

بررسی عددی اثر برخی پارامترهای مدل سازی ریاضی زیست حسگر تک آنزیمی بر پایه واکنش آنزیمی میکائیلیس-منتن

مریم ابجدیان، آمنه طالعی^۱

گروه ریاضی کاربردی، دانشگاه صنعتی شیراز

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۵/۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۴/۱۱۱

چکیده: با توسعه فناوری زیست حسگر در علوم مختلف، مدل سازی ریاضی زیست حسگرها موضوعی ضروری و حائز اهمیت به نظر می رسد. در این مقاله به شبیه سازی عددی مدل ریاضی زیست حسگر آمپرومتری بر پایه ی آنزیم می پردازیم. این مدل براساس معادلات نفوذ-واکنش شامل جمله ی غیرخطی واکنش آنزیمی میکائیلیس - منتن است. معادلات حاکم با استفاده از روش هم مکانی توابع پایه ی شعاعی چندربعی برای متغیر مکان و طرح شبه ضمنی اویلر پس رو برای متغیر زمان گسسته سازی می شوند. تأثیر پارامتر نفوذ - واکنش بر سایر پارامترهای مدل ریاضی و پاسخ زیست حسگر بررسی می گردد. ارتباط مستقیم چگالی جریان با بیشینه سرعت آنزیمی و ضریب نفوذ- واکنش بررسی می شود. همچنین اثر پایدارتر رفتار زیست حسگر با لایه آنزیمی ضخیم تر نسبت به نوع مشابه آن با لایه نازک تر نیز نشان داده می شود. در این بررسی بیشینه سرعت آنزیمی و ضخامت لایه آنزیمی به ترتیب در محدوده 10^{-9} تا 10^{-3} ($mol / cm^3 s$) و $0/005$ تا $0/09$ (cm) در نظر گرفته می شود.

واژه های کلیدی: زیست حسگر، روش هم مکانی توابع پایه شعاعی، معادله نفوذ-واکنش، واکنش آنزیمی میکائیلیس- منتن.

رده بندی ریاضی (۲۰۱۰): ۶۵N۳۵، ۶۵N۰۶، ۳۵K۵۷

۱- مقدمه

استفاده از زیست حسگر در علوم آزمایشگاهی و پزشکی رشد چشمگیری داشته است. با توجه به افزایش جمعیت و درگیر شدن آن ها با بیماری های مختلف نقش مهم زیست حسگرها در تشخیص

بیماری و همچنین تشخیص بیولوژیکی بسیار خاص و پایدار و قابل اعتماد آن‌ها حائز اهمیت است [۱ و ۲]. همچنین از زیست حسگرها در صنایع نظامی برای کنترل گازهای سمی در جنگ و کنترل آذوقه‌ی سربازان نیز استفاده می‌شود. شاید بتوان گفت اندازه‌ی کوچک و سهولت استفاده از زیست حسگرها نسبت به روش‌های بیولوژیکی متداول، باعث جذابیت به کار گرفتن آن‌ها شده است. زیست حسگر از تلفیق یک حسگر بیولوژیک متصل به یک مبدل که به ماده‌ی بیولوژیکی خاص پاسخ می‌دهد تشکیل می‌گردد. به ماده‌ی بیولوژیک خاص در اصطلاح سوبسترا گفته می‌شود. مبدل وسیله‌ای است که به صورت انتخابی به سوبسترا، محصول یا جز دیگر واکنش می‌دهد. در میان مبدل‌های مورد استفاده، مبدل‌های الکتروشیمیایی با دو نوع پتانسیومتری و آمپرومتری بیشترین کاربرد را دارند. در زیست حسگرهای الکتروشیمیایی، الکتروود نقش مبدل را ایفا می‌کند. هنگامی که واکنش شیمیایی رخ می‌دهد، سرعت آن توسط گونه‌ای از عناصر بیولوژیک که نقش کاتالیزور دارند، افزایش می‌یابد و سیگنال‌های بیوشیمیایی تولید می‌شود. این سیگنال‌ها به وسیله‌ی مبدل به سیگنال الکترونیک قابل اندازه‌گیری تبدیل می‌گردند. عناصر بیولوژیکی گونه‌های مختلفی مانند آنزیم‌ها، آنتی‌بادی‌ها، سلول‌ها و گیرنده‌ها می‌باشند که استفاده از آنزیم‌ها متداول تر است. آنزیم سبب تسهیل شدن انتقال الکترون بین الکتروود و مولکول سوبسترا می‌شود. زمانی که الکترون‌ها میان سوبسترا، محصول یا مرکز فعال آنزیم و یک الکتروود جابجا شوند، جریان فارادی ایجاد شده توسط مبدل کنترل می‌گردد.

