

DIFUZIJOS MODULIO ĮTAKA DVIEJŲ SUBSTRATŲ KONCENTRACIJŲ ATPAŽINIMUI DIRBTINIAIS NEURONINIAIS TINKLAIS

Linas Litvinas, Romas Baronas

Vilniaus universiteto Matematikos ir informatikos fakulteto Programų sistemų katedra,
Didlaukio g. 47, LT-08303 Vilnius
linas.litvinas@mif.vu.lt, romas.baronas@mif.vu.lt

Anotacija. Ampermetrinis biojutiklis yra įrenginys, gebantis matuoti konkrečios medžiagos (substrato) koncentraciją. Substrato koncentracija nustatoma matuojant kintančią laiką ar nusistovėjusią biojutiklio generuojamą srovę. Biojutiklio fermentas turi pasižymėti selektyvumu, t. y. reaguoti tik su analizuojamu substratu, o tai dažnai sudėtinga pasiekti, nes fermentai neretai reaguoja su keliomis medžiagomis. Šiame darbe dviejų medžiagų koncentracijų nustatymui naudojami du biojutikliai, turintys tą patį su dviem medžiagomis reaguojantį fermentą. Medžiagų koncentracijoms pagal biojutiklių generuojamas sroves atpažinti taikomi dirbtiniai neuroniniai tinklai. Darbe tiriama biojutiklio charakteristikų (medžiagų vidinės difuzijos - difuzijos modulių) įtaka substratų koncentracijų nustatymo tikslumui.

Pagrindiniai žodžiai: biojutiklis, dirbtinis neuroninis tinklas, fermentas, difuzijos modulis.

Įvadas

Pagrindinės biojutiklio dalys yra fermentinis sluoksnis bei signalų keitiklis su stiprintuvu (Scheller, Schubert, 1992). Fermentiniame sluoksnyje vyksta fermentinė reakcija, kurios metu substratas virsta produktu. Signalų keitiklis produktą verčia matuojamu signalu. Signalų stiprumas tiesiogiai priklauso nuo substrato kiekio. Ampermetrinis biojutiklis matuojama srovė, susidariusi elektrodo paviršiuje vykstant produkto oksidacijai-redukcijai. Ampermetriniai biojutikliai plačiai taikomi medicinoje, aplinkosaugoje, pramonėje (Scheller, Schubert, 1992). Matematiniai biojutiklių modeliai taikomi jų projektavimo fazėje, siekiant gauti tinkamų charakteristikų ir parametrų įrenginį (Baronas ir kt., 2010).

Biojutikliuose naudojami fermentai turi pasižymėti selektyvumu, t. y. reaguoti tik su analizuojamu substratu. Tai sumažina galimų naudoti praktikoje fermentų aibę. Šiame darbe nagrinėjami fermentai, reaguojantys su dviem substratais (Scheller, Schubert, 1992). Tokie fermentai gali būti panaudojami dviejų substratų koncentracijų nustatymui, bet tam nepakanka vieno biojutiklio nusistovėjusios srovės. Todėl dvejuose biojutikliuose, besiskiriančiuose naudojamo fermento koncentracija, matuojama nusistovėjusi srovė bei abiejų substratų koncentracijoms rasti taikomas dirbtinis neuroninis tinklas.

Galimybė nustatyti kelių substratų koncentracijas, naudojant vieną ampermetrinį biojutiklį bei dirbtinį neuroninį tinklą, jau yra nagrinėta (Baronas ir kt., 2004; Baronas ir kt., 2007). Šiuose darbuose substratų koncentracijoms nustatyti buvo naudojamas visas biojutiklio atsakas, t. y. biojutiklio generuojamos srovės reikšmės matuojamos kas sekundę visą eksperimento laikotarpį. Tokį matavimą sudėtinga realizuoti techninėmis priemonėmis, ypač kai matavimus veikia triukšmai (Baronas ir kt., 2014; Scheller, Schubert, 1992). Dviejų substratų koncentracijų atpažinimas naudojant dviejų biojutiklių įsisotinimo srovės ir dirbtinį neuroninį tinklą buvo pagrįstas skaitiniais eksperimentais, neatsižvelgiant į išorinę medžiagų difuziją (Litvinas, 2015), nors medžiagų difuzija labai įtakoja biojutiklių srovę (Baronas ir kt., 2010). Taip pat, ankstesniame darbe nenagrinėta difuzijos modulio įtaka koncentracijų atpažinimo kokybei (Litvinas, 2015), o tai yra svarbu toliau tęsiant tyrimus su realiais duomenimis. Įsisotinimo srovė yra viena paprasčiausiai ir tiksliausiai pamatuojamų (Scheller, Schubert, 1992), tad šiame darbe nenagrinėjama triukšmo įtaka rezultatams.

