

## شبیه سازی عددی زیست حسگر چندلایه با استفاده از روش تفاضل متناهی فشرده

آمنه طالعی\*، راضیه حسن پور، اسماعیل حسام الدینی

دانشکده ریاضی، دانشگاه صنعتی شیراز، شیراز، ایران

a.taleei@sutech.ac.ir

چکیده: پیشرفت زیست حسگرها در علوم مختلف پزشکی، صنایع غذایی، صنایع شیمیایی، تولید محصولات دارویی و غیره موجب گردیده تا مطالعه آنها بسیار حایز اهمیت باشد. در این مقاله، به شبیه سازی عددی مدل زیست حسگر چند لایه با استفاده از روش تفاضل متناهی فشرده می پردازیم.

کلید واژه ها: روش تفاضل متناهی فشرده، زیست حسگر چندلایه، شبیه سازی عددی، معادله نفوذ- واکنش، مدل دو بخشی.

### ۱. مقدمه

زیست حسگرها در سال های اخیر توجه محققان را در طیف گسترده ای از علوم به خود جلب نموده اند [۶]. اساس کار زیست حسگرها تبدیل پاسخ بیولوژیکی به یک پیام است که با شبیه سازی عددی می توان عملکرد زیست حسگر و پیام دریافتی از آن را بدون نیاز به انجام آزمایش های پرهزینه و زمان بر مورد مطالعه قرار داد [۳]. عملکرد زیست حسگرها را اغلب می توان با معادلات دیفرانسیل غیرخطی مدل کرد که حل تحلیلی آنها در بسیاری از موارد به دلیل جمله غیرخطی حاکم بر معادلات تنها در شرایط خاص و با اعمال محدودیت هایی امکان پذیر است [۴]. بنابراین به دلیل محدودیت ها و مشکلاتی که در حل تحلیلی مدل ریاضی زیست حسگر وجود دارد، شبیه سازی عددی عملکرد آنها بسیار حایز اهمیت است. باروناس و همکاران با استفاده از روش تفاضل متناهی به شبیه سازی عددی عملکرد زیست حسگرها پرداخته اند [۳]. ابجدیان و طالعی روش توابع پایه شعاعی را برای شبیه سازی عددی زیست حسگرها مورد بررسی قرار دادند [۱، ۲]. در این مقاله قصد داریم مدل ریاضی زیست حسگر چندلایه را با استفاده از روش تفاضل متناهی فشرده مورد بررسی قرار دهیم.

### ۲. مدل ریاضی زیست حسگر چند لایه

نفوذ سوپسترا و محصول، توسط معادلات نفوذ- واکنش با جمله غیرخطی طرح میکائیلیس- منتن مدل سازی می شود و در هر لایه از زیست حسگر، معادلاتی به صورت زیر خواهیم داشت:

$$\frac{\partial S^{(k)}}{\partial t} = D_S^{(k)} \frac{\partial^2 S^{(k)}}{\partial x^2} - \frac{V_{max}^{(k)} S^{(k)}}{K_M^{(k)} + S^{(k)}}, \quad \frac{\partial P^{(k)}}{\partial t} = D_P^{(k)} \frac{\partial^2 P^{(k)}}{\partial x^2} + \frac{V_{max}^{(k)} S^{(k)}}{K_M^{(k)} + S^{(k)}}, \quad (1)$$
$$x \in (a_{k-1}, a_{k-1} + d_k), \quad a_k = a_{k-1} + d_k, \quad k = 1, 2, \dots, K,$$

که در آن  $k$  نشان‌دهنده شماره لایه آنزیم است و  $d_k$  ضخامت لایه  $k$ ام را نشان می‌دهد. متغیرهای  $S$  و  $P$  به ترتیب متناظر با غلظت سوبسترا و محصول می‌باشند.  $x = a_0$  سطح الکتروود، در حالی که  $x = a_K$  مرز بین غشای آنزیمی و محلول کلی را نشان می‌دهد. با توجه به اینکه عملکرد زیست‌حسگر زمانی آغاز می‌شود که سوبسترا در سطح لایه فوقانی ظاهر شود بنابراین شرایط اولیه زیر را برای سوبسترا خواهیم داشت:

$$S^{(k)}(x, 0) = 0, \quad x \in [a_{k-1}, a_k], \quad k = 1, 2, \dots, K-1, \quad S^{(K)}(a_K, 0) = S_0. \quad (2)$$