نخستین بار مفهوم زیست حسگر در سال ۱۹۵۶ توسط لیلاند سی. کلارک برای اندازه‌گیری اکسیژن حل شده در خون مطرح شد. الکتروود اکسیژن ابداعی او به الکتروود کلارک معروف است. در سال ۱۹۶۲ کلارک با مطرح کردن آنزیم الکتروود برای اندازه‌گیری غلظت گلوکز، زیست حسگر را توسعه داد. پس از آن با پوشاندن سطح الکتروود با آنزیمی که به اکسید شدن گلوکز کمک می‌کرد از این حسگر آمپرومتری برای اندازه‌گیری قند خون استفاده شد. در سال ۱۹۶۹ اولین زیست حسگر پتانسیومتری برای اندازه‌گیری اوره توسط گیلبرت و مونتالوو ساخته شد [۳]. در سال ۱۹۷۵ اولین زیست حسگر تجاری که برای اندازه‌گیری گلوکز به روش آمپرومتری بود، معرفی گردید [۴]. در دهه‌های اخیر زیست حسگرهای مختلفی با کاربردهای متفاوت ابداع شده‌اند در حالی که تعداد محدودی از آن‌ها تجاری می‌باشند. با گسترش فناوری انتظار می‌رود تعداد زیست حسگرهای بیشتری تجاری‌سازی شوند. شبیه‌سازی فرصت مطالعه‌ی ویژگی‌های زیست حسگر را بدون نیاز به انجام آزمایش‌های پرهزینه و زمان‌بر فراهم می‌کند [۵]. زیست حسگر را اغلب می‌توان به صورت معادلات دیفرانسیل نفوذ-واکنش غیرخطی مدل کرد که حل تحلیلی برای آن‌ها غیرممکن و یا دشوار است. از این رو تنها می‌توان شبیه‌سازی را در حالات خاص به روش‌های تحلیلی و نیمه‌تحلیلی انجام داد. فضلی‌نژاد و همکاران [۶] مدل سازی فرآیند واکنش به همراه نفوذ برای آنزیم‌ها در هندسه‌های مختلف کاتالیست‌های زیستی را بررسی کردند. آن‌ها

با در نظر گرفتن معادله دیفرانسیل معمولی غیرخطی مرتبه دوم برای توزیع غلظت و حل آن به کمک روش اختلال هموتویی به بررسی این مدل سازی پرداختند. کرتیگا و راجندران با استفاده از روش آنالیز هموتویی به تجزیه و تحلیل مدل زیست‌حسگر در شرایطی محدود پرداختند [۷]. بنابراین شبیه‌سازی عددی عملکرد زیست‌حسگرهای پیچیده می‌تواند بسیار حائز اهمیت باشد. باروناس و همکاران با استفاده از روش تفاضل متناهی، به شبیه‌سازی عددی زیست‌حسگر در حالت‌های مختلف پرداختند [۸]. روش هم‌مکانی بدون شبکه توابع پایه شعاعی به‌طور مؤثر برای حل معادلات دیفرانسیل جزئی بررسی شده است [۹-۱۶]. نویسندگان [۱۷] به بررسی عددی دو مدل زیست‌حسگر فعال در حالت تریگر با استفاده از روش توابع پایه شعاعی اسپلاین صفحه نازک پرداختند. در این مقاله قصد داریم به شبیه‌سازی عددی مدل ریاضی غیرخطی زیست‌حسگر آمپرومتری بر پایه تک‌آنزیم بپردازیم. در این بررسی روش هم‌مکانی توابع پایه شعاعی چندربعی در متغیر مکان و طرح شبه ضمنی اوپلر پس‌رو در زمان را در نظر می‌گیریم.

مقاله به‌صورت زیر سازمان‌دهی می‌شود: در بخش ۲ مدل‌سازی ریاضی زیست‌حسگر تک‌آنزیمی بر پایه واکنش میکائلیس-منتن را به‌صورت معادلات دیفرانسیل نفوذ-واکنش غیرخطی به‌طور کامل شرح می‌دهیم. در این بخش همچنین به تشریح دلایل انتخاب شرایط اولیه و مرزی مناسب در این مدل می‌پردازیم. در بخش ۳ مروری بر روش هم‌مکانی توابع پایه‌ی شعاعی خواهیم داشت. در بخش ۴ به تشریح روش عددی پیشنهادی برای حل دستگاه معادلات دیفرانسیل حاکم بر مدل ریاضی زیست‌حسگر تک‌آنزیمی می‌پردازیم. در بخش ۵ پاسخ شبیه‌سازی شده‌ی زیست‌حسگر و پارامترهای مؤثری چون غلظت سوبسترا و محصول، ضریب نفوذ-واکنش، بیشینه سرعت آنزیمی و ضخامت لایه آنزیمی بر آن تجزیه و تحلیل می‌شوند. سپس در بخش ۶ به نتیجه‌گیری شبیه‌سازی عددی انجام شده می‌پردازیم.

۲- مدل‌سازی ریاضی زیست‌حسگر

در این بخش به بیان مدل‌سازی ریاضی زیست‌حسگر تک‌آنزیمی می‌پردازیم. زیست‌حسگر به نام الکتروود آنزیم با داشتن یک‌لایه آنزیم ساکن در سطح الکتروود را در نظر می‌گیریم. وقتی سوبسترا در تماس با دورترین لایه آنزیمی نسبت به مبدأ قرار می‌گیرد فعالیت زیست‌حسگر آغاز می‌شود و در نتیجه سوبسترا وارد لایه نفوذ می‌گردد. با در نظر گرفتن آنزیم بر روی الکتروود، برهمکنش سوبسترا با آنزیم به تولید محصول می‌انجامد. واکنش شیمیایی حاصل شده در غشای آنزیمی را می‌توان به‌صورت زیر بیان کرد:



که E ، S ، ES و P به ترتیب متناظر با آنزیم، سوبسترا، کمپلکس آنزیم-سوبسترا و محصول است. این طرح در سال ۱۹۰۲ توسط هنری ارائه شده است [۸]. هنگام شبیه‌سازی رفتار بیوشیمیایی

