

УДК 602.1:519.85:53.082.9:616-07

**В.П. Марценюк¹, д.т.н., проф., А.С. Сверстюк², к.т.н., доц.,
Я.В. Литвиненко³, к.т.н., доц., Н.В. Козодій⁴**

¹Університет в Бельсько Бяла, Польща

²Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Україна

³Тернопільський національний технічний університет імені Івана Пулюя, Україна

МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ БІОСЕНСОРНИХ ТА ІМУНОСЕНСОРНИХ СИСТЕМ

В роботі розглянуто математичні моделі біосенсорних та імуносенсорних динамічних систем у вигляді диференціальних рівнянь в частинних похідних. Запропоновано моделі для оптимізації розробки біосенсорів, модель біосенсора в циліндричних координатах, на основі використання кінетики Міхаеліса-Ментена та рівнянь реакції-дифузії. Розроблена модель імуносенсора у вигляді решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням. Побудова моделі ґрунтується на ряді біологічних припущень щодо взаємодії колоній антигенів та антитіл, а також дифузії антигенів. Для опису дискретних в просторі колоній, локалізованих у відповідних пікселях, використовується апарат решітчастих диференціальних рівнянь.

Ключові слова: біосенсор, імуносенсор, решітчасті диференціальні рівняння, диференціальні рівняння із запізненням.

V.P. Martsenyuk, A.S. Sverstiuk, Y.V. Lutvunenko, N.V. Kozodii MATHEMATICAL MODELING OF BIOSENSOR AND IMMUNOSENSOR SYSTEMS

The mathematical models of biosensory and immunosensory dynamical systems in the form of differential equations in partial derivatives are considered in this paper. Models for optimizing the development of biosensors, a biosensor model in cylindrical coordinates, based on the use of Michaelis-Menten kinetics and reaction-diffusion equations are proposed. A model of the immunosensor in the form of lattice partial differential equations with delay was developed. The construction of the model is based on a number of biological assumptions about the interaction of colonies of antigens and antibodies, as well as the diffusion of antigens. For the description of discrete spaces in the space of the colonies, localized in the corresponding pixels, the apparatus of lattice differential equations is used.

Keywords: biosensor, immunosensor, lattice differential equations, differential equations with delay

Вступ. Протягом останніх років спостерігаємо стрімкий розвиток науки і техніки, що зумовило появу нових методів детекції, зокрема в області дослідження колоній антигенів та антитіл. Тому в науці та промисловості зростає інтерес до біосенсорів. Біосенсори є альтернативою до загальновикористовуваних методів вимірювання, які характеризуються поганою вибірковістю, високою вартістю, поганою стійкістю, низьким відгуком і переважно можуть використовуватися лише високодосвідченим персоналом. Біосенсори – це аналітичні прилади, які перетворюють процеси біохімічних реакцій у фізичну величину, яку можна виміряти. У своїй конструкції вони використовують біологічні матеріали, які надають високу вибірковість, селективність, точність, дають змогу здійснювати швидкі і прості вимірювання [1].

В роботі розглядаються підходи щодо моделювання біосенсорів у вигляді диференціальних рівнянь в частинних похідних.

Розглянемо моделі біосенсорів.

Модель для оптимізації розробки біосенсорів.

Оптимізаційні методи проектування [15] біосенсорів вимагають математичного моделювання. Припускаючи симетричну геометрію біосенсора і однорідний розподіл іммобілізованого ферменту та реакції зв'язування в ферментному шарі, з одновимірною в просторі дифузиею, яка описана другим законом Фіка, наведемо рівняння реакції такого типу дифузії ($0 < z < d_1, t > 0$).

Модель біосенсора в циліндричних координатах.

У роботі [2] розглянуто математичну модель біосенсора, що описує кінетичні властивості бактеріальних ферментативних реакцій у відповідь на токсичні хімічні речовини та отриману електроактивну дифузиею молекули в мініатюрній електрохімічній комірці електроду. Модель характеризує генерований електричний струм, як функцію бактерій та концентрацій токсинів, електрохімічних розмірів комірок та електроду.

