

УДК 602.1:519.85:53.082.9:616-07

В.П. Марценюк¹, А.С. Сверстюк², І.Є. Андрущак³

¹ Університет в Бельсько Бяла, Польща

² Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського,
кафедра медичної інформатики, Україна, м. Тернопіль

³ Луцький національний технічний університет, Україна, м. Луцьк

МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ БІОСЕНСОРНИХ ТА ІМУНОСЕНСОРНИХ ІНФОРМАЦІЙНИХ СИСТЕМ

В.П. Марценюк, А.С. Сверстюк, І.Є. Андрущак Математичне моделювання біосенсорних та імуносенсорних інформаційних систем В статті розглянуто статичні та динамічні математичні моделі біосенсорних та імуносенсорних інформаційних систем. Запропоновано статичну модель оптичного біосенсора, динамічні моделі для визначення рівня глюкози, для оптимізації розробки біосенсорів, модель біосенсора в циліндричних координатах, на основі використання кінетики Міхаеліса-Ментена. Розроблена модель імуносенсора у вигляді решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням.

Ключові слова: біосенсор, імуносенсор, решітчасті диференціальні рівняння, диференціальні рівняння із запізненням, диференціальні рівняння в частинних похідних

В.П. Марценюк, А.С. Сверстюк, І.Є. Андрущак Математическое моделирование биосенсорных и иммуносенсорных информационных систем В статье рассмотрены статические и динамические математические модели биосенсорных и иммуносенсорных информационных систем. Предложено статическую модель оптического биосенсора, динамические модели для определения уровня глюкозы, для оптимизации разработки биосенсоров, модель биосенсора в цилиндрических координатах, на основе использования кинетики Михаэлиса-Ментена. Разработанная модель иммуносенсора в виде решетчатых дифференциальных уравнений с запаздыванием.

Ключевые слова: биосенсор, иммуносенсор, решетчатые дифференциальные уравнения, дифференциальные уравнения с опозданием, дифференциальные уравнения в частных производных

V.P. Martsenyuk, A.S. Sverstiuk, I.E. Andrushchak Mathematical modeling of biosensor and immunosensory information systems In the article static and dynamic mathematical models of biosensory and immunosensory information systems are considered. The static model of the optical biosensor, dynamic models for determination of glucose level, for optimization of biosensor development, biosensor model in cylindrical coordinates, based on the use of Michaelis-Menten kinetics is proposed. A model of the immunosensor in the form of lattice partial differential equations with delay was developed.

Keywords: biosensor, immunosensor, lattice differential equations, delayed differential equations, partial differential equations

Вступ. Стрімкий розвиток науки і техніки потребує появи нових методів детекції. 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 на 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]. Біосенсори характеризуються високою ефективністю і широко використовуються у харчовій промисловості [2], при захисті навколишнього середовища [3], в оборонній промисловості [4], але найчастіше використовуються у медицині [5-8], як інструмент для постановки діагнозів. В цілому сімейство біосенсорів ділиться на дві частини. Перша пов'язана з рівнем рецептора до біологічного матеріалу, який використовується в його будові. В якості рецепторів можуть бути ензим, протеїн, порферін, антиген або антитіло. Друга частина біосенсорів обмежена до шару провідника, де біологічний ефект перетворюється на вимірювальний сигнал, який може бути електрохімічний, імпедансний, амперометричний, оптичний та ін.

Постановка проблеми. Математичні моделі біосенсорних та імуносенсорних інформаційних систем 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. З точки зору часових змін моделі повинні описувати процеси, відомі як популяційна динаміка. Саме тому проблему становить розробка математичних моделей біосенсорів та імуносенсорів, які б враховували біологічні припущення щодо основних компонент пристрою – симетричну геометрію біосенсора і однорідний розподіл іммобілізованого ферменту та реакції зв'язування в ферментному шарі, кінетичні властивості бактеріальних ферментативних реакцій, кінетику Міхаеліса-Ментена,

колоній антигенів і антитіл, локалізованих у пікселях, дифузії колонії антигенів між пікселями та ін.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Останнім часом велика увага дослідників привернута питанням розробки та використання біосенсорів та імуносенсорів [1-10]. У роботі [5] наведено ґрунтовний огляд теоретичних основ проектування біосенсорів. Прикладні аспекти використання імуносенсорів обговорюються в [9].

Важливе значення у функціонуванні біосенсорів має фізичне явище флуорисценції, про що йде мова в [3, 4, 10]. У [13] сформульовано основні задачі, пов'язані з дослідженням стійкості в біосенсорах. У роботах [1, 12, 13] йдеться про проектування сенсорів, в основу роботи яких покладено перебіг хімічних реакцій. Для такого роду сенсорів використовується математичне моделювання в класі решітчастих диференціальних рівнянь. У даній роботі такий підхід буде використано для імуносенсорів.

В [14] викладено основні результати щодо використання популяційної динаміки, в якості моделі імунної системи за допомогою диференціальних рівнянь із запізненням, яка буде використана в даній роботі.

Мета дослідження. Запропонувати для біосенсорних та імуносенсорних інформаційних систем статичні та динамічні моделі.

