

# Kintamo laiko žingsnio taikymas neišreikštinėse schemose modeliuojant biojutiklių veikimą

Arsenij Kurbanov, Vytautas Ašeris\*

*Vilniaus universitetas, Matematikos ir informatikos fakultetas*

Naugarduko g. 24, LT 03225 Vilnius

E. paštas: arsenij.kurbanov@mif.stud.vu.lt, vytautas.aseris@mif.vu.lt

**Santrauka.** Biojutiklių veikimas aprašomas matematiniais modeliais su reakcijos difuzijos lygtimis. Dėl netiesiškumo reakcijos nariuose, tikslus matematinų modelių sprendimas įmanomas tik skaitinių metodų pagalba, tačiau tai imlus laikui procesas. Darbo tikslas – pasiūlyti laiko žingsnio keitimo algoritmą, kuris nepažeistų skaičiavimų tikslumo, bet sumažintų reikalingų atlikti skaičiavimų kiekį neišreikštinėse baigtinių skirtumų schemose. Sukurtas algoritmas buvo pritaikytas dviems biojutiklių modeliams: su skirtinga difuzija ir su skirtinga reakcija. Šio algoritmo pritaikymo galimybės yra plačios, nes jis remiasi daugeliu biojutiklių būdingomis savybėmis. Pateikiamos rekomendacijos, kaip parinkti optimalius algoritmo parametrus bendru atveju. Nustatyta, kad algoritmo efektyvumas labiausiai priklauso nuo matematinio modelio reakcijos narių, tačiau algoritmas spartina skaičiavimus su visais nagrinėjamais modelių parametrais. Skaičiavimo laiko sumažinimas svyruoja nuo 30% iki dešimčių milijonų kartų.

**Raktiniai žodžiai:** biojutiklis, matematinis modeliavimas, neišreikštinė baigtinių skirtumų schema, kintamas laiko žingsnis.

## Įvadas

Biojutikliai naudojami norint ištirti konkrečios medžiagos savybes (dažniausiai – nustatyti tirpalo koncentraciją) [8]. Tam tikra medžiaga, kuri gali būti pagaminama pasitelkiant bioinžineriją, reaguoja su tiriamąja, o šios reakcijos rezultatas įtakoja biojutiklio parodymus. Dažniausiai naudojama biologiškai aktyvi biojutiklio medžiaga – fermentas, tačiau taip pat gali būti naudojamos ir kitos medžiagos [2]. Reakcijos rezultato perdavimas gali vykti elektrochemiškai, termiškai, optiškai, remiantis mechaniškais efektais, varža [8]. Šiame darbe nagrinėjami biojutikliai, kurių aktyvi medžiaga yra fermentas, o atsakas yra matuojamas kaip anodinė ar katodinė srovė, kuri yra proporcinga reakcijos produkto koncentracijai [6].

Tiriant biojutiklių veikimą fiziniai eksperimentai keičiami kompiuteriniu modeliavimu jau pusę amžiaus. Matematinis biojutiklio veikimo modelis pagrįstas reakcijos difuzijos lygtimis, kurios dėl reakcijos nario netiesiškumo bendruoju atveju sprendžiamos tik skaitiniais metodais [7]. Šie metodai yra itin imlūs laikui, todėl naudojami įvairūs skirtuminių schemų patobulinimai, įskaitant fiksuotai kintančio ir adaptyvaus tinklelio metodus [5]. Pirmojo metodo realizacija yra keblė, o antrasis metodas pasižymi mažu efektyvumu ir paklaidos santykiu. Šiame darbe tiriamas kitas problemos

\* V. Ašerio atlikti tyrimai finansuoti iš Europos socialinio fondo pagal Visuotinės dotacijos priemonę, Projekto Nr. VP1-3.1-ŠMM-07-K-01-073/MTDS-110000-583.

sprendimo būdas – kintamo laiko žingsnio taikymas Crank–Nicolson baigtinių skirtumų schemai, kur reakcijos narys apskaičiuojamas panaudojant koncentracijų reikšmes iš praeito laiko žingsnio.

