

6. Бадаєв, Ю. І. Можливості локальної модифікації гладкої NURBS-кривої [Текст] / Ю. І. Бадаєв, А. О. Блиндарук // Труды XV международной научно-практической конференции «Современные информационные и электронные технологии». — Одеса, 2014. — Т. 1. — С. 26–27.
7. Бадаєв, Ю. І. Комп'ютерна реалізація проектування криволінійних обводів методом NURBS-технологій вищих порядків [Текст]: зб. наук. праць / Ю. І. Бадаєв, А. О. Блиндарук // Сучасні проблеми моделювання. — Мелітополь: МДПУ, 2014. — С. 3–6.
8. Бадаєв, Ю. І. Полярні векторно-параметричні полі тканинні перетворення кривих [Текст] / Ю. І. Бадаєв, Л. П. Лагодіна, Л. Ю. Клімова // Прикладна геометрія та інженерна графіка. — К.: КНУБА, 2010. — Вип. 83. — С. 131–136.
9. Черняк, В. І. Модифікація методу ідентифікації та згладжуючої апроксимації осцилюючих точок просторових дискретно-представлених кривих [Текст] / В. І. Черняк // Прикладна геометрія та інженерна графіка. — К.: КНУБА, 2010. — Вип. 83. — С. 182–187.
10. Аушева, Н. В. Визначення параметричних кривих на основі кватерніонів з колінеарною векторною частиною [Текст] / Н. В. Аушева // Прикладна геометрія та інженерна графіка. — Мелітополь: ТДАТУ, 2009. — Вип. 4, Т. 43. — С. 67–72.
11. Бадаєв, Ю. І. Сплайни п'ятого степеня із сегментів поліному за чотирма точками і двома похідними в них [Текст] / Ю. І. Бадаєв, О. М. Ковтун // Прикладна геометрія і інженерна графіка. — К.: КНУБА, 2009. — Вип. 81. — С. 78–82.
12. Бідніченко, О. І. Модифікація параметричної кубічної кривої для рішення задач геометричного моделювання [Текст] /

О. І. Бідніченко, О. Ю. Кукліна // Прикладна геометрія та інженерна графіка. — К.: КНУБА, 2008. — Вип. 79. — С. 170–175.

#### УПРАВЛЕНИЕ ФОРМОЙ NURBS-КРИВОЙ ПРИ ПОМОЩИ ИЗМЕНЕНИЯ ВЕСОВ УЗЛОВЫХ ТОЧЕК

В статье предлагается методика управления формой NURBS-кривой методом изменения «весов» точек узлового вектора. При этом предлагается применить вспомогательные графики влияния узловых точек с заданным единичным «весом» на форму кривой, которые наглядно показывают, как изменится форма при изменении «веса» узловой точки.

**Ключевые слова:** NURBS-кривая, точечный рэпер, вес узловой точки, вспомогательный эпюр графиков.

*Ганношина Ирина Николаевна, старший преподаватель, кафедра информационных технологий, Киевська державна академія водного транспорту ім. гетьмана Петра Конашевича-Сагайдачного, Україна, e-mail: iramsu@meta.ua.*

*Ганношина Ирина Николаевна, старший преподаватель, кафедра информационных технологий, Киевская государственная академия водного транспорта им. гетмана Петра Конашевича-Сагайдачного, Украина.*

*Gannoshina Irina, Kyiv State Maritime Academy named after hetman Petro Konashevich-Sahaydachniy, Ukraine, e-mail: iramsu@meta.ua*

УДК 51-76: 57.087

DOI: 10.15587/2312-8372.2015.45107

Музыка К. М.

## ОБЧИСЛЮВАЛЬНИЙ ЕКСПЕРИМЕНТ У ВИВЧЕННІ КІНЕТИКИ РЕАКЦІЇ ВЗАЄМОДІЇ «ШАБЛОН» — «ШТУЧНИЙ РЕЦЕПТОР»

*Проведено обчислювальний експеримент кінетики взаємодії «МПП-рецептор» — «шаблон» у співвідношенні 1:1. Математичну модель побудовано на базі основної схеми ліганд-рецепторної взаємодії з урахуванням закону діючих мас. Чисельний розв'язок проводився методом Ньютона-Рафсона у середовищі MatLab. Результати моделювання можуть бути корисними при вивченні кінетики взаємодії «МПП-рецептор» — «шаблон» за різних початкових умов.*

