

В. П. МАРЦЕНЮК

Університет в Бельско-Бялій, Польща

А. С. СВЕРСТЮК, О. А. БАГРІЙ-ЗАЯЦЬ

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

Н. В. КОЗОДІЙ

Тернопільський національний технічний університет імені Івана Пулюя, Україна

МАТЕМАТИЧНІ МОДЕЛІ БІОСЕНСОРІВ ТА ІМУНОСЕНСОРІВ

В роботі проведено огляд математичних моделей біосенсорів та імуносенсорів. Наведено класифікацію досліджуваних пристроїв відносно фізичних перетворювачів. Розглянуто статичну модель біосенсора на основі поверхневого плазмонного резонансу. Представлено оптичні моделі біосенсора на основі призми та з використанням світловода. Описано принцип вимірювання в біосенсорах на основі явища поверхневого плазмонного резонансу. Проаналізовано статичну математичну модель оцінювання терміну експлуатації біосенсорів. Розглянуто статичну модель біосенсора з багатошаровою структурою. Запропонована математична модель для визначення втрати експлуатаційних характеристик біосенсора може застосовуватися для різних ферментних біосенсорів. Зроблено висновок, що електрохімічні біосенсори з віком за підвищених температур швидше втрачають свої експлуатаційні характеристики. Розглянуто біосенсор для експрес-вимірювання концентрації глюкози з можливістю контролю якості продуктів харчування та в медицині. Запропоновано динамічну модель імуносенсора, яка ґрунтується на системі решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням, яка враховує наявність колоній антигенів та антитіл, що локалізовані у пікселях, а також дифузію колоній антигенів між пікселями. Введено клас решітчастих різницевих рівнянь із запізненням в часі для моделювання взаємодії "антиген-антитіло" в пікселях імуносенсора. Модель ґрунтується на низці біологічних припущень щодо взаємодії колоній антигенів та антитіл, а також дифузії антигенів. Для опису дискретних у просторі колоній, локалізованих у відповідних пікселях, використано апарат диференціальних рівнянь на прямокутній решітці. Розглянуті в роботі моделі біосенсорів та імуносенсорів можуть бути використані для проектування імуносенсорних пристроїв з можливістю контролю параметрів, які б забезпечували їх операційну стійкість.

Ключові слова: біосенсор, імуносенсор, математична модель, статична математична модель, диференціальні рівняння.

V. P. MARTSENYUK

University in Belsko Biala, Poland

A. S. SVERSTIUK, O. A. BAGRII-ZAYATS

Ternopil State Medical University named after I.Ya. Gorbachevsky

N.V. KOZODII

Ivan Pul'uj Ternopil National Technical University

MATHEMATICAL MODELS OF BIOSENSORS AND IMMUNOSENSORS

An overview of mathematical models of biosensors and immunosensors was carried out. The classification of investigated devices, in relation to physical converters, is given. The static model of the biosensor based on the surface plasmon resonance is considered. Optical models of biosensors operating on the basis of prisms and fiber optics are presented. The principle of biosensors measurement on the basis of the phenomenon of surface plasmon resonance is described. The static mathematical model of evaluation of the lifetime of biosensors is analysed. The static model of biosensor with multilayered structure is considered. The mathematical model for determining the loss of performance characteristics of the biosensor, can be used for various enzyme biosensors, is proposed. It is concluded that electrochemical biosensors, with age at elevated temperatures, lose their operational characteristics more quickly. A biosensor for measuring glucose concentration with the ability to control food quality and medicine is considered. A dynamical model of an immunosensor based on a system of delay lattice differential equations that takes into account the presence of colonies of antigens and antibodies localized in pixels, as well as the diffusion of antigen colonies between pixels, is proposed. A class of solvable difference equations with delay in time for modelling the "antigen-antibody" interaction in an immunosensor was introduced. 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. To describe discrete spaces in the space of colonies localized in corresponding pixels, the apparatus of differential equations on a rectangular solution is used. The models of biosensors and immunosensors, which can be used to design immunosensory devices with the ability to control parameters that would ensure their operational stability, are considered in this work.

Key words: biosensor, immunosensor, mathematical model, static mathematical model, differential equations.

