

Biojutiklių, modeliuojamų dvimatėje erdvėje, kompiuterinių modelių automatizuotas sudarymas

Karolis Petrauskas

Vilniaus universiteto Matematikos ir informatikos fakulteto doktorantas
Vilnius University, Faculty of Mathematics and Informatics, PhD student
Naugarduko g. 24, LT-03225 Vilnius
Tel. (+370) 614 90606
El. paštas: k.petrauskas@gmail.com

Romas Baronas

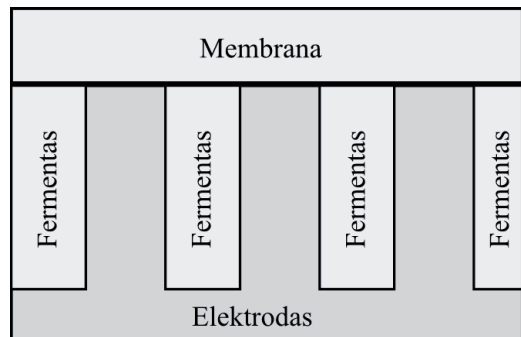
Vilniaus universiteto Matematikos ir informatikos profesorius, daktaras
Vilnius University, Faculty of Mathematics and Informatics, Professor, PhD
Naugarduko g. 24, LT-03225 Vilnius
Tel. (+370 5) 219 30 64, faks. (+370 5) 215 15 85
El. paštas: romas.baronas@mif.vu.lt

Biojutikliai yra plačiai naudojami tirti medžiagų koncentracijai tirpaluose. Viena pagrindinių biojutiklio sudedamųjų dalių yra fermentas. Fermentai yra gana brangios medžiagos, dėl to ir vykdyti eksperimentus yra brangu. Kuriant naujus biojutiklius tenka atlikti daug eksperimentų. Kad būtų sumažintas reikiamų eksperimentų skaičius, taikomas kompiuterinis biojutiklių veikimo modeliavimas. Dažniausiai konkrečios geometrijos biojutikliui kuriamas konkretus jo kompiuterinis modelis. Šiame straipsnyje pristatoma sistema, kuri gali prisitaikyti prie konkrečios geometrijos biojutiklio. Sistema gali būti taikoma biojutikliams, kurių veikimas aprašomas matematiniais modeliais, formuluojamais dvimatėje stačiakampėje srityje. Konkretaus biojutiklio matematinio modelio sprendinys komponuojamas parenkant konkrečius algoritmus.

Biojutiklis yra prietaisas, skirtas medžiagų koncentracijoms matuoti (Wollenberger ir kt., 1997). Jo veikimas pagrįstas fermentine reakcija ir medžiagų difuzija (Scheller, Schubert, 1992; Turner ir kt., 1987). Biojutiklio pagrindą sudaro elektrodas ir jo paviršiuje imobilizuotas fermentas. Biojutiklį panardinus į tirpalą, tiriamoji medžiaga – substratas – difunduoja į fermentą, fermentas savo ruožtu katalizuoja reakciją, kurioje substratas virsta produktu. Susidaręs produktas elektrodo paviršiuje dalyvauja elektrocheminėje reakcijoje, kurioje išlaisvinami elektronai. Taip sužadinama elektros srovė, ji vėliau yra stiprinama ir vaizduojama biojutiklio naudotojui. Amperometriniuose biojutikliuose vykstantys biocheminiai procesai yra verčiami elektros srove, kurios stiprumas yra tiesiog proporcingas reakcijos produkto koncentracijai (Chaubey, Malhotra, 2002).

Sudėtingesnių analitinių sistemų biojutiklių sandara yra sudėtingesnė (Laurinavičius ir kt.,

2004). Jie konstruojami naudojant sudėtingos geometrijos elektrodus, selektyvias ir perforuotas membranas. Vieno tokio biojutiklio profilis pavaizduotas 1 pav. (Baronas ir kt., 2006).



