

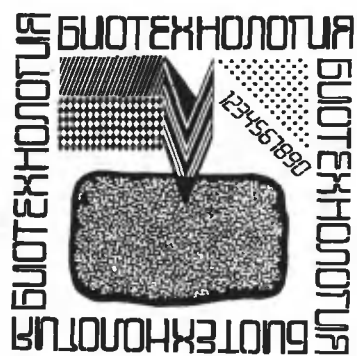
663
Б.657
4

БИО
ТЕХНОЛОГИЯ

Д.В.Зудин
В.М.Кантере
Г.А.Угодчиков

АВТОМАТИЗАЦИЯ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ





в 8-ми книгах

БИОТЕХНОЛОГИЯ

Под редакцией Н.С.Егорова
В.Д.Самуилова

Д.В.Зудин
В.М.Кантере
Г.А.Угодчиков

АВТОМАТИЗАЦИЯ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ



Москва «Высшая школа» 1987

ББК 30.16
Б 63
УДК 574.6

Рецензенты:

кафедра биотехники Московского ордена Трудового Красного Знамени
Института химического машиностроения (зав. кафедрой д-р техн. наук,
проф. В. В. Бирюков); д-р. физ.-мат. наук, проф. Ю. М. Свирижев (Главный
вычислительный центр АН СССР)

Допущено
Министерством высшего и среднего
специального образования СССР
в качестве учебного пособия
для студентов высших учебных заведений

Биотехнология: Учеб. пособие для вузов: В 8 кн./Под ред.
Б 63 Н. С. Егорова, В. Д. Самуилова. Кн. 4. Автоматизация
биотехнологических исследований/Д. В. Зудин, В. М. Канте-
ре, Г. А. Угодчиков. — М.: Высш. шк., 1987. — 112 с. [4] л.
ил.: ил.

Изложены научные основы разработки автоматизированных комплексов на основе управляющих ЭВМ для экспресс-анализа и оперативного управления биотехнологическими процессами. Рассмотрены общие свойства биотехнологических объектов, позволяющие применять методы системного анализа, планирования и оптимизации эксперимента; методология построения АСНИ, АСУ, САПР биотехнологических процессов; принципы конструирования технических средств и математического обеспечения автоматизированных рабочих мест; применение АРМ и микропроцессорных контроллеров при решении задач биотехнологии.

Б 2910000000(4309000000)—210 226—87
001(01)—87

ББК 30.16 + 28.07
605

© Издательство «Высшая школа», 1987

ПРЕДИСЛОВИЕ

Интенсификация научных исследований в области биотехнологии, сложность сооружаемых технологических установок, повышение эффективности работы медицинской и микробиологической промышленности приводят к необходимости создать современные средства автоматизации исследований и автоматических систем управления биотехнологическими процессами. При решении этих вопросов особые требования предъявляются к качеству конечного продукта, оптимальности процессов, реализованных с помощью систем автоматического регулирования и подбору сбалансированных питательных сред. Решение данных проблем возможно при высоком уровне подготовки специалистов-биотехнологов, обладающих не только специальными знаниями, но и мировоззренческой подготовкой.

Настоящая книга написана в соответствии с программой курса «Основы АСНИ в биотехнологии» для студентов специальностей 2033 и 2019, который авторы читают в Горьковском государственном университете им. Н. И. Лобачевского и в Московском технологическом институте пищевой промышленности. Она является одной из первых попыток систематизировать изложение общих принципов автоматизации биотехнологических исследований с приведением большого числа практических примеров и описанием автоматизированных рабочих мест, которые используются в практикумах по биотехнологии.

Основное внимание в пособии уделено следующим вопросам: методу моделирования биотехнологических процессов микробиологического синтеза; методам построения технического и программного обеспечения ЭВМ для биотехнологии; методологии построения автоматизированных рабочих мест биотехнологов-исследователей; примерам использования ЭВМ в биотехнологии как в режиме имитации, так и в режиме связи с объектом изучения.

Теоретические основы учебного пособия изложены на основе знаний, полученных студентами при изучении ряда дисциплин, в том числе «Прикладная математика и вычислительная техника в биологических исследованиях», «Биотехнология микробного синтеза», «Биофизика сложных систем», «Основы радиоэлектроники». Ряд вопросов излагается с той степенью подробности,

которая может потребоваться для подготовки к деятельности не только в качестве пользователя, но и специалиста по усовершенствованию и адаптации элементов математического и программного обеспечения АРМ и АСНИ.

Авторы выражают глубокую благодарность ответственным редакторам издания профессорам Н. С. Егорову, В. Д. Самуилову, а также акад. АМН СССР И. Н. Блохиной, проф. А. Г. Угодчикову, проф. Р. Г. Стронгину за обсуждение публикуемых материалов, что позволило исправить ряд недостатков рукописи; авторы признательны сотрудникам Научно-исследовательского центра по автоматизации исследований в области физико-химической биологии Е. В. Киселеву, Г. С. Нехабовой, С. Н. Богословскому, Н. А. Блинову, Н. А. Тальниковой, Т. А. Антоновой, Е. Н. Литвиновой, И. М. Логиновой, И. М. Глухой за помощь в подготовке пособия.

Авторы заранее благодарны за пожелания и замечания по улучшению данного учебника; их следует направлять в издательство «Высшая школа» по адресу: 101430, Москва, ГСП-4, Неглинная ул., 29/14.

Авторы

ВВЕДЕНИЕ. ОСНОВЫ НАУЧНОГО БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ЭКСПЕРИМЕНТА

§ 1. Общие свойства биотехнологических объектов исследования

В современном мире все большее внимание уделяется производственным процессам, в которых используется жизнедеятельность организмов, так называемым *биотехнологическим процессам*. Интенсивное развитие биотехнологии обусловлено успехами биологической науки за последние 30 лет, венцом которых стала разработка технологии генетической и клеточной инженерии; развивающимся кризисом традиционных технологий, что связано с исчерпанием (или удорожанием) природных ресурсов. Развитие биотехнологии сулит в будущем экономические и экологические выгоды.

В наиболее общепринятом понимании *биотехнология* — это интегрированное использование биохимии, микробиологии, молекулярной биологии и прикладных наук в технологических процессах с использованием микроорганизмов, культур клеток и тканей.

На рис. 1 приведена структура типовой биотехнологической системы, выделены ее главные составляющие.

Важным научным разделом биотехнологии, интенсивно развиваемой в настоящее время, является *микробиологическая биотехнология*, или *биотехнология микробного синтеза*, которая изучает закономерности, присущие популяциям микроорганизмов, получаемым и обрабатываемым в искусственно создаваемых условиях. Развитие биотехнологии микробного синтеза продиктовано, с одной стороны, потребностью в определенных продуктах, с другой — наличием сырья и накоплением отходов, которые экономичнее утилизировать (рис. 2).

К основным задачам микробиологической биотехнологии относится теоретическое и экспериментальное обоснование методов и режимов, обеспечивающих воспроизводимое (с требуемой

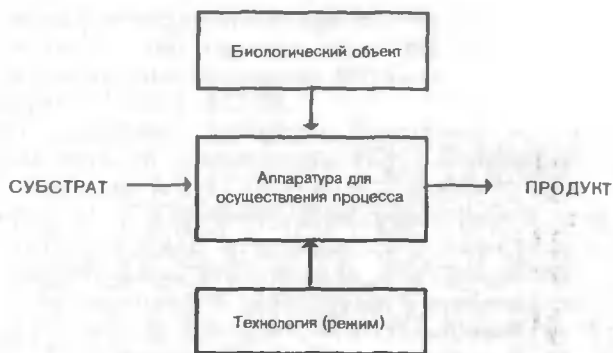


Рис. 1. Основные компоненты биотехнологической системы

вероятностью) получение популяций микроорганизмов и целевых продуктов их жизнедеятельности с заданными свойствами в оптимальных условиях на макроуровне. Результаты изучения закономерностей служат научной основой создания микробиологических производств, а также специфического оборудования, приборов и автоматизированных систем, необходимых для получения, обработки и хранения микробиологических препаратов.

Процессы микробиологического синтеза используются для получения:

1) микробной биомассы (дрожжи, микроводоросли, белково-витаминный концентрат БВК и др.);

2) биохимических продуктов сложного строения, выделяемых микроорганизмами в процессе культивирования или получаемых из биомассы (антибиотики, витамины, органические кислоты, ферменты, спирты и др.);

3) химических продуктов, образующихся в результате превращений с использованием ферментативной активности микроорганизмов и их компонентов (6-аминопенициллиновая кислота и др.);

4) очищенных от нежелательных компонентов сред (осветленные сточные воды, депарафинизированная нефть и др.);

5) ценных металлов, выделенных с помощью микробиологического выщелачивания металлов из руд.

Разнородные производства на основе микробиологической технологии носят многостадийный характер и включают наряду с микробиологической стадией большое число других процессов, характерных для химической технологии. Объектом научного исследования данной книги является собственно микробиологическая стадия — стадия ферментации (культивирования, брожения, биосинтеза, биотрансформации, биоконверсии и т. п.). Назовем ее некоторые особенности.

1. Процесс культивирования микроорганизмов обычно реализуется в условиях строгой чистоты культуры, что достигается

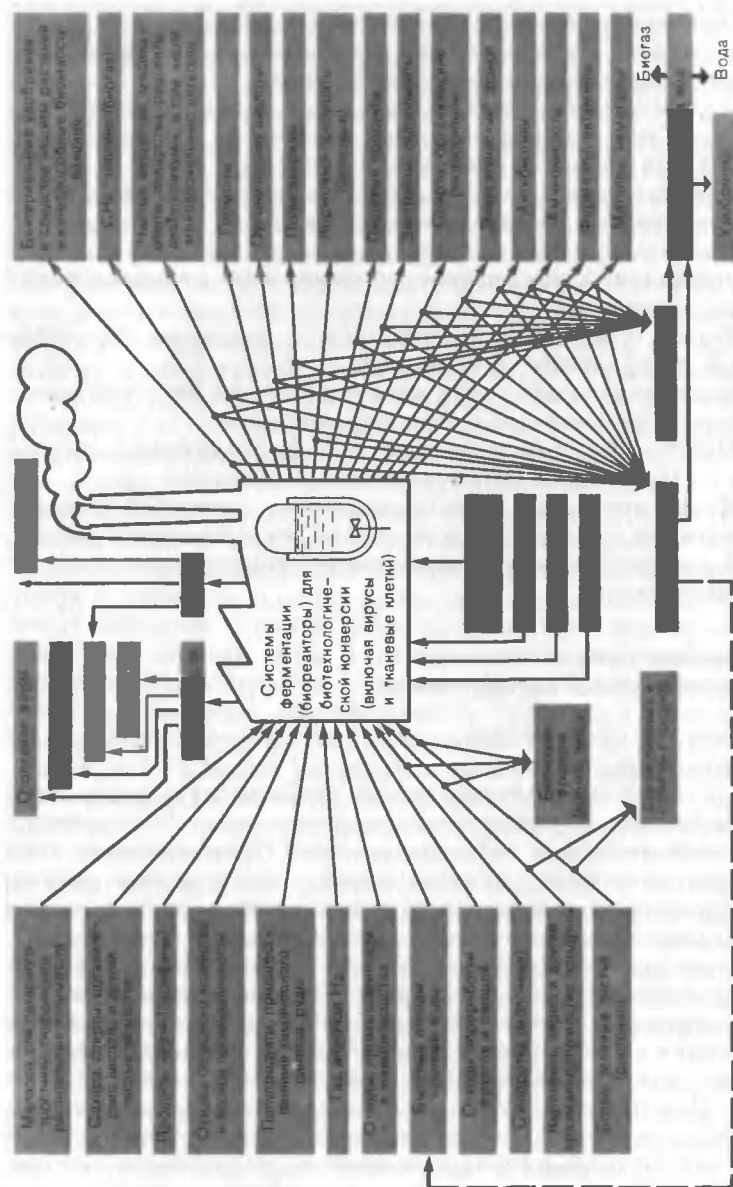


Рис. 2. Схема биоконверсии с учетом важнейших групп субстратов, сырья и продуктов

стерилизацией как основной, так и вспомогательной аппаратуры, а также всех компонентов, поступающих в ферментер.

2. Культивирование микроорганизмов проводится в гетерогенных многофазных системах, реологические свойства которых в ходе процесса часто изменяются.

3. Многокомпонентность питательных сред.

4. Сложность биохимических механизмов регуляции роста биомассы и синтеза микробных метаболитов.

5. Автокаталитичность процесса, т. е. влияние продуктов реакции (в том числе образовавшейся биомассы, синтезированных ферментов) на скорость протекания процесса.

6. Более высокая вариабельность биотехнологических процессов по сравнению с химико-технологическими.

7. Относительно низкие скорости реакций, концентрации субстратов, получаемых продуктов, которые, как правило, еще не являются товарными.

8. Обычно умеренная температура в пределах 20—40°C и близкие к нейтральным значения pH.

9. Различие условий, оптимальных для роста микроорганизмов и биосинтеза целевых продуктов метаболизма.

10. Процесс культивирования микроорганизмов — сложная система с выраженной многоуровневой структурой.

11. Культивирование микроорганизмов — сложный технологический процесс, требующий для своего осуществления довольно сложной аппаратуры, инструментального, компьютерного и других видов обеспечения.

§ 2. Основные понятия научных биотехнологических исследований

Рассмотрим кратко содержание ряда понятий, используя общепринятые определения.

Наука — это сфера человеческой деятельности, функцией которой является выработка и теоретическая систематизация объективных знаний о действительности. Применительно к биотехнологии микробного синтеза наука — это система знаний о закономерностях и законах роста и жизнедеятельности популяций микроорганизмов в искусственно создаваемых условиях.

Научное исследование в широком смысле представляет собой комплекс логических (теоретических) построений и экспериментальных операций, выполняемых в отношении объекта (процесса) исследования с целью определения его свойств и закономерностей поведения для познавательного или практического их использования. Под *целью научного исследования* понимается сформулированная на основе накопленных знаний научная проблема, на решение которой направлено данное исследование. Решение научной проблемы складывается из разработки комплекса исследований, которые формулируются как конкретные целевые задачи.

Для того чтобы приступить к проведению исследований, необходимо располагать некоторыми предварительными сведениями о свойствах объекта изучения. Обычно такие априорные данные можно получить из анализа публикаций, отчетов о научной работе, собственных наблюдений. Однако они чаще всего оказываются недостаточными, чтобы на их основании можно было судить о действительных законах функционирования объекта. Они способствуют установлению предположительных функциональных закономерностей. В выявлении закономерностей также используются логические построения. Теоретическими предпосылками подобных построений служат постулаты сопряженных отраслей фундаментальных научных дисциплин, изучающих наиболее общие законы природы, например биофизика, биохимия и др.

Такого рода предположения позволяют сделать вывод о свойствах объекта, о причинно-следственных связях между параметрами, возмущающими воздействиями. Причем вывод этот нельзя считать доказанным, так как он не подтвержден эмпирическими данными и представляет *рабочую гипотезу*. Гипотезы фигурируют на всех этапах научного исследования. К их построению прибегают как при формулировке проблем и тематики научных исследований, так и при их проведении и обработке результатов. Если в ходе теоретических и экспериментальных работ гипотеза подтверждается, то могут иметь место два случая. Первый — гипотеза выполняется только для данного объекта и в пределах тех эмпирических данных, в которых проводились исследования. Второй — гипотеза подтверждена для определенного числа подобных объектов и реализуется за пределами ограниченных эмпирических данных. Как в первом, так и во втором случаях существует определенная закономерность. Но в первом случае ей присущ частный (ограниченный) характер, а во втором — общий.

Если действующие на объект внешние и внутренние возмущения и реакция объекта на эти возмущения носят случайный характер, т. е. являются непредсказуемыми, такую систему называют *стохастической*. Если же внешние воздействия и внутренние возмущения носят закономерный характер, а реакция объекта предсказуема, такую систему называют *детерминированной*.

С понятием закономерности связано понятие закона. *Научный закон* отражает объективные закономерности, лежащие в основе функционирования объекта. Система законов является фундаментом *научных теорий*, которые составляют содержание научных дисциплин.

В сложных биотехнологических объектах и процессах нельзя четко и однозначно определить и изучить отдельные свойства объекта. В таких объектах одновременно действует много факторов, протекает большое количество взаимосвязанных явлений различной физической природы, механизм которых, как правило, до конца не ясен. Поэтому установить точный закон поведения биотехнологических систем — задача сложная и для ее решения

прибегают к построению физических и математических моделей, закономерности поведения которых в той или иной мере имитируют поведение реальных объектов.

Наряду с понятием закона в научных исследованиях применяются также такие понятия, как принцип и постулат. Под *принципом* понимают исходные, основные положения установления законов, теорий, в соответствии с которыми протекают те или иные процессы или описываются свойства объекта. Так, в основе решения задач лимитации лежит принцип минимума. *Постулат* — это суждение или утверждение, не отличающееся самоочевидностью, но все же принимаемое в рамках научной теории в качестве исходного положения без доказательств (как аксиома). Примером является постулат «узкого места» в теории лимитации. Необходимо отметить, что в научной литературе часто используется понятие «постулатионные предпосылки». В этом случае подразумеваются предпосылки, основанные на установленных уже в науке законах и используемые при проведении данных научных исследований без доказательств. В качестве таких предпосылок служат, например, законы диффузии.

Важным является понятие *теории*. В широком смысле это логическое обобщение опыта, система руководящих идей в определенной отрасли научных знаний, научное объяснение закономерностей функционирования объекта исследования. Применение теории, т. е. применение накопленных ранее обобщенных и приведенных в систему знаний, позволяет, во-первых, быстрее и точнее решать стоящие перед исследователем задачи, чем при наличии одних эмпирических предпосылок; во-вторых, уменьшить материальные затраты, так как при этом резко сокращается, а в ряде случаев полностью отпадает необходимость проведения громоздких и дорогостоящих экспериментальных исследований.

В связи с этим особое значение приобретает *научный эксперимент*, который заключается в постановке научного опыта, предусматривающего точный учет условий и результатов многократного его повторения. Целью эксперимента является получение неизвестных ранее сведений об объекте, выявление закономерностей его функционирования, подтверждение выдвинутых гипотез. Полученные экспериментальные данные анализируются и обобщаются на основе теоретических положений. С предельной четкостью сущность процесса познания сформулировал В. И. Ленин: «От живого созерцания к абстрактному мышлению и от него к практике — таков диалектический путь познания истины, познания объективной реальности»*.

§ 3. Методы научных биотехнологических исследований

Биотехнология микробного синтеза — это частная наука, предмет которой — многообразие биосинтетических процессов,

* Ленин В. И. Полн. собр. соч. Т. 29. С. 152—153.

осуществляемых с помощью микроорганизмов, а методы, как и в любой другой науке — общие, особенные и частные.

Остановимся на моделировании — особом методе исследования каких-либо объектов (конкретных и абстрактных) на моделях.

Наиболее общее определение модели принадлежит выдающемуся ученому и педагогу Н. А. Умову (1971): «... все наше мирозерцание от своего наиболее обыденного до наиболее возвышенного содержания представляет собой собрание моделей, образующих более или менее удачный отклик существующего, соответствующих или не соответствующих тем вещам, которые имелись в виду при их построении».

Н. И. Кондаков в Логическом словаре-справочнике дает следующее определение модели: «модель — искусственно созданный объект в виде схемы, чертежа, логико-математических знаковых формул, физической конструкции и т. п., который будучи аналогичен исследуемому объекту..., отображает и воспроизводит в более простом, уменьшенном виде структуру, свойства, взаимосвязи и отношения между элементами исследуемого объекта, непосредственное изучение которого связано с какими-либо трудностями, большими затратами средств и энергии или просто недоступно, и тем самым облегчает процесс получения информации об интересующем нас предмете».

Все существующие модели обычно подразделяют на три типа: физические, вещественно-математические и логико-математические.

Физические модели имеют природу, сходную с природой изучаемого объекта, и отличаются от него лишь размерами, скоростью течения исследуемых явлений и иногда материалом.

Вещественно-математические модели имеют отличную от прототипов физическую природу, но допускают одинаковое с оригиналом математическое описание.

Логико-математические модели конструируются из знаков. Это абстрактные модели, которые строятся как исчисления. Исчисления — такая система изучения тех или иных областей объективного мира, в которой предметам какой-либо определенной области ставятся в соответствие материальные знаки (цифры, буквы и т. п.), с которыми затем чисто формально по принятым в системе точным логическим правилам производятся операции, необходимые для достижения поставленной цели.

Физические модели широко используются в физико-химической биологии. Это главным образом физические модели макромолекул — ДНК, РНК, белка, с помощью которых макетируются способы связей между элементами, образующими макромолекулы. К физическим моделям относятся также модель рибосомы, предложенная А. С. Спириным (1971). В биотехнологии микроорганизмов — это физическая модель промышленного производства.

Вещественно-математические модели применяются в биотех-

нологии микробного синтеза с начала XX столетия. Это системы дифференциальных уравнений различной степени сложности, разработкой которых занимались Мак-Кендрик, Пай, Моно, Н. Д. Иерусалимский и многие другие исследователи. В настоящее время общее число таких моделей оценивается в 10^3 .

Логико-математические модели также находят применение в биотехнологии микробного синтеза; так, например, В. В. Бирюков (1985) с успехом использовал булевы модели для прогнозирования ферментативных процессов. Нельзя не подчеркнуть, что за логико-математическими моделями большое будущее, так как они могут и должны составить основу формализованного языка биотехнологических процессов (в том числе микробиологического синтеза). Формализованный язык в отличие от обычного языка, выполняющего познавательную функцию и функцию общения и представляющего систему звуков и букв, является системой таких знаков (символов), операции с которыми совершаются по правилам, определяющимся только формой выражений, составленных из символов. Если в обычном языке встречается многозначность, что ведет к неясности и неточности, то при создании формализованного языка стремятся к полной однозначности и предельной точности символов. Преимущество языка формул заключается также в том, что изложение мысли отличается компактностью и ясностью.

Для описания биотехнологических процессов на различных уровнях организации используются разнообразные языки (как естественный, так и искусственный). Биотехнология занимается изучением живых систем различной степени сложности. Причем, для описания разнообразных явлений наряду с естественным языком используются биохимический, морфологический, физико-химический, генетический, энергетический и физиологический языки. Эти языки применяются на различных уровнях организации живой материи: клеточном, тканевом, популяционном, биоценоотическом.

Необходимо отметить, что программы для ЭВМ в случае автоматизации биотехнологических исследований формулируются также на искусственном формализованном языке. Он предназначен для записи информации, хранящейся в запоминающем устройстве вычислительных машин, для описания программ (алгоритмов), указывающих очередность арифметических и логических операций и последовательность выполнения команд по вводу данных из запоминающего устройства, по переработке и преобразованию поступающей в ЭВМ информации.

В процессе исследования биотехнологических процессов микробиологического синтеза происходит непрерывная трансформация моделей изучаемого объекта, их усложнение и изменение характера согласно следующей триаде:

эксперимент → теория → практика

На основе данных, полученных из анализа литературных источников или предварительно проведенных экспериментов, био

технолог-исследователь строит гипотезу о наиболее существенных факторах процесса микробиологического синтеза. Гипотеза, как правило, формулируется словесно и представляет собой описательную модель на естественном языке. Затем осуществляется постановка эксперимента, физическое моделирование биотехнологического процесса, на основе результатов которого подтверждаются или опровергаются первичные гипотетические представления о ходе процесса микробиологического синтеза. Полученные результаты затем используются как в лабораторной, так и промышленной биотехнологической практике.

В случае применения математического моделирования наряду с другими методами исследователь-биотехнолог после описательной модели создает вещественно-математическую модель (как правило, в виде систем дифференциальных уравнений), на основе которой после ее идентификации и проверки адекватности он осуществляет поиск оптимального режима биотехнологического процесса.

Преимущество количественного теоретического подхода перед эмпирическим заключается в том, что после получения адекватной математической модели оптимальный биотехнологический режим выбирается на основе расчетов по математическому описанию (на основе имитации биотехнологического процесса), а экспериментально проверяется только лучший из найденных режимов, который рекомендуется к практическому использованию.

В настоящее время имеется большое количество работ по математическому моделированию биотехнологических процессов микробиологического синтеза, начиная от моделей накопления биомассы, антибиотиков, аминокислот и других продуктов жизнедеятельности микроорганизмов и кончая моделями, учитывающими возрастную структуру популяции, автоселекцию и адаптацию микробных сообществ. Математические описания основываются на законах биохимии и уравнениях ферментативного катализа; в последние годы для построения математических моделей биотехнологических процессов микробиологического синтеза с успехом используется аппарат *L*-систем.

Как правило, в биотехнологических исследованиях осуществляется построение схемы изучаемого процесса. Экспериментатор определяет набор 1) начальных субстратов; 2) ферментов и других внутриклеточных регуляторов, влияющих на кинетику микробного синтеза, а также 3) конечных продуктов. Затем он, обычно с помощью коллеги-математика, записывает уравнения, представляющие собой вещественно-математическую модель процесса.

Центральным моментом построения уравнений является фиксация ключевых реакций, скорость протекания которых ограничивает интенсивность накопления целевого продукта. Подобная методология была взята на вооружение Н. Д. Иерусалимским (1963, 1966) и широко используется в настоящее время при

моделировании биотехнологических процессов микробиологического синтеза, Следует подчеркнуть, что его работы положили начало исследованиям внутриклеточных факторов регуляции процессов микробиологического синтеза и в первую очередь РНК. Тем самым от функционального подхода был сделан переход к структурно-функциональному, когда наряду с входными и выходными переменными в системе анализируются характеристики внутреннего состояния и изучается их связь с входными и выходными переменными. Идеи Иерусалимского получили свое развитие (с точки зрения математического моделирования) в работах Д. С. Чернавского, Ю. М. Романовского, Н. В. Степановой и других исследователей.

Любое экспериментальное изучение биотехнологических процессов микробиологического синтеза складывается из двух этапов. На первом этапе исследователь выбирает: 1) объект культивирования — конкретную популяцию, которая обеспечивает накопление целевого продукта; 2) установку для культивирования данного объекта; 3) исходную питательную среду; 4) способ культивирования — периодический или непрерывный с конкретизацией способа регулирования скорости роста популяции микробов в ферменте (режим — хемостат, рН-стат, турбидостат, оксислат или какие-либо другие варианты); 5) условия культивирования по регулируемым параметрам.

После этого биотехнолог переходит ко второму этапу — экспериментальному изучению динамики накопления целевого продукта микробиологического синтеза. Для изучения причинно-следственных связей в объекте используются биохимический, морфологический, физико-химический, генетический и физиологический языки описания. Количественные результаты эксперимента выражаются в виде динамических кривых роста популяций, потребления экзогенных субстратов, синтеза эндогенных низко- и высокомолекулярных соединений, накопления продуктов жизнедеятельности, применения морфологических, физико-химических и генетических параметров микробной популяции.

Следует подчеркнуть, что в случае большого числа взаимосвязей, входных и выходных переменных в исследуемой системе изучаемый объект помещается в экстремальные условия путем лимитирования или ингибирования жизнедеятельности микробной популяции компонентами среды обитания. Это позволяет установить причинно-следственные связи между трофикой микробных клеток, их метаболизмом и таким физиологическим параметром, как скорость изменения концентрации целевого физиологически активного соединения, динамикой накопления которого интересуется экспериментатор.

Целевым физиологически активным соединением может быть суммарная биомасса микробных клеток, их низко- или высокомолекулярные эндометаболиты (например, для ферментов нуклеинового обмена), а также экзометаболиты (например, аминокислоты, антибиотики, витамины и т. п.).

§ 4. Примеры моделей биотехнологических процессов микробиологического синтеза

Получение полной информации об изучаемом объекте складывается из следующих этапов:

1. Словесная гипотеза исследователя.
- ↓
2. Логико-математическая модель биотехнологической системы микробиологического синтеза.
- ↓
3. Системная схема процесса (структурно-функциональный портрет системы).
- ↓
4. Вещественно-математическая модель.
- ↓
5. Идентификация модели.
- ↓
6. Проверка адекватности модели.
- ↓
7. Использование модели для управления биотехнологическим процессом.

Построение логико-математической модели биотехнологических процессов производится в соответствии с некоторыми положениями теории относительно обособленных систем (ООС) (И. Н. Блохина, Г. А. Угодчиков, 1980). Под ООС понимается: на клеточном уровне — усредненная по ансамблю микробной клетки; на популяционном уровне — совокупность микробных клеток, усредненных по гомогенным частям популяции микроорганизмов одного вида; на биоценоотическом уровне — совокупность усредненных микробных клеток по популяциям разных видов микроорганизмов.

На входы ООС любого уровня поступают экзогенные субстраты, а с выходов снимаются целевые продукты биосинтеза. ООС в каждом конкретном случае состоит из набора относительно обособленных подсистем (ООПС), имеющих два входа и один выход (рис. 3). На структурный вход A поступает поток вещества, из которого синтезируется продукт на выходе данной ООПС; на управляющий вход B поступает вещество, регулирующее синтез продукта на выходе C данной ООПС. Необходимо выделять лишь те ООПС, постоянные времени накопления продуктов на выходах которых одного порядка с постоянными времени накопления целевых продуктов. Именно они определяют биологическую инерцию и в дальнейшем называются ключевыми продуктами.

ООПС имеют три уровня иерархии:

- 1) ООПС, на управляющих выходах которых синтезируются ферменты;
- 2) ООПС, на управляющие выходы которых поступают вещества с выходов ООПС 1-го уровня;
- 3) ООПС, на управляющие выходы которых поступают вещества с выходов ООПС 2-го и 3-го уровней.

Концентрации ключевых продуктов на выходах описанных ООПС обозначим Φ_i , Y_i , X_i соответственно. При определении функциональных связей между ООПС необходимо учитывать, что 1) на управляющий вход ООПС, на выходе которой образуется фермент, поступает поток вещества с ООПС, синтезом продукта которой управляет данный фермент; 2) на структурный вход ООПС, на выходе которой образуется фермент, поступает поток ве-

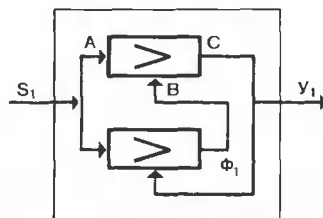


Рис. 3. Структурно-функциональный портрет системы для примера 1

щества, из которого образуется продукт ООПС, управляемой данным ферментом.

Приведенные положения удобно реализовать, применяя логико-математическую модель в виде прямоугольной матрицы. В общем случае, когда имеется несколько компонентов питательного субстрата и ферментов, катализирующих биологические реакции, она строится по следующим правилам:

1. Матрица разделена на две части вертикальным столбцом, которые образованы компонентами векторов $\vec{X}$ и $\vec{Y}$, где $\vec{X} = (X_1, X_2, \dots, X_n)$, $\vec{Y} = (Y_1, Y_2, \dots, Y_m)$.

2. В первой строке левой части матрицы расположены компоненты векторов $\vec{\Phi}$, $\vec{Y}$ и $\vec{X}$, которые соответствуют ключевым продуктам, управляющим синтезом продуктов ООПС-ами 2-го и 3-го уровней.

3. В первой строке правой части матрицы расположены компоненты вектора $\vec{S}$, а также те компоненты векторов $\vec{\Phi}$, $\vec{Y}$ и $\vec{X}$, которые соответствуют ключевым продуктам, поступающим на структурные входы ООПС 1-го, 2-го и 3-го уровней. В ячейках ставится «1» в левой части матрицы на пересечении строки и столбца, соответствующих рассматриваемому соединению и ключевому продукту, управляющему синтезом этого соединения. В правой части матрицы единица ставится на пересечении той же строки и столбца, соответствующего экзогенному субстрату или ключевому продукту, из которого образуется данное соединение. Остальные ячейки заполняются нулями.

Пример 1. Пусть биотехнологическая система микробиологического синтеза имеет один вход (рост на лимитирующем экзогенном субстрате, концентрация которого S_1) и один выход. Целевой продукт — биомасса микробной популяции.

Допустим, исследователь считает, что динамика накопления биомассы определяется концентрацией фермента Φ_1 , управляющего наиболее медленной стадией в сложном комплексе биосинтетических процессов: целевой продукт (по мнению исследователя) образуется непосредственно из экзогенного субстрата, концентрация его Y_1 . Тогда логико-математическая модель в виде прямоугольной матрицы будет иметь следующий вид:

Φ_1		S_1
1	Y_1	1

Структурно-функциональный портрет системы (системная схема биотехнологического процесса) изображен на рис. 3.

Пример 2. Пусть по-прежнему биотехнологическая система микробиологического синтеза имеет один ход и один выход, но построена более сложная гипотеза, например, биологическая инерция процесса накопления биомассы определяется концентрацией рибосом, скорость синтеза которых, в свою очередь, ограничена концентрацией фермента Φ_1 , управляющего наиболее медленной стадией синтеза рибосом. Концентрация биомассы X_1 , а концентрация рибосом Y_1 . Биомасса и рибосомы образуются непосредственно из экзогенного субстрата, концентрация которого S_1 . Тогда логико-математическая модель может быть представлена в виде

Φ_1	Y		S_1
0	1	X_1	1
1	0		1

Структурно-функциональный портрет системы приведен на рис. 4.

Из приведенных примеров видно, что может быть создана такая система правил, согласно которой из логико-математических моделей однозначно выводятся структурно-функциональные портреты биотехнологических систем, а по ним строятся соответствующие вещественно - математические модели (И. Н. Блохина, В. И. Огарков, Г. А. Угодчиков, 1983). В. В. Бирюков и В. М. Кантере (1985) рассматривают логико-математические и вещественно-математические модели биотехнологических процессов микробиологического синтеза различного типа:

- модели, основанные на описании функции отклика;
- булевы модели для интегральной оценки состояния;
- кинетические модели для решения задач оптимизации зависимостей режимных параметров от времени;
- макрокинетические модели для решения вопросов управления режимами аэрации и перемешивания, а также масштабирования.

Для оптимизации биотехнологических процессов микробиологического синтеза практически всегда необходимо знать концентрацию целевого продукта в конце ферментации. Поэтому для анализа связи между входными и выходными факторами перво-степенное значение имеет модель функции отклика, связывающая входные факторы с концентрацией целевого продукта в конце культивирования. Истинный характер этой связи определяется множеством закономерностей процесса и не может быть одним и тем же для различных конкретных процессов, входных и выходных параметров. Тем не менее можно выделить наиболее существенную характерную особенность взаимодействия факторов в задаче оптимизации в случае поиска оптимальных рецептур питательных сред. Это взаимодействие типа лимитирования, известное в биологии как принцип Либиха. Словесное описание (описательная модель на естественном языке) данного принципа гласит: выход целевого продукта лимитируется скоростью наиболее медленной реакции.

