

Biojutiklio su substrato ir produkto degeneracija matematinis modeliavimas

Liana Stonkienė¹, Feliksas Ivanauskas²

¹ *Vilniaus universitetas, Matematikos ir informatikos institutas*
Akademijos g. 4, LT-08663 Vilnius

² *Vilniaus universitetas, Matematikos ir informatikos fakultetas*
Naugarduko g. 24, LT-03225 Vilnius

E. paštas: liana.stonkiene@mii.vu.lt, feliksas.ivanauskas@mif.vu.lt

Santrauka. Straipsnyje nagrinėjama netiesinių reakcijos-difuzijos lygčių sistema. Ji aprašo amperometrinių biojutiklių veikimą, esant substrato ir produkto degeneracijai. Netiesinis lygčių narys aprašo fermento reakcijos Michaelio–Menteno kinetiką. Uždavinys sprendžiamas baigtinių skirtumų metodu. Apskaičiuojamas biojutiklio atsako nusistovėjimo laikas ir degeneracijos koeficientų dydžiai, galintys pakeisti nusistovėjusį atsaką ne daugiau nei 5% lyginant su apskaičiuotu, kai substratas ir produktas nedegeneruoja.

Raktiniai žodžiai: reakcija-difuzija, matematinis modeliavimas, biojutiklis.

Įvadas

Matematinis modelis aprašomas reakcijos-difuzijos lygtimis su netiesiniais nariais ir sprendžiamas baigtinių skirtumų metodu. Analizuojamos kokybinės diferencialinių lygčių sistemos sprendinio savybės. Tiriamas biojutiklio atsako nusistovėjimo laikas, atsako susiformavimo priklausomybė nuo laiko esant skirtingoms pradinėms substrato koncentracijoms. Apskaičiuojami degeneracijos koeficientų dydžiai, kurie gali sumažinti biojutiklio atsako dydį ne daugiau nei 5% lyginant su apskaičiuotu, kai substratas ir produktas nedegeneruoja.

1 Matematinis modelis

Amperometrinių biojutiklių modeliavimas yra nagrinėjamas darbuose [1, 2, 4, 6, 7]. Modeliavimui naudojama netiesinių lygčių sistema:

$$\begin{cases} \frac{\partial S}{\partial t} = D_S \frac{\partial^2 S}{\partial x^2} - \frac{V_{\max} S}{K_M + S}, \\ \frac{\partial P}{\partial t} = D_P \frac{\partial^2 P}{\partial x^2} + \frac{V_{\max} S}{K_M + S}, \end{cases} \quad x \in (0, d), \quad t \in (0, T), \quad (1)$$

čia x ir t – erdvės ir laiko koordinatės atitinkamai, $S(x, t)$ – substrato koncentracija, $P(x, t)$ – produkto koncentracija, d – fermento sluoksnio plotis, T – biojutiklio tyrimo trukmė, D_S , D_P – substrato ir produkto difuzijos koeficientai, V_{\max} – maksimalus reakcijos greitis, K_M – Michaelio–Menteno konstanta.

Šiame straipsnyje nagrinėjame substrato ir produkto degeneracijos įtaką biojutiklio atsakui. Tuo tikslu vietoje (1) netiesinių lygčių sistemos analizuojame šią:

$$\begin{cases} \frac{\partial S}{\partial t} = D_S \frac{\partial^2 S}{\partial x^2} - \frac{V_{\max} S}{K_M + S} - C_1 S, \\ \frac{\partial P}{\partial t} = D_P \frac{\partial^2 P}{\partial x^2} + \frac{V_{\max} S}{K_M + S} - C_2 P, \end{cases} \quad (2)$$

čia C_1, C_2 – degeneracijos koeficientai.

1.1 Pradinės ir kraštinės sąlygos

Biojutiklį panardinus į tirpalą, pradinio laiko momentu $t = 0$ tenkinamos šios sąlygos:

$$\begin{aligned} S(x, 0) = 0, \quad 0 \leq x < d, \quad S(d, 0) = S_0, \\ P(x, 0) = 0, \quad 0 \leq x \leq d, \end{aligned} \quad (3)$$

čia $S_0 > 0$ – pradinė substrato koncentracija tirpale.

