

## Modelling of Sandwich-Type Amperometric Micro-Biosensor with Perforated Membrane

A. Noghrehabadi<sup>1\*</sup>, M.H. Heidarshenas<sup>2</sup>, R. Bahoosh<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Associate Professor, Department of Mechanical Engineering, Engineering Faculty, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

<sup>2</sup> MS.D Student, Department of Mechanical Engineering, Engineering Faculty, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

<sup>3</sup> Assistant Professor, Department of Mechanical Engineering, Engineering Faculty, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

Receipt in the online submission system: 31 December 2016, received in revised form: 6 August 2017, accepted: 25 August 2017

---

### Abstract

A two-dimensional-in-space mathematical model of amperometric micro biosensors with selective and perforated membranes has been proposed and analyzed. The model involves the geometry of micro or nano meter holes partially or fully filled with an enzyme. The model is based on a system of the reaction-diffusion equations containing a nonlinear term related to the Michaelis-Menten enzymatic reaction. In this study, in order to generate general equation, first, dimensionless parameters are introduced and then by replacing them into governing equation are converted to dimensionless equations. The general equations have been solved numerically in 2D space. Using numerical simulation of the biosensor action, the influence of the geometry of the holes as well as of the filling level of the enzyme in the holes on the biosensor response was investigated. For this purpose three different geometries including cylindrical, upright circular and downright circular cone for cavities are considered and the impact of these geometries on the response of the biosensor in different levels of enzyme are obtained. Biosensor's respond based on rate of enzyme level variations to slope of the cone variations are determined. In the biosensor, as the level of enzyme rises in all three geometries, the biosensor output current increases. Under the same conditions, the sensitivity of biosensor in upright circular cone is more than the other two geometries and increases with a decrease in conical gradient. As long as the enzymatic properties are the same, the more biosensor's number, the more sensitivity. Moreover, a concept known as reduced dimensionless current is introduced by providing and calculating dimensionless current in the biosensor.

**Key words:** *Modelling, Simulation, Biosensor, Dimensionless reduced current*

---

#### \*Corresponding author

Address: Mechanic Department, Engineering Faculty, Shahid Chamran university of Ahvaz, P.O. Box: 6135743337 Ahvaz, Iran

Tel: +98-61-33336642

Fax: +98-61-33336642

E-mail: [noghrehabai@scu.ac.ir](mailto:noghrehabai@scu.ac.ir)

## مدل سازی میکرو بایوحسگر آمپرسنج ساندویچی با لایه حفره دار

امین رضا نقره آبادی<sup>۱\*</sup>، محمد حسین حیدر شناس<sup>۲</sup>، رضا باهوش کازرونی<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> دانشیار، گروه مهندسی مکانیک، دانشکده مهندسی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز  
<sup>۲</sup> دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه مهندسی مکانیک، دانشکده مهندسی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز  
<sup>۳</sup> استادیار، گروه مهندسی مکانیک، دانشکده مهندسی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز

تاریخ ثبت در سامانه: ۱۳۹۵/۱۰/۱۱، بازنگری: ۱۳۹۶/۵/۱۵، پذیرش قطعی: ۱۳۹۶/۶/۳

### چکیده

مدل ریاضی دوبعدی میکرو بایوحسگر ساندویچی با لایه های حفره دار و انتخابی، ارائه و تحلیل شده است. مدل بایوحسگر حاضر شامل حفره هایی در ابعاد میکرو یا نانومتر است، که به صورت کامل یا بخشی از آن ها توسط آنزیم پر شده است. این مدل براساس سیستم معادلات واکنش- نفوذ، ارائه شده است. معادلات حاکم بر بایوحسگر ساندویچی حفره دار با در نظر گرفتن واکنش آنزیمی میکائیلیس- منتن، استخراج شده است و جملات غیرخطی مربوط به این اثر در نظر گرفته شد. با استخراج معادلات حاکم، تأثیر هندسه حفره و سطح آنزیم در آن، بر پاسخ بایوحسگر بررسی شد. در ادامه، معادلات با معرفی پارامترهای بی بعد مناسب در حالت کلی بی بعد شده ارائه شدند. سپس، معادلات حاکم به همراه شرایط مرزی آن ها، با استفاده از کد المان محدود در دو بعد حل شد. برای این منظور، سه هندسه متفاوت استوانه ای، مخروطی بالارونده و مخروطی پایین رونده برای حفره ها در نظر گرفته شد و تأثیر این هندسه ها بر پاسخگویی بایوحسگر، در سطوح مختلف آنزیم مطالعه شد. پاسخ بایوحسگر، براساس تغییرات سطح آنزیم و تغییرات شیب مخروط استخراج شد. در بایوحسگر، با افزایش سطح آنزیم برای هر سه هندسه، جریان خروجی از بایوحسگر افزایش می یابد. در شرایط یکسان، حساسیت شناسایی آنزیم برای هندسه مخروطی بالارونده، از دو هندسه دیگر بیشتر است و با کاهش شیب مخروط، این حساسیت بیشتر می شود. در خواص آنزیمی یکسان، بایوحسگری با عدد بایوحسگر بزرگ تر، حساسیت بیشتری دارد. در نهایت، با ارائه و محاسبه جریان بی بعد در بایوحسگر، مفهومی با عنوان جریان بی بعد کاهیده، برای مقایسه میان کارایی بایوحسگرها معرفی شد.

**کلیدواژه ها:** مدل سازی، شبیه سازی، بایوحسگر، جریان بی بعد کاهیده

\* نویسنده مسئول

نشانی: گروه مکانیک، دانشکده مهندسی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران، کد پستی: ۶۱۳۵۷۴۳۳۳۷

تلفن: ۳۳۳۳۶۶۴۲ (۶۱) ۹۸+

دورنگار: ۳۳۳۳۶۶۴۲ (۶۱) ۹۸+

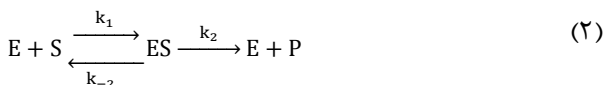
پست الکترونیکی: noghrehabadi@scu.ac.ir

## ۱- مقدمه

بایوحسگرهای ساندویچی بررسی کردند. باروناس و همکاران [۱۳]، بایوحسگر با لایه حفره‌داری را بررسی کردند، که فرض شده بود حفره‌های آن به‌طور کامل با آنزیم پر شده‌اند. هدف تحقیق حاضر، ارائه مدلی از بایوحسگر با شکل حفره‌های مختلف است که در آن الزاماً حفره‌ها پر از آنزیم نیستند. برای این منظور، از مدل غیرخطی واکنش آنزیمی میکائیلیس-منتن استفاده شده است. سه هندسه استوانه، مخروط بالارونده و مخروط پایین‌رونده، به‌عنوان سه نمونه هندسی، بررسی خواهند شد. در مدل ارائه‌شده، می‌توان رفتار بایوحسگر را به‌صورت دقیق‌تر بررسی کرد و پاسخگویی بایوحسگر را در سطوح مختلف آنزیم درون حفره ارزیابی کرد. در قسمت نتایج، می‌توان تأثیر هر یک از این پارامترها را بر کارکرد بایوحسگر مشاهده کرد.

## ۲- مواد و روش‌ها

یکی از ساده‌ترین و بهترین مدل‌های شناخته‌شده برای سینتیک آنزیم، مدل میکائیلیس - منتن است، که در سال ۱۹۱۳ ارائه شد [۱۴]. در این مدل، آنزیم بایومولکول، هدف را جذب می‌کند و در فرآیندی برگشت‌پذیر به شکل مرکب آنزیم-بایومولکول تبدیل می‌شود (با نرخ واکنش ثابت  $k_1$  و نرخ واکنش  $k_{-1}$  برای فرآیند برگشت). شکل مرکب آنزیم نیز در واکنشی (با نرخ ثابت  $k_2$ ) و در فرآیند غیربرگشت‌پذیر، محصول واکنشی را تولید و آنزیم را بازتولید می‌کند. چند درصد برگشت‌پذیری در فرآیند تولید محصول وجود دارد؛ با این حال، در بیشتر موارد (و در سینتیک میکائیلیس - منتن) از آن صرف‌نظر می‌کنند. در این مدل می‌توان واکنش را به‌صورت زیر نشان داد:



تا زمانی که مقدار زیادی از بایومولکول هدف، مصرف نشده باشد، شرط ثابت بودن غلظت شکل ترکیبی آنزیم، پابرجاست. در این صورت، غلظت تولید محصول آنزیم با استفاده از رابطه زیر قابل محاسبه است [۲۰]:

$$\frac{\partial e_s}{\partial t} = k_1 e_s - (k_2 + k_{-1}) e_s = 0 \quad (2)$$

که  $s$  و  $e_s$  به ترتیب غلظت  $S$  و  $ES$  هستند. در واقع  $e_s$  غلظت محصول واکنش آنزیم بوده، که از رابطه دیفرانسیلی (۲) به‌دست می‌آید. با فرض غلظت اولیه آنزیم به‌صورت  $e_0$  و

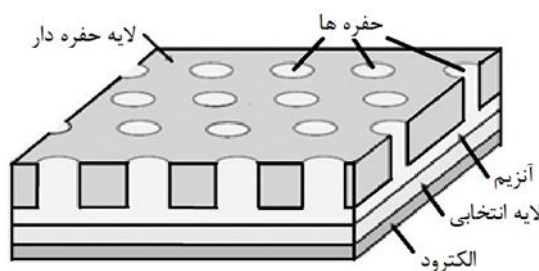
بایوحسگرها، حسگرهایی هستند که مختص تشخیص پروتئین، مولکول‌های دی‌ان‌ای و ذرات بایو هستند و می‌توان به‌وسیله آن‌ها بیماری‌هایی از قبیل سرطان سینه و سرطان پروستات و احتمال سکت قلبی، را با سرعت و دقت بسیار بالا تشخیص داد [۱]. استفاده از بایوحسگرهای مجهز به مؤلفه‌های دریافت، شناسایی و کمیت‌سنجی مستقیم، برای پیشرفت در شناسایی و تشخیص سریع و به‌موقع بیماری‌ها، امری ضروری است. بایوحسگرها نوعی حسگر هستند، که از ترکیب دو المان ساخته می‌شوند. المان بایولوژیکی که به‌طور معمول آنزیم است و وظیفه شناسایی محلول نمونه را دارد. المان دوم میدل است، که سیگنال‌های حاصل از واکنش‌های آنزیمی را به سیگنال الکتریکی تبدیل می‌کند [۲]. بایوحسگرهایی که با اندازه‌گیری جریان کار می‌کنند، را بایوحسگرهای آمپرسنجی<sup>۱</sup> می‌نامند. این حسگرها به‌عنوان حسگرهای قابل اطمینان، به‌نسبت ارزان و با حساسیت بالا شناخته می‌شوند و از آنها برای اهداف صنعتی و پزشکی و محیطی، استفاده می‌شود [۴، ۵].