از آنجا که در ابتدا هیچ محصولی در کل دامنه وجود ندارد بنابراین داریم:

$$P^{(k)}(x, 0) = 0, \quad x \in [a_{k-1}, a_k], \quad k = 1, 2, \dots, K. \quad (3)$$

در سطح الکتروود شرایط مرزی زیر را داریم:

$$D_S^{(1)} \frac{\partial S^{(1)}}{\partial x} \Big|_{x=0} = 0, \quad P^{(1)}(0, t) = 0. \quad (4)$$

همچنین غلظت سوبسترا و محصول بر روی سطح آنزیم لایه فوقانی در طول عملکرد زیست‌حسگر ثابت است:

$$S^{(K)}(a_K, t) = S_0, \quad P^{(K)}(a_K, t) = 0, \quad t > 0. \quad (5)$$

پاسخ زیست‌حسگر، در حقیقت شارش ماده الکترو فعال یا همان محصول، در سطح الکتروود است که منجر به جریان الکتریکی می‌شود. جریان اندازه‌گیری شده به‌طور صریح از قوانین فیک و فارادی به‌دست می‌آید و متناسب با شیب غلظت محصول در سطح الکتروود می‌باشد که به‌صورت زیر محاسبه می‌شود:

$$i(t) = n_e F D_P \frac{\partial P}{\partial x}(0, t), \quad (6)$$

به‌طوریکه در آن  $F$  ثابت فارادی است و  $n_e$  تعداد الکترون‌هایی است که در انتقال شار نقش دارد.

### ۳. روش تفاضل متناهی فشرده

یکی از نسخه‌های روش تفاضل متناهی که به روش تفاضل متناهی فشرده معروف است امروزه بسیار مورد استفاده قرار گرفته است [۵]. در روش تفاضل متناهی فشرده پیشنهادی، در ابتدا یک شبکه در نظر می‌گیریم که در آن اندازه شبکه با  $h = \frac{L}{\sqrt{\theta+M-1}}$  انتخاب می‌شود و نقاط شبکه به‌صورت زیر هستند:

$$x_0 = 0, \quad x_1 = \theta h, \quad \dots, \quad x_i = (\theta + i - 1)h, \quad i = 2, 3, \dots, M-1, \quad x_M = L. \quad (7)$$

پارامتر  $\theta$  یک مقدار ثابت است که باید تعیین شود و  $M$  تعداد زیر فاصله‌ها در بازه  $[0, L]$  است.

در نقاط داخلی  $(3 \leq i \leq M-3)$ ،  $x_i$ ، مشتق مرتبه دوم  $u_{xx}$  (به‌منظور سادگی  $u''$  می‌نویسیم) به‌وسیله یک طرح تفاضل متناهی فشرده

ضمنی از مرتبه هشت تقریب زده می‌شود:

$$\beta_3 u''_{i-2} + \alpha_3 u''_{i-1} + u''_i + \alpha_3 u''_{i+1} + \beta_3 u''_{i+2} = b_3 \frac{u_{i+2} - 2u_i + u_{i-2}}{4h^2} + a_3 \frac{u_{i+1} - 2u_i + u_{i-1}}{h^2}, \quad (8)$$

که در آن  $\alpha_3 = \frac{344}{1179}$ ,  $\beta_3 = \frac{38\alpha_3 - 9}{214}$ ,  $a_3 = \frac{696 - 1191\alpha_3}{428}$  و  $b_3 = \frac{2454\alpha_3 - 294}{535}$  می‌باشند. اگر در ابتدای بازه شرط مرزی دیریکله داشته باشیم، ابتدا یک طرح تفاضل متناهی فشرده در نقطه  $x_1 = \theta h$  به صورت زیر در نظر گرفته می‌شود:

$$\alpha_1 u''_0 + u''_1 + \beta_1 u''_2 + \gamma_1 u''_3 = b_1 \frac{u_3 - u_1}{h^2} + a_1 \frac{u_2 - u_1}{h^2} - c_1 \frac{u_1 - u_0}{h^2}, \quad (9)$$

