

VILNIAUS UNIVERSITETAS  
MATEMATIKOS IR INFORMATIKOS FAKULTETAS  
PROGRAMŲ SISTEMŲ KATEDRA

# **Kompiuterinis biojutiklių su fermento sluoksnio nelygumais modeliavimas**

## **Computational Modelling of Biosensors with Rough Surface of the Enzyme Layer**

Magistro baigiamasis darbas

Atliko:	Mantas Briliauskas	(parašas)
Darbo vadovas:	prof. dr. Romas Baronas	(parašas)
Recenzentas:	doc. dr. Karolis Petrauskas	(parašas)

Vilnius – 2017

Norėčiau padėkoti savo darbo vadovui prof. Romui Baronui už pagalbą ir kritines pastabas rašant magistro baigiamąjį darbą. Taip pat noriu padėkoti Vilniaus universiteto Skaitmeninių tyrimų ir skaičiavimų centrui už galimybę naudotis paskirstytų skaičiavimų tinklu.

## **Santrauka**

Darbe tiriama dvimačio biojutiklio modelio aproksimavimo į vienmatį biojutiklio modelį paklaida. Dvimatis modelis spręstas kintamų kryptų metodu, vienmatis modelis – naudojant neišreikštinę skirtuminę schemą. Tyrimo metu siekta nustatyti biojutiklio modelio parametrų ir paklaidos santykį. Siekiant sumažinti tiriamų parametrų kiekį, matematinis biojutiklio modelis pakeistas bedimensiniu modeliu. Aproksimavimo paklaidos priklausomybė buvo tirta pagal skirtingus fermento nelygumų geometrijos parametrus, fermento storį, pradinę substrato koncentraciją.

**Raktiniai žodžiai: biojutiklis, kompiuterinis modeliavimas, Michaelis-Menten kinetika, netiesinis modeliavimas, bedimensinis matematinis modelis**

## Summary

In this work approximation error of two-dimensional biosensor with rough surface model to one-dimensional model was analysed. Two-dimensional model was solved using altering directions implicit method, one-dimensional model - using implicit differences method. In order to decrease number of parameters in the analysing model, mathematical model of biosensor was changed to dimensionless mathematical model. Approximation error dependence of different enzyme surface geometries, enzyme layer thickness and initial substrate concentration was investigated.

**Keywords:** biosensor, computational modelling, Michaelis-Menten kinetics, non-linear modelling, dimensionless mathematical model

# TURINYS

ĮVADAS .....	6
1. BIOJUTIKLIŲ MODELIAVIMAS .....	8
1.1. Biojutiklių tipai .....	8
1.2. Biojutiklių matematinis modeliavimas .....	8
1.2.1. Fermentinė reakcija .....	9
1.2.2. Difuzija .....	10
1.2.3. Pagrindinės lygtys .....	10
1.2.3.1. Pradinės sąlygos .....	12
1.2.3.2. Derinimo sąlygos .....	12
1.2.3.3. Kraštinės sąlygos .....	13
1.2.4. Analizinis sprendimas .....	13
1.3. Biojutiklių skaitinis modeliavimas .....	14
1.3.1. Biojutiklio modelio diskretizavimas .....	14
1.3.1.1. Diskretusis tinklelis .....	14
1.3.1.2. Pirmos eilės išvestinių aproksimavimas .....	14
1.3.1.3. Antros eilės išvestinių aproksimavimas .....	15
1.3.2. Neišreikštinis skirtuminis metodas .....	15
1.3.2.1. Neišreikštinė baigtinių skirtumų schema .....	16
1.3.2.2. Sprendimas .....	17
1.3.3. Kintamųjų krypčių metodas .....	18
1.3.4. Biojutiklio atsakas .....	19
1.3.4.1. Srovės tankis .....	19
1.3.4.2. Atsako laikas .....	19
1.3.5. Kompiuterinio sprendinio patvirtinimas .....	20
1.3.5.1. Patvirtinimas prie mažos substrato koncentracijos .....	20
1.3.5.2. Patvirtinimas prie didelės substrato koncentracijos .....	21
1.4. Bedimensinis modelis .....	21
1.4.1. Parametrų normavimas .....	21
1.4.2. Bedimensinis srovės tankis .....	22
2. BIOJUTIKLIO SU FERMENTO SLUOKSNIO NELYGUMAIS MODELIS DVIMATĖJE ERDVĖJE .....	23
2.1. Matematinis modelis .....	23
2.1.1. Vyksmo sąlygos .....	23
2.1.2. Pradinės sąlygos .....	24
2.1.3. Kraštinės sąlygos .....	24
2.2. Skaitinis modelis .....	24
2.2.1. Diskretusis tinklelis .....	24
2.2.2. Skirtuminė schema .....	25
2.3. Sprendimas .....	26
3. BIOJUTIKLIO SU FERMENTO SLUOKSNIO NELYGUMAIS MODELIS VIENMATĖJE ERDVĖJE .....	28
3.1. Matematinis modelis .....	28
3.1.1. Vyksmo sąlygos .....	28
3.1.2. Pradinės sąlygos .....	28
3.1.3. Kraštinės sąlygos .....	28
3.2. Skaitinis modelis .....	29
3.2.1. Diskretusis tinklelis .....	29

3.2.2. Vyksmo sąlygos.....	29
3.3. Sprendimas.....	30
4. BIOJUTIKLIO DVIMAČIO MODELIO APROKSIMAVIMO PAKLAIDA .....	32
4.1. Aproximavimo paklaida pagal fermento nelygumų geometriją.....	33
4.1.1. Aproximavimo paklaida prie $S_0 \ll K_M$ .....	33
4.1.2. Aproximavimo paklaida prie $S_0 \gg K_M$ .....	34
4.2. Aproximavimo paklaida pagal fermento sluoksnio storį .....	35
4.3. Aproximavimo paklaida pagal pradinę substrato koncentraciją .....	37
4.4. Tyrimo rezultatų apibendrinimas.....	39
REZULTATAI .....	40
IŠVADOS .....	41
ŠALTINIAI .....	42

## Įvadas

Biojutiklių istorijos pradžia siekia 1962 metus, kai prof. Leland C. Clark pristatė biojutiklį, kuriame, panaudojus fermentą, gliukozės koncentracija tapo atvirkščiai proporcinga deguonies koncentracijai [GP06]. Šis įrenginys tąkart pavadintas „fermentiniu elektrodu“ (angl. *enzyme electrode*), laikomas pirmuoju biojutikliu. Po penkių metų Updike ir Hicksas pristatė dar vieną „fermentinio elektrodo“ modelį, kuriame panaudotas gliukozės oksidazės fermentas. Nuo tada beveik 50 metų įvairių sričių specialistai – chemikai, fizikai, mikrobiologai, ir elektros inžinieriai prisideda prie įrenginio, pavadinto „biojutikliu“, kūrimo [PM10].

Biojutiklis veikia biologiškai aktyviai medžiagai sąveikaujant su tiriamą medžiaga ar terpe. Biojutiklyje vykstantys procesai aprašomi matematinio modeliu, kurio pagrindiniai komponentai yra medžiagų difuzija ir fermentinė reakcija. Fermento ir substrato sąveika vadinama fermentiniu procesu arba fermentine reakcija [YL10]. Amperomentrinuose biojutikliuose fermento sluoksnyje susidaręs produktas reaguoja elektrodo paviršiuje, susidaro elektros srovė. Fermentines reakcijas aprašo Michaelis-Menten fermentinių reakcijų lygtys.

Diferencialines lygtis matematiname modelyje pakeitus skirtuminėmis schemomis, biojutiklis simuliuojamas kompiuteriu. Analizinis sprendimas galimas tik prie tam tikrų sąlygų [BIK09]. Sprendžiant matematinius biojutiklių modelius plačiai taikomas baigtinių skirtumų metodas [Aše13; BIK<sup>+</sup>03; PB09; SP93].

Fizinis biojutiklių kūrimas ir eksperimentai kainuoja daug darbo ir lėšų. Fizinių eksperimentų skaičių galima sumažinti kiekvienam struktūriškai naujam biojutiklio modeliui sudarant matematinius modelius ir sprendžiant kompiuterinio modeliavimo būdu. Naudojant šiuolaikinius kompiuterius, kompiuterinis modeliavimas atliekamas sparčiai ir efektyviai, literatūroje pateikiami automatizuoto modeliavimo principai [Gai06; Pet11].

Pasaulinė biojutiklių rinkos apyvarta skaičiuojama milijardais JAV dolerių. 2012 metais ji siekė 8,5 mlrd., 2015 – 14,2 mlrd. JAV dolerių. Prognozuojamas stabilus augimas [Res12; Res16].

Gaminant biojutiklius sudėtinga užtikrinti plokščią fermento paviršių. Nelygaus fermento paviršiaus įtaka tirta mokslinėje literatūroje. Darbe [BIK<sup>+</sup>03] analizuota išilginėmis juostomis modeliuojamų fermento nelygumų geometrijos įtaka biojutiklio atsakui. Fermento nelygumų, susiformavusių dėl prilaikančios perforuotos membranos, įtaka studijuota darbe [PB09].

Dvimačio biojutiklio modelio kompiuterinis modeliavimas reikalauja daug daugiau skaičiavimo laiko nei to paties modelio aproksimuotas variantas [PB09]. Šio darbo tikslas yra sudaryti vienmatį aproksimuoto biojutiklio su fermento nelygumų sluoksniu modelį, bei nustatyti sąlygas, kurioms esant aproksimuotą modelį tikslinga taikyti.

Darbo uždaviniai:

1. Remiantis literatūroje pateiktu dvimatėje erdvėje modeliuojamu biojutiklio modeliu su fermentų nelygumų sluoksniu sudaryti matematinį bedimensinį biojutiklio modelį ir jį atitinkantį skaitinį modelį;
2. Sudaryti aproksimuotą vienmatį biojutiklio modelį su fermentų nelygumų sluoksniu, sudaryti matematinio modelio grįstą skaitinį modelį;
3. Skaitiniais eksperimentais parinkti sudarytų biojutiklių matematinių modelių specifinių

parametrų vertes, prie kurių modeliavimo vienmatėje erdvėje rezultatai priartėja prie rezultatų, gaunamų modeliuojant dvimačiu modeliu;

4. Nustatyti sąlygas, kurioms esant tikslinga taikyti aproksimuotą kompiuterinį biojutiklio modelį, užtikrinant ne didesnę nei pasirinkta modeliavimo paklaidą.

Pagrindinis darbo rezultatas – dvimatėje ir vienmatėje erdvėje formuluojami biojutiklio modeliai su fermentų nelygumų sluoksniu bei apibrėžtos sąlygos, kurioms esant aproksimuotą modelį taikyti tikslinga.



# 1. Biojutiklių modeliavimas

## 1.1. Biojutiklių tipai

Biojutikliai skirstomi pagal jame veikiančią biologiškai aktyvią medžiagą arba keitiklio tipą. Fermentai yra dažniausiai naudojama biologiškai aktyvi medžiaga. Tai baltymai, pasižymintys aukštu selektyvumu, jie yra stiprūs katalizatoriai. Fermentai nesunkiai išgaunami ir turi didelę pasiūlą, dėl to yra plačiai naudojami biojutikliuose. Kita baltymų rūšis, antikūnai, kaip ir fermentai, pasižymi aukštu selektyvumu ir didele pasiūla. Būdami baltymais, fermentai ir antikūnai paveldi ir jų neigiamas savybes. Tai – nestabilumas prie skirtingų pH ir jonizacijos, netolerancija temperatūrai, kitiems aplinkos veiksniams. Jau prie 60°C baltymai praranda katalitinį aktyvumą. Jei baltymai negali būti naudojami dėl netinkamų aplinkos sąlygų, jie gali būti keičiami mikroorganizmais ar organoidais. Mikroorganizmai yra pigesni už baltymus, tačiau mažiau selektyvūs, didesniais atsako laikais, jų tinkamas naudojimas reikalauja daugiau kalibravimo [CC03].

Pagal keitiklio tipą biojutikliai skirstomi į elektrocheminius, optinius, akustinius ir kalorimetrinius. Elektrocheminiuose biojutikliuose keitiklyje susidaro elektros srovė. Elektrocheminiai biojutikliai pagal matavimo parametrą skirstomi į amperometrinius ir potenciometrinius. Amperomentiniame keitiklyje matuojamas srovės stipris, potenciometriniuose matuojamas potencialų skirtumas [JRG<sup>+</sup>10]. Susidarant šviesos signalams, naudojami optiniai keitikliai. Akustiniai keitikliai fiksuoja mechaninius virpesius. Esant poreikiui matuoti biocheminės reakcijos metu išsiskiriančią šilumą, naudojami kalorimetriniai keitikliai [CC03].

Biojutiklyje naudojamos biologinės medžiagos katalizinis aktyvumas yra  $4.6 \times 10^5 - 1.4 \times 10^{17}$  didesnis lyginant su cheminio junginio katalizuojama reakcija. Iki šiol nėra iki galo aiški šio didelio aktyvumo kilmė [BIK09].

Šiame darbe analizuojami amperometriniai biojutikliai su ant elektrodo imobilizuotu fermentu.

## 1.2. Biojutiklių matematinis modeliavimas

Nuo XX a. 8 dešimtmečio sukurta daug biojutiklių modelių norint perprasti biojutiklyje vykstančius procesus [PR14]. Biojutiklių modeliai tobulinami siekiant optimizuoti jų veikimą. Norint sudaryti kompiuterinį biojutiklio modelį, pirma sudaromas matematinis, jis verčiamas skaitiniu, kuris po to įgyvendinamas kompiuterine programa. Matematinis biojutiklio modelis diferencialinėmis lygtimis supaprastintoje erdvėje aprašo biojutiklio veikimo schemas [Aše13]. Pagrindiniai matematinio modelio struktūriniai elementai yra fermentinė reakcija ir medžiagos difuzija.

### 1.2.1. Fermentinė reakcija

Fermentinės reakcijos metu tiriamoji medžiaga, arba substratas, yra keičiama produktu. Šis procesas modeliuojamas fermento dalyje. Vienas paprasčiausių ir geriausiai žinomų būdų fermentinei reakcijai aprašyti yra Michaelis-Menten kinetinės reakcijos modelis [Aše13], sudarytas 1902 m.:



čia  $\overline{S}$  – substratas,  $\overline{E}$  – fermentas,  $\overline{P}$  – reakcijos produktas,  $\overline{ES}$  – tarpinis nestabilus fermento ir substrato junginys. Lygtis (1) yra kompleksas trijų reakcijų [GK16]:



Fermentinis procesas analizuojamas pusiausvyros sąlygomis [Aše13]. Prie jų kinetikos koeficientai  $k_1$ ,  $k_{-1}$ ,  $k_2$  yra pastovūs ir galima apskaičiuoti jų tarpusavio santykį – Michaelis-Menten konstantą:

$$K_M = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}. \quad (5)$$

Skaičiuojant reakcijų greičius pagal  $\overline{ES}$ , gaunama plačiai naudojama Michaelis-Menten fermentinės kinetikos lygtis [Aše13; BIK<sup>+</sup>03; BIK09; KIL14; PB09]:

$$v = \frac{\partial P_e}{\partial t} = -\frac{\partial S_e}{\partial t} = \frac{V_{max} S_e}{K_M + S_e}, \quad (6)$$

kur  $V_{max}$  žymi maksimalų fermentinės reakcijos greitį, priklausantį nuo fermento ir substrato fizikinių ir cheminių savybių,  $S_e$  – substrato koncentracija fermento sluoksnyje,  $P_e$  – produkto koncentracija fermento sluoksnyje.

Vietoje  $S_e$  įsistačius  $K_M$  galima pastebėti, kad  $v = V_{max}/2$ . Viena iš Michaelis-Menten konstantos savybių yra ta, kad  $K_M$  atitinka substrato koncentracijos dydį  $S$ , kuriam esant fermentacijos greitis pasiekia pusę savo maksimalios vertės [KIL14]. Taigi, mažesnės vertės  $K_M$  reiškia, kad fermentas efektyvesnis prie mažesnių substrato koncentracijų [Aše13].

Be Michaelis-Menten kinetikos mokslinėje literatūroje analizuojamos ir sudėtingesnės formos fermentinės reakcijos [ABK12; BIK09; BK08; Pet11; ŠPB<sup>+</sup>14].

### 1.2.2. Difuzija

Difuzija – fizikinis procesas, kurio metu medžiaga iš didesnės koncentracijos srities juda mažesnės koncentracijos srities link. Tai antrasis esminis biojutiklio matematinio modelio struktūrinis elementas. Difuzija gali būti aprašyta diferencialine lygtimi pagal bendrąjį antrąjį Fiko dėsnį [Aše13; Rič14]:

$$\frac{\partial U}{\partial t} = D_U \Delta U, \quad (7)$$

čia  $t$  – laikas,  $\Delta$  – Laplaso operatorius,  $U$  – difunduojančios medžiagos koncentracija,  $D_U$  – medžiagos  $U$  tirpale difuzijos konstanta,  $U = S, P$ .

