

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MATEMATIKOS IR INFORMATIKOS FAKULTETAS
PROGRAMŲ SISTEMŲ KATEDRA

Kompiuterinis biojutiklių su perforuota membrana modeliavimas

Computational Modelling of Biosensors with Perforated Membrane

Magistro baigiamasis darbas

Atliko:	Šarūnas Valiukas	(parašas)
Darbo vadovas:	prof. dr. Romas Baronas	(parašas)
Darbo recenzentas:	lekt. dr. Tomas Plankis	(parašas)

Vilnius – 2019

Santrauka

Darbe pateikiamas biojutiklio su perforuota membrana vienmatis modelis aproksimuojantis dvimatį modelį. Šis vienmatis modelis spęstas panaudojant baigtinių skirtumų metodą, išreikštinę skirtuminę schemą. Kompiuterinio modeliavimo metu buvo siekiama nustatyti modeliavimo paklaidą. Šiam tikslui buvo atliktas tyrimas su skirtingomis difuzijos modulio, perforuotos membranos skylutės spindulio ir pradinės substrato koncentracijos parametrų reikšmėmis. Kompiuterinio modeliavimo metu buvo atrastos sąlygos, su kuriomis yra tikslinga naudoti vienos dimensijos modelį vietoje dviejų dimensijų biojutiklio su perforuota membrana modelio.

Raktiniai žodžiai: biojutiklis, perforuota membrana, pasiskirstymo koeficientas, kompiuterinis modeliavimas

Summary

One-dimensional model of biosensor with a perforated membrane that approximates two-dimensional model is presented in this work. The model is solved by using finite-difference method, explicit method. Modeling error was defined by computational modeling. The research was conducted with different parameter values of diffusion model, hole radius of perforated membrane and initial substrate concentration. The conditions to use a one-dimensional model instead of a two-dimensional biosensor with a perforated membrane model were found by computational modeling.

Keywords: biosensor, perforated membrane, partition coefficient, computational modelling

Turinys

IVADAS	6
TIKSLAS	6
UŽDAVINIAI	7
1. BIOJUTIKLIŲ MODELIAVIMO APŽVALGA	8
1.1. BIOJUTIKLIŲ RŪŠYS	8
1.2. MATEMATINIS MODELIS	9
1.2.1. <i>Amperometrinio biojutiklio modelis</i>	9
1.2.2. <i>Fermentinės reakcijos</i>	10
1.2.3. <i>Difuzijos procesas</i>	11
1.2.4. <i>Pagrindinės lygtys</i>	11
1.2.5. <i>Pradinės sąlygos</i>	14
1.2.6. <i>Derinimo sąlygos</i>	14
1.2.7. <i>Kraštinės sąlygos</i>	14
1.2.8. <i>Bedimensinis modelis</i>	15
1.2.9. <i>Biojutiklio charakteristikos</i>	16
1.3. HOMOGENIZACIJA	16
1.3.1. <i>Reakcijos korekcijos koeficientas</i>	17
1.3.2. <i>Efektyvus difuzijos koeficientas</i>	17
1.3.3. <i>Pasiskirstymo koeficientas</i>	18
1.4. SKAITINIS MODELIS	18
1.4.1. <i>Diskretizavimas</i>	19
1.4.2. <i>Išvestinės aproksimavimas</i>	19
1.4.3. <i>Išreikštinė baigtinių skirtumų schema</i>	20
1.4.4. <i>Kintamų krypčių metodas</i>	21
1.4.5. <i>Skaičiavimų korektiškumas</i>	22
1.4.6. <i>Modelių palyginimas</i>	24
1.5. KOMPIUTERINIAI SPRENDIMAI.....	24
1.6. BIOJUTIKLIO SU PERFORUOTA MEMBRANA MODELIS DVIMATĖJE ERDVĖJE	25
1.6.1. <i>Matematinis modelis</i>	26
1.6.2. <i>Homogenizacija</i>	29
2. BIOJUTIKLIO SU PERFORUOTA MEMBRANA MODELIS VIENMATĖJE ERDVĖJE	31
2.1. MATEMATINIS MODELIS	31
2.1.1. <i>Pagrindinės lygtys</i>	31
2.1.2. <i>Pradinės sąlygos</i>	32
2.1.3. <i>Kraštinės sąlygos</i>	32
2.1.4. <i>Derinimo sąlygos</i>	33
2.2. SKAITINIS MODELIS	33
2.2.1. <i>Diskretus tinklas</i>	33
2.2.2. <i>Vyksmo sąlygos</i>	34
2.2.3. <i>Pradinės sąlygos</i>	35
2.2.4. <i>Kraštinės sąlygos</i>	35
2.2.5. <i>Derinimo sąlygos</i>	35
2.2.6. <i>Srovės tankis</i>	36
3. VIENMAČIO BIOJUTIKLIO SU PERFORUOTA MEMBRANA MODELIO SAVYBIŲ TYRIMAS	37
3.1. MODELIŲ PATVIRTINIMAS	37
3.2. MODELIAVIMO PAKLAIDA	37
3.2.1. <i>Perforuotos membranos skylutės spindulio dydžio įtaka</i>	38
3.2.2. <i>Difuzijos modulio įtaka</i>	40
3.2.3. <i>Pradinės substrato koncentracijos įtaka</i>	42

3.2.4.	<i>Atsako laiko palyginimas</i>	44
3.2.5.	<i>Tyrimo apibendrinimas</i>	45
REZULTATAI	46
IŠVADOS	47
ŠALTINIAI	48

Ivadas

Biojutiklis yra prietaisas, kuris leidžia atpažinti tiriamos medžiagos savybes naudojant biologiškai aktyvią medžiagą [BIK05, BKI06, E14]. Biojutiklių poreikis rinkoje auga, kadangi jie yra gana plačiai ir naudingai pritaikomi medicinoje, maisto industrijoje, žemės ūkyje, aplinkos ir oro taršos diagnostikoje bei kitose pramonėse [GVR15, BIK07, BKI06]. Todėl šių matavimo prietaisų analizė ir kūrimas vis dar yra aktualus, nors jų pradžia siekia praeito amžiaus vidurį. Iš pradžių buvo labiau dirbama ties skirtingomis aktyviosiomis medžiagomis ir bandymu juos panaudoti biojutikliuose, tačiau per paskutinį dešimtmetį, dėl pažangos biotechnologijų srityje, dėmesys labiau kreipiamas į aktyvių medžiagų tiesioginio naudojimo ilginimą [E14].

Biojutikliai veikia remiantis fizikiniais ir cheminiais procesais. Prietaisuose kaip katalizatorius dažniausiai yra naudojamas fermentas. Jam sąveikaujant su tiriamąja medžiaga, yra katalizuojamas substrato virtimas produktu - įvyksta fermentinė reakcija. Amperometriniuose biojutikliuose susidaręs produktas, vykstant elektrocheminei reakcijai, išlaisvina elektronus elektrodo paviršiuje ir tokiu būdu sužadinama elektros srovė [BIK07, BKI06]. Šis signalas gali būti pavaizduojamas įrenginio naudotojui.

Biojutiklių dėsningumų aiškinimuisi ir kūrimui yra sudarinėjami matematiniai modeliai, atliekamos veikimo simuliacijos [PB09, BIK05, BIK07, BKI06]. Naudojant šiuolaikinę programinę įrangą, galimi kompiuterinių modelių skaičiavimai, su kuriais įmanoma atsižvelgti į įvairius cheminius ir fizikinius parametrus su skirtingomis jų reikšmėmis. Todėl tokia biojutiklių veikimo simuliacija tampa pastebimai pigesne, efektyvesne ir patogesne lyginant su realių biojutiklių bandymais ir tyrimais. Tai reiškia, kad visas biojutiklio kūrimo procesas yra paspartinamas.

Plačiai yra naudojami kelių sluoksnių biojutikliai [BIK05]. Juose elektrodas yra apvilktas selektyvia membrana, o fermentas padengtas perforuota membrana, kuri apsaugo fermentą nuo išplovimo. Tokie biojutikliai jau yra tiriami ir sudaromi jų matematiniai modeliai. Šios rūšies daugiasluoksnių biojutiklių dvimačiai modeliai yra pakankamai detalūs ir gali aprašyti biojutiklio struktūrą pagal skirtingus parametrus. Tačiau šio modelio skaičiavimai ir simuliacijos trunka ilgą laiką, todėl bandoma dvimatį modelį aproksimuoti vienmačiu modeliu [PB09]. Naudojant tokį modelį skaičiavimai trunka žymiai greičiau ir efektyviau. Tačiau reikia užtikrinti, kad abiejų tipų modelių simuliacijos rezultatai atitiktų ir būtų prasmingi.

Tikslas

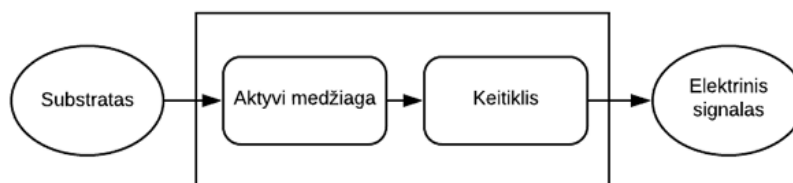
Darbo tikslas – aproksimuojant biojutiklio su perforuota membrana dvimatį modelį sudaryti jį atitinkantį vienmatį modelį ir apibrėžti sąlygas, su kuriomis šis modelis nepraranda tikslumo.

Uždaviniai

1. Pasirinkti dvimatėje erdvėje apibrėžtą biojutiklio su perforuota membrana modelį.
2. Tinkamu homogenizacijos būdu sudaryti aproksimuotą biojutiklio su perforuota membrana matematinį modelį, formuluojamą vienmatėje erdvėje.
3. Sudaryti matematinio modeliu paremtą skaitinį modelį.
4. Skaitinį modelį įgyvendinti kompiuteriniu modeliu ir ištirti su kokiais parametrais vienmačio modelio rezultatai pakankamai tiksliai atitinka rezultatus, gaunamus modeliuojant dvimačiu modeliu.
5. Surasti sąlygas, su kuriomis tikslinga taikyti vienmatį modelį, neviršijant pasirinktos modeliavimo paklaidos.

1. Biojutiklių modeliavimo apžvalga

Biojutiklis – įrenginys, kuriame vykstančios biocheminės reakcijos (įvairūs fizikiniai ir cheminiai pokyčiai) yra išreiškiamos elektriniais signalais ir pavaizduojamos naudotojui. Jame gali būti analizuojamos konkrečios medžiagos, terpės ar kiti junginiai, kurie reaguoja su biojutiklyje esančia medžiaga [BIK05, BKI06, E14, PB09]. Biojutiklis dažniausiai naudojamas, kai būtina rasti konkrečius biologinius ir cheminius junginius. Jo struktūrą galima išskirti į dvi svarbiausias dalis - biologiškai aktyvią medžiagą ir keitiklį. Tarp šių elementų iš esmės įvyksta susijungimas ir gaunamas elektrinis signalas (1 pav.). Aktyvi medžiaga katalizuoja substrato (tiriamos medžiagos) virsmą produktu, kol keitiklis fiksuoja kylančius pokyčius ir verčia reakciją pamatuojamu elektriniu signalu [BIK07]. Toliau egzistuoja signalo stiprintuvas, jį perduodantis siųstuvas bei kiti elementai. Tačiau biojutikliai yra skirstomi pagal minėtas dvi struktūros dalis.



1 pav. Bazinė biojutiklio schema

1.1. Biojutiklių rūšys

Biojutikliai pagal keitiklį yra klasifikuojami į elektrocheminius, optinius, rezonansinius ir į kitus tipus [POL11, E14]. Elektrocheminiai biojutikliai yra skirstomi į potenciometrinius, konduktometrinius ir amperometrinius, iš kurių pastarasis yra dažniausiai naudojamas dėl patikimumo, kainos ir patenkinamo atsako laiko. Elektrocheminiuose biojutikliuose susidaro elektros srovė dėl vykstančių elektrocheminių reakcijų. Jų metu elektronai yra išlaisvinami ir perduodami tarp substrato, produkto, aktyvios medžiagos bei elektrodo [BIK07, POL11]. Amperometriuose keitikliuose yra matuojamas srovės stipris, kadangi kitaip negu, pavyzdžiui, potenciometriuose jutikliuose, elektrodo įtampa čia nekinta [POL11]. Dideliu jautrumu pasižymintuose amperometriuose biojutikliuose, niekuo nesiskiriant nuo kitų, tiriamoji medžiaga elektrine prasme iškart nebūna aktyvi, todėl ją reikia katalizuoti. Aktyvi medžiaga, dažniausiai fermentas, sąveikauja su substratu ir verčia jį produktu. Elektros srovė atsiranda elektrodo paviršiuje vykstant fermentinės reakcijos produktų elektrocheminei oksidacijai arba redukcijai [BIK09, BIK07]. Srovės stiprumas yra tiesiogiai proporcingas produkto koncentracijai ir jo oksidacijos arba redukcijos reakcijos intensyvumui [PB09]. Amperometriniai biojutikliai gali būti smulkiau skirstomi į klases arba kartas pagal elektronų pernešimą tarp fermento ir elektrodo.

Kaip minėta anksčiau, populiariausios naudojamos biologiškai aktyvios medžiagos biojutikliuose yra fermentai [ŠAK17]. Tai biologinės kilmės katalizatoriai, pasižymintys aukštu

aktyvumu bei veikiantys normaliomis sąlygomis: žemoje temperatūroje, neutraliame terpės pH, atmosferos slėgyje. Fermentai katalizuoja, keičia medžiagų greitį bei kryptį tik jiems būdingomis cheminėmis reakcijomis, be to, nepatenka į po šių reakcijų susidariusių produktų sudėtį. Dėl tokių savybių fermentas dažniausiai yra pasirenkamas tiriamos medžiagos katalizavimui. Nors pasaulyje skaičiuojama iki 3000 fermentų rūšių, jie pasižymi ir tam tikrais trūkumais [ŠAK17]. Fermentai tampa nebeapatikimi esant įvairiems aplinkos veiksniams: aukštesnei temperatūrai, jonizacijai, skirtingam pH. Be to, šių baltymų gyvavimo trukmė nėra ilga. Jie yra tirpūs, todėl fermentus įmanoma išplauti tiriamąja medžiaga. Dėl šių priežasčių fermentų apsaugai yra naudojama perforuota membrana ar kita priemonė, kad šių biologinės kilmės katalizatorių neigiamos savybės nepasireikštų kuo ilgesnį laiko tarpą.

1.2. Matematinis modelis

Jau praeitame amžiuje buvo pradėti kurti biojutiklių modeliai. Šie yra sudaromi siekiant paprasčiau aiškintis jų veikimo principus bei prognozuoti susidarančius procesus [E14]. Modeliai padeda tobulinti biojutiklius, sumažinti kaštus, resursus ir paspartinti visą projektavimą bei kūrimą. Modeliai sudaromi tokia tvarka: sukuriamas matematinis modelis, jis įgyvendinamas skaitiniu ir po to kompiuteriniu modeliu [AŠE13]. Biojutiklio matematinio modelio pagrindiniai veikimo struktūriniai elementai yra medžiagos difuzija ir fermentinė reakcija.

Kai kurie modeliai yra apibrėžiami nagrinėjant kiekvieną molekulę atskirai [PB09]. Reakcijos šiuose modeliuose yra priklausomos nuo atstumų tarp molekulių ir yra apibrėžiamos kaip atskiri įvykiai. Difuzija yra nagrinėjama remiantis dalelių Brauno judėjimu. Tokiame modeliavime procesai yra apibrėžiami mikroskopiniame lygyje. Šie modeliai tiksliai aprašo nagrinėjamas sistemas, tačiau reikalauja daug skaičiavimų, kai yra modeliuojamas didelis dalelių skaičius. Tokiu atveju labiau tinka modeliai, kai jie operuoja ne dalelėmis, o medžiagų koncentracijomis. Šie modeliai procesus apibrėžia makroskopiniame lygyje ir išveda vidurkį dideliame dalelių ir reakcijų skaičiui. Biojutikliai pasižymi didelėmis medžiagų koncentracijomis, todėl juos patogiau yra modeliuoti makroskopiniame lygyje. Šiame darbe ir yra nagrinėjami tokie modeliai, kurių įvairias apibūdinančias sąlygas įtakoja skirtumai tarp keitiklių tipų, o veikimas modeliuojamas diferencialinėmis lygtimis dalinėmis išvestinėmis, aprašančiomis įvairias reakcijas. Šiame darbe nagrinėjami amperometriniai biojutikliai su perforuota membrana.

1.2.1. Amperometrinio biojutiklio modelis

Modeliai gali būti sudarinėjami ir pritaikomi skirtingose erdvėse: vienmatėje, dvimatėje ar trimatėje. Dvimačiai biojutiklių modeliai yra detalesni, juose atsižvelgiama į medžiagų geometriją [PET11]. Tuomet skaitiniai modeliai būna sudėtingesni ir jų sprendimas reikalauja daugiau skaičiavimų, ilgesnio modeliavimo laiko. Tuo tarpu vienmačių biojutiklių modeliai gali būti

suskaičiuojami greičiau, jų modeliavimas trunka trumpiau, nes jie biojutiklio struktūrą apibūdina ne taip tiksliai. Todėl yra siekiama tyrinėti įvairių tipų biojutiklių taikymo perspektyvas vienos dimensijos erdvėje [PB09]. Šiame darbe bus atliekamas dvimačio biojutiklio su perforuota membrana modelio aproksimacijos tyrimas.