**Ключові слова:** молекулярно імпринтовані полімери, ліганд-рецепторна взаємодія, кінетика, метод Ньютона-Рафсона.

### 1. Вступ

Дослідження проблем, пов'язаних зі створенням нових та удосконаленням наявних біологічних та медичних приладів, пристроїв і систем, що використовують різноманітні фізичні явища, їх взаємодію з біологічними об'єктами на мікро- та нанорівнях є важливим завданням сучасного біомедичного приладобудування. Зокрема при створенні чутливих елементів сенсорів актуальним є використання підходів за аналогією з тим, що вже створено природою. Наприклад, багато біохімічних процесів протікає з утворенням комплексів біологічно активних речовин різної природи, багато з яких мають властивості лігандів зі специфічними рецепторами. Одним зі шляхів створення штучних макромолекулярних рецепторів є отримання молекулярних відбитків різних

сполук на полімерній матриці. Це реалізується з використанням технології молекулярного імпринтингу — співполімеризації функціонального і зшивного мономерів у присутності молекул-шаблонів або, іншими словами, імпринт-молекул. Даний процес починається з утворення предполімеризаційних комплексів між шаблоном і функціональним мономером [1].

Надзвичайна привабливість молекулярно імпринтованих полімерів (МІПів) для практичного використання (зокрема, при створенні хімічних і біохімічних сенсорів) обумовлена вкрай високою стабільністю, простотою отримання, співставною з природними рецепторами афінністю, і селективністю [2]. Створення «синтетичних рецепторів» як адекватної заміни антитіл стало можливим завдяки використанню технології твердофазного синтезу МІП-нано-часток, яка на відміну від загальноновживаної технології

полімеризації в масі дає можливість синтезувати МПІ у вигляді наночастинок за характеристиками, близькими до моноклональних антитіл (гомогенні як за специфічністю, так і за фізико-хімічними властивостями) [1].

## 2. Аналіз літературних даних та постановка проблеми

Вперше про явище молекулярного імпринтингу було повідомлено вченим з УРСР, Поляковим, у 1931 р. [3]. Інтерес до застосування технології молекулярного імпринтингу у сенсорах, зокрема, електрохімічних, виник наприкінці 90-х років ХХ сторіччя і активно прогресує й дотепер [4]. Так, за останні роки МПІ все більше використовуються у сенсорному аналізі, який безпосередньо межує з псевдоімунно-аналізом [2]. Однак, незважаючи на безсумнівні успіхи, пов'язані з розширенням та появою нових сфер застосування МПІв, використанням нових шаблонів, мономерів і форматів полімеризації, значно менше зусиль спрямовано на вивчення фізико-хімічних механізмів взаємодії «шаблон» — «МПІ», зокрема, кінетики їх комплексоутворення.

Зауважимо, що реакцію взаємодії «МПІ-рецептор» — «шаблон» можна розглядати як окремий випадок зв'язування лігандів з макромолекулярними рецепторами. В основі первинної взаємодії лежать загальні принципи будь-якої біомолекулярної реакції. Однак, так як в даному випадку продуктом біомолекулярної реакції є комплекс «МПІ-рецептор» — «шаблон», псевдоімунна реакція є оборотною і описується тими ж кінетичними параметрами, що і будь-який процес комплексоутворення [2].

Схема некооперативного зв'язування 1 ліганда з 1 рецептором аналогічна кінетичному закону Міхаеліса-Ментен у ферментативній кінетиці за умови «квазірівноваги» (табл. 1) [5].

У цій формі кінетичний закон Міхаеліса-Ментен досить широко використовується і дає відмінний збіг з великим числом експериментів. Враховуючи це і те, що «штучні рецептори» на основі МПІ-наночастинок, гомогенні як за специфічністю, так і за фізико-хімічними властивостями, схема некооперативного зв'язування ліганда з рецептором (1:1) (тобто взаємодія одного центру зв'язування шаблону з моновалентний МПІ-рецептором) може бути покладена в основу вивчення кінетики псевдоімунореакції в ході обчислювального експерименту.