Для того, щоб розрахувати поточний струм як функцію часу, зімітовано дифузиею молекул електрохімічно активного продукту ферментативної реакції з концентрацією $C_0(r, z, t)$.

Модель біосенсора, яка використовує кінетику Міхаеліса-Ментена.

У роботі [3] розглядається модель біосенсора, яка включає в себе три області: ферментний шар (ферментна мембрана), де відбувається ферментативна реакція; шар транспортування масопередачі, шляхом дифузії обох сполук (субстрату S і продукту P), через напівпроникну мембрану; конвективна область, де концентрація аналіту підтримується постійною.

Припускаючи симетричну геометрію обох мембран та однорідний розподіл іммобілізованого ферменту в ферментному шарі доцільно використати двохкомпаратментну математичну модель. Динаміку концентрацій субстрату S , а також продукту P у ферментному шарі можна описати системою рівнянь реакції-дифузії ($t > 0$).

Модель біосенсора на основі рівнянь реакції-дифузії.

Зв'язування каталітичної реакції каталази та пероксидази в ферментативному шарі з дифузиею в одновимірному просторі, описано законом Фіка, приводить до наступних рівнянь реакції-дифузії, що описують роботу біосенсора [4] в ферментативному шарі ($0 < x < d_e, t > 0$):

Дифузійний шар розглядається як дифузійний шар Нернста [5]. За підходом Нернста шар товщиною d_a залишається незмінним з часом. Зроблено припущення, що розчин знаходиться в русі з однорідною концентрацією в дифузійному шарі.

Модель імуносенсора у вигляді решітчастих диференціальних рівнянь

В моделях решітчастих диференціальних рівнянь просторова структура має дискретний характер. Решітчаста динаміка широко використана в задачах [6, 7], оскільки середовища, в яких популяційні види живуть, можуть бути дискретними, а не неперервними.

Решітчаста модель взаємодії антеген-антитіло для двовимірного масиву біопікселів.

Нехай $V_{i,j}(t)$ – концентрація антигенів, $F_{i,j}(t)$ – концентрація антитіл в біопікселі (i, j) , $i, j = \overline{1, N}$.

Модель ґрунтується на таких біологічних припущеннях для довільного біопікселя (i, j) .

1. Маємо деяку константу народжуваності, $\beta > 0$ для популяції антигенів.
2. Антигени нейтралізуються антитілами з деякою ймовірнісною швидкістю $\gamma > 0$
3. Популяція антигенів прагне до деякої межі насичення з швидкістю $\delta_v > 0$.
4. Ми маємо деяку дифузію антигенів з чотирьох сусідніх пікселів $(i-1, j)$, $(i+1, j)$, $(i, j-1)$, $(i, j+1)$, з швидкістю дифузії $D\Delta^2$, де $D > 0$ і $\Delta > 0$ є відстань між пікселями.
5. Ми маємо деяку сталу смертності антитіл $\mu_f > 0$.
6. В результаті імунної відповіді ми збільшуємо щільність антитіл з ймовірнісною швидкістю $\eta\gamma$.
7. Популяція антитіл прагне до деякого рівня насичення з швидкістю $\delta_f > 0$.
8. Імунна відповідь з'являється з деякою сталою затримкою в часі $\tau > 0$.

На основі цього ми розглядаємо просту конструкцію моделі антиген-антитіло із запізненням, для двохвимірному масиву біопікселів, яка ґрунтується на добре відомій моделі Марчука [8], [9, 10], і використовує просторовий оператор \hat{S} , запропонований в роботі [11]:

Висновки та перспективи подальших досліджень. Математичні моделі біосенсорів та імуносенсорів повинні враховувати просторово-часові властивості пристроїв, в яких використовується детектор. Відносно просторової організації досліджувана модель повинна ґрунтуватися на певній дискретній структурі, яка буде враховувати взаємодію пікселів імуносенсора.