Šiame darbe tiriamas ampermetrinis biojutiklis su išoriniu difuzijos sluoksniu. Biojutiklio veikimo rezultatai gaunami kompiuteriniu modeliavimu. Substratų kiekio nustatymui naudojamas dirbtinis neuroninis tinklas, nes jis geba ne tik interpoliuoti, bet ir ekstrapoliuoti (Cybenko, 1989). Ekstrapoliavimas ypač svarbus turint realių eksperimentų duomenis, kurie dažnai pilnai nepadengia nagrinėjamos srities. Darbe, analizuojant santykinę koncentracijų nustatymo paklaidą, iširta biojutiklio parametrų (difuzijos modulių) įtaka substratų koncentracijų atpažinimo tikslumui.

1. Biojutiklio matematinis modelis

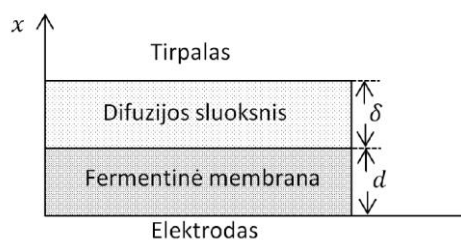
Darbe nagrinėjamas vieno fermento dvigubas (reaguojantis su dviem substratais) biojutiklis. Fermentiniame sluoksnyje taikoma Michaelio-Menten kinetika (Scheller, Schubert, 1992),



čia E žymi fermentą, S_1 , S_2 yra analizuojamieji substratai, o P_1 , P_2 – reakcijos produktai.

Biojutiklio modelis apima tris sritis: fermentinį sluoksnį, kuriame vyksta biocheminė reakcija (1) bei difuzinis molekulių judėjimas, išorinės difuzijos sluoksnį, kuriame vyksta tik difuzinis molekulių pernešimas, ir tirpalo sluoksnį, kuriame substratų ir produktų koncentracijos išlieka pastoviomis (žr. 1 pav.) (Baronas ir kt., 2014).

Biojutiklio veikimo matematinis modelis gali būti išreikštas vienmatėje erdvėje, tarus, kad naudojama simetrinė elektrodo geometrija ir fermentas tolygiai pasiskirstęs vienodo storio fermentiniame sluoksnyje (Baronas ir kt., 2010; Schulmeister, 1990).



1 pav. Biojutiklio principinė schema.

Molekulių difuzinis judėjimas ir fermentinės reakcijos kinetika fermento sluoksnyje, esant stabilioms sąlygoms, išreiškiama statinėmis reakcijos-difuzijos lygtimis (Baronas ir kt., 2014),

$$D_{S_{i,e}} \frac{d^2 S_{i,e}}{dx^2} = \frac{(V_i/K_i)S_{i,e}}{1 + \sum_{j=1}^2 S_{j,e}/K_j}, \quad (2a)$$

$$D_{P_{i,e}} \frac{d^2 P_{i,e}}{dx^2} = -\frac{(V_i/K_i)S_{i,e}}{1 + \sum_{j=1}^2 S_{j,e}/K_j}, \quad i = 1, 2, 0 < x < d, \quad (2b)$$

čia x yra erdvės koordinatė, $S_{i,e}(x)$ ir $P_{i,e}(x)$ yra substrato S_i ir produkto P_i molinės koncentracijos fermentiniame sluoksnyje, V_i yra maksimalus reakcijos greitis, K_i yra Michaelio konstanta, d – fermentinio sluoksnio storis, $D_{S_{i,e}}$ ir $D_{P_{i,e}}$ yra difuzijos koeficientai, $i = 1, 2$.

Difuzijos sluoksnyje vyksta tik molekulių (substratų ir produktų) difuzinis judėjimas. Maišant tirpalą, difuzijos sluoksnio storis išlieka pastoviu, o substratų koncentracija difuzijos sluoksnio išorėje nekinta,

$$S_{i,b}(d + \delta) = S_{i,0}, \quad P_{i,b}(d + \delta) = 0, \quad i = 1, 2, \quad (3)$$

čia $S_{i,0}$ yra substrato S_i koncentracija tirpale ($i = 1, 2$).