Таблиця 1

Основні моделі ліганд-рецепторної взаємодії [5–10]

Некооперативне зв'язування 1 ліганда з 1 рецептором	Кооперативне зв'язування 1 ліганда з 1 рецептором	Гетерогенне зв'язування 1 ліганда
Схема (1)	Схема (2)	Схема (3)
$R + L \xrightleftharpoons[k_{-1}]{k_{+1}} B$ $K_d = k_{-1} / k_{+1}$	$R + L \xrightleftharpoons[k_{-1}]{2k_{+1}} B$ $B + L \xrightleftharpoons[k_{-2}]{k_{+2}} B_2$ $K_{d1} = k_{-1} / k_{+1}$ $K_{d2} = k_{-2} / k_{+2}$	$R_i + L \xrightleftharpoons[k_{-1}]{k_{+1}} B_i$ $K_{di} = k_{-1} / k_{+1}$

**Примітка:**  $L$  — ліганд;  $R$  — рецептор;  $B$  — комплекс ліганда з рецептором, чи ліганд-рецепторний комплекс;  $k_{+1}$ , и  $k_{-1}$  — константи швидкостей утворення (асоціації) і розпаду (дисоціації) ліганд-рецепторних комплексів

## 3. Об'єкт, мета та задачі дослідження

Об'єктом даної роботи є кінетика утворення комплексу «МПІ-рецептор» — «шаблон» у ході некооперативного зв'язування у співвідношенні 1 : 1.

Мета роботи: проведення обчислювального експерименту кінетики утворення комплексу «МПІ-рецептор» — «шаблон» у ході некооперативного зв'язування у співвідношенні 1 : 1.

Для досягнення мети необхідно вирішити низку задач, а саме:

- описати диференційними рівняннями схему некооперативного зв'язування 1 ліганда (шаблону) з 1 МПІ-рецептором, беручи до уваги закон діючих мас;
- у середовищі MatLab написати програму чисельного розв'язку математичної моделі некооперативного зв'язування 1 ліганда (шаблону) з 1 МПІ-рецептором;
- визначити граничні умови;
- провести обчислювання в середовищі MatLab.

## 4. Матеріали та методи дослідження ліганд-рецепторної взаємодії («МПІ-рецептор» — «шаблон»)

З урахуванням закону діючих мас, базуючись на припущенні, що загальна кількість МПІ-рецептора і ліганда в суміші підтримується постійною, для комплексу «шаблон» — «МПІ-рецептор» (1:1) (згідно до схеми (1)), при відомих початкових концентраціях шаблону, МПІ-рецепторів та їх комплексів, можна записати:

$$\begin{cases} \frac{d[R]}{dt} = -k_1[R][L] + k_{-1}[LR], \\ \frac{d[L]}{dt} = -k_1[R][L] + k_{-1}[LR], \\ \frac{d[LR]}{dt} = k_1[R][L] + k_{-1}[LR]. \end{cases}$$

Дана математична модель описує кінетику ліганд-рецепторної взаємодії («МПІ-рецептор» — «шаблон») і використовувалась у ході обчислювального експерименту у середовищі MatLab.

Чисельний розв'язок математичної моделі кінетики ліганд-рецепторної взаємодії («МПІ-рецептор» — «шаблон») проводився методом Рунге-Кутти 4-порядку, який відноситься до важливої групи чисельних методів розв'язування систем звичайних диференціальних рівнянь. Файл-функція і скрипт програми обчислювального експерименту були написані у програмі MatLab.

Значення коефіцієнту дисоціації  $k_{-1}$  рівне  $8,7 \cdot 10^{-8}$  М бралось на основі даних попередніх авторських експериментальних досліджень МПІ-наночастинок при взаємодії з мелаїном в умовах поверхневого плазмонного резонансу (Viasco 3000) [7]. Концентрація МПІ-рецепторів у початковий момент часу  $[R]_0$  приймалось рівною 1,0 мкМ; початкові концентрації ліганда (шаблону)  $[L]_0$  варіювались від (0,1; 1; 10 мкМ); концентрація комплексу «шаблон» — «МПІ-рецептор» у початковий момент часу ( $[LR]_0$ ) становила 0;  $k_1 = 0,1$  (мкМ) $^{-1}$ с $^{-1}$ . Інтегрування проводилось в діапазоні 0–1000 с, а за необхідності 0–50000 с.

### 5. Результати обчислювального експерименту кінетики взаємодії «МІП-рецептор» — «шаблон»

Часові профілі концентрацій комплексу «шаблон» — «МІП-рецептор», отримані в ході обчислювального експерименту у MatLab наведені на рис. 1–4.