Вступ. Вирішенням багатьох завдань, що постають перед людством в третьому тисячолітті, є невідпинний науковий прогрес в найбільш важливих напрямках розвитку та збереження земної цивілізації. Людство повсякчас відкриває для себе нові можливості, але також зустрічається і з новими викликами, серед яких вирізняються проблеми в боротьбі з новими видами захворювань, в збереженні довкілля та в протистоянні терористичним загрозам. В цьому розумінні значний науковий та практичний інтерес становлять дослідження в біосенсоріці. Серед сучасних наукових методик особливе місце займають біосенсори, що пропонують величезний потенціал для виявлення широкого спектру аналітів у медичній галузі, харчовій промисловості, моніторингу навколишнього середовища, безпеці та обороні.

Біосенсор – це компактний аналітичний пристрій, що містить біологічно чутливий елемент,

інтегрований у фізико-хімічний перетворювач, метою якого є отримання оптичних або електронних сигналів, що відповідають концентрації аналізованої проби. Вплив на суспільство внаслідок наявності таких систем є величезним, тому вивчення будь-якої стратегії, яка могла б скоротити час розробки й витрат, та розкрити альтернативні конструкції, є надзвичайно важливим. Зокрема, математичне моделювання є потужним інструментом для наукового аналізу і прогнозування.

Серед великого сімейства біосенсорів імуносенсори є типовими сенсорами, що містять шар рецептора, який чутливий і селективний, включаючи іміобілізований біологічний елемент, наприклад антитіло, антиген або хаптен, які є імунологічними рецепторами для молекул, які досліджуються. В імуносорі (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 імуобілізації антигену, використовуються в конструкції шару рецептора, де антитіла в відіграють функцію аналітів (молекул предметного детектування).

Мета дослідження. Огляд математичних моделей біосенсорів та імуносенсорів шляхом виявлення аналітичних та чисельних методів, що застосовуються при вивченні електрохімічних та оптичних біосенсорів з метою оптимізації процесу моделювання.

Аналіз останніх досліджень. Останнім часом велика увага дослідників привернута до питань 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].

У [11] 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.

Основні компоненти біосенсорів та імуносенсорів базуються на добре зрозумілих фізичних процесах (таких як дифузія, конвективний потік, енергія та масообмін), а також на основі хімічних та біологічних реакцій, які піддаються математичному моделюванню з використанням звичайних диференціальних рівнянь та диференціальних рівнянь в частинних похідних.

За типом фізичного перетворювача сенсори можуть бути поділені на основні групи [15]: 1) електрохімічні, 2) масо-чутливі, 3) калориметричні, 4) акустичні, 5) оптичні. Тип перетворювача, що використовується, визначається особливістю реакцій і перетворень у хімічному чи біологічному чутливому шарі.

Оптичні сенсори мають ряд переваг перед електрохімічними та механічними методами. Основною їх перевагою є висока швидкість, точність вимірювання параметрів аналіту, висока чутливість та широкий діапазон застосування [16]. Недоліком є висока вартість вимірювального обладнання. Найбільш широко використовувані оптичні методи: абсорбція, флуоресценція, хемілюмінесценція та поверхневий плазмонний резонанс (ППР).

1. Статичні моделі біосенсорів.

1.1. Статична модель біосенсора на основі поверхневого плазмонного резонансу.

Метод вимірювання на основі ППР є найбільш ефективним, оскільки не потребує використання міток та видає результат в реальному часі [17]. ППР – це явище порушення умови повного внутрішнього відбиття (ПВВ) на межі поділу двох середовищ: більш оптично щільного та менш оптично щільного. Під час виникнення ППР значна частина енергії падаючого світла на поверхню металевої плівки чутливого елементу ППР-сенсору перетворюється в енергію плазмонів, внаслідок чого інтенсивність відбитого від її поверхні світла різко спадає. При цьому електричне поле цієї хвилі спадає за експонентою у напрямку, який перпендикулярний межі поділу.

Подібно до більшості різноманітних сенсорів, біосенсори складаються з власне чутливого біологічного чи хімічного елементу, або первинного перетворювача, та сполученого з ним фізичного перетворювача. Останній призначений для формування вихідного сигналу, який відображає реакцію чутливого елемента на присутність відповідного аналіту. Аналітичні системи, які використовують явище ППР для реалізації функції такого перетворювача, знайшли в останній час широке застосування під час дослідження високоспецифічних біомолекулярних реакцій («біорозпізнавання»), до яких належать реакції антиген-антитіло, фермент-субстрат, рецептор-ліганд (роль ліганда можуть відігравати молекули гормонів, нейромедіаторів, ферментів), а також взаємодії молекул фармакологічних препаратів або токсинів з відповідними мішенями

У роботі [18] описано ефект додавання графенових шарів у призмі та планарних хвиль на основі поверхневих плазмонних резонансних біосенсорів, використовуючи режим кутового сканування. Запропоновані сенсори розроблені на базі графенового матеріалу для біомолекулярного розпізнавання

елементів. Від лазера з довжиною хвилі 633 нм отримуємо монохроматичне електромагнітне випромінювання, що взаємодіє з речовиною, а результати взаємодії зберігаються на спектрофотометрі і комп'ютері. Було враховано, що для призми біосенсора на основі ППР світло із потужністю P попадало на одну нахилену поверхню призми і відбивалося від іншої нахиленої поверхні, як показано на рис. 1.



