

УДК 004.415.2:681.518.2

ПРИНЦИПЫ КОНЦЕПТУАЛЬНОГО ПРОЕКТИРОВАНИЯ БИОСЕНСОРОВ

Зарипова В.М., Петрова И.Ю.

*Астраханский государственный архитектурно-строительный университет,
Астрахань, e-mail: irapet1949@gmail.com*

В статье обоснована актуальность создания системы концептуального проектирования биосенсоров. Рассмотрены принципы организации такой системы и модели двух баз знаний: об иммобилизованных биологических элементах (биорецепторах) и о физико-технических эффектах, лежащих в основе принципа действия преобразователей (трансдюсеров). Разработаны статическая (диаграмма классов) и динамическая (диаграмма деятельности) модели системы концептуального проектирования биосенсоров, что позволяет представить архитектуру системы в целом. Различные виды биорецепторов можно комбинировать с различными трансдюсерами при выполнении ряда условий согласования. Это позволяет создавать большое разнообразие различных типов биосенсоров и отбирать лучшие решения по совокупности эксплуатационных характеристик. Создание системы концептуального проектирования биосенсоров позволит существенно сократить время разработки новых решений и повысить производительность проектных работ.

Ключевые слова: биосенсор, концептуальное проектирование, база знаний, энерго-информационный метод, физико-технический эффект

PRINCIPLES OF CONCEPTUAL DESIGN OF BIOSENSORS

Zaripova V.M., Petrova I.Yu.

*Astrakhan State University of Architecture and Civil Engineering,
Astrakhan, e-mail: irapet1949@gmail.com*

The urgency of creating the system of conceptual design of biosensors is justified in the article. The principles of the organization of such a system and the model of two bases of knowledge are described. Knowledge bases include: the knowledge base of the immobilized biological elements (bioreceptors) and the knowledge base of physical and technical effects, describing the operating principle of transducers. The class diagram and activity chart for this system is presented. It allows the development of its architecture as a whole. Different types of bioreceptors can be combined with a variety of transducers under certain conditions. It allows to create a wide variety of different types of biosensors and to select the best solutions for the aggregate performance. Creation of the system of conceptual design of biosensors will significantly reduce the time of development of new solutions and improve the performance of design works.

Keywords: biosensor, conceptual design, knowledge base, the energy-information method, physical and technical effect

По результатам маркетинговых исследований американской компании Grand View Research Inc. рынок биосенсоров развивается стремительными темпами (рис. 1) [1]. Основные области применения биосенсоров: устройства для домашней диагностики здоровья, экспресс-диагностика в режиме реал-тайм, проведение

исследований в лаборатории (например, экологические исследования) и пищевая промышленность (оценка качества продукции и наличия вредных примесей). По прогнозу Grand View Research Inc. объем рынка биосенсоров возрастает ежегодно на 10% и к 2020 году достигнет 22490 млн долл. США.



Рис. 1. Динамика глобального рынка биосенсоров (млн долл. США) [1]

Ожидаемый рост рынка биосенсоров в России будет наиболее заметным в ближайшие годы (порядка 10%). По прогнозам [2] ожидается, что объем рынка биосенсорных устройств к 2020 году составит 26 млрд руб.

Стремительный рост рынка порождает появление множества разнообразных конструкций биосенсоров, обладающих улучшенными эксплуатационными характеристиками. Следовательно, необходимо создание систем автоматизированного проектирования биосенсоров, позволяющих ускорить процесс создания новых конструкций [3, 4].

В данной работе рассмотрены вопросы развития методологии концептуального проектирования биосенсоров на основе энергоинформационных моделей цепей разной физической природы, описанной в [3, 5].

Цель исследования – разработка статической (диаграмма классов) и динамической (диаграмма деятельности) моделей системы концептуального проектирования биосенсоров.