1. Структура біосенсорів та імуносенсорів. Біосенсор – це аналітичний прилад, що містить в своєму складі біологічний чутливий елемент (фермент, антитіло, ДНК, клітинні органели, клітини чи шматочки тканин) поєднаний з перетворювачем (електрохімічним, оптичним, калориметричним, акустичним). Вимірювання концентрації мішені аналізатор виконує кількісним перетворенням параметрів реакції у кількісний електричний чи оптичний сигнал

Серед великого сімейства біосенсорів імуносенсиори є типовими сенсорами, що містять шар рецептора, який чутливий і селективний, включаючи імобілізований біологічний елемент, наприклад антитіло, антиген або хаптен, які є імунологічними рецепторами для молекул, які досліджуються. В імуносенсорі (імуносенсорі) відбувається реакція, яка ґрунтується на взаємодії між антитілом і антигеном або маленькими молекулами (хаптенами). Антитіла часто називаються імуноглобулінами тому, що вони є протеїнами, які пов'язані з імунною системою.

Імуноглобуліни використовуються імунною системою для ідентифікації та нейтралізації чужорідних об'єктів. Вони використовують властивості зв'язування антигенів. Антигени і антитіла, можуть використовуватися в шарі рецептора в біосенсорах. Зменшення властивостей, які пов'язані з антитілами під час процесу імубілізації антигену, використовуються в конструкції шару рецептора, де антитіла в відіграють функцію аналітів (молекул предметного детектування) [9].

Молекули, які пов'язані з детекцією, забезпечують зв'язування антитіл з антигенами, утворюючи складні конструкції. При цьому між антигенами і антитілами утворюються дуже сильні зв'язки з константою зв'язування $Ka = 10^{-12} - 10^{-14}$ [10].

2. Статична модель оптичного біосенсора. Математичне моделювання для відбиття світла в оптичних біосенсорах [11] засноване на матричному методі для моделі N -шару, який застосований для обчислення відбиваючої здатності відбитого світла. Позначимо через d_k товщину шарів, які розглядаються вздовж умовної осі Z . Вважаючи, що k -тий шар має діелектричну постійну та показник заломлення, який позначимо ε_k і n_k відповідно. Співвідношення між тангенціальним полем на першому розмежуванні та тими, що знаходяться на кінцевому розмежуванні, можна записати:

$$\begin{bmatrix} U_1 \\ V_1 \end{bmatrix} = M \begin{bmatrix} U_{N-1} \\ V_{N-1} \end{bmatrix}, \quad (1)$$

де U_1 – тангенціальна компонента електричного поля на межі першого шару. Тангенціальні компоненти магнітного поля позначено через V_1 на тій же межі. Аналогічно, U_{N-1} і V_{N-1} –

відповідні поля для межі на N шарі. M_{ij} є характеристичною матрицею, яка показує комбіновану структуру сенсора. Отже, плоско поляризоване світло має наступні рівняння

$$M_{ij} = \left(\prod_{k=2}^{N-1} M_k \right)_{ij} = \begin{pmatrix} M_{11} & M_{12} \\ M_{21} & M_{22} \end{pmatrix} \quad (2)$$

$$M_k = \begin{pmatrix} \cos \beta_k & -(i \sin \beta_k) / q_k \\ -i q_k \sin \beta_k & \cos \beta_k \end{pmatrix}, \quad (3)$$

$$\text{де, } q_k = \left(\frac{\mu_k}{\varepsilon_k} \right)^{1/2} \cos \theta_k = \frac{(\varepsilon_k - n_1^2 \sin^2 \theta_1)^{1/2}}{\varepsilon_k} \quad (4)$$

$$\beta_k = \frac{2\pi}{\lambda} n_k \cos \theta_k (z_k - z_{k-1}) = \frac{2\pi d_k}{\lambda} (\varepsilon_k - n_1^2 \sin^2 \theta_1)^{1/2} \quad (5)$$

Коефіцієнт відбиття для плоско-поляризованого світла дорівнює:

$$R_p = \frac{(M_{11} + M_{12} q_N) q_1 - (M_{21} + M_{22} q_N)}{(M_{11} + M_{12} q_N) q_1 + (M_{21} + M_{22} q_N)} \quad (6)$$

Інтенсивність відбиття для плоско-поляризованого світла дорівнює:

$$R_p = |r_p|^2 \quad (7)$$

Запропонована математична модель біосенсора може бути використана в інформаційних системах для медичної діагностики, контролю якості харчових продуктів та моніторингу навколишнього середовища.

3. Динамічні моделі біосенсорів у вигляді диференціальних рівнянь в частинних похідних.

3.1. Моделі біосенсорів на основі закону Фіка.

3.1.1. Модель біосенсора для визначення рівня глюкози.