بایوحسگرهای تشخیص آنزیم، اهمیت زیادی در تشخیص و نمایش نشانه‌های نمونه‌های بالینی، محیطی و غذایی دارند [۶، ۷]. رومرو و همکاران [۸]، یک مدل ریاضی بایوحسگر ساندویچی را ارائه دادند و با حل کردن آن و مقایسه نتایج به‌دست‌آمده با داده‌های تجربی، مدل ریاضی ارائه‌شده را اعتبارسنجی کردند. آن‌ها از سیستم پینگ‌پنگی برای جمع‌آوری آنزیم‌ها استفاده کردند. کوتزیان و همکاران [۹]، بایوحسگرهای ساندویچی کربن‌داری را بررسی کردند که در آن‌ها، از اکسیدهای خانواده پلاتین به‌عنوان کاتالیزور استفاده شده بود. آن‌ها از میان تمام اکسیدهای فلزی که مطالعه کرده بودند، اکسید ایریدیم<sup>۱</sup> را به‌عنوان بهترین اکسید معرفی کردند؛ زیرا استفاده از این اکسید، باعث کاهش ولتاژ کاری حسگر (ولتاژی نزدیک به 0.2v) می‌شد.

سیافولیس و همکاران [۱۰]، از بایوحسگری با غشاهایی از جنس پلی‌کربنات، برای تشخیص ال-فوکوس<sup>۳</sup> در ادرار استفاده کردند. عزیز [۱۱]، تأثیر نفوذپذیری و انتشار در غشا را بر عملکرد بایوحسگر بررسی کرد. روسوختی و همکاران [۱۲]، اثر غشاهای چندلایه شارژکننده را بر عملکرد

<sup>۱</sup> Amperometric Biosensor<sup>۲</sup> IrO<sub>2</sub><sup>۳</sup> I-fucose

مکانیزیم شناسایی بایومولکول و واکنش‌های آنزیمی درون آن، انرژی آزاد می‌شود. این انرژی در سطح لایه شماره 3، که این سطح همان الکتروود است، به وسیله مبدل به جریان الکتریکی تبدیل می‌شود. همان‌طور که ذکر شد، لایه حفره‌دار از آنزیم پر شده است. اینکه سطح پر شدن آنزیم در حفره، چه تأثیری بر عملکرد بایوحسگر دارد و شکل هندسی این حفره می‌تواند چه اثری بر کارکرد بایوحسگر بگذارد، سؤال است که موضوع پژوهش حاضر است.



شکل (۱) - ساختار کلی بایوحسگر

به دلیل توزیع یکنواخت حفره‌ها در لایه، می‌توان تمام بایوحسگر را به منشورهای شش‌وجهی مشابه تقسیم کرد [۱۸]. می‌توان برای ساده‌سازی در بررسی بایوحسگر، با در نظر گرفتن یکی از این منشورها و با توجه به متقارن بودن ناحیه حفره‌ها حول یک محور دایروی، هندسه‌ای شامل یک حفره به عنوان سلول واحد<sup>۱</sup> در نظر گرفت. همچنین به علت وجود تقارن در سلول واحد، می‌توان آن را به صورت تقارن محوری، مدل و تحلیل کرد.

از دوران سلول واحد حول محور عمودی Z، یکی از حفره‌ها در شکل 1 ایجاد می‌شود. در شکل 2،  $\Omega_1$  معرف لایه انتخابی،  $\Omega_2$  ناحیه آنزیم،  $\Omega_3$  لایه نفوذ خارجی، شعاع الکتروود،  $a_1$  شعاع (شعاع استوانه و در هندسه مخروطی، شعاع قاعده مخروط) حفره‌ها،  $b_1$  ضخامت لایه انتخابی،  $b_2 - b_4$  ضخامت لایه حفره‌دار و  $b_5 - b_4$  ضخامت لایه نفوذ است. همچنین فرض می‌شود که حفره‌ها، به طور کامل پر از آنزیم نیستند.  $b_3$ ، سطح آنزیم درون حفره‌ها را نشان می‌دهد.

شکل (۲-ا)، هندسه مخروط پایین‌رونده برای حفره را نشان می‌دهد. شکل (۲-ب)، نشان‌دهنده هندسه مخروط بالا‌رونده برای حفره و شکل (۲-ج)، بیانگر هندسه استوانه‌ای برای حفره است.

جایگذاری عبارت  $e = e_0 - e_s$  در رابطه (۲)، می‌توان نرخ تولید محصول v را به این صورت نوشت:

$$\frac{\partial p}{\partial t} = v = k_2 e_s = \frac{k_2 e_0 s}{\frac{k_2 + k_{-1}}{k_1} + s} = \frac{V_m s}{k_m + s} \quad (3)$$

در رابطه (۳)، وقتی که  $e_0 = e_s$ ، یعنی غلظت محصول ترکیبی ES با غلظت اولیه بایومولکول هدف برابر باشد، سرعت واکنش در حالت اشباع غلظت محلول است. حالت اشباع به حالتی گفته می‌شود، که تمام آنزیم‌ها در واکنش شرکت کرده باشند و از تمام سطح فعالشان استفاده کنند. در این حالت،  $V_m = k_2 e_s$  و  $k_m = \frac{k_2 + k_{-1}}{k_1}$  ثابت میکائیلیس منتن است و برای هر آنزیمی، مقدار ثابتی دارد.

نفوذ، دومین پدیده فیزیکی است که در بررسی بایوحسگر مورد توجه است. نفوذ با معادلات دیفرانسیل (۴) توصیف می‌شود. این معادلات، بیانگر انتقال جرم هستند که در فرآیند نفوذ، اتفاق می‌افتد. برای نفوذ در دو بعد یا بیشتر، می‌توان این فرآیند در طول زمان را با قانون دوم فیک به صورت زیر بیان کرد:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \Delta c \quad (4)$$

که در آن t زمان،  $\Delta$  اپراتور لاپلاس، c غلظت مؤلفه c و D ضریب نفوذ مؤلفه c است. در حالت کلی، می‌توان ضریب نفوذ را یک تابع فرض کرد؛ ولی برای بایوحسگر، با توجه به اندازه مولکول، دما، فشار و سایر خصوصیات، ثابت فرض می‌شود. واضح است که ضریب نفوذ بزرگ‌تر، معرف نفوذ بهتر است؛ همچنین ضریب نفوذ کم، معرف فرآیند نفوذ بدتر و مقاومت بیشتر است.

در این مسئله، فرض می‌شود که ضخامت لایه حفره‌دار و لایه انتخابی در بایوحسگر، بسیار کمتر از طول و عرض بایوحسگر باشد و لایه انتخابی، ضخامت یکنواختی دارد. بایوحسگرها در عمل از لایه‌ها و حفره‌هایی مانند شکل ۱، تشکیل شده‌اند. حفره‌ها به وسیله استوانه‌ها و مخروط‌های مشابه با توزیع یکنواخت، تولید می‌شوند و در اینجا نیز به همین ترتیب، مدل شده‌اند.

شکل ۱، شماتیک یک بایوحسگر را نشان می‌دهد. لایه ۱، بیانگر آنزیم است. هنگامی که بایوحسگر در معرض بایومولکول هدف قرار می‌گیرد، بایومولکول هدف را به وسیله آنزیم و از طریق نفوذ، وارد لایه شماره 2 می‌کند. در این لایه، با توجه به

<sup>1</sup> Unit cell

انتقال جرم، ناشی از نفوذ ذرات حاصل از واکنش آنزیمی است، که توسط رابطه (۵) تعریف می‌شود [۲، ۳]:



در این واکنش، آنزیم و بایومولکول هدف، در یک واکنش برگشت پذیر ترکیب می‌شوند و شکل ترکیبی آنزیم-بایومولکول را تشکیل می‌دهند [۱۵]. این شکل ترکیبی در واکنش بعدی، به دو قسمت محصول واکنش آنزیمی و آنزیم تقسیم می‌شود. در این مدل واکنش آنزیمی، آنزیم بازتولید می‌شود. در ناحیه  $\Omega_3$ ، نیز تنها انتقال جرم از طریق نفوذ وجود دارد. در این ناحیه، ذرات محصولات واکنش حضور دارند و با نفوذ در ناحیه  $\Omega_3$  منتقل می‌شوند.

