

# КОМПЬЮТЕРНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ И ВЫЧИСЛИТЕЛЬНАЯ ТЕХНИКА

УДК 681.518.22

*И. Ю. Петрова, В. М. Зарипова, Ю. А. Лежнина,  
В. М. Сокольский, И. А. Митченко*

## ЭНЕРГОИНФОРМАЦИОННЫЕ МОДЕЛИ БИОСЕНСОРОВ

Конструирование биосенсоров относится к области междисциплинарных исследований, поэтому необходима разработка единого системного подхода, инвариантного к физической природе используемых явлений и процессов. Приведены основные положения энергоинформационных моделей цепей для описания процессов разной физической природы на основе феноменологических уравнений неравновесной термодинамики, а также принципы организации автоматизированной системы концептуального проектирования элементов информационно-измерительных систем на основе энергоинформационных моделей цепей. Рассмотрена энергоинформационная модель диффузионных явлений, т. к. процессы диффузии – это основной вид процессов, происходящих в биоселективных элементах. С помощью этой модели описан ряд физических эффектов, используемых при концептуальном проектировании электрохимических биосенсоров. Предложенная энергоинформационная модель базы знаний о физико-технических эффектах позволяет разработать систему автоматизированной поддержки этапа концептуального проектирования биосенсоров на основе поиска по графу.

**Ключевые слова:** концептуальное проектирование, биосенсор, энергоинформационные модели цепей, базы знаний, физические эффекты, автоматизированная система.

### **Введение**

В настоящее время области применения биосенсоров различны – это медицинские и биологические исследования, сельское хозяйство и ветеринария, охрана окружающей среды, пищевая промышленность и др.

Объем мирового рынка биосенсоров по итогам 2013 г. составил 11,39 млрд долл. К 2020 г., согласно прогнозам компании MarketsandMarkets (США), данный показатель увеличится до 22,68 млрд долл. при среднегодовом темпе роста 10 % [1]. Крупнейшим сегментом рынка являются электрохимические биосенсоры, самым быстрорастущим – оптические биосенсоры.

Современные микро- и нанотехнологии создают дополнительные преимущества, состоящие в возможности конструировать интеллектуальные биосенсоры, в которых чувствительный элемент объединен с микроэлектронными схемами, управляющими функциональными параметрами и выполняющими обработку данных, а также обеспечивающими взаимодействие с внешним оборудованием.

Таким образом, рынок биосенсоров стремительно развивается, требуются все новые и новые конструкции и принципы действия этих устройств с расширенными функциональными возможностями и улучшенными эксплуатационными характеристиками. Возросшие требования рынка вынуждают производителей интенсивно увеличивать количество выпускаемых биосенсоров с новыми функциональными возможностями. Однако даже ведущие фирмы в области производства чувствительных элементов используют не более 27–30 % имеющегося фонда физических явлений, которые потенциально могли бы существенно расширить номенклатуру этих устройств (данные фирмы Endress&Hauser, промышленное техническое оборудование [2]).

Таким образом, необходимо создание автоматизированных систем концептуального проектирования биосенсоров, которые позволили бы унифицировать и централизовать процесс разработки и обеспечили бы инженера мощной теоретической базой. Такие системы позволяют сократить время и трудоемкость создания нового изделия, оперативно адаптироваться к изменениям рынка, привлекать конечного пользователя к процессу проектирования, во много раз увеличить объем активно используемых знаний при обучении инженеров.

В 1997 г. Международным союзом теоретической и прикладной химии (IUPAC) введено определение биосенсора как устройства, состоящего из трансдюсера и иммобилизованного биологического элемента.

Биосенсором называется аналитическая система, содержащая биологический материал (ферменты, клетки, антитела, антигены, рецепторы, фрагменты ДНК), который находится в непосредственном контакте или встроен в физико-химический датчик [3]. Обобщенная схема построения биосенсорных устройств показана на рис. 1.

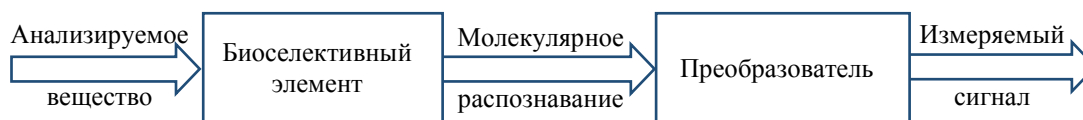


Рис. 1. Обобщенная схема биосенсора

Биосенсоры состоят из 2 частей.

1. Биологический чувствительный элемент (*bioreceptor*). Это ансамбль биологических молекул, в котором происходят физико-химические процессы, преобразующие свойства исследуемой среды в измеряемый сигнал (электрический, оптический, механический, тепловой и т. д.). Это, например, микроорганизмы, органеллы, клеточные рецепторы, ферменты, антитела, нуклеиновые кислоты и т. д.

2. Преобразователь (*transducer*) – преобразует сигнал, появляющийся в результате взаимодействия анализируемого вещества с биоселективным элементом, в другой сигнал, который проще измерить. Используются разнообразные физико-химические принципы действия: оптический, пьезоэлектрический, электрохимический и др.

Биосенсор предназначен, как правило, для формирования цифрового электрического сигнала, пропорционального концентрации определенного химического соединения или ряда соединений. Конструирование биосенсоров сводится, по существу, к решению двух задач, относящихся к разным областям науки:

1. Создание работоспособного тест-объекта биологического происхождения, обладающего высокой чувствительностью, селективностью, долговечностью, в котором должен быть выработан максимально эффективный измеряемый сигнал. Эта задача решается в рамках биологических наук.

2. Создание устройства для регистрации и дальнейшей обработки сигнала, появляющегося в системе. Эту задачу решают в рамках технических наук.