З метою спрощення моделі, всі параметри були нормалізовані до безрозмірних величин. Нижченаведена система підсумовує безрозмірні параметри, використані в роботі [12]. Параметри відліку: концентрація субстрату в об'ємному розчині (S_0), товщина мембрани (l_m) та коефіцієнт дифузії субстрату (D_{sm}). Реакційно-дифузійний механізм біосенсора в об'ємному розчині та дифузійний шар можна описати відповідно до другого закону Фіка за такими рівняннями:

$$\frac{\partial S}{\partial T} = \bar{D}_{sd} \frac{\partial^2 S}{\partial X^2} - \frac{V_{\max} \cdot S}{K_M + S} \quad (8)$$

$$\frac{\partial P_1}{\partial T} = \bar{D}_{pd1} \frac{\partial^2 P_1}{\partial X^2} + \frac{V_{\max} \cdot S}{K_M + S} \quad (9)$$

$$\frac{\partial Ib}{\partial T} = \bar{D}_{id} \frac{\partial^2 Ib}{\partial X^2} - K_i Ea Ib \quad (10)$$

$$\frac{\partial Ea}{\partial T} = -K_i Ea Ib, \quad (11)$$

де \bar{D}_{sd} , \bar{D}_{pd1} , \bar{D}_{id} – коефіцієнти дифузії субстрату, продукт ($P_1 - D$ – глюкоза) та інгібітор в дифузійному шарі.

В полікарбонатній мембрані:

$$\frac{\partial P_1}{\partial T} = \bar{D}_{pd1} \frac{\partial^2 P_1}{\partial X^2} + \frac{V_{\max} \cdot S}{K_M + S}, \quad (12)$$

де C – субстрат S продукту P_1 .

У мембрані глюкозної оксидази, яка розглядається як однокамерна, рівняння системи виглядають так:

$$\frac{\partial S}{\partial T} = \overline{D}_{Sm} \frac{\partial^2 S}{\partial X^2} \quad (13)$$

$$\frac{\partial P_1}{\partial T} = \overline{D}_{pm1} \frac{\partial^2 P_1}{\partial X^2} - \frac{V'_{\max} \cdot P_1}{K'_M + P_1} \quad (14)$$

$$\frac{\partial P_2}{\partial T} = \overline{D}_{pm2} \frac{\partial^2 P_2}{\partial X^2} + \frac{V'_{\max} \cdot P_1}{K'_M + P_1} \quad (15)$$

де V'_{\max} , V'_{\max} і K'_M , K'_M є максимальна ферментна швидкість і константи Міхаеліса-Ментена реакцій сахарози і глюкози, відповідно. \overline{D}_{pm1} , \overline{D}_{pm2} є коефіцієнтами дифузії в мембранах P_1 і P_2 , відповідно.

• Граничні умови ($t > 0$):

– На поверхні електродів ($X = 0$), субстрат, продукт ($P_1 = D - \text{glucose}$) і інгібітор є електро-нейтральними субстанціями,

$$\left. \frac{\partial C}{\partial X} \right|_{X=0} = 0 \quad (16)$$

Концентрація продукту ($P_2 = H_2O_2$) зменшується до нуля за рахунок швидкого перенесення заряду (поляризації електродів),

$$P_2|_{X=0} = 0 \quad (17)$$

– На межі поділу матриця / дифузійний шар глюкозної оксидази, а також на межі поділу пориста мембрана / дифузійний шар масу збереження кожного виду можна записати наступним чином,

$$\overline{D}_{Cm} \left. \frac{\partial C}{\partial X} \right|_{X=1^-} = \overline{D}_{Cp} \left. \frac{\partial C}{\partial X} \right|_{X=1^+} \quad (18)$$

$$\overline{D}_{Cp} \left. \frac{\partial C}{\partial X} \right|_{X=1+\delta_p^-} = \overline{D}_{Cd} \left. \frac{\partial C}{\partial X} \right|_{X=1+\delta_p^+}, \quad (19)$$

де C – субстрат S продуктів (P_1, P_2) і інгібітора Ib .

– В об'ємному розчині ($X = 1 + \delta_p + \delta_d$) концентрації субстрату, продуктів та інгібітора залишаються константами

$$\begin{cases} S(1 + \delta_p + \delta_d, T) = S_0 \\ P_1(1 + \delta_p + \delta_d, T) = P_{1\max} \\ P_2(1 + \delta_p + \delta_d, T) = 0 \\ Ib(1 + \delta_p + \delta_d, T) = Ib_0 \end{cases}, \quad (20)$$

де $P_{1\max}$ є максимальною концентрацією продукуючої глюкози.

Початкові умови, під час інжекції ферменту інвертази та інгібітора ($T = 0$) є наступними:

$$E(X, 0) = \begin{cases} 0, & \text{äëÿ } 0 \leq X < 1 + \delta_p \\ E, & \text{äëÿ } X \geq 1 + \delta_p \end{cases} \quad (21)$$

$$Ib(X, 0) = \begin{cases} 0, & \text{äëÿ } 0 \leq X < 1 + \delta_p + \delta_d \\ Ib_0, & \text{äëÿ } X = 1 + \delta_p + \delta_d \end{cases} \quad (22)$$

Через проміжок часу, що відповідає інкубації ферменту-інгібітору ($T = T_0$):

$$S(X, T_0) = \begin{cases} 0, & \text{äëÿ } 0 \leq X < 1 + \delta_p + \delta_d \\ S_0, & \text{äëÿ } X = 1 + \delta_p + \delta_d \end{cases} \quad (23)$$

$$E(X, T_0) = \begin{cases} 0, & \text{äëÿ } 0 \leq X < 1 + \delta_p \\ Ea, & \text{äëÿ } X \geq 1 + \delta_p \end{cases} \quad (24)$$