Выражение этого принципа на математическом языке с помощью вещественно-математической модели имеет вид

$$y = \min_{i=1}^n f_i(x_i),$$

где $f_i(x_i)$ — зависимость выхода целевого продукта y от концентрации субстрата x_i , если остальные субстраты не лимитируют процесс.

Вид функции $f_i(x_i)$ может быть различен. Обычно это линейные функции:

$$y = \min_{i=1}^n (b_i x_i),$$

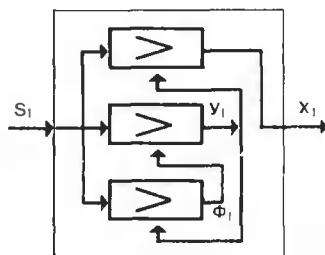


Рис. 4. Структурно-функциональный портрет системы для примера 2

где b_i — коэффициенты пропорциональности (стехиометрические коэффициенты) между начальной концентрацией i -го субстрата и конечной концентрацией продукта при отсутствии лимитирования другими субстратами.

Наряду с проблемой оптимизации состава питательных сред для биотехнологических процессов микробиологического синтеза существует важная задача по разработке объективных методов оценки интегрального состояния исследуемого динамического процесса. Необходимость в интегральной оценке состояния, особенно в периодических процессах ферментации, связана с тем, что целевая функция, например количество целевого продукта, может быть измерена только после окончания цикла ферментации. В ходе процесса ферментации измеряются только частные параметры, ни один из которых не имеет прямой корреляции с целевой функцией. Формируемая на основе этих частных параметров интегральная оценка состояния обычно является необъективной. Между тем заблаговременный прогноз эффективности процесса позволяет не затрачивать время на проведение ферментации до конца цикла, а прекратить ее, загрузить аппарат заново и вести процесс с более высокой производительностью. Для практических целей вполне достаточно, если оцениваемая биотехнологическая ситуация будет отнесена к одному из небольшого числа градаций (классов) интегрального состояния. Это может быть либо грубая градация (все операции делятся на «нормальные» и «дефектные»), либо более дифференцированная (например, «дефектные», «нормальные», «хорошие» операции и т. д.).

Булевы модели строятся на основе дискретной (логической) информации и представляют собой логико-математические модели. Следует отметить, что исходные данные в процессах ферментации представлены, как правило, непрерывными (аналоговыми) значениями, которые описывают параметры процесса на биохимическом, морфологическом, физиологическом и других языках. Для построения булевой модели необходимо осуществить перевод этих разнообразных значений в дискретные числа таким образом, чтобы уровень каждого фактора задавался лишь двумя или несколькими значениями поддиапазонов, в которых находится действительное значение фактора.

Пример кодирования информации приведен в табл. 1, 2, 3. Как видно из табл. 3, каждую биотехнологическую ситуацию можно представить многоразрядным числом, в котором положение каждой цифры отражает номер закодированного фактора, а сама цифра — обозначение диапазона (в соответствии с принятым ключом, табл. 1), в котором находится натуральное значение данного фактора (табл. 2). Например, биотехнологическая ситуация 4 представляется числом 2112, и это означает, что фактор Z_1 находится в пределах 7,5—10,0; фактор Z_2 — в пределах 5,0—6,0; фактор Z_3 — в пределах 100—120 и фактор Z_4 — в пределах 125—130. В этих же таблицах представлено кодирование

Таблица 1. Ключ для кодирования факторов и выходного показателя

Параметр	Обозначение	Поддиапазоны натуральных значений для кодов		
		1	2	3
Содержание углеводов, %	Z ₁	4,0—7,5	7,5—10,0	—
pH	Z ₂	5,0—6,0	6,0—7,0	Свыше 7
Концентрация неорганического фосфора, мг %	Z ₃	100—120	120—130	Свыше 130
Концентрация азота общего, мг %	Z ₄	120—125	125—130	—
Активность, ед./мл		Менее 20 000	Более 20 000	—

Таблица 2. Пример представления информации о значениях факторов в натуральных размерностях

Обозначения технологической ситуации (вариант)	Значения параметров в размерностях табл. 1				
	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄	Целевой показатель активности ед./мл
1	4,0	7,2	125	128	22 000
2	8,5	6,5	135	120	18 000
3	9,0	7,0	100	125	21 000
4	7,5	5,5	105	130	25 000
5	7,0	6,0	132	127	16 000
6	10,0	6,8	120	124	24 000
7	6,5	7,3	128	129	23 000
8	5,0	6,9	133	121	17 000
9	9,5	5,0	110	126	21 000
10	5,5	6,7	127	123	18 000

Таблица 3. Пример представления информации о значениях факторов в кодированном виде

Обозначения технологической ситуации (вариант)	Значения параметров в кодированном виде				
	Z ₁	Z ₂	Z ₃	Z ₄	Целевой показатель активности
1	1	3	2	2	2
2	2	2	3	1	1
3	2	3	1	2	2
4	2	1	1	2	2
5	1	1	3	2	1
6	2	2	1	1	2
7	1	3	2	2	2
8	1	2	3	1	1
9	2	1	1	2	2
10	1	2	2	1	1

целевого показателя активности, что, по существу, разделяет исходную информацию на классы 1 и 2.

Характерной особенностью булевой модели является соотношение выходного показателя (класса интегрального состояния объекта) с конъюнкциями, входящими в биотехнологическую ситуацию. *Конъюнкцией* для выбранных факторов называется сочетание их уровней. Конъюнкции могут включать различное число факторов. Характеристика, обозначающая число факторов, входящих в конъюнкцию, называется *рангом конъюнкции*.

Важно отметить, что конъюнкции второго, третьего и более высоких рангов отображают парные, тройные и более сложные взаимодействия факторов. Однако это описание не мультипликативное, как в полиномиальных моделях, получаемых на основе различных методов математического планирования эксперимента: конъюнкция булевой модели реалистически отображает различные ситуации взаимодействия, а не приравнивает разные ситуации друг к другу. Например, конъюнкции 1200 и 2100 — это разные сочетания уровней факторов Z_1 и Z_2 , и в булевых моделях они и рассматриваются как разные, в то время как в полиномиальных моделях считаются одинаковыми. В этом и состоит основное преимущество булевых моделей при описании взаимодействия факторов.

В связи с большим числом проверяемых конъюнкций процедуру анализа и отнесения конъюнкций к определенным классам (перебор) лучше проводить на ЭВМ. При отсутствии ЭВМ для небольшого числа факторов (до 10) и при ранге конъюнкции 2—3 процедура может быть проведена также вручную.

Для решения задач оптимизации и управления биотехнологическими процессами микробиологического синтеза необходима информация о закономерностях кинетики этих процессов, т. е. их динамической реакции на изменение условий культивирования. В ряде случаев оправдывает себя подход, основанный на составлении каталога вещественно-математических моделей биотехнологических процессов микробиологического синтеза. Например, набор математических моделей для однофакторной зависимости удельной скорости накопления биомассы от лимитирующего субстрата может быть представлен одним из следующих выражений:

- | | |
|---------------------------------|--|
| 1. $\mu = \text{const};$ | 5. $\mu = \mu_m S^k / (K_s + S^k);$ |
| 2. $\mu = KS;$ | 6. $\mu = \mu_m S / (K_s + S)(1 + S/K_c);$ |
| 3. $\mu = KS^n;$ | 7. $\mu = \mu_m S e^{-S/K_i} / (K_s + S);$ |
| 4. $\mu = \mu_m S / (K_s + S);$ | и т. д. |

Аналогично могут быть построены наборы более сложных зависимостей как удельной скорости накопления биомассы микроорганизмов, так и удельной скорости накопления метаболита для случая роста не только на односубстратной, но и полисубстратной среде.

Хотя любая вещественно-математическая модель из каталога может быть построена на основе диалоговой системы моделирования (см. гл. 2) и нецелесообразно хранить в памяти ЭВМ каталог моделей, а лучше иметь алгоритм их генерации, но для большей наглядности можно использовать этот каталог для моделирования биотехнологических процессов.

Следует отметить, что в данной книге не рассматриваются вопросы усложнения вещественно-математических кинетических моделей при учете различных механизмов воздействия аэрации, перемешивания и других технологических факторов, так как эти вопросы носят частный характер и достаточно полно освещены в соответствующей специальной литературе.

Необходимо подчеркнуть, что наряду с вещественно-математическими моделями все шире внедряются в практику научных биотехнологических исследований логико-математические модели. Выше говорилось об их применении для построения кинетических булевых моделей с целью описания и предсказания динамики биотехнологических процессов. Логико-математические модели могут быть применены также для классификации микроорганизмов, например по типам питания.

Согласно принятой классификации в основе деления микроорганизмов по типам питания лежат два параметра:

- природа источника энергии;
- природа основного источника углерода.

По способу получения энергии реакции разделяются на темновую окислительно-восстановительную (хемо- a_1) и световую фотохимическую (фото- a_2); различают неорганические (лито- b_1) и органические (органо- b_2) доноры электронов. По отношению к кислороду вводятся две категории микроорганизмов — аэробы (c_1) и анаэробы (c_2), характеризующие акцептор электрона в окислительно-восстановительной реакции.

По природе источника углерода для построения тела клетки микроорганизмы делятся на автотрофные (d_1), способные использовать в качестве главного источника углерода CO_2 , и гетеротрофные (d_2), которым нужны органические источники углерода.

Распределение микроорганизмов по типам питания будет определяться следующей логико-математической моделью для трофической функции:

$$f_{\text{тр}}(a_1, a_2, b_1, b_2, c_1, c_2, d_1, d_2) = (a_1 \vee a_2) \wedge (b_1 \vee b_2) \wedge (c_1 \vee c_2) \wedge (d_1 \vee d_2).$$

Данная модель описывает пространство логических возможностей микроорганизмов по типам питания, которое в данном случае целиком заполнено.

Распределение микроорганизмов на физиологические группы по типам питания может быть использовано для конструирования питательных сред, в том числе и в автоматизированном варианте (см. гл. 2).

1

РОЛЬ ЭВМ В АВТОМАТИЗАЦИИ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

§ 1. Принципы построения систем автоматизации биотехнологических исследований

Биотехнологические объекты характеризуются сложной, многоуровневой организацией, которая обладает следующими признаками:

- многофакторностью воздействий и откликов биотехнологической системы;
- большой размерностью первичных данных, регистрируемых в ходе эксперимента, доступ к которым должен быть быстрым, простым, с возможностью использования полученной информации для последующих расчетов;
- сложностью алгоритмов планирования, проведения и обработки биотехнологического эксперимента;
- необходимостью проведения имитационных экспериментов;
- потребностью в манипуляторах, транспортных роботах как для улучшения работы экспериментатора, так и для соблюдения регламентов и стерильности процесса.

Сложность изучения этих объектов приводит к необходимости использования ЭВМ для расчетов в режиме имитации объекта и введения ее в контур управления биотехнологическим процессом. Применение вычислительной техники приводит к более эффективной обработке получаемой информации, оценке ее надежности в ходе эксперимента и организации исследований с таким расчетом, чтобы максимально увеличить информативность и ценность получаемых данных.

Под системой автоматизации биотехнологических исследований понимается программно-аппаратный комплекс на базе средств измерительной и вычислительной техники, предназначенный для проведения комплексных научных исследований на осно-

ве получения и использования моделей исследуемых процессов, а также натуральных экспериментов.

Эффективен метод общения исследователя с ЭВМ в диалоговом режиме (интерактивное взаимодействие), который позволяет экспериментатору быстро оценивать с помощью ЭВМ возникающие ситуации и принимать оперативные решения. С точки зрения исследователя ЭВМ является крайне удобным инструментом (прибором), на который можно возложить множество обязанностей.

Имеющийся опыт автоматизации биотехнологических исследований показывает, что автоматизированные системы перестали быть вспомогательными; отсутствие системы автоматизации не может быть скомпенсировано умением, изобретательностью и находчивостью экспериментатора.

Комплексная система автоматизации научных исследований (АСНИ) в биотехнологии позволяет:

- обеспечить высокий уровень научно-технического прогресса;

- повысить эффективность и качество научных исследований на основе получения с помощью ЭВМ более полных моделей исследуемых объектов, явлений или процессов, а также применение этих моделей для прогнозирования и управления;

- увеличить эффективность разработок объектов исследований и уменьшить затраты на их создание (генная инженерия);

- получить качественно новые научные результаты;

- сократить сроки и уменьшить трудоемкость научных исследований.

В последние годы в развитии вычислительной техники и оборудовании вычислительных центров (ВЦ) биотехнологических институтов страны произошли существенные изменения. Большинство ВЦ оснащено универсальными современными ЭВМ. Для решения задач автоматизации научных исследований в области биотехнологии (и физико-химической биологии) и технологических процессов разрозненные и морально устаревшие мини-ЭВМ (типа «Днепр», М—3000, М—6000 и другие) заменяются универсальной единой системой мини-машин типа СМ ЭВМ (система малых или мини-ЭВМ). С середины 70-х годов нашего столетия началось производство микропроцессоров и микро-ЭВМ, которые сейчас находят широкое применение во многих отраслях биотехнологии. ЭВМ все чаще объединяются в многомашинные и многопроцессорные комплексы, создаются вычислительные сети ЭВМ, многоуровневые системы управления. Все большее распространение получают современные методы обработки информации и управления технологическими процессами на основе систем с разделением времени, телеобработки и ВЦ коллективного пользования, представляющие собой единые семейства или единые системы машин (табл. 4). К таким системам относятся ЕС ЭВМ (Единая система электронных машин)

Таблица 4. Типовые средства вычислительной техники

Классы ЭВМ	Семейства ЭВМ	Марки ЭВМ	Характеристики ЭВМ			Типовые применения
			Быстродействие, оп./с	Объем оперативной памяти, Кбайт	Объем внешней памяти, Мбайт	
Супер-ЭВМ	Эльбрус (Эльбрус 1, Эльбрус 2)	Эльбрус 1	1,5—12 млн. (10-процентный вариант)	576—4608	29—1000	Крупнейшие научно-технические задачи, требующие высокой производительности и надежности работы ЭВМ
Большие ЭВМ	Ряд 1 (ЕС—1022, ЕС—1040, ЕС—1050) Ряд 2 (ЕС—1025, ЕС—1045; ЕС—1065) Ряд 3 (ЕС—1036, ЕС—1046, ЕС—1066)	ЕС—1022	80—90 тыс. 500 тыс. 700 тыс. 2 млн. 5 млн.	256—512	5—29 29—100 29—100 29—100 100	Научно-технические, экономические, инженерные и другие задачи. Системы автоматизированного проектирования (САПР), автоматизированные системы управления (АСУ) и научных исследований (АСНИ). ЭВМ ряда 2,3 имеют дополнительные возможности по созданию сетей ЭВМ
		ЕС—1050		512—1024		
		ЕС—1045 ЕС—1065		1024—4096 4096—16324		
		ЕС—1066		16324		
Мини-ЭВМ	СМ (серия СМ—1, СМ—2 и др., серия СМ—3, СМ—4, СМ—1420, СМ—1600 и др.)	СМ—4 СМ—1600 СМ—1420 Электроника 100/25 Электроника 79	100—300 тыс. 770 тыс. 1 млн. 100—300 тыс. 1 млн.	256 256 256—4096 256 256	4,8 4,8 4,8 4,8 4,8	Создание комплексов для автоматизации технологических процессов, контроля и измерений, научных исследований, автоматизации научных и инженерных расчетов, АРМов, учебных термальных классов

Микро-ЭВМ	Электроника—60 Электроника—НЦ Персональные ЭВМ	Искра—226	1 тыс.	128	—	Настольные ЭВМ для научно-технических и инженерных расчетов. Создание автоматизированных рабочих мест, управление технологическими процессами. Управление станками и аппаратами. Встроенные и бортовые системы. Обучение.		
		ДВК-2	500 тыс.	64	0,5			
		СМ—1800	500 тыс.	64	0,5			
		Электроника—60	30 тыс.	4—64	—			
		Электроника	200—300 тыс.	16—32	—			
		ДЗ—28	300 тыс.	32	—			
		Электроника	200—300 тыс.	64	—			
		БК—0010	500 тыс.	1—64	0,5			
		Электроника	500 тыс.	»	»			
		НЦ—80—20/3	500 тыс.	»	»			
Микро-калькуляторы	Программируемые (МК—72, МК—61, МК—52, МК—56, БЗ—34, БЗ—21)	Электроника	»	»	»	Контроллер программируемый универсальный » » Персональная ЭВМ для профессионалов » »		
		К1—20	400 тыс.	1000	4,8			
		Электроника—С5	»	»	»			
		Электроника 85	»	»	»			
		СМ—1810	»	»	»			
		БС—1840	»	»	»			
		МК—72	Возможность подключения бытового магнитофона и телевизора	Возможность подключения бытового магнитофона и телевизора				
		МК—52	Со встроенным полупостоянным запоминающим устройством и возможностью подключения ПЗУ с библиотеками проблемно-ориентированных программ	Со встроенным полупостоянным запоминающим устройством и возможностью подключения ПЗУ с библиотеками проблемно-ориентированных программ				
		Непрограммируемые (МК—60, БЗ—37, БЗ—18 и др.)	МК—61	65 операций	105 шагов 15 регистров		—	Отдельные простые вычисления, табличные функции

и СМ ЭВМ. Обе системы разрабатываются при участии стран — членов СЭВ и являются полностью совместимыми. Каждая из этих систем представляет собой семейство программно-совместимых машин, построенных на единой элементной базе, по единой структуре и с единым унифицированным набором периферийных (внешних) устройств с единой системой ввода — вывода (стандартным сопряжением).

Машины ЕС ЭВМ предназначены для решения широкого круга научно-технических, экономических, управленческих и других задач. Это современные ЭВМ, имеющие режим работы с удаленными абонентами, которые обмениваются с машиной информацией непосредственно и независимо друг от друга. Связь абонентов с ЭВМ осуществляется с помощью периферийных устройств, подсоединенных к каналам связи через стандартную систему сопряжения.

Помимо традиционных внешних устройств (внешние запоминающие устройства (ЗУ) на магнитных дисках, лентах и барабанах, гибких магнитных дискетках, устройства ввода и вывода информации на перфокарты, алфавитно-цифровые печатающие устройства и т. д.), используемых в машине независимо от области ее применения, в состав периферийной аппаратуры ЭВМ входят устройства, расширяющие возможность использования машин в самых различных областях. Прежде всего, это абонентские пункты со средствами наглядного отображения алфавитно-цифровой и графической информации на дисплеях, видеотерминалах, графопостроителях и телевизионных мониторах, облегчающие общение человека с машиной.

Машины серии СМ ЭВМ функционально наделены теми же свойствами, что и машины ЕС ЭВМ, но обладают меньшей мощностью. Они служат для построения на их основе управляющих вычислительных комплексов (УВК), систем сбора и обработки данных и автоматизированных систем управления технологическими процессами — АСУ ТП, которые широко используются в составе вычислительных систем или самостоятельно для научно-технических и экономических исследований малой и средней сложности.

Обе системы выполнены с использованием всех современных достижений в области электронной технологии и конструирования ЭВМ, а также в области систем программного обеспечения. В настоящее время ведется разработка новой очереди систем машин, которые будут иметь более совершенную логическую структуру и лучшие параметры.

Все более широкое развитие получает класс малых машин или мини-ЭВМ; благодаря присущим им особенностям, они завоевывают самые разнообразные сферы деятельности. Производство машин этого класса растет во всем мире, причем темпы роста опережают развитие ЭВМ других классов; так, доля мини-ЭВМ составляет около 80% общего числа вычислительных машин. Производительность мини-ЭВМ составляет от 5—10 тыс. до

1 млн. операций в секунду при емкости оперативной памяти от 2—4 до 256 Кбайт. Развитие малых машин вызвало также необходимость создания эффективных управляющих систем различного назначения, работающих в реальном масштабе времени.

Первая очередь отечественных малых машин включает модели СМ—1, СМ—2, СМ—3 и СМ—4. Основная их ориентация такова: СМ—1 и СМ—2 предназначены для использования в автоматизированных системах управления агрегатами, технологическими процессами и производствами в информационно-поисковых системах, в качестве устройств управления приборами и т. п.; модели СМ—3 и СМ—4 служат для автоматизации научных исследований и экспериментов, автоматизации проектных и конструкторских работ, для использования в системах управления производством, в системах для научных и инженерных расчетов, системах управления непромышленных сфер, сферы обслуживания и транспорта и др. По основным параметрам СМ—2 отличается от СМ—1, а СМ—4 от СМ—3 более высокой производительностью и объемом оперативной памяти. Производительность СМ—1 и СМ—3 составляет 200 тыс. оп./с при объеме ОЗУ до 64 Кбайт, а СМ—2 и СМ—4 — 500 тыс. оп./с при объеме ОЗУ до 256 Кбайт.

По мере расширения сферы использования ЭВМ создавалось соответствующее математическое обеспечение, в котором можно выделить три основных элемента:

- системы программирования, включающие языки программирования, трансляторы с них и вспомогательные средства, упрощающие отладку и модификацию программ;

- пакеты прикладных программ, предоставляющие пользователю готовые средства решения задач из какой-нибудь определенной области знаний;

- операционные системы, программы которых управляют выполнением вычислительного процесса и обеспечивают эффективность использования аппаратуры ЭВМ.

Типовое математическое обеспечение миникомпьютера включает несколько операционных систем (дисковую, разделения времени, реального времени, инструментальную), системы программирования на языках Ассемблер, Бейсик (BASIC), Фортран (FORTRAN), Паскаль (PASCAL), некоторых специальных языках, приспособленных для управления процессами в режиме реального времени. Развитые библиотеки и пакеты программ для мини-ЭВМ содержат сотни прикладных программ различного назначения.

Функциональные возможности микро-ЭВМ, имеющих меньшие вычислительные ресурсы, позволяют строить системы управления, сбора и обработки данных более простые, чем на основе мини-ЭВМ. Микро-ЭВМ используются в основном как вычислительный (управляющий) блок, встроенный в систему управления или регистрации.

§ 2. Принципы работы и состав ЭВМ

Схема построения ЭВМ приведена на рис. 5. Чтобы программу и исходные данные можно было ввести в машину, выполнить необходимые вычисления и вывести полученные результаты, любая ЭВМ должна иметь следующие узлы (рис. 5):

устройства ввода-вывода — с их помощью осуществляется связь человека с вычислительной машиной. ЭВМ необходимо получить информацию, содержащую как числовые, так и командные данные (программу). Для решения задачи на ЭВМ нужно задать последовательность выполняемых операций (программу) и числовые данные, которые следует обработать. Вся эта информация представляется в форме электрических сигналов. Следовательно, устройства ввода-вывода выполняют функцию преобразующих устройств: при вводе информации происходит преобразование той или иной формы ее хранения в электрические сигналы, а при выводе — наоборот;

запоминающее устройство (ЗУ) служит для хранения исходных данных задачи, программы ее решения, а также различных констант, которые могут потребоваться для решения задачи;

арифметическое устройство (арифметико-логическое устройство) служит для выполнения арифметических и логических операций над числами. Исходные числа принимаются из запоминающего устройства, на основе которых арифметическое устройство вырабатывает промежуточные и окончательные результаты, которые снова посылаются в запоминающее устройство;

устройство управления обеспечивает последовательное выполнение операций по программе, координируя работу всех устройств вычислительной машины.

Последние три устройства являются основными устройствами ЭВМ, позволяющими организовать автоматический вычислительный процесс.

Работа вычислительной машины заключается в последова-

тельном выполнении операций, предусмотренных программой. Вся необходимая информация (программа вычислений, исходные данные и т. д.) вводится в машину с физического носителя, с помощью устройства ввода, которое преобразует вводимую информацию в электрические сигналы. Таким образом, закодированная информация фиксируется в за-

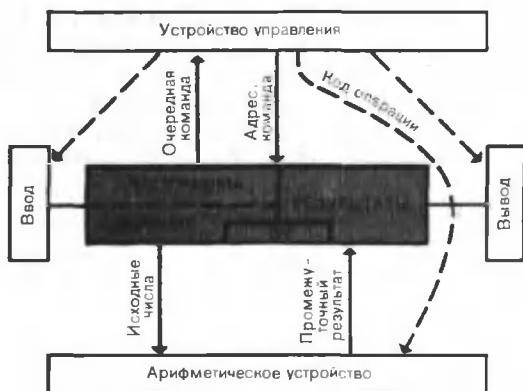


Рис. 5. Архитектура и принцип работы ЭВМ

поминающем устройстве, ЭВМ переходит к выполнению программы. Программа — это перечень команд, которые вычислительная машина последовательно выполняет до получения конечного результата. Из запоминающего устройства выбирается очередная команда, содержащая номер выполняемой операции (код операции) и адрес числа, над которым необходимо произвести данную операцию. Эта команда поступает в устройство управления, где разделяется на две части: код операции, поступающей в арифметическое устройство, и адрес — в запоминающее устройство.

Арифметическое устройство выполняет операции согласно поступившему в него коду. Запоминающее устройство по данному адресу выдает в арифметическое устройство исходное число; арифметическое устройство выполняет требуемую операцию и выдает сигнал в устройство управления для определения адреса следующей команды. Затем в устройство управления поступает следующая команда и процесс повторяется. Результаты вычислений, накопленные в запоминающем устройстве, после окончания расчета поступают на устройство вывода (печать, запись на магнитный диск или ленту, вывод на экран дисплея или графопостроитель).

Иерархическая структура памяти связана с противоречивостью требований к ЗУ — большая емкость и высокое быстродействие. Оба эти требования не могут быть удовлетворены в равной мере одним устройством, так как увеличение емкости приводит к усложнению ЗУ и снижению быстродействия. Поэтому, начиная с ЭВМ второго поколения, организована иерархия памяти, т. е. создано несколько запоминающих устройств, каждое из которых отвечает в наибольшей степени одному из требований. В общем случае производится выделение сверхоперативной памяти, оперативной, или главной памяти, и внешней памяти.

Сверхоперативная память (общего назначения) строится на регистрах и по логике своей работы относится к обрабатываемому (арифметическому) устройству ЭВМ. Эта память в ряде случаев позволяет сокращать время обмена информацией с оперативной памятью.

Оперативная память ЭВМ участвует в основном (оперативном) вычислительном процессе совместно с обрабатывающим устройством и строится на магнитных ферритовых сердечниках и интегральных схемах.

Внешняя память организована на магнитных носителях — барабанах, лентах, а в более поздних моделях второго поколения — на дисках. Все устройства внешней (по отношению к ЭВМ) памяти подключаются к ЭВМ аналогично устройствам ввода-вывода (УВВ).

Система прерывания программ — логическое продолжение децентрализации устройства управления ЭВМ. Поскольку работа УВВ не зависит от работы процессора, в случае поступления данных, когда процессор занят выполнением другой программы,

он переключается на прием и обработку более срочной информации.

Наличие каналов ввода-вывода и системы прерывания потребовало организации в ЭВМ специального набора программ, управляющих работой ЭВМ (так называемой операционной системы, ядро которой составляла специальная программа — супервизор). Важным элементом операционной системы ЭВМ при работе в сопряжении с прибором или установкой являются подпрограммы драйверы, осуществляющие обмен информации между внешними устройствами и вычислительной машиной программным путем.

Аппаратная часть сопряжения выполняется с помощью интерфейса.

Драйверы внешних устройств — это специальным образом оформленные программы операционной системы, которые обеспечивают доступ ко всем периферийным и внешним устройствам со стороны системных и прикладных (пользовательских) программ. Драйверы позволяют разрабатывать программное обеспечение, не зависящее от внешних устройств. Если пользователю необходимо работать с дополнительными устройствами, не являющимися стандартными, он может составить подпрограмму драйвер для этого устройства.

Интерфейс — стандартное сопряжение блоков, определяющее число сопрягаемых линий, назначение каждой линии, содержание информации, передаваемой по каждой линии, и направление передачи, кодировку информации, временные и амплитудные характеристики сигналов по каждой линии. Наибольшее распространение в последнее время получили так называемые магистральные интерфейсы, в которых информация передается от одного устройства (модуля) к другому по многопроводной магистрали — шине, соединяющей все устройства.

Принципиально новыми видами устройств в современных вычислительных машинах стали терминалы — абонентские пункты, подключаемые к мультиплексным или селекторным каналам как обычные внешние устройства. Терминал — это дисплей (включает в себя клавиатуру — устройство ввода и алфавитно-цифровой видеомонитор — устройство вывода и отображения видимой информации) и устройство быстрой печати. Терминал обеспечивает обмен информацией с другими удаленными абонентскими пунктами и с центральным вычислительным центром. Скорость обмена информацией для системы дисплей — ЭВМ равна 1500 бит/с (1 байт = 8 бит), при этом обеспечивается контроль передаваемых данных путем подсчета контрольных сумм при вводе и выводе с автоматическим запросом повторения в случае их несовпадения.

В отличие от обычных внешних устройств терминал интерпретируется операционной системой как пульт управления вычислительной машиной. Появление удаленных терминалов в составе вычислительной машины поставило вопрос о поиске новой орга-

низации работы ЭВМ, так как пользователи оказались удаленными не только друг от друга, но и от ЭВМ. Прежние методы планирования машинного времени устарели, понадобилось возложить функцию планирования работы машины непосредственно на ЭВМ. Новый режим получил название режима разделения времени. Работа ЭВМ в режиме разделения времени во многом похожа на работу мультипрограммной вычислительной машины, но ее отличительной особенностью является наличие в канале связи оконечного устройства — терминала, с помощью которого пользователь получает возможность обращения к ЭВМ. Координационная работа всех терминалов осуществляется программой — супервизором, регулирующей поступление запросов от многих пользователей (абонентов).

Помимо выполнения расчетов, такая система позволяет пользователю работать в диалоговом режиме с ЭВМ, который удобен для решения задач по определенной программе с различными данными и задач, программа которых в момент начала решения известна не полностью: решение развивается последовательно по мере уточнения исходных и промежуточных данных. Режим диалога используется для исследовательских разработок, автоматизации проектирования, управления технологическими процессами, решения сложных логических задач.

Работа ЭВМ в режиме разделения времени заключается в систематическом, последовательном опрашивании всех каналов, записи информации обратившихся абонентов и обслуживании их в той же последовательности (либо с приоритетом). Как и мультипрограммная ЭВМ, вычислительная машина с разделением времени обрабатывает программы последовательно, но время на обработку каждой программы отводится ограниченное (несколько секунд). Простые задачи решаются сразу, а программы, требующие большего машинного времени, оставшись незаконченными, отстраняются от счета и становятся в конец очереди, их решение продолжается по достижении очереди. Однако при работе даже на мини-ЭВМ с количеством терминалов на одну вычислительную машину, достигающим 15, создается впечатление одновременной обработки всех программ. ЭВМ с разделением времени может работать и в мультипрограммном режиме, если она не загружена работой по запросам абонентов.

Таким образом, современные ЭВМ характеризуются следующими признаками: мультипрограммной обработкой; режимом разделения времени; диалоговым режимом; развитой системой прерывания; использованием таймера и др.

Такие машины сложны по устройству, могут иметь разветвленные сети терминалов и по своей функциональной структуре причисляются к сложным вычислительным системам. В настоящее время ЭВМ третьего поколения применяются во всех областях народного хозяйства. Проектирование этих вычислительных машин осуществляется в рамках международного сотрудничества стран СЭВ в виде серий больших (ЕС ЭВМ), малых

(СМ ЭВМ) и микро-ЭВМ при стандартизации систем элементов, блоков и устройств.

Объединение нескольких ЭВМ позволяет создать многопроцессорные вычислительные комплексы, на базе которых строится вычислительная сеть, обеспечивающая работу в режиме разделения времени.

Существенные изменения претерпевает программирование для таких многопроцессорных ЭВМ, входные языки предоставляют возможности для описания сложных структур данных, для параллельной обработки информации. Создаются ЭВМ с нетрадиционной структурой и схемой работы: потоковые ЭВМ, однородные вычислительные среды ЭВМ с программно-перестраиваемой структурой.

Появляется новая технология использования вычислительной техники: ЭВМ стали объединять в комплексы и сети. Вычислительный комплекс — объединение нескольких территориально близко расположенных одинаковых (однородный) или разных (неоднородный) ЭВМ. Вычислительные комплексы и отдельные вычислительные машины объединяются в более крупные системы — сети ЭВМ, охватывающие машины, отстоящие на тысячи километров и связанные высокоскоростными линиями связи.

Создание систем и сетей ЭВМ является важным шагом в решении давно назревшей проблемы — повышения интеллектуальных возможностей компьютера. Именно в этом, а не в каких-либо особых конструктивных преимуществах по сравнению с современными вычислительными машинами и состоит идея компьютеров пятого поколения.

Академик В. М. Глушков писал, что в истории развития управления экономикой человечество столкнулось с двумя информационными барьерами. Первый возник при переходе от ремесла к крупному промышленному производству, он был преодолен разделением задач управления, планирования и корректирования. Второй барьер создала научно-техническая революция, когда стремительно, скачком, увеличилось число производимых устройств и аппаратов, новых и новейших технологических процессов и материалов. Преодолеть этот информационный кризис можно, лишь широко используя вычислительную технику в планировании и управлении, а также в исследованиях и разработках; другими словами, если снабдить всех конечных пользователей компьютерами разного класса, объединенными в соответствующие сети. Но для этого нужно решить проблему общения с вычислительными машинами людей, не обученных программированию, — необходима новая информационная технология. Появление автоматизированных баз знаний и систем управления базами знаний (СУБЗ), сводящих воедино данные, полученные не только в смежных, но и в далеких друг от друга областях науки и техники, имеет значение не меньшее, если не большее, чем появление книгопечатания. Ведь информация, хранящаяся в них, — это не просто конкретные факты, формулы, теоремы и т. п.

(сведения, внутренне не связанные, интерпретированные, структурированные). Создать такие базы знаний не просто — их надо уметь пополнять, обобщать хранимую в них информацию, бороться о ее полноте и непротиворечивости и рассматривать еще много других задач, разрешимых лишь в совместных междисциплинарных исследованиях, в которых вместе со специалистами по искусственному интеллекту участвуют психологи, занимающиеся когнитивными (познающими, связанными с процессом познания) структурами в памяти человека, т. е. присущими ему способами запоминания, извлечения из памяти, группирования различных сведений и т. д.