Amperometrinis biojutiklis gali būti modeliuojamas kaip plokščias elektrodas, padengtas konkrečiais biojutiklio sluoksniais, kuriuose vyksta tam tikri procesai. Biojutiklio veikimą iš esmės lemia jame vykstančios reakcijos bei medžiagų skirstymasis tarp skirtingų terpių. Todėl pagrindinis uždavinys modeliavimo metu yra identifikuoti ir atsižvelgti į tų procesų veikimą.

1.2.2. Fermentinės reakcijos

Vienas svarbiausių procesų biojutiklyje yra fermentinė reakcija. Įvykus paprastai fermentinei-katalizinei reakcijai tiriamoji medžiaga paverčiama produktu [BIK09, PB09, POL11, RIČ15]. Šis procesas modeliuojamas fermente ir schematiškai galima pavaizduoti taip [BKL14, BIK09]:



Šioje schemoje substratas (S) iš pradžių susijungia su fermentu (E). Po susijungimo suformuojamas tarpinis fermento-substrato (ES) junginys (kompleksas). Šis junginys atsiskiria į produktą (P), o fermentas regeneruojasi. Kinetikos konstantos k_1 , k_{-1} , k_2 apibrėžia reakcijų greičius: substrato ir fermento sąveikos, fermento regeneracijos bei produkto formavimo. Konstantos yra pastovios, todėl jų santykis išreiškiamas Michaelio-Menten konstanta:

$$K_M = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}. \quad (2)$$

Michaelio konstanta K_M yra apibrėžta daugumai fermentų ir priklauso nuo to konkretaus fermento bei jį veikiančio substrato. Ji parodo, kiek tinka fermentas ir substratas vienas kitam. K_M nusako substrato koncentraciją, su kuria yra pasiekama pusė maksimalaus reakcijos greičio. Kuo K_M reikšmė didesnė, tuo sąryšis yra silpnesnis. Tuomet reikalingas didesnis substrato koncentratas, kad būtų galima pasiekti geriausią reakcijos greitį. Kuo K_M yra mažesnis, tuo mažiau reikia substrato kiekio.

Kartais galima daryti prielaidą, kad fermentų koncentracija bendruoju atveju nesikeičia laike, o ES koncentracija yra pastovi [BIK09, PB09]. Tuomet galima į ES koncentraciją nekreipti dėmesio biojutiklių elgsenos simuliacijos metu. Jei laikome, kad ES nėra, tada fermentinės reakcijos schema supaprastėja iki:



Laikantis šių prielaidų, galima lengvai fermentinės reakcijos greitį išreikšti Michaelio-Menten fermentinės kinetikos lygtimi:

$$v(S) = -\frac{dS}{dt} = \frac{V_{max}S}{K_M + S}, \quad (4)$$

čia V_{max} – maksimalus fermentinės reakcijos greitis, K_M – Michaelio konstanta, S – substrato koncentracija, $v(S)$ – reakcijos greitis (funkcija nuo substrato koncentracijos), t - laikas. Ši greičio formulė apibrėžia svarbią fermentinės reakcijos savybę – fermento užpildymo konkrečiu substratu greitį ir maksimalią reakcijos spartą.

1.2.3. Difuzijos procesas

Kitas svarbus procesas biojutiklių analizėje yra difuzija [BIK09]. Šis procesas leidžia paskirstyti dviejų skirtingų koncentracijų medžiagas vienodai. Tai įvyksta dėl to, kad kažkokios didesnės koncentracijos terpės (skystos ar dujinės) molekulės pasislenska į terpę, kurioje koncentracija yra mažesnė. Difuzija aprašoma daline diferencialine lygtimi, apibrėžiant terpės tankį, kurioje vyksta procesas. Difuziją galima aprašyti Fiko antruoju dėsnium:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D_c \Delta c, \quad (5)$$

kur t – laikas, Δ – Laplaso operatorius, c – difuzijoje dalyvaujančios medžiagos koncentracija, D_c – medžiagos c difuzijos koeficientas. Difuzijos koeficientas reiškia medžiagos difundavimo greitį. Kuo koeficientas yra didesnis, tuo greičiau vyksta difuzija. Tai lemia fizikinės savybės: temperatūra, slėgis, koncentracija. Šią dėsnį galima naudoti bet kurioje dimensijoje. Aprašant difuziją vienos dimensijos erdvėje naudojama tokia difuzijos lygtis:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D_c \frac{\partial^2 c}{\partial x^2}, \quad (6)$$

kur x – koordinatė.

1.2.4. Pagrindinės lygtys

Matematinio modelio sudarymas yra sudėtinis uždavinys, kuriame apibrėžiamos lygtys, nustatomos pradinės, kraštinės, derinimo, nepratekėjimo sąlygos [BIK09].

Biojutiklio modelio sudarymo metu yra svarbu apibrėžti medžiagų pernešimą, fermentinės reakcijos bei difuzijos procesus. Jei egzistuoja fermento sluoksnis biojutiklyje, galima sudaryti reakcijos-difuzijos lygtis, kurios aprašo substrato ir produkto vyksmą šiame sluoksnyje [PB09]. Reakcijos-difuzijos lygtis apibrėžiame tik prielaidų, kad fermentas yra tolygiai išsidėstęs savo

sluoksnyje, o po juo elektrodas yra simetrinis. Schema sudaroma derinant Michaelio-Menten ir difuzijos lygtis [BIK09]:

$$\frac{\partial S}{\partial t} = D_S \Delta S - \frac{V_{max} S}{K_M + S}, \quad \frac{\partial P}{\partial t} = D_P \Delta P + \frac{V_{max} S}{K_M + S}, \quad (7)$$

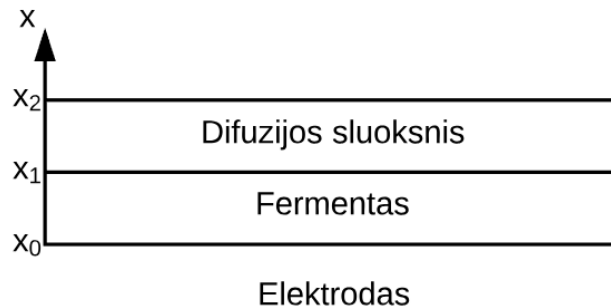
kur t – laikas, S – substrato koncentracija, P – produkto koncentracija, Δ – Laplaso operatorius, D – atitinkamai produkto ar substrato difuzijos koeficientas, V_{max} – maksimalus fermentinės reakcijos greitis, K_M – Michaelio konstanta.

Jei egzistuoja sluoksnis, kuriame vykta tik difuzijos procesas, šiam sluoksniui irgi galima aprašyti substrato ir produkto koncentracijų kitimą. Šie procesai aprašomi pasinaudojant difuzijos lygtimi:

$$\frac{\partial S}{\partial t} = D_S \Delta S, \quad \frac{\partial P}{\partial t} = D_P \Delta P, \quad (8)$$

kur t – laikas, S – substrato koncentracija, P – produkto koncentracija, Δ – Laplaso operatorius, D – atitinkamai produkto ar substrato difuzijos koeficientas.

Pavyzdžiui, turime konkretų biojutiklio modelį, sudarytą tik iš fermento ir difuzijos sluoksnių. Šio biojutiklio principinę struktūrą galima pavaizduoti Dekarto erdvėje (2 pav.), kur kiekvieno sluoksnio koordinatės atvaizduojamos intervalais.



2 pav. Vienmatės erdvės biojutiklio su dviem sluoksniais principinė struktūra

Kai (7) - (8) lygtys susiejamos su šiuo matematiniu modeliu, jos aprašomos antros eilės diferencialinių reakcijos-difuzijos lygčių sistema. Vienmatės erdvės fermento sluoksnio (2 pav.) veikimo schema aprašoma lygtimis:

$$\begin{aligned} \frac{\partial S_1}{\partial t} &= D_{S_1} \Delta S_1 - \frac{V_{max} S_1}{K_M + S_1}, & x \in (x_0, x_1), & \quad t > 0, \\ \frac{\partial P_1}{\partial t} &= D_{P_1} \Delta P_1 + \frac{V_{max} S_1}{K_M + S_1}, & x \in (x_0, x_1), & \quad t > 0, \end{aligned} \quad (9)$$

kur t - laikas, $S_1 = S_1(x, t)$ ir $P_1 = P_1(x, t)$ yra substrato ir produkto koncentracijos, o D_{P_1} ir D_{S_1} – atitinkamai produkto ar substrato difuzijos koeficientas fermento sluoksnyje, Δ – Laplaso operatorius formuluojamas vienmatėje erdvėje. Difuzijos sluoksnio (2 pav.) procesas apsiraso difuzijos lygtimis:

$$\begin{aligned}\frac{\partial S_2}{\partial t} &= D_{S_2} \Delta S_2, & x \in (x_1, x_2), & t > 0, \\ \frac{\partial P_2}{\partial t} &= D_{P_2} \Delta P_2, & x \in (x_1, x_2), & t > 0,\end{aligned}\tag{10}$$

kur Δ – Laplaso operatorius, $S_2 = S_2(x, t)$ ir $P_2 = P_2(x, t)$ – substrato ir produkto koncentracijos, o D_{P_2} ir D_{S_2} – atitinkamai produkto ar substrato difuzijos koeficientas difuzijos sluoksnyje.

Biojutiklio procesai vyksta ne vienu laiko momentu, todėl reikia aprašyti pradines, kraštines ir derinimo sąlygas, kad matematinis modelis būtų tinkamai valdomas [AŠE13, BIK09]. Pradinės sąlygos apibūdina pirmines veiksmo sąlygas, medžiagų koncentracijas pradiniu laiko momentu, t. y. kai $t = 0$. Derinimo sąlygos aprašo medžiagų judėjimą tarp skirtingų terpių sluoksnių, kai $t > 0$. O kraštines sąlygas apibrėžia medžiagų koncentracijas ant išorinio ir elektrodo paviršiaus, kai $t > 0$.

Pastovioms medžiagų koncentracijoms apibrėžti terpių kraštuose yra naudojama Dirichlė kraštinė sąlyga [BIK9, PET11]:

$$c|_{\Gamma} = Const,\tag{11}$$

kur c – medžiagos koncentracija, Γ – terpės kraštas. Ši sąlyga dažnai taikoma aprašyti išorinį sluoksnį ir elektrodo paviršių. $Const = 0$ nurodo, kad reakcijoje dalyvavusi medžiaga yra pilnai sunaudojama.

Sekanti yra Noimano kraštinė sąlyga, kuri apibrėžia laidžios terpės ribą su nelaidžia [BIK09, PET11]. Ji vadinama nepratekėjimo sąlyga, kai $Const = 0$. Noimano kraštinė sąlyga aprašoma:

$$\frac{\partial c}{\partial x}|_{\Gamma} = Const,\tag{12}$$

kur c – medžiagos koncentracija, Γ – riba tarp laidžios ir nelaidžios terpės. Derinimo sąlygos skirtingų terpių sandūrose išreiškiamos tokiu pavidalu:

$$D_{c_1} \frac{\partial c_1}{\partial x}|_{\Gamma} = D_{c_2} \frac{\partial c_2}{\partial x}|_{\Gamma}, \quad c_1|_{\Gamma} = c_2|_{\Gamma},\tag{13}$$

kur Γ – skirtingų terpių sandūros taškas, c_1 ir c_2 – medžiagos c koncentracijos, o D_{c_1} ir D_{c_2} – medžiagos c difuzijos koeficientai atitinkamose terpėse.

1.2.5. Pradinės sąlygos

Pradžioje nėra nei substrato, nei produkto fermentiniame sluoksnyje. Biojutiklio veikimas prasideda tada, kai substratas atsiranda ant išorinio biojutiklio sluoksnio, dažniausiai kai jis patenka į tirpalą (vyksta difuzija) [BIK09, PET11, PB09]. 2 pav. atveju, kaip pasiekiamas viršutinis difuzijos sluoksnis. Šias sąlygas galima aprašyti:

$$\begin{aligned}P_1(x, 0) &= 0, & x \in [x_0, x_1], \\P_2(x, 0) &= 0, & x \in [x_1, x_2], \\S_1(x, 0) &= 0, & x \in [x_0, x_1], \\S_2(x, 0) &= 0, & x \in [x_1, x_2], \\S_2(x_2, 0) &= S_0,\end{aligned}\tag{14}$$

kur S_0 – substrato koncentracija tiriamojoje medžiagoje, laikas $t = 0$.

1.2.6. Derinimo sąlygos

Derinimo sąlygos apibrėžiamos skirtingų sluoksnių ribojamose vietose [AŠE13, BIK09, PET11]. Jos taikomos tik tuomet, kai abiejų gretimų sričių medžiaga yra veikiamą difuzijos. 2 pav. modelio sluoksnių sandūrose reikia užrašyti vieną derinimo sąlygą tarp dviejų terpių:

$$\begin{aligned}D_{P_1} \frac{\partial P_1}{\partial x} \Big|_{x=x_1} &= D_{P_2} \frac{\partial P_2}{\partial x} \Big|_{x=x_1}, & P_1(x_1, t) &= P_2(x_1, t), \\D_{S_1} \frac{\partial S_1}{\partial x} \Big|_{x=x_1} &= D_{S_2} \frac{\partial S_2}{\partial x} \Big|_{x=x_1}, & S_1(x_1, t) &= S_2(x_1, t),\end{aligned}\tag{15}$$

kur laikas $t > 0$.

1.2.7. Kraštinės sąlygos

Kraštinių sąlygų pagalba apibrėžiamos medžiagų koncentracijos išoriniame biojutiklio sluoksnio paviršiuje. Kraštinė sąlyga pritaikoma ir elektrodo paviršiui, kai jame reaguoja susidaręs produktas [BIK09, PB09]. Tokiu atveju jis visada modeliuojamas nuline koncentracija. O substratas elektrodo paviršiuje tiesiog nereaguoja. 2 pav. modelio produkto ir substrato koncentracijos elektrodo paviršiuje visada lygios 0:

$$P_1(x_0, t) = 0, \quad S_1(x_0, t) = 0,\tag{16}$$

kai laikas $t > 0$. Išoriniame sluoksnyje substrato ir produkto koncentracijos išlieka pastovios viso biojutiklio veikimo metu:

$$S_2(x_2, t) = S_0, \quad P_2(x_2, t) = 0. \quad (17)$$

1.2.8. Bedimensinis modelis

Biojutiklio matematiniai modeliai yra gana sudėtingi. Jie aprašomi dideliu kiekiu parametru. O, pavyzdžiui, kiekvienas naujas sluoksnis prideda vis kitus kintamuosius: sluoksnio storį, difuzijos koeficientus ir kitus parametrus. Todėl modelio parametru kiekį galima sumažinti sudarant bedimensinį modelį [AŠE13].

Bedimensinis modelis sudaromas normuojant biojutiklio parametrus, jie pakeičiami bedimensiniais parametrais. Ankstesniuose poskyriuose aprašyto 2 pav. biojutiklio modelio kintamieji galėtų būti pakeisti:

$$\begin{aligned} \hat{x} &= \frac{x}{x_1}, & \hat{t} &= \frac{D_{S_1} t}{x_1^2}, & \hat{S}_0 &= \frac{S_0}{K_M}, & \hat{S}_1 &= \frac{S_1}{K_M}, & \hat{P}_1 &= \frac{P_1}{K_M}, \\ & & \hat{S}_2 &= \frac{S_2}{K_M}, & \hat{P}_2 &= \frac{P_2}{K_M}, & \hat{x}_2 &= \frac{x_2}{x_1}. \end{aligned} \quad (18)$$

Tada pagrindinės biojutiklio modelio lygtys galėtų atrodyti taip:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \hat{S}_1}{\partial \hat{t}} &= \frac{\partial^2 \hat{S}_1}{\partial \hat{x}^2} - \sigma^2 \frac{\hat{S}_1}{1 + \hat{S}_1}, & \hat{x} &\in (0, 1), & \hat{t} &> 0, \\ \frac{\partial \hat{P}_1}{\partial \hat{t}} &= \frac{D_{P_1}}{D_{S_1}} \frac{\partial^2 \hat{P}_1}{\partial \hat{x}^2} + \sigma^2 \frac{\hat{S}_1}{1 + \hat{S}_1}, & \hat{x} &\in (0, 1), & \hat{t} &> 0, \\ \frac{\partial \hat{S}_2}{\partial \hat{t}} &= \frac{D_{S_2}}{D_{S_1}} \frac{\partial^2 \hat{S}_2}{\partial \hat{x}^2}, & \hat{x} &\in (1, 1 + \hat{x}_2), & \hat{t} &> 0, \\ \frac{\partial \hat{P}_2}{\partial \hat{t}} &= \frac{D_{P_2}}{D_{P_1}} \frac{\partial^2 \hat{P}_2}{\partial \hat{x}^2}, & \hat{x} &\in (1, 1 + \hat{x}_2), & \hat{t} &> 0, \end{aligned} \quad (19)$$

kur difuzijos modulis σ^2 yra lygus:

$$\sigma^2 = \frac{V_{max} x_1^2}{K_M D_{S_1}}. \quad (20)$$

Difuzijos modulis iš esmės parodo santykį tarp fermentinės reakcijos ir difuzijos proceso. Biojutiklis yra kontroliuojamas difuzijos proceso, jei $\sigma^2 > 1$. Jei $\sigma^2 < 1$, tada fermentinės reakcijos procesas kontroliuoja biojutiklio atsaką.

Bedimensinis modelis pastebimai sumažina parametru kiekį. Papildomai padarius prielaidą, kad medžiagų substrato ir produkto difuzijos koeficientai yra lygūs, modelis pradeda priklausyti tik nuo kelių parametru [BIK09]: bedimensinės pradinės substrato koncentracijos, difuzijos

sluoksnio storio ir difuzijos modulio. Pastarasis yra pagrindinis parametras nusakantis visas vidines biojutiklio charakteristikas. Todėl atliekant tyrimus ir yra svarbiausia atsižvelgti į šį parametą.