Щільність струму, виміряна як амперометрична відповідь біосенсора, прямо пропорційна потоку концентрації продукту на поверхні електроду ($X = 0$) і може бути отримано у явному вигляді, згідно із законами Фарадея та Фіка:

$$I(T) = \bar{D}_{pm_2} \left. \frac{\partial P_2}{\partial X} \right|_{X=0}, \quad (25)$$

$$\text{де } I(T) = i(t) \times \frac{lm}{D_{sm} \cdot s_0 \cdot ne \cdot F} \quad (26)$$

Кінетичні терміни розраховані за формулою (9) в момент часу $T = (j+1)\Delta T$ і в положенні $X = i\Delta X$, були наближений до наступного:

$$f(S_i^{j+1}, Ea_i^{j+1}) = \frac{(K_{cat} \cdot Ea_i^{j+1}) \cdot S_i^{j+1}}{K_M + S_i^{j+1}} \quad (27)$$

Формулу (27) лінеаризовано за допомогою ряду Тейлора:

$$f(S_i^{j+1}, Ea_i^{j+1}) = f(S_i^j, Ea_i^{j+1}) + \frac{\partial f(S_i^j, Ea_i^{j+1})}{\partial S} (S_i^{j+1} - S_i^j) \quad (28)$$

Апроксимація рівнянь реакції дифузії субстрату, продукту (P_1) та інгібітора в об'ємному розчині та дифузійному шарі отримуємо наступні відповідні співвідношення:

$$\begin{cases} \frac{C_i^{j+1} - C_i^j}{\Delta T} = \bar{D}_{Cm} \frac{C_{i-1}^{j+1} - 2S_i^{j+1} + C_{i+1}^{j+1}}{\Delta X^2} - f(S_i^{j+1}, Ea_i^{j+1}) \\ \frac{Ib_i^{j+1} - Ib_i^j}{\Delta T} = \bar{D}_{lm} \frac{Ib_{i-1}^{j+1} - 2Ib_i^{j+1} + Ib_{i+1}^{j+1}}{\Delta X^2} - K_i \cdot Ea_i^{j+1} \cdot S_i^{j+1}, \end{cases} \quad (29)$$

де C – субстрат S продукту P_1 .

Граничними умовами є наступна апроксимація:

На поверхні електроду: $X = 0$

$$\left. \frac{\partial C}{\partial X} \right|_{X=0} = 0 \Rightarrow -C_1^{j+1} + C_0^{j+1} = 0 \quad (30)$$

$$P_2|_{X=0} = 0 \Rightarrow (P_2)_0^{j+1} = 0$$

Для глюкозної оксидази на межі поділу матриця / дифузійний шар ($X = 1$), а також на межі поділу пориста мембрана / дифузійний шар ($X = 1 + \delta_p$) можна записати:

$$\bar{D}_{Cm} \frac{C_i^{j+1} - C_{i-1}^{j+1}}{\Delta X} = \bar{D}_{Cp} \frac{C_{i+1}^{j+1} - C_i^{j+1}}{\Delta X}, \quad (31)$$

де C – субстрат S продукту P_1 .

В об'ємному розчині ($X = 1 + \delta_p + \delta_d$):

$$\begin{cases} S(1 + \delta_p + \delta_d, T) = S_0 \Rightarrow S_i^{j+1} = S_0 \\ P_1(1 + \delta_p + \delta_d, T) = P_{1\max} \Rightarrow P_{1\max} \Rightarrow (P_1)_i^{j+1} = (P_1)_{i-1}^{j+1} \\ P_2(1 + \delta_p + \delta_d, T) = 0 \Rightarrow (P_2)_i^{j+1} = 0 \\ Ib(1 + \delta_p + \delta_d, T) = Ib_0 \Rightarrow Ib_i^{j+1} = Ib_0 \end{cases} \quad (32)$$

Безрозмірна густина струму біосенсора $I(T)$ може бути наближена наступним чином:

$$I(T) = \bar{D}_{pm_2} \frac{(P_2)_i^{j+1}}{\Delta X_1} \quad (33)$$

Апроксимуючи рівняння (29) та (32) по всій області $X \in [0, 1 + \delta_p + \delta_d]$ за неявною кінцевою різницевою схемою отримаємо:

$$\alpha_i C_{i-1}^{j+1} + \beta_i C_i^{j+1} + \gamma_i C_{i-1}^{j+1} = d_i^j \quad (34)$$

Застосування алгоритму Томаса до тридіагональної системи, отриманої з кроком в часі (j), концентрація кожного виду, в часі ($j+1$) можна визначити одночасно для всіх решіток поверхні.

$$A_C^{(i,j)} \times [C]^{j+1} = [C]^j \quad (35)$$

де C відповідає субстрату S , продукти (P_1, P_2), інгібітор Ib , активний фермент Ea .

Чисельне моделювання реакції біосенсора на глюкозу було успішно застосоване для калібрування та перевірки описаної математичної моделі. Теоретичні результати та експериментальні дані про амперометричну реакцію біосенсора практично збігаються до струму стаціонарного стану, досягається добрий лінійний зв'язок між інтенсивністю струму та концентрацією глюкози.