1 pav. Biojutiklio, sudaryto iš elektrodo, kurio įpjovos užpildytos fermentu, ir selektyvios membranos, struktūra

Procesas, vykstantis fermente, aprašomas reakcijos ir difuzijos lygtimis su netiesiniu Michaelio–Menteno reiškiniu, aprašančiu fermentinę reakciją

$$\frac{\partial S}{\partial t} = D_S \Delta S - \frac{V_{max} S}{K_M + S}, \quad \frac{\partial P}{\partial t} = D_P \Delta P + \frac{V_{max} S}{K_M + S}; \quad (1)$$

čia S ir P yra fermentinės reakcijos substrato ir produkto koncentracijos, D_S ir D_P – substrato ir produkto difuzijos koeficientai fermente, V_{max} – maksimalus reakcijos greitis, K_M – Michaelio konstanta (Schulmeister, 1990). Tokio pavidalo lygčių analiziniai sprendiniai yra žinomi tik ribiniais atvejais, kai substrato koncentracija tiriamajame tirpale yra labai maža arba labai didelė. Tuomet lygtyje galima panaikinti netiesiškumą. Bendriausiu atveju biojutiklius modeliuojančias lygtis tenka spresti skaitiniais metodais (Britz, 2005). Šiame darbe (1) pavidalo lygtys sprendžiamos baigtinių skirtumų metodu (Samarškii, 2001).

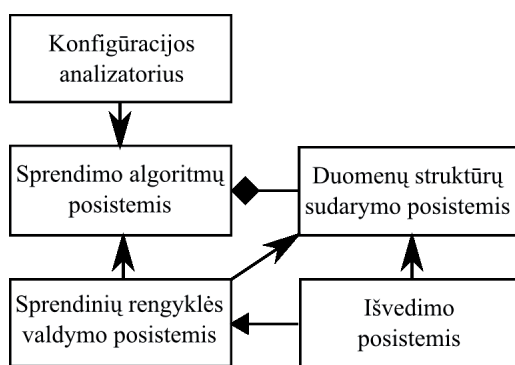
Norint modeliuoti biojutiklio veikimą kompiuteriu, visų pirma reikia sudaryti konkretaus biojutiklio matematinį modelį. Tada matematinis modelis keičiamas skirtuminiu ir kuriama programinė įranga, įgyvendinanti skirtuminių biojutiklio modelį (Baronas ir kt., 2003; Bieniasz, Britz, 2004). Šiame straipsnyje pateikiama sudėtinės geometrijos biojutiklių modelių ir juos sprendžiančios programinės įrangos automatizuoto sudarymo metodika.

Sudėtinio biojutiklio sprendinių rengyklė

Kai biojutiklio matematinis modelis formuluojamas dvimatėje erdvėje, jo skaitinis sprendimo metodas labai priklauso nuo konkrečios biojutiklio geometrijos (Baronas ir kt., 2006; Bieniasz, Britz, 2004). Projektuojant universalų biojutiklio kompiuterinį modelį, svarbu numatyti įvairiems biojutiklio geometrijos elementams būdingas dalis. Tuomet universalusis kompiuterinis modelis galėtų prisitaikyti prie konkrečios biojutiklio geometrijos automatiškai parinkdamas tinkamą sprendimo algoritmą, taip sukonstruodamas konkretaus biojutiklio modelio sprendinį. Konkretus sprendinys surenkamas

iš prityvų, atsakingų už konkrečios modelio dalies sprendimą.

Kad universalusis (abstraktusis) kompiuterinis modelis galėtų sudaryti konkretų biojutiklio sprendinį, jam būtina pateikti išsamų konkretaus biojutiklio aprašą. Programinė įranga, modeliuojanti sudėtinės geometrijos biojutiklius, turi būti nesunkiai plečiama ir pritaikoma skirtingoms skirtingoms schemoms įgyvendinti. Todėl sistema skaidoma į posistemius, kurių kiekvienas turi aiškias funkcijas ir sąsają. Posistemius galima plėsti nepriklausomai vieną nuo kito. Abstrakčiosios biojutiklio sprendinių rengyklės posistemiai bei jų ryšiai yra pavaizduoti 2 paveiksle.