Создание биосенсоров относится к области междисциплинарных исследований, поэтому необходима разработка единого системного подхода в области теории чувствительных элементов, инвариантного к физической природе используемых явлений и процессов.

Базисом для разработки такого подхода целесообразно выбрать основы неравновесной термодинамики [4, 5], т. к. они позволяют получить полную систему уравнений переноса для явлений различной физической природы и другие закономерности, не вскрывая их молекулярного механизма.

В [6] приведены основные положения энергоинформационных моделей цепей (ЭИМЦ) для описания процессов разной физической природы на основе феноменологических уравнений неравновесной термодинамики, а также принципы организации автоматизированной системы концептуального проектирования элементов информационно-измерительных систем на основе ЭИМЦ.

*Цель нашего исследования* – рассмотреть энергоинформационную модель диффузионных явлений, т. к. процессы диффузии – это основной вид процессов, происходящих в биосенсорных элементах.

### Энергоинформационная модель цепей

Энергоинформационная модель цепей позволяет перейти к структурно-формализованному описанию процессов в чувствительных элементах датчиков с помощью параметрических струк-

турных схем [6–8]. Принцип действия любого элемента информационно-измерительных и управляющих систем основан на взаимодействии цепей различной физической природы, которое моделируется в ЭИМЦ с помощью последовательности физико-технических эффектов.

В ЭИМЦ различной физической природы используются следующие понятия:

*Цепь* определенной физической природы – идеализированная материальная среда, имеющая определенные геометрические размеры и характеризующаяся физическими константами, присущими только явлениям данной физической природы.

*Обобщенные величины цепи одной и той же физической природы* – изменяются в широких пределах и характеризуют внешнее воздействие на цепь данной физической природы и ее реакцию на него. Основные обобщенные величины ЭИМЦ:  $Q$  – заряд;  $P$  – импульс;  $I$  – реакция;  $U$  – воздействие.

*Обобщенные параметры цепи* – характеризуют относительную неизменность материальной среды, в которой протекают физические процессы, и определяются геометрическими размерами, физическими и химическими свойствами материалов. Основные обобщенные параметры ЭИМЦ:  $R$  – сопротивление;  $G = 1/R$  – проводимость;  $C$  – емкость;  $W = 1/C$  – жесткость;  $L$  – индуктивность;  $D = 1/L$  – дедуктивность (величина, обратная индуктивности).

Критерии ЭИМЦ – это система уравнений, отражающих связи между обобщенными величинами и обобщенными параметрами. Простейший набор критериев для систем с сосредоточенными параметрами включает 6 уравнений (табл. 1).

Таблица 1

Критерии ЭИМЦ

Критерии	Уравнение
Энергетический	$U \cdot I = N$ , где $N$ – мощность, Вт. Произведение величин воздействия и реакции должно измеряться в единицах мощности, Вт
Статические	$I \cdot L = P$ или $P \cdot D = I$ или $P \cdot D = I$
	$U \cdot C = Q$ или $Q \cdot W = U$
Динамические	$I \cdot R = U$ или $U \cdot G = I$
	$U = \frac{dP}{dt}$ или $P = \int U dt$
	$I = \frac{dQ}{dt}$ или $Q = \int I dt$

Нами выявлены системы величин-аналогов и параметров-аналогов для описания процессов в цепях различной физической природы (механические, тепловые, электромагнитные, гидравлические, диффузионные). Работа по созданию ЭИМЦ другой физической природы постоянно продолжается.

Кроме элементарных звеньев, отражающих преобразования внутри цепи, соответствующие критериям ЭИМЦ, вводятся звенья физико-технических эффектов (ФТЭ), которые используются для отображения взаимодействия цепей различной физической природы друг с другом.

*Физико-технический эффект* – объективно существующая причинно-следственная связь, которая отражает зависимость между входной и выходной величинами разной физической природы через коэффициент преобразования.

Используя энергоинформационные модели для описания цепей различной физической природы, можно все многообразие взаимосвязей между величинами и параметрами представить в виде сложного графа. На рис. 2 показан граф физико-технических эффектов и внутрицепных зависимостей для  $n$  цепей: диффузионной, механической, магнитной, электрической и цепи  $i$ -й физической природы. При заданной величине входа и выхода каждый путь, найденный по графу, представляет собой схематическое изображение принципа действия сенсора.

В автоматизированной системе синтеза новых технических решений [8], разработанной на основе энергоинформационного метода моделирования, реализован поиск возможных путей по графу по заданным величинам входа и выхода сенсора, а также динамическое графическое представление принципа действия ФТЭ. Для формального описания процессов, протекающих в технических устройствах в виде цепочек преобразований обобщенных величин, эксперт описывает существующие физические явления и разрабатывает паспорт каждого ФТЭ в терминах ЭИМЦ [7, 8].



Обобщенная таблица величин и параметров в терминах ЭИМЦ для цепей различной физической природы\*