Ampermetriniame biojutiklyje reakcijos produktų koncentracija elektrodo paviršiuje ($x = 0$) tampa nuline dėl elektrodo poliarizacijos. Substratai elektrodo paviršiuje elektrochemiškai nereaguoja, tad jiems taikoma nepratekėjimo sąlyga,

$$P_{i,e}(0) = 0, \quad D_{S_{i,e}} \left. \frac{dS_{i,e}}{dx} \right|_{x=0} = 0, \quad i = 1, 2. \quad (4)$$

Esant stabilioms sąlygoms, substrato ir produkto kiekiai, pratekantys per difuzijos sluoksnio kraštą ($x = d + \delta$), yra lygūs substratų ir produktų kiekiams, pratekantiems per fermentinio/difuzijos sluoksnio ribą ($x = d$) (Baronas ir kt., 2010; Schulmeister, 1990),

$$D_{S_{i,e}} \left. \frac{dS_{i,e}}{dx} \right|_{x=d} = D_{S_{i,b}} \frac{S_{i,0} - S_{i,e}(d)}{\delta}, \quad (5a)$$

$$D_{P_{i,e}} \left. \frac{dP_{i,e}}{dx} \right|_{x=d} = -D_{P_{i,b}} \frac{P_{i,e}(d)}{\delta}, \quad i = 1, 2. \quad (5b)$$

Dvigubo biojutiklio įsisotinimo srovės tankis I yra proporcingas oksiduotų ar redukuotų produktų kiekiui ir gali būti apskaičiuojama remiantis Faradėjaus ir Fiko dėsniais (Baronas ir kt., 2010),

$$I = I_{P_1} + I_{P_2}, \quad I_{P_1} = n_1 F D_{P_{1,e}} \left. \frac{dP_{1,e}}{dx} \right|_{x=0}, \quad I_{P_2} = n_2 F D_{P_{2,e}} \left. \frac{dP_{2,e}}{dx} \right|_{x=0}, \quad (6)$$

čia n_1 ir n_2 yra elektronų, dalyvaujančių krūvio perdavime elektrodo paviršiuje, skaičius, F yra Faradėjaus konstanta, I_{P_i} yra produkto P_i generuojama srovės dalis ($i = 1, 2$).

2. Bedimensinis modelis

Bedimensinis modelis išvedamas siekiant išskirti esminius biojutiklio matematinio modelio parametrus bei sumažinti parametru skaičių (Schulmeister, 1990). Bedimensinis modelis, atinkantis dimensinį modelį (2)-(6), gaunamas pakeičiant modelio parametrus, kaip nurodyta 1 lentelėje.

1 lentelė. Dimensiniai ir bedimensiai modelio parametrai ($i = 1, 2$).

Dimensinis	Bedimensis
$x, \text{ cm}$	$\hat{x} = x/d$
$S_{i,e}, \text{ M}$	$\hat{S}_{i,e} = S_{i,e}/K_i$
$P_{i,e}, \text{ M}$	$\hat{P}_{i,e} = P_{i,e}/K_i$
$S_{i,0}, \text{ M}$	$\hat{S}_{i,0} = S_{i,0}/K_i$
$I_{P_i}, \text{ A/cm}^2$	$\hat{I}_{P_i} = (I_{P_i}d)/(n_i F D_{P_{i,e}} K_i)$

Fermentiniame sluoksnyje difuzijos-reakcijos lygtys (2) aprašomos taip,

$$\frac{d^2 \hat{S}_{i,e}}{d\hat{x}^2} = \alpha_i^2 \frac{\hat{S}_{i,e}}{1 + \sum_{j=1}^k \hat{S}_{j,e}}, \quad (7a)$$

$$\frac{d^2 \hat{P}_{i,e}}{d\hat{x}^2} = -\alpha_i^2 \frac{\hat{S}_{i,e}}{1 + \sum_{j=1}^k \hat{S}_{j,e}}, \quad i = 1, 2, 0 < \hat{x} < 1. \quad (7b)$$

čia $\alpha_i^2 = (d^2 V_i)/(D_{S_{i,e}} K_i)$ yra difuzijos modulis (Schulmeister, 1990). Ši charakteristika nusako santykį tarp fermentinės reakcijos greičio (V_i/K_i) ir difuzijos greičio fermentiniame sluoksnyje (D_{S_i}/d^2).