زیست حسگرها، با فرض اینکه غلظت کمپلکس حد واسط (ES) تغییر نکند می توان واکنش سوبسترا و آنزیم و همچنین تبدیل آن به محصول را به صورت زیر بیان کرد:

$$S \xrightarrow{E} P$$

عملکرد زیست حسگر برای بررسی اثر نفوذ سوبسترا، محصول و تبدیلیشان در غشای کاتالیست زیستی می تواند به صورت معادلات دیفرانسیل نفوذ-واکنش با جمله ی غیرخطی طرح میکائیلیس-منتن مدل سازی شود. مطابق قانون فیک، اتصال واکنش کاتالیز شده با آنزیم در لایه ی آنزیم بانفوذ در فضای یک بعدی تشریح شده و به معادلات ذیل منجر می گردد [۸]:

$$\begin{cases} \frac{\partial \hat{S}}{\partial \hat{t}} = D_s \frac{\partial^2 \hat{S}}{\partial \hat{x}^2} - \frac{v_{\max} \hat{S}}{k_m + \hat{S}}, \\ \frac{\partial \hat{P}}{\partial \hat{t}} = D_p \frac{\partial^2 \hat{P}}{\partial \hat{x}^2} + \frac{v_{\max} \hat{S}}{k_m + \hat{S}}, \end{cases} \quad \hat{x} \in (0, d), \quad \hat{t} > 0, \quad (2)$$

که $D_{\hat{S}}$ و $D_{\hat{P}}$ متناظر با ضرایب نفوذ سوبسترا و محصول، v_{\max} و k_m به ترتیب حداکثر سرعت آنزیم و ثابت میکائیلیس می باشند. برای تعیین بیشینه سرعت یک واکنش آنزیمی، غلظت سوبسترا افزایش یافته تا تولید محصول با سرعت ثابتی به دست آید. در این حالت تمام سایت های فعال آنزیم در تبدیل سوبسترا به محصول درگیر می شوند. ثابت میکائیلیس، غلظت سوبسترای است که در آن نصف حداکثر چگالی واکنش کاتالیز شده با آنزیم به دست می آید. همچنین $\hat{x} = 0$ بیانگر سطح الکتروود است و $\hat{x} = d$ بیانگر مرز بین محلول مورد آزمایش و غشای آنزیمی است. از آنجا که در ابتدا هیچ سوبسترا و نیز محصولی داخل لایه ی آنزیمی ظاهر نمی شود داریم:

$$\begin{cases} \hat{S}(\hat{x}, 0) = 0, \\ \hat{P}(\hat{x}, 0) = 0, \end{cases} \quad \hat{x} \in [0, d]. \quad (3)$$

با شروع واکنش، سوبسترا روی سطح غشای آنزیم ظاهر می شود و خواهیم داشت:

$$\begin{cases} \hat{S}(d, 0) = \hat{S}_0, \\ \hat{P}(d, 0) = \hat{P}_0, \end{cases} \quad (4)$$

که \hat{S}_0 و \hat{P}_0 به ترتیب غلظت های سوبسترا و محصول در حجم کلی محلول می باشند. معمولاً غلظت اولیه ی محصول واکنش، در حجم کلی صفر در نظر گرفته می شود ($\hat{P}_0 = 0$). با توجه به اینکه در سطح الکتروود، سوبسترا عمل نمی کند، بنابراین در این سطح، شرط مرزی برای سوبسترا فاقد نفوذ است و خواهیم داشت:

$$\frac{\partial \hat{S}}{\partial \hat{x}}(\circ, \hat{t}) = \circ, \quad \hat{t} > \circ. \quad (5)$$

به دلیل قطبش الکتروود، غلظت محصول واکنش در سطح الکتروود به طور ثابت و همیشگی به صفر کاهش می‌یابد. بنابراین داریم:

$$\hat{P}(\circ, \hat{t}) = \circ, \quad \hat{t} > \circ. \quad (6)$$

لازم به ذکر است ضخامت لایه‌ی نفوذ در صورتی که گونه‌ها در محلول به صورت یکنواخت پخش شده باشند، ثابت می‌ماند. در حین واکنش با فرض ثابت ماندن غلظت سوبسترا و غلظت محصول روی سطح آنزیم خواهیم داشت:

$$\begin{cases} \hat{S}(d, \hat{t}) = \hat{S}_\circ, \\ \hat{P}(d, \hat{t}) = \hat{P}_\circ, \quad \hat{t} > \circ. \end{cases} \quad (7)$$

شارش ماده‌ی الکتروفعال یا همان محصول، در سطح الکتروود منجر به جریان الکتریکی به‌عنوان پاسخ زیست‌حسگر می‌شود. چگالی جریان ایجاد شده در زمان \hat{t} به‌طور صریح از قوانین فیک و فارادی برحسب اکسایش و یا کاهش \hat{P} به دست می‌آید:

$$\hat{i}(\hat{t}) = n_e F D_{\hat{p}} \frac{\partial \hat{P}(\circ, \hat{t})}{\partial \hat{x}}, \quad (8)$$

