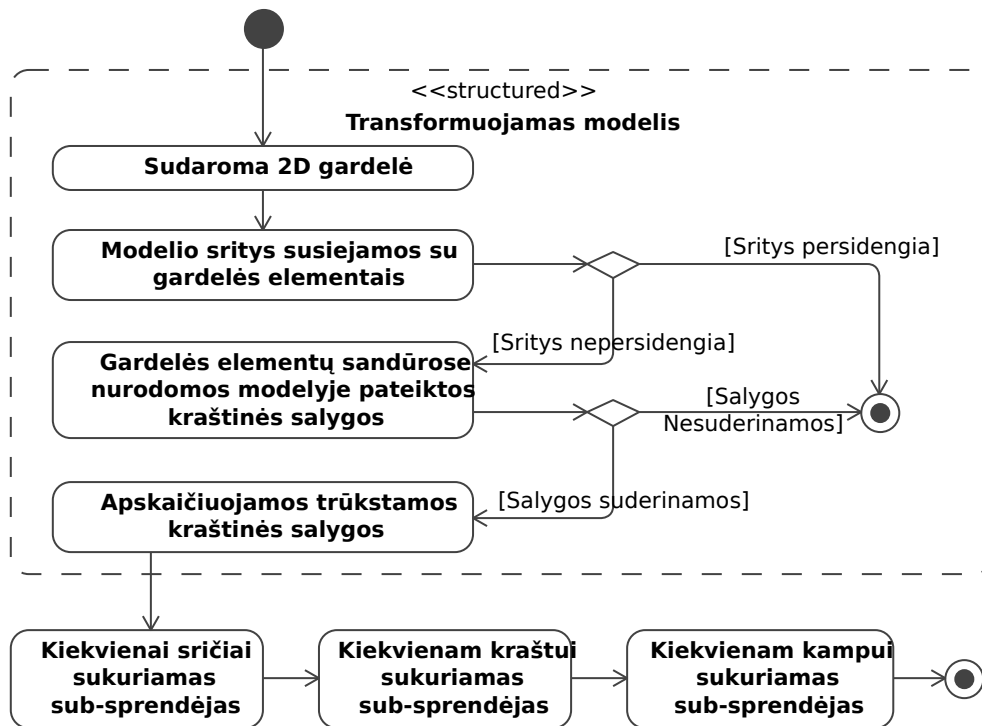
3.11 pav. Pagrindinės dvimatį baigtinių skirtumų sprendėją sudarančios klasės.

Kaip parodyta 3.11 paveiksle, konkretus sprendėjas yra surenkamas iš trijų tipų sub-sprendėjų (primityvų). Primityvas **AreaSubSolver** yra atsakingas už reakcijos-difuzijos modeliavimą homogeniškoje stačiakampėje srityje. Jis įgyvendina pagrindinių modelio lygčių sprendimą sričių viduje. Už šių sričių sandūrose bei kraštuose vykstančių procesų modeliavimą yra atsakingas primityvas **BoundSubSolver**. Čia yra įgyvendintos kraštinių modelio sąlygos. Šis sprendėjas yra atsakingas už visus modelio sričių kraštus bei sandūras, išskyrus modelio taškus, kuriuose susikerta sričių sandūros tiesės ar modelio kraštai. Už šiuos taškus yra atsakingas sub-sprendėjas **CornerSubSolver**. Kiekvienas iš šių primityvų detalčiau aprašytas

3.2.3.4–3.2.3.6 skyriuose. Toliau, skyriuje 3.2.3.1, yra pateikiamas konkretaus sprendėjo surinkimo iš šių primityvų algoritmas.

3.2.3.1. Dvimačio baigtinių skirtumų sprendėjo surinkimas

Sprendėjo surinkimo algoritmas schematiškai yra pateiktas UML veiklos diagramoje, 3.12 paveiksle. Pirmasis šio algoritmo žingsnis — padalinti modeliuojamą biojutiklio sritį taip, kad kiekviena dalis būtų homogeniška ir stačiakampė. Be to, stačiakampiai turi būti tokie, kad vienoje eilutėje ar stulpelyje jie būtų vienodo aukščio ar pločio.



3.12 pav. Veiklos diagrama pateikianti algoritmą, kaip biojutiklio modelis yra transformuojamas į biojutiklio sprendėjo surinkimui tinkamą struktūrą.

Tarkime P yra aibė taškų, naudotų biojutiklio geometrijos apraše. Per šiuos taškus einančios tiesės žymi skirtingų medžiagų sandūras arba modeliuojamos srities kraštus. Nagrinėjamoje programinėje įrangoje šios tiesės turi būti lygiagrečios vienai iš erdvės koordinatinių sistemų ašių. Sudarant biojutiklio sprendėją, modelio apibrėžimo sritis yra skaidoma taip, kad per kiekvieną aibės P tašką eitų tiesės, lygiagrečios koordinatinių sistemų ašims. Šios tiesės kerta koordinatinių sistemų ašis taškuose

$$\begin{aligned} P_H &\equiv \{h_i \in \mathbb{R}, i = 1, 2, \dots \mid \exists (h, v) \in P : h = h_i, \forall i < j : h_i < h_j\}, \\ P_V &\equiv \{v_i \in \mathbb{R}, i = 1, 2, \dots \mid \exists (h, v) \in P : v = v_i, \forall i < j : v_i < v_j\}, \end{aligned} \quad (3.3)$$

kur P_H yra aibė taškų, sudarančių aibės P projekciją į horizontalią koordinačių sistemos ašį, o P_V , atitinkamai, į vertikalią. Turint aibes P_H ir P_V modeliuojama biojutiklio sritis suskaidoma į sritis

$$\Omega_{i,j} \equiv (h_i, h_{i+1}) \times (v_i, v_{i+1}), \quad i = 1, \dots, |P_H| - 1, \quad j = 1, \dots, |P_V| - 1. \quad (3.4)$$

Sudarant sudėtinį sprendėją, kiekvienai sričiai $\Omega_{i,j}$ bus skurtas atitinkamas srities sub-sprendėjo egzempliorius, kuris savo ruožtu bus atsakingas už procesų, vykstančių šioje srityje simuliaciją.

Suskaldžius modeliuojamą sritį į homogeniškas dalis, pastarosioms yra priskiriamos modelyje deklaruotos terpės. Šiame žingsnyje taip pat patikrinama, ar nėra tokių sričių, kurioms, pagal modelio apibrėžimą, turi būti priskirtos kelios skirtingos terpės. Jei tokių randama, vartotojas informuojamas apie modelyje aptiktus prieštaravimus ir simuliacija nutraukiama. Šiame žingsnyje taip pat aptinkamos sritys, kurioms nėra priskirta jokia terpė. Tokios sritys toliau sprendėjo yra laikomos nelaidžiomis nė vienai nagrinėjamai medžiagai.

Homoginiškoms sritims $\Omega_{i,j}$ priskyrus atitinkamas terpes, jau yra žinoma, kokia medžiaga kokioje srityje gali egzistuoti, kokios jos difuzijos savybės, bei kokios reakcijos įtakoja tų medžiagų koncentracijas. Turint šią informaciją, sekantis sprendėjo sudarymo žingsnis — kiekvienam modelio kraštui ar sričių sandūrai apibrėžti kraštines sąlygas. Šiame žingsnyje yra nagrinėjamos horizontalios atkarpos

$$\Gamma_{H,i,j} \equiv (h_i, h_{i+1}) \times \{v_j\}, \quad i = 1, \dots, |P_H| - 1, \quad j = 1, \dots, |P_V| \quad (3.5)$$

ir vertikalios

$$\Gamma_{V,i,j} \equiv \{h_i\} \times (v_j, v_{j+1}), \quad i = 1, \dots, |P_H|, \quad j = 1, \dots, |P_V| - 1. \quad (3.6)$$

Visų pirma, sričių kraštams yra priskiriamos modelyje pateiktos sąlygos. Priskyrus vartotojo nurodytas kraštines sąlygas, kiekvienam srities kraštui ir kiekvienai modelyje apibrėžtai medžiagai atliekami šie veiksmai:

1. Patikrinama, ar modelyje nurodyta kraštinė sąlyga neprieštarauja kitiems modelyje apibrėžtiems elementams. Šiame žingsnyje patikrinama, ar tam pačiam srities kraštui priskirtos kelios skirtingos sąlygos. Atliekami kiti tikrinimai, skirti užtikrinti kraštinių sąlygų atitikimą medžiagų difuzijos savybėms gretimose srityse.
2. Priskyrus modelyje išreikštinai nurodytas kraštines sąlygas yra priski-

riamos sąlygos pagal nutylėjimą. Tai atliekama remiantis medžiagų difuzijos savybėmis srityse, besiribojančiose su šiuo kraštu. Jei nagrinėjama medžiaga egzistuoja abiejose gretimose srityse, jai yra pritaikoma derinimo sąlyga. Jei medžiaga egzistuoja tik vienoje iš gretimų sričių, parenkama nepratekėjimo sąlyga.

3. Visiems likusiems kraštams yra nurodoma, kad graštinė sąlyga yra nepibrėžta. Tokie sričių kraštai simuliacijos eigoje bus ignoruojami.

Skirstant modelį į sritis $\Omega_{i,j}$ yra padaroma ir modeliui nebūtinų pjūvių. T.y. viena homogeniška sritis yra padalinama į kelias. Tai daroma siekiant išreikšti visas sritis besiliečiančiais stačiakampiais, taip įgalinant sprendėjo surinkimą iš numatytų primityvų. Pagal aukščiau pateiktas kraštinių sąlygų parinkimo taisykles tokiems dirbtiniams pjūviams bus parenkamos derinimo sąlygos, jei medžiaga gretimose srityse difunduoja.

Atlikus šiuos veiksmus transformuotas biojutiklio modelis jau yra tinkamas sprendėjo surinkimui. Sprendėjo surinkimas pagal tokios struktūros modelį yra pakankamai trivialus. Visų pirma kiekvienai sričiai $\Omega_{i,j}$ yra sukuriama srities sub-sprendėjas (klasės `AreaSubSolver` objektas), nurodant jo poziciją erdvėje bei modeliuojamą terpę.

Turint visus sričių sub-sprendėjus kiekvienam $\Gamma_{H,i,j}$ ir $\Gamma_{V,i,j}$ yra sukuriama sričių kraštų sprendėjai (klasės `BoundSubSolver` objektai). Kiekvienam jų yra nurodomi gretimų sričių sprendėjai bei kraštinės sąlygos, nustatytos modelio transformavimo žingsnyje. Krašto sub-sprendėjas taip pat yra sudėtinis sprendėjas. Jis, pagal pateiktą konfigūraciją, kiekvienai kraštinei sąlygai sukuria po sprendėją atsakiną už jis simuliaciją (jų visada yra tiek, kiek skirtingų medžiagų yra biojutiklio modelyje).

Paskutinis žingsnis konstruojant sudėtinį biojutiklį yra sub-sprendėjų `CornerSubSolver` sukūrimas kiekvienam modelio kampui

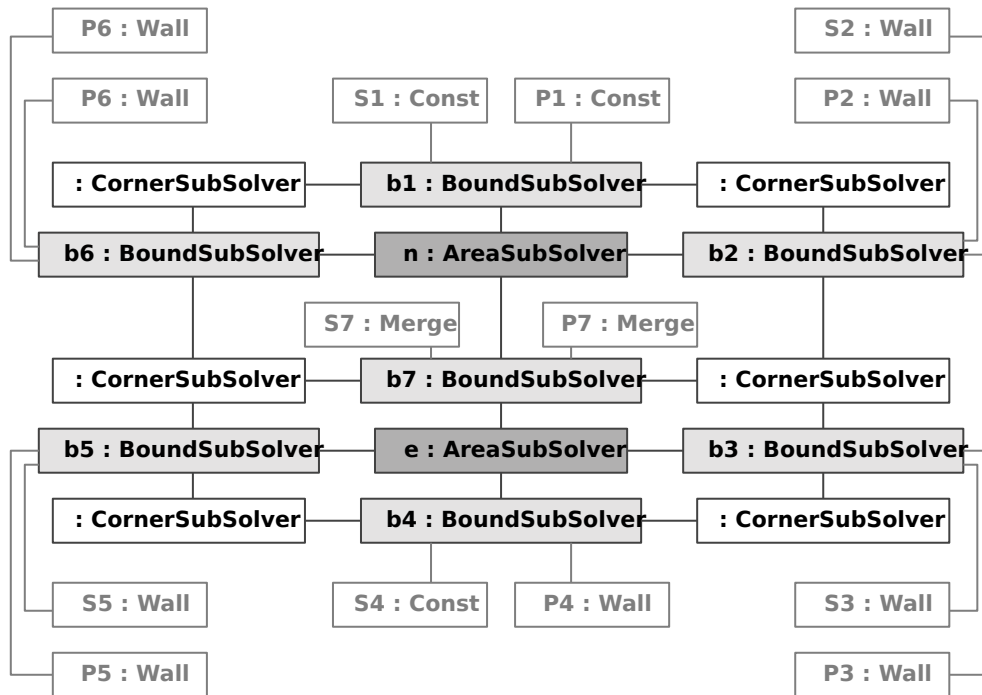
$$\Pi_{i,j} \equiv (h_i, v_j), \quad h_i \in P_H, \quad v_j \in P_V, \quad i = 1, \dots, |P_H|, \quad j = 1, \dots, |P_V|. \quad (3.7)$$

Modelio kampo sprendėjas dirba tik su gretimais srities kraštų sprendėjais, ir tiesiogiai apie sričių sprendėjus nieko nežino. Dėl to, konstruojant sudėtinį sprendėją kampų sub-sprendėjams yra nurodomi tik gretimų sričių kraštų sub-sprendėjai.

3.2.3.2. Sudėtinio sprendėjo surinkimo pavyzdys

Atlikus diagramoje 3.12 pav. nurodytus veiksmus, konkretaus biojutiklio modelio sprendėjas jau būna sukonstruotas ir paruoštas veikimui.

Objektų diagramoje, 3.13 paveiksle, yra pateikiamas pavyzdys, parodantis surinkto sudėtinio sprendėjo struktūrą. Šiame pavyzdyje yra pateikiamas



3.13 pav. Pavyzdys, kaip gali būti surenkamas konkretus biojutiklio sprendėjas iš numatytų sprendėjų primityvų. Šioje UML objektų diagramoje yra pateikiamas sub-sprendėjų jungimo schema dviejų sluoksnių biojutiklio modeliui.

sprendėjas skirtas vienasluoksniu biojutiklio procesų simuliacijai. Šiame modelyje taip pat atsižvelgiama ir į Nernst difuzijos sluoksnį. Paprastumo dėlei pavyzdyje pavaizduotas sprendėjas modeliui su Michaelis-Menten kinetika, tad nagrinėjamos tik dvi medžiagos: substratas S bei produktas P. Matematinis modelis tokiam biojutikliui yra pateiktas [134].

Diagramoje, 3.13 paveiksle, objektai e ir n yra sprendėjai atsakingi už procesų simuliaciją sričių viduje, atitinkamai fermento sluoksnyje ir Nernst difuzijos sluoksnyje. Čia yra sprendžiamos pagrindinės modelio lygtys. Sprendėjas n simuliuoja medžiagų S bei P difuziją, o sprendėjas e be šių medžiagų difuzijos taip pat modeliuoja ir fermentinę reakciją.

Nagrinėjamo biojutiklio veikimą galima aprašyti vienmačiu matematišku modeliu, tačiau šioje programinėje įrangoje jis yra modeliuojamas ekvivalenčiu dvimačiu modeliu. Tai, kad biojutiklio savybės kiekviename biojutiklio ploto taške yra vienodos, dvimačiame modelyje aprašoma nepratekėjimo sąlygomis biojutiklio modelio kraštuose. Nagrinėjamame pavyzdyje tokie sričių kraštai yra simuliuojami sprendėjų b2, b3, b5 ir b6. Juose tiek

substratui tiek produktui yra parinktos nepratekėjimo sąlygos (klasės `Wall` objektai).

Diagramoje, 3.13 paveiksle, sub-sprendėjas `b1` yra atsakingas už ribos tarp Nernst difuzijos sluoksnio ir maišomo tirpalo modeliavimu. Čia yra laikoma, kad tiek substratas tiek produktas yra pastovios koncentracijos, dėl to kraštinės sąlygos `S1` bei `P1` šio krašto sub-sprendėjui yra parinktos sukuriant atitinkamus klasės `Const` objektus.

Sub-sprendėjas `b4` yra atsakingas už procesų vykstančių ant biojutiklio elektrodo paviršiaus modeliavimu. Produktui čia yra nurodyta nepratekėjimo sąlyga (objektas `P4`), o substratui — pastovios koncentracijos sąlyga su nuline koncentracija (objektas `S4`).