Elektrodo paviršiui ($\hat{x} = 0$) kraštinės sąlygos gaunamos iš (4),

$$\hat{P}_{i,e}(0) = 0, \quad \left. \frac{d\hat{S}_{i,e}}{d\hat{x}} \right|_{\hat{x}=0} = 0, \quad i = 1, 2. \quad (8)$$

Kraštinės sąlygos, aprašančios difuzijos sluoksnį, gaunamos iš (5),

$$\left. \frac{d\hat{S}_{i,e}}{d\hat{x}} \right|_{\hat{x}=1} = \beta_{S_i} (\hat{S}_{i,0} - \hat{S}_{i,e}(1)), \quad (9a)$$

$$\left. \frac{d\hat{P}_{i,e}}{d\hat{x}} \right|_{\hat{x}=1} = -\beta_{P_i} \hat{P}_{i,e}(1), \quad i = 1, 2, \quad (9b)$$

čia $\beta_{S_i} = (dD_{S_{i,b}})/(\delta D_{S_{i,e}})$ ir $\beta_{P_i} = (dD_{P_{i,b}})/(\delta D_{P_{i,e}})$, $i = 1, 2$, yra Biot skaičiai (tariame, kad $\beta_{S_i} = \beta_{P_i} = \beta$, $i = 1, 2$). Biot skaičius žymi santykį tarp vidinės ir išorinės masės pernešimo varžos (Banica, 2012).

Galime apskaičiuoti bedimensę nusistovėjusią srovę \hat{I} ,

$$\hat{I} = \hat{I}_{P_1} + \hat{I}_{P_2}. \quad (10)$$

Gautame kraštiniame uždavinyje yra du parametrai, nusakantys biojutiklio charakteristikas (α_i^2, β) . Difuzijos modulis α_i^2 yra vienas svarbiausių biojutiklio parametrų (Baronas ir kt., 2010; Schulmeister, 1990). Kai $\alpha_i^2 \gg 1$, biojutiklio atsaką nulemia difuzija. Priešingu atveju ($\alpha_i^2 \ll 1$) fermentinė reakcija lemia biojutiklio atsaką.

3. Biojutiklio skaitinis modeliavimas

Pseudoeksperimentiniams duomenims generuoti naudotas biojutiklio matematinis modelis (7)-(10). Dėl kraštinio uždavinio netiesiškumo lygtis buvo sprendžiama skaitiškai, naudojant baigtinių skirtumų metodą (Baronas ir kt., 2010).

Darbe nagrinėti du biojutikliai, turintys skirtingą fermento koncentraciją. Šie biojutikliai generuoja skirtingas įsisotinimo sroves: I_1 ir I_2 . Dėl skirtingo fermento kiekio proporcingai skiriasi difuzijos moduliai. Tad modeliuojami biojutikliai skiriasi tik dviem bedimensiniais parametrais: α_1^2 ir α_2^2 . Tarkim, pirmojo biojutiklio difuzijos moduliai yra $\alpha_{1,1}^2$ ir $\alpha_{2,1}^2$, o antrojo - $\alpha_{1,2}^2$ ir $\alpha_{2,2}^2$. Tada biojutiklių generuojamos įsisotinimo sroves pažymėkime $I_1(\alpha_{1,1}^2, \alpha_{2,1}^2)$ ir $I_2(\alpha_{1,2}^2, \alpha_{2,2}^2)$.

Turėdami įsisotinimo srovės reikšmes I_1 ir I_2 , neuroniniu tinklu nustatome bedimensines substratų S_i koncentracijas $\hat{S}_{i,0}$, $i = 1, 2$. Darbe pasirinkta koncentracijų $s = (\hat{S}_{1,0}, \hat{S}_{2,0})$ kitimo sritis $s \in S = [3,2; 12,8]^2$ (Baronas ir kt., 2014).