در عمل، حجم محلول مورد آزمایش خیلی بیشتر از اندازه بایوحسگر است؛ از این رو می‌توان فرض کرد که حجم محلول مورد آزمایش به قدری بزرگ است که بتوان از تغییر غلظت آن در طول واکنش، صرف نظر کرد. همچنین تا زمانی که بایومولکول زیادی مصرف نشده باشد، می‌توان فرض کرد که غلظت ماده ترکیبی آنزیم-بایومولکول، در سراسر واکنش ثابت است. زمان کوتاهی برای پایدار شدن بایوحسگر نیاز است؛ پس می‌توان در مدل سازی رفتار بایوحسگر، از تغییر غلظت ES صرف نظر کرد [۱۶، ۱۷]. با ثابت فرض کردن غلظت ماده ترکیبی، می‌توان از رابطه (۲) استفاده کرد تا نرخ بیشینه واکنش آنزیمی را به دست آورد. با همین فرض و به تبعیت از پژوهش [۱۸]، می‌توان نرخ بیشینه واکنش آنزیمی را از رابطه (۲) محاسبه کرد. بنابراین، با توجه به مدل نشان داده شده در شکل ۲، دینامیک عملکرد بایوحسگر از لحظه شروع فرآیند ( $t > 0$ ) با سیستم معادلات واکنش - نفوذ، به صورت زیر توصیف می‌شود:

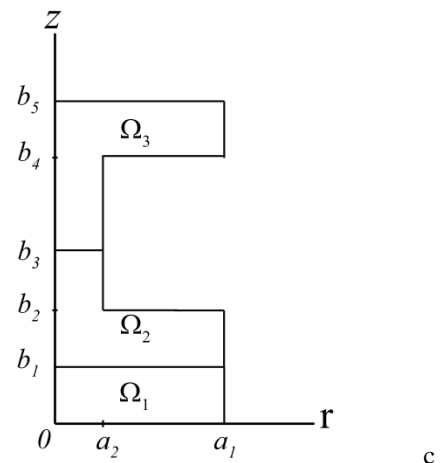
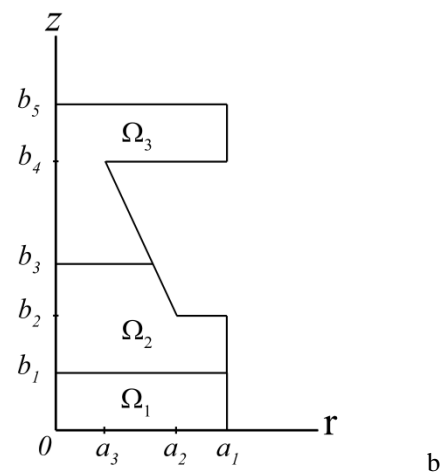
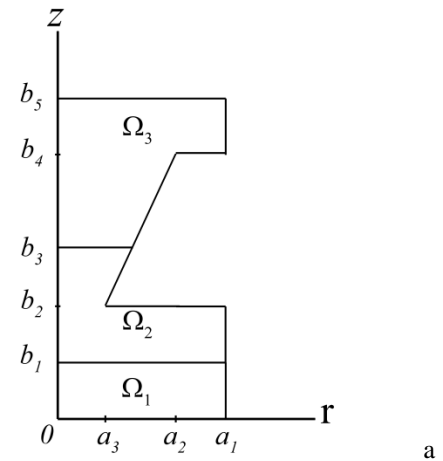
$$\frac{\partial P_1}{\partial t} = D_1 \Delta P_1, \quad (r, z) \in \Omega_1 \quad (a-6)$$

$$\frac{\partial P_2}{\partial t} = D_2 \Delta P_2 + \frac{V_{max} S_2}{k_m + S_2}, \quad (r, z) \in \Omega_2 \quad (b-6)$$

$$\frac{\partial S_2}{\partial t} = D_2 \Delta S_2 - \frac{V_{max} S_2}{k_m + S_2}, \quad (r, z) \in \Omega_2 \quad (c-6)$$

$$\frac{\partial S_3}{\partial t} = D_3 \Delta S_3, \quad \frac{\partial P_3}{\partial t} = D_3 \Delta P_3 \quad (r, z) \in \Omega_3 \quad (d-6)$$

که  $\Delta$  اپراتور لاپلاس،  $P_i = P_i(r, z, t)$  غلظت محصول واکنش،  $S_j = S_j(r, z, t)$  غلظت سابسترات،  $V_{max}$  بیشترین نرخ واکنش آنزیمی و  $k_m$  ثابت میکائلیس است ( $i = 1, 2, 3, j = 2, 3$ ). آنزیم در واکنش رابطه (۱)، به عنوان



شکل (۲) - نمایشی از سلول واحد (a) هندسه مخروط پایین رونده (b) هندسه مخروط بالا رونده (c) هندسه استوانه ای

## ۲-۱- مدل ریاضی

مدل ریاضی بایوحسگر با لایه حفره دار و انتخابی (شکل ۱ و ۲) را می‌توان در محیط دوبعدی متقارن محوری و با در نظر گرفتن سه ناحیه، فرمول بندی کرد. سه ناحیه به ترتیب عبارتند از: لایه انتخابی  $\Omega_1$ ، ناحیه آنزیم  $\Omega_2$  و لایه نفوذ خارجی  $\Omega_3$ . در لایه انتخابی، تنها انتقال جرم وجود دارد. این

بزرگ فرض می‌شود که انتقال ذرات بایومولکول هدف از این محلول به درون بایوحسگر، موجب تغییر در آن نشود؛ در نتیجه غلظت محصول واکنش و بایومولکول، ثابت است ( $t > 0$ ).

$$P_3(r, b_5, t) = 0, \quad S_3(r, b_5, t) = S_0 \quad r \in [0, a_2] \quad (9)$$

$$\frac{\partial P_1}{\partial r} \Big|_{r=0} = \frac{\partial P_1}{\partial r} \Big|_{r=a_2} = 0 \quad (10)$$

شرایط مرزی برای مرزهای متقارن سلول واحد و لایه حفره-دار شرط عدم نفوذ اعمال شد.

$$(b_1 \leq z \leq b_2)$$

$$\frac{\partial P_2}{\partial r} \Big|_{r=0} = \frac{\partial P_2}{\partial r} \Big|_{r=a_2} = 0, \quad \frac{\partial S_2}{\partial r} \Big|_{r=0} = \frac{\partial S_2}{\partial r} \Big|_{r=a_2} = 0 \quad (a-11)$$

$$(b_4 \leq z \leq b_5)$$

$$\frac{\partial P_3}{\partial r} \Big|_{r=0} = \frac{\partial P_3}{\partial r} \Big|_{r=a_2} = 0, \quad \frac{\partial S_3}{\partial r} \Big|_{r=0} = \frac{\partial S_3}{\partial r} \Big|_{r=a_2} = 0 \quad (b-11)$$

$$(b_2 \leq z \leq b_3)$$

$$\frac{\partial P_2}{\partial z} \Big|_{z=b_2} = \frac{\partial S_2}{\partial z} \Big|_{z=b_2} = 0, \quad (a_1 < r < a_2) \quad (c-11)$$

$$(b_3 \leq z \leq b_4)$$

$$\frac{\partial P_3}{\partial z} \Big|_{z=b_4} = \frac{\partial S_3}{\partial z} \Big|_{z=b_4} = 0, \quad (a_1 < r < a_2) \quad (d-11)$$

روی مرز بین دو ناحیه، به دلیل وجود ضریب نفوذ متفاوت در دو سمت مرز، باید شرایط مرزی برای هر دو ذره محصول واکنش آنزیمی و بایومولکول هدف، تعریف شود. برای شرایط مرزی تطابق<sup>۱</sup> در مرز میان دو ناحیه، می‌توان فرض کرد که غلظت بایومولکول هدف و محصول واکنش آنزیمی در هر دو سمت مرز برابر است. از قانون بقای جرم نیز می‌توان نتیجه گرفت، که شار ذرات روی مرز در دو سمت ناحیه با یکدیگر برابر است. می‌تواند این فرضیات را در قالب شرایط مرزی تطابق، به صورت رابطه زیر نوشت.

$$S_2 = S_3 \quad (r, z) \in \Gamma_3, \quad D_2 \frac{\partial S_2}{\partial z} \Big|_{\Gamma_2} = D_3 \frac{\partial S_3}{\partial z} \Big|_{\Gamma_2}$$

$$P_i = P_{i+1} \quad (r, z) \in \Gamma_i, \quad D_i \frac{\partial P_i}{\partial z} \Big|_{\Gamma_i} = D_{i+1} \frac{\partial P_{i+1}}{\partial z} \Big|_{\Gamma_i} \quad i = 1, 2 \quad (12)$$

معادلات حاکم و شرایط مرزی و اولیه شماره (۶) تا (۱۲)، تشکیل یک مسئله مقدار مرزی را می‌دهند، که رفتار بایوحسگر را مدل می‌کند.

کاتالیزور استفاده می‌شود؛ به این صورت که بایومولکول هدف، جذب سطح فعال آنزیم شده و با آن ترکیب می‌شود و شکل ES را تشکیل می‌دهد. حال اگر تمام سطح فعال آنزیم در واکنش شرکت کند، نرخ واکنش آنزیمی در حالت بیشینه  $V = V_{max}$  قرار می‌گیرد. نرخ واکنش، رابطه مستقیم با غلظت آنزیم دارد. در غلظت ثابتی از آنزیم، به غلظتی از بایومولکول، که نرخ واکنش به نصف نرخ واکنش بیشینه می‌رسد، ثابت میکائلیس-منتن می‌گویند.

$P_1$ ، غلظت محصولات واکنش آنزیمی در لایه  $\Omega_1$  است. این غلظت، اهمیت به خصوصی دارد، زیرا، مقدار این غلظت و شیب تغییرات آن است که موجب خروجی بایوحسگر می‌شود (رابطه (۲۶)).  $P_2$  بیانگر غلظت محصول واکنش آنزیمی در لایه دوم (لایه انتخابی) و  $P_3$ ، غلظت در لایه شماره ۳ است.

