

Власов А. И., Елсуков К. А., Шахнов В. А.

ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫЙ КОМПЛЕКС МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Адрес статьи: www.gramota.net/materials/1/2008/7/14.html

Статья опубликована в авторской редакции и отражает точку зрения автора(ов) по рассматриваемому вопросу.

Источник

Альманах современной науки и образования

Тамбов: Грамота, 2008. № 7 (14). С. 43-45. ISSN 1993-5552.

Адрес журнала: www.gramota.net/editions/1.html

Содержание данного номера журнала: www.gramota.net/materials/1/2008/7/

© Издательство "Грамота"

Информация о возможности публикации статей в журнале размещена на Интернет сайте издательства: www.gramota.net

Вопросы, связанные с публикациями научных материалов, редакция просит направлять на адрес: almanac@gramota.net

Актуальность и постановка задачи

В настоящее время биохимические сенсоры применяются как для биомедицинского анализа и медицинской диагностики, так и для экологического контроля или контроля качества для пищевой промышленности, где требуются устройства с небольшими размерами, высокой чувствительностью и селективностью, быстрым временем ответа и достаточно низкой ценой. Понятие химических датчиков охватывает две главных особенности; физический преобразователь и химически восприимчивый и селективный слой. Для реализации селективности восприимчивого слоя можно применить принципы молекулярной и биомолекулярной «выборки»: например закрепление антитела антигена (то есть любые химикаты, бактерии, вирусы, или закрепление пыльцы с определенным белком). Для этих целей также применяют полимерные покрытия. Селективность достигается определенными химическими реакциями на поверхности датчика. Однако абсолютная селективность всё ещё не достигнута. Фактически, перед большинством биосенсорных технологий стоят проблемы неопределенных взаимодействий, которые усложняют реакцию датчика, дают ложные положительные реакции, негативно влияют на воспроизводимость результатов и пригодность системы датчиков для специфических применений. Поэтому химический слой должен быть разработан так, чтобы максимизировать чувствительность датчика к определенному реагенту.



Рис. 1. *Схема биосенсора*

Схема работы такова: как только объект регистрируется химическим слоем, чувствительный слой преобразовывает химическую реакцию в измеряемый сигнал, как показано на Рисунке 1. И химический слой, и физический преобразователь накладывают ограничения на работу определенного класса датчиков. Чаще всего пределы достижимого обнаружения определяет физический преобразователь. Каждый элемент, изображенный на Рисунке 1, влияет на работу датчика в целом.

Данный проект направлен на создание интеллектуального аппаратно-программного комплекса молекулярной диагностики биосенсоров на основе зондовой микроскопии для решения задач:

- прямой визуализации органических соединений;
- измерения параметров и свойств нуклеиновых кислот;
- измерения массы активного биологического соединения.

В данной статье приведённые выше задачи измерения биологической массы предлагается решать при помощи её соединения с антителом, присоединённым к высокочувствительному элементу - микроантительверу.

В общем случае методы молекулярной диагностики можно подразделить на химические, физические, оптические, а также комбинированные, которые сочетают в себе все эти методы. Химические методы - это наборы реагентов, а также ДНК-зонды; физические методы основаны на применении зондовых и электронных микроскопов, а оптические - на измерении оптических свойств исследуемых молекул и соединений. Однако каждый из указанных методов обладает некоторыми недостатками. Тогда как комбинированный метод, представленный в данном проекте, сочетает в себе преимущества всех трёх методов.

Основные результаты и научная новизна

В разрабатываемом методе чувствительным элементом является микрокантилевер, свойства которого изменяются в процессе проведения эксперимента. Как известно, резонансная частота кантилевера в данном случае измеряется по формуле

$$f = 1/2\pi\sqrt{k/m}$$

При присоединении к нему определённой массы его собственная масса изменяется, соответственно, изменяется и резонансная частота. Разницу масс можно посчитать по формуле

$$\Delta m = k/4\pi^2 (1/f_1^2 - 1/f_0^2)$$

Метод определения резонансной частоты кантилевера схож с методом определения резонансной частоты кантилевера сканирующего зондового микроскопа. Измерения проводятся при помощи пьезостолика, на который устанавливается кантилевер. На него падает луч лазера, отражается от поверхности и попадает на фотодетектор. Для точного позиционирования лазера используется оптический микроскоп.