## 1 Matematiniai biojutiklių veikimo modeliai

Siekiant įvertinti siūlomo algoritmo efektyvumą, jo pritaikymo galimybės įvertintos trisluoksniame Michaelis–Menten kinetika pagrįstam matematiniam modeliui ir viensluoksniame modeliui su chemiškai modifikuotu elektrodu. Pirmasis modelis pasižymi sudėtingesne difuzija, o antrasis – sudėtingesne kinetika.

### 1.1 Trisluoksniis biojutiklio matematinis modelis

Nagrinėjant biojutiklius įprasta juos matematiškai aprašyti kaip susidedančius iš skirtingų sluoksnių, pasižyminčių skirtingomis fizikinėmis savybėmis [4]. Nagrinėjamas matematinis modelis susideda iš fermentinio sluoksnio, dializės membranos ir difuzijos sluoksnio. Biojutikliui veikiant, fermentiniame sluoksnyje vyksta medžiagų difuzija ir Michaelis–Menten reakcija:

$$\frac{\partial S_1}{\partial t} = D_{S_1} \frac{\partial^2 S_1}{\partial x^2} - \frac{V_{\max} S_1}{K_M + S_1}, \quad \frac{\partial P_1}{\partial t} = D_{P_1} \frac{\partial^2 P_1}{\partial x^2} + \frac{V_{\max} S_1}{K_M + S_1}, \quad (1)$$

kur  $t$  ir  $x$  yra laikas ir erdvė,  $S_1(x, t)$ ,  $P_1(x, t)$  yra substrato ( $S_1$ ) ir produkto ( $P_1$ ) molinės koncentracijos fermente, ir  $D_{S_1}$ ,  $D_{P_1}$  yra difuzijos koeficientai.

Dializės membrana naudojama fermentui prispausti prie elektrodo, o ties jos paviršiumi susidaro mažesnės koncentracijos substrato sluoksnis negu likusiame tirpale, todėl į matematinį modelį gali būti pridedamas ir išorinis difuzijos sluoksnis, kuris modeliuojamas, remiantis Nernst difuzijos sluoksnio modeliu [6].

Membranos ir difuzijos sluoksniuose procesas aprašomas difuzijos lygtimis, abiem sluoksniams taip pat [4]. Dėl didelio modelio parametrų skaičiaus, difuzijos koeficientai visoms medžiagoms atitinkamuose sluoksniuose laikyti vienodais. Modelio pradinės ir kraštinės sąlygos naudojamos tokios kaip [3].

### 1.2 Sudėtingesnės kinetikos biojutiklio modelis

Chemiškai modifikuoto biojutiklio biokatalizės procesuose dalyvauja fermentas ( $E$ ), substratas ( $S$ ) ir mediatorius ( $M$ ), kuriuo yra chemiškai modifikuojamas elektrodas. Šių medžiagų kaita nagrinėjama tik fermente, kurio storis yra  $d$  [1]:

$$\frac{\partial S}{\partial t} = D_S \frac{\partial^2 S}{\partial x^2} + k_{-1} E_S - k_1 E_{ox} S, \quad \frac{\partial M}{\partial t} = D_M \frac{\partial^2 M}{\partial x^2} - k_3 E_{red} M, \quad (2)$$

$$\frac{\partial P}{\partial t} = D_P \frac{\partial^2 P}{\partial x^2} + k_3 E_{red} M, \quad \frac{\partial E_S}{\partial t} = k_1 E_{ox} S - k_{-1} E_S - k_2 E_S, \quad (3)$$

$$\frac{\partial E_{red}}{\partial t} = k_2 E_S - k_3 E_{red} M, \quad \frac{\partial E_{ox}}{\partial t} = k_3 E_{red} M + k_{-1} E_S - k_1 E_{ox} S. \quad (4)$$

Fermento-substrato junginio  $E_S$ , redukuoto fermento  $E_{red}$  ir oksiduoto fermento  $E_{ox}$  reakcijoms difuzijos įtaka yra nežymi, todėl šios reakcijos aprašomos be difuzijos nario. Pradinės, kraštinės ir derinimo sąlygos naudojamos kaip [1].