لازم به ذکر است که محصولات آنزیمی در سطح الکتروود ( $z = 0$ )، بلافاصله اکسیده می‌شوند؛ بنابراین غلظت آن در سطح الکتروود، صفر است [۱۸]. همچنین به دلیل اینکه هنوز واکنشی در سطح مشترک با محلول بایومولکول هدف ( $z = b_5$ ) رخ نداده است، غلظت محصولات واکنش آنزیمی صفر است.  $S_2, S_3$  نیز بیانگر غلظت بایومولکول هدف در لایه انتخابی و در لایه حفره‌دار است. همچنین  $D_1, D_2, D_3$ ، ضریب نفوذ در هر سه ناحیه ۱ و ۲ و ۳ را نشان می‌دهند.

مدل‌سازی با معرفی معادلات حاکم در رابطه (۶) انجام شد. برای شبیه‌سازی و حل آن، به شرایط اولیه و مرزی مناسب نیاز است. در رابطه (۷)، شرایط اولیه تشریح شده‌اند ( $t > 0$ ):

$$\begin{aligned} S_2(r, z, 0) &= 0 & (r, z) \in \bar{\Omega}_2 \\ S_3(r, z, 0) &= 0 & (r, z) \in \bar{\Omega}_2 \setminus \Gamma_3 \\ S_3(r, z, 0) &= S_0 & (r, z) \in \Gamma_3 \\ P_i(r, z, 0) &= 0 & (r, z) \in \bar{\Omega}_i \quad i = 1, 2, 3 \end{aligned} \quad (7)$$

که  $S_0$  غلظت بایومولکول هدف در محلول،  $\bar{\Omega}_i$  ناحیه هر لایه و  $\Gamma_i$  سطح بالایی ناحیه  $\Omega_i$  است ( $i = 1, 2, 3$ ).

محصول واکنش به سرعت در سطح الکتروود، اکسیده شده و با تولید انرژی، به تولید جریان کمک می‌کند؛ به همین دلیل، غلظت محصول واکنش روی سطح الکتروود برابر با صفر است ( $t > 0$ )

$$P_1(r, 0, t) = 0 \quad r \in [0, a_2] \quad (8)$$

روی مرز  $\Gamma_3$ ، چون هنوز واکنشی رخ نداده است، غلظت محصول آنزیمی، ثابت و صفر است. حجم محلول نیز به قدری

<sup>۱</sup> Matching condition

حروف ستاره‌دار، متغیرهای بی‌بعد و حروف بدون ستاره، متغیرهای با بعد را نشان می‌دهند. بنابراین می‌توان معادلات حاکم بی‌بعد حاکم بر بایوحسگر و شرایط مرزی متناظر با آن‌ها را به صورت زیر خلاصه کرد:

$$\frac{\partial P_1^*}{\partial t^*} = \Delta P_1^*, \quad (r^*, z^*) \in \Omega_1 \quad (a-16)$$

$$\frac{\partial P_2^*}{\partial t^*} = D_2^* \Delta P_2^* + \frac{V_{max} S_2^*}{k_m + S_2^*} \quad (r^*, z^*) \in \Omega_2 \quad (b-16)$$

$$\frac{\partial S_2^*}{\partial t^*} = D_2^* \Delta S_2^* - \frac{V_{max} S_2^*}{k_m + S_2^*} \quad (r^*, z^*) \in \Omega_2 \quad (c-16)$$

$$\frac{\partial S_3^*}{\partial t^*} = D_3^* \Delta S_3^*, \quad \frac{\partial P_3^*}{\partial t^*} = D_3^* \Delta P_3^* \quad (r^*, z^*) \in \Omega_3 \quad (d-16)$$

که در آن

$$D_i^* = \frac{D_i}{D_1}, \quad \lambda = \frac{k_m D_2}{V_{max} a_1^2} \quad (17)$$

$D_i^*$  ضریب نفوذ بی‌بعد و  $\lambda$  عدد بی‌بعد بایوحسگر را نشان می‌دهد.

شرایط اولیه بی‌بعد متناظر با معادلات حاکم نیز به صورت زیر به دست می‌آیند:

$$\begin{aligned} S_2^*(r^*, z^*, 0) &= 0 & (r^*, z^*) \in \bar{\Omega}_2 \\ S_3^*(r^*, z^*, 0) &= 0 & (r^*, z^*) \in \bar{\Omega}_2 \setminus \Gamma_3 \\ S_3^*(r^*, z^*, 0) &= \frac{D_3}{a_1^2 V_{max}} S_0 & (r^*, z^*) \in \Gamma_3 \\ P_i^*(r^*, z^*, 0) &= 0 & (r^*, z^*) \in \bar{\Omega}_i, i = 1, 2, 3 \end{aligned} \quad (18)$$

و شرایط مرزی

$$P_1^*(r^*, 0, t^*) = 0 \quad r^* \in [0, 1] \quad (19)$$

$$P_3^*(r^*, b_5^*, t^*) = 0, \quad S_3^*(r^*, b_5^*, t^*) = \frac{D_3}{a_1^2 V_{max}} S_0 \quad r^* \in [0, 1] \quad (20)$$

$$\frac{\partial P_1^*}{\partial r^*} \Big|_{r^*=0} = \frac{\partial P_1^*}{\partial r^*} \Big|_{r^*=1} = 0 \quad (21)$$

$$S_2^* = S_3^* \quad (r^*, z^*) \in \Gamma_3, \quad D_2^* \frac{\partial S_2^*}{\partial z^*} \Big|_{\Gamma_2} = D_3^* \frac{\partial S_3^*}{\partial z^*} \Big|_{\Gamma_2} \quad (22)$$

$$P_i^* = P_{i+1}^* \quad (r^*, z^*) \in \Gamma_i, \quad D_i^* \frac{\partial P_i^*}{\partial z^*} \Big|_{\Gamma_i} = D_{i+1}^* \frac{\partial P_{i+1}^*}{\partial z^*} \Big|_{\Gamma_i}, i = 1, 2$$

حال اگر پارامترهای بی‌بعد رابطه (۱۵)، در رابطه جریان (۱۳) جایگزین شود، رابطه  $i$  که چگالی جریان را با واحد  $\frac{A}{m^2}$  نشان می‌دهد، به شکل زیر خواهد بود.

$$i(t) = 2n_e F a_1 V_{max} \int_0^1 \frac{\partial P_1^*}{\partial z^*} \Big|_{z^*=0} r^* dr^* \quad (23)$$

جریان آندی بایوحسگر، به عنوان پاسخ بایوحسگر در نظر گرفته می‌شود. این جریان، به شار محصولات واکنش در سطح الکتروستاتیکی دارد. چگالی جریان در زمان  $t$  را می‌توان از قوانین فارادی<sup>۱</sup> و فیک<sup>۲</sup>، روی سطح الکتروستاتیکی به دست آورد:

$$i(t) = n_e F D_1 \frac{2}{a_2^2} \int_0^{a_2} \frac{\partial P_1}{\partial z} \Big|_{z=0} r dr \quad (13)$$

که  $n_e$  تعداد الکترون‌های فعال در سطح الکتروستاتیکی و  $F$  ثابت فارادی است [۱۴، ۱۷]. اگر غلظت آنزیم در سطح حسگر ثابت باشد، می‌توان پس از گذشت زمان کافی فرض کرد که سیستم بالا، تخمینی از یک سیستم حالت پایدار باشد:

$$I = \lim_{t \rightarrow \infty} i(t) \quad (14)$$

که  $I$ ، جریان پایایی تولیدشده در بایوحسگر خواهد بود.

## ۲-۲- مدل ریاضی بی‌بعد

بی‌بعد کردن در زمینه سینتیک آنزیم، اولین بار در سال ۱۹۶۷ انجام شد [۱۹]. سپس روش مشابهی توسط سگل و همکاران در سال ۱۹۸۹، برای مطالعه فرضیات حالت شبه-پایداری در بایوشیمی ارائه شد [۲۰]. با به دست آوردن مدل بی‌بعد، معادلات، جنبه کلی به خود می‌گیرند. با استفاده از مدل بی‌بعد بایوحسگر، می‌توان رفتار کلی یک دسته حسگر را خارج از بحث ابعاد هندسی و جزئیات خواص ترموفیزیکی، مشخصه‌های عملکردی آن‌ها را مطالعه کرد. در واقع، می‌توان با استفاده از یک مدل بی‌بعد مناسب، رفتار خانواده‌های مختلف بایوحسگرها را در قالب متغیرهای اساسی طراحی آن‌ها، بررسی کرد و نمودارهای عملکرد آن‌ها را در قالب اعداد بی‌بعد اساسی حاکم بر مدل، ارائه کرد. مدل بی‌بعد نه تنها برای بررسی رفتار بایوحسگر [۲۱-۲۳]، که برای سایر فرآیندهای بایوشیمی نیز به کار می‌رود [۲۴، ۲۵].

برای بی‌بعد کردن معادلات حاکم در مدل ریاضی بایوحسگر، پارامترهای بی‌بعد معرفی شده در رابطه زیر در نظر گرفته شدند:

$$P_i^* = \frac{P_i D_i}{v_{max} a_1^2}, \quad S_i^* = \frac{S_i D_i}{v_{max} a_1^2}, \quad r^* = \frac{r}{a_1}, \quad t^* = \frac{t D_1}{a_1^2}, \quad z^* = \frac{z}{a_1}, \quad a_i^* = \frac{a_i}{a_1}, \quad b_i^* = \frac{b_i}{a_1} \quad (15)$$

<sup>۱</sup> Faraday's law

<sup>۲</sup> Fick's law

که  $\alpha$  پارامتری هندسی بین صفر و یک است و از آن، برای تغییر شعاع حفره استفاده می‌شود.  $\gamma$  نیز مانند  $\alpha$ ، پارامتری هندسی بین صفر و یک است، که برای تغییر سطح آنزیم درون حفره از آن استفاده می‌شود. بنابراین، در پژوهش حاضر،  $\alpha$  پارامتر هندسی شعاع و  $\gamma$  پارامتر سطح آنزیم درون بایوحسگر است.  $I_N$  جریان نرمال شده است؛ به این معنی که جریان خروجی حاصل از کم‌ترین سطح گاما را مبنا قرار داده و جریان حاصل از سطوح آنزیمی مختلف، نسبت به آن سنجیده و رسم می‌شوند.