Medžiagos difuzinės savybės priklauso nuo pačios medžiagos tirpalo, kuriame ji difunduoja, fizikinių savybių. Jai daro įtaką medžiagos ir tirpalo dalelių dydis, temperatūra, slėgis, kiti fizikiniai parametrai. Fizikinių parametrų dinamika gali būti įvertinta biojutiklio veiksmo schemose. Tokiais atvejais difuzijos koeficientas išreiškiamas difuzijos funkcija [Aše13]. Medžiagos difuzijos koeficientas parodo, kaip greitai medžiaga gali judėti tirpale. Kuo didesnis difuzijos koeficientas, tuo sparčiau medžiagos dalelės pernešamos mažesnės koncentracijos kryptimi.

### 1.2.3. Pagrindinės lygtys

Pagrindinėmis matematinėmis biojutiklio lygtimis aprašomos veiksmo schemos biojutiklio veikimo metu ( $t > 0$ ). Pagrindinės lygtys skiriamos į medžiagos pernešimo veiksmo schemas bei reakcijos-difuzijos veiksmo schemas. Reakcijos-difuzijos veiksmo schema sudaroma fermento dalyse, kuriose vyksta fermentinė reakcija ir medžiagų difuzija [BIK09]. Ji yra aprašoma lygtimis:

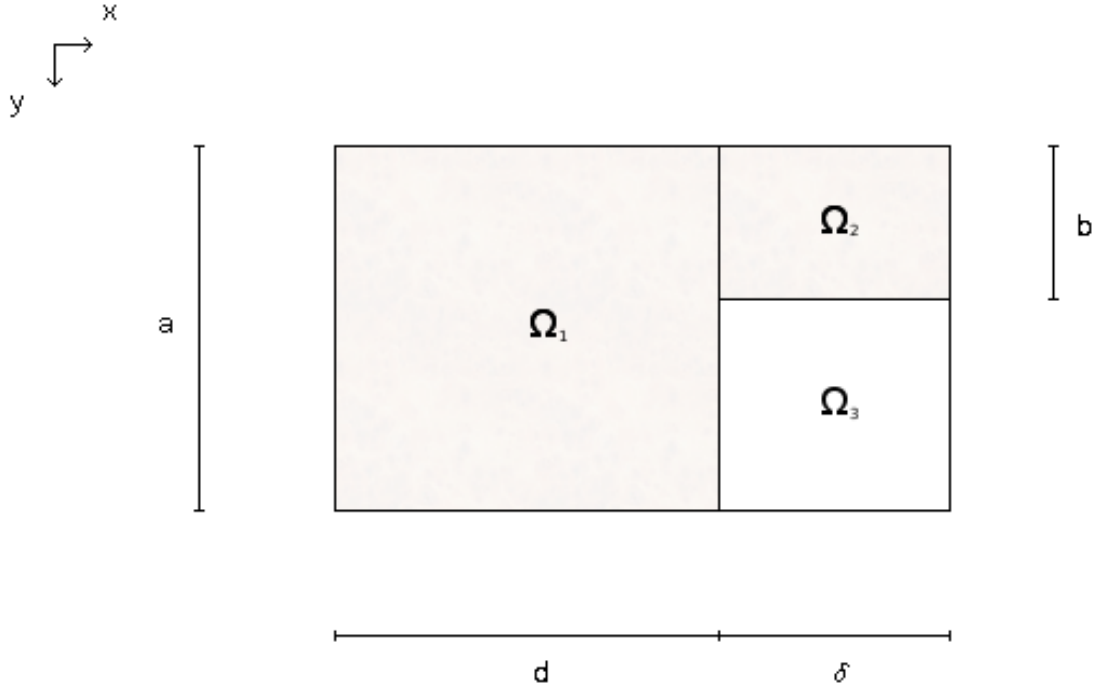
$$\begin{aligned} \frac{\partial S_e}{\partial t} &= D_{S_e} \Delta S_e - \frac{V_{max} S_e}{K_M + S_e}, \\ \frac{\partial P_e}{\partial t} &= D_{P_e} \Delta P_e + \frac{V_{max} S_e}{K_M + S_e}, \\ t &> 0, \end{aligned} \quad (8)$$

kur  $t$  – laikas,  $S_e$  – substrato koncentracija fermento sluoksnyje,  $P_e$  – produkto koncentracija fermento sluoksnyje,  $\Delta$  – Laplaso operatorius. Ši lygtis tinka aprašyti schemą tiek vienmatėje, tiek daugiamatėje erdvėje.

Difuzijos srityse biojutiklio modelyje modeliuojamas medžiagų pernešimo procesas. Difuzijos vyksmo sąlygas vienoje ir daugiau dimensijų aprašomo lygtys:

$$\begin{aligned} \frac{\partial S_d}{\partial t} &= D_{S_d} \Delta S_d, \\ \frac{\partial P_d}{\partial t} &= D_{P_d} \Delta P_d, \\ t &> 0, \end{aligned} \quad (9)$$

kur  $S_d$  – substrato koncentracija difuzijos sluoksnyje,  $P_d$  – produkto koncentracija difuzijos sluoksnyje.



**1 pav.** Dvimačio biojutiklio modelio su fermento nelygumų sluoksniu skaičiuojamasis elementas (pagal [BIK<sup>+</sup>03])

Matematinis modelis formuluojamas kaip kompleksinis uždavinys, aprašant tiek pradines, tiek kraštines sąlygas [Pet11]. Jis gali būti sudaromas tiek vienmatėje, tiek dvimatėje, tiek trimatėje erdvėje.

Modeliuojamo biojutiklį su fermento nelygumais dvimatėje erdvėje, medžiagų pernešimo procesus reikia vertinti tiek  $x$ , tiek  $y$  kryptimi [BIK<sup>+</sup>03]. Reakcijos-difuzijos veiksmo schema dvimačiame modelyje (žr. 1 pav.) aprašoma lygtimis:

$$\begin{aligned} \frac{\partial S_e}{\partial t} &= D_{S_e} \frac{\partial^2 S_e}{\partial x^2} + D_{S_e} \frac{\partial^2 S_e}{\partial y^2} - \frac{V_{max} S_e}{K_M + S_e}, \\ \frac{\partial P_e}{\partial t} &= D_{P_e} \frac{\partial^2 P_e}{\partial x^2} + D_{P_e} \frac{\partial^2 P_e}{\partial y^2} + \frac{V_{max} S_e}{K_M + S_e}, \\ t > 0, \quad (x, y) &\in \Omega_1 \cup \Omega_2, \end{aligned} \quad (10)$$

Difuzijos proceso, kuris yra modeliuojamas difuzijos srityse, schemą dvimatėje erdvėje aprašo šios lygtys:

$$\begin{aligned} \frac{\partial S_d}{\partial t} &= D_{S_d} \frac{\partial^2 S_d}{\partial x^2} + D_{S_d} \frac{\partial^2 S_d}{\partial y^2}, \\ \frac{\partial P_d}{\partial t} &= D_{P_d} \frac{\partial^2 P_d}{\partial x^2} + D_{P_d} \frac{\partial^2 P_d}{\partial y^2}, \\ t > 0, \quad (x, y) &\in \Omega_3, \end{aligned} \quad (11)$$

$$\Omega_1 = \{(x,y) : 0 < x < d, 0 < y < a\}, \quad (12)$$

$$\Omega_2 = \{(x,y) : d < x < d + \delta, 0 < y < b\}, \quad (13)$$

$$\Omega_3 = \{(x,y) : d < x < d + \delta, b < y < a\}, \quad (14)$$

čia  $d$  – fermento storis  $x$  ašimi,  $\delta$  – fermento nelygumų storis  $x$  ašimi,  $a$  – atstumas nuo vieno fermento paviršiaus iškilimo pradžios iki kito pradžios  $y$  ašimi,  $b$  – fermento dalies plotis nelygumų sluoksnyje  $y$  ašimi,  $\Omega_l$  – matematinio modelio  $l$ -asis regionas, kur  $\Omega_1$  – fermento regionas,  $\Omega_2$  – fermento regionas fermento nelygumų sluoksnyje,  $\Omega_3$  – difuzijos regionas fermento nelygumų sluoksnyje.

### 1.2.3.1. Pradinės sąlygos

Medžiagų koncentracijų reikšmės biojutiklio modelyje pradinio laiko momentu aprašo pradinės veiksmo sąlygas. Pradinės medžiagų reikšmės gali būti įvairios priklausomai nuo biojutiklio veiksmo schemų. Dažniausiu atveju priimama, kad produkto koncentracija sistemoje prie  $t = 0$  yra nulinė, o substrato koncentracijos pradinis dydis  $S_0$  modeliuojamas difuzijos regionuose [Aše13; BIK09; Gai11; PB09]. Kituose regionuose substrato koncentracija lygi nuliui. Literatūroje sutinkamas ir „greitojo įmerkimo“ modelis, kuomet pradžios momentu  $S_0$  substrato koncentracija modeliuojama visose medžiagų pernešimo srityse.

Dvimačio biojutiklio su fermento nelygumais atveju, substrato koncentracija  $S_0$  modeliuojama difuzijos srityje  $\Omega_3$ , kitose srityse jos reikšmė lygi nuliui prie  $t = 0$ . Produkto koncentracija visoje sistemoje veiksmo pradžioje lygi nuliui [BIK<sup>+</sup>03]:

$$\begin{aligned} S(x, y, 0) &= 0, & (x, y) &\in \bar{\Omega}_1 \cup \bar{\Omega}_2, \\ S(x, y, 0) &= S_0, & (x, y) &\in \bar{\Omega}_3 \setminus (\bar{\Omega}_1 \cup \bar{\Omega}_2), \\ P(x, y, 0) &= 0, & (x, y) &\in \bar{\Omega}_1 \cup \bar{\Omega}_2 \cup \bar{\Omega}_3, \end{aligned} \quad (15)$$

kur  $\bar{\Omega}_l$  – uždaro kontūro regionas biojutiklio modelyje, kuris atitinka atvirą regioną  $\Omega_l$ .

### 1.2.3.2. Derinimo sąlygos

Skirtingų veiksmo schemų sandūrose projektuojamos derinimo sąlygos. Jos aprašo medžiagų judėjimą skirtingų terpių ribose [BIK<sup>+</sup>03; BIK09; PB09].

Dvimačio biojutiklio modelio su fermento nelygumais atveju, derinimo sąlygos turi būti apibrėžtos tarp trijų sričių [BIK<sup>+</sup>03]  $x$  ir  $y$  kryptimis:

$$\begin{aligned} D_{U,1} \frac{\partial U}{\partial x} &= D_{U,2} \frac{\partial U}{\partial x}, & (x, y) &\in \bar{\Omega}_1 \cap \bar{\Omega}_2, \\ D_{U,1} \frac{\partial U}{\partial x} &= D_{U,3} \frac{\partial U}{\partial x}, & (x, y) &\in \bar{\Omega}_1 \cap \bar{\Omega}_3, \\ D_{U,2} \frac{\partial U}{\partial y} &= D_{U,3} \frac{\partial U}{\partial y}, & (x, y) &\in \bar{\Omega}_1 \cap \bar{\Omega}_3, \end{aligned} \quad (16)$$

kur  $D_{U,l}$  atitinka medžiagos  $U$  difuzijos koeficientą  $\Omega_l$  regione, čia  $U = S, P$ .

### 1.2.3.3. Kraštinės sąlygos

Fermentinės reakcijos metu susidarantis produktas reaguoja elektrodo paviršiuje ir išsiskiriant laisviems elektronams susidaro elektros srovė. Elektrodo paviršius modelyje žymimas  $x = 0$ . Dėl didelės poliarizacijos produktas elektrodo paviršiuje modeliuojamas nuline koncentracija. Substratas elektrodo paviršiuje elektrochemiškai neaktyvus ir elektrolizėje nedalyvauja [BIK09; KIL14].

$$P(0, t) = 0, \quad t > 0. \quad D_S \frac{\partial S}{\partial x} \Big|_{x=0} = 0, \quad t > 0; \quad (17)$$

Modeliuojant biojutiklį dvimatėje erdvėje,  $y$  ašimi modelio kraštuose tiek substratui, tiek fermentui taikomos nepratekamumo sąlygos [PB09], kurių išraiška tokia:

$$D_S \frac{\partial S}{\partial y} \Big|_{y=0} = D_S \frac{\partial S}{\partial y} \Big|_{y=a} = D_P \frac{\partial P}{\partial y} \Big|_{y=0} = D_P \frac{\partial P}{\partial y} \Big|_{y=a} = 0. \quad (18)$$

Jomis aprašoma biojutiklio matematinio modelio simetrija  $y$  ašimi.

### 1.2.4. Analizinis sprendimas

Matematinis biojutiklio modelis gali būti sprendžiamas analiziškai ištiesinant fermentinės reakcijos narį  $R(S)$ :

$$R(S) = \frac{V_{max}S}{K_M + S}, \quad (19)$$

Analizinį sprendimą tikslinga taikyti trimis atvejais [Aše13; SP93]:

- viensluoksnio vienmačio modelio atveju prie  $S_0 \ll K_M$  priimama, kad  $R(S) \approx \frac{V_{max}S}{K_M}$ ;
- viensluoksnio vienmačio modelio atveju prie  $S_0 \gg K_M$  priimama, kad  $R(S) \approx V_{max}$ ;
- dvisluoksnio vienmačio modelio atveju prie  $S_0 \ll K_M$  priimama, kad  $R(S) \approx \frac{V_{max}S}{K_M}$ .

Dvimačio modelio sprendimas literatūroje nepateikiamas. Analizinės sprendimų išraiškos pateiktos punkte „Kompiuterinio sprendinio patvirtinimas“.

### 1.3. Biojutiklių skaitinis modeliavimas

Veiksmas biojutiklio modelio regionuose simuliuojamas panaudojant skaitinius modelius. Biojutiklių modeliavime plačiai taikomos baigtinių skirtumų schemas [BIK09]. Tolydi matematinė erdvė ir laikas diskretizuojami į taškus, veiksmo schemas aproksimuojamos baigtiniais skirtumais. Tada medžiagų koncentracijų pokyčiai erdvėje ir laike perskaičiuojami taikant aproksimuotas diferencialines lygtis.

#### 1.3.1. Biojutiklio modelio diskretizavimas

Biojutiklio matematinis modelis diskretizuojamas tam, kad būtų galima pritaikyti skirtumines schemas simuliuoti biojutiklio realų veikimą [BIK09].

##### 1.3.1.1. Diskretusis tinklelis

Diskretusis tinklelis biojutiklio modeliui gali būti sudaromas pagal kintamą ar pastovų tinklelio žingsnį. Kintamas tinklelio dydis yra sudaromas esant ryškioms medžiagų koncentracijų variacijoms, kitais atvejais taikomas pastovus žingsnis [BIK09].

Diskretizuota matematinio modelio erdvė ir laikas žymima  $Q$  [BIK09]:

$$Q = \Omega_{h_x} \times \Omega_{h_y} \times \Omega_\tau, \quad (20)$$

kur  $\Omega_{h_x}$ ,  $\Omega_{h_y}$  ir  $\Omega_\tau$  yra diskretizuojamos atkarpos  $x$ ,  $y$  ir  $t$  kryptimis, o  $h_x$ ,  $h_y$ ,  $\tau$  atitinkamai žymi žingsnius aprašytomis kryptimis. Dvimačio biojutiklio modelio atveju erdvė ir laikas diskretizuojami taip:

$$\begin{aligned} \Omega_{h_x} &= \{x_i = ih_{x,1} : 0 \leq i \leq N_d\} \cup \{x_i = d + (i - N_d)h_{x,2} : N_d < i \leq N\}, \\ \Omega_{h_y} &= \{y_j = jh_y : 0 \leq j \leq M\}, \\ \Omega_\tau &= \{t_j = j\tau : 0 \leq k \leq K\}. \end{aligned} \quad (21)$$

Tada medžiagos  $U = S, P$  koncentracija tinklelio taške  $(x_i, y_j, t_k)$  aprašoma funkcija:

$$U_{i,j}^k = U(x_i, y_j, t_k), \quad (22)$$

kur  $i, j, k$  – taško indeksai  $x, y, z$  ašiu kryptimis nuo atskaitos taško  $(0, 0, 0)$ . Aproksimavus erdvę ir laiką biojutiklio modelyje, aproksimuojamos biojutiklio veiksmo schemas.