### 1.3 Biojutiklio atsakas

Abiems modeliams biojutiklio atsakas skaičiuojamas pagal formulę:

$$I(t) = n_e F D_P \left. \frac{\partial P}{\partial x} \right|_{x=0}, \quad (5)$$

kur  $I$  yra elektros srovės tankis,  $n_e = 2$  yra pernešančių krūvį elektronų kiekis elektrodu paviršiuje, o  $F = 96486$  C/mol yra Faradėjaus konstanta.

## 2 Skaitinis modeliavimas

Biojutiklių analitiniai matematinų modelių sprendiniai egzistuoja tik kai kurioms modelio parametrų reikšmėms, o kitais atvejais naudojamas skaitinis modeliavimas, dažniausiai – skirtuminės schemos [9, 4]. Šiame darbe yra naudojama Crank–Nicolson skirtuminė schema, kuri, skirtingai nei išreikštinė schema, neturi maksimalaus laiko žingsnio apribojimo difuzijos nariui. Naudojant Crank–Nicolson schemą, eilinė medžiagos koncentracija tam tikrame erdvės ir laiko taške išreiškiama per gretimus erdvės taškus einamuoju ir praeitu laiko momentais, o gaunama lygčių sistema sprendžiama perkelties metodu [7]. Skaičiavimai vykdomi tol, kol atpažįstamas stacionarus biojutiklio atsakas  $i_p$  laiko momentu  $t_r$  (naudota  $\epsilon = 0,001$ ):

$$t_r = \min_{i(t) > 0} \left\{ t: \left| \frac{t}{i(t)} \frac{\partial i(t)}{\partial t} \right| < \epsilon \right\}, \quad i(t_r) \approx i_p. \quad (6)$$

## 3 Kintamo laiko žingsnio algoritmas

Siūlomas kintamo laiko žingsnio algoritmas vykdomas po kiekvieno laiko žingsnio paskaičiavimo. Remiantis skaičiavimo metu surinkta informacija, yra nusprendžiama, ar tęsti skaičiavimus, ar grįžti laiko žingsniais atgal bei kokią laiko žingsnio dydį naudoti. Algoritme yra tikrinamos šešios sąlygos eilės tvarka ir vykdomi tik pirmos tinkančios veiksmai. Apibendrintai algoritmas atrodo taip:

1. Jeigu maksimalus medžiagų mažinančių reakcijų santykis su likusia lygties dalimi yra didesnis negu 100%, tuomet grįžtama vieną laiko žingsnį atgal ir sumažinamas laiko žingsnio dydis, priklausomai nuo viršijimo procento, padauginto iš koeficiento – atitinkamo algoritmo parametro.
2. Jeigu buvo gauta bent viena neigiama, begalinė ar konkretaus modelio apribojimus pažeidžianti koncentracija, tuomet grįžtama tam tikrą kiekį žingsnių atgal ir sumažinamas laiko žingsnis, pritaikant atvirkščią laiko didinimui formulę (žr. 6 žingsnį)  $N$  kartų, kur  $N$  – algoritmo parametras.
3. Jeigu santykinis biojutiklio atsako pokytis yra mažesnis už  $\epsilon$  jau antrą žingsnį iš eilės, skaičiavimai yra stabdomi.
4. Jeigu šiame žingsnyje biojutiklio atsakas yra mažesnis negu praeitame daugiau nei tam tikrą procentą ir laiko žingsnio dydis nebuvo mažesnis nei prieš tai einantį laiko žingsnį, tuomet elgiamasi taip pat kaip ir 2-ame žingsnyje, bet papildomai pažymima naujoje skaičiavimų atšakoje, jog šioje atšakoje jau buvo biojutiklio atsako kritimas.