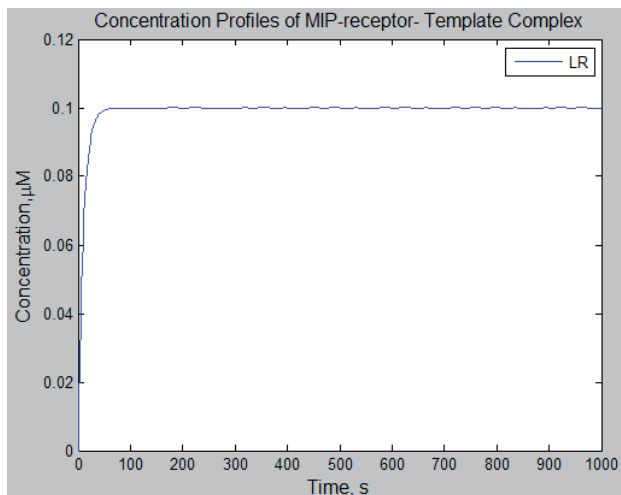


Рис. 1. Концентраційні профілі комплексу  $LR$  при  $[L]_0 > [R]_0$  у 100 разів ( $[L]_0 = 10$  мкМ) і  $t = 1000$  с

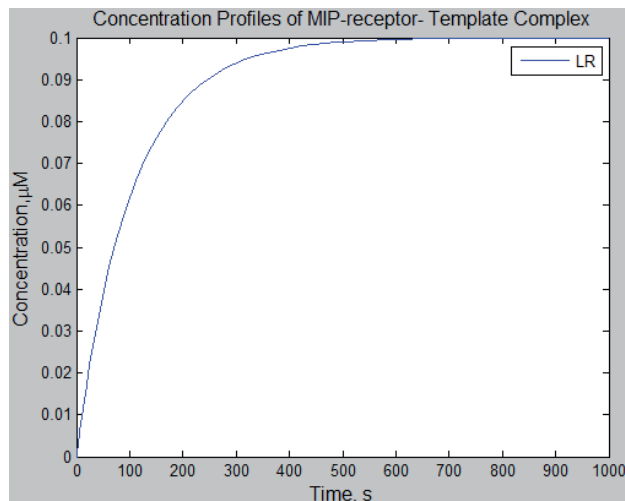


Рис. 2. Концентраційні профілі комплексу  $LR$  при  $[L]_0 > [R]_0$  у 10 разів ( $[L]_0 = 1$  мкМ) і  $t = 1000$  с

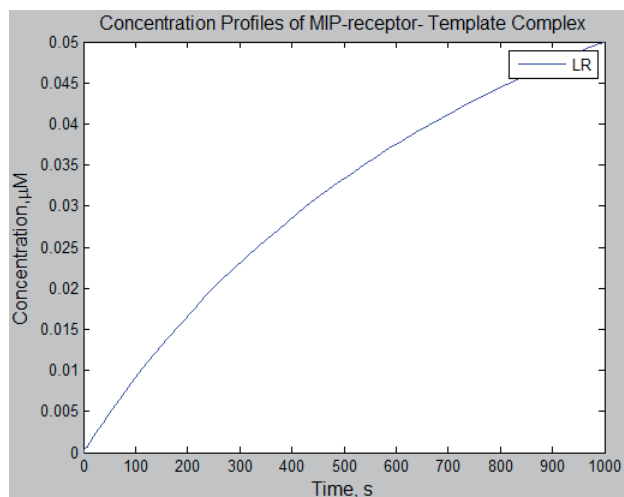


Рис. 3. Концентраційні профілі комплексу  $LR$  при  $[L]_0 = [R]_0$  ( $[L]_0 = 0,1$  мкМ) і  $t = 1000$  с

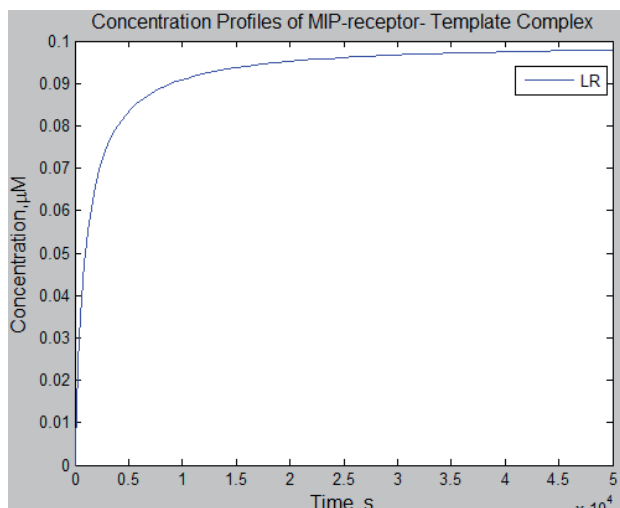


Рис. 4. Концентраційні профілі комплексу  $LR$  при  $[L]_0 = [R]_0$  ( $[L]_0 = 0,1$  мкМ) і  $t = 50000$  с