Рис. 1. Модель біосенсора на основі призми

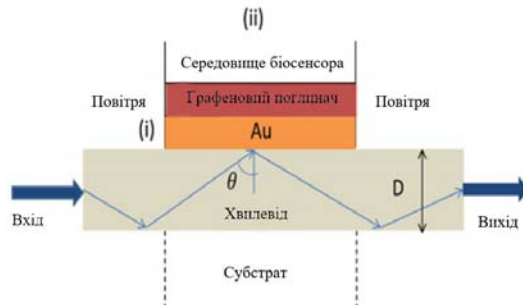


Рис. 2. Модель біосенсора на основі світловода

З іншого боку, таке ж світло проходить через світловод, як показано на рис. 2. Якщо dP – це потужність на одному кінці обох давачів між кутами падіння θ і $\theta + d\theta$, то запишемо співвідношення для P згідно з [19, 20]:

$$dP \propto P(\theta) d\theta, \tag{1}$$

де $P(\theta)$ – модальна потужність, яка пов'язана з кутом падіння може бути записана згідно з [19, 20]:

$$P(\theta) = \frac{n_c^2 \sin \theta \cos \theta}{(1 - n_c^2 \cos^2 \theta)^2} \tag{2}$$

У формулі (2) n_c є показником заломлення. Нормалізована передана потужність, згідно з [19, 20], має вигляд:

$$P_{trans} = \frac{\int_{\theta_{cr}}^{\pi/2} R_p^{Nref(\theta)} P(\theta) d\theta}{\int_{\theta_{cr}}^{\pi/2} P(\theta) d\theta},$$

де R_p – коефіцієнт відбивання, можна знайти, використовуючи чотири шари (ядра або призми / метал / чутливі шари / середовище зондування) для модельного аналізу.

1.2. Температурна модель оцінювання терміну експлуатації біосенсорів

У роботі [21] запропонована модель оцінювання терміну експлуатації біосенсорів з метою застосування ефективних рекомендацій при вивченні стабільності та зручності використання біосенсорів протягом певного терміну експлуатації.

У випадку визначення терміну придатності та багаторазового використання дані часу сигналу, зареєстровані між 90 і 95 секундами, були усереднено для проведення відповідного оцінювання

$$\bar{I}_a = \frac{\sum_{n_0}^{n_1} I_i}{n} \tag{3}$$

де \bar{I}_a – середнє значення сигналу; n_0 та n_1 – часовий діапазон усередненого сигналу між 90 і 95 секундами; I_i – значення сигналу в заданій точці часу; n – кількість вимірювань (5 с при 10 Гц, звідси 50 вимірювань). Оскільки кожне вимірювання повторювалося три рази ($\bar{I}_a, \bar{I}_b, \bar{I}_c$), та їх середнє значення розглядалося як точкове \bar{I} .

$$\bar{I} = \frac{\bar{I}_a + \bar{I}_b + \bar{I}_c}{3} \tag{4}$$

Таким чином, визначали два значення: \bar{I} при 0 мМ і при 1,5 мМ, маркерах $I_{x,0}$ та $I_{x,1,5}$.

$I_{x,1,5}$, що дає один сигнал для одного датчика в один момент часу. Однак, під час перевірки трьох біосенсорів, необхідно розрахувати стандартне відхилення S :

$$S = \sqrt{\frac{\sum (I_i - \bar{I})^2}{N - 1}} \tag{5}$$

де I_i – дискретне вимірювання; \bar{I} – середнє значення вимірювання; N – кількість даних.

Значення сигналу в момент часу $t=0$ вважається стабілізованим біосенсором перед виявленням будь-якого відхилення його параметрів. У випадку продовження використання експерименту старіння, лінійні значення вихідних даних використовуються безпосередньо для подальших розрахунків.