Природа цепи	Обобщенные величины				Обобщенные параметры		
	Воздействие	Реакция	Заряд	Импульс	Сопротивление	Емкость	Индуктивность
Электричество	$U_e = \varphi_1 - \varphi_2$	$I_e = \frac{\partial Q_y}{\partial t}$	$Q_e$	$P_e = \Phi = \int U_e dt$	$R_e = \frac{\rho_e l}{S}$	$C_e = \frac{\varepsilon S}{l}$	$L_e = \mu \frac{S}{l} w_e^2$
	В	А	Кл	Вб	Ом	Ф	Гн
Магнетизм	$U_\mu = I_e w_e = HI$	$I_\mu = \frac{\partial \Phi}{\partial t}$	$Q_\mu = \Phi$	$P_\mu = Q_e w_e = \int U_\mu dt$	$R_\mu = \frac{S}{\rho_e l}$	$C_\mu = \mu \frac{S}{l}$	$L_\mu = \frac{\varepsilon S}{l}$
	А	В	Вб	Кл	1/Ом	Гн	Ф
Механика линейная	$U_{ml} = F$	$I_{ml} = v$	$Q_{ml} = X$	$P_{ml} = mv = \int F dt$	$R_{ml} = \eta \frac{S}{\Delta x}$	$C_{ml} = \frac{l}{SE}$	$L_{ml} = m$
	Н	м/с	м	кг · м/с	Н · с/м	м/Н	кг
Механика угловая	$U_{ma} = FR$	$I_{ma} = \omega$	$Q_{ma} = \alpha$	$P_{ma} = j\omega = \int M dt$	$R_{ma} = \eta \frac{S}{l} R^2$	$C_{ma} = \frac{l}{GI_p}$	$L_{ma} = \sum_{i=1}^n m_i R_i^2$
	Н · м	рад/с	рад	Н · м с	Па · с м <sup>3</sup>	рад/(Н · м)	кг · м <sup>2</sup>
Тепловая	$U_t = T_1 - T_2$	$I_t = \frac{dS}{dt}$	$Q_t = S$	$P_t = \int (T_1 - T_2) dt$	$R_t = \frac{IT}{Sl}$	$C_t = \frac{cpV}{T}$	–
	К	Вт/К	Дж/К	К · с	К <sup>2</sup> /Вт	Дж/К <sup>2</sup>	–
Гидравлическая	$U_h = \Delta P$	$I_h = \frac{dV}{dt}$	$Q_h = V$	$P_h = \frac{mV}{S} = \int \Delta P dt$	$R_h = \frac{8\pi l}{S^2} \eta$	$C_h = \frac{m}{\rho^2 a^2}$	$L_h = \frac{\rho l}{S}$
	Н · м <sup>2</sup>	м <sup>3</sup> /с	м <sup>3</sup>	Н · с/м <sup>2</sup>	Н · с/м <sup>5</sup>	м <sup>5</sup> /Н	кг/м <sup>4</sup>
Диффузионная	$U_d = \Delta \mu_k$	$I_d = JS$	$Q_d = \int_0^t I_d dt$	–	$R_d = -\frac{RT \Delta x}{D_k C_k}$	$C_d = \frac{S C_k}{RT}$	–
	Дж/моль	моль/с	моль	моль <sup>2</sup> /(Дж · с)	моль <sup>2</sup> /(Дж · с)	–	–
	$U_e = \varphi_1 - \varphi_2$	$I_e = \frac{\partial Q_y}{\partial t}$	$Q_e$	$P_e = \Phi = \int U_e dt$	$R_e = \frac{\rho_e l}{S}$	$C_e = \frac{\varepsilon S}{l}$	$L_e = \mu \frac{S}{l} w_e^2$

\*  $U_e, U_\mu, U_{ml}, U_{ma}, U_t, U_h, U_d$  – величины воздействия;  $I_e, I_\mu, I_{ml}, I_{ma}, I_t, I_h, I_d$  – величины реакции;  $Q_e, Q_\mu, Q_{ml}, Q_{ma}, Q_t, Q_h, Q_d$  – величины заряда;  $P_e, P_\mu, P_{ml}, P_{ma}, P_t, P_h$  – величины импульса;  $R_e, R_\mu, R_{ml}, R_{ma}, R_t, R_h, R_d$  – параметры сопротивления;  $C_e, C_\mu, C_{ml}, C_{ma}, C_t, C_h, C_d$  – параметры емкости;  $L_e, L_\mu, L_{ml}, L_{ma}, L_t, L_h$  – параметры индуктивности;  $\varphi$  – электрический потенциал, В ( $\varphi_1 - \varphi_2$  – разность потенциалов, т. е. электрическое напряжение);  $Q$  – количество витков;  $H$  – напряженность магнитного поля, А/м;  $F$  – сила, Н;  $T$  – температура, К;  $\Phi$  – магнитный поток, Вб;  $v$  – линейная скорость, м/с;  $S$  – энтропия, Дж/К;  $X$  – линейное смещение, м;  $l$  – длина участка цепи, м;  $s$  – площадь поперечного сечения цепи, м<sup>2</sup>;  $V_0$  – объем участка цепи, м<sup>3</sup>;  $\eta$  – коэффициент внутреннего трения (динамическая вязкость), Па · с;  $E$  – коэффициент упругости, Н/м;  $m$  – масса, кг;  $\rho_e$  – удельное электрическое сопротивление, Ом · м;  $\varepsilon$  – диэлектрическая проницаемость, Ф/м;  $\mu$  – магнитная проницаемость, Гн/м;  $\lambda$  – теплопроводность, Вт/(м · К);  $c$  – теплоемкость, Дж/(кг · К);  $\rho$  – плотность материала цепи, кг/м<sup>3</sup>;  $R$  – радиус вращения, м;  $\omega$  – угловая скорость, 1/с;  $\alpha$  – угол поворота, рад;  $M$  – момент силы, Н · м;  $I$  – момент инерции, кг · м<sup>2</sup>;  $p$  – гидравлическое давление, (p<sub>1</sub> – p<sub>2</sub>) – разность давлений, Па;  $a$  – скорость звука, м/с;  $G$  – модуль сдвига, Па;  $I_p$  – полярный момент инерции сечения, м<sup>4</sup>;  $D_k$  – коэффициент диффузии, м<sup>2</sup>/с;  $C_k$  – концентрация  $k$ -го компонента, моль/м<sup>3</sup>;  $R = 8,3144621$  – газовая постоянная, Дж/(моль · К);  $\Delta \mu_k$  – разность химических потенциалов, Дж/моль;  $J$  – диффузионный поток  $k$ -го компонента, моль/(м<sup>2</sup> · с).

