Mathematical modeling of the kinetics of a highly sensitive enzyme biosensor

Elbahi Djaalab, 15 October 2018, https://doi.org/10.1007/s11144-018-1516-8

2170030 노희애

Intro

- Electrochemical enzyme biosensor 을 위한 mathematical model: substrate diffusion 과 the biocatalytical conversion 에 대한 partial differential equations (time dependent nonlinear differential equations) with initial and the boundary conditions 를 푸는 방식에 대한 논문이다.
- Michaelis–Menten kinetic scheme 과 연관된 nonlinear term 을 사용한다.
- 목적은 expression for the concentrations of the substrate and product for application 을 구하는 것이다. 그 과정에서 Heaviside expansion theorem 에 따라 a Laplace transform 를 invert 하고, 그로 구한 원변수에 대한 함수를 복소해석학의 pole 과 zero 개념을 활용해 specific set of value 인 solution= kinetic substrate, product concentration 을 구한다.

Backgrounds

• Substrate: 기질, Enzyme: 효소

• Coupled transport 은 한 가지 물질의 concentration gradient 로 인해서 이동하는 E 를 또다른 물질의 이동에 사용하는 것을 말한다. 대표적인 예로는 세포 안팎의 농도차로 Na 가 세포 안쪽으로 이동하는힘 으로 Na 한 개당 포도당 한 개를 세포 안쪽으로 이동시키는 것이 있다.

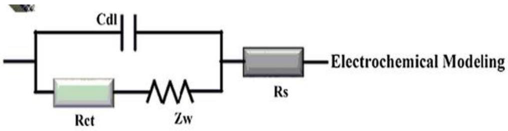
• Michaelis constant 은 transported at half the maximal velocity (Vmax) of transport 된 substrate 의 concentration 을 뜻한다. Substrate 의 transporter 의 affinity 의 척도가 된다.

• Normalization 데이터베이스의 설계에서 중복을 최소화하게 데이터를 구조화하는 프로세스. (Dimensionless 와 동의어)

Kinetic model for an enzyme action

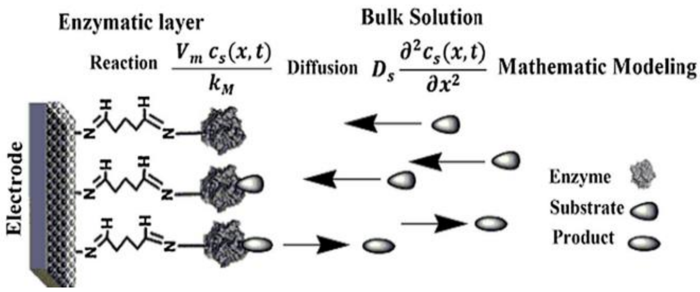
$$E + S \underset{k2}{\overset{k1}{\rightleftarrows}} ES \xrightarrow{k3} E + P$$

E: enzyme 와 S: substrate 이 binding 후 P: product 가 release 되는 형태이다. Substrate 과 product 는 coupled transported 관계이다.



Biosensor perfomance 알기 위한 EIS 이다. Ohmic resistance Rs, charge transfer resistance Rct, diffusion resistance Zw, and capacitance(Cdl).

Mathematical model



위 biosensor 구조의 enzyme layer 에서 substrate 와 product 의 coupling of the transport by diffusion 의 equation 을 Fick's law 를 기반으로 아래와 같이 세운다.

$$\frac{\partial c_s(x,t)}{\partial t} = D_s \frac{\partial^2 c_s(x,t)}{\partial x^2} - \frac{V_m c_s(x,t)}{k_M + c_s(x,t)}$$

$$\frac{\partial c_p(x,t)}{\partial t} = D_p \frac{\partial^2 c_p(x,t)}{\partial x^2} + \frac{V_m c_s(x,t)}{k_M + c_s(x,t)}$$

(d is the thickness of the enzyme layer, cs(x, t) and cp(x, t) are the molar concentrations, Vm is the maximal enzymatic rate, Km is the Michaelis constant, d Ds and Dp are the diffusion coefficients.)

Highly sensitive biosensor 에선 substrate 의 양이 Km, Vm 에 비해 양이 매우 적기에 아래와 같은 식으로 simplification 가능.

$$\frac{\partial c_s(x,t)}{\partial t} = D_s \frac{\partial^2 c_s(x,t)}{\partial x^2} - \frac{V_m}{k_M} c_s(x,t)$$

$$\frac{\partial c_p(x,t)}{\partial t} = D_p \frac{\partial^2 c_p(x,t)}{\partial x^2} + \frac{V_m}{k_M} c_s(x,t)$$

선행, 초기 조건은 아래와 같다. Product 가 만들어지지 않았을 때에 대한 식이다.

$$\begin{cases} c_s = 0, c_p = 0, t = 0; \quad 0 \le x \le d \\ \frac{\partial c_s(x,t)}{\partial x} = 0, c_p = 0, t > 0; \quad x = 0 \\ c_s = c_s^0, c_p = 0, t > 0; \quad x = d \end{cases}$$

위 PDE 를 dimensionless 하게 normalization 한다.