Keturis difuzijos modulius galima išreikšti parametrais p, q ir α^2 ,

$$\alpha_{1,1}^2 = \alpha^2, \quad \alpha_{2,1}^2 = p\alpha^2, \quad (11a)$$

$$\alpha_{1,2}^2 = q\alpha^2, \quad \alpha_{2,2}^2 = qp\alpha^2. \quad (11b)$$

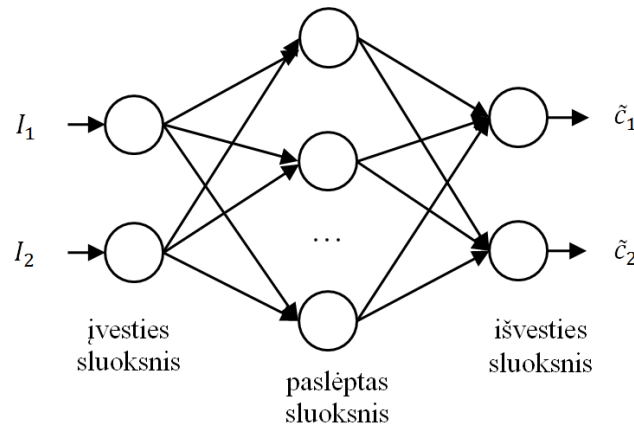
Nagrinėsime difuzijos modulio α^2 bei parametrų p ir q įtaką substratų koncentracijų nustatymo tikslumui. Biocheminės kinetikos požiūriu, parametras q nusako kiek kartų skiriasi fermento koncentracija atskiruose biojutikliuose. Parametras p nusako kiek kartų skiriasi maksimalūs fermentinės reakcijos greičiai tarp atskirų substratų. Skaitiniams eksperimentams pasirinkome tipinę Biot skaičiaus reikšmę $\beta = 1$ (Banica, 2012).

4. Dirbtinio neuroninio tinklo taikymas

Darbe naudotas trijų sluoksnių neuroninis tinklas – įvesties sluoksnis, vienas paslėptas sluoksnis ir išvesties sluoksnis (2 pav.) (Cybenko, 1989),

$$\tilde{c}_i = \sum_{s=1}^H \alpha_{s,i} \phi(B_s I^T + \gamma_s) + \vartheta_i, \quad i = 1, 2, \quad (12)$$

čia \tilde{c}_i reikšmė i -tojo išvesties neurono, nustatančio i -tojo substrato koncentraciją tirpale, $I = (I_1, I_2)$ – įvesties vektorius (biojutiklių generuoja srovė), H – paslėpto sluoksnio neuronų skaičius, $\alpha_{s,i}$, $B_s = (b_{s,1}, b_{s,2})$, γ_s , ϑ_i – svoriai, $\phi(u) = 1/(1 + e^{-u})$ – sigmoidinė aktyvacijos



2 pav. Dirbtinio neuroninio tinklo schema: I_1 , I_2 – biojutiklių srovės, \tilde{c}_1 , \tilde{c}_2 – neuroniniu tinklu gautos koncentracijų reikšmės.

funkcija. Tokios konfigūracijos neuroninis tinklas yra universalus aproksimatorius (Cybenko, 1989). Svoriams rasti naudojome Levenbergo-Markardo optimizavimo algoritmą (Marquardt, 1963). Paslėptame sluoksnyje naudojome penkiolika neuronų ($H = 15$). Eksperimentai buvo atlikti ir su kitokiu neuronų skaičiumi: $H \in \{10, 20\}$, bet nepastebėta reikšmingo skirtumo rezultatuose. Darbe naudota Matlab *Neural Network Toolbox* dirbtinio neuroninio tinklo realizacija.

5. Rezultatai

Neuroninio tinklo apmokymui naudota apmokymo aibė, sudaryta iš įrašų, tolygiai padengiančių nagrinėjamą koncentracijų kitimo sritį (Baronas ir kt., 2014),

$$s \in \{q_i: q_i = \hat{S}_{0_{min}} + i \times (\hat{S}_{0_{max}} - \hat{S}_{0_{min}})/M, i = 0, \dots, M\}^2, \quad (13a)$$