Напомним, что в терминах энергетических переменных движущей силой диффузии является не градиент концентрации, а градиент химического потенциала. Для примера рассмотрим случай простой реакции  $A \leftrightarrow B$ , протекающей в идеальном растворе при наличии одномерной диффузии компонентов в направлении оси  $Ox$ . Диффузионный поток  $J_k$   $k$ -го компонента определяется законом Фика:

$$J_k = -D_k \frac{\partial C_k}{\partial x}, \quad (1)$$

где  $D_k$  – коэффициент диффузии  $k$ -го компонента. Перейдем в равенстве (1) к энергетическим переменным, воспользовавшись известной связью между концентрацией  $C_k$  и химическим потенциалом  $\mu_k$   $k$ -го компонента в идеальном растворе [5]:

$$\mu_k = \mu_k^0 + RT \ln(C_k). \quad (2)$$

Дифференцируя (2) по координате  $x$ , получим

$$\frac{\partial C_k}{\partial x} = \frac{C_k \cdot \partial \mu_k}{RT \cdot \partial x}. \quad (3)$$

Подставим (3) в (1) и затем перейдем к конечным разностям. В результате получим

$$J_k \cong -\frac{D_k C_k}{RT \Delta x} \Delta \mu_k. \quad (4)$$

Здесь  $J_k$  – диффузионный поток  $k$ -го компонента, моль/( $m^2 \cdot c$ );  $D_k$  – коэффициент диффузии  $k$ -го компонента,  $m^2/c$ ;  $C_k$  – концентрация  $k$ -го компонента, моль/ $m^3$ ;  $R$  – газовая постоянная, Дж/(моль · К);  $T$  – температура, К;  $\Delta x$  – длина участка, м;  $\Delta \mu_k$  – химический потенциал, Дж/моль.

Умножим правую и левую части уравнения (4) на площадь поперечного сечения  $S$ ,  $m^2$ :

$$J_k S \approx -\frac{D_k C_k S}{RT \Delta x} \mu_k.$$

В этом уравнении можно принять, что  $I_d = J_k S$  – величина диффузионного тока, моль/с;  $U_d = \Delta \mu_k$  – величина диффузионного воздействия (напряжение), Дж/моль;  $R_d = -\frac{RT \Delta x}{D_k C_k S}$  – параметр диффузионного сопротивления, моль<sup>2</sup>/(Дж · с).

Проверим выполнение 1 критерия ЭИМЦ: мощность  $N = I_d U_d = \text{моль/с Дж/моль} = \text{Вт}$ .

В качестве величины диффузионного заряда  $Q_d$  можно принять количество вещества, моль. Тогда выражение для параметра диффузионной емкости, согласно ЭИМЦ, можно представить в виде

$$C_d = \frac{Q_d}{U_d} = \frac{Q_d}{\Delta \mu_k}.$$

С другой стороны, дифференцируя (2) по времени, получим выражение, связывающее диффузионный ток (изменение концентрации во времени) и изменение химического потенциала во времени. Таким образом, параметр емкости диффузионной цепи, моль<sup>2</sup>/(Дж · м),

$$C_d = \frac{S C_k}{RT}.$$

Используя критерии ЭИМЦ [6], можно записать следующие соотношения для величин и параметров диффузионной цепи (табл. 3).

Величины и параметры диффузионной цепи в терминах ЭИМЦ

Величина/параметр диффузионной цепи	Обозначение	Единица измерения	Физический смысл	Математическое описание
Воздействие	$U_d$	Дж/моль	Химический потенциал	$U_d = \Delta\mu_k$
Реакция	$I_d$	моль/с	Интегральный диффузионный поток вещества	$I_d = JS$
Заряд	$Q_d$	моль	Количество вещества	$Q_d = \int_0^t I_d dt$
Сопrotивление	$R_d$	моль <sup>2</sup> /(Дж · с)	Сопrotивление диффузии $k$ -го компонента	$R_d = -\frac{RT\Delta x}{D_k C_k S}$
Емкость	$C_d$	моль <sup>2</sup> /(Дж · м)	Накапливающий элемент	$C_d = \frac{SC_k}{RT}$

### Физические эффекты, используемые при концептуальном проектировании электрохимических биосенсоров

Большинство биосенсоров используют несколько типов преобразователей для превращения действия биорецептора в измеряемый сигнал. Преобразование может быть достигнуто с помощью самых разнообразных методов. Основные из них можно разделить на несколько классов:

1. Электрохимические методы обнаружения (амперометрический, потенциометрический, изменение проводимости и емкости).
2. Методы обнаружения массы (пьезоэлектрические преобразователи).
3. Методы обнаружения тепла (термометрические).
4. Методы оптического детектирования (фотометрические).
5. Иные способы.

Каждый из этих классов содержит много различных подклассов, создавая почти бесконечное число возможных способов трансдукции или комбинации методов.

Использование энергоинформационного метода позволит разработать удобную и наглядную среду концептуального проектирования для синтеза принципа действия биосенсоров. Далее рассмотрим некоторые из них и опишем соответствующие физические явления в терминах ЭИМЦ.

**Потенциометрические биосенсоры**, принцип действия которых основан на измерении электродного потенциала и нахождении зависимости между его величиной и концентрацией. Поверхность рабочего электрода модифицируется для обеспечения селективности сенсора. Разность потенциалов между рабочим и контрольным электродом возникает, когда между ними перестают течь ионные токи. Пример реализации – полевой транзистор с ионоселективной мембраной (рис. 3).