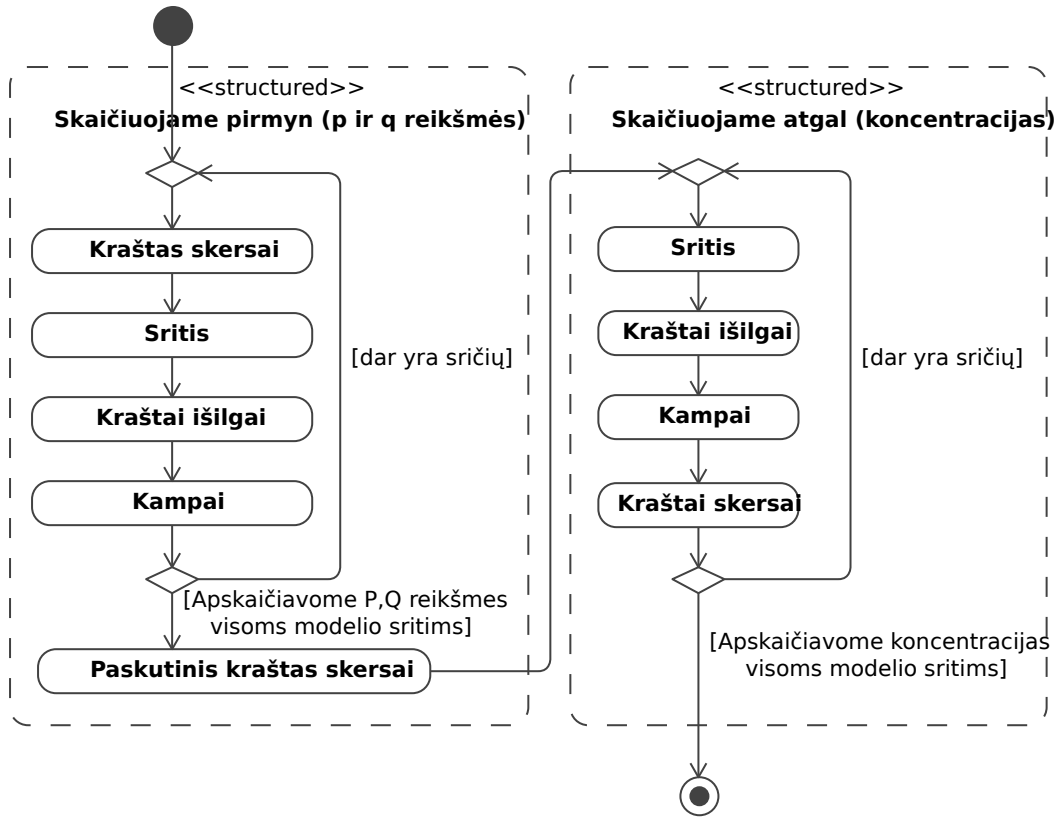
Fermento ir Nernst difuzijos sluoksnio sandūra yra modeliuojama derinimo sąlygomis. Jos čia galioja tiek substratui tiek produktui. Šios sričių sandūros modeliavimui yra skirtas sub-sprendėjas `b7`. Šis sprendėjas sudarytas iš dviejų derinimo sąlygų `S7` ir `P7`, atitinkamai substratui ir produktui. Sub-sprendėjas `b7` yra susietas su abiem gretimų sričių sprendėjais. Per srities sub-sprendėjo patektą sąsają jis gali skaityti bei modifikuoti tų sričių pakraščiuose esamas medžiagų koncentracijas, bei kitus tarpinius duomenis (pvz. konstantos p ir q naudojamos sprendžiant neišreikštinės schemos lygčių sistemas).

Sričių sub-sprendėjai, yra atsakingi iš procesų modeliavimą srities viduje, neįskaitant jos kraštų. Analogiškai, srities krašto sprendėjas yra atsakingas už procesų modeliavimą atkarpoje, esančioje ant tokios srities krašto. Krašto sub-sprendėjas yra atsakingas tik už šios atkarpos vidų, neįskaitant jos galų. Tokie atkarpų galai yra sričių $\Omega_{i,j}$ kampuose. Šių taškų modeliavimu užsiima kampų sprendėjai (`CornerSubSolver`). Kaip parodyta diagramoje, 3.13 paveiksle, tokie sub-sprendėjai yra sukurti kiekvienam kampiniam modelio taškui, ir yra susieti su gretimais kraštų sprendėjais.

3.2.3.3. Sudėtinio sprendėjo veikimas

Aproksimuojant biojutiklio veikimą aprašančias lygtis neišreikštine baigtinių skirtumų schema, vykdant simuliaciją kiekvienas sprendėjas-prityvas yra priklausomas nuo kitų ir negali veikti autonomiškai. Apskaičiuojant eilinių žingsnių pagal laiką visi sprendėjai turi būti aktyvuoti tam tikra tvarka. Šios tvarkos užtikrinimas yra sudėtinio sprendėjo atsakomybė. Dvimačio neišreikštinės baigtinių skirtumų schemos sprendėjo sub-sprendėjų aktyvavimo algoritmas yra pateiktas UML veiklos diagramoje, 3.14 paveiksle.

Naudojant kintamų krypčių metodą kiekvienas pusžingsnis pagal laiką



3.14 pav. Dvimačio neišreikštinės baigtinių skirtumų schemos sprendėjo sub-sprendėjų aktyvavimo algoritmas. Diagramoje pateiktas algoritmas apskaičiuoja koncentracijas vienam pusžingsniui pagal laiką.

yra apskaičiuojamas vienodai, tik vis kita kryptimi. Diagramoje, 3.14 paveiksle, yra pateikiamas vieno tokio pusžingsnio apskaičiavimo algoritmas. Šioje diagramoje kiekvienas veiksmas atitinka sub-sprendėjo aktyvavimą. Kiekvienas sub-sprendėjas aktyvuotas apskaičiuoja reikšmes visiems jo atsakomybėje esantiems taškams.

3.2.3.4. Homogeniškos srities sprendėjas

Modeliuojant biojutiklio veikimą daugiausiai darbo atliekantis primityvas yra homogeniškos srities sprendėjas (`AreaSubSolver`). Jo užduotis yra modeliuoti reakcijas ir medžiagų difuziją stačiakampės homogeniškos srities viduje. Tai įgyvendindamas, šis primityvas sprendžia lygtis

$$\frac{\partial U}{\partial t} = \Delta U + R_{\Omega,U}, \quad U \in \hat{U}_{\Omega}, \quad (x_1, x_2) \in \Omega, \quad t > 0, \quad (3.8)$$

kur x_1 ir x_2 yra erdvės koordinatės, Ω yra atvira sritis, kurioje vykstančius procesus modeliuoja primityvas, \hat{U}_{Ω} yra aibė srityje Ω apibrėžtų medžiagų koncentracijų, o $U = U(x_1, x_2, t)$ yra medžiagos U koncentracija.

Lygtyje (3.8) narys $R_{\Omega,U} = R_{\Omega,U}(x_1, x_2, t)$ yra reakcijų kinetiką aprašančių narių suma,

$$R_{\Omega,U} = \sum_{R \in \hat{R}_{\Omega,U}} I_{R,U} F_R, \quad (3.9)$$

kur $\hat{R}_{\Omega,U}$ yra aibė reakcijų, kuriose medžiaga U dalyvauja kaip reakcijos substratas arba produktas, o

$$I_{R,U} = \begin{cases} -1, & \text{kai } U \text{ yra reakcijos } R \text{ substratas,} \\ 1, & \text{kai } U \text{ yra reakcijos } R \text{ produktas.} \end{cases} \quad (3.10)$$

Sumoje (3.9), nario $F_R = F_R(x_1, x_2, t)$ struktūra priklauso nuo reakcijos kinetikos, ir yra

$$F_R = \begin{cases} k \prod_{U_S \in \hat{U}_S} U_S, & \text{redukcijos-oksidacijos kinetikai,} \\ \frac{V_{max} S}{K_M + S}, & \text{Michaelis-Menten kinetikai,} \end{cases} \quad (3.11)$$

kur redukcijos-oksidacijos kinetikos naryje k yra reakcijos greičio koeficientas, o aibę \hat{U}_S sudaro medžiagų, dalyvaujančių reakcijoje kaip substratai, koncentracijos $U_S = U_S(x_1, x_2, t)$. Michaelis-Menten kinetikos naryje V_{max} yra maksimalus reakcijos greitis, K_M yra Michaelis konstanta, o $S = S(x_1, x_2, t)$ yra reakcijos substrato koncentracija.

Lygtyje (3.8) narys ΔU aprašo medžiagos U difuziją srityje Ω . Šis difuzijos narys priklauso nuo koordinačių sistemos, kurioje yra suformuluotas biojutiklio modelis ir yra

$$\Delta U = \begin{cases} D_1 \frac{\partial^2 U}{\partial x_1^2}, & \text{1-D koordinačių sistemai,} \\ D_1 \frac{\partial^2 U}{\partial x_1^2} + D_2 \frac{\partial^2 U}{\partial x_2^2}, & \text{2-D dekartio koord. sistemai,} \\ D_1 \frac{1}{x_1} \frac{\partial}{\partial x_1} \left(x_1 \frac{\partial U}{\partial x_1} \right) + D_2 \frac{\partial^2 U}{\partial x_2^2}, & \text{cilindrinės k. s. plokštumai } r-z, \end{cases} \quad (3.12)$$

kur D_1 yra medžiagos U difuzijos koeficientas lygiagrečiai pirmajai (x_1) koordinačių sistemos ašiai, o D_2 — atitinkamai difuzijos koeficientas lygiagrečiai antrajai (x_2) ašiai.

Lygtis (3.8) aproksimuojančios skirtuminės lygtys ir jų sprendimą įgyvendinantys algoritmai priklauso nuo parinktos skirtuminės schemos. Tiek

išreikštinės, tiek neišreikštinės schemas atveju, difuziją aprašantis narys yra aproksimuojamas antrojo laipsnio baigtiniu skirumu, o išvestinė pagal laiką — pirmo laipsnio baigtiniu skirtumu. Reakcijos nariai abiem atvejais aproksimuojami medžiagų koncentracijas imant pereitame žingsnyje pagal laiką, taip eliminuojant netiesiškumą modelio lygtyse [11–13].

3.2.3.5. Srities krašto sprendėjas

Sub-sprendėjas `BoundSubSolver` yra atsakingas už procesų, vykstančių sričių sandūrose ar kraštuose, modeliavimą. Skirtingai nei homogeniškos srities sprendėjas, srities krašto sprendėjas pats neįgyvendina lygčių sprendimo. Atitinkamų procesų modeliavimą šis sprendėjas deleguoja kraštines sąlygas įgyvendinančių klasių objektams (žr. 3.11 pav.). Pastarieji sprendėjui yra nurodomi sudėtinio sprendėjo surinkimo fazėje. Kiekvienas jų įgyvendina sąsają `IBoundCondition` ir yra atsakingas už vienos medžiagos kinetikos ant vieno srities krašto modeliavimą.

Pastovios koncentracijos kraštinė sąlyga yra įgyvendinta klasėje `Const`. Šios klasės uždavinys yra spręsti lygtį

$$S(x_1, x_2, t) = C, \quad (x_1, x_2) \in \Gamma, \quad (3.13)$$

kur Γ yra sritis, už kurios modeliavimą yra atsakingas konkretus šios klasės objektas, x_1 ir x_2 yra erdvės koordinatės, t yra laikas, o C — konstanta, nusakanti medžiagos S koncentraciją srityje Γ .

Klasė `Wall` įgyvendina nepratekėjimo sąlygą. Ši sąlyga yra užrašoma lygtimi

$$\left. \frac{\partial S}{\partial \mathbf{n}} \right|_{\Gamma} = 0, \quad (3.14)$$

kur \mathbf{n} yra normalė homogeniškos srities kraštui Γ .

Homogenišku sričių sandūroje, kur greta esančiose srityse vyksta medžiagos S difuzija, yra taikoma derinimo sąlyga. Ši kraštinė sąlyga yra įgyvendinta klasėje `Merge` ir yra atsakinga už lygties

$$D_A \left. \frac{\partial S_A}{\partial \mathbf{n}} \right|_{\Gamma} = D_B \left. \frac{\partial S_B}{\partial \mathbf{n}} \right|_{\Gamma}, \quad S_A|_{\Gamma} = S_B|_{\Gamma} \quad (3.15)$$

sprendimą sričių A ir B sandūroje Γ . Šioje lygtyje D_A ir D_B yra atitinkamai medžiagos S difuzijos koeficientai terpėse A ir B normalės \mathbf{n} kryptimi, o $S_A = S_A(x_1, x_2, t)$ ir $S_B = S_B(x_1, x_2, t)$ yra medžiagos S koncentracijos atitinkamoje terpėje.

Klasė Null neatlieka jokių veiksmų ir yra taikoma tokiuose sričių kraštuose, kur medžiaga nėra apibrėžta. Ši konstrukcija yra įvesta tik tam, kad suvienodinti visų srities krašto sprendėjų veikimą.

Kraštines salygas aproksimuojančios skirtuminės lygtys sudaromos medžiagų išvestines pakeičiant pirmo laipsnio baigtiniais skirtumais. Kaip ir homogeniškos srities atveju, konkretūs šių lygčių sprendimo algoritmai priklauso nuo pasirinktos skirtuminės schemos [11–13].

3.2.3.6. Srities kampo sprendėjas

Srities kampo sprendėjas yra atsakingas už visų medžiagų koncentracijų apskaičiavimą viename erdvės taške, kuriame yra vienos ar daugiau homogenišku sričių kampai. Dabartiniame neišreikštinės schemos sprendėjo įgyvendinime medžiagų koncentracijos sričių kampuose apskaičiuojamos pagal tokius pačius dėsnius, kaip ir sričių kraštuose.

3.3. Apibendrinimas

Atliekant kompiuterinį biojutiklių modeliavimą, įprastai konkrečiam biojutikliui yra sudaromas matematinis modelis, vėliau jį atitinkantis skirtuminis modelis ir programinė įranga, įgyvendinanti skirtuminio modelio lygčių sistemos sprendimą. Siekiant automatizuoti matematinio, jį atitinkančio skaitinio ir kompiuterinio modelių sudarymą, buvo sukurta biojutiklių aprašo kalba ir šia kalba suformuluotų biojutiklių modelių vykdymo programinė įranga.

Siekiant supaprastinti modelių formulavimą buvo sudaryta kalba, leidžianti biojutiklių modelius apibrėžti dalykinės srities sąvokomis. Ši kalba leidžia aprašyti tiek geometrines, tiek chemines biojutiklio savybes. Biojutiklio struktūra ir geometrinės savybės gali būti formuluojamos tiek viename, tiek dvimateje erdvėje.

Apibrėžus biojutiklių aprašo kalbą buvo pasiūlyti algoritmai, leidžiantys automatiškai sudaryti kompiuterinį modelį pagal pateiktą biojutiklio aprašą. Pasiūlyti algoritmai yra pagrįsti kompiuterinio modelio surinkimu iš primityvų, atsakingų už tam tikrų biojutiklio savybių modeliavimą.

Algoritmai, automatizuojantys biojutiklių kompiuterinių modelių sudarymą ir biojutiklių veiksmo modeliavimą, buvo įgyvendinti taikant C++ kalbą. Sukurta programinė įranga yra atviro kodo, yra viešai prieinama ir gali būti naudojama biojutiklių veiksmo modeliavimui.

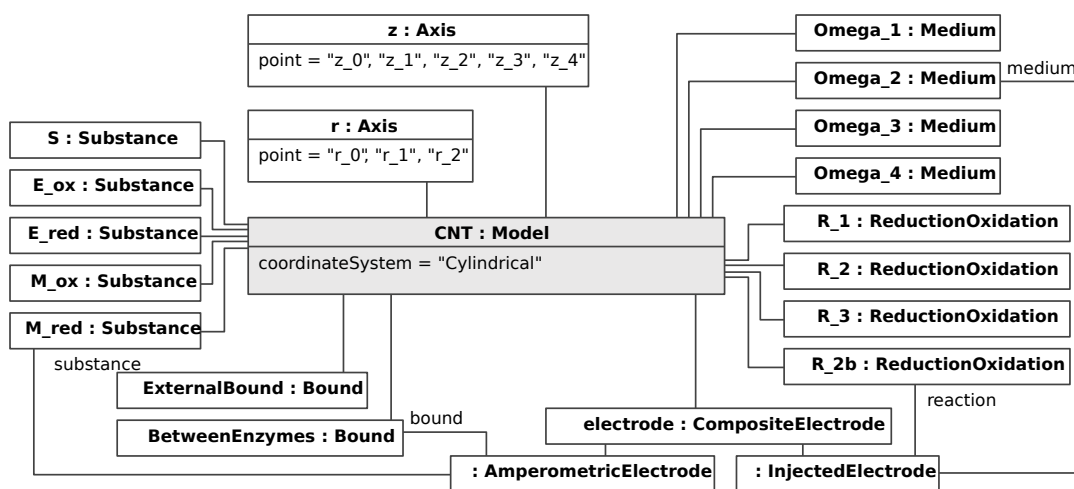
4 skyrius

Biojutiklio savybių tyrimas

Siekiant ištirti 2 skyriuje suformuluotų biojutiklių matematinių modelių adekvatumą bei modeliujamų biojutiklių savybes, buvo vykdomi kompiuteriniai eksperimentai. Kompiuteriniai eksperimentai buvo atliekami taikant programinę įrangą, aprašytą 3 skyriuje.