3.1.2. Модель для оптимізації розробки біосенсорних інформаційних систем.

Оптимізаційним методам проектування біосенсорних інформаційних систем [15] необхідні адекватні математичні моделі. Припускаючи симетричну будову біосенсора і однорідний розподіл іммобілізованого ферменту та реакції зв'язування у ферментному шарі з одновимірною в просторі дифузією, яка описана другим законом Фіка, наведемо рівняння реакції такого типу дифузії ($0 < z < d_1, t > 0$).

$$\frac{\partial E_{red}}{\partial t} = D_{E_{red}} \frac{\partial^2 E_{red}}{\partial z^2} + k_1 E_{ox} G - 2k_2 E_{red} S_1 - 2k_3 E_{red} S_2, \quad (36)$$

$$\frac{\partial E_{ox}}{\partial t} = D_{E_{ox}} \frac{\partial^2 E_{ox}}{\partial z^2} - k_1 E_{ox} G + 2k_2 E_{red} S_1 + 2k_3 E_{red} S_2, \quad (37)$$

$$\frac{\partial S_1}{\partial t} = D_{S_1} \frac{\partial^2 S_1}{\partial z^2} - 2k_2 E_{red} S_1 - k_4 S_1 P_2 + k_5 P_1 S_2, \quad (38)$$

$$\frac{\partial S_2}{\partial t} = D_{S_2} \frac{\partial^2 S_2}{\partial z^2} - 2k_3 E_{red} S_2 + k_4 S_1 P_2 - k_5 P_1 S_2, \quad (39)$$

$$\frac{\partial P_1}{\partial t} = D_{P_1} \frac{\partial^2 P_1}{\partial z^2} + 2k_2 E_{red} S_1 + k_4 S_1 P_2 - k_5 P_1 S_2, \quad (40)$$

$$\frac{\partial P_2}{\partial t} = D_{P_2} \frac{\partial^2 P_2}{\partial z^2} + 2k_3 E_{red} S_2 - k_4 S_1 P_2 + k_5 P_1 S_2, \quad (41)$$

$$\frac{\partial G}{\partial t} = D_G \frac{\partial^2 G}{\partial z^2} - k_1 E_{ox} G, \quad (42)$$

де z і t означають простір і час, відповідно, $E_{red}(z, t)$ і $E_{ox}(z, t)$ – концентрації окисленої (E_{ox}) і зменшеної (E_{red}) глюкозодегідрогенази, відповідно, $S_1(z, t)$ і $S_2(z, t)$ – концентрації субстратів (фериціаніду та окисленого медіатора), $P_1(z, t)$ і $P_2(z, t)$ – концентрації продуктів реакції (фериціаніду і зменшеного медіатора), $G(z, t)$ – концентрація глюкози, $D_{E_{red}}, D_{E_{ox}}, D_{S_i}, D_{P_i}, D_G$ – відповідні коефіцієнти дифузії в ферментному шарі, а d_i – товщина ферментного шару, $i = 1, 2$.

За межами шару ферменту відсутня ферментативна реакція $z > d_1$. Кінетика неферментативних реакцій так само як транспорт масопередачі через мембрану ($d_1 < z < d_1 + d_2$) і в зовнішньому шарі ($d_1 + d_2 < z < d_1 + d_2 + d_3$) описуються аналогічними системами рівнянь реакції-дифузії [16].

Спочатку, фермент S_1 , рівномірно поширюється в ферментному шарі $0 < z < d_1$. Біосенсор починає працювати при $(t = 0)$, коли з'являється субстрат S_2 та глюкоза на зовнішній межі дифузійного шару $(z = d_1 + d_2 + d_3)$.

Рівняння керування (1-7) є типовими для класу біосенсорів, які використовуються для визначення субстратів [17].

3.1.3. Модель біосенсора на основі рівнянь реакції-дифузії. Зв'язування каталітичної реакції каталази та пероксидази в ферментативному шарі з дифузією в одновимірному просторі, описано законом Фіка, приводить до наступних рівнянь реакції-дифузії, що описують роботу біосенсора [20] в ферментативному шарі $(0 < x < d_e, t > 0)$:

$$\frac{\partial s_{1,e}}{\partial t} = D_{s_{1,e}} \frac{\partial^2 s_{1,e}}{\partial x^2} - k_1 e_1 s_{1,e} - \frac{k_{21} k_{22} e_2 s_{1,e} s_{2,e}}{k_{21} s_{1,e} + k_{22} s_{2,e}}, \quad (43)$$

$$\frac{\partial s_{2,e}}{\partial t} = D_{s_{2,e}} \frac{\partial^2 s_{2,e}}{\partial x^2} - \frac{k_{21} k_{22} e_2 s_{1,e} s_{2,e}}{k_{21} s_{1,e} + k_{22} s_{2,e}}, \quad (44)$$

$$\frac{\partial p_{1,e}}{\partial t} = D_{p_{1,e}} \frac{\partial^2 p_{1,e}}{\partial x^2} + \frac{k_1 e_1 s_{1,e}}{2}, \quad (45)$$

$$\frac{\partial p_{2,e}}{\partial t} = D_{p_{2,e}} \frac{\partial^2 p_{2,e}}{\partial x^2} + \frac{k_{21} k_{22} e_2 s_{1,e} s_{2,e}}{k_{21} s_{1,e} + k_{22} s_{2,e}}, \quad (46)$$