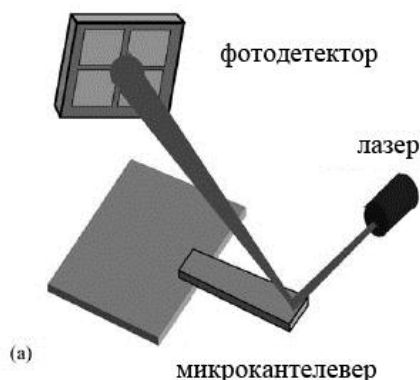


Рис. 2. Схема измерения резонансной частоты

При помощи генератора задающей частоты на столик подаются вибрации в заданном диапазоне и с заданным шагом изменения частоты. При достижении резонансной частоты кантилевер начинает совершать колебания с более высокой амплитудой, что регистрируется повышением напряжения на фотодетекторе. Далее кантилевер проходит несколько ступеней биологической обработки, во время которой происходит активация его поверхности, присоединение к ней белка либо нуклеиновой кислоты или вируса, а также взаимодействие с антителом. На каждом шаге измеряется резонансная частота. При увеличении массы кантилевера его резонансная частота уменьшается, таким образом, можно измерить пристыкованную массу и точно идентифицировать присоединенное вещество.

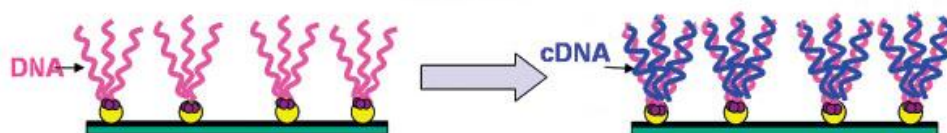


Рис. 3. Схема гибридизации ДНК

Одним из таких веществ может являться молекула ДНК, а химически чувствительным слоем будет молекула ДНК, гибридная к ней. Как вы знаете, ДНК состоит из двух нитей нуклеотидов, оборачивающих друг друга, образуя двойную спираль. Эти две нити удерживаются вместе с помощью водородных связей между основаниями одной нити, образующих пары с основаниями другой нити. Предположим, что мы начали с двух полностью различных молекул ДНК. Мы смешиваем их, переплавляем и отжигаем отдельные нити. Каждая отдельная нить распознает и образует парные соединения со своей первоначальной комплементарной нитью (Рисунок 3). С другой стороны, мы можем использовать две близко родственные молекулы ДНК. Хотя их последовательности не совпадают полностью, тем не менее, если они достаточно похожи, возникнут связи между некоторыми парами оснований. В таком случае мы получим молекулы гибридной ДНК.

Целый ряд методов, основанных на гибридизации, используется в молекулярной биологии для анализа. Основная идея в каждом случае заключается в том, что мы имеем известную последовательность ДНК, выступающую в роли «детектора». Обычно молекула детектор помечается с помощью радиоактивности или флуоресценции, чтобы ее легче было обнаружить. Детектор используется для поиска идентичных или похожих последовательностей в нашем экспериментальном образце или интересующих нас молекулах. Как детектор, так и исследуемая ДНК должны пройти определенную обработку, чтобы образовались одонитевые молекулы ДНК, которые могут гибридизироваться, образуя связи между парами оснований. Это делается с помощью нагревания или щелочной денатурации.

1. Эггинс Б. Химические и биологические сенсоры. – Москва: Техносфера, 2005.
2. Drummond T. G., Hill M. G., Barton J. K. Nature Biotechnology, 2003.
3. William H. Scouten, John H. T. Loung, R. Stephen Brown. Trends in Biotechnology. - 1995. – Vol. 13.
4. Zhai Junhui, Cui Hong, Yang Ruifu. Biotechnology Advances, 1997.
5. www.affymetrix.com.