که n_e تعداد الکترون‌های وارده در انتقال شار است و F ثابت فارادی است [۱۸]. در ادامه برای حل عددی ابتدا پارامترهای اصلی مسئله را به‌صورت زیر بدون بعد می‌کنیم:

$$s = \frac{\hat{S}}{\hat{S}_\circ}, \quad p = \frac{\hat{P}}{\hat{S}_\circ}, \quad x = \frac{\hat{x}}{d}, \quad t = \frac{D_{\hat{S}} \hat{t}}{d^2}, \quad r = \frac{D_{\hat{P}}}{D_{\hat{S}}}, \quad k = \frac{k_m}{\hat{S}_\circ}, \quad \mu = \frac{v_m d^2}{D_{\hat{S}} \hat{S}_\circ}. \quad (9)$$

پارامتر μ در رابطه‌ی (۹)، غلظت سوبسترا در هر نقطه از غشا است و سرعت واکنش آنزیم را با سرعت انتشار در سراسر لایه‌ی آنزیمی می‌سنجد. این پارامتر نقش مهمی در تعیین پارامترهای بهینه مانند ضخامت لایه‌ی آنزیمی ایفا می‌کند. حال با در نظر گرفتن روابط (۹) می‌توان دستگاه معادلات (۲) را به‌صورت زیر بیان کرد:

$$\begin{cases} \frac{\partial s}{\partial t} = \frac{\partial^2 s}{\partial x^2} - \frac{\mu s}{k + s}, \\ \frac{\partial p}{\partial t} = r \frac{\partial^2 p}{\partial x^2} + \frac{\mu s}{k + s}. \end{cases} \quad (10)$$

در زمان شروع فعالیت زیست‌حسگر هیچ سوپسترا و محصولی در لایه آنزیمی نفوذ نکرده است. بنابراین غلظت سوپسترا و محصول صفر است. شرط مرزی برای سوپسترا در سطح الکتروود به دلیل عمل نکردن سوپسترا صفر است. در سطح الکتروود پتانسیل طوری انتخاب می‌شود تا غلظت محصول واکنش صفر بشود. با گذشت زمان سوپسترا درون لایه آنزیمی نفوذ می‌کند و به دلیل قطبش الکتروود غلظت محصول در سطح الکتروود به صفر کاهش می‌یابد. بنابراین شرایط اولیه و مرزی را می‌توان به صورت زیر بیان کرد:

$$\begin{cases} s(x,0) = 0, & p(x,0) = 0, & x \in [0,1), \\ \frac{\partial s}{\partial x}(0,t) = 0, & p(0,t) = 0, & t \in (0,T], \\ s(1,t) = 1, & p(1,t) = 0, & t \in [0,T], \end{cases} \quad (11)$$

که T ، زمان پایانی در نظر گرفته می‌شود.

چگالی جریان (۸) را نیز می‌توان با توجه به روابط (۹) به صورت زیر بازنویسی کرد:

$$i(t) = \frac{i_d}{n_e F D_p \hat{S}_e} = \frac{\partial p(0,t)}{\partial x}. \quad (12)$$

۳- مروری بر روش هم‌مکانی توابع پایه‌ی شعاعی

همان‌طور که قبلاً نیز بیان شد روش هم‌مکانی توابع پایه‌ی شعاعی، روشی بدون شبکه مؤثر برای حل عددی معادلات دیفرانسیل جزئی است. با این روش می‌توان معادله دیفرانسیل مورد نظر را به یک دستگاه معادلات جبری تبدیل کرد. با در نظر گرفتن N نقطه مجزا در دامنه‌ی مسئله، تقریب توابع s و p در (۱۰) را می‌توان به صورت زیر در نظر گرفت:

$$\begin{aligned} s(x,t) &\approx \sum_{j=1}^N \lambda_j(t) \varphi(r_j), \\ p(x,t) &\approx \sum_{j=1}^N \alpha_j(t) \varphi(r_j), \end{aligned} \quad (13)$$

که $\varphi(r_j)$ توابع پایه‌ی شعاعی، $r_j = \|x - x_j\|$ و x_j نقاط مرکزی هستند. تابع شعاعی به کاررفته در این مقاله، تابع چندربعی $\varphi(r,c) = \sqrt{r^2 + c^2}$ است که در آن c یک پارامتر شکل ثابت است و پهنای نسبی توابع پایه‌ی شعاعی را نسبت به مرکزش، توصیف می‌کند [۱۹].

۴- اعمال روش پیشنهادی

در این روش برای حل دستگاه معادلات (۱۰)، ابتدا متغیر زمان را با استفاده از روش اوپلر پس‌رو شبه‌زمانی گسسته‌سازی می‌کنیم. برای این منظور ابتدا بازه‌ی زمانی $[0, T]$ را به تعداد متنهایی گام زمانی به طول Δt تقسیم می‌کنیم. بنابراین در هر گام زمانی، دستگاه معادلات دیفرانسیل زیر را خواهیم داشت:

$$\begin{cases} \frac{S^{n+1} - S^n}{\Delta t} = \frac{\partial^x S^{n+1}}{\partial x^x} - \frac{\mu S^{n+1}}{k + S^n}, \\ \frac{P^{n+1} - P^n}{\Delta t} = r \frac{\partial^x P^{n+1}}{\partial x^x} + \frac{\mu S^{n+1}}{k + S^n}. \end{cases} \quad (14)$$