В нашу жизнь все шире входят три вида систем нового типа: интеллектуальные информационно-поисковые, экспертные и расчетно-логические. Самые распространенные из них сегодня — это экспертные системы. Их задача — накапливать опыт специалистов, работающих в плохо формализуемых областях, таких, как биология, медицина и т. п. Конкретная экспертная система, ориентированная на жестко фиксированную проблемную область, — это автоматизированный справочник, советчик для специалиста. Экспертные системы обладают одним качественно новым и весьма психологически важным свойством — в них есть специальная схема объяснения, ее задача — разъяснить пользователю-специалисту те основания, на которых строится выдаваемая рекомендация.

В существующих системах ЭВМ для автоматизации научных исследований и разработок новой техники и технологических процессов между компьютером и конечным пользователем существует ряд посредников. Общая схема «специалист-пользователь — аналитик — прикладной программист» реализуется следующим образом. Конечный пользователь-специалист на основе своих биотехнологических знаний и опыта разрабатывает новый процесс, определяет необходимый набор агрегатов и способы объединения их в систему. Аналитик, используя свои знания в области прикладной математики и изучив досконально предметную область, разрабатывает математические модели процесса и технологической системы и формулирует на языке математики задачи, которые необходимо решить с помощью ЭВМ. Деятельность аналитика — это не что иное, как переформулирование описания процесса и технической системы на предметном (биотехнологическом) уровне в их описание на математическом языке. Далее, программист, получив задание от математика, используя свои специальные знания, вникает в суть математических моделей и задач и тем самым переформулирует проблему с математического уровня на программный. Затем программы вводятся в ЭВМ, где осуществляется автоматический перевод с языков высокого уровня в коды машины. Это единственная автоматическая трансляция из всех трех, и поэтому подготовка вариантов расчетов нового процесса крайне задерживается. Если теперь обратиться к решению проблемы разработки нового био-

технологического процесса в целом, то нельзя не заметить крайне замедленную реакцию нашей системы проектирования на вмешательство человека, а оно неизбежно при любых исследованиях и разработках, так как какие-то поправки всегда необходимы. Конечная цель создания новой информационной технологии — это автоматизация перевода с предметного уровня на математический и с математического на программный. Становление такой технологии проектирования происходит в несколько этапов, отмеченных крупными качественными скачками принципиального характера и постепенным вытеснением посредников между ЭВМ и конечным пользователем.

Первый этап — это появление баз знаний вместе с системами управления, или СУБЗ. Отладка программ ускоряется при этом буквально в сотни раз, а это самый утомительный процесс. Расчеты биотехнологических систем протекают теперь следующим образом. На основе общих требований к системе рассчитываются на ЭВМ отдельные ее части (сам процесс, технические агрегаты), которые могут просчитывать разные исследователи (пользователи), затем они согласуются между собой, и с помощью грубых моделей определяются свойства сгенерированной системы. Если же характеристики ее оказываются неудовлетворительными, отдельные агрегаты вновь пересчитываются и процесс согласования повторяется, пока не будет получен приемлемый результат.

Осталось неавтоматизированным согласование между собой расчетов отдельных агрегатов. Нельзя ли объединить программы расчета составных частей биотехнологической системы на общей информационной основе — общей базе данных? Это второй качественный скачок, когда системное объединение отдельных прикладных программ привело к пакетам прикладных программ. Пакеты бывают двух видов: либо они ориентированы на методы решения, либо на некоторую проблемную область. Пакеты второго типа — проблемно-ориентированные — часто используются в системах проектирования и именуются САПР — система автоматизированного проектирования.

Третий качественный скачок в автоматизации проектирования состоит в том, чтобы избавиться от программиста, при этом развиваются два дополняющие друг друга направления:

- упрощается и формализуется язык человека, приближаясь к языку ЭВМ; тогда удастся построить средства общения, пользоваться которыми без труда могут и непрофессиональные программисты;

- язык ЭВМ приближается к естественному; это более фундаментальное решение проблемы общения, характеризующей ЭВМ пятого поколения.

Средства общения ЭВМ этого второго направления по праву называются «интеллектуальными», поскольку они формируются из программно-аппаратных средств искусственного интеллекта, т.е. из тех программ, которые закладываются в базы знаний

ЭВМ, и тех технических устройств (например, ввода и вывода информации с помощью подключенных к компьютеру голосового синтезатора и звукового приемника), которые начали создаваться. В результате мир компьютера объединяется с миром конечного пользователя и тем самым мы действительно переходим к новой информационной технологии.

§ 3. Микро-ЭВМ и микропроцессоры в биоконтроллерах и биоизмерителях

До 60-х годов развитие вычислительной техники шло в направлении увеличения мощности и сложности ЭВМ; однако стало ясно, что область возможного применения ЭВМ выходит за рамки быстродействующего вычислительного автомата. В развитии вычислительной техники появилось новое направление — управление сложными научными экспериментальными и производственными процессами, контроль качества продукции и т. д. Здесь на первое место выдвигается не быстродействие, объем памяти и длина машинного слова (определяемая разрядностью ЭВМ), а надежность, простота технического обслуживания, низкая стоимость. Потребность в вычислительной технике специального типа привела к появлению мини- и микро-ЭВМ.

Микро-ЭВМ имеют тот же принцип действия, что и малые вычислительные машины, отличаясь от последних лишь ограниченным набором внешних устройств, меньшим объемом памяти, укороченным машинным словом, ограниченным набором команд и более простым математическим обеспечением. Микро-ЭВМ — это вычислительная машина, построенная с использованием микропроцессорного комплекса интегральных схем, содержащая микропроцессор, полупроводниковую память на микросхемах и средства связи с объектами управления и внешними устройствами. Благодаря таким особенностям, как чрезвычайно малые габариты и масса, низкая стоимость машины, увеличивается тенденция к использованию микро-ЭВМ в сферах, где нецелесообразно или просто невозможно использование современных мини- или больших вычислительных машин. Широко применяются микро-ЭВМ и в сферах управления производством, научным экспериментом, транспортными системами, в медицинской диагностике, биотехнологии и при обработке данных медико-биологических исследований.

Микро-ЭВМ создаются на основе больших интегральных схем — БИС, содержащих тысячи элементов в одном полупроводниковом кристалле площадью в несколько квадратных миллиметров, которые позволяют создавать схемы оперативной, постоянной и полупостоянной памяти, представляющие собой функционально законченные модули, а также схемы, осуществляющие функции управления, преобразования, связи с периферийными устройствами и т. п.

Микро-ЭВМ обычно используются как специализированные

ЭВМ с достаточно простыми функциями и с набором необходимых периферийных устройств. Ее память включает постоянное запоминающее устройство, где хранятся программы, и оперативное ЗУ, где размещаются данные, которыми оперирует машина, и выходная информация. Устройства вывода преобразуют выходную информацию в форму, удобную для пользователя; к их числу относятся печатающие устройства, дисплеи, цифроаналоговые преобразователи, индикаторы на светодиодах и др.

В настоящее время промышленность СССР выпускает множество различных микро-ЭВМ, среди которых особо следует отметить такие, как «Электроника—60», «Электроника НЦ», СМ—1800, Искра—226 и др.; это целое семейство машин, последние модели которых приближаются по своим параметрам к мини-ЭВМ. Микро-ЭВМ имеют развитую систему команд, большой набор аппаратурных модулей и программно совместимы с мини-ЭВМ, СМ—3, СМ—4, СМ—1420.

Системы автоматизации биотехнических исследований состоят из двух уровней: «Электроника—60» или «Электроника НЦ» и СМ—4 или СМ—1420, в которых непосредственный контроль за ходом процесса или за работой прибора осуществляется с помощью микро-ЭВМ, а управление на основе математической модели — с помощью мини-ЭВМ.

В середине 70-х годов в развитии микро-ЭВМ наметилась новая тенденция, связанная с появлением *персональных компьютеров* — микро-ЭВМ, выполненных в виде единого компактного прибора с широким комплексом технических средств для разработки, отладки и выполнения программ. Наиболее совершенная разновидность — персональные компьютеры для профессионалов, имеющие объем оперативной памяти до сотен Кбайт, внешней — до десятков Мбайт. Они имеют богатый набор периферийного оборудования, развитое математическое обеспечение и по уровню вычислительного сервиса приближаются к большим ЭВМ. Существенно, что эти машины могут быть использованы в качестве интеллектуальных терминалов для вхождения в сеть ЭВМ. Подключаясь с помощью персонального компьютера через концентратор терминалов к сети, пользователь получает доступ к вычислительным мощностям главных ЭВМ и к информации, хранящейся в банках данных сети, что является качественно новым шагом в развитии вычислительной техники.

Прогресс в интегральной технологии, позволивший в одной БИС построить десятки логических и запоминающих схем, дал возможность практически организовать на одном или нескольких кристаллах устройство, выполняющее функции процессора ЭВМ. Такое устройство, представляющее собой функционально законченный программно-управляемый малоразрядный блок, выполненный конструктивно в виде одной или нескольких БИС, получил название *микропроцессора* (МП). В нем в соответствии с программой производится арифметические и логические действия над данными. Первый МП был разработан в 1971 г.

фирмой Intel (США). В мировой практике используется свыше 400 типов микропроцессоров различной производительности (до нескольких миллионов операций в секунду). Микропроцессор с подключенными к нему устройствами внешней памяти и ввода-вывода представляет собой простейшую микро-ЭВМ. Микропроцессор, выполненный в виде БИС, — это кремниевый кристалл, в котором сформирована электронная схема, содержащая десятки тысяч транзисторов. Кристалл заключен в пластмассовый или керамический корпус и имеет несколько десятков выводов для присоединения. Однако МП имеют малую разрядность (четыре- или восьмиразрядные), меньшее по сравнению с процессорами универсальных ЭВМ быстродействие и значительно меньший набор команд. В связи с этим они находят широкое применение в тех областях, где не требуется создания сложных программ вычислений, а основные требования предъявляются к габаритам и стоимости, например, в качестве встроенного вычислителя или микроконтроллеров в приборах и автоматизированных установках либо в качестве небольшой специализированной ЭВМ с достаточно простыми функциями и с набором необходимых периферийных устройств или персональной ЭВМ.

Для управления ферментационным процессом разработаны системы, выполненные на основе МП и осуществляющие сбор и первичную обработку параметров (Т, рН, еН, рО₂, уровень пены, обороты мешалки), непосредственное цифровое управление, программно-логическое управление, документирование опыта, расчет косвенных параметров. Примером таких систем могут служить контроллеры биопроцесса моделей MDIAC-C1 (фирма Marubishi, Япония), EFC 24 (фирма Elektrolux, Швеция) и разработанная в НИЦбиоавтоматика микропроцессорная система управления биосинтезом «Автоферм—2». Для биохимических исследований используются микропроцессорные анализаторы, характеризующиеся быстрыми и точными измерениями, экономным расходом реагентов. Примером может служить анализатор Chem Research Model 1560 (фирма Instrumentation Specialities). Для определения микроколичеств органических веществ разработан биохемилюминесцентный анализатор на основе микропроцессора серии КР580. Микропроцессорная система выполняет подсчет импульсов хемилюминесценции, вычисление концентрации анализируемого вещества.

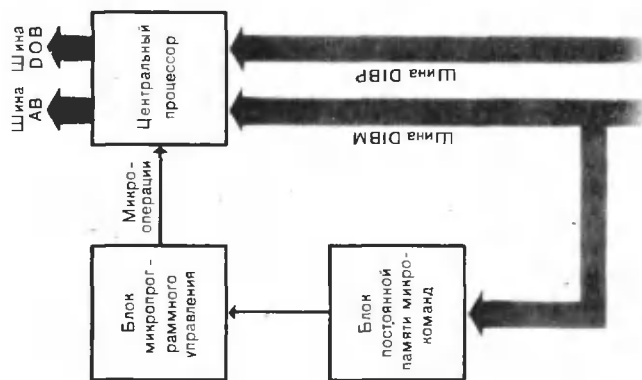
При построении систем управления и высокопроизводительных систем обработки данных используются десятки, сотни МП (мультимикропроцессорные системы), которые выполняют определенные функции (управления, обработки, обслуживания периферийных устройств и т. д.); причем появляется возможность устанавливать их непосредственно на обслуживаемых установках. Это приводит к повышению быстродействия, экономичности и надежности всей системы в целом. Количество выполняемых процессором операций невелико (сложение, вычитание, ряд логических процедур), множество более сложных операций в про-

цессоре организуется программным путем. Применение микропроцессоров позволяет схемотехнически реализовать любую самую сложную операцию или набор следующих друг за другом операций процессора, что резко уменьшает время реализации функции. Использование нескольких МП для выполнения одной и той же операции или функции позволяет осуществить разветвление вычислительного процесса в ЭВМ и тем самым повысить ее производительность в десятки и сотни раз.

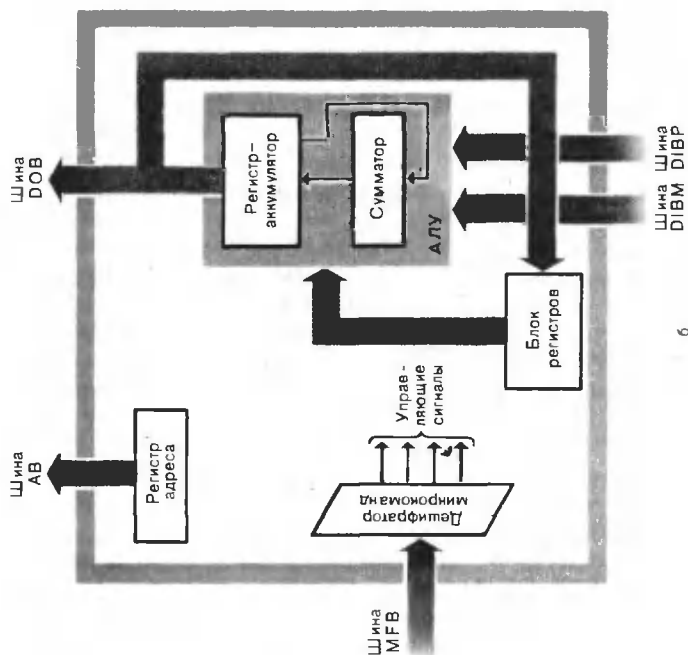
Микропроцессоры можно разделить на два больших класса: микропроцессоры с фиксированной разрядностью слова и фиксированной системой команд (выполняются в виде одной БИС) и микропроцессоры с изменяемой разрядностью слова и микропрограммным управлением (разрабатываются на нескольких БИС).

Схема МП второго типа представлена на рис. 6, а. Такие МП обычно состоят из нескольких модулей, каждый из которых выполнен на кристалле и включает следующие основные блоки: центральный процессор, блок микропрограммного управления, блок постоянной памяти микропрограмм. В литературе по МП приняты следующие обозначения системной шины: адресная шина (AB), выходная шина данных (DOB), входная шина данных из ОЗУ (DIBM), входная шина данных от устройств ввода-вывода (DIBP). При этом под шинами понимают проводники (сигнальные линии), которые связывают между собой функциональные элементы системы, обеспечивая обмен однородными сигналами между ними.

Центральный процессор выполняется на отдельном кристалле (например, серии 589) и содержит арифметико-логическое устройство, состоящее из сумматора и регистра-аккумулятора; дешифратор микрокоманд; блок регистров (рис. 6, б). Арифметико-логическое устройство, как и в процессоре мини-ЭВМ, предназначено для выполнения арифметических и логических операций с числами. Арифметические операции в МП производятся в сумматоре, а для логических операций используются комбинационные схемы и регистр-аккумулятор. Этот регистр также применяется для пересылки данных и служит основным рабочим регистром в арифметических и логических операциях. Дешифратор предназначен для формирования управляющих сигналов в соответствии с кодом микрооперации из блока памяти микрокоманд. В регистре хранится адрес выполняемой в данный момент команды. Остальные регистры используются для хранения данных, поступивших из сверхоперативной памяти МП, перед их обработкой в арифметико-логическом устройстве, и адреса возврата к выполнявшейся команде при прерывании программы и некоторых промежуточных результатов вычислений. Блок микропрограммного управления преобразует код команды, поступившей из оперативного запоминающего устройства МП, в последовательность микрокоманд. Блок памяти микропрограмм содержит набор микропрограмм, необходимый для организации управле-



а



б

Рис. 6. Структура микропроцессора (а) и центрального процессора на микропроцессорах с программным управлением (б):

MFB — шина микроопераций

ния работой данного МП. Каждая микропрограмма состоит из микрокоманд. Микрокоманда, в свою очередь, представляет набор полей, содержащих информацию как о микрооперациях, выполняемых данной микрокомандой, так и о формировании адреса следующей микрокоманды.

Одним из наиболее существенных достоинств МП с модульной структурой является простота замены блока памяти микропрограмм. Это позволяет использовать один и тот же процессор для решения различных задач, определяемых соответствующим набором микропрограмм.

§ 4. Молекулярная микроэлектроника и биокомпьютеры

В настоящее время конструкторы ЭВМ подошли к возможности построения компьютеров с быстродействием порядка ста миллионов операций в секунду, что близко к физическому пределу работы полупроводниковых интегральных схем. Дальнейшее увеличение быстродействия и улучшение организации работы ЭВМ реализуется различными путями, такими, как мультипрограммный принцип решения задач, разделение времени, введение виртуальной памяти, применение специальных аппаратурных средств, позволяющих ускорить выполнение ряда операций, дублирование устройств для распараллеливания отдельных этапов вычислительного процесса и т. д.

Другой подход основан на объединении двух и более однотипных или разнотипных ЭВМ в вычислительные комплексы и далее — в вычислительные сети. Однако наиболее перспективным кажется путь поиска новых элементов, дающих гораздо более высокое быстродействие, чем интегральные схемы, и разработки новых принципов построения и организации работы ЭВМ. Интересны в этом плане работы в молекулярной микроэлектронике по созданию молекулярных электронных схем для вычислительных машин (в иностранной литературе — «биочипы»), в которых роль отдельных элементов играют большие органические или биологические молекулы, а также разработка принципов построения биокомпьютеров.

В 1982 г. японские специалисты начали работы по специальному проекту, главная цель которого — создание компьютера с процессорами на основе элементов нервной системы, снабженного биологическими датчиками, а также исполнительными устройствами, использующими молекулярные механизмы. В Японии реализация этого проекта расценивается как новый этап технического переоснащения экономики страны.

В Советском Союзе по инициативе вице-президентов АН СССР академиков Велихова Е. П. и Овчинникова Ю. А. принята и осуществляется программа «Биокомпьютер». Белковые молекулы и, в частности, ферменты, из которых предполагается конструировать молекулярные схемы, по своим информационно-логическим свойствам значительно сложнее и много-

образнее, чем существующая полупроводниковая элементная база. Поэтому не исключено, что они будут более естественными, оптимальными ячейками для построения систем искусственного интеллекта, осуществляющих распознавание образов, сложную логическую обработку информации, принятие решений.

Органические и элементарноорганические материалы используются в электронике в двух направлениях. Первое представляет собой попытку создать устройства, принципиально отличные от традиционных по элементной базе, схемотехнике, степени миниатюризации и скорости обработки информации; второе, менее революционное направление — это разработка на базе органических материалов изделий и устройств, в основу которых заложены традиционные физические принципы и схемотехника (с более простой технологией).

Создание молекулярных аналоговых устройств переработки информации основано на использовании больших белковых молекул и, в частности, ферментов. Молекулярные системы такой сложности, как белки, ферменты и другие аналогичные им соединения, имеют достаточно много устойчивых состояний. Разработано и возможное управление переходами между этими состояниями — оптическое возбуждение, изменение кислотности (рН) среды, воздействие полей и т. д. Это позволяет на базе ферментов, функционально наиболее гибких белковых молекул, построить устройства переработки информации принципиально новой архитектуры. Белковые молекулы легко иммобилизуются на подложках, образуя квазидвумерные системы, к тому же они дешевы и легко доступны, стоимость их получения постоянно снижается.

В вычислительных системах, основанных на использовании молекулярных систем и их ансамблей, находящихся в стационарных, далеких от равновесия состояниях, которые могут существовать только за счет обмена энергией (массой) с окружающей средой, возникают и распространяются автоволны (волны возбуждения в активных средах), сохраняющие свои характеристики постоянными за счет распределенного в среде источника энергии. Автоволновые процессы описываются математическим аппаратом, используемым для анализа сугубо нелинейных задач, к которому сводится целый ряд практически важных проблем — образование кристаллических структур, кинетика химических и биотехнологических процессов, биологический морфогенез, эволюция биологических популяций и т. д. При исследовании этого класса задач на традиционных ЭВМ приходится прибегать к настолько трудоемким численным методам, что пока нельзя надеяться на возможность решения реальных задач, встречающихся на практике, даже с учетом перспективного роста быстродействия современных цифровых ЭВМ. Физической реализацией био-вычислительного устройства являются квазидвумерные кристаллизованные пленки белков и ферментов, которые в определенных условиях ведут себя как актив-

ные среды с восстановлением. Элемент активной среды — молекула белка с линейными размерами 3—5 нм, которая может быть переведена в одно из нескольких устойчивых состояний. Участок пленки площадью 1 см² содержит порядка 10¹² таких элементов и при движении вдоль нее плоской волны возбуждения с реально достижимой скоростью распространения — 0,1 мм/с в единицу времени осуществляется 10¹² переключений, что достаточно для построения эффективного устройства.

Основой аналогового вычислительного устройства для исследования процессов, описываемых дифференциальными уравнениями параболического типа (распространение теплоты, горение, динамика эпидемий, возбуждения в нейронных сетях и т. п.), может стать среда, содержащая реакции типа Белоусова — Жаботинского (неравновесный химический либо биохимический процесс, проходящий одновременно с диффузией). Автоволновые процессы в таких системах так же, как и в случае уже рассмотренной квазидвумерной структуры, построенной из белков и ферментов, могут привести к образованию диссипативных структур — чередующихся зон среды с различными характеристиками, в частности оптическими свойствами. Возникает возможность на основе биореактора (в котором организован автоволновый процесс), присоединенного к традиционной цифровой ЭВМ, снабженной сканирующим оптическим анализатором, создать высокопроизводительные гибридные аналого-цифровые вычислительные устройства. Итак, процессор ЭВМ, созданный на биомолекулярном уровне организации, позволяет биокомпьютеру конкурировать с любой цифровой ЭВМ. Открыто уже несколько десятков автоволновых химических и биохимических реакций, аналогичных реакции Белоусова — Жаботинского (некоторые из них флуоресцентные), их можно непосредственно наблюдать и регистрировать. Решения нелинейных дифференциальных уравнений на биокомпьютере будут выглядеть как меняющиеся автоволновые структуры, эволюция которых может анализироваться обычной вычислительной техникой.

Анализ специфических свойств больших органических и биологических молекул приводит к выводу, что биомолекулы и их ансамбли могут быть пригодны для создания цифровых вычислительных устройств. Для разработки как аналоговых, так и цифровых вычислительных элементов в молекулярной микроэлектронике выделяются три основные линии исследований:

- конструирование молекул и молекулярных ансамблей, способных хранить, передавать и преобразовывать информацию;
- разработка новой схмотехники, оптимально использующей особенности молекулярных элементов;
- создание технологии производства молекулярных микроэлектронных устройств и применение для этого методов генной инженерии. Казалось бы, атомные или молекулярные системы с их дискретными уровнями энергии идеально подходят в качестве основных логических элементов. Однако из-за специфи-

ческих свойств атомно-молекулярных структур лишь большие биоорганические молекулы могут служить основой цифровых логических элементов из-за их большого времени жизни в возбужденных электронных триплетных состояниях (~ 10 с), устойчивости к случайному переходу в возбужденное состояние под действием физических полей и выполнению требований к логическим элементам: высокая надежность срабатывания при подаче на элемент управляющего воздействия; средняя мощность реакции элемента не должна быть существенно меньше средней мощности воздействия; КПД преобразования сигнала должен быть близок к единице; при переходе элемента из одного состояния в другое он должен оставаться в нем достаточно долго для того, чтобы следующее управляющее воздействие могло однозначно перевести элемент в новое состояние; элемент должен переводиться управляющим воздействием в любое необходимое состояние.

Проблема создания молекулярных устройств облегчается, если есть возможность увеличить энергию возбуждения молекул за счет электромагнитного или корпускулярного воздействия или путем передачи энергии от носителей типа АТФ (аденозинтрифосфата), как это происходит в ряде биологических процессов. Интересно применение в качестве логических элементов молекулярных ансамблей, когда отдельные достаточно большие молекулы работают параллельно.

Целый ряд биомолекулярных систем может быть использован в устройствах запоминания и хранения информации с очень высокой плотностью записи. Одним из первых для этой цели стал применяться бактериородопсин, который может обратимо действовать в растворе и в тонкой пленке — как влажной, так и полностью обезвоженной, не утрачивает нужных свойств при нагревании почти до 100°C , устойчив к действию многих химических веществ, электрического тока и электромагнитных полей. Фотохимический способ записи информации на биологический фоторегистрирующий материал, созданный с использованием белка бактериородопсина, основан на воздействии сфокусированного монохроматического луча лазера на единичные молекулы, меняющие под этим воздействием свой цвет. Такой фотоматериал может и быстро переключаться — возвращаться к исходной окраске, освобождая место для новой записи. Обезвоженный бактериородопсин способен останавливаться на определенной стадии фотохимического цикла, сохраняя записанные на нем изображения. По светочувствительности и разрешающей способности молекулы этого белка вполне удовлетворяют требованиям для создания элементов оптической памяти.

Молекулы родопсина легко кристаллизуются, образуя пленку с шагом решетки около 4 нм, а каждая молекула несет информацию, записанную лазерным лучом. К 1982 г. пленка была усовершенствована и появился новый фотоноситель; стало ясно, что на основе материалов с такой высокой разрешающей спо-

способностью в сочетании с лазерной техникой, которая обеспечивает быструю запись и стирание информации, можно создавать уникальные запоминающие устройства с предельной емкостью памяти — 10^{14} бит/см³.

Источником входной информации для биокомпьютера являются сверхчувствительные датчики-преобразователи на иммобилизованных ферментах. Работы по их созданию также миновали стадию эмпирического поиска благодаря успехам молекулярной биофизики. Можно конструировать датчики с нужными свойствами, избирательностью и высокой чувствительностью. Биологические устройства способны преобразовывать энергию самых различных видов — химическую, механическую, световую, электрическую, причем в ряде случаев возможно обратное преобразование, что позволяет использовать одни и те же биопреобразователи для измерения различных параметров; коэффициент полезного действия их чрезвычайно высок и иногда близок к 100%. Биодатчики реагируют на самые разные вещества, улавливая отдельные молекулы как в воздухе, так и в растворах и обладают повышенной устойчивостью к физико-химическим воздействиям. Чувствительный элемент биопреобразователей получают путем иммобилизации белков, ферментов или колоний микроорганизмов на подложкам. На основе глобулярного белка, упругость которого различна в разных направлениях, конструируют хемомеханические датчики.

Для ЭВМ, управляющей ходом биотехнологического процесса, на датчики поступают определенные химические вещества, подлежащие обнаружению и анализу. Биопреобразователь регистрирует вещество, его концентрацию и выдает определенный сигнал. При этом молекулы белка, улавливая атомы или молекулы других веществ, изменяют свои размеры, что легко фиксируется.

В некоторых окислительных реакциях с участием ферментов они начинают светиться — это биолюминесценция. Если использовать датчик с иммобилизованным ферментом люциферазой, которая реагирует с самыми различными белковыми соединениями, то в зависимости от их концентрации интенсивность свечения меняется, и это изменение можно регистрировать. Таким способом анализируют десятки соединений участвующих в обменных процессах живой клетки. При нанесении на подложку не только люциферазы, но и других сопряженных с ней ферментов, получается универсальный слоеный датчик, с помощью которого регистрируется определенный набор параметров процесса.

Более специализированные аналоговые устройства молекулярной микроэлектроники с успехом могут применяться в робототехнике. Система «глаз — манипулятор», являющаяся одной из основных в робототехнических комплексах, связана с необходимостью решения сложных задач типа распознавания образов и принятия решений с элементами искусственного интеллекта, которые при реализации с помощью традиционных вычисли-

тельных средств требуют больших объемов памяти, что затрудняет применение малогабаритных микро-ЭВМ и встроенных микропроцессоров. Схема такой системы на «биочипе», трансформирующем оптическое изображение в распределение аналогового электрического сигнала, приведенная на рис. 7, существенно упрощает ее реализацию.

Телевизионная камера проецирует оптическое изображение на фоточувствительный слой, активируя молекулы или молекулярный ансамбль этого слоя. Затем распределенный сигнал усиливается за счет каскада реакций, катализируемых ферментами, встроенными в последовательно расположенные синтетические мембраны. Число ступеней усиления подбирается так, чтобы локальные концентрации продуктов реакций в плоскости последнего слоя были достаточны для детектирования этих продуктов.

В качестве детекторов предполагается использовать набор биосенсоров, избирательно реагирующих на один из продуктов реакции и расположенных в плоскости детектора. Таким образом, биофизическая модуляция и биохимическое усиление преобразуют оптическое изображение в распределение аналогового электрического сигнала в плоскости детектора, которое перерабатывается управляющим вычислительным устройством в исполнительные сигналы для двигательной системы робота.

Итак, реальностью становятся биологические микроустройства, используемые в качестве датчиков, процессоров, элементов памяти и исполнительных механизмов; на биоорганическую основу можно перевести все основные агрегаты вычислительной машины. Структура биоЭВМ и возможные области ее применения приведены на рис. 8.

Сегодня микротехника, создаваемая на базе биологических материалов, делает свои первые шаги. Но, судя по всему, лет через 10—15 она будет играть заметную роль в науке и технике.



Рис. 7. Схема биоустройства для прецизионного управления робота-манипулятора в системе «глаз — рука»

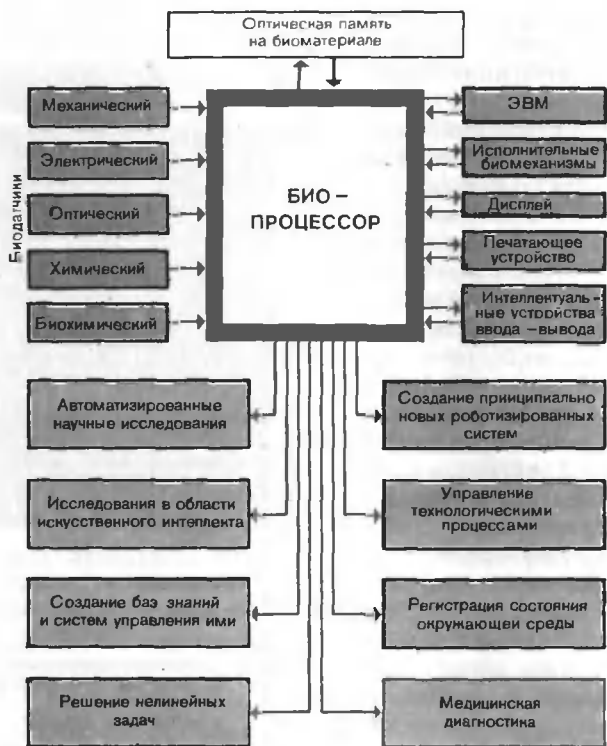


Рис. 8. Структура биоЭВМ и области её возможного применения в науке и технике

Биокомпьютеры начнут управлять роботами, машинами, станут неотъемлемыми участниками различных производственных процессов в химическом и сельскохозяйственном производстве, медицинской и пищевой промышленности, в решении вопросов охраны окружающей среды, без них будет трудно обойтись в научных исследованиях.

§ 5. Применение ЭВМ в режиме имитации

Структура автоматизированной системы научных исследований в области физико-химической биологии и биотехнологии включает использование ЭВМ как в вычислительном режиме, так и в режиме управления процессами и сложными приборами.

Подготовка к работе с использованием АСНИ проходит в три этапа:

1. Общая подготовка, включающая изучение алгоритмических языков высокого уровня (BASIC, QUASIC, FORTRAN, PASCAL), архитектуры ЭВМ и решение простейших задач в терминал-классах.

2. Учебная подготовка, состоящая из прослушивания общих и специальных курсов по биотехнологии, биофизике, биокйбер-

нетике, основам АСНИ с одновременным воспроизведением задач и практикумов по этим курсам как в терминал-классах, так и на автоматизированных рабочих местах в режиме имитации биотехнологических объектов с использованием дополнительных периферийных устройств, позволяющих получать более наглядную информацию о свойствах объекта.

3. Научно-учебная подготовка (проблемно-ориентированная), включающая работу на АРМах в режиме связи с объектом в реальном масштабе времени.

Решение биотехнологических задач в режиме имитации является базовой подготовкой при переходе к работе на ЭВМ с непосредственной связью с объектом, рассмотренной в гл. 3. В данном параграфе описаны общие принципы программирования, приведены примеры решения типовых задач, представлена диалоговая система автоматизированного построения математических моделей (DISM) биотехнологических процессов по начальному диалогу с биологом-исследователем.

Порядок решения задач на ЭВМ. Практически все численные методы современной математики с известными ограничениями на объем памяти могут быть реализованы на мини- и микро-ЭВМ. Решение задач на мини- и микро-ЭВМ производится в том же порядке, что и на больших вычислительных машинах. Процесс подготовки к машинному решению и программирование разбиваются на следующие этапы:

1. *Математическая формулировка задачи.* Она определяется специалистом по данной проблеме совместно с математиком. При этом устанавливаются в окончательном варианте математические зависимости или уравнения.

2. *Выбор численного метода.* Численные математические методы позволяют свести решение самых разнообразных задач к последовательному выполнению элементарных арифметических и логических операций, для реализации которых и приспособлен процессор ЭВМ. В большинстве случаев одна и та же задача может быть решена несколькими численными методами. На данном этапе выбирается такой метод, который наилучшим образом обеспечивает выполнение поставленной задачи с наименьшей погрешностью.

3. *Алгоритмизация.* Это первый этап программирования. В процессе его выполнения разрабатывается алгоритм решения задачи. *Алгоритмом* называется строго определенная последовательность действий, четко и однозначно приводящая к решению поставленной задачи за конечное число шагов. Любая задача имеет, как правило, несколько возможных алгоритмов. Из них необходимо выбрать тот, который обеспечивает наиболее эффективное использование машины. На этом этапе алгоритм записывается сначала в словесно-формульном виде, а затем в виде блок-схемы. Элементы блок-схемы — геометрические фигуры (прямоугольники, ромбы, окружности), которые обозначают отдельные операции, условные переходы, состояния; эти фигуры

связаны стрелками, определяющими последовательность выполняемых процедур. На этом этапе алгоритм составляется без учета особенностей конкретной машины.