1.2.9. Biojutiklio charakteristikos

Biojutiklio veikimą galima išreikšti keliomis savybėmis (charakteristikomis).

1.2.9.1. Biojutiklio srovė

Kiekvienas biojutiklis turi grąžinti kažkokį atsaką. Amperometrinis biojutiklis sugeneruoja elektros srovę elektrodo paviršiuje ir jo atsakas yra biojutiklio srovės stipris [ABP16, BIK05, BIK07, BIK09, BKI06]. Šios srovės stiprumo tankis yra tiesiogiai proporcingas produkto koncentracijai elektrodo paviršiuje ir gali būti apskaičiuojamas remiantis Faradėjaus ir Fiko dėsniais:

$$i(t) = n_e F D_p \left. \frac{\partial P}{\partial x} \right|_{x=0}, \quad (21)$$

kur n_e – elektronų skaičius, dalyvaujantis elektrocheminėje reakcijoje, F – Faradėjaus konstanta ($96.485 \times 10^6 \text{ CM}^{-1} \text{ m}^{-3}$), P – produkto koncentracija, D_p – produkto P difuzijos koeficientas, $i(t)$ – srovės stiprumo tankis. Tariant, kad prasidėjęs procesas pasiekia pusiausvyrą (pastovią būseną), srovė gali būti apskaičiuojama nusistovėjusia ($t \rightarrow \infty$) funkcijos $i(t)$ riba:

$$I = \lim_{t \rightarrow \infty} i(t). \quad (22)$$

1.2.9.2. Atsako laikas

Skaičiuojant biojutiklio pusiausvyros srovės tankį, taikoma formulė, kuri apibūdina laiko kiekį, reikalingą rasti biojutiklio atsako laikui nuo jo veikimo pradžios (kai srovė tampa pusiausvyra) [BIK09]. Pusiausvyros srovė randama, kai biojutiklio srovė nebekinta daugiau nei ε (dažnai naudojama 10^{-2}):

$$T = \min_{i(t) > 0} \left\{ t: \frac{t}{i(t)} \left| \frac{di(t)}{dt} \right| < \varepsilon \right\}. \quad (23)$$

1.3. Homogenizacija

Vienmatėje erdvėje kiekvienas biojutiklio sluoksnis turi būti vienalytis [PB09]. Kai aproksimuojamas dvimatis modelis vienmačiu, jo sluoksnius reikia pakeisti į vienos dimensijos sluoksnius, kurie pasižymi kuo panašesnėmis savybėmis kaip ir dvimačio modelio atveju. Tada yra pritaikomas homogenizacijos procesas. Dviejų dimensijų modelio atveju pavyksta tiksliai apskaičiuoti procesų (difuzijos ar fermentinės reakcijos) greičius, jų įtaką medžiagų judėjimui ir

koncentracijoms. O homogenizacijos metu vienas iš sudėtingiausių uždavinių ir yra išlaikyti bei nenuolti nuo tų procesų specifikos homogenizuotoje terpėje, kad vienmačio modelio rezultatai būtų korektiški ir nenuolę nuo dviejų dimensijų modelio [BIK09].

Atlikti homogenizaciją galima atsižvelgiant į medžiagų koncentracijas, kiekį, temperatūrą, reakcijų greičius, slėgį, trintį, formos atsparumą ir į kitus parametrus. Pagal šiuos parametrus yra pritaikomi tam tikri metodai. Šiame darbe plačiau yra nagrinėjami pasiskirstymo koeficiento, reakcijos korekcijos koeficiento ir efektyvaus difuzijos koeficiento metodai.

1.3.1. Reakcijos korekcijos koeficientas

Aproksimuojant dvimatį modelį vienmačiu ir pritaikant homogenizacijos procesą gali būti įvedamas fermentinės reakcijos efektyvumo korekcijos koeficientas [PB09].

Jis leidžia apibrėžti tokį patį fermento kiekį homogenizuotoje terpėje kaip ir paprastoje medžiagoje. Praktiškai ši reikšmė gali būti apskaičiuojama taikant tūrių vidurkių metodą: visos srities ir srities, kurioje vyksta reakcija, tūrių santykiui. Jei turime fermento sritį a , o difuzijos sritį b , tada reakcijos korekcijos koeficientas apibrėžiamas:

$$\gamma = \frac{a}{a + b}. \quad (24)$$

1.3.2. Efektyvus difuzijos koeficientas

Homogenizacijos proceso metu sudaroma medžiaga yra kitų medžiagų mišinys. Todėl reikia apibrėžti mišinio efektyvų difuzijos koeficientą pagal sudarančių medžiagų difuzijos koeficientus. Jį apibrėžti galima atsižvelgiant į medžiagų geometrines savybes ir pritaikant vidurkių metodą [ABP16, PB09].

Kai medžiaga yra dviejų kitų medžiagų mišinys, efektyvus difuzijos koeficientas yra sudaromas kaip funkcija nuo tų dviejų medžiagų difuzijos koeficientų ir jų užimamo tūrio dalies:

$$\frac{D_1 D_2}{v D_2 + (1 - v) D_1} \leq D_{eff} \leq v D_1 + (1 - v) D_2, \quad (25)$$

kur D_{eff} – efektyvus difuzijos koeficientas, D_1 – pirmos medžiagos difuzijos koeficientas, D_2 – antros medžiagos difuzijos koeficientas, v – pirmos medžiagos tūrio dalis, o $(1 - v)$ atitinka antros medžiagos tūrio dalį.

Dešiniąją (25) lygybės pusę galima laikyti kaip efektyvaus difuzijos koeficiento išraišką įvedant kreivumo koeficientą:

$$D_{eff} = \theta (v D_1 + (1 - v) D_2), \quad (26)$$

kur θ – medžiagos kreivumo koeficientas ir $0 \leq \theta \leq 1$.

Efektyvų difuzijos koeficientą galima pritaikyti modeliavime, kai norima sumažinti modelio sluoksnių skaičių. Tai galima daryti tik tuo atveju, jei sluoksniuose vyksta vienodi procesai [ABP16]. Tada efektyvus difuzijos koeficientas apskaičiuojamas irgi pagal (26) lygybę, kur įvedami sluoksnių difuzijos koeficientai ir santykinis jų storis.

1.3.3. Pasiskirstymo koeficientas

Pasiskirstymo koeficientas paprastai apibūdinamas kaip medžiagos koncentracijos vienoje terpėje bei tos pačios medžiagos koncentracijos antroje, nesuderinamoje, terpėje santykis, kai abi koncentracijos yra pasidalinimo pusiausvyroje. Šis koeficientas išreiškiamas [SEJ93]:

$$K = \frac{c_1}{c_2}, \quad (27)$$

kur K – pasiskirstymo koeficientas, c_1 ir c_2 – medžiagos koncentracijos. Jei įvedama dviejų gretimų sluoksnių riba, pasiskirstymo koeficiento išraiška tampa [AŠE13]:

$$K_c^{(i),(i+1)} = \frac{c^{(i)}|_{x_i}}{c^{(i+1)}|_{x_i}}, \quad (28)$$

kur $c^{(i)}$ ir $c^{(i+1)}$ – medžiagos c koncentracijos atitinkamai abiejose i ir $i + 1$ sluoksnių sandūros $x = x_i$ pusėse.

Pasiskirstymo koeficientas nurodomas kaip pasidalijimo santykis arba pasidalijimo konstanta, kuri gali būti priklausoma nuo aplinkos (temperatūros ar spaudimo). Jei viena terpė būtų dujos, kita skystis, tai galima nustatyti dujų ir skysties pasiskirstymo koeficientą.

Pasiskirstymo koeficientas pritaikomas ir sėkmingai analizuojamas skirtinguose su difuzijos procesu susijusiuose tyrimuose [CLM01, SEJ93, SPO02], biojutiklių modeliavime [AŠE13, BKP18]. Todėl galbūt galima daryti prielaidą, kad pasiskirstymo koeficientą įmanoma sėkmingai įvesti į biojutiklio su perforuota membrana homogenizacijos procesą. Galbūt pasiskirstymo koeficientas gali tiksliau išreikšti medžiagų koncentracijas homogenizuotame sluoksnyje vienmatėje erdvėje, pavyzdžiui, kai jis ribojasi su kitais sluoksniais. Pasiskirstymo koeficientas praktiškai nebuvo taikomas ankstesniuose biojutiklių modelių su perforuota membrana tyrimuose.

1.4. Skaitinis modelis

Biojutiklių modeliavimui dažniausiai yra taikomi skaitiniai metodai [AŠE13, BIK07, BIK09, PET11]. Matematiniai modeliai dažnai pasižymi uždaviniais su netiesiniais nariais, todėl retai egzistuoja analitiniai biojutiklių modelių sprendimai. Diferencialinių lygčių analiziniu būdu spręsti neįmanoma. Vienas iš plačiausiai naudojamų skaitinių metodų yra baigtinių skirtumų metodas.

1.4.1. Diskretizavimas

Sprendžiant modeliavimo uždavinį, modelio apibrėžimo sritis yra diskretizuojama – pasirenkamas konkretus taškų skaičius, kuriuose bus ieškomas uždavinio sprendinys [BIK09, PET11, ČER17]. Ši aibė yra vadinama diskrečiu tinklu. Paprasčiausiu atveju tinklas sudaromas apibrėžimo sritį padalinant ir padengiant tolygiai, t. y. tarp taškų atstumas yra vienodas. Vienmatėje erdvėje apibrėžtiems modeliams diskretizavimo tiesių tinklas yra dvimatis (erdvei ir laikui), tuo tarpu dvimatėje erdvėje formuluojamiems modeliams sudaromas trimatis tinklas. Dvimatį tinklą padalinant į lygias dalis galima pavaizduoti:

$$\begin{aligned}\omega_h &= \{x_i : x_i = ih, \quad i = 0, 1, \dots, N, \quad d = hN\}, \\ \omega_\tau &= \{t_j : t_j = j\tau, \quad j = 0, 1, \dots, M, \quad t = \tau M\},\end{aligned}\tag{29}$$

kur ω_h – diskretus tinklas erdvei, ω_τ – diskretus tinklas laikui, d ir t – intervalo ilgiai, h ir τ – žingsnis (atstumas nuo vieno taško iki kito). Žingsniai yra vienodi, kai manoma, kad funkcijos reikšmės kinta nedaug. Tačiau kitais atvejais gali būti ir skirtingi.

1.4.2. Išvestinės aproksimavimas

Tinklo taškuose biojutiklio modelio diferencialinė lygtis yra pakeičiama skirtumine lygtimi. Modelyje išvestinės pakeičiamos skirtuminiais santykiais tarp gretimų tinklo taškų. Aproksimuoti išvestinę galima įvairiais būdais, vienas iš jų pasinaudojus išvestinės apibrėžimą [ČER17]:

$$c'(x) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{c(x+h) - c(x)}{h}.\tag{30}$$

Išvestinė yra aproksimuojama dešiniu arba kairiuoju skirtumu [BIK09]. Jei pirmos eilės išvestinė aproksimuojama kairiniu skirtumu, gauname:

$$c_x(x) = \lim_{h_i \rightarrow 0} \frac{c(x) - c(x-h)}{h} \approx \frac{c(x) - c(x-h)}{h}.\tag{31}$$

Jei išvestinė yra aproksimuojama dešiniu skirtumu, gauname:

$$c_x(x) = \lim_{h_i \rightarrow 0} \frac{c(x-h) - c(x)}{h} \approx \frac{c(x-h) - c(x)}{h},\tag{32}$$

kur h – baigtinė reikšmė. Funkcija $c(x)$ privalo būti tolydi, kitaip negalėtų būti aproksimuojama. Aproksimavimo paklaidą galima apskaičiuoti [BIK09]:

$$\Phi(x) = c_x(x) - c'(x),\tag{33}$$

kur Φ – funkcijos $c(x)$ paklaida.

Panašiai aproksimuojama ir antros eilės išvestinė – antros eilės skirtumu, kuris yra kairinio ir dešinio pirmos eilės skirtumų skirtumas:

$$c''(x) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{c'(x+h) - c'(x)}{h}, \quad c_x(x) = \frac{c(x+h) - 2c(x) + c(x-h)}{h^2}. \quad (34)$$

O paklaida apskaičiuojama:

$$\Phi(x) = c_x(x) - c''(x). \quad (35)$$

Panašiai galima aproksimuoti funkcijas su daugiau negu vienu kintamuoju, todėl šias formules galima naudoti n – matėms funkcijoms [PET11].

1.4.3. Išreikštinė baigtinių skirtumų schema

Išvestinės keitimas pagal laiką dešiniu ar kairiuoju skirtumu sąlygoja, kokia bus naudojama baigtinių skirtumų schema – išreikštinė ar neišreikštinė [BIK09, PET11]. O joms spręsti tada taikomi skirtingi metodai. Pagal išreikštinę schemą sudarytos lygtys leidžia apskaičiuoti taško reikšmes pagal praeitame laiko žingsnyje turimas reikšmes. Todėl iš esmės užtenka vieną kartą suskaičiuoti $N \times M$ matricą. Tokią schemą galima lengvai įgyvendinti kompiuteriniu modeliu.

Sudarius kitą, neišreikštinę, schemą, sprendimo būdas sudėtingėja. Kintamojo reikšmę išreikšti nebeįsėina tik per žinomas reikšmes. Kiekviena taško reikšmė nebepriklauso tik nuo praeito laiko žingsnio reikšmių, prisideda dar ir priklausomybė nuo reikšmių gretimuose taškuose [PET11]. Tokiu atveju jau reikia spręsti tiesinių lygčių sistemą. Nors ši schema sudėtingesnė, reikalauja daugiau skaičiavimų, manoma, kad su ja vis tiek galima biojutiklius modeliuoti efektyviau, kadangi nėra apribojimų žingsniams pagal laiką [PET11].

1.4.3.1. Pradinių sąlygų aproksimacija

Pažymėkime, kad pirmo, fermento, sluoksnio žingsnių kiekis yra N_F , o viso biojutiklio žingsnių kiekis N , tada dviejų sluoksnių (2 pav.) biojutiklio pradinių sąlygų aproksimacija yra [BIK09]:

$$\begin{aligned} S_i^0 &= 0, & i &\in \{0 \dots N-1\}, \\ S_i^0 &= S_0, & i &\in \{N\}, \\ P_i^0 &= 0, & i &\in \{0 \dots N\}, \end{aligned} \quad (36)$$

$$\text{kai } S_i^j = S(x_i, t_j), \quad P_i^j = P(x_i, t_j).$$

1.4.3.2. Kraštinių sąlygų aproksimacija

Kraštinių sąlygų aproksimacija dviejų sluoksnių (2 pav.) biojutikliui:

$$\begin{aligned} S_0^j &= S_1^j, & S_N^j &= S_0, & j &\in \{1 \dots M\}, \\ P_0^j &= 0, & P_N^j &= 0, & j &\in \{1 \dots M\}. \end{aligned} \quad (37)$$

1.4.3.1. Derinimo sąlygų aproksimacija

Derinimo sąlygų aproksimacija dviejų sluoksnių (2 pav.) biojutikliui:

$$\begin{aligned} D_{S_1} \frac{S_{N_F}^j - S_{N_F-1}^j}{h_1} &= D_{S_2} \frac{S_{N_F+1}^j - S_{N_F}^j}{h_2}, & j &\in \{1 \dots M\}, \\ D_{P_1} \frac{P_{N_F}^j - P_{N_F-1}^j}{h_1} &= D_{P_2} \frac{P_{N_F+1}^j - P_{N_F}^j}{h_2}, & j &\in \{1 \dots M\}. \end{aligned} \quad (38)$$

1.4.3.2. Vyksmo sąlygų aproksimacija

Reakcijos – difuzijos lygčių sistema fermento sluoksnyje pagal išreikštinę skirtuminę schemą aproksimuojama taip:

$$\begin{aligned} \frac{S_i^{j+1} - S_i^j}{\tau} &= D_{S_1} \frac{S_{i+1}^j - 2S_i^j + S_{i-1}^j}{h^2} - \frac{V_{max} S_i^j}{K_M + S_i^j}, \\ \frac{P_i^{j+1} - P_i^j}{\tau} &= D_{P_1} \frac{P_{i+1}^j - 2P_i^j + P_{i-1}^j}{h^2} - \frac{V_{max} S_i^j}{K_M + S_i^j}, \\ i &\in \{1 \dots N_F - 1\}, & j &\in \{1 \dots M\}. \end{aligned} \quad (39)$$

Difuzijos proceso lygtys difuzijos sluoksnyje pagal išreikštinę skirtuminę schemą aproksimuojamos taip:

$$\begin{aligned} \frac{S_i^{j+1} - S_i^j}{\tau} &= D_{S_2} \frac{S_{i+1}^j - 2S_i^j + S_{i-1}^j}{h^2}, \\ \frac{P_i^{j+1} - P_i^j}{\tau} &= D_{P_2} \frac{P_{i+1}^j - 2P_i^j + P_{i-1}^j}{h^2}, \\ i &\in \{N_F + 1 \dots N - 1\}, & j &\in \{1 \dots M\}. \end{aligned} \quad (40)$$

1.4.4. Kintamų krypčių metodas

Dvimačių modelių lygčių sistemose dažniau taikomas kintamų krypčių metodas, kuris sujungia išreikštinę ir neišreikštinę skirtumines schemas. Keičiant kryptis metodas leidžia spręsti

neišreikštiniu būdu [PET11]. Metodo pagrindinė idėja – kiekvieną žingsnį apskaičiuoti pusžingsniais pagal laiką [BIK09, PET11]. Aproximuojant matematinio modelio lygtis kiekvienoje jų viena kryptimi taikoma išreikštinė schema, o kita kryptimi taikoma neišreikštinė schema. Kiekviename pusžingsnyje šių schemų kryptys yra keičiamos vietomis. Šitaip susidaro $2NM$ lygčių sistemos (kai diskretus tinklas $N \times M$), su trijstrižainėmis matricomis, kurias reikia išspręsti kiekvienam laiko žingsniui. Pastebima, kad tai gana efektyvus sprendimas [PET11].