Принципы концептуального проектирования биосенсоров

Согласно определению Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC), биосенсор – это интегральная система, которая способна воспринимать и преобразовывать специфичную количественную или полуколичественную аналитическую информацию с использованием биологического распознающего элемента, находящегося в тесном контакте с преобразователем. Таким образом, биосенсор конструктивно представляет собой комбинированное устройство, состоящее из двух преобразователей: биохимического (биорецептора) и физического (трансдюсера), находящихся в тесном контакте друг с другом. Поэтому для создания автоматизированной системы концептуального проектирования биосенсоров необходимо предусмотреть создание двух баз знаний:

1. База знаний об известных физических эффектах (ФТЭ) и явлениях на основе энергоинформационных моделей цепей (ЭИМЦ) разной физической природы [5]. Используется для синтеза физического принципа действия преобразователей (трансдюсеров). Знания представляются в формализованном виде на основе единой модели паспорта физико-технического эффекта, которая содержит краткое и полное описание физико-технического эффекта, входную и выходную величину, а также ус-

редненные типовые значения эксплуатационных характеристик и формулу расчета коэффициента передачи на основе известных физических законов.

2. База знаний об иммобилизованных биологических элементах (биорецепторах), обеспечивающих формирование аналитического сигнала для последующих преобразований в трансдюсере. Это могут быть любые типы биологических структур: ферменты, микробные клетки, тканевые культуры, ДНК, иммунокомпоненты и органеллы. Каждый такой объект характеризуется рядом параметров (исследуемое вещество, вид реакции на исследуемое вещество, чувствительность, надежность регистрации, параметры внешней среды, при которых осуществляется реакция, и др.). На основании совокупности этих параметров происходит подбор преобразователя (трансдюсера) из первой базы для данного вида биорецептора.

Таким образом, различные виды иммобилизованных биологических элементов (биорецепторов) можно комбинировать с различными преобразователями (трансдюсерами). Это позволяет создавать большое разнообразие различных типов биосенсоров и отбирать лучшие решения по совокупности эксплуатационных характеристик.

Синтез биосенсора осуществляется в два этапа. Сначала в базе данных биорецепторов подбираются варианты, распознающие требуемое вещество, и определяется выходная величина (концентрация, электрический заряд, электрическое сопротивление, масса выделившегося вещества, выделяющееся тепло или флуоресценция и т.д.). После этого осуществляется синтез трансдюсера, для которого выходная величина биорецептора является входной. Необходимым и достаточным условием синтеза принципа действия трансдюсера для биосенсора является полное совпадение выходной величины предыдущего эффекта с входной величиной последующего эффекта в цепочке. При этом техническое устройство будет являться работоспособным, если диапазоны выходной величины предыдущего эффекта и входной величины последующего эффекта пересекаются.

Объектно-ориентированные модели баз знаний для синтеза биосенсоров

При построении объектно-ориентированных моделей двух баз знаний о биорецепторах, как ансамблях биологических

молекул, которые отражают свойства исследуемой среды в виде сигнала той или иной физико-химической природы (концентрации вещества, электрический, магнитный, тепловой, оптический и другие сигналы) и о физико-технических эффектах на основе энерго-информационного метода для синтеза трансдюсеров можно выделить следующие классы объектов:

Паспорт ФТЭ (PTE passport) – основными атрибутами класса являются: наименование физико-технического эффекта, входная и выходная величина, коэффициент преобразования между ними, количество входов (1 или 2). Дополнительными атрибутами этого класса являются: математическая модель описания физического принципа действия ФТЭ, краткое описание принципа действия в текстовом виде, описание области его практического применения, список использованных источников, схематичное изображение принципа действия этого эффекта и набор средних значений эксплуатационных характеристик. Основными методами класса являются: просмотр, редактирование, поиск.

Величина (Quantity) – атрибутами класса являются: наименование, физическая природа, краткое наименование, используемое в графическом представлении параметрической структурной схемы, существенные качественные, пространственные, временные и специальные характеристики физической величины входа, диапазон изменения величины, определенный на основе анализа специальной литературы, размерность и характер изменения величины.

Паспорт биорецептора (Bioreceptor passport) как ансамбля биологических молекул, который отражает свойства исследуемой среды в виде выходного сигнала той или иной физико-химической природы (концентрации вещества, электрический, магнитный, тепловой, оптический и другие сигналы). Основными атрибутами класса являются: вид биохимического компонента (ферментный, иммуносенсор, ДНК-сенсоры, сенсоры на основе микроорганизмов и клеточных тканей, сенсоры на основе надмолекулярных клеточных структур и др.), эксплуатационные характеристики тест-объекта (селективность, чувствительность, линейность, диапазон, время отклика, время жизни, время регенерации, прецизионность, точность, воспроизводимость), химическая реакция и ее скорость, метод иммобилизации (адсорбция, микрокапсулирование, включение, сшивка или

ковалентное связывание). Дополнительно в паспорте должны быть указаны запрещенные сочетания тест-объекта и трансдюсера. Запрещенные комбинации не используются менеджером синтеза при синтезе решений. Основными методами класса являются: просмотр, редактирование, поиск.