به‌طوری‌که $S^n \approx s(x, t_n)$ ، $P^n \approx p(x, t_n)$ مقادیر معلوم و $S^{n+1} \approx s(x, t_{n+1})$ و $P^{n+1} \approx p(x, t_{n+1})$ مقادیر مجهولی هستند که در این گام زمانی محاسبه می‌شوند. حال با در نظر گرفتن (۱۳) و مشتق‌گیری نسبت به مکان و ساده‌سازی روابط، دستگاه معادلات (۱۴) را می‌توان به‌صورت زیر نوشت:

$$\begin{cases} \sum_{j=1}^N \lambda_j^{n+1} [-\Delta t \varphi_{xx}(r_{ij}) + (1 + \frac{\mu \Delta t}{k + \sum_{j=1}^N \lambda_j^n \varphi(r_{ij})}) \varphi(r_{ij})] = \sum_{j=1}^N \lambda_j^n \varphi(r_{ij}), \\ \sum_{j=1}^N \alpha_j^{n+1} [\varphi(r_{ij}) - r_1 \Delta t \varphi_{xx}(r_{ij})] - \frac{\mu \Delta t \sum_{j=1}^N \lambda_j^{n+1} \varphi(r_{ij})}{k + \sum_{j=1}^N \lambda_j^n \varphi(r_{ij})} = \sum_{j=1}^N \alpha_j^n \varphi(r_{ij}). \end{cases} \quad (15)$$

سپس با اعمال شرایط مرزی به دستگاه معادلات جبری زیر می‌رسیم:

$$L_\gamma Y^{n+1} = L_\gamma Y^n + C. \quad (16)$$

به‌طوری‌که:

$$L_\gamma = \begin{bmatrix} A & \circ \\ \circ & M D \end{bmatrix}; \quad L_\gamma = \begin{bmatrix} B^\circ \\ \circ & B \end{bmatrix}; \quad C(i) = \begin{cases} \lambda_i, & i = N, \\ \circ, & i \neq N, \end{cases}$$

$$Y^l = [\lambda_1^l, \lambda_\gamma^l, \dots, \lambda_N^l, \alpha_1^l, \alpha_\gamma^l, \dots, \alpha_N^l]^T, \quad l = n, n+1,$$

$$A(i, j) = \begin{cases} \varphi_x(r_{ij}) & i = 1, \quad j = 1, \dots, N, \\ -\Delta t \varphi_{xx}(r_{ij}) + (1 + \frac{\mu \Delta t}{k + \sum_{j=1}^N \lambda_j^n \varphi(r_{ij})}) \varphi(r_{ij}) & i = 2, \dots, N-1, \quad j = 1, \dots, N, \\ \varphi(r_{ij}) & i = N, \quad j = 1, \dots, N, \end{cases}$$

$$D(i, j) = \begin{cases} \varphi(r_{ij}), & i = 1, \quad j = 1, \dots, N, \\ -r \Delta t \varphi_{xx}(r_{ij}) + \varphi(r_{ij}), & i = 2, \dots, N-1, \quad j = 1, \dots, N, \\ \varphi(r_{ij}), & i = N, \quad j = 1, \dots, N, \end{cases}$$

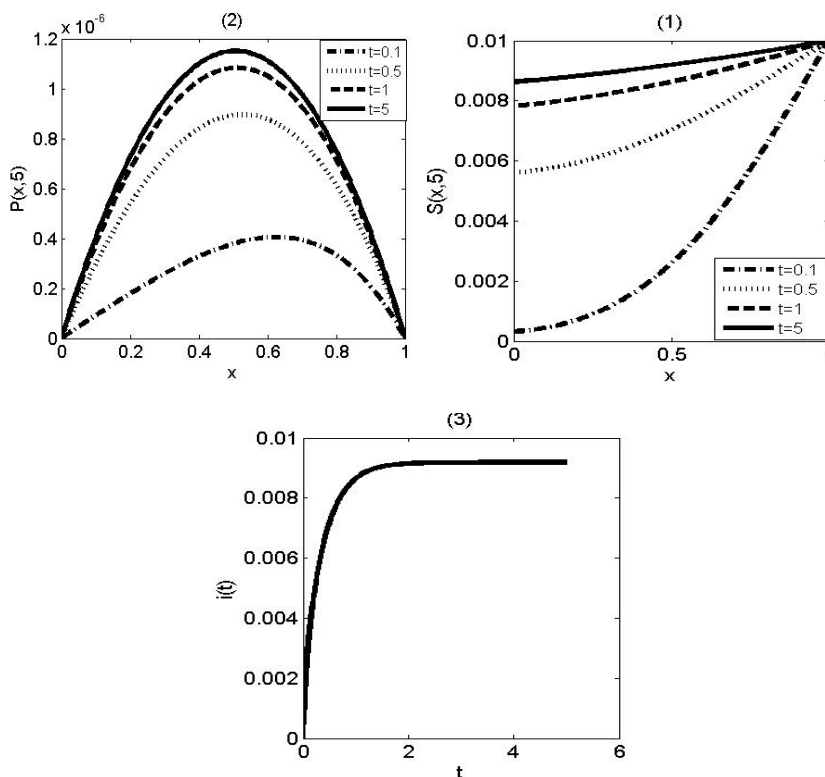
$$M(i, j) = \begin{cases} 0, & i = 1, N, \quad j = 1, \dots, N, \\ \frac{-\mu \Delta t}{k + \sum_{j=1}^N \lambda_j^n \varphi(r_{ij})} \varphi(r_{ij}), & i = 2, \dots, N-1, \quad j = 1, \dots, N, \end{cases}$$

$$B(i, j) = \begin{cases} 0, & i = 1, N, \quad j = 1, \dots, N \\ \varphi(r_{ij}), & i = 2, \dots, N-1, \quad j = 1, \dots, N. \end{cases}$$

با حل دستگاه (۱۶)، ضرایب مجهول Y^{n+1} در هر گام زمانی به دست می‌آید و سپس می‌توان تقریب‌های مناسبی برای توابع S و p در (۱۰) یافت.