1.4.5. Skaičiavimų korektiškumas

Biojutiklio kompiuterinio modelio veikimą galima tikrinti apskaičiuojant srovės tankio paklaidą tarp kompiuterinio ir analitinio sprendinio [BIK09]:

$$E_C = \frac{|I_C - I|}{I}, \quad (41)$$

kur E_C – paklaida, I_C – kompiuteriniu modeliu gautas srovės tankio rezultatas, I – srovės tankio reikšmė gauta analiziniu būdu.

Kadangi biojutiklių veikimas yra modeliuojamas diferencialinėmis lygtimis su netiesiniais nariais, tai tik tam tikromis sąlygomis galima rasti analizinius sprendinius. Viena iš tokių, jei substrato koncentracija yra labai maža palyginus su Michaelio konstanta [BIK09, PET11]. Tada fermentinės reakcijos Michaelio-Menten kinetikos narys gali būti pakeičiamas tiesine funkcija, nes reakcijos greitis daugiausiai priklauso nuo substrato kiekio:

$$S_0 \ll K_M, \quad \frac{V_{max}S}{K_M + S} \approx \frac{V_{max}S}{K_M}. \quad (42)$$

O kai substrato koncentracija labai didelė, fermentinės reakcijos netiesinį narį galima pakeisti konstanta, nes medžiagų difuzija vyksta kur kas greičiau nei fermentinė reakcija:

$$S_0 \gg K_M, \quad \frac{V_{max}S}{K_M + S} \approx V_{max}. \quad (43)$$

1.4.5.1. Patvirtinimas esant didelei substrato koncentracijai

Analizinis sprendinys srovės stipriui egzistuoja viensluksnio ir dvisluksnio modelio atveju, kai substrato koncentracija yra labai didelė palyginus su Michaelio konstanta ($S_0 \gg K_M$) [BIK09, BAR17]:

$$I = \frac{n_e F V_{max} d_F}{2}, \quad I = n_e F \frac{V_{max} d_F (D_{P_D} d_F + 2D_{P_F} d_D)}{2 (D_{P_D} d_F + D_{P_F} d_D)}, \quad (44)$$

kur d_F , d_D – fermento ir difuzijos sluoksnio storiai, D_S ir D_P – substrato ir produkto koeficientai fermento arba difuzijos sluoksnio.

1.4.5.2. Patvirtinimas esant mažai substrato koncentracijai

Tuo atveju, kai substrato koncentracija yra maža ($S_0 \ll K_M$), tada vieno sluoksnio modelio srovės tankis pusiausvyros metu gali būti apskaičiuojamas:

$$I = n_e F D_p \frac{S_0}{d_F} \left(1 - \frac{1}{\cosh(\alpha d_F)} \right), \quad \alpha = \sqrt{\frac{V_{max}}{K_M D_S}}, \quad (45)$$

kur D_P – produkto difuzijos koeficientas, D_S – substrato difuzijos koeficientas. Lygiai prie tokių pat sąlygų ($S_0 \ll K_M$) egzistuoja ir dviejų sluoksnių modelio analizinis sprendinys pusiausvyrajam biojutiklio srovės stipriui apskaičiuoti:

$$I = n_e F D_{P_F} \frac{S_0}{d_F + d_D} \left(d_F + d_D \frac{D_{S_D} - \sigma D_{S_F} \sinh \frac{(\sigma)}{\cosh(\sigma)}}{D_{S_D} + \sigma \left(\frac{d_D}{d_F} \right) D_{S_F} \sinh \frac{(\sigma)}{\cosh(\sigma)}} \right) \times \left(\frac{\sigma D_{S_F} d_D \sinh(\sigma)}{d_F \cosh(\sigma)} + \frac{D_{S_F} D_{P_D}}{D_{P_F}} \left(1 - \frac{1}{\cosh(\sigma)} \right) \right) / (D_{P_D} d_F + D_{P_F} d_D), \quad (46)$$

kur difuzijos modulis σ yra gaunamas:

$$\sigma^2 = \frac{V_{max} d_F^2}{K_M D_{S_F}}. \quad (47)$$

1.4.5.3. Išreikštinės schemos tikslumas ir stabilumo sąlygos

Įgyvendinant modelį išreikštine schema visų pirma yra svarbu užtikrinti skaičiavimų stabilumą [BIK09]. Todėl rekomenduojama įgyvendinti stabilumo sąlygas, kurios patikrina, ar teisingai buvo parinkti laiko ir erdvės žingsnių ilgiai prieš biojutiklio modelio simuliaciją. Šios sąlygos užtikrina, kad skaičiavimas ir rezultatai netaps nekontroliuojami, kadangi apvalinimo klaidos ar duomenų neadekvatumas gali išaugti labai greitai. Šios stabilumo sąlygos erdvės ir laiko žingsniams įgyvendinamos [BIK09]:

$$\frac{\tau \max\{D_S, D_P\}}{h^2} \leq \frac{1}{4}, \quad \frac{\tau V_{max}}{K_M} \leq \frac{1}{2}, \quad (48)$$

kur τ – laiko žingsnis, h – erdvės žingsnis atitinkamo biojutiklio sluoksnio, D_S ir D_P – substrato ir produkto difuzijos koeficientai atitinkamo biojutiklio sluoksnio.

Reikėtų pastebėti, kad stabilumo sąlygos neužtikrina modelio tikslumo. Galima parinkti tokius laiko ir erdvės žingsnius, kad tiktų stabilumo sąlygoms, tačiau modelio rezultatai galėtų būti labai netikslūs (lyginant su pasirinkta paklaida). Modelio tikslumą nusako laiko ir erdvės žingsnių kiekis. Kuo parinktas žingsnių kiekis yra didesnis, tuo modelio rezultatai bus tikslesni.

1.4.6. Modelių palyginimas

Atliekant dvimačio modelio aproksimavimo tyrimo eksperimentus reikia nustatyti sąlygas, su kuriomis vienmatis biojutiklio modelis galėtų būti pakankamai tikslus kaip dviejų dimensijų modelis. Kompiuteriniai modeliavimo rezultatai gali būti lyginami tarpusavyje t. y. vienmačio modelio su dvimačio modelio, laikant dvimačio modelio rezultatus tiksliais. Vienmačio modelio tikslumas gali būti matuojamas santykinė paklaida nuo dvimačio modelio gautų rezultatų [PB09, PET11]:

$$E_I = \frac{|I_D - I_V|}{I_D}, \quad (49)$$

kur E_I – dvimačio modelio aproksimavimo paklaida, I_D – dvimačiu modeliu gautas biojutiklio generuojamos pusiausvyros srovės tankis, I_V – pusiausvyros srovės tankis, gautas vienmačiu biojutiklio modeliu.

Vienmačio modelio tikslumą reikėtų lyginti atliekant modeliavimą su skirtingais parametrais. Todėl atliekant tyrimą su perforuota membrana, būtina įvertinti, kaip paklaidą įtakoja biojutiklio perforuotos membranos ir kitų sluoksnių geometrija, perforuotos membranos perforacija, pradinė substrato koncentracija [PB09, PET11]. Rekomenduojama modelį testuoti su kraštutinėmis substrato koncentracijomis, nurodytomis (33) – (34) [BIK09].

1.5. Kompiuteriniai sprendimai

Kompiuteriniai įrankiai yra pasitelkiami, kai biojutiklių modeliavimo metu yra sprendžiamos skaitinės problemos [BIK09, AŠE13, PET11]. Egzistuoja nemažai kalbų, su kuriomis gali būti sukurtas baigtinių skirtumų ar bet koks kitas metodas. Kitu atveju, galima pasitelkti specializuotą modeliavimo įrankį, kuris jau dažnu atveju turi iškart įgyvendinęs skaitinių modelių sprendimo metodus. Galima rasti ir labai konkrečių įrankių, kurie skirti tik siaurai ir specifinei problemai spręsti. Įrankio pasirinkimas sąlygoja tyrimo pasiruošimo ir įgyvendinimo trukmę, rezultatų korektiškumą bei jų vizualinį pateikimą.

Įvairius diferencialinių lygčių sprendimus galima realizuoti pasinaudojus programavimo kalbomis, tiek žemesnio lygio, pavyzdžiui, C, C++, Fortran, tiek šiuolaikiškesnes ir aukštesnio lygio, kaip Python, C#, Java [ŠIM13, BIK09, BIK07]. Pastarosios kalbos pasižymi bibliotekų gausa ir naujomis galimybėmis, kurios turėtų leisti paprasčiau įgyvendinti tam tikrus sprendimus. Kompiuterinis modeliavimas reikalauja didelio procesoriaus darbo, o norisi, kad modeliavimas būtų kuo trumpesnis ir efektyvesnis. Dėl to galima naudoti C ar C++ kalbas, kadangi jos žymiai efektyviau gali išnaudoti procesoriaus architektūrą [ŠIM13]. Jos, žinoma, irgi turi matematinių bibliotekų, kurias galima naudoti. Dėl šių priežasčių, C ar C++ kalbų pagalba yra dažnai kuriamos specifinės programinės įrangos, skirtos konkrečioms biojutiklių uždaviniais spręsti [PET11,

ŠIM13]. Jos yra atviro kodo ir viešai prieinamos, be to, neretai šių kalbų bibliotekas galima plėsti pagal savo poreikius.

Atlikti tam tikrą eksperimentą ar modeliavimą galima panaudojant jau sukurtus „gigantiškus“ modeliavimo įrankius, pavyzdžiui, ANSYS, SimScale ar Abaqus [ČER17]. Šie įrankiai jau turi baigtinių ar kitų metodų sprendimus, juos taiko šilumos, dujų ir kitų medžiagų dinamikos modeliavimui. Didelės šių programų galimybės leidžia patogiau modeliuoti sudėtingos geometrijos modelius, galbūt net be programavimo, o tik dirbant su vartotojo sąsaja. Kai kurios tokio tipo programos turi ir komandinės eilutės galimybes, kuriose galima komandomis vesti parametrus ir vykdyti skaičiavimus. Tačiau dažniausiai tokį įrankį reikia įsisavinti ir išmokti pilnai, kad būtų galima tinkamai išnaudoti jo visas galimybes. Todėl kartais labiau verta susikurti savo įrankį, kuris atliktų tik reikiamus ir konkrečius skaičiavimus santykinai nedideliame tyrimui. Be to, jei komerciniame įrankyje pritrūks tam tikro funkcionalumo, jo, greičiausiai, nebus įmanoma susikurti ar prisidėti.

Programos, skirtos matematiniam skaičiavimams, irgi tinkamos biojutiklių modeliavimui [BKL14, GB07]. Įrankiai, tokie kaip Matlab ir Maple, jau sukurti efektyviai spręsti matematinės problemas, tokias kaip diferencialinių lygčių sprendimas. Todėl gali nereikėti diegtis papildomų bibliotekų. Iš efektyvesnių įrankių yra išskiriamas Matlab. Jis turi galingą matricų skaičiavimų implementaciją. Į Matlab galima integruoti kitus įrankius, su Simulink pagalba patogiai simuliuoti įvairių dinaminių modelių veikimą, paleidinėti C ar kitų kalbų funkcijas, atlikti lygiagrečius skaičiavimus bei duomenis perteikti grafinėmis vizualizacijomis [ČER17]. Įrankio pilnai pakanka daug specifikos nereikalaujantiems baziniams skaičiavimams.

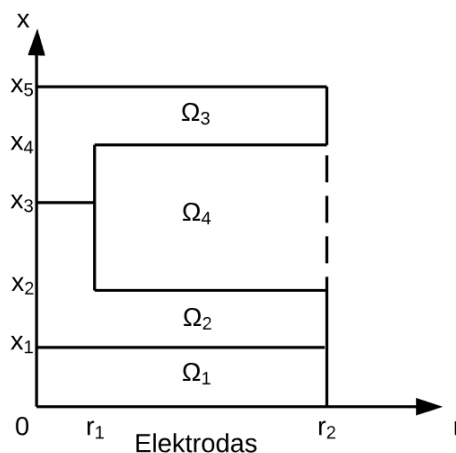
Apdoroti ir atvaizduoti grafiškai modeliavimo tarpinius ar galutinius rezultatus irgi svarbu, nes tada galima lengviau daryti išvadas. Vienas iš tokių įrankių gali būti FDVis – interaktyvi vizualizacijos ir valdymo aplinka, skirta skaičiavimų procesams ir naudojanti baigtinį skirtumų metodą [KVI03]. Galima pateikti simuliacijos parametrus per naudotojui draugišką sąsają, o tarpiniai rezultatai bus pateikiami grafiniu pavidalu.

Vizualiai parodyti modeliavimo rezultatus galima ir pasinaudojant statistikos ir grafikos programomis. Pavyzdžiui, programa R leidžia apdoroti didelius kiekius duomenų ir juos atvaizduoti su pilnai konfigūruojamomis įvairaus tipo diagramomis.

1.6. Biojutiklio su perforuota membrana modelis dvimatėje erdvėje

Šiame skyriuje pateiktas biojutiklio su perforuota membrana modelis, kuriuo pagrindu yra atliekamas dvimačio modelio aproksimacijos tyrimas. Šio modelio variantas apibrėžtas darbe [BIK07]. Šis biojutiklis sudarytas iš difuzijos (vykstančios tarp substrato ir produkto) sluoksnio, perforuotos membranos, fermento sluoksnio, selektyvios membranos (neleidžiančios substratui

patekti ant elektrodo paviršiaus) ir pabaigoje esančio elektrodo. Šio modelio struktūrinė schema pavaizduota 3 pav. Šiame modelyje yra atsižvelgiama, kad perforuotos membranos skylutės gali būti užpildytos fermentu.



3 pav. Biojutiklio sandaros elemento pjūvio schema dviejų dimensijų erdvėje

1.6.1. Matematinis modelis

Biojutiklio perforuotos membranos skylutes tyrinėjimo metu galima laikyti vienodo cilindro formos, kurios išsidėsčiusios taisyklingu šešiakampiu, vienodais atstumais viena nuo kitos. Dėl šių sąlygų dvimatėje erdvėje užtenka nagrinėti tik nedidelę perforuotos membranos sandaros dalį – skylutę ir ją supančią aplinką. Modelis tampa paprastas, nes ši šešiakampės prizmės formos dalis gali būti palaikyta simetrišku cilindru, todėl pakanka nagrinėti tik pusę jo pjūvio, o po to rezultatus galima apibendrinti visam cilindru ir daryti išvadas pilnam biojutiklio modeliui [BIK05, BIK07, BIK09, PB09].

Diagramoje, 3 pav., Ω_1 sritis atitinka selektyvią membraną, Ω_2 – fermentu užpildytą dalį, Ω_3 – difuzijos sluoksnį, t. y. dalį, kuri neužpildyta fermentu, o Ω_4 sritis atitinka perforuotos membranos dalį, kuri yra nelaidi kitoms šio modelio medžiagoms. Šioje schemoje r_1 žymi perforuotos membranos skylutės, o r_2 - biojutiklio sandaros elemento spindulį. 3 pav. atveju x_1 yra selektyvios membranos, $x_2 - x_1$ yra fermento sluoksnio, $x_4 - x_2$ yra perforuotos membranos, o $x_5 - x_4$ yra išorinio difuzijos sluoksnio storis. x_3 parodo perforuotos membranos skylutės, užpildytos fermentu, lygį, o $x_4 - x_3$ žymi likusią skylutės dalį, kurioje vyksta tik difuzija,

$$\begin{aligned} \Omega_1 &= (0, r_2) \times (0, x_1), & \Omega_2 &= ((0, x_2) \times (x_1, x_2)) \cup ((0, r_1) \times [x_2, x_3]), \\ \Omega_3 &= ((0, r_1) \times (x_3, x_4]) \cup ((0, r_2) \times (x_4, x_5)), & \Omega_4 &= (r_1, r_2) \times (x_2, x_4). \end{aligned} \quad (50)$$

Toliau sritis $\bar{\Omega}_i$ yra laikoma uždara sritimi, atitinkančią atvirą sritį Ω_i , kai $i = 1, 2, 3, 4$. Tada $S_i(r, x, t)$ yra substrato koncentracija $\bar{\Omega}_i$ srityje, o $P_i(r, x, t)$ – produkto koncentracija regione $\bar{\Omega}_i$, kai $t \geq 0$.

1.6.1.1. Pagrindinės lygtys

Selektyvi membrana yra nelaidi substratui [BIK07], todėl srityje Ω_1 vyksta tik fermentinės reakcijos produkto difuzija:

$$\frac{\partial P_1}{\partial t} = D_{P_1} \Delta P_1, \quad (r, x) \in \Omega_1, \quad t > 0, \quad (51)$$

kur Δ – Laplaso operatorius cilindrinėje koordinačių sistemoje ($r - x$ plokštumoje), D_{P_1} – difuzijos koeficientas selektyvioje membranoje. Fermento srityje vyksta tiek substrato, tiek produkto fermentinė reakcija bei difuzija, todėl sritis Ω_2 apsiraso reakcijos lygtimis:

$$\begin{aligned} \frac{\partial S_2}{\partial t} &= D_{S_2} \Delta S_2 - \frac{V_{max} S_2}{K_M + S_2}, \\ \frac{\partial P_2}{\partial t} &= D_{P_2} \Delta P_2 + \frac{V_{max} S_2}{K_M + S_2}, \quad (r, x) \in \Omega_2, \quad t > 0, \end{aligned} \quad (52)$$

kur D_{S_2} ir D_{P_2} - atitinkamai substrato ir produkto difuzijos koeficientai fermento sluoksnyje. Srityje Ω_3 , kurioje nėra fermento, vyksta medžiagų difuzija:

$$\frac{\partial S_3}{\partial t} = D_{S_3} \Delta S_3, \quad \frac{\partial P_3}{\partial t} = D_{P_3} \Delta P_3, \quad (r, x) \in \Omega_3, \quad t > 0. \quad (53)$$

kur D_{S_3} ir D_{P_3} - atitinkamai substrato ir produkto difuzijos koeficientai difuzijos sluoksnyje. Perforuotos membranos sritis Ω_4 nėra laidži medžiagoms, todėl joje nevyksta jokie procesai. Kadangi nesantys procesai neįtakoja apibrėžiamo biojutiklio modelio, todėl ir vyksmų sąlygos nėra aprašomos.