Результат синтеза (Chain as synthesis result) – описывает массив элементарных звеньев, входящих в синтезированную структурную схему принципа действия биосенсора, которая строится при операции синтеза (это может быть последовательная цепочка или реже разветвленная схема). Характеризуется: порядковым номером, набором эксплуатационных характеристик тест-объекта и трансдюсера, диапазоном изменения входной и выходной величины трансдюсера. Основными методами класса являются: поиск тестового объекта для заданного вида исследуемого вещества (аналита); поиск следующего элемента цепочки (метод создает объект класса «элемент цепочки», основанный на перечислении возможных комбинаций выходного значения текущего элемента и входных значений, описанных в паспорте ФТЭ, паспорт ФТЭ, который уже был использован, удаляется из пространства решений текущей цепи); проверка на результат синтеза (выходная величина последнего элемента цепочки сравнивается с заданной по условиям синтеза выходной величиной, если они совпадают, синтез останавливается); проверка ограничения на количество элементов в цепочке (при достижении заданного количества элементов синтез останавливается); расчет основных эксплуатационных характеристик синтезированной цепочки.

Этот класс использует вспомогательный класс **Элемент цепи (Chain element)**, который описывает физико-технический эффект или биорецептор в рамках синтезированной цепочки. Он наследует от ФТЭ или биорецептора их входные и выходные величины, определяет тип элемента (ФТЭ или биорецептор), создает ссылку на соответствующий паспорт, определяет порядковый номер элемента в синтезированной цепи и ссылку на предыдущий элемент. Методы этого класса: создать и удалить элемент цепи.

Менеджер синтеза (Synthesis Manager) – описывает механизмы многокритериального ранжирования и отбора синтезированных схем по совокупности рассчитанных эксплуатационных характеристик. Характеризуется: входной, выходной величиной проектируемого биосенсора, заданным

диапазоном значений эксплуатационных характеристик, заданным количеством отобранных вариантов синтеза, матрицей ограничений синтеза. Методы: постановка задачи синтеза, запуск синтеза, ранжирование результатов синтеза.

Эксплуатационные характеристики синтезированного технического решения вычислимы – если известны эксплуатационные характеристики для каждого эффекта в структурной схеме. На основе заданных входной и выходной величин производится синтез всех возможных последовательностей звеньев параметрических структурных схем (ПСС) по принципу: вход следующего равен по параметрам величины и меньше по диапазону изменения выхода предыдущего. Для каждой синтезированной цепи производится расчет эксплуатационных характеристик входящих в нее звеньев. Рассчитанные характеристики сравниваются с требованиями пользователя и производится ранжирование и отбор наилучших вариантов.

Решение (Synthesis Decision) – описывает выбранную и сохраненную пользователем цепочку синтеза. Класс наследует свойства класса Элемент цепи (Chain element) и использует следующие методы: характеристика владельца данного решения, сохранение, удаление, вывод на экран, вывод на печать отобранного решения, визуальное отображение результата синтеза в виде списка элементов цепочки, отображения текста, графики и формулы описания на основе паспорта каждого элемента цепочки выбранного решения.

Класс «**Элемент ТУ**» объединяет в себе ФТЭ и внутрицепную зависимость на основе сходства их операций и характеристик. Основными атрибутами класса являются: наименование, входная и выходная величины, коэффициент преобразования между ними.

А) Входная, выходная величины описываются классом «**Величина**». Атрибуты: наименование, физическая природа, краткое наименование, используемое в графическом представлении ПСС, существенные качественные, пространственные, временные и специальные характеристики физической величины входа, диапазон изменения величины, выведенный на основе анализа специальной литературы, размерность и характер изменения величины.

Б) Коэффициент описывается классом «**Формула**», который представляет собой последовательность записанных в текстовом виде операндов и операций. Кроме того, этот класс характеризуется: рассчитанным

значением, размерностью, кратким описанием вывода формулы, описанием и значением физико-технических переменных и констант, входящих в формулу коэффициента. Операнды характеризуются как тип своим кратким наименованием, описанием, размерностью, диапазоном величин, задаваемых пользователем при вводе формулы. Класс операнд позволяет выполнять следующие операции: задать операнд, задать численное значение операнда, рассчитать среднее значение операнда. Над формулой возможны операции: рассчитать (массив операндов-операций пробегается от начала до конца, над затребованным значением каждого операнда выполняется соответствующая операция); вывести на экран (последовательность операндов-операций преобразуется в текстовый формат).