4.1. Biojutiklio su CNT elektrodu modelio tyrimas

Biojutiklio matematinis modelis (2.7)–(2.20) yra apibrėžtas netiesinėmis diferencialinėmis lygtimis dalinėmis išvestinėmis. Analiziniai sprendiniai tokiems uždaviniams žinomi tik atskirais atvejais [12, 58], tad biojutiklio veiksmas buvo modeliuojamas naudojant skaitinius metodus.

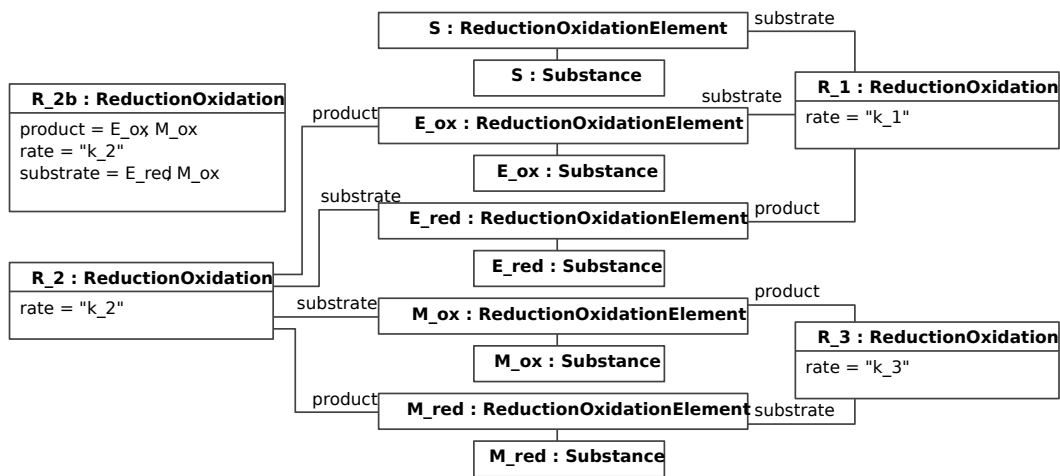


4.1 pav. Pagrindinės biojutiklio su anglies nanovamzdelių elektrodu modelio dalys. Modelis formuluojamas pasiūlytosios biojutiklių aprašo kalbos terminais.

Kompiuteriniam biojutiklio modeliavimui buvo naudojama programinė įrangą, aprašytą 3 skyriuje. Šiai programinei įrangai biojutiklio modelis buvo suformuluotas 3.1 skyriuje pateikta biojutiklių aprašo kalba. Sudarytasis

biojutiklio modelis pavaizduotas UML objektų diagramomis, 4.1, 4.2 ir 4.3 paveiksluose.

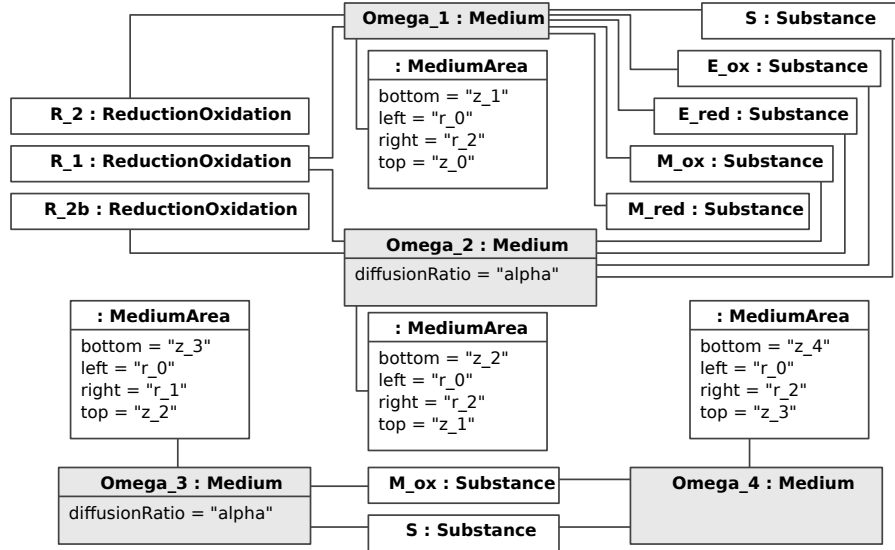
Visą biojutiklio modelį 4.1 paveiksle atitinka objektas CNT. Kiti, su juo susieti objektai aprašo atskirus modelio aspektus. Kaip parodyta diagramoje, biojutiklio modelis formuluojamas dvimatėje erdvėje, cilindrinės koordinatų sistemos r - z plokštumoje. Modelyje nagrinėjamos medžiagos S, E_{ox}, E_{red}, M_{ox} ir M_{red} yra įvardintos klasės **Substance** objektais. Modelyje nagrinėjamos 3 reakcijos. Jos modelyje apibrėžtos **ReductionOxidation** tipo objektais ir detalizuotos diagramoje, 4.2 paveiksle. Ketvirtoji modelyje apibrėžta reakcija — R_{2b} , modeliuoja reakcijas R_2 ir R_3 kaip vieną, anglies nanovamzdelių elektrode vykstančią reakciją.



4.2 pav. Biojutiklio su anglies nanovamzdelių elektrodu modelyje nagrinėjamų reakcijų apibrėžimai, formuluojami pasiūlytosios biojutiklių aprašo kalbos terminais.

Gardelė, modelio sritį padalinanti į stačiakampes homogeniškas sritis, apibrėžta **Axis** klasės objektais r ir z , juose nurodant taškus z_i , $i = 0, 1, 2, 3, 4$ ir r_i , $i = 0, 1, 2$. Modelyje nagrinėjamos terpės Ω_i , $i = 1, 2, 3, 4$ įvardintos klasės **Medium** objektais. Detalesnis šių terpių savybių ir jose vykstančių procesų aprašymas pateiktas 4.3 paveiksle.

Daugumoje terpių sandūrų vykstantys procesai gali būti apskaičiuoti pagal gretimų terpių savybes. Dėl to modelyje jie išreikštai apibrėžti tik išoriniame Nernst difuzijos sluoksnio krašte, objektu **ExternalBound**, ir dviejų fermento turinčių sluoksnių sandūroje, objektu **BetweenEnzymes**. Šių objektų vidinė struktūra diagramose nedetalizuojama. Išoriniame Nernst difuzijos sluoksnio krašte nurodomos pastovios koncentracijos salygos, modeliuojančios medžiagų koncentracijas gerai maišomame tirpale. Objektu **BetweenEnzymes** nurodoma, kad šioje sričių sandūroje vyksta



4.3 pav. Medžiagų, nagrinėjamų biojutiklio su CNT elektrodu modelyje, apibrėžimas pasiūlytosios biojutiklių aprašo kalbos terminais.

elektrocheminė reakcija R_3 , kuri visą šią sandūrą kertantį M_{red} konvertuoja į M_{ox} .

Elektrodas šiame modelyje aprašytas objektu `electrode`. Jis apibrėžtas kaip sudėtinis, sudarytas iš dviejų dalių. Klasės `InjectedElectrode` objektas aprašo tai, kad srovė generuojama visame anglies nanovamzdelių sluoksnyje, srityje Ω_2 , ir atitinka matematinio modelio lygtį (2.28). `AmperometricElectrode` klasės objektas modeliuoja srovę, generuojamą reakcijoje R_3 ant elektrodo paviršiaus, besiribojančio su fermento sluoksniu.

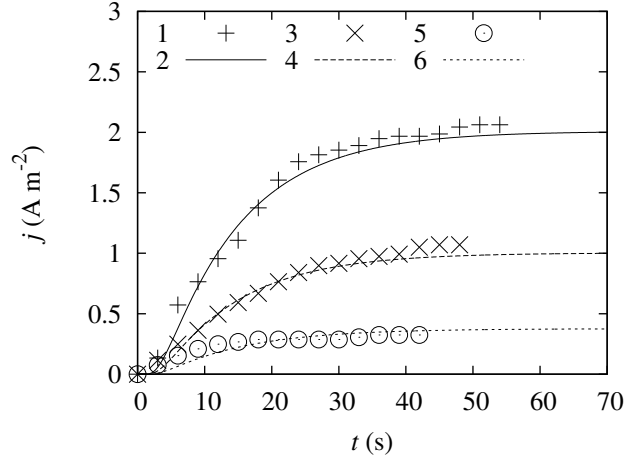
Sudarius biojutiklio modelį, buvo atlikti modelio adekvatumo ir biojutiklio elgsenos tyrimai. Tyrimai buvo atliekami taikant biojutiklių modelavimo programinę įrangą, o bazine biojutiklio konfigūracija visiems tyrimams buvo laikomos šios parametrų reikšmės [105, 135]:

$$\begin{aligned}
 r_1 &= 2 \times 10^{-7} \text{m}, & r_2 &= 8 \times 10^{-7} \text{m}, \\
 d_1 &= 10^{-7} \text{m}, & d_2 &= 4 \times 10^{-7} \text{m}, & d_3 &= 10^{-5} \text{m}, & d_4 &= 1.5 \times 10^{-4} \text{m}, \\
 E_0 &= 4.55 \times 10^{-2} \text{mol m}^{-3}, & n_e &= 2, \\
 D_e &= 3 \times 10^{-10} \text{m}^2 \text{s}^{-1}, & D_n &= 2D_e = 6 \times 10^{-10} \text{m}^2 \text{s}^{-1}, \\
 k_1 &= 6.9 \times 10^2 \text{m}^3 \text{mol}^{-1} \text{s}^{-1}, & k_2 &= 6.9 \times 10^4 \text{m}^3 \text{mol}^{-1} \text{s}^{-1}, \\
 \eta &= 0.5, & \theta_{2,r} &= \theta_{3,r} = \theta_r = 0.125, & \theta_{2,z} &= \theta_{3,z} = \theta_z = 0.25,
 \end{aligned} \tag{4.1}$$

kur $d_1 = z_1$ ir $d_i = z_i - z_{i-1}$ yra atitinkamai biojutiklį sudarančių sluoksnių storiai, $i = 2, 3, 4$.

4.1.1. Modelio rezultatų atitikimas eksperimentams

Pasiūlyto matematinio modelio (2.7)–(2.20) adekvatumas buvo patikrintas lyginant juo gaunamus rezultatus su rezultatais, gautais vykdant fizinius eksperimentus [105]. Fizinių eksperimentų ir atitinkamų simuliacijų rezultatai pateikti 4.4 paveiksle [109].



4.4 pav. Biojutiklio atsako srovės tankis, gautas eksperimentiškai (1, 3, 5) ir vykdant skaitinį modeliavimą (2, 4, 6). Rezultatai pateikti skirtingoms substrato bei mediatoriaus koncentracijoms: $M_0 = 0.2$, $S_0 = 9.9$ (1, 2), $M_0 = 0.05$, $S_0 = 4.98$ (3, 4), $M_0 = 0.005$, $S_0 = 1.99 \text{ mol m}^{-3}$ (5, 6). Kitų parametrų reikšmės buvo naudojamos kaip apibrėžta lygtyje (4.1).

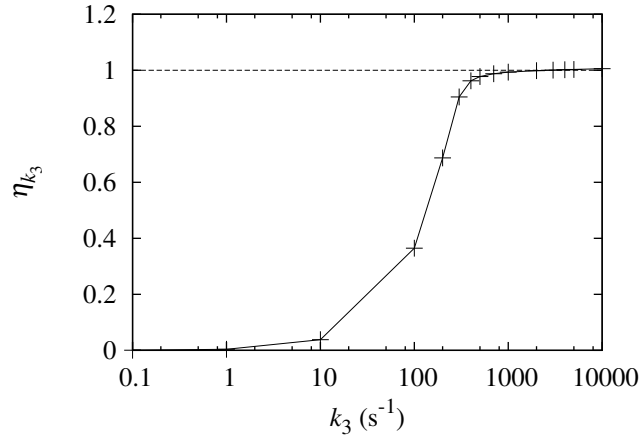
Kaip matoma 4.4 paveiksle, skaitinio modeliavimo rezultatai yra artimi fizinių eksperimentų rezultatams. Santykinė paklaida biojutikliui artėjant prie pusiausvyros būsenos pateiktiems atvejams neviršija 10%. Tokia paklaida gali būti laikoma pakankamai maža, nes pakartotinai atliekant fizinius eksperimentus rezultatai taip pat gali svyruoti apie 10% [105].

4.1.2. Elektrocheminės reakcijos greičio įtaka

Siekiant nustatyti, ar elektrocheminę reakciją, vykstančią anglies nanovamzdelių elektrode, galima laikyti labai greita, buvo atliktas tyrimas. Tyrimas buvo atliekamas vykdant kompiuterinius eksperimentus su skirtingomis elektrocheminės reakcijos greičio koeficiento k_3 reikšmėmis. Modelio, kuriame k_3 laikomas sąlyginai mažu, rezultatai buvo lyginami su rezultatais, gaunamais šią reakciją laikant labai greita. Reakcijos greičio koeficiento k_3 įtaka biojutiklio atsakui buvo tiriama analizuojant atitinkamų pusiausvyrųjų srovių tankių santykį

$$\eta_{k_3} = \frac{J_{k_3}}{J}, \quad (4.2)$$

kur J yra biojutiklio pusiausvyrosios srovės tankis, gaunamas modeliu, kuriame elektrocheminė reakcija laikoma labai greita, o J_{k_3} — gaunamas modeliu su sąlyginai mažu k_3 . Tyrimas buvo atliekamas naudojant bazinę biojutiklio konfigūraciją, kaip nurodyta (4.1), o jo rezultatai pateikti 4.5 paveiksle.



4.5 pav. Biojutiklio generuojamos srovės tankio priklausomybė nuo elektrocheminės reakcijos greičio koeficiento k_3 . Biojutiklio atsakas pateiktas santykiu su J — modelio, elektrocheminę reakciją laikančio labai greita, atsaku. Horizontali punktyrinė linija schematiškai parodo, kokiam taške abiejų modelių rezultatai tampa lygūs.

Kaip matosi 4.5 paveiksle, didinant k_3 , modeliu su sąlyginai lėta elektrochemine reakcija gaunamas atsakas artėja prie atsako, gaunamo modeliu, kuriame elektrocheminė reakcija laikoma labai greita, o esant reakcijos greičiui $k_3 > 2000 s^{-1}$ — jį šiek tiek viršija. Atliekant biojutiklių modeliavimą skaitiniais metodais, dideli reakcijų greičiai įneša papildomų paklaidų, nes reakcijų nariai įprastai yra skaičiuojami išreikštine baigtinių skirtumų schema. Tai, kad didinant k_3 šiuo modeliu gaunamas atsakas viršija modelio, kuriame elektrocheminė reakcija laikoma labai greita, atsaką, galima paaiškinti paklaidomis, kurios didėja, didinant reakcijos greičio koeficientą.

Šio tyrimo rezultatai patvirtina, kad anglies nanovamzdelių elektrode vykstančią elektrocheminę reakciją galima modeliuoti kaip labai greitą. Tai leidžia šią reakciją modelyje eliminuoti, taip biojutiklio modeliavimą padarant efektyvesniu.

4.2. Biojutiklio su CNT elektrodu savybių tyrimas

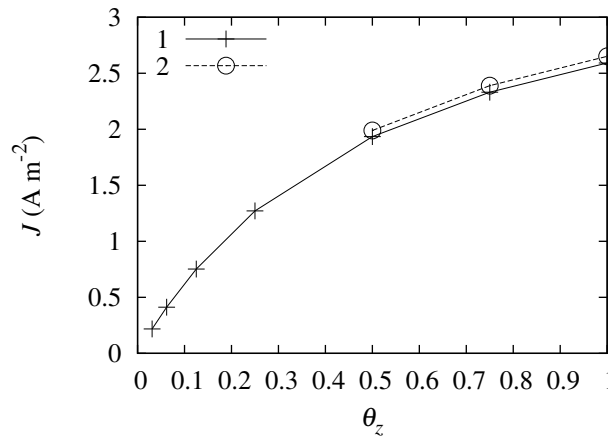
Vykdamas skaitinius eksperimentus, taikant pasiūlytą matematinį modelį, buvo iširta biojutiklio parametrų įtaka jo elgsenai. Tyrimas buvo atlieka-

mas plačiame parametrų reikšmių diapazone pagrindinį dėmesį kreipiant į geometrines biojutiklio savybes bei savybes, įtakotas anglies nanovamzdelių elektrodo.

4.2.1. Nanovamzdelių struktūros įtakos tyrimas

Biojutiklio srityse, turinčiose nanovamzdelių, pastarųjų išsidėstymas įtakoja medžiagų difuzijos savybes. Eksperimentinis difuzijos savybių tyrimas yra kompliktuotas [120].