1.6.1.2. Pradinės sąlygos

Pažymime, kad viršutinis difuzijos sluoksnio kraštas yra:

$$\Gamma = [0, r_2] \times \{x_5\}. \quad (54)$$

Modeliavimo pradžioje substratas pasiekia biojutiklio paviršių:

$$\begin{aligned} S_2(r, x, 0) &= 0, \quad (r, x) \in \bar{\Omega}_2, \quad t = 0, \\ S_3(r, x, 0) &= 0, \quad (r, x) \in \bar{\Omega}_3 \setminus \Gamma, \quad t = 0, \\ S_3(r, x, 0) &= S_0, \quad (r, x) \in \Gamma, \quad t = 0, \\ P_i(r, x, 0) &= 0, \quad (r, x) \in \bar{\Omega}_i, \quad i = 1, 2, 3, \quad t = 0. \end{aligned} \quad (55)$$

1.6.1.3. Kraštinės sąlygos

Išorinėje biojutiklio dalyje laikome, kad medžiagų koncentracija yra visada pastovi, o elektrodo paviršiuje produktas lygus 0:

$$\begin{aligned} S_3(r, x, 0) = S_0, \quad P_3(r, x, 0) = 0, \quad (r, x) \in \Gamma, \quad t > 0, \\ P_1(r, 0, t) = 0, \quad r \in [0, r_2], \quad t > 0. \end{aligned} \quad (56)$$

1.6.1.4. Derinimo sąlygos

Tarp selektyvios membranos ir fermento sluoksnių yra aprašoma nepratekėjimo sąlyga substratui bei derinimo sąlyga produktui:

$$\begin{aligned} D_{S_2} \frac{\partial S_2}{\partial x} \Big|_{x=x_1} = 0, \quad r \in [0, r_2], \quad t > 0, \\ D_{P_1} \frac{\partial P_1}{\partial x} \Big|_{x=x_1} = D_{P_2} \frac{\partial P_2}{\partial x} \Big|_{x=x_1}, \quad P_1(r, x_1, t) = P_2(r, x_1, t), \quad t > 0. \end{aligned} \quad (57)$$

Fermento ir difuzijos sluoksnio derinimo sąlygos irgi apibrėžiamos:

$$\begin{aligned} D_{S_2} \frac{\partial S_2}{\partial x} \Big|_{x=x_3} = D_{S_3} \frac{\partial S_3}{\partial x} \Big|_{x=x_3}, \quad S_2(r, x_3, t) = S_3(r, x_3, t), \\ D_{P_2} \frac{\partial P_2}{\partial x} \Big|_{x=x_3} = D_{P_3} \frac{\partial P_3}{\partial x} \Big|_{x=x_3}, \quad P_2(r, x_3, t) = P_3(r, x_3, t), \\ r \in [0, r_1], \quad t > 0. \end{aligned} \quad (58)$$

1.6.1.5. Nepratekėjimo sąlygos

Modeliui yra aprašomos nepratekėjimo sąlygos medžiagų koncentracijoms, ties modelio nelaidžiomis sritimis:

$$\begin{aligned} D_{P_1} \frac{\partial P_1}{\partial r} \Big|_{r=0} = D_{P_1} \frac{\partial P_1}{\partial r} \Big|_{r=r_2} = 0, \quad x \in [0, x_1], \\ D_{S_2} \frac{\partial S_2}{\partial r} \Big|_{r=0} = D_{P_2} \frac{\partial P_2}{\partial r} \Big|_{r=0} = 0, \quad x \in [x_1, x_3], \\ D_{S_2} \frac{\partial S_2}{\partial r} \Big|_{r=r_2} = D_{P_2} \frac{\partial P_2}{\partial r} \Big|_{r=r_2} = 0, \quad x \in [x_1, x_2], \\ D_{S_2} \frac{\partial S_2}{\partial r} \Big|_{r=r_1} = D_{P_2} \frac{\partial P_2}{\partial r} \Big|_{r=r_1} = 0, \quad x \in (x_2, x_3], \end{aligned} \quad (59)$$

$$D_{S_3} \frac{\partial S_3}{\partial r} \Big|_{r=0} = D_{P_3} \frac{\partial P_3}{\partial r} \Big|_{r=0} = 0, \quad x \in [x_3, x_5],$$

$$D_{S_3} \frac{\partial S_3}{\partial r} \Big|_{r=r_1} = D_{P_3} \frac{\partial P_3}{\partial r} \Big|_{r=r_1} = 0, \quad x \in [x_3, x_4),$$

$$D_{S_3} \frac{\partial S_3}{\partial r} \Big|_{r=r_2} = D_{P_3} \frac{\partial P_3}{\partial r} \Big|_{r=r_2} = 0, \quad x \in [x_4, x_5],$$

$$D_{S_2} \frac{\partial S_2}{\partial x} \Big|_{x=x_2} = D_{P_2} \frac{\partial P_2}{\partial x} \Big|_{x=x_2} = 0, \quad r \in (r_1, r_2],$$

$$D_{S_3} \frac{\partial S_3}{\partial x} \Big|_{x=x_4} = D_{P_3} \frac{\partial P_3}{\partial x} \Big|_{x=x_4} = 0, \quad r \in (r_1, r_2].$$

Nepratekėjimo sąlygos reiškia, kad medžiagos fiziškai neb gali patekti už nurodytų modelio nelaidžių sričių ribų.

1.6.1.6. Biojutiklio atsakas

Srovės stipris yra aprašomas:

$$i(t) = n_e F D_{p_1} \frac{1}{\pi r_2^2} \int_0^{2\pi} \int_0^{r_2} \frac{\partial P_1}{\partial x} \Big|_{x=0} r dr d\varphi = n_e F D_{p_1} \frac{2}{r_2^2} \int_0^{r_2} \frac{\partial P_1}{\partial x} \Big|_{x=0} r dr, \quad (60)$$

kur $i(t)$ generuojamos srovės tankis laiko momentu t , φ yra trečioji cilindrinės koordinatų sistemos ašis, n_e - išlaisvinamų elektronų skaičius elektrocheminėje reakcijoje, F – Faradėjaus konstanta.

1.6.2. Homogenizacija

Perforuotą membraną norime laikyti vienalyte (besikartojančia) medžiaga, todėl jai pritaikysime homogenizacijos procesą. Perforuotą membraną laikysime homogenišku sluoksniu ir tada visą biojutiklio modelį galėsime aprašyti vienmatėje erdvėje. Homogenizacijai atlikti yra pritaikyti metodai, kurie tinka pagal turimą dvimatį modelį ir jį aprašančią informaciją.

Jei laikome, kad perforuotos membranos skylutėje gali vykti ne tik difuzija, bet ir fermentinė reakcija, tai tada yra įvedamas reakcijos korekcijos koeficientas. Pagal (24) lygybę, perforuotos membranos atveju, reakcijos korekcijos koeficientas apskaičiuojamas kaip fermento užimama tūrio dalis perforuotos membranos tūryje (3 pav.) [PB09]:

$$\gamma = \alpha\beta = \frac{\pi r_1^2}{\pi r_2^2} \times \frac{x_3 - x_2}{x_4 - x_2} = \frac{\pi r_1^2 (x_3 - x_2)}{\pi r_2^2 (x_4 - x_2)}, \quad (61)$$

kur α – skylių tūrio dalis membranoje, β – fermento užimamo tūrio dalis skylutėse, γ – reakcijos korekcijos koeficientas.

Efektyvų difuzijos koeficientą apskaičiuojame pagal (26) lygybę. Jei perforuotos membranos skylutės kreivumą galime laikyti artimu vienetui, tai efektyvų difuzijos koeficientą jos viduje galima išreikšti [PB09]:

$$D_3 = \beta D_1 + (1 - \beta) D_2, \quad (62)$$

kur D_1 – medžiagos difuzijos koeficientas fermento sluoksnyje, D_2 – medžiagos difuzijos koeficientas difuzijos sluoksnyje. Tada (62) lygybę pritaikome visai perforuotai membranai, laikant kad perforuotoje membranoje nagrinėjamų medžiagų difuzija nevyksta:

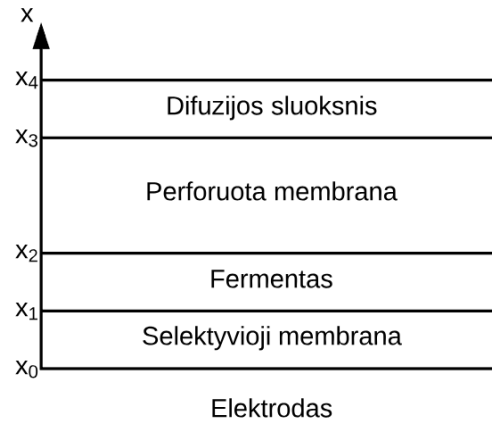
$$D_{eff} = \alpha D_3. \quad (63)$$

Kartu įvedame pasiskirstymo koeficientą tarp homogenizuotos perforuotos membranos ir difuzijos bei homogenizuotos perforuotos membranos ir fermento sluoksnių. Homogenizuotos perforuotos membranos medžiagų koncentracija yra mažesnė negu šalia jos esančiuose sluoksniuose dėl nelaidžių perforuotos membranos dalių dvimatėje erdvėje. Todėl pasiskirstymo koeficientą ir nustatome pagal laidžios ir nelaidžios perforuotos membranos spindulių santykį:

$$K = \frac{r_1}{r_2}. \quad (64)$$

2. Biojutiklio su perforuota membrana modelis vienmatėje erdvėje

Šiame skyriuje aprašomas aproksimuotas dvimačio biojutiklio modelio su perforuota membrana variantas, su kuriuo yra atliekamas tyrimas. Principinė šio modelio schema pavaizduota diagramoje, 4 pav.



4 pav. Biojutiklio sandaros elemento pjūvio schema vienos dimensijos erdvėje

2.1. Matematinis modelis

Šiame modelyje perforuota membrana yra homogenizuota (padaryta vienalyte). Šis sluoksnis buvo homogenizuojamas įvedant pasiskirstymo koeficientą, efektyvų difuzijos koeficientą ir reakcijos korekcijos koeficientą, jei perforuotos membranos skylutėje vyksta ne tik difuzija, bet ir fermentinė reakcija. Reakcijos korekcijos koeficientas γ yra apskaičiuojamas pagal dvimatį modelį (3 pav.) (61) lygybę, efektyvus difuzijos koeficientas - pagal (63) lygybę, o pasiskirstymo koeficientas pagal – (64) lygybę.

2.1.1. Pagrindinės lygtys

Selektyvios membranos sluoksnyje substratas neprateka, o vyksta tik produkto difuzija, todėl ji aprašoma difuzijos lygtimi:

$$\frac{\partial P_1}{\partial t} = D_{P_1} \frac{\partial^2 P_1}{\partial x^2}, \quad x \in (x_0, x_1), \quad t > 0, \quad (65)$$

kur $P_1 = P_1(x, t)$ – produkto koncentracija, D_{P_1} - produkto difuzijos koeficientas selektyvios membranos sluoksnyje. Fermento sluoksnio veiksmo schema aprašoma lygtimis:

$$\begin{aligned} \frac{\partial S_2}{\partial t} &= D_{S_2} \frac{\partial^2 S_2}{\partial x^2} - \frac{V_{max} S_2}{K_M + S_2}, \\ \frac{\partial P_2}{\partial t} &= D_{P_2} \frac{\partial^2 P_2}{\partial x^2} + \frac{V_{max} S_2}{K_M + S_2}, \quad x \in (x_1, x_2), \quad t > 0, \end{aligned} \quad (66)$$

kur $S_2 = S_2(x, t)$ ir $P_2 = P_2(x, t)$ yra substrato ir produkto koncentracijos, D_{S_2} ir D_{P_2} - atitinkamai substrato ir produkto difuzijos koeficientai fermento sluoksnyje. Perforuotos membranos sluoksniu laikomas homogenišku. Ši terpė apibrėžiama taip, kad joje gali vykti ne tik difuzija, bet ir reakcija, kai bent dalis perforuotos membranos skylutės dvimatėje erdvėje yra užpildyta fermentu,

$$\begin{aligned}\frac{\partial S_3}{\partial t} &= D_{S_3} \frac{\partial^2 S_3}{\partial x^2} - \gamma \frac{V_{max} S_3}{K_M + S_3}, \\ \frac{\partial P_3}{\partial t} &= D_{P_3} \frac{\partial^2 P_3}{\partial x^2} + \gamma \frac{V_{max} S_3}{K_M + S_3}, \quad x \in (x_2, x_3), \quad t > 0, \quad \gamma \in [0, 1],\end{aligned}\tag{67}$$

kur $S_3 = S_3(x, t)$ ir $P_3 = P_3(x, t)$ – substrato ir produkto koncentracijos perforuotos membranos sluoksnyje, D_{S_3} ir D_{P_3} - atitinkamai substrato ir produkto efektyvieji difuzijos koeficientai homogenizuotame perforuotos membranos sluoksnyje, γ – reakcijos greičio koeficientas. Difuzija aprašoma:

$$\begin{aligned}\frac{\partial S_4}{\partial t} &= D_{S_4} \frac{\partial^2 S_4}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial P_4}{\partial t} &= D_{P_4} \frac{\partial^2 P_4}{\partial x^2}, \quad x \in (x_3, x_4), \quad t > 0,\end{aligned}\tag{68}$$

kur $S_4 = S_4(x, t)$ ir $P_4 = P_4(x, t)$ – substrato ir produkto koncentracijos, D_{S_4} ir D_{P_4} - atitinkamai substrato ir produkto difuzijos koeficientai difuzijos sluoksnyje.

2.1.2. Pradinės sąlygos

Modeliavimo pradžia prasideda, kai substratas patenka ant išorinio biojutiklio sluoksnio:

$$\begin{aligned}P_i(x, 0) &= 0, \quad x \in [x_{i-1}, x_i], \quad i = 1, 2, 3, 4, \quad t = 0, \\ S_i(x, 0) &= 0, \quad x \in [x_{i-1}, x_i], \quad i = 2, 3, \quad t = 0, \\ S_4(x, 0) &= 0, \quad x \in [x_3, x_4), \quad t = 0, \\ S_4(x_4, 0) &= S_0, \quad t = 0.\end{aligned}\tag{69}$$

2.1.3. Kraštinės sąlygos

Išoriniame sluoksnyje medžiagų koncentracijos išlieka pastovios, o produktas reaguoja elektrodo paviršiuje:

$$\begin{aligned}S_4(x_4, t) &= S_0, \quad P_4(x_4, t) = 0, \quad t > 0, \\ P_1(x_0, t) &= 0, \quad t > 0.\end{aligned}\tag{70}$$

2.1.4. Derinimo sąlygos

Substratas neprateka pro selektyvią membraną:

$$D_{S_2} \frac{\partial S_2}{\partial x} \Big|_{x=x_1} = 0, \quad t > 0. \quad (71)$$

Homogenizacijos metu įvestas pasiskirstymo koeficientas tarp homogenizuoto perforuotos membranos ir difuzijos sluoksnių bei homogenizuoto perforuotos membranos ir fermento sluoksnių, kuris nusako medžiagų pratekėjimą tarp šių terpių derinimo sąlygose. Pasiskirstymo koeficientas yra, žinoma, mažesnis už vienetą, kadangi vidutinė medžiagų koncentracija perforuotoje membranoje tampa mažesnė negu koncentracija sluoksniuose šalia jos:

$$\begin{aligned} D_{P_3} \frac{\partial P_3}{\partial x} \Big|_{x=x_3} &= D_{P_4} \frac{\partial P_4}{\partial x} \Big|_{x=x_3}, & P_3(x_3, t) &= K_P P_4(x_3, t), \\ D_{S_3} \frac{\partial S_3}{\partial x} \Big|_{x=x_3} &= D_{S_4} \frac{\partial S_4}{\partial x} \Big|_{x=x_3}, & S_3(x_3, t) &= K_S S_4(x_3, t), \\ D_{P_2} \frac{\partial P_2}{\partial x} \Big|_{x=x_2} &= D_{P_3} \frac{\partial P_3}{\partial x} \Big|_{x=x_2}, & K_P P_2(x_2, t) &= P_3(x_2, t), \\ D_{S_2} \frac{\partial S_2}{\partial x} \Big|_{x=x_2} &= D_{S_3} \frac{\partial S_3}{\partial x} \Big|_{x=x_2}, & K_S S_2(x_2, t) &= S_3(x_2, t), \\ K_P &= K_S \leq 1, & t &> 0, \end{aligned} \quad (72)$$

kur K_P ir K_S yra atitinkamai pasiskirstymo koeficientai produktui ir substratui. Apibrėžiama ir likusi derinimo sąlyga tarp sluoksnių:

$$D_{P_1} \frac{\partial P_1}{\partial x} \Big|_{x=x_1} = D_{P_2} \frac{\partial P_2}{\partial x} \Big|_{x=x_1}, \quad P_1(x_1, t) = P_2(x_1, t), \quad t > 0. \quad (73)$$

2.2. Skaitinis modelis

Vienos dimensijos matematinis modelis spręstas baigtinių skirtumų metodu, išreikštine schema.