### ۲-۳- حل عددی

معادلات مشتق جزئی حاکم ۱۶ و شرایط مرزی ۱۷ تا ۲۲، با استفاده از روش گالرکین به صورت عددی حل شدند.

غلظت محصول واکنش و غلظت آنزیم ( $P$  و  $S$ ) بوسیله  $\{\xi_k\}_{k=1}^N$  برای  $0 < R < 1$  و  $0 < Z < 1$ ، بصورت زیر می‌باشد:

$$P \approx \sum_{k=1}^N P_k \xi(R, Z) \quad S \approx \sum_{k=1}^N S_k \xi(R, Z) \quad (30)$$

ذکر این نکته لازم است که تابع  $\xi$  برای هر دو متغیر، یکسان است. با جایگزینی معادله ۳۰ در معادلات اصلی ۱۶، معادلات به صورت زیر نوشته می‌شوند:

$$\frac{\partial}{\partial t^*} P_1 \xi(R, Z) = \frac{\partial}{\partial r} \left( \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} P_1 \xi(R, Z) \right) + \frac{\partial}{\partial z^2} (P_1 \xi(R, Z))^2 \quad (a-31)$$

$$\frac{\partial}{\partial t^*} P_2 \xi(R, Z) = \frac{\partial}{\partial r} \left( \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} P_2 \xi(R, Z) \right) + \frac{\partial}{\partial z^2} (P_2 \xi(R, Z))^2 + \frac{V_{max}}{k_m + S_2 \xi(R, Z)} S_2 \xi(R, Z) \quad (b-31)$$

$$\frac{\partial}{\partial t^*} S_2 \xi(R, Z) = \frac{\partial}{\partial r} \left( \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} S_2 \xi(R, Z) \right) + \frac{\partial}{\partial z^2} (S_2 \xi(R, Z))^2 - \frac{V_{max}}{k_m + S_2 \xi(R, Z)} S_2 \xi(R, Z) \quad (c-31)$$

$$\frac{\partial}{\partial t^*} P_3 \xi(R, Z) = \frac{\partial}{\partial r} \left( \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} P_3 \xi(R, Z) \right) + \frac{\partial}{\partial z^2} (P_3 \xi(R, Z))^2$$

$$\frac{\partial}{\partial t^*} S_3 \xi(R, Z) = \frac{\partial}{\partial r} \left( \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} S_3 \xi(R, Z) \right) + \frac{\partial}{\partial z^2} S_3 \xi(R, Z)^2 \quad (d-31)$$

در نهایت جریان بی‌بعد، از بی‌بعد کردن رابطه (۲۳) به دست می‌آید. با ضرب کردن پارامترهای مناسب، جریان بی‌بعد توسط رابطه زیر پیشنهاد می‌شود:

$$i^* = \frac{ia_1}{Fk_m D_1} \quad (24)$$

در این رابطه،  $a_1$  طول الکتروود،  $F$  ثابت فاراد،  $k_m$  ثابت میکائلیس-منتن و  $D_1$  ضریب نفوذ با بعد در نزدیک‌ترین لایه به الکتروود است.

اگر جریان  $i$  رابطه (۲۳)، در کسر پیشنهادی رابطه (۲۴) جایگزین شود، با توجه به مفهوم عدد بی‌بعد بایوحسگر  $\lambda$  و ضریب نفوذ بی‌بعد  $D_1^*$ ، معادله به صورت زیر بازنویسی می‌شود:

$$i^* = 2n_e \lambda^{-1} D_2^* \int_0^1 \frac{\partial P_1^*}{\partial z^*} |_{z^*} = 0 r^* dr^* \quad (25)$$

که  $i^*$  بیانگر جریان بی‌بعد تولیدشده در حسگر است.

اکنون با استفاده از تعریف جریان بی‌بعد رابطه (۲۵)، مفهوم جریان بی‌بعد کاهیده به صورت رابطه زیر ارائه می‌شود:

$$I_R = \left( \frac{i}{2n_e \lambda^{-1} D_2^*} \right), \quad I_R = \int_0^1 \frac{\partial P_1^*}{\partial z^*} |_{z^*} = 0 r^* dr^* \quad (26)$$

برای یک هندسه ثابت و با در نظر گرفتن مقادیر ثابتی مانند ضریب نفوذ در لایه انتخابی و نرخ واکنش آنزیمی، جریان کاهیده از محاسبه شیب تغییرات غلظت محصول واکنش آنزیمی به دست می‌آید.

کاهش جریان کاهیده به معنی کم شدن تغییرات غلظت محصول واکنشی است؛ یعنی غلظت  $P_1$  در سطح الکتروود، تغییر آن چنانی ندارد. جریان کاهیده زیاد نیز به معنی تغییر غلظت  $P_1$  در سطح الکتروود است؛ بنابراین برای یک بایوحسگر با هندسه مشخص، هرچه تغییر غلظت  $P_1$  در سطح الکتروود شدیدتر باشد، جریان کاهیده نیز بزرگ‌تر خواهد بود. جریان کاهیده را می‌توان یکی از مشخصه‌های مهم یک بایوحسگر در نظر گرفت، که می‌توان با تغییر آن (که ناشی از تغییر مشخصات فیزیکی بایوحسگر خواهد بود)، شدت حساسیت فیزیکی بایوحسگر را تنظیم کرد.

برای بررسی تأثیر سطح آنزیم و هندسه حفره بر پاسخگویی بایوحسگر، پارامترهای  $\alpha$ ،  $\gamma$ ،  $I_N$  به صورت زیر تعریف می‌شوند:

$$\alpha = 1 - \frac{a_2}{a_1} \quad (27)$$

$$\gamma = \frac{b_3 - b_2}{b_4 - b_2} \quad (28)$$

$$I_N(\gamma) = \frac{I(\gamma)}{I(0)} \quad (29)$$



مقادیر هندسی و فیزیکی استفاده شده در پژوهش باروناس [۱۸]، در جدول (۱) ارائه شده است. با استفاده از مقادیر این جدول، نتایج برای دو شعاع مختلف حفره استوانه‌ای شکل با نتایج کار باروناس، در شکل ۳ مقایسه شده است. این مقایسه نشان می‌دهد که نتایج پژوهش حاضر، تطابق خوبی با نتایج پژوهش باروناس دارد.

جدول (۱) - مقادیر استفاده شده برای یک بایوحسگر متداول [۱۸]

علامت	مقدار	تعریف پارامتر
$D_{2p} = D_{2s}$	$300 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$	ضرب نفوذ لایه انتخابی
$D_{3p} = D_{3s}$	$600 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$	ضرب نفوذ لایه حفره‌دار
$k_m$	$100 \times 10^{-6} \text{ mol}/\text{cm}^3$	ثابت میکائلیس-منتن
$n_e$	2	تعداد الکترون آزاد
$a_2$	$1 \times 10^{-6} \text{ m}$	شعاع الکتروود
$a_3$	$0.1 \times 10^{-6} \text{ m}$	شعاع بالای مخروط
$b_1$	$2 \times 10^{-6} \text{ m}$	ارتفاع لایه انتخابی
$b_2$	$4 \times 10^{-6} \text{ m}$	ارتفاع انتهای حفره
$b_4$	$14 \times 10^{-6} \text{ m}$	ارتفاع ابتدای حفره
$b_5$	$16 \times 10^{-6} \text{ m}$	سطح تماس لایه حفره‌دار با محلول
$S_0$	$100 \times 10^{-6} \text{ mol}/\text{cm}^3$	غلظت اولیه بایومولکول
$V_{max}$	$100 \times 10^{-6} \text{ mol}/\text{cm}^3 \cdot \text{s}$	بیشینه نرخ واکنش
$D_{1p}$	$1 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$	ضرب نفوذ سمت الکتروود

مقادیر بی‌بعد متناظر با مقادیر جدول ۱، در جدول ۲ ارائه شده است. نتایج پژوهش حاضر برای مقادیر بی‌بعد ذکر شده در جدول ۲ ارائه می‌شوند؛ مگر اینکه در متن چیز دیگری ذکر شود. در ادامه برای بررسی تأثیر هندسه بر عملکرد بایوحسگرها، دو هندسه متفاوت مخروطی بالا و پایین‌رونده برای حفره‌ها در نظر گرفته شده است و تأثیر سطح آنزیم در این حفره‌ها بررسی شده است. سپس، نتایج برای محدوده‌ای از پارامترهای هندسی گزارش خواهد شد. همچنین، نتایج برای جریان بی‌بعد کاهیده، که مشخصه مهمی برای انتخاب حسگر به‌شمار می‌آید، ارائه خواهد شد.

با استفاده از مقادیر فیزیکی و هندسی جدول ۱، مقادیر بی‌بعد یک بایوحسگر استوانه‌ای به صورت زیر قابل محاسبه است.

برای انجام مقایسه بین هندسه‌ها، ابتدا برای هندسه مخروط بالا رونده، شعاع مخروط در  $z = b_4$ ، ثابت و برابر با  $0.1$  فرض می‌شود. حال اگر شعاع قاعده مخروط در  $z = b_2$

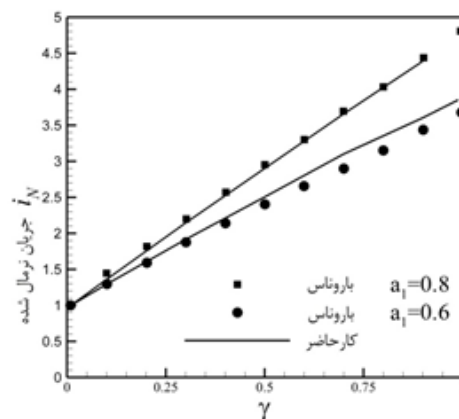
برای محاسبه جریان نیز با جایگزینی روابط ۳۰ در رابطه ۲۵، عبارت انتگرالی محاسبه خروجی بایوحسگر به دست می‌آید.

$$i^* = 2n_e \lambda^{-1} D_2^* \int_0^1 \frac{\partial}{\partial z^*} P_1 \xi(R, Z) \Big|_{z^*} = 0 r^* dr^* \quad (32)$$

برای حل جمله انتگرالی، روش سه‌نقطه‌ای گوس استفاده شد. سپس با استفاده از روش نیوتن-رافسون، ضرایب ثابت  $P_k$  و  $k_{S}$  به دست آمدند. سیستم معادلات باقیمانده، به روش تکرار حل شدند و این تکرار تا زمانی که مقدار باقیمانده کمتر از  $10^{-7}$  است، ادامه می‌یابد. جزئیات بیشتر درباره روش عددی استفاده شده، در [۲۶] بحث شده است. روش حل عددی در قالب کدهای دینامیک سیالات محاسباتی و با استفاده از نتایج ارائه شده در [۱۸]، اعتبارسنجی شدند.