Було досліджено модель оцінювання терміну експлуатації біосенсорів (6) та експериментальну лінійну регресійну модель (7). Використано сигнал від електрохімічного біосенсора в певний момент часу із визначеною температурою, I_0 – початковий сигнал, k_T – коефіцієнт деградації, який залежить від температури (k_T у обох моделях рівняння (6) і (7) не є однаковою), а t – час.

$$\ln I = \ln I_0 - k_T t$$

$$\frac{I}{I_0} = e^{-k_T t} \quad (6)$$

$$\frac{I}{I_0} = k_T t \quad (7)$$

Коефіцієнти апроксимації (R^2) кожного значення для обох регресійних моделей, що порівнюються, вибираються з найвищими значеннями R^2 , для отримання значення k_T . Коефіцієнти деградації згодом накладаються на температури, застосовуючи інший лінійний регресійний аналіз згідно з (8). Це рівняння використовується для розрахунку коефіцієнта деградації для будь-якої дискретної температури в межах застосування моделі.

$$k_T = pT + r, \quad (8)$$

де значення p та r характерні для лінійної регресії температурної залежності коефіцієнта деградації і залежить від біосенсора та умови використання. Підставляючи величину k_T з рівняння (8) в рівняння (7) отримуємо рівняння (9), що в кінцевому рахунку використовується для часу та температури прогнозування сигналу біосенсора.

$$I = I_0 ((pT + r)t) \quad (9)$$

За отриманими результатами зроблено висновок, що електрохімічні біосенсори, з віком при підвищених температурах швидше втрачають свої експлуатаційні характеристики. Біосенсори можуть відрізнятися між собою типами, етикетками та протоколами виготовлення, параметрами, що представлені в попередніх дослідженнях не застосовувалися універсально. Запропонована методологія, процедури та моделі для визначення втрати експлуатаційних характеристик біосенсора з врахуванням розглянутої моделі може застосовуватися для різних ферментних біосенсорів.

1.3. Статичні моделі біосенсорів з багатошаровою структурою.

У роботі [22] розглянуто біосенсор для експрес-вимірювання концентрації глюкози. Використання даного методу є дуже важливим для контролю якості продуктів харчування та медицині. Продуктивність біосенсора глюкози базується на класичному ферментативному каталізі реакції окислення глюкози, що виробляє глюконову кислоту (AH), і в кінцевому результаті змінює концентрацію протонної речовини в біосенсорній мембрані. Біосенсор складається з двох частин: (1) твердотілого перетворювача, який лінійно перетворює концентрацію протонів поблизу інтерфейсу мембрано-датчика x_3 в електричний сигнал; (2) багатошарової (трьохшарова в моделі) мембрани, причому кожен шар рівномірно розподіляє фермент і заряджені інкапсульовані молекули із заданими концентраціями. Припускається, що тестовий розчин містить п'ять складових: глюкозу (G), кисень (O), протони (H), буфер (WH) та його кон'югативної бази (W) з концентраціями C_G, C_O, C_H, C_{WH} та C_W , відповідно.

Перехідні розподіли електростатичного потенціалу та концентрації у всій мембрані можна описати наступною системою частинних диференціальних рівнянь:

$$\frac{\partial}{\partial x} \left(\varepsilon \frac{\partial \phi}{\partial x} \right) = -\frac{4\pi}{\varepsilon_0} \sum_S e z_S C_S + Q \quad (10)$$

$$\frac{\partial C_S}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial x} J_S - U_S, \quad (11)$$

де $J_S = C_S \frac{e z_S D_S}{kT} \frac{\partial \phi}{\partial x} - D_S \frac{\partial C_S}{\partial x}$;

$$\varepsilon, Q, D_S = \begin{cases} \varepsilon_1, Q_1, D_S^1, & x \in [0, x_1]; \\ \varepsilon_2, Q_2, D_S^2, & x \in (x_1, x_2); \\ \varepsilon_3, Q_3, D_S^3, & x \in (x_2, x_3]. \end{cases}$$

У вищенаведених формулах e є заряд протонів; ϕ – електростатичний потенціал; k – константа Больцмана, ε_0 , ε абсолютна та відносна діелектричні константи; Q – щільність інкапсульованих зарядів в

шарі; J_S, D_S, C_S, z_S є флюс, коефіцієнт дифузії, концентрація і заряд (в одиницях e) різних видів (для $s = G, O, WH$; $z_S = 0$; $z_H = +1$; $z_W = -1$); U_S – покоління-рекомбінацією швидкості видів; T – абсолютна температура. У моделі припускається, що для швидкості ферментативної реакції окислення глюкози виконується співвідношення кінетики Міхаеліса-Ментена і є незалежними від концентрації протона C_H :

$$U_G = 2U_0 = V_{\max} \frac{C_G C_0}{K_G^M C_0 + K_0^M C_G + C_G C_0}, \quad (12)$$

де K_S^M ($s = G, O$) є константою Міхаеліса; V_{\max} є максимальна швидкість ферментативної реакції.