### 6. Обговорення результатів дослідження кінетики взаємодії («МІП-рецептор» — «шаблон»)

Як видно з результатів обчислювального експерименту (рис. 1–4) комплекс «шаблон» — «МІП-рецептор» ( $LR$ ) формується тим швидше, чим більша концентрація ліганду. При цьому і зростає швидкість досягнення рівноваги. Так, у випадку:

- $[L]_0 > [R]_0$  у 100 разів ( $[L]_0 = 10$  мкМ) рівновага досягається за 50 с (рис. 1);
- $[L]_0 > [R]_0$  у 10 разів ( $[L]_0 = 1$  мкМ) — за 500 с (рис. 2);
- $[L]_0 = [R]_0$  ( $[L]_0 = 0,1$  мкМ) — 50000 с.

Зауважимо, що найчастіше концентрацію рецепторів і їх афінність визначають за умови досягнення рівноваги в системі «ліганд-рецептор». В умовах рівноваги концентрація ліганд-рецепторних комплексів не змінюється і дорівнює константі, тобто похідна концентрації ліганд-рецепторних комплексів за часом дорівнює нулю.

Перевагою обчислювального експерименту, проведеного в даній роботі, є можливість прогнозування кінетики реакції взаємодії «МІП-рецептор» — «шаблон» за різної концентрації рецептора та шаблону. Математичну модель, яку використовували у дослідженні, було побудовано автором статті на основі відомої схеми ліганд-рецепторної взаємодії. У роботі використовувалась власна програма чисельного розвитку даної моделі у середовищі MatLab. Дане кінетичне дослідження в умовах обчислювального експерименту є продовженням авторських попередніх експериментальних досліджень, щодо вивчення афінності МІП-наночастинок методом поверхневого плазмонного резонансу. На основі експериментальних даних було знайдено коефіцієнт дисоціації

комплексу МІП-меламін, який використовувався у даній роботі. Такий підхід значно підвищує вірогідність моделювання і дає можливість оптимізувати початкові умови експерименту (концентрацію ліганду і/або рецептора) з метою скорочення часу досягнення рівноваги. Дана модель може використовуватись для дослідження кінетики взаємодії МІПів, що мають гомогенні сайти зв'язування. До таких МІПів відносять МІП-наночастинки, синтезовані за методом твердофазного синтезу.

Недоліком даної роботи є незручність розрахунку коефіцієнтів взаємодії, оскільки для цього краще використовувати координати Скетчарда. Крім того, як правило біокінетичні дослідження завершуються побудовою молекулярної моделі, що не було виконано у даній роботі, але є предметом подальших досліджень. Використовуючи незалежні дані про структуру вихідних, кінцевих, проміжних сполук, можна уявити картину процесів, що проходять на молекулярному рівні. І хоча, часто побудова такого роду молекулярних моделей пов'язана з певною мірою ризику, і молекулярні моделі можуть мати гіпотетичний характер, однак створення уявлень про молекулярні зміни в процесі реакції надзвичайно стимулює розвиток дослідження процесу і представляється необхідним на тому чи іншому етапі роботи.

## 7. Висновки

В результаті проведених досліджень:

1. Вперше адаптовано загальноживану схему ліганд-рецепторної взаємодії до моделювання кінетики утворення комплексів «шаблон» — «МІП-рецептор».

2. Розроблено програму чисельного розв'язку (методом Рунге-Кутти 4-го порядку) математичної моделі, що представлена 3-а диференціальними рівняннями, які описують загальноживану схему ліганд-рецепторної взаємодії.

3. У середовищі MatLab у ході обчислювального експерименту з дослідження кінетики некооперативного зв'язування 1 ліганда (шаблону) з 1 МІП-рецептором отримано концентраційні профілі комплексів «шаблон» — «МІП-рецептор».

4. Показано, що досягнення рівноваги і, відповідно, утворення комплексу «шаблон» — «МІП-рецептор» значною мірою залежить від концентрації шаблону. Якомога точніша імітація реальних умов експерименту в ході обчислювального експерименту забезпечувалась урахуванням константи дисоціації, що була отримана з попередніх досліджень автора статті взаємодії «МІП-рецептор» — «шаблон» в умовах поверхневого плазмонного резонансу на обладнанні «Віасоге 3000».

5. Можливість проведення обчислювального експерименту з урахуванням експериментальних значень констант дисоціації корисна при прогнозуванні поведінки системи «МІП-рецептор» — «шаблон» за різних концентрацій рецептора та шаблону.