### ۳- نتایج

در ابتدا برای صحت‌سنجی روش حل، کار باروناس [۱۸] دوباره شبیه‌سازی و حل شد. در مطالعه باروناس، بایوحسگری با لایه حفره‌دار و هندسه استوانه‌ای مطابق شکل ۱، در نظر گرفته شد. باروناس، حفره سلول واحد را به صورت استوانه‌ای مشابه شکل (۲-c) و در حالت با بعد، بررسی کرد. او همچنین تأثیر سطح آنزیم در یک حفره استوانه‌ای را بررسی کرد. وی نتایج خود را برای پنج شعاع مختلف استوانه تکرار و آن‌ها را با هم مقایسه کرد و نشان داد که با افزایش سطح آنزیم، جریان خروجی از بایوحسگر افزایش می‌یابد. در این تحقیق، علاوه بر سطح متغیر آنزیم در حفره، تأثیر هندسه حفره بر حساسیت بایوحسگر نیز در نظر گرفته شد. معادلات حاکم در مقایسه با کار باروناس، بی‌بعد شده و دو پارامتر عددی بایوحسگر و جریان بی‌بعد کاهیده معرفی شد. همان‌طور که باروناس نشان داد، در این مطالعه نیز نشان داده شد که با افزایش سطح آنزیم، حساسیت بایوحسگر افزایش می‌یابد.

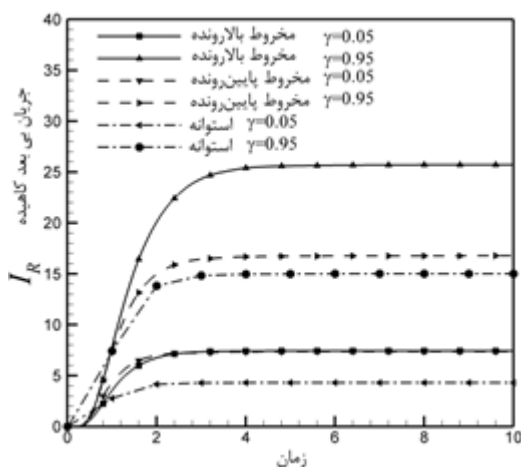


شکل (۳) - نمودار صحت‌سنجی بین نتایج باروناس و کار حاضر

حساسیت بایوسنجر کاهش می‌یابد. با افزایش عدد بایوسنجر، طول الکتروود کاهش یافته و در نتیجه، جریان خروجی برای بایوسنجر افزایش می‌یابد. افزایش جریان بایوسنجر نیز به معنی افزایش حساسیت بایوسنجر است؛ در نتیجه با افزایش عدد بایوسنجر، حساسیت آن افزایش می‌یابد و با کاهش آن، حساسیت کمتر می‌شود.

شکل‌های ۴ و ۵، مقایسه جریان کاهیده بی‌بعد را برای هر سه هندسه نشان می‌دهد. در شکل ۴، جریان برای دو سطح مختلف آنزیم و در  $\alpha = 0.35$  آمده است. مخروط و استوانه مقایسه‌شده در این شکل، ارتفاع یکسانی دارند. شعاع استوانه نیز برابر با شعاع قاعده مخروط در نظر گرفته شده است. در شکل ۴ و ۵، جریان کاهیده برای هندسه مخروط بالارونده و پایین‌رونده در مقایسه با هندسه استوانه متناظر (هم‌ارتفاع با مخروط و دارای شعاع برابر با شعاع قاعده مخروط) ارائه شده است.

مطابق شکل ۴، با افزایش سطح آنزیم در هر سه هندسه، جریان افزایش پیدا می‌کند. می‌توان مشاهده کرد که جریان خروجی از هندسه مخروطی بالارونده، بیشتر از هندسه مخروطی پایین‌رونده است. همچنین هردوی این هندسه‌های مخروطی، جریان خروجی بیشتری از هندسه استوانه‌ای دارند. برای سطح آنزیم زیاد، خروجی مخروط پایین‌رونده کمتر از استوانه متناظر آن است؛ ولی جریان استوانه بالارونده در هر دو شیب زیاد و کم، بیشتر از دو هندسه دیگر است. می‌توان نتیجه گرفت که در شرایط یکسان، هندسه مخروط بالارونده، حساسیت بیشتری نسبت به شناسایی آنزیم دارد و هندسه استوانه‌ای، کمترین حساسیت را نسبت به دو هندسه دیگر دارد.



شکل (۴) - جریان خروجی بایوسنجر برای هندسه‌های مخروط بالا و پایین‌رونده و استوانه به‌ازای سطوح مختلف آنزیم  $\gamma = 0.95, 0.05$

برابر 0.1 باشد، هندسه، معادل وقتی است که هندسه حفره استوانه‌ای با شعاع 0.1 فرض شده باشد. برای اینکه بتوان تأثیر شیب مخروط را بر پاسخ بایوسنجر بررسی کرد، شعاع قاعده را در  $z = b_2$  با استفاده از رابطه (۲۷) تغییر داده و با استوانه متناظر با همان شعاع، مقایسه می‌شود. ارتفاع حفره در هر سه هندسه، ثابت و برابر با  $b_4 - b_2$  است.

برای مقایسه سطوح مختلف آنزیم، پارامتر  $\gamma$  در رابطه ۲۸ معرفی شد. برای مثال، در تمام هندسه‌ها،  $\gamma = 0.2$  به معنی  $b_3 = 6$  و  $\gamma = 0.95$  بیانگر  $b_3 = 13.5$  است.

برای مثال در شکل ۵،  $\alpha = 0.2$  بیانگر هندسه مخروطی است که شعاع قاعده آن 0.8 و شعاع بالای مخروط 0.1 است. می‌توان گفت که هندسه مخروطی با آلفای کوچک‌تر، قاعده بزرگ‌تری دارد و پهن‌تر است و مخروطی با آلفای بیشتر، قاعده کوچک‌تری دارد. این هندسه را می‌توان با هندسه استوانه‌ای به شعاع 0.8 مقایسه کرد. با کاهش آلفا، قاعده هندسه مخروطی پهن‌تر شده و شیب مخروط بیشتر می‌شود و برای استوانه، شعاع حفره افزایش می‌یابد. برای هندسه مخروط بالارونده، جریان بایوسنجر در  $\alpha = 0.2$  بیشتر از استوانه متناظر آن، یعنی استوانه‌ای با قطر 0.8، است.

جدول (۲) - پارامترهای بی‌بعد متناظر با بایوسنجر جدول ۱

تعریف پارامتر	مقدار	علامت
ضریب نفوذ لایه انتخابی	3	$D_{2s}^* = D_{2p}^*$
ضریب نفوذ لایه حفره‌دار	6	$D_{3s}^* = D_{3p}^*$
شعاع الکتروود	1	$a_2^*$
شعاع بالای مخروط	0.1	$a_3^*$
ارتفاع لایه انتخابی	2	$b_1^*$
ارتفاع انتهای حفره	4	$b_2^*$
ارتفاع ابتدای حفره	14	$b_4^*$
سطح تماس لایه حفره‌دار با محلول	16	$b_5^*$
غلظت اولیه بی‌بعد بایومولکول	$600 \times 10^{-6}$	$S_1^*$
عدد بایوسنجر	$300 \times 10^{-6}$	$\lambda$
ضریب نفوذ سمت الکتروود	1	$D_1^*$

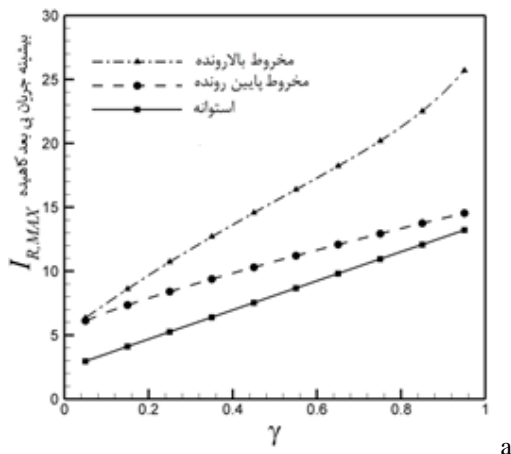
ثابت میکائیلیس-منتن برای هر آنزیم، متفاوت است. با توجه به نوع آنزیمی که در بایوسنجر استفاده می‌شود و هندسه آن، عدد بایوسنجر  $\lambda$  می‌تواند تغییر کند. اگر خصوصیات آنزیمی دو بایوسنجر مشابه باشد، کاهش عدد بایوسنجر ( $\lambda$ ) به معنی افزایش طول الکتروود است. افزایش طول الکتروود، موجب کاهش جریان خروجی شده و در نتیجه،

تأثیر زیادی بر خروجی ندارد و جریان خروجی مستقل از این پارامتر است.