Дополнительными атрибутами класса «**Элемент ТУ**» являются: математическая модель описания физического принципа действия ФЭ, краткое описание ФПД ФЭ в текстовом виде, описание области его практического применения, список использованных источников, полное текстовое описание ФЭ, схематичное изображение ФПД ФЭ, морфологическая матрица ФЭ, матрица несовместимости (представляет собой массив строк, каждая из которых выражает отношение несовместимости признаков по их порядковым номерам) и набор средних значений эксплуатационных характеристик. Над объектом класса «**Элемент ТУ**» возможны следующие операции: рассчитать диапазон выходной величины (средний результат расчета формулы, умноженный на диапазон входной величины); построить ПСС (рисунок с краткими наименованиями величин и коэффициента); вывести/вести паспорт/карту ФТЭ (все элементы паспорта ФТЭ, так же как и карты описания, введены в тип «элемент ТУ»); ввести характеристики, сравнить вход-выход с переданными величинами и определить степень совпадения.

Класс «**Последовательность**» описывает массив элементов ТУ, который строится при операции синтеза. Характеризуется: порядковым номером, набором эксплуатационных характеристик, диапазоном изменения входной и выходной величины. Операции: добавить элемент синтеза (элемент ТУ), рассчитать характеристики (в соответствии с правилами расчета для каждой характеристики), вывести цепочку (путем последовательного прохождения массива на экран выводится цепочка карт элементов), рассчитать среднюю оценку (среднее