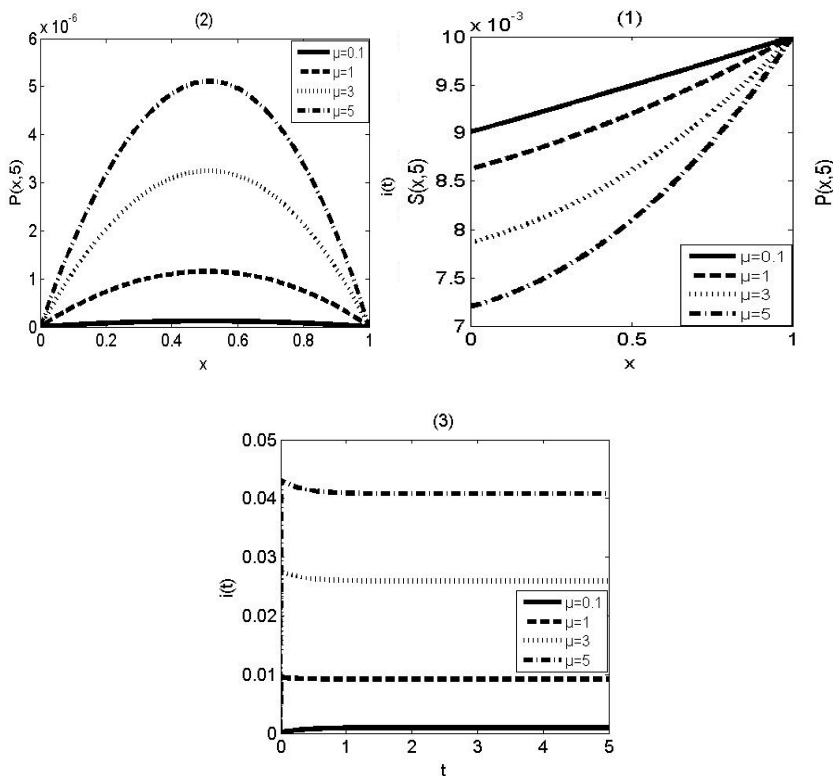
۵- نتایج عددی

در این بخش به بررسی نتایج حاصل از شبیه‌سازی عددی برای معادلات (۱۰) - (۱۲) می‌پردازیم. برای تمام محاسبات $C = 60$ ، $T = 5$ ، $N = 201$ ، $\mu = 1$ ، $r = 100$ ، $k = 10$ و $\Delta t = 0.0005$ فرض شده است. برای شبیه‌سازی عددی ارائه شده از نرم‌افزار متلب استفاده می‌کنیم. در شکل (۱)، نمودار غلظت سوبسترا و محصول برای زمان‌های مختلف، در طول لایه می‌آنزیمی و چگالی جریان در تمام مقادیر زمانی رسم شده است. نتایج مشابه نتایج به دست آمده در [۷ و ۸] است.



شکل (۱): نمودارهای غلظت سوبسترا، غلظت محصول و شدت جریان در زمان‌های مختلف

همان‌طور که مشاهده می‌شود در ابتدا غلظت اولیه‌ی سوبسترا یک است ($S_0 = 1$). با گذشت زمان، مولکول‌های سوبسترا با کاتالیزور واکنش داده و به محصول تبدیل می‌شوند و غلظت سوبسترا کاهش می‌یابد. تغییرات سوبسترا روی سطح الکتروود به صفر میل می‌کند (شکل ۱-۱). غلظت محصول در روی سطح الکتروود و غشای آنزیمی صفر فرض شده است. در حین واکنش، غلظت محصول به دلیل فعالیت آنزیم تا نقطه‌ی معین افزایش می‌یابد، سپس در سطح الکتروود به دلیل واکنش الکتروشیمیایی الکترون‌های آزاد تخلیه شده و تبدیل به سیگنال‌های الکتریکی می‌شوند. با تولید سیگنال، غلظت محصول رو به کاهش می‌گذارد (شکل ۱-۲). در اثر تولید سیگنال‌های الکتریکی، چگالی جریان با گذشت زمان افزایش می‌یابد تا به حالت پایا برسد (شکل ۱-۳). غلظت سوبسترا، محصول و چگالی جریان به پارامتر نفوذ-واکنش μ ، بستگی دارد. μ ، پارامتر اصلی در بیان ویژگی‌های درونی زیست‌حسگر است. با افزایش μ ، غلظت سوبسترا در سراسر لایه‌ی آنزیمی کاهش می‌یابد (شکل ۲-۱) و غلظت محصول افزایش می‌یابد (شکل ۲-۲). در نتیجه افزایش μ ، باعث افزایش چگالی جریان می‌شود (شکل ۲-۳).