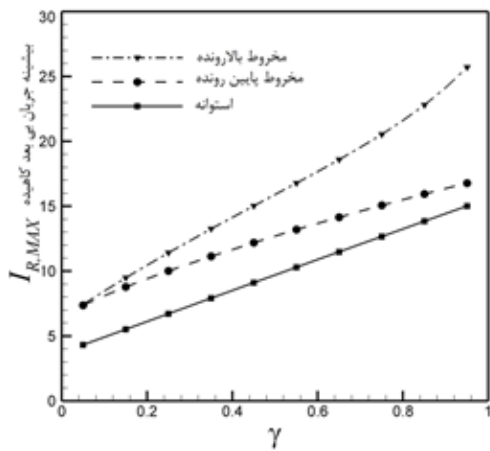
در شکل ۸، جریان خروجی برای دو هندسه مخروط بالا و پایین‌رونده ارائه شده است. اگر  $a_1$  را شعاع قاعده مخروط فرض کنیم، نتایج برای تمامی شعاع قاعده و استوانه متناظر آن استخراج شده است.

برای هندسه مخروط بالا‌رونده، در شیب زیاد مخروط، جریان خروجی تقریباً ثابت و مستقل از مقدار آن است؛ اما در هندسه مخروط پایین‌رونده، با کاهش شیب، شیب تغییرات بیشتر شده و جریان خروجی نیز بیشتر می‌شود. با افزایش سطح آنزیم در هردو هندسه، جریان خروجی افزایش می‌یابد. مقدار جریان خروجی در سطح آنزیم برابر، برای هندسه مخروط بالا‌رونده بیشتر است و نرخ افزایش برای این هندسه نیز بیشتر از مخروط پایین‌رونده است.

شکل ۹، نتایج مشابهی را نشان می‌دهد. در این شکل، جریان خروجی بایوحسگر برای سطوح مختلف آنزیم و برای چهار شعاع مختلف، به دست آمده است.

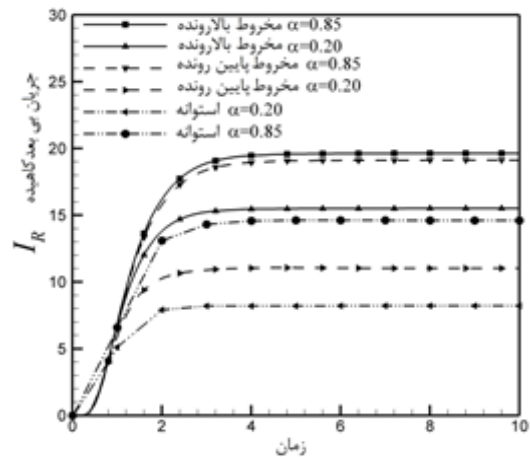


a



b

شکل ۶- جریان کاهیده خروجی بایوحسگر برای هندسه‌های مخروطی بالا و پایین‌رونده و استوانه‌ای به‌ازای سطوح مختلف آنزیم و  $\alpha = 0.05$  (a),  $0.35$  (b)

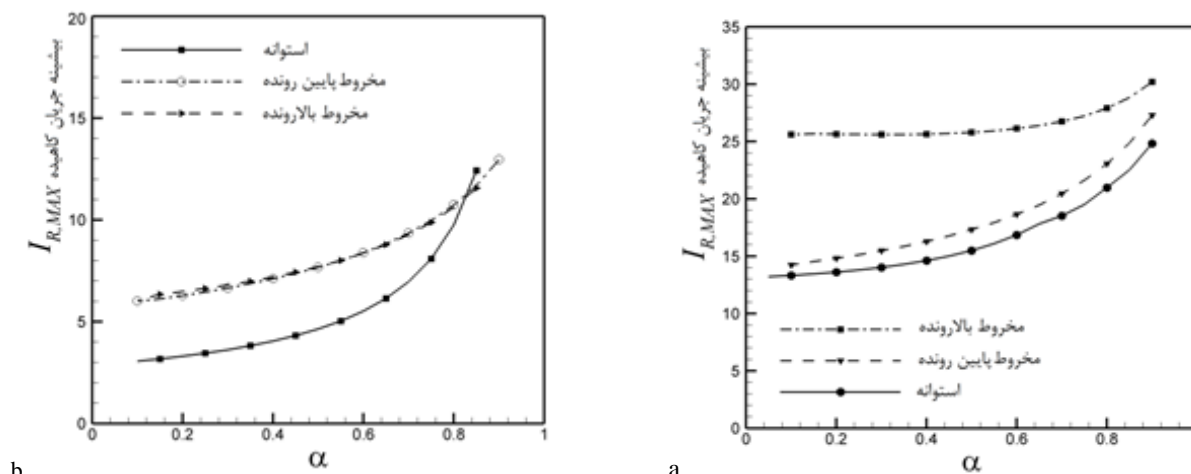


شکل ۵- جریان کاهیده خروجی بایوحسگر برای هندسه‌های مخروط بالا و پایین‌رونده و استوانه به‌ازای مقادیر مختلف  $\alpha = 0.85, 0.20$

در شکل ۵، جریان خروجی برای دو هندسه استوانه و دو شیب متفاوت مخروط متناظر آن نشان داده شده است. لازم به ذکر است که این نتایج، در سطح آنزیم 0.5 به دست آمده‌اند. همان‌طور که در شکل ۵ قابل مشاهده است، برای شیب زیاد، خروجی استوانه متناظر  $\alpha = 0.2$  بیشتر از خروجی متناظر با مخروط پایین‌رونده است؛ اما این روند با کاهش شعاع حفره و شیب مخروط، ادامه پیدا نمی‌کند. در شکل ۶، بیشینه جریان برای هر سه هندسه در سطوح مختلف آنزیم نشان داده شده است. در این شکل، نتایج برای دو شیب مختلف مخروطی به دست آمده است. همان‌طور که در این شکل می‌توان دید، با کاهش شیب مخروط و شعاع استوانه متناظر، جریان خروجی افزایش به نسبت کمی پیدا می‌کند؛ همچنین با افزایش سطح آنزیم در حفره، جریان خروجی بیشتر می‌شود.

شکل ۷، خروجی جریان را برای تمام شیب‌های مخروط و استوانه متناظر، در دو سطح آنزیم کمینه و بیشینه نشان می‌دهد. همان‌طور که در این شکل می‌توان دید، در سطح آنزیم کمینه، نتایج حاصل از هردو هندسه مخروط بالا و پایین‌رونده، مشابه یکدیگر است. به دلیل بسیار پایین بودن سطح آنزیم، مجالی برای تأثیر پارامترهای هندسی حفره باقی نمی‌ماند. با افزایش سطح آنزیم، جریان خروجی بیشتر شده و می‌توان بیشتر تأثیر پارامترهای هندسی را مشاهده کرد. در هندسه مخروط بالا‌رونده، خروجی جریان بیشتر از سایر هندسه‌ها است.

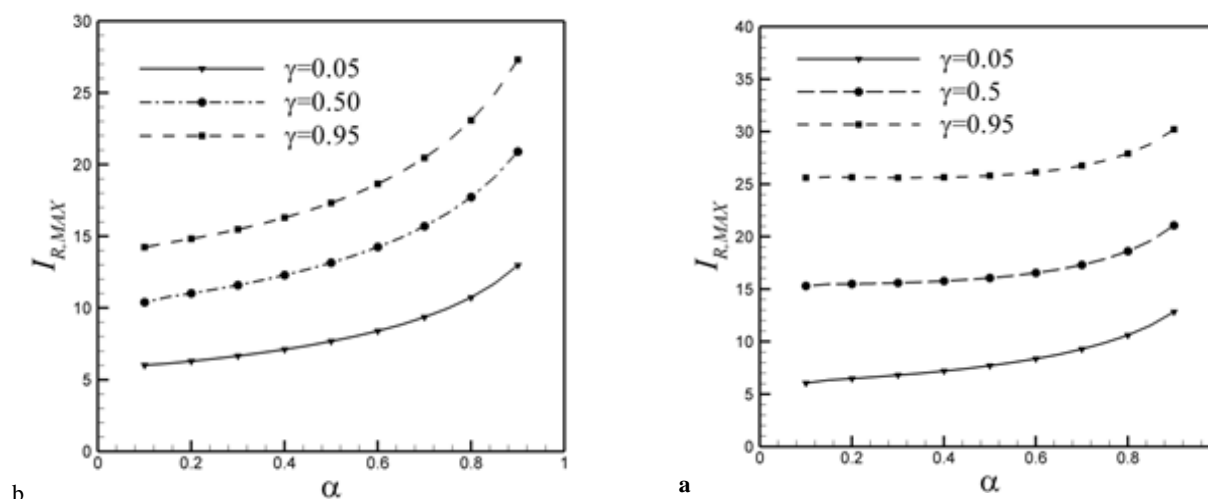
بر اساس شکل ۷، در مقادیر کم آلفا، جریان خروجی تغییرات کمی را با تغییرات آلفا دارد؛ بنابراین در این محدوده، آلفا



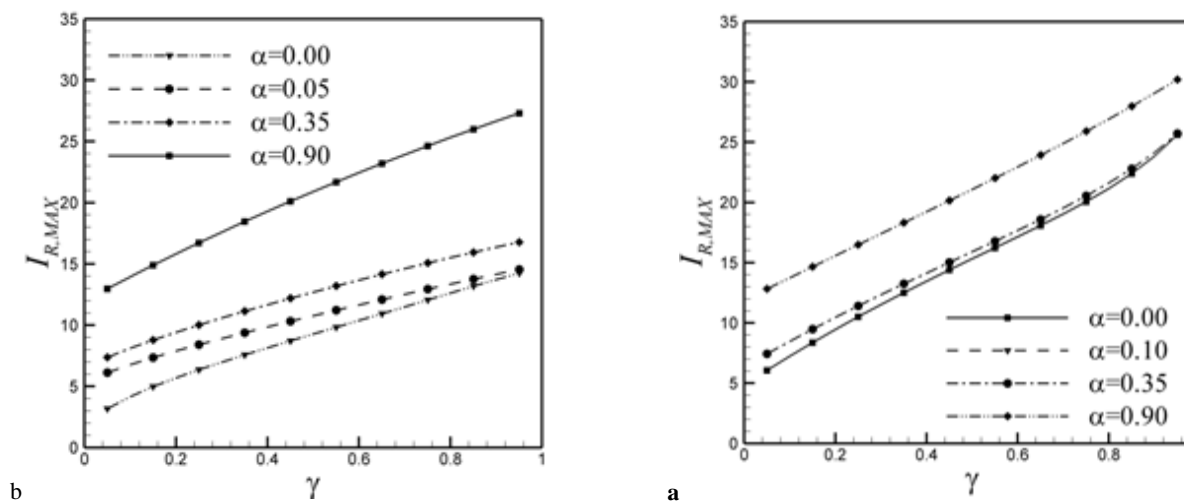
شکل (۷) - جریان کاهیده خروجی بایوحسگر برای هندسه‌های مخروطی بالا و پایین‌رونده و استوانه‌ای با مقادیر مختلف  $\alpha$  و  $\gamma = 0.95$  (a),  $0.05$  (b)

شد. برای هندسه مخروط پایین‌رونده و در سطح آنزیم زیاد، این افزایش چشم‌گیرتر است.