РАЗДЕЛ «КОМБИНАТОРИКИ» В СОВРЕМЕННОМ ИЗЛОЖЕНИИ

Воронов М. В., Захаров В. К.
Московский государственный университет

Комбинаторика (комбинаторный анализ) - раздел математики, посвященный решению задач выбора элементов некоторого (обычно конечного) множества в соответствии с заданными правилами. Каждое такое правило определяет способ построения некоторой конструкции из элементов исходного множества, называемой **комбинацией**. Поэтому целью комбинаторики является изучение комбинаций, их существования, алгоритмов построения, оптимизация таких алгоритмов, а также решение задач перечисления и определения числа комбинаций данного класса.

Методы комбинаторики часто используются при решении задач теории вероятностей, теории кодирования и классификации и др. Кроме того, именно способность комбинировать варианты является существенным компонентом при решении большинства задач человеческой практики. В этой связи этот раздел в том или ином объеме присутствует во всех образовательных программах вузов.

Вместе с тем в вузовских курсах на комбинаторику отводится крайне мало времени, изложение ведется исключительно утилитарно и фрагментарно, в нем не просматривается единой методологической базы.

Ниже приводится оригинальное, базирующееся только на теории множеств, изложение одного раздела комбинаторики, которое может быть рекомендовано для включения в самые различные курсы математики. В первую очередь в раздел «теория вероятностей и математическая статистика».

Этот раздел основан на понятии *выборки из данного множества* и включает в себя такие классические понятия комбинаторики, как *размещения, перестановки и сочетания*. Отметим, что понятие выборки является строго определяемым в отличие от интуитивного общего понятия комбинации.

Авторы предлагают свое видение этого материала

Выборки

Пусть задано множество A . Если A конечно и состоит из n элементов, то это означает, что существует некоторое взаимно-однозначное отображение множества n на множество A . Здесь и далее мы рассматриваем натуральное число n как множество $n \equiv \{0, 1, \dots, n-1\}$.

Выборкой объема m (или **m -выборкой**) **из множества A** называется отображение s из множества m в множество A , т.е. $s: m \rightarrow A$ (см. Рис. 1). В различных приложениях выборки называются также **комбинациями, соединениями, кортежами** и даже **комбинаторными конфигурациями**. На языке последовательностей, обозначая $s(i)$ через a_i , выборку s можно записать в виде последовательности $s = (a_i \in A | i \in m) \equiv (a_0, \dots, a_{m-1})$. Выборки $s \equiv (a_i \in A | i \in m)$ и $t \equiv (b_i \in A | i \in m)$ равны тогда и только тогда, когда $a_i = b_i$ для всех $i \in m$.

Содержательно формирование выборки можно описать как определенным образом построенную процедуру «выбора» из множества A некоторых его m элементов с приписыванием каждому из них соответствующего номера очередного этапа этой процедуры.

Множество $\{s | s: m \rightarrow A\}$ всех m -выборок из множества A обозначим через $C_m(A)$.

Каждый элемент из множества A может встречаться в выборке s , вообще говоря, неоднократно (см. Рис. 1). Например, монета, имеющая две стороны "ц" и "з" ($A = \{ц, з\}$), подбрасывается 7 раз. При этом каждый раз фиксируется результат: выпадение на верхней грани монеты цифры ("ц") или герба ("з"). В результате может быть сформирована 7-выборка, например, такая $s = (з, з, ц, ц, з, ц, з)$.

Число появлений одного и того же элемента a_i в выборке s называется его **кратностью** и обозначается через $\chi(a_i)$. Например, слово "математика" можно рассматривать, как 10-выборку $(м, а, т, е, м, а, т, и, к, а)$ из множества букв русского алфавита, где элемент $а$ имеет кратность 3 ($\chi(а) = 3$), элемент $м$ - кратность 2 ($\chi(м) = 2$), а элемент $е$ - кратность 1 ($\chi(е) = 1$).

Каждой выборке s можно сопоставить множество ее членов $s^* \equiv \{a_0, \dots, a_{m-1}\}$, называемое также **телом выборки**. Например, если $A = \{x, y, z\}$ и $x \neq y, x \neq z, y \neq z$, то при $m = 5$ и $s = (x, x, y, x, y)$ получим $s^* = \{x, y\}$.

Важным вопросом комбинаторики является определение мощности множества тех или иных комбинаций.

Теорема. Число \bar{A}_n^m всех m -выборок из множества A с n элементами, т.е. мощность множества $C_m(A)$ равна числу n^m .