де x та t означають зміщення і час;

$s_{1,e}(x, t)$, $s_{2,e}(x, t)$ – молярні концентрації субстратів S_1 , S_2 ;

$p_{1,e}(x, t)$, $p_{2,e}(x, t)$ – молярні концентрації продуктів реакції P_1 , P_2 ;

d_e – товщина ферментного шару;

$D_{s_{1,e}}$, $D_{s_{2,e}}$, $D_{p_{1,e}}$, $D_{p_{2,e}}$ – дифузні коефіцієнти, які вважаються сталими;

k_1, k_{21}, k_{22} – сталі швидкості реакції.

За межами ферментного шару відбувається тільки масове перенесення шляхом дифузії субстратів та продуктів реакції. Рівняння керування для зовнішнього дифузійного шару $(t > 0, d_e < x < d_e + d_d)$ представлені припущенням, що зовнішній масовий транспорт підпорядковується обмеженому дифузійному режиму:

$$\frac{\partial c_d}{\partial t} = D_{c_d} \frac{\partial^2 c_d}{\partial x^2}, \quad c = s_1, s_2, p_1, p_2, \quad (47)$$

де $s_{1,d}(x, t)$, $s_{2,d}(x, t)$, $p_{1,d}(x, t)$, $p_{2,d}(x, t)$ означають молярні концентрації субстратів та продуктів у дифузійному шарі товщиною d_d ; $D_{s_{1,d}}$, $D_{s_{2,d}}$, $D_{p_{1,d}}$, $D_{p_{2,d}}$ – дифузні коефіцієнти.

Дифузійний шар розглядається як дифузійний шар Нернста [21]. За підходом Нернста шар товщиною d_d залишається незмінним з часом. Зроблено припущення, що розчин знаходиться в русі з однорідною концентрацією в дифузійному шарі.

3.2. Модель біосенсора в циліндричних координатах. У роботі [18] розглянуто математичну модель біосенсора, що описує кінетичні властивості бактеріальних ферментативних реакцій у відповідь на токсичні хімічні речовини та отриману електроактивну дифузію молекули в мініатюрній електрохімічній комірниці 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 дифузію молекул електрохімічно активного продукту ферментативної реакції з концентрацією $C_0(r, z, t)$. Ці молекули окислюються на робочій поверхні електроду та генерують струм. В моделі зроблено

припущення, що струм повністю контролюється масою переносу та кінетикою реакцій у розчині на електроді.

Оскільки електрохімічна комірка має циліндричну симетрію, то можна написати рівняння дифузії в циліндричних координатах, відповідно до другого закону Фіка:

$$\frac{\partial C_0(r, z, t)}{\partial t} = D_0 \left(\frac{\partial^2 C_0(r, z, t)}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial C_0(r, z, t)}{\partial r} + \frac{\partial^2 C_0(r, z, t)}{\partial z^2} \right) + f(t), \quad (48)$$

де D_0 – коефіцієнт дифузії електроліту, а $f(t)$ – швидкість появи електроліту.

3.3. Модель біосенсора, яка використовує кінетику Міхаеліса-Ментена. У роботі [19] 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 ($t > 0$),

$$\begin{aligned} \frac{\partial s_e}{\partial t} &= d_{s_e} \frac{\partial^2 s_e}{\partial x^2} - \frac{v_{\max} s_e}{k_M + s_e}, \\ \frac{\partial p_e}{\partial t} &= d_{p_e} \frac{\partial^2 p_e}{\partial x^2} - \frac{v_{\max} s_e}{k_M + s_e}, \quad x \in (0, l_e), \end{aligned} \quad (49)$$

де x та t – зміщення і час; $s_e(x, t)$ і $p_e(x, t)$ – концентрації субстрату та продукту в ферментному шарі; d_{s_e} і d_{p_e} – коефіцієнти дифузії; v_{\max} – максимальна ферментативна швидкість ($v_{\max} = k_2 e_0$, e_0 – концентрація ензиму); k_M – константа Міхаеліса ($k_M = (k_{-1} + k_2) / k_1$).

За межами ферментної мембрани відбувається лише транспортування маси за рахунок дифузії обох сполук ($t > 0$),

$$\begin{aligned} \frac{\partial s_m}{\partial t} &= d_{s_m} \frac{\partial^2 s_m}{\partial x^2}, \\ \frac{\partial p_m}{\partial t} &= d_{p_m} \frac{\partial^2 p_m}{\partial x^2}, \quad x \in (l_e, l_e + l_m), \end{aligned} \quad (50)$$

де $S_m(x, t)$, $P_m(x, t)$ – концентрації субстрату та продукту реакції; d_{s_m} , d_{p_m} – коефіцієнти дифузії.