Kreivumas yra savybė, charakterizuojanti anglies nanovamzdelių tinklo struktūrą. Ši savybė žymiai įtakoja apibendrintuosius difuzijos koeficientus medžiagoje (2.23). Nagrinėjamame biojutiklyje, medžiagų kreivumas daugiausia priklauso nuo elektroda sudarančių nanovamzdelių struktūros. Parametrai θ_r ir θ_z modelyje charakterizuoja anglies nanovamzdelių tinklo struktūrą atitinkamomis kryptimis. Šių parametrų įtaka biojutiklio atsakui buvo iširta vykdant skaitinius eksperimentus [109]. Tyrimo rezultatai pateikti 4.6 paveiksle.



4.6 pav. Biojutiklio atsako priklausomybė nuo nanovamzdelių tinklo struktūros. Pusiausvyrosios srovės tankio J priklausomybė nuo kreivumo θ_z buvo suskaičiuota, naudojant $S_0 = 10 \text{ mol m}^{-3}$ ir $M_0 = 0.05 \text{ mol m}^{-3}$. Skaičiavimai atlikti su dviem skirtingom radialinio kreivumo θ_r reikšmėmis: 0.01 (1) ir 0.5 (2). Kitų parametrų reikšmės buvo naudotos kaip pateikta (4.1).

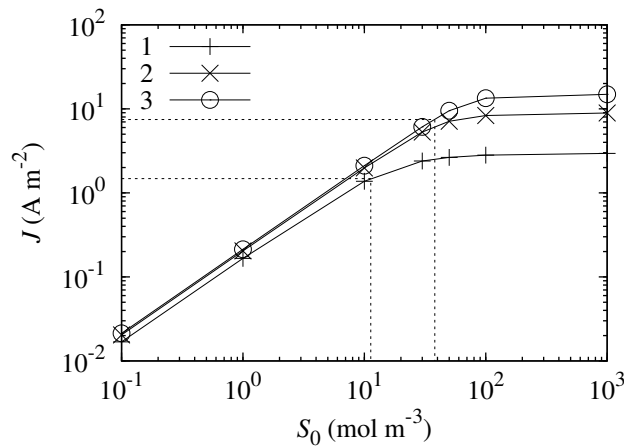
Kaip matoma 4.6 paveiksle, difuzijos koeficientai ašies r kryptimi turi sąlyginai mažą įtaką biojutiklio atsakui. Šiuos koeficientus, keičiant θ_r , padidinus 50 kartų, biojutiklio atsakas padidėjo mažiau nei 3% visoms naudotoms θ_z reikšmėms. Parametro θ_z įtaka biojutiklio elgsenai, lyginant su θ_r , yra kur kas didesnė. Bendrai, anglies nanovamzdelių struktūra gali turėti žymią įtaką biojutiklio pusiausvyros srovei. Biojutiklio jautrumas parametro θ_z reikšmėms gali būti paaiškintas tuo, kad perforuota membrana yra

sąlyginai stora. Jos storis d_3 yra praktiškai dviem eilėm didesnis nei šios membranos skylučių spindulys r_1 .

Tai, kad biojutiklis yra mažai jautrus radialinio kreivumo θ_r pokyčiams, gali būti panaudota tolimesniam matematinio modelio (2.7)–(2.20) supaprastinimui. Ši savybė leidžia nagrinėjamo biojutiklio modelį formuluoti vienmatėje erdvėje, perforuotą membraną modeliuojant kaip pasiūlyta [112]. Skaitinis vienmatėje erdvėje suformuluotų modelių sprendimas yra kur kas efektyvesnis.

4.2.2. Fermento koncentracijos įtakos tyrimas

Biojutiklio gamybos procese dalis fermento įsiskverbia į anglies nanovamzdelių tinklą. Fermento koncentracija šioje medžiagoje yra sunkiai išmatuojama dėl fermento neilgaamžiškumo bei kitų faktorių. Siekiant ištirti fermento koncentracijos nanovamzdelių elektrode (sritis Ω_2) įtaką biojutiklio elgsenai, buvo pasitelktas skaitinis biojutiklio veikimo modeliavimas. Fermento koncentracija šioje medžiagoje yra išreikšta kaip ηE_0 , todėl tyrimas buvo vykdomas apskaičiuojant biojutiklio atsaką skirtingoms parametro η reikšmėms. 4.7 paveiksle yra pateikti šio tyrimo rezultatai — biojutiklio atsako priklausomybė nuo substrato koncentracijos S_0 , esant skirtingoms η reikšmėms [109].



4.7 pav. Biojutiklio pusiausvyros būsenoje generuojamos srovės tankio J priklausomybė nuo substrato koncentracijos S_0 suskaičiuota naudojant $M_0 = 0.05 \text{ mol m}^{-3}$ ir tris skirtingas parametro η reikšmes: 0 (1), 0.5 (2) ir 1 (3). Kitiems modelio parametrų reikšmės buvo naudojamos kaip pateikta (4.1).

Pradinė fermento koncentracija anglies nanovamzdelių sluoksnyje turi sąlyginai mažą įtaką biojutiklio atsakui, kai substrato koncentracijos yra mažos. Fermento koncentracijos įtaka rezultatams išryškėja prie didesnių

substrato koncentracijų ($S_0 > 10 \text{ mol m}^{-3}$). Bendra fermentinių reakcijų kinetika įprastai yra pirmos eilės prie mažų substrato koncentracijų ir nulinės eilės prie didelių substrato koncentracijų [1, 2, 11, 12]. Taigi, parametras η įtakoja biojutiklio veikimą kur kas labiau, kai reakcijos kinetika yra nulinės eilės, nei kad jai esant pirmos eilės. Didesnės η reikšmės atitinka didesnę fermento koncentraciją nanovamzdelių elektrode. Fermento koncentracija įtakoja substrato koncentraciją S_0 , ties kuria biojutiklyje vykstančios fermentinės reakcijos pereina iš pirmos į nulinės eilės kinetiką. Biojutiklio kalibracijos kreivės ilgi gerai charakterizuoja Michaelio konstanta [1, 2]. Apibendrintoji Michaelio konstanta $K_{M,app}$ yra žinoma kaip substrato koncentracija, ties kuria biojutiklio atsakas pasiekia pusę savo maksimumo,

$$K_{M,app} = \left\{ s : J(s) = 0.5 \lim_{S \rightarrow \infty} J(S) \right\}, \quad (4.3)$$

kur $J(S)$ yra biojutiklio generuojamas srovės tankis jam pasiekus pusiausvyros būseną vykdant eksperimentą su substrato koncentracija S , t.y. $S_0 = S$.

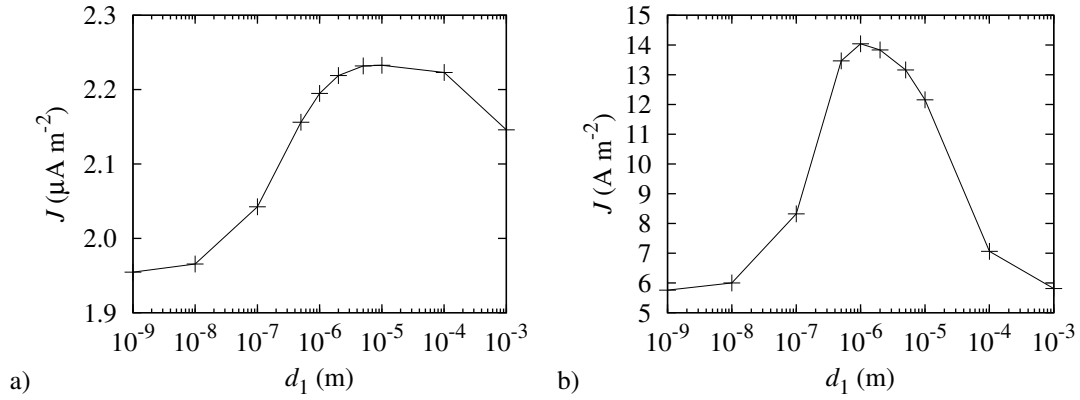
Punktyrinės linijos 4.7 paveiksle schematiškai parodo $K_{M,app}$ reikšmes biojutiklio kalibracijos kreivėms, gautoms naudojant $\eta = 0$ ir $\eta = 1$. Kaip matoma šiame paveiksle, apibendrintoji Michaelio konstanta $K_{M,app}$ yra apie 3.5 karto didesnė biojutikliui turinčiam didelę fermento koncentraciją nanovamzdelių elektrode (kreivė 3), nei kad biojutikliui be fermento šiame sluoksnyje (kreivė 1).

4.2.3. Fermento sluoksnio storio įtakos tyrimas

Fermento sluoksnio (sritis Ω_1) storio d_1 įtaka biojutiklio atsakui buvo tirta vykdant skaitinius eksperimentus. Eksperimentai buvo vykdomi plačiame d_1 reikšmių diapazone, bei pakartoti prie dviejų labai skirtingų substrato koncentracijų S_0 : $S_0 = 10^{-5}$ (4.8 a pav.) ir 100 mol m^{-3} (4.8 b pav.) [109].

Kaip matoma 4.8 paveiksle, srovės tankio J priklausomybė nuo fermento sluoksnio storio d_1 yra nemonotoninė. Be to, pusiausvyrosios srovės tankis neartėja prie 0, net kai d_1 labai artimas 0. Taip yra dėl to, kad net ir nesant fermento sluoksnio ($d_1 = 0$), fermentinės reakcijos (2.1) ir (2.2) vyksta nanovamzdelių sluoksnyje (sritis Ω_2), tad srovė biojutiklyje generuojama.

Nemonotoniška biojutiklio elgsena pastebima su visomis tyrime naudotomis substrato koncentracijomis, tačiau fermento sluoksnio storis, ties kuriuo gaunamas maksimalus atsakas priklauso nuo S_0 . Su $S_0 = 10^{-5} \text{ mol m}^{-3}$ (4.8 a pav.) maksimalus srovės tankis gaunamas ties $d_1 \approx 10^{-5} \text{ m}$, tuo tarpu naudojant $S_0 = 100 \text{ mol m}^{-3}$ (4.8 b pav.), maksimalus atsakas gaunamas ties



4.8 pav. Biojutiklio pusiausvyros būsenoje generuojamos srovės tankio J priklausomybė nuo fermento sluoksnio storio d_1 substrato koncentracijai $S_0 = 10^{-5}$ (a) ir 100 mol m^{-3} (b). Kitiems modelio parametrams reikšmės buvo naudojamos kaip pateikta (4.1), $M_0 = 0.05 \text{ mol m}^{-3}$.

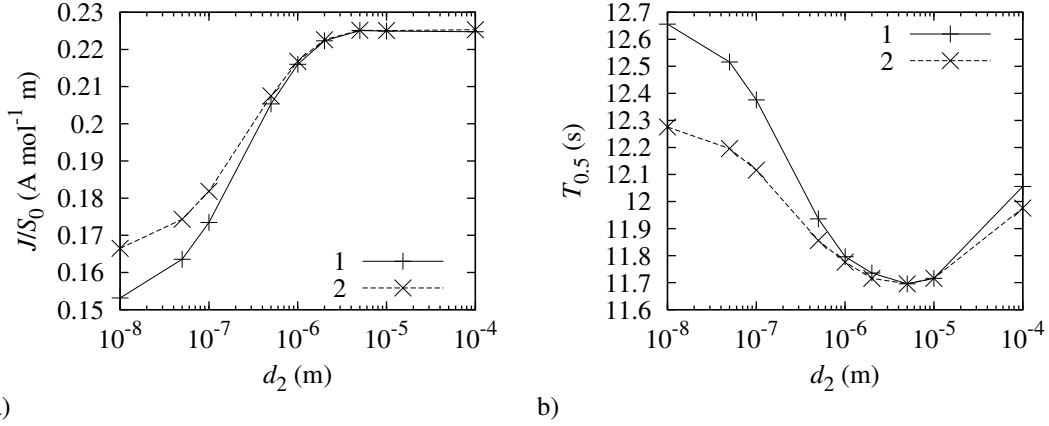
$d_1 \approx 10^{-6} \text{ m}$. Pusiausvyroje biojutiklio generuojama srovė taip pat priklauso nuo substrato koncentracijos, naudojamos eksperimente. Esant žemai substrato koncentracijai ($S_0 = 10^{-5} \text{ mol m}^{-3}$), atsako pikas yra tik apie 15% didesnis už atsaką, gaunamą su labai plonu fermento sluoksniu ($d_1 = 10^{-9} \text{ m}$), kai tuo tarpu esant didelei substrato koncentracijai ($S_0 = 100 \text{ mol m}^{-3}$), atitinkamas skirtumas siekia net 140%.

Panaši nemonotoninė biojutiklio atsako priklausomybė nuo fermento sluoksnio storio taip pat pastebima ir amperometriniuose biojutikliuose su vientisu elektrodu [37]. Kadangi šių biojutiklių struktūra labai skiriasi, tokios elgsenos priežastys gali būti skirtingos.

4.2.4. Anglies nanovamzdelių sluoksnio storio įtakos tyrimas

Anglies nanovamzdelių sluoksnio storio d_2 įtaka biojutiklio elgsenai buvo ištirta vykdant skaitinius eksperimentus su skirtingomis d_2 reikšmėmis. Vykdant eksperimentus buvo matuojama tiek atsako stovės tankis J tiek atsako puslaidis $T_{0.5}$ [109]. Tyrimo rezultatai pateikti 4.9 paveiksle.

Anglies nanovamzdelių sluoksnio storio d_2 įtaka biojutiklio jautriui parodyta 4.9 a paveiksle. Biojutiklio jautrumas substrato koncentracijai yra išreikštas biojutiklio generuojamos srovės tankio J santykiu su substrato koncentracija S_0 . Kaip matoma 4.9 a paveiksle, biojutiklio jautris J/S_0 yra netiesinė monotoniškai didėjanti funkcija nuo d_2 . Kai nanovamzdelių sluoksnis yra sąlyginai plonas ($d_2 < 5 \times 10^{-6} \text{ m}$), šio sluoksnio storio pakeitimas daro ženklų įtaką biojutiklio jautriui, tuo tarpu neturi beveik jokios įtakos, kai sluoksnis yra storesnis.



4.9 pav. Biojutiklio jautrio (a) ir pusiausvyros būsenos puslaikio (b) priklausomybė nuo nanovamzdelių sluoksnio storio d_2 . Rezultatai pateikti dviem skirtingoms substrato koncentracijoms S_0 : 5 mol m^{-3} (1) ir 0.05 mol m^{-3} (2).

Biojutiklio pusiausvyros būsenos puslaikio $T_{0.5}$ priklausomybė nuo nanovamzdelių sluoksnio storio d_2 pavaizduota 4.9 b paveiksle. Ši priklausomybė yra nemonotoninė ir turi minimumą ties $d_2 \approx 5 \times 10^{-6}$ m. Šis nanovamzdelių sluoksnio storis apytiksliai atitinka tą, ties kuriuo biojutiklio jautris nustoja didėti, didinant d_2 . Toks biojutiklio elgesys leidžia, optimizuojant anglies nanovamzdelių sluoksnio storį, sukurti jautresnius bei greičiau atsakymą pateikiančius biojutiklius.

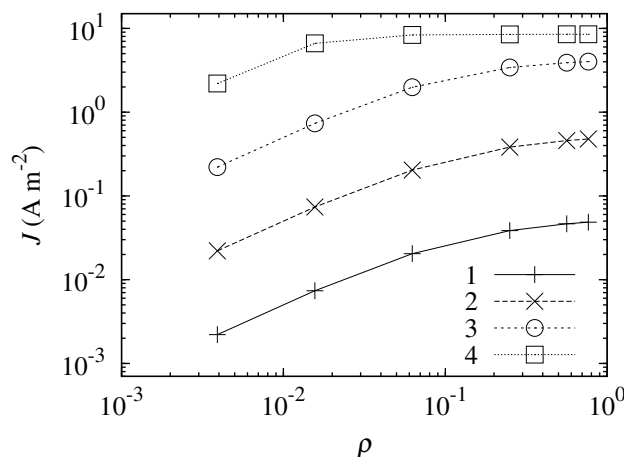
4.2.5. Membranos perforacijos įtakos tyrimas

Perforuota membrana, būdama išoriniu biojutiklio sluoksniu, žymiai įtakoja įrenginio elgseną, nes sudaro papildomas kliūtis medžiagų difuzijai. Išorinės membranos perforacijos įtaka biojutiklio atsakui, buvo ištirta vykdant skaitinius eksperimentus. Membranos perforacijos lygis ρ apibrėžtas kaip membranos skylių užimamo tūrio santykis su bendru membranos tūriu,

$$\rho = \frac{\pi r_1^2 d_3}{\pi r_2^2 d_3} = \frac{r_1^2}{r_2^2}, \quad 0 < \rho < 1. \quad (4.4)$$

Siekiant ištirti membranos perforacijos lygio įtaką biojutiklio atsakui, buvo vykdomi skaitiniai eksperimentai naudojant skirtingas substrato koncentracijas S_0 bei membranos perforacijos lygius ρ [109]. Tyrimo rezultatai pateikti 4.10 paveiksle.