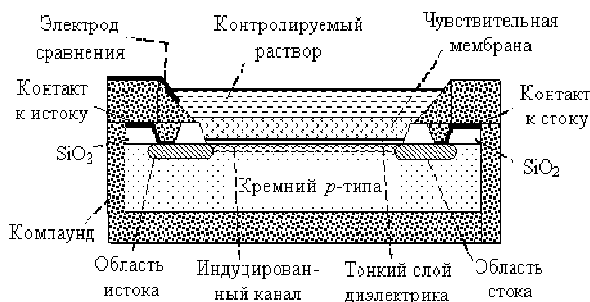


Рис. 3. Полевой транзистор с ионоселективной мембраной

Принцип действия основан на известном уравнении Нернста:

$$E = E_0 + \frac{RT}{nF} \ln(A_k),$$

где  $E$  – потенциал ионоселективного электрода;  $E_0$  – стандартный окислительно-восстановительный потенциал определяемого иона;  $R$  – газовая постоянная (8,3144 Дж/(моль К));  $T$  – абсолютная температура;  $n$  – число электронов, принимающих участие в данной электрохимической реакции;  $F$  – постоянная Фарадея, 96485,33 Кл/моль;  $A_k = \gamma C_k$  – активность компонентов раствора, пропорциональна концентрации компонентов с учётом различных взаимодействий между ними в растворе ( $\gamma$  – коэффициент активности). Активность  $A_k$  может быть выражена через химический потенциал:

$$\mu_k = \mu_k^0 + RT \ln(A_k)$$

или

$$\ln(A_k) = \frac{\Delta\mu}{RT}.$$

Тогда величина электрического воздействия (электрическое напряжение) в терминах ЭИМЦ

$$U_e = Ed = E_0d + \frac{d\Delta\mu}{nF}$$

или

$$U_e = U_0 + \frac{dU_d}{nF} = U_0 + K_{UdUe} U_d,$$

где  $K_{UdUe}$  – коэффициент межцепного ФТЭ, связывающего величины воздействия диффузионной и электрической цепей.

**Амперометрические биосенсоры**, которые регистрируют ток, возникающий при окислении или восстановлении компонентов биохимической реакции на электроде. Их характеризует высокая чувствительность, линейная зависимость сигнала от концентрации, селективность за счет работы при разных потенциалах и высокая специфичность иммунной реакции. Погрешность определения составляет от 2 до 20 %.

Электрохимический микроэлемент (рис. 4) [9]:  $A$  – микроэлектродный массив (Interdigitated microelectrode arrays – IDA);  $B$  – контакт для электрода сравнения;  $C$  – контакт для счетчика (вспомогательного) электрода.

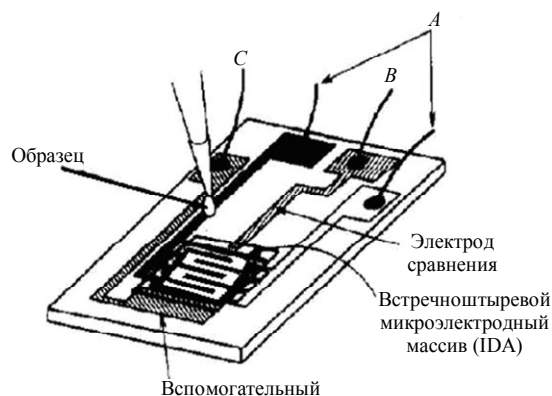


Рис. 4. Электрохимический микроэлемент



Связь между величиной тока  $I_e$  и количеством вещества, участвующего в электродном процессе, определяется законом Фарадея.

$$I_e = nF \frac{dN}{dt} = nFSJ, \quad (5)$$

где  $dN/dt$  – скорость окисления или восстановления, моль/с;  $F$  – постоянная Фарадея, 96485,33 Кл/моль;  $n$  – количество электронов, переносимых одним ионом;  $S$  – площадь электрода, м<sup>2</sup>;  $J$  – поток вещества на единицу площади поверхности, моль/(м<sup>2</sup> · с).

Уравнение (5) можно преобразовать в терминах ЭИМЦ. Диффузионная величина реакции  $I_d = SJ$  и электрическая величина реакции (электрический ток)  $I_e = nFI_d$ . В квазиустановившемся режиме уравнение, связывающее электрический ток и концентрацию электроактивных частиц в объемной фазе анализируемого раствора [10, 11]:

$$I_e = nFSDC/\delta.$$

Здесь  $C$  – концентрация реагента, моль/м<sup>3</sup>;  $\delta$  – константа, определяемая толщиной двойного электрического слоя, м. В этом случае в терминах ЭИМЦ уравнение (5) можно представить как

$$I_e = K_{Udle} \cdot U_d,$$

где

$$K_{Udle} = nFSD/\delta.$$

**Кондуктометрические биосенсоры** предназначены для измерения электропроводности растворов электролита, определяющейся его ионным составом (зависит от природы и концентрации ионов – носителей заряда, а также свойств раствора в целом – его диэлектрической проницаемости, температуры, ионной силы и др.). Измерение электропроводности – альтернатива потенциометрическому методу. В разбавленных растворах сигнал кондуктометрического сенсора более чувствителен к изменению концентрации носителя заряда, чем потенциал ионоселективного электрода.

В биосенсорных устройствах применяют в основном золотые, платиновые или графитовые планарные электроды, изготавливаемые фотолитографически или методом струйного напыления на единой подложке.

Электропроводность раствора зависит от числа ионов в единице объема раствора, т. е. от концентрации  $C$ , от подвижности этих ионов –  $v$ , м<sup>2</sup>/(В · с).

$$G_e = \alpha F v \frac{S}{l} C,$$

где  $l$  – расстояние между электродами, м;  $S$  – площадь электродов, м<sup>2</sup>;  $K$  – коэффициент пропорциональности;  $F$  – постоянная Фарадея, 96485,33 Кл/моль;  $\alpha$  – коэффициент диссоциации (при малых концентрациях можно считать, что  $\alpha = 1$ ) [12]. В терминологии ЭИМЦ это выражение можно представить следующим образом:

$$G_e = K_{UdGe} U_d,$$

где межщепной коэффициент  $K_{UdGe} = \alpha F v S / l$ .