Проте концентрація протонів також впливає за допомогою процесів асоціації-дисоціації із з'єднаною основою буфера W . Відповідні швидкості реакції U_H, U_W і U_{WH} можна записати наступним чином:

$$\begin{aligned} U_H &= -U_G - k_b (K_W C_{WH} - C_W C_H), \\ U_W &= -U_{WH} = -k_b (K_W C_{WH} - C_W C_H), \end{aligned} \quad (13)$$

де K_W – константа реакції, k_b – зв'язування швидкості видів W і H .

Для інтерфейсів в точках x_l ($l = 1, 2$) можна записати

$$\varepsilon \frac{\partial \phi}{\partial x} \Big|_{x_l-0} = \varepsilon \frac{\partial \phi}{\partial x} \Big|_{x_l+0}, \quad (14)$$

$$\begin{aligned} \phi(x_l - 0, t) &= \phi(x_l + 0, t); \\ J_S(x_l - 0, t) &= J_S(x_l + 0, t), \end{aligned} \quad (15)$$

$$C_S(x_l - 0, t) = C_S(x_l + 0, t) - R_S^{l,l+1} \frac{\partial C_S(x_l + 0, t)}{\partial x}$$

Граничні умови

$$\begin{aligned} \phi(0, t) &= 0, \\ \phi(x_3, t) &= -\frac{\varepsilon_3}{\varepsilon_T} d_T \frac{\partial \phi(x_3, t)}{\partial x}; \\ J_S(x_3, t) &= 0, \end{aligned} \quad (16)$$

$$C_S(0, t) = C_{S0}^B + (C_S^B - C_{S0}^B)(1 - \exp(-t / \Delta)) + R_S^{01} \frac{\partial C_S(0, t)}{\partial x} \quad (17)$$

і початкові умови

$$C_S(x, 0) = C_{S0}^B, \quad (18)$$

де $\varepsilon, \varepsilon_T, d_T$ – відносна діелектрична постійна і товщина матеріалу перетворювача; C_{S0}^B, C_S^B типи концентрацій в досліджуваному розчині при $t = 0$ і $t > 0$, відповідно; $1 / R_S^{l,l+1}$ означає масу коефіцієнту передачі для типу S через інтерфейс між шарами l і $l+1$; Δ – це час рівноваги сталої (Δ вважається набагато меншим, ніж будь-які часові процеси у мембрані).

У роботі [23] розглянуто математичний вираз для рефлексивності багатошарової структури біосенсора для плазмонного резонансу. Розглянутий метод матриці переносу для вивчення різних параметрів продуктивності запропонованої структури для p -поляризованого падаючого світла [24, 25]. Було використано вкладену періодичну багатошарову структур вздовж осі Z , яка показана на рис. 2.

На рис. 3 вектор H (спрямований всередину) має лише одну компоненту H_1 , яка є дотичною до інтерфейсу, а вектор E_1 має компоненту E_{x1} , яка є також дотичною. Зв'язок між дотичною компонентою електричного поля ($E_1^{//}$) і магнітного поля ($H_1^{//}$) на межі першого шару до полів $E_{N-1}^{//}$ і $H_{N-1}^{//}$ для зв'язку останнього шару описується наступним матричним рівнянням, згідно з [26]:

$$\begin{bmatrix} E_1^{//} \\ H_1^{//} \end{bmatrix} = M \begin{bmatrix} E_{N-1}^{//} \\ H_{N-1}^{//} \end{bmatrix}, \quad (19)$$

де M – характеристична матриця об'єднаної структури датчика, який може бути введений з точки зору його послідовних матриць шару.

$$M = \begin{bmatrix} m_{11} & m_{12} \\ m_{21} & m_{22} \end{bmatrix} = \prod_{k=2}^{N-1} M_k, \quad (20)$$