2.2.1. Diskretus tinklas

Pažymėkime, kad toliau darbe selektyvios membranos sluoksnio storis yra d_s , fermento sluoksnio – d_f , homogenizuotos perforuotos membranos – d_p , difuzijos sluoksnio - d_D , o fermento storis perforuotos membranos skylutėje dvimatėje erdvėje - d_{FS} .

Kartu nusakome diskrečių žingsnių kiekį selektyvioje membranoje N_s , fermento sluoksnyje N_f , perforuotoje membranoje N_p , o difuzijos sluoksnyje N_D . Tada visų žingsnių kiekis x kryptimi bus N :

$$N = N_S + N_F + N_P + N_D. \quad (74)$$

Diskretus tinklelis sudaromas:

$$x_i = \begin{cases} ih_S, & \text{kai } i \in \{0 \dots N_S\}, & h_S = \frac{d_S}{N_S} \\ ih_F, & \text{kai } i \in \{N_S + 1 \dots N_F\}, & h_F = \frac{d_F}{N_F} \\ ih_P, & \text{kai } i \in \{N_F + 1 \dots N_P\}, & h_P = \frac{d_P}{N_P} \\ ih_D, & \text{kai } i \in \{N_P + 1 \dots N\}, & h_D = \frac{d_D}{N_D} \end{cases} \quad (75)$$

$$t_i = j\tau, \quad j = 0, 1, \dots, M, \quad \tau = \frac{T}{M},$$

čia h_S yra selektyvios membranos sluoksnio, h_F – fermento sluoksnio, h_P – homogenizuotos perforuotos membranos sluoksnio ir h_D – difuzijos sluoksnio žingsnių dydis, T – simuliacijos laikas, bei M – laiko žingsnių kiekis.

2.2.2. Vyksmo sąlygos

Vienmačio modelio vyksmo sąlygos yra aprašomos selektyvios membranos sluoksnyje:

$$\frac{P_i^{j+1} - P_i^j}{\tau} = D_{P_1} \frac{P_{i+1}^j - 2P_i^j + P_{i-1}^j}{h_S^2}, \quad (76)$$

$$i \in \{1 \dots N_S - 1\}, \quad j \in \{1 \dots M - 1\}.$$

Fermento sluoksnyje:

$$\frac{S_i^{j+1} - S_i^j}{\tau} = D_{S_2} \frac{S_{i+1}^j - 2S_i^j + S_{i-1}^j}{h_F^2} - \frac{V_{max} S_i^j}{K_M + S_i^j},$$

$$\frac{P_i^{j+1} - P_i^j}{\tau} = D_{P_2} \frac{P_{i+1}^j - 2P_i^j + P_{i-1}^j}{h_F^2} + \frac{V_{max} S_i^j}{K_M + S_i^j}, \quad (77)$$

$$i \in \{N_F + 1 \dots N_P - 1\}, \quad j \in \{1 \dots M - 1\}.$$

Homogenizuotame perforuotos membranos sluoksnyje:

$$\frac{S_i^{j+1} - S_i^j}{\tau} = D_{S_3} \frac{S_{i+1}^j - 2S_i^j + S_{i-1}^j}{h_P^2} - \gamma \frac{V_{max} S_i^j}{K_M + S_i^j}, \quad (78)$$

$$\frac{P_i^{j+1} - P_i^j}{\tau} = D_{P_3} \frac{P_{i+1}^j - 2P_i^j + P_{i-1}^j}{h_P^2} + \gamma \frac{V_{max} S_i^j}{K_M + S_i^j},$$

$$i \in \{N_P + 1 \dots N_D - 1\}, \quad j \in \{1 \dots M - 1\}.$$

Difuzijos sluoksnyje:

$$\frac{S_i^{j+1} - S_i^j}{\tau} = D_{S_4} \frac{S_{i+1}^j - 2S_i^j + S_{i-1}^j}{h_D^2},$$

$$\frac{P_i^{j+1} - P_i^j}{\tau} = D_{P_4} \frac{P_{i+1}^j - 2P_i^j + P_{i-1}^j}{h_D^2}, \quad (79)$$

$$i \in \{N_D + 1 \dots N - 1\}, \quad j \in \{1 \dots M - 1\}.$$

2.2.3. Pradinės sąlygos

Pradinės sąlygos yra tokios:

$$S_N^0 = S_0,$$

$$S_i^0 = 0, \quad i \in \{N_S \dots N - 1\}, \quad (80)$$

$$P_i^0 = 0, \quad i \in \{0 \dots N\}.$$

2.2.4. Kraštinės sąlygos

Kraštinės sąlygos yra išreiškiamos:

$$S_N^j = S_0, \quad S_0^j = S_1^j, \quad P_0^j = P_N^j = 0, \quad j \in \{1 \dots M\}. \quad (81)$$

2.2.5. Derinimo sąlygos

Derinimo sąlygos yra apibrėžiamos tokiu būdu:

$$D_1 \frac{P_i^j - P_{i-1}^j}{h_S} = D_2 \frac{P_{i+1}^j - P_i^j}{h_F}, \quad i \in \{N_S\},$$

$$D_2 \frac{K_S(S_i^j - S_{i-1}^j)}{h_F} = D_3 \frac{S_{i+1}^j - S_i^j}{h_P}, \quad D_2 \frac{K_P(P_i - P_{i-1}^j)}{h_F} = D_3 \frac{P_{i+1}^j - P_i^j}{h_P}, \quad i \in \{N_F\}, \quad (82)$$

$$D_3 \frac{S_i^j - S_{i-1}^j}{h_P} = D_4 \frac{K_S(S_{i+1}^j - S_i^j)}{h_D}, \quad D_3 \frac{P_i - P_{i-1}^j}{h_P} = D_4 \frac{K_P(P_{i+1}^j - P_i^j)}{h_D}, \quad i \in \{N_P\}.$$

2.2.6. Srovės tankis

Srovės tankis kiekvieno laiko momentu yra skaičiuojamas [BIK09]:

$$i(t_j) = n_e F D_p P_1^j / h_S. \quad (83)$$

3. Vienmačio biojutiklio su perforuota membrana modelio savybių tyrimas

Tyrimas yra skirtas ištirti sudaryto vienos dimensijos modelio, aproksimuojančio dvimatį biojutiklio su perforuota membrana modelį, modeliavimo paklaidą. Kompiuteriniu modeliavimu siekta su skirtingais modelio parametrais išanalizuoti, kada tikslinga vienmatį modelį taikyti vietoje dvimačio. Todėl buvo ieškoma su kokiais sąlygomis modeliavimo paklaida yra mažiausia. Dvimatis modelis pateiktas darbo 1 skyriaus 6 poskyryje, o vienmatis modelis, kurio rezultatai ir yra lyginami su dviejų dimensijų modeliu, pateiktas 2 – ame skyriuje.

Vienos ir dviejų dimensijų biojutiklių skaitiniai modeliai, grįsti išreikštinėmis schemomis, yra įgyvendinti C# kalba, kuri pasižymi plačiomis programavimo galimybėmis, bibliotekų gausa, leidžiančia efektyviai sukurti ir atlikti biojutiklio savybių tyrimą. Sukurtas programinis sprendimas išsaugo kiekvieno biojutiklio modelio simuliacijos varianto rezultatus į išvesties failą. Po to failų duomenis galima analizuoti, kurti grafikus, diagramas, kurios vizualiai parodytų gautus rezultatus. Šiame darbe skaičiavimų rezultatai apipavidalinti vizualiai pasinaudojant grafikos ir statistinių skaičiavimų programa R.

3.1. Modelių patvirtinimas

Modelių įgyvendinimas išreikštine schema reikalauja, kad būtų užtikrinamas skaičiavimų stabilumas. Todėl yra įgyvendintos stabilumo sąlygos (48), kurios tikrina laiko ir erdvės žingsnių teisingumą.

Kompiuteriniai modeliai buvo tikrinami prie tam tikrų sąlygų, su kuriomis yra žinomi analiziniai sprendiniai. Kompiuteriniai modeliai, jų įgyvendinimo metu, patikrinti pagal (44) - (47) lygybes, kai jie yra sudaryti iš vieno ar dviejų sluoksnių prie tokių parametrų (pagal 3 pav.): $x_1 = 0$, $x_2 = x_3 = 6\mu\text{m}$, $x_4 = x_5 = 12\mu\text{m}$, $r_1 = r_2 = 1\mu\text{m}$, $K_m = 10^{-2}\text{mol/m}^3$, $D_{S_2} = D_{P_2} = 300\text{ m}^2/\text{s}$, $D_{S_3} = D_{P_3} = 600\text{ m}^2/\text{s}$, $V_{max} = 10^{-4}$, 10^{-3} , 10^{-2} arba $10^{-1}\text{mol/m}^3/\text{s}$, $S_0 = 10^{-4}$ arba 10mol/m^3 . Visais atvejais apskaičiavus ir palyginus prie šių (42) – (43) sąlygų kompiuterinio modelio I_C reikšmes su analizinio modelio I rezultatais (41), reikšmių santykinė paklaida prie sluoksnio diskretaus tinklo su 100 žingsnių nebuvo bendruoju atveju didesnė negu 2%. Paklaidą galima sumažinti parenkant didesnę žingsnių kiekį diskrečiame tinkle. Be to, dvimatis modelis buvo validuojamas su jau literatūroje [BIK09] žinomais rezultatais.

3.2. Modeliavimo paklaida

Biojutiklio savybių tyrimas buvo atliekamas dviem etapais. Iš pradžių su tam tikru parametru rinkiniu buvo sprendžiamas dviejų dimensijų modelis, po to vienos dimensijos modelis su atitinkamai tais pačiais parametrais. Skaičiavimų rezultatai ir modeliai buvo lyginami apskaičiuojant dvimačio modelio aproksimavimo procentinę paklaidą, pagal rastus modelių pusiausvyrosios srovės stiprius (49 lygybė):

$$E_I = \frac{|I_D - I_V|}{I_D} \times 100\%. \quad (84)$$

Kompiuterinis modeliavimas atliktas keičiant tokius parametrus: biojutiklio perforuotos membranos skylutės spindulio dydį, difuzijos modulį ir pradinę substrato koncentraciją. Perforuotos membranos perforacijos įtaką buvo nustatoma pagal perforuotos membranos skylutės r_1 ir viso biojutiklio r_2 spindulių santykį:

$$\lambda = \frac{r_1}{r_2}. \quad (85)$$

Difuzijos modulio σ^2 pagalba buvo stengiamasi išsiaiškinti, kokią įtaką paklaidai turi difuzijos ir fermentinės reakcijos procesai. Jei difuzijos modulis didesnis už 1, tai biojutiklyje dominuoja difuzinis procesas, o jei, atvirkščiai, difuzijos modulis mažesnis už 1, tai fermentinė reakcija dominuoja biojutiklyje.

Atliekant tyrimą buvo laikoma, kad perforuotos membranos skylutės yra pusiau užpildytos fermentu ($x_3 = (x_4 + x_2) / 2$ (3 pav.)). Kompiuterinio modeliavimo metu buvo keičiamos pradinės substrato koncentracijos S_0 reikšmės, o difuzijos modulis buvo varijuojamas keičiant maksimalų fermentinės reakcijos greitį V_{max} :

$$\begin{aligned} S_0 &= 10^{-4}, 10^{-3}, 10^{-2}, 10^{-1}, 10 \text{ mol}/m^3; \\ V_{max} &= 10^{-4}, 10^{-3}, 10^{-2}, 10^{-1}, 10 \text{ mol}/m^3/s. \end{aligned} \quad (86)$$

Kompiuterinis modeliavimas atliktas, kai biojutiklio su perforuota membrana geometrijos parametrai dviejų dimensijų erdvėje yra:

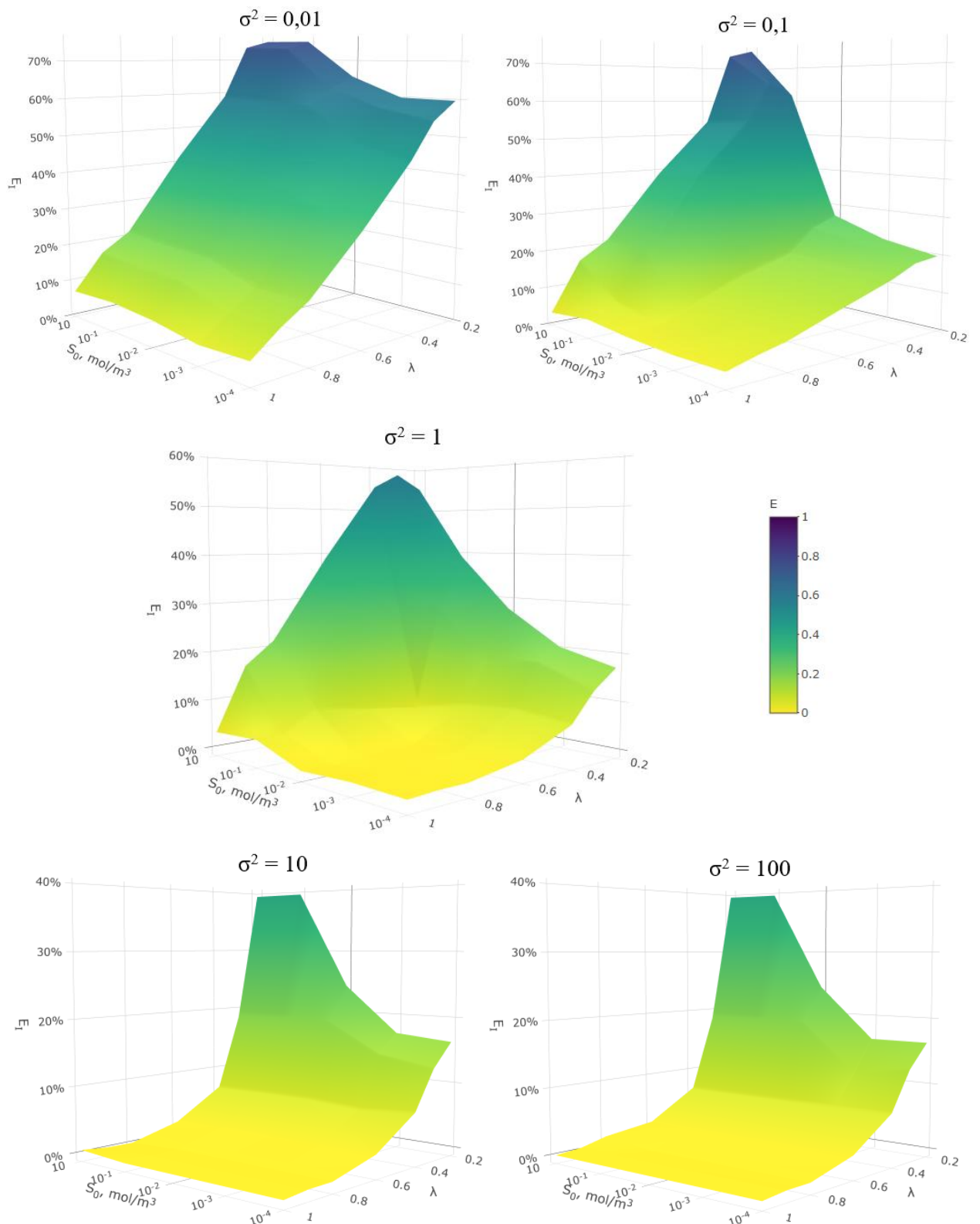
$$\begin{aligned} x_1 &= 2\mu m, & x_2 &= 4\mu m, & x_3 &= 9\mu m, & x_4 &= 14\mu m, \\ x_5 &= 16\mu m, & r_2 &= 1\mu m. \end{aligned} \quad (87)$$

Kitos parametrų reikšmės naudotos tyrime:

$$\begin{aligned} D_{P_1} &= 1\mu m^2/s, & D_{S_2} &= D_{P_2} = 300\mu m^2/s, & D_{S_3} &= D_{P_3} = 600\mu m^2/s, \\ K_M &= 100\mu M, & n_e &= 2, & \varepsilon &= 10^{-2}. \end{aligned} \quad (88)$$

3.2.1. Perforuotos membranos skylutės spindulio dydžio įtaka

Šiame skirsnyje pateikti rezultatai, kaip perforuotos membranos geometrija įtakoja aproksimacijos paklaidą. Simuliacijų metu buvo keičiamas perforuotos membranos skylutės spindulio dydis r_1 nuo $0,2\mu m$ iki $1\mu m$ ir tokiu būdu didinamas santykis λ .



5 pav. Dvimačio biojutiklio su perforuota membrana aproksimavimo paklaida, kai $\sigma^2 = 0,01$, $\sigma^2 = 0,1$, $\sigma^2 = 1$, $\sigma^2 = 10$ ir $\sigma^2 = 100$. Kitos parametrų reikšmės nurodytos (87) – (88).

Iš tyrimo rezultatų matyti (5 – 7 pav.), kad aproksimacijos paklaida bendroju atveju didėja tada, kai santykis λ mažėja, t.y. mažėja perforuotos membranos skylutės tūris visoje perforuotoje membranoje. Tačiau yra pastebima staigesnė paklaidos kaita prie tam tikrų sąlygų. Aproksimacijos

paklaida pradeda staigiau didėti, kai λ reikšmė yra mažesnė už 0,4, tačiau tikslesnė jos kitimo sparta ir dydis priklauso jau nuo kitų parametrų. Pavyzdžiui, prie didesnių difuzijos modulio reikšmių paklaida kyla greičiau. O kai difuzijos modulis yra mažesnis, atvirkščiai, paklaida auga tolygiau, bet užtat yra didesnė.