4. Модель імуносенсора у вигляді решітчастих диференціальних рівнянь. В моделях решітчастих диференціальних рівнянь просторова структура має дискретний характер. Решітчаста динаміка широко використана в задачах [22, 23], оскільки середовища, в яких популяційні види живуть, можуть бути дискретними, а не неперервними.

4.1. Решітчаста модель взаємодії антиген-антитіло для двовимірного масиву біопікселів.

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

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 $\tau > 0$.

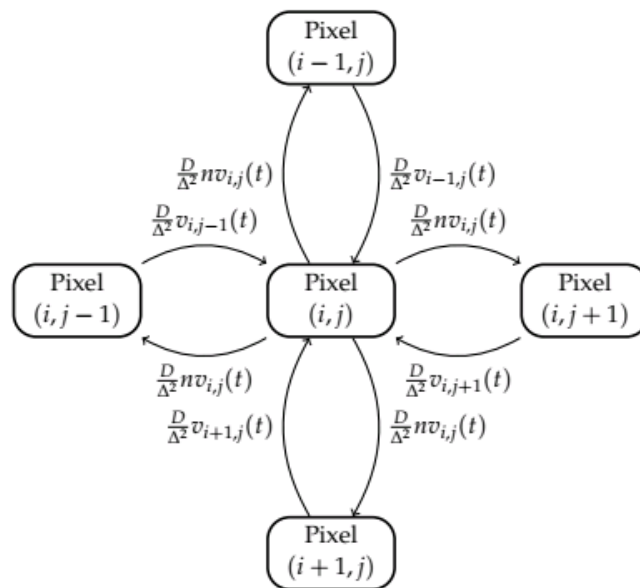


Рис. 1. Лінійна решітка, яка пов'язує чотири сусідні пікселі в моделі ($n > 0$ – стала дисбалансу).

На основі цього ми розглядаємо дуже просту конструкцію моделі антиген-антитіло із запізненням, для двохвимірною масиву біопікселів, яка ґрунтується на добре відомій моделі Марчука [24-26], і використовує просторовий оператор \hat{S} , запропонований в [27]:

$$\begin{aligned} \frac{dV_{i,j}(t)}{dt} &= (\beta - \gamma F_{i,j}(t - \tau)) - \\ &- \delta_v V_{i,j}(t - \tau) V_{i,j}(t) + \hat{S}\{V_{i,j}\} \\ \frac{dF_{i,j}(t)}{dt} &= (-\mu_f + \eta\gamma V_{i,j}(t - \tau)) - \\ &- \delta_f F_{i,j}(t) F_{i,j}(t) F_{i,j}(t) \end{aligned} \quad (51)$$

Модель (51) задана початковими функціями (52):

$$\begin{aligned} V_{i,j}(t) &= V_{i,j}^0(t) \geq 0, \\ F_{i,j}(t) &= F_{i,j}^0(t) \geq 0, \quad t \in [-\tau, 0), \\ V_{i,j}(0), \quad F_{i,j}(0) &> 0. \end{aligned} \quad (52)$$

Побудова моделі ґрунтувалася на ряді біологічних припущень щодо взаємодії колоній антигенів та антитіл [28-30].

Висновки та перспективи подальших досліджень. 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 пристрів – 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.

Запропоновані математичні моделі біосенсорів та імуносенсорів можуть бути використані в інформаційних системах для дистанційного зондування, виявлення ДНК, медичної діагностики, виявлення ферментів, безпеки харчових продуктів та моніторингу навколишнього середовища.

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

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.C. Adley, "Past, present and future of sensors in food production," *Foods*, vol. 3, no. 3, pp. 491–510, Aug. 2014. doi: 10.3390/foods3030491. [Online]. Available: <https://doi.org/10.3390/foods3030491>.

3.A. Klos-Witkowska, "Enzyme-based fluorescent biosensors and their environmental, clinical and industrial applications," *Polish Journal of Environmental Studies*, vol. 24, pp. 19–25, 2015. doi: 10.15244/pjoes/28352. [Online]. Available: <https://doi.org/10.15244/pjoes/28352>.

4.M. Bumworth, S. Rowan, and C. Weder, "Fluorescent sensors for the detection of chemical warfare agents," *Chemistry - A European Journal*, vol. 13, no. 28, pp. 7828–7836, Sep. 2007. doi: 10.1002/chem.200700720. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1002/chem.200700720>.

5.P. Mehrotra, "Biosensors and their applications – a review," *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, vol. 6, no. 2, pp. 153–159, May 2016. doi: 10.1016/j.jobcr.2015.12.002. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2015.12.002>.

6.Martsenyuk V.P. Study of classification of immunosensors from viewpoint of medical tasks / A. Klos-Witkowska, A.S. Sverstiuk // *Medical informatics and engineering*. – 2018.-№ 1(41). – p.13-19. DOI: <https://dx.doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2018.1.8887>.

7.Бігуняк Т.В. Деякі аспекти використання імуносенсорів у медицині / Т.В. Бігуняк, А.С. Сверстюк, К.О. Бігуняк // *Медичний форум*. – 2018. – № 14 (14). – С. 8-11.