در مقادیر شیب زیاد، خروجی‌ها تقریباً مستقل از  $\alpha$  هستند و تفاوت ناچیزی باهم دارند. در شکل ۶ نیز به این نکته اشاره



شکل (۸) - جریان کاهیده خروجی بایوحسگر برای هندسه‌های مخروطی بالا رونده (a) و پایین‌رونده (b) برای سه سطح مختلف آنزیم



شکل (۹) - جریان کاهیده خروجی بایوحسگر برای هندسه‌های مخروطی بالا رونده (a) و پایین‌رونده (b) برای سطوح مختلف آنزیم

#### ۴- نتیجه گیری

در پژوهش حاضر، رفتار بایوسنجر آمپرسنج ساندویچی با لایه‌های حفره‌دار برای هندسه‌های مختلف حفره، بررسی شد. با توجه به مدل ارائه شده برای رفتار بایوسنجر مورد مطالعه، می‌توان جریان پایای خروجی از بایوسنجر را تابعی از سطح آنزیم در حفره‌ها و هندسه حفره دانست.

در پژوهش حاضر، مفهوم پارامتر بی‌بعدی با عنوان جریان کاهیده معرفی شد. جریان کاهیده را می‌توان یکی از مشخصه‌های مهم یک بایوسنجر در نظر گرفت، که می‌توان با تغییر آن (که ناشی از تغییر مشخصات فیزیکی بایوسنجر خواهد بود)، شدت حساسیت فیزیکی بایوسنجر را تنظیم کرد. پارامتر بی‌بعد  $\lambda$ ، نیز به عنوان عدد بایوسنجر معرفی شد.

نتایج پژوهش حاضر را می‌توان به صورت زیر خلاصه کرد:

۱- در خواص آنزیمی یکسان، بایوسنجر با عدد بایوسنجر بزرگ‌تر، حساسیت بیشتری برای شناسایی آنزیم دارد. همچنین با کاهش عدد بایوسنجر، طول الکتروود افزایش می‌یابد و حساسیت بایوسنجر نیز کمتر می‌شود.

۲- با افزایش سطح آنزیم برای هر سه هندسه، جریان خروجی از بایوسنجر افزایش می‌یابد. همچنین با کاهش قطر قاعده مخروط برای هر دو هندسه مخروطی و کاهش قطر استوانه، بیشینه جریان خروجی از بایوسنجر افزایش می‌یابد.

۳- در شرایط یکسان، حساسیت هندسه مخروطی بالارونده برای شناسایی آنزیم، بیشتر از دو هندسه مخروطی پایین‌رونده و استوانه است و با کاهش شیب مخروط، این حساسیت نیز بیشتر می‌شود. به عبارتی دیگر، هرچه قاعده مخروط پهن‌تر و شیب مخروط بیشتر باشد، حساسیت بایوسنجر کمتر شده و با کاهش شیب مخروط، حساسیت بایوسنجر بیشتر خواهد شد.

#### ۵- سپاس‌گزاری

پژوهشگران از دانشگاه شهید چمران اهواز، برای حمایت‌های مالی و معنوی پژوهش حاضر قدردانی می‌کنند.

#### ۶- مراجع

- [3] F. W. Scheller, F. Schubert, *Biosensors*, Elsevier, Vol. 7, No 1-3, pp. 412-415, 1992.
- [4] K. R. Rogers, *Biosensors for environmental applications*, *Biosensors and bioelectronics*, Vol. 10, No. 6, pp. 533-541, 1995.
- [5] U. Wollenberger, F. Lisdat, F. W. Scheller, *Frontiers in Biosensorics 2: Practical Applications*, pp. 45-71, Basel, Birkhäuser, 1997.
- [6] H. K. Lee JH, Park J, Yoon KH, Yoon DS, Kim TS, Immunoassay of prostate-specific antigen (PSA) using resonant frequency shift of piezoelectric nanomechanical microcantilever, *Biosens. Bioelectron*, Vol. 20, No. 2005, pp. 2157-2162, 2005.
- [7] C. Dhand, M. Das, M. Datta, B. D. Malhotra, Recent advances in polyaniline based biosensors, *Biosensors and Bioelectronics* Vol. 26, No. 6, pp. 2811-2821, 2011.
- [8] M. R. Romero, M. Baruzzi, F. Garay, Mathematical modeling and experimental results of a sandwich-type amperometric biosensor, *Sensors and*
- [9] P. Kotzian, P. Brázdilová, K. Kalcher, K. Handlíř, K. Vytřas, Oxides of platinum metal group as potential catalysts in carbonaceous amperometric biosensors based on oxidases, *Sensors and Actuators B: Chemical*, Vol. 124, No. 2, pp. 297-302, 2007.
- [10] G. Tsioufoulis, I. Prodromidis, I. Karayannis, Development of an amperometric biosensing method for the determination of l-fucose in pretreated urine, *Biosensors and Bioelectronics*, Vol. 20, No. 3, pp. 620-627, 2004.
- [11] A. A. Aziz, Mathematical modeling of an amperometric glucose sensor: the effect of membrane permeability and selectivity on performance, *Jurnal teknologi*, Vol. 51, No. 1, pp. 77-94, 2012.
- [12] V. Rossokhaty, N. Rossokhata, Mathematical model of a biosensor with multilayer charged membrane, *Computer physics communications*, Vol. 147, No. 1, pp. 366-369, 2002.
- [13] R. Baronas, J. Kulys, F. Ivanauskas, Computational modelling of biosensors with perforated and selective membranes, *Journal of mathematical chemistry*, Vol. 39, No. 2, pp. 345-362, 2006.
- [14] L. Michaelis, M. L. Menten, Die kinetik der invertinwirkung, *Biochem. z*, Vol. 49, No. 3, pp. 333-369, 1913.
- [15] F. W. Scheller, F. Schubert, *Techniques and Instrumentation in Analytical Chemistry*, Elsevier Science, Vol. 11, No. 260, pp. 412-465, 1992.
- [16] E. Seibert, T. S. Tracy, *Fundamentals of enzyme kinetics*, *Enzyme Kinetics in Drug Metabolism: Fundamentals and Applications*, Volume 1113, No. 2, pp. 9-22, 2014.
- [17] A. Cornish-Bowden, *Fundamentals of enzyme kinetics*, pp. 430-451, London: Portland Press, 2013.

- [1] K. S. Hwang, S. M. Lee, S. K. Kim, J. H. Lee, T. S. Kim, Micro-and nanocantilever devices and systems for biomolecule detection, *Annual Review of Analytical Chemistry*, Vol. 2, No. 1, pp. 77-98, 2009.

- [2] A. Turner, I. Karube, G. S. Wilson, *Biosensors: fundamentals and applications*, pp. 456-487, New York: Oxford University Press, 1987.

- [23] D. Šimelevičius, R. Baronas, Computational modelling of amperometric biosensors in the case of substrate and product inhibition, *Journal of mathematical chemistry*, Vol. 47, No. 1, pp. 430-445, 2010.
- [24] R. Baronas, R. Šimkus, Modeling the bacterial self-organization in a circular container along the contact line as detected by bioluminescence imaging, *Nonlinear Analysis: Modeling and Control*, Vol. 16, No. 3, pp. 270-282, 2011.
- [25] R. Šimkus, R. Baronas, Ž. Ledas, A multi-cellular network of metabolically active E. coli as a weak gel of living Janus particles, *Soft matter*, Vol. 9, No. 17, pp. 4489-4500, 2013.
- [26] Reddy, J.N., *An introduction to the finite element method*. Vol. 2. 1993: McGraw-Hill New York.
- [18] R. Baronas, Numerical simulation of biochemical behaviour of biosensors with perforated membrane, *Zelinka, Z. Oplatkova, A. Orsoni (Eds.)*, pp. 214-217, 2007.
- [19] F. Heineken, H. Tsuchiya, R. Aris, On the mathematical status of the pseudo-steady state hypothesis of biochemical kinetics, *Mathematical Biosciences*, Vol. 1, No. 1, pp. 95-113, 1967.
- [20] L. A. Segel, M. Slemrod, The quasi-steady-state assumption: a case study in perturbation, *SIAM review*, Vol. 31, No. 3, pp. 446-477, 1989.
- [21] Q. Wang, Y. Liu, *Mathematical Methods for Biosensor Models*, Thesis, PhD Thesis. Dublin Institute of Technology, Dublin, pp. 16-19, 2011.
- [22] E. Gaidamauskaitė, R. Baronas, A Computational Investigation of the Optical Biosensor by a Dimensionless Model, *Informacijos Mokslai/Information Sciences*, Vol. 50, No. 1, pp. 306-310, 2009.