У формулі

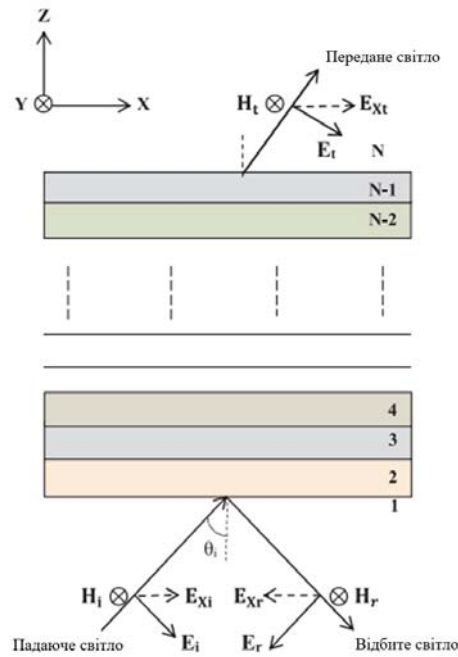


Рис. 3. Схематичне зображення багат шарової моделі р-поляризованого падаючого світла

$$M_k = \begin{bmatrix} \cos \beta_k & -i \sin \beta_k \\ -ip_k \sin \beta_k & \cos \beta_k \end{bmatrix} = \prod_{k=2}^{N-1} M_k,$$

де k , β_k і p_k означають довільне число, фазову товщину та поперечні показники заломлення відповідного шару, які можна розрахувати за формулами:

$$\beta_k = \frac{2\pi d_k}{\lambda} \sqrt{(\epsilon_k - n_0^2 \sin^2 \Theta_0)} \tag{21}$$

$$p_k = \frac{\sqrt{(\epsilon_k - n_0^2 \sin^2 \Theta_0)}}{\epsilon_k} \tag{22}$$

У формулі (21) параметр λ – довжина хвилі вільного простору, а Θ_0 – інцидент кут на базі призми. Коефіцієнт відбиття для р-поляризованої падаючої хвилі визначається за формулою

$$r = \frac{(m_{11} + m_{12} p_N) p_1 - (m_{21} + m_{22} p_N)}{(m_{11} + m_{12} p_N) p_1 + (m_{21} + m_{22} p_N)} \tag{23}$$

Коефіцієнт відбиття (R) об'єднаної багат шарової структури може бути описано за допомогою виразу

$$R = |r|^2 \tag{24}$$

Крива відбиття моделі N -шару з інцидентом кута (Θ_0) побудована для отримання кута резонансу (Θ_{res}), який відповідає мінімальній відбиваючій здатності, що призводить до ефективного збудження плазмонного резонансу.

2. Решітчаста модель імуносенсора, які ґрунтуються на системі диференціальних рівнянь із запізненням.

В [27] запропоновано модель імуносенсора, яка ґрунтується на системі решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням.

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 розглянуто дуже просту конструкцію моделі антиген-антитіло із запізненням, для двовимірного масиву біопікселів, яка ґрунтується на добре відомій моделі Марчука [28, 29] і використовує просторовий оператор \hat{S} , запропонований в [30]:

$$\begin{aligned} \frac{dV_{i,j}(t)}{dt} &= (\beta - \gamma F_{i,j}(t-\tau)) - \delta_v V_{i,j}(t-\tau) V_{i,j}(t) + \hat{S}\{V_{i,j}\} \\ \frac{dF_{i,j}(t)}{dt} &= (-\mu_f + \eta\gamma V_{i,j}(t-\tau) - \delta_f F_{i,j}(t) F_{i,j}(t)) F_{i,j}(t) \end{aligned} \quad (25)$$

Модель (25) задана початковими функціями (26):

$$\begin{aligned} V_{i,j}(t) &= V_{i,j}^0(t) \geq 0, \quad F_{i,j}(t) = F_{i,j}^0(t) \geq 0, \quad t \in [-\tau, 0), \\ V_{i,j}(0), \quad F_{i,j}(0) &> 0. \end{aligned} \quad (26)$$

Для квадратного масиву $N \times N$ ми використовуємо таку дискретну дифузію для просторового оператора [31].

$$\hat{S}\{V_{i,j}\} = \begin{cases} D\Delta^{-2} [V_{1,2} + V_{2,1} + V_{i,j-1} - 2nV_{1,1}] & i, j = 1 \\ D\Delta^{-2} [V_{2,j} + V_{1,j-1} + V_{1,j+1} + V_{i,j+1} - 3nV_{i,j}] & i = 1, j \in \overline{2, N-1} \\ D\Delta^{-2} [V_{1,N-1} + V_{2,N} - 2nV_{1,N}] & i, j \in \overline{2, N-1} \\ D\Delta^{-2} [V_{i-1,N} + V_{i+1,N} + V_{i,N-1} - 3nV_{i,N}] & i \in \overline{2, N-1}, j = N \\ D\Delta^{-2} [V_{N-1,N} + V_{N,N-1} - 2nV_{N,N}] & i = N, j = N \\ D\Delta^{-2} [V_{N-1,j} + V_{N,j-1} + V_{N,j+1} + V_{i,j+1} - 3nV_{N,j}] & i = N, j \in \overline{2, N-1} \\ D\Delta^{-2} [V_{N-1,1} + V_{N,2} - 2nV_{N,1}] & i = N, j = 1 \\ D\Delta^{-2} [V_{i-1,1} + V_{i+1,1} + V_{i,2} - 3nV_{i,1}] & i \in \overline{2, N-1}, j = 1 \\ D\Delta^{-2} [V_{i-1,j} + V_{i+1,j} + V_{i,j-1} + V_{i,j+1} - 4nV_{i,j}] & i, j \in \overline{2, N-1} \end{cases} \quad (27)$$