##### 1.3.1.2. Pirmos eilės išvestinių aproksimavimas

Biojutiklio veiksmo sąlygos aprašomos diferencialinėmis lygtimis. Joms aproksimuoti taikomas Eulerio metodas. Išvestinė pagal šį metodą gali būti aproksimuojama kairiniu, dešiniu arba centriniu skirtumais [BIK09]. Pirmosios eilės išvestinė dešiniu skirtumu aproksimuojama taip:

$$u_x(x_i) = \left. \frac{\partial u}{\partial x} \right|_{x=x_i} = \lim_{h_i \rightarrow 0} \frac{u(x_i + h_i) - u(x_i)}{h_i} \approx \frac{u(x_i + h) - u(x_i)}{h}, \quad (23)$$

kur  $h$  – baigtinė reikšmė,  $u$  – tolydi funkcija. Kairysis skirtumas atitinkamai aprašomas taip:

$$u_{x\bar{}}(x_i) \approx \frac{u(x_i) - u(x_i - h)}{h}, \quad (24)$$

Funkcijos  $u$  aproksimavimo paklaida  $\Phi_1$  taške  $x_i$   $x$  ašies atžvilgiu lygi skirtumui tarp funkcijos išvestinės ir pirmos eilės skirtumo reikšmių taške  $x_i$ :

$$\Phi_1(x_i) = \left. \frac{\partial u}{\partial x} \right|_{x=x_i} - \frac{u(x_i + h) - u(x_i)}{h}. \quad (25)$$

### 1.3.1.3. Antros eilės išvestinių aproksimavimas

Funkcijos  $u$  antrosios eilės išvestinė yra aproksimuojama antrosios eilės skirtumu. Antrosios eilės skirtumo funkcija atitinka kairinio ir dešinio pirmosios eilės skirtumų skirtumą:

$$u_{x\bar{x}}(x_i) = \frac{u(x_i + h) - 2u(x_i) + u(x_i - h)}{h^2}. \quad (26)$$

Čia funkcijos  $u$  aproksimavimo paklaidą  $\Phi_2$  taške  $x_i$  atitiks:

$$\Phi_2(x_i) = \left. \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} \right|_{x=x_i} - \frac{u(x_i + h) - 2u(x_i) + u(x_i - h)}{h^2}. \quad (27)$$

Pagal išvestinių aproksimavimo taisykles aproksimuojamos biojutiklio veiksmo schemoms. Difuzijos veiksmo schema dvimačiame modelyje aproksimuojama taip:

$$\begin{aligned} U_{x\bar{x}}(x_i) &= \left. \frac{\partial^2 U}{\partial x^2} \right|_{x=x_i} \approx \frac{U_{i+1,j}^k - 2U_{i,j}^k + U_{i-1,j}^k}{h_x^2}, \\ U_{y\bar{y}}(y_j) &= \left. \frac{\partial^2 U}{\partial y^2} \right|_{y=y_j} \approx \frac{U_{i,j+1}^k - 2U_{i,j}^k + U_{i,j-1}^k}{h_y^2}, \end{aligned} \quad (28)$$

$$\begin{aligned} U_t(t_k) &= \left. \frac{\partial U}{\partial t} \right|_{t=t_k} \approx \frac{U_{i,j}^{k+1} - U_{i,j}^k}{\tau}, \\ \frac{U_{i,j}^{k+1} - U_{i,j}^k}{\tau} &\approx \frac{U_{i+1,j}^k - 2U_{i,j}^k + U_{i-1,j}^k}{h_x^2} + \frac{U_{i,j+1}^k - 2U_{i,j}^k + U_{i,j-1}^k}{h_y^2}. \end{aligned} \quad (29)$$

Fermentinės reakcijos funkcija  $R(S)$  aprašyta (19) nėra diferencialinė funkcija, dėl to jos aproksimuoti nereikia.

Priklausomai nuo to, ar  $U_t$  aproksimuojama dešiniu, ar kairiniu skirtumu, (29) schema vadinama išreikštine arba neišreikštine skirtumine schema, joms spręsti taikomi skirtingi skirtuminiai metodai.

### 1.3.2. Neišreikštinis skirtuminis metodas

Skirtuminiai metodai leidžia apskaičiuoti biojutiklio sistemos koncentracijų reikšmes  $t_k$  laiko momentu remiantis  $t_{k-1}$  momento turimomis koncentracijų reikšmėmis. Skirtuminių schemų yra įvairių. Vienmatėje erdvėje plačiai naudojami išreikštinis ir neišreikštinis skirtuminiai



metodai, dvimatėje – išreikštinis ir kintamų kryptų skirtuminiai metodai. Išreikštiniai metodai leidžia apskaičiuoti taško reikšmę  $k$  laiko momentu remiantis tik  $k - 1$  laiko momento reikšmėmis, tuo tarpu sprendžiant neišreikštiniu skirtuminiu būdu tarp  $k$  ir  $k - 1$  sistemų taškų sudaroma ir sprendžiama lygčių sistema.

Šiame punkte pateiktas neišreikštinis skirtuminis metodas naudojamas viendimensinio biojutiklio matematiniam modeliui spręsti. Literatūroje aprašomi būdai neišreikštinę skirtuminę schemą taikyti dvimačiam modeliui, tačiau ji tampa komplikauta ir sudėtinga spręsti [Ozi94].

Neišreikštinė skirtuminė schema tyrimo dalyje taikyta vienmačio biojutiklio modeliui spręsti.

### 1.3.2.1. Neišreikštinė baigtinių skirtumų schema

Sprendžiant sistemą  $t_k > 0$  laiko momentu vienmatėje erdvėje, sudaromos lygtys veiksmo schemų taškams tarp  $(i - 1, k - 1)$ ,  $(i, k - 1)$ ,  $(i + 1, k - 1)$  ir  $(i, k)$  taškų  $t_k$  laiko momentu. Gauta lygtis vadinama neišreikštinę skirtumine schema [BIK09]. (8) aprašytos difuzijos-reakcijos veiksmo sąlygos neišreikštinę skirtumine schema aprašomos taip:

$$\begin{aligned} \frac{S_i^k - S_i^{k-1}}{\tau} &= D_S \frac{S_{i+1}^k - 2S_i^k + S_{i-1}^k}{h^2} - \frac{V_{max} S_i^{k-1}}{K_M + S_i^{k-1}}, \\ \frac{P_i^k - P_i^{k-1}}{\tau} &= D_P \frac{P_{i+1}^k - 2P_i^k + P_{i-1}^k}{h^2} + \frac{V_{max} S_i^{k-1}}{K_M + S_i^{k-1}}, \end{aligned} \quad (30)$$

$$i \in \{1 \dots N_d - 1\}, \quad k \in \{1 \dots M\}.$$

Difuzijos srityse veiksmo sąlygos perrašomos tokiomis lygtimis:

$$\begin{aligned} \frac{S_i^k - S_i^{k-1}}{\tau} &= D_S \frac{S_{i+1}^k - 2S_i^k + S_{i-1}^k}{h^2}, \\ \frac{P_i^k - P_i^{k-1}}{\tau} &= D_P \frac{P_{i+1}^k - 2P_i^k + P_{i-1}^k}{h^2}, \end{aligned} \quad (31)$$

$$i \in \{N_d + 1 \dots N - 1\}, \quad k \in \{1 \dots M\}.$$

Pradinės sąlygos aproksimuojamos tokiomis išraiškomis:

$$\begin{aligned} S_i^0 &= 0, & i \in \{0 \dots N_d - 1\}, \\ S_i^0 &= S_0, & i \in \{N_d \dots N\}, \\ P_i^0 &= 0, & i \in \{0 \dots N\}. \end{aligned} \quad (32)$$

Sąlygos modelio kraštuose ir sričių sandūros taškuose aproksimuojamos taip:

$$\begin{aligned} S_0^k &= S_1^k, & S_N^k &= S_0, \\ P_0^k &= 0, & P_N^k &= 0, \\ D_{U,1} \frac{S_{N_d}^k - S_{N_d-1}^k}{h_{x,1}} &= D_{U,2} \frac{S_{N_d+1}^k - S_{N_d}^k}{h_{x,2}}, \end{aligned} \quad (33)$$

$$\text{kur } k \in \{1 \dots M\}.$$

### 1.3.2.2. Sprendimas

Neišreikštinė skirtuminė schema sprendžiama sudarant trijųstrižainę matricą ir jai pritaikant eliminavimo metodą [BIK09]. Neišreikštinės skirtuminės schemas pagal substratą ir produktą yra perrašomos tokiu pavidalu:

$$a_{U,i}U_{i-1}^k + b_{U,i}U_i^k + c_{U,i}U_{i+1}^k = f_{U,i}, \quad \text{kai } i \in \{1 \dots N-1\}, \quad (34)$$

$$b_{U,i}U_i^k + c_{U,i}U_{i+1}^k = f_{U,i}, \quad \text{kai } i = 0, \quad (35)$$

$$a_{U,i}U_{i-1}^k + b_{U,i}U_i^k = f_{U,i}, \quad \text{kai } i = N. \quad (36)$$

kur koeficientų  $a_{U,i}$ ,  $b_{U,i}$ ,  $c_{U,i}$  reikšmės yra apskaičiuojamos sekančiai:

$$\begin{aligned} a_{U,i} &= \begin{cases} -\frac{\tau D_{U,1}}{h_{x,1}^2} & \text{kai } i \in \{1 \dots N_d - 1\}, \\ -\frac{D_{U,1}}{h_{x,1}} & \text{kai } i = N_d, \\ -\frac{\tau D_{U,2}}{h_{x,1}^2} & \text{kai } i \in \{N_d + 1 \dots N\}; \end{cases} \\ b_{U,i} &= \begin{cases} 1 + \frac{2\tau D_{U,1}}{h_{x,1}^2} & \text{kai } i \in \{1 \dots N_d - 1\}, \\ \frac{D_{U,1}}{h_{x,1}} + \frac{D_{U,2}}{h_{x,2}} & \text{kai } i = N_d, \\ 1 + \frac{2\tau D_{U,2}}{h_{x,2}^2} & \text{kai } i \in \{N_d + 1 \dots N\}; \end{cases} \\ c_{U,i} &= \begin{cases} -\frac{\tau D_{U,1}}{h_{x,1}^2} & \text{kai } i \in \{1 \dots N_d - 1\}, \\ -\frac{D_{U,2}}{h_{x,2}} & \text{kai } i = N_d, \\ -\frac{\tau D_{U,2}}{h_{x,2}^2} & \text{kai } i \in \{N_d + 1 \dots N\}; \end{cases} \\ f_{U,i} &= \begin{cases} U_{i,j}^{k-1} + R & \text{kai } i \in \{1 \dots N_d - 1\}, \\ 0 & \text{kai } i = N_d, \\ U_{i,j}^{k-1} & \text{kai } i \in \{N_d + 1 \dots N\}; \end{cases} \\ R &= \begin{cases} -\frac{\tau V_{max} S_i^{k-1}}{K_M + S_i^{k-1}} & \text{kai } U = S, \\ +\frac{\tau V_{max} S_i^{k-1}}{K_M + S_i^{k-1}} & \text{kai } U = P. \end{cases} \end{aligned} \quad (37)$$

Koeficientai taškams  $i = 0$  ir  $i = N$  yra apskaičiuojami pagal kraštines sąlygas (33) ir pagal lygtis (35), (36) išskaičiuojamos jų reikšmės:

$$\begin{aligned} b_{S,0} &= 1, & c_{S,0} &= -1, & f_{S,0} &= 0, \\ a_{S,N} &= 0, & b_{S,N} &= 1, & f_{S,N} &= S_0, \\ b_{P,0} &= 1, & c_{P,0} &= 0, & f_{P,0} &= 0, \\ a_{P,N} &= 0, & b_{P,N} &= 1, & f_{P,N} &= 0. \end{aligned} \quad (38)$$

Gauta sistema yra sprendžiama apskaičiuojant koeficientus  $p_{U,i}$ ,  $q_{U,i}$  bei nuo  $i = N, N-1, \dots, 1$  taško visas  $U_i^k$  reikšmes:

1. Rasti  $p_{U,0} = -\frac{c_{U,0}}{b_{U,0}}$  ir  $q_{U,0} = \frac{f_{U,0}}{b_{U,0}}$ ,

2. Rasti  $p_{U,i} = -\frac{c_{U,i}}{a_{U,i}p_{i-1}+b_{U,i}}$  ir  $q_{U,i} = \frac{f_{U,i}-a_{U,i}q_{U,i-1}}{a_{U,i}p_{U,i-1}+b_{U,i}}$ ,
3. Rasti  $U_N^k = \frac{f_{U,N}-a_{U,N}q_{U,N-1}}{a_{U,N}p_{U,N-1}+b_{U,N}}$ ,
4. Rasti  $U_i^k = p_{U,i}U_{i+1}^k + q_{U,i}$  kur  $i = N - 1 \dots 0$ .

Sistemą išsprendus pagal  $U = S, P$ , gaunamos medžiagų koncentracijų reikšmės  $t = t_k$  laiko momentu. Jei sistema nėra pusiausvyros sąlygose, ji toliau iteratyviai sprendžiama su  $k := k + 1$  iki  $t = t_K$ .

### 1.3.3. Kintamųjų krypčių metodas

Kintamųjų krypčių metodas jungia išreikštinę ir neišreikštinę skirtumines schemas ir leidžia keičiant kryptis neišreikštiniu būdu išspręsti sistemą. Šis metodas, kaip ir neišreikštinis skirtuminis metodas, yra besąlygiškai stabilus.

Matematinį modelį sprendžiant kintamųjų krypčių metodu, neišreikštinė skirtuminė schema taikoma kiekvienai kryptiai iš eilės. Kai kryptis sprendžiama neišreikštine skirtumine schema, kitoms kryptims taikoma išreikštinė skirtuminė schema. Kadangi modeliui spręsti taikoma tiek žingsnių, kiek yra krypčių, kiekvienam žingsniui laiko pokyčio reikšmė  $\tau$  yra dalinama iš žingsnių skaičiaus. Vienas žingsnis yra sprendžiamas juostomis „neišreikštine“ ašimi. Kiekviena juosta yra sprendžiama neišreikštiniu skirtuminiu būdu, kuriame reikšmės kitomis kryptimis yra parenkamos skirtuminiu būdu. Kadangi skirtuminės reikšmės žinomos, neišreikštinėje schemoje jos pridedamos prie laisvojo nario  $f_{U,i}$  [Ozi94].

Dvimatis biojutiklio modelis kintamųjų krypčių  $x$  ašimi gali būti sprendžiamas taip:

$$\frac{U_{i,j}^{k-0.5} - U_{i,j}^{k-1}}{\tau_{0.5}} = D_U \frac{U_{i-1,j}^{k-0.5} + 2U_{i,j}^{k-0.5} - U_{i+1,j}^{k-0.5}}{h_x^2} + D_U \frac{U_{i,j-1}^{k-1} + 2U_{i,j}^{k-1} - U_{i,j+1}^{k-1}}{h_y^2} + R, \quad (39)$$

$$(i, j, k) \in Q,$$

kur  $h_x$  ir  $h_y$  – tinklelio žingsnio dydžiai  $x$  ir  $y$  kryptimis,  $\tau_{0.5} = \tau/2$  – pusinis laiko žingsnis,  $Q$  – diskretizuota biojutiklio erdvė ir laikas,  $R$  – fermentinės reakcijos funkcija.  $y$  kryptimi kintamųjų krypčių metodas taikomas taip:

$$\frac{U_{i,j}^k - U_{i,j}^{k-0.5}}{\tau_{0.5}} = D_U \frac{U_{i-1,j}^{k-0.5} + 2U_{i,j}^{k-0.5} - U_{i+1,j}^{k-0.5}}{h_x^2} + D_U \frac{U_{i,j-1}^k + 2U_{i,j}^k - U_{i,j+1}^k}{h_y^2} + R. \quad (40)$$

Sprendžiant  $x$  kryptimi, sudaroma  $M - 1$  juostų apimančių tinklelio taškus. Kiekviena juosta  $1 \leq j_x \leq M$  apima taškus  $\{(x_i, y_j) : 0 \leq i \leq N + 1, j = j_x\}$  neišreikštiniam ir  $\{(x_i, y_j) : 1 \leq i \leq N, j_x - 1 \leq j \leq j_x + 1\}$  – išreikštiniam sprendimui. Neišreikštiniam sprendimui naudojami taškai iš  $t_{k-0.5}$  laiko momento, išreikštiniai – iš  $t_{k-1}$ . Sudaryta neišreikštinė schema sprendžiama (34)–(38) formulėmis ir eliminavimo algoritmu, tik išreikštiniu būdu apskaičiuotas dėmuo perkeliamas prie laisvojo nario:

$$\begin{aligned}
f_{U,i,x} &= f_{U,i} + \tau_{0.5} D_U \frac{U_{i,j-1}^{k-1} - 2U_{i,j}^{k-1} + U_{i,j+1}^{k-1}}{h_y} && \text{sprendžiant } x \text{ kryptimi,} \\
f_{U,i,y} &= f_{U,i} + \tau_{0.5} D_U \frac{U_{i-1,j}^{k-0.5} - 2U_{i,j}^{k-0.5} + U_{i+1,j}^{k-0.5}}{h_x} && \text{sprendžiant } y \text{ kryptimi.}
\end{aligned} \tag{41}$$

Sistema  $y$  kryptimi sprendžiama atitinkamai apskaičiuojant  $N - 1$  juostų. Techniškai  $x$  ir  $y$  kryptimis yra  $M + 1$  ir  $N + 1$  juostų, tačiau kraštinės juostos yra nesprendžiamos, jos išskaičiuojamos pagal gretimas juostas taikant kraštines sąlygas (33).

Dvimatį modelį sprendžiant kintamų krypčių metodu vienam pilnam biojutiklio sluoksniui apskaičiuoti reikia išspręsti  $(N - 1 + (M - 1)) = N + M - 2$  neišreikštinių skirtuminių juostų, kur  $N$  ir  $M$  yra diskretinių žingsnių skaičiai  $x$  ir  $y$  kryptimis.

### 1.3.4. Biojutiklio atsakas

Viena iš esminių biojutiklio charakteristikų yra biojutiklio atsakas. Amperometrinio biojutiklio atveju biojutiklio atsaku vadinamas biojutiklio srovės stipris pusiausvyros sąlygomis. Biojutiklio atsakas yra dar vadinamas biojutiklio matematinio modelio sprendiniu.