2 pav. Biojutiklių modeliavimo sistemos principinė schema

Biojutiklio aprašas

Kad programinė įranga galėtų modeliuoti sudėtinės geometrijos biojutiklius, jai reikia pateikti užduotį – formalia kalba apibrėžtą biojutiklio modelį. Kalba, kuria aprašomas biojutiklio modelis, turi leisti apibrėžti biojutiklio geometriją, atskirose biojutiklio srityse vykstančius procesus ir tų sričių sąveiką. Biojutiklio modelio apibrėžimo kalba sudaryta gana plačiai naudojamos XML kalbos pagrindu (Anderson, 2000). Formali kalbos gramatika apibrėžta „XML Schema“ kalbos priemonėmis. Biojutiklis aprašomas keliais žingsniais:

- Apibrėžiamos biojutiklio modelyje nagrinėjamos medžiagos, kurios gali difun-

duoti nagrinėjamoje srityje arba dalyvauoti biojutiklyje vykstančioje reakcijoje.

- Aprašomos modelyje nagrinėjamos reakcijos. Kiekvienai reakcijai nurodomi jos parametrai ir medžiagos, dalyvaujančios toje reakcijoje.
- Apibrėžiamos visos heterogeninių biojutiklių sudarančios terpės. Kiekvienai terpei nurodomos difunduojančios medžiagos ir joje vykstančios reakcijos.
- Modeliuojamoji biojutiklio sritis suskaidoma stačiakampiais, kurių viduje kiekvienas nagrinėjamas procesas visoje srityje vyksta vienodai. Kiekvienai apibrėžtai sričiai priskiriama konkreti terpė.
- Aprašomi procesai, vykstantys sričių kraštuose. Sritis gali liestis su elektrodu, su aplinka, kurioje medžiagų koncentracija nekinta, su nelaidžia nagrinėjamos medžiagoms terpe. Ypatingais atvejais gretimos sritys gali būti vienalytės srities dalys.

Procesas, vykstantis vienalyčių sričių sandūroje, aprašomas viena iš lygčių, išreiškiančių uždavinio kraštines sąlygas:

$$S|_{\Gamma} = C, \quad (2)$$

$$\left. \frac{\partial S}{\partial n} \right|_{\Gamma} = 0, \quad (3)$$

$$D_1 \left. \frac{\partial S_1}{\partial n} \right|_{\Gamma} = D_2 \left. \frac{\partial S_2}{\partial n} \right|_{\Gamma}, \quad S_1|_{\Gamma} = S_2|_{\Gamma}. \quad (4)$$

Lygtis (2) aprašo srities, kurioje vyksta tiriamosios medžiagos difuzija, sandūrą su sritimi, kurioje šios medžiagos koncentracija išlieka pastovi, S yra tiriamosios medžiagos koncentracija sričių sandūroje Γ , C – pastovioji koncentracija. Taikant sąlygą $C = 0$, lygtimi (2) modeliuojama ir srities sandūra su elektrodu, kai S dalyvauja elektrocheminėje reakcijoje elektrodo paviršiuje. Lygtis (3) vadinama nepralaidumo sąlyga (Britz, 2005). Ji taikoma tokiose sričių sandūrose Γ , kuriose viena iš gretimų sričių yra nelaidi medžiagai S , arba biojutiklio modeliuojamos srities krašte, aprašant modelio simetriją. Lygtys (4) aprašo gretimų sričių derinimo sąlygą jų Γ sandūroje, S_1 ir S_2 yra tiriamosios me-

džiagos koncentracijos gretimose srityse, D_1 ir D_2 – medžiagų difuzijos koeficientai tose srityse. Derinimo sąlyga (4) naudojama tuomet, kai gretimose srityse vyksta tos pačios medžiagos difuzija.

Neretai kraštines sąlygas lemia gretimųjų terpių savybės. Todėl sudarant biojutiklio aprašą dalį kraštinių sąlygų galima praleisti. Už biojutiklio aprašo sintaksinę ir semantinę analizę bei papildymą apraše nutylėtomis kraštinėmis sąlygomis yra atsakingas konfigūracijos analizatorius.