## Література

1. Muzyka, K. Chap. 5 in Handbook of Molecularly Imprinted Polymers [Text] / K. Muzyka, S. Piletsky, M. Rozhitskii; eds.: C. Alvarez-Lorenzo, A. Concheiro. — Smithers Rapra Technology, 2013. — 400 p.
2. Moreno-Bondi, M. C. Immuno-Like Assays and Biomimetic Microchips [Text] / M. C. Moreno-Bondi, M. E. Benito-Peña, J. L. Urraca, G. Orellana // Molecular Imprinting. — 2010. — Vol. 325. — P. 111–164. doi:10.1007/128\_2010\_94

3. Поляков, М. В. Абсорбционные свойства силикагеля и его структура [Text] / М. В. Поляков // Журнал физической химии. — 1931. — Т. 2. — С. 799–805.
4. Whitcombe, M. J. Molecular imprinting science and technology: A survey of the literature for the years 2004–2011 [Text] / M. J. Whitcombe, N. Kirsch, I. A. Nicholls // Journal of Molecular Recognition. — 2014. — Vol. 27, № 6. — P. 297–401. doi:10.1002/jmr.2347
5. Варфоломеев, С. Д. Биокинетика. Практический курс [Текст] / С. Д. Варфоломеев, К. Г. Гуревич. — М.: ФАИР-ПРЕСС, 1999. — 720 с.
6. Drake, A. W. Characterizing high-affinity antigen/antibody complexes by kinetic- and equilibrium-based methods [Text] / A. W. Drake, D. G. Myszk, S. L. Klakamp // Analytical Biochemistry. — 2004. — Vol. 328, № 1. — P. 35–43. doi:10.1016/j.ab.2003.12.025
7. Fernando, S. A. Studies of the low dose «hook» effect in a competitive homogeneous immunoassay [Text] / S. A. Fernando, J. R. Sportsman, G. S. Wilson // Journal of Immunological Methods. — 1992. — Vol. 151, № 1–2. — P. 27–46. doi:10.1016/0022-1759(92)90103-z
8. Kasai, K. Theory for its application to studies on specific interaction of biomolecules [Text] / K. Kasai, Y. Oda, S. Nishikawa, S. Ishii // Journal of Chromatography. — 1986. — № 376. — P. 33–47.
9. Muzyka, K. Optimisation of the synthesis of vancomycin-selective molecularly imprinted polymer nanoparticles using automatic photoreactor [Text] / K. Muzyka, K. Karim, A. Guerreiro, A. Poma, S. Piletsky // Nanoscale Research Letters. — 2014 — Vol. 9, № 1. — P. 154–161. doi:10.1186/1556-276x-9-154
10. Музика, К. М. «Штучні рецептори» на базі технології молекулярного імпринтингу в умовах поверхневого плазмонного резонансу [Текст] / К. М. Музика // Вісник Національного технічного університету «ХПІ». Серія: Механіко-технологічні системи та комплекси. — 2015. — № 21 — С. 3–8.

## ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЙ ЭКСПЕРИМЕНТ В ИЗУЧЕНИИ КИНЕТИКИ РЕАКЦИИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ «ШАБЛОН» — «ИСКУССТВЕННЫЙ РЕЦЕПТОР»

Проведен вычислительный эксперимент кинетики взаимодействия «МИП-рецептор» — «шаблон» в соотношении 1 : 1. Математическую модель построено на базе основной схемы лиганд-рецепторного взаимодействия с учетом закона действующих масс. Численное решение модели проводилось методом Ньютона-Рафсона в среде MatLab. Результаты моделирования могут быть полезными при изучении кинетики взаимодействия «МИП-рецептор» — «шаблон» при различных начальных условиях.

**Ключевые слова:** молекулярно импринтированные полимеры, лиганд-рецепторное взаимодействие, кинетика, метод Ньютона-Рафсона.

*Музыка Катерина Николаївна, кандидат технічних наук, старший науковий співробітник, кафедра біомедичної інженерії, Харківський національний університет радіоелектроніки, Україна, e-mail: mkm@kture.kharkov.ua.*

*Музыка Екатерина Николаевна, кандидат технических наук, старший научный сотрудник, кафедра биомедицинской инженерии, Харьковский национальный университет радиоэлектроники, Украина.*

*Muzyka Kateryna, Kharkiv National University of Radio Electronics, Ukraine, e-mail: mkm@kture.kharkov.ua*