Кожна колонія піддається впливу антигенів, вироблених у чотирьох сусідніх колоніях – дві колонії по кожному напрямку, розділені рівними відстанями Δ .

Ми використовуємо граничну умову $V_{i,j} = 0$ для ребер масиву $i, j = 0, N+1$.

В подальшому використаємо таке позначення для сталої

$$k(i, j) = \begin{cases} 2 & i, j = 1 \quad i = 1, j = N \quad i = N, j = N \quad i = N, j = 1 \\ 3 & i = 1, j \in \overline{2, N-1} \quad i \in \overline{2, N-1}, j = N \quad i = N, j \in \overline{2, N-1} \\ & i \in \overline{2, N-1}, j = 1 \\ 4 & i, j \in \overline{2, N-1} \end{cases} \quad (28)$$

Формула (28) використовується в перетвореннях із просторовим оператором (27).

За допомогою чисельного моделювання можна побачити, що якісна поведінка системи визначається головним чином часом імунної відповіді τ (або часом запізнення), швидкістю дифузії $D\Delta^{-2}$ і сталою n .

Висновки

В роботі проведено огляд математичних моделей біосенсорів та імуносенсорів. Розглянуто статичну модель біосенсора на основі поверхневого плазмонного резонансу. Представлено оптичні моделі біосенсора на основі призми та з використанням світловода. Проаналізовано статичну математичну модель оцінювання терміну експлуатації біосенсорів. Розглянуто статичну модель біосенсора з багатошаровою структурою. Запропонована математична модель для визначення втрати експлуатаційних характеристик біосенсора може застосовуватися для різних ферментних біосенсорів. Зроблено висновок, що електрохімічні біосенсори, з віком за підвищених температур швидше втрачають свої експлуатаційні характеристики.

Розглянуто біосенсор для експрес-вимірювання концентрації глюкози з можливістю контролю якості продуктів харчування та медицині. Запропоновано динамічну модель імуносенсора, яка ґрунтується на системі решітчастих диференціальних рівнянь із запізненням, яка враховує наявність колоній антигенів та антитіл, що локалізовані у пікселях, а також дифузію колоній антигенів між пікселями. Введено клас решітчастих різницевого рівнянь із запізненням в часі для моделювання взаємодії “антиген-антитіло” в пікселях імуносенсора. Модель ґрунтується на низці біологічних припущень щодо взаємодії колоній

антигенів та антитіл, а також дифузії антигенів. Для опису дискретних у просторі колоній, локалізованих у відповідних пікселях, використано апарат диференціальних рівнянь на прямокутній решітці. Розглянуті в роботі моделі біосенсорів та імуносенсорів можуть бути використані для проектування імуносенсорних пристроїв з можливістю контролю параметрів, які б забезпечували їх операційну стійкість.