**Емкостные биосенсоры** предназначены для измерения диэлектрических свойств органического слоя, нанесенного на один из электродов конденсатора, в результате изменения его толщины и диэлектрических характеристик (например, изменение диэлектрической проницаемости среды в непосредственной близости от иона в результате реакции биораспознавания).

Полная емкость двойного электрического слоя определяется как емкость двух последовательно соединенных конденсаторов:

$$C_{di} = \frac{C_{ads} \cdot C_{diff}}{C_{ads} + C_{diff}}, \quad (6)$$

где  $C_{di}$  – полная емкость двойного электрического слоя;  $C_{ads}$  – емкость адсорбционного слоя, не зависящая от концентрации ионов;  $C_{diff}$  – емкость диффузного слоя, которую можно представить выражением [13]:

$$C_{diff} = \varepsilon \varepsilon_0 k \frac{S}{d} = \sqrt{\frac{Az^2 e^2 \varepsilon \varepsilon_0 C_i N_A}{kT}},$$

где  $A$  – константа;  $z$  – валентность иона;  $e$  – заряд электрона;  $C_i$  – концентрация ионов;  $N_A$  – число Авогадро;  $\varepsilon \varepsilon_0$  – абсолютная диэлектрическая проницаемость образца;  $k$  – постоянная Больцмана;  $T$  – абсолютная температура;  $S$  – площадь электродов ячейки;  $d$  – расстояние между электродами.

В разбавленных растворах  $C_{ads} \gg C_{diff}$ , поэтому  $C_{ads} \approx C_{diff}$ . Если раствор очень концентрированный, то  $C_{Di} \ll C_{ads}$ , и  $C_{Di} \approx C_{ads}$ . Таким образом, для разбавленных растворов можно считать, что полная емкость двойного электрического слоя определяется выражением (6), т. е.

$$C_e = C_{Di} \approx C_{diff} = \varepsilon \varepsilon_0 k = \sqrt{\frac{Az^2 e^2 \varepsilon \varepsilon_0 C_i N_A}{kT}} = K_{UdCe} U_d^{0,5},$$

где коэффициент межцепного эффекта  $K_{UdCe}$ , отражающего зависимость электрической емкости  $C_e$  от концентрации исследуемого вещества  $U_d$ , определяется выражением

$$K_{UdCe} = \sqrt{\frac{Az^2 e^2 \varepsilon \varepsilon_0 C_i N_A}{kT}}.$$

Зависимость емкости двойного слоя от концентрации – нелинейна.

**Термометрические биосенсоры** регистрируют количество теплоты, выделяющейся в ходе биохимических реакций [14]. Измерение температуры в ходе биохимической реакции чаще всего производят с помощью терморезисторов (пленочных металлических или полупроводниковых). Основным параметром является изменение температуры в ходе реакции:

$$\Delta T = -\frac{\Delta H n}{C_p},$$

где  $\Delta H$  – молярная энтальпия, Дж/моль;  $n$  – количество образующегося продукта, моль;  $C_p$  – теплоемкость, Дж/К. В терминах ЭИМЦ это выражение можно записать как

$$\Delta U_t = \Delta T = -\frac{\Delta H}{C_p} Q_d, \quad (7)$$

где заряд  $Q_d = n$  – количество образующегося продукта, моль.

Изменение сопротивления тонкопленочного терморезистора  $\Delta R$  пропорционально температуре  $\Delta T$ :

$$\Delta R = R_0 + \alpha \Delta T.$$

Коэффициент пропорциональности  $\alpha$  обычно лежит в диапазоне  $(3-7) \cdot 10^{-6}$ ,  $^{\circ}\text{C}^{-1}$ . Тогда в терминах ЭИМЦ можно записать:

$$K_{QdRe} = -\alpha \frac{\Delta T}{Q_d} = -\alpha \frac{\Delta U_t}{Q_d}, \quad (8)$$

где  $\Delta U_i = \Delta T$  – разность значений температуры. Подставляя (7) в (8), получим коэффициент межцепного ФТЭ:

$$K_{QdRe} = -\alpha \frac{\Delta H}{C_p}.$$

Измерение температуры можно проводить и с помощью термопары [15]. Перепад значений температуры  $\Delta T$  генерирует напряжение в термоэлектрической батарее:

$$\Delta U = m Z \Delta T,$$

или, в терминах ЭИМЦ,

$$\Delta U_i = m Z \Delta U_e,$$

где  $m$  – количество термопар в термоэлектрической батарее;  $Z$  – коэффициент Зеебека;  $\Delta U = \Delta U_e$  – электрическое напряжение, возникающее в термопаре;  $\Delta U_i = \Delta T$  – разность значений температуры на концах термопары. Тогда в терминах ЭИМЦ, с учетом (7), можно записать:

$$\Delta U_e = m Z \Delta U_i = -m Z \frac{\Delta H}{C_p} Q_d = K_{QdUe} Q_d.$$

Таким образом, в терминах ЭИМЦ может быть описано множество других физико-технических эффектов. В результате будет создана база знаний по физическим эффектам, которая может быть использована при создании автоматизированной системы концептуального проектирования биосенсоров.

### Заключение

Конструирование биосенсоров относится к области междисциплинарных исследований, поэтому необходима разработка единого системного подхода, инвариантного к физической природе используемых явлений и процессов для создания автоматизированной системы концептуального проектирования таких элементов.

Базисом для разработки такого подхода целесообразно выбрать основы неравновесной термодинамики, т. к. они позволяют получить полную систему уравнений переноса для явлений различной физической природы и другие закономерности, не вскрывая их молекулярного механизма.

Для описания процессов разной физической природы на основе феноменологических уравнений неравновесной термодинамики разработаны основные положения энергонформационных моделей цепей, а также предложена энергоинформационная модель диффузионной цепи (определены величины-аналоги и параметры аналоги).