Didinant santykį λ vienmačio modelio paklaida mažėja. Todėl kai $\lambda = 1$ ($r_1 = r_2$) paklaida tampa labai maža. Jis svyruoja iki 7%, tačiau dauguma atvejų paklaida yra mažesnė už 3% ir gali sumažėti net iki 0,03%. Tuo atveju, perforuota membrana tampa tiek atvira, kad galima laikyti, kad jos nebėra.

9 pav. pavaizduoti rezultatai rodo, kad vienmatį modelį su $\lambda = 0,8$ galima taikyti prie visų kitų naudotų parametrų reikšmių neviršijant 21,44% paklaidos. Su beveik visomis pradinio substrato koncentracijos reikšmėmis paklaida negali būti didesnė už 1,38%, jei difuzijos modulio reikšmė yra 1, 10 arba 100. 8% paklaida gaunama ir prie difuzijos modulio 0,1, tačiau tik su mažesnėmis ($10^{-2}\text{mol/m}^3 - 10^{-4}\text{mol/m}^3$) pradinio substrato koncentracijos reikšmėmis.

Kai $\lambda = 0,6$, vienos dimensijos modelį su visomis kitomis biojutiklio parametrų reikšmėmis galima naudoti su didžiausia 41,30% paklaida. Ne didesnę nei 2,32% paklaidą galima gauti, kai difuzijos modulis yra lygus 10 ar 100. Mažesnė nei 6,63% paklaida svyruoja ir kai difuzijos modulis yra lygus 1, išskyrus atvejus, kai $S_0 = 10\text{mol/m}^3$.

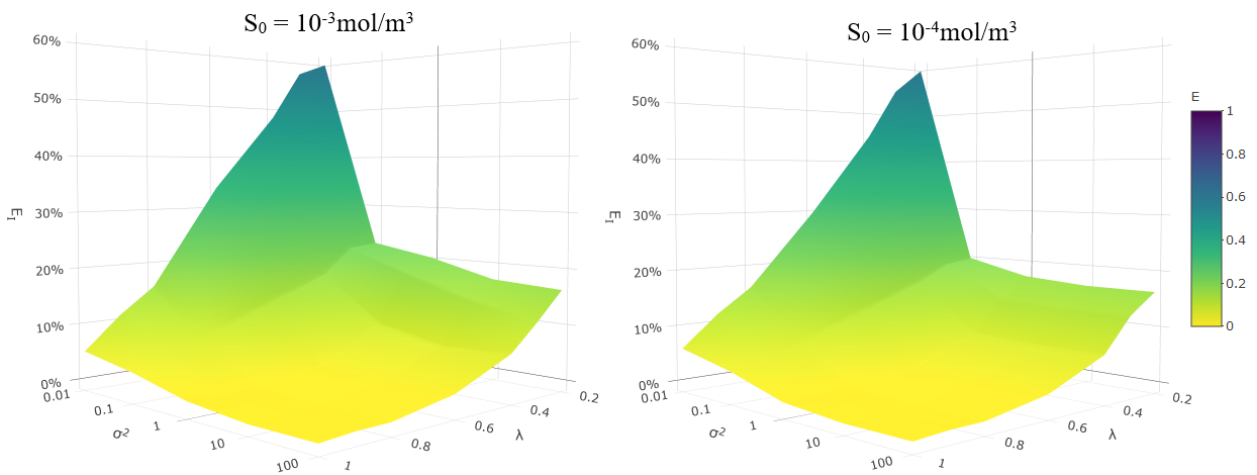
Paklaida gali siekti 58,89%, jei naudojama $\lambda = 0,4$ ir neatsižvelgiama į kitus modelio naudotus parametrus (8 pav.). Paklaida išlieka iki 8,55%, jei modelyje yra naudojamas difuzijos modulis su reikšmėmis 1, 10 arba 100. Ši sąlyga netinka tik vienu atveju, kai $\sigma^2 = 1$ ir $S_0 = 10\text{mol/m}^3$.

Didžiausia 75,58% paklaida yra gaunama su $\lambda = 0,2$. Modeliavimo paklaida su šiuo santykiu svyruoja nuo 16,30% iki 39,52%, kai difuzijos modulio reikšmės yra $\sigma^2 = 1$, $\sigma^2 = 10$ ir $\sigma^2 = 100$. Ši sąlyga netinka tik vienu atveju, kai $\sigma^2 = 1$ ir $S_0 = 10\text{mol/m}^3$. Prie kitų reikšmių paklaida gana smarkiai padidėja.

Šie rezultatai rodo, kad kuo didesnis perforuotos membranos skylutės dydis, tuo paklaida yra gaunama mažesnė. Tačiau yra pastebima ir pradinės substrato koncentracijos bei difuzijos modulio įtaka paklaidos dydžiui.

3.2.2. Difuzijos modulio įtaka

Šiame poskyryje pateikti rezultatai, kurie atspindi difuzijos modulio kaitos įtaką biojutiklio su perforuota membrana modeliavimo paklaidai. Koreguojant fermentinės reakcijos maksimalaus greičio konstantą V_{max} buvo atitinkamai keičiamas difuzijos modulis. Kitiems įeinantiems difuzijos modulio parametrams nebuvo atliekami jokie pakeitimai. Difuzijos modulis σ^2 kito nuo 0,01 iki 100.



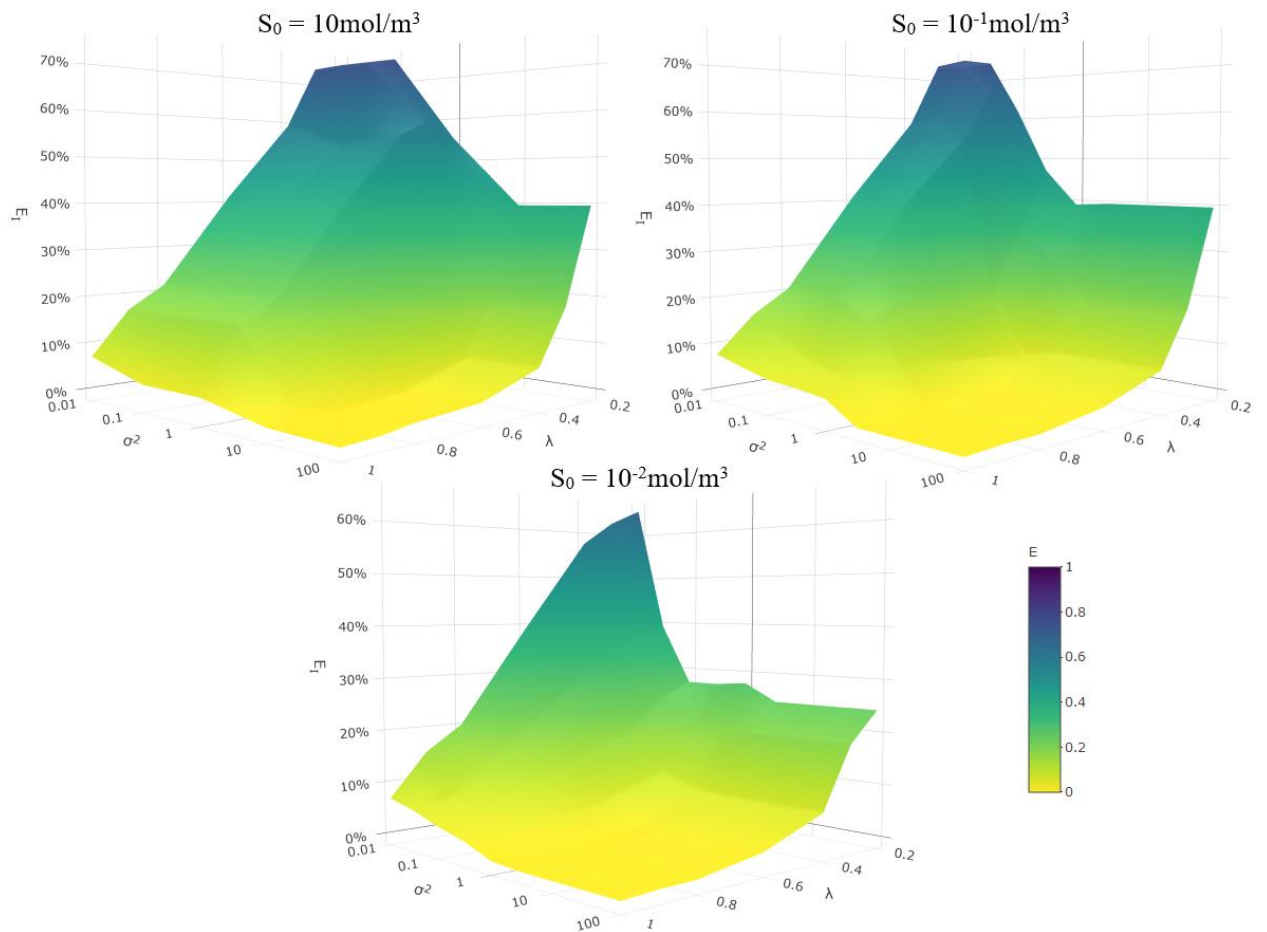
6 pav. Dvimačio biojutiklio su perforuota membrana aproksimavimo paklaida, kai $S_0 = 10^{-3} \text{ mol/m}^3$ ir $S_0 = 10^{-4} \text{ mol/m}^3$. Kitos parametrų reikšmės nurodytos (87) – (88).

Keičiantis difuzijos modulio dydžiui aproksimavimo paklaidos dinamika kinta. Tendencija pastebima tokia, kad kuo didesnės difuzijos modulio reikšmės, tuo paklaida yra mažesnė. Prie didesnių pradinės substrato koncentracijos reikšmių, paklaidos pokytis yra staigesnis, o prie mažesnių pradinės substrato koncentracijos reikšmių – tolygesnis. Todėl esant $S_0 = 10 \text{ mol/m}^3$, staigus paklaidos kitimas pastebimas prie $\sigma^2 = 10$, o kai $S_0 = 10^{-1} \text{ mol/m}^3$, aiškus paklaidos pokytis yra ties $\sigma^2 = 1$ reikšme. Prie kitų bandytų pradinės substrato koncentracijos reikšmių, toks staigus paklaidos sumažėjimas pastebimas tik prie $\sigma^2 = 0,1$.

Didžiausios paklaidos fiksuojamos prie $\sigma^2 = 0,01$ ir $\sigma^2 = 0,1$, esant labai didelei pradinei substrato koncentracijai (palyginus su šiame tyrime naudotomis reikšmėmis). Prie mažo difuzijos modulio dominuoja fermentinės reakcijos procesas, o yra paduodama sąlyginai labai daug substrato, o tai ir lemia tokį rezultatą. Tendencija, kad paklaida yra didesnė, kai pradinės substrato koncentracijos yra aukštesnės, išlieka ir prie kitų difuzijos modulio reikšmių.

Didžiausia tyrimo paklaida ir yra fiksuojama ties $\sigma^2 = 0,01$ reikšme, kai ji išauga beveik iki 76%, su mažiausiu santykiu $\lambda = 0,2$. Kol perforuotos membranos skylutė netampa visiškai atvira, su šia difuzijos modulio reikšme paklaida nebus mažesnė negu 11%.

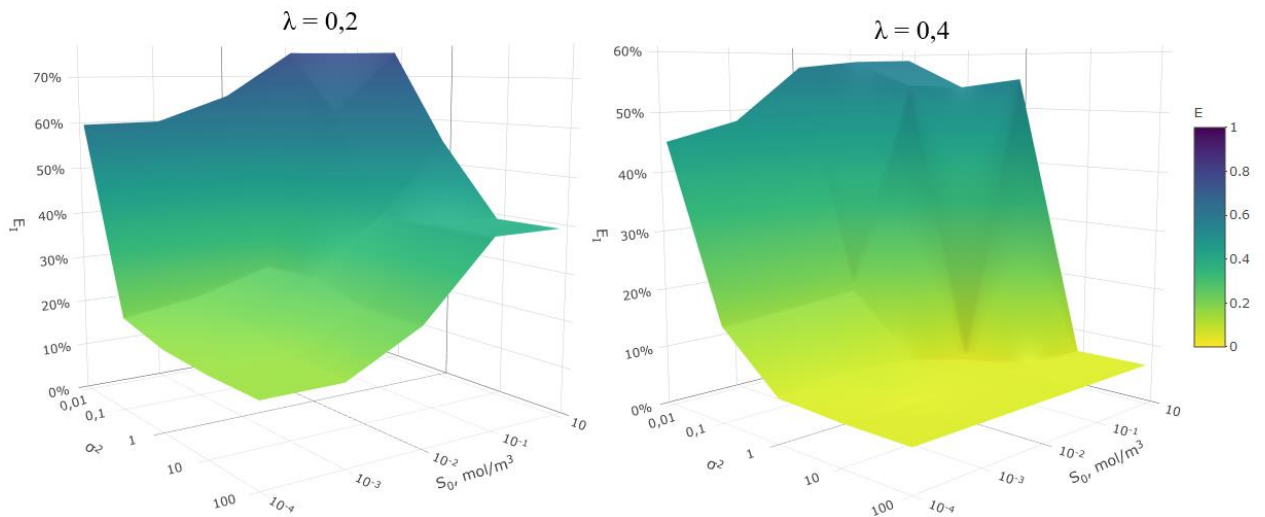
Mažiausios paklaidos, kaip ir buvo jau pastebėta ankščiau, aptinkamos su didžiausiomis difuzijos modulio reikšmėmis 10 ir 100. Neatsižvelgiant į kitų parametrų reikšmes paklaida svyruoja nuo 0,03% iki 39,52%. Kol $\lambda > 0,3$, su šiomis σ^2 reikšmėmis paklaida yra mažesnė už 6,82%. Panaši situacija ir kai $\sigma^2 = 1$, čia prie bet kokios pradinės substrato koncentracijos (išskyrus, kai $S_0 = 10 \text{ mol/m}^3$), paklaida yra ne didesnė nei 8,55%.



7 pav. Dvimačio biojutiklio su perforuota membrana aproksimavimo paklaida, kai $S_0 = 10 \text{ mol/m}^3$, $S_0 = 10^{-1} \text{ mol/m}^3$ ir $S_0 = 10^{-2} \text{ mol/m}^3$. Kitos parametų reikšmės nurodytos (87) – (88).

3.2.3. Pradinės substrato koncentracijos įtaka

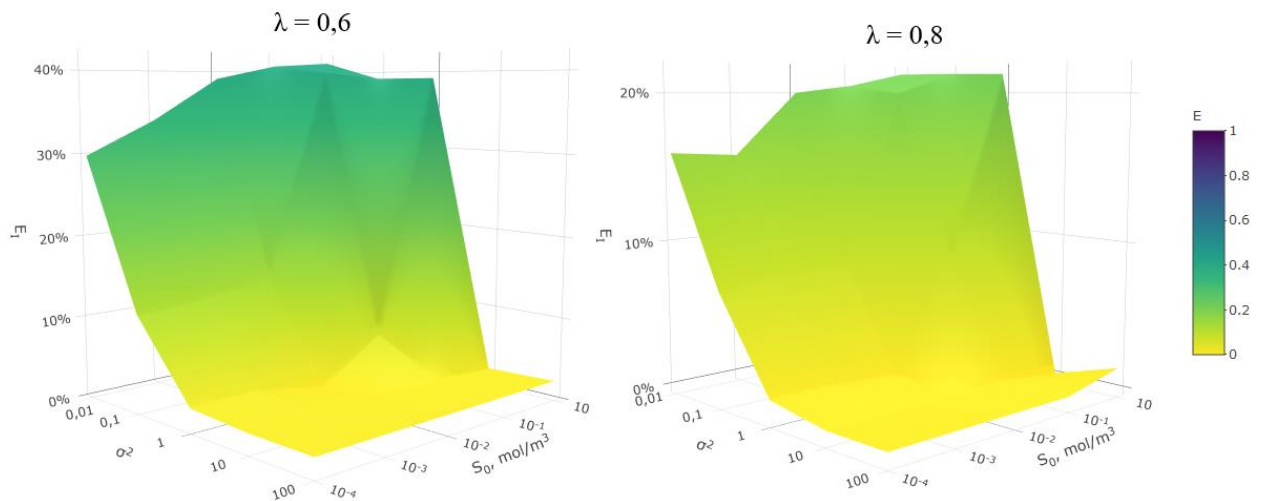
Šiame skirsnyje yra pateikiami paklaidos rezultatai pagal pradinę substrato koncentraciją, kai santykis S_0/K_M kinta nuo 0,01 iki 100. 6 – 7 pav. rodo, kad didesnės paklaidos yra fiksuojamos, kai $S_0 \gg K_M$, tuo tarpu esant $S_0 \ll K_M$, aproksimacijos paklaidos yra vidutiniškai žemesnės. Paklaidos kitimas yra gana tolygus pereinant nuo vienos pradinės substrato koncentracijos reikšmės prie kitos, kadangi prie visų jos reikšmių paklaida kilo mažėjant difuzijos moduliui bei perforuotos membranos skylutės ir biojutiklio spindulių santykiui λ . Tik yra porą atvejų, kai paklaida pasikeičia staigiau: ties $S_0 = 10^{-2} \text{ mol/m}^3$, kai $\sigma^2 = 0,1$ bei su reikšme $S_0 = 10^{-1} \text{ mol/m}^3$, kai $\sigma^2 = 1$.