4. *Программирование.* Состоит из двух стадий. Вначале строится расширенный алгоритм, представляющий собой преобразование исходного алгоритма с учетом специфики решения задач на машинах вообще и особенностей конкретной ЭВМ, на которой, будут производиться расчеты. При программировании для мини-ЭВМ на этом этапе для установления целесообразности решения задачи сравнивают объем памяти и быстродействие, необходимые для ее решения, с характеристиками конкретной ЭВМ. Затем расписывается алгоритм в виде последовательности конкретных операций, которые может выполнять данная машина на одном из алгоритмических языков. Последовательный перечень этих операций и составляет программу решения задачи на ЭВМ.

5. *Отладка программы.* Это завершающая стадия в разработке программы. На этом этапе путем опробования на машине разработанной программы выявляют ошибки, допущенные на предыдущих этапах. Перед отладкой необходимо решить контрольный пример. Он должен охватывать возможно большее число блоков алгоритма для того, чтобы полнее проверить программу. Вместе с тем он должен быть достаточно прост для ручного контроля правильности процесса машинного счета по составленной программе. При отладочном решении задачи промежуточные решения выводятся на терминал и сравниваются с соответствующими результатами ручного счета. Это позволяет выявить те блоки и отдельные операторы программы, где допущены ошибки, и принять меры к их исправлению путем редактирования либо уточнения самого алгоритма.

6. *Решение задачи на машине.* После отладки программы составляются инструкции по работе с программой и подготовке исходных данных. По этим инструкциям вычисления на ЭВМ может проводить оператор.

Основные приемы программирования. 1. *Элементарное программирование.* Представляет собой написание программы по линейным алгоритмам, когда порядок выполнения команд в машине является естественным, т. е. команды выполняются одна за другой, начиная с первой в порядке возрастания номеров операторов.

2. *Разветвляющиеся и циклические алгоритмические программы.* Строятся с помощью команд условного и безусловного перехода. Команда условного перехода проверяет выполнение условия, записанного в логическом блоке. Если условие выполняется, то интерпретатор передает управление на указанный оператор, если не выполняется — вычисления продолжают в естественном порядке. Команда безусловного перехода изменяет естественный порядок выполнения команд и осуществляет переход в любое место программы без наложения каких-либо

условий. Командами безусловного перехода осуществляются соединения ветвей программы.

3. *Подпрограммы.* Для организации многократного решения отдельных участков задачи с разными исходными данными используют подпрограммы. Они строятся таким образом, что обращение к ним может производиться из любого места программы, а после выполнения подпрограммы управление передается на оператор, следующий за оператором, который осуществляет переход к подпрограмме.

4. *Стандартные подпрограммы.* Их использование упрощает составление программ, при этом требуются правильное обращение и указание общих и формальных параметров основной и стандартной программ.

Блок-схема алгоритма. Это один из наглядных и компактных способов записи расширенного алгоритма. В нем последовательность преобразования исходной информации представляется в виде геометрических фигур-блоков, соединенных между собой стрелками, которые указывают порядок перехода от одного блока к другому. Внутри блока приводится краткое содержание данного этапа вычислений или формула, по которой осуществляются эти вычисления. Блоки могут быть пронумерованы. Законченная графическая запись алгоритма представляет собой схему решения задачи и изображает последовательность арифметических, логических и служебных действий. Арифметические операции сводятся к вычислениям, а логические определяют автоматический выбор направления перехода от блока к блоку. Служебные операции предусматривают ввод исходного материала, подготовку рабочих ячеек памяти, печать результатов, обращение к внешним устройствам и др. На схемах арифметические блоки изображаются прямоугольниками, а логические — ромбами. Геометрические фигуры, используемые в блок-схемах, приведены на рис. 9.

В зависимости от наличия логических блоков и способов связи их с остальными блоками различают линейные, разветвляющиеся и циклические алгоритмы; все они рассмотрены в приведенных ниже примерах.

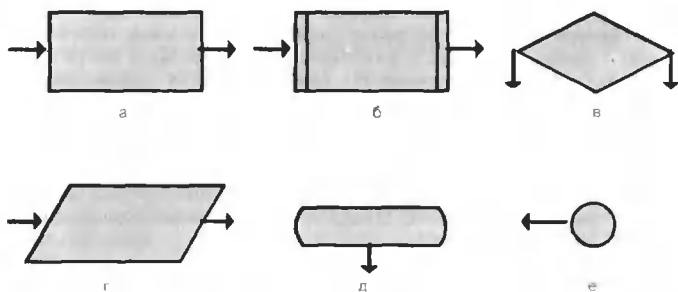


Рис. 9. Элементы блок-схемы:

а — обработка; б — вызов подпрограммы; в — проверка условия;
г — ввод, вывод; д — вход, выход; е — ссылка

Пример 1. Определение изменения удельной скорости роста микроорганизмов *Halobacterium halobium* при периодическом культивировании.

Галофильные бактерии *Halobacterium halobium* при определенных условиях синтезируют родопсиноподобный белок, который используется для создания биоэлектронных устройств (см. гл. II, § 4). Основным кинетическим параметром изменения биомассы микроорганизмов за счет усвоения ими питательных веществ является удельная скорость роста μ — прирост биомассы на единицу биомассы в единицу времени:

$$\mu = \frac{dX}{dt} \frac{1}{X} [ч^{-1}]; \mu = \frac{\ln X - \ln X_0}{t - t_0}.$$

Об изменении концентрации биомассы X можно судить по изменению оптической плотности D культуральной жидкости в каждый момент времени. По характеру зависимости $D(t)$ и $\mu(t)$ определяют эффективность роста микроорганизмов на данной среде.

При выращивании *Halobacterium halobium* использовали среду: хлорид натрия — 250 г/л; хлорид калия — 2,0; сульфат магния — 20; цитрат натрия — 3,0; дрожжевой экстракт — 10,0; пептон — 10,0; казеиновый экстракт — 7,5 г/л; pH 6,5; освещение в диапазоне частот 700—900 им.

Измерение оптической плотности культуральной жидкости начали с 30-й минуты роста ($D_1 = 0,08$) и затем через каждые 15 мин получали значения ΔD : 0,006; 0,004; 0,006; 0,008; 0,009; 0,01; 0,012; 0,016; 0,017; 0,018; 0,02; 0,017; 0,018; 0,011; 0,014; 0,014; 0,011; 0,007; 0,012; 0,012; 0,009; 0,01.

Требуется найти значения D и μ в каждый момент времени и $\mu_{\max}$. Для вычисления μ необходимо применить следующую формулу:

$$\mu = \frac{\ln D - \ln D_0}{t - t_0}.$$

Алгоритм решения задачи изображен на рис. 10. Программа имеет вид:

```
5 DIM A(22), D(22)
10 FOR I=1 TO 22 (N)
20 PRINT "ВВЕДИТЕ ОЧЕРЕДНОЙ ЭЛЕМЕНТ ВЕКТОРА"
30 INPUT A(I)
40 NEXT I
50 LET D(1)=S=A(1), T=0,25, B=1.0E-10
60 FOR I=2 TO 22 (N)
70 LET S=S+A(I)
80 LET D(I)=S
90 PRINT D(I)
100 LET M=(LOG(D(I))-LOG(D(I-1)))/T
110 PRINT "УДЕЛЬНАЯ СКОРОСТЬ РОСТА M=", M
120 IF M<B THEN 35
130 LET B=M
140 NEXT I
150 PRINT "МАКСИМАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ СКОРОСТИ РОСТА =", B
200 END
```

Описание программы: 5 — оператор описания массивов переменных; 10—40 — цикл ввода массива данных в диалоговом режиме; 50 — оператор присваивания начальных значений переменных; 60—140 — цикл вычисления удельной скорости роста по значениям оптической плотности в последующий и предыдущий моменты времени и выбора максимальной скорости роста микроорганизмов; 90 — вывод на дисплей значений оптической плотности; 110 — вывод на дисплей значений удельной скорости роста; 150 — вывод на дисплей максимального значения удельной скорости роста; 200 — конец программы.

Пример 2. Определение кислотности среды для оптимизации биосинтеза рибофлавина микроорганизмами *Bacillus subtilis*.

С помощью методов генной инженерии создан мутант *Bacillus subtilis*, способный к сверхсинтезу рибофлавина. Чтобы усовершенствовать процесс производства рибофлавина, необходимо оптимизировать условия культивирования продуцента. Составной частью этой работы является подбор оптимального значения pH.

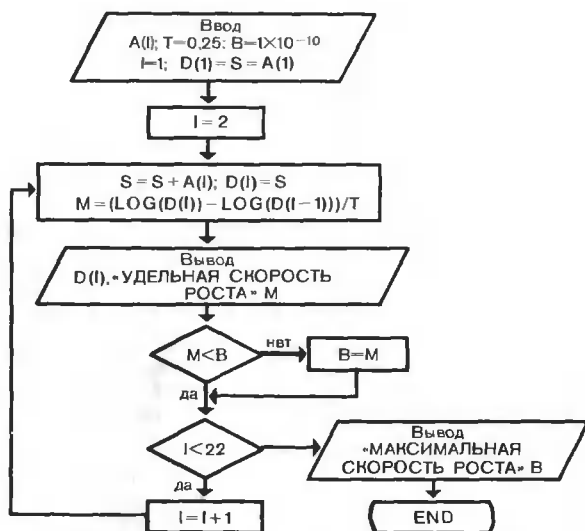


Рис. 10. Блок-схема программы определения удельной скорости роста микроорганизмов

Биотехнологи-исследователи провели культивирование продуцента *Bacillus subtilis* при pH7 и pH8. Были получены следующие данные по измерению количества рибофлавина (в мкг/мл):

Время, ч	pH 7			pH 8		
Исходное	4,40	4,45	4,20	4,10	4,16	4,00
3	9,01	9,88	8,61	9,62	11,24	8,88
6	15,90	18,40	18,40	21,23	21,65	23,16
9	29,68	35,03	33,70	49,71	52,47	57,03
12	55,23	59,47	49,50	88,19	73,78	93,49
18	131,44	118,72	151,16	235,58	263,41	304,75
24	352,98	243,27	428,77	641,30	587,24	572,40
30	1118,30	885,10	773,80	1011,24	1031,91	1043,04
36	1123,60	1028,20	1106,00	1354,70	1420,40	1445,80
42	1392,80	1590,00	1655,70	1700,20	1674,80	1579,40
48	2281,60	2363,80	2231,30	2445,90	2456,50	2313,50

Надо определить, какое значение pH более оптимально для синтеза рибофлавина *Bacillus subtilis*. Прежде всего необходимо посмотреть, не совпадают ли точки двух закономерностей. Для этого применим критерий достоверности разности между средними арифметическими двух выборочных совокупностей. Разница $(M_2 - M_1)$ имеет статистическую ошибку, с которой ее можно сравнить и установить, достоверна эта разность или нет. Нуль-гипотеза: две изучаемые выборочные совокупности происходят из одной и той же генеральной, и разность между их M случайна, т. е. лежит в пределах ошибки выборочности. Чтобы иметь право отвергнуть нуль-гипотезу, надо доказать, что $(M_2 - M_1)$ достоверна. Для этого пользуются нормированным отклонением t_d :

$$t_d = \frac{M_2 - M_1}{m_d} > t_{\alpha}, \{v = n_1 + n_2 - 2\},$$

где m_d — ошибка разницы $M_2 - M_1$; v — число степеней свободы; $t_{sl} = 2,13$; n_1, n_2 — число вариант в совокупностях;

$$m_d = \frac{\sqrt{\sum_i (V_{i1} - M_1)^2 + \sum_i (V_{i2} - M_2)^2}}{(n_1 - 1) + (n_2 - 1)} \cdot \frac{n_1 + n_2}{n_1 n_2}$$

(V_i — результаты экспериментальных измерений).

В нашей совокупности $n_1 = n_2 = 3$, тогда

$$m_d = \frac{1}{2} \sqrt{\sum_i (V_{i1} - M_1)^2 + \sum_i (V_{i2} - M_2)^2}.$$

Определяя площадь под экспериментальной кривой зависимости концентрации рибофлавина (B_2) от времени методом «трапеций», можно выделить оптимальное значение pH: наибольшая площадь будет соответствовать более оптимальному режиму накопления рибофлавина (рис. 11). Блок-схема решения данной задачи изображена на рис. 12. Программа имеет следующий вид:

```

2 DIM A(11,3),B(11,3)
5 FOR I=1 TO 11
15 FOR J=1 TO 3
25 PRINT "ВВЕДИТЕ ОЧЕРЕДНОЙ ЭЛЕМЕНТ МАТРИЦЫ, A(I,J)"
35 INPUT A(I,J)
45 NEXT J
55 NEXT I
65 FOR I=1 TO 11
75 FOR J=1 TO 3
105 NEXT J
115 NEXT I
125 LET K=0
135 FOR I=1 TO 11
145 LET S=0
155 LET C=0
165 FOR J=1 TO 3
175 LET M(I)=(A(I,1)+A(I,3))/3
185 LET S=S+(A(I,J)-M(I))^4/2
195 LET N(I)=(B(I,1)+B(I,2)+B(I,3))/3
205 LET C=C+(B(I,J)-N(I))^4/2
211 NEXT J
225 LET X=(S+C)/2
235 LET T=(M(I)-N(I))/SQR(X)
245 IF T>2.13 THEN 265
255 LET K=K+1
265 NEXT I
275 LET K=K*100/11
285 IF K>90 THEN 445
295 LET F=0,L=0
315 FOR I=1 TO 10
325 IF I>4 THEN 365
335 LET F=F+3*(M(I)+M(I+1))/2
345 LET L=L+3*(N(I)+N(I+1))/2
355 GOTO 385
365 LET F=F+(M(I)+M(I+1))*3
375 LET L=L+(N(I)+N(I+1))*3
385 NEXT I
395 IF F>L THEN 425
405 PRINT "PH=8 БОЛЕЕ ОПТИМАЛЬНО ДЛЯ СИНТЕЗА РИБОФЛАВИНА", K
415 GOTO 455
425 PRINT "PH=7 БОЛЕЕ ОПТИМАЛЬНО ДЛЯ СИНТЕЗА РИБОФЛАВИНА", K
435 GOTO 455
445 PRINT "ЗАВИСИМОСТИ СОВПАДАЮТ"
455 END

```

Описание программы. 2 — оператор описания массивов экспериментальных данных; 5—115 — ввод значений матриц $A(I, J)$, $B(I, J)$ в диалоговом режиме. Матрица $A(I, J)$ содержит результаты эксперимента, когда $pH7$, $B(I, J)$ при значении $pH8$; 125, 145, 295 — присваивание переменным начальных значений; 135—265 — цикл, в котором рассчитывается нормированное отклонение $t_d(T)$ и сравнивается со значением t_{s1} распределения Стюдента; 165—215 — вложенный цикл, в котором в переменной S накапливается сумма $\sum(V_{i1} - M_1)^2$, в переменной C — сумма $\sum(V_{i2} - M_2)^2$, вычисляются значения $M(1)$ и $N(1)$ — средние арифметические для трех точек двух совокупностей соответственно в данный момент времени, в переменной K накапливается процент совпадающих точек двух зависимостей; 275—285 — сравнение двух экспериментальных кривых на совпадение и передача управления в этом случае на печать; 315—385 — цикл, в котором рассчитываются площади под кривыми по методу «трапеций», в переменной F накапливается сумма площадей трапеций для одной кривой ($pH7$), в переменной L сумма площадей трапеций для второй кривой ($pH8$). Оператор 395 производит сравнение площадей и в зависимости от результата передает управление на соответствующий оператор печати; 405—445 — печать результатов работы программы по выбору оптимального значения pH . Если значения t_{s1} распределения Стюдента необходимо менять при обработке эксперимента по программе, то целесообразно вводить его в диалоговом режиме и хранить в памяти ЭВМ в переменной R :

116 PRINT «ВВЕДИТЕ ЗНАЧЕНИЕ T(ST)»

117 INPUT R

Метод «трапеций»

Для этого метода необходимо задание отрезка, на котором ищется интеграл, а также либо количества шагов, либо точности вычисления интеграла. Машина вычисляет значения $f(t_1)$ и $f(t_2)$ и аппроксимирует площадь под кривой трапецией. В итоге суммируются площади элементарных трапеций (рис. 11).

Для приведенных экспериментальных значений наилучшей величиной pH , выявленной с помощью программы, является $pH8$.

Пример 3. Динамика накопления биомассы и расхода питательного субстрата в непрерывном культивировании *Escherichia coli*.

Для определения характеристик роста микроорганизмов пользуются методом проточного культивирования. Рассмотрим простейшую систему дифференциальных уравнений, которая будет описывать поведение в ферментере *Escherichia coli* при проточном культивировании:

$$\begin{aligned}\frac{dX_1}{dt} &= X_1X_2 - u_1X_1; \\ \frac{dX_2}{dt} &= -X_1X_2 - u_1X_2 + u_1u_2,\end{aligned}$$

где X_1 — концентрация биомассы; X_2 — концентрация субстрата; u_1 — скорость потока; u_2 — начальная концентрация подаваемого субстрата.

Пусть даны следующие начальные условия культивирования: $t = 0$; $X_{10} = 12$ мг/л; $X_{20} = 50$ мг/л; $u_1 = D = 0,4$ ч⁻¹; $u_2 = S_0 = 85$ мг/л; необхо-

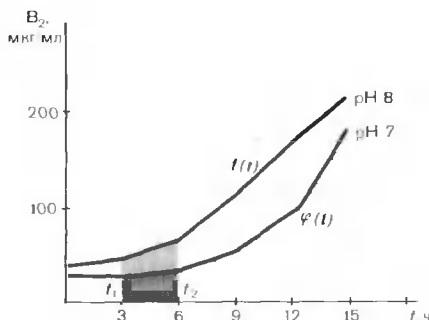


Рис. 11. Характер зависимости концентрации рибофлавина B_2 от времени при различных значениях pH

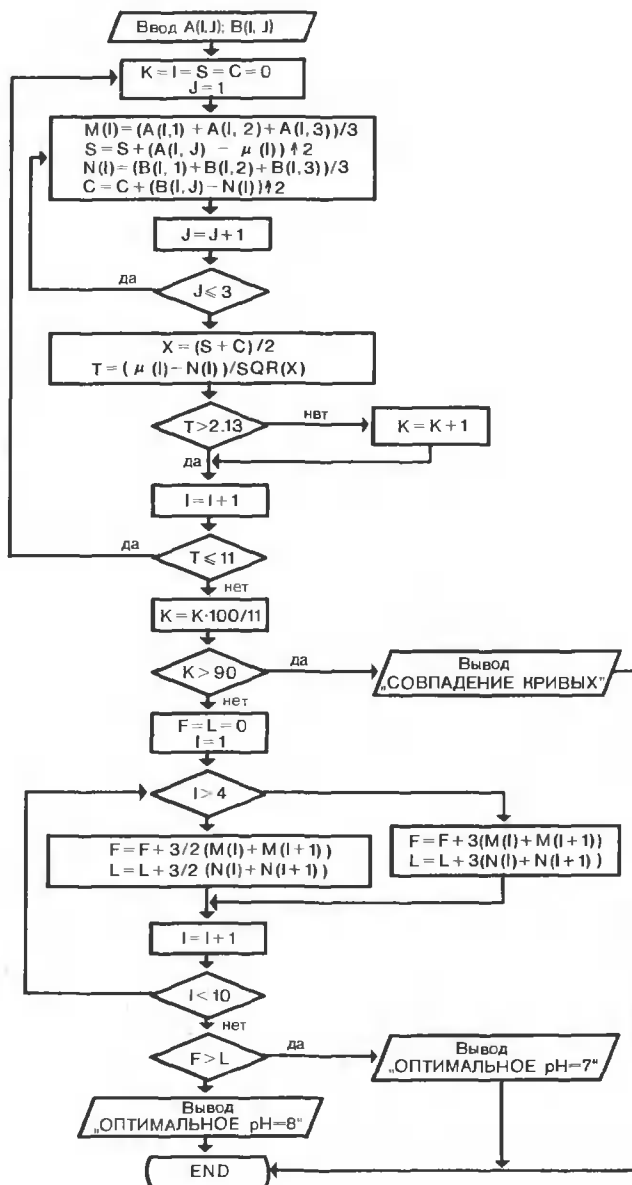


Рис. 12. Блок-схема программы оптимизации кислотности среды для синтеза рибофлавина

дим проследить динамику изменения концентраций биомассы и субстрата при изменении времени от $t = 0$ до $t = 1$ с шагом интегрирования $H = 0,1$.

Биотехнологические процессы моделируются с помощью систем дифференциальных уравнений. Только немногие из этих систем можно решить аналитически, чаще требуется применение численных методов интегрирования: прикладное решение достигается с помощью метода Эйлера, более точное решение дает метод Рунге — Кутты.

Дифференциальное уравнение записывается в общем виде:

$$\dot{y} = f(x, y).$$

Пошаговое приближение функции, являющейся решением данного уравнения, представляется следующим образом:

$$y_{n+1} = y_n + \Delta y,$$

где $\Delta y = Hf(x_n, y_n)$ (для метода Эйлера);

$\Delta y = \frac{1}{6}(K_1 + 2K_2 + 2K_3 + K_4)$ (для метода Рунге — Кутты).

Коэффициенты находим следующим образом:

$$K_1 = Hf(x_n, y_n); K_2 = Hf(x_n + H/2, y_n + K_1/2);$$

$$K_3 = Hf(x_n + H/2, y_n + K_2/2);$$

$$K_4 = Hf(x_n + H, y_n + K_3)$$

(H — шаг интегрирования).

Блок-схема решения данной задачи представлена на рис. 13. Программа имеет вид:

```
10 REM МЕТОД РУНГЕ-КУТТА
```

```
20 DATA 12,50,0.1
```

```
30 READ X1,X2,H
```

```
40 LET X10=X1
```

```
50 LET X20=X2
```

```
60 LET T=0
```

```
80 GOSUB 320
```

```
90 LET K1=H*A1
```

```
100 LET L1=H*A2
```

```
110 LET X1=X10+K1/2
```

```
120 LET X2=X20+L1/2
```

```
130 GOSUB 320
```

```
140 LET K2=H*A1
```

```
150 LET L2=H*A2
```

```
160 LET X1=X10+K2/2
```

```
170 LET X2=X20+L2/2
```

```
180 GOSUB 320
```

```
190 LET K3=H*A1
```

```
200 LET L3=H*A2
```

```
210 LET X1=X10+K3
```

```
220 LET X2=X20+L3
```

```
230 GOSUB 320
```

```
240 LET K4=H*A1
```

```
250 LET L4=H*A2
```

```
260 LET X1=X10+(K1+2*K2+2*K3+K4)/6
```

```
270 LET X2=X20+(L1+2*L2+2*L3+L4)/6
```

```
275 PRINT "T="; "X1="; "X2="
```

```
280 PRINT T;X1;X2
```

```
290 LET T=T+H
```

```
300 IF T<=1 THEN 40
```

```
310 GOTO 350
```

```
320 LET A1=X1*X2-0.4*X1
```

```
330 LET A2=-X1*X2-0.4*X2+0.4*85
```

```
340 RETURN
```

```
350 END
```

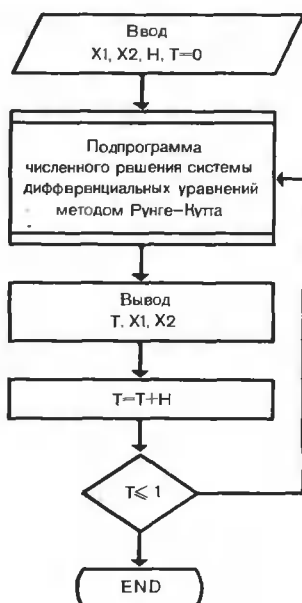


Рис. 13. Блок-схема программы определения динамики накопления биомассы и питательного субстрата

Описание программы. 20 — блок данных; 30 — считывание данных; 40 — 60 — присваивание переменным начальных значений; 80, 130, 180, 230 — обращение к подпрограмме вычисления правых частей дифференциальных уравнений; 90 — 120, 140 — 170, 240 — 250 — вычисление коэффициентов для метода Рунге — Кутты; 260 — 270 — вычисление значений для каждого шага интегрирования; 275, 280 — вывод на печать полученных значений в виде таблицы; 290 — определение следующего момента интегрирования; 300 — проверка, входит ли данное значение времени в исследуемый интервал, и передача управления на вычисление следующего приближения; 310 — передача управления на конец программы, при выходе значения следующего момента интегрирования за границу исследуемого интервала; 320 — 340 — подпрограмма вычисления значений правых частей дифференциальных уравнений; 350 — конец программы.

Пример 4. Классификация микроорганизмов по совокупности признаков.

Первичная информация об объектах, сведенная в таблицу «Объекты — свойства» (пример которой приведен ниже), часто бывает трудно интерпретируемой. Один из способов сокращения описания для лучшего понимания отношений между объектами состоит в разделении множества N объектов этой таблицы на небольшое число групп, используя для этого понятие схожести объектов. Такое разделение осуществляется с помощью методов таксономии. Во многих случаях эту задачу можно решить с помощью метода разрезания минимального графа. Каждый «объект» в пространстве «свойств» представляется точкой. Минимальный граф — это граф, соединяющий все точки (объекты) в пространстве свойств и при этом не имеющий замкнутых участков (петель), а сумма длин всех его ребер минимальна. За меру близости между двумя точками можно взять, например, Евклидово расстояние R_E в M -мерном пространстве свойств (M — число свойств, описывающих объекты):

$$R_E(i, j) = \sqrt{\sum_{k=1}^m (X_{ik} - X_{jk})^2},$$

где X_{ik} — значение k -го свойства i -го объекта; X_{jk} — значение k -го свойства j -го объекта.

Пример графа показан на рис. 14. Если разрезать L ребер такого графа, то получится $(L - 1)$ групп объектов.

Опишем алгоритм построения минимального графа. Пусть N — число точек (объектов). Пронумеруем все точки от 1 до N . Разделим их на два множества A и B . В множество A войдет первая точка, в множество B — все остальные точки.

1. Вычисляем попарно меру близости (Евклидово расстояние) между каждой точкой множества A и каждой точкой множества B .
2. Фиксируем минимальное из всех расстояний, точку T_1 множества A и точку T_2 множества B , связанные этим расстоянием.
3. Дополняем множество A точкой T_2 .
4. Удаляем из множества B точку T_2 .
5. Если множество B пусто, заканчиваем алгоритм.
6. Повторяем процедуру вычисления с пункта 1.



Рис. 14. Минимальный граф в пространстве признаков, характеризующих группу штаммов микроорганизмов *Proteus morgani*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*

Ниже приводится программа на языке BASIC для вычислительной машины, которая реализует описанный алгоритм.

```

10 DIM R(10,20),A(10),B(9)
20 LET N=10
30 LET M=20
40 DATA 0,0,0,0,0,1,0,1,1,0,0,0,0,0,0,1,0,0,0
42 DATA 0,0,0,0,0,1,0,1,1,0,0,1,0,0,0,0,1,0,0,0
44 DATA 0,0,0,0,0,1,0,1,0,0,0,0,1,0,0,0,1,0,0,0
46 DATA 0,0,0,0,1,0,1,1,1,0,0,1,0,0,0,0,1,0,0,1
48 DATA 0,0,0,0,1,0,0,1,1,0,0,1,0,0,0,0,1,1,0,1
50 DATA 0,0,0,0,1,0,0,1,1,0,0,1,0,0,0,0,1,0,0,1
52 DATA 1,1,1,0,1,0,1,0,0,1,1,1,1,1,1,1,0,0,0,0
54 DATA 1,1,1,0,1,0,1,0,0,0,1,1,1,1,1,1,0,0,0,0
56 DATA 1,0,1,1,1,0,1,0,0,1,1,1,1,1,1,1,0,0,0,1
58 DATA 1,0,1,0,1,0,1,0,0,1,1,1,1,1,1,1,0,0,0,1
70 FOR I=1 TO N
80 FOR J=1 TO M
90 READ R(I,J)
100 NEXT J
110 NEXT I
120 LET A1=1
130 LET A(1)=1
140 LET B1=N-1
150 FOR I=1 TO B1
160 LET B(I)=I+1
170 NEXT I
175 LET Z1=300
180 FOR I=1 TO A1
190 LET I1=4(I)
200 FOR J=1 TO B1
210 LET I2=B(J)
220 GOSUB 440
230 IF Z1=Z THEN 270
240 LET Z1=Z
250 LET J1=I1
260 LET J2=I2
270 NEXT J
280 NEXT I
290 PRINT J1," ",J2,"R=",Z1
300 LET A1=A1+1
310 IF A1=N THEN 420
320 LET B1=B1-1
330 LET A(A1)=J2
340 FOR I=1 TO (B1+1)
350 IF B(I)=J2 THEN 370
360 NEXT I
370 IF I=(B1+1) THEN 175
380 FOR J=(I+1) TO (B+1)
390 LET B(J-1)=B(J)
400 NEXT J
410 GOTO 175
420 STOP
430 END
440 LET S=0
450 FOR K=1 TO M
460 LET Z=(R(I1,K)-R(I2,K))*(R(I1,K)-R(I2,K))
470 LET S=S+Z
480 NEXT K
490 Z=SGR(S)
500 RETURN
510 END

```

Описание программы. Массивы: A, B, R. Переменные: A1, B1, I, I1, I2, J, J1, J2, K, M, N, S, Z, Z1. 70—110 считывают в массив R первичную информацию «объекты — свойства», описанную оператором DATA; 120—175 устанавливают

начальные условия; 180—280 производят попарное сравнение объектов из множества А и В; 240—260 фиксируют минимальное расстояние и точки из множеств А и В, связанные этим расстоянием; 290 печатает зафиксированные точки и расстояние между ними; 300—330 дополняют множество А точкой J2; 340—400 удаляют точку J2 множества В и переопределяют его; 440—500 вычисляют расстояние Евклида между точками I1 и I2.

Рассмотрим 10 штаммов микроорганизмов семейства кишечных: *Proteus mongani* (1—3); *Proteus mirabilis* (4—6); *Citrobacter freundii* (7—10), описанных 20 признаками: 1) β -галактозидаза; 2) лактоза; 3) маннит; 4) сахароза; 5) H_2S ; 6) индол; 7) цитрат Na; 8) мочевина по Преусу; 9) фенилаланин; 10) дульцит; 11) рамноза; 12) ксилоза; 13) мальтоза; 14) сорбит; 15) арабиноза; 16) аргинин; 17) орнитин; 18) VP (Фогес — Проскауэр); 19) цитрат — маннит; 20) желатин.

Наличие признака обозначим единицей, отсутствие — нулем. В результате получится исходная таблица «объект — свойства», заданная в операторах DATA (40—58):

```

0 0 0 0 0 1 0 1 1 0 0 0 0 0 0 0 1 0 0 0
0 0 0 0 0 1 0 1 1 0 0 1 0 0 0 0 1 0 0 0
0 0 0 0 0 1 0 1 0 0 0 0 1 0 0 0 1 0 0 0
0 0 0 0 1 0 1 1 1 0 0 1 0 0 0 0 1 0 0 1
0 0 0 0 1 0 0 1 1 0 0 1 0 0 0 0 1 1 0 1
0 0 0 0 1 0 0 1 1 0 0 1 0 0 0 0 1 0 0 1
1 1 1 0 1 0 1 0 0 1 1 1 1 1 1 1 1 0 0 0 0
1 1 1 0 1 0 1 0 0 0 1 1 1 1 1 1 1 0 0 0 0
1 0 1 1 1 0 1 0 0 1 1 1 1 1 1 1 1 0 0 0 1 0
1 0 1 0 1 0 1 0 0 1 1 1 1 1 1 1 1 0 0 0 1 0

```

Ниже приводятся результаты работы программы по этой таблице.

1,2 R = 1.0000; 1,3 R = 1.4142; 2,6 R = 1.7320;

6,4 R = 1.0000; 6,5 R = 1.0000; 4,8 R = 3.3166;

8,7 R = 1.4142; 8,10 R = 1.7320; 10,9 R = 1.0000;

где R — расстояния между указанными объектами (например, 1,2) в пространстве свойств.

Минимальный граф, построенный по результатам работы программы, представлен на рис. 14.

Пример 5. Морфологический анализ дрожжевых клеток.

Рассмотрим задачу выделения объектов применительно к задаче обработки микробиологического изображения — мазка с клетками микроорганизмов.

Параметры клеток, в частности дрожжевых, получаемые с помощью автоматизированной системы обработки изображений — АСОИЗ (размеры, формы клеток, неоднородность цитоплазмы и т. д.), отражают физиологическое состояние популяции микроорганизмов. Эти параметры значительно изменяются в ходе процессов ферментации и могут быть использованы для управления биотехнологическими процессами.

Формально клетка в изображении представлена односвязной областью, яркость которой будем считать большей, чем у фона (в случае темнопольной микроскопии). Изображение представляет совокупность таких объектов, способных в принципе накладываться друг на друга или лежать на границе анализируемого кадра. Поисковый алгоритм выделения объектов может предусматривать поиск объектов, выделение точек, принадлежащих к одному объекту, разделение наложившихся объектов, распознавание и отбрасывание граничных объектов и т. д.

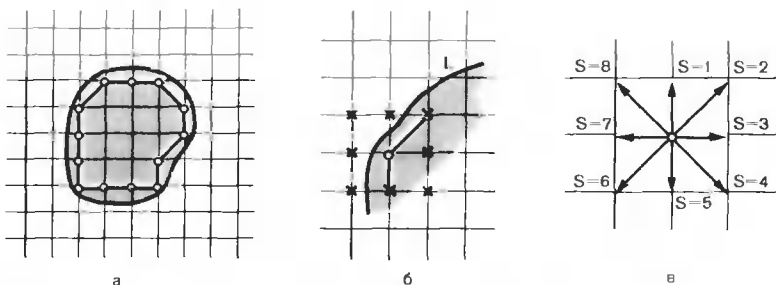


Рис. 15. Алгоритм выделения контура биотехнологического объекта: выделенный объект (а), принцип работы программы пошагового выделения контура (б); направления перехода для каждого пиксела (в)

В качестве еще более детального примера рассмотрим операцию выделения контура объекта.