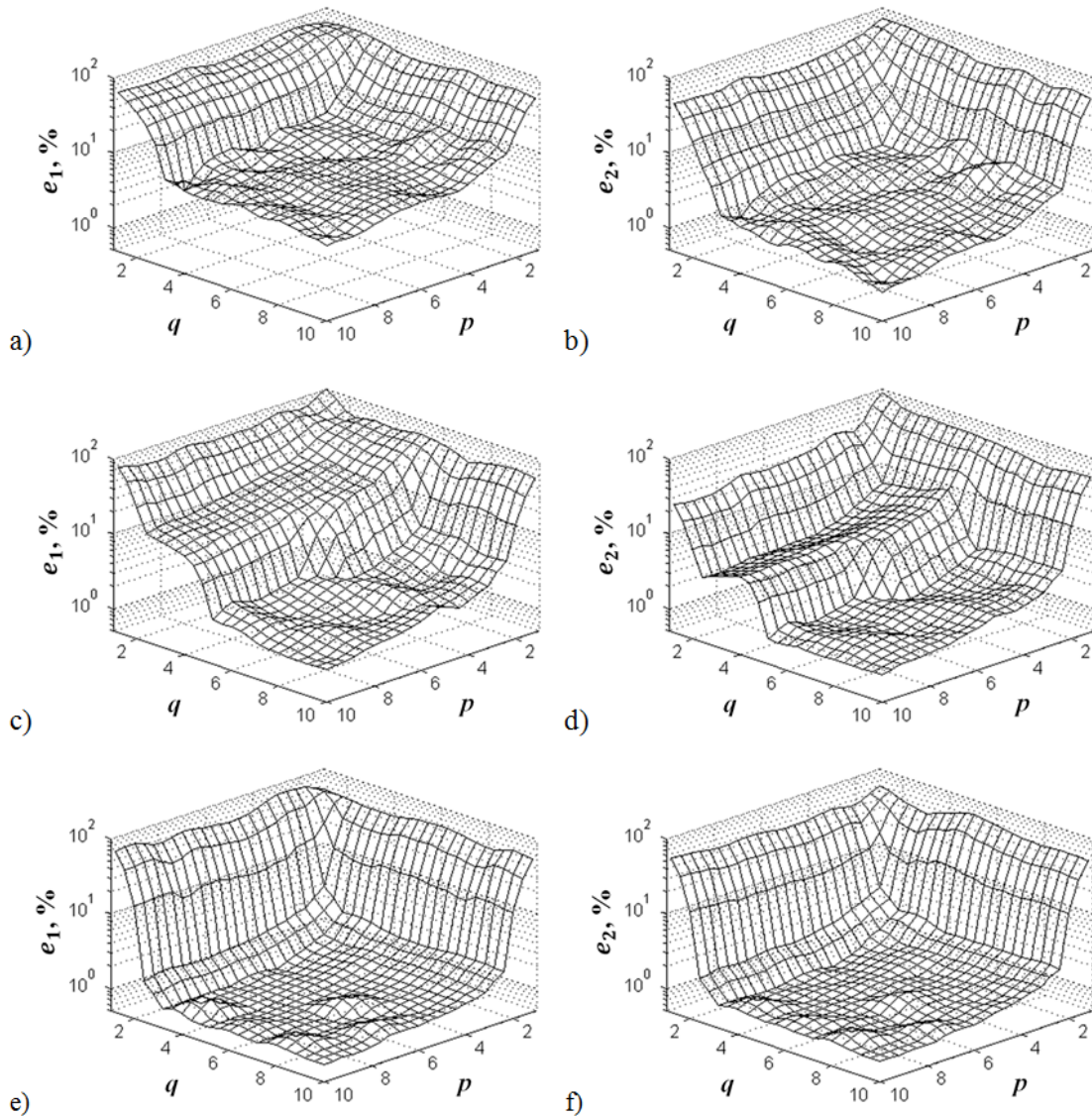
$$S = [\hat{S}_{0_{min}}; \hat{S}_{0_{max}}]^2 = [3,2; 12,8]^2, M = 20. \quad (13b)$$

Gautas neuroninio tinklo tikslumas buvo patvirtintas naudojant testinę aibę (įrašai su atsitiktinai parinktais koncentracijų vektoriais iš kitimo srities S). Testinę aibę sudarė 100,

o apmokymo aibę $(M + 1)^2 = 441$ įrašų. Naudojant $M = 20$ pakankamai tankiai padengiama koncentracijų kitimo sritis.

Tirpalų koncentracijų nustatymo paklaidai įvertinti naudotas santykinės paklaidos įvertis: $\varepsilon_i = |\hat{S}_{i,0} - \tilde{c}_i| / \hat{S}_{i,0}$, $i = 1, 2$, čia \tilde{c}_i – prognozuojama reikšmė, $\hat{S}_{i,0}$ – tikroji i -tojo substrato koncentracija. Skaitiniai eksperimentai atlikti dešimt kartų, randant atskirų eksperimentų santykinės paklaidos vidurkių vidutinę reikšmę $\bar{\varepsilon}_i$, $i = 1, 2$.