8 pav. Dvimačio biojutiklio su perforuota membrana aproksimavimo paklaida, kai $\lambda = 0,2$ ir $\lambda = 0,4$. Kitos parametų reikšmės nurodytos (87) – (88).

6 pav. pateikta dvimačio modelio aproksimacijos paklaida esant $S_0 = 10^{-4} \text{ mol/m}^3 \ll K_M$. Pastebima, kad prie kitų parametų reikšmių paklaida neviršijo 59,71%. Paklaida labai tolygiai didėjo mažėjant perforuotos membranos skylutės dydžiui. Ties $\sigma^2 = 0,1$ yra labai staigus pokytis, kai didžiausia paklaida sumažėja nuo 59,71% iki 19,90%. Po šio milžiniško šuolio paklaida išsilaiko labai tolygiai ir su kitomis difuzijos modulio reikšmėmis svyruoja nuo 19,90% iki 0,03%. Aproksimuotą modelį kai $S_0 \ll K_M$ tikslinga taikyti su arba mažesne 7,31% paklaida, jei $\sigma^2 > 0,1$ ir $\lambda > 0,3$. Ties $\sigma^2 = 0,1$ riba, paklaida yra mažesnė už 7,20%, tik jei $\lambda \geq 0,8$.

7 pav. pateikta dvimačio modelio aproksimacijos paklaida esant $S_0 = 10 \text{ mol/m}^3 \gg K_M$. Esant tokiam pradinio substrato koncentracijos kiekiui paklaidos dinamika pasikeičia. Ji tampa daug labiau priklausoma nuo difuzijos modulio - matomi ryškūs paklaidos pokyčiai varijuojant difuzijos moduliu. Didžiausia 19,90% paklaida buvo fiksuota beveik su visomis parametų reikšmėmis, kai $S_0 \ll K_M$. Bet šiuo atveju tokia paklaida neviršijama tik tada, kai biojutiklyje akivaizdžiai dominuoja difuzinis procesas. Su šia koncentracija ir yra pasiekama didžiausia paklaida – 75,64%. Modelį su 6,82% arba mažesne paklaida galima taikyti prie tokios pradinės substrato koncentracijos, tik kai $\sigma^2 = 10$ arba $\sigma^2 = 100$ ir $\lambda > 0,3$.



9 pav. Dvimačio biojutiklio su perforuota membrana aproksimavimo paklaida, kai $\lambda = 0,6$ ir $\lambda = 0,8$. Kitos parametrų reikšmės nurodytos (87) – (88).

3.2.4. Atsako laiko palyginimas

Be vienos ir dviejų dimensijų modelių skaičiavimų paklaidos radimo yra ir kitas svarbus aspektas, į kurį reikėtų atkreipti dėmesį – tai atsako laikas. Jei modelių paklaida yra maža, gali būti, kad atsako laikai yra skirtingi. Didelis šios savybės skirtumas tarp vienmačio ir dvimačio modelių irgi įtakoja modelio pasirinkimą ir laikymą jį tinkamu.

1 lentelė. Vienmačio ir dvimačio modelių atsako laikų T skirtumai

λ	T skirtumas (s)
0,2	5,39 – 7,89
0,4	0,94 – 1,45
0,6	0,17 – 0,32
0,8	0,05 – 0,12
0,9	0,01 – 0,02
1	0 – 0,01

Atsako laiko rezultatai yra apžvelgiami pagal perforuotos membranos skylutės dydį, t. y. pagal santykį λ . Atsako laikų skirtumų režiai tarp modelių yra pateikti 1 lentelėje, o santykinė atsako laiko $T_{0,9}$ paklaida pateikta 2 lentelėje. Ji apskaičiuojama:

$$E_{T_{0,9}} = \frac{|T_{0,9D} - T_{0,9V}|}{T_{0,9D}} \times 100\%, \quad (89)$$

kur $E_{T_{0,9}}$ – atsako laiko $T_{0,9}$ paklaida, $T_{0,9D}$ ir $T_{0,9V}$ – atitinkamai dvimačio ir vienmačio modelių laikai, reikalingi pasiekti 90% pusiausvyrosios srovės stiprio.

Visais atvejais vienos dimensijos modelio atsako laikai yra praktiškai lygūs arba didesni už dviejų dimensijų modelio atsako laikus. Mažėjant perforuotos membranos skylutės dydžiui atsako

laiko paklaida tolygiai didėja tarp modelių. Didžiausią 57,64% atsako laiko paklaidą galima gauti, kai santykis $\lambda = 0,2$. Perforuotos membranos skylutės spindulio santykiui λ artėjant link vieneto, atsako laiko skirtumai nesiekia sekundės arba praktiškai yra lygūs. Todėl ir atsako laiko paklaida visais atvejais yra mažesnė už 1%, kai $\lambda > 0,8$.

2 lentelė. Vienmačio ir dvimačio modelių atsako laiko $T_{0,9}$ paklaida

λ	$T_{0,9}$ paklaida (%)
0,2	43,36 – 57,64
0,4	18,11 – 25,57
0,6	4,28 – 7,77
0,8	1,35 – 3,27
0,9	0,16 – 0,65
1	0,01 – 0,24

3.2.5. Tyrimo apibendrinimas

Šio tyrimo rezultatai rodo, kad pradinės substrato koncentracijos, difuzijos modulio, perforuotos membranos skylutės spindulio parametrų reikšmių kaita ir įvairios jų variacijos daro įtaką dvimačio biojutiklio su perforuota membrana aproksimavimo paklaidai.

Paklaida nemaža dalimi priklauso nuo pradinės substrato koncentracijos santykio su Michaelio-Menten konstanta, nes kai $S_0 \ll K_M$ paklaida vidutiniškai buvo mažesnė negu $S_0 \gg K_M$ atveju. Be to, difuzijos modulio parametras daro didelę įtaką aproksimacijos paklaidai. Prie didelio biojutiklio jautrio paklaidos fiksuotos mažesnės. Paklaida sumažėdavo ir didėjant λ santykiui, t. y. didėjant perforuotos membranos skylutės užimamai daliai visoje perforuotoje membranoje. Tokiu atveju mažėja homogenizuoto sluoksnio vienos dimensijos modelyje.

Didžiausia paklaida nustatyta 75,64%, kai $S_0 \gg K_M$, o parametrų reikšmės yra: $S_0 = 10\text{mol/m}^3$, $\sigma^2 = 0,01$, ir $\lambda = 0,2$. Didelės ($\approx 60\% - \approx 75\%$) paklaidos išlieka prie tų pačių parametrų, tik varijuojant pradine substrato koncentracija (nuo 10mol/m^3 iki 10^{-4}mol/m^3). Mažiausios paklaidos fiksuotos ties $S_0 \ll K_M$. Mažiausia paklaida esant $\lambda = 0,2$ nustatyta 16,30%, kai $S_0 = 10^{-4}\text{mol/m}^3$ ir $\sigma^2 = 100$. Kitos, santykinai mažos, paklaidos nustatytos, kai difuzijos modulis yra $\sigma^2 = 10$ ir $\sigma^2 = 100$. Su šiomis reikšmėmis, neatsižvelgiant į pradinę substrato koncentraciją ir artėjant santykiui λ link 1, paklaida akivaizdžiai mažėja link 0% ribos.

10% arba mažesnę paklaidą galima gauti, kai $\lambda \geq 0,3$, $S_0 = 10\text{mol/m}^3$ ir $\sigma^2 = 10$ arba $\sigma^2 = 100$. Kitais atvejais, kai $\lambda \geq 0,3$, o $S_0 = 10^{-1}\text{mol/m}^3$, $S_0 = 10^{-2}\text{mol/m}^3$, $S_0 = 10^{-3}\text{mol/m}^3$ arba $S_0 = 10^{-4}\text{mol/m}^3$, ir $\sigma^2 = 1$, $\sigma^2 = 10$ arba $\sigma^2 = 100$. Viršutinę 10% paklaidos ribą galima pasiekti ir su tokiais parametrais: $\lambda \geq 0,8$, $\sigma^2 = 0,1$ ir $S_0 = 10^{-2}\text{mol/m}^3$, $S_0 = 10^{-3}\text{mol/m}^3$ arba $S_0 = 10^{-4}\text{mol/m}^3$.

Rezultatai

1. Sudarytas vienmatis biojutiklio su perforuota membrana matematinis modelis, aproksimuojantis dviejų dimensijų modelį. Perforuotos membranos sluoksnio homogenizacijai panaudotas pasiskirstymo koeficientas, efektyvus difuzijos koeficientas ir reakcijos korekcijos koeficientas.
2. Sudarytas vienmačio biojutiklio su perforuota membrana skaitinis modelis, kuris spęstas baigtinių skirtumų metodu, išreikštine schema.
3. Sukurtas kompiuterinis modelis, kuris įgyvendina vienos ir dviejų dimensijų biojutiklio su perforuota membrana modelius.
4. Atliktos kompiuterinės simuliacijos, kurių pagalba rastos modeliavimo paklaidos. Kompiuterinis modeliavimas atliktas prie skirtingų biojutiklio pradinės substrato koncentracijos, perforuotos membranos skylutės dydžio ir difuzijos modulio parametru reikšmių.
5. Apibrėžtos sąlygos, su kuriomis modeliavimo paklaida yra didžiausia. Nustatytos sąlygos, su kuriomis yra tikslinga naudoti vienmatį modelį, t. y. apibrėžti parametrai, su kuriais paklaida gauta mažiausia.

Išvados

1. Darbe sudarytą vienos dimensijos biojutiklio su perforuota membrana modelį galima taikyti prie bet kokių darbe naudotų (86) - (88) parametrų su ne didesne nei 75,64% modeliavimo paklaida.
2. Su darbe naudotais (86) - (88) parametrais vienmatį modelį galima taikyti su mažesne nei 10% paklaida, jei tenkinamos šios difuzijos modulio (σ^2), perforuotos membranos skylutės ir biojutiklio spindulių santykio (λ) ir pradinio substrato koncentracijos su Michaelio-Menten konstanta santykio (S_0/K_M) sąlygos:
 - a. $\lambda \geq 0,3$, kai $S_0/K_M = 100$, o $\sigma^2 = 10$ arba $\sigma^2 = 100$;
 - b. $\lambda \geq 0,3$, kai $S_0/K_M = 10$, $S_0/K_M = 1$, $S_0/K_M = 0,1$ arba $S_0/K_M = 0,01$, o $\sigma^2 = 1$, $\sigma^2 = 10$ arba $\sigma^2 = 100$;
 - c. $\lambda \geq 0,8$, kai $S_0/K_M = 1$, $S_0/K_M = 0,1$ arba $S_0/K_M = 0,01$, o $\sigma^2 = 0,1$.
3. Dvimačio biojutiklio su perforuota membrana aproksimavimo paklaidai įtaką daro visi darbe naudoti parametrai – pradinė substrato koncentracija, difuzijos modulis ir perforuotos membranos skylutės dydis membranoje.
4. Paklaida tiesiogiai priklauso nuo biojutiklio perforuotos membranos skylutės dydžio membranoje. Tačiau paklaidos dydis priklauso nuo kitų biojutiklio parametrų: pradinės substrato koncentracijos ir difuzijos modulio.
5. Didesnės biojutiklio su perforuota membrana aproksimavimo paklaidos yra tada, kai biojutiklio atsaką lemia fermentinė reakcija ($\sigma^2 < 1$) ir yra santykinai didelė pradinio substrato koncentracija ($S_0 \gg K_M$). Paklaida didėja, kai perforuotos membranos skylutės dydis mažėja. Mažesnės paklaidos yra tada, kai biojutiklio atsaką lemia difuzija ($\sigma^2 > 1$) ir pradinio substrato koncentracija yra santykinai maža ($S_0 \ll K_M$). Paklaida mažėja, kai perforuotos membranos skylutės dydis artėja prie visos membranos dydžio.

Šaltiniai

- [ABP16] V. Ašeris, R. Baronas, K. Petrauskas, „Computational modelling of three-layered biosensor based on chemically modified electrode“, *Computational and Applied Mathematics*, nr. 35, p. 405-421, 2016.
- [AŠE13] V. Ašeris, „Computational modelling of biosensors utilizing intermediate substances“, daktaro disertacija, Vilnius, Vilniaus universitetas, 2013.
- [AŠE12] V. Ašeris, „Biojutiklio su lygiagrečiu substratų virsmu ir dializės membrana kompiuterinis modeliavimas“, *Lietuvos matematikos rinkinys*, nr. 53, p. 1-6, 2012.
- [BAR17] R. Baronas, „Nonlinear effects of diffusion limitations on the response and sensitivity of amperometric biosensors“, *Electrochimica Acta*, nr. 240, p. 399–407, 2017.
- [BIK05] R. Baronas, F. Ivanauskas ir J. Kulys, „Biojutiklių su perforuota membrana modeliavimas“, *Lietuvos matematikos rinkinys*, nr. 45, p. 449–453, 2005.
- [BIK07] R. Baronas, F. Ivanauskas, ir J. Kulys, „Computational modelling of amperometric enzyme electrodes with selective and perforated membranes“, *AIP Conference Proceedings.*, t. 963, nr. 2, p. 457–460, 2007.
- [BKI06] R. Baronas, J. Kulys, ir F. Ivanauskas, „Computational modelling of biosensors with perforated and selective membranes“, *Journal of Mathematical Chemistry*, t. 39, nr. 2, p. 345–362, 2006.
- [BIK09] R. Baronas, F. Ivanauskas, and J. Kulys. *Mathematical Modeling of Biosensors: An Introduction for Chemists and Mathematicians*. Springer, 2009.
- [BKL14] R. Baronas, J. Kulys, A. Lančinskas ir A. Žilinskas, „Effect of Diffusion Limitations on Multianalyte Determination from Biased Biosensor response“, *Sensors*, nr. 14, p. 4634-4656, 2014.
- [BKP18] R. Baronas, J. Kulys, L. Petkevičius, „Modelling the enzyme catalysed substrate conversion in a microbioreactor acting in continuous flow mode“, *Nonlinear Analysis: Modelling and Control*, vol. 23, nr. 3, p. 437–456, 2018.
- [CLM01] L. Coche-Guerente, P. Labbe ir V. Mengeaud, „Amplification of Amperometric Biosensor Responses by Electrochemical Substrate Recycling. 3. Theoretical and Experimental Study of the Phenol – polyphenol Oxidase System Immobilized in Laponite Hydrogels and Layer-by-Layer Self-Assembled Structures“, *Analytical Chemistry*, nr. 73, p. 3206-3218, 2001.
- [ČER17] T. Červinskij, „Kompiuterinis biojutiklių su anglies nano vamzdelių elektrodu modeliavimas ir savybių tyrimas“, magistro baigiamasis darbas, Vilnius, Vilniaus universitetas, 2017.
- [E14] G. Evtugyn, *Biosensors: Essentials*. Springer, 2014.

- [GB07] E. Gaidamauskaitė ir R. Baronas, „A Comparison of Finite Difference Schemes for Computational Modelling of Biosensors“, *Nonlinear Analysis: Modelling and Control*, t. 12, nr. 3, p. 359–369, 2007.
- [GVR15] Grand View Research. Biosensors Market Analysis By Application (Medical applications, Food Toxicity Detection, Industrial Process Control, Agriculture, Environment) By Technology (Thermal Biosensors, Electrochemical Biosensors, Piezoelectric Biosensors, Optical Biosensors), 2015. [žiūrėta 2017-12-11]. Prieiga per internetą: <<https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/biosensors-market>>
- [KVI03] A. Kurtinaitis, R. Vaicekuskas ir F. Ivanauskas, „FDVis: the Interactive Visualization and Steering Environment for the Computational Processes using the Finite-Difference Method“, *Nonlinear Analysis: Modelling and Control*, t. 8, nr. 2, p. 71–82, 2007.
- [PET11] K. Petrauskas, „Kompiuterinis sudėtinės geometrijos biojutiklių modeliavimas“, daktaro disertacija, Vilnius, Vilniaus universitetas, 2011.
- [PB09] K. Petrauskas ir R. Baronas, „Computational modelling of biosensors with an outer perforated membrane“, *Nonlinear Analysis: Modelling and Control*, t. 14, nr. 1, p. 85–102, 2009.
- [POL11] S. Poltorak, „Amperometrinio biojutiklio su chemiškai modifikuotu elektrodu vykstančių reakcijos-difuzijos procesų kompiuterinis modeliavimas ir tyrimas“, magistro baigiamasis darbas, Vilnius, Vilniaus universitetas, 2011.
- [RIČ15] L. Ričkus, „Kompiuterinis reakcijos difuzijos procesų vykstančių biojutikliuose modeliavimas“, mokslinė ataskaita, Vilnius, VU Matematikos ir informatikos institutas, 2015.
- [SEJ93] S.A.M. Stroe-Biezen, F.M. Everaerts, L.J.J. jansen ir R.A. Tacken, „Diffusion coefficients of oxygen, hydrogen peroxide and glucose in a hydrogel“, *Analytica Chimica Acta*, nr. 273, p. 533–560, 1993.
- [SPO02] M.A. Sales-Cruz, E.S. Perez-Cisneros ir J.A. Ochoa-Tapia, „An Analytic Solution for the Transient Diffusion Problem in a Multi-layer System“, *Revista Mexicana de ingenieria quimica*, vol. 1, p. 57–72, 2002.
- [ŠAK17] E. Šakinytė, „Bereagtingės fermentinės sistemos anglinių struktūrų pagrindu“, daktaro disertacija, Vilnius, Vilniaus universitetas, 2017.
- [ŠIM13] D. Šimelevičius, „Kompiuterinis sudėtingų biokatalizės procesų biojutikliuose modeliavimas“, daktaro disertacija, Vilnius, Vilniaus universitetas, 2013.