References

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]. URL: <https://doi.org/10.3390/foods3030491>.
3. Kłos-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]. URL: <https://doi.org/10.15244/pjoes/28352>.
4. M. Burnworth, 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]. URL: <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]. URL: <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. Kłos-Witkowska, A.S. Sverstiuk // *Medical informatics and engineering*. – 2018. – № 1(41). – pp. 13–19. DOI: <https://dx.doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2018.1.8887>.
7. Bihuniak T.V. Deiaki aspekty vykorystannia imunosensoryv u medytsyni / T.V. Bihuniak, A.S. Sverstiuk, K.O. Bihuniak // *Medychnyi forum*. – 2018. – № 14 (14). – S. 8–11.
8. Martsenyuk V.P. On principles, methods and areas of medical and biological application of optical immunosensors / A. Kłos-Witkowska, A.S. Sverstiuk, T.V. Bihuniak // *Medical informatics and engineering*. – 2018. – № 2 (42). – pp. 28–36. DOI: <https://dx.doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2018.2.9289>.
9. Moina and G. Ybarra, "Fundamentals and applications of immunosensors", *Advances in immunoassay technology*, pp. 65–80, 2012.
10. Kłos-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]. URL: https://doi.org/10.18388/abp.2015_1231.
11. T. D. Gibson, "Biosensors: The stability problem", *Analisis*, vol. 27, no. 7, pp. 630–638, 1999.
12. 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>.
13. 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, pp. 413–423, ISSN 0925-4005, URL: <https://doi.org/10.1016/j.snb.2014.10.033>.
14. Y. Kuang, *Delay differential equations with applications in population dynamics*. New York: Academic Press, 1993.
15. Каттралл Р. В. Химические сенсоры / Каттралл Роберт В. – М. : Научный мир, 2000. – 25 с.
16. Nuno Miguel Matos Pires, Tao Dong, Ulrik Hanke, Nils Hoivik. Recent developments in Optical detection technologies in Lab-on-a-Chip devices for biosensing applications // *Sensors* 2014, 14, pp. 15458–15479; DOI: 10.3390/s140815458.
17. Jonsson U., Fagerstam L., Ivarsson B. Real-time biospecific interaction analysis using surface plasmon resonance and a sensor chip technology // *BioTechniques*. – 1991. – Vol.11 – pp. 620–627.
18. M. Saifur Rahmana, Khaleda Akter Riktaa, Labid Bin Bashar, M.S. Anower, Numerical analysis of graphene coated surface plasmon resonance biosensors for biomedical applications, *Optik* 156 (2018), pp. 384–390.
19. K.N. Shushama, M.M. Rana, R. Inum, M.B. Hossain, Graphene coated fiber optic surface plasmon resonance biosensor for the DNA hybridization detection: simulation analysis, *Opt. Commun.* 383 (2017), pp. 186–190.
20. H. Fu, S. Zhang, H. Chen, J. Weng, Graphene enhances the sensitivity of fiber-Optic surface plasmon resonance biosensor, *IEEE Sens. J.* 15 (10) (2015).
21. Peter Panjan, Vesa Virtanen, Adama Marie Sesay, Determination of stability characteristics for electrochemical biosensors via thermally accelerated ageing, *Talanta* 170 (2017), pp. 331–336.
22. V. Rossokhaty, N. Rossokhata, Mathematical model of a biosensor with multilayer charged membrane, *Computer Physics Communications* 147 (2002), pp. 366–369.
23. Angad S. Kushwaha, Anil Kumar, Rajeev Kumar, S.K. Srivastava, A study of surface plasmon resonance (SPR) based biosensor with improved sensitivity, *Photonics and Nanostructures - Fundamentals and Applications* 31 (2018), pp. 99–106.

24. M. Yamamoto, Surface plasmon resonance (SPR) theory, Tutor., Rev. Polarogr. 48 (2002) 209.
25. Y. Ma, G. Farrell, Y. Semenova, H.P. Chan, H. Zhang, Q. Wu, Sensitivity enhancement for a multimode fiber sensor with an axisymmetric metal grating layer, Photon. Nanostruct. – Fundam. Appl. 12 (2014), pp. 69–74.
26. P.K. Maharana, R. Jha, Pu. Padhy, On the electric field enhancement and performance of SPR gas sensor based on graphene for visible and near infrared, Sens. Actuators B 207 (2015), pp. 117–122.
27. 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), pp. 1–31. DOI: 10.14232/ejqtde.2018.1.27.
28. C. McCluskey, “Complete global stability for an SIR epidemic model with delay – distributed or discrete”, Nonlinear Analysis: Real World Applications, vol. 11, no. 1, pp. 55–59, Feb. 2010. DOI: 10.1016/j.nonrwa.2008.10.014. [Online]. URL: <https://doi.org/10.1016/j.nonrwa.2008.10.014>.
29. Nakonechny and V. Marzeniuk, “Uncertainties in medical processes contro”, 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]. URL: https://www.scopus.com/inward / record . uri ? eid = 2 - s2 . 0 - 53749093113 & doi = 10 . 1007 % 2f3 - 540 - 35262 - 7 _ 11&partnerID=40&md5=03be7ef103cbbc1e94cacbb471daa03f.
30. 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]. URL: <https://doi.org/10.1038/nature10722>.
31. 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]. URL: <https://doi.org/10.1038/nature10722>.

Рецензія/Peer review : 20.3.2019 р.

Надрукована/Printed : 10.4.2019 р.
Рецензент: д. т. н., проф. Лупенко С. А.