На рис. 15, а штриховкой показан анализируемый объект, узловые точки сетки (так называемые пикселы) соответствуют точкам, в которых измеряется яркость объекта. Жирными точками представлены пикселы, образующие восьмисвязный контур объекта. Контур называется восьмисвязным потому, что для каждого контурного пиксела A (рис. 15, б) в качестве соседних контурных точек выбираются ближайшие к точной границе объекта L точки B_1 и B_2 из 8 точек, окружающих пиксел A и принадлежащих объекту.

Ниже приведена программа выделения контура на языке BASIC с подробными пояснениями. Будем считать, что объект состоит не менее чем из двух точек и не пересекает границы кадра.

Пусть изображение задано двумерной матрицей яркости $F(I, J)$, значение порога яркости обозначим через E . Точки с $F(I, J) > E$ будем считать принадлежащими объекту. Введем одномерный индекс точки $K = (I - 1) * N + J$, где N — число элементов в строке матрицы; число элементов столбцов матрицы положим равным M . Контур объекта будем описывать одномерным массивом $C(K)$ координат его точек. Введем параметр S , значение которого будет определять направление перехода между двумя соседними точками в соответствии с рис. 15, в.

Работа программы начинается с поиска первой точки объекта в матрице F :

```
10 FOR I=1 TO M
20 FOR J=1 TO N
30 LET K=(I-1)*N+J
40 IF F(K)>E THEN 80
50 NEXT J
60 NEXT I
70 GOTO 580
```

продолжение работы программы, если найдена первая точка объекта; конец работы — в противном случае.

```
80 LET S=3
```

фиксируется тот факт, что последний шаг был произведен в направлении оси X :

```
90 LET P=1
100 LET C(P)=K
```

(P — счетчик числа точек контура).

Запоминается координата найденной точки контура. После нахождения очередной точки контура делается пробный шаг по направлению, отличающемуся

от предыдущего на 45° (т. е. S уменьшается на единицу, вместо $S = 1$ берется $S = 8$):

```
110 IF S<1 THEN 140
120 LET S=8
130 GOTO 150
140 S=S-1
```

Меняется направление движения, делается пробный шаг:

```
150 IF S=1 THEN 230
160 IF S=2 THEN 260
170 IF S=3 THEN 290
180 IF S=4 THEN 320
190 IF S=5 THEN 350
200 IF S=6 THEN 380
210 IF S=7 THEN 410
220 IF S=8 THEN 440
230 LET I1=I-1
```

($I1, J1$ — координаты пробной точки)

```
240 LET J1=J
250 GOTO 460
260 LET I1=I-1
270 LET J1=J+1
280 GOTO 460
290 LET I1=I
300 LET J1=J+1
310 GOTO 460
320 LET I1=I+1
330 LET J1=J+1
340 GOTO 460
350 LET I1=I+1
360 LET J1=J
370 GOTO 460
380 LET I1=I+1
390 LET J1=J-1
400 GOTO 460
410 LET I1=I
420 LET J1=J-1
430 GOTO 460
440 LET I1=I-1
450 LET J1=J-1
```

Далее проверяется принадлежность пробной точки к объекту:

```
460 IF F(I1,J1)>E THEN 520
```

Если точка не принадлежит объекту, то делается новый пробный шаг с $S = S + 1$, и снова проверяется принадлежность точки к объекту:

```
470 IF S>8 THEN 500
480 LET S=1
490 GOTO 510
500 LET S=S+1
510 GOTO 150
```

Повторяется пробный шаг по новому направлению. На очередном пробном шаге найдена точка, принадлежащая объекту и ближайшая к границе объекта среди соседей предыдущей точки контура.

```
520 LET K1=(I1-1)*N+J1
530 IF K1=K2 THEN 580
```

Проверяется, не замкнулся ли контур, если замкнулся, то работа программы заканчивается:

```
540 LET I=I1  
550 LET J=J1
```

(I, J — координаты точки контура).

Число точек контура увеличиваем на единицу:

```
560 LET P=P+1
```

Переход к поиску следующей точки контура:

```
570 GOTO 100
```

Окончание программы:

```
580 STOP  
590 END
```

Пример 6. Автоматизированная система построения математических моделей процессов микробного синтеза.

Диалоговая система моделирования DISM предназначена для построения на основе структурно-функционального портрета процесса биосинтеза его математической модели. Для выполнения программы требуется ЭВМ типа СМ—4 и операционные системы РАФОС, ОСРВ или ИНМОС.

Одним из методов теоретической микробиологии является метод математического моделирования. Практическая значимость математического моделирования заключается в возможности научно обоснованного поиска технологических режимов исходя из построенных моделей.

Диалоговая система моделирования DISM предназначена для построения на основе структурно-функционального портрета процесса биосинтеза его математической модели с виде системы дифференциальных уравнений. DISM является реализацией на ЭВМ правил специальной теории относительно обособленных систем.

Работа с диалоговой системой является одним из промежуточных этапов построения и использования модели и предполагает выполнение следующих предварительных этапов: 1) изучение исследуемого явления; 2) выбор наиболее существенных переменных и определение структурных и функциональных связей между ними; 3) построение модели в графическом виде (структурно-функциональный портрет — СФП) и соответствующее обозначение существенных переменных для работы с диалоговой системой моделирования.

Работа предполагает также выполнение последующих этапов: идентификация модели, проверка адекватности модели и использование модели для управления.

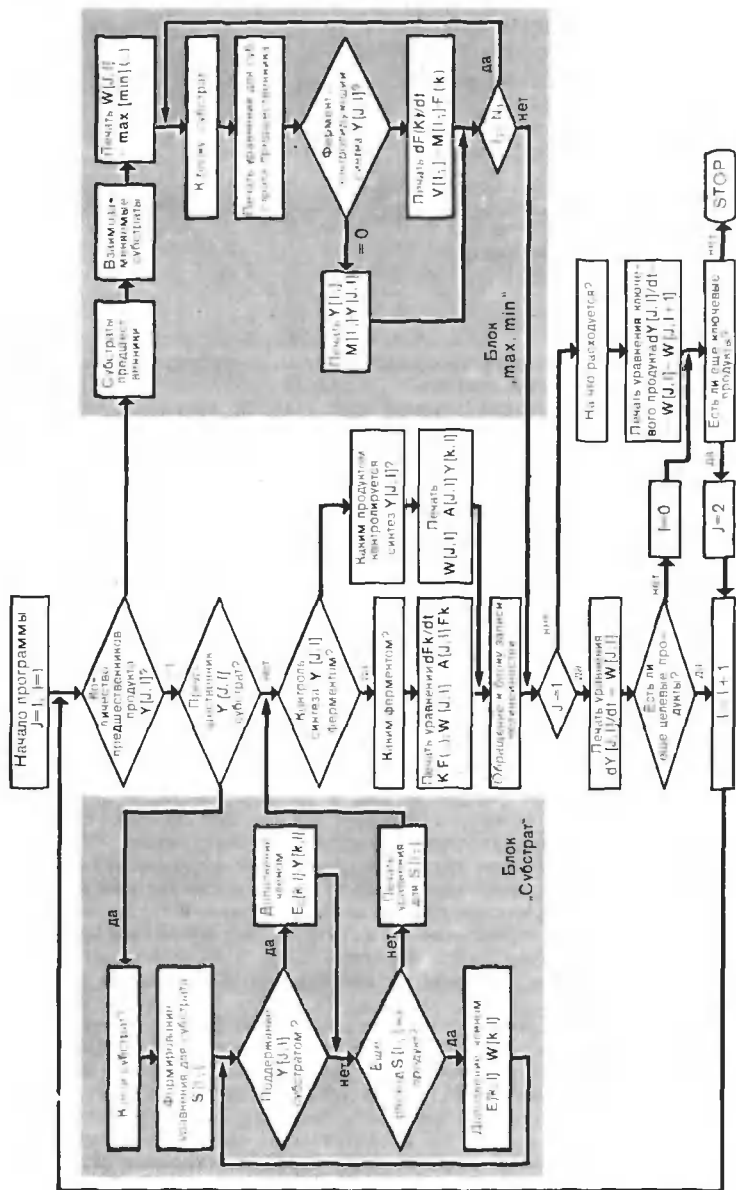
Входной информацией для диалоговой системы моделирования будут являться существенные переменные и их структурно-функциональные связи в виде структурно-функционального портрета. Сбор этой информации осуществляется в процессе диалога ЭВМ и исследователя, который построен в форме «вопрос — ответ».

Вопросы, которые задает исследователю DISM, позволяют выяснить структурные и функциональные связи каждой существенной переменной, для которых формируются уравнения динамики с другими существенными переменными.

На все вопросы DISM нужно отвечать целыми числами. При этом, если вопрос требует ответа «да» или «нет», вводится 1 или 0 соответственно. Если требуется указать продукт, то вводятся два числа, соответствующие индексам продукта через запятую, пробел или на разных строчках. В остальных случаях вводится одно число — индекс фермента или субстрата. Если требуется ввести список из нескольких элементов, то признаком конца списка является элемент с нулевыми индексами.

Распечатка системы дифференциальных уравнений модели может быть выдана как на терминал, так и на печать.

Рис. 16. Блок-схема диалоговой программы автоматического построения математических моделей процессов биосинтеза



В DISM при формулировке моделей используется следующая символика: $A(I, J)$ — функция активности фермента или удельная скорость роста продукта; $dY[J, I]/dT = W[J, I]$ — скорость изменения; $E_0[J, I]$ — коэффициент, определяющий расход субстрата на поддержание активности; $F[I]$ — концентрация фермента; $M[K]$ — активность фермента или удельная скорость роста продукта; $S[I]$ — концентрация целевых ($J = 1$) или ключевых ($J = 2$) продуктов; I — индекс продукта согласно структурно-функциональному портрету; C, D, M, N, Q с соответствующими индексами — кинетические параметры в выражениях для функции активности.

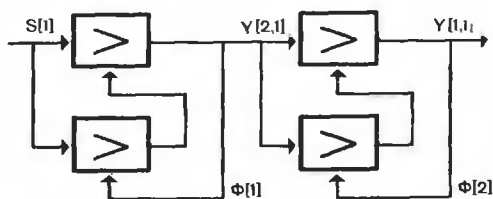


Рис. 17. Структурно-функциональный портрет процесса накопления биомассы с учетом влияния внутриклеточного компонента

Построение моделей осуществляется по начальному диалогу с исследователем и включают следующие вопросы (рис. 16):

1. Из скольких предшественников образуется продукт $Y(I, J)$?
2. Назовите субстраты-предшественники.
3. Есть ли взаимозаменяемые субстраты?
4. Расходуется ли $S(1)$ на поддержание $Y(I, J)$?
5. На синтез каких продуктов расходуется $Y(1, J)$?
6. Каким ферментом контролируется потребление $Y(1, J)$?
7. Каким продуктом контролируется синтез $Y(1, J)$?
8. Есть ли целевые продукты?
9. Каким субстратом лимитируется $A(1, J)$?
10. Степень лимитирования?
11. Каким субстратом ингибируется $A(1, J)$?
12. Степень ингибирования?

Построение математической модели динамики накопления биомассы дрожжевой популяции *Saccharomyces cerevisiae* при рассмотрении внутриклеточного компонента и с учетом изменения концентрации ферментов, контролирующих синтез биомассы ($\Phi[2]$) и ключевого продукта ($\Phi[1]$). Структурно-функциональный портрет, соответствующий данному процессу, приведен на рис. 17, где концентрация биомассы обозначена $Y[1,1]$, продукта-предшественника $Y[2,1]$ и лимитирующего субстрата $S[1]$.

Результатом работы программы автоматизированного построения математических моделей является распечатка системы дифференциальных уравнений:

$$\begin{aligned} dF[1]/dT &= K[1]*F(B*Y[1,1] - W[1,1]); \\ W[1,1] &= A[1,1]*F[1]; \\ dY[1,1]/dT &= W[1,1]; \\ W[1,1] &= A[2,1]*Y[2,1]; \\ dS[1]/dT &= -E[2,1]*W[2,1] - E_0[2,1]*Y[2,1]; \\ W[2,1] &= A[2,1]*F[2]; \\ dY[2,1]/dT &= W[2,1] - W[1,1]. \end{aligned}$$

§ 1. Принципы построения технического и математического обеспечения автоматизированных рабочих мест

В микробиологии существуют две основные задачи: во-первых, выделить из определенной экосистемы микробную популяцию и определить ее видовую принадлежность; во-вторых, осуществить культивирование микробной популяции данного вида в управляемых условиях с целью накопления биомассы или ценных продуктов метаболизма.

Для решения этих задач необходимо наличие диалоговых информационно-вычислительных систем на базе современных быстродействующих ЭВМ, оснащенных соответствующим математическим обеспечением (мини- и микро-ЭВМ, микропроцессоров).

В данном разделе электронные вычислительные машины рассматриваются как центральные элементы автоматизированных систем для биотехнологических исследований. Одна из отличительных особенностей управляющих ЭВМ заключается в том, что они взаимодействуют не с человеком-оператором, а непосредственно с физическим объектом и отображают информацию о ходе процесса. Кроме того, она не может самостоятельно выбирать темп работы и должна в реальном масштабе времени реагировать на разнообразные изменения в управляемом процессе. При культивировании микроорганизмов необходимо оптимальное регулирование основных параметров процесса. Для этого следует в эксперименте определять реальную траекторию процесса (набор физико-химических, биохимических параметров) и сравнивать ее в каждый момент времени с выбранной (расчетной), чтобы вовремя ввести необходимую коррекцию. Проведение таких расчетов вручную потребует столько времени, что результаты окажутся уже практически ненужными, а ЭВМ позво-

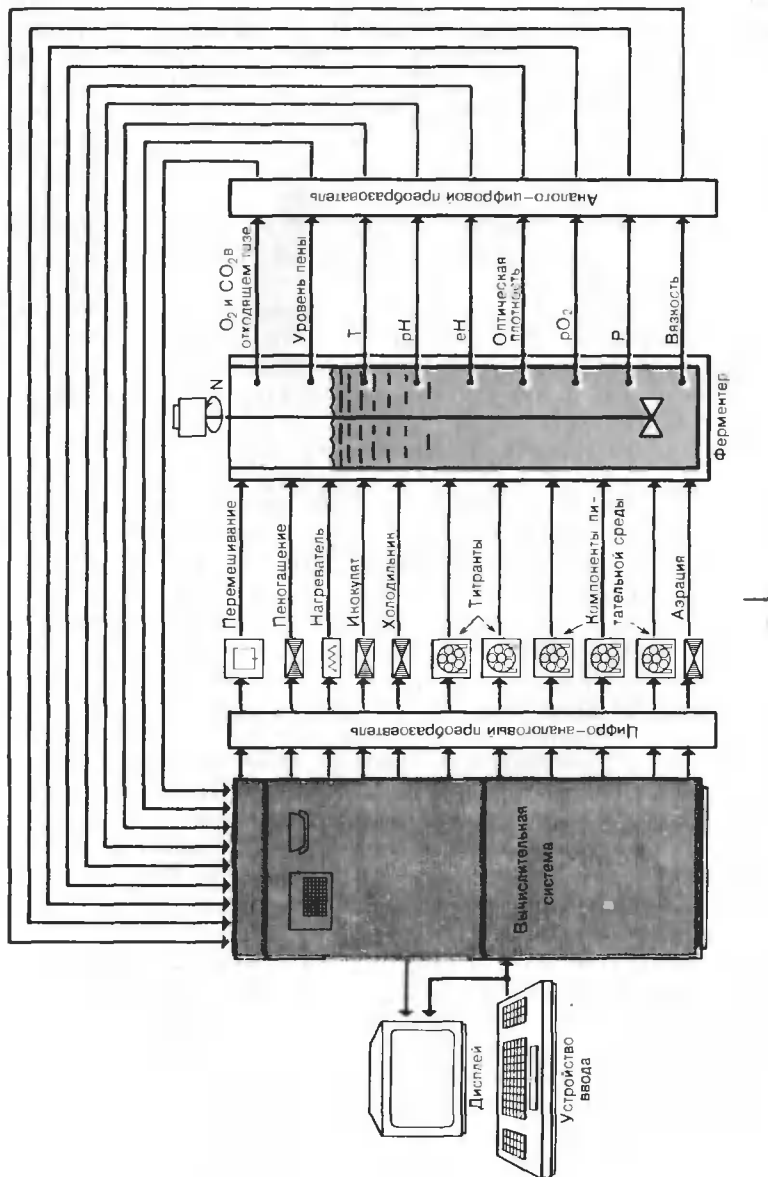


Рис. 18. Система управления процессами ферментации

ляет вычислять необходимые параметры в реальном масштабе времени.

Рассмотрим, например, систему, обеспечивающую управление процессом культивирования микроорганизмов в ферментере (рис. 18). Она состоит из исполнительных механизмов, датчиков, управляющей ЭВМ и программы, которая работает согласно трехкомпонентной модели реальной обстановки. Стратегия, согласно которой работает машинная программа, заключается в оптимальном ведении процесса. В такой системе ЭВМ, управляемая программными средствами, воспринимает информацию от датчиков об уровнях и скоростях течения различных жидкостей, температуре, давлении, кислотности в ферментере, а также о параметрах, характеризующих состояние исследуемой культуры. Она выдает команды, по которым осуществляется регулирование этих параметров с помощью исполнительных механизмов, и тем самым определяет объемы и качественные показатели конечных продуктов. Подобная система управления также может быть запрограммирована и на минимизацию энергетических затрат либо расходуемых субстратов.

В любых приложениях управляющих систем связующими звеньями между ЭВМ и процессом служат датчики и исполнительные механизмы. Как правило, датчик воспринимает аналоговую информацию, которую, прежде чем ввести в ЭВМ, следует преобразовать в цифровую форму. Это осуществляют аналого-цифровые преобразователи (АЦП). При работе с некоторыми датчиками системные программы обеспечивают периодический запрос информации от них; датчики других типов в произвольные моменты времени сами прерывают выполнение программ для выдачи информации. Система управления тем или иным процессом содержит также устройство задания временного режима — таймер (тактовый генератор), которое можно рассматривать как датчик. Исполнительный орган воздействует на процесс с помощью либо электрических, либо электромеханических средств. При регулировании температуры такой механизм может включать или выключать нагреватель и холодильник.

Взаимодействие между ЭВМ и оператором осуществляется через устройство ввода-вывода. Типичное устройство ввода — это пульт с клавиатурой. Современные вычислительные системы зачастую оснащаются дополнительными средствами ввода, например световым пером или графическим манипулятором типа «мышь», которые позволяют оператору выбрать решение путем выделения определенных элементов на экране дисплея. Экран дисплея — это устройство вывода, отображающее графическую и текстовую информацию о состоянии управляемого процесса. Еще один пример устройства вывода — звуковая или световая сигнализация, уведомляющая о том, что на определенную часть процесса следует обратить особое внимание.

Центральным звеном любой управляющей вычислительной системы является модель реально протекающего процесса. Такая

модель включает три компонента: модельное состояние, функция модификации состояний и функция предсказания. Модельное состояние содержит данные, представляющие полное описание реального процесса в каждый момент времени. Функция модификации состояний на основе информации, получаемой от датчиков, заключается в переходе от одного модельного состояния к другому. Функция предсказания (при точно заданном модельном состоянии) формирует набор машинных команд, позволяющих установить некоторые условия, требуемые для данного управляемого процесса. Перечисленные формализованные компоненты описывают замкнутую систему управления: ЭВМ получает информацию от датчиков, реализует функции модификации состояний и предсказания и выдает команды на исполнительные органы. Результаты выполнения этих команд сказываются в дальнейшем на информации, поступающей от датчиков.

Самостоятельную, не связанную с моделью, но крайне важную роль для функционирования системы играет обобщенный план. Он определяет последовательность состояний, которые должен проходить управляемый процесс. Указанный план может либо подготавливаться специалистами, либо автоматически «генерироваться» программными средствами на основе комплекса более абстрактных целей, поставленных разработчиками системы.

Проиллюстрируем систему управления процессами на том же примере установки, обеспечивающей управление процессами фер-

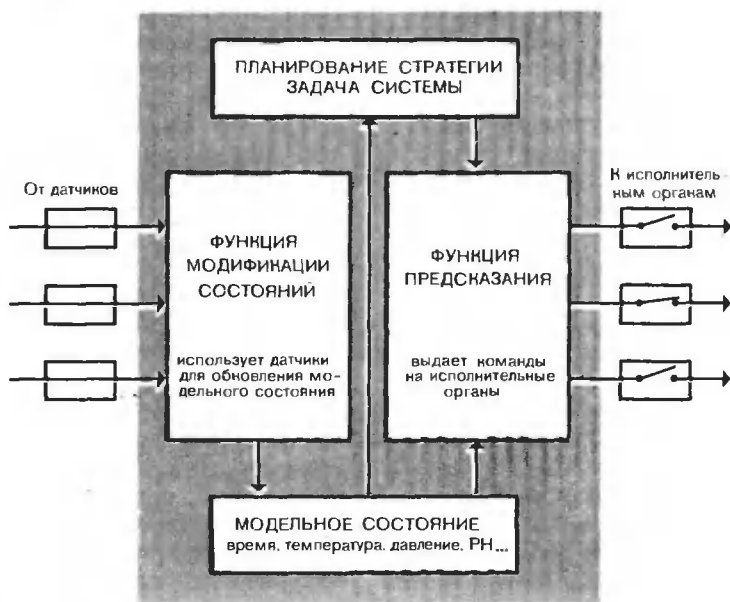


Рис. 19. Структура программного обеспечения для системы управления ферментацией

ментации (рис. 19). Модельное состояние в данном случае включает в себя значения параметров, считываемых с датчиков. Наиболее важная задача функции модификации состояний — наиболее точная оценка состояния процесса в конкретный момент времени. Функция предсказания на основе модельного состояния и стратегии ведения процесса указывает, когда следует запустить или отключить тот или иной исполнительный механизм. Обобщенный план предусматривает ведение процесса оптимальным образом, исходя из информации конечной задачи, стоимости субстратов и энергозатрат. Определение функции предсказания и выработка стратегии поведения (принятие решений) являются сложными процедурами как в программном, так и в математическом плане.

Расчет и планирование — это те задачи, которые часто приходится решать во многих случаях применения вычислительных машин; в программах управления процессами используются те же универсальные алгоритмы, которые применяются в программном обеспечении для решения других задач. Требования к системам управления процессами отличаются необходимостью повышенного быстродействия, система обязана принимать решения быстро, функционировать в «реальном времени». Важное значение для управляющих ЭВМ приобретают синхронизация, распределение времени и надежность, поскольку отказ системы приводит к безвозвратной потере информации о процессе.

На рис. 20 представлен один из способов повышения надежности системы (100%-ное резервирование важнейших компонентов). Одна вычислительная машина считается основной, вторая — дублирующей. Каждая ЭВМ принимает все входные данные, но только основная имеет выход на исполнительные органы. Дополнительная ЭВМ выполняет все вычисления, как и при управлении процессом. Если основная машина отказывает, управление исполнительными органами передается дополнительной ЭВМ. В системе также предусмотрено резервирование датчиков, исполнительных механизмов, индикаторов и устройств ввода, поскольку они должны работать так же надежно, как и ЭВМ.

Создание процессов управляемого культивирования требует наличия анализаторов состояния микробных популяций, характеризующих физико-химические, биохимические, морфологические, генетические и физиологические показатели популяции. В связи с большим объемом перерабатываемой информации анализаторы также создаются с применением ЭВМ. Ниже рассматриваются примеры применения ЭВМ в составе автоматизированных рабочих мест для биотехнологических исследований. Автоматизированные рабочие места для классификации и идентификации микроорганизмов и для управляемого культивирования являются определяющим звеном, а автоматизированные рабочие места для конструирования питательных сред, оптико-структурного машинного анализа, исследования люминесцентных свойств

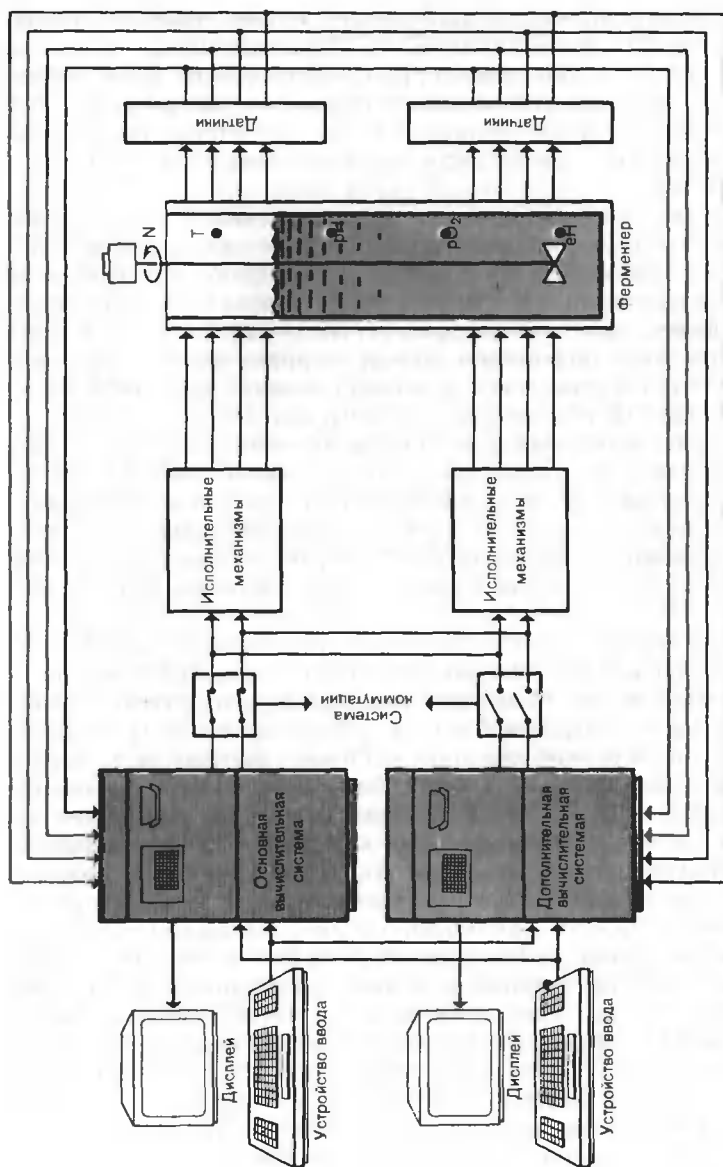


Рис. 20. Система управления процессами ферментации с резервированием

популяции должны рассматриваться как вспомогательные автоматизированные анализаторы.

Построение автоматизированных рабочих мест подчиняется определенным правилам, разработанным на основе общих принципов построения автоматизированных систем, наиболее полно сформулированных академиком В. М. Глушковым:

— *принцип системного подхода*. Применительно к автоматизированным системам этот принцип позволяет ускорить процесс выбора ЭВМ, внешних периферийных устройств, обусловить гибкость математического обеспечения для решения исследовательских задач;

— *принцип многоуровневости и иерархичности*, определяющий структурно-функциональную организацию автоматизированных рабочих мест. Использование этого принципа позволяет создать рассредоточенную структуру исследовательского комплекса, наиболее рационально распределить аппаратные и программные функции комплекса между иерархичными уровнями. Такая организация комплекса позволяет достичь высокой надежности его работы и рациональности загрузки ЭВМ;

— *принцип модульности и функциональной полноты*, заключающийся в том, что отдельные модули технического и математического обеспечения автоматизированных рабочих мест имеют функциональную самостоятельность, а их комбинация дает возможность строить функционально полные системы различной степени сложности применительно к конкретным задачам исследования;

— *принцип непрерывного развития автоматизированных рабочих мест*, позволяющий при постоянном совершенствовании отдельных технических модулей осуществлять включение принципиально новых измерительных и анализирующих устройств, способных получать информацию о более сложных и глубоких связях и изменениях объекта исследования и управления; основная структура технического обеспечения систем при этом не изменяется, а органически включает в себя новые элементы. Расширение функциональных возможностей и совершенствование математического обеспечения происходят при сохранении его основного ядра;

— *принцип новых задач*, заключающийся в том, что разрабатываемые системы должны повышать эффективность научных исследований не за счет копирования старых технических и алгоритмических решений, а за счет решения новых задач, которые раньше не решались из-за неполного сбора и обработки информации о ходе процесса;

— *принцип максимально разумной типизации*, расширяющий круг возможных заказчиков и область внедрения автоматизированных рабочих мест в новых отраслях народного хозяйства. Позволяет снизить общую стоимость разработки новых систем, сократить сроки их внедрения. Принцип предполагает быструю адаптацию их к изменению задач исследований с сохранением

основных пакетов прикладных программ математического обеспечения;

— *принцип эксплуатационной надежности*, удобства работы и безопасности обслуживающего персонала. Реализация данного принципа существенно влияет на себестоимость научных исследований, позволяет снизить непроизводительные затраты на обслуживание и ремонт автоматизированных рабочих мест, ведет к экономии и рациональному использованию сырьевых и трудовых ресурсов.

На основании изложенных принципов построения автоматизированных систем была разработана общая схема организации комплекса технических средств автоматизированных рабочих мест, приведенная на рис. 21. Данная схема состоит из четырех уровней. Первый уровень комплекса технических средств включает в себя непосредственно объект исследования, первичные датчики для снятия информации о состоянии объекта, а также средства, обеспечивающие оптимальные условия внешней среды объекта и средства воздействия на объект.

Второй уровень комплекса содержит преобразователи сигналов датчиков и анализаторов первого уровня, системы регулирования условий внешней среды объекта, средства управления измерительными системами первого уровня, преобразователи информации для обеспечения связи ЭВМ 3-го уровня с аппаратурой второго и первого уровней и средства отображения первичной информации, необходимой оператору.

Третий уровень комплекса построен на основе микро-ЭВМ типа «Электроника—60» с периферийным оборудованием, включающим устройства для осуществления диалога с оператором, накопления и регистрации информации в удобном для исследователя виде. Микро-ЭВМ 3-го уровня используется для управления аппаратурой нижних уровней: реализации драйверных программ; преобразования формата данных; первичной обработки информации, поступающей от объекта исследования; тестирования работоспособности и точности измерителей комплекса.

Верхний (четвертый) уровень комплекса предполагает использование мини-ЭВМ типа СМ—4 или «Электроника—100/25». Эти ЭВМ оснащены хорошо развитыми периферийными средствами, имеющими большой объем оперативной и долговременной памяти. К функциям верхнего уровня целесообразно отнести этапы деятельности исследователя в процессе подготовки эксперимента (планирование опытов, построение моделей исследуемых объектов), а непосредственно в ходе эксперимента — организацию по выбранным алгоритмам оптимального управления ходом изучаемых процессов. Возможности ЭВМ этого уровня в зависимости от решаемой задачи позволяют подключать к ЭВМ несколько трехуровневых комплексов.

Важной проблемой построения автоматизированных рабочих мест является рациональное разделение функций между аппаратной и программной частями комплекса. При выборе того или

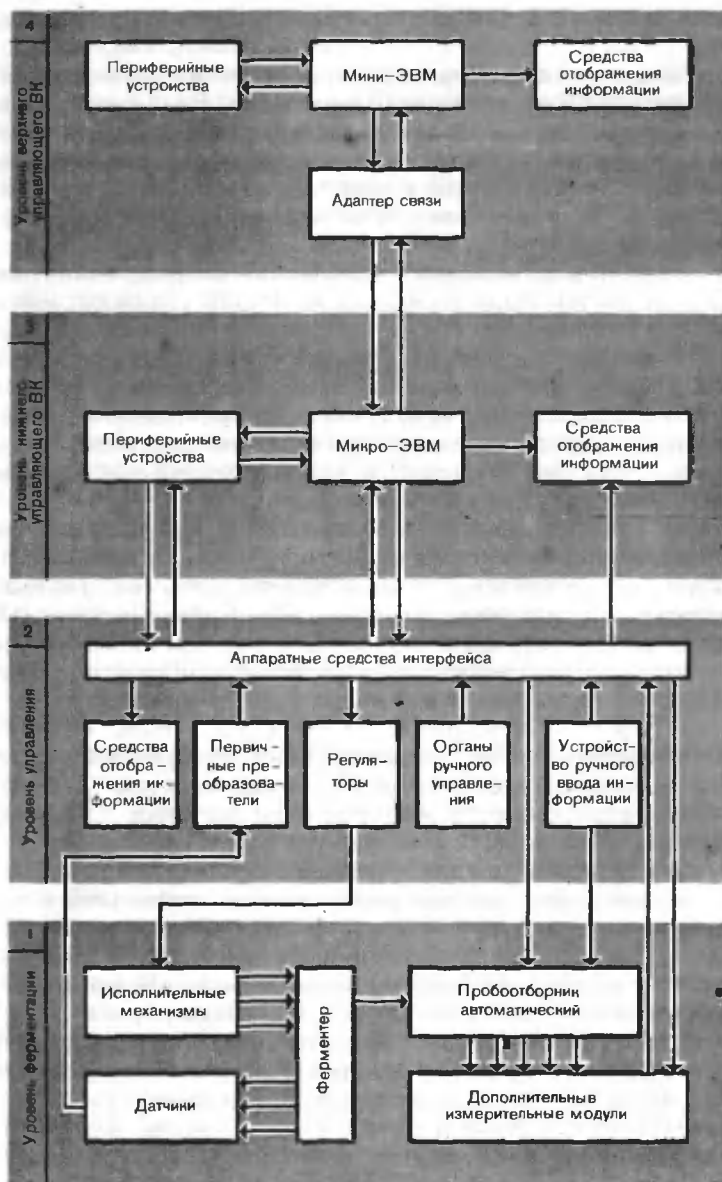


Рис. 21. Схема автоматизированной биотехнологической системы

инного варианта необходимо учитывать, что чрезмерная централизация управления приводит к снижению быстродействия всей системы, определяемому конечными возможностями ЭВМ верхнего уровня. Поэтому для повышения быстродействия аппаратной части автоматизированных рабочих мест и освобождения

управляющей ЭВМ от выполнения рутинных операций целесообразно использовать в системе распределенное управление.

Наиболее целесообразным подходом к разработке математического обеспечения автоматизированных рабочих мест является создание многофункциональной модульной структуры специализированного обеспечения, легко адаптируемой к различным комплексам технических средств. Она обеспечивает программную независимость отдельных блоков системы, решающих разные подзадачи. В основу разработки математического обеспечения автоматизированных рабочих мест были положены следующие принципы:

- система математического обеспечения должна представлять собой совокупность функционально независимых модулей;

- структура системы может меняться в зависимости от решаемой исследователем задачи или типа используемого комплекса технических средств;

- связь модулей между собой осуществляется только на информационном уровне.