#### 1.3.4.1. Srovės tankis

Fermentinės reakcijos metu fermento srityje susidaręs produktas reaguoja elektrodo paviršiuje. Šios reakcijos metu susidariusi anodinė elektros srovė matuojama keitiklyje. Srovės tankis  $i(t)$  biojutiklio modelyje gali būti apskaičiuojamas taikant Faradėjaus ir Fiko dėsnius [BIK09]:

$$i(t) = \frac{i_A}{A} = \frac{n_e F A D_{P,1} \left. \frac{\partial P}{\partial x} \right|_{x=0}}{A} = n_e F D_{P,1} \left. \frac{\partial P}{\partial x} \right|_{x=0}, \tag{42}$$

kur  $n_e$  – elektrocheminėje reakcijoje dalyvaujančių elektronų skaičius,  $A$  – elektrodo paviršiaus plotas,  $F$  – Faradėjaus konstanta, lygi  $96,485C/mol$ .

Biojutiklio atsakas pusiausvyros sąlygomis žymimas yra  $I$ . Yra laikoma, kad pusiausvyros sąlygos susidaro laikui artėjant į begalybę:

$$I = \lim_{t \rightarrow \infty} i(t). \tag{43}$$

Priėmus tam tikrą paklaidą, pusiausvyros laikas gaunamas anksčiau. Toks laikas, reikalingas pusiausvyros sąlygoms pasiekti, vadinamas biojutiklio atsako laiku.

#### 1.3.4.2. Atsako laikas

Biojutiklio atsako laikas – svarbi biojutiklio charakteristika. Tai parametras, apibūdinantis laiko kiekį, reikalingą biojutiklio pusiausvyros būsenai pasiekti [BIK09]. Kompiuterinio modeliavimo metu pusiausvyros sąlygos yra fiksuojamos tada, kai pagal (42) apskaičiuotas biojutiklio atsakas nebekinta daugiau nei  $\varepsilon$  pagal:

$$T = \min_{i(t)>0} \left\{ t : \frac{t}{i(t)} \left| \frac{di(t)}{dt} \right| < \varepsilon \right\}, \quad (44)$$

kur  $\varepsilon$  – slopinimo koeficientas.

Matuojant biojutiklio atsaką svarbu įvertinti, kad biojutiklio sistema yra jautri koeficientui  $\varepsilon$ . Keičiant  $\varepsilon$ , galimas reikšmingas  $T$  pokytis, nors  $i(t)$  gali jau tenkinamai konverguoti. Kitaip tariant, kai  $\varepsilon \rightarrow 0$ , tai  $T \rightarrow \infty$ , nors  $\frac{\partial i(t)}{\partial t} \rightarrow 0$ . Dėl šitos priežasties skaičiuojant biojutiklio atsako laiką, fiksuojamas santykinio atsako laikas, kuriam sistema mažiau jautri, t.y.  $T_\theta$ :

$$T_\theta = \left\{ t : i^*(t) = \theta \right\}, \quad \theta \in (0; 1), \quad i^*(t) = \frac{i(t)}{I}. \quad (45)$$

Šį laiką  $T_\theta$  tikslinga naudoti, pavyzdžiui, tiriant biojutiklių atsako laikus. Literatūroje išskiriami  $T_{0.5}, T_{0.90}, T_{0.95}$  santykinio atsako laikai [BIK09; PB09].

Bendruoju atveju amperometriniu biojutiklio atsakui yra būdingos tokios dinamikos savybės:

$$0 \leq i^*(t) \leq 1, \quad i^*(0) = 0, \quad i^*(T) \approx 1. \quad (46)$$

### 1.3.5. Kompiuterinio sprendinio patvirtinimas

Biojutiklio kompiuterinio modelio veikimą galima patikrinti analiziniu sprendiniu prie tam tikrų biojutiklio parametrų. Paklaida  $E_C$  tarp analitinio ir kompiuterinio sprendinio yra apskaičiuojama:

$$E_C = \frac{|I_C - I_A|}{I_A}, \quad (47)$$

kur  $I_C$  – kompiuteriniu modeliu apskaičiuotas biojutiklio srovės tankis,  $I_A$  – analiziniu skaičiavimu gauta biojutiklio atsako reikšmė,  $E_C$  – skaičiavimų paklaida.  $E_C$  yra kompleksinė klaida, priklausanti tiek nuo kompiuterinio modeliavimo, tiek analizinio sprendinio paklaidų.

Vienmatėje erdvėje viensluoksnis biojutiklio modelis gali būti patvirtinamas prie  $S_0 \ll K_M$ ,  $S_0 \gg K_M$ , dvisluoksnis prie  $S_0 \ll K_M$  [BIK09]. Šiame darbe biojutiklio modeliai buvo tvirtinami taikant dvisluoksnio modelio prie  $S_0 \ll K_M$  ir viensluoksnio modelio prie  $S_0 \gg K_M$  atvejus.

#### 1.3.5.1. Patvirtinimas prie mažos substrato koncentracijos

Jei substrato koncentracija  $S_0 \ll K_M$ , biosensoriaus srovės tankis dvisluoksnio modelio atveju pusiausvyros sąlygomis skaičiuojamas pagal [Aše13]:

$$I \cong \frac{n_e F D_{P,1} S_0}{(d_1 + d_2)(D_{P,2} d_1 + D_{P,1} d_2)} \times \left( d_1 + d_2 \frac{D_{S,2} - \sigma_2 D_{S,1} \sinh(\sigma_2)/\cosh(\sigma_2)}{D_{S,2} + \sigma_2 D_{S,1} \frac{d_2}{d_1} \sinh(\sigma_2)/\cosh(\sigma_2)} \right) \times \left( \sigma_2 D_{S,1} \frac{d_2}{d_1} \times \frac{\sinh(\sigma_2)}{\cosh(\sigma_2)} + \frac{D_{S,1} D_{P,2}}{D_{P,1}} \left( 1 - \frac{1}{\cosh(\sigma_2)} \right) \right), \quad (48)$$

kur  $D_{P,1}, D_{P,2}$  – produkto difuzijos koeficientai pirmajame ir antrajame sluoksniuose,  $D_{S,1}$ ,

$D_{S,2}$  – substrato difuzijos koeficientai pirmajame ir antrajame sluoksniuose,  $d_1$  ir  $d_2$  – pirmojo ir antrojo sluoksnio storiai,  $\sigma_2$  – antrojo sluoksnio difuzijos modulis, kuris skaičiuojamas pagal formulę:

$$\sigma_2 = \frac{E_0 d_1^2 k_1 k_2}{D_{S,1}(k_{-1} + k_2)}, \quad (49)$$

čia  $k_1$ ,  $k_{-1}$ ,  $k_2$  – Michaelis-Menten fermentinės kinetikos reakcijų greičiai pagal lygtis (2), (3) ir (4).

### 1.3.5.2. Patvirtinimas prie didelės substrato koncentracijos

Esant didelei substrato koncentracijai  $S_0 \gg K_M$ , sistemos sprendinys nebeprisiklauso nuo substrato koncentracijos ir gali būti aproksimuojamas pagal [BIK03]:

$$I \approx \frac{n_e F V_{max} d}{2}. \quad (50)$$

## 1.4. Bedimensinis modelis

Tiriant sistemas, kurios yra aprašomos dideliu kiekiu parametrų kiekiu, tikslinga sumažinti biojutiklio parametrų kiekį sudarant bedimensinį matematinį modelį [Aše13; Lit15].

### 1.4.1. Parametrų normavimas

Biojutiklio bedimensinis modelis sudaromas normuojant biojutiklio parametrus (žr. 1 lentelę) [BIK09].

1 lentelė. Bedimensiniai biojutiklio parametrai.

Parametras	Išraiška	Parametro aprašymas
$d$	$\hat{d} = d \backslash d = 1$	Fermento storis
$\delta$	$\hat{\delta} = \delta \backslash d$	Fermento paviršiaus storis
$x$	$\hat{x} = x \backslash d$	$x$ koordinatė
$y$	$\hat{y} = y \backslash a$	$y$ koordinatė
$t$	$\hat{t} = t D_{S,1} \backslash d^2$	Laikas
$T$	$\hat{T} = T D_{S,1} \backslash d^2$	Simuliacijos trukmė
$D_{U,l}$	$\hat{D}_{U,l} = D_{U,l} \backslash D_{S,1}$	Difuzijos koeficientas
$U_l$	$\hat{U}_l = U_l \backslash K_M$	Substratas arba produktas

$$l = \begin{cases} 1 & \text{kai } \hat{x} \in (0, 1), \\ 2 & \text{kai } \hat{x} \in (1, 1 + \hat{\delta}), \\ 0 & \text{pradinėms reikšmėms žymėti,} \end{cases} \quad (51)$$

čia  $D_{S,1}$  yra substrato pirmame sluoksnyje difuzijos koeficientas,  $P_l$  ir  $S_l$  – produkto ir substrato koncentracija  $l$  sluoksnyje, kur  $l = 1$  žymi fermento sluoksnį,  $l = 2$  atitinka fermento nelygumų sluoksnį.

Išsprendus biojutiklio bedimensinį modelį, bedimensiniai biojutiklio parametrai perskaičiuojami atgal į dimensinius.

#### 1.4.2. Bedimensinis srovės tankis

Vienmatėje erdvėje modeliuojamo bedimensinio biojutiklio modelio srovės tankis  $\hat{i}$  apskaičiuojamas:

$$\hat{i}(\hat{t}) = \frac{\partial \hat{P}_1}{\partial \hat{x}} \Big|_{\hat{x}=0}. \quad (52)$$

Atitinkamai dvimačio modelio atveju randamas srovės tankis, kuris lygus bedimensinio produkto integralui elektrodo paviršiuje:

$$\hat{i}(\hat{t}) = \frac{1}{\hat{a}} \int_0^{\hat{a}} \frac{\partial \hat{P}_1}{\partial \hat{x}} \Big|_{\hat{x}=0} dy = \int_0^1 \frac{\partial \hat{P}_1}{\partial \hat{x}} \Big|_{\hat{x}=0} dy. \quad (53)$$

Atlikus skaičiavimus, bedimensinė biojutiklio srovės reikšmė perskaičiuojama į dimensinę taip:

$$i(t) = \hat{i}(\hat{t}) \frac{n_e F D_{P,1} K_M}{d}. \quad (54)$$

## 2. Biojutiklio su fermento sluoksnio nelygumais modelis dvimatėje erdvėje

Šioje dalyje pateikiamas dvimatis biojutiklio su fermento nelygumų sluoksniu modelis, kuriuo remiantis atliktas dvimačio modelio aproksimacijos tyrimas. Dvimačio biojutiklio su fermento sluoksnio nelygumais modelio variantas yra pateiktas darbe [BIK<sup>+</sup>03]. Šiame darbe naudojamas nudimensintas minėto biojutiklio modelio variantas.

### 2.1. Matematinis modelis

Fermento nelygumai mokslinėje literatūroje buvo modeliuojami išilginėmis juostomis ir ritinio formos [BIK<sup>+</sup>03; PB09]. Šiame darbe fermento nelygumai formuluojami išilginėmis juostomis. Sudarytas biojutiklio matematinis modelis, kuriame modeliuojamos dvi veiksmo schemas: fermentinės reakcijos ir medžiagų difuzijos proceso (žr. 1 pav.). Bedimensiniai dvimačio modelio parametrai aprašomi taip:

$$\hat{x} = \frac{x}{d}, \quad \hat{d} = \frac{d}{d} = 1, \quad \hat{y} = \frac{y}{a}, \quad \hat{b} = \frac{b}{a}, \quad \hat{U}_l = \hat{U}_l(\hat{x}, \hat{y}, \hat{t}), \quad (55)$$

$$\Omega_1 = (0, 1) \times (0, 1), \quad \Omega_2 = (1, 1 + \hat{\delta}) \times (0, \hat{b}),$$

$$\Omega_3 = (1, 1 + \hat{\delta}) \times (\hat{b}, 1), \quad \Omega_{enzyme} = \Omega_1 \cup \Omega_2,$$

$$\Gamma_{nl,x} = [0] \times [0, 1], \quad \Gamma_{nl,y} = (0, 1 + \hat{\delta}) \times [0] \cup (0, 1 + \hat{\delta}) \times [1], \quad (56)$$

$$\Gamma_{1,2} = [1] \times (0, \hat{b}), \quad \Gamma_{1,3} = [1] \times (\hat{b}, 1),$$

$$\Gamma_{2,3} = [1, 1 + \hat{\delta}] \times [\hat{b}], \quad \Gamma_{bulk} = [1 + \hat{\delta}] \times [0, 1],$$

$$\hat{U}_l \in \Omega_l, \quad l \in \{1, 2, 3\}, \quad \bar{Q} = \bigcup_l \bar{\Omega}_l, \quad (57)$$

čia  $a$  atitinka dvimačio modelio skaičiuojamojo elemento plotį  $y$  ašimi,  $b$  žymi vieno fermento nelygumo dydį  $y$  ašimi,  $b < a$ .  $\Gamma_{nl,x}$  žymi elektrodo paviršių,  $\Gamma_{nl,y}$  – biojutiklio modelio ribas  $y$  ašimi,  $nl$  čia žymi nepratekėjimo sąlygas, kurios taikomos šiose ribose.

#### 2.1.1. Vyksmo sąlygos

Fermentinis procesas modeliuojamas regione  $\Omega_{enzyme}$ , tuo tarpu difuzinis procesas –  $\Omega_3$ . Bedimensinės vyksmo sąlygos dvimačiam modeliui sudaromos taip:

$$\frac{\partial \hat{U}_l}{\partial \hat{t}} = \hat{D}_{U,l} \times \left( \frac{\partial^2 \hat{U}_l}{\partial \hat{x}^2} + \frac{\partial^2 \hat{U}_l}{\partial \hat{y}^2} \right) + R(\sigma, \hat{S}), \quad (58)$$

$$(\hat{x}, \hat{y}) \in \Omega_{enzyme} \cup \Omega_3, \quad \hat{t} > 0,$$

$$R(\sigma, \hat{S}) = \begin{cases} -\sigma^2 \frac{\hat{S}}{1+\hat{S}} & \text{kai } U = S \text{ ir } (x, y) \in \Omega_{enzyme}, \\ +\sigma^2 \frac{\hat{S}}{1+\hat{S}} & \text{kai } U = P \text{ ir } (x, y) \in \Omega_{enzyme}, \\ 0 & \text{kai } (x, y) \in \Omega_3. \end{cases} \quad (59)$$



čia  $\sigma$  – difuzijos modulis arba Damkoehler konstanta, apskaičiuojama pagal formulę:

$$\sigma^2 = \frac{V_{max}d^2}{D_S K_M}. \quad (60)$$

### 2.1.2. Pradinės sąlygos

Biojutiklio veiksmo pradžios momentu substrato koncentracija modeliuojama tik difuzijos srityje. Priimama, kad produkto pradžios metu sistemoje nėra, jo koncentracija matuojama nuline.

$$\begin{aligned} \hat{S}(\hat{x}, \hat{y}, 0) &= \hat{S}_0, & (\hat{x}, \hat{y}) &\in \bar{\Omega}_3, \\ \hat{S}(\hat{x}, \hat{y}, 0) &= 0, & (\hat{x}, \hat{y}) &\in \bar{\Omega}_1 \cup \bar{\Omega}_2 \setminus \bar{\Omega}_3, \\ \hat{P}(\hat{x}, \hat{y}, 0) &= 0, & (\hat{x}, \hat{y}) &\in \bar{\Omega}_1 \cup \bar{\Omega}_2 \cup \bar{\Omega}_3, & \hat{t} &\geq 0. \end{aligned} \quad (61)$$

### 2.1.3. Kraštinės sąlygos

Kraštinės sąlygos bedimensiniame dvimačiame bedimensiniame modelyje yra aprašomos taip:

$$D_S \frac{\partial \hat{S}}{\partial \hat{x}} = 0, \quad \hat{P}(\hat{x}, \hat{y}) = 0, \quad (\hat{x}, \hat{y}) \in \Gamma_{nl,x}, \quad (62)$$

$$D_U \frac{\partial \hat{U}}{\partial \hat{y}} \Big|_{(\hat{x}, \hat{y}) \in \Gamma_{nl,y}} = 0, \quad \hat{U} = \hat{S}, \hat{P}. \quad (63)$$

Dvimačiame modelyje derinimo sąlygos taikomos tarp fermento regiono, fermento nelygumų regiono ir difuzijos regiono  $x$  ir  $y$  kryptimis. Dvimačio biojutiklio modelio derinimo sąlygų bedimensinių lygčių išraiškos yra tokios:

$$\begin{aligned} \frac{D_{U,1}}{D_{S,1}} \times \frac{\partial \hat{U}_1}{\partial \hat{x}} &= \frac{D_{U,2}}{D_{S,1}} \times \frac{\partial \hat{U}_2}{\partial \hat{x}}, & U_1 &= U_2, & (\hat{x}, \hat{y}) &\in \Gamma_{1,2}, \\ \frac{D_{U,1}}{D_{S,1}} \times \frac{\partial \hat{U}_1}{\partial \hat{x}} &= \frac{D_{U,3}}{D_{S,1}} \times \frac{\partial \hat{U}_3}{\partial \hat{x}}, & U_1 &= U_3, & (\hat{x}, \hat{y}) &\in \Gamma_{1,3}, \\ \frac{D_{U,2}}{D_{S,1}} \times \frac{\partial \hat{U}_2}{\partial \hat{y}} &= \frac{D_{U,3}}{D_{S,1}} \times \frac{\partial \hat{U}_3}{\partial \hat{y}}, & U_2 &= U_3, & (\hat{x}, \hat{y}) &\in \Gamma_{2,3}. \end{aligned} \quad (64)$$

Sudarytas matematinis biojutiklio modelis yra sprendžiamas skaitiniu būdu.