Kaip matoma 4.10 paveiksle, esant santykinai mažam perforacijos lygiui ($\rho < 0.01$) biojutiklio pusiausvyroje generuojama srovė yra praktiškai tiesinė didėjanti funkcija nuo ρ , kai tuo tarpu esant dideliems ρ , biojutiklio atsa-



4.10 pav. Membranos perforacijos lygio ρ įtaka biojutiklio pusiausvyrosios srovės tankiui J . Eksperimentai buvo atlikti naudojant substrato koncentracijas $S_0 = 0.1$ (1), 1 (2), 10 (3) ir 100 mol m^{-3} (4). Kiti parametrai buvo nekeičiami, jų reikšmės buvo kaip nurodyta (4.1), $M_0 = 0.05 \text{ mol m}^{-3}$.

kas praktiškai nebekinta. Tiesa, ši biojutiklio elgsena įtakojama substrato koncentracijos S_0 . Esant didelėms substrato koncentracijoms, biojutiklio atsakas yra mažiau jautrus ρ pasikeitimams, nei kad prie mažų S_0 . Kai biojutiklis prisotina substrato (kreivė 4), tik esant labai mažam perforacijos lygiui, pastarojo pokyčiai turi įtaką biojutiklio atsakui.

Kreivių (1), (2) ir (3) panašumas 4.10 paveiksle taip pat reiškia tai, kad biojutiklio atsakas taip pat yra proporcingas substrato koncentracijai S_0 . Šis proporcingumas yra praktiškai tiesinis esant mažoms substrato koncentracijoms (kreivės 1, 2 ir 3). Ši tendencija taip pat matoma ir 4.7 paveiksle.

Išorinės membranos perforacijos įtaka taip pat neseniai buvo tirta ir amperometriniam biojutikliui su vientisu elektrodu [47]. Nors biojutiklių su vientisu elektrodu ir su anglies nanovamzdelių elektrodu struktūra skiriasi, rezultatai, pateikti 4.10 paveiksle, yra palyginami su rezultatais, publikuotais [47]. Pagrindinis skirtumas tarp šių tyrimų rezultatų yra tas, kad biojutiklio su nanovamzdelių elektrodu atveju, atsako priklausomybė nuo ρ yra monotonišė (4.10 pav.), kai tuo tarpu biojutikliui su vientisu elektrodu — nemonotonišė [47]. Biojutiklio su nanovamzdelių elektrodu elgsena, keičiant membranos perforaciją, panašesnė į biojutiklio su plyšėtu elektrodu (angl. plate-gap) elgseną, stebimą keičiant išorinės porėtos membranos laidumą [44]. Panašiai į nanovamzdelių elektrodo atvejį ir priešingai nei vientiso elektrodo atveju, biojutiklyje su plyšėtu elektrodu elektrocheminė reakcija vyksta ne tik biojutiklio dugne, bet ir ant elektrodo plyšių sienelių.

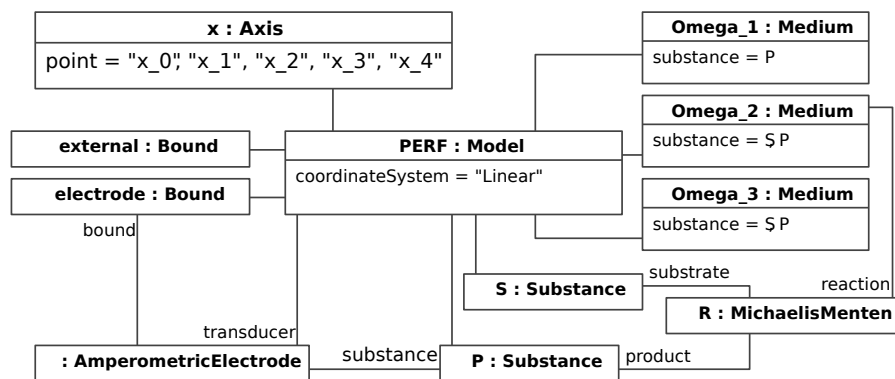
4.3. Vienmačio modelio taikymas biojutikliui su perforuota membrana

Siekiant nustatyti sąlygas, kada vienmatis biojutiklio modelis (2.48)–(2.56) gali būti taikomas biojutiklio su perforuota membrana modeliavimui, buvo atlikti tyrimai vykdant kompiuterinius eksperimentus. Vienmačio modelio kompiuterinių eksperimentų rezultatai buvo lyginami su dvimačio modelio (2.34)–(2.47) rezultatais, pastaruosius laikant tiksliais. Atliekant tyrimus, vienmačio modelio tikslumas buvo matuojamas santykinė paklaida nuo dvimačio modelio generuojamų rezultatų,

$$\eta_J(D, S_0) = \frac{|J - J^*|}{J}, \quad (4.5)$$

kur D yra apibendrintasis difuzijos koeficientas D_3^* , naudojamas kompiuteriniuose eksperimentuose, S_0 — substrato koncentracija tiriamajame tirpale, J yra biojutiklio generuojamos pusiausvyrosios srovės tankis, apskaičiuotas taikant dvimatį modelį, o J^* yra pusiausvyrosios srovės tankis, apskaičiuotas vienmačiu biojutiklio modeliu.

Biojutiklio veiksmo modeliavimas vienmatėje erdvėje formuluojamu modeliu buvo atliekamas 3.2 skyriuje aprašoma programine įranga. Šiai programinei įrangai pateikiamas modelis buvo užrašytas 3.1 skyriuje pasiūlyta biojutiklių aprašo kalba. Pagrindinės, šios kalbos terminais suformuluoto, vienmačio biojutiklio modelio dalys pateikiamos UML objektų diagrama, 4.11 paveiksle.



4.11 pav. Pagrindinės vienmačio modelio dalys biojutikliui su perforuota membrana. Modelis formuluojamas pasiūlytosios biojutiklių aprašo kalbos terminais ir pateiktas kaip UML objektų diagrama.

Biojutiklio modelis, pavaizduotas 4.11 paveiksle, formuluojamas vienmatėje koordinačių sistemoje. Tai nurodoma visą modelį atitinkančio objekto

PERF atributu `coordinateSystem`. Biojutiklio modelio sritis padalinama į homogeniškas sritis aprašant koordinačių sistemos ašį x . Klasės `Substance` objektai įvardina modelyje nagrinėjamas medžiagas: substratą S ir fermentinės reakcijos produktą P . Modelyje nagrinėjama viena reakcija, ji aprašoma objektu R ir vyksta pagal Michaelis-Menten kinetikos dėsnį. `Medium` tipo objektais šioje diagramoje aprašomos modelyje nagrinėjamos terpės. Šių terpių geometrinių savybių aprašai diagramoje nėra pateikti. Daugumoje modelio sričių sandūrų vykstantys procesai gali būti nustatyti pagal gretimose srityse esančių terpių savybes. Modelyje sričių kraštų aprašai išreikštinai pateikiami tik elektrodo paviršiui ir išoriniam Nernst difuzijos sluoksnio kraštui, atitinkamai objektais `electrode` ir `external`. Keitiklis šiame modelyje modeliuojamas `AmperometricElectrode` klasės objektu, kuris yra susietas su terpės kraštu, atitinkančiu elektrodo paviršių ir elektrocheminės reakcijos reagentu — medžiaga P .

Vykdamy tyrimus, kompiuteriniai eksperimentai buvo atliekami su skirtingomis perforuotosios membranos skylių geometriją aprašančių parametrų reikšmėmis ir skirtingu skylių užpildymo fermentu lygiu. Sekančios parametrų reikšmės aprašo bazinę tyrimuose naudotą biojutiklio konfigūraciją,

$$\begin{aligned} D_1 &= 1 \mu\text{m}^2\text{s}^{-1}, & D_2 &= 300 \mu\text{m}^2\text{s}^{-1}, & D_3 &= 600 \mu\text{m}^2\text{s}^{-1}, \\ r_2 &= 1 \mu\text{m}, & z_1 &= 2 \mu\text{m}, & z_2 &= z_1 + 2 \mu\text{m}, & z_4 &= z_2 + 10 \mu\text{m}, \\ K_M &= 100 \mu\text{M}, & V_{max} &= 10 \mu\text{M}\text{s}^{-1}, & n_e &= 2. \end{aligned} \quad (4.6)$$

4.3.1. Abstrakčiojo difuzijos koeficiento apskaičiavimo procedūra

Santykinė paklaida η_J priklauso nuo apibendrintojo difuzijos koeficiento reikšmės, naudojamos modeliuojant biojutiklio veiksmą vienmačiu modeliu, ir geometrijų bei biocheminių biojutiklio savybių. Visų vienmačio modelio parametrų reikšmės, išskyrus D_3^* , gali būti tiesiogiai gaunamos iš atitinkamo dvimačio modelio. Konkrečiai substrato koncentracijai apibendrintasis difuzijos koeficientas D_3^* gali būti išreikštas kaip reikšmė, minimizuojanti santykinę paklaidą η_J ,

$$D_3^*(S_0) = \arg \min_D \eta_J(D_3, S_0), \quad 0 \leq D \leq \max(D_2, D_3), \quad (4.7)$$

kur viršutinė D riba paimta iš (2.59).

Vienmačio modelio paklaidos minimizavimas (4.7) gali būti atliktas keičiant D ir vykdamy kompiuterinius eksperimentus vienmačiu modeliu su

skirtingomis D_3^* reikšmėmis D . Siekiant D_3^* reikšmę rasti efektyviai, buvo sudaryta sekanti procedūra [110, 112].

Imkime sutvarkytą tripletą $\langle D_{3,i}^*, J_i^*, T_{0.5,i}^* \rangle$ seką E^* , kur J_i^* yra apskaičiuotasis pusiausvyrosios srovės tankis, $T_{0.5,i}^*$ — pusiausvyrosios biojutiklio būsenos puslaikis, o $D_{3,i}^*$ — apibendrintasis difuzijos koeficientas, naudotas kompiuteriniame eksperimente ir $i = 1, 2, \dots$. Kiekvienas sekos E^* tripletas aprašo vieną kompiuterinį eksperimentą, vykdytą taikant vienmatį biojutiklio modelį. Tvarka šioje sekoje palaikoma tokia, kad jos elementai būtų rikiuoti pagal difuzijos koeficientą didėjančiai, t.y. $D_{3,i}^* < D_{3,i+1}^*, \forall i \geq 1$. Turint šiuos apibrėžimus, apibendrintojo difuzijos koeficiento radimo procedūra apibrėžiama šiais žingsniais:

1. Vykdyti konkretaus biojutiklio veiksmo modeliavimą taikant dvimatį modelį. Šio modeliavimo rezultatai, reikalingi tolimesniuose žingsniuose yra nusistovėjusios srovės tankis J ir nusistovėjimo puslaikis $T_{0.5}$. Vykdyti 2 žingsnį.
2. Atlikti pirminį abstrakčiojo difuzijos koeficiento D_3^* variavimą. Šiame žingsnyje biojutiklio veikimas modeliuojamas vienmačiu modeliu, keičiant reikšmes $D_3^* \in [0, \max(D_2, D_3)]$. Šių kompiuterinių eksperimentų rezultatais papildoma seka E^* . Tegul M yra sekos E^* elementų skaičius. Vykdyti 3 žingsnį.
3. Sukonstruoti intervalų aibę $G = \{[D_{3,i+1}^*, D_{3,i}^*] \mid J_{i+1}^* \leq J \leq J_i^* \text{ arba } J_{i+1}^* \geq J \geq J_i^*, i \geq 1\}$. Jei $G = \emptyset$, eiti į žingsnį 4 ir priešingu atveju į žingsnį 6.
4. Rasti m ($1 \leq m \leq M$), kuriam skirtumas $|J_m^* - J|$ yra minimalus. Jei difuzijos koeficientai gretimuose sekos E^* elementuose skiriasi pakankamai mažai, t.y. $(D_{3,m-1}^* - D_{3,m+1}^*)/D_{3,m}^* < \epsilon$, tai procedūros rezultatu laikome difuzijos koeficientą $D_{3,m}^*$ ir baigiame darbą. Jei ne, einame į 5 žingsnį.
5. Įvykdyti du kompiuterinius biojutiklio veiksmo eksperimentus su $D_3^* = (D_{3,m-1}^* - D_{3,m}^*)/2$ ir $D_3^* = (D_{3,m}^* - D_{3,m+1}^*)/2$, kur m reikšmė yra tokia, kaip apskaičiuota 4 žingsnyje. Tripletus, atitinkančius įvykdytus eksperimentus, pridėti į seką E^* ir vykdyti 3 žingsnį.
6. Kiekvienam 3 žingsnyje sudarytos aibės G , intervalui taikyti stygų metodą, taip rasti D_3^* reikšmes, minimizuojančias (4.7). Tarp rastų reikšmių rasti tokia, kuriai atitinkamai skirtumas $|T_{0.5} - T_{0.5,k}^*|$ yra minimalus. Procedūros rezultatas yra $D_{3,k}^*$.

Antrame procedūros žingsnyje vykdomas pirminis apibendrintojo difuzijos koeficiento variavimas gali būti atliktas keliais būdais. Atliekant šiuos tyrimus, pirminis D_3^* variavimas buvo atliekamas taip:

$$D_{3,j}^* = \begin{cases} \max(D_2, D_3), & j = 1, \\ D_{3,j-1}^*/2, & j = 2, \dots, N. \end{cases} \quad (4.8)$$

4.3.2. Fermento kiekio membranos skylutėse įtaka 1-D modelio tikslumui

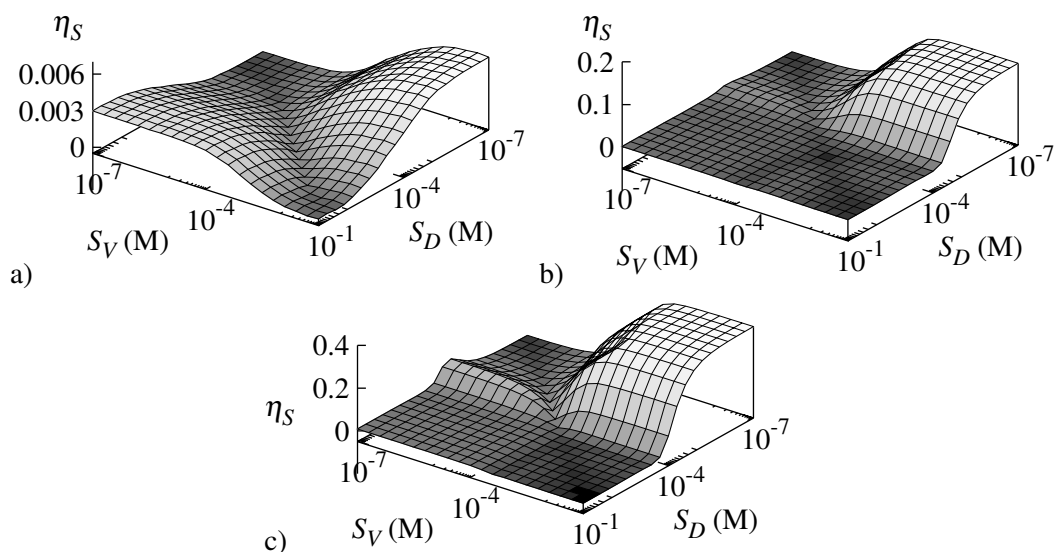
Tiriant biojutiklių savybes, kompiuterinius eksperimentus reikia atlikti su sukirtingomis substrato koncentracijomis. Dėl to modelio paklaidas svarbu įvertinti plačiame substrato koncentracijų diapazone. Dvimačio modelio taikymas biojutiklio atsakui apskaičiuoti yra vienas esminių 4.3.1 skyriuje pasiūlytos procedūros žingsnių. Šis kompiuterinis eksperimentas turi būti atliekamas su konkrečia substrato koncentracija. Jei ši substrato koncentracija įtakoja vienmačio modelio tikslumą, svarbu įvertinti, kokios substrato koncentracijos turi būti naudojamos apibendrintojo difuzijos koeficiento paieškos procedūroje. Kitavertus, turint konkrečią koeficiento D_3^* reikšmę, reikia įvertinti, kokiam substrato koncentracijų diapazone jis gali būti taikomas tiksliai biojutiklio veiksmo modeliavimui. Siekiant įvertinti vienmačio modelio paklaidų priklausomybę nuo substrato koncentracijų, buvo apibrėžta santykinė paklaida

$$\eta_S(S_D, S_V) = \eta_J(D_3^*(S_D), S_V), \quad (4.9)$$

kur D_3^* apibendrintasis difuzijos koeficientas iš (4.7), S_D — substrato koncentracija, naudojama dvimačiame modelyje, apskaičiuojant D_3^* , S_V — substrato koncentracija, naudojama atliekant eksperimentą vienmačiu modeliu.