Eksperimentai buvo atlikti su įvairiomis p ir q reikšmėmis, taip gauta funkcija $\bar{\varepsilon}_i(p, q)$, $i = 1, 2$. Rezultatai buvo normuojami maksimalia paklaidos reikšme $\bar{\varepsilon}_{max} \approx 0,45$, ir apskaičiuojamos procentinės paklaidos: $e_i(p, q) = (\bar{\varepsilon}_i(p, q) / \bar{\varepsilon}_{max}) \times 100\%$, $i = 1, 2$. Darbe nedarėme prielaidų apie funkcijos $e_i(p, q)$ kitimą, tad naudojome aibę $A = \{1, 2, \dots, 10\}$, kaip kintamųjų $p \in A$ ir $q \in A$ kitimo sritį. Apskaičiavome funkcijos $e_i(p, q)$, $i = 1, 2$ paviršių srityje $(p, q) \in A^2$. Rezultatai, naudojant skirtingas $\alpha^2 \in \{0, 1; 1; 10\}$, pateikti 3 pav.



3 pav. Santykinės paklaidos $e_i(p, q)$, $i = 1, 2$, keičiant α^2 reikšmes: $\alpha^2 = 0, 1$ (a)-(b), $\alpha^2 = 1$ (c)-(d), $\alpha^2 = 10$ (e)-(f).

Iš pateiktų grafikų matome, kad didžiausios paklaidos gaunamos, kai $p = q = 1$. Paklaidos yra apytiksliai lygios maksimaliai paklaidos reikšmei \bar{e}_{max} ($e_i(p, q) \approx 100\%$, kai $\alpha^2 = 1$, $e_i(p, q) \approx 80\%$, kai $\alpha^2 \in \{0,1; 10\}$), kuri savo ruožtu yra apytiksliai lygi teorinei paklaidai, gaunamai visada renkantis koncentracijų vidurkio reikšmę. Tai patvirtina, kad $p = q = 1$ atveju neįmanoma atpažinti substratų koncentracijų. Panaši situacija, kai $p = 1$ arba kai $q = 1$, t. y. neįmanoma nustatyti substratų koncentracijų. Išskyrus atveji, kai $q = 1$, o p didėja, gauname mažėjančią antro substrato paklaidą, 3b ir 3d pav. Tai paaiškinama vis didėjančia antro substrato įtaka bendrai įsisotinimo srovei, kai p didėja. Šis efektas mažiau ryškus 3f pav., nes, turint didelę α^2 reikšmę, didinant p pasiekama įsisotinimo riba, kai antros medžiagos įtaka bendrai įsisotinimo srovei nebedidėja.

Visais atvejais mažiausia paklaida $e_i(p, q) \approx 1\%$, $i = 1, 2$ pasiekama, kai $p = q = 10$. Kiek didesnė paklaida pirmos medžiagos atveju, kai $\alpha^2 = 0,1$ - $e_1(10, 10) \approx 4\%$. Kai parametras p arba q mažėja, paklaidos didėja.

Nagrinėjant atvejį kai $\alpha^2 = 1$ (3c, 3d pav.), matome ryškius funkcijos lūžius ties $q = 4$. Tai rodo, kad pakankamas fermento kiekio skirtumas ($q > 4$) yra būtinas tiksliam abiejų substratų koncentracijų prognozavimui, kai $\alpha^2 = 1$. Visais atvejais priartėjama prie prognozavimo tikslumo ribos kai $p > 4$ ir $q > 4$. Visais atvejais, kai $p > 1$ ir $q > 1$, antro substrato paklaida mažesnė, dėl to, kad galioja $\alpha_{1,1}^2 < \alpha_{2,1}^2$, $\alpha_{1,2}^2 < \alpha_{2,2}^2$, t. y. antro substrato įtaka bendrai įsisotinimo srovei yra didesnė. Kai biojutiklio atsaką lemia difuzija $\alpha_i^2 \gg 1$ (3e, 3f pav.), gauname mažiausias substratų koncentracijų prognozavimo paklaidas.