## 2.2. Skaitinis modelis

Dvimatis biojutiklio modelis spęstas kintamų kryptčių metodu. Šiame poskyryje aprašytas bedimensinis sprendimo variantas, kuris buvo taikomas tyrimo metu.

### 2.2.1. Diskretusis tinklelis

Dvimatė biojutiklio modelio erdvė diskretizuota  $x$  ir  $y$  ašimis. Erdvei diskretizuoti  $x$  ašies kryptimi taikyti žingsniai  $h_{x,1}$  ir  $h_{x,2}$  atitinkamai fermento ir fermento nelygumų sluoksniui.

$$\begin{aligned}
h_{x,1} &= \frac{1}{N_d}, & h_{x,2} &= \frac{1}{N_\delta}, & N &= N_d + N_\delta, \\
\hat{x}_i &= \begin{cases} ih_{x,1} & \text{kai } i \in \{0 \dots N_d\}, \\ 1 + (i - N_d)h_{x,2} & \text{kai } i \in \{N_d + 1 \dots N\}; \end{cases}
\end{aligned} \tag{65}$$

kur  $N$  žymi tinklelio žingsnių kiekį  $x$  ašimi,  $N + 1$  atitinka tinklelio mazgų kiekį  $x$  ašies kryptimi.  $y$  ašies kryptimi erdvė diskretizuota žingsniu  $h_y$ :

$$\begin{aligned}
h_y &= \frac{1}{M}, & \hat{y}_j &= jh_y, & j &\in \{0 \dots M_b \dots M\}, \\
\hat{y}_M &= 1, & M_b &= \frac{\hat{b}}{h_y}.
\end{aligned} \tag{66}$$

$$\hat{t}_k = k\tau, \quad k \in \{0, 0.5, \dots, K - 0.5, K\}, \quad \hat{t}_K = \hat{T}. \tag{67}$$

Viso  $y$  ašies kryptimi sudaryta  $M$  tinklo žingsnių, atitinkamai  $M + 1$  mazgų.  $M_b$ -asis mazgas antrajame sluoksnyje žymi derinimo ribą tarp  $\Omega_2$  ir  $\Omega_3$  regionų.  $k$  yra diskretizuoto laiko indeksas, kuris, sprendžiant kintamų krypčių skirtuminiu metodu, turi pusines reikšmes.  $k = 0$  žymi skaičiavimų pradžią.

### 2.2.2. Skirtuminė schema

Kintamųjų krypčių metodas pirmąja iteracija spręstas  $x$  ašies atžvilgiu, antrąja –  $y$  ašies atžvilgiu. Dvimačiam biojutiklio modeliui sudaryta tokia skirtuminė schema:

$$\begin{aligned}
\frac{\hat{U}_{i,j}^{k-0.5} - \hat{U}_{i,j}^{k-1}}{\tau_{0.5}} &= \hat{D}_{U,l} \times \frac{\hat{U}_{i-1,j}^{k-0.5} - 2\hat{U}_{i,j}^{k-0.5} + \hat{U}_{i+1,j}^{k-0.5}}{h_{x,l}^2} \\
&\quad + \frac{\hat{U}_{i,j-1}^{k-1} - 2\hat{U}_{i,j}^{k-1} + \hat{U}_{i,j+1}^{k-1}}{h_y^2} + R_{i,j}^{k-1}, \\
\frac{\hat{U}_{i,j}^k - \hat{U}_{i,j}^{k-0.5}}{\tau_{0.5}} &= \hat{D}_{U,l} \times \frac{\hat{U}_{i-1,j}^{k-0.5} - 2\hat{U}_{i,j}^{k-0.5} + \hat{U}_{i+1,j}^{k-0.5}}{h_{x,l}^2} \\
&\quad + \frac{\hat{U}_{i,j-1}^k - 2\hat{U}_{i,j}^k + \hat{U}_{i,j+1}^k}{h_y^2} + R_{i,j}^{k-0.5},
\end{aligned} \tag{68}$$

$$l = \begin{cases} 1 & \text{kai } i \in \{1 \dots N_d - 1\}; \\ 2 & \text{kai } i \in \{N_d + 1 \dots N - 1\} \text{ ir } j \in \{1 \dots M_b - 1\}; \\ 3 & \text{kai } i \in \{N_d + 1 \dots N - 1\} \text{ ir } j \in \{M_b + 1 \dots M - 1\}; \end{cases}$$

$$R_{i,j}^k = \begin{cases} -\sigma^2 \frac{\hat{S}_{i,j}^k}{1 + \hat{S}_{i,j}^k} & \text{kai } U = S \text{ ir } l = 1, 2; \\ +\sigma^2 \frac{\hat{S}_{i,j}^k}{1 + \hat{S}_{i,j}^k} & \text{kai } U = P \text{ ir } l = 1, 2; \\ 0 & \text{kai } l = 3; \end{cases} \quad (69)$$

$$U = S, P;$$

$$i \in \{0 \dots N_d - 1\} \cup \{N_d + 1 \dots N - 1\},$$

$$j \in \begin{cases} \{1 \dots M - 1\} & \text{kai } i \in \{1 \dots N_b - 1\}, \\ \{1 \dots M_b - 1\} \cup \{M_b + 1 \dots M - 1\} & \text{kai } i \in \{N_b + 1 \dots N - 1\}. \end{cases}$$

čia  $\tau_{0.5} = \tau/2$  – pusinis laiko žingsnis,  $h_{x,l}$  – tinklelio žingsnio dydis  $x$  ašies kryptimi  $l$  sluoksnyje. Kraštinės ir derinimo sąlygos sprendžiant  $x$  ašimi aprašomos taip:

$$\begin{aligned} \hat{S}_{0,j}^{k-0.5} &= \hat{S}_{1,j}^{k-0.5}, & \hat{P}_{0,j}^{k-0.5} &= 0, \\ \hat{S}_{N,j}^{k-0.5} &= \hat{S}_0, & \hat{P}_{N,j}^{k-0.5} &= 0, \end{aligned} \quad j \in \{1 \dots M - 1\}, \quad (70)$$

$$\hat{U}_{i,0}^{k-0.5} = \hat{U}_{i,1}^{k-0.5}, \quad \hat{U}_{i,M-1}^{k-0.5} = \hat{U}_{i,M}^{k-0.5}, \quad i \in \{1 \dots N - 1\}, \quad (71)$$

$$\hat{D}_{\hat{U},1} \frac{\hat{U}_{i,j}^{k-0.5} - \hat{U}_{i-1,j}^{k-0.5}}{h_{x,1}} = \hat{D}_{\hat{U},L} \frac{\hat{U}_{i+1,j}^{k-0.5} - \hat{U}_{i,j}^{k-0.5}}{h_{x,L}},$$

$$L = \begin{cases} 2 & \text{kai } j \in \{1 \dots M_b\}, \\ 3 & \text{kai } j \in \{M_b + 1 \dots M - 1\}. \end{cases} \quad (72)$$

Kraštinės ir derinimo sąlygų išraiškos sprendžiant  $y$  ašiai yra pateikiamos:

$$\hat{U}_{i,0}^k = \hat{U}_{i,1}^k, \quad \hat{U}_{i,M-1}^k = \hat{U}_{i,M}^k, \quad i \in \{1 \dots N - 1\}, \quad (73)$$

$$\begin{aligned} \hat{S}_{0,j}^k &= \hat{S}_{1,j}^k & \hat{S}_{N,j}^k &= \hat{S}_0, \\ \hat{P}_{0,j}^k &= 0, & \hat{P}_{N,j}^k &= 0, \end{aligned} \quad j \in \{0 \dots M\}. \quad (74)$$

$$\hat{D}_{\hat{U},2} \frac{\hat{U}_{i,j}^k - \hat{U}_{i,j-1}^k}{h_y} = \hat{D}_{\hat{U},3} \frac{\hat{U}_{i,j+1}^k - \hat{U}_{i,j}^k}{h_y}, \quad i \in \{N_b + 1 \dots N - 1\}. \quad (75)$$

### 2.3. Sprendimas

Kaip pateikta teorinėje dalyje, kintamų krypčių metodas sprendžiamas keičiant kryptis, pagal kurią sistema sprendžiama neišreikštiniu būdu. Modelis suskaidomas į juostas sprendžiamos ašies kryptimi, kurios yra sprendžiamos neišreikštiniu būdu. Šiame poskyryje pateikiamas neišreikštinio skirtuminio metodo variantas, tinkantis naudoti kartu su kintamų krypčių metodu.

Toliau pateikiamas dvimačio biojutiklio modelio su fermento nelygumų sluoksniu sprendimas taikant kintamų krypčių metodą. Modelį sprendžiant  $x$  ir  $y$  ašimis apskaičiuojamos juostos taikant neišreikštinį skirtuminį metodą. Šis metodas aprašomas taip. (34)-(36) lygtys išlieka nepakitusios, kitos lygtys keičiamos bedimensiniu pavidalu:

$$a_{U,i} = \begin{cases} -\frac{\tau_{0.5}\hat{D}_{U,1}}{h_\alpha^2} & \text{kai } i \in \{1 \dots \Theta_m - 1\}, \\ -\frac{\hat{D}_{U,1}}{h_\alpha} & \text{kai } i = \Theta_m, \\ -\frac{\tau_{0.5}\hat{D}_{U,2}}{h_\beta^2} & \text{kai } i \in \{\Theta_m + 1 \dots \Theta\}; \end{cases}$$

$$b_{U,i} = \begin{cases} 1 + \frac{2\tau_{0.5}\hat{D}_{U,1}}{h_\alpha^2} & \text{kai } i \in \{1 \dots \Theta_m - 1\}, \\ \frac{\hat{D}_{U,1}}{h_\alpha} + \frac{\hat{D}_{U,2}}{h_\beta} & \text{kai } i = \Theta_m, \\ 1 + \frac{2\tau_{0.5}\hat{D}_{U,2}}{h_\beta^2} & \text{kai } i \in \{\Theta_m + 1 \dots \Theta\}; \end{cases} \quad (76)$$

$$c_{U,i} = \begin{cases} -\frac{\tau_{0.5}\hat{D}_{U,1}}{h_\alpha^2} & \text{kai } i \in \{1 \dots \Theta_m - 1\}, \\ -\frac{\hat{D}_{U,2}}{h_\beta} & \text{kai } i = \Theta_m, \\ -\frac{\tau_{0.5}\hat{D}_{U,2}}{h_\beta^2} & \text{kai } i \in \{\Theta_m + 1 \dots \Theta\}; \end{cases}$$

$$f_{U,i} = \begin{cases} \hat{U}_{i,j}^{k-1} + R & \text{kai } i \in \{1 \dots \Theta_m - 1\}, \\ 0 & \text{kai } i = \Theta_m, \\ \hat{U}_{i,j}^{k-1} + R & \text{kai } i \in \{\Theta_m + 1 \dots \Theta\}; \end{cases}$$

$$R = \begin{cases} -\sigma^2 \frac{\tau_{0.5}\hat{S}}{1+\hat{S}} & \text{kai } U = S, \\ +\sigma^2 \frac{\tau_{0.5}\hat{S}}{1+\hat{S}} & \text{kai } U = P; \end{cases}$$

$$x \text{ krypčiai : } \begin{cases} l \in \{1,2\}, \\ h_\alpha = h_{x,1}, & h_\beta = h_{x,2}, \\ \Theta_m = N_d, & \Theta = N; \end{cases} \quad (77)$$

$$y \text{ krypčiai : } \begin{cases} l \in \{1,2,3\}, \\ h_\alpha = h_\beta = h_y, \\ \Theta_m = M_b, & \Theta = M, \\ \gamma_l = \begin{cases} 1 & \text{kai } l \in \{1,2\}, \\ 0 & \text{kai } l = 3, \end{cases} \end{cases}$$

Išreikštinės skirtuminės schemos dėmenys perkeliama prie laisvojo nario  $f_{U,i}$  pagal formules (41).

Modelį išsprendus abejomis kryptimis laikoma, jis sprendžiamas toliau iteratyviai kintamų krypčių metodu, kol  $t = t_K$ .

### 3. Biojutiklio su fermento sluoksnio nelygumais modelis vienmatėje erdvėje

Šioje dalyje aprašomas aproksimuotas dvimačio biojutiklio modelio su fermento nelygumų sluoksniu variantas. Pirmasis biojutiklio sluoksnis aproksimuojamas prarandant medžiagų pernešimą  $y$  kryptimi, antrasis sluoksnis yra homogenizuojamas, t.y. fermentinė reakcija sluoksnyje projektuojama, kaip vykstanti dalinai, šią dalį apibrėš reakcijos koeficientas antrajame sluoksnyje  $\gamma_2$ .

#### 3.1. Matematinis modelis

Reakcijos koeficientas antrame sluoksnyje atitinka fermento ploto dalį nelygumų sluoksnyje:

$$\gamma_2 = \frac{b\delta}{a\delta} = \hat{b}, \quad (78)$$

kur  $a, b$  – dvimačio biojutiklio modelio fermento nelygumų geometrijos parametrai.

##### 3.1.1. Vyksmo sąlygos

$$\frac{\partial \hat{U}_l}{\partial \hat{t}} = \hat{D}_{U,l} \frac{\partial^2 \hat{U}_l}{\partial \hat{x}^2} + \gamma_l R(\sigma, \hat{S}), \quad (79)$$

$$\hat{x} \in (0, 1) \cup (1, 1 + \hat{\delta}), \quad \hat{t} > 0, \quad l \in \{1, 2\},$$

$$R(\sigma, \hat{S}) = \begin{cases} -\sigma^2 \frac{\hat{S}}{1+\hat{S}} & \text{kai } U = S, \\ +\sigma^2 \frac{\hat{S}}{1+\hat{S}} & \text{kai } U = P; \end{cases} \quad (80)$$

kur  $\gamma_l$  reakcijos koeficientas vienmačiame modelyje:

$$\gamma_l \in \begin{cases} [1] & \text{kai } l = 1, \\ (0, 1) & \text{kai } l = 2. \end{cases} \quad (81)$$

##### 3.1.2. Pradinės sąlygos

Antrajame aproksimuoto biojutiklio sluoksnyje substrato koncentracija modeliuojama difuzijos srities ploto daliai dvimačiame modelyje, t.y.  $\gamma_2$ .

$$\begin{aligned} \hat{S}(\hat{x}, 0) &= 0, & \hat{x} &\in [0, 1), \\ \hat{S}(\hat{x}, 0) &= \gamma_2 \times S_0, & \hat{x} &\in [1, 1 + \hat{\delta}), \\ \hat{S}(\hat{x}, 0) &= S_0, & \hat{x} &= 1 + \hat{\delta}, \\ \hat{P}(\hat{x}, 0) &= 0, & \hat{x} &\in [0, 1 + \hat{\delta}]. \end{aligned} \quad (82)$$

##### 3.1.3. Kraštinės sąlygos

Sąlygos modelio kraštuose ir sluoksnių sandūros vietose aprašomos taip:

$$\begin{aligned}
D_S \frac{\partial \hat{S}}{\partial \hat{t}} \Big|_{\hat{x}=0} &= 0, \quad \hat{P}(0, \hat{t}) = 0, \\
\hat{S}(1 + \hat{\delta}, \hat{t}) &= \hat{S}_0, \quad \hat{P}(1 + \hat{\delta}, \hat{t}) = 0, \\
\hat{t} &\geq 0.
\end{aligned} \tag{83}$$

$$\begin{aligned}
\hat{D}_{U,1} \frac{\partial \hat{U}_1}{\partial \hat{x}} \Big|_{\hat{x}=1^-} &= \hat{D}_{U,2} \frac{\partial \hat{U}_2}{\partial \hat{x}} \Big|_{\hat{x}=1^+}, \\
\hat{U}_1(1, \hat{t}) &= \hat{U}_2(1, \hat{t}).
\end{aligned} \tag{84}$$

## 3.2. Skaitinis modelis

Vienmatis matematinis modelis spręstas neišreikštiniu baigtinių skirtumų metodu.