Biojutiklio aprašo interpretavimas

Konfigūracijos analizatorius – tai posistemis, atsakingas už pateikto biojutiklio aprašo sintaksinę ir semantinę analizę. Pagrindinės posistemio funkcijos: išanalizuoti pateiktą aprašą, patikrinti, ar jis yra išsamus ir korektiškas, papildyti pateiktą modelį sąlygomis, kurias galima vienareikšmiškai išvesti iš pateiktų duomenų bei transformuoti biojutiklio aprašą į sprendinių rengyklei tinkamą formą. Biojutiklio aprašo analizatorius atlieka šiuos veiksmus:

- Skaito aprašo XML dokumentą ir konvertuoja jį į objektų grafą.
- Gautą objektų grafą transformuoja taip, kad gretimos biojutiklio modelio sritys būtų atitinkamai vienodo aukščio ar pločio.
- Biojutiklio modelio dalims, kurios modelio apraše tiesiogiai neaprašytos, priskiriamos terpės, kurios nelaidžios nė vienai iš nagrinėjamų medžiagų ir jose nevyksta jokios modelyje nagrinėjamos reakcijos. Visa nagrinėjamoji sritis suskaidoma stačiakampėmis sritimis, išdėstytomis gardele.
- Kiekvienai gretimų sričių sandūrai ir kiekvienai sandūroje neaprašytai medžiagai parenkama kraštinė ar derinimo sąlyga.

Analizuojant biojutiklio aprašą kraštinės bei derinimo sąlygos parenkamos pagal šias taisykles:

- Jei abi gretimos sritys yra laidžios konkrečiai medžiagai, tai sričių sandūroje naudojama derinimo sąlyga (4).

- Jei viena iš gretimų sričių yra laidi nagrinėjama medžiagai, o kita – ne, tai sandūroje naudojama nepralaidumo sąlyga (3).

Atlikę šiuos žingsnius, jei visi aprašo komponentai yra apibrėžti, gauname konfigūraciją, tinkamą biojutiklio sprendinių rengyklei, o ji pagal šią konfigūraciją sukonstruoja biojutiklio duomenų modelį ir sprendimo algoritmą.

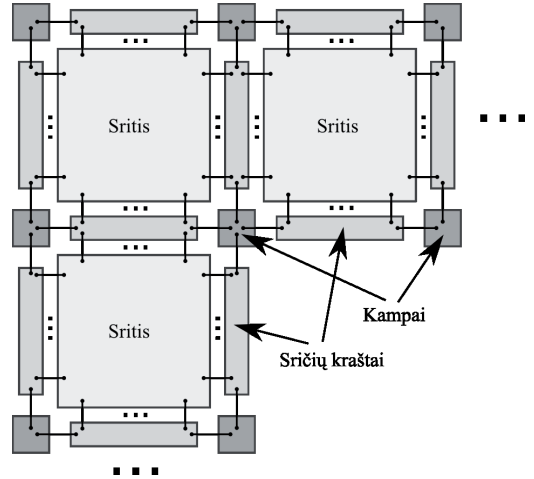
Duomenų struktūrų sudarymo posistemis

Biojutiklio duomenų struktūrų sudarymo posistemis atsakingas už tai, kad pagal pateiktą biojutiklio aprašą būtų sukonstruota sprendinių rengyklės duomenų struktūra, atitinkanti biojutiklio geometriją. Šiame posistemyje apibrėžiamos duomenų struktūros, kuriomis keičiasi atskiros sistemos dalys. Bendras duomenų struktūrų modelis leidžia nepriklausomai plėsti posistemius. Šios struktūros yra sukonkretinamos kiekvienam konkrečiam sprendimo algoritmui, tačiau tai nedaro įtakos kitoms sistemos dalims. Bazinė duomenų struktūra apibrėžia biojutiklio geometrinę sandarą ir kiekvieno komponento sąsajas su biojutiklio aprašu ir modelio sprendimo algoritmu. Pagrindiniai komponentai, iš kurių sudaromas duomenų modelis, yra:

- Srities aprašas. Tai stačiakampė gardelė, kurios taškai atitinka baigtinių skurtimų metodu skaičiuojamų taškų aibę. Kiekvienas kraštinis šios duomenų struktūros taškas (išskyrus kampinius struktūros taškus) yra susietas su atitinkamu kraštines sąlygas vaizduojančios duomenų struktūros tašku.
- Srities krašto aprašas. Šios duomenų struktūros susietos su kiekvienos srities kraštais ir jei yra tarp dviejų sričių – jas jungia. Kraštinių sąlygų duomenų struktūros jungiamos viena su kita sričių kampuose.
- Srities kampo aprašas. Ši duomenų struktūra jungia kraštinių sąlygų duomenų struktūras sričių kampuose.