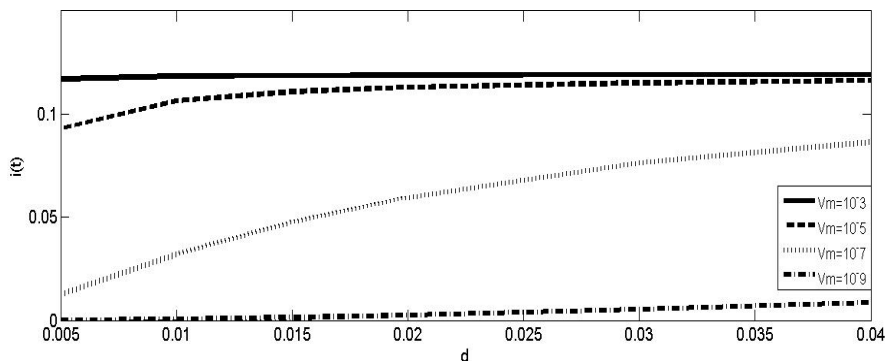
شکل (۲): نمودارهای غلظت سوبسترا، غلظت محصول و چگالی جریان برای مقادیر مختلف μ

جدول (۱): مقایسه‌ی بیشینه سرعت آنزیمی و چگالی جریان

بیشینه سرعت آنزیمی ($mol / cm^3 s$)	10^{-9}	10^{-7}	10^{-5}	10^{-3}
چگالی جریان ($\mu A / cm^2$)	$1/6159 \times 10^{-8}$	$8/6458 \times 10^{-7}$	$1/633 \times 10^{-6}$	$1/1907 \times 10^{-6}$

چگالی جریان برای مقادیر مختلف بیشینه سرعت آنزیمی در جدول (۱) نشان داده شده است. همان طور که در این جدول مشاهده می شود در مقادیر بزرگ تر بیشینه سرعت آنزیمی، چگالی جریان بیشتر است. در شکل (۳)، نمودار چگالی جریان برای ضخامت های مختلف لایه‌ی آنزیمی در مقادیر مختلف بیشینه سرعت رسم شده است. در بیشینه سرعت آنزیمی ثابت، زیست حسگر

با لایه‌ی آنزیمی ضخیم‌تر رفتار پایدارتری از خود نشان می‌دهد. زیرا جریان حالت پایا با تغییر بیشینه‌ی سرعت آنزیمی تغییر نمی‌کند.



شکل (۳): نمودار چگالی جریان در ضخامت‌های مختلف برای $(10^{-3}, 10^{-5}, 10^{-7}, 10^{-9})$ V_{\max}

۶- نتیجه‌گیری

مدل ریاضی زیست‌حسگر تک‌آنزیمی بر پایه واکنش آنزیمی میکائیلیس-منتن برای یافتن رفتار پاسخ آن و مشخص کردن رابطه‌ی چگالی جریان، غلظت سوبسترا و غلظت محصول واکنش با ضریب نفوذ-واکنش بررسی شد. محصول به‌دست‌آمده از مولکول‌های کاتالیز شده‌ی سوبسترا در اثر اکسایش و کاهش، سیگنال‌های الکتریکی در سطح الکترود ایجاد می‌کنند و در نتیجه غلظت سوبسترا کاهش و شدت جریان حاصل از سیگنال‌های الکتریکی افزایش می‌یابد تا به حالت پایا برسد. تغییرات ضریب نفوذ-واکنش به‌عنوان پارامتر اصلی در بیان ویژگی‌های زیست‌حسگر نشان‌دهنده‌ی تغییرات پیش‌بینی شده‌ی غلظت سوبسترا و محصول است. همان‌طور که پیش‌بینی می‌شد با افزایش ضریب نفوذ-واکنش، چگالی جریان افزایش، غلظت سوبسترا در سراسر لایه‌ی آنزیمی کاهش و غلظت محصول واکنش افزایش یافت. همچنین با در نظر گرفتن سینیتیک واکنش مشخص شد که چگالی جریان و بیشینه‌سرعت آنزیمی رابطه مستقیم دارند. یعنی با افزایش بیشینه‌سرعت آنزیمی چگالی جریان نیز افزایش خواهد یافت. یکی دیگر از پارامترهای تأثیرگذار بر شدت جریان زیست‌حسگر، ضخامت لایه‌ی آنزیمی است. در این بررسی مشخص شد که در مقادیر ثابت بیشینه‌سرعت آنزیمی، ضخامت بیشتر لایه آنزیمی تأثیر به‌سزایی در پایداری رفتار زیست‌حسگر دارد.