Siekiant ištirti perforuotos membranos užpildymo fermentu lygio β įtaką santykiniai paklaidai η_J , buvo atliekami kompiuteriniai eksperimentai su trimis parametro β reikšmėmis: 0 ($z_3 = z_2$), kai skylutės pilnai užpildytos buferinio tirpalo, 0.5 ($z_3 = (z_2 + z_4)/2$), kai skylutės fermentu užpildytos iki pusės ir 1 ($z_3 = z_4$), kai perforuotos membranos skylutės pilnai užpildytos fermentu. Apskaičiuotos santykinės vienmačio modelio paklaidos η_S pateikiamos 4.12 paveiksle [112].

Mažiausios paklaidos buvo gautos tuo atveju, kai fermento perforuotos membranos skylutėse nebuvo (4.12 a pav.). Šiuo atveju paklaidos η_S buvo

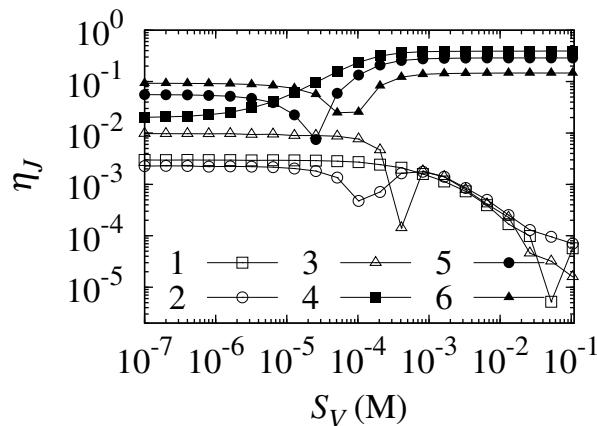


4.12 pav. Santykinė paklaida η_S trims skylučių užpildymo fermentu lygiams β : 0 (a), 0.5 (b) ir 1 (c). Skaičiavimams buvo naudojama $\alpha = 0.01$, o kiti parametrai kaip nurodyta (4.6).

mažesnės nei 0.6 %. Didinant skylučių užpildymo fermentu lygį, vienmačio modelio tikslumas mažėja. Tuo atveju, kai perforuotos membranos skylutės pilnai užpildytos fermentu, viemačio modelio paklaidos siekia 37 % (4.12 c pav.), o kai skylutės užpildytos iki pusės, paklaidos buvo mažesnės nei 15 % (4.12 b pav.).

Grafikuose, 4.12 paveiksle, taip pat matoma η_S priklausomybė nuo S_D (substrato koncentracija, naudota dvimačiame modelyje) ir S_V (koncentracija, naudota vykdant eksperimentus vienmačiu modeliu). Kaip matoma grafikuose, santykinė paklaida η_S yra įprastai mažesnė, kai vienmatis modelis taikomas su mažesne substrato koncentracija S_V , nei kad koncentracija S_D , naudota dvimačiame modelyje, apskaičiuojant apibendrintąjį difuzijos koeficientą D_3^* . Atitinkamai, apibendrintasis difuzijos koeficientas D_3^* turėtų būti randamas dvimačiame modelyje naudojant didesnę substrato koncentraciją, nei koncentracijos, kurioms bus taikomas vienmatis biojutiklio modelis.

Grafike, 4.13 paveiksle, pateiktos santykinės vienmačio modelio paklaidos, apibendrintąjį difuzijos koeficientą apskaičiuojant dviem skirtingais būdais. Šiame tyrime buvo naudojami tokie patys skylučių užpildymo fermentu lygiai, $\beta = 0, 0.5, 1$. Paklaidos, gautos apibendrintąjį difuzijos koeficientą apskaičiuojant pagal 4.3.1 skyriuje pateiktą procedūrą, pavaizduotos kreivėmis 1–3, o taikant analizinę išraišką (2.63) — kreivėmis 4–6. Difuzijos apskaičiavimui taikant procedūrą, dvimačiu modeliu atliekamuose



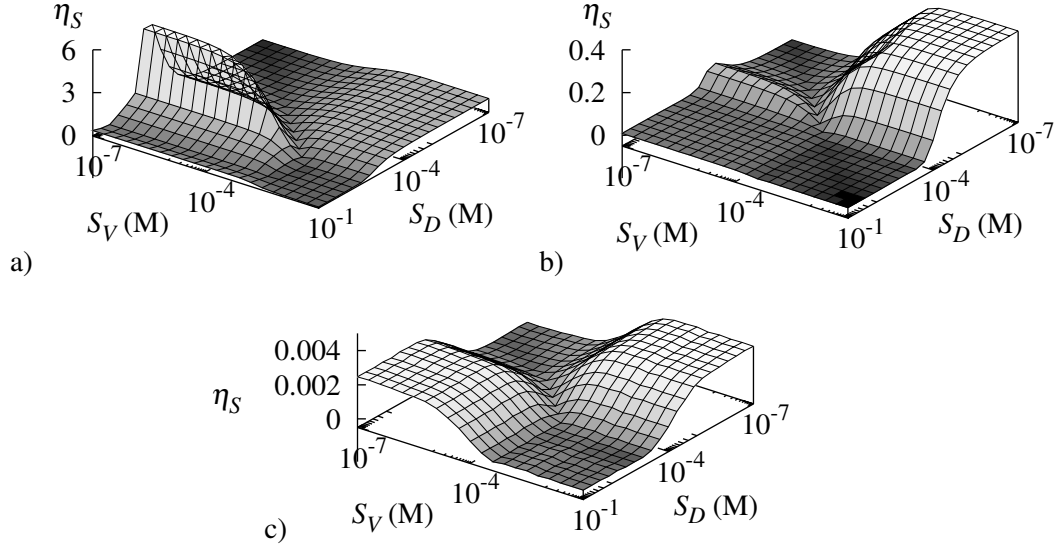
4.13 pav. Santykinė paklaida η_J trims skylių užpildymo fermentu lygiams β : 0 (1, 4), 0.5 (2, 5) ir 1 (3, 6). Apibendrintasis difuzijos koeficientas D_3^* buvo rastas vykdant 4.3.1 skyriuje pateiktą procedūrą su $S_D = 0.1$ M (1–3) ir taikant analizinę išraišką (2.63) (4–5).

skaičiavimuose buvo naudojama praktiškai maksimali substrato koncentracija $S_0 = S_D = 0.1$ M. Kiap matoma 4.13 paveiksle, vienmačio modelio paklaidos yra pastebimai mažesnės, kai skaičiavimams naudojamas difuzijos koeficientas, gautas taikant 4.3.1 skyriuje aprašytą procedūrą, nei kad taikant analizinę išraišką (2.63). Ši savybė ypatingai išryškėja vienmatį modelį taikant aukštomis substrato koncentracijoms. Netolygumai, matomi grafike ties $S_V \approx 10^{-4}$ M, atsiranda dėl to, kad skirtumas $J - J^*$ šioje srityje keičia ženklą, o į η_J įeina moduliui. Kiti kreivių netolygumai atsiranda dėl kompiuterinių skaičiavimų paklaidų, išryškėjančių, kai η_J tampa mažas.

4.3.3. Membranos perforacijos įtaka 1-D modelio tikslumui

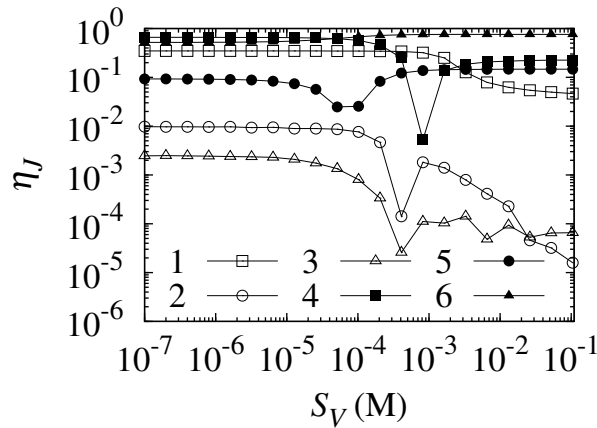
Siekiant ištirti santykinio perforuotos membranos skylių spindulio α įtaką vienmačio modelio paklaidoms, biojutiklio veiksmas buvo modeliuojamas naudojant tris skirtingas parametro α reikšmes: 10^{-3} ($r_1 = 10^{-\frac{3}{2}}r_2$), 10^{-2} ($r_1 = 10^{-1}r_2$) ir 10^{-1} ($r_1 = 10^{-\frac{1}{2}}r_2$). Atliekant tyrimą buvo laikoma, kad perforuotos membranos skylutės yra pilnai užpildytos fermentu ($z_3 = z_4$). Tyrimo rezultatai pateikti 4.14 paveiksle [112].

Kaip matoma 4.14 paveiksle, perforuotos membranos skylių dydis įtakoja vienmačio modelio paklaidas. Maksimali vienmačio modelio paklaida η_S mažėja, kai santykinis skylių spindulys α yra didinamas. Tuo atveju, kai skylių tūris sudaro 0.1 % perforuotos membranos tūrio (4.14 a pav.), maksimalios 1-D modelio paklaidos viršija net 540 %. Tuo tarpu, kai skylutės sudaro 10 % perforuotos membranos tūrio (4.14 c pav.), mode-



4.14 pav. Santykinė paklaida η_S trims membranos perforacijos lygiams α : 10^{-3} (a), 10^{-2} (b) ir 10^{-1} (c). Skaičiavimams naudota $\beta = 1$, $V_{max} = 100$ nM/s, o kiti parametrai, kaip nurodyta (4.6).

lio paklaidos tesiekia 0.3%. Tuo atveju, kai $\alpha = 1$ ($r_1 = r_2$), perforuota membrana tampa tiek atvira, kad išviso išnyksta, o biojutiklis gali būti nagrinėjamas kaip daugiasluoksnis [1, 5, 12], nekreipiant dėmesio į perforuotos membranos geometriją. Taigi, natūralu, kad didinant α , vienmačio modelio paklaidos mažėja. Paklaidos, pateiktos 4.14 paveiksle, taip pat patvirtina teiginį, kad apibendrintasis difuzijos koeficientas turi būti randamas prie didesnės substrato koncentracijos, nei kad koncentracijos, kurioms bus taikomas vienmatis biojutiklio modelis.

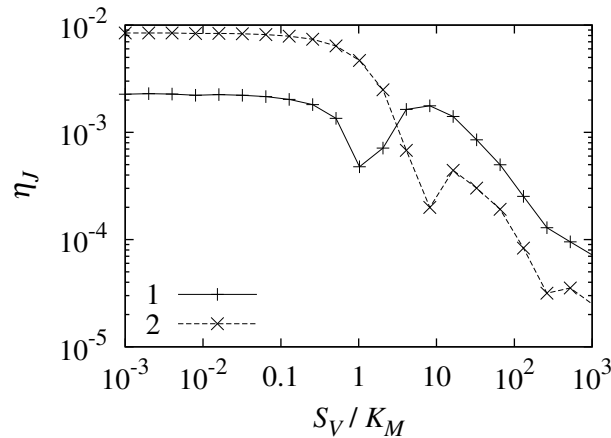


4.15 pav. Santykinė paklaida η_J trims membranos perforacijos lygiams α : 10^{-3} (1, 4), 10^{-2} (2, 5) ir 10^{-1} (3, 6). Apibendrintasis difuzijos koeficientas D_3^* buvo rastas vykdant 4.3.1 skyriuje pateiktą procedūrą su $S_D = 0.1$ M (1–3) ir taikant analizinę išraišką (2.63) (4–5).

Vienmačio modelio paklaidos, gaunamos skirtingais būdais apskaičiuojant apibendrinąjį difuzijos koeficientą, pateiktos 4.15 paveiksle. Atliekant tyrimą, pasiūlytoji procedūra (kreivės 1–3) buvo vykdoma naudojant maksimaliai didelę substrato koncentraciją $S_D = 0.1 M$. Kaip matoma 4.15 paveiksle, tais atvejais, kai membranos perforacijos lygis yra santykinai didelis (kreivės 2, 3, 5 ir 6), santykinės vienmačio modelio paklaidos η_S yra pastebimai mažesnės, kai D_3^* apskaičiuojamas taikant 4.3.1 skyriuje pateiktą procedūrą, nei apskaičiuojant pagal analizinę išraišką (2.63). Tuo atveju, kai perforuotos membranos skylutės yra labai mažos (kreivės 1 ir 4), santykinės vienmačio modelio paklaidos yra didelės ir praktiškai nepriklauso nuo apibendrintojo difuzijos koeficiento D_3^* apskaičiavimo būdo. Kreivių netolygumai šiame grafike yra dėl tų pačių priežasčių, kaip ir 4.13 paveiksle.

4.3.4. Perforuotos membranos modeliavimas dviem sluoksniais

Sudarant matematinį modelį biojutikliui su perforuota membrana (2.34)–(2.47) buvo atsižvelgta į tai, kad perforuotos membranos skylutės gali būti dalinai užpildytos fermentu. Tokiam biojutikliui sudarant vienmatį modelį, perforuota membrana pakeičiama homogeniška terpe, įvedant apibendrintąjį difuzijos koeficientą ir reakcijos greičio korekcijos koeficientą. 2.2.2 skyriuje aprašytame vienmačiame modelyje visa perforuota membrana pakeičiama vienu homogenišku sluoksniu, o 2.2.3 skyriuje aprašytas vienmatis modelis šią sritį pakeičia dviem sluoksniais, atitinkamai išskiriant perforuotos membranos dalį, kurioje skylutės užpildytos fermentu, ir dalį, kurioje skylutėse yra tik buferinis tirpalas.



4.16 pav. Trijų (1) ir keturių (2) sluoksnių 1-D modelio paklaidos η_J priklausomybė nuo substrato koncentracijos S_V , kai membranos skylutės užpildytos fermentu iki pusės ($\beta = 0.5$). Skaičiavimams buvo naudojama $\alpha = 0.01$, o kiti parametrai kaip nurodyta (4.6).

Siekiant nustatyti, ar perforuotą membraną pakeičiant dviem homogeniškais sluoksniais galima pasiekti didesnę vienmačio modelio tikslumą, buvo atliktas tyrimas. Tyrimas buvo atliekamas vykdant kompiuterinius biojutiklių veiksmo eksperimentus, naudojant vienmačius trijų (žr. 2.2.2 skyrių) ir keturių (žr. 2.2.3 skyrių) biojutiklių modelius [111]. Šio tyrimo rezultatai pateikti 4.16 paveiksle.

Grafike, 4.16 paveiksle, yra pateikta abiejų vienmačių modelių paklaidų η_J priklausomybė nuo substrato koncentracijos S_V , naudotos vykdant kompiuterinius eksperimentus vienmačiu modeliu. Atliekant tyrimą, apibendrintasis difuzijos koeficientas buvo nustatytas taikant 4.3.1 skyriuje pasiūlytą procedūrą, naudojant maksimaliai didelę substrato koncentraciją $S_0 = S_D = 0.1 \text{ M}$.

Kaip matoma 4.16 paveiksle, keturių sluoksnių vienmatis biojutiklio modelis turi didesnę maksimalią paklaidą, nei kad atitinkamas trijų sluoksnių modelis, tačiau jis yra tikslesnis, kai kompiuteriniai eksperimentai vykdomi su sąlyginai didelėmis substrato koncentracijomis, kai $S_V > K_M$. Kreivių netolygumai šiame grafike yra dėl tų pačių priežasčių, kaip ir 4.13 paveiksle.

4.4. Apibendrinimas

Šiame skyriuje pateikti biojutiklių modelių, pasiūlytų 2 skyriuje, adekvatumo tyrimai ir biojutiklių savybių tyrimai, taikant pasiūlytuosius modelius. Dauguma tyrimuose vykdytų kompiuterinių eksperimentų buvo atlikti biojutiklių modeliavimo programine įranga, aprašyta 3 skyriuje.

Vykdant kompiuterinius eksperimentus, buvo ištirtas modelis biojutikliui su anglies nanovamzdelių elektrodu. Kompiuteriniais eksperimentais gaunami rezultatai buvo palyginti su fizinių biojutiklio veiksmo eksperimentų rezultatais. Taip pat buvo ištirta, ar galima anglies nanovamzdelių elektrode vykstančią elektrocheminę reakciją laikyti labai greita. Ištyrus biojutiklio modelio adekvatumą, buvo atlikti biojutiklio savybių tyrimai. Jie buvo atlikti vykdant modelio parametrų, pagrinde aprašančių biojutiklio geometrines ir struktūrines savybes, variavimą.

Taikant kompiuterinį modeliavimą ištirtos salygos, kurioms esant, biojutiklio su perforuota membrana modeliavimui galima taikyti vienmatėje erdvėje formuluojamus modelius. Tyrimas buvo atliekamas lyginant vienmačiu modeliu gaunamus rezultatus su dvimačio modelio rezultatais, pastaruosius laikant tiksliais. Taip pat buvo pasiūlyta procedūra, kurią taikant galima efektyviai apskaičiuoti apibendrintąjį difuzijos koeficientą, įvestą sudarant vienmatį modelį, perforuotą membraną pakeičiant homogenišku sluoksniu.