Išvados

Darbe ištirta biojutiklio parametrų (difuzijos modulių) įtaka substratų koncentracijų nustatymo neuroniniu tinklu paklaidai. Nustatymui naudota biojutiklių įsisotinimo srovė, kurią galima paprastai ir tiksliai pamatuoti. Neuroninis tinklas pakankamai gerai aproksimavo koncentracijų kitimo funkcijas ir leido ištirti difuzijos modulio įtaką koncentracijų nustatymo tikslumui. Gautos žinos apie difuzijos modulio įtaką svarbios tolimesniems tyrimams naudojant realių eksperimentų duomenis. Darbe parodyta, kad pakankamai tiksliam prognozavimui pakanka $p > 4$ ir $q > 4$, t. y., pakanka, kad fermento koncentracijos atskiruose biojutikliuose bei maksimalūs fermentinės reakcijos greičiai tarp atskirų substratų skirtųsi daugiau nei keturis kartus. Siekiant mažiausios paklaidos, reikia didinti tiek fermento koncentracijos atskiruose biojutikliuose skirtumą, tiek maksimalios fermentinės reakcijos greičio skirtumą. Taip pat darbe parodyta, kad substratų koncentracijų nustatymo paklaidos yra mažiausios, kai biojutiklio atsakas yra nulemiamas difuzijos (t. y. difuzijos modulis $\alpha_i^2 \gg 1$).

Tolimesniuose darbuose reikia išnagrinėti biojutiklio geometrijos (β) įtaką substratų koncentracijų nustatymo paklaidai. Taip pat tyrimą reikia tęsti naudojant fizinių eksperimentų duomenis.

Literatūra

Banica, F. G. (2012). Chemical Sensors and Biosensors: Fundamentals and Applications. Chichester: John Wiley & Sons.

- Baronas, R., Ivanauskas, F., Kulys J. (2010). *Mathematical Modeling of Biosensors*. Springer Series on Chemical Sensors and Biosensors. Dordrecht: Springer.
- Baronas, R., Ivanauskas, F., Maslovskis, R., Radavičius M., Vaitkus, P. (2007). Locally weighted neural networks for an analysis of the biosensor response, *Kybernetika* 43(1): 21–30.
- Baronas, R., Ivanauskas, F., Maslovskis, R.; Vaitkus, P. (2004). An analysis of mixtures using amperometric biosensors and artificial neural networks”, *Journal of Mathematical Chemistry* 36(3): 281–297.
- Baronas, R., Kulys, J., Lančinskas, A., Žilinskas, A. (2014). Effect of diffusion limitations on multianalyte determination from biased biosensor response, *Sensors* 14: 4635–4652.
- Cybenko, G. (1989). Approximations by superpositions of sigmoidal functions, *Mathematics of Control, Signals, and Systems* 2(4): 303–314.
- Litvinas, L. (2015). Dviejų substratų koncentracijų nustatymas naudojant biojutiklius ir dirbtinius neuroninius tinklus, *Informacinės technologijos 2015: XX tarpuniversitetinės konferencijos pranešimų medžiaga* 20: 105–108.
- Marquardt, D. (1963). An algorithm for least-squares estimation of nonlinear parameters, *SIAM Journal on Applied Mathematics* 11(2): 431–441.
- Scheller, F., Schubert, F. (1992). *Biosensors*. Amsterdam: Elsevier.
- Schulmeister, T. (1990). Mathematical modelling of the dynamic behaviour of amperometric enzyme electrodes, *Selective Electrode Reviews* 12: 203–260.

L. Litvinas. Informatikos magistras, šiuo metu antrus metus studijuoja Vilniaus universiteto doktorantūroje. Mokslinių interesų sritys: kompiuterinis modeliavimas, duomenų tyrimas, dirbtiniai neuroniniai tinklai ir dirbtinis intelektas.

R. Baronas. Gimė 1959 Kybartuose. Vilniaus universitete studijavo taikomąją matematiką ir gavo daktaro laipsnį. Dabar profesorius ir Programų sistemų katedros vedėjas Vilniaus universitete. Mokslinių interesų sritys: duomenų bazių sistemos, programų sistemos, kompiuterinis netiesinių sistemų modeliavimas.

THE INFLUENCE OF THE DIFFUSION MODULE TO DETERMINATION OF TWO SUBSTRATE CONCENTRATIONS BY ARTIFICIAL NEURAL NETWORK

Linas Litvinas, Romas Baronas

Summary

The essential part of amperometric biosensor is an enzyme. It should be selective, i.e., react only with certain substrate. The selectivity of enzyme reduces the set of possible to use enzymes. This paper demonstrates that non selective enzymes (reacting with two substrates) can be used to determine concentrations of two substrates. For this purpose the steady-state current of two double biosensors was measured. The currents were used as input for an artificial neural network to determine concentrations of the substrates. The proposed approach was approved as the relative error of determined concentrations was relatively small. Paper analyses the influence of biosensor parameters to error values. The recommendations to error values minimization were obtained.

Key words: biosensor, artificial neural network, enzyme, diffusion module.