Dalis sukonstruotos duomenų struktūros yra pavaizduota diagramoje (3 pav.). Tokia duomenų struktūrų sandara yra pasirinkta tam, kad kiekvienai sudėtinės geometrijos biojutiklio sri-

čiai modeliuoti būtų galima priskirti reikiamus sprendimo algoritmus, kurie savo ruožtu dirbtų tik su savo duomenimis ir nebūtų tiesiogiai susieti su gretimomis sritimis apdorojančiais sprendimo algoritmais.



3 pav. Biojutiklio duomenų struktūrų jungimo schema

Bendrąją šios duomenų struktūros sąsają naudoja sprendinių rengyklės stebėjimo ir valdymo bei išvedimo posistemis.

Sprendimo algoritmų posistemis

Sprendimo algoritmų posistemis yra pagrindinė sistemos dalis. Jame įgyvendinami biojutiklio modeliavimo algoritmai. Šiame posistemyje yra apibrėžtos bazinės klasės, kurias turi praplėsti konkretūs biojutiklių modeliavimo algoritmai. Kiekvienas konkretus sprendimo algoritmų posistemo įgyvendinimas turi apibrėžti bendrą sprendimo schemą bei trijų tipų sprendimo algoritmus konkrečioms biojutiklio modelio atvejams: sričiai, kraštui ir kampui modeliuoti. Bendra biojutiklio modelio sprendimo schema apibrėžia atskirų biojutiklio sričių sprendimo algoritmų sudarymą, o konkrečių sričių sprendimo algoritmai yra atsakingi už jiems paskirtos srities modeliavimą pagal nurodytą srities konfigūraciją.

- Kiekvienas biojutiklio homogeniškos srities sprendimo algoritmas turi mokėti modeliuoti difuziją kiekvienai medžiagai, kurios difuzijos koeficientas srityje nelygus nuliui, ir visas reakcijas, susijusias su nagrinėjamosios srities terpe. Šio tipo algoritmų užduotis – apskaičiuoti nagrinėjamų medžiagų koncentracijas srities viduje. Koncentracijas srities kraštiniuose taškuose skaičiuoja kraštinių sąlygų algoritmai.
- Kiekvienas sričių krašto sprendimo algoritmas turi mokėti modeliuoti visų modelyje apibrėžtų tipų kraštines ir derinimo sąlygas kiekvienai medžiagai, kurios difuzijos koeficientas bent vienoje iš greta esančių sričių yra ne nulis. Šio tipo algoritmų tikslas – apskaičiuoti medžiagų koncentracijas sričių kraštuose ir sandūrose, išskyrus sričių kampinius taškus.
- Sričių kampų sprendimo algoritmų užduotis – suskaičiuoti visų reikiamų medžiagų koncentracijas taškuose, esančiuose biojutiklio homogeniškų sričių kampuose.

Bendrasis sprendimo algoritmas taip pat gali turėti įtakos sprendimo iteracijoms pagal laiką ir nuspręsti, kada ir kokie įvykiai perduodami sprendinių rengyklės valdymo posistemiu. Šios galimybės leidžia optimizuoti konkrečių algoritmų veikimą.

Sprendinių rengyklės valdymas

Sprendinių rengyklės valdymo posistemis yra atsakingas už sprendinių rengyklės darbo valdymą. Svarbiausios šio posistemio funkcijos:

- Modeliavimo stabdymas nusprendus, kad biojutiklio modeliavimas baigtas.

- Sprendinių rengyklės parametrų koregavimas modeliuojant.
- Išvedimo posistemio inicijavimas.

Šio posistemio veikimas yra pagrįstas įvykiais, gaunamais iš sprendimo algoritmų posistemio. Valdymo posistemio inicijavimas yra sprendimo algoritmų posistemio atsakomybė. Biojutiklio sprendinių rengyklė šį posistemį inicijuoja modeliavimo pradžioje, po kiekvienos laiko iteracijos ir baigus modeliavimą. Sprendinių rengyklei gali būti nurodyti keli valdymo objektai ir visi jie gauna tuos pačius įvykius, tačiau turėdami visą informaciją apie sprendinių rengyklės būseną jie patys nusprendžia, kada ir kokius veiksmus atlikti. Tokiu būdu šis posistemis gali kaupti skirtingų tipų rezultatus, skirtingomis sąlygomis stabdyti biojutiklio modeliavimą ar keisti sprendinių rengyklės parametrus.