У роботі розглянуто підходи до розробки математичних моделей біосенсорів та імуносенсорів у вигляді диференціальних рівнянь в частинних похідних, які б враховували біологічні припущення щодо основних компонент пристроїв – симетричну геометрію біосенсорів і однорідний розподіл іммобілізованого ферменту та реакції зв'язування в ферментному шарі, кінетичні властивості бактеріальних ферментативних реакцій, кінетику Міхаеліса-Ментена, колонії антигенів і антитіл, локалізованих у пікселях, дифузії колонії антигенів між пікселями

В роботі запропонована модель імуносенсора, яка ґрунтується на системі решітчатих диференціальних рівнянь із запізненням. Побудова моделі ґрунтувалася на ряді біологічних припущень щодо взаємодії колоній антигенів та антитіл, а також дифузії антигенів. Для опису дискретних в просторі колоній, локалізованих у відповідних пікселях, використано апарат решітчатих диференціальних рівнянь.

В подальших дослідженнях планується провести дослідження стійкості моделей біосенсорів та імуносенсорів на основі частинних похідних та решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням.

Література

1. L. Mosinska, K. Fabisiak, K. Paprocki, M. Kowalska, P. Popielarski, M. Szybowicz, A. Stasiak, et al., "Diamond as a transducer material for the production of biosensors,"

- Przemysl Chemiczny, vol. 92, no. 6, pp. 919–923, 2013.
2. Rachela Popovtzer, Amir Natan, Yosi Shacham-Diamand, Mathematical model of whole cell based bio-chip: An electrochemical biosensor for water toxicity detection, *Journal of Electroanalytical Chemistry*, Volume 602, Issue 1, 2007, Pages 17-23, ISSN 1572-6657, <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2006.11.022>.
 3. Romas Baronas, Nonlinear effects of diffusion limitations on the response and sensitivity of amperometric biosensors, *Electrochimica Acta*, Volume 240, 2017, Pages 399-407, ISSN 0013-4686, <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2017.04.075>.
 4. Martsenyuk V. P. Study of classification of immunosensors from viewpoint of medical tasks [Text] / V. P. Martsenyuk, A. Klos-Witkowska, A. S.Sverstiuk // *Medical informatics and engineering*. – 2018. – № 1(41). – P.13-19.
 5. Mikhail A. Vorotyntsev, Anatoly E. Antipov, Reduction of bromate anion via autocatalytic redox-mediation by Br₂/Br⁻ redox couple. Theory for stationary 1D regime. Effect of different Nernst layer thicknesses for reactants, *Journal of Electroanalytical Chemistry*, Volume 779, 2016, Pages 146-155, ISSN 1572-6657, <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2016.06.004>.
 6. Martsenyuk V. Stability, bifurcation and transition to chaos in a model of immunosensor based on lattice differential equations with delay / A. Klos-Witkowska, A. Sverstiuk // *Electronic Journal of Qualitative Theory of Differential Equations*: No. 2018(27), p. 1-31.
 7. A. Hoffman, H. Hupkes, and E. Van Vleck, “Entire solutions for bistable lattice differential equations with obstacles,” 2017.
 8. V. Marzeniuk, “Taking into account delay in the problem of immune protection of organism,” *Nonlinear Analysis: Real World Applications*, vol. 2, no. 4, pp. 483–496, 2001, cited By 2. doi: 10.1016/S1468-1218(01)00005-0.
 9. G. Marchuk, R. Petrov, A. Romanyukha, and G. Bocharov, “Mathematical model of antiviral immune response. i. data analysis, generalized picture construction and parameters evaluation for hepatitis b,” *Journal of Theoretical Biology*, vol. 151, no. 1, pp. 1–40, 1991, cited By 38. doi: 10.1016/S0022-5193(05)80142-0.
 10. A. Nakonechny and V. Marzeniuk, “Uncertainties in medical processes control,” *LectureNotes in Economics and Mathematical Systems*, vol. 581, pp. 185–192, 2006, cited By 2. doi: 10.1007/3-540-35262-7_11. [Online]. Available: https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-53749093113&doi=10.1007%2f3-540-35262-7_11&partnerID=40&md5=03be7ef103cbbc1e94cacbb471daa03f.
 11. Martsenyuk V.P. On principles, methods and areas of medical and biological application of optical immunosensors [Text] / V. P. Martsenyuk, A. Klos-Witkowska, A. S. Sverstiuk, T. V. Bihunyak // *Medical informatics and engineering*. – 2018. – № 2 (42). – P. 28-36.