Intervalo $0 \leq x \leq d$ kraštuose formuluojamos tokios kraštinės sąlygos:

$$\begin{aligned} S(d, t) = S_0, \quad P(0, t) = 0, \quad \frac{\partial S(0, t)}{\partial x} = 0, \quad \frac{\partial P(d, t)}{\partial x} = 0 \\ \text{arba } P(d, t) = 0, \quad t > 0. \end{aligned} \quad (4)$$

2 Biojutiklio atsakas

Amperometriniuose biojutikliuose be fermentinių reakcijų vyksta ir elektrocheminės reakcijos. Jų metu išlaisvinami elektronai yra surenkami elektrodo ir sudaro elektros srovę, kuri laikoma biojutiklio atsaku [1, 2, 3, 4, 6]. Nagrinėjamo biojutiklio atsaką riboja substrato ir produkto degeneracija. Biojutiklio atsakas yra elektros srovės stipris, kuris laiko momentu t užrašomas:

$$i(t) = \pm n_e F D_P \left. \frac{\partial P}{\partial x} \right|_{x=0}, \quad (5)$$

čia i – srovės stipris, n_e – elektrocheminėje reakcijoje dalyvaujančių elektronų skaičius, F – Faradėjaus konstanta, D_P – reakcijoje dalyvaujančios medžiagos difuzijos koeficientas, P – produkto koncentracija, x – erdvinė koordinatė, statmena elektrodo paviršiui kryptimi.

3 Skaitinis sprendimo metodas

Matematinis modelis sprendžiamas baigtinių skirtumų metodu. Nagrinėjamoji sritis padengiama tinklu $\omega_h \times \omega_\tau$ [2, 5]:

$$\begin{aligned} \omega_h = \{x_i: x_i = ih, \quad i = 0, 1, \dots, N, \quad hN = d\}, \\ \omega_\tau = \{t_j: t_j = j\tau, \quad j = 0, 1, \dots, M, \quad \tau M = T\}. \end{aligned}$$

Diferencialinių lygčių sistema (2) kiekviename tinklo linijų susikirtimo taške (x_i, t_j) keičiama skirtuminėmis lygtimis:

$$\begin{aligned} \frac{S_i^{j+1} - S_i^j}{\tau} &= D_S \frac{S_{i+1}^j - 2S_i^j + S_{i-1}^j}{h^2} - \frac{V_{\max} S_i^j}{K_M + S_i^j} - C_1 S_i^j, \\ \frac{P_i^{j+1} - P_i^j}{\tau} &= D_P \frac{P_{i+1}^j - 2P_i^j + P_{i-1}^j}{h^2} + \frac{V_{\max} S_i^j}{K_M + S_i^j} - C_1 P_i^j, \\ i &= 1, \dots, N-1, \quad j = 0, \dots, M-1. \end{aligned}$$

Pradinės ir kraštinės sąlygos (3)–(4) aproksimuojamos taip:

$$\begin{aligned} S_i^0 &= 0, \quad i = 0, \dots, N-1, \\ S_N^0 &= S_0, \\ P_i^0 &= 0, \quad i = 0, \dots, N, \\ S_0^j &= S_1^j, \quad S_N^j = S_0, \quad j = 1, \dots, M, \\ P_0^j &= 0, \quad P_{N-1}^j = P_N^j \quad \text{arba} \quad P_N^j = 0, \quad j = 1, \dots, M. \end{aligned}$$

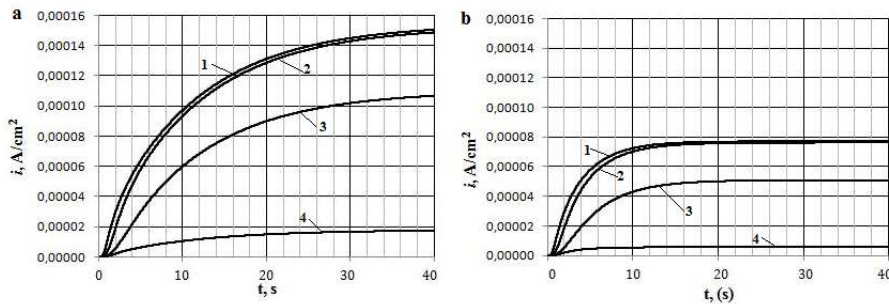
Biojutiklio srovės tankis (5) aproksimuojamas taip:

$$i_j = n_e F D_P \frac{P_1^j}{h}, \quad j = 0, \dots, M.$$

Laikome, jog biojutiklio atsakas nusistovi, kai $\frac{|i(t) - i(t+\Delta t)|}{i(t)} \leq 0,005$.