که در آن  $\alpha_1, \beta_1, \gamma_1, c_1, b_1, a_1$  و  $\theta \geq 0$  ثابت‌هایی هستند که باید تعیین شوند. برای این کار بسط تیلور هر جمله از معادله (۹) را حول نقطه  $x_1$  می‌نویسیم. با مساوی قرار دادن ضرایب طرفین و در نظر گرفتن  $\theta = \sqrt{\frac{19+4\sqrt{15}}{11}} - 1$  مقادیر مجهول مشابه [۵] به دست می‌آیند. سپس یک طرح تفاضل متناهی فشرده را در نقطه  $x_2 = (\theta + 1)h$  به صورت زیر در نظر می‌گیریم:

$$\alpha_2 u''_0 + \beta_2 u''_1 + u''_2 + \gamma_2 u''_3 + \eta_2 u''_4 = a_2 \frac{u_3 - 2u_2 + u_1}{h^2} + b_2 \frac{u_4 - u_2}{h^2} - c_2 \frac{u_1 - u_0}{h^2}, \quad (10)$$

که در آن با روندی مشابه مقادیر مجهول  $\alpha_2, \beta_2, \gamma_2, \eta_2, a_2, b_2, c_2$  به دست می‌آیند. به طور متقارن در صورت وجود شرایط مرزی دیریکله در انتهای مرز در نقاط  $x_{M-1}$  و  $x_{M-2}$  دو طرح تفاضل متناهی فشرده پیاده‌سازی می‌شود و مقادیر مجهول به طور مشابه محاسبه می‌گردند. در صورت وجود شرایط مرزی نویمان، گسسته‌سازی طبق طرح‌های پیشنهادی [۵] انجام می‌شود و مقادیر مجهول به طریق مشابه به دست می‌آیند.

#### ۴. مدل دو بخشی

از جمله مدل‌های چندلایه می‌توان به مدل دو بخشی اشاره کرد. این مدل شامل دو منطقه لایه آنزیمی و منطقه محدودکننده نفوذ می‌باشد که در لایه آنزیمی، واکنش آنزیمی و همچنین انتقال جرم از طریق نفوذ اتفاق می‌افتد و در منطقه محدودکننده نفوذ فقط انتقال جرم از طریق نفوذ رخ می‌دهد. معادلات حاکم در منطقه لایه آنزیمی به صورت زیر است:

$$\frac{\partial S_e}{\partial t} = D_{S_e} \frac{\partial^2 S_e}{\partial x^2} - \frac{V_{max} S_e}{K_M + S_e}, \quad \frac{\partial P_e}{\partial t} = D_{P_e} \frac{\partial^2 P_e}{\partial x^2} + \frac{V_{max} S_e}{K_M + S_e}, \quad x \in (0, d), \quad t > 0. \quad (11)$$

اندیس  $e$  مشخص کننده لایه آنزیمی و  $d$  ضخامت غشای آنزیمی می‌باشد. در منطقه محدودکننده نفوذ، از آنجا که انتقال جرم فقط از طریق نفوذ رخ می‌دهد در نتیجه معادلات زیر را داریم:

$$\frac{\partial S_b}{\partial t} = D_{S_b} \frac{\partial^2 S_b}{\partial x^2}, \quad \frac{\partial P_b}{\partial t} = D_{P_b} \frac{\partial^2 P_b}{\partial x^2}, \quad x \in (d, d + \delta), \quad t > 0. \quad (12)$$