Модули должны быть написаны на языках разного уровня (Ассемблер, PASCAL, FORTRAN, BASIC) в зависимости от их функционального назначения: проблемно-ориентированные, машинно-ориентированные, драйверы связи с аппаратурой нижнего уровня. В математическом обеспечении ЭВМ 3-го уровня используют в основном машинно-ориентированные языки типа Ассемблер.

§ 2. Автоматизированное рабочее место «Электрофорез» в таксономических исследованиях микроорганизмов

Назначение и область применения. Зональный электрофорез наряду с хроматографией является наиболее точным и доступным методом разделения макромолекул в биологических исследованиях. Широкое распространение получили многочисленные варианты зонального электрофореза, характер которых определяется применением различных гомогенных и инертных носителей.

Набор белковых фракций, разделенных при электрофорезе, называется «электрофореграммой», как синонимы применяются термины «протеинограмма», «белковый спектр»; электрофореграммы после двумерного электрофореза обозначают как «белковые карты». С внедрением в микробиологические исследования новых модификаций зонального электрофореза, в частности в крахмальном и полиакриламидном геле, создалась возможность широкого изучения белков, свободных и связанных с субклеточными структурами бактерий разных систематических групп.

Особенно эффективны электрофоретические методы исследования биополимеров с использованием количественной оценки состава электрофоретических спектров белков и их комплексов с помощью денситометров. В настоящее время существует достаточно обширный ассортимент денситометров, в состав которых

входят как простейшие денситометрические преобразователи, позволяющие получать сканограмму (денситограмму), так и автоматические денситометры, с помощью вычислительных устройств которых количественно оценивается состав электрофоретических спектров. Выбор типа денситометра для количественной оценки электрофореграмм зависит от количества образцов, получаемых в ходе эксперимента, а также числом и четкостью разделенных на гель-носителе фракций веществ. Например, при определении чистоты и однородности белковых препаратов, которые характеризуются небольшим количеством электрофореграмм и малым числом достаточно четко разделенных фракций на гель-носителе, целесообразно применять простейшие денситометры.

Автоматические денситометры используются при таксономическом исследовании микроорганизмов (с использованием электрофоретических методов анализа), которые характеризуются большим объемом информации, требующей быстрой и точной интерпретации. Достоверность количественной оценки электрофореграмм, получаемой с помощью автоматических денситометров, определяется «интеллектуальными способностями» вычислительной системы, сопряженной с анализатором. Роль вычислительных устройств в системах обработки могут играть различные варианты интеграторов, микропроцессоры и ЭВМ.

Наиболее гибким, обладающим широкими возможностями при количественной обработке электрофоретических спектров является такой комплекс аппаратуры, который образует с денситометром многоуровневую вычислительную систему. В свою очередь многоуровневая система «денситометр—ЭВМ» с соответствующим периферийным оборудованием и программным обеспечением дает возможность организовать автоматизированное рабочее место (рис. 22, см. цв. вклейку), позволяющее исследователю использовать различные варианты алгоритмов для получения количественной оценки состава электрофоретических спектров и их комплексов. Создание комплекса технических средств и математического обеспечения автоматизированного рабочего места (АРМа) для обработки электрофореграмм подразумевает реализацию следующих функциональных возможностей вычислительной системы:

- обработку данных, включая прием, сжатие и преобразование данных;
- управление устройствами, входящими в состав комплекса технических средств АРМа;
- взаимодействие исследователя с системой;
- интерпретацию результатов.

Прием данных относится к этапу обработки, при этом аналоговый сигнал, поступающий от аналитического прибора (в случае АРМа «Электрофорез» от денситометрического преобразователя), преобразуется в цифровую форму и передается в распоряжение драйверной программы. Процесс сжатия данных

состоит в извлечении полезной информации из массива введенных данных. Под преобразованием данных понимается их обработка после процедуры сжатия до результатов, имеющих значение для исследователя (например, получение численных значений содержания вещества во фракциях, значений относительной электрофоретической подвижности, вычисление коэффициентов подобия). Интерпретация может заключаться в сравнении полученных результатов с ранее известными данными.

Структура комплекса технических средств, обеспечивающая функции АРМа для обработки электрофоретических спектров, приведена на рис. 23. В состав АРМа включены: сканатор — устройство съема информации с гелевой подложки (1-й уровень); микропроцессорное вычислительно-управляющее устройство, обеспечивающее функции автоматического денситометра (2-й уровень); многоуровневая вычислительная система, включающая комплекс микро-ЭВМ «Электроника—60» и мини-ЭВМ «Электроника—100/25» (3-й и 4-й уровни), которая реализует «гибкие» алгоритмы обработки.

Исходным материалом при разработке математического обеспечения АРМа «Электрофорез» является денситограмма, которая формируется на первом и втором уровнях АРМа и имеет вид многоэкстремальной кривой. Проблеме создания надежных алгоритмов и программ для обработки экспериментальной информации, имеющей вид многоэкстремальных кривых, посвящено достаточное количество работ. Однако несмотря на существующее многообразие алгоритмов и соответствующих им прикладных пакетов программ для обработки экспериментальных данных, носящих характер многоэкстремальных кривых, в настоящее время можно выделить два основных подхода, которые используются разработчиками при создании математического обеспечения: 1) эвристический (или логический), который моделирует логику исследователя при анализе экспериментальных данных; 2) статистический, который позволяет выделить из экспериментальных данных информацию, не заметную для исследователя.

Эвристический подход в значительной мере зависит от накопленного исследователем опыта при оценке экспериментальной информации. К сожалению, правильная интерпретация многоэкстремальных кривых — это большое искусство и не подчиняется каким-либо общим правилам, что создает определенные трудности алгоритмизации процесса обработки. Поэтому задача моделирования на ЭВМ при обработке многоэкстремальных кривых с учетом трудностей, с которыми исследователю приходится встречаться в процессе анализа, с одной стороны, дает широкие возможности разработки для различных вариантов алгоритмов, а с другой — не позволяет создать универсальный алгоритм. Основной проблемой постулирования этих алгоритмов является адекватное выделение границ пиков в случае их наложения и присутствия «плечей». Существенна также задача отсева «ложных» пиков при малых уровнях сигналов и наличии широко-

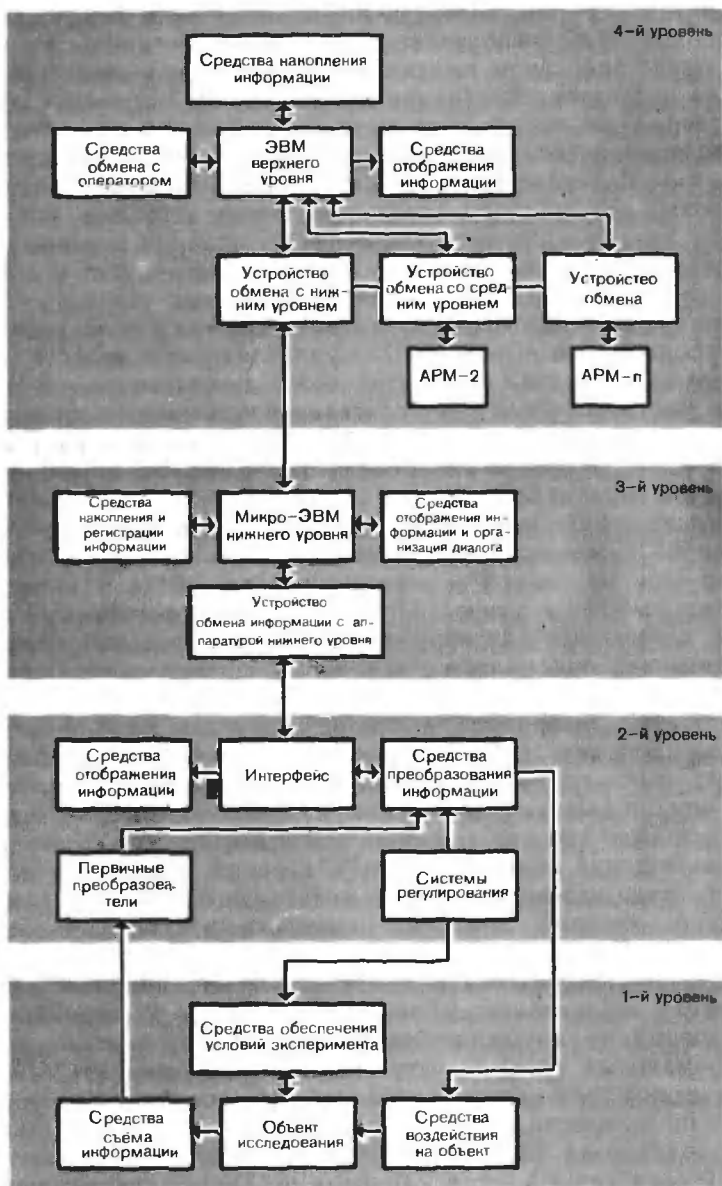


Рис. 23. Общая схема организации комплекса технических средств автоматизированных рабочих мест для исследований в области биотехнологии

полосного шума. Наибольшие успехи в создании алгоритмов и программ математического обеспечения для обработки многоэкстремальных кривых достигнуты в области физического (ЯМР- и ЭПР-спектрограмм) и химического (хроматограмм) экспери-

ментов. Они могут быть реализованы на ЭВМ различных серий и поколений «Электроника—100», СМ—1 и СМ—2, СМ—3 и СМ—4, ЕС—1010 и ЕС—1033 и др. Как правило, подобное программное обеспечение ориентировано на решение узкого класса задач, что существенно ограничивает область применения разработанных пакетов программ.

В настоящее время намечается тенденция к разработке алгоритмов, базирующихся на интерактивном режиме анализа кривых с использованием экспериментатором «интеллектуальных» терминалов (например, графических дисплеев со световым пером или яркостной меткой). Такой подход позволяет создать более надежные алгоритмы выделения информативных параметров на фоне различного рода помех. На основе этого подхода возможно разработать алгоритм анализа, с помощью которого осуществляется скользящий машинный поиск всех экстремумов на кривой без вмешательства человека, а затем на основе интерактивного режима исследователь корректирует найденные координаты границ пиков, производит отсев артефактов.

Скользящий машинный поиск экстремумов обычно обеспечивается с помощью алгоритмов, основанных на детерминированных методах, в которых для определения характерных точек пика используются одна или две текущие ординаты сигнала. Обнаружение пика производится по значениям отклонения или производной. Алгоритм критичен к шумам в сигнале и требует обязательной фильтрации высокочастотных составляющих. Фильтрация шумов обычно выполняется с помощью линейных фильтров, размер окон которых является функцией времени. Для разделения перекрывающихся пиков некоторыми разработчиками применяется метод наименьших квадратов.

Рассмотренные алгоритмы относятся к разряду так называемых «жестких» алгоритмов, в режиме работы которых не предусматривается вмешательство человека в процесс машинного счета. Однако появление особых ограничений в алгоритмах для разделения перекрывающихся пиков показывает необходимость привлечения исследователя для оценки ситуации, складывающейся в процессе машинного анализа. При этом создаются предпосылки для развития и создания более «гибких» алгоритмов анализа кривых, которые, базируясь на эвристическом подходе, сочетают вычислительные возможности ЭВМ с опытом исследователя при оценке различного рода артефактных ситуаций. Это становится возможным лишь в том случае, когда в вычислительной системе имеются терминальные средства, обеспечивающие интерактивный режим работы «человек—ЭВМ».

В последнее время намечается тенденция к совмещению статистических и эвристических алгоритмов для анализа многоэкстремальных кривых. На основе этого подхода было создано математическое обеспечение автоматического анализа денситограмм. Если число пиков невелико ($N \sim 7$), используется математическое обеспечение, реализующее эвристический подход на базе

интерактивного режима обработки. Для денситограмм с большим числом пиков ($N \sim 25$) применяется статистический подход.

На рис. 24 приведена структурная схема математического обеспечения и показана связь между его программными модулями, осуществляющими реализацию эвристического и статистического подходов автоматического анализа денситограмм. Совокупность программных модулей (блоки 1, 2, 3) составляет ядро системного программного обеспечения АРМа и позволяет решить следующие задачи:

- ввод с АЦП цифровых значений денситограмм;
- организацию массивов цифровых значений оптической плотности в ОЗУ микропроцессорного устройства;
- вывод через ЦАП на экран электронно-лучевой трубки изображения многоэкстремальной кривой;
- регенерацию изображения на экране ЭЛТ денситометрической реализации и базисной линии;
- ввод координаты яркостной метки в ОЗУ ЭВМ в режиме прерывания;
- вывод через ЦАП на планшетный самописец графиков в масштабе, задаваемом оператором.

В состав проблемно-ориентированного обеспечения АРМа были включены рабочие программы для решения следующих задач:

- определение координат границ пиков на денситограмме с помощью «жесткого» и интерактивного режима (блоки 5, 3);
- вычисление содержания вещества (в процентах) во фракциях (блок 6);
- вычисление R_f -параметра (относительная электрофоретическая подвижность фракций) (блок 7);
- сравнительный анализ денситограмм по параметру R_f и вычисление коэффициентов подобия (блок 7 и 8.3);
- вычисление авто- и взаимной функции корреляции денситограмм (блоки 4 и 8.1).

Такая организация структуры технического и математического обеспечения АРМа «Электрофорез» позволяет наиболее полно удовлетворить потребности исследователей-микробиологов при проведении количественных сопоставлений белковых спектров.

Результаты применения АРМ «Электрофорез» в таксономических исследованиях. Разработка классификационных схем микроорганизмов долгое время основывалась главным образом на культурально-биохимических признаках, оцениваемых качественно. В последнее время наблюдается тенденция к комплексному использованию различных методов при таксономических исследованиях. Большой интерес среди биохимических критериев представляет разностороннее изучение состава и функциональной значимости белковых спектров бактериальных клеток.

При сравнительном изучении белков бактерий исследователи активно используют методы гель-электрофореза.

Данные о таксономической ценности электрофоретических спектров бактериальных белков стали накапливаться с начала 60-х годов. Основные работы выполнялись на так называемых «суммарных растворимых белках», составляющих лишь некоторую, обезличенную часть белкового пула бактерий. Недостаточность таких данных для суждения о таксономическом статусе культур отмечал А. Н. Белозерский с соавторами, подчеркивая необходимость комплексного изучения белков, в том числе и находящихся в клетке в связанном состоянии.

Немногочисленные в настоящее время работы по изучению спектров рибосомных белков показывают, что они в основном значимы для таксонов более высокого ранга (род, семейство, порядок). Дальнейшее накопление данных представляет несомненную научную ценность в сравнительно-физиологическом исследовании белковых систем бактериальной клетки. Мембранные белковые спектры в большинстве случаев отражают видоспецифические особенности и могут быть использованы в сравнительных и таксономических исследованиях микроорганизмов. Возможность штаммового типирования (маркирования) стафилококков по спектру внеклеточных белков представляет интерес для эпидемиологии.

Доминирующее использование в комплексных исследованиях белковых систем микробной клетки ручных методов сопоставления электрофоретических спектров значительно затрудняет проведение сравнительного анализа больших групп микроорганизмов. Автоматизированный анализ электрофореграмм возможен с помощью ЭВМ, причем использование внешних накопительных устройств 3-го и 4-го уровней автоматизированного рабочего места (НМД и НМЛ) позволяет организовать банки данных электрофоретических спектров. Применение ЭВМ для обработки и сопоставления электрофоретических спектров по параметру R_f было показано на примере автоматического анализа фотографий белковых спектров стафилококков. Дальнейшее развитие этого направления позволило разработать анализатор электрофореграмм, осуществить его «привязку» к многоуровневой вычислительной системе и апробировать несколько вариантов алгоритмов для автоматического сопоставления денситограмм электрофоретических спектров.

Отличительной особенностью автоматизированного рабочего места, представленного на рис. 22, является возможность получения двух вариантов количественной оценки степени близости сопоставляемых денситограмм. Первый вариант основан на использовании коэффициентов подобия. Достоверность автоматического сопоставления этих коэффициентов определяется надежностью работы алгоритма поиска информативных пиков (см. рис. 24, блок 5), позволяющего отыскать на многоэкстремальной кривой «истинные» пики и отсеять «ложные».

Во втором варианте используется метод корреляционного анализа, включающего нахождение корреляционной и автокор-

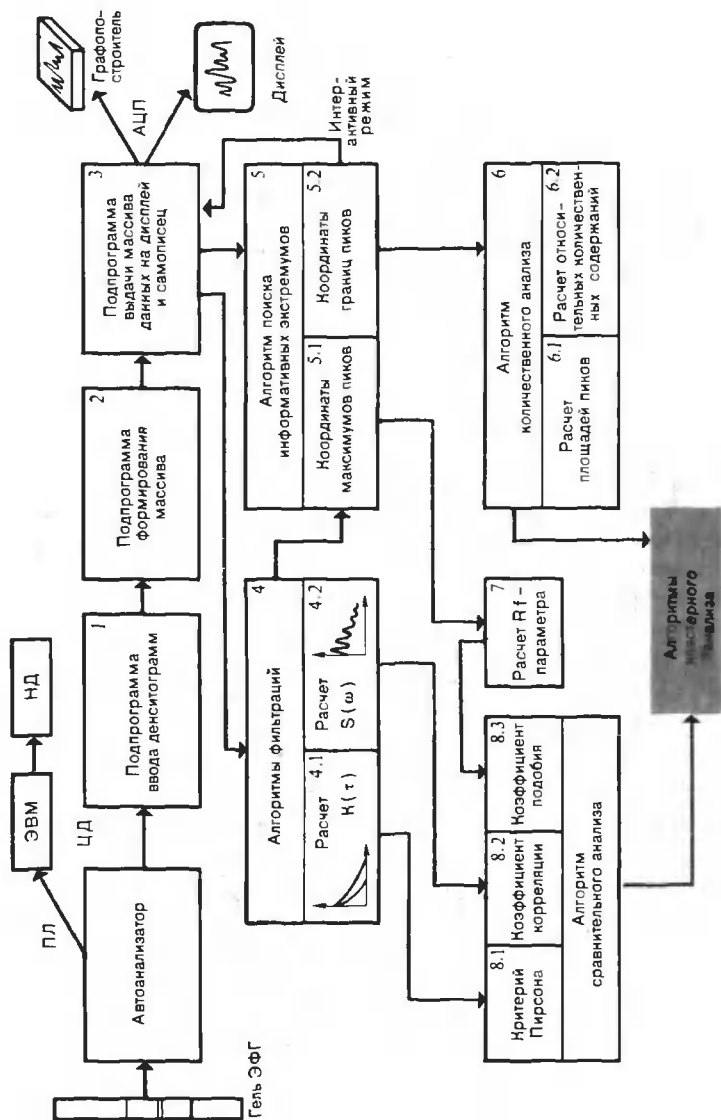
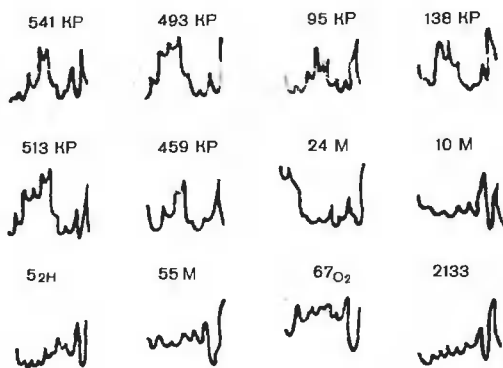
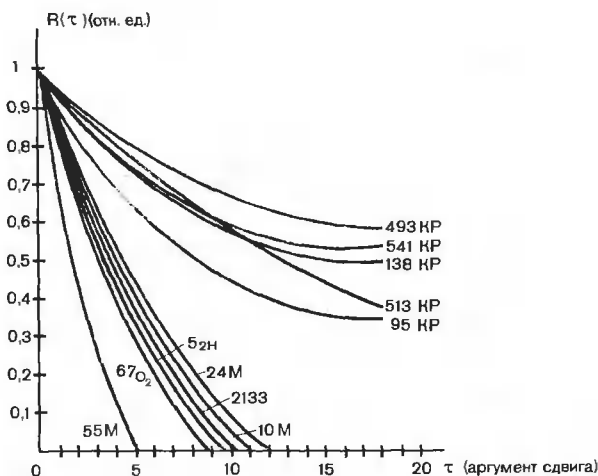


Рис. 24. Структурная схема математического обеспечения автоматического анализа денситограмм



а



б

Рис. 25. Пример использования АРМа «Электрофорез» для анализа мембранных белков:

а — денситограммы спектров мембранных белков; б — результаты автокорреляционной обработки денситограмм

реляционной функции. В этом случае денситограмма рассматривается как набор случайных функций $x_1(t)$, $x_2(t)$, ..., $x_n(t)$; определяются их вероятностные характеристики, такие, как центральные моменты первого и второго порядка: математическое ожидание $m(t) = M[x(t)]$; корреляционная функция $R(\tau) = R(t_1, t_2) = \mu_0(t_1, t_2) = M[(x(t_1) - m(t_1))[x(t_2) - m(t_2)]]$. Она оценивается по дискретному аналогу формулы

$$R(\tau) = \frac{1}{R(0)(T-\tau)} \int_0^{T-\tau} [x(t) - m][x(T+u) - m] dt.$$

Автокорреляционная функция, как известно, характеризует статистическую связь последующих и предыдущих значений случайной функции, иными словами, «степень случайности» рассматриваемого процесса. Чем быстрее убывает корреляционная функция при возрастании t , тем быстрее изменяется случайная функция, тем слабее связь между ее последующими и предыдущими значениями. Если же корреляционная функция с возрастанием t убывает медленно, это означает, что последующие и предыдущие значения тесно связаны и реализации случайной функции изменяются относительно медленно. Корреляционная функция какого-либо процесса позволяет судить о наличии в этом процессе периодических составляющих. В процессе, не содержащем периодических составляющих, корреляционная функция имеет вид экспоненциальной кривой.

Значения коэффициентов автокорреляционной функции денситограмм были получены с помощью программы, реализующей алгоритм фильтрации высокочастотных составляющих (рис. 24, блок 4). Метод автокорреляционного анализа был апробирован при составлении белковых спектров стафилококков. На рис. 25, а представлена совокупность денситограмм спектров мембранных белков, у которых была вычислена автокорреляционная функция. Получение представленной формы документа обеспечивается программным модулем АРМа (2-й уровень, блок 3, рис. 24), что дает возможность выводить из ОЗУ ЭВМ на планшетный самописец информацию о белковом спектре в виде графика. Такая форма документа успешно использовалась для качественного сопоставления денситограмм, в результате чего стафилококки можно было разделить по спектрам мембранных белков (соответствующими их видовой принадлежности) в условиях «защумленности» денситограмм (рис. 25, б).

Разработанное автоматизированное рабочее место может использоваться не только в таксономических исследованиях, но и для решения ряда других задач физико-химической биологии и биотехнологии.

§ 3. Автоматизированные рабочие места для управляемого культивирования микроорганизмов

В связи с возрастанием роли биотехнологических процессов в народном хозяйстве большое внимание уделяется созданию отечественных автоматизированных биотехнологических систем управляемого культивирования микроорганизмов на единой технологической основе, имеющих различную степень автоматизации и сложности.

Наличие ЭВМ в автоматизированных биотехнологических системах позволяет осуществлять более точный и более полный сбор информации о процессе с помощью различных датчиков и анализаторов, на основе экспериментальных данных строить математическое описание микробиологического процесса. Поиск

оптимальных режимов управления процессами по математическим моделям существенно сокращает время на разработку оптимальных режимов культивирования и удешевляет их реализацию.

За рубежом выпускается многочисленный набор установок для культивирования микробов. Основными поставщиками ферментационного оборудования являются фирмы «ЛКБ» (Швеция), «Нью-Брансвик» (США), «Марубиши» (Япония). Широко развернуто производство аналогичных установок в Англии, Франции, ФРГ и Швейцарии.

Развитие систем ферментации направлено на увеличение числа измеряемых и регулируемых параметров, миниатюризацию блоков управления и создание комплексов ЭВМ—ферментер. Эти комплексы способны не только поддерживать условия процесса, но и менять его параметры по заданным программам. Например, система «Ультраферм—1601» (фирмы «ЛКБ», Швеция) управляет параметрами процесса культивирования микроорганизмов по заранее заданным жестким программам, однако это управление не всегда оказывается эффективным. Поэтому наряду с программно-временным управлением используется адаптивное, основанное на применении математической модели процесса.

В Советском Союзе разработаны такие автоматизированные системы для управляемого культивирования микроорганизмов, как «Альфа—60» (Институт биохимии и физиологии микроорганизмов АН СССР, г. Пушкино), «ФС» (Институт микробиологии им. А. Кирхенштейна АН Латвийской ССР, г. Рига), «Автоферм» (Научно-исследовательский центр биоавтоматики, г. Горький) (рис. 26, см. цв. вклейку), «Биотрон» (Казанский химико-технологический институт).

На рис. 27 приведена схема автоматизированного рабочего места «Автоферм», предназначенного для решения исследовательских биотехнологических задач в области управляемого культивирования микроорганизмов с использованием ЭВМ как в режиме советчика (off-line), так и в режиме управления (on-line). Автоматизированное место «Автоферм» отличается от ранее созданных отечественных и зарубежных аналогов блочно-модульным набором дополнительных измерительных устройств (модули измерения концентрации биомассы, средних размеров клеток, флуоресценции и хемилюминесценции). Дополнительные измерительные устройства работают как в автономном режиме, так и в комплексе с ЭВМ (рис. 28, см. цв. вклейку). Связь всех модулей с ЭВМ «Электроника—60» осуществляется через цифровой блок управления. В отличие от стандартных датчиков, измеряющих физико-химические характеристики культуральной суспензии, дополнительные измерительные модули позволяют получать информацию о физиологическом состоянии культуры микроорганизмов и использовать ее для управления биотехнологическим процессом.

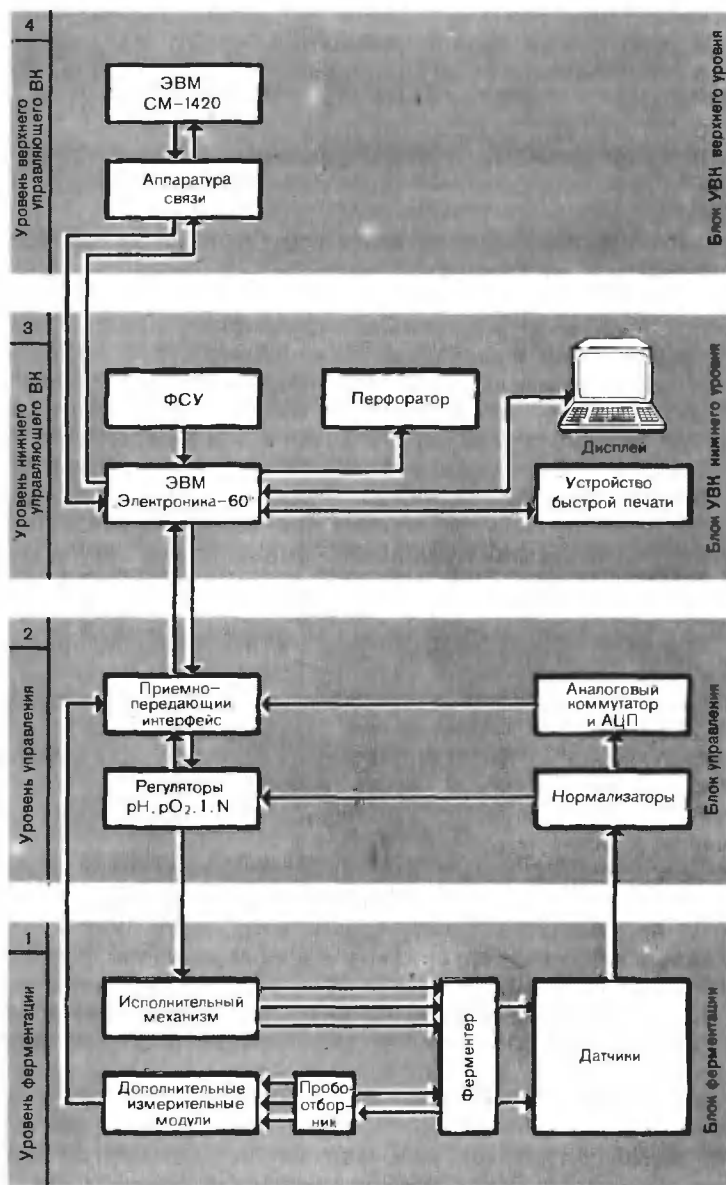


Рис. 27. Структура системы управляемого культивирования «Авто-ферм»

Математическое обеспечение разработано для двух уровней управления; программы верхнего уровня позволяют на основе методов системного анализа строить математические модели, проводить их параметрическую идентификацию, проверять адекватность, а также осуществлять поиск оптимальных режимов

управления (рис. 29, 30, 31; см. цв. вклейку); программы обеспечения текущего эксперимента (нижний уровень) позволяют осуществлять сбор и первичную обработку информации, передачу управляющих воздействий, ведение текущей и итоговой документации (рис. 32, см. цв. вклейку).

Несмотря на обилие математических моделей биотехнологических процессов микробиологического синтеза, не существует и, по-видимому, не может существовать универсальной модели ввиду необычайной сложности и многообразия жизнедеятельности микроорганизмов. Однако можно алгоритмизировать процесс построения моделей и соответственно автоматизировать его. Автоматизированное рабочее место «Автоферм—1» оснащено диалоговой системой моделирования (см. рис. 30, 31), позволяющей существенно сократить время выбора структуры математической модели (пример использования диалоговой системы моделирования в режиме имитации приведен в гл. 2).

После построения структуры математической модели важнейшим этапом является ее параметрическая идентификация. Определение постоянных значений параметров математической модели осуществляется минимизацией функции невязки, характеризующей меру отклонения теоретических значений переменных процесса от экспериментальных:

$$q(A_1, A_2, \dots, A_m) = \frac{1}{N-m} \sum_{i=1}^N (Y_i - Y_i^{\text{эк}})^2 \alpha_i,$$

где $A_1, A_2, \dots, A_m$ — постоянные коэффициенты модели; $Y_i^{\text{эк}}$ — экспериментальные значения переменных процесса; Y_i — соответствующие теоретические значения, вычисляемые по модели; α_i — весовые коэффициенты; N — число экспериментальных точек; m — число постоянных коэффициентов модели.

Сведение задачи идентификации математической модели к задаче математического программирования — минимизации функции невязки — имеет целью ее упрощение и представление в виде известной ранее задачи с хорошо разработанными методами решения. Минимизацию функции многих переменных можно осуществить с помощью большого числа методов, которые подразделяются на градиентные, использующие производные первого порядка, например метод наискорейшего спуска; методы, использующие производные второго порядка, например методы Ньютона; методы прямого поиска, позволяющие находить минимум функции нескольких переменных без вычисления производных, например метод конфигураций, методы случайного поиска.

Несмотря на разработанность этих методов, они всегда нуждаются в неформальной процедуре «доводки» под конкретную задачу. Это можно реализовать только в диалоге исследователь — ЭВМ с использованием диалоговой системы идентификации биотехнологических процессов микробиологического синтеза, которая включена в систему «Автоферм—1». Подобная диалоговая система позволяет обрабатывать экспериментальные данные,

задавать начальные значения коэффициентов модели, критерий идентификации, определенное число итераций поиска и выбирать его метод. Во время проведения расчетов на дисплей выводятся промежуточные результаты. После окончания поиска выбранным методом ЭВМ запрашивает исследователя, нужно ли продолжить идентификацию и каким методом, из новой начальной точки или из только что найденной. Таким образом, биотехнолог-исследователь имеет возможность неформально направлять ход процесса идентификации, оперативно подключать любой метод поиска минимума функции многих переменных из имеющихся в библиотеке стандартизированных методов.

В результате решения задачи параметрической идентификации модели исследователь получает такие значения коэффициентов модели $A_1, A_2, \dots, A_m$, которые обеспечивают описание с заданной точностью экспериментальных данных.

Следующим этапом работы с математической моделью является проверка ее адекватности. Простейшим тестом на адекватность могут служить данные периодического культивирования микроорганизмов, проведенного при новых начальных значениях концентраций биомассы, питательных субстратов и др. Система «Автоферм—1» оснащена программой проверки адекватности математических моделей путем сравнения теоретических и экспериментальных данных, полученных в новых условиях. В качестве критерия адекватности служит предельно допустимое отклонение переменных. Если отклонение будет меньше предельного, то модель признается адекватной в области параметров, отражающих новые условия проверочного эксперимента. В противном случае исследователь должен изменить критерий адекватности, например весовые коэффициенты, а также осуществить идентификацию модели заново. Если же многократная идентификация не приводит к получению адекватной модели, исследователь передает управление из диалоговой системы «Проверка адекватности модели» системе «Модель общего вида» для построения модели новой структуры и повторения всей процедуры заново.

Как уже отмечалось, исследователь, получив адекватную математическую модель процесса, приобретает хороший инструмент для его оптимизации.

Система «Автоферм—1» оснащена программным обеспечением, позволяющим рассчитывать оптимальные режимы дробных добавок питательных субстратов. Причем, оптимальные режимы определяются в трех классах функций: класс линейных функций; класс экспоненциальных функций; класс ступенчатых функций.

Полученные режимы оптимального управления биотехнологическими процессами микробиологического синтеза реализуются с помощью средств математического обеспечения текущего эксперимента.

Блок-схема этого обеспечения включает в себя девять основных модулей: «Подготовка», «Ввод», «Предварительная обработка», «Первичная обработка», «Управление», «Диалог», «Мо-

дель», «Документ», «Часы», которые связаны между собой с помощью программы «Диспетчер». Работа начинается с диалога, в ходе которого заносятся первичные данные о состоянии математического обеспечения текущего эксперимента и объекта управления. В конце этого диалога все введенные параметры передаются в соответствующие модули, начальные значения уставок поступают в блок управления и включается таймер (модуль «Часы»). Этот модуль выдает сигналы на опрос датчиков. Данные, поступающие в ЭВМ от датчиков через блок управления, проходят предварительную обработку (перекодировку, сглаживание и т. п.) и передаются в модуль «Первичная обработка», где вычисляются косвенные параметры процесса (например, удельная скорость, дыхательный коэффициент и т. д.), прямое измерение которых невозможно. Результаты передаются в модуль «Модель», где осуществляется управление по простейшим моделям, либо в систему математического обеспечения моделирования, где по ним производится уточнение постоянных коэффициентов модели и, следовательно, управляющих параметров. В соответствии с полученными данными параметры эксперимента корректируются путем изменения уставок в блоке управления.