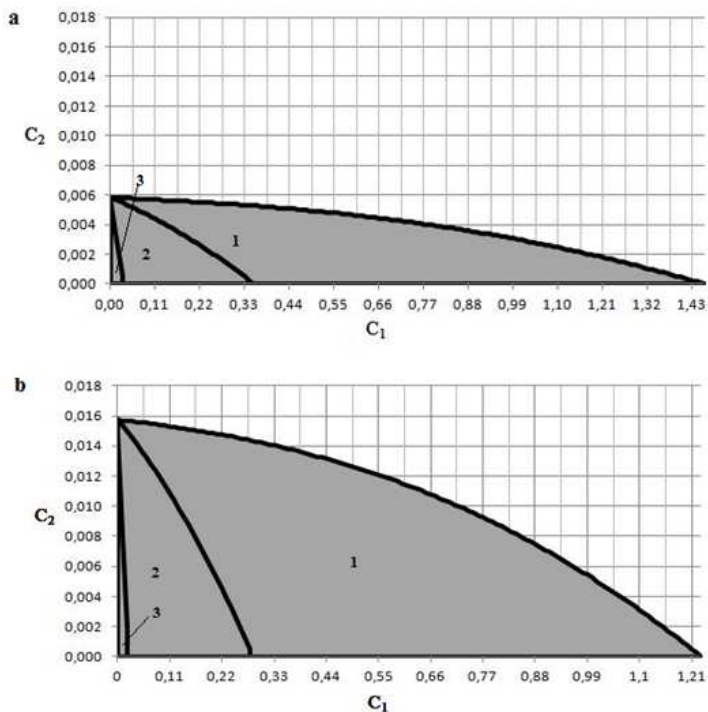
4 Rezultatai

Skaičiavimai atlikti programuojant C# kalba. Kai substratas ir produktas nedege neruoja su $\Delta t = 2s$ bei $S_0 = 10^{-4}$ mol·cm⁻³ gauname, kad srovė nusistovi per 40 s (1 pav.). Kai pradinė substrato koncentracija yra mažesnė, biojutiklio atsakas nusistovi greičiau.



1 pav.

Srovės stiprio $i(t)$ priklausomybė nuo laiko t , kai produktas neprateka (a) ir prateka (b) su skirtingomis pradinėmis substrato koncentracijomis S_0 : 10^{-4} (1), 10^{-5} (2), 10^{-6} (3), 10^{-7} (4) mol·cm⁻³, $C_1 = C_2 = 0s^{-1}$.



2 pav.

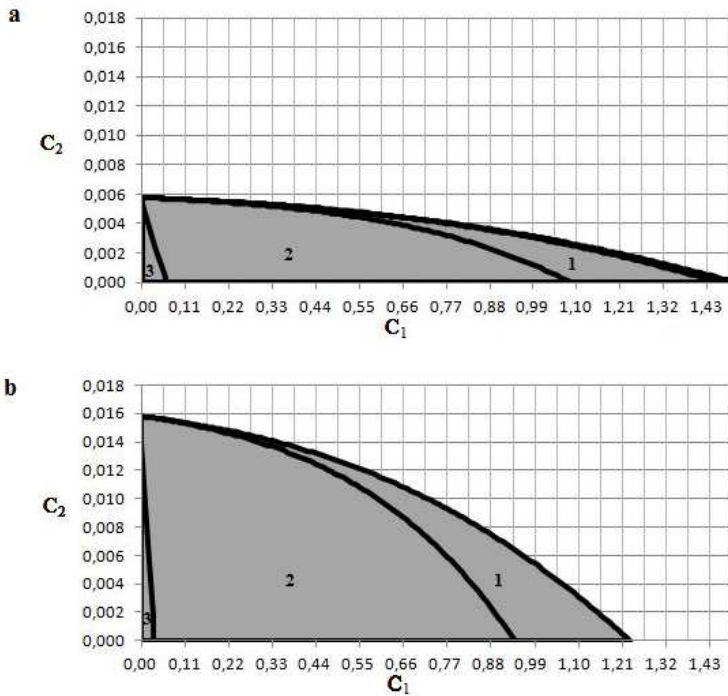
Sritis, kurioje nusistovėjęs biojutiklio atsakas dėl substrato ir produkto degeneracijos sumažėja ne daugiau kaip 5%. Skaičiavimai atlikti, kai produktas neprateka (a) ir prateka (b) su skirtingomis pradinėmis substrato koncentracijomis S_0 : 10^{-4} (1), 10^{-5} (2), 10^{-6} (3) mol·cm $^{-3}$.