Išvados

Straipsnyje apibendrinta biojutiklių kompiuterinių modelių kūrimo patirtis. Pasiūlyta apibendrintojo kompiuterinio modelio sandara, kuri užtikrina šio modelio pritaikymą modeliuoti konkretaus biojutiklio veiksmą. Darbe pateikta sudėtinio biojutiklio aprašo kalbos struktūra ir taisyklės, kuriomis remiantis konstruojamas uždavinio sprendinys konkrečiam biojutikliui.

Pasiūlytąją sistemą galima taikyti biojutikliams, kurių modelis aprašomas dvimatėje srityje, sudarytoje iš tarpusavyje besiliečiančių stačiakampių. Tarp jų – biojutikliai su plyšėtu elektrodu ir daugiasluoksniai biojutikliai su selektyviomis ir perforuotomis membranomis. Pasiūlytąją sistemą galima taikyti biojutiklių biocheminėms savybėms tirti.

LITERATŪRA

ANDERSON, R.; BIRBECK, M.; KAY, M. (2000). *Professional XML*. Birmingham: Wrox Press.

BARONAS, R.; IVANAUSKAS, F.; KULYS, J. (2003). Computer simulation of the response of amperometric biosensors in stirred and non stirred so-

lution. *Nonlinear Analysis: Modelling and Control*, vol. 8, p. 3–18.

BARONAS, R.; KULYS, J.; IVANAUSKAS, F. (2006). Computational modelling of biosensors with perforated and selective membranes. *Journal*

of *Mathematical Chemistry*, vol. 39(2), p. 345–362.

BIENIASZ, K.; BRITZ, D. (2004). Recent developments in digital simulation of electroanalytical experiments. *Polish Journal of Chemistry*, vol. 78, p. 1195–1219.

BRITZ, D. (2005). *Digital Simulation in Electrochemistry*. Berlin: Springer-Verlag.

CHAUBEY, A.; MALHOTRA, B. D. (2002). Mediated biosensors. *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 17, p. 441–456.

LAURINAVIČIUS, V.; RAZUMIENĖ, J.; ARMANAVIČIUS, A.; RAYBOV, A. D. (2004). Wiring of PQQ-dehydrogenases. *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 20, p. 1217–1222.

SAMARSKII, A. A. (2001). *The Theory of Difference Schemes*. New York-Basel: Marcel Dekker.

SCHELLER, F.; SCHUBERT, F. (1992). *Biosensors*. Amsterdam: Elsevier.

SCHULMEISTER, T. (1990). Mathematical modeling of the dynamic behaviour of amperometric enzyme electrodes. *Selective Electrode Review*, vol. 12, p. 203–206.

TURNER, A. P. F.; KARUBE, I.; WILSON, G. S. (1987). *Biosensors: Fundamentals and Applications*. Oxford: Oxford University Press.

WOLLENBERGER, U.; LISDAT, F.; SCHELLER, F. W. (1997). *Frontiers in Biosensorics 2. Practical Applications*. Basel: Birkhauser Verlag.

COMPUTER AIDED MODEL COMPOSITION FOR BIOSENSORS MODELLED IN TWO-DIMENSIONAL SPACE

Karolis Petrauskas, Romas Baronas

Summary

Biosensors are analytical devices that use biological components, usually enzymes, which catalyse the interaction with a target analyte. Biosensors are widely used in clinical, environment and industrial applications for the determination of species concentrations. In some applications of biosensors, enzymes are very expensive and only available in very limited quantity. In design of novel highly sensitive biosensors a lot of experiments are required.

Computer simulation of the biosensor action is an effective way to decrease a number of physical experiments. This paper presents a system adaptive to a concrete geometry of the biosensor. The system may be applied for biosensors, the action of which can be described by a mathematical model formulated in a two dimensional space. A simulator for a concrete biosensor is generated from the detailed description of the biosensor action.