5. Šioje algoritmo dalyje du gretimi laiko žingsniai nagrinėjami kaip vienas: paskaičiuojamas dviejų gretimų žingsnių srovės aritmetinis vidurkis, bei susumuojami abiejų žingsnių naudoti laiko žingsnio dydžiai. Tai padaroma paskutinėms dvejomis laiko žingsnių poroms. Tuomet vykdomi atitinkami tikrinimai kaip 4-ame bei 3-iame algoritmo žingsniuose:
  - Kaip ir 4-ame algoritmo žingsnyje, tikrinama, ar nebuvo srovės tankio kritimo, tačiau šį kartą neleidžiama srovės tankiui sumažėti nė kiek. Jeigu sumažėjo, tuomet grįžtama atgal dviem laiko žingsniais daugiau nei 4-ame algoritmo žingsnyje.
  - Kaip ir 3-iame algoritmo žingsnyje, jei abu iš eilės biojutiklio atsako vidurkio santykiniai pokyčiai mažesni už  $\epsilon$ , tuomet skaičiavimai stabdomi, tik kaip atsakymas naudojamas paskutinių dviejų žingsnių srovės stiprių tankių vidurkis, o ne paskutinio žingsnio reikšmė.
6. Jeigu pasiektas šis žingsnis, vadinasi skaičiavimai bus tęsiami toliau, negrįžtant atgal. Naujasis laiko žingsnio dydis apskaičiuojamas dauginant praeitą iš atitinkamo algoritmo parametro, bet tik tuo atveju, jei šioje atšakoje nebuvo biojutiklio atsako kritimo, ir jeigu maksimalus medžiagą mažinančių reakcijų santykis su likusia lygties dalimi nepasiekė atitinkamo algoritmo parametro reikšmės.

## 4 Rezultatai

Trisluoksniu modelio atveju algoritmas buvo išbandytas su 1980 skirtingų modelio parametrų reikšmių ir 324 skirtingomis algoritmo parametrų reikšmėmis (iš viso – 641 520 simuliacijų). Sudėtingesnės kinetikos modelio atveju – su 300 modelio parametrų reikšmių ir 72 algoritmo parametrų reikšmėmis (iš viso – 21 600 simuliacijų). Su šiomis (1980 ir 300) modelio parametrų reikšmėmis buvo atliktos simuliacijos ir nekintamo laiko žingsnio strategija. Abiems biojutiklių modeliams buvo parinktos laiko žingsnio dydžio nustatymo formulės. Kaip pagrindas buvo naudojama išreikštinės schemos stabilumo formulė [7], keičiant konstantą taip, kad skaičiavimai pavyktų su visomis nagrinėjamomis modelio parametrų reikšmėmis. Vertinant algoritmo tikslumą ir efektyvumą buvo lyginami kintamo ir nekintamo laiko žingsnio strategijų rezultatai. Trisluoksniu modelio atveju santykinis biojutiklio atsako skirtumas yra mažesnis nei 0,18%, išskyrus 6 parametrų reikšmių rinkinius, kai paklaida pasiekė  $\sim 0,5\%$  ir 6 –  $\sim 1,9\%$ . Sudėtingesnės kinetikos modelio atveju – penkių simuliacijų santykinė paklaida didesnė nei 0,035%, o vienos didesnė nei 0,1% (0,38%).

Tiriant modelio efektyvumą, trisluoksniu modelio atveju, 1980 simuliacijų pririekė 62450 kartų mažiau laiko žingsnių. Sudėtingesnės kinetikos modelio atveju 300 simuliacijų pririekė 10 kartų mažiau laiko žingsnių.

## 5 Rekomendacijos

Dalis svarbiausių algoritmo parametrų labai priklauso nuo biojutiklio modelio reakcijos, todėl parenkant optimalius parametrus naujam matematiniam modeliui, reikia plačiau išmėginti įvairias su reakcija susijusias parametrų reikšmes. Pavyzdžiui, medžiagą mažinančių reakcijų santykio dydis, kurį pasiekus, nustojama didinti laiko

žingsnį (6 algoritmo žingsnis), ir koeficientas, kuris naudojamas laiko žingsnio mažinimo formulėje pirmajame algoritmo žingsnyje. Bendru atveju rekomenduojamos naudoti algoritmo parametrų reikšmės: laiko žingsnio daugiklis – 1,1 (6 algoritmo žingsnis); maksimalus leidžiamas biojutiklio atsako kritimas – 1% (4 algoritmo žingsnis); per kiek laiko žingsnių grįžti – 3; kiek kartų pritaikyti laiko žingsnio mažinimo (atvirkščią didinimui) formulę – 2. Pastarieji du parametrai naudojami 2, 4 ir 5 algoritmo žingsniuose.