Предложенная энергоинформационная модель базы знаний о физико-технических эффектах позволяет разработать систему автоматизированной поддержки этапа концептуального проектирования биосенсоров на основе поиска по графу.

Благодаря использованию этой базы знаний система позволяет в десятки раз расширить объем знаний, активно используемых специалистами, и в 2–3 раза сократить время поиска новых решений за счет выбора более эффективных вариантов и базового расчета значащих характеристик их концептуальных моделей, что в значительной степени уменьшает объем макетирования и натурных испытаний.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Biosensors Market by Application, Product, Technology & Geography – Analysis & Forecast to 2020* / Marketsandmarkets.com, publishing Date: January 2015, report Code: SE 3097 // URL: <http://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/biosensors-market-798.html> (дата обращения: 04.05.2015).

2. Эндресс К. Состояние и перспективы развития приборостроения для технологических процессов / К. Эндресс // Промышленные АСУ и контроллеры. 2004. № 1. С. 45–48.

3. *Thevenot D. R.* Electrochemical Biosensors: Recommended Definitions and Classification / D. R. Thevenot, K. Toth, R. A. Durst, G. S. Wilson // *Biosens. Bioelectron.* 2001. 16 (1–2). P. 121–131.
4. *Де Гроот С.* Неравновесная термодинамика / С. де Гроот, П. М. Мазур. М.: Мир, 1964. 456 с.
5. *Пригожин И. Р.* Введение в термодинамику необратимых процессов / И. Р. Пригожин. Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», 2001. 160 с.
6. *Zaripova V. M.* Ontological Knowledge Base of Physical and Technical Effects for Conceptual Design of Sensors / V. M. Zaripova, I. Yu. Petrova // *Journal of Physics: Conference Series* 588. 2015.
7. *Petrova I.* Sensors for Information-Measuring and Control Systems for Hi-Tech Building / I. Petrova, V. Zaripova; Yu. Lezhnina // *ARSA – proceedings in ARSA.* 2014. Vol. 3. P. 336–342.
8. *Zaripova V.* System of Conceptual Design Based on Energy-Informational Model / V. Zaripova, I. Petrova // *Progress in systems engineering, Proceedings of the the 23rd International Conference on Systems Engineering, August, 2014, Las Vegas, NV, Series: Advances in Intelligent Systems and Computing.* 2015. Vol. 1089. P. 365–373.
9. *Niwa O.* Highly sensitive small volume voltammetry of reversible redox species with an IDA electrochemical cell and its application to selective detection of catecholamine / O. Niwa; M. Morita; H. Tabei // *Sensors & Actuators, B: Chemical.* 1993. Vol. 14. P. 558–560.
10. *Tomčík Peter.* Microelectrode Arrays with Overlapped Diffusion Layers as Electroanalytical Detectors: Theory and Basic Applications / Peter Tomčík // *Sensors.* 2013. Vol. 13. P. 13659–13684.
11. *Старченко И. Б.* Моделирование биосенсоров для построения системы определения степени токсичности водной среды / И. Б. Старченко, В. Ю. Вишневецкий, В. С. Ледаева, Т. П. Строчан // *Прикаспийский журнал: управление и высокие технологии.* 2013. № 3 (23). С. 129–139.
12. *Garland Carl W.* Experiments in physical chemistry / Carl W. Garland, Joseph W. Nibler, David P. Shoemaker. Boston: Published by McGraw-Hill, 2009. 734 p.
13. *Jongin Hong.* A Dielectric Biosensor Using the Capacitance Change with AC Frequency Integrated on Glass Substrates / Jongin Hong // *Japanese Journal of Applied Physics.* 2004. Vol. 43, no. 8A. P. 5639–5645.
14. *Ramanathan K.* Principles and applications of thermal biosensors / K. Ramanathan, B. Danielsson // *Biosensors & Bioelectronics.* 2001. 16. P. 417–423.
15. *Li Wang.* A MEMS Thermal Biosensor for Metabolic Monitoring Applications / Li Wang // *Journal of microelectromechanical systems.* 2008. Vol. 17, no. 2. P. 318–327.

Статья поступила в редакцию 14.05.2015,  
в окончательном варианте – 25.06.2015

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Петрова Ирина Юрьевна** – Россия, 414056, Астрахань; Астраханский инженерно-строительный институт; д-р техн. наук, профессор; зав. кафедрой «Системы автоматизированного проектирования»; Iraret1949@gmail.com.

**Зарипова Виктория Магдяровна** – Россия, 414056, Астрахань; Астраханский инженерно-строительный институт; канд. техн. наук, доцент; доцент кафедры «Системы автоматизированного проектирования»; Vtempus2@gmail.com.

**Лежнина Юлия Аркадьевна** – Россия, 414056, Астрахань; Астраханский инженерно-строительный институт; канд. техн. наук; доцент кафедры «Системы автоматизированного проектирования»; Lejninau@mail.ru.

**Сокольский Виталий Михайлович** – Россия, 414057, Астрахань; Управление по материально-техническому обслуживанию медицинских организаций; канд. техн. наук; начальник отдела технического обслуживания медицинской техники; sokolskiy\_vm@mail.ru.

**Митченко Ирина Анатольевна** – Россия, 414056, Астрахань; Астраханский государственный технический университет; канд. экон. наук, доцент; доцент кафедры «Информационные технологии»; irinochka71@mail.ru.



I. Yu. Petrova, V. M. Zaripova, Yu. A. Lezhnina,  
V. M. Sokolskiy, I. A. Mitchenko

## ENERGY AND INFORMATION MODELS OF BIOSENSORS

**Abstract.** Design of biosensors refers to the interdisciplinary research therefore, it is necessary to develop a common systematic approach that is invariant to the physical nature of the used phenomena and processes. The main points of energy and information models of circuits for the description of different physical nature processes based on the phenomenological equations of non-equilibrium thermodynamics and the principles of the creation of the automated system of conceptual design of information-measuring system elements, based on the energy and information models of circuits, are presented. The energy and information model of diffusion phenomena is considered, as the processes of diffusion are the main processes occurring in the bioselective elements. Using the model, a number of physical effects, used in the conceptual design of electrochemical biosensors, is described. The energy and information model of knowledge database of physical and technical effects described in the article allows developing a system of automated support of biosensors conceptual design phase based on the graph search.