Išvados

1. Modeliuojant biojutiklių veiksmą, anglies nanovamzdelių elektrodą galima laikyti homogeniška terpe ir analizuoti makroskopiniame lygyje. Elektrocheminę reakciją šioje medžiagoje galima laikyti vykstančia visame tūryje ir esančią labai greita.
2. Biojutikliams su išorine perforuota membrana vienmatėje erdvėje formuluojami matematiniai modeliai gali būti taikomi, tačiau ne visada. Esant mažam perforacijos lygiui, ar skylutėse esant daug fermento, vienmačiai modeliai yra netikslūs. Tokiais atvejais turėtų būti naudojami detalesni, dvimatėje erdvėje formuluojami modeliai.
3. Nagrinėtus biojutiklių modelius, formuluojamus vienmatėje bei dvimatėje erdvėje galima apibendrinti ir išskirti primityvus, iš kurių šie modeliai sudaromi. Išskyrus tokius primityvus galima automatizuoti skaitinių ir kompiuterinių modelių sudarymą. Matematinų modelių formulavimas gali būti automatizuotas iš dalies, automatizuojant kai kurių kraštinių sąlygų parinkimą.
4. Biojutiklio su anglies nanovamzdelių elektrodu ir išorine perforuota membrana atsakas žymiai įtakojamas struktūrinių nanovamzdelių savybių. Šio biojutiklio generuojama pusiausvyroji srovė netiesiškai priklauso nuo fermento sluoksnio storio, tačiau yra proporcinga išorinės membranos perforacijos lygiui.

Literatūra

1. F. Scheller and F. Schubert. *Biosensors*. Elsevier, Amsterdam, 1992. ISBN 0444987835.
2. A. P. F. Turner, I. Karube and G. S. Wilson. *Biosensors: Fundamentals and Applications*. Oxford University Press, Oxford, 1987. ISBN 0198547242.
3. P. A. Serra, ed. *Biosensors*. Intech, Vukovar, Croatia, 2010. ISBN 978-953-7619-99-2.
4. B. D. Malhotra and A. Chaubey. Biosensors for clinical diagnostics industry. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 91(1-3):pp. 117–127, 2003. doi:10.1016/S0925-4005(03)00075-3.
5. U. Wollenberger, F. Lisdat and F. W. Scheller. *Frontiers in Biosciences 2, Practical Applications*. Birkhauser Verlag, Basel, 1997.
6. D. Yu, B. Blankert, J.-C. Virè and J.-M. Kauffmann. Biosensors in Drug Discovery and Drug Analysis. *Analytical Letters*, 38(11):pp. 1687–1701, 2005. doi:10.1080/00032710500205659.
7. S. Rodriguez-Mozaz, M.-P. Marco, M. J. L. de Alda and D. Barceló. Biosensors for environmental applications: Future development trends. *Pure and Applied Chemistry*, 76(4):pp. 723–752, 2004. ISSN 1365-3075. doi:10.1351/pac200476040723.
8. V. Scognamiglio, G. Pezzotti, I. Pezzotti, J. Cano, K. Buonasera, D. Giannini and M. Giardi. Biosensors for effective environmental and agrifood protection and commercialization: from research to market. *Microchimica Acta*, 170:pp. 215–225, 2010. ISSN 0026-3672. doi:10.1007/s00604-010-0313-5.
9. C. Amatore, A. Oleinick, I. Svir, N. da Mota and L. Thouin. Theoretical modeling and optimization of the detection performance: a new concept for electrochemical detection of proteins in microfluidic channels. *Nonlinear Analysis: Modelling and Control*, 11(4):pp. 345–365, 2006. ISSN 1392-5113.
10. I. Stamatina, C. Berlic and A. Vaseashta. On the computer-aided modelling of analyte-receptor interactions for an efficient sensor design. *Thin Solid Films*, 495(1-2):pp. 312–315, 2006. ISSN 0040-6090. doi:10.1016/j.tsf.2005.08.299.

11. R. Baronas, F. Ivanauskas and J. Kulys. *Mathematical Modeling of Biosensors*, vol. 9 of *Springer Series on Chemical Sensors and Biosensors*. Springer, 2010. ISBN 978-90-481-3242-3.
12. T. Schulmeister. Mathematical modelling of the dynamic behaviour of amperometric enzyme electrodes. *Selective Electrode Rev.*, 12:pp. 203–260, 1990.
13. A. A. Samarskii. *The Theory of Difference Schemes*. Marcel Dekker, New York-Basel, 2001. ISBN 0824704681.
14. V. S. Somerset, ed. *Intelligent and Biosensors*. Intech, Vukovar, Croatia, 2010. ISBN 978-953-7619-58-9.
15. R. Baronas, E. Gaidamauskaitė and J. Kulys. Modelling a Peroxidase-based Optical Biosensor. *Sensors*, 7(11):pp. 2723–2740, 2007. doi:10.3390/s7112723.
16. J. Kulys. Amperometric enzyme electrodes in analytical chemistry. *Fresenius' Journal of Analytical Chemistry*, 335(1):pp. 86–91, 1989. doi:10.1007/BF00482398.
17. H. Gutfreund. *Kinetics for the life sciences*. Cambridge University Press, 1995. doi:10.2277/0521480272.
18. S. Iijima. Helical microtubules of graphitic carbon. *Nature*, 354:pp. 56–58, 1991. doi:10.1038/354056a0.
19. A. J. S. Ahammad, J.-J. Lee and M. A. Rahman. Electrochemical Sensors Based on Carbon Nanotubes. *Sensors*, 9(4):pp. 2289–2319, 2009. ISSN 1424-8220. doi:10.3390/s90402289.
20. K. Balasubramanian and M. Burghard. Biosensors based on carbon nanotubes. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 385(3):pp. 452–468, 2006. ISSN 1618-2650. doi:10.1007/s00216-006-0314-8.
21. Y. Huang, H. G. Sudibya, D. Fu, R. Xue, X. Dong, L.-J. Li and P. Chen. Label-free detection of ATP release from living astrocytes with high temporal resolution using carbon nanotube network. *Biosensors and Bioelectronics*, 24:pp. 2716–2720, 2009. ISSN 0956-5663. doi:10.1016/j.bios.2008.12.006.
22. H.-J. Jiang, H. Yang and D. Akins. Direct electrochemistry and electrocatalysis of catalase immobilized on a SWNT-nanocomposite film. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 623:pp. 181–186, 2008. ISSN 0022-0728. doi:10.1016/j.jelechem.2008.07.024.
23. S. Wang, Q. Zhang, R. Wang and S. Yoon. A novel multi-walled carbon nanotube-based biosensor for glucose detection. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 311(3):pp. 572–576, 2003. ISSN 0006-291X. doi:10.1016/j.bbrc.2003.10.031.
24. A. Harper and M. R. Anderson. Electrochemical Glucose Sensors—Developments Using Electrostatic Assembly and Carbon Nanotubes

- for Biosensor Construction. *Sensors*, 10(9):pp. 8248–8274, 2010. ISSN 1424-8220. doi:10.3390/s100908248.
25. R. Chang. *Physical Chemistry for the Biosciences*. University Science Books, 2005. ISBN 978-1-891389-33-7.
 26. J. Kulys and R. Baronas. Modelling of Amperometric Biosensors in the Case of Substrate Inhibition. *Sensors*, 6(11):pp. 1513–1522, 2006. ISSN 1424-8220. doi:10.3390/s6111513.
 27. J. Kulys. Biosensor Response at Mixed Enzyme Kinetics and External Diffusion Limitation in Case of Substrate Inhibition. *Nonlinear Analysis: Modelling and Control*, 11(4):pp. 385–392, 2006. ISSN 1392-5113.
 28. D. Šimelevičius and R. Baronas. Computational modelling of amperometric biosensors in the case of substrate and product inhibition. *Journal of Mathematical Chemistry*, 47(1):pp. 430–445, 2010. doi:10.1007/s10910-009-9581-x.
 29. M. Puida, F. Ivanauskas, I. Ignatjev, G. Valinčius and V. Razumas. Computational Modeling of the Electrochemical System of Lipase Activity Detection. *Sensors*, 8(6):pp. 3873–3879, 2008. ISSN 1424-8220. doi:10.3390/s8063873.
 30. D. R. Thevenot, K. Toth, R. A. Durst and G. S. Wilson. Electrochemical Biosensors: Recommended Definitions And Classification. Tech. Rep. 12, Pure and Applied Chemistry, 1999.
 31. I. Kaunietis, R. Šimkus, V. Laurinavičius and F. Ivanauskas. Apparent Parameters of Enzymatic Plate-Gap Electrode. *Nonlinear Analysis: Modelling and Control*, 10(3):pp. 211–221, 2005. ISSN 1392-5113.
 32. F. Ivanauskas, I. Kaunietis, V. Laurinavičius, J. Razumienė and R. Šimkus. Computer simulation of the steady state currents at enzyme doped carbon paste electrodes. *Journal of Mathematical Chemistry*, 38:pp. 355–366, 2005. ISSN 0259-9791. doi:10.1007/s10910-005-5825-6.
 33. V. Levich. *Physicochemical Hydrodynamics*. Prentice Hall, 1962. ISBN 978-0136744405.
 34. J. Kulys. The development of new analytical systems based on biocatalysts. *Analytical Letters*, 14(B6):pp. 377–397, 1981.
 35. J. Kulys. Development of new analytical systems based on biocatalysers. *Enzyme and Microbial Technology*, 3:pp. 344–352, 1981.
 36. R. Aris. *The Mathematical Theory of Diffusion and Reaction in Permeable Catalysts. The Theory of the Steady State*. Clarendon Press, Oxford, 1975. ISBN 978-0198519317.
 37. R. Baronas, F. Ivanauskas and J. Kulys. The Influence of the Enzyme Membrane Thickness on the Response of Amperometric Biosensors. *Sensors*, 3(7):pp. 248–262, 2003. ISSN 1424-8220. doi:10.3390/s30700248.

38. H. de Jong. Modeling and simulation of genetic regulatory systems: A literature review. *Journal of Computational Biology*, 9(1):pp. 67–103, 2002. ISSN 1066-5277. doi:10.1089/10665270252833208.
39. A. L. Edelstein and N. Agmon. Brownian Dynamics Simulations of Reversible Reactions in One Dimension. *Journal of Chemical Physics*, 99(7):pp. 5396–5404, 1993. ISSN 0021-9606.
40. M. Dobrzynski, J. V. Rodriguez, J. A. Kaandorp and J. G. Blom. Computational methods for diffusion-influenced biochemical reactions. *Bioinformatics*, 23(15):pp. 1969–1977, 2007. ISSN 1367-4803. doi:10.1093/bioinformatics/btm278.
41. D. T. Gillespie. Exact stochastic simulation of coupled chemical reactions. *The Journal of Physical Chemistry*, 81(25):pp. 2340–2361, 1977. doi:10.1021/j100540a008.
42. S. Andrews and D. Bray. Stochastic simulation of chemical reactions with spatial resolution and single molecule detail. *Physical Biology*, 1(3):pp. 137–151, 2004. ISSN 1478-3967. doi:10.1088/1478-3967/1/3/001.
43. J. Crank. *The Mathematics of Diffusion*. Clarendon, Oxford, 2 ed., 1975. ISBN 0198533446.
44. R. Baronas, F. Ivanauskas, I. Kaunietis and V. Laurinavicius. Mathematical Modeling of Plate-gap Biosensors with an Outer Porous Membrane. *Sensors*, 6(7):pp. 727–745, 2006.
45. R. Baronas, F. Ivanauskas and J. Kulys. Mathematical Modeling of Biosensors Based on an Array of Enzyme Microreactors. *Sensors*, 6(4):pp. 453–465, 2006. ISSN 1424-8220.
46. R. F. Probstein. *Physicochemical Hydrodynamics: An Introduction*. John Wiley and Sons, New York, 2 ed., 1994. ISBN 0471010111.
47. R. Baronas, J. Kulys and F. Ivanauskas. Computational modelling of biosensors with perforated and selective membranes. *Journal of Mathematical Chemistry*, 39(2):pp. 345–362, 2006. ISSN 0259-9791. doi:10.1007/s10910-005-9034-0.
48. R. Baronas, F. Ivanauskas, J. Kulys and M. Sapagovas. Modelling of Amperometric Biosensors with Rough Surface of the Enzyme Membrane. *Journal of Mathematical Chemistry*, 34:pp. 227–242, 2003. ISSN 0259-9791. doi:10.1023/B:JOMC.0000004072.97338.12.
49. R. Baronas, F. Ivanauskas, J. Kulys and M. Sapagovas. Computational Modelling of a Sensor Based on an Array of Enzyme Microreactors. *Nonlinear Analysis: Modelling and Control*, 9(3):pp. 203–218, 2004. ISSN 1392-5113.
50. C. Deslous, C. Gabrielli, M. Keddam, A. Khalil, R. Rosset, B. Tribollet and M. Zidoune. Impedance techniques at partially blocked electrodes by scale deposition. *Electrochimica Acta*, 42(8):pp. 1219–1233, 1997.

51. R. Baronas, F. Ivanauskas and A. Survila. Simulation of electrochemical behavior of partially blocked electrodes under linear potential sweep conditions. *Journal of Mathematical Chemistry*, 27(4):pp. 267–278, 2000.
52. D. Britz. *Digital Simulation in Electrochemistry*, vol. 666 of *Lecture Notes in Physics*. Springer Berlin / Heidelberg, 3 ed., 2005. ISBN 978-3-540-23979-6. doi:10.1007/b97996.
53. N. Bakhvalov and G. Panasenko. *Homogenisation: Averaging Processes in Periodic Media*, vol. 36 of *Mathematics and its Applications*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1989. ISBN 978-0-7923-0049-6.
54. T. Schulmeister and D. Pfeiffer. Mathematical modelling of amperometric enzyme electrodes with perforated membranes. *Biosensors and Bioelectronics*, 8(2):pp. 75–79, 1993.
55. R. Baronas, F. Ivanauskas, J. Kulys, M. Sapagovas and A. Survila. The Influence of the Diffusion Space Geometry on Behavior of some Processes in Biochemistry and Electrochemistry. *Nonlinear Analysis: Modelling and Control*, (5):pp. 3–38, 2000. ISSN 1392-5113.
56. R. Baronas and J. Kulys. Modelling Amperometric Biosensors Based on Chemically Modified Electrodes. *Sensors*, 8(8):pp. 4800–4820, 2008. ISSN 1424-8220. doi:10.3390/s8084800.
57. G. Rahamathunissa and L. Rajendran. Application of He’s variational iteration method in nonlinear boundary value problems in enzyme – substrate reaction diffusion processes: part 1. The steady-state amperometric response. *Journal of Mathematical Chemistry*, 44:pp. 849–861, 2008. ISSN 0259-9791. doi:10.1007/s10910-007-9340-9.
58. M. E. G. Lyons, T. Bannon, G. Hinds and S. Rebouillat. Reaction/diffusion with Michaelis-Menten kinetics in electroactive polymer films Part 2. The transient amperometric response. *Analyst*, 123(10):pp. 1947–1959, 1998. doi:10.1039/a803274b.
59. J. Taler and P. Duda. *Solving Direct and Inverse Heat Conduction Problems*. Springer, Berlin, 2006. ISBN 978-3-540-33470-5.
60. E. Gaidamauskaitė and R. Baronas. A Comparison of Finite Difference Schemes for Computational Modelling of Biosensors. *Nonlinear Analysis: Modelling and Control*, 12(3):pp. 359–369, 2007. ISSN 1392-5113.
61. B. Kvedaras and M. Sapagovas. *Skaičiavimo metodai*. Mintis, Vilnius, 1974.
62. R. Čiegis. *Diferencialinių lygčių skaitiniai sprendimo metodai*. Technika, Vilnius, 2003. ISBN 9986-05-588-1.
63. D. Britz, R. Baronas, E. Gaidamauskaitė and F. Ivanauskas. Further Comparisons of Finite Difference Schemes for Computational Modelling of Biosensors. *Nonlinear Analysis: Modelling and Control*, 14(4):pp. 419–433, 2009. ISSN 1392-5113.