اندیس  $b$  نشان دهنده لایه نفوذ می‌باشد و  $\delta$  ضخامت لایه نفوذ را نشان می‌دهد. شرایط اولیه و مرزی مطابق شرایط بیان شده در بخش ۲ و با در نظر گرفتن  $K = 2$  می‌باشد. از آنجا که شرایط مرزی مساله تلفیقی از شرایط مرزی دیریکله و نویمان می‌باشد، شبکه‌ای مناسب در نظر می‌گیریم که در آن  $h_2 = \frac{\delta}{2\theta_1 + N - 2}$  و  $h_1 = \frac{L}{(\theta_1 + \theta_2) + M - 2}$  می‌باشند و نقاط شبکه متناسب با آن طراحی می‌شوند. مقادیر  $\theta_1$  و  $\theta_2$

به ترتیب مقادیر به دست آمده برای  $\theta$  در شرایط مرزی دیریکله و نویمان می باشد. توجه شود که گسسته سازی در هر مرز، مطابق طرح های تفاضل متناهی فشرده مربوطه که در بخش قبل معرفی شدند صورت می گیرد. در تمام گسسته سازی ها متغیر زمان با استفاده از طرح کرانک-نیکلسون و متغیر مکان با استفاده از روش تفاضل متناهی فشرده در نظر گرفته می شود. در نقاط داخلی ( $3 \leq i \leq M$ )  $x_i$  در لایه آنزیمی خواهیم داشت:

$$\begin{aligned} & \beta_3 \frac{S_{ei-2}^{n+1} - S_{ei-2}^n}{\Delta t} + \alpha_3 \frac{S_{ei-1}^{n+1} - S_{ei-1}^n}{\Delta t} + \frac{S_{ei}^{n+1} - S_{ei}^n}{\Delta t} + \alpha_3 \frac{S_{ei+1}^{n+1} - S_{ei+1}^n}{\Delta t} + \beta_3 \frac{S_{ei+2}^{n+1} - S_{ei+2}^n}{\Delta t} \\ & = D_{Se} b_3 \frac{S_{ei-2}^{n+1} - 2S_{ei-1}^{n+1} + S_{ei+2}^{n+1}}{\lambda h^2} + D_{Se} b_3 \frac{S_{ei-2}^n - 2S_{ei-1}^n + S_{ei+2}^n}{\lambda h^2} + D_{Se} a_3 \frac{S_{ei-1}^{n+1} - 2S_{ei}^{n+1} + S_{ei+1}^{n+1}}{2h^2} \\ & + D_{Se} a_3 \frac{S_{ei-1}^n - 2S_{ei}^n + S_{ei+1}^n}{2h^2} - \frac{V_{max} S_{ei}^{n+1}}{K_M + S_{ei}^{n+1}}. \end{aligned} \quad (13)$$

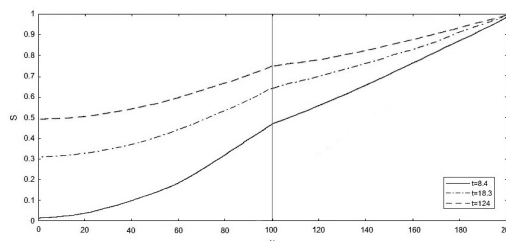
گسسته سازی غلظت محصول نیز به طریق مشابه انجام می شود. در نقاط داخلی ( $x_{M+1} \leq x_i \leq x_{M+N}$ ) در لایه نفوذ خواهیم داشت:

$$\begin{aligned} & \beta_3 \frac{S_{bi-2}^{n+1} - S_{bi-2}^n}{\Delta t} + \alpha_3 \frac{S_{bi-1}^{n+1} - S_{bi-1}^n}{\Delta t} + \frac{S_{bi}^{n+1} - S_{bi}^n}{\Delta t} - \alpha_3 \frac{S_{bi+1}^{n+1} - S_{bi+1}^n}{\Delta t} + \beta_3 \frac{S_{bi+2}^{n+1} - S_{bi+2}^n}{\Delta t} \\ & = D_{Sb} b_3 \frac{S_{bi-2}^{n+1} - 2S_{bi-1}^{n+1} + S_{bi+2}^{n+1}}{\lambda h^2} + D_{Sb} b_3 \frac{S_{bi-2}^n - 2S_{bi-1}^n + S_{bi+2}^n}{\lambda h^2} + D_{Sb} a_3 \frac{S_{bi-1}^{n+1} - 2S_{bi}^{n+1} + S_{bi+1}^{n+1}}{2h^2} \\ & + D_{Sb} a_3 \frac{S_{bi-1}^n - 2S_{bi}^n + S_{bi+1}^n}{2h^2}. \end{aligned} \quad (14)$$

به همین طریق گسسته سازی غلظت محصول نیز انجام می گردد. گسسته سازی ها در مرز نیز مطابق با شرایط مرزی مربوطه صورت می گیرد.