### 3.2.1. Diskretusis tinklelis

Pažymėkime diskrečių žingsnių kiekį fermento sluoksnyje  $N_d$ , o fermento nelygumų sluoksnyje  $N_\delta$ . Viso žingsnių kiekį  $x$  kryptimi pažymėkime  $N$ :

$$\begin{aligned}
h_{x,1} &= \frac{\hat{d}}{N_d} = \frac{1}{N_d}, \quad h_{x,2} = \frac{\hat{\delta}}{N_\delta}, \quad N = N_d + N_\delta, \\
\hat{x}_i &= \begin{cases} ih_{x,1} & \text{kai } i \in \{0 \dots N_d\}, \\ 1 + (i - N_d)h_{x,2} & \text{kai } i \in \{N_d + 1 \dots N\}; \end{cases}
\end{aligned} \tag{85}$$

$$\hat{t}_k = k\tau, \quad k \in \{0, 1, \dots, K - 1, K\}, \quad \hat{t}_K = \hat{T}, \tag{86}$$

čia  $h_l$  yra tinklelio žingsnio dydis  $l$  sluoksnyje.  $N_d + 1$  atitinka mazgų skaičių fermento sluoksniu srityje  $x$  ašimi,  $N + 1$  atitinka mazgų skaičių visame modelyje  $x$  ašimi. Diskrečius taškus tinklelyje pažymėkime:

$$\hat{U}_i^k = \hat{U}(\hat{x}_i, \hat{t}_k). \tag{87}$$

### 3.2.2. Vyksmo sąlygos

Vienmačiame modelyje vyksmo sąlygų išraiškos yra tokios:

$$\frac{\hat{U}_i^k - \hat{U}_i^{k-1}}{\tau} = \hat{D}_{U,l} \frac{\hat{U}_{i-1}^k - 2\hat{U}_i^k + \hat{U}_{i+1}^k}{h_{x,l}^2} + \gamma_l R(\sigma, \hat{S}),$$

$$l = \begin{cases} 1 & \text{kai } i \in 1 \dots N_d - 1, \\ 2 & \text{kai } i \in N_d + 1 \dots N - 1; \end{cases}$$

$$\gamma_l = \begin{cases} 1 & \text{kai } l = 1, \\ \gamma_{const} & \text{kai } l = 2; \end{cases} \quad (88)$$

$$R(\sigma, \hat{S}) = \begin{cases} -\sigma^2 \frac{\hat{S}}{1+\hat{S}} & \text{kai } U = S, \\ +\sigma^2 \frac{\hat{S}}{1+\hat{S}} & \text{kai } U = P; \end{cases}$$

kai  $i \in \{0 \dots N_d - 1\} \cup \{N_d + 1 \dots N - 1\}$ .

Pradinės sąlygos vienmačiame modelyje aprašomos taip:

$$\begin{aligned} \hat{S}_i^0 &= 0, & \text{kai } i \in [0 \dots N_d), \\ \hat{S}_i^0 &= \gamma_2 \hat{S}_0, & \text{kai } i \in [N_d \dots N), \\ \hat{S}_i^0 &= \hat{S}_0, & \text{kai } i = N, \\ \hat{P}_i^0 &= 0, & \text{kai } i \in [0 \dots N]. \end{aligned} \quad (89)$$

Kraštinių sąlygų reikšmės pateikiamos taip:

$$\hat{S}_0^k = \hat{S}_1^k, \quad \hat{S}_N^k = \hat{S}_0, \quad \hat{P}_0^k = 0, \quad \hat{P}_N^k = 0, \quad k > 0. \quad (90)$$

$$\hat{D}_{\hat{U},1} \frac{\hat{U}_i^k - \hat{U}_{i-1}^k}{h_{x,1}} = \hat{D}_{\hat{U},2} \frac{\hat{U}_{i+1}^k - \hat{U}_i^k}{h_{x,2}}. \quad (91)$$

### 3.3. Sprendimas

Vienmatis biojutiklio modelis sprendžiamas neišreikštiniu skirtuminiu metodu, aprašytu teorijos dalyje. (34)-(36) lygtys išlieka nepakitusios, kitos lygtys keičiamos bedimensiniu pavidalu:

$$\begin{aligned}
a_{U,i} &= \begin{cases} -\frac{\tau \hat{D}_{U,1}}{h_{x,1}^2} & \text{kai } i \in \{1 \dots N_d - 1\}, \\ -\frac{\hat{D}_{U,1}}{h_{x,1}} & \text{kai } i = N_d, \\ -\frac{\tau \hat{D}_{U,2}}{h_{x,1}^2} & \text{kai } i \in \{N_d + 1 \dots N\}; \end{cases} \\
b_{U,i} &= \begin{cases} 1 + \frac{2\tau \hat{D}_{U,1}}{h_{x,1}^2} & \text{kai } i \in \{1 \dots N_d - 1\}, \\ \frac{\hat{D}_{U,1}}{h_{x,1}} + \frac{\hat{D}_{U,2}}{h_{x,2}} & \text{kai } i = N_d, \\ 1 + \frac{2\tau \hat{D}_{U,2}}{h_{x,2}^2} & \text{kai } i \in \{N_d + 1 \dots N\}; \end{cases} \quad (92)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
c_{U,i} &= \begin{cases} -\frac{\tau \hat{D}_{U,1}}{h_{x,1}^2} & \text{kai } i \in \{1 \dots N_d - 1\}, \\ -\frac{\hat{D}_{U,2}}{h_{x,2}} & \text{kai } i = N_d, \\ -\frac{\tau \hat{D}_{U,2}}{h_{x,2}^2} & \text{kai } i \in \{N_d + 1 \dots N\}; \end{cases} \\
f_{U,i} &= \begin{cases} U_{i,j}^{k-1} + R & \text{kai } i \in \{1 \dots N_d - 1\}, \\ 0 & \text{kai } i = N_d, \\ U_{i,j}^{k-1} + \gamma_l R & \text{kai } i \in \{N_d + 1 \dots N\}; \end{cases} \quad (93) \\
R &= \begin{cases} -\sigma^2 \frac{\tau \hat{S}}{1 + \hat{S}} & \text{kai } U = S, \\ +\sigma^2 \frac{\tau \hat{S}}{1 + \hat{S}} & \text{kai } U = P; \end{cases}
\end{aligned}$$

čia  $\lambda_{const}$  žymi reakcijos koeficientą antrajame vienmačio biojutiklio sluoksnyje.

Sudaryta lygčių sistema sprendžiama trijstrižainės matricos būdu naudojant teorinėje dalyje pateiktą eliminavimo algoritmą iki kompiuterinis biojutiklio modelis pagal (44) pasiekia pusiausvyros sąlygas.



## 4. BIOJUTIKLIO DVIMAČIO MODELIO APROKSIMAVIMO PAKLAIDA

Tyrimo metu analizuota dvimačio biojutiklio modelio su fermento nelygumų sluoksniu aproksimacijos paklaida prie skirtingų dvimačio modelio parametrų. Dvimatis modelis, naudotas tyrime, pateiktas 2-ame skyriuje, aproksimuotas vienmatis modelis pateiktas 3-ajame darbo skyriuje.

Kompiuteriniai sprendiniai, grįsti skaitinėmis schemomis, įgyvendinti Python programavimo kalba. Dėl didelio skaičiavimų kiekio modeliavimas buvo atliktas Vilniaus universiteto Matematikos ir informatikos fakulteto paskirstytų skaičiavimų tinkle. Buvo sukurta programa, kiekvieną biojutiklio modelį skaičiuojanti atskiroje gijoje, bei skaičiavimo rezultatus išvedanti į išvesties failą. Gauti skaičiavimų rezultatai apdoroti ir grafiškai pateikti naudojant programą MATLAB.

Biojutiklių skaičiavimai buvo atliekami keičiant fermento nelygumo sluoksnio parametrus, difuzijos modulį, pradinę substrato koncentraciją, fermento sluoksnio storį. Kiekvienas biojutiklio modelis unikaliu parametrų rinkiniu buvo sprendžiamas dviem etapais. Originalus biojutiklio modelis dvimatėje erdvėje buvo sprendžiamas pirmu, aproksimuotas modelis vienmatėje erdvėje spręstas antru etapu.

Fermento nelygumo sluoksnio geometrijos – atstumas tarp vieno fermento nelygumo pradžios ir gretimų nelygumų pabaigos  $y$  ašimi  $a$ , atstumas tarp gretimų fermento nelygumų  $b$  ir fermento nelygumo dydis  $\delta$  – buvo skaičiuojamos santykiyje su fermento sluoksnio storium  $d$ . Įvesti trys nauji kintamieji:

$$\alpha = \frac{a}{d} = \hat{a}, \quad \beta = \frac{b}{a} = \hat{b}, \quad \lambda = \frac{\delta}{d} = \hat{\delta}. \quad (94)$$

Skaičiavimų rezultatai saugomi rezultatų masyve. Rezultatų masyvas atspindi fiksuotas parametrų reikšmes ir modeliavimo rezultatus:  $\langle \sigma, d, \alpha, \beta, \lambda, S_0, V_{max}, I_V, I_D, E_I \rangle$ , kur  $I_D$  - dvimačiu modeliu apskaičiuotas srovės stipris,  $I_V$  – aproksimuotu vienmačiu modeliu apskaičiuotas srovės stipris,  $E_I$  – dvimačio modelio aproksimavimo paklaida, apskaičiuojama:

$$E_I = \frac{|I_D - I_V|}{I_D} \times 100\%. \quad (95)$$

Kitų parametrų reikšmės, naudotos tyrime, tokios:  $D_S = D_P = 3.0 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$ ,  $K_M = 10^{-7} \text{ mol/cm}^3$ ,  $n_e = 2$ ,  $\varepsilon = 10^{-4}$ .

Homogenizuojamame antrojo biojutiklio sluoksnio dvimačiame modelyje difuzijos koeficientas lygus tiek substratui, tiek produktui. Dėl tos priežasties homogenizuotame vienmačio modelio sluoksnyje naudotas tas pats difuzijos koeficientas, lygus efektyviam difuzijos koeficientui:

$$D_S = D_P = D^*, \quad (96)$$

kur  $D^*$  - efektyvusis difuzijos koeficientas aproksimuotame modelyje. Difuzijos modulis

atspindi, kuris procesas – fermentinė reakcija ar difuzija – dominuoja biojutiklio procese.  $\sigma < 1.0$  reiškia, kad fermentinė reakcija dominuoja ir biojutiklis kontroliuojamas difuzinio proceso, ir atvirkščiai, prie  $\sigma > 1.0$  difuzinis procesas dominuoja ir biojutiklis valdomas fermentinio proceso.

#### 4.1. Aproximavimo paklaida pagal fermento nelygumų geometriją

Šiuo tyrimu siekta nustatyti kaip fermento nelygumų sluoksnio geometrija įtakoja dvimačio modelio aproximavimo paklaidą. Fermento nelygumų aibę sudaro santykiniai dydžiai  $\alpha$ ,  $\beta$  ir  $\lambda$ . Šių parametrų reikšmės parinktos pagal darbe [BIK<sup>+</sup>03] pateiktas reikšmes išplėtus  $\lambda$  intervalą:

$$\alpha = 1, 2, 4; \quad \beta = 0.25, 0.5, 0.75; \quad \lambda = \left\{ 0, \frac{1}{N_c}, \frac{2}{N_c}, \dots, \frac{N_c}{N_c} \right\}, \quad N_c = 10. \quad (97)$$

Fermento sluoksnis fiksuotas dydžiu  $d = 0.01$  cm. Šis dydis parinktas pagal darbą, kuriame tirtos dvimačio biojutiklio modelio su fermentų nelygumų sluoksniu savybės, [BIK<sup>+</sup>03]. Vienmačio modelio kintamasis  $\gamma_2$  buvo keičiamas kartu su dvimačio modelio geometrija:

$$\gamma_2 = \frac{b}{a} = \beta. \quad (98)$$

Šis tyrimas buvo atliktas prie skirtingų  $\sigma$  reikšmių, bei prie skirtingų  $S_0$  reikšmių, t.y. esant  $S_0 \ll K_M$  ir  $S_0 \gg K_M$ :

$$\sigma_f = 0.25, 4; \quad S_0 = 10^{-9}, 10^{-5} \text{ M/cm}^3; \quad (99)$$

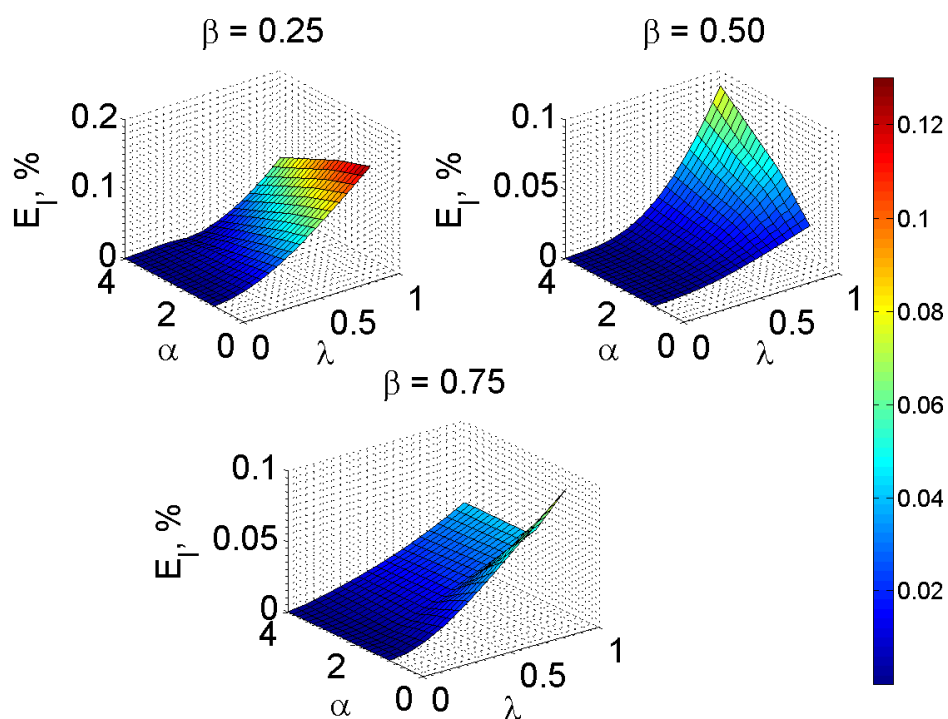
kur  $\sigma_f$  – fiksuota  $\sigma$  reikšmė. Difuzijos modulis tyrimo metu buvo keičiamas koreguojant fermentinės reakcijos maksimalaus greičio konstantą:

$$V_{max}(\sigma_f) = \frac{\sigma_f^2 K_m D_{S,1}}{d^2}. \quad (100)$$

##### 4.1.1. Aproximavimo paklaida prie $S_0 \ll K_M$

(2) ir (3) pav. pateikta dvimačio modelio su fermento nelygumų sluoksniu aproximacijos paklaida prie  $S_0 \ll K_M$ . Pastebima, kad tiriant aproximacijos paklaidą prie nurodytų reikšmių, aproximacijos paklaida neviršijo 0.1 %. Aproximacijos paklaida daugeliu atveju didėjo plėtėjant fermento nelygumų sluoksniui  $\lambda$ , tačiau prie tam tikrų sąlygų  $\lambda$  pakankamai išplatėjant aproximacijos paklaida nukrisdavo. Pavyzdžiui, prie  $\sigma = 4$  ir  $\alpha = 1$ ,  $E_I$  imdavo mažėti nuo tam tikro dydžio  $\lambda$  ir kuo didesnė fermento dalis fermento nelygumų sluoksnyje  $\beta$ , tuo pagal  $\lambda$  aproximavimo paklaida pradėdavo mažėti anksčiau: prie  $\beta = 0.25$  ši riba yra  $\lambda = 0.9$ , prie  $\beta = 0.75$  ji yra  $\lambda = 0.5$ .

Fermento geometrijų  $\alpha$  ir  $\beta$  įtaka aproximavimo paklaidai didžiąja dalimi atvejų priklauso nuo  $\sigma$  ir  $\lambda$  reikšmių. Pavyzdžiui, biojutiklio jautriui esant  $\sigma = 4$ , aproximavimo paklaida yra didesnė prie didesnių  $\alpha$  reikšmių, ir mažėjo didėjant  $\beta$  reikšmėms. Pakeitus  $\sigma$  į 0.25,



**2 pav.** Dvimačio biojutiklio modelio su fermento nelygumų sluoksniu aproksimavimo paklaida,  $S_0 = 10^{-9} \text{ M/cm}^3 \ll K_M$ ,  $d = 0.01 \text{ cm}$ ,  $\sigma = 0.25$

aproksimavimo paklaida taip pat mažėjo didėjant  $\beta$  (išskyrus konfigūraciją, kai  $\beta = 0.75$  ir  $\alpha = 1$ ), bet  $\alpha$  jau tapo priklausoma nuo  $\beta$ : prie  $\beta = 0.25$  aproksimavimo paklaida didėjo prie didesnių  $\alpha$  reikšmių, tuo tarpų prie  $\beta = 0.5$  didesnės  $\alpha$  reikšmės paklaidą mažino.