64. M. Hucka, A. Finney, H. Sauro, H. Bolouri, J. Doyle, H. Kitano, A. Arkin, B. Bornstein, D. Bray, A. Cornish-Bowden, A. Cuellar, S. Dronov, E. Gilles, M. Ginkel, V. Gor, I. Goryanin, W. Hedley, T. Hodgman, J. Hofmeyr, P. Hunter, N. Juty, J. Kasberger, A. Kremling, U. Kummer, N. Le Novère, L. Loew, D. Lucio, P. Mendes, E. Minch, E. Mjolsness, Y. Nakayama, M. Nelson, P. Nielsen, T. Sakurada, J. Schaff, B. Shapiro, T. Shimizu, H. Spence, J. Stelling, K. Takahashi, M. Tomita, J. Wagner, J. Wang and SBML Forum. The systems biology markup language (SBML): a medium for representation and exchange of biochemical network models. *Bioinformatics*, 19(4):pp. 524–531, 2003. ISSN 1367-4803. doi:10.1093/bioinformatics/btg015.
65. M. Hucka, A. Finney, B. Bornstein, S. Keating, B. Shapiro, J. Matthews, B. Kovitz, M. Schilstra, A. Funahashi, J. Doyle and H. Kitano. Evolving a lingua franca and associated software infrastructure for computational systems biology: the Systems Biology Markup Language (SBML) project. *Systems Biology*, 1(1):pp. 41–53, 2004. doi:10.1049/sb:20045008.
66. N. Le Novère. Model storage, exchange and integration. *BMC Neuroscience*, 7 Suppl 1:p. S11, 2006. ISSN 1471-2202.
67. N. L. Novère, M. Courtot and C. Laibe. Adding Semantics in Kinetics Models of Biochemical Pathways. *Proceedings of the 2nd International Symposium on experimental standard conditions of enzyme characterizations*, 2007.
68. N. Le Novère, A. Finney, M. Hucka, U. S. Bhalla, F. Campagne, J. Collado-Vides, E. J. Crampin, M. Halstead, E. Klipp, P. Mendes, P. Nielsen, H. Sauro, B. Shapiro, J. L. Snoep, H. D. Spence and B. L. Wanner. Minimum information requested in the annotation of biochemical models (MIRIAM). *Nature Biotechnology*, 23(12):pp. 1509–1515, 2005. ISSN 1087-0156. doi:10.1038/nbt1156.
69. A. Draeger, H. Planatscher, D. M. Wouamba, A. Schroeder, M. Hucka, L. Endler, M. Golebiewski, W. Mueller and A. Zell. SBML2LATEX: Conversion of SBML files into human-readable reports. *Bioinformatics*, 25(11):pp. 1455–1456, 2009. ISSN 1367-4803. doi:10.1093/bioinformatics/btp170.
70. A. Finney and M. Hucka. Systems biology markup language: Level 2 and beyond. *Biochemical Society Transactions*, 31(Part 6):pp. 1472–1473, 2003. ISSN 0300-5127. Focused Meeting of the Biochemical Society, Sheffield, England, Jul 21, 2003.
71. Object Management Group. *OMG Unified Modeling Language (OMG UML), Superstructure, V2.1.2*, 2007.
72. M. Hucka, A. Finney, H. Sauro and H. Bolouri. *Systems Biology Markup Language (SBML) Level 1: Structures and Facilities for Basic Model Definitions*, 2003.

73. M. Hucka, S. Hoops, S. M. Keating, N. L. Novère, S. Sahle and D. Wilkinson. *Systems Biology Markup Language (SBML) Level 2: Structures and Facilities for Model Definitions*, 2008. doi:10.1038/npre.2008.2715.1.
74. M. Hucka, F. Bergmann, S. Hoops, S. M. Keating, S. Sahle and D. J. Wilkinson. *The Systems Biology Markup Language (SBML): Language Specification for Level 3 Version 1 Core*, 2010. doi:10.1038/npre.2010.4123.1.
75. SBML Level 3 Geometry. http://sbml.org/Community/Wiki/SBML_Level_3_Geometry (žiūrėta 2011-05-03).
76. Geometry in SBML. http://sbml.org/Geometry_in_SBML (žiūrėta 2011-05-03).
77. SBML Software Matrix. http://sbml.org/SBML_Software_Guide/SBML_Software_Matrix (žiūrėta 2011-05-03).
78. C. M. Lloyd, M. D. B. Halstead and P. F. Nielsen. CellML: its future, present and past. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 85(2-3):pp. 433 – 450, 2004. ISSN 0079-6107. doi:DOI:10.1016/j.pbiomolbio.2004.01.004. Modelling Cellular and Tissue Function.
79. A. Cuellar, P. Nielsen, M. Halstead, D. Bullivant, D. Nickerson, W. Hedley, M. Nelson and C. Lloyd. *CellML 1.1 Specification*. The CellML Project, 2006.
80. D. A. Beard, R. Britten, M. T. Cooling, A. Garny, M. D. Halstead, P. J. Hunter, J. Lawson, C. M. Lloyd, J. Marsh, A. Miller, D. P. Nickerson, P. M. Nielsen, T. Nomura, S. Subramaniam, S. M. Wimalaratne and T. Yu. CellML metadata standards, associated tools and repositories. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 367(1895):pp. 1845–1867, 2009. doi:10.1098/rsta.2008.0310.
81. G. R. Christie, P. M. Nielsen, S. A. Blackett, C. P. Bradley, and P. J. Hunter. FieldML: concepts and implementation. *Philosophical transactions. Series A, Mathematical, physical and engineering sciences*, 367(1895):pp. 1869–1884, 2009. doi:10.1098/rsta.2009.0025.
82. M. J. Schilstra, L. Li, J. Matthews, A. Finney, M. Hucka and N. Le Novère. CellML2SBML: conversion of CellML into SBML. *Bioinformatics*, 22(8):pp. 1018–1020, 2006. doi:10.1093/bioinformatics/btl047.
83. W. Gander and J. Hřebíček, eds. *Solving problems in scientific computing using Maple and MATLAB*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 4 ed., 2004. ISBN 978-3-540-21127-3.
84. A. Quarteroni and F. Saleri, eds. *Scientific Computing with MATLAB and Octave*, vol. 2 of *Texts in Computational Science and Engineering*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2 ed., 2006. ISBN 978-3-540-32612-0.

85. S. S. Andrews, N. J. Addy, R. Brent and A. P. Arkin. Detailed Simulations of Cell Biology with Smoldyn 2.1. *PLoS Computational Biology*, 6(3), 2010. ISSN 1553-734X. doi:10.1371/journal.pcbi.1000705.
86. M. Meier-Schellersheim, I. D. C. Fraser and F. Klauschen. Multiscale modeling for biologists. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, 1(1):pp. 4–14, 2009. doi:10.1002/wsbm.33.
87. R. A. Kerr, T. M. Bartol, B. Kaminsky, M. Dittrich, J.-C. J. Chang, S. B. Baden, T. J. Sejnowski and J. R. Stiles. Fast Monte Carlo Simulation Methods for Biological Reaction-Diffusion Systems in Solution and on Surfaces. *SIAM Journal on Scientific Computing*, 30(6):pp. 3126–3149, 2008. ISSN 1064-8275. doi:http://dx.doi.org/10.1137/070692017.
88. S. Andrews. Accurate particle-based simulation of adsorption, desorption and partial transmission. *Physical Biology*, 6(4):p. 046015 (15 pp.), 2009. ISSN 1478-3975.
89. S. Andrews. *Smoldyn User's Manual*, 2010.
90. S. Wils and E. D. Schutter. STEPS: modeling and simulating complex reaction-diffusion systems with Python. *Frontiers in Neuroinformatics*, 3, 2009. ISSN 1662-5196. doi:10.3389/neuro.11.015.2009.
91. I. Hepburn, W. Chen and S. Wils. *Getting Started with STEPS*, 2009.
92. J. Hattne, D. Fange and J. Elf. Stochastic reaction-diffusion simulation with MesoRD. *Bioinformatics*, 21(12):pp. 2923–2924, 2005. ISSN 1367-4803. doi:{10.1093/bioinformatics/bti431}.
93. D. P. Tolle and N. Le Novere. Meredys, a multi-compartment reaction-diffusion simulator using multistate realistic molecular complexes. *BMC Systems Biology*, 4, 2010. ISSN 1752-0509. doi:{10.1186/1752-0509-4-24}.
94. S. N. V. Arjunan and M. Tomita. Modeling reaction-diffusion of molecules on surface and in volume spaces with the E-Cell System. *International Journal of Computer Science and Information Security*, 3(1):pp. 211–216, 2009. ISSN 1947-5500.
95. C. W. Gardiner, K. J. McNeil, D. F. Walls and I. S. Matheson. Correlations in Stochastic Theories of Chemical Reactions. *Journal Of Statistical Physics*, 14(4):pp. 307–331, 1976. ISSN 0022-4715.
96. M. von Smoluchowski. Versuch einer mathematischen Theorie der Koagulationskinetik kolloider Lösungen. *Zeitschrift für physikalische Chemie*, 92(2):pp. 129–168, 1917.
97. J. Schaff, C. C. Fink, B. Slepchenko, J. H. Carson and L. M. Loew. A general computational framework for modeling cellular structure and function. *Biophysical Journal*, 73(3):pp. 1135–1146, 1997. ISSN 0006-3495.

98. V. Matveev, A. Sherman and R. S. Zucker. New and Corrected Simulations of Synaptic Facilitation. *Biophysical Journal*, 83(3):pp. 1368–1373, 2002. ISSN 0006-3495. doi:10.1016/S0006-3495(02)73907-6.
99. J. Schaff and L. M. Loew. The Virtual Cell. *Pacific Symposium on Biocomputing*, 4:pp. 228–239, 1999.
100. J. C. Schaff, B. M. Slepchenko and L. M. Loew. Physiological modeling with virtual cell framework. In *Numerical Computer Methods, Part C*, vol. 321 of *Methods in Enzymology*, pp. 1–23. Academic Press Inc, 525 B Street, Suite 1900, San Diego, CA 92101-4495 USA, 2000.
101. *The Virtual Cell: VCell 4.7 User Guide*, 2010.
102. A. Tveito, H. Langtangen, B. Nielsen and X. Cai. *Elements of Scientific Computing*, vol. 7 of *Texts in Computational Science and Engineering*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1 ed., 2010. ISBN 978-3-642-11298-0. doi:10.1007/978-3-642-11299-7.
103. S. A. Kontogiorgis. *Alternating directions methods for the parallel solution of large-scale block-structured optimization problems*. Ph.D. thesis, University of Wisconsin at Madison, 1995.
104. A. A. Ansari, M. Alhoshan, M. S. Alsalhi and A. S. Aldwayyan. Prospects of Nanotechnology in Clinical Immunodiagnosics. *Sensors*, 10(7):pp. 6535–6581, 2010. ISSN 1424-8220. doi:10.3390/s100706535.
105. J. Razumienė, V. Gurevičienė, J. Barkauskas, V. Bukauskas and A. Šetkus. Novel combined template for amperometric biosensors with changeable selectivity. In *Biodevices 2009: Proceedings of the international conference on biomedical electronics and devices*, pp. 448–452. 2009. ISBN 978-989-81111-64-7.
106. M. E. Lyons. Transport and Kinetics at Carbon Nanotube – Redox Enzyme Composite modified Electrode Biosensors. *International Journal of Electrochemical Science*, 4(1):pp. 77–103, 2009. ISSN 1452-3981.
107. M. E. Lyons. Transport and Kinetics at Carbon Nanotube – Redox Enzyme Composite Modified Electrode Biosensors Part 2. Redox enzyme dispersed in nanotube mesh of finite thickness. *International Journal of Electrochemical Science*, 4(7):pp. 1196–1236, 2009. ISSN 1452-3981.
108. R. Baronas. Numerical simulation of biochemical behaviour of biosensors with perforated membrane. In I. Zelinka, Z. Oplatkova and A. Orsoni, eds., *Proc. 21st European Conference on Modelling and Simulation ECMS 2007*, pp. 214–217. 2007.
109. R. Baronas, J. Kulys, K. Petrauskas and J. Razumiene. Modeling carbon nanotube based biosensor. *Journal of Mathematical Chemistry*, 49:pp. 995–1010, 2011. ISSN 0259-9791. doi:10.1007/s10910-010-9791-2.

110. K. Petrauskas and R. Baronas. Biojutiklių su perforuota membrana vienmačio modelio adekvatumo tyrimas. In *Informacinės Technologijos 2007: Konferencijos pranešimų medžiaga*, pp. 422–426. Kauno Technologijos Universitetas, 2007. ISSN 1822-6337.
111. K. Petrauskas. Kompiuterinis biojutiklių su perforuota ir selektyvia membrana modeliavimas vienmačiu keturių sluoksnių modeliu. *Informacijos mokslai*, 50:pp. 328–333, 2009. ISSN 1392-0561.
112. K. Petrauskas and R. Baronas. Computational Modelling of Biosensors with an Outer Perforated Membrane. *Nonlinear Analysis: Modelling and Control*, 14(1):pp. 85–102, 2009. ISSN 1392-5113.
113. J. J. Gooding, A. Chou, J. Liu, D. Losic, J. G. Shapter and D. B. Hibbert. The effects of the lengths and orientations of single-walled carbon nanotubes on the electrochemistry of nanotube-modified electrodes. *Electrochemistry Communications*, 9(7):pp. 1677–1683, 2007. ISSN 1388-2481. doi:10.1016/j.elecom.2007.03.023.
114. S. Whitaker. *The Method of Volume Averaging*, vol. 13 of *Theory and Applications of Transport in Porous Media*. Kluwer Academic Publishers, Boston, 1999. ISBN 978-0-7923-5486-4.
115. M. Puida. *Kompiuterinis struktūrinių inovacijų biojutikliuose modeliavimas*. Ph.D. thesis, Vilniaus universitetas, 2009.
116. L. D. Mell and T. Maloy. A model for the amperometric enzyme electrode obtained through digital simulation and applied to the immobilized glucose oxidase system. *Analytical Chemistry*, 47(2):pp. 299–307, 1975.
117. P. N. Bartlett and R. G. Whitaker. Electrochemical immobilisation of enzymes: Part 1. Theory. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 224(1-2):pp. 27–35, 1987. ISSN 0022-0728.
118. R. Bertram and M. Pernarowski. Glucose diffusion in pancreatic islets of Langerhans. *Biophysical Journal*, 74(4):pp. 1722–1731, 1998. ISSN 0006-3495. doi:10.1016/S0006-3495(98)77883-X.
119. D. Yankov. Diffusion of glucose and maltose in polyacrylamide gel. *Enzyme and Microbial Technology*, 34(6):pp. 603–610, 2004.
120. M. Mu, N. Clarke, R. J. Composto and K. I. Winey. Polymer Diffusion Exhibits a Minimum with Increasing Single-Walled Carbon Nanotube Concentration. *Macromolecules*, 42(18):pp. 7091–7097, 2009. doi:10.1021/ma901122s.
121. A. Cornish-Bowden. *Fundamentals of Enzyme Kinetics*. Portland Press, London, 3 ed., 2004.
122. L. Dormieux and E. Lemarchand. Homogenization approach of advection and diffusion in cracked porous material. *Journal of Engineering Mechanics-ASCE*, 127(12):pp. 1267–1274, 2001.

123. D. Hobbs. Aggregate influence on chloride ion diffusion into concrete. *Cement and Concrete Research*, 29(12):pp. 1995–1998, 1999.
124. E. Garboczi. Permeability, diffusivity and microstructural parameters: a critical review. *Cement and Concrete Research*, 20(4):pp. 591–601, 1990.
125. Z. B. Y. Xi. Modeling chloride penetration in saturated concrete. *Journal of Materials in Civil Engineering*, 11(1):pp. 58–65, 1999.
126. B. Jönson, H. Wennerström, P. Nilsson and P. Linse. Self-diffusion of small molecules in colloidal systems. *Colloid & Polymer Science*, 264(1):pp. 77–88, 1986.
127. J. Kalnin, E. Kotomin and J. Maier. Calculations of the effective diffusion coefficient for inhomogeneous media. *Journal of the Physics and Chemistry of Solids*, 63(3):pp. 449–456, 2002.
128. K. Petrauskas and R. Baronas. Biojutiklių, modeliujamų dvimatėje erdvėje, kompiuterinių modelių automatizuotas sudarymas. *Informacijos mokslai*, 42–43:pp. 108–113, 2007. ISSN 1392-0561.
129. W. H. Press, S. A. Teukolsky, W. T. Vetterling and B. P. Flannery. *Numerical Recipes: The Art of Scientific Computing*. Cambridge University Press, New York, 3 ed., 2007. ISBN 978-0-511-33555-6.
130. M. Birbeck, J. Diamond, J. Duckett, O. G. Gudmundsson, P. Kobak, E. Lenz, S. Livingstone, D. Marcus, S. Mohr, N. Ozu, J. Pinnock, K. Visco, A. Watt, K. Williams and Z. ZaeV. *Professional XML*. Wrox Press Ltd., Birmingham, 2 ed., 2001. ISBN 1861005059.
131. Code Synthesis. XSD: XML Data Binding for C++. <http://codesynthesis.com/products/xsd/> (žiūrėta 2011-05-03).
132. E. Gamma, R. Helm, R. Johnson and J. Vlissides. *Design Patterns: Elements of Reusable Object-Oriented Software*. Addison-Wesley, Boston, 1995. ISBN 0201633612.
133. P. K. Janert. *Gnuplot in Action: Understanding Data with Graphs*. Manning Publications Co., Greenwich, 2009. ISBN 978-1-933988-39-9.
134. R. Baronas, F. Ivanauskas and J. Kulys. Computer Simulation of the Response of Amperometric Biosensors in Stirred and non Stirred Solution. *Nonlinear Analysis: Modelling and Control*, 8(1):pp. 3–18, 2003. ISSN 1392-5113.
135. D. R. Lide, ed. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. CRC Press, 85 ed., 2004. ISBN 0849304857.