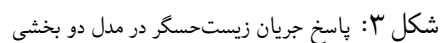
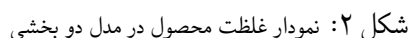
## ۵. نتایج عددی

در این بخش به بررسی نتایج حاصل از شبیه سازی عددی مدل دو بخشی می پردازیم. در محاسبات انجام شده  $d = 100$ ,  $\delta = 100$ ,  $V_{max} = 10$  و  $K_M = 100$ ,  $S_0 = 1$ ,  $D_{Sb} = D_{Pb} = 600$ ,  $D_{Se} = D_{Pe} = 300$  نمودار غلظت سوبسترا در مدل دو بخشی را نشان می دهد. چنانچه در شکل ۱ مشاهده می شود به دلیل خطی بودن معادلات (۱۲)



شکل ۱: نمودار غلظت سوبسترا در مدل دو بخشی

نمودار غلظت سوبسترا در لایه نفوذ تقریباً خطی می باشد. همان طور که مشاهده می شود روی سطح لایه آنزیمی، غلظت سوبسترا برابر با غلظت اولیه می باشد. شکل ۲ نمودار غلظت محصول در مدل دو بخشی در زمان های مختلف را نشان می دهد. خطی بودن نمودار غلظت محصول در لایه نفوذ قابل مشاهده است. همان طور که مشاهده می شود غلظت محصول روی سطح الکتروود و غشای آنزیمی صفر فرض شده است. شکل ۳ نیز پاسخ



## مراجع

- [۱] ابجدیان، مریم، طالعی، آمنه (۱۳۹۹)، «بررسی عددی اثر برخی پارامترهای مدل سازی ریاضی زیست حسگر تک آنزیمی بر پایه واکنش آنزیمی میکائیلیس-متن»، مجله مدل سازی پیشرفته ریاضی، شماره ۱۰ (۲)، ۴۳۹-۴۵۲.
- [2] M. Abjadian and A. Taleei, "Numerical simulation of the biosensors in a trigger mode based on Michaelis-Menten enzymatic reaction, " Journal of Mathematical Modeling, vol. 8, pp. 123-138, 2020.
- [3] R. Baronas , F. Ivanauskas , J. Kulys and M. Sapagovas, "Mathematical Modeling of Biosensors: An Introduction for Chemists and Mathematicians", Springer Series on Chemical Sensors and Biosensors , 2010.
- [4] Eswari A. and L. Rajendran, "Analytical solution of steady state current at a microdisk biosensor", Journal of Electroanalytical Chemistry, vol. 641, pp. 35-44, 2010.
- [5] Han F. and Dai W., "New higher-order compact finite difference schemes for 1D heat conduction equations", Applied Mathematical Modeling, vol. 37, pp. 7940-7952, 2013.
- [6] B. Nikhil, J. Pawan, F. Nello and E. Pedro , "Introduction to Biosensors", Essayes in Biochemistry, vol. 60, pp. 1-8, 2016.



## Numerical Simulation of Multilayer Biosensor by Using Compact Finite Difference Method

Ameneh Taleei, Razieh Hasanpoor, Esmail Hesameddini

Faculty of Mathematics, Shiraz University of Technology, Shiraz, Iran

a.taleei@sutech.ac.ir

**Abstract**— The development of biosensors in various medical sciences, food industry, chemical industry, production of pharmaceutical and etc, has made their study very important. In this paper, we present the numerical simulation of multilayer biosensors by using compact finite difference method.

**Keywords**—compact finite difference method, multilayer biosensor, simulation, two compartment model, reaction- diffusion equation.