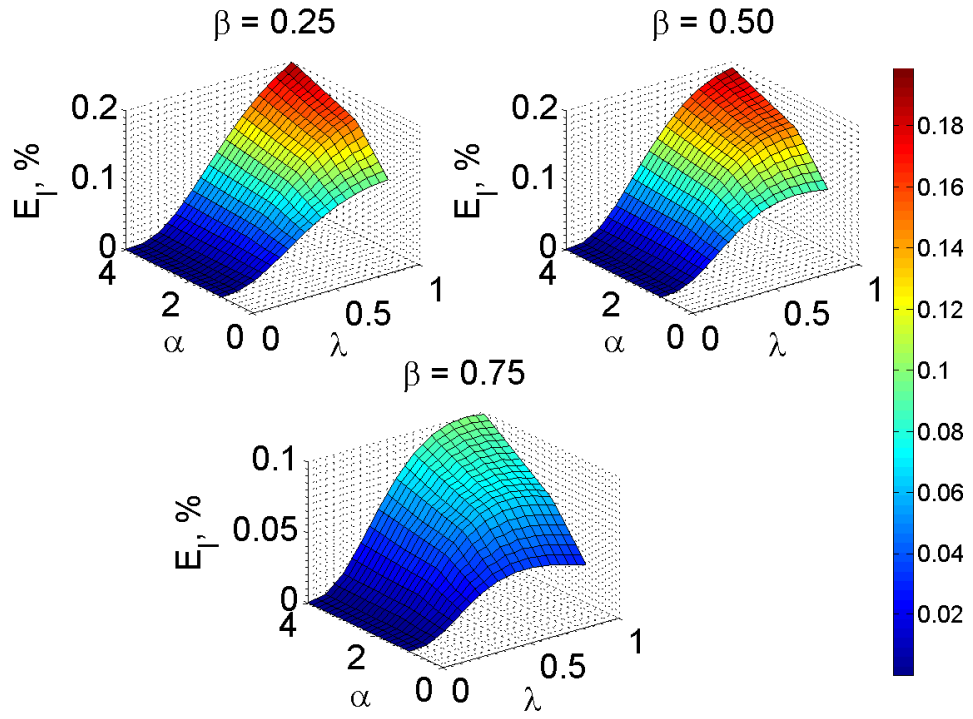
Esant  $S_0 \ll K_M$ , rezultatai rodo, kad, aproksimuotą modelį galima taikyti prie visų naudotų fermento nelygumų sluoksnio geometrijos reikšmių, jeigu tenkina 0.2 % modeliavimo paklaida. Su 0.1 % paklaida galima skaičiuoti prie  $\beta = 0.75$  ir  $\sigma = 4$  bei prie beveik visų  $\alpha$  ir  $\beta$  reikšmių biojutiklio jautriui esant  $\sigma = 0.25$ , išskyrus atvejus, kada  $\beta = 0.5$  ir  $\alpha < 2$ . Skaičiuojant prie mažų fermento nelygumų sluoksnio reikšmių  $\lambda < 0.2$ , aproksimuotu biojutiklio modeliu galima skaičiuoti su mažesne kaip 0.01 % paklaida.

#### 4.1.2. Aproksimavimo paklaida prie $S_0 \gg K_M$

Esant dideliui substrato koncentracijos kiekiui, aproksimavimo paklaidos dinamika pasikeičia. 4 ir 5 pav. pavaizduota aproksimavimo paklaidos priklausomybė nuo fermento nelygumų geometrijos prie  $S_0 \gg K_M$ .

Rezultatai rodo, kad didėjant fermento nelygumų sluoksniui pagal  $\lambda$ , didėja aproksimavimo paklaida. Prie  $\sigma = 0.25$  ir  $\beta = 0.5$  galima pastebėti, kad nuo  $\lambda \approx 0.8$  aproksimavimo paklaida ima stabilizuotis ir nepastebimai mažėti.

Prie didelės substrato koncentracijos aproksimavimo paklaida tampa tiesiogiai priklausoma nuo  $\alpha$  – didėjant šiam dydžiui, aproksimavimo paklaida mažėja. Įdomu, kad dydis  $\alpha$  nedaro įtakos fermento santykiniam plotui fermento nelygumų sluoksnyje, t.y. vienmatis matematinis



**3 pav.** Dvimačio biojutiklio modelio su fermento nelygumų sluoksniu aproksimavimo paklaida,  $S_0 = 10^{-9} \text{ M/cm}^3 \ll K_M$ ,  $d = 0.01 \text{ cm}$ ,  $\sigma = 4.00$

modelis invariantiškas šiam dydžiui.

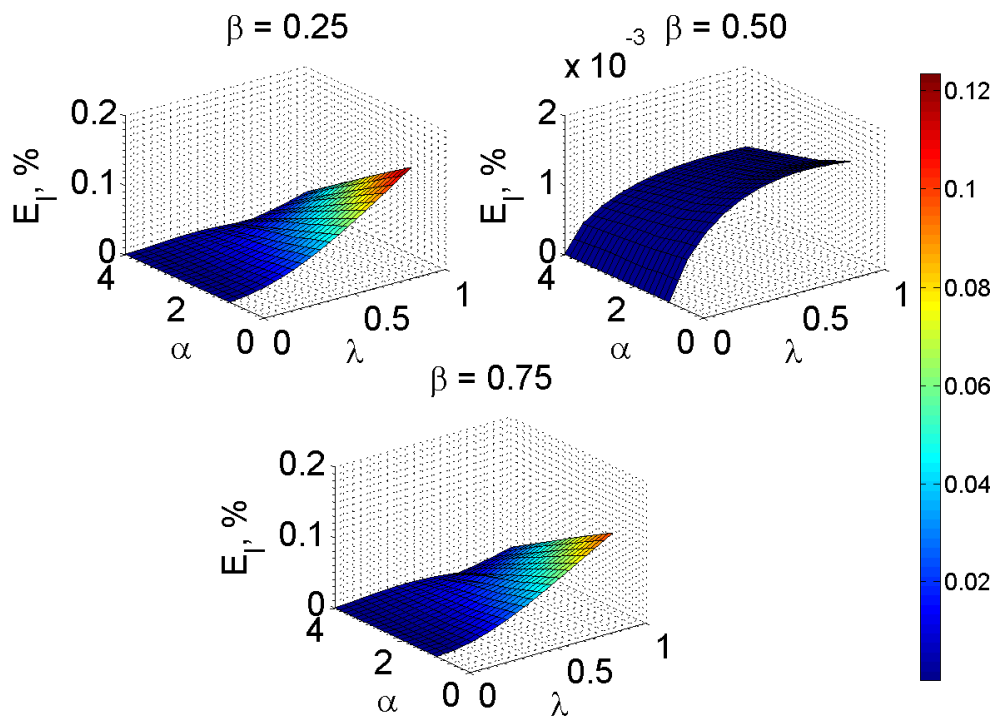
Tiek prie  $\sigma = 0.25$ , tiek  $\sigma = 4$  pastebima, kad mažiausios aproksimavimo paklaidos yra prie vidutinio fermento nelygumų sluoksnio užpildymo,  $\beta = 0.5$ . Jos yra net apie 100 kartų mažesnės už paklaidas prie  $\beta = 0.25, 0.75$ . Tokia paklaidos dinamika yra paaiškinama  $I_V$  ir  $I_D$  tarpusavio santykiu: didėjant fermento santykiniam kiekiui  $\beta$ ,  $I_V$  mažėja  $I_D$  atžvilgiu. Prie  $\beta = 0.5$  šis skirtumas tarp  $I_V$  ir  $I_D$  yra minimalus, o prie didesnių  $\beta$  ima didėti. Aproksimavimo paklaidos formulėje esantis modulis panaikina informaciją apie tai, kuris iš dydžių  $I_V$  ir  $I_D$  yra didesnis.

Aproksimuotą modelį prie  $S_0 \ll K_M$  ir naudotų modelio parametrų reikšmių tikslinga taikyti, jeigu tenkina aproksimavimo paklaida  $E_I = 0.2\%$ . Aproksimavimo paklaida  $E_I = 0.1\%$  pasiekama prie  $\alpha < 2$  arba prie  $\beta = 0.5$ . Pastebima, kad su  $0.001\%$  paklaida galima naudoti aproksimuotą modelį prie  $\beta = 0.5$ .

## 4.2. Aproksimavimo paklaida pagal fermento sluoksnio storį

Šiame poskyryje pateikti fermento sluoksnio storio priklausomybės nuo aproksimavimo paklaidos tyrimo rezultatai. Be fermento sluoksnio storio  $d$  buvo keičiamas fermento nelygumų sluoksnio storis  $\delta$  prie  $S_0 = 10^{-9} \text{ M/cm}^3 \ll K_M$  ir  $S_0 = 10^{-5} \text{ M/cm}^3 \gg K_M$ . Difuzijos modulis buvo perskaičiuojamas atitinkamai keičiant fermento sluoksnio storį  $d$ :

$$\sigma(d_f) = \sqrt{\frac{V_{max}d_f^2}{D_S K_M}}, \quad (101)$$



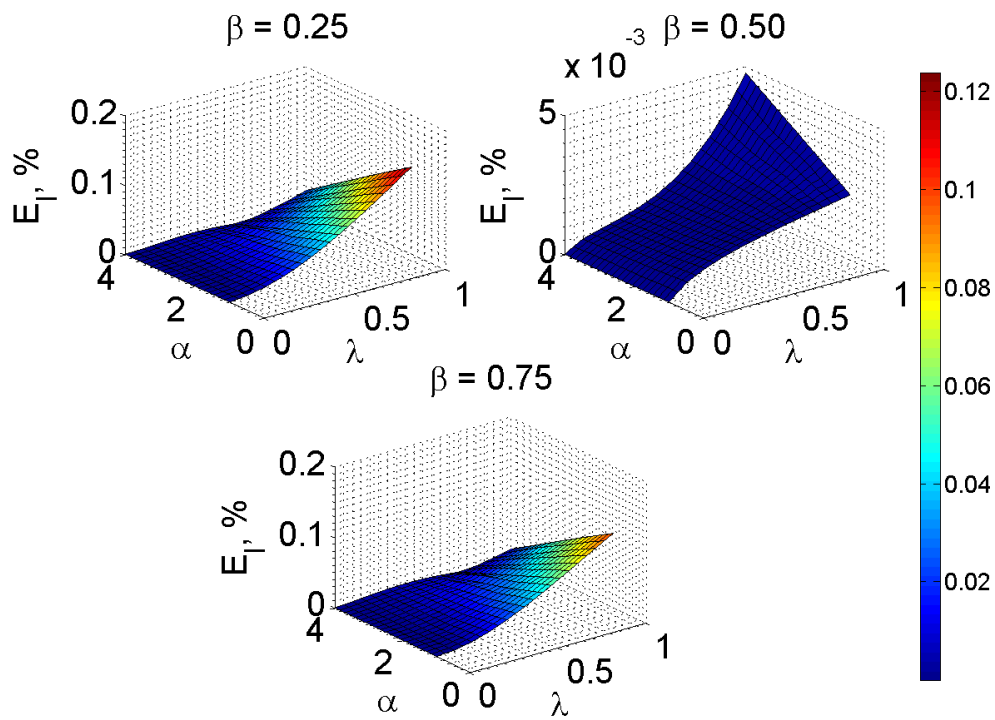
**4 pav.** Dvimačio biojutiklio modelio su fermento nelygumų sluoksniu aproksimavimo paklaida,  $S_0 = 10^{-5} \text{ M/cm}^3 \gg K_M$ ,  $d = 0.01 \text{ cm}$ ,  $\sigma = 0.25$

kur  $d_f$  – fiksuota  $d$  reikšmė. Maksimalus fermentinės reakcijos greitis  $V_{max}$  tyrimo metu buvo pastovus  $V_{max} = 10^{-7} \text{ M/cm}^3/\text{s}$ , Michaelis-Menten konstanta  $K_M = 10^{-7} \text{ M/cm}^3$ . Fermento nelygumų geometrijos reikšmės buvo fiksuotos  $\alpha = 2$ ,  $\beta = 0.5$ .

6 pav. pateikta aproksimavimo paklaida pagal  $d$  ir  $\lambda$  prie  $S_0 \ll K_M$  ir  $S_0 \gg K_M$ . Rezultatai rodo, kad su visomis naudotomis parametų reikšmėmis aproksimavimo paklaida prie  $S_0 \gg K_M$  buvo mažesnė nei prie  $S_0 \ll K_M$ . Modeliuojant prie  $S_0 = 10^{-9} \text{ M/cm}^3$ , aproksimavimo paklaida siekė 0.57 %, tuo tarpu prie  $S_0 = 10^{-5} \text{ M/cm}^3$  paklaida nepakilo daugiau kaip iki 0.08 %.

Didėjant  $\lambda$ , aproksimavimo paklaida kilo abiem substrato koncentracijos atvejais (išskyrus prie  $S_0 = 10^{-5} \text{ M/cm}^3$ ,  $\lambda = 0.4$ ,  $d = 0.001, 0.002 \text{ cm}$  ji buvo šiek tiek pakilusi lyginant su  $\lambda = 0.5$ ), tačiau paklaidos ekstremumas pagal parametrus skyrėsi: substrato koncentracijai esant  $S_0 = 10^{-5} \text{ M/cm}^3$  didžiausios paklaidos reikšmės fiksuotos prie  $d \leq 0.002 \text{ cm}$  ir  $\lambda > 0.3$ , tuo tarpu substrato koncentracijai esant  $S_0 = 10^{-5} \text{ M/cm}^3$ , paklaidos ekstremumas fiksuotas prie  $d = 0.003 \text{ cm}$  ir  $\lambda = 1.0$ .

Rezultatai rodo, kad mažiausios modeliavimo paklaidos pagal  $d$  pastebimos prie  $S_0 = 10^{-5} \text{ M/cm}^3$  substrato koncentracijos fermento sluoksniui esant  $0.004 < d < 0.008 \text{ cm}$ , kur paklaida prie  $\lambda = 0.1$  svyruoja apie  $5 \times 10^{-3} \%$ , prie  $d = 0.006 \text{ cm}$  nusileisdama iki  $3.8 \times 10^{-3} \%$ . Substrato koncentracijai esant  $S_0 = 10^{-9} \text{ M/cm}^3$  mažiausia aproksimavimo paklaida pagal  $d$  fiksuota prie  $d = 0.01 \text{ cm}$ , kuri prie  $\lambda = 1.0$  nukrito iki  $3.0 \times 10^{-2} \%$ .



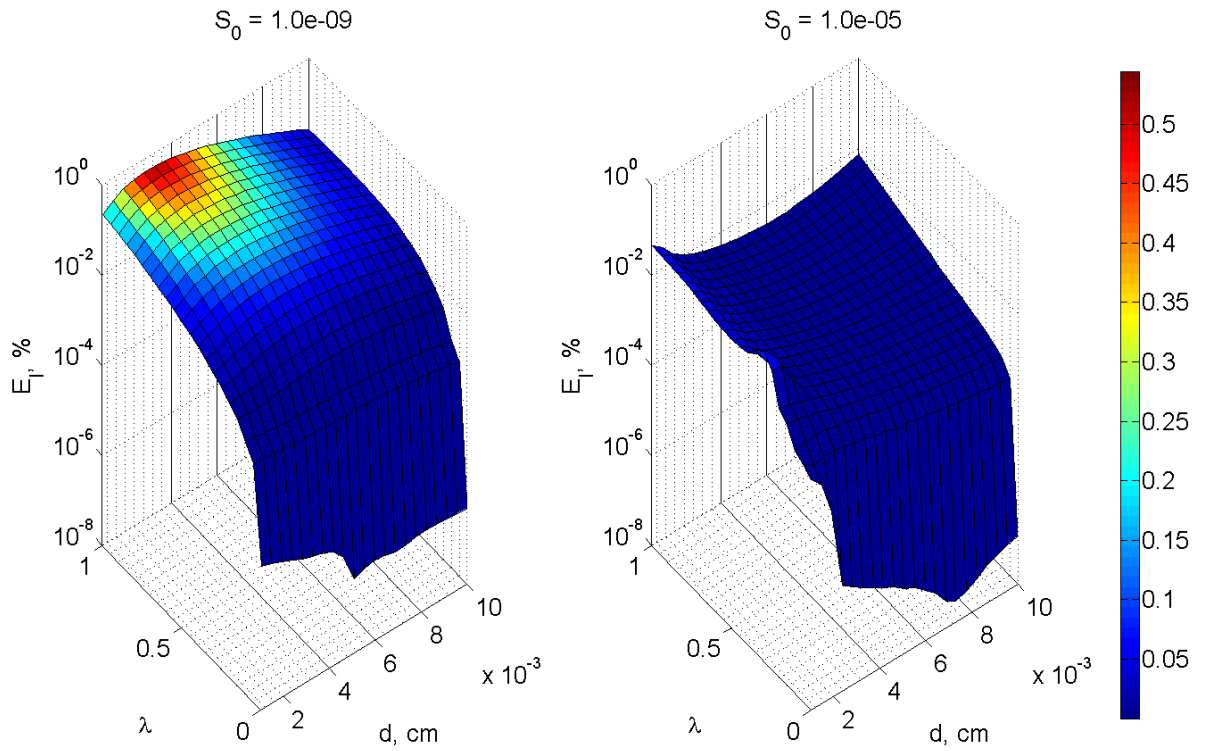
5 pav. Dvimačio biojutiklio modelio su fermento nelygumų sluoksniu aproksimavimo paklaida,  $S_0 = 10^{-5} \text{ M/cm}^3 \gg K_M$ ,  $d = 0.01 \text{ cm}$ ,  $\sigma = 4.00$