**Key words:** conceptual design, biosensor, energy and information model of circuits, knowledge base, physical effects, automated system.

### REFERENCES

1. *Biosensors Market by Application, Product, Technology & Geography – Analysis & Forecast to 2020*. Marketsandmarkets.com, publishing Date: January 2015, report Code: SE 3097. Available at: <http://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/biosensors-market-798.html> (accessed: 04.05.2015).
2. Endress K. Sostoianie i perspektivy razvitiia priborostroeniia dlia tekhnologicheskikh protsessov [State and prospects of development of instrument engineering for technological processes]. *Promyshlennye ASU i kontrolyer*, 2004, no. 1, pp. 45–48.
3. Thevenot D. R., K. Toth, R A. Durst, G. S. Wilson. Electrochemical Biosensors: Recommended Definitions and Classification. *Biosens. Bioelectron.*, 2001, 16 (1–2), pp. 121–131.
4. De Groot S. R., Mazur P. *Non-Equilibrium Thermodynamics*. Amsterdam: North-Holland Publishing Company, 1962. 510 p. (Russ. ed.: De Groot S. R., Mazur P. *Neravnovesnaia termodinamika*. Moscow, Mir Publ., 1964. 456 p.
5. Prigogine I. *Introduction to thermodynamics of irreversible processes*. New York: Interscience Publishers, 1968. 164 p. (Russ. ed.: Prigozhin I. R. *Vvedenie v termodinamiku neobratimyykh protsessov*). Izhevsk, NIT's «Reguliarnaia i khaoticheskaiia dinamika», 2001. 160 p.
6. Zaripova V. M., Petrova I. Yu. Ontological Knowledge Base of Physical and Technical Effects for Conceptual Design of Sensors. *Journal of Physics: Conference Series* 588. 2015.
7. Petrova I., Zaripova V., Lezhnina Yu. Sensors for Information-Measuring and Control Systems for Hi-Tech Building. *ARSA – proceedings in ARSA*, 2014, vol. 3, pp. 336–342.
8. Zaripova V., Petrova I. System of Conceptual Design Based on Energy-Informational Model. *Progress In Systems Engineering, Proceedings of the the 23rd International Conference on Systems Engineering, August, 2014, Las Vegas, NV, Series: Advances in Intelligent Systems and Computing*, 2015, vol. 1089, pp. 365–373.
9. Niwa O., Morita; Tabei H. Highly sensitive small volume voltammetry of reversible redox species with an IDA electrochemical cell and its application to selective detection of catecholamine. *Sensors & Actuators, B: Chemical.*, 1993, vol. 14, pp. 558–560.
10. Tomčík Peter. Microelectrode Arrays with Overlapped Diffusion Layers as Electroanalytical Detectors: Theory and Basic Applications. *Sensors*, 2013, vol. 13, pp. 13659–13684.
11. Starchenko I. B., Vishnevetskii V. Iu., Lediaeva V. S., Strochan T. P. Modelirovanie biosensorov dlia postroeniia sistemy opredeleniia stepeni toksichnosti vodnoi sredy [Simulation of construction biosensors for determining the degree of aquatic toxicity]. *Prikaspiiskii zhurnal: upravlenie i vysokie tekhnologii*, 2013, no. 3 (23), pp. 129–139.
12. Garland Carl W., Nibler Joseph W., Shoemaker David P. *Experiments in physical chemistry*. Boston: Published by McGraw-Hill, 2009. 734 p.
13. Jongin Hong. A Dielectric Biosensor Using the Capacitance Change with AC Frequency Integrated on Glass Substrates. *Japanese Journal of Applied Physics*, 2004, vol. 43, no. 8A, pp. 5639–5645.
14. Ramanathan K., Danielsson B. Principles and applications of thermal biosensors. *Biosensors & Bioelectronics*, 2001, 16, pp. 417–423.
15. Li Wang. A MEMS Thermal Biosensor for Metabolic Monitoring Applications. *Journal of microelectromechanical systems*, 2008, vol. 17, no. 2, pp. 318–327.

The article submitted to the editors 14.05.2015,  
in the final version – 25.06.2015

### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Petrova Irina Yurievna** – Russia, 414056, Astrakhan; Astrakhan Civil Engineering Institute; Doctor of Technical Sciences, Professor; Head of the Department "Systems of Automated Designing"; Irapet1949@gmail.com.

**Zaripova Viktoriya Madiyarovna** – Russia, 414056, Astrakhan; Astrakhan Civil Engineering Institute; Candidate of Technical Sciences, Assistant Professor; Assistant Professor of the Department "Systems of Automated Designing"; Vtempus2@gmail.com.

**Lezhnina Yuliya Arkadievna** – Russia, 414056, Astrakhan; Astrakhan Civil Engineering Institute; Candidate of Technical Sciences; Assistant Professor of the Department "Systems of Automated Designing"; Lejninau@mail.ru.

**Sokolskiy Vitaliy Mikhailovich** – Russia, 414057, Astrakhan; Managing Logistics Services Medical Organizations; Candidate of Technical Sciences; Head of the Department of Medical Equipment Maintenance; sokolskiy\_vm@mail.ru.

**Mitchenko Irina Anatolievna** – Russia, 414056, Astrakhan; Astrakhan State Technical University; Candidate of Economics, Assistant Professor; Assistant Professor of the Department "Information Technologies"; irinochka71@mail.ru.