8.Martsenyuk V.P. On principles, methods and areas of medical and biological application of optical immunosensors / A. Klos-Witkowska, A.S. Sverstiuk, T.V. Bihunyak // *Medical informatics and engineering*. – 2018.-№ 2 (42). – p.28-36. DOI: <https://dx.doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2018.2.9289>.

9.C. Moina and G. Ybarra, "Fundamentals and applications of immunosensors," *Advances in immunoassay technology*, pp. 65–80, 2012.

10. A. Klos-Witkowska, "The phenomenon of fluorescence in immunosensors," *Acta Biochimica Polonica*, vol. 63, no. 2, pp. 215–221, 2016. doi: 10.18388/abp.2015_1231. [Online]. Available: https://doi.org/10.18388/abp.2015_1231.

11. M. Saifur Rahman, Khaleda Akter Rikta, Labid Bin Bashar, M.S. Anower, Numerical analysis of graphene coated surface plasmon resonance biosensors for biomedical applications, *Optik*, Volume 156, 2018, Pages 384-390, ISSN 0030-4026, <https://doi.org/10.1016/j.ijleo.2017.11.057>.

12. F. Achi, S. Bourouina-Bacha, M. Bourouina, A. Amine, Mathematical model and numerical simulation of inhibition based biosensor for the detection of Hg(II), *Sensors and Actuators B: Chemical*, Volume 207, Part A, 2015, Pages 413-423, ISSN 0925-4005, <https://doi.org/10.1016/j.snb.2014.10.033>.

13. T. D. Gibson, "Biosensors: The stability problem," *Analisis*, vol. 27, no. 7, pp. 630–638, 1999.

14. Y. Kuang, *Delay differential equations with applications in population dynamics*. New York: Academic Press, 1993.

15. Romas Baronas, Antanas Žilinskas, Linas Litvinas, Optimal design of amperometric biosensors applying multi-objective optimization and decision visualization, *Electrochimica Acta*, Volume 211, 2016, Pages 586-594, ISSN 0013-4686, <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2016.06.101>.

16. V. Ašeris, E. Gaidamauskaitė, J. Kulys, R. Baronas, Modelling glucose dehydrogenase-based amperometric biosensor utilizing synergistic substrates conversion, *Electrochimica Acta*, Volume 146, 2014, Pages 752-758, ISSN 0013-4686, <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2014.08.125>.

17. Juozas Kulys, Lidija Tetianec, Synergistic substrates determination with biosensors, *Biosensors and Bioelectronics*, Volume 21, Issue 1, 2005, Pages 152-158, ISSN 0956-5663, <https://doi.org/10.1016/j.bios.2004.08.013>.

18. 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>.

19. 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>.
20. Vytautas Ašeris, Romas Baronas, Juozas Kulys, Modelling the biosensor utilising parallel substrates conversion, *Journal of Electroanalytical Chemistry*, Volume 685, 2012, Pages 63-71, ISSN 1572-6657, <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2012.06.025>.
21. 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>.
22. H. Niu, "Spreading speeds in a lattice differential equation with distributed delay," *Turkish Journal of Mathematics*, vol. 39, no. 2, pp. 235-250, 2015.
23. A. Hoffman, H. Hupkes, and E. Van Vleck, "Entire solutions for bistable lattice differential equations with obstacles," 2017.
24. 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. [Online]. Available: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0025819779&doi=10.1016%2fS0022-5193%2805%2980142&partnerID=40&md5=f850637085913dc18f8e52c5b3f28600>.
25. A. Nakonechny and V. Marzeniuk, "Uncertainties in medical processes control," *Lecture Notes 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.
26. 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. [Online]. Available: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0041331752&doi=10.1016%2fS1468-1218%2801%2900005-0&partnerID=40&md5=9943d225f352151e77407b48b18ab1a9>.
27. A. Prindle, P. Samayoa, I. Razinkov, T. Danino, L. S. Tsimring, and J. Hasty, "A sensing array of radically coupled genetic 'biopixels'," *Nature*, vol. 481, no. 7379, pp. 39-44, Dec. 2011. doi: 10.1038/nature10722. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1038/nature10722>.
28. Марценюк В.П. Модель імуносенсора на основі решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням / А.С. Сверстюк // Штучний інтелект. – 2018. – № 1. – С. 42-47.
29. 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. ISSN: 1417-3875. DOI: 10.14232/ejqtde.2018.1.27.
30. Martsenyuk V. On Application of Latticed Differential Equations with a Delay for Immunosensor Modeling / I. Andrushchak, P. Zinko, A. Sverstiuk // *Journal of Automation and Information Sciences* – 2018. – Volume 50 – Issue 6 – ISSN:1064-2315 – Scopus Journal Metrics SJR: 0.238, SNIP: 0.464 – p. 55-65. DOI: 10.1615/JAutomatInfScien.v50.i6.50.<http://www.dl.begellhouse.com/journals/2b6239406278e43e,5157b39e78fe0c7d,4cf3a70e5bbff6aa.html>.

Рецензенти:

Професор кафедри комп'ютерних систем та мереж Тернопільського державного технічного університету імені Івана Пулюя, доктор технічних наук, професор Лупенко С.А.
Завідувач кафедри медичної інформатики Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, доктор біологічних наук, професор Вакуленко Д.В.