#### 4.3. Aproksimavimo paklaida pagal pradinę substrato koncentraciją

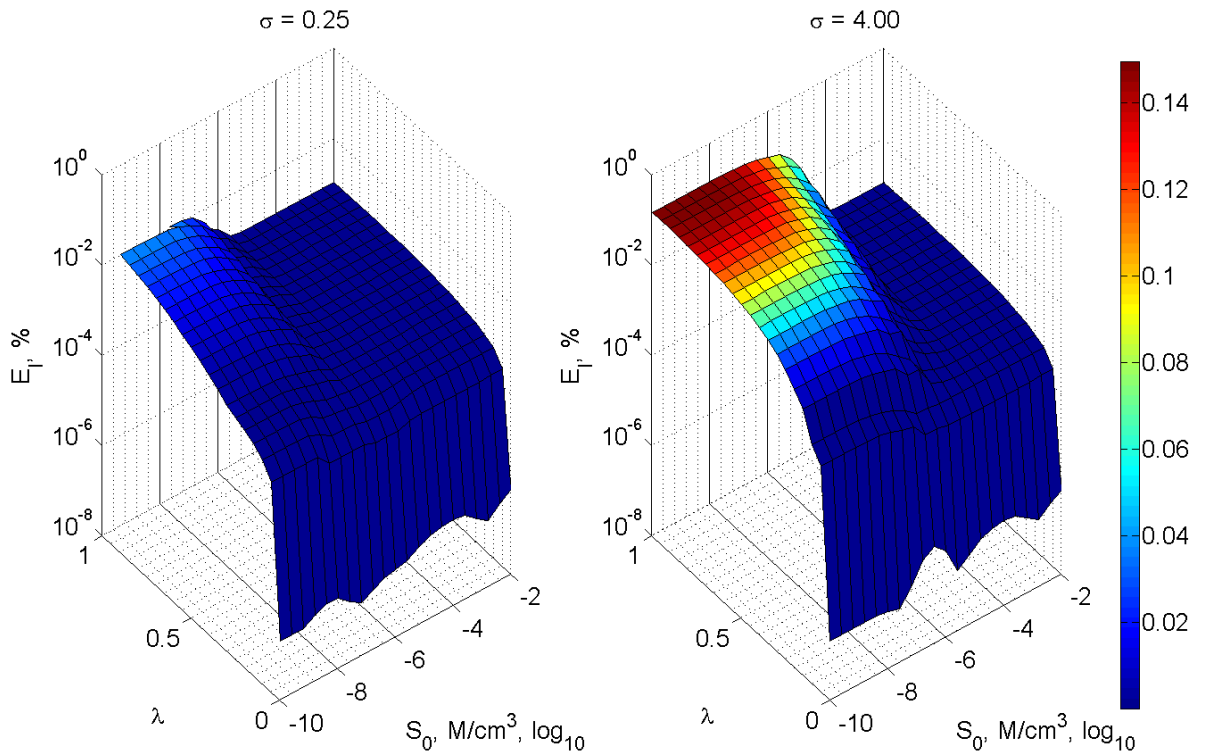
Šiame poskyryje pateikiami aproksimavimo paklaidos pagal  $S_0$  rezultatai. Šio tyrimo metu be  $S_0$  reikšmių buvo varijuojama  $\lambda$  ir keičiamas difuzijos modulis į  $\sigma = 0.25 < 1$  bei  $\sigma = 4 > 1$ . Fermento nelygumų geometrijos buvo laikomos pastoviomis  $\alpha = 2$ ,  $\beta = 0.5$ , fermento sluoksnis fiksuotas  $d = 0.01 \text{ cm}$ . Keičiant difuzijos modulį, atitinkamai buvo perskaičiuojama  $V_{max}$  pagal (100). Michaelis-Menten konstanta buvo pastovi  $K_M = 10^{-7} \text{ M/cm}^3$ .

7 pav. pateikti dvimačio modelio aproksimavimo paklaidos rezultatai pagal  $S_0$ . Pastebima, kad prie  $\sigma = 0.25$  aproksimavimo paklaida neviršijo 0.04 %, tuo tarpu prie  $\sigma = 4$  ji nedidėjo daugiau kaip iki 0.15 %. Paklaidos dinamika prie abiejų  $\sigma$  reikšmių yra panaši tuo, kad prie jų abiejų aproksimavimo paklaida didėjo mažėjant substrato koncentracijai  $S_0$  ir didėjant santykiniam fermento nelygumų sluoksnio dydžiui  $\lambda$ . Didžiausios paklaidos užfiksuotos prie šių parametrų ribinių verčių. Taip pat matyti, kad aproksimavimo paklaidos didžiausias kitimas yra pradinei substrato koncentracijai pasiekus  $10^{-6} \text{ M/cm}^3$  prie  $\sigma = 0.25$  ir pasiekus  $10^{-5} \text{ M/cm}^3$  prie  $\sigma = 4.0$ . Taip pat pastebima, kad, nepriklausomai nuo biojutiklio jautrio, aproksimavimo paklaida prie  $S_0 \ll K_M$  yra tik  $E_I \approx 10^{-3} \%$ .

Aproksimavimo rezultatai pagal skirtingas substrato koncentracijos  $S_0$  reikšmes rodo, prie visų naudotų parametrų reikšmių aproksimavimo paklaida nebuvo didesnė kaip 0.04 % prie  $\sigma = 0.25$  ir 0.15 % prie  $\sigma = 4$ . Kai  $S_0 > 10^{-5} \text{ M/cm}^3$ , aproksimavimo paklaida nukrenta iki  $10^{-3} \%$ , kai  $S_0 < 10^{-7} \text{ M/cm}^3$  ji pakyla iki didžiųjų verčių 0.04% prie  $\sigma = 0.25$  ir 0.15% prie  $\sigma = 4.0$ .



**6 pav.** Dvimačio biojutiklio modelio su fermento nelygumų sluoksniu aproksimavimo paklaida,  $V_{max} = 10^{-7} \text{ M/cm}^3/\text{s}$ ,  $K_M = 10^{-7} \text{ M/cm}^3$ ,  $\alpha = 2$ ,  $\beta = 0.5$



**7 pav.** Dvimačio biojutiklio modelio su fermento nelygumų sluoksniu aproksimavimo paklaida,  $K_M = 10^{-7} \text{ M/cm}^3$ ,  $d = 0.01 \text{ cm}$ ,  $\alpha = 2$ ,  $\beta = 0.5$

#### 4.4. Tyrimo rezultatų apibendrinimas

Tyrimas parodė, kad visi tirti parametrai – fermento geometrija, fermentinės reakcijos parametrai, substrato koncentracija – vienomis ar kitomis parametru variacijomis darė įtaką aproksimavimo paklaidai.

Didžiausia įtaka aproksimavimo paklaidai buvo pastebima santykinio fermento nelygumų sluoksnio storio  $\lambda$ , kuriam mažėjant (su keliomis išimtimis), mažėjo aproksimavimo paklaida. Ji prie  $\lambda = 0$  buvo  $E_I \approx 0\%$ . Taip pat didelę įtaką daro substrato koncentracijos dydis  $S_0$  pagal  $K_M$ : paklaida krisdavo prie  $S_0 \gg K_M$ .

Be  $\lim_{\lambda \rightarrow 0} E_I \approx 0$  mažos paklaidos ( $E_I < 3 \times 10^{-3} \%$ ) taip pat fiksuotos prie aukšto biojutiklio jautrio ( $\sigma = 4$ ) ir vidutinio fermento kiekio fermento nelygumų sluoksnyje ( $\beta = 0.5$ ). Mažos aproksimavimo paklaidos fiksuotos ir prie aukštos substrato koncentracijos bei fermento nelygumo geometrijos parametru  $\alpha = 2, \beta = 0.5$ : prie  $S_0 = 10^{-5} \text{ M/cm}^3 \gg K_M$  aproksimavimo 0.01 % paklaida matyti prie  $d \in (0.002, 0.02)$ , o prie  $d = 0.01$  ir ji buvo  $E_I < 10^{-3}\%$  su visomis  $S_0 > 10^{-5} \text{ M/cm}^3$ . Didžiausia aproksimavimo paklaida 0.57% fiksuota prie  $d = 0.003 \text{ cm}$ , ir substrato koncentracijai esant  $S_0 = 10^{-9} \text{ M/cm}^3 \ll K_M$ , taip pat santykinai aukštos ( $\approx 0.1\%$ ) paklaidos fiksuotos prie  $S_0 < 10^{-7} \text{ M/cm}^3$ , bei  $\sigma = 4$ .

Kitame darbe, [PB09], buvo tirta dvimačio biojutiklio modelio su išorinės perforuotos membranos sluoksniu aproksimavimo paklaida. Jame fiksuotos aproksimavimo paklaidos iki 540 %. Šiame darbe tirta dvimačio biojutiklio modelio su fermento nelygumų sluoksniu aproksimavimo paklaida ir didžiausia paklaida užfiksuota 0.57 %. Parametrai aproksimavimo paklaidai pagal biojutiklio modelio geometrijos variacijas parinkti pagal [BIK<sup>+</sup>03]. Kadangi šie du dvimačių biojutiklių aproksimacijos tyrimai daryti tiriant skirtingus biojutiklių modelius, skirtingus parametrus, ir parametru reikšmes, negalima teigti, kad dvimatis modelis su fermento nelygumų sluoksniu aproksimuojamas su mažesne paklaida, tačiau prie naudotų parametru reikšmių jis gali būti aproksimuojamas su mažesnėmis vidutinėmis paklaidomis.



## Rezultatai

Šiame darbe sudarytas biojutiklio su fermento nelygumų sluoksniu dvimatis modelis ir aproksimuotas modelio variantas vienmatėje erdvėje. Abiems biojutiklių modeliams sudaryti bedimensiniai matematiniai modeliai, spęsti baigtinių skirtumų metodais. Skirtuminės lygtys spęstos kintamų krypčių neišreikštiniu ir neišreikštiniu baigtinių skirtumų metodais.

Kompiuterinio modeliavimo būdu nustatyta aproksimavimo paklaida prie skirtingų fermento nelygumų geometrijos parametrų, skirtingų fermento sluoksnio storių bei skirtingų substrato koncentracijų. Nustatyta, kad aproksimavimo paklaidai įtaką daro visi tyrime naudoti parametrai - fermento nelygumų sluoksnio dydis, fermento nelygumų geometrijos santykiniai dydžiai, substrato koncentracija, difuzijos modulis, substrato ir Michaelis-Menten konstantos santykis.

Remiantis gautais rezultatais nustatytos sąlygos, prie kurių tikslinga naudoti aproksimuotą modelį pagal pasirinktą paklaidą. Nustatyta, kad dvimatį biojutiklį su fermentų nelygumų sluoksniu, skaičiuojamą neišreikštiniais skirtuminiais metodais, galima aproksimuoti pakankamai tiksliai. Didžiausia aproksimavimo paklaida prie visų naudotų parametrų buvo 0.57 %.

## Išvados

Dvimatis biojutiklio modelis su fermento nelygumų sluoksniu gali būti aproksimuojamas su santykinai nedidele, mažesne kaip 1%, paklaida.

Nustatyta tiesioginė priklausomybė tarp fermento nelygumų sluoksnio storio ir aproksimavimo paklaidos. Skaičiavimai parodė, kad fermento dalies kiekis fermento nelygumų sluoksnyje bei biojutiklio modelio dydis  $y$  ašimi turi įtakos aproksimavimo paklaidai, tačiau šių dydžių santykis su aproksimavimo paklaida kito priklausomai nuo kitų biojutiklio parametrų reikšmių, t.y. santykio  $S_0/K_M$  bei difuzijos modulio  $\sigma$ .

Darbe parodyta, kad aproksimavimo paklaidos yra mažesnės prie  $S_0 \gg K_M$  lyginant su aproksimavimo paklaidomis, apskaičiuotomis prie  $S_0 \ll K_M$ . Nustatyta, kad fermento sluoksnio storio ir aproksimavimo paklaidos santykio dinamika yra priklausoma nuo  $S_0/K_M$  santykio.

Didžiausios biojutiklio modelio su fermento nelygumų sluoksniu aproksimavimo paklaidos užfiksuotos prie  $S_0 \ll K_M$ , difuzijos modulio  $\sigma > 1$  ir didėjo kartu su fermento sluoksnio storiu. Mažiausios aproksimavimo paklaidos nustatytos esant  $S_0 \gg K_M$ , difuzijos moduliui  $\sigma < 1$  ir fermento nelygumų sluoksnio storiui artėjant prie 0.

## Šaltiniai

- [ABK12] V. Ašeris, R. Baronas, and J. Kulys. Effects of Diffusion Limitations On The Response of Biosensors Utilizing Parallel Substrates Conversion, European Congress on Computational Methods in Applied Sciences and Engineering. 2012.
- [Aše13] V. Ašeris. Computational Modeling of Biosensors Utilizing Intermediate Substances. Doktoro disertacija, Vilniaus universitetas. 2013.
- [BIK<sup>+</sup>03] R. Baronas, F. Ivanauskas, J. Kulys, and M. Sapagovas. Modelling of Amperometric Biosensors with Rough Surface of the Enzyme Membrane. *Journal of Mathematical Chemistry*, Vol. 34, 227–242. 2003.
- [BIK03] R. Baronas, F. Ivanauskas, and J. Kulys. The Influence of the Enzyme Membrane Thickness on the Response of Amperometric Biosensors. *Sensors*, Vol. 3, 248–262. 2003.
- [BIK09] R. Baronas, F. Ivanauskas, and J. Kulys. *Mathematical Modeling of Biosensors: An Introduction for Chemists and Mathematicians*, Springer Science & Business Media. 2009.
- [BK08] R. Baronas and J. Kulys. Modelling Amperometric Biosensors Based on Chemically Modified Electrodes. *Sensors*, Vol. 8, 4800–4820. 2008.
- [CC03] J. I. R. D. Corcuera and R. P. Cavalieri. Biosensors. *Encyclopedia of Agricultural, Food, and Biological Engineering*, 119–123. 2003.
- [Gai06] E. Gaidamauskaitė. Biojutiklių kompiuterinių modelių sudarymas pagal veiksmo schemas. Magistro baigiamasis darbas, Vilniaus universitetas. 2006.
- [Gai11] E. Gaidamauskaitė. Computational Modeling of Complex Reactions Kinetics in Biosensors. Doktoro disertacija, Vilniaus universitetas. 2011.
- [GK16] D. Gonze and M. Kaufman. *Chemical and enzyme kinetics*, 2016–11. [žiūrėta 2017-04-18]. Prieiga per internetą: <http://homepages.ulb.ac.be/~dgonze/TEACHING/kinetics.pdf>.
- [GP06] M. T. Giardi and E. Piletska. *Biotechnological Applications of Photosynthetic Proteins*. Springer. 2006.
- [YL10] E. H. Yoo and S. Y. Lee. Glucose Biosensors: An Overview of Use in Clinical Practice. *Sensors*, Vol. 10, Iss. 5, 4558–4576. [žiūrėta 2014-12-10]. Prieiga per internetą: <http://www.mdpi.com/1424-8220/10/5/4558/htm>. 2010.
- [JRG<sup>+</sup>10] Y. Jain, C. Rana, A. Goyal, N. Sharma, M. LalVerma, and A. KumarJana. Biosensors, types and applications. *Proceedings of the, International Conference on Biomedical Engineering and Assistive Technologies*, 2010, 1–6. 2010.
- [KIL14] P. Katauskis, F. Ivanauskas, and S. Laukevičius. Calculation of the apparent michaelis constant for biosensors using reaction-diffusion equations. *Lietuvos matematikos rinkinys*, 55:1–6, 2014.

- [Lit15] L. Litvinas. Kompiuterinis biojutiklių modeliavimas ir optimizavimas. Mokslinė ataskaita. 2015-10.
- [Ozi94] M. N. Ozisik. Finite difference methods in heat transfer. 1994.
- [PB09] K. Petrauskas and R. Baronas. Computational Modelling of Biosensors with an Outer Perforated Membrane. *Nonlinear Analysis: Modelling and Control*, Vol. 14, Iss. 1, 85–102. 2009.
- [Pet11] K. Petrauskas. Kompiuterinės sudėtinės geometrijos biojutiklių modeliavimas. Daktaro disertacija, Vilniaus universitetas. 2011.
- [PM10] I. Palchetti and M. Mascini. Biosensor Technology: A Brief History. *Sensors and Microsystems*, Vol. 54, 15–23. 2010.
- [PR14] T. Praveen and L. Rajendran. Theoretical analysis of an amperometric biosensor based on parallel substrates conversion. *Isrn electrochemistry*, 2014.
- [Res12] Market Research.com. Market Research Estimates Biosensors Market at \$16.8 Billion by 2018. [žiūrėta 2014-12-01]. Prieiga per internetą: <http://www.marketwired.com/press-release/market-research-estimates-biosensors-market-at-168-billion-by-2018-1632973.htm>. 2012.
- [Res16] Market Research.com. Global Biosensors Market (Size of \$14,169.5 million in 2015) to Witness 9.8% CAGR During 2016 - 2022. [žiūrėta 2017-04-23]. Prieiga per internetą: <https://www.psmarketresearch.com/press-release/biosensors-market>. 2016.
- [Rič14] L. Ričkus. Kompiuterinis reakcijos-difuzijos procesų vykstančių biojutikliuose modeliavimas. Mokslinė ataskaita. 2014-10.
- [SP93] T. Schulmeister and D. Pfeiffer. Mathematical modelling of amperometric enzyme electrodes with perforated membranes. *Biosensors & Electronics*, Vol. 8, 75-79. 1993.
- [ŠPB<sup>+</sup>14] D. Šimelevičius, K. Petrauskas, R. Baronas, and J. Razumienė. Computational Modeling of Mediator Oxidation by Oxygen in an Amperometric Glucose Biosensor, *Sensors*, Vol. 14, 2578-2594. 2014.