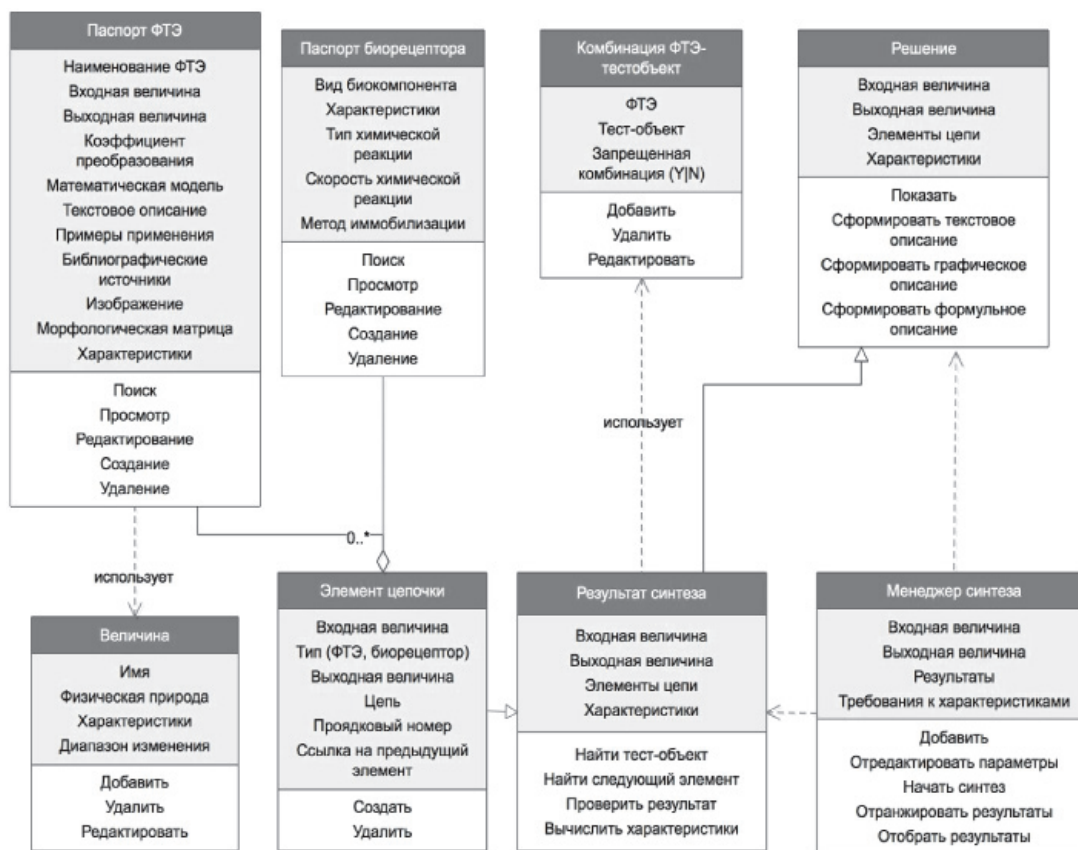


Рис. 2. Диаграмма классов системы концептуального проектирования биосенсоров

арифметическое характеристик, служит для последующего ранжирования цепочек), вывсти элемент цепочки.

Класс «Пользователь» служит для описания всех категорий пользователей системы. Свойства: ФИО пользователя, логин и пароль, роль пользователя (инженер, администратор, эксперт), личные данные. Операции: зарегистрировать, аутентифицировать, создать профиль и заполнить его данными, введенными при регистрации, редактировать и удалить профиль.

На рис. 2 изображена диаграмма классов системы концептуального проектирования биосенсоров, демонстрирующая классы, их атрибуты, методы и взаимосвязи между ними.

Для моделирования поведения проектируемой системы процесс изменения ее состояний представлен в виде UML диаграммы деятельности (рис. 3), которая показывает основной принцип синтеза биосенсоров, описанный выше.

На основе разработанных диаграмм может быть предложена базовая архитектура системы концептуального проектирования биосенсоров и определены основные технические решения для ее разработки.

Заключение

В основе информационной технологии концептуального проектирования биосенсоров лежат теоретические положения энерго-информационных моделей цепей, инвариантных к физической природе процессов, протекающих в технических устройствах. Процесс проектирования биосенсоров можно разбить на два этапа. Сначала в базе данных биорецепторов подбираются варианты, распознающие требуемое вещество, и определяется выходная величина этого биорецептора. После этого осуществляется синтез трансдюсера, для которого выходная величина биорецептора является входной.

Для разработки архитектуры такой системы предусмотрено создание двух баз знаний (БЗ): БЗ об известных физических эффектах и явлениях на основе энергоинформационных моделей цепей (ЭИМЦ) и БЗ об иммобилизованных биологических элементах (биорецепторах).

Различные виды биорецепторов можно комбинировать с различными трансдюсерами. Это позволяет создавать большое разнообразие различных типов биосенсоров и отбирать лучшие решения по совокупности эксплуатационных характеристик.