Окончание эксперимента определяется по одному из трех условий: достижению необходимой плотности культуры; временно́му ограничению экспериментов; уменьшению скорости роста культуры до критической, что свидетельствует о переходе культуры в стационарную фазу. По окончании эксперимента на печать выдается его протокол. Предусмотрено вмешательство оператора в ход эксперимента с пульта ЭВМ. Оператор может в диалоговом режиме опрашивать датчики, изменять уставки в блоке управления, менять стратегию и т. п. В математическом обеспечении текущего эксперимента предусмотрена иерархичность, вследствие которой основную роль в автоматическом режиме играет модуль «Модель», устанавливающий связь между параметрами, информация о которых поставляется модулями «Первичная обработка», «Предварительная обработка», «Ввод» и управляющими воздействиями. Наивысший исполнительный приоритет отведен модулю «Диалог», в работе с которым оператор может взять управление процессом на себя, заменив тем самым функции модуля «Модель».

Как показала практика, разработанное математическое обеспечение текущего эксперимента «Автоферм—1» позволяет эффективно осуществлять управление культивированием микроорганизмов в условиях лабораторных экспериментов.

Рассмотрим некоторые примеры применения автоматизированного рабочего места «Автоферм» в учебно-исследовательской практике.

Пример 1. Организовать дробную добавку глюкозы в зависимости от значения рН в процессе культивирования *E. coli* М—17.

Известно, что после периода лаг-фазы в процессе культивирования рН не должно превышать критического значения. Следовательно, когда рН больше зна-

чения критерия, необходимо добавить определенное количество глюкозы. Для организации подачи глюкозы следует написать программу пользователя на языке QUASIC в соответствии с определенными правилами, указанными в руководстве по применению автоматизированного рабочего места «Автоферм». Алгоритм, по которому будет написана программа, выглядит следующим образом. После окончания периода лаг-фазы ЭВМ должна постоянно сравнивать pH с критерием. При значении pH, большем критерия, ЭВМ формирует команды блоку управления ферментацией для подачи необходимого количества глюкозы. После добавки глюкозы ЭВМ некоторое время не контролирует pH. Это время назовем периодом адаптации. Окончание периода лаг-фазы, критериальное значение pH, требуемое количество подаваемой глюкозы определяются экспериментатором в ходе опыта.

Обозначим переменные: VI — общий объем поданной глюкозы; V — объем глюкозы, необходимой для подачи в течение определенного времени; FD1 — значения pH; TR1 — счетчик секунд; TR2 — счетчик минут; SH = 0 — переменная, разрешающая контроль за подачей глюкозы; pH0 — критериальное значение pH; PT — количество секунд, за которое подается определенный объем глюкозы; U — значения напряжения на двигателе перистальтического насоса, необходимое для подачи V мл глюкозы за PT секунд; KA — время (в минутах) адаптации культуры после подачи V мл глюкозы.

В программном обеспечении автоматизированного рабочего места «Автоферм» массив F1 из 16-ти элементов принимает значения соответствующих каналов (eH, pH, температуры, pO_2 и т. д.) с устройства управления ферментацией; массив F2 передает значения управляющих воздействий по каналам на устройство управления ферментацией. Значение pH находится в F1(1), а значение напряжения, которое должно быть на насосе при подаче глюкозы, передается через F2(4), F1(...), F2(...) — четырехзначные целые числа.

Описание переменных и присвоение начальных данных:

```
278 REAL U1,U,FD1
280 LET *U1=0\LET SH=0\LET TR1=0\LET TR2=0
```

Организация контроля pH и добавки V мл глюкозы:

```
360 IF SH<1 THEN 360
365 LET FD1=F1(1)/1000.0
370 IF FD1>PH0 THEN 400
375 GOTO 360
400 LET TR1=0\LET F2(4)=U
405 IF TR1<=PT THEN 405
410 LET F2(4)=0\LET U1=U1+U
412 PUT ("ОБЪЕМ ПОДАННОЙ ГЛЮКОЗЫ =", U1)
415 LET TR2=0
420 IF TR2<=KA THEN 420
425 GOTO 360
```

Эта программная единица подключается к работе после того, как экспериментатор введет значение SH, равное 1.

Организация ввода необходимых данных:

```
430 PUT ("КОНТРОЛИРОВАТЬ ПОДАЧУ ГЛЮКОЗЫ ? ДА - 1,НЕТ - 0")\GET (SH)
431 IF SH=0 THEN 360
435 PUT ("ВВЕДИТЕ ЗНАЧЕНИЕ PH - КРИТЕРИЯ ДЛЯ ПОДАЧИ ГЛЮКОЗЫ")
436 GET (PH0)
440 PUT ("ВВЕДИТЕ ВРЕМЯ, ЗА КОТОРОЕ ПОДАЕТСЯ НЕОБХОДИМОЕ")
441 PUT ("КОЛИЧЕСТВО ГЛЮКОЗЫ")
442 GET (PT)
445 PUT ("ВВЕДИТЕ НАПРЯЖЕНИЕ НА НАСОСЕ ПРИ ЭТОМ")
446 PUT ("ТАБЛО - КАНАЛ 4 - ВСЕ ЦИФРЫ")\GET (U)
449 PUT ("ВВЕДИТЕ ВРЕМЯ АДАПТАЦИИ ПОСЛЕ ПОДАЧИ ГЛЮКОЗЫ")
450 GET (KA)
460 GOTO 360
```

Эта программная единица подключается к работе по требованию экспериментатора.

Пример 2. Реализовать автоматическую подачу уксусной кислоты в ферментер.

Содержание уксусной кислоты в культуральной жидкости во время биосинтеза лизина на ацетатной среде может изменяться в определенных пределах. При введении уксусной кислоты в культуральную среду в процессе ферментации и сразу с повышением концентрации ацетата одновременно происходит заметное снижение pH среды, т. е. существует тесная связь между подачей ацетата в ферментер и изменением pH культуральной жидкости. Для автоматизации подачи в начале процесса экспериментатор вводит в ЭВМ уставку по pH, которая передается на устройство управления ферментацией, и переменные калибровки насоса. Затем устройство управления поддерживает pH на определенном уровне, а ЭВМ подсчитывает поданный в ферментер объем ацетата до ввода экспериментатором результатов анализа по ацетату, азоту, лизину. После ввода анализов ЭВМ переопределяет уставку pH, передает ее на устройство управления ферментацией и продолжает подсчитывать объем поданного ацетата до ввода данных по результатам анализов. Объем подсчитывается по формуле

$$V = \sum_{i=1}^n Ku \Delta t, \text{ если } U \leq 50, V=0,$$

где $\Delta t = 2c$; $n = 1, 2, 3, \dots$

Обозначим переменные: pH — уставка pH; LLT1 — время работы насоса; с; LV1 — объем, отработанный насосом в мл за время LLT1; LLU — напряжение на насосе; T (LT4 = T + 2) — текущее время; LV — подаваемый объем ацетата; LV2 — поданный объем ацетата за 2 с; PH1 — массив запоминания уставок; PH2 — счетчик числа изменения уставок; CH — результат анализа по ацетату; CL — результат анализа по лизину; CN — результат анализа по азоту; PH = $8.7 - 1.46 / (CH + 0.68)$ — формула переопределения уставки.

Описание переменных и присвоение начальных данных:

```
278 REAL PH,CH,CN,CL,LV,LV2,PH1,LT1,LU
280 LET LV=0\LET PHL=0
285 PUT ("ВВЕДИТЕ ЗНАЧЕНИЕ УСТАВКИ ПО PH")\GET (PH)
290 LET F2(1)=PH*100
291 PUT ("ПРОВЕДИТЕ КАЛИБРОВКУ НАСОСА ДЛЯ ПОДАЧИ ПОДПИТКИ ")
292 PUT ("ДЛЯ ЭТОГО ВВЕДИТЕ ВРЕМЯ РАБОТЫ НАСОСА В С.")
294 GET (LLT1)
296 PUT ("ВВЕДИТЕ ОБЪЕМ, ОТРАБОТАННЫЙ НАСОСОМ В МЛ.")\GET (LV1)
298 PUT ("ВВЕДИТЕ НАПРЯЖЕНИЕ НА НАСОСЕ ПО ПОКАЗАНИЯМ")
299 PUT ("ЦИФРОВОГО ТАБЛО")
300 PUT ("ТАБЛО - КАНАЛ 4 - (ВСЕ ЦИФРЫ)")\GET (LLU)
301 LET LT1=LLT1\LET LV=LLU
```

Подсчет поданного объема ацетата:

```
360 LET LV=((F1(6)*LV1*2))/((LV*LT1)
365 LET LT4=T+2
370 IF T<LT4 THEN 370
372 IF F1(6)<50 THEN 360
374 LET LV=LV+LV2
```

Ввод результатов анализов по наличию ацетата, лизина и азота в культуральной среде:

```
600 PUT ("ВВЕДИТЕ ЗНАЧЕНИЯ АНАЛИЗА ПО АЦЕТАТУ")\GET (CH)
662 PUT ("ВВЕДИТЕ ЗНАЧЕНИЯ АНАЛИЗА ПО ЛИЗИНУ")\GET (CL)
664 PUT ("ВВЕДИТЕ ЗНАЧЕНИЯ АНАЛИЗА ПО АЗОТУ")\GET (CN)
666 LET PH=8.7-1.46/(CH+0.68)
678 IF PH>8.0 THEN LET PH=8.0
680 IF PH<7.0 THEN LET PH=7.0
682 LET PH1(PHL)=PH
684 LET PHL=PHL+1\LET F2(1)=PH*100
686 GOTO 360
```

F1(1), F1(6) — переменные, принимающие значения 1-го и 6-го каналов (1-й канал — РН, 6-й канал — напряжение на насосе, подающем кислоту); F2(1) — переменная передачи уставки по РН.

§ 4. Автоматизированное рабочее место для конструирования питательных сред

Изучение физиологии микроорганизмов для решения фундаментальных и прикладных биотехнологических задач связано с подбором питательных сред и условий культивирования. Процедура конструирования питательных сред, как правило, состоит из трех этапов:

- подбор качественного состава питательной среды для данной культуры микроорганизмов;

- количественная оценка влияния отобранных компонентов на выход биомассы или целевого продукта микробиологического синтеза;

- нахождение оптимального соотношения компонентов питательной среды (как правило, на основе использования методов математического планирования эксперимента).

На рис. 33 приведена схема автоматизированного рабочего места «Питательная среда». Автоматизированное рабочее место состоит из следующих модулей (рис. 34; см. цв. вклейку);

- блока измерения оптической плотности, представляющего собой штатив на 50 пробирок, в центре которого находится источник света, обеспечивающий стабилизированный световой поток на каждую пробирку. На пути светового потока за пробирками установлены 50 светоприемников, контролирующих изменения оптической плотности культуральной жидкости;

- аналогового коммутатора 101/1, который по команде от ЭВМ в режиме дистанционного управления выбирает и подключает определенный светоприемник к выходу измерительного устройства;

- измерительного устройства (вольтметр цифровой универсальный В7—18), обеспечивающего измерение параметров светоприемником и передачу результатов измерения на устройство связи;

- устройства связи, представляющего одиночную стандартную плату ЭВМ «Электроника—60», размещенную непосредственно в ЭВМ, которое осуществляет прием и передачу информации, необходимой для управления аналоговым коммутатором и цифровым вольтметром;

- ЭВМ «Электроника—60», обеспечивающей дистанционную работу коммутатора и измерительного устройства, считывание информации об оптической плотности культуральной жидкости, первичную обработку полученной информации для определения наилучшей формы исследуемого источника питания и передачу полученных результатов в ЭВМ верхнего уровня для дальнейшей обработки;

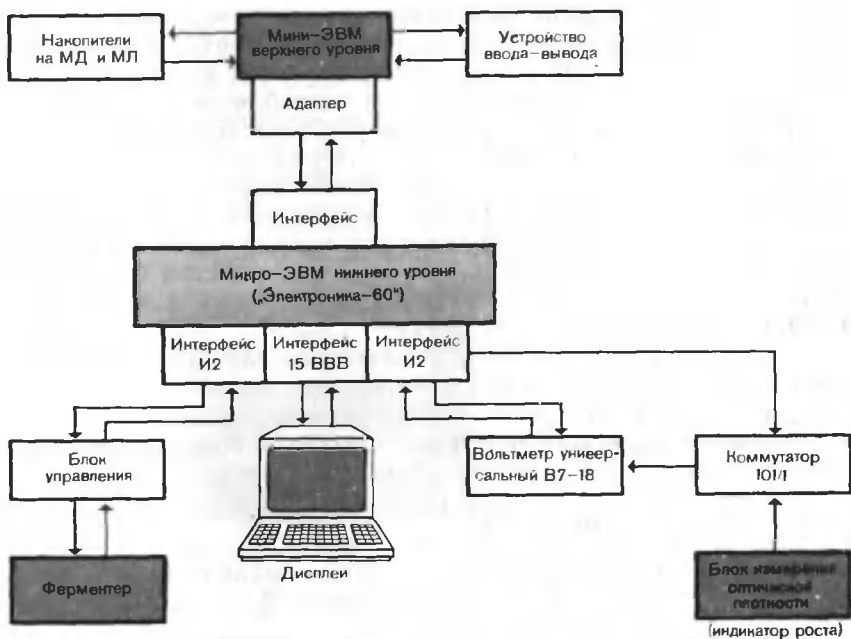


Рис. 33. Структура системы автоматизированного проектирования питательных сред

— ЭВМ «Электроника 100/25», предназначенной для приема информации от ЭВМ нижнего уровня и определения оптимального состава питательной среды для данного вида микроорганизмов.

Использование двухуровневой системы обусловлено необходимостью хранения большого объема оперативной информации и увеличения быстродействия системы.

Математическое обеспечение системы подразделяется на две основные части, относящиеся к ЭВМ верхнего и нижнего уровня. Рассмотрим алгоритмическое обеспечение на каждом уровне.

Алгоритмическое обеспечение ЭВМ нижнего уровня предназначено для работы ЭВМ «Электроника—60» с нестандартным периферийным оборудованием и, в зависимости от решаемой задачи, разбивается на отдельные модули:

— модуль установки параметров дистанционного управления аналоговым коммутатором и измерительного устройства; работает следующим образом: на каждом регистре устройства связи выставляется информация в виде 16-разрядного цифрового кода, разряды 0—07 определяют установку номера канала (что соответствует намеру светоприемника) аналогового коммутатора 101/1, а разряды 08—15 обеспечивают необходимый режим работы цифрового вольтметра (вид измерения — 8, 9, 10; пределы измерения — 11, 12, 13; время измерения — 14, 15);

— модуль измерений оптической плотности и считывания информации; предназначен для получения и ввода информации; из ЭВМ на аналоговый коммутатор и цифровой вольтметр поступают сформированные программным способом сигналы запуска (01 и 00 — разряды регистра состояния устройства связи). При наличии сигнала готовности (07 — разряд регистра состояния устройства связи) происходит считывание информации с регистрирующего устройства цифрового вольтметра в память ЭВМ нижнего уровня в двоично-десятичном коде, который преобразуется, с учетом режима работы цифрового вольтметра (наложение десятичной точки), в число с плавающей запятой и сохраняется в ЭВМ для дальнейшей обработки;

— модуль измерения текущего времени, служащий для обеспечения заданного временного интервала между повторениями опроса всех каналов и регистрации текущего времени;

— модуль первичной обработки введенной информации, предназначенный для вычисления оптической плотности по формуле

$$D(I) = \frac{D_s[R_s(I)K_s(I) - R_l(I)K_l(I)]}{R_s(I)K_s(I) - R_l(I)K_l(I)}$$

и проведения нормировки по следующему правилу:

$$D_l(I) = 0,001/NT[1000D(I)].$$

Затем вычисляется (после повторения цикла опроса всех каналов) абсолютное изменение оптической плотности в каждом канале и по максимуму прироста определяется среда, обеспечивающая наилучший рост исследуемого микроорганизма.

Алгоритмическое обеспечение ЭВМ верхнего уровня используется для формирования и выбора допустимых комбинаций компонентов питательной среды. В памяти ЭВМ хранится библиотека совместимых соединений в виде квадратной матрицы, элементы которой — признаки разрешенных и запрещенных комбинаций. Библиотека совместимости химических соединений построена на основе данных об их растворимости. Порядок следования химических соединений по номерам строк и столбцов одинаков, следовательно, матрица симметрична, и для уменьшения объема памяти, занимаемого библиотекой совместимости, в ЭВМ хранится только часть матрицы, расположенная под главной диагональю. Работа алгоритма происходит следующим образом: на основании результатов работы ЭВМ нижнего уровня выбирается строка, соответствующая химическому соединению, содержащему исследуемый источник питания; все столбцы (и строки, одинаковые с ними по номерам), на пересечении с которыми встречаются признаки запрещения, удаляются из матрицы, в результате чего оставшийся список химических соединений будет представлять собой возможные комбинации состава питательных сред для исследуемого микроорганизма с одним конкретным (определенным в результате опыта) химическим соединением по исследованному источнику питания.

Применяя данную методику к другим источникам питания,

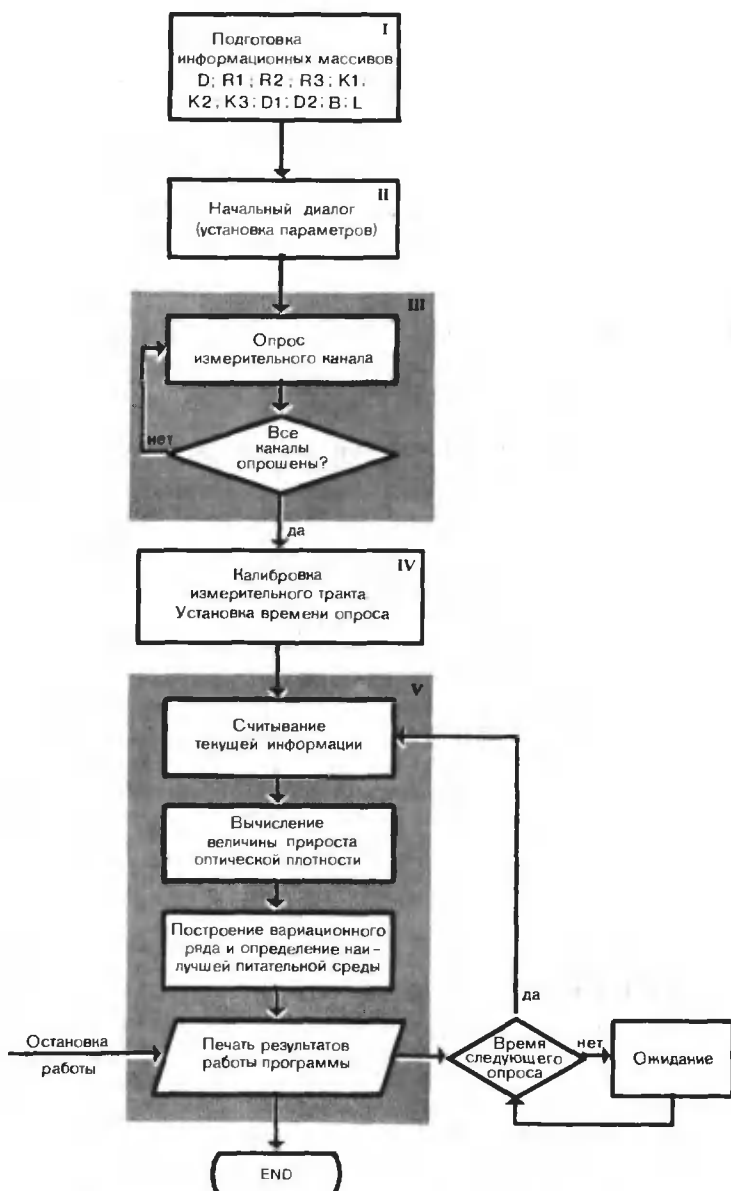


Рис. 35. Блок-схема модуля программного обеспечения АРМа конструирования питательных сред, сбора и обработки данных от многоканального измерителя оптической плотности

исследователь получит в конечном счете наилучший качественный состав питательной среды для данного вида микроорганизмов в виде распечатки на видеотерминале или печатающем устройстве.

Пример 1. Исследование ассимиляционных способностей *E. coli* O 139 по следующим источникам углерода:

C ₁ — глюкоза	C ₄ — лактоза	C ₇ — инозит
C ₂ — сахароза	C ₅ — ксилоза	C ₈ — маннит
C ₃ — мальтоза	C ₆ — рамноза	C ₉ — дульцит

Блок программного обеспечения АРМа «Эксперимент» позволяет осуществлять сбор и обработку данных с модуля многоканального измерителя оптической плотности. Блок-схема программы приведена на рис. 35.

После окончания диалога (рис. 36, см. цв. вклейку) начинается отсчет времени проведения эксперимента; через интервалы, указанные исследователем, на экран дисплея выводятся значения прироста оптической плотности и удельной скорости роста по всем 50 датчикам блока измерения. Через 5—8 ч работы АРМа на дисплей выдаются графики зависимости концентрации биомассы *E. coli* O 139 при росте на различных источниках углерода (рис. 37) и сообщение: НАИЛУЧШИМИ ИСТОЧНИКАМИ УГЛЕРОДА СРЕДИ ИССЛЕДУЕМЫХ ДЛЯ РОСТА *E. coli* O 139 ЯВЛЯЮТСЯ C₁, C₂

ВОЗМОЖЕН РОСТ КУЛЬТУРЫ *E. coli* O 139 НА СРЕДАХ C₃, C₈

ПРАКТИЧЕСКИ НЕ АССИМИЛИРУЕТСЯ КЛЕТКАМИ *E. coli* O 139

C₄, C₅, C₆, C₇, C₉

Пример 2. Определение оптимального состава питательной среды для *E. coli* O 139

При конструировании качественного состава питательной среды для культуры *E. coli* O 139 были выбраны источники питания:

по углероду:

C ₁ — глюкоза	C ₄ — лактоза	C ₇ — инозит
C ₂ — сахароза	C ₅ — ксилоза	C ₈ — маннит
C ₃ — мальтоза	C ₆ — рамноза	C ₉ — дульцит

по азоту: N₁ — C₆H₈N₂O₄ N₅ — NH₄Cl
 N₂ — NaNO₃ N₆ — (NH₄)₂HPO₄
 N₃ — C₆H₁₄O₇N₂ N₇ — (NH₄)₂S₂O₂
 N₄ — NH₄NO₃

по фосфору: P₁ — K₂HPO₄ P₄ — Na₃PO₄ · 12H₂O
 P₂ — NaH₂PO₄ · 2H₂O P₅ — Na₂HPO₄ · 2H₂O
 P₃ — KH₂PO₄

по сере: S₁ — MgSO₄ · 7H₂O S₃ — K₂SO₄
 S₂ — Na₂SO₃ S₄ — (NH₄)₂SO₄

Составляется следующий набор исследуемых питательных сред (за основу берется среда Адамсона: NH₄Cl — N₅, Na₂HPO₄ · 2H₂O — P₅; MgSO₄ · 7H₂O — S₁, глюкоза — C₁).

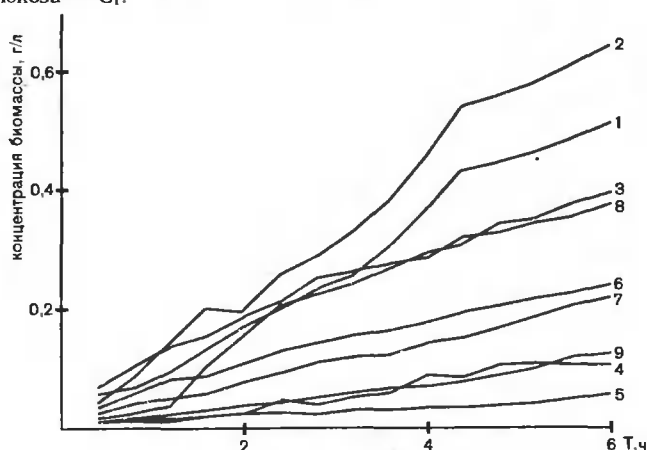


Рис. 37. Графическая информация о работе АРМа конструирования питательных сред для *E. coli* O 139

Для определения источника углерода:

$N_5 \wedge P_5 \wedge S_1 \wedge (C_1 \vee C_2 \vee C_3 \dots C_{10})$

Для источника азота:

$C_1 \wedge P_5 \wedge S_1 \wedge (N_1 \vee N_3 \dots N_7)$

Для источника серы:

$C_1 \wedge P_5 \wedge N_5 \wedge (S_1 \vee S_2 \dots S_4)$

Для источника фосфора

$C_1 \wedge N_5 \wedge S_1 \wedge (P_1 \vee P_2 \dots P_5)$

Результаты работы подпрограммы «Эксперимент» (пример 1) по всем необходимым источникам питания являются исходными данными для дальнейшей работы АРМа конструирования питательных сред (блоки «Диалог» и «Выбор»).

По окончании сбора данных с многоканального измерителя оптической плотности и их обработки на экран дисплея выдается сообщение:

НАИЛУЧШИЙ КАЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ ДЛЯ E. COLI O 139

$C_1 \wedge N_6 \wedge P_2 \wedge P_1 \wedge S_2$

$C_2 \wedge N_6 \wedge P_2 \wedge P_1 \wedge S_2$

(Обозначения источников питания соответствуют приведенным выше.)

§ 5. Автоматизированное рабочее место для морфологических исследований в биотехнологии

Морфологические исследования осуществляются путем анализа изображений микроорганизмов или их популяций, получаемых с помощью оптических и электронных приборов. В последнее время создаются автоматизированные системы обработки изображений (АСОИЗ). Эти системы являются важной частью автоматизированных систем научных исследований (АСНИ). АСОИЗ снижают трудоемкость экспериментов, сокращают время их выполнения, способствуют получению более полных моделей объектов исследования, что позволяет точнее диагностировать состояние популяции микроорганизмов, управлять их ростом, решать другие задачи медицины, микробиологии, биотехнологии.

Число создаваемых в настоящее время АСОИЗ растет. Это объясняется многообразием технических, математических и алгоритмических возможностей, положенных в основу конструируемых АСОИЗ, а также многочисленными областями их применения.

Основное звено всех АСОИЗ — автоматический ввод изображений. В настоящее время как в СССР, так и за рубежом разработаны различные типы таких устройств, в которых в основном используются схемы электронной (телевизионной) и оптико-механической развертки. Приемник с электронной разверткой обеспечивает высокий темп ввода данных, однако он отличается сравнительно низкой точностью и разрешающей способностью, а также нестабильностью параметров. Противоположные характеристики — высокую точность ввода и малую скорость — имеют устройства с оптико-механической разверткой. Возможность создания устройств, совмещающих эти характеристики, видимо, заключена в применении новых типов электронных преобразователей энергии: многоэлементных полупроводниковых матриц, приборов с зарядовой связью и т. п.

АСОИЗ также включает устройство анализа введенного изображения. По типу такие устройства делятся на аналоговые

(электронные, оптические), цифровые и гибридные. Последние сочетают высокую скорость обработки изображений, типичную для аналоговых систем, с гибкостью управления и точностью, характерными для цифровых систем.

Еще одним звеном АСОИз являются устройства вывода изображений и результатов анализа. Это вывод на твердые носители информации (бумага, фотопленка и т. п.), на различные запоминающие устройства (магнитные ленты, диски и т. п.), вывод в канал связи и на дисплейные экраны.

Ленинградским оптико-механическим объединением и Московским институтом ВНИИсинтезбелок разработан автоматизированный комплекс «Люам ПМ-11» — ЭВМ «Электроника-В» для сканирующей световой микроскопии. Он обеспечивает оптико-механическую развертку, основанную на дискретном механическом перемещении предметного столика по двум осям с помощью двух шаговых электродвигателей, управляемых от специального пульта или дистанционно от ЭВМ. В качестве фотоприемника используется фотозлектронный умножитель, что обеспечивает высокий динамический диапазон по уровню сигнала. Комплекс успешно применяется для автоматической диагностики функционального состояния дрожжевых культур по морфометрическим показателям, для сравнительного морфологического анализа лимфоцитов и других исследований.

На базе данного комплекса в НИЦбиоавтоматика создано автоматизированное рабочее место для морфологических исследований в микробиологии, предназначенное для решения как исследовательских, так и учебных задач (рис. 38, см. цв. вклейку).

Программное обеспечение АРМа построено по модульному принципу и реализует диалоговый режим работы, дающий возможность оператору непосредственно контролировать процесс обработки изображения и выбирать необходимую последовательность операций обработки. Алфавитно-цифровой дисплей, входящий в штатный комплекс «Электроники-В», используется для вывода как текстовой информации, так и графической. Качество выводимых изображений оказывается достаточным для того, чтобы оператор мог оценить правильность их преобразований и принять нужное решение.

В состав программного обеспечения АРМа входят следующие основные модули:

- сканирования и фотометрирования прямоугольного кадра;
- отображения изображения на экране алфавитно-цифрового дисплея в цифровой и условно-графической форме;
- пороговой дискриминации, предназначенный для представления изображений двумя уровнями;
- фильтрации изображения, обеспечивающей улучшение его качества, устранение мелкой «грязи», светящихся точек и т.д.;
- анализа кадра, используемый для последовательного поиска объектов в кадре, их обработки и занесения выходной информации в соответствующие списки;

- выделения контура объекта и точек изображения, принадлежащих объекту;
- расчета геометрических характеристик объекта;
- расчета параметров, определяющих яркость объекта (среднее и дисперсия по его площади);
- расчета содержания внутренних включений (липиды, вакуоли);
- расчета средних дисперсий и гистограмм измеряемых параметров по совокупности проанализированных объектов;
- отображения полученных результатов на дисплее и АЦПУ (рис. 39, см. цв. вклейку).

Признак принадлежности точки к объекту формируется на основе оценки соотношения ее яркости с яркостью фона и анализа ее положения относительно выделенного контура объекта.

В наиболее универсальном учебном варианте диалог ЭВМ с оператором организуется с помощью программы монитора, предоставляющей оператору возможность произвольного обращения к любому из модулей ПО и организации любой последовательности их работы, включая повторы и возвраты (рис. 40, см. цв. вклейку).

Для конкретных исследований komponуется определенный набор необходимых модулей и генерируется управляющая программа, осуществляющая минимально необходимый диалог с оператором, что позволяет повысить скорость процесса обработки. Программное обеспечение реализовано на компилирующем языке высокого уровня QUASIC COMPILER — простом и удобном для пользователей и обеспечивающем достаточно высокую скорость расчетов.

Основные технические характеристики АРМа: размер шага сканирования — 0,4 мкм; максимальная скорость сканирования — 400 шаг/с; число уровней дискредитации яркости — 1024; максимальный размер сканируемого кадра — 100×100 шагов*.

Одним из основных применений АРМа является морфометрический анализ дрожжевых популяций в процессе их культивирования. При этом определяются физиологически важные параметры клеток, такие, как линейный размер, площадь, форма, средняя плотность, неоднородность плотности (неоднородность цитоплазмы), содержание внутренних включений (см. рис. 39). По совокупности клеток находятся средние значения и дисперсии данных параметров, гистограммы распределения, содержание живых и мертвых клеток. Результаты измерений оформляются в виде распечаток.

После резервирования памяти для массивов информации начинается начальный диалог, в котором пользователь должен определить тип объекта (яркий в темном поле или наоборот);

* 1) При уменьшении числа используемых модулей за счет экономии памяти ОЗУ возможно увеличение размера кадра; 2) программа анализа кадра позволяет накапливать и усреднять информацию по необходимому числу последовательных кадров.

размер интервала, с которым производится измерение; порог, отделяющий объект от фона: пороги, по которым выделяются внутренние включения и разделяются живые и мертвые клетки; минимальный и максимальный размер «полезных» объектов; размеры необходимого кадра. Далее производится сканирование прямоугольного кадра заданных размеров и в памяти формируется цифровая матрица изображения.

Полученная матрица FSC копируется во вспомогательную матрицу FSP, с которой будут выполняться необходимые преобразования. Оператор оценивает полученное изображение и по запросу ЭВМ указывает ей количество и номера объектов, которые он считает не подлежащими обработке. Далее начинается работать программа обработки кадра. Просматриваются поочередно все элементы кадра и при нахождении первой точки первого объекта начинает работать модуль выделения контура объекта. Затем устанавливается линейный размер объекта (максимальное расстояние между точками контура). Далее все точки контура в изображении заполняются единицами, после чего определяются все точки объекта, лежащие внутри контура, заполняются в изображении единицами, вычисляется площадь объекта и формируется массив координат его точек. Далее проверяется принадлежность объекта границе кадра, допустимость его размеров и объект подвергается дальнейшей обработке.

После обработки объекта и запоминания полученной информации часть цифровой матрицы, соответствующая данному объекту, «стирается», продолжается поиск следующего объекта.

После обработки всех объектов в кадре распечатывается их число и оператору предоставляется возможность либо повторить сканирование нового кадра с сохранением накопленной информации, либо произвести одну из следующих операций: 1) расчет средних и дисперсий измеренных параметров по всем накопленным объектам; 2) возвращение к начальному диалогу для переопределения некоторых параметров; 3) расчет и вывод на дисплей или АЦПУ гистограммы распределения объектов по размерам; 4) вывод на АЦПУ результирующей морфометрической информации (средние значения и дисперсии всех измеренных параметров).

Вид распечатки информации и гистограммы распределения клеток по размерам приведены ниже (общее число клеток равно 50; из них мертвых — 10):

	<i>Среднее значение</i>	<i>Дисперсия</i>
Размер	12.157	3.210
Площадь	46.935	13.252
Коэффициент формы	1.649	0.240
Средняя яркость	181.360	23.858
Средняя дисперсия	50.668	12.027
Содержание липидов	$0.248 \cdot 10^{-1}$	$0.302 \cdot 10^{-1}$
<i>Номер группы</i>		<i>Число клеток</i>
1 *		1
2 **		2

3	*****	7
4	*****	11
5	*****	5
6	*****	5
7	*****	4
8	***	3
9	*	1
10	*	1

§ 6. Учебно-научная автоматизированная система для биотехнологических исследований

Создание автоматизированной системы научных исследований в области биотехнологии позволяет интенсифицировать процесс конструирования новых биотехнологических процессов, повысить эффективность разрабатываемой биотехнологической аппаратуры, уменьшить время и трудозатраты на внедрение научных достижений в промышленность.