منابع

- [1] lilammi, M. and Lehtinen, L. (1988). Numerical analysis of a theoretical one-dimensional amperometric enzyme Sensor. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 26, 81-87.
- [2] Milozic, N., Lubej, M., Lakner, M., Znidarsic-Plazl, P. and Plazl, I. (2017). Theoretical and experimental study of enzyme kinetics in a microreactor system with surface-immobilized biocatalyst. *Chemical Engineering Journal*, 313, 374-381.
- [3] Nikhil, B., Pawan, J., Nello, F. and Pedro. E. (2016). Introduction to biosensors. *Essays in Biochemistry*, 60, 1-8.
- [4] Wang, J. (2001). Glucose biosensors: 40 years of advances and challenges. *Electroanalysis*, 13, 983-988.
- [5] Loghambal, S. and Rajendran, L. (2010). Mathematical modeling of diffusion and kinetics in amperometric Immobilized enzyme electrodes. *Electrochimica Acta*, 55, 5230-5238.
- [۶] فضلی‌نژاد، آرمین؛ فتاحی، مسلم؛ جوکار، فرشاد (۱۳۹۷). مدل‌سازی فرآیند واکنش به همراه نفوذ برای آنزیم‌ها در هندسه‌های مختلف کاتالیست‌های زیستی امولسیون شده با استفاده از روش‌های اختلال هموتوپی، تقریب درجه سوم و عددی. نشریه شیمی و مهندسی شیمی ایران، http://www.nsmsi.ir/article_33335.html.
- [7] Kirthiga, O.M. and Rajendran, L.(2015). Approximate analytical solution for non-linear reaction diffusion equation in a mono-enzymatic biosensor involving Michaelis-menten kinetics. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 751, 119-127.
- [8] Baronas, R., Ivanauskas, F. and Kulys, J.(2010). *Mathematical Modeling of Biosensors: an Introduction for Chemists and Mathematicians*. Springer Series on Chemical Sensor and Biosensors.
- [9] Chen, W., Fu, Z.J. and Chen, C.S. (2014). *Recent Advances in Radial Basis Function Collocation Methods*. Springer.
- [10] Lin, J., Reutskiy, S., Chen, C.S. and Lu, J. (2019). A novel method for solving time dependent 2D advection diffusion reaction equations to model transfer in nonlinear anisotropic media. *Communications in Computational Physics*, 26, 233-264.
- [11] Ling-De,S., Zi-Wu, J. and Tong-Song, J. (2016). Numerical method based on radial basis functions for solving reaction-diffusion equations. *IEEE Information Tech. Networking. Electro and Automation Control Conference*. IEEE.

- [12] Mohammadi, M., Mokhtari, R. and Schaback, R. (2014). Meshless method for solving the 2D Brusselator reaction-diffusion system, 101, 113-138.
- [13] Shivanian, E. and Fatahi, H. (2019). Analysis of meshless local radial point interpolant on a model in population dynamics. Computational Methods for Differential Equations, 7, 276-288.
- [14] Shivanian, E. and Jafarabadi, A. (2020). Turing models in the biological pattern formation through spectral meshless radial point interpolation approach. Engineering with Computers, 36, 271-282.
- [۱۵] غضنفری، بهمن؛ شاکرمی، امین (۱۳۹۴). روشی بدون شبکه برای حل عددی مدل ریاضی از مرتبه مشتق کسری تشکیل مویرگ در تومورگزایی. مجله مدل‌سازی پیشرفته ریاضی، دوره ۵، شماره ۱، صص ۱-۱۸.
- [۱۶] شیرزادی، احمد؛ قایدی، شبنم؛ صفرپور، منصور؛ باقری بردی، قربانعلی (۱۳۹۷). جوابهای عددی یک مدل ریاضی از دینامیک پلانکتون-اکسیژن با استفاده از یک روش بدون شبکه. مجله مدل‌سازی پیشرفته ریاضی، دوره ۸، شماره ۲، صص ۷۴-۹۳.
- [17] Abjadian, M. and Taleei, A. (2020). Numerical simulation of the biosensors in a trigger mode based on Michaelis-Menten enzymatic reaction. Journal of Mathematical Modeling, 8, 123-138.
- [18] Baronas, R., Ivanauskas, F., kulys, J. and Sapagovas, M. (2004). Computational modeling of a sensor based on an array of enzyme microreactors. Nonlinear Analysis Modeling and Control, 19, 203-218.
- [19] Fasshauer, G.E. (2007). Meshfree Approximation Methods with Matlab. Interdisciplinary Mathematical Sciences Vol. 6. World Scientific Publishers. Singapore.

Numerical Study of the Effect of Some Mathematical Modeling Parameters of Single Enzyme Biosensor Based on Michaelis-Menten Enzymatic Reaction

Maryam Abjadian, Ameneh Taleei

Department of Applied Mathematics, Shiraz University of Technology,
Shiraz, Iran

Received: July 23 2019

Accepted for publication: July 1 2020

Corresponding author: a.taleei@sutech.ac.ir

© 2020 Published by Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

Abstract

With the development of biosensor technology in various sciences, mathematical modeling of biosensors seems to be an important and necessary issue. In this paper, we present the numerical simulation of the mathematical model of amperometric biosensor based on the enzyme. This model is based on reaction-diffusion equations containing a nonlinear term of the Michaelis-Menten enzymatic reaction. The governing equations are discretized with the multi-quadric radial basis functions collocation method in space variable and semi-implicit backward Euler scheme in time. The effect of the reaction-diffusion parameter on other parameters of the mathematical model and biosensor response is investigated. The direct relationship, the current density with the maximal enzymatic rate, and the coefficient of reaction-diffusion are studied. The more stable effect of biosensor behavior with a thicker of enzyme layer than its similar type with a thinner layer has also been shown. In this study, the maximal enzymatic rate and thickness of the enzymatic layer are considered in the range of 10^{-9} to $10^{-3} \text{ mol} / \text{cm}^3 \text{ s}$ and 0.005 to 0.09 cm , respectively.

Keywords: Biosensor, Radial basis functions collocation method, Reaction - diffusion equation, Michaelis-Menten enzymatic reaction.

Mathematics Subject Classification (2010): 35K57, 65N06, 65N35.



© 2020 by the authors. Licensee SCU, Ahvaz, Iran. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0 license) (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).