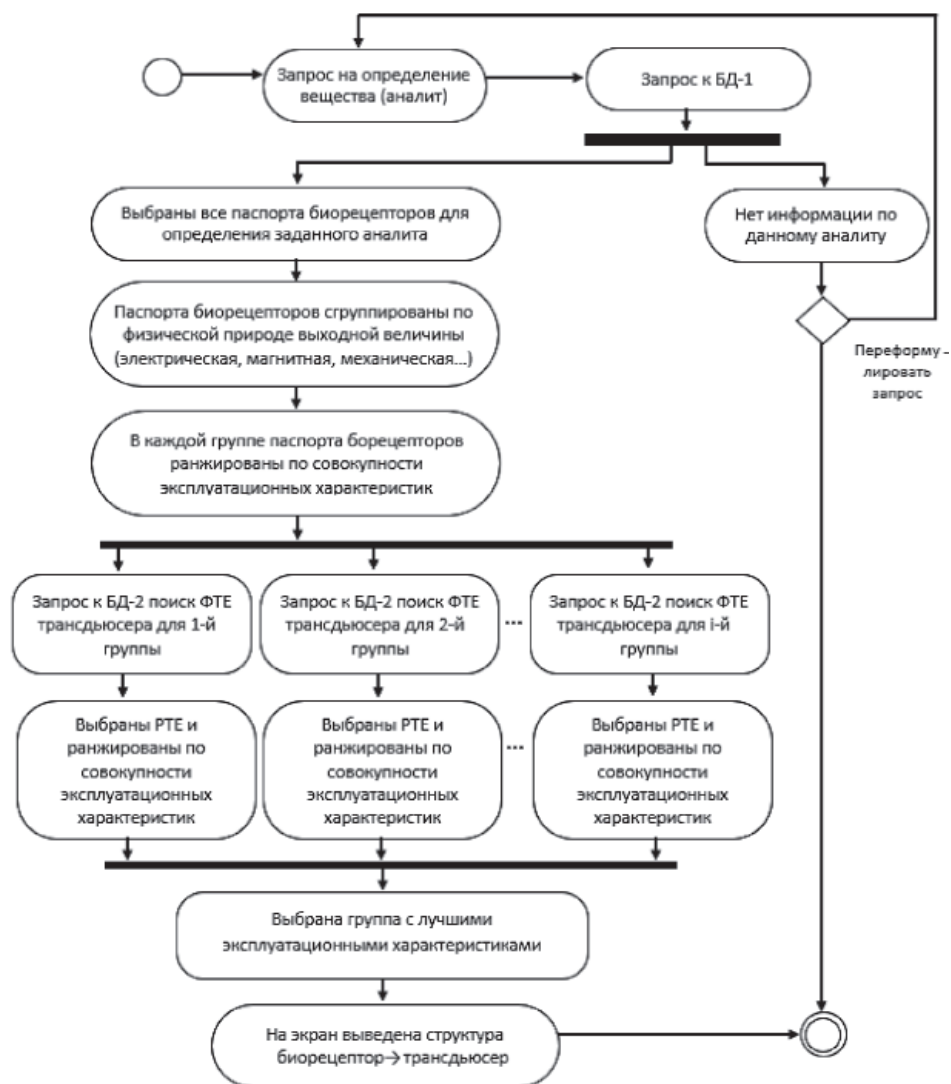


Рис. 3. Диаграмма деятельности для системы концептуального проектирования биосенсоров

Создание системы концептуального проектирования биосенсоров позволит существенно сократить время разработки новых решений и повысить производительность проектных работ.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 16-37-00258\16.

Список литературы

1. Баякин А.А., Малышев А.С., Мамонов М.В., Мамонов М.В., Тараненко С.Б. Особенности развития и внедрения медицинских биосенсоров в Российской Федерации // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 9–7. – С. 1558–1562.
2. Зарипова В.М. и др. Энергоинформационные модели биосенсоров // *Вестник Астраханского государственного технического университета*. Сер.: Управление, вычислительная техника и информатика. – 2015. – № 3. – С. 35–48.
3. Старченко И.Б. и др. Моделирование биосенсоров для построения системы определения степени токсичности водной среды // *Прикаспийский журнал: управление и высокие технологии*. – 2013. – № 3 (23). – С. 129–139.
4. *Biosensors Market Analysis By Application* [Электронный ресурс] // Grand View Research, Inc.: URL <http://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/biosensors-market> (дата обращения 30.08.2016).

5. Petrova I., Zaripova V., Lezhnina Yu. and Sokol'skiy V., Modeling of the Physical Principle of the Processes that is Occurring in Bioselective Elements // *International Journal of Monitoring and Surveillance Technologies Research* – 2015 – Vol. 3 – P. 43–61, DOI: 10.4018/IJMSTR.2015100103.

References

1. Balyakin A.A., Malyshev A.S., Mamonov M.V., Mamonov M.V., Taranenko S.B. *Osobennosti razvitiya i vnedreniya medicinskih biosensovov v Rossijskoj Federacii* // *Fundamentalnye issledovaniya*. 2014. no. 9–7. pp. 1558–1562.
2. Zaripova V.M. et al. *Energoinformacionnye modeli biosensovov* // *Vestnik Astrakhanskogo gosudarstvennogo tekhnicheskogo universiteta*. Ser.: Upravlenie, vychislitel'naya tekhnika I informatika. 2015. no. 3. pp. 35–48.
3. Starchenko I.B. et al. *Modelirovaniye biosensovov dlya postroeniya systemy opredeleniya stepeni toksichnosti vodnoj sredy* // *Prikaspijskij zhurnal: upravlenie I vysokie tekhnologii* 2013 no. 3 (23) pp. 129–139.
4. *Biosensors Market Analysis By Application* [Elektronnyj resurs] // Grand View Research, Inc. Rezhim dostupa: <http://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/biosensors-market>.
5. Petrova I., Zaripova V., Lezhnina Yu. and Sokol'skiy V., Modeling of the Physical Principle of the Processes that is Occurring in Bioselective Elements // *International Journal of Monitoring and Surveillance Technologies Research* 2015 Vol. 3 pp. 43–61, DOI: 10.4018/IJMSTR.2015100103.