Reakcijos produkto nepratekėjimas stiprina biojutiklio atsaką, nes produkto srautas per laiko vienetą tiesiogiai proporcingas produkto koncentracijai elektrodo paviršiuje. Skaičiavimuose buvo naudojamos šios parametru reikšmės [2]: $d = 0,01$ cm, $h = 0,002$ cm, $\tau = 0,002$ s, $D_S = D_P = 3 \cdot 10^{-6}$ cm 2 ·s $^{-1}$, $V_{\max} = 10^{-7}$ mol·cm $^{-3}$, $K_M = 10^{-7}$ mol·cm $^{-3}$, $F = 96485$ C/mol, $n_e = 2$.

Didėjant substrato ir produkto degeneracijai, biojutiklio atsakas silpnėja. Laikant, kad atsakas nusistovi per 40 s, naudojant tas pačias parametru reikšmes, buvo nustatyti degeneracijos koeficientų dydžiai, galintys sumažinti nusistovėjusį atsako dydį ne daugiau nei 5% lyginant su apskaičiuotu, kai substratas ir produktas nedegeneruoja (2 pav. ir 3 pav.). Matyti, jog biojutiklio atsaką labiau įtakoja produkto degeneracija, nei substrato. Reakcijos produkto nepratekėjimas siaurina degeneracijos koeficientų sritį, kurioje nusistovėjęs biojutiklio atsakas sumažėja ne daugiau nei 5%.

5 Išvados

Naudojant [2] darbe pasiūlytas parametru reikšmes nagrinėjamam modeliui, apskaičiuotas biojutiklio atsako nusistovėjimo laikas yra 40 s. Esant mažesnei pradinei substrato koncentracijai, biojutiklio atsakas nusistovi greičiau.



3 pav.

Sritis, kurioje nusistovėjęs biojutiklio atsakas dėl substrato ir produkto degeneracijos sumažėja ne daugiau kaip 5%. Skaičiavimai atlikti, kai produktas neprateka (a) ir prateka (b) su skirtingais V_{\max} : 10^{-7} (1), 10^{-6} (2), 10^{-5} (3) mol·cm⁻³, $S_0 = 10^{-4}$ mol·cm⁻³.

Substrato ir produkto degeneracija sumažina pradinį sistemos atsaką. Biojutiklio atsaką labiau įtakoja produkto degeneracija, nei substrato.

Skaitinio modeliavimo būdu nustatyta sritis, į kurią patenka degeneracijos koeficientų dydžiai, galintys sumažinti nusistovėjusį atsako dydį ne daugiau nei 5% lyginant su apskaičiuotu, kai substratas ir produktas nedegeneruoja. Reakcijos produkto nepratekėjimas siaurina šią sritį.

Literatūra

- [1] D. Baronas, F. Ivanauskas and R. Baronas. Mechanisms controlling the sensitivity of amperometric biosensors in flow injection analysis systems. *J. Math. Chem.*, **49**:1521–1534, 2011.
- [2] R. Baronas, F. Ivanauskas and J. Kulys. Mathematical modeling of biosensors. In *Springer Series on Chemical Sensors and Biosensors*, vol. 9. Springer, 2009.
- [3] D.G. Buerk. *Biosensors: Theory and Applications*. CRC Press, 1995.
- [4] E. Gaidamauskaitė, R. Baronas and J. Kulys. Modelling synergistic action of laccase-based biosensor utilizing simultaneous substrates conversion. *J. Math. Chem.*, **49**:1573–1586, 2011.
- [5] B. Kvedaras ir M. Sapagovas. *Skaičiavimo metodai*. Mintis, Vilnius, 1974.

- [6] T. Schulmeister. Mathematical modelling of the dynamic behaviour of amperometric enzyme electrodes. *Select. Electr. Rev.*, **12**:203–260, 1990.
- [7] S.L. Snyder, K.B. McAuley, P.J. McLellan and et al. Modeling the thermal stability of enzyme-based in vitro diagnostics biosensors. *Sens. Act. B Chem.*, **156**:621–630, 2011.

SUMMARY

Mathematical modelling of biosensors with substrate and product degeneration

L. Stonkienė, F. Ivanauskas

This paper presents a one-dimensional-in-space mathematical model of the amperometric biosensors with substrate and product degeneration. The model is based on diffusion equations containing a non-linear term related to Michaelis-Menten kinetics of the enzymatic reactions. It was analyzed effect of substrate and product degeneration for the biosensors response.

Keywords: reaction-diffusion, mathematical modelling, biosensor.