$$X = \frac{x}{d}, T = \frac{D_s t}{d^2}, C_S = \frac{c_s}{c_s^0}, C_P = \frac{c_p}{c_s^0}, D_s = D_p = D, a = \frac{V_m d^2}{D k_M}$$

$$\frac{\partial C_S(X,T)}{\partial T} = \frac{\partial^2 C_S(X,T)}{\partial X^2} - aC_S(X,T) \qquad \frac{\partial C_P(X,T)}{\partial T} = \frac{\partial^2 C_P(X,T)}{\partial X^2} + aC_S(X,T)$$

$$\begin{cases} C_S = 0, C_P = 0, T = 0; \quad 0 \le X \le 1 \\ \frac{\partial C_S(X,T)}{\partial X} = 0, C_P = 0, T > 0; \quad X = 0 \\ C_S = 1, C_P = 0, T > 0; \quad X = 1 \end{cases}$$

Analytical solution of the reaction–diffusion problem for highly sensitive biosensor

Laplace transformation 을 normalized 된 pde 에 적용한다. 적용한 식에 inversion of Laplace transform 을 사용 후 복소해석학의 pole 과 zero 의 개념을 활용해 이 system 을 solve 한다.

- **Laplace transformation**

함수 f (s 가 아닌 다른 변수에 대한 함수)를 s 에 대한 함수로 변환하는 것을 뜻하며 아래와 같이 정의 된다.

$$\mathscr{L}(f) = F(s) = \int_0^\infty e^{-st} f(t)\,dt$$

가지는 특징으론 선형성이 있다.

$$\mathscr{L}(af + bg) = a\mathscr{L}(f) + b\mathscr{L}(g)$$

라플라스 역변환은 구한 s 네 대한 함수를 다시 t 에 대한 함수로 변환시키는 것이다.

- **Analytical solution of kinetic of substrate concentration**

Dimensionless 된 식의 양변에 라플라스 변환을 걸어준다.

$$\frac{\partial^2 \overline{C_S}(X,s)}{\partial X^2} - (s+a)\overline{C_S}(X,s) = 0 \qquad \begin{cases} \frac{\partial \overline{C_S}(X,s)}{\partial X} = 0, \ X = 0 \\ \overline{C_S} = \frac{1}{s}, \quad X = 1 \end{cases}$$

위 식의 general solution 은 아래와 같고, 위의 초기 조건을 대입하면 F(X,s) 는 아래와 같이 정의된다.

$$\overline{C_S}(X,s) = A_1(s)e^{\sqrt{s+a}X} + A_2(s)e^{-\sqrt{s+a}X}$$

$$\overline{C_S}(X,s) = \left(\frac{1}{s}\frac{1}{e^{\sqrt{s+a}} + e^{-\sqrt{s+a}}}\right)\left[e^{\sqrt{s+a}X} + e^{-\sqrt{s+a}X}\right]$$

$$F(X,s) = \overline{C_S}(X,s) = \frac{e^{\sqrt{s+a}X} + e^{-\sqrt{s+a}X}}{s(e^{\sqrt{s+a}} + e^{-\sqrt{s+a}})}$$

Heaviside expansion 에 의해 아래와 같이 정리 할 수 있고

$$F(X,s) = \frac{P(X,s)}{Q(X,s)}$$

$$P(X,s) = e^{\sqrt{s+a}X} + e^{-\sqrt{s+a}X}$$

$$Q(X,s) = s\left(e^{\sqrt{s+a}} + e^{-\sqrt{s+a}}\right)$$

이를 inverse Laplace 걸면 f(t) 를 또다른 t 에 대한 함수로 나타낼 수 있다

$$f(t) = L^{-1}\{F(s)\} = \sum_{1}^{\infty} \rho_n(t)$$

- **Analytical solution of kinetic of product concentration**

Product 의 concentration 은 Product 와 substrate 가 초기조건에서 mixture 된 것의 concentration 을 이용해 구할 것인데, 이때 substrate 의 함수를 구한 것과 같은 방식으로 구한 Cm 은 아래와 같다.

ice a new function $C_M(X,T)$ as.

$$C_M(X,T) = C_S(X,T) + C_P(X,T)$$

$$\overline{C_M}(X,s) = F(X,s) = \frac{e^{\sqrt{s}X} + e^{-\sqrt{s}X}}{s(e^{\sqrt{s}} + e^{-\sqrt{s}})} \qquad C_M(X,T) = 1 - 2\sum_{1}^{\infty} \frac{(-1)^{-n}\left(\cos\lambda_n X\right)}{\lambda_n} e^{-\lambda_n^2 T}$$

Product 의 concentration 함수 식은 다음 스터디 때 복소해석학의 개념과 함께 구하겠다.

Conclusion

이와 같이 구한 함수를 복소해석학의 pole 과 zero 의 개념을 활용해 concentration of substrate 와 product 를 구할 것이다. 이 관련 내용은 다음 논문 스터디때 복소해석학의

개념과 함께 공부할 예정이다. 이 model 은 coupled transform 형태가 아니더라도 Fick's law 를 기반으로 하는 electrochemical biosensor 의 data 와 밀접히 관련이 있을 것이다.