## Išvados

Siūlomas algoritmas yra tinkamas naudoti siekiant efektyviai modeliuoti biojutiklių veikimą neišreikštinių skirtuminių schemų pagalba. Su daugeliu algoritmo parametrų algoritmo tikslumas yra ne blogesnis nei 0,02%, o skaičiavimų trukmė – trumpesnė visais atvejais. Ištyrus algoritmo efektyvumą, paaiškėjo, kad jis itin priklauso nuo modeliuojamo biojutiklio reakcijų, o papildomi modeliuojami sluoksniai didelės įtakos neturi. Nagrinėtam trisluoksniams biojutiklio modeliui su paprastesne reakcijos lygtimi sutaupoma nuo šimtų iki dešimčių milijonų kartų, o vienasluoksniams modeliui su keliomis reakcijomis – tik nuo 1,27 iki tūkstančio kartų. Algoritmo pritaikymo perspektyvos yra plačios, kadangi jis remiasi bazinėmis biojutiklių matematinių modelių savybėmis.

## Literatūra

- [1] V. Ašeris and R. Baronas. Using grid computing to model biosensors acting in stirred and non-stirred solutions. In C.F. Pereira, A. Sequeira and J.M.C. Pereira(Eds.), *Proceedings of the 5th European Conference on Computational Fluid Dynamics (ECCOMAS CFD 2010)*, pp. 14–17, Lisbon, Portugal, 2010.
- [2] F.G. Banica. *Chemical Sensors and Biosensors: Fundamentals and Applications*. John Wiley & Sons, Chichester, UK, 2012. ISBN 9780470710661.
- [3] R. Baronas, F. Ivanauskas and J. Kulys. Computer simulation of the response of amperometric biosensors in stirred and non stirred solution. *Nonl. Anal.: Modell. Contr.*, **8**(1):3–18, 2003.
- [4] R. Baronas, F. Ivanauskas and J. Kulys. *Mathematical Modeling of Biosensors*. Springer Ser. Chem. Sens. Bios. Springer, Dordrecht, Netherlands, 1 edition, 2010. ISBN 9789048132423. Doi:10.3390/s6040453. Available from Internet: <http://www.mdpi.com/1424-8220/6/4/453/>.
- [5] L.K. Bieniasz. Use of dynamically adaptive grid techniques for the solution of electrochemical kinetic equations. Part 16: Patch-adaptive strategy combined with the extended Numerov spatial discretisation. *Electroch. Acta*, **52**(12):3929–3940, 2007. ISSN 00134686. Doi:10.1016/j.electacta.2006.11.008. Available from Internet: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0013468606011637>.
- [6] D. Britz. *Digital Simulation in Electrochemistry*. Lect. Not. Phys. Springer, Berlin, Heidelberg, Berlin, Germany, 3 edition, 2005. ISBN 978-3-540-23979-6. Doi:10.1007/b97996. Available from Internet: <http://www.springerlink.com/index/10.1007/b97996>.
- [7] M. Sapagovas and B. Kvedaras. *Skaičiavimo metodai*. Mintis, Vilnius, 1974.
- [8] F. Scheller and F. Schubert. *Biosensors*. Elsevier, Amsterdam, Netherlands, 1992. ISBN 0-444-98783-5.

- [9] T. Schulmeister. Mathematical modelling of the dynamic behaviour of amperometric enzyme electrodes. *Select. Electr. Rev.*, **12**(2):203–260, 1990. ISSN 08943923.

## SUMMARY

**Variable time step size application in implicit finite difference schemes when modelling operation of biosensors**

*A. Kurbanov, V. Ašeris*

The operation of biosensors is described by mathematical models with reaction-diffusion equations. Due to non-linear reaction members, these models are solved using numerical methods, which often are a very time-consuming. The goal is to propose variable time step size algorithm which would reduce required calculations while preserving the accuracy of results. The proposed algorithm was applied to two biosensor models: with different diffusion and reaction. The applications of this algorithm are wide, because it is based on a few basic requirements, which are true for most biosensors models. The recommendations were made for choosing optimal algorithm parameters in general case. Algorithms efficiency was found to be dependent on mathematical models reaction part. Although the algorithm does reduce step count for all analyzed model parameters, the step count decrease ranges from 30% to tens of millions times.

*Keywords:* biosensor, mathematical modelling, implicit finite difference scheme, variable time step size.