Основана АСНИ на локальной сети ЭВМ с соответствующими АРМами (рис. 41). Большие возможности, заложенные в структуру мини- и микро-ЭВМ, более эффективно реализуются при объединении их в многомашинные комплексы, на основе которых создаются АСНИ биотехнологических институтов. В отличие от многопроцессорных систем многомашинные не имеют общего поля оперативной памяти, и каждая ЭВМ, входящая в комплекс, управляется собственной операционной системой. Предусмотрена возможность объединения вычислительных машин на нескольких уровнях:

- на уровне каналов с помощью адаптера канал — канал. Адаптер может соединять селекторные каналы двух ЭВМ, а также селекторный канал одной машины с мультиплексным другой. Он выполняет роль устройства управления и обеспечивает различные режимы работы комплекса. Комплекс, состоящий из двух ЭВМ, способен работать в нескольких режимах, из которых можно выделить режимы зависимой и независимой работы. При зависимой работе одна из машин — основная, вторая — находится в резерве. Отличие данного режима работы комплекса от индивидуальной работы машины заключается в организации общего поля памяти двух ЭВМ, подключении внешних устройств одной машины к ОЗУ и процессору другой (рис. 41);

- на уровне внешней памяти или устройств ввода — вывода. Здесь связь выполняется с помощью двустороннего переключателя. Этот способ характеризуется значительным увеличением объемов программной и числовой информации, одновременно доступных всем процессорам комплекса;

- на уровне внешней оперативной памяти при помощи пульта, переключающего блоки памяти. Такая связь позволяет распределять блоки памяти ЭВМ по процессорам комплекса в соответствии с решаемыми задачами, при большом объеме задачи расчленить ее на несколько независимых частей и решать их параллельно.

Средства связи между процессорами подразделяются на внутрисистемные и дистанционные. Внутрисистемные связи используются для соединения интерфейсов процессоров, находящихся на удалении не более 15 м друг от друга. Дистанционные — для соединения двух или более ЭВМ, находящихся на расстоянии от сотен метров до нескольких километров.

Для внутрисистемной связи ЭВМ употребляется адаптер межпроцессорной связи (АМС) серии СМ ЭВМ. Этот адаптер предназначен для связи двух вычислительных машин, использующих в качестве интерфейса ОШ («общая шина») СМ ЭВМ. Он позволяет каждому из процессоров сети обращаться к памяти или периферийным устройствам другой ЭВМ с помощью обычных процессорных команд и специально отведенной для этого зоны адресов (окна). Обращение через окно может исходить от любого устройства, с помощью любой адресной команды и выполнять выборку команды, чтение и запись данных.

Если многомашинная сеть создается на базе трех и более ЭВМ, то соответственно нужно использовать три и более адаптеров. При этом интерфейс одной вычислительной машины будет связан с интерфейсами других, и связь каждой пары будет независима. Каждый процессор многомашинной сети управляет доступом к устройствам своей ЭВМ, он может запретить доступ к этим устройствам от других ЭВМ полностью или частично, он же определяет массив адресов своих данных, к которым через окно может обратиться другая ЭВМ.

Если вычислительные машины разнесены на значительное расстояние, то для создания многомашинной сети используются адаптеры дистанционной связи (АДС) СМ, которые применяются как для соединения удаленных ЭВМ, так и для присоединения удаленных терминалов (групп устройств ввода — вывода). Сообщения, идущие от терминала, содержат указания для операционной системы, поэтому последняя воспринимает терминал как пульт управления вычислительной машиной.

Применение адаптеров связи СМ ЭВМ и интерфейсов микро-ЭВМ типа («общая шина») либо его расширений («Электроника НЦ», «Электроника—60») позволяет создавать многомашинные комплексы, в которых микро-ЭВМ используются в качестве:

- удаленного интеллектуального терминала, предназначенного не только для приема и передачи информации, но и для ее первичной обработки;

- концентратора — устройства, которое принимает информацию от нескольких терминалов, упаковывает ее и через аппаратуру связи передает в линию, а также осуществляет обратную операцию;

- процессора ввода — вывода, обеспечивающего связь с объектами в реальном масштабе времени с помощью устройства связи и предназначенного для сбора или передачи информации;

- аналоговые или цифровые регуляторы и датчики. Микро-

ро-ЭВМ получают в реальном масштабе времени данные с датчиков первичной обработки и направляют их на дальнейшую обработку и хранение в мини-ЭВМ; аналогично реализуется и обратная операция управления приборами, процессами. Программному обеспечению АСНИ отводится важная роль, так как именно она, в конечном итоге, настраивает на конкретную задачу универсальную систему и определяет набор действий оборудования, их последовательность и распределение во времени. Программное обеспечение — самая гибкая часть АСНИ, это позволяет менять алгоритмы обработки и тактику управления в ходе эксперимента.

Главное отличие программного обеспечения АСНИ от традиционных программ научных расчетов состоит в том, что оборудование системы функционирует в реальном времени и связано с объектами исследования. Поэтому в составе программного обеспечения АСНИ можно выделить две основные части: вычислительную (алгоритмическую) и управляющую. Вычислительная часть реализует алгоритмы обработки экспериментальных данных и может изменяться в зависимости от результатов хода эксперимента. В функции управляющей части входит: организация совместной работы узлов ЭВМ АСНИ; управление передачами данных, управление сменой программ (в том числе модулей операционной системы) в процессоре; обеспечение диалога с экспериментатором; контроль за работой системы.

Обе части математического обеспечения представляют собой наборы отдельных программ (модулей), которые вводятся в ОЗУ ЭВМ для реализации процесса вычислений и управления экспериментом по мере необходимости.

Вычислительные модули разрабатываются для каждой конкретной задачи пользователями АСНИ. Управляющие модули являются наиболее универсальными (и наиболее трудными в разработке математического обеспечения).

Использование АСНИ биотехнологических процессов позволяет интенсифицировать исследования за счет следующих направлений:

- четкая организация и математическое планирование эксперимента;

- создание иерархических систем для наиболее рационального применения различных устройств, включаемых в АСНИ;

- использование систем коллективного пользования;

- широкое внедрение стандартов;

- привлечение систем САПР, АСУ и АРМ при создании АСНИ;

- создание гибкой системы с возможностью использования АСНИ для наиболее широкого круга решаемых задач;

- применение методов моделирования и имитационных установок;

- создание модульности при построении систем с возможностью их реализации в новых системах;

- накопление алгоритмов и программ и их эффективное использование при разработке математического обеспечения АСНИ;
- разработка удобных средств для общения исследователя с АСНИ, позволяющая вмешиваться в ход эксперимента;
- обеспечение тиражирования элементов системы.

В Научно-исследовательском центре по автоматизации исследований в области физико-химической биологии на основе локальной сети ЭВМ с конфигурацией типа «Звезда» создается АСНИ, где центральным звеном является информационно-вычислительный комплекс (ИВК) на базе СМ — 1420 (рис. 42, см. цв. вклейку), а дополнительными модулями — распределенная система АРМов исследователей на базе микро-ЭВМ («Электроника—60»), ДВК — 4 и персональных компьютеров (ПЭВМ). Основу АСНИ составляют АРМы, рассмотренные в предыдущих параграфах, которые связаны с ИВК, и подключенные к ним удаленные устройства связи с объектом (УСО), сопряженные с ПЭВМ, которые позволяют посылать запросы АРМам на обработку данных об объекте по определенному алгоритму (см. рис. 41). Программа выбирается из библиотеки научно-технических программ (БНТПр), хранящихся на внешних устройствах памяти центрального ИВК, и реализуется на вычислительной машине АРМа в режиме связи с удаленным объектом.

Комплекс оборудования АСНИ построен по модульному принципу и обеспечивает решение следующих задач: автоматизации биотехнологических исследований; подготовки и переподготовки высококвалифицированных кадров; испытание АРМов, автоматизированных модулей, программного обеспечения для последующего их внедрения и тиражирования.

Модули выделяются по функциональному назначению и обеспечивают автономную работу либо работу в составе АСНИ с замыканием на центральный информационно-вычислительный комплекс. ИВК предназначен для организации: 1) баз данных (БД); 2) систем управления ими (СУБД); 3) библиотеки научно-технических программ АСНИ (БНТПр); 4) поддержания математического обеспечения сети ЭВМ; 5) предоставления удаленным пользователям всех модулей и доступа к операционным системам общего назначения и библиотеке научно-технических программ; 6) комплекса программ имитационного моделирования биотехнологических процессов.

Автоматизированные рабочие места предназначены для проведения разнообразных биотехнологических исследований:

— АРМ«Электрофорез» — для таксономических исследований с помощью анализа электрофоретических спектров (см. рис. 22, цв. вклейку);

— АРМ управляемого культивирования — для комплексного исследования процессов ферментации микробных популяций, культур клеток и тканей на нескольких группах ферментеров с микропроцессорными блоками управления каждой установкой (см. рис. 26 и 43, цв. вклейку);

— АРМ конструирования питательных сред для массового сравнительного анализа ростовых характеристик методом многоканального фотометрирования с целью автоматизированного конструирования состава питательных сред или контроля качества их компонентов (рис. 34, цв. вклейка);

— АРМ обработки изображений — для всестороннего анализа информации, содержащейся в изображениях биотехнологических объектов с целью определения ее прикладного значения (см. рис. 38, см. цв. вклейку);

— АРМ «Хемилюминесценция» — для регистрирования сверхмалых концентраций биологически активных веществ в культуральных средах по измерению сигналов хемилюминесценции (рис. 44, см. цв. вклейку);

— АРМ физико-биохимических анализов, состоящее из набора автоматизированных измерительных модулей с микропроцессорными контроллерами, — для морфометрического анализа, измерения активности антибиотиков, анализов реплик колоний на чашках Петри и состава культуральных сред с помощью газовой и жидкостной хроматографии, непрерывного измерения оптической плотности суспензий, определения дыхательной активности микроорганизмов методом замедленной флуоресценции, биохимических анализов с помощью хемилюминометра;

— АРМ имитации и тренажа — для имитации на модельном уровне биотехнологических процессов и их реакции на управляющие воздействия, а также для обучения правилам работы на всех перечисленных АРМах и методам автоматизированного построения, идентификации математических моделей и их исследования для выявления оптимальных режимов управления;

— АРМ «Экология» — для управляемого культивирования микроорганизмов.

Гибкая автоматизированная технологическая линия предназначена для получения опытных партий новых биопрепаратов с помощью разработанных процессов и отработки технологических регламентов. Микропроцессорный блок управления обеспечивает регулирование по заданным алгоритмам 16 параметров, их измерение и индикацию, автоматическую калибровку датчиков, связь с пультом оператора-технолога, а также управление исполнительными механизмами-манипуляторами по 48 каналам (загрузка, выгрузка, стерилизация, мойка аппаратов, сушка, расфасовка готового препарата и т. д.). Гибкая технологическая линия включает модули:

— технологического обеспечения для получения очищенного воздуха заданной температуры, дистиллированной воды, очистки отработанных газов;

— подготовки посевного материала, состоящий из термостатированных качалок и посевных ферментеров объемом 1—5 л;

— ферментации, включающий несколько групп ферментационных установок (объемом 50—100 л) с возможностью регулирования основных параметров;

— концентрирования или ультрафильтрации для удаления аутоингибиторов из культуральной среды с помощью фильтрационных ячеек;

— разрушения клеток для выделения внутриклеточной жидкости, состоящей из блока дезинтеграторов и приемной емкости с комплексом исполнительных механизмов-манипуляторов;

— выделения, очистки и сушки готового биопрепарата;

— развески и упаковки препарата.

Терминал-класс используется для обучения и решения отдельных биотехнологических задач в режиме имитации (см. § 5, гл. 2).

АРМы директора и руководителей подразделений позволяют планировать, оперативно контролировать проводимые эксперименты, работу АРМов и всей сети в целом, имеют доступ к базам данных, библиотекам программ, текстовым файлам отдела научно-технической информации, документам вспомогательных служб.

Отдел научно-технической информации с помощью АРМов дает возможность пользователям быстро ориентироваться в научных журналах и книгах, хранящихся на магнитных носителях ИВК, и выводить требуемую информацию как на экран лабораторной ПЭВМ в каждом подразделении, так и на устройство микрофиширования. Кроме этого, устройство вывода графической и алфавитно-цифровой информации на микрофиш позволяет создать банк данных из микрофиш, полученных в результате исследований в форме, удобной для коллективного обсуждения.

Автоматизированное рабочее место проектирования биоконтроллеров и биоизмерителей используется для оперативной разработки и создания новых датчиков и контроллеров биотехнологических процессов на основе микропроцессоров и одноплатных микро-ЭВМ (рис. 45, см. цв. вклейку).

Лаборатории, занимающиеся определенной проблемой физико-химической биологии или биотехнологии, оснащены интеллектуальным терминалом на базе персональной вычислительной машины и необходимым набором устройств связи с объектом, что позволяет каждой лаборатории использовать все ресурсы АСНИ.

Разработчики аппаратуры и математики-прикладники занимаются созданием новых систем компьютерного анализа микробных популяций и программ обработки данных от объекта для конкретных АРМов.

С введением сетевого обслуживания АСНИ экспериментаторы-исследователи получают возможность обращаться ко всем ресурсам сети ЭВМ, к базам данных, библиотеке научно-технических программ, автоматизированным рабочим местам, специальной аппаратуре и научно-технической информации.

Дорогостоящие внешние устройства в сети ЭВМ являются устройствами общего пользования, и коэффициент их использования возрастает во много раз, а применение становится более рентабельным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем учебном пособии изложен материал по предмету «Автоматизация биотехнологических исследований». Если в результате прочтения данной книги у читателя сложится определенное представление о логике автоматизации биотехнологических исследований микробиологического синтеза, то авторы будут считать свою задачу выполненной.

После изучения этого курса студентам необходимо твердо знать общие принципы автоматизации научных исследований в биотехнологии, автоматического регулирования, их физический смысл; уметь применять полученные знания для решения практических задач по определению оптимальных параметров биотехнологических процессов и компьютерному анализу микробных популяций. Применение метода моделирования отнюдь не сводится к использованию стандартных математических приемов, расчетных формул и т. д., а в большей степени является искусством и служит для изучения биотехнологических процессов с помощью точных количественных методов, для выяснения фундаментальных принципов организации и функционирования изучаемых систем.

Наряду с физическими и вещественно-математическими моделями биотехнологических процессов существуют логико-математические модели как элементы формализованного биотехнологического языка. Создание такого языка находится в стадии, далекой от завершения, но авторы полагают, что он необходим и в недалеком будущем должен быть разработан. В то же время важно помнить, что формализация является всего лишь вспомогательным средством научного познания, она ни в коем случае не заменяет методологической функции материалистической диалектики, а, наоборот, опирается на нее.

Отметим некоторые особенности современного этапа и перспективы развития средств автоматизации биотехнологических процессов. Одно из основных направлений биологического приборостроения, имеющих тенденцию к дальнейшему развитию, — это применение для отображения информации, ее обработки и формирования управляющих воздействий агрегатных комплексов и средств вычислительной техники. Оно обусловлено увеличением числа контролируемых параметров, интенсификацией биотехнологических процессов. В результате роста объема информации и повышения требований к скорости ее обработки тенденция применения автоматизированных средств закономерна и должна обусловить значительное уменьшение использования традиционного оборудования. Важным направлением автоматизации биотехнологии является широкое применение при разработке АСНИ, АСУ ТП и АРМ перспективных изделий электронной техники, мик-

ропроцессоров, и микро-ЭВМ. Благодаря иному принципу действия и высокому быстродействию микропроцессорные средства позволяют осуществлять последовательное регулирование по многим каналам и заменить одним устройством несколько десятков аналоговых.

Появление микропроцессов дало возможность развить новые методы построения АСУ ТП, основная идея которых состоит в том, чтобы объединить преимущества централизованных АСУ, построенных на основе ЭВМ, с преимуществами децентрализованных, использующих традиционные аналоговые средства. Дальнейший этап совершенствования управляющих машин для биотехнологий — это создание системы программируемых контроллеров («Электроника-К1-20», «Электроника-С5»), микро-ЭВМ («Электроника-НЦ», «Электроника-85», СМ-1300, СМ-1800, СМ-1634) и мини-ЭВМ (СМ-1420, СМ-1210 и др.), а также персональных ЭВМ для профессионалов («Электроника-85», СМ-1810, ЕС-1840).

Освоение материала будет способствовать подготовке квалифицированных специалистов по разработке, использованию в научных исследованиях, созданию гибкого математического обеспечения автоматизированных систем управления биотехнологическими процессами и комплексной автоматизации научных исследований в биотехнологии и физико-химической биологии.

ЛИТЕРАТУРА

- Атоматизация биологических исследований. Сборник научных трудов. — Пушкино: Изд-во АН СССР, 1982. 79 с.
- Балашов Е. Б., Григорьев В. Л., Петров Г. А. Микро- и мини-ЭВМ. — Л.: Энергоатомиздат, 1984. 376 с.
- Бирюков В. В., Кантере В. М., Оптимизация периодических процессов микро-биологического синтеза. — М.: Наука, 1985. 296 с.
- Блохина И. Н., Угодчиков Г. А. Исследование динамики микробных популяций (системный подход). — Горький: Волго-Вятское кн. изд-во, 1980. 168 с.
- Блохина И. Н., Огарков В. И., Угодчиков Г. А. Управление процессами культивирования микроорганизмов (системный подход). — Горький: Волго-Вятское кн. изд-во, 1983. 174 с.
- Васильев Н. Н., Амбросов В. А., Складнев А. А. Моделирование процессов микробиологического синтеза. — М.: Лесн. пром-сть, 1975. 341 с.
- Виестур У. Э., Кузнецов А. М., Савенков В. В. Системы ферментации. — Рига: Зинатне, 1986. 368 с.
- Египко В. М., Аракельян В. В., Саркисянц Л. С. Автоматизация микробиологических экспериментов. — Киев: Наукова думка, 1985. 197 с.
- Егоров Н. С. Основы учения об антибиотиках. — М.: Высшая школа, 1985. 448 с.
- Иваницкий Г. Р. Биологические микроустройства // Вестник АН СССР, 1984. № 3. С. 118—128.
- Иванов В. Н., Угодчиков Г. А. Клеточный цикл микроорганизмов и гетерогенность их популяций. — Киев: Наукова думка, 1984. 279 с.
- Иерусалимский Н. Д. Теоретические и промышленные аспекты микробиологического синтеза // Вестник АН СССР. 1965. Т. 4. С. 42—50.
- Кафаров В. В., Винаров А. Ю., Гордеев Л. С. Моделирование и системный анализ биохимических производств. — М.: Лесная промышленность. 1985. 280 с.

Кафаров В.В., Винаров А. Ю., Гордеев Л. С. Моделирование биохимических реакторов. — М.: Лесн. пром-сть, 1979. 342 с.

Лисенков А. Н. Математические методы планирования многофакторных медико-биологических экспериментов. — М.: Медицина, 1979. 343 с.

Математические модели и ЭВМ в микробиологической практике. Малащенко Ю. В. и др. — Киев: Наукова думка, 1980. 195 с.

Марчук Г. И. Математические модели в иммунологии. — М.: Наука, 1980. 239 с.

Матвеев В. Е. Научные основы микробиологической технологии. — М.: Агропром, 1985. 224 с.

Музыченко Л. А. Принципы синтеза математических моделей микроорганизмов // Микробиол. пром-сть, 1974. № 2. С. 3—6.

Печуркин Н. С. Популяционная микробиология. — Новосибирск: Наука, 1978. 277 с.

Подольский Л. И. Система QUASIC для программирования на мини-ЭВМ // Материалы по математическому обеспечению ЭВМ. — Пушкино: ОНТИ НЦБИ АН СССР, 1980. Вып. 4. 44 с.

Приборное оснащение и автоматизация процессов ферментации в биотехнологических исследованиях. — Сб. научных трудов. — Пушкино, 1985. 158 с.

Романовский Ю. М., Степанова Н. В., Чернавский Д. С. Математическая биофизика. — М.: Наука, 1978. 304 с.

Свирижев Ю. М., Елизаров Е. Я. Математическое моделирование биологических систем. — М.: Наука, 1972. 160 с.

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

Автоматизированная система биотехнологических исследований 24, 25, 38, 63, 74, 98, 101

— — научных исследований 25, 101, 104

Автоматизированное рабочее место (АРМ) 70, 72, 76, 77, 84, 105

— — имитации и тренажа 106

— — конструирования питательных сред 92, 106

— — морфологических исследований 97, 106

— — проектирования биоконтроллеров и биоизмерителей 107

— — регистрации хемилюминесценции 106

— — управляемого культивирования 84, 85, 105

— — физико-биохимических анализов 106

— — электрофоретических исследований 75, 105

Алгоритм 49, 50

— дробных добавок 90, 91

— конструирования питательных сред 94

— линейный, разветвляющийся, циклический 50, 51

— статический 79

— фильтрации 84

Биотехнологическая система (объект) 7, 24

Биотехнологический процесс 7, 22, 24, 23, 25, 57

Блок-схема алгоритма 49, 51, 95

Внешние устройства ЭВМ 28, 37, 67, 68

Гибкая автоматизированная технологическая линия 106

Датчик 68, 67, 73, 46

Диалоговый режим работы ЭВМ 25, 33, 63, 79, 80, 89

Драйвер 32, 73, 75, 76

Идентификация математических моделей 15, 17, 63, 87

Имитационное моделирование 12, 15, 49

Интерфейс 32, 103

Исполнительный механизм 68, 70

Комплекс технических средств (КТС) 24, 73, 77, 78

Конструирование питательных сред 19, 20, 23

Культивирование (ферментация) 8, 69, 84, 85

Локальная сеть ЭВМ 25, 101

Математическая формулировка задачи 35, 49

Микробиологический синтез 8, 14

Микропроцессор 25, 38, 39, 42

Модель 13, 23

Модель вещественно-математическая 13, 15, 19, 22, 23, 108
— кинетическая 23
— логико-математическая 13, 17, 18, 19, 23, 108
— Булева 14, 19, 20, 22
— промышленного производства 13
— реальной обстановки 68
— физическая 13, 108

Научное исследование (автоматизация) 10, 11, 35

Операционная система 29, 32
Отладка программы 50

Память ЭВМ 31

Параметры культивирования 66, 67

Планирование эксперимента 22, 73

Принцип 12

— Либиха 19

— максимальной типизации 72

— многоуровневости и иерархичности 72, 73

— модульности и функциональной полноты 72

— непрерывного развития 72

— новых задач 72

— системного подхода 72

— эксплуатационной надежности 73

Программа 30, 31, 50, 80, 90, 93

Продукт (целевой, ключевой) 16, 19

Решение задачи на ЭВМ 49, 50

Система автоматизированного проектирования 36

— «глаз-манипулятор» 46, 47

— детерминирования 17

— дифференциальных уравнений 14, 15, 55, 57

— интеллектуальная 35

— информационно-поисковая 35

— многоуровневая 25

— операционная 29

— относительно-обособленная 17

— прерывания программ 31, 32

— программирования 29

— расчетно-логическая 35

— регулирования 73

— сбора и обработки данных 29

— стохастическая 17

— управления базами знаний 34, 36, 105

— управления процессами ферментации 69

Система экспертная 35

Стратегия управления (принятие решений) 68, 104

Супервизор 32, 33

Таксономия микроорганизмов 58

Тип питания микроорганизмов 23

Управление (адаптивное, оптимальное) 17, 22, 24, 85

Уровни организации живой материи 14, 17

Функция аппаратная 72

— модификации состояний 69

— отклика 19

— предсказания 69

— программная 72

— трофическая 23

Численный метод 49

— — анализа многоэкстремальных кривых 77, 79

— — выделение контура объекта 60

— — минимального графа 58

— — минимизации функций многих переменных 87

— — Рунге — Кутты 57

— — «трапеции» 55

— — Эйлера 57

Эксперимент 12, 16, 24, 29

Электронно-вычислительная машина (ЭВМ) 24, 26, 27, 28, 30, 38

— — встроенная 29

— — дополнительная 70, 103

— — математическое обеспечение 29

— — основная 70, 103

— — персональная 38, 105

— — принцип работы 31

— — режим работы 25, 33, 42

— — специализированная 38, 39

— — управляющая 66, 70, 69

— — устройство 30, 37, 40

Язык естественный 14, 15, 19, 36

— искусственный биохимический 14, 16, 20

— — генетический 14, 16

— — математический 35

— — морфологический 14, 16, 20

— — программирования 29, 35, 36

— — физико-химический 14, 16

— — физиологический 14, 16, 20

— — формализованный 14

— — энергетический 14

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	5
Введение. Основы научного биотехнологического эксперимента	7
§ 1. Общие свойства биотехнологических объектов исследования	7
§ 2. Основные понятия научных биотехнологических исследований	10
§ 3. Методы научных биотехнологических исследований	12
§ 4. Примеры моделей биотехнологических процессов микробиологического синтеза	17
Глава I. Роль ЭВМ в автоматизации биотехнологических исследований	
§ 1. Принципы построения систем автоматизации биотехнологических исследований	24
§ 2. Принципы работы и состав ЭВМ	30
§ 3. Микро-ЭВМ и микропроцессоры в биоконтроллерах и биоизмерителях	37
§ 4. Молекулярная микроэлектроника и биокомпьютеры	42
§ 5. Применение ЭВМ в режиме имитации	48
Глава II. Автоматизация научных биотехнологических исследований	
§ 1. Принципы построения технического и математического обеспечения автоматизированных рабочих мест	66
§ 2. Автоматизированное рабочее место «Электрофорез» в таксономических исследованиях микроорганизмов	75
§ 3. Автоматизированные рабочие места для управляемого культивирования микроорганизмов	84
§ 4. Автоматизированное рабочее место для конструирования питательных сред	92
§ 5. Автоматизированное рабочее место для морфологических исследований в биотехнологии	97
§ 6. Учебно-научная автоматизированная система для биотехнологических исследований	101
Заключение	108
Литература	109
Предметный указатель	110

Учебное издание

БИОТЕХНОЛОГИЯ В 8-ми кн.

**Дмитрий Васильевич Зудин. Вилен Михайлович Кантере
Григорий Андреевич Угодчиков**

Книга 4.

АВТОМАТИЗАЦИЯ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Зав. редакцией *А. Г. Гаурилов*. Редактор *М. М. Пенкина*. Мл. ред. *И. М. Павлова*.
Художник *В. В. Стоноженко*. Художественный редактор *Т. А. Коленкова*. Техни-
ческие редакторы *Ю. А. Хорева* и *Н. А. Битюкова*. Корректор *С. К. Завьялова*

ИБ № 6668

Изд. № Е-531. Сдано в набор 05.12.86. Подп. в печать 11.03.87. Т-08369. Формат 60×
×90^{1/16}. Бум. офсетная № 1. Гарнитура таймс. Печать офсетная. Объем 7 усл. печ. л.+
0,5 усл. печ. л. цв. вкл. 16,5 усл. кр.-отт. 7,33 уч.-изд. л.+ цв. вкл. 0,43 уч.-изд. л.
Тираж 30 000 экз. Зак. № 1694. Цена 35 коп.

Издательство «Высшая школа», 101430, Москва, ГСП-4, Неглинная ул., д. 29/14.
Ярославский полиграфкомбинат Союзполиграфпрома при Государственном комитете СССР
по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. 150014, Ярославль, ул. Свободы, 97



Рис. 22. Внешний вид АРМа «Электрофорез» для таксономических исследований



Рис. 26. Система для управляемого культивирования микроорганизмов «Автоферм—2М» на базе микро-ЭВМ «Электроника-60»

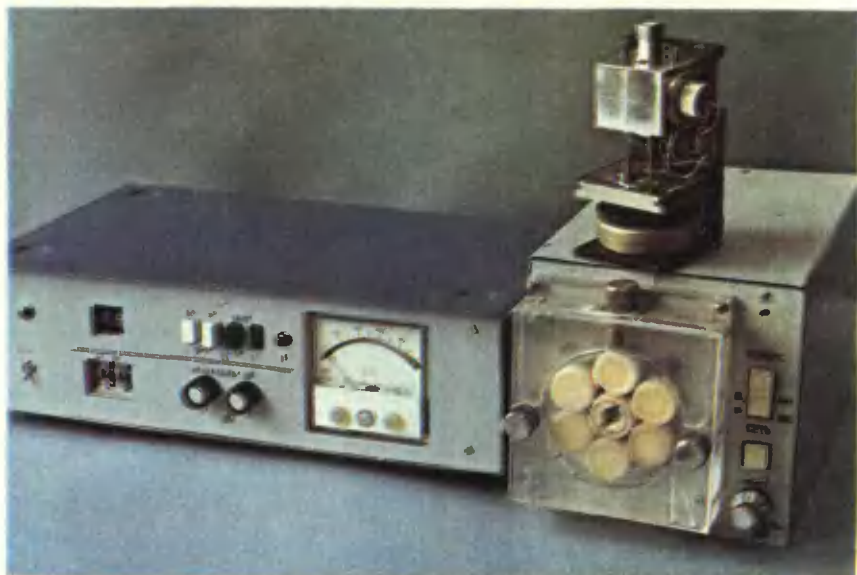


Рис. 28. Дополнительный измерительный модуль к системе «Автоферм—2М» определения концентрации биомассы

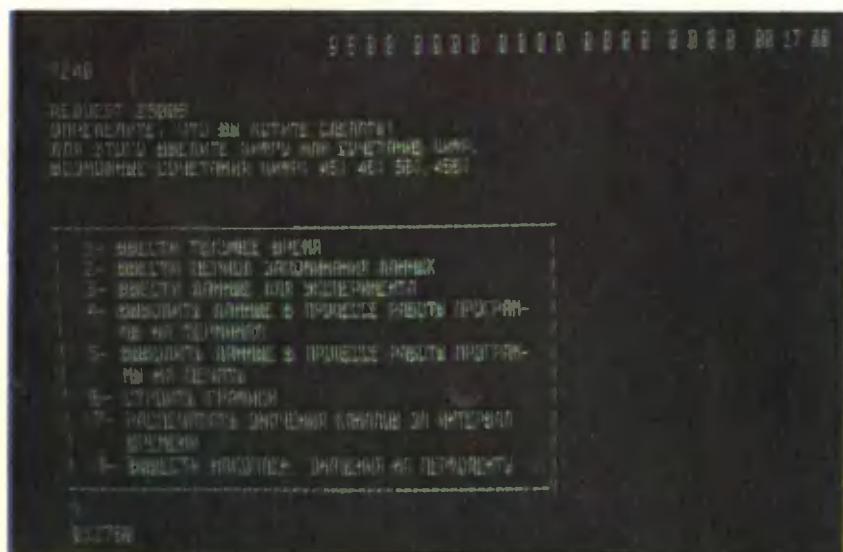


Рис. 29. Пример начального диалога с исследователем в системе «Автоферм—2М» (определение режима обработки информации, предоставляемого в форме «меню»)

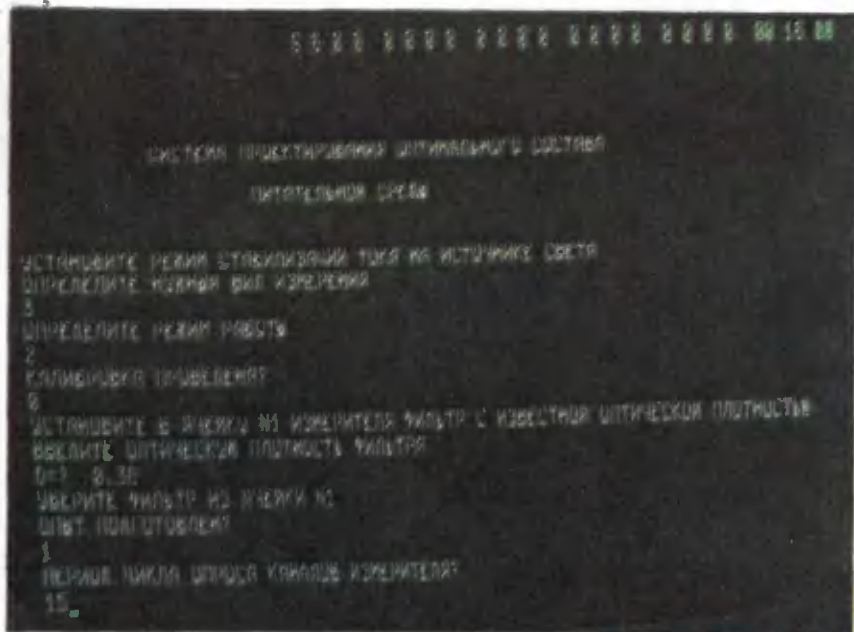


Рис. 36. Пример начального диалога с исследователем на АРМе «Конструирование питательных сред»



Рис. 38. Внешний вид АРМа «Морфометрический анализ»



Рис. 39. Пример обработки мазка дрожжей на АРМе «Морфометрический анализ»



Рис. 40. Пример начального диалога на АРМе «Морфометрический анализ»



Рис. 42. Базовый информационно-вычислительный комплекс локальной сети ЭВМ АСНИ в области биотехнологии



Рис. 43. Внешний вид АРМа «Управляемое культивирование» с микропроцессорным блоком управления (в верхней части стойки)



Рис. 44. Внешний вид АРМа «Хемилюминетрия»



Рис. 45. Внешний вид АРМа «Проектирование биоконтроллеров и биоизмерителей»

1

ПРОБЛЕМЫ
И ПЕРСПЕКТИВЫ

2

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ
СОЗДАНИЯ ПРОМЫШЛЕННЫХ
ШТАММОВ МИКРООРГАНИЗМОВ

3

КЛЕТОЧНАЯ ИНЖЕНЕРИЯ

4

АВТОМАТИЗАЦИЯ
БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ

5

ПРОИЗВОДСТВО
БЕЛКОВЫХ ВЕЩЕСТВ

6

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЕ
ПРОИЗВОДСТВО БИОЛОГИЧЕСКИ
АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ И ПРЕПАРАТОВ

7

ИММОБИЛИЗОВАННЫЕ
ФЕРМЕНТЫ

8

ИНЖЕНЕРНАЯ
